

# Wenn C-H-Bindungen sprechen könnten – selektive Oxidationen von C-H-Bindungen

Timothy Newhouse und Phil S. Baran\*

C-H-Aktivierung · Naturstoffe · Syntheseplanung ·  
Synthesemethoden

**Die C-H-Oxidation hat eine lange Geschichte und ist seit jeher Teil der Spitzenforschung in der Chemie und verwandten Gebieten. Folgerichtig wurde bereits eine große Zahl sehr nützlicher Originalbeiträge und Übersichten zu diesem Thema veröffentlicht. Logischerweise wurden diese Artikel im Allgemeinen mit Blick auf die Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen der verwendeten Reagentien geschrieben. Ziel dieses Kurzaufsatzes ist es hingegen, stattdessen die durch die Eigenschaften der Substrate hervorgerufene Chemoselektivität herauszuarbeiten. Dies bringt es mit sich, dass viele bahnbrechende Entdeckungen auf dem Gebiet der C-H-Oxidationen nicht behandelt werden; die hier eingenommene Sichtweise wird aber hoffentlich eine schnellere Aufnahme von C-H-Oxidationsreaktionen in Syntheseplanungen ermöglichen.**

## 1. Einleitung

Es ist eine anerkannte Tatsache, dass die Natur auch durch das Nutzen von C-H-Aktivierungsreaktionen und –strategien ihre Biosynthesen vervollkommen hat.<sup>[1]</sup> Es überrascht nicht, dass die Übertragung dieses Prinzips auf chemische Systeme, insbesondere aus dem Blickwinkel der Syntheseökonomie heraus, grundlegende Vorteile mit sich bringt.<sup>[2]</sup> Für den Entwurf der Retrosynthese eines komplexen Naturstoffs, der als strategisch wichtigen Schritt eine C-H-Oxidation enthält,<sup>[3]</sup> ist es wichtig, im Detail die Reaktivität zu verstehen, die einer solchen Bindung innewohnt. Im Laufe des letzten Jahrhunderts wurde durch die enorme Anhäufung von Literaturbeiträgen die Grundlage dafür gebildet, C-H-Bindungen quasi „in die Augen zu schauen“.<sup>[4–8]</sup> Was würden C-H-Bindungen für Geschichten erzählen, wenn sie sprechen könnten? Die Absicht dieses Kurzaufsatzes ist es, diese aus der Literatur abgeleiteten Geschichten zusammenzutragen. Ausgehend von diesen Geschichten werden die Faktoren erläutert, die die Präferenzen von C(sp<sup>2</sup>)-H- und C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungen unter unterschiedlichsten Bedingungen bestimm-

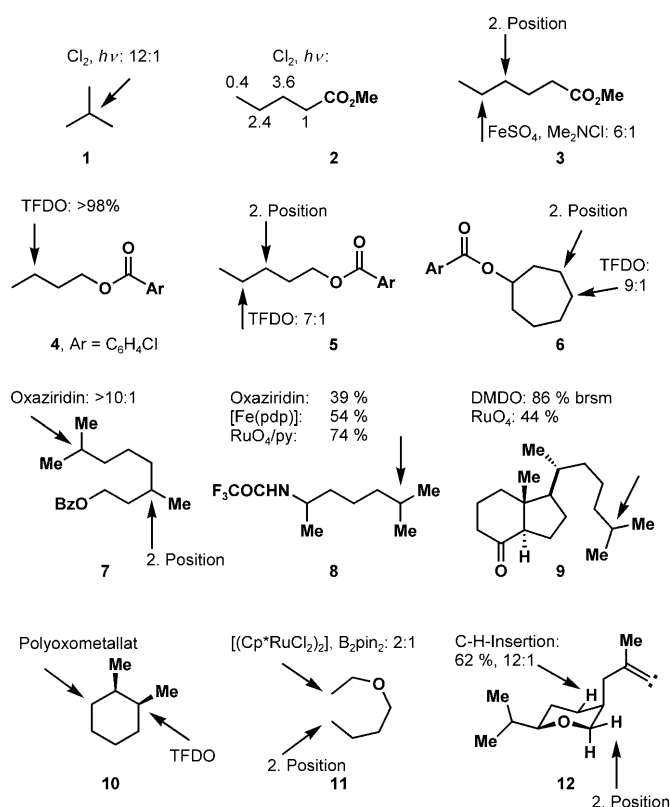
men: induktive Effekte, Konjugation, Hyperkonjugation, sterische Hinderung und Herabsetzung der Ringspannung.

## 2. Induktive Effekte

Through-Bond-Effekte sind ein wesentlicher Faktor bei der Bestimmung des elektronischen Charakters von C-H-Bindungen, der entscheidend für ihre Oxidierbarkeit ist. Da die meisten nichtmetallischen Reagentien für die C-H-Aktivierung elektrophil sind, werden C-H-Bindungen umso leichter oxidiert, je elektronenreicher sie sind. Einer der Hauptfaktoren, die die Geschwindigkeit der C-H-Bindungs-oxidation beeinflussen, ist das Vorhandensein elektronenziehender Gruppen (EWGs) im Substrat. Sowohl das Ausmaß des Elektronenzugs als auch der Abstand von der EWG können deren Einfluss auf die Selektivität einer Oxidation modulieren.

In Schema 1 werden die Effekte elektronenschiebender und –ziehender Gruppen anhand zahlreicher Beispiele erläutert. **1** zeigt, dass die elektronenreichste Position oxidiert wird (d.h. die tertiäre Position). Für nichtmetallische Insertionen ist ein Reaktivitätsverlauf tertiär > sekundär > primär typisch und wird bereits seit geraumer Zeit verstanden.<sup>[9]</sup> Bei den Auswirkungen elektronenziehender Gruppen handelt es sich ebenfalls um ein ausführlich untersuchtes Phänomen. Die radikalische Chlorierung von **2** veranschaulicht den Effekt der Esterfunktion.<sup>[10]</sup> Nachfolgend wurden selektivere

[\*] T. Newhouse, Prof. Dr. P. S. Baran  
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-7375  
E-Mail: pbaran@scripps.edu



**Scheme 1.** Elektronenziehende Gruppen beeinflussen die Position der C-H-Aktivierung. B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> = Bis(pinakolato)dibor, Bz = Benzoyl, Cp\* = C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>, DMDO = Dimethyldioxiran, pdp = 1,1'-Bis(2-pyridinylmethyl)-2,2'-bipyridin, py = Pyridin, TFDO = Methyl(trifluormethyl)dioxiran; brsm = umsatzbereinigt.

radikalische Halogenierungen entwickelt, wie z.B. die Oxidation von **3** zeigt.<sup>[11]</sup>

Ganz ähnlich wird bei **4**, das drei Methyleinheiten enthält, die elektronenreichste Position oxidiert.<sup>[12]</sup> Zwar befindet sich die Methylgruppe weiter entfernt von der EWG, ist jedoch mit weniger elektronenschiebenden Alkylgruppen ausgestattet und bleibt daher unversehrt. In **5** und **6** erfolgt die Oxidation selektiv in der entferntesten Methylengruppe, wobei allerdings eine abnehmende Empfindlichkeit für die EWG zu beobachten ist, wenn die Reaktionsstelle vier anstelle von drei Bindungen entfernt ist (d.h., wenn die Oxidation in der  $\delta$ - und nicht in der  $\gamma$ -Position, wie in **4**, verläuft).

Gleiches gilt für **7** und **8**, die beide zwei tertiäre Positionen haben, von denen die entferntere bevorzugt oxidiert wird.<sup>[13–15]</sup> Eine Unterscheidung zwischen zwei elektronisch verschiedenen tertiären Positionen kann auch in **9** beobachtet werden;<sup>[16,17]</sup> hier könnte allerdings auch die unterschiedliche sterische Umgebung synergistisch zur Selektivität beitragen.

Die Oxidation von Alkanen wurde ausführlich untersucht, und hier wollen wir näher auf das Beispiel *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (**10**) eingehen. In Abhängigkeit vom verwendeten Oxidationssystem kann Selektivität entweder für eine der Methin- oder für eine der Methylengruppen erzielt werden. Während es sich bei tertiären Positionen um die elektronenreichsten handelt, sind sekundäre Positionen weniger sterisch gehindert, weshalb die Selektivität durch die Wahl der Reagentien beeinflusst werden kann. Eine Oxidation durch kleine Reagentien (z.B. TFDO) verläuft selektiv in der tertiären Position,<sup>[18]</sup> wogegen größere Reagentien (z.B. ein Polyoxometallat) geringere Oxidationsgeschwindigkeiten in tertiären Positionen zur Folge haben<sup>[19]</sup> und somit eine Selektivität für die Methylengruppen erreicht werden kann. Ähnliche Trends wurden für andere Substrate mit anderen Reagenssystemen beobachtet.

Bestimmte metallvermittelte C-H-Aktivierungen (bei denen das Metallzentrum an das Substrat gebunden ist) weisen eine Reaktivität auf, die sich von der anderer Methoden wie der Metall-Carbenoid- und Metall-Nitrenoid-Insertionen unterscheidet: Die Reihenfolge der Reaktivität (mit beträchtlichen Ausnahmen) ist hier invers zu der von nichtmetallvermittelten Oxidationen: primär > sekundär > tertiär.<sup>[5d]</sup> Dieser Trend spiegelt im Wesentlichen die Dominanz sterischer Wechselwirkungen als Ursache für die C-H-Bindungsselektivität wider. In einigen Fällen kann er auch das Ergebnis einer größeren Labilität einer C-H-Bindung sein, die sich in geminaler Position zu einer an agostischen Wechselwirkungen beteiligten C-H-Bindung befindet – ein für die Methinoxidation unmöglicher Zustand.<sup>[20]</sup> Dieser Effekt findet sich auch bei der rutheniumvermittelten Oxidation von **11**, wo die primären Positionen diejenigen sind, die oxidiert werden. Die elektronenärmere Position (die dem Heteroatom näherliegende) wird dabei zuerst oxidiert.<sup>[21]</sup>

Diese Reaktivität ist entgegengesetzt zu derjenigen von Metall-Nitrenoid- und Metall-Carbenoid-Insertionen, deren Reaktivitätsreihenfolge tertiär > sekundär > primär ist. Da die reaktiven Intermediate dieser Reaktionen als Elektrophile weiterreagieren, hat die Stabilisierung einer partiell



Phil S. Baran wurde 1977 in New Jersey geboren und erhielt 1997 seinen Abschluss von der New York University unter der Anleitung von Professor David I. Schuster. Nach seiner Promotion unter der Anleitung von K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute 2001 arbeitete er bis 2003 als Postdoktorand an der Harvard University bei Professor E. J. Corey. Anschließend begann er seine unabhängige Laufbahn und wurde 2008 schließlich Professor. Seine Forschungsgruppe befasst sich mit den Grundlagen der organischen Chemie unter dem Dach der Naturstoffsynthese.



