

# Pd/C als Katalysator für die vollständig regioselektive und milde C-H-Funktionalisierung von Thiophenen\*\*

Dan-Tam D. Tang, Karl D. Collins, Johannes B. Ernst und Frank Glorius\*

In memoriam Berthold Beitz

**Abstract:** Die vollständig C3-selective Arylierung von Thiophenen und Benzo[b]thiophenen wurde unter Verwendung von Pd/C als Heterogenkatalysator ohne Ligand und Additive unter milden Reaktionsbedingungen erreicht. Die Praktikabilität dieser Transformation beruht auf ihrer bemerkenswerten Toleranz für funktionelle Gruppen und der Unempfindlichkeit gegen  $H_2O$  und Luft. Die Methode ist ebenso anwendbar auf Benzofuran, 1H-Indol und 2-n-Butylfuran und führt zu den entsprechenden C2-arylierten Produkten. Dreiphasen-, Hg-Vergiftungs- und Filtrationstests deuten in hohem Maße auf eine heterogene katalytisch aktive Spezies hin.

In Anbetracht drohender Energie- und Rohstoffengpässe ist die Entwicklung milder und effizienter, nachhaltiger chemischer Prozesse unverzichtbar. Im Bereich der Synthesesechme liefert die direkte Funktionalisierung von C-H-Bindungen in katalysierten Kupplungsreaktionen einen wichtigen Beitrag, und fantastische Fortschritte wurden bereits erzielt.<sup>[1]</sup> Von besonderem Interesse sind regio- und chemoselektive Umsetzungen heteroaromatischer Bausteine, welche in Naturstoffen,<sup>[2]</sup> biologisch aktiven Molekülen<sup>[3]</sup> und organischen Materialien weit verbreitet sind.<sup>[4]</sup> Des Weiteren ist die chemische Industrie in hohem Maße an umweltverträglichen, praktikablen und robusten Reaktionen unter Einsatz von heterogenen Katalysatoren interessiert.<sup>[5-9]</sup>

Arylierte Thiophene und Benzo[b]thiophene stellen bedeutende Grundgerüste in biologisch aktiven Molekülen<sup>[10]</sup> sowie organischen Materialien dar.<sup>[4]</sup> Aufgrund ihrer natürlichen Reaktivität, wurde die C2-Arylierung nichtfunktionalisierter (Benzo[b]-)Thiophene bereits in großem Umfang untersucht.<sup>[1c,11]</sup> Dagegen wurde erst seit kurzem die direkte C3-selective Arylierung<sup>[12]</sup> mit nennenswertem Erfolg ermöglicht.

licht, ohne auf dirigierende Gruppen zurückzugreifen oder C2-substituierte Substrate zu verwenden.<sup>[13]</sup>

2010 beschrieb Itamis Gruppe die erste Methode für eine selektive Arylierung von substituierten Thiophenen unter Verwendung eines Pd-Ligand-Systems und Aryliodiden als Kupplungspartner.<sup>[12a]</sup> Dieser grundlegenden Arbeit folgten beachtenswerte Beiträge aus den Gruppen von Studer,<sup>[12b,c]</sup> Itami<sup>[12a-c,g]</sup> und Doucet,<sup>[12h]</sup> die sich durch milde Reaktionsbedingungen<sup>[12b]</sup> oder eine große Substratbreite herausheben.<sup>[12h]</sup> Trotz der bemerkenswerten Fortschritte sind alle aktuellen Methoden jedoch entweder durch harsche Bedingungen, geringe Substratbreite oder einen großen Überschuss an Kupplungspartner und/oder Reagentien eingeschränkt.<sup>[12]</sup>

Unsere Gruppe hat kürzlich die erste vollständig C3-selective Arylierung von Benzo[b]thiophenen unter Verwendung von Aryliodoniumsalzen sowie eines ligandenfreien Katalysatorsystems aus Pd/C und CuCl präsentiert (Schema 1).<sup>[14]</sup> Trotz einer geringen Substratbreite und harschen Bedingungen stellte sich diese Reaktion in weiteren Studien als sehr faszinierend heraus, da der aktive Katalysator mit hoher Wahrscheinlichkeit in heterogener Form vorliegt,<sup>[15]</sup> obwohl Pd/C besonders unter solch extremen Bedingungen häufig als Quelle für katalytisch aktive, homogene Pd-Spezies betrachtet wird.<sup>[16]</sup>

