

Klickreaktionen von Polymeren oder einfach nur effizientes Verknüpfen: Wo liegt der Unterschied?*

Christopher Barner-Kowollik,* Filip E. Du Prez,* Pieter Espeel,*
Craig J. Hawker,* Thomas Junkers,* Helmut Schlaad* und Wim Van Camp*

Klick-Chemie · Polymerchemie ·
Polymerkonjugation · Selektivität

Die Einführung des Konzepts der Klickchemie durch Sharpless et al. im Jahr 2001^[1] markiert einen klaren Wendepunkt in der Synthesechemie, da seine grundlegenden Prinzipien sehr schnell übernommen wurden und als Inspiration für Chemiker fast aller Fachgebiete dienten. Die große Zahl an Übersichtsartikeln, die über dieses relativ junge Arbeitsgebiet bereits veröffentlicht wurden, und die große Anwendungsbandbreite der Klickchemie unterstreichen die zunehmende Bedeutung dieses Konzepts.^[2] Die Definition der Klickreaktionen umfasst eine Reihe von Kriterien, z. B. einfache Handhabbarkeit, breite Anwendbarkeit für modulare Ansätze und eine Umsetzung ohne Bildung nennenswerter Mengen an Nebenprodukten. Obwohl die Reaktionen, die als typische Beispiele für Klickreaktionen vorgeschlagen wurden, schon seit Jahren – wenn nicht seit Jahrzehnten – bekannt waren, hat Sharpless' Konzept die Synthesestrategien und ganz allgemein die Herangehensweise an ein beliebiges Syntheseproblem entscheidend verändert. Die Philosophie der Klickchemie beruht auf dem Konzept der Modularität und Orthogonalität: Die Bausteine für das Zielmolekül werden individuell synthetisiert und anschließend durch Klickreaktionen zusammengesetzt. Dieser modulare Ansatz ist oft effizienter als die herkömmliche Synthesestrategie des schrittweisen Molekülaufbaus. Darüber hinaus eröffnet die Orthogonalität der Klickreaktionen einen einfachen Zugang zu einer großen Zahl an Verbindungen, da die einzelnen

Bausteine auf unterschiedliche Weisen miteinander kombiniert werden können.

Sharpless stellte 2001 in der *Angewandten Chemie* einen Satz an Kriterien auf, die von einer Reaktion zu erfüllen sind, damit sie als Klickreaktion gelten kann: „Die Reaktion muss modular und breit anwendbar sein, zu sehr hohen Ausbeuten führen und nur nicht störende Nebenprodukte liefern, die mit nichtchromatographischen Methoden einfach abgetrennt werden können. Außerdem muss die Reaktion stereospezifisch (wenngleich nicht notwendigerweise enantioselektiv) sein. Die Reaktion muss unter einfachen Bedingungen ablaufen und sollte idealerweise nicht gegenüber Sauerstoff und Wasser empfindlich sein sowie nur leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagentien benötigen. Weiterhin sollten nur Lösungsmittel verwendet werden, die einen bequemen Einsatz erlauben (wie etwa Wasser), die leicht entfernbare sind und eine einfache Produktisolierung ermöglichen. Die Reinigung – sofern erforderlich – muss ohne Chromatographie möglich sein, etwa durch Umkristallisieren oder Destillieren, und das Produkt muss unter physiologischen Bedingungen stabil sein. [...] Derartige Reaktionen verlaufen schnell bis zum vollständigen Umsatz und haben die Tendenz, selektiv nur ein Produkt zu liefern – als ob sie von einer gespannten Feder in nur eine Reaktionsrichtung gezogen würden.“^[1]

Sharpless sah die Hauptanwendung der Klickchemie ursprünglich im Bereich der biologisch aktiven Moleküle, am stärksten hat das Klickkonzept jedoch wohl bisher die Polymerchemie beeinflusst.^[3] Bei der Polymersynthese, wo die herkömmlichen Synthese- und Aufarbeitungsmethoden der organischen Chemie vor großen Hürden stehen, spielt die Klickchemie ihre Vorteile aus. Für den Aufbau funktionaler makromolekularer Architekturen ist die Klickchemie von großem praktischem Nutzen, da keine Nebenprodukte auftreten und die Aufarbeitung einfach ist. Das modulare Konzept der Klickchemie ermöglicht die Synthese von Polymermaterialien, die anderweitig nicht zugänglich sind – ein Beleg für einen grundlegend neuen Ansatz beim makromolekularen Design.^[4] Darüber hinaus machen es die vereinfachten Techniken mehr Forschern möglich, diese Materialien in Anspruch zu nehmen. Dementsprechend gibt es mittlerweile viele Forscher, die den Terminus „Klick“ verwenden, um ihre Reaktionen zu beschreiben – allerdings sind darunter über zwanzig Reaktionen, die gemäß einer detaillierten Litera-

