

# Thiylradikale: von einfachen radikalischen Additionen zur asymmetrischen Katalyse\*\*

Hariharaputhiran Subramanian, Ramkumar Moorthy und Mukund P. Sibi\*

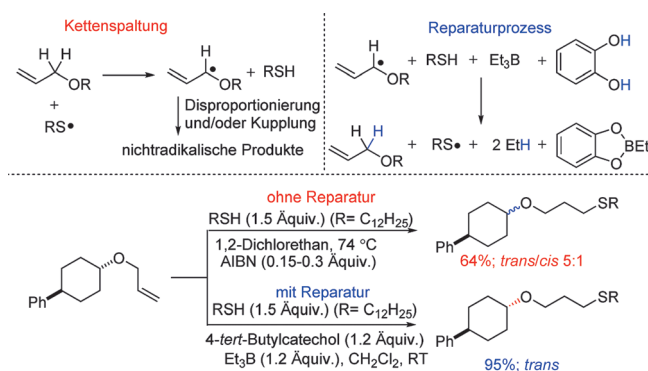
Asymmetrische Katalyse · Enantioselektivität · Radikale · Synthesemethoden · Thiole

Von Thiolen abgeleitete Radikale, die gewöhnlich als Thiylradikale bezeichnet werden, sind wichtige Intermediate in biologischen Prozessen sowie auch in der organischen Synthesechemie.<sup>[1]</sup> Die weite Verbreitung dieser Spezies beruht auf ihrer einfachen Erzeugung und inhärenten Reaktivität. So beträgt die Dissoziationsenergie (BDE) für die homolytische Spaltung der S-H-Bindung rund 87 kcal mol<sup>-1</sup> bei Alkanthiolen und 79 kcal mol<sup>-1</sup> bei Thiophenolen, und die BDE der S-S-Bindung in Disulfiden liegt im Bereich 50–65 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>[1]</sup> Thiylradikale können ein H-Atom aus Ethern sowie aus allylischen und benzyllischen Verbindungen reversibel abstrahieren. Diese Eigenschaften machen Thiylradikale zu einzigartigen Spezies für den gezielten Entwurf von neuen Organokatalysatoren.

Die Fähigkeit der Thiylradikale, an Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Mehrfachbindungen anzulagern, macht sie zu sehr leistungsfähigen Intermediaten in der chemischen Synthese. Die Addition von Thiylradikalen an Olefine ist im Allgemeinen einfach und reversibel (Tabelle 1).<sup>[1]</sup> Die Geschwindigkeiten der Addition und Fragmentierung sind wichtige Parameter beim Entwurf von Synthesen auf der Basis von Thiylradikalen. Auch wurden diese Radikale als Organokatalysatoren in einer Vielzahl von Umwandlungen eingesetzt. In diesem Highlight heben wir aktuelle Fortschritte bei der Verwendung von Thiylradikalen

in einfachen radikalischen Additionen und der asymmetrischen Katalyse hervor.

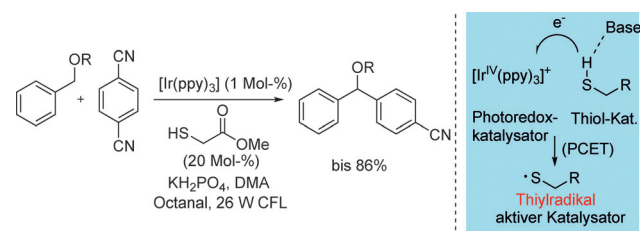
Kürzlich berichteten Renaud et al. über einen signifikanten Fortschritt bei der Thiol-En-Kupplung (TEC) von Substraten mit schwachen allylischen und benzyllischen C-H-Bindungen (Schema 1).<sup>[2]</sup> Ein häufiges Problem bei diesen



Schema 1. „Reparatur“ von Thiol-En-Reaktionen.

