

Katalyse mit Palladium in hoher Oxidationsstufe: neue Reaktivität für die organische Synthese

Kilian Muñiz*

Homogene Katalyse · Kupplungen · Oxidationsstufen ·
Palladium · Eliminierungen

Die vergangenen Jahre waren Zeuge der schnellen Entwicklung eines neuen Gebiets der Palladium-Katalyse in der organischen Synthese. Entsprechende Reaktionen verlaufen außerhalb der normalerweise beobachteten Pd^0/Pd^{II} -Katalysezyklen und werden durch die Gegenwart starker Oxidationsmittel ermöglicht, die an einem gegebenen Punkt des Katalysezyklus weitere Palladium(II)-Reaktionen durch selektive Oxidation des Metalls verhindern. Die dabei entstehenden Palladium-Komplexe in höherem Oxidationszustand sind für die Entwicklung einer Reihe von neuen Umwandlungen genutzt worden, die nicht über herkömmliche Palladium-Katalysen realisiert werden können. Eine derartige Katalyse mit Palladium in höherem Oxidationszustand ist von erheblichem Synthesepotenzial.

1. Einleitung

Reduktive Eliminierungen aus definierten Palladium(II)-Katalysatoren haben im Verlauf der letzten Jahrzehnte die Entwicklung bahnbrechender C-C- und C-Heteroatom-Bindungsknüpfungen ermöglicht.^[1,2] Alle diese Katalysezyklen verlaufen unter Beteiligung von Pd^0/Pd^{II} -Zuständen, an denen üblicherweise keine weiteren Oxidationszustände des Palladiums beteiligt sind.

Anders als die Pd^0/Pd^{II} -Katalyse haben mögliche Pd^{II}/Pd^{IV} -Katalysezyklen lange Zeit wenig Aufmerksamkeit erhalten; ungeachtet zahlreicher Anmerkungen zu einer möglichen Beteiligung von Pd^{IV} -Intermediaten an Katalyse und Synthese konnte kein eindeutiger Beweis für ihre Existenz erbracht werden.^[3] Der stärkste Beleg für die Möglichkeit derartiger Verläufe stammte von einer grundlegenden Ausführung von Carty et al., die zeigen konnten, dass der Dimethylpalladium-Komplex **1** bereitwillig eine oxidative Insertion in Methyliodid eingeht, wodurch der Trimethylpalladium(IV)-Komplex **2** entsteht. Dieser wurde isoliert und röntgenographisch charakterisiert (Schema 1).^[4]

[*] Prof. Dr. K. Muñiz^[+]

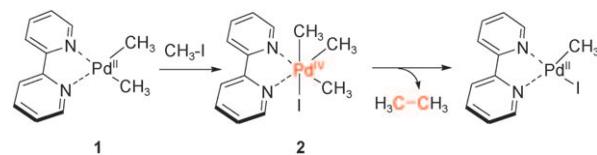
Institut de Chimie, UMR 7177, University of Strasbourg
4 rue Blaise Pascal, 67000 Straßburg (Frankreich)
E-Mail: muniz@unistra.fr

[+] Neue Adresse: Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)
Av. Països Catalans, 16, 43007 Tarragona (Spanien)
E-Mail: kmuniz@iciq.es

Die Strukturchemie isolierbarer Palladium(IV)-Komplexe dieses Typs ist durch die Gegenwart neutraler Donorliganden mit zwei Stickstoffdonorgruppen wie Bipyridin und einer größeren Zahl von Kohlenstoffliganden charakterisiert. Variationen dieses

Musters haben zu vielfältigen unterschiedlich substituierten Low-Spin-d⁶-Pd^{IV}-Komplexen geführt, die unter anderem Benzyl-, Allyl-, Benzoyl-, Allenyl- und Propargylsubstituenten enthalten.^[5–7] Typischerweise ist die C-C-Bindungsknüpfung die dominierende Reaktion der isolierten Palladium(IV)-Verbindungen, ein Ergebnis, das aus der großen Zahl von kohlenstoffreichen Liganden innerhalb der Koordinationsphäre des Metallzentrums resultiert. Für den ursprünglichen Komplex **2** hat eine ausführliche Studie ergeben, dass der eigentlichen Ethanbildung die Dissoziation von Iodid vorausgeht. Nach dieser Studie verläuft dieser Vorgang ausgehend von einem pentakoordinierten, kationischen Intermediat über mehrere Stufen unter Beteiligung einer α -agostischen C-H-Wechselwirkung.^[5,8]

Palladium(IV)-Komplexe haben dank der grundsätzlichen Möglichkeit, bis zu vier unterschiedliche Gruppen für deren Beteiligung in nachfolgenden reduktiven Eliminierungsprozessen zur Verfügung zu stellen, ein großes Potenzial



Schema 1. Die wegweisende Synthese und Isolierung von $[(\text{bipy})\text{Pd-IMe}_3]$ (**2**; Bipy = Bipyridin) nach Carty et al. und die charakteristische reduktive Eliminierung aus diesem Komplex unter C-C-Bindungsbildung.

für die Entwicklung neuer Übergangsmetallkatalysen jenseits von C-C-Kupplungen. Ein wesentlicher Aspekt bei einer katalytischen Reaktionsführung ist der mögliche Zugang zu höheren Oxidationszuständen des Palladiums an einem gegebenen Punkt des Katalysezyklus und unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Dies ist insbesondere bedeutend für Arylpalladium- und Alkylpalladium-Komplexe, die ein niedrigeres Redoxpotential als einfache Palladium(II)-Salze aufweisen. Die Zugabe von starken Oxidationsmitteln und der damit einhergehende Wechsel des Oxidationszustands des Katalysators haben so die Entwicklung beispielloser organischer Umwandlungen ermöglicht, die auf dem Wege konventioneller Palladium(II)-Katalysen nicht realisiert werden können. Zudem werden für Palladium(IV)-Katalysen weder die bekannte Dominanz der β -Hydrideliminierung noch der mögliche Nachteil einer Abscheidung von elementarem Palladium erwartet. Darüber hinaus erfordern reduktive Eliminierungen aus Palladium(II)-Komplexen zur Prozessoptimierung häufig eine Feinabstimmung elektronischer und sterischer Parameter des Liganden.^[2b] Dies sollte hingegen kein größeres Problem für Palladium in höherer Oxidationsstufe darstellen, da in diesem Fall ein schneller Verlauf der reduktiven Eliminierung der Stabilisierung des Metalls dient.

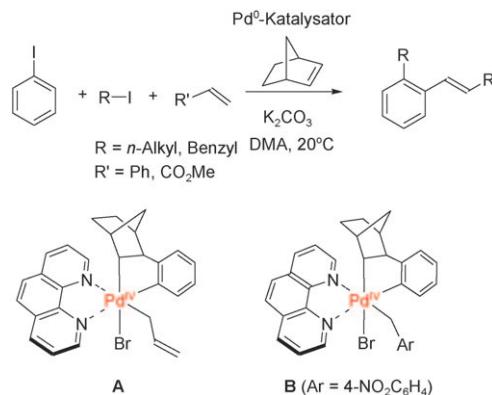
In diesem Kurzaufsatz werden die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Palladium(IV)-Katalyse zusammengefasst, mit einem Schwerpunkt auf der Verwirklichung neuer organischer Umwandlungen, insbesondere C-X-Kupplungen.^[9]

2. C-C-Kupplungen

Diese Art von reduktiver Eliminierung aus Palladium(IV)-Komplexen ist die klassische Umwandlung und geht auf das erste Beispiel überhaupt zurück (Schema 1). Sie wurde im Anschluss bei einer Reihe von stöchiometrischen Umwandlungen wie $C_{sp^3}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ und $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ -Kupplungen beobachtet.^[5-7] Die Entwicklung von Palladium(IV)-Katalysatorzuständen als Intermediaten in C-C-Bindungs-knüpfungen nahm ihren Anfang mit der Catellani-Reaktion (Schema 2).^[10] Diese wegweisende Reaktion beruht auf einem reversiblen Norbornen-Einbau im Verlauf einer Domino-Sequenz zum Aufbau von bis zu drei neuen Bindungen,^[11] wobei ein vorgeschlagenes σ -Norbornyl-Pd^{IV}-Intermediat als Schlüssel zum Erfolg angesehen wird. Seine Existenz konnte



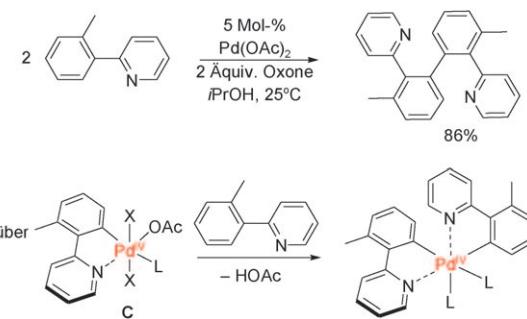
Kilian Muñiz studierte Chemie an den Universitäten Hannover und Oviedo sowie am Imperial College in London. Er promovierte 1998 in organischer Chemie an der RWTH Aachen und arbeitete im Anschluss mit Ryoji Noyori an der Universität Nagoya als AvH/JSPS-Postdoktorand (1999/2000). Von 2001 bis 2005 fertigte er an der Universität Bonn seine Habilitation an, bevor er auf eine Professur für Katalyse an die Universität Straßburg wechselte. Er ist gegenwärtig am ICIQ-Forschungszentrum in Tarragona in Spanien beschäftigt.



Schema 2. Catellani-Reaktion und beobachtete Palladium(IV)-Komplexe **A** und **B** mit Relevanz für Katalysereaktionen.

