

Klick-Chemie jenseits von metallkatalysierten Cycloadditionen

C. Remzi Becer, Richard Hoogenboom und Ulrich S. Schubert*

Cycloadditionen · Diels-Alder-Reaktionen ·
Katalysatorfreie Verfahren · Klick-Chemie ·
Thio-Klick-Reaktionen

Professor Jean-Marie Lehn
zum 70. Geburtstag gewidmet

Der überwältigende Erfolg der Klick-Chemie ermutigt viele Forscher, auch andere „spannungsgeladene“ chemische Reaktionen zu entwickeln und in verschiedenen Bereichen der Chemie anzuwenden. Ursprünglich stellte die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition die einzige Klick-Reaktion dar. In den letzten Jahren rückten jedoch auch metallfreie [3 + 2]-Cycloadditionen, Diels-Alder-Reaktionen und radikalische Thiol-Alken-Additionen als Klick-Reaktionen in den Vordergrund, weil sie bei einfachen Synthesevorschriften zu hohen Ausbeuten führen. Außerdem sind die metallfreien Reaktionen vielseitig und physiologisch verträglich. Diese und andere alternative Klick-Reaktionen erweitern die Möglichkeiten bei der Synthese von sowohl niedermolekularen Verbindungen als auch maßgeschneiderten Makromolekülen und Biokonjugaten. Dieser Kurzaufsatz setzt sich mit den Erfolgsmöglichkeiten und der Anwendbarkeit von neu entwickelten, im Speziellen metallfreien Klick-Reaktionen auseinander.

1. Einleitung

Das Konzept der Klick-Chemie wurde 2001 von Sharpless et al. eingeführt.^[1] Ausgewählte Reaktionen gehören zu dieser Klasse, wenn sie modular und stereospezifisch ablaufen, vielseitig anwendbar sind, hohe Ausbeuten erzielen und ausschließlich ungefährliche Nebenprodukte bilden. Weiterhin sollten die Reaktionen einfach auszuführen sein, mit schnell verfügbaren Ausgangsstoffen und, wenn überhaupt,

nur mit unbedenklichen Lösungsmitteln. Die Aufarbeitung sollte ebenso wenig Aufwand bereiten wie die Reaktion an sich, d.h. Kristallisation oder Destillation sind gegenüber chromatographischen Methoden bevorzugt.

Unter den Klick-Reaktionen nimmt die Huisgen-Reaktion, die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen, in der organischen Synthese eine besondere Rolle ein, und innerhalb nur weniger Jahre hat sich diese Reaktion auch zu einem allgemeinen Kupplungsverfahren in vielen anderen Teilgebieten der Chemie entwickelt.^[2] Die Chemie von Aziden wurde aufgrund der Explosionsfähigkeit dieser Verbindungen lange Zeit vernachlässigt. Davon abgesehen weist die Azidofunktion im Vergleich zu anderen funktionellen Gruppen aber interessante Eigenschaften wie eine ausgezeichnete Stabilität gegen Dimerisierung und Hydrolyse auf. Die Reaktionsgeschwindigkeit der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden und Alkinen steigt bei der Zugabe eines geeigneten Katalysators stark an. Meist sind dies Übergangsmetallionen, die außerdem noch die Stereospezifität unterstützen und somit diese Cycloaddition als Klick-Reaktion auszeichnen.^[1] Die Reaktion wird meist in Gegenwart von Kupferionen und stickstoffhaltigen Liganden ausgeführt. Die Cytotoxizität von Kupfer gibt jedoch Anlass, andere Katalysatoren zu entwickeln. Verschiedene Liganden (PMDETA, Bipyridin, Terpyridin, Me₆Tren) und Übergangsmetalle (Ru, Ni, Pd, Pt, Fe) wurden bereits als Alternative zur kupferkatalysierten Cycloaddition untersucht.^[3]

In den letzten Jahren wuchs das Interesse an der Entwicklung von Klick-Reaktionen ohne Metallzusatz, wobei die

[*] C. R. Becer, Prof. U. S. Schubert
Lehrstuhl für Organische und Makromolekulare Chemie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Humboldtstraße 10, 07743 Jena (Deutschland)
Fax: (+ 49) 3641-948-202
E-Mail: ulrich.schubert@uni-jena.de
Homepage: <http://www.schubert-group.com>
C. R. Becer, Dr. R. Hoogenboom, Prof. U. S. Schubert
Laboratory of Macromolecular Chemistry and Nanoscience
Eindhoven University of Technology
Den Dolech 2, 5612AZ Eindhoven (Niederlande)
C. R. Becer, Dr. R. Hoogenboom, Prof. U. S. Schubert
Dutch Polymer Institute (DPI)
John F. Kennedylaan 2, 5612 AB Eindhoven (Niederlande)

entscheidenden Vorteile beibehalten werden sollen (d.h. den Klick-Kriterien zu entsprechen). In einem erst kürzlich veröffentlichten Beitrag gibt Lutz einen ausgezeichneten Überblick über metallfreie Azid-Alkin-Cycloadditionen.^[4] Die Klick-Chemie ist jedoch nicht auf Cycloadditionen begrenzt, sondern kann auch andere hoch effiziente Reaktionen umfassen, z.B. nucleophile Substitutionen, radikalische Additionen, Michael-Additionen sowie Diels-Alder- und Retro-Diels-Alder-Reaktionen. Der Vorteil dieser Reaktionen liegt darin, dass sie keine metallhaltigen Katalysatoren erfordern.

In diesem Kurzaufsatz fassen wir den ungemein schnellen Entwicklungsprozess der metallfreien Klick-Reaktionen zusammen. Dabei werden die alternativen Reaktionen vorgestellt, und es wird diskutiert ob sie die Kriterien einer Klick-Reaktion erfüllen. Diese Bewertung wird die Anwendungsbreite der verschiedenen Konzepte zeigen und auf ihr Potenzial hinweisen. Im Folgenden sind noch einmal die Kriterien aufgelistet, die Sharpless und Mitarbeiter für Klick-Reaktionen aufgestellt haben:

- Modularität und breite Anwendbarkeit;
- Hohe Effizienz und Ausbeuten;
- Keine oder unbedenkliche Nebenprodukte;
- Stereospezifität;
- Gut zugängliche Ausgangsmaterialien und Reagenzien;
- Keine oder unbedenkliche Lösungsmittel;
- Einfache Aufarbeitung.

2. Metallfreie Klick-Reaktionen

Der Einsatz potenziell toxischer Metallkatalysatoren bei der Synthese von neuen Verbindungen kann besonders dann ein Problem sein, wenn die Produkte für biologische Anwendungen vorgesehen sind.^[5] So ist es möglich, eine große Vielfalt an Stoffen mithilfe der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) herzustellen, doch auch nach intensiven Reinigungsprozeduren befinden sich noch Kupferspuren im ppm-Bereich in der Probe. Somit ist es von wesentlichem Interesse, alternative Klick-Reaktionen zu entwickeln, die keinen Katalysator benötigen (Tabelle 1).

