

Palladium-katalysierte Anti-Markownikoff-Oxidation endständiger Alkene

Jia Jia Dong, Wesley R. Browne* und Ben L. Feringa*

Aldehyde · Alkene · Palladium ·
Reaktionsmechanismen · Regioselektivität

Die Palladium-katalysierte Oxidation von Alkenen, die Wacker-Tsuji-Reaktion, ist zweifellos ein Klassiker der organischen Synthese und bietet unter milden Bedingungen einen zuverlässigen Zugang zu Methylketonen aus endständigen Alkenen. Methoden, die die Selektivität der Reaktion umkehren und zum Aldehyd führen, sind wünschenswert, da sie Zugang zu einer wertvollen funktionellen Gruppe bieten, sind aber auch schwer zu verwirklichen. In diesem Kurzaufsatz geben wir einen Überblick über die beiden Methoden, die vor kurzem entwickelt wurden, um eine solche Selektivität zu erreichen. Außerdem diskutieren wir Gemeinsamkeiten und mechanistische Details, die im Hinblick auf das Ziel, eine allgemeine Methode für die Anti-Markownikoff-selektive Olefinoxidation zu entwickeln, vielversprechend sind.

1. Einleitung

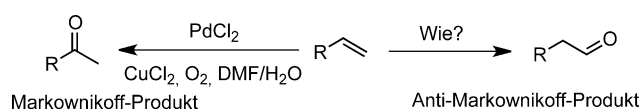
Die Palladium(II)-katalysierte Oxidation von Olefinen zu Carbonylverbindungen ist mit dem industriellen Wacker-Prozess für die Oxidation von Ethen zu Acetaldehyd nahe verwandt^[1] und wird im Allgemeinen als Wacker-Tsuji-Reaktion bezeichnet.^[2] Diese Umwandlung ist in den letzten fünfzig Jahren zu einer der bekanntesten Palladium-katalysierten Reaktionen geworden^[3] und dient weithin zum Aufbau carbonylhaltiger Verbindungen. Sie ist effizient, toleriert andere funktionelle Gruppen und lässt sich oft mit Sauerstoff als terminalem Oxidationsmittel durchführen. Unter Wacker-Tsuji-Bedingungen ist die Palladium(II)-katalysierte Oxidation von α -Olefinen zu Methylketonen in der Regel durch Markownikoff-Selektivität gekennzeichnet (Schema 1).

Die der Wacker-Reaktion zugrundeliegenden Mechanismen sind seit über 50 Jahren Gegenstand fortlaufender Untersuchungen; eine der frühesten Studien stammt von Smidt et al.^[2a] Im allgemein anerkannten Gesamtmechanismus koordiniert ein Alken an ein Palladium(II), anschließend kommt es zum nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls und zur β -Hydrid-Eliminierung zum Carbonylprodukt.^[4]

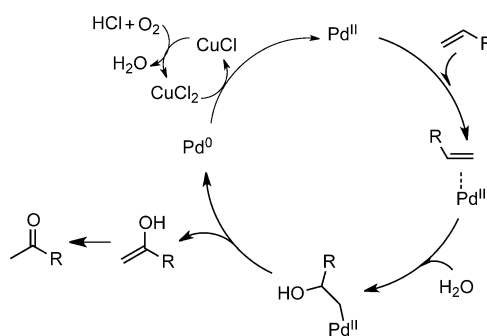
[*] J. J. Dong, Prof. Dr. W. R. Browne, Prof. Dr. B. L. Feringa
Stratingh Institute for Chemistry, University of Groningen
Nijenborgh 4, 9747AG, Groningen (Niederlande)
E-Mail: w.r.browne@rug.nl
b.l.feringa@rug.nl

Üblicherweise wird Kupfer(II)-chlorid und molekularer Sauerstoff^[5] als Oxidationsmittel für die Regeneration von Palladium(II) aus Palladium(0) verwendet. Dieses entsteht im reduktiven Eliminierungsschritt, der ausführlich von Goddard und Mitarbeitern^[6] sowie mit theoretischen Methoden von Stirling, Ujaque und Mitarbeitern^[7] untersucht wurde (Schema 2). Die nukleophile Addition und andere Schritte des Wacker-Prozesses wurden im Detail von Henry und Mitarbeiter sowie anderen Gruppen erforscht.^[4,8]

den von Stirling, Ujaque und Mitarbeitern^[7] untersucht wurde (Schema 2). Die nukleophile Addition und andere Schritte des Wacker-Prozesses wurden im Detail von Henry und Mitarbeiter sowie anderen Gruppen erforscht.^[4,8]



Schema 1. Wacker-Oxidation von α -Olefinen mit Markownikoff- und Anti-Markownikoff(AM)-Regioselektivität. DMF = N,N-Dimethylformamid.

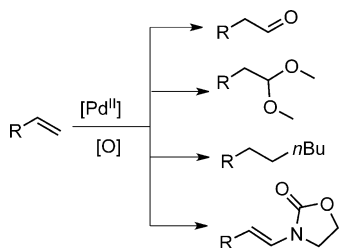


Schema 2. Allgemeiner Mechanismus der Wacker-Tsuji-Oxidation von Alkenen.

Die Anti-Markownikoff(AM)-selektive Oxidation von α -Olefinen ist jedoch höchst erstrebenswert,^[9] da diese Reaktionen unter neutralen Bedingungen und oft bei Raumtemperatur direkten Zugang zu Aldehyden ermöglichen. Als solche bieten sie beispielsweise eine Alternative zur Hydroformylierung^[10] und umgehen so die Notwendigkeit zur Homologierung, zur Aldolkondensation im Fall der Synthese von β -Hydroxyaldehyden^[11] und zur Spaltung von Alkenbindungen durch Periodat-Oxidation oder Ozonolyse.^[12]

Aldehydselektivität unter Wacker-Tsuji-Reaktionsbedingungen (Schema 1) wurde bereits Mitte der 1980er Jahre erzielt.^[21] Allerdings erreichte man die hohe Selektivität nur mit bestimmten Substraten, in denen verschiedene anwesende funktionelle Gruppen den Katalysator dirigieren und somit zum AM-Produkt führen konnten. Zu diesen Substraten gehören α,β -ungesättigte cyclische Carbonate,^[13] 2-Vinylfuranosidderivate^[14] und seit kurzem Phthalimid-geschützte Amine.^[15]

In einer Übersicht von Muzart et al. aus dem Jahr 2007 wurde erläutert, welche Herausforderung das Erreichen einer hohen Selektivität bei der Oxidation endständiger Alkene zu Aldehyden darstellt.^[16] Im vorliegenden Kurzaufsatz konzentrieren wir uns auf die Systeme, die die höchste AM-Selektivität bei der Oxidation endständiger Alkene gezeigt haben, und stellen die spannenden jüngsten Fortschritte auf diesem Gebiet vor. Es sei darauf hingewiesen, dass die AM-Oxidation von α -Olefinen nicht auf die Bildung von Aldehyden beschränkt ist, da auch die AM-Aminierung,^[17,18] AM-Alkylierung^[19] und AM-Acetalisierung^[20] von α -Olefinen im Wesentlichen mit den gleichen Palladium-Katalysatoren erreicht wurde (Schema 3). Bei diesen recht unterschiedlichen



Schema 3. Palladium-katalysierte AM-Oxidation von α -Olefinen zu Aldehyden, Acetalen, Alkanen und Enaminen.

Reaktionsklassen^[16] kann man davon ausgehen, dass sie ähnlichen Mechanismen folgen wie die Wacker-Tsuji-Oxidation. Um zu einem breiteren mechanistischen Sichtwinkel zu gelangen, werden wir deshalb die verschiedenen Ansätze, die allgemein zur Verwirklichung von AM-Selektivität bei der Oxidation von α -Alkenen verwendet wurden, genauer untersuchen.

Ein offensichtlicher, wenn auch sehr anspruchsvoller Ansatz zum Erreichen von AM-Selektivität bei der Oxidation von Alkenen ist die weitreichende Veränderung der Reaktionsbedingungen^[21,22] sowie der Einsatz von Liganden für den Palladium(II)-Katalysator, einschließlich Nitrit und HMPA,^[23] im sogenannten Katalysator-dirigierten Selektivitätsansatz.^[24] Tatsächlich hat schon die Verwendung solch



Jia Jia Dong studierte Chemie an der Nanjing University of Technology (B.Sc. 2006) und erhielt ihren M.Sc. 2010 bei Dr. H. Doucet an der Universität Rennes, Frankreich. Zurzeit promoviert sie bei Prof. W. R. Browne und Prof. B. L. Feringa an der Universität Groningen.



