

# 1,3-Dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen: eine universelle Ligationsmethode in den Polymer- und Materialwissenschaften

Jean-François Lutz\*

**Stichwörter:**

Biotechnologie · Cycloadditionen · Klick-Chemie · Materialwissenschaften · Polymere

*Im Jahr 2001 stellten K. Barry Sharpless und Mitarbeiter in der Angewandten Chemie das Konzept der Klick-Chemie vor, die eine Handvoll annähernd perfekt ablaufender chemischer Reaktionen umfasst. Unter diesen sorgfältig ausgewählten Reaktionen stellten sich 1,3-dipolare Cycloadditionen nach Huisgen als die effizientesten und wandlungsfähigsten Reaktionen heraus und avancierten damit zum Paradebeispiel für die Klick-Chemie. Aus diesem Grund erlangte dieser ursprünglich vernachlässigte Reaktionstyp plötzlich große Bedeutung in der organischen Synthese; speziell in den Materialwissenschaften wurden Cycloadditionen populär. Innerhalb der letzten zwei Jahre stieg die Zahl der Publikationen, die sich mit dem Thema Klick-Chemie befassen, exponentiell an. Klick-Chemie: Ein Wundermittel oder ein kurzlebiger Trend?*

## 1. Einleitung

Die meisten wissenschaftlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts verlangen nach Nanomaterialien mit hoher struktureller Ordnung und definierten Eigenschaften. Eine solch hohe Komplexität erfordert oft die Entwicklung neuer organischer oder anorganischer Moleküle unter Verwendung ausgeklügelter Mehrstufensynthesen. In diesem Zusammenhang ist die Entdeckung und Auswahl einfacher und universell einsetzbarer Synthesemethoden unverzichtbar. In der Tat ist zwar die Palette an Reaktionstypen, die innerhalb der letzten 100 Jahre entwickelt wurden, sehr breit gefächert – allerdings sind viele dieser altbewährten Reaktionen im Rahmen der heute geltenden Anforderungen nur sehr eingeschränkt verwendbar.

Im Auswählen der vielseitigsten chemischen Methoden liegt die Quintessenz der so genannten Klick-Chemie, die von Sharpless und Mitarbeitern vorgestellt wurde.<sup>[1]</sup> Die Klick-

Chemie verkörpert keine wissenschaftliche Disziplin, sondern ist eher eine Synthesephilosophie, die durch die Einfachheit und Effizienz in der Natur vorkommender Synthesewege inspiriert ist. Hochkomplexe biologische Systeme basieren tatsächlich auf einer relativ kleinen Bibliothek von

Monomeren, die miteinander durch einige wenige, aber effiziente organische Reaktionen verbunden sind. Analog liegt die Zielsetzung der Klick-Chemie in der Einführung einer Reihe einfacher und hochselektiver Reaktionen in die Synthesechemie. Das Paradebeispiel für Klick-Chemie ist die kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und terminalen Alkinen nach Huisgen.<sup>[2–7,93]</sup> Ohne geeigneten Katalysator verläuft diese Reaktion normalerweise sehr langsam, da Alkine schlechte 1,3-dipolare Acceptoren sind. Ist einwertiges Kupfer vorhanden, das an das endständige Alkin binden kann, werden Cycloadditionen jedoch drastisch beschleunigt und verlaufen regioselektiv und hocheffizient (Ausbeuten oft höher als 95%). Überdies können kupferkatalysierte Azid/Alkin-Cycloadditionen (CuAAC) in unterschiedlichen Lösungsmitteln (z.B. in Wasser) und in Gegenwart zahlreicher anderer funktioneller Gruppen durchgeführt werden.<sup>[6,7]</sup>

Die Klick-Chemie, anfangs nur als allgemeingültiges Konzept für die organische Synthese angesehen, zeigt mittlerweile auch in den Materialwissenschaften ein außerordentliches Potenzial.<sup>[8,9]</sup> Die erste Veröffentlichung, die sich mit diesem Aspekt beschäftigte, wurde Mitte 2004 von den Arbeitsgruppen um Hawker, Fokin und Sharpless publiziert.<sup>[10]</sup> Danach stieg der Bekanntheitsgrad der Klick-Chemie

[\*] Dr. J.-F. Lutz  
Forschungsgruppe „Nanotechnology for Life Science“  
Fraunhofer-Institut für angewandte Polymerforschung  
Geisenberstraße 69, 14476 Potsdam (Deutschland)  
Fax: (+49) 331-568-3000  
E-Mail: lutz@iap.fhg.de

in den Materialwissenschaften enorm, besonders dank der Arbeiten von Hawker, Fréchet und Finn.<sup>[10–24]</sup> Dies brachte in den letzten zwei Jahren auch eine enorme Steigerung der Publikationszahlen in diesem Bereich mit sich. Das Ziel dieses Kurzaufsatzes ist es, diesen Trend kritisch zu beleuchten und einzuordnen.