2.1. Kupferfreie [3+2]-Cycloadditionen mit Aziden

Die Herstellung vielfältiger organischer Azide wird seit jeher untersucht, und diese gut zugängliche Verbindungsklasse hat aufgrund ihres Einsatzes in der CuAAC-Klick-Reaktion noch an Bedeutung gewonnen. Eine Reaktion mit Alkinen ist jedoch nur schwer möglich ohne den Einsatz eines Metallkatalysators, da sie nur schwache 1,3-dipolare Akzeptoren sind. Daher wurden unterschiedliche Methoden entwickelt, um die Reaktivität der Alkine unter milden Bedingungen zu erhöhen.

2.1.1. Reaktion von Aziden mit substituierten Cyclooctinen

Ein eleganter Ansatz gelang Bertozzi et al. mit der Reaktion von Aziden mit Cyclooctinderivaten (Schema 1).^[6] Diese Azid-Alkin-[3+2]-Cycloaddition unter Abbau von



C. Remzi Bicer wurde 1980 in Izmir (Türkei) geboren. Er erhielt 2003 seinen BSc-Abschluss in Chemie von der Istanbul Technical University (ITU). 2005 machte er seinen Master in Polymerwissenschaften an der ITU. Seit 2005 ist er Doktorand in der Arbeitsgruppe von Ulrich S. Schubert an der Eindhoven University of Technology (TU/e; Niederlande) und der Friedrich-Schiller-Universität Jena.



Richard Hoogenboom wurde 1978 in Rotterdam (Niederlande) geboren und studierte Chemieingenieurwesen an der Eindhoven University of Technology (TU/e). Nach seiner Promotion unter Anleitung von Ulrich S. Schubert (TU/e, 2005) setzte er seine Arbeit als Projektleiter am Dutch Polymer Institute fort. Seit Ende 2008 ist er als Humboldt-Stipendiat der DWI an der RWTH Aachen tätig. Seine Forschungsbiete reichen von responsiven Polymeren und supramolekularen Polymeren bis hin zu Poly(2-oxazolinen).



Ulrich S. Schubert wurde 1969 in Tübingen geboren. Er studierte Chemie in Frankfurt und Bayreuth und an der Virginia Commonwealth University in Richmond (USA). Seine Doktorarbeit absolvierte er an der Universität Bayreuth und der University of South Florida in Tampa (USA). Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Jean-Marie Lehn an der Université Strasbourg (Frankreich) wechselte an die Technische Universität München, wo er 1999 habilitierte. 2000–2007 war er Full Professor an der Eindhoven University of Technology. Zurzeit hat er einen Lehrstuhl an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena inne.

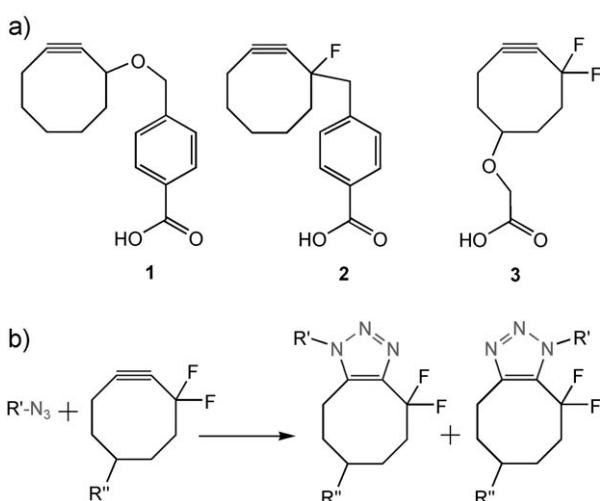
Ringspannung (strain-promoted [3+2] azide–alkyne cycloaddition, SPAAC) beruht auf Arbeiten von Wittig und Krebs.^[7] Die Geschwindigkeit von SPAAC-Reaktionen mit Cyclooctinen der 1. Generation (**1**) ist im Vergleich zu CuAAC-Reaktionen jedoch immer noch gering. Deshalb wurden monofluorierte (2. Generation, **2**) und difluorierte Cyclooctinderivate (3. Generation, **3**) hergestellt, um das Alkin-LUMO durch elektronenziehende Substituenten abzusenken, was zu höheren Geschwindigkeitskonstanten der 2. Ordnung führt.^[8] Die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten sind für die Cyclooctinderivate **1**, **2** und **3** als 1.0, 1.8 bzw. $31.8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ angegeben.^[9g]

Biomoleküle konnten bereits durch SPAAC-Reaktionen unter Einsatz von difluorierten Cyclooctinen (DIFO) selektiv markiert werden. Erst kürzlich berichteten Yin et al. über die SPAAC zwischen einem Biotin-DIFO-Konjugat und einem Azid-funktionalisierten Substrat, das an ein Peptidyl-Trägerprotein (PCP) gebunden ist.^[10] Boons und Mitarbeiter erhielten ein aktives Cyclooctin, indem sie durch Einführung von Benzylgruppen die Ringspannung erhöhten.^[11] Sie nutzten 4-Dibenzocyclooctinole, um lebende Zellen, die Azid-

Tabelle 1: Klick-Reaktionen ohne Metallkatalysatoren im Vergleich mit der CuAAC (Nr. 0).

Nr.	Reagens A	Reagens B	Mechanismus	Reaktionsbedingungen ^[a]	Lit.
0	Azid	Alkin	kupferkatalysierte [3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)	2 h bei 60°C in H ₂ O	[9]
1	Azid	Cyclooctin	[3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition unter Ringspannung (SPAAC)	1 h bei RT	[6–8, 10, 11]
2	Azid	aktiviertes Alkin	Huisgen-[3+2]-Cycloaddition	4 h bei 50°C	[12]
3	Azid	elektronenarmes Alkin	[3+2]-Cycloaddition	12 h bei RT in H ₂ O	[13]
4	Azid	Arin	[3+2]-Cycloaddition	4 h bei RT in THF mit Kronenether oder 24 h bei RT in CH ₃ CN	[14, 15]
5	Tetrazin	Alken	Diels-Alder-Retro-[4+2]-Cycloaddition	40 min bei 25°C (100% Ausbeute) N ₂ ist einziges Nebenprodukt	[36–38]
6	Tetrazol	Alken	1,3-dipolare Cycloaddition (Photo-Klick)	wenige Minuten UV-Bestrahlung und über Nacht bei 4°C	[39, 40]
7	Dithioester	Dien	Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition	10 min bei RT	[43]
8	Anthracen	Maleimid	[4+2]-Diels-Alder-Reaktion	2 Tage unter Rückfluss in Toluol	[41]
9	Thiol	Alken	radikalische Addition (Thio-Klick)	30 min UV- (quantitative Umsetzung) oder 24 h UV-Bestrahlung (> 96%)	[19–23]
10	Thiol	Enon	Michael-Addition	24 h bei RT in CH ₃ CN	[27]
11	Thiol	Maleimid	Michael-Addition	1 h bei 40°C in THF oder 16 h bei RT in Dioxan	[24–26]
12	Thiol	para-Fluor	nucleophile Substitution	Über Nacht bei RT in DMF oder 60 min bei 40°C in DMF	[32]
13	Amin	para-Fluor	nucleophile Substitution	20 min MW bei 95°C in NMP	[30]

[a] RT = Raumtemperatur, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, NMP = *N*-Methylpyrrolidon, THF = Tetrahydrofuran, CH₃CN = Acetonitril.



