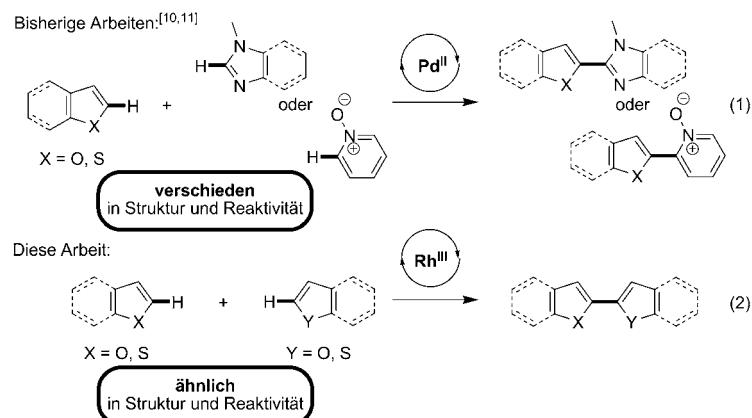


Selektive Rhodium(III)-katalysierte gekreuzte dehydrierende Kupplung von Furan- und Thiophenderivaten**

Nadine Kuhl, Matthew N. Hopkinson und Frank Glorius*

Die gekreuzte dehydrierende Kupplung (CDC) zweier nicht-funktionalisierter Arene ist eine der attraktivsten Umsetzungen zum Aufbau des allgegenwärtigen Biaryl-motivs.^[1,2] Im Vergleich zu den etablierten Kreuzkupplungen zwischen Arylhalogeniden und Organometallreagentien^[3] stellt die CDC einen effizienteren und umweltschonenderen Ansatz dar, da hierbei die Bildung von Abfall durch die häufig mühsame Präfunktionalisierung der Startmaterialien entfällt. Allerdings bringt die Verwendung der C-H-Bindung als funktioneller Gruppe erhebliche Schwierigkeiten mit sich. Neben Reaktivität und Regioselektivität ist die wohl größte Herausforderung die Kontrolle des Reaktionsverlaufs, sodass die Bildung des Kreuzkupplungsprodukts gegenüber den ungewünschten Homokupplungsprodukten bevorzugt ist.^[4]

In den letzten Jahren wurden verschiedene CDC-Reaktionen beschrieben, z.B. zwischen einem Aren mit dirigierender Gruppe und einem einfachen Aren,^[5] die Kupplung zweier einfacher Benzolderivate^[6] und die Arylierung von Heterocyclen.^[7] Im Vergleich dazu sind gekreuzte dehydrierende Kupplungen von Heteroarenen trotz ihrer Bedeutung für die medizinische Chemie und die Materialwissenschaften deutlich unterrepräsentiert.^[8,9] Erste Arbeiten zu Palladium-katalysierten Kupplungen von elektronenreichen Heteroarenen mit elektronenarmen, stickstoffhaltigen Heteroarenen wie Azolen und Pyridin-N-oxiden wurden von You et al.^[10] und Itami et al.^[11] veröffentlicht [Gl. (1)]. Zudem konnten Ofial und Mitarbeiter zeigen, dass auch sehr ähnliche Azol-Heterocyclen effiziente C-H/C-H-Kupplungsreaktionen eingehen können. So wurden Oxazole, Thiazole und Imidazole mit verschiedenen benzanellierten Azolen in C2-Position aryliert.^[12] In ähnlicher Weise beschrieben You et al. die Durchführbarkeit dieser Umsetzung für strukturell sehr



ähnliche Azole.^[13] Dagegen sind chemo- und regioselektive übergangsmetallvermittelte CDC-Reaktionen zwischen ähnlichen Arenen anderer Klassen von Heterocyclen, insbesondere von Furanen, Thiophenen und Pyrrolen, bisher nicht bekannt.^[14,15]