[*] Prof. Dr. C. Barner-Kowollik
Preparative Macromolecular Chemistry, ITCP
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Engesserstraße 18, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
Prof. Dr. F. E. Du Prez, Dr. P. Espeel, Dr. W. Van Camp
Polymer Chemistry Research Group
Ghent University (Belgien)
Prof. Dr. C. J. Hawker
Materials Research Laboratory
University of California, Santa Barbara (USA)
Prof. Dr. T. Junkers
Institute for Materials Research, IMO
Hasselt University, Diepenbeek (Belgien)
Dr. H. Schlaad
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung,
Wissenschaftspark Potsdam-Golm (Deutschland)

[**] Die Autoren sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

turrecherche als Klickreaktionen bezeichnet werden, obwohl die vorgestellten Reaktionen nicht zu hohen Umsätzen führen oder eine aufwändige Aufarbeitung benötigen.

Wir glauben daher, dass es notwendig ist, die Kernideen der Klickchemie zu verteidigen und auf eine Reihe von Anforderungen aufmerksam zu machen, die erfüllt sein müssen, wenn man eine Reaktion als Klickreaktion im Rahmen der präparativen makromolekularen Chemie bezeichnen will. Alle vorgeschlagenen Anforderungen beziehen sich direkt auf die ursprünglichen Definitionen der Klickchemie, wie sie von Sharpless et al. aufgestellt wurden, oder sind von ihnen abgeleitet. Wir beobachten eine wachsende Zahl an Berichten in den Polymerwissenschaften, in denen der Terminus „Klick“ verwendet wird, um Reaktionen zu beschreiben – viele dieser Reaktionen erfüllen allerdings mindestens eine der ursprünglich definierten Anforderungen nicht. In der Tat ist es so, dass „Klick“ oft mit „effizient“ oder „erfolgreich“ gleichgesetzt wird. Zwar sind Klickreaktionen in der Tat hoch effiziente Reaktionen, was aber nicht bedeutet, dass im Umkehrschluss alle effizienten Reaktionen als Klickreaktionen klassifiziert werden können. Wir wollen hier keine bestimmten Beispielreaktionen herausgreifen, möchten aber klar betonen, dass das Kennzeichen „Klick“ letztlich bedeutungslos werden könnte, wenn es sich nicht auf einen definierten Satz von Kriterien bezieht. Es ist also wichtig, eine Unterscheidung zwischen wirklichen Klickreaktionen und solchen Reaktionen zu treffen, die nur von der Klickchemie inspiriert wurden. Die zweitgenannten Reaktionen zählen zu einem zwar verwandten, aber doch andersgearteten Gebiet (dem natürlich ebenfalls Bedeutung zukommt, da es das Bewusstsein des Chemikers für eine effiziente Reaktionsführung stärkt).

Für eine Beurteilung, ob eine Reaktion wirklich als Klickreaktion klassifiziert werden kann, wird eine an die Polymerchemie angepasste Definition benötigt. Eine universelle Definition, die alle Bereiche abdeckt – von der organischen Synthese über die Polymerchemie bis hin zu biomedizinischen Anwendungen –, existiert möglicherweise nicht. Wie wir später aufzeigen werden, gibt es einige Kriterien, die für alle Bereiche wichtig sind, andere Kriterien sind nur in bestimmten Forschungsbereichen von Bedeutung. Beispiele sind die Wahl des Lösungsmittels (z. B. die Beschränkung auf wässrige Lösungen) und die Frage der Molarität, also die Verwendung von Überschüssen, um die Reaktion zum vollständigen Umsatz zu führen (siehe unten).

