

# Alkinphosphonite für sequenzielle Azid-Azid-Kupplungen\*\*

M. Robert J. Vallée, Lukas M. Artner, Jens Darnedde\* und Christian P. R. Hackenberger\*

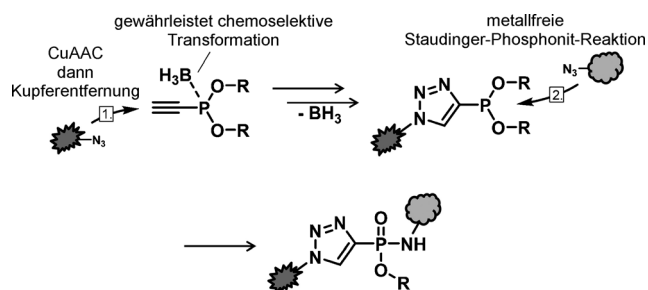
Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet

In der modernen medizinischen und pharmazeutischen Forschung sind häufig modulare Konjugationsstrategien notwendig, um Isotopenmarkierungen, biologisch aktive Liganden oder funktionelle Module zur Fluoreszenzmarkierung, Reinigung oder Erhöhung der Löslichkeit in molekulare Systeme einzuführen. Dies ermöglicht meistens eine vereinfachte Funktionsanalyse oder Verfolgung des modifizierten Moleküls in komplexer Umgebung. Größe und Komplexität solcher molekularer Systeme reichen von kleinen Molekülen und Naturstoffen über Polymere, Partikel und Oberflächen bis hin zu lebenden Organismen.<sup>[1]</sup> Üblicherweise wird die Funktionalisierung durch eine einfache chemische oder biochemische Einführung von reaktiven funktionellen Gruppen erreicht.<sup>[2]</sup> Diese Gruppen sollten gegenüber anderen funktionellen Einheiten inert sein, aber gleichzeitig eine hohe intrinsische Reaktivität besitzen. Außerdem sollten sie in der Lage sein, verlässlich neue chemische Bindungen in hohen Ausbeuten (wie für Klick-Reaktionen definiert)<sup>[3]</sup> und mit exzellenter Chemo-selektivität zu bilden.<sup>[4]</sup>

Die in diesem Kontext am häufigsten genutzte funktionelle Gruppe ist die Azidgruppe, die sich durch eine große Anwendungsbreite auszeichnet und sowohl mit Alkinen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zu Triazolen<sup>[5]</sup> als auch mit P<sup>III</sup>-Reagentien in Staudinger-Ligationen reagieren kann. Die Entwicklung der Kupfer-katalysierten (CuAAC)<sup>[6]</sup> und der spannungsinduzierten Azid-Alkin-Cycloadditionen<sup>[7]</sup> sowie die Verwendung von Phosphinen<sup>[8]</sup> und Phosphiten<sup>[9]</sup> in

Staudinger-Ligationen hat in den letzten Jahren zu zahlreichen Anwendungen in Markierungs- und Konjugationsexperimenten geführt.<sup>[10]</sup> Azidgruppen können leicht mittels organischer Synthese in kleine Moleküle, Polymere und Materialien eingeführt werden.<sup>[11]</sup> Ihre geringe Anfälligkeit gegenüber anderen organischen Reaktionen, bei dennoch hoher Reaktivität, hat zu einer breiten Anwendung der CuAAC<sup>[12]</sup> beigetragen sowie zu einer weitreichenden Kommerzialisierung von Aziden geführt.

Hier stellen wir ein neues Syntheseprotokoll vor, das die sequenzielle Kupplung von zwei unterschiedlichen Azidverbindungen in polaren, apolaren und wässrigen Lösungsmitteln in einer kurzen Reaktionssequenz erlaubt. Dieser Ansatz ermöglicht die modulare Kupplung von einfach zugänglichen Azidverbindungen in zwei Schritten, wobei die finale Konjugation metallfrei abläuft. Um diese formale Azid-Azid-Kupplung zu erreichen, haben wir die CuAAC mit einer in unserer Arbeitsgruppe weiterentwickelten, metallfreien Staudinger-Phosphonit-Reaktion verbunden.<sup>[13]</sup> Entscheidend für den Erfolg dieser Strategie war die Verwendung eines Boran-geschützten Phosphonits, welches eine Alkingruppe trägt (Schema 1). Die Boran-Schutzgruppe erfüllt



