

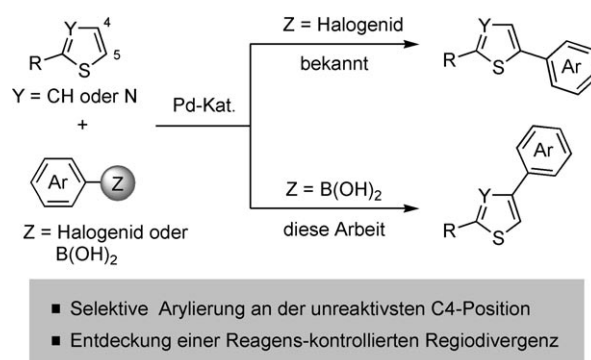
Oxidative C-H-Arylierung

Palladiumkatalysierte oxidative Kupplung von Thiophenen und Thiazolen mit Arylboronsäuren: ungewöhnliche C4-selektive C-H-Arylierung durch den Einsatz von Boronsäuren**

Sylvia Kirchberg, Satoshi Tani, Kirika Ueda, Junichiro Yamaguchi, Armido Studer* und Kenichiro Itami*

Heteroarene mit Arylsubstituenten, Heterobiaryle, finden sich oft in biologisch aktiven Verbindungen, organischen Materialien und Pharmazeutika. Die direkte Übergangsmetallkatalysierte C-H-Arylierung^[1,2] von Heteroarenen hat sich in den letzten Jahren als bedeutende Alternative zu klassischen Pd-katalysierten Kreuzkupplungen etabliert. Obwohl die großen Bemühungen, auch innerhalb unserer Gruppen,^[3–5] zu einer Vielzahl an hochreaktiven Katalysatoren^[2] geführt haben, besteht nach wie vor Bedarf an weiterer Forschung auf diesem Gebiet. Sowohl vom wissenschaftlichen als auch vom praktischen Standpunkt aus ist gerade die Entwicklung eines Katalysatorsystems, das die Arylierung der sonst weniger reaktiven C-H-Bindungen von Heteroarenen ermöglicht, von größtem Interesse.^[6]

Bei der Pd-katalysierten Arylierung von Thiophen-C-H-Bindungen mit halogenierten Arenen wird bevorzugt die Position α zum Schwefelatome (C2 und/oder C5) angegriffen, was dem typischen Reaktivitätsprofil eines Thiophenrings gerecht wird (Schema 1, obere Reaktion).^[6,7] Nur in wenigen Ausnahmefällen wird die Position β zum Schwefelatome (C3 und/oder C4) bevorzugt aryliert.^[4,8] Gleiches gilt für die Arylierung von Thiazolen. Eine Methode zur bevorzugten Arylierung an der am wenigsten reaktiven Position C4 wurde bisher jedoch nicht gefunden.^[6,9] Wir präsentieren nun die Pd-katalysierte oxidative Arylierung von Thiophen- und Thiazol-C-H-Bindungen mit Arylboronsäuren, die mit der sonst schwierig zu erhaltenen C4-Regioselektivität verläuft (Schema 1, untere Reaktion).^[10] Wesentlich ist dabei nicht nur die Regioselektivität, die komplementär zu der bei der



Schema 1. Reagens-kontrollierte Regiodivergenz in der Pd-katalysierten Arylierung von Thiophen- und Thiazol-C-H-Bindungen.

Arylierung mit halogenierten Arenen ist,^[2] sondern auch die erheblichen mechanistischen Unterschiede zwischen den beiden so ähnlich scheinenden Prozessen.

