

# Öffnen des 1,2,3-Triazolrings mithilfe mechanischer Kräfte\*\*

Yuan Lin und Qian Wang\*

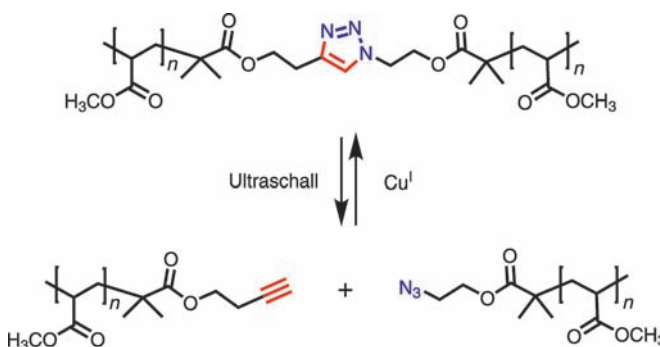
Heterocyclen · Klick-Chemie · Kupfer · Mechanophor · Ultraschall

Der 1,2,3-Triazolring ist eine äußerst stabile funktionelle Gruppe, die durch die 1,3-Dipolare Cycloaddition eines Azids mit einem Alkin einfach zugänglich ist. Diese Reaktion wurde von Rolf Huisgen et al. zwischen den 1950er und 1970er Jahren intensiv untersucht.<sup>[1]</sup> In den frühen 1990er Jahren griffen Sharpless und sein Team diese Reaktion wieder auf und verwendeten sie als typisches Beispiel zur Veranschaulichung des Klick-Chemie-Konzepts.<sup>[2]</sup> Vor allem die Einführung von Cu<sup>I</sup> als Katalysator brachte eine enorme Zunahme der Geschwindigkeit von 10<sup>7</sup> bis 10<sup>8</sup> im Vergleich zur nichtkatalysierten Reaktion mit sich.<sup>[3,4]</sup> Diese als CuAAC-Cycloaddition (Cu<sup>I</sup>-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition) benannte Reaktion hat sich als das Paradebeispiel der Klick-Chemie erwiesen und fand breite Anwendung in der organischen Synthese, der Arzneimittelforschung, der Biologie und den Materialwissenschaften.<sup>[5,6]</sup>

Die Cycloaddition ist thermodynamisch stark begünstigt ( $\Delta H = -45$  bis  $-55$  kcal mol<sup>-1</sup>), was ein wesentliches Merkmal von Klick-Reaktionen ist.<sup>[7]</sup> Daher ist das Triazolprodukt bezüglich der meisten thermischen und chemischen Einwirkungen stabil und unter wässrigen oder biologisch relevanten Umweltbedingungen inert. Außerdem ist der 1,2,3-Triazolbaustein bei hohen Temperaturen und Bestrahlung mit normalem Licht beständig. Obwohl die Stabilität des Triazolrings bei vielen Anwendungen von Vorteil ist, schränkt sie doch das Potenzial dieser Reaktion ein, wenn ein reversibler Prozess gefragt ist. Daher ist es für Synthesechemiker eine große Herausforderung, eine stabile und saubere Methode zur Öffnung des 1,2,3-Triazolrings zu finden, die das ursprüngli-

che Alkin und Azid regeneriert. Ein solcher Prozess wäre für die Polymer- und Materialsynthese sowie für gezielte Bio-konjugationsanwendungen außerordentlich hilfreich.

Kürzlich haben Bielawski und sein Team eine elegante Strategie entwickelt, um den Triazolring zu „entklicken“.<sup>[8]</sup> Anstatt bekannte chemische Umwandlungen einzusetzen, stellten sie die Hypothese auf, dass bei entsprechender mechanischer Belastung die Struktur der Triazole aufbrechen könnte. Der Triazolring wurde durch kontrollierte radikalische Polymerisation von Methylacrylat in Gegenwart eines difunktionellen Triazolinitiators in lange Polymethylacrylatketten integriert. Bei der Behandlung des Polymers mit Ultraschall in einer Suslick-Zelle bei 0°C<sup>[9]</sup> bildeten sich Blasen in der Lösung (d.h. Kavitationsprozesse), was zu solvodynamischen Scherkräften führte, die über die Polymerketten an die Triazolringe weitergereicht wurden. Nach nur zwei Stunden Ultraschallbehandlung war der Triazolring gespalten (Schema 1). Kontrollexperimente schlossen die Möglichkeit



**Schema 1.** Mechanische Kräfte (Ultraschall) können eine formale Retro-[3+2]-Cycloaddition zwischen einem Azid und einem Alkin auslösen. Die regenerierten Azid- und Alkinbausteine können durch Cu<sup>I</sup>-Katalyse wieder zusammengefügt werden.

einer thermisch induzierten Retrocycloaddition aus. Außerdem wurden mehrere spektroskopische Techniken und chemische Markierungen angewendet, um nachzuweisen, dass der Triazolring sauber in die ursprünglichen Azid- und Alkinbausteine überführt wurde. Ferner konnten die getrennten Bausteine unter den typischen Cu<sup>I</sup>-Katalysebedingungen erneut zusammengefügt oder mit anderen passenden Kupplungspartnern umgesetzt werden.

