

Mehrkomponentenreaktionen in der Polymersynthese**

Ryohei Kakuchi*

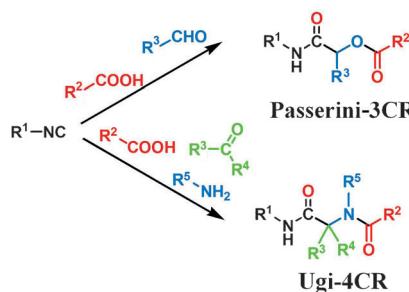
Mehrkomponentenreaktionen · Nachträgliche Modifi-
zierung · Polymerisationen

Seit Strecker die nach ihm benannte Synthese von Aminosäuren durch die Dreikomponentenreaktion von Aminen, Aldehyden (oder Ketonen) und Blausäure entdeckte, sind Mehrkomponentenreaktionen (MCRs) umfassend erforscht worden. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts wurden zahlreiche MCRs beschrieben, zu denen die Biginelli-Reaktion, die Gewald-Reaktion, die Hantzsch-Reaktion, die Kabachnik-Fields-Reaktion, die Mannich-Reaktion, die Passerini-Reaktion und die Ugi-Reaktion gehören.^[1] Chemiker sind von MCRs fasziniert, da sie drei oder mehr Reaktanten in einem Eintopf- und Einstufenverfahren zusammenführen und dabei einheitliche Produkte unter milden Bedingungen zu erzeugen. Bei der Integration in kombinatorische Synthesen von Verbindungsbibliotheken erwiesen sich MCRs als sehr leistungsfähige Methoden, um verschiedenartige organische Moleküle zu erzeugen, die in der pharmazeutischen Chemie zu einer raschen Entwicklung von Wirkstoffkandidaten führt.

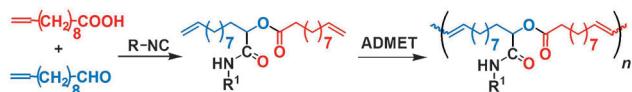
Das Forschungsfeld weicher Materialien stützt sich im Wesentlichen auf Polymere und zudem findet die Synthese neuer funktioneller Polymere, die für Spezialanwendungen gezielt entwickelt werden, verstärkte Beachtung. Unverzichtbar geworden ist insbesondere der präzise Einbau von funktionellen Gruppen innerhalb eines Polymers, um den Bedarf an Polymeren zu decken, die für interdisziplinäre Anwendungen eingesetzt werden. In der letzten Zeit hat eine glückliche Verbindung von Polymer- und Klick-Chemie die Herstellung von funktionellen Polymeren beschleunigt. Zeitaufwendige und mühsame chemische Transformationen erweisen sich als unnötig, und sogar Nichtfachleute sind in der Lage, funktionalisierte Materialien zu synthetisieren.^[2] Diese Verbindung trieb die Entwicklung einer Vielzahl von interdisziplinären Wissenschaftsgebieten voran;^[2] daneben lässt eine weitere Lockerung der Syntheseanforderungen, unter anderem durch mildere Reaktionsbedingungen und den direkten Einsatz von kommerziell erhältlichen Chemikalien, immer schnellere Fortschritte erwarten. Polymerchemiker versuchen daher, das Portfolio der Synthese funktioneller Polymere zu erweitern; dabei haben auch MCRs vor kurzem

in der Polymerchemie Einzug gehalten. Im Mittelpunkt dieses Highlights stehen die jüngsten durch MCRs auf dem Gebiet der Polymerchemie erzielten Erfolge. Wir konzentrieren uns auf zwei Reaktionsklassen, von denen die eine Isocyanide und die andere Sulfonylazide nutzt.

