

**Die Iromycine und das Collinolacton:
Synthese mikrobieller Naturstoffe aus *Streptomyces* sp.**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Heydar Shojaei
aus Teheran/Iran

Göttingen 2007

D7

Referent: Prof. Dr. A. de Meijere

Korreferent: Prof. Dr. H. Laatsch

Tag der mündlichen Prüfung: 01./02.05.2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2003 bis Januar 2007 am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen angefertigt.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. A. de Meijere für die interessante Themenstellung und die Bereitstellung der Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit bedanken. Herrn Dr. E. P. von Zeschwitz danke ich für die hilfreichen Diskussionen und Anregungen bei der Realisierung der gesetzten Ziele im Rahmen der Naturstoffsynthese.

Ich bedanke mich weiterhin für die Unterstützung des Sonderforschungsbereiches, ohne dessen Hilfe die Durchführung dieser Arbeit für mich nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
I. Naturstoffe und die Bedeutung ihrer Totalsynthese.....	1
II. Die Naturstoffe Iromycin und Collinolacton aus <i>Streptomyces</i> sp.....	6
III. Aufgabenstellung.....	10
B. Theoretischer Teil	12
I. Hauptteil 1: Synthese der Iromycine	12
1. Retrosynthetische Aspekte zu einer diversitäts-orientierten Synthese der Iromycine.....	12
2. Synthese der Iromycine A und R ausgehend von der Kreuzkupplung von Brommethylpyron mit Alanaten.....	19
2.1. Synthese des Ringfragments als 6-Brommethylpyron.....	20
2.1.1. Synthese des unfunktionalisierten Pyrons.....	20
2.1.2. Funktionalisierung des 6-Methylpyron.....	27
2.1.3. Synthese des α -Chlormethylpyrons 135	37
2.1.4. Synthese der Seitenkette.....	38
2.2. Kreuzkupplungsversuche von Brommethylpyron mit Alanaten.....	42
2.2.1. Zirconocen-katalysierte Darstellung der Alane aus Alkinen.....	43
2.2.2. Versuche zur Darstellung der Iromycinvorläufer aus Bromiden mit Alanaten.....	45
2.2.2.1. Vorversuche zu Kreuzkupplungsreaktionen von Benzylbromiden mit Alanaten.....	47
2.2.2.2. Darstellung der Iromycinvorläufer aus Pyronhalogeniden mit Alanaten.....	50
2.3. Synthese der Iromycine A und R sowie deren Analogons durch O-N-Austausch.....	59
3. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyridons mit Alanaten.....	66
3.1. Synthese des Brommethylpyridons 159	67
3.1.1. O-N-Austausch des Pyrons 63 zu dem Pyridon 62	67
3.1.2. Synthese des Pyridonacetates 156 aus dem Pyridon 62	73
3.1.3. Funktionalisierung des Pyridonacetates 156 zu dem Brommethylpyridon 159	75
3.2. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyridons 159 mit Alanaten.....	80
3.2.1. Kupplungsversuche des Brommethylpyridons 159 mit dem Alanat 124	80
3.2.2. Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridons 159 mit Alanaten durch in situ Deprotonierung mit AlMe ₃ , Al(<i>i</i> Bu) ₃ , Zn(Et) ₂ , <i>n</i> BuLi und NaH.....	82
3.2.3. Kreuzkupplungsversuche des <i>N</i> -geschützten Brommethylpyridons 159 mit dem Alanat 124	85

3.2.3.1. Versuche zur Schützung des Brommethylpyridons 159 an Stickstoff.....	85
3.2.3.1.1. Versuche zur Schützung des Brommethylpyridons 159 mit Anhydriden, Silanen, Chlormethylmethylether und Acetylchlorid.....	86
3.2.3.1.2. Versuche zur Schützung des Brommethylpyridons 159 durch Methylierung.....	93
3.2.3.2. Kreuzkupplungsversuche der <i>N</i> -geschützten Brommethylpyridone 169 und 174 mit dem Alanat 124	98
4. Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridins 181 mit Alanat 124	100
5. Metallkatalysierte Kreuzkupplungsversuche.....	102
5.1. Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Alanen.....	102
5.1.1. Pd-katalysierte Kreuzkupplung der Bromide mit in situ generierten Alanen.....	103
5.1.2. Pd-katalysierte Stille-Kupplung des Brommethylpyridons 183 mit Vinylstanen.....	109
5.1.3. Versuche zur Pd-katalysierten Kreuzkupplung von Zinkorganyleen mit Alkenyl- halogeniden.....	109
5.1.4. Versuche zu Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von γ -Stannylorganyl- und γ -Zinkorganyl-maskierten Trienolaten mit Alkenyliodid.....	112
5.2. Ni-katalysierte Kreuzkupplung mit Alanen.....	115
5.2.1. Ni-katalysierte Kreuzkupplung der Benzylhalogenide 130 und 222 sowie der Pyronhalogenide 96 und 135 mit dem Alan 123	116
5.2.2. Ni-katalysierte Kreuzkupplung der Chlormethylpyridine 223 und 179 mit dem Alan 123	119
5.3. Cu-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.....	120
5.3.1. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyridons 96 mit Alanen.....	122
5.3.2. Cu-katalysierte Kreuzkupplung von Lithium-Alkenylen mit Benzylbromid bzw. Brommethylpyridon.....	132
5.3.3. Cu-katalysierte Kreuzkupplung von Grignard-Reagentien mit Bromiden.....	134
5.3.4. Versuche zur Cu-katalysierten Alkinylierung des Brommethylpyridons 96	140
II. Hauptteil 2: Stand der Arbeiten zur Synthese von Collinolacton	143
1. Retrosynthese und Reaktionsmechanismen der Collinolactonsynthese.....	143
2. Darstellung der Ausgangssubstanzen.....	148
2.1. Synthese der Methylenkomponenten 273 , 274 und 275	149
2.2. Synthese des (<i>E,E</i>)-6-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilanoxy)hexa-3,5-dienals (281).....	154
3. C-C-Kupplungsversuche zur Darstellung des Aldoladditionsproduktes.....	163
3.1. Versuche zur Aldoladdition unter basischen Bedingungen.....	164

3.2. Versuche zur C-C-Kupplung über das α -Bromketon 275	168
3.3. Versuche zur Mukaiyama-Aldoladdition unter Verwendung von Lewissäuren.....	170
3.3.1. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit TiCl_4 als Lewissäure.....	170
3.3.2. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit ZnCl_2 als Lewissäure.....	171
3.3.3. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Lewissäure.....	172
3.3.4. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit TBAF als Lewissäure.....	173
3.3.5. Versuche zur Mukaiyama-Aldoladdition mit BINOL/ $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ als Lewissäure- Katalysator.....	174
C. Experimenteller Teil	176
I. Angewandte Methoden	176
II. Darstellung der Verbindungen (Hauptteil 1)	178
1. Synthese der Seitenkette.....	178
2. Synthese der Pyronderivate.....	187
3. Synthese der Pyridonderivate.....	201
4. Synthese der Pyridinderivate.....	209
5. Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen.....	212
III. Darstellung der Ausgangssubstanzen zur Collinolactonteilsynthese (Hauptteil 2)	217
D. Zusammenfassung	225
E. Abkürzungen	
F. Literaturverzeichnis	
G. Spektrenanhang	

A. Einleitung

I. Naturstoffe und die Bedeutung ihrer Totalsynthese

Seit den Tagen der Frühgeschichte stellt die Natur den Menschen eine unerschöpfliche Quelle von Heilmitteln und anderen biologisch aktiven Substanzen zur Verfügung. Schon die Mediziner und Schamanen der Naturvölker kannten den Nutzen von Pflanzen und Pilzen bei der Behandlung Kranker. Auch in den frühen Hochkulturen der Ägypter, Maya, Perser oder Chinesen wurden aus Pflanzen gewonnene Heiltränke zur Behandlung zahlreicher Krankheiten eingesetzt. Allein in China gibt es auch heute noch ca. 11.000 aus Pflanzen hergestellte traditionelle Heilmittel.^[1] Die Erkenntnis, dass er von der Natur lernen könne, brachte den Menschen im Verlaufe der Geschichte auch dazu, die biologischen Systeme eingehend zu studieren, zu imitieren und zu versuchen, ihre Zusammenhänge aufzuklären. Diesem Ansatz entsprang auch die Naturstoffchemie, deren Entwicklung durch die bedeutenden Fortschritte der Chemie bei der Isolierung und Synthese organischer Verbindungen im 19. Jahrhundert ihren Anfang nahm. Bereits im Jahr 1805 war es gelungen, das Morphin als erstes Alkaloid zu isolieren, welches als Opiumbestandteil schon seit vorchristlicher Zeit zur Schmerzbehandlung eingesetzt worden war.^[2] Im Jahr 1828 schaffte es schließlich Friedrich Wöhler erstmalig, die organische Verbindung Harnstoffsäure aus einer anorganischen Substanz herzustellen, womit er der Totalsynthese den Weg bereitete.

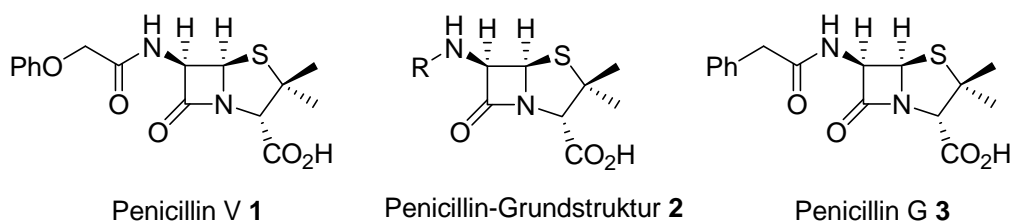
Seit jener Zeit gewann die Naturstoffchemie zum Zwecke der Isolierung und Reproduktion biologisch aktiver Verbindungen immer mehr an Bedeutung, vor allem auf dem Gebiet der Arzneimittel. So beruhen etwa 40% der heute weltweit eingesetzten Arzneimittel auf Naturstoffen oder Naturstoffderivaten.^[3] Die Bedeutung der Naturstoffe bei der Arzneimittelherstellung wird auch dadurch deutlich, dass mehr als ein Drittel aller Arzneimittelumsätze in der Zeit von 1981-2004 auf Naturstoffen oder deren "intellectual DNA" beruhten, während Naturstoffe im Vergleich zu Synthetika lediglich 1% aller bekannten organischen Verbindungen ausmachen.^[4]

Hatte man die nützlichen biologischen Aktivitäten eines Naturstoffes erkannt, bereitete es aber oftmals Schwierigkeiten, diesen größeren Kreisen der Weltbevölkerung zugänglich zu machen, da Naturstoffe auf biologischem Weg nur begrenzt verfügbar und reproduzierbar sind.^[5] Die natürlichen Vorkommen sind für eine kommerzielle Nutzung nicht immer ausrei-

chend und beschränken sich zudem teilweise auf schwer zugängliche Gebiete, wie den tropischen Regenwald. Auch eine künstliche Nachzuchtung der Pflanzen lieferte nicht immer die Lösung, da für eine Gewinnung der begehrten Naturstoffe in relevanter Menge oftmals eine unverhältnismäßig große Menge an Pflanzenmaterial erforderlich war und es zudem auch vorkam, dass Pflanzen außerhalb ihres natürlichen Ökosystems die gesuchten Inhaltsstoffe überhaupt nicht mehr produzierten.^[6] Den Ausweg brachte allein die Totalsynthese der Naturstoffe, die deren synthetische, industrielle Herstellung erst ermöglichte und die Naturstoffe damit unbegrenzt verfügbar machte. Eine weitere wichtige Funktion der Totalsynthese besteht in der über die Strukturaufklärung des Moleküls ermöglichten Synthese von Naturstoffanaloge und – derivaten, da häufig erst diesen die gewünschten biologisch aktiven Eigenschaften zukommen.

Eines der historisch bedeutendsten Beispiele für die gelungene Totalsynthese eines Naturstoffes stellt die Synthese des Penicillins dar (vgl. Schema 1). Penicillin ist eines der ältesten und wichtigsten Antibiotika und gehört zu der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika.^[7] Antibiotika, vor allem das Penicillin, haben Millionen Menschenleben gerettet und das Leiden vieler Patienten gelindert.^[5] Die β -Lactam-Antibiotika wurden als erste Naturstoffklasse zur Therapie bakterieller Infektionen verwendet und noch heute gehört diese Substanzgruppe zu den klinisch meistverwendeten Antibiotika.^[5] Entdeckt wurde das Penicillin 1928 von dem schottischen Bakteriologen Alexander Fleming als Stoffwechselprodukt des Schimmelpilzes *Penicillium notatum*. 1939 gelang es dann Boris Chain und Walter Florey, das Penicillin zu isolieren und dessen bemerkenswerte biologische Aktivität gegen verschiedene pathogene Keime zu ermitteln, wofür sie gemeinsam mit Fleming 1945 den Nobelpreis für Medizin erhielten.

Schema 1. Penicillin V **1** bzw. Penicillin G **3** als Naturstoffe.

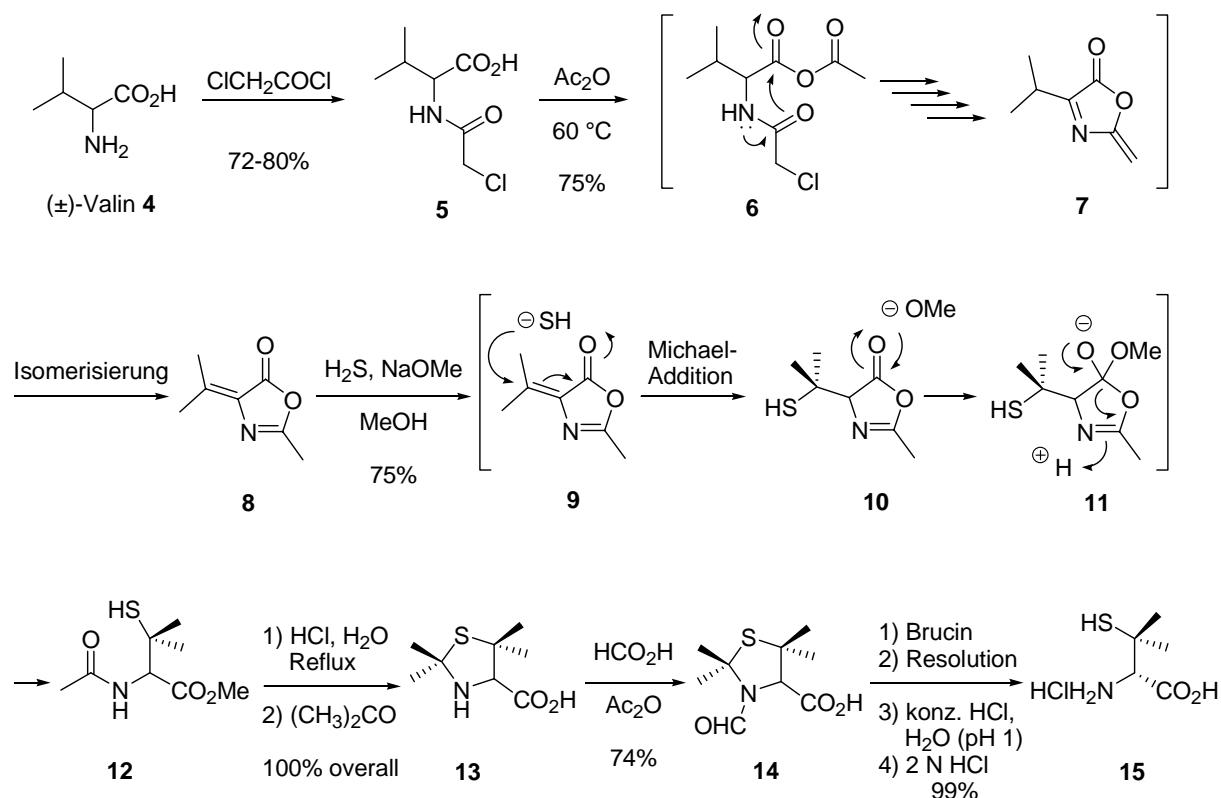


Nach der Entdeckung des großen Potentials des Penicillins im Kampf gegen die bis dahin oft tödlich verlaufenden Infektionskrankheiten bestand die große Schwierigkeit darin, das Penicillin in einer für den weltweiten Bedarf ausreichenden Menge herzustellen, da der Schimmelpilz selbst nur winzige Dosen produzierte. Nur kurze Zeit nach den Veröffentlichungen von Chain und Florey wurden daher große Anstrengungen zur Erforschung eines chemischen Syntheseweges für das Penicillin unternommen und annähernd 1.000 Chemiker arbeiteten hieran allein in den USA und Großbritannien gleichzeitig, ohne dass ihnen jedoch ein Durchbruch gelang.^[8] Selbst über die Struktur des Penicillins konnten die Wissenschaftler anfangs keine Einigkeit erzielen, bis es D. Crowfoot-Hodgkin 1945 gelang, die Struktur des Penicillins G **3** durch Röntgen-Kristallographie zu entschlüsseln. Doch auch nach dieser Entdeckung scheiterten sämtliche Syntheseveruche, so dass die Synthese des Penicillin-Moleküls schon als unmögliche Aufgabe bezeichnet wurde.^[8] Die Probleme bei der Totalsynthese des Penicillins wurden durch dessen 4-gliedrigen β -Lactam-Ring hervorgerufen, der für die instabile und reaktive Natur des Moleküls unter sauren wie basischen Reaktionsbedingungen, aber auch für dessen gewünschte antibakterielle Eigenschaften verantwortlich ist. Erst 1957 gelang es J. Sheehan und seinen Mitarbeitern die erste rationale Totalsyntheseroute für Penicillin zu entwickeln, indem sie neue effektive und selektive synthetische Methoden anwandten, die zugleich mild genug waren, um einen Zerfall des Penicillins zu verhindern.^[8]

Sheehan plante als ersten Schritt zur Totalsynthese des Penicillins V **1**, ausgehend von racemischen (\pm)-Valin (**4**) als Startverbindung, die Darstellung des enantiomerenreinen Penicillaminhydrochlorids **15** (vgl. Schema 2).^[9] Hierzu wurde das Valin (**4**) in einer *N*-Acylierungsreaktion mit Chloracetylchlorid zunächst in das Amid **5** überführt, dessen Cyclisierung in heißem Essigsäureanhydrid zur Bildung des Lactonimins **7** führte, welches zu dem Oxazolone **8** isomerisiert wurde. Die Behandlung des als Michael-Akzeptor prädestinierten Oxazolons **8** mit Schwefelwasserstoffsäure und Methanolat initialisierte die Ringöffnungsreaktion, die zur chemoselektiven Bildung des Thiols **12** führte. Die Behandlung des Amids **12** mit wässrigem HCl führte in einer simultanen Ester- sowie *N*-Acetylsplaltung zur Bildung eines Carbonsäureamins, das in einer Kondensations- und Cyclisierungsreaktion mit Aceton den Thiazolidinring **13** lieferte. Die Formylierungsreaktion des Thiazolidins **13** mit Ameisensäure führte zur Bildung des racemischen *N*-Formyl-isopropyliden-DL-penicillamins **14**, dessen Behandlung mit einer wässrigen Brucin-Lösung eine diastereomere Salzmischung ergab. Da selektiv nur ein Diastereomer in Form von Kristallen ausfiel, konnte das Gemisch durch Filtration getrennt

werden. Eine Behandlung der Kristalle mit 2 N HCl führte nach einer Ringöffnungsreaktion zum Erhalt des gewünschten reinen D-Penicillinhydrochlorids **15** als Intermediat.

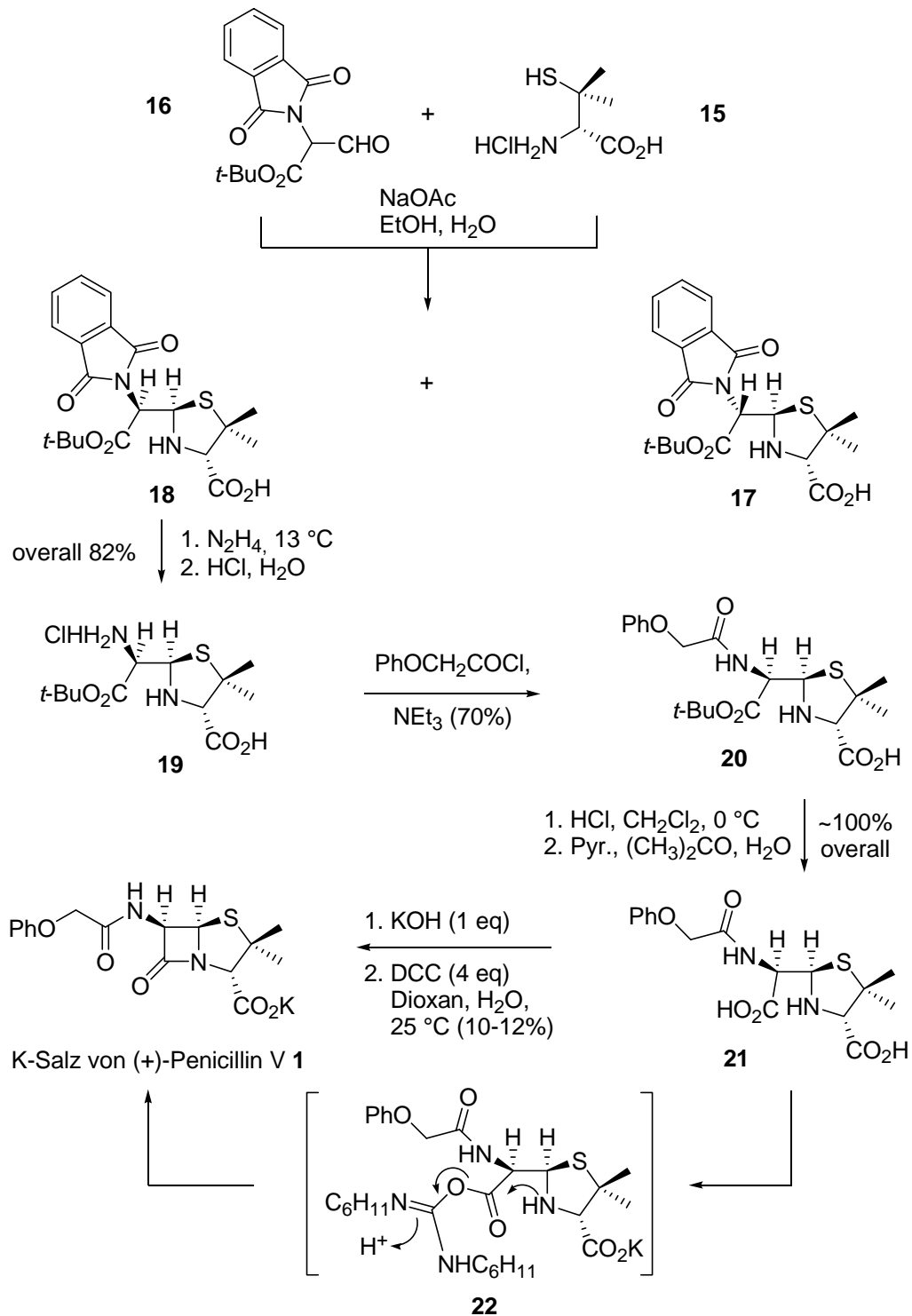
Schema 2. Synthese des D-Penicillaminhydrochlorids **15** als Intermediat der Synthese des Kalium-Salzes von Penicillin V **1**.



Sheehan et al.^[9] verwendeten als weiteres Intermediat zur Synthese des Penicillins V **1** den *tert*-Butylphthalimidmalonataldehyd **16** (vgl. Schema 3), der aus entsprechendem *tert*-Butylphthalimidacetat in Gegenwart von *tert*-BuONa und *tert*-BuOCHO dargestellt wurde. Die Verknüpfung der Intermediate D-Penicillinhydrochlorid **15** und Aldehyd **16** verlief unter Einsatz von wässrigem Natriumacetat in Ethanol, welches unter nucleophilen Angriffen der Amin- bzw. Thiolgruppe an die elektrophile Carbalddehydfunktion zur Cyclisierung und Bildung eines diastereomeren Gemisches aus dem unerwünschten D- γ -Thiazolidin **17** und dem zur Darstellung des Penicillins V **1** erforderlichen D- α -Thiazolidin-Isomers **18** führte. Die Hydrazinolyse des D- α -Thiazolidin-Isomers **18** und dessen anschließende Behandlung mit wässriger HCl-Lösung ergab das freie D- α -Hydrochlorid **19**, das unter Verwendung von NEt_3

und Phenoxyacetylchlorid in das α -*t*-Butyl-D-phenoxyethylpenicilloat **20** als charakteristische Vorstufe des Penicillins V **1** überführt werden konnte.

Schema 3. Synthese des Kaliumsalzes von Penicillin V **1**.



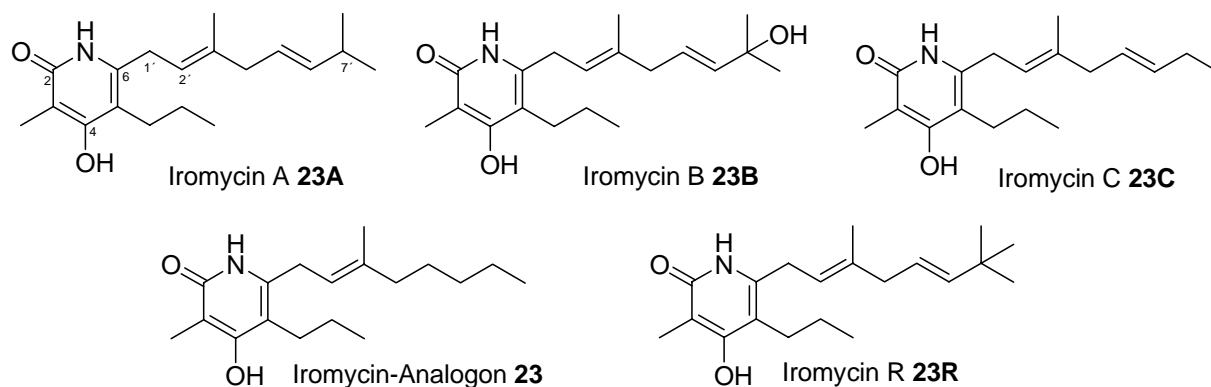
Die Verseifung des *tert*-Butylesters **20** gelang Sheehan unter Behandlung des Esters mit wasserfreier HCl-Lösung in Dichlormethan, gefolgt von der Kristallisation der resultierenden Carbonsäure in wässriger Acetonlösung unter Einsatz von 1.0 eq Pyridin. Die intramolekulare Lactamisierung des aus Amin **21** und KOH dargestellten Carboxylates erfolgte über den Säureaktivierungsschritt **22** des Salzes mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), welches zur Vollendung der ersten Totalsynthese des Kaliumsalzes des Penicillins V **1** führte.

Die dargestellte Syntheseroute des Penicillins V nach Sheehan stellt einen Meilenstein in der organischen Synthese dar. Sheehan et al. entwickelten einige synthetische Methoden von allgemeinem Nutzen. Bemerkenswert sind dabei vor allem der Einsatz von Schutzgruppen aus sofort spaltbaren Phthalimiden und *tert*-Butylestern sowie die Verwendung von aliphatischen Carbodiimiden zum Ringschluss des β -Lactam-Rings.

II. Die Naturstoffe Iromycin und Collinolacton aus *Streptomyces* sp.

Die Iromycine sind Vertreter einer neuartigen Substanzklasse und bisher als Naturstoffe oder deren Abbauprodukte nicht literaturbekannt. Die Naturstoffe Iromycin A und B (vgl. Schema 4) sind Sekundär-Metabolite des Bakterienstammes *Streptomyces* sp. Gö Dra 17, der aus einer aus der Nähe von Göttingen stammenden Bodenprobe eines Kalkmagerrasens isoliert werden konnte.^[10]

Schema 4. Die Naturstoffe Iromycin A (**23A**), Iromycin B (**23B**) und Iromycin C (**23C**) sowie deren synthetisch darzustellende Analoga **23** und Iromycin R (**23R**).



Das als ölige, gelb-grünliche Flüssigkeit isolierte Iromycin A zeigte eine UV-Löschung bei 254 nm. Massenspektroskopische Untersuchungen ergaben einen Molekülpeak bei $m/z = 303$, was einer Summenformel von $C_{19}H_{29}NO_2$ entspricht. Die Struktur der Iromycine konnte durch NMR- und röntgenstrukturanalytische Daten aufgeklärt werden, die einen hochsubstituierten Pyridonring mit einer ungesättigten C_{10} -Seitenkette als Strukturfragmente belegten (vgl. Schema 4).

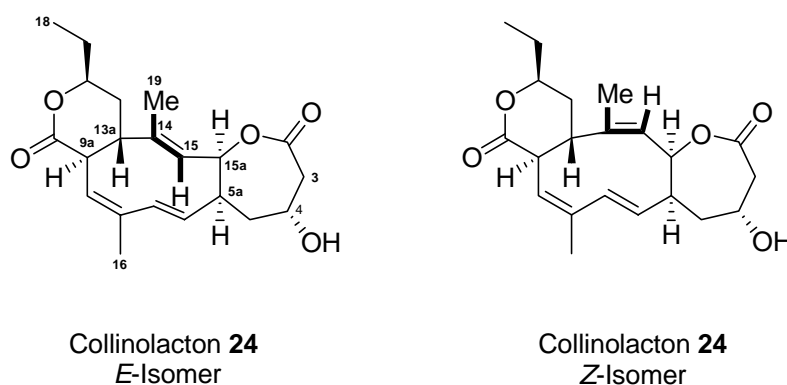
Dem Iromycin A konnte durch Untersuchungen ein interessantes biologisch-aktives Wirkprofil zugewiesen werden. Sukenaga et al. konnten eine antibakterielle Wirkung des Iromycins A gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* nachweisen und ließen es als Inhibitor der NO-Bildung und Hemmer der NO-Synthase patentieren.^[11] Untersuchungen zur Einsetzbarkeit gegen weitere Krankheiten wie Schlaganfall, Parkinsonsche Krankheit, Arthritis, Diabetes, Schmerz u.a. sind noch nicht abgeschlossen.^[11] Das Interesse an einer pharmazeutischen Nutzbarkeit des Iromycins A liegt einerseits darin, dass aufgrund der Verbreitung von bakteriellen Resistenzen sowie Multiresistenzen gegen bekannte Antibiotika der Bedarf an neuartigen Wirkstoffen stetig zunimmt und andererseits gerade niedermolekulare Wirkstoffstrukturen wie Iromycin A für die industrielle Synthese und medizinische Einsetzbarkeit vorteilhaft sind.

Für die unterschiedliche Bioaktivität der Iromycine werden hauptsächlich die Variationen der Seitenkettenenden verantwortlich gemacht. Im Gegensatz zum Iromycin A konnte beim Iromycin B in Untersuchungen keinerlei antibakterielle Wirkung nachgewiesen werden. Da der einzige strukturelle Unterschied zwischen Iromycin A und Iromycin B darin besteht, dass bei Iromycin B das Proton der *iso*Propylgruppe des Iromycins A an der C-7'-Position durch eine OH-Gruppe ersetzt ist, wird die Bioaktivität des Iromycins A auf die unsubstituierte *iso*Propylgruppe zurückgeführt. Es wurde daraufhin auch angenommen, dass das Iromycin B ein durch Oxidation entstandenes metabolisches Abbauprodukt des Iromycins A darstellt. Das Iromycin C ist ein Derivat des Iromycins A, das am Ende der Seitenkette anstatt der *iso*Propylgruppe eine Ethylgruppe trägt. Seine biologische Aktivität liegt zwischen derjenigen von Iromycin A und B.

Das Collinolacton (**24**) (vgl. Schema 5) ist ebenso wie die Iromycine ein neuer Naturstoff und zeichnet sich besonders durch ein cytostatisches Bioaktivitätsprofil aus.^[12] Das Collinolacton ist ein von Streptomyceten-Stämmen produziertes Stoffwechselprodukt. Es konnte bisher aus

dem aus einer bolivianischen Bodenprobe resultierenden Stamm *Streptomyces* sp. Gö 40/10 und dem aus einer japanischen Bodenprobe herrührenden Stamm *Streptomyces collinus* sp. Tü 1892 isoliert werden.^[13] Das Collinolacton lag nach der Isolierung als farblose, amorph-kristalline Verbindung vor, die auf dem Dünnschichtchromatogramm UV-Licht von 254 nm löschte. Die hochauflösende ESI-Massenspektroskopie führte zu der Summenformel C₂₁H₂₈O₅.^[14] Die Struktur des Collinolactons **24** ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Gesichert ist, dass das Molekül aus einem Cyclodecatriengerüst, einem annelierten Siebenring und einem sechsgliedrigen Lactonring besteht (vgl. Schema 5). Damit weist das Collinolacton ein für Naturstoffe einzigartiges Grundgerüst auf. Während HPLC-Analysen des Collinolactons das Vorliegen einer einheitlichen Verbindung bestätigten, wiesen sowohl das ¹H- als auch das ¹³C-NMR-Spektrum einen doppelten Satz an Signalen mit einem Intensitätsverhältnis von 4:1 auf. Aufgrund dessen wurde zunächst angenommen, dass das Collinolacton nach der Isolierung als für einen Naturstoff ungewöhnliches *E/Z*-Isomerengemisch **24** an der Doppelbindung C-14/C-15 vorliegt.^[12]

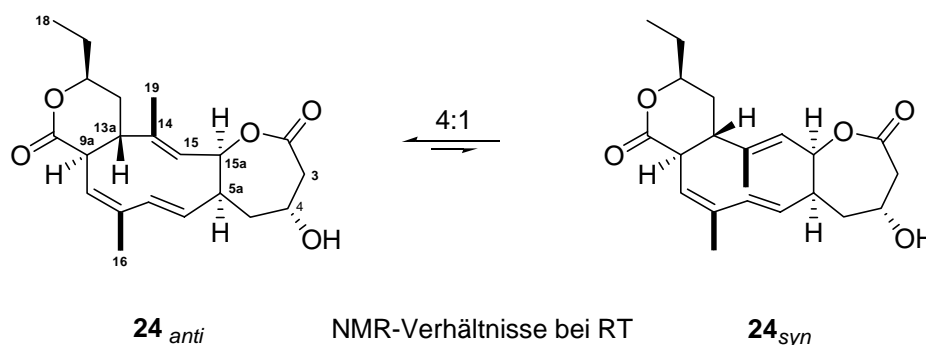
Schema 5. Mögliche *E,Z*-Isomere des Naturstoffes Collinolacton (**24**).



Der zunächst gemachte Strukturvorschlag konnte jedoch durch weiterführende Untersuchungen lediglich hinsichtlich des Vorliegens der *E*-Konfiguration verifiziert werden, während sich das Vorliegen der *Z*-Konfiguration nicht bestätigen ließ.^[14] Gegen das Vorliegen eines stabilen *E/Z*-Isomerengemisches sprach zunächst, dass sich die Komponenten mittels chromatographischer Verfahren als nicht trennbar erwiesen. Um NMR-Spektren mit verbesserter Separierung der Signalmuster zu erhalten, wurden die ¹H-NMR-Spektren sowohl in CD₂Cl₂ als auch in C₆D₆ gemessen. Die Messungen bestätigten zunächst das Vorliegen eines Integral-

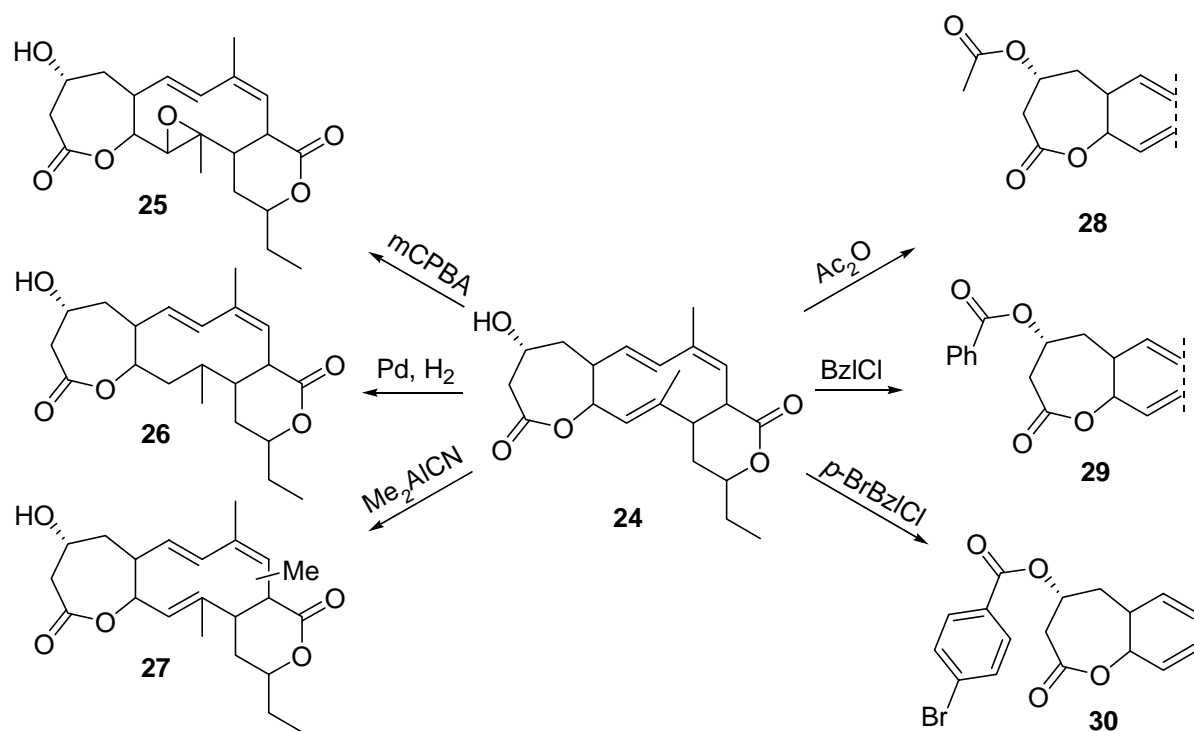
verhältnisses von 4:1 für die beiden Komponenten. Die Auswertung weiterführender HMBC- und NOESY-Experimente ergab für die Hauptkomponente eine sich mit dem vorgeschlagenen *E*-Isomer deckende Molekülstruktur, während die Minderkomponente als Rotamer der Hauptkomponente identifiziert wurde, eine Verbindung gleicher Konfiguration, die durch Rotation des Molekülfragmentes C14/C15/C19 um die Bindungen 13a/14 und 15a/15 mit der Hauptkomponente im dynamischen Gleichgewicht steht. Die Doppelbindung C-14/C-15 liegt damit um 180 Grad gekippt, aber weiterhin in *E*-Konfiguration vor. Bezogen auf die Methylgruppen C-16 und C-19 und ihre relative Stellung zueinander wurde die Hauptkomponente als *anti*-Collinolacton und die Minderkomponente als *syn*-Collinolacton charakterisiert (vgl. Schema 6).^[14] Eine abschließende Strukturaufklärung des Collinolactons steht aber noch aus, da es bislang nicht möglich war, röntgentaugliche Kristalle zu erhalten.

Schema 6: Hauptkomponente (*anti*) bzw. Minderkomponente (*syn*) des Collinolactons (**24**).



Aufgrund der cytostatischen Aktivität von Collinolacton wird auch in möglichen Derivaten des Collinolactons erhebliches biologisch-aktives Potential vermutet, weshalb der Darstellung von Derivaten und deren Untersuchung großes Interesse zukommt. Bisherige Untersuchungen von möglichen Derivaten (vgl. Schema 7) erbrachten für die Acetyl- **28**, Benzoyl- **29** sowie *p*-Brombenzoylderivate **30** vielversprechende Ergebnisse für cytotoxische Aktivitäten. Diese Derivate zeigten bei *in vitro*-Tests eine Hemmung des Zellwachstums von Magencarcinom-, Lebercarcinom- und Mammacarcinom-Tumorzellen.^[14]

Schema 7. Derivatisierung des Collinolactons (**24**) an der Doppelbindung bzw. an der Alkoholfunktion.



III. Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte eine Synthesestrategie zur Darstellung der Naturstoffe Iromycin sowie Collinolacton erarbeitet werden. Die vorgenannten, in Göttingen isolierten Naturstoffe werden derzeit im Rahmen einer Zusammenarbeit des Arbeitskreises von Dr. v. Zezschwitz mit dem biochemisch-organischen Arbeitskreis von Dr. Stephanie Grond chemisch und biochemisch untersucht.

Im Hinblick auf den Naturstoff Iromycin wurde im Rahmen der o.g. Zusammenarbeit angestrebt, weitere Derivate des Iromycins A (**23A**) auf biologische Aktivitäten hin zu untersuchen, da für die differenten Bioaktivitäten der Iromycine hauptsächlich die Variationen der Seitenkettenenden verantwortlich gemacht werden. Die synthetischen Arbeiten dieser Dissertation dienen dem Zweck, einen Zugang zu ausgewählten Derivaten der Iromycine zu ermöglichen. Als Hauptziel der Arbeit war daher ausgegeben worden, einen effizienten Syntheseweg für das Iromycin A zu entwickeln, der zugleich auf die Synthese anderer Derivate übertragbar sein sollte. Um eine rasche Synthese von Strukturanaloga (vgl. Schema 4, **23** und

23R) zu gewährleisten, sollte ein Zugang in hochkonvergenter Form durch getrennte Darstellung der Seitenkette und des entsprechenden Pyronfragmentes gefunden werden, die dann durch Kreuzkupplungen miteinander verbunden werden sollten.

Die Totalsynthese des Collinolactons **24** sollte in erster Linie durch röntgenstrukturanalytische Untersuchungen von synthetisch hergestellten Derivaten eine vollständige und abschließende Strukturaufklärung des Naturstoffes ermöglichen. Die Aufstellung der Syntheseroute sollte auf der Basis von bereits durchgeführten Untersuchungen zur Biosynthese^[15] vorgenommen werden. Desweiteren sollten durch die gefundene Syntheseroute auch Derivate des Collinolactons zur weiteren Aufklärung des biologischen Wirkungsprofils zugänglich gemacht werden.

Die Synthesearbeiten zu den Iromycinen werden im Hauptteil 1 behandelt. Der Hauptteil 2 befasst sich mit dem Stand der Synthesearbeiten von Collinolacton.

B. Theoretischer Teil

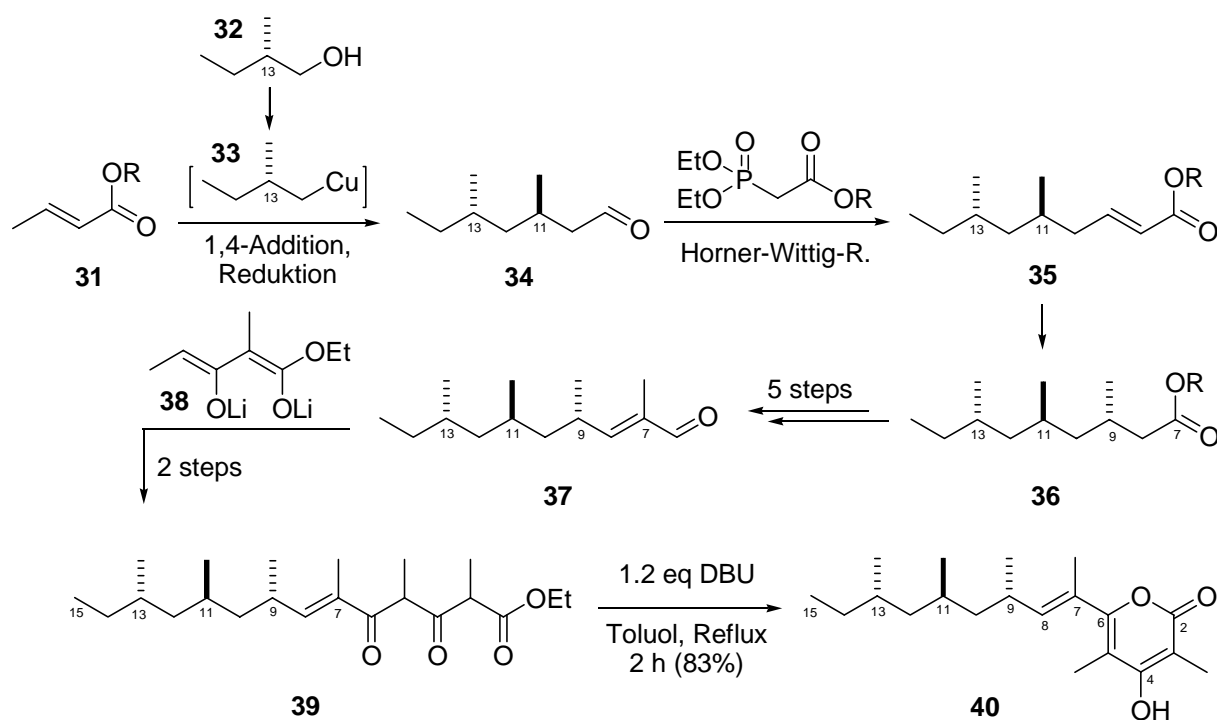
I. Hauptteil 1: Synthese der Iromycine

1. Retrosynthetische Aspekte zu einer diversitäts-orientierten Synthese der Iromycine

Der strukturelle Aufbau der Iromycine besteht aus zwei zentralen Strukturfragmenten, einem Pyridonring und einem ungesättigten C₁₀-Seitenkettengerüst, die zur Erzielung einer größtmöglichen Diversität zunächst getrennt synthetisiert und erst in einem späteren Schritt gekuppelt werden sollten.

Die in der Literatur beschriebenen Syntheseverfahren von Naturstoffen mit ähnlichem grundstrukturellem Molekülaufbau, bei denen die Synthese ausgehend von einem einzigen Strukturfragment angelegt worden war, schienen für die Iromycinsynthese nicht in gleichem Maße geeignet. Unter anderem Oppolzer et al.^[16] wandten eine derartige Vorgehensweise bei der Synthese des aus Geflügelnebennieren, Tuberkel Bazilli sowie Meeresmollusken isolierten Naturstoffes Deoxypolypropionat **40** als Pyronderivat an (vgl. Schema 8).

Schema 8. Synthese des Naturstoffes Deoxypolypropionat **40** nach Oppolzer.



Die Verbindung **40** wurde von Oppolzer et al. im Rahmen einer 18-stufigen Synthese aus dem acyclischen Intermediat **39** dargestellt (vgl. Schema 8). Zur Darstellung des acyclischen Schlüsselintermediates **39** sowie zur Generierung der gewünschten Topizität der methylsubstituierten Stereozentren (absolute sowie relative Konfiguration) machte man sich unter Einsatz von chiralen Auxiliaren, ausgehend von Crotonat **31** und dem (s)-2-Methyl-1-butanol **32**, die kombinatorische Anwendung von Horner-Wittig- sowie 1,4-Additionsreaktionen zu Nutze. Hierbei stellten Oppolzer et al. zunächst das Intermediat **39** dar, das in einer Cyclisierungsreaktion mit DBU in einem letzten Syntheseschritt in das enantiomerenreine Pyronderivat **40** überführt wurde.