In ersten Studien (Tabelle 1, Eintrag 1) erhielten wir überraschenderweise durch C-H-Arylierung von 2-Ethylthiophen (**1a**) mit Phenylboronsäure (**2a**) in Gegenwart von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxyl (TEMPO),^[11] Pd(OAc)₂ und 2,2'-Bipyridin (bipy) in 1,2-Dichlorethan (DCE) bei 80 °C 2-Ethyl-4-phenylthiophen (**3aa**) als einziges Kupplungsprodukt in 69 % Ausbeute. Das entsprechende C5-phenylierte Produkt **4aa** konnte nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund dieses vielversprechenden Ergebnisses entschieden wir uns, die Reaktionsbedingungen weiter zu optimieren (Tabelle 1). Nachdem klar war, dass der Bipyridinligand für den Ablauf der Reaktion notwendig ist (Eintrag 2), testeten wir andere zweizählige N-Liganden, und zwar die Bipyridinderivate **L1–L3**, die Phenanthroline **L4–L6** sowie TMEDA (**L7**), in der Reaktion von **1a** mit **2a** (Einträge 3–9). **L4** und **L6** waren bezogen auf Ausbeute und Regioselektivität ähnlich effektiv wie bipy. Aus Kostengründen sowie wegen der einfachen Zugänglichkeit und der gezeigten Effizienz wählten wir dennoch bipy als Standardliganden für alle nachfolgenden Experimente. Mit α,α,α -Trifluortoluol statt DCE als Lösungsmittel war die Ausbeute mit 76 % leicht höher (Eintrag 10). Bemerkenswerterweise ließ sich die Reaktion sogar bei Raumtemperatur durchführen (Eintrag 11). Andere Oxidationsmittel als TEMPO (*p*-Benzochinon, Diacetoxyiodbenzol oder Kupfer(II)-chlorid) führten zu weitaus schlechteren Ergebnissen (Einträge 12–14). Höhere Konzentrationen an **1a** in α,α,α -Trifluortoluol ergaben bessere Ausbeuten mit ebenfalls exzellenten Regioselektivitäten

[*] S. Kirchberg, Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 281-833-6523
E-Mail: studer@uni-muenster.de
S. Tani, K. Ueda, Dr. J. Yamaguchi, Prof. Dr. K. Itami
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Nagoya University, Chikusa, Nagoya 464-8602 (Japan)
Fax: (+81) 527-886-098
E-Mail: itami@chem.nagoya-u.ac.jp
Homepage: <http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp>

[**] Diese Arbeiten wurden durch einen Grant-in-Aid for Scientific Research von MEXT und JSPS (Japan) unterstützt. Wir danken Dr. Yasutomo Segawa für seine Hilfe bei der Röntgenstrukturanalyse. S.K. dankt der International Research Training Group Münster/Nagoya für Unterstützung. K.U. dankt der JSPS für Unterstützung.
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007060> zu finden.

Tabelle 1: Pd-katalysierte C-H-Arylierung von 2-Ethylthiophen (**1a**) mit Phenylboronsäure (**2a**).^[a]

Liganden:

bipy (R = H)
L1 (R = Me)
L2 (R = *t*Bu)
L3 (R = OMe)

L7

L4 (R¹, R² = H)
L5 (R¹, R² = Me)
L6 (R¹ = H, R² = Ph)

Eintrag	Ligand	Oxidans	Solvens	Ausb. [%] ^[b]	3aa/4aa
1	bipy	TEMPO	DCE	69	> 99:1
2	–	TEMPO	DCE	< 1	n.b. ^[e]
3	L1	TEMPO	DCE	55	> 99:1
4	L2	TEMPO	DCE	51	> 99:1
5	L3	TEMPO	DCE	41	> 99:1
6	L4	TEMPO	DCE	65	> 99:1
7	L5	TEMPO	DCE	25	> 99:1
8	L6	TEMPO	DCE	72	> 99:1
9	L7	TEMPO	DCE	7	92:8
10	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	76	> 99:1
11 ^[c]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	40	> 99:1
12 ^[d]	bipy	BQ	C ₆ H ₅ CF ₃	16	96:4
13 ^[d]	bipy	PhI(OAc) ₂	C ₆ H ₅ CF ₃	2	98:2
14	bipy	CuCl ₂	DCE	1	90:10
15 ^[f]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	84	99:1
16 ^[g]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	88 (81)	99:1
17 ^[g, h]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	76	99:1
18 ^[g, i]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	63	99:1
19 ^[j, k]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	81	99:1
20 ^[j, l]	bipy	TEMPO	C ₆ H ₅ CF ₃	34	96:4

[a] Bedingungen, wenn nicht anders angegeben: **1a** (1 Äquiv.), **2a** (4 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (10 mol-%), Ligand (10 mol-%), Oxidationsmittel (4 Äquiv.), Lösungsmittel (0.25 M an **1a**), 80 °C, 12 h. BQ = *p*-Benzochinon. [b] Die Ausbeuten wurden gaschromatographisch bestimmt; Zahl in Klammern (Eintrag 16): Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. [d] 0.63 M an **1a**. [e] Nicht bestimmt. [f] 0.83 M an **1a**. [g] 2.5 M an **1a**. [h] 5 mol-% Pd(OAc)₂/bipy wurden eingesetzt. [i] 2 mol-% Pd(OAc)₂/bipy wurden bei 24 h Reaktionszeit eingesetzt. [j] 1.25 M an **1a**. [k] 2 Äquiv. TEMPO wurden eingesetzt. [l] 2 Äquiv. **2a** wurden eingesetzt.