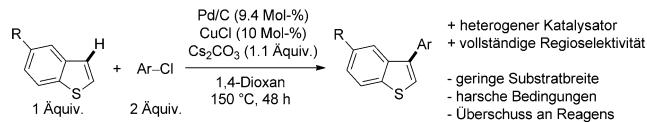
Wir beschreiben hier die vollständig C3-selective Arylierung von Thiophenen und Benzo[b]thiophenen unter Verwendung von Aryliodoniumsalzen mit Pd/C unter milden Bedingungen. Darüber hinaus deuten Untersuchungen trotz stark oxidierender Bedingungen überraschenderweise auf die heterogene Natur des aktiven Katalysators hin.<sup>[16]</sup> Des Weiteren wurde ein „Robustness Screen“ nach Collins und Glo-

[\*] D.-T. D. Tang, Dr. K. D. Collins, J. B. Ernst, Prof. Dr. F. Glorius  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Organisch-Chemisches Institut  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
E-Mail: glorius@uni-muenster.de  
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

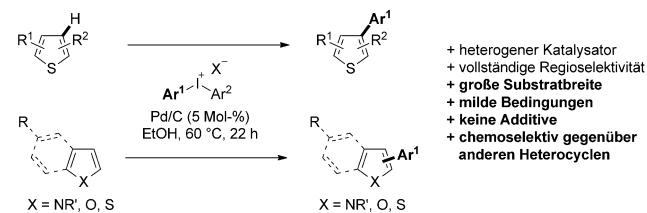
[\*\*] Für finanzielle Unterstützung danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 858 und Leibniz-Preis, F.G.) und dem Fonds der Chemischen Industrie (D.-T.D.T.). Wir danken Karin Gottschalk für die experimentelle Unterstützung. Die Forschung von F.G. wurde mit einem Alfred-Krupp-Preis für Junge Hochschullehrer sowie von der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung unterstützt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201309305> zu finden.

## Bisher berichtete Arbeit:



## Diese Arbeit:



**Schema 1.** Heterogenkatalysierte Funktionalisierung von Heterocyclen.

rius<sup>[17]</sup> durchgeführt. Zum ersten Mal ermöglichten daraus gewonnene Daten den rationalen Entwurf eines komplexeren Moleküls, das eine höchst chemo- und regioselektive Reaktion unter den hier berichteten Bedingungen einging.

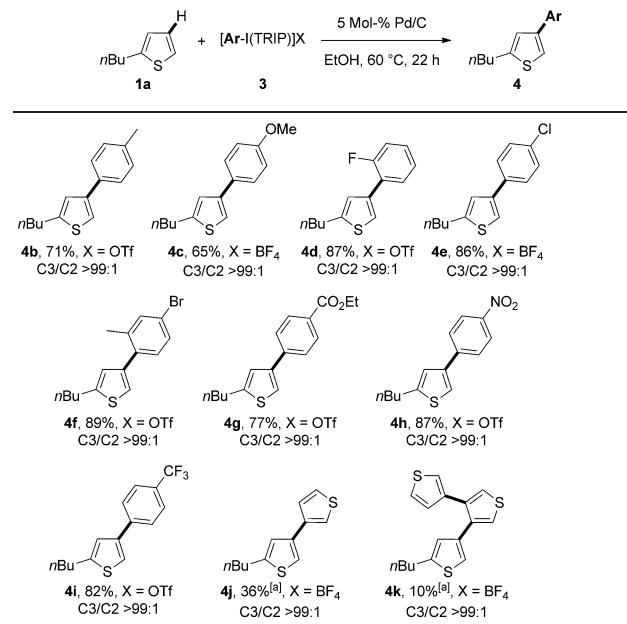
Unter Verwendung unserer kürzlich publizierten Bedingungen<sup>[14]</sup> als Startpunkt, reagierten 2-*n*-Butylthiophen (**1a**) und  $[\text{Ph}_2\text{I}] \text{BF}_4$  (**2a**) erfreulicherweise zu 2-*n*-Butyl-4-phenylthiophen (**4a**). Kontrollexperimente zeigten, dass sowohl CuCl als auch eine Base überflüssig waren und dass Reaktivität bereits bei Raumtemperatur beobachtet wurde. Unter den untersuchten heterogenen Katalysatoren waren nur jene mit Pd aktiv. Einige homogene Pd-Katalysatoren führten ebenfalls zu **4a**, wenn auch mit geringerem Umsatz. Gewöhnliche Untersuchungen von Lösungsmittel, Katalysatormenge, Temperatur und Reagensverhältnis führten zu den optimierten Bedingungen unter Verwendung von 5 Mol-% Pd/C in EtOH bei 60 °C mit einem 1:1.4-Verhältnis von **1a** zu **2a**. Eine Kontrollreaktion in Abwesenheit von Pd/C ergab kein Produkt. Weitere Experimente zeigten einen ähnlichen Umsatz mit 2 Mol-% Pd/C, wobei die Temperatur zur Vermeidung verlängerter Reaktionszeiten auf 80 °C erhöht werden musste. Triflat-Anionen (**2b**) wurden toleriert, und der Einsatz des unsymmetrischen Iodoniumsalzes  $[\text{PhI}(\text{TRIP})] \text{OTf}$  (**3a**) (TRIP = 2,4,6-Triisopropylphenyl) führte zu einer vergleichbaren Ausbeute an **4a**, ohne dass die TRIP-Gruppe übertragen wurde. Dieses Ergebnis ermöglicht die Verwendung von TRIP als billigen, nichtübertragbaren Substituenten anstelle eines zweiten, potenziell teuren Äquivalents an Aren wie bei symmetrischen Aryliodoniumsalzen. Der Einsatz von EtOH p.a. oder Schutzgas hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute. Der Zusatz von 50 Äquivalenten H<sub>2</sub>O führte zu einer nur geringfügig vermindernden Ausbeute von 72 %, was vermutlich auf die schlechte Dispersion des Katalysators zurückzuführen ist.<sup>[18]</sup> Trotz aufgewiesener Reaktivität von Pd/C anderer Zulieferer wurde für unsere Studie Pd/C von Heraeus verwendet. Siehe die Hintergrundinformationen für die gesamte Optimierung.

