

Enantiotopos-selektive CH-Oxygenierung mit einem supramolekularen Ruthenium-Katalysator**

James R. Frost, Stefan M. Huber, Stefan Breitenlechner, Christoph Bannwarth und Thorsten Bach*

Abstract: In Gegenwart eines katalytisch aktiven, chiralen Ruthenium-Porphyrin-Komplexes (1 Mol-%) gehen spirocyclische Oxindole eine enantioselektive Oxygenierungsreaktion ein (neun Beispiele; e.r. bis zu 97:3). Der Katalysator weist einen Lactamring auf, der für die Substratassoziation über Wasserstoffbrücken verantwortlich ist, und verfügt über ein Ruthenium-Zentrum, das sich in einer definierten räumlichen Beziehung zum Substrat der Oxygenierung befindet. DFT-Rechnungen illustrieren die perfekte Anordnung des aktiven Zentrums mit der reaktiven C-H-Bindung und deuten – in Übereinstimmung mit dem kinetischen Isotopeneffekt – auf einen Sauerstoff-Rebound-Mechanismus für die Reaktion hin.

Das Gebiet der enantioselektiven Katalyse hat sich in den letzten Jahrzehnten enorm entwickelt, was sich in der Synthese einer großen Zahl strukturell diverser und biologisch aktiver Verbindungen mit hoher Enantiomerenreinheit widerspiegelt.^[1] Trotz dieser beachtlichen Fortschritte existiert noch immer eine Reihe von Umsetzungen, die von biologischen Systemen routinemäßig erledigt werden, die jedoch Katalysatoren aus Menschenhand vor Probleme stellen. Beispielsweise können Monooxygenasen wie Cytochrom P450 mit hoher Regio- und Stereoselektivität relativ inerte C-H-Bindungen zu fundamental nützlicheren C-OH-Bindungen oder Carbonylgruppen oxidieren.^[2] Da die C-H-Bindung die in der Natur am häufigsten vorkommende Verknüpfung repräsentiert, wäre die Entwicklung eines Oxidationsprozesses, der eine Enzym-ähnliche Selektivität^[3] aufweist, extrem

wertvoll. Mit dem Wissen, dass die aktive Einheit von Enzymen wie Cytochrom P450 eine Eisen-Metalloporphyrin-Einheit aufweist, wurde eine Reihe von chiralen Katalysatoren entwickelt, die auf dieser Struktur beruhen. Ein frühes Beispiel hierfür wurde von Groves und Viski beschrieben, die ein Eisen-Metalloporphyrin für eine asymmetrische CH-Oxygenierung entwarfen. Auf diese Weise gelang es, einige Kohlenwasserstoffsubstrate mit guten Enantiomerenverhältnissen (e.r. bis zu 86:14) in die entsprechenden sekundären Alkohole zu überführen.^[4] Weitere Arbeiten von Che,^[5] Groves,^[6] Simonneaux^[7] und anderen^[8] führten zur Entwicklung von Mangan- und Ruthenium-basierten Metalloporphyrinen als alternative Katalysatoren, mit denen diese Reaktion verwirklicht werden konnte, allerdings jeweils mit einem nur moderaten Ausmaß an Enantioselektivität.^[9]

In einem aktuellen Projekt haben wir damit begonnen, chirale Porphyrin-basierte Katalysatoren für enantioselektive Oxidationsreaktionen zu entwerfen.^[10] Beim Versuch, damit verschiedene CH-Oxygenierungssubstrate^[11,12] umzusetzen, beobachteten wir häufig eine Überoxidation der sekundären Alkohole zu den entsprechenden Ketonen, die nicht zu unterbinden war. Obwohl also die Differenzierung von enantiotopen Wasserstoffatomen beispielsweise in Verbindung **1** (Abbildung 1) zu einem stereogenen Zentrum führt, wird