Timothy Newhouse erhielt seinen BA in Chemie vom Colby College (2005), wo er bei Professor Dasan M. Thamattoor forschte. Unter der Anleitung von Professor Phil S. Baran promovierte er 2010 in Chemie am Scripps Research Institute. Zurzeit arbeitet er als Postdoktorand in den Laboratorien von E. J. Corey an der Harvard University.

positiven Ladung im Übergangszustand an der Reaktionsstelle (durch elektronenschiebende Gruppen) eine höhere Insertionsgeschwindigkeit zur Folge. Eine vernünftige Wahl der Liganden ist von höchster Wichtigkeit für das Festlegen der Chemoselektivität, und manchmal ist gar eine Inversion der Selektivitätstrends möglich.<sup>[22a–d]</sup> Ein Beispiel ist die Reaktion des diskreten Vinylcarbenintermediats **12** auf elektronische Anregung, und der induktive Effekt des Sauerstoffatoms wurde in diesem Fall auf einzigartige Weise demonstriert.<sup>[22e]</sup> Die oxidierbaren Positionen sind aus geometrischen Gründen eingeschränkt, und das elektronegative Sauerstoffatom steuert den Oxidationsvorgang in die Richtung der weniger desaktivierten C-H-Bindung. Bemerkenswerterweise wird die hoch aktivierte, axiale C-H-Bindung in vicinaler Stellung zum Sauerstoffatom nicht oxidiert, da sie unerreichbar ist. Der Selektivitätsfaktor, der solche Positionen aktiviert, wird im nächsten Abschnitt diskutiert.

### 3. Konjugation und Hyperkonjugation

Auch hyperkonjugative Effekte können eine elektronische Aktivierung oder Desaktivierung bei Alkanoxidationen bewirken. Obwohl diese Kräfte weniger stark ausgeprägt sind als induktive Effekte, kann die Hyperkonjugation in bestimmten Systemen einen deutlichen Einfluss haben. Cyclopropane können die Selektivität der Oxidationsstelle z. B. merklich in Richtung zur vicinalen Position verschieben.

Obwohl die meisten nichtmetallischen Reagentien, wie TFDO, im Allgemeinen bevorzugt tertiäre Positionen oxidieren, wird **13** (ähnlich wie andere Cyclopropane) in der Position vicinal zum Cyclopropan und nicht am Cyclopropan selbst oxidiert (Schema 2).<sup>[23a,b]</sup> Die Oxidation von **14** verläuft ebenfalls in der Position vicinal zu dem aktivierenden Cyclopropanring.<sup>[23]</sup>

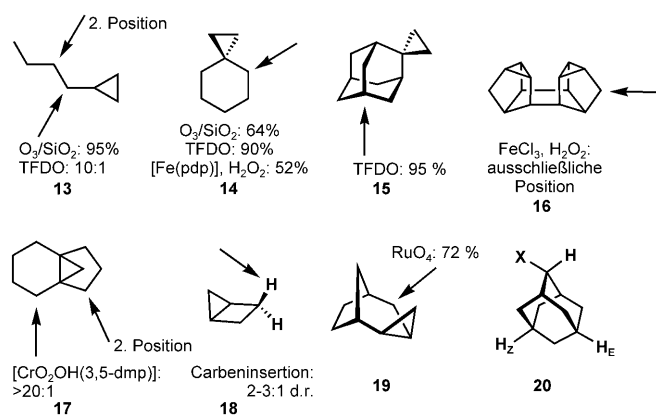
Dieser aktivierende Effekt erfordert eine Überlappung der Orbitale zwischen dem bindenden C-C- $\sigma$ -Orbital des Cyclopropan und dem benachbarten antibindenden C-H- $\sigma$ -Orbital.<sup>[24]</sup> In Fällen, in denen eine solche Anordnung vorliegt, erleichtert die Delokalisierung der Elektronendichte von den gebogenen Bindungen des Cyclopropan in das benachbarte antibindende C-H-Orbital die Oxidation durch

elektrophile Reagentien. Cyclopropane eignen sich gut für diese Art der Aktivierung, was auf ihre energetisch hoch liegenden höchsten besetzten Molekülorbitale zurückzuführen ist (das C-C- $\sigma$ -Bindungsorbital des Cyclopropan weist einen erheblichen  $\pi$ -Charakter und annäherungsweise eine  $sp^5$ -Hybridisierung auf), die die Cyclopropane zu guten Elektronendonoren machen.<sup>[24]</sup> Die gleichen geometrischen Anforderungen gelten auch für andere aktivierende Gruppen, wie die nichtbindenden Elektronen eines Ether-Sauerstoffatoms (**21** in Schema 3).

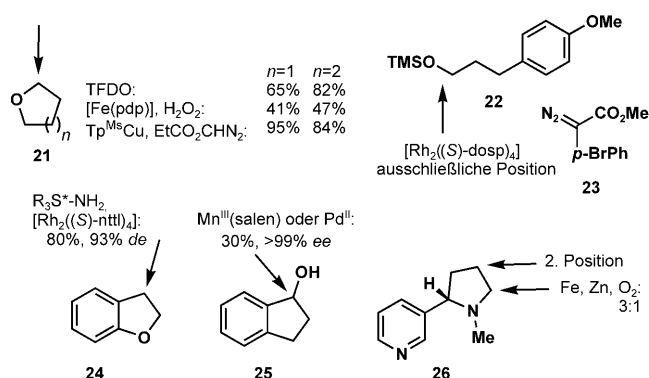
Die strikten Anforderungen einer Hyperkonjugation an die Orbitalgeometrie werden durch die Oxidation von **15** verdeutlicht, in dem keine geeignete Orbitalüberlappung in den Positionen vicinal zum Cyclopropanring vorhanden ist.<sup>[23b]</sup> Diese Positionen sind nun, wahrscheinlich als Folge der auferlegten sterischen Hinderung, desaktiviert.<sup>[25]</sup> Eine interessante Ausnahme dieses allgemeinen Trends ist die Oxidation von Binor **S** (**16**) durch eines der Gif-Systeme, die ausschließlich in einer der Methylenpositionen mit 8 % Ausbeute und 10 % Umsatz abläuft.<sup>[26–28]</sup> Ein raffiniertes Beispiel für die Orbitalanforderungen dieses aktivierenden Effekts kann bei **17** beobachtet werden, in dem die Oxidation des Cyclohexanrings gegenüber jener des Cyclopentanrings bevorzugt ist. Diese Selektivität kann das Ergebnis verschiedener Faktoren sein; es ist jedoch denkbar, dass die C-C- $\sigma$ -Bindung des Cyclopropan besser positioniert ist, um als Donor Elektronendichte an die antibindenden C-H- $\sigma$ -Orbitale des Cyclohexanrings abzugeben, was zu einer hohen Selektivität führt.<sup>[29]</sup> Auch die stereoselektive Oxidation von **18** veranschaulicht den für Cyclopropane beobachteten stereoelektronischen Effekt zur selektiven Aktivierung von vicinalen C-H-Bindungen. In einem Substrat wie **18** kann eine stereoselektive Aktivierung der C-H-Bindungen vicinal zum Cyclopropanring beobachtet werden (Diastereoselektivitäten von 2:1 bis 3:1 in Abhängigkeit vom verwendeten Carben),<sup>[30]</sup> und das kompliziertere Substrat **19** zeigt eine ähnliche Bevorzugung für die durch den Cyclopropanring aktivierte C-H-Bindung.<sup>[31]</sup>

Das Ausmaß, in dem eine Hyperkonjugation den C-H-Oxidationsprozess beeinflussen kann, hängt davon ab, wie stark elektronenziehend oder -schiebend ein Substituent ist. Dieser Trend wurde durch den Vergleich der relativen Verhältnisse der Oxidationsprodukte für 1-substituierte Adamantane **20** quantifiziert.<sup>[32]</sup> Aus Gründen der Orbitalgeometrie wirken die weitreichenden hyperkonjugativen Effekte der C-X-Bindung stärker auf die C-H<sub>E</sub>-Bindung als auf die C-H<sub>Z</sub>-Bindung. Dadurch variiert der elektronische Einfluss an H<sub>E</sub> in Abhängigkeit vom Substituenten, wogegen H<sub>Z</sub> nahezu unverändert bleibt. Dieser Effekt steht in einer linearen Beziehung zu den Parametern des Substituenten X ( $\rho = -2.3$ ).<sup>[32]</sup>

Obwohl es sich bei Sauerstoff um ein elektronegatives Element handelt, das einen elektronenziehenden induktiven Effekt ausüben kann, können die nichtbindenden Elektronen des Sauerstoffatoms durch Hyperkonjugation auch Elektronendichte in die benachbarten C-H-Bindungen hineinschieben. Die nichtbindenden Elektronen des Sauerstoffatoms wirken stark aktivierend auf Positionen mit geeigneter Orbitalanordnung, und das Gesamtergebnis ist die selektive Oxidation dieser Positionen.



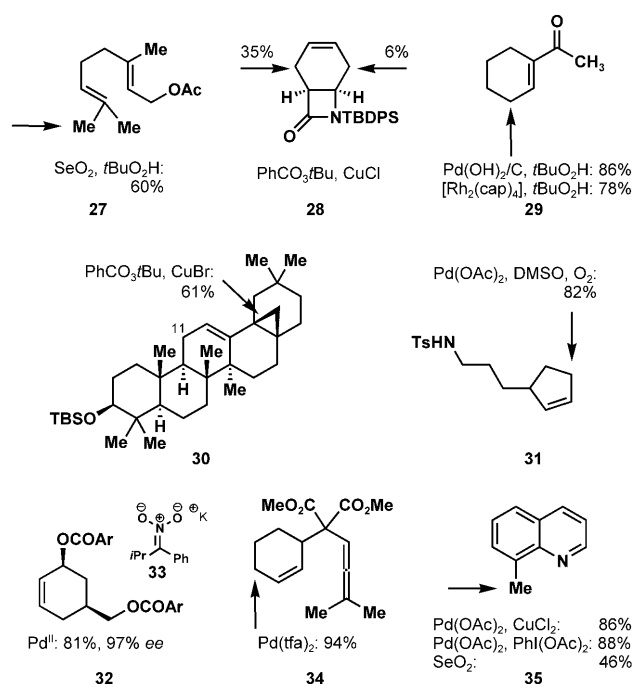
**Schema 2.** Hyperkonjugation durch Cyclopropane aktiviert benachbarte C-H-Bindungen. dmp = Dimethylpyrazol.



**Schema 3.** Hyperkonjugation durch Heteroatome aktiviert benachbarte C-H-Bindungen. dosp = *N*-(*p*-Dodecylphenylsulfonyl)prolin, nttl = *N*-1,8-Naphthoyl-*tert*-leucin,  $Tp^{Ms}$  = Hydrotris(3-mesityl)pyrazolylborat.

