



Heterogen katalysierte direkte C-H-Thiolierung von Heteroarenen**

Suhelen Vásquez-Céspedes, Angélique Ferry, Lisa Candish und Frank Glorius*

Abstract: Die erste generelle Methode zur direkten Thiolierung elektronenreicher Heteroarene wird vorgestellt. Sie nutzt den kommerziell erhältlichen Heterogenkatalysator Pd/Al_2O_3 und $CuCl_2$. Die Methode eröffnet einen einfachen Zugang zu solchen wertvollen Verbindungen. Mechanistische Experimente deuten auf ein heterogenkatalytisches System hin, in dem beide Metalle eine komplementäre Rolle bei der Bildung der thiolierten Produkte spielen.

Kohlenstoff-Schwefel-Bindungen sind in vielen biologisch aktiven Verbindungen und organischen Materialien zu finden, sodass das Interesse an ihrer Knüpfung groß ist.^[1] Sulfenylierte Heteroarene finden sich z.B. in AZD4407, einem 5-Lipoxygenase-Inhibitor,^[2] oder Thienoacen-basierten Materialien (Abbildung 1).^[3]

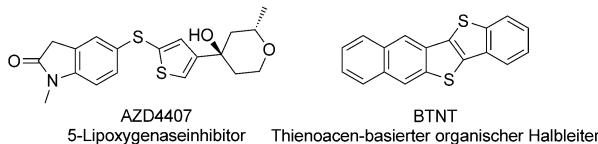


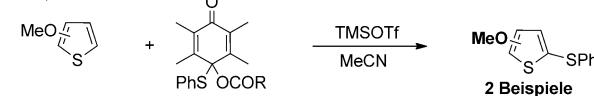
Abbildung 1. Beispiele sulfenylierter Heteroarene aus der pharmazeutischen Chemie und den Materialwissenschaften.

Üblicherweise wird die Thiolierung von Heteroarenen durch Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung zwischen Organohalogeniden oder Boronsäuren und Thiolen oder Disulfiden erzielt.^[4] Dafür werden präfunktionalisierte Substrate und oft auch spezielle Liganden und Additive benötigt. In letzter Zeit sind zahlreiche Herangehensweisen zur C-N- und C-C-Bindungsknüpfung durch direkte C-H-Aktivierung entwickelt worden.^[5] Berichte über analoge C-S-Knüpfungen durch direkte C-H-Thiolierung sind jedoch rar. Ein Grund dafür könnte die Vergiftung von Katalysatoren und einigen

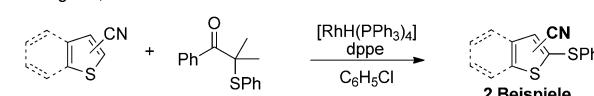
Reagentien durch Schwefelverbindungen sein.^[6] In einer Pionierarbeit der Gruppe um Inamoto aus dem Jahr 2008 wurde Palladium genutzt, um in intramolekularen Reaktionen Heterocyclen durch homogene C-H-Thiolierung zu generieren.^[7] Auch Cu-, Rh- und Ru-Katalysatoren erwiesen sich für diese Transformation als nützlich.^[8] Dennoch bleibt eine allgemeine Methode zur undirigierten^[8] direkten C-H-Funktionalisierung elektronenreicher Heteroarene, wie Thiophene, Benzo[b]thiophene oder Benzofurane,^[9] schwer zu realisieren. Tatsächlich sind nur wenige Beispiele undirigierter C-H-Thiolierung in der Literatur zu finden, die noch dazu üblicherweise sehr spezielle, nichtkommerzielle Sulfurierungsreagenzien erfordern. Kita et al. veröffentlichten 2001 die erste Sulfurierung elektronenreicher (Hetero-)Arene mithilfe eines von Chinon abgeleiteten Thiolierungsagens (Abbildung 2).^[10] Yamaguchi et al. beschrieben eine

