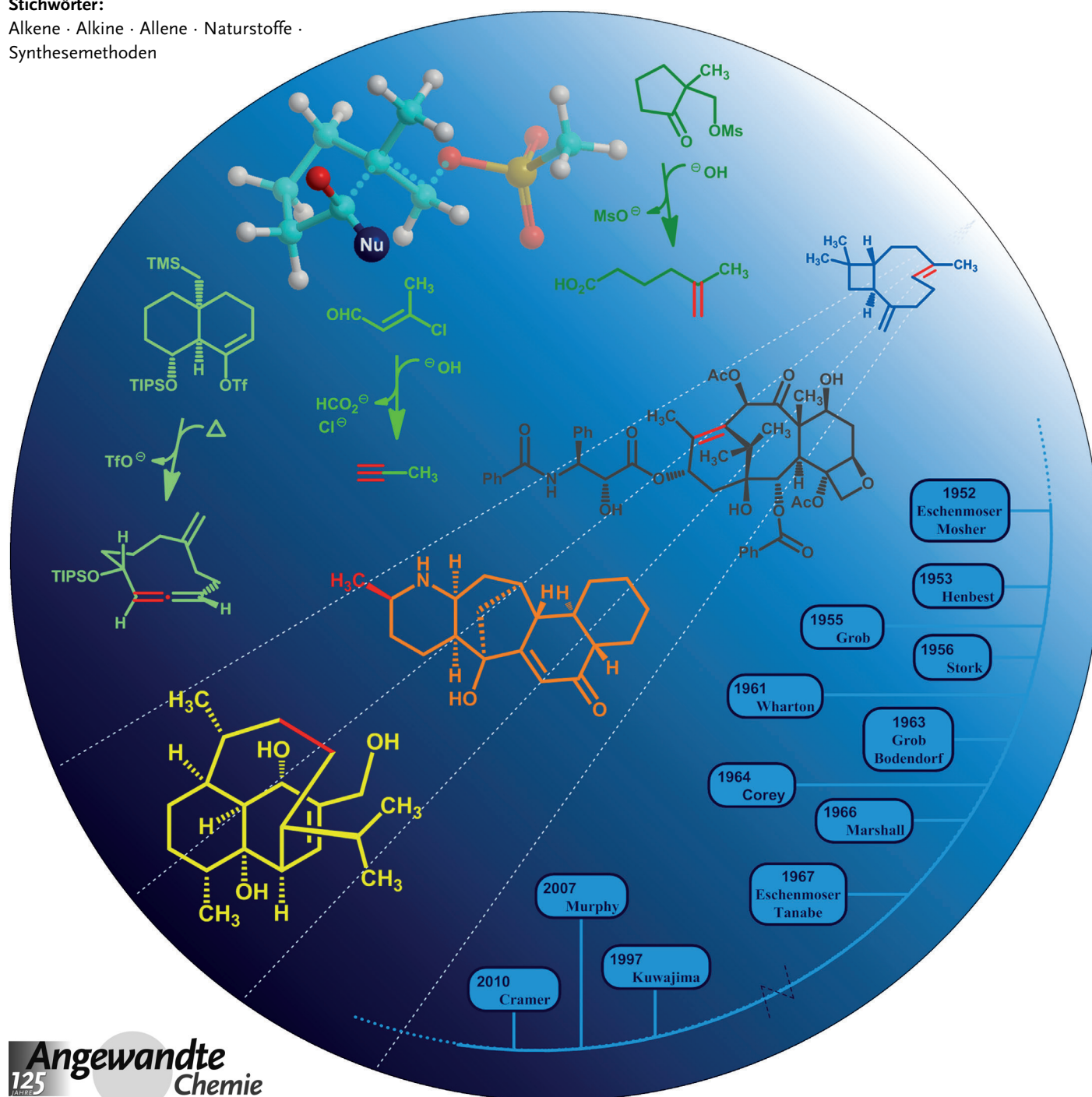


C-C-Fragmentierung: Herkunft und jüngste Anwendungen

Michael A. Drahl, Madhuri Manpadi und Lawrence J. Williams*

Stichwörter:

Alkene · Alkine · Allene · Naturstoffe ·
Synthesemethoden

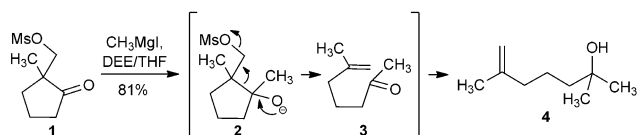


Sechzig Jahre sind vergangen, seit Eschenmoser und Frey den Archetyp der C-C-Fragmentierung beschrieben. Rasch folgten neue Fragmentierungen und mehrere Varianten des Originals. Viele dieser Variationen, einschließlich der Beckmann-, Grob-, Wharton-, Marshall- und der Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierungen, sowie weiteren, wurden im Laufe der Jahre in Übersichten besprochen, eine genaue Untersuchung des Ursprungs von Fragmentierungen steht aber noch aus. Vor kurzem tauchten neue nützliche Methoden auf, insbesondere Fragmentierungen, die zu Alkinen und Allenen führen, und solche Reaktionen wurden auf eine Reihe an komplexen Leitmotiven und Naturstoffe angewendet. Dieser Aufsatz verfolgt die Entwicklung der Fragmentierungen und bietet eine Zusammenfassung der Methoden, Anwendungen und neue Einblicke in heterolytische C-C-Fragmentierungen der letzten zwanzig Jahre.

1. Einleitung

Die meisten Synthesemethoden konzentrieren sich auf direkte Wege für Kohlenstoff-Kohlenstoff- (C-C-), Kohlenstoff-Heteroatom- (C-X-) oder Heteroatom-Heteroatom- (X-Y-) Verknüpfungen, Oxidationen und Reduktionen oder auf Kombinationen davon. Direkte chemische Methoden sind leistungsstarke Mittel für die Synthese. Dennoch beinhaltet die immense Vielfalt an entworfenen Molekülen und natürlichen Substanzen viele Struktur motive und Motivkombinationen, die nur schwer direkt zugänglich sind.

Unter dem Begriff Fragmentierungen werden deutlich unterschiedliche Transformationen zusammengefasst, mit der Gemeinsamkeit, dass sie die Spaltung von Bindungen bewirken. Der Einsatz solcher Methoden in der Syntheseplanung erfordert die Erkennung indirekter Strategien. Wie in Schema 1 gezeigt, werden bei der archetypischen C-C-Frag-



Schema 1. Eschenmosers ursprünglich entwickelte C-C-Fragmentierung (1952).^[1] DEE = Diethylether, Ms = Mesyl.

mentierung mehrere Ziele erreicht (**1**→**4**): Die Einführung von zwei π -Bindungen (eine davon nur vorübergehend in **3**), die Spaltung einer C-C- σ -Bindung und die Abspaltung einer Abgangsgruppe. Die Zugabe eines Nucleophils zur Bildung einer neuen Konnektivität ist eine elegante Erweiterung des Prozesses im Sinne einer Reaktionskaskade. Die C-C-Spaltung ist jedoch das Schlüsselereignis der Transformation und der Dreh- und Angelpunkt, der die nucleophile Addition zur ortsspezifischen Einführung der C-C-Doppelbindung in Schwung bringt. Dieser Beitrag aus den Laboratorien von Eschenmoser, der 1952 erschien,^[1] und seine Ergänzung aus dem Jahr 1953^[2] zeigen all die Eigenschaften, die am engsten

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	11431
2. Herkunft	11432
3. Fortschritt und Anwendungen	11441
4. Zusammenfassung und Ausblick	11456

mit C-C-Fragmentierungen verknüpft sind. Sie umfassen ein mechanistisches Modell, Anwendungen in der selektiven Synthese von ansonsten nur schwer erhältlichen Alkenen und eine Übersicht über die vereinzelt vorangehenden Beobachtungen des Reaktionsprinzips, die bis dahin nicht mechanistisch begründet worden waren, aus der Sicht des Autors aber am besten als Fragmentierungen verstanden werden konnten.

Viele andere Forscher lieferten ergänzende Beiträge, die die Eschenmoser-Fragmentierung weiter als ein allgemeines Reaktionsprinzip etablierten. Strategisch kreative, mechanistisch aufschlussreiche und ansonsten nützliche Entwicklungen waren aus den Arbeiten von Henbest, Grob, Stork, Wharton und anderen in den Jahren nach der wegweisenden Veröffentlichung ersichtlich. Da der größte Teil der Arbeit auf diesem Gebiet in frühen Berichten seine wichtigen Präzedenzfälle hat, bildet eine chronologische Untersuchung (Abschnitt 2) den Anfang dieses Aufsatzes. Demzufolge beginnen wir mit der Beckmann-Fragmentierung, die in der deutschen Literatur des späten neunzehnten Jahrhunderts erschien, aber bis zur Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts nicht allgemein als solche erkannt wurde, und über die erste geplante anionische Fragmentierung verlief, die von Eschenmoser weiterentwickelt wurde. Darauf folgen ein kurzer historischer Ablauf über kationische Fragmentierungen und eine detaillierte Diskussion der frühen Untersuchungen. Der größte Teil dieses Aufsatzes beschreibt neue Beispiele der C-C-Fragmentierung aus den letzten beiden Jahrzehnten (Abschnitt 3). Die Gliederung dieses Abschnitts entspricht der von Abschnitt 2 unter Ergänzung von Fragmentierungen, bei denen sp^2 - sp^1 -Bindungen gebildet werden.

[*] Prof. M. Manpadi

Walter H. Hoffman Department of Chemistry, Drury University
900 North Benton Avenue, Springfield, MO 65802 (USA)

M. A. Drahl, Prof. L. J. Williams
Department of Chemistry and Chemical Biology
Rutgers, The State University of New Jersey
610 Taylor Road, Piscataway, NJ 08854 (USA)
E-Mail: lawjw@rci.rutgers.edu

Den Abschluss bildet eine Betrachtung der verbleibenden Herausforderungen auf dem Gebiet (Abschnitt 4).

Der vorliegende Aufsatz versucht nicht, das gesamte Feld der Fragmentierungen abzudecken, oder gar den vollen Umfang der C-C-Fragmentierungen, sondern nur dessen elementarste und neueste Bereiche. Es gibt eine Vielzahl an Reaktionen, die die allgemeinen Eigenschaften von heterolytischen C-C-Fragmentierungen teilen; dennoch scheint es angemessener, diese an anderer Stelle zu erörtern. Dieser Aufsatz behandelt daher weder radikalische, homolytische C-C-Fragmentierungen,^[3] C-X-Fragmentierungen,^[4] decarboxylierende Eliminierungen^[5] und Eliminierungen im Allgemeinen^[6] noch Retro-Michael-,^[2] Retroaldol-,^[2] Retro-Mannich-^[7] oder verwandte Prozesse.

Den meisten Schemata dieses Aufsatzes ist das Jahr beigefügt, in dem die Arbeit erschien, sowie eine umrahmte Wiedergabe der reaktiven Intermediate in einer Konformation, die der mutmaßlichen Übergangsstruktur am nächsten kommt. In diesen Darstellungen, die das Verständnis der Transformationen erleichtern sollen, sind die direkt an der Fragmentierung beteiligten Bindungen fett gedruckt.

Im Laufe der Jahre sind mehrere Aufsätze über Fragmentierungen erschienen.^[8] In den meisten Fällen konzentrieren sich auf einen Aspekt dieser Reaktionsklasse. Beispielsweise stellt der erste und wichtigste Aufsatz auf diesem Gebiet von Grob^[8a] kationische Reaktionsmechanismen, N-heterocyclische Substrate und die mechanistischen Rahmenbedingungen heraus und geht nicht auf Eschenmosers Beiträge ein,^[9] wohingegen der neueste Aufsatz von Mulzer^[8j] carbonylbildende Fragmentierungen in den Vordergrund stellt, bei denen C-C-Doppelbindungen erzeugt werden. Der letzte umfassende Aufsatz erschien 1991.^[8g]

2. Herkunft

In den 1950er Jahren durchlief die organische Chemie eine Periode explosiven Wachstums beim Verständnis der Molekülstrukturen und der Reaktivität ebenso wie bei der Demonstration dieser Erkenntnisse in komplexen Aufbauten. Unter den grundlegenden Ergebnissen, die in diesem Jahrzehnt beschrieben wurden oder direkt auf dieses zurückverfolgt werden können, sind solche grandiosen Errungenschaf-

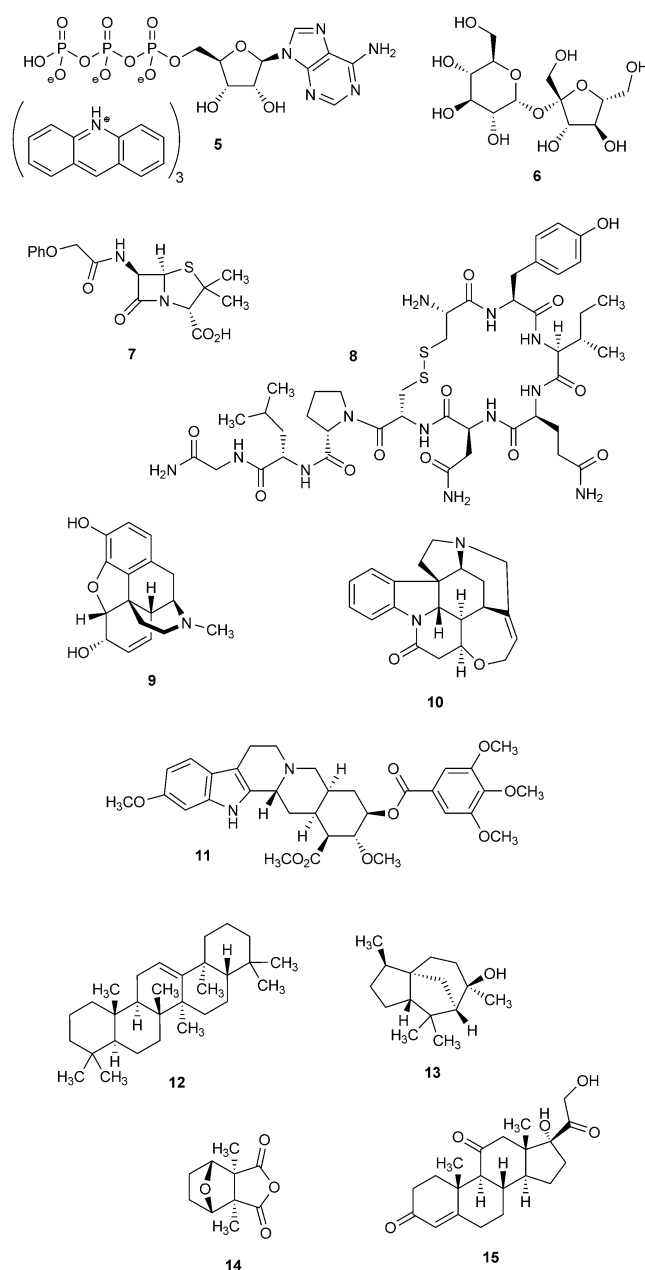


Abbildung 1. Ausgewählte Naturstoffe, die in den 1950er Jahren synthetisiert wurden.^[19–29]



Michael A. Drahl erhielt seinen S.B. (Chemie) und seinen A.S. (Betriebswirtschaft) 2008 vom Elmira College. Nach einer Beschäftigung in den Merck-Forschungslaboratorien trat er der Gruppe von Prof. L. J. Williams an der Rutgers University bei. Seine Forschungsinteressen umfassen die Synthese und biologische Evaluation von Naturstoffen und deren Kongeneren, die Untersuchung molekularer Strukturen und Reaktivitäten sowie die Entwicklung effizienter chemischer Methoden zur Lösung von Problemen in der organischen Synthese, insbesondere mit Bezug auf komplexe Zielmoleküle.



Madhuri Manpadi erhielt ihren B.Sc. und ihren M.Sc. (physikalische organische Chemie) von der Osmania University in Hyderabad (Indien). Sie promovierte 2008 unter der Anleitung von Prof. Alexander Kornienko am New Mexico Institute of Mining and Technology, wo sie Analoga von Naturstoffen mit krebshemmender Aktivität synthetisierte. Sie arbeitete als Postdoktorandin im Arbeitskreis von Prof. L. J. Williams, diente als Teacher-Scholar Postdoctoral Associate an der Ohio Northern University und wurde 2012 Assistant Professor an der Drury University.

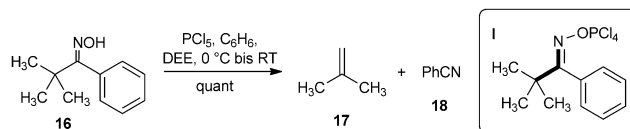
ten wie die Konformationsanalyse cyclischer Systeme im Grund- und Übergangszustand,^[10] Modelle für die Stereoinduktion in acyclischen Systemen,^[11,12] die Erkennung der geschwindigkeitserhöhenden anchimeren Effekte,^[13] mechanistische und stereochemische Modelle für Polyencyclisierungen,^[14] die Entdeckung wichtiger natürlicher Substanzen wie Erythromycin,^[15] die Formulierung der doppelsträngigen DNA,^[16] die Anwendung der Kernspinresonanzspektroskopie zur Untersuchung organischer Verbindungen^[17] und ein prinzipieller Ansatz für die Synthesepaltung komplexer Zielmoleküle.^[18]

Die Naturstoffsynthese erreichte in diesem Jahrzehnt ein gänzlich neues Entwicklungsniveau (Abbildung 1). Bahnbrechende Synthesen wurden quer durch die Strukturklassen beschrieben, beispielsweise für ATP (Triacridiniumsalz **5**),^[19] Saccharose (**6**),^[20] Penicillin V (**7**),^[21] Oxytocin (**8**),^[22] Morphin (**9**),^[23] Strychnin (**10**),^[24] Reserpin (**11**),^[25] Pentacyclosqualen (**12**),^[26] Cedrol (**13**),^[27] Cantharadin (**14**)^[28] und Cortison (**15**).^[29]

Es war diese spannende Zeit, in der Eschenmoser über seine Fragmentierung berichtete. Die Erarbeitung von C-C-Fragmentierungen umfasste Reaktionen, die sp^1 - sp^1 -Verknüpfungen erzeugten ebenso wie sp^2 - sp^2 -Verknüpfungen, konnte aber erst viel später auf die Erzeugung der in Cumulen vorhandenen sp^2 - sp^1 -Verknüpfungen erweitert werden. Obwohl zunächst fehlinterpretiert, fielen die frühesten beschriebenen Fragmentierungen in die sp^1 - sp^1 -Kategorie. Entsprechend beschreiben wir diese Entwicklungen zuerst und kommen dann auf die frühen Arbeiten zu Fragmentierungen unter Bildung von sp^2 - sp^2 -Bindungen zurück.

2.1. Fragmentierungen unter Bildung von sp^1 - sp^1 -Bindungen


Die erste C-C-Fragmentierung, die Beckmann-Fragmentierung, wurde unbewusst von Wallach Ende des neunzehnten Jahrhunderts durchgeführt und ergab als charakteristisches Produkt ein Nitril (Schema 2).^[30] Diese Spaltung ist oft als ungewünschte Nebenreaktion bei der Beckmann-Umlagerung anzutreffen, die 1886 von Beckmann entdeckt wurde.^[31] Die von Wallach im Jahr 1890^[30a] beobachtete Reaktion wurde von Schroeter 1911 optimiert, jedoch noch immer nicht richtig interpretiert.^[32] Erst 1955, als Brown und Mitarbeiter



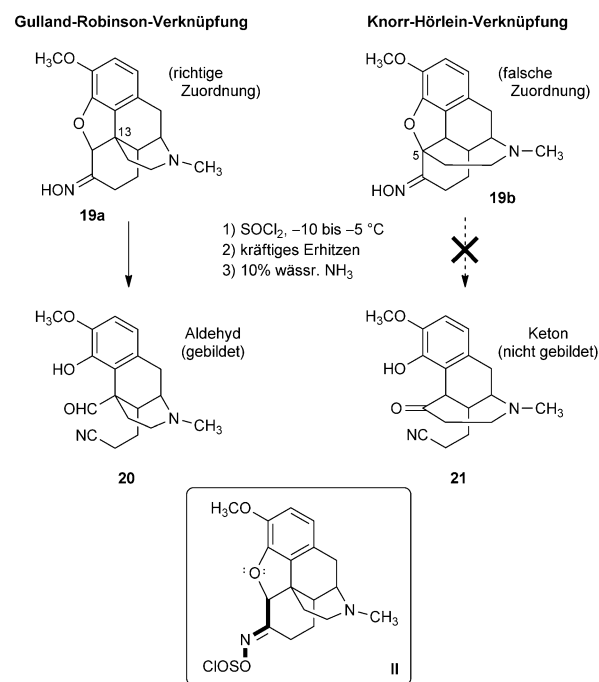
Schema 2. Optimierte Wallach-Nitrilsynthese (1911).^[30a, 32, 33]

die Arbeit von Schroeter wiederholten, wurde eine korrekte mechanistische Formulierung von Wallachs Transformation in der Literatur beschrieben.^[33] Bei dieser Optimierung wurden die konkurrierenden Beckmann-Reaktionswege durch ein aktivierendes Reagens kontrolliert. Dadurch ergab die Behandlung von Pivalophenoxim (**16**) mit Phosphorpen-tachlorid unter milden Bedingungen in quantitativer Ausbeute das Benzonitril (siehe auch **I**).

Die Beckmann-Fragmentierung wurde lange vor 1955 als nützliche Transformation erkannt. Die vielleicht scharfsinnigste Anwendung dieser Reaktion stand im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung des Morphins. Länger als ein Jahrhundert strebten Chemiker die Strukturaufklärung von Morphin und verwandten Opiumalkaloiden an. Die Vorschläge von Gulland und Robinson aus den frühen 1920er Jahren,^[34] die den lang akzeptierten Formeln von Knorr und Hörlein widersprachen,^[35] wurden von Schöpfs Abbauuntersuchungen aus dem Jahr 1927 gestützt (Schema 3).^[36] Schöpf bemühte sich, festzustellen, ob das C-Ende der Ethylaminbrücke an C13 oder an C5 positioniert war, indem er das Dihydrocodeinonoxim (**19a/b**) Beckmann-Bedingungen unterwarf. Nach einem weiterem Abbau konnte das Beckmann-Fragmentierungsprodukt dem Aldehydnitril **20** zugeordnet werden, und nicht dem Ketonitril **21**. Die Morphinsynthese



Lawrence J. Williams erhielt seinen B.S. (Chemie) vom New Mexico Institute of Mining and Technology und promovierte 1997 an der University of Arizona unter der Anleitung von Prof. E. A. Mash. Nach einem Postdoktorat im Arbeitskreis von Prof. D. S. Kemp am Massachusetts Institute of Technology und im Arbeitskreis von Prof. S. J. Danishefsky am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center begann er 2001 seine unabhängige Laufbahn an der Rutgers University, wo er nun als Full Professor tätig ist. Seine Forschung konzentriert sich auf neue Synthesestrategien für Leitmotive und komplexe Moleküle, die Entwicklung neuer Reaktionen sowie Untersuchungen von Reaktionsmechanismen und reaktiven Intermediaten.

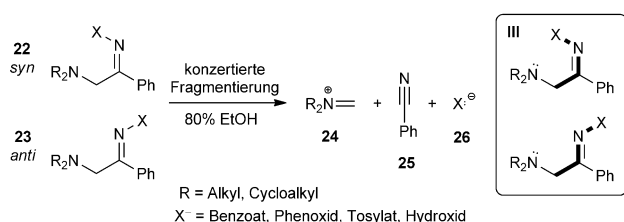


Schema 3. Schöpfs Untersuchungen zum Morphinabbau (1927).^[34–36]

von Gates aus dem Jahr 1952 bewies, dass diese Zuordnungen korrekt waren.^[23]

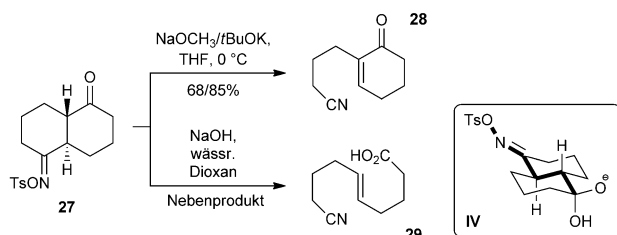
Für den größten Teil seiner Geschichte wurde unter verschiedenen Namen auf diese Reaktion verwiesen, etwa als Beckmann-Spaltung, anomale Beckmann-Umlagerung oder Beckmann-Umlagerung zweiter Ordnung.^[8c] Erst in den 1960er Jahren, nach den mechanistischen Untersuchungen von Grob und Fischer,^[37] führten die Synthetiker den Begriff Beckmann-Fragmentierung ein.

