

Eine Synthese von (\pm)-Aplydacton

Robin Meier und Dirk Trauner*

Professor Samuel J. Danishefsky zum 80. Geburtstag gewidmet

Abstract: Aplydacton ist ein außergewöhnliches bromiertes Sesquiterpenoid aus dem Seehasen *Aplysia dactylomela*. Sein gespanntes Gerüst umfasst zwei vier- und drei sechsgliedrige Ringe und weist drei benachbarte quartäre Kohlenstoffatome auf. Obwohl es höchstwahrscheinlich photochemischen Ursprungs ist, schlugen Versuche, es aus einer Chamigranvorstufe zu synthetisieren, bisher fehl. Wir stellen nun eine Totalsynthese von Aplydacton vor, die zwei photochemische, nicht-biomimetische Reaktionen nutzt, die effektiv die beiden Cyclobutanringe aufbauen. Darauf hinaus enthält unsere Synthese eine intramolekulare Barbier-Reaktion und führte zur Entwicklung neuer radikalischer Reaktionsbedingungen, um den sterisch gehinderten sekundären Bromsubstituenten des Naturstoffs einzuführen.

Photochemische Umwandlungen sind relativ selten in der Biosynthese, können aber den Zugang zu ungewöhnlichen Strukturen eröffnen.^[1] Dies scheint vor allem in Organismen relevant zu sein, die im seichten Meerwasser (sub)tropischer Breitengrade leben, wo die Sonneneinstrahlung vergleichsweise intensiv ist.^[2]

Im Jahr 2001 berichteten Stonik et al. über die Isolierung des faszinierenden Naturstoffs Aplydacton (**1**) aus *Aplysia dactylomela* (Abbildung 1).^[3] Dieser Seehase produziert zusätzlich Dactylon (**2**) und die bromierten Chamigrane **3** und **4**.^[4] Das biologische Material wurde in einer Wassertiefe von 3–5 m an der Nordküste Madagaskars gesammelt. Darum liegt die Vermutung nahe, dass die Cyclobutanringe in **1** durch eine intramolekulare photochemische [2+2]-Cycloaddition von **2** gebildet werden.^[5] Stonik et al. berichteten jedoch, dass **2** auch unter Langzeitbestrahlung mit UV-Licht nicht in **1** überführt werden konnte.^[3] Obwohl eine genauere Beobachtung dieser Reaktion mit modernen theoretischen und photochemischen Methoden sinnvoll scheint, entschieden wir uns, alternative Ansätze zur Synthese von **1** zu untersuchen.

Die polycyclische Struktur von **1** stellt wegen der hohen Ringspannung und der sterischen Überfrachtung des Tetra-cyclo[4.4.2.0^{1,6}.0^{3,11}]dodecan-Gerüsts eine beträchtliche Herausforderung dar. In diesem System liegt eine [2]-Ladderanstruktur^[6] und eine *cis*-Decalin-Einheit vor, die vier quartäre Kohlenstoffatome und ein sekundäres, neopentylisches

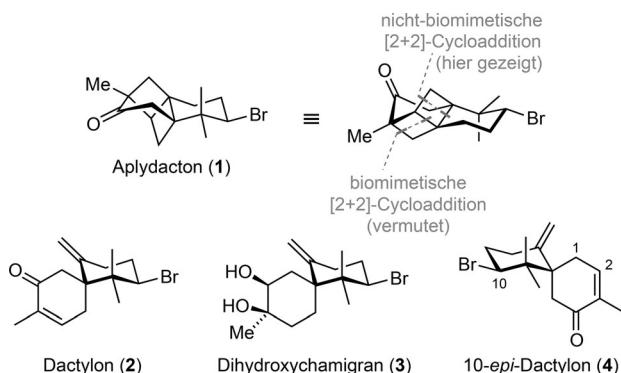
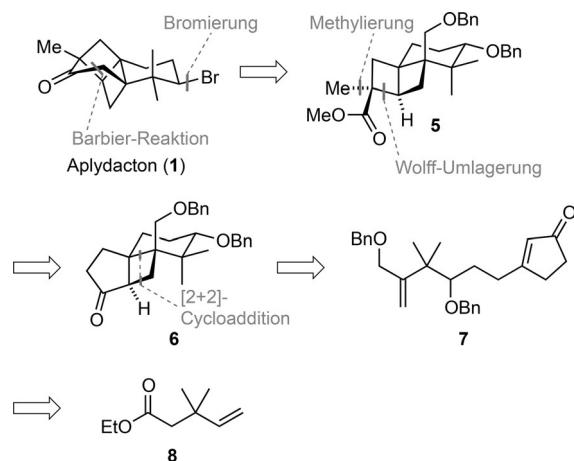