Mit den optimierten Bedingungen wurde die Substratbreite unsymmetrischer Iodoniumsalze **3** untersucht (Tabelle 1).<sup>[19]</sup> Eine große Auswahl funktionalisierter Arene wurde mit **1a** in guten bis exzellenten Ausbeuten gekuppelt. Elektronenarme, elektronenreiche und sterisch anspruchsvolle Arene wurden toleriert. Dabei sollte die Kupplung heterocyclischer Iodoniumsalze (Thiophenderivat) hervorgehoben werden (**4j**, **4k**), welche die Synthese des all-C3-verknüpften Terthiophens **4k** ermöglicht.

Anschließend wurde die Substratbreite für Thiophene untersucht.<sup>[20]</sup> Alkyesubstituierte Thiophene reagierten im Allgemeinen ungeachtet ihrer Substitution (Tabelle 2, **4a**, **4l**–**4n**) und ergaben exzellente Ausbeuten. Besonders erwähnenswert ist die Herstellung des tetrasubstituierten Thiophens (**4o**) sowie die vollständig selektive C3-Arylierung des unsubstituierten Thiophens (**4p**), welches bei Überschuss an **2a** lediglich zum 3,4-diarylierten Produkt führte (**4q**).

Aryl- und Halogensubstituenten (keine Protodehalogenierung beobachtet) in C2- oder C3-Position ergaben das gewünschte Produkt. Stark elektronenschiebende und -ziehende Gruppen (OMe, C(O)NMe<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H) wurden nur in C3-Position toleriert. Ist diese nicht alkyesubstituiert, waren 10

**Tabelle 1:** Substratbreite: Variation von Iodoniumsalzen.



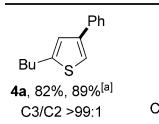
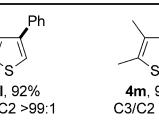
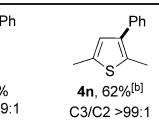
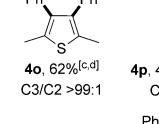
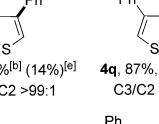
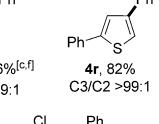
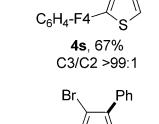
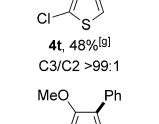
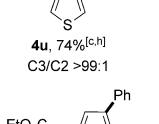
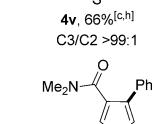
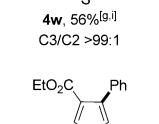
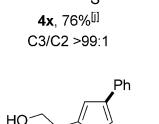
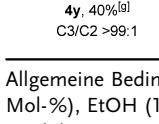
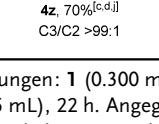
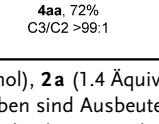
Allgemeine Bedingungen: **1a** (0.300 mmol), **3b–j** (1.4 Äquiv.), Pd/C (5 Mol-%), EtOH (1.5 mL), 22 h. Angegeben sind Ausbeuten an isolierten Produkten. C3/C2-Verhältnisse wurden durch GC-MS der Reaktionsrohmischnung ermittelt. [a] **1a/3j** im Verhältnis 3:1; **4j** und **4k** sind Produkte derselben Reaktion.