**Schema 1.** Boran-geschützte Alkinphosphonite für die sequenzielle Kupplung von zwei unterschiedlichen Aziden.

mehrere Aufgaben; zum einen verhindert sie die Homokupplung der Alkine im ersten CuAAC-Schritt und dient außerdem als Schutzgruppe für den Phosphor während der Kupferentfernung. Der Alkinphosphonitrest kommt ohne zusätzlich Abstandhalter zwischen den Konjugaten aus. Darüber hinaus stabilisiert die Bildung einer sp<sup>2</sup>-P-Bindung nach der CuAAC das entstehende Phosphonit gegenüber Oxidation.<sup>[13]</sup>

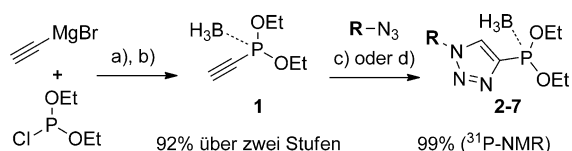
Unser Projekt begann mit der bereits veröffentlichten Synthese des Boran-geschützten Alkinphosphonits **1**. Dafür wurde ein Diethylchlorophosphit mit einem Alkin-Grignard-Reagens umgesetzt und das Produkt anschließend mit Boran geschützt (Schema 2).<sup>[14]</sup> Eine Optimierung der Reaktions-

[\*] M. R. J. Vallée, L. M. Artner, Prof. C. P. R. Hackenberger  
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP)  
Robert-Roessle-Straße 10, 13125 Berlin (Deutschland)  
und  
Humboldt Universität zu Berlin, Department Chemie  
Brook-Taylor-Straße 2, 12489, Berlin (Deutschland)  
und  
Freie Universität Berlin, Institut für Chemie und Biochemie  
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: hackenbe@fmp-berlin.de

Dr. J. Darnedde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Laboratoriums-  
medizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie  
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: jens.darnedde@charite.de

[\*\*] Die Autoren danken der DFG (SFB 765 und SPP 1623), dem Fonds der Chemischen Industrie, der Einstein Foundation und der Boehringer-Ingelheim Stiftung (Plus 3 Preis) für finanzielle Unterstützung sowie Prof. Rainer Haag, Florian Paulus, Cathleen Schlesener, Maximilian Zieringer, Dr. Divya Agrawal, Michaela Mühlberg, Kristina Siebertz, Dr. Ina Wilkening und Christian Kühne für experimentellen Beiträge und hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302462> zu finden.



**Schema 2.** Synthese der Boran-geschützten Triazolophosphonite **2–7**.

a) THF,  $-96^{\circ}\text{C}$ , 30 min, dann RT, 1 h. b)  $\text{BH}_3$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  bis RT, 1.5 h. c)  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ , THF, 16 h,  $40^{\circ}\text{C}$ . d)  $\text{CuSO}_4$ , THPTA, Natriumascorbat,  $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$  1:1, RT, 14 h. THPTA = Tris(3-hydroxypropyltriazolylmethyl)amin.

bedingungen, in der Reaktionszeit und Temperatur leicht erhöht wurden, resultierte in einer exzellenten Ausbeute von 92 % für Baustein **1**. Das erhaltene Alkinphosphonit **1** wurde dann in einer CuAAC-Reaktion mit verschiedenen Aziden gekuppelt, was zu den verschiedenen Triazolen **2–7** führte, die mit Alkyl-, PEG-, Coumarin- sowie mit geschützten und ungeschützten Kohlenhydratsubstituenten ausgestattet waren (Tabelle 1). Die Cycloaddition war unter CuAAC-Standard-

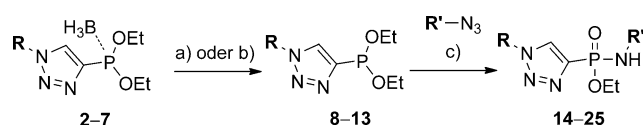
**Tabelle 1:** Reaktionen mit Boran-geschützten Phosphoniten.

