

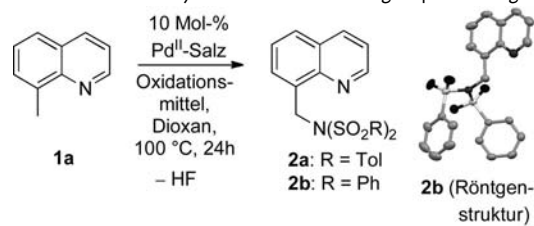
# Palladiumkatalysierte intermolekulare C-H-Amidierung von C(sp<sup>3</sup>)-Gruppen\*\*

Álvaro Iglesias, Rosana Álvarez,\* Ángel R. de Lera und Kilian Muñiz\*

Die direkte Aminierung von C-H-Bindungen ist ein einzigartiger Synthesezugang zu der bedeutenden Verbindungskategorie der alkylierten Stickstoffverbindungen.<sup>[1]</sup> In diesem Zusammenhang ist die Palladium-katalysierte intermolekulare sequenzielle C(sp<sup>3</sup>)-H-Aktivierung und Aminierung von Alkylgruppen ein bemerkenswert unerforschter Prozess.<sup>[2–4]</sup> Andererseits haben wir vor kurzem bei der Entwicklung von intermolekularen Diaminierungen von Alkenen eine Reaktion zur Bildung von Alkylstickstoffverbindungen aus  $\sigma$ -Alkyl-Palladiumintermediaten entwickelt, die einen Palladiumkatalysator in hohem Oxidationszustand verwendet.<sup>[5,6]</sup> Wir berichten hier über die Erweiterung derartiger C-N-Bindungsknüpfungen auf direkte Palladium-katalysierte oxidative C-H-Amidierungen.

8-Methylchinolin (**1a**) wurde als Modells substrat verwendet,<sup>[7]</sup> und mehrere Oxidationsmittel, darunter Iodbenzoldiacetat/Bistosylimid,<sup>[5a]</sup> PhI(OAc)NTs<sub>2</sub><sup>[8]</sup> und *N*-Fluorbis(phenylsulfonyl)imid (NFSI), wurden als Stickstoffquelle getestet.<sup>[5b,9,10]</sup> Mit allen drei Reagentien wurde eine direkte C-H-Aktivierung/Amidierung in Gegenwart von Palladium(II)-acetat als Katalysatorquelle erzielt, wobei eine selektive Produktbildung beobachtet wurde (Tabelle 1, Einträge 1–3). Die Ausbeuten hingen jedoch stark von den jeweiligen Reaktionsbedingungen ab.<sup>[11,12]</sup> 1,4-Dioxan wurde als optimales Lösungsmittel ermittelt und eine angemessene Reaktionsgeschwindigkeit bei hoher Temperatur erzielt. In Abwesenheit eines Palladium-Katalysators wurde kein Produkt gebildet. Aus einem weiteren Katalysatorscreening ging [Pd(hfacac)<sub>2</sub>] (hfacac = Hexafluoroacetylacetonat) als optimale Katalysatorquelle in Gegenwart von NFSI als Oxidationsmittel hervor (Tabelle 1, Einträge 4–6). Die Struktur der

**Tabelle 1:** Palladium-katalysierte C-H-Amidierung: Optimierung.



Nr.	Pd <sup>II</sup> -Salz	Oxidationsmittel	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PhI(OAc) <sub>2</sub> /HNTs <sub>2</sub>	<b>2a</b>	69
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PhI(OAc)NTs <sub>2</sub>	<b>2a</b>	54
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	NFSI	<b>2b</b>	47
4	Pd(NCMe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NFSI	<b>2b</b>	10
5	Pd(acac) <sub>2</sub>	NFSI	<b>2b</b>	57
6	Pd(hfacac) <sub>2</sub>	NFSI	<b>2b</b>	95

[a] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie.