[\*] Prof. Q. Wang  
Department of Chemistry & Biochemistry  
University of South Carolina  
Columbia, SC 29208 (USA)  
E-Mail: wang@mail.chem.sc.edu

Dr. Y. Lin  
State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun  
Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences  
Changchun, 130022 (P. R. China)

[\*\*] Q.W. bedankt sich für die CIAC-Gastprofessur und die Robert-L.-Sumwalt-Stiftungsprofessur an der USC. Y.L. dankt für die finanzielle Unterstützung durch das State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, das Changchun Institute of Applied Chemistry, die Chinese Academy of Sciences und die National Natural Science Foundation of China (Programme 21128002 und 21104080).

Angesichts der großen Anwendungsbreite der CuAAC-Reaktion<sup>[5–7]</sup> ist zu erwarten, dass diese Öffnungsstrategie bald von Materialchemikern für die Entwicklung von neuen intelligenten Werkstoffen und von Biochemikern für chemisch-biologische Anwendungen aufgegriffen werden wird.<sup>[10,11]</sup> Noch wichtiger ist, dass diese Forschung einen ganz neuen Ansatz in der Synthese darstellt, indem mechanische Kräfte entweder als orthogonales oder als alternatives Werkzeug eingesetzt werden (statt chemische, thermische oder photochemische Methoden zu verwenden), um Moleküle zu verändern. Dieser Aspekt wird von sehr großer Bedeutung sein. Es ist zwar seit Jahrzehnten bekannt, dass mechanische Kräfte chemische Reaktionen begünstigen können – was als Mechanochemie bezeichnet wird –,<sup>[12]</sup> doch die Arbeit von Bielawski et al. ist ein seltenes Beispiel dafür, dass eine chemische Reaktion ausschließlich durch mechanische Aktivierung möglich ist.

Ein weiterer Vorzug dieses Öffnungsprozesses ist die Möglichkeit der räumlichen Steuerung. Wie in der Veröffentlichung berichtet, wird die Cycloreversion nur beobachtet, wenn der Triazolring die zentrale Position in der Polymerkette einnimmt, weil die Zugkräfte, die entlang des Polymergerüsts entstehen, im Zentrum der Kette am größten sind.<sup>[12]</sup> Daher ist es theoretisch vorstellbar, dass ähnliche Reaktionen beeinflusst oder sogar sequenziell programmiert werden können, indem der Mechanophor (d. h. in diesem Fall der Triazolring) an unterschiedlichen Stellen entlang der Polymerkette positioniert wird. Auch die Länge und die chemische Natur der Polymerkette sollten einen erheblichen Einfluss auf den Aktivierungsprozess haben. Somit könnte es möglich sein, in Kombination mit Methoden zur genauen Bündelung der mechanischen Kräfte, Einzelmolekülveränderungen mit einem hohen Maß an räumlicher Steuerung zu realisieren.

Diese Arbeit hat ganz klar viele neue Möglichkeiten in der organischen Synthese eröffnet. Ihre natürliche Fortführung wird darin bestehen, andere chemische Umwandlungen zu erforschen, insbesondere andere pericyclische Reaktionen, einschließlich der Diels-Alder-Reaktion<sup>[13]</sup> und anderer 1,3-Dipolarer Cycloadditionen. Außerdem wird es wichtig sein herauszufinden, wie die Reaktivität und die Direktionalität

eines reversiblen Prozesses durch mechanische Manipulation besser gesteuert werden können. Weiterhin wäre interessant, ob ein Kraftgradient verschiedene kovalente Bindungen selektiv entkoppeln (oder bilden) kann und somit ein kraftselektiver Prozess realisierbar ist.

Doch noch sind viele praktische Fragen zu beantworten, zum Beispiel: Wie können wir einen biologisch orthogonalen Mechanoprozess für Anwendungen in der chemischen Biologie entwickeln? Wie können wir Mechanoprozesse in der Massenfertigung verwenden? Auf jeden Fall sind ein besseres Verständnis des mechanochemischen Prozesses in verschiedenen Reaktionssystemen, die Entwicklung von neuen mechanochemischen Geräten und eine interdisziplinäre Forschung vonnöten, um die mechanischen Kräfte für Anwendungen in der Synthesechemie in vollem Umfang nutzbar zu machen.

Eingegangen am 15. November 2011

Online veröffentlicht am 19. Januar 2012

- [1] R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. A (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 1–176.
- [2] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [3] 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.
- [4] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [5] M. G. Finn, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1231–1232.
- [6] Q. Wang, C. Hawker, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2568–2569.
- [7] Q. Wang, S. Chittaboina, H. Barnhill, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 293–301.
- [8] J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Science* **2011**, *333*, 1606–1609.
- [9] K. S. Suslick, J. W. Goodale, P. F. Schubert, H. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5781–5785.
- [10] C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200–1205.
- [11] C. R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 651–653.
- [12] M. M. Caruso, D. A. Davis, Q. Shen, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5755–5798.
- [13] K. M. Wiggins, J. A. Syrett, D. M. Haddleton, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7180–7189.