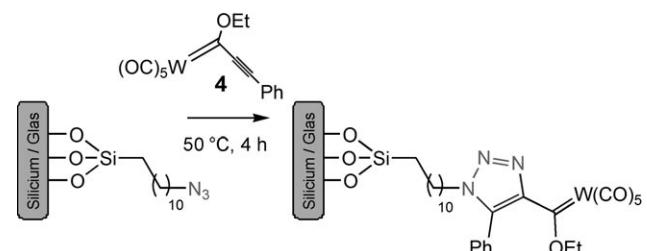
Schema 1. a) Cyclooctinderivate mit unterschiedlichen Substituenten.
b) Die SPAAC-Klick-Reaktion.

markierte Substanzen enthielten, mit einer Fluoreszenzmarkierung zu versehen.

Die SPAAC-Reaktion erfüllt offensichtlich viele Kriterien der Klick-Chemie. Die anspruchsvolle Synthese der Cyclooctine sollte jedoch vereinfacht werden, um die SPAAC nicht nur in der Biochemie, sondern auch in anderen Bereichen der Chemie anwenden zu können. Alternativ dazu könnte eine kommerzielle Verfügbarkeit von **3** die Anwendung dieser Reaktion wesentlich fördern.

2.1.2. Reaktion von Aziden mit aktivierten Alkinen

Sarkar et al. berichteten über eine unkatalysierte Klick-Reaktion mit aktivierten Alkinen.^[12] Dabei wurden Glas- und Siliciumoberflächen mit Azido-funktionalisierten selbstorganisierten Monoschichten (SAMs) modifiziert und mit dem Fischer-Carben-Komplex **4** unter Argon zur Reaktion ge-



Schema 2. Die kupferfreie Klick-Reaktion zwischen einer Azido-SAM und einem Alkinyl-Fischer-Carben-Komplex.

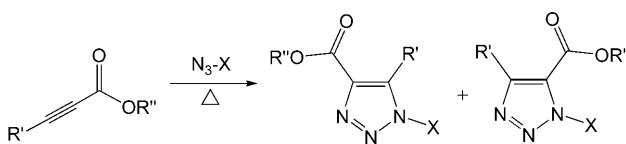
bracht (Schema 2). Die Charakterisierung der Oberflächen erfolgte mithilfe von Ellipsometrie, FT-IR- und ATR-IR-Spektroskopie, Rasterkraftmikroskopie und Kontaktwinkel-messungen. Weiterhin wurden die über die Klick-Reaktion mit Fischer-Carbenen funktionalierte SAM hinsichtlich ihrer nucleophilen Substitution mit einem Pyrenderivat getestet.

Obwohl diese Reaktion weiterer Untersuchungen bedarf hinsichtlich Ausbeute und Modularität, stellt sie ein vielversprechendes Beispiel für eine unkatalysierte Klick-Reaktion dar. Wegen der Aktivierung mit Wolfram kann jedoch nicht von einer metallfreien Klick-Reaktion die Rede sein. Wenn-

gleich diese aktivierte Alkine wesentlich einfacher zugänglich sind als die Cyclooctinderivate, müssen doch andere Aktivierungswege für Alkine gefunden werden, die mit biologischen Anwendungen kompatibel sind.

2.1.3. Reaktion von Aziden mit elektronenarmen Alkinen

Wie schon in den vorherigen Abschnitten gezeigt, können aktivierte Alkine ohne Katalysatoren mit Aziden reagieren.^[13] Ju et al. beschrieben 2004 ein einfaches Protokoll der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden mit elektronenarmen Alkinen.^[13c] Dabei wurden zahlreiche Alkine mit mindestens einem elektronenziehenden Substituenten in der Klick-Reaktion mit 5-Azidovalerat in Wasser bei Raumtemperatur untersucht (Schema 3), wobei die Ausbeuten zwis-



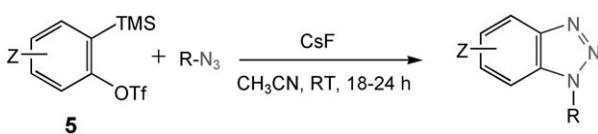
Schema 3. Die Klick-Reaktion von Aziden mit elektronenarmen Alkinen ($R' = H, CH_3$ oder $COOEt$; $R'' = Me$ oder Et ; $N_3-X = 5$ -Azidovalerat oder 5'-Azido-DNA).

schen 67 und 94 % lagen. Die Reaktion wurde erweitert, indem die Azidogruppe an ein DNA-Molekül gebunden wurde, um die Möglichkeit der Funktionalisierung von DNA unter physiologischen Bedingungen nachzuweisen.

Die vielversprechenden Resultate von Ju et al. können die Grundlage bilden zur Verbreitung dieser metallfreien Klick-Reaktion auch in anderen Bereichen der Chemie. Jedoch sollten zuvor die Ausbeuten erhöht werden, und auch die Modularität und die Zugänglichkeit der Alkine sind zu beachten.

2.1.4. Reaktion von Aziden mit Arinen

Larock und Mitarbeiter entwickelten eine einfache, effiziente und allgemeine Methode zur Herstellung von funktionalisierten Benzotriazolen durch die 1,3-dipolare Cycloaddition von Benzinen mit Aziden unter milden Bedingungen.^[14] Nach einer Optimierung lieferte eine solche Benzin-Klick-Reaktion zwischen Benzylazid und *o*-(Trimethylsilyl)phenyltriflat (**5**; $Z = H$) in Gegenwart von CsF in Acetonitril binnen 18 h bei Raumtemperatur eine Ausbeute von 76 % (Schema 4). Der Anwendungsbereich wurde mit verschiedenen Benzin-Vorstufen und Aziden erweitert.



Schema 4. Ein Beispiel für Benzin-Klick-Chemie ($R = \text{Benzyl}$).

Ein ähnliche Reaktion wurde von Feringa et al. ausgeführt, wobei die Ausbeute wesentlich durch den Einsatz eines bestimmten Kronenethers erhöht und die Reaktionszeit auf 2 h verkürzt werden konnte.^[15]

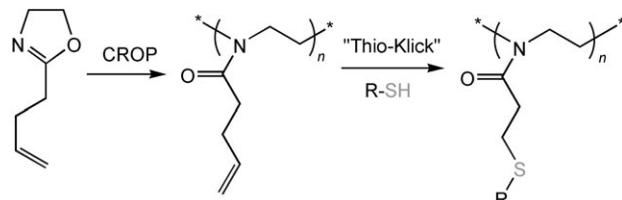
Beide Reaktionsarten entsprechen den Klick-Kriterien, denn sie können unter optimierten Bedingungen in kurzer Zeit bei Raumtemperatur ohne Schutzgas ausgeführt werden und ergeben ein einziges Produkt mit guten Ausbeuten. Die Reaktionen erfolgen jedoch nur nach Zugabe einer Fluoridkomponente, und die Zugänglichkeit der erforderlichen mehrfach funktionalisierten Arene stellt eine weitere Herausforderung dar.