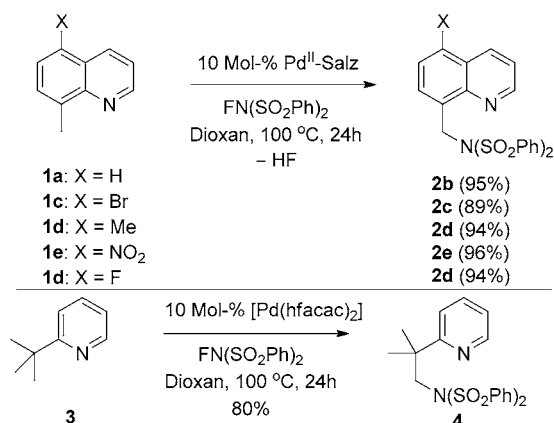
neuen Amidierungsprodukte wurde durch eine Einkristallstrukturanalyse von Verbindung **2b** abgesichert.<sup>[13]</sup>

Mehrere weitere C-H-Amidierungen an 8-Methylchinolin (**1**) wurden mit hervorragender Effizienz realisiert (Schema 1). Zu ihnen gehört auch eine selektive Monoamidierung an 2-*tert*-Butylpyridin (**3**) mit einer einzigen C-N-Bindungsknüpfung. Insgesamt verläuft die Reaktion atomökonomisch mit dem kommerziell erhältlichen Katalysator [Pd(hfacac)<sub>2</sub>] und NFSI, wobei nur HF als Nebenprodukt gebildet wird. Die Entschützung von **2b** zu 8-Aminomethylchinolin gelang glatt unter sauren Bedingungen (HCl, 75 %), was einen einfachen Zugang zu dieser interessanten Klasse von Pharmagrundbausteinen ermöglichte.<sup>[14]</sup>

[\*] Dr. Á. Iglesias, Prof. Dr. K. Muñiz  
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)  
Av. Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spanien)  
E-Mail: kmuniz@iciq.es  
Homepage: <http://www.iciq.es>  
Prof. Dr. R. Álvarez, Prof. Dr. Á. R. de Lera  
Universidade de Vigo, Department of Organic Chemistry  
As Lagoas-Marcosende, 36315 Vigo (Spanien)  
E-Mail: rar@uvigo.es  
Homepage: <http://webs.uvigo.es/delera/index.html>  
Prof. Dr. K. Muñiz  
Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA)  
Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona (Spanien)

[\*\*] Die Autoren danken der Fundación ICIQ, dem Consolider INTCAT 2010 (Projekt CSD2006-0003), dem Ministerio de Economía y Competitividad (Spanien) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201108351> zu finden.



**Schema 1.** Palladium-katalysierte C-H-Amidierung von Chinolinen und Pyridinen. Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material nach Säulenchromatographie.

Mit Blick auf die Erweiterung des Anwendungsspektrums unserer Reaktion interessierten wir uns für die Verwendung labilerer Koordinationsgruppen, in Anlehnung an ein kürzlich von Yu et al. beschriebenes Konzept.<sup>[15]</sup> Demzufolge setzten wir 2-Methylphenylether als Substrate ein (Tabelle 2).<sup>[16]</sup> [Pd(hfacac)<sub>2</sub>] und Palladiumdichlorid erwiesen sich in

**Tabelle 2:** Palladium-katalysierte C-H-Amidierung von 2-Methylphenylethern.

**5a:** R = Me  
**5b:** R = Bn  
**5c:** R = Ph

10 Mol-%  
Pd<sup>II</sup>-Salz

FN(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>,  
Dioxan,  
90 °C, 24h  
– HF

**6a:** R = Me  
**6b:** R = Bn  
**6c:** R = Ph

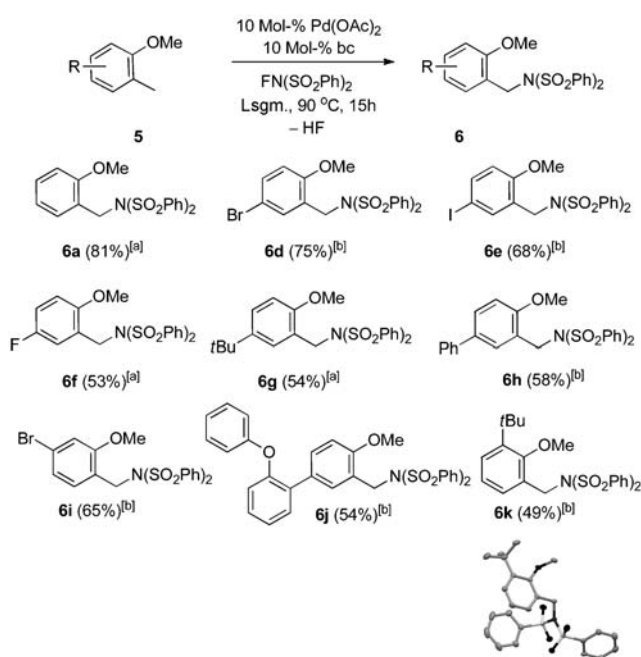
[(bc)Pd(OAc)<sub>2</sub>]