## 2. Design neuer Polymermaterialien

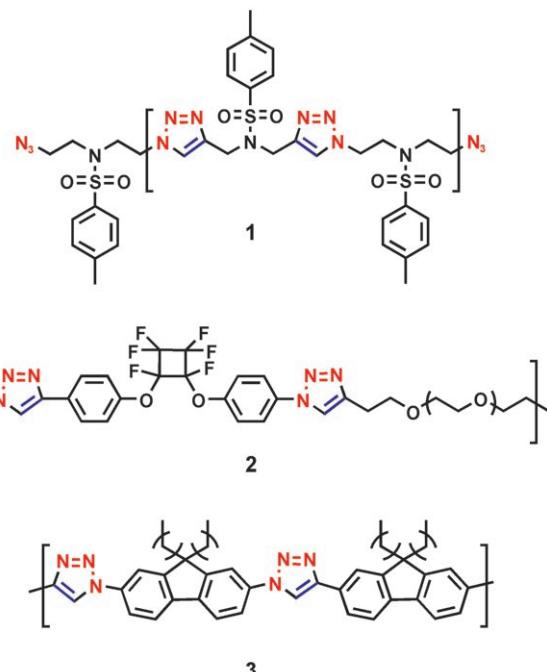
Cycloadditionen nach Huisgen wurden kürzlich als Ligationsmethode für die Synthese linearer Polymere, Dendrimeren oder Rotaxane untersucht.<sup>[10,11,14,22,25–27]</sup> Derartige Verbindungen, die eine Vielzahl an Triazol- oder Tetrazolwiederholungseinheiten enthalten, zählen zu einer neuen Klasse von Makromolekülen mit interessanten Eigenschaften. Hawker, Fokin und Sharpless entwickelten als erste die CuAAC eines breiten Spektrums molekularer Bausteine für die konvergent verlaufende Synthese von Dendrimeren.<sup>[10]</sup> Diese Methode ist eine unkomplizierte Strategie für die Synthese auf Triazol basierender Dendrimere in großem Maßstab. Kurz danach untersuchten Finn und Mitarbeiter die Eignung der Klick-Cycloaddition von Azid- und Alkin-funktionalisierten Monomeren für die Synthese linearer Polymerketten (Schema 1, **1**) oder dreidimensionaler Polymernetzwerke.<sup>[11]</sup> Letztere wurden auf ihre Eignung als neuartige Klebstoffe für Kupferoberflächen untersucht, da Triazolringe stark an Übergangsmetalle koordinieren.

Auch neuartige konjugierte Polymere können CuAAC-vermittelt synthetisiert werden. Sowohl Reek und Mitarbeiter (Schema 1, **3**) als auch Bunz und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von Poly(fluorenylentriazolylene) durch die Reaktion von Diazidofluoren-Monomeren mit verschiedenen Diinen.<sup>[25,28]</sup> Eine interessante Variante stammt von Bunz et al., die demonstrierten, dass die gleichen Monomere in Abwesenheit eines Kupferkatalysators mithilfe der geheizten Spitze eines Rasterkraftmikroskops lokal polymerisiert werden können.<sup>[28]</sup>

Qing und Mitarbeiter synthetisierten Poly(alkylaryl-ether), die 1,2,3-Triazolyl- und Perfluorocyclobutyleinheiten (Schema 1, **2**) enthalten, über Klick-Polycycloaddition.<sup>[27]</sup> Diese neuartigen Makromoleküle wiesen interessante thermische Stabilität und eine hohe Schmelzviskosität auf. Polymere mit Tetrazoleinheiten sind weniger wärmeresistent.



Jean-François Lutz wurde 1972 in Paris geboren. Nach dem Studium an der Universität Pierre et Marie Curie (Paris VI) promovierte er bei Prof. B. Boutevin an der Universität Montpellier. Danach war er Postdoktorand bei Prof. K. Matyjaszewski an der Carnegie-Mellon University (Pittsburgh). Seit Ende 2003 leitet er am Fraunhofer-Institut für angewandte Polymerforschung (Potsdam-Golm) die Forschungsgruppe „Nanotechnology for Life Science“. Er befasst sich mit polymeren Bio-konjugaten, biokompatiblen Polymeren und der Selbstorganisation von Makromolekülen in wässrigem Medium.



**Schema 1.** Beispiele linearer Polymerstrukturen, die durch Klick-Polycycloaddition von Azid- und Alkin-funktionalisierten Monomeren synthetisiert wurden.<sup>[11,25,27]</sup>

Matyjaszewski und Mitarbeiter synthetisierten Polymere, die mehrere Tetrazoleinheiten enthielten, durch die Reaktion definierter Polyacrylnitrilvorstufen mit Natriumazid.<sup>[29]</sup> Ihre Untersuchung weist darauf hin, dass sich Tetrazoleinheiten bereits bei 120°C zu zersetzen beginnen.

Huisgen-Cycloadditionen sind also einfache und wirkungsvolle Reaktionen zur Polymersynthese. Bislang lag der Schwerpunkt auf der Synthese, es sind jedoch auch Untersuchungen zum Verständnis des physikalischen Verhaltens dieser Triazol- oder Tetrazol-haltigen Polymere erforderlich. Einige dieser Arbeiten lassen jedenfalls auf interessante Eigenschaften schließen (z.B. im Hinblick auf Löslichkeit, Quellverhalten und Metalladhäsion).

## 3. Makromolekulares Engineering

Das Konzept des makromolekularen Engineerings kann allgemein als der Aufbau komplexer makromolekularer Strukturen mit definierter Zusammensetzung, Mikrostruktur, Funktionalität und Architektur (z.B. telechelic Polymere, Blockcopolymere, makromolekulare Bürsten, Sterne und Netzwerke) über kovalente Verknüpfungen definiert werden.<sup>[30]</sup> Klick-Reaktionen, und besonders Huisgen-Cycloadditionen, haben sich hier als außerordentlich vielseitige Hilfsmittel herausgestellt.

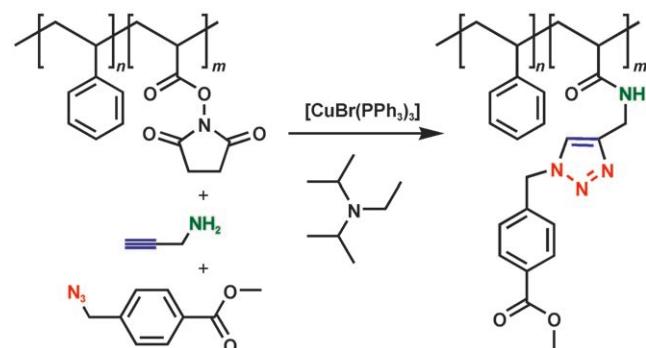
Innerhalb der letzten beiden Jahre wurde die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und terminalen Alkinen als komplementäre Methode für die meisten der grundlegenden präparativen Polymerisationstechniken studiert, darunter die kationische oder anionische ringöffnende Polymerisation

(ROP),<sup>[37–40]</sup> die ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP),<sup>[41]</sup> die Polykondensation,<sup>[42]</sup> die konventionelle Radikalkettenpolymerisation,<sup>[12,43]</sup> die Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP),<sup>[13,16]</sup> die Reversible-Addition-Fragmentation-Chain-Transfer-Polymerisation (RAFT-Polymerisation)<sup>[44]</sup> und die Atomtransferpolymerisation (ATRP).<sup>[21,29,31–36,45–55]</sup> Von den genannten Verfahren wurde die ATRP bisher am öftesten mit der CuAAC gekoppelt. Die ATRP ist ein einfaches und vielseitiges Polymerisationsverfahren und daher wahrscheinlich eine der am häufigsten angewandten Polymerisationstechniken in der modernen Polymerchemie.<sup>[30,56]</sup> Gleichwohl kann das Anwendungsspektrum des Macromolecular Engineering durch ATRP mithilfe der Klick-Chemie noch erweitert werden (Schema 2).