Mol-% Pd/C und 80 °C für die Beibehaltung einer Reaktionszeit von 22 h voneinander. Zum ersten Mal wurden ungeschützte Alkohole, Amide und Carbonsäuren (Veresterung *in situ*) toleriert, was die Substratbreite gegenüber existierenden Methoden bedeutend erweitert.<sup>[12]</sup>

Unsere Methode war auch unter Beibehaltung der vollständigen Selektivität auf Benzo[*b*]thiophene anwendbar (Tabelle 3).<sup>[20]</sup> Andere Heterocyclen wurden ebenfalls untersucht. Benzofuran und 1*H*-Indol reagierten dabei mit **2a** zu den entsprechenden C2-arylierten Produkten in 77 % bzw. 40 % Ausbeute (**6d** und **6e**). 2-*n*-Butylfuran zeigte sich mit einem elektronenarmen Aryliodoniumsalz reaktiv (**6f**), während die Gegenwart von **2a** zur Zersetzung der Ausgangsverbindungen führte. Um die Skalierbarkeit zu demonstrieren, wurde die Standardreaktion im 5-mmol-Maßstab durchgeführt. Die Ausbeute an **4a** betrug dabei 89 %. Eine Untersuchung der Wiederverwendbarkeit von Pd/C ergab einen Rückgang der Ausbeute (64 % im zweiten und 48 % im dritten Schritt). Die Verwendung von Tensid Brij 35 ermöglicht die Reaktion sowohl in EtOH/H<sub>2</sub>O-Gemischen als auch in reinem H<sub>2</sub>O in synthetisch wertvollen Ausbeuten bis 61 % (siehe die Hintergrundinformationen).

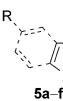
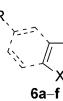
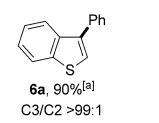
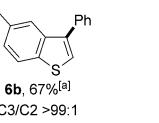
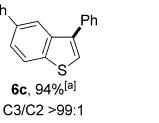
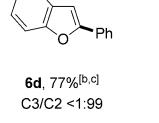
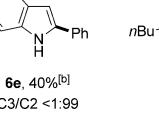
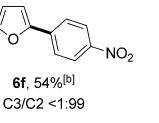
Bevor die Substratbreite untersucht wurde, wurde unter den optimierten Bedingungen ein „Robustness Screen“ durchgeführt (siehe die Hintergrundinformationen),<sup>[17]</sup> das die Verträglichkeit der Reaktion mit Aryl- und Alkyliodogeniden, aromatischen Estern, tertiären Amiden und primären Alkoholen vorhersagte. Primäre und aromatische Amine sowie Alkene und Alkine, die unter den Reaktionsbedingungen sehr wahrscheinlich oxidiert werden, waren ungeeignet. Diese Vorhersagen wurden bei der Untersuchung der

Tabelle 2: Substratbreite: Variation von Thiophenen.<sup>[20, 21]</sup>

 <b>1</b>	<b>2a</b>	<i>5 Mol-% Pd/C</i> <i>EtOH, 60 °C, 22 h</i>	 <b>4</b>
 <b>4a</b> , 82%, 89% <sup>[a]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4l</b> , 92% C3/C2 >99:1	 <b>4m</b> , 96% C3/C2 >99:1	 <b>4n</b> , 62% <sup>[b]</sup> C3/C2 >99:1
 <b>4o</b> , 62% <sup>[c,d]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4p</b> , 42% <sup>[b]</sup> (14%) <sup>[e]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4q</b> , 87%, 76% <sup>[c,f]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4r</b> , 82% C3/C2 >99:1
 <b>4s</b> , 67% C3/C2 >99:1	 <b>4t</b> , 48% <sup>[g]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4u</b> , 74% <sup>[c,h]</sup> C3/C2 >99:1	
 <b>4v</b> , 66% <sup>[c,h]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4w</b> , 56% <sup>[g,i]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4x</b> , 76% <sup>[j]</sup> C3/C2 >99:1	
 <b>4y</b> , 40% <sup>[g]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4z</b> , 70% <sup>[c,d,j]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>4aa</b> , 72% C3/C2 >99:1	