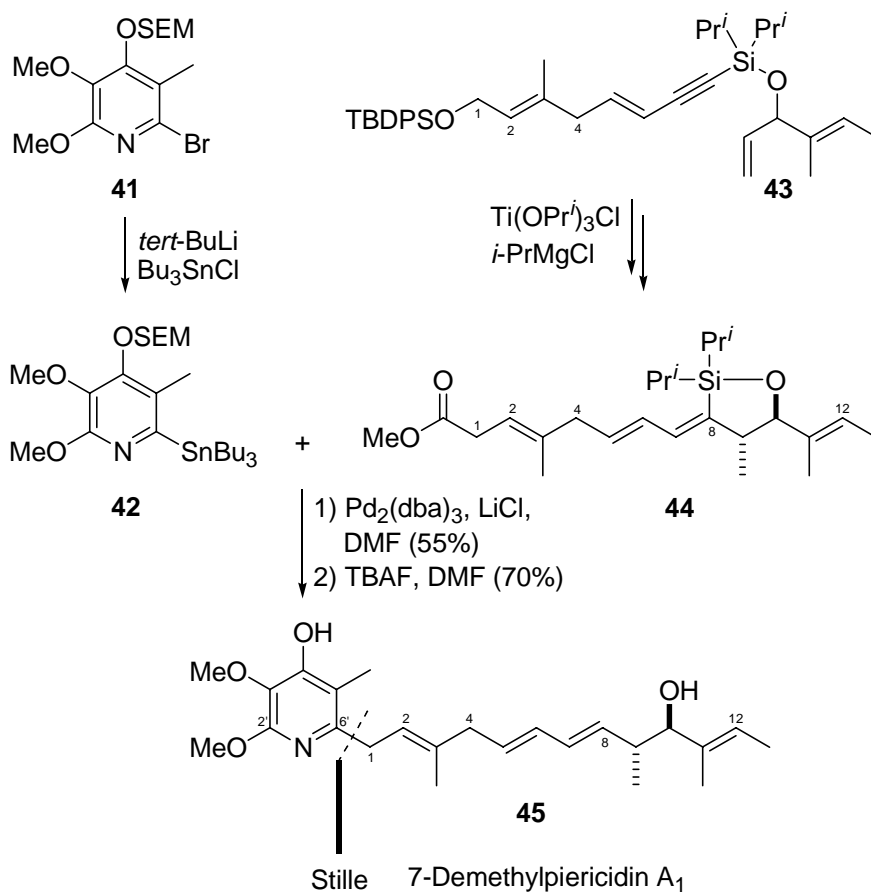
Im Gegensatz zu der Vorgehensweise von Oppolzer et al. erschien bei der Synthese des Iromycins A (**23A**) die frühe Einführung der Seitenkette wegen der bei Iromycin erhöhten Anzahl an Doppelbindungsfunktionen ungünstig, da hierdurch die möglichen Synthesemethoden limitiert worden wären. Zudem ermöglicht eine zunächst getrennte Teilsynthese der Seitenkette deren Variation in wenigen Syntheseschritten. Gerade der Ermöglichung der Diversität der Seitenkette kommt bei der Iromycinsynthese besondere Bedeutung zu, da die Seitenkettenenden aufgrund von NO-Synthese-Untersuchungen für die Biaktivität der Iromycine verantwortlich gemacht werden.

Zu den Naturstoffen, die eine grundstrukturelle Ähnlichkeit zu Iromycin A aufweisen und deren Synthese bereits Gegenstand der Untersuchungen zahlreicher Arbeitsgruppen^[17] waren, zählen auch die Piericidine **45**, **49** und **52** (vgl. Schemata 9, 10 und 11). Piericidine sind prototypische Mitglieder einer der wichtigsten Klassen von biologisch aktiven Naturstoffen, die aus *Streptomyces mobaraensis* und *S. Pactam* isoliert wurden.^[17c] Ihnen wird unter anderem Cytotoxizität, anti-mikrobielle Wirkung sowie insektizidale Aktivität zugewiesen.^[17a] Unter den Piericidinen ist insbesondere Piericidin A₁ als effektiver Inhibitor der mitochondrialen Elektronen-Transportkette des Proteins NADH-Ubichinon-Reduktase und Antagonist des als Co-Enzym Q_n bezeichneten Ubichinons **53** bekannt (vgl. Schema 12).^[17b] Die Piericidine riefen daher großes synthetisches Interesse hervor. Den bislang veröffentlichten Arbeiten zur Piericidinsynthese^[17] ist gemeinsam, dass zunächst zwei Molekülfragmente getrennt aufgebaut und erst in einem anschließenden Schritt zum Piericidin kreuzgekuppelt wurden.

Philips et al.^[17a] berichteten von der Synthese des 7-Desmethylpiericidins A₁ (**45**) (vgl. Schema 9). Hierbei gingen sie bei der retrosynthetischen Synthesepfung im Gegensatz zu Oppolzer

von der Darstellung zweier Kettenfragmente **42** und **44** aus und nahmen einen Bindungsbruch an den mit C-6' und C-1 bezeichneten Zentren des Piericidins an. Zur Darstellung des Hauptgrundgerüsts **42** als eines der Molekülfragmente ausgehend von dem Bromid **41** nutzte man die sich für eine Funktionalisierung besonders eignende freie ortho-Position des Pyridinringes aus. Die geplante Pd-katalysierte Kreuzkupplung der Stannylverbindung **42** sowie der Seitenkette **44** führte man im Wege einer Stille-Kupplung durch und erhielt nach anschließender Entschützung das gewünschte Piericidin **45**.

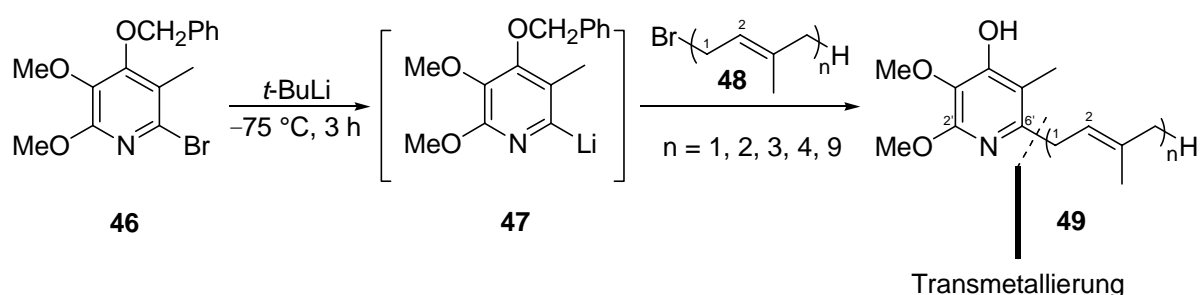
Schema 9. Synthese des Naturstoffes 7-Demethylpiericidin A₁ (**45**) nach Philips.



Rapoport et al. versuchten bei der Synthese der Piericidine **49** (vgl. Schema 10) deren starke Toxizität, die die Anwendbarkeit des Naturstoffes limitierte, unter Beibehaltung der antagonistischen Eigenschaften der Piericidine gegenüber dem Ubichinon CoQ_n **53** herabzusetzen.^[17b] Auch dieser Arbeitskreis nahm den retrosynthetischen Bindungsbruch zwischen der C-6' und der C-1-Position der Piericidinverbindung vor. Als Seitenkettenfragmente für die

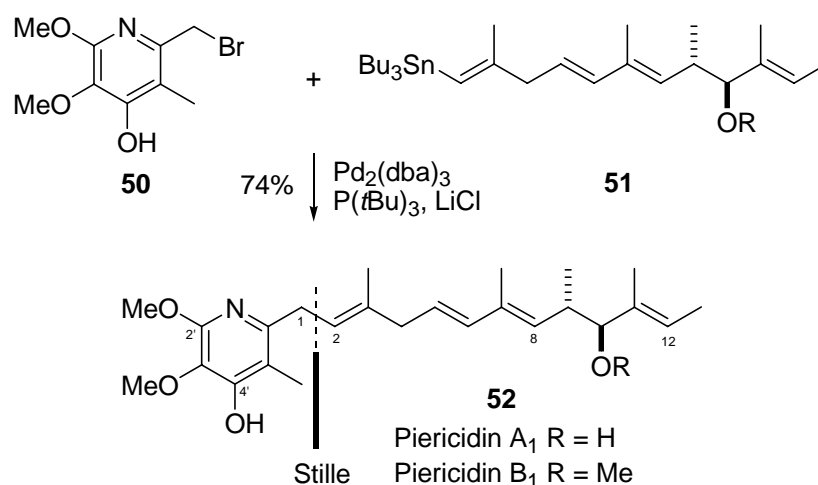
Kreuzkupplung wurden Prenylbromide **48** aus Prenol, Geraniol, Farnesol, Phytol bzw. Solanisol dargestellt. Desweiteren setzten Rapoport et al. genauso wie Philips et al. Brommethylpyridin **46** als Hauptgrundgerüst ein. Die Synthese des Piericidins **49** wurde über eine Transmetallierung des Brommethylpyridins **46** und die anschließende Kupplung des hieraus resultierenden Lithiopyridins **47** mit dem Prenylbromid **48** unter Einsatz von Butyllithium vorgenommen.

Schema 10. Synthese der Piericidine **49** nach Rapoport.



Als weitere Piericidin-Analoga wurden die Piericidine A₁ und B₁ (**52**) von Boger et al.^[18] über 26 Stufen synthetisiert (vgl. Schema 11).

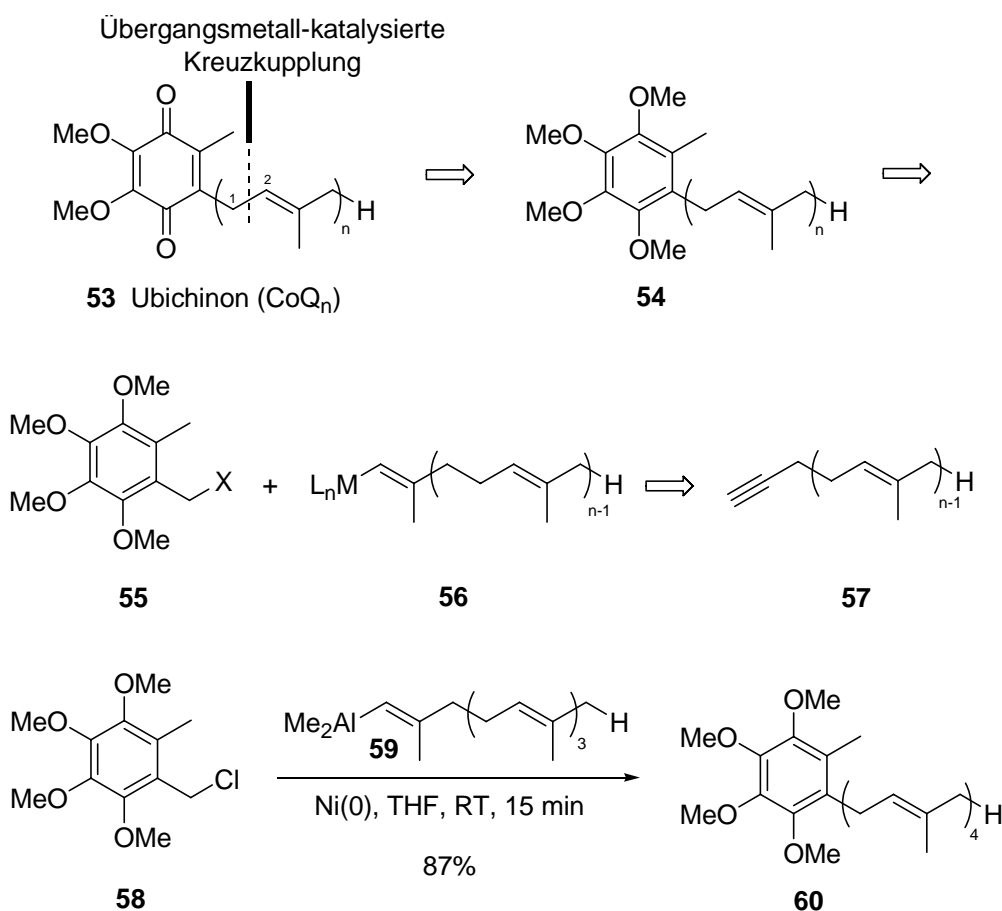
Schema 11. Synthese der Piericidine A₁ und B₁ (**52**) nach Boger.



Anders als Philips et al. und Rapoport et al. nahmen Boger et al. im Rahmen der retrosynthetischen Überlegungen einen Bindungsbruch an der C1- und C2- σ -Bindung zwischen dem Heterocyclus und dem Seitenkettenfragment an, wodurch das Piericidin in zwei Segmente, das Ringsystem **50** und die Seitenkette **51**, aufgespalten wurde. Zur Synthese der Piericidine verwendeten Boger et al. als Molekülfragmente das heterocyclische Pyridinylbromid **50** und das Tetraenstannat der Seitenkette **51**, die über eine Pd-katalysierte Stille-Kupplung verknüpft und nach abschließenden EntschützungsSchritten in die gewünschten Piericidine (**52**) als Kreuzkupplungsprodukte überführt wurden.

Als weiterer wichtiger Naturstoff, der eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Iromycinen aufweist, ist das bereits oben genannte und als Ubichinon **53** bekannte Co-Enzym Q_n (n = 1 – 12) zu nennen, das als essentielle Komponente der zellularen Humanbiologie als reduktiver Carrier fungiert und als Antagonist der o.g. Piericidine gilt, woraus die Wichtigkeit der synthetischen Darstellung der Verbindung **53** resultiert (vgl. Schema 12).

Schema 12. Synthese des Ubichinons **53** (CoQ_n) nach Lipshutz.



Die Synthese der Ubichinone stand daher im Fokus der Arbeiten von Lipshutz et al.^[19], die die Ubichinone in einer Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion ebenfalls ausgehend von zwei Molekülfragmenten darstellten. Im Rahmen der Retrosynthese nahmen Lipshutz et al. analog der Vorgehensweise von Boger et al. den Bindungsbruch zwischen der C-1'- und der C-2'-Position der Seitenkette vor (vgl. Schema 12), wodurch sich das Halogenid **55** und das Alkin **57** ergaben. Entsprechend des retrosynthetischen Aufbaus gelang ihnen die Ni-katalysierte Kreuzkupplung des Chlorids **58** mit dem aus dem Alkin **57** dargestellten Alan **59** zu dem Ubichinon-Vorläufer **60**.

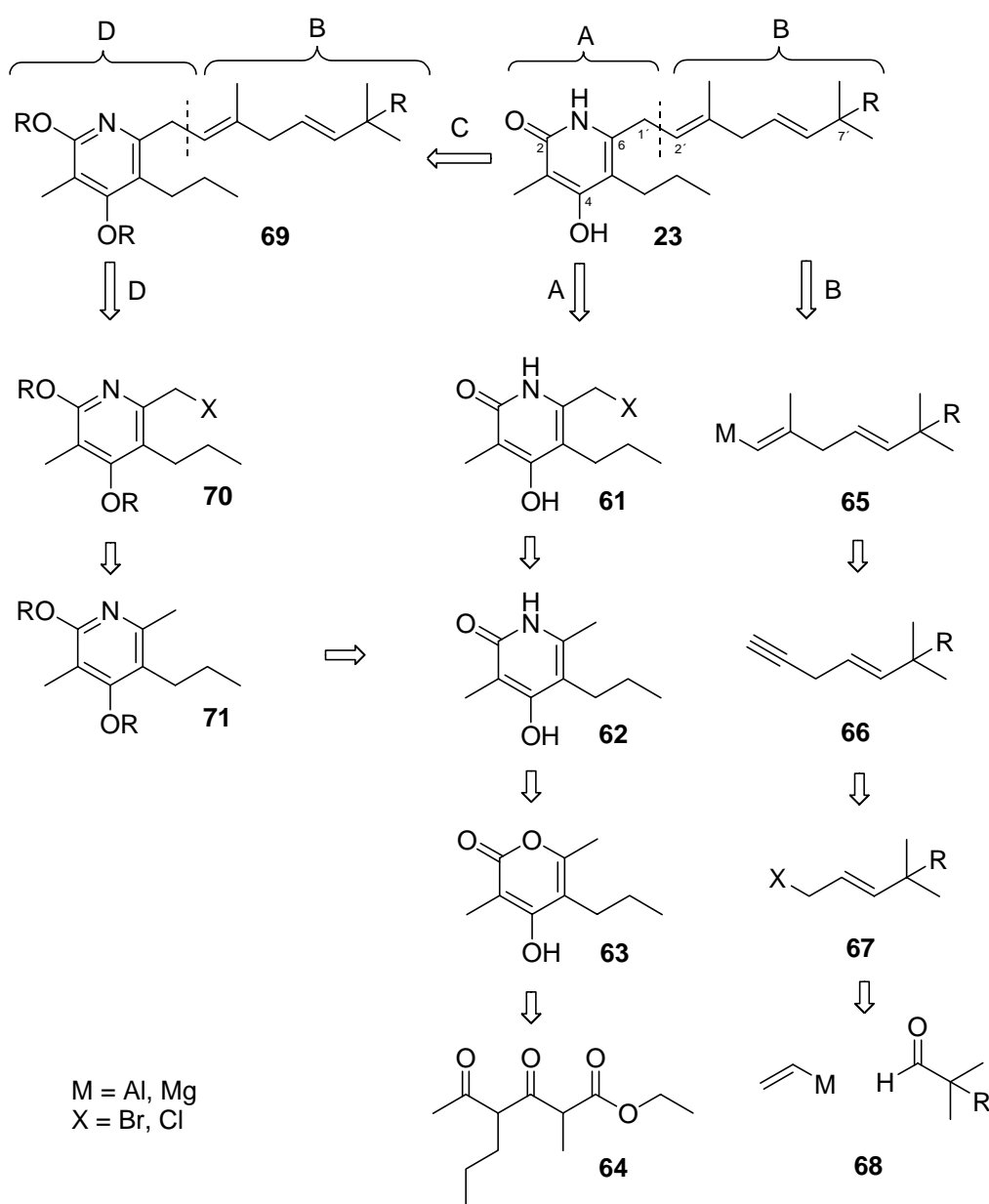
Der Vorzug der Synthesemethode nach Lipschutz gegenüber den Vorgehensweisen von Phillips, Rapoport und Boger besteht darin, dass durch die Annahme eines Bindungsbruches an der C-1'- und C-2'-Position der Seitenkette und eine hieraus folgende Fragmentierung des Zielmoleküls in das Allylhalogenid **55** und das Alkin **57**, eine Methylierung und Funktionalisierung der Seitenkette in einem einzigen Syntheseschritt ermöglicht wird. Die Carboaluminierung des Alkins **57** führte auf diese Weise sowohl zu einer selektiven Methylierung der Dreifachbindung als auch zur Generierung einer Doppelbindungsbildung mit einfacher Geometrie.

Für das retrosynthetische Konzept der Iromycinsynthese wurde ebenso wie Lipschutz ein Bindungsbruch an der C-1'- und C-2'-Position der Seitenkette des Iromycins **23** geplant (vgl. Schema 13). Neben den bereits oben erwähnten Vorzügen der Synthesemethode über eine Carboaluminierung des Alkins, erschien dieses Retrosynthesekonzept im Fall des Iromycins auch deshalb vorteilhaft, da sich die aus dem Bindungsbruch resultierende Methylgruppe an der C-6-Position des Pyridonrings aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften für eine Funktionalisierung in besonderem Maße eignet. Demzufolge bietet eine Analyse des Molekülaufbaus für die geplante Kreuzkupplung der beiden Strukturfragmente drei potentielle Ringsysteme, nämlich α -Pyridon **62**, α -Pyron **63** und α -Pyridin **71** (vgl. Schema 13), an. Die Grundstruktur der genannten Ringsysteme ist bereits aufgrund der wissenschaftlichen und synthetischen Erforschung ähnlicher Verbindungen Gegenstand zahlreicher Publikationen.^[20]

Alkylpyridine wie die Verbindung **71** sind unter anderem befähigt, Reaktionen wie Seitenketten-Halogenierungen und oxidative Funktionalisierungen einzugehen und weisen eine Acidität der direkt zum Heterocyclus benachbarten C-H-Bindungen auf, die in 2-, 4- und 6-Stellung stärker ausgeprägt ist als in 3- bzw. 5-Stellung (vgl. Schema 13). Die leichte Deprotonierbar-

keit an der 2-, 4- und 6-Position wird durch die Mesomerie-Stabilisierung des entsprechenden Carbanions unter Beteiligung des Ringstickstoffs hervorgerufen.^[21] Dementsprechend dürfte das Alkylpyridin **71** trotz des Vorhandenseins mehrerer Alkylgruppen am Ring bevorzugt an der Methylgruppe der C-6-Position basenvermittelte Reaktionen eingehen^[21] und wird daher als eines der potentiellen Ringsysteme für die Darstellung des Iromycins in Betracht gezogen. Das Alkylpyridin **71** (R = Ac) ist durch zweifache Acylierung aus dem Pyridon **62** darstellbar.

Schema 13. Retrosynthetische Analyse des Iromycins.



Durch ihre spezielle 4-Hydroxy-Gruppe sind Pyridone ($pK_s = 11$) und Pyrone ($pK_s = 14$) schwache Säuren. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Pyridons und des Pyrons entsprechen denen eines ungesättigten Lactams bzw. Lactons.^[22] Sie besitzen eine ähnliche elektronische Struktur und zeigen eine Seitenketten-Reaktivität. Die Carbonylgruppe übt durch den –M-Induktiven Effekt einen Einfluß auf die Substituenten am Ring aus. Die Methylgruppen in 6-Position sind daher für eine Funktionalisierung aktiviert und somit leicht für eine Derivatisierung zugänglich. Die Pyridonstruktur und deren O-Analoga sind bereits aus vielen Publikationen bekannt und wurden in zahlreichen Arbeitskreisen^[20] in verschiedenen Varianten als Gegenstand der Synthese untersucht und funktionalisiert. Ebenso wurden des öfteren Pyrone aus den entsprechenden Tricarbonylen synthetisiert.

Bei dem Aufbau des Seitenkettenfragmentes wurde die Methylierung des Alkins **36** zum Alken **35** und dessen anschließende metallkatalysierte Kreuzkupplung mit dem Ringsystem unter Bildung einer C–C-Bindung anvisiert (vgl. Schema 13). Die Auswahl eines aus einem Aldehyd und dem Vinylgrignard-Reagenz **68** darstellbaren Allylhalogenids **67** bestimmt bereits zu Beginn der Synthese die Struktur des Seitenkettenfragmentes und gewährleistet die gewünschte Variabilität des Syntheseweges auch für Naturstoffderivate.

2. Synthese der Iromycine A und R ausgehend von der Kreuzkupplung von Brommethylpyron mit Alanaten

Aufgrund der retrosynthetischen Überlegungen sollte das Iromycin als Zielmolekül über die Kreuzkupplung eines Halogenidderivates des Pyrons **63** und eines Organometallalkenyls als Alkenylalan **65** unter Bildung einer C-C-Bindung synthetisiert werden (vgl. Schema 8). Die Bildung des Alkenylalans **65** sollte über eine selektive Carboaluminierung des Alkins **66** herbeigeführt werden. Die Behandlung des Alkenylalans mit *n*BuLi ergibt das Alkenylalanat, das in einen nucleophilen Angriff unter Verdrängung des Halogenatoms der Seitenkette unter C-C-Bindungsbildung an das Hauptgrundgerüst koppeln sollte. Die Durchführung der Kreuzkupplungsreaktion mit Alanaten erschien gegenüber dem Einsatz von Alanen vorteilhaft, da diese im Vergleich zu den Alanen aufgrund ihres ionischen Charakters eine erhöhte Nucleophilie aufweisen.

2.1. Synthese des Ringfragments als 6-Brommethylpyron

2.1.1. Synthese des unfunktionalisierten Pyrons

Zur geplanten Synthese des gewünschten Heptansäureethylesters **84** wurden als Ausgangssubstanzen die kommerziell erhältlichen Verbindungen 2-Methyl-3-oxo-butansäureethylester (**83**) und Propylbromid bzw. -iodid als Alkylierungsmittel eingesetzt (vgl. Schema 14). Die nucleophile Substitution von β -Dicarbonylverbindungen in γ -Position ist eine Reaktion, die von Weiler et al.^[23] schon im Jahr 1974 untersucht wurde. Hierzu generierten sie durch zweifache Deprotonierung mit starken Basen das entsprechende Dianion, das bei Zugabe eines Äquivalents eines Alkylierungsmittels mit hoher Selektivität eine Reaktion in der γ -Position eingeht, da diese aufgrund der schlechteren Stabilisierung der negativen Ladung wesentlich reaktiver ist. Dabei kamen als Basen entweder 2 Äquivalente LDA oder 1 Äquivalent NaH und 1 Äquivalent *n*BuLi in den Lösungsmitteln THF, DME, Et₂O oder HMPA zum Einsatz. Entsprechend dieser Arbeiten sollte hier durch nucleophile Substitution das C-4-Kohlenstoffgerüst des eingesetzten β -Ketoesters **83** um drei Kohlenstoffatome verlängert werden. Als Propylierungsmittel wurde zunächst das preisgünstige Propylbromid eingesetzt.

Schema 14. Kettenverlängerung durch Alkylierung des β -Ketoesters **83** zum β -Ketoester **84**.

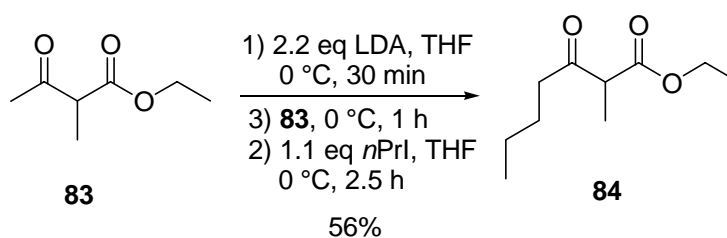


Tabelle 1. Alkylierung des β -Ketoesters **83** zum β -Ketoester **84**.

Eintrag	Alkylhalogenid	t [h]	Ausbeute 84 (%) ^{a)}
1	Propylbromid	0.5	25
2	Propyliodid	1.5	44
3	Propyliodid	2.5	56
4	Propyliodid	2.0	84 ^{b)}

^{a)} Ausbeuten nach destillativer Reinigung. ^{b)} Rohprodukt.

Die Generierung von LDA wurde aufgrund der geringeren Polarität des Et₂O, der extremen Toxizität des HMPA und des nachteiligen höheren Siedepunktes von DME in THF vorgenommen. Die Umsetzungen wurden aufgrund der hohen Löslichkeit der Enolverbindungen in H₂O grundsätzlich mit konz. HCl hydrolysiert, um eine größere Verdünnung und hierdurch bedingte Verluste bei der Aufarbeitung zu vermeiden. Als Extraktionsmittel wurde stets Et₂O verwendet, die erhaltenen Rohprodukte wurden fraktionierend destilliert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A6). Die Umsetzung mit Propylbromid lieferte nach der Aufreinigung das Zielprodukt in einer Ausbeute von 25% (vgl. Schema 14, Tabelle 1, Eintrag 1). Der Einsatz des Iodids erwies sich gegenüber dem Einsatz des entsprechenden Bromids aufgrund besserer Qualität der Abgangsgruppe als effektiver, da hierdurch die Ausbeute erheblich erhöht werden konnte (vgl. Tabelle 1, Einträge 2-4). Es ergaben sich nach 1.5 h Reaktionszeit 44% des Zielprodukts und nach 2.5 h sogar 56%. Vor der Destillation entsprach die Menge an Rohprodukt in der Regel noch den theoretischen Ausbeuten. Erst bei der destillativen Reinigung wurden größere Massenverluste beobachtet. Da das Rohprodukt praktisch vollständig aus dem gewünschten β -Ketoester ohne sonstige Nebenprodukte bestand, war für die geringe Ausbeute an Ketoester **84** die Zersetzung des Produkts während der Destillation verantwortlich. Es wird vermutet, dass entweder das Produkt selbst eine geringe thermische Stabilität aufweist oder dass aufgrund des Einsatzes von konz. HCl noch Säurespuren im Rohprodukt enthalten waren, was zur Erhöhung der Siedetemperatur oder des Salzcharakters des Rohprodukts geführt haben könnte. Bei langsamer Zugabe von konz. HCl und der Einstellung des pH-Wertes (5-6) konnte dennoch keine signifikante Ausbeuteerhöhung erzielt werden. Daher ist für künftige Arbeiten eine Aufreinigung durch Säulenfiltration empfehlenswert.

Im nächsten Schritt der Synthese sollte 2-Methyl-3-oxo-heptansäureethylester (**84**) an der C-4-Position zu einem β,δ -Diketoester (Tricarbonyl) acyliert werden. Müller et al.^[24], Harris et al.^[25], Weinreb et al.^[26] und Hiyama et al.^[27] berichteten von exzellenten Ausbeuten beim Einsatz von Weinrebamid als Acylierungsmittel in ähnlichen Umsetzungen. In Anlehnung hieran wurde die Reaktion des Ketoesters **84** mit 2.2 eq LDA als Base und 1.5 eq Weinrebamid in THF bei -10 °C durchgeführt (vgl. Tabelle 2, Eintrag 1). Hierbei konnte allerdings auch bei Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur nach 5 h kein Ester **64** detektiert werden. Hagiwara et al.^[28] berichteten von der Anwendung sowohl von Essigsäuremethylester als auch von *N*-Acetylimidazol als Acylierungsmittel. Die Umsetzung von Dicarboxyl **84** mit Essigsäuremethylester unter Verwendung von LDA erbrachte jedoch nicht das gewünschte Substitutionsprodukt **64** (vgl. Tabelle 2, Eintrag 2).

Die Acylierung gelang schließlich beim Einsatz von *N*-Acetylimidazol, das in quantitativen Ausbeuten aus Acetylchlorid und Imidazol in THF dargestellt wurde.^[29] Hierzu wurde erst das Bisenolat aus LDA und dem β -Ketoester **84** generiert und anschließend mit einer Lösung von *N*-Acetylimidazol in THF umgesetzt (vgl. Schema 15, Tabelle 2).

Schema 15. Acylierung des β -Ketoesters **84** mit *N*-Acetylimidazol zu dem β,δ -Diketoester **64**.

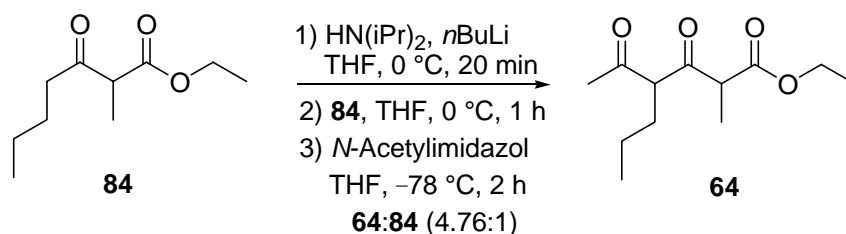


Tabelle 2. Versuche zur Darstellung des Heptansäureethylesters **64**.

Eintrag	Acylierungsmittel [eq] ^{a)}	LDA [eq]	T [°C]	t [h]	[64:84] ^{b)}
1	A (1.5)	2.2	-10→RT	5	1:0
2	B (1.05)	2.2	-10→RT	2	1:0
3	C (1.05)	2.6	-78	2	3:1
4	C (1.20)	2.6	-78	1	2.3:1
			-40	4	2:1
5	C (1.25)	2.6	-78	2	3.2:1
6	C (1.50)	2.6	-78	2	4.76:1
7	C (2.00)	2.6	-78	2	1:1.25
8	C (1.20)	2.1	-78	2	1:1.4
9	C (1.50)	2.2	-78	2.5	1:1.6
10	C (1.2)	^{c)}	-78	3	4.3:1
11	C (1.2)	^{c)}	-78	1	4:1

^{a)} A: $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, B: $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$, C: *N*-Acetylimidazol. ^{b)} Verhältnis lt. ¹H-NMR des Rohprodukts. ^{c)} 1.2 eq NaH u. 1.0 eq *n*BuLi als Basen.

Die Acylierungsreaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit bezüglich der Menge an Acylierungsmittel und Base sowie hinsichtlich der Reaktionstemperatur optimiert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A7). Da sich das Produkt bei allen Aufreinigungsversuchen als sehr zersetzlich erwies, wurde als Maß für die Ausbeute das Verhältnis zwischen dem Edukt **84** und dem Produkt **64** aus den ¹H-NMR-Spektren des Rohprodukts bestimmt. Die Menge an *N*-Acetylimidazol wurde bei den Versuchen von 1.05 eq bis 2.0 eq variiert (vgl. Tabelle 2). Das beste

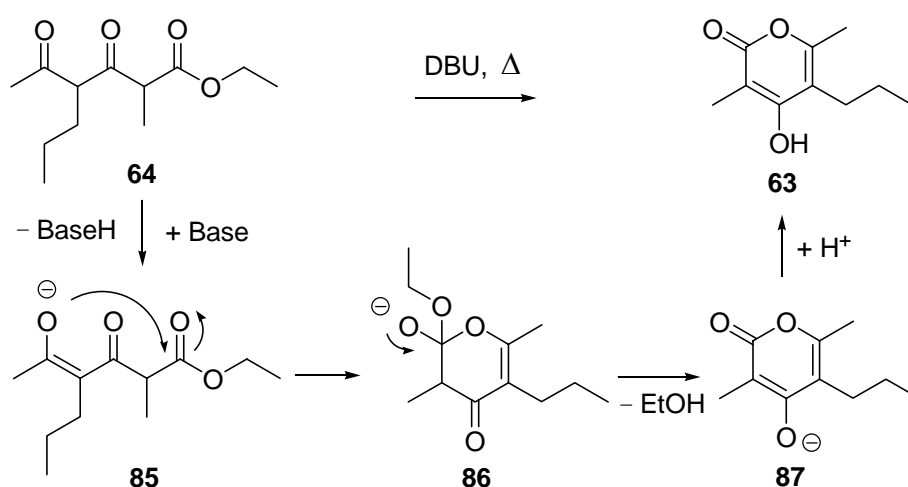
Ergebnis wurde bei dem Versuch mit 1.5 eq Acylierungsmittel erzielt, bei dem nach der Aufarbeitung der Reaktionslösung ein Gemisch aus dem Produkt **64** und dem Edukt **84** im Verhältnis von 4.8:1 isoliert werden konnte (vgl. Tabelle 2, Eintrag 6). Eine Erhöhung der Menge an Acylierungsmittel ergab dagegen einen schlechteren Umsatz. Bei den Versuchen wurden überwiegend 2.6 eq LDA verwendet, da geringere Mengen an Base zu schlechteren Ergebnissen geführt hatten (vgl. Tabelle 2, Einträge 8 u. 9). Als optimal erwies sich eine Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, da durch eine Erhöhung der Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ kein höherer Umsatz erzielt werden konnte (vgl. Tabelle 2, Eintrag 4).

Sowohl Hagiwara et al.^[28] als auch Weiler et al.^[23] berichteten von der Anwendung von NaH und *n*BuLi in THF zur Bildung des Dianions. Dieses Basengemisch wurde deshalb verwendet, da die Basizität von NaH nicht für eine zweifache Deprotonierung ausreicht und zudem die Verwendung von *n*BuLi im ersten Deprotonierungsschritt nicht möglich ist, weil die Deprotonierung mit der nucleophilen Addition an die Carbonylfunktionen konkurriert. Der Einsatz dieses Basensystems wurde daher bei den Versuchen 10 und 11 untersucht (vgl. Tabelle 2, Einträge 10 u. 11). Die Acylierung mit jeweils 1.2 eq NaH und 1.0 eq *n*BuLi in THF in Gegenwart von 1.2 eq *N*-Acetylimidazol bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte zunächst zu einem 4.3:1 und 4:1-Edukt-Produkt-Verhältnis zugunsten des Tricarbonyls **64**. Bei einer Temperaturerhöhung auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergab sich jedoch ein vermindertes Verhältnis von 2.5:1 und bei einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sogar nur noch ein Verhältnis von 2:1, was auf die Zersetzung des Produktes **64** bei erhöhter Temperatur hindeutet. Daher wurde die Hydrolyse des Reaktionsgemisches mit ges. NH_4Cl -Lösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Insgesamt ergaben die Versuche mit diesem Basensystem einen hohen Umsatz. Allerdings zeigten größere aliphatische Signale im ^1H -NMR-Spektrum die Bildung von Nebenprodukten, vermutlich durch Polymerisation, und damit eine geringe Reinheit an, weshalb sich statt NaH/*n*BuLi die Verwendung von LDA als Base empfiehlt. Die erhaltenen Rohprodukte wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt, da die Versuche der säulenchromatographischen wie auch destillativen Reinigung zu erheblichen Verlusten an Rohprodukt führten.

Als nächster Schritt der Synthese sollte das Tricarbonyl **64** in einer Cyclisierungsreaktion unter Verwendung von sterisch anspruchsvollen Basen wie DBU in das gewünschte Pyron **63** überführt werden. Pyrone kommen aufgrund ihres molekularen Aufbaus als Teilstruktur und Baustein der Polyketidderivate in vielen Naturstoffen vor und sind seit längerer Zeit bekannt. Die Darstellung von Pyronverbindungen ist bereits Gegenstand vieler Synthesen gewesen.^[30]

Unter anderem wurde die Cyclisierung zu Pyronen ausgehend von β -Diketoestern durchgeführt, die durch die Acylierung des Dianions von 1,3-Diketonen dargestellt wurden.^[22] Mechanistisch verläuft die Pyrondarstellung über eine Deprotonierung von β,δ -Diketoester-Verbindungen unter Verwendung von DBU an dem methylenaktiven Kohlenstoffzentrum (C-4-Position) unter kinetischen Bedingungen, hier anhand der Tricarbonylverbindung **64** beispielhaft dargestellt (vgl. Schema 16). Dabei wird die "ambidente Nucleophilie" des Enolations **85** ausgenutzt. Der Einsatz eines polar aprotischen oder unpolaren Lösungsmittels verstärkt den nucleophilen Angriff des O-Atoms, da das Enolat "nackt" –also völlig unsolvatiert– vorliegt.^[31] Desweiteren wird die Cyclisierung über den Sauerstoff sowohl über das sog. Konzept der harten und weichen Säuren und Basen (HSAB)^[31] als auch über die Bildung eines stabilen 6er-Rings begünstigt. Die Hydrolyse des Anions **87** nach Abspaltung eines Protons an der C-3-Position der Spezies **86** durch das Ethanolat liefert dann das gewünschte Pyron **63**.

Schema 16. Mechanismus der Cyclisierung des β,δ -Diketoesters **64** zu dem Pyron **63**.



Enders et al.^[32] und Oppolzer et al.^[33] beschrieben die Darstellung entsprechender Pyronderivate. Hierzu verwendeten sie DBU als Base in Toluol unter Rückflussbedingungen bei einer Reaktionszeit von 3 h bzw. 2 h. Anlehnend an diese Literaturquellen wurde die Umwandlung des β,δ -Diketoesters **64** zu dem Pyron **63** zunächst in Toluol unter identischen Bedingungen untersucht (vgl. Schema 17, Tabelle 3).

Schema 17. Cyclisierungsreaktion des β,δ -Diketoesters **64** zu dem Pyron **63** in Toluol.

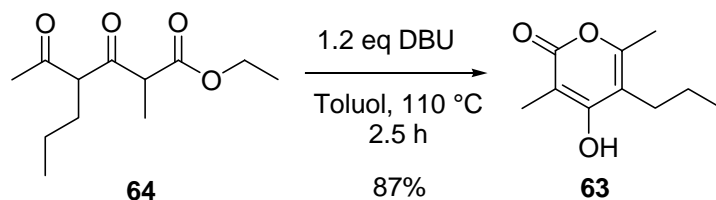


Tabelle 3. Cyclisierungsreaktion des β,δ -Diketoesters **64** zum Pyron **63** in Toluol.

Eintrag	63 ^{a)} : 64 ^{b)} -Verhältnis	Ausbeute (%)
1	0.69:1	87
2	0.65:1	22
3	0.66:1	39

a) Rohprodukt an Pyron **63**. b) Edukt **64**.

Die Reaktionslösungen der ersten beiden Cyclisierungsversuche wurden mit NH_4Cl -Lösung und Et_2O aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt (vgl. Tabelle 3, Einträge 1 u. 2). Die Reaktionslösung des Versuchs 3 (vgl. Tabelle 3, Eintrag 3) wurde hingegen erst mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt ($\text{pH} = 9$) und dann mit Et_2O extrahiert. Auf diese Weise konnte das Pyron als Salz in die wässrige Phase überführt und hierdurch der β -Ketoester **84** aus der Reaktionslösung entfernt werden. Der β -Ketoester **84** stammte sowohl aus der als Gemisch eingesetzten Ausgangssubstanz (diese wurde stets ohne Isolierung als ein Gemisch der Verbindungen **64** und **84** eingesetzt, da Reinigungsversuche bei der Darstellung von Tricarbonyl **64** zu erheblichen Verlusten geführt hatten), als auch aus der eventuellen Zersetzung des β,δ -Diketoesters **64** während des Cyclisierungsprozesses. Die verbliebene wässrige Phase (aus der NaHCO_3 -Phase) wurde mit 1.0 M HCl auf $\text{pH} = 5$ eingestellt und aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Aus dem Vergleich der in der Tabelle 3 aufgeführten Ausbeuten wird ersichtlich, dass die erste Reaktion (Eintrag 1) nicht in vergleichbar hoher Ausbeute reproduziert werden konnte. In Anbetracht der Durchführung der Umsetzungen unter identischen Bedingungen und der Analyse der errechneten Massenverhältnisse des Rohproduktes **63** und der eingesetzten Ausgangsverbindung **64** kann die auffallende Divergenz der isolierten Ausbeuten damit erklärt werden, dass die Umsetzung 3 (8.8 g Edukt) im Gegensatz zu der Reaktion 1 (61 mg Edukt) in viel größerem Maßstab durchgeführt wurde. Desweiteren könnte für die geringe Ausbeute bei den Versuchen 2 und 3

der geringere tatsächliche Anteil an Tricarbonyl **64** in der Ausgangssubstanz verantwortlich sein, da dieser über das entsprechende Spektrum nur theoretisch errechnet wurde.

Hagiwara et al.^[28] berichteten bei der Totalsynthese des Phytotoxins Solanapyron D und E über eine Cyclisierung des β,δ -Diketoesters zu Pyron unter Einsatz von DBU in Benzol. Yamamura et al.^[34] führten die Cyclisierung eines β,δ -Diketoesters bei der Totalsynthese von *Phenoxan* ebenfalls unter Verwendung von DBU in Benzol durch. Durch den entsprechenden Einsatz des niedrig siedenderen Benzols bei den Cyclisierungsreaktionen des Diketoesters **64** zu dem Pyron **63** konnten die Umsetzungen bei einer gegenüber den Reaktionen mit Toluol (110 °C) schonenderen Temperatur von 90 °C durchgeführt werden (vgl. Schema 18, Tabelle 4). Die Reaktionszeiten für die vollständigen Umsetzungen betragen 2-6 h. Das gewünschte Pyron **63** konnte in einer Ausbeute von 80% dargestellt werden (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A8).

Schema 18. Cyclisierungsreaktion des β,δ -Diketoesters **64** zu dem Pyron **63** in Benzol.

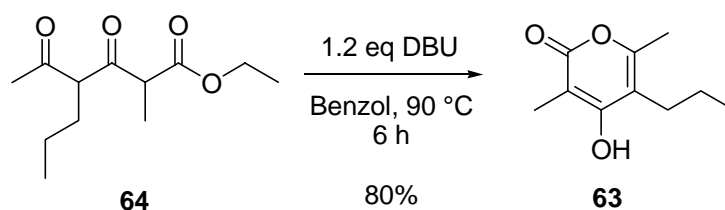


Tabelle 4. Cyclisierungsreaktion des β,δ -Diketoesters **64** zu dem Pyron **63** in Benzol.

Eintrag	Zeit [h]	Reinigung	Ausbeute (%) ^{a)}	Ausbeute (%) ^{b)}
4	2	KRD ^{c)}	67	47
5	6	KRD ^{c)}	78	61
6	2	KRD ^{c)}	43	63
7	6	CC ^{d)}	80	64
8	6	CC ^{d)}	71	61
9	6	CC ^{d)}	70	49
10	6	CC ^{d)}	75	56

^{a)} Umsatzbezogen auf eine Stufe. ^{b)} Umsatzbezogen bezogen auf zwei Stufen. ^{c)} Kugelrohr-Destillation. ^{d)} Säulenchromatische Reinigung.

Die Versuche zur Reinigung des stark viskosen Pyrons **63** durch Kugelrohrdestillation erwiesen sich als ineffektiv. Es wurden stets Gemische aus dem Pyron **63** und dem Ketoester **84** erhalten. Nach der Aufarbeitung der Reaktion in zwei Testproben mit NH_4Cl (s. Tabelle 4, Eintrag 4) bzw. 1 M HCl und ges. NaHCO_3 -Lösung wurden fast identische Produktmassen von 37.8 und 38.1 mg Pyron als Rohprodukt erhalten. Die auf pH-Einstellung beruhende Aufarbeitungsmethode mit 1 M HCl und NaHCO_3 -Lösung erwies sich somit als vorteilhaft (vgl. Tabelle 4, Einträge 5-10). So konnten sowohl das Pyron **63** als auch der in Reaktionslösung verbliebene Diketoester **84** in sehr effizienter Weise isoliert und vorgereinigt werden. Die erhaltenen Rohprodukte des Pyrons **63** konnten so ohne weitere Reinigung umgesetzt werden. Diese effiziente Trennung ist darauf zurückzuführen, dass die 4-OH-Gruppe des Pyrons **63** eine starke Acidität aufweist, was experimentell durch die vollständige Deprotonierung der OH-Gruppe mit NaHCO_3 bestätigt wurde. Die nicht zufriedenstellenden Ausbeuten könnten auf den unterschiedlichen Verunreinigungsgrad des β,δ -Diketoesters **64** zurückzuführen sein. Bei Durchführung des Cyclisierungsprozesses in geringerer Lösungskonzentration wurde eine deutliche Ausbeutesteigerung beobachtet, allerdings musste die Reaktionszeit erheblich verlängert werden. Das Pyron fiel bei der Aufbewahrung in hoch konzentrierter Lösung aus Diethylether bei tiefer Temperatur ($-32\text{ }^\circ\text{C}$) als weißer Feststoff aus.