(Einträge 15 und 16). Verringerung der Katalysatormenge (5 oder 2 mol-% Pd(OAc)₂) verschlechterte die Ausbeute etwas, ohne dabei die Regioselektivität zu beeinflussen (Einträge 17 und 18). Die Verwendung von 2 Äquiv. TEMPO (Eintrag 19) hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute, wohingegen die Verwendung von 2 Äquiv. **2a** zu einer deutlich schlechteren Ausbeute und zu etwas schlechterer Regioselektivität führte (Eintrag 20).

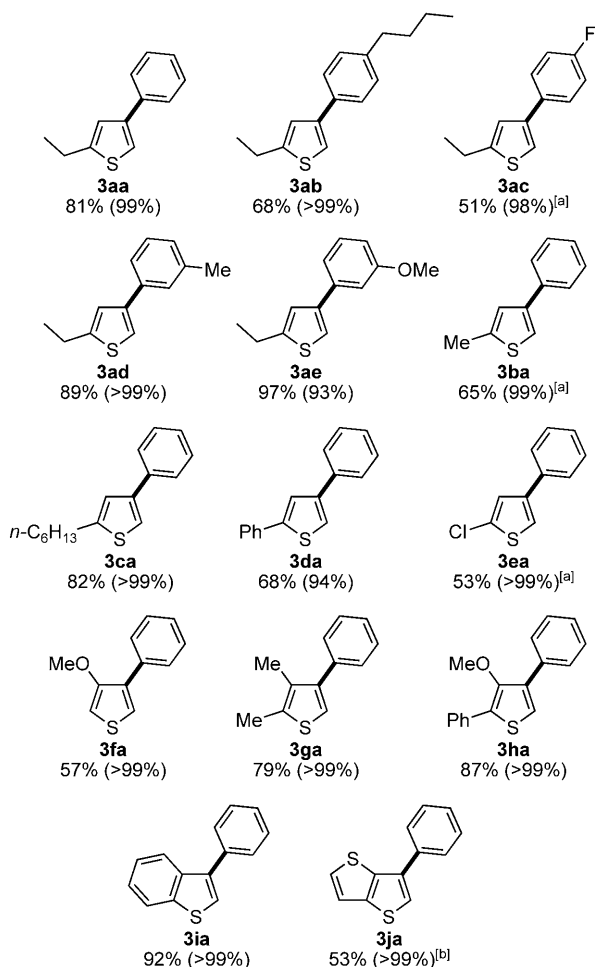
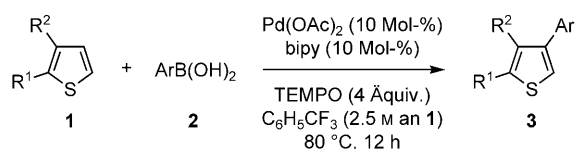
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen (siehe Schema 2) untersuchten wir die Eignung der Reaktion für andere Thiophene **1** und Arylboronsäuren **2**. Die in Schema 2 zusammengefassten Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Reaktion auf eine Vielzahl an Substraten anwendbar ist. 2-Substituierte (**1a–1e**), 3-substituierte (**1f**) und 2,3-disubstituierte Thiophene (**1g** und **1h**) sowie anellierte Arene mit

Thienylsubstituenten (**1i** und **1j**) werden mit exzellenten Regioselektivitäten (93 bis > 99 %) an der Position β zum Schwefelatom (C4 für 2-substituierte Thiophene) C-H-aryliert.^[12]