Abbildung 1. Aplydacton (**1**) und die Chamigrane **2–4**, isoliert aus dem Seehasen *Aplysia dactylomela*.

Bromid enthält. Wegen der starken Verzerrung der Bindungslängen und -winkel in diesem verbrückten Ringsystem geht Aplydacton (**1**) unter sauren Bedingungen eine Wagner-Meerwein-Umlagerung ein.^[3]

Ungeachtet der faszinierenden Struktur von **1** gibt es unseres Wissens bisher nur eine Studie zu seiner Synthese.^[7] In dieser Arbeit stellen wir die erste Totalsynthese von Aplydacton (**1**) vor; sie basiert auf photochemischen Umwandlungen.

Die Verwendung eines in situ erzeugten Cyclobutadien-derivats^[6,8] oder die Kontraktion eines Bicyclo[3.2.0]heptan-Ringsystems^[6,8d,9] schien uns für den Aufbau der zentralen Bicyclo[2.2.0]hexan-Struktur am effektivsten. Da sich eine Cyclobutadien-Cycloaddition als nicht durchführbar erwies, stützten wir unsere Retrosynthese auf die Verwendung einer



Schema 1. Retrosynthese von Aplydacton (**1**).

[*] R. Meier, Prof. Dr. D. Trauner

Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
81377 München (Deutschland)
E-Mail: dirk.trauner@lmu.de

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201604102> zu finden.

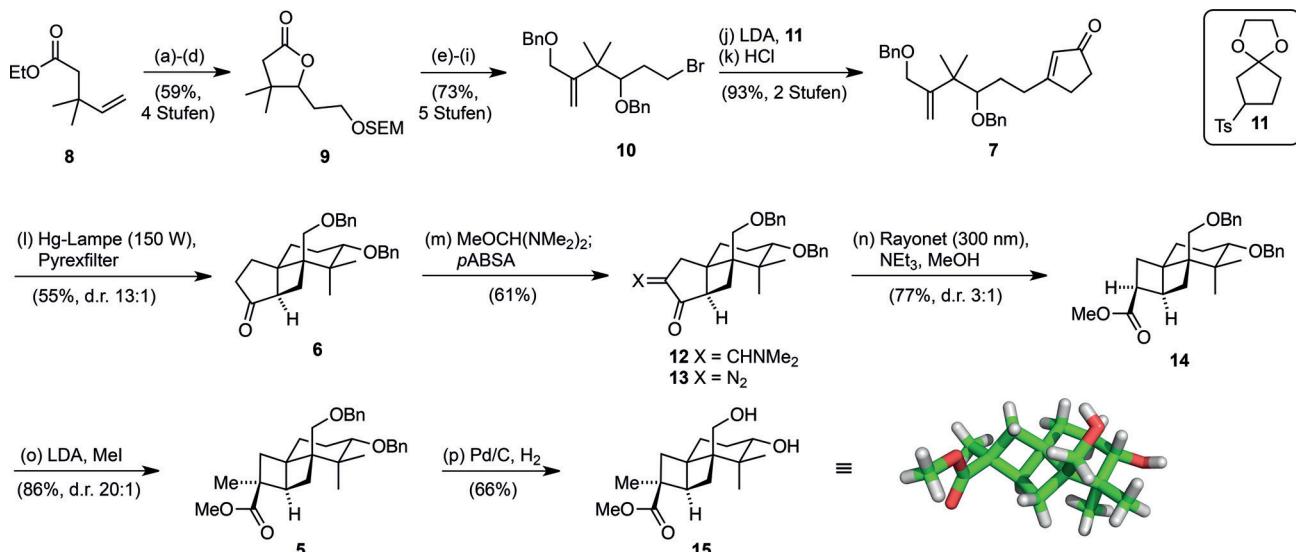
[2+2]-Cycloaddition und einer Ringkontraktion (Schema 1). Eine Bromierung am Ende der Synthese und die Öffnung eines sechsgliedrigen Rings würden für **5** als Intermediat sprechen, das mithilfe einer Wolff-Umlagerung und einer Methylierung aus **6** zugänglich sein könnte. Des Weiteren sollte es möglich sein, das Intermediat **6** in einem Schritt durch intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition aus dem Cyclopentenon **7** zu erzeugen. **7** wiederum ließe sich aus dem bekannten Ester **8** aufbauen.

