

Thiol-Alkin-Chemie: ein leistungsfähiges Syntheseverfahren für hochfunktionalisierte Verbindungen**

Richard Hoogenboom*

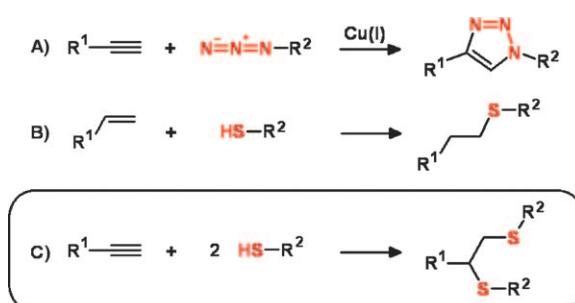
Dendrimere · Klick-Chemie · Polymere · Radikalreaktionen · Synthesemethoden

Die Einführung des Konzepts der Klick-Chemie durch Sharpless und Mitarbeiter im Jahr 2001 hatte Auswirkungen auf viele Gebiete der Chemie.^[1] Klick-Reaktionen sind per Definition modular, stereospezifisch und durch eine große Anwendungsbreite gekennzeichnet; außerdem sollten sie unter einfachen Bedingungen ausführbar sein und hohe Ausbeuten an isoliertem Produkt sowie unproblematische Nebenprodukte ergeben. Der Reiz der Klick-Chemie liegt nicht in der Entwicklung neuer Vorschriften für Kupplungsreaktionen, sondern in der Wiederentdeckung vergessener Vorschriften und ihrer Anwendung auf aktuellen Forschungsgebieten. Die am weitesten verbreitete Klick-Methode ist die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (Schema 1 A), bei der es sich um eine verbesserte Version der dipolaren Azid-Alkin-Cycloaddition von Huisgen handelt. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von metallfreien Klick-Reaktionen eingeführt, um die Verwendung toxischer Metallkatalysatoren zu vermeiden.^[2] Bei der radikalischen Thiol-Alkin-Kupplung (Schema 1 B) scheint es sich um die bisher vielversprechendste metallfreie Klick-Reaktion zu handeln. Dabei werden leicht zugängliche Ausgangsmaterialien unter einfachen Reaktionsbedingungen, entweder

unter Zusatz einer chemischen Radikalquelle oder durch Bestrahlung mit UV-Licht, umgesetzt, wobei es im letzteren Fall ausreicht, das Reaktionsgefäß dem Sonnenlicht auszusetzen, um eine schnelle und vollständige Reaktion zu erzielen.^[3] Allerdings ist diese radikalische Vorschrift für die Kupplung nicht immer ausreichend für eine Polymer-Polymer-Konjugation, weswegen zu diesem Zweck eine nucleophile Thiol-Alken-Addition vorzuziehen sein könnte.

Die Entwicklung immer komplexerer polymerer Materialien erfordert eine bessere Kontrolle über die Struktur, etwa im Hinblick auf Architektur und Funktionen. Aus diesem Grund müssen die besten Methoden aus organischer Synthese und Polymersynthese vereint werden, und dies erklärt die Bedeutung der Klick-Chemie auf dem Gebiet der Materialwissenschaften.^[4] Folgerichtig wurden von Polymerchemikern mithilfe von Klick-Chemie eine Reihe neuer Kupplungsvorschriften entwickelt. Im Jahr 2009 führten Bowman und Mitarbeiter ein Verfahren für die radikalische Thiol-Alkin-Kupplung zum Aufbau stark verzweigter Polymernetzwerke ein,^[5] das auf nahezu vergessenen Vorschriften zu radikalischen Mehrfachadditionen von Thiolen an Alkine beruhte.^[6] Die Eleganz dieser Thiol-Alkin-Kupplung liegt darin, dass sie die einfach zugänglichen Bausteine der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Klick-Reaktion und die Thiol-Alken-Chemie miteinander verbindet. Hierdurch werden unter milden Bedingungen multifunktionelle Materialien erhalten, indem zwei Thiole entweder mithilfe einer chemischen Radikalquelle oder durch Bestrahlung mit UV-Licht oder Sonnenlicht bei Raumtemperatur an ein Alkin gekuppelt werden (Schema 2). Die radikalische Thiol-Alkin-Reaktion ist eine sehr robuste und vielseitige Methode, die mit zahlreichen funktionellen Gruppen kompatibel ist und lediglich den Ausschluss von Sauerstoff erfordert.