Nr.	Boran-phosphonit	R	Ausb. [%]
1	<b>2</b>		93 <sup>[a]</sup>
2	<b>3</b>		89 <sup>[b]</sup>
3	<b>4</b>		96 <sup>[a]</sup>
4	<b>5</b>		74 <sup>[a]</sup>
5	<b>6</b>		77 <sup>[a]</sup>
6	<b>7</b>		75 <sup>[b]</sup>

[a]  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ , THF, 16 h,  $40^{\circ}\text{C}$ . [b]  $\text{CuSO}_4$ , THPTA, Natriumascorbat,  $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$  1:1, RT, 14 h.

bedingungen in allen Fällen quantitativ (bestimmt durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie), und die Ausbeuten waren auch nach Isolierung hervorragend (Schema 2).<sup>[6a]</sup> Je nach Löslichkeit des Azids wurde die 1,3-dipolare Cycloaddition entweder unter wässrigen Bedingungen mit Kupfer(II)-sulfat als Kupferquelle und Natriumascorbat als Reduktionsmittel oder in THF mit Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-hexafluorophosphat durchgeführt. Hiernach wurden mehr als 99.98 % des Kupfers durch chromatographische Aufreinigung entfernt, was mittels ICP-MS für die Produkte **2**, **5** und **7** bestimmt wurde. So werden metallfreie Reaktionsbedingungen für die anschließende Staudinger-Phosphonit-Reaktion geschaffen. Dies ist von großer Bedeutung wenn sich die finalen Konjugate nur schwer oder gar nicht aufreinigen lassen, besonders wenn Azid-(Bio-)Polymere im zweiten Kupplungsschritt eingesetzt werden.

Um die Phosphonite für die zweite Azidreaktion zu aktivieren, wurden die Triazolophosphonite **2–6** entschützt, indem sie 22 h bei  $50^{\circ}\text{C}$  mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) in Benzol erhitzt wurden. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Analysen ergaben für die Moleküle **8–13** Umsetzungen von über 96 % (siehe Hintergrundinformationen). Die Entschützung wurde für die Boran-Phosphonite **2** und **3** außerdem auch in Toluol mit Umsetzungen von bis zu 94 % durchgeführt. Anschließend wurden in polaren Lösungsmitteln die Triazolophosphonite **8–12** mit dem zweiten Azid über eine Staudinger-Phosphonit-Reaktion konjugiert und die gewünschten Phosphonamide **14–23** in sehr guten Ausbeuten von 69–94 % isoliert (Schema 3). Ein Einfluss des Substituenten am Triazol konnte nicht beobachtet werden (Tabelle 2, Einträge 1–10).



**Schema 3.** Synthese der Phosphonamide **14–25**. a) DABCO, Benzol,  $50^{\circ}\text{C}$ , 20 h,  $>96\%$ . b) DABCO, DMSO,  $70^{\circ}\text{C}$ , 20 h, 81 %. c) MeCN,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO, RT, 10–24 h, dann  $\text{H}_2\text{O}$ , 24 h; oder Wasser (15 % DMSO), RT, 20 h.

**Tabelle 2:** Phosphonamide (**14–25**), erhalten durch die Staudinger-Phosphonit-Reaktion.

Nr.	Phosphonit	Phosphonamidat	R	R'	Ausb. [%]
1	<b>8</b>	<b>14</b>			74 <sup>[a]</sup>
2	<b>8</b>	<b>15</b>			88 <sup>[a]</sup>
3	<b>8</b>	<b>16</b>			91 <sup>[a]</sup>
4	<b>8</b>	<b>17</b>			84 <sup>[a]</sup>
5	<b>9</b>	<b>18</b>			78 <sup>[b]</sup>
6	<b>9</b>	<b>19</b>			83 <sup>[b]</sup>
7	<b>10</b>	<b>20</b>			69 <sup>[a]</sup>
8	<b>10</b>	<b>21</b>			94 <sup>[a]</sup>
9	<b>11</b>	<b>22</b>			82 <sup>[a]</sup>
10	<b>12</b>	<b>23</b>			80 <sup>[a]</sup>
11	<b>13</b>	<b>24</b>			51 <sup>[c]</sup>
12	<b>9</b>	<b>25</b>			74 <sup>[d]</sup>

[a] In Acetonitril. [b] In Dichlormethan. [c] In Dimethylsulfoxid. [d] In Wasser (15 % DMSO); 98 % Umsetzung nach HPLC-MS.