Die Anforderung einer einfachen Produktreinigung („ohne Chromatographie [...], etwa durch Umkristallisieren oder Destillieren“) gemäß der ursprünglichen Definition der Klickchemie hat erhebliche Konsequenzen für die Polymerchemie. Beim Arbeiten mit Polymeren sind Aufarbeitungsmethoden wie die Destillation nicht umsetzbar, und man muss für die Entfernung aller leicht flüchtigen Bestandteile auf die (selektive) Fällung der Polymere zurückgreifen. Aufwändige Trennmethoden wie die präparative Größenausschlusschromatographie können nicht als einfache Reaktionsaufarbeitung gelten. Für Reaktionen unter Polymerbeteiligung bedeuten diese Einschränkungen, dass sie mit äquimolaren oder nahezu äquimolaren Mengen der Ausgangssubstanzen ablaufen können müssen, um reine Pro-

dukte zu liefern. Kann jedoch auf einfache Weise eine selektive Fällung zur Entfernung einer Komponente aus der Produktmischung angewendet werden, ist es vernünftig, einen Überschuss eines Reaktionspartners zu verwenden, um die Reaktionszeit zu verkürzen. Ob eine selektive Fällung (oder andere Aufarbeitungsmethode) genutzt werden kann, hängt allerdings immer von den physikalischen Eigenschaften der Produkte ab, und nicht von der Reaktion selbst. Daher ist es – selbst wenn der Überschuss eines Bestandteils toleriert werden kann – immer erstrebenswert, dass Klickreaktionen wenigstens prinzipiell unter äquimolaren Bedingungen ablaufen. Dies folgt auch aus der Tatsache, dass jede Reaktion, die zu einer signifikanten Menge an Nebenprodukten führt, die Definition der Klickchemie verletzt. Wenn eine Reaktion einen Überschuss einer Komponente benötigt, um eine Nebenreaktion zu unterdrücken, wird sie nicht „von einer gespannten Feder in nur eine Reaktionsrichtung gezogen“. [5]

Bei Polymer-Polymer-Verknüpfungen ist die Äquimolarität von besonderer Bedeutung, da Mischungen ähnlicher Polymere oft nur aufwändig zu trennen sind, vor allem bei größeren Ansätzen. Zu Sharpless' Definitionen zählt auch, dass die Klickreaktion zu sehr hohen Ausbeuten führen soll, um die Notwendigkeit einer Entfernung nicht umgesetzter Bestandteile zu vermeiden. Ähnliche Überlegungen sind auf die Modifikation von Oberflächen, Kolloiden und vernetzten Polymeren anzuwenden. Obwohl die Aufarbeitung relativ einfach sein kann, selbst wenn ein hoher Überschuss einer Ausgangssubstanz verwendet wurde, ist eine hohe Ausbeute auch in diesen Fällen notwendig. Uns ist jedoch bewusst, dass die quantitative Verfolgung des Verknüpfungsumsatzes nicht immer leicht zugänglich ist. Uns ist weiterhin klar, dass diese Anforderungen die Zahl der Reaktionen einschränken, die als Klickreaktionen im Rahmen der makromolekularen Synthese betrachtet werden können. Dennoch ergibt sich aus den Anforderungen der einfachen Aufarbeitung, der hohen Selektivität und des hohen Umsatzes die Äquimolarität als ein Kernkriterium der Polymer-Klickreaktionen. Ohne sie ist eine der anspruchsvollsten Reaktionen der makromolekularen Synthese – die Polymer-Polymer-Verknüpfung – schlechterdings unmöglich, weshalb man an dieser Stelle die größte Unterscheidung zwischen schlicht effizienten Reaktionen und Klickreaktionen treffen kann. Wie schon erwähnt, erlauben wir uns kein Urteil darüber, wie nützlich eine Reaktion ist. Tatsächlich gibt es viele Reaktionen, die nicht alle Klickbedingungen erfüllen, aber trotzdem von großem Nutzen sind.

Abbildung 1 fasst die wichtigsten Kriterien für eine erfolgreiche Klickreaktion auf dem Gebiet der makromolekularen Synthese zusammen. Wie im unteren Bereich der Abbildung in Blau dargestellt ist, muss eine Klickreaktion modular sein, eine große Anwendungsbreite haben, chemoselektiv/orthogonal sein und über einen einzigen Reaktionspfad ablaufen. Diese Kriterien wurden ohne Änderungen von den Definitionen, die Sharpless 2001 erstellt hatte, übernommen und sollten nicht infrage gestellt werden. Eine Reaktion, die diese grundlegenden Kriterien nicht erfüllt, kann weder in der klassischen organischen Chemie noch in der Polymerchemie als Klickreaktion angesehen werden. Im oberen Bereich der Abbildung (in Grün) sind die spezifischen Anforderungen an