Wesley R. Browne promovierte 2002 bei Prof. J. G. Vos an der Dublin City University. Es folgten Postdoktorate bei Prof. J. G. Vos und Prof. J. J. McGarvey (Queens University Belfast) sowie bei Prof. B. L. Feringa (2003–2007), bevor er 2008 zum Assistant Professor am Stratingh Institute for Chemistry der Universität Groningen ernannt wurde. 2013 folgte an gleicher Stelle die Ernennung zum Associate Professor. Seine Forschungen gelten übergangsmetallkatalysierten Oxidationen, elektrochromen Materialien und responsiven Oberflächen.



Ben L. Feringa promovierte 1978 an der Universität Groningen bei Prof. H. Wynberg. Nach einer Forschungsstelle bei Shell erhielt er 1988 eine Professur an der Universität Groningen, der 2004 die Jacobus H. van't Hoff-Professur of Molecular Sciences folgte. Seine Forschungsinteressen beinhalten Stereochemie, organische Synthese, asymmetrische Katalyse, molekulare Schalter und Motoren, Selbstorganisation und Nanosysteme.

einfacher Liganden einen allgemeineren Zugang zur AM-Oxidation von α -Olefinen geliefert (siehe unten). Obwohl vorwiegend DMF verwendet wird, ist die Palladium-katalysierte Oxidation von Alkenen erstaunlich tolerant gegenüber Veränderungen des Lösungsmittels. Die Reaktion zeigt sogar eine deutliche, wenn auch unberechenbare Abhängigkeit der Aldehyd/Keton-Selektivität vom Lösungsmittel. Zum Beispiel wurde mit *tert*-Butanol eine vergleichsweise hohe AM-Selektivität bei der Oxidation von Styrol und Allylacetat gegenüber der gleichen Reaktion in DMF erreicht.^[21,25] Obwohl Sauerstoff das archetypische Oxidationsmittel der Wacker-Tsuji-Reaktion ist, wurden auch andere Oxidationsmittel im letzten Schritt der Wacker-Tsuji-Reaktion erfolgreich eingesetzt (bereits in den 1960er Jahren).^[26] In der zweiten Hälfte dieses Aufsatzes werden wir deshalb eine kurze Diskussion der verschiedenen Strategien im Hinblick auf Oxidationsmittel für die Rückoxidation von Palladium liefern.

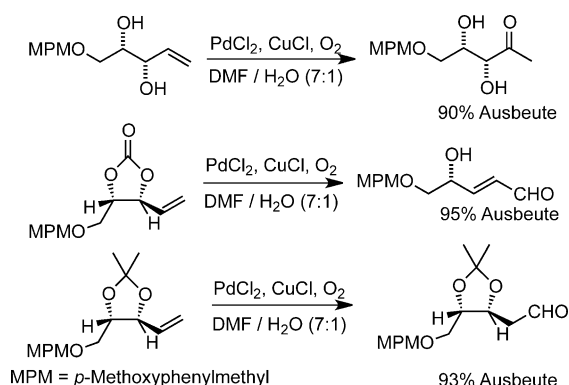
2. Die Rolle des Lösungsmittels in Anti-Markownikoff-Oxidationen

Obwohl im Wacker-Verfahren für die Oxidation von Ethylen wässrige Lösungen bei hohen Temperaturen und Drücken verwendet werden, wird die Laborvariante, die Wacker-Tsuji-Reaktion, üblicherweise in DMF und seltener in anderen Lösungsmitteln durchgeführt.^[26–28] Die Herausforderungen, die die AM-Oxidation von Alkenen präsentiert, hat bei der Suche von Reaktionsbedingungen, die eine hohe AM-Selektivität liefern, zur Verwendung alternativer Lösungsmittel geführt. Besonders erwähnenswert sind hierbei Reaktionen in *tert*-Butanol und Acetonitril (siehe unten).

2.1. Anti-Markownikoff-Oxidationen in DMF und Acetonitril

Die Palladium(II)-katalysierte Oxidation endständiger Olefine mit Wasser erfolgt in der Regel in DMF, folgt der Markownikoff-Addition und ergibt Ketone als Primärprodukte. Dennoch wurde unter bestimmten Reaktionsbedingungen und insbesondere für bestimmte Substratklassen AM-Selektivität beobachtet, wenn die Reaktion in DMF durchgeführt wurde. Aus anwendungsbezogener Sicht waren an den meisten Beispielen aus Lit. [16] relativ komplexe Verbindungen als Einzelbeispiele oder mit stark eingeschränkter Substratbreite beteiligt.

Die Oxidation von Acetoniden und cyclischen Carbonaten allylischer Diöle verläuft mit AM-Selektivität, wie Kang und Mitarbeiter berichteten.^[13] Die Reaktion eines endständigen allylischen Diols unter O₂-Atmosphäre (1 atm) in DMF/H₂O mit PdCl₂ und CuCl führte zu Methylketonen (Schema 4). Im Gegensatz dazu wurde das entsprechende



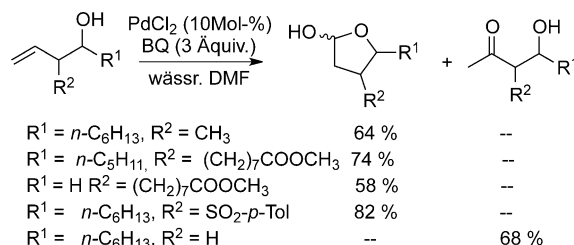
Scheme 4. Wacker-Oxidation von Acetoniden und cyclischen Carbonaten allylischer Diöle.

Acetonid zum Aldehyd umgewandelt. Ein analoges cyclisches allylisches Carbonat ging ebenfalls eine Oxidation zum entsprechenden Aldehyd ein, eine Decarboxylierung führte jedoch zu einem α,β -ungesättigten γ -Hydroxyaldehyd als Endprodukt. Die erreichte gute AM-Selektivität deutet darauf hin, dass die Decarboxylierung entweder im Anschluss an oder gleichzeitig mit der Alkenoxidation stattfindet, da sonst das Keton als Produkt vom ungeschützten Diol zu erwarten

gewesen wäre. Die Autoren schlugen vor, dass die Chelatbildung von Palladium(II) durch zwei benachbarte Sauerstoffatome den Angriff von Wasser mit AM-Selektivität begünstigen könnte. Dieser Mechanismus wurde durch die Beobachtung gestützt, dass die Oxidation α - oder β -Alkoxy-substituierter Olefine nicht selektiv zu den entsprechenden Aldehyden führte. Jung und Nichols zeigten außerdem, dass die gleiche hohe Selektivität für den Aldehyd bei der Oxidation endständiger allylischer Acetonide erhalten wird, allerdings mit niedrigen oder nicht reproduzierbaren Ausbeuten für den Aldehyd.^[29]

Anti-Markownikoff-Selektivität bei der Oxidation allylischer Alkohole: Sterische Wechselwirkungen oder Halbacetal-Bildung?

In einer Reihe von Fällen zeigten homoallylische Alkohole eine Tendenz zur Bildung von Butyrolactolen. So berichteten Nokami et al., dass allylische Alkohole mit Substituenten in α -Position zum Alken und Alkohol (in allylischer Position R²; siehe Schema 5) γ -Butyrolactole als Hauptprodukte ergaben, wenn PdCl₂ als Katalysator und Benzochinon (BQ) als Oxidationsmittel in DMF mit zugesetztem Wasser verwendet wurden.^[28] Methylketone wurden als Hauptprodukte hingegen erhalten, wenn die Hydroxygruppe acetyliert war, oder aber in Abwesenheit von Substituenten in der allylischen α -Position. Eine solche Beobachtung könnte bedeuten, dass die Bildung des Lactols der eigentliche Grund für die beobachtete AM-Selektivität ist. Eine ähnliche Regioselektivität wurde jedoch auch bei der Oxidation von γ -Butyrolactolen mit einer Reihe von Substituenten, einschließlich Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- und Sulfonyl-Gruppen, beobachtet, was dafür spricht, dass sterische Effekte die Produktverteilung bestimmen (Schema 5).

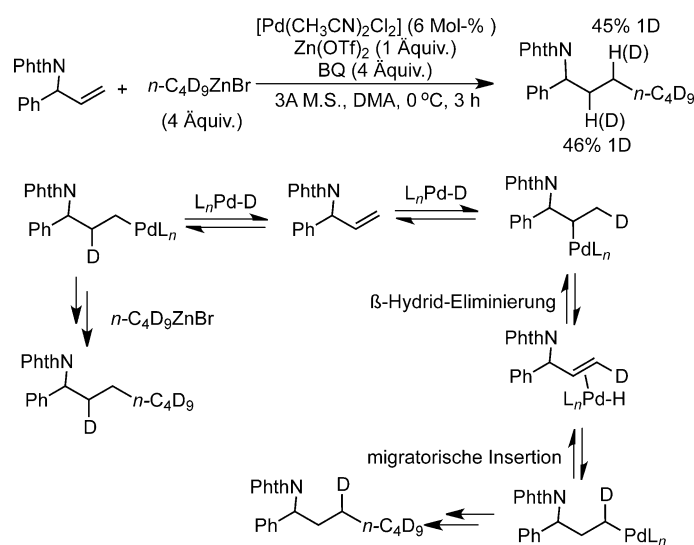


Scheme 5. Oxidation von 1-Alken-4-ol zu γ -Butyrolactolen. Tol = Toly.