Als Erstes synthetisierten wir das Alkylbromid **10** ausgehend vom Ester **8** (Schema 2), wobei letzterer über eine Johnson-Claisen-Umlagerung zugänglich ist.^[10] Eine Reaktionssequenz bestehend aus einer ersten Ozonolyse,^[11] einer Allylierung mit spontaner Lactonisierung,^[11] einer zweiten Ozonolyse mit voller Reduktion und einer SEM-Schützung lieferte das Lacton **9**. Nach einer Methenylierung,^[12] Reduktion und doppelten Benzylierung von **9** wurde durch selektive Entschützung der SEM-Gruppe^[13] und Bromierung das Bromid **10** im Multigramm-Maßstab erhalten (Gesamtausbeute ausgehend von **8**: 43%). Für die Einführung der Cyclopentenon-Einheit nutzten wir eine Methode von Yoshida und Saito.^[14] Der Verknüpfung des Sulfons **11** mit dem Bromid **10** folgte eine säureinduzierte Entschützung und Eliminierung, die in exzellenter Ausbeute das Enon **7** ergab. In der nachfolgenden photochemischen [2+2]-Cycloaddition wurden zwei quartäre Stereozentren neben einer sterisch anspruchsvollen *gem*-Dimethylstruktur aufgebaut.^[5b,15] Nach einiger Optimierung wurde das Schlüsselintermediat **6** durch Bestrahlung von **7** mit UV-Licht in annehmbarer Ausbeute und sehr guter Diastereoselektivität erhalten. Die relative