Nr.	Pd <sup>II</sup> -Katalysator	Produkt	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	[Pd(hfaccac) <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	0
2	[Pd(NCMe) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	10
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> /Bathocuproin	<b>6a</b>	68
4	[(bc)Pd(OAc) <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	81
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> /Bathocuproin	<b>6b</b>	55
6	[(bc)Pd(OAc) <sub>2</sub> ]	<b>6b</b>	45
7	Pd(OAc) <sub>2</sub> /Bathocuproin	<b>6c</b>	< 10
8	[(bc)Pd(OAc) <sub>2</sub> ]	<b>6c</b>	21

[a] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie.

diesem Fall als unbrauchbar (Tabelle 2, Einträge 1 und 2), und erst in einem ausführlichen Screening konnte eine Kombination von Pd(OAc)<sub>2</sub> und Bathocuproin (bc) als geeignetes Katalysatorsystem ermittelt werden (Tabelle 2, Eintrag 3). Unter Verwendung der vorgefertigten Komplexes [(bc)Pd(OAc)<sub>2</sub>]<sup>[17]</sup> konnte die Ausbeute des isolierten Produkts auf 81 % gesteigert werden (Tabelle 2, Eintrag 4). Anders als bei der Amidierung von 2-Methylchinolin konnte 2-Methylanisol ausschließlich mit NFSI als Oxidationsmittel und Stickstoffquelle umgesetzt werden.

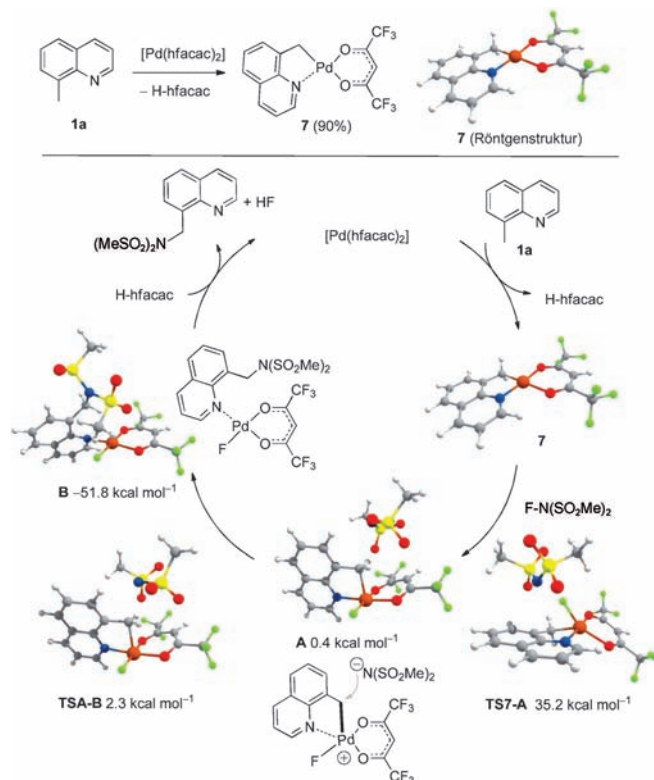
Die Kombination aus Palladium(II)-acetat, Bathocuproin und NFSI ermöglichte auch die C-H-Amidierung weiterer 2-Methylphenylether wie **5b** und **5c**, wenn auch in geringeren Ausbeuten (Tabelle 2, Einträge 5–8). Als Ergebnis wurden mehrere 2-Methylanisole näher untersucht, die allesamt selektive C(sp<sup>3</sup>)-Amidierungen unter den optimierten Bedingungen eingingen (Schema 2). Die Reaktionen verliefen allesamt ausgezeichnet, wobei 2-Methylanisole mit *para*-, *meta*- und *ortho*-Substitution des Arylrings toleriert wurden. Bemerkenswerterweise fand die Oxidation selektiv an der jeweiligen Methylgruppe statt, auch im Fall von **6j**, das einen zusätzlichen Biphenylether aufweist. Die C-H-Funktionalisierung war zudem selektiv zugunsten der Methyl- gegenüber einer potenziellen *ortho-tert*-Butylgruppe, wie im Fall von **5k** gezeigt werden konnte. Das entsprechende Produkt **6k** wurde durch Einkristallröntgenstrukturanalyse einwandfrei charakterisiert.<sup>[13]</sup> Alle diese Beispiele verdeutlichen die erfolgreiche Anwendungsmöglichkeit einer Kontrolle durch schwache Metallkoordination für die vorliegende C-H-Amidierung.<sup>[15]</sup>