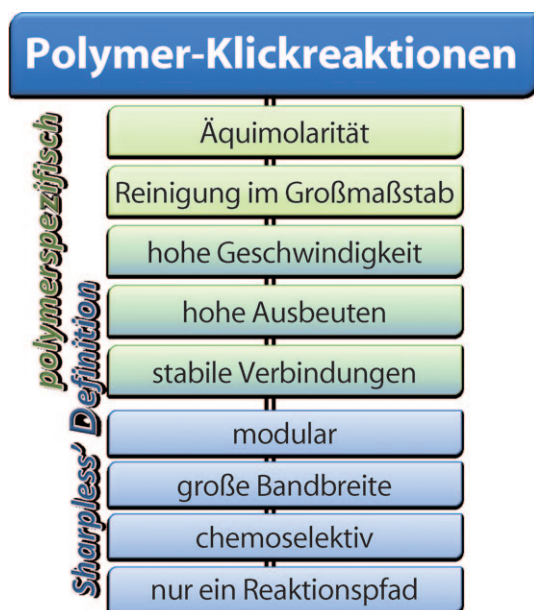


Abbildung 1. Anforderungen an eine Klickreaktion, an der eines oder mehrere polymere Reagentien beteiligt sind (blau: ursprünglich von Sharpless definiert; grün und grün/blau: an die präparative Polymerchemie angepasste Anforderungen).

Polymer-Klickreaktionen aufgeführt, die weiter unten in diesem Essay näher beschrieben werden sollen. Einige Kriterien sind grün/blau hinterlegt; diese wurden bereits ursprünglich aufgestellt, haben jedoch bedeutende Konsequenzen für die Polymerchemie. Wie schon erwähnt, ist Äquimolarität ein wichtiges Kriterium. Die Aufarbeitung der Polymermaterialien unterscheidet sich von Sharpless' Definition, und man muss fordern, dass die Aufarbeitung in größerem Maßstab (größer als im Labormaßstab) durchführbar sein soll, wodurch chromatographische Methoden (wie schon vorher angesprochen) ausscheiden. Des Weiteren sollte eine Klickreaktion „schnell bis zum vollständigen Umsatz“ verlaufen. Sharpless et al. haben keine spezielle Reaktionsgeschwindigkeit definiert, da dieser Begriff – auch wenn eine Definition wünschenswert wäre – offenkundig relativ ist. Daher kann man nur festhalten, dass der Zeitrahmen angemessen sein sollte. Darüber hinaus sollte das Produkt einer Klickreaktion „unter physiologischen Bedingungen stabil sein“. Unserer Meinung nach muss das Reaktionsprodukt luftstabil sein und sollte (außer es ist speziell darauf ausgelegt, auf äußere Stimuli zu reagieren) keine speziellen Aufbewahrungsbedingungen erfordern. Ähnliche Überlegungen treffen auf die Ausgangsmaterialien und Reagentien zu: sie sollten „leicht erhältlich“ oder wenigstens leicht herstellbar sein. Klickreaktionen sollten „unter einfachen Bedingungen“ ausgeführt werden und „idealerweise nicht gegenüber Sauerstoff und Wasser empfindlich sein“. Diese Bedingungen schließen Reaktionen aus, die aufwändige Maßnahmen benötigen (z. B. die Verwendung eines Handschuhkastens). Eine sauerstofffreie Atmosphäre kann noch akzeptabel sein, da das Arbeiten unter Sauerstoffausschluss sowieso zu den Standardverfahren der modernen makromolekularen Synthese gehört. Letztlich müssen die Klickreaktionen „breit

anwendbar“ sein, d. h. anwendbar unter einem breiten Bereich von Bedingungen und mit einer Vielzahl von Ausgangsverbindungen. Idealerweise sollten die Reaktionen auch auf jedes Polymergerüst anwendbar sein. Unserer Meinung nach ist eine Reaktion, die für jedes einzelne System zeitaufwändige Optimierungen der Reaktionsbedingungen benötigt, nicht zur Klasse der Polymer-Klickreaktionen zu zählen.

Jeder Eintrag in Abbildung 1 ist eine unabdingbare Voraussetzung. Sharpless' ursprüngliche Definition umfasst mehr Anforderungen, z. B. Stereospezifität, die oft nicht von großer Bedeutung für die Polymerverknüpfung ist. Auf einigen speziellen Arbeitsgebieten, besonders in Bereichen mit Biologiebezug, wie der Herstellung von Foldameren,^[6] bleibt die Stereospezifität natürlich von größter Wichtigkeit. Darüber hinaus legte Sharpless fest, dass eine Klickreaktion „nur nicht störende Nebenprodukte liefern [sollte], die mit nichtchromatographischen Methoden einfach abgetrennt werden können“. In den Materialwissenschaften sind Nebenprodukte jedweder Art zulässig, solange sie die Aufarbeitung nicht behindern. Allerdings gelten für Klickreaktionen, die für Biopolymere oder biomedizinische Anwendungen genutzt werden, strengere Kriterien. Als nächstes führt Sharpless an, dass „nur Lösungsmittel verwendet werden [sollen], die einen bequemen Einsatz erlauben (wie etwa Wasser), die leicht entfernbar sind“. In der Polymerchemie kann man diese Einschränkung um die üblicherweise verwendeten, leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel erweitern, da Polymermaterialien häufig Feststoffe oder hochviskose Flüssigkeiten sind, die in Wasser unlöslich sind. Allerdings kann die Verwendung von Wasser für die Anwendung in biologischen Bereichen unabdingbar sein.