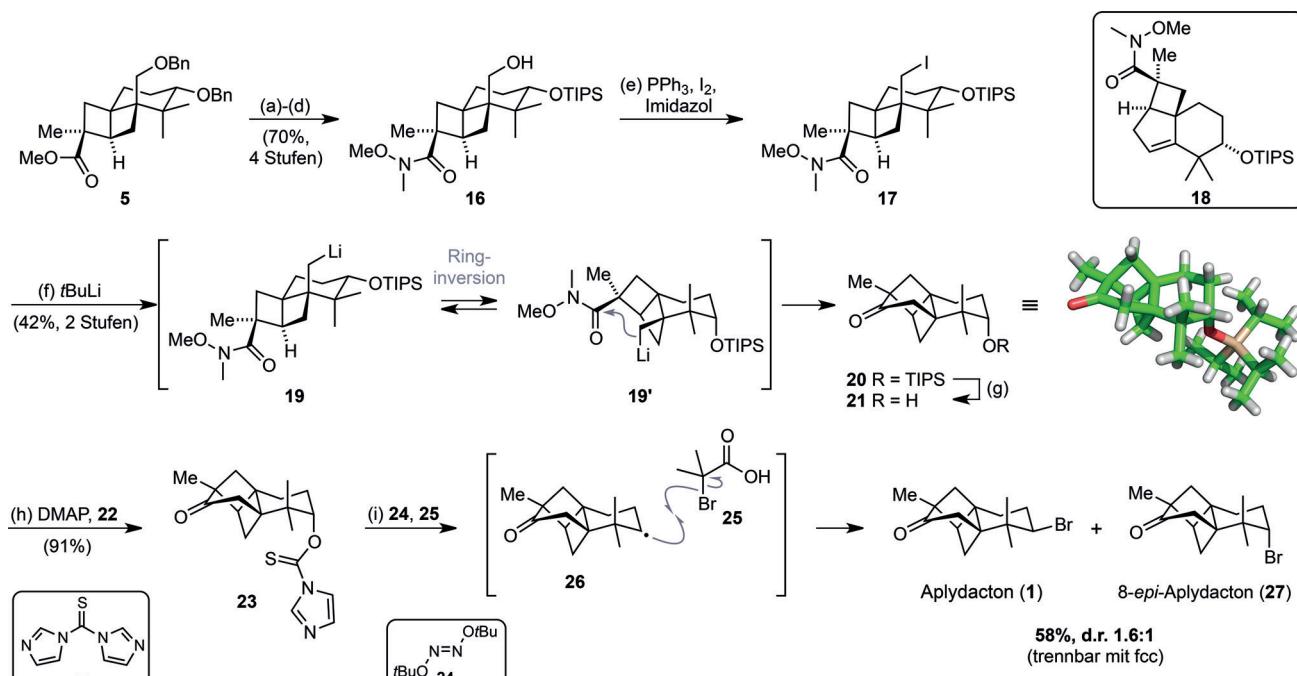
Konfiguration des komplexen Ringsystems wurde mit NOESY-Experimenten bestimmt.

Um die Ladderastruktur von Aplydacton (**1**) zu erzeugen, musste der Cyclopentanonring in **6** kontrahiert werden. Jedoch erwies sich die Synthese des α -Diazoketons **13** als unerwartet schwierig. Aktivierung von **6** durch Formylierung^[16] oder Trifluoracetoxylierung^[17] und ein anschließender Diazotransfer lieferten wie der direkte Diazotransfer^[18] niedrige Ausbeuten. Erst die Umsetzung des Enamins **12** mit *p*ABSA führte zu **13**.^[9a,19] Die nachfolgende photochemische Wolff-Umlagerung^[20] verlief problemlos und ergab das Laddera **14** in guter Ausbeute als 3:1-Diastereomeren-Gemisch (Hauptdiastereomer gezeigt). Nach der Deprotierung wurde das Bicyclo[2.2.0]hexan-Gerüst in guter Ausbeute von der weniger gehinderten Seite methyliert. Die Struktur des Intermediats **5**, das alle quartären Stereozentren enthält, wurde aus NOESY-Experimenten hergeleitet und konnte anhand einer Kristallstrukturanalyse des durch vollständige Entschützung erzeugten Diols **15** bestätigt werden.

Um das Kohlenstoffgerüst von **1** zu erhalten, war es nun notwendig, den sechsgliedrigen Ring zu schließen. Während eine selektive Funktionalisierung der primären Alkoholgruppe nicht möglich war, konnte die sekundäre Alkoholgruppe im Intermediat **5** unter reduktiven Bedingungen selektiv entschützt werden (Schema 3). Anschließende Schützung als Silylether und Entschützung der primären Alkoholgruppe sowie die Überführung der Esterfunktionalität in ein Weinreb-Amid lieferten **16**. Iodierung unter den Bedingungen von Garegg und Samuelsson^[21] erzeugte das äußerst labile Iodid **17**, das leicht in das Cyclopenten **18** umlagerte.^[22]



