

# Klikkemi – et drømmerejseskab i materialeforskning

Klikkemi har været særdeles nyttig i materialeforskningen, specielt hvor polymerer eller polymerlignende strukturer spiller vigtige roller eller er nøglekomponenter.

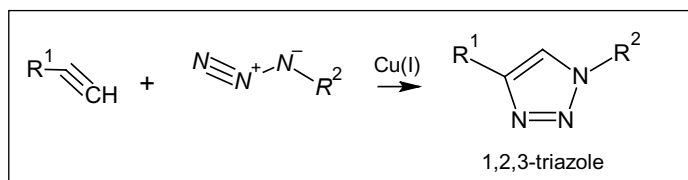
Af Søren Hvilsted, Hvilsted Consult

Skønt klikkemi kun har været kendt i de sidste to dekader, baserer den sig på Huisgens 60 år gamle termiske 1,3-cycloaddition [1] mellem en azid og en alkin, der resulterer i 1,4-linkede 1,2,3-triazoler. Det skal her bemærkes, at Huisgens reaktion foregår ved relativt høje temperaturer (omkring 150°C) uden at opnå stereospecificitet. Dette udelukker således også anvendelser, hvor biologiske cellematerialer eller biokonjugation indgår.

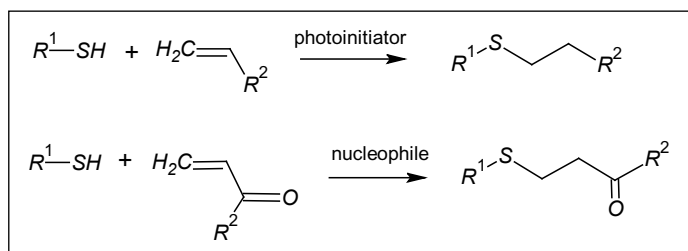
Nogleordet ved optimeringen af den unikke og særdeles nyttige koblingsreaktion er Cu(I) katalyse. Meldal og Tornøe [2] opdagede på Carlsberg Laboratorium i 2001, at Huisgens termiske 1,3-cycloaddition kan katalyseres af Cu(I) ved stuetemperatur til regiospecifikke produkter med næsten kvantitative udbytter (figur 1). Sharpless et al. [3] introducerede den Cu(I)-katalyserede 1,3-cycloaddition mellem en azid og en alkin som *click chemistry* (klikkemi), der nu forkortes CuAAC.

Potentialet for denne effektive Cu(I)-katalyserede koblingsreaktion blev efterfølgende elaboreret af såvel Meldal et al. [4] som Sharpless et al. [5]. Det kan tilføjes, at også andre reaktioner som thiol-en reaktioner (figur 2) nu betragtes som klikreaktioner.

Denne artikel fokuserer på eksempler, hvor klikkemi har været uundværlig eller særdeles nyttig, specielt hvor polymerer eller polymerlignende strukturer spiller vigtige roller eller er nøglekomponenter.



Figur 1. Cu(I)-katalyseret 1,3-cycloaddition mellem en azid og en alkin (CuAAC).



Figur 2. Thiol-en klikreaktioner.