Eine Anwendungsmöglichkeit für die CuAAC in der Polymerchemie ist die Synthese von Polymeren, die – entweder am Kettenende oder in der Seitenkette – funktionalisiert sind. Die nachträgliche Funktionalisierung synthetischer Polymere ist ein wichtiger Aspekt des Macromolecular Engineering, da viele Polymerisationsverfahren sehr empfindlich auf das Vorhandensein sperriger oder funktioneller Gruppen reagieren. Telechelic Polymere (d.h. Polymere mit definierten Kettenenden) können beispielsweise effizient durch eine Kombination aus ATRP und CuAAC hergestellt werden. Die Halogenendgruppen von Polymeren, die durch ATRP synthetisiert wurden, können einfach in Azidogruppen umgewandelt werden, die anschließend für Cycloadditionen vom Huisgen-Typ mit funktionalisierten Alkinen genutzt werden (Schema 2).<sup>[32,34,45,53,54]</sup> Alternativ können auch Azid- oder Alkin-funktionalisierte Initiatoren verwendet werden.<sup>[33,34,47]</sup>

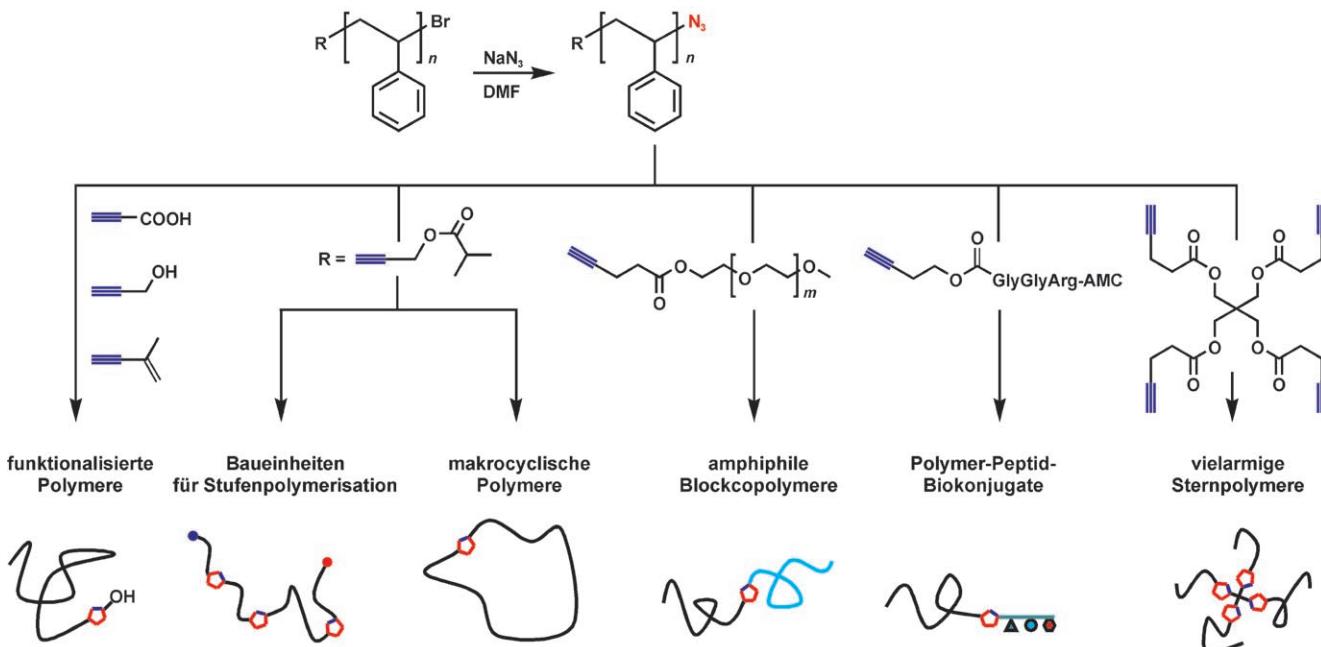
Durch CuAAC konnten auch Polymere mit mehrfach funktionalisierten Seitengruppen synthetisiert werden, indem aus Alkin-funktionalisierten Monomeren aufgebauten Vor-

stufen eingesetzt wurden.<sup>[12,16,37,40,42]</sup> Fréchet und Mitarbeiter synthetisierten dendronisierte Polymere (d.h. lineare Polymerketten mit sperrigen Dendronen als Seitenketten) durch Cycloadditionen in den Seitenketten.<sup>[12]</sup> Hawker und Mitarbeiter erweiterten dieses Konzept und beschrieben einige elegante Kaskadenfunktionalisierungen der Seitenketten von Makromolekülen (Schema 3).<sup>[16]</sup> Azid-haltige Monomere und



Schema 3. Beispiel einer Kaskadenfunktionalisierung (Amidbildung und Cycloaddition) synthetischer Makromoleküle.<sup>[16]</sup>

verwandte Polymervorstufen wurden ebenfalls für die Synthese von Makromolekülen mit funktionalisierten Seitengruppen untersucht.<sup>[38,41,43,48]</sup> Diese Synthesestrategien sind zwar effizient, aber wegen des explosiven Charakters der organischen Azide auch riskant (wie jeder Ansatz, der auf Aziden mit niedrigem Molekulargewicht oder Makromolekülen mit einer hohen Azidogruppendichte basiert); demzufolge muss äußerst vorsichtig gearbeitet werden.<sup>[57,58]</sup>