**Schema 2.** Palladium-katalysierte C-H-Amidierung von 2-Methylanisolen. Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material nach Säulenchromatographie. [a] 10 Mol-% [(bc)Pd(OAc)<sub>2</sub>], Substrat (1 Äquiv.), NFSI (2 Äquiv.), Dioxan/DMF (4:1) oder Dioxan/MeCN (3:1), 90 °C, 15 h. [b] 10 Mol-% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 Mol-% bc, Substrat (1 Äquiv.), NFSI (2 Äquiv.), Dioxan/DMF (4:1), 90 °C, 15 h.

Die erfolgreiche Realisierung einer oxidativen direkten Amidierung von Alkylgruppen mittels Palladiumkatalyse veranlasste uns zu einer vorläufigen mechanistischen Untersuchung unter Verwendung von 8-Methylchinolin (**1a**) als Substrat. Ausgehend vom Palladium(II)-Salz wird unter chelatkontrollierter C-H-Aktivierung der Palladazyklus **7** gebildet. Dieser Schritt wurde durch eine stöchiometrische Kontrollreaktion bestätigt, und das Produkt **7** wurde zweifelsfrei durch Einkristallröntgenstrukturanalyse<sup>[13]</sup> hinsichtlich seiner monomeren Komposition bestätigt.

Die Bildung von **7** stellt den einleitenden Schritt des vorgeschlagenen Katalysekreislafs der neuen intermolekularen Amidierung dar (Abbildung 1). Unter Katalysebedingungen wurde für die Konkurrenzreaktion zwischen **1a** und seinem [D<sub>3</sub>]Methylderivat<sup>[11]</sup> ein großer primärer kinetischer Isotopeneffekt *k*<sub>H</sub>/*k*<sub>D</sub> von 5.9 ermittelt. Dies legt nahe, dass die Bildung von **7** entweder geschwindigkeitsbestimmend oder reversibel ist. Der nachfolgende Schritt der Oxidation von **7** mit NFSI zu einem erwarteten fluorierten Intermediat in hohem Oxidationszustand<sup>[18]</sup> konnte nicht NMR-spektroskopisch verfolgt werden, was auf eine schnelle reduktive Eliminierung selbst bei 298 K schließen lässt.<sup>[19]</sup> In Einklang mit dieser Annahme verlief ein kinetisches Kontrollexperiment mit einer äquimolaren Mischung aus **7** und dem entsprechenden in der Methylposition deuterierten Komplex ohne nachweisbaren sekundären kinetischen Isotopeneffekt.<sup>[11]</sup> Die Oxidation von **7** mit einer stöchiometrischen Menge an NFSI führte zu einer isolierten Ausbeute von 88 % an **2b**. Während diese Experimente auf den monomeren Komplex **7** als beteiligte Katalysatorstufe des Katalysezyklus



**Abbildung 1.** Vorgeschlagener Katalysekreislauf mit berechneten Stufen zur Oxidation zu  $\text{Pd}^{\text{IV}}$  und zur C-N-Bindungsknüpfung für die  $[\text{Pd}(\text{hfacac})_2]$ -katalysierte C-H-Amidierung von 2-Methylchinolin (**1a**) unter Verwendung von  $\text{FN}(\text{SO}_2\text{Me})_2$  (Theorielevel:  $\omega\text{B97X-D}/6\text{-31G}^*\text{-LANL2DZ}$ ; Dioxan als Lösungsmittel unter Verwendung des Modells des polarisierbaren Kontinuums (PCM)). Farbe der Atome: S gelb, O rot, N blau, Pd orange, C grau, F grün.

hinweisen,<sup>[20]</sup> konnte die exakte Natur des beteiligten Intermediats in hohem Oxidationszustand nicht ermittelt werden.