Ura und Mitarbeiter untersuchten die Palladium(II)-katalysierte Bildung cyclischer Acetale aus Vinylarenen, Allyl-ethern und 1,5-Dienen mit BQ als Oxidationsmittel und DMF als das Lösungsmittel.^[30] Unter diesen Reaktionsbedingungen zeigte Pinakol aufgrund seines sterischen Anspruchs die höchste Regioselektivität beim Angriff auf das endständige Kohlenstoffatom des Styrols, während sterisch weniger gehinderte Diöle cyclisches Acetal und Ketal im Verhältnis 1:1 lieferten. Die beste Regioselektivität wurde mit Vinylarenen erreicht (> 95%; Schema 6), während Allylether und 1,5-Diene etwas weniger Selektivität für die Bildung von Acetalen aufwiesen.

die Selektivität der Oxidation – die Selektivität wird also vom Substrat und nicht vom Katalysator kontrolliert. Dies hat Konsequenzen in Hinblick auf die Entwicklung allgemeinerer Methoden, die AM-Selektivität für eine breitere Palette von Substratklassen liefern könnten. Die Rolle des Lösungsmittels scheint erneut weniger wichtig für die Selektivität, da die gleiche AM-Selektivität beim Gebrauch von *tert*-Butanol und $[(\text{CH}_3\text{CN})\text{PdCl}(\text{NO}_2)]$ als Katalysator erhalten wurde. Somit sind Phthalimid-geschützte Allylamine wohl eher die Ausnahme denn die Regel (Schema 9b).

Vor kurzem erreichten Sigman und Mitarbeiter eine hohe Selektivität für das AM-Alkylierungsprodukt mit Phthalimid-geschützten allylischen Aminen als Substrate in der Hydroalkylierung mit einer Kombination aus $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, BQ, und 3 Å M.S. in DMA (Schema 10).^[19a] Im

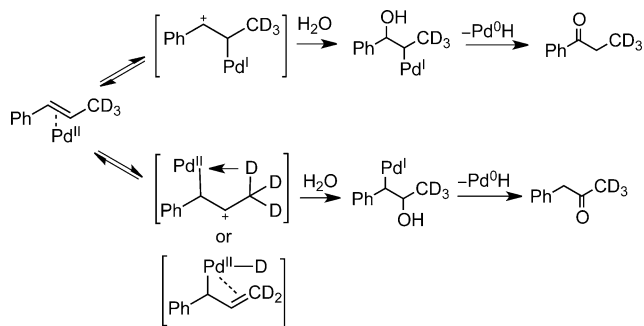


Schema 10. Alkylierung eines Phthalimid-geschützten allylischen Amins. Tf = Trifluormethansulfonyl.

scharfen Kontrast zur von Weiner et al. beschriebenen Oxidation geschützter allylischer Amine zu Aldehyden und Ketonen,^[15] für die AM-Selektivität nur mit Phthalimid als Schutzgruppe beobachtet wurde, erhielten Sigman et al. eine gute AM-Selektivität bei der Hydroalkylierung mit einer großen Breite an Amin-Schutzgruppen. Darüber hinaus beobachteten Sigman und Mitarbeiter, dass auch geschützte allylische Alkohole eine gute AM-Selektivität ergaben.^[19b] Die fehlende Selektivität mit Dodecen bestätigt, dass der allylische Substituent für ein Erreichen der AM-Selektivität unbedingt erforderlich ist. Perdeuterierte Alkylzink-Reagentien wurden zur Untersuchung der Selektivität von Palladiumhydrid-Verbindungen verwendet, die durch *trans*-Metallierung mit dem Organozinkat und nachfolgende β -Hydrid-Eliminierung gebildet werden.^[37] Insbesondere der fehlende Deuterium-Einbau am allylischen Kohlenstoffatom (C3) und die Stereoretention lassen darauf schließen, dass Palladium nicht an das Kohlenstoffatom koordiniert (beispielsweise als Pd^{II} -Allyl). Anstatt dessen deutet der Deuterium-Einbau an den C1- und C2-Positionen an, dass das Palladium nur σ - und η^2 -Komplexe bildet.

Mechanistische Studien

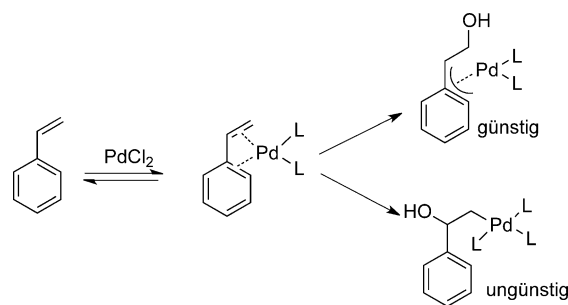
Im Jahr 2001 beschrieben Spencer und Mitarbeiter, dass die Regioselektivität in einer Palladium-katalysierten Alkenoxidation durch das Vorhandensein eines allylischen Wasserstoffatoms erheblich beeinflusst werden kann.^[38] Sie stellten fest, dass die Verwendung von 1-Phenylpropen anstelle von Styrol die Regioselektivität der Reaktion zugunsten von 1-Phenylpropan-2-on als Produkt veränderte. Mechanistische Studien wiesen darauf hin, dass ein agostischer C-H- oder Enyl-($\sigma + \pi$)-Komplex, der zwischen dem allylischen Wasserstoffatom und dem Palladium-Katalysator gebildet wurde, die beobachtete Regioselektivität bestimmt (Schema 11).



Schema 11. Oxidation von β -[D₃]Methylstyrol.

Sie berichteten insbesondere, dass die AM-selektive Oxidation von Styrolen mit stöchiometrischen Mengen von Palladium(II) auch ohne Reoxidationsmittel stattfand (Schema 12).^[39] Das Ausmaß der AM-Selektivität für mehrere Substrate deutet die Möglichkeit an, dass ein η^4 -Palladium-Styrol-Komplex beteiligt ist.

Die AM-Oxidation von 1,5-Dienen wurde von Ho und Mitarbeitern unter Wacker-Bedingungen durchgeführt,^[40] allerdings wurden substöchiometrische Mengen an Palladium(II) und *gem*-Disubstitution für die AM-selektive Oxidation dieser Substratklasse benötigt.

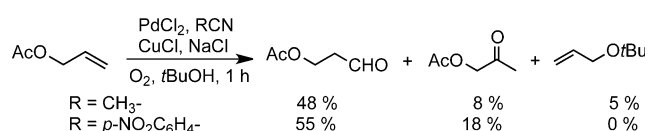


Schema 12. Rationalisierung der beobachteten AM-Regioselektivität.

2.2. Anti-Markownikoff-Oxidationen in Alkoholen als Lösungsmittel

Wie oben diskutiert, wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die AM-Selektivität bereits 1986 von Feringa^[21] in der

aeroben Oxidation von Styrol mit $[\text{PdCl}(\text{NO}_2)(\text{MeCN})_2]$ als Katalysator beobachtet. Hier führte die Verwendung von *tert*-Butanol zur selektiven Umwandlung zum Aldehyd, wenn auch mit einem insgesamt niedrigen Umsatz und 10 % Ausbeute. Abgesehen von der erhöhten AM-Selektivität, führte die Verwendung von *tert*-Butanol anstelle von DMF oder THF zu einer Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit, wie Wenzel und Mitarbeiter später erkannten.^[25] Dieser Anstieg der Geschwindigkeit wurde der protischen Natur des Lösungsmittels zugeschrieben, und in der Tat erhöhten kleine Mengen an Wasser die Reaktionsgeschwindigkeit weiter, wenngleich auch die AM-Selektivität dabei kleiner wurde. Zu beachten ist, dass die Selektivität für die Bildung des Aldehyds in der Reihenfolge *n*-Butanol < *sec*-Butanol < *tert*-Butanol zunahm. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass *tert*-Butanol beim Angriff des weniger gehinderten endständigen Kohlenstoffatoms auf das Olefin als Nukleophil agiert und so zum Aldehyd führt, während andere Alkohole in der Konkurrenzreaktion das stärker gehinderte Kohlenstoffatom des Olefins angreifen, um das Keton zu liefern. Die letztere Untersuchung konzentrierte sich auf die Oxidation von Allylacetat, das unter optimierten Reaktionsbedingungen zum Aldehyd als Hauptprodukt umgesetzt wurde (Schema 13). Es sollte aber noch erwähnt werden, dass mit 1-Octen die beste Selektivität (57 %) nur bei einem niedrigen Umsatz (4 %) der Ausgangsstoffe erreicht wurde.



