

Hydrothiolierungen

DOI: 10.1002/ange.201205468

Übergangsmetallvermittelte Hydrothiolierung ungesättigter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen: ein mechanistischer Ausblick**



Ricardo Castarlenas,* Andrea Di Giuseppe, Jesús J. Pérez-Torrente und Luis A. Oro*

Homogene Katalyse · Hydrothiolierung ·
Migratorische Insertion · Oxidative Addition ·
Reduktive Eliminierung

Die Hydrothiolierung ungesättigter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist eine praktische und atomökonomische Methode zum Einbau von Schwefel in organische Grundgerüste. In den letzten Jahren haben wir die Entwicklung einiger Übergangsmetallkatalysatoren zur Kontrolle von Regio- und Stereoselektivität beobachtet. In diesem Kurzaufsatz beleuchten wir den mechanistischen Hintergrund dieser Transformation, um die Planung spezifischerer und aktiverer metallorganischer Hydrothiolierungskatalysatoren zu erleichtern.

1. Einführung

Die Entwicklung effizienter Methoden zur Einführung von Schwefel in organische Grundgerüste ist heutzutage eine wichtige Aufgabe wegen der praktischen Anwendungen dieses Verbindungstyps als Pharmazeutika, Funktionsmaterialien oder Synthesereagentien.^[1–4] Einer der einfachsten und atomökonomischsten Ansätze ist die direkte Addition der Schwefel- und Wasserstoffatomen von Thiolen an ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, allgemein bekannt als Hydrothiolierung oder auch als Thiol-En(In)-Kupplung.^[5] Diese Reaktion, die seit Beginn des letzten Jahrhunderts bekannt ist,^[6] kann durch Radikale,^[7] starke Säuren^[8] oder Basen^[9] begünstigt werden, wobei sie meist mit geringer Selektivitätskontrolle und unter Bildung unerwünschter Nebenprodukte abläuft. Alternativ ermöglichen Metallkataly-

satoren milde Reaktionsbedingungen mit einem hohen Grad an Regio- und Stereoselektivität, es ist jedoch noch nicht lange her, dass sich diese Reaktionen eindrucksvoll entwickelt haben.

Dieser Durchbruch könnte auf der Überwindung der herkömmlichen Ansicht beruhen, dass Schwefelverbindungen starke Metallkatalysatorgifte sind.^[10] Tatsächlich erwiesen sich einige Metallspezies, basierend auf Mo,^[11,26] Ti,^[12] Al,^[12b,13] Pd,^[14,16b] Pt,^[14c,15,16b] Ni,^[16] Ru,^[16b,17] Fe,^[18] Rh,^[14c,19,20] Ir,^[11,20] Cu,^[21] Au,^[22] Co,^[23] In,^[13,24] Mn,^[25] W,^[26] Cr,^[26] Zr,^[27] An (Th, U)^[28] oder Ln (La, Sm, Lu, Nd, Y)^[28b] als effektive Promotoren für diese Umwandlung, wobei die Kontrolle der Stereo- und Regioselektivität noch immer eine wichtige Herausforderung bleibt. Ein gangbarer Weg liegt in der Entwicklung spezifischerer und aktiverer metallorganischer Katalysatoren, wofür ein tiefgreifendes Verständnis der mechanistischen Aspekte notwendig ist, das auch für verwandte Umsetzungen wie die Hydroalkoxylierung, Hydrophosphaniierung, Hydroaminierung oder Hydroacylierung nützlich sein könnte. Unser Ziel in diesem Kurzaufsatz ist es, die unterschiedlichen mechanistischen Wege zu analysieren, und nicht, einen umfangreichen Überblick über ein Forschungsgebiet zu geben, das bereits in mehreren neueren Artikeln behandelt wurde.^[1,5] Eine Behandlung der durch Organokatalysatoren vermittelten Sulfa-Michael-Additionen würde den Rahmen dieses Kurzaufsatzen sprengen.^[29]

2. Allgemeine mechanistische Aspekte

Die Hydrothiolierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen zeigt sich hinsichtlich des mechanistischen Verlaufs sehr facettenreich (Abbildung 1). Diese Re-

[*] Dr. R. Castarlenas, Dr. A. Di Giuseppe, Prof. J. J. Pérez-Torrente, Prof. L. A. Oro
Instituto Síntesis Química y Catalísis Homogénea
Departamento de Química Inorgánica
CSIC-Universidad de Zaragoza. Facultad de Ciencias
Pl. S. Francisco S/N 50009 Zaragoza (Spanien)
E-Mail: rcastar@unizar.es
oro@unizar.es

[**] Wir danken dem spanischen Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN; Projekt CTQ2010-15221), der Diputación General de Aragón (E07), der ARAID Foundation (Programm „Jóvenes Investigadores“) und CONSOLIDER INGENIO-2010 (Projekt MULTICAT, CSD2009-00050) für finanzielle Unterstützung.

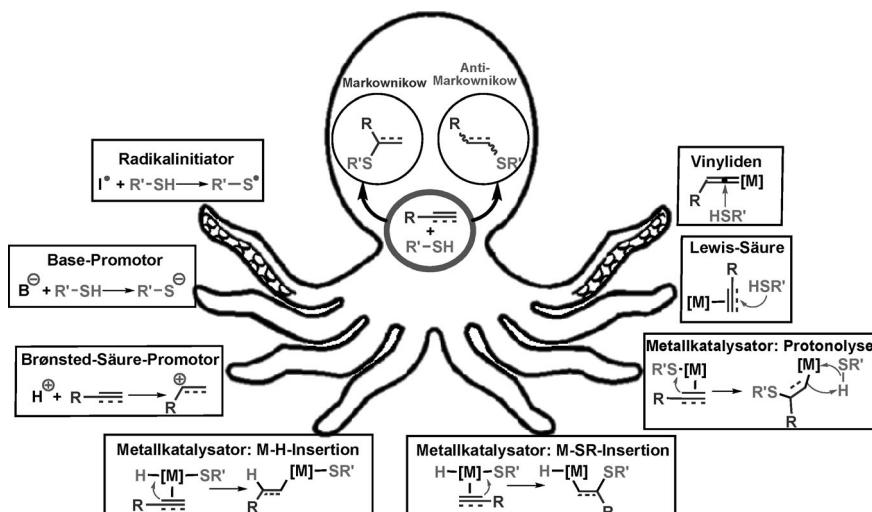


Abbildung 1. Die vielfältigen Mechanismen der Hydrothiolierung.

aktion kann über Radikale^[3c,5e,7] oder als ionischer Prozess (eingeleitet durch Säuren^[8] oder Basen^[9]) ablaufen oder von Metallen katalysiert werden.^[11–28] Dennoch können unabhängig vom Promotor zwei generelle Ansätze unterschieden werden, nämlich die Aktivierung des Thiols oder alternativ die der ungesättigten Bindung. Die Aktivierung des Thiols kann erfolgen durch: 1) Bildung von Radikalen, 2) Erhöhung der Nucleophilie des Schwefelatoms durch eine Base oder ein Metall oder 3) oxidative Addition der S-H-Bindung an einen metallorganischen Katalysator. Bei der Aktivierung der ungesättigten Bindung sind zu unterscheiden: 1) Brønsted- oder

Lewis-Säure-Aktivierung sowie 2) Wechselwirkung mit metallorganischen Spezies über η^2 -Koordination oder Vinyliden-Zwischenstufen.

Die Eigenschaften des Thiols und des ungesättigten Substrats bestimmen stark ihre Effizienz innerhalb der verschiedenen katalytischen Reaktionswege (Abbildung 2). Aromatische Thiole liefern bessere radikalische Kettenüberträger als aliphatische Thiole, was die Telomerisierung der ungesättigten Reagentien verringert. Daneben begünstigt die höhere Acidität aromatischer Thiole sowohl die oxidative Addition an koordinativ ungesättigte metallorganische Komplexe als auch die Protonolyse, während die erhöhte Nucleophilie aliphatischer Thiolatliganden die Geschwindigkeit der

migratorischen Insertion steigert. Demzufolge kann der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Katalysezyklus je nach Thiol differieren. Was das ungesättigte Substrat betrifft, wurde festgestellt, dass Radikale schneller mit Alkenen als mit Alkinen reagieren, sodass Dithioacetale, die durch doppelte Addition des Thiols entstehen, bei der radikalvermittelten Alkin-Hydrothiolierung beobachtet werden.^[7a] Umgekehrt wechselwirken Alkine stark mit Übergangsmetallspezies durch π -Koordination oder durch migratorische Insertion in M-X-Bindungen. Allene reagieren ebenfalls mit Thiolen durch π -Koordination am Metallzentrum.



Ricardo Castarlenas wurde 1973 in Estadilla (Spanien) geboren. Er studierte an der Universität Zaragoza und promovierte bei Prof. Esteruelas 2001. Nach einem Postdoktoranden-Aufenthalt an der Universität Rennes bei Prof. Dixneuf kehrte er 2004 an die Universität Zaragoza-CISC zurück, wo er 2006 einen Ramon-y-Cajal-Vertrag erhielt. 2008 wurde er mit dem Preis der Spanish Royal Society of Chemistry für junge Forscher ausgezeichnet. Seit 2009 leitet er ein Projekt zur Entwicklung metallorganischer Katalysatoren für selektive organische Umwandlungen.



Jesús J. Pérez-Torrente wurde 1962 in Barbastro (Spanien) geboren. Er promovierte 1989 an der Universität Zaragoza und arbeitete als Postdoktorand an der Oxford University (1990–91) unter Leitung von Prof. Dr. J. M. Brown. 1995 wurde er Dozent in anorganischer Chemie an der Universität Zaragoza, und seit 2010 ist er ordentlicher Professor. Seit 2004 ist er Mitglied des Leitungsteams des Homogeneous Catalysis Institute. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf das Design der Koordination und metallorganischer Einheiten für homogene und heterogene Katalyse.