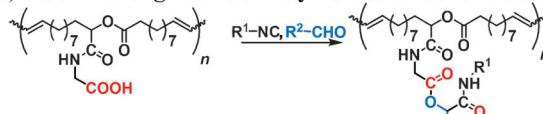
Isocyanide kommen in MCRs häufig zum Einsatz, da sie sowohl ein nucleophiles als auch ein elektrophiles Zentrum aufweisen (Schema 1).^[1] Deswegen überrascht es nicht, dass



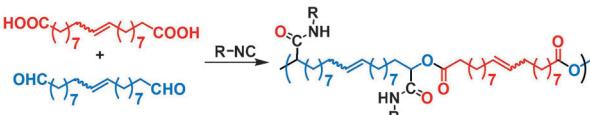
A) Monomersynthese durch Passerini-3CR



B) Modifizierung nach der Polymerisation durch Passerini-3CR



C) Passerini-3CR-Polykondensation



Schema 1. Die Passerini-3CR und die Ugi-4CR sowie die Anwendung der Passerini-3CR in der Polymersynthese.

MCRs mit Isocyaniden auf dem Gebiet der Polymersynthese intensiv erforscht wurden. Ein erstes Beispiel veröffentlichten Meier et al. im Jahr 2011.^[3] Wie sie zeigten, ist die Passerini-Dreikomponentenreaktion (Passerini-3CR, Schema 1 A) verwendbar, um verschiedene Monomere für acyclische Dienmetathesepolymerisationen (ADMET) zu synthetisieren, die sich von dem nachwachsenden biologischen Rohstoff Ricinolsäure ableiten. Darüber hinaus veranschaulichten sie

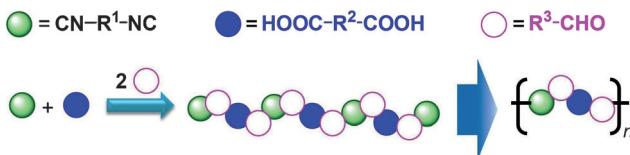
[*] Dr. R. Kakuchi
Institut für Technische und Makromolekulare Chemie
Universität Hamburg
Bundesstraße 45, 20146 Hamburg (Deutschland)
E-Mail: kakuchi@chemie.uni-hamburg.de

[**] Ich danke Prof. Dr. Patrick Theato für fruchtbare Diskussionen, der Japan Society for Promotion of Science für ein Stipendium und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

das Potenzial der Passerini-3CRs, indem sie Polymere mit Carboxygruppen mithilfe von Isocyaniden und Aldehyden als Reaktanten nach der Polymerisation modifizierten (Schema 1B). Die problemlos verlaufenden Reaktionen führten zur quantitativen Umsetzung der Ausgangscarbonsäuren. Die hohe Leistungsfähigkeit der Passerini-3CR bewies zudem eine Polykondensation zwischen Dialdehyden, Dicarbonsäuren und Isocyaniden unter den Bedingungen eines Stufenwachstums bei 40 °C in Lösung (Schema 1C). Die entstandenen Polyester hatten Molekulargewichte bis 5.6×10^4 g mol⁻¹. Somit erwies sich die Passerini-3CR-Polykondensation als eine sehr leistungsfähige Strategie für die Synthese funktionalisierter Polyester.

Die frappierende Effizienz und Konvergenz der Passerini-3CR wurde außerdem zum Aufbau eines Dendrimergerüstes genutzt.^[4] Neben der Passerini-3CR untersuchte die Arbeitsgruppe von Meier ebenfalls die Ugi-Vierkomponentenreaktion (Ugi-4CR) zur Herstellung verschiedener α,ω -Dien-Monomere für die ADMET-Polymerisation, um eine Palette an hochfunktionalisierten Polyamiden zu erzeugen.^[5] Diese Beispiele verdeutlichen in eindrucksvoller Weise nicht nur die Möglichkeiten von Passerini-3CR und Ugi-4CR in der Synthese von Polymeren, sondern auch, wie einfach diese Reaktionen auszuführen sind.