## Polymerer og makromolekylære materialer

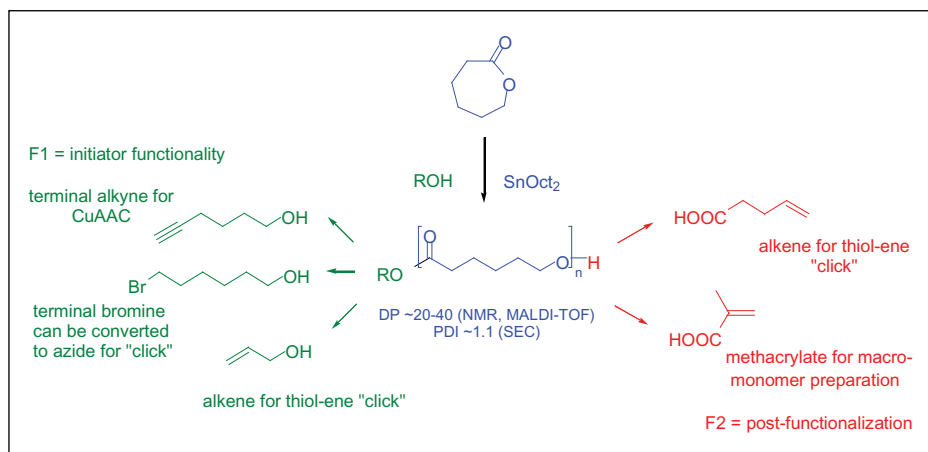
Klikkemi har været kreativt anvendt til at facilitere fremstillingen af komplekse makromolekyler og har således udvidet sortimentet af brugbare og værdifulde polymere materialer. I denne polymersektion er fokus og diskussion organiseret efter de forskellige polymertyper.

## Polymerer med terminal- og sidekædefunktionalitet

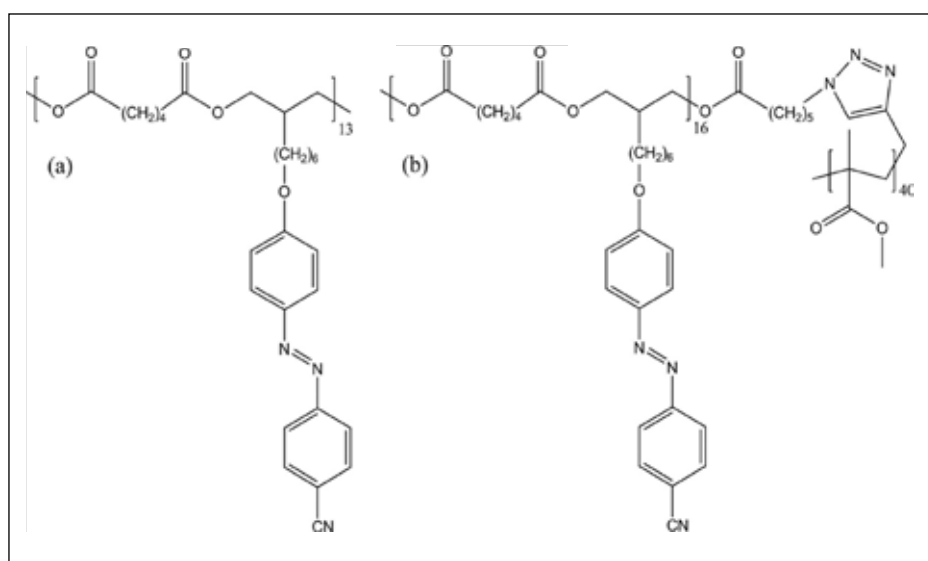
Klikbar funktionalitet kan inkorporeres i polymerer på forskellige måder. Terminal funktionalitet kan stamme fra polymerisation med en funktionel initiator (F1, figur 3), ved hjælp af en *chain transfer agent* (CTA), eller ved post-polymerisations modifikation af endegruppen (F2, figur 3). Eksempelvis er den heterofunktionelle poly(caprolakton) (PCL) initieret af hexyn-1-ol og esterfiseret med 4-pentensyre til en  $\alpha$ -alkynyl- $\omega$ -alkenyl-PCL, som har orthogonale klikmuligheder, der kan udnytte både CuAAC og thiol-en koblinger. Dette er udnyttet ved først at klikke en azid BOC-beskyttet L-lysin dendron til alkynyl-terminalen for derefter at klikke en thiokolesteryl til alkenyl-terminalen til en *rod-coil* dendron med mulig interaktion til cellemembraner, der kan facilitere cellevedhæftning [6]. Præcis det samme PCL-koncept blev senere udnyttet i en en-pot photo-induceret sekventiel CuAAC og thiol-en klik til at producere bioaktive copolymerer, der efter passende derivatisering udviste celleproliferation [7]. Disse terminalstrategier er også specielt velegnede til kontrolleret radical polymerisationsteknikker og ring-åbningspolymerisation (figur 3). For eksempel kan den terminale brom i en polymer fremstillet ved *atom transfer radical polymerization* (ATRP) nemt transformeres til en azidgruppe ved nukleofil substitution. På samme måde kan en CTA anvendt i *reversible addition-fragmention transfer* (RAFT) polymerisation syntetiseres til at introducere forskellig funktionalitet.