Kettenreaktionen ist die Abstraktion von H-Atomen an diesen Stellen. Die Lösung bestand nun darin, die Reaktion in Gegenwart von Triethylboran und Catechol durchzuführen. Unter diesen Reaktionsbedingungen wirkt ein einzigartiger „Reparaturmechanismus“, der das allylische (oder benzyllische) System und Thiylradikale regeneriert, was zu einem verbesserten Radikalkettenprozess und höherer chemischer Effizienz führt.

In einer anderen Arbeit beschreiben MacMillan et al. die Entwicklung einer organokatalytischen Funktionalisierung von C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen (Schema 2). Thiole wurden durch protonengekoppelten Elektronentransfer (PCET) in Gegen-



Schema 2. Arylierung von Benzylethern unter Verwendung von Thiylradikalen. DMA = Dimethylacetamid, ppy = 2-Phenylpyridin.

Tabelle 1: Geschwindigkeitskonstanten der reversiblen Addition von Thiylradikalen an Olefine.

$$RS^{\bullet} + \text{CH}_2=\text{CHZ} \xrightleftharpoons[k_{\text{frag}}]{k_{\text{add}}} SR-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2\text{Z}$$

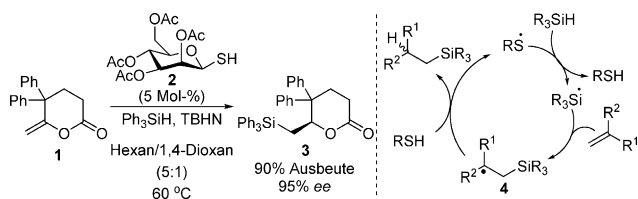
Eintrag	Z	Thiol	$k_{\text{add}}$ [M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_{\text{frag}}$ [s <sup>-1</sup> ]
1	Ph	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH	$2.7 \times 10^7$	–
2	OBu	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH	$1.8 \times 10^5$	$2.3 \times 10^6$
3	CN	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH	$4.6 \times 10^5$	$2.0 \times 10^6$
4	Bu	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH	$1.5 \times 10^4$	$1.5 \times 10^7$
5	Bu	<i>n</i> BuSH	$7.0 \times 10^6$	–

[\*] H. Subramanian, R. Moorthy, Prof. Dr. M. P. Sibi  
Department of Chemistry and Biochemistry  
North Dakota State University, Fargo ND 58108-6050 (USA)  
E-Mail: Mukund.Sibi@ndsu.edu

[\*\*] Nach der IUPAC-Nomenklatur werden schwefelzentrierte Radikale als Sulfanylradikale bezeichnet. Wir verwenden hier die geläufigere Bezeichnung als Thiylradikale.

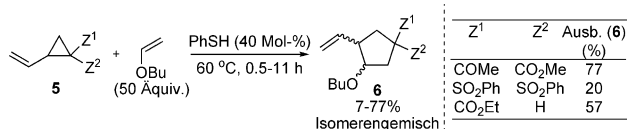
wart des angeregten Photoredoxkatalysators  $[\text{Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3]^+$  oxidiert und ergaben elektrophile Thiylradikale. Diese Radikale können benzyliche H-Atome abstrahieren und kohlenstoffzentrierte Radikale bilden (mit charakteristischen Geschwindigkeitskonstanten  $k \approx 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). Das Benzylradikal kuppelt anschließend mit einem Radikalanion, das durch einen Ein-Elektronen-Transfer (SET) vom angeregten  $[\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3]$  auf *p*-Dicyanobenzol gebildet wurde.<sup>[3]</sup>