Zahlreiche Oxidationssysteme, von denen einige in Schema 3 abgebildet sind, können die Oxidation von Tetrahydrofuran oder Tetrahydropyran (**21**) beeinflussen.<sup>[23c,33,34]</sup> Eine selektive Reaktion in der Position neben dem Sauerstoffatom kann sehr einfach erreicht werden. Interessanterweise erfolgt die Carbenoidinsertion von **23** in **22** mit  $[Rh_2((S)-dosp)_4]$  ohne Schwierigkeiten in der  $\alpha$ -Position zum Sauerstoffatom und nicht in der Benzylposition von **22**.<sup>[35]</sup> Bei **24** findet die Nitrenoidinsertion in der Benzylposition statt; dies ist teilweise darauf zurückzuführen, dass die in den aromatischen Ring hineinreichende Delokalisierung der nichtbindenden Elektronen des Sauerstoffatoms deren Fähigkeit zur Aktivierung der vicinalen C-H-Bindung verringert.<sup>[36]</sup> Die Oxidation von Carbinolen ist ein notorisch energieärmer Prozess, allerdings bleiben enantioselektive Reaktionsverläufe schwierig: Ein bemerkenswertes Beispiel ist die Palladium-Sparteio- oder Mangan-Salen-katalysierte Oxidation von racemischem **25**, die mit hoher Enantioselektivität ablaufen kann.<sup>[37]</sup> Anzumerken ist, dass die selektive Oxidation dieser Position auch das Ergebnis einer vorausgehenden Koordination der Alkoholfunktion an das Übergangsmetallzentrum ist. Auf ähnliche Weise können auch freie Elektronenpaare von Stickstoffatomen die Positionsselektivität in C-H-Oxidationen beeinflussen: Die Oxidation von Nicotin (**26**) zu Cotinin gelingt mit einer Reihe von Reagentien als Ergebnis der Hyperkonjugation der freien Elektronenpaare des Pyrrolidinstickstoffatoms mit der benachbarten C-H-Bindung.<sup>[38,39]</sup>

Ähnlich wie bei der Aktivierung durch Cyclopropane und Heteroatome über Hyperkonjugation verläuft die Oxidation ungesättigter Systeme typischerweise schneller als die der gesättigten Analoga (Schema 4).<sup>[40]</sup> Ein Beispiel für diese Regel ist, dass Olefinsubstrate durch Singulett-Sauerstoff sehr einfach in einem En-Prozess oxidiert werden, wogegen  $C(sp^3)$ -H-Bindungen verhältnismäßig unreaktiv gegen Singulett-Sauerstoff sind.<sup>[40b]</sup> Die Selenoxid-vermittelte Oxidation von Geranylacetat (**27**) erfolgt selektiv an der elektronenreicheren Doppelbindung.<sup>[41]</sup> Für die als Kharasch-Reaktion bekannte, kupferkatalysierte Peroxidoxidation von Perestern wird ein Beispiel anhand von **28** gezeigt.<sup>[42]</sup> In diesem Fall wird die Positionsselektivität durch den sterischen An-



**Schema 4.** Oxidation von Allyl- und Benzylsystemen. cap = Caprolactamat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TFA = Trifluoressigsäure, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

spruch der *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe gesteuert, wie durch die fehlende Selektivität beim weniger sperrigen *tert*-Butyldimethylsilyl- $\beta$ -Lactam belegt wird. Weitere sterische Faktoren, die die Richtung der C-H-Oxidation beeinflussen, werden im nächsten Abschnitt erläutert. Es konnte auch gezeigt werden, dass Palladium- und Rhodiumkatalysatoren Enone wie **29** aktivieren können.<sup>[43]</sup> Eine kreative Anwendung der Kharasch-Reaktion ist die Öffnung des Cyclopropanrings in **30**. Denkbar ist, dass nach der Bildung eines Allylradikals an C11 diese Spezies unter Öffnung des vicinalen Cyclopropanrings isomerisiert und das primäre Radikal anschließend unter Bildung eines oxidierten Produktes abgefangen wird.<sup>[44]</sup>

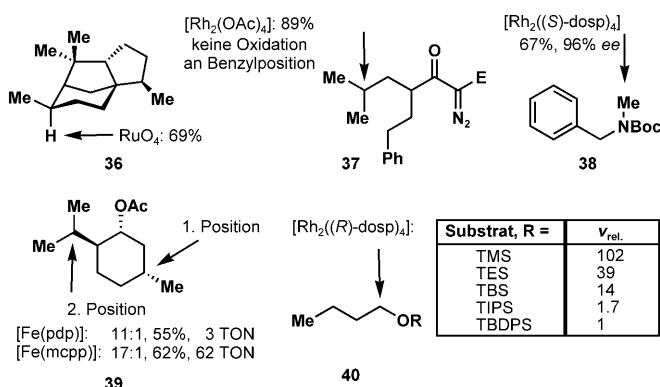
Die Bildung von  $\pi$ -Allylpalladiumkomplexen aus Olefinen ermöglicht eine allylische Aminierung dieser Substrate, z. B. **31** (unter Transposition des Olefins).<sup>[45]</sup> Das Abfangen von *meso*- $\pi$ -Allylpalladiumkomplexen (abgeleitet von Substraten wie **32**) mit Nitronaten ermöglichte die enantioselektive Synthese von Enonen.<sup>[46]</sup> Die oxidative Cyclisierung von **34**<sup>[47]</sup> ist ein weiteres Beispiel für eine allylische Oxidation, bei der in diesem Fall eine C-C-Bindung aufgebaut wird. Bei der Übergangsmetall-vermittelten Bildung von  $\pi$ -Allylkomplexen wird das Metallzentrum zuerst vom Olefin koordiniert, was die C-H-Insertion vereinfacht.

Die glatte Oxidation von Benzylsystemen ist ein ausführlich untersuchtes Phänomen. Als Beispiel soll hier die Oxidation von 8-Methylchinolin (**35**) erläutert werden. Die Oxidation gelingt durch eine Umsetzung von **35** mit Selenoxid<sup>[48a]</sup> oder metallvermittelt auf entweder stöchiometrische<sup>[48b,c]</sup> oder katalytische Weise.<sup>[49]</sup> Anzumerken ist, dass Übergangsmetall-vermittelte Oxidationen durch eine anfängliche Koordination durch das Stickstoffatom des Chino-

linrings ermöglicht werden und als dirigierte Oxidationen aufgefasst werden sollten (siehe Abschnitt 6 für weitere Beispiele).<sup>[50]</sup> Ungeachtet der zahlreichen Fortschritte bei C-H-Aktivierungen bleibt die Entdeckung neuer Systeme, die Substrate oxidieren und gleichzeitig eine hyperkonjugative Aktivierung funktioneller Gruppen vermeiden können, wichtig und würde der Synthese komplexer Moleküle sehr zugute kommen.

#### 4. Sterische Faktoren

Bei sterisch gehinderten C-H-Bindungen verläuft die C-H-Oxidation oft langsamer. Ein hervorragendes Beispiel dafür, dass sterisch abgeschirmte Positionen nicht oxidiert werden, ist die Oxidation von Cedran (**36**) mit einem Rutheniumsystem (Schema 5).<sup>[51]</sup> Von den drei tertiären Positionen in



**Schema 5.** Die sterische Hinderung beeinflusst die Geschwindigkeit der C-H-Oxidation. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TBDPS = *tert*-Butyldi-phenylsilyl, TES = Triethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl, TMS = Trimethylsilyl, TON = Wechselzahl; für die Struktur von mcpp siehe Lit. [55].

diesem Molekül wird hochselektiv nur eine oxidiert, was der Tatsache zugeschrieben wird, dass es sich bei den beiden anderen Positionen um Neopentyl- und Bis(neopentyl)-Positionen handelt. Weitere Beispiele, in denen sterische Effekte eine signifikante Rolle für die Selektivität spielen, sind in Abschnitt 8 zu finden.

Wenngleich die sterische Hinderung die Annäherung des Reagens signifikant beeinflusst, können andere Faktoren diese Auswirkungen überlagern. Zum Beispiel erfolgt bei der intramolekularen C-H-Oxidation des Substrates **37** die Insertion selektiv in der tertiären Position und nicht in der Benzyllposition.<sup>[52,53]</sup> Obwohl das C-Atom in Benzyllposition sekundär und weniger gehindert ist, wird die Methingruppe oxidiert, wahrscheinlich eine Folge der höheren Elektronendichte in dieser Position. Die Autoren spekulieren, dass die Erweiterung der Delokalisierung der C-H- $\sigma$ -Bindung auf das aromatische System zu einer verminderten Verfügbarkeit von Elektronendichte führt. Außerdem könnte man argumentieren, dass die tertiäre Position elektronenreicher ist, da die beiden Methylgruppen eine höhere Elektronendonoreffekte als ein Wasserstoffatom und ein aromatischer Ring haben.<sup>[52]</sup> Ein weiterer wichtiger Faktor bei dieser Cyclisierungsreakti-

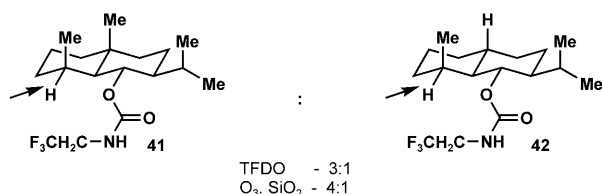
on ist, dass ein günstiger Thorpe-Ingold-Effekt die C-H-Insertion in die Richtung der tertiären Position steuern kann. Im Beispiel einer intermolekularen rhodiumkatalysierten C-H-Insertion wird die aktivierte Methylgruppe in **38** bevorzugt gegenüber der Benzyllposition oxidiert. Die Autoren glauben, dass die Selektivität in diesem Fall in erster Linie die Folge der sterisch weniger gehinderten Umgebung der Methylgruppe ist.<sup>[54]</sup>

Die eisenkatalysierte Oxidation des Mentholderivats **39**, die einer Reihe mechanistischer Szenarien folgend verlaufen kann,<sup>[7m]</sup> demonstrierte, wie wichtig sterische Faktoren für die Festlegung der Selektivität sind.<sup>[14,55]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die tertiäre Position am Cyclohexanring gegenüber dem tertiären C-Atom der Isopropylgruppe bevorzugt oxidiert wird. Da sich diese beiden Positionen in nahezu identischer elektronischer Umgebung befinden, ist die Selektivität der geringeren Hinderung der tertiären Position des Cyclohexanrings zuzuschreiben. Wahrscheinlich spielt auch die Tatsache eine Rolle, dass der Cyclohexanring starrer als die Isopropylgruppe ist. Wie in Abschnitt 6 gezeigt, kann eine solche inhärente Selektivität durch die Verwendung dirigierender Gruppen vollständig umgekehrt werden.

Eines der eindrucklichsten Beispiele für den Einfluss des sterischen Anspruchs auf die Oxidationsgeschwindigkeit ist die Oxidation von **40** mit  $[\text{Rh}_2((R)\text{-dosp})_4]$ .<sup>[35]</sup> Verschiedene Silyl ether wurden oxidiert, und es wurde deutlich, dass die Oxidationsgeschwindigkeit umso niedriger ist, je stärker die C-H-Bindung gehindert ist. Tatsächlich wird der TMS-geschützte Alkohol 102-mal schneller oxidiert als das TBDPS-Derivat. Offensichtlich werden sterisch gehinderte Positionen langsamer oxidiert als ihre weniger gehinderten Analoga. Zukünftige Ziele auf diesem Gebiet sind die Entwicklung von Reagentien und Katalysatoren, die feine Unterschiede bei sterischen Effekten allgemeiner nutzen oder außer Kraft setzen können.

#### 5. Verminderung der Ringspannung

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde eine Theorie zur Erklärung der relativen Geschwindigkeiten der Oxidation axialer und äquatorialer Alkoholfunktionen aufgestellt, um die Frage zu beantworten, warum axiale Alkoholfunktionen schneller oxidiert werden. Schreiber und Eschenmoser nahmen an, dass die Eliminierung der 1,3-Allylspannung im Übergangszustand bei axial stehenden Alkoholfunktionen zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit führt.<sup>[56]</sup> Die Theorie der verminderten Spannung wurde kürzlich auch auf das Gebiet der C-H-Aktivierung ausgeweitet<sup>[57]</sup> und durch die relativen Oxidationsgeschwindigkeiten der Substrate **41** und **42** gestützt (Schema 6): Während in Substrat **41** 1,3-syn-diaxiale Wechselwirkungen zwischen zwei Methylgruppen zum Tragen kommen, enthält Substrat **42** ein Wasserstoffatom anstelle einer der Methylgruppen. Somit ist die 1,3-Allylspannung in **42** deutlich geringer als die in **41**, was eine niedrigere Oxidationsgeschwindigkeit (um den Faktor 3 bis 4) für **42** zur Folge hat. Andere allgemein anerkannte Effekte einschließlich induktiver Effekte, Hyperkonjugation oder sterischer Effekte können diesen Unterschied in der Selektivität erklären.



