

Lichtinduzierte Klickreaktionen

Mehmet Atilla Tasdelen* und Yusuf Yagci*

Cycloadditionen · Diels-Alder-Reaktion · Hybridmaterialien · Photochemie · Polymere

Die räumliche und zeitliche Kontrolle über chemische und biologische Prozesse zur Feinabstimmung von Reaktionsprodukten und zum Erreichen ortsspezifischer Selektivität ist eines der spannendsten Gebiete der modernen Wissenschaft. Ziel und Herausforderung für den Synthesechemiker ist es, selektive und effiziente Reaktionen zu entwickeln, die zur Herstellung nutzbarer Moleküle in verschiedenartigen Matrizen geeignet sind. In neueren Untersuchungen wurde Licht als wertvolles „Werkzeug“ erkannt, mit dem bestimmt werden kann, wo, wann und in welchem Ausmaß ein Prozess gestartet oder abgebrochen wird. Dieser Kurzaufsatz erläutert die grundlegenden Aspekte lichtinduzierter Klickreaktionen, zeigt die Anwendungen dieser Umsetzungen in verschiedenen Forschungsgebieten auf und untersucht das Potenzial dieser Methode für das Studium biomolekularer Systeme.

1. Einleitung

Seit Beginn der modernen Chemie bemühen sich Chemiker um die Entwicklung chemischer Reaktionen, die mit geringer Aufarbeitung auskommen, wenige Nebenreaktionen haben, exakte chemische Verknüpfungen herstellen und hohe Ausbeuten erzielen. Sharpless et al. führten 2001 eine neue Synthesestrategie ein, die „Klickchemie“, mit der chemische Verbindungen und Materialien leicht aus modularen Bausteinen hergestellt werden können.^[1] Nach ihrer Definition der Klickchemie „müssen die Reaktionen modular und breit anwendbar sein, sehr hohe Ausbeuten liefern, nur unbedenkliche Nebenprodukte erzeugen, die leicht durch nichtchromatographische Verfahren abgetrennt werden können, und stereospezifisch (doch nicht notwendigerweise enantioselektiv) sein.“^[1]

Die am häufigsten eingesetzten Klickreaktionen, die diese Kriterien erfüllen, sind: 1) Cycloadditionen (am häufigsten die 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition^[2] und die Diels-

Alder-Reaktion^[3]), 2) nucleophile Ringöffnungen gespannter heterocyclischer Elektrophile (einschließlich Epoxide, Aziridine und Aziridiniumionen),^[4] 3) Reaktionen von Nicht-Alpha-Dol-Carbonylverbindungen (einschließlich Harnstoffen, Oxi- men und Hydrazonen)^[5] und 4) Additionen an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen (insbesondere Thiol-En-Chemie sowie auch Michael-Additionen).^[6]

Anwendungen von Klickreaktionen hatten einen tiefgreifenden Einfluss auf verschiedene Forschungsgebiete. Seit 2001 sind über 5000 Beiträge erschienen, die eine Anwendung von Klickreaktionen in der präparativen organischen Synthese, für Biokonjugationen, in der Wirkstoffentwicklung, in den Polymer- und Materialwissenschaften und in der Nanotechnologie beschreiben. Es ist klar, dass neuartige Polymermaterialien aus neuen Monomeren hergestellt werden können, die sich chemisch von „klassischen“ Monomeren unterscheiden. Da aber die meisten „klassischen“ Monomere kostengünstig und leicht verfügbar sind, sollte ihre Nutzung für die Herstellung neuartiger Materialien aus praktischer Sicht erwogen werden. Hier kann die Klickchemie eine wichtige Rolle spielen, weil sie das Potenzial hat, konventionellen Polymeren gewünschte Eigenschaften zu verleihen, insbesondere im Zusammenhang mit kontrollierten/lebenden Polymerisationen. Für manche Anwendungen jedoch, in denen Oberflächenstrukturen oder dreidimensionale Gerüste beteiligt sind, könnten diese Reaktionen ungeeignet sein, besonders wenn auch eine räumliche und zeitliche Kontrolle erforderlich ist.^[7]

Licht ist die Antriebsquelle für viele wichtige Prozesse in der Natur, z. B. der Photosynthese und der Ozonbildung in

[*] Dr. M. A. Tasdelen

Department of Polymer Engineering, Faculty of Engineering
Yalova University, 77100 Yalova (Türkei)
E-Mail: tasdelen@yalova.edu.tr

Prof. Dr. Y. Yagci
Department of Chemistry, Faculty of Science and Letters
Istanbul Technical University, 34469, Maslak, Istanbul (Türkei)
und
King Abdulaziz University, Faculty of Science, Chemistry Department
Jeddah (Saudi-Arabien)
E-Mail: yusuf@itu.edu.tr

der Atmosphäre.^[8] Lichtinduzierte chemische Reaktionen beruhen auf der Absorption von Licht und der Erzeugung hochreaktiver Moleküle, die dann chemisch umgewandelt werden. Sowohl unimolekulare Reaktionen^[9] wie Ionisierungen, Dissoziationen und Isomerisierungen als auch bimolekulare Reaktionen^[10] wie Cycloadditionen und intermolekularer Elektronentransfer können durch Licht aktiviert werden.^[11]

Durch Fokussieren des Photonenstrahls und Variieren der Bestrahlungszeit, Wellenlänge und Intensität lassen sich lichtinduzierte Reaktionen räumlich und zeitlich kontrollieren. Diese Art der Kontrolle ist in konventionellen thermischen Reaktionen nicht möglich.^[12] Lichtinduzierte Klickreaktionen vereinen zudem die klassischen Vorteile von Klickreaktionen mit den Vorzügen photochemischer Prozesse. Beispielsweise können diese Reaktionen zu spezifischen Zeitpunkten an spezifischen Stellen aktiviert werden und bieten damit eine effektive Methode für die chemische Synthese, für bioorthogonale Konjugationen und zur Herstellung anwendungsspezifischer Materialien. Mehrere lichtinduzierte Reaktionen erfüllen außerdem die Kriterien der Klickchemie, darunter die photoinitiierten Thiol-En- und Thiol-In-Kupplungen,^[6d] die photoinduzierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Alkenen und Nitriliminen,^[12a] die ringspannungsvermittelte Cycloaddition von photochemisch erzeugten Cycloalkinen und Aziden,^[12b,c,13] die photoinduzierte Verestierung von Benzodioxinonen mit Alkoholen^[14] und photoinduzierte Diels-Alder-Reaktionen^[15] (Tabelle 1). Zu beachten ist, dass nicht alle beschriebenen lichtinduzierten Reaktionen die strengen Kriterien der Klickchemie erfüllen.^[16] Jedoch schmälert dies in keiner Weise die Bedeutung solcher Studien, wenngleich es angebrachter scheint, diese Reaktionen als „Kupplungsreaktionen“ bezeichnen.

In diesem Kurzaufsatz werden die Vorteile lichtinduzierter Klickreaktionen gegenüber thermisch aktivierten Klickreaktionen aufgezeigt. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Potenzial der lichtinduzierten Variante für die Lösung und Bewältigung bestehender Probleme und Herausforderungen auf den Gebieten der Oberflächenchemie, Biologie und Materialwissenschaft. Zudem werden auch die historische Entwicklung, mechanistische Aspekte, Grenzen und mögliche Anwendungen dieser Reaktionen anhand ausgewählter Beispiele beschrieben. Wir werden außerdem die Arbeit unserer Gruppe zur Anwendung photoinduzierter Benzodioxinon- und Elektronentransferreaktionen als Klickchemie hervorheben.