Schema 2. Synthese des Schlüsselintermediats **5**. a) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78^\circ C$; PPh_3 , $-78^\circ C \rightarrow RT$, 95%; b) Zn , Allylbromid, THF , $0^\circ C \rightarrow RT$, 78%; c) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78^\circ C$; PPh_3 , $-78^\circ C \rightarrow RT$; $NaBH_4$, $0^\circ C \rightarrow RT$; d) $SEMCl$, DIPEA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$, 80% über 2 Stufen; e) LHMDS, $CH_2NMe_2^+I^-$, THF , $-78^\circ C \rightarrow RT$; MeI , $MeOH$, $0^\circ C \rightarrow RT$; DBU, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2/H_2O , $0^\circ C \rightarrow RT$, 92%; f) DIBAL-H, THF , $0^\circ C \rightarrow RT$, 94%; g) NaH , $BnBr$, $TBAI$, THF , $0^\circ C \rightarrow 50^\circ C$, 90%; h) $nBuSH$, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, K_2CO_3 , Et_2O , RT , quant.; i) PPh_3 , NBS , CH_2Cl_2 , $0^\circ C \rightarrow RT$, 94%; j) **11**, LDA , THF , $-78^\circ C$; **10**, $-78^\circ C \rightarrow RT$; k) HCl , THF , $60^\circ C$, 93% über 2 Stufen; l) Mitteldruckquecksilberlampe (150 W), Pyrexfilter, $EtOAc$, $-78^\circ C$, 55% (d.r. 13:1); m) $MeOCH(NMe_2)_2$, THF , N_2 -Strom (offener Kolben), $60^\circ C$; $pABSA$, 1,4-Dioxan, $70^\circ C$, 61%; n) NEt_3 , Rayonet-Lampe (300 nm), $MeOH$, RT , 77% (d.r. 3:1); o) LDA , THF , $-78^\circ C$; MeI , $-78^\circ C \rightarrow -50^\circ C$, 86% (d.r. 20:1); p) Pd/C , H_2 (1 atm), $MeOH$, RT , 66%. Bn = Benzyl, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, DIPEA = Ethyldiisopropylamin, LDA = Lithiumdiisopropylamid, LHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, NBS = *N*-Bromsuccinimid, *p*ABSA = 4-Acetamidobenzolsulfonylazid, SEMCl = [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid, TBAI = Tetra-*n*-butylammoniumiodid, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.^[30]



Schema 3. Totalsynthese von Aplydacton (1). a) Pd/C, H₂ (1 atm), EtOH, RT; b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0°C → RT, 83 % über 2 Stufen; c) Pd(OH)₂, H₂ (1 atm), MeOH, RT, 97%; d) LHMDS, Me(OMe)NH₂Cl, THF, -78°C → 0°C, 87%; e) PPh₃, I₂, Imidazol, CH₂Cl₂, -20°C → -15°C; f) tBuLi (umgekehrte Zugabe), Pentan/Et₂O, -115°C → -60°C, 42 % über 2 Stufen; g) TBAF, THF, 0°C → RT, 91%; h) 22, DMAP, THF, 60°C, 91%; i) 24 (4 Äquiv., Spritzenpumpe), 25 (5 Äquiv.), Benzol, 60°C, 58 % (d.r. 1.6:1). DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TIPSOTf = Triisopropylsilyltrifluoromethansulfonat.^[30]