2.2. Klick-Reaktionen mit Thiolen

Seit über hundert Jahren werden Thiole in verschiedenen chemischen Prozessen verwendet.^[16] Ursprünglich nutzte man die Thiol-En-Chemie zur Herstellung von definierten Filmen und Netzwerken, doch es gab einige Bedenken bei der Verwendung von Thiolen hinsichtlich ihres Geruchs und ihrer Lagerfähigkeit. Verbesserte Strategien bei der Herstellung der Monomere und der Einsatz von Stabilisatoren haben jedoch zu einer Lösung geführt.^[17] Es existiert nun umfangreiche Literatur zu den Reaktionsmechanismen und der Kinetik der Thiole, und viele Verbindungen sind relativ einfach zugänglich. Thiole sind somit gute Kandidaten für Klick-Reaktionen.^[18]

2.2.1. Radikalische Additionen von Thiolen an Alkine

Die radikalische Addition von Thiolen an Doppelbindungen ist eine effiziente Methode, die für Polymerisationen, zum Aushärten und zur Modifizierung von Polymeren genutzt wird.^[19] Schlaad und Mitarbeiter modifizierten ein definiertes Poly[2-(3-butenyl)-2-oxazolin], das sie durch lebende kationische Ringöffnungspolymerisation (CROP) hergestellt hatten. Dabei wurden auch fluorierte Thiole, acetylierte Thio-glucose und dihydroxyfunktionalisierte Thiole eingesetzt (Schema 5). Diese Thio-Klick-Reaktion wurde durch 24-

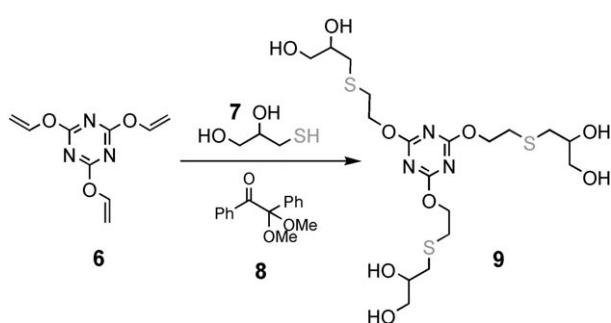


Schema 5. Synthese und Thio-Klick-Modifizierung von Poly[2-(3-butetyl)-2-oxazolin].

stündige UV-Bestrahlung unter Inertbedingungen durchgeführt,^[20] sie gelang aber auch mit direkter Sonneneinstrahlung, da die Thiol-En-Photoaddition durch Licht im Nah-UV-Bereich ausgelöst wird ($\lambda = 365\text{--}405\text{ nm}$).^[21]

Mithilfe der Thiol-En-Klick-Reaktionen entwickelten Hawker et al. eine stabile, effiziente und orthogonale Synthese von Dendrimeren der 4. Generation.^[22] Die lösungs-

mittelfreie Reaktion des Alkens **6** mit dem Thiol **7** wurde bei Raumtemperatur ohne Inertbedingungen mit 30 min UV-Bestrahlung ausgeführt ($\lambda = 365$ nm). Zusätzlich wurden noch Spuren des Photoinitiators **8** eingesetzt, um die Radikalkonzentration und somit auch die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Das Dendrimer **9** der ersten Generation ist in Schema 6 abgebildet. Dendrimere höherer Generationen wurden nach dem gleichen Prinzip hergestellt und in Diethylether gefällt.



Schema 6. Thiol-En-Klick-Chemie in der Synthese eines G1-Dendrimers.

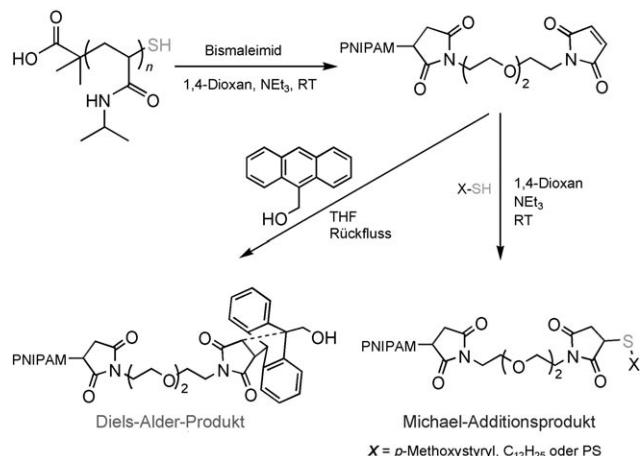
Die konvergente Synthese von dreiarmigen Sternpolymeren wurde von Hoyle und Lowe et al. durch eine Kombination von reversibler Additions-Fragmentierungs-Kettenübertragungspolymerisation (RAFT) und Thiol-En-Klick-Reaktion realisiert. Genauer wurden durch RAFT Polymere mit Thiol-Endgruppen erzeugt, die anschließend an Trimethylolpropantriacyrat gebunden wurden.^[23]

Wegen der einfachen Reaktionsführung, der hohen Reaktivität und des breiten Spektrums an verfügbaren Reagentien hat die Thiol-En-Chemie ihre Aufmerksamkeit in den letzten zwei Jahren verdientermaßen wiedererlangt. Zudem kann die Reaktion auch ohne Anwendung von Inertbedingungen relativ schnell ausgeführt werden. Die Thiol-En-Klick-Reaktion kann in der Tat eine glänzende Zukunft vor sich haben – nicht nur zur Synthese von maßgeschneiderten Makromolekülen sondern auch bei niedermolekularen organischen Verbindungen und Biokonjugaten.

2.2.2. Michael-Additionen von Thiolen

Polymere mit Thiol-Endgruppen können relativ einfach über RAFT-Polymerisation hergestellt werden, wie auch im vorherigen Abschnitt erwähnt wurde. Diese Polymerisationsart hat sich gut etabliert, und weil für die meisten Polymeresysteme verschiedene Kettenübertragungsreagentien erhältlich sind, kann sie zu definierten Funktionspolymeren führen.^[24]

Dove et al. beschrieben eine metallfreie Thiol-Maleimid-Klick-Reaktion zur Funktionalisierung von abbaubaren Polymeren unter milden Bedingungen.^[25] Weiterhin zeigten Sumerlin und Mitarbeiter die erfolgreiche Synthese von Blockcopolymeren durch Michael-Addition oder Diels-Alder-Reaktion an Polymeren, die mithilfe von RAFT-Polymerisation präpariert worden waren.^[26] Wie in Schema 7 zu



Schema 7. Endgruppenmodifizierung von Poly(N-isopropylacrylamid) (PNIPAM) mit Bismaleimid und anschließende Michael-Addition oder Diels-Alder-Reaktion.

erkennen ist, wurden die folgenden Klick-Reaktionen ohne Zusatz eines Metallkatalysators ausgeführt. Unter Inertbedingungen erfolgte die Michael-Addition eines Polystyrols mit Sulfhydryl-Endgruppen (PS-SH) an ein Poly(N-isopropylacrylamid) mit Maleimid-Endgruppen binnen 24 h bei Raumtemperatur. Der Überschuss an PS-SH wurde durch Immobilisierung an einem Iodacetat-funktionalisierten Träger aus dem Reaktionsgemisch entfernt, sodass chromatographische Reinigungsschritte vermieden werden konnten. Diese Reaktionen zeigen, dass durch RAFT synthetisierte Polymere mit Thiol-Endgruppen mit einer Reihe von anderen makromolekularen Thiolen kombiniert werden können.