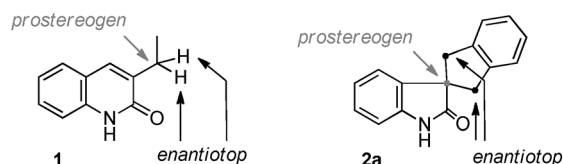


Abbildung 1. Enantiotope Wasserstoffatome in Substrat **1** und enantiotope Methylengruppen in Substrat **2a**.

diese Information in einer nachfolgenden Oxidation wieder zerstört. Wir suchten daher nach Substraten, in denen das stereogene Zentrum auch nach Oxidation eines primär gebildeten Alkohols erhalten bleiben würde.^[13] Spirocyclische Oxindole^[14] wie **2a** stellten sich als für diesen Zweck geeignet heraus, und wir beschreiben hier unsere Ergebnisse zu enantioselektiven Reaktionen dieses Typs. Unter Einsatz eines supramolekularen^[15] Ruthenium-Katalysators wurde eine Selektivität von bis zu 97:3 zu Gunsten einer der beiden enantiotopen Methylengruppen erreicht.

In einer früheren Arbeit^[10] wurde Katalysator **3** (Abbildung 2) für die enantioselektive Epoxidierung von 3-Alkenylchinolonen (e.r. bis zu 99:1) verwendet, und er diente daher als Ausgangspunkt für die gegenwärtige Studie. In

[*] Dr. J. R. Frost, Dr. S. Breitenlechner, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I und Catalysis Research Center (CRC), Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de
Homepage: <http://www.oc1.ch.tum.de>

Prof. Dr. S. M. Huber
Fakultät für Chemie und Biochemie, Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum (Deutschland)

M. Sc. C. Bannwarth
Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn
Berlingstr. 4, 53115 Bonn (Deutschland)

[**] Dieses Projekt wurde durch den Leverhulme Trust (Postdoc-Stipendium an J.R.F.) sowie im Rahmen des Projekts Ba 1372/12 (T.B.) und des Exzellenzclusters (EXC 1069) RESOLV (S.M.H.) durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Wir danken Olaf Ackermann und Marcus Wegmann für ihre Hilfe bei der HPLC-Analyse.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409224> zu finden.

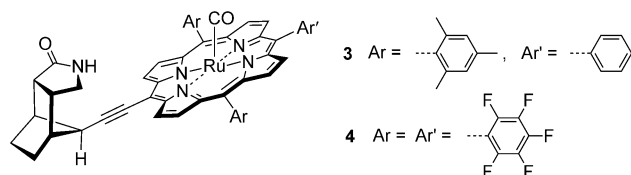


Abbildung 2. Struktur der Ruthenium-Porphyrin-Komplexe **3** und **4**.

Tabelle 1: Ausgewählte Optimierungsbedingungen für die enantioselektive Oxidation **2a** → **5a**.

Eintrag ^[a]	Ru-Kat. (Mol-%)	Lösungs- mittel	T [°C]	Umsatz ^[b] [%]	e.r. ^[c]
1	3 (1.0)	CH ₂ Cl ₂	50	45	65:35
2	4 (1.0)	CH ₂ Cl ₂	50	60	95:5
3	4 (1.0)	CH ₂ Cl ₂	35	39	97:3
4	4 (1.0)	CH ₂ Cl ₂	65	68	92:8
5	4 (1.0)	CHCl ₃	50	42	95:5
6	4 (1.0)	DCE ^[d]	50	49	92:8
7	4 (0.2)	CH ₂ Cl ₂	50	34	96:4
8	4 (2.0)	CH ₂ Cl ₂	50	60	94:6
9 ^[e]	4 (1.0)	CH ₂ Cl ₂	50	39	98:2