Den termisk initierede thiol-en kobling blev desuden eftervist at være fuldstændig orthogonal med den traditionelle azid/alkyn klikreaktion og således muliggøre, at de individuelle kædeender kan funktionaliseres kvantitativt uden behov for beskyttelses-/debeskyttelsesstrategier [8]. Thiol-en kemiens påviste effektivitet og orthogonalitet er således yderligere et redskab til gruppen af klikreaktioner, der kan anvendes ved funktionalisering af polymerer.

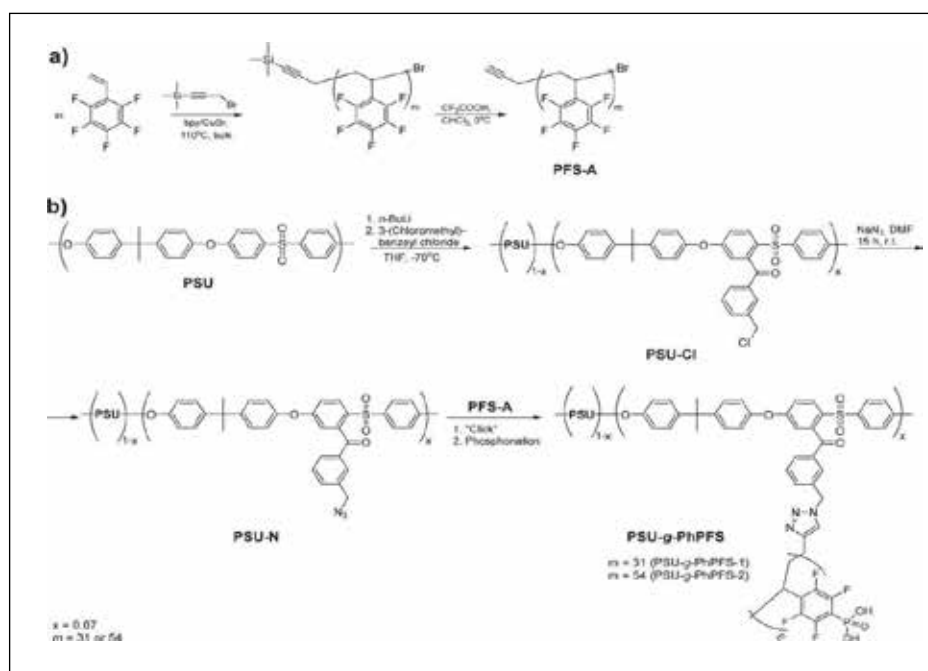
Hver strategi har særlige fordele og udfordringer, så det bedst egnede valg af en funktionaliseringsteknik afhænger af systemkrav og den påtænkte anvendelse. Det er desuden påvist, at lysinducerede klikreaktioner kan tilvejebringe både



Figur 3. Strategi for fremstilling af hetero-bifunktionel PCL; pilene indikerer introduktion af funktionelle terminaler.



Figur 4. Kemiske strukturer for en flydende krystallinsk azo-benzen polyester (a) og blok copolymer (b) anvendt til fremstilling af fotofølsomme filmmaterialer.