Mehmet Atilla Tasdelen studierte an der Istanbul Technical University (M.Sc. 2002) und promovierte dort 2008 im Rahmen des Polymer Science and Technology Program. Im Juli 2010 wurde er Assistant Professor am Department of Polymer Engineering der Yalova University. Seine Forschung gilt dem Design funktioneller makromolekularer Architekturen, photoinitiierten Polymerisationen, kontrollierten Polymerisationstechniken, der Klickchemie und Nanokompositen.

2. Lichtinduzierte Cycloadditionen

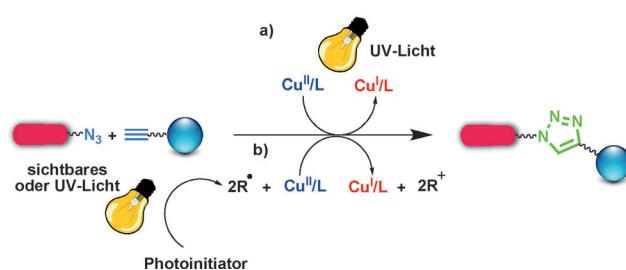
In Cycloadditionen werden ungesättigte Spezies zu cyclischen Addukten vereinigt. Diese Reaktionen können durch verschiedene Stimuli aktiviert werden, einschließlich Wärme, Licht, Ultraschall und Metallkatalysatoren. Die Reaktionspartner reagieren normalerweise nicht mit Säure-, Alkohol-, Amin- und vielen anderen funktionellen Gruppen, sodass keine zusätzlichen Reaktionsschritte zur Schutzgruppen-einführung oder -abspaltung notwendig sind. Anders als andere Additionsreaktionen werden Cycloadditionen gewöhnlich nicht durch molekularen Sauerstoff beeinträchtigt, und sie verlaufen in wässrigem als auch organischem Medium in der Regel quantitativ.^[17] Polare Lösungsmittel und Lewis-Säuren erhöhen häufig die Reaktionsgeschwindigkeit von Cycloadditionen.^[16,18] Auch bilden Cycloadditionen keine „kleinen“ Nebenprodukte, im Gegensatz zu Kondensationsreaktionen. Die meisten Cycloadditionen können folglich als Klickreaktionen klassifiziert werden, so z.B. auch die bekannte Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) zwischen Aziden und terminalen Alkinen (von den Gruppen von Sharpless^[2a] und Meldal^[2b] entwickelt), die vielseitig und regiospezifisch ist und unter milden Reaktionsbedingungen sehr effizient verläuft. Für die Erzeugung des benötigten Cu^I-Katalysators sind mehrere Methoden bekannt, darunter die In-situ-Reduktion von Cu^{II} zu Cu^I durch Reduktionsmittel,^[8c] durch photochemische^[19] und elektrochemische Redoxprozesse^[20] und aus Kupfer-haltigen Nanopartikeln.^[21] Ferner haben Yagci^[22] und Bowman^[23] kürzlich eine neue photochemische Methode für die In-situ-Bildung von Cu^I aus einem Cu^{II}-Komplex unter Verwendung von Licht entwickelt, um eine CuAAC-Reaktion zwischen Aziden und Alkinen zu katalysieren. Das gewünschte Cu^I kann entweder durch direkte Bestrahlung von Cu^{II} oder indirekte Reduktion von Cu^{II} unter Verwendung eines Photoinitiators erzeugt werden (Schema 1). Bei der direkten Photolyse absorbiert ein Ligand am Cu^{II}-Zentrum UV-Licht und bewirkt einen intramolekularen Elektronentransfer aus dem π-System zum Zentralion, was zur Umwandlung des Cu^{II} in Cu^I und des Liganden in eine Radikalspezies führt. Im indirekten Ansatz absorbiert ein Photoinitiator Licht aus dem UV/Vis-Bereich, in dem der Kupferkomplex farblos ist, und bildet reaktive Intermediate, wie Radikale oder Carbokationen. Diese Intermediate bewirken dann die Photoreduktion von Cu^{II} zu Cu^I. Die Art der photochemisch erzeugten Radikale



Yusuf Yagci ist Professor für Chemie an der Istanbul Technical University (ITU). Nach Studium und Promotion an der Liverpool University (1979) wechselte 1980 auf seinen Lehrstuhl an die ITU, den er bis heute innehat. Er war Gastwissenschaftler in Deutschland (Hahn-Meitner-Institut in Berlin, TU München und MPI für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam) und in Japan (Tokyo Institute of Technology, Technology University of Toyohashi). Sein Forschungsinteresse gilt allen Aspekten der synthetischen Polymerchemie.

Tabelle 1: Ausgewählte lichtinduzierte Klick- und Kupplungsreaktionen.

| Reagens A | Reagens B | Addukt | t | Bedingungen |
|----------------------------------|---|--------|---|--|
| Azid $\text{R}-\text{N}_3$ | Alkin $\equiv-\text{R}'$ | | < 1 h | UV-Licht ohne zusätzliches Reagens oder sichtbares Licht und ein Photoinitiator ^[23] |
| Azid $\text{R}-\text{N}_3$ | Cyclopropenon | | < 2 h | UV-Licht (350 nm), in wässrigem Medium ^[12b,c] |
| Tetrazol | Alken $\text{R}'\text{---}\text{C}\text{---}\text{R}''$ | | < 10 min | UV-Licht (300–365 nm), in wässrigem Medium; N_2 ist das einzige Nebenprodukt ^[12a] |
| Azirin | Alken $\text{R}'\text{---}\text{C}\text{---}\text{R}''$ | | < 10 min | UV-Licht (302 nm), in wässrigem Medium ^[35] |
| Naphthochinon-methid | Vinylether $\text{CH}_3\text{O}\text{---}\text{C}\text{---}\text{R}'$ | | < 15 min | UV-Licht (300–350 nm), in wässrigem Medium ^[15] |
| <i>o</i> -Chinodimethan | Maleimid | | < 15 min | UV-Licht (300–350 nm), in wässrigem Medium ^[37a,b] |
| <i>o</i> -Chinodimethan | Dithioester | | < 15 min | UV-Licht (300–350 nm), in wässrigem Medium ^[37c] |
| Thiol $\text{R}-\text{SH}$ | Alken $\text{R}'\text{---}\text{C}\text{---}\text{R}''$ oder Alkin $\equiv-\text{R}'$ | | < 2 h | UV- oder sichtbares Licht und ein Photoinitiator ^[6] |
| Thiol $\text{R}-\text{SH}$ | Naphthochinon-methid | | < 15 min | UV-Licht (300–350 nm), in wässrigem Medium ^[40] |
| <i>o</i> -Nitrobenzylacetal | Alkoxyamin $\text{R}'-\text{ONH}_2$ | | 3 min und über Nacht im Dun- keln | UV-Licht (370 nm), unter Inertatmosphäre ^[42] |
| Benzodioxinon | Alkohol $\text{R}'-\text{OH}$ oder Amin $\text{R}'-\text{NH}_2$ | | < 24 h | UV-Licht (300–350 nm), unter N_2 -Atmosphäre ^[14] |
| Perfluorphenylazid | Alkan $\text{H}\text{---}\text{R}'$ oder Alken $\text{R}'\text{---}\text{C}\text{---}\text{R}''$ | | < 10 min | UV-Licht (240–400 nm), unter N_2 -Atmosphäre ^[45] |
| Aldehyd $\text{R}-\text{CHO}$ | Alken $\text{R}'\text{---}\text{C}\text{---}\text{R}''$ | | ca. 48 h | UV-Licht (254 nm), unter N_2 -Atmosphäre ^[51] |



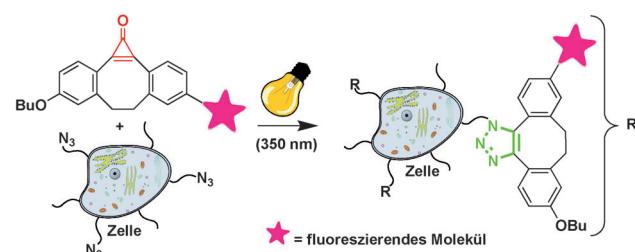
Schema 1. Photoinduzierte CuAAC-Klickreaktionen durch a) direkte und b) indirekte Reduktion von Cu^{II} zu Cu^I.

und die Redoxeigenschaften des Kupferkomplexes sind für den Erfolg der CuAAC-Reaktionen entscheidend.