Schema 2. „Variationen eines einfachen Themas“: Beispiele von Makromolekülstrukturen, die durch Klick-Modifizierung definierter Polystyrole, die durch ATRP synthetisiert wurden, zugänglich sind.<sup>[31–36]</sup>

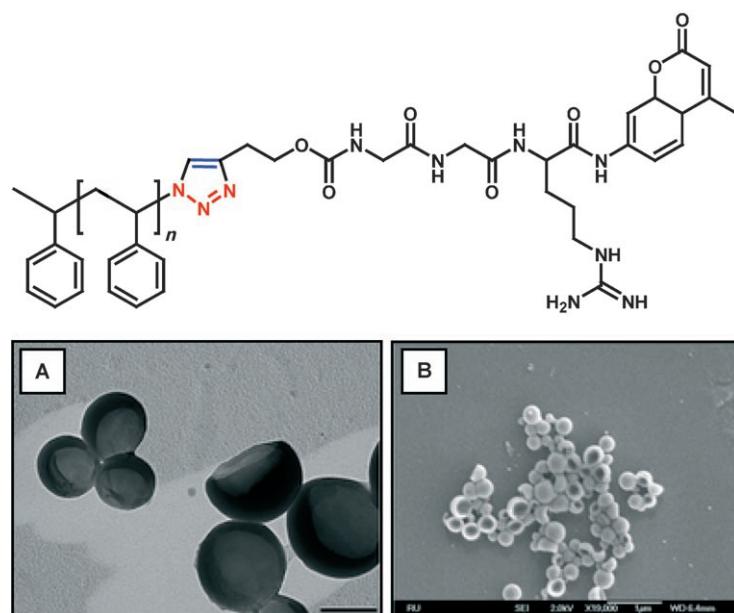
Außer zur Synthese funktionalisierter Makromoleküle erwiesen sich Klick-Reaktionen auch als sehr geeignet zur Synthese von Polymeren mit definierter Struktur. Das erste entsprechende Beispiel beschrieben van Hest et al.: Sie stellten amphiphile Blockcopolymeren durch Kupplung Azid- und Alkin-funktionalisierter Segmente her (Schema 2).<sup>[33]</sup> Diese Ligationsstrategie erwies sich als effizient zur Verknüpfung unterschiedlicher Homopolymere. Grayson und Mitarbeiter beschrieben kürzlich eine elegante Methode zur Synthese von Makrocyclen (d. h. von Polymerringen, die oft sehr schwer zu synthetisieren sind) durch Selbstligation definierter telecheler  $\alpha$ -Alkin- $\omega$ -azidopolystyrole (Schema 2).<sup>[36]</sup> Auch andere nichtlineare Polymerstrukturen wie Sterne,<sup>[35,39]</sup> Mikroarmsterne,<sup>[49,55]</sup> Pfpfropfcopolymeren<sup>[54,59]</sup> oder Netzwerke<sup>[17,21]</sup> wurden mit Klick-Chemie synthetisiert. Alle genannten Arbeiten beruhen auf der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden und terminalen Alkinen nach Huisgen, bis auf den Ansatz von Yagci und Mitarbeiter, die Pfpfropfcopolymeren über eine Anthracen-Maleimid-Diels-Alder-Chemie synthetisierten.<sup>[59]</sup>

Wie bereits in Abschnitt 2 erwähnt, wurde die CuAAC zur Synthese Triazol-haltiger Dendrimere verwendet. Alternativ wurden Huisgen-Cycloadditionen auch zur Funktionalisierung der Außenschale von Dendrimeren sowie zur Verknüpfung von unterschiedlichen Dendronen (z. B. von Dendronen auf der Basis von Polyamidoamin oder Polyester) genutzt.<sup>[15,19,60,61]</sup> Letztgenannte Reaktionen bieten einen interessanten Weg zur Synthese unsymmetrischer Dendrimere mit spezifischen Hemisphären.<sup>[19]</sup>

#### 4. Biokonjugation

Ein bedeutender Vorteil der Cycloadditionen nach Huisgen ist ihr hoher Grad an Selektivität. So toleriert die kupferkatalysierte Reaktion organischer Azide mit terminalen Alkinen eine Vielzahl an chemischen Gruppen,<sup>[6]</sup> was diesen Reaktionstyp besonders für die Modifizierung hochfunktionalisierter Biomoleküle interessant macht. CuAAC wurde beispielsweise zur Modifizierung biologischer Polymere wie Nucleinsäuren oder Polysaccharide genutzt. (Die Konzepte zur Funktionalisierung von Biopolymeren sind den oben beschriebenen für synthetische Polymere ähnlich).<sup>[62-64]</sup> Weiterhin erwies sich die Huisgen-Cycloaddition von Aziden und Alkinen als sehr nützlich für die Synthese von polymeren Biokonjugaten (d. h. von Makromolekülhybriden aus synthetischen und biologischen Einheiten). Einige Veröffentlichungen schildern die Verknüpfung von Oligopeptiden definierter Sequenz mit synthetischen Makromolekülen über Klick-Chemie.<sup>[31,37,53,65]</sup> Nolte und Mitarbeiter beschrieben z. B. die Synthese und Selbstorganisation in wässrigem Medium von Biohybridamphiphilen aus einem hydrophoben Polystyrolsegment, das mit einem hydrophilen Oligopeptid verknüpft ist (Abbildung 1). Außer zur Peptidbiokonjugation wurden Huisgen-Cycloadditionen auch für die Funktionalisierung linearer oder dendritischer synthetischer Makromoleküle mit Kohlenhydraten (z. B. Mannose-, Galactose-, Fucose- oder Lactoseeinheiten) angewendet.<sup>[19,51,66]</sup>

Komplexere biologische Baueinheiten wie Proteine, Enzyme, Viren, Bakterien oder Zellen lassen sich ebenfalls mithilfe der Azid/Alkin-Chemie modifizieren.<sup>[67-72]</sup> So veränderten Finn und Mitarbeiter zum Beispiel die Oberfläche des Kuherbsenmosaikvirus über CuAAC.<sup>[70]</sup> Derartige Reaktionen können unter experimentellen Bedingungen durchgeführt werden, die denen in biologischer Umgebung