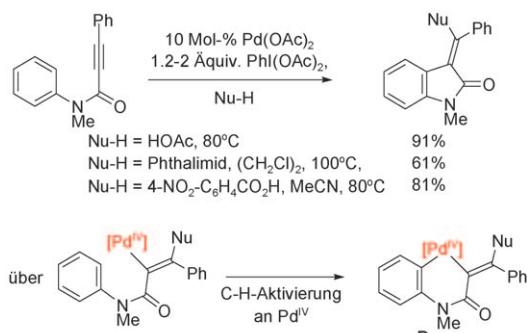
bislang nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden, wurde aber aus der Isolierung von Phenanthrolin-stabilisierten Allyl- und Benzyl-Modellverbindungen wie **A** und **B** abgeleitet.^[12] Im Fall von verwandten Arylkupplungen muss man jedoch besondere Vorsicht walten lassen, was eine mögliche Beteiligung kohlenstoffreicher Palladium(IV)-Intermediate angeht, da eine Studie von Echavarren et al. in solchen Fällen Hinweise auf einen alternativen Mechanismus in Form einer Transmetallierung unter Beteiligung zweier monomerer Palladium(II)-Komplexe lieferte.^[13]

In neuerer Zeit haben sich hypervalente Iodverbindungen als geeignete Reagenzien für katalytische C-C-Bindungs-knüpfungen herausgestellt. Sie ermöglichen eine selektive Metallocidation zu einem gegebenen Zeitpunkt des Katalysezyklus, mit einer starken Präferenz für die Stufe der σ -Arylpalladium-Intermediate. Dieses Forschungsfeld wurde kürzlich in einem maßgeblichen Übersichtsartikel abgedeckt.^[14] In Gegenwart von Oxone als Oxidationsmittel besteht auch die Möglichkeit einer Biarylsynthese über zwei aufeinanderfolgende C-H-Aktivierungen.^[15] Kontrollexperimente offenbarten, dass die zweite C-H-Aktivierung am Palladium(IV)-Komplex **C** abläuft (Schema 3). Dieser Befund erweitert das Synthesepotenzial elektrophiler Palladium-Katalysen und verdeutlicht zudem, dass die Entwicklung weiterer metallorganischer Reaktionen an Palladium(IV)-Zentren möglich ist, die vor der reduktiven Eliminierung ablaufen.



Schema 3. C-C-Kupplung unter C-H-Aktivierung am Palladium(IV)-Zentrum.

Die Effizienz von Palladium(IV)-Komplexen für C-H-Aktivierungen und reduktive C_{sp^2} - C_{sp^2} -Bindungsknüpfung wurde nachfolgend zum Aufbau von Heterocyclen in Domino-Verfahren genutzt (Schema 4). Im Anschluss an eine gut



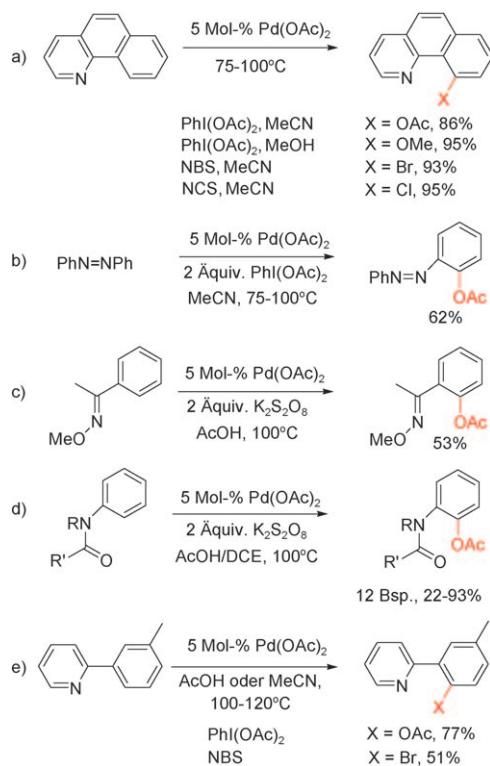
Schema 4. C-H-Aktivierung an Palladium(IV)-Zentren in Domino-Katalysen.

establierte Nucleopalladierung eines Alkins mit einem Palladium(II)-Katalysator wird das entstandene Vinylpalladium-Intermediat in Gegenwart von $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ schnell zu einem Palladium(IV)-Komplex oxidiert. An diesem Punkt leitet Palladium(IV) eine intramolekulare C-H-Aktivierung am benachbarten aromatischen Ring ein. Diese verläuft wie zuvor besprochen und führt zum Intermediat **D**. Eine reduktive Eliminierung liefert im Anschluss Oxindolin-Derivate und regeneriert den ursprünglichen Palladium(II)-Oxidationszustand. Es konnte gezeigt werden, dass diese Reaktion für eine Reihe unterschiedlich substituierter Ausgangsverbindungen wie auch für andere Carboxylat-Nucleophile als Acetat erfolgt.^[16] Kürzlich demonstrierten Michael et al. die Möglichkeit einer intermolekularen C-H-Aktivierung an einem Palladium(IV)-Zentrum im Anschluss an eine intramolekulare Aminopalladierung mit nachfolgender Metalloxidation.^[17]

3. Aryl-Heteroatom-Kupplungen

3.1. C-O- und C-X-Kupplungen

Eine Mitwirkung von Palladium(IV) war bereits frühzeitig für einige C-O-Kupplungsreaktionen postuliert worden, allerdings blieb der genaue Mechanismus dieser Umwandlungen lange Zeit unklar.^[18] Crabtree und Yoneyama beschrieben die Kombination eines Palladium(II)-Katalysators mit Iodosobenzoldiacetat, die zur katalysierten C-H-Aktivierung von Arenen unter anschließender Acetoxylierung führte.^[18c] Diese Beobachtung ermöglichte Sanford et al. die Entwicklung einer Serie von katalytischen Reaktionen zur Arenfunktionalisierung. Die zugrunde liegende allgemeine Strategie beruht auf einer chelatkontrollierten C-H-Aktivierung unter Bildung von Palladacyclen für eine nachfolgende Metalloxidation und abschließende reduktive Eliminierung aus dem Palladium(IV)-Intermediat.^[19,20] Das allgemeine Reaktionsmodell ist anhand von Benzo[*h*]chinolin gezeigt (Schema 5a). Mit Iodosobenzoldiacetat, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, ent-



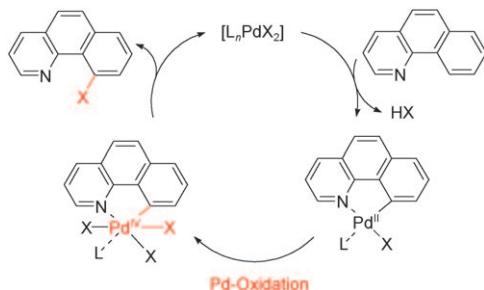
Schema 5. Katalytischer C-O- und C-X-Bindungsaufbau an Palladium(IV)-Intermediaten. DCE = 1,2-Dichlorethan, NBS = *N*-Bromsuccinimid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid.

steht in MeCN das entsprechende Acetoxylierungsprodukt, während in alkoholischem Medium selektive Alkoxylierungen möglich sind. C-H-Funktionalisierungen an einzelnen Arengruppen verlaufen hoch selektiv für die entsprechende *ortho*-Position,^[22] was einen beispiellosen Zugang zu höher funktionalisierten Arenen wie 2-Acetoxyazobenzol eröffnet (Schema 5b). Wird das Oxidationsmittel $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ durch eine Kombination aus Oxone und Essigsäure ersetzt, erhält man ein System für eine ähnlich effiziente *ortho*-Acetoxylierung von Acetophenon- und Anilin-Derivaten (Schema 5c,d).^[23,24] Sanford et al. konnten zeigen, dass die Funktionalisierung im Fall von 3-substituierten Arenen, wie in Schema 5e gezeigt, mit vollkommener Selektivität zugunsten des 1,2,4-trisubstituierten Produkts gegenüber dem möglichen 1,2,3-Isomer verläuft.^[25]

Die Einführung von Halogenatomen folgt unter Verwendung von starken Oxidationsmitteln wie PhICl_2 , NCS oder NBS demselben Ansatz. Insbesondere PhICl_2 hat eine lange Geschichte in der Chlorierung von C_{sp^2} -Atomen über Palladium(IV)-Intermediate.^[26] Zum Beispiel konnte ein oxiderter Trichloropalladium(IV)-Komplex mit Pinzettenligand NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, das organische Reduktionsprodukt ließ sich jedoch nicht exakt bestimmen.^[26e]

Im Allgemeinen sind die Halogenierungen mit Palladium-Katalysatoren ähnlich zu denen der Acetoxylierung mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Zum Beispiel gelang die selektive Bomierung und Chlorierung von Benzo[*h*]chinolin mit NBS bzw. NCS (Schema 5a). Geeignete dirigierende Substituenten ermögli-

chen Palladium-katalysierte *ortho*-Halogenierungen mit hoher Selektivität.^[27] Erneut wird bei substituierten Arensubstraten selektiv das 1,2,4-Trisubstitutionsprodukt gebildet (Schema 5e).^[28] Der Katalysezyklus für die chelatkontrollierte, positionsselektive Aryloxidation ist in Schema 6 ge-

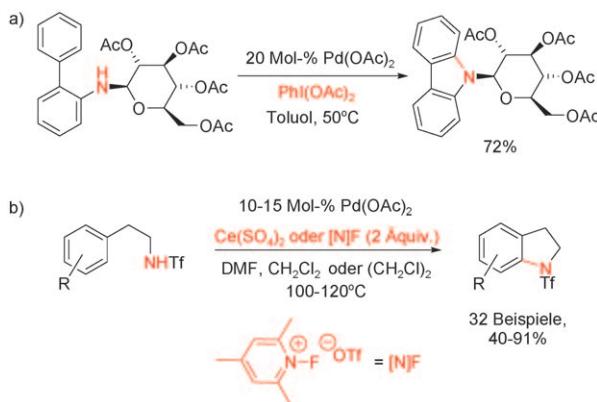


Schema 6. Postulierter Katalysezyklus der Palladium(IV)-katalysierten Aryloxidation.

zeigt. Es wird angenommen, dass er über die Bildung eines Palladacyclus mit nachfolgender Oxidation des Palladium-Zentrums zu Palladium(IV) und abschließender reduktiver Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplung verläuft.