Obwohl Grob nicht der erste war, der bewusst Substrate für nützliche C-C-Fragmentierungen oder zum Verständnis des Reaktivitätsprinzips entwarf, war er der bedeutendste Protagonist und lieferte vielfältige Beiträge auf diesem Gebiet. Er wirkte an der Weiterentwicklung der Allgemeingültigkeit von Fragmentierungen für sp^1 - sp^1 - und sp^2 - sp^2 -Systeme, für C-C- und C-X-Verknüpfungen, homolytische und heterolytische Reaktionen sowie kationische, anionische und neutrale Mechanismen mit. Grob plädierte auch dafür, dass Fragmentierungen getrennt von anderen Reaktionen, z. B. Eliminierungen, betrachtet werden sollten. In diesem Zusammenhang ist besonders sein Aufsatz aus dem Jahr 1967 erwähnenswert.^[8a,9] Grobs erste Arbeit zur Beckmann-Fragmentierung erschien 1963 und beschrieb die Kinetik der Fragmentierung von α -Aminoacetophenonoxim-Derivaten (z. B. **22** und **23**, Schema 4).^[37b] Im Laufe seiner Arbeiten bevorzugte er den Begriff Nucleofug, der sich auf die Gruppe bezieht, die in der Fragmentierung Elektronen abgibt (z. B. das Stickstoffatom des Amins).



Scheme 4. Grobs Untersuchungen zur Oximfragmentierung (1963).^[37b]

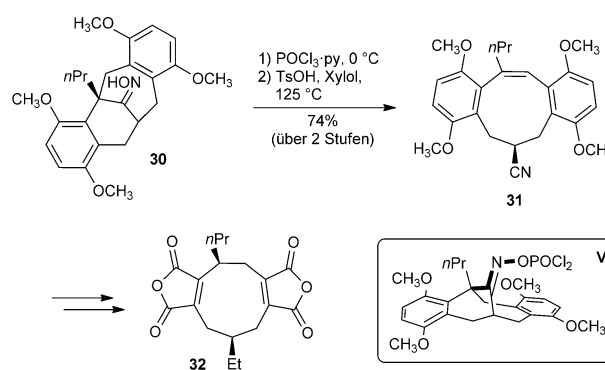
Ebenfalls 1963 erweiterte Grob die Beckmann-Fragmentierung, um die Bildung von Ennitrilen einzuschließen (Schema 5).^[37c] Es wurde gezeigt, dass das Ketontosylat **27** in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen **28** oder **29** ergab. Das Nitril **28** wurde glatt bei der Behandlung mit einer sterisch anspruchsvollen Base gebildet, wohingegen **29** bei der Behandlung mit Hydroxid gebildet wurde (allerdings nur



Scheme 5. Grobs Ennitrilsynthese (1963).^[37c]

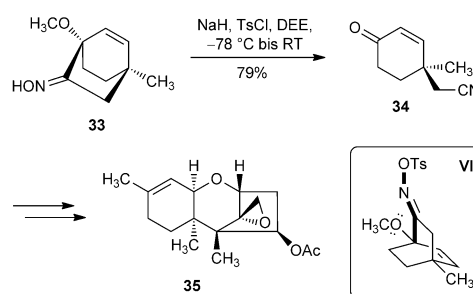
als Nebenprodukt). Zu diesem Zeitpunkt war Hydroxid bereits zur Förderung der Reaktion eingesetzt worden.^[1] Es sollte erwähnt werden, dass die reaktiven Intermediate, wie so oft, auch in diesem Fall nicht charakterisiert wurden; die gezeigte Struktur (**IV**) ist nur als Orientierungshilfe zu verstehen.

Die ersten Anwendungen der Beckmann-Fragmentierung in der Synthese komplexer Moleküle sind wichtige Beispiele für ihren strategischen Einsatz. Stork beschrieb 1972 die erste Totalsynthese von Byssochlaminsäure (**32**, Schema 6), einem



Scheme 6. Storks Ringerweiterung in der Totalsynthese von (\pm)-Byssochlaminsäure (**32**) (1972).^[38]

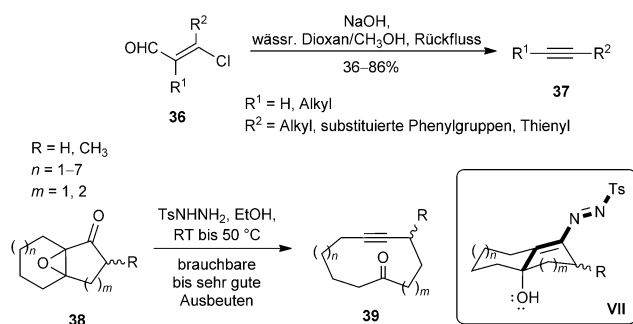
Metabolit des Nonadridschimmels.^[38] Der neungliedrige Ring wurde über eine Fragmentierung des Oxims **30** aufgebaut. Eine säureinduzierte Isomerisierung des exocyclischen Olefinintermediats ergab das endocyclische Olefin **31** in guter Ausbeute. Colvin und Mitarbeiter nutzten 1973 eine heteroatomvermittelte Beckmann-Fragmentierung, die an die Arbeit von Schöpf zu Opiumalkaloiden erinnert (Schema 7,



Scheme 7. Colvins heteroatomvermittelte Fragmentierung in der Totalsynthese von (\pm)-Trichodermin (**35**) (1973).^[39] Ts = Toluol-4-sulfonyl.

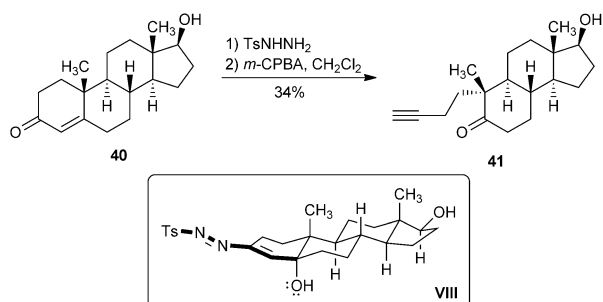
vergleiche **II** und **VI**).^[39] Unter ionisierenden Bedingungen fragmentierte das von **33** abgeleitete Oximtosylat zu dem Derivat **34**, einer frühen Zwischenstufe in ihrer Synthese des Sesquiterpen-Antibiotikums Trichodermin (**35**).^[40]

Die frühesten Fragmentierungen unter Bildung von sp^1 - sp^1 -Bindungen, die keine Nitrile als Produkte ergaben, wurden in den frühen 1960er Jahren von Bodendorf beschrieben.^[41] In Gegenwart von wässrigem Natriumhydroxid



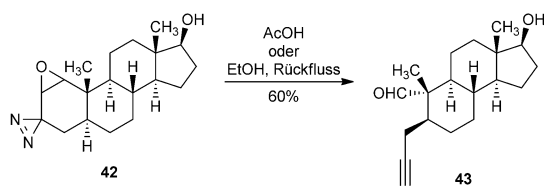
Schema 8. Bodendorfs ursprüngliche Alkynsynthese (1963)^[41] sowie Eschenmosers und Tanabes Synthese eines cyclischen Alkins (1967).^[42, 44]

fragmentierten substituierte β -Chloracroleine zu Alkinen und Ameisensäure (**36**→**37**, Schema 8). Eschenmoser berichtete 1967 über eine α,β -Epoxyketon-Fragmentierung bekannt, die cyclische Alkine ergab (**38**→**39**).^[42, 43] Kurz nach dem Erscheinen von Eschenmosers erster Veröffentlichung zu dieser Transformation beschrieb Tanabe im Wesentlichen dieselbe Reaktion^[44] und ließ eine Untersuchung zur Anwendung auf Secosteroiden von Testosteron (**40**) folgen (Schema 9).^[45] Um das Problem der Epoxidierung von α,β -ungesättigten Ketonen zu umgehen, wurde das Keton zunächst als *p*-Toluolsulfonylhydrazon aktiviert (**VIII**) und dann mit *m*-CPBA behandelt, um die Fragmentierung auszulösen.

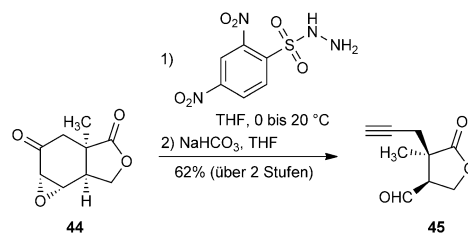


Schema 9. Tanabes Secosteroidsynthese (1967).^[45] *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure.

Kreative Erweiterungen und wichtige Verbesserungen folgten kurz nach diesen ersten Ergebnissen. Borrevang und Mitarbeiter übertrugen den Mechanismus im Jahr auf Epoxydiazirine, um Alkinaldehyde zu erhalten (**42**→**43**, Schema 10).^[46]



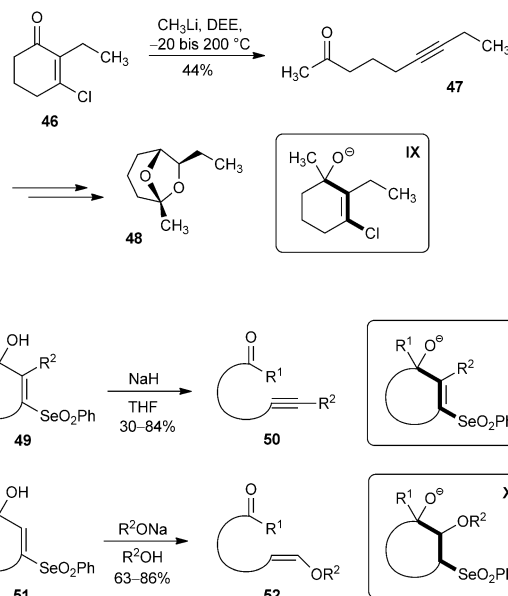
Schema 10. Borrevangs A-Norsteroidsynthese (1968).^[46]



Schema 11. Coreys Synthese eines Alkinaldehyds (1975).^[47]

Corey zeigte 1975, dass 2,4-Dinitrobenzolsulfonylhydrazin dem *p*-Toluolsulfonylhydrazin in der Synthese von Alkinaldehyden überlegen ist (Schema 11).^[47] Die stärkere elektronenziehende Wirkung dieses Reagenzes macht das entsprechende Sulfinat zu einer besseren Abgangsgruppe und ermöglicht dadurch eine Fragmentierung, die unter Bedingungen abläuft, die besser mit Produkten wie **45** vereinbar sind. Diese frühe Modifikation der Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierung wird noch immer eingesetzt.

Eine Veröffentlichung von Coke und Mitarbeitern aus dem Jahr 1977 ist für viele alkinbildende Fragmentierungen der letzten Jahre von besonderer Bedeutung (**46**→**47**, Schema 12).^[48] Die Methode wurde zur Synthese von *exo*-



Schema 12. Cokes (1977)^[48] und Kuwajimas (1981)^[49] Synthese von Alkinketonen.

Brevicom (48) eingesetzt, einem Pheromon, das von Westlichen Kiefernkäfern produziert wird. Die Zugabe von Alkylolithiumreagentien zu α,β -ungesättigten β -Halogenketonen gefolgt von Erwärmen begünstigt die Fragmentierung (siehe **IX**). Dieser Fortschritt kann als Vereinigung der Studien von Bodendorf^[41] und Eschenmoser^[1] angesehen werden. Diese Reaktionsweise wurde auch mit Selenonen als Abgangsgruppe etabliert.^[49] Die Behandlung von cyclischen 3-Hydroxyvinylphenylselenonen (**49** und **51**) mit Base bei Raumtemperatur bewirkt eine Fragmentierung. Schwach

nucleophile wie NaH, *t*BuOK und LDA fördern die direkte Fragmentierung. Alkoxide addieren hingegen an das Vinylselenon, worauf ein Protonentransfer folgt, und dann erst findet die Fragmentierung statt. Obwohl die Bildung von **52** formal in die sp^2 - sp^2 -Kategorie fällt, ist das Ergebnis an dieser Stelle relevant, da die Auswahl der Base die Produktverteilung bestimmt.

2.2. Fragmentierungen unter Bildung von sp^2 - sp^2 -Bindungen

Die Veröffentlichung von Eschenmoser aus dem Jahr 1952 beschreibt die Synthese von Alkinen über eine Fragmentierung unter basischen Bedingungen, um eine korrekte Anordnung der resultierenden C-C-Doppelbindung zu gewährleisten.^[1] Der Bericht beinhaltete eine umfassende Sammlung der relevanten Betrachtungen über anionische Reaktionswege, die als anderweitig isoliert und bezugslos erfasst wurden. Diese Beobachtungen wurden zu einem mechanistischen Rahmen zusammengefasst, der Voraussagen hinsichtlich wahrscheinlicher Produktstrukturen zuließ. In bestimmten Reaktionen von halogenidsubstituierten Monoterpenen wie beispielsweise β -Bromcampher (**53**, Abbildung 2),^[50] Monobromfenchon (**54**, dessen Konstitution noch

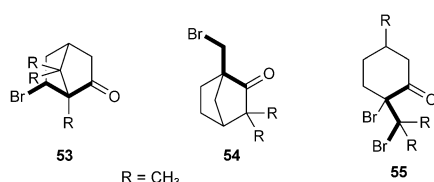
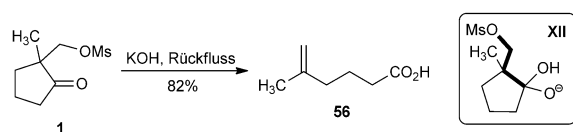


Abbildung 2. Forsters (**53**) (1902), Czernys (**54**) (1900) und Wallachs (**55**) Monoterpensubstrate für Fragmentierungen (1896).^[50–52]

nicht vollständig bestimmt wurde)^[51] und dem Pulegondibromid **55**^[52] mit Alkalien wurde über die Bildung von Ensäuren berichtet, deren Strukturen anhand des vorgeschlagenen Mechanismus nun leicht zugeordnet werden konnten. Es wurde angemerkt, dass bestimmte β -Bromsäuren sowie α -Tosyloxy- β , β -dimethylbutyrolacton basenvermittelte decarboxylierende oder decarbonylierende Eliminierungen eingehen.^[53,54] Bei dem letzten veröffentlichten Ergebnis handelt es sich um einen Bericht aus dem Jahr 1951 zur Reaktion von β -Chlorketonen mit Grignard-Reagentien.^[55]

Um das Potenzial der entdeckten Reaktion zu veranschaulichen, entwarf Eschenmoser das Substrat **1** für die selektive Synthese eines 1,1-disubstituierten Alkens (**56**, Schema 13).^[1] Die C-C-Spaltung (nach Wallach) stellte eine Verbesserung gegenüber existierenden Methoden zur Alkin-



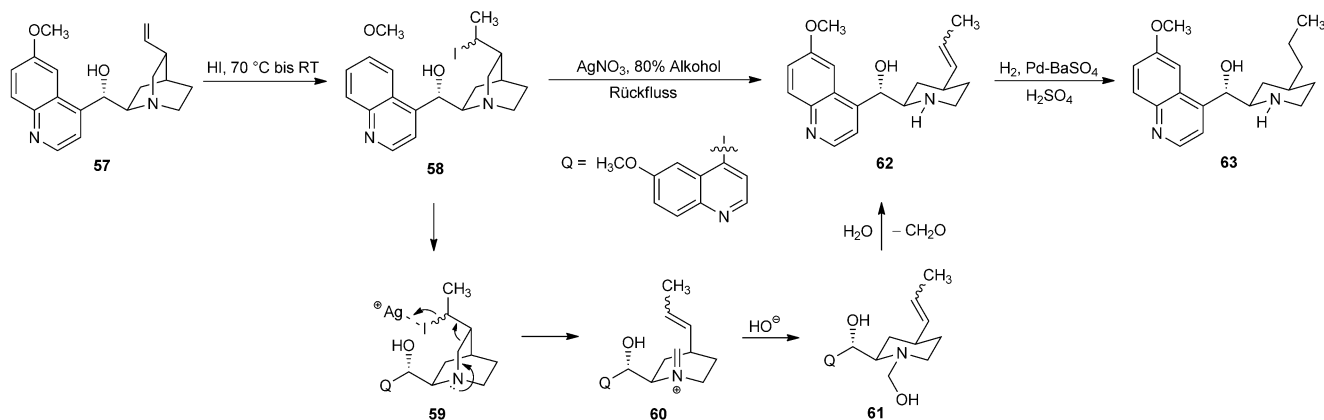
Schema 13. Eschenmosers ursprüngliche Alkensynthese (1952).^[1]

synthese dar,^[56] die oftmals harsche Bedingungen erforderten und zu Produktgemischen führten, in denen für gewöhnlich die Produkte mit der höher substituierten Doppelbindung bevorzugt vorlagen. Eine baseninduzierte C-C-Spaltung und eine Abspaltung der geeignet positionierten Abgangsgruppe garantierten eine ortsspezifische Einführung des Alkens.

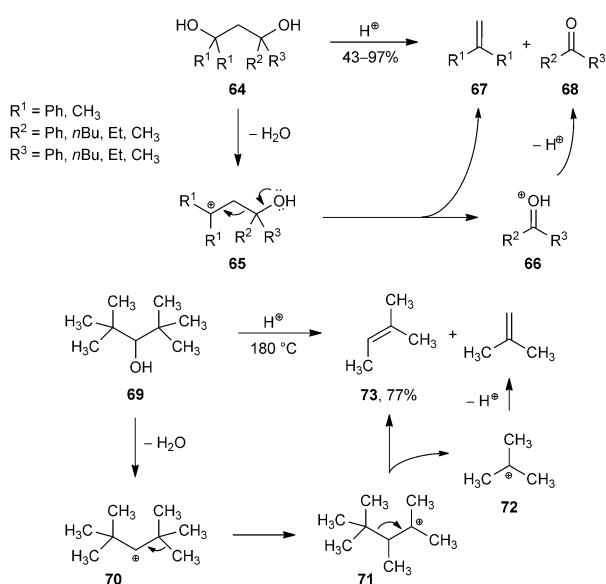
Ein in Eschenmosers ursprünglichem Bericht nicht erwähnter Vorgänger war die Zersetzung von Chinarindenalkaloiden unter neutralen Bedingungen. Die Fragmentierung eines Chininderivats wurde erstmals 1892 von Skrap beschrieben,^[57–59] zunächst allerdings falsch interpretiert. In den späten 1930er Jahren bestätigten Gibbs und Henry die Abspaltung von Formaldehyd in einer analogen Zersetzung von Chinidin (**57**) zu Nichidin (**62**) und lieferten Konstitutionsformeln der isomeren Produkte und des Hydrierungsprodukts Dihydrnichidin (**63**, Schema 14).^[60] In einer Synthesestudie aus dem Jahr 1952 bot Mosher einen stichhaltigen Mechanismus an, um die Umwandlung von **57** zu **62** zu erklären.^[61] Dieser erschien allerdings in demselben Zeitraum wie die Veröffentlichung von Eschenmoser und konnte nicht als Literaturverweis erfasst werden.

Vielleicht verständlicher Weise wurden Beckmann-Mechanismen und kationische Mechanismen, die zu einer Gesamtfragmentierung führten, nicht erwähnt. Die kontrollierte Alkenbildung, ein Markenzeichen der Eschenmoser-Fragmentierung, wird in kationischen Reaktionsmechanismen beeinträchtigt. Die Untersuchung der Reaktionen, die wir heute als kationische Fragmentierungen bezeichnen, begann im frühen zwanzigsten Jahrhundert und fiel zeitlich nahezu mit der Entdeckung der umgekehrten Transformation zusammen, der Prins-Reaktion (in der das resultierende Kation von einem Nucleophil abgefangen wird).^[62] Die erste Veröffentlichung zur Prins-Variante erschien 1899. In der Tat konnten viele kationische Fragmentierungen als Retro-Prins-Reaktionen beschrieben werden. Dennoch werden solche Transformationen heute als Fragmentierungen erachtet. Die Etablierung dieses Reaktionstyps ist auf Slawjanov^[63a] und Kalishev^[63b] zurückzuführen, die unabhängig voneinander die säureinduzierte Umwandlung von Hexamethyl-1,3-propanediol zu Isobutylen und Aceton beschrieben (**64**→**67** und **68** mit $R^1, R^2, R^3 = CH_3$; Schema 15). Whitmore und Stahly demonstrierten 1933 einen ähnlichen Prozess bei der Dehydrierung von Di-*tert*-butylcarbinol (**69**).^[64] Der Abspaltung von Wasser und der Bildung eines sekundären Carbokations folgt eine 1,2-Methylverschiebung und dann eine C-C-Fragmentierung unter Erzeugung von Trimethylethylen (**73**) und Isobutylen.^[65]

Nach 1952 wurden zahlreiche Entdeckungen und Einblicke in die Reaktivität veröffentlicht. Die erste Untersuchung dieser Art entsprang 1953 den Laboratorien von Henbest (Schema 16).^[67] Diese Gruppe erforschte die konkurrierenden Reaktionswege von 3-Chlor-1-olen in basischer Lösung.^[67,68] Unter Verwendung monocyclischer und steroidaler Substrate demonstrierten sie, dass die Fragmentierung von der relativen sterischen Anordnung der Reaktionszentren abhängt. Die Behandlung von *trans*-Chlorcholestanol **74** mit Kalium-*tert*-butoxid ergab signifikante Mengen des *seco*-Ketons **75**; setzte man das epimere Chlorcholestanol **77** denselben Reaktionsbedingungen aus, wurde überwiegend



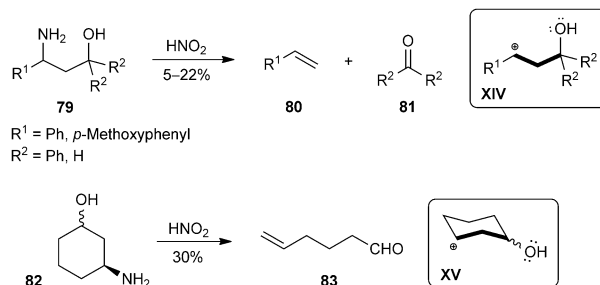
Schema 14. Gibbs-Henry-Abbau von Chinidin (**57**) (1939)^[60] und Mosher's mechanistische Interpretation (1952).^[61]



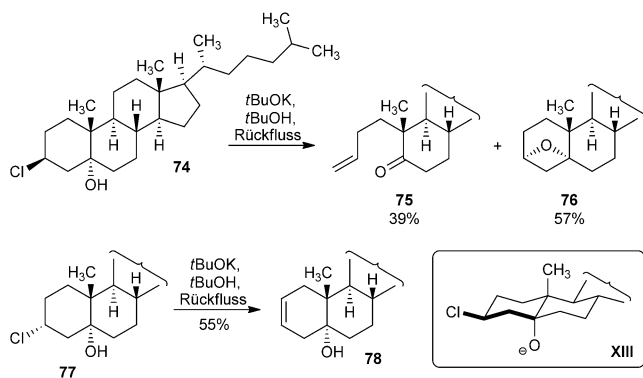
Schema 15. Kationische Fragmentierungen (1907–1952).^[63, 64, 66]

das Eliminierungsprodukt **78** erhalten. Henbest war der erste, der behauptete, dass die Fragmentierung nur dann möglich ist wenn die zu spaltenden Bindungen antiparallel zueinander angeordnet sind (siehe **XIII**).^[67, 68]

In den frühen 1950er Jahren erweiterten English und Mitarbeiter die Anwendungsbreite säurekatalysierter Spaltungsreaktionen von 1,3-Diolen und erkannten die Bedeutung des kationischen Intermediats **65** (Schema 15).^[66] English und Bliss bemerkten 1956, dass andere Verbindungen, die β -Hydroxycarbokationen erzeugen können, ebenfalls Fragmentierungen eingehen sollten.^[69] Entsprechend untersuchten sie die Desaminierung von 1,3-Aminoalkoholen durch salpetrige Säure (z. B. **79**, Schema 17). Kurz nach dieser



Schema 17. Englishs und Jefferies kationische Fragmentierungen (1956, 1957).^[69, 70]

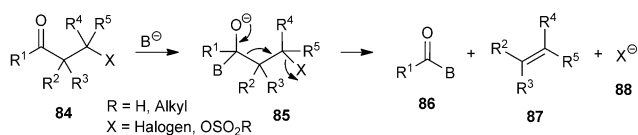


Schema 16. Henbests ursprüngliche stereochemische Untersuchung zur konzertierten C-C-Fragmentierung (1953).^[67, 68]

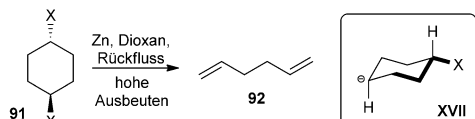
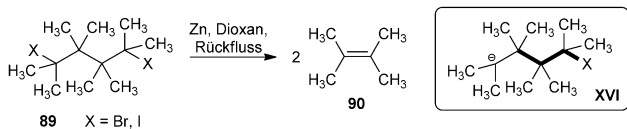
Veröffentlichung beschrieben Jefferies und Mitarbeiter den Abbau von *cis*- und *trans*-3-Aminocyclohexanol (**82**) unter ähnlichen Bedingungen.^[70]

Grobs erster Beitrag zu C-C-Fragmentierungen erschien 1955.^[71] In dieser Veröffentlichung führte er den Begriff Fragmentierung ein, präsentierte Eschenmosers mechanistischen Rahmen (Schema 18) in einer verallgemeinerten Form,^[72, 73] besprach eine Reihe von 1,4-Eliminierungen einschließlich der zinkvermittelten Eliminierung von 1,4-Dihalogeniden (z.B. **89**) und wandelte 1,4-Dihalogenocyclohexane in hoher Ausbeute in Hexa-1,5-dien um (**92**, Schema 19).

