

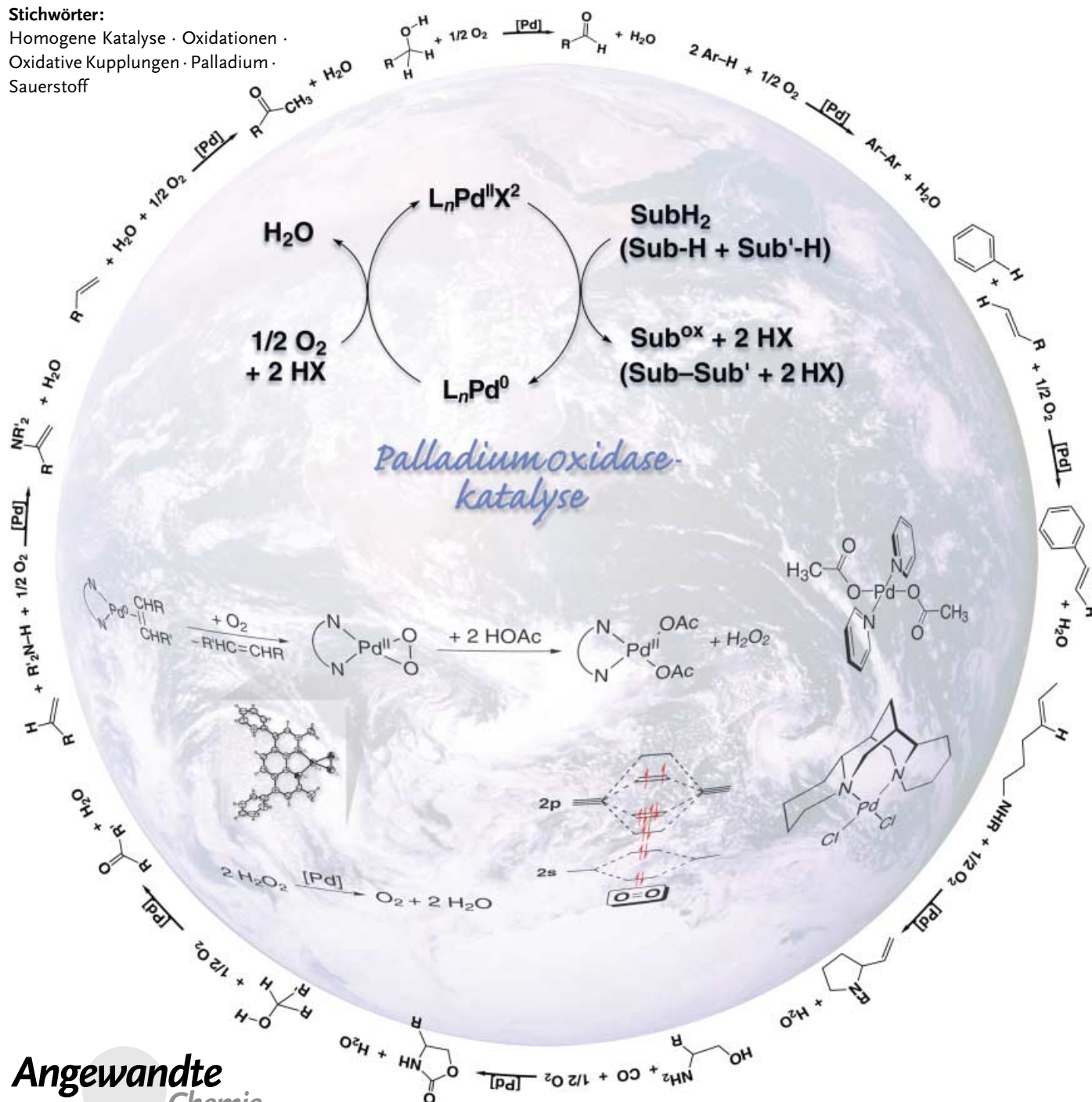
Katalytische Oxidationen

Palladiumoxidasekatalyse: selektive Oxidation durch direkte disauerstoffgekoppelte Umsetzung

Shannon S. Stahl*

Stichwörter:

Homogene Katalyse · Oxidationen ·
Oxidative Kupplungen · Palladium ·
Sauerstoff

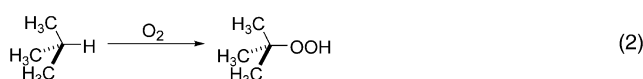
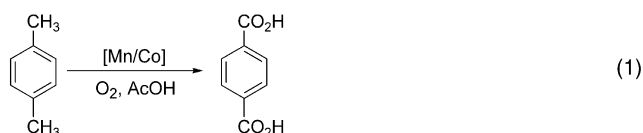


Angewandte
Chemie

Die selektive aerobe Oxidation organischer Verbindungen ist eines der fundamentalsten Probleme der modernen organischen Chemie. Effektive Lösungen müssen die spezifische Reaktivität und Selektivität von molekularem Sauerstoff berücksichtigen und unterschiedliche Klassen von Oxidationsreaktionen abdecken. Die Palladiumoxidasekatalyse kombiniert die Vielseitigkeit Palladium(II)-vermittelter Oxidationen organischer Substrate mit der Oxidation des reduzierten Palladium-Katalysators durch Disauerstoff und ermöglicht so einen Zugang zu einer breiten Auswahl an selektiven aeroben Oxidationsreaktionen. Neuere Ergebnisse zeigen, dass Co-katalysatoren wie Kupfer(II), Polyoxometallate und Benzo-chinone in der Oxidation von Palladium(0) durch molekularen Sauerstoff verzichtbar sind. Eine große Bedeutung für diese Reaktionen haben oxidativ stabile Liganden, die die Katalysatorzersetzung minimieren, die direkte Reaktion von Palladium mit Disauerstoff fördern, die Reaktivität des organischen Substrats regulieren und asymmetrische Katalysen ermöglichen.

1. Einleitung

Erdölrohstoffe dienen weltweit als primäre Quelle (> 90 %) für organische Industriechemikalien, angefangen von Pharmazeutika und Agrochemikalien bis hin zu Massengebrauchsstoffen.^[1] Erdöl besteht hauptsächlich aus reduzierten Kohlenwasserstoffen, und deren selektive Oxidation verbleibt als eine der vorrangigsten Aufgaben der Chemischen Industrie. In den letzten Jahren verschärfte sich das Problem dadurch, dass viele selektive Oxidationsmittel, darunter Chlor und Übergangsmetalloxide, umweltgefährdende Nebenprodukte erzeugen. Die ökonomischen und umweltrelevanten Vorteile von molekularem Sauerstoff als chemischem Oxidationsmittel liegen klar auf der Hand, allerdings resultieren unkatalysierte Reaktionen von Disauerstoff mit organischen Substraten im Allgemeinen in einer Verbrennung. Industrielle aerobe Oxidationen laufen oft als radikalische Autoxidationen ab, wobei sich diese Methoden auf Substrate beschränken, die selektive Radikalreaktionen eingehen; Beispiele sind die Autoxidation an tertiären oder benzyllischen C-H-Bindungen [Gl. (1) und (2)]. Folglich wird der umfassende Einsatz von molekularem Sauerstoff in der



Aus dem Inhalt

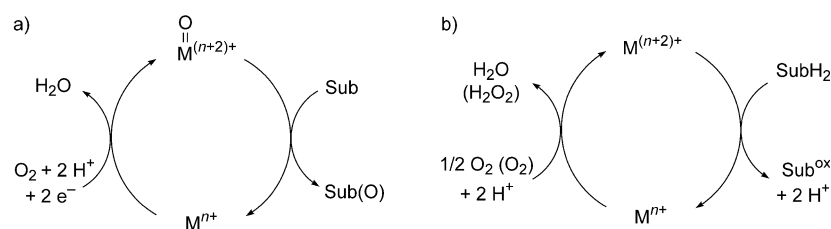
| | |
|--|------|
| 1. Einleitung | 3481 |
| 2. Palladiumoxidase: Reaktionen und Katalysatorsysteme | 3483 |
| 3. Oxidation des Katalysators durch molekularen Sauerstoff: mechanistische Aspekte | 3483 |
| 4. Alkohol-Oxidationen | 3485 |
| 5. Oxidation von Alkenen | 3489 |
| 6. Oxidative C-C-Kupplung zu Biarylderivaten | 3493 |
| 7. Synthese von Wasserstoffperoxid | 3495 |
| 8. Sonstige Palladiumoxidasereaktionen | 3495 |
| 9. Zusammenfassung und Ausblick | 3496 |

chemischen Synthese die Entwicklung allgemeiner katalytischer Strategien erfordern, die mit vielfältigen Substratklassen und oxidativen Umwandlungen vereinbar sind.

Metalloenzyme, die selektive Oxidationen katalysieren, bilden ein wichtiges Bezugssystem für das Design neuer Katalysatoren, und zahlreiche Beiträge aus der Biologie und Chemie haben zu hochdifferenzierten Einblicken in die Aktivierung und Wirkung von molekularem Sauerstoff bei selektiven Oxidationen verholfen. Zwei Klassen solcher Enzyme wurden charakterisiert: die Oxygenasen und die Oxidasen. Beide unterscheiden sich hinsichtlich des Verbleibs der Sauerstoffatome des Disauerstoffs (Schema 1). Oxygenasen bewirken einen Sauerstoffatomtransfer vom Disauerstoff zum Substrat (Schema 1 a), während Oxidasen den molekularen Sauerstoff als Elektronen-Protonen-Acceptor zur Oxidation des Substrats nutzen. Hierbei werden die Sauerstoffatome in Form von Wasser oder Wasserstoffperoxid freigesetzt (Schema 1 b). Diese mechanistische Unterscheidung hat wichtige Konsequenzen für die Entwicklung neuer aerober Oxidationsmethoden.

Atomtransferoxidationen (analog zur Oxygenase-Reaktion) sind umfassend beschrieben und zählen zu den erfolgreichsten Methoden der asymmetrischen Katalyse.^[2] Molekularer Sauerstoff wird bei diesen Reaktionen selten eingesetzt,^[3] stattdessen verwendet man Disauerstoff-Surrogate, typischerweise Zweielektronenoxidationsmittel wie Iodosyl-

[*] Prof. S. S. Stahl
Department of Chemistry, University of Wisconsin-Madison
1101 University Avenue, Madison, WI 53706 (USA)
Fax: (+1) 608-262-6143
E-mail: stahl@chem.wisc.edu

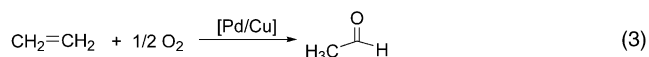


Schema 1. Vereinfachte Katalysezyklen der Metalloenzym-katalysierten aeroben Oxidation. Beim Oxygenase-Reaktionsweg (a) umfasst die Oxidation des Substrats (Sub) einen Sauerstoffatomtransfer vom molekularen Sauerstoff, häufig unter Beteiligung einer hochvalenten Metall-Sauerstoff-Zwischenstufe. Der Oxidase-Reaktionsweg (b) nutzt molekularen Sauerstoff als einen Zweielektronen-Zweiprotonen-Acceptor zur Oxidation des Substrats. Ein Sauerstoffatomtransfer zum Substrat findet nicht statt.

benzol, Amin-*N*-oxide, Alkyl- und Acylperoxide und Wasserstoffperoxid.

Methoden auf der Basis „chemischer Oxidasen“ bieten sich als attraktive Alternativstrategien zur Entwicklung neuer aerober Oxidationsmethoden an, zumal viele wichtige Oxidationen wie Alkohol-Oxidationen, Olefin-Aziridinierungen oder Alkan-Dehydrierungen ohne Sauerstoffatomtransfer verlaufen. Formal kann mit der Oxidase-Strategie jede beliebige Oxidation mit der Reduktion von Disauerstoff gekoppelt werden, vorausgesetzt, der Katalysator kann beide Schlüsselschritte des Katalysezyklus ausführen, nämlich 1) die selektive Oxidation des organischen Substrats durch den oxidierten Katalysator und 2) die effiziente disauerstoffgekoppelte Reoxidation des reduzierten Katalysators (Schema 1 b).

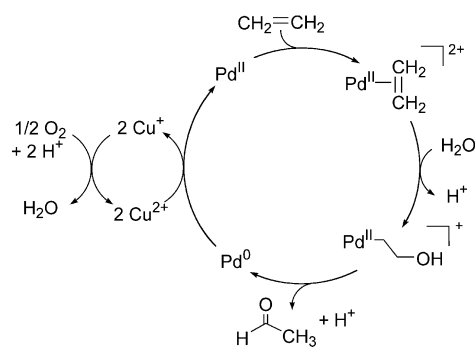
Mehrere Palladium-katalysierte Umwandlungen passen in dieses Reaktivitätsschema, darunter der Wacker-Prozess [Gl. (3)], der seit mehr als 40 Jahren in der Industrie genutzt



wird.^[4] Die Stöchiometrie dieser Reaktion spiegelt nur scheinbar einen Sauerstoffatomtransfer wider, vielmehr stammt das Sauerstoffatom des Produkts Acetaldehyd vom Wasser, während Disauerstoff, unter Beteiligung des Kupfer-Cokatalysators, lediglich den Palladium(II)-Katalysator regeneriert (Schema 2). Abgesehen von diesem prominenten



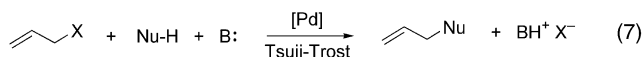
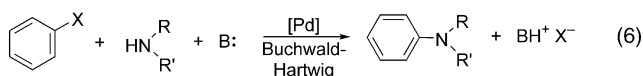
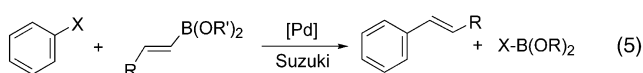
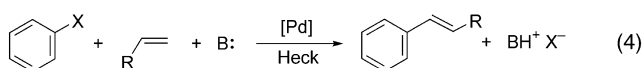
Shannon Stahl erlangte den Bachelor of Science in Chemie an der University of Illinois, Urbana-Champaign (1992), und promovierte am California Institute of Technology bei Prof. John Bercaw mit einer Arbeit zu Reaktionsmechanismen in der metallorganischen Chemie (1997). Er war Postdoc bei Prof. Stephen Lippard am Massachusetts Institute of Technology (NSF Postdoctoral Fellow, 1997–1999) und ist seit 1999 Fakultätsmitglied an der University of Wisconsin-Madison. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung und Untersuchung von metallkatalysierten Reaktionen in der organischen Chemie.



Schema 2. Katalysemechanismus des Wacker-Prozesses.

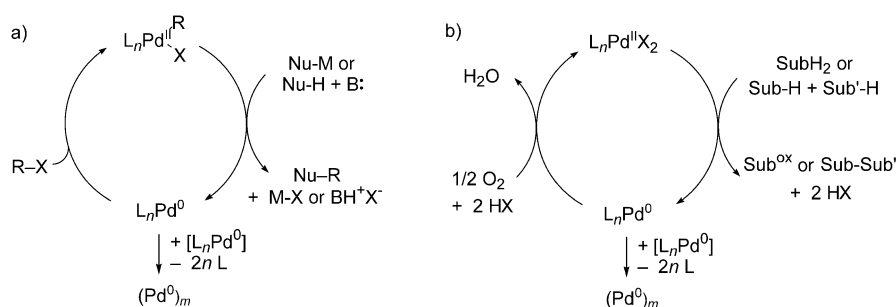
Beispiel sind Palladium-katalysierte disauerstoffgekoppelte Oxidationen jedoch relativ selten.

Palladium ist vielleicht das reaktivste und vielseitigste Übergangsmetall in der organischen Synthese und katalysiert sowohl oxidative als auch nichtoxidative Umwandlungen.^[5,6] Zu den herausragenden Beispielen gehören der Wacker-Prozess [Gl. (3), oxidativ] und zahlreiche Kreuzkupplungen zwischen nucleophilen und elektrophilen Reaktionspartnern [Gl. (4)–(7), nichtoxidativ].^[7] Die nichtoxidativen katalyti-



schen Umwandlungen gehören zu den effizientesten Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen in der Organischen Chemie. Dass das Interesse an Oxidationsreaktionen relativ gering ist, lässt sich unter Umständen darauf zurückführen, dass ein zur Regenerierung des aktiven Katalysators notwendiges stöchiometrisches Oxidationsmittel einen Prozess zusätzlich verkompliziert. Bei den meisten Palladium-katalysierten Oxidationen müssen stöchiometrische Oxidationsmittel wie Kupfer(II)-Salze, Benzochinon oder Alkylhydroperoxide eingesetzt werden, da molekularer Sauerstoff kein effektives Oxidans ist.