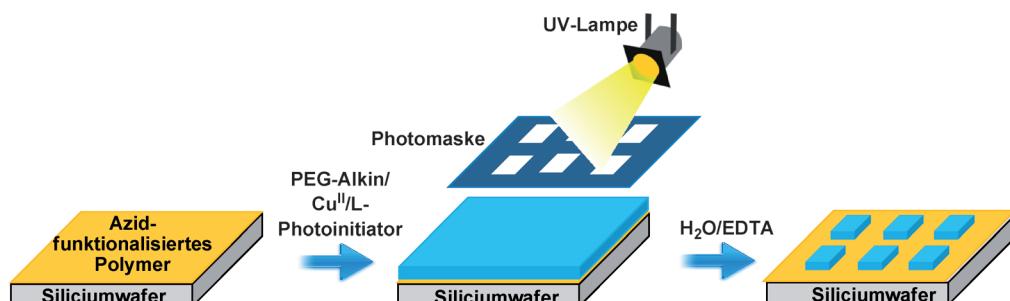
Lichtinduzierte CuAAC-Reaktionen wurden anfänglich mit FT-IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie sowie ESI⁺-Massenspektrometrie von Modellverbindungen untersucht. Die Studien bestätigten die Bildung des Triazolprodukts und den vollständigen Verbrauch der Azid- und Alkinmoleküle. Anschließend wurde die räumliche Kontrolle der CuAAC-Reaktion durch die Synthese oder In-situ-Modifizierung von Hydrogelen untersucht. Zur In-situ-Modifizierung wurde die Bestrahlung durch eine Photomaske durchgeführt und Cu^I erzeugt, das dann eine lichtinduzierte CuAAC-Reaktion zwischen multifunktionellen Alkinen und Azid-funktionalisierten Monomeren oder zwischen einem Azid-modifizierten Fluorophor und einem Polymerenetzwerk mit anhängender Alkinfunktion katalysierte. Das Ergebnis war ein räumlich definiertes Fluoreszenzmuster innerhalb der Hydrogele (Schema 2).^[23,24]

Lichtinduzierte CuAAC-Reaktionen können zeitlich leicht kontrolliert werden, da der aktivierende Lichtstrahl nach Wunsch ein- und ausgeschaltet werden kann. Zudem kann die Gesamtgeschwindigkeit der Klickreaktion durch die Lichtintensität, die Bestrahlungszeit und die Konzentration des Photoinitiators verändert werden. Kinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass Cu^I in der Dunkelreaktion nicht schnell verbraucht wird, da die Disproportionierung von Cu^I zu Cu^{II} und Cu⁰ vermutlich rasch wieder zur Regenerierung von Cu^I führt.^[25] Dadurch ist es möglich, die Reaktion mit einer geringen Menge an Kupferkatalysator bei minimaler UV-Bestrahlung vollständig ablaufen zu lassen. Andererseits kann eine lichtinduzierte CuAAC-Reaktion zu jeder Zeit abgebrochen werden, indem Luft durch die Reaktionsmischung geleitet wird, was zu einer irreversiblen Oxidation

des Katalysators durch molekularen Sauerstoff führt.^[26] Die Lösung färbt sich grün, was anzeigt, dass photogenerierte Cu^I-Komplexe zu Cu^{II}-Komplexen zurückoxidiert wurden. Interessanterweise ist dieser hemmende Prozess jedoch vollständig umkehrbar. Wenn die Reaktionsmischung beispielsweise mit Argongas durchspült und dann der UV-Strahlung für 15 min ausgesetzt wird, wird die Klickreaktion wieder beschleunigt und verläuft mit der gleichen Geschwindigkeit wie zuvor. Diese Ergebnisse zeigen, dass Licht ein wirksamer Stimulus zur räumlichen und zeitlichen Kontrolle einer CuAAC-Reaktion ist, und aufgrund dieser Eigenschaften ist die lichtinduzierte CuAAC-Reaktion eine vielversprechende Methode zur Anwendung in den Bio- und Materialwissenschaften. Allerdings verhindert die Toxizität des Metallkatalysators eine breitere Verwendung in biologischen Systemen. In einem alternativen Ansatz führten deshalb Bertozzi et al.^[27] eine Klasse gespannter Alkine ein – Cyclooctine –, um eine ringspannungsvermittelte Cycloaddition mit Aziden zu verwirklichen. Die Reaktionsgeschwindigkeiten waren mit denen der CuAAC-Reaktion vergleichbar. Popik et al.^[12b,c] berichteten über eine lichtinduzierte Strategie für die In-situ-Erzeugung eines Dibenzocyclooctins aus einem photochemisch markierten Cyclopropenon. Solche Cyclopropenonderivate reagieren unter Umgebungsbedingungen im Dunkeln nicht mit Aziden, was ihre Aktivierung durch Licht zu einer besonders effizienten Methoden macht. Die in situ gebildeten, gespannten Alkine gehen eine leichte, katalysatorfreie Cycloaddition mit dem Azid zu den entsprechenden Triazolen ein. Anzumerken ist, dass mithilfe dieser Reaktion Azido-markierte Biomoleküle in Modellorganismen oder Geweben durch Verwendung von Farbstoff-markierten Alkinen sichtbar gemacht werden können (Schema 3). Daher bieten



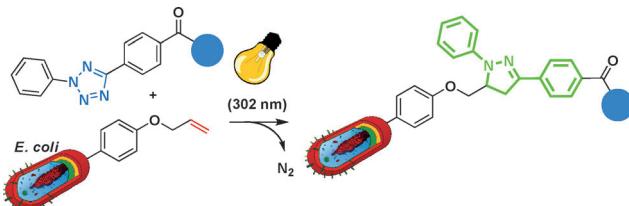
Schema 3. Lichtinduzierte, ringspannungsvermittelte Cycloaddition eines fluoreszierenden Cyclopropenons mit einer Azid-funktionalisierten Zelle.



Schema 2. Photolithographische Musterbildung mit einem PEG-basierten Hydrogel auf einem Azid-funktionalisierten Polypropylen unter Verwendung einer Photomaske. EDTA = Ethylenediamintetraacetat.

lichtinduzierte, durch ringspannungsvermittelte Cycloadditionen interessante Möglichkeiten, um lebende Organismen zeitlich und räumlich kontrolliert zu markieren; dies könnte beispielsweise für Mikroarrays genutzt werden.