Theoretische Untersuchungen liefern eine bessere Möglichkeit, die der Oxidation von **7** zugrunde liegenden Einzelschritte zu verstehen (Abbildung 1).<sup>[11,21,22]</sup> Auf Grundlage von  $\text{FN}(\text{SO}_2\text{Me})_2$  als elektrophile Zwei-Elektronen-Oxidationsmittel muss an der Oxidation von  $\text{Pd}^{\text{II}}$  zu  $\text{Pd}^{\text{IV}}$  ein linearer Übergangszustand durchlaufen werden (**TS7-A**, Abbildung 1). Dieser führt zur Bildung eines kationischen fluorinierten  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Intermediats mit quadratisch-planarer pyramidalen Geometrie, bei der die Methylengruppe die apikale Position einnimmt.<sup>[23]</sup> Die berechnete Aktivierungsenergie für diesen Oxidationsschritt in Dioxan beträgt unter Verwendung eines kontinuierlichen Lösungsmittelmodells  $35.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>[24]</sup> Das kationische  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Intermediat **A** und Bissulfonimid sollten nicht zu einem neutralen Pd-Komplex<sup>[9b]</sup> kombinieren, sondern eher eine direkte nucleophile Substitution am elektrophilen  $\alpha$ -Kohlenstoffatom unter Bildung der neuen C-N-Bindung eingehen (**TSA-B**, Abbildung 1), da die Stabilisierung des kationischen  $\text{Pd}^{\text{IV}}$  besser durch eine formale reduktive Eliminierung zu  $\text{Pd}^{\text{II}}$  als durch Anionenrekombination zu neutralem  $\text{Pd}^{\text{IV}}$  erreicht wird. Die Aktivierungsenergie für diesen Schritt wurde mit weniger als  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  errechnet.<sup>[25]</sup>

Die Eigenschaft von NFSI als einem elektrophilen Oxidationsmittel<sup>[18]</sup> wird weiterhin durch ein Konkurrenz-

experiment unterstrichen, bei dem eine 1:1-Mischung von **7** und seinem acac-Derivat zur Oxidation gebracht wurden. Im NMR-Spektrum wurde ausschließliche Oxidation des elektronenreicheren acac-Komplexes beobachtet, was erneut durch theoretische Rechnungen gestützt wird.<sup>[11]</sup>

Nach der C-N-Bindungsbildung muss das entstandene  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Intermediat **B** mithilfe von freiem H-facac unter Freisetzung des Amidierungsprodukts **2** und HF gespalten werden, wodurch der ursprüngliche Katalysator regeneriert wird. Dieser Schritt erklärt den in Tabelle 1 beobachteten Einfluss des Gegenions auf den gesamten Katalysezyklus.<sup>[26]</sup> Die Bedeutung von Hexafluoroacetylacetonat für den Turn-over wird weiterhin durch die Tatsache dokumentiert, dass isoliertes **7** ein wesentlich inaktiverer Katalysator für die Amidierung von **1a** ist (50 % Umsatz nach 24 h), während **7** in Gegenwart von einem Äquivalent H-facac zu einer Ausbeute von 92 % an **2b** führt, was dem Ergebnis der Katalyse von Eintrag 6 aus Tabelle 1 entspricht. Es ist wichtig zu bemerken, dass NFSI a priori kein Amidierungsreagens, sondern eher ein Fluorierungsmittel für  $\text{Pd}^{\text{II}}$  darstellt.<sup>[18a]</sup> Da das hierbei entstandene Bissulfonimid jedoch das einzige Nucleophil in Gegenwart des reaktiven kationischen  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Katalysatorzustands **A** ist, stellt die Bildung der Alkyl-Stickstoff-Bindung unter nucleophiler Substitution die einzig mögliche Reaktion dar. Diese folgt dem Verlauf, der ursprünglich für die C-N-Bindungsbildung in unserer Diaminierung von Alkenen vorgeschlagen wurde.<sup>[5a,b,27,28]</sup>