3.2. C-N-Kupplungen

Eine katalytische intramolekulare Aryl-Stickstoff-Bindungsknüpfung wurde entwickelt, um Carbazole ausgehend von 2-Aminobiphenylen herzustellen.^[29] Diese Strategie fußt auf einer regioselektiven C-H-Aktivierung mit Palladium(II), wobei die Anilin-Einheit als Koordinationsstelle genutzt wird, und führt zu einem dreikernigen Palladium(II)-Komplex. Eine selektive Metalloxidation mit PhI(OAc)₂ zu einem Palladium(IV)-Intermediat induziert die intramolekulare C-N-Bindungsknüpfung bereits bei Raumtemperatur. Formal ist dieser Prozess die Palladium(IV)-Variante der Buchwald-Hartwig-Kupplung.^[30,31] Die präparative Anwendbarkeit dieses Prozesses wurde anhand der Synthese eines *N*-Glycosylcarbazols demonstriert (Schema 7a). Ein neuerer Beitrag von Yu et al. beschreibt eine einzigartige Aryl-Stickstoff-

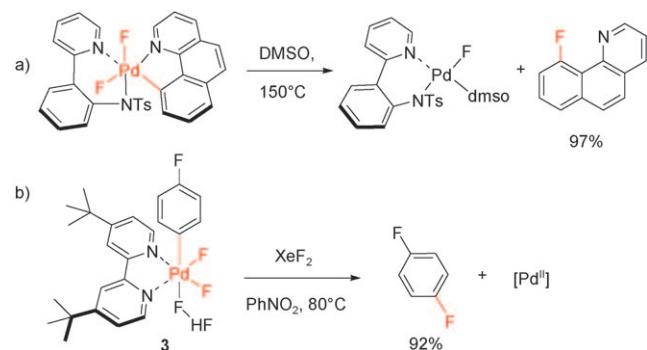


Schema 7. Palladium(IV)-katalysierte Carbazol- und Indolin-Synthesen. Tf = Triflat.

Kupplung durch Palladium-Katalyse mit Palladium in hohem Oxidationszustand. In diesem Fall gehen *N*-Triflyl-2-arylethylamine eine oxidative Cyclisierung ausgehend von einem hoch oxidierten Palladium-Komplex zu den entsprechenden Indolinen ein (Schema 7b). Diese Reaktion nutzt eine kationische Organofluorverbindung als Zwei-Elektronen-Oxidationsmittel, um das Palladium(IV)-Intermediat zu erreichen. Alternativ ist eine stufenweise Ein-Elektronen-Oxidation mit Ce(SO₄)₂ möglich, die wahrscheinlich über ein Palladium(III)-Intermediat verläuft.^[32]

3.3. C-F-Kupplungen

In weiteren Arbeiten wurden mögliche Reaktionswege zur reduktiven Eliminierung von Arylfluoriden aus Palladium(IV)-Komplexen untersucht. Derartige Reaktionen könnten eine brauchbare Alternative zu den äußerst schwierig zu realisierenden Prozessen im Rahmen konventioneller Pd⁰/Pd^{II}-Systeme sein.^[33] Die Möglichkeit einer sauberen Oxidation von Palladium(II) mit Xenondifluorid wurde erstmals von Vigalok et al. bei ihrer bahnbrechenden Synthese von Palladiumdifluorid-Verbindungen demonstriert,^[34] und XeF₂ wurde kürzlich auch bei Synthesen von Difluorpalladium(IV)-Komplexen eingesetzt.^[35,36] Diese Komplexe sind in der Lage, auf thermischem (Schema 8a)



Schema 8. Reduktive Eliminierung aus monomeren Palladium(IV)-Komplexen unter Bildung von C-F-Bindungen. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

oder oxidativem Weg (Schema 8b) eine reduktive Aryl-Fluor-Kupplung zu induzieren. Im zweiten Fall kann Xenondifluorid auch durch NBS ersetzt werden; als Erklärung schlugen die Autoren vor, dass die Aufgabe der Oxidationsmittel in einer Reaktion mit dem FHF-Liganden des Komplexes besteht. Nicht nur die Verwirklichung der reduktiven C-F-Bindungsbildung an sich ist bemerkenswert – auch die Isolierung und Strukturcharakterisierung von **3** mit seinem Aryl-Liganden ohne unterstützende Chelatgruppierung ist eine herausragende Leistung.^[37]

4. Mechanismen reduktiver Eliminierungen aus σ -Aryl-Pd^{IV}-Katalysatoren

Im Prinzip geht man davon aus, dass reduktive Eliminierungen zum Aufbau von Aryl-Aryl- und Aryl-X-Bindungen

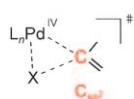
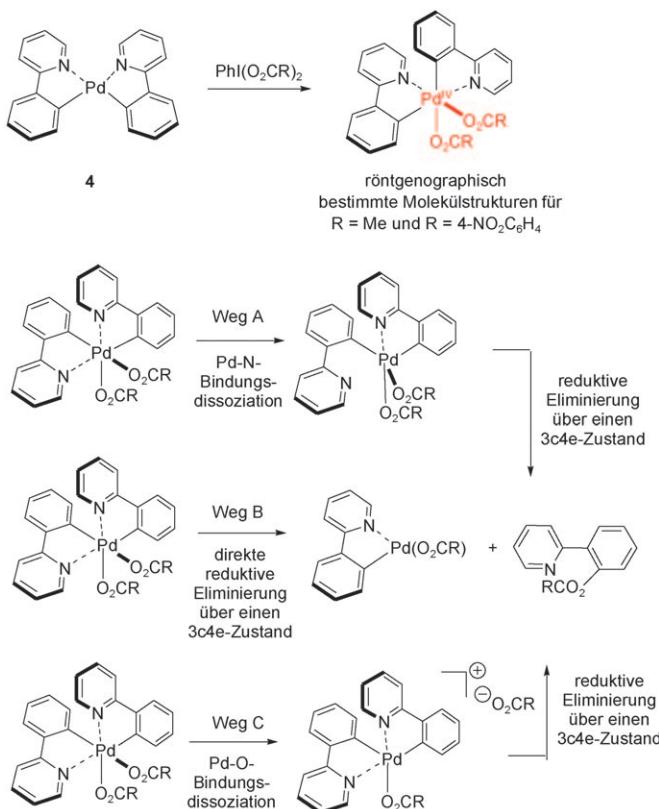


Abbildung 1. 3c4e-Übergangszustand bei reduktiven Eliminierungen aus σ-Aryl-Pd^{IV}-Intermediaten unter Aryl-Aryl- oder Aryl-X-Kupplung.

kann der Ablauf an sich mit der entsprechenden reduktiven Eliminierung aus Palladium(II)-Komplexen verglichen werden.^[2] Wie im Fall der Palladium(II)-Katalyse ist der Mechanismus der Palladium(IV)-Katalyse noch nicht genau verstanden und mag noch einige Überraschungen bereithalten. Ein Hauptgrund hierfür liegt in der Tatsache, dass Palladium(IV)-Komplexe zu instabil für ihre Isolierung und Strukturaufklärung sowie ausführliche mechanistische Studien sind. Die Palladium(IV)-Katalyse zur Aryloxygenierung ist eine Ausnahme in diesem Bereich. Sanford et al. gelang die Isolierung monomerer Palladium(IV)-Komplexe, die relevant für Kohlenstoffoxyxygenierungen sind (Schema 9).^[38,39] Die Umsetzung des Diarylpalladium(II)-Chelatkomplexes **4** mit hypervalenten Iodosobenzolreagentien lieferte stabile, isolierbare Palladium(IV)-Komplexe, die röntgenographisch charakterisiert werden konnten.



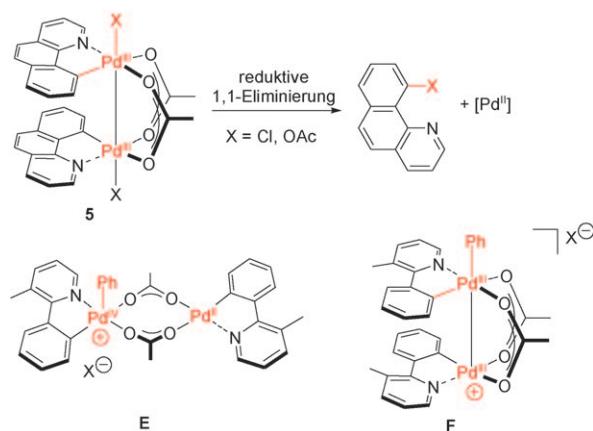
Schema 9. Synthese stabiler Palladium(IV)-Komplexe mit Relevanz für die C-O-Kupplung und mechanistische Alternativen bei der Aryl-Sauerstoff-Kupplung.

aus σ-Aryl-Pd^{IV}-Intermediaten über einen Drei-Zentren-vier-Elektronen(3c4e)-Übergangszustand verlaufen (Abbildung 1).

Obwohl sich die räumlichen Anordnungen der Liganden am Metallzentrum der beteiligten Komplexen signifikant unterscheiden,

Die nachfolgende reduktive Eliminierung kann auf drei unterschiedlichen Wegen erfolgen (Schema 9, unten): Ein erster mechanistischer Vorschlag bestand in der Abspaltung eines Chelatdonors in einem vorgelagerten Gleichgewicht unter nachfolgender reduktiver Eliminierung aus dem resultierenden neutralen Komplex mit pentakoordiniertem Palladium(IV)-Zentrum (Weg A).^[38] Dagegen sagte eine theoretische Untersuchung eine reduktive Eliminierung direkt aus dem ursprünglichen Palladium(IV)-Komplex voraus (Weg B).^[40] Detaillierte Studien führten Sanford et al. kürzlich zu dem Schluss, dass der eigentliche Mechanismus über eine positionsselektive Anionenabspaltung verläuft (Weg C).^[39] Diese Abspaltung bildet auch die Grundlage für die beobachtete Chemoselektivität, da durch Zugabe eines Anionen-Überschusses die konkurrierende C-C-Verknüpfung dominierend wird. Dieser Prozess scheint direkt vom ursprünglichen oktaedrischen Palladium(IV)-Komplex ohne Vorgleichgewicht auszugehen.