Ein hartnäckiges Problem sowohl bei der oxidativen wie auch bei der nichtoxidativen Palladiumkatalyse ist die Zersetzung des homogenen Katalysators zum inaktiven Metall (Schema 3). Der beeindruckende Erfolg Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen ist zum Teil der Verwendung von Phosphan- und anderen weichen Donorliganden zur Stabilisierung von Palladium(0) zuzuschreiben. Diese Liganden wirken daneben als Promotoren bei Reaktionen von Palladium(0) mit Substraten, z.B. bei der oxidativen Addition



Schema 3. Vereinfachte Katalysezyklen der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung (a) und Oxidation (b).

weil sie gegenüber nichtoxidativen Kreuzkupplungen in vielen Fällen auf weniger funktionalisierte (und damit billigere und leichter verfügbare) Substrate anwendbar sind, z.B. Alkene und Arene statt Alkenyl- und Arylhalogenide. Diese Reaktionen können auch komplementäre Reaktivitäts- und Selektivitätsmuster zeigen, basierend auf einem Umschalten des elektronischen Charakters des Substrats (d.h. von elektrophil

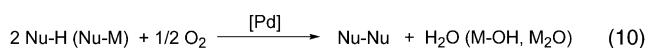
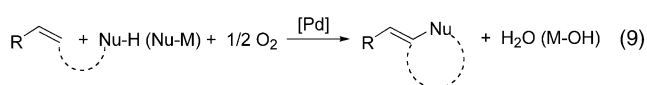
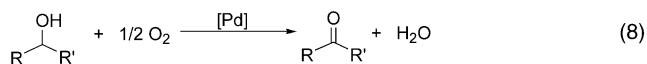
eines Arylhalogenids (Schema 3a). Drastische Ligandeneffekte wurden beobachtet, und einige Palladium-Ligand-Kombinationen bewirken mehr als 1000000 katalytische Turnover.^[7c] Bei der oxidativen Katalyse blieben ähnliche Erfolge leider aus. Die meisten gebräuchlichen Liganden zersetzen sich schnell unter oxidierenden Reaktionsbedingungen, weshalb in der Oxidationschemie des Palladiums bislang vor allem einfache Palladiumsalze und ihre Solvate, z.B. Palladiumacetat, Palladiumchlorid oder $[(CH_3CN)_2PdCl_2]$, eingesetzt wurden.^[5]

Dieser Aufsatz fasst die Entwicklung bei homogenen Palladium-katalysierten Oxidationen unter Beteiligung eines direkten disauerstoffgekoppelten Katalysezyklus ohne redoxaktive Cokatalysatoren zusammen. Die Ergebnisse versprechen eine deutliche Erweiterung der Bandbreite aerober Oxidationen. Bei vielen dieser Reaktionen kommt der Identifizierung eines oxidativ stabilen organischen Liganden eine entscheidende Bedeutung zu. Palladium-vermittelte Oxidationen mit stöchiometrischen Anteilen Palladium, Palladium(II)-Cokatalysator-Systemen, Palladiumkolloiden und heterogenen Katalysatoren werden in bestimmten Fällen genannt, ansonsten sei auf zahlreiche hervorragende Monographien und Übersichten zu diesem Thema verwiesen.^[4b,5,6,8,9]

2. „Palladiumoxidase“: Reaktionen und Katalysatorsysteme

Ein direkter disauerstoffgekoppelter Stoffumsatz macht Palladium-katalysierte Oxidationen bedeutend attraktiver. Vorteile sind niedrigere Kosten, erhöhte Atomeffizienz, vereinfachte Produktisolierung und in vielen Fällen eine verbesserte Selektivität. Die Zahl solcher Reaktionen hat sich in den vergangenen zehn Jahren beträchtlich erhöht. Zu den bedeutendsten bis heute entwickelten Reaktionstypen zählen Alkohol-Oxidationen [Gl. (8)] und oxidative Kupplungen von Substraten wie Alkenen mit Kohlenstoff- und Heteroatom-Nucleophilen [Gl. (9) und (10)].

Beispiele sowohl für intra- wie auch für intermolekulare oxidative Kupplungen wurden beschrieben, und eine große Auswahl von Nucleophilen wurde eingesetzt, einschließlich Alkoholen, Amiden, Arylboronsäuren, Arylzinnreagentien und Substraten mit nichtaktivierten Aryl-C-H-Bindungen. Oxidative Kupplungen sind vor allem deshalb interessant,



nach nucleophil). Oxidationen dieses Typs wurden zwar relativ früh erkannt,^[10] der erforderliche Einsatz von stöchiometrischen Palladium(II)-Reagentien oder Cooxidantien hat ihre Entwicklung, verglichen mit den entsprechenden Kreuzkupplungen, jedoch erheblich gehemmt.

Während der vergangenen zehn Jahre wurden zahlreiche leistungsfähige Palladiumkatalysatorsysteme für aerobe Oxidationen entwickelt (Tabelle 1). Diese Katalysatoren, die keine redoxaktiven Cokatalysatoren erfordern, reichen von einfachen Palladiumsalzen, gelöst in polaren, koordinierenden Lösungsmitteln, bis hin zu wohldefinierten Palladiumkomplexen. Häufig werden N-Liganden verwendet (Tabelle 1, Nr. 2–6), aber auch Phosphan- und N-heterocyclische Carbene (NHCs) wurden eingesetzt (siehe Abschnitte 4.1, 4.6, 6 und 7). Viele dieser Katalysatorsysteme katalysieren eine Reihe oxidativer Umwandlungen mit einer Vielseitigkeit, die den Palladium-Kreuzkupplungen nahekommt. Neben den hier beschriebenen homogenen, einkernigen Katalysatoren wurden auch Palladiumcluster, Kolloide und heterogene Katalysatoren in direkten disauerstoffgekoppelten Umsetzungen verwendet, in den meisten Fällen bei Alkohol-Oxidationen.^[9]

3. Oxidation des Katalysators durch molekularen Sauerstoff: mechanistische Aspekte

Entscheidend für das Gelingen Palladium-katalysierter Oxidationen ist eine effiziente Reoxidation des Katalysators. Aus thermodynamischer Sicht ist molekularer Sauerstoff unter vielen Reaktionsbedingungen in der Lage, reduziertes Palladium zu oxidieren. Ohne Cokatalysatoren allerdings kann die direkte aerobe Oxidation von Palladium oft nicht

Tabelle 1: Ausgewählte Palladiumoxidasekatalysatorsysteme.

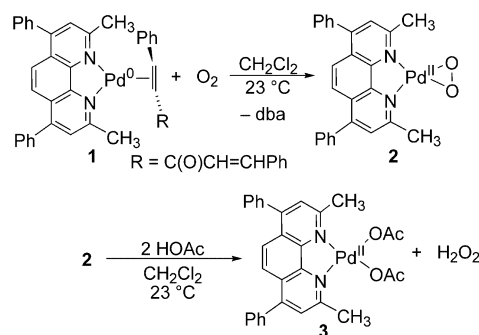
| Nr. | Katalysatoren | Oxidationen | Lit. |
|------------------|--|---|--------------|
| 1 ^[a] | Pd(OAc) ₂ /DMSO ± anionische Basen | Alkohol-Oxidation (allylisch, benzylich) | [32] |
| | | intramolekulare Hetero- und Carbocyclisierung von Alkenen | [33, 35–37] |
| | | Dehydrosilylierung von Silylenolethern (Saegusa-Oxidation) | [34] |
| | | oxidative C-C-Spaltung bei tertiären Alkoholen | [95] |
| 2 | Pd(OAc) ₂ /Pyridin | Alkohol-Oxidation (primär, sekundär, allylisch, benzylich) | [24] |
| | | intramolekulare Hetero- und Carbocyclisierung von Alkenen | [41, 49, 76] |
| | | intermolekulare O-C- und C-C-Kupplung mit Alkenen | [56, 96] |
| | | oxidative C-C-Spaltung bei tertiären Alkoholen | [94–96] |
| 3 | Pd(OAc) ₂ /NEt ₃ | Alkohol-Oxidation (primär, sekundär, benzylich) | [53a] |
| | | intermolekulare oxidative Aminierung von Alkenen | [60] |
| 4 ^[b] | [LPd(OAc) ₂] (Zweiphasensystem) | Synthese von Wasserstoffperoxid, gekoppelt an Alkohol-Oxidation | [19] |
| | | (primär, sekundär, benzylich) oder CO-Oxidation | |
| 5 ^[c] | [LPd(OAc) ₂], NaOAc (wässrig) | Alkohol-Oxidation (primär, sekundär, allylisch, benzylich) | [23] |
| | | intermolekulare Oxygenierung von Alkenen | [22] |
| 6 ^[d] | PdX ₂ /(-)-Sparteïn (1:2–10) | Alkohol-Oxidation (sekundär, benzylich, allylisch) | [49, 50] |
| | | intramolekulare Heterocyclisierung von Alkenen | [49c] |

[a] DMSO = Dimethylsulfoxid. [b] L = Bathocuproin (2,9-Dimethyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin) (siehe Schema 4). [c] L = phenS* = Bathophenanthrolineindisulfonat (4,7-Diaryl-1,10-phenanthrolin; Aryl = C₆H₄SO₃⁻; siehe auch Struktur 5 in Abschnitt 4.4). [d] X = Cl, OAc, O₂CCF₃.

mit der Aggregation des Katalysators zum unreaktiven Metall konkurrieren (siehe Schema 3b). In einigen Fällen wurde daher die Anwendung höherer Sauerstoffdrücke (20–50 atm) untersucht,^[11] jedoch ist die Reaktion unter diesen Bedingungen schwierig zu steuern und explosionsgefährdet.^[11c]

Eine direkte Reaktion von Palladium(0) mit molekularem Sauerstoff wurde erstmals durch Wilke et al. 1967 bei der Herstellung von [(Ph₃P)₂Pd(η²-O₂)] aus [(Ph₃P)₄Pd] unter einer aeroben Atmosphäre in Benzol beobachtet.^[12] In Lösungen des η²-Peroxo-komplexes bildet sich mit der Zeit Triphenylphosphinoxid. Weitere durch weiche Phosphanoder Isonitrilliganden stabilisierte Peroxopalladium(II)-Komplexe wurden im Anschluss beschrieben.^[13] In diesen früheren Arbeiten zielte das Forschungsinteresse auf die Reaktivität des Peroxoliganden in Sauerstoffatomtransfers an Substrate. Eine gewisse Atomtransferreaktivität wurde zwar beobachtet,^[12,14] allerdings erwiesen sich die Komplexe als nahezu inert gegen viele wichtige Substratklassen, darunter Olefine und Sulfide. Anders als analoge Komplexe früher Übergangsmetalle haben diese Peroxo-komplexe *nucleophilen* Charakter, und ihre Chemie wird durch Reaktionen mit Elektrophilen wie SO₂, CO₂ und Brønsted-Säuren bestimmt.^[14]

Eine Reaktion von Palladium(0) mit molekularem Sauerstoff wurde in diesen frühen Reaktivitätsstudien zu Peroxopalladium(II)-Komplexen nicht näher untersucht. Kürzlich synthetisierten wir einen Bathocuproin(bc)-Palladium(0)-Komplex (Schema 4, siehe auch Tabelle 1, Nr. 4) und untersuchten die mechanistischen Merkmale seiner aeroben Oxidation zu Palladium(II).^[15] Das Dibenzylidenacetone-Addukt von [(bc)Pd⁰], **1**, reagiert bei Raumtemperatur bereitwillig mit molekularem Sauerstoff zu einem η²-Peroxopalladiumkomplex, **2**, unter formaler Oxidation des Palladiums durch zwei Elektronen (Schema 4). Analog zu Alkenaustauschreaktionen an Palladium(0) verläuft die Reaktion über einen assoziativen Substitutionsmechanismus.^[16] Viele andere Additionen (z. B. von Arylhalogeniden) verlaufen demgegen-



Schema 4. Reaktionssequenz der aeroben Oxidation des Bathocuproin-Palladium(0)-Komplexes zum Palladium(II)-Komplex (dba = Dibenzylidenacetone).

über dissoziativ.^[17] Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die mechanistische Rolle der Elektronenspinzustände bei der Reaktion von Singulett-d¹⁰-Palladium(0) mit molekularem Triplett-Sauerstoff aufzuklären.

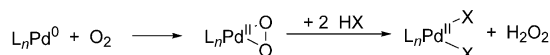
Formal wird bei der Palladium(II)-vermittelten Oxidation von Substraten wie Alkoholen das Metallzentrum durch zwei Elektronen reduziert, und es werden zwei Protonen in die Lösung freigesetzt. Mit Pd(OAc)₂ als Katalysator liegen die Protonen-Äquivalente in Form von Essigsäure vor (Schema 3b). Dementsprechend reagiert [(bc)PdO₂] in Gegenwart von zwei Äquivalenten Essigsäure durch schnelle Protonolyse zu [(bc)Pd(OAc)₂] (**3**) und Wasserstoffperoxid (Schema 4).^[15,18] Muzart zufolge kann die Protonenquelle abhängig von den Reaktionsbedingungen wechseln.^[8g] So kann in Gegenwart einer Base das Substrat selbst (z. B. ROH) die Protonen-Äquivalente liefern.

Die absoluten Reaktionsgeschwindigkeiten der Reaktionen in Schema 4 weisen darauf hin, dass diese Sequenz aus kinetischer Sicht in den von Bianchi et al.^[19] beschriebenen

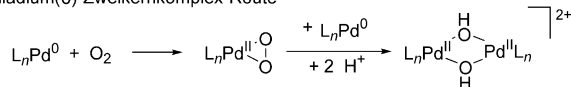
Palladiumoxidasereaktionen (mit einem Bathocuproin-Palladium-Katalysator zur Produktion von Wasserstoffperoxid in einem Zweiphasensystem)^[20] wirksam sein könnte. Bei anderen Palladiumoxidasereaktionen wurde kein Wasserstoffperoxid nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass entweder eine alternative Katalysator-Oxidationssequenz abläuft oder Wasserstoffperoxid unter den katalytischen Bedingungen weiterreagiert.

Gemäß Schema 5 wurden zwei weitere Mechanismen für die Oxidation des Katalysators durch molekularen Sauerstoff

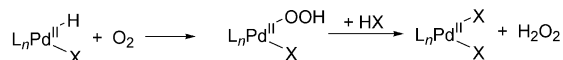
a) Palladium(0)-Protonolyse-Route



b) Palladium(0)-Zweikernkomplex-Route



c) Palladium(II)-Hydrid-Route



Schema 5. Vorgeschlagene Mechanismen der aeroben Oxidation des Katalysators bei direkten, disauerstoffgekoppelten Palladium-oxidationen.

vorgeschlagen. Trotz der im vorigen Absatz beschriebenen Hinweise auf das Vorliegen von Reaktionsweg (a) können die anderen Vorschläge aufgrund der experimentellen Befunde häufig nicht ausgeschlossen werden. Der Reaktionsweg (b) ist eine Parallele zu den gut charakterisierten aeroben Oxidationen der isoelektronischen Kupfer(I)-Komplexe.^[21] Hierbei reagiert das anfangs gebildete Disauerstoff-Addukt mit einer weiteren reduzierten Metallspezies unter Bildung von zwei Äquivalenten des oxidierten Katalysators. Dieser Mechanismus, der auf der Grundlage kinetischer Daten vorgeschlagen wurde, die auf eine stationäre zweikernige Spezies hinweisen,^[22b, 23a] kann nicht mit einer Bildung von Wasserstoffperoxid vereinbart werden. Gemäß Reaktionsweg (c) könnten Palladiumhydrid-Intermediate, die bei der Oxidation organischer Substrate auftreten, direkt durch Insertion von molekularem Sauerstoff in die Pd-H-Bindung zu einem Hydroperoxopalladium(II)-Komplex reagieren.^[8c, 24b] Für diesen Reaktionsweg liegt zwar kein direkter Beweis vor, jedoch wurde eine solche Reaktivität bei ähnlichen Hydriden später Übergangsmetalle, darunter Cobalt, Rhodium, Iridium und Platin, beobachtet.^[25] Nachfolgende Protonolyse des Hydroperoxids setzt analog zu Reaktionsweg (a) Wasserstoffperoxid frei. Bei Reaktionsweg (c) läge das Palladium während des gesamten katalytischen Zyklus in der Oxidationsstufe +2 vor, und die Verwendung relativ harter N-Donorliganden könnte diesen Mechanismus durch Stabilisierung dieser Oxidationsstufe begünstigen. Weitere Arbeiten sind notwendig, um die vorgeschlagenen Mechanismen ausschließen oder untermauern zu können und um festzustellen, ob ein Mechanismus für alle Systeme allgemeingültig ist.