Tiefe Temperatur während der Reaktion und der Aufarbeitung unterdrückte die Ringerweiterung und ergab **17** als Hauptprodukt. Umsetzung von **17** mit *t*BuLi (2.2 Äquiv.) bei -115°C in einem Ether/Pentan-Lösungsmittelgemisch ergab das gewünschte Keton **20** in 42 % Gesamtausbeute ausgehend von **16**.^[23] Dieser ungewöhnliche Ringschluss verdient weitere Betrachtung. Unter den verwendeten Bedingungen sollte zunächst über einen ionischen at-Komplex die Organolithium-Verbindung **19** entstehen,^[24] wodurch eine radikalische Ringöffnung oder -expansion verhindert wird.^[25] Um die nucleophile Position in unmittelbare Nähe des Weinreb-Amids zu bringen, ist eine Konformationsänderung von **19** (**19** → **19'**) notwendig. Sie führt zu einer Inversion des Cyclohexanrings, welche die geschützte Alkoholgruppe in eine axiale Position bringt. Die Kristallstruktur des Produkts **20**, welches das vollständige Kohlenstoffgerüst von Aplydacton (1) enthält, belegt die Konformation. Eine anschließende Silyl-Entschützung lieferte den Alkohol **21**.

Wenig überraschend schlügen Versuche, aktivierte Derivate der sekundären, neopentylischen Alkoholgruppe durch nucleophile Substitution in das gewünschte Bromid umzuwandeln, fehl.^[26] Dies veranlasste uns, nach radikalischen Reaktionsbedingungen zu suchen. Die Umsetzung von Alkoholen und ihren Derivaten zu den entsprechenden Alkylhalogeniden unter radikalischen Bedingungen ist nur wenig untersucht, und die bekannten Methoden waren in unserem Fall nicht erfolgreich.^[27] Ermutigt durch die Arbeiten von Zard et al. zur Umwandlung von *S*-Alkyl-*O*-ethylxanthogenaten in Alkylbromide^[28] entschieden wir uns, neue Bedingungen zu entwickeln. Hierzu wurde der Alkohol **21** in das

Imidazol **23** überführt. Langsame Zugabe von Di-*tert*-butylhyponitrit (**24**)^[29] zu einer Lösung von **23** und **25** löste die Bildung des Alkyrradikals **26** aus, das nach Abstraktion eines Bromatoms von **25** Aplydacton (1) und das C-8 Epimer **27** in 36 % bzw. 22 % Ausbeute lieferte. Die verwendeten Reagenzien waren essenziell für eine erfolgreiche Reaktion: Das Hyponitrit **24** ermöglichte die Erzeugung von Radikalen bei niedriger Temperatur, was eine thermische Eliminierung des Thiocarbonylimidazol-Rests verhinderte, und die Bromcarbonsäure **25** war reaktiver als Bromtrichlormethan und konnte einfacher als andere α -Bromcarbonsäureester und -malonate aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Die beiden Epimere konnten durch Säulenchromatographie (fcc) getrennt werden. Die Analysendaten von **1** stimmen vollständig mit denen des isolierten Naturstoffs überein. Da 10-*epi*-Dactylon (**4**) und Dactylon (**2**) gemeinsam mit Aplydacton (1) aus *Aplysia dactylomela* isoliert wurden, könnte sich das Epimer **27** als weiterer Naturstoff erweisen.

Wir haben hier die erste Totalsynthese des ungewöhnlichen Sesquiterpenoids Aplydacton (1) in racemischer Form beschrieben. Unser Ansatz beruht auf zwei nicht-biomimetischen Photoreaktionen, welche die [2]-Ladderaneinheit aufbauten. Eine diastereoselektive [2+2]-Cycloaddition erzeugte die drei benachbarten quartären Zentren, bevor eine photochemische Wolff-Umlagerung gefolgt von einer Bäbier-Reaktion das Kerngerüst von **1** lieferte. Der sterisch gehinderte sekundäre Bromsubstituent des Naturstoffs wurde mit neu entwickelten Bedingungen zur Umwandlung von Thiocarbonylimidazolen in Alkylbromide eingeführt. Unter-

suchungen zur breiteren Anwendbarkeit dieser Reaktion und zur Biosynthese von **1** sind im Gange.