Allgemeine Bedingungen: **1** (0.300 mmol), **2a** (1.4 Äquiv.), Pd/C (5 Mol-%), EtOH (1.5 mL), 22 h. Angegeben sind Ausbeuten an isolierten Produkten. C3/C2-Verhältnisse wurden durch GC-MS der Reaktionsrohmischung ermittelt. [a] 5-mmol-Maßstab, Reaktionszeit 46 h, GC-Ausbeute. [b] **1**/**2a** im Verhältnis 3:1. [c] 3 Äquiv. **2a**. [d] Reaktionszeit 46 h. [e] 3,4-diaryliertes Produkt. [f] Thiophen als Ausgangsverbindung. [g] 10 Mol-% Pd/C, 80 °C. [h] NMR-Ausbeute. [i] MeOH als Lösungsmittel. [j] Carbonsäure als Ausgangsverbindung, Veresterung mit Lösungsmittel unter Reaktionsbedingungen.

Tabelle 3: Substratbreite: Reaktion verschiedener Heterocyclen.<sup>[20]</sup>

 <b>5a-f</b>	<b>2a</b>	<i>Pd/C</i> <i>EtOH, T, t</i>	 <b>6a-f</b>
 <b>6a</b> , 90% <sup>[a]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>6b</b> , 67% <sup>[a]</sup> C3/C2 >99:1	 <b>6c</b> , 94% <sup>[a]</sup> C3/C2 >99:1	
 <b>6d</b> , 77% <sup>[b,c]</sup> C3/C2 <1:99	 <b>6e</b> , 40% <sup>[b]</sup> C3/C2 <1:99	 <b>6f</b> , 54% <sup>[b]</sup> C3/C2 <1:99	

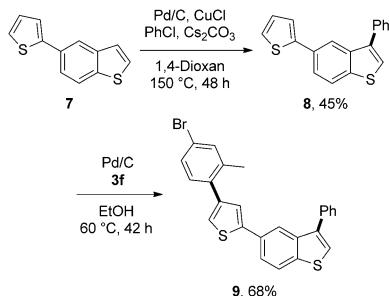
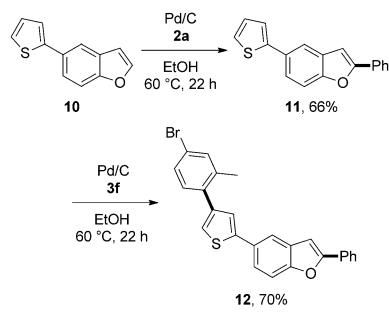
[a] Allgemeine Bedingungen: Benzo[b]thiophen **5a-c** (0.300 mmol), **2a** (2.2 Äquiv.), Pd/C (10 Mol-%), EtOH (1.5 mL), 80 °C, 36 h. Angegeben sind Ausbeuten an isolierten Produkten. C3/C2-Verhältnisse wurden durch GC-MS der Reaktionsrohmischung ermittelt. [b] Allgemeine Bedingungen: Heterocyclo **5d-f** (0.300 mmol), **2** oder **3** (1.4 Äquiv.), Pd/C (5 Mol-%), EtOH (1.5 mL), 60 °C, 22 h. Angegeben sind Ausbeuten an isolierten Produkten. C3/C2-Verhältnisse wurden durch GC-MS der Reaktionsrohmischung ermittelt. [c] 10% 2,3-Diphenylbenzofuran wurde ebenfalls isoliert.

Substratbreite bestätigt. Des Weiteren wurde angedeutet, dass Heterocyclen wie Pyrrole, Indole, Furane und Benzofurane unter den Standardbedingungen reaktiv sind. Da bei diesem Screening die Mengen an Produkt, Additiv und verbleibendem Ausgangsmaterial nach der Reaktion bestimmt wurden, lieferte es wichtige Daten bezüglich der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der verschiedenen Substrate unter den gegebenen Bedingungen. Diese Informationen wurden nun zum ersten Mal verwendet, um Substrate zu konstruieren, die unter unseren Standardbedingungen in sequentiellen Reaktionen eine hohe Chemoselektivität aufwiesen. Dies demonstriert die Nützlichkeit dieses Screenings, die über die gewöhnliche Bestimmung der Stabilität und Toleranz funktioneller Gruppen hinausgeht.