**Schema 6.** Eine Herabsetzung der Ringspannung kann ein wichtiger Faktor zur Kontrolle der Positionselektivität bei C-H-Aktivierungen sein.

tivität nicht erklären. Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass die in anderen Fällen beobachtete Auswirkung der verminderten Ringspannung auf die Oxidationsgeschwindigkeit und die Selektivitäten ebenfalls diesem Phänomen zugeschrieben werden kann.

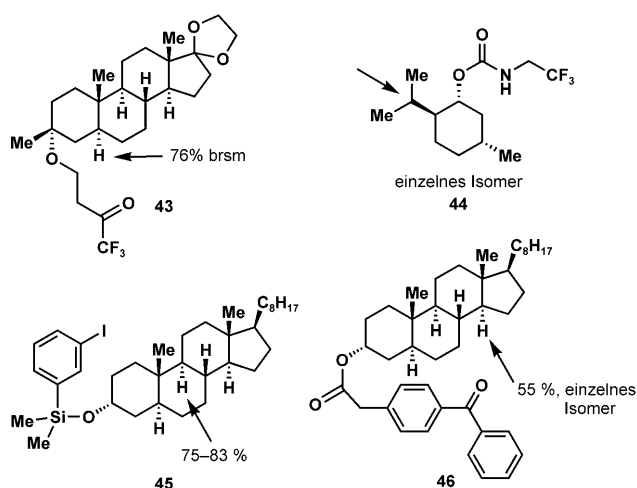
## 6. Gesteuerte Oxidationen

In komplexen Systemen werden wahrscheinlich leicht oxidierbare Funktionalitäten vorhanden sein, auch wenn eine spezielle C-H-Aktivierung gewünscht ist. Das Substrat **43** enthält z. B. eine Ketalgruppe, die als Folge der hyperkonjugativen Aktivierung durch die Sauerstoffatome (für weitere Erklärungen siehe Abschnitt 3) leicht oxidiert werden kann.<sup>[33b]</sup> Dennoch kann dieses Substrat auch in einer anderen Position oxidiert werden, was wahrscheinlich auf den intramolekularen Charakter dieser Oxidationsreaktion zurückzuführen ist.<sup>[58]</sup>

Gesteuerte Oxidationen geben eine hervorragende Möglichkeit zur Funktionalisierung einer bestimmten C-H-Bindung trotz entgegenwirkender sterischer und elektronischer Faktoren. Dirigierende Gruppen bieten ein einfaches Mittel, die Präferenzen eines Substrates außer Kraft zu setzen. Diese Strategie erfordert allerdings oft sowohl zur Einführung als auch zur Entfernung der dirigierenden Gruppe eine Manipulation funktioneller Gruppen. Im Falle von **43** wurde ein angebundenes, elektronenarmes Keton verwendet, um den Oxidationsvorgang mit bemerkenswerter Selektivität vom Ketal wegzusteuern (Schema 7).<sup>[58]</sup> Eine In-situ-Bildung von Dioxiran mit nachfolgender intramolekularer Oxidation führt zur beobachteten Selektivität.

Ein weiteres Beispiel für die Inversion der Selektivität bei einer C-H-Aktivierung ist die Verwendung von Trifluorethylcarbamate als dirigierende Gruppe in Menthol (**44**). Durch eine Hofmann-Löffler-Freytag-Reaktion mit diesem Carbamat kann die selektive Funktionalisierung der Isopropylgruppe anstelle einer Oxidation der tertiären Position *ipso* zur Methylgruppe (zu vergleichen mit **39**; Schema 5)<sup>[59]</sup> erreicht werden.

Breslow et al. waren die Pioniere des Konzepts der dirigierenden „Designer“-Gruppen für C-H-Aktivierungen, und ein frühes Beispiel hierfür wird in Form des Substrates **45** gezeigt.<sup>[60]</sup> In **45** wird als Linker ein Silylether verwendet, der zu einem späteren Zeitpunkt leicht wieder entfernt werden kann. Die Positionselektivität zugunsten der B/C-Ringverknüpfung ist eher das Ergebnis geometrischer Vorgaben des Linkers als der Reaktivitäten der C-H-Bindungen des oxi-



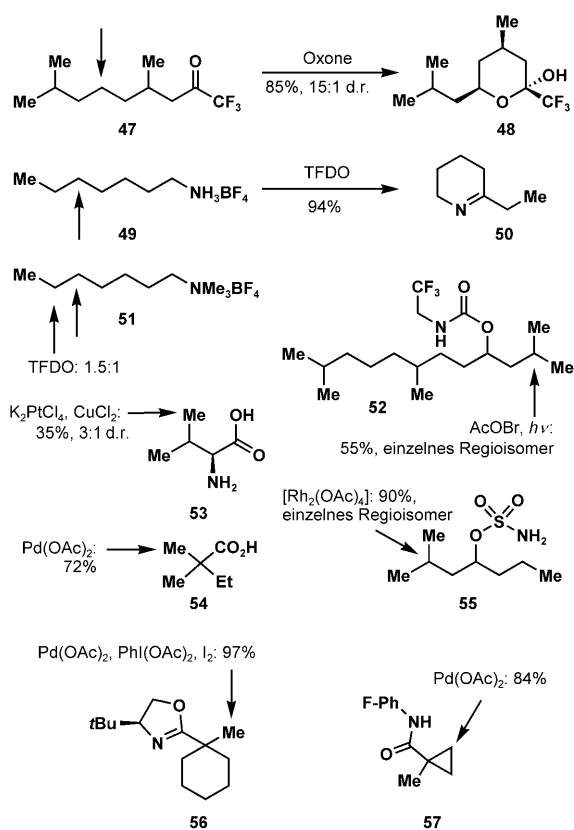
**Schema 7.** Gesteuerte Oxidationen bieten eine Möglichkeit, Positionselektivität zu erzielen.

dierten Substrates. Dieses Argument wird durch eine umgekehrte Selektivität bei der Oxidation von **46** gestützt, in der ein längerer Linker eine selektive Oxidation der C/D-Ringverknüpfung zur Folge hat.<sup>[61]</sup> Breslow et al. beschrieben mehrere andere Strategien zur Vermittlung von Chemoselektivität mithilfe einer großen Zahl dirigierender Gruppen.

Wie anhand von **43** gezeigt wurde (Schema 7), können Trifluormethylketone als dirigierende Gruppen in intramolekularen Oxidationen von Dioxiranen wirken. Im Falle von **47** (Schema 8) führen die geometrischen Vorgaben zur Oxidation einer Methylen- anstelle einer Methingruppe und damit zur Oxidation einer elektronisch ungünstigeren Position.<sup>[62]</sup>

Dioxiranvermittelte C-H-Aktivierungen können außerdem durch Wasserstoffbrücken gesteuert werden, was anhand der für die Oxidation von **49** und **51** beobachteten Selektivitäten verdeutlicht wird (Schema 8).<sup>[63]</sup> Beim Tetrafluoroborat-Salz eines protoniertenamins handelt es sich um eine EWG, und somit wird eine Oxidation von dieser Funktion weggesteuert. In der TFDO-vermittelten Oxidation des Substrates **49** wird allerdings keine Selektivität für die entfernteste Methylenposition beobachtet; stattdessen findet die Oxidation fünf Positionen von der EWG entfernt statt, und durch Kondensation des intermediär gebildeten Ketons mit dem anhängenden Amin wird das Didehydropiperidin **50** gebildet. Es wird angenommen, dass eine Wasserstoffbrücke vom Dioxiran zum protonierten Amin die hohe Selektivität für eine Position bedingt, die ansonsten elektronisch oder sterisch benachteiligt wäre. Zur Stützung dieser Hypothese wurde das Analogon **51** oxidiert, das keine Wasserstoffbrücken bilden kann. Dabei wurde ein Gemisch von Oxidationsprodukten gebildet, ohne Bevorzugung der fünf Positionen entfernter Methylenposition (das Selektivitätsverhältnis von  $\zeta$ - zu  $\epsilon$ -Position beträgt 1.5:1).

Carbamate können Oxidationen auch durch die homolytische Fragmentierung einer intermediär gebildeten Stickstoff-Halogen-Bindung steuern, wie bei **44** zu beobachten war (Schema 7). In diesem Beispiel wird Selektivität zugunsten eines sieben- anstelle eines achtgliedrigen cyclischen Über-



**Scheme 8.** Für die C-H-Aktivierung können verschiedene dirigierende Gruppen verwendet werden.

gangszustands festgestellt, wie durch die selektive Oxidation von **52** veranschaulicht wird.<sup>[59]</sup> Somit wird infolge der dirigierenden Trifluorethylcarbamatgruppe Positionselektivität für den elektronärmeren Reaktionsort erzielt. Dies erwies sich als günstige Strategie bei der Totalsynthese von Eudesman-Sesquiterpenen.<sup>[64]</sup>

Die Oxidation der Methylgruppe im Substrat **53** ist das Ergebnis mehrerer Faktoren. Der bedeutendste Faktor in dieser oxidativen Cyclisierung ist vermutlich eine anfängliche zweizählige Chelatisierung des Platinzentrums durch die Aminosäurefunktion. Dies führt zu einer geometrisch bedingten Einschränkung oxidierbarer Positionen, was durch die bevorzugte Bildung von Produkten mit fünfgliedrigen Ringen widerspiegelt wird.<sup>[65a]</sup> Die Diastereoselektivität bei der Lactonbildung (durch Desymmetrisierung der Isopropylgruppe) könnte das Ergebnis einer Präorganisation in einem energetisch niedrigeren Übergangszustand sein, was der beobachteten *anti*-Diastereoselektivität entspricht, die bei der durch Carbonsäuren gesteuerten C-H-Aktivierung auftritt. Ähnliche Trends zur Bildung von fünfgliedrigen Ringen wurden bei metallvermittelten Carbenoidinsertionen beobachtet.<sup>[65b]</sup>

Während viele dirigierende Gruppen für die C-H-Aktivierung von eher geringem präparativem Nutzen sind (da sie zunächst eingeführt und später wieder abgespalten werden müssen), gilt dies nicht für die intensiv beforschten Carbonsäurefunktionen.<sup>[66]</sup> Ein hervorragendes Beispiel für die Eignung von Carbonsäuren als dirigierenden Gruppen für ali-

phatische C-H-Bindungen wird durch das Carbonsäuresubstrat **54** verdeutlicht.<sup>[66a]</sup> Es wurde ein Verfahren entwickelt, um Heck- und Suzuki-Kupplungen für Olefinierungen und Arylierungen zu nutzen. Die Chemoselektivität der C-H-Spaltung könnte in diesem Fall das Ergebnis einer kinetischen Bevorzugung eines intermediären Palladaufnufings sein. Zusätzlich könnte die Selektivität zugunsten einer Methyl- anstelle einer Methylengruppe daraus resultieren, dass primäre Positionen besser zugänglich sind als sekundäre.