Während der Rh^{III}-katalysierte Aufbau von Biarylen durch C-H/C-H-Kupplungsreaktionen bisher ohne Beispiel war, wurden Rh^{III}-katalysierte Reaktionen^[16] von Arenen mit Olefinen,^[17] Alkinen,^[18] Allenen,^[19] Kohlenmonoxid,^[20] Chloraminen^[21] oder Carbonylverbindungen^[22] in den letzten Jahren intensiv untersucht.^[23,24] Unlängst konnte jedoch gezeigt werden, dass sich $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ ($\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$) auch als Katalysator für die intermolekulare CDC von Benzamiden mit halogenierten Arenen eignet, und so halogenierte Biaryle in hoher Chemo- und Regioselektivität aufgebaut werden können.^[25]

Hier berichten wir nun über die Anwendung von $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ in der dehydrierenden Kupplung von strukturell ähnlichen Furanen und Thiophenen, die Kupplungsprodukte mit einem in Halbleitern^[26] und biologisch aktiven Verbindungen^[27] häufig vorkommenden 2,2'-Biheteroaryl-Motiv ergibt. Die Reaktion verläuft mit exzellenter Regioselektivität und liefert zudem die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte in hohen Selektivitäten [Gl. (2)]. Des Weiteren wird die Anwendung dieser Methode auf empfindlichere Indol- und Pyrrol-Kupplungspartner demonstriert.^[28]

Aufgrund der einfachen Analytik mittels ^1H -NMR-Spektroskopie wurde die CDC zwischen 2-*n*-Butylfuran (**1a**) und Benzothiophen (**2a**) als Modellreaktion zur Optimierung der Bedingungen ausgewählt. Ein erstes Lösungsmittel-Screening ausgehend von den ursprünglich beschriebenen Reaktionsbedingungen – 2.5 Mol-% $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, 10 Mol-% AgSbF_6 , 20 Mol-% CsOPiv , 1.1 Äquiv. PivOH und

[*] N. Kuhl, Dr. M. N. Hopkinson, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/en/>

[**] Wir danken A. Röhling und C. Weitkamp für großartige experimentelle Unterstützung. Für finanzielle Unterstützung danken wir dem Europäischen Forschungsrat innerhalb des siebten Rahmenprogramms der europäischen Gemeinschaft (FP7 2007-2013)/ERC Grant agreement no 25936, der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung und dem Fonds der Chemischen Industrie (N.K.).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201203792> zu finden.

2.2 Äquiv. Cu(OAc)₂^[25] – zeigte schnell, dass sich *tert*-AmylOH am besten für diese Umsetzung eignet. Hierbei wurde das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **3a** in 47% NMR-Ausbeute zusammen mit 18% des aus der Homokupplung von **1a** resultierenden 2,2'-Bifurans **4a** erhalten (Tabelle 1, Eintrag 1). Interessanterweise wurde keine Homokupplung von **2a** beobachtet, obwohl diese Komponente

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]