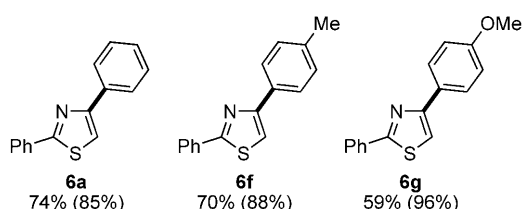
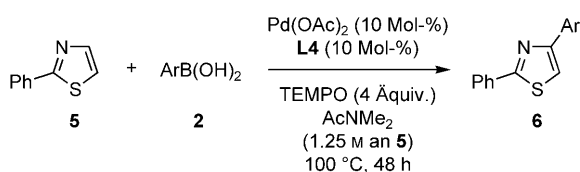
Danach dehnten wir unsere Untersuchungen auf andere Heteroarene aus. Furane und Indole wurden zwar unter den optimierten Bedingungen umgesetzt, zeigten allerdings niedrige Reaktivität (< 20 % Ausbeute), und es wurde vornehmlich die C2-Position aryliert. Überraschenderweise führte die Reaktion von 2-Phenylthiazol (**5**) mit PhB(OH)₂ (**2a**) unter Pd(OAc)₂/bipy/TEMPO-Katalyse mit guter Regioselektivität (C4/C5 = 87:13) und in 43 % Ausbeute zum C4-arylierten Produkt **6a**. Als optimale Reaktionsbedingungen wurden hier Dimethylacetamid als Lösungsmittel (1.25 M), Phenanthrolin (**L4**) als Ligand, 100 °C und 48 h ermittelt. Eine Reihe von Arylboronsäuren **2** ließen sich unter diesen Bedingungen mit **5** umsetzen (ausgewählte Beispiele sind in Schema 3 wiedergegeben).^[13] Unseres Wissens war die übergangsmetallkatalysierte C4-selektive Arylierung von Thiazolen bisher unbekannt.^[6,9]

Um Aussagen zum Mechanismus der C4-selektiven Arylierung machen zu können, führten wir mehrere Kontrollexperimente durch (Schema 4). Zielsetzung war es, die Komponenten in der Reaktionsmischung (TEMPO oder Arylboronsäure) zu identifizieren, die ausschlaggebend für die einzigartige C4-Selektivität sind. Die ersten Experimente führten wir daher ohne Zusatz von TEMPO durch. 2-Ethylthiophen (**1a**) wurde bei 80 °C 12 h in DCE mit PhB(OH)₂ (**2a**), Pd(OAc)₂ und bipy (Molverhältnis **1a/2a/Pd(OAc)₂/bipy** = 1:4:1:1) erhitzt; dabei entstanden **3aa** und **4aa** in 25 % Ausbeute mit exzellenter C4-Regioselektivität (**3aa/4aa** = 98:2). Vermutlich liegt die niedrige Ausbeute in der konkurrierenden Homokupplung von **2a** zu Biphenyl begründet. Wir nahmen an, dass ein hohes **1a**/Pd-Verhältnis wichtig für die Unterdrückung der Biphenylbildung unter den katalytischen Bedingungen ist, und wiederholten die Reaktion mit einem höheren **1a**/Pd-Verhältnis (10:1). Unter diesen Bedingungen ließ sich die Ausbeute tatsächlich auf 62 % steigern und die hohe Regioselektivität beibehalten. Es zeigte sich deutlich, dass TEMPO für die C4-Selektivität nicht relevant ist und wohl hauptsächlich für die Oxidation von Pd⁰ zu Pd^{II} während des Katalysezyklus benötigt wird.^[11]

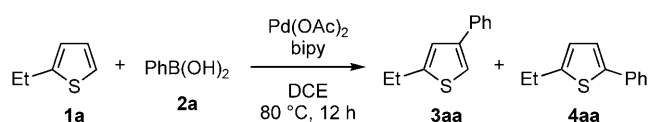
Weiterhin synthetisierten wir den bipy-gebundenen PhPdOAc-Komplex **7**,^[14] der im Katalysezyklus aus [(bipy)Pd(OAc)₂] und **2a** durch Transmetallierung entstehen könnte, um diesen in weiteren Kontrollexperimenten zu testen (Schema 4). Bei der Reaktion von **7** (1 Äquiv.) mit 2-Ethylthiophen (**1a**; 10 Äquiv.) in DCE bei 80 °C stellten wir überraschenderweise die Bildung des „falschen“ C5-arylierten Isomers **4aa** fest (**3aa/4aa** = 22:78, 50 % Gesamtausbeute). Hieraus leiteten wir eine mögliche zweite Rolle der Arylboronsäure im Katalysezyklus ab, die zur ungewöhnlichen C4-Regioselektivität führt. In Einklang mit dieser Annahme konnten wir eine Wiederherstellung der C4-Selektivität bei Zugabe einer Boronsäure beobachten. Wir wählten *o*-CF₃C₆H₄B(OH)₂ (**8**)^[15] als „Beobachter“-Additiv, da diese Säure aus sterischen Gründen nicht mit dem Substrat reagieren sollte (Zusatz von 1 Äquiv. **8**: **3aa/4aa** = 71:29, Zusatz von 2 Äquiv. **8**: **3aa/4aa** = 92:8). Diese Befunde lassen den