[a] Reaktionsbedingungen: **2a** (1.0 Äquiv., *c* = 26 mM), 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid (2.2 Äquiv.), *t* = 20 h. [b] Der Umsatz wurde durch GC-Analyse bestimmt. [c] Das Enantiomerenverhältnis (**5a**/*ent*-**5a**) wurde nach säulenchromatographischer Reinigung durch chirale HPLC bestimmt. [d] 1,2-Dichlorethan. [e] Die Zugabe des Substrats **2a** erfolgte tropfenweise mit einer Spritzenpumpe (2 h).

einem ersten Anlauf wurde Substrat **2a** in Gegenwart von **3** (1 Mol-%) in CH₂Cl₂ bei 50 °C mit 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid als stöchiometrisches Oxidationsmittel^[16] behandelt (Tabelle 1, Eintrag 1). Erfreulicherweise führten diese Bedingungen bereits zu der erwünschten CH-Oxygenierung, wenngleich mit nur bescheidenem Umsatz (45 %) und geringer Enantiotopos-Selektivität (e.r. = 65:35) für Keton **5a**. Eine Modifikation der Katalysatoreigenschaften^[17] durch Polyhalogenierung der *meso*-Arylpositionen führte schließlich zu Katalysator **4** (siehe Hintergrundinformationen). In der Tat ist bekannt, dass sich so a) die Stabilität eines Porphyrin-Komplexes gegenüber einem oxidativen Abbau erhöhen^[18] und b) eine elektrophilere Metall-Oxo-Einheit erzeugen lässt.^[19] Diese Modifikation resultierte nicht nur in einem besseren Umsatz (60 %), sondern sie steigerte auch ganz erheblich den beobachteten e.r. auf 95:5 zu Gunsten von Keton **5a** (Eintrag 2).

Kontrollexperimente, in denen entweder der Katalysator **4** oder 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid weggelassen wurde, ergaben keinen Umsatz (siehe Hintergrundinformationen). Zwar konnte der Umsatz bei höherer Temperatur verbessert werden, aber nur auf Kosten des e.r. (Eintrag 4). Umgekehrt konnte zwar bei niedriger Temperatur (Eintrag 3) oder mit

einer niedrigeren Katalysatorbeladung (Eintrag 7) die Enantioselektivität gesteigert werden, aber dieses Mal auf Kosten des Umsatzes. Andere chlorierte Lösungsmittel außer CH₂Cl₂ waren für die Reaktion geeignet (Einträge 5 und 6), ergaben aber ebenso wenig eine Verbesserung wie eine erhöhte Katalysatorbeladung (Eintrag 8). Der beste e.r. (98:2) wurde erhalten, wenn man das Substrat **2a** tropfenweise zu einer Lösung des Katalysators **4** und 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid bei 50 °C (Eintrag 9) hinzugab. Jedoch blieb für diesen Fall der Umsatz des Substrats **2a** im Vergleich zu Eintrag 2 gering (39 %). Versuche, die Ausbeute formal dadurch zu verbessern, dass das Oxidationsmittel als limitierendes Reagens eingesetzt wurde, wurden nicht unternommen. Stattdessen wurden die Bedingungen des Eintrags 2 von Tabelle 1 für weitere Untersuchungen verwendet, weil sie die beste Balance zwischen Umsatz (60 %) und e.r. (95:5) boten.

Trotz des relativ hohen Umsatzes unter den optimierten Bedingungen wurde das erwünschte Keton **5a** nur in einer Ausbeute von 20 % isoliert (Abbildung 3). Es wurde schnell klar, dass die Diskrepanz zwischen Umsatz und Ausbeute auf den intermediär gebildeten Alkohol zurückzuführen ist, der unter den Reaktionsbedingungen nicht vollständig oxidiert wird, und deshalb wurde versucht, die Ausbeute durch einen zweiten Oxidationsschritt zu verbessern. Hierzu wurde das Rohprodukt aus der CH-Aktivierungsreaktion direkt verschiedenen Oxidationsbedingungen unterworfen (siehe Hin-