Ein anderer Ansatz zu Klick-Reaktionen beruht auf der basenkatalysierten Michael-Addition von Thiozuckern mit hoch reaktiven Enonen.^[27] Nach 24 h bei Raumtemperatur in Acetonitril wies die Charakterisierung durch ¹H-NMR-Spektroskopie auf eine vollständig stereoselektive Reaktion mit 94 % Ausbeute hin.

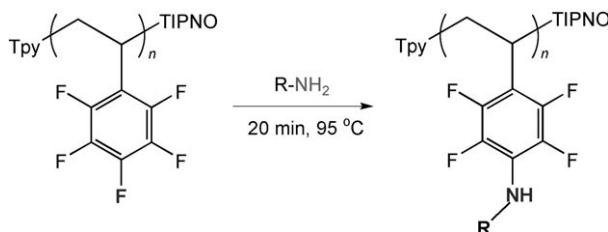
Obwohl die Reaktionsbedingungen der Michael-Addition (noch) nicht den strengen Kriterien der Klick-Chemie entsprechen, stellt diese Reaktion einen modularen Ansatz dar, um eine Vielzahl von funktionalisierten Blockcopolymeren über RAFT zu erhalten. Die Michael-Addition könnte somit eine Klick-Reaktion der Zukunft sein.

2.2.3. Nucleophile Substitution von Thiolen mit Aminen

Es ist bekannt, dass die *para*-Fluorsubstituenten der Pentafluorphenyl(C₆F₅)-Gruppe labil sind und nucleophile Substitutionen mit primären Aminogruppen und Thiolen eingehen können.^[28] Mansuy et al. beschrieben diesbezüglich die Präparation von funktionalisierten polyhalogenierten Porphyrinen in einer Stufe mit hohen Ausbeuten durch selektive Substitution der *para*-Fluorsubstituenten der C₆F₅-Gruppen von Meso-tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrinen durch verschiedene Nucleophile.^[29]

Hoogenboom und Schubert et al. zeigten weiterhin die Anwendbarkeit dieses Verfahrens auf funktionalisierte Makromoleküle zur Herstellung von definierten Ppropfpolymeren.

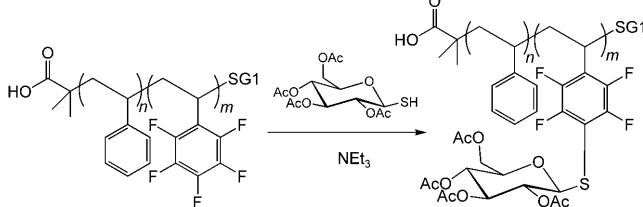
ren (Schema 8).^[30] Die Reaktion wurde in *N*-Methylpyrrolidon unter Mikrowellenbestrahlung ausgeführt, und als primäre Amine wurden 5-Aminopentanol oder α -Amino- ω -hydroxypoly(ethylenglycol). TIPNO = 2,2,5-Trimethyl-4-phenyl-3-azahexan-3-nitroxid.



Schema 8. *para*-Fluor-Amin-Klick-Reaktion an einem Terpyridin(Tpy)-funktionalisierten definierten Copolymer aus Styrol und Pentafluorstyrol. (R-NH₂ steht für 5-Aminopentanol oder α -Amino- ω -hydroxypoly(ethylenglycol).) TIPNO = 2,2,5-Trimethyl-4-phenyl-3-azahexan-3-nitroxid.

droxypoly(ethylenglycol) zugesetzt. Auf diesem Weg konnten Ppropfpolymere durch „Anpropfen“ („grafting onto“) hergestellt werden. Außerdem ist eine Seitenkettenfunktionalisierung des Polymers über ein verwandtes Verfahren möglich („grafting from“). So können an das Polymer durch eine Klick-Reaktion 5-Aminopentanol-Seitengruppen angehängt werden, deren Hydroxygruppen wiederum als Ausgangspunkt für die Ringöffnungspolymerisation von L-Lactid dienen.

Die Synthese von definierten Glycopolymeren stellt oft eine Herausforderung dar, da milde Reaktionsbedingungen gewählt werden müssen, um Abbaureaktionen zu verhindern. Das Ppropfen an definierte Polymere ist möglich, wenn die Monomereinheiten funktionelle Gruppen wie Alkineinheiten oder C₆F₅ enthalten, an denen die Zuckermoleküle durch Klick-Reaktionen verankert werden können. Die CuAAC-Reaktion beruht jedoch auf Kupferkatalysatoren, was die Aufarbeitung zusätzlich erschwert.^[31] Deswegen fiel die Wahl bei der Synthese von Glycopolymeren auf eine metallfreie Klick-Reaktion. Schema 9 zeigt die Funktionalisierung defi-



Schema 9. Synthese von Glycopolymeren über eine *para*-Fluor-Thiol-Klick-Reaktion. SG1 = *N*-*tert*-Butyl-*N*-(1-diethylphosphono-2,2-dimethylpropyl)nitroxid.

nierter Copolymeren aus Styrol und Pentafluorstyrol (PFS) mit einem Thioglucose-Derivat bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin als Base und *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel. Der Fortschritt der Substitution wurde durch Aufnahme von ¹⁹F-NMR-Spektren bei 40 °C verfolgt:

Bereits nach weniger als einer Stunde konnte eine vollständige Umsetzung beobachtet werden.^[32]

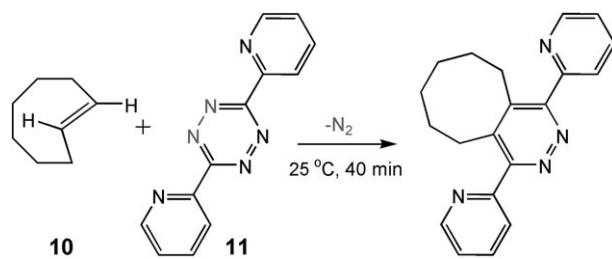
Die Vielseitigkeit und Effizienz der Amin- oder Thiolsubstitution an der *para*-Position von C₆F₅ erfüllen die Anforderungen der Klick-Chemie. Datenbanken geben eine gute Übersicht über die Verfügbarkeit vieler primärer Amine und Thiole, jedoch ist die Zugänglichkeit von Substraten mit C₆F₅-Gruppen stark eingeschränkt, was sich negativ auf die Anwendungsbreite und die Modularität der Reaktion auswirkt.