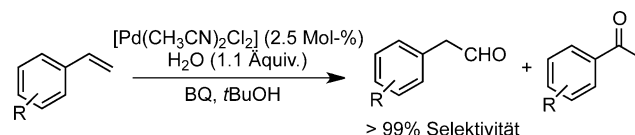
Schema 13. AM-Oxidation von Allylacetaten.

Im Jahr 2005 berichtete die Gruppe von Hosokawa, dass durch die Abänderung der Reaktionsbedingungen 5 % Decanal aus 1-Decen in *tert*-Butanol erhalten wurde.^[41] Wieder wurde die AM-Selektivität auf den sterischen Anspruch des Alkohols zurückgeführt, der als Nukleophil agiert. Eine PIO-Analyse (PIO = paired interacting orbitals) diente dazu, ein Modell des Oxypalladierungsschritts der Reaktion zu erstellen und deutete an, dass die einfache Bildung einer Pd-C- und einer C-OR-Bindung an der C1- oder C2-Position des Olefins verantwortlich für die Regioselektivität ist.

Grubbs und Mitarbeiter berichteten, dass endständige Alkohole aus endständigen Alkenen (z. B. Styrol) durch eine AM-Oxidation hergestellt werden konnten. Die Oxidation wurde von Palladium(II) in Anwesenheit von Kupfer(II) katalysiert, die anschließende In-situ-Reduktion gelang mit Isopropylalkohol und Shvos Katalysator.^[42] Primäre Alkohole wurden mit hoher Selektivität im Fall von Styrolderivaten erzielt, während sekundäre Alkohole die Hauptprodukte im Fall von aliphatischen Alkenen waren. Die Selektivität in Bezug auf das finale Alkoholprodukt hing von der Regioselektivität der anfänglichen Oxidation ab. Die Autoren wiesen darauf hin, dass ein *tert*-Butylvinylether in Abwesenheit von Wasser erhalten wurde und erklärten diesen zum Schlüsselintermediat in der Bildung des Aldehyds. Somit

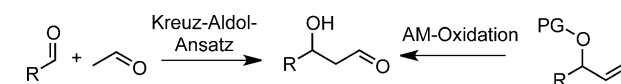
stützten sie das allgemeine Modell, demzufolge der nukleophile Angriff durch das Lösungsmittel der selektivitätsbestimmende Schritt ist.

Anschließend berichtete die gleiche Gruppe, dass die Palladium-katalysierte AM-Oxidation von Styrolderivaten in Abwesenheit eines Kupfer(II)-Salzes erreicht wurde und die Beladung des Palladium(II)-Katalysators von 10 Mol-% auf 2.5 Mol-% reduziert werden konnte, wenn die Reaktionen bei 85 °C durchgeführt wurden (Schema 14).^[43] Diese Reaktionsbedingungen wurden später bei der Herstellung linearer Amine durch eine zweistufige reduktive Eintopf-Aminierung durch sequenzielle Palladium(II)-katalysierte Oxidation und Iridium(III)-katalysierte Reduktion verwendet.^[44]



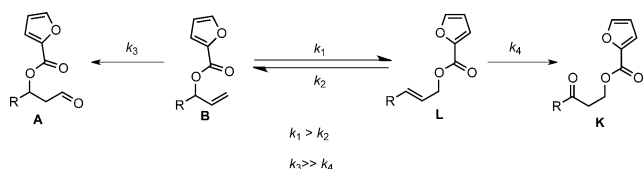
Schema 14. AM-Oxidation von Vinylarenen.

Die AM-Oxidation allylischer Alkohole ist eine mögliche Alternative zur Aldolkondensation in der Synthese geschützter β -Hydroxyaldehyde (Schema 15). Vor kurzem be-



Schema 15. Syntheserouten für β -Hydroxyaldehyde.

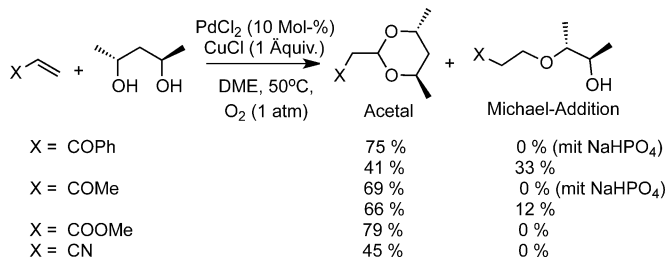
richtete unsere Gruppe, dass eine solche Regioselektivität durch die Palladium(II)-katalysierte Oxidation Ester-geschützter allylischer Alkohole mit BQ als Oxidationsmittel in *tert*-Butanol erreicht werden kann.^[45] Darüber hinaus konnten die Katalysatorbeladung auf 0.5 Mol-% verringert und relativ milde Reaktionsbedingungen (d. h., neutrale Bedingungen und Raumtemperatur) verwendet werden. Die Studie demonstrierte erneut die entscheidende Stärke Palladium(II)-katalysierter Oxidationen, nämlich die Möglichkeit, orthogonale Reaktionen simultan ablaufen zu lassen. Eine Palladium-katalysierte Umlagerung Ester-geschützter linearer allylischer Ester zu den entsprechenden verzweigten Isomeren gelang ebenfalls unter den Reaktionsbedingungen^[45,46] und ermöglichte die Isolierung geschützter endständiger β -Hydroxyaldehyde (Schema 16). Somit können sowohl lineare als auch verzweigte allylische Ester als Ausgangsstoffe für die Herstellung der gleichen geschützten β -Hydroxyaldehyde verwendet werden. Eine Überwachung der Reaktion durch ¹H-NMR-Spektroskopie deutete an, dass das Curtin-Hammett-Prinzip^[47] in diesem Fall zutraf. Die Selektivität für die Bildung des verzweigten Aldehyds resultierte aus der niedrigen Reaktionsgeschwindigkeit, mit der der thermodynamisch stabilere lineare allylische Alkohol oxidiert wurde, und der relativ schnellen Palladium(II)-katalysierten gegenseitigen Umwandlung der verzweigten und linearen allylischen Alkohole. Die nicht stattfindende Substitution der Acetyl-Schutzgruppe durch CD₃CO (aus CD₃CO₂H, das dem Re-



Scheme 16. Palladium(II)-katalysiertes Gleichgewicht zwischen linearen und verzweigten allylischen Estern und konkurrierenden Oxidationsreaktionen.

aktionsgemisch zugefügt wurde) und die teilweise Retention des Enantiomerenüberschusses an der allylischen Position, wenn mit einem einzelnen Enantiomer des verzweigten allylischen Esters begonnen wurde, deuten an, dass eine Palladium(II)-Spezies nicht als Intermediat gebildet wird, zumindest nicht im Oxidationsschritt (k_3 und k_4 in Schema 16).

Murahashi und Mitarbeiter berichteten von der Palladium(II)-katalysierten Bildung cyclischer Acetale aus endständigen Olefinen (Schema 17). Dirole wurden anstelle von



Scheme 17. Oxidation elektronenarmer α -Olefine zu cyclischen Acetalen.

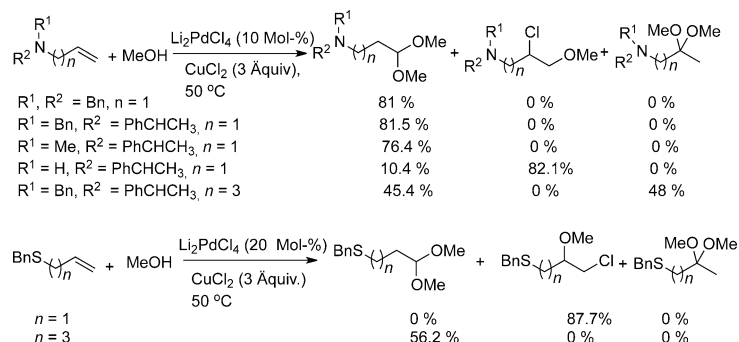
Wasser als Nukleophile verwendet, und eine gute AM-Regioselektivität wurde mit elektronenarmen Olefinen beobachtet.^[20] Hier sollte erwähnt werden, dass in diesem System Dimethoxyethan als Lösungsmittel verwendet wurde, da die Ausbeuten bei der Verwendung von DMF niedrig waren. Die Bildung eines Acetals aus $\text{CH}_2=\text{CHCOPh}$ konkurrierte mit der Bildung signifikanter Mengen von Michael-Nebenprodukten. Diese Nebenreaktionen konnte jedoch durch die Zugabe von Na_2HPO_4 unterdrückt werden. Die Beobachtung, dass K_2CO_3 diese Nebenreaktionen ebenfalls unterdrücken konnte, bestätigte auch, dass das Additiv als Proto-

nenfänger fungierte. Basierend auf einer Studie der 1,2-Migration von Deuterium in $\text{D}_2\text{C}=\text{CHOPh}$ schlugen die Autoren vor, dass der Reaktionsweg eine Oxypalladierung, eine Pd-H-Eliminierung zur Bildung des Enoethers und den nachfolgenden Ringschluss zum cyclischen Acetal beinhaltet. Oxygenierung der Pd-H-Spezies mit molekularem Sauerstoff wurde ebenfalls als Teil des Katalysekreislauks vorgeschlagen. Spätere Studien lieferten weitere Beweise (^{18}O -Einbau aus H_2^{18}O) für die Beteiligung einer Hydroperoxopalladium(II)-Spezies am Katalysekreislauk der Oxidation von 1-Decen.^[48]