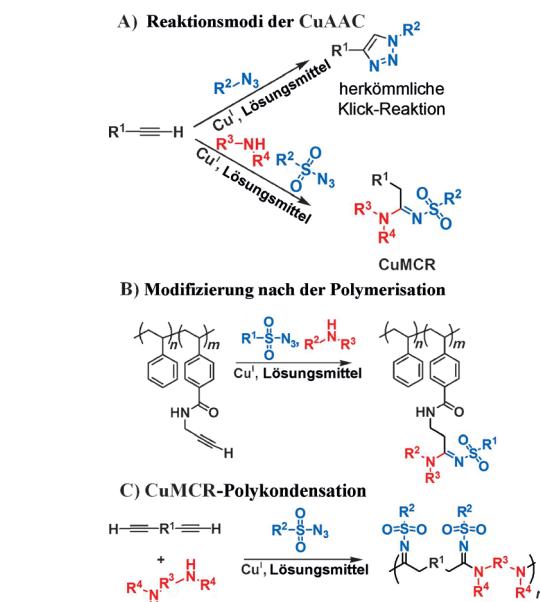
Einen neuen Aspekt der Mehrkomponenten-Polykondensationen machten Li et al. deutlich.^[6] In MCRs ist die Anordnung der Moleküle im Produkt während der Reaktion streng durch den Reaktionsmechanismus vorgeschrieben; dieser Aspekt kann genutzt werden, um die Monomerverteilung, oder anders gesagt die Monomersequenz, zu steuern. Tatsächlich gewannen Li et al. Poly(esteramide) aus den 3CR-Polykondensationen von Dicarbonsäuren, Aldehyden und Diisocyaniden (Schema 2). Die erzeugten Poly(ester-



Schema 2. Sequenzkontrolle von Poly(esteramiden) durch die Passerini-3CR-Polykondensation von Diisocyaniden, Dicarbonsäuren und Aldehyden.

amide) zeigten in ihren Primärstrukturen eine geordnete Monomerabfolge, was höchst wünschenswert, aber eine anspruchsvolle Aufgabe in der Synthese neuer Werkstoffe ist. Die Bedeutung sequenzkontrollierter Vorgänge während der Polymerisationen wurde kürzlich von Lutz et al. unterstrichen,^[7] wonach der Einsatz von MCRs in diesem neuerdings wachsenden Bereich neue Synthesemöglichkeiten und einen einfachen Zugang zu hoch funktionalisierten, definierten Polymeren eröffnen kann. Zwar waren die MCRs mit Isocyaniden recht erfolgreich, negative Aspekte sind aber die schwierige Synthese von Isocyanidderivaten und ihr penetranter, extrem unangenehmer Geruch, was ihre Anwendung einschränkt.^[8]

Kürzlich wurde die Cu-katalysierte Dreikomponentenreaktion (CuMCR) zwischen Acetylenen, Aminen und Sulfonylaziden in der Polymerchemie eingesetzt, da sie eine leichter durchzuführende MCR ist (Schema 3 A). 2013 nutzten Theato et al. erfolgreich die CuMCR zur nachträglichen Modifizierung von Polymeren, die Acetylengruppen enthalten, durch Reaktionen mit Aminen (Schema 3 B).^[8a] Zur gleichen Zeit veröffentlichten Choi et al. eine elegante CuMCR-basierte Polykondensation (Schema 3 C).^[8b] Die Dreikomponenten-Polykondensation von Diaminen, Diacetylenen und Sulfonylaziden wurde in DMF in Gegenwart von CuCl als Cu¹-Quelle und Triethylamin als Additiv bei 70 °C ausgeführt und lieferte Poly(*N*-sulfonylamidine) mit Molekulargewichten bis 7.5×10^4 g mol⁻¹. Diese Beispiele belegen die Vorteile der CuMCR-Reaktionen in der Polymerchemie, da sie homogen und mit hoher Effizienz verlaufen, für eine große Auswahl an Monomeren anwendbar sind und keine Strukturfehler erzeugen. Bemerkenswert ist, dass sich die Reaktionsweise bei dieser CuMCR von der herkömmlicher Cu¹-katalysierter Azid-Alkin-Cycloadditionen (CuAAC) unterscheidet. Daher können die typischen Reaktanten der CuAAC, nämlich Organoazide und terminale Alkine, problemlos für die Synthese von funktionalisierten Polymeren in einer CuMCR genutzt werden, was die CuMCR zu einem Anwärter für den Einsatz in verschiedenen Anwendungen macht.