Um eine potenzielle Anwendung unserer Transformation an komplexeren Molekülen zu demonstrieren, wurden die Substrate **7** und **10** hergestellt. Beide beinhalten zwei in biologisch aktiven Molekülen weit verbreitete heteroaromatische Systeme, die sich unter unseren Bedingungen als reaktiv erwiesen. Die aufeinanderfolgende Arylierung beider Heterocyclen innerhalb eines Moleküls auf eine im hohen Maße chemo- und regioselektive Weise wird im Folgenden veranschaulicht. Im ersten Beispiel wird die vollständige Orthogonalität unserer kürzlich berichteten zu den hier dargestellten Reaktionsbedingungen gezeigt (Schema 2a). Die Arylierung von **7** mit Chlorbenzol unter Verwendung von Pd/C und CuCl als Katalysatorsystem<sup>[14]</sup> führte zur vollständig chemo- und regioselektiven Arylierung des Benzo[b]thiophens in **7** zu **8**.<sup>[20]</sup> Die anschließende Arylierung des Thiophens in **8** mit Pd/C und Aryliodoniumsalz **3f** erfolgte erneut mit vollständiger Selektivität unter Bildung von **9**. **8** war in EtOH schwer löslich; folglich waren eine längere Reaktionszeit und eine größere Menge an **3f** für einen zufriedenstellenden Umsatz erforderlich.<sup>[20]</sup> In Kenntnis der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten von Benzofuran und Thiophen aus dem „Robustness Screen“, konnte die sequentielle Arylierung des Benzofuran in **10** zu **11** und danach des Thiophens in **11** zu **12** unter identischen Reaktionsbedingungen unternommen werden (Schema 2b).<sup>[20]</sup> Beide Beispiele heben die beeindruckende Selektivität unserer Methode hervor. Weitere Funktionalisierungen der Arylbromide hin zu anspruchsvolleren Molekülen sind denkbar.

Die Natur des aktiven Katalysators ist für uns von großem Interesse, da Pd/C weitestgehend als Reservoir für aktive homogene Pd-Spezies betrachtet wird,<sup>[16]</sup> obwohl unsere früheren Studien zu diesem Katalysatorsystem überraschenderweise auf einen heterogenen aktiven Katalysator hinweisen.<sup>[14]</sup> Daraufhin wurde eine Reihe anerkannter Untersuchungen durchgeführt,<sup>[15]</sup> welche nachdrücklich auf die Heterogenität unserer aktiven Spezies hindeuten (siehe die Hintergrundinformationen):

- 1) Drei-Phasen-Tests: **1a** wurde durch polymergebundenes Thiophen ersetzt. Die ausbleibende Reaktivität legt nahe, dass aktives homogenes Pd nicht gebildet wurde. Um einen synergistischen Effekt von Thiophen und Iodoniunsalz beim Ablösen von Pd vom Träger auszuschließen, wurde in einem zweiten Test polymergebundenes Thiophen zur Standardreaktion gegeben, welches bereits nichtimmobilisiertes **1a** enthielt. Trotz Produktbildung in

a) Chemo- und regioselektive Arylierung unter **orthogonalen** Bedingungen:b) Chemo- und regioselektive Arylierung unter **identischen** Bedingungen:**Schema 2.** Sequenzielle chemo- und regioselektive Arylierung verschiedener verknüpfter Heterocyclen.

Lösung, was auf die Bildung der katalytisch aktiven Spezies hindeutet, wurde keine Reaktion mit dem Thiophen auf dem Polymer beobachtet. Während unserer Untersuchungen konnte die Aktivität von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  in der Standardreaktion gezeigt werden, wenn auch mit verminderter Effizienz als  $\text{Pd/C}$ . Folglich wurde dieser formale homogene Pd-Vorläufer einem Drei-Phasen-Test unterzogen. Die ausbleibende Produktbildung weist deutlich darauf hin, dass auch  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  als Quelle für eine heterogene Pd-Spezies fungiert, welche die Reaktion katalysiert.

- 2) Hg-Vergiftungstest: Das Eintragen von Hg in die Reaktionsmischung inhibiert die Reaktion sofort. Dies lässt auf eine heterogen aktive Spezies schließen.
- 3) Filtrationstest: Die heiße Reaktionsmischung wurde durch Filtration von allen heterogenen Bestandteilen befreit und der Fortschritt der Reaktion weiterbeobachtet. Ein Fortschritt der Reaktion blieb aus, was auf eine heterogen aktive Spezies schließen lässt.