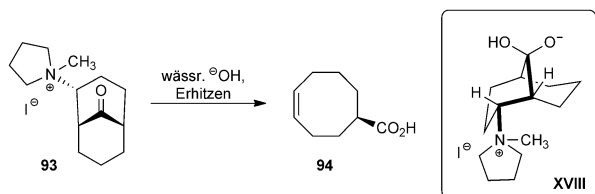
Stork beschrieb 1956 die erste Ringerweiterung mithilfe einer Fragmentierung (**93**→**94**, Schema 20).^[74] Ab 1961 de-



Schema 18. Eschenmosers ursprüngliche mechanistische Rahmenbedingungen von C-C-Fragmentierungen (1952).^[71]

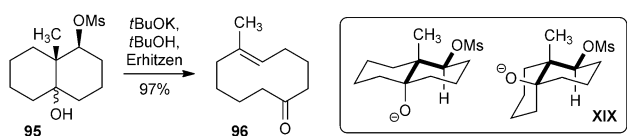


Schema 19. Grobs 1,4-Eliminierungen und Diensynthesen (1955).^[71]



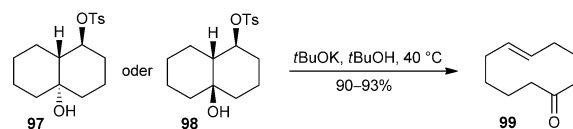
Schema 20. Storks ursprüngliche Ringerweiterung über C-C-Fragmentierung (1956).^[74]

monstrierte Wharton indessen, dass ortsselektive Olefinbildungen durch C-C-Fragmentierungen stereospezifisch sein konnten und zur Erzeugung von Ringen mittlerer Größe aus bicyclischen Vorstufen eingesetzt werden konnten (z. B. **95** → **96**, Schema 21).^[75] Diese strategische Erkenntnis war ungemünzt nützlich für die Synthese cyclischer Alkene mit definierter Geometrie.



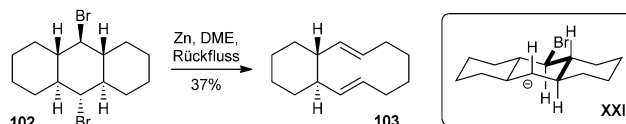
Schema 21. Whartons stereokonvergente Ringerweiterung (1961).^[75]

Wharton beschrieb 1965 zahlreiche weitere Fragmentierungen in der Decalindiol-Serie. Die Ergebnisse dieser klassischen Studie betonen die Effizienz der Methode, wenn die zu spaltenden Bindungen antiperiplanar zueinander angeordnet sind.^[76,77] Zudem fragmentieren die epimeren Monotosylate **97** und **98** unter identischen Bedingungen in hervorragenden Ausbeuten zu demselben Produkt, nämlich *trans*-5-Cyclodecenon (**99**, Schema 22).^[75] Deshalb wurde vorge-



Schema 22. Whartons Cyclodecensynthese (1965).^[76]

schlagen, dass die stereochemische Konfiguration des Pro-carbonyl-Kohlenstoffatoms für den Fragmentierungsprozess irrelevant ist (vergleiche **XIX**). Das komplementäre *cis*-Isomer wurde aus dem epimeren Monotosylat **100** erhalten. Wharton bearbeitete außerdem die stereospezifische Fragmentierung von Dibromperhydroanthracen **102** zu Bicyclo-[8.4.0]tetradecadien **103** durch (Schema 23).^[78,79]



Schema 23. Whartons Cyclodecadiensynthese (1965).^[78] DME = 1,2-Dimethoxyethan.

Grob beschrieb 1962 die Solvolyse acyclischer, monocyclischer und bicyclischer γ -Aminohalogenide **104–106** (Abbildung 3)^[80] und demonstrierte damit, dass es sich bei den Fragmentierungen durch Abbau der Chinارينdenalkaloide

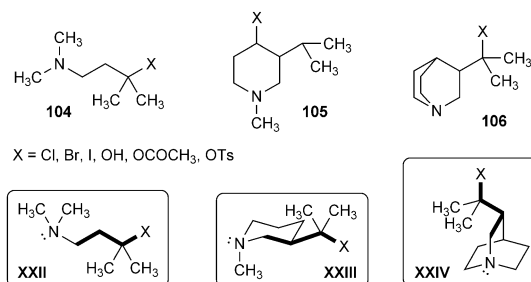
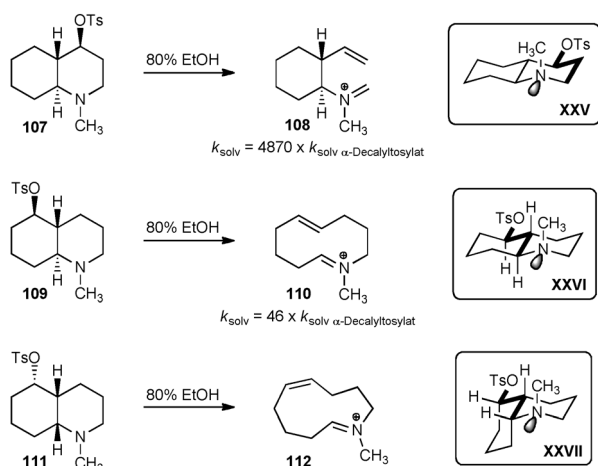


Abbildung 3. Grobs Fragmentierungen von γ -Aminohalogeniden (1962).^[80]

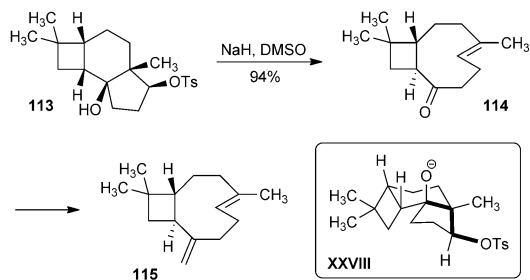
um eine allgemeingültige Transformation handelt.^[57,58,60] Er zeigte, dass die Fragmentierung gegenüber einer Substitution und Eliminierung in diesen Systemen überwiegt. Eine Reihe von *N*-Methyldecahydrochinolintotsylaten wurde ebenfalls untersucht (**107**, **109** und **111**, Schema 24).^[81] In Übereinstimmung mit Henbest^[67,68] bestätigte Grob, dass ein konzentrierter Reaktionsverlauf gegenüber einem zweistufigen Mechanismus bevorzugt abläuft, sofern sowohl die C-OTs-Bindung als auch das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms antiperiplanar zu der leicht spaltbaren C-C-Bindung



Scheme 24. Grobs kinetische Untersuchungen (1964).^[8b, 81]

angeordnet sind (siehe **XXV–XXVII**). Die Solvolyse von **107**, **109** und **111** ergab ausschließlich Produkte einer stereospezifischen Fragmentierung, wohingegen die entsprechenden epimeren Tosylate, die keine antiperiplanare Anordnung einnehmen konnten, wesentlich langsamer solvolysierten und Gemische aus Fragmentierungs-, Substitutions- und Eliminierungsprodukten ergaben. Grob argumentierte, dass, obwohl sich die N-Methylgruppen überwiegend in der äquatorialen Position befinden, eine konzertierte Fragmentierung am einfachsten dann abläuft, wenn sie axial angeordnet sind, wodurch das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms antiperiplanar zu den zu spaltenden Bindungen steht.^[82–84]

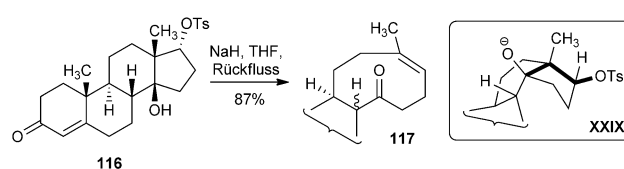
Coreys Arbeiten aus den Jahren 1963 und 1964 zu Caryophyllenen gelten als Klassiker der chemischen Synthese (**115**, Schema 25).^[85] Corey merkte an, dass die Beiträge von Eschenmoser, Henbest, Jefferies und Wharton die strategi-



Scheme 25. Coreys ursprüngliche Totalsynthese über C-C-Fragmentierung (1963, 1964).^[85]

sche Grundlage zur Verfügung stellten, auf der dieser Naturstoff und dessen Isomere synthetisiert wurden.^[86] In der Tat wurde das trisubstituierte Alken in diesem anspruchsvollen Kontext stereospezifisch installiert (**113**→**114**).

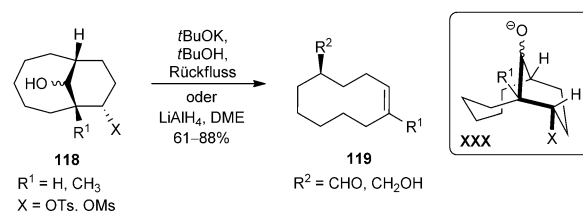
Zeitgleich mit den Synthesen neungliedriger Ringe von Corey konstruierte Tanabe das cyclononenonhaltige 13,14-Secosteroid **117** aus dem Hydroxytosylat **116** (Schema 26).^[87] Wahrscheinlich blieb die *cis*-Verknüpfung zwischen dem



Scheme 26. Tanabes Cyclononensynthese (1964).^[87]

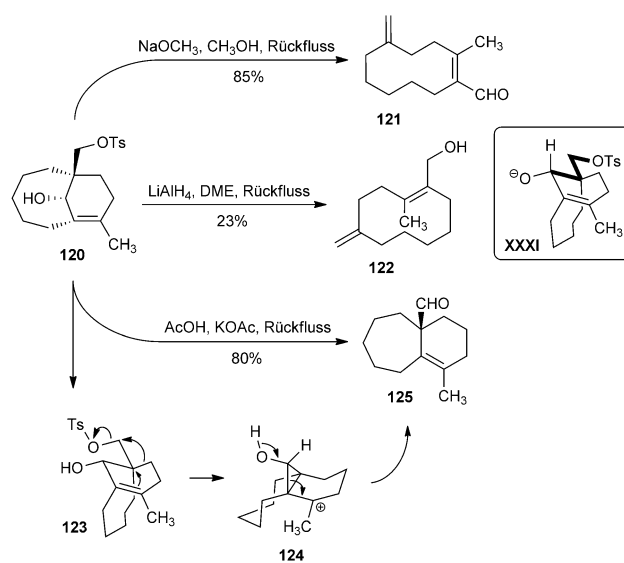
Wasserstoffatom an C17 und der Methylgruppe an C18 unverändert (**XXIX**). Die stereochemische Konfiguration an C8 wurde nicht bestimmt, da das Produkt unter den Reaktionsbedingungen unter Beteiligung dieses α -Protons enolisieren konnte.

Im Rahmen einer Untersuchung aus dem Jahr 1965, die an die Ringerweiterung von Stork erinnerte,^[74] stellte Marshall substituierte *cis*-Cyclodecene aus aktivierten [5.3.1]Bicyclen her (z. B. **118**→**119**, Schema 27).^[88] Auf ähnliche Weise wurde



Scheme 27. Marshalls Ringerweiterungen (1965).^[88]

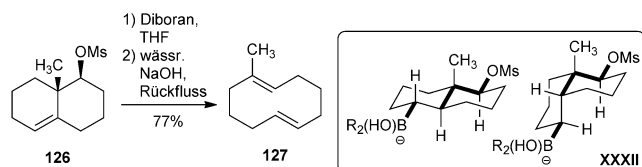
die Reaktivität des Hydroxytosylats **120** untersucht (Schema 28).^[89] Unter nucleophilen basischen Bedingungen fragmentierte **120**, und das *Z*-Olefin lagerte zu dem thermodynamisch günstigeren *E*-Olefin **121** um. In Gegenwart von Hydrid bildete **120** den Alkohol **122**. Unter Solvolysbedingungen wurde hingegen das Umlagerungsprodukt **125** isoliert. Die Bildung dieses Produkt wurde mit einer kationi-



Scheme 28. Marshalls divergente Fragmentierungen (1967).^[89]

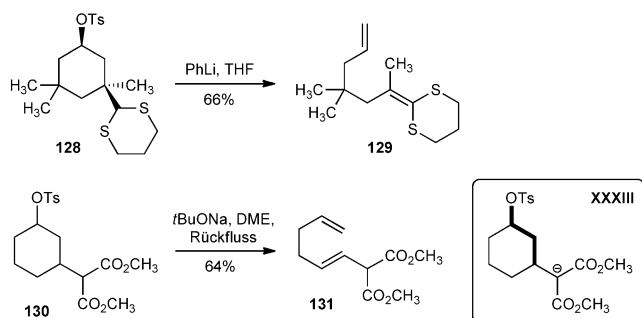
schen Ringerweiterung mit nachfolgender Fragmentierung begründet (**123**→**124**→**125**).

Marshall erweiterte auf raffinierte Weise die Anwendungsbreite des Elektrofugs. Der erste dieser Beiträge erschien 1966.^[90] Darin zeigte er, dass ein in situ erzeugtes Boronat, wahrscheinlich als Diastereomergemisch, in einer Fragmentierung über die stereospezifische Bildung von **127** aus **126** als Elektronenquelle dienen konnte (Schema 29).^[91]



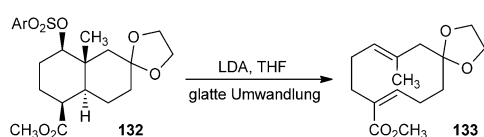
Schema 29. Marshalls ursprüngliches Boronatelektrofug (1966).^[90]

Die Gruppe von Marshall führte auch die Verwendung stabiler Dithianyl-^[92] und Malonylanionen^[93] ein, was an die Arbeiten von Grob zu Ennitrilen erinnerte (Schema 5). Beispielsweise ergaben **128** und **130** die entsprechenden Produkte **129** und **131**, letzteres nach baseninduzierter Doppelbindungsverschiebung (Schema 30).

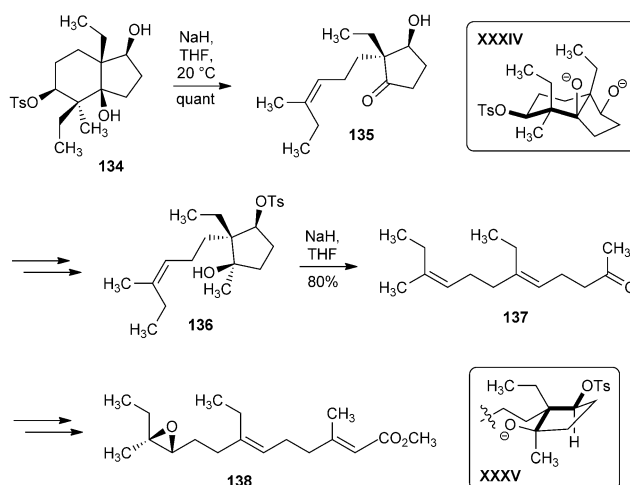


Schema 30. Marshalls ursprüngliches Dithianyl- und Malonylelektrofug (1971).^[92, 93]

Das Elektrofug nach Ausführung von Grob/Marshall wurde von Mander für einen Zugang zu komplexen Germacranen und verwandten Sesquiterpenen eingesetzt.^[94] Das Enolat von *trans*-Decalin **132** ging eine glatte Umwandlung zu dem Dien **133** ein (Schema 31). Die Synthese dieses Produkts in Form eines einzigen geometrischen Isomers unter nicht isomerisierenden Bedingungen setzt voraus, dass die Fragmentierung bevorzugt mit dem Methylester in pseudoaxialer Position abläuft.



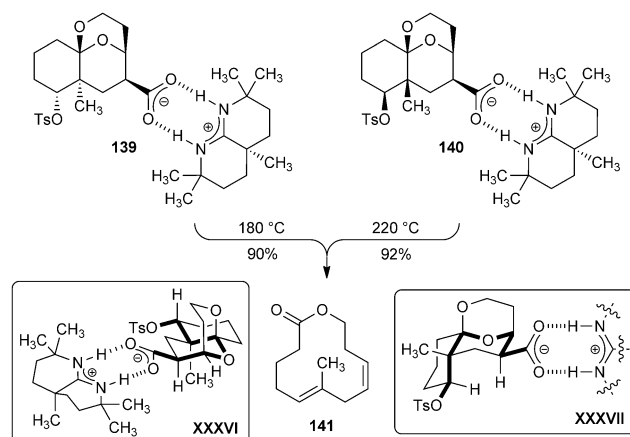
Schema 31. Manders Synthese des Germacran-Gerüsts (1977).^[94]
LDA = Lithiumdiisopropylamid.



Schema 32. Syntex' sequenzielle Fragmentierung (1968).^[95]

Vier Jahre nach der Synthese des Caryophyllens (**115**)^[85] beschrieb eine Gruppe bei Syntex die Synthese eines mehrfach ungesättigten acyclischen Systems (**137**, Schema 32).^[95] In dieser klassischen Synthese wurden zwei anspruchsvolle trisubstituierte Alkene durch die sequenzielle Fragmentierung einer cyclischen Vorstufe erzeugt. Der Bicyclus **134** wurde für die stereospezifische Umwandlung zu **135** und dann zu **137** entworfen. Diese Arbeit bildete eine formale Synthese des Juvenilhormons I (**138**).

In diesem Abschnitt haben wir die fundamentalen Studien zu C-C-Fragmentierungen zusammengefasst und uns auf die Anwendungen konzentriert, die einen großen Teil der Arbeit auf diesem Gebiet vorzeichnen. Wir schließen mit einer letzten klassischen Untersuchung und einer der kühnsten Transformationen dieser Art ab: Im Rahmen eines Zugangs zu Makroliden entwarf Eschenmoser 1979 die diastereomeren Amidiniumcarboxylate **139** und **140** für eine erweiterte Fragmentierung zur Erzeugung des Makrolactons **141** (Schema 33).^[96] Obwohl die Mechanismen dieser Transformationen nicht untersucht wurden, wurden beide zur Durchführung decarboxylierender Tandemeliminierungen und heterolytischer C-C-Fragmentierungen entwickelt, die



Schema 33. Eschenmosers erweiterte decarboxylierende Eliminierung/C-C-Fragmentierung (1979).^[96]

die Konnektivität von neun Atomen des Substrats verändern. Ein anderes Paar tricyclischer Substrate wurde ebenfalls untersucht.^[97]

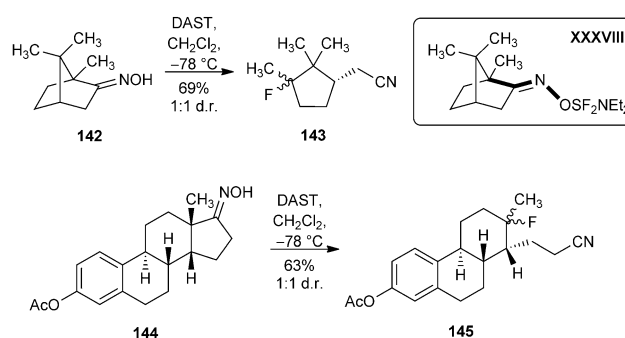
3. Fortschritt und Anwendungen

Die zuvor beschriebenen Ergebnisse ermöglichten viele innovative Fortschritte in der chemischen Synthese. Dieser Abschnitt liefert eine Zusammenfassung von C-C-Fragmentierung sowie Methoden, die sp^1 - sp^1 -, sp^2 - sp^2 - und sp^2 - sp^1 -Verknüpfungen erzeugen und seit dem Erscheinen des Aufsatzes von Weyerstahl und Marschall im Jahr 1991 beschrieben wurden.^[8g] Diese Reaktionen sind mechanistisch ungewöhnlich oder bieten praktische Verbesserungen im Vergleich zu den vorangehenden Methoden, oder sogar beides. Die Gliederung dieses Abschnitts entspricht den bisherigen Abschnitten. Demzufolge werden Fragmentierungen, die sp^1 - sp^1 -Bindungen erzeugen, zuerst diskutiert. Die gängigeren sp^2 - sp^2 -Beispiele werden als nächstes beschrieben. Da es sich bei Fragmentierungen, die sp^2 - sp^1 -Bindungen erzeugen, um eine neue Entwicklung handelt, folgt den Abschnitten über die Bildung von sp^1 - sp^1 - und sp^2 - sp^2 -Bindungen ein Abschnitt, in dem diese Art an Fragmentierung beschrieben wird. Diese Abschnitte beginnen mit einer Schilderung von Ringöffnungsreaktionen und schließen mit Ringerweiterungen ab. Die mögliche Verwendung einer Fragmentierung kann infolge der Feinheiten im Zusammenhang mit der Retrosynthese^[18] und der Erkennung von Mustern im Planungsstadium einer Synthese schwer wahrzunehmen sein.^[98] Daher werden in dem letzten Abschnitt die Anwendungen der C-C-Fragmentierung in der Synthese komplexer Moleküle zusammengefasst.

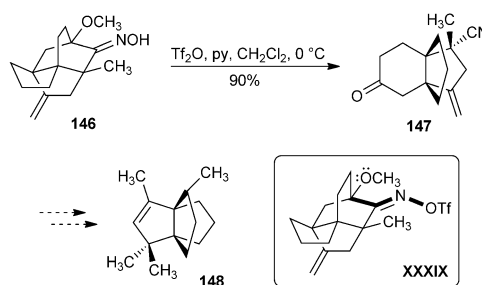
3.1. Fragmentierungen unter Bildung von sp^1 - sp^1 -Bindungen

Bis heute ergeben C-C-Fragmentierungen, die zu sp^1 - sp^1 -Produkte führen, Nitrile, Alkine und Nitriliumspezies. Wir beginnen mit einer Diskussion der Fragmentierungen, die Nitrile bilden. Im Laufe der letzten Jahre erschienen mehrere nützliche Modifikationen und Anwendungen der Beckmann-Fragmentierung. Kiriha berichtet 1997, dass Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) eine Beckmann-Fragmentierung cyclischer Ketoxime (z.B. **142** und **144**) hervorruft, wobei das kationische Intermediat durch Fluorid abgefangen wird (Schema 34).^[99] Diese Reaktion wird von Substraten bevorzugt, die elektronenschiebende Substituenten in α -Position zu dem Oximinokohlenstoffatom tragen. Die evaluierten Substrate waren relativ komplex und umfassten sowohl Terpene als auch Steroide.

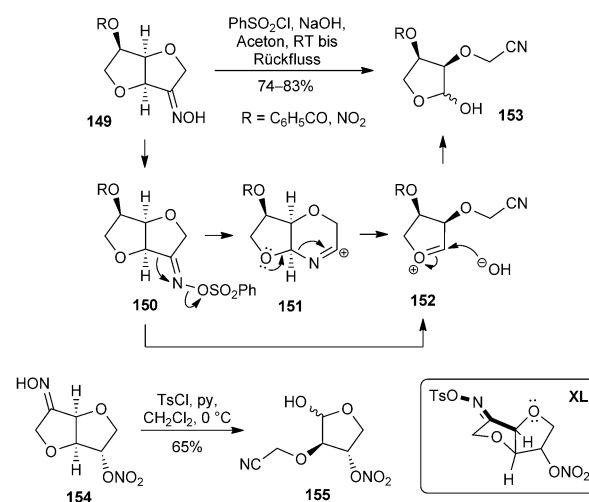
Ähnlich wie in der ursprünglichen Arbeit zu Morphin^[36] beschrieb Subba Rao eine effiziente heteroatomvermittelte Beckmann-Fragmentierung von **146**, die das [4.3.3]Propellan-Derivat **147** lieferte (Schema 35).^[100] Dieses Produkt ist ein potenzielles Intermediat auf dem Weg zu natürlichen [3.3.3]Propellanen wie Modhephen (**148**). In verwandten Untersuchungen beschrieben Čeković und Mitarbeiter an diastereomeren Oximen **149** und **154** das, was sie als Beck-



Schema 34. Kirihas fluorierende Ketoximfragmentierungen (1997).^[99]



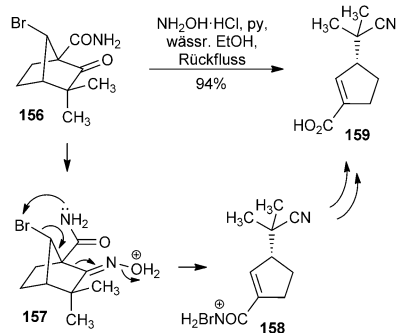
Schema 35. Subba Raos Synthese des [4.3.3]Propellan-Gerüsts (2000).^[100] Tf = Trifluormethansulfonyl.