4. Alkohol-Oxidationen

Die Überführung von Alkoholen in Carbonylverbindungen ist eine wichtige Umwandlung in der Labor- und industriellen Chemie, weshalb katalytische Methoden zur aeroben Oxidation von Alkoholen intensiv untersucht worden sind.^[23c, 26] Besonders effektiv in der Oxidation von Alkoholen sind homogene Palladiumkatalysatoren [Gl. (8)], wobei die Gesamtreaktion dem in Schema 3b (SubH₂ = RR'CHOH, Sub^{ox} = RR'CO) skizzierten zweistufigen Palladiumoxidasezyklus entspricht. In diesem Abschnitt werden die synthetischen und mechanistischen Entwicklungen bei direkten disauerstoffgekoppelten Methoden in der Palladium-katalysierten Alkohol-Oxidation diskutiert. Eine Übersicht zu homogen und heterogen katalysierten Alkohol-Oxidationen mit Pd-Katalysatoren (ohne Beschränkung auf aerobe Bedingungen), einschließlich einer Diskussion der Möglichkeiten und Grenzen der Methoden, ist kürzlich erschienen.^[8g]

4.1. Frühe Entwicklungen

Die stöchiometrische Alkohol-Oxidation durch Palladium(II) kann bis zu Arbeiten von Berzelius im Jahre 1828^[27] zurückverfolgt werden. Es vergingen jedoch fast 140 Jahre, bevor eine effiziente disauerstoffgekoppelte katalytische Umsetzung – unter Verwendung von Katalysatormischungen aus Palladium- und Kupfersalzen in Alkohol als Lösungsmittel und Substrat – realisiert wurde.^[28] 1977 berichteten Blackburn und Schwartz über das erste Beispiel einer Palladium-katalysierten disauerstoffgekoppelten Alkohol-Oxidation in Abwesenheit eines Cokatalysators.^[29] Die aerobe Oxidation sekundärer Alkohole läuft mit einer PdCl₂(1 %)/NaOAc(5 %)-Katalysatormischung in Ethylencarbonat bei Raumtemperatur und 1 atm Sauerstoffdruck ab. Die Geschwindigkeit dieser relativ langsamen Reaktion (1–2 Turnover pro Stunde (TO h⁻¹)) ist unabhängig vom Sauerstoffdruck, allerdings verhindert eine Reaktionsführung mit 3 atm Sauerstoff die Ausfällung von metallischem Palladium.

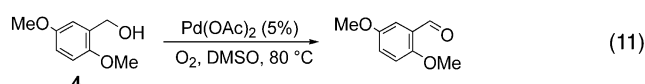
In den folgenden 20 Jahren wurde relativ wenig zu diesem Thema veröffentlicht.^[30, 31] Echavarren entdeckte bei Studien zur allylischen Alkylierung, dass [Pd(dba)₂](10 %)/PPh₃(30 %) die Oxidation allylischer Alkohole in Toluol unter Luftatmosphäre katalysiert, wobei im Allgemeinen mäßige Ausbeuten erreicht wurden (38–56 %, 90 % mit Zimtalkohol).^[30] Später beschrieben Muzart et al. die PdCl₂-katalysierte Oxidation von Indanol (51 % Ausbeute) in Hexan unter Rückfluss und Luftatmosphäre^[31] mit dem Phasentransferkatalysator Andogen 464 (10 %) und Na₂CO₃ (2 Äquiv.).

4.2. Das Katalysatorsystem Pd(OAc)₂/DMSO

In den vergangenen fünf Jahren wurden zahlreiche bedeutende Fortschritte in der Entwicklung und beim Verständnis Palladium-katalysierter aerober Alkohol-Oxidatio-

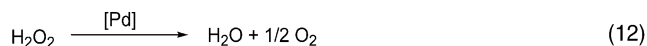
nen erzielt. Der erste wichtige Durchbruch geht auf Peterson und Larock zurück, die das Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 %)/DMSO (Lösungsmittel) (Tabelle 1, Nr. 1) zur Oxidation einer großen Auswahl benzylicher und allylischer Alkohole mit molekularem Sauerstoff (1 atm) als alleinigem Oxidationsmittel einsetzten.^[32] Die Reaktionen sind relativ langsam ($\leq 1 \text{ TOh}^{-1}$) und die Carbonylverbindungen werden in mittleren bis ausgezeichneten Ausbeuten (42–95 %) erhalten. Andere Palladiumquellen (PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OCCF}_3)_2$, $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$) waren bedeutend weniger wirksam als $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, und ein Wechsel des Lösungsmittels (CH_3CN , DMSO/ H_2O -Gemisch) führte ebenfalls zu geringeren Ausbeuten. Anionische Basen wie NaHCO_3 oder K_2CO_3 (2 Äquiv.) erhöhen signifikant die Reaktionsgeschwindigkeit und Produktausbeute bei sekundären alkoholischen Substraten.

Das Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DMSO wurde durch die Arbeitsgruppen Larock und Hiemstra unabhängig voneinander für die aerobe oxidative Heterocyclisierung von Alkensäuren entwickelt und unter ähnlichen Bedingungen auch in Oxidationen vieler anderer Substrate angewendet (siehe Abschnitt 5.3).^[33–37] Trotz der Vielseitigkeit dieses Katalysators in der Synthese war lange Zeit wenig über den Katalysemechanismus bekannt; unsere Arbeitsgruppe führte in diesem Zusammenhang kürzlich eine mechanistische Studie zur aeroben Oxidation des benzylichen Alkohols **4** aus [Gl. (11)].^[38] Die kinetischen Messungen belegen, dass die



Oxidation von Palladium(0) der umsatzbegrenzende Schritt ist. Das Auftreten eines stationären Palladium(0)-Zustands wirkt sich nachteilig auf die Katalysatorstabilität aus, da die Zersetzung des Katalysators zum metallischen Palladium (Geschwindigkeit $\propto [\text{Pd}^{0^2}]$) empfindlicher von der stationären Konzentration an Pd^0 abhängt als die Reoxidation des Katalysators (Geschwindigkeit $\propto [\text{Pd}^0]$) (siehe Schema 3).

Bei dieser Umsetzung wird kein Wasserstoffperoxid nachgewiesen, und manometrischen Untersuchungen zufolge liefert jedes Sauerstoff-Äquivalent zwei Äquivalente des Produkts. Diese Ergebnisse könnten zwar für einen Palladium(0)-Oxidationsmechanismus sprechen, bei dem kein Wasserstoffperoxid gebildet wird (Reaktionsweg (b) in Schema 5), allerdings zeigen Kontrollexperimente, dass Wasserstoffperoxid unter katalytischen Bedingungen schnell disproportioniert [Gl. (12)]. Die Studien zeigen auch, dass



Wasserstoffperoxid, das ein stärkeres Oxidationsmittel ist als molekularer Sauerstoff, aus kinetischen Gründen bei dieser Katalyse nicht als Oxidationsmittel fungieren kann.

Weitere Kontrollexperimente belegen, dass DMSO nicht an Redoxreaktionen beteiligt ist, sodass die vorteilhaften Eigenschaften von DMSO als Lösungsmittel wohl auf dessen

Fähigkeit zur Metallkoordination beruhen. Sowohl S- als auch O-gebundene DMSO-Palladium-Komplexe sind charakterisiert worden.^[39] Die durch den Schwefeldonor erzeugte relativ weiche Koordinationssphäre könnte erklären, warum $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DMSO gegenwärtig das einzige Katalysatorsystem dieser Reaktionsklasse ist (Tabelle 1), bei der die aerobe Oxidation des Katalysators umsatzbegrenzend wirkt.

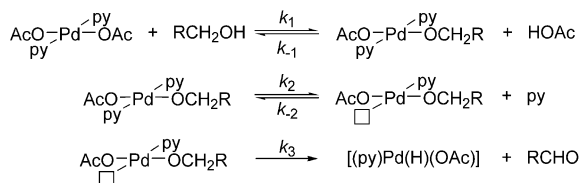
4.3. Das Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Pyridin

Nahezu zeitgleich zur Beschreibung des $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DMSO-Systems^[32] berichteten Uemura et al. über eines der bis heute vielseitigsten und unkompliziertesten Katalysatorsysteme zur aeroben Oxidation von Alkoholen: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 %)/Pyridin (20 %)/MS3A (MS3A = 3-Å-Molekularsieb) in Toluol (80 °C) (Tabelle 1, Nr. 2).^[24] Alle Hauptklassen der Alkohole (primäre, sekundäre, benzyliche und allylische) werden unter diesen Bedingungen in allgemein guten bis hervorragenden Ausbeuten (80–100 %) oxidiert. Substrate mit einer Alkenfunktion, insbesondere Allylalkohole, erfordern einen Überschuss an Pyridin (500 Mol-%). Dadurch wird eine Ausfällung von metallischem Palladium, die durch eine Komplexierung des Alkens durch Palladium beschleunigt werden kann, verhindert. Mehrere Alkohol-Schutzgruppen, darunter Tetrahydropyran-, *tert*-Butyldimethylsilyl- und Benzylether, sind mit den Reaktionsbedingungen kompatibel. Alkohole mit vicinalen Heteroatomgruppen (Amin-, Ethergruppen) scheinen ungeeignet zu sein – möglicherweise wegen einer Chelatisierung durch das Substrat.

Andere Palladiumquellen wie PdCl_2 , $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2]$, $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ oder $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ erwiesen sich in diesen Reaktionen als ineffektiv. Sieben unterschiedliche Pyridinderivate wurden untersucht, mit keinem wurden aber bessere Ergebnisse als mit Pyridin selbst erzielt. Bemerkenswert ist, dass der chelatisierende Ligand 2,2'-Bipyridin die Reaktion signifikant inhibiert. Der Einfluss des Molekularsiefs in diesen Umsetzungen ist nicht völlig verstanden; vorgeschlagen wurde, dass es die Disproportionierung von Wasserstoffperoxid erleichtert, das ansonsten die Bildung des Palladiumalkoxids inhibieren könnte.^[40]

In Zusammenhang mit der Anwendung dieses Katalysators in anderen Palladiumoxidasereaktionen (siehe Abschnitt 5.3)^[41] führten wir eine mechanistische Studie zur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /Pyridin-katalysierten aeroben Oxidation von Benzylalkohol aus.^[42] Im Unterschied zur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DMSO-Reaktion – aber übereinstimmend mit anderen Palladium-Katalysatorsystemen mit Stickstoffliganden (siehe Tabelle 1) – tritt in dieser katalytischen Reaktion ein stationärer Palladium(II)-Zustand mit einer umsatzbegrenzenden Oxidation des Alkoholsubstrats auf. Diese Beobachtung, sowie die bezogen auf das $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /DMSO-System 10- bis 100fach höhere Umsatzgeschwindigkeit, lässt darauf schließen, dass das Pyridin die Palladium(0)-Oxidation durch molekularen Sauerstoff signifikant beschleunigt. Der alternative Vorschlag von Uemura et al., demzufolge Palladium während des gesamten katalytischen Zyklus in der Oxidationsstufe +2 vorliegt (Reaktionsweg (c) in Schema 5), kann gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden.^[24b]

Die Verwendung von Pyridin bringt aber auch Nachteile mit sich: Kinetischen Untersuchungen zufolge reagiert $[(py)_2Pd(OAc)_2]$ in einem Vorgleichgewicht mit dem Alkohol zum Palladium(II)-alkoxid (k_1 , Schema 6), wobei koordinier-

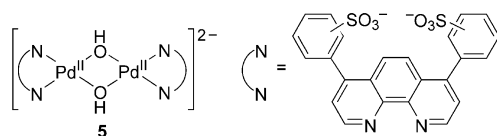


Schema 6. Mechanismus der Palladium(II)-vermittelten Alkohol-Oxidation mit dem Katalysatorsystem $[(py)_2Pd(OAc)_2]$.

tes Acetat als interne Base wirkt. Nachfolgend muss einer der beiden Pyridinliganden vor der geschwindigkeitsbestimmenden β -Hydrid-Eliminierung des Alkoxyliganden dissoziieren. Maximale Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten werden bei Zusatz von nur einem Äquivalent Pyridin bezogen auf Palladium beobachtet,^[42] was erklärt, warum zweizählige Liganden die Reaktion unter diesen Bedingungen inhibieren.^[24b] Bei niedrigen Pyridinkonzentrationen (Pyridin/Palladium < 1:2) wird eine Ausfällung des Katalysators beobachtet. Somit ist selbst unter Bedingungen, bei denen die Substratoxidation umsatzbegrenzend ist, die Konkurrenz zwischen Oxidation und Zersetzung des Katalysators (Schema 3b) entscheidend für den Erfolg der Reaktion. Die Verwendung von 20 Mol-% Pyridin,^[24b] die sich in der Synthese bewährt hat, bildet dementsprechend einen Kompromiss zwischen optimaler Umsatzgeschwindigkeit und Katalysatorstabilität.

4.4. Das Katalysatorsystem $Pd(OAc)_2$ / Bathophenanthrolindisulfonat

Sheldon et al. berichteten 2000 über das erste Beispiel einer direkten disauerstoffgekoppelten Alkohol-Oxidation in wässriger Lösung.^[23a] Diese Reaktionsführung bringt Vorteile hinsichtlich der Produktisolierung mit sich und sollte unter den Bedingungen einer aeroben Reaktion auch bedeutend sicherer sein. Der optimierte (Prä-)Katalysator ist $[(phenS^*)Pd(OAc)_2]$ (Tabelle 1, Nr. 5, phenS* = Bathophenanthrolindisulfonat). Beim Lösen in Wasser bildet dieser Komplex das Dimer **5** als den stationären Zustand während



der Katalyse. Die Reaktionsbedingungen sind: 0.2–0.5 Mol-% Katalysator, 10% NaOAc und 30 bar Luftdruck bei 100°C. Die Vorteile einer Reaktionsführung in wässriger Lösung werden durch die erforderlichen hohen Drücke und die

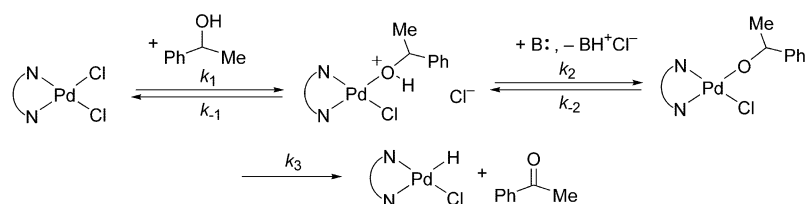
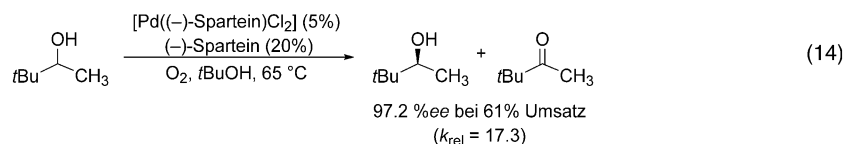
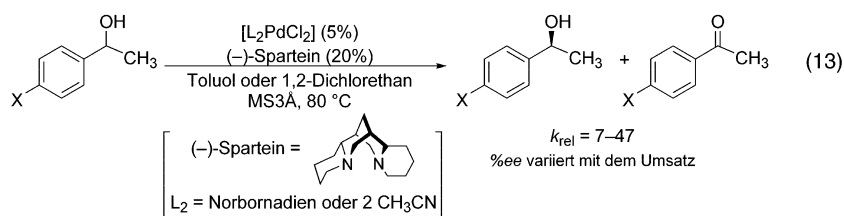
begrenzte Wasserlöslichkeit vieler organischer Substrate teilweise aufgehoben, insgesamt sind die Reaktionen aber bemerkenswert effektiv. Die Katalysegeschwindigkeiten (bis zu 100 TOh⁻¹) und Umsatzzahlen (200–400) sind bedeutend höher als mit früher beschriebenen Katalysatorsystemen.

So wie mit dem $Pd(OAc)_2$ /Pyridin-System werden die gängigen Klassen von Alkoholsubstraten unter diesen Bedingungen oxidiert, wobei aliphatische Alkohole allgemein schneller umgesetzt werden als die elektronenärmeren Benzyl- und Allylalkohole.^[23c,d] Aliphatische primäre Alkohole werden unter den Reaktionsbedingungen in Carbonsäuren überführt, in Gegenwart von 2% 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO; 4 Äquiv. bezogen auf Palladium) kann die Reaktion hingegen auf der Aldehydstufe angehalten werden. Amin-, Sulfid- und Polyether-Funktionen im Alkoholsubstrat scheinen die Umsetzung durch Koordination des Palladiums zu inhibieren. Untersuchungen der elektronischen Einflüsse von Substrat und Katalysator sowie kinetische Studien stützen den Befund, dass die Substratoxidation durch Palladium(II) der umsatzbegrenzende Schritt ist. Der begünstigende Einfluss von Natriumacetat kann auf eine Erleichterung der disauerstoffgekoppelten Oxidation des Katalysators zurückgeführt werden. Mit nichtkoordinierenden Anionen wie Perchlorat, Tetrafluoroborat oder Triflat wird eine rasche Abscheidung von Palladiumschwarz beobachtet.^[23c] Ähnliche begünstigende Wirkungen durch anionische Liganden wurden bei der oxidativen Addition von Arylhalogeniden an Palladium(0) gefunden.^[43]

4.5. Das Katalysatorsystem $PdCl_2/(-)$ -Sparteine

Die in den vorigen Abschnitten beschriebenen Katalysatorsysteme zeigen die Fähigkeit organischer Liganden auf, eine disauerstoffgekoppelte katalytische Umsetzung zu fördern, was einen möglichen Zugang zu asymmetrischen Katalysen eröffnet. Relativ wenige enantioselektive Palladium-katalysierte Oxidationen sind beschrieben,^[44, 45b–e, 46–51] und bis vor kurzem wurde molekularer Sauerstoff selten als ein stöchiometrisches Oxidationsmittel eingesetzt.^[45b–e, 46, 49–51] Einen bedeutenden Fortschritt bilden jüngste Entwicklungen in der aeroben oxidativen kinetischen Racematspaltung von sekundären Alkoholen, über die unabhängig voneinander die Arbeitsgruppen von Sigman und Stoltz berichteten.^[49a, 50a] Der Katalysator besteht aus $[((-)\text{-Sparteine})PdCl_2]$ (5%) und einem Überschuss $(-)$ -Sparteine (20%). Ohne einen exogenen Liganden ist der chirale Palladiumkomplex selbst inaktiv. Diese Reaktion ist besonders effektiv mit Aryl-^[49a,b, 50a, 50c] und *tert*-Butyl-substituierten^[50d] Ethanolderivaten [Gl. (13, 14); Tabelle 1, Nr. 6]. *tert*-Butanol scheint ein besonders wirksames Solvens^[50d] oder Additiv^[49b] in diesen Reaktionen zu sein.