Neben der CuAAC-Klickreaktion gibt es noch eine weitere Cycloaddition, die zur selben Familie gehört und als lichtinduzierte 1,3-dipolare Cycloaddition eines Tetrazols und eines Alkens beschrieben wurde. Das Konzept wurde bereits 1967 von Huisgen und Sustmann^[28] erläutert und 2008 von Lin et al. erneut aufgegriffen.^[29] Bei dieser Reaktion erfolgt eine lichtinduzierte Zersetzung eines Tetrazols bei 302 nm unter Freisetzung von molekularem Stickstoff und der Bildung eines hochreaktiven Nitrilimin-Intermediats, das mit elektronenarmen, unreaktiven terminalen Alkenen und Alkinen über eine 1,3-dipolare Cycloaddition chemoselektiv zu stabilen Pyrazolinaddukten reagiert.^[30] Im Vergleich zu anderen Klickreaktionen bietet die lichtinduzierte 1,3-dipolare Cycloaddition mehrere Vorteile: 1) Sie ist einfach durchzuführen, da Tetrazolmoleküle in nur zwei Schritten synthetisiert werden können, und es genügt eine einfache UV-Lampe zur Aktivierung (durch die hohe Quantenausbeute der Photolyse); 2) es wird kein Metallkatalysator benötigt; 3) die Reaktion verläuft schnell; 4) die Reaktion ist bioorthogonal; 5) die Reaktion kann problemlos verfolgt werden, da sich fluoreszierende Pyrazolinycloaddukte bilden. Da der Prozess kein aktiviertes Alken benötigt, kann er zudem leichter für die Markierung von Proteinen in biologischen Medien und lebenden Zellen eingesetzt werden.^[12a,31] Eine lichtinduzierte Tetrazol-En-Cycloaddition kann auch für die Funktionalisierung von Polymeroberflächen genutzt werden.^[31c,32] Langwellig sensibilisierte (365 nm), hochreaktive Tetrazolreagentien wurden eingesetzt, deren Reaktion durch eine kurze Bestrahlung geringer Energie induziert werden kann, was auch die Schädigung von Biomolekülen durch Strahlung minimiert.^[33] Bei Verwendung von nicht fluoreszierenden Ausgangsverbindungen erleichtert die Fluoreszenz des Pyrazolinprodukts den direkten Nachweis der Reaktion in einem biologischen System.^[33b] Diese Chemie wurde zur In-vivo-Markierung von Proteinen in *E. coli*-Zellen untersucht (Schema 4). Insgesamt stellen lichtinduzierte

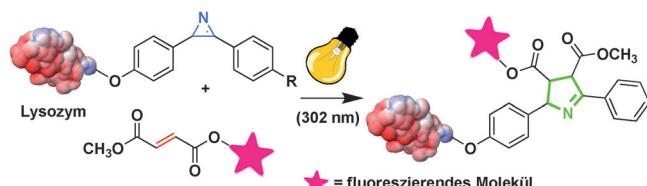


Schema 4. Cycloaddition eines aktivierten Alkens mit einem Nitrilimin-Dipol, der in situ aus einem Tetrazol lichtinduziert erzeugt wird.

Tetrazol-Alken-Cycloadditionen eine vielversprechende neue Klickreaktion dar, die sich durch ausgezeichnete Kompatibilität mit Wasser und anderen Lösungsmitteln auszeichnet, gut mit funktionellen Gruppen verträglich ist und sehr gute Regioselektivitäten und Ausbeuten ermöglicht.^[34] In neueren Studien wurde die Verwendung aktivierter Alkene und Cyclopropene untersucht; dabei wurden höhere Cyclo-

additionsgeschwindigkeiten erzielt, ohne dass störende Michael-Additionen mit biologischen Nucleophilen beobachtet wurden, wie sie häufig bei nichtaktivierten Alkenen auftreten.^[34] Im Vergleich zu früheren Studien zeigte die Cyclopropen-dirigierte, lichtinduzierte Klickchemie außerdem eine schnelle Reaktionskinetik zur effizienten Markierung von Proteinen (ca. 2 min).

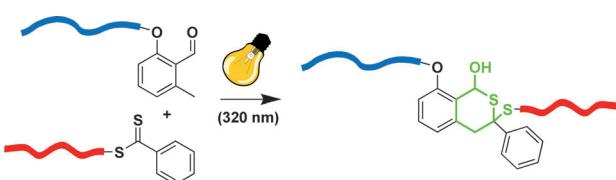
Lim und Lin entwickelten eine weitere lichtinduzierte Azirin-Alken-Cycloaddition für die effiziente Proteinkonjugation in biologischem Medium bei neutralem pH-Wert und Raumtemperatur.^[35] Bei dieser Umwandlung wird ein Azirin mit Licht bestrahlt, und es bildet sich ein hochreaktives Nitrilylid, das spontan mit einem aktivierten Alken zu einem Pyrrolin reagiert. In situ erzeugte Nitrilylide scheinen reaktiver zu sein als Nitrilimine, die aus Tetrazol-Vorstufen in Gegenwart von Wasser gebildet werden und für eine effiziente Klickreaktion als Reaktionspartner sehr elektronenarme Dipolarophile, z. B. Fumarat, benötigen. Diese lichtinduzierte Azirin-Alken-Cycloaddition wurde zur Biokonjugation eines Azirin-modifizierten Lysozyms mit Dimethylfumarat-verknüpftem monodispersem Poly(ethylenglycol) (PEG) bei Raumtemperatur verwendet (Schema 5).



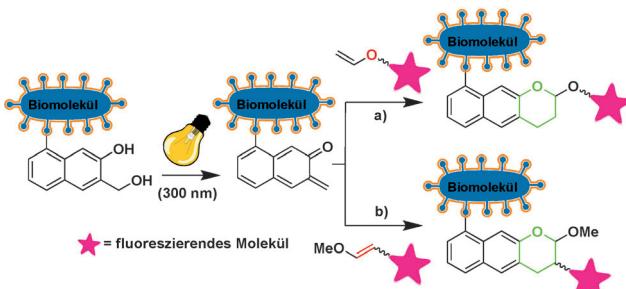
Schema 5. Lichtinduzierte Azirin-Alken-Cycloaddition.

Sharpless et al. betrachteten die als Diels-Alder-Reaktion wohlbekannte [4+2]-Cycloaddition als eine weitere Klickreaktion. Diese Reaktion erfolgt zwischen einem elektronenreichen Dien und einem elektronenarmen Dienophil, und die treibende Kraft für diese Ringbildung resultiert aus der Bildung von σ -Bindungen. Diese σ -Bindungen sind energetisch stabiler als die π -Bindungen aus den vier π -Elektronen des Diens und den zwei π -Elektronen des Dienophils. Daher werden für Diels-Alder-Klickreaktionen normalerweise keine Katalysatoren benötigt, man erhält unter milden Bedingungen hohe Ausbeuten, und es werden keine Nebenprodukte gebildet. In einigen Fällen werden Lewis-Säuren als Katalysator eingesetzt, um sowohl die Regioselektivität als auch die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen.^[2b,3a-c] In solchen Fällen könnte die Diels-Alder-Cycloaddition durch Licht induziert und dadurch eine räumliche Kontrolle des Prozesses erreicht werden. Zu diesem Zweck untersuchten Popik et al. die Cycloaddition von in situ photogenerierten *ortho*-Chinonmethiden und Vinyletheren zu Benzochromanprodukten als lichtinduzierte Klickreaktion.^[15,36] Die photochemische Dehydratisierung von 3-Hydroxy-2-naphthalinmethanolen führte zum sehr reaktiven Heterodien-*o*-naphthochinonmethid, das schnell mit nichtaktivierten Alkenen wie Vinyletheren kuppelt und stabile oder hydrolytisch labile Bindungen bildet. *ortho*-Naphthochinonmethid reagiert in wässriger Lösung sehr selektiv, und nur nichtaktivierte Al-

kene führen zu Diels-Alder-Addukten. Zudem scheint es, dass eine erhebliche Menge an *o*-Naphthochinonmethid durch Wasser gequencht wird, was letztlich zur Rückbildung der Ausgangsverbindung führt.^[36b] Die Diels-Alder-Reaktion verläuft dann problemlos mit Vinylether an entweder dem Sauerstoff- oder dem Kohlenstoffatom (Schema 6a). Die



Schema 7. Synthese von Blockcopolymeren durch eine Photoenol-basierte, lichtinduzierte Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition.