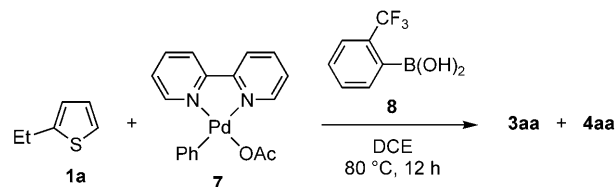
Schema 2. Substratspektrum der untersuchten C-H-Arylierungsreaktion; unter den Produkten sind die Ausbeute an isolierter Verbindung und (in Klammern) die Regioselektivität angegeben. [a] 1.25 M an **1** in DCE. [b] 19% 3,6-diphenyliertes Produkt wurden gebildet.



Schema 3. C4-selektive Arylierung von 2-Phenylthiazol (**5**); unter den Produkten sind die Ausbeute an isolierter Verbindung und (in Klammern) die Regioselektivität angegeben.



1a/2a/Pd(OAc)₂/bipy = 1:4:1:1 **3aa/4aa** = 98:2 (25% Ausb. bezogen auf Pd)
1a/2a/Pd(OAc)₂/bipy = 10:4:1:1 **3aa/4aa** = 98:2 (62% Ausb. bezogen auf Pd)



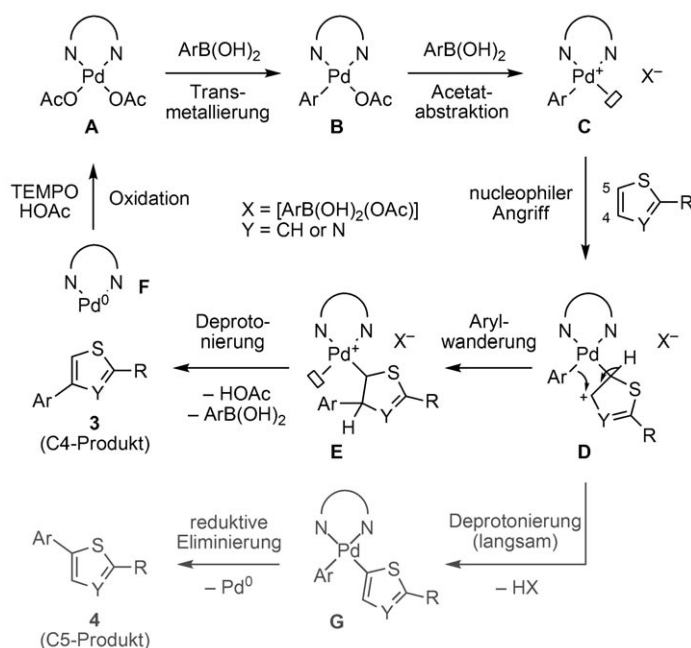
1a/7/8 = 10:1:0 **3aa/4aa** = 22:78 (50% Ausb. bezogen auf **7**)
1a/7/8 = 10:1:1 **3aa/4aa** = 71:29 (50% Ausb. bezogen auf **7**)
1a/7/8 = 10:1:2 **3aa/4aa** = 92:8 (43% Ausb. bezogen auf **7**)

Schema 4. Bedeutung von TEMPO und der Arylboronsäure für den Reaktionsverlauf.