Der Hinweis auf einen aktiven heterogenen Katalysator ist erstaunlich, insbesondere wenn die stark oxidierenden Reaktionsbedingungen beachtet werden, welche wahrscheinlich homogene Pd-Spezies erzeugen würden.<sup>[16]</sup>

Für die Auswertung möglicher Reaktionspfade wurden mechanistische Versuche durchgeführt (siehe die Hintergrundinformationen). 2-*n*-Butyl-4-deuteriothiophen (**13**) und 2-*n*-Butyl-5-deuteriothiophen (**14**) ergaben vernachlässigbare kinetische Isotopeneffekte (KIEs) sowohl in kinetischen (1.2 bzw. 1.5) als auch in Konkurrenzexperimenten (jeweils 1.0), was zeigt, dass weder die Spaltung der C-H-Bindung in der C2- noch der C3-Position geschwindigkeitsbestimmend ist.<sup>[22]</sup>

Um einen möglichen radikalischen Reaktionsweg zu untersuchen, wurde die Standardreaktion in Gegenwart von äquimolaren Mengen an 1,4-Benzochinon oder 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl (TEMPO) als Radikalfänger durchgeführt. In beiden Reaktionen wurde keine merkliche Abnahme der Ausbeute beobachtet, wodurch ein radikalischer Mechanismus fraglich wird. Werden diese Resultate sowie der ausschließliche Transfer der weniger sterisch anspruchsvollen Arylreste bei Verwendung unsymmetrischer Iodoniumsalze **3b-j** (Tabelle 1) in Betracht gezogen, schlagen wir einen elektrophilen Reaktionsweg vor, welcher die Aktivierung eines Iodoniumsalzes durch oxidative Addition von Pd in die C-I-Bindung beinhaltet. Die Aktivierung von Iodoniumsalzen auf diese Weise beruht auf umfangreicher Literaturpräzedenz.<sup>[23]</sup>

Zusammenfassend wurde eine milde, einfach durchzuführende und vollständig C3-selektive Arylierung von Thiophenen und Benzo[b]thiophenen präsentiert. Die Reaktion ist hoch tolerant bezüglich funktioneller Gruppen und stellt einen signifikanten Entwicklungsschritt für diese herausfordernde Transformation dar. Die ausbleibende Notwendigkeit für Base und Liganden, der Einsatz eines gut verfügbaren und vergleichbar günstigen Pd-Katalysators sowie EtOH als Lösungsmittel und die Unempfindlichkeit der Reaktionsbedingungen gegen Luft und  $\text{H}_2\text{O}$  sind zudem bemerkenswert. Die notwendige Herstellung von Iodoniumsalzen ist unvorteilhaft, doch ist die Verwendung der TRIP-Gruppe als billigen, nichtübertragbaren Rest zu erwähnen. Zum ersten Mal wurde das „Robustness Screening“ zur Bestimmung von relativen Reaktionsgeschwindigkeiten genutzt, um höchst chemoselektive Reaktionen hoch funktionalisierter Substrate zu konzipieren. Dabei wurde auch die ausgezeichnete Orthogonalität mit einer bereits existierenden Methode demonstriert. Trotz der stark oxidierenden Bedingungen deuten experimentelle Daten auf einen heterogenen aktiven Katalysator hin.

Eingegangen am 24. Oktober 2013  
Online veröffentlicht am 21. Januar 2014

**Stichwörter:** Direkte C-H-Funktionalisierung · Heterogene Katalyse · Hypervalente Iodverbindungen ·  $\text{Pd/C}$  · Thiophene

- [1] Neueste Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung: a) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068; b) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; c) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3422; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362; d) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; e) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885; f) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; g) M. C. White, *Science* **2012**, *335*, 807; h) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788; i) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960; j) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; k) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; l) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**,