Andrea Di Giuseppe wurde 1981 in L'Aquila (Italien) geboren und studierte Chemie an der Universität L'Aquila. Er promovierte 2012 unter Leitung von Prof. F. De Angelis. Seine Forschunginteressen beziehen sich auf die Entwicklung neuer Übergangsmetallkatalysatoren für die Produktion von Feinchemikalien in homogener und heterogener Phase.



Luis A. Oro ist seit 1982 Professor der Chemie an der Universität Zaragoza und seit 2004 Leiter des Homogeneous Catalysis Institute. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in der metallorganischen Chemie und homogenen Katalyse mit speziellem Interesse an Reaktionsmechanismen. Er ist Autor von über 500 wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Mitautor oder Mitherausgeber von sieben Büchern. Er erhielt zahlreiche nationale sowie internationale Preise und Auszeichnungen und ist Mitglied mehrerer internationaler wissenschaftlicher Akademien.

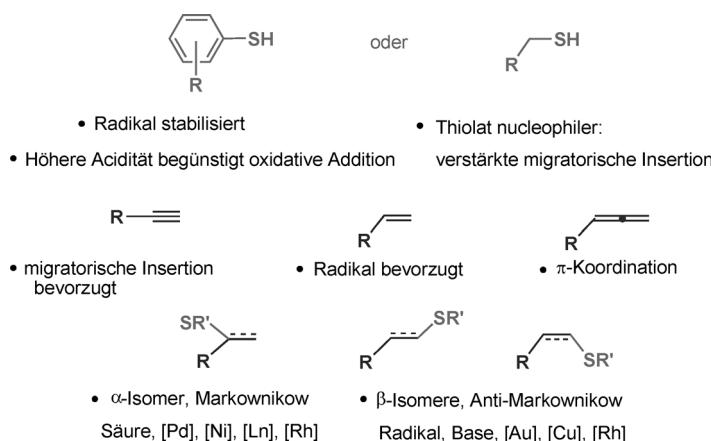


Abbildung 2. Einfluss des ungesättigten Substrats und Thiols auf Hydrothiolierungen (für Details siehe Text).

Tabelle 1 zeigt einige beschriebene Aktivitäts- und Selektivitätswerte für die Standardaddition von Thiophenol an Phenylacetylen. Diese Kupplung verläuft problemlos ohne Katalysator – wahrscheinlich über Radikalspezies – bei Raumtemperatur innerhalb 30 h mit 90 % Ausbeute und hoher Regioselektivität für die β-Isomere (Nr. 1). Andere basis- und radikalvermittelte Reaktionen weisen ähnliche Selektivität auf. Bemerkenswerter ist die vollständige Selektivität für das Markownikow-Vinylsulfid, die mit $[PdCl_2(PhCN)_2]$ bei 80°C nach 20 h beobachtet wurde (Nr. 6). Der Thoriumkatalysator zeigt einen ähnlichen Trend, wenn auch mit geringerer Selektivität (Nr. 10). Andererseits bieten Gold-Katalysatoren vollständige E-Selektivität (Nr. 19,20), während Kupfer-Spezies Z-Selektivität favorisieren (Nr. 21, 22). Rhodiumkomplexe zeigen ein sehr vielseitiges Verhalten, das merklich von den eingesetzten Liganden abhängt. So

liefert Wilkinsons Katalysator das E-Vinylsulfid mit vollständiger Selektivität (Nr. 16), während $[Tp^*Rh(PPh_3)_2]$ das Markownikow-Derivat begünstigt (Nr. 15). Überraschender ist die Leistung von Rhodiumkatalysatoren mit N-heterocyclischen Carben(NHC)-Liganden, wo durch einfache Zugabe von Pyridin unter milden Bedingungen die Selektivität von β-zu α-Vinylsulfiden wechselt (Nr. 17,18).

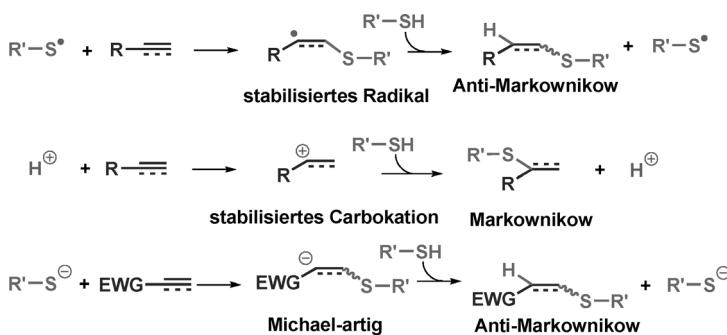
3. Nicht-metallvermittelte Hydrothiolierung

Die erste eingesetzte Methode verlief über den radikalischen Reaktionsweg, doch diese Tatsache wurde damals nicht ganz realisiert.^[6a] Die Schwäche und geringe Polarität von S-H-Bindungen ermöglicht ihre homolytische Spaltung unter Bildung eines Thiyl-Radikals besonders bei aromatischen Thiolen. Diese Reaktion benötigt einen Initiator oder UV/Vis-Bestrahlung und verläuft allgemein sehr schnell und regioselektiv für Anti-Markownikow-Produkte, wenngleich es an Stereoselektivität mangelt (Schema 1). In der Tat wurde der Anspruch erhoben, dass die radikalvermittelte Kupplung zwischen einem Alken und einem Thiol die Bedingungen für eine „Klick“-Reaktion erfüllt.^[3c,30] Die Regioselektivität wird durch die Stabilität des gebildeten Kohlenstoffradikals bestimmt: Dies ist in der Regel das höher substituierte, sodass sich das Schwefelatom an das endständige Kohlenstoffatom anlagert. Es ist jedoch schwierig, die Bildung von Nebenprodukten wie Disulfid oder die Oligomerisierung der ungesättigten Substrate zu verhindern. Ein weiterer Nachteil im speziellen Fall der Alkin-Hydrothiolierung ist die doppelte Addition des Thiols, da Radikale schneller mit dem intermediären Vinylsulfid reagieren als mit dem Ausgangsalkin, mit Ausnahme von aromatischen Substraten.^[7a] In jedem Fall können radikalische Prozesse in Materialwissenschaften oder

Tabelle 1: Hydrothiolierung von Phenylacetylen mit Thiophenol, vermittelt durch ausgewählte Katalysesysteme.

Nr.	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C] (t [h])	Ausbeute [%]	(β-Z/β-E/α)	Lit.
1	–	THF	25 (30)	90	80:20:0	[20a]
2	Siliciumdioxid-Nanopartikel	–	RT (0.5)	96	40:60:0	[32]
3	Cs ₂ CO ₃ (TEMPO)	DMSO	85 (4)	14	88:12:0	[9d]
4	Mn(OAc) ₃ ·2 H ₂ O	CH ₃ CO ₂ H	118 (0.03)	98	10:90:0	[25a]
5	InBr ₃	CH ₂ Cl ₂	RT (0.42)	96	30:70:0	[24b]
6	[PdCl ₂ (PhCN) ₂]	C ₆ H ₆	80 (20)	68	0:0:100	[14c]
7	[PdCl ₂ {P(NC ₅ H ₁₀)-(C ₆ H ₁₁) ₂ } ₂](NaOH)	NMP	120 (0.25)	99	99:1:0	[14j]
8	NiCl ₂ (γ -Terpinen; Et ₃ N)	CHCl ₃	80 (5)	27	(77) ^[a] :23	[16b]
9	[Ni(acac) ₂]	–	40 (0.13)	82	(27) ^[a] :73	[16c]
10	[Cp [*] ₂ Th(CH ₂ TMS) ₂ (γ -Terpinen)]	C ₆ D ₆	120 (16)	61	(17) ^[a] :83	[28b]
11	[Ir(ImP1a)(CO) ₂]BPh ₄	CDCl ₃	RT (17)	93	74:26:0	[20b]
12	[Ir(PyP)(CO) ₂]BPh ₄	CDCl ₃	25 (3.3)	96	90:10:0	[20a]
13	[Rh(PyP)(CO) ₂]BF ₄	CDCl ₃	25 (7.1)	94	71:29:0	[20a]
14	Rh-P-SBA-15	DCE	RT (20)	87.5	0:99:1	[19f]
15	[Tp [*] Rh(PPh ₃) ₂]	DCE/Tol (1:1)	RT (2)	84	0:14:86	[19a]
16	[RhCl(PPh ₃) ₃]	EtOH	40 (20)	97	0:100:0	[14c]
17	[{RhCl(IPr)(C ₆ H ₄) ₂ } ₂]	C ₆ D ₆	RT (0.4)	99	0:67:33	[19i]
18	[{RhCl(IPr)(C ₆ H ₄) ₂ } ₂] (10 Äquiv. Pyridin)	C ₆ D ₆	RT (7)	99	0:6:94	[19i]
19	[Au ^I (NHC)] ⁺	Toluol	40 (0.17)	100	0:100:0	[22c]
20	Au ^{III} (NHC)(MCM-41)	Toluol	40 (1)	100	0:100:0	[22c]
21	CuI (Et ₃ N)	–	40 (4)	100	100:0:0	[21f]
22	CuI(K ₂ CO ₃ ; H ₂ O; CO ₂)	DMSO	90 (16)	92	91:9:0	[21e]

[a] Keine E/Z-Selektivität beschrieben.



Schema 1. Nicht-metallvermittelte Hydrothiolierungen. EWG = Elektronenziehende Gruppe.

biomolekularer Chemie wichtige Anwendungsbereiche finden, wo die Selektivität keine zwingende Voraussetzung ist.