Zusammenfassend haben wir NFSI als entscheidendes Reagens für die Entwicklung einer neuen Palladium-katalysierten oxidativen Amidierung von  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ -Bindungen identifiziert. Theoretische Studien haben zudem die Rolle von NFSI als Oxidationsmittel in diesen Prozessen beleuchtet und die geringe Energiebarriere für die reduktive C-N-Bindungsknüpfung aus einem Palladiumkatalysator in hohem Oxidationszustand nachgewiesen.

Eingegangen am 27. November 2011  
Online veröffentlicht am 1. Februar 2012

**Stichwörter:** Amidierungen · C-H-Aktivierung · Homogene Katalyse · Oxidationen · Palladium

- [1] a) R. Hili, A. K. Yudin, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 284; b) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061; c) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926; d) *Amino Group Chemistry* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [2] Übersichten zur Palladium-katalysierten  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-Funktionalisierung}$ : a) H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 191–206; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147; c) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4902; d) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.
- [3] Andere Arten von Palladium-Katalysen zur Bildung von Alkyl-N-Bindungen: a) H. Y. Thu, W. Y. Yu, C. M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9048; b) J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6892; c) T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10806; d) C. Vickers, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2511; e) S. L. Marquard, D. C. Rosenfeld, J. F. Hartwig,