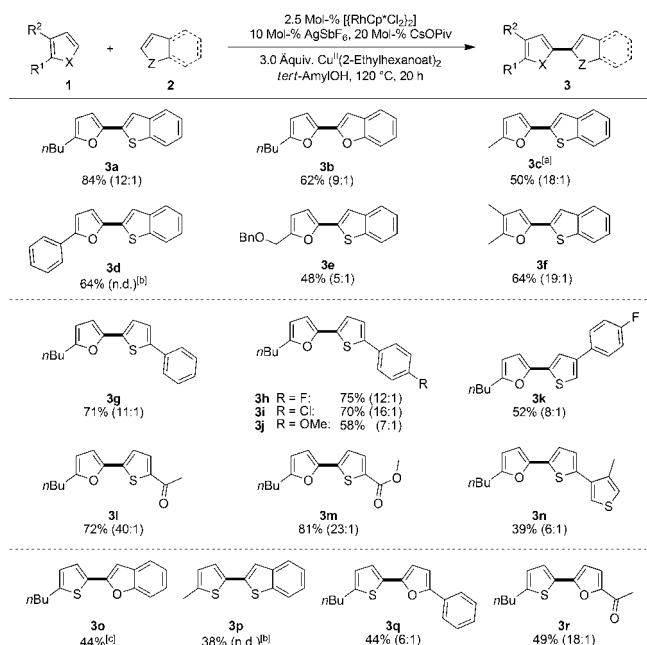
| Eintrag | 1a:2a | Variation | Ausbeute 3a [%] ^[b] | 3a:4a ^[c] | |
|---------|--------------|---|--|-----------------------|----------------------|
| | | | | 3a [%] ^[b] | 3a:4a ^[c] |
| 1 | 1:1.5 | keine Variation | 47 | 3:1 | |
| 2 | 1:1.5 | 20 Mol-% PivOH | 33 | 2:1 | |
| 3 | 1:3 | keine Variation | 59 | 7:1 | |
| 4 | 1:3 | AcOH | 16 | 2:1 | |
| 5 | 1:3 | 2.2 Äquiv. Cu ₂ O | 32 | 6:1 | |
| 6 | 1:3 | 2.2 Äquiv. Cu(OH) ₂ | 36 | 9:1 | |
| 7 | 1:3 | 2.2 Äquiv. 5 | 68 | 17:1 | |
| 8 | 1:3 | keine PivOH, 2.2 Äquiv. 5 | 69 (71) | 11:1 | |
| 9 | 1:3 | keine PivOH, 3.0 Äquiv. 5 | 85 (84) | 12:1 | |
| 10 | 1:3 | kein {[RhCp*Cl ₂] ₂ } ^[d] | 0 | – | |
| 11 | 1:3 | kein AgSbF ₆ ^[d] | 74 | 12:1 | |
| 12 | 1:3 | kein CsOPiv ^[d] | 0 | – | |

[a] Reaktionen im 0.2-mmol-Maßstab. [b] Die Ausbeute wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie aus dem Rohprodukt unter Verwendung von CH₂Br₂ als internem Standard bestimmt. Ausbeuten an isoliertem Produkt sind in Klammern angegeben. [c] Das 3a:4a-Verhältnis (auf dem Umsatz von **1a** bezogen) wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt. [d] Verwendung von 3.0 Äquiv. 5: Cu^{II}(2-Ethylhexanoat)₂.

im leichten Überschuss eingesetzt wurde (1.5 Äquiv.). Zudem erfolgte die C-H-Funktionalisierung beider Komponenten, des Furans und des Benzothiophens, ausschließlich in C2-Position, sodass das 2,2'-Kreuzkupplungsprodukt als einziges Isomer erhalten wurde. Trotz der Prüfung verschiedenster Parameter führte nur eine Erhöhung der Äquivalente von **2a** (3 Äquiv.) zu einer verbesserten Ausbeute von **3a** (59%, Eintrag 3). Weiteres Variieren der Reaktionsbedingungen, wie das Verdoppeln der Katalysatorbeladung oder das Verlängern der Reaktionszeit, lieferte kein besseres Ergebnis.^[29,30] Mit der Hypothese, dass die aus dem Cu(OAc)₂ in situ generierte Essigsäure die Reaktion möglicherweise hemmt, wurden verschiedene Cu^{II}-Oxidationsmittel getestet.^[31] Während Salze mit basischen Gegenionen weniger effektiv waren (Einträge 5 und 6), konnte die Ausbeute unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Cu^{II}(2-Ethylhexanoat)₂ (**5**) auf 68% deutlich gesteigert werden (Eintrag 7). In diesem Fall war nun auch die Zugabe von Pivalinsäure unnötig (Eintrag 2 vs. 8). Die Erhöhung der Konzentration des Oxidationsmittels auf 3 Äquiv. ergab **3a**

schließlich in einer isolierten Ausbeute von 84% und einer Selektivität von 12:1 zugunsten des Kreuzkupplungsprodukts (Eintrag 9). Kontrollreaktionen ohne Rhodium oder Silber bewiesen die Notwendigkeit der Rh^{III}-Vorstufe in der Kupplungsreaktion, während sich die Abwesenheit von AgSbF₆ nur gering auf die Effizienz der Reaktion auswirkt (Einträge 10 und 11).