Da das Boran-geschützte Laktose-Phosphonit **7** in apolaren Lösungsmitteln nur schwer löslich ist, war die Entschützung darin nicht möglich. Darum verwendeten wir in diesem Fall Dimethylsulfoxid, welches geringfügig höhere Temperaturen für die vollständige Umsetzung benötigte. Das ungeschützte Phosphonit **13** entstand in einer Ausbeute von 81 % (bestimmt durch  $^{31}\text{P}$ -NMR) und konnte anschließend mit der Staudinger-Phosphonit-Reaktion weiter zum Triazolaktosephosphonit **24** in 51 % Ausbeute nach HPLC umgesetzt werden (Tabelle 2, Eintrag 11). Die Staudinger-Phosphonit-Reaktion wurde in einem Fall auch in wässriger Lösung durchgeführt, indem ein wasserlösliches, PEG-substituiertes Benzylazid<sup>[15]</sup> (**25**) mit einem Überschuss an Phosphonit **3** umgesetzt wurde (Tabelle 2, Eintrag 12). Die HPLC-Analyse des Reaktionsgemischs zeigte 98 % Umsatz des Azides sowie keinerlei Bildung von Nebenprodukten. Das entstandene Phosphonamidat konnte in einer Ausbeute von 74 % isoliert werden.

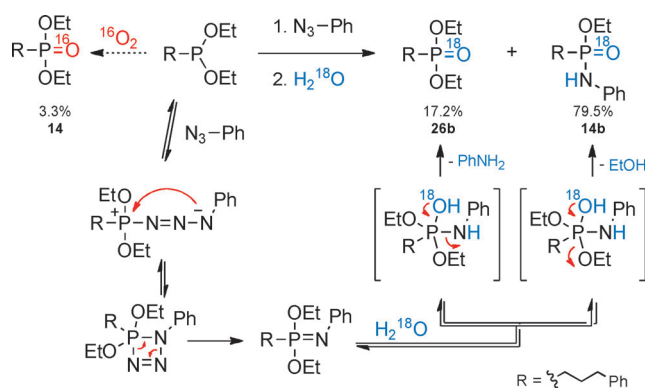
Obwohl die Staudinger-Phosphonit-Reaktion grundsätzlich in guten Ausbeuten verlief, waren wir von den niedrigeren Ausbeuten von ca. 70 % bei den Reaktionen der Triazolphosphonite **8** und **10** mit Phenylazid überrascht (Tabelle 2). Bei einer Analyse der zu den Produkten **14** und **20** führenden Reaktionen konnte als Nebenprodukt etwa 18 % P<sup>V</sup>-Phosphonat – das Oxidationsprodukt des Phosphonit-Ausgangsmaterials – nachgewiesen werden. Da das Nebenprodukt aber nur bei der Staudinger-Reaktion mit Phenylaziden zu beobachten war, nahmen wir an, dass die Oxidation mit molekularem Sauerstoff nicht für dessen Bildung verantwortlich ist. Eine andere Überlegung war stattdessen, dass das Phosphonat während der Hydrolyse des Phosphonimidats gebildet wird, wobei das Arylamin anstelle der Alkoxygruppe als Abgangsgruppe fungiert. Um den Mechanismus genauer zu analysieren, haben wir die Hydrolyse von Phosphonimidaten mit  $^{18}\text{O}$ -markiertem Wasser durchgeführt. NMR- und massenspektrometrische Analysen des Reaktionsgemischs offenbarten die Bildung von 17.2 %  $^{18}\text{O}$ -markiertem Phosphonat **26b**, 3.3 % nichtmarkiertem Phosphonat **26a** und 79.5 %  $^{18}\text{O}$ -markiertem Phosphonamidat **14b** (Schema 4). Daraus lässt sich schließen, dass 84 % des Phosphonats **26** während der Hydrolyse von Phosphonimidat gebildet wird, wobei Anilin als Abgangsgruppe dient (Schema 4). Der Austausch von Acetonitril gegen ein polares Lösungsmittel

wie DMSO oder Wasser, oder gegen ein weniger polares Lösungsmittel wie Dichlormethan veränderte das Phosphonat/Phosphonamidat-Verhältnis nicht. Bei der Verwendung von Alkyl- oder Benzylaziden anstelle von Phenylaziden wurde die Bildung des Amin-Nebenprodukts nicht beobachtet. Diese Experimente lassen vermuten, dass die Phosphonatbildung von den besseren Abgangseigenschaften der Arylamine im Vergleich zu den Alkylaminen abhängt.