Bereits beschriebene Arbeiten

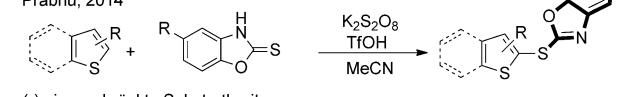
Kita, 2001



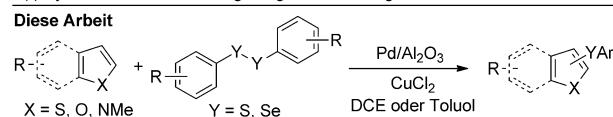
Yamaguchi, 2011



Prabhu, 2014



Diese Arbeit



(+) direkte, einfache und allgemeine Methode

(+) große Substratbreite

(+) kommerziell verfügbares Sulfurierungsreagens

Abbildung 2. Überführung heteroaromatischer C-H- in C-S/C-Se-Bindungen. dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, TfOH = Trifluormethansulfonsäure, TMSOTf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonat.

rhodiumkatalysierte C-H-Thiolierung heteroaromatischer Verbindungen mit α -(Phenylthio)ketonen als Thiolquelle, es wurden jedoch nur einzelne Beispiele elektronenärmer Benzo[b]thiophene und Thiophene gezeigt.^[11] Prabhu und Vasanthkumar Varun nutzten Benzoxazolthione, um die direkte Benzoxazolthiolierung von (Hetero-)Arenen unter stark oxidierenden Bedingungen zu realisieren.^[12] Es gibt zudem Berichte undirigierter C-H-Funktionalisierung elek-

[*] S. Vásquez-Céspedes,^[+] Dr. A. Ferry,^[+] Dr. L. Candish, Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung (Leibnizpreis, SFB 858 (S.V.C.)). Weiterhin danken wir Theresa Olyschläger, Matthias Freitag und Karin Gottschalk für experimentelle Unterstützung, Adrian Tlahuext-Aca, Dr. Karl D. Collins, Roman Honeker und Tobias Gensch für wertvolle Diskussionen sowie Michael Holtskamp und Prof. Dr. Uwe Karst (alle WWU Münster) für TXRF-Messungen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201411997> zu finden.

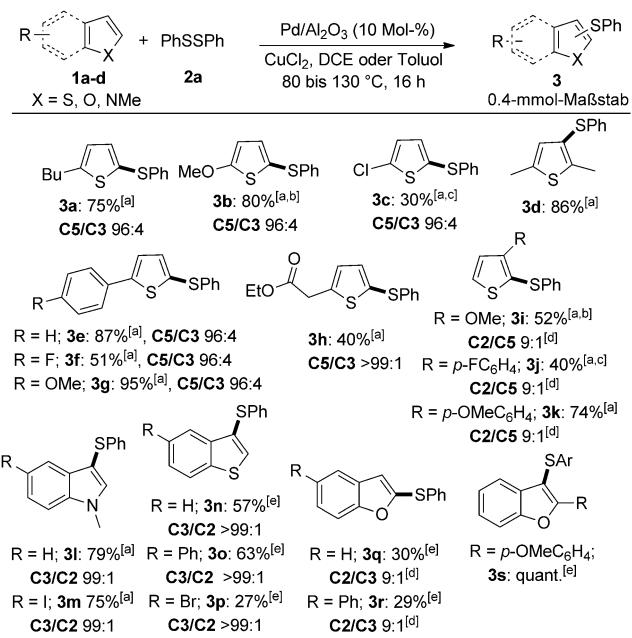
tronenreicher Arene mit Disulfiden.^[13] Diese haben jedoch eine eingeschränkte Substratbreite und Selektivität und wurden nicht auf elektronenreiche Heteroarene übertragen.^[14] Es ist deshalb wünschenswert, allgemeine Bedingungen für die direkte C-H-Thiolierung elektronenreicher Heteroarene mit hoher Selektivität durch leicht erhältliche Thiol- oder Disulfidvorstufen zu finden.