2.1.2. Funktionalisierung des 6-Methylpyrons

Zur Funktionalisierung des 6-Methylpyrons **63** sollte zunächst die OH-Gruppe aufgrund ihrer hohen Acidität geschützt werden, um für die weiteren Funktionalisierungsschritte eine Umsetzung im basischen Medium zu ermöglichen. Hoffmann et al.^[35] berichteten über eine Acetylierung der Pyrone mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin in einer Reaktionszeit von 2 h. Die Acylierung des Pyrons **63** wurde im Rahmen dieser Arbeit unter Verwendung von 1.0 eq Acetylchlorid und 1.0 eq Pyridin durchgeführt (vgl. Schema 19, Tabelle 5, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A9, Variante 2). Eine vollständige Umsetzung konnte im Gegensatz zur Darstellung in der Literatur erst nach einer deutlich längeren Reaktionszeit von 20 h detektiert werden. Dies könnte auf die geringere Nucleophilie des Pyronium-Ions als Folge der sterischen Hinderung durch die Propylgruppe zurückzuführen sein. Eine Destillation des öligen Rohproduktes war aufgrund des niedrigen Schmelzpunktes erfolglos. Die Acetylierungsprodukte wurden daher säulenchromatographisch gereinigt (vgl. Tabelle 5, Einträge 1 u. 2). Es konnte zwar bei der Reaktion 1 eine Ausbeute von 63% erzielt werden, jedoch traten bei den

Reinigungsversuchen zumeist Voll- bzw. Teilentschützungen auf. Darüberhinaus erwies sich das Acetat bei späteren Versuchen zur Reduktion des Acetatcarbaldehyds **92** mit NaBH₄ (vgl. Schema 22 u. Tabelle 7) ebenfalls als instabil und damit für die Fortführung des Syntheseweges als ungeeignet. Aufgründessen musste das Acetat durch eine stabilere Benzoylschutzgruppe ersetzt werden.

Schema 19. Acylierung des Pyrons **63** zu den Estern **88**, **89** und **90**.

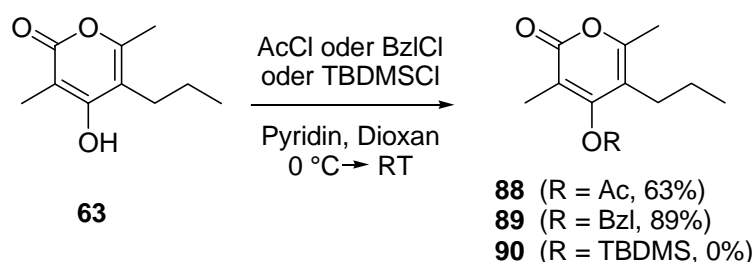


Tabelle 5. Acylierung des Pyrons **63** zum Essigsäure- **88** bzw. Benzoesäureester **89**.

Eintrag	Acylierungsmittel	Base	t [h]	Ausbeute (%)
1 ^{a)}	Acetylchlorid	Pyridin	20	63
2 ^{a)}	Acetylchlorid	Pyridin	18	47
3 ^{b)}	Benzoylchlorid	NEt ₃	5	83
4 ^{c)}	Benzoylchlorid	Pyridin	20	45
5 ^{c)}	Benzoylchlorid	Pyridin	44	89
6 ^{c,f)}	Benzoylchlorid	Pyridin	19	–
7 ^{d)}	TBDMSCl	Pyridin	126	0
8 ^{e)}	TBDMSCl	Imidazol	19	0

^{a)} 1.0 eq AcCl, 1.0 eq Pyridin, Dioxan, 0 °C→RT. ^{b)} 1.2 eq Benzoylchlorid, 1.0 eq NEt₃, Toluol, Δ. ^{c)} 1.1 eq Benzoylchlorid, Pyridin im Überschuß, 0 °C→RT. ^{d)} 2.0 eq TBDMSCl, Pyridin im Überschuß, 40 °C, 15 h. ^{e)} 5.0 eq TBDMSCl, 10 eq Imidazol, RT, 19 h. ^{f)} Als Ausgangssubstanz wurde das Diol **91** eingesetzt.

Hoffmann et al.^[35] und T. Kappe et al.^[36] berichteten bei dem Benzoylierungsversuch eines Pyrons (Synthese von Hydroxychinolinen) bzw. eines Pyridons (Synthese von Hydroxycoumarinen) vom Einsatz von Benzoylchlorid in Toluol und NEt₃ als Base (Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 23-91%). C. O. Kappe et al.^[37] beschrieben hingegen die Synthese des Pyridincarbonitrils und die Schützung der entsprechenden Pyridine unter Zugabe von Pyridin als Base. Sie führten die Reaktion zwar bei einer längeren Reaktionszeit von 12 h durch, verwendeten

aber schonendere Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur) und erzielten eine Ausbeute von 86%.

Das Pyron **63** wurde unter den in der Tabelle 5 angegebenen Bedingungen mit Benzoylchlorid in NEt_3 (Eintrag 3) bzw. Pyridin (Einträge 4-6) acyliert und untersucht. Die Acylierungsreaktion mit NEt_3 wurde mit CH_2Cl_2 und ges. NaCl -Lösung aufgearbeitet. Trotz der zufriedenstellenden Ausbeute von 83% nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte die zu große Anzahl von Signalen im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht erklärt werden. Jedes Kohlenstoffatom wies eine Signalverdopplung mit sehr geringem Intensitätsunterschied und chemischer Verschiebung auf. Dies legte aufgrund der Struktur des Moleküls die Vermutung nahe, dass es sich um Keto-Enol-Tautomere handeln könnte. Eine Monoacylierung der CO-Gruppe an der C-2-Position des Ringes konnte über das ^1H -NMR-Spektrum nicht bestätigt werden und wird auch aufgrund der Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur für sehr unwahrscheinlich gehalten. Zudem spricht gegen eine Monoacylierung an der CO-Gruppe der Umstand, dass das sp^2 -O-Atom der Carbonylgruppe eine geringere Nucleophilie als die des sp^3 -O-Atoms an der C-4-Position des Pyronrings **63** aufweist. Dieser Sachverhalt wurde jedoch nicht näher untersucht. Der Optimierungsversuch mit ges. NaCl -, 1.0 M KHSO_4 - und ges. NaHCO_3 -Lösung erbrachte nicht den erhofften Effekt (vgl. Tabelle 5, Eintrag 4). Diese Reaktion ergab nur eine Ausbeute von 45%. Die Verdopplung der Protonenzahl im aromatischen Bereich deutete auf die Bildung eines Nebenproduktes hin. Das durch säulenchromatographische Reinigung isolierte Fraktionsgemisch wurde mit NaHCO_3 -Lösung und EtOAc aufgearbeitet. Hierdurch konnte das Nebenprodukt als Benzoesäure, das Hydrolyseprodukt des Benzoylchlorids, identifiziert werden. Zudem wurde eine geringe Menge des entschützten Produktes beobachtet, dessen Bildung auf die Aufarbeitung mit NaHCO_3 -Lösung zurückzuführen sein könnte. Ein Vergleich des ^{13}C -NMR-Spektrums des Versuchs 4 (vgl. Tabelle 5, Eintrag 4) mit demjenigen des Versuchs 3 (vgl. Tabelle 5, Eintrag 3) wies ein in hohem Maße ähnliches Strukturmuster auf, was auf einen gleichen Reaktionsverlauf hindeutet. Bei der Reaktion 5 (vgl. Tabelle 5, Eintrag 5) konnten nach Optimierung der Aufarbeitung ($\text{NaHCO}_3/1.0\text{ M HCl}$) das überschüssige Pyridin und das Hydrolyseprodukt Benzoesäure leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt und eine Ausbeute von 89% erzielt werden (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A9, Variante 1). Aufgrund der geringen Stabilität des Acetatesters **88** (s.o.) wurde der Benzoesäureester **89** vorab auf die Stabilität während des geplanten Reduktionsprozesses untersucht. Der Stabilitätstest mit NaBH_4 als Reduktionsmittel ergab eine höhere Stabilität der Benzoylfunktion im Vergleich zur Acetylgruppe. Bei der säulenchromatographischen Reinigung wie auch

bei der basischen Aufarbeitung wurde allerdings eine partielle Entschützung beobachtet, was zu geringen Ausbeuten führte. Abschließend durchgeführte Schützungsversuche mit TBDMSCl und Imidazol unter den in der Tabelle 5 angegebenen Bedingungen schlugen insgesamt fehl (Einträge 7 u. 8).

Der nächste Schritt der Funktionalisierung war die Oxidation des Benzoessäureesters **89** und des Essigsäureesters **88** an der C-1'-Position (vgl. Schemata 20 u. 21). Hierzu wurde die sog. "Seitenketten-Reaktivität" des Pyrongrundgerüsts ausgenutzt. Der Mesomerie-Effekt der C-2-Oxo-Gruppe des Moleküls übt einen Einfluß (-M-Effekt) auf die Substituenten am Ring aus, der die Seitenkette aktiviert und somit eine oxidative Funktionalisierung der Methylgruppe an der 6-Stellung des Rings ermöglicht. Der Oxidationsprozeß liefert den Aldehyd, dem eine Schlüsselfunktion für die weiteren Umfunktionalisierungsvorhaben zukommt. Für die Funktionalisierung der Seitenkette kann Selendioxid SeO_2 eingesetzt werden, das gewöhnlich sowohl zur Oxidation von Ketonen und Aldehyden zu α -Dicarbonylverbindungen als auch zur Oxidation von Allylkohlenwasserstoffen bzw. Alkylaromaten verwendet wird. Suzuki et al.^[38], Hoffmann et al.^[35] und Moreno-Mañas et al.^[39] verwendeten für ähnliche Oxidationsreaktionen ebenfalls Selenoxid als Oxidationsmittel. Suzuki et al. setzten die Umsetzung in einem Bombenrohr an, erhitzen die Reaktionsmischung 1 h auf 165 °C und erhielten ein Gemisch aus einem Aldehyd und dem entsprechenden Alkohol in einem Verhältnis von 65:25% und einer Ausbeute von 52%. Hoffmann et al. gelang die oxidative Funktionalisierung nach einer Reaktionszeit von 18 h bei 170 °C unter Rückflußbedingungen mit einer Ausbeute von 96% des Alkohols als Rohprodukt.

Im Rahmen der hier durchgeführten Funktionalisierung wurde die basische Oxidation des Acetatesters **88** zum Aldehyd **92** (vgl. Tabelle 6, Einträge 1-3) unter Einsatz von je 3.0 eq aktiviertem SeO_2 ^[40] bei einer im Vergleich zur Literatur schonenderen Reaktionstemperatur von 110 °C durchgeführt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A10). Eine vollständige Umsetzung des Eduktes konnte nach 27 h (Einträge 1 u. 3) bzw. 31 h (Eintrag 2) erreicht werden. Als Produkt des Oxidationsprozesses wurde stets ein Gemisch aus dem Aldehyd **92** und dem Alkohol **93** in quantitativer Menge erhalten. Bei den Umsetzungen 1 und 3 entstand nach jeweils 27 h ein Aldehyd-Alkohol-Gemisch von 2.74:1 bzw. 2.6:1. Der höhere Anteil des Aldehyds **92** im Falle der Reaktion 2 (5.11:1) im Vergleich zu den Versuchen 1 und 3 ist wahrscheinlich auf die längere Reaktionszeit zurückzuführen, in der der gebildete Alkohol **93** als primäres Oxidationsprodukt zum Aldehyd **92** "hochoxidiert" worden sein dürfte.

Schema 20. Oxidative Funktionalisierung der Seitenkette des Acetats **88** zu dem Aldehyd **92**.

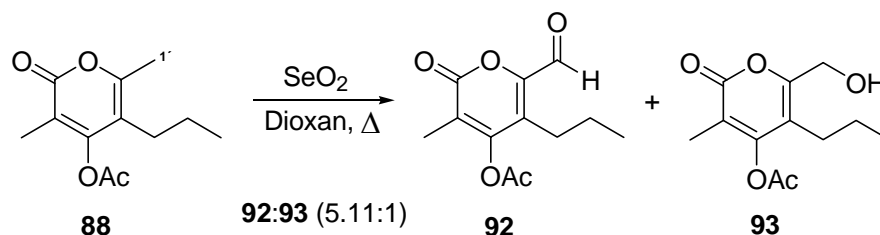


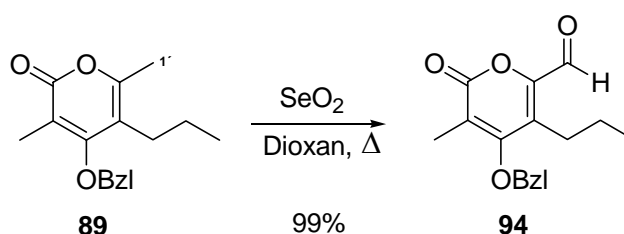
Tabelle 6. Oxidation des Essigsäureesters **88** und des Benzoesäureesters **89** zu den entsprechenden Aldehyden **92** und **94**.

Eintrag	Edukt	SeO ₂ [eq]	T [°C]	t [h]	92:93
1 ^{a)}	88	3.0	110	27	2.74:1
2 ^{a)}	88	3.0	110	31	5.11:1
3 ^{a)}	88	3.0	110	27	2.6:1
----- 94:95 -----					
4 ^{a)}	89	8.0	110	77	1:0
5 ^{b)}	89	5.0	110	42	1:0
6 ^{b)}	89	7.3	110	4	1:0
			130	18	
7 ^{b)}	89	5.3	130	16	1:0

^{a)} Rückfluß. ^{b)} Bombenrohr (sealed tube).

Die entsprechende Funktionalisierung des Benzoids **89** an der C-1'-Position zum Aldehyd lieferte ausschließlich den Aldehyd **94** als Hauptprodukt (vgl. Schema 21, Tabelle 6, Einträge 4-7; Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A10). Trotz erhöhten Einsatzes von 8.0 bzw. 5.0 eq SeO₂ bei den bei 110 °C durchgeführten Versuchen konnte der vollständige Umsatz zum Aldehyd erst nach erheblich längerer Reaktionszeit von 77 h und 42 h erzielt werden (Einträge 4 u. 5). Die Erhöhung der Temperatur auf 130 °C bei den Umsetzung 6 und 7 führte erwartungsgemäß zu einer Verkürzung der Reaktionszeit auf 18 h bzw. 16 h (Einträge 6 u. 7).

Schema 21. Oxidative Funktionalisierung des Benzoids **89** zu dem Aldehyd **94**.



Ein Vergleich der oxidativen Umsetzungen der Acetate und Benzoate ließ eindeutig auf eine geringere Seitenketten-Reaktivität der Benzoate schließen. Dies wird sowohl durch den erhöhten Einsatz von SeO_2 als auch durch die erheblich längere Reaktionszeit bei den Umsetzungen mit dem Benzoat **89** gestützt. Ausschlaggebend für die Reaktionszeit dürfte hauptsächlich die Aktivierungsenergie des Umfunktionalisierungsprozesses sein. Dies wird durch den Vergleich der Einträge 4 und 5 mit 6 bzw. 7 ersichtlich (vgl. Tabelle 6). Die Temperaturerhöhung um $20\text{ }^\circ\text{C}$ bewirkte somit eine um 2.5-4.5-fache Erhöhung der Umsatzgeschwindigkeit. Für die langsamere Umsetzung des Benzoates **89** zum Aldehyd **94** im Vergleich zu der Oxidation der Acetate dürfte die Benzoylschutzfunktion verantwortlich sein. Die Verlängerung der Reaktionszeit könnte durch den π -mesomeren Substitutionseffekt der Benzoylfunktion, die Koordination der elektrophilen Se-Verbindung am Phenylring mit der Folge einer Destabilisierung des Übergangszustandes sowie durch die sterische Hinderung des Phenylrings hervorgerufen werden. Für das Ausbleiben der Alkohole (vgl. Tabelle 6, Einträge 1-3) bei der Umfunktionalisierung der Benzoate (Einträge 4-7) kann vermutlich der erhöhte Einsatz von Selendioxid verantwortlich gemacht werden, da der primär gebildete Alkohol als das reaktivere Oxidationsprodukt erst in einem zweiten elektrophilen Angriff des Selenoxids in die höher oxidierte Stufe zum Aldehyd umgewandelt wird.

Die Reduktion des aus der Oxidation mit SeO_2 erhaltenen Aldehydgemisches (s.o.) sollte durch Umsetzung mit NaBH_4 erreicht werden, um im anschließenden Funktionalisierungsschritt ausschließlich den Alkohol **93** als Edukt einsetzen zu können. McGarry et al.^[41] berichteten von der Reduktion eines allylischen Formylesters mit NaBH_4 . Moreno-Mañas et al.^[39] reduzierten ebenfalls ein 4-Methoxy-6-methyl-2-pyron erfolgreich mit NaBH_4 . Die Reduktion des Aldehyd-Alkohol-Gemisches **92** und **93** zum Erhalt des Alkohols **93** (vgl. Tabelle 6, Einträge 1-3) wurde mit NaBH_4 durchgeführt (s. Experimenteller Teil, Allgemeine Arbeitsvorschrift A11). Bei allen Umsetzungen wurde der unerwünschte entschützte Pyronalkohol **91** (vgl. Schema 22, Tabelle 7, Einträge 1-3) erhalten. Die Aufarbeitung der reduktiven Umsetzung sowohl mit einem konz. HCl/EtOH -Gemisch im 1:1-Verhältnis als auch mit ges. NH_4Cl -Lösung lieferte das entschützte Diol **91** als Hauptprodukt sowie in geringem Anteil die dehydroxylierte Verbindung **63** als Nebenprodukt. Testreaktionen der Acetate sowohl in basischem (NH_4OH -Lösung und NaBH_4) wie auch in saurem Medium zeigten die besondere Instabilität der Schutzgruppe an.

Schema 22. Versuche zur Reduktion des Aldehyd-Alkohol-Gemisches **92** u. **93**.

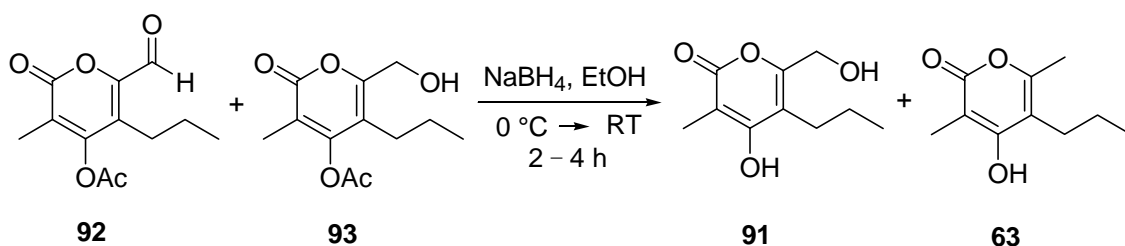


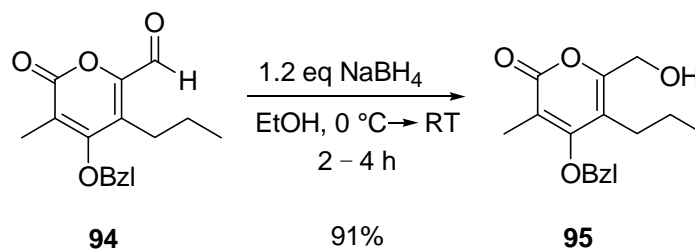
Tabelle 7. Versuche zur Darstellung der Pyronalkohole **93** u. **95**.

Eintrag	Lösungsmittel.	t [h]	Massenbilanz 95 (%)
1	EtOH	2.5	–
2	EtOH	2.5	–
3	EtOH	4.5	–
4	EtOH	4.0	91
5	EtOH	2.5	82
6	EtOH	2.0	70
7 ^{a)}	MeOH	0.5	41

^{a)} 1.2 eq NaBH₄, 2.4 eq KH₂PO₄, MeOH, 0 °C.

Die entsprechenden Benzoate **94** erwiesen sich in den Reduktionsversuchen unter den angegebenen Bedingungen als stabiler (vgl. Schema 23). Es konnte der Alkohol **95** erfolgreich in einer Ausbeute von 91% isoliert werden (vgl. Tabelle 7, Einträge 4-7, s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A11).

Schema 23. Reduktion des Aldehyds **94** zu dem Alkohol **95**.

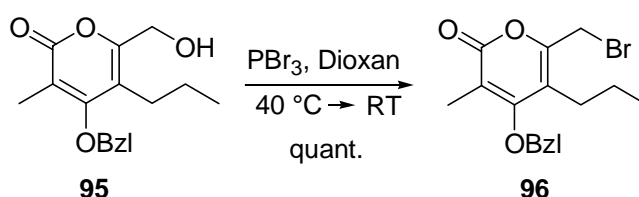


Die höhere Stabilität der Benzoylfunktion im Vergleich zur Acetylfunktion konnte bei einer Umsetzung des unfunktionalisierten Benzoats **89** in einer Testreaktion mit NaBH₄ bestätigt werden. Die Säurestabilität belegte auch die Aufarbeitung einer Probe mit konz. HCl/EtOH-Gemisch im 1:1-Verhältnis, bei der keine Entschützung detektiert wurde. Der aus den Reduktionsversuchen erhaltene Alkohol **95** (Einträge 4-6) konnte aufgrund seiner sehr sauberen Qualität und der geringen Verunreinigung des Rohproduktes grundsätzlich ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden.

Eine weitere nach Bhattacharya et al.^[42] durchgeführte reduktive Umsetzung des Aldehyds **94** mit NaBH₄ in Gegenwart von KH₂PO₄ ergab ein Gemisch aus dem Alkohol **95** und dem unerwünschten Diol **91** im Verhältnis von 2:1 (vgl. Tabelle 7, Eintrag 7). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde die Verbindung **95** in einer Ausbeute von 41% isoliert. Die moderate Ausbeute an dem Alkohol **95** wird neben dem Massenverlust, der aus der Bildung des Diols **91** herrührt, unter anderem auch der stetigen Entschützung des Alkohols zum Diol **91** während der sauren Aufreinigung (Kieselgel) angelastet. Umkristallisationsversuche mit heißem Essigsäureester führten zu einer Vergrößerung des Anteils an dem Diol **91** bis hin zur vollständigen Debenzoylierung. Da die reduktiven Umsetzungen qualitativ wie auch quantitativ exzellent verliefen, wurde auf eine Aufreinigung verzichtet.

Als letzter Schritt der Funktionalisierung sollte der Alkohol **95** in das Brommethylpyron **96** umgewandelt werden. Das Bromid **96** stellt die Schlüsselkomponente der nucleophilen Substitutionsreaktion der C-C-Kreuzkupplung mit Alkenylalanaten dar (vgl. Schema 24). Hoffmann et al.^[35] berichteten von der Bromierung eines ähnlichen Pyronalkohols mit 1.1 eq PBr₃ in Et₂O bei 40 °C und einer Ausbeute von 84%. In Abweichung der Vorgaben von Hoffmann wurden die entsprechenden Umwandlungen des Hydroxybenzoates **95** aufgrund dessen geringer Löslichkeit in Et₂O in polar aprotischem Dioxan durchgeführt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A12, Variante 1).

Schema 24. Nucleophile Substitution des Benzoatalkohols **95** zu dem Brommethylpyron **96**.

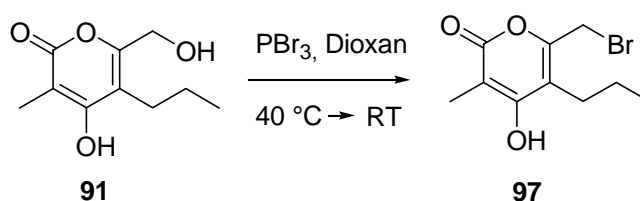


Durch die Umfunktionalisierungsversuche wurde das Bromid **96** quantitativ als Rohprodukt in sehr hohem Reinheitsgrad erhalten (vgl. Tabelle 8). Bei dem Versuch der säulenchromatographischen Reinigung wurden stets Spuren des Entschützungsprodukts **97** (Schema 25) und geringe Mengen des Alkohols **95** beobachtet, welches auf Feuchtigkeitsspuren im Kieselgel zurückzuführen ist. Die Umsetzungen verliefen im Allgemeinen komplikationslos und in exzellenter Ausbeute und Qualität, so dass eine weitere Reinigung nicht notwendig war. Umkristallisationsversuche aus EtOAc waren nicht erfolgreich.

Tabelle 8. Bromierung der Alkohole **95** u. **91** zu den Bromiden **96** u. **97**.

Eintrag	PBr ₃ [eq]	t [h]	Ausbeute (%)
1	1.1	20	quant.
2	1.1	15	quant.
3	1.1	15	70
4	1.1	22	37
5	1.9	18	50

Schema 25. Nucleophile Substitution des Diols **91** zu dem Bromid **97**.

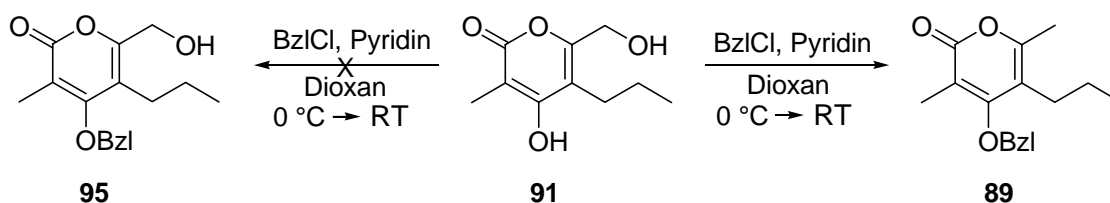


Der bei den reduktiven Hydrierungsreaktionen mit NaBH₄ entschützte Pyronalkohol **91** (vgl. Tabelle 7, Einträge 1-3) wurde unter identischen Bedingungen mit 1.1 eq bzw. 1.9 eq PBr₃ bromiert (vgl. Tabelle 8, Einträge 4 u. 5). Das ¹H-NMR des Rohproduktes des Bromids **97** (Eintrag 5) zeigte zwei Verbindungen. Die auffällige Parallelstellung der chemischen Verschiebung der entsprechenden Signalmuster im Spektrum weiter ins Tieffeld wies auf unterschiedlich polare Verbindungen hin. Das Singulettsignal bei 4.45 bestätigte die Bildung des Bromids **97**. Das Spektrum der mit 1.1 eq PBr₃ durchgeführten Reaktion (Eintrag 4) enthielt ebenfalls die gleichen Signalmuster, war jedoch aufgrund erhöhter Verunreinigung schlecht auswertbar. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Bromid **97** in einer Ausbeute von bis zu 50% (Eintrag 5) erhalten.

Nachfolgend soll versucht werden, die geringe Ausbeute des Bromids **97** über eine Betrachtung der Reaktionsmechanismus zu klären. Der Alkohol **91** reagiert zunächst mit Phosphortribromid unter Ausbildung einer protonierten anorganischen Esterverbindung, die als Derivat der phosphorigen Säure aufgefaßt werden kann. Die OPBr_2^- -Gruppe ist eine gute Abgangsgruppe und wird durch einen elektrophilen Angriff des freien Bromids verdrängt. Die gesteigerte Elektrophilie des HOPBr_2 erhöht die statistische Wahrscheinlichkeit eines nucleophilen Angriffs des freien Bromidanions auf die vinyliche Hydroxyfunktion der Bromidzwischenstufe, obwohl an sich die vinyliche Hydroxyfunktion (C-4-Position) gegenüber der allylischen Hydroxyfunktion (C-1'-Position) weniger reaktiv ist. Die OH-Funktion des Pyrongrundgerüsts wird dadurch an der C-4-Position in einer Konkurrenzreaktion phosphoryliert. Die nun gebildete Sauerstoffbindung des Dihalogenphosphinsäurederivats ($-\text{OPOBr}_2$) am Ring ist kürzer und stabiler als die der analogen vinylichen OH-Gruppen. Durch die Aufarbeitung der Reaktionen mit ges. NaHCO_3 -Lösungen wurden daher sowohl das Bromid **97** (Schema 25, Tabelle 8, Einträge 4 u. 5) als auch das an der C-4-Position phosphorylierte Bromid erhalten, wodurch die oben erwähnte parallele chemische Verschiebung der Protonensignale erklärt werden kann. Die Aufarbeitung einer Probe der Umsetzung 5 lieferte den Nachweis dieser Hypothese. Durch die Aufarbeitung mit konz. HCl wurde die Phosphorsäureesterfunktion als sehr gute Abgangsgruppe abgespalten und durch eine OH-Gruppe ersetzt. Das entsprechende Spektrum zeigte nun lediglich die erwarteten Protonensignale. Der Einsatz von 1.9 eq PBr_3 im Vergleich zu 1.1 eq bei dem Versuch 4 erklärt die erhöhte Ausbeute des Bromids bei dem Versuch 5. Die isolierten Bromide wurden benzoyliert und weiter umgesetzt.

Die Benzoylierung des Diols **91**, welches aus der reduktiven Umsetzung eines Gemisches von Aldehyd **92** und Alkohol **93** mit NaBH_4 resultierte (vgl. Schema 22, Tabelle 5, Eintrag 8), führte aufgrund der starken Säureempfindlichkeit des Diols **91** zur Abspaltung der Hydroxyfunktion. Nach der Aufarbeitung mit ges. NH_4Cl -Lösung wurde nur das dehydroxylierte Edukt **89** erhalten (Schema 26). Das Rohprodukt **89** wurde anschließend ohne weitere Aufreinigung in einer Oxidationsreaktion zu dem Aldehyd **94** (vgl. Schema 21) umfunktionalisiert.

Schema 26. Benzoylierung des durch Reduktion mit NaBH_4 gebildeten Diols **91**.



2.1.3. Synthese des α -Chlormethylpyrons **135**

Da für spätere Kupplungen mit der Seitenkette auch die entsprechenden Chloride verwendet werden sollten, wurde die Konvertierung des Brommethylpyrons **96** zu dem korrespondierenden Chlorid **135** (vgl. Schema 27) nach Oae et al.^[43] mit wasserfreiem Tetraethylammoniumchlorid NEt_4Cl durchgeführt. Das gewünschte Chlormethylpyron **135** konnte nach Aufarbeitung mit einer sehr guten Ausbeute von 91% (vgl. Tabelle 9, Eintrag 1) erhalten werden. Der Chlorierungsversuch des Bromids **96** bei Raumtemperatur lieferte eine exzellente Ausbeute des Chlorids **135** ((Eintrag 2: >99%). Aufgrund der ausgezeichneten Qualität (^1H - und ^{13}C -NMR) des Chlorids **135** aus den Versuchen 1 und 2 wurden die isolierten Rohprodukte ohne weitere Reinigung umgesetzt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A12, Variante 3).

Schema 27. Umfunktionalisierung des Brommethylpyrons **96** zu dem Chlorid **135**.

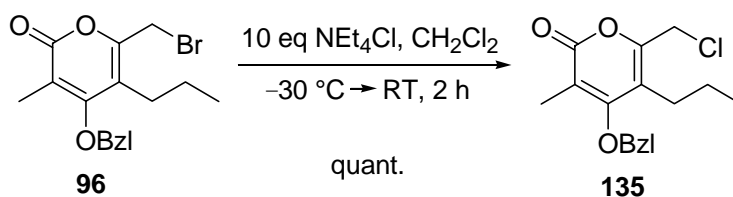


Tabelle 9. Umfunktionalisierung des Brommethylpyrons **96** zu dem Chlorid **135**.

Eintrag	Chlorierungsmittel	[eq]	T [$^\circ\text{C}$]	t [h]	Ausbeute 135 (%)
1	NEt_4Cl	10	$-30 \rightarrow \text{RT}$	2	91
2	NEt_4Cl	10	RT	1	>99
3	SnCl_4	3	$-30 \rightarrow \text{RT}$	2	0

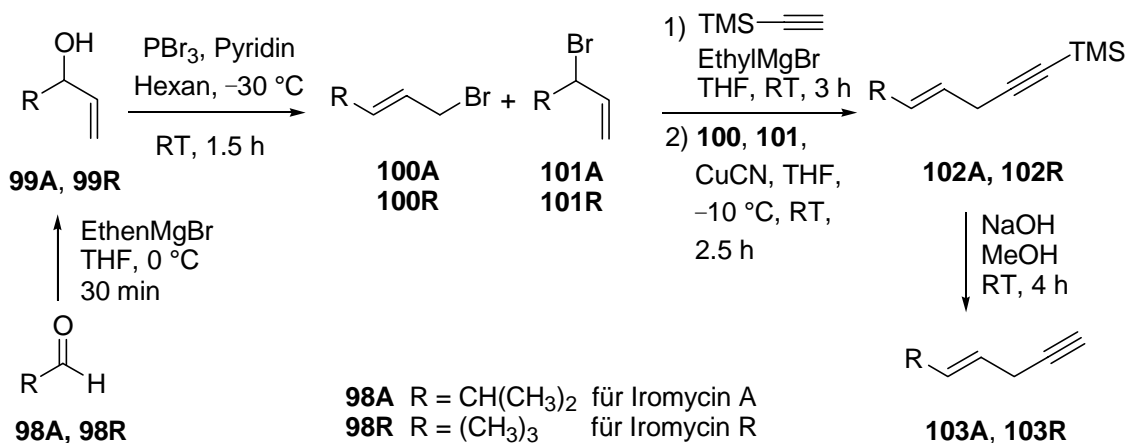
Desweiteren wurde ein Chlorierungsversuch mit SnCl_4 nach Ashby et al.^[44] durchgeführt, der aber nicht erfolgreich verlief (vgl. Tabelle 9, Eintrag 3). Entsprechend den von Ashby angegebenen Reaktionsbedingungen wurde im Rahmen der Chloridsynthese eine Lösung des Brommethylpyrons **96** in trockenem CH_2CH_2 bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ mit wasserfreiem SnCl_4 umgesetzt. Hierbei wurde das eingesetzte Brommethylpyron **96** unumgesetzt in vollem Umfang zurück-erhalten.

2.1.4. Synthese der Seitenkette

Für die Darstellung der zur Seitenkettensynthese der Iromycine benötigten Alkine **103A**, **103R** und **116** wurden im Einklang zu dem eingangs dargestellten retrosynthetischen Aufbau-schema (vgl. Schema 13) die kommerziell erhältlichen Substanzen *iso*Butyraldehyd für Iromycin A, Pivalinaldehyd für Iromycin R, Cinnamylbromid **114** (Schema 29) sowie das von J. Siewert aus dem hiesigen Arbeitskreis dargestellte 4-(*E*)-Methyl-hepta-1,4-dien-3-ol (**119**) (Schema 30) eingesetzt.

Die Darstellung der Allylalkohole **99A** und **99R** nach Kaga et al.^[45] gelang bei Verwendung von 1.05 eq Ethenylmagnesiumbromid in einer exzellenten Ausbeute von 99% für **99A** und in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 65% für **99R** (vgl. Schema 28, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A1). Die trotz der grundsätzlich gut verlaufenden Umsetzungen entstandene Ausbeuteminderung im Falle des Alkohols **99R** wurde einer schlechten Qualität der Vinylgrignardlösung zugeschrieben.

Schema 28. Syntheseschritte der Seitenketten **103A** und **103R**.



Die Bildung der Allylbromid-Gemische **100A** bzw. **101A** (32%) und **100R** bzw. **101R** (55%) gelang mit 0.5 eq PBr₃ und 0.4 eq Pyridin in Hexan bei -30 °C nach Vorgaben von Bloodworth et al.^[46] und Hoffmann et al.^[47] (vgl. Schema 28, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A2). Es wurde ein Gemisch der Bromide **100A** und **101A** (3.7:1) bzw. **100R** (fast ausschließlich) und **101R** (Spuren) als Produkte von S_N'- und S_N-Reaktionen erhalten. Trotz einer fraktionie-

renden Destillation konnte keine Trennung der Strukturisomere erreicht werden. Die Bildung eines höheren Produktanteils aus der langsamer verlaufenden S_N' -Substitutionsreaktion **100A** gegenüber der deutlich schneller verlaufenden S_N -Reaktion **101A** ist zwar verwunderlich, angesichts der Lage der Protonen im ^1H -NMR-Spektrum jedoch sicher. Die Auswertung des Spektrums ergab für das 4-H-Proton des Verbindungsgemisches (4-H der Isobutylgruppe) je ein Multiplett, das bei dem Bromid **100A** aufgrund der allylischen Position und der Nachbarschaft zur Doppelbindung um 0.4 ppm weiter ins Tieffeld verschoben war. In der Literatur^{[48][49]} wurde ebenfalls von der Darstellung des Bromids in einem Verhältnis von 4:1 zugunsten des bekannten Produktes **100A** berichtet.

Das Gemisch der Bromide wurde zum Zweck der Alkinylierung in einem Cu-katalysierten Verfahren zu den Alkinen **102A** und **102R** umgesetzt. Hierbei wird in einem Ummetallierungsprozeß das terminale Alkin von Mg auf Cu übertragen. Es bildet sich das Kupferacetylid, das dann mit den Bromiden eine allylische Substitution eingeht. Sato et al.^[50] setzten bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von Trimethylsilylethynylmagnesiumbromid in THF zu einer Suspension aus CuBr und Allylbromid in THF ein, rührten die Reaktion 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend 1 h bei Raumtemperatur (Ausbeute 82%). Analog hierzu wurde im Rahmen der Seitenketten-synthese Trimethylsilylacetylen in THF bei Raumtemperatur mit Alkylmagnesiumbromid als Base deprotoniert. Eine Lösung von vorgeneriertem Trimethylsilylethynylmagnesiumbromid wurde jeweils zu entsprechenden Suspensionen aus den Allylbromidgemischen **100A** und **101A**, **100R** und **101R** bzw. Cinnamylbromid **114** (vgl. Schema 29) und CuCN zugegeben (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A3). Die Reaktionen verliefen ohne nennenswerte Probleme und wurden nach der Aufarbeitung mittels einer Kieselgelfiltration gereinigt. Die Umsetzungen lieferten *trans*-selektiv Trimethylsilyl-geschützte Enine in Ausbeuten von 95% (**102A**), 53% (**102R**) und 92% (**115**).

Normant et al.^[51] und Grimaldi et al.^[52] führten TMS-Entschützungsversuche strukturverwandter Verbindungen unter basischer Behandlung der Alkynylsilane mit einer NaOH-Lösung durch. Die Lösungen der TMS-Enine **102A**, **102R** und **115** wurden nach Vorgaben von Normant mit NaOH-Lösung desilyliert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A4, Variante 1). Nach Destillation über eine Vigreuxkolonne konnten die gewünschten Enine **103A** (99%) und **103R** (59%) isoliert werden (vgl. Schema 28). Die Desilylierung des phenylischen Enins **115** (vgl. Tabelle 10, Eintrag 1) ergab nach destillativer Abtrennung des Lösungsmittels ein intensiv orangefarbenes, viskoses Rohproduktgemisch aus Feststoff und Flüssigkeit. Die Umkon-

densation zur Trennung der Strukturisomere war erfolglos. Die analytische Auswertung zeigte ein Gemisch des gewünschten Enins **116** (39%) und des unerwünschten Allens (*E*)-Penta-1,3,4-trienylbenzol (**118**, 61%) im Verhältnis 1:1.55 (vgl. Schema 29, Tabelle 10). Durch Charakterisierung einer Testprobe nach säulenchromatographischer Reinigung konnte die Bildung des Allens bestätigt werden. Auch Grimaldi et al.^[52] hatten die Bildung der Allene ausgehend von alkylsubstituierten Eninen bestätigt. Die Bildung des Allens kann durch die basenvermittelte Deprotonierung des aciden Protons an der allylischen Position der Spezies **117** erklärt werden (vgl. Schema 29).

Schema 29. Synthese des arylsubstituierten Alkins **116** ausgehend von Cinnamylbromid **114**.

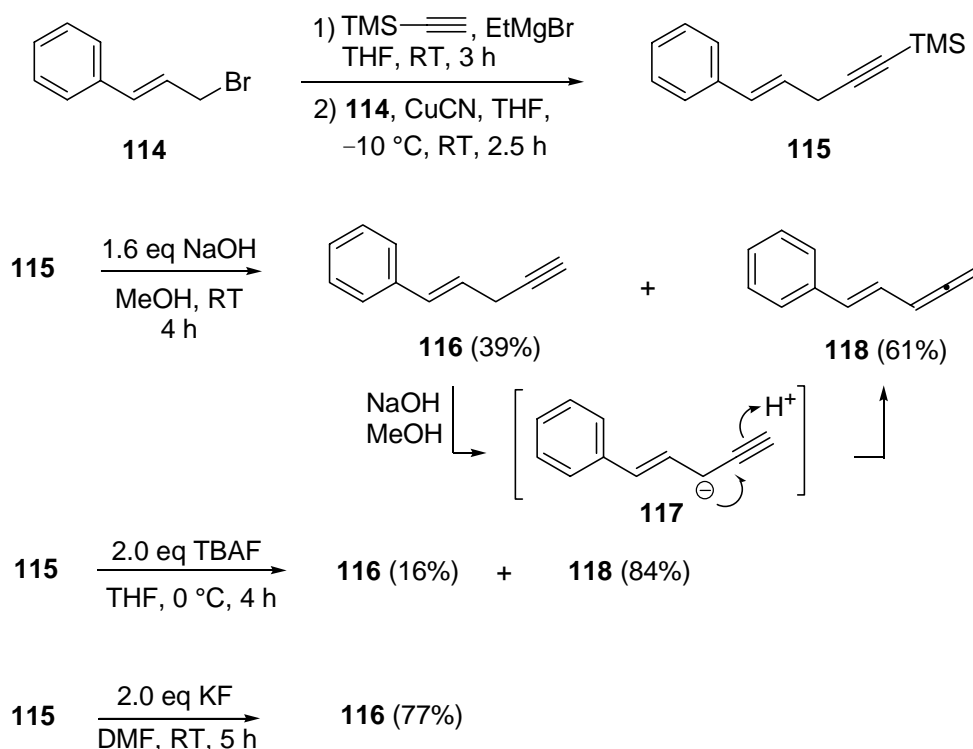


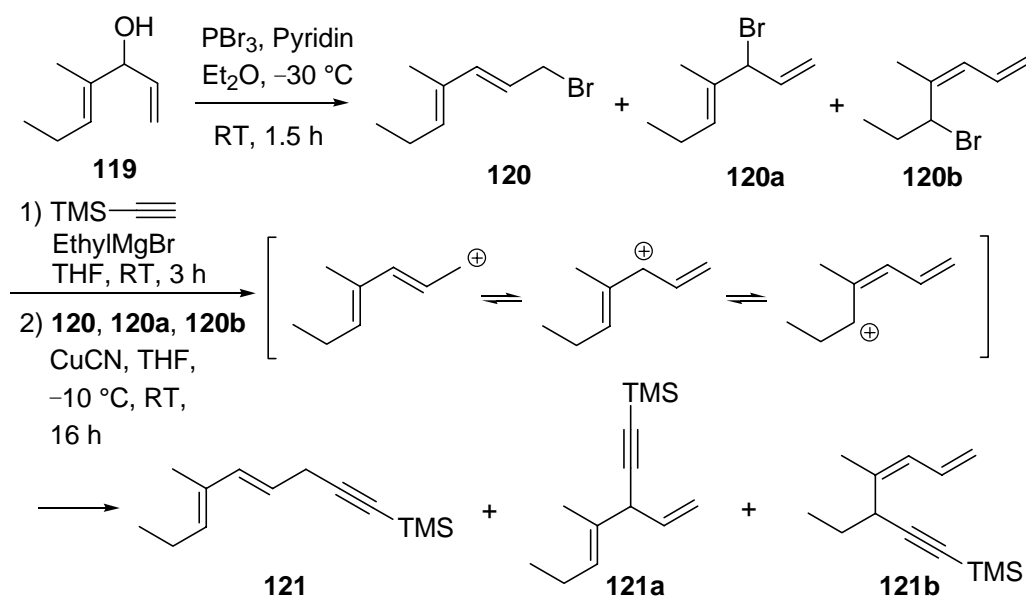
Tabelle 10. Desilylierung des 1-Trimethylsilyl-(4*E*)-5-phenylpent-4-en-1-ins **115** zu (4*E*)-5-Phenylpent-4-en-1-in **116** und dem Allen **118**.

Eintrag	Base	[eq]	Lsm.	T [°C]	t [h]	116:118
1	NaOH	1.6	MeOH	25	5	1:1.55
2	TBAF	2.0	THF	0	4	1:3.33
3	TBAF	2.0	THF	25	2	1:5.4
4	KF	2.0	DMF	25	5	7.2:1

Bergeron et al.^[53] und Chemin et al.^[54] berichteten von erfolgreichen Desilylierungsversuchen mit TBAF in THF bzw. Kaliumfluorid in DMF. Die entsprechend durchgeführten Umsetzungen des Silans **115** mit TBAF führten ebenfalls zur Bildung eines Gemisches aus dem Enin **116** und dem Allen **118** als Hauptprodukt (vgl. Tabelle 10, Einträge 2 u. 3). Die Entschützung des TMS-Phenylensins **115** gelang schließlich nach Bergeron bei der Behandlung des Eduktes mit KF in DMF bei Raumtemperatur (vgl. Schema 29, Tabelle 10, Eintrag 4) im Verhältnis 7.2:1 zugunsten des Enins **116** in einer Ausbeute von 77% (Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A4, Variante 3).

Als weitere Seitenkette sollte das Dienin **121** ausgehend von dem Alkohol **119** hergestellt werden. Enders et al.^[55] berichteten von der Bromierung eines terminalen Dienylalkohols mit ähnlicher Molekülstruktur wie 4(*E*)-Methyl-hepta-1,4-dien-3-ol (**119**) (vgl. Schema 30) unter Verwendung von PBr₃ in Et₂O (Ausbeute 93%). Sie empfahlen die unverzügliche Umsetzung der bromierten Komponenten aufgrund der schnellen Zersetzung.

Schema 30. Bromierung und Alkinylierung des 4(*E*)-Methylhepta-1,4-dien-3-ols (**119**).



In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse bezogen auf die Chemoselektivität des Bromierungsverfahrens bei den Alkoholen **99A** und **99R** (vgl. Schema 28), welche stets zur Bildung eines Gemisches aus den Bromiden **100** und **101** geführt hatte, wurde angenommen, dass die

Chemoselektivität bei den Dienen der Struktur **119** eher noch geringer ausfällt. Die Halogenierung des Dienalkohols **119** wurde aufgrunddessen unter veränderten Temperaturbedingungen bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Et_2O durchgeführt. Nach 1.5 h Reaktionszeit und Aufarbeitung der Reaktion mit eiskalter ges. K_2CO_3 -Lösung und Pentan konnte ein Gemisch aus den Bromierungsprodukten **120a** und **120** (2.49:1) sowie des Bromids **120b** in Spuren erhalten werden (Gesamtausbeute 95%). Dieses Ergebnis stimmte mit schon zuvor gewonnenen experimentellen Ergebnissen (**100A**, **101A** bzw. **100R** und **101R**, vgl. Schema 28) überein. Es lag aufgrund der zweifachen Doppelbindungsstruktur sowie der Lage der Alkoholfunktion an der C-3-Position eine doppelte statistische Wahrscheinlichkeit der Regioselektivität der S_N' -Reaktion sowie eine einfache Regioselektivität der schneller verlaufenden S_N -Reaktion vor. Die geringere Bildung des über eine langsamer verlaufende Reaktion entstandenen terminalen S_N' -Produkts **120** dürfte mit einem energetisch ungünstigeren und weniger stabilen primären Kation im Übergangszustand erklärt werden. Die Bildung des S_N -Produkts **120a** verläuft hingegen über einen Übergangszustand, in dem ein stabileres sekundäres Kation vorliegt, da beide Doppelbindungen konjugiert zum Reaktionszentrum stehen. Das Bromid **120b** ist aufgrund sterischer Hinderung nur in Spuren entstanden.