Sulfamate wie **55** in Schema 8 können ebenfalls Oxidationsvorgänge steuern, und zwar vermutlich über Iminoiodinan-Intermediate in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators. Interessanterweise bevorzugen Sulfamate im Allgemeinen die Bildung von Sechsringen, analoge Reaktionen zur Bildung cyclischer Carbamate hingegen die Bildung von Fünfringen. Der Nutzen dieser Art von dirigierenden Gruppen wurde anhand mehrerer komplexer Beispiele im Bereich der Totalsynthese nachgewiesen.<sup>[67]</sup>

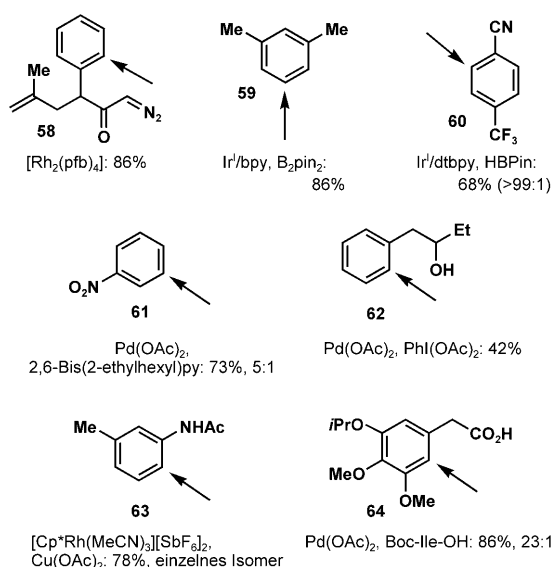
Ein weiteres Beispiel für eine gesteuerte Oxidation ist die palladiumkatalysierte Iodierung von **56**.<sup>[68]</sup> Hier ermöglicht die dirigierende Gruppe eine C-H-Insertion unter milden Bedingungen, und man kann sich gut Situationen vorstellen, in denen diese Strategie eingesetzt werden könnte, um die Positionselektivität zu beeinflussen. Durch intensive Forschungen wurde der Nutzen von 2-Oxazolinonen für gesteuerte C-H-Aktivierungen noch vergrößert.<sup>[69]</sup>

In einer palladiumkatalysierten Olefinierung von **57** wird Selektivität für den Cyclopropanring und nicht für die Methylgruppe beobachtet.<sup>[70]</sup> Dies steht im Gegensatz zum Selektivitätsunterschied zwischen einer Methylgruppe und einem Cyclohexanring wie in **56**. Darüber hinaus sind noch viele weitere gesteuerte Oxidationen bekannt; die hier gezeigten Beispiele sollten nur einen Einblick in die Möglichkeiten liefern.<sup>[71]</sup> Insgesamt gibt es auf diesem Gebiet noch viel Raum für Entdeckungen.

## 7. Aktivierung von $sp^2$ -Zentren

Obwohl  $sp^2$ - und  $sp^3$ -Zentren sehr unterschiedlich sind, folgen doch ihre bei C-H-Aktivierungen beobachteten Chemoselektivitäten ähnlichen Trends. Die Planarität von  $sp^2$ -Zentren verringert die Zahl der Faktoren, die die Positionselektivität durch sterische Hinderung, induktive Effekte oder Resonanzstabilisierung beeinflussen könnten. Im Falle Übergangsmetall-vermittelter gesteuerter Oxidationen beeinflussen die konformativen Vorgaben des intermediären Metallacyclus wesentlich die Chemoselektivität.<sup>[5]</sup> Die Oxidation von Benzolderivaten hat eine lange, bis hin zu frühen Untersuchungen elektrophiler aromatischer Substitutionen und der Heck-Reaktion, zurückreichende Geschichte.<sup>[72]</sup> Ein besonders lebendiger Forschungszweig beschäftigt sich dabei mit metallvermittelten Katalysatormethoden.

Die Zersetzung von **58** in Gegenwart von  $[Rh_2(pfb)_4]$  ist ein Beispiel dafür, wie Selektivität für eine Insertion in eine aromatische C-H-Bindung erzielt werden kann (gegenüber der Cyclopropanierung); als entscheidend erwies sich in diesem Falle die Wahl des Katalysators (Schema 9).<sup>[73]</sup> Die Positionselektivität im aromatischen Ring wird durch das an-



**Schema 9.** C-H-Aktivierungen von  $\text{sp}^2$ -Zentren sind besonders schwierig. bpy = 2,2'-Bipyridin, dtbpy = 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin, pfb = Perfluorbutyrat.

geknüpfte Diazoketon bestimmt. In einigen intermolekularen Beispielen wurde unter der Verwendung von Iridium(I)-Katalysatoren Selektivität zugunsten der am besten zugänglichen Position des aromatischen Rings erzielt. Im Falle von **59** hat dies eine *meta*-Borylierung zur Folge,<sup>[74]</sup> während im Falle von **60** die Borylierung hochselektiv *ortho* zur Nitrilgruppe und nicht *ortho* zur sperrigen Trifluormethylgruppe erfolgt.<sup>[75–77]</sup>

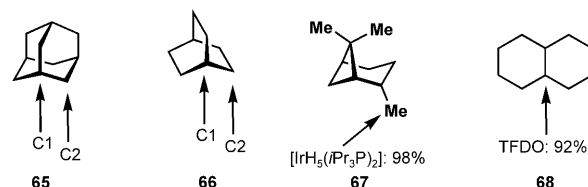
Eine *meta*-selektive Olefinierung mit Palladium(II)-Katalysatoren wurde bei Verwendung von 2,6-Bis(2-ethylhexyl)pyridin als Ligand demonstriert.<sup>[78]</sup> Die Oxidation von **61** verläuft mit einer Selektivität von 5:1 bezüglich der *para*-Position. Es sind zahlreiche Fälle für den Einsatz dirigierender Gruppen zur Oxidation der *ortho*-Position substituerter aromatischer Verbindungen bekannt, und nur ein paar dieser Beispiele werden nachfolgend behandelt. Bemerkenswerterweise kann die Palladierung durch sekundäre Hydroxygruppen wie in **62** gelenkt werden, obwohl diese Gruppe einfach oxidierbar ist.<sup>[79]</sup> Bei der oxidativen Anellierung des Acetanilids **63** mit 1-Phenyl-1-propin zu einem Indol wird bei der C-H-Aktivierung mit  $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$  eine hervorragende Selektivität für die weniger gehinderte C-H-Bindung beobachtet.<sup>[80]</sup>

Eine Differenzierung zwischen elektronisch ähnlichen Positionen mit nur geringen Unterschieden in ihrer sterischen Umgebung gelang durch palladiumkatalysierte C-H-Aktivierungen mit geschützten Aminosäureliganden (**64**).<sup>[81]</sup> In diesem Beispiel wurde ohne Liganden nahezu keine Selektivität beobachtet; eine erste mechanistische Untersuchung sowie eine Optimierung der ursprünglichen Bedingungen wurden kürzlich veröffentlicht.<sup>[82]</sup>

Darüber hinaus sind auch viele schöne Beispiele zur Aktivierung von  $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H- und  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H-Bindungen in heterocyclischen Substraten bekannt. Zu diesem Thema ist vor kurzem ein Übersichtsartikel erschienen.<sup>[83]</sup>

## 8. Fallbeispiele

Die Oxidation bicyclischer Systeme ist ein interessantes Beispiel für Positionselektivität in der C-H-Aktivierung. Die bekannte Neigung von Adamantan (**65**) zur Oxidation ist eine interessante Eigentümlichkeit, die **65** zu einem Maßstab für die C-H-Aktivierung gemacht hat; dementsprechend sind für seine Oxidation zahlreiche Beispiele dokumentiert (Schema 10).<sup>[84]</sup> Die leichte Oxidierbarkeit der tertiären Brücken-

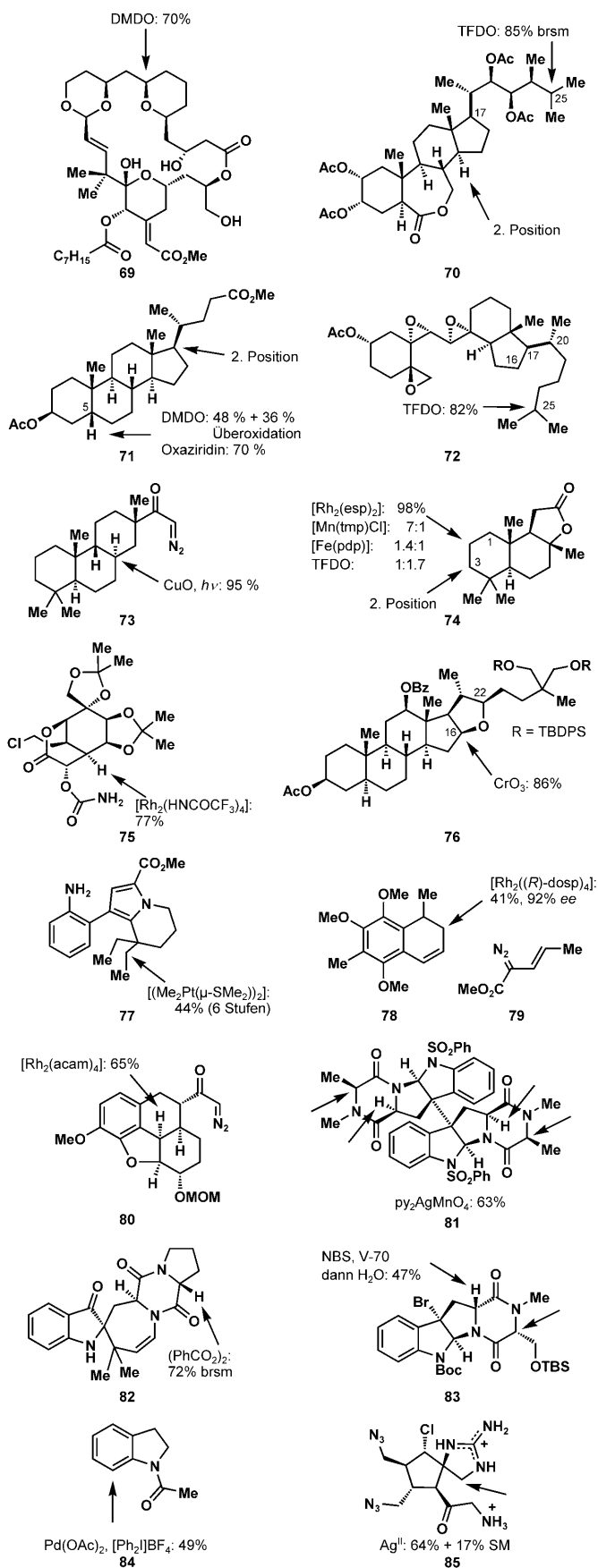


**Schema 10.** Die besonderen Geometrien bicyclischer Systeme haben verschiedene Selektivitäten zur Folge.

kopfposition dieses Substrates hatte die gängige Fehlinterpretation zur Folge, dass die Oxidation von Brückenkopfpositionen (C1) generell verhältnismäßig einfach ist. Allerdings findet man für Bicyclo[2.2.2]octan (**66**) eine verminderte Selektivität<sup>[18]</sup> sowie für Bicyclo[3.1.1]heptan (**67**)<sup>[85]</sup> und Bicyclo[2.2.1]heptan (nicht abgebildet)<sup>[84a]</sup> gar eine umgekehrte, was verdeutlicht, dass die Oxidation von Brückenkopfpositionen bei weitem nicht so trivial ist, wie angenommen. Bei der Untersuchung mehrerer anderer polycyclischer Systeme fand man, dass hier die Selektivitäten ebenfalls von den verwendeten Reagentien abhängen.<sup>[86]</sup> Die Oxidation von Ringverknüpfungen, bei denen es sich nicht um Brückenkopfpositionen handelt, ist einfacher. Die Oxidation von *cis*- oder *trans*-Decalin (**68**) erfolgt z.B. im Allgemeinen an der elektronenreichsten tertiären Position.<sup>[18]</sup>

Die in sehr komplizierten Systemen beobachtete Selektivität kann nicht immer nachvollzogen werden, da oft keine detaillierten Strukturinformationen über die Konformationen in Lösung zur Verfügung stehen. Obwohl einige Informationen über die Struktur des Bryostatin-Analogons **69** in Lösung bekannt sind,<sup>[87,88]</sup> ist die Erklärung der für **69** beobachteten Selektivität schwierig (Schema 11). Zwar könnte man sagen, dass das elektronenreichste Pyran an der hyperkonjugativ aktivierten axialen C-H-Bindung oxidiert wird, allerdings spielen sicher auch andere Faktoren eine Rolle. Die ungewöhnliche Verträglichkeit mit Olefinen und einem primären Alkohol bei dieser Transformation sowie die ausgeprägte Selektivität für die oxidierte C-H-Bindung sind wahrscheinlich durch sterische Effekte bedingt, die aus der strukturellen Komplexität und der Gesamtkonformation von **69** resultieren.