Anders als radikalische Prozesse bietet die Säure-katalysierte Hydrothiolierung Zugang zu Markownikow-Produkten, wobei die stabileren Carbokationen die Produktbildung bestimmen. Hierbei führen aber die benötigten drastischen Bedingungen häufig zur Zersetzung oder zur Polymerisation des Ausgangsmaterials. Die Selektivität Basen-vermittelter Umwandlungen, bei denen sterische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, ist komplexer, da die Base die Nucleophilie des Schwefelatoms erhöht und somit die nucleophile Addition erleichtert. Allerdings ist diese Strategie auf ungesättigte Substrate mit aromatischen Substituenten oder für Michael-Additionen aktivierte Substrate beschränkt und erfordert manchmal stöchiometrische Mengen der Base.^[31] Vor kurzem wurden besonders für Alkine einige Methoden entwickelt, einschließlich der Verwendung von Zeolithen,^[32] Nanopartikeln,^[33] ionischen Flüssigkeiten^[34] und anderen Trägermaterialien, um die Wiederverwertbarkeit des Reaktionssystems zu verbessern.^[35] Dabei wurde besonders auf die Verwendung von Wasser als umweltfreundlichem Lösungsmittel für die Hydrothiolierung geachtet.^[36] Die erste Beschreibung dieser Methode gab an, dass β -Cyclodextrin ein essenzielles Additiv ist, um die Kupplungsprodukte zu erhalten.^[36a] Hingegen zeigten nachfolgende Studien, dass Promotoren nicht benötigt werden.^[36b,c] Es wurde vorgeschlagen, dass sowohl β -Cyclodextrin als auch Wasser die Nucleophilie des Thiols erhöhen. Ein radikalischer Mechanismus kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, da die Katalysen im Dunkeln durchgeführt wurden, ohne Sauerstoff, der radikalische Prozesse vermitteln kann, aus dem Lösungsmittel zu entfernen. In der Tat wurde in einem neueren Beitrag vorgeschlagen, dass die vicinale doppelte Addition aliphatischer Thiole an Alkine über wasserstabilisierte Radikale verläuft.^[36d] In jedem Fall ebnet die praktische Verwendung von Wasser als Lösungsmittel für diese Umwandlungen den Weg für neue und interessante Reaktionen, weshalb eine detaillierte Kenntnis des Mechanismus höchst wünschenswert ist.

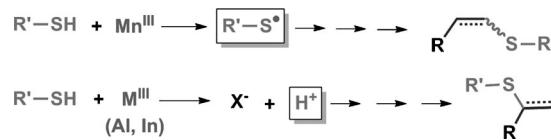
4. Metallvermittelte Umwandlungen

Verschiedene Metallverbindungen haben sich als äußerst nützlich für die Hydrothiolierung ungesättigter Bindungen

erwiesen und zeigen eine große Bandbreite an katalytischen wie vermittelten Reaktionswegen. Metallvermittelte Umwandlungen bilden eine interessante Alternative zu radikalischen und ionischen Prozessen, besonders in Hinsicht auf die kontrollierte Selektivität für Markownikow-Produkte unter milden Reaktionsbedingungen. Im Allgemeinen ist die Reaktivität nichtaktivierter Substrate in Gegenwart einer Metallspezies erhöht bei geringerer Bildung von Nebenprodukten. Ein weiterer Vorteil ist die Synthese von Vinylsulfiden ohne gleichzeitige Bildung von Dithioacetalen als Ergebnis der doppelten Addition des Thiols an das Alkin. Allerdings erschwert die Verfügbarkeit günstiger nichtkatalytischer Reaktionspfade für die Hydrothiolierung manchmal die Identifizierung einer neuen, durch Metallspezies katalysierten Route, da mehrere Reaktionswege gleichzeitig befolgt werden können. Der Übersicht halber haben wir die verfügbaren Informationen zu den Katalysemechanismen in vier Untergruppen unterteilt: 1) metallvermittelte Umwandlungen ohne Substratkoordination, 2) Aktivierung des ungesättigten Substrats durch metallorganische Katalysatoren, 3) Aktivierung des Thiols durch metallorganische Katalysatoren und 4) Rhodiumkatalysatoren. Die vorgeschlagene Klassifizierung ist freilich nicht sehr strikt, da die Ergebnisse verschieden interpretiert werden können, besonders dann, wenn die Aktivierung der Substrate einbezogen wird, da in manchen Fällen beide Reaktanten zur Kupplung „aktiviert“ werden. Rhodiumkatalysatoren werden aufgrund ihrer Vielseitigkeit und Diversität in Bezug auf ihre Reaktionswege separat behandelt.

4.1. Metallvermittelte Umwandlungen ohne Substratkoordination

Einige Salze verhalten sich wie Promotoren für die Hydrothiolierung ungesättigter Verbindungen, ohne dass eine direkte Koordination der Substrate erfolgt (Schema 2). Zum



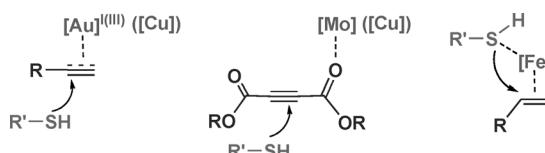
Schema 2. Metallvermittelte Hydrothiolierung ohne direkte Koordination.

Beispiel sind Mn^{III} -Salze gute Radikalstarter, weshalb die Reaktion hinsichtlich Aktivität und Selektivität abläuft wie oben beschrieben.^[25] Interessanterweise begünstigen einige Hauptgruppenmetallsalze, wie die von Aluminium oder Indium, Additionen vom Markownikow-Typ.^[13–24] Es wurde vermutet, dass das Metall in diesen Fällen die Bildung einer Supersäure-Spezies fördert und demnach einem Weg über Carbokation-Zwischenstufen folgt. Alkine verhalten sich in diesen Katalysesystemen etwas anders als Olefine. Es wurde beschrieben, dass mit heteroaromatischen Thiolen im Allge-

meinen Vinylsulfide vom Markownikow-Typ erhalten werden, während aus aliphatischen oder aromatischen Thiolen ein Gemisch aus *Z/E*-Vinylthioethern entsteht.^[24d] Es ist zu erwarten, dass die acideren, heteroaromatischen Thiole leichter mit dem Indiumsalz wechselwirken, um superacide Spezies zu bilden, und dadurch *gem*-Vinylsulfide gebildet werden. Indes bleibt die Bildung von Anti-Markownikow-Additionsprodukten aus weniger aciden Thiolen unerklärt. In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass der Lewis-Säure-Charakter von In^{III} -Verbindungen zur Aktivierung des Alkins, des Thiols oder beiden und damit zum nucleophilen Angriff führen könnte. Bemerkenswert bei diesen Katalysatoren ist ihre Fähigkeit, mit aliphatischen Alkinen Dithioacetale mit Markownikow-Selektivität zu bilden – ein Unterschied zu radikalvermittelten Prozessen.^[24b]

4.2. Aktivierung des ungesättigten Substrats durch metallorganische Katalysatoren

Es ist belegt, dass Übergangsmetallspezies als Lewis-Säuren wirken können, um ungesättigte Verbindungen für einen nucleophilen Angriff zu aktivieren (Schema 3). In die-

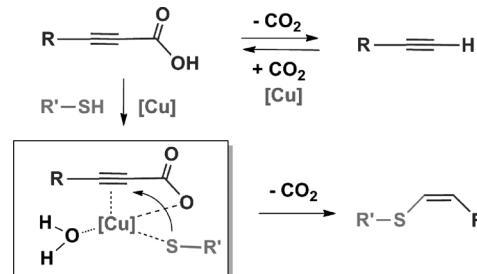


Schema 3. π -Bindungsaktivierung für den nucleophilen Angriff.

sem Zusammenhang sind vor allem Goldkatalysatoren interessant, weil die weiche und carbophile Natur dieses Metalls die Aktivierung von Alkinen besonders begünstigt.^[37] Die Hydrothiolierung von Alkenen, Alkinen oder Allenen ergab eine bevorzugte Markownikow-Selektivität, die sich auf eine π -Aktivierung zurückführen lässt.^[22] Eine umgekehrte Regioselektivität wurde bei Goldspezies mit elektronenreichen Liganden beobachtet, wo eine Steigerung der Nucleophilie des Thiols einen konkurrierenden Reaktionsweg begünstigt (siehe Abschnitt 4.3 für Beispiele von Kupferkomplexen).^[22c] Ein Beispiel für die intramolekulare Hydrothiolierung eines α -Thioallens, vermittelt durch Goldspezies, ist auch beschrieben worden.^[22a] Die doppelte Addition aromatischer Thiole an Allene ist ebenso bemerkenswert.^[22d] Interessanterweise stehen Thiоacetale mit den intermediären Vinylsulfiden im Gleichgewicht, weshalb die Chemoselektivität durch Anpassung der Katalysatormenge oder Reaktionstemperatur kontrolliert werden kann.

Für Molybdänspezies wurde in einem der ersten Beispiele für eine übergangsmetallvermittelte Hydrothiolierung ein alternativer π -Aktivierungsmodus vorgeschlagen.^[11] Die Esterkoordination eines Acetylendiestersubstrates verringert die Elektronendichte am Alkin und begünstigt so den nucleophilen Angriff des Thiols. Die Metallspezies könnten aber auch die Nucleophilie des Thiols erhöhen. Tatsächlich wurde vorgeschlagen, dass Eisenkatalysatoren sowohl mit dem un-

gesättigten Substrat als auch mit dem Thiol wechselwirken können, wodurch die Energiebarriere für die Kupplung herabgesetzt wird (Schema 3).^[18] Kupferkatalysatoren sind hierbei ein Sonderfall, weil sowohl die Aktivierung des Alkins^[21e,f] als auch die des Thiols^[21a-c] als Schlüsselschritt der Reaktion angesehen wird. Die selektive Bildung von *Z*- β -Vinylsulfiden aus Propiolsäure ist etwas umstrittener (Schema 4).^[21d-f] In