2.3. Diels-Alder-Reaktionen

Diels-Alder-Reaktionen sind bereits seit 1928 bekannt und stehen für einige der faszinierendsten organischen Reaktionen in Bezug auf ihr Potenzial für die Synthese und ihre Reaktionsmechanismen.^[33] Bei Diels-Alder-Reaktionen werden gleichzeitig Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen gebildet und gespalten.^[34] Die Reaktion ist wenig energieaufwendig und kann somit auch unterhalb der Raumtemperatur durchgeführt werden. Aus der Vielzahl von Veröffentlichungen über Diels-Alder-Klick-Reaktionen^[35] haben wir hier aktuelle Beispiele mit Bezug auf Biokonjugate und Makromoleküle ausgewählt.

2.3.1. Reaktion von Tetrazinen mit Alkenen

Fox und Mitarbeiter berichteten über eine bio-orthogonale Reaktion mit hohen Ausbeuten ohne Katalysatoreinsatz.^[36] Das Verfahren beruht auf einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zwischen Tetrazinen und Cyclooctenen. Nach einer anschließenden Retro-[4+2]-Cycloaddition entsteht Stickstoff als einziges Nebenprodukt. Schema 10 zeigt die Umsetzung von *trans*-Cycloocten (**10**)

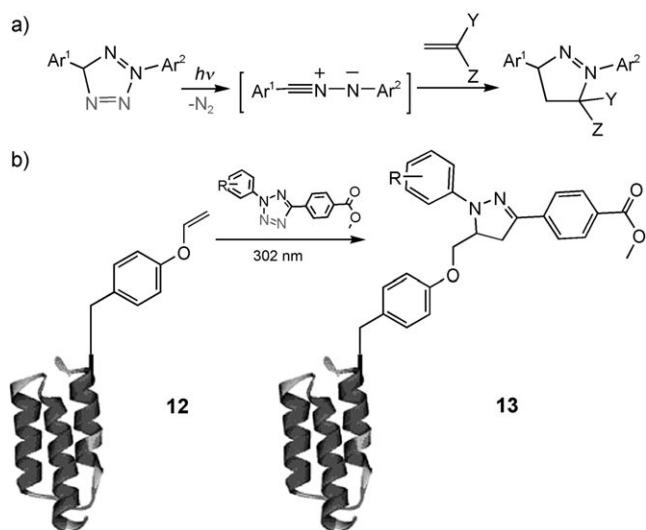


Schema 10. [4+2]-Retro-Diels-Alder-Reaktion von *trans*-Cycloocten und Tetrazin.

mit dem Tetrazin **11**, die nach 40 min bei 25 °C eine quantitative Ausbeute ergab.^[37] Die Reaktion bewahrt ihre hohe Selektivität in organischen Lösungsmitteln aber auch in Wasser und Zellkulturmedien. Zusätzlich wurden auch funktionalisierte *trans*-Cycloocten- und Dipyridyltetrazin-Derivate hergestellt, um die Anwendungsbreite der Retro-Diels-Alder-Klick-Reaktion zu erweitern.

Nur kurze Zeit später zeigten Hilderbrand et al., dass mit einer Tetrazin-Cycloaddition eine gezielte Bildgebung lebender Zellen möglich ist.^[38] Die Reaktion von Norbornen

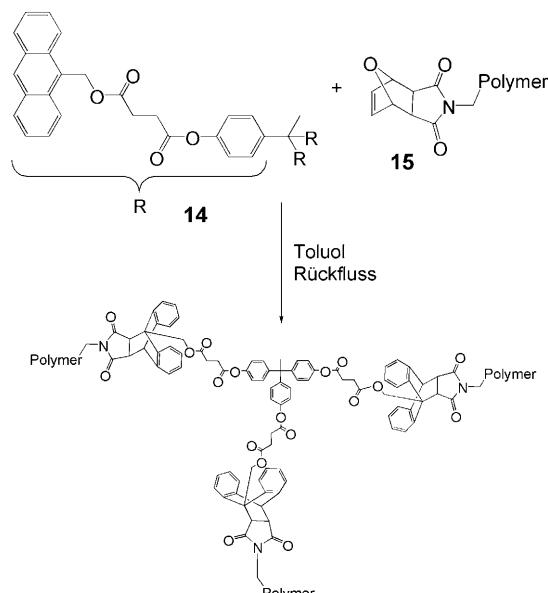
und Tetrazin führt zu verschiedenen isomeren Dihydropyridazinen (ersichtlich nach LC-MS-Chromatographie), da sowohl Norbornene als auch Tetrazine asymmetrische Verbindungen sind. Die Gesamtausbeute lag über 93 %. Ein ähnlicher Ansatz, bei dem Tetrazole eingesetzt werden, wurde von Lin et al. entwickelt.^[39] Wie in Schema 11 b dargestellt, wurde durch die 1,3-dipolare Cycloaddition eines photochemisch gebildeten Nitrilimins ein genetisch kodiertes Protein in *Escherichia coli* funktionalisiert. Dazu wurden BL21-(DE3)-Zellen, die entweder Wildtyp-Z- oder *O*-Allyltyrosinhaltige Z-Domänenproteine **12** enthalten, in PBS-Puffer mit 5 % Glycerin und 100 μ M des Tetrazols suspendiert. Im Anschluss an die 30-minütige Inkubation bei 37 °C wurden die Zellsuspensionen 4 min mit UV-Licht (302 nm) bestrahlt. Die Bakterienzellen wurden bei 4 °C über Nacht inkubiert, wobei eine Cycloaddition stattfand, die in quantitativen Ausbeuten zu Pyrazolin-Z (**13**) führte. Diese Photo-Klick-Reaktionssequenz ist in Schema 11 a abgebildet.^[40]



Schema 11. a) Photoaktivierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen einem 2,5-Diaryltetrazol und einem substituierten dipolarophilen Alken. b) Selektive Funktionalisierung von Z-Domänenproteinen, die mit *O*-Allyltyrosin kodiert sind, durch Photo-Klick-Reaktion.