Die für das B-Ring-Secosteroid **70** beobachtete, hervorragende Selektivität ist das Ergebnis mehrerer Faktoren. Obgleich dieses Substrat zwölf Methingruppen enthält, wird nur eine Position oxidiert.<sup>[89]</sup> Die größte Rolle spielen hier die induktiven Effekte des acetylierten Alkohols und des Lactons. Der elektronenziehende Charakter dieser Gruppen verhindert die Oxidation der benachbarten Positionen, wo-



durch nur wenige oxidierbare Positionen übrig bleiben. Aus sterischen Gründen ist zudem keine Oxidation an C17 möglich. Die mit der Oxidation dieser Position verbundenen Schwierigkeiten sind ausführlich beschrieben und werden in nachfolgenden Beispielen in Schema 11 gezeigt. Da Methyl- und Methylgruppen keine bevorzugten Positionen für dioxiranvermittelte Oxidationen sind, wird selektiv die Methylgruppe an C25 oxidiert.

Die Oxidation von **71** veranschaulicht die Neigung äquatorialer C-H-Bindungen zur Aktivierung, da die beiden äquatorialen Positionen diejenigen sind, die oxidiert werden, obwohl es mehrere axiale C-H-Bindungen gibt, die distal zu den EWGs liegen.<sup>[90,91]</sup> Trotz der starken sterischen Hinderung von C17 wird das Ausgangsprodukt zum Teil in dieser Position oxidiert und nicht an einer der axialen C-H-Bindungen. Bei **72** führt eine Kombination des elektronenziehenden Einflusses der Epoxide und der sterisch gehinderten C17- und C20-Positionen zur selektiven Oxidation an C25.<sup>[92]</sup> In diesem Beispiel gibt es eine tertiäre Position, die sowohl von den EWGs weit genug entfernt als auch verhältnismäßig ungehindert ist und infolgedessen mit TFDO selektiv oxidiert wird.

Die intramolekulare Oxidation des Substrates **73** ist ein komplizierter Fall, in dem eine dirigierende Gruppe die gewünschte Oxidation ermöglicht.<sup>[93]</sup> Wegen des elektronenziehenden Charakters der Acylgruppe am C-Ring in diesem Substrat kann man annehmen, dass andernfalls der A-Ring oxidiert werden würde. Als Folge der geometrischen Anforderungen läuft jedoch eine hochselektive Transformation ab.

Sclareolid (**74**) hat sich kürzlich zu einem populären Substrat für die Untersuchung von Methoden zur C-H-Aktivierung entwickelt. Es wurde beobachtet, dass Aminierungen in Gegenwart von [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>] mit einer ungewöhnlichen Selektivität für die C2-Position ablaufen.<sup>[57]</sup> Grund hierfür ist in erster Linie die elektronenziehende Lactonfunktion, die die Oxidation vom B-Ring wegleitet. Gleichmaßen ist die C1-Position wegen ihrer Nähe zum Lacton benachteiligt, womit nur zwei weitere Positionen verbleiben. Die selektive Oxidation an C2 resultiert aus den Tatsachen, dass C2 sterisch weniger gehindert ist als C3 und dass eine Oxidation an C2 zur Verminderung zweier 1,3-syn-diaxialer Wechselwirkungen führt (wenn auch zwischen einem Wasserstoffatom und Methylgruppen). Während eine C2/C3-Selektivität von 7:1 für die Chlorierung von **74** beobachtet wurde,<sup>[94]</sup> wurde nur eine 1.4:1-Selektivität für die Hydroxylierung von **74** mit [Fe(pdp)] und Wasserstoffperoxid festgestellt,<sup>[23c]</sup> und die TFDO-Oxidation ergab nur ein Verhältnis von 1:1.7,<sup>[95]</sup> was die gegenwärtigen Schwierigkeiten selektiver C-H-Hydroxylierungen hervorhebt.

Im Laufe der Totalsynthese von Tetrodotoxin wurde eine selektive Oxidation von **75** demonstriert.<sup>[96]</sup> Dabei ermöglichte eine dirigierende Gruppe die selektive Aminierung einer Brückenkopfposition, trotz der Präsenz anderer tertiä-

**Schema 11.** Weitere Beispiele für C-H-Oxidationen. acam = Acetamid, esp = α,α,α',α'-Tetramethyl-1,3-benzoldipropionsäure, MOM = Methoxymethyl, NBS = N-Bromsuccinimid, SM = Ausgangsmaterial, tmp = 5,10,15,20-Tetramethylporphyrinato.

rer und hyperkonjugativ aktivierter Etherpositionen. Obwohl diese Position durch die benachbarte Lactonfunktion desaktiviert ist, gelingt die Oxidation mit hoher Selektivität.

Ein weiteres Beispiel für die Oxidation eines Steroids, und zwar der Verbindung **76** durch  $\text{CrO}_3/\text{Bu}_4\text{NIO}_4$ , veranschaulicht, dass bei der Oxidation komplexer Systeme mehrere Faktoren eine Rolle spielen.<sup>[97]</sup> In diesem Beispiel steuern EWGs am A- und C-Ring die Oxidation von diesen Positionen weg und fördern gleichzeitig die Oxidation in den  $\alpha$ -Positionen des Tetrahydrofuranrings. Die Oxidation erfolgt selektiv an Position C16, obwohl die andere  $\alpha$ -Position (C22) unter Berücksichtigung induktiver Effekte elektronenreicher ist. Der sterische Einfluss der beiden TBDPS-Ether schirmt die  $\alpha$ -Position an C22 effektiv ab. Diese Hypothese wurde durch die unselektive Oxidation der entsprechenden TMS-Ether bestätigt (was mit den sterischen, in Schema 5 angezeigten Effekten übereinstimmt).

In einem seltenen Beispiel für eine Dehydrierung im Rahmen einer Totalsynthese wurde die stöchiometrische Oxidation des Substrates **77** mit 44 % Ausbeute in einem sechsstufigen Verfahren erzielt, das den Einbau und die Abspaltung einer dirigierenden Gruppe zur Komplexbildung eines Platinreagens umfasst.<sup>[98]</sup> Ein hervorragendes Beispiel für eine allylische Oxidation findet sich bei der kinetischen Racematspaltung von **78** durch das aus **79** gebildete Rhodiumcarbenoid. Nach Ablauf der allylischen Oxidation erfolgt eine Cope-Umlagerung unter Bildung des Umlagerungsprodukts in 41 % Ausbeute und mit 92 % *ee*.<sup>[99]</sup> Ein Beispiel für eine rhodiumvermittelte Zersetzung und C-H-Insertion eines Diazoketons wird anhand des Substrates **80** gezeigt. In diesem Beispiel erfolgt trotz der Präsenz anderer reaktiver Positionen eine selektive Insertion.<sup>[100]</sup>

Kürzlich wurde nachgewiesen, dass eine silbervermittelte Methode zur Hydroxylierung ein effektives Mittel für die Oxidation von **81** in den vier  $\alpha$ -Positionen der Diketopiperazin-Einheiten ist.<sup>[101]</sup> Auf ähnliche Weise gelang die Oxidation des Diketopiperazins **82** mit Benzoylperoxid. Bemerkenswert ist der selektive Ablauf dieser Oxidation in Gegenwart einer Doppelbindung.<sup>[102]</sup> Ein weiteres Beispiel für die Oxidation eines Diketopiperazins ist die Hydroxylierung von **83**<sup>[103]</sup> mit NBS und dem Radikalstarter V-70.<sup>[104]</sup> Die Arylierung von **84** gelingt durch eine gesteuerte Palladierung, und es wurde angemerkt, dass es sich bei dem in der Massenbilanz fehlenden Anteil um Startmaterial handelt.<sup>[105]</sup> Auch zur Hydroxylierung von **85** im Zusammenhang mit der Totalsynthese der Axinellamine wurde eine silbervermittelte Methode angewendet.<sup>[106]</sup> Diese Oxidation verläuft hochselektiv zugunsten der Halbaminalbildung anstelle der Spiro-2-aminoimidazolinon-Bildung. Die gleiche Methode wurde auch auf die Totalsynthese der Massadine und der Palau'amine angewendet.<sup>[107]</sup>

## 9. Zusammenfassung

Natürlich gibt es noch zahlreiche weitere exzellente selektive C-H-Aktivierungen, wir hoffen aber, dass die wenigen hier diskutierten Beispiele als nützliche Wegweiser und Ausgangspunkte für die Interpretation chemischer „Aus-

druckswesen“ von C-H-Bindungen dienen mögen. Bei der C-H-Aktivierung handelt es sich um ein Jahrhunderte altes Forschungsgebiet, das in den letzten beiden Jahrzehnten eine unglaubliche Neubelebung erfahren hat, eine Folge des enormen präparativen Nutzens solcher Reaktionen. Anhand der bekannten, in diesem Kurzaufsatz zusammengefassten Trends sollen einige der interessanten Aufgaben verdeutlicht werden, die noch vor uns liegen. Welcher bisher unbekannte Prozess wird z. B. die Reaktivität der C-H-Bindungen nutzen, um hervorragende Selektivitäten zu erreichen? Wie kann diese Reaktivität durch Reagentien und dirigierende Gruppen außer Kraft gesetzt werden? Wie können sich Organiker die hier diskutierten Selektivitätsfaktoren für komplexe Probleme in der Totalsynthese zunutze machen? Im Laufe des letzten Jahrhunderts wurden die „Gedanken“ und „Geschichten“ der C-H-Bindungen in zahllosen Studien ausgeleuchtet. Dies half Chemikern dabei, die Faktoren zu verstehen, welche die Positionselektivitäten und Präferenzen bei der C-H-Aktivierung beeinflussen.