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen sollte nun die Allgemeingültigkeit der CDC-Reaktion anhand anderer Substratkombinationen getestet werden. Erfreulicherweise reagierte 2-*n*-Butylfuran (**1a**) auch mit Benzofuran **2b** zum gewünschten Produkt **3b** in 62% isolierter Ausbeute (Schema 1). Auch in diesem Fall wurde das Kreuzkupp-



Schema 1. Substratbreite mit Angabe der Ausbeuten der isolierten Produkte. Das Verhältnis 3:4 (bezogen auf **1**) ist in Klammern angegeben und wurde, wenn möglich, durch ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt. Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1** (0.5 mmol), **2** (1.5 mmol), {[RhCp*Cl₂]₂} (2.5 Mol-%), AgSbF₆ (10 Mol-%), CsOPiv (20 Mol-%), Cu^{II}(2-Ethylhexanoat)₂ (3.0 Äquiv.), tert-AmylOH (2.0 mL), 120 °C, 20 h. [a] Reaktion im 0.4-mmol-Maßstab. [b] Bestimmung des Verhältnisses 3:4 durch ¹H-NMR-Spektroskopie war nicht möglich. [c] Keine Homokupplung von **1a**.

lungsprodukt im Vergleich zum Furan-Homodimer **4a** in guter Selektivität gebildet (Verhältnis **3b:4a** = 9:1), während das Homokupplungsprodukt des Benzofurans nicht isoliert werden konnte. Gleichzeitig wurde auch hier ausschließlich die Bildung des 2,2'-Biheteroaren-Isomers beobachtet. Eine Auswahl verschiedener 2-Alkyl- und 2-Aryl-substituierter Furane (**3a**–**3e**) sowie auch das 2,3-disubstituierte Furan **3f** reagierten unter den Standardreaktionsbedingungen problemlos mit Benzothiophen **2a**.

Die Auswahl geeigneter Kupplungspartner für die CDC des Furans war dabei nicht auf benzanellierte Derivate begrenzt. Die Arylierung von **1a** erfolgte ebenfalls mit ver-

schiedensten 2-Arylthiophenen in guten Ausbeuten und hohen Chemo- und Regioselektivitäten (**3g–3j**). Zudem konnte auch ein 3-substituiertes Thiophen eingesetzt werden, wobei das entsprechende Produkt **3k** als einzelnes Regiosomerkomplex in 52 % Ausbeute erhalten wurde.^[32] In ähnlicher Weise lieferte auch das 2,3'-Bithiophen **2n**, das eine 2,5-unsubstituierte Thiophen-Einheit enthält, nur ein Kreuzkupplungsprodukt (**3n**). Ebenfalls von Bedeutung ist, dass verschiedene, präparativ wertvolle funktionelle Gruppen wie Halogene (**3h**, **3i**), Ketone (**3l**) und Ester (**3m**) unter den Reaktionsbedingungen toleriert werden und die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte in exzellenten Ausbeuten und Regioselektivitäten erhalten werden (z.B. **3l** 72 %, **3m** 81 %).^[33] Anstelle des Furan-Reaktionspartners wurden auch 2-Alkyl-substituierte Thiophene erfolgreich in der Kupplungsreaktion eingesetzt. Die entsprechenden 2-Heteroarylthiophene wurden dabei in moderaten Ausbeuten isoliert (**3o–3r**).