- Angew. Chem.* **2010**, *122*, 805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 793; f) J. Pan, M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647.
- [4] Beispiele von Pd-katalysierten oxidativen allylischen C-H-Aminierungen: a) Übersicht: T. A. Ramirez, B. Zhao, Y. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931; b) K. J. Fraunhoffer, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274; c) S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316; d) G. Liu, G. Yin, L. Wu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4733; e) S. A. Reed, A. R. Mazzotti, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11701; f) G. T. Rice, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707; g) L. Wu, S. Qiu, G. Liu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2707; h) M. R. Luzung, C. A. Lewis, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7025; i) G. Yin, Y. Wu, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11978.
- [5] a) A. Iglesias, E. G. Pérez, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8109; b) K. Muñiz, J. Kirsch, P. Chávez, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 689; für entsprechende intramolekulare Varianten, siehe: c) J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586; d) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763; e) K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14542.
- [6] K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412.
- [7] Die Bildung von Palladacyclen aus 8-Methylchinolin wurde für andere Pd-Salze wie Pd(OAc)<sub>2</sub> beschrieben: a) *Palladacycles* (Hrsg.: J. Dupont, M. Pfeffer), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) A. J. Canty, J. L. Hoare, J. Patel, M. Pfeffer, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1999**, *18*, 2660; zum Einsatz von 8-Methylchinolin in weiteren Pd-katalysierten oxidativen Alkylfunktionalisierungen, siehe: c) J. Zhang, E. Khaskin, N. P. Anderson, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *Chem. Commun.* **2008**, 3625; d) M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1543; e) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300; f) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330; g) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
- [8] C. Röben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskiy, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9478.
- [9] Verwandte Pd-Katalysen mit NFSI als Stickstoffquelle: a) P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1147; b) P. A. Sibbald, C. F. Rosewall, R. D. Swartz, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945; c) S. Qiu, T. Xu, J. Zhou, Y. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2856.
- [10] Eine verwandte Kupferkatalyse zur nichtdirigierten Amidierung mit NFSI: Z. Ni, Q. Zhang, T. Xiong, Y. Zheng, Y. Li, H. Zhang, J. Zhang, Q. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, DOI: 10.1002/ange.201107427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, DOI: 10.1002/anie.201107427.
- [11] Siehe Hintergrundinformationen für ausführliche Details.
- [12] Interessanterweise fanden Sanford et al. Bedingungen für eine Palladium-katalysierte Fluorierung von **1a** mit NFSI, allerdings in geringer Ausbeute und in Benzol als Lösungsmittel: K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134.
- [13] CCDC 767262 (**2b**), 846795 (**6k**) und 767261 (**7**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [14] Zum Beispiel wurde ein antifungales Derivat zur Inhibierung von Squalenepoxidase beschrieben: P. S. Kharkar, M. N. Deodhar, V. M. Kulkarni, *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 421.
- [15] K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2011**, DOI: 10.1021/ar200185g.
- [16] Für eine mechanistisch nicht verwandte Amidierung in benzyli-scher Position, siehe: T. Xiong, Y. Li, Y. Lv, Q. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6831.
- [17] K. Muñiz, M. Nieger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2305.
- [18] a) Übersicht: K.-M. Engle, T.-S. Mei, X. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478; b) siehe auch: N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878.
- [19] Versuche, experimentelle Daten zu erhalten, scheiterten an der geringen Löslichkeit von **7** und geringer Homogenität der Lösungen bei Temperaturen unter 273 K.
- [20] Diese Beobachtung lässt uns eine dimetallische Palladiumkatalyse ausschließen, die zudem bislang nur in nicht-verwandten reduktiven C(sp<sup>3</sup>)-Heteroatom-Kupplungen diskutiert wurde: a) D. C. Powers, T. Ritter, *Acc. Chem. Res.* **2011**, DOI: 10.1021/ar2001974; b) D. C. Powers, T. Ritter, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 302; c) D. C. Powers, D. Y. Xiao, M. A. L. Geibel, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14530; d) D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050.
- [21] Berechnungen wurden mit NFSI als Oxidationsmittel und Bis(methylsulfonyl)imid als Nucleophil ausgeführt.
- [22] Für kombinierte mechanistische und theoretische Studien zum Mechanismus nicht-verwandter reduktiver Bindungsknüpfungen in Aryl-Pd<sup>IV</sup>- und Aryl-Pd<sup>III</sup>-Komplexen: a) N. D. Ball, J. B. Gary, Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7577; b) A. Ariafard, C. J. T. Hyland, A. J. Canty, M. Sharma, B. F. Yates, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6449; c) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793; d) D. C. Powers, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14092.
- [23] Eine Diskussion ähnlicher Geometrien von kationischen Methyl-Pd<sup>IV</sup>-Komplexen: a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83; b) P. K. Byers, A. J. Canty, M. Crespo, R. J. Puddephatt, J. D. Scott, *Organometallics* **1988**, *7*, 1363.
- [24] Cartesische Koordinaten, Gesamtenergien und geometrische Parameter sowie weitere Werte in anderen Lösungsmitteln sind in den Hintergrundinformationen angegeben.
- [25] Dieser Wert legt nahe, dass die Isolierung von Alkyl-Pd<sup>IV</sup>-Katalysatorezuständen eine Herausforderung darstellt. Für isolierte Pd<sup>IV</sup>-Komplexe mit potenzieller Bedeutung in der katalysierten Arylfunktionalisierung, siehe: a) A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790; b) S. R. Whitfield, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142; c) J. M. Racowski, A. R. Dick, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974; d) N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234; e) Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14682.
- [26] Der pK<sub>s</sub>-Wert von H-hfacac wurde mit 4.7 in H<sub>2</sub>O angegeben (M. Ellinger, H. Duschner, K. Starke, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1978**, *40*, 1063). Der identische Wert von Essigsäure und das unterschiedliche Verhalten des Katalysators aus Pd(OAc)<sub>2</sub> legen nahe, dass der entscheidende Effekt von H-hfacac auf seiner Chelatwirkung zur Entfernung von Fluorid aus dem Pd-Komplex liegt.
- [27] Der Mechanismus einer S<sub>N</sub>2-artigen reduktiven Eliminierung aus σ-Alkylpalladium(IV)-Intermediaten ist weitestgehend akzeptiert (siehe Lit. [6], [9] und G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7179). Sterische Zusammenhänge in diesem Schritt könnten erklären, warum die Reaktion gegenwärtig auf Methylgruppen beschränkt ist.
- [28] Für einen verwandten Vorschlag in stöchiometrischen C-N-Bindungsknüpfungen aus einem Pt<sup>IV</sup>-Komplex: A. V. Pawlikowski, A. D. Getty, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10382.