Die Verwendung von Methanol als Nukleophil in der Acetalisierung von Methacryloyl-Derivaten lieferte eine neue Route für die Synthese der beiden (*R*)- und (*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropanaldimethylacetale. Es wurde vorgeschlagen, dass die Konfiguration des Acetalprodukts während der *trans*-Oxypalladierung und der stereoselektiven 1,2-Hydridmigration bestimmt wurde.^[49] Obwohl Alkohole anstelle von Wasser als Nukleophile verwendet wurden, wurde die Palladium(II)-katalysierte AM-Oxidation auch hier in Dimethoxyethan als Lösungsmittel durchgeführt.

Zuvor hatten Dai und Mitarbeiter über die Acetalisierung endständiger Olefine mit dem Nukleophil (z.B. einem Alkohol) als Lösungsmittel, 10 Mol-% Li_2PdCl_4 als Katalysator und 300 Mol-% CuCl_2 als Oxidationsmittel berichtet (Schema 18). Eine hohe Selektivität für die Bildung des Acetal(AM)-Produktes wurde mit tertiären allylischen Aminen erhalten.^[50] Chlorierte Alkoxyprodukte wurden mit der entgegengesetzten Regioselektivität aus einem Allylsulfid oder einem sekundären Allylamin erzielt.

Mit 4-Pentenylsulfid wird der selektive nukleophile Angriff am endständigen Kohlenstoffatom dem direkten Einfluss des S-Atoms im Oxypalladierungsschritt zugeschrieben. 4-Pentenylamin führte zu einem 1:1-Produktverhältnis von Acetal zu Ketal, vermutlich aufgrund der Tatsache, dass Stickstoff für die Koordination an Palladium weniger geeignet ist als Schwefel. Lempers und Mitarbeiter berichteten von der Palladium(II)-katalysierten Oxidation von Methacrylat zu 3,3-Dimethoxydimethylpropionat unter Verwendung von Methanol als Nukleophil und Lösungsmittel und mit Sauerstoff als Oxidationsmittel.^[51] Die Zugabe eines Eisen(II)-Salzes sowie eines Kupfer(II)-Salzes war bemerkenswerterweise für die Reoxidation von Palladium(0) effizienter, da Eisen(III) schnell Kupfer(I) zu Kupfer(II) oxidieren kann und die Oxidation von Eisen(II) zu Eisen(III) durch Sauerstoff auch schnell ist.



Scheme 18. Acetalisierung allylischer Amine und Sulfide.

Die Anzahl an Beispielen, in denen die Regioselektivität der Palladium-katalysierten Oxidation von Alkenen durch das Vorhandensein von funktionellen Gruppen, die mit dem Katalysator koordinieren können, umgekehrt wird, ist beeindruckend und zeigt, dass die Hydroxypalladierung der entscheidende Schritt ist, der das Ergebnis der Reaktion unter Wacker-Tsuji-Oxidationsbedingungen (PdCl_2 , DMF, H_2O , CuCl , O_2) bestimmt. Die Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel und Nukleophil anstelle von DMF/ H_2O , bietet einen allgemeineren Ansatz zur Erreichung von AM-Selektivität, vor allem aufgrund des sterischen Anspruchs des Alkohols und der Art der Substrate. Obwohl die Verwendung von Alkoholen die Einschränkungen bezüglich der allylischen funktionellen Gruppe reduziert, gibt es auch weiterhin keine allgemeine Methode, mit der sich konsequent AM-Selektivität erreichen lässt.

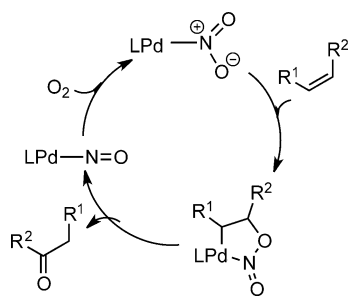
3. Ligandgesteuerte Palladium(II)-katalysierte Oxidationen

Ein relativ einfacher Ansatz für die AM-selektive Oxidation von α -Olefinen ist die Verwendung von Additiven, die als potentielle Liganden am Palladium(II) agieren können, wodurch es natürlich zu einer sterischen und elektronischen Störung der katalysierten Reaktionen und im Fall von Nitrit zu einer Sauerstoffübertragung auf das α -Olefin kommt.

3.1. Das Palladiumnitrit-System

Die Oxidation von Olefinen zu Ketonen in Acetonitril als Lösungsmittel und Bis(acetonitril)chlornitropalladium(II) als Katalysator wurde 1981 von Andrews und Kelly beschrieben.^[52] Der vorgeschlagene Mechanismus beinhaltet einen Palladium-Nitro/Nitrosyl-Redoxzyklus mit Sauerstoff (Schema 19). ^{18}O -Markierung deutete darauf hin, dass der Sauerstofftransfer bei der Oxidation von Olefinen von der Nitrogruppe zum Olefin stattfindet, anstatt von Wasser zum Olefin wie in der klassischen Wacker-Oxidation. Darüber hinaus wurde $[\text{PdCl}(\text{NO})]$ als ein rot-brauner Niederschlag identifiziert, wenn die Oxidation von 1-Decen zu 2-Decanon in Abwesenheit von Sauerstoff bei Raumtemperatur erfolgte.

Der Niederschlag reagierte mit Sauerstoff und regenerierte so den ursprünglichen Palladium-Nitro-Komplex.^[53–55]



Schema 19. Katalysekreislauf für die Oxidation von Alkenen zu Ketonen mit $[\text{PdCl}(\text{NO}_2)(\text{MeCN})_2]$.

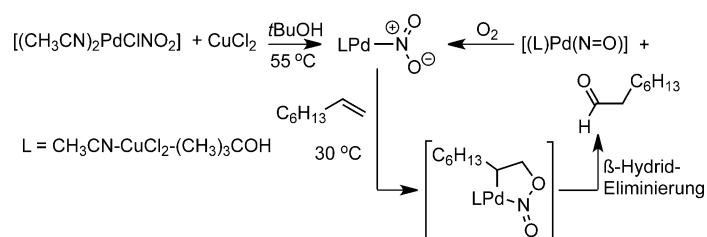
^{18}O -Markierung, spektroskopische Daten und eine Kristallstruktur bestätigten, dass die Bildung eines Heterometallacyclus als Zwischenschritt plausibel ist.

Heumann berichtete, dass $[\text{PdCl}(\text{NO}_2)(\text{MeCN})_2]$ die Oxidation von 4-Vinylcyclohex-1-en mit Sauerstoff zum entsprechenden exocyclischen Keton als einziges Produkt katalysierte. Im Gegensatz dazu gingen bicyclische Olefine wie 5-Vinylbornen eine Epoxidierung des internen Alkens ein.^[56] Heumann und Andrews schlugen vor, dass die Cycloaddition des Nitropalladium-Komplexes an das Olefin vermutlich von einer β -Hydrid-Eliminierung gefolgt wird, was mit der Bildung von Heterocyclen als Zwischenprodukte des Katalysekreislaufs im Einklang ist.