Schema 6. Lichtinduzierte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen zwischen *ortho*-Chinonmethiden und Vinylethern.

einzigartige Besonderheit dieser Reaktion besteht darin, dass die Wahl des Vinylethers die Stabilität des Endprodukts bestimmt. Wenn die Reaktion beispielsweise über eine Sauerstoffverknüpfung erfolgt, enthält das entstehende Benzochroman eine Acetalverknüpfung, die in neutralen und basischen Lösungen stabil ist, doch in stark sauren Lösungen instabil ist. Dies kann für Anwendungen zur Biokonjugation von Vorteil sein, wie z.B. zur Elution von gebundenen Proteinen an Streptavidin- oder Avidinharz. Wenn hingegen ein stabiles Produkt erwünscht ist, kann die Reaktion alternativ am β-Kohlenstoffatom des Vinylethers erfolgen (Schema 6b).

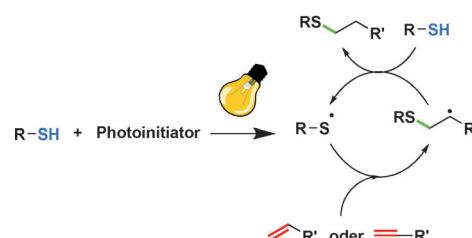
In diesem Zusammenhang sind Photoenole hochreaktive Diene, die mit aktivierten Alkenen (z. B. *N*-Maleimid-derivaten) in anderen Diels-Alder-Reaktionen zur Polymer-Polymer-Konjugation^[37] oder biokompatiblen Oberflächenmodifizierung eingesetzt werden können.^[38] Die Effizienz und Geschwindigkeit der Photoenolchemie wurde in verschiedenen Lösungsmittelsystemen sowie an Oberflächen mit kovalent verknüpften Molekülen gezeigt. Bei der Oberflächenmodifizierung sind der niedermolekulare Initiator für die radikalische Atomtransferpolymerisation, ein Polymer und ein Peptid beteiligt.^[38] Durch Reaktion von Polymeren mit endständigen *o*-Methylphenylketon- oder Aldehydeinheiten unter einfacher UV-Bestrahlung können verschiedene komplexe Polymere (z.B. Sterne oder Blockcopolymeren) synthetisiert werden.^[37a] Zudem wurde die Photoenolchemie erfolgreich für die Oberflächenmusterung mit unterschiedlichen Maleimidderivaten mit hoher Auflösung angewendet.^[38]

Mithilfe der Photoenolchemie können auch bestimmte konventionelle Polymere, die durch RAFT-Polymerisation (reversible addition/fragmentation chain-transfer) hergestellt werden, als Dienophile zur Synthese von Blockcopolymeren verwendet werden.^[36b] Beispielsweise kann ein RAFT-Polymer leicht mit einem nichtaktivierten Dithioester-Ende durch eine lichtinduzierte Diels-Alder-Reaktion bei Umgebungs-temperatur ohne Katalysator zu Photoenol-funktionalisierten Polymeren gekuppelt werden (Schema 7).^[37c] Zudem ist diese

Reaktion gegenüber thermisch induzierten Diels-Alder-Cycloadditionen sowie CuAAC-Reaktionen orthogonal, wodurch sequentielle Klick-Derivatisierungen in einer Eintopf-synthese von ABC-Triblock-Copolymeren möglich sind.^[37a]

3. Lichtinduzierte Thiol-En/In-Reaktionen

Wie die Cycloadditionsreaktionen erfüllen auch Thiol-Alken/Alkin-Reaktionen Kriterien der Klickchemie, beispielsweise die Orthogonalität mit anderen häufigen Synthesemethoden (ein wesentlicher Aspekt), die Anwendung sehr milder Reaktionsbedingungen, harmloser Katalysatoren und Lösungsmittel, hohe Reaktionsgeschwindigkeiten, Unempfindlichkeit gegenüber Wasser und (häufig) molekularem Sauerstoff, vollständige Regioselektivität (Anti-Markownikow-Selektivität), Verfügbarkeit von Thiolen und Alkenen/Alkinen, einfache Aufarbeitung und (gewöhnlich) Gewinnung hoher Ausbeuten. Obgleich andere Kupplungsreaktionen, an denen Thiole und Alkene/Alkine beteiligt sind, über einen nichtradikalischen Reaktionsweg (z.B. nucleophile Substitution oder Michael-Addition) verlaufen, werden sie auch als Klickreaktionen bezeichnet. Besonders zählt die radikalische Thiol-En/In-Reaktion zu den am häufigsten untersuchten Systemen. Der radikalische Mechanismus involviert die Addition eines Thiolradikals an eine En/In-Bindung über einen thermischen oder photochemischen Prozess. Es entsteht ein Thioetherprodukt, das in hohem Maße Anti-Markownikow-Selektivität aufweist (Schema 8). Die Reakti-



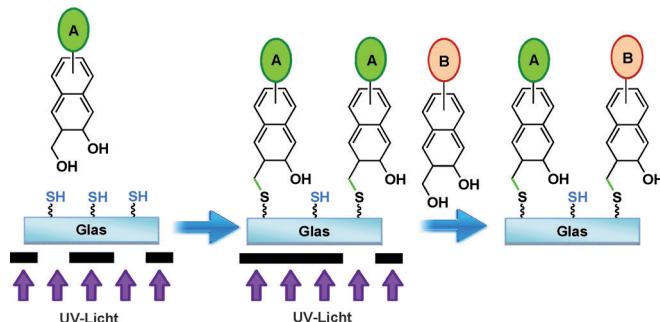
Schema 8. Lichtinduzierte Thiol-En/In-Klickreaktionen.

onsgeschwindigkeit der Thiol-En-Reaktion hängt auch stark von der chemischen Struktur des Alkens ab, wobei elektronenreiche und/oder gespannte Alkene schneller reagieren als elektronenarme Alkene (z.B. Norbornen > Vinylether > Alken > Vinylester > Allylether > Acrylat > N-substituiertes Maleimid > Methacrylat > konjugierte Diene). Da die Thiol-En/In-Reaktion sowohl thermisch als auch photochemisch

durch Erzeugung von Radikalen induziert werden kann, scheint die Photoinitiiierung geeignet, den Prozess durch Wellenlänge, Intensität, Dosierung und Dauer der Bestrahlung zu kontrollieren.