Heterogene Katalyse hat einige mögliche Vorteile: So können Übergangsmetalle leicht von der Reaktionsmischung entfernt werden und die Katalysatoren möglicherweise wieder genutzt werden. Unsere Gruppe hat kürzlich die Pd/C-katalysierte regioselektive Arylierung von (Hetero-)Arenen vorgestellt.^[15] Darauf aufbauend wollten wir uns der anspruchsvollen C-Heteroatom-Knüpfung durch C-H-Funktionalisierung zuwenden. Tatsächlich gibt es zur direkten C-H-Thiolierung unserer Kenntnis nach keine heterogen katalysierte Methode.^[16] Wir stellen hier eine allgemeine Methode vor, die mittels Palladium-Kupfer(II)-Katalyse die direkte Thiolierung verschiedener Heteroarene mit Disulfiden, und darüber hinaus die Synthese selenierter Verbindungen mit Diseleniden, ermöglicht.

Unseren vorherigen Ergebnissen zur Aktivierung von Heteroarenen durch heterogene Katalyse^[15a,b] folgend erwarteten wir, dass die schwierigere C-H-Thiolierung mit einfach erhältlichem Diphenyldisulfid (**2a**) als Schwefelquelle möglich sein sollte. Tatsächlich konnten wir nach umfangreichem Screening (siehe Hintergrundinformationen (SI)) eine hochselektive C5-Thiolierung von 2-n-Butylthiophen (**1a**) zu **3a** mit Pd/Al₂O₃ (Acros Organics: 5 Gew.-% Pd/Al₂O₃, trocken) in Gegenwart von CuCl₂ realisieren (Schema 1).

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir die Substratbreite der Reaktion (Schema 1) und fanden, dass zahlreiche Thiophene mit elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten geeignete Substrate für diese Umsetzung sind, wobei elektronenschiebende Substituenten die Reaktion eher begünstigen (vgl. **3b** und **3c**).

Die hohe Selektivität wurde bei allen 2-substituierten Thiophenen erhalten (**3a–3h**). Eine hohe Ausbeute und Selektivität der Monosulfenylierung in der 3-Position wurde auch mit dem 2,5-disubstituierten Thiophen erzielt (**3d**). Verschiedene funktionelle Gruppen werden toleriert, konkret Halogene und Ester, was weitere Derivatisierung der Produkte ermöglicht (**3c**, **3h**, **3p**). 3-Substituierte Thiophene (vgl. **3b** mit **3i**) erwiesen sich als anspruchsvoller als 2-substituierte. Große Substituenten in der 3-Position verringerten die Selektivität (**3j**, **3k**). Andere Heteroarene wie *N*-Methylindol und 5-Iod-*N*-methylindol gingen die Reaktion mit hoher Selektivität und in guter Ausbeute ein (**3l**, **3m**). Auch Benzo[b]thiophen und Benzofuran wurden untersucht, aber es wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen nur geringe Ausbeuten der Produkte erhalten. Im Fall der Benzo[b]thiophene konnten durch Zugabe größerer Mengen von CuCl₂ und Wechsel zu Toluol als Lösungsmittel moderate bis gute Ausbeuten der thiolierten Produkte mit guter Selektivität erhalten werden (**3n–3p**). Ein 2-substituiertes Benzofuran reagierte quantitativ zum sulfenylierten Produkt (**3s**).