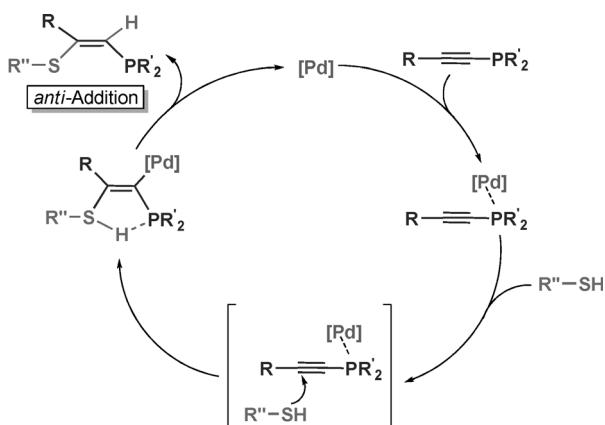


Schema 4. Kupferkatalysierte *Z*-selektive Herstellung von Vinylsulfiden.

einer frühen Arbeit beschrieben Liu et al. die decarboxylierende Bildung von Vinylsulfiden mit hoher *Z*-Stereoselektivität.^[21d] Kürzlich hat eine verwandte Studie mit einem Kupferkatalysator gezeigt, dass die Anwesenheit von CO_2 und Wasser essenziell für die beobachtete *Z*-Selektivität ist. Tatsächlich ist vorgeschlagen worden, dass das terminale Alkin mit Kohlenstoffdioxid zu Propiolsäure reagiert und das Kupferzentrum dann – um die *Z*-Selektivität zu erreichen – gleichzeitig die Dreifachbindung, den Esterrest (wie zuvor für Molybdän besprochen), das Thiol und ein Molekül Wasser aktiviert.^[21e] Trostjanskaya und Beletskaya haben hingegen die selektive Bildung von *Z*-Vinylsulfid aus Thiophenol und Phenylacetylen in Gegenwart von NEt_3 mit Kupferiodid als Katalysator beschrieben.^[21f] Es wurde auch nachgewiesen, dass Kupferspezies die *Z* \rightarrow *E*-Isomerisierung des Vinylthioethers begünstigen, was darauf hindeutet, dass die Decarboxylierung sehr wahrscheinlich vor der Hydrothiolierung erfolgt und dass CO_2 dabei mitwirkt, die Isomerisierung des Vinylsulfids zu verhindern. Allerdings verlangt das offenkundige Interesse an dieser stereoselektiven Transformation eine gründliche mechanistische Untersuchung.

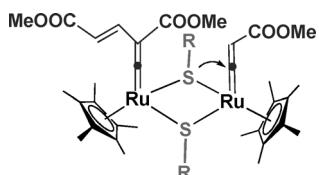
Palladiumkatalysatoren aktivieren normalerweise das Thiol für eine migratorische Insertion (siehe Abschnitt 4.3), wobei aber die Hydrothiolierung von 1-Alkinylphosphanan eine Ausnahme bildet.^[14e] Um die einzigartige *anti*-Addition des Thiols in diesem Fall zu erklären, wurde eine einleitende Koordination der Phosphangruppe an Palladium vorgeschlagen, wodurch ein externer *anti*-Angriff des Thiols begünstigt wird (Schema 5). Zudem haben Gabriele, Salerno und Fazio vorgeschlagen, dass PdI_2 die Dreifachbindung mehrerer Enin-Mercaptane für den intramolekularen Angriff des Thiols aktiviert, um cycloisomerte Thiophene zu bilden.^[14d]

Ein weiterer klassischer Aktivierungsmodus für terminale Alkine beinhaltet die Bildung von Metall-Vinyliden-Spezies.^[38] Dabei greift das Thiol das elektrophile α -Kohlenstoffatom des Cumulens an, was selektiv die Anti-Markownikow-Produkte liefert. Interessanterweise ist bei der durch $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{SR})_2]$ vermittelten Hydrothiolierung von Methyl-



Schema 5. Palladiumkatalysierte Hydrothiolierung von 1-Alkinylphosphanen.

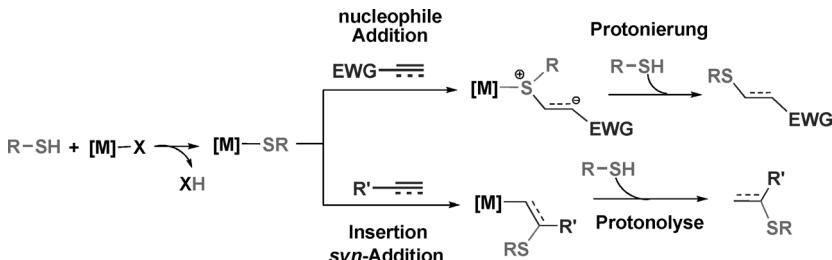
propiolat die Beteiligung eines zweikernigen Zwischenprodukts vorgeschlagen worden, obwohl andere Möglichkeiten nicht ausgeschlossen werden konnten (Schema 6).^[17]



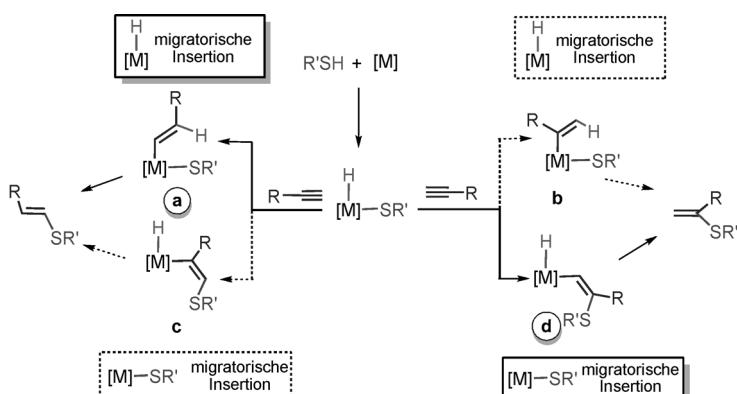
Schema 6. Alkin-Hydrothiolierung durch zweikernige Ruthenium-Vinyldien-Zwischenstufen.

4.3. Aktivierung des Thiols durch metallorganische Katalysatoren

Die Aktivierung des Thiols durch metallorganische Spezies ist die gebräuchlichste Hydrothiolierungsmethode. Bei dieser Reaktion scheinen zwei Hauptreaktionswege wirksam zu sein: eine Säure-Base-Reaktion, die Thiolatkomplexe liefert (Schema 7), sowie die oxidative Addition des Thiols, die zu Hydridthiolat-Derivaten führt (Schema 8). Die Säure-Base-Reaktion kann zwei verschiedenen Routen folgen, nämlich dem externen nucleophilen Angriff des Thiolats an das ungesättigte Molekül oder der Insertion des ungesättigten Substrats in Metall-Thiolat-Bindungen.^[39] Die anschließende Addition eines Protons von einem neuen Thiolmolekül liefert die organischen Produkte und regeneriert die Metall-Thiolat-Spezies.



Schema 7. Säure-Base-/Metall-vermittelte Thiol-Aktivierung.

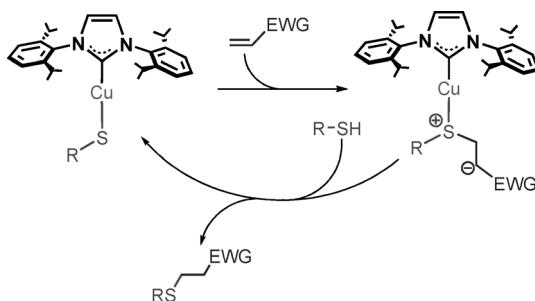


Schema 8. Reaktionswege für die Alkin-Insertion in M-H-oder M-SR-Bindungen.

Im besonderen Fall der Alkin-Hydrothiolierung durch migratorische Insertion und nachfolgende reduktive Eliminierung können beide Schritte für die Regioselektivität entscheidend sein (Schema 8).^[40] Kinetisch betrachtet ist die Bildung linearer Metall-Alkenyl-Spezies durch 1,2-Insertion (**a,d** in Schema 8) elektronisch und sterisch bevorzugt gegenüber der verzweigter Isomere über 2,1-Insertion (**b,c** in Schema 8).^[41] Wenn daher die migratorische Insertion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, kontrolliert der Insertionstyp die Selektivität: Insertion in eine Metall-Hydrid-Bindung (**a**) liefert lineare Thioether, während Insertion in Metall-Thiolat-Bindungen (**d**) verzweigte oder Markownikow-Vinylsulfide erzeugt. Da die Insertion in Metall-Hydrid-Bindungen gegenüber der Insertion in ihre Metall-Thiolat-Gegenstücke begünstigt ist,^[14c,42] müsste eine Reaktion entwickelt werden, die hin zur Alkin-Insertion in Metall-Thiolat-Bindungen dirigiert, um die selektive Bildung der weniger leicht zugänglichen, verzweigten Vinylsulfide zu gewährleisten.

Die migratorische Insertion wird bei Alkinen – anders als bei Olefinen – bevorzugt und führt gewöhnlich zur *syn*-Addition, obwohl einige Pt-Komplexe unter photolytischen Bedingungen die *anti*-Additionsprodukte ergeben.^[42,43] Ein wichtiger Faktor ist die Acidität der Thiolkomponente, welche die Aktivität dieses Substrattyps mit verschiedenen Metallkatalysatoren deutlich beeinflussen kann. Allgemein begünstigen die stärker aciden aromatischen Thiole eine oxidative Addition oder Protonolyse, während aliphatische Thiole die Insertionsgeschwindigkeiten erhöhen.