Figur 5. Syntetisk rute til polysulfon podnings copolymere (PSU-g-PhPFS).

rumlig og temporær kontrol med kemiske og biologiske processer og derfor har et stort potentiale ved studier af biomolekylære systemer [9,10]. Det er yderligere vist, at fotokemisk initierede thiol-en klikreaktioner, der benytter thiol- og allyl-ende funktionaliserede lineære polymerer, forløber med højere effektivitet sammenlignet med termiske initiatorer med H-abstraktions type fotoinitiatorer [11].

### (Multi)blok copolymerer og miceller

Klikkoblinger af ende-funktionaliserede homopolymerer med henblik på fremstilling af blok copolymerer har været beskrevet som *proof of concept*. Langt større nytte gør klikreaktionerne dog ved fremstilling af (multi)blok copolymerer, der ikke er tilgængelige eller meget vanskelige at syntetisere ved standard kædeforlængelse. Polymerer med uensartet reaktivitet eller fra forskellige polymerisationsteknikker kan sammenkøbes ved at introducere komplementær funktionalitet i kædeenden og klikkoble blokkene.

Et eksempel er kobling af alkyntermineret poly(methyl methakrylat) (PMMA) til en azidtermineret flydende krystallinsk polyester, der indeholder azobenzen sidekæder (figur 4 (a)). Efter blanding af denne copolymer (figur 4 (b)) i en PMMA-matrix kunne milimetertykk film udstøbes. Sådanne film viser sig at være outstanding materialer til multiplexing holografi, der kan anvendes til lagring af information ved anvendelse af en grøn coherent laser. Copolymerblandingen tillader stabile og overskrivbare polarisationsgratings at blive optaget ved brug af 488 nm lyspulser. 20 gratings kan multiplexes ved brug af 2 ms pulser af lav energy (4 mJ/cm<sup>2</sup>) med ligevægtsværdier for diffraktionseffektiviteten større end 5 · 10<sup>5</sup> [12].

Blok copolymerer med ioniske *junctions* for nanomønstring blev fremstillet ved klikkobling af homopolymerer og anvendt til fremstilling af veldefinerede sub-10 nm linjestrukturer, der kan anvendes til tyndfilm litografi [13]. Disse reaktioner foregår typisk med kvantitativ effektivitet og kan derfor nemt udvides til fremstilling af multisegmenterede blok copolymere ved at koble difunktionelle homo- eller blok copolymere. I tilgift kan klikkemi anvendes som en tværbindingreaktion med henblik på fremstilling af kerne eller tværbundne miceller fra *self-assembled* amfifile blok copolymere. Skaltværbundne miceller er en lovende teknologi til målrettet levering af terapeutiske forbindelser.