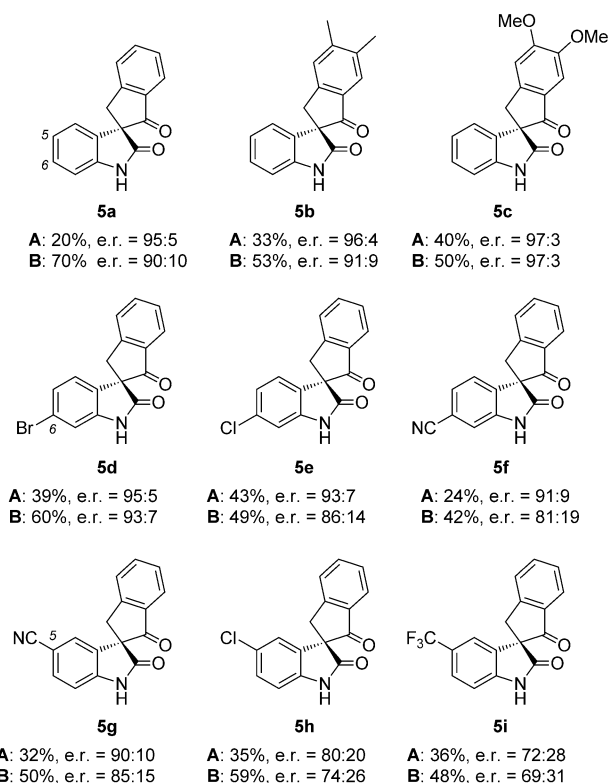


Abbildung 3. Produkte **5** der enantioselektiven Ruthenium-katalysierten Oxidation verschiedener spirocyclischer Oxindole **2**. Methode A: Substrat (1.0 Äquiv.), Katalysator **4** (1 Mol-%), 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 50 °C, 20 h. Methode B: Ausbeute und e.r. nach Oxidation des Rohmaterials (aus Schritt A) unter Swern- oder PCC-Bedingungen (siehe Hintergrundinformationen).

tergrundinformationen). Als größte Herausforderung erwies sich hierbei, eine Oxidationsreaktion zu finden, die einen signifikanten Verlust des e.r. aufgrund einer Retro-Aldolreaktion (siehe unten) vermied. Die besten Ergebnisse lieferten die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)^[20] oder unter Swern-Bedingungen,^[21] die beide das gewünschte Keton in einer deutlich erhöhten Ausbeute von 70 % und mit einem hohen e.r. von 90:10 ergaben. Eine direkte Oxidation des Oxindols **2a** unter diesen Bedingungen wurde in Kontrollversuchen ausgeschlossen, die nach ¹H-NMR- und GC-Analyse keine Hinweise auf das Keton ergaben.

Der Effekt verschiedener Substituenten auf die Enantioselectivität wurde in einer ersten Versuchsreihe mit spirocyclischen Oxindolen getestet, die eine Methyl- oder Methoxy-Substitution am aromatischen Ring des Indans aufwiesen (Abbildung 3). Erfreulicherweise ließen sich beide Substrate glatt umsetzen und ergaben die Ketone **5b** und **5c** mit exzellenten Enantiomerenverhältnissen (96:4 und 97:3) nach erfolgter CH-Oxygenierung. Dabei ist wichtig festzuhalten, dass im Fall des Methoxy-substituierten Substrats die sekundäre Oxidation unter Swern-Bedingungen denselben e.r. (97:3) lieferte, der nach der CH-Oxygenierung gemessen wurde. Nachfolgend wurde der Einfluss der Substituenten an C5 und C6 des Oxindol-Ringsystems (Oxindol-Nummerierung, vgl. Abbildung 3) genauer untersucht. Eine Substitution an der Position C6 durch Br, Cl oder CN (**5d**, **5e**, und **5f**) führte ebenfalls zu hohen Enantioselectivitäten (91:9 bis 95:5), die in der Reihe CN < Cl < Br leicht zunahmen. Der e.r. nach dem zweiten Oxidationsschritt verringerte sich signifikant, wenn die elektronenziehende Wirkung des Substituenten (CN > Cl > Br) stärker ausgeprägt war. Eine Veränderung der Substituenten an der Position C5 führte zu erheblichen Unterschieden bei der Enantioselectivität. Während die Cyanogruppe wieder einen hohen e.r. (90:10) ergab, führte die Einführung von Cl und CF₃ zu einer deutlich niedrigeren Selektivität (80:20 und 72:28).