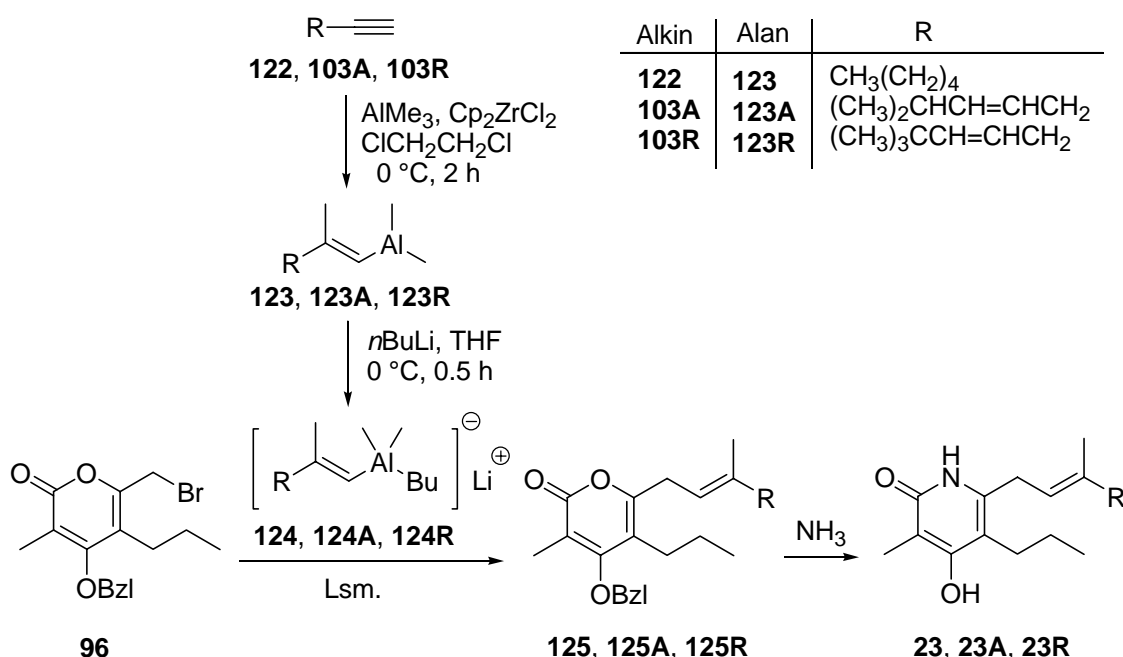
Die Alkinylierung des Bromidgemisches **120** zu den Alkinen **121**, **121a** und **121b** (Schema 30) wurde unverzüglich nach dessen Herstellung gemäß den im Schema 28 angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Auswertung des erhaltenen Spektrums der Umsetzung erwies sich wegen starker Verunreinigungen als schwierig und ließ keine zuverlässige Aussage über die Bildungsanteile der entstandenen Produkte **121**, **121a** und **121b** zu. Bei dem Versuch der NMR-Analytik wurde in CDCl_3 sowie CD_3OD vollständige Zersetzung beobachtet.

2.2. Kreuzkupplungsversuche von Brommethylpyron mit Alanaten

Die geplante Synthese der Iromycine A und R sollte über eine C-C-Bindungsbildung in einer Kreuzkupplungsreaktion des Brommethylpyrons **96** und der Seitenkettenfragmente **122**, **103A** und **103R** ablaufen und die Iromycin-Vorläufer **125**, **125A** und **125R** liefern (vgl. Schema 31). Das Iromycin-Analogon **125** wurde im Rahmen von Untersuchungs- sowie Optimierungsreaktionen als Modellsubstrat dargestellt. Der anschließende O-N-Austausch des Kreuzkupplungsproduktes sollte die gewünschten Iromycine **23**, **23A** und **23R** ergeben. Die Iromycin-Vorläufer, nämlich der Benzoesäureester **125** als Modellsubstrat (vgl. Schema 31), der

Benzooesäureester **125A** als Iromycin A-Vorläufer sowie der Benzooesäureester **125R** als Iromycin R-Vorläufer, sollten ausgehend von Brommethylpyron **96** und den entsprechenden Alkinderivaten **103A** und **103R** bzw. 1-Heptin (**122**) aufgebaut werden (vgl. Schema 31).

Schema 31. Darstellung der Kreuzkupplungsprodukte **125**, **125A** und **125R** aus dem Brommethylpyron **96** und den Alanaten **124**, **124A** und **124R**.



2.2.1. Zirconocen-katalysierte Darstellung der Alane aus Alkinen

Zur Durchführung der Kreuzkupplungsversuche von Brommethylpyron **96** mit Alanaten sollten zunächst die Alkine **122**, **103A** und **103R** in einer Carboaluminierungsreaktion zu einer metallorganischen Verbindung hochselektiv am C-2 der Alkinylfunktion methyliert werden, um hierdurch über eine *cis*-selektive Addition die *trans*-Alkenyldimethylalane **124**, **124A** und **124R** zu erhalten. Die Umsetzungen der Alane mit Brommethylpyron **96** sollten dann die gewünschten Vorläufermoleküle **125**, **125A** und **125R** liefern.

Die Carboaluminierungsreaktion der Alkine wurde zunächst nach Negishi et al.^[56] untersucht. Negishi entwickelte die Carboaluminierungsmethode und wandte diese zur Darstellung von Geraniol, Farnesol, Monocyclofarnesol, α -Farnesol, Vitamin A und weiteren diversen Natur-

stoffen an. Nach dieser neuartigen Methode gelang es Negishi, terminale Alkine in einer Cp_2ZrCl_2 -katalysierten Reaktion unter Verwendung von AlMe_3 in die gewünschten (*E*)-2-Methyl-1-alkenylalane zu überführen, die in den entsprechenden Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt wurden. Im Rahmen der hier durchgeführten Iromycinsynthese wurde nach Negishi 1.0 eq Alkin bei Raumtemperatur mit einer Suspension von 0.2 eq Cp_2ZrCl_2 und 2.0 eq AlMe_3 in Dichlorethan umgesetzt. Bei diesen mit in situ generierten Alanlösungen durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen zeigten sich jedoch Probleme, da die Reaktionen entweder überhaupt nicht verliefen oder die Übertragung der Methylgruppe auf das Brommethylpyron **96** beobachtet wurde, welches dem Überschuss an AlMe_3 zugeschrieben wurde (zur Bildung des methylierten Produktes vgl. auch Abschnitte 2.2.2.2 u. 5.3.1).

Lipshutz et al.^[57] und Mori et al.^[58] beschrieben die Zirconocen-katalysierte Darstellung von AlMe_3 -freien Alanen (vgl. Schema 31). Lipshutz et al. führten die Carboaluminierung durch Zugabe einer AlMe_3 -Lösung zu Zirconocendichlorid (CpZrCl_2) unter Argonatmosphäre bei 0°C durch und entfernten dann unter vermindertem Druck bei 0°C das Lösungsmittel (Hexan). Anschließend wurde zunächst Dichlorethan (DCE) als Lösungsmittel und dann eine Lösung des Alkins in DCE hinzugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (Dauer 12-17 h) entfernten sie das Dichlorethan und versetzten die Reaktionsmischung mit Hexan, um die Zirconocen-Salze auszufällen. Die anschließende Isolierung über eine Umkehrfritte lieferte dann das entsprechende Alan. Mori et al. gaben eine AlMe_3 -Lösung zu CpZrCl_2 in Dichlormethan (DCM) und rührten die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von Alkin wurde die Reaktion 2 h bis zur vollständigen Umsetzung bei eben dieser Temperatur gerührt. Anschließend erhöhten sie die Temperatur auf 30 °C und entfernten das überschüssige AlMe_3 sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Aufgrund der Probleme bei den Kreuzkupplungsreaktionen nach Negishi mit in situ dargestellten Alanen wurden entsprechend der Vorgehensweise von Lipshutz und Mori bei der Iromycinsynthese ebenfalls AlMe_3 -freie Alane eingesetzt.

Die Darstellung der extrem luft- und hydrolyseempfindlichen Alane wurden entsprechend der vorstehend angeführten Literaturangaben Zirconocen-katalysiert unter Einsatz von AlMe_3 (2.0 M Lösungen in Hexan) in DCE, jedoch unter den in der Tabelle 11 dargestellten veränderten experimentellen Bedingungen durchgeführt und optimiert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A5, Varianten 1 und 2). Die Umsetzungen zur Darstellung von (*E*)-2-Methylhepta-1-enyldimethylalan (**123**) verliefen insgesamt relativ glatt und sauber. Die Ausbeuten der iso-

lierten Alane **123**, **123A** und **123R** betragen 62-100% bezogen auf die eingesetzte Eduktmenge (vgl. Tabelle 11). Die erzielte höhere Reinheit des Alans **123** im Vergleich zu derjenigen der Alane **123A** und **123R** wurde mit der Qualität des eingesetzten Alkins erklärt. Im Allgemeinen wird die Darstellung der Alane aber vor allem von der Qualität der AlMe₃-Lösungen sowie dem Einsatz von wasserfreien Lösungsmitteln beeinflusst.

Tabelle 11. Versuche zur Darstellung der Alane **123**, **123A** und **123R**.

Eintrag	Alkin	Cp ₂ ZrCl ₂ [eq]	AlMe ₃ [eq]	T [0 °C]	t [h]	Ausbeute (%) ^{c)}
1	122	0.25	1.5	0→RT	15	62
2	122	0.25	1.5	0→RT	15	85
3	122	0.25	1.5	0→RT	15	quant.
4	122	0.20	2.0	0→RT	15	quant.
5	122	0.20	2.0	0→RT	15	88
6	103A	0.25	1.5	0→RT	16	quant.
7	103A	0.25	1.5	0→RT	16	54
8	103A	0.20	2.0	0→RT	17	70 ^{a)}
9	103R	0.20	2.0	0→RT	16	70 ^{b)}
10	103R	0.20	2.0	0	2	89

^{a)} ¹H-NMR des Alans zeigte das Hydrolyseprodukt an. ^{b)} Keine Methylübertragung auf das Alkin. ^{c)} Ausbeute der isolierten Alane.

2.2.2. Versuche zur Darstellung der Iromycinvorläufer aus Bromiden mit Alanaten

Entsprechend dem im Schema 31 dargestellten Syntheseweg (vgl. Abschnitt 2.2) wurde als nächster Syntheseschritt die Kreuzkupplung von Brommethylpyron **96** mit Alanaten zur Darstellung der Iromycinvorläufer untersucht. Ähnliche C-C-Bindungsbildungsreaktionen von Halogeniden und Alanaten wurden bereits in der Literatur beschrieben. Negishi et al.^[59] berichteten in zahlreichen Publikationen unter anderem über die selektive Synthese von disubstituierten *trans*-Alkenen (Ausbeute >98%) in einer Eintopf-Reaktion von Alkylhalogeniden mit *trans*-Alkenylalanaten, die über die Behandlung des Alkenyldimethylalans mit Alkylolithiumorganylen wie *n*BuLi oder MeLi generiert wurden. Die entsprechenden Alkenyldialkylalane konnten unter Umsetzung der Alkine mit DIBAH bzw. AlMe₃ dargestellt werden. Desweiteren beschrieben Utimoto et al.^[60] die in situ Alkenylierung von Allylhalogeniden, wie z.B. Allylchlorid, Methylallylchlorid und 2,3-Dichlorpropen, zu den entsprechenden Allylprodukten (Ausbeuten 77-84%). Die benötigten Alkenylalanate wurden ausgehend von einer Hydroaluminierung terminal substituierter Trimethylsilylalkine mit DIBAH und anschließenden

der Behandlung mit MeLi in situ dargestellt. Frejd et al.^[61] nutzten die Alkynyl- bzw. Alkenylalanate aufgrund ihrer erhöhten Nucleophilie im Vergleich zu den entsprechenden Alanen zur Epoxidöffnung von Zuckerderivaten, und erreichten die Übertragung der Alkenyl- und Alkynylreste vorwiegend in guten Ausbeuten von 30-95%. Takeuchi et al.^[62] gelang unter anderem bei der Synthese von Steronen bzw. Castasteronen und Brassinoliden sogar die Vinylübertragung (Ausbeute 55%) via eines Vinylalanates in einem nucleophilen Angriff des Alanats auf den Aldehyd. Aus den vorgenannten Arbeiten, vor allem derjenigen von Takeuchi et al., wird als charakteristische Eigenschaft der Alanate deren effektive Nucleophilie deutlich, die auch bei der anvisierten Iromycinsynthese ausgenutzt werden sollte. Der Einsatz von Alanaten ist insbesondere auch gegenüber der Verwendung von Alanen vorteilhaft, weil bei den Alanaten aufgrund ihres ionischen Charakters die in unpolaren Lösungsmitteln (Hexan, Toluol, etc.) vorherrschende starke Neigung der Alane zur Bildung dimerer Spezies völlig aufgehoben ist, wodurch ein nucleophiler Angriff der Seitenkettenverbindungen (Alanat) auf das Bromid begünstigt ist. Auch wenn Alane in koordinierenden Lösungsmitteln wie THF vollständig als Monomere vorliegen, ist ein nucleophiler Angriff im Vergleich entweder nicht gegeben oder nur sehr schwach ausgeprägt.

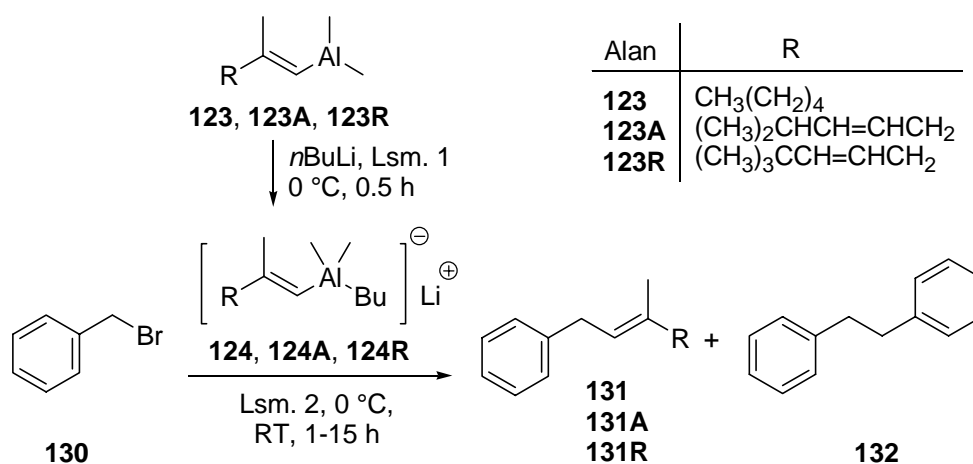
Aufgrund der starken Nucleophilie der Alanate und der Struktur des Brommethylpyrons ist der Ablauf der geplanten Kreuzkupplung über eine nucleophile S_N2 -Substitutionsreaktion anzunehmen. Die Analyse der elektronischen Struktur des Brommethylpyrons **96** (vgl. Schema 31) lässt die Konjugation der Doppelbindungen entlang des ungesättigten Lactonrings (cyclischer Ester) erkennen, welche mit der Carbonylgruppe an der C-2-Position ein ausgedehntes π -System bildet. Man spricht von einem doppelt vinylogem Ester. Diese Struktur erlaubt eine ausgedehnte Delokalisierung des Doppelbindungssystems der konjugierten Dienverbindung. Zudem ist durch die Funktionalisierung der C-1'-Position des Pyrongrundgerüsts als Halogenid die Voraussetzung für ein als Allylhalogenid dargestelltes System gewährleistet. Diese Delokalisierung im Allylsystem ist die Ursache für die ungewöhnliche Reaktivität von Bindungen in der Allylstellung. Daher gehen Allylhalogenide relativ schnelle S_N1 - und S_N2 -Reaktionen ein. Diese elektronischen Eigenschaften des Moleküls prädestinieren damit das Allylbromid **96** im besonderen Maße für einen nucleophilen Angriff der Alanate an der vinylogem Position. Die starke Nucleophilie der Alanate als Aluminiumorganyle begünstigt zudem den Ablauf von S_N2 -Substitutionsreaktionen. Daher sollten die Kreuzkupplungsreaktionen unter den Bedingungen einer S_N2 -Reaktion, nämlich Verwendung polar aprotischer Lö-

sungsmittel, hoher Konzentration des Nucleophils, Einsatz eines starken Nucleophils sowie Einsatz einer geeigneten Abgangsgruppe wie Bromid, untersucht werden.

2.2.2.1. Vorversuche zu Kreuzkupplungsreaktionen von Benzylbromiden mit Alanaten

Vorversuche zur Kreuzkupplung von Bromiden mit Alanaten wurden zunächst mit Benzylbromiden durchgeführt, da diese ein mit Brommethylpyron **96** vergleichbares Allylsystem aufweisen. Die Vorversuche wurden über eine Generierung des Alanats unter Zugabe entsprechender Äquivalente an *n*BuLi zu einer Lösung des Alans in THF bzw. Acetonitril bei 0 °C und anschließender Umsetzung des Alanats mit Benzylbromid durchgeführt und untersucht (vgl. Schema 32, Tabelle 12, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A13).

Schema 32. Vorversuche zu Kreuzkupplungsreaktionen des Benzylbromids **130** mit Alanaten.



Ziel der Vorversuche war unter anderem die Beobachtung des Einflusses der polar aprotischen Lösungsmittel THF und MeCN auf das Reaktionsgeschehen, deren Einsatz wegen eines angenommenen Reaktionsverlaufes über eine nucleophile Substitution nach einem S_N2-Mechanismus (s. Abschnitt 2.2.2.) untersucht wurde. Während die Reaktion in THF (vgl. Tabelle 12, Eintrag 1) in einer sauberen und vollständigen Umsetzung das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **131** lieferte, blieb dessen Entstehung bei dem unter Verwendung des polareren MeCN als Lösungsmittel durchgeführten Versuch trotz einer vollständigen Umsetzung völlig aus (vgl. Tabelle 12, Eintrag 2). Bei dem in THF durchgeführten Versuch (Eintrag 1)

wurde nach der Aufarbeitung neben dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **131** als Hauptprodukt auch das Homokupplungsprodukt **132** als Nebenprodukt in einem Verhältnis von 94% zu 6% erhalten.

Tabelle 12. Kreuzkupplungsreaktionen des Benzylbromids **130** mit Alanaten.

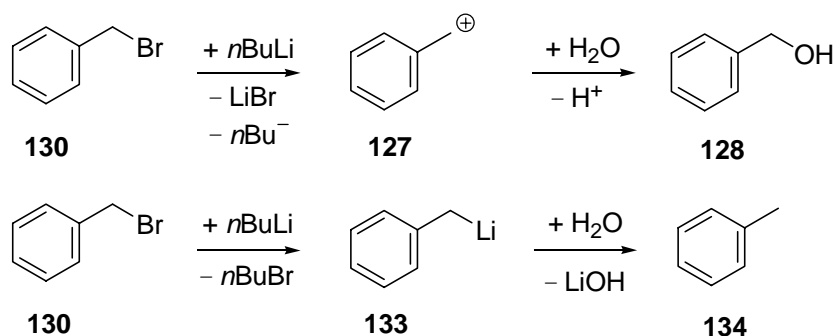
Eintrag	Alan [eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	Lsm.1	Lsm.2	t [h]	Verhältnis in (%)	Massenverhältnis in (%) ^{a)}
						130:131:132	131:130
1	3.0	3.0	THF	THF	15	0:94:6	74
2	3.0	3.0	MeCN	MeCN	15	0:0:0	100
3	1.1	1.1	THF	THF	3	0:56:44	48
4	2.0	2.0	THF	THF	22	12:75:13	42
						130:131A:132	131A:130
5	1.1	1.1	THF	THF	3	100:0:0	33
6	2.0	2.0	THF	THF	24	15:85:0	27
7	2.0	2.0	THF	THF	22	0:90:10	30
8	2.0	2.0	THF	THF	15	35:47:18	43
						130:131R:132	131R:130
9	2.5	2.5	THF	THF	2	0:Spur:Spur	48

Reaktionen 1-8 wurden bei 0 °C→RT und Reaktion 9 bei 0 °C durchgeführt. ^{a)} Massenverhältnis des erhaltenen Rohproduktes zum eingesetzten Edukt.

Die Identifizierung der unerwünschten Produkte durch das ¹H-NMR-Spektrum erwies sich aufgrund zahlreicher Singulett-Signale als sehr schwierig. Das Ausbleiben des gewünschten Produktes **131** bei Verwendung des im Vergleich zu THF stärker polaren MeCN (vgl. Tabelle 12, Eintrag 2) kann mit einem nucleophilen Angriff des *n*BuLi auf das Acetonitrilkohlenstoffzentrum und einem nucleophilen oder elektrophilen Angriff des *n*BuLi auf das reaktive Benzylbromid erklärt werden. Der nucleophile Angriff des Li-Organyls auf das Acetonitrilkohlenstoffzentrum führte zur Bildung des Adduktes Imin als Zwischenprodukt. Hierdurch wurde das zur Generierung des Alanats notwendige *n*BuLi teilweise verbraucht. Die anschließende Hydrolyse bei der Aufarbeitung lieferte dann das korrespondierende Keton. Desweiteren könnte eine Solvatisierung des *n*Butyl-Anions durch das elektronenarme und stark polarisierbare Acetonitril zur Abschwächung der Nucleophilie führen. Dies wird vor allem durch die starke Tendenz der freien Li-Ionen zur Salzbildung gestützt. Der Ausfall von LiBr hätte allerdings die Bildung eines instabilen Benzylkations zur Folge, dessen Hydrolyse folglich zu Benzylalkohol geführt hätte (vgl. Schema 33). Die Entstehung des bei den Versuchen vorwiegend erhaltenen Toluols schließlich setzt die Bildung des Benzylanions voraus, dessen saure

Hydrolyse Toluol liefert (vgl. Schema 33). Die Erklärung für die Bildung des Toluols aus Benzylbromid **130** könnte wiederum ein in der Reaktionslösung befindlicher Überschuß an *n*BuLi erbringen (vgl. Schema 33). Die Bildung von Toluol (2.38 ppm), Benzylalkohol (4.4 ppm) und 1-Phenyl-propan-2-on (2.2 und 3.4 ppm) wurde von den beobachteten Signalen gestützt und daher theoretisch für möglich gehalten. Die Überlegung, dass *n*BuLi bei dem Reaktionsgeschehen, wie oben beschrieben, verbraucht worden und hierdurch eine Alanatbildung ausgeblieben sein könnte, führte desweiteren zu der Annahme, dass die Nucleophilie des Alans alleine als solche für einen nucleophilen Angriff auf das Bromid und die Bildung des Kreuzkupplungsproduktes nicht ausreicht. Ein radikalischer Mechanismus würde die divers gebildeten Produkte zwar eher erklären, ist aufgrund der Reaktionsbedingungen aber eher unwahrscheinlich.

Schema 33. Bildung des Toluols aus dem Benzylbromid **130**.



Im einem weiteren Versuch ergab der Einsatz von je 1.1 eq Alan **123** und *n*BuLi in THF nach 3 h ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **131** als Hauptprodukt und der Homokupplungsverbindung **132** als Nebenprodukt im Verhältnis 1.27:1 (vgl. Tabelle 12, Eintrag 3). Die großen aliphatischen Signale wiesen trotz vollständiger Umsetzung des Benzylbromids auf einen geringen Anteil an erhaltenem Kreuzkupplungsproduktes **131** und Nebenprodukt **132** im Rohprodukt hin. Die geringe Bildung der Verbindung **131** ist auf einen geringen Anteil an eingesetztem Alan und Lithiumorganyl von jeweils 1.1 eq zurückzuführen. Bei Verwendung von je 2.0 eq Alan und *n*BuLi (vgl. Tabelle 12, Eintrag 4) konnte das Ergebnis des Versuches mit jeweils 3.0 eq (Eintrag 1) zwar angenähert, aber nicht reproduziert werden. Die nicht vollständige Umsetzung des Bromids wurde wiederum auf die Qualität des Alans zurückgeführt.

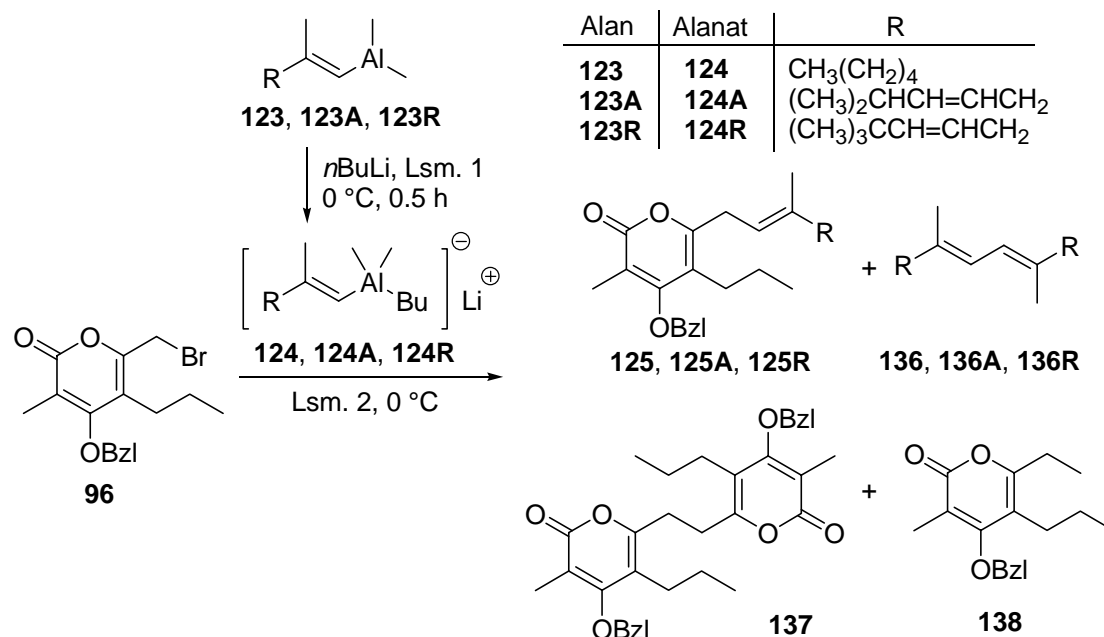
Die zu den Umsetzungen des als Modellsubstrat verwendeten Alans **123** analog durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen mit den Alanen **123A** und **123R** ergaben ähnlich divergente Ergebnisse (vgl. Tabelle 12, Einträge 5-9). Während bei dem Versuch 5 (Eintrag 5) keine Umsetzung beobachtet wurde, konnte das Kreuzkupplungsprodukt bei den Umsetzungen 6 und 7 (Einträge 6 u. 7) als Hauptanteil des Rohprodukts erhalten werden. Hingegen halbierte sich bei dem Versuch 8 (Eintrag 8) der Anteil des gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **131A** auf 47%. Die Umsetzung des Benzylbromids mit dem Alanat **124R** (Eintrag 9) lieferte trotz vollständiger Umsetzung nur Spuren des Kreuzkupplungsproduktes **131R**. Auffällig waren besonders kleine Rohproduktmassen bei den mit den Alanen **123A** und **123R** durchgeführten Reaktionen (vgl. Tabelle 12, Einträge 5-9).

Aufgrund des Ergebnisses der Vorversuche ist die Verwendung von 3.0 eq Alanat (vgl. Tabelle 12, Eintrag 1) anscheinend als stöchiometrisches Idealmaß für die Kreuzkupplungsreaktion zu betrachten. Die zum Teil sehr guten Bildungsanteile der Kreuzkupplungsprodukte bestätigten die Effektivität der Methodik für die C-C-Bindungsbildung. Als weiteres Ziel zur Verbesserung der Methodik blieb jedoch, die Bildung des Homokupplungsproduktes **132** zu minimieren und parallel die schlechte Massebilanz der Rohprodukte zu erhöhen. Auf diesem Weg erschien die Optimierung der Verhältnisse zwischen der *n*BuLi- und der Alankonzentration wichtig zu sein. Der gravierende Verlust an Rohmasse wurde hauptsächlich auf die Bildung des flüchtigen Toluols zurückgeführt.

2.2.2.2. Darstellung der Iromycinvorläufer aus Pyronhalogeniden mit Alanaten

Die C-C-Bindungsbildung des Brommethylpyrons **96** und der Seitenkettenalanate **124**, **124A** bzw. **124R** zu den Iromycinvorläufern **125**, **125A** bzw. **125R** wurde entsprechend der mit Benzylbromid und Alanat untersuchten Methode unter S_N2 -Bedingungen (vgl. Abschnitte 2.2.2. u. 2.2.2.1) durchgeführt (vgl. Schema 34). Die Alanate **124**, **124A** und **124R** wurden ausgehend von den zuvor hergestellten Lösungen der entsprechenden Alane **123**, **123A** und **123R** (vgl. Abschnitt 2.2.1.) generiert. Die Zugabe von *n*BuLi zu den Alanen (1.0 M Lösungen in Hexan) bei 0 °C führte nach 30 min zur Bildung der Alanate **124**, **124A** und **124R** als eigentliche nucleophile Spezies.

Schema 34. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit den Alanaten **124**, **124A** und **124R**.



Die Kreuzkupplungen des Brommethylpyrons **96** mit dem Heptenylalanat **124** sowie den Alkenylalanaten **124A** und **124R** (vgl. Tabellen 13-15, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A13) lieferten, wie die zuvor mit Benzylbromid durchgeführten Vorversuche (vgl. Tabelle 12), die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte **125**, **125A** und **125R**. Daneben konnte allerdings die Bildung von drei weiteren Verbindungen als Neben- bzw. Hauptprodukte beobachtet werden. Bei einer dieser Verbindungen handelte es sich um das Dipyronethan (DPE) **137**, das Homokupplungsprodukt des Hauptgrundgerüsts **96** (vgl. Schema 34), das als Analogon zu der bei den Kreuzkupplungsreaktionen der Benzylbromide beobachteten Homokupplungsverbindung Diphenylethan **132** angesehen werden kann. Als weitere Verbindungen wurden die Homokupplungsprodukte **136**, **136A** und **136R** (vgl. Schema 34) der entsprechenden Seitenkettenfragmente als Strukturdimere isoliert und nachgewiesen. Zudem wurde das Methylierungsprodukt des Brommethylpyrons **96** als Nebenprodukt identifiziert. Die Umsetzung des Chlormethylpyrons **135** mit dem Heptenylalanat **124** (vgl. Tabelle 13, Eintrag 5) führte bei Ausbleiben des Kreuzkupplungsproduktes zur vollständigen Zersetzung des Eduktes **135**, weshalb Chlormethylpyron als Ausgangssubstanz nicht weiter eingesetzt wurde. Die Darstellung des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **125** wurde daher ausschließlich ausgehend von Brommethylpyron **96** durchgeführt und optimiert.

Die Betrachtung der in der Tabelle 13 aufgeführten Kupplungsversuche mit dem Brommethylpyron **96** und dem Alanat **124** zeigt, dass die Massenbilanz der Rohprodukte der Einträge 2 und 9 (48-50%) trotz Massenzunahme des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes und der vollständigen Umsetzung des Bromides **96** erheblich unter den erhofften theoretischen Rohproduktausbeuten geblieben war. Dies dürfte daher herrühren, dass ein Teil der umgesetzten Masse als Salz bei der wässrigen Aufarbeitung ausgeschieden wurde. Eventuell kann dies auch mit einem erhöhten Anteil von *n*BuLi zusammenhängen, der durch den geringeren tatsächlichen Gehalt des reaktiven Alans zustande gekommen sein könnte. Während bei den Umsetzungen 2 und 5 (Tabelle 13, Einträge 2 u. 5) hauptsächlich eine Zersetzung eintrat und nur Spuren von Produkt und Nebenprodukten entstanden, bildete sich bei dem Versuch 9 (Tabelle 13, Eintrag 9) lediglich das Homokupplungsprodukt **137** als Hauptprodukt.

Tabelle 13. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** bzw. Chlormethylpyrons **135** mit dem Heptenylalanat **124** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.

Eintrag	123 [eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	Lsm.1/Lsm.2	T [°C]	t [h]	96:125:136:137:138 (%)	AR (%) ^{a)}	KKP (%) ^{b)}
1	1.0	1.5	THF/THF	0→RT	4.5	0:79:5:15:1	90	–
2	1.5	1.5	Toluol/Toluol	–30	8			
	0.7	0.7		0	17			
3	1.5	1.5	Et ₂ O/Et ₂ O	RT	5	0:S ^{d)} :S:S:0	48	–
				–30	2	0:52:0:37:11	69	–
4	1.5	1.5	THF/THF	–30	2	35:0:0:64.9:0	65	–
				5 ^{c)}	2.0	2.0	THF/THF	0
6	2.0	2.0	THF/MeCN	0→RT	15	Zersetzung	48	–
				0	6			
7	2.0	2.0	THF/THF	0→RT	16	0:60:0:40:0	100	70
				0	1.5	0:66:18:16:0	95	46
8	2.0	2.0	THF/THF	0	2.5	0:96:0:4:0	100	83
				0	3	0:0:0:100:0	50	–
9	2.0	3.0	THF/THF	0	3	0:0:0:100:0	50	–
10	3.0	3.0	THF/THF	0→RT	20	30:61:0:9:0	71	–

^{a)} Verhältnis der erhaltenen Rohproduktmasse und eingesetzten Eduktmasse. ^{b)} Ausbeute an Kreuzkupplungsprodukt **125** nach säulenchromatographischer Reinigung. ^{c)} Als Ausgangssubstanz wurde das Chlormethylpyron **135** eingesetzt. ^{d)} Spuren.

Bei den Umsetzungen 1 und 3 konnte als weiteres Nebenprodukt neben dem Dien **136** und dem Dipyronehan **137** das methylierte Pyron **138** charakterisiert werden. Die häufig beobachtete Bildung des Methylierungsproduktes **138** wurde auf die Unselektivität der Substituenten-Übertragung von den Alanaten **124**, **124A** bzw. **124R** auf das Brommethylpyron **96** im Verlauf der Kreuzkupplungsreaktion zurückgeführt, da neben der Übertragung der Alke-

nylgruppe auch teilweise die Methylgruppe übertragen wurde. Der im Vergleich zur Alkenylübertragung geringere Anteil der Methylübertragung ist mit dem Umstand zu erklären, dass die Alkenylgruppen aufgrund ihrer besseren Stabilisierung sowie ihres größeren sterischen Anspruchs leichter übertragen werden. Auch wenn im Allgemeinen die Synthese des Kreuzkupplungsproduktes mit 83%-iger Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung gelang, wurde stets die Bildung der genannten Nebenprodukte in unterschiedlichen Produktanteilen beobachtet. Bemerkenswert war das Ergebnis der Umsetzungen 4 und 9 (vgl. Tabelle 13), bei denen als einzige gebildete Produkte ausschließlich die unerwünschten Verbindungen Dien **136** und Dipyronehan **137** in 65%- und 100%-igem Anteil gebildet wurden.

Auch bei der Synthese des Iromycin A-Vorläufers **125A** mit Brommethylpyron **96** und dem Alanat **124A** wurde erwartungsgemäß die Bildung des Diens als Strukturdimere der Seitenkette **136A**, des Dipyronehans **137** als Homokupplungsprodukt und des 6-Ethylpyrons **138** als Methylierungsprodukt des Eduktes **96**, das durch die Substitution der Bromidfunktion mit einer Methylgruppe entstand, beobachtet (vgl. Tabelle 14). Bei dem Versuch 1 wurde das methylierte Produkt **138** als Hauptprodukt (Tabelle 14, Eintrag 1: Ausbeute 56%) gebildet und bei der Umsetzung 2 (Tabelle 14, Eintrag 2) in einem etwa gleichhohen Bildungsanteil von 38% neben dem Dipyronehan (42%). Die Verbindungen **137** und **138** wurden isoliert und analytisch nachgewiesen. Die Synthese des Kreuzkupplungsproduktes **125A** konnte schließlich in erfreulichen Ausbeuten bei Einsatz von je 3.0 eq Alan **123A** und *n*BuLi (Tabelle 14, Eintrag 5: Ausbeute 90%) bzw. 3.0 eq Alan **123A** und 2.0 eq *n*BuLi im Unterschuß (Tabelle 14, Eintrag 7: Ausbeute 95%) bei einer Temperatur von 0 °C realisiert werden.

Tabelle 14. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit dem Alanat **124A** zu dem Iromycin A-Vorläufer **125A**.

Eintrag	123A [eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	T [°C]	t [h]	96:125A:136A:137:138 (%)	MB (%) ^{a)}	Ausbeute (%) ^{b)}
1 ^{c)}	2.0	2.0	0, RT	3, 3	0:4:7:33:56	63	–
2 ^{d)}	2.0	2.0	0, RT	3, 1	0:16:4:42:38	99	43
3	2.0	3.0	0→RT	15	20:52:1:27:0	72	–
4	3.0	3.0	0→RT	20	7:84:0:9:0	93	33
5	3.0	3.0	0, RT	2, 2	0:96:0:4:0	94	90
6	3.0	3.0	0	2	0:95:0:5:0	100	56
7	3.0	2.0	0	6	0:100:0:0:0	100	95
8	4.0	4.0	0, RT	2, 4	9:79:0:12:0	94	–

^{a)} Massenbilanz: Verhältnis der erhaltenen Rohproduktmasse und eingesetzten Eduktmasse. ^{b)} Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^{c)} Methylierungsprodukt (60%). ^{d)} Methylierungsanteil (38%).

Die Versuche zur Darstellung des Vorläuferproduktes **125R** des Iromycins R wurden ausschließlich unter Unterschußbedingungen an *n*BuLi durchgeführt (vgl. Tabelle 15, Einträge 1, 2 und 3), um das Ausbleiben eventueller Zersetzungserscheinungen und Debromierungen zu gewährleisten. Hierbei konnte das Kreuzkupplungsprodukt **125R** in Ausbeuten von 38-45% isoliert werden. Die erhöhten Reaktionszeiten der Umsetzungen 2 und 3 waren auf eine unbekannte Verunreinigung zurückzuführen, die über DC detektiert wurde. Da diese eine identische Polarität mit dem eingesetzten Bromid **96** aufwies, war zunächst angenommen worden, dass die Umsetzung noch nicht vollständig erfolgt war. Die Tatsache jedoch, dass nach Zugabe weiterer Alanatlösung **124R** keine weitere Reaktionsentwicklung beobachtet werden konnte, ließ die Vermutung zu, dass die Reaktion schon nach 2 h, wie erwartet, vollständig abgelaufen war.

Tabelle 15. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit dem Alanat **124R** zu dem Iromycin R-Vorläufer **125R**.

Eintrag	Alan 123R [eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	t [h]	96:125R:136R:137 (%)	Ausbeute (%) ^{a)}
1	3.0	2.0	2	0:75:5:20:0	–
2	6.0	4.0	6	14:69:10:7:0	45
3	4.5	3.0	6	0:100:0:0:0	38

Alle Reaktionen wurden in THF bei 0 °C durchgeführt. ^{a)} Ausbeute an Kreuzkupplungsprodukt **125R** nach säulenchromatographischer Reinigung.

Bei den durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen mit Pyronhalogeniden und Alanaten wurden zum Zwecke der Optimierung des Syntheseverfahrens der Einfluss des Lösungsmittels, der Alanatmenge sowie der Reaktionstemperatur auf das Reaktionsgeschehen systematisch untersucht. Im Rahmen der Untersuchung des Lösungsmiteleinsatzes wurde neben der Verwendung von THF sowohl der Einsatz von polaren (Et₂O, MeCN) wie unpolaren Lösungsmitteln (Toluol) überprüft. Die Variation des Lösungsmittels wurde hauptsächlich in den Umsetzungen des Bromids **96** bzw. des Chlorids **135** mit dem Alanat **124** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125** untersucht. Insgesamt konnte bei dem Einsatz von Toluol, Et₂O und MeCN keine merkliche Verbesserung des Bildungsanteils des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes beobachtet werden, weshalb diese Lösungsmittel bei den in den Tabellen 14 und 15 aufgeführten Umsetzungen nicht mehr verwendet wurden. Die in der Tabelle 13 aufgeführten Umsetzungen in THF führten überwiegend zu zufriedenstellenden, im Einzelfall sogar zu sehr guten Bildungsanteilen des Kreuzkupplungsproduktes **125** (vgl. Eintrag 8, Anteil 96%, Ausbeute

83%). Sowohl bei Verwendung von im Vergleich zu THF polareren als auch unpolareren Lösungsmitteln wurde tendenziell eher eine nachteilige Auswirkung auf das Gesamtbild des Reaktionsgeschehens festgestellt (vgl. Tabelle 13). Während die Umsetzung in Toluol (vgl. Tabelle 13, Eintrag 2) bei vollständigem Umsatz des Bromids **96** nur Spuren des Kreuzkuppelungsproduktes **125** ergab, konnte bei dem in Et₂O durchgeführten Versuch bei -30 °C (vgl. Tabelle 13, Eintrag 3) ein akzeptabler Anteil von 52% an dem Iromycinvorläufer **125** erreicht werden. Alternativ wurde auch die kombinatorische Umsetzung von THF und MeCN untersucht (vgl. Tabelle 13, Eintrag 6). Hierzu wurde das Alanat lediglich in THF generiert, um die Bildung der bei den Versuchen mit Benzylbromid beobachteten unerwünschten Nebenprodukte (vgl. Abschnitt 2.2.2.1 u. Tabelle 12, Eintrag 2) zu vermeiden, und anschließend eine Lösung des Bromids **96** in MeCN zu dem vorgenerierten Alanat gegeben. Es entstand ein Gemisch aus dem Kreuzkuppelungsprodukt **125** als Hauptprodukt und dem Dipyronehan **137** als Nebenprodukt im Verhältnis 60:40 zugunsten des Vorläuferproduktes des Iromycinanalogons **125**. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass die Bildungsanteile des Kreuzkuppelungsproduktes **125** in dem polar koordinierenden Lösungsmittel THF am Besten reproduziert werden konnten, da es zu einer effektiveren Stabilisierung des Alans während des Alanatbildung beizutragen imstande ist.

Die Generierung der Alanate wurde sowohl unter Verwendung von stöchiometrischen als auch von überschüssigen Mengen an Alanen und *n*BuLi durchgeführt und untersucht. Insgesamt wurde ein breites Spektrum von Äquivalenzen an Alanen und *n*BuLi von 1.0-6.0 eq in den Versuchen eingesetzt (vgl. Tabellen 13-15). Die Versuchsergebnisse lassen eine Tendenz zu höheren Produktanteilen sowie exzellenten Ausbeuten bei Verwendung überschüssiger Äquivalenzmengen von 3.0-4.5 eq an Reagenzien erkennen (vgl. Tabelle 14, Eintrag 7: 100% Produktanteil u. 95% Ausbeute, Eintrag 5: 96% Produktanteil u. 90% Ausbeute sowie Eintrag 8: 79% Produktanteil u. 94% Ausbeute an Rohprodukt; vgl. Tabelle 15, Eintrag 3: 100% Umsatz u. 38% Ausbeute). Die erzielten hohen Produktanteile bzw. Ausbeuten sind zwar auf die hohe Alan-Konzentration zurückzuführen, jedoch ist ein hoher Alan-Einsatz keine zwingend notwendige Voraussetzung für das Erlangen von hohen Umsätzen und Ausbeuten. Dies belegen einerseits die von 1.5-2.0 eq ausgehenden Umsetzungen, bei denen recht akzeptable Produktanteile erzielt wurden (vgl. Tabelle 13, Eintrag 1: 79% Produktanteil u. 90% Rohprodukt, Eintrag 8: 96% Produktanteil u. 83% Ausbeute), und andererseits die unzufriedenstellenden Produktanteile mit mäßigen Ausbeuten unter Einsatz eines Überschusses von 4-6 eq an Reagenzien (vgl. Tabelle 15, Eintrag 2: 69% Produktanteil u. 45% Ausbeute). Diese scheinbar

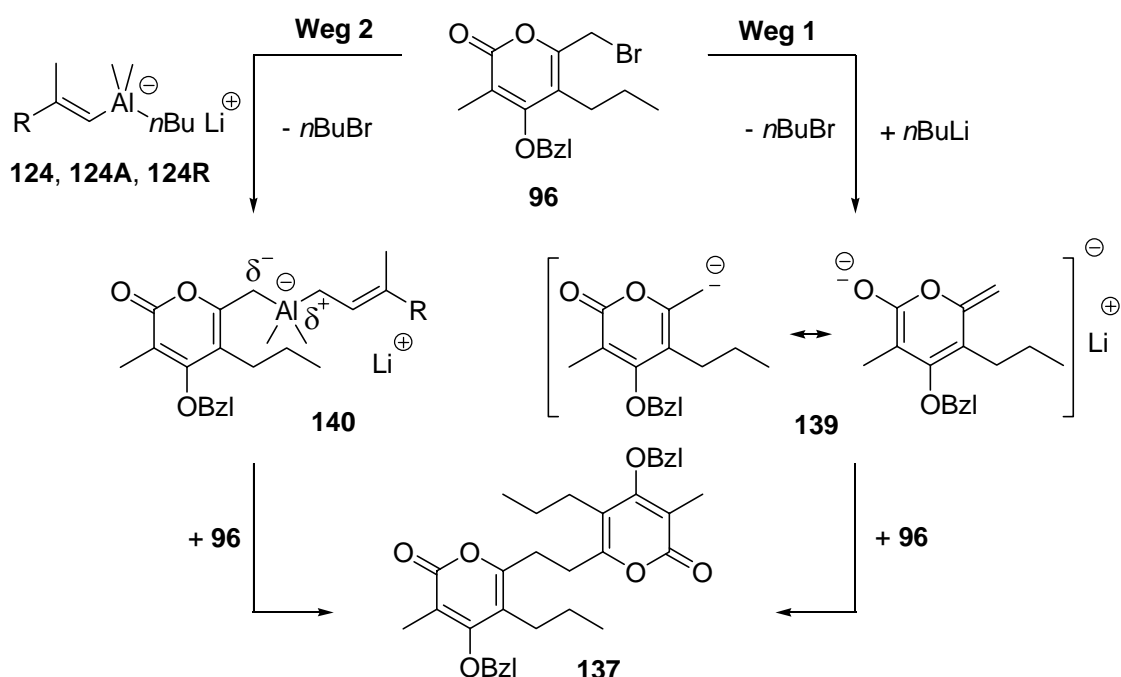
widersprüchlichen Ergebnisse werden wohl auf die fehlende Konzentrationsabstimmung (reales Stoffmengenverhältnis) zwischen der Alan- und *n*BuLi-Konzentration zurückzuführen sein, deren Abstimmung sich als schwierig erwies. Da ein hoher Anteil an *n*BuLi gegenüber dem Alan nachteilig zu einer Debromierung bzw. zur Bildung von Nebenprodukten führte, wie in den analogen Umsetzungen des Benzylbromids kurz beschrieben wurde (vgl. Abschnitt 2.2.2.1), sollte ein anteiliger Überschuss an *n*BuLi vermieden werden. Eines der Probleme bei der massenbezogenen Herstellung der Alanlösungen (zur Alandarstellung vgl. Abschnitt 2.2.1 u. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A5, Varianten 1 und 2) besteht zudem darin, dass die hergestellte Lösung nicht die tatsächliche Konzentration an reaktivem Alan wiedergibt, sondern allenfalls annäherungsweise, denn die in dem eingewogenen Alan vorhandenen Verunreinigungen, wie Zirconiumsalze oder evtl. geringfügige AlMe₃-Reste, verfälschen die isolierte Masse. Darüber hinaus ist eine mehrmalige Abfiltration der Alane zur Entfernung der Verunreinigungen vor allem wegen der bestehenden besonders großen Hydrolyseempfindlichkeit der Alane und etwaiger Massenverluste nicht empfehlenswert. Daher bietet sich als Konsequenz entweder eine besonders genaue Bestimmung der Alankonzentration durch die Verwendung von Referenzsubstanzen bei der GC-analytischen Konzentrationsbestimmung oder der Einsatz von *n*BuLi im Unterschuss im Verhältnis zum eingesetzten Alan an. Durch Letzteres bleibt zwar der Unterschuss an Base in der Reaktionslösung gewährleistet, jedoch ist diese Vorgehensweise mit einem Verlust an Alan und damit auch einer verminderten Alanatbildung verbunden.