## Komplekse polymerarkitekturer

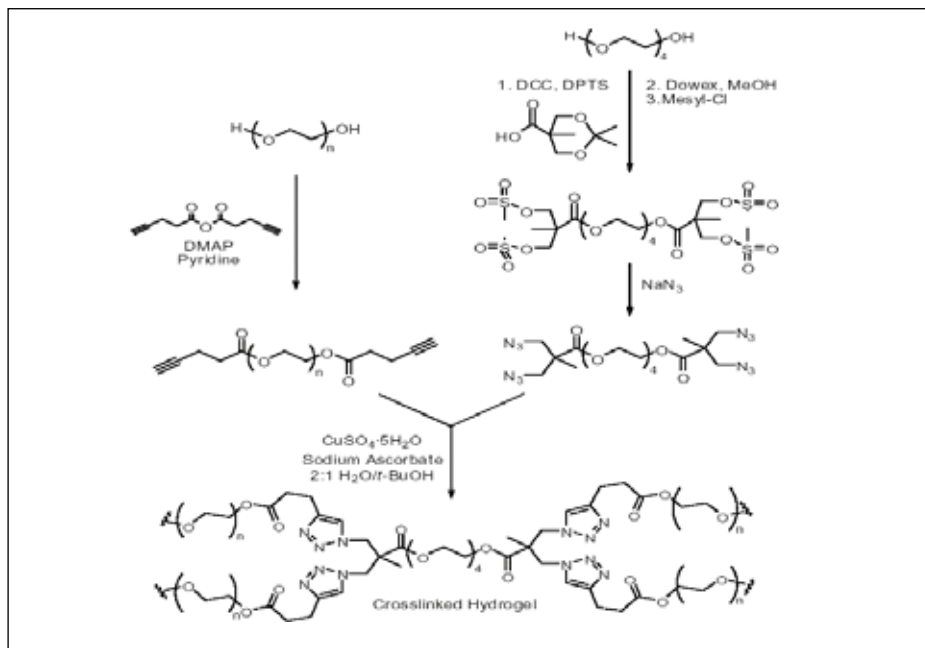
Denne sektion omfatter anvendelsen af klikkemi til succesrig fremstilling af komplekse arkitekturer som stjernepolymerer, børste- og podningscopolymerer såvel som dendritiske og hyperforgrenede polymerer. Dette opnås generelt via kobling-til (eller podning-til) metoden, som forbinder præfabricerede kæder til en multifunktionel kerne med stjernepolymerer som resultat; eller ved at konjugere sidekædepolymerer til en funktionaliseret hovedkæde for at syntetisere børste- eller podningspolymerer. Et eksempel på en funktionel podningspolymer er den alkynterminerede poly(pentafluorostyren) (PFS-A), der var podet til azidhåndtag på polysulfonkæden (PSU-N) som illustreret i figur 5, side 17 [14]. Efter fosfonerung af para-fluoro i pentafluorostyren enhederne kunne tynde film af den fremstillede copolymer udstøbes. Disse film viste proton ledningsevner op til 134 mS/cm ved 100°C under fuldt nedsænkede betingelser [15]. Dette gør disse podningscopolymerer til realistiske kandidater som membraner for proton ledende brændselsceller specielt velegnede ved lave temperaturer.

## Geler og netværk

Klikkemi har vist sig at være en effektiv tværbindingsteknik ved fremstilling af geler og netværk. Disse reaktioners kompatibilitet med vand og diverse forskellige funktionelle grupper er specielt brugbar for fremstilling af hydrogeler, der kan anvendes som responsive leveringssystemer, biosensorer og platforme for vævs fremstillingsteknikker. Et eksempel med den totale syntese af en perfekt poly(ethylen glycol) PEG med betragteligt forbedrede mekaniske egenskaber er vist i figur 6 [16]. Her skal også bemærkes, at selektiviteten azid/acetylen koblingsreaktionen også tillader inkorporering af forskellige additiver og funktionelle grupper, der muliggør kemisk skræddersyning af hydrogelerne. Dette felt har stor nytte af den strukturelle kontrol og fravær af biprodukter, der forbindes med klikreaktionerne. Det kan derfor forventes, at klikkemi fortsat vil spille en vigtig og fortsat voksende rolle ved fremstillingen af materialer til biomedicinske anvendelser.

## Polymer konjugation til nanomaterialer og overflader

Nanomaterialer har potentialet til at revolutionere en bred vifte af teknologier som eksempelvis solceller, cancerbehandling, grundvandsrensning, samt



Figur 6. Syntese af PEG hydrogeler med veldefineret struktur ved CuAAC.

ultrastærk og let plastik. Imidlertid er syntese og processering af nanomaterialer ofte kompliceret grundet disse højoeverflade speciers tendens til hurtig aggregering. Klikkemi tilbyder en ligefrem og alsidig måde at introducere forskellige overfladefunktionelle (inklusive polymerer), med henblik på forbedring af dispersitet, processerbarhed og stabilitet af en lang række nanopartikler. Et udfordrende aspekt af denne strategi er reproducerbar og velkontrollerbar introduktion af klikbar funktionalitet på nanomateriale-overflader om end skønt adskillige reaktioner allerede er tilgængelige for praktisk modifikation af materialer så som carbon nanorør og silica nanopartikler. Klikkemi har med succes været anvendt til vedhæftning af polymerer til nanopartikler og plane overflader ved at benytte både podning-fra og podning-til teknikker.