Neuere Befunde von Ritter und Powers lassen darauf schließen, dass Katalysen mit Palladium in hohem Oxidationszustand auch über neutrale Palladium(III)-Dimere realisiert werden können (Schema 10).^[41] Auf Grundlage von

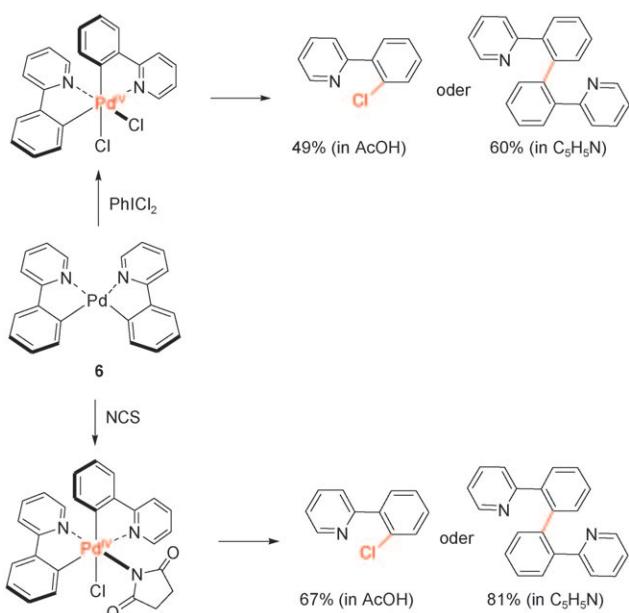


Schema 10. Synthese eines dimeren, stabilen Palladium(III)-Komplexes **5** zur reduktiven C-X-Kupplung sowie dimere Palladium-Katalysatoren **E** und **F** für die Phenyllierung von Arylen.

kinetischen Studien und orbitalgeometrischen Überlegungen wurde ein konzertierter 3c4e-Mechanismus für die reduktive Eliminierung vorgeschlagen, an dem jeweils ein Elektron aus jedem der beiden Palladium(III)-Atome beteiligt ist. Dieser Verlauf führt zu Palladium(II)-Komplexen unbekannter Zusammensetzung; allerdings kann das Dimer **5** aus dieser Mischung durch Zugabe von NCS als Chloridquelle zurückerhalten werden. Bei einer katalytischen Chlorierung wurde für einen ähnlichen Palladium-Dimetallkomplex mit verbrückender Dicarboxylatgruppe eine Reaktionsordnung von 1.0 gefunden, was als Hinweis auf die Beteiligung eines aggregierten Palladium(III)-Intermediats gewertet wurde.^[41,42] Eine ausführliche Untersuchung zum Verlauf von katalysierten Aryl-Aryl-Kupplungen an 2-Arylpyridinen mit hypervalenten Iodreaktanten^[14] ließ Sanford und Deprez auf die Gewinnung einer Palladium-Dimetallspezies mit hoch oxidier-

tem Palladium schließen. Der Katalysatorzustand vor der reduktiven Eliminierung kann je nach Bindungssituation entweder als gemischvalente Pd^{IV}/Pd^{II}-Spezies **E** oder als symmetrisches Pd^{III}/Pd^{III}-Dimer **F** angenommen werden.^[43]

Eine weitere Untersuchung an isolierten Palladium(IV)-Komplexen zeigte, dass die Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf konkurrierende Reaktionspfade im Verlauf der reduktiven Eliminierung aus diesen Komplexen haben können: Die Oxidation des Diarylpalladium-Komplexes **6** mit PhICl₂ führte zum erwarteten Dichloropalladium(IV)-Komplex, während die entsprechende Oxidation mit NCS einen Palladium(IV)-Komplex mit einem Chloro- und einem Succinimidato-Liganden lieferte (Schema 11). Mit beiden Komplexen verläuft die reduktive C-Cl-Kupplung am besten in polaren Medien wie Essigsäure. Dagegen liefert Pyridin als Lösungsmittel eine glatte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung.^[44] Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit dem Verlauf einer Prädissoziation bei C-X-Bindungsbildungen, wie sie für verwandte Acetoxylierungen diskutiert wurde.^[39]



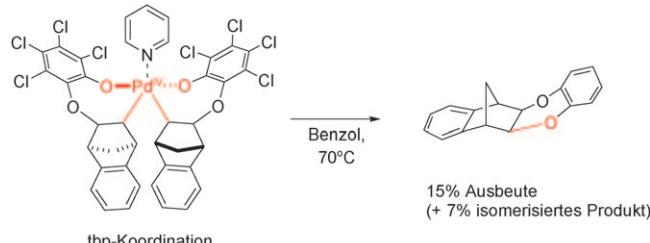
Schema 11. Synthese stabiler Chloropalladium(II)-Komplexe und reduktive Eliminierung aus diesen Komplexen.

5. Alkyl-Heteroatom-Kupplungen

5.1. Alkyloxygenierungen

Anders als bei Reaktionen unter Aryl-Heteroatom-Bindungsknüpfung sind im Fall von Alkylgruppen-Oxidationen nur wenige Informationen über Strukturen möglicher Palladium(IV)-Komplexe verfügbar. Eine wichtige Ausnahme wurde von Carty et al. präsentiert, die die glatte Oxidation des Komplexes **1** mit Diphenyldiselenid zu *trans*-[(bipy)²Pd-(SePh)₂Me₂] beschrieben. Dieser Palladium(IV)-Komplex wurde röntgenographisch charakterisiert und führte in Lösung zur Bildung einer Kohlenstoff-Selen-Bindung.^[45a] Ähn-

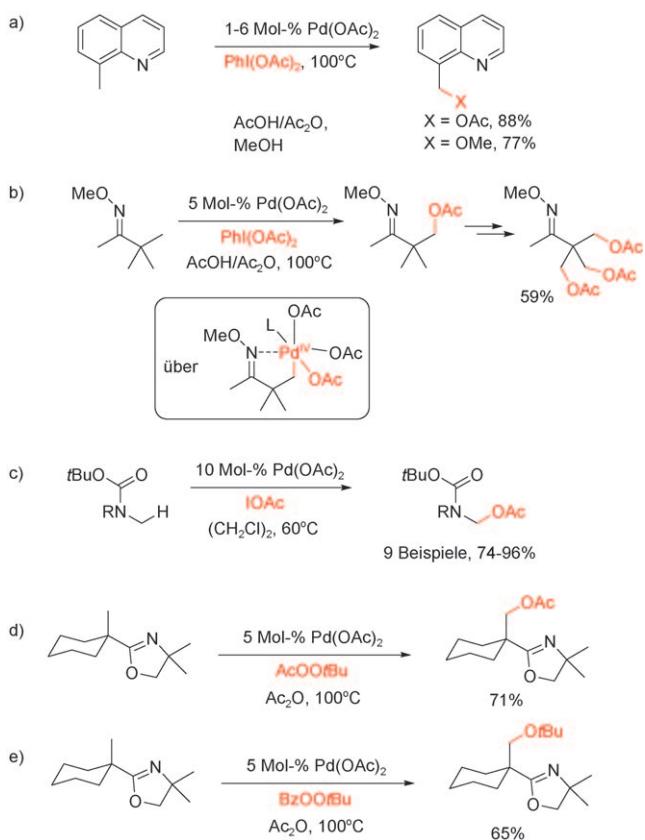
liche Komplexe aus der Oxidation von Dimethylpalladium-Verbindungen mit Diaroylperoxiden konnten NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, lieferten allerdings bei reduktiven Eliminierungen C-C-Kupplungsprodukte.^[45b] Ein weiteres Beispiel zur reduktiven Eliminierung wurde von Yamamoto et al. vorgestellt, denen es gelang, Palladium(IV)-Komplexe aus einer stöchiometrischen Alkenoxidation mit Tetrachlor-1,2-benzochinon ausgehend von Palladium(0)-Quellen zu isolieren.^[46] In diesem Fall führte Erwärmung des isolierten Palladium(IV)-Komplexes in Lösung zur erwarteten, dioxygenierten Verbindung, die neben anderen Produkten erhalten wurde (Schema 12).^[47] Das gespannte Kohlen-



Schema 12. Reduktive Alkyl-Sauerstoff-Kupplung ausgehend von einem stabilen Palladium(IV)-Komplex. *tbp* = trigonal-bipyramidal.

stoffrückgrat kann zwar nicht als allgemeines Modell für Alkyl-Liganden in Palladium-Verbindungen fungieren, immerhin belegt diese Reaktion aber, dass reduktive Oxygениerungen von Alkylgruppen in der Tat ein gangbarer Reaktionsweg für Alkylpalladium(IV)-Komplexe sind. Sie verleiht zudem Bäckvalls früherem Vorschlag, dass bei stöchiometrischen Alkenoxidationen Palladium(IV)-Intermediate auftreten,^[48] zusätzliches Gewicht.

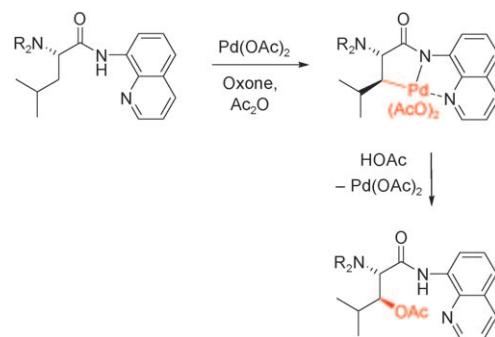
In Erweiterung ihrer Arbeiten zu C-H-Funktionalisierungsprozessen an Arenen^[21] beschrieben Sanford et al. mehrere Beispiele von C-O-Kupplungen auf Basis einer aliphatischen C-H-Aktivierung.^[21, 49] Diese Reaktionen beruhen auf metallkoordinierenden Gruppen für die regioselektive C-H-Aktivierung am Palladium(II)-Zentrum, bevor das Metallzentrum durch PhI(OAc)₂ oxidiert wird. So geht z.B. 8-Methylchinolin je nach Lösungsmittel eine glatte Acetoxylierung oder eine Methoxylierung ein (Schema 13 a). Außer Pyridin-Funktionen sind auch Oximether sehr nützlich (Schema 13 b). Die Aktivierung primärer C-H-Gruppen in β -Position zum Oximstickstoffatom ist hierbei der bevorzugte Weg bei der chelatkontrollierten C-H-Oxidation. In Abhängigkeit von der verwendeten relativen Menge an Oxidationsmittel konnten so bis zu drei neue C-O-Bindungen im Substrat werden. Ein alternativer Ansatz von Yu et al. setzt auf *N*-Methylcarbamate zur Steuerung der C-H-Aktivierung und hängt von einer Stabilisierung durch Chelatbildung auf der Stufe des Alkylpalladium-Intermediats ab. Diese Oxidation eröffnet zugleich einen wichtigen Zugang zu maskierten Carbonylverbindungen.^[50] Die gleiche Arbeitsgruppe hatte zuvor Oxazoline als dirigierende Gruppen für Cyclometallierungen beschrieben.^[51–53] Es wird angenommen, dass bei diesen Reaktionen unter stark oxidierenden Bedingungen die Alkyl-Palladium-Bindung über ein Palladium(IV)-Interme-



Schema 13. Katalytische oxidative Alkyl-Sauerstoff-Kupplung. Bz = Benzoyl.