Die Absolutkonfiguration des Hauptenantomers **5b** (aus der Reaktion des Substrates **2b**) wurde durch Vergleich der gemessenen und berechneten chiroptischen Daten einwandfrei bestimmt (siehe Hintergrundinformationen). Es wurde überdies gezeigt, dass die Wirkungsweise des Katalysators auf der Substratassoziation über zwei Wasserstoffbrücken basiert.^[22,23] Wenn anstelle von Substrat **2a** sein *N*-methyliertes Derivat eingesetzt wurde, konnte keine Oxidation beobachtet werden. Bemerkenswerterweise erwies sich das *N*-methylierte Derivat des Katalysators **4** als ungeeignet für eine Oxidation des Substrats **2a**, und es wurde lediglich Ausgangsmaterial zurückgewonnen (siehe Hintergrundinformationen).

Mechanistisch scheint es sicher anzunehmen, dass Verbindung **4** als Präkatalysator agiert, der durch 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid zu einem Ruthenium-Oxo-Komplex oxidiert wird.^[9] Vor diesem Hintergrund haben wir versucht, die experimentellen Ergebnisse durch DFT-Rechnungen nachzuvollziehen. Während der Übergangszustand für eine konzentrierte CH-Oxygenierung nicht lokalisiert werden konnte, wurde ein Übergangszustand für eine CH-Abstraktion identifiziert, wenn man ein Ru^V-Intermediat^[28] annahm (Abbildung 4). Mit Substrat **2a** wurde die freie Enthalpiebarriere

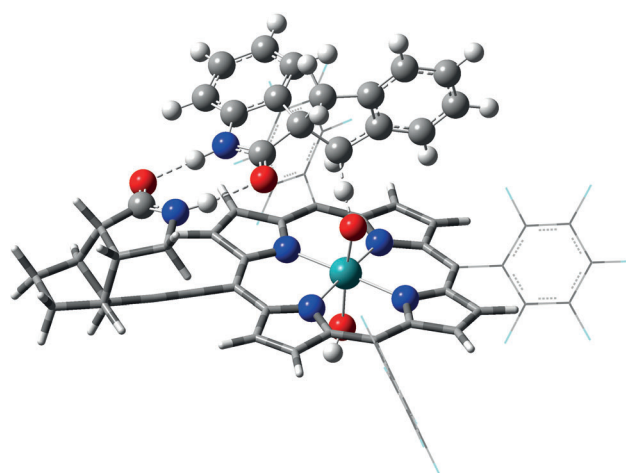


Abbildung 4. Bevorzugter Übergangszustand für die Reaktion **2a**→**5a** auf Basis von DFT-Rechnungen (M06L-Dichtefunktional mit SDD-Basisatz und Pseudopotential für Ruthenium,^[24] 6-31G(d)-Basisatz für alle anderen Atome,^[25,26] sowie D3-Dispersionskorrektur nach Grimme).^[27] Alle Rechnungen (siehe Hintergrundinformationen) wurden ohne Strukturvereinfachungen durchgeführt (Multiplizität: Dublett; Software: Gaussian09).^[26]