2.3.2. Reaktion von Anthracen mit Maleimid

Die Präparation von dreiarmigen Sternpolymeren über eine Diels-Alder-Reaktion wurde erstmals von Tunca und Hizal et al. präsentiert.^[41] Dabei wurden die Polymere **15** (Poly(ethylenglycol), Poly(methylmethacrylat) und Poly(*tert*-butylacrylat)) mit furangeschützten Maleimid-Endgruppen an die Tri(anthracen)-Reagentien **14** gekuppelt (Schema 12). Eine Charakterisierung durch Größenausschlusschromatographie bestätigte, dass die Reaktion bei der Konstruktion von Sternpolymeren genau so erfolgreich ist wie die CuAAC. Die Autoren zeigten weiterhin, dass auch andere Copolymer-Architekturen über Diels-Alder-Klick-Reaktionen zugänglich sind, manchmal auch in Kombination mit CuAAC, was deren Anwendungsbreite und Modularität belegt.^[35]

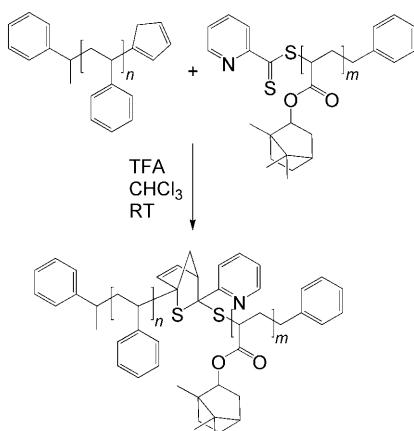


Schema 12. Diels-Alder-Klick-Reaktion bei der Synthese von Sternpolymeren.

2.3.3. Reaktion von Dithioestern mit Dienen

Kürzlich haben Barner-Kowollik, Stenzel und Mitarbeiter ein praktikables Kupplungsverfahren entwickelt, um Zugang zu komplexen makromolekularen Systemen zu erhalten.^[42] Im Anschluss an eine RAFT-Polymerisation von Styrol führte eine Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition zu sternförmigen Polymeren. Mit einem geeigneten Kupplungsreagens und TFA als Katalysator wurden zwei-, drei- und vierarmige Sternpolymere in 91, 86 bzw. 82 % Ausbeute synthetisiert. Die Arme ließen sich überdies durch 24 h Erhitzen auf 160 °C abspalten. Dies könnte ein Ansatz für die Entwicklung reversibler Klick-Reaktionen sein. Ganz aktuell ist die schnelle Klick-Konjugation von makromolekularen Bausteinen bei Raumtemperatur, die nach nur wenigen Minuten ohne Zusatz eines Katalysators zu den Produkten führt. Dies wurde durch den Einsatz von reaktiveren Cyclopentadienen erreicht (Schema 13).^[43] Die Reaktion ist extrem effizient: So entstehen Blockcopolymere durch Kupplung von Makromolekülen beim bloßen Schütteln des Reaktionsgefäßes.

Es gibt keinen Zweifel, dass die Diels-Alder-Reaktion viele Kriterien der Klick-Chemie erfüllt. Lange Reaktionszeiten und hohe Reaktionstemperaturen, insbesondere bei makromolekularen Systemen, schränken ihre Anwendung jedoch ein. Bei der Synthese von hochmolekularen Sternpolymeren können weiterhin Probleme durch sterische Hinderung der bereits gebildeten Polymerarme auftreten. Dies ist auch bei der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition der Fall.^[41] Jedoch führt der Einsatz von elektronenarmen Dithioestern in Kombination mit Cyclopentadienen zu einem drastischen Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion.^[43] Diese Art der Kupplung qualifiziert sich somit als Klick-Reaktion und sollte als Möglichkeit ernsthaft in Erwägung gezogen werden – nicht



Schema 13. Bildung von Poly(styrol-*b*-isobornylacrylat)-Blockcopolymeren durch eine schnelle Hetero-Diels-Alder-Klick-Reaktion.

nur für die Herstellung von Blockcopolymeren, sondern auch von Biokonjugaten.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entdeckung der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition führte zu einem regelrechten Aufblühen der Klick-Chemie in allen Bereichen. Gerade im Hinblick auf biologische Anwendungen wurde jedoch ständig nach alternativen metallfreien Klick-Reaktionen geforscht. In den vergangenen Jahren konnten verschiedene metallfreie Methoden entwickelt werden, wie die kupferfreie Azid-Alkin-Cycloaddition unter Einsatz reaktiverer Alkine, die radikalische Addition von Thiolen und Alkenen, die Michael-Addition von Thiolen mit Maleimid, die nucleophile Substitution des *para*-Fluorosubstituenten von Pentafluorphenyl-Gruppen sowie Diels-Alder-Reaktionen mit normalem und inversem Elektronenbedarf. Diese alternativen Reaktionswege erfüllen in den meisten Punkten die Kriterien für Klick-Chemie, die von Sharpless aufgestellt wurden. Es müssen jedoch noch weitere Untersuchungen vorgenommen werden, um die Modularität und Anwendungsbreite der verschiedenen Reaktionen zu verbessern.

Die Popularität der Azid-Alkin-Cycloaddition ist durch die einfache Zugänglichkeit der einzelnen Bausteine begründet, wobei die meisten metallfreien Klick-Reaktionen mit wesentlich komplexeren reaktiven Gruppen wie Cyclooctinen, Pentafluorphenylen und Anthracen arbeiten. Des Weiteren kann die Größe der Kupplungseinheiten ein Problem für viele Anwendungen darstellen. Somit ist es wahrscheinlich, dass die meisten der bisher vorgestellten metallfreien Klick-Reaktionen eher Lehrbuchbeispiele sein werden als vielseitig verwendbare Reaktionen.

Die einzige sichtlich einfache metallfreie Klick-Reaktion ist die radikalische Thiol-En-Addition. Die Einführung von endständigen Alken- und Thiolfunktionen gelingt in vielen Verbindungen relativ leicht, und die entstehende Thioether-Verknüpfung ist sogar noch kleiner als der 1,2,3-Triazolring, der bei der Azid-Alkin-Cycloaddition eingeführt wird. Die Präparation ist außerdem einfacher als bei der CuAAC, da

kein Katalysator, sondern nur UV-Licht benötigt wird. Die Reaktion könnte somit ebenso weit verbreitet werden wie die CuAAC. Weiterhin scheint die erst kürzlich entwickelte Diethioester-Cyclopentadien-Konjugation eine vielversprechende Methode zu sein, deren Anwendungsbreite noch untersucht werden muss.

Die Suche nach weiteren alternativen metallfreien Klick-Reaktionen wird definitiv noch weitere hochinteressante und breit anwendbare Methoden hervorbringen, welche die CuAAC längerfristig ersetzen können. Die Entwicklung von metall- und katalysatorfreien Klick-Reaktionen ist äußerst wichtig für die Arbeit mit biologischen Systemen und lithographische Methoden.

Wir danken dem Dutch Polymer Institute (DPI project #502) für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 7. Februar 2009
Online veröffentlicht am 27. Mai 2009

- [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] a) C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200–1205; b) D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369–1380; c) W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15–54; d) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137; e) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *51*–68.
- [3] a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250–2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215; b) P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6451–6457; c) C. N. Urbani, C. A. Bell, M. R. Whittaker, M. J. Monteiro, *Macromolecules* **2008**, *41*, 1057–1060; d) S. Chassaing, A. S. S. Sido, A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713–6721; e) B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930; f) B. Saba, S. Sharma, D. Sawant, B. Kundu, *Synlett* **2007**, 1591–1594.
- [4] J. F. Lutz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2212–2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182–2184.
- [5] a) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193; b) J. Gierlich, G. A. Burley, P. M. E. Gramlich, D. M. Hammond, T. Carell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639–3642.
- [6] 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) S. T. Laughlin, J. M. Baskin, S. L. Amacher, C. R. Bertozzi, *Science* **2008**, *320*, 664–667; c) J. A. Johnson, J. M. Baskin, C. R. Bertozzi, J. F. Koberstein, N. J. Turro, *Chem. Commun.* **2008**, 3064–3066; d) J. A. Codelli, J. M. Baskin, N. J. Agard, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11486–11493; e) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3097–3099; f) J. M. Baskin, C. R. Bertozzi, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211–1219.
- [7] a) G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber. Recl.* **1961**, *94*, 3260–3275; b) A. T. Blomquist, L. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2153–2154.
- [8] D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1633–1636.
- [9] W. D. Sharpless, P. Wu, T. V. Hansen, J. G. Lindberg, *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1833–1836.
- [10] Y. Zou, J. Yin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5664–5667.