**Abbildung 1.** Oben: Molekülstruktur des amphiphilen Polymer-Biokonjugats Polystyrol-block-Oligopeptid mit teilweise durch Klick-Chemie synthetisierten Anteilen; unten: Aufnahmen der Aggregate des Polymer-Biokonjugats in Wasser (Transmissions- (A) und Rasterelektronenmikroskopie (B)). Wiedergabe aus Lit. [31] mit freundlicher Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

(z.B. in wässrigem Milieu und bei Raumtemperatur) vergleichbar sind. Derart modifizierte biologische Systeme sollten jedoch mit Vorsicht untersucht werden, da viele Reaktanten oder Katalysatoren zu Denaturierung oder Zerfall führen können.<sup>[70]</sup> Nolte et al. beschrieben einige interessante Beispiele von Proteinkonjugation (entweder Transportproteine wie Rinderserumalbumin oder Enzyme wie Lipasen) unter Verwendung der CuAAC.<sup>[31,73]</sup> Sie entwickelten effiziente Verfahren zur Kupplung von Proteinen an synthetische Polymere oder anorganische Nanopartikel.

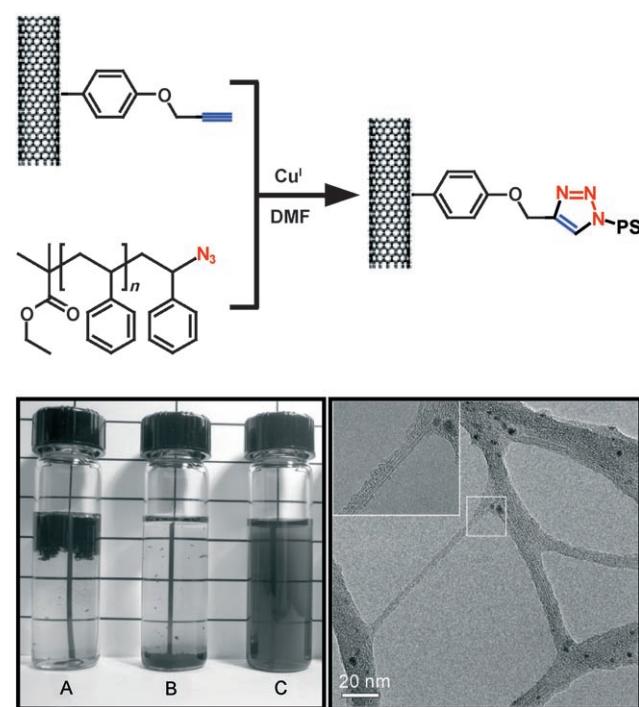
Von den Arbeitsgruppen um Schultz und Tirrell wurden die meisten Beispiele für die Funktionalisierung von Polymeren mittels CuAAC beschrieben.<sup>[67,68,72,74]</sup> Ihr Ansatz zur Funktionalisierung basiert auf dem Einsatz nichtnatürlicher Aminosäuren mit Azideinheit (beispielsweise *para*-Azidophenylalanin, Azidohomoalanin, Azidonorvalin oder Azidonorleucin), die in mutierte Proteine entweder gentechnisch oder durch metabolisches Ersetzen einer natürlichen Aminosäure durch eine nichtnatürliche eingebaut werden können.<sup>[67,75]</sup> Die so gebildeten Azid-funktionalisierten Proteine können anschließend mit einer Vielzahl funktioneller Alkine umgesetzt werden. Derartige Verknüpfungen können sogar direkt an den Zelloberflächen erfolgen, wenn die Membranproteine entsprechend genetisch verändert wurden.<sup>[68,72]</sup> Die Klick-Strategie von Tirrell wurde kürzlich zur Unterscheidung neu gebildeter Proteine von alten in Säugetierzellen verwendet.<sup>[76]</sup> Bei diesem Experiment enthalten nur die neu gebildeten Proteine Azidohomoalanin und können auf diese Weise selektiv durch einen Alkylaffinitätsmarker markiert werden.

## 5. Funktionelle Nanomaterialien

Hocheffiziente und selektive Klick-Reaktionen weisen auch ein großes Potenzial in den Nanowissenschaften auf. Anders als Moleküle, die auf kovalenten Wechselwirkungen basieren, sind Nanomaterialien oft fragile supramolekulare Gebilde, die weder einfach zu reinigen noch leicht zu isolieren sind. In diesem Zusammenhang haben sich unkomplizierte In-situ-Reaktionen in den Materialwissenschaften als sehr wertvoll herausgestellt, weshalb auch die kupferkatalysierte 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition von Aziden und terminalen Alkinen immer mehr Interesse findet, da sie bei Raumtemperatur in verschiedenen Lösungsmitteln und mit stöchiometrischen Mengen an Ausgangsstoffen durchführbar ist.

Die CuAAC erwies sich als nützliches Werkzeug für die Funktionalisierung oder Vernetzung kolloidaler Objekte wie polymerer, lipidhaltiger oder anorganischer Nanopartikel.<sup>[13,77-81]</sup> So erhielten Wooley und Mitarbeiter schalenvernetzte Polymermicellen aus der Reaktion von Alkingruppen in der hydrophilen Außenoberfläche der Micellen mit Azid-funktionalisierten Dendrimeren der ersten Generation.<sup>[13]</sup> Elegante Wege zur Funktionalisierung von Liposomen (d.h. von Lipidvesikeln) wurden durch die Arbeitsgruppen um Schuber und Kros beschrieben.<sup>[77,79]</sup> Beide Ansätze nutzen Alkin-funktionalisierte Tenside, die in Lipiddoppelschichten eingefügt werden und mit Azid-haltigen Molekülen weiter-

reagieren können. Ihre Untersuchungen belegten, dass die Lipidmembranen während des Funktionalisierungsprozesses nicht zerstört werden und dass nur die Außenoberfläche der Vesikel verändert wird.<sup>[77,79]</sup> Zur Klick-Funktionalisierung anorganischer Nanopartikel wurden im vergangenen Jahr mehrere Verfahren vorgestellt.<sup>[80,81]</sup> Turro und Mitarbeiter beschichteten die Oberfläche von Maghemitpartikeln mit Azid- oder Alkin-funktionalisierten Liganden, die sich als sehr wandlungsfähige Plattformen für nachfolgende Funktionalisierungen herausstellten.<sup>[81]</sup> Neben kugelförmigen Partikeln konnten auch anisotrope Objekte wie Nanoröhren mithilfe der Klick-Chemie verändert werden. Adronov und Mitarbeiter beschrieben eine elegante Methode zur Funktionalisierung von Kohlenstoff-Nanoröhren mit Polymeren, mit der die Bildung einer kolloidalen Dispersion in organischen Lösungsmitteln unterstützt wurde (Abbildung 2).<sup>[46]</sup>