*Diese Arbeit wurde finanziell von Bristol-Myers Squibb und den NIH/NCI (CA134785) unterstützt.*

Eingegangen am 11. Oktober 2010,  
veränderte Fassung am 10. Januar 2011  
Online veröffentlicht am 16. März 2011

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] Beispiele und Bedeutung der C-H-Aktivierung in der chemischen Synthese: T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673.
- [2] T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021.
- [3] Übersicht über Taxol: a) Y. Ishihara, P. S. Baran, *Synlett* **2010**, 1733–1745; allgemeine Übersicht über die Logik der C-H-Funktionalisierung in der Totalsynthese: b) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, DOI: 10.1039/c0cs00182a.
- [4] Übersichten zu C-H-Oxidationen: a) D. H. R. Barton, D. Doler, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 504–512; b) D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5805–5817; c) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–935; d) P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2919; e) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904; f) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329–2363; g) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72; h) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463; i) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, *451*, 417–424; j) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Mangel, J. Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3271; k) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724.
- [5] Übersichten zur C-H-Oxidation aus einer metallorganischen Perspektive: a) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154–162; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932; c) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2298–2311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180–2192; d) W. D. Jones, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 9–46; e) R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437; f) C. B. Pamplin, P. Legzdins, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 223–233; g) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2471–2526; h) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 35–41; i) A. A. Kulkarni, O. Daugulis, *Synthesis* **2009**, 4087–4109; j) O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.*

- 2009, 42, 1074–1086; k) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890–931; l) G. B. Shul'pin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4217–4228; m) R. Jazsar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654–2672; n) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169; o) „C-H Activation“: *Topics in Current Chemistry* (Hrsg.: J.-Q. Yu, Z. Shi), Springer, Berlin, **2010**, 292.
- [6] Übersichten zu C-H-Oxidationen aus einer rechnerischen Perspektive: a) Z. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2280–2291; b) Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820–5831; c) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749–823.
- [7] Übersichten zur enzymatischen und biomimetischen C-H-Oxidation: a) R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, 1, 553–580; b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170–177; c) R. Breslow, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1859–1866; d) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 146–153; e) D. H. R. Barton, D. K. Taylor, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 497–504; f) L. Que, Jr., R. Y. N. Ho, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2607–2624; g) S. B. Mahato, S. Garai, *Steroids* **1997**, 62, 332–345; h) M. Costas, K. Chen, L. Que, Jr., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200–202, 517–544; i) R. Breslow, *Chemtracts* **2002**, 15, 59–68; j) B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3947–3980; k) M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que, Jr., *Chem. Rev.* **2004**, 104, 939–986; l) S. J. Lippard, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **2005**, 363, 861–877; m) L. Que, Jr., *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 493–500.
- [8] Übersichten zu den Faktoren, die die C-H-Aktivierung durch Radikalreaktionen beeinflussen: a) J. M. Tedder, J. C. Walton, *Tetrahedron* **1980**, 36, 701–707; b) J. M. Tedder, *Tetrahedron* **1982**, 38, 313–329; c) J. M. Tedder, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 433–442; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 401–410; d) A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1551–1593.
- [9] Siehe z. B.: H. B. Hass, E. T. McBee, P. Weber, *Ind. Eng. Chem.* **1936**, 28, 333–339.
- [10] a) H. Singh, J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4737–4741; b) Beispiele zu Oxidationen in distalen Positionen: C. R. Eck, D. J. Hunter, T. Money, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 865–866; c) G. K. Eigendorf, C.-L. Ma, T. Money, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 561–562; d) G. K. Eigendorf, C.-L. Ma, T. Money, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 896–904.
- [11] F. Minisci, R. Galli, A. Galli, R. Bernardi, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2207–2209.
- [12] G. Asensio, G. Castellano, R. Mello, M. E. González Núñez, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5564–5566.
- [13] B. H. Brodsky, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15391–15393.
- [14] N. A. Vermeulen, M. S. Chen, M. C. White, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3078–3084.
- [15] E. McNeill, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10202–10204.
- [16] P. Bovicelli, P. Lupattelli, E. Mincione, T. Prencipe, R. Curci, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5052–5054.
- [17] R. R. Sicinski, H. F. Deluca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 159–162.
- [18] R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6749–6757.
- [19] K. Kamata, K. Yonehara, Y. Nakagawa, K. Uehara, N. Mizuno, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 478–483, zit. Lit.
- [20] a) Übersicht zu agostischen Wechselwirkungen: M. Brookhart, M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 395–408; siehe auch: b) G. J. Kubas, R. R. Ryan, B. I. Swanson, P. J. Vergamini, H. J. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 451–452; c) R. H. Crabtree, E. M. Holt, M. Lavin, S. M. Morehouse, *Inorg. Chem.* **1985**, 24, 1986–1992, zit. Lit.; d) R. A. Periana, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7332–7346; e) D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13754–13755; f) L. J. L. Haller, M. J. Page, S. A. Macgregor, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4604–4605; g) S. Rousseaux, M. Davi, J. Sofack-Kreutzer, C. Pierre, C. E. Kefalidis, E. Clot, K. Fagnou, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10706–10716.
- [21] a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, 287, 1995–1997; b) J. D. Lawrence, M. Takahashi, C. Bae, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15334–15335; c) J. M. Murphy, J. D. Lawrence, K. Kawamura, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13684–13685; mechanistische Untersuchungen zu den Ursprüngen verwandter übergangsmetallvermittelter Insertionen: d) S. E. Bromberg, H. Yang, M. C. Asplund, T. Lian, B. K. McNamara, K. T. Kotz, J. S. Yeston, M. Wilkens, H. Frei, R. G. Bergman, C. B. Harris, *Science* **1997**, 278, 260–263; e) K. R. Sawyer, J. F. Cahoon, J. E. Shanowski, E. A. Glascoe, M. F. Kling, J. P. Schlegel, M. C. Zorber, M. Hapke, J. F. Hartwig, C. E. Webster, C. B. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1848–1859; f) C. S. Wei, C. A. Jiménez-Hoyos, M. F. Videz, J. F. Hartwig, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3078–3091.
- [22] a) M. P. Doyle, L. J. Westrum, W. N. E. Wolthuis, M. M. See, W. P. Boone, V. Bagheri, M. M. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 958–964; b) P. Wang, J. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3296–3305; c) M. P. Doyle, A. V. Kalinin, D. G. Ene, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8837–8846; d) K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 562–568; e) S. Y. Yun, J.-C. Zheng, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8413–8415.
- [23] a) E. Proksch, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 761–762; b) L. D'Accolti, A. Dinoi, C. Fusco, A. Russo, R. Curci, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7806–7810; c) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2010**, 327, 566–571.
- [24] a) W. J. Hehre, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 369–376; b) A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 867–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 809–826; c) G. A. Olah, V. P. Reddy, G. K. S. Prakash, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 69–95.
- [25] Die folgenden Literaturstellen lassen darauf schließen, dass Cyclopropane in einer solchen Situation keine weitreichenden Hyperkonjugationseffekte ausüben und dass die Selektivität im Falle von **15** in erster Linie das Ergebnis sterischer Effekte ist: a) V. Vinkovic, K. Mlinaric-Majerski, Z. Marinic, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7441–7444; b) O. N. Zefirova, E. V. Nurieva, N. V. Zyk, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1286–1288.
- [26] D. H. R. Barton, P. E. Eaton, W.-G. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6263–6264.
- [27] Repräsentative Beispiele der Gif-Chemie: a) Lit. [4a,b]; b) P. Stavropoulos, R. Celenligil-Cetin, A. E. Tapper, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 745–752; c) E. About-Jaudet, D. H. R. Barton, E. Cshai, N. Ozbalik, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1657–1660; d) D. H. R. Barton, E. Cshai, D. Doller, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9195–9206; e) D. H. R. Barton, W. Chavasiri, *Tetrahedron* **1994**, 50, 19–30; f) D. H. R. Barton, W. Chavasiri, *Tetrahedron* **1994**, 50, 47–60.
- [28] Oxidationen tertiärer Positionen: a) K. Pramod, P. E. Eaton, R. Gilardi, J. L. Flippen-Anderson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6105–6107; b) L. D'Accolti, C. Fusco, V. Lucchini, G. B. Carpenter, R. Curci, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9063–9066.
- [29] M. G. Banwell, N. Haddad, J. A. Huglin, M. F. MacKay, M. E. Reum, J. H. Ryan, K. A. Turner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 954–957.
- [30] a) G.-H. Shiue, U. Misslitz, X.-t. Ding, M. Jones, Jr., A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5399–5402; b) U. H. Brinker, G. Lin, L. Xu, W. B. Smith, J.-L. Mieusset, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8434–8451.

- [31] J. L. Coudret, S. Zöllner, B. J. Ravoo, L. Malara, C. Hanisch, K. Dörre, A. de Meijere, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2425–2428.
- [32] M. E. González-Núñez, J. Royo, R. Mello, M. Baguena, J. Martínez Ferrer, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, G. K. S. Prakash, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7919–7924.
- [33] a) M. M. Díaz-Requejo, T. R. Belderrain, M. C. Nicasio, S. Trofimenko, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 896–897; b) R. Curci, L. D'Accolti, M. Fiorentino, C. Fusco, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4225–4228.
- [34] Weitere Beispiele heteroatomgesteuerter C-H-Oxidationen: a) S. Yoshifuji, Y. Arakawa, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 357–363; b) M. P. Doyle, A. V. Kalinin, *Synlett* **1995**, 1075–1076; c) H. M. L. Davies, T. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9075–9076; d) H. M. L. Davies, T. Hansen, D. W. Hopper, S. A. Panaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6509–6510; e) H. M. L. Davies, T. Hansen, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3063–3070; f) H. M. L. Davies, A. Ni, *Chem. Commun.* **2006**, 3110–3112; g) H. M. L. Davies, Q. Jin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1769–1772.
- [35] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, E. G. Antoulinakis, Q. Jin, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6126–6132.
- [36] C. Liang, R.-P. Fabien, C. Fruit, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4757–4760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4641–4644.
- [37] a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7725–7726; b) J. T. Bagdanoff, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2003**, 5, 835–837; c) Q. Cheng, F. Deng, C. Xia, W. Sun, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2359–2362; d) M. K. Brown, M. M. Blewett, J. R. Colombe, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11165–11170; Übersichten: e) M. S. Sigman, D. R. Jensen, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 221–229; f) D. C. Ebner, J. T. Bagdanoff, E. M. Ferreira, R. M. McFadden, D. D. Caspi, R. M. Trend, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12978–12992.
- [38] D. H. R. Barton, J. Boivin, D. Gaudin, K. Jankowski, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1381–1382.
- [39] R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6913–6916.
- [40] Übersichten: a) D. J. Rawlinson, G. Sosnovsky, *Synthesis* **1972**, 1–28; b) E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9151–9179; c) J. Eames, M. Watkinson, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3679–3683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3567–3571; d) M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, 58, 845–866; e) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2381–2391.
- [41] M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526–5528.
- [42] a) M. S. Kharasch, A. Fono, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 324; b) M. S. Kharasch, A. Fono, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 324–325; c) M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 756; d) J. H. Bateson, A. M. Robins, R. Southgate, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2399–2405.
- [43] a) J.-Q. Yu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2727–2730; b) J.-Q. Yu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3232–3233; c) A. J. Catino, R. E. Forslund, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13622–13623; d) J.-Q. Yu, H.-C. Wu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1415–1417.
- [44] E. J. Corey, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8873–8874.
- [45] a) B. Åkermarck, K. Zetterberg, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3733–3736; b) M. Rönn, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7749–7752; c) R. C. Larock, T. R. Hightower, L. A. Hasvold, K. P. Peterson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3584–3585; d) J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2868–2869; e) S. A. Reed, A. R. Mazzotti, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11701–11706; f) G. Yin, Y. Wu, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11978–11987.
- [46] B. M. Trost, J. Richardson, K. Yong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2540–2541.
- [47] J. Franzén, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6056–6057.
- [48] a) M. Seyhan, W. C. Fernelius, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 217–219; b) R. M. Ceder, M. Gómez, J. Sales, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 361, 391–398; c) H. L. Holcomb, S. Nakanishi, T. C. Flood, *Organometallics* **1996**, 15, 4228–4234.
- [49] a) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300–2301; b) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11483–11498; c) J. Zhang, E. Khaskin, N. P. Anderson, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *Chem. Commun.* **2008**, 3625–3627.
- [50] Weitere Beispiele „pyridinähnlicher“, stickstoffgesteuerter C-H-Oxidationen und entsprechende mechanistische Untersuchungen: a) A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12790–12791; b) B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391–3394; c) K. L. Hull, W. Q. Ananni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7134–7135; d) K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14047–14049; e) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11904–11905; f) S. R. Whitfield, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15142–15143; g) L. V. Desai, K. J. Stowers, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13285–13293; h) J. M. Racowski, A. R. Dick, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10974–10983; i) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9651–9653; j) N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11234–11241; k) P. L. Arnold, M. S. Sanford, S. M. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13912–13913; l) D. C. Powers, T. Ritter, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 302–309; m) D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17050–17051; n) D. C. Powers, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14092–14103; o) D. C. Powers, D. Y. Xiao, M. A. L. Geibel, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14530–14536; p) Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14682–14687; q) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965–3972.
- [51] a) A. Tenaglia, E. Terranova, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5271–5274; b) A. Tenaglia, E. Terranova, B. Waegell, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5523–5524.
- [52] D. F. Taber, R. E. Ruckle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7686–7693.
- [53] Weitere Beispiele: a) P. Müller, D. Fernandez, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 947–958; b) D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6706–6712; c) D. F. Taber, S. C. Malcom, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3717–3721; d) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8112–8113.
- [54] H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2301–2303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2197–2199.
- [55] L. Gómez, I. Garcia-Bosch, A. Company, J. Benet-Buchholz, A. Polo, X. Sala, X. Ribas, M. Costas, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5830–5833; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5720–5723.
- [56] J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1529–1536.
- [57] K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9885–9888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9705–9708.
- [58] S. Kasuya, S. Kamijo, M. Inoue, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3630–3632.
- [59] a) K. Chen, J. M. Richter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7247–7249; b) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 558–560; c) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 5–23; d) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 109–131; e) M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55–64; f) P. Mackiewicz, R. Furstoss, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3241–3260.