Mithilfe des hier vorgestellten Satzes von Kriterien sollten Polymerchemiker nun leicht überprüfen können, ob eine Reaktion, die eines oder mehrere polymere Reagentien umfasst, – sei es eine Polymermodifizierung oder eine Polymer-Polymer-Verknüpfung – als Klickreaktion angesehen werden kann. Wir sind der Ansicht, dass bei einer echten Klickreaktion in der makromolekularen Synthese – zusätzlich zu den ursprünglich von Sharpless aufgestellten Kriterien – die Verwendung äquimolarer Mengen der Bausteine zumindest prinzipiell möglich sein sollte. Ist dies nicht der Fall, sind häufig schwierige Aufarbeitungsschritte die Folge. Aus demselben Grund sollten Klickreaktionen hohe Ausbeuten erreichen. Stehen jedoch einfache großtechnische Aufarbeitungsprozesse zur Verfügung, kann man einen Baustein auch im Überschuss einsetzen. Zuletzt sollte eine Klickreaktion in einem akzeptablen Zeitrahmen ablaufen und keine aufwändigen Optimierungen der Reaktionsbedingungen erfordern.

Wir hoffen, dass Polymerchemiker den Begriff „Klick“ unter der Berücksichtigung der oben erwähnten Anforderungen in Zukunft in einem strengeren Sinne verwenden werden, denn sonst besteht die Gefahr, dass er mit der Zeit als Synonym für „erfolgreich“ verwendet und damit bedeutungslos wird. Auch wenn die hier aufgestellten Kriterien große Einschränkungen bedeuten, sind sie sehr wichtig. Die fundamentale Bedeutung einer Klickreaktion im Rahmen ihrer strengen Definition sollte unbedingt verteidigt werden, da sie sich so als wirklich universelle Reaktion von einer

Reihe effizienter Reaktionen abhebt, die nur für ganz bestimmte Syntheseeziele angewendet werden. Zugleich sollte aber auch berücksichtigt werden, dass die Klickchemie eine Philosophie und damit in einem gewissen Rahmen flexibel ist. In diesem Sinne sollten sich Wissenschaftler nicht durch die oben aufgestellten Kriterien eingeschränkt fühlen, sondern eher inspiriert, weiterhin die Bandbreite verfügbarer Klickreaktionen zu vergrößern. Mit einem besseren Bewusstsein für die Kernkriterien der Klickchemie können Polymerchemiker diesen praktischen Ansatz für die Synthese hochfunktionaler, makromolekularer Architekturen stärker schätzen lernen und so zugleich mehr Forschern den Zugang zu derartigen Materialien eröffnen.

Eingegangen am 17. Juni 2010,
veränderte Fassung am 18. August 2010
Online veröffentlicht am 3. Dezember 2010

[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] Beispiele aus dem Gebiet der Polymerchemie: a) C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4998–5006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4900–4908; b) B. S. Sumnerlin, A. P. Vogt, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1–13; c) J. F. Lutz, H. Schlaad, *Polymer* **2008**, *49*, 817–824; d) R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620–5686; e) A. J. Inglis, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1247–1266; f) W. H. Binder, R. Sachsenhover, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952–998; g) D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369–1380; h) P. L. Golas, K. Matyjaszewski, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338–1354; i) C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200–1205.
- [3] C. J. Hawker, V. V. Fokin, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 381–383.
- [4] C. Barner-Kowollik, A. J. Inglis, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 987–992.
- [5] S. P. S. Koo, M. M. Stamenović, R. A. Prasath, A. J. Inglis, F. E. Du Prez, C. Barner-Kowollik, W. Van Camp, T. Junkers, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 1699–1713.
- [6] a) S. Hartwig, S. Hecht, *Macromolecules* **2010**, *43*, 242–248; b) E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102–6211.