In mechanistischen Studien ermittelten Sigman et al., dass überschüssiges $(-)$ -Sparteine als exogene Base wirkt und die Bildung der Palladiumalkoxid-Zwischenstufe fördert, die nachfolgend durch β -Hydrid-Eliminierung zum Ketonprodukt reagiert (Schema 7).^[50b,e] Die Stereoselektivität der Reaktion hängt von der Chiralität sowohl des Katalysators als auch der Base ab. Auch die $(-)$ -Sparteine-Konzentration beeinflusst die Stereoselektivität – durch einen Wechsel des



Schema 7. Mechanismus der Palladium(II)-vermittelten Alkohol-Oxidation mit dem Katalysatorsystem $[((-)-Sparteine)PdCl_2]$.

geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Reaktion: Bei niedriger (-)-Sparteine-Konzentration liegt eine relativ schwache Diskriminierung zwischen den enantiomeren Alkoholen vor ($k_{rel} = 7.6$), was darauf hinweist, dass die Deprotonierung des koordinierten Alkohols geschwindigkeitsbestimmend ist (k_2 , Schema 7). Bei hohen (-)-Sparteine-Konzentrationen wird die β -Hydrid-Eliminierung (k_3 , Schema 7) geschwindigkeitsbestimmend, wodurch sich bedeutend höhere Selektivitäten ergeben ($k_{rel} = 25$). Eine kinetische Racematspaltung ist sogar mit achiralen Palladiumkatalysatoren möglich, wenn (-)-Sparteine als chirale exogene Base zugegeben wird.^[50c] Die Selektivitäten sind etwas niedriger als mit der Kombination chiraler Katalysator/chirale Base, dennoch dient diese Strategie als ein wichtiger Anhaltspunkt für die zukünftige Entwicklung von enantioselektiven Reaktionen. Alternativ können auch achirale exogene Basen in Verbindung mit dem chiralen Katalysator eingesetzt werden. Zum Beispiel beschleunigen anionische Basen wie CS_2CO_3 ^[49b,50f] die Reaktion bei gleichbleibend hohen Stereoselektivitäten beträchtlich.

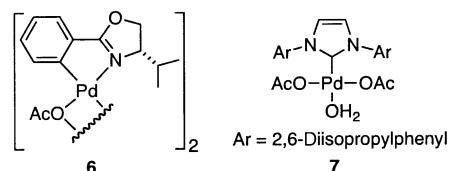
Der eingeschränkte Zugang zum (+)-Sparteine-Isomer limitiert gegenwärtig die allgemeine Anwendung dieser Methode. Kürzlich synthetisiert wurde ein leicht zugängliches (+)-Sparteine-Analogon, mit dem in der oxidativen kinetischen Racematspaltung mittlere Selektivitäten erzielt wurden.^[51] Die Entwicklung neuer chiraler Liganden für Palladium-katalysierte aerobe Oxidationen ist ein wichtiges Ziel zukünftiger Forschungen.

4.6. Weitere Katalysatorsysteme zur aeroben Alkohol-Oxidation

Vor kurzem wurde über mehrere neue Katalysatoren berichtet, die den Anwendungsbereich der direkten disauerstoffgekoppelten Alkohol-Oxidation zusätzlich erweitern. Hallman und Moberg zeigten, dass der cyclometallierte Katalysator **6** (5%), kombiniert mit Pyridin (20%), die Oxidation von *sec*-Phenethylalkohol sowie von 1- und 2-Octanol in Toluol unter Luftatmosphäre katalysiert.^[52] Bei der Oxidation des racemischen *sec*-Phenethylalkohols wurde keine signifikante Racematspaltung beobachtet.

Sigman et al. berichteten über zwei bedeutende Fortschritte in der Katalysatorentwicklung.^[53] Zunächst wurde das Katalysatorsystem $Pd(OAc)_2$ (3%)/Triethylamin (6%) als eine wirksame Alternative zu $Pd(OAc)_2$ /Pyridin identifiziert; das System ermöglicht die Oxidation von Alkoholen bei Raumtemperatur.^[53a] Anders als Pyridin ist das Triethylamin bei Raumtemperatur nicht vollständig koordiniert, sodass im 1H -NMR-Spektrum ein Gleichgewicht zwischen freiem $Pd(OAc)_2$, $[(Et_3N)Pd(OAc)_2]$ und $[(Et_3N)_2Pd(OAc)_2]$ beobachtet wird. Der Unterschied in den Koordinationsgleichgewichten der beiden Liganden ist möglicherweise für die unterschiedliche Aktivität ausschlaggebend. Allylalkohole sind als Substrate problematisch, während

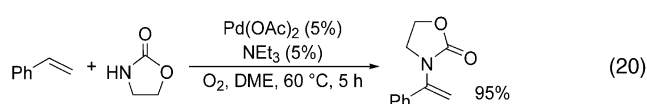
primäre und sekundäre aliphatische und benzyliche Alkohole leicht oxidiert werden. Ebenfalls Sigman et al. beschrieben den Katalysator **7** mit N-heterocyclischem Carbenliganden, der bei relativ geringen Katalysatorbeladungen (0.1–0.5 Mol-%) Alkohole oxidiert.^[53b] Der Katalysator ist in Gegenwart einer katalytischen Menge Essigsäure (2%) am wirksamsten. Bei etwas höheren Essigsäurekonzentrationen (5%) kann die Sauerstoffatmosphäre bei nur geringfügig erhöhten Reaktionszeiten durch Luft ersetzt werden. Eine



Kristallstruktur des Präkatalysators **7** belegt die Existenz von Wasserstoffbrücken zwischen den Acetat- und dem Wasserliganden, was frühere Hypothesen untermauert, wonach Acetat als interne Base die Bildung einer Palladiumalkoxid-Zwischenstufe erleichtert.^[42,50b] Erste kinetische Untersuchungen ergaben, dass die Substratoxidation, insbesondere die β -Hydrid-Eliminierung, der umsatzbegrenzende Schritt ist.

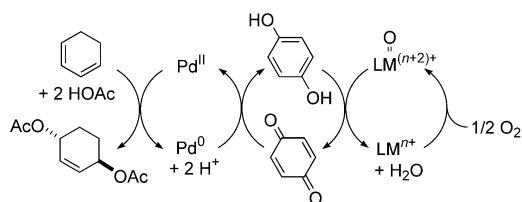
Der Einsatz von alternativen Reaktionsmedien wie ionischen Flüssigkeiten^[54] und fluorigen Zweiphasensystemen^[24c] wurde ebenfalls untersucht. Außerdem wurden zahlreiche heterogene Katalysatoren entwickelt, die sehr effektiv mit Sauerstoff als alleinigem Oxidationsmittel zusammenwirken.^[9] Heterogene Katalysatorsysteme haben in bestimmten Anwendungen praktische Vorteile gegenüber den homogenen Systemen.

cokatalytische Kupfersalze erforderlich, in einigen Fällen konnten aber auch mehrere Turnover ohne Kokatalysator erzielt werden. Vor kurzem berichteten wir über die intermolekulare oxidative Aminierung von Styrol mit Stickstoff-Nucleophilen, darunter Pyrrolidinon, Oxazolidinon, Phthalimid und *p*-Toluolsulfonamid.^[60] Bei diesen Reaktionen ist die Regioselektivität der Addition an Styrol katalysatorgesteuert: $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2]$ fördert eine Anti-Markownikow-Addition, mit $[(\text{NEt}_3)_2\text{PdCl}_2]$ entsteht das Markownikow-Produkt. Bei den meisten Reaktionen wurde eine katalytische Menge CuCl_2 (5 %) eingesetzt; es wurde aber auch ein kupferfreies Katalysatorsystem entdeckt (5 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /5 % NEt_3), das eine oxidative Markownikow-Aminierung in nahezu quantitativer Ausbeute ermöglicht [Gl. (20)]. Der



mechanistische Ursprung dieser Regiokontrolle wird weiterhin untersucht, die Ergebnisse weisen jedoch stark auf die entscheidende Beteiligung einer Brønsted-Base hin. Diese Reaktionen liefern wichtige Anhaltspunkte für die laufende Entwicklung effizienter aerober oxidativer Kupplungen von Alkenen mit Heteroatom-Nucleophilen.

Bäckvall et al. führten umfangreiche Studien zur Palladium(II)-vermittelten oxidativen 1,4-Addition von Nucleophilen an konjugierte Diene durch. In diesen Reaktionen ist stöchiometrisch eingesetztes Benzochinon das gebräuchlichste Oxidationsmittel, entwickelt wurden aber auch mehrstufige gekoppelte katalytische Systeme mit molekularem Sauerstoff als Oxidans (Schema 9).^[61] Eine ähnliche Kokata-

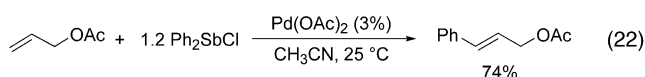
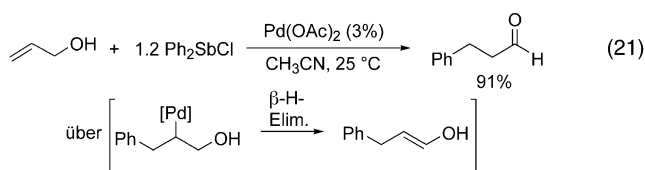


Schema 9. Mehrstufiges gekoppeltes katalytisches System zur aeroben 1,4-Oxidation von Dienen.

lysator-Strategie ermöglicht das Arbeiten unter chloridfreien Bedingungen in der Wacker-Oxidation von terminalen Alkenen in Methylketone.^[61b,62] Chirale Pd-koordinierte Benzochinonderivate wurden in der asymmetrischen 1,4-Diacetoxysierung von 2-Phenyl-1,3-cyclohexadien eingesetzt.^[46] Diese Reaktionen zählen zwar nicht zu den sauerstoffgekoppelten Umsetzungen, die vorrangiger Gegenstand dieses Aufsatzes sind, dienen aber als instruktive Beispiele für ligandenbasierte asymmetrische Induktionen in der oxidativen Palladiumkatalyse.

5.2. Intermolekulare Oxidation von Alkenen: C-C-Kupplungen

Die Palladium(II)-vermittelte oxidative Kupplung von Alkenen mit Kohlenstoff-Nucleophilen war über mehrere Jahrzehnte Gegenstand intensiver Forschungen^[10,63] – auch wenn der Bedarf an stöchiometrischen Anteilen Palladium(II) oder Kupfer(II) diesen Reaktionstyp weit weniger brauchbar macht als die entsprechenden nichtoxidativen Kreuzkupplungen mit Alkenyl- und Arylhalogeniden. Die ersten Beispiele einer aeroben katalytischen Umsetzung wurden erst vor kurzem beschrieben.^[64] Uemura et al. beobachteten hierbei einen glatten oxidativen Phenyltransfer von Diphenylantimonchlorid auf Olefine, katalysiert durch Palladiumacetat unter Luftzutritt [Gl. (21) und (22)].^[65] Aus einer Messung



des Sauerstoffverbrauchs leitet sich ein Verhältnis von 1:1 ab (bezogen auf das Produkt). Die reduzierte Sauerstoffspezies wurde nicht charakterisiert, die Autoren mutmaßen aber, dass das Antimon-Nebenprodukt mit einem Peroxid-Äquivalent reagiert. Versuche, andere Arylmetallchloride wie Ph_2TiCl , Ph_3SnCl und Ph_2TeCl_2 umzusetzen, waren nicht erfolgreich. Jung et al. beschrieben den Einsatz von Arylstannanen^[66] in oxidativen Kreuzkupplungen mit Alkenen (Tabelle 2). Die

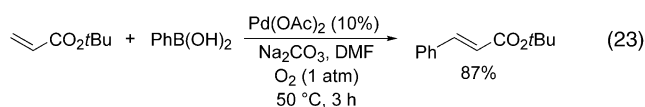
Tabelle 2: Oxidative Aryl-Alkenyl-Kupplung mit PhSnBu_3 .

$$\text{R-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{Ox, NaOAc (2 Äquiv.), Solvens, 23}^\circ\text{C}]{\text{PhSnBu}_3, \text{Pd}(\text{OAc})_2 (10\%)} \text{R-CH=CH-Ph}$$

| Nr. | Olefin | Oxidationsmittel | |
|-----|--|---------------------------------|---------------------------|
| | | CuCl_2 (3 Äquiv., THF) | O_2 (1 atm, DMF) |
| 1 | $t\text{BuO}_2\text{C-CH=CH}_2$ | 96 % (1 h) | 74 % (12 h) |
| 2 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH=CH}_2$ | 0 % | 82 % |
| 3 | $\text{S-CH}_2\text{CH=CH}_2$ | 0 % | 51 % |

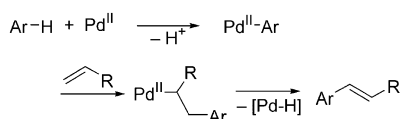
Reaktionsbedingungen erwiesen sich als vielseitiger anwendbar als zuvor beschriebene Bedingungen mit Kupfer(II)-Salzen als Oxidationsmittel.^[63] Olefine, die in Gegenwart von Kupfer nicht reagierten, bildeten in mehreren Fällen das gewünschte Produkt in mittlerer bis guter Ausbeute unter aeroben Bedingungen (z. B. Tabelle 2, Nr. 2 und 3). Chlorierte Nebenprodukte, wie sie in Reaktionen mit CuCl_2 beobachtet werden, entstehen nicht. Bei einer Reaktionsführung mit Luft anstelle von reinem Sauerstoff werden niedrigere Ausbeuten erhalten. In neueren Studien wurden auch Arylboronsäuren

und Arylboronsäureester als Nucleophile verwendet [Gl. (23)].^[67] Der Verlauf dieser Reaktion hängt nicht von



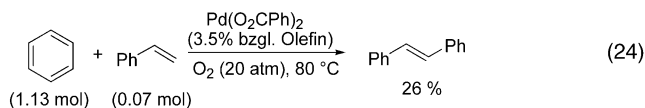
der Elektronendichte am Olefin ab, da für eine umfangreiche Serie von Alkenen (*tert*-Butylacrylat bis *n*-Butylvinylether) gute Ausbeuten (73–90 %) erhalten wurden.

Der Mechanismus dieser oxidativen Kupplungen ist nicht im Detail untersucht. Der wahrscheinlichste Reaktionsweg umfasst einen Aryltransfer zu Palladium(II), gefolgt von einer Olefin-Insertion und einer β -Hydrid-Eliminierung. Der oxidierte Katalysator könnte dann gemäß den in Abschnitt 3 skizzierten Reaktionswegen regeneriert werden. Prinzipiell könnten ähnliche Reaktionsprodukte über Arylpalladium(II)-Zwischenstufen durch Aren-C-H-Aktivierung gebildet werden (Schema 10).



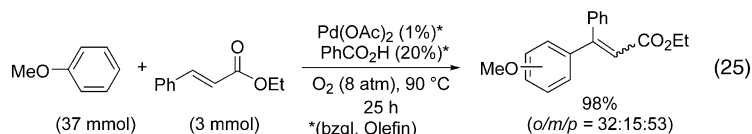
Schema 10. Aren-Olefin-Kupplung durch Palladium(II)-vermittelte C-H-Aktivierung.