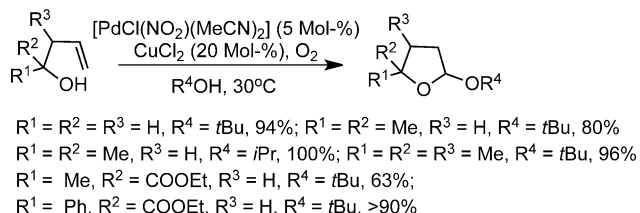
Die Verwendung eines Palladium-Nitro/Nitroso-Katalysators bei der aeroben Oxidation endständiger Alkene zu Aldehyden wurde bereits 1986 von Feringa beschrieben.^[21] Der Katalysator wurde durch Erhitzen einer Mischung aus $[\text{PdCl}(\text{NO}_2)(\text{MeCN})_2]$ und CuCl_2 in einem molaren Verhältnis von 1:4 in *tert*-Butanol bei 50°C hergestellt. In mit Sauerstoff gesättigtem *tert*-Butanol wurde 1-Decen zum Aldehyd und Keton im Verhältnis 3:2 oxidiert. Die Zugabe von KNO_2 verbesserte die Selektivität für die Bildung des Aldehyds auf 7:3. Wenn die Reaktion in 2-Propanol durchgeführt wurde, kehrte sich die Selektivität zugunsten des Ketons um. Styrol wurde ausschließlich zum Phenylacetaldehyd oxidiert, wenn auch mit einem Umsatz von nur 10%. Ein *in situ* gebildeter, an das Substrat koordinierter heterobimetallischer $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ -Katalysator wurde für den Cycloadditionsschritt als selektivitätsbestimmend eingeschätzt. Die fehlende Aktivität mit $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ zeigte, dass der Nitroligand für die beobachtete Reaktivität entscheidend war (Schema 20).

α -Alkoxytetrahydrofurane konnten durch die Oxidation homoallylischer Alkohole mit *tert*-Butanol oder Isopropylalkohol als Lösungsmittel hergestellt werden (Schema 21).^[57] Diese Methode bietet den Vorteil, dass ein Substituent an der allylischen Position unnötig ist, im Gegensatz zu der Methode, bei der DMF, auch in Gegenwart von Wasser, verwendet wurde.^[28] Im Vergleich zur Wacker-artigen Oxidation zu Methylketonen zeigt diese Methode eine deutlich höhere Selektivität der oxidativen Cyclisierung zu Alkoxytetrahydrofuranen. Eine zusätzliche Methylengruppe in die Kohlenstoffkette resultierte im Verlust der Selektivität, sodass sowohl Pyrane als auch Furane gebildet wurden, was darauf hindeutet, dass fünfgliedrige Ringe im Vergleich zu sechsgliedrigen Ringen bevorzugt gebildet werden.

Das gleiche Palladium-Nitro/Nitroso-Redoxpaar wurde vor kurzem von Grubbs und Mitarbeitern für die aerobe Oxidation linearer aliphatischer α -Olefine und linearer α -Olefine mit funktionellen Gruppen, einschließlich Carbonsäure, Halogenid, Ester, Ether und Arylgruppen verwendet.^[22] Das Katalysatorsystem bestand aus $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$, CuCl_2 und AgNO_2 in *tert*-Butanol/ MeNO_2 bei $20\text{--}25^\circ\text{C}$. Bei der Oxidation von 1-Dodecen wurde ein Aldehyd/Keton-Verhältnis von 4:1 erhalten, jedoch war die Ausbeute des Aldehyds durch die konkurrierende Bildung von Olefin-Isomerisierungsprodukten reduziert. Im Fall linearer α -Olefine war die Selektivität der Bildung des Aldehyds von den anwesenden funktionellen Gruppen abhängig. Die Autoren schrieben die zunehmende Bildung des Ketons dem inter-

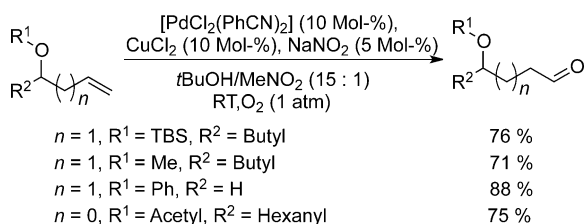


Schema 20. Katalysemechanismus der Oxidation eines endständigen Alkens zu einem Aldehyd mit $[PdCl(NO_2)(MeCN)_2]$.



Schema 21. Oxidation homoallylischer Alkohole zu α -Alkoxytetrahydrofuranen.

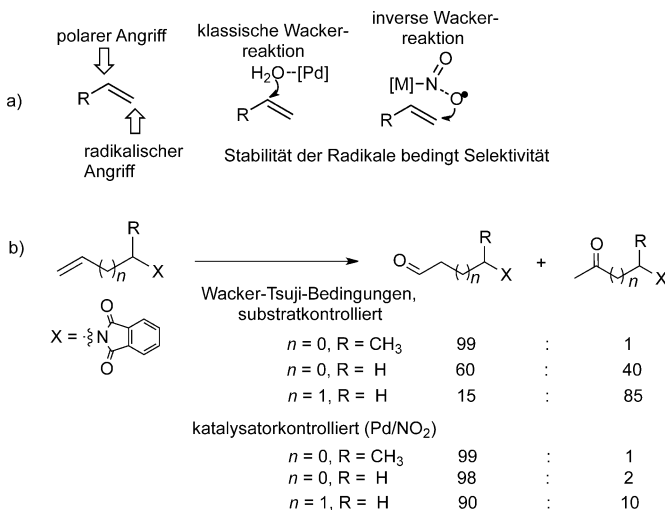
molekularen Markownikoff-Angriff durch diese nukleophilen Funktionalitäten zu. Dieses katalytische System mit $[PdCl_2(PhCN)_2]$ und $NaNO_2$ wurde für die AM-Oxidation von Alkenen mit Sauerstoffgruppen an den allylischen oder homoallylischen Positionen verwendet (Schema 22), und die entsprechenden Aldehyde wurde mit hoher Selektivität gebildet (> 9:1).^[58]



Schema 22. Oxidation von Alkenen mit Sauerstoffgruppen an allylischen oder homoallylischen Positionen.

^{18}O -Markierungsexperimente deuteten darauf hin, dass 81 % des in den Aldehyd eingebauten Sauerstoffs vom verwendeten Nitritsalz stammten. Es wurde festgestellt, dass die verbleibenden 12 % auf einen konkurrierenden nukleophilen Wacker-artigen Angriff von Wasser zurückgeführt werden könnten. Die Kombination aus Palladium(II)-Salz und Nitrit als Katalysator lieferte eine bessere Selektivität und Ausbeute des Aldehyds. Es ist möglich, dass der Katalysator die In-situ-Bildung eines NO_2 -Radikals erleichtert und dass es zur radikalischen Addition von NO_2 an das Alken kommt, die selektiv an der endständigen Position stattfindet (Schema 23 a). Es wurde vorgeschlagen, dass die radikalische Addition von zentraler Bedeutung für die beobachtete formale AM-Selektivität ist. Das radikalische Intermediat konnte bisher jedoch nicht abgefangen werden.

In diesem Zusammenhang sind Phthalimid-geschützte Allylamine ungewöhnliche Substrate, da mit ihnen eine her-

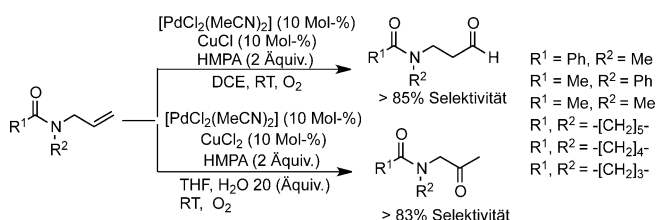


Schema 23. a) Rationalisierung der AM-Selektivität auf der Basis von Radikalstabilitäten. b) Oxidation Phthalimid-geschützter allylischer und homoallylischer Amine.

vorrangende Selektivität bei der AM-Oxidation unter klassischen Wacker-Bedingungen erreicht wurde (Schema 1 und Schema 23 b).^[15] Eine Selektivität von mehr als 90 % zugunsten des Aldehyds wurde auch mit Phthalimid-geschützten homoallylischen Aminen erhalten, obwohl diese keine AM-Selektivität unter Wacker-Tsuji-Bedingungen zeigten.^[15] Eine kinetische Studie belegte, dass die Selektivität nach einem Umsatz von 5 % konstant blieb, was darauf hinweist, dass die Bildung des Katalysators, der die Reaktion größtenteils vermittelt, nicht sofort erfolgt.

3.2. Andere Liganden

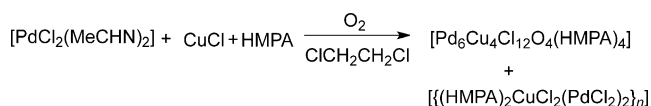
Im Jahr 1991 berichteten Hosokawa et al., dass N-Allylamine in hoher Selektivität unter Verwendung von $[PdCl_2(MeCN)_2]$, $CuCl$ und Hexamethylphosphortriamid (HMPA) unter wasserfreien aeroben Bedingungen zu Aldehyden oxidiert werden, während Methylketone unter den konventionellen Wacker-Bedingungen erhalten wurden (Schema 24).^[23] Die AM-Selektivität mit HMPA wurde nur mit N-Allylaminen beobachtet, während bei der Oxidation von Allylacetat Aldehyd und Keton ungefähr im Verhältnis 1:1 erhalten wurden. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Wacker-Bedingungen, bei denen Wasser als Quelle des Sauerstoffatoms dient, ist HMPA der Schlüssel für die aerobe Oxidation unter wasserfreien Bedingungen, und es wurde vorgeschlagen, dass



Schema 24. Oxidation von N-Allylamiden mit Hexamethylphosphoramid (HMPA) als Ligand. DCE = 1,2-Dichlorethan.

es als ein Ligand von Kupfer die Deallylierung unterdrückt. In Gegenwart von Wasser wurde eine Regioselektivität von 95–100% für die Bildung der Methylketon-Produkte beobachtet.