Gunnoe et al.^[21a,b] beschrieben ein repräsentatives Beispiel für die Route mit nucleophiler Addition in Schema 7 und sie folgerten, dass die Koordination eines N-heterocyclischen Carbenliganden in Kupferthiolatspezies die Fähigkeit des Thiolatliganden steigert, aktivierte oder aromatische Olefine nucleophil anzugreifen, was zu den Anti-Markownikow-Produkten führt (Schema 9). Während die Selektivität derjenigen ähnelt, die in einer einfachen basenkatalysierten Reaktion erzielt wird, erwartet man, dass durch Modifizierung des Hilfsli-



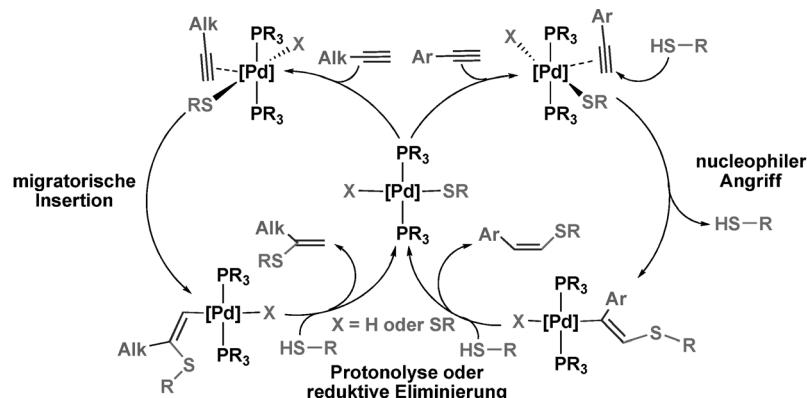
Schema 9. Thiol-Aktivierung durch Kupfer-NHC-Katalysatoren.

ganden am Kupferkatalysator die Aktivität gesteigert und eine Enantioselektivität erzielt werden kann.

Ogawas Arbeitsgruppe ebnete mit einem bahnbrechenden Beitrag im Jahr 1992^[14a] den Weg für die Entwicklung von Übergangsmetallspezies als Katalysatoren für die Alkin-Hydrothiolierung, in dem sie bestätigten, dass Metallkatalysatoren C—S-Kupplungen effizient durchführen können. Mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysatorvorstufe wurden selektiv Markownikow-Vinylsulfide synthetisiert. In diesem speziellen Fall bestimmt das alleinige Vorhandensein von Thiolatliganden in der katalytisch aktiven Spezies (ohne Hydridliganden) den Insertionstyp und die beobachtete Selektivität vollständig. Freilich ist dies kein allgemeiner Mechanismus, da andere Pd^0 -Präkatalysatoren keine solche Selektivität zeigen. Die Bildung von Bis(thio)alkenen oder die Isomerisierung von α -Vinylsulfiden zu internen Olefinen ist bei aliphatischen Alkinen ebenfalls beobachtet worden, besonders für $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$. Beletskaya, Ananikov et al. schlugen daraufhin vor, dass die tatsächliche katalytische Spezies, die durch Reaktion der Palladiumvorstufe mit dem Thiol entsteht, eine oligomere oder polymere Thiolatspezies ist.^[14f] Allerdings benötigt die Bildung dieser polymeren Spezies nicht die Anwesenheit einer internen Base wie im Fall von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Weiterhin wurde gezeigt, dass die gleiche polymere Spezies aus $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ durch konsekutive Addition von zwei Molekülen Thiol und gleichzeitige Freisetzung von molekularem Wasserstoff erhalten werden kann (Schema 10).^[16b]

Die weitere Arbeit mit Palladiumkatalysatoren hat gezeigt, dass die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsmedium die doppelte Hydrothiolierung des Alkins zur selektiven Bildung von Markownikow-Dithioketalen fördert.^[14h] Es wurde vorgeschlagen, dass Wasser den Protonolyseschritt

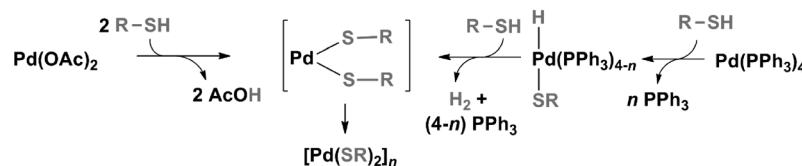
während der Addition eines zweiten Thiolmoleküls an die Vinylsulfid-Zwischenstufe beschleunigen könnte. Vor kurzem wurde für eine katalytische Umsetzung mit $[\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{NC}_5\text{H}_{10})(\text{C}_6\text{H}_{11})_2)_2]$ und NaOH bei 120°C ein unerwarteter Einfluss der Alkin-Substituenten auf die Regioselektivität beobachtet (Schema 11).^[14j] Aromatische Alkine ergeben Z- β -Vinylsulfide, während aliphatische Alkine Markownikow-Derivate liefern. Es wurde gefolgert, dass der Palladiumkatalysator bei aromatischen Alkinen als π -Alkin-Aktivator für den externen Angriff auf das Thiol fungiert, während bei aliphatischen Alkinen migratorische Insertion stattfindet.



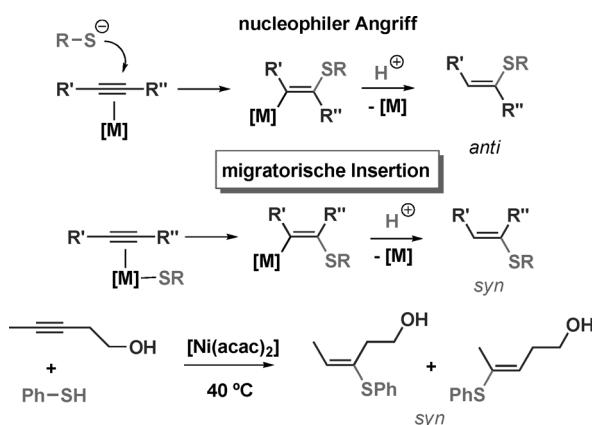
Schema 11. Unterscheidung zwischen aliphatischen oder aromatischen Alkinen in der Palladium-vermittelten Hydrothiolierung.

Weitere Studien, um den Mechanismus dieses interessanten Effekts zu verstehen, dürften sich als sehr nützlich erweisen.

Nickelkatalysatoren sind eine günstigere Alternative zu Palladiumkatalysatoren.^[16] Das einfache Katalysesystem aus NiCl_2 und NEt_3 reduziert erwiesenermaßen die Isomerisierung zu internen Vinylsulfiden bei niedrigen Temperaturen, wenngleich ein Überschuss an Thiol notwendig ist, um die Alkin-Oligomerisierung einzuschränken.^[16b] Im Allgemeinen setzt sich der Insertionsmechanismus gegenüber dem externen nucleophilen Angriff durch, wie für die Hydrothiolierung von internen Alkinen mit $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ als Katalysatorvorstufe anschaulich demonstriert wurde (Schema 12).^[16c] Vieles weist auf die Bildung polymerer Spezies vom Typ $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$, weshalb die Katalyse wahrscheinlich über eine Alkin-Insertion/Protonolyse-Sequenz abläuft. Eine weitere Verbesserung im Katalysatordesign schließt die Verwendung von $[\text{CpNi}(\text{NHC})\text{Cl}]$ als streng homogenen Katalysator mit ein. Mechanistische Studien unter Katalysebedingungen ließen die Beteiligung von metallorganischen Monothiolat-Spezies als



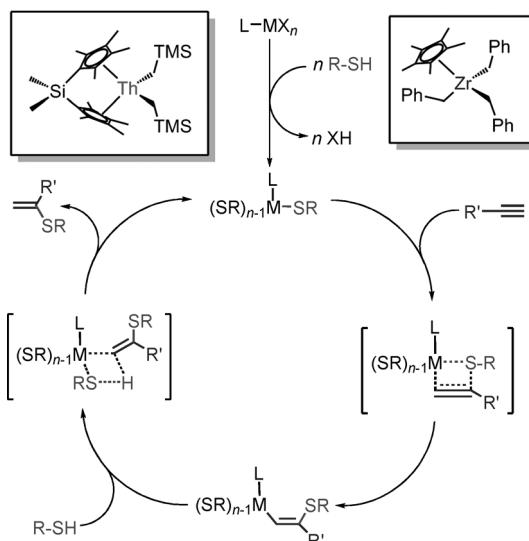
Schema 10. Aktivierung von Palladium-Präkatalysatoren durch Thiol-Reagentien.



Schema 12. Bestätigung des migratorischen Insertionsmechanismus für ein Katalysesystem mit $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ als Vorstufe.

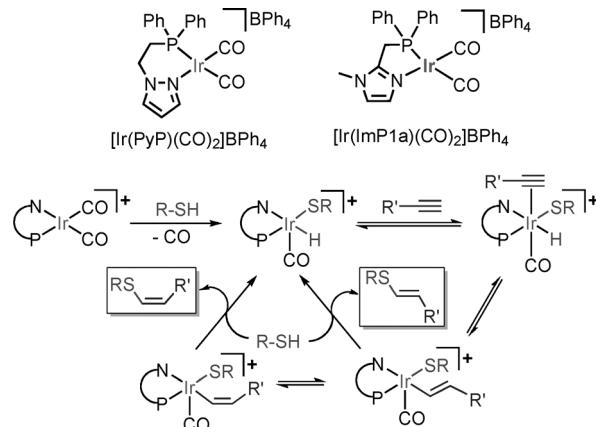
Zwischenstufen im Katalysezyklus erkennen. Diese Spezies wurden durch die Behandlung von Chloridkomplexen mit Thiolen in Gegenwart von NEt_3 erhalten. Interessanterweise wird die Bildung von Bis(thio)alkenen und Isomerisationsprodukten in diesem Katalysesystem unterdrückt.

Marks Arbeitsgruppe hat ein weiteres wichtiges Beispiel für Katalysatoren mit Markownikow-Selektivität beschrieben, die auf Gruppe-4-Metall-Vorstufen (Lanthanoid- oder Actinoidverbindungen) beruhen (Schema 13).^[27,28] Diese Katalysesysteme können sowohl am Thiol als auch am Alkin vielseitig substituiert sein. Marks et al. führten umfangreiche und detaillierte mechanistische Studien durch und ermittelten die thermodynamischen Parameter für verschiedene Zwischenreaktionen. Anhand der kinetischen Daten stellten sie fest, dass die Reaktion über einen Alkin-Insertion/Thiol-Protonolyse-Mechanismus abläuft mit der Alkin-Insertion als geschwindigkeitsbestimmendem Schritt. Die Anwendbarkeit dieser Katalysesysteme wurde durch eine kürzlich veröffentlichte internationale Patentanmeldung demonstriert.^[44]



Schema 13. Metallorganische Katalysatorvorstufen für die Alkin-Hydrothiolierung mit Markownikow-Selektivität.