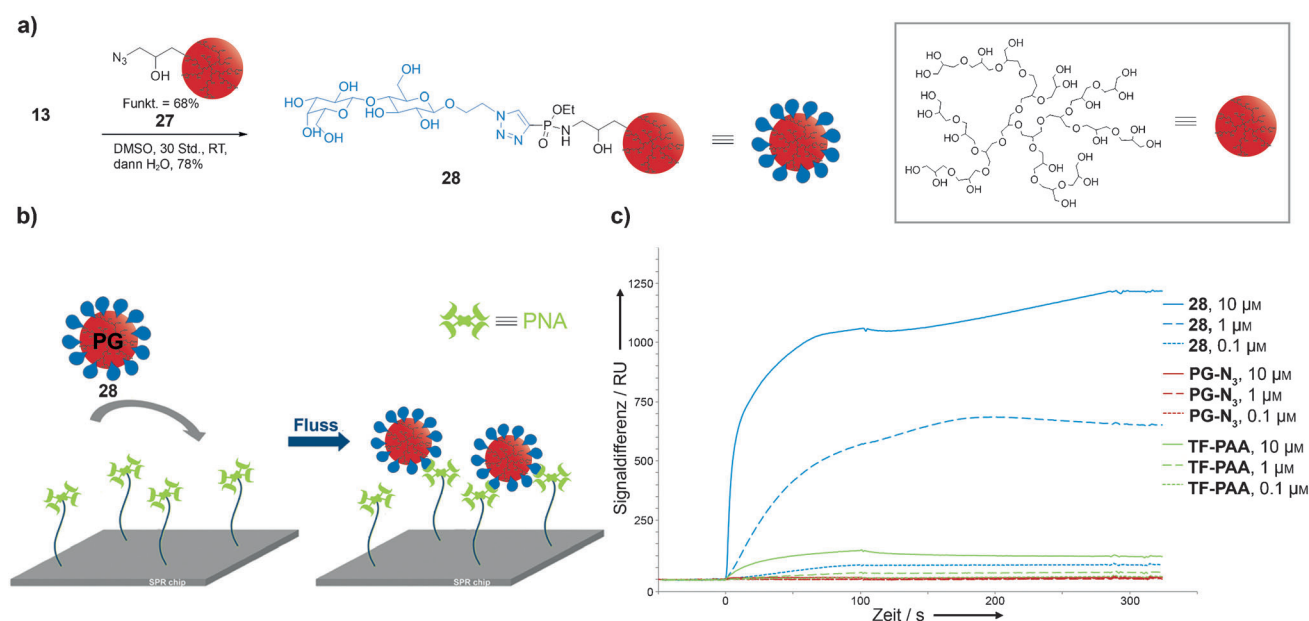
Als nächstes wollten wir herausfinden, welchen Einfluss die elektronischen Eigenschaften der Azide auf die Staudinger-Phosphonit-Reaktion haben. Dafür verringerten wir die Konzentrationen beider Reagentien auf 0.15 mM und analysierten die Umsetzungen von Phosphonit **2** nach 8 h mit verschiedenen Phenyl- und Alkylaziden. Bei dieser Konzentration und Zeit war nur das Phenylazid vollständig umgesetzt worden. Im Vergleich dazu waren die Alkylazide auch nach 42 h bei Raumtemperatur noch nicht vollständig umgesetzt, und es waren noch jeweils 17 % Benzyl-, 28 % primäres und 58 % sekundäres Azid im Reaktionsgemisch vorhanden. Dies deutet darauf hin, dass sowohl elektronische als auch sterische Effekte Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben. Die Benzyl- und primären Azide waren nach weiteren 48 h bei 40 °C vollständig umgesetzt, während das sekundäre Azid 9 Tage und eine stufenweise Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C für einen vollständigen Umsatz benötigte. Es sollte jedoch betont werden, dass bei einer normalen Konzentration von 1 M alle Reaktionen innerhalb von 24 h vollständig abliefen.