Bis vor kurzem waren die meisten C-C-Bindungsbildungen, die über Thiylradikale vermittelt wurden, nicht enantioselektiv, und auch die Verwendung von organischen chiralen Radikalen als Katalysator wurde bisher wenig untersucht. Chirales Zinnhydrid wurde als Katalysator in enantioselektiven organischen Reaktionen verwendet, jedoch nur mit geringer bis moderater Selektivität.<sup>[4]</sup> Ein wegweisendes Beispiel auf dem Gebiet der asymmetrischen Organokatalyse war die Verwendung von Kohlenhydrat-abgeleiteten Thiolen als Polaritätsumkehrkatalysator für die enantioselektive Bildung von C-H-Bindungen.<sup>[5]</sup> Mit einer katalytischen Menge an Thiol als protischem Polaritätsumkehrkatalysator entwickelten dabei Roberts et al. eine asymmetrische Hydrosilylierung von prochiralen Alkenen (Schema 3). Das prochirale



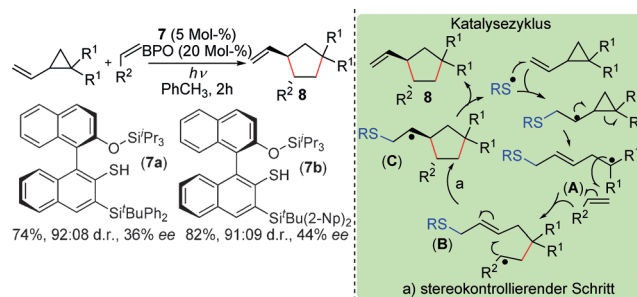
**Schema 3.** Kohlenhydrat-abgeleitete Thiole als protische Polaritätsumkehrkatalysatoren. TBHN = Di-*tert*-butylhyponitrit.

Radikal **4** abstrahiert ein H-Atom vom homochiralen Thiol **2** und bildet **3** in hoher Ausbeute und mit exzellenter Selektivität (95% *ee*). Oshima et al. berichteten über eine radikalische Cyclisierung mit Benzolsulfanylradikalen als Organokatalysator (Schema 4). Die Reaktionen waren mäßig effizient und ergaben eine Mischung von Diastereomeren (**6**).<sup>[6]</sup> Interessant ist, dass bei dieser Reaktion kein Radikalbildner eingesetzt wird.



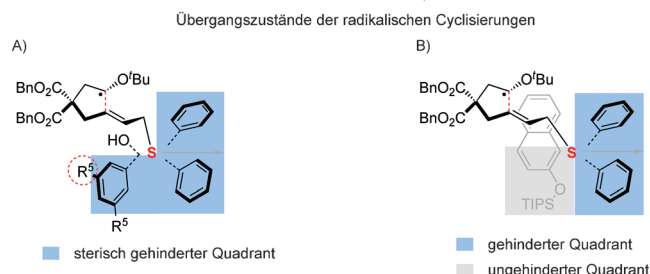
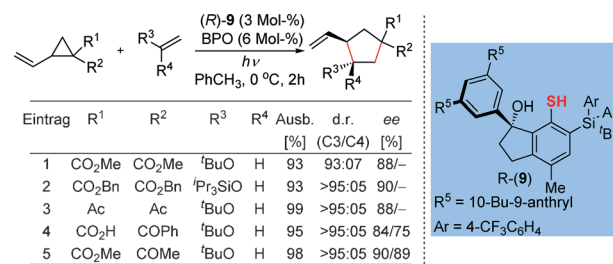
**Schema 4.** Benzolsulfanyl-vermittelte radikalische Cyclisierungen.

Maruoka et al. haben nun gezeigt, dass solche radikalischen Cyclisierungen mit hoher Stereokontrolle (sowohl Diastereo- als auch Enantioselektivität) durchgeführt werden können. Insofern ist diese jüngste Studie zur Verwendung chiraler Thiylradikale zur selektiven Bildung von C-C-Bindungen beachtenswert (Schema 5).<sup>[7]</sup> Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus beginnt mit der Addition eines chiralen Thiylradikals an das geringer substituierte Ende eines Vinylcyclopropan ( $k \approx 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). Das Cyclopropan durch-