Im Allgemeinen wurde eine produktive Kupplung immer dann beobachtet, wenn Substrate unterschiedlicher elektronischer Eigenschaften eingesetzt wurden. So reagierte z.B. das vergleichsweise elektronenarme 2-Acetyl furan nicht mit Benzothiophen **2a**, sondern kuppelte mit dem eher elektronenreichen 2-n-Butylthiophen (**3r**, 49 %). Dagegen führte die Reaktion zwischen **1a** und 2-Methylthiophen zu einer nicht trennbaren Mischung des Kreuzkupplungsprodukts und signifikanten Mengen beider Homokupplungsprodukte (Verhältnis **3:4=2:1**).^[29]

Aufgrund der Beobachtung, dass elektronenreiche Furane oder Thiophene bevorzugt mit elektronenarmen Reaktionspartnern eine selektive Kupplungsreaktion eingehen, wurde angenommen, dass Alkyl-substituierte Furane oder Thiophene durch elektronenreiche N-Heterocyclen ersetzt werden können. Tatsächlich ermöglichte ein kurzes Screening geeigneter Schutzgruppen die Umsetzung von *N*-Benzylindol mit Benzothiophen **2a** und Benzofuran **2b** zu den gewünschten Produkten **6a** und **6b** in Ausbeuten von 39 % bzw. 62 %. Erstaunlicherweise erfolgte die Arylierung des Indols in beiden Fällen in guter Selektivität in der C3-Position (Abbildung 1). Des Weiteren reagierte auch das Benzyl-ge-schützte 2-Acetylpyrrol zum entsprechenden Biaryl **7** in 44 % Ausbeute mit ebenfalls guter Selektivität zugunsten der C3-Position.^[34]

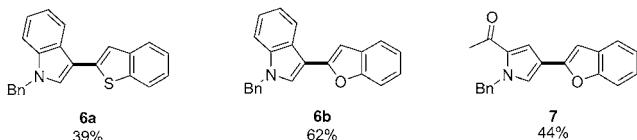
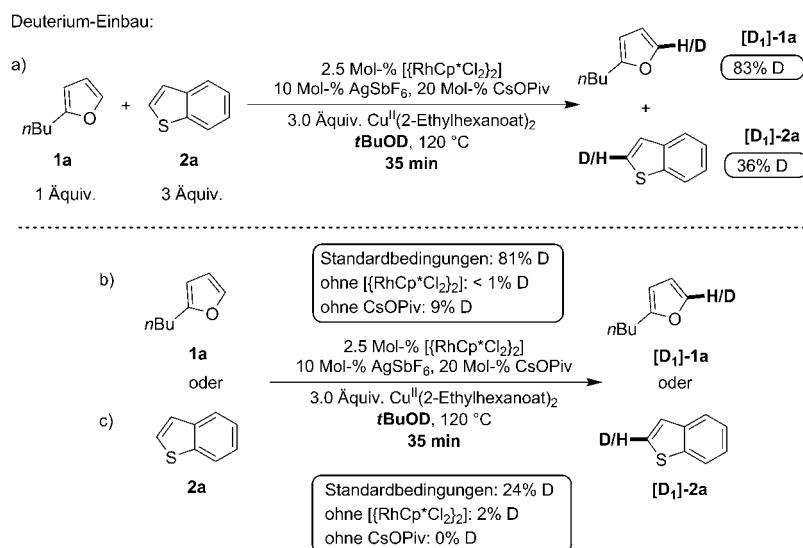


Abbildung 1. Kupplungsprodukte und Ausbeuten der isolierten Produkte für die Reaktionen von *N*-Benzylindol und *N*-Benzyl-2-acetylpyrrol mit Benzofuran und/oder Benzothiophen.^[34]

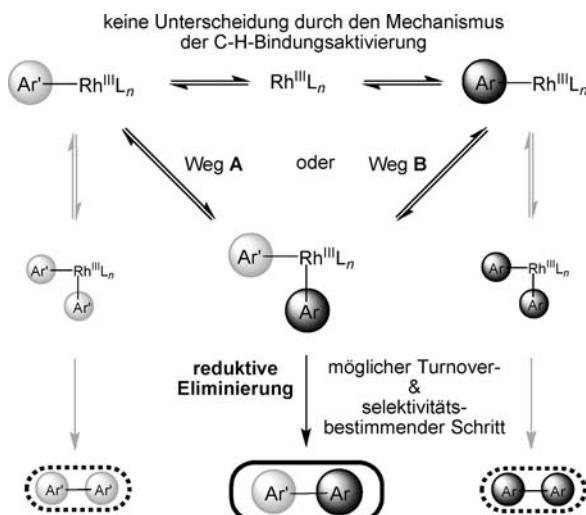


Schema 2. Deuterierungsexperimente.