Die Temperaturveränderung als weiterer maßgeblicher Einflußfaktor auf das Reaktionsgeschehen wurde vorwiegend in den in der Tabelle 13 aufgeführten Versuchen mit Brommethylpyron **96** und dem Alanat **124** untersucht. Der Vergleich der Reaktionsbedingungen der Versuche in Toluol, Et₂O und THF bei -30 °C (vgl. Tabelle 13, Einträge 2-4) führte unter Einsatz von je 1.5 eq Alanat **124** im Falle der Umsetzungen 2 und 4 zu Spuren bzw. zum Ausbleiben des Kupplungsproduktes, während bei dem Versuch 3 ein Anteil von 52% des Kreuzkupplungsproduktes gebildet wurde. Unter Berücksichtigung des Lösungsmiteleinflusses (Toluol, Et₂O und MeCN) könnte für das Ausbleiben des Kupplungsprodukts in THF bei -30 °C angenommen werden, dass tiefere Temperaturen bei der Durchführung der Kreuzkupplungsreaktionen anscheinend nicht als ideale Reaktionsbedingungen zu betrachten sind. Angesichts der erzielten exzellenten Produktanteile und Ausbeuten bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C und einer Reaktionszeit von 2 h (vgl. Tabelle 13, Eintrag 8: 96% Produktanteil u. 83% Ausbeute, vgl. Tabelle 14, Eintrag 5: 96% Produktanteil u. 90% Ausbeute, Eintrag 6:

95% Produktanteil u. 56% Ausbeute) und der Tatsache, dass eine weitere Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur weder zu erhöhten Ausbeuten noch zu einer merklich sichtbaren Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit geführt hatte, kann die Durchführung der Umsetzungen bei 0 °C als bevorzugte Temperaturbedingung angesehen werden. Als Gesamtergebnis der Optimierungsversuche konnte festgestellt werden, dass eine Generierung des Alanats in THF unter Einsatz von 3.0 eq Alan und 2.0 eq *n*BuLi bei 0 °C und die Durchführung der Reaktion nach Zugabe einer Lösung von Pyronhalogeniden in THF bei dieser Temperatur angestrebt werden sollte.

Auffällig bei den Kreuzkupplungsreaktionen war die Bildung der Nebenprodukte **136**, **136A**, **136R**, **137** und **138** (vgl. Schema 34), die maßgeblich zu den erzielten geringen Kreuzkupplungsproduktausbeuten beitrug. Die Nebenprodukte entstanden teilweise sogar als Hauptprodukte der Umsetzungen. Insbesondere die Bildung des durch Seitenkettenhomokupplungen entstandenen Diens **136** bzw. des aus dem eingesetzten Hauptgrundgerüst Brommethylpyron **96** stammenden Dipyronethans **137** wurde fast bei allen Kreuzkupplungsreaktionen beobachtet. Die erhaltenen Verbindungen Tetradecadien **136** und Dipyronethan **137** wurden spektroskopisch sowie massenanalytisch untersucht und nachgewiesen. Das Dien **136** und das Dipyronethan **137** zeigten jeweils ein charakteristisches Singulett, nämlich im Falle des Diens **136** bei 6.0 ppm für zwei olefinische Protonen und im Falle des Dipyronethans **137** bei 2.98 ppm für vier aliphatische Protonen. Bei 6-Ethylpyron **138** wurden ein Triplett sowie ein Quartett bei 1.27 ppm und 2.6 ppm den Protonen der beiden an der C-2'- und C-1'-Position vorhandenen Kohlenstoffzentren zugeordnet. Aufgrund fehlender geeigneter Reaktionsbedingungen dürften sowohl eine radikalische Reaktion als auch eine auf einem getrennten Ionen-Paar basierende nucleophile Substitutionsreaktion (S_N1) als Ursachen für die Nebenproduktbildung mit höchster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können. Gegen die Annahme einer radikalischen Reaktion sprechen das Fehlen von hohen Temperaturen bzw. Licht sowie die Verwendung eines unpolaren Lösungsmittels. Für das Vorliegen einer S_N1 -Reaktion fehlen die Verwendung eines polar protisches Lösungsmittels, die Qualität der Abgangsgruppe sowie die Bildung eines instabilen primären Kations. Da die vorherrschenden Reaktionsbedingungen hingegen für eine nucleophile Substitution S_N2 prädestiniert sind, könnte die Bildung des Dipyronethans **137** auf den im nachfolgenden Schema 35 dargestellten zwei Wegen erfolgt sein.

Schema 35. Mechanismus der Bildung des Nebenproduktes **137**.



Eine auf einem getrennten Ionenpaar basierende nucleophile Substitution S_N1 ist aufgrund der elektronischen Struktur des Moleküls unwahrscheinlich. Bei einer theoretisch möglichen Abspaltung eines Bromid-Anions im Brommethylpyron **96** würde das gebildete allylische, ohnehin strukturell instabile primäre Kation – auch wenn bei Allylkationen die Elektronenlücke durch Konjugation der Doppelbindung vermindert ist und diese daher stabiler sind als die nicht allylischen primären Kationen – zusätzlich durch den starken Elektronenzug der Carbonylgruppe entlang der doppelt vinylogenen Doppelbindungsstruktur des Ringes in Richtung der Carbonylgruppe aufgrund des $-M$ -Mesomeren Effekts destabilisiert. Daher wird ein anionischer Reaktionsmechanismus bei der Bildung des Homokupplungsproduktes **137** favorisiert. Dieser Reaktionsweg wird durch einen anfänglichen Angriff von überschüssigem $n\text{BuLi}$ an das Bromidatom aufgrund der Polarisierbarkeit des Halogenids unter Lithium-Halogen-Austausch und die Bildung des n Butylbromids initialisiert (vgl. Schema 35, Weg 1). Im Gegensatz zu der kationischen Spezies (S_N1 -Substitution) dürfte das Anion **139** aufgrund der Durchkonjugation der Doppelbindungen wegen des $-M$ -Mesomeren Effekts der Carbonylgruppe, begründet auf mehreren mesomeren Grenzstrukturen, einen erheblichen Stabilitätszuwachs aufweisen, die dem Anion **139** eine Langlebigkeit im Vergleich zu seinem analogen Kation sichert. Daher ist ein durch den Überschuss an $n\text{BuLi}$ induziertes Anion **139** nun

selbst in der Lage, als Nucleophil zu fungieren und direkt das Brommethylpyron **96** nucleophil anzugreifen. Der elektrophile Angriff des noch im Reaktionsmedium befindlichen, unverbrauchten Brommethylpyrons **96** auf das Anion **139** könnte dann zu der Bildung des Homokupplungsproduktes **137** führen. Das Ausmaß der Bildung des Dipyroneethans **137** wird durch die überschüssige Menge an *n*BuLi in der Reaktionslösung bestimmt. Eine weitere Entstehungsvariante des Homokupplungsproduktes **137**, die gegenüber dem vorstehend dargestellten Bildungsweg allerdings weniger wahrscheinlich erscheint, könnte in der Carboaluminierung des Hauptgrundgerüsts **96** zu der Spezies **140**, die auf dem im Schema 35 dargestellten Weg 2 initialisiert werden kann, liegen. Die Bildung des Alanats **140** könnte hiernach durch einen versuchten nucleophilen Angriff der Alkenylalanate **124**, **124A** und **124R** herbeigeführt werden, der auf die Polarisierbarkeit des Bromidatoms zurückzuführen wäre (vgl. Schema 35, Weg 2).

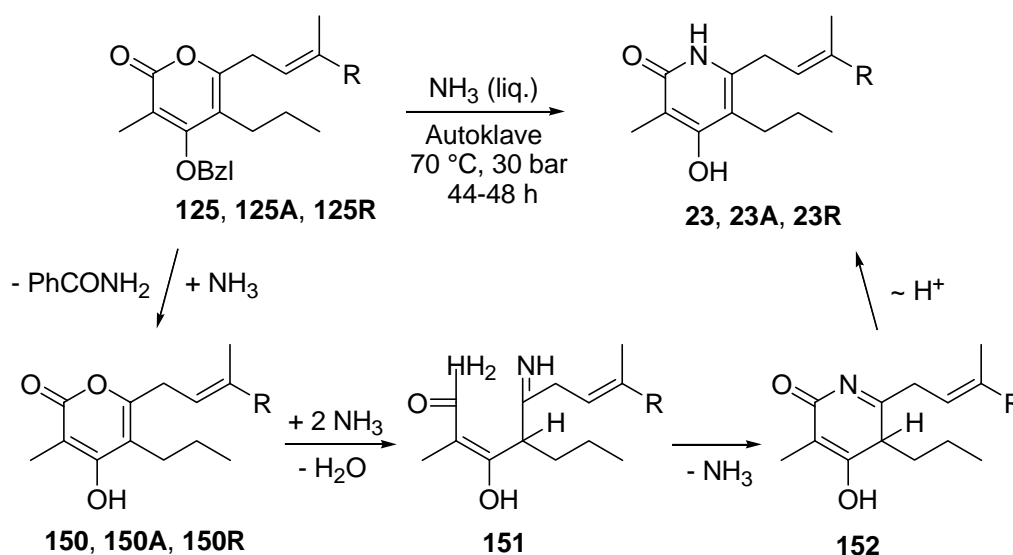
Die Ergebnisse der Versuche zur Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit dem Heptenylalanat **124** sowie den Alkenylalanaten **124A** und **124R** zeigten das Gelingen der C-C-Bindungsbildung und die hohe Effektivität dieser Methode auf dem Weg zur Darstellung der gewünschten Iromycine bzw. Iromycin-Analoga. Die Kreuzkupplungsprodukte **125** und **125A** konnten in guten bis exzellenten Ausbeuten von 83 % bzw. 95 % dargestellt werden, das Kreuzkupplungsprodukt **125R** in akzeptabler Ausbeute von 45 %. Im Allgemeinen lieferte die Darstellung der Iromycin-Vorläufer über die Generierung des Alanats in THF unter Einsatz von 3.0 eq Alan und 2.0 eq *n*BuLi bei 0 °C und die Durchführung der Reaktion nach Zugabe einer Lösung des Brommethylpyrons **96** in THF bei dieser Temperatur die besten Ergebnisse.

2.3. Synthese der Iromycine A und R sowie deren Analogons durch O-N-Austausch

Als nächster Schritt zur synthetischen Darstellung der Iromycine **23A** und **23R** und des Iromycin-Analogons **23** war die Transformation der O-Analoga **125A**, **125R** und **125** zu den N-Analoga geplant (vgl. Schema 36). Die O-N-Austausch-Versuche wurden parallel unter Verwendung von NH₃ und NH₂NH₂ untersucht. Moreno-Mañas et al.^[63] berichteten von der Umwandlung der Pyrone zu den entsprechenden *N*-Analoga unter Einsatz eines Überschusses an wässriger NH₃-Lösung im Bombenrohr bei 100-110 °C (Reaktionszeit 26 h, Ausbeute 86%). Diese Methode wurde für den durchgeführten O-N-Austausch bei den hier verwendeten Pyronen entsprechend angewandt. Mechanistisch verläuft der O-N-Austausch bei den

Kreuzkupplungsprodukten **125**, **125A** und **125R** über einen nucleophilen Angriff von NH_3 unter Debenzoylierung und Bildung des Benzamids zu den entschützten Pyronen **150**, **150A** und **150R** (vgl. Schema 36). Ein weiterer Angriff des Ammoniaks initialisiert die Ringöffnung unter Umfunktionalisierung der Molekülkette zu dem Amid **151**, dessen intramolekularer Angriff an die Ketofunktion unter Ausscheidung des Wassers die Triebkraft der Recyclisierung zu dem Kation **152** darstellt. Die anschließende Protonenwanderung unter Wiederherstellung der Doppelbindung liefert die gewünschte Iromycin-Grundstruktur **23**.

Schema 36. O-N-Austausch des Kreuzkupplungsprodukts **125** zu den Iromycinen **23A** und **23R** und dem Iromycin-Analogon **23**.



Edukt	Produkt	R
125	23	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$
125A	23A	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$
125R	23R	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CHCH}_2$

Die Vorversuche wurden zunächst mit dem Kreuzkupplungsprodukt **125** und einer übersättigten methanolischen NH_3 -Lösung nach Moreno-Mañas durchgeführt (vgl. Schema 37). Zur Durchführung des O-N-Austausches des Kreuzkupplungsproduktes **125** wurden die Transformationsversuche jeweils entsprechend den in der Tabelle 16 angegebenen milden Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die erhaltenen Spektren der bei Raumtemperatur durchgeführten Versuche (vgl. Tabelle 16, Einträge 1 und 2) bestätigten die über Dünnschichtchroma-

tographie gewonnenen Schlussfolgerungen. So zeigte eine Referenzaufrufung (DC) die Bildung des Benzamids an, die die erwartete Entschützung im basischen Medium belegte (Tabelle 16, Eintrag 1). Die Auswertung der Spektren ergab als Hauptprodukt das debenzoylierte Entschützungprodukt **150** (vgl. Schema 37). Es konnte keine entsprechende Umsetzung zu dem N-Analogon des Eduktes **125** festgestellt werden. Eine nach säulenchromatographischer Reinigung durchgeführte, hochauflösende massen- sowie IR-spektroskopische Analyse der Umsetzungen (fehlende Schlüsselbande für Amide bei 1640-1530 cm^{-1} , lit. 1660 cm^{-1}) wies den Erhalt des Entschützungproduktes **150** (Schlüsselbande bei 1734 cm^{-1}) als O-Analogon nach.

Schema 37. O-N-Austausch des Kupplungsprodukts **125** zu dem Iromycin-Analogon **23**.

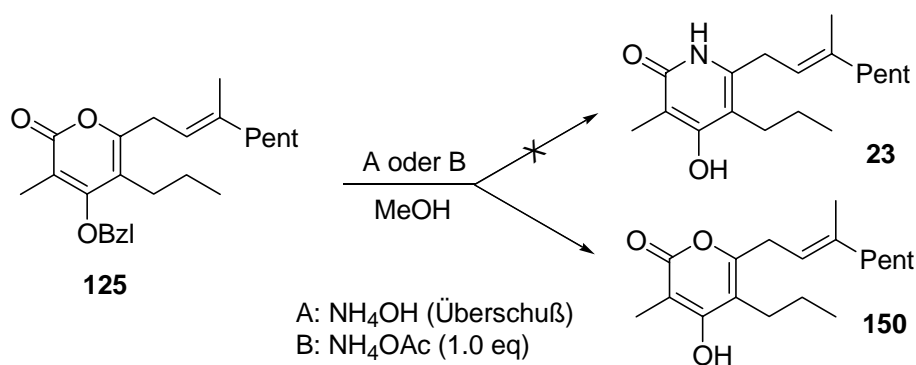


Tabelle 16. O-N-Austausch des Kreuzkupplungsprodukts **125** zu dem Iromycin-Analogon **23** mit NH_4OH -Lösung in MeOH.

Eintrag	N-Träger	Umsetzung in	T [°C]	t [h]	150:23 (%)
1	$\text{NH}_4\text{OH}^{\text{a}}$	Autoklave	RT	18	1:0
2	$\text{NH}_4\text{OH}^{\text{a}}$	Standard ^{b)}	RT	72	1:0
3	$\text{NH}_4\text{OH}^{\text{a}}$	Bombenrohr	60	72	1:0
			80	72	1:0
4	NH_4OAc	Standard ^{b)}	RT	96	1:0

^{a)} Einsatz übersättigter methanolischer NH_3 -Lösung im Überschuß. ^{b)} Konventionell gebräuchliche Schlenkkolben.

Die im Bombenrohr durchgeführte Umsetzung bei 60-80 °C (Tabelle 16, Eintrag 3) sowie der Versuch des O-N-Austausches unter Einsatz von NH_4OAc in MeOH^[64] (Tabelle 16, Eintrag 4) führten ausschließlich zur Bildung des Entschützungproduktes **150** (s. Exp. Teil, Allg. Ar-

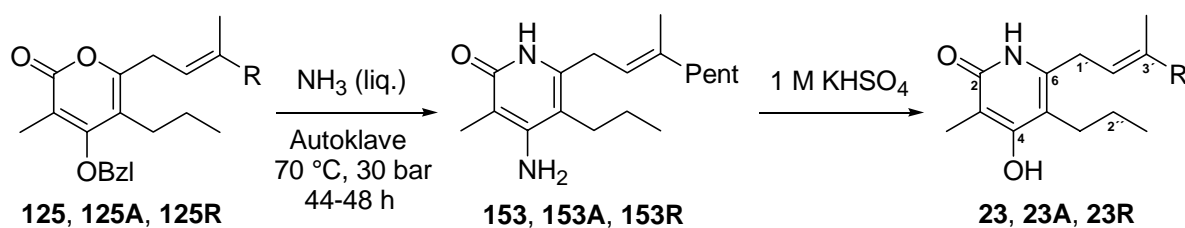
beitsvorschrift A14, Variante 3). Dies konnte über Detektion mit einer Referenzprobe **150**, die durch Entschützung des Benzoates **125** in 10%-iger NaOH-Lösung in THF bei RT nach 26 h hergestellt wurde, bestätigt werden. Die möglichen Ursachen für das Misslingen der Vorversuche dürften hauptsächlich in der für die O-N-Austauschsreaktion benötigten hohen Aktivierungsenergie sowie daneben in geringem Maße in der Verschiebung des Gleichgewichtes zum Nachteil der Bildung des Iromycin-Analogons durch die Ausscheidung von Wasser liegen. Daher erschienen die Erhöhung der Temperatur und die Durchführung der Reaktion bei drastischeren Bedingungen erforderlich.

Aufgrund der vorstehenden Erwägungen wurde die Durchführung der Umsetzungen in reinem Ammoniak unter Ausschluß von Wasser untersucht. Hierzu wurden jeweils Lösungen der entsprechenden Iromycin-Vorläufer **125**, **125A** und **125R** in einem Autoklave gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wasserfreier Ammoniak in dem Autoklave einkondensiert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A14, Variante 1). Die O-N-Transformationsreaktionen wurden entsprechend der in der Tabelle 17 angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Umsetzung der Reaktion unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur (vgl. Tabelle 17, Eintrag 1) – die milden Bedingungen waren im Hinblick auf die Doppelbindungsfunktionen der Iromycine sowie im Falle späterer Synthesen des Iromycins B für dessen sensible OH-Funktionen an der Seitenkette von besonderer Relevanz – ergab nach Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung ausschließlich das Entschützungprodukt **150**. Der Umstand, dass der erhöhte Druck alleine nicht als ausreichende Bedingung für die O-N-Transformation ausreicht, konnte in weiteren Versuchen durch Erhöhung der Temperatur belegt werden (vgl. Tabelle 17, Einträge 2 u. 3). Die bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführte Reaktion ergab lediglich das debenzoylierte Produkt **150**. Die Erhöhung der Temperatur auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei einem Druck von 20 bar führte nach 18 h zum Erhalt eines Gemisches aus dem Entschützungprodukt **150** (Anteil 74%) und dem gewünschten N-Analogon **23** (Anteil 26%).

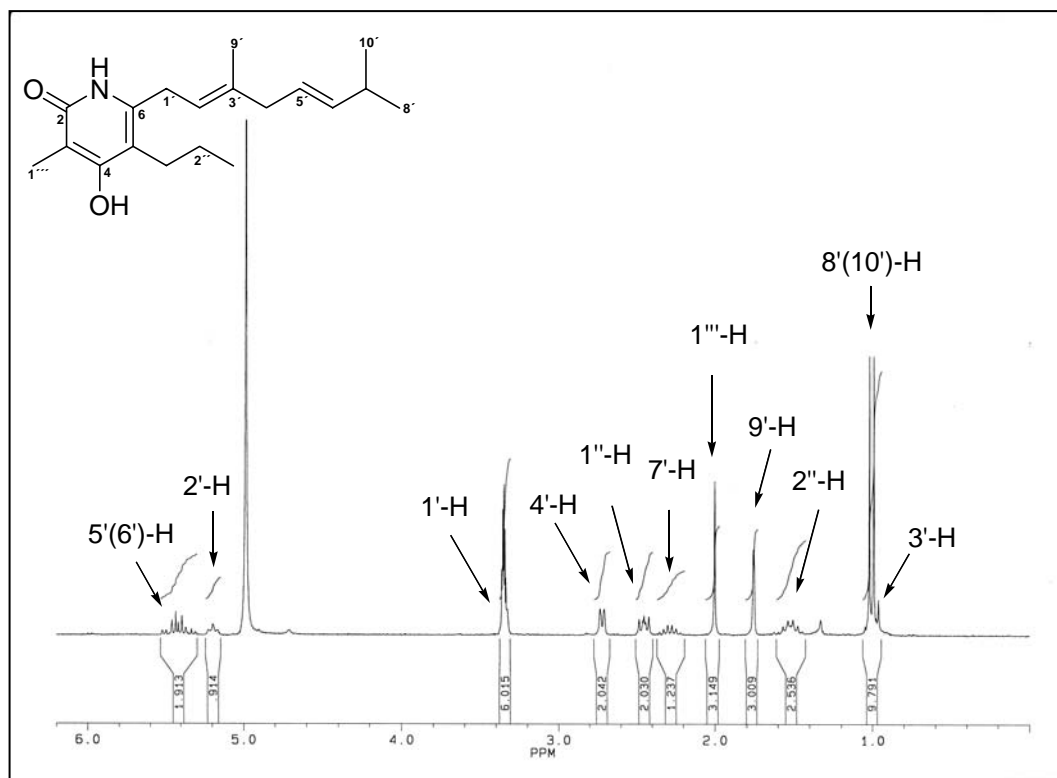
Der vollständige O-N-Austausch zu dem Iromycin-Analogon **23** gelang schließlich erst bei Durchführung des Umfunktionalisierungsprozesses unter Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei 30 bar nach 48 h (Tabelle 17, Eintrag 4). Die analytischen Untersuchungen ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ sowie HMRS) belegten die Bildung des Iromycin-Analogons **23**. Der Vergleich des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums des synthetisierten Stickstoffderivats **23** mit dem des isolierten Naturstoffs Iromycin A zeigte eine identische chemische Verschiebung für die charakte-

ristischen C-6- und C-4-Kohlenstoffatome des Rings an [^{13}C NMR, (75.5 MHz, CD_3OD): 143.08 (C_{quart} , C-6), 166.01 (C_{quart} , C-4), für Iromycin A (Lit.-Wert): 142.98 (C_{quart} , C-6), 166.01 (C_{quart} , C-4)].

Schema 38. Aufarbeitung des 4-Aminopyridons **153** zu dem Iromycin-Derivat **23** sowie ^1H -NMR-Spektrum des Iromycins A (**23A**).



Edukt	Produkt	R
125	23	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$
125A	23A	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}=\text{CHCH}_2$
125R	23R	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CHCH}_2$



Hérault et al.^[65] beobachteten bei der Umwandlung der Pyrone zu den Pyridon-Analoga durch O-N-Austausch darüber hinaus die Substitution der 4-Hydroxygruppe zu einer 4-Aminfunktion. Dies ließ die Annahme zu, dass im Rahmen der hier durchgeführten O-N-Austausch-Reaktionen ein Angriff des NH₃ auf das Michaelssystem des Ringes an der C-4-Position stattgefunden und zur Substitution der funktionellen OH-Gruppe und der Bildung des Amins **153** geführt haben könnte (vgl. Schema 38). Die Reaktivität des Michael-Systems und die parallel zu den Versuchen mit NH₃ durchgeführten O-N-Austauschreaktionen mit NH₂NH₂ (siehe unten, Schema 43), bei denen die entsprechende Aminierung der 4-Position des Pyrons **63** zu dem Hydrazin- **160** und dem Hydrazonderivat **161** beobachtet wurde, ließen sowohl die Bildung des 4-Aminopyrons **153** als auch die Resubstitution des Amins **153** zu dem 4-Hydroxypyron **23** als wahrscheinlich erscheinen. Um eine eventuelle Bildung des 4-Aminoprodukts **153** als Endprodukt auszuschließen, wurde eine Probe der zuvor mit Pufferlösung und EtOAc aufgearbeiteten Reaktion (vgl. Tabelle 17, Eintrag 4) zusätzlich mit 1.0 M KHSO₄-Lösung und EtOAc aufgearbeitet und die Stabilität des Iromycin-Analogons **23** geprüft. Durch weitere dünnschichtchromatographische und analytische Untersuchung der Probe konnte die Bildung des 4-Aminoprodukts **153** als Endprodukt definitiv ausgeschlossen werden (Bildung des 4-Aminoprodukts **153** als Zwischenprodukt ist jedoch möglich). Entsprechende Umsetzungen der Iromycin-Vorläufer **125A** und **125R** (Tabelle 17, Einträge 5 u. 6) ergaben unter identischen Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung mit 1.0 M KHSO₄-Lösung nach Reaktionszeiten von 48 h bzw. 44 h schließlich die gewünschten Naturstoffe Iromycin A (**23A**) und Iromycin R (**23R**) in einer Ausbeute von 64% bzw. 63%.

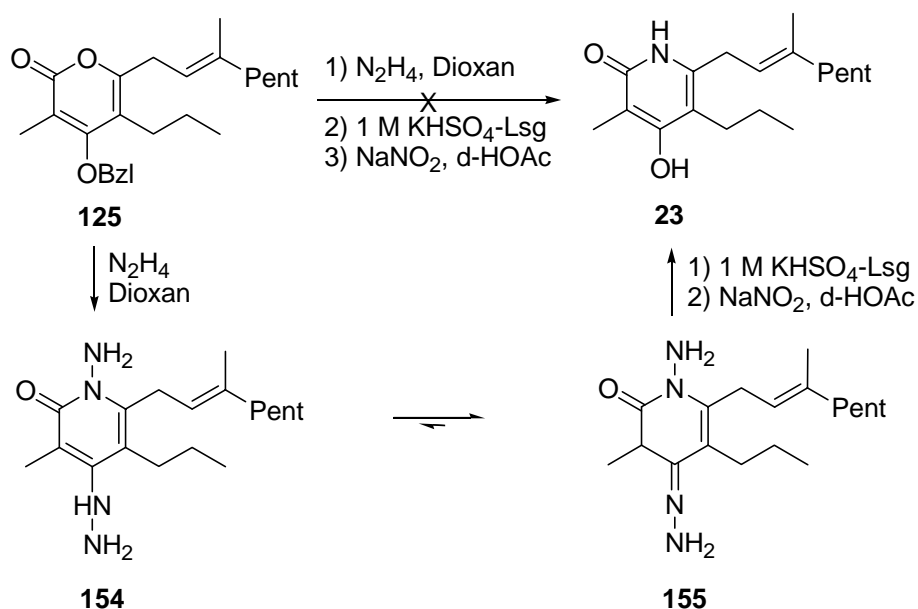
Tabelle 17. Transformation der Iromycin-Vorläufer **125A**, **125R** u. **125** in die Iromycine **23A** u. **23R** sowie das Iromycin-Analogon **23** mit wasserfreiem NH₃.

Eintrag	Edukt	T [°C]	P [bar]	t [h]	150:23 (%)	Ausbeute (%) ^{b)}
1	125	RT	10	60	100 ^{a)} :0	–
2	125	50	20	6	100 ^{a)} :0	–
3	125	65	20	18	74 ^{a)} :26	–
4	125	70	30	48	0:100	58
5	125A	70	30	48	0:100	64
6	125R	70	30	44	0:100	63

^{a)} Es wurde stets nur das entschützte Kreuzkupplungsprodukt **150** erhalten. ^{b)} Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Da bei den Vorversuchen zum O-N-Austausch mit NH_3 Probleme aufgetreten waren, wurde parallel der Einsatz von Hydrazin als nucleophilerer Stickstoffträger zur Überführung des Kreuzkupplungsproduktes **125** in das entsprechende *N*-Analogon untersucht (vgl. Schema 39). Pednekar et al.^[66] berichteten von der Überführung der Pyrone in die entsprechenden *N*-Aminopyridone unter Verwendung von Hydrazin in Dioxan unter Rückflußbedingungen. Diese Methode war zuvor bereits erfolgreich bei der Darstellung des Pyridons **62** aus dem Pyron **63** ausprobiert worden (s. Abschnitt 3.1.1).

Schema 39. Überführung des Kreuzkupplungsproduktes **125** in das Iromycin-Analogon **23** unter Verwendung von N_2H_4 .



Entsprechend der Vorgaben von Pednekar wurde eine Lösung des Kreuzkupplungsproduktes **125** und N_2H_4 in Dioxan (je 25 eq, 1:1) eingesetzt und unter den in der Tabelle 18 angeführten Reaktionsbedingungen gerührt. Nach den in dem Schema 39 dargestellten Produktstrukturen sollten zunächst die gebildeten *N*-Aminopyridon-4-hydrazone **154** und **155** durch die Behandlung mit 1.0 M KHSO_4 -Lösung in die entsprechenden *N*-Aminopyridone überführt werden. Die anschließende Reduktion mit NaNO_2 in Essigsäure sollte dann zum gewünschten Iromycin-Analogon führen, was jedoch mißlang. Bei allen drei unternommenen Versuchen (vgl. Tabelle 18, Einträge 1-3) trat eine vollständige Zersetzung ein, so daß eine Auswertung der Spektren nicht erfolgen konnte.

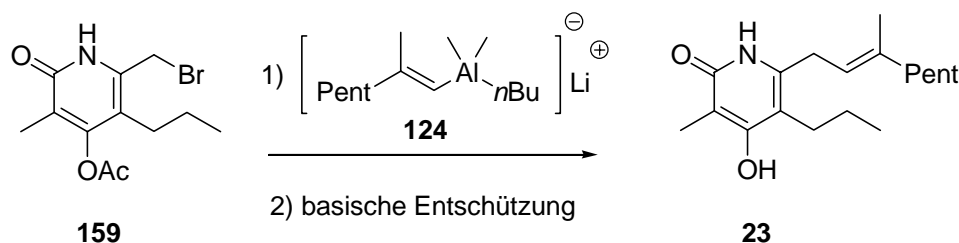
Tabelle 18. Überführung des KK-Produkts **125** in das Iromycin-Analogon **23** unter Verwendung von N₂H₄.

Eintag	T [°C]	t [h]	Auswertung	23
1	RT	72	Zersetzung	–
2	60	5	Zersetzung	–
3	60	5	Zersetzung	–

3. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyridons mit Alanaten

Da die Iromycinsynthese über den zuvor dargestellten Weg der Kreuzkupplung des Brommethylpyridons **159** mit Alanaten bei dem Syntheseschritt des O-N-Austausches zunächst Probleme bereitete (vgl. Abschnitt 2.3), wurden parallel Kreuzkupplungsvorversuche des Brommethylpyridons **159** mit dem Alkenylalanat **124** untersucht. Hierbei wurde im Gegensatz zu dem eingeschlagenen Syntheseweg bei dem Pyron **63** die Einführung des Stickstoffs in den Ringcyclus erst vor dem geplanten und entscheidenden Kreuzkupplungsreaktionsschritt durchgeführt (vgl. Schema 40). Als Ausgangssubstanzen sollten entsprechend dem in Abschnitt 2.2.2.2 (vgl. Schema 34) dargestellten Syntheseweg das Brommethylpyridon **159** als Analogon des Brommethylpyrons **96** mit den Alkenylalanaten **124**, **124A** und **124R** eingesetzt werden (vgl. Schema 40), um zu einem direkten Zugang zu den Iromycinen zu gelangen.

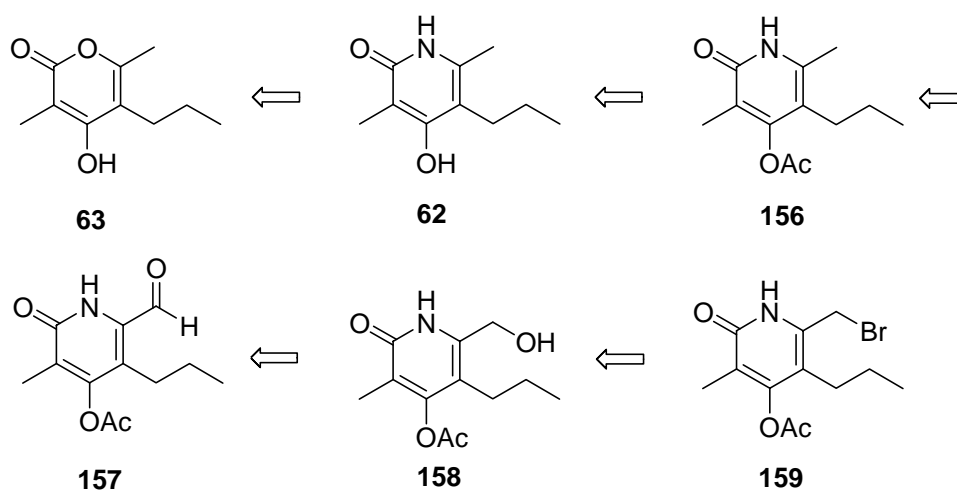
Schema 40. Darstellung des Iromycin-Analogons **23** aus dem Brommethylpyridon **159** und dem Alanat **124**.



Bei der Synthese des Bromids **159** wurde zunächst der in dem Abschnitt 2 beschriebene retrosynthetische Syntheseweg ausgehend von Pyron **63** beschriftet (vgl. Schema 41). Hierbei werden nach Transformation des Pyrons **63** zu dem Pyridon **62** zunächst die Umfunktionalisierung zum entsprechenden Aldehyd bzw. Alkohol und die anschließenden Halogenierungs-

versuche erläutert. Abschließend werden die Kreuzkupplungsversuche des Pyridonhalogenids mit dem Alanat **124** als Modells substrat (vgl. Schema 40) zur Synthese des Iromycin-Analogons **23** behandelt.

Schema 41. Retrosynthetische Darstellung des Brommethylpyridons **159** aus dem Pyron **63**.



3.1. Synthese des Brommethylpyridons **159**

3.1.1. O-N-Austausch des Pyrons **63** zu dem Pyridon **62**

Der O-N-Austausch des Pyrons **63** zu dem Pyridon **62** als erster Schritt zur Darstellung des Brommethylpyridons **159** wurde zunächst mit Ammoniaklösung untersucht. Es ist bereits durch die Literatur bekannt, daß Ammoniak Pyrone in korrespondierende Pyridone transformiert. Wang et al.^[67] führten die Umwandlung in NH_4OH bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ (6 h) durch und erhielten nach Einkonzentration der Reaktionslösung und Umkristallisation des Feststoffes aus wässrigem EtOH das von ihnen angestrebte Pyridon (Ausbeute 83%). Manas et al.^[63] setzten eine Pyronlösung in einem NH_4OH und EtOH-Gemisch bei $100\text{-}110\text{ }^\circ\text{C}$ 26 h in einem Bombenrohr ein und erhielten nach Aufarbeitung mit HCl das korrespondierende Pyridon (Ausbeute 86 %). Groutas et al.^[68] berichteten von der Umwandlung eines Pyrons mit NH_4OH in Dioxan bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ (Reaktionszeit 1 h) und kristallisierten das entsprechende Pyridon aus wässrigem EtOH um. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche wurden gemäß den in der Tabelle 19 angegebenen Reaktionsbedingungen mit konz. NH_3 durchgeführt (vgl. Schema 42, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A15). Die Behandlung des Pyrons **63** mit Am-

moniak bei hohen Temperaturen von 110-140 °C führte sowohl mit als auch ohne Verwendung von Lösungsmitteln in den überwiegenden Fällen zur vollständigen Umsetzung und Bildung des Pyridons **62** (vgl. Tabelle 19). Lediglich die bei 110 °C durchgeführte Reaktion (Eintrag 2), bei der kein Umsatz beobachtet wurde, blieb erfolglos. Da der Umwandlungsversuch 1 bei milder Raumtemperatur nach einer Reaktionszeit von 68 h unter vollständiger Umsetzung erfolgreich verlief (Eintrag 1), blieb das Ausbleiben des Pyridons **62** bei der Umsetzung unter der verhältnismäßig hohen Temperatur von 110 °C (Eintrag 2) erstaunlich. Die Ursache hierfür dürfte in der nach Groutas et al. festgelegten kurzen Reaktionszeit von 1 h zu sehen sein.

Schema 42. Darstellung des 6-Methylpyridons **62** ausgehend von dem Pyron **63** mit NH₃.

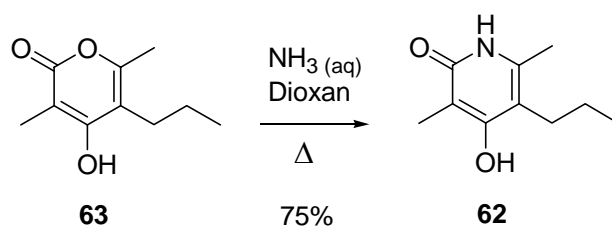


Tabelle 19. Darstellung des Pyridons **62** ausgehend von dem Pyron **63** mit NH₃.

Eintrag	Lsm.	Vorrichtung	T [°C]	t [h]	Umsatz (%)	Massenbilanz (%) ^{d)}
1 ^{c)}	–	Bombenrohr	RT	68	100	39
2 ^{a)}	Dioxan	Rückfluß	110	1	0	83
3 ^{a)}	Dioxan	Rückfluß	120	5.5	100	93
4 ^{a)}	Dioxan	Bombenrohr	120	54	100	96
5 ^{c)}	–	Bombenrohr	120	3	100	88
6 ^{b)}	EtOH	Autoklave	120	5	100	99
7 ^{c)}	–	Autoklave	138	24	100	74
8 ^{a)}	Dioxan	Bombenrohr	140	2	100	75

^{a)} Einsatz von je 25 eq NH₄OH (28-30 Gew%-Lösung von NH₃ in H₂O)/Dioxan (1:1). ^{b)} Einsatz von reinem flüssigen NH₃ (liq) bei P = 16 kP/cm. ^{c)} NH₄OH im Überschuß (25 eq). ^{d)} Verhältnis des erhaltenen Rohprodukts zum eingesetzten Edukt.

Der Vergleich der in der Tabelle 19 dargestellten Ergebnisse zeigt, dass die Umfunktionalisierung des Pyrons **63** sowohl bei milden wie auch hohen Temperaturen realisiert werden kann, wobei die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur mit einer längeren Reaktionszeit verbunden ist. Von Relevanz für den Erfolg der Umsetzungen scheint zudem sicherlich der

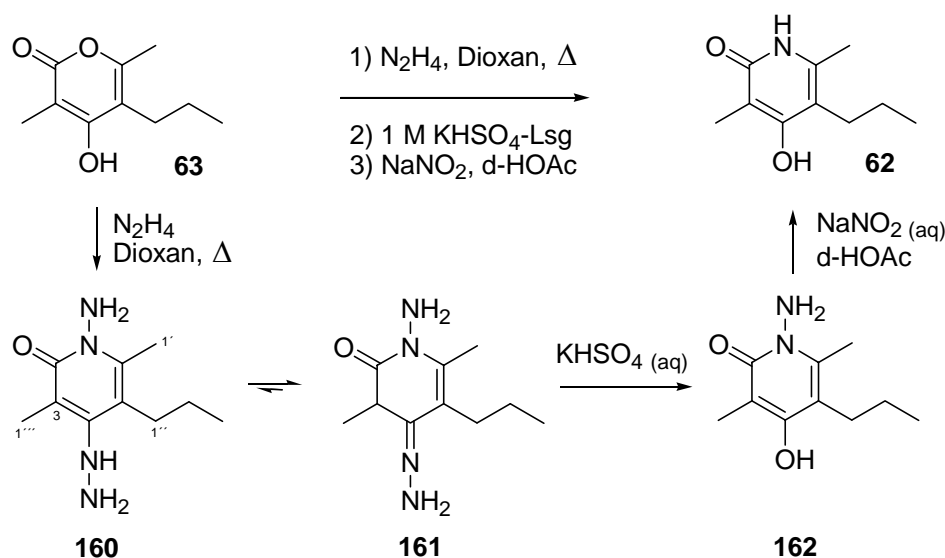
hohe Überschuß an NH_3 gewesen zu sein. Die Bilanz der erhaltenen Rohproduktausbeuten könnte desweiteren dafür sprechen, dass die Transformationsreaktionen in Lösungsmittel besser verliefen als diejenigen ohne Lösungsmittelleinsatz. Aufgrund der nicht erfolgten systematischen Reinigung der Rohprodukte kann jedoch keine positive Aussage darüber getroffen werden, ob auch die Qualität und Quantität des gewünschten Produktes durch den Lösungsmittelleinsatz begünstigt wird.

Die Reaktionslösungen wurden im Allgemeinen aufgrund der stark polaren Eigenschaft des Pyridons **62** und seiner hohen Löslichkeit in alkoholischen Lösungen sowie in Wasser bevorzugt stark eingeeengt und anschließend mit KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die saure Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde wegen des Verdachts der Aminbildung an der C-4-Position des Ringes, die allerdings während der Untersuchungen nicht beobachtet wurde, durchgeführt. Am Vorteilhaftesten erwies sich die in dem Autoklave durchgeführte Transformation des Pyrons **63** zu dem Pyridon **62** in reinem Ammoniak nach 5 h (vgl. Tabelle 19, Eintrag 6). Für das Pyridon **62** wurden IR-Banden bei 1602 cm^{-1} für NH (Lit. 1630 cm^{-1})^[63] sowie spektroskopische Daten [^{13}C NMR (62.9 MHz, CD_3OD , 140.56 (C_{quart} , C-6), 166.08 (C_{quart} , C-4), 166.19 (C_{quart} , C-2)] analytisch nachgewiesen. Die in CDCl_3 aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren waren sehr unscharf und machten eine Auswertung der Umsetzungen teilweise schwierig. Daher wurde das Pyridon **62** bevorzugt in CD_3OD oder DMSO aufgenommen.

Als weitere Möglichkeit zur Einführung des Stickstoffatoms in den Ringzyclus des Pyrons **63** und damit zur Darstellung des Pyridons **62** wurde parallel der Einsatz des im Vergleich zu NH_3 stärker nucleophilen Hydrazins untersucht, dessen Reaktionsmechanismus ähnlich dem Mechanismus der Pyrontransformation mit Ammoniak verläuft (vgl. Schema 36). Eine anschließende Entschützung sollte zur Darstellung des Pyridons **62** führen (vgl. Schema 43). Baddar et al.^[69], Pednekar et al.^[66] und El-Kholy et al.^[70] führten den O-N-Austausch bei vergleichbaren Pyronen unter Rückflußbedingungen mit Hydrazinhydrat in EtOH durch. El-Kholy et al. reduzierten das Amin anschließend unter Behandlung des Aminopyridons mit einer wässrigen NaNO_2 -Lösung in Essigsäure. Die Versuche zum O-N-Austausch des Pyrons **63** zu dem Pyridon **62** mit Hydrazin im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden nur in Anlehnung an die genannten Literaturangaben, aber unter modifizierten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Umfunktionalisierung gelang bei $60\text{ }^\circ\text{C}$ in sehr glatter und sauberer Umsetzung und ergab ein Gemisch aus dem Hydrazin **160** und dem Hydrazon **161**, das analytisch

nachgewiesen wurde (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A15, Variante 1). Die Reduktion des *N*-Aminopyridons **162** (Phenol-Verkochung) zu dem gewünschten Pyridon **62** verlief unter Einsatz von NaNO₂ und d⁴-HOAc bei Raumtemperatur ebenfalls sehr glatt und sauber (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A15, Variante 2). Die analytischen Daten (¹H-NMR, IR- und Massenspektroskopie) entsprachen den aus der Darstellung des Pyrons **63** mit Ammoniak gewonnenen analytischen Werten des Pyridons **62** (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A15, Variante 2).

Schema 43. Umfunktionalisierung des Pyrons **63** zu dem Pyridon **62** mit Hydrazin.



Da bei der Darstellung des Pyridons **62** aus dem Pyron **63** durch O-N-Austausch mit NH₃ zunächst nicht der erwünschte Erfolg erzielt werden konnte, wurde parallel hierzu die Einführung des Stickstoffes in den Pyronring mit Benzylamin und *p*-Methoxybenzylamin untersucht, welches zur Bildung der *N*-Benzylpyridone und nach deren Entschützung zum gewünschten Pyridon **62** führen sollte. Kiang et al.^[71] führten die Reaktion mit einem ähnlichen Pyron mit Benzylamin in Essigsäure durch. Héroult et al.^[65] führten die Umfunktionalisierung der Pyrone bei hoher Temperatur in Benzylamin durch. Wiley et al.^[72] fügten eine Lösung von Methylkumulat in Methanol zu einer Lösung von *p*-Methoxybenzylamin in MeOH und ließen die Lösung 8 Tage stehen. Nach Zugabe von konz. NaOH-Lösung wurde die Reaktionslösung 20 min unter Rückflussbedingungen gerührt. Die Behandlung mit HCl ergab ein *N*-(*p*-Methoxybenzyl)pyridon als Feststoff (Ausbeute 81%). Der geplante O-N-Austausch des Py-

rons **63** zu dem *N*-Benzylpyridon **163** und dem *N*-(4-methoxybenzyl)pyridon **164** wurde in einer Untersuchungsreihe in Lösungsmitteln (Dioxan, C₆D₆ und *d*-DMSO) bzw. ohne Lösungsmittel sowie unter variierenden Temperaturbedingungen durchgeführt und untersucht (vgl. Tabelle 20).

Schema 44. O-N-Austausch des Pyrons **63** zu dem *N*-Benzylpyridon **163** bzw. **164** mit anschließender Reduktion zu dem Pyridon **62**.