**Abbildung 2.** Oben: Herstellung von Polystyrol-modifizierten einwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren durch Klick-Chemie. Unten links: THF-Lösungen von reinen (A), Alkin-funktionalisierten (B) sowie Polymer-modifizierten (C) Kohlenstoff-Nanoröhren. Unten rechts: Transmissionselektronenmikroskopie-Aufnahmen der organisch-anorganischen Hybridstrukturen aus Polymeren und Nanoröhren. Wiedergabe aus Lit. [46] mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society.

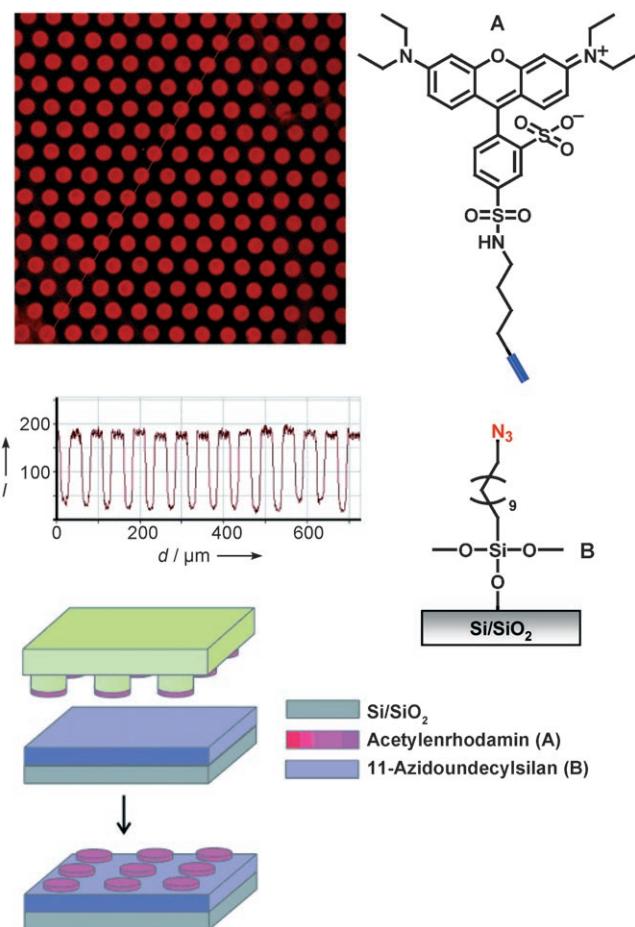
Die Azid/Alkin-Ligation wurde auch zur Synthese von Volumenmaterialien angewendet.<sup>[17,18,20,23,82]</sup> Die Arbeitsgruppen um Hawker und Hilbon beschrieben die Synthese von Poly(ethylenglycol)- oder Poly(vinylalkohol)-haltigen Hydrogelen, die über Triazolringe vernetzt sind.<sup>[17,82]</sup> Ähnliche Synthesestrategien wurden zur Anknüpfung von Liganden an Gelperlen angewendet, die in der Affinitätschromatographie und der Elektrophorese Verwendung finden.<sup>[18,23]</sup>

Die CuAAC hat sich darüber hinaus als konkurrenzlose Methode zur Funktionalisierung planarer Oberflächen erwiesen. So beschrieben Collman und Chidsey etliche wichtige Beispiele für selbstorganisierte Monoschichten (SAMs), die mittels Triazolverknüpfungen funktionalisiert wurden.<sup>[83–86]</sup> Ihre Untersuchungen konzentrierten sich hauptsächlich auf Goldoberflächen, wurden aber von anderen Arbeitsgruppen auf unterschiedliche Substrattypen wie Silicium-Wafer oder Glasplatten ausgeweitet.<sup>[87,88]</sup> Mithilfe der Azid/Alkin-Methode wurde bereits ein breites Spektrum funktionalisierter (synthetischer wie biologischer) Moleküle an SAMs angeheftet und so der Weg für vielzählige Anwendungsmöglichkeiten z.B. in der molekularen Elektronik, der Katalyse oder in Biosensoren geebnet.<sup>[83,84,87–90]</sup> Außer zur Funktionalisierung von SAMs wurde die Huisgen-Cycloaddition von Alkinen und Aziden auch zum Aufbau Polymer-modifizierter Oberflächen genutzt. Caruso und Mitarbeiter entwickelten z.B. eine schichtweise operierende Klick-Technik in Form einer abwechselnden Verwendung von Alkin- und Azid-funktionalisierten Polymeren zum Aufbau geordneter Polymerfilme auf Quarz-, Silicium- oder Goldoberflächen.<sup>[44]</sup>

Zwei aktuelle Veröffentlichungen beschreiben die räumliche Steuerung von Klick-Cycloadditionen auf planaren Oberflächen mittels Mikrokontakteindruck.<sup>[91,92]</sup> Lahann und Mitarbeiter synthetisierten definierte Biotin-funktionalisierte Muster mithilfe eines Poly(dimethylsiloxan)-Stempels, der mit einer Kupfersulfatlösung getränkt wurde, wobei lokal die Cycloaddition von adsorbiertem Alkinpolymer und Biotinazid katalysiert wurde.<sup>[91]</sup> Alternativ wurde von Reinhoudt und Mitarbeitern ein Alkin-beschichteter PDMS-Stempel zur Synthese verschiedener funktionalisierter Strukturen auf Azid-SAMs verwendet (Abbildung 3).<sup>[92]</sup> Interessanterweise erforderte dieser Ansatz keinen Metallkatalysator. Bedingt durch die hohe lokale Konzentration von Reaktanten innerhalb der begrenzten Bereiche zwischen Stempelfläche und Substrat fand die Azid/Alkin-Cycloaddition spontan innerhalb eines kurzen Zeitraums statt.