Nachdem die Substratbreite, aber auch die Grenzen der CDC abgesteckt waren, folgten einige mechanistische Untersuchungen. Dazu wurden zunächst Deuterierungsexperimente der Standardreaktion zwischen **1a** und **2a** sowie mit den einzelnen Reaktionspartnern (**1a** oder **2a**) durchgeführt. Die Standardreaktion, durchgeführt in *t*BuOD für 35 min bei 120 °C, zeigte dabei signifikanten Deuterium-Einbau in **1a** (83 % D) und **2a** (36 % D) (Schema 2 a).^[35]

Ein ähnliches Ergebnis wurde erhalten, wenn die Kupplungspartner den gleichen Reaktionsbedingungen, allerdings in Abwesenheit der jeweils anderen Komponente ausgesetzt wurden (**1a** (81 % D), **2a** (24 % D)). Dies zeigt, dass die C-H-Bindungsaktivierung beider Reaktionspartner reversibel und zudem unabhängig von dem jeweils anderen Reaktionspartners ist (Schema 2 b und c). Bemerkenswerterweise resultierten die entsprechenden Kontrollexperimente ohne Rh^{III}-Vorstufe oder ohne CsOPiv in keinem nennenswerten Deuterium-Einbau in **1a** oder **2a**, was impliziert, dass für beide Kupplungspartner ein Rh^{III}/CsOPiv-vermittelter C-H-Aktivierungsmechanismus wirksam ist.^[36]

Die Messung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten ergab einen kinetischen Isotopeneffekt (KIE) von 0.9 für **1a** und 1.3 für **2a**. Beide C-H-Bindungsaktivierungen sind daher nicht notwendigerweise Teil des Turnover-bestimmenden Schrittes des Katalysezyklus.^[37] Es ist daher möglich, dass die reduktive Eliminierung aus einer Diarylrhodium(III)-Spezies sowohl Turnover- als auch selektivitätsbestimmend ist. Zudem scheinen die Reversibilität der Furan-C-H-Bindungsaktivierung als auch der Überschuss des weniger reaktiven Kupplungspartners **2a** (**1a:2a=1:3**) entscheidende Faktoren zur Kontrolle der Chemoselektivität zu sein, da in der Reaktion von **1a** in Abwesenheit von **2a** eine beachtliche Ausbeute (58 %) des Homokupplungsprodukts **4a** erhalten wird. Die tatsächliche Reihenfolge der C-H-Aktivierungsschritte im Katalysezyklus kann, basierend auf den bisherigen Ergebnissen, jedoch nicht festgelegt werden und bleibt Bestandteil weiterer Untersuchungen (Schema 3).^[38]



Schema 3. Plausibler Mechanismus für die CDC-Reaktion basierend auf ersten mechanistischen Experimenten.

In dieser Arbeit wurde die Entwicklung der ersten Rh^{III}-katalysierten gekreuzten dehydrierenden Kupplungsreaktion (CDC) von Furanen mit Benzothiophenen und Thiophenen zu den entsprechenden 2,2'-Biheteroarylen in guten Ausbeuten und exzellenten Regioselektivitäten vorgestellt. Generell wurden hohe Selektivitäten für das Kreuzkupplungsprodukt gegenüber den jeweiligen Homokupplungsprodukten der Reaktionspartner beobachtet. Zudem konnten die gefundenen Reaktionsbedingungen auf andere Substrate, wie Indole und Pyrrole, angewendet werden. Die hier beschriebene Fähigkeit von Rh^{III}, Heteroaryl-C-H-Bindungen regioselektiv zu aktivieren, ebnet den Weg für die Entwicklung einer Vielzahl neuer Kupplungsreaktion von Heteroarenen.