Messerle et al. haben gezeigt, dass Iridiumkomplexe als effiziente Katalysatoren für die Alkin-Hydrothiolierung fungieren können (Schema 14).^[20] Neutralen und kationischen

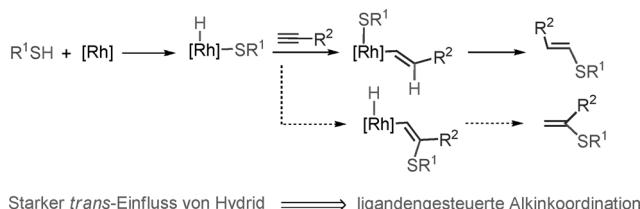


Schema 14. Iridiumkatalysatoren begünstigen Anti-Markownikow-Selektivität.

Derivate mit verschiedenen zweizähnigen Liganden wurden untersucht. Die besten Ergebnisse wurden mit kationischen Komplexen erreicht, die zweizähnige P,N-Liganden enthalten, da diese vollständige Selektivität für die E/Z-Anti-Markownikow-Vinylsulfide zeigten. Mechanistische Untersuchungen deuten auf einen Katalysezyklus hin, der mit der oxidativen Addition des Thiols unter Bildung einer Hydridthiolat-Spezies beginnt, gefolgt von der Alkin-Insertion in den Hydridliganden. Die Bildung des Z-β-Vinylsulfids würde eine Isomerisierung der Metallalkenyl-Zwischenstufe vor dem reduktiven Eliminierungsschritt erfordern.^[46]

4.4. Rhodiumkatalysatoren als chamäleonartige Spezies

Rhodiumkomplexe bilden einen Sonderfall unter den Hydrothiolierungskatalysatoren, da sie sich als chamäleonartige Spezies verhalten, die durch kleinste Modifizierungen der Hilfsliganden zu unterschiedlichen Selektivitäten führen.^[47] Der Knackpunkt dabei ist: Anders als Metalle wie Pd oder Ni, bei denen nur Thiolatliganden an der aktiven Spezies verbleiben (siehe Abschnitt 4.3), addieren koordinativ ungesättigte Rhodiumspezies oxidativ Thiole unter Bildung von Hydridthiolat-Spezies, was eine Kontrolle der Alkin-Insertion in Metall-Hydrid- oder Metall-Thiolat-Bindungen durch verbliebene Liganden ermöglicht, wodurch wiederum die Regioselektivität bestimmt wird (Schema 15). In diesem Zusammenhang müssen zwei Fakten beachtet werden: 1) die Energiebarriere der Alkin-Insertion ist bei Metall-Hydrid-Bindungen niedriger als bei Metall-Thiolat-Bindungen, womit eine Anti-Markownikow-Selektivität begünstigt wird, und 2) der starke *trans*-Effekt des Hydrids bedingt die Koordination des Alkins in *trans*-Position zum Hydrid (und in *cis*-Position zum Thiolatligand), wodurch Markownikow-Produkte entstehen. Ein komplexes Wechselspiel zwischen diesen beiden Effekten bedingt wahrscheinlich die Regiose-



Starker *trans*-Einfluss von Hydrid \longrightarrow ligandengesteuerte Alkinkoordination



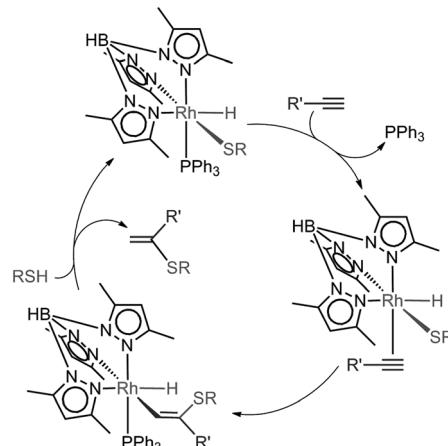
Schema 15. Ligandkontrolle über die Alkinkoordination in Rhodium-katalysatoren.

lektivität. Allgemein sollten Anti-Markownikow-Produkte erhalten werden bei Katalysatoren mit geringer stereochemischer Kontrolle innerhalb der aktiven Spezies oder bei solchen, die eine trigonal-bipyramidal Struktur fördern, zum Beispiel $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$,^[14c,19d,i] $[\text{Rh}(\text{PyP})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ ^[20a] oder $[[\text{RhCl}(\text{NHC})(\eta^2\text{-Olefin})_2]]$,^[19j] während Katalysatoren vom Typ $[\text{Tp}^*\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2]$ ^[19a,e] oder $[\text{RhCl}(\text{NHC})(\text{py})(\eta^2\text{-Olefin})]$ ^[19j] die Alkin-Insertion in Metall-Thiolat-Bindungen begünstigen; damit wird der Weg zum Design aktiverer und spezifischerer Katalysatoren bereitet.

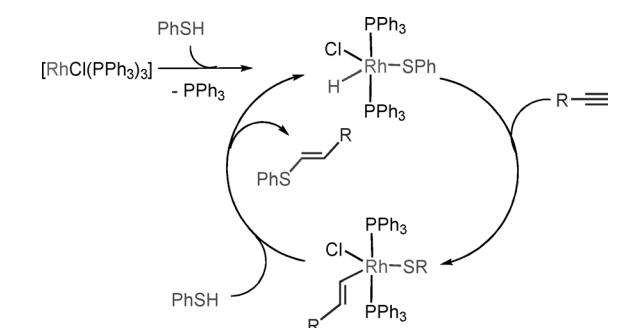
Der Mechanismus für Wilkinsons Katalysator wurde von Ogawas Gruppe in stöchiometrischen NMR-Experimenten untersucht (Schema 16).^[14c] Sie fanden heraus, dass die oxidative Addition von Thiophenol zur Bildung des fünffach koordinierten Komplexes *trans*- $[\text{HRhCl}(\text{SPh})(\text{PPh}_3)_2]$ führt, der – basierend auf der Hydrid-Verschiebung im ^1H NMR-Spektrum ($\delta = -16.4$ ppm) und einer kleinen $J_{\text{Rh}-\text{H}}$ von 19 Hz – höchstwahrscheinlich eine trigonal-bipyramidal Struktur einnimmt.^[48] Die nachfolgende Addition von 1-Dodecen liefert einen stabilen Metall-Alkenyl-Komplex, resultierend aus der Insertion in die Rh-H-Bindung. Ein Überschuss an Thiophenol ergibt das Vinylsulfid mit Anti-Markownikow-Selektivität. Weiterhin bewiesen Love et al. in Experimenten mit Deuteriummarkierung die Alkin-Insertion in die Metallhydrid-Zwischenstufe und schlossen damit einen möglichen konkurrierenden Vinyliden-Reaktionsweg aus.^[19d] Vor kurzem wurden $[\text{RhCl}(\text{PR}_3)_3]$ ^[19f,h]-Trägerkatalysatoren sowie

die Verwendung in der Synthese von Polymeren mit speziellen optischen Eigenschaften^[19g] beschrieben. Interessanterweise erhöht die Substitution eines Phosphanliganden in $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ durch ein N-heterocyclisches Carben die Stabilität der katalytischen Spezies bei geringer Abnahme der Anfangsgeschwindigkeit.^[19j]

Ein weiterer Meilenstein bei Hydrothiolierungen wurde 2005 durch Loves Arbeitsgruppe beschrieben.^[19a] Entgegen der Erwartungen zu dieser Zeit, dass Übergangsmetallkatalysatoren der Gruppe 9 eine Anti-Markownikow-Selektivität induzieren, bewiesen sie elegant, dass durch Verwendung von Rhodiumvorstufen mit einem Hydrotris(3,5-dimethylpyrazolyl)borat-Liganden (Tp^*) verzweigte Vinylsulfide synthetisiert werden konnten. Zudem ist $[\text{Tp}^*\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2]$ sehr aktiv, besonders bezüglich der bislang unreaktiven aliphatischen Thiole. Bemerkenswerterweise bietet dieses System einen breiten Wirkungsbereich, da die katalytische Aktivität auch in Gegenwart vieler funktioneller Gruppen, wie Aminen, Ethern, Nitrilen oder Silanen beibehalten wird. Der Einfluss der Struktur des Tp -Restes wurde ebenfalls untersucht, wobei sich die Bis(pyrazolyl)borat-Vorstufe als weniger effektiv erwies als die Tris(pyrazolyl)borat-Analoga, was darauf hindeutet, dass die Fähigkeit des Liganden zur κ^3 -Koordination essenziell ist. Substituenten an 3- und 5-Positionen sind ebenfalls sehr wichtig. Die spektroskopische Untersuchung der Reaktion ließ auf einen komplexen Mechanismus schließen, der noch nicht vollständig aufgeklärt wurde. Allerdings wurde eine selektive Alkin-Insertion in Rh-S-Bindungen in Gegenwart eines Hydridliganden vorgeschlagen (Schema 17).^[49]

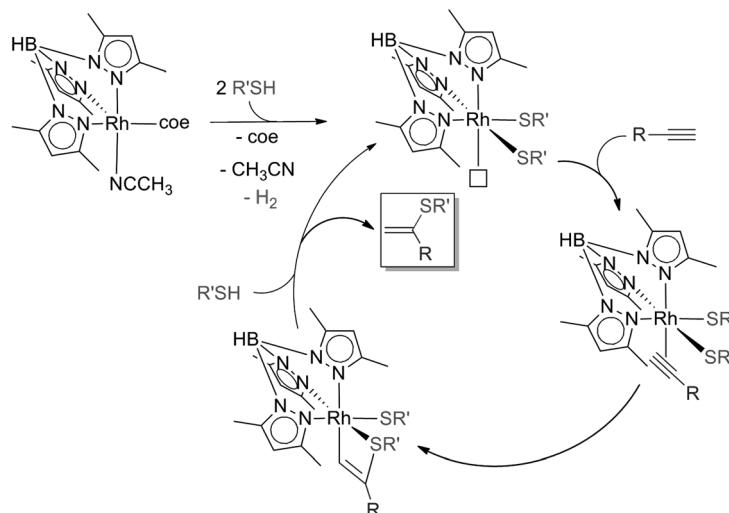


Schema 17. Vorgeschlagener Katalysezyklus für $[\text{Tp}^*\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2]$, über Alkin-Insertion in die Rh-S-Bindung zu Markownikow-Vinylsulfiden führend.