Schema 36. Čekovićs Nitrilsynthese (2001).^[101]

mann-Umlagerungen bezeichnen (Schema 36).^[101] Sie erklärten, dass das aktivierte Oxim, formuliert als **150**, eine 1,2-Migration eingeht, bei der ein Kation entsteht (z.B. **151**), welches einer Spaltung der C-N-Bindung unterliegt, anstatt von Hydroxid abgefangen zu werden. Natürlich kann eine direkte Beckmann-Fragmentierung des aktivierten Oxims in der gewöhnlichen Weise, **150** → **152** (vgl. **XL**), der maßgebliche Reaktionsweg sein.

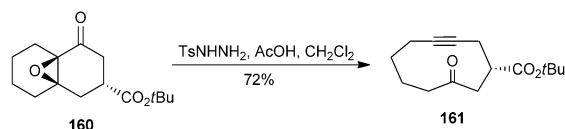
Ein unerwartetes Produkt der Beckmann-Fragmentierung eines C1-substituierten 7-Bromnorboman-2-ons wurde von Maroto bei der Behandlung von **156** mit Hydroxylamin



Schema 37. Marotos Ringöffnung (2004).^[102]

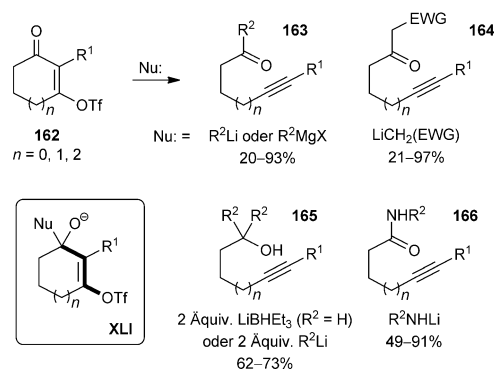
beobachtet (Schema 37).^[102] Weitere Untersuchungen dieser hocheffizienten Transformation führten zu dem Vorschlag, dass dieser Prozess durch eine intramolekulare Aktivierung der Bromgruppe durch den Amidstickstoffatom angetrieben wird. Es fand keine Fragmentierung statt, wenn das Amid durch eine Methylgruppe ersetzt wurde. Bei dem Reaktionsmechanismus scheint es sich um eine Oximbildung, die Fragmentierung und dann eine Amidhydrolyse zu handeln. Der Rollen der Bromgruppe und des Amids sind faszinierend.^[103]

Fragmentierungen, die zu Alkinen führen, sind ein Gebiet reger Betätigung. In enger Analogie zu den ursprünglichen Untersuchungen von Eschenmoser und Tanabe^[42,44] fragmentierte das bicyclische Epoxyketon **160** in erwarteter Weise und in guter Ausbeute zu dem Cyclodecinon **161** (Schema 38).^[104] Dies war Teil einer Untersuchung, die den Nutzen verschiedener 1,3,5-Hexatriene veranschaulichte, die mithilfe einer Eintopfsequenz aus Stille- und Heck-Kuppelungen hergestellt worden waren.



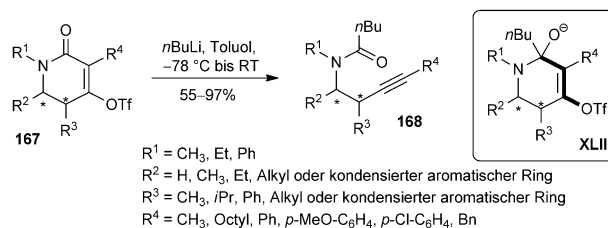
Schema 38. De Meijeres cyclische Alkinonsynthese (2001).^[104]

Der umfangreichste und allgemein nützlichste Fortschritt auf diesem Gebiet wurde von Dudley verzeichnet. Er und seine Mitarbeiter demonstrierten die Vielseitigkeit cyclischer vinyloger Acyltriflate in milden Ringöffnungskaskaden bestehend aus einer nucleophilen Addition und einer Fragmentierung (Schema 39).^[105] Die Verwendung von Triflaten erhöht die Effizienz gegenüber früheren Arbeiten mit Halogeniden^[48] und Selenonen dar.^[49] Darüber hinaus sind die Kaskadensequenzen, die an die ursprüngliche Fragmentierung erinnern,^[1] sowohl elegant als auch nützlich. Eine große Zahl an Nucleophilen wie Grignard- und Organolithiumreagentien, stabilisierte Lithiumenolaten, starke Hydridendonoren und primäre Lithiumamide nehmen an dieser Reaktion teil, die einen effizienten und kostengünstigen Zugang zu acyclischen Alkinen (z. B. **163**), 1,3-Diketonen (**164**), tertiären Alkoholen (**165**) und Amiden (**166**) bietet. Deuterierungs-



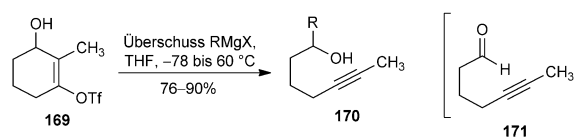
Schema 39. Dudleys Kaskadensynthese von Alkinen (2005, 2006, 2010).^[105] EWG = elektronenziehende Gruppe.

experimente bestätigen den vorgeschlagenen Mechanismus mit einer schnellen 1,2-Addition des Nucleophils an die Carbonylfunktion, durch die ein tetraedrisches Alkoxid gebildet wird (z. B. **XLI**), gefolgt von einer langsamen irreversiblen Fragmentierung. Für bestimmte Substrate und/oder Nucleophile ist ein mildes Erhitzen erforderlich. Die Anwendungsbreite dieser Methode wurde mit der Umwandlung von Dihydropyridontriflaten (z. B. **167**) in Homopropargylamine (**168**) unter Erhaltung der stereochemischen Konfiguration weiter ausgebaut (Schema 40).^[106]

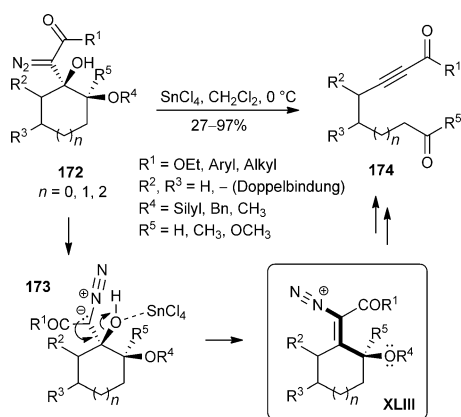


Schema 40. Dudleys Synthesen von Homopropargylaminen (2011).^[106]

Dudley beschrieb auch, dass cyclische vinyloge Triflat-Halbacetale als stabile Syntheseäquivalente für Alkinaldehyde dienen können (z. B. **169** → **171**, Schema 41).^[107] Das erste Äquivalent an Grignard-Reagens deprotoniert den Alkohol, wodurch die Fragmentierung zu einem Aldehyd induziert wird, der durch einen nucleophilen Angriff eines zweiten Äquivalents an Grignard-Reagens zu einem sekundären Alkinol reagiert (z. B. **170**). Dieser Prozess verläuft für verschiedenste Grignard-Reagentien mit hoher Ausbeute, einschließlich Aryl-, Vinyl-, Alkyl-, Allyl- und Alkylarylvarianten.

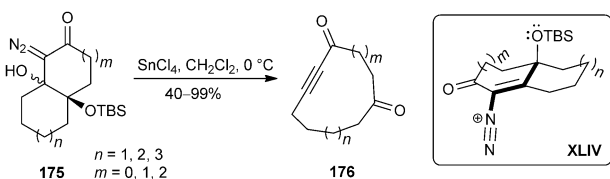


Schema 41. Dudleys In-situ-Erzeugung von Alkynaldehyden (2006).^[107]



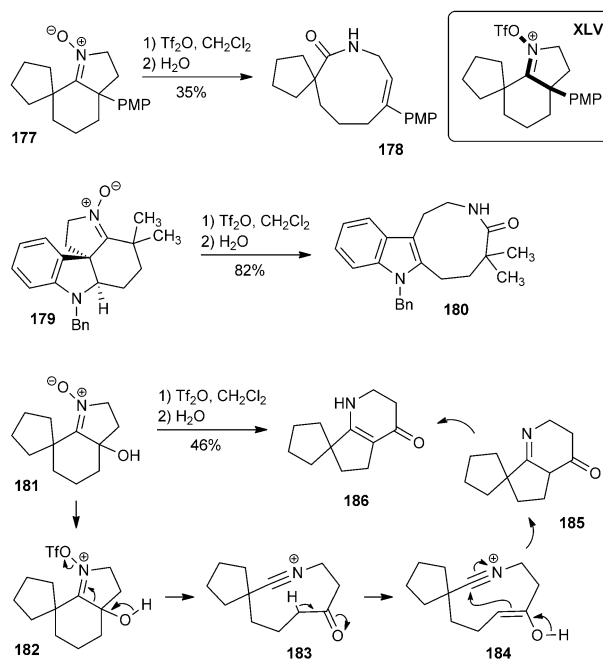
Scheme 42. Brewers Inoat- und Inonsynthesen (2008, 2010).^[108]

Wie in Schema 42 gezeigt, entwickelten Brewer und Mitarbeiter eine aufschlussreiche C-C-Fragmentierung cyclischer γ -Oxo- β -hydroxy- α -diazocarbonyl-Derivate (z. B. **172**) in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Zinntetrachlorid. Bei den Fragmentierungsprodukten handelt es sich entweder um Inoate oder Inone (**174**).^[108] Die Ringgröße, die γ -Oxygruppe und der Diazoteil des Ausgangsmaterials können jeweils variiert werden. Dadurch sollte ein Zugang zu einer großen Auswahl an Produkten mit vielen funktionellen Gruppen möglich sein. Die Reaktion verläuft vermutlich über eine Vinyldiazoniumspezies (z. B. **XLIII**), in der die C_β - C_γ - und die C-N-Bindung antiperiplanar zueinander angeordnet sind. Die Abspaltung von Stickstoff und die Spaltung der C-C-Bindung ergibt das entsprechende Oxocarbeniumion. Eine nachfolgende Entfernung der Silyl-, Benzyl- oder Methylsubstituenten R^4 führt zu dem beobachteten Produkt. Diese Methode wurde auf die Ringerweiterung von bicyclischen γ -Silyloxy- β -hydroxy- α -diazoketonen zu cyclischen 2-Alkinonen mittlerer Ringgröße ausgedehnt (z. B. **175** \rightarrow **176**, Schema 43).^[109]



Scheme 43. Brewers Alkinonsynthese (2012).^[109] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Vor kurzem entwarfen Murphy und Mitarbeiter eine Reihe innovativer Fragmentierungen von polycyclischen Nitronen (z. B. **177**, **179** und **181**), die zunächst zur Bildung eines Nitriliumions führen (Schema 44).^[110] Die Transformation wird induziert, indem das Nitron Trifluormethansulfonsäureanhydrid ausgesetzt wird. Das Nitrontriflat unterliegt dann einer spontanen Spaltung der C-C- und N-O-Bindung. In einer Studie wurde dir intermediäre Nitriliumspezies auf transannulare Weise von einem Enolatäquivalent abgefangen, und durch Tautomerisierung wurde das beobachtete Produkt (**186**) gebildet. Demzufolge können Nitrone ähnlich



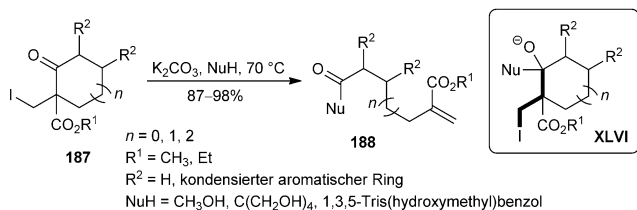
Scheme 44. Murphys ursprüngliche C-C-Fragmentierung von Nitronen (2007).^[110]

Oximen zu Umlagerungen (nämlich der Barton-Umlagerung)^[111] oder Fragmentierungen veranlasst werden.

3.2. Fragmentierungen unter Bildung von sp^2 - sp^2 -Bindungen

Der größte Teil der Arbeiten auf dem Gebiet der C-C-Fragmentierungen konzentriert sich auf Transformationen, bei denen sp^2 - sp^2 -Bindungen gebildet werden. Obwohl diese oftmals eng den ursprünglichen Präzedenzfällen folgen, wurden im Laufe der letzten zwanzig Jahre viele nützliche und lehrreiche Erweiterungen der Methode beschrieben. Ein immer wiederkehrendes Thema dieser Arbeiten ist, dass nicht über Fragmentierungen verlaufende Reaktionswege zu diesen Zielmolekülen mühsam oder anderweitig schwer durchführbar sein können. Dies ist besonders offensichtlich, wenn die intrinsische Stereoselektivität eines temporären Ringsystems den Aufbau einer bestimmten Anordnung oder Funktionalität ermöglicht. Eine nachfolgende Fragmentierung, sei es eine Ringöffnung oder Ringerweiterung, ergibt dann das gewünschte ausgearbeitete Motiv. Die in Schema 46, Schema 49 und Schema 54 abgebildeten Erkenntnisse zeigen beispielhaft die Vorgehensweise über eine Ringöffnung. Schema 47 und Schema 48 geben Beispiele für Ringerweiterungen. Nahezu alle der in Abschnitt 3.4 beschriebenen Beispiele erläutern dieses Prinzip.

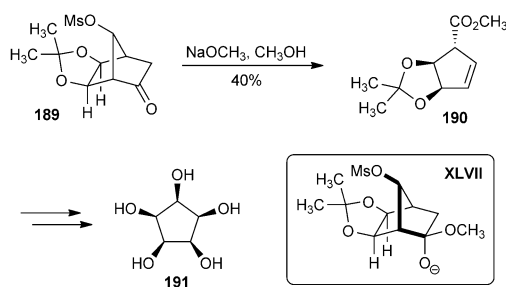
Lupton und Mitarbeiter optimierten die Fragmentierung von Systemen des Typs **187** (Schema 45; vergleiche Schema 1), bei denen es sich um Analoga der ursprünglichen Substrate von Eschenmoser handelt, und setzten diese in der divergenten Synthese modularer Dendrimere ein.^[112] Auf diese Weise wurden sechs Dendrimere der ersten Generation erhalten (z. B. **188**). Kinetische Untersuchungen stützten eine



Scheme 45. Luptons Synthesen von Dendrimerkernen (2010).^[112]

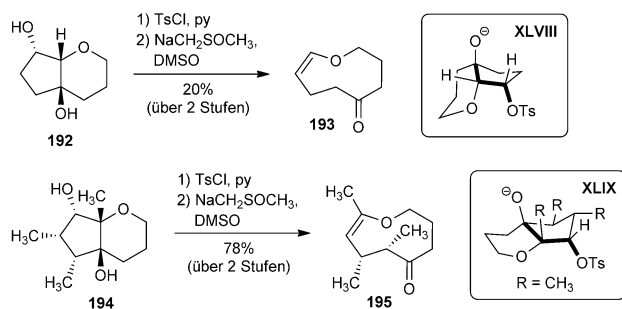
konzertierte Fragmentierung über eine Retro-Dieckmann-Reaktion/Eliminierung. Die Gegenwart des elektronenziehenden Esters scheint den Fragmentierungsmechanismus zu fördern. Diese Methode ergab zuverlässig Produkte mit fünf-, sechs- und siebengliedrigen Ringen und verschiedenen elektronenziehenden Gruppen unter Verwendung von stickstoff- und sauerstoffhaltigen Nucleophilen.^[113]

Auf ähnliche Weise ergab das verbrückte Norbornan **189** das vielseitige, stereochemisch definierte Cyclopentangerüst **190**, aus dem eine Reihe von Cyclopentitolen zugänglich ist (Schema 46).^[114] In dieser Studie wurde beobachtet, dass die Fragmentierung mit der Verdrängung des Mesylats durch Methoxid (ca. 20 % Ausbeute) konkurriert.



Scheme 46. Mehtas Synthesen des Cyclopentitolgerüsts (1999).^[114]

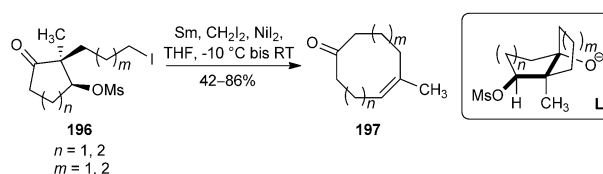
Carbocyclen und Heterocyclen mittlerer Größe sind über einen direkten Ringschluss oftmals schwer zugänglich.^[115] Aufbauend auf den Studien von Wharton^[75,76,78] zeigte West, dass ein passend funktionalisierter bicyclischer Ether für die Synthese empfindlicher Oxacyclen mittlerer Größe geeignet ist.^[116] Unterwarf man das Monotosylat von **192** stark basischen Bedingungen, wurde der neungliedrige Ether **193** erhalten (Schema 47). Dieses Produkt ging allerdings mit einer



Scheme 47. Wests Synthese neungliedriger Oxacyclen (1998).^[116]

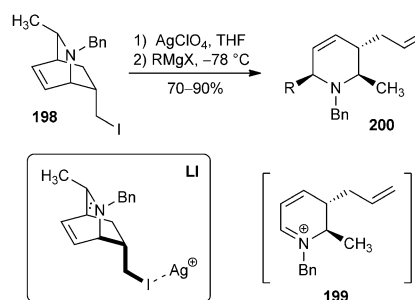
vergleichbaren Menge des Eliminierungsprodukts einher. Es wurde keine Eliminierung für **194** beobachtet, das eine Methylgruppe anstelle des angularen Wasserstoffatoms aufweist, und infolgedessen wurde das Produkt **195** in hervorragender Ausbeute erhalten.

Einer der nützlichsten methodischen Fortschritte bei Fragmentierungen wurde von Molander und Mitarbeitern beschrieben.^[117] Sie entwickelten eine dem Konzept nach einfache und kurze Reaktionskaskade aus intramolekularer Cyclisierung und Fragmentierung nach Barbier-Art (z. B. **196**, Schema 48). Die Methode scheint sich hervorragend zum Aufbau funktionalisierter und stereodefinitiver acht-, neun- und zehngliedriger carbocyclischer Z-Alkene wie **197** zu eignen.



Scheme 48. Molanders Kaskadensynthese von Ringen mittlerer Größe (2001).^[117]

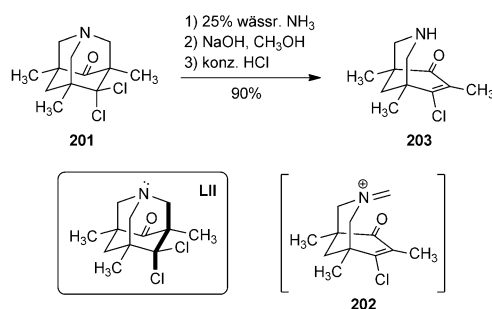
Charette und Mitarbeiter optimierten die silberionen-induzierte Fragmentierung von γ -Aminohalogeniden (z. B. **198**, Schema 49)^[118] und verallgemeinerten dadurch die schon



Scheme 49. Charettes Fragmentierungen von γ -Aminohalogeniden (2008).^[118]

früh beobachtete Fragmentierung von Chinارينdenalkaloiden (Schema 14). Darüber hinaus zeigte die Gruppe, dass 1,2-Dihydropyridinium-Intermediate (z. B. **199**) auf in hohem Maße regio- und diastereoselektive Weise in situ mit Grignard-Reagentien abgefangen werden können. Die mehrfach substituierten Piperidinprodukte (z. B. **200**) sind bei der Entdeckung von Wirkstoffen und in der Alkaloidsynthese von erheblichem Interesse. Beim Versuch, die Verwendung teurer Silbersalze zu vermeiden, erkannten sie, dass Triflate hervorragende Alternativen zu den entsprechenden Iodderivaten sind.^[119]

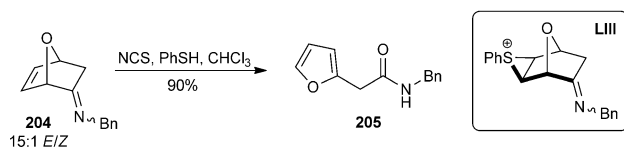
Funktionalisierte 3-Azabicyclo[3.3.1]nonan-Derivate sind einfach aus Azaadamantanonen vom Typ **201** über eine regioselektive Fragmentierung zugänglich (Schema 50).^[120]



Schema 50. Rischs Fragmentierungen von γ -Aminohalogeniden (1991).^[120]

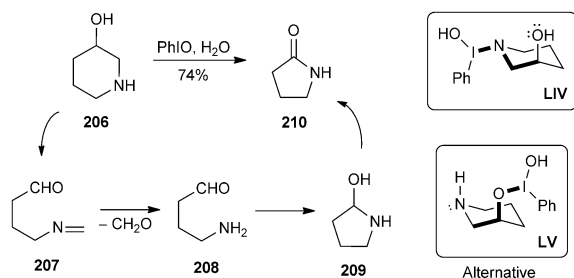
Setzte man das Dichlorid **201** wässrigem Ammoniak aus, wurde **203** (über **202**) erhalten. Der Reaktionsmechanismus ist insgesamt nicht vollständig geklärt, das Chlorid in axialer Position zu dem carbocyclischen Ring ist aber wahrscheinlich die Abgangsgruppe. Interessanterweise wurde der alternative Fragmentierungsweg, der das thermodynamisch weniger stabile β,γ -ungesättigte Produkt ergeben würde, nicht beobachtet.

Phenylsulfenylchlorid wurde von Plumet und Mitarbeitern eingesetzt, um die Fragmentierung von Iminen des Typs **204** zu Amiden des Typs **205** hervorzurufen (Schema 51).^[121] Dieses Ergebnis greift einer sulfoniuminitiierten Fragmentierung, der Bildung eines Nitriliumions und einem Abfangen durch Chlorid vor, was nach Aromatisierung und Hydrolyse zu dem Amidprodukt führt.



Schema 51. Plumets sulfoniuminitiierte Fragmentierungen (2001).^[121]
NCS = *N*-Chlorsuccinimid.

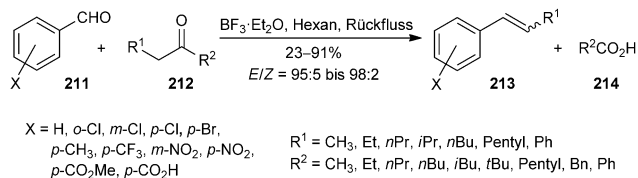
Die Oxidation von 3-Hydroxypiperidin (**206**) mit Iodosylbenzol in Wasser liefert 2-Pyrrolidinon (**210**, Schema 52).^[122] Ochiai und Mitarbeiter schlagen einen anfänglichen Ligandenaustausch von Iod(III) des Iodosylbenzols vor, wodurch das labile Aminoiodan und/oder das cyclische Iodan erzeugt wird. Alternative Mechanismen mit einer



Schema 52. Ochiais oxidative Fragmentierung (2004).^[122]

O- anstelle einer N-Aktivierung sind ebenfalls plausibel (siehe **LV**). Einer schnellen oxidativen Fragmentierung zu dem Iminoaldehyd **207** folgen eine Hydrolyse, eine Cyclisierung und die Oxidation zu **210**.

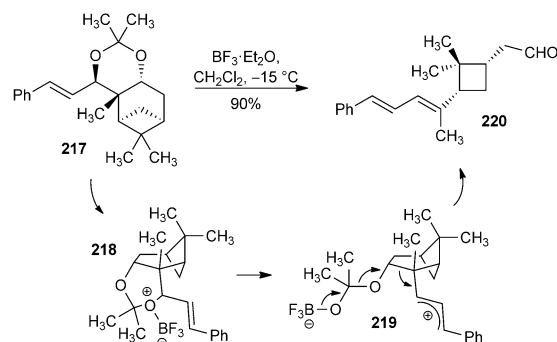
Kabalka und Mitarbeiter entwickelten eine interessante Tandemsequenz aus Aldolreaktion und Fragmentierung.^[123] Wie in Schema 53 gezeigt, reagieren aromatische Aldehyde



Schema 53. Kabalkas kationische Alkensynthese (1998, 1999).^[123]

(z.B. **211**) und Ketone (z.B. **212**) in Gegenwart von Bortrifluorid hoch stereoselektiv zu *E*-Arylalkenen (z.B. **213**). Diese vielseitige Alkensynthese im Eintopfverfahren erfordert die Kombination einer starken Lewis-Säure mit einem Lösungsmittel sehr geringer Polarität, um die Bildung der Aldolkondensationsprodukte zu vermeiden.