für diesen Prozess zu etwa 14 kcal mol⁻¹ bestimmt. Zwischen dem Katalysator und dem Substrat werden dabei zwei Wasserstoffbrücken (mit C=O–NH-Abständen von 1.76 Å für C=O_{Kat}–HN_{Substrat} und 1.92 Å für NH_{Kat}–O=C_{Substrat}) gebildet. Die Wasserstoffabstraktion geht mit Bindungslängen von O–H = 1.16 Å und H–C = 1.37 Å (O–H–C Winkel: 167°) einher. Der vorgeschlagene Übergangszustand deckt sich mit der für die Produkte **5** bestimmten Absolutkonfiguration. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Berechnungen erhalten, die mit dem Substrat **2c** durchgeführt wurden (siehe Hintergrundinformationen). Es ist eindeutig, dass die Substituenten am aromatischen Ring des Indans keine ungünstige Wechselwirkung mit dem Katalysator eingehen, was wiederum mit den sehr hohen Enantioselectivitäten für die Produkte **5b** und **5c** übereinstimmt. Eine weitere Betrachtung zeigt, dass die Position C5 des spirocyclischen Oxindols in Nachbarschaft zu einer der polyfluorierten *meso*-Arylgruppen des Katalysators steht. Daraus resultiert, wie wir glauben, mit wachsendem sterischem Anspruch (Substrate **2g–i**) eine signifikante Wechselwirkung, die zu einer Destabilisierung des Übergangszustands und einem Rückgang des e.r. führt. Das Ausmaß der Abstoßung korreliert dabei grob mit der Größe des Substituenten (vgl. Abbildung 3). Die Position C6 ist von der erwähnten Arylgruppe räumlich entfernt und derartige Wechselwirkungen werden vermieden. In der Tat reagierten ja die Substrate **2d–f** mit einer Selektivität, die der des Substrats **2a** vergleichbar war.

Nach dem CH-Abstraktionsschritt führt ein schneller Rebound-Prozess zur Übertragung der Hydroxygruppe auf das Substrat. Obwohl dieser Prozess durch die Rechnungen bestätigt wird, war die Barriere scheinbar zu niedrig, um den entsprechenden Übergangszustand zu lokalisieren. Eine grobe Abschätzung des primären kinetischen Isotopeneffekts (KIE) für die CH-Abstraktion ergab – unter Vernachlässigung von Tunneleffekten – einen Wert von 6.4 (siehe Hin-

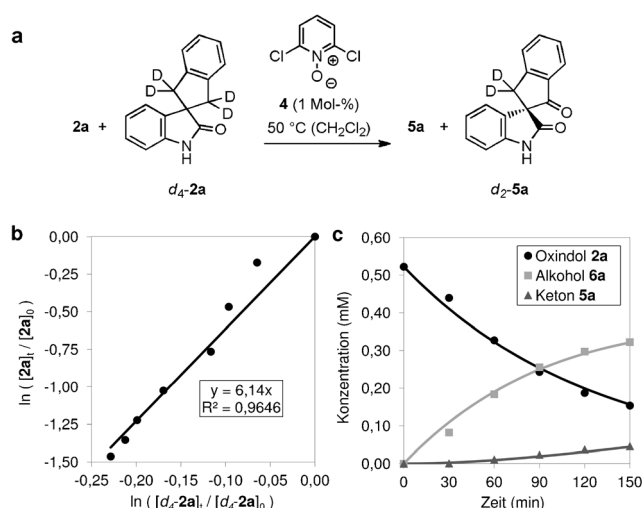
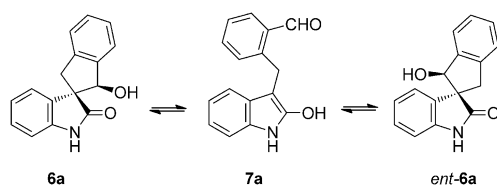


Abbildung 5. Messung des primären kinetischen Isotopeneffekts (KIE): a) Intermolekulares Konkurrenzexperiment zwischen **2a** und $d_4\text{-2a}$. b) Bestimmung des KIE durch eine Ausgleichsgerade. c) Reaktionsprofil der Verbindungen **2a** (●) und **5a** (▲) sowie der berechnete Verlauf der Konzentrationsänderung von **6a** (■).