Zum Abschluss wollten wir die CuAAC-Staudinger-Azid-Azid-Kupplung auf die metallfreie Glykosylierung von Polyglycerinen anwenden, die in vorherigen Studien als gute multivalente Gerüste für die Präsentation von Kohlenhydratliganden in Lektinbindungsstudien beschrieben wurden.<sup>[16]</sup> Da Polyglycerine viele nucleophile Seitenketten als Chelatbildner für Kupferionen aufweisen, ist eine metallfreie Funktionalisierung von hohem Interesse. Für diese Reaktion wählten wir Azidopolyglycerin (Azido PG; **27**) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 10 kDa und 68 % Azidfunktionalisierung als Substrat für die Staudinger-Phosphonit-Reaktion. Das Azido-Polymer wurde mit ungeschütztem Triazolaktosephosphonit **13** zum Phosphonamidat **28** umgesetzt (Abbildung 1a). Nach anschließender Reinigung des Reaktionsgemischs mittels Dialyse konnte das glykosylierte Polyglycerin **28** mit 78 % Ausbeute und guter Reinheit (> 94 %;  $^1\text{H}$ -NMR) isoliert werden. Des Weiteren war es auch möglich, das geschützte Kohlenhydrat **12** mit Azido PG **27** zu kuppeln und es erst im Anschluss zu entschützen. In unserem Fall führte dieser Syntheseweg allerdings zu niedrigeren Ausbeuten und wurde daher nicht weiter verfolgt.

Die Bindungsstärke zwischen dem glykosylierten Polyglycerin **28** und immobilisiertem Peanut-Agglutinin (PNA) wurde mittels Oberflächenplasmonenresonanz (SPR)-Spektroskopie analysiert (Abbildung 1). Als positive Kontrolle wurde das kommerziell erhältliche Thomsen-Friedenreich (TF)-Antigen (Gal $\beta$ 1-3GalNAc, Abbildung 1b) im Konjugat mit Polyacrylamid (PAA) verwendet. PNA ist dafür bekannt, die terminalen Galaktosereste von Glycanen spezifisch zu binden, sodass auch eine Bindung an Laktose er-



**Schema 4.**  $^{18}\text{O}$ -Markierungsexperimente zur Analyse der Phosphonatbildung in der Staudinger-Phosphonit-Reaktion.



**Abbildung 1.** a) Konjugation des ungeschützten Triazolaktosephosphonits **13** an Azidpolyglycerin **27**. b) Glycopolymerbindung mit Peanut-Agglutinin (PNA), evaluiert mittels SPR. c) Konzentrationsabhängige Bindung von Laktose-funktionalisiertem PG **28** (blaue Linie), PG-N<sub>3</sub> (negative Kontrolle, rote Linie) und TF-AA (positive Kontrolle, grüne Linie) mit PNA

wartet wurde.<sup>[18]</sup> Als Test auf mögliche unspezifische Interaktionen mit dem Polyglycerinkern wurde unmodifiziertes Polyglycerinazid (PG-N<sub>3</sub>) als negative Kontrolle verwendet, für welches keinerlei Bindung gemessen wurde. Dies steht im Kontrast zu dem Laktose-modifizierten Polyglycerin **28**, bei dem Konzentration von 0.1–10  $\mu\text{M}$  teilweise sogar eine stärkere Bindung als zum TF-Antigen beobachtet werden konnte (Abbildung 1c). Dieses Resultat stimmt mit früheren Ergebnissen der CuAAC-konjugierten Kohlenhydrat-PGs überein, in denen gezeigt wurde, dass modifizierte Polyglycerine eine ausgesprochen starke, multivalente Bindung mit Lektinen eingehen.<sup>[19]</sup>

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Alkinphosphonite sehr vielfältige Reagentien darstellen, welche die selektive, schrittweise Kupplung von zwei unterschiedlichen Aziden durch eine Kombination aus CuAAC und metallfreier Staudinger-Reaktion ermöglichen. Eine Vielfalt von Azidbausteinen mit PEG, geschützten und ungeschützten Kohlenhydraten sowie einem Coumarinfluorophor konnten in guten bis exzellenten Ausbeuten sowohl in organischen als auch in wässrigen Lösungen zu 1,3-Triazolphosphonamidat-Konjugaten umgesetzt werden. Unsere Methode bietet Anwendungsmöglichkeiten auf vielen Gebieten, da die Funktionalitäten nicht auf hydrophile oder hydrophobe Azidbausteine limitiert sind. Abschließend konnten wir unser Azid-Azid-Kupplungsprotokoll verwenden, um unter metallfreien Bedingungen ein ungeschütztes Kohlenhydratderivat an ein Azidpolyglycerin zu binden. Unser Protokoll benötigte keine zusätzliche Schutzgruppenmanipulation nach der Reaktion und führte zu Kohlenhydrat-Polymer-Konjugaten, welche exzellente multivalente Bindungen an Peanut-Agglutinin in einem SPR-Assay zeigten. Wir sind überzeugt, dass dieses Azid-Azid-Kupplungsprotokoll großes Potential als modulare Konjugationsmethode in der organischen Syn-