diat funktionalisiert wird. Für eine Iodierung wurde eine Mischung von Iod und Iodosobenzoldiacetat eingesetzt, die als Vorstufe von IOAc fungiert. Dieses wird benötigt, um zu gemischem Palladium(iodid)acetat anstelle von Palladium-diiodid zu gelangen, das sich nach dem Aufbau von zwei C-OAc-Bindungen bildet und sich als unreaktiv für eine weitere C-H-Aktivierung erwies (Schema 13c).^[51] Eine erweiterte Vorschrift beschreibt die Verwendung von Acetyl-*tert*-butylperoxid bei Palladium-Oxidationen. Die Autoren schlagen eine Palladium(IV)-Bildung durch Peroxyester-Oxidation vor. Kontrollexperimente an einem isolierten, durch C-H-Aktivierung erhaltenen, trimeren Palladium-Komplex weisen Essigsäureanhydrid eine entscheidende Rolle bei der abschließenden Reaktion zu. Im Allgemeinen wurden Monoacetoxylierungen wie im gezeigten Beispiel gefunden (Schema 13d). Eine interessante Beobachtung wurde im Fall der Oxidation mit *tert*-Butylbenzoylperoxid gemacht, die zu einer selektiven Etherbildung führte (Schema 13e).^[52] Die Grundlage für diesen Wechsel bei der Anionenübertragung ist noch nicht verstanden, jedoch zeigt dieses Beispiel, dass in der Palladium(IV)-Chemie bereits kleine Änderungen einen entscheidenden Einfluss auf die Gesamtreaktion haben können.

Corey et al. beschrieben die Anwendung einer Pd^{II}/Pd^{IV}-katalysierten Acetoxylierung in aliphatischer Position bei einer Synthese hoch funktionalisierter Aminosäurederivate (Schema 14). Diese Sequenz beginnt mit einer regioselekti-



Schema 14. Palladium(IV)-katalysierte Aminosäurefunktionalisierung. R₂ = Phthaloyl.

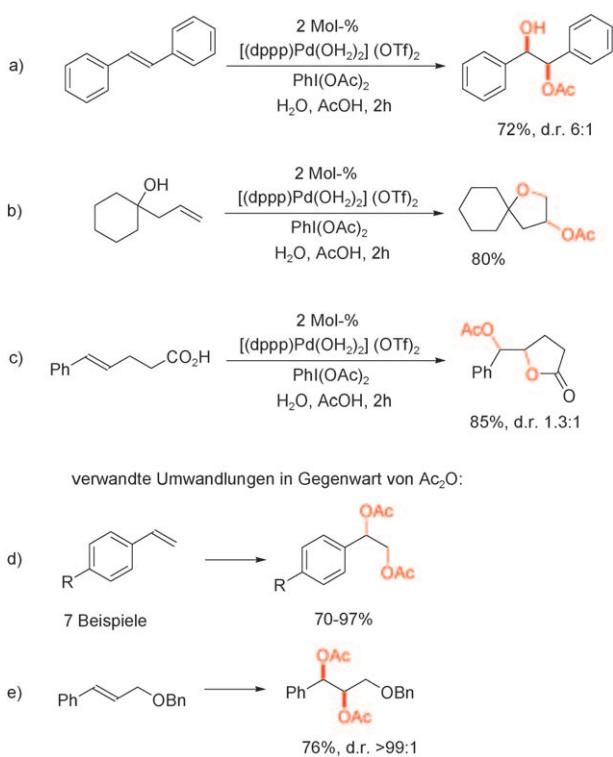
ven aliphatischen C-H-Aktivierung unter chelatkontrollierter Palladacyclus-Bildung und nachfolgender Metalloxydation. Im gezeigten Fall wurde in Gegenwart von Essigsäureanhydrid und mit Oxone als Oxidationsmittel gearbeitet, um zu einem Palladium(IV)-Intermediat zu gelangen, das eine diastereoselektive reduktive Eliminierung zum alkyloxierten Produkt eingeht.^[54]

5.2. 1,2-Difunktionalisierung von Alkenen: Dialkoxylierung, Aminoalkoxylierung und Diaminierung

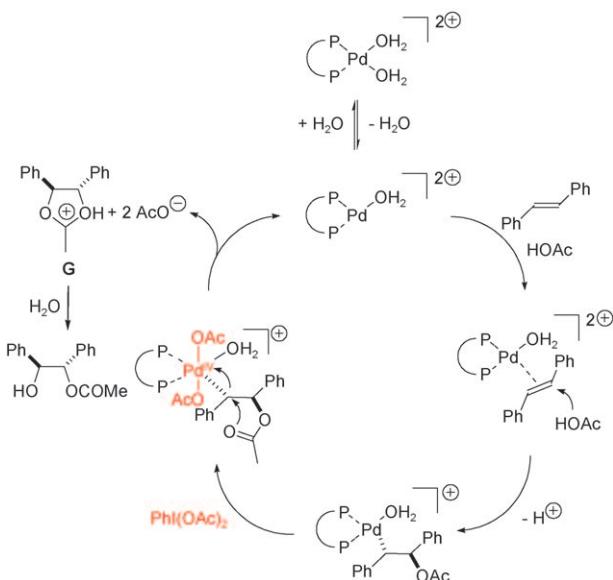
Reaktionen zur vicinalen Alkenoxidation in Kombination mit Palladium und starken Oxidationsmitteln wurden zuerst von Bäckvall untersucht.^[48,55-57] Alle diese Reaktionen umfassen eine Sequenz aus Nucleopalladierungen am beteiligten Alken, der sich eine Alkyl-Heteroatom-Kupplung anschließt. Bäckvall konnte in bahnbrechenden Untersuchungen unter stöchiometrischen Bedingungen nachweisen, dass die Gegenwart starker Oxidationsmittel für die Substitution durch das zweite Heteroatom unabdingbar ist, die über eine Oxidation des Alkyl-Palladium-Intermediats verläuft. Sein Vorschlag einer Beteiligung von Palladium(IV)-Intermediaten ist eines der ersten Beispiele auf diesem Gebiet und war hilfreich für die nachfolgenden Entwicklungen.

Wie bereits im Fall der verwandten oxidativen Arylfunktionalisierungen ist die Verwendung von Iodosobenzoldiacetat der Schlüssel zu einer glatten und selektiven Alkenoxidation. So entwickelten Song und Dong eine Dioxygenierung von Alkenen.^[58] Diese Reaktion nutzt Bisphosphane zur Stabilisierung des Palladium(II)-Zentrums und wandelt Stilben in das vicinale Hydroxyacetat um, das als eine 6:1-Mischung von Diastereomeren anfällt (Schema 15a). Reaktionen von Substraten mit freien OH-Gruppen ergeben cyclisierte Produkte in Form von Tetrahydrofurancyclen oder Lactonen (Schema 15b,c). Bei Zugabe von Essigsäureanhydrid werden Alkene glatt in die entsprechenden Diacetate überführt (Schema 15d,e).

Es stellt sich die Frage nach dem Mechanismus der Bildung des vicinalen Hydroxyacetats. Auf Grundlage von Kontrollexperimenten wurde ein Katalysezyklus postuliert, der mit einer *anti*-Acetoxy-palladierung beginnt und über eine Oxidation des Palladium-Zentrums zu einem σ-Alkylpalladium(IV)-Intermediat führt (Schema 16). Eine intramoleku-



Schema 15. Palladium(IV)-katalysierte Diacetoxycarbonylierung von Alkenen.
 $Bn = Benzyl$, $dppp = Propan-1,3-diylbis(diphenylphosphan)$, $OTf =$
Trifluormethansulfonat.

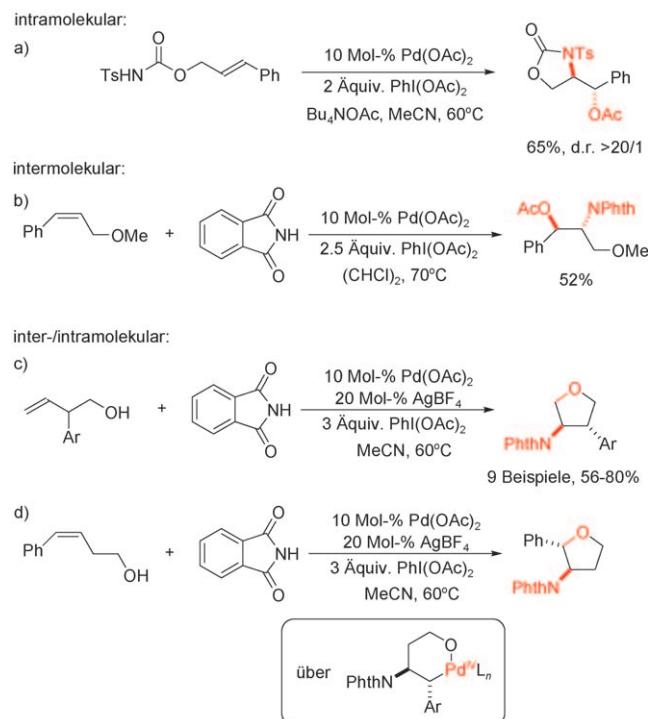


Schema 16. Katalysezyklus für die Palladium(IV)-katalysierte Bildung eines vicinalen Hydroxyacetats aus einem Alken.

lare reduktive Demetallierung erzeugt die zweite C-O-Bindung und regeneriert den Palladium-Katalysator. Durch ein Experiment mit isotopenmarkiertem Wasser konnten die Autoren nachweisen, dass im Produkt das Sauerstoffatom des Wassers in die Carbonylgruppe des Acetats eingebaut ist. Dies bestätigt die Existenz der Zwischenstufe **G** und erklärt

den Ursprung des Hydroxyacetat-Produkts. Es ist wichtig anzumerken, dass die Reaktion mit Bisphosphan-Liganden verläuft, deren Palladium-Komplexe in Gegenwart des starken Oxidationsmittels $PhI(OAc)_2$ stabil sind und so ausschließlich die Oxidation der Alkylpalladium-Intermediate im Verlauf der Katalyse zulassen. Kürzlich erschien eine weitere Arbeit mit ähnlicher Anwendung unter aerober Reaktionsführung.^[59]

Auf dem Gebiet der Aminoalkoxylierung verwirklichten Sorensen et al. die erste katalytische intramolekulare Variante (Schema 17a).^[60] Diese Reaktion nutzt erneut $PhI(OAc)_2$

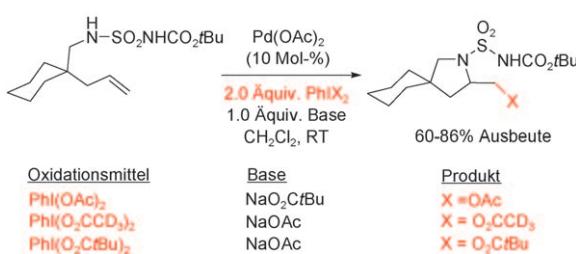


Schema 17. Palladium(IV)-katalysierte Aminoacetoxylierung und Amidoalkoxylierung von Alkenen. $Phth = Phthaloyl$.