In den späten 60er Jahren entdeckten Fujiwara und Moritani, dass PdCl_2 die Bildung von Stilben aus Styrol und Benzol in einem Lösungsmittelgemisch aus Essigsäure und wasserfreiem Benzol beschleunigt.^[10a] Seither sind Palladium(II)-vermittelte C-H-Aktivierungen und -Funktionalisierungen intensiv untersucht worden,^[68] sodass heute zahlreiche Palladium-katalysierte Aren-Olefin-Kupplungen mit einer Vielzahl von stöchiometrischen Oxidationsmitteln wie Silber(I),^[69a,b,d] Kupfer(II)/ $\pm \text{O}_2$,^[69b-d,f,g] PhCO_3tBu ,^[69e,h] Benzochinon/ $\pm \text{tBuOOH}$ ^[69i,j] und Polyoxometallat/ O_2 ^[69k] bekannt sind. Für unsere Diskussion am interessantesten sind Berichte über Palladium-katalysierte oxidative Kupplungen von Arenen (gewöhnlich Benzol) und Alkenen mit molekularem Sauerstoff als alleinigem Oxidationsmittel.^[70,71,72b] Die wirksamsten Katalysatoren sind Palladiumcarboxylate. In der ersten Veröffentlichung zu dieser Reaktion [Gl. (24)]^[70]



beobachtete Shue, dass die Katalysatoraktivität im umgekehrten Verhältnis zur Basizität des Carboxylats steht, d.h. $\text{Pd(O}_2\text{CPh)}_2 > \text{Pd(O}_2\text{CMe)}_2 > \text{Pd(O}_2\text{CEt)}_2$. Wenn die Kupplung von Benzol und Ethylen mit Essigsäure als Cosolvens ausgeführt wird, sind höhere Katalysatoraktivitäten zu beobachten, allerdings bildet sich unter diesen Bedingungen eine

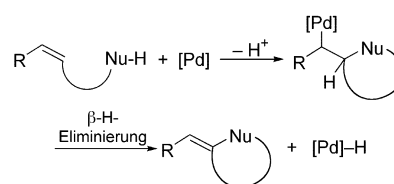
beträchtliche Menge Vinylacetat als Nebenprodukt.^[72b,c] Diese Ergebnisse stimmen mit dem Vorschlag von Fujiwara überein, demzufolge die Aren-C-H-Aktivierung über einen elektrophilen Mechanismus verläuft, an dem möglicherweise ein kationisches $[\text{Pd(O}_2\text{CR)}]^+$ -Fragment beteiligt ist.^[68d] Vor kurzem berichteten Jacobs et al. über hohe katalytische Aktivitäten bei der Reaktion einfacher Arene (Benzol, Toluol und Anisol) mit elektronenarmen Alkenen [Gl. (25)].^[71] Bei Studien mit einer Reihe redoxaktiver



Cokatalysatoren wie Co(OAc)_2 und Mn(OAc)_3 stellten die Autoren fest, dass ein Zusatz katalytischer Mengen Benzoesäure eine effiziente katalytische Umsetzung bewirkt. Durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wurde die In-situ-Bildung einer stark elektrophilen Palladiumbenzoat-Spezies nachgewiesen, die vermutlich die geschwindigkeitsbestimmende C-H-Aktivierung beschleunigt (angezeigt durch einen primären kinetischen Isotopeneffekt von 2.1 (Toluol/ $[\text{D}_8]\text{Toluol}$)). Die Reaktion von Anisol mit *trans*-Zimtsäureethylester erreichte Umsatzzahlen von bis zu 762 bei einer Umsatzfrequenz von 73 h^{-1} .

5.3. Intramolekulare Oxidation von Alkenen: oxidative Hetero- und Carbocyclisierungen

Durch Elektrophile unterstützte Cyclisierungen von Alkenen mit nucleophilen Substituenten finden breite Anwendung in der organischen Synthesechemie,^[73] und insbesondere Palladium(II)-Reagentien wurden in derartigen Reaktionen häufig eingesetzt (Schema 11).^[74] Wenn die

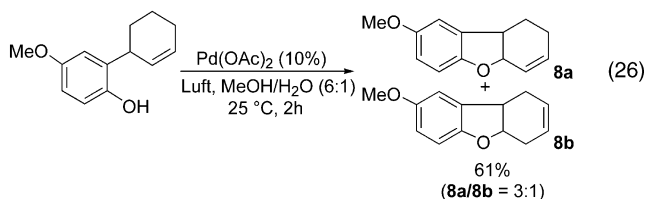


Schema 11. Palladium-vermittelte oxidative Cyclisierung von Alken-Substraten.

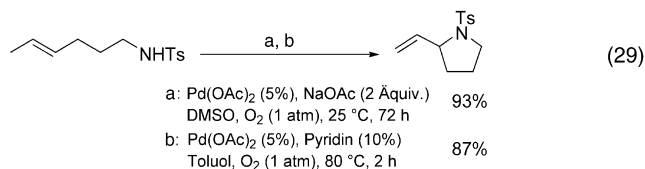
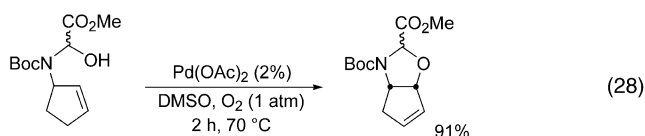
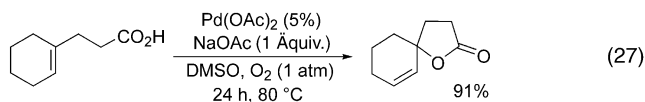
Reaktion mit der β -Hydrid-Eliminierung aus einem Alkylpalladium(II)-Intermediat endet, ist ein sekundäres Oxidationsmittel zur Durchführung der Katalyse erforderlich. In den vergangenen zehn Jahren wurden bei der effizienten disauerstoffgekoppelten Katalyse dieser Reaktionen bedeutende Fortschritte erzielt. Die verwendeten Katalysatorsysteme sind in vielen Fällen sehr ähnlich oder identisch zu den für die Alkohol-Oxidation beschriebenen Systemen.

Die von Hosokawa et al. beschriebene oxidative Cyclisierung von Allylphenolen ist das erste Beispiel einer direkten,

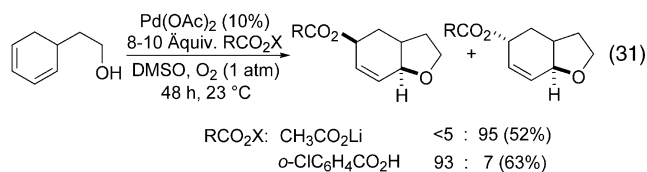
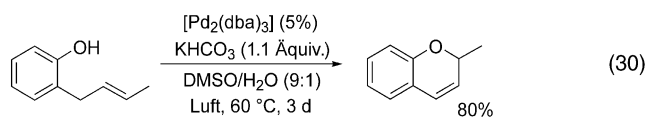
disauerstoffgekoppelten oxidativen Heterocyclisierung [Gl. (26)].^[45a] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $\text{PdCl}_2/\text{NaOAc}$ (1:16) katalysie-



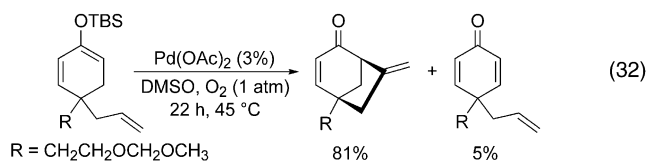
ren diese Umsetzungen ohne Kokatalysatoren in einem Methanol-Wasser-Lösungsmittelgemisch. Diese Reaktionen wurden in den folgenden Jahren weiterentwickelt, wobei in den meisten Fällen allerdings Kupfer(II)-Salze oder Benzochinon als stöchiometrisches Oxidationsmittel Anwendung fanden. In den frühen 90er Jahren entdeckten die Arbeitsgruppen von Larock^[33] und Hiemstra^[35] unabhängig voneinander, dass $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in DMSO die aerobe oxidative Cyclisierung einer Vielzahl von Alken-Substraten fördert [z.B. Gl. (27–29)]. Zusätze von Kupfer(II)-Salzen hatten



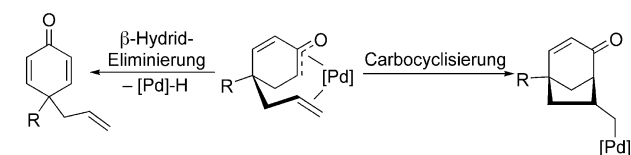
keine Wirkung und führten oft zu Reaktionshemmung.^[33a,35a,36a] Die Reaktionen eigneten sich speziell zur Synthese von fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen. Effektive Cyclisierungen gelangen mit Carbonsäuren,^[33a,36b] aliphatischen Alkoholen^[35a,c,36a] und Phenolen,^[33c] Carbamoyl- und Tosylgeschützten Aminen,^[33b,35b,36a,36b] Carboxamiden^[35b] und stabilisierten Carbanionen wie Malonsäurederivaten^[36c] und Silylenolethern.^[37] Der bevorzugte Katalysator war in den meisten Fällen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, aber auch $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und PdCl_2 wurden eingesetzt. Anionische Basen wie NaOAc und KHCO_3 verbesserten häufig die Selektivität und die Ausbeute. Im Allgemeinen war eine reine Sauerstoffatmosphäre erforderlich, die katalytische 6-*endo*-Cyclisierung von *o*-Allylphenolen zu Chromenen gelang jedoch auch an der Luft [z.B. Gl. (30)].^[33c] Bei der 1,4-Oxidation von Cyclohexadienen steuert das Carbonsäure-Additiv die *cis-trans*-Stereoselektivität der Produktbildung [z.B. Gl. (31)].^[36b]



Toyota und Ihara entwickelten eine Reihe aerober oxidativer Carbocyclisierungen mit Silylenolether-Substraten [Gl. (32); TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl]. Die Verwendung



der TBS- anstelle der Trimethylsilyl-Schutzgruppe verhindert die Bildung des Dehydrosilylierungsprodukts, das aus einer β -Hydrid-Eliminierung hervorgeht (Schema 12). Die Autoren



Schema 12. Alternative Reaktionswege der Oxoallylpalladium(II)-Zwischenstufe bei der oxidativen Carbocyclisierung von Silylenolether-Substraten.

postulieren,^[37f] dass die sperrige TBS-Gruppe die Bildung der Oxoallyl-Zwischenstufe behindert und den Mechanismus hin zu einem Rückseitenangriff des Silylenolethers am koordinierten Alken lenkt. Diese Methode wurde zur Totalsynthese mehrerer biologisch aktiver terpenoider Naturstoffe angewendet (siehe z.B. Abbildung 1).^[37a–d,h]

Hiemstra et al. berichteten, dass DMSO-stabilisierte Palladiumcluster, die aus dem Reaktionsgemisch oxidativer Cyclisierungen isoliert wurden, in weiteren Reaktionen wiederverwendbar sind.^[35c] Dieser Befund kontrastiert mit der

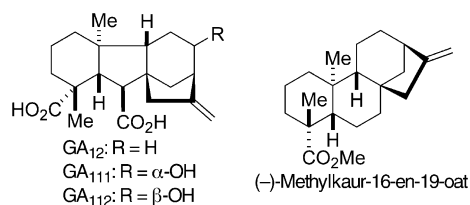
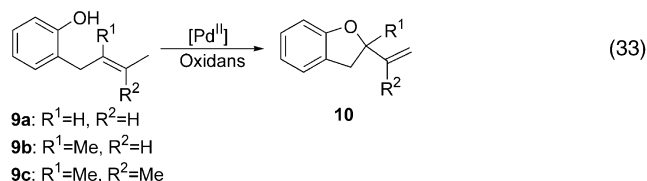


Abbildung 1. Diterpenoide Naturstoffe, bei deren Totalsynthese eine Palladium-katalysierte oxidative Carbocyclisierung angewendet wurde.

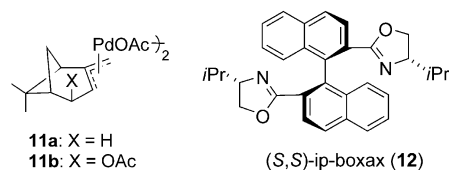
Bildung von inaktivem Palladiumschwarz bei der $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DMSO}$ -vermittelten Oxidation von Alkoholen.^[38] Die Abhängigkeit der Katalysatorstabilität vom Substrat deutet darauf hin, dass das Alkensubstrat den DMSO-Liganden bei der Stabilisierung der Palladium(0)-Cluster unterstützt (und so die Aggregation zum inaktiven Metall verhindert) oder die aerobe Oxidation von kolloidalem Palladium erleichtert. Die Daten lassen nicht erkennen, ob die Cluster selbst als Katalysator wirken oder ob eine reaktive einkernige Palladium(II)-Spezies durch oxidativ induzierte Dissoziation aus den Clustern erzeugt wird.^[75]

Das Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Pyridin}$ ist ebenfalls für oxidative Cyclisierungen geeignet. Die erste beschriebene Anwendung war die oxidative Cyclisierung von Alkenylsulfonamiden in der Synthese von Pyrrolidinen und Pyrrolinen [Gl. (29b)].^[41] Ein Carbamat-Nucleophil konnte ebenfalls umgesetzt werden, erforderte aber eine längere Reaktionsdauer. Das $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Pyridin}$ -Katalysatorsystem erwies sich als robuster als das DMSO-System. Eine Abscheidung von Palladiummetall wurde nicht beobachtet, und mit geringen Katalysatorbeladungen wurden sehr hohe Aktivitäten erzielt (70 TO h^{-1} bei 0.2 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2/0.4$ % Pyridin). Stoltz et al. erweiterten die Bandbreite der Reaktion auf Substrate mit anderen nucleophilen Gruppen.^[49c] Palladiumtrifluoroacetat erwies sich als beträchtlich reaktiver als $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, und der Einsatz von zwei Äquivalenten Na_2CO_3 beschleunigte die Umsetzungen zusätzlich. Das Allylphenolderivat **9b** reagierte zum cyclischen Produkt **10** [Gl. (33)] mit 76 % Ausbeute in

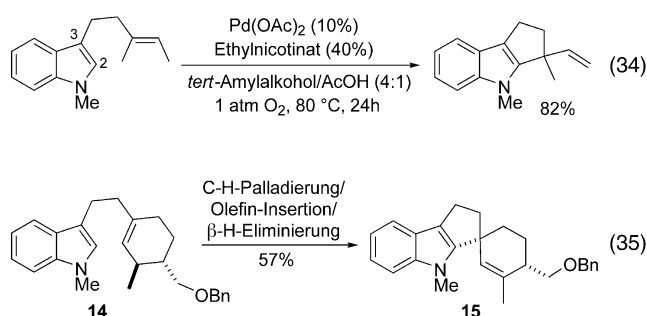


24 h mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 %) als Katalysator. Mit $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (5 %) und zwei Äquivalenten Na_2CO_3 entstand **10** mit 95 % Ausbeute in 20 Minuten unter ansonsten identischen Bedingungen (20 % Pyridin, MS3A, 1 atm O_2 , 80 °C in Toluol). Aufbauend auf diesem Ergebnis konnte eine asymmetrische oxidative Cyclisierung von **9b** in Gegenwart von $[(\text{--})\text{-Sparteine}]\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (10 %) als Katalysator entwickelt werden (Tabelle 1, Nr. 6). Diese Reaktion zeigte Merkmale der in Abschnitt 4.5 beschriebenen Alkohol-Oxidationen. Für hohe Enantioselektivitäten ist ein Überschuss (–)-Sparteine (100 Mol-%) nötig, und die katalytische Aktivität ist erheblich niedriger als die des Pyridin-Systems. Beispiele

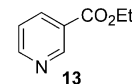
einer asymmetrischen Palladium-katalysierten oxidativen Cyclisierung sind selten,^[45b–e, 47–49] und mit nur einer Ausnahme sind Allylphenol-Substrate **9a–c** eingesetzt worden (Tabelle 3).^[48]



Kürzlich beschrieben Ferreira und Stoltz die aerobe oxidative Cyclisierung von Alken-substituierten Indolen unter Bildung von anellierten fünfgliedrigen Ringen [Gl. (34) und (35)].^[76] In diesen Reaktionen war Nicotinsäure



reethylester (**13**) als Ligand dem Pyridin und mehreren anderen substituierten Pyridinen überlegen. Essigsäure als Cosolvens verhinderte die oxidative Zersetzung der Indole. Die C-C-Kupplung kann je nach Position der Alkenkette an C2 oder C3 erfolgen. Anhand der Umsetzung des Substrats **14** konnte der mechanistische Verlauf der Reaktion untersucht werden. Denkbar sind ein nucleophiler Angriff des Indolrings an einer koordinierten Alkengruppe oder eine Palladierung der Indol-C-H-Bindung gefolgt von einer Alken-Insertion. Die Konfiguration des Produkts **15** spricht für die Palladierungsroute.



6. Oxidative C-C-Kupplung zu Biarylderivaten

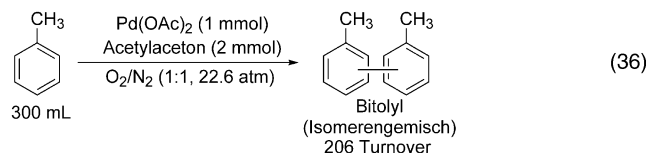
Bei oxidativen C-C-Kupplungen von Alkenen mit Aryl-Nucleophilen (Abschnitt 5.2) entstehen häufig Nebenpro-

Tabelle 3: Beispiele für asymmetrische Palladium-katalysierte oxidative Heterocyclisierungen von Allylphenolderivaten (**9**).

| Nr. | Katalysator, $[\text{Pd}^{\text{II}}]$ | Oxidans (Solvens) | Substrat | Konfiguration (Ausbeute/ee [%]) | Lit. |
|-----|---|---|-----------|---------------------------------|-------|
| 1 | $[(\eta^3\text{-Pinen})\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ (11a , 10 Mol-%) | $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 Mol-%), O_2 (MeOH) | 9a | S (67/18) | [45b] |
| 2 | $[(\eta^3\text{-Acetoxypinen})\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ (11b , 10 Mol-%) | $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 Mol-%), O_2 (MeOH) | 9a | R (49/18) | [45c] |
| 3 | $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2/(\text{S,S})\text{-ip-boxax}$ (12) (10/20 Mol-%) | Benzochinon (4 Äquiv.) (MeOH) | 9c | S (91/97) | [47] |
| 4 | $[(\text{sp})\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2]/\text{sp}/\text{Ca}(\text{OH})_2^{\text{[a]}}$ (10/100/200 Mol-%) | O_2 (Toluol) | 9b | R (87/81) | [49c] |

[a] sp = (–)-Sparteine.