tergrundinformationen). Um diese Abschätzung zu validieren, wurde ein intermolekulares Konkurrenzexperiment (Eintopf, 1:1-Mischung) zwischen dem spirocyclischen Oxindol **2a** und seinem deuterierten Analogon $d_4\text{-2a}$ durchgeführt (Abbildung 5). Ein primärer KIE von 6.1 wurde erhalten, was in hervorragender Übereinstimmung mit dem berechneten Wert von 6.4 ist. Der hohe KIE stützt die Hypothese, dass die CH-Abstraktion der selektivitätsbestimmende Schritte dieser Reaktion ist.^[29] Im selben Experiment wurde die Bildung des Ketons **5a** ebenso verfolgt wie die Veränderung der Konzentration des vom Pyridinioxid abgeleiteten Redoxpaars. Es wurde gezeigt, dass der Umsatz von **2a** sowie die Bildung des Alkohols **6a** und des Ketons **5a** dem Geschwindigkeitsgesetz einer Folgereaktion $2a \rightarrow 6a \rightarrow 5a$ mit einem entsprechenden sigmoidalen Reaktionsfortschritt für die Bildung von **5a** folgt.

Die Oxidation des anfänglich gebildeten sekundären Alkohols **6** zum Keton **5** lässt sich mechanistisch als Zweielektronenprozess durch Koordination des Alkohols an das Oxidans verstehen.^[30] Es gab keinen Hinweis auf eine kinetische Racematspaltung in diesem Prozess. Im Gegenteil konnte für wenigstens ein Beispiel (**2c**→**5c**) gezeigt werden, dass sich der e.r. im nachfolgenden Oxidationsschritt nicht ändert. In den anderen Fällen scheint die Racemisierung aus einer Retro-Aldolreaktion zu resultieren, wie sie für den Alkohol **6a** über das achirale Intermediat **7a** in Schema 1 gezeigt ist. Die Instabilität von mit **6a** verwandten Alkoholen ist bekannt,^[31] und es gelang uns, ein reduziertes Derivat von **7a**



Schema 1. Racemisierung des Alkohols **6a** über das Intermediat **7a**.

durch Reduktion des Ketons **5a** zu isolieren (siehe Hintergrundinformationen). Die Ringöffnung scheint durch elektronenziehende Gruppen am Oxindolring begünstigt zu sein.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass der supramolekulare Ruthenium-Komplex **4** selbst bei niedriger Katalysatorbeladung erfolgreich für die enantioselektive Oxygenierung spirocyclischer Oxindole eingesetzt werden kann. Experimentelle Beweise belegen, dass der aktive Katalysator durch Anbindung des Substrats über Wasserstoffbrücken an der einen Position und gleichzeitige Oxygenierung an einer anderen Position funktioniert. Dieser enzymähnliche Mechanismus garantiert eine hohe Selektivität, bringt aber auch eine gewisse Substratspezifität mit sich. Dennoch scheint eine molekulare Anordnung mit räumlich getrennten Positionen für Koordination und Reaktion ein nützliches Konstruktionsprinzip für die Entwicklung chiraler Katalysatoren auf dem Gebiet der CH-Aktivierung zu sein.

Eingegangen am 18. September 2014

Online veröffentlicht am 24. November 2014

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Enantioselektivität · Oxygenierung · Ruthenium · Wasserstoffbrücken