(AcO)₂ als Oxidationsmittel und zugleich als Acetatquelle und lieferte den ersten Beleg für die Nützlichkeit dieses Reagens bei oxidativen vicinalen Difunktionalisierungen von Alkenen. Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur über eine Aminopalladierung^[61] mit einem Palladium(II)-Katalysator, gefolgt von der Oxidation zu einem Palladium(IV)-Intermediat und anschließender C-O-Bindungsbildung. Interessanterweise führt die Oxidation eines *E*-konfigurierten Alkens zu einem diastereomerenreinen Produkt, dessen relative Konfiguration die Beteiligung mindestens eines Inversionsschritts nahe legt. Der tatsächliche stereochemische Verlauf wurde von Stahl und Liu aufgeklärt (Schema 17b): Für den Fall einer intermolekularen Reaktion mit Phthalimid als Stickstoffquelle gelangten sie zu der Schlussfolgerung, dass die Reaktion über einen Zwei-Stufen-Prozess aus *syn*-Aminopalladierung und nachfolgender *anti*-Alkoxylierung aus einem Palladium(IV)-Intermediat verläuft.^[62] Sanford und Desai verwendeten Homoallylkohole für eine inter-

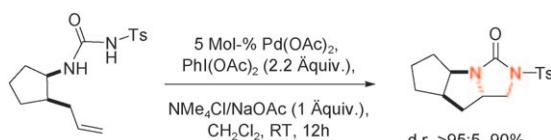
intramolekulare Aminoalkoxylierung mit Phthalimid als Stickstoffquelle (Schema 17c).^[63] Diese Reaktionen führen zu 3,4-disubstituierten THF-Derivaten mit hoher *anti*-Diastereoselektivität. Die THF-Bildung aus einem internen Alken resultiert in einer Konfiguration im Produkt, die auf eine ungewöhnliche, *syn*-selektive reduktive Eliminierung aus Palladium(IV) schließen lässt (Schema 17d) und die den Acetoxylierungen aus den Schemata 9 und 13c vergleichbar ist.

Weitere mit Schema 17a in Einklang stehende Aminoalkoxylierungen wurden bei der Oxidation von Alkenen mit Guanidin- und Sulfamid-Gruppen als Stickstoffquellen gefunden.^[64,65] Eine Untersuchung von Muñiz et al. zum Ursprung des an der reduktiven Eliminierung aus dem Palladium(IV)-Katalysator beteiligten Nucleophils setzte auf Kreuzexperimente mit $[D_3]$ Iodosobenzoldiacetat, -diacetat und -diacetat in Gegenwart unterschiedlicher Carboxylatbasen. Dabei wurde gefunden, dass die Kohlenstoff-Alkoxid-Bindung ausschließlich mit demjenigen Anion gebildet wird, das aus dem Oxidationsmittel stammt, was bedeutet, dass dieses Anion bereits im Vorfeld des reduktiven Eliminierungsprozesses in die Palladium(IV)-Koordinationssphäre eingeführt wurde (Schema 18).^[66]



Schema 18. Selektivitäten beim Anionentransfer für die Palladium(IV)-katalysierte Aminoalkoxylierung von Alkenen.

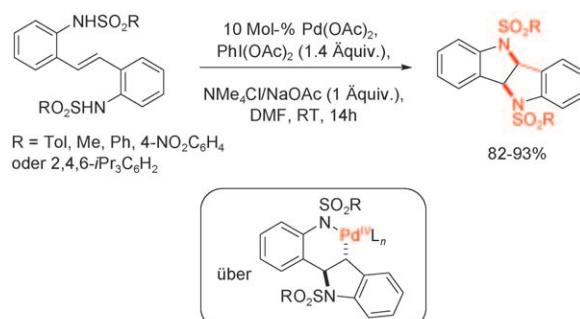
Eine Palladium(IV)-Katalyse ermöglichte auch erstmals die katalytische Diaminierung von Alkenen.^[67] Anfangs wurden dabei robuste Tosylharnstoff-Einheiten als Stickstoffquellen in einer intramolekularen vicinalen Alkenoxidation eingesetzt. Erneut erwiesen sich hypervalente Iodreagentien wie PhI(OAc)₂ als die am besten geeigneten Reagenzien. Eine Reihe von fünf-, sechs- und siebengliedrigen Anellierungsprodukten cyclischer Harnstoffe konnte auf diesem Wege synthetisiert werden. Schema 19 zeigt das Beispiel einer diastereoselektiven Diaminierung eines Alkens. Eine ausführliche mechanistische Untersuchung ergab, dass die Reaktion insgesamt über eine *syn*-Aminopalladierung mit anschließender *anti*-Alkyl-Stickstoff-Kupplung ausgehend



Schema 19. Intramolekulare Palladium-katalysierte Diaminierung von Alkenen.

von einem Palladium(IV)-Intermediat verläuft,^[66] was in Übereinstimmung mit Stahls und Lius mechanistischer Untersuchung an Aminoacetoxylierungsprozessen ist.^[62] Die postulierte Beteiligung eines Palladium(IV)-Katalysatorzustands als Resultat einer Oxidation des σ -Alkylpalladium-Intermediats der Aminopalladierungsreaktion wurde kürzlich durch Rechnungen bestätigt.^[68]

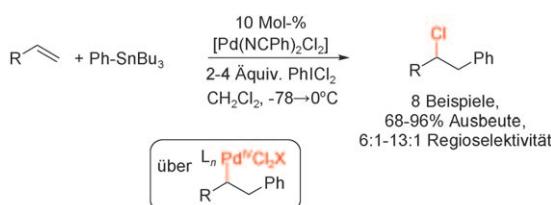
Die Arbeiten zu einer Palladium-katalysierten Diaminierung wurden nachfolgend um die Oxidation von 2,2'-Diamidostilbenen erweitert, die einen einzigartigen Zugang zu Bisindolinen und verwandten Heterocyclen in diastereomerenreiner Form eröffnete (Schema 20).^[69] Die *C*₂-Symme-



Schema 20. Palladium(IV)-katalysierte Diaminierung von Alkenen.

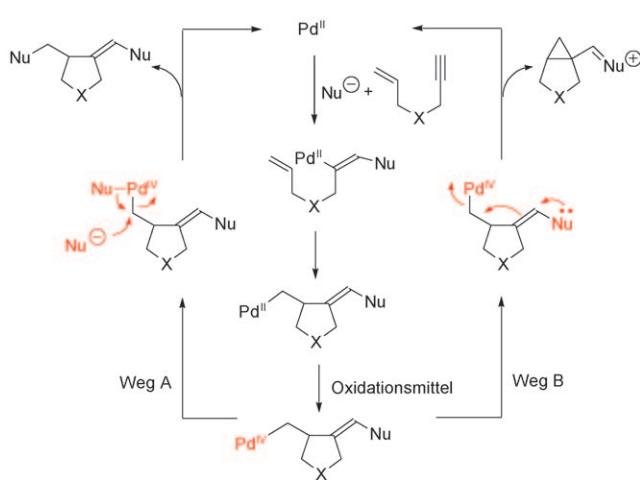
trie der Produkte wurde röntgenographisch eindeutig nachgewiesen. Für die Gesamtreaktion wurde ein Katalyzyklus mit einem η^1 -Benzyl-Pd^{IV}-Katalysatorzustand postuliert, der anders als vergleichbare Palladium(II)-Derivate konfigurationsstabil ist. Die Oxidation des Metallzentrums muss demnach bemerkenswert schnell erfolgen, um den konkurrierenden Weg einer β -Hydrideliminierung zu Indolen auszuschalten. Für diese selektive Bildung eines Palladium(IV)-Intermediats erwies sich wiederum PhI(OAc)₂ als das Oxidationsmittel der Wahl. Eine nachfolgende *anti*-C-N-Kupplung bildet den ursprünglichen Palladium(II)-Katalysator zurück und liefert das Diaminierungsprodukt mit der korrekten Konfiguration. Zusätzlich zu diesen Arbeiten zu Diaminierungen mit PhI(OAc)₂-induzierter Alkylaminierung aus einem Palladium(IV)-Komplex wurde kürzlich eine Diaminierung entwickelt, die aus einer intramolekularen Aminopalladierung^[61] unter anschließender Oxidation mit *N*-Fluorobis(phenylsulfonyl)amid besteht.^[70]

Sanford und Kalyani verwendeten PhICl₂ als Oxidationsmittel, um zu einer oxidativen Heck-Variante zu gelangen. Erneut zeigt sich bei dieser Reaktion, dass Reaktionswege der konventionellen Palladium(II)-Katalyse durch die Gegenwart starker Oxidationsmittel vollkommen ausgeschaltet werden können. Im vorliegenden Fall wird nach der Arylpalladierung eines Alkens die übliche β -Hydrideliminierung der Palladium(II)-Katalyse durch schnelle Oxidation des Metallzentrums unmöglich, wodurch eine reduktive Alkyl-Chlorid-Verknüpfung der dominierende Reaktionsweg wird (Schema 21). Es ist anzumerken, dass Reaktionen in Gegenwart von herkömmlichem Kupfer(II)-chlorid über Palladium(II)-Wege zum jeweiligen Regiosomer führen.^[71,72]