these hat, vor allem da im letzten Konjugationsschritt keine zytotoxischen Metalle eingesetzt werden. Momentan entwickeln wir diese Methode weiter, um die Anwendung dieser Bausteine in bioorganischen Markierungsreaktionen zu ermöglichen.

Eingegangen am 25. März 2013

Online veröffentlicht am 16. Juli 2013

**Stichwörter:** Azide · Chemoselektivität · CuAAC · Glykosylierungen · Staudinger-Reaktion

- [1] a) J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 13–21; b) J. M. Chalker, G. J. L. Bernardes, B. G. Davis, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 730–741; c) M. Z. Lin, L. Wang, *Physiology* **2008**, *23*, 131–141; d) S. Tsukiji, M. Miyagawa, Y. Takaoka, T. Tamura, I. Hamachi, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 341–343; e) J. T. Ngo, J. A. Champion, A. Mahdavi, I. C. Tanrikulu, K. E. Beatty, R. E. Connor, T. H. Yoo, D. C. Dieterich, E. M. Schuman, D. A. Tirrell, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 715–717.
- [2] a) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673; b) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108–7133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998; c) C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10182–10228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10030–10074.
- [3] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [4] a) K. W. Dehnert, J. M. Baskin, S. T. Laughlin, B. J. Beahm, N. N. Naidu, S. L. Amacher, C. R. Bertozzi, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 353–357; b) J. E. Hudak, R. M. Barfield, G. W. de Hart, P. Grob, E. Nogales, C. R. Bertozzi, D. Rabuka, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4237–4241; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4161–4165.
- [5] a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598; b) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94–95.



- [6] 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.
- [7] a) G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber. Recl.* **1961**, *94*, 3260–3275; b) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.
- [8] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010.
- [9] a) R. Serwa, I. Wilkening, G. Del Signore, M. Mühlberg, I. Claussnitzer, C. Weise, M. Gerrits, C. P. R. Hackenberger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8382–8387; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8234–8239; b) R. Serwa, P. Majkut, B. Horstmann, J.-M. Swiecicki, M. Gerrits, E. Krause, C. P. R. Hackenberger, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 596–602; c) V. Böhrsch, R. Serwa, P. Majkut, E. Krause, C. P. R. Hackenberger, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3176–3178.
- [10] a) C. I. Schilling, N. Jung, M. Biskup, U. Schepers, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4840–4871; b) S. S. van Berkel, M. B. van Eldijk, J. C. M. van Hest, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8968–8989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8806–8827; c) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168–3178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106–3116.
- [11] a) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240; b) C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4998–5006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4900–4908.
- [12] a) J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036–1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025; b) A. J. Link, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164–11165; c) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193.
- [13] M. R. J. Vallée, P. Majkut, I. Wilkening, C. Weise, G. Müller, C. P. R. Hackenberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5440–5443.
- [14] S. Ortial, J. L. Montchamp, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3134–3137.
- [15] S. Sowa, M. Mühlberg, K. M. Pietrusiewicz, C. P. R. Hackenberger, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3465–3472.
- [16] I. Papp, J. Darnedde, S. Enders, R. Haag, *Chem. Commun.* **2008**, 5851–5853.
- [17] Wir haben zuvor einen ähnlichen Ansatz verwendet, um ein Acetyl-geschütztes Kohlenhydratphosphit an ein Azidopolymer zu koppeln: V. Böhrsch, T. Mathew, M. Zieringer, M. R. J. Vallée, L. M. Artner, J. Darnedde, R. Haag, C. P. R. Hackenberger, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6211–6216.
- [18] L. M. Artner, L. Merkel, N. Bohlke, F. Beceren-Braun, C. Weise, J. Darnedde, N. Budisa, C. P. R. Hackenberger, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 522–524.
- [19] I. Papp, C. Sieben, A. L. Sisson, J. Kostka, C. Böttcher, K. Ludwig, A. Herrmann, R. Haag, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 887–895.