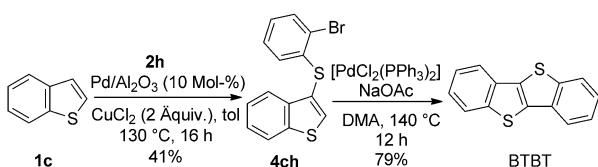
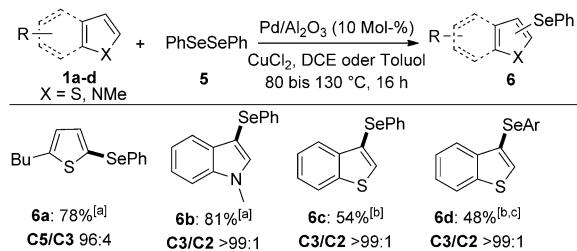
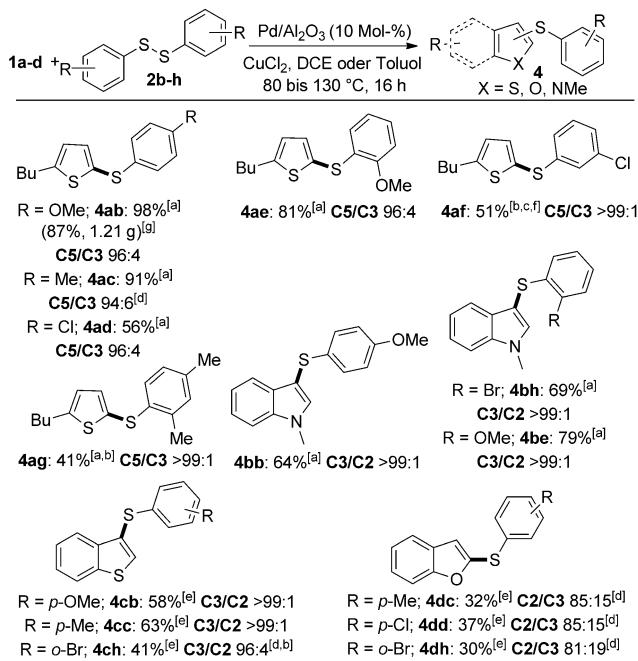


Schema 1. Phenylthiolierung verschiedener Heteroarene. Verhältnisse durch GC-MS-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt, Ausbeuten an isoliertem Produkt werden angegeben. [a] Allgemeine Vorschrift A: Heteroaren (2.5 Äquiv.), Diphenyldisulfid (0.5 Äquiv. = 1 Äquiv. Thiol), Pd/Al₂O₃ (10 Mol-%), CuCl₂ (1 Äquiv.) in DCE bei 80 °C. [b] 0.5 Äquiv. CuCl₂. [c] 100 °C in DCE. [d] Als Isomerengemisch isoliert. [e] Allgemeine Vorschrift B: Heteroaren (2.5 Äquiv.), Diphenyldisulfid (0.5 Äquiv.), Pd/Al₂O₃ (10 Mol-%), CuCl₂ (2 Äquiv.) in Toluol bei 130 °C. Ar = *p*-OMeC₆H₄.

Wir untersuchten im Anschluss die Substratbreite der Disulfide **2** (Schema 2). Verschiedene Disulfide erwiesen sich als geeignete Kupplungspartner, wobei elektronenreiche Disulfide bei der Reaktion mit **1a** bevorzugt waren (**4ab**, **4ac**, **4ae**). *Ortho*- und *para*-Substituenten am Aren der Disulfide wurden toleriert (**4ag**), ebenso wie elektronenziehende Substituenten wie -Cl und -Br (**4ad**, **4af**, **4ch**, **4dd**).^[17] Die hohe Selektivität der Sulfenylierung von *N*-Methylindol, Benzo[b]thiophen und Benzofuran wurde nicht von den elektronischen Eigenschaften der Disulfide beeinflusst (Schema 2). Zur zügigen Charakterisierung der Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen haben wir zusätzlich einen Robustness-Screen durchgeführt (siehe SI).^[18]

Wir erweiterten die Methode auch auf die Bildung von C-Se-Bindungen (Schema 3). Organoselenverbindungen sind in der medizinischen Chemie wegen ihrer biologischen Aktivität, speziell ihrer Antitumoreigenschaften, von Interesse.^[19] Die selenierten Heteroarene (**6a–6d**) wurden in moderaten bis guten Ausbeuten sowie mit hohen Selektivitäten erhalten. Dies scheint die erste C-H-Selenierung von Benzo[b]thiophenen zu sein.