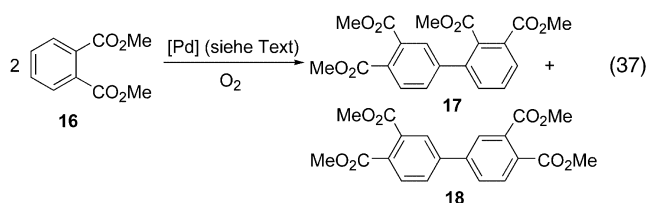
dukte durch oxidative Homokupplung des Aryl-Nucleophils. Ohne Alkene kann die Reaktion vollständig hin zur Bildung von Biaryl-Produkten gelenkt werden. Erstmals erkannt wurde diese Reaktivität durch van Helden und Verberg bei der oxidativen Homokupplung von Arenen mit stöchiometrischem PdCl_2 und Natriumacetat.^[77] Davidson und Triggs^[78] und später Yoshimoto und Itatani entwickelten Bedingungen, die die Verwendung von katalytischen Mengen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ermöglichten (hohe O_2 -Drücke von 9–50 atm) [Gl. (36)].^[79, 80] Das ursprüngliche Syntheseprotokoll,^[78] das



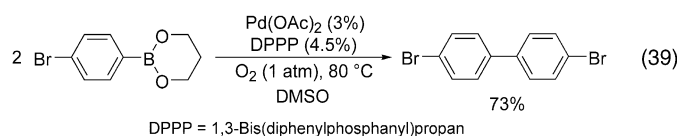
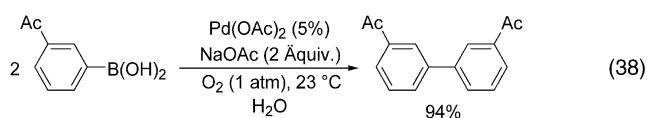
Essigsäure als Lösungsmittel vorsah, führte zur Bildung von erheblichen Mengen Phenylacetat als Nebenprodukt, besonders bei Verwendung von Lithiumacetat als Additiv.^[78a,c] Ursache ist eine radikalische Kettenreaktion als Nebenreaktion. Verbesserte Ausbeuten an Biaryl wurden erhalten, wenn die Reaktion in reinem Aren geführt wurde, katalytische Mengen Acetylacetone erhöhten die Ausbeute zusätzlich [Gl. (36)].^[79] Die Reaktion toleriert Ester-, Trifluormethyl-, Chlor-, Fluor- und Nitrosubstituenten am Aren, nicht jedoch Amino-, Cyan- und Anhydridsubstituenten.

Ein zentrales Problem bei diesen Reaktionen ist die Steuerung der Regioselektivität. Die elektrophile C-H-Aktivierung durch Palladium(II) wird von elektronischen Faktoren des Substrats beeinflusst, und die Effekte variieren mit den Reaktionsbedingungen und der Palladium-Quelle.^[79d, 81] Insgesamt ist die Abhängigkeit dieser Reaktionen von elektronischen Faktoren aber wesentlich schwächer ausgeprägt als bei anderen elektrophilen aromatischen Substitutionen. Als ein Beispiel tritt die Palladierung von Toluol konkurrierend an den *meta*- und *para*-Positionen auf, wobei in einigen Fällen die *meta*-Substitution bevorzugt ist.^[81] Daneben spielen sterische Effekte eine wesentliche Rolle, weshalb ein Angriff an der *ortho*-Position erheblich gehindert ist. Für eine Steuerung der Regioselektivität sind verschiedene Strategien denkbar. So wurden häufig Chelateffekte genutzt, um die Regioselektivität der Arenmetallierung – meist hin zur *ortho*-Position – zu lenken,^[68c, 69i, 82] auf aerobe Palladium-vermittelte Oxidationen wurde diese Methode jedoch noch nicht angewendet. Alternativ lässt sich eine Steuerung der Regioselektivität durch den Katalysator in Betracht ziehen, erste Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass polare Lösungsmittel und die gewöhnlich eingesetzten Liganden wie Triphenylphosphan, Pyridin, Bipyridin und Cyclooctadien die oxidative Kupplung von Arenen hemmen.^[79b] Es wurde jedoch gezeigt, dass Phenanthrolin als Ligand einen bedeutenden Einfluss auf die oxidative Kupplung von Dimethylphthalat (**16**)^[83] zu Tetramethyl-3,4,3',4'-biphenyltetracarboxylat (**18**), einer wichtigen Zwischenstufe bei der Produktion von Polyimid-Filmen, ausübt. Unter ähnlichen Bedingungen wie bei der oxidativen Kupplung von Toluol [Gl. (36)] bildet **16** eine Mischung von isomeren Produkten, hauptsächlich **17** und **18**

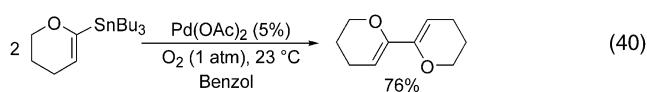
im Verhältnis ca. 3:2 [Gl. (37)]. Mit $[(\text{phen})\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ als Katalysator bei 1 atm Sauerstoffpartialdruck (20 atm 95:5 N_2/O_2 , 200 °C) verschiebt sich die Selektivität zugunsten von **18** (**17/18** 1:9). Diese Reaktionen dürfen nur bis zu einem relativ geringen Umsatz geführt werden (< 25 %), da ansonsten größere Mengen an Trimeren und höheren Oligomeren entstehen.



Die bei weitem effektivste Strategie zur Steuerung der Regioselektivität bei der Synthese von Biarylen ist die Palladium(0)-katalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Arylboronsäuren, Arylstannanen und verwandten metallorganischen Derivaten.^[84] Die oxidative Variante dieser Methode ist die Palladium(II)-vermittelte Kupplung zweier nucleophiler Aryl-Reagentien [Gl. (10)], und eine Reihe dieser Reaktionen mit molekularem Sauerstoff als alleinigem Oxidationsmittel für Palladium wurde kürzlich beschrieben [Gl. (38, 39)]. Der Ansatz ist bislang auf oxida-



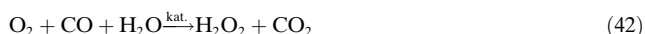
tive Dimerisierungen beschränkt, wobei zwei Äquivalente der Arylgruppe durch Transmetallierung auf Palladium(II) übertragen werden, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung unter Bildung des symmetrischen Biaryls. Geeignete Nucleophile sind Arylboronsäuren^[85] und Arylboronsäureester,^[86] Arylstannane,^[87] Arylzinkiodide^[88] und Arylbismutane.^[89] Als Lösungsmittel wurden unter anderem Benzol, DMF und Wasser eingesetzt. Dass Halogensubstituenten am Aren toleriert werden [Gl. (39)], lässt den Schluss zu, dass eventuell gebildetes Palladium(0) schneller mit Sauerstoff als mit der C-Halogen-Bindung reagiert. Die Homokupplung vinyli-scher Organometallverbindungen zu symmetrischen konjugierten Dienen gelingt unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls [Gl. (40)].^[85d, 87b] Einige der Reaktionen



verliefen besser mit einem Phosphan-Palladium-Komplex als Katalysator;^[85c,86,87a] nicht bekannt ist jedoch, wie schnell dieser Ligand oxidativ abgebaut wird.

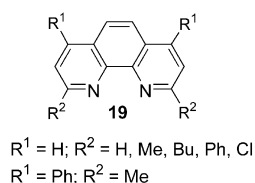
7. Synthese von Wasserstoffperoxid

Wasserstoffperoxid ist ein vielseitiges und industriell weit verbreitetes Oxidationsmittel für eine Vielzahl von Anwendungen, von der chemischen Synthese über die Zellstoff- und Papierbleichung bis hin zur Edelmetall-Extraktion aus Erzen.^[90] Die industrielle Produktion von Wasserstoffperoxid basiert gegenwärtig auf dem Anthrachinon-Prozess, einem zweistufigen Verfahren bestehend aus sequenzieller Autoxidation und Reduktion von 2-Alkylanthrahydrochinon-Derivaten. Seit langem besteht ein Interesse an der Entwicklung einer alternativen, direkten Synthese von Wasserstoffperoxid [Gl. (41) und (42)], jedoch erfordern diese Ansätze



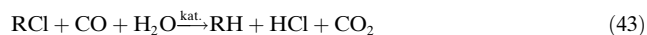
die Einspeisung des Sauerstoffs und des Reduktionsmittels (z.B. H_2 oder CO) in einen einzigen Reaktor. Dass dies möglich ist, demonstrierten 1979 Ermakov et al., indem sie in Gegenwart von Triphenylphosphan/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Kohlenmonoxid Wasserstoffperoxid aus Sauerstoff und Wasser erzeugten. Die Ausbeute war wegen der Instabilität des Triphenylphosphans unter den oxidativen Bedingungen begrenzt,^[91b] in nachfolgenden Arbeiten mit oxidativ stabilen Triarylarsin-Katalysatoren wurden aber bis zu 87 Umsetzungen erzielt.^[19] Die Anwendung zweiphasiger Bedingungen war essenziell, um den Kontakt zwischen Wasserstoffperoxid und Katalysator und damit eine Disproportionierung zu minimieren [Gl. (12)].

Forscher bei Enichem verwendeten aromatische Diiminliganden (**19**, Ligand/ Pd 4:1), speziell Bathocuproin ($\text{R}^1 = \text{Ph}$,



$\text{R}^2 = \text{Me}$), und erhielten damit bedeutend höhere Umsatzzahlen (> 900 nach 3 h) und katalytische Aktivitäten (bis zu 630 TO h^{-1}).^[19] Entscheidend ist das Substitutionsmuster des Liganden: Bei einer zu starken sterischen Hinderung durch R^2 ($\text{R}^2 = \text{Bu, Ph}$) fällt metallisches Palladium aus, während sich ohne Substituent ($\text{R}^2 = \text{H}$) eine inaktive oligomere Palladiumspezies bildet. Optimale Bedingungen bieten ein zweiphasiges Lösungsmittelgemisch aus Toluol, *tert*-Butanol und Wasser (35:25:40) sowie ein Gasdruck von 70 atm ($\text{O}_2/\text{CO} \approx 64:6$) bei 70°C . Chlorierte Lösungsmittel (Trichlorbenzol, 1,2-Dichlorethan) in der organischen Phase bewirken zwar schnelle Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten, es kommt

aber zu einer irreversiblen Desaktivierung des Katalysators durch Reduktion des organischen Chlorids in Gegenwart von Kohlenmonoxid [Gl. (43)]. Die dabei freigesetzte Salzsäure



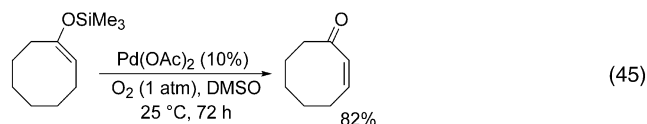
hemmt die Katalyse bereits in geringen Konzentrationen ($\text{Cl}/\text{Pd} \geq 4:1$). Bei der Umsetzung in Toluol dagegen trägt der Zusatz einer definierten Menge an Chlorid-Ionen ($\text{Cl}/\text{Pd} = 1:1$) dazu bei, die Abscheidung von Palladiummetall zu verhindern. Katalytische Mengen starker Säuren ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}_7\text{F}_{15}\text{CO}_2\text{H}$, *p*-Tol- SO_3H ; Säure/ $\text{Pd} \approx 40:1$) werden ebenfalls eingesetzt; deren Anionen tauschen mit Acetat aus und koordinieren nur schwach an Palladium. Solche hydrophoben Anionen erleichtern die Verteilung des Katalysators in die organische Phase.

Der Katalysemechanismus ist im Einklang mit einer Palladiumoxidasesequenz (Schema 3b; $\text{SubH}_2 = \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$). Palladium(II) wird durch Kohlenmonoxid und Wasser reduziert, wobei Kohlendioxid und zwei Äquivalente H^+ freigesetzt werden. Die anschließende aerobe Oxidation des reduzierten Katalysators unter Bildung von Wasserstoffperoxid kann über einen von zwei möglichen Reaktionswegen verlaufen (Weg (a) oder (c) in Schema 5). Übereinstimmend mit diesem Vorschlag können Kohlenmonoxid und Wasser als Reduktionsmittel durch primäre und sekundäre Alkohole ersetzt werden [Gl. (44)].^[19c]

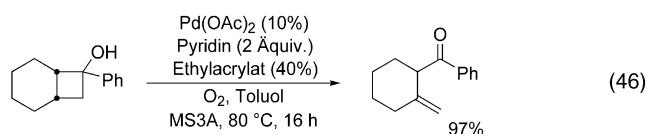


8. Sonstige Palladiumoxidasereaktionen

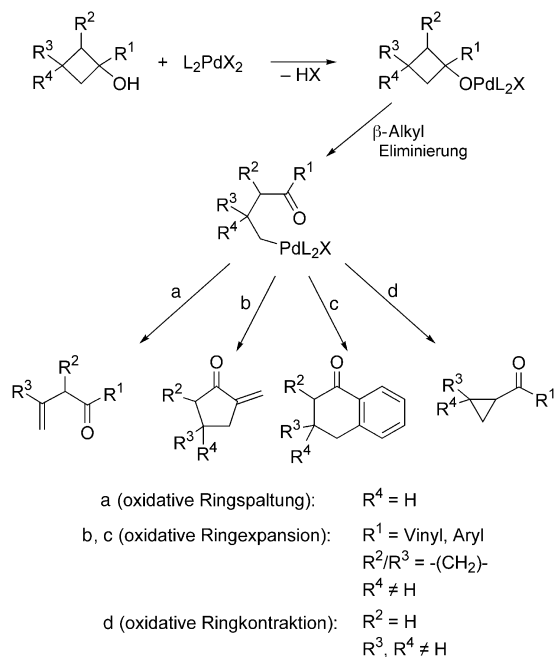
Die Umwandlung von Aldehyden und Ketonen in α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist eine der wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthese.^[92] Silylenolether, die regioselektiv aus den entsprechenden Carbonylverbindungen zugänglich sind, reagieren in Gegenwart von stöchiometrischem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ unter Dehydrosilylierung zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen. Nach dem ursprünglichen Syntheseprotokoll von Saegusa et al.^[93] konnte die Palladiumbeladung auf 0.5 Äquivalente herabgesetzt werden, wenn Benzochinon (0.5 Äquiv.) mit vorgelegt wurde. Die einzige wirklich katalytische Variante dieser Reaktion wurde von Larock et al. unter Anwendung des $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DMSO}$ -Katalysatorsystems entwickelt [Gl. (45)].^[34]



Uemura et al. setzten kürzlich ihr $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Pyridin}$ -Katalysatorsystem zur oxidativen Ringspaltung von tertiären Cyclobutanolen ein [Gl. (46)].^[94] Nach Bildung der Palladiumalkoxid-Zwischenstufe öffnet eine β -Alkyl-Eliminierung den Cyclobutanring unter Bildung einer neuen Pd-C-Bindung. Die nachfolgende β -Hydrid-Eliminierung liefert das

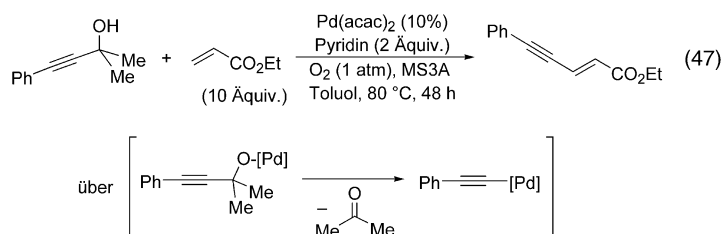


Ringspaltungsprodukt (Schema 13 a). Abhängig von der sonstigen Substitution des Cyclobutanrings kann die Alkylpalladium(II)-Zwischenstufe ebenfalls Ringerweiterungs- oder Ringverengungsreaktionen eingehen (Schema 13 b–d). Hiermit verwandte Ringöffnungsreaktionen von Hydroxycyclopropanen wurden ebenfalls entwickelt.^[95]



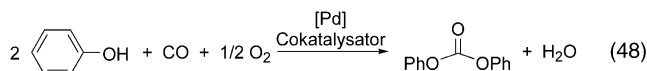
Schema 13. Palladium-katalysierte oxidative Umwandlungen von *tert*-Cyclobutanolen.

Tertiäre Propargylalkohole fungieren bei der Palladium-katalysierten oxidativen Alkinylierung von Alkenen als Quelle für Alkinylianionen.^[96] Eine Alkynylpalladium(II)-Zwischenstufe, die durch $C_{sp}-C_{sp^3}-\beta$ -Alkyl-Eliminierung aus einer Palladiumalkoxid-Spezies hervorgeht [Gl. (47)], kann durch Insertion eines Alkens zum konjugierten Enin reagieren.