Schema 16. Vorgeschlagener Katalysezyklus für Wilkinsons Katalysator.

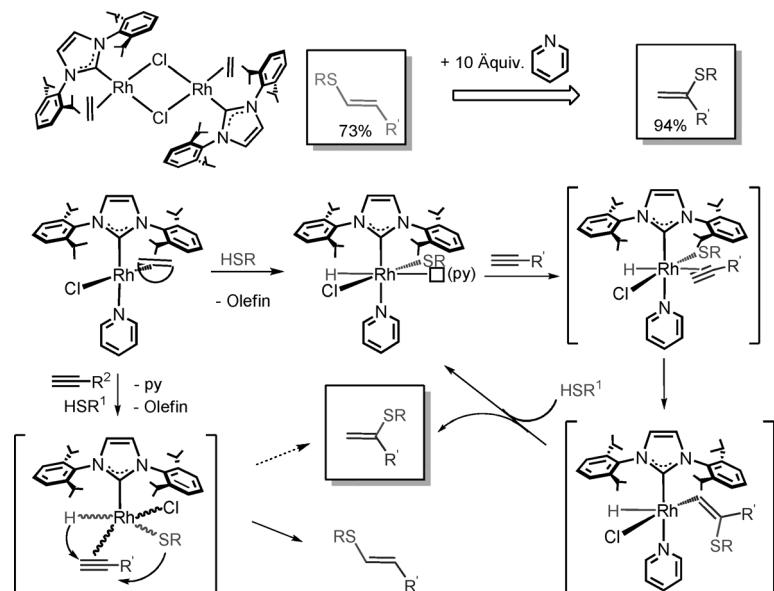
Ein Jahr nach dem ersten Bericht über die katalytische Aktivität von $[\text{Tp}^*\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2]$ zeigten Mizobe et al., dass der verwandte $\eta^2\text{-Cycloocten}(coe)$ -Komplex $[\text{Tp}^*\text{Rh}(coe)(\text{MeCN})]$ die Hydrothiolierung von Benzyl- und Phenylacetylen mit Thiophenol katalysiert.^[19b] Es wurde jedoch ein anderer Mechanismus als bei Loves phosphanhaltigem Katalysator angenommen (Schema 18): Eine doppelte Addition



Schema 18. Vorgeschlagener Mechanismus für Mizobes Katalysator mit Rhodium-Dithiolat-Zwischenstufen.

von Thiophenol unter Abgabe von molekularem Wasserstoff sollte einen Dithiolat-Rhodium-Komplex als aktive Spezies ergeben. Als einzige Möglichkeit bleibt damit die Insertion des Alkins in eine Rh-S-Bindung, was durch nachfolgende Protonolyse zu α -Vinylsulfiden führt, wie bereits für Palladium- oder Zirconiumkatalysatoren beschrieben. Dieser mechanistische Ansatz wird durch Reaktivitätsstudien und eine Röntgen-Strukturanalyse einer Rhodium-Alkenylthioether-Zwischenstufe stark gestützt. Die interessanten Ergebnisse regen das Interesse an weiteren mechanistischen Studien an, um die Funktionsweise der {RhTp*}-Initiatoren aufzuklären.

Ein neueres Beispiel für die Regioselektivitätskontrolle durch Liganden in einer Rhodium-katalysierten Hydrothiolierung wurde beschrieben.^[19] Wir haben nachgewiesen, dass Zweikernkomplexe vom Typ $[(\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{IPr})(\eta^2\text{-Olefin})_2)]$ ($\text{IPr} = 1,3\text{-Bis}(2,6\text{-diisopropylphenyl})\text{imidazol-2-carben}$) unter milden Bedingungen sehr aktive Hydrosulfidierungskatalysatoren sind, jedoch wenig selektiv für Anti-Markownikow-Thioether (Schema 19). Durch Zugabe von 10 Äquivalenten Pyridin wechselte überraschenderweise die regioselektive Ausbeute hin zu α -Vinylsulfiden, wenngleich auch die katalytische Aktivität verringert wurde. NMR-spektroskopische Experimente bei tiefen Temperaturen und theoretische Rechnungen haben gezeigt, dass Pyridin auch an das Metallzentrum koordiniert. Es wurde festgestellt, dass der Mechanismus über die oxidative Addition der S-H-Bindung an Rh^I-Zwischenstufen und sukzessive Alkin-Insertion in die Rh-S-Bindung sowie reduktive Eliminierungsschritte abläuft, wobei die Insertion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Eine mögliche Erklärung für den „Pyridin-Effekt“ ist folgende: der sperrige und stark elektronenschiebende NHC-Ligand dirigiert die Koordination des Pyridins in *trans*-Position, die somit für eine Koordination des Alkins blockiert ist. Gleichzeitig bewirkt der *trans*-Einfluss des Hydrids eine *cis*-Thiolat-



Schema 19. Wechsel der Regioselektivität nach Zugabe von Pyridin zu Rh-NHC-Katalysatorsystemen.

Alkin-Anordnung, die anschließend das verzweigte Vinylsulfid-Regiosomer liefert.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten Jahren hat die Hydrothiolierung ungesättigter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, eine praktische und atomökonomische Reaktion zum Einbau von Schwefel in organische Grundgerüste, eine beeindruckende Renaissance erfahren. Metallorganische Katalysatoren bieten eine ausgezeichnete Möglichkeit, um Methoden zur selektiven Addition von Thiolen an ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu entwickeln und somit ein leistungsstarkes Mittel zur Kontrolle von Regio- und Stereoselektivität bereitzustellen, das gleichzeitig die katalytische Aktivität unter mil-

den Reaktionsbedingungen steigert und damit die Bildung unerwünschter Nebenprodukte drastisch reduziert. Hier wurde die mechanistische Vielfalt der Hydrothiolierung ungesättigter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen beleuchtet. Die große Zahl an Metallkatalysatoren, die über vielfältige Mechanismen operieren, und die ligandgesteuerte Selektivität ebnen sicher den Weg zur Herstellung maßgeschneiderter Thioether zur Anwendung in der organischen Synthese, für Pharmazeutika oder Funktionsmaterialien. Umfangreiche mechanistische Kenntnisse dieser hoch atomeffizienten Reaktion werden zukünftig das Design spezifischer Katalysatoren zur Herstellung regelmäßiger Polymere, spezifischer biomolekularer Strukturen und anderer wertvoller Materialien sowie enantioselektive Synthesen ermöglichen.