Et særligt interessant eksempel på klik-på polymeroverflader er den mulige dannelse af nye ledende tynde film baseret på poly(3,4-ethylthiophen) (PEDOT) fra en ny azid-funktional monomer. Denne overflade kan koble alkynerede korte fluorkarbon kæder eller poly(ethylen glycol) (MW 5000) til den ledende polymer [17]. Desuden kan komplekse overfladekoncentrationsgrader blive skabt ved hjælp af denne "elektro klikkemi" som vist i figur 7 [18]. Biologisk aktive ligander, der indeholder et RGD-holdigt peptid, som fremmer celledvedhæftning, kan kobles til disse grader, uden at de mister deres biologiske funktion eller polymerens ledningsevne.

I et andet eksempel er poly(ioniske

væsker) (PILs) kovalent bundet ved klikkemi til glas- og silikoneoverflader, der afstedkommer en ændring af overfladehydrofilicitet og en mulighed for at opnå forskellig funktionalitet på overfladen [19]. Dette blev opnået ved at podde azid- og thiol-termineret PILs på alkyntermineret glas/Si væfere ved henholdsvis termisk azid-alkyn cycloadditions og fotoinitieret thiol-en reaktioner.

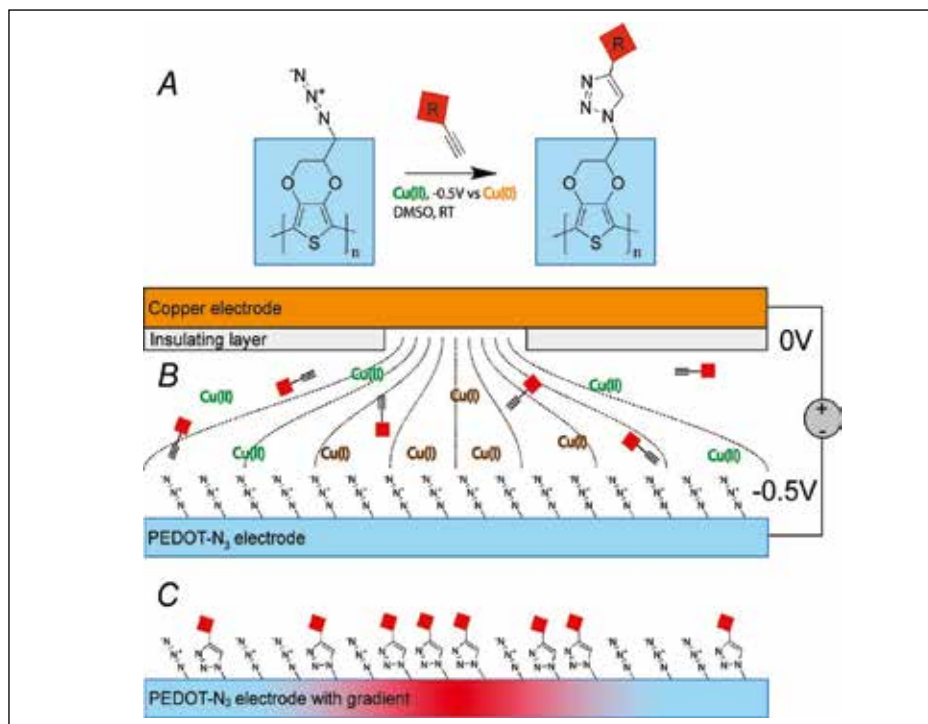
Klikkemi har også været anvendt til at fremstille forstadier til nanopartikler som illustreret i figur 8, hvor macromonomerer, der indeholder biofunktionelle bestanddele klikket ved CuAAC til en PCL, er tværbundet ved ATRP [20]. I øvrigt er den viste funktionelle macromonomer oprindeligt syntetiseret ved den strategi, der er skitseret i figur 3, side 17.