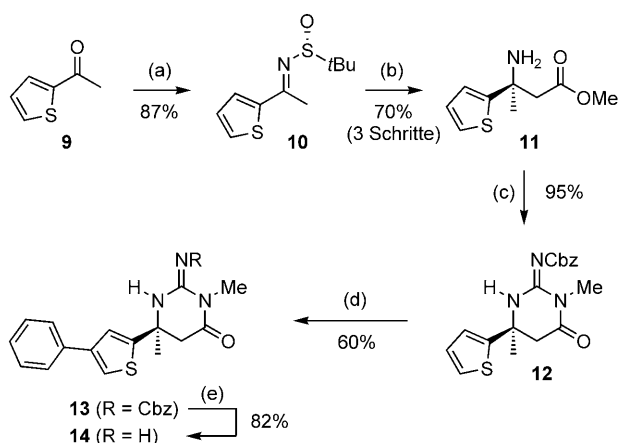
Schluss zu, dass ein Überschuss an Arylboronsäure für die ansonsten schwierig zu erreichende C4-Selektivität erforderlich ist.

Basierend auf diesen Ergebnissen schlagen wir folgenden Mechanismus für die Pd-katalysierte C4-selektive oxidative Arylierung von Thiophenen und Thiazolen mit Arylboronsäuren vor (Schema 5): 1) Die Transmetallierung von [(bipy)Pd(OAc)₂] (**A**) mit ArB(OH)₂ und die Acetatabstraktion aus dem entstehenden Intermediat **B** durch ein weiteres Äquivalent ArB(OH)₂ ergeben die kationische Ar-Pd-Spezies **C** mit dem Boronat [ArB(OH)₂OAc][−] als Gegenion; 2) der Angriff der nucleophilsten Position von Thiophen/Thiazol (C5) an **C** führt dann zum kationischen Intermediat **D**; 3) die Wanderung der Arylgruppe von Pd an die C4-Position ergibt das Intermediat **E**; 4) die Deprotonierung von **E** liefert schließlich das C4-arylierte Produkt **3** und die Pd⁰-Spezies **F**; 5) die Oxidation von **F** durch 2 Äquiv. TEMPO und der Ligandenaustausch mit HOAc regenerieren den Katalysator **A** und schließen den Katalysezyklus.

Die durch die Arylboronsäure verursachte Regioselektivitätsumkehr kann wie folgt erklärt werden: Das bei der Reaktion von **B** zu **C** frei werdende Acetat-Anion wird durch den Überschuss an Arylboronsäure als Boronat [ArB(OH)₂OAc][−] abgefangen, das weniger basisch ist als das freie Acetat-Anion. Dadurch wird die Deprotonierung des Intermediats **D** stark verlangsamt und die irreversible Wanderung der Arylgruppe von Pd zur Thiophen/Thiazol-C4-Position unter Bildung des Intermediats **E** ermöglicht. Ohne ArB(OH)₂ im Überschuss ist die Deprotonierung von **D** (X = OAc) der bevorzugte Reaktionsweg, und es entsteht das Intermediat **G**, aus dem durch reduktive Eliminierung das C5-arylierte Produkt **4** gebildet werden sollte. Die in Schema 4 gezeigten Kontrollexperimente sind in Einklang mit dem postulierten Mechanismus. Es sei betont, dass kationische Intermediate wie **D** oft in Pd-katalysierten C-H-Arylierungen von Thiophenen und Thiazolen mit halogenierten Arenen postuliert werden. Da diese Transformationen meist unter



Schema 5. Vorschlag eines Mechanismus für die Pd/TEMPO-vermittelte C-H-Arylierung von Thiophenen und Thiazolen mit Arylboronsäuren.



Schema 6. Anwendung der C4-selektiven Thiophenylierung in der Synthese von **14**. Bedingungen: a) (R)-tBuSONH₂, Ti(OEt)₄, THF, 70 °C. b) 1) H₂C=C(OMe)OMe, TiCl(OiPr)₃, THF, -78 °C; 2) Me₃SiCl, MeOH, RT; 3) Me₃SiCHN₂, MeOH/CH₂Cl₂, RT. c) CbzNHC(=S)NHMe, EDCI (N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid), iPr₃NEt, DMF, RT. d) PhB(OH)₂, Pd(OAc)₂, bipy, TEMPO, C₆H₅CF₃, 80 °C. e) Pd/C, CF₃CO₂H.

basischen Bedingungen ablaufen, erfolgt bevorzugt die direkte Deprononierung von **D**, was zur C5-Regioselektivität führt.