Aufgrund ihrer Einfachheit und Effizienz fand die Thiol-En/In-Klickreaktion in den letzten Jahren zunehmend Anwendung. Darüber hinaus ist diese Reaktion wegen ihrer Toleranz gegen verschiedene funktionelle Gruppen sowie ihrer Orthogonalität zu anderen Reaktionstypen eine ideale und breit anwendbare Methode für die organische Synthese, Biokonjugation, Oberflächenmodifizierung und Photolithographie. Die lichtinduzierte Variante der Thiol-En/In-Reaktion kann bei Raumtemperatur ohne einen Metallkatalysator ablaufen und toleriert etliche funktionelle Gruppen, einschließlich Alkohole, Amine, Aminosäuren, Kohlenhydrate, Carbonsäuren und fluorierte Verbindungen. Da die Reaktion normalerweise durch sichtbares Licht, das Biomoleküle nicht schädigt, gestartet wird und unter milden Bedingungen erfolgreich abläuft (toleriert molekularen Sauerstoff und Wasser), ist sie auch eine ideale und breit anwendbare Methode insbesondere zur Biokonjugation. Die Anwendung der Thiol-En/In-Reaktionen zur Synthese und Funktionalisierung sehr verschiedener Materialien wurde in etlichen neueren Übersichtsartikeln ausführlich diskutiert und wird daher hier nicht beschrieben.^[6c,d,39]

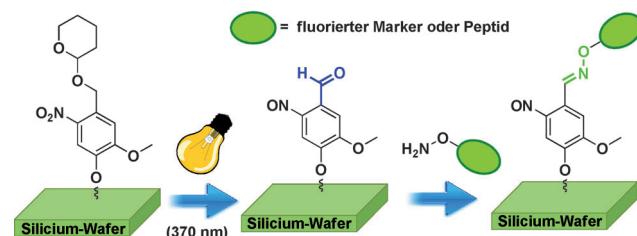
In einer anderen Klickreaktion erfolgt eine Michael-Addition von photochemisch erzeugten *o*-Naphthochinonmethiden mit Thiolen.^[40] Beispielsweise wurde ein Thiol-funktionalisierter Glasträger in eine wässrige Lösung von 3-(Hydroxymethyl)-2-naphthol-Derivaten getaucht. Dann wurde eine Maske über den Träger gelegt, und die 3-(Hydroxymethyl)-2-naphthol-Einheiten wurden mit einer Fluoreszenzlampe für 2 min bei einer Wellenlänge von 350 nm belichtet, um eine effiziente photochemische Dehydratisierung zu induzieren. Die gebildeten reaktiven *o*-Naphthochinonmethid-Spezies induzierten eine Additionsreaktion mit den Thiolgruppen auf der Oberfläche des Trägers. Diese reaktiven Naphthole können immer wieder ohne Verlust an Effizienz wiederverwendet werden, da nur geringe Mengen an Reagens verbraucht und nicht umgesetzte Naphthochinonmethide mit Wasser gequenched werden, um die Ausgangsverbindung zurückzugewinnen. Dieses Charakteristikum verhindert außerdem die Migration von *o*-Naphthochinonmethiden von der Seite der Bestrahlung und ermöglicht eine räumliche Kontrolle. Die gebildete Thioetherbindung ist auch unter Umgebungsbedingungen stabil, doch kann durch UV-Bestrahlung zur Rückgewinnung des freien Thiols gespalten werden. Die einzigartige Reversibilität der Klickchemie dieser *o*-Naphthochinonmethid-Thiol-Reaktion ermöglicht nicht nur die ortsselektive Immobilisierung auf einer Oberfläche, sondern auch eine lichtgesteuerte Freisetzung oder den Austausch immobilisierter Substanzen (Schema 9). Aufgrund der hohen Stabilität und Robustheit der reaktiven Gruppen und der Kompatibilität der Reaktion mit wässrigen Lösungen ist diese Chemie außerdem für biologische Anwendungen geeignet.



Schema 9. Immobilisierung und Austausch von 3-Hydroxymethyl-2-naphthol-Derivaten an einer Thiol-funktionalisierten Oberfläche. Wiedergabe aus Lit. [40].

4. Lichtinduzierte Oxim-Reaktionen

Die Bildung einer Oximbindung durch die Reaktion eines Aldehyds und eines Alkoxyamins stellt eine weitere Form der Klickchemie dar, die kostengünstig ist und nicht die Synthese einer Bibliothek von Bausteinen erfordert. Die Reaktionsprodukte werden mit ausreichender Reinheit und Biokompatibilität für direkte biologische Untersuchungen erhalten. Kürzlich berichteten mehrere Gruppen, dass lichtinduzierte Klickchemie die räumliche und zeitliche Kontrolle von Oxim-Reaktionen ermöglicht.^[41] Diese Reaktionen verlaufen über zwei Stufen: eine schnelle und milde photoinduzierte Entschützung eines Aldehyds oder eines Alkoxyamins und die anschließende Oximbildung mit der entschützten Verbindung. Auch für die Herstellung mikrostrukturierter Trägermaterialien wurde diese Chemie angewendet (Schema 10).^[42] Beispielsweise gelang die Photostrukturierung von *o*-Nitro-

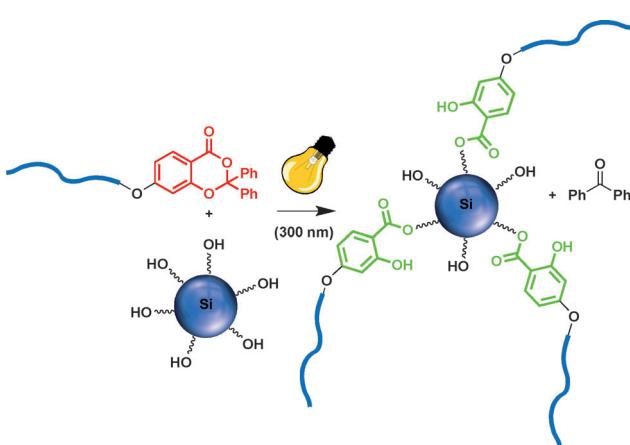


Schema 10. Funktionalisierung der Oberfläche von Silicium-Wafern durch lichtinduzierte Oxim-basierte Klickreaktionen. Wiedergabe aus Lit. [42].

benzylacetal-funktionalisierten Silicium-Wafern durch UV-A-Bestrahlung einer Maske für 3 min. Nach Abnahme der Maske wurden die Silicium-Wafer mit einer Lösung eines Fluor-Markers (*o*-[Perfluorphenyl]methyl]hydroxylamin-Hydrochlorid) oder eines Peptids ((2-Aminooxy)acetamido-Gly-Arg-Gly-Ser-Gly-Arg) behandelt. Mithilfe dieser Strategie gelingt die ortsspezifische Immobilisierung von Biomolekülen, Farbstoffen oder anderen funktionellen Gruppen, ohne dass ein Katalysator benötigt wird, der möglicherweise toxisch ist oder nur unter Schwierigkeiten entfernt werden kann.

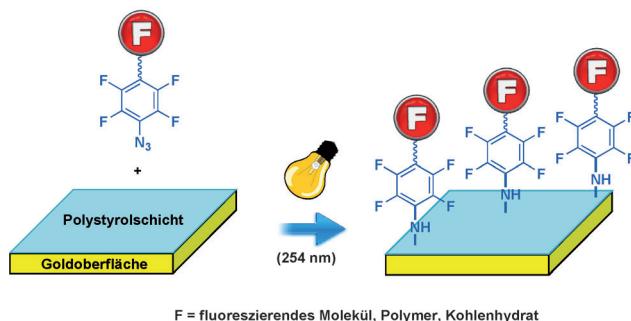
5. Andere lichtinduzierte Kupplungsreaktionen

Kürzlich wurde gezeigt, dass die Keten-Chemie eine vielversprechende Route mit erheblichen Ausbeuten zur Modifizierung makromolekularer Strukturen sein kann. Ketene sind Intermediate, die mit ungesättigten Verbindungen leicht eine Reaktion zum [2+2]-Cycloaddukt eingehen können. Zudem können Ketene auch mit Nucleophilen, wie Alkoholen, Aminen und Säuren, zu Estern, Amiden bzw. Anhydriden umgesetzt werden. Ketene sind Derivate von Carbonsäuren mit zwei benachbarten Doppelbindungen und können thermisch^[43] oder photochemisch^[14a-c,44] aus Dialkyl-Meldrum-Säure bzw. Benzodioxinon erzeugt werden. Benzodioxinone können als photolytische Vorstufen des Ketens in Monomere oder Polymere eingeführt werden, um Kupplungsreaktionen zu ermöglichen.^[14d-f,44c] Durch Nutzung der Keten-Chemie wurde eine neue Route zur Aufbringung von Polymeren auf die Oberfläche von Siliciumdioxidpartikeln unter milden Bedingungen und ohne Einsatz eines Katalysators oder zusätzlichen Reagens entwickelt. Im Vergleich dazu erfordern bekannte Methoden zur photoinitierten Ppropfung mehrere Reaktionschritte für den gleichen Ppropfungsprozess (Schema 11).