Um die Nützlichkeit dieser Umsetzung zu demonstrieren, haben wir einen ausgedehnten schwefelbasierten Heterocyclus synthetisiert, ein übliches Motiv in organischen Halbleitern.^[1d,3] Palladiumkatalysierte intramolekulare Arylierung ermöglicht die Synthese von BTBT ausgehend vom thiolierten Benzo[b]thiophen **4ch** in 79 % Ausbeute (Schema 4).^[1d]



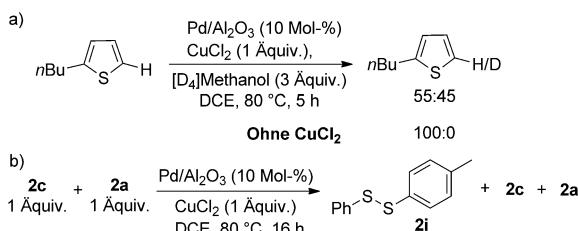
In Anbetracht der heterogenen Natur der Palladiumquelle der Thiolierung wollten wir untersuchen, ob das katalytische System wirklich heterogen ist. Wir nutzten deshalb

zwei gängige Methoden zum Test auf heterogene Reaktionen.^[20] Nach heißem Filtrieren der Reaktionslösung findet keine weitere Produktbildung mehr statt, und der Dreiphasentest legt nahe, dass keine aktive homogene Palladiumspezies gebildet wird (siehe SI).

Die Gegenwart von gelösten Metallen wurde für beide katalytischen Systeme (1,2-Dichlorethan (DCE) und Toluol) mittels Totalreflexions-Röntgenfluoreszenz (TXRF) gemessen.^[21] Kupfer stellte sich als unlöslich heraus, wohingegen gelöstes Palladium je nach Reaktionszeit in verschiedenen Mengen gefunden wurde (siehe SI). Allerdings lassen Heterogenitätstests (siehe oben) darauf schließen, dass diese herausgelöste Palladiumspezies nicht katalytisch aktiv ist.

Diese Befunde, zusammen mit der Beobachtung, dass die Reaktion auf hohe Rührgeschwindigkeiten angewiesen ist, lassen darauf schließen, dass das aktive katalytische System heterogener Natur ist. Wir untersuchten auch, ob Pd/Al₂O₃ wiederverwendet werden kann. Es wurde jedoch eine geringere Ausbeute im zweiten (63 %) und dritten Zyklus (42 %) gefunden.

Einige Experimente sollten die Rolle der Metalle bei der Aktivierung der Heteroarene klären. H/D-Austausch fand am Standardsubstrat **1a** statt, wenn es mit dem katalytischen System in Gegenwart eines Überschusses an [D₄]Methanol versetzt wurde (Schema 5a), und in geringerem Umfang



Schema 5. Deuterierungs- und Austauschexperimente.

auch, wenn nur CuCl₂ genutzt wurde. Keine Deuterierung von **1a** erfolgte in alleiniger Gegenwart von Pd/Al₂O₃. Es wurde kein ausgeprägter kinetischer Isotopeneffekt (KIE) für die Reaktion von 2-n-Butylthiophen und 2-n-Butyl-4-deuterothiophen parallel und in Konkurrenz beobachtet (KIE = 0.95 und 1.2). Dies spricht dafür, dass die C-H-Bindungsspaltung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist.^[22] Ein sigmoidaler Reaktionsverlauf lässt weiterhin auf die Bildung einer aktiven katalytischen Spezies aus den Vorstufen schließen.

Die Bedeutung der Metalle für die S-S-Bindungsaktivierung wurde in Austausch- und Konkurrenzexperimenten ergründet (siehe SI). Bei der Reaktion zweier Disulfide (**2a** und **2c**) bildete sich das gemischte Disulfid **2i** mit dem katalytischen System oder nur einer äquivalenten Menge von Cu (Schema 5b), nicht jedoch in Gegenwart von Pd/Al₂O₃ alleine. In einem Konkurrenzversuch wurde **1a** mit zwei elektronisch verschiedenen Disulfiden unter den optimierten Bedingungen zur Reaktion gebracht (**2c** und 1,2-Bis(4-bromphenyl)disulfan). Nach 2 h wurde das sulfonylierte Thiophen **4ac** beobachtet, und das gemischte Disulfid war das

Hauptprodukt. Ein Hammett-Plot der Reaktion von **1** mit verschiedenen Disulfiden ergab einen ρ -Wert von -2.5 . Dies ist in Einklang mit der Bildung einer positiven Ladung im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand.^[23]

An diesem Punkt lässt sich über den Reaktionsmechanismus nur spekulieren. Wir halten die Bildung einer stark elektrophilen Spezies aus dem Disulfid oder eine oxidative Addition der aktiven katalytischen Spezies in die S-S-Bindung für die Schlüsselschritte der Reaktion. Die erhaltenen Daten ermöglichen die vorläufige Formulierung zweier alternativer Reaktionspfade (siehe SI).