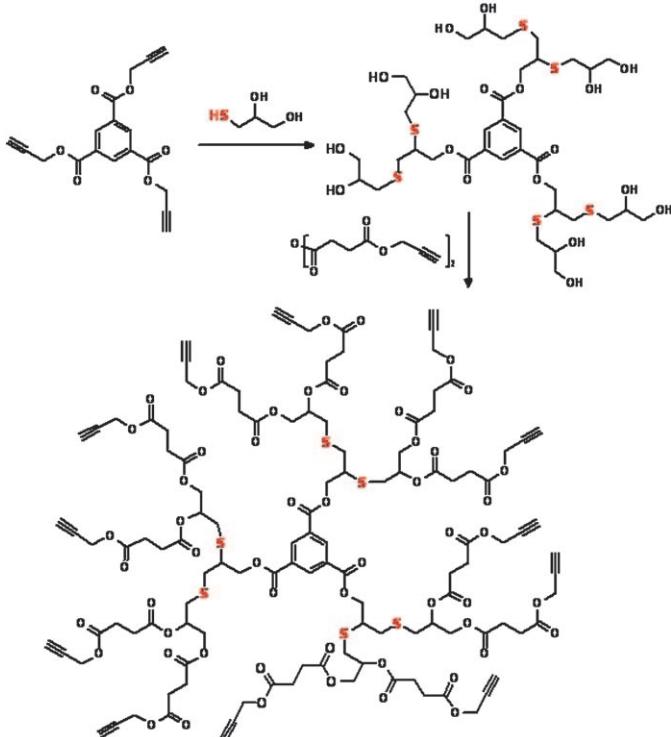
Da durch die Thiol-Alkin-Reaktion eine einfache Addition von zwei Thiolen an ein Alkin gelingt, scheint sie perfekt dafür geeignet, multifunktionelle Polymerstrukturen zu erzeugen. In der Tat konnte die Thiol-Alkin-Reaktion dazu verwendet werden, eine große Zahl funktioneller Gruppen in Poly(propargylmethacrylat)-Gerüste einzuführen, wodurch, wie von Patton und Mitarbeitern berichtet, funktionalisierte Oberflächen entstanden.^[7] Die Fähigkeit des Thiol-Alkin-Verfahrens zur Modifizierung von Polymerbürsten wurde durch die Schaffung von pH-empfindlichen Oberflächen und Oberflächenmustern aus funktionellen Gruppen belegt, wobei durch UV-Licht induzierte Thiol-Alkin-Reaktionen in



Schema 1. Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung (A), radikalische Thiol-Alkin-Kupplung (B) und radikalische Reaktion von Thiolen mit Alkinen (C).

[*] Dr. R. Hoogenboom
Institute for Molecules and Materials
Radboud University Nijmegen
Heyendaalseweg 135, 6525AJ Nijmegen (Niederlande)
E-Mail: r.hoogenboom@tue.nl

[**] Ich bedanke mich bei der Niederländischen Organisation für Wissenschaftliche Forschung (NWO; Veni grant) für die finanzielle Unterstützung.