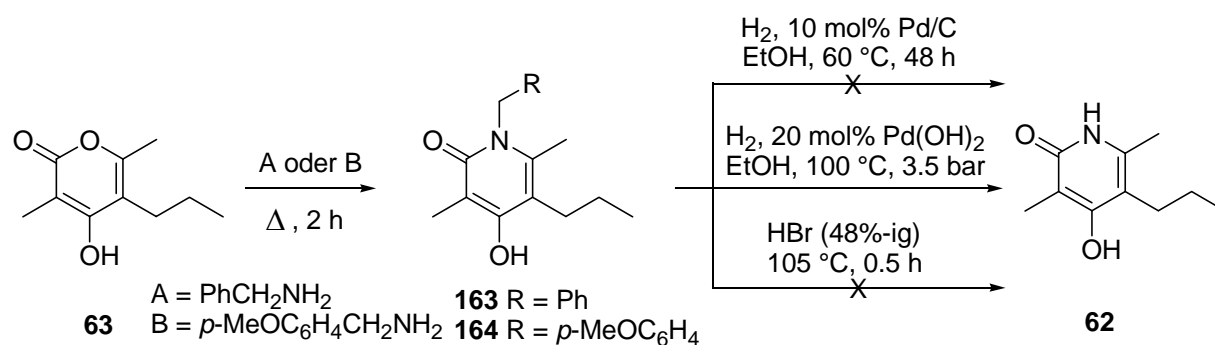


Tabelle 20. O-N-Austausch des Pyrons **63** zu dem *N*-Benzylpyridon **163**.

Eintrag	PhCH ₂ NH ₂ [eq]	Lsm.	T [°C], t [h]	63:163 (%)
1	1.0	–	120 (2)	27:73
2	1.0	H ₂ O	120 (2)	30:70
3	2.0	–	120 (1.5)	0:100
4	2.0	–	RT (3.5)	100:0
5	2.0	Dioxan	RT (3)	100:0
----- <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ NH ₂ [eq]				----- 63:164 (%)
6	5.4	–	RT (15), 50 (5), 80 (4), 100 (4)	Zersetzung
7	4.4	Dioxan	RT (15), 50 (5), 80 (4), 100 (4)	Zersetzung
8	2.2	C ₆ D ₆	RT (2), 50 (5), 80 (4), 100 (4)	Zersetzung
9	2.2	<i>d</i> -DMSO	RT (2), 50 (5), 80 (4), 100 (4)	100:0

Während bei den unter milden Bedingungen (Raumtemperatur) durchgeführten Reaktionen (Tabelle 20, Einträge 4 u. 5) keine Umsetzung festgestellt wurde, ergaben die Versuche bei 120 °C (Tabelle 20, Einträge 1 u. 2) ein Gemisch aus dem Edukt **63** und dem gewünschten *N*-Benzylpyridon **163**. Eine vollständige Umsetzung zum Produkt **163** gelang letztlich bei der

lösungsmittelfreien Reaktion (Tabelle 20, Eintrag 3). Dabei wurden 58% der eingesetzten Menge als Rohprodukt erhalten, was einer Ausbeute von 58 mol% des eingesetzten Eduktes entspricht. Die Durchführung des Umwandlungsprozesses unter Verwendung des nucleophileren *p*-MeOC₆H₄NH₂ mißlang gänzlich (vgl. Tabelle 20). Auch bei Vornahme einer Temperaturerhöhung (50 °C, 80 °C, 100 °C) und Zugabe weiterer Äquivalente des Amins konnte das gewünschte *N*-(4-Methoxybenzyl)pyridon **164** nicht nachgewiesen werden. Während der Versuch ohne Lösungsmiteinsatz (Tabelle 20, Eintrag 6) sowie Versuche in den Lösungsmitteln Dioxan (Tabelle 20, Eintrag 7) und C₆D₆ (Tabelle 20, Eintrag 8) zur vollständigen Zersetzung führten, wurde bei der Reaktion mit *d*-DMSO (Tabelle 20, Eintrag 9) das Pyron **63** unzersetzt zurückerhalten.

Bei der Debenzylierung des *N*-Benzylpyridons **163** zu dem Pyridon **62** (vgl. Schema 44) wurde eine Reihe von Methoden nach Angaben aus der Literatur untersucht. Kappe et al.^[73] berichteten von der Debenzylierung von Pyridonen mit Wasserstoff als Reduktionsmittel unter Verwendung von Pd auf Aktivkohle. Die Hydrogenolyse des *N*-Benzylpyridons **163** wurde zunächst nach Kappe et al. entsprechend den in der Tabelle 21 angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt (vgl. Tabelle 21, Einträge 1 u. 2). Hierbei wurden die eingesetzten Edukte quantitativ zurückerhalten, woraufhin diese Methode nicht weiter verfolgt wurde. Kurihara et al.^[74] führten die Debenzylierung der entsprechenden *N*-Benzylpyridone unter Einsatz von 48%-iger Bromwasserstoffsäure durch. Die analog hierzu durchgeführte Debenzylierungsreaktion mit 48%-iger HBr (Tabelle 21, Eintrag 5) blieb ebenfalls erfolglos.

Tabelle 21. Reduktion des *N*-Benzylpyridons **163** zu dem Pyridon **62**.

Eintrag	Entschützungsmittel [eq]	Kat. [mol%]	Lsm.	T [°C]	P [bar]	t [h]	163:62
1	H ₂	A, 13	EtOH	60	P°	4	1:0
2	H ₂	A, 10	EtOH	60	P°	48	1:0
3	H ₂	B, 20	EtOH	100	3.5	34	1:5
4	H ₂	B, 20	EtOH	100	3.4	44	0:1
5	HBr	–	–	105	–	0.5	1:1

A: Pd/C. B: Pd(OH)₂. P°: Normaldruck.

Takahashi et al.^[75] gelang die katalytische Hydrierung von *N*-Benzylpyridonen unter Verwendung eines Pearlman-Katalysators an einer Parr-Apparatur. Zur Reduktion des *N*-Benzylpyridons **163** wurde entsprechend der Arbeitsvorschrift nach Takahashi eine Lösung

von *N*-Benzylpyridon **163** und einem Pearlman-Katalysator [Pd(OH)₂/Aktivkohle, 20% Pd] in EtOH bei 100 °C an der Parr-Apparatur hydriert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A15, Variante 3). Nach 34 h konnte ein Gemisch aus dem Edukt **163** und dem Pyridon **62** als Hauptprodukt im Verhältnis 1:5 erhalten werden (Tabelle 21, Eintrag 3). Eine vollständige Umsetzung der Hydrogenolysereaktion gelang schließlich nach 44 h in quantitativer Ausbeute (Tabelle 21, Eintrag 4). Der erhaltene weiße Feststoff wurde sowohl massenspektroskopisch als auch IR-spektroskopisch untersucht und als Pyridon **62** nachgewiesen. Für das IR wurde eine Schlüsselbande bei 1601 cm⁻¹ (nach Lit. bei 1615 cm⁻¹)^[73] gefunden.

3.1.2. Synthese des Pyridonacetates **156** aus dem Pyridon **62**

Die Veresterung der 4-Hydroxygruppe des Pyridons **62** zu dem Pyridonacetat **156** (vgl. Schema 45) wurde nach Hoffmann et al.^[35] zunächst mit jeweils 1.0 eq an Acetylchlorid und Pyridin als Aktivierungsreagenz in Et₂O bzw. Dioxan durchgeführt (Tabelle 22, Einträge 1 u. 2). Die Umsetzungen verliefen glatt und sehr sauber, sodaß eine Reinigung an sich nicht erforderlich war (¹H- sowie ¹³C-NMR zeigten keine Verunreinigungen an). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Acetat **156** mit einer Ausbeute von 59% (Tabelle 22, Eintrag 1) und einer Ausbeute von 69% (Tabelle 22, Eintrag 2) isoliert werden. Die Ausbeuteerhöhung auf 69% könnte durch die erhöhte Polarität des Dioxans als Lösungsmittel bedingt sein. Die verlängerte Reaktionszeit bei dem Versuch 2 im Vergleich zu dem Versuch 1 wurde auf die Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel und eine hierdurch herrührende Verdünnung des Reaktionsmediums zurückgeführt, da dies die Bildung der aktivierten *N*-Acetylpyridiniumchlorid-Zwischenstufe verlangsamt haben dürfte.

Schema 45. Synthese des Pyridonacetats **156** aus dem Pyridon **62**.

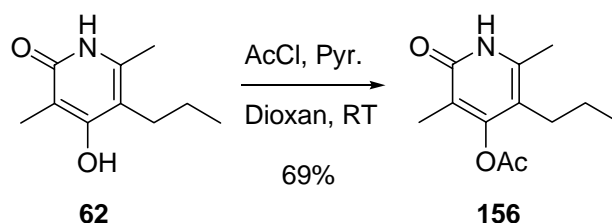


Tabelle 22. Synthese des Pyridonacetats **156** aus dem Pyridon **62**.

Eintrag	AcCl [eq]	Pyridin [eq]	Lsm.	T [°C]	t [h]	Massenbilanz (%) ^{a)}	Ausbeute (%) ^{b)}
1	1.0	1.0	Et ₂ O	0→RT	41	quant.	59 ^{c)}
2	1.0	1.0	Dioxan	0→RT	63	quant.	69 ^{c)}
3	1.1	25	–	RT	17	93	67 ^{d)}
4	1.1	25	–	RT	38	quant.	60 ^{c)}

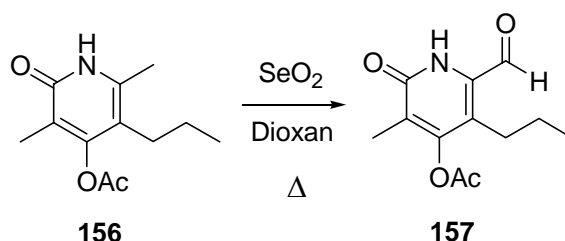
^{a)} Massenverhältnis des Rohprodukts und des eingesetzten Eduktes. ^{b)} Ausbeute nach entsprechender Reinigung. ^{c)} Säulenchromatographische Reinigung. ^{d)} Umkristallisation.

Zum Zwecke der Ausbeuteerhöhung wurden die Acylierungsversuche des Pyridons **62** zudem im Gegensatz zu den Versuchen 1 und 2 (vgl. Tabelle 22, Einträge 1 u. 2) in Pyridin als Lösungsmittel durchgeführt. Kappe et al.^[37] berichteten von der Acylierung der Pyridone unter dem Einsatz von Pyridin als Lösungsmittel (Ausbeute 86%). Jonas und Horeni et al.^[76] acylierten Cumarin-Derivate ebenfalls mit Pyridin im Überschuß (Ausbeute 70%). Die Schützung des Pyridons **62** wurde im Rahmen der Iromycin-Synthese analog der oben angegebenen Literaturvorgaben unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die lösungsmittelfreie Durchführung sowie die Verwendung des Pyridins im Überschuß bei den Acylierungsversuchen (vgl. Tabelle 22, Einträge 3 u. 4) erbrachte keine merkliche Ausbeutesteigerung (60-67%). Auch wenn diese Acylierungsversuche im Vergleich zu den Acylierungsversuchen ihrer O-Analoga (Pyron **63**) in Gegenwart von Pyridin im Überschuß relativ glatt und sehr sauber abliefen, konnten geringfügig erhöhte Verunreinigungsanteile gegenüber den in Lösungsmittel durchgeführten Versuchen (vgl. Tabelle 22, Einträge 1 u. 2) aufgrund des Vergleichs der entsprechenden Spektren beobachtet werden. Vorteilhaft erwiesen sich deutlich kürzere Reaktionszeiten, was zweifellos auf das stärker konzentrierte Medium (erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit des Aktivierungsschrittes bei der Bildung der *N*-Acetylpyridiniumchlorid-Zwischenstufe) durch den Überschuß an Pyridin zurückzuführen ist. Ein Vergleich der Massenbilanzen mit den Produktausbeuten des Esters **156** (vgl. Tabelle 22) zeigte einen Verlust des Rohproduktes von bis zu 41% bei den Aufreinigungsversuchen an. Diese Entwicklung setzte sich sowohl bei späteren chromatographischen Aufreinigungen wie auch bei Umkristallisationsversuchen fort. Eine Umsetzung des Rohproduktes ohne weitere Reinigung ist daher empfehlenswert, zumal die Qualität des erhaltenen Rohproduktes **156** als sehr sauber eingestuft werden konnte.

3.1.3. Funktionalisierung des Pyridonacetates **156** zu dem Brommethylpyridon **159**

Die Funktionalisierung der Methylgruppe an der C-6-Position des Pyridonacetats **156** zum entsprechenden Pyridoncarbaldehyd **157** wurde, wie bei der Synthese des Pyroncarbaldehyds **92** bzw. **94** (vgl. Abschnitt 2.1.2, Tabelle 6), mit basischem SeO_2 nach den Arbeitsvorschriften von Suzuki et al.^[38], Hoffmann et al.^[35] und Moreno-Mañas et al.^[39] systematisch durchgeführt. Das Oxidationsmittel (SeO_2) wurde nach bekannter Arbeitsvorschrift^[77] aktiviert und eingesetzt. Hierbei musste hohe Sorgfalt ausgeübt werden, denn SeO_2 weist eine 20-25-fach höhere Toxizität als Cyanidsalze auf. Bei der oxidativen Funktionalisierung nach Hoffmann unter Rückfluß konnte nach 44 h keine vollständige Umsetzung erzielt werden (Tabelle 23, Eintrag 3). Die Durchführung der Oxidation im geschlossenen System (Bombenrohr) erwies sich aus experimenteller Sicht als vorteilhaft, da sich die Reaktionszeit auf 4-17 h verringerte (vgl. Tabelle 23).

Schema 46. Oxidation des Pyridonesters **156** zum Pyridoncarbaldehyd **157**.



Aus dem Vergleich der Versuchsergebnisse ist auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit und dem Temperatureinfluß einerseits sowie der eingesetzten Menge an Selenoxid andererseits zu schließen (vgl. Tabelle 23). Während bei den Versuchen bei 170 °C (Einträge 6 u. 7) ein vollständiger Umsatz nach 4 h erreicht wurde, ergaben die Umsetzungen bei 120 °C (Einträge 2, 4 u. 5) nach 7-10 h und die Umsetzung bei 110 °C (Eintrag 1) nach 17 h den gewünschten Aldehyd **157**. Durch die erhöhte Temperatur ist eine gesteigerte Reaktivität der C-H-Bindungen der Methylgruppe gegeben (vgl. Abschnitt 2.1.2). Evident wirkt sich ebenso die erhöhte Menge an Selenoxid positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Funktionalisierung aus. Die erzielte vollständige Umsetzung bei dem Versuch mit einer verlängerten Reaktionszeit von 17 h (Tabelle 23, Eintrag 1) wurde auf die niedrige Temperatur von 110 °C und den Einsatz von 4.0 eq SeO_2 zurückgeführt.

Tabelle 23. Oxidation des Pyridonesters **156** zu dem Pyridoncarbaldehyd **157**.

Eintrag	SeO ₂ [eq]	Vorrichtung	T [°C]	t [h]	157:156 (%)	Massenbilanz (%) ^{a)}	Ausbeute (%)
1	4.0	Bombenrohr	110	17	1:0	quant.	–
2	6.0	Bombenrohr	120	7	1:0	quant.	–
3	6.8	Rückfluß	120	44	1:2	65	–
4	8.0	Bombenrohr	120	8	1:0	97	30
5	10	Bombenrohr	120	10	1:0	82	35
6	3.0	Bombenrohr	170	4	1:0	quant.	–
7	3.4	Bombenrohr	170	4	1:0	quant.	–

Alle Reaktionen wurden in Dioxan als Lösungsmittel durchgeführt. ^{a)} Massenverhältnis des Rohprodukts und des eingesetzten Edukts.

Analog der Acetylierungsversuche (vgl. Tabelle 22) verliefen auch die Oxidationen des Pyridonesters **156** im Vergleich zu den Acetylierungs- und Oxidationsreaktionen der Pyronanaloge (vgl. Abschnitt 2.1.2, Tabelle 6) qualitativ relativ glatt und sauber. Im Gegensatz zu den Oxidationsreaktionen der Pyronester **88** und **89** mit Selenoxid (vgl. Tabelle 6), bei denen häufig ein Gemisch aus dem Pyroncarbaldehyd **92** und dem Pyronalkohol **93** beobachtet wurde, konnte bei der Funktionalisierung des Pyridonesters **156** zu dem Aldehyd **157** die Bildung entsprechender Alkohole nicht detektiert und nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 23). Die Umsetzungen der Pyronester **88** und **89** zu den Aldehyden **92** und **94** verliefen erheblich langsamer, sodaß eine vollständige Umsetzung erst nach deutlich längeren Reaktionszeiten erreicht werden konnte. Diese Feststellungen belegen eine stärkere Reaktivität des Pyridons **62** im Vergleich zum Pyron **63**. Zur Erklärung der Reaktivitätsunterschiede des Pyrons **63** und des Pyridons **62** in Bezug auf den Oxidationsprozess kann ein Vergleich der elektronischen Struktur sowie der Elektronendichteverhältnisse des Hauptgrundgerüsts beitragen. Da es sich hier um eine Oxidationsreaktion handelt, dürfte die Tendenz zur Elektronenabgabe an dem C-1'-Zentrum als relevantes Kriterium für die Reaktivität der Umsetzung angesehen werden. Aufgrund des Umstandes, dass die Variationen der Schutzgruppen scheinbar keinen ersichtlichen Einfluß auf die Reaktivität der Oxidationsreaktionen ausüben (vgl. Tabellen 6 u. 23), dürften die Reaktivitätsunterschiede nur bei dem sp³-Hybrid-Orbital des O- und N-Atoms des Lacton- und Lactamrings zu suchen sein. Zudem ist die Tendenz des *M*-mesomeren Effekts und somit die Bereitschaft zu einer Beteiligung des freien Elektronenpaares im Falle des Stickstoffatoms im Vergleich zu dem des Sauerstoffatoms (dem Sauerstoffatom wird nur eine sehr schwach formale Fähigkeit zum *M*-mesomeren Effekt zugeordnet) erheblich stärker ausgeprägt, so dass dem Pyridonester **156** eine erleichterte Oxidationstendenz zugeschrieben werden kann.

Die reduktive Umfunktionalisierung des Pyridoncarbaldehyds **157** zum Pyridonalkohol **158** wurde nach Moreno-Mañas^[39] mit 1.2 eq NaBH₄ in EtOH bei 0 °C durchgeführt (vgl. Schema 47, s. Exp. Teil). Die Reduktionsversuche wurden mit einem Gemisch aus konz. HCl und EtOH (Einträge 1, 3, 4 u. 6) bzw. mit 1.0 M HCl (Einträge 2 u. 5) hydrolysiert. Während bei den Versuchen eine teilweise (Eintrag 1) sowie sogar eine vollständige Abspaltung der Acetylgruppe (Eintrag 3) auftrat, konnte neben dieser Entschützung auch der Verlust der Hydroxylgruppe beobachtet werden (Eintrag 6). Die Abspaltung der Schutzgruppe wurde auf den Einsatz konz HCl bei der Hydrolyse des Aldehyds **157** zurückgeführt. Zur Hydrolyse wurden bei der Umsetzung 1 (Eintrag 1) Säure und EtOH in einem Verhältnis von 1:1 eingesetzt, bei dem Versuch 4 (Eintrag 4) hingegen im Verhältnis 1:2. Dies dürfte vermutlich der Grund dafür sein, weshalb bei dem Versuch 4 keine Entschützung auftrat. Die Aufarbeitung der Umsetzungen 2 und 5 mit 5.0 eq 1.0 M HCl (Einträge 2 u. 5) verlief glatt und ohne Entschützungerscheinungen.

Schema 47. Reduktive Umfunktionalisierung des Aldehyds **157** zu dem Pyridonalkohol **158**.

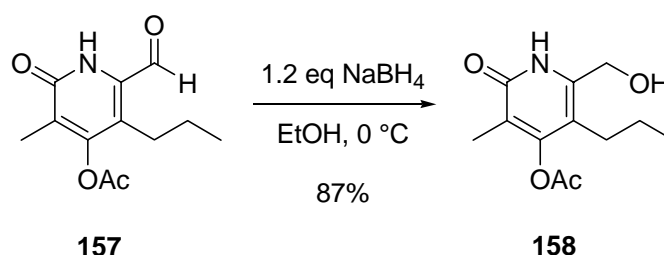


Tabelle 24. Reduktion des Aldehyds **157** zu dem Pyridonalkohol **158**.

Eintrag	t [h]	Massenbilanz (%) ^{a)}	Ausbeute (%)
1	2	quant.	53 ^{b)}
2	2	quant.	– ^{c)}
3	4	quant.	– ^{c)}
4	4	quant.	29 ^{b)}
5	2.5	quant.	87 ^{d)}
6	2.5	81	13 ^{d)}

^{a)} Massenverhältnis des erhaltenen Rohprodukts und des eingesetzten Edukts. ^{b)} Säulenchromatographische Reinigung. ^{c)} Alkohol wurde ohne Aufreinigung umgesetzt. ^{d)} Umkristallisation.

Die Pyridonalkohole zeigten sich auch bei der säulenchromatographischen Reinigung als instabil. Dies wird besonders durch den Vergleich mit den Massenbilanzen und Ausbeuten des isolierten Alkohols **158** (vgl. Tabelle 24) deutlich. Die chromatographische Reinigung bei dem Versuch 4 (Eintrag 4) führte zu einem gravierenden Massenverlust von $\frac{3}{4}$ des zu reinigenden Rohproduktes. Die Umkristallisation aus heißem EtOAc erwies sich nur als bedingt erfolgreich. Während der Umkristallisationsversuch 6 (Eintrag 6) gerade eine Ausbeute von 13% ergab, konnte hingegen der Alkohol **158** bei dem Versuch 5 (Eintrag 5) in einer Ausbeute von 87% isoliert werden.

Die Bromierung der nach einem S_N2 -Mechanismus verlaufenden Substitutionsreaktion des Alkohols **158** zu dem Brommethylpyridon **159** wurde nach Hoffmann et al.^[35] mit PBr_3 durchgeführt (vgl. Schema 48). Die Umsetzungen 3 und 4 (vgl. Tabelle 25, Einträge 3 und 4) wurden in Dioxan durchgeführt, da der Alkohol **158** nur eine geringe Löslichkeit in Et_2O aufwies (vgl. Tabelle 25, Einträge 1 u. 2). Die säulenchromatographische Reinigung einer Probe des Bromids **159** führte zu einem großen Massenverlust sowie zur Bildung von Spuren des Alkohols **158**. Die Rückbildung des Alkohols **158** aus dem Bromid **159** wird auf die Hydrolyse (Spuren von H_2O auf Kieselgel) und die hierdurch bedingte Resubstitution des Bromids als bessere Abgangsgruppe gegenüber der OH-Funktion zurückgeführt. Die Bromierungsversuche verliefen stets sehr glatt und mit hoher Sauberkeit (vgl. Tabelle 25), sodaß eine entsprechende Aufreinigung an sich nicht erforderlich war. Bei den dennoch durchgeführten Reinigungsversuchen erwies sich die Umkristallisation aus EtOAc (Eintrag 3, Ausbeute 62%) gegenüber der säulenchromatographischen Reinigung, die mit Zersetzungserscheinungen, Massenverlust sowie der Rückbildung des Alkohols aus dem Bromid verbunden war, als bessere Reinigungsmethode für das Brommethylpyridon **159**.

Schema 48. Bromierung des Pyridonalkohols **158** zu dem Brommethylpyridon **159**.

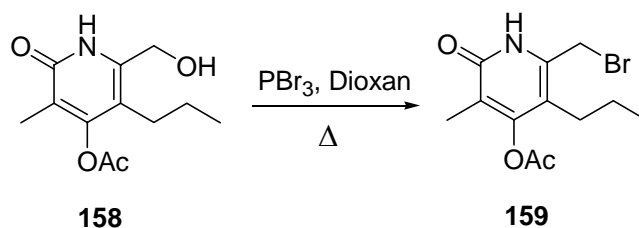


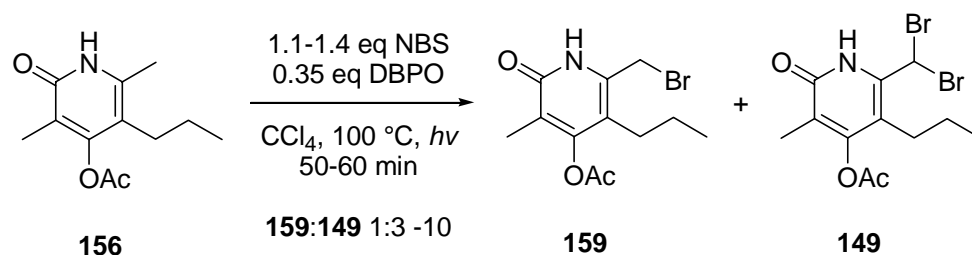
Tabelle 25. Bromierung des Pyridonalkohols **158** zum Brommethylpyridon **159**.

Eintrag	PBr ₃ [eq]	Lsm.	T [°C]	t [h]	Massenbilanz (%) ^{a)}
1	1.1	Et ₂ O	40→RT	20	quant.
2	1.1	Et ₂ O	40→RT	24	70
3	1.1	Dioxan	40→RT	15	79 ^{b)}
4	1.1	Dioxan	40→RT	15	50

^{a)} Massenverhältnis des Rohprodukts und des eingesetzten Eduktes. ^{b)} Umkristallisation aus heißem EtOAc (62%).

Um die Funktionalisierungsschritte des Pyridonacetats **156** zu dem Bromids **159** (s. oxidative Funktionalisierung zum Aldehyd **157** und anschließende Reduktion zum Alkohol **158**, vgl. Schemata 46 u. 47) unter Umständen zu verkürzen, wurde die direkte radikalische Bromierung des Pyridonesters **156** nach Moreno-Mañas et al.^[39] in Gegenwart einer Mischung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Benzoylperoxid (DBPO) als Radikalstarter in CCl₄ untersucht (Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A12, Variante 2). Die angewandten radikalischen Bromierungsversuche erwiesen sich jedoch aufgrund der geringen Selektivität des Bromierungsverfahrens als ungeeignet (vgl. Schema 49). Die Auswertung der Spektren zeigte zusätzlich zu dem gewünschten Singulett des Methylbromids **159** (s, 2 H, 4.40 ppm) weitere unerwünschte Signale bei 4.52 und 4.63 ppm, die der zweifach bromierten Verbindung **149** (vgl. Schema 49) sowie einem weiteren unidentifizierten Bromderivat zugeordnet wurden. Es konnten für die Mono- und Dibromid-Produkte der Versuche Anteile von 1:3 bzw. 1:10 zugunsten des Dibromierungsproduktes **149** berechnet werden. Das gewünschte Brommethylpyridon **159** wurde dementsprechend nur als Nebenprodukt gebildet. Moreno-Mañas et al. berichteten ebenfalls von einer zweifachen Bromierung an der C-1'-Position sowie einer Bromierung an dem C-3-Kohlenstoff des Hauptgrundgerüsts. Diese Methode wurde daher aufgrund geringer Selektivität des Bromierungsverfahrens nicht weiter untersucht.

Schema 49. Radikalische Bromierung des Pyridonesters **156** zum Brommethylpyridon **159**.



3.2. Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyridons **159** mit Alanaten

3.2.1. Kupplungsversuche des Brommethylpyridons **159** mit dem Alanat **124**

Analog der im Abschnitt 2.2.2.2 (vgl. Schema 34) schon beschriebenen Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridons **96** mit dem Alanat **124** (als Modellssubstrat), **124A** und **124R** wurden entsprechende C-C-Bindungsbildungsversuche des Brommethylpyridons **159** mit dem Alanat **124** nach Negishi et al.^[59], Utimoto et al.^[60], Frejd et al.^[61] und Takeuchi et al.^[62] untersucht. Zur Generierung des Alanats **124** wurde nach der im Abschnitt 2.2.2.2 (vgl. Schema 34) angewandten Methode und entsprechend der in der Tabelle 26 angegebenen Bedingungen verfahren. Hierzu wurde eine *n*BuLi-Lösung in Hexan bei 0 °C einer Lösung des Alans **123** in THF zugegeben und 30 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit einer Lösung von 1.0 eq Brommethylpyridon **159** in THF versetzt und untersucht (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A13). Da bei dem ersten durchgeführten Versuch bei 0 °C (vgl. Tabelle 26, Eintrag 1) trotz Zugabe weiterer 2.0 eq des Alanats **124** (insgesamt 4.0 eq Alanat **124**) nach 41 h kein Kreuzkupplungsprodukt detektiert werden konnte, wurden weitere 2.0 eq des Alanats **124** generiert und mit 1.0 eq des Brommethylpyridons **183** in einer Referenzreaktion 17 h beobachtet. Durch Zugabe des Brommethylpyridons **183** als O-Analogon in Gegenwart des Brommethylpyridons **159** als N-Analogon sollte untersucht werden, ob unter identischen Bedingungen eine entsprechende Kreuzkupplungsreaktion des O-Analogons stattfindet oder nicht.

Schema 50. Kreuzkupplungsversuche der Bromide **159** und **183** mit dem Alanat **124** zur Darstellung der Iromycin-Analoga **165** und **184**.

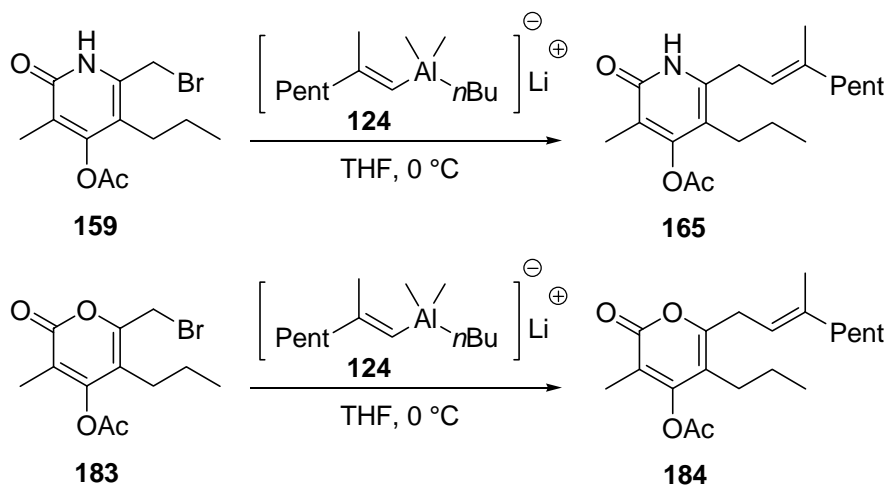


Tabelle 26. Kreuzkupplungsversuche der Bromide **159** und **183** mit dem Alanat **124**.

Eintrag	Alanat 124 [eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	Bromid	Bromid [eq]	t [h]	Auswertung, Produkte
1	4.0	4.0	159	1.0	41	Zersetzung, Dien 136
dann	2.0	2.0	183	1.0	17	Zersetzung, Dien 136
2	2.0	4.0	159	1.0	17	Zersetzung, Entschützung
3	2.0	4.0	183	1.0	17	Kreuzkupplungsprodukt 184 , Dien 136 u. DPE ^{a)} 137
4	2.0	2.0	159	1.0	2	Zersetzung, Entschützung

^{a)} Dipyronehan **137**.

Die erste Variante der Umsetzung führte zu einer vollständigen Zersetzung der Bromide **159** und **183** (vgl. Tabelle 26, Eintrag 1). Die entsprechenden Spektren zeigten jedoch die Bildung des Diens **136** an. In zwei weiteren Versuchsvarianten (vgl. Tabelle 26, Einträge 2 u. 3) wurde das Alanat **124**, im Gegensatz zu der Umsetzung, bei der das AlMe₃-freie Alan **123** eingesetzt wurde (Eintrag 1), in situ generiert, so dass die Reaktionslösung noch 1.0 Äquivalent überschüssiges AlMe₃ enthielt. Daher wurden hier 4.0 eq *n*BuLi eingesetzt, um das Alkenylalan und das überschüssige AlMe₃ in das Alanat zu überführen. Die generierte Alanatlösung wurde dann in zwei Vergleichsreaktionen (Einträge 2 u. 3) mit jeweils einer Lösung der Bromide **159** und **183** versetzt. Während der Versuch 2 sowohl zur Zersetzung als auch zur Entschützung der Acetatfunktion führte (keine Spur des Kreuzkupplungsprodukt **165**), zeigte die Auswertung des Versuchs 3 die Bildung eines Gemisches aus dem Kreuzkupplungsprodukt **184** (vgl. Schema 65), dem Dipyronehan **137** und dem Dien **136**. Auch bei dem entsprechenden Versuch mit dem AlMe₃-freien Alanat **124** und dem Bromid **159** konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **165** (vgl. Schema 50) nicht nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 26, Eintrag 4).

Das Scheitern der Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridons **159** mit dem Alanat **124** und der Umstand, dass die Versuche mit dem Brommethylpyron **183**, das O-Analogon des Brommethylpyridons **159**, immerhin teilweise zur Bildung des Kreuzkupplungsprodukts führten, könnten möglicherweise auf die Acidität des Protons an Stickstoff (vgl. Schema 51) und auf die hohe Säureempfindlichkeit des Alanats **124** zurückzuführen sein. Andererseits stünden für eine mögliche Deprotonierung von 1.0 eq Brommethylpyridon **159** durch das Alanat **124** aber noch weitere 3.0 eq des Alanats **124** zur Verfügung (vgl. Tabelle 26, Eintrag 1), so dass das Proton des Stickstoffes allein an das Ausbleiben des Kreuzkupplungsprodukts noch nicht erklärt. Durch den Überschuss an Alanat **124** dürfte dennoch genügend Triebkraft

für einen nucleophilen Angriff auf das Bromid gewährleistet sein, weshalb eine saure Zersetzung des Alanats durch das acide Proton des Brommethylpyridons allein höchstens zu einer Ausbeuteminimierung führen könnte. Auch eine eventuelle Koordination des Alanats **124** als Lewisäure an die Carbonylfunktion der Amidgruppe dürfte zwar eine Ausbeuteminderung bewirken, andererseits aber auch zu einer erhöhten Reaktivität des Allylbromids und damit zu einer schnelleren Kreuzkupplungsreaktion führen. Diese Frage wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher untersucht.

3.2.2. Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridons **159** mit Alanaten durch in situ Deprotonierung mit AlMe_3 , $\text{Al}(i\text{Bu})_3$, $\text{Zn}(\text{Et})_2$, $n\text{BuLi}$ und NaH

Aufgrund der nicht erfolgreichen Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridons **159** mit dem Alanat **124**, für welche das Stickstoffproton des Bromids **159** als möglicher Hinderungsgrund angenommen wurde (vgl. Abschnitt 3.2.1), sollte in einer weiteren Versuchsreihe die Möglichkeit einer in situ Deprotonierung des Stickstoffprotons der Amidgruppe unter Einsatz von Metallorganyle als Basen untersucht werden (vgl. Schema 51). Die anschließende Zugabe von vorgeneriertem Alanat **124** zur Lösung der Spezies **166** sollte nach C-C-Bindungsbildung und entsprechender Hydrolyse zum gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **165** führen.

Schema 51. Kreuzkupplungsversuch durch in situ Deprotonierung des Brommethylpyridons **159** an Stickstoff mit den Metallorganyle AlMe_3 , $\text{Al}(i\text{Bu})_3$, $\text{Zn}(\text{Et})_2$, $n\text{BuLi}$ und NaH .

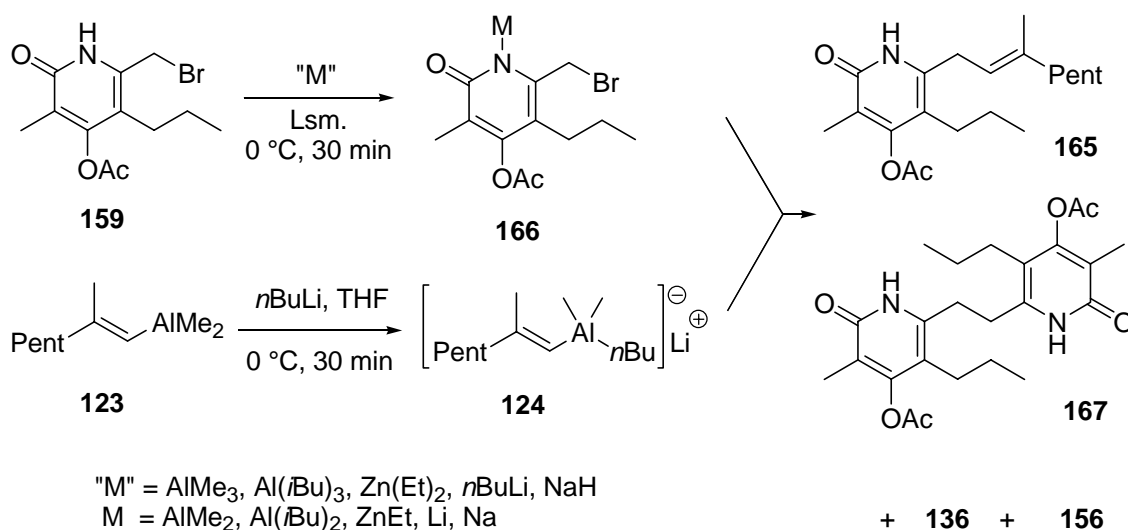


Tabelle 27. Kreuzkupplung des Brommethylpyridons **159** mit dem Alanat **124** unter Einsatz der Basen AlMe₃, Al(*i*Bu)₃, Zn(Et)₂, *n*BuLi und NaH.

Eintrag	Alanat 124 [eq]	Base	Base [eq]	Lsm. 2	T [°C]	t [h]	159:165:136:167:156 (%) ^{a)}
1	2.0	Al(Me) ₃	1.0	THF	0→RT	16	32:6:0:2:60
2	2.0	Al(Me) ₃	1.2	THF	0→RT	70	5:17:1:1:76
3	2.0	Al(Me) ₃	1.2	MeCN	0→RT	15	13:10:1:1:75
4	2.0	Al(Me) ₃	1.2	DMF	0→RT	15	11:0:0:0:89
5	3.0	Al(Me) ₃	2.0	MeCN	0→RT	15	30:0:0:0:70
6	3.0	Al(Me) ₃	2.0	MeCN/THF	0→RT	15	12:12:0:0:76
7	3.0	Al(Me) ₃	2.0	MeCN/THF	50	7	0:23:1:0:76
8	3.0	Al(Me) ₃	2.0	NMP	0→RT	15	— ^{b)}
9	2.0	Al(<i>i</i> Bu) ₃	1.2	THF	0→RT	14	32:3:0:1:64
10	3.0	Zn(Et) ₂	1.1	THF	0→RT	15	35:3:1:1:60
11	3.0	<i>n</i> BuLi	1.0	THF	-78→RT	18	0:20:3:3:74
12	3.0	<i>n</i> BuLi	1.0	MeCN/THF (3:1)	-78 -40 -30 -10 0	1 2 22 18 6	— ^{b)}
13	3.0	NaH	1.0	18-Krone-6 THF	-30→RT	15	— ^{b)}

^{a)} Prozentuale Anteile der Komponenten **159:165:136:137:156** zueinander. ^{b)} Auswertung war nicht möglich.

Es sollten zunächst die Deprotonierungs- bzw. Protonierungsschritte mit AlMe₃-Lösung und ges. NH₄Cl-Lösung geprüft werden. Ziel der Voruntersuchungen war die Feststellung, ob das Brommethylpyridon **159** unzersetzt wieder zurückgewonnen werden kann. Desweiteren sollte eine vollständige Deprotonierung durch Einsatz von Metallorganyle als Basen bestätigt werden. Da die Deprotonierungsreaktion des Bromids **159** mit AlMe₃ unter Freisetzung von Methan abläuft, wird eine Deprotonierung durch Gasentwicklung angezeigt. Bei den durchgeführten Deprotonierungs- bzw. Protonierungsuntersuchungen des Brommethylpyridons **159** mit AlMe₃ bzw. mit Zn(Et)₂ wurde keine Zersetzung des Eduktes beobachtet. Die durchgeführten Kreuzkupplungsversuche (vgl. Schema 51 und Tabelle 27) unter Einsatz der Lösungen von AlMe₃, Triisobutylaluminium Al(*i*Bu)₃ bzw. Diethylzink Zn(Et)₂ als Basen wurden unter den in der Tabelle 27 angegebenen Reaktionsbedingungen nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift A17 durchgeführt (s. Exp. Teil).

Ein Vergleich der Ergebnisse der Tabelle 27 verdeutlicht, dass das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **165** stets als Minderprodukt gebildet wurde. Die Auswertung des Spektrums der

Umsetzung bei 50 °C (Eintrag 7) zeigte die Bildung des höchsten Anteils an Kreuzkuppelungsprodukt **165** (Anteil 23%). Desweiteren wurden neben dem Debromierungsprodukt **156** (vgl. Schema 45), das stets als Hauptprodukt ermittelt wurde, das Dien **136** bei 6.0 ppm (vgl. Schema 34), das Dipyridonethan **167** bei 2.85 ppm und der Pyridonalkohol **158** bei 4.65 ppm (vgl. Schema 47) als Hydrolyseprodukt des Brommethylpyridons **159** beobachtet und massenspektroskopisch (**156**, **158**, **167**) nachgewiesen. Zusätzlich wurde ausnahmslos bei allen Umsetzungen ein Singulett bei 4.52 ppm beobachtet, das zum Teil in geringer Menge (Tabelle 27, Einträge 1, 2, 9 u. 10), zum Teil aber auch in erheblichem Anteil (Tabelle 27, Einträge 3-8) beobachtet wurde. Der Wert der chemischen Verschiebung des genannten Signals entsprach dem bei den radikalischen Bromierungsversuchen des Pyridonesters **156**, bei dem die dibromierte Verbindung als Hauptprodukt gebildet wurde (3:1 bzw. 10:1, vgl. Abschnitt 3.1.3, Schema 49), beobachteten Zuordnungswert für die Dibromspezies. Jedoch wäre eine Bildung des Dibromids unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht erklärlich. Die höchsten Bildungsanteile der unbekanntes Verbindung, deren chemischer Verschiebungswert einem Dibromid entsprach, wurden bei den Versuchen unter Einsatz von die nucleophile Substitution fördernden, polar aprotischen Lösungsmitteln, wie Acetonitril (MeCN), Dimethylformamid (DMF) und *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), beobachtet (vgl. Tabelle 27, Einträge 3-8). Die in Gegenwart des geringer polaren THF durchgeführten Umsetzungen (vgl. Tabelle 27, Einträge 1, 2, 9 u. 10) ergaben hingegen nur geringe Mengen bis hin zu bloßen Spuren dieser Verbindung.

Als Grund für die Debromierung kann die Lewisäure-Eigenschaft des Aluminiums angenommen werden (vgl. Schema 51), wodurch auch die teilweise Bildung des Alkohols **158** begründet werden könnte. Durch die koordinative Wechselwirkung des Aluminiummetalls mit dem benachbarten Sauerstoff der Carbonylgruppe der Struktur **166** (vgl. Schema 51) bildet sich ein aktiviertes System, das nach hydrolytischer Aufarbeitung die Bildung des Alkohols **158** erklären könnte. Die Bildung diverser Nebenprodukte stützt die Existenz mehrerer, nebeneinander ablaufender mechanistischer Reaktionen. Das Gesamtbild der diversen Produktbildungen blieb auch bei Einsatz anderer Metallorganyle wie $\text{Al}(i\text{Bu})_3$ und $\text{Zn}(\text{Et})_2$ unverändert (vgl. Tabelle 27, Einträge 9 u. 10). Bei dem Einsatz von $\text{Zn}(\text{Et})_2$ dürfte aufgrund der schwächeren lewis-sauren Eigenschaft des Metalls die geringste Umsetzung stattgefunden haben.

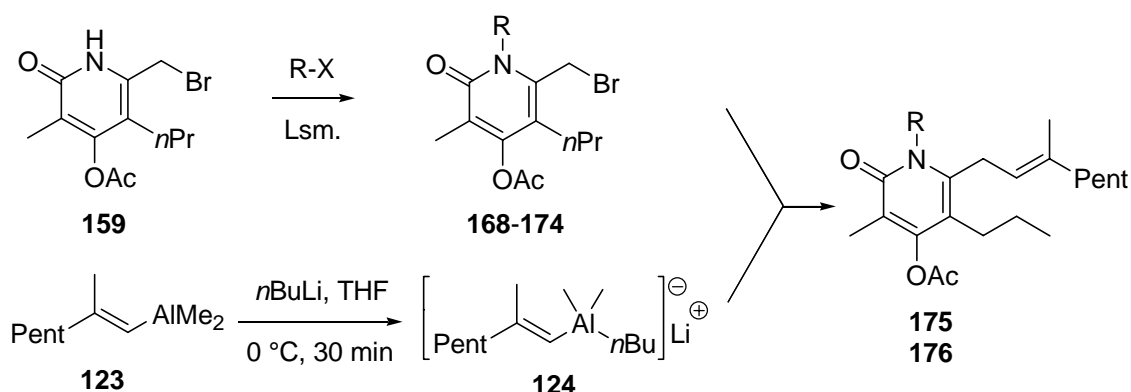
Wie oben schon erwähnt, bestand die theoretische Annahme, dass die Substitution des Stickstoffprotons der NH-Gruppe unter Bildung einer Metall-Stickstoffbindung zu einer Erhöhung der Elektronendichte des Brommethylpyridons **159** und damit zur Verstärkung des doppelt vinylogenen Effekts des Ringes geführt haben könnte, was eine Steigerung der Reaktivität der nucleophilen Substitution zur Folge gehabt hätte. Diese Vermutung konnte jedoch durch die vorhergehenden Versuche mit Alan- und Zinkorganyle nicht bestätigt werden. Das Scheitern der Umsetzungen könnte vielmehr sogar einen Beleg für die erhöhte Reaktivität anderer Prozesse anstelle der gewünschten Begünstigung der nucleophilen Substitution liefern, wodurch die Bildung der diversen unerwünschten Produkte initialisiert worden sein könnte. Daher wurden weitergehende Versuche mit *n*BuLi und NaH als Deprotonierungsmittel untersucht. Die Kreuzkupplungsversuche unter Einsatz von *n*BuLi und NaH wurden unter den in Tabelle 27 angegebenen Reaktionsbedingungen nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift A17 (s. Exp. Teil) durchgeführt. Während bei dem Versuch 11 (vgl. Tabelle 27, Eintrag 11) das Kreuzkupplungsprodukt **165** (Anteil 20%) und das Debromierungsprodukt **156** (Anteil 74%) erhalten wurden, konnten die Versuche 12 und 13 (vgl. Tabelle 27, Eintrag 12 u. 13) nicht ausgewertet werden.

3.2.3. Kreuzkupplungsversuche des *N*-geschützten Brommethylpyridons **159 mit dem Alanat **124****

3.2.3.1. Versuche zur Schützung des Brommethylpyridons **159 an Stickstoff**

Wie im letzten Abschnitt 3.2.2 beschrieben, konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **165** bei der *in situ* Deprotonierung des Brommethylpyridons **159** nur anteilig (23%) gebildet werden. Daher wurde als weitere Möglichkeit zur Erzielung der C-C-Bindungsbildung die Schützung der Stickstoffgruppe untersucht (vgl. Schema 52). Die Untersuchung sollte zeigen, ob das an Stickstoff gebundene saure Proton tatsächlich eine Hinderung für die Kreuzkupplungsreaktion darstellt. Die Versuche zum Einbau einer geeigneten Schutzgruppe wurden mit Anhydriden (Boc₂O, TFAA), Silanen (TMSCl, TMSI, TMSOTf, TBDMSCl), Chlormethylmethylether (MOMCl) und Acetylchlorid (AcCl) durchgeführt. Als Methylierungsmittel wurden Diazomethan (CH₂N₂) und Methyljodid (MeI) verwendet.