- [1] P. J. Walsh, M. C. Koslowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2009**.
- [2] *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3. Aufl. (Hrsg.: P. R. Ortiz), Springer, Berlin, **2005**.
- [3] Neuere Übersichten: a) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734–1787; b) J. Bos, G. Roelfes, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *19*, 135–143.
- [4] J. T. Groves, P. Viski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8537–8538.
- [5] a) R. Zhang, W.-Y. Yu, T.-S. Lai, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **1999**, 1791–1792; b) R. Zhang, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3520–3526.
- [6] J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628–3634.
- [7] a) H. Srou, P. Le Maux, G. Simonneaux, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5850–5856; b) P. Le Maux, H. F. Srou, G. Simonneaux, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5824–5828.
- [8] a) R. L. Halterman, S.-T. Jan, H. L. Nimmons, D. J. Standlee, M. A. Khan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11257–11276; b) Z. Gross, S. Ini, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2077–2080.
- [9] Übersichten: a) M. Costas, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2912–2932; b) C.-M. Che, V. K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950–1975; c) H. Lu, P. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1899–1909.
- [10] a) P. Fackler, C. Berthold, F. Voss, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15911–15913; b) P. Fackler, S. M. Huber, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12869–12878.
- [11] Für enantioselektive CH-Oxygenierungen basierend auf anderen als Metallporphyrin-Katalysatoren, siehe: a) K. Hamachi, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4979–4982; b) N. Komiya, S. Noji, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7921–7924; c) T. Punniyamurthy, A. Miyafuji, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8295–8298; d) T. Hamada, R. Irie, J. Mihara, K. Hamachi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10017–10028; e) S.-I. Murahashi, S. Noji, N. Komiya, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 195–198.
- [12] Für eine Übersicht zur enantioselektiven C-O-Bindungsbildung durch CH-Aktivierung, siehe: R. Irie in *Comprehensive Chirality*, Bd. 5 (Hrsg.: E. M. Carreira, H. Yamamoto), Elsevier, Amsterdam, **2012**, S. 36–68.

- [13] Für eine Diskussion dieses Themas in Oxidationen durch Cytochrom P450, siehe: G.-D. Roiban, R. Agudo, M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8659–8663; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8803–8807.
- [14] Zur biologischen Aktivität von Spirooxindolen, siehe: Z.-Y. Cao, Y.-H. Wang, X.-P. Zeng, J. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2571–2584 und darin zit. Literatur.
- [15] Für neuere Übersichten zur supramolekularen Katalyse, siehe: a) P. Dydio, J. N. H. Reek, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2135–2145; b) M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660–1733; c) S. Carboni, C. Gennari, L. Pignataro, U. Piarulli, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4355–4373.
- [16] T. Higuchi, H. Ohtake, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6545–6548.
- [17] Zur Funktionalisierung von Porphyrinen, siehe: M. O. Senge, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1943–1960.
- [18] P. S. Traylor, D. Dolphin, T. G. Traylor, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 279–280.
- [19] C. K. Chang, F. Ebina, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 778–779.
- [20] E. J. Corey, W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.
- [21] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [22] a) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573.
- [23] Für Wasserstoffbrücken-vermittelte Selektivität in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen, siehe: a) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941–1943; b) D. B. Grotjahn, V. Miranda-Soto, E. J. Kragulj, D. A. Lev, G. Erdogan, X. Zeng, A. L. Cooksy, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 20–21; c) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946–3949; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4010–4013; d) P.-A. R. Breuil, F. W. Patureau, J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162–2165; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2196–2199; e) P. Dydio, W. I. Dzik, M. Lutz, B. de Bruin, J. H. N. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 396–400; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 416–420; f) L. Pignataro, M. Boghi, M. Civera, S. Carboni, U. Piarulli, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1383–1400; g) L. Pignataro, C. Bovio, M. Civera, U. Piarulli, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10368–10381; h) U. Gellrich, W. Seiche, M. Keller, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11033–11038; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11195–11200; i) T. Höke, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8009–8011; j) P. Dydio, R. J. Detz, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8418–8429; k) F. Zhong, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13522–13526.
- [24] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101; b) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866–872.
- [25] W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.
- [26] Gaussian 09 (Revision D.01), M. J. Frisch, et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [27] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [28] C. Wang, K. V. Shalyaev, M. Bonchio, T. Carofiglio, J. T. Groves, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4769–4782.
- [29] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3120–3126.
- [30] W. P. Griffith, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 179–185.
- [31] K. Yoshida, J. Goto, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4700–4704.