- [11] X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G. J. Boons, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2285–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253–2255.
- [12] S. Sawoo, P. Dutta, A. Chakraborty, R. Mukhopadhyay, O. Bouloussa, A. Sarkar, *Chem. Commun.* **2008**, 5957–5959.
- [13] a) Z. Li, T. S. Seo, J. Ju, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3143–3146; b) S. S. van Berkel, A. J. Dirks, M. F. Debets, F. L. van Delft, J. J. L. Cornelissen, R. J. M. Nolte, F. P. J. Rutjes, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1504–1508; c) S. S. van Berkel, A. J. Dirks, S. A. Meeuwissen, D. L. L. Pingen, O. C. Boerman, P. Laverman, F. L. van Delft, J. J. L. Cornelissen, F. P. J. Rutjes, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1805–1815.
- [14] F. Shi, J. P. Waldo, Y. Chen, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2409–2412.
- [15] L. Campbell-Verduyn, P. H. Elsinga, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3461–3463.
- [16] a) *The Chemistry of the Thiol Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1974**; b) A. F. Jacobine, *In Radiation Curing in Polymer Science and Technology III* (Hrsg.: J. D. Fouassier, J. F. Rabek), Elsevier, London, **1993**, Chap. 7, S. 219–268.
- [17] C. E. Hoyle, T. Y. Lee, T. Roper, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *42*, 5301–5338.
- [18] L. M. Campos, K. L. Killops, R. Sakai, J. M. J. Paulusse, D. Damiron, E. Drockenmuller, B. W. Messmore, C. J. Hawker, *Macromolecules* **2008**, *41*, 7063–7070.
- [19] a) R. L. A. David, J. A. Kornfield, *Macromolecules* **2008**, *41*, 1151–1161; b) C. Nilsson, N. Simpson, M. Malkoch, M. Johansson, E. Malmstrom, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 1339–1348; c) A. Dondoni, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9133–9135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8995–8997; d) J. F. Lutz, H. Schlaad, *Polymer* **2008**, *49*, 817–824.
- [20] A. Gress, A. Völkel, H. Schlaad, *Macromolecules* **2007**, *40*, 7928–7933.
- [21] N. ten Brummelhuis, C. Diehl, H. Schlaad, *Macromolecules* **2008**, *41*, 9946–9947.
- [22] K. L. Killops, L. M. Campos, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062–5064.
- [23] J. W. Chan, B. Yu, C. E. Hoyle, A. B. Lowe, *Chem. Commun.* **2008**, 4959–4961.
- [24] a) G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1133–1142; b) C. Barner-Kowollik, M. Buback, B. Charleux, M. L. Coote, M. Drache, T. Fukuda, A. Goto, B. Klumperman, A. B. Lowe, J. B. McLeary, G. Moad, M. J. Monterio, R. D. Sanderson, M. P. Tonge, P. Vana, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, *44*, 5809–5831.
- [25] a) R. J. Pounder, M. J. Stanford, P. Brooks, S. P. Richards, A. P. Dove, *Chem. Commun.* **2008**, 5158–5160; b) M. J. Stanford, A. P. Dove, *Macromolecules* **2009**, *42*, 141–147.
- [26] M. Li, P. De, S. R. Gondi, B. S. Sumerlin, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 5093–5100.
- [27] Z. J. Witczak, D. Lorchak, N. Nguyen, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1929–1933.
- [28] a) D. Samaroo, M. Vinodu, X. Chen, C. M. Drain, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 998–1011; b) X. Chen, D. A. Foster, C. M. Drain, *Biochemistry* **2004**, *43*, 10918–10929; c) D. Samaroo, C. E. Soll, L. J. Todaro, C. M. Drain, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4985–4988.
- [29] P. Battioni, O. Brigaud, H. Desvaux, D. Mansuy, T. G. Traylor, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2893–2896.
- [30] C. Ott, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2008**, 3516–3518.
- [31] a) V. Ladmiral, G. Mantovani, G. J. Clarkson, S. Cauet, J. L. Irwin, D. M. Haddleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823–4830; b) S. G. Spain, M. I. Gibson, N. R. Cameron, *J. Polym. Sci. Part A* **2007**, *45*, 2059–2072.
- [32] C. R. Becer, K. Babiuch, K. Pilz, S. Hornig, T. Heinze, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2387–2394.
- [33] Otto Paul Hermann Diels und Kurt Alder entdeckten diese Reaktion im Jahr 1928. Sie erhielten 1950 den Chemie-Nobelpreis für ihre Arbeiten über die nach ihnen benannte Reaktion.
- [34] a) H. L. Holmes, R. M. Husband, C. C. Lee, P. Kawulka, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 141–142; b) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92; c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; d) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667.
- [35] a) H. Durmaz, A. Dag, O. Altintas, T. Erdogan, G. Hizal, U. Tunca, *Macromolecules* **2007**, *40*, 191–198; b) H. Durmaz, A. Dag, A. Hizal, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 7091–7100; c) A. Dag, H. Durmaz, E. Demir, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 6969–6977; d) B. Gacal, H. Akat, D. K. Balta, N. Arsu, Y. Yagci, *Macromolecules* **2008**, *41*, 2401–2405; e) A. Dag, H. Durmaz, U. Tunca, G. Hizal, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 178–187.
- [36] M. L. Blackman, M. Royzen, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13518–13519.
- [37] Es sollte erwähnt werden, dass *trans*-Cycloocten als Dienophil gegenüber Tetrazinum um sieben Größenordnungen reaktiver ist als *cis*-Cycloocten.
- [38] N. K. Devaraj, R. Weissleder, S. A. Hilderbrand, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 2297–2299.
- [39] W. Song, Y. Wang, J. Qu, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9654–9655.
- [40] W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden, Q. Lin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2874–2877; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2832–2835.
- [41] A. Dag, H. Durmaz, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 302–313.
- [42] a) A. J. Inglis, S. Sinnwell, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik, M. H. Stenzel, *Macromolecules* **2008**, *41*, 4120–4126; b) S. Sinnwell, A. J. Inglis, T. P. Davis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2008**, 2052–2054.
- [43] A. J. Inglis, S. Sinnwell, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2447–2450; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2411–2414.