Schema 3. Cu-katalysierte Dreikomponentenreaktionen (CuMCRs) von Acetylenen, Aminen und Sulfonylaziden in der Polymerchemie.

fonylaziden eingesetzt, da sie eine leichter durchzuführende MCR ist (Schema 3 A). 2013 nutzten Theato et al. erfolgreich die CuMCR zur nachträglichen Modifizierung von Polymeren, die Acetylengruppen enthalten, durch Reaktionen mit Aminen (Schema 3 B).^[8a] Zur gleichen Zeit veröffentlichten Choi et al. eine elegante CuMCR-basierte Polykondensation (Schema 3 C).^[8b] Die Dreikomponenten-Polykondensation von Diaminen, Diacetylenen und Sulfonylaziden wurde in DMF in Gegenwart von CuCl als Cu¹-Quelle und Triethylamin als Additiv bei 70 °C ausgeführt und lieferte Poly(*N*-sulfonylamidine) mit Molekulargewichten bis 7.5×10^4 g mol⁻¹. Diese Beispiele belegen die Vorteile der CuMCR-Reaktionen in der Polymerchemie, da sie homogen und mit hoher Effizienz verlaufen, für eine große Auswahl an Monomeren anwendbar sind und keine Strukturfehler erzeugen. Bemerkenswert ist, dass sich die Reaktionsweise bei dieser CuMCR von der herkömmlicher Cu¹-katalysierter Azid-Alkin-Cycloadditionen (CuAAC) unterscheidet. Daher können die typischen Reaktanten der CuAAC, nämlich Organoazide und terminale Alkine, problemlos für die Synthese von funktionalisierten Polymeren in einer CuMCR genutzt werden, was die CuMCR zu einem Anwärter für den Einsatz in verschiedenen Anwendungen macht.

Abschließend ist festzustellen, dass sich Mehrkomponentenreaktionen zu äußerst vielseitigen Reaktionen auf dem Gebiet der Synthese funktioneller Polymere entwickelt haben. Meines Wissens wurden bislang nur drei MCRs, und zwar die Passerini-3CR, die Ugi-4CR sowie die CuMCR, mit Erfolg eingesetzt, um hochfunktionalisierte Polymermaterialien hervorzubringen. Sicherlich können wir in naher Zukunft den Einsatz weiterer MCRs zur Synthese neuartiger Polymere erwarten. Es ist offensichtlich, dass MCRs nicht nur Reaktionen zwischen drei oder mehr Reaktanten umfassen, sondern auch Tandem-

(oder Kaskaden-)^[9] und sequenzielle^[10] Reaktionen, die für die Polymersynthese unverzichtbar sind.

Eingegangen am 27. Juni 2013

Online veröffentlicht am 2. Dezember 2013

-
- [1] *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
 - [2] R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nyström, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620–5686.
 - [3] O. Kreye, T. T  th, M. A. R. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1790–1792.
 - [4] J.-A. Jee, L. A. Spagnuolo, J. G. Rudick, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3292–3295.

- [5] O. Kreye, O. T  r  n  , A. Sehlinger, J. Rackwitz, M. A. R. Meier, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5767–5776.
 - [6] a) X.-X. Deng, L. Li, Z.-L. Li, A. Lv, F.-S. Du, Z.-C. Li, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1300–1303; b) Y.-Z. Wang, X.-X. Deng, L. Li, Z.-L. Li, F.-S. Du, Z.-C. Li, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 444–448.
 - [7] J.-F. Lutz, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 84–85.
 - [8] a) R. Kakuchi, P. Theato, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 419–422; b) I.-H. Lee, H. Kim, T.-L. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3760–3763.
 - [9] M. Malkoch, R. J. Thibault, E. Drockenmuller, M. Messerschmidt, B. Voit, T. P. Russell, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14942–14949.
 - [10] S. Reinicke, P. Espeel, M. M. Stamenovi  , F. E. Du Prez, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 539–543.
-