- [60] a) R. Breslow, R. J. Corcoran, B. B. Snider, R. J. Doll, P. L. Khanna, R. Kaley, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 905–915; b) R. Breslow, D. Heyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2045–2046.
- [61] a) R. Breslow, J. A. Dale, P. Kalicky, S. Y. Liu, W. N. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3276–3278; b) R. Breslow, S. Baldwin, T. Flechtner, P. Kalicky, S. Liu, W. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3251–3262.
- [62] a) M.-K. Wong, N.-W. Chung, L. He, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 158–162; b) M.-K. Wong, N.-W. Chung, L. He, X.-C. Wang, Z. Yan, Y.-C. Tang, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6321–6328; c) einzigartiges Beispiel einer intramolekularen oxidativen Cyclisierung mit Oxaziridinen: C. P. Allen, T. Benkovics, A. K. Turek, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12560–12561.
- [63] G. Asensio, M. L. González-Núñez, C. B. Bernardini, R. Mello, W. Adam, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7250–7253.
- [64] K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, *459*, 824–828.
- [65] a) B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856–11857; b) siehe z.B.: D. F. Taber, E. H. Petty, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808–4809.
- [66] a) R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; b) H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884.
- [67] a) C. G. Espino, P. M. When, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936; b) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926–3927.
- [68] R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115.
- [69] a) 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*, 7586–7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424; b) R. Giri, X. Chen, X.-S. Hao, J.-J. Li, J. Liang, Z.-P. Fan, J.-Q. Yu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3502–3505; c) X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78–79; d) R. Giri, M. Wasa, S. P. Breazzano, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5685–5688; e) J.-Q. Yu, R. Giri, X. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041–4047; f) J.-J. Li, R. Giri, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6979–6987; g) R. Giri, N. L. Maugel, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Organometallics* **2008**, *27*, 1667–1670; verwandte palladiumvermittelte C-H-Aktivierungen mit dirigierenden Oximgruppen: h) K. Carr, J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1227; i) J. E. Baldwin, R. H. Jones, C. Najera, M. Yus, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 699–711; j) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543; k) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532–535.
- [70] a) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680–3681; b) eine ähnliche, bei einer Carbonylierung beobachtete Selektivität: E. J. Yoo, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17378–17380.
- [71] Zwei weitere Wege zur Durchführung gesteuerter Oxidationen: a) J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1953–1956; b) B. Schönecker, C. Lange, T. Zheldakova, W. Günther, H. Görls, G. Vaughan, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 103–114.
- [72] a) Frühe Übersicht zu Friedel-Crafts-Reaktionen: N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327–392; Übersichten zur gesteuerten Metallierung: b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; c) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393; d) J. Epszajn, A. Józwiak, A. K. Szczesniak, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1817–1848; grundlegende Beiträge zur Heck-Reaktion: e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526; f) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707–6714; g) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; h) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [73] a) A. Padwa, D. J. Austin, S. F. Hornbuckle, M. A. Semones, M. P. Doyle, M. N. Protopopova, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1874–1876; b) A. Padwa, D. J. Austin, A. T. Price, M. A. Semones, M. P. Doyle, M. N. Protopopova, W. R. Winchester, A. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8669–8680; siehe auch Lit. [22a–d].
- [74] a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390–391; b) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3182–3184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056–3058; c) Beispiel einer meta-Arylierung: R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *323*, 1593–1597.
- [75] Hervorragende Diskussion sterischer Effekte: G. A. Chotana, M. A. Rak, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10539–10544.
- [76] Eine ortho-iridiumvermittelte C-H-Insertion von Halogenarenen: E. Ben-Ari, M. Gandelman, H. Rozenberg, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4714–4715.
- [77] a) C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696–7697; b) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868–12869; c) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305–308.
- [78] Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072–5074.
- [79] a) Y. Lu, D.-H. Wang, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5916–5921; b) X. Wang, Y. Lu, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203–12205; Triflylamid-dirigierte Oxidationen: c) X. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520–7521; d) B. F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4960–4964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886.
- [80] a) D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474–16475; b) D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326–18339.
- [81] D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315–319.
- [82] K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137–14151.
- [83] Repräsentative Übersichten: a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238; b) K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069–1084; c) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655.
- [84] a) Hervorragende Untersuchung und Diskussion: I. R. Likhotvorik, K. Yuan, D. W. Brown, P. A. Krasutsky, N. Smyth, M. Jones, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 911–914; andere selektive Adamantanoxidationen: b) Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, T. H. Varkony, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2141–2142; c) J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032–1033; d) D. H. R. Barton, M. J. Gastiger, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 41–43; e) J. Muzart, A. N. Aijou, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, L15–L19; f) F. Minisci, F. Fontana, L. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8033–8036; g) R. W. Murray, K. Iyanar, J. Chen, J. T. Wearing, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6415–6418; h) J. T. Groves, M. Bonchio, T. Carofiglio, K. Shalyaev, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8961–8962; i) P. R. Schreiner, O. Lauenstein, E. D. Butova, P. A. Guncenko, I. V. Kolomitsin, A. Wittkopp, G. Feder, A. A. Fokin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4996–5003; j) C. Wang, K. V. Shalyaev, M. Bonchio, T. Carofiglio, J. T. Groves, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4769–4782; k) G. Bianchini, M. Crucianelli, C. Crestini, R. Saladino, *Top. Catal.* **2006**, *40*, 221–227; l) Übersicht über Reagenssystemen zur Adamantanoxidation: Y. Ishii, S. Sakaguchi in *Modern Oxidation Methods* (Hrsg.: J.-E. Bäckvall), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 119–163.

- [85] Y. Lin, M. Dawei, X. Lu, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 323, 407–419.
- [86] Interessante Beispiele: A. A. Fokin, B. A. Tkachenko, O. I. Korshunov, P. A. Gunchenko, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11248–11252.
- [87] P. A. Wender, M. K. Hilinski, A. V. W. Mayweg, *Org. Lett.* **2005**, 7, 79–82.
- [88] Strukturen in Lösung: a) Y. Kamano, H.-p. Zhang, H. Morita, H. Itokawa, O. Shirota, G. R. Pettit, D. L. Herald, C. L. Herald, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2369–2376; b) P. A. Wender, J. De-Brabander, P. G. Harran, J.-M. Jimenez, M. F. T. Koehler, B. Lippa, C.-M. Park, C. Siedenbiedel, G. R. Pettit, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 6624–6629.
- [89] a) B. Voigt, A. Porzel, D. Golsch, W. Adam, G. Adam, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10653–10658; b) H. Seto, S. Fujioka, H. Koshino, S. Yoshida, M. Tsubuki, T. Honda, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8341–8352.
- [90] a) P. Bovicelli, A. Gambacorta, P. Lupattelli, E. Mincione, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7411–7412; b) A. Arnone, M. Cavicchioli, V. Montanari, G. Resnati, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5511–5513; c) T. Iida, T. Yamaguchi, R. Nakamori, M. Hikosaka, N. Mano, J. Goto, T. Nambara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2229–2236.
- [91] Beispiel einer enzymatischen Oxidation mit ähnlicher Präferenz: R. T. Carr, S. Balasubramanian, P. C. D. Hawkins, S. J. Benkovic, *Biochemistry* **1995**, 34, 7525–7532.
- [92] R. Curci, A. Detomaso, T. Prencipe, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8112–8115.
- [93] M. Kitadani, K. Ito, A. Yoshikoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3431–3434.
- [94] W. Liu, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12847–12849.
- [95] T. Newhouse, J. W. Lockner, K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [96] A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510–11511.
- [97] S. Lee, P. L. Fuchs, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1437–1440.
- [98] a) J. A. Johnson, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6321–6322; b) J. A. Johnson, N. Li, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6900–6903.
- [99] H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2485–2490.
- [100] J. D. White, P. Hrnčiar, F. Stappenbeck, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7871–7884.
- [101] J. Kim, J. A. Ashenurst, M. Movassaghi, *Science* **2009**, 324, 238–241.
- [102] a) P. S. Baran, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7904–7905; b) A. J. Hutchison, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6786–6788.
- [103] E. Iwasa, Y. Hamashima, S. Fujishiro, E. Higuchi, A. Ito, M. Yoshida, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4078–4079.
- [104] Y. Kita, A. Sano, T. Yamaguchi, M. Oka, K. Gotanda, M. Matsugi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3549–3552.
- [105] D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7330–7331.
- [106] a) J. Yamaguchi, I. B. Seiple, I. S. Young, D. P. O'Malley, M. Maue, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3634–3636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3578–3581; b) D. P. O'Malley, J. Yamaguchi, I. S. Young, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3637–3639; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3581–3583.
- [107] a) S. Su, I. B. Seiple, I. S. Young, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16490–16491; b) I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1113–1116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1095–1098.