**Schema 21.** Palladium(IV)-katalysierte Arylchlorinierung von Alkenen.

5.3. Domino-Katalysen unter Mitwirkung von Palladium(IV)-Katalysatoren

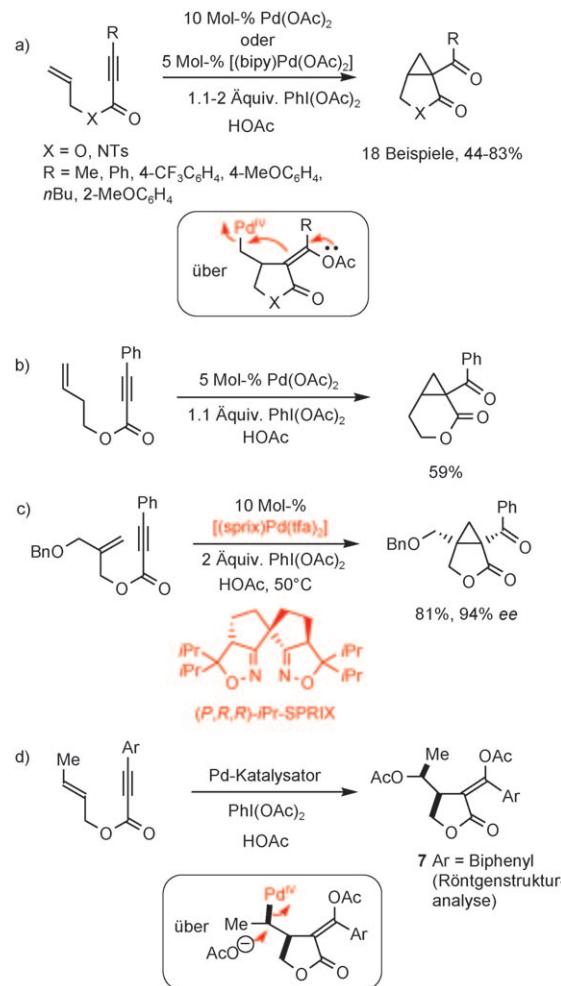
Die Oxidation mit Iodosobenzoldiacetat wurde auch zur Entwicklung von Domino-Prozessen an 1,6-Eninen mit sequenzieller Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalyse eingesetzt. Das Konzept für diese Art von Reaktionsabfolge ist in Schema 22 dargelegt.

**Schema 22.** Domino-Bindungsbildung über einen Pd^{II}/Pd^{IV}-Mechanismus.

Es beruht auf einem Palladium(II)-Katalysator wie Palladiumacetat, der in einem ersten Schritt ein externes Nucleophil in einer regioselektiven Reaktion an das Alkin addiert. Die nachfolgende 5-exo-trig-Cyclisierung unter Beteiligung der Doppelbindung führt zu einem Alkylpalladium-Intermediat. Dieser Teil der Reaktion entspricht bekannter Palladium(II)-Chemie. An dieser Stelle findet nun in Gegenwart des starken Oxidationsmittels Iodosobenzoldiacetat jedoch die schnelle Oxidation des Metallzentrums statt, die zu einem Palladium(IV)-Intermediat führt. Diese Oxidation unterdrückt alternative Reaktionswege wie die β -Hydrideliminierung und ermöglicht somit neue Umwandlungen. Für das Palladium(IV)-Intermediat ergeben sich zwei unterschiedliche Anschlussreaktionen: Im ersten Fall greift ein Nucleophil die Alkyl-Palladium(IV)-Bindung entweder extern oder aus der Koordinationssphäre des Palladiumatoms heraus an. Dies führt zu einer reduktiven Abspaltung des Palladiums im Oxidationszustand + II und schließt den Katalyzyklus (Weg A). Für elektronenreiche Alkeneinheiten kann in einem zweiten Fall ein vinyloger Angriff auf das Palladi-

um(IV)-Zentrum stattfinden, der zu einer Cyclopropanbildung führt und das Palladium in seinem ursprünglichen Oxidationszustand freisetzt (Weg B).

Entsprechend brauchbare Reaktionsbedingungen wurden für beide Fälle entwickelt (Schema 23). Unabhängig voneinander entwickelten Beller, Tse et al. und Sanford et al. Be-

**Schema 23.** Neue Domino-C-X/C-C-Kupplungen innerhalb von Pd^{II}/Pd^{IV}-Reaktionen. TFA = Trifluoracetat.

dingungen für eine Cyclopropanierung an Palladium(IV), wandelten so 1,6-Enine in Bicyclo[3.1.0]hexane um (Schema 23a) und wiesen damit die Leistungsfähigkeit von Katalysen mit hoch oxidiertem Palladium für neuartige C-C-Bindungsknüpfungen nach, die über herkömmliche Palladium(II)-Katalyse nicht erreichbar sind.^[73,74] Die Reaktion konnte auch auf die Bildung sechsgliedriger Ringe ausgeweitet werden (Schema 23b),^[74] und eine weitere Veröffentlichung beschreibt verwandte Cyclisierungen an substituierten Acrylsäureestern als Alkeneinheit.^[75]

Sasai et al. entwickelten schließlich das erste Beispiel für eine enantioselektive Palladium(IV)-Katalyse unter Verwendung ihrer SPRIX-Liganden. In Gegenwart eines vorgefertigten SPRIX-Palladium-Katalysators verläuft die Bildung von Bicyclo[3.1.0]hexanen mit hohen Enantiomerenüber-

schüßen von bis 94 % ee (Schema 23c). Dies ist ein wichtiger Beleg, dass eine enantioselektive Palladium(IV)-Katalyse prinzipiell möglich ist.^[76]

Reaktionswege, die einen direkten nucleophilen Angriff von Acetat auf das α -Kohlenstoffatom neben dem Palladium(IV)-Zentrum enthalten, wurden ebenfalls von Beller et al. sowie Sanford et al. beschrieben.^[73,74] Auf Grundlage der relativen Konfiguration favorisierten Beller, Tse et al. eine S_N2 -Kohlenstoff-Acetat-Kupplung. Dieser stereochemische Verlauf wurde später von Sanford und Lyons eindeutig durch eine Röntgenstrukturanalyse des Reaktionsprodukts 7 aus einer ähnlichen Reaktion bestätigt (Schema 23d).^[77] Liu und Yin entwickelten eine Variante zum Einbau von Chlorid im abschließenden Schritt, wenn die Reaktion unter aeroben Bedingungen in Essigsäure und in Gegenwart eines großen Überschusses an Lithiumchlorid durchgeführt wird. In diesem Fall beobachteten die Autoren die entgegengesetzte relative Konfiguration, was auf eine direkte reduktive Eliminierung aus der Koordinationssphäre des Palladium(IV)-Katalysators schließen lässt.^[78]

6. Mechanismen reduktiver Eliminierungen aus σ -Alkyl-Pd^{IV}-Katalysatoren:

Abgesehen von der stöchiometrischen Umsetzung aus Schema 12 sind wenige mechanistische Details zum Verlauf der reduktiven Eliminierung aus σ -Alkyl-Pd^{IV}-Intermediateen bekannt.^[45,47] Die hohe Reaktivität von Monoalkylpalladium(IV)-Komplexen, die zumeist bereits bei Raumtemperatur abreagieren, hat ihre Isolierung und Charakterisierung bislang verhindert. Die hohe Reaktivität dieser Palladium(IV)-Intermediate ist bemerkenswert, besonders wenn man bedenkt, dass die verwandten σ -Alkyl-Pd^{II}-Komplexe zumeist gegen jede Art von reduktiver C-X-Eliminierung stabil sind. Darüber hinaus wird die Annahme, dass Palladium(IV)-Intermediate an Oxidationsreaktionen mit PhI(OAc)₂ und anderen Oxidationsmitteln beteiligt sind, durch die Tatsache gestützt, dass sich σ -Aryl-Pd^{IV}-Komplexe mit vergleichbaren elektronischen Strukturen unter ähnlichen oder gleichen Reaktionsbedingungen bilden. Dieser Befund wird dadurch untermauert, dass in Abwesenheit starker Oxidationsmittel keine Reaktionen stattfinden oder anderweitige Reaktionswege beschritten werden, die zu den gut etablierten Palladium(II)-Reaktionen wie der β -Hydrideliminierung gehören. Zum Beispiel fanden Stahl et al. und Sanford et al. unabhängig voneinander, dass die Aminoacetoxylierungen aus Schema 17 in Abwesenheit von PhI(OAc)₂ vollkommen anders verlaufen und zur Bildung von Enamiden führen. Diese Beispiele untermauern das vollkommene Fehlen klassischer β -H-Eliminierungswege der Palladium(II)-Katalyse, wenn Palladium(IV) involviert ist.

In fast allen Fällen verläuft die reduktive Eliminierung aus σ -Alkyl-Pd^{IV}-Katalysatoren unter Inversion der Konfiguration des koordinierten α -Kohlenstoffatoms, wie aus den jeweiligen relativen Konfigurationen der Produkte einer Reihe von C-O-,^[55,60,62] C-N-,^[56,66,67,69] und C-C-Bindungs-knüpfungen^[73,75,77] hervorgeht (Abbildung 2).

Aufgrund der Gegenwart des elektronenarmen benachbarten Palladium(IV)-Zentrums weist das Kohlenstoffatom einen starken Elektronenmangel auf, was seine Beteiligung an einer reduktiven Eliminierung über einen 3c4e-Übergangszustand unwahrscheinlich macht. Stattdessen findet die Abspaltung eines Anions aus der Koordinationssphäre mit einem nachfolgenden nucleophilen Angriff auf das gebundene α -Kohlenstoffatom statt, wobei ein Übergangszustand durchlaufen wird, der demjenigen von S_N2 -Reaktionen ähnelt, und das Palladium(IV)-Atom als effektive Abgangsgruppe fungiert. Die mechanistischen Unterschiede der C-C- und C-X-Bindungsknügen ausgehend von σ -Aryl-Pd^{IV}- und σ -Alkyl-Pd^{IV}-Komplexen finden so ihre Entsprechung in der klassischen Substitutionschemie. Für Alkyl-Sauerstoff-Kupplungen aus Palladium(IV)-Intermediaten führten Stahl und Liu diese Unterschiede auf die Orientierung und sterische Zugänglichkeit der Kohlenstoff-zentrierten Orbitale zurück, die an der C-O-Bindungsbildung beteiligt sind.^[62] Wahrscheinlich trifft dieses Modell auch für verwandte Stickstoffnucleophile^[56,66,67,69] und stabilisierte Kohlenstoffnucleophile^[73,75,77] zu.

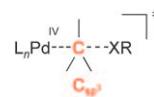


Abbildung 2. Übergangszustand der reduktiven Eliminierung aus σ -Alkyl-Pd^{IV}-Katalysatoren, der zur Inversion der Konfiguration des α -Kohlenstoffatoms führt.