Eingegangen am 11. Juli 2012
 Online veröffentlicht am 5. Dezember 2012
 Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] a) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205; b) E. Schaumann, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *274*, 1; c) P. Bichler, J. Love in *Topics of Organometallic Chemistry*, Band 31 (Hrsg.: A. V. Gilak), Springer, Heidelberg, **2010**, S. 39–64; d) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
- [2] a) C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664; b) P. Johannesson, G. Lindeberg, A. Johansson, G. V. Nikiforovich, A. Gogoll, B. Synergren, M. LeGrèves, F. Nyberg, A. Karlén, A. Hallberg, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1767; c) Á. Szilágyi, F. Fenyesi, O. Mayersik, I. S. Pelyvás, I. Bácskay, P. Fehér, J. Váradi, M. Vecsernyés, P. Herczegh, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5626.
- [3] a) A. Abe, *Macromolecules* **1980**, *13*, 546; b) E. Ahmed, F. S. Kim, H. Xin, S. A. Jeneke, *Macromolecules* **2009**, *42*, 8615; c) E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540.
- [4] a) B. M. Trost, A. C. Lavoie, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5075; b) M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239; c) R. Fernández de La Pradilla, M. Tortosa, A. Viso, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275*, 103; d) Y. Cui, P. E. Floryeancin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1720.
- [5] a) A. Ogawa, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 463; b) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3431; c) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1041; d) C. J. Weiss, T. J. Marks, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6576; e) A. Massi, D. Nanni, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3791.
- [6] a) T. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 646; b) E. P. Kohler, H. Potter, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1316; c) H. Bader, L. C. Cross, I. Heilbron, E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1949**, 619.
- [7] a) K. Griesbaum, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 276; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 273; b) L. Benati, L. Capella, P. C. Montevercchi, P. Spagnolo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1035; c) M. Lo Conte, S. Pacifico, A. Chambry, A. Marra, A. Dondoni, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4644.
- [8] a) V. N. Ipatieff, H. Pines, B. S. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2731; b) F. Kipnis, J. Ornfelt, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 822; c) F. Wolf, H. Finke, *Z. Chem.* **1972**, *12*, 180; d) C. G. Scettas, M. Micha-Scettas, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713; e) S. Kanagasabapathy, A. Sudalai, B. C. Benicewicz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3791.
- [9] a) W. E. Truce, J. A. Simms, M. M. Boudakian, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 695; b) D. H. Wadsworth, M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4611; c) M. S. Waters, J. A. Cowen, J. C. McWilliams, P. E. Maliges, D. Askin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 141; d) A. Kondoh, K. Takami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6468; e) A. H. Yu, R. H. Qiu, N. Y. Tan, L. F. Peng, X. H. Xu, *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 687.
- [10] J. K. Dunleavy, *Platinum Met. Rev.* **2006**, *50*, 110.
- [11] J. V. McDonald, J. L. Corbin, W. E. Newton, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 2056.
- [12] a) T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, H. Takei, *Chem. Lett.* **1973**, 355; b) M. Belley, R. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1230.
- [13] M. Weißer, L. Coulombel, E. Duñach, *Chem. Commun.* **2006**, 332.
- [14] a) H. Kuniyasu, A. Ogawa, K.-I. Sato, I. Ryu, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5902; b) J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5850; c) A. Ogawa, T. Ikeda, K. Kimura, J. Hirao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5108; d) B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 351; e) A. Kondoh, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1383; f) V. P. Ananikov, N. V. Orlov, I. P. Beletskaya, V. N. Khrustalev, M. Y. Antipin, T. V. Timofeeva, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7252; g) S. Kodama, A. Nomoto, M. Kajitani, E. Nishinaka, M. Sonoda, A. Ogawa, *J. Sulfur Chem.* **2009**, *30*, 309; h) T. Mitamura, M. Daitou, A. Nomoto, A. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 413; i) V. P. Ananikov, N. V. Orlov, S. S. Zalesskiy, I. P. Beletskaya, V. N. Khrustalev, K. Morokuma, D. G. Musaev, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6637; j) R. Gerber, C. M. Frech, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8901.
- [15] a) A. Ogawa, J.-I. Kawakami, M. Mihara, T. Ikeda, N. Sonoda, T. Irao, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12380.
- [16] a) L.-B. Han, C. Zhang, H. Yazawa, S. Shimada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5080; b) V. P. Ananikov, D. A. Malyshev, I. P. Beletskaya, G. G. Aleksandrov, I. L. Eremenko, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1993; c) V. P. Ananikov, L. V. Orlov, I. P. Beletskaya, *Organometallics* **2006**, *25*, 1970; d) D. A. Malyshev, N. M. Scott, N. Marion, E. D. Stevens, V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, S. P. Nolan, *Organometallics* **2006**, *25*, 4462; e) V. P. Ananikov, S. S. Zalesskiy, N. V. Orlov, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2006**, *55*, 2109; f) V. P. Ananikov, K. A. Gayduck, N. V. Orlov, I. P. Beletskaya, V. N. Khrustalev, M. Y. Antipin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2063.
- [17] U. Koelle, C. Rietmann, J. Tjoe, T. Wagner, U. Englert, *Organometallics* **1995**, *14*, 703.
- [18] J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 678.
- [19] a) C. Cao, L. R. Fraser, J. A. Love, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17614; b) Y. Misumi, H. Seino, Y. Mizobe, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3157; c) L. R. Fraser, J. Bird, Q. Wu, C. Cao, B. O. Patrick, J. A. Love, *Organometallics* **2007**, *26*, 5602; d) S. Shoai, P. Bichler, B. Kang, H. Buckley, J. A. Love, *Organometallics* **2007**, *26*, 5778; e) J. Yang, A. Sabarre, L. R. Fraser, B. O. Patrick, J. A. Love, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 182; f) Y. Yang, R. M. Rioux, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6557; g) J. Liu, J. W. Y. Lam, C. K. W. Jin, J. C. Y. Ng, J. Shi, H. Su, K. F. Yeung, Y. Hong, M. Faisal, Y. Yu, K. S. Wong, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2011**, *44*, 68; h) H. Zhao, J. Peng, M. Cai, *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 138; i) A. Di Giuseppe, R. Castarlenas, J. J. Pérez-Torrente, M. Crucianelli, V. Polo, R. Sancho, F. J. Lahoz, L. A. Oro, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8171.
- [20] a) S. Burling, L. D. Field, B. A. Messerle, K. Q. Vuong, P. Turner, *Dalton Trans.* **2003**, 4181; b) L. D. Field, B. A. Messerle, K. Q. Vuong, P. Turner, *Dalton Trans.* **2009**, 3599.
- [21] a) S. A. Delp, C. Munro-Leighton, L. A. Goj, M. A. Ramírez, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, P. D. Boyle, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2365; b) C. Munro-Leighton, S. A. Delp, N. M. Alsop, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Chem. Commun.* **2008**, 111; c) Z. L. Wang, R. Y. Tang, P. S. Luo, C. L. Deng, P. Zhong, J. H. Li, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670; d) S. Ranjit, Z. Duan, P. Zhang, X. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4134; e) S. Nurhanna Riduan, J. Y. Ying, Y. Zhang,

- Org. Lett.* **2012**, *14*, 1780; f) I. G. Trostyanskaya, I. P. Beletskaya, *Synlett* **2012**, 535.
- [22] a) N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897; b) C. Brouwer, R. Rahaman, C. He, *Synlett* **2007**, 1785; c) L. L. Santos, V. R. Ruiz, M. J. Sabater, A. Corma, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7902; d) A. Corma, C. González-Arellano, M. Iglesias, F. Sánchez, *Appl. Catal. A* **2010**, *375*, 49; e) Menggenbateer, M. Narsireddy, G. Ferrara, N. Nishima, T. Jin, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4627.
- [23] a) Y. Higuchi, S. Atobe, M. Tanaka, I. Kamiya, T. Yamamoto, A. Nomoto, M. Sonoda, A. Ogawa, *Organometallics* **2011**, *30*, 4539; b) V. Girijavallabhan, C. Alvarez, F. G. Njoroge, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6442.
- [24] a) M. Weiwer, E. Duñach, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2464; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. Raju, K. Ravindar, G. Baishya, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1474; c) M. Weiwer, X. Chaminaud, J. C. Bayón, E. Duñach, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2464; d) R. Sarma, N. Rajesh, D. Prajapati, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4014; e) N. Legrave, A. Couhert, S. Olivero, J. R. Desmurs, E. Duñach, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 901.
- [25] a) V.-H. Nguyen, H. Nishino, S. Kajikawa, K. Kurosawa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11445; b) J. Zhou, G.-L. Zhang, J.-P. Zou, W. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3412.
- [26] F. E. McDonald, S. A. Burova, L. G. Huffman, Jr., *Synthesis* **2000**, 970.
- [27] C. J. Weiss, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1053.
- [28] a) C. J. Weiss, S. D. Wobser, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2062; b) C. J. Weiss, S. D. Wobser, T. J. Marks, *Organometallics* **2010**, *29*, 6308.
- [29] a) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710; b) W. Wang, H. Li, J. Wang, L. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10654; c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carbone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; d) X.-F. Wang, Q.-L. Hua, Y. Cheng, X.-L. An, Q.-Q. Yang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8379; e) V. Blanco, A. Carbone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5256; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166.
- [30] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [31] a) R. K. Dieter, L. A. Silks III, J. R. Fishbaugh, M. E. Kastner, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4679; b) S. Yaghoub, M. Sadatshahabi, K. Alimohammadi, M. Tajbakhsh, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2851.
- [32] P. Kumar, R. Kumar Pandey, V. R. Hegde, *Synlett* **1999**, 1921.
- [33] S. Banerjee, J. Das, S. Santra, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 124.
- [34] S. Thurow, N. T. Ostosi, S. R. Mendes, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2651.
- [35] M. S. Silva, R. G. Lara, J. M. Marczewski, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1927.
- [36] a) R. Sridhar, K. Surendra, N. S. Krishnaveni, B. Srinivas, K. R. Rao, *Synlett* **2006**, 3495; b) B. C. Ranu, T. Mandal, *Synlett* **2007**, 925; c) S. Bhadra, B. C. Ranu, *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 1605; d) Z. Jin, B. Xu, G. B. Hammond, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 168.
- [37] A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657.
- [38] C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176.
- [39] a) P. Schollhammer, N. Cabon, J.-F. Capon, F. Y. Pétillon, J. Talarmin, K. W. Muir, *Organometallics* **2001**, *20*, 1230; b) T. Ikada, Y. Mizobe, M. Hidai, *Organometallics* **2001**, *20*, 4441; c) H. Kuniyasu, F. Yamashita, J. Terao, N. Kambe, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5929.
- [40] Beispiele, worin die reduktive Eliminierung als Schlüsselschritt vorgeschlagen wird: a) R. Ghosh, X. Zhang, P. Achord, T. J. Emge, K. Krogh-Jespersen, S. A. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 853; b) I. F. D. Hyatt, H. K. Anderson, A. T. Morehead, Jr., A. L. Sargent, *Organometallics* **2008**, *27*, 135; c) C. González-Rodríguez, R. J. Pawley, A. B. Chaplin, A. L. Thompson, A. S. Weller, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5134.
- [41] Einige Beispiele für 2,1-Alkin-Addition in einer M-H-Bindung: a) W. Weng, S. Parking, O. V. Ozerov, *Organometallics* **2006**, *25*, 5345; b) L. She, X. Li, H. Sun, J. Ding, M. Frey, H.-F. Klein, *Organometallics* **2007**, *26*, 566.
- [42] A. Ohtaka, H. Kuniyasu, M. Kinomoto, H. Kurosawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14324.
- [43] H. Kuniyasu, K. Takekawa, F. Yamashita, K. Miyafuji, S. Asano, Y. Takai, A. Ohtaka, A. Tanaka, K. Sugoh, H. Kurosawa, N. Kambe, *Organometallics* **2008**, *27*, 4788.
- [44] T. J. Marks, C. J. Weiss, S. D. Wobser, U.S. Patent, US 2011/0040098, **2011**.
- [45] K. Q. Vuong, Ph.D. Thesis, University of New South Wales, Australien, **2006**.
- [46] a) I. Ojima, N. Clos, R. J. Donovan, P. Ingallina, *Organometallics* **1990**, *9*, 3127; b) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644.
- [47] Charakteristische Beispiele für ligandkontrollierte Regioselektivität in anderen X-H-Additionen mit Pd-Katalysatoren: a) L.-B. Han, R. Hua, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 98; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 94; b) I. Kamiya, E. Nishinaka, A. Ogawa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 696; c) V. Ananikov, J. V. Ivanova, L. L. Khemchyan, I. P. Beletskaya, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3830.
- [48] H. Singer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2516.
- [49] S. Shoai, Ph.D. Thesis, University of British Columbia, Kanada, **2010**.