Schließlich setzten wir unsere Methode der regioselektiven Arylierung zur Synthese des pharmakologisch wichtigen Grundgerüsts **14** ein (Schema 6).^[16] Die Firma Merck zeigte kürzlich, dass 4-arylierte Thiophene wie SCH-785532 zu einer Klasse niedermolekularer Inhibitoren von β -Secretase (oder BACE) gehören und damit potenzielle Wirkstoffe zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit sind. Wichtige Struktur-

elemente dieser pharmakologisch interessanten Verbindungen sind eine Iminopyrimidinon-Einheit und ein 4-arylierter Thiophenring.

Für die enantioselektive Synthese von **14** wurde kommerziell erhältliches 2-Acetylthiophen (**9**) in das chirale Sufinylimin **10**^[17] überführt. Hierzu nutzten wir Ellmans Ti-vermittelte Kondensationsreaktion (Schema 6).^[18] Das entstandene Imin **10** wurde mit dem Titanenolat^[19] von Methylacetat nach einer Entschützungs-/Schützungssequenz zum β -Aminoester **11** umgesetzt. Dessen Reaktion mit CbzNHC(=S)NHMe^[20] in Gegenwart von EDCI ergab das Thiophen-funktionalisierte Iminopyrimidinon **12**. Dieses konnte mit unserem Verfahren in 60% Ausbeute und mit exzellenter C4-Regioselektivität mit Phenylboronsäure in das 4-Phenylthiophenderivat **13** überführt werden. Sogar die empfindliche Guanidineinheit erwies sich unter den angewendeten Bedingungen als stabil. Schließlich konnte die Cbz-Gruppe unter Bildung von **14** (82% Ausbeute) abgespalten werden. Wir glauben, dass die hier gezeigte späte C-H-Funktionalisierung Anwendung in der schnellen und einfachen Synthese von Derivaten von **14** finden könnte.

Wir haben hier eine neue Methode zur C4-selektiven C-H-Arylierung von Thiophenen und Thiazolen mit Arylboronsäuren unter Pd/TEMPO-Katalyse vorgestellt. Die präsentierten Reaktionen weisen meist hohe Ausbeuten und exzellente Regioselektivitäten auf. Mechanistische Studien ergaben, dass die ungewöhnliche C4-Selektivität durch einen Überschuss an Boronsäure ermöglicht wird. Schließlich konnten wir unsere Methode zur Synthese des pharmakologisch wichtigen Grundgerüsts **14** nutzen, von dem einige Derivate bereits für ihre Aktivität gegen die Alzheimer-Krankheit bekannt sind. Die bislang nicht mögliche C4-Regioselektivität und das bessere Verständnis der die Regiochemie beeinflussenden Faktoren sollten enorme Möglichkeiten für die Synthese bieten. In weiteren Arbeiten wollen wir den Mechanismus der C4-selektiven Arylierung von Thiophenen/Thiazolen eingehender untersuchen und die Rolle der Arylboronsäure durch weitere Experimente sowie Berechnungen beleuchten.

Eingegangen am 10. November 2010

Online veröffentlicht am 31. Januar 2011

Stichwörter: Boronsäuren · C-H-Arylierungen · Palladium · Regioselektivität · Thiazole · Thiophene

- [1] Kürzlich erschienene Übersichten über katalytische C-H-Bindungsfunktionalisierung: a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335; c) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013.
- [2] Katalytische C-H-Arylierung von Arenen und Heteroarenen. Ausgezeichnete Übersichten sind: a) L. Ackermann, R. Vincente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; b) B.-J. Li, S.-D. Yang, Z.-J. Shi, *Synlett* **2008**, 949; ausgewählte wichtige Arbeiten sind: c) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172; d) R. J. Phipps, M. J. Gaunt,