## Yderligere anvendelser af klikkemi

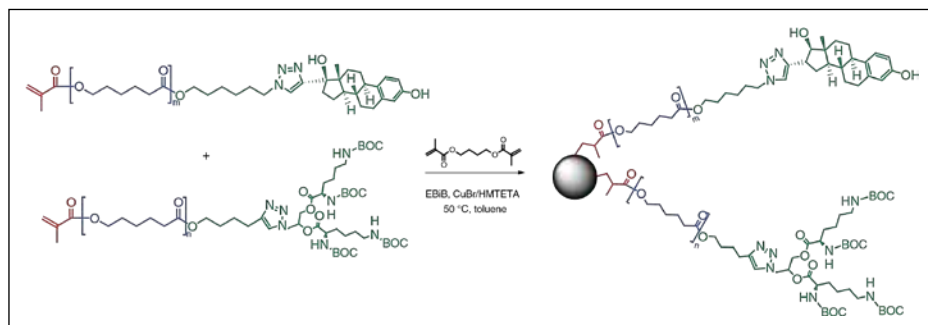
Det skal tilføjes, at en lang række andre områder, der ikke er omtalt her, har haft stor nytte af klikkemi. Her tænkes på modifikation af naturprodukter og farmaceutiske præparater, udvikling af ny medicin og naturprodukter, todimensionel elektroforetisk adskillelse, såvel som supramolekylær kemi, der involverer calixarener, rotaxaner og catenaner for blot at nævne nogle få områder. De omtalte forskningsfelter har alle på forskellig vis med fordel anvendt klikkemi.

## Opsummering og perspektiver

Anvendelsen af den Cu(I)-katalyserede azid-alkyn cycloaddition såvel som thiol-en koblingen er her detaljeret demonstreret til syntese af polymerer



Figur 7. Skema for stencil elektro klikkemiprocesen. (A) Azid/alkyn klikkemi-reaktionen beror på elektrokemisk genereret Cu(I) fra opløst Cu(II). (B) En kobber-elektrode med en mønstret isolerende coating danner en "stencil" for de udstrålende elektriske feltlinjer til den klikreaktive PEDOT-N<sub>3</sub> elektrode. Anvendelse af en negativ bias til PEDOT-N<sub>3</sub> vil føre til lokal generering af Cu(I) på en strøm afhængig måde. (C) Den lokale strøm og derved hastigheden for Cu(I) dannelsen afhænger af afstanden til den eksponerede kobber-elektrode, der derved forårsager en gradvis ændring af mængden af alkyner klikket på aziderne.



Figur 8. Fremstilling af kerne tværbundne stjernecopolymerer med  $\beta$ -estradiol og di-BOC-L-lysine på overfladen.

med en lang række forskellige sammensætninger, funktionaliteter, arkitekturer, tilsligtede formål og anvendelser.

Disse klikreaktioner i kombination med de kontrollerede radikal-polymerisationer har været særdeles frugtbar til fremstilling af komplekse materialer, hvor en sidegevinst ofte er en langt simplere procedure. Andre reaktioner, der kan profitere af klikkemi undersøges intensivt, som for eksempel ringåbning af epoxider. Klikreaktionerne øger mængden af funktionelle grupper, der kan indgå i meget effektive og simple kemiske transformationer. Klikkemi har sammen med kombinatorisk kemi, højkapacitet screeninger, samt opbygning af kemiske biblioteker væsentligt øget

udviklingen af nye stoffer til medicinsk brug ved at øge hastigheden, effektiviteten og forudsigeligheden for hver reaktion i en multistep syntese.