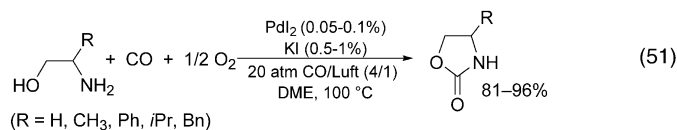
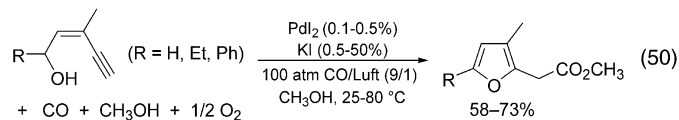
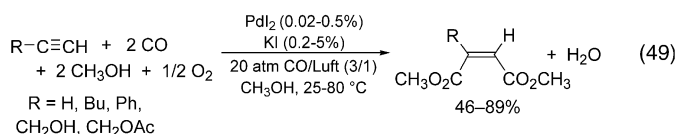


Oxidative Carbonylierungen sind eine wichtige Klasse Palladium(II)-vermittelter Reaktionen. In der Industrie bestand ein beträchtliches Interesse an der Entwicklung

eines direkten katalytischen Verfahrens zur Synthese von Diphenylcarbonat [Gl. (48)], um die Verwendung des toxi-



schen Phosgens zu vermeiden.^[97] Als Promotoren der katalytischen Umsetzung wurden Benzochinon und eine Vielzahl metallhaltiger Oxidantien und Cokatalysatoren eingesetzt. Vor kurzem wurde mit einem Katalysatorsystem aus PdI_2 und Iodid als Cokatalysator eine Reihe von oxidativen Carbonylierungen ausgeführt, darunter Harnstoff- und Carbamat-Synthesen sowie inter- und intramolekulare Kupplungen von Kohlenmonoxid mit Alkinen [Gl. (49)–(51)].^[98] Neben der



Funktion als anionischer Ligand könnte dem Iodid in diesen Reaktionen eine Redoxfunktion zukommen. Nach Vorschlag der Autoren wird Iodid unter den aeroben Reaktionsbedingungen zu Iod oxidiert, das wiederum als Oxidationsmittel für Palladium(0) fungiert [Gl. (52) und (53)].



9. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ursprünge der Palladium-vermittelten Oxidation organischer Verbindungen sind nahezu über zwei Jahrhunderte zurückzufolgeln,^[27] entscheidende Forschungsaktivitäten löste jedoch erst die kommerzielle Entwicklung des Wacker-Verfahrens in den späten 1950er Jahren aus. Da die chemische Industrie dauerhaft von Rohstoffen auf Erdölbasis abhängt, wird der Bedarf an verbesserten selektiven Oxidationen weiter wachsen. Palladiumoxidasereaktionen, die auf molekularen Sauerstoff als stöchiometrisches Oxidationsmittel zurückgreifen und synthetisch vielseitig anwendbar sind,

dürften eine bedeutende Rolle in der künftigen Oxidationschemie spielen.

Die meisten Palladium-vermittelten Oxidationen benötigen noch immer stöchiometrische Mengen Palladium oder ein anderes Oxidationsmittel als molekularer Sauerstoff, wobei die Faktoren, die die jeweiligen Reaktionsbedingungen beeinflussen, nicht völlig verstanden sind. Die weitere Aufklärung der mechanistischen Grundlagen wird entscheidende Anhaltspunkte zur Entwicklung neuer Katalysatoren und katalytischer Reaktionen liefern. Durch die Einführung von neuen organischen Liganden und wohldefinierten Palladiumkomplexen bieten sich zahlreiche Möglichkeiten. Wie oben beschrieben, können die Liganden einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensdauer und Aktivität des Katalysators ausüben. Die Verwendung solcher Katalysatoren eröffnet neue Perspektiven für die reagentsgesteuerte Selektivität bei Palladiumoxidationsreaktionen, z. B. für die Steuerung der Regioselektivität und die asymmetrische Katalyse. Die Auffindung wirksamer Liganden und Katalysatoren ist ein wichtiges zukünftiges Forschungsziel. Insgesamt verdeutlichen die in diesem Aufsatz vorgestellten Ergebnisse, dass die selektive Oxidation organischer Verbindungen mit molekularem Sauerstoff nicht mehr nur ein Fernziel ist, sondern Gegenstand einer angewandten Forschung.

Addendum

Seit der Einreichung des Manuskripts sind mehrere Veröffentlichungen zum Thema dieses Aufsatzes erschienen. Tsuji und Mitarbeiter berichteten über die Funktionalisierung von Pyridin in 3-Position mit sperrigen dendritischen Arylsubstituenten (z. B. 2,3,4,5-Tetraphenylphenyl).^[99] Die Verwendung dieser Pyridinderivate unterdrückt die Bildung von Palladiumschwarz bei der durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalysierten aeroben Oxidation von sekundären Alkoholen (siehe Abschnitt 4.3). Die erhöhte Stabilität des Katalysators ermöglicht die Verwendung von Luft anstelle von reinem Sauerstoff. Bei der Oxidation von 1-Phenylethanol wurden 1480 katalytische Turnover erzielt.

Sheldon und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss des Lösungsmittels und der sterischen Effekte des Liganden in ihrem zur Oxidation von Alkoholen eingesetzten wässrigen Katalysatorsystem (siehe Abschnitt 4.4).^[100] Eine beträchtlich höhere Katalysatoraktivität wird beobachtet, wenn der Ligand phenS^* durch 2,9-Dimethylphenanthrolin ersetzt und die Reaktion in Wasser/Dimethylsulfoxid (1:1) durchgeführt wird. Die Methylsubstituenten scheinen die Dissoziation des Dimers **5** in die aktive, monomere Form des Katalysators zu beschleunigen. Größere Substituenten wie Phenyl und *sec*-Butyl sind weniger wirksam als Methylgruppen. Unter optimierten Bedingungen wurden Umsatzfrequenzen von über 1500 h^{-1} beobachtet.

Stoltz und Mitarbeiter fanden, dass mit Chloroform als Lösungsmittel in der durch $[(\text{--})\text{-Sparteine}]\text{PdCl}_2$ katalysierten oxidativen kinetischen Racematspaltung von sekundären Alkoholen der reine Sauerstoff durch Luft ersetzt werden kann (siehe Abschnitt 4.5).^[101] Dieselbe Arbeitsgruppe

berichtete über die Synthese und strukturelle Charakterisierung eines (--) -Sparteine-Palladiumalkoxid-Komplexes, die Aufschluss über den Ursprung der Stereoselektivität dieser Reaktionen geben.^[102] Ein wichtiges Ergebnis dieser Studien ist, dass (--) -Sparteine als C_1 - und nicht als C_2 -symmetrischer Ligand wirkt. Ebenfalls beschrieben wurde die oxidative kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen.^[103]

Moberg und Mitarbeiter untersuchten von Pyridin abgeleitete Palladacyclen als Katalysatoren für die aerobe Luftoxidation von 1-Phenylethanol.^[104] Diese Katalysatoren sind aktiver als der von Oxazolin abgeleitete Palladacyclus **6** (siehe Abschnitt 4.6), aber immer noch weniger aktiv als das einfache $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Pyridin}$ -System.

Larhed und Mitarbeiter beschrieben die aerobe oxidative Kupplung von Arylboronsäuren mit Acrylaten (siehe Abschnitt 5.2, Gl. (23)).^[105] Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen führte zu 2,9-Dimethylphenanthrolin/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1–2 Mol-%) als Katalysator in Kombination mit einer stöchiometrischen Menge *N*-Methylmorpholin als Base. Der praktische Nutzen dieser oxidativen Heck-Reaktion wurde anhand einer Synthese demonstriert, bei der die herkömmlichen Kreuzkupplungsbedingungen versagt hatten.^[106]

Zwei neuere Beispiele für aerobe oxidative Cyclisierungen wurden beschrieben (siehe Abschnitt 5.3). Tius und Mitarbeiter setzten das $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DMSO}$ -Katalysatorsystem in einer oxidativen Nazarov-Reaktion ein.^[107] Mit $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2]$ als Katalysator findet mit dem gleichen Substrat eine nichtoxidative Cyclisierung statt. Die unterschiedliche Reaktionsweise scheint auf das basische Verhalten von Acetat unter den katalytischen Bedingungen zurückzugehen. PdCl_2 katalysiert die Cyclisierung von β -Hydroxyenonen zu Dihydropyranonen, formal eine intramolekulare oxidative konjugierte Addition.^[108] Unter optimierten Bedingungen wird ein Kupfer-Cokatalysator eingesetzt, in Gegenwart einer Base (10 Mol-% Na_2HPO_4) werden aber auch ohne Cokatalysator gute Ausbeuten erzielt.

Schließlich erweiterten Gabriele, Costa und Mitarbeiter die Anwendungsbreite ihres PdI_2/KI -Katalysatorsystems (siehe Abschnitt 8) durch eine Serie von neuen aeroben oxidativen Carbonylierungen von Alkinsubstraten.^[109]

Die Forschungen im Laboratorium des Autors wurden unterstützt durch die National Science Foundation (CAREER, CHE-0094344), die National Institutes of Health (RO1 GM67173-01) und den Petroleum Research Fund der American Chemical Society. Mein Dank gilt der Research Corporation (Innovation Recognition Award), der Dreyfus Foundation (New Faculty and Teacher-Scholar Awards), der Dow Chemical Company (Innovation Recognition Award) und 3M (Untenured Faculty Award). Für Unterstützung bei der Anfertigung des Manuskripts danke ich Natia Anastasi, Jodie Brice und Jeff Johnson. Die Graphiken für das Titelbild und den Vortitel wurden von Betsy True, Medical Illustrations Department, University of Wisconsin, zusammen mit dem Autor entworfen und erzeugt.

Eingegangen am 29. August 2003 [A630]
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] K. Weissmehl, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, 3. Aufl., VCH, New York, **1997**.
- [2] Beispiele: a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, S. 231–285; b) E. N. Jacobsen in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Bd. 12 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, L. S. Hegeudus), Pergamon, New York, **1995**, S. 1097–1135; c) T. Katsuki in Lit. [2a], S. 287–325; d) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in Lit. [2a], S. 357–398; e) H. B. Kagan in Lit. [2a], S. 327–356.
- [3] Einführende Literatur: a) *Oxygenases and Model Systems* (Hrsg.: T. Funabiki), Kluwer, Boston, **1997**; b) J. T. Groves, R. Quinn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5790–5792; c) R. Neumann, M. Dahan, *Nature* **1997**, *388*, 353–355; d) C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10289–10297.
- [4] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; b) R. Jira in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Bd. 1, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 386–405; c) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik in Lit. [4b], S. 406–412.
- [5] P. M. Henry, *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*, Kluwer, Boston, **1980**.
- [6] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **1995**.
- [7] Einführende Literatur: a) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Bd. I, II (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, New York, **1998**; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [8] a) J.-E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335–342; b) J. Tsuji, *Synthesis* **1984**, 369–384; c) T. Hosokawa, S.-I. Murahashi, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 49–54; d) J. Tsuji in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 449–468; e) A. Heumann, K.-J. Jens, M. Réglér, *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, *42*, 483–576; f) J. M. Takacs, X.-t. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 369–396; g) J. Muzart, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789–5816.
- [9] Einführende Literatur zu kolloidal und heterogen Palladium-katalysierten Oxidationen: a) M. N. Vargaftik, V. P. Zagorodnikov, I. P. Stolarov, I. I. Moiseev, D. I. Kochubey, V. A. Likholobov, A. L. Chuvilin, K. I. Zamaraev, *J. Mol. Catal.* **1989**, *53*, 315–348; b) K. Kaneda, M. Fujii, K. Morioka, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4502–4503; c) K. Kaneda, Y. Fujie, K. Ebitani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9023–9026; d) K. Ebitani, Y. Fujie, K. Kaneda, *Langmuir* **1999**, *15*, 3557–3562; e) T. Nishimura, N. Kakiuchi, M. Inoue, S. Uemura, *Chem. Commun.* **2000**, 1245–1246; f) N. Kakiuchi, Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6620–6625; g) K. Mori, K. Yamaguchi, T. Hara, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11572–11573; h) G. Kovtun, T. Kameneva, S. Hladyi, M. Starchevsky, Y. Pazdersky, I. Stolarov, M. Vargaftik, I. Moiseev, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 957–964; i) K.-M. Choi, T. Akita, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 324–328; j) Y. Uozumi, R. Nakao, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 204–207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 194–197.
- [10] a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119–1122; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.
- [11] a) J. M. Davidson, C. Triggs, *Chem. Ind.* **1967**, 1361; b) M. O. Unger, R. A. Fouty, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 18–21; c) H. Itatani, H. Yoshimoto, *Chem. Ind.* **1971**, 674–675.
- [12] G. Wilke, H. Schott, P. Heimbach, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 92–93.
- [13] a) J. S. Valentine, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 235–245; b) T. Yoshida, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2134–2140; c) S. Otsuka, A. Nakamura, Y. Tatsuno, M. Miki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3761–3767; d) S. Otsuka, A. Nakamura, Y. Tatsuno, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6994–6999; e) T. Yoshida, K. Tatsumi, M. Matsumoto, K. Nakatsu, A. Nakamura, T. Fueno, S. Otsuka, *Nouv. J. Chim.* **1979**, *3*, 761–774.
- [14] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**.
- [15] S. S. Stahl, J. L. Thorman, R. C. Nelson, M. A. Kozee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7188–7189.
- [16] a) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1521–1531; b) S. M. Reid, J. T. Mague, M. J. Fink, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *616*, 10–18; c) S. S. Stahl, J. L. Thorman, N. de Silva, I. A. Guzei, R. W. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12–13.
- [17] a) M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1665–1673; b) C. Amatore, A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 511–528; c) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618–4630; d) A. K. de K. Lewis, S. Caddick, F. G. N. Cloke, N. C. Billingham, P. B. Hitchcock, J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10066–10073.
- [18] Weitere Untersuchungen der Protonolyse von Peroxopalladium(II): a) S. Muto, H. Ogata, Y. Kamiya, *Chem. Lett.* **1975**, 809–812; b) S. Muto, Y. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2587–2589; c) S. Muto, K. Tasaka, Y. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2493–2494.
- [19] a) D. A. Bianchi, R. N. Bortolo, R. N. D'Aloisio, M. N. Ricci, S. C. Soattini (Enichem S.p.A.), EP0-808-796A1, **1997**; b) D. Bianchi, R. Bortolo, R. D'Aloisio, M. Ricci, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 734–736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 706–708; c) D. Bianchi, R. Bortolo, R. D'Aloisio, M. Ricci, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *150*, 87–94; d) D. Bianchi, R. Bortolo, R. D'Aloisio, C. Querci, M. Ricci, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1999**, *126*, 481–484; e) R. Bortolo, D. Bianchi, R. D'Aloisio, C. Querci, M. Ricci, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *153*, 25–29.
- [20] W. R. Thiel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3349–3351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3157–3158.
- [21] a) K. D. Karlin, S. Kaderli, A. D. Zuberbühler, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 139–147; b) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227–237; c) V. Mahadevan, R. J. M. K. Gebbink, T. D. P. Stack, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 228–234; d) E. I. Solomon, P. Chen, M. Metz, S.-K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4702–4724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570–4590.
- [22] a) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **1998**, 2359–2360; b) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *Appl. Catal. A* **2000**, *194–195*, 435–442.
- [23] a) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science* **2000**, *287*, 1636–1639; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkstra, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781; c) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 355–369; d) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, M. Hoogenraad, G. Verspui, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 497–505.
- [24] a) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6011–6014; b) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750–6755; c) T. Nishimura, Y. Maeda, N. Kakiuchi, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4301–4305.
- [25] a) J. H. Bayston, R. N. Beale, N. K. King, M. E. Winfield, *Aust. J. Chem.* **1963**, *16*, 954–968; b) J. H. Bayston, M. E. Winfield, *J. Catal.* **1964**, *3*, 123–128; c) H. L. Roberts, W. R. Symes, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1450–1453; d) L. E. Johnston, J. A. Page, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4241–4246; e) R. D. Gillard, B. T. Heaton, D. H. Vaughan, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 3126–3130;