Danksagung

Die Autoren danken dem Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM) für finanzielle Unterstützung. Sie danken darüber hinaus Prof. Dr. Thorsten Bach und seinen Mitarbeitern Dr. Andreas Bauer und Christoph Brenninger für technische Unterstützung und hilfreiche Diskussionen bezüglich der Photochemie. Dr. Nicolas Armanino und Dr. Bryan Matsuura wird für hilfreiche Diskussionen und exzellente Unterstützung bei der Anfertigung dieses Manuskripts gedankt.

Stichwörter: Cycloadditionen · Halogenierungen · Naturstoffe · Photochemie · Radikalreaktionen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11251–11255
Angew. Chem. **2016**, *128*, 11418–11422

- [1] Für ausgewählte Beispiele siehe: a) S. A. Look, W. Fenical, D. Van Engen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5026–5027; b) R. G. S. Berlinck, R. Britton, E. Piers, L. Lim, M. Roberge, R. Moreira da Rocha, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9850–9856; c) I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696–3697; d) K. C. Nicolaou, T. R. Wu, D. Sarlah, D. M. Shaw, E. Rowcliffe, D. R. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11114–11121; e) G. Majetich, J. Yu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 89–91; f) B.-X. Zhao, Y. Wang, C. Li, G.-C. Wang, X.-J. Huang, C.-L. Fan, Q.-M. Li, H.-J. Zhu, W.-M. Chen, W.-C. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4708–4711.
- [2] Für ausgewählte Beispiele siehe: a) C. Ireland, J. Faulkner, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 233–240; b) S. J. Eade, M. W. Walter, C. Byrne, B. Odell, R. Rodriguez, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, J. E. Moses, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4830–4839; c) S.-J. Piao, Y.-L. Song, W.-H. Jiao, F. Yang, X.-F. Liu, W.-S. Chen, B.-N. Han, H.-W. Lin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3526–3529; d) D. Stichnoth, P. Kölle, T. J. Kimbrough, E. Riedle, R. de Vivie-Riedle, D. Trauner, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5597.
- [3] S. N. Fedorov, O. S. Radchenko, L. K. Shubina, A. I. Kalinovsky, A. V. Gerasimenko, D. Y. Popov, V. A. Stonik, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 504–505.
- [4] a) S. N. Fedorov, M. V. Reshetnyak, A. P. Schedrin, S. G. Ilyin, J. T. Struchkov, V. A. Stonik, G. B. Elyakov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1990**, *307*, 877–879; b) L. K. Shubina, S. N. Fedorov, A. I. Kalinovskiy, A. S. Dmitrenok, J. O. Jin, M. G. Song, J. Y. Kwak, V. A. Stonik, *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 2109–2114.
- [5] a) J. Iriondo-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815; b) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000–1045; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1032–1077; c) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5042–5050; für ein ähnliches [2+2]-Photocycloaddukt siehe: d) J. Bordner, L. R. Morrow, *Cryst. Struct. Commun.* **1976**, *5*, 523–526.
- [6] D. H. Nouri, D. J. Tantillo, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2055–2074.
- [7] J. M. Rohde, Dissertation, The Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, **2005**.
- [8] a) J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328–1329; b) J. A. Tallarico, M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9196–9197; c) J. Limanto, J. A. Tallarico, J. R. Porter, K. S. Khuong, K. N. Houk, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14748–14758; für einen Übersichtsartikel zu diesem Thema siehe: d) H. Hopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2822–2825; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2928–2931.
- [9] a) K. B. Wiberg, B. L. Furtek, L. K. Olli, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7675–7679; b) W. G. Dauben, D. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 711–714; c) V. B. Rao, S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 293–294; d) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664–15665; e) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118–3119.
- [10] a) W. A. Kleschick, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5429–5433; b) L. Carman, L. D. Kwart, T. Hudlicky, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 169–182.
- [11] a) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207–2293; b) B. C. Ranu, A. Majee, A. R. Das, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4885–4888.
- [12] J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C. D. Poulter, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1621–1623.
- [13] S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, J. H. Park, *Synlett* **1991**, 183–184.
- [14] a) T. Yoshida, S. Saito, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 165–168; b) T. Yoshida, S. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3931–3932.
- [15] a) M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453–1473; b) M. T. Crimmins, P. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 199–202; c) M. T. Crimmins, S. Huang, L. E. Guise-Zawacki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6519–6522; d) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103; e) J. P. Hehn, C. Müller, T. Bach in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, **2010**, S. 171–215; f) S. Poplata, A. Tröster, Y.-Q. Zou, T. Bach, *Chem. Rev.* **2016**, DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00723.
- [16] M. Regitz, J. Rüter, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1263–1270.
- [17] R. L. Danheiser, R. F. Miller, R. G. Brisbois, S. Z. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959–1964.
- [18] a) L. Lombardo, L. N. Mander, *Synthesis* **1980**, 368–369; b) T. Uyehara, N. Takehara, M. Ueno, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 2687–2694.
- [19] a) M. Regitz, G. Himbert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 734, 70–85; b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160; c) G. Maas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186–8195; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8332–8341; d) A. Ford, H. Miel, A. Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080.
- [20] W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193–2256.
- [21] a) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 2866–2869; b) P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 681–683.
- [22] Zur Verwendung von Cyclobutan-Fragmentierungen siehe: a) J. D. Winkler, C. M. Bowen, F. Liotta, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003–2020; b) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538.
- [23] Für ausgewählte Beispiele siehe: a) T. van der Does, G. H. Klumpp, M. Schakel, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 519–520; b) D. Kim, Y. K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6885–6886; c) I. S. Aidhen, J. R. Ahuja, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5431–5432; d) A. M. Baylis, M. P. H. Davies, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3139–3155; e) T. Burns, M. Hellwell, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2120–2123.
- [24] a) K. B. Wiberg, S. Sklenak, W. F. Bailey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2014–2021; b) W. F. Bailey, J. D. Brubaker, K. P. Jordan, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 210–214.
- [25] Für ausgewählte Beispiele zur Fragmentierung von Cyclobutylcarbinyl-Radikalen siehe: a) F. E. Ziegler, R. X. Kover, N. N. K. Yee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5155–5159; b) W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025–7035; c) J. P. Hehn, M. Kemmler, T. Bach, *Synlett* **2009**, 1281–1284; d) J. P. Hehn, E. Herdtweck, T. Bach, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1892–1895; e) J. Shi, S.-S. Chong, Y. Fu, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 974–982.