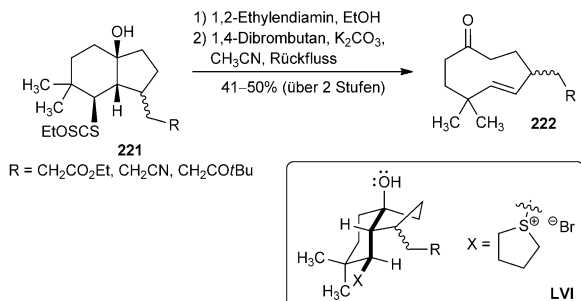
Weitere Fragmentierungen sind in Schema 54, Schema 55 und Schema 56 zusammengefasst. Passend funktionalisierte



Schema 54. Barluengas Terpenfragmentierung (2003).^[124]

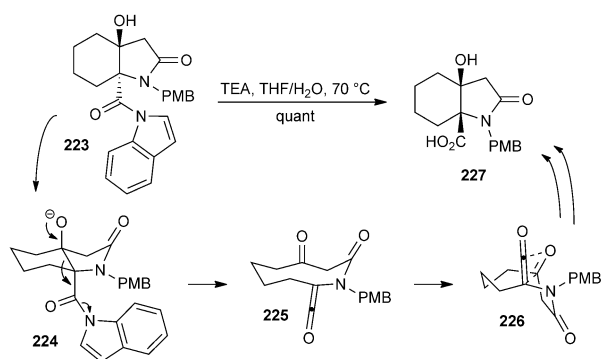
Acetonide (z.B. **217**) gehen bei Behandlung mit katalytischen Mengen an Brønsted- oder Lewis-Säure eine C-C-Fragmentierung ein.^[124] Die von Terpenen abgeleiteten Substrate ergeben enantiomerenreine Aldehyde (z.B. **220**), die einen Cyclopropan- oder Cyclobutanring enthalten sowie einen Alken- oder Dienrest. Barluenga und Mitarbeiter führten mehrere Experimente durch, die für einen schrittweisen Mechanismus sprechen. Es wurde vorgeschlagen, dass in der erwarteten Struktur des Oxoniumions **218** die für eine konzertierte Fragmentierung notwendige Orbitalüberlappung fehlt. Stattdessen scheint das Acetonid sich selektiv zu öffnen, um in Übereinstimmung mit den frühen kationischen Frag-

mentierungen/Retro-Prins-Reaktionen zu dem stabilisierten Carbokation **219** zu reagieren (Schema 15 und Schema 17). Die Abspaltung von Aceton, die Spaltung der C-C-Bindung und die stereoselektive Erzeugung des Alkens führen zu dem beobachteten Produkt. Zard und Mitarbeiter synthetisierten mithilfe von Fragmentierungen eine Reihe von gespannten neungliedrigen Ringen (z. B. **222**, Schema 55).^[125] Obwohl



Schema 55. Zards Cyclononensynthese (1999).^[125]

Molander eine allgemeine Methode für einen direkten Zugang zu Z-Alken-haltigen neungliedrigen Ringen über eine Fragmentierung zur Verfügung stellte (Schema 48), sind in vielen Fällen nach wie vor indirekte mehrstufige Wege erforderlich. Die Vorgehensweise von Zard baut die früheren Arbeiten zu Ringerweiterungen weiter aus und demonstriert die Effektivität von Alternativen zu den Sulfonatnucleofugen. Infolgedessen konnten bicyclische Xanthate (z. B. **221**) selektiv gespalten werden. Die ungereinigten Thiole wurden zu den Sulfoniumprodukten umgewandelt, die in situ fragmentierten. Bromid erwies sich ebenfalls als effektive Abgangsgruppe. Die Reaktion von *N*-Acylindol **223** ergab die *syn*-bicyclische Pyroglutaminsäure **227** (Schema 56).^[126] Die

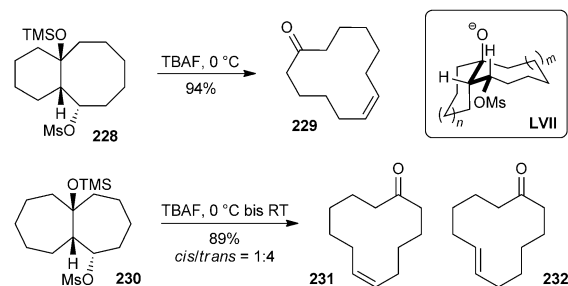


Schema 56. Kobayashis Synthese *syn*-bicyclischer Pyroglutaminsäure (2007).^[126] PMB = *p*-Methoxybenzyl.

Autoren schlugen vor, dass diese Transformation einem Mechanismus folgt, in dem durch eine Ringerweiterung unter Fragmentierung ein Keten gebildet wird. Das Ketenintermediat scheint dann eine Cycloaddition zu dem β -Lacton einzugehen, gefolgt von einer Hydrolyse zu dem beobachteten Produkt. Der nicht über eine Fragmentierung verlaufende

Mechanismus über eine Retroaldol-/Aldolisomerisierung gefolgt von einer Hydrolyse wurde nicht diskutiert, könnte aber ebenfalls von Bedeutung sein.

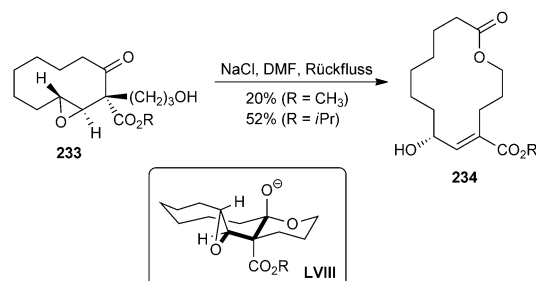
Die fluoridinduzierte Fragmentierung silylgeschützter 1,3-Hydroxysulfonate erwies sich als hervorragende Alternative zu der Reaktion von 1,3-Hydroxysulfonat mit einer starken Base. Demzufolge ergab die Behandlung von **228** mit Tetrabutylammoniumfluorid das *cis*-Cyclododecenon **229** als einziges Isomer (Schema 57).^[127] Unerwarteterweise führte



Schema 57. Dowds fluoridinduzierte Ringerweiterung (1996).^[127] TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

der Silylether **230** zu einem Gemisch aus *cis*- und *trans*-Isomeren (**231** und **232**). Dowd machte auf die Möglichkeit zur Ionisierung des Sulfonats für einen Zugang zu dem *trans*-Produkt aufmerksam.

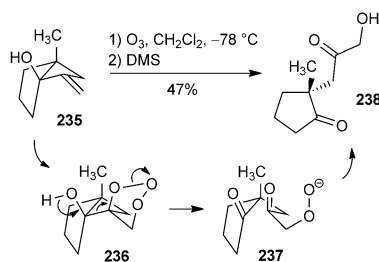
Im Gegensatz zu der Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierung von α,β -ungesättigten Epoxyketonen^[42,44] zeigte Hesse, dass passend funktionalisierte cyclische β,γ -Epoxyketone eine Fragmentierung zu makrocyclischen Lactonen eingehen (z. B. **233** \rightarrow **234**, Schema 58).^[128] Das Produkt enthält not-



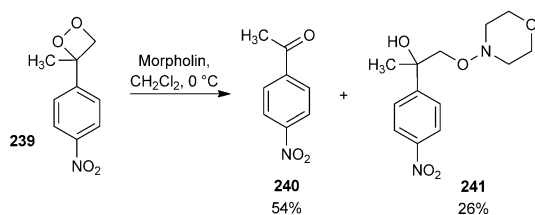
Schema 58. Hesses Makrolactonsynthese (1995).^[128] DMF = Dimethylformamid.

wendigerweise einen Allylalkohol, der infolge der Öffnung des Epoxids durch Fragmentierung vorhanden ist.

Die große Mehrheit der bis heute beschriebenen Fragmentierungen involviert, wie überall in diesem Aufsatz gezeigt, gängige funktionelle Gruppen. Jung und Davidov beschrieben 2001 eine bemerkenswerte Fragmentierung unter den Bedingungen einer Ozonolyse (**235** \rightarrow **238**, Schema 59).^[129] Sie schlagen vor, dass sich die Bildung des primären Ozonids, das sich von dem gespannten Allylalkohol ableitet, einen einfachen Reaktionsweg für die Fragmentierung bietet. Der gespannte Cyclobutanring und die schwache O-O-Bindung erleichtern die Fragmentierung.



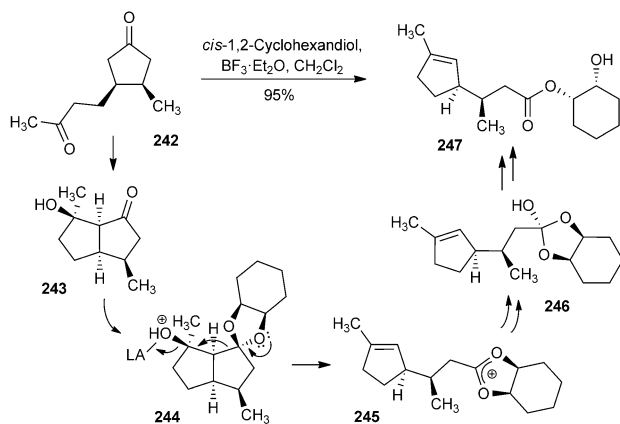
Schema 59. Jungs Ozonidfragmentierung (2001).^[129]



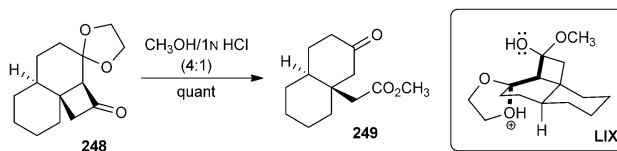
Schema 60. Adams Peroxidfragmentierung (1995).^[130]

Es wurde gezeigt, dass Morpholin die Fragmentierung 3,3-disubstituierter 1,2-Dioxetane zu den entsprechenden Ketonen induziert (z. B. **239**→**240**, Schema 60).^[130] Die Gegenwart des *N*-Oxids **241** wurde ebenfalls beschrieben, und eine deprotonierte Form von **241** wurde als Intermediat der Reaktion postuliert. Elektronenziehende Substituenten am Arylring scheinen die Basizität des intermediär gebildeten Alkoxids herabzusetzen und dadurch die Fragmentierung zu fördern.

Sakai und Mitarbeiter zeigten, dass Aldolprodukte dazu veranlasst werden können, in Gegenwart einer Lewis-Säure und eines Diols zu fragmentieren (Schema 61).^[131] Darüber hinaus führten sie die Aldolreaktion in situ aus. Demzufolge reagieren 1,6-Dione (z. B. **242**) über eine Reaktionskaskade aus Aldolreaktion, Ketalisierung, C-C-Fragmentierung und Zusammenbruch des resultierenden tetraedrischen Intermediats zu den funktionalisierten Cyclopentenonen (z. B. **247**). Mechanistische Untersuchungen offenbarten, dass die Se-



Schema 61. Sakais In-situ-C-C-Fragmentierung eines Aldolprodukts (1991).^[131]

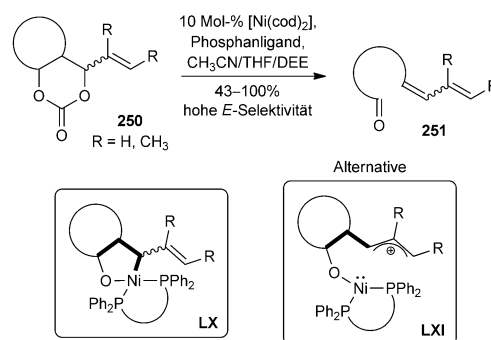


Schema 62. Bettolos Synthese eines angularen Acetats (1997).^[132]

quenz hauptsächlich dem Ketalreaktionsweg folgt, teilweise aber auch über das Halbketal ablaufen kann.

Bettolo und Mitarbeiter beschrieben eine analoge Fragmentierung (Schema 62).^[132] Nach Einwirken von Säure reagiert 5-Dioxolan-bicyclo[4.2.0]-octan-2-on **248** zu 3-(Methoxycarbonylmethyl)cyclohexanon **249**. Während die experimentellen Daten einen stufenweisen Mechanismus nicht ausschließen, schlagen die Autoren vor, dass der Cyclobutan- und der protonierte Dioxolanring simultan geöffnet werden. Diese Methode repräsentiert eine Strategie zur Einführung eines angularen Acetats in funktionalisierte Decalinsysteme.

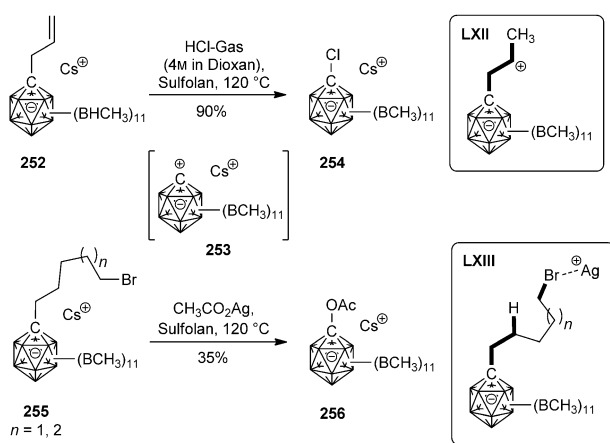
Nickel- und Palladiumkatalysatoren wurden in der zweifachen Ringöffnung cyclischer Carbonate (z. B. **250**) zu ω -Dienylaldehyden eingesetzt (z. B. **251**, Schema 63).^[133] Car-



Schema 63. Tamarus nickelvermittelte Fragmentierung (2006).^[133] cod = 1,5-Cyclooctadien.

bonate, die eine Ring- und/oder Torsionsspannung aufweisen, gehen unter Verwendung einzähniger Phosphanliganden und [Ni(cod)₂] glatt Fragmentierungen ein. Die untersuchten spannungsfreien Carbonate erforderten die Addition von zweizähnigen Phosphanen mit Bisswinkeln von mindestens 95°. Die synperiplanare Anordnung der spaltbaren Bindungen des metallorganischen Intermediats und die Isolierung von *E/Z*-Produktgemischen deuten auf einen stufenweisen kationischen Mechanismus hin (**LXI**).

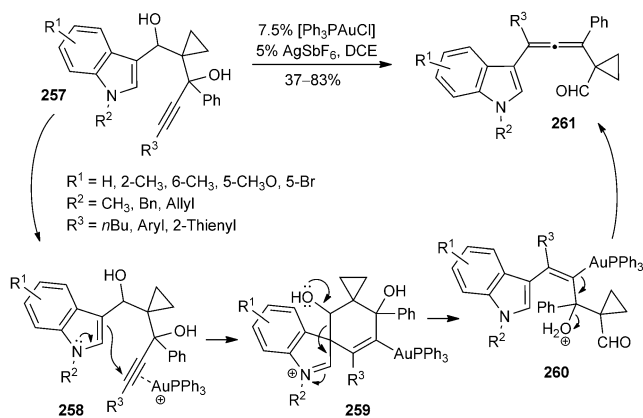
Die exotischsten bis heute beschriebenen C-C-Fragmentierungen sind in Schema 64 abgebildet. In diesem Fall unterliegen substituierte ikosaedrische Carba-*closo*-dodecaboratanionen einer Spaltung der C-C-Bindung (z. B. **252** und **255**→**253**).^[134] Darüber hinaus ist an der C-C-Spaltung des alkylhalogenidsubstituierten Derivats **255** offensichtlich ein intramolekularer Hydridtransfer über einen fünf- oder sechsgliedrigen Übergangszustand beteiligt (vgl. **LXIII**). Isotopenmarkierungen demonstrierten, dass sich die Doppelbindung in den Nebenprodukten an dem Terminus befin-



Schema 64. Michls Fragmentierung eines Carba-closo-dodecaborats (2004).^[134]

det, der ursprünglich an dem Carborankäfig befestigt war. Obwohl es zurzeit unwahrscheinlich ist, dass sich diese Reaktion zu einer nützlichen Synthesemethode entwickeln wird, bleibt sie ein faszinierendes Beispiel für das, was technisch als C-C-Fragmentierung klassifiziert werden kann.

Zum Schluss dieses Abschnitts merken wir an, dass die Fragmentierung zwischen komplexeren Umlagerungen verborgen sein kann. Dies gilt insbesondere für bestimmte metallorganische Transformationen. Wir haben uns bewusst nicht in dieses Gebiet vertieft. Die Mechanismen sind aufgrund fehlender Daten nicht sicher geklärt. Dessen ungeachtet handelt es sich bei diesen Reaktionen nicht grundsätzlich um Fragmentierungen. Liu und Mitarbeiter optimierten beispielsweise eine goldkatalysierte Reaktion von 3-Alkynylindoldiolen (z. B. **257**–**261**, Schema 65).^[135] Die Reaktion zeichnet sich durch eine große Substratbreite aus. Sie wurde mit einer Aktivierung des Alkins durch eine kationische Goldspezies gefolgt von einem intramolekularen nucleophilen Angriff durch das Indol erklärt. Durch eine Fragmentierung des spirocyclischen Iminiumkations wird das Indol regeneriert. Eine Eliminierung des Au^I-Katalysators und Wasser ergibt das Allen. In den Spekulationen von Liu verborgen sind die wiedererkennbaren Bestandteile einer



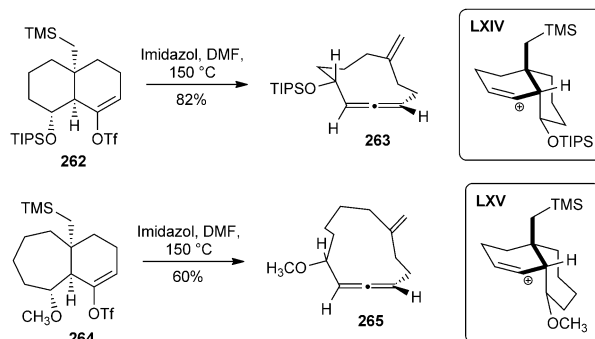
Schema 65. Lius Allensynthese (2010).^[135] DCE = 1,2-Dichlorethan.

Fragmentierung: Eine Elektronenquelle, eine Elektronen-falle und eine gesplante C-C-Bindung (**259**). Dieser Schritt kann auch als die Umkehrung einer elektrophilen aromatischen Substitution angesehen werden. Wir schlagen vor, dass die Transformation von Liu als Gold(I)-katalysierte Umlagerung betrachtet werden sollte.^[136]

3.3. Fragmentierungen unter Bildung von sp^2 - sp^1 -Bindungen

Die Synthese von Allenen über C-C-Fragmentierung ist ein spannendes Gebiet jüngster Entwicklungen, was bisher noch nicht begutachtet wurde. Bezüglich ihrer Strukturmerkmale und Reaktivität ergänzen Allenen die Alkine und Alkene.^[137] Wichtig ist jedoch, dass diese Reaktion insgesamt nicht neu ist. Drei Schlüsselereignisse kündigen einen großen Teil der Arbeit auf diesem Gebiet an: Kuwajimas Untersuchungen zur Thermolyse von Vinyltriflaten (siehe Schema 66), Dudleys Vorführung des allgemeinen Nutzens von Vinyltriflaten für anionische Fragmentierungen (siehe Abschnitt 3.1, Schemata 39–41) und die – zunächst von Eschenmoser erläuterten – zunehmenden Untersuchungen darüber, dass Fragmentierungen durch Nucleophile initiiert werden können.

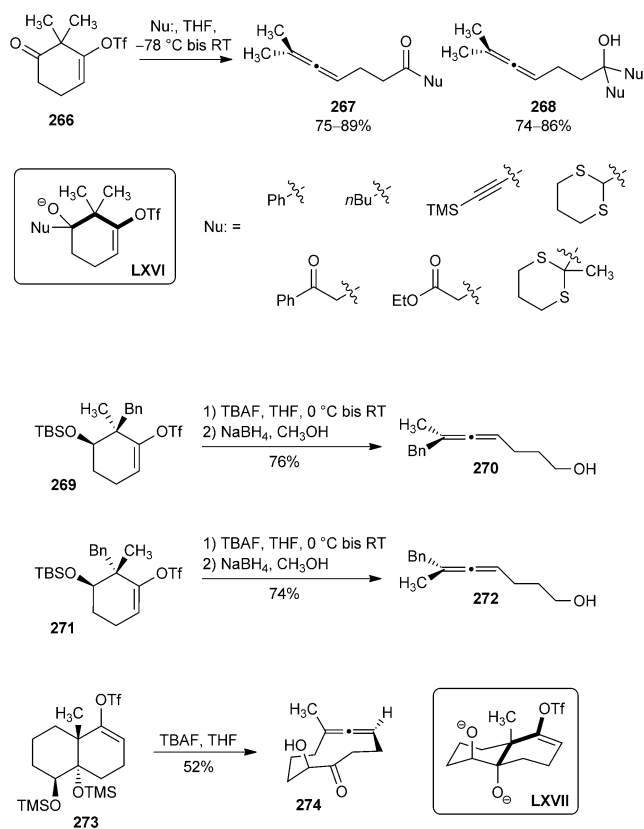
Es sind zahlreiche Eliminierungsprozesse bekannt, die Allene ergeben.^[4b, 138] Kuwajima und Mitarbeiter beschrieben allerdings den ersten Fragmentierungsprozess, der zu Allenen führt.^[139] Die thermolytische Ringerweiterung der Enoltriflate **262** und **264** ergibt die cyclischen Allenene **263** und **265** mittlerer Größe (Schema 66). Da hohe Temperaturen und



Schema 66. Kuwajimas ursprüngliche Allensynthese über C-C-Fragmentierung (1997).^[139]

eine hohe Polarität erforderlich waren, kam man zu dem Schluss, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Ionisierung des Triflats ist und die Fragmentierung kationisch erfolgt. Diese frühen Experimente boten einen Zugang zu schwer erhältlichen cyclischen Allenen ausgehend von bicyclischen Vorstufen.

Unsere Gruppe führte eine neue Synthese von Allenen durch, die auf einer konzertierten Fragmentierung funktionalisierter Vinyltriflate basierte.^[140] Durch die nucleophile Addition an ein Keton vom Typ **266** entstehen über einer Fragmentierung des in situ erzeugten Alkoxids Allenketone (z. B. **267**, Schema 67). Die Verwendung des Nucleophils im

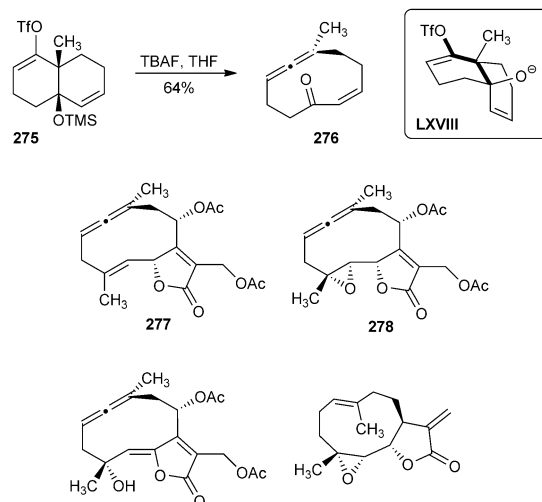


Schema 67. Fragmentierung von Vinyltriflaten zu Allenen (2009).^[140]
TMS = Trimethylsilyl.

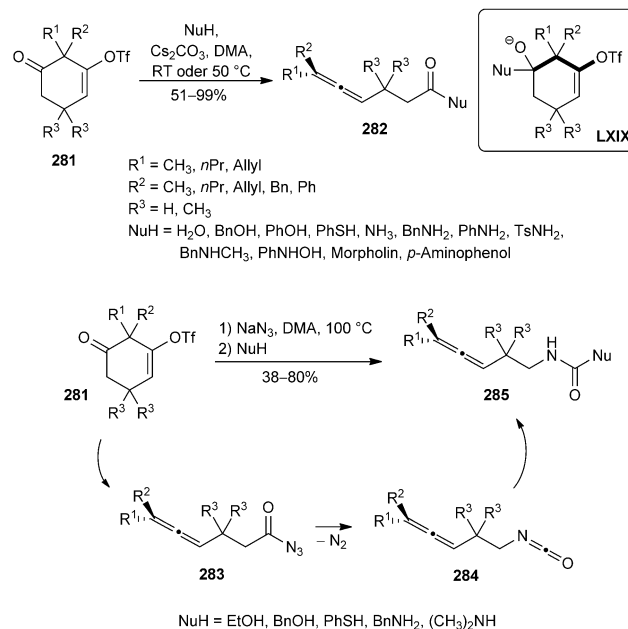
Überschuss ergab die entsprechenden tertiären Alkohole (z. B. **268**). Die Fragmentierung scheint geschwindigkeitsbestimmend zu sein und erwies sich als stereospezifisch (vgl. **269**→**270** und **271**→**272**).^[141] In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen^[127] wurde die Fragmentierung durch Fluorid gefördert. Entsprechend fragmentierte der bicyclische Silylether **273** unter Einwirkung von Fluorid und wahrscheinlich über das Dianion zu dem zehngliedrigen endocyclischen Allen **274**.

Wir berichteten außerdem, dass sich diese milde Methode für Substrate bewährt, die sich von *cis*-Decalin ableiten.^[142] Die Behandlung des bicyclischen Vinyltriflats **275** mit TBAF brachte das zehngliedrige endocyclische Allenon **276** hervor (Schema 68). Dieses vereinfachte Gerüst ähnelt den Germacran-Terpenen, insbesondere den Vernonia-Allenen (**277–279**), den einzigen bekannten Naturstoffen mit endocyclischer Alleneinheit.