- f) J. F. Endicott, C.-L. Wong, T. Inoue, P. Natarajan, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 450–454; g) M. T. Atlay, M. Preece, G. Strukul, B. R. James, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1332–1338; h) D. D. Wick, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11900–11901.
- [26] a) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urry in *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, Bd. II* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, New York, **1998**, S. 350–360; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, A. Dijkman, *Catal. Today* **2000**, *57*, 157–166.
- [27] J. J. Berzelius, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *13*, 435–488.
- [28] W. G. Lloyd, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2816–2819.
- [29] T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 157–158; Corrigendum: T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 632.
- [30] E. Gómez-Bengo, P. Noheda, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7097–7098.
- [31] S. Ait-Mohand, F. Hénin, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2473–2476.
- [32] K. P. Peterson, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185–3189.
- [33] a) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298–5300; b) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584–3585; c) R. C. Larock, L. Wei, T. R. Hightower, *Synlett* **1998**, 522–524.
- [34] R. C. Larock, T. R. Hightower, G. A. Kraus, P. Hahn, D. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423–2426.
- [35] a) R. A. T. M. van Benthem, H. Hiemstra, J. J. Michels, W. N. Speckamp, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 357–359; b) R. A. T. M. van Benthem, H. Hiemstra, G. R. Longarela, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9281–9284; c) R. A. T. M. van Benthem, H. Hiemstra, P. W. N. M. van Leeuwen, J. W. Geus, W. N. Speckamp, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 500–503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 457–460.
- [36] a) M. Rönn, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7749–7752; b) M. Rönn, P. G. Andersson, J.-E. Bäckvall, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 773–777; c) M. Rönn, P. G. Andersson, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3603–3606.
- [37] a) M. Toyota, T. Wada, K. Fukumoto, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4916–4925; b) M. Toyota, M. Rudyanto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8929–8932; c) M. Toyota, T. Odashima, T. Wada, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9036–9037; d) M. Toyota, T. Wada, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4565–4570; e) M. Toyota, A. Ilangovan, R. Okamoto, T. Masaki, M. Arakawa, M. Ihara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4293–4296; f) M. Toyota, M. Ihara, *Synlett* **2002**, 1211–1222; g) M. Toyota, M. Rudyanto, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3374–3386; h) M. Toyota, M. Sasaki, M. Ihara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1193–1195.
- [38] B. A. Steinhoff, S. R. Fix, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766–767.
- [39] a) B. B. Wayland, R. F. Schramm, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971–976; b) D. P. Bancroft, F. A. Cotton, M. Verbruggen, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1989**, *45*, 1289–1292; c) A. I. Stash, T. I. Perepelkova, S. V. Kravtsova, Y. G. Noskov, I. P. Romm, *Russ. J. Coord. Chem.* **1998**, *24*, 36–39.
- [40] Dieser Vorschlag deckt sich nicht mit unseren experimentellen Beobachtungen, wonach die Disproportionierung von Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Molekularsieb langsamer verläuft: B. A. Steinhoff, S. S. Stahl, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] S. R. Fix, J. L. Brice, S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 172–174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 164–166.
- [42] B. A. Steinhoff, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4179–4181.
- [43] a) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254–278; b) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531–9541; c) L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12905–12906.
- [44] a) A. El-Qisairi, O. Hamed, P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2790–2791; b) O. Hamed, P. M. Henry, *Organometallics* **1998**, *17*, 5184–5189; c) A. El-Qisairi, P. M. Henry, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 50–60; d) A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, P. M. Henry, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *656*, 168–176; e) A. K. El-Qisairi, H. A. Qaseer, G. Katsigras, P. Lorenzi, U. Trivedi, S. Tracz, A. Hartman, J. A. Miller, P. M. Henry, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 439–441.
- [45] a) T. Hosokawa, S. Miyagi, S.-I. Murahashi, A. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2752–2757; b) T. Hosokawa, T. Uno, S. Inui, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318–2323; c) T. Hosokawa, Y. Imada, S. I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3282–3290; d) T. Hosokawa, C. Okuda, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1282–1287; e) T. Hosokawa, T. Kono, T. Shinohara, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, C13–C16.
- [46] a) A. Thorarensen, A. Palmgren, K. Itami, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8541–8544; b) K. Itami, A. Palmgren, A. Thorarensen, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6466–6471; c) H. K. Cotton, R. C. Verboom, L. Johansson, B. J. Plietker, J.-E. Bäckvall, *Organometallics* **2002**, *21*, 3367–3375.
- [47] a) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064; b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071–5075; c) Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620–1625.
- [48] M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907–2908.
- [49] a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725–7726; b) J. T. Bagdanoff, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 835–837; c) R. M. Trend, Y. K. Ramtohl, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2998–3001; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892–2895.
- [50] a) D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475–7476; b) J. A. Mueller, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8202–8203; c) D. R. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 63–65; d) S. K. Mandal, D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4600–4603; e) J. A. Mueller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7005–7013; f) S. K. Mandal, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7535–7537.
- [51] M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870–11871.
- [52] K. Hallman, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 260–263.
- [53] a) M. J. Schultz, C. C. Park, M. S. Sigman, *Chem. Commun.* **2002**, 3034–3035; b) D. R. Jensen, M. J. Schultz, J. A. Mueller, M. S. Sigman, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3940–3943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810–3813.
- [54] K. R. Seddon, A. Stark, *Green Chem.* **2002**, *4*, 119–123.
- [55] F. C. Phillips, *Am. Chem. J.* **1894**, *16*, 255–277.
- [56] T. Nishimura, N. Kakiuchi, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1915–1918.
- [57] a) M. Roussel, H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5387–5390; b) H. Mimoun, R. Charpentier, A. Mitschler, J. Fischer, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1047–1054; c) H. Mimoun, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 750–766; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 734–750.
- [58] a) T. Hosokawa, T. Ohta, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 848–849; b) T. Hosokawa, T. Ohta, S. Kanayama, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1758–1764; c) T. Hosokawa, Y. Ataka, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 166–169; d) siehe auch: W. G. Lloyd, B. J. Luberoft, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3949–3952.
- [59] a) T. Hosokawa, M. Takano, Y. Kuroki, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6643–6646; b) siehe auch: F.

- Ragaini, T. Longo, S. Cenini, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *110*, L171–L175.
- [60] V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12996–12997.
- [61] a) J.-E. Bäckvall, A. K. Awasthi, Z. D. Renko, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4750–4752; b) J.-E. Bäckvall, R. B. Hopkins, H. Grennberg, M. M. Mader, A. K. Awasthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5160–5166; c) H. Grennberg, A. Gogoll, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808–5811; d) H. Grennberg, S. Faizon, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 269–271; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 263–264; e) K. Bergstad, H. Grennberg, J.-E. Bäckvall, *Organometallics* **1998**, *17*, 45–50; f) J. Wöltinger, J.-E. Bäckvall, A. Zsigmond, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1460–1467.
- [62] J. E. Bäckvall, R. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2885–2888.
- [63] Eine Vielzahl von Nucleophilen wurde eingesetzt; ältere und neuere Beispiele: Organoquecksilberverbindungen: a) Lit. [10a]; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6896–6901; Arylamine, -phosphane, -arsane, -stibane und -bismutane: c) R. Asano, I. Moritani, Y. Fujiwara, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2910–2911; d) C. S. Cho, S. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2341–2348; Alkylolithiumverbindungen: e) S. Murahashi, M. Yamamura, N. Mita, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2870–2874; Organomagnesiumverbindungen: f) N.-T. Luong-Thi, H. Riviere, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 918–919; Arylstannane: g) H. Oda, M. Morishita, K. Fugami, H. Sano, M. Kosugi, *Chem. Lett.* **1996**, 811–812; h) K. Fugami, S. Hagiwara, H. Oda, M. Kosugi, *Synlett* **1998**, 477–478; i) K. Hirabayashi, J. Ando, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Synlett* **1999**, 99–101; Aryl- und Vinylboronsäuren und -boronsäureester: j) X. Du, M. Suguro, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Nishikata, N. Hagiwara, K. Kawata, T. Okeda, H. F. Wang, K. Fugami, M. Kosugi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3313–3316; Aryl- und Alkenylsilanole: k) K. Hirabayashi, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7893–7896; l) K. Hirabayashi, J. Ando, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1409–1417; m) K. Hirabayashi, T. Kondo, F. Toriyama, Y. Nishihara, A. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 749–750; Arylphosphonsäuren: n) A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1484–1485.
- [64] K. Matoba, S. Motofusa, C. S. Cho, K. Ohe, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 3–10.
- [65] T. Ohe, T. Tanaka, M. Kuroda, C. S. Cho, K. Ohe, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1851–1855.
- [66] J. P. Parrish, Y. C. Jung, S. I. Shin, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7127–7130.
- [67] Y. C. Jung, R. K. Mishra, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2231–2234.
- [68] Einschlägige Übersichtsartikel hierzu: a) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932; b) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2298–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2181–2192; c) A. Sen, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 550–557; d) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633–639; Corrigendum: C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 844; e) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1769.
- [69] Beispiele: a) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3863–3865; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169; c) O. Maruyama, M. Yoshidomi, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Chem. Lett.* **1979**, 1229–1230; d) T. Itahara, M. Ikeda, T. Sakakibara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1361–1363; e) J. Tsuji, H. Nagashima, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2699–2702; f) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1997**, 1103–1104; g) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211–5215; h) K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.* **1999**, 55–56; i) C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097–2100; j) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586–1587; k) T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1476–1477.
- [70] a) R. S. Shue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1510–1511; b) R. S. Shue, *J. Catal.* **1972**, *26*, 112–117; c) R. S. Shue (Phillips Petroleum Co.), US 3,775,511, **1973**.
- [71] M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3636–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512–3515.
- [72] a) H. Weissman, X. Song, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 337–338; b) T. Matsumoto, T. Yoshida, *Chem. Lett.* **2000**, 1064–1065; c) T. Matsumoto, R. A. Periana, D. J. Taube, H. Yoshida, *J. Catal.* **2002**, *206*, 272–280.
- [73] Neuere Übersichten: a) N. Petragnani, H. A. Stefani, C. J. Valduga, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411–1448; b) M. Frederickson, R. Grigg, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 33–62; c) M. Frederickson, R. Grigg, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 63–115.
- [74] Siehe z.B.: a) L. S. Hegedus, *J. Mol. Catal.* **1983**, *19*, 201–211; b) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1147–1161; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1113–1126.
- [75] Belege für die Bildung einkerniger Komplexe wurden bei „heterogenen“ Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen erhalten: a) I. W. Davies, L. Matty, D. L. Hughes, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10139–10140; b) A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *173*, 249–274.
- [76] E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579.
- [77] R. van Helden, G. Verberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 1263–1273.
- [78] a) J. M. Davidson, C. Triggs, *Chem. Ind.* **1966**, 457; b) Lit. [11a]; c) J. M. Davidson, C. Triggs, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1324–1330.
- [79] a) Lit. [11c]; b) H. Iataaki, H. Yoshimoto, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 76–79; c) H. Yoshimoto, H. Itatani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2490–2492; d) H. Yoshimoto, H. Itatani, *J. Catal.* **1973**, *31*, 8–12; e) M. Kashima, H. Yoshimoto, H. Itatani, *J. Catal.* **1973**, *29*, 92–98.
- [80] Eine Reihe kokatalytischer Verfahren (vor allem Pd/Cu, Pd/Polyoxometallat) zur oxidativen Kupplung von Arenen wurde entwickelt; einführende Literatur: a) G. U. Mennenga, A. I. Rudenkov, K. I. Matveev, I. V. Kozhevnikov, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1976**, *5*, 401–406; b) A. I. Rudenkov, G. U. Mennenga, L. N. Rachkovskaya, K. I. Matveev, I. V. Kozhevnikov, *Kinet. Katal.* **1977**, *18*, 915–920; c) V. E. Tarabanko, I. V. Kozhevnikov, K. I. Matveev, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1978**, *8*, 77–79; d) A. K. Yatsimirsky, S. A. Deiko, A. D. Ryabov, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2381–2392; e) S. H. Lee, K. H. Lee, J. S. Lee, J. D. Jung, J. S. Shim, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *115*, 241–246; f) M. Okamoto, T. Yamaji, *Chem. Lett.* **2001**, 212–213; g) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, G. Lando, K. Agbaria, M. Kazanci, Y. Sasson, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 455–459; h) T. Yokota, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 849–854; i) M. Okamoto, M. Watanabe, T. Yamaji, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 59–65.
- [81] Siehe auch: a) Lit. [11b]; b) Y. Fujiwara, R. Asano, I. Moritani, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1681–1683; c) L. J. Ackerman, J. P. Sadighi, D. M. Kurtz, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Organometallics* **2003**, *22*, 3884–3890.
- [82] S. Murai in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**, S. 47–79.

- [83] a) H. Itatani, A. Shiotani, A. Yokota (Ube Industries, Ltd., Japan), US 4,292,435, **1981**; b) H. Itatani, A. Shiotani, A. Yokota (Ube Industries, Ltd., Japan), US 4,338,456, **1982**; c) A. Shiotani, M. Yoshikiyo, H. Itatani, *J. Mol. Catal.* **1983**, *18*, 23–31; d) A. Shiotani, H. Itatani, T. Inagaki, *J. Mol. Catal.* **1986**, *34*, 57–66.
- [84] Einführende Literatur: a) Lit. [7a]; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211.
- [85] a) M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346–2351; b) K. A. Smith, E. M. Campi, W. R. Jackson, S. Marcuccio, C. G. M. Naeslund, G. B. Deacon, *Synlett* **1997**, 131–132; c) M. S. Wong, X. L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4087–4089; d) J. P. Parrish, Y. C. Jung, R. J. Floyd, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7899–7902.
- [86] H. Yoshida, Y. Yamaryo, J. Ohshita, A. Kunai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541–1544.
- [87] a) E. Shirakawa, Y. Murota, Y. Nakao, T. Hiyama, *Synlett* **1997**, 1143–1144; b) L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, *Synlett* **1997**, 791–792.
- [88] K. M. Hossain, T. Kameyama, T. Shibata, K. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2415–2420.
- [89] T. Ohe, T. Tanaka, M. Kuroda, C. S. Cho, K. Ohe, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1851–1855.
- [90] C. W. Jones, *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**.
- [91] a) V. N. Zudin, V. A. Likhobolov, Y. I. Ermakov, *Kinet. Katal.* **1977**, *18*, 921–926; b) V. N. Zudin, V. A. Likhobolov, Y. I. Ermakov, *Kinet. Katal.* **1979**, *20*, 1599–1600.
- [92] R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **1999**, S. 251–256.
- [93] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013.
- [94] a) T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2645–2646; b) T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1455–1465.
- [95] S.-B. Park, J. K. Cha, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 147–149.
- [96] T. Nishimura, H. Araki, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2997–2999.
- [97] Zu einer Diskussion der synthetischen und industriellen Anwendungen von oxidativen Carbonylierungen siehe: a) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum, New York, **1991**; b) A. Klausener, J.-D. Jentsch in Lit. [4b], S. 164–182; c) M. Beller, A. M. Tafesh in Lit. [4b], S. 182–194.
- [98] a) G. P. Chiusoli, M. Costa, S. Reverberi, *Synthesis* **1989**, 262–265; b) B. Gabriele, M. Costa, G. Salerno, G. P. Chiusoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1007–1008; c) B. Gabriele, M. Costa, G. Salerno, G. P. Chiusoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1429–1430; d) B. Gabriele, M. Costa, G. Salerno, G. P. Chiusoli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 83–87; e) A. Bonardi, M. Costa, B. Gabriele, G. Salerno, G. P. Chiusoli, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7495–7498; f) B. Gabriele, G. Salerno, F. De Pascali, G. T. Sciano, M. Costa, G. P. Chiusoli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6877–6880; g) B. Gabriele, G. Salerno, F. De Pascali, M. Costa, G. P. Chiusoli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 147–154; h) A. Bacchi, G. P. Chiusoli, M. Costa, C. Sani, B. Gabriele, G. Salerno, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *562*, 35–43; i) A. Fazio, B. Gabriele, G. Salerno, S. Destri, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 485–502; j) B. Gabriele, G. Salerno, D. Brindisi, M. Costa, G. P. Chiusoli, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 625–627; k) B. Gabriele, G. Salerno, F. De Pascali, M. Costa, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593–594*, 409–415; l) A. Bacchi, M. Costa, B. Gabriele, G. Pelizzi, G. Salerno, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450–4457; m) B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, F. B. Campana, *Chem. Commun.* **2002**, 1408–1409; n) B. Gabriele, L. Veltri, G. Salerno, M. Costa, G. P. Chiusoli, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1722–1728; o) B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, M. Costa, *Chem. Commun.* **2003**, 486–487; p) B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, M. Costa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 601–604.
- [99] T. Iwasawa, M. Tokunaga, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, ASAP-Beitrag.
- [100] G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, M. Hoogenraad, G. Verspui, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1341–1352.
- [101] J. T. Bagdanoff, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 357–361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 353–357.
- [102] R. M. Trend, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4482–4483.
- [103] a) I. S. Ali, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5435–5436; b) D. D. Caspi, D. C. Ebner, J. T. Bagdanoff, B. M. Stoltz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 185–189.
- [104] S. Paavola, K. Zetterberg, T. Privalov, I. Csöreg, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 237–244.
- [105] M. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Chem. Commun.* **2004**, 218–219.
- [106] B. Furman, M. Dziedzic, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8249–8252.
- [107] C. Bee, E. Leclerc, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4927–4930.
- [108] M. Reiter, S. Ropp, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 91–94.
- [109] a) B. Gabriele, G. Salerno, M. Costa, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 219–228; b) B. Gabriele, G. Salerno, P. Plastina, M. Costa, A. Crispini, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 351–358; c) A. Bacchi, M. Costa, N. Della Cà, M. Fabbriatore, A. Fazio, B. Gabriele, C. Nasi, G. Salerno, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 574–585; d) M. Costa, N. Della Cà, B. Gabriele, C. Massera, G. Salerno, M. Soliani, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469–2477.