## 6. Schlussbemerkungen

Huisgen-Cycloadditionen sind schnell zu wichtigen Ligationsverfahren in den Materialwissenschaften geworden und haben sich neuerdings als genauso nützlich in so unterschiedlichen Bereichen wie der Polymerwissenschaft, der Molekularbiologie oder der Nanoelektronik erwiesen. Es sollte jedoch zwischen den Cycloadditionen nach Huisgen und der Klick-Chemie unterschieden werden. Die meisten der im Text beschriebenen Arbeiten nutzten die dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen, folgten aber nicht notwendigerweise einem strengen Versuchsprotokoll der Klick-Chemie. Tatsächlich weichen bei vielen Untersuchungen die experimentellen Bedingungen oft stark von denen ab, die Sharpless ursprünglich definiert hatte. Das Konzept der Klick-Chemie hat sich mittlerweile insgesamt bewährt. Heute gelten Huisgen-Cycloadditionen als universell einsetzbare Ligationsreaktionen, die in ihrer Vielseitigkeit einigen wesentlichen in der Natur ablaufenden chemischen Reaktionen durchaus vergleichbar sind.



**Abbildung 3.** Mikrokontakteindruck in Abwesenheit eines Kupferkatalysators als Beispiel für Klick-Chemie. Im Bild oben links ist das Oberflächenmuster durch Fluoreszenzmikroskopie visualisiert (Bildbreite 700 μm). Wiedergabe aus Lit. [92].

Die 1,3-dipolare Cycloaddition organischer Azide und terminaler Alkine weist noch immer einige Einschränkungen auf. So werden z.B. einige heikle Anwendungen durch die Erfordernis eines Kupferkatalysators beeinträchtigt. Wünschenswert ist daher die Entwicklung von Katalysereaktionen, die entweder metallfrei oder mit anderen Übergangsmetallen als Kupfer ablaufen. Zudem sollte das Konzept der Klick-Chemie nicht auf Huisgen-Cycloadditionen beschränkt bleiben – die Suche nach anderen vielseitigen Klick-Reaktionen und letztlich nach einem kompletten „Baukasten“ von Klick-Reaktionen muss in naher Zukunft fortgeführt werden.

*J.F.L. dankt der Fraunhofer-Gesellschaft, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt LU 1195/1-1) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-Programme NanoForLife und NanoChem) für die finanzielle Unterstützung sowie Prof. Andre Laschewsky (Universität Potsdam) für anregende Diskussionen und Juliane Kristen (Universität Potsdam) für die Übersetzung des Kurzaufsatzes ins Deutsche.*

Eingegangen am 2. Oktober 2006  
Online veröffentlicht am 9. Januar 2007

- [1] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [2] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598.
- [3] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742–754; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633–645.
- [4] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2214–2217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110–2113.
- [5] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2217–2220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113–2116.
- [6] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [7] C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [8] C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200–1205.
- [9] W. H. Binder, C. Kluger, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1791–1815.
- [10] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4018–4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932.
- [11] D. Díaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci. Part A* **2004**, *42*, 4392–4403.
- [12] B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020–15021.
- [13] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16892–16899.
- [14] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5436–5443.
- [15] M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu, V. V. Fokin, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678.
- [16] M. Malkoch, R. J. Thibault, E. Drockenmuller, M. Messerschmidt, B. Voit, T. P. Russell, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14942–14949.
- [17] M. Malkoch, R. Vestberg, N. Gupta, L. Mespouille, P. Dubois, A. F. Mason, J. L. Hedrick, Q. Liao, C. W. Frank, K. Kingsbury, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2005**, 2774–2776.
- [18] S. Punna, E. Kaltgrad, M. G. Finn, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1536–1541.
- [19] P. Wu, M. Malkoch, J. N. Hunt, R. Vestberg, E. Kaltgrad, M. G. Finn, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2005**, 5775–5777.
- [20] D. Díaz, K. Rajagopal, E. Strable, J. Schneider, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6056–6057.
- [21] J. A. Johnson, D. R. Lewis, D. D. Díaz, M. G. Finn, J. T. Koberstein, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6564–6565.
- [22] C. Li, M. G. Finn, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, *44*, 5513–5518.
- [23] M. Slater, M. Snauko, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 4969–4975.
- [24] R. J. Thibault, K. Takizawa, P. Lowenheilm, B. Helms, J. L. Mynar, J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12084–12085.
- [25] D. J. V. C. van Steenis, O. R. P. David, G. P. F. van Strijdonck, J. H. van Maarseveen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2005**, 4333–4335.
- [26] W. R. Dichtel, O. S. Miljanic, J. M. Spruell, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10388–10390.
- [27] Y. Zhu, Y. Huang, W.-D. Meng, H. Li, F.-L. Qing, *Polymer* **2006**, *47*, 6272–6279.
- [28] S. Bakbak, P. J. Leech, B. E. Carson, S. Saxena, W. P. King, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6793–6795.
- [29] N. V. Tsarevsky, K. V. Bernaerts, B. Dufour, F. E. Du Prez, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2004**, *37*, 9308–9313.
- [30] K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 858–875.
- [31] A. J. Dirks, S. S. van Berkel, N. S. Hatzakis, J. A. Opstien, F. L. van Delft, J. J. L. M. Cornellissen, A. E. Rowan, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **2005**, 4172–4174.
- [32] J.-F. Lutz, H. G. Börner, K. Weichenhan, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 514–518.
- [33] J. A. Opsteen, J. C. M. van Hest, *Chem. Commun.* **2005**, 57–59.
- [34] N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3558–3561.
- [35] H. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4960–4965.
- [36] B. A. Laurent, S. M. Grayson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4238–4239.
- [37] B. Parrish, R. Breitenkamp, T. Emrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7404–7410.
- [38] R. Riva, S. Schmeits, F. Stoffelbach, C. Jérôme, R. Jérôme, P. Lecomte, *Chem. Commun.* **2005**, 5334–5336.
- [39] R. Hoogenboom, B. C. Moore, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2006**, 4010–4012.
- [40] R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3509–3516.
- [41] W. H. Binder, C. Kluger, *Macromolecules* **2004**, *37*, 9321–9330.
- [42] B. C. Englert, S. Bakbak, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5868–5877.
- [43] X.-Y. Wang, A. Kimyonok, M. Weck, *Chem. Commun.* **2006**, 3933–3935.
- [44] G. K. Such, J. F. Quinn, A. Quinn, E. Tjipto, F. Caruso, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9318–9319.
- [45] H. Gao, G. Louche, B. S. Sumerlin, N. Jahed, P. Golas, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, *38*, 8979–8982.
- [46] H. Li, F. Cheng, A. M. Duft, A. Adronov, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14518–14524.
- [47] G. Mantovani, V. Ladmíral, L. Tao, D. M. Haddleton, *Chem. Commun.* **2005**, 2089–2091.
- [48] B. S. Sumerlin, N. V. Tsarevsky, G. Louche, R. Y. Lee, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, *38*, 7540–7545.
- [49] O. Altintas, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, *44*, 5699–5707.
- [50] P. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451–6457.
- [51] V. Ladmíral, G. Mantovani, G. J. Clarkson, S. Cauet, J. L. Irwin, D. M. Haddleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823–4830.
- [52] Q. Liu, Y. Chen, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, *44*, 6103–6113.
- [53] J.-F. Lutz, H. G. Börner, K. Weichenhan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6376–6383.
- [54] A. P. Vogt, B. S. Sumerlin, *Macromolecules* **2006**, *39*, 5286–5292.
- [55] M. R. Whittaker, C. N. Urbani, M. J. Monteiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11360–11361.
- [56] K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990.
- [57] A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 479–480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 478–479.
- [58] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [59] B. Gacal, H. Durmaz, M. A. Tasdelen, G. Hizal, U. Tunca, Y. Yagci, A. L. Demirel, *Macromolecules* **2006**, *39*, 5330–5336.
- [60] J. W. Lee, J. H. Kim, B.-K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2683–2686.
- [61] J. W. Lee, J. H. Kim, B.-K. Kim, J. H. Kim, W. S. Shin, S.-H. Jin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9193–9200.
- [62] T. S. Seo, Z. Li, H. Ruparel, J. Ju, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 609–612.
- [63] G. A. Burley, J. Gierlich, M. R. Mofid, H. Nir, S. Tal, Y. Eichen, T. Carell, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1398–1399.
- [64] T. Liebert, C. Hänsch, T. Heinze, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 208–213.