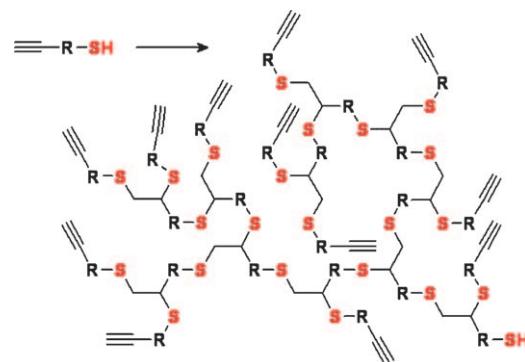
Schema 2. Die ersten Stufen der Synthese hochfunktionalisierter Dendrimere mithilfe von Thiol-Alkin-Reaktionen.

Kombination mit einer Fotomaske verwendet wurden. Chan, Hoyle und Lowe bewiesen die Orthogonalität der radikalischen Thiol-Alkin-Reaktion zu einer nucleophilen Thiol-Alken-Reaktion mit einem aktivierten Alken:^[8] Thiol-funktionalisierte Substrate konnten durch Propargylacrylat in einer Phosphan-katalysierten nucleophilen Thiol-Alken-Reaktion modifiziert werden, wobei die Alkinfunktion erhalten blieb. Durch anschließende Addition eines zweiten Thiols gelang die Einführung von zwei funktionellen Gruppen pro Alkin-Einheit über eine radikalische Thiol-Alkin-Reaktion. Wenn gleich in diesen Untersuchungen ein höherer Funktionalisierungsgrad erzielt wurde, ist das volle Potenzial iterativer Thiol-Alkin-Reaktionen zur exponentiellen Steigerung der Zahl an funktionellen Gruppen noch nicht belegt.

Die Leistungsfähigkeit iterativer Thiol-Alkin-Reaktionen beim Aufbau hochfunktionalisierter Makromoleküle wurde kürzlich zur Synthese von Dendrimeren^[9] und stark verzweigten Polymeren genutzt.^[10] Stenzel und Mitarbeiter gingen von einem Trialkin aus, an das sie unter Verwendung einer radikalischen Thiol-Alkin-Addition sechs 1-Thioglycerin-Moleküle addierten, wodurch ein Dendrimer der ersten Generation mit 12 Hydroxygruppen an der Peripherie entstand (Schema 2).^[9] Die nachfolgende Veresterung der Hydroxygruppen durch ein Carbonsäureanhydrid mit Acetylengruppen (Schema 2) und die anschließende Thiol-Alkin-Kupplung mit 1-Thioglycerin ergaben das Dendrimer der zweiten Generation mit 48 Hydroxygruppen. Eine Wiederholung dieser Schritte führte zum Dendrimer der dritten Generation mit 192 Hydroxygruppen. Mithilfe von Thiol-Alkin-Verzweigungen wurden somit hochfunktionalisierte

monodisperse Dendrimere erhalten, allerdings erst nach arbeitsintensiven mehrstufigen Synthesen und chromatographischen Reinigungsschritten.

Perrier und Mitarbeiter nutzten die Thiol-Alkin-Chemie für die Synthese stark verzweigter Polymere.^[10] Als Monomere des AB₂-Typs wurden difunktionelle Thiol-Alkine genutzt, wobei das Thiol die A-Einheit und jedes einzelne Alkin die beiden B-Einheiten repräsentiert, da es mit jeweils zwei Thiolen reagieren kann. Somit konnten in einem Eintopfverfahren hochfunktionalisierte, stark verzweigte Polymere erzeugt werden (Schema 3). Das eindrucksvollste Ergebnis



Schema 3. Eintopsynthese hochfunktionalisierter stark verzweigter Polymere aus Thiol-Alkinen.