Schema 52. Kreuzkupplungsversuche mit den *N*-geschützten Brommethylpyridonen **168-174** und dem Alanat **124**.

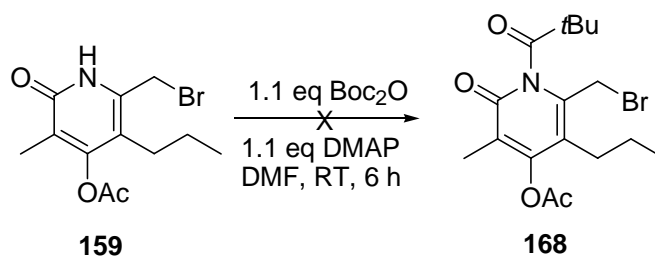


Edukt	R =	Produkt	N-R =
168	Boc	-	N-Boc
169	TMS	175	N-TMS
170	TBDMS	-	N-TBDMS
171	MOM	-	N-MOM
172	CF_3CO_2	-	N-COCF ₃
173	Ac	-	N-Ac
174	Me	176	N-Me

3.2.3.1.1. Versuche zur Schützung des Brommethylpyridons **159** mit Anhydriden, Silanen, Chlormethylmethylether und Acetylchlorid

Nishiyama et al.^[78] schützten den Pyridonen vergleichbare Piperazine an der Amingruppe erfolgreich unter Verwendung von Boc_2O . Die Schützung des Brommethylpyridons **159** wurde daher nach der von Nishiyama et al. angegebenen Arbeitsvorschrift in Gegenwart von DMAP untersucht (vgl. Schema 53).

Schema 53. Darstellung des *N*-geschützten Brommethylpyridons **168** mit Boc_2O .



Die Auswertung des Spektrums erwies sich als schwierig. Das bei 1.5 ppm erhaltene Singulett deutete zwar auf die am Stickstoff gebundene *t*Butyloxy-Funktion hin. Die Abwesenheit des Methylenbromid-Signals bei 4.4 ppm zeigte jedoch eine Abspaltung des Bromids an der C-1'-Position und damit das Ausbleiben des gewünschten Produktes **168** an. Eine entsprechende Testreaktion wurde in Abwesenheit von Boc₂O mit Brommethylpyridon **159** (2 mg) und DMAP in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt und über Nacht gerührt. Die DC-Kontrolle zeigte eine vollständige Zersetzung des Eduktes **159** an. Die wässrige Aufarbeitung der Reaktionslösung mit 1 M KHSO₄-Lösung belegte die schon zuvor beobachtete Zersetzungserscheinung. Die Boc-Gruppe erwies sich daher als nicht geeignet und es wurden keine weiteren Schützungsversuche hiermit untersucht.

Hua et al.^[79] überführten Pyrrolidinone in ihre silylierte Form durch Zugabe von TMSCl zu einer Lösung von Pyrrolidinon und NEt₃ in Toluol. Die in Anlehnung an Hua im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungsreihen (vgl. Tabelle 28) wurden zwecks spektroskopischer Beobachtung zunächst in einem NMR-Röhrchen (Einträge 1-5) und unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die geplante Silylierungsreaktion des Brommethylpyridons **159** wurde in Gegenwart von NEt₃ und TMSCl in C₆D₆ sowie CDCl₃ untersucht (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A16). Die stöchiometrischen Angaben bzw. die weiteren variablen Reaktionsbedingungen der Versuche sind in der Tabelle 28 angegeben. Bei den Reaktionen wurde reines TMSCl (vgl. Tabelle 28, Einträge 1 u. 2), ein 0.5 M Lösungsgemisch aus TMSCl/NEt₃ in C₆D₆ (vgl. Tabelle 28, Eintrag 3) und eine 0.5 M TMSCl-Lösung in C₆D₆ (vgl. Tabelle 28, Einträge 4-8) verwendet.

Schema 54. N-Silylierung des Brommethylpyridons **159** mit TMSX (X = Cl, I, OTf).

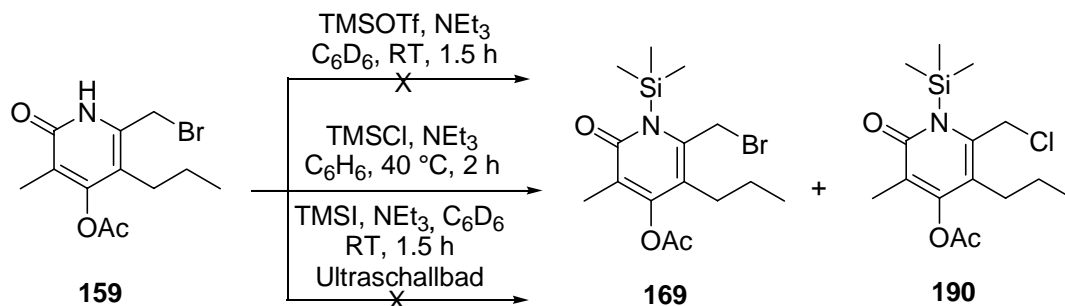


Tabelle 28. *N*-Silylierung des Brommethylpyridons **159** mit TMSX (X = Cl, I, OTf).

Eintrag	Reagenz	[eq]	NEt ₃ [eq]	LSM	T [°C]	t [h]	<i>N</i> -TMS (%)
1	TMSCl	1.1	1.25	C ₆ D ₆	RT	48	20
2	TMSCl	4.0	5.0	C ₆ D ₆	RT	14.5	–
3	TMSCl	3.0	3.0	C ₆ D ₆))) ^{a)} , RT	1.5	–
4	TMSCl	2.0	4.0	CDCl ₃))) ^{a)} , RT	19.5	– ^{b)}
5	TMSCl	1.6	1.75	C ₆ D ₆	RT→40	3.5	88
6	TMSCl	2.2	4.25	C ₆ D ₆	RT→40	3.5	100
7	TMSCl	2.2	4.25	CDCl ₃	RT	3.5	100
8	TMSCl	1.5	3.0	C ₆ H ₆	RT→40	2	100
9	TMSI	3.0	1.2	C ₆ D ₆))) ^{a)} , RT	1.5	–
10	TMSOTf	2.0	2.5	C ₆ D ₆	0→RT	1.5	–

^{a)} Ultraschallbad. ^{b)} Bildung von Derivaten.

Die Spektren der Silylierungsprobe des unter Verwendung von 1.1 eq TMSCl durchgeführten Versuchs (vgl. Tabelle 28, Eintrag 1) zeigten neben dem gewünschten Singulett bei 0.41 ppm für die *N*-TMS-Schutzgruppe und damit für die Bildung des gewünschten Silylamins **169** in einem Anteil von 20% auch das Erscheinen weiterer unerwünschter Singulettts bei 4.2 ppm an, welche auf die Bildung des Chloridisomers **190** als Nebenprodukt hinwies. Die Auswertung der Reaktionsproben eines weiteren, zunächst unter Einsatz von 2.0 eq TMSCl und 2.5 eq NEt₃ durchgeführten Versuchs (vgl. Tabelle 28, Eintrag 2) zeigte trotz Zugabe weiterer Äquivalente an TMSCl und NEt₃ eine Silylierung des Edukts **159** zum Produkt **169** an, dessen Bildungsanteil allerdings bei längerer Reaktionszeit zurückging (Anteil **169**: 17% nach 1 h, 25% nach 3 h, 14% nach 4.5 h, 0% nach 14.5 h). Das auch hier bei 4.2 ppm beobachtete ¹H-NMR-Signal zeigte ebenfalls die Bildung des Chloridisomers **190** an, allerdings nur in geringer Menge. Um eine stöchiometrisch genaue Dosierung der Reagenzien zu erreichen, wurde ein Lösungsgemisch aus TMSCl und NEt₃-Lösung eingesetzt (vgl. Tabelle 28, Eintrag 3). Die Auswertung zeigte nicht das gewünschte Produkt **169** an. Dies wurde auf die fehlende Reaktivität der eingesetzten Verbindungen im Lösungsgemisch zurückgeführt. Aufgrund der starken Trübung der homogenen TMSCl-Lösung nach der Zugabe des Amins bei der Herstellung des Lösungsgemisches wurde auf die Adduktbildung der Lösungskomponenten geschlossen (Bildung quartärer Ammoniumsalze). Bei dem unter Einsatz einer 0.5 M TMSCl-Lösung in CDCl₃ durchgeführten Versuch (vgl. Tabelle 28, Eintrag 4) wurde nach 1 h eine vollständige Umsetzung des Bromids **159** zu dem Silan **169** beobachtet. Während die Beobachtung des Reaktionsgeschehens nach 1.5 bzw. 2.0 h keine weitere Entwicklung aufzeigte, wurde nach 15 h eine Veränderung im ¹H-NMR (Signale bei 4.1–4.25 ppm) festgestellt, die auf die Instabilität des Produktes **169** hinwies. Die Silylierungsreaktion wurde aufgrund der geringen Lös-

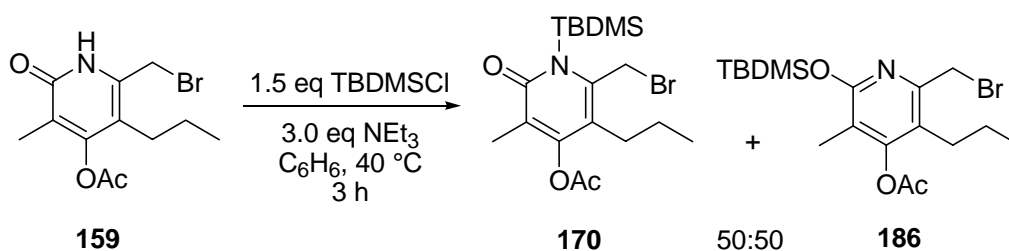
lichkeit des Bromids **159** in C_6D_6 zudem bei einer erhöhten Reaktionstemperatur von $40\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt (vgl. Tabelle 28, Eintrag 5). Während die Auswertung der Spektren eine Umsetzung des silylierten Produkts **169** (Anteil 88%) anzeigte, konnte das Produkt **169** massenspektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Dies wurde jedoch auf die besondere Instabilität der Schutzgruppe und die Fragmentierung des Silylproduktes schon zu Beginn der Messung zurückgeführt. Die in größerem Maßstab durchgeführten Umsetzungen (vgl. Tabelle 28, Einträge 6-8) lieferten das gewünschte Produkt **169**. Der Versuch 7 (Eintrag 7) wurde nach Beendigung der Reaktion zunächst i.V. einkonzentriert. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, über einen Spritzenfilter filtriert und mit Chloroform gewaschen. Die erhaltene organische Phase wurde i.V. konzentriert und spektroskopisch untersucht. Die bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführten Versuche (Einträge 6 u. 8) wurden dagegen ausschließlich über einen Spritzenfilter filtriert und einkonzentriert (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A16). Die Durchführung der Reaktionen mit TMSCl führte unter optimierten Bedingungen zu sauberen Umsetzungen in quantitativen Ausbeuten (vgl. Tabelle 28). Scheinbar ist der Überschuß an Base notwendig, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Versuche haben desweiteren gezeigt, dass die Silylierungsreaktion in C_6D_6 wegen der im Vergleich zu $CDCl_3$ geringeren Löslichkeit des Brommethylpyridons **159**, nicht bei Raumtemperatur, sondern zum Erzielen gleicher Ergebnisse wie bei den Versuchen mit $CDCl_3$ bei höheren Temperaturen durchgeführt werden muß.

Bei der Umsetzung des Brommethylpyridons **159** mit TMSI in $CDCl_3$ (vgl. Tabelle 28, Eintrag 9) blieb die gewünschte Schützung des Stickstoffs aufgrund von Löslichkeitsproblemen nach 1.5 h trotz Verwendung eines Ultraschallbades aus. Die Verwendung von TMSOTf in C_6D_6 (vgl. Tabelle 28, Eintrag 10) führte nach 90 min zur vollständigen Zersetzung des Eduktes **159**.

Trotz der mit TMSCl erfolgreich durchgeführten Schützungsversuche wurde die Schützung der Amidgruppe desweiteren mit dem gegenüber TMSCl stabileren TBDMSCl als Schützungsreagenz untersucht, da sich das aus der Schützung mit TMSCl resultierende *N*-Trimethylsilylpyridon **169** bei den Kreuzkupplungsversuchen mit dem Alanat **124** als instabil erwies (vgl. Abschnitt 3.2.3.2). Hart et al.^[80] und Reider et al.^[81] verwendeten bei der Silylierung ähnlicher cyclischer Amide mit TBDMSCl ebenfalls NEt_3 als Base. Die entsprechende Silylierung des Brommethylpyridons **159** (vgl. Schema 55) wurde mit einer TBDMSCl-Lösung analog der oben beschriebenen Verfahrensweise der mit TMSCl gelungenen Silylierungsversuche (vgl. Tabelle 28, Einträge 6-8) durchgeführt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des

Versuchs wies eine Verdopplung der Protonensignale auf. Dies wurde mit der Bildung der *N*-Silylverbindung **170** und des an der C-2-Position O-silylierten Produktes **186** im Verhältnis von 50:50 interpretiert. Die Bildung dieser *N*- und O-silylierten Produkte als Gemisch kann mit der im Vergleich zu der TMS-Funktion sterisch anspruchsvolleren TBDMS-Schutzgruppe sowie der größeren Affinität der Si-O-Bindung erklärt werden. Deshalb wurde auf weitere Versuche mit TBDMSCl verzichtet.

Schema 55. *N*-Silylierung des Brommethylpyridons **159** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid.



Alternativ wurde zudem die Schützung des Brommethylpyridons **159** mit MOMCl untersucht (vgl. Schema 56). Entsprechend einer allgemeinen Arbeitsvorschrift nach Mori et al.^[82] wurden die Umsetzungen unter Einsatz von NaH bzw. $\text{NEt}(i\text{Pr})_2$ als Base durchgeführt (vgl. Tabelle 29, Einträge 1 u. 2). Die Auswertung des Spektrums des mit NaH durchgeführten Versuches (Eintrag 1) zeigte eine 26%-ige Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **171**. Die Singulets bei 3.41 (CH_2OCH_3) und 4.61 (NCH_2O) ppm wurden der Verbindung **171** zugeordnet.

Schema 56. Schützung der Stickstofffunktion des Brommethylpyridons **159** mit MOMCl.

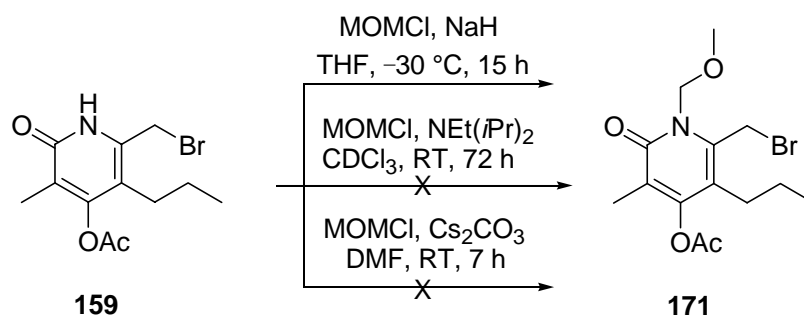


Tabelle 29. Schützung der funktionellen Stickstoffgruppe des Brommethylpyridons **159**.

Eintrag	Reagenz	[eq]	Base	[eq]	LSM	T [°C]	t [h]	N-CH ₂ OMe (%)
1	MOMCl	1.1	NaH	1.1	THF	-30→RT	15	26
2	MOMCl	5.0	NEt(<i>i</i> Pr) ₂	10	CDCl ₃	0→RT	72	–
3	MOMCl	1.0	Cs ₂ CO ₃	3.0	DMF	RT	7	–

Die Schützung des Bromids **159** mit MOMCl unter Verwendung von NEt(*i*Pr)₂ in CDCl₃ wurde in einem NMR-Röhrchen im Mikromaßstab durchgeführt (vgl. Schema 56 u. Tabelle 29, Eintrag 2). Hierzu wurde MOMCl mit einer Lösung von Brommethylpyridon **159** (2 mg) und NEt(*i*Pr)₂ in CDCl₃ bei 0 °C umgesetzt. Die Auswertung der Umsetzung unter mehrmaliger spektroskopischer Untersuchung zeigte die Bildung diverser Nebenprodukte, die nicht eindeutig zu identifizieren waren. Der Versuch zur vollständigen Entfernung der Aminreste bei reduziertem Druck führte zu einem vollständigen Verlust der Schutzgruppe, was auf die relativ hohe Instabilität der funktionellen Gruppe zurückgeführt wurde. Eine weitere Umsetzung wurde analog nach Nadin et al.^[83] mit Cs₂CO₃ durchgeführt, wobei anstatt des von Nadin verwandten 4-Methoxybenzylchlorids MOMCl als Reagenz eingesetzt wurde (vgl. Tabelle 29, Eintrag 3). Dieser Versuch führte zur Bildung diverser unbekannter Nebenprodukte. Aufgrund des sehr komplexen Spektrums wurde diese Methode für nicht geeignet befunden.

Als weitere Variante zur Schützung des Brommethylpyridons **159** wurden Versuche mit TFAA^[84] als Reagenz untersucht (vgl. Schema 57). Die Umsetzungen wurden im Mikromaßstab (jeweils 5 mg des Bromids) im NMR-Röhrchen mit Zusatz von NEt₃ als Base (vgl. Tabelle 30, Einträge 1 u. 2) und ohne Zusatz von NEt₃ (vgl. Tabelle 30, Eintrag 3) untersucht

Schema 57. Schützung der Stickstofffunktion des Brommethylpyridons **159** mit TFAA.

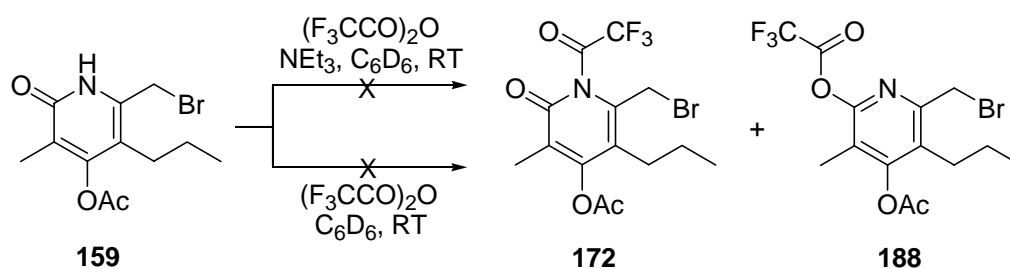


Tabelle 30. Schützung der Stickstoffgruppe des Brommethylpyridons **159** mit TFAA.

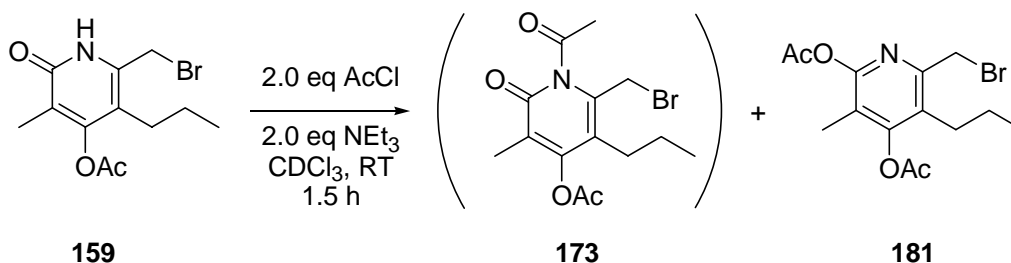
Eintrag	Reagenz	[eq]	Base	[eq]	LSM	T [°C]	t [h]	N-COCF ₃ (%)
1	(F ₃ CCO) ₂ O	1.2	NEt ₃	2.0	C ₆ D ₆	RT	3.5	–
2	(F ₃ CCO) ₂ O	1.2	NEt ₃	3.0	CDCl ₃	RT→50	3	–
3	(F ₃ CCO) ₂ O	8.7	–	–	C ₆ D ₆	RT	1.5	–

Zunächst wurden das Brommethylpyridon **159** und NEt₃ in C₆D₆ bzw. CDCl₃ gelöst und anschließend eine Lösung von TFAA in den entsprechenden Lösungsmitteln zugegeben (vgl. Tabelle 30, Einträge 1 u. 2). Die Tatsache, dass alle erhaltenen ¹H-NMR-Spektren nach 1 h, 2 h, 3 h und 3.5 h identische Protonenzahlen aufwiesen und keine weitere Veränderung mehr anzeigten, wurde als Anzeichen für eine vollständige Umsetzung nach 1 h gewertet. Es wurde im Vergleich zum Edukt **159** eine starke Verschiebung aller Protonensignale ins Hochfeld beobachtet. Bei der C-1"- und der Acetatgruppe betrug die chemische Verschiebung 0.4 ppm. Aufgrund fehlender Protonensignale bei Trifluoressigsäure als Schutzgruppe konnte jedoch keine definitive Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um das N-Acylierungs- **172** oder O-Acylierungsprodukt **188** handelte. Das entsprechende ¹³C-NMR-Spektrum (während der Messung fiel NH₄COOCF₃-Salz aus) deutete auf die O-Acylierung und Bildung des Pyridins **188** hin.

Das ¹H-NMR-Spektrum des ohne Einsatz von NEt₃ durchgeführten Versuchs (vgl. Tabelle 30, Eintrag 3) zeigte eine Verschiebung der C-1"-Gruppe und der Acetatgruppe jeweils um 0.45 und 0.8 ppm ins Hochfeld an. Das Protonensignal des C-1'-Methylenbromids wurde um 0.4 ppm ins Hochfeld verschoben. Die Ursache dieser Verschiebung wurde nicht näher untersucht. Ein eventueller Austausch der Acetatgruppe mit einer Trifluoressigsäuregruppe wurde aufgrund der geringen Reaktivität des Esters jedenfalls für unwahrscheinlich gehalten. Längeres Aufbewahren (48 h) des Rohproduktes aus dem Versuch 3 (vgl. Tabelle 30, Eintrag 3) unter vermindertem Druck führte zur Rückverschiebung aller Protonensignale auf ihre ursprünglichen Positionen entsprechend denen des Brommethylpyridons **159**, was eine Abspaltung der Schutzgruppe anzeigte. Die massenspektroskopische Analyse wies das eingesetzte Edukt **159** nach. Die Spaltung der funktionellen Gruppe unabhängig von dem Ort der Schützung zeigte zum wiederholten Male die Instabilität und den Schwierigkeitsgrad der Schützung des Brommethylpyridons **159** im Vergleich zur Schützung der entsprechenden Aminverbindungen auf.

Als weitere Schützungsmöglichkeit wurde schließlich die Acylierung des Brommethylpyridons **159** mit AcCl nach Nishiyama et al.^[78] untersucht (vgl. Schema 58). Die Umsetzung wurde im Mikromaßstab in einem NMR-Röhrchen in CDCl₃ als Lösungsmittel durchgeführt (s. Exp. Teil). Der Schützungsversuch führte in einer sauberen Reaktion nach 1.5 h zur vollständigen Umsetzung. Spektroskopische und massenanalytische Untersuchungen wiesen jedoch statt der Bildung des gewünschten Bromids **173** ausschließlich die Bildung des doppelt acetylierten Pyridins **181** nach.

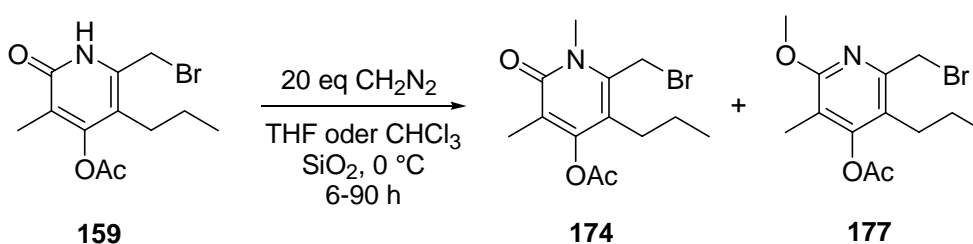
Schema 58. Schützung der Stickstofffunktion des Brommethylpyridons **159** mit AcCl.



3.2.3.1.2. Versuche zur Schützung des Brommethylpyridons **159** durch Methylierung

Die Versuche zur Methylierung des Brommethylpyridons **159** wurden zunächst nach Pattenden et al.^[85] mit einer Diazomethan-Lösung untersucht (vgl. Schema 59). In Abweichung von den Vorgaben von Pattenden wurden die Reaktionen allerdings bei 0 °C durchgeführt. Hierbei wurde zu einer Lösung des Bromids **159** (CHCl₃ bzw. THF) eine etherische Lösung des Diazomethans zugetropft und gerührt. Die Reaktionen wurden im Allgemeinen nach Beendigung der Umsetzungen ausschließlich konzentriert.

Schema 59. Methylierung des Brommethylpyridons **159** an der Stickstofffunktion mit Diazomethan zu dem *N*-Methylbrommethylpyridon **174**.



Zunächst wurden gemäß der Arbeitsvorschrift von Pattenden et al. 2.0 eq Diazomethan eingesetzt (vgl. Tabelle 31, Eintrag 1). Da die dünnschichtchromatographische Detektion keine Umsetzung anzeigte, wurden nach 2 h weitere 2.0 eq Diazomethan zugegeben und 6 h gerührt. Es wurde ein Gemisch aus dem *N*-Methyl- **174** und dem O-Methyl-Isomer **177** (vgl. Schema 59) bei einem Umsatz von lediglich 8% erhalten (3.68 ppm für NMe und 3.92 ppm für OMe). Pattenden et al.^[85] berichteten ebenfalls von der Bildung eines Isomerengemisches (bei 3.69 ppm für NMe und bei 3.93 ppm für OMe). Als Konsequenz des geringen Umsetzungsanteils wurden daher die weiteren Methylierungsversuche unter Einsatz des Diazomethans im Überschuß (20 eq) durchgeführt (vgl. Tabelle 31, Einträge 2-8).

Tabelle 31. Methylierung des Brommethylpyridons **159** mit Diazomethan zu dem *N*-Methylbrommethylpyridon **174**.

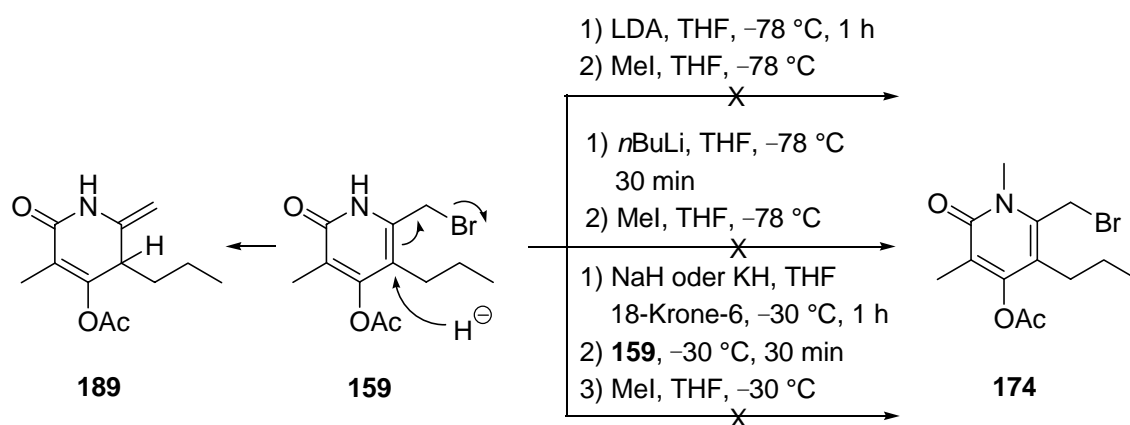
Eintrag	Diazomethan [eq]	SiO ₂	Lsm.	t [h]	159:174:177 (%)
1	4.0	–	CHCl ₃	6	92:5:3
2	20	–	CHCl ₃	90	22:18:60
3	20	–	THF	44	0:52:48
4	20	+	THF	20	0:53:47
5	20	+	THF	20	0:46:54
6	20	+	THF	20	0:44:56
7	20	+	THF	20	0:38:62
8	20	+	THF	22	0:36:64

Eine vollständige Umwandlung des Bromids **159** konnte bei der katalysatorfreien Umsetzung (vgl. Tabelle 31, Eintrag 2) trotz Einsatzes von Diazomethan im Überschuß (20 eq) und einer längeren Reaktionszeit von 90 h nicht erreicht werden. Es wurde hauptsächlich das OMe-Isomer **177** in einem Bildungsanteil von 60% gebildet. Dagegen konnte bei dem katalysatorfreien Methylierungsversuch in THF (vgl. Tabelle 31, Eintrag 3) das gewünschte *N*-Methyl-Isomer **174** im Verhältnis 52:48 als Hauptprodukt erhalten werden. Wegen der höheren Löslichkeit des Bromids **159** wurde dieser Versuch im polaren Lösungsmittel THF durchgeführt. Der katalytische Einsatz von SiO₂ führte zur Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit und zur Umkehrung der Isomerenanteile zugunsten des *N*-Methylierungsproduktes **174** (vgl. Tabelle 31, Einträge 4-8). In allen Fällen wurde weiterhin stets ein Gemisch aus beiden Isomeren erhalten. Die Auswertung der Tabelle 31 lässt hierbei erkennen, dass mit dem Einsatz von SiO₂ im Vergleich zu den Versuchen ohne Anwendung des Katalysators keine effektive Erhöhung des Isomerenanteils bei dem Methylierungsprozeß mit Diazomethan zugunsten des

N-Isomers **174** erreicht werden konnte. Die Isomeren wurden über säulenchromatographische Reinigung getrennt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A18). Die Bildung des *O*-Isomers ist auf die Aromatisierung des Rings zurückzuführen. Bei den mit SiO₂ durchgeführten Versuchen ist das Selektivitätsproblem daneben höchstwahrscheinlich auf die energetisch günstigere C-O- bzw. Si-O-Bindung im Vergleich zur energetisch benachteiligten C-N- bzw. Si-N-Bindung zurückzuführen, die wiederum in der stärkeren Affinität der Si-Verbindung zum Sauerstoffatom begründet liegt.

In einer weiteren Variante zur *N*-Methylierung des Brommethylpyridons **159** wurde Methyljodid (MeI) als Alkylierungsmittel eingesetzt (vgl. Schema 60). Als Basen wurden unter anderem *n*BuLi, LDA und Alkalihydride (NaH oder KH) verwendet. Im Hinblick auf den *p*Ks-Wert der Pyridone (15-17) dürften die oben genannten Basen eine ausreichende Basizität für eine vollständige Deprotonierung aufweisen.

Schema 60. Methylierung des Brommethylpyridons **159** mit Methyljodid unter Verwendung von *n*BuLi, LDA, NaH und KH.



In der ersten Variante des Methylierungsversuches mit MeI wurde bei -78 °C *n*BuLi zu einer Lösung des Bromids **159** in THF zugegeben und 30 min gerührt (vgl. Tabelle 32, Eintrag 1). Anschließend wurde langsam bei -78 °C das MeI zugegeben. Die Reaktionslösung wurde aufgrund fehlender Umsetzung bei -78 °C bzw. 0 °C (DC-Detektion) auf Raumtemperatur erwärmt. Die Auswertung der Umsetzung nach wässriger Aufarbeitung belegte neben der Bildung diverser Nebenprodukte auch die Abspaltung des Bromids in erheblichem Anteil.

Dies ist auf die Bildung des *n*Butylbromids und die Lithierung der C-1'-Position zurückzuführen, die nach der Hydrolyse zu dem debromierten Produkt **156** führte (vgl. Schema 49). Zusätzlich tendieren Lithiumorganyle (*n*BuLi) im Vergleich zu Lithiumamiden (LDA) dazu, häufiger als Nucleophile und seltener als Basen zu fungieren. Das Erscheinen des Protonensignals bei 9.91 ppm wurde als geringfügige Bildung eines Oxidationsprodukts, wie z.B. Aldehyd, gewertet, obwohl an sich reduktive Reaktionsbedingungen vorlagen. Bei der zweiten Versuchsvariante wurden nicht-nucleophile sowie schwächer basische Lithiumamide (LDA) als Deprotonierungsmittel eingesetzt (vgl. Tabelle 32, Einträge 2-4). Das LDA wurde aus einer Lösung von *n*BuLi und Diisopropylamin entsprechend der in der Tabelle 32 angegebenen Reaktionsbedingungen vorgeneriert. Bei allen mit LDA durchgeführten Versuchen (Einträge 2-4) blieb das *N*-Methylierungsprodukt **174** trotz Verwendung von Methyljodid im Überschuß bzw. 1.6 eq LDA (Eintrag 4) gänzlich aus.

Tabelle 32. Basenvermittelte Methylierung des Bromids **159** mit Methyljodid.

Eintrag	Base	Base [eq]	T ₁ [°C]	t ₁ [h]	T ₂ [°C]	t ₂ [h]	MeI [eq]	T ₃ [°C]	t ₃ [h]
1	<i>n</i> BuLi	1.0	-78	0.5	-78	0.5	1.0	-78	2
								0	1
								RT	20
2	LDA	1.1	0	1	-78	0.5	1.0	-78→0	15
							1.0	0	4
3	LDA	1.6	-78	1	-78	1	1.0	-78	19
								-40	4
4	LDA	1.6	-78	1	-78	1	3.0	-78	3
								-60	15
							60	-60	4

Ebenso misslingen die geplanten Schützungsversuche mit Methyljodid in Anwesenheit der Alkalihydride NaH und KH beim Zusatz von 1.1 eq 18-Krone-6 als Chelatisierungsmittel (vgl. Schema 60, Tabelle 33, Einträge 1-3). Die Versuche ergaben zwar alle das gewünschte Methylierungsprodukt **174** in einem 68-, 71- bzw. 85%-igen Anteil. Allerdings entstand auch eine große Menge weiterer Produkte, so daß die *N*-Methylierungsanteile tatsächlich geringer ausgefallen sein dürften. Das Erscheinen eines unsaubereren Dubletts bei 5.25-5.28 ppm sowie der bereits aus vorhergehenden Versuchen bekannte Debromierungseffekt bei den mit NaH durchgeführten Versuchen (Einträge 1 u. 2) wurde als wahrscheinliche Folge der Bildung einer *exo*-cyclischen Doppelbindung und damit der Bildung der Verbindung **189** gewertet

(vgl. Schema 60). Ebenso wurde das erhaltene ^{13}C -NMR-Signal bei 98 ppm als ein Indiz für die Bildung einer *exo*-cyclischen Doppelbindung angesehen. Die Bildung einer *exo*-cyclischen Doppelbindung war überraschend, da in der Regel die *exo*-cyclischen Doppelbindungen instabiler als ihre entsprechenden *endo*-cyclischen Doppelbindungen sind. Auch die Beobachtung von Multiplett-Signalen im ^1H -NMR-Spektrum bei 1.9-2.05 sowie 3.6-3.75 ppm könnte die Addition eines Hydrid-Nucleophils an der stark elektrophilen C-5-Position des Ringgerüsts und die Initialisierung eines neuen Stereozentrums begründen (vgl. Schema 60). Die durch einen nucleophilen Hydrid-Angriff an der C-5-Position des Rings initialisierte Umlagerung der *endo*-cyclischen zu einer *exo*-cyclischen Doppelbindung könnte, anders als bei dem durch *n*BuLi initialisierten Debromierungsprozeß (vgl. Tabelle 32, Eintrag 1), zur Verdrängung und Abspaltung des Bromidanions geführt haben. Die mögliche Abspaltung des Bromidanions trotz Einsatz von 18-Krone-6 als Kationsolvator dürfte neben dem kleineren Radius des Natriumkations wahrscheinlich auf die nicht optimale Qualität des Kroneethers zurückzuführen sein, denn das Ausbleiben des Debromierungseffektes bei dem unter Einsatz von KH als Base durchgeführten Versuch (Eintrag 3) spricht aufgrund des größeren Ionenradius für eine effektiver erfolgte Stabilisierung des Kaliumions durch den Kronenether. Die Rolle des Kronenethers bei dem Debromierungseffekt könnte darin gelegen haben, dass eine Stabilisierung des Kaliumions durch den Kronenether zu einer erhöhten Verfügbarkeit des Hydridanions als Base anstatt als Nucleophil geführt hat. Somit könnte statt einer langsamer verlaufenden nucleophilen Substitutionsreaktion eine schneller verlaufende Deprotonierungsreaktion abgelaufen sein, wodurch unter Umständen auch der erhöhte Bildungsanteil des *N*-Methylierungsproduktes entstanden sein könnte.

Während bei den Versuchen mit NaH (vgl. Tabelle 33, Einträge 1 u. 2) eine Abspaltung der funktionellen Acetatgruppe des Brommethylpyridons **159** aufgrund des komplexen Spektrums weder widerlegt noch bestätigt werden konnte, wurde bei der Reaktion mit KH (vgl. Tabelle 33, Eintrag 3) ein Entschützungsanteil von 72% gegenüber dem *N*-Methylierungsanteil von 28% ermittelt. Zusätzlich wurde bei diesem Versuch (Eintrag 3) ein nicht minder hoher Anteil des O-Methylierungsprodukts **177** (vgl. Schema 59) beobachtet. Insgesamt wurde trotz zufriedenstellender *N*-Methylierungsanteile aufgrund der Bildung diverser Nebenprodukte und des Auftretens von Entschützungs- bzw. Debromierungsproblemen sowie der Bildung einer *exo*-cyclischen Doppelbindung keine weitere Untersuchung durchgeführt. Das methylierte Derivat **174** wurde nach Isolierung bei den im folgenden Abschnitt behandelten Kreuzkuppelungsversuchen eingesetzt.

Tabelle 33. Methylierung des Bromids **159** mit MeI und NaH bzw. KaH als Basen.

Eintrag	Base [eq]	T ₁ [°C]	t ₁ [h]	T ₂ [°C]	t ₂ [h]	T ₃ [°C]	t ₃ [h]	MeI [eq]	159:174:177:156 (%)
1 ^{a)}	1.1 NaH	-30	1	-30	0.5	-30→0	15	1.0	
						0	4		0:68:0:32
2 ^{a)}	1.1 NaH	-78	1	-78	1	-78	1	1.0	
						-78	18		
						-40	4		0:71:0:29
3 ^{a)}	1.1 KaH	-78	1	-78	1	-78	3	3.0	
						-60	15		
						RT	6		0:85:15:0

^{a)} Es wurde 1.1 eq 18-Krone-6 eingesetzt.

3.2.3.2. Kreuzkupplungsversuche der *N*-geschützten Brommethylpyridone **169** und **174** mit dem Alanat **124**

Die in den vorigen Abschnitten behandelten Schützungsversuche gelangen lediglich im Falle des Einsatzes von Trimethylsilylchlorid sowie Diazomethan, bei denen die Brommethylpyridone **169** und **174** erhalten wurden. Die Kreuzkupplungsversuche wurden entsprechend der in Schema 52 dargestellten Methode daher nur mit den *N*-geschützten Brommethylpyridonen **169** oder **174** und dem Alanat **124** durchgeführt (für stöchiometrische Angaben sowie Reaktionsbedingungen vgl. Tabelle 34). Hierzu wurde bei 0 °C eine Lösung der Bromide **169** bzw. **174** zum vorgenerierten Alanat zugegeben. Bei den mit dem Bromid **169** in Gegenwart von 2.0 eq Alanat **124** in THF bzw. MeCN bei Raumtemperatur durchgeführten Versuchen (vgl. Tabelle 34, Einträge 1 u. 2) konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **175** nach einer Reaktionszeit von 60 h nicht nachgewiesen werden. Die DC-Detektion sowie die Auswertung des Spektrums der Umsetzungen belegten eine vollständige Abspaltung der TMS-Gruppe, was auf die geringe Stabilität der Schutzgruppe zurückzuführen ist. Desweiteren konnte in beiden Fällen neben Spuren des Diens **136** der schon mehrfach beschriebene Debromierungseffekt durch die Bildung des 6-Methylpyridons **156** beobachtet werden. Für den Versuch 1 (Eintrag 1) wurde ein Anteil von 47% für das 6-Methylpyridon **156** berechnet. Bei der Umsetzung 2 (Eintrag 2) konnte dieser Anteil aufgrund von Verunreinigungen nicht genau berechnet werden.

Die Auswertung der entsprechenden Kreuzkupplungsversuche des *N*-Methylpyridons **174** mit 3.0 eq des Alanats **124** (vgl. Tabelle 34, Einträge 3 u. 4) erwies sich aufgrund erheblicher Verunreinigungen als schwierig. Es wurden als charakteristische Signale für das ungeschützte

Kreuzkupplungsprodukt **165** ein Dublett für das allylische 1'-H bei 3.3 ppm und ein Triplet für das benachbarte olefinische 2'-H bei 5.2 ppm erwartet, welche schon bei den Versuchen zuvor nachgewiesen werden konnten (vgl. Schema 51, Tabelle 27, Einträge 2 u. 7). Das erwartete Dublett bei 3.3 ppm konnte jedoch wegen der Unschärfe des Spektrums nicht eindeutig identifiziert werden. Die erhaltenen Protonensignale der Versuche 3 und 4 (vgl. Tabelle 34, Einträge 3 u. 4) bei 5.35 ppm (scharfes Triplet), 5.20 und 5.41 ppm (unscharfes Triplet) könnten ein Indiz für die Bildung des Kreuzkupplungsproduktes **176** darstellen. Ob die unterschiedliche chemische Verschiebung der Protonensignale von 0.21 ppm im Vergleich zu den für das Kreuzkupplungsprodukt erwarteten Signalen auf Wechselwirkungs- und Lösungsmittelleffekte im Rohprodukt zurückzuführen war, erschien zwar möglich. Eine sichere Bestätigung für die Bildung des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes konnte hieraus jedoch nicht abgeleitet werden. Wegen der geringen Intensitäten der oben genannten Protonensignale sowie der erheblichen Nebenproduktbildung erschien eine weitere Untersuchung nicht sinnvoll.

Tabelle 34. Kreuzkupplungsversuche der *N*-geschützten Brommethylpyridone **169** bzw. **174** mit dem vorgenerierten Alanat **124** zu den Kreuzkupplungsprodukten **175** bzw. **176**.

Eintrag	Alan [eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	Lsm.1	Bromid	Lsm.2	t [h]	169:159:175:136:137:156 ^{a)} (%)
1	2.0	2.0	THF	169	THF	60	0:52:0:1:0:47
2	2.0	2.0	MeCN	169	MeCN	60	0:95:0:5:0:– ^{b)}
3	3.0	3.0	THF	174	THF	16	– ^{c)}
4	3.0	3.0	MeCN	174	MeCN	16	– ^{c)}

^{a)} Debromiertes Edukt. ^{b)} Der Debromierungsanteil konnte nicht berechnet werden. Der prozentuale Anteil des Diens **136** wurde daher nur bezogen auf das Bromid **175** berechnet.

^{c)} Keine Auswertung möglich.

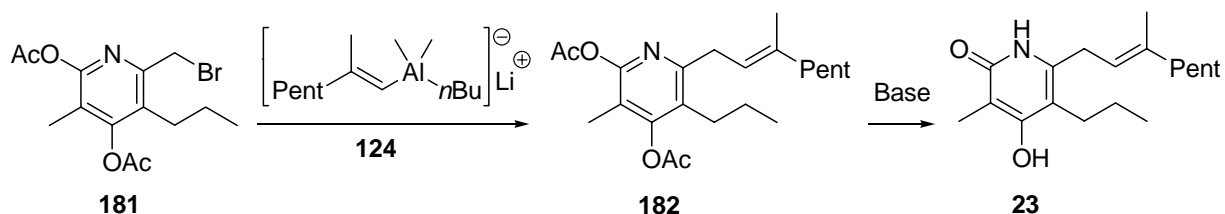
Bei den Kreuzkupplungsversuchen des Brommethylpyridons **159** mit dem Alanat **124**, die im Gegensatz zu den Kreuzkupplungsversuchen mit dem Brommethylpyron **96** schlechte Ausbeuten lieferten, ergab sich die Fragestellung, ob das Proton der Amidgruppe des Brommethylpyridons **159** einen Störfaktor für die gewünschte C-C-Bindungsbildung darstellte und die Schützung des Amids mit einer geeigneten Schutzgruppe die Kreuzkupplung ermöglichen würde. Die erhaltenen Ergebnisse aus den Kreuzkupplungsversuchen der *N*-geschützten Brommethylpyridone **169** und **174** mit dem Alanat **124** ließen jedoch keine eindeutige Aussage darüber zu, ob das Proton der Stickstoffgruppe der tatsächliche Hinderungsgrund für die gewünschte Kreuzkupplung darstellte, da, wie beschrieben, auch mit dem *N*-geschützten Py-

ridon keine Produktbildung erfolgte. Der Syntheseweg der Iromycine über die Pyridone erschien auf dem hier untersuchten Weg aufgrund der erhaltenen Ergebnisse insgesamt nicht erfolgversprechend.

4. Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyridins **181** mit Alanat **124**

Auf dem Weg zur Synthese der Iromycine wurden entsprechende Pyridine als weiteres potentielles Ringsystem zur Darstellung des Kreuzkupplungsproduktes untersucht. Entsprechend der schon beschriebenen Vorgehensweise bei den Kreuzkupplungsreaktionen von Pyronhalogeniden (vgl. Abschnitt 2.2) bzw. Pyridonhalogeniden (vgl. Abschnitt 3.2) sollten die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte ausgehend von Pyridinhalogeniden und Alanaten synthetisiert und nach anschließender Entschützung im basischen Medium in die gewünschten Iromycine überführt werden (vgl. Schema 61).