Saget und Cramer beschrieben eine Serie komplementärer Fragmentierungen.^[143] Sie setzten Heteroatomnucleophile für einen Zugang zu trisubstituierten Allenen ein (z. B. **282**, Schema 69). Die Fragmentierung von Vinyltriflaten (**281**) wird in polaren aprotischen Lösungsmitteln mit einem Überschuss an Base in hohem Maße begünstigt. In einigen Fällen wirkt sich mildes Erhitzen vorteilhaft aus. Einige der Substrate wurden dafür entworfen, Dominoreaktionen einzugehen, um strukturell noch vielfältigere Motive zu bilden. Beispielsweise wird durch intensives Erhitzen des Vinyltriflats in Gegenwart von Natriumazid über eine Curtius-Umla-



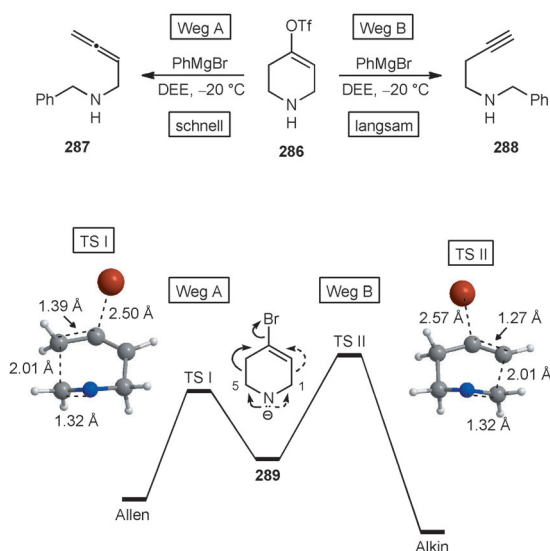
Schema 68. Synthese eines endocyclischen Allens ähnlich den Germa-
macranoliden (2011).^[142]



Schema 69. Sagets und Cramers Allensynthese (2010).^[143]
DMA = *N,N*-Dimethylacetamid.

gerung des Acylazid-Fragmentierungsprodukts **283** in situ ein Carbamat **285** erzeugt.

Es gibt nur eine Studie, in der divergente Reaktionswege der Fragmentierungen eines einzigen Substrats sowohl experimentell als auch rechnerisch verglichen werden. Das Triflat **286** wurde so entworfen, dass es sowohl zu einem Alkin als auch zu einem Allen fragmentieren kann (Schema 70).^[140] Bemerkenswerterweise veranlasst eine Base **286** dazu, deutlich schneller eine C-C-Fragmentierung zu dem Allen **287** einzugehen als zu dem Alkin **288** zu reagieren. Rechnerische Modellierungen des Bromids **289** offenbaren eine höhere positive Ladung an C5 als an C1. Diese deutet darauf hin, dass das sp³-Netzwerk von **286** durch die Triflatgruppe stärker polarisiert wird als das sp²-Netzwerk. Die größere positive



Schema 70. Eine Fragmentierung bevorzugt ein Allen gegenüber einem Alkin (2009).^[140]

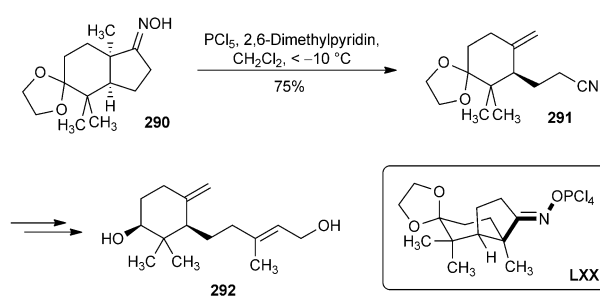
Ladung hat trotz der richtigen stereoelektronischen Ausrichtung für beide Reaktionswege eine stärkere Wechselwirkung mit dem negativ geladenen Stickstoffatom und eine geringere Energiebarriere zu dem Allenprodukt zur Folge.

3.4. Synthese komplexer Moleküle

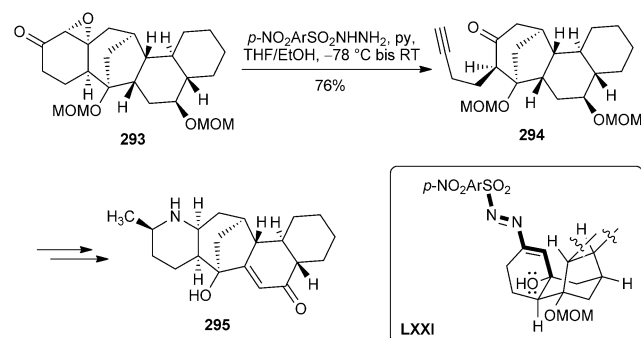
Die Naturstoffsynthese repräsentiert einen einzigartigen Test für den Nutzen einer Synthesemethode oder -strategie. Infolgedessen werden hier Synthesen von Naturstoffen und Naturstoff-Kernstrukturen, die im Laufe der letzten zwanzig Jahre erschienen und auf die Verwendung einer Fragmentierung gestützt sind, getrennt von den in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen motivbildenden Untersuchungen beschrieben. Der strategische Einsatz von C-C-Fragmentierungen wurde am umfassendsten für Terpen-Naturstoffe genutzt und diente dazu, Ringöffnungen und Ringerweiterungen durchzuführen. Fragmentierungen von komplexen Substraten, die zu sp^1 - sp^1 -Verknüpfungen führen, sind selten (Schema 71–74), wohingegen solche, die sp^2 - sp^2 -Verknüpfungen ergeben, gängig sind (Schema 75–96). Fragmentierungen unter Bildung von sp^2 - sp^1 -Verknüpfungen, wurden noch nicht auf komplexe Zielmoleküle außer den zuvor erwähnten angewendet.

Im Folgenden werden Ringöffnungen erläutert, die über C-C-Fragmentierungen unter Bildung von sp^1 - sp^1 -Produkten erreicht werden. Eine Beckmann-Fragmentierung des Oxims **290** bildete regioselektiv das *exo*-Olefin **291** auf dem Weg zu (–)-Elegansidiol (**292**), einem monocarbocyclischen Sesquiterpen (Schema 71).^[144] Die Fragmentierung ist besonders interessant, da das am geringsten substituierte Alken gebildet wurde. Hu und Mitarbeiter merken an, dass für eine hohe Ausbeute dieses Produkts eine sperrige, nichtnucleophile Base bei verminderter Temperatur erforderlich war.

Eine modifizierte Eschenmoser-Tanabe-Fragmentierung wurde in der Totalsynthese von racemischem GB-13 (**295**)



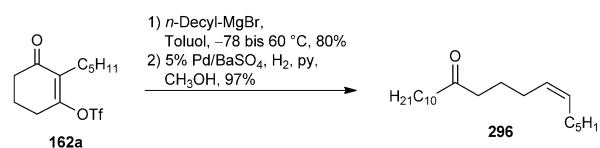
Schema 71. Hus Fragmentierung unter Ringöffnung auf dem Wege zu Elegansidiol (**292**) (2007).^[144]



Schema 72. Manders Synthese von (±)-GB-13 (**295**) verwendete im späten Stadium eine Fragmentierung (2003).^[145] MOM = Methoxymethyl.

genutzt; dieses komplexe polycyclische Alkaloid wurde aus dem Regenwaldbaum *Galbulimima belgraveana* isoliert (Schema 72).^[145] In dieser Synthese von Mander wurde das Epoxyketon **293** zu dem Alkinon **294** umgewandelt, einer späten Zwischenstufe.

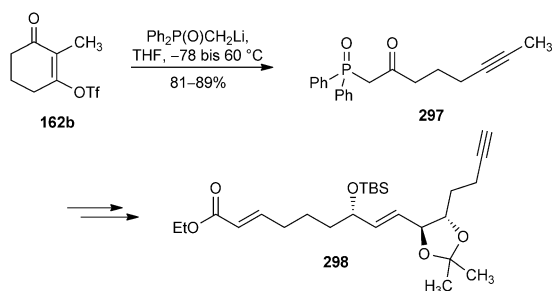
Dudley und Mitarbeiter erweiterten ihre Ringöffnungskaskade mit dem Ziel, mehrere Naturstoffe herzustellen. Die Reaktion des vinylogenen Acyltriflats **162a** mit *n*-Decylmagnesiumbromid ergab das Ketoalkin, welches durch eine Halb-reduktion zu dem Sexuallockstoff des Trägspinners *Orgyia pseudostugata* reagierte (**296**, Schema 73).^[146] Erst vor



Schema 73. Dudleys Synthese des Mottenpheromons **296** (2006).^[146]

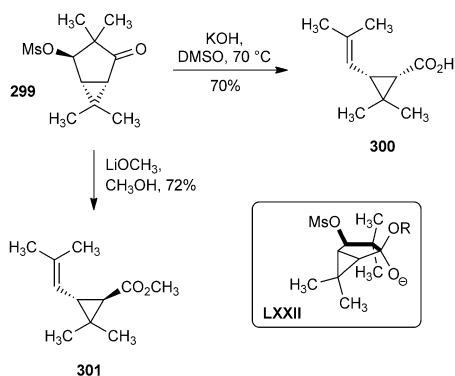
kurzem setzten sie eine Fragmentierung ein, um die Synthese der „östlichen Hemisphäre“ des Makrolids Palmerolid A voranzutreiben, eines wirksamen Inhibitors der ATPasen der Vakuolen und selektiven hautkrebshemmenden Wirkstoffs.^[147] Die Behandlung von **162b** mit einem lithiierten Phosphanoxid lieferte das β -Ketophosphanoxid **297** und im Anschluss daran **298** (Schema 74).

Fragmentierungen unter Ringöffnung, die acyclische Alkenmotive (sp^2 - sp^2) ergeben, wurden zur Herstellung ver-



Schema 74. Dudleys Synthese eines Teilstücks von Palmerolid A (**298**) (2010).^[147]

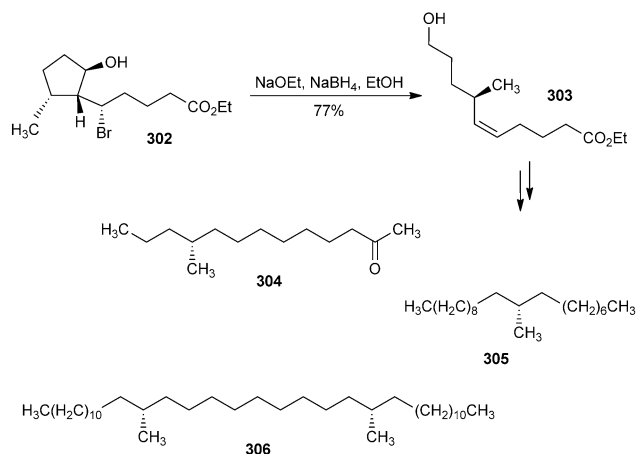
schiedener naturstoffähnlicher Verbindungen eingesetzt. Unter den vielen kreativen Vorgehensweisen zu den Chrysanthemsäureestern veranschaulichten Krief und Surleraux, dass das funktionalisierte Cyclopentanon **299** ein geeignetes Substrat für eine Fragmentierung ist, die sowohl einen Zugang zu *cis*- als auch *trans*-Chrysanthemsäuren gewährt (Schema 75).^[148] Diese sind häufige Intermediate in der Pro-



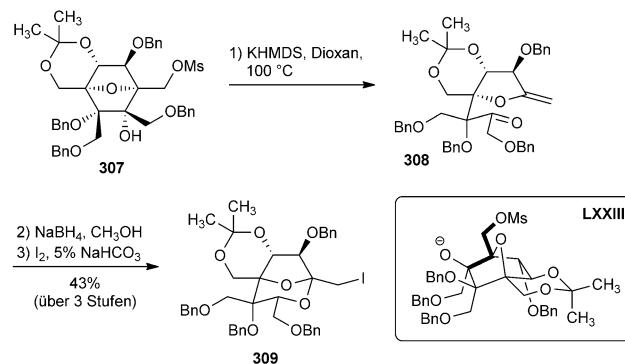
Schema 75. Kriefs und Surleraux' Synthesen von *cis*- und *trans*-Chrysanthemsäureestern (**300** und **301**) (1991).^[148]

duktion von Ppyrethroid-Insektiziden. Die Einwirkung von Kaliumhydroxid gewährleistet eine Retention der stereochemischen Konfiguration, wohingegen Lithiummethoxid eine Epimerisierung zu dem thermodynamischen *trans*-Carboxylat induziert. Eine ähnliche und mechanistisch komplementäre Fragmentierung des Hydroxybromids **302** ergibt nach Reduktion des instabilen Aldehyds in guter Ausbeute das *Z*-Olefin **303** (Schema 76).^[149] Ausgehend von diesem Intermediat schlossen de Groot und Mitarbeiter die Synthese von drei verwandten Insektenpheromonen ab, nämlich (*R*)-10-Methyl-2-tridecanon (**304**), (*S*)-9-Methylnonadecan (**305**) und (*meso*)-13,23-Dimethylpentatriacontan (**306**).

Bei den Saragossasäuren (Squalostatine) handelt es sich um Pilzmetabolite, die die Squalensynthese und die Farnesylproteintransferase inhibieren.^[150] Diese komplexen Naturstoffe sind eine Herausforderung für die Synthese und regen immer noch zu neuen Untersuchungen an. Das 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Kernstück (**309**) dieser Familie wurde von Nagaoka und Mitarbeiter über den strategischen Einsatz



Schema 76. De Groot's divergente Synthese von Insektenpheromonen (2003).^[149]



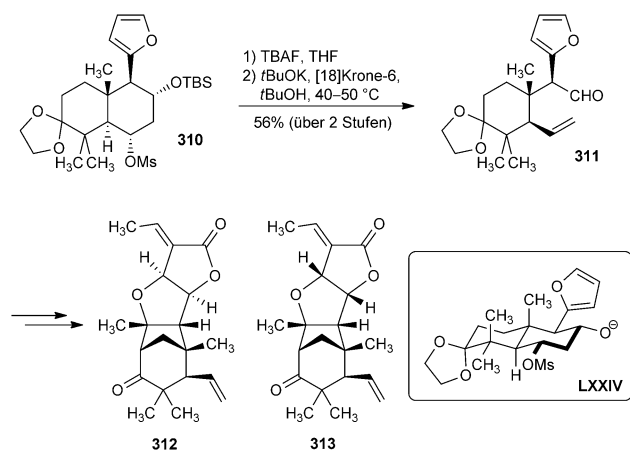
Schema 77. Nagaoka's Synthese des Saragossasäure-Kernstücks **309** (1999).^[150] KHDMS = Kaliumhexamethyldisilazid.

einer Fragmentierung (**307**→**308**) gefolgt von einer Reduktion/Iodacetalisierung konstruiert (Schema 77).

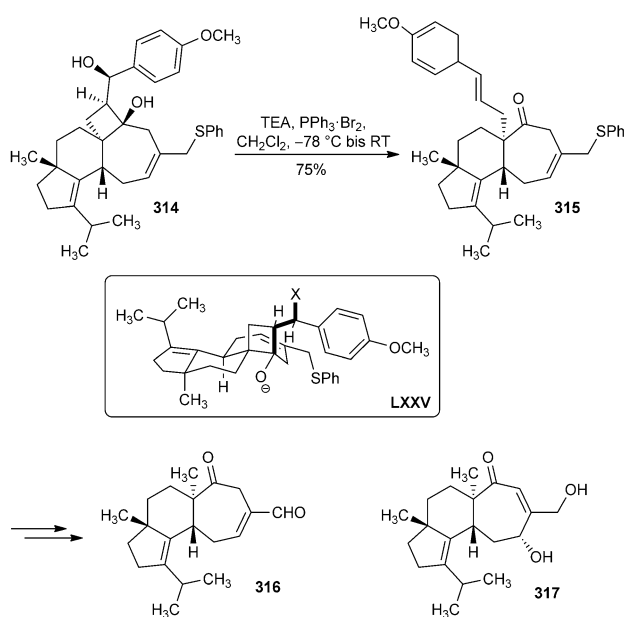
Vor kurzem wurde von Peng und Wong eine über eine C-C-Fragmentierung verlaufende Strategie für die Totalsynthese von racemischem Pallavicinin (**312**) und Neopallavicinin (**313**) eingesetzt (Schema 78).^[151] Diese modifizierten Labdan-Diterpenoide weisen biologische Aktivitäten auf, die von der Fiebersenkung bis hin zur Muskelregeneration und Entgiftung reichen. Durch Erhitzen des von **310** abgeleiteten freien sekundären Alkohols mit einer starken Base wurde **311** erzeugt, das Schlüsselintermediat für eine geplante biomimetische intramolekulare Aldolsequenz.

Die Freisetzung der Ringspannung wurde dazu verwendet, der Fragmentierung in Kims und Chas jüngster Synthese von racemischem Cyathin B₂ (**316**) und Cyathin A₃ (**317**) zum Durchbruch zu verhelfen (Schema 79).^[152] Mehrere dieser tricyclischen Diterpen-Naturstoffe zeichnen sich durch antimikrobiische und krebshemmende Eigenschaften aus.

In einer Reihe von Studien entwickelten Prantz und Mulzer stereokontrollierte Synthesen von methylverzweigten trisubstituierten *Z*-Olefinen (**319**, **321** und **323**) über eine hydroxidvermittelte Fragmentierung von Mesyloxylactonen (**318**, **320** und **322**, Schema 80).^[153] Diese wurde in den for-



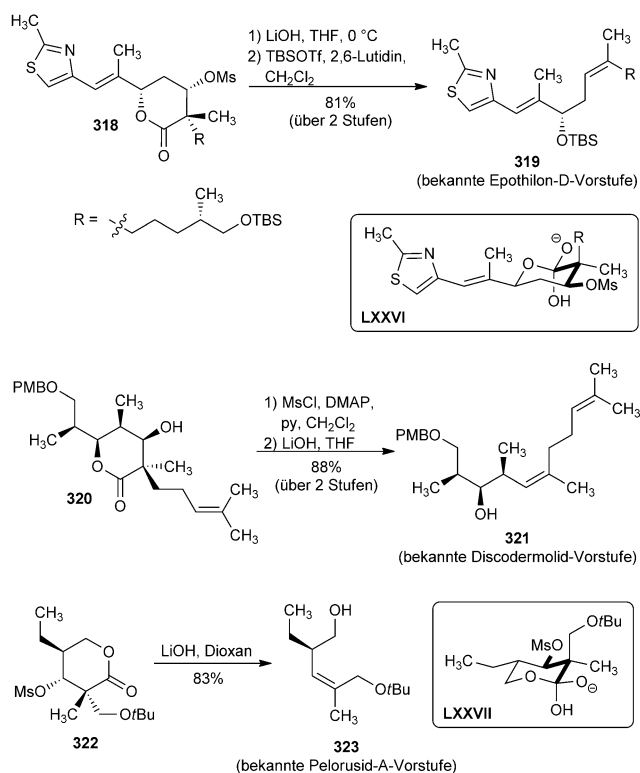
Schema 78. C-C-Fragmentierung in Pengs und Wongs Synthesen von (±)-Pallavicinin (**312**) und (±)-Neopallavicinin (**313**) (2006).^[151]



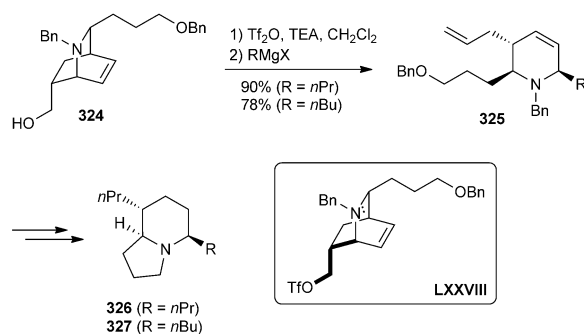
Schema 79. C-C-Fragmentierung in Kims und Chas Synthesen von (±)-Cyathin B₂ (**316**) und (±)-Cyathin A₃ (**317**) (2009).^[152] TEA = Triethylamin.

malen Synthesen der krebshemmenden Polyketide Epothilon D, Discodermolid und Pelorusid A eingesetzt. Natrium-, Kalium- und Lithiumhydroxid waren bei der Umwandlung von **318** in **319** in Tetrahydrofuran gleichermaßen effektiv. Sofern die stereoelektronischen Erfordernisse für eine Fragmentierung erfüllt sind (siehe **LXXVI**), scheint eine Fragmentierung gegenüber einer Hydrolyse Vorrang zu haben. Diese Reaktionen können einem Decarboxylierungsmechanismus folgen. Beide Reaktionswege würden zu dem beobachteten Produkt führen.

Charettes Methode mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Schema 49) wurde in einer Fragmentierung unter Ringöffnung des γ -Aminohydroxids **324** eingesetzt (Schema 81). Dieses Intermediat wurde dazu verwendet, die



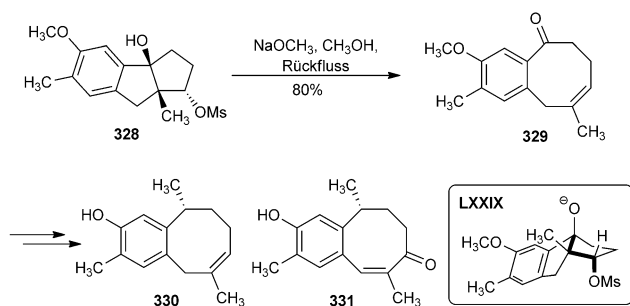
Schema 80. C-C-Fragmentierungen in Mulzers formalen Synthesen der Polyketide Epothilon D, Discodermolid und Pelorusid A (2009, 2010).^[153] DMPA = 4-Dimethylaminopyridin.



Schema 81. Schlüsselschritte in Charettes enantioselektiven Totalsynthesen von 209I (**326**) und 223J (**327**) (2010).^[154]

stereoselektive Totalsynthese der Indolizidinalkaloide 209I (**326**) und 223J (**327**) aus Froschhaut weiterzuentwickeln.^[154]

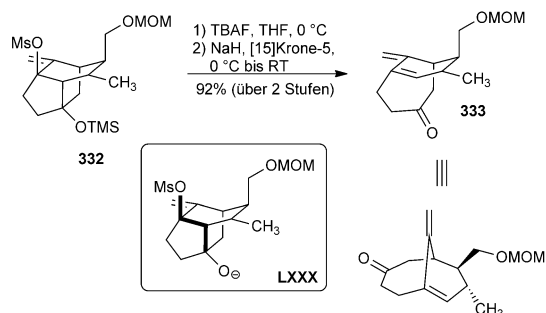
Die Leistungsfähigkeit der C-C-Fragmentierung ist besonders bei Strategien unter Ringerweiterung ersichtlich. Der direkte Aufbau funktionalisierter oder anderweitig komplexer acht-, neun- und zehngliedriger Ringe kann besonders herausfordernd sein. In diesem Zusammenhang liegt der wichtigste Anwendungsbereich von C-C-Fragmentierungen. Der funktionalisierte achtgliedrige Ring von Parvifolin (**330**) und Isoparvifolinon (**331**) wurde durch eine Ringerweiterung über Fragmentierung aus dem racemischen *trans*-Hydroxymesylat **328** konstruiert (Schema 82).^[155] Das *Z*-Olefin **329**



Schema 82. Schlüsselfragmentierungen in Joseph-Nathans Synthesen von (±)-Parvifolin (**330**) und (±)-Isoparvifolinon (**331**) (1995).^[155]

wurde dann für einen Zugang zu beiden Sesquiterpenen weiterentwickelt.

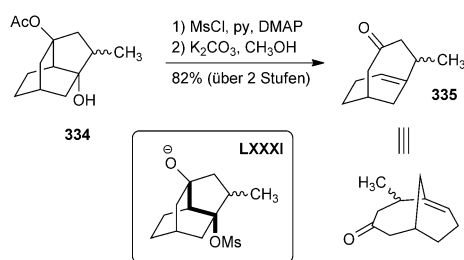
Das Brückenkopfolefin **333**, welches einen neungliedrigen Ring enthält, und das Kernstück der neuartigen *Ras*-Farnesyltransferase und des Squalensynthaseinhibitor CP-263,114 bildet, wurde über eine Fragmentierung des Tricyclus **332** erhalten (Schema 83).^[156] Nagaoka und Mitarbeiter



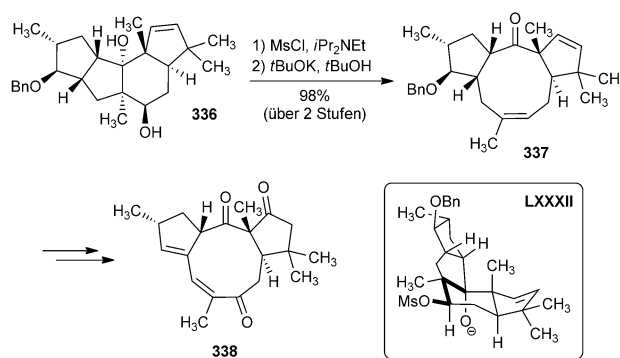
Schema 83. Nagaokas Zugang zu CP-263,114 (1999).^[156]

schlugen vor, dass die Abtrennung des Natriumkations vom Alkoxidelektrofluor die Transformation antreibt. Im Rahmen einer alternativen Route zu dem Naturstoff entwickelten Wood und Mitarbeiter ein von Isotwistan **334** abgeleitetes Mesylat, das unter den Bedingungen einer milden Methanolyse eine Ringerweiterung zu dem verwandten Bicyclus **335** einging (Schema 84).^[157]

Im Anschluss an ausführliche vorbereitende Studien^[158] gelang Paquette und Mitarbeitern die erste Totalsynthese des



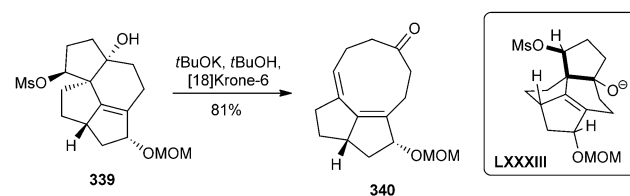
Schema 84. Woods Zugang zu CP-263,114 (2001).^[157]



Schema 85. Die Schlüsselfragmentierung in Paquettes Synthese von (±)-Jatrophatrien (**338**) (2002).^[159]

antileukämischen Wirkstoffs Jatrophatrien (**338**, Schema 85).^[159] Das einzigartige, einen neungliedrigen Ring enthaltende, Diterpengeriüst dieses Naturstoffs entstand durch die Fragmentierung des komplexen Monomesylats, das von dem Tetracyclus **336** abstammte (siehe LXXXII).