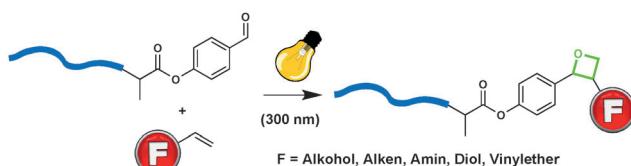
Schema 11. Synthese von Polymer-gestützten Siliciumdioxidpartikeln durch lichtinduzierte Keten-Chemie. Wiedergabe aus Lit. [44c].

Phenylazide sind beliebte lichtempfindliche Verbindungen, da sie hohe Effizienzen und schnelle Reaktionszeiten ermöglichen, eine hervorragende Lagerbeständigkeit besitzen und leicht herstellbar sind.^[45] Bei Aktivierung durch Licht zersetzt sich die fluorierte Phenylazideinheit zu einem elektronenarmen Perfluorphenylnitren, das anschließend eine C-H-Insertion und/oder C=C-Additionsreaktion eingehen kann.^[46] Die lichtinduzierte Perfluorphenylazid-Chemie diente zur Konjugation weniger reaktiver funktioneller Gruppen, wie Polyolefine und Kohlenstoffmaterialien, und ermöglicht sehr robuste und stabile Verknüpfungen (Schema 12). Die Methode wurde auch zur Immobilisierung von Kohlenhydratstrukturen an verschiedenen Nanomaterialien verwendet, einschließlich Polymeren,^[47] Silicium-Wafern,^[48] Gold,^[47b,49] Eisenoxid^[45c] und Siliciumdioxid-Nanopartikeln.^[45d,e,50]



Schema 12. Modifizierung von Polymeroberflächen durch lichtinduzierte Perfluorphenylazid-Chemie.

Die lichtinduzierte [2+2]-Cycloaddition von Carbonylverbindungen an Olefine, auch als Paterno-Büchi-Reaktion bekannt, wurde kürzlich als Kupplungsreaktion beschrieben und ermöglicht die Funktionalisierung von Polymeren (Schema 13).^[51] Im Vergleich zu typischen Klickreaktionen



Schema 13. Endgruppenmodifizierung von Polymeren mit terminalen Aldehydgruppen durch lichtinduzierte [2+2]-Cycloaddition.

erfüllt diese Cycloaddition nicht völlig die strengen Kriterien des Klick-Konzepts, da die Reaktionszeiten allgemein zu lang sind und ein relativ großer Überschuss an Alkenverbindung für einen vollständigen Umsatz der Aldehydverbindungen benötigt wird. Dennoch ist die lichtinduzierte Paterno-Büchi-Cycloaddition eine bequeme Möglichkeit zur Herstellung präparativ wertvoller Oxetane aufgrund der großen Vielfalt, Zugänglichkeit und relativen Inertheit der einsetzbaren Ausgangsstoffe. Die Anwendung von [2+2]- und [4+4]-Photocycloadditionen in der organischen Chemie, Polymerchemie und Materialwissenschaft wurde unlängst in einem anderen Übersichtsartikel beschrieben und wird daher hier nicht betrachtet.^[48a]

6. Schlussfolgerungen

Die Vielseitigkeit der Klickchemie wurde umfassend in photochemischen Methoden genutzt, wobei die gewünschte Reaktion durch den Ort und den Zeitpunkt der Lichteinstrahlung auf das System kontrolliert wird. Lichtinduzierte Klickreaktionen hängen von verschiedenen einstellbaren Parametern ab (z.B. Wellenlänge und Intensität des Lichts, Dauer der Bestrahlung und räumliche und zeitliche Kontrolle) und können für eine bestimmte Anwendung optimiert werden. Die Methode ist auf ein breites Spektrum von Materialoberflächen anwendbar und vereinigt die Vorteile der Klickchemie und Photolithographie. Aufgrund ihrer milden

Reaktionsbedingungen, des schnellen Durchsatzes und der Kompatibilität mit orthogonalen Verfahren bieten sich zahlreiche Möglichkeiten zur Anwendung auf Chemie-verwandten Gebieten, wie der chemischen Biologie und medizinischen Chemie. Einschränkungen der Methode, wie Orthogonalität und Toxizität, können effizient durch die entsprechende Wahl einer Reaktion für spezielle Reaktionsbedingungen kontrolliert werden. Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf die Steigerung der Effizienz, die Entwicklung neuer lichtinduzierter Klick-Systeme in modularer Durchführungsweise und die Eliminierung toxischer Metallverbindungen.

Eingegangen am 31. Oktober 2012,
veränderte Fassung am 6. Februar 2013
Online veröffentlicht am 7. Mai 2013