Die Autoren merkten an, dass die Aldehydselektivität auf die Chelatbildung des Hydroperoxokomplexes und der Amidocarbonylgruppe an das Palladium zurückgeführt werden könnte. Hosokawa et al. isolierten 1996 ein vorgeschlagenes Intermediat, einen heterobimetallischen Palladium-Kupfer-Komplex mit einem von molekularem Sauerstoff stammenden μ_4 -Oxo-Atom (Schema 25).^[59] Freistad et al.

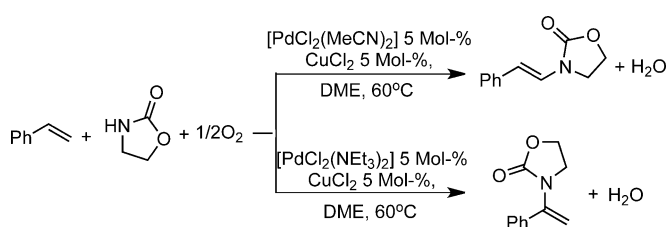


Schema 25. Bildung eines heterobimetallischen Palladium-Kupfer-Komplexes mit einer μ_4 -Oxo-Brücke.

berichteten 2007 von der Verwendung dieses Systems für die Oxidation von Trifluoracetimid-geschützten allylischen Aminen mit einer angrenzenden Acetonidgruppe, was zu einer guten AM-Selektivität führte.^[60]

Stahl und Mitarbeiter beschrieben die Aminierung von Styrolderivaten mit Palladium(II) als Katalysator und deprotoniertem Oxazolidinon als Nukleophil unter aeroben Bedingungen.^[18] Sie stellten fest, dass die Regioselektivität durch die Bindung der Brønsted-Base an den Katalysator gesteuert wurde. Wenn $[(CH_3CN)_2PdCl_2]$ verwendet wurde, überwog die Bildung von AM-Aminierungsprodukten, während Markownikoff-Aminierungsprodukte in Anwesenheit von Brønsted-Basen wie NEt_3 und Bu_4NOAc erhalten wurden (Schema 26). Die Autoren schlugen vor, dass die kinetischen und thermodynamischen Produkte der Aminopalladierung von Styrol entgegengesetzte Regiochemie aufweisen, was der Grund für die Umkehrung der Regioselektivität mit der Änderung der verwendeten Brønsted-Base sein könnte. Die thermodynamische Präferenz für die AM-Aminierung von Styrol mit Oxazolidinon spiegelt die Stabilität der η^3 -Benzyladdukte wider.

Zur gleichen Zeit beschrieben Atwood und Mitarbeiter eine stöchiometrische Addition von Aminen an Platin(II)-koordinierte Alkylolefine.^[61] In diesem Fall wurde auch eine regiochemische Unterscheidung zwischen den kinetischen und thermodynamischen Produkten beobachtet, jedoch wurde das Addukt der AM-Aminoplatinierung kinetisch bevorzugt gebildet, was vermutlich sterische Gründe hat, und bei



Schema 26. Oxidative Aminierung von Styrol.

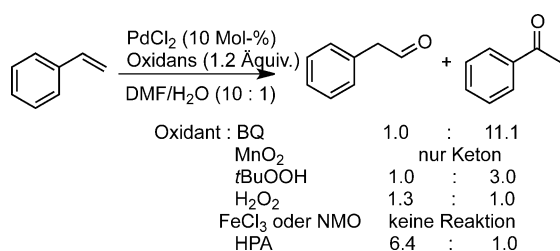
erhöhten Temperaturen zum Markownikoff-Addukt isomerisiert.

4. Oxidationsmittel

Obwohl molekularer Sauerstoff das ideale terminale Oxidationsmittel im Hinblick auf die Atomökonomie ist, macht der Wert der AM-Oxidationsprodukte die Verwendung anderer Oxidationsmittel oft attraktiv, wenn hierdurch erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten erreicht werden können. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass die Reoxidation des Palladium(0)-Intermediats in der Reaktion der entscheidende Schritt für das Erreichen hoher Umsätze ist, weshalb prinzipiell jede Elektronensenke den Ansprüchen genügen würde. Die einzige Ausnahme dafür sind Fälle, in denen Palladium direkt mit molekularem Sauerstoff zu Palladium-Peroxy-Spezies reagiert, wie Murahashi und Mitarbeiter vorschlugen.^[48, 49] Verschiedene alternative Reoxidationsmittel erwiesen sich in der AM-selektiven Oxidation von endständigen Alkenen als nützlich, darunter Kupfer/Sauerstoff-Kombinationen und BQ.^[33, 42, 45] In einigen Fällen erhöhte die Nutzung von anderen Oxidationsmitteln als molekularer Sauerstoff die Geschwindigkeit der Reaktion erheblich, und gelegentlich führten sie zu einer verbesserten AM-Selektivität. Diese Ergebnisse deuten an, dass das Oxidationsmittel direkt beeinflusst, welches der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, oder sogar zu alternativen Reaktionsmechanismen führt.

In der Tat zeigten Spencer und Mitarbeiter (siehe oben), dass die Regeneration von Palladium(II)-Spezies nicht unbedingt nur eine untergeordnete Rolle im Hinblick auf Selektivität im Katalysekreislauf einnimmt. Sie stellten fest, dass die Oxidation endständiger Alkene mit stöchiometrischen Mengen an Palladium(II) mit hoher AM-Selektivität verläuft. Unter katalytischen Bedingungen wurde das Keton mit Oxidationsmitteln wie BQ und MnO_2 erhalten, sein Anteil verringerte sich jedoch mit Oxidationsmitteln wie H_2O_2 und $tBuOOH$, die molekularem Sauerstoff ähnlicher sind. Die einzige Ausnahme bildete ein nichtkoordinierendes Oxidationsmittel, die Heteropolysäure $H_4[PMo_{11}VO_{40}]$ (HPA), die zu einer hohen AM-Selektivität führte (Schema 27).^[39]

Wie aus der obigen Diskussion ersichtlich wird, kann insgesamt keine starke Korrelation zwischen dem verwendeten terminalen Oxidationsmittel und dem Ausmaß der AM-Selektivität festgestellt werden, da es die Kombination von Lösungsmittel, Oxidationsmittel, Katalysator, Ligand



Schema 27. Oxidation von Styrol mit verschiedenen Oxidationsmitteln. NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.

und Substrat ist, die die Selektivität bestimmt und kein einzelner dieser Faktoren das Ergebnis der Reaktionen dominiert. Nichtsdestotrotz zeigt die Verwendung alternativer Reoxidationsmittel, wie das von Chen et al.^[62] für die Palladium-katalysierte C-H-Aktivierung zum Aufbau α,β -ungesättigter aromatischer Aldehyde verwendete DDQ, einen offensichtlichen Weg für die Kontrolle der Selektivität durch den Katalysator auf.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieses Kurzaufsatzes ist es, einen Überblick über die erfolgreichen Bemühungen zur Erzielung AM-selektiver Oxidationen zu geben, vor allem in der Synthese von Aldehyden und Acetalen sowie bei Aminierungen und Alkylierungen (Schema 3). Insgesamt ist es offensichtlich, dass die AM-Selektivität weitgehend substratabhängig ist, d.h. dass spezifische Substrate mit bestimmten funktionellen Gruppen vorhanden sein müssen. Dennoch gibt es in der Literatur einige Hinweise darauf, dass die Selektivität auch über den Katalysator kontrolliert werden kann. Eine für ein bestimmtes Substrat beobachtete AM-Selektivität bedeutet nicht notwendigerweise, dass eine ähnliche Selektivität bei anderen Umwandlungen erhalten wird. Beispielsweise ist bei der AM-Hydroalkylierung allylischer Amine^[19a] die Natur der Schutzgruppe von geringerer Bedeutung als für die entsprechenden AM-Oxidationen dieser Substrate.^[15]