Wir haben eine neue C-H-Funktionalisierung von Heteroarenen mit einem wiederverwendbaren Heterogenkatalysatorsystem und leicht erhältlichen Ausgangsverbindungen zu sulfurierten/selenierten Heteroarenen vorgestellt. Diese Strategie ermöglicht die direkte, selektive C-H-Thiolierung/Selenierung elektronenreicher Heteroarene mit Disulfiden bzw. Diseleniden zu wertvollen Produkten in einer operativ praktischen Methode.

Stichwörter: C-H-Funktionalisierung · Disulfide · Heteroarene · Heterogene Katalyse · Thiolierung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5772–5776
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5864–5868

- [1] a) A. Casini, J. Y. Winum, J. L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 837; b) M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133; c) A. R. Murphy, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066; d) T. Mori, T. Nishimura, T. Yamamoto, I. Doi, E. Miyazaki, I. Osaka, K. Takimiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13900.
- [2] a) S. Pasquini, C. Mugnaini, C. Tintori, M. Botta, A. Trejos, R. K. Arvela, M. Larhed, M. Witvrouw, M. Michiels, F. Christ, Z. Debysier, F. Corelli, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5125; b) M.-L. Alcaraz, S. Atkinson, P. Cornwall, A. C. Foster, D. M. Gill, L. A. Humphries, P. S. Keegan, R. Kemp, E. Merifield, R. A. Nixon, A. J. Noble, D. O'Beirne, Z. M. Patel, J. Perkins, P. Rowan, P. Sadler, J. T. Singleton, J. Tornos, A. J. Watts, I. A. Woodland, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 555; c) R. L. Beard, D. F. Colon, T. K. Song, P. J. A. Davies, D. M. Kochhar, R. A. S. Chandraratna, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3556; d) Y. Huang, S. A. Bae, Z. Zhu, N. Guo, B. L. Roth, M. Laruelle, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2559.
- [3] a) K. Takimiya, I. Osaka, T. Mori, M. Nakano, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1493; b) T. Okamoto, C. Mitsui, M. Yamagishi, K. Nakahara, J. Soeda, Y. Hirose, K. Miwa, H. Sato, A. Yamano, T. Matsushita, T. Uemura, J. Takeya, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 6392; c) K. Takimiya, S. Shinamura, I. Osaka, E. Miyazaki, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 4347; d) J. E. Anthony, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028.
- [4] I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
- [5] Aktuelle Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung: a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; c) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068; d) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740; e) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902; f) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315; g) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885; h) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; i) B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588; j) M. C. White, *Science* **2012**, *335*, 807; k) Z. Shi, C. Zhang, C. Tang, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381; l) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788; m) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; n) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651; o) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369; p) R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17; q) S. De Sarkar, W. Liu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461; r) N. Kuhl, N. Schröder, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443. Ein Übersichtsartikel speziell zur nicht-chelatunterstützten C-H-Aktivierung: s) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10382. Direkte C-S-Knüpfung: t) C. Shen, P. Zhang, Q. Sun, S. Bai, T. S. Andy Hor, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 291.
- [6] a) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205; b) L. L. Hegedus, R. W. McCabe in *Catalyst Poisoning*, Marcel Dekker, New York, **1984**; c) A. T. Hutton in *Comprehensive Coordination Chemistry* (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon, Oxford, **1984**.
- [7] K. Inamoto, Y. Arai, K. Hiroya, T. Doi, *Chem. Commun.* **2008**, 5529.
- [8] a) Y. Yang, W. Hou, L. Qin, J. Du, H. Feng, B. Zhou, Y. Li, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 416; b) X.-B. Yan, P. Gao, H. B. Yang, Y. X. Li, X. Y. Liu, Y. M. Liang, *Tetrahedron* **2014**, *45*, 8730; c) F.-J. Chen, G. Liao, J. Wu, B. F. Shi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5644.