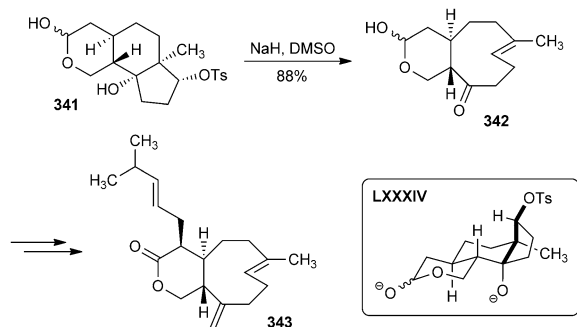
Das carbocyclische Ringsystem (**340**) der Aquariene wurde ebenfalls erfolgreich über eine Ringerweiterung synthetisiert (Schema 86).^[160] Die Diterpen-Zielmoleküle aus der



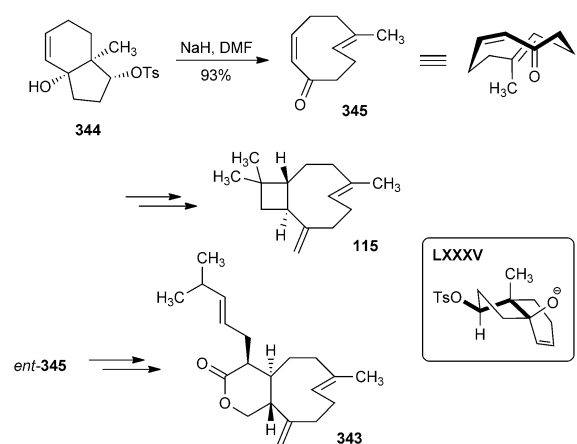
Schema 86. Thorntons Zugang zu dem Aquariolid-Kernstück (**340**) (2006).^[160]

Gruppe der Gorgonien-Naturstoffe zeichnen sich durch ihre cytotoxische Wirkung gegen menschliche Brustkrebszellen aus. Thornton und Burnell erhielten dieses Gerüst ausgehend von dem Tetracyclus **339**. Eine baseninduzierte C-C-Fragmentierung ergab den neungliedrigen, an den Dichinankern anellierten Ring.

Es wurden viele Mitglieder der Oberfamilie der Xenican-Diterpene beschrieben, und die Mehrheit davon erwies sich als bioaktiv. Diese Verbindungen lenkten die Aufmerksamkeit mehrerer Forschungsgruppen auf sich. Studien, die sich C-C-Fragmentierungen zu Nutze machen, erschienen im Laufe des letzten Jahrzehnts aus den Arbeitskreisen von Leumann und Corey ebenso wie aus unserer Gruppe. Leumann und Mitarbeiter synthetisierten als erste das optisch aktive Coraxeniolid A (**343**, Schema 87), eines von vielen anspruchsvollen Zielmolekülen dieser Klasse.^[161] Die Strategie ähnelte Coreys ursprünglicher Synthese von Caryophyllen.^[85] Die Fragmentierung des Hydroxytosylats **341** war ausschlaggebend für die Ausarbeitung des gespannten Cyclononens **342**. Corey ging das Caryophyllen-Problem mit einem neuen Konzept an.^[162] Er und Larionov beschrieben die Synthese des enantiomerenangereicherten Cyclononadienons **345** (Schema 88). Dieses vielseitige atropisomere

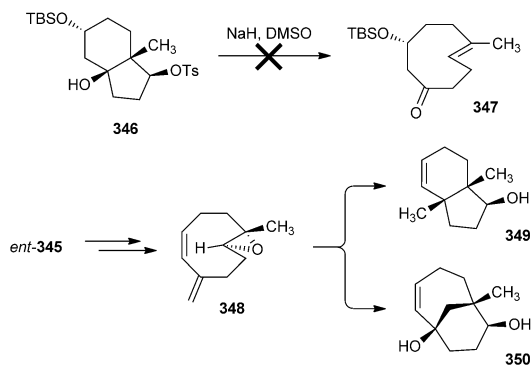


Schema 87. Schlüsselfragmentierung in Leumanns Synthese von Coraxeniolid A (**343**) (2000).^[161]



Schema 88. In Corey's Synthesen von β -Caryophyllen (**115**) und Coraxeniolid A (**343**) reagiert enantiomerenangereichertes **344** unter Fragmentierung zu enantiomerenangereichertem **345** (2008).^[162]

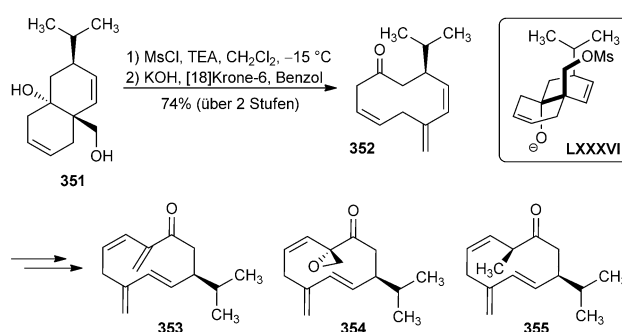
Intermediat gewährte einen Zugang zu β -Caryophyllen (**115**), und sein Enantiomer wurde in der Synthese von Coraxeniolid A eingesetzt (**343**). Zeitgleich mit Corey's Forschungen evaluierten wir die Struktur und Reaktivität von asymmetrischem *ent*-**345** als potenzielles Gerüst für die Synthese komplexer Xenicane.^[163] Die ursprüngliche Zielverbindung der Fragmentierung, das silylgeschützte Cyclononenon **347**, war ausgehend von dem Hydroxytosylat **346** nicht erreichbar, da



Schema 89. Fehlgeschlagene Fragmentierung und divergente Synthese von drei Xenican-Kernstrukturen (2009, 2011).^[163, 164]

diese Vorstufe nicht fragmentierte (Schema 89). Rechnergestützte Modellierungen deuteten darauf hin, dass die reaktiven Zentren von **346** nicht vollständig antiperiplanar zueinander angeordnet sind. Rechnerisch wurde gezeigt, dass der Einbau des Olefins die Geometrie verbessert, und die Fragmentierung erleichtert. Demzufolge scheint eine Geometrie, die einer antiperiplanaren Anordnung sehr nahe kommt, entscheidend zu sein. Eine an sich langsame Racemisierung von *ent*-**345** ($t_{1/2} = 32$ h) ermöglichte die Synthese von in hohem Maße enantiomerenangereicherten neungliedrigen Ringderivaten. Ausgehend von *ent*-**345** wurde ein divergenter stereoselektiver Weg zu den Kernstrukturen der Verbindungsfamilien von Xeniolid (**348**), Xenibellol (**349**) und Florlid (**350**) realisiert.^[164]

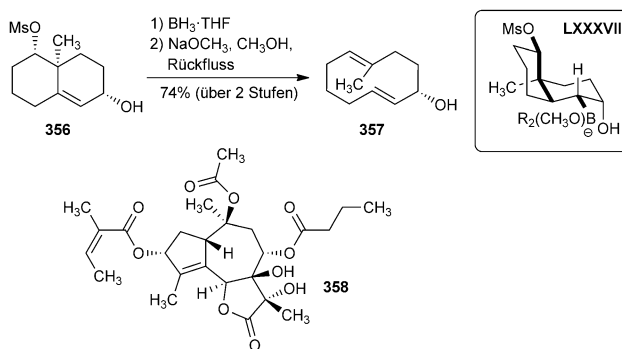
Periplanone, in hohem Maße ungesättigte Sesquiterpene und Sexualpheromone der Amerikanischen Großschabe, wurden ebenfalls über eine C-C-Fragmentierung synthetisiert (Schema 90).^[165] Die Schlüsselreaktion ergab ein *exo*-Olefin



Schema 90. Saicic's Schlüsselfragmentierung auf dem Wege zu Synthesen der (±)-Periplanone **353–355** (2004).^[165]

und den gewünschten zehngliedrigen Ring. Saicic und Mitarbeiter entwickelten das primäre, von **351** abgeleitete Mesylat für eine hydroxidgeförderte Fragmentierung im späten Stadium der Synthese. Die sich anschließende erfolgreiche Synthese von Periplanon C (**353**) stellte zugleich formale Synthesen der Periplanone A (**354**) und D (**355**) dar.

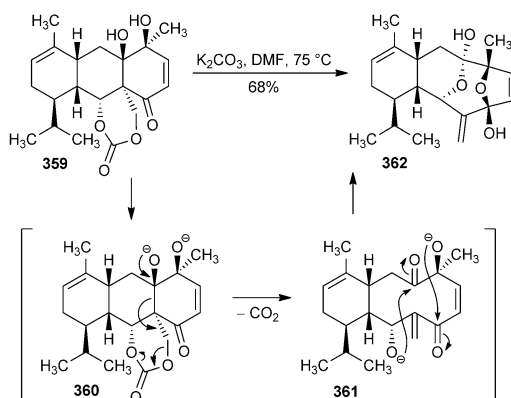
Ley und Mitarbeiter setzten eine Variation der Marshall-Ausführung der C-C-Fragmentierung auf dem Weg zu Thapsigarginen wie Nortrilobolid (**358**) ein (Schema 91).^[166]



Schema 91. Ley's Zugang zu den Thapsigarginen (2004).^[166]

Diese Familie komplexer Guaianolidterpene zeichnet sich durch verschiedene biologische Aktivitäten aus, einschließlich der potenten und selektiven Ca^{2+} -Modulation und der Apoptoseinduktion in Prostatakrebszellen. Eine seitenselektive Hydroborierung von **356** ergab das α -Alkylboranintermediat. Eine Ringerweiterung über Fragmentierung des Boronats, gefördert durch Methoxid (vgl. **LXXXVII**), verlief glatt zu dem Cyclodecadien **357**.

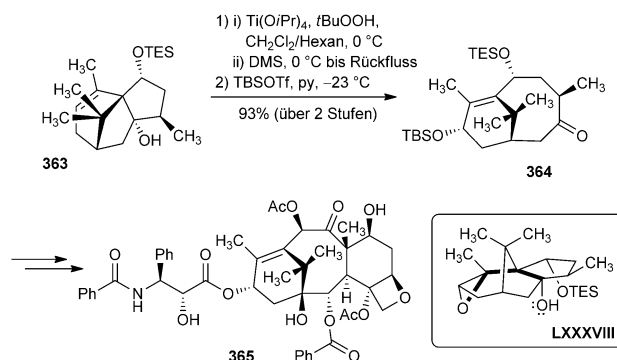
Winkler und Mitarbeiter beschrieben den Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts von Eleutherobin, einem Diterpenglycosid mit einer stark ausgeprägten Antitumoraktivität, über einen regioselektiven Prozess bestehend aus einer Fragmentierung, einer Decarboxylierung und einer zweifachen Halbketalbildung (Schema 92).^[167] Erhitzen von **359** in



Schema 92. Winklers Fragmentierungskaskade zu dem Eleutherobin-Kernstück (**362**) (2003).^[167]

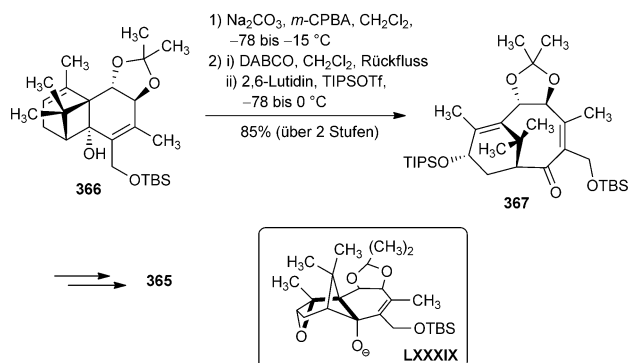
Gegenwart von Kaliumcarbonat in DMF lieferte **362** als einziges Produkt. Die Autoren äußerten sich nicht zur Möglichkeit eines stufenweisen Ablaufs, nämlich einer Retroaldolreaktion/ β -Eliminierung. Luptons Ergebnisse (Schema 45) können für die selektive Spaltung von primären Carbonat-C-O-Bindungen neben sekundären Carbonat-C-O-Bindungen (**360**) von Bedeutung sein. Unabhängig davon sind diese Selektivität und die elegante Strategie besonders erwähnenswert.

Die vielleicht komplexesten bis heute unter Verwendung einer Fragmentierung als Schlüsselschritt synthetisierten Naturstoffe sind diejenigen mit hochfunktionalisierten zehngliedrigen Ringen. Holton und Mitarbeitern gelang beispielsweise die Totalsynthese des potenten krebshemmenden Wirkstoffs Taxol (**365**) mithilfe dieser Transformation (Schema 93).^[168] Eine Lewis-Säure-geförderte Epoxyalkohol-Fragmentierung des Bicyclo[3.2.1]octans **363** legte das AB-Ringsystem **364** frei. Bemerkenswert ist die offensichtlich synperiplanare Ausrichtung der Fragmentierung (vgl. **LXXXVIII**). Diese geplante Reaktion wurde auch im Rahmen von Modellstudien evaluiert, die bestätigten, dass die stereochemische Anordnung einer einfachen Fragmentierung entgegenkommt, wohingegen die entsprechenden *exo*-Epoxide in den Modellstudien keine saubere Umsetzung zu den zum Ziel gesetzten Alkenen ergaben.^[169]



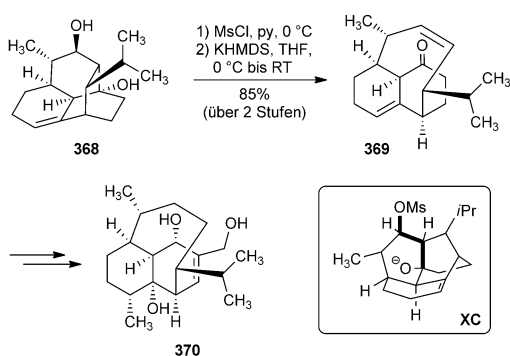
Schema 93. Holtons Lewis-Säure-geförderte Epoxyalkohol-Fragmentierung in der Synthese von Taxol (**365**) (1994).^[168]

Dieses Phänomen kann am besten mit einem stufenweisen Mechanismus erklärt werden, bei dem das Epoxid zunächst zu einem tertiären Carbokation ionisiert. Im Rahmen einer anderen Synthese dieser Zielverbindung realisierten Wender und Mitarbeiter einen noch prägnanteren Weg über das ähnliche, von dem Bicyclo[3.1.1]heptan **366** abgeleitete Epoxid (Schema 94).^[170] Interessanterweise wurde diese Fragmentierung (**LXXXIX**), die auch das Thema mehrerer Modellstudien ist,^[171] unter milden basischen Bedingungen durchgeführt.



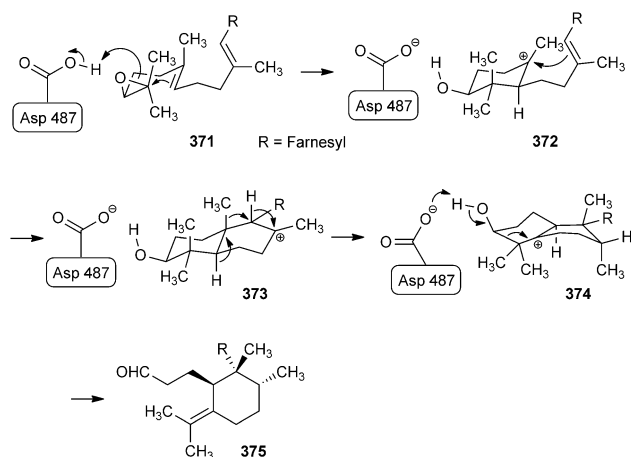
Schema 94. Wenders basengeförderte Epoxyalkohol-Fragmentierung in der Synthese von Taxol (1997).^[170]

Das strukturell komplizierte Diterpen Vinigrol (**370**, Schema 95) ist ein blutdrucksenkendes Mittel, ein Antagonist des Tumornekrosefaktors und ein Inhibitor der durch den plättchenaktivierenden Faktor induzierten Thrombozytenaggregation. Baran und Mitarbeiter entwickelten einen Zugang zu dem anspruchsvollen Kerngerüst über eine baseninduzierte Fragmentierung,^[172] die sie auch zur Synthese von Vinigrol einsetzten.^[173] Bei dieser Ringerweiterung wurde die Deprotonierung des tertiären Alkohols des von dem Tetracyclus **368** abstammenden Monomesylats von einer sauberen Fragmentierung zu dem Tricyclus **369** begleitet, der für eine Vollendung der Synthese passend funktionalisiert war.



Schema 95. Schlüsselfragmentierung in Barans Synthese von (±)-Vinigrol (**370**) (2009).^[173]

Zum Schluss führen wir in diesem Abschnitt die vor kurzem in der Triterpen-Biosynthese entdeckte C-C-Fragmentierung an.^[174] Es wurde gezeigt, dass die Synthase At5g42600 der kleinen Blütenpflanze *Arabidopsis thaliana* die Umsetzung von Oxidosqualen (**371**) zu Marneral (**375**) katalysierte, einer carbocyclischen Vorstufe von komplexeren Triterpenen (Schema 96). Oxidosqualen scheint zunächst



Schema 96. Von Matsuda identifizierte Fragmentierung der Oxidosqualencyclase aus *Arabidopsis* in der Biosynthese von Marneral (**375**) (2006).^[174]

durch Aspartat 487 deprotoniert zu werden und dann carbokationische Cyclisierungen einzugehen (**371**→**373**). Eine anschließende Serie aus 1,2-Hydrid- und Methylwanderungen (**373**→**374**) gefolgt von einer Fragmentierung des tertiären Carbokations **374**, die teilweise durch Aspartat 487 vereinfacht wurde, erzeugt den Secoaldehyd **375**.

4. Zusammenfassung und Ausblick

In einem Jahrzehnt der großer Fortschritte auf dem Gebiet der organischen Chemie entwickelte Eschenmoser eine Reaktion weiter, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung spaltete und zugleich eine Kohlenstoff-Kohlen-

stoff-Doppelbindung ortsspezifisch bildete.^[1] Hier wurden die relevanten Daten der letzten fünfzig Jahre gesammelt und mechanistisch in Zusammenhang gebracht, und die Effektivität der neuen Transformationen wurde durch ihren Einsatz in einer Ringöffnungskaskade verdeutlicht. Die Anwendungsbreite und Grenzen der Reaktionsvielfalt wurde vielfach evaluiert. Wichtige frühe Beiträge schlossen die Arbeiten von Henbest,^[67,68] Grob,^[71,80,81] Stork^[74] und insbesondere Marshall^[90,92,93] ein, die demonstrierten, dass viele nützliche Anionäquivalente an den vielseitigen Reaktionen teilnehmen werden, Wharton, der die Strategie wesentlich ausgebaut hat, um auch Ringerweiterungen durchführen zu können^[75,76,78] und Corey, der als erster demonstrierte, dass diese Transformation die Totalsynthese von Naturstoffen stark vereinfachen kann.^[85] Grobs Beiträge waren bei der Entwicklung eines klaren Reaktionsverständnisses hilfreich. Er prägte die Begriffe Elektrofug, Nucleofug und Fragmentierung, und klassifizierte die Art der Transformation als unterschiedlich von Additionen, Eliminierungen, Substitutionen und Umlagerungen.^[8a,b] Er untersuchte auch Fragmentierungen von Cinchonaalkaloiden und weiteren Substraten und zeigte, dass der Mechanismus der Bildung von Nitrilen unter Beckmann-Bedingungen in diesen Rahmen fiel.^[37a-d] Fragmentierungsmethoden zur Bildung von Alkinen wurden von Bodendorf,^[41] Eschenmoser^[42,43] und Tanabe vorangebracht,^[44,45] und Corey^[47] und andere steuerten praktische Verbesserungen bei. Infolgedessen bildete sich die heterolytische C-C-Fragmentierung als leistungsstarke Methode heraus, um über Ringöffnung und Ringerweiterung selektiv funktionalisierte Nitrile, Alkine und insbesondere Alkene herzustellen.

Viele neue und modifizierte Methoden und Totalsynthesen, die auf C-C-Fragmentierungen beruhen, und bedeutende mechanistische Modelle wurden im Laufe der letzten zwanzig Jahre entwickelt. Diese Veröffentlichungen erweitern die Substratbreite und vergrößern das Reaktionsspektrum von Alkenen auf Alkine, Allene und verwandte funktionelle Gruppen, und demonstrieren ihre Anwendung in kurzen Synthesen.

Gelegenheiten für Entdeckungen und Raum für Kreativität sind auf dem Gebiet der C-C-Fragmentierungen reichlich vorhanden. Zusätzliche mechanistische Untersuchungen würden nützliche Erkenntnisse bezüglich der stereoelektronischen Erfordernisse dieser Reaktionen zur Verfügung stellen. Die größte Einschränkung konzentrierter C-C-Fragmentierungen liegt in ihren strukturellen Voraussetzungen. Während der ideale Winkel zwischen der Abgangsgruppe und der C-C-Bindung, die gespalten wird, 180° beträgt, ist noch nicht vollständig verstanden, wie klein dieser Winkel sein darf; auch die Rolle weiterer Funktionalitäten in diesem Prozess ist noch unklar.^[142,163] Experimentelle und rechnergestützte mechanistische Untersuchungen würden unser Verständnis dieser Aspekte verbessern und die Bewertung vorgeschlagener Fragmentierungen erleichtern. Darüber hinaus würden C-C-Fragmentierungen durch die Einbeziehung eines breiteren Satzes an Elektronenquellen (Elektrofugen) und neuer Elektronenfallen (Nucleofugen) einen gesteigerten Nutzen finden. Murphys Forschungen zu Nitronen sind ein außergewöhnliches Beispiel.^[110] Dudleys Ausführungen darüber, dass Triflate praktisch und zuverlässig sind,

ein weiteres.^[105] Mehrere Studien der letzten Jahre betonen die Vorteile des Ausnutzens der Freisetzung von Ringspannung und der Spaltung schwacher Bindungen, um Fragmentierungen zu vereinfachen. Diese Prinzipien wurden bisher jedoch nur wenig erforscht. Die Arbeit von Jung ist in diesem Zusammenhang besonders erwähnenswert.^[129] Eine konzentrierte C-C-Fragmentierung zur Erzeugung mehrerer C-C-Mehrfachbindungen hat das Potenzial, die organische Synthese weiter voranzutreiben; die gezielte Einführung von mehreren Kohlenstoff-Kohlenstoff- π -Bindungen über eine erweiterte Fragmentierung wurde allerdings nur in wenigen Beispielen beschrieben.^[97] Zugegebenermaßen sind Fragmentierungen strenge Grenzen gesetzt. Es sind beispielsweise mindestens fünf Atome des Substrats in die Transformation involviert. Solche Einschränkungen wiegen umso schwerer, wenn die Einführung mehrerer C-C-Mehrfachbindungen angestrebt wird – eine Herausforderung, der man sich stellen muss. Die Fragmentierungsmethodik könnte durch eine verstärkte Anwendung von Kaskadensequenzen signifikant erweitert werden. Dies gilt insbesondere für die Bildung solcher Produkte, deren Abstammung von den Fragmentierungsvorstufen nicht offensichtlich ist. Die erfolgreichen Ausführungen von Cramer illustrieren diese Erkenntnis in ausgezeichneter Weise, und sie sind auch dadurch bemerkenswert, dass sie Allene als Fragmentierungsprodukte ergeben.^[143] Die neuen Alkin- und Allen-Synthesemethoden wurden bisher nur in wenigen Naturstoffsynthesen eingesetzt. Während der Wert dieser Fortschritte im Fall von Allenen noch überzeugend gezeigt werden muss, haben sich Fragmentierungen zur Alkinbildung als außergewöhnlich nützlich für die Synthese komplexer Moleküle etabliert. Coreys Synthese von Coraxeniolid A – unter stereospezifischem Aufbau eines asymmetrischen Gerüsts – ist eines der vielen herausragenden neuen Beispiele.^[162] In den meisten Untersuchungen zu C-C-Fragmentierungen wird die intrinsische Reaktivität gängiger Ringsysteme oft auf Strukturen mit höherer stereochemischer oder funktioneller Komplexität übertragen. Dann wird die gemeinsame Ringverknüpfung durch die Fragmentierung aufgebrochen, um zu acyclischen oder cyclischen Anordnungen einschließlich mittelgroßer und großer carbocyclischer sowie heterocyclischer Zielverbindungen zu gelangen. Angesichts der Erfordernis, einen Zugang zu spezifischen Substanzen zu gewinnen, ist der aus einer Verbesserung und Erweiterung resultierende Nutzen der C-C-Fragmentierung beträchtlich.