Bezüglich des Reaktionsmechanismus gibt es offensichtlich zwei wichtige Aspekte. Der erste ist, dass die Bildung eines η_2 -Palladium-Komplexes gefolgt vom nukleophilen Angriff von Wasser oder einem Alkohol die beobachtete Selektivität mit hoher Wahrscheinlichkeit beeinflusst. Das zweite ist, dass der Mechanismus im Detail nicht nur von der Zusammensetzung des Lösungsmittels, sondern auch vom Substrat und dem verwendeten terminalen Oxidationsmittel abhängt. Trotz erheblicher Anstrengungen, vor allem in den 1980er und 1990er Jahren, verbleibt die Notwendigkeit, den Mechanismus der bekannten AM-Reaktionen zu entschlüsseln, um Gemeinsamkeiten zu finden, die es ermöglichen, robustere allgemeine Ansätze für AM-selektive Oxidationen von Alkenen zu entwickeln. Ob ein solches Ziel von allgemein anwendbaren Bedingungen erreicht werden kann, wird jedoch durch die Beobachtung in Frage gestellt, dass sogar mit dem gleichen Katalysator offenbar ähnliche Reaktionen über verschiedene Mechanismen verlaufen, wie im Fall von $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{ClNO}_2]$. Besonders erwähnenswert ist, dass in

bestimmten Fällen stöchiometrische Reaktionen (in Bezug auf Pd^{II}) zu hohen AM-Selektivitäten geführt haben, wohingegen katalytische Varianten einen erheblichen Rückgang der Selektivität zeigten. Dieser Beobachtung deutet darauf hin, dass das Erreichen von AM-Selektivität ein kinetisches und kein thermodynamisches Problem sein könnte, und Versuche, die Reoxidation des Palladium(II)-Katalysators zu beschleunigen, könnten die größten Auswirkungen auf die Selektivität haben.

Die jüngsten Fortschritte beim Erreichen von AM-Selektivität unter relativ milden Reaktionsbedingungen und mit immer kürzeren Reaktionszeiten deuten darauf hin, dass weitere Anstrengungen in Richtung AM-selektiver Methoden gleichzeitig zu Verbesserungen in Bezug auf die Katalysatorbeladung führen werden. Die Aussicht auf eine direkte katalytische AM-Funktionalisierung von α -Olefinen unter voller Katalysatorkontrolle macht diese Bemühungen sehr attraktiv und zu einer lohnenden Beschäftigung.

Die Autoren danken dem SMARTMIX CatchBio Program (J.J.D.), dem European Research Council (Consolidator Investigator Grant, 279549, W.R.B.) und dem Ministry of Education, Culture and Science (Gravity-Programm 024.001.035, W.R.B., B.L.F.) für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 30. April 2014

Online veröffentlicht am 3. November 2014

Übersetzt von Dr. Susanne Kruse, Weinheim

- [1] K. Weissmehl, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, Kap. 7, S. 143–190.
- [2] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176–182; b) J. Tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.* **1990**, 7, 137–139; c) „Wacker oxidation“: B. L. Feringa in *Transition Met. Org. Synth.*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 307–315; d) L. Hintermann in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 279; e) R. Jira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9034–9037; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9196–9199.
- [3] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. Negishi), Wiley-Interscience, New York, **2002**; b) M. S. Sigman, E. W. Weiner, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 874–884.
- [4] J.-E. Bäckvall, B. Åkermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2411–2416.
- [5] A. S. Jhaveri, M. M. Sharma, *Chem. Eng. Sci.* **1967**, 22, 1–6.
- [6] J. A. Keith, J. Oxgaard, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3132–3133.
- [7] G. Kovács, A. Stirling, A. Lledós, G. Ujaque, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5612–5619.
- [8] a) R. N. Pandey, P. M. Henry, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 1833–1841; b) S. Winstein, J. McCaskie, H.-B. Lee, P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6913–6918; c) J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9038–9049; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9200–9212; d) V. Imandi, S. Kunnikuruvan, N. N. Nair, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4724–4731.
- [9] J. Guo, P. Teo, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 6952–6964.
- [10] a) R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5675–5732; b) J. Pospech, I. Fleischer, R. Franke, S. Buchholz, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2852–2872; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2922–2944.

- [11] a) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600–1632; b) J. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9109–9118; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9280–9289.
- [12] a) R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1990**, 7, 168; b) R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478–479.
- [13] S.-K. Kang, K.-Y. Jung, J.-U. Chung, E.-Y. Namkoong, T.-H. Kim, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4678–4679.
- [14] K. Krishnudu, P. R. Krlahna, H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6007–6010.
- [15] B. Weiner, A. Baeza, T. Jerphagnon, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9473–9474.
- [16] J. Muzart, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7505–7521.
- [17] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3368–3398; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3448–3479.
- [18] V. I. Timokhin, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17888–17893.
- [19] a) R. J. DeLuca, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11454–11457; b) R. J. DeLuca, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2013**, 15, 92–95.
- [20] T. Hosokawa, T. Ohta, S. Kanayama, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1758–1764.
- [21] B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 909–910.
- [22] Z. K. Wickens, B. Morandi, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11257–11260; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11467–11470.
- [23] T. Hosokawa, S. Aoki, M. Takano, T. Nakahira, Y. Yoshida, S.-I. Murahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1559–1560.
- [24] Ref. [3b].
- [25] a) T. T. Wenzel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 862–864; b) T. T. Wenzel, *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation* (Hrsg.: D. H. R. Barton, A. R. Martell, D. T. Sawyer), Plenum, New York, **1993**, S. 115.
- [26] W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 241–243.
- [27] J. Tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.* **1984**, 62, 9.
- [28] J. Nokami, H. Ogawa, S. Miyamoto, T. Mandai, S. Wakabayashi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5181–5184.
- [29] M. E. Jung, C. J. Nichols, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4615–4618.
- [30] M. Yamamoto, S. Nakaoka, Y. Ura, Y. Kataoka, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1165–1167.
- [31] P. J. Choi, J. Sperry, M. A. Brimble, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7388–7392.
- [32] C. Fayet, J. Gelas, K. Daňková, A. Yokaris, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 2325–2327.
- [33] a) H. Pellissier, P. Y. Michellys, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6481–6484; b) H. Pellissier, P. Y. Michellys, M. Santelli, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7577–7586; c) H. Pellissier, P. Y. Michellys, M. Santelli, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10733–10742.
- [34] D. G. Miller, D. D. M. Wayner, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2924–2927.
- [35] a) S. Wilmouth, H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10079–10088; b) S. Wilmouth, L. Toupet, H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13805–13812.
- [36] R. Stragies, S. Blechert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9584–9591.
- [37] K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18042–18043.
- [38] M. J. Gaunt, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Commun.* **2001**, 1844–1845.
- [39] J. A. Wright, M. J. Gaunt, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 949–955.
- [40] T.-L. Ho, M. H. Chang, C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6955–6957.
- [41] T. Ogura, R. Kamimura, A. Shiga, T. Hosokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 1555–1557.
- [42] G. Dong, P. Teo, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Science* **2011**, 333, 1609–1612.
- [43] P. Teo, Z. K. Wickens, G. Dong, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3237–3239.
- [44] S. M. Bronner, R. H. Grubbs, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 101–106.
- [45] J. J. Dong, M. Fañanás-Mastral, P. L. Alsters, W. R. Browne, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5561–5565; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 5671–5675.
- [46] a) P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1527–1532; b) A. C. Oehlschlager, P. Mishra, S. Dhami, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 791–797; c) L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 579; *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565; d) A. M. Zawisza, S. Bouquillon, J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3901–3904.
- [47] J. I. Seeman, *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 42–48.
- [48] T. Hosokawa, Y. Ataka, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 166–169.
- [49] T. Hosokawa, T. Yamanaka, M. Itotani, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6159–6167.
- [50] J.-Y. Lai, X.-X. Shi, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3485–3487.
- [51] Y. Tanaka, J. P. Takahara, H. E. B. Lempers, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 548–554.
- [52] M. A. Andrews, K. P. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2894–2896.
- [53] M. A. Andrews, C.-W. F. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4268–4270.
- [54] M. A. Andrews, T. C.-T. Chang, C.-W. F. Cheng, K. P. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5913.
- [55] M. A. Andrews, T. C.-T. Chang, C.-W. F. Cheng, K. P. Kelly, *Organometallics* **1984**, 3, 1777–1785.
- [56] A. Heumann, F. Chauvet, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2767–2768.
- [57] T. M. Meulemans, N. H. Kiers, B. L. Feringa, P. W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 455–458.
- [58] Z. K. Wickens, K. Skakuj, B. Morandi, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 890–893.
- [59] T. Hosokawa, M. Takano, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3990–3991.
- [60] G. K. Friestad, T. Jiang, A. K. Mathies, *Org. Lett.* **2007**, 9, 777–780.
- [61] R. Pryadun, D. Sukumaran, R. Bogadi, J. D. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12414–12420.
- [62] H. Chen, H. Jiang, C. Cai, J. Dong, W. Fu, *Org. Lett.* **2011**, 13, 992–994.