- [9] a) P. Saravanan, P. Anbarasan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 848; b) G. Yan, A. J. Borah, L. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9557. Pd-katalysierte C-H-Funktionalisierung von Heteroarenen: c) J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876; d) P. Hu, M. Zhang, X. Jie, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 227; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 231; e) X. Jie, Y. Shang, P. Hu, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3630; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3718. Eine kürzlich erschienene Arbeit zur Pd/C-katalysierten C-H-Funktionalisierung: f) Z. Shu, W. Lei, B. Wang, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 605.
- [10] M. Matsugi, K. Murata, K. Gotanda, H. Nambu, G. Anilkumar, K. Matsumoto, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2434.
- [11] M. Arisawa, F. Toriyama, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2344.
- [12] B. Vasanthkumar Varun, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9655.
- [13] Ausgewählte Literaturstellen: a) T. Mukaiyama, K. Suzuki, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 1; b) H. Takeuchi, T. Hiyama, N. Kamai, H. Oya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2301; c) S. Zhang, P. Qian, M. Zhang, M. Hu, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6732; d) X.-L. Fang, R.-Y. Tang, X.-G. Zhang, J.-H. Li, *Synthesis* **2011**, 1099; e) Y. Matsumoto, Y. Kozuki, S. Ashikari, S. Suga, S. Kashimura, J.-I. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1916; f) C. Prasad, S. J. Balkrishna, A. Kumar, B. S. Bhakuni, K. Shrimali, B. Kaustubh, B. Soumava, K. Sangit, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.
- [14] Beispiele für auf Indole angewendete Methoden: a) X.-L. Fang, R.-Y. Tang, P. Zhong, J.-H. Li, *Synthesis* **2009**, 4183; b) Z. Li, J. Hong, X. Zhou, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3690; c) W. Ge, Y. Wei, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2066; d) D. Huang, J. Chen, W. Dan, J. Ding, M. Liu, H. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2123; e) L.-H. Zou, J. Reball, J. Mottweiler, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11307; f) F.-L. Yang, S.-K. Tian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4929; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5029; g) F. Xiao, H. Xie, S. Liu, G.-J. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 364; h) J. B. Azevedo, M. Godoi, G. M. Martins, C. C. Silveira, A. L. Braga, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125.
- [15] a) D.-T. D. Tang, K. D. Collins, J. B. Ernst, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1809; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1840; b) D.-T. D. Tang, K. D. Collins, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7450; c) K. D. Collins, R. Honeker, S. Vásquez-Césedes, D.-T. D. Tang, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1816.
- [16] Ein Beispiel zur Thiolierung von Thiazolen durch Kupfernano-partikel: A. R. Rosario, K. K. Casola, C. E. Oliveira, G. Zeni, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2960.

- [17] Versuche, Alkyldisulfide unter den optimierten Reaktionsbedingungen einzusetzen, scheiterten. Weniger als 10% Umsatz wurde im Fall von Dibutyldisulfid erhalten.
- [18] Weitere Details zum Robustness-Screen siehe SI und: a) K. D. Collins, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597; b) K. D. Collins, F. Glorius, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7817; c) K. D. Collins, A. Rühling, F. Glorius, *Nat. Protoc.* **2014**, *9*, 1348; d) K. D. Collins, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2015**, DOI: 10.1021/ar500434f.
- [19] a) L. Castla, M. J. Perkins in *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, 1987; b) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- [20] Anwendung und Grenzen: a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1536; b) J. A. Widgren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *198*, 317, zit. Lit.
- [21] M. Holtkamp, C. A. Wehe, F. Blaske, C. Holtschulte, M. Sperling, U. Karst, *J. Anal. At. Spectrom.* **2012**, *27*, 1799–1802.
- [22] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3120.
- [23] a) T. Lowry, R. Schuller, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper and Row, New York, 1987; b) C. Hansch, A. Leo, R. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

Eingegangen am 14. Dezember 2014,
veränderte Fassung am 28. Januar 2015
Online veröffentlicht am 17. März 2015