dieser Untersuchung ist die Tatsache, dass der Verzweigungsgrad des Polymers (degree of branching, DB) nahezu Eins beträgt und somit dem eines perfekten Dendrimers entspricht. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass jedes Alkin entweder gar nicht reagiert hat oder gleich mit zwei Thiolen, was dazu führt, dass die stark verzweigten Polymere keine Alken-Funktionalitäten aufweisen. Folglich handelt es sich bei der Addition des ersten Thiolmoleküls an das Alkin um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, dem dann eine schnelle Addition eines zweiten Thiolmoleküls an das intermediately gebildete Thiol-Alken folgt. Zwar wurden auch einige weitere Synthesen stark verzweigter Polymere mit DB ≈ 1 beschrieben,^[11] aber der Zugang über Thiol-Alkine ist deutlich eleganter und geradliniger. Die Vielseitigkeit dieser Thiol-Alkin-Methode wurde durch den Austausch der Gruppe R zwischen der Thiol- und der Alkin-Funktion von einer kurzen Brücke zu oligomerem Polystyrol gezeigt: In beiden Fällen wurden innerhalb von drei Stunden hochfunktionalisierte stark verzweigte Polymere mit DB ≈ 1 erhalten.

Über radikalische Thiol-Alkin-Additionen sind hochfunktionalisierte stark verzweigte Polymere mit DB ≈ 1 nun in einem Eintopfverfahren zugänglich. Die Länge der Brücke zwischen dem Alkin und dem Thiol und ihre Zusammensetzung scheinen unbegrenzt variabel, was eine genaue Abstimmung der Größe sowie der Eigenschaften des stark verzweigten Polymers ermöglicht. Darüber hinaus können die zahlreichen terminalen Alkinfunktionen an der Peripherie mithilfe von Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin- oder Thiol-Alkin-Reaktionen einfach modifiziert werden, um weitere

funktionelle Gruppen einzuführen. So konnte eine zweite Polymerschale aufgebaut werden, indem das stark verzweigte Polymer als Ausgangsmaterial für eine zweite Thiol-Alkin-Reaktion mit einem anderen oligomeren Thiol-Alkin eingesetzt wurde, wodurch stark verzweigte Kern-Schale-Polymeren mit terminalen Alkinfunktionen an der Peripherie erhalten wurden.

Die größte Herausforderung auf diesem Gebiet wird es sein, die Molmassenverteilung und die Größe des stark verzweigten Polymers vorzugeben, da die beschriebenen Beispiele Polydispersitäten bis zu 16 aufweisen, die für viele biochemische Anwendungen nicht ausreichen. Darüber hinaus sind die Verfügbarkeit zahlreicher verschiedener Thiol-Alkin-Monomere ebenso wie die Fähigkeit zur Polymer-Polymer-Konjugation wichtige Punkte, mit denen man sich zu befassen hat. Alles in allem handelt es sich bei der Thiol-Alkin-Reaktion um eine aussichtsreiche neue Methode der Klick-Chemie, die insbesondere für die Herstellung multifunktioneller und (stark) verzweigter Polymerstrukturen von Interesse ist.

Eingegangen am 22. Januar 2010
Online veröffentlicht am 14. April 2010

-
- [1] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
 - [2] C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4998–5006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4900–4908.
 - [3] A. Dondoni, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9133–9135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8995–8997.
 - [4] C. Barner-Kowollik, A. J. Inglis, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 987–992; C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200–1205.
 - [5] B. D. Fairbanks, T. F. Scott, C. J. Kloxin, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Macromolecules* **2009**, *42*, 211–217.
 - [6] H. Bader, L. C. Cross, I. Heilbron, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1949**, 619–632.
 - [7] R. M. Hensarling, V. A. Doughty, J. W. Chan, D. L. Patton, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14673–14675.
 - [8] J. W. Chan, C. E. Hoyle, A. B. Lowe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5751–5753.
 - [9] G. Chen, J. Kumar, A. Gregory, M. H. Stenzel, *Chem. Commun.* **2009**, 6291–6291.
 - [10] D. Konkolewicz, A. Gray-Weale, S. Perrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18075–18077.
 - [11] G. Maier, C. Zech, B. Voit, H. Komber, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 2655–2664; M. Smet, E. Schacht, W. Dehaen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4729–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4547–4550.