**Schema 5.** Durch chirales Thiylradikal katalysierte Addition und Cyclisierung. BPO = Benzoylperoxid.

läuft eine schnelle Ringöffnung ( $k \approx 10^8$ – $10^9 \text{ s}^{-1}$ ), wobei ein stabiles, elektrophiles Radikal (**A**,  $\text{R}^1$  = elektronenziehende Gruppe) gebildet wird. Das elektrophile Radikal addiert intermolekular an ein elektronenreiches Alken und bildet ein radikalisches Intermediat (**B**). Anschließend erfolgen eine stufenweise Cyclisierung zur Bildung des Radikals **C** sowie eine  $\beta$ -Fragmentierung zu Vinylcyclopentanen **8**. Die Cyclisierung ist derjenige Schritt, der die Stereochemie steuert (Stufe a). Der katalytische Turnover wird durch die  $\beta$ -Fragmentierung erzielt. Zu erwähnen ist, dass alle Reaktionsstufen die Katalyse kinetisch begünstigen. Die anfängliche Bildung der chiralen Radikale wurde durch photolytische Spaltung von chiralen Disulfiden versucht (in Schema 5 nicht gezeigt). Auch wenn eine gute Diastereoselektivität (*cis/trans* 80:20) und *ee*-Werte bis zu 25% erreicht wurden, verwendeten die Autoren letztlich chirale Thiole, um damit ihren chiralen Thiylradikal-Katalysator herzustellen. Nach Tests einer Reihe von Binaphthyl-basierten Thiolen unter radikalischen Bedingungen (siehe Schema 5; Thiol, Benzoylperoxid, *hν*, PhCH<sub>3</sub>) lieferte der Katalysator **7b** zunächst die besten Ergebnisse (82%, d.r. 91:9, 44% *ee*). Die Autoren postulierten, dass die Silyloxygruppe an der C2'-Position des Katalysators **7** (Schema 6B) eine schwache sterische Kontrolle bietet. Nach



**Schema 6.** Substratbereich und Übergangszustände der Reaktionen mit A) Katalysator (*R*)-**9** und B) Katalysator **7** in der asymmetrischen Cyclisierung.

systematischen Studien (die hier nicht weiter ausgeführt werden) entwickelten die Autoren schließlich den chiralen Katalysator (*R*)-**9** (Schema 6), der die notwendige Abschirmung einer Seitenfläche des prochiralen Alkens (Schema 6A) bietet und infolgedessen eine hohe Enantioselektivität erzielt.

Mit dem neuen chiralen Katalysator (*R*)-**9** und den optimierten Reaktionsbedingungen wurde der Anwendungsbereich der Reaktion untersucht. Hohe Diastereoselektivitäten (95:5) und *ee*-Werte bis zu 90% wurden erreicht, und die Reaktionsbedingungen tolerieren freie Carbonsäuregruppen (Eintrag 4, Schema 6). Beachtenswert ist auch, dass nur 3 Mol-% des Katalysators notwendig sind.

Die hier beschriebenen Arbeiten unterstreichen die Bedeutung von Thiylradikalen in der organischen Synthese. Insbesondere die von Roberts und Maruoka entwickelte Verwendung von chiralen Thiolen in radikalischen Reaktio-

nen ist ein signifikanter Fortschritt auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse.

Eingegangen am 10. September 2014

Online veröffentlicht am 22. Oktober 2014

- 
- [1] F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587–2693.
  - [2] G. Povie, A. Tran, D. Bonnaffé, J. Habegger, Z. Hu, C. Le Narvor, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3894–3898; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3975–3979.
  - [3] K. Qvortrup, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626–629.
  - [4] a) K. Schwarzkopf, M. Blumenstein, A. Hayen, J. O. Metzger, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 177–181; b) S. Shirakawa, A. Usui, S. B. J. Kan, K. Maruoka, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 916–919.
  - [5] Y. Cai, B. P. Roberts, D. A. Tocher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 1376–1386.
  - [6] K. Miura, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5135–5138.
  - [7] T. Hashimoto, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 702–705.
-