7. Zusammenfassung

Katalysen, an denen Palladium in höheren Oxidationsstufen als im Fall bekannter Pd⁰/Pd^{II}-Zyklen beteiligt ist, sind vielversprechend für die Realisierung neuer Reaktivitäten. Obwohl die Entwicklung der Palladium(IV)-Katalyse gerade erst begonnen hat, hat sie bereits einige wichtige neue Umwandlungen möglich gemacht. Diese Reaktionen sind durch ihre hohe Selektivität und Robustheit charakterisiert und beruhen fast alle auf der Verwendung von Katalysatoren, die *in situ* aus kommerziell erhältlichen Palladiumsalzen erzeugt werden. Sie benötigen in der Regel keine unterstützenden Phosphan-Liganden oder N-heterocyclische Carben-Liganden wie die entsprechenden Pd⁰/Pd^{II}-Katalysen und machen die Palladium(IV)-Katalyse damit vergleichsweise kostengünstig. Zukünftige Arbeiten werden unter anderem das Spektrum der Aryl-Palladium(IV)-Chemie erweitern müssen; Beispiele hierfür wären der Ersatz der Chelatkontrolle bei der C-H-Aktivierung oder die Entwicklung von Transmetallierungen. Ein erster Ansatzpunkt war hier die Isolierung von 3. Mit dem Auffinden von SPRIX-Verbindungen als geeigneten chiralen Liganden für enantioselektive Umwandlungen scheint die Entwicklung einer allgemeingültigen asymmetrischen Palladium(IV)-Katalyse nun greifbar zu sein. Auf jeden Fall steht nun ein Repertoire von Palladium(IV)-katalysierten Reaktionen mit großem Potenzial zur Verfügung.

Ich danke Dr. J. Harrowfield für Korrekturen am englischsprachigen Manuskript sowie dem Fonds der Chemischen In-

dustrie und dem Institut Universitaire de France für Unterstützung.

Eingegangen am 5. Juli 2009

Online veröffentlicht am 30. Oktober 2009

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **2004**; c) E.-i. Negishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [2] a) P. Espinet, A. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704; b) J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.
- [3] Zum Beispiel: a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981; b) A. Sundermann, O. Uzan, J. M. L. Martin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703; c) B. L. Shaw, *Chem. Commun.* **1998**, *77*; d) Q. Huang, M. A. Campo, T. Yao, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8251.
- [4] P. K. Byers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1722.
- [5] A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83.
- [6] A. J. Canty, *Platinum Met. Rev.* **1993**, *37*, 2.
- [7] A. J. Canty in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, **2002**, S. 189–211.
- [8] P. K. Byers, A. J. Canty, M. Crespo, R. J. Puddephatt, J. D. Scott, *Organometallics* **1988**, *7*, 1363.
- [9] Platin(IV)-Komplexe und ihre Reaktionen sind oft als Modelle für Palladium(IV)-Komplexe herangezogen worden, allerdings liegt ein ausführlicher Vergleich der beiden Metalle außerhalb des Rahmens dieses Kurzaufsatzen. Eine Auswahl von Arbeiten zur Platin(IV)-Oxidationskatalyse der letzten Jahre: a) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180, zit. Lit.; b) A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4042; c) R. A. Periana, D. J. Taube, H. Gamble, H. Taube, T. Satoh, H. Fujii, *Science* **1998**, *280*, 560; d) J. R. Khusnutdinova, L. L. Newman, P. Y. Zavalij, Y.-F. Lam, A. N. Vedernikov, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2174; e) E. Khaskin, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10088.
- [10] a) M. Catellani, M. C. Fagnola, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2421; b) M. Catellani, *Synlett* **2003**, 298; c) M. Catellani, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 21.
- [11] Lautens et al. haben die Anwendung von Norbornen als reversibel bindendem Platzhalter in einer Reihe von Palladium-katalysierten Kupplungsprozessen untersucht: a) M. Lautens, D. Alberico, C. Bressy, Y.-Q. Fang, B. Mariampillai, T. Wilhelm, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 351; b) K. M. Gericke, D. I. Chai, N. Bieler, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1447; c) A. Rudolph, N. Rackelmann, M.-O. Turcotte-Savard, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 289; d) P. Thansandote, D. G. Hulcoop, M. Langer, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1673, zit. Lit.
- [12] a) M. Catellani, B. E. Mann, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 251; b) G. Bocelli, M. Catellani, S. Ghelli, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, C12; c) C. Amatore, M. Catellani, S. Deledda, A. Jutand, E. Motti, *Organometallics* **2008**, *27*, 4549.
- [13] a) D. J. Cárdenas, B. Martín-Matute, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033; b) weiterer mechanistischer Vorschlag: H.-B. Kraatz, M. E. van der Boom, Y. Ben-David, D. Milstein, *Isr. J. Chem.* **2001**, *41*, 163.
- [14] N. R. Deprez, M. S. Sanford, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1924.
- [15] K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047.
- [16] a) S. Tang, P. Peng, S.-F. Pi, Y. Liang, N.-X. Wang, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1179; b) S. Tang, P. Peng, Z.-Q. Wang, B.-X. Tang, C.-L. Deng, J.-H. Li, P. Zhong, N.-X. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1875.
- [17] C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488.
- [18] Erste Arbeiten: a) P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1886; b) L. M. Stock, K.-t. Ho, L. J. Vorwick, S. A. Walstrum, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1757; c) T. Yoneyama, R. H. Crabtree, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *108*, 35.
- [19] *Palladacycles* (Hrsg.: J. Dupont, M. Pfeffer), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [20] J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- [21] A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300.
- [22] Der Einfluss der dirigierenden Gruppe auf Palladium(II)-vermittelte C-H-Aktivierungen wurde für katalytische Acetoxylierungen eingehend untersucht: L. V. Desai, K. J. Stowers, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13285.
- [23] L. V. Desai, H. A. Malik, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1141.
- [24] G.-W. Wang, T.-T. Yuan, X.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4717.
- [25] D. Kalyani, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4149.
- [26] a) J. Vicente, M. T. Chicote, J. Martin, M. Artigao, X. Solans, M. Font-Altaba, M. Aguiló, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 141; b) A. J. Canty, S. D. Fritsche, H. Jin, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *490*, C18; c) A. J. Canty, H. Jin, A. S. Roberts, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1996**, *15*, 5713; d) R. van Belzen, H. Hoffmann, C. J. Elsevier, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1833; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1743; e) M.-C. Lagunas, R. A. Gossage, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **1998**, *17*, 731.
- [27] D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523.
- [28] D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483.
- [29] J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184.
- [30] W. C. P. Tsang, R. H. Munday, G. Brasche, N. Zheng, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603.
- [31] a) A. R. Murci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 133; b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; c) S. L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23; d) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805; e) J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* **2005**, 4891.
- [32] T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806.
- [33] a) V. V. Grushin, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1006; b) V. V. Grushin, W. J. Marshall, *Organometallics* **2007**, *26*, 4997 und enthaltene Diskussion.
- [34] A. Yahav, I. Goldberg, A. Vigalok, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13634.
- [35] T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060.
- [36] N. D. Ball, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3796.
- [37] Fluorierungen von Arenen, die wahrscheinlich über Palladium-Katalyse mit Palladium in hohem Oxidationszustand verlaufen: a) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134; b) X. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520.
- [38] A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790.
- [39] J. M. Racowski, A. R. Dick, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974.
- [40] J. Fu, Z. Li, S. Liang, Q. Guo, L. Liu, *Organometallics* **2008**, *27*, 3736.

- [41] D. C. Powers, T. Ritter, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 302.
- [42] Knochel und Manolikakes schlugen kürzlich eine mechanistisch nicht verwandte Pd^I/Pd^{III}-Katalyse für eine Kumada-Kupplung vor: G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 211; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 205.
- [43] N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234.
- [44] S. R. Whitfield, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142.
- [45] a) A. J. Canty, H. Jin, B. W. Skelton, A. H. White, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3975; b) A. J. Canty, M. C. Denney, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **2004**, *23*, 1122.
- [46] Y. Yamamoto, T. Ohno, K. Itoh, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3662.
- [47] Y. Yamamoto, S. Kuwabara, S. Matsu, T. Ohno, H. Nishiyama, K. Itoh, *Organometallics* **2004**, *23*, 3898.
- [48] J.-E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335.
- [49] L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542.
- [50] D.-H. Wang, X.-S. Hao, D.-F. Wu, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3387.
- [51] R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112.
- [52] R. Giri, J. Liang, J.-G. Lei, J.-J. Li, D.-H. Wang, X. Chen, I. C. Naggar, C. Guo, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420.
- [53] Aktuelle Übersicht: a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; b) J.-Q. Yu, R. Giri, X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041.
- [54] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391.
- [55] Aminoxygenierung: a) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2225; b) J. E. Bäckvall, E. E. Björkmann, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2893.
- [56] Diaminierung: J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 163.
- [57] Aziridinierung: J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 413.
- [58] Y. Li, D. Song, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2962.
- [59] A. Wang, H. Jiang, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3846.
- [60] E. J. Alexanian, C. Lee, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690.
- [61] A. Minatti, K. Muñiz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142.
- [62] G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179.
- [63] L. Desai, M. S. Sanford, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5737.
- [64] C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. Brelo, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334.
- [65] K. Muñiz, J. Streuff, C. H. Hövelmann, A. Núñez, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7125.
- [66] K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.
- [67] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586.
- [68] H. Yu, Y. Fao, Q. Guo, Z. Lin, *Organometallics* **2009**, *28*, 4507.
- [69] K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542.
- [70] P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1147.
- [71] D. Kalyani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2150.
- [72] Eine Aminochlorierung, die über ähnliche Palladium(IV)-Intermediate verlaufen könnte: F. E. Michael, P. A. Sibbald, B. M. Cochran, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 793.
- [73] X. Tong, M. Beller, M. K. Tse, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906.
- [74] L. L. Welbes, T. W. Lyons, K. A. Cybosz, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836.
- [75] H. Liu, J. Yu, L. Wang, X. Tong, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6924.
- [76] T. Tsujihara, K. Takenaka, K. Onitsuka, M. Hatanaka, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452.
- [77] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3211.
- [78] G. Yin, G. Liu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5442.