- [26] a) A. Fukuzawa, H. Sato, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4303–4306; b) V. Bhat, J. A. MacKay, V. H. Rawal, *Tetrahedron* **2011**, 67, 10097–10104; c) V. Bhat, V. H. Rawal, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9705–9707; d) W.-J. Chung, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4396–4434; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 4470–4510.
- [27] a) F. R. Jensen, T. I. Moder, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2281–2283; b) S. J. Cristol, D. G. Seapy, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 132–136; c) D. Crich, S. M. Fortt, *Synthesis* **1987**, 35–37; d) W. Damm, B. Giese, J. Hartung, T. Hasskerl, K. N. Houk, O. Hueter, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4067–4079; e) B. Giese, J. Hartung, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 1777–1779; für die Hydrobromierung von Alkenen durch Wasserstoffatomtransfer siehe: f) X. Ma, S. B. Herzon, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 6250–6255.
- [28] F. Barbier, F. Pautrat, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Synlett* **2002**, 811–813.
- [29] Herstellung von **24**: a) G. D. Mendenhall, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 451–452; b) J. T. Banks, J. C. Scaiano, W. Adam, R. S. Oestrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2473–2477.
- [30] „CCDC 1475334 (**15**) und 1475333 (**20**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.

Eingegangen am 27. April 2016
Online veröffentlicht am 30. Juni 2016