- Science* **2009**, 323, 1593; e) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1013; f) J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5858; g) H.-Q. Do, R. K. M. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185; h) L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 201; i) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, J. P. Leclerc, M. Bertrand-Laperle, E. Villemure, H.-Y. Sun, S. Lasserre, N. Guimond, M. Lecavallier, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3291; j) C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4194; k) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9651; l) C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10844; m) M. Tobisu, I. Hyodo, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12070; n) M. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8935; o) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677; p) B. Xiao, Y. Fu, J. Xu, T.-J. Gong, J.-J. Dai, J. Yi, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 468; q) T. Nishikata, A. R. Abela, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 793; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 781; r) M. Wasa, B. T. Worrell, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1275; s) F. Vallée, J. J. Mousseau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1514; t) W. Liu, H. Cao, A. Lei, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2004; u) P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1822; v) H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2202.
- [3] a) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748; b) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6073; c) I. Ban, T. Sudo, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3607; d) J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1733; e) B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3644; f) J. Bouffard, K. Itami, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 231; g) K. Itami, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, 68, 1132; siehe auch: h) S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4673; i) G. Deng, K. Ueda, S. Yanagisawa, K. Itami, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 333.
- [4] a) S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622; b) K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8946.
- [5] a) S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, 2841; b) S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4235.
- [6] J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, 2, 20.
- [7] Für die Pd-katalysierte Arylierung von Thiophen-C-H-Bindungen mit halogenierten Arenen siehe: B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1826, zit. Lit.
- [8] Beispiele für die β -Arylierung von Thiophenen mithilfe metallkoordinierender Gruppen: a) T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5286; b) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, 10, 129; c) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851.
- [9] Repräsentative Beispiele der Pd-katalysierten Arylierung von Thiazol-C-H-Bindungen mit halogenierten Arenen: a) A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1700; b) A. Yokooji, T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5685; c) M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7578; d) G. L. Turner, J. A. Morris, M. F. Greaney, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7996; e) L.-C. Campeau, M. Bertrand-Laperle, J.-P. Leclerc, E. Villemure, S. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3276; f) J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1179; g) F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2471; h) B. Liégault, I. Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1047; i) D. Roy, S. Mom, M. Beaupérin, H. Doucet, J.-C. Hierro, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 6800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6650.
- [10] Pd-katalysierte oxidative Kupplungen von Arenen mit Organoborverbindungen: ein exzellenter Übersichtsartikel ist: a) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677; repräsentative Beispiele finden sich in: b) X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7416; c) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12634; d) R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3510; e) Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5554; f) S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473; g) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676; siehe auch: h) S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6066.
- [11] Verwendung von TEMPO in übergangsmetallkatalysierten oxidativen Reaktionen: a) Lit. [5a]; b) Lit. [5b]; c) Lit. [8b]; d) S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7029; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6877; e) M. S. Maji, T. Pfeifer, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9547; Übersicht zur Anwendung von TEMPO in der Synthese: f) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979.
- [12] Unter den genannten Bedingungen reagiert unsubstituiertes Thiophen nicht.
- [13] Unter den genannten Bedingungen reagiert unsubstituiertes Thiazol nicht.
- [14] Der Pd-Komplex **7** wurde nach Literaturvorschrift hergestellt: Y.-T. Tsoi, Z. Zhou, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4506.
- [15] o -CF₃C₆H₄B(OH)₂ (**8**) erwies sich unter den angewendeten Bedingungen, vermutlich aus sterischen Gründen, als eher unreaktive Boronsäure. Ihre einzige Aufgabe war, das Acetat-Anion abzufangen, um eine hohe C4-Selektivität zu erreichen, auch wenn sie nicht mit dem eigentlichen Substrat reagiert.
- [16] a) Z. Zhu, B. McKittrick, Z.-Y. Sun, Y. C. Ye, J. H. Voigt, C. Strickland, E. M. Smith, A. Stamford, W. J. Greenlee, R. D. Mazzola, Jr., J. Caldwell, J. N. Cumming, L. Wang, Y. Wu, U. Iserloh, X. Liu, Y. Huang, G. Li, J. Pan, J. A. Misiaszek, T. Guo, T. X. H. Le, K. W. Saionz, S. D. Babu, R. C. Hunter, M. L. Morris, H. Gu, G. Qian, D. Tadesse, G. Lai, J. Duo, C. Qu, Y. Shao, *PCT Int. Appl. WO 2008/103351A2*, **2008**. Siehe auch: b) C. Drahl, *Chem. Eng. News* **2010**, 88(14), 14.
- [17] D. Zhang, C. Yuan, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6049.
- [18] G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.
- [19] T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12.
- [20] T. Andreani, Y. Jin, J. Kong, X. Liang, T. Meng, J. K. Wong, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 3834.