Da anvendelsen af klikkemi generelt stiger, må det forudsiges, at også polymermaterialer og deres anvendelse vil yderligere drage nytte af konceptet. I tillæg til den fortsatte udforskning med identifikation af yderligere reaktioner, der møder klikkriterierne, kan allerede etablerede reaktioner forbedres for at minimere associerede begrænsninger. Eksempelvis hvis simple modifikationer af substrat eller eksperimentel opsætning tillader en klikreaktion uden katalysator eller ved stuetemperatur, vil det blive en yderligere stor fordel for feltet.

De grundlæggende principper for klikkemi omfatter reaktionseffektivitet, selektivitet, minimal produktrensning, lave reaktionstemperaturer og vand som opløsningsmiddel. Disse er mange af de samme principper for grøn kemi, hvorfor klikreaktionerne har en prominent placering i det voksende felt, der fokuserer på renere og mere effektive procesdesigns. Hvis klikkemi skal betragtes som en integreret del af et effektivt procesdesign, må atomøkonomi og det nødvendige energiforbrug ved fremstilling af klikfunktionen på substratet, før den yderligere modifikation også tages i betragtning. Det skal dog også betænkes, at ofte kan det ønskede produkt ikke laves ved andre metoder.

E-mail:

Søren Hvilsted:

soren@hvilstedconsult.dk

#### Litteratur

- Huisgen R, *Angew Chem Int Ed* 2:565-632 (1963).
- Meldal M and Tornøe CW, in *Proc. 2nd International and 17th American Peptide Symposium*, 263-264 (2001).
- Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB, *Angew Chem Int Ed* 40:2004-2021 (2001).
- Tornøe CW, Christensen C and Meldal M, *J Org Chem* 67:3057-3064 (2002).
- Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV and Sharpless KB, *Angew Chem Int Ed* 41:2596-2599 (2002).
- Javakhishvili I, Binder WH, Tanner, S, Hvilsted S, *Polym Chem* 1:506-513 (2010).
- Doran S, Murtezi E, Barlas FB, Timur S, Yagci Y, *Macromolecules* 47:3608-3613 (2014).
- Campos LM, Killops KL, Sakai R, Paulusse JM, Damiron D, Drockenmuller E, Messmore BW, Hawker, CJ, *Macromolecules* 41:7063-7070 (2008).
- Tasdelen MA, Yagci, Y, *Angew Chem Int Ed* 52:5930-5938 (2013).
- Hvilsted S, *Polym Int* 61:485-494 (2012).
- Uygun M, Tasdelen MA, Yagci Y, *Macromol Chem Phys*, 211:103-110 (2010).
- Berges C, Javakhishvili I, Hvilsted S, Sanchez-Somolinos C, Alcalá R, *Appl Phys Lett* 102:193303 (2013).
- Luo Y, Montarnal D, Treat NJ, Hustad PD, Christianson MD, Kramer EJ, Frederickson GH, Hawker CJ, *ACS Macro Lett.* 4:1332-1336 (2015).
- Dimitrov I, Takamura S, Jankova K, Jannasch P, Hvilsted S, *Macromol Rapid Commun* 33:1368-1374 (2012).
- Dimitrov I, Takamura S, Jankova K, Jannasch P, Hvilsted S, *J. Membrane Sci.* 450:362-368 (2014).
- Helms B, Mynar JL, Hawker CJ, Frechet JMJ, *J Am Chem Soc* 126:15020-15021 (2004).
- Daugaard AE, Hvilsted S, Hansen TS, Larsen NB, *Macromolecules* 29: 4321-4327 (2008).
- Hansen TS, Lind JU, Anders E. Daugaard AE, Hvilsted S, Andresen TL, Larsen NB, *Langmuir* 26:16171-16177 (2010).
- He H, Averick S, Roth E, Luebke D, Nulwala H, Matyjaszewski, *Polymer* 55:3330-3338 (2014).
- Javakhishvili I, Hvilsted S, *Polym Chem* 1:1650-1661 (2010).