Eingegangen am 16. Mai 2012

Online veröffentlicht am 6. Juli 2012

Stichwörter: Chemoselективität · Dehydrierende Kreuzkupplung · Heterobiaryle · Heterocyclen · Rhodium

- [1] Übersichtsartikel zur C-H-Bindungsaktivierung: a) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3422–3435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345; c) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898; d) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292; e) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761; f) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; g) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; h) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976–10011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792–9826.
- [2] Übersichtsartikel zur Kreuzkupplung nicht-funktionalisierter Arene: a) J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540–548; b) A. Lei, W. Liu, C. Liu, M. Chen, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10352–10361; c) S.-L. You, J.-B. Xia, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 165–194.

- [3] *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [4] Eine selektive C-H-Aktivierung: S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946.
- [5] a) J. Wencel-Delord, C. Nimpfius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2290–2294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247–2251; b) X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864–13867; c) T. W. Lyons, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4455–4464; d) X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837–5844; e) S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254–9256; f) B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1131–1134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115–1118; g) G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207–2210.
- [6] a) L. Zhou, W. Lu, *Organometallics* **2012**, *31*, 2124–2127; b) H. Li, C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 276–279; c) Y. Wie, W. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16377–16379; d) R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973–5975; zu intramolekularen CDC-Reaktionen, siehe: e) D. G. Pintori, M. F. Greaney, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1209–1211; f) L. Ackermann, R. Jeyachandran, H. K. Potukuchi, P. Novák, L. Büttner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2056–2059.
- [7] Zur Arylierung von Indolen, siehe: a) S. Potavathri, K. C. Pereira, S. I. Gorelsky, A. Pike, A. P. LeBris, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676–14681; b) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172–1175; c) D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072–12073; für andere Heterocyclen, siehe: d) C.-Y. He, Q.-Q. Min, X. Zhang, *Organometallics* **2012**, *31*, 1335–1340; e) C. C. Malakar, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1378–1381; f) C.-Y. He, S. Fan, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12850–12852.
- [8] Ausgewählte Übersichtsartikel zur C-H-Bindungsaktivierung von Heterocyclen: a) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083; b) K. Hirano, M. Miura, *Synlett* **2011**, 294–307; c) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466–5492; d) K. Fagnou, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 35–56; e) E. M. Beck, M. J. Gaunt, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *292*, 85–121.
- [9] Aktuelle Highlights zur Kreuzkupplung von Heterocyclen: a) X. Bugaut, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7618–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7479–7481; b) W. Han, A. R. Ofial, *Synlett* **2011**, 1951–1955.
- [10] a) Z. Wang, K. Li, D. Zhao, J. Lan, J. You, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5477–5481; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5365–5369; b) P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822–1824.
- [11] a) A. D. Yamaguchi, D. Mandal, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555–557; b) D. Mandal, A. D. Yamaguchi, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19660–19663.
- [12] W. Han, P. Mayer, A. R. Ofial, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2226–2230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2178–2182.
- [13] J. Dong, Y. Huang, X. Qin, Y. Cheng, J. Hao, D. Wan, W. Li, X. Liu, J. You, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6158–6162.
- [14] Metallfreie Arylierung von Thiophenen: Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668–1669.
- [15] Kupfer-katalysierte Iodierungs-Arylierungs-Sequenz: H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13577–13586.
- [16] Übersichtsartikel zur Rh^{III}-katalysierten C-H-Bindungsaktivierung: a) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678; b) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; c) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31–41.