- [65] D. T. S. Rijkers, G. W. van Esse, R. Merkx, A. J. Brouwer, H. J. F. Jacobs, R. J. Pieters, R. M. J. Liskamp, *Chem. Commun.* **2005**, 581–4583.
- [66] E. Fernandez-Megia, J. Correa, I. Rodríguez-Meizoso, R. Riguera, *Macromolecules* **2006**, 39, 2113–2120.
- [67] A. Deiters, T. A. Cropp, M. Mukherji, J. W. Chin, J. C. Anderson, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11782–11783.
- [68] A. J. Link, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11164–11165.
- [69] A. E. Speers, G. C. Adam, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4686–4687.
- [70] Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3192–3193.
- [71] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15046–15047.
- [72] A. J. Link, M. K. S. Vink, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10598–10602.
- [73] J. L. Brennan, N. S. Hatzakis, T. R. Tshikhudo, N. Dirvianskyite, V. Razumas, S. Patkar, J. Vind, A. Svendsen, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, M. Brust, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 1373–1375.
- [74] A. Deiters, T. A. Cropp, D. Summerer, M. Mukherji, P. G. Schultz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5743–5745.
- [75] K. L. Kiick, E. Saxon, D. A. Tirrell, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 19–24.
- [76] D. C. Dieterich, A. J. Link, J. Graumann, D. A. Tirrell, E. M. Schuman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 9482–9487.
- [77] S. Cavalli, A. R. Tipton, M. Overhand, A. Kros, *Chem. Commun.* **2006**, 3193–3195.
- [78] R. K. O'Reilly, M. J. Joralemon, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6776–6786.
- [79] F. Said Hassane, B. Frisch, F. Schuber, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 849–854.
- [80] E. Y. Sun, L. Josephson, R. Weissleder, *Mol. Imaging* **2006**, 5, 122–128.
- [81] M. A. White, J. A. Johnson, J. T. Koberstein, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11356–11357.
- [82] D. A. Ossipov, J. Hilborn, *Macromolecules* **2006**, 39, 1709–1718.
- [83] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, 20, 1051–1053.
- [84] N. K. Devaraj, G. P. Miller, W. Ebina, B. Kakaradov, J. P. Collman, E. T. Kool, C. E. D. Chidsey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8600–8601.
- [85] J. P. Collman, N. K. Devaraj, T. P. A. Eberspacher, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2006**, 22, 2457–2464.
- [86] N. K. Devaraj, R. A. Decreau, W. Ebina, J. P. Collman, C. E. D. Chidsey, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 15955–15962.
- [87] T. Lummerstorfer, H. Hoffmann, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 3963–3966.
- [88] X.-L. Sun, C. L. Stabler, C. S. Cazalis, E. L. Chaikof, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 52–57.
- [89] J. K. Lee, Y. S. Chi, I. S. Choi, *Langmuir* **2004**, 20, 3844–3847.
- [90] Y. Zhang, S. Luo, Y. Tang, L. Yu, K.-Y. Hou, J.-P. Cheng, X. Zeng, P. G. Wang, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 2001–2008.
- [91] H. Nandivada, H.-Y. Chen, L. Bondarenko, J. Lahann, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3438–3441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3360–3363.
- [92] D. I. Rozkiewicz, D. Janacutezczewski, W. Verboom, B. J. Ravoo, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5418–5422; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5292–5296.
- [93] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.