C-C-Fragmentierungen sind nach wie vor von großem Nutzen. Die spannenden Entdeckungen der letzten 20 Jahre setzen die Tradition fort, die in den frühen Jahren der Fragmentierungen begann – durchzogen von kreativen Erkenntnissen und angewendet auf die schwierigsten Probleme der Synthese. In der Tat kann man der Verlockung schwerlich widerstehen, neue Möglichkeiten dieser Transformationen zu erwägen. Erfreulicherweise sind diese noch längst nicht ausgeschöpft.

Wir danken den National Institutes of Health (GM-078145), der National Science Foundation (CHE-1012379), Bristol-Myers Squibb (für die Bewilligung eines Sabbaticals für L.J.W. und für anregende Diskussionen mit BMS-Wissenschaftlern)

und Rutgers, The State University of New Jersey (Louis Bevier Promotionsstipendium für M.A.D.) für ihre Unterstützung.

Eingegangen am 9. Dezember 2012

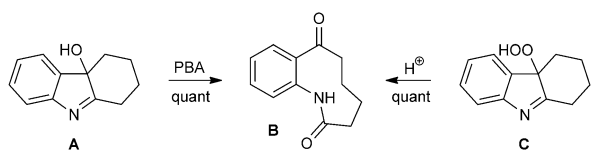
Online veröffentlicht am 23. September 2013

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] A. Eschenmoser, A. Frey, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1660–1666.
- [2] S. A. Julia, A. Eschenmoser, H. Heusser, N. Tarköy, *Helv. Chim. Acta* **1953**, 36, 1885–1891.
- [3] a) D. M. Oldroyd, G. S. Fisher, L. A. Goldblatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2407–2410; b) G. Dupont, R. Dulou, G. Clément, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 1056–1057; c) G. Dupont, R. Dulou, G. Clément, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 1115–1120.
- [4] a) J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 355–357; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330–331; b) W. C. Agosta, A. M. Foster, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 61–63; c) J. J. C. Grové, C. W. Holzapfel, D. B. G. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1305–1308; d) J. J. C. Grové, C. W. Holzapfel, D. B. G. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5817–5820; e) J.-J. Wang, W.-P. Hu, H.-W. Chung, L.-F. Wang, M.-H. Hsu, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13149–13154; f) W.-P. Hu, J.-J. Wang, P.-C. Tsai, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4208–4209; g) E. R. Alonso, K. A. Tehrani, M. Beolens, D. W. Knight, V. Yu, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3921–3923.
- [5] Diese Transformationen sind sehr alt (siehe Lit. [53]) und wurden zunächst von Corey als decarboxylierende Eliminierungen beschrieben (E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5897–5905). Die stereochemischen Voraussetzungen wurden erstmals von Cristol und Norris beschrieben (S. J. Cristol, W. P. Norris, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 632–636).
- [6] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **2001**.
- [7] a) N. Risch, M. Langhals, T. Hohberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4465–4468; b) N. Cramer, J. Juretschke, S. Laschat, A. Baro, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1397–1400.
- [8] a) C. A. Grob, P. W. Schiess, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 1–14; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1–15; b) C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 543–554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535–622; c) R. T. Conley, S. Ghosh, *Mechanisms of Molecular Migrations*, Bd. 4 (Hrsg.: B. S. Thyagarajan), Wiley-Interscience, New York, **1971**, S. 197–308; d) J. A. Marshall, *Synthesis* **1971**, 229–235; e) R. E. Gawley, *Org. React.* **1988**, 35, 1–420; f) D. Caine, *Org. Prep. Proced. Int.* **1988**, 20, 1–51; g) P. Weyerstahl, H. Marschall, *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 6 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1041–1070; h) Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley-Interscience, Chichester, **2009**, S. 288–295; i) K. Prantz, J. Mulzer, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3741–3766; j) T.-L. Ho, *Heterolytic Fragmentation of Organic Molecules*, Wiley, New York, **1993**; k) C. J. M. Stirling, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 517–567; l) J. Reucroft, P. G. Sammes, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, 25, 135–169. Für eine hervorragende Diskussion der Stereoelektronik von Fragmentierungen siehe P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1983**, S. 209–290.
- [9] Grob zitierte Eschenmosers Beiträge zweimal, nämlich in seiner ersten Veröffentlichung (Lit. [71]) und in seinem zweiten Aufsatz (Lit. [8b]). Grob schrieb Eschenmoser nicht zu, dass er als erster die relevanten anionischen Vorstufen abfing, dass er als erster den korrekten Mechanismus formulierte, dass er als erster den Nutzen dieser Transformation erkannte oder dass er als erster eine Fragmentierungsreaktion entwarf, die selektiv

- ein ansonsten schwer erhältliches Produkt ergab. Zusammengekommen könnte dies zur Verbreitung der Idee gedient haben, dass Grob der Erfinder dieser Reaktion ist.
- [10] a) D. H. R. Barton, *Experientia* **1950**, *6*, 316–320; b) D. H. R. Barton, E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1066–1070; c) D. H. R. Barton, *Science* **1970**, *169*, 539–544.
- [11] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835.
- [12] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
- [13] S. Winstein, M. Shatavsky, C. Norton, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4183–4184.
- [14] a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068–5077; b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890–1904.
- [15] J. M. McGuire, R. L. Bunch, R. C. Anderson, H. E. Boaz, E. H. Flynn, H. M. Powell, J. W. Smith, *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 281–283.
- [16] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- [17] J. T. Arnold, S. S. Dharmatti, M. E. Packard, *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 507.
- [18] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469–479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455–465. In diesem Nobelvortrag diskutiert Corey die retrosynthetische Analyse, die er bis ins Jahr 1957 zurückverfolgt.
- [19] J. Baddiley, A. M. Michelson, A. R. Todd, *Nature* **1948**, *161*, 761–762.
- [20] R. U. Lemieux, G. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4118.
- [21] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089–3094.
- [22] V. du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsoyannis, S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4879–4880.
- [23] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109–1110.
- [24] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751.
- [25] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023–2025.
- [26] E. J. Corey, R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1739–1743.
- [27] G. Stork, F. H. Clarke, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1072–1073.
- [28] G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedman, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 384–392.
- [29] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4057.
- [30] a) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1890**, *259*, 309–331; b) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, *309*, 1–31.
- [31] E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 988–993.
- [32] G. Schroeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 1201–1209.
- [33] R. F. Brown, N. M. van Gulick, G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1094–1097.
- [34] a) J. M. Gulland, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1923**, 980–998; b) J. M. Gulland, R. Robinson, *Mem. Proc. Manchester Lit. Philos. Soc.* **1925**, *69*, 79–86.
- [35] L. Knorr, H. Hörlein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3341–3355.
- [36] C. Schöpf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *452*, 211–267.
- [37] a) H. P. Fischer, C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 2539–2553; b) H. P. Fischer, C. A. Grob, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 936–943; c) W. Eisele, C. A. Grob, E. Renk, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 75–76; d) C. A. Grob, H. P. Fischer, W. Raudenbusch, J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1003–1021; e) H. P. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1279–1288.
- [38] G. Stork, J. M. Tabak, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4735–4737.
- [39] E. W. Colvin, S. Malchenko, R. A. Raphael, J. S. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1989–1997.
- [40] Für weitere frühe Beispiel zur Beckmann-Fragmentierung sei auf die Aufsätze von Conley (Lit. [8c]) und Gawley (Lit. [8e]) hingewiesen.
- [41] a) K. Bodendorf, P. Kloss, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 98–99; b) K. Bodendorf, R. Mayer, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3554–3560.
- [42] A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 708–713.
- [43] a) J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalovoda, H. Kaufmann, P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2101–2108; b) D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1461–1465; c) R. K. Müller, D. Felix, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1479–1484; d) D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2896–2912; e) D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1276–1319.
- [44] M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3943–3946.
- [45] M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn, G. Detre, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3739–3743.
- [46] P. Borrevang, J. Hüort, R. T. Rapala, R. Edie, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4905–4907.
- [47] E. J. Corey, H. S. Sachdev, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 579–581.
- [48] J. L. Coke, H. J. Williams, S. Natarajan, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2380–2382.
- [49] a) M. Shimizu, R. Ando, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5246–5248; b) M. Shimizu, R. Ando, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1230–1238.
- [50] M. O. Forster, *J. Chem. Soc. Trans.* **1902**, *81*, 264–274.
- [51] H. Czerny, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 2287–2294.
- [52] a) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1896**, *289*, 337–361; b) O. Wallach, J. Meyer, F. Collmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, *327*, 125–157.
- [53] R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1877**, *188*, 42–104.
- [54] H. Bretschneider, H. Haas, *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 945–951.
- [55] G. Richard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 61C.
- [56] a) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 265–286; b) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 287–316; c) O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *360*, 26–81.
- [57] Z. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 2909–2912.
- [58] Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Rosenmund (K. W. Rosenmund, C. Kittler, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1924**, *262*, 18–24) und Podlewski (J. K. Podlewski, J. Suszko, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1936**, *55*, 392–400) beschrieben.
- [59] Hoffmann (W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495–3512), Smith (M. B. Smith, *Organic Synthesis*, McGraw Hill, New York, **2002**) und Williams (Lit. [140], unten) zitierten irrtümlicherweise Prelog für die Arbeit auf diesem Gebiet: a) V. Prelog, E. Zalán, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 535–545; b) V. Prelog, O. Häflinger, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2021–2029. Obwohl Prelog in der Tat diese Reaktion eingesetzt haben dürfte, enthalten diese Veröffentlichungen unseres Wissens nach keine Fragmentierungen.
- [60] E. M. Gibbs, T. A. Henry, *J. Chem. Soc.* **1939**, 240–246.
- [61] H. S. Mosher, R. Forker, H. R. Williams, T. S. Oakwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4627–4629. Mosher unterbreitet in dieser Veröffentlichung in Fußnote #4 auf S. 4627 den Mechanismus. Es fällt auf, dass er diesen nicht als allgemeines Reaktivitätsprinzip empfiehlt.
- [62] a) O. Kriewitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 57–60; b) O. Kriewitz, *J. Chem. Soc. Abstr.* **1899**, *76*, 298; c) H. J. Prins, *Chem. Weekbl.* **1919**, *16*, 1072–1073; d) H. J. Prins, *Chem.*

Weekbl. **1917**, 14, 627–630. Für wegweisende Referenzen siehe I. M. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 925–957.

- [63] a) A. Slawjanov, *Chem. Zenir.* **1907**, 78, 134–135; b) A. Kalishchev, *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, 46, 427–453.
- [64] F. C. Whitmore, E. E. Stahly, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4153–4157.
- [65] Hinzu kommt die bemerkenswerte Beobachtung von Witkop aus dem Jahr 1950, bei der eine reibungslose oxidative Spaltung des Hydroxyindols **A** mit Perbenzoesäure das cyclische Lactam **B** ergab (B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1428–1429). Dasselbe Produkt wurde aus dem entsprechenden Peroxyindol **C** unter neutralen oder leicht sauren Bedingungen erhalten. Obwohl nicht als solche beschrieben, scheint es sich bei diesen beiden Reaktionen um C-C-Fragmentierungen zu handeln.
- 
- [66] a) J. English, Jr., F. W. Brutcher, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4279–4282; b) H. E. Zimmerman, J. English, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2285–2290; c) H. E. Zimmerman, J. English, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2291–2294; d) H. E. Zimmerman, J. English, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2294–2300.
- [67] R. B. Clayton, H. B. Henbest, *Chem. Ind.* **1953**, 1315–1316.
- [68] R. B. Clayton, H. B. Henbest, M. Smith, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1982–1993.
- [69] J. English, Jr., A. D. Bliss, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4057–4060.
- [70] R. R. Burford, F. R. Hewgill, P. R. Jefferies, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2937–2942.
- [71] C. A. Grob, W. Baumann, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 594–610.
- [72] Eschenmosers Arbeit (Lit. [1] und [2]) scheint in der Anfangszeit der Fragmentierungen vielfach übersehen worden zu sein.
- [73] Grobs Definition der heterolytischen Fragmentierung (siehe Gleichung) wurde weit ausgelegt. In späteren Arbeiten nahm Grob keinen Bezug darauf (z. B. Lit. [8a]). Decarboxylierende Eliminierungen, Retro-Michael-, Retroaldol- und Retro-Mannich-Prozesse werden manchmal als Fragmentierungen bezeichnet.
- $$\overset{\oplus}{A}-\overset{\ominus}{B}-C-D-\overset{\oplus}{X} \longrightarrow A=B + C=D + X^{\ominus}$$
- [74] G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5129–5130.
- [75] P. S. Wharton, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4781–4782.
- [76] P. S. Wharton, G. A. Hiegel, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3254–3257.
- [77] Diese Nomenklatur wurde ursprünglich von Klyne und Prelog vorgeschlagen, siehe: W. Klyne, V. Prelog, *Experientia* **1960**, 16, 521–523.
- [78] P. S. Wharton, Y. Sumi, R. A. Kretchmer, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 234–237.
- [79] Für weitere frühe Beispiele der Wharton-Fragmentierung sei auf den Aufsatz von Cain hingewiesen (Lit. [8f]).
- [80] C. A. Grob, F. Ostermayer, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 1119–1132.
- [81] C. A. Grob, H. R. Kiefer, H. Lutz, H. Wilkens, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 2901–2904.
- [82] W. J. le Noble, H. Guggisberg, T. Asano, L. Cho, C. A. Grob, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 920–924.
- [83] Für weitere Diskussionen von Grob ist zurückzugreifen auf a) C. A. Grob, *Experientia* **1957**, 13, 126–129; b) C. A. Grob, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 27, 1360–1365; c) C. A. Grob, *Gazz. Chim. Ital.* **1962**, 92, 902–915.
- [84] Bereits 1968 tauchte der Begriff „Grob-type“ Fragmentierung in der Literatur auf (L. I. Peterson, R. B. Hager, A. F. Velturo, G. W. Griffin, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1018–1021) und ging schließlich in den allgemeinen Sprachgebrauch über. In Grobs Nachruf (P. Schiess, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4392) wird fälschlicherweise behauptet, dass die C-C-Fragmentierung „unter dem Namen ihres Entdeckers Eingang in Lehrbücher gefunden“ hat.
- [85] a) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 362–363; b) E. J. Corey, R. B. Mitra, H. Uda, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 485–492.
- [86] Beschrieben in einer Fußnote (#22) auf S. 487 von Lit. [85b].
- [87] a) M. Tanabe, D. F. Crowe, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 2955–2958; b) M. Tanabe, D. F. Crowe, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2776–2779.
- [88] J. A. Marshall, C. J. V. Scanio, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3019–3023.
- [89] J. A. Marshall, C. J. V. Scanio, W. J. Iburg, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3750–3754.
- [90] J. A. Marshall, G. L. Bundy, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4291–4292.
- [91] Für eine detaillierte Beschreibung der frühen Entwicklungen dieser Reaktion sei auf den Aufsatz von Marshall hingewiesen (Lit. [8d]).
- [92] J. A. Marshall, J. L. Belletire, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 871–874.
- [93] J. A. Marshall, J. L. Belletire, *Synth. Commun.* **1971**, 1, 93–97.
- [94] J. M. Brown, T. M. Cresp, L. N. Mander, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3984–3986.
- [95] R. Zurflüh, E. N. Wall, J. B. Siddall, J. A. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6224–6225.
- [96] D. Sternbach, M. Shibuya, F. Jaisli, M. Bonetti, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 670–672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 634–635.
- [97] M. Shibuya, F. Jaisli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 672–673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 636–637.
- [98] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4293–4305.
- [99] M. Kirihaara, K. Niimi, T. Momose, *Chem. Commun.* **1997**, 599–600.
- [100] M. S. Laxmisha, G. S. R. Subba Rao, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3759–3761.
- [101] Z. Tokić-Vujošević, Ž. Čeković, *Synthesis* **2001**, 2028–2034.
- [102] A. G. Martínez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, S. M. Cerero, B. L. Maroto, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9447–9451.
- [103] Für weitere neue Beispiele zur Beckmann-Fragmentierung siehe Lit. [8h].
- [104] P. von Zezschwitz, F. Petry, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4035–4046.
- [105] a) S. Kamijo, G. B. Dudley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5028–5029; b) S. Kamijo, G. B. Dudley, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6499–6507; c) S. Kamijo, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2006**, 8, 175–177; d) D. M. Jones, M. P. Lisboa, S. Kamijo, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3260–3267.
- [106] J. Tummatorn, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2011**, 13, 158–160.
- [107] S. Kamijo, G. B. Dudley, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5629–5632.
- [108] a) C. Draghici, M. Brewer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3766–3767; b) A. Bayir, C. Draghici, M. Brewer, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 296–302.
- [109] N. P. Tsvetkov, A. Bayir, S. Schneider, M. Brewer, *Org. Lett.* **2012**, 14, 264–267.

- [110] J. A. Murphy, M. Mahesh, G. McPheators, R. V. Anand, T. M. McGuire, R. Carling, A. R. Kennedy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233–3236.
- [111] a) D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 945–946; b) Y. Zeng, B. T. Smith, J. Hershberger, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8065–8067.
- [112] J. Hierold, A. Gray-Weale, D. W. Lupton, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6789–6791.
- [113] J. Hierold, T. Hsia, D. W. Lupton, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 783–792.
- [114] G. Mehta, N. Mohal, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5791–5794.
- [115] a) V. Prelog, K. Schenker, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 2044–2053; b) M. A. Casadei, C. Galli, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1051–1056.
- [116] C. M. Amann, P. V. Fisher, M. L. Pugh, F. G. West, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2806–2807.
- [117] G. A. Molander, Y. Le Huérou, G. A. Brown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511–4516.
- [118] G. Barbe, M. St-Onge, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5497–5499.
- [119] G. Lemonnier, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5832–5837.
- [120] N. Risch, M. Langhals, W. Mikosch, H. Bögge, A. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9411–9412.
- [121] O. Arjona, A. G. Csáky, M. C. Murcia, J. Plumet, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3667–3672.
- [122] N. Tada, K. Miyamoto, M. Ochiai, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1143–1144.
- [123] a) G. W. Kabalka, D. Tejedor, N.-S. Li, R. R. Malladi, S. Trotman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6438–6439; b) G. W. Kabalka, N.-S. Li, D. Tejedor, R. R. Malladi, S. Trotman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3157–3161.
- [124] J. Barluenga, M. Álvarez-Pérez, K. Wuerth, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 905–908.
- [125] J. Boivin, J. Pothier, L. Ramos, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9239–9241.
- [126] M. Vámos, K. Ozboya, Y. Kobayashi, *Synlett* **2007**, 1595–1599.
- [127] W. Zhang, P. Dowd, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 957–960.
- [128] D. S. Stojanova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 925–934.
- [129] M. E. Jung, P. Davidov, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 627–629.
- [130] W. Adam, R. Stössel, A. Treiber, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2879–2884.
- [131] T. Yamamoto, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8523–8528.
- [132] M. De Giacomo, R. M. Bettolo, R. Scarpelli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3469–3470.
- [133] M. Mori, M. Kimura, Y. Takahashi, Y. Tamaru, *Chem. Commun.* **2006**, 4303–4305.
- [134] K. Vyakaranam, S. Körbe, H. Divišová, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15795–15801.
- [135] G. Li, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3526–3528.
- [136] Die zur Modellierung dieser komplexen Fragmentierungen verwendeten Systeme sind in den zitierten Referenzen beschrieben und werden hier nicht erörtert.
- [137] a) A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Bd. 1 (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 3–36; b) S. Ma in *Modern Allene Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 595–684; c) H. Kim, L. J. Williams, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 870–894.
- [138] a) E.-i. Negishi, A. O. King, W. L. Klima, W. Patterson, A. Silveira, Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526–2528; b) E.-i. Negishi, A. O. King, J. M. Tour, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 44–47; c) E. Torres, G. L. Larson, G. J. McGarvey, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1355–1358; d) K. M. Brummond, E. A. Dingess, J. L. Kent, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6096–6097; e) K. M. Brummond, H. Wan, J. L. Kent, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6535–6545; f) X. Pu, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10874–10875; g) P. Maity, S. D. Lepore, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 158–162.
- [139] M. Sugai, K. Tanino, I. Kuwajima, *Synlett* **1997**, 461–462.
- [140] a) R. V. Kolakowski, M. Manpadi, Y. Zhang, T. J. Emge, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12910–12911; für zusätzliche rechnergestützte Untersuchungen zur C-C-Fragmentierung siehe: b) H. E. Zimmerman, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1579–1580; c) R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960–4961.
- [141] In der Originalpublikation sind die stereospezifisch erzeugten Allene falsch wiedergegeben.
- [142] D. Xu, M. A. Drahl, L. J. Williams, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 937–943.
- [143] T. Saget, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9146–9149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8962–8965.
- [144] L. Cao, J. Sun, X. Wang, R. Zhu, H. Shi, Y. Hu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5036–5041.
- [145] L. N. Mander, M. M. McLachlan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2400–2401.
- [146] D. M. Jones, S. Kamijo, G. B. Dudley, *Synlett* **2006**, 936.
- [147] D. M. Jones, G. B. Dudley, *Synlett* **2010**, 223.
- [148] a) A. Krief, D. Surleraux, H. Frauenrath, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6157–6160; b) A. Krief, D. Surleraux, *Synlett* **1991**, 273–275; c) A. Krief, D. Surleraux, N. Ropson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 289–292.
- [149] Y. M. A. W. Lamers, G. Rusu, J. B. P. A. Wijnberg, A. de Groot, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9361–9369.
- [150] H. Koshimizu, T. Baba, T. Yoshimitsu, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2777–2780.
- [151] X.-S. Peng, H. N. C. Wong, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 111–120.
- [152] K. Kim, J. K. Cha, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5438–5440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5334–5336.
- [153] a) K. Prantz, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5130–5133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5030–5033; b) K. Prantz, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 485–506.
- [154] G. Lemonnier, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7465–7467.
- [155] R. Villagómez-Ibarra, C. Alvarez-Cisneros, P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9285–9300.
- [156] T. Yoshimitsu, M. Yanagiya, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5215–5218.
- [157] J. T. Njardarson, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2431–2434.
- [158] a) L. A. Paquette, S. Nakatani, T. M. Zydowsky, S. D. Edmondson, L.-Q. Sun, R. Skerlj, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3244–3254; b) L. A. Paquette, S. D. Edmondson, N. Monck, R. D. Rogers, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3255–3265.
- [159] L. A. Paquette, J. Yang, Y. O. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6542–6543.
- [160] P. D. Thornton, D. J. Burnell, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3195–3198.
- [161] D. Renneberg, H. Pfander, C. J. Leumann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9069–9079.
- [162] O. L. Larionov, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2954–2955.
- [163] Y. Zhang, S. D. Lotesta, T. J. Emge, L. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1882–1885.
- [164] M. A. Drahl, N. G. Akhmedov, L. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 325–328.
- [165] A. Ivkovic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1221–1224.
- [166] S. V. Ley, A. Antonello, E. P. Balskus, D. T. Booth, S. B. Christensen, E. Cleator, H. Gold, K. Högenauer, U. Hüniger, R. M. Myers, S. F. Oliver, O. Simic, M. D. Smith, H. Søhoel, A. J. A. Woolford, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12073–12078.
- [167] J. D. Winkler, K. J. Quinn, C. H. MacKinnon, S. D. Hiscock, E. C. McLaughlin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1805–1808.

- [168] R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598.
- [169] R. A. Holton, R. M. Kennedy, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4455–4458.
- [170] a) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Gränicher, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Mühlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755–2756; b) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757–2758.
- [171] a) P. A. Wender, T. P. Mucciario, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5878–5879; b) B. Kerker, D. D. Khac, M. Fétizon, F. Guir, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3223–3226.
- [172] T. J. Maimone, A.-F. Voica, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3097–3099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3054–3056.
- [173] T. J. Maimone, J. Shi, S. Ashida, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17066–17067.
- [174] Q. Xiong, W. K. Wilson, S. P. T. Matsuda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1307–1310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1285–1288.
-