- [17] Beispiele für Rh^{III}-katalysierte oxidative Heck-Reaktionen:
a) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3024–3033; b) X. Li, M. Zhao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8530–8536; c) S. H. Park, J. Y. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2372; d) A. S. Tsai, M. Brasse, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 540–542; e) F. Wang, G. Song, Z. Du, X. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2926–2932; f) F. W. Patureau, T. Besset, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1096–1099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064–1067; g) F. W. Patureau, C. Nimpfius, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6346–6349; h) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409.
- [18] Beispiele für Rh^{III}-katalysierte Anellierungen mit Alkinen:
a) B.-J. Li, H.-Y. Wang, Q.-L. Zhu, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4014–4018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3948–3952; b) T. Fukutani, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2867–2874; c) N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457; d) F. W. Patureau, T. Besset, N. Kuhl, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2154–2156; e) T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11846–11848; f) N. Umeda, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4083–4086; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4019–4022.
- [19] H. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, DOI: 10.1002/ange.201201273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, DOI: 10.1002/anie.201201273.
- [20] Y. Du, T. K. Hyster, T. Rovis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12074–12076.
- [21] a) C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656–659; b) K.-H. Ng, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 272–275.
- [22] Beispiele für Rh^{III}-katalysierte Additionen von Elektrophilen:
a) N. Schröder, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298–8301; b) Y. Li, X.-S. Zhang, H. Li, W.-H. Wang, K. Chen, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1634–1639; c) M. E. Tauchert, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1482–1485; d) K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11430–11433.
- [23] Eine Rh^{III}-katalysierte Biaryl-Bildung: A. G. M. Barrett, T. Itoh, E. M. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2233–2234; diese Umsetzung beinhaltet wahrscheinlich keine C-H-Bindungsaktivierung.
- [24] Ausgewählte C-H-Bindungsaktivierungen mit Rh^I-Vorstufen:
a) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013–1325; b) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6073–6081; c) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748–11749; d) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996–4997. From Rh^I: e) J. Kwak, M. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3780–3783.
- [25] a) Siehe Lit. [5a]; b) J. Wencel-Delord, C. Nimpfius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1208–1212; eine aktuelle intramolekulare CDC-Aryl-Aryl-Kupplung: c) K. Morimoto, M. Ioh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5455–5458; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5359–5362.
- [26] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) P. M. Beaujuge, J. R. Reynolds, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 268–320; b) W. Wu, Y. Liu, D. Zhu, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1489–1502.
- [27] Beispiele: J. Yang, A. Ahmed, E. Poon, N. Perusinghe, A. de Haven Brandon, G. Box, M. Valenti, S. Eccles, K. Rouschop, B. Wouters, M. Ashcroft, *Mol. Cell. Biol.* **2009**, *29*, 2243–2253.
- [28] Anwendung eines Rh^{III}-Katalysators in der Acylierung von Indolen: B. Zhou, Y. Yang, Y. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5163–5165.
- [29] Für weitere Details siehe die Hintergrundinformationen.
- [30] Katalysatorvergiftung durch **3a** oder **3q** wird ausgeschlossen (siehe Hintergrundinformationen).
- [31] Im Vergleich zu anderen Oxidantien erwiesen sich Cu^{II}-Salze am geeigneten (siehe Hintergrundinformationen).
- [32] Die Regioselektivität der C-H-Bindungsaktivierung wird anscheinend stark durch sterische Effekte beeinflusst. Zum Beispiel wurden in der Reaktion zwischen 3-Methylbenzothiophen und 2-n-Butylfuran nur Spuren des Produkts beobachtet.
- [33] Die Verwendung von Furan oder Thiophen führte zur Oligomerisierung.
- [34] Die Produktkonstitution wurde durch NMR-Spektroskopie verifiziert (siehe Hintergrundinformationen).
- [35] Die Standardreaktion in tBuOH lieferte **3a** in 79 % Ausbeute (¹H-NMR) und einem Verhältnis **3a:4a** von 11:1.
- [36] Für Palladium-katalysierte C-H-Bindungsaktivierungen verschiedener Heterocyclen wurde der konzertierte Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus (CMD) als der günstigste Mechanismus berechnet: a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849; b) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658–668; ähnliche Berechnungen für Rh^{III} existieren bisher nicht. C-H-Bindungsaktivierung über einen CMD-Mechanismus würde jedoch die beobachtete Regioselektivität erklären.
- [37] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3120–3126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072.
- [38] Eine aufschlussreiche theoretische Arbeit zur Kreuzkupplung von Indol und Benzol: R. Meir, S. Kozuch, A. Uhe, S. Shaik, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7623–7631.