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [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) 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; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [3] a) G. Franc, A. K. Kakkar, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5630–5639; b) M. A. Tasdelen, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2133–2145; c) G. Hizal, U. Tunca, A. Sanyal, *J. Polym. Sci. Part A* **2011**, *49*, 4103–4120; d) A. Sanyal, *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211*, 1417–1425.
- [4] G. Kumaraswamy, K. Ankamma, A. Pitchaiah, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9822–9825.
- [5] a) K. L. Heredia, Z. P. Tolstyka, H. D. Maynard, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4772–4779; b) A. Dirksen, P. E. Dawson, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 2543–2548; c) M. Bahta, F. Liu, S. E. Kim, A. G. Stephen, R. J. Fisher, T. R. Burke, *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 686–702.
- [6] a) L. M. Campos, K. L. Killups, R. Sakai, J. M. J. Paulusse, D. Damiron, E. Drockenmuller, B. W. Messmore, C. J. Hawker, *Macromolecules* **2008**, *41*, 7063–7070; b) K. L. Killups, L. M. Campos, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062–5064; c) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584–1617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573; d) C. E. Hoyle, A. B. Lowe, C. N. Bowman, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355–1387; e) A. B. Lowe, C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 4745–4750.
- [7] C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8572–8604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446–8476.
- [8] a) J. D. Haigh, *Nature* **1994**, *370*, 544–546; b) G. Steinberg-Yfrach, J. L. Rigaud, E. N. Durantini, A. L. Moore, D. Gust, T. A. Moore, *Nature* **1998**, *392*, 479–482; c) M. H. B. Stowell, T. M. McPhillips, D. C. Rees, S. M. Soltis, E. Abresch, G. Feher, *Science* **1997**, *276*, 812–816.
- [9] a) P. Brumer, M. Shapiro, *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *126*, 541–546; b) A. Assion, T. Baumert, M. Bergt, T. Brixner, B. Kiefer, V. Seyfried, M. Strehle, G. Gerber, *Science* **1998**, *282*, 919–922.
- [10] a) M. L. Wang, K. L. Han, G. Z. He, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 10204–10210; b) F. F. Crim, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12725–12734.
- [11] Y. Yagci, S. Jockusch, N. J. Turro, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6245–6260.
- [12] a) Y. Z. Wang, W. J. Song, W. J. Hu, Q. Lin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5434–5437; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5330–5333; b) S. V. Orski, A. A. Poloukhtine, S. Arumugam, L. D. Mao, V. V. Popik, J. Locklin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11024–11026; c) A. A. Poloukhtine, N. E. Mbua, M. A. Wolfert, G. J. Boons, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15769–15776.
- [13] A. Kuzmin, A. Poloukhtine, M. A. Wolfert, V. V. Popik, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 2076–2085.
- [14] a) V. Kumbaraci, N. Talinli, Y. Yagci, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6031–6035; b) M. A. Tasdelen, V. Kumbaraci, N. Talinli, Y. Yagci, *Polymer* **2006**, *47*, 7611–7614; c) M. A. Tasdelen, V. Kumbaraci, S. Jockusch, N. J. Turro, N. Talinli, Y. Yagci, *Macromolecules* **2008**, *41*, 295–297; d) Y. Y. Durmaz, V. Kumbaraci, A. L. Demirel, N. Talinli, Y. Yagci, *Macromolecules* **2009**, *42*, 3743–3749; e) V. Kumbaraci, N. Talinli, Y. Yagci, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 72–77; f) M. A. Tasdelen, V. Kumbaraci, N. Talinli, Y. Yagci, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4406–4408.
- [15] S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5573–5579.
- [16] F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439–455.
- [17] A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725–748.
- [18] R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2283–2302.
- [19] S. C. Ritter, B. Koenig, *Chem. Commun.* **2006**, 4694–4696.
- [20] a) V. Hong, A. K. Udit, R. A. Evans, M. G. Finn, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1481–1486; b) N. K. Devaraj, P. H. Dinolfo, C. E. D. Chidsey, J. P. Collman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1794–1795.
- [21] a) L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811–815; b) G. Molteni, C. L. Bianchi, G. Marinoni, N. Santo, A. Ponti, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137–1139.
- [22] a) M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6945–6947; b) M. A. Tasdelen, G. Yilmaz, B. Iskin, Y. Yagci, *Macromolecules* **2012**, *45*, 56–61.
- [23] B. J. Adzima, Y. Tao, C. J. Kloxin, C. A. DeForest, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 256–259.
- [24] R. T. Chen, S. Marchesan, R. A. Evans, K. E. Stylian, G. K. Such, A. Postma, K. M. McLean, B. W. Muir, F. Caruso, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 889–895.
- [25] C. Bowman, C. J. Kloxin, B. J. Adzima, (Univ Colorado), WO Patent 074931, **2012**.
- [26] L. Harmand, S. Cadet, B. Kauffmann, L. Scarpantonio, P. Batat, G. Jonusauskas, N. D. McClenaghan, D. Lastecoueres, J.-M. Vincent, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7249–7253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7137–7141.
- [27] a) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047; b) 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.
- [28] J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 60–70.
- [29] a) 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; b) W. Song, Y. Wang, J. Qu, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9654–9655.
- [30] S.-L. Zheng, Y. Wang, Z. Yu, Q. Lin, P. Coppens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18036–18037.
- [31] a) M. M. Madden, C. I. R. Vera, W. Song, Q. Lin, *Chem. Commun.* **2009**, 5588–5590; b) Z. Yu, R. K. V. Lim, Q. Lin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13325–13329; c) J. Wang, W. Zhang, W. Song, Y. Wang, Z. Yu, J. Li, M. Wu, L. Wang, J. Zang, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14812–14818.
- [32] M. Dietrich, G. Delaittre, J. P. Blinco, A. J. Inglis, M. Bruns, C. Barner-Kowollik, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 304–312.
- [33] a) Y. Wang, W. J. Hu, W. Song, R. K. V. Lint, Q. Lin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3725–3728; b) Z. Yu, L. Y. Ho, Z. Wang, Q. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5033–5036; c) Z. Yu, L. Y. Ho, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11912–11915.

- [34] R. K. V. Lim, Q. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 828–839.
- [35] R. K. V. Lim, Q. Lin, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7993–7995.
- [36] a) S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15730–15736; b) S. Arumugam, S. V. Orski, J. Locklin, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 179–182.
- [37] a) M. Glassner, K. K. Oehlenschlaeger, T. Gruendling, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4681–4689; b) M. Winkler, J. O. Mueller, K. K. Oehlenschlaeger, L. M. de Espinosa, M. A. R. Meier, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2012**, *45*, 5012–5019; c) K. K. Oehlenschlaeger, J. O. Mueller, N. B. Heine, M. Glassner, N. K. Guimard, G. Delaittre, F. G. Schmidt, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 762.
- [38] T. Pauloehrl, G. Delaittre, V. Winkler, A. Welle, M. Bruns, H. G. Boerner, A. M. Greiner, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1096–1099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1071–1074.
- [39] a) M. Uygun, M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211*, 103–110; b) A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 573–586; c) A. B. Lowe, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 17–36; d) C. E. Hoyle, T. Y. Lee, T. Roper, *J. Polym. Sci. Part A* **2004**, *42*, 5301–5338.
- [40] S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8408–8411.
- [41] a) K. L. Christman, R. M. Broyer, Z. P. Tolstyka, H. D. Maynard, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 2021–2027; b) S. Park, M. N. Yousaf, *Langmuir* **2008**, *24*, 6201–6207.
- [42] T. Pauloehrl, G. Delaittre, M. Bruns, M. Meißler, H. G. Börner, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9316–9319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9181–9184.
- [43] a) F. A. Leibfarth, Y. Schneider, N. A. Lynd, A. Schultz, B. Moon, E. J. Kramer, G. C. Bazan, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14706–14709; b) M. Wolffs, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10572–10574.
- [44] a) O. Soltani, J. K. De Brabander, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1724–1727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1696–1699; b) V. Kumbaraci, B. Aydogan, N. Talinli, Y. Yagci, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 2612–2618; c) G. Yilmaz, V. Kumbaraci, N. Talinli, P. Tatar, A. L. Demirel, Y. Yagci, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 2517–2520.
- [45] a) M. Yan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4138–4144; b) S. A. Al-Bataineh, R. Luginbuehl, M. Textor, M. Yan, *Langmuir* **2009**, *25*, 7432–7437; c) L.-H. Liu, H. Dietsch, P. Schurtenberger, M. Yan, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1349–1355; d) J. P. Gann, M. Yan, *Langmuir* **2008**, *24*, 5319–5323; e) X. Wang, O. Ramstrom, M. Yan, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 8944–8949.
- [46] L.-H. Liu, M. Yan, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1434–1443.
- [47] a) M. D. Yan, J. Ren, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 1627–1632; b) L. Liu, M. H. Engelhard, M. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14067–14072.
- [48] a) M. D. Yan, J. Ren, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 523–527; b) H. Wang, L. Li, Q. Tong, M. Yan, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3*, 3463–3471.
- [49] Y. Pei, H. Yu, Z. Pei, M. Theurer, C. Ammer, S. Andre, H.-J. Gabius, M. Yan, O. Ramstrom, *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 6897–6902.
- [50] T. Kubo, X. Wang, Q. Tong, M. Yan, *Langmuir* **2011**, *27*, 9372–9378.
- [51] M. Conradi, T. Junkers, *Macromolecules* **2011**, *44*, 7969–7976.