- 5, 369; m) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, DOI: 10.1021/ar3002798.
- [2] a) K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, H. A. Ioannidou, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185; b) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
- [3] *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals* (Hrsg.: C. Lamberth, J. Dinges), Wiley-VCH, New York, **2012**.
- [4] Veranschaulichende Beispiele für (Benzol[b]-)Thiophene in organischen Materialien: a) A. R. Murphy, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066; b) A. Seed, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2046; c) I. McCulloch, M. Heeney, M. L. Chabiny, D. DeLongchamp, R. J. Kline, M. Cölle, W. Duffy, D. Fischer, D. Gundlach, B. Hamadani, R. Hamilton, L. Richter, A. Salleo, M. Shkunov, D. Sparrowe, S. Tierney, W. Zhang, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1091; d) Y. Liu, Y. Liu, X. Zhan, *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 428; e) C. Wang, H. Dong, W. Hu, Y. Liu, D. Zhu, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2208.
- [5] a) *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis* (Hrsg.: R. A. Sheldon, H. van Bekkum), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [6] A. Thayer, *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 55.
- [7] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Anwendung von Nanokatalysatoren: a) D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852; b) A.-H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222; c) S. Shylesh, V. Schüneemann, W. R. Thiel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428; d) A. Schätz, O. Reiser, W. J. Stark, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8950; e) K. V. S. Ranganath, F. Glorius, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 13; f) V. Polshettiwar, R. Luque, A. Fihri, H. Zhu, M. Bouhrara, J.-M. Basset, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3036; g) E. Gross, J. H.-C. Liu, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 947.
- [8] Veranschaulichende (Übersichts)Artikel zur asymmetrischen heterogenen Katalyse: a) M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732; b) T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4863; c) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418; d) Z. Wang, G. Chen, K. L. Ding, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322; e) E. Gross, J. H. Liu, S. Alayoglu, M. A. Marcus, S. C. Fakra, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3881.
- [9] L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- [10] Veranschaulichende Beispiele für (Benzol[b]-)Thiophene in biologisch aktiven Molekülen: a) T. Y. Zhang, J. O'Toole, C. S. Proctor, *Sulfur Rep.* **1999**, *22*, 1; b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893; c) C. Bobbio, C. Corsi, S. A. M. Jean-Mart, S. V. Wendeborn, WO 2012/010567A1, **2012**; d) A. Kamboj, H. Randhawa, *J. Pharm. Res.* **2012**, *5*, 2676; e) <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/sites/default/files/Sulfur%20Containing%20Pharmaceuticals2.pdf> (07.10.2013).
- [11] Ausgewählte Übersichtsartikel zur direkten Arylierung von (Hetero-)Arenen: a) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673; b) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269; c) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200.
- [12] a) K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946; b) S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387; c) K. Yamaguchi, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165; d) A. F. P. Biajoli, E. T. da Penha, C. R. D. Correia, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11930; e) K. Funaki, T. Sato, S. Oi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6186; f) I. Schnapppelle, T. Bach, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3232; g) K. Yamaguchi, H. Kondo, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753; h) K. Yuan, H. Doucet, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 392.
- [13] Neuere Berichte: a) S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622; b) J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20; c) I. Schnapppelle, S. Breitenlechner, T. Bach, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3640; d) K. Si Larbi, H. Y. Fu, N. Laidaoui, K. Beydoun, A. Miloudi, D. El Abed, S. Djabbar, H. Doucet, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 815.
- [14] a) D.-T. D. Tang, K. D. Collins, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7450. Siehe auch: b) K. Yuan, H. Doucet, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3495.
- [15] Anwendungen und Einschränkungen: a) J. A. Widgren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *198*, 317; b) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1536, zit. Lit. Obwohl sie nicht vollständig eindeutig sind, entsprechen diese Methoden dem Stand der Wissenschaft, um die homo- oder heterogene Natur katalytischer Prozesse zu bestimmen.
- [16] a) L. Huang, P. W. Wong, J. Tan, T. P. Ang, Z. Wang, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 10120; b) M. Lamblin, L. Nasser-Hardy, J.-C. Hierso, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33.
- [17] a) K. D. Collins, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597; b) K. D. Collins, F. Glorius, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7817; erste Anwendungen: c) N. Kuhl, N. Schröder, F. Glorius, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3860; d) H. Wang, B. Beiring, D.-G. Yu, K. D. Collins, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12430; e) H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5602.
- [18] In H<sub>2</sub>O wurde eine Agglomeration von Pd/C beobachtet.
- [19] Die Variation der Anionen resultiert aus den verschiedenen Syntheserouten.
- [20] Bei Reaktionen mit unvollständigem Umsatz blieb die heteroaromatische Ausgangsverbindung nach der Reaktion erhalten.
- [21] Für **4w** wurde aufgrund von Umetherung unter den Reaktionsbedingungen MeOH als Lösungsmittel verwendet.
- [22] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [23] a) M. Ochiai, T. Shu, T. Nagaoka, Y. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2130; b) C. H. Oh, J. S. Kim, H. H. Jung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1338; c) B. Xiao, Y. Fu, J. Xu, T.-J. Gong, J.-J. Dai, J. Yi, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 468; d) B. Wang, J. W. Graskemper, L. Qin, S. G. DiMagno, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4173; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4079; e) C.-L. Ciana, R. J. Phipps, J. R. Brandt, F.-M. Meyer, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 458; f) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260; g) T. B. Petersen, R. Khan, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3462; h) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3517.