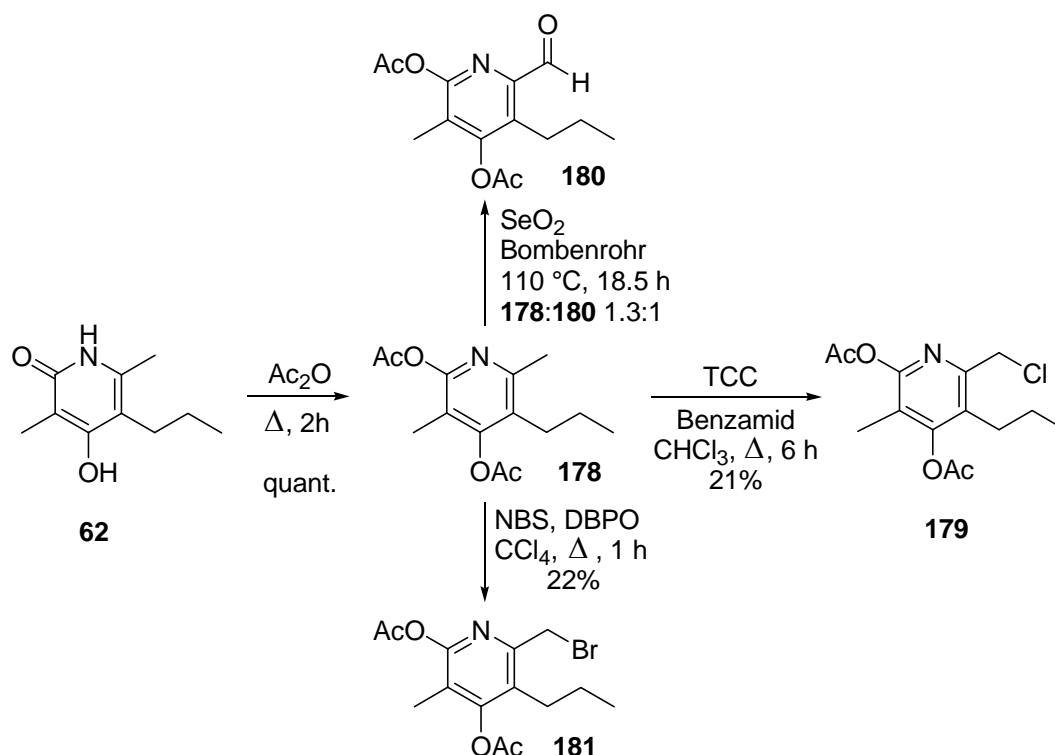
Schema 61. Kreuzkupplung des Brommethylpyridins **181** mit dem Alanat **124**.



Zur Durchführung der geplanten Kreuzkupplungsreaktionen wurde zunächst die Synthese der benötigten Ausgangsverbindungen Diacetoxypyridin **178**, Chlormethylpyridin **179**, Pyridincarbaldehyd **180** und Brommethylpyridin **181** aus Pyridon **62** untersucht (vgl. Schema 62). Die Darstellung des Diacetoxypyridins **178** nach Mukkala et al.^[86] verliefen sehr sauber. Hierzu wurde eine Lösung des Pyridons **62** in Essigsäureanhydrid (Überschuß) 2-3 h unter Rückfluß bei 140 °C gerührt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A19). Die Funktionalisierung des Diacetoxypyridins **178** zum Pyridincarbaldehyd **180** wurde nach Suzuki et al.^[38] geprüft. Hierzu wurde zunächst eine Lösung des Diacetoxypyridins **178** in Dioxan in Anwesenheit von 3.0 eq SeO₂ bei 170 °C erhitzt und 1.5 h gerührt. Die Reaktion führte zwar zur vollständigen Funktionalisierung der Seitenkette zum Aldehyd, es fand jedoch eine Abspal-

tung beider Acetatgruppen zum 4-Hydroxypyridonaldehyd statt. Die analoge Umsetzung bei 110 °C ergab nach 18.5 h ein Gemisch aus dem eingesetzten Diacetat **178** und dem gewünschten Pyridincarbaldehyd **180** im Verhältnis von 1.3:1 (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A10, Versuch 1).

Schema 62. Synthese der Pyridinderivate **178**, **179**, **180** und **181** aus dem Pyridon **62**.



Die Direktsynthese des Chlorids **179** und des Bromids **181** aus Diacetoxy-pyridin **178** (vgl. Schema 62) wurde nach Jeromin et al.^[87] und Moreno-Mañas et al.^[39] durchgeführt. Für die Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyridin **179** wurde eine Mischung aus dem Diacetat **178**, Benzamid und Trichlorisocyanursäure (TCC) als Chlorierungsmittel unter Rückfluß umgesetzt. Die nach wässriger Aufarbeitung durchgeführte säulenchromatographische Reinigung ergab ein Gemisch aus zweifach chloriertem Diacetat (9%), monochloriertem Diacetat **179** (21%) und zweifach chloriertem 4-Acetoxy-pyridon (34%) (Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A20). Die nach Moreno-Mañas et al.^[39] durchgeführte radikalische Funktionalisierung des Diacetoxy-pyridins **178** zum Bromid **181** verlief unter Einsatz von NBS und DBPO in CCl₄ unter

Rückfluß unsauber. Das gewünschte Bromid **181** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 22% isoliert werden (s. Exp. Teil).

Die geplante Kreuzkupplungsreaktion (vgl. Schema 61) mit 2.0 eq Alanat **124** in THF wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A13 (s. Exp. Teil) durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 48 h konnten nur geringe Spuren des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **182** als Pyridinverbindung und des in Folge einer in situ Entschützung gebildeten Iromycin-Analogons **23** (4-Acetoxy-pyridon) beobachtet werden. Aufgrund des nur geringen Anteils des Kreuzkupplungsproduktes sowie der Probleme bei der Darstellung der Ausgangsverbindungen, welche sich in geringeren Ausbeuten als bei der Pyron- und Pyridonsyntheseroute sowie in der schlechten Qualität der Rohprodukte widerspiegelte, wurde der hier untersuchte Weg für die synthetische Darstellung der Iromycine als nicht erfolgversprechend befunden und daher nicht weiter verfolgt.

5. Metallkatalysierte Kreuzkupplungsversuche

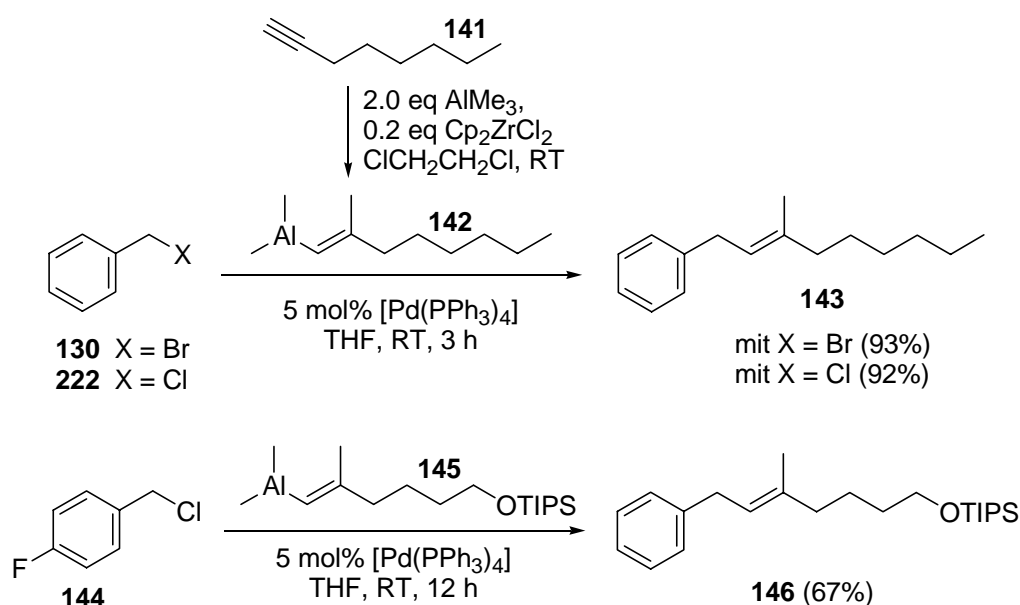
Als weitere Möglichkeit zur Synthese der Iromycine A und R sowie der entsprechenden Iromycinanaloga wurde die C-C-Bindungsknüpfung mittels Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen untersucht. Die Anwendung der metallkatalysierten Kreuzkupplungsmethode erschien aufgrund des eingangs dargestellten retrosynthetischen Synthesepfades naheliegend, da die beiden Fragmente, nämlich das Halogenid als Hauptfragment sowie die aus Alkinen dargestellten Alkenyle, für eine Übergangsmetall-katalysierte Verküpfung prädestiniert schienen. Metallkatalysierte Reaktionen zeichnen sich nämlich dadurch aus, dass Alkenyl- oder Vinyl-Gruppen auf Aryl-, Vinyl- oder Alkenylhalogenide übertragen werden können. Zur Darstellung der Iromycine wurden Palladium-, Kupfer- sowie Nickel-katalysierte Kupplungsreaktionen der beiden Kettenfragmente untersucht.

5.1. Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit Alanen

Negishi et al.^[56] berichteten von der hoch stereo- und regioselektiven Durchführung von Pd-katalysierten Kreuzkupplungen von Benzylhalogeniden mit Alkenylalanen. Hierzu setzte man das Benzylbromid **130** bzw. Benzylchlorid **222** unter Verwendung von $[Pd(PPh_3)_4]$ mit dem

in situ generierten Octenylalan **142** um, das in einer Zirconocen-katalysierten Carboaluminierungsreaktion aus entsprechendem 1-Octin **141** dargestellt wurde (vgl. Schema 63). Negishi et al. erzielten auf diese Weise die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte in Ausbeuten von 92% bzw. 93%. Lipshutz et al.^[57] beschrieben ebenfalls die Pd-katalysierte C-C-Kupplung von substituierten Benzylchloriden mit Alkenylalanen. Nach Lipshutz ergab die Umsetzung von Alkenylalan **145** und *p*-Fluorbenzylchlorid **144** in Anwesenheit von 5 mol% [Pd(PPh₃)₄] nach 12 h bei Raumtemperatur das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **146** in einer Ausbeute von 67% (vgl. Schema 63). Aufgrund der Veröffentlichungen von Negishi und Lipshutz wurde im Rahmen dieser Arbeit die Untersuchung von Pd-katalysierten Kreuzkupplungen von Pyron- und Brommethylpyridonen mit Alanen geplant.

Schema 63. Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen nach Negishi und Lipshutz.



5.1.1. Pd-katalysierte Kreuzkupplung der Bromide mit in situ generierten Alanen

Die Vorversuche zur Untersuchung der geplanten Kupplung des Grund- und Seitenkettengerüsts durch Pd-katalysierte Kreuzkupplung wurden mit Benzylbromid **130** und den Alanen **123** und **123A** nach Negishi et al.^[88] und Lipshutz et al.^[57] durchgeführt (vgl. Schema 64). Im Gegensatz zu den Kreuzkupplungsreaktionen mit Alanaten, bei denen AlMe₃-freie Alane eingesetzt wurden, wurden die Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit in situ generier-

ten, d.h. nicht AlMe_3 -freien Alanen durchgeführt. Die benötigten Alane **123** und **123A** wurden in einer Zirconocen-katalysierten Umsetzung mit AlMe_3 dargestellt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A23). Die vorgenerierte Alan-Lösung wurde bei Raumtemperatur mit einer Suspension aus dem Benzylbromid **130** und dem Pd-Katalysator entsprechend der im Schema 64 und der Tabelle 35 angegebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt.

Schema 64. Pd-katalysierte Kreuzkupplung des Benzylbromids **130** mit den in situ generierten Alanen **123** bzw. **123A**.

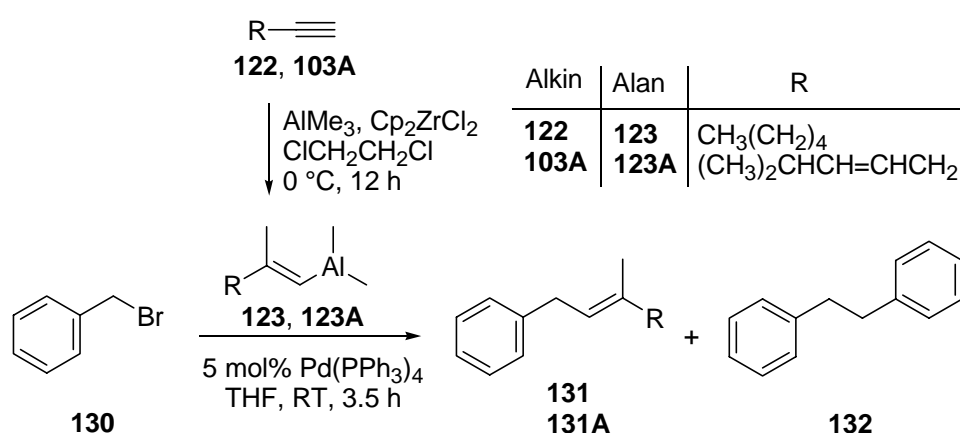


Tabelle 35. Pd-katalysierte Kreuzkupplung des Benzylbromids **130** mit den in situ generierten Alanen **123** bzw. **123A** zu den Kreuzkupplungsprodukten **131** bzw. **131A**.

Eintrag	AlMe_3	Alan	BnBr [eq]	Lsm:DCE ^{a)} [50:15]	t [h]	131:130 (%) ^{b)}	130:131:132 (%)
1	2.0	123	1.0	THF:DCE	3.5	100	6:93:1
2	2.0	123	1.0	THF:DCE	3.5	100	5:94:1
3	2.0	123	1.0	THF:DCE	15	11	2:97:1
4	2.0	123	1.0 ^{c)}	THF:DCE	15	25	0:98:2
5	2.0	123	1.0 ^{d)}	THF:DCE	15	21	21:79:2
						131A:130	130:131A:132
6	2.0	123A	0.75	THF:DCE	3.5	70	45:55:0
7	2.5	123A	1.0	THF:DCE	4	100	20:80:0
8	1.0	123A	1.0	DMF:DCE	4	50	100:0:0

^{a)} 1,2-Dichlorethan. ^{b)} Massenverhältnis der erhaltenen Rohprodukte **131** oder **131A** zum Edukt **130**. ^{c)} Plus 1.0 eq Pyridonacetat **156**. ^{d)} Plus 1.0 eq Diacetyopyridin **178**.

Während die Kreuzkupplungsreaktionen des Benzylbromids **130** mit dem Alan **123** zu fast vollständigen Umsetzungen unter C-C-Bindungsbildung in Anteilen von 93% und 94% führ-

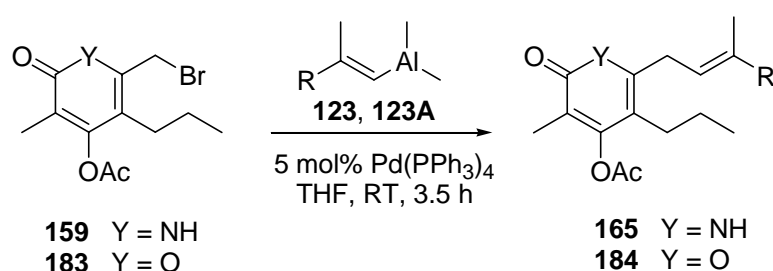
ten (vgl. Tabelle 35, Einträge 1 u.2), konnten bei den analogen Umsetzungen des Bromids **130** mit dem Alan **123A** in THF Bildungsanteile des Kreuzkupplungsproduktes von 55% und 80% berechnet werden (vgl. Tabelle 35, Einträge 6 u. 7). Bei dem Pd-katalysierten Versuch in DMF blieb das gewünschte Produkt **131A** vollständig aus (Eintrag 8). Da das Alan bei diesem Versuch ausgehend von nur 1.0 eq AlMe_3 generiert wurde, kann das Ausbleiben des Kreuzkupplungsprodukts entweder am Lösungsmittel DMF oder an einer unterbliebenen Carboaluminierung liegen.

Im Hinblick auf die geplanten Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyridons **159** mit Alanen sollte zudem im Vorfeld die Auswirkung der Stickstoffverbindungen auf das Reaktionsgeschehen des Kreuzkupplungsversuchs untersucht werden. Hierzu wurde in drei Referenzversuchen analog zu den vorgenannten Versuchen 1 und 2 (vgl. Tabelle 35, Einträge 1 u. 2) jeweils eine Lösung des vorgenerierten Alans **123** zu einer Lösung von 1.0 eq Benzylbromid **130** und $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (5 mol%) gegeben (vgl. Tabelle 35, Einträge 3-5). Anschließend wurde zu der Reaktionslösung des Versuches 4 (Eintrag 4) 1.0 eq nichtfunktionalisiertes Pyridonacetat **156** (vgl. Schema 45) und zu der Reaktionslösung des Versuches 5 (Eintrag 5) 1.0 eq nichtfunktionalisiertes Diacetoxyipyridin **178** (vgl. Schema 62) zugegeben. Während das Kreuzkupplungsprodukt **131** in den Referenzversuchen 3 und 4 (Einträge 3 u. 4) jeweils in Anteilen von 97% und 98% gebildet wurde, führte der Referenzversuch 5 (Eintrag 5) zur Bildung des Produktes **131** in einem Anteil von 79%. Die Rohproduktausbeuten blieben jedoch mit 11% (Eintrag 3), 25 % (Eintrag 4) und 21% (Eintrag 5) weit hinter den eingesetzten Massen zurück. Insgesamt erbrachten die durchgeführten Vorversuche aber das Ergebnis, dass die Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion des Benzylbromids **130** mit Alanen komplikationslos zu realisieren war.

Die Pd-katalysierten Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyrons **183** bzw. des Brommethylpyridons **159** mit den Alanen **123A** bzw. **123** (vgl. Schema 65) wurden entsprechend der bei den Vorversuchen beschriebenen Vorgehensweise durchgeführt. Die modifizierten Reaktionsbedingungen sind in der Tabelle 36 aufgeführt. Die in situ Carboaluminierung des Alkins **103A** zu dem Alan **123A** wurde mit AlMe_3 -Lösung (2.0 eq) und Cp_2ZrCl_2 (0.2 eq) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ bei 0 °C durchgeführt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Sowohl bei Kreuzkupplungsversuchen des Brommethylpyrons **183** als auch bei denen des Brommethylpyridons **159** mit den entsprechenden Alkenylalanen **123A** bzw. **123** konnte keine Bildung der gewünschten Kreuzkupplungsprodukte **184** und **165** beobachtet werden. Während für die er-

ste Umsetzung (vgl. Tabelle 36, Eintrag 1) ein Anteil des infolge der Debromierung gebildeten Produkts **88** von 29% berechnet wurde, führten die Versuche 2 bei 5 mol% (vgl. Tabelle 36, Eintrag 2) sowie 3 und 4 bei 10 mol% des Katalysators (vgl. Tabelle 36, Einträge 3 u. 4) zur vollständigen Debromierung des Eduktes.

Schema 65. Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **183** mit dem Alan **123A** und des Brommethylpyridons **159** mit dem Alan **123**.



Alan	Produkt	R
123	165	CH ₃ (CH ₂) ₄
123A	184	(CH ₃) ₂ CHCH=CHCH ₂

Tabelle 36. Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **183** mit dem Alan **123A** und des Brommethylpyridons **159** mit dem Alan **123**.

Eintrag	Bromid	[Pd(PPh ₃) ₄] [mol%]	Lsm.:DCE ^{b)} [50:15]	T [°C]	t [h]	184:183 (%) ^{c)}	183:184:88 (%)
1	183	5	THF:DCE	RT	16	100	71:0:29
2	183	5	THF:DCE	RT	75	50	0:0:100
3	183	10	THF:DCE	40	19	100	0:0:100
4	183	10	DMF:DCE	RT	19	50	0:0:100
5 ^{a)}	183	5	THF:DCE	RT	2	90	— ^{d)}
						165:159	159:165:156
6	159	5	THF:DCE	RT	8	64	36:8:56
7	159	5	THF:DCE	RT	21	14	— ^{d)}

^{a)} 1.0 eq ZnCl₂ als Additiv. ^{b)} ClCH₂CH₂Cl. ^{c)} Massenverhältnis des erhaltenen Rohproduktes und des eingesetzten Eduktes. ^{d)} Keine Auswertung möglich.

Da Negishi et al.^[88] über positive Effekte in ähnlichen Umsetzungen durch Zugabe von ZnCl₂ berichteten, wurde im Versuch 5 (vgl. Tabelle 36, Eintrag 5) zusätzlich 1.0 eq ZnCl₂ eingesetzt. Jedoch führte dies hauptsächlich zur Bildung unbekannter Nebenprodukte. Die Kreuz-

kupplungsversuche des Brommethylpyridons **159** blieben ebenfalls ohne Erfolg. Während bei dem Versuch 6 (vgl. Tabelle 36, Eintrag 6) das Produkt **165** in geringen Mengen (8%) gebildet wurde, konnte der Versuch 7 (vgl. Tabelle 36, Eintrag 7) überhaupt nicht ausgewertet werden.

Bei der Ursachenermittlung für das Scheitern der Kreuzkupplung wurde zunächst eine eventuelle sterische Hinderung durch die Propylgruppe als Grund ausgeschlossen, da diese eine freie Drehbarkeit aufweist. Da die Pyridone schwache Säuren sind, könnte für das Ausbleiben des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes bei der Umsetzung des Alkenylalans mit dem eingesetzten Brommethylpyridon **159** desweiteren die schwache Acidität der NH-Gruppe verantwortlich gemacht werden, welche zum Abfangen des Katalysators und damit zur Inaktivität des $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ geführt haben könnte. Schließlich könnte ein Ausbleiben des Kupplungsproduktes auch mit der Eigenschaft der Alane, sehr empfindlich auf Säureprotonen zu reagieren, begründet werden, wodurch ein saures Medium selbst bei schwacher Acidität der NH-Gruppe eine augenblickliche Zersetzung des Alans (sehr schnelle Säure-Base-Reaktion in Konkurrenz zu einer langsam katalytisch verlaufenden Kreuzkupplungsreaktion) zur Folge hätte. Die beiden vorstehenden Erwägungen stehen jedoch im Widerspruch zu den erhaltenen experimentellen Ergebnissen. Dies wird aus dem Vergleich der Versuche von Brommethylpyridon **183** (vgl. Tabelle 36, Einträge 1-4) mit denen des Brommethylpyridons **159** (vgl. Tabelle 36, Einträge 6-7) ersichtlich. Während die Bildung des Kreuzkupplungsproduktes **184** ganz ausblieb, konnte das Stickstoff-Analogon **165** immerhin als Nebenprodukt in kleiner Menge (8%) gebildet werden. Zur Begründung des Ausbleibens des Kreuzkupplungsproduktes wurde auch angenommen, dass die Koordination bzw. die Komplexierung des Katalysators als Lewisäure an der funktionellen Gruppe der Bromide (Carbonyl- bzw. Stickstoffgruppe) erfolgt. Im Rahmen dieser Hypothese hätte eine Erhöhung der Katalysatormenge durch die Erhöhung der Elektrophilie der allylischen Position zur gesteigerten Tendenz der oxidativen Addition und damit zur Verbesserung des Bildungsanteils an Kreuzkupplungsprodukt führen müssen. Dies blieb jedoch in den Versuchen 3 und 4 (vgl. Tabelle 36, Einträge 3 u. 4) trotz Zugabe von 10 mol% des $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ aus.

Zum Nachweis bzw. zur Widerlegung der o.g. Hypothesen wurden Referenzversuche (vgl. Tabelle 35, Einträge 3, 4 u. 5) unter identischen Bedingungen durchgeführt, bei denen das Pyridonacetat **156** und das Diacetoxyipyridin **178** als Nicht-Bromidderivate eingesetzt wurden (eine Kreuzkupplungsreaktion war somit nicht möglich). Das Versuchsergebnis ließ jedoch

keine eindeutige Aussage zu. Man erhielt jeweils nur die Kupplungsprodukte **131** in geringen Ausbeuten. Ursprünglich wurde angenommen, dass das Alan die Amidgruppe des Pyridons deprotoniert und dass dies durch die Zersetzung des Alans der Grund für das Ausbleiben des Kupplungsproduktes darstellt. Dieser Annahme stand aber entgegen, dass das Produkt **131** bei der in Gegenwart von Pyridonacetat **156** durchgeführten Reaktion (vgl. Tabelle 35, Eintrag 4, Anteil 98%) nicht ausblieb. Die entsprechend gute Ausbeute bei der Umsetzung 3 (vgl. Tabelle 35, Eintrag 3) könnte andererseits die These einer irreversiblen Koordination des verwendeten Katalysators an den Heterocyclen (freies Elektronenpaar des Stickstoffs bzw. des Sauerstoffs) als Grund für das Ausbleiben des Kreuzkupplungsproduktes stützen. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in der Pyridonverbindung dürfte eine strukturell größere Bereitschaft zur Koordination an dem Katalysator aufweisen als die freien sp^3 -Elektronenpaare des Sauerstoff-Analogons. Dies wird jedoch durch den Versuch widerlegt, bei dem das Kreuzkupplungsprodukt in einem Anteil von 8% gebildet wurde (vgl. Tabelle 36, Eintrag 6). Im Fall einer Anlagerung des Katalysators an das freie Elektronenpaar des Stickstoffes hätte jedoch im Gegensatz dazu das Kreuzkupplungsprodukt **184** als Sauerstoffderivat gebildet werden müssen. Desweiteren ergaben die Referenzversuche (vgl. Tabelle 35, Einträge 3-5), dass das Kreuzkupplungsprodukt **131** in hohen Anteilen gebildet werden konnte. Der Versuch 3 (Eintrag 3) wurde in Abwesenheit, der Versuch 4 (Eintrag 4) in Anwesenheit von Pyridonacetat **156** durchgeführt, wobei jeweils das Kreuzkupplungsprodukt **131** in gleichen Anteilen (97% und 98%) gebildet wurde. Im Vergleich zu den Pyridonen weisen die Pyridine bessere Ligandeneigenschaften als Lewisbase für das Palladium auf. Dies illustriert sich in dem Versuch 5 (Eintrag 5), bei dem das Diacetoxyppyridin **178** als Beimenge zugesetzt wurde. Der Anteil des Kreuzkupplungsproduktes betrug in diesem Fall 79% (geringer als bei Versuch 4). Dies belegt, dass scheinbar die Koordination des Katalysators am Heterocyclen zwar das Reaktionsgeschehen in geringem Maße beeinflusst, jedoch nicht der maßgebliche Grund für das Ausbleiben des Kreuzkupplungsproduktes darstellt.

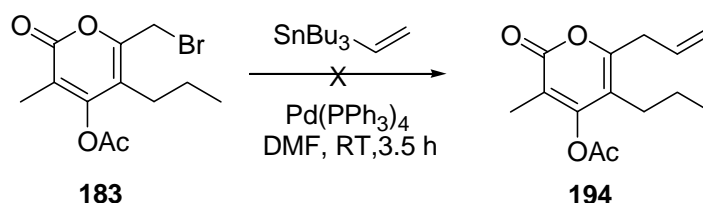
Die erheblichen Anteile an debromierten Produkten sowohl im Falle des Pyron- **183** wie auch des Pyridonanalogs **159** (vgl. Tabelle 36) zeigen, dass in der Tat die oxidative Addition stattfindet. Dem schließt sich aber dann keine Transmetallierung mit dem Alan, sondern eine Reduktion an. Ähnliche Beobachtungen waren bereits in anderen Arbeiten zu Pd-katalysierten Reaktionen gemacht worden.^[89]

5.1.2. Pd-katalysierte Stille-Kupplung des Brommethylpyrons **183** mit Vinylstannen

Als weitere Möglichkeit zur C-C-Bindungsbildung wurde die Stille-Kupplung untersucht, die ebenfalls zur Familie der Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen gehört. Hierbei wird eine Organozinnverbindung mit einem Kohlenstoffelektrophil Pd-katalysiert verknüpft. Nach dem oxidativen Additionsschritt des Kohlenstoffelektrophils mit Pd (0) unter Bildung des Pd-(II)-Komplexes findet ein Transmetallierungsprozeß statt, bei dem die Organylreste der Zinnverbindung auf die Pd-Spezies übertragen werden. Eine anschließende reduktive Eliminierung führt zur Freisetzung des Kupplungsproduktes und zur Generierung des Katalysators.

Zur Darstellung des Kreuzkupplungsproduktes **194** (vgl. Schema 66) als Vorversuch auf dem Weg zur Synthese der Iromycine wurde die Umsetzung des Bromids **183** und des Tributylvinylstannans mit $[Pd(PPh_3)_4]$ untersucht. Die Umsetzung ergab 14% des eingesetzten Eduktes **183** und 86 % seines debromierten Analogons. Es konnte keine Bildung des Kreuzkupplungsproduktes **194** beobachtet werden, weshalb diese Methodik als gescheitert betrachtet wurde.

Schema 66. Pd-katalysierte Stille-Kupplung des Brommethylpyrons **183** mit Tributylvinylstannan.

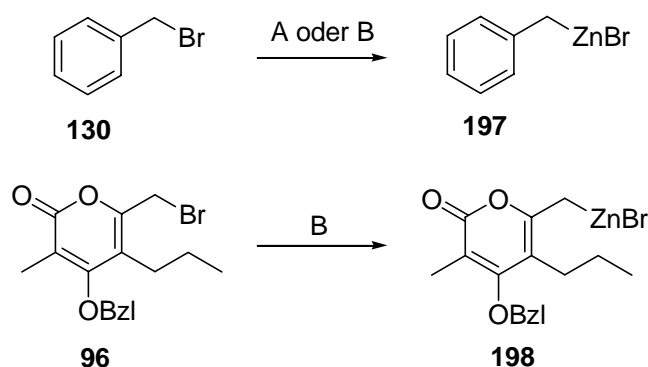


5.1.3. Versuche zur Pd-katalysierten Kreuzkupplung von Zinkorganylen mit Alkenylhalogeniden

Knochel et al.^[90] beschrieben die Pd-katalysierte C-C-Verknüpfung von Zinkorganylen und Alkenyliodiden. Nach der von Knochel angegebenen Arbeitsvorschrift wurden die geplanten Kreuzkupplungsversuche sowohl mit Benzylbromid **130** (vgl. Schema 68) als Modellsubstrat als auch mit Brommethylpyron **96** (vgl. Schema 69) durchgeführt und optimiert. Die Zinkorganyle **197** und **198** wurden zunächst jeweils ausgehend von Benzylbromid **130** und Brom-

methylpyron **96** in zwei Varianten nach Knochel et al.^[90] dargestellt (vgl. Schema 67, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A23). Bei Einsatz der Zinkorganyle **197** und **198** wurde nach Knochel et al.^[90] von einer 80%-igen Konzentration (0.8 M bezogen auf die eingesetzten Edukte) ausgegangen und dies anschließend optimiert. In den durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen wurden die kommerziell erhältlichen Katalysatoren Bis(dibenzylidenacetone)palladium [Pd(dba)₂] und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium [Pd(PPh₃)₄] verwendet. Das verwendete Tris(2-furyl)phosphin (TFP) wurde nach den Vorgaben von Santelli-Rouvier, Santelli et al.^[91] hergestellt. Das Heptenyliodid **195** wurde ausgehend von 1-Heptin (**122**) nach Negishi^[92] gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A21 (s. Exp. Teil) dargestellt. Dazu wurde das Heptin carboaluminiert und dann das Alkenylalan mit I₂ umgesetzt.

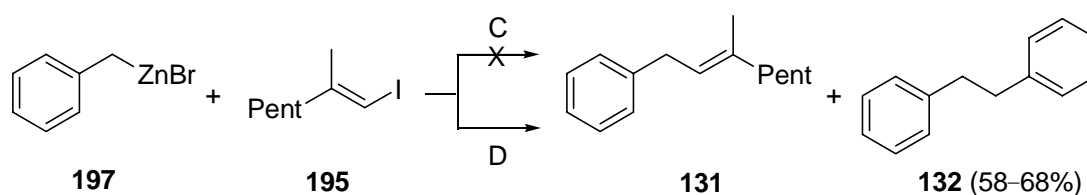
Schema 67. Darstellung der Zinkorganyle **197** bzw. **198** aus dem Benzylbromid **130** bzw. dem Brommethylpyron **96** nach den Varianten A oder B.



A: Zn, BrCH₂CH₂Br, TMSCl, THF, Reflux → RT, 0 °C, RT, 30 min
 B: Zn, I₂, THF,)), 45 min

Die Vorversuche zur Darstellung des Kreuzkupplungsprodukts **131** wurden zunächst in Anwesenheit von [Pd(dba)₂] und TFP durchgeführt (vgl. Schema 68, Variante C; Tabelle 37, Einträge 1-5). Hierzu wurde entsprechend den in der Tabelle 37 angegebenen Reaktionsbedingungen zu einer Suspension des Iodids **195** mit [Pd(dba)₂] und TFP in THF bzw. in einem THF/DMF-Gemisch eine Lösung des Zinkorganyls **197** zugegeben und gerührt. Das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **131** blieb bei den durchgeführten Versuchen vollständig aus. Als Nebenprodukt wurde das Homokupplungsprodukt **132** in Anteilen von 4-17% beobachtet. Das Homokupplungsprodukt **132** stammt nach Knochel et al.^[90] aus der Zinkorganyl-lösung und wird bei der Darstellung der Organozink-Verbindung gebildet.

Schema 68. Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen des aus dem Benzylbromid **130** generierten Zinkorganyls **197** mit 1-Heptynyliodid **195** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **131**.



C: **195**, Pd(dba)₂, TFP, THF/DMF, RT, 12–15 h

D: **195**, Pd(PPh₃)₄, TFP, THF/DMF (1:1), RT, 12 h

Der durchgeführte Versuch bei Raumtemperatur (vgl. Tabelle 37, Eintrag 3) ergab neben 10% unumgesetzten Benzylbromid **130** ein Singulett bei 5.10 ppm, welches auf ein Produkt hindeutet, das in großer Menge gebildet wurde, aber nicht identifiziert werden konnte. Der bei 60 °C durchgeführte Versuch (vgl. Tabelle 37, Eintrag 4) wies neben dem Bromid **130** (71% Anteil) die Bildung von Toluol (29% Bildungsteil bezogen auf Bromid) auf. Das Erscheinen des Bromids **130** und des Toluols wurde auf die unvollständige Umwandlung des Bromids **130** zu dem Zinkorganyl **197** sowie eine Hydrolyse des gebildeten Zinkorganyls **197** zurückgeführt, welches trotz unvollständiger Metallierung die Bildung der Organozinkspezies **197** verdeutlicht. Als Konsequenz wurde zur weiteren Überprüfung der Zinkorganyllösung eine nach der Variante A generierte Organozinklösung mit D₂O hydrolysiert.^[90] Die Auswertung der Deuterolyse zeigte die Bildung geringer Mengen an Deuterotoluol (Multipllett) bei 2.35 ppm sowie des als Hauptprodukt isolierten Homokupplungsproduktes **132** bei 2.92 ppm an. Da jedoch bei den Versuchen 3 und 4 (vgl. Tabelle 37, Einträge 3 u. 4) sowie bei den Versuchen 1, 2 und 5 (vgl. Tabelle 37, Einträge 1, 2 u. 5) das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **130** nicht beobachtet werden konnte, wurde [Pd(PPh₃)₄] anstatt [Pd(dba)₂] als Katalysator eingesetzt. Die hiernach erfolgten Umsetzungen (vgl. Tabelle 37, Einträge 6-8) ergaben Anteile des Kreuzkupplungsprodukts **131** von 58-68%. Offensichtlich ist also [Pd(PPh₃)₄] wesentlich besser für die Kreuzkupplung geeignet. Darauf aufbauend wurde die entsprechende Umsetzung mit dem aus Brommethylpyron **96** generierten Zinkorganyl **198** untersucht. Diese Verknüpfungsreaktion mit dem Iodid **195** in Anwesenheit von 5 mol% des [Pd(PPh₃)₄] ergab die Verbindung **89** als Produkt des Debromierungsprozesses mit einem Bildungsanteil von 66% (vgl. Schema 69, Tabelle 37, Eintrag 9). Das Entstehen der Verbindung **89** zeigt einmal mehr, dass diese Reduktion am Pyronsystem sehr rasch erfolgen kann.

Schema 69. Pd-katalysierte Kreuzkupplung des aus dem Brommethylpyron **96** generierten Zinkorganyls **198** mit 1-Heptenyliodid **195** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.

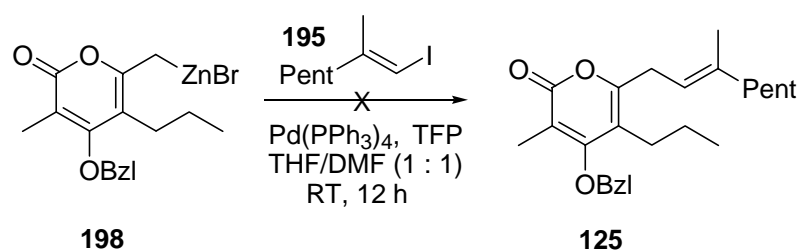


Tabelle 37. Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen der Zinkorganyle **197** bzw. **198** mit 1-Heptenyliodid **195** zu den Kreuzkupplungsprodukten **131** bzw. **125**.

Eintrag	197 [eq]	Var.	Kat. [mol%]	TFP [mol%]	LSM	T [°C]	t [h]	195:131:132 (%)
1	3.0 ^{a)}	C	2.5 (E)	5	THF	RT	12	96:0:4
2	3.2 ^{a)}	C	2.5 (E)	5	THF	RT	12	85:0:15
3	4.0 ^{b)}	C	5 (E)	10	THF	RT	20	89:0:11
4	4.0 ^{b)}	C	5 (E)	10	THF	60	15	83:0:17
5	4.0 ^{b)}	C	5 (E)	5	THF/DMF	RT	15	84:0:16
6	4.0 ^{b)}	D	5 (F)	–	THF/DMF	RT	15	0:68:32
7	2.66 ^{b)}	D	5 (F)	–	THF/DMF	RT	15	0:58:42
8	1.33 ^{b)}	D	5 (F)	–	THF/DMF	RT	15	0:64:36
198 198								195:125:89:137
9	2.33 ^{b)}	D	5 (F)	–	THF/DMF	RT	15	34:0:66:0

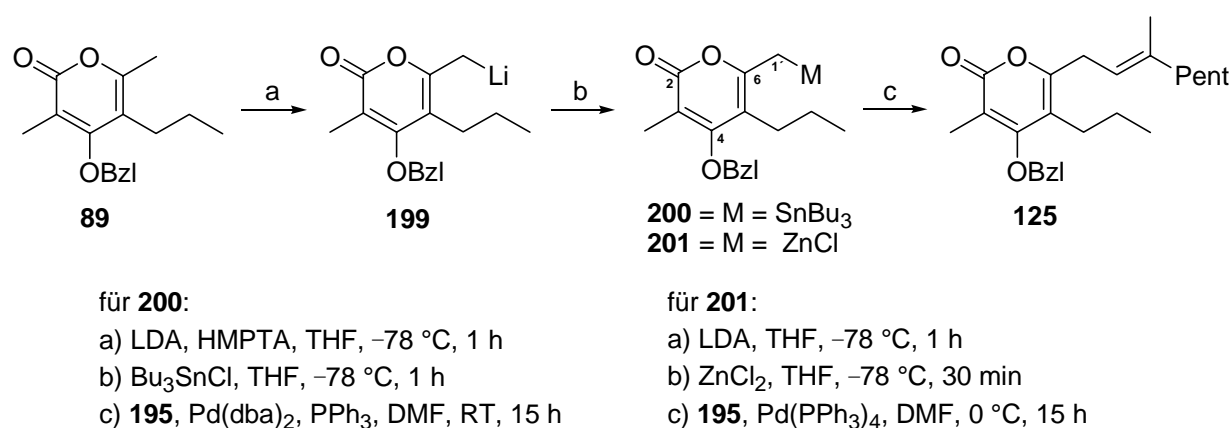
Bei allen Reaktionen wurde 1.0 eq Iodid **195** eingesetzt. E: [Pd(dba)₂]. F: [Pd(PPh₃)₄]. ^{a)} Zinkorganyl nach Variante A hergestellt. ^{b)} Zinkorganyl nach Variante B hergestellt.

5.1.4. Versuche zu Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von γ -Stannylorganyl- und γ -Zinkorganyl-maskierten Trienolaten mit Alkenyliodid

Yamamoto et al.^[93] beschrieben die C-C-Bindungsverknüpfung von α - β -ungesättigten γ -stannyl Carbonsäureestern mit Acyl-, Aryl- und Vinylhalogeniden. So überführten sie einen α - β -ungesättigten Ester unter Deprotonierung an der γ -Position in das entsprechende Lithium-Dienolat. Die Li-Dienolate reagierten mit Bu₃SnCl zu α - β -ungesättigten γ -Stannylestern, sog. γ -Stannyl-maskierten Dienolaten. Die Pd-katalysierte Umsetzung der γ -Stannyl-Verbindungen mit Acyl-, Aryl- bzw. Vinylhalogeniden führte unter C-C-Bindungsbildung hoch regioselektiv zu γ -substituierten α - β -ungesättigten Estern (Ausbeute 44-83%). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde daher die Deprotonierung des Pyronbenzoats **89** unter

Behandlung mit LDA zu dem Lithium-Organyl **199**, die Generierung des γ -Stannylierten Pyrons **200** und die anschließende Pd-katalysierte Kreuzkupplung mit 1-Heptenyliodid **195** unter regioselektiver C-C-Bindungsverknüpfung zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125** geplant (vgl. Schema 70).

Schema 70. Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen des γ -Stannanorganyls **200** bzw. des γ -Zinkorganyls **201** mit 1-Heptenyliodid **195** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.



Die für eine Lithierung erforderliche Reaktivität des C-1'-Kohlenstoffzentrums des Pyrons ist schon aus dem Funktionalisierungsschritt mit SeO_2 bekannt.^{[35][38][39]} Einer Deprotonierung am C-1'-Kohlenstoffzentrum des 6-Methylpyrons **89** wurde daher eine realistische Chance beigemessen. Zur Überprüfung wurde das 6-Methylpyron **89** nach der Deprotonierung durch LDA mit D_2O deuteriert. Die Auswertung des unscharfen Spektrums ließ aufgrund vorhandener Verunreinigungen, von einem geringfügigen Debenzoylierungsanteil abgesehen, keine schlüssige Aussage über das Ausmaß der Deuterierungsreaktion zu, d.h., ob eine vollständige Deprotonierung erfolgt war oder nicht, blieb offen. Die im Verlauf der Reaktion erfolgte dünnschichtchromatographische Detektion deutete jedoch auf die Deprotonierung des C-1'-Kohlenstoffs des Pyrons **89** hin.

Im Rahmen der Versuche zur Pd-katalysierten Kreuzkupplung des γ -Stannanorganyls **200** mit dem 1-Heptenyliodid **155** wurde zunächst die Generierung des γ -Stannanorganyls **200** aus dem Lithiumorganyl **199** untersucht, in dem das lithierte Pyron **199** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Tributylzinnchlorid (1.0 eq) umgesetzt wurde (vgl. Schema 70). Im $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes wurde ein Signal bei 2.02 ppm den Protonen an der C-1'-Position im Zielprodukt **200** (Anteil 36%)

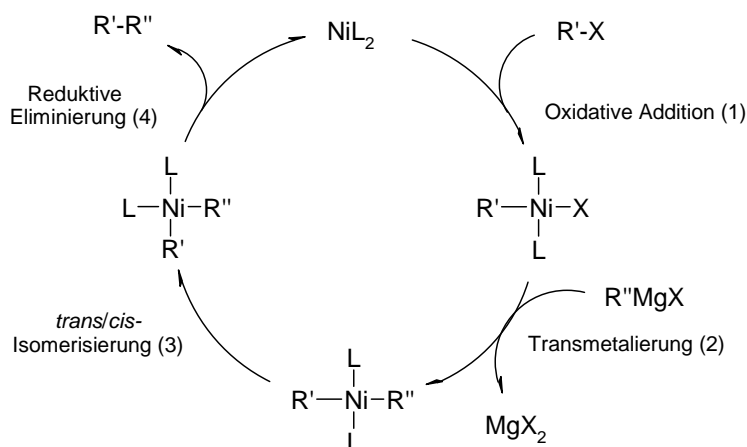
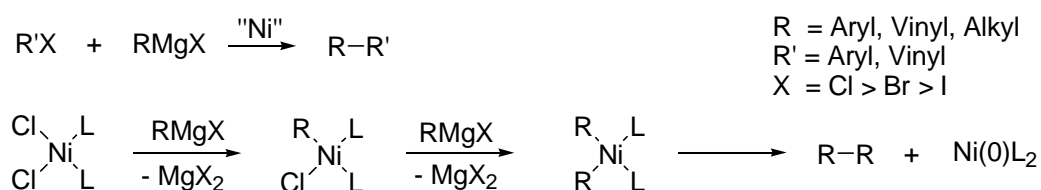
zugeordnet. Daneben wurden das debenzoylierte Edukt (Anteil 30%) und das eingesetzte Edukt **89** (Anteil 34%) beobachtet. Die chromatographische Reinigung des Produktes **200** führte zur vollständigen Zersetzung, die wahrscheinlich auf die Hydrolyse des Stannans während der Reinigung zurückzuführen ist. Als Konsequenz wurde der Pd-katalysierte Kreuzkupplungsversuch des Stannans **200** in situ (ohne Zwischenisolierung) in Anwesenheit von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) mit 1-Heptyliodid **195** durchgeführt. Das Benzoat **89** wurde hiernach bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart von jeweils 1.15 eq LDA und HMPTA (zur Solvatisierung der Kationen) lithiiert und anschließend mit Bu_3SnCl (1.0 eq) versetzt. Die Auswertung der Kreuzkupplungsreaktion in Gegenwart von 1.0 eq Iodid **195**, 5 mol% $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und 5 mol% PPh_3 in DMF zeigte die vollständige Zersetzung des Pyronbenzoates **89** und die Rückgewinnung des Iodids **195** sowie des Tributylzinnhalogenids an. Die Gründe für das Scheitern wurden nicht näher untersucht.

Im Weiteren wurde untersucht, ob eine Kupplung anstatt über das Stannan **200** auch über ein in situ generiertes Zinkorganyl **201** erfolgen kann. Die Generierung des Lithiumorganyls **199** aus dem Benzoat **89** wurde hier ohne Einsatz von HMPTA mit LDA durchgeführt und anschließend mit wasserfreiem ZnCl_2 (1.2 eq) umgesetzt. Die Kreuzkupplungsreaktion der generierten Organyllösung wurde dann mit 1.0 eq Iodid **195** und 5 mol% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in DMF untersucht. Es konnte auch hier keine Bildung des Kreuzkupplungsproduktes beobachtet werden. Die Auswertung der Reaktion zeigte den Erhalt des eingesetzten Iodids **195**, des Benzoats **89** und dessen korrespondierenden debenzoylierten Produkts in Anteilen von 14:17:69 an. Die Bildung des entschützten Produktes kann eventuell auf die hohe Lewisacidität des ZnCl_2 zurückgeführt werden, wodurch durch Komplexierung der Benzoatgruppe eine Entschützung erleichtert werden könnte. Hierfür spricht auch die Isolierung von Benzoesäure als Nebenprodukt. Der hohe Debenzoylierungsanteil sowie annähernd gleiche Anteile an unumgesetzten Iodid **195** (14%) und Benzoat **89** (17%) dürften die Annahme stützen, dass zwar eine Deprotonierung des Benzoats an der C-1'-Position und eine Bildung des Lithiumorganyls **199** erfolgt ist, aber keine Ummetallierung auf Zink stattgefunden hat. Das Zinksalz könnte so in starkem Maße an die beiden Carbonylgruppen des Benzoates **89** koordiniert worden sein, dass es auf diese Weise verbraucht wurde und nicht für eine Transmetallierung zur Verfügung stand. Daher wäre auch ein nucleophiler Angriff des Zinkorganyls **201** auf das 1-Heptyliodid **195** ausgeblieben, was die fehlende Bildung des Kreuzkupplungsproduktes **125** erklären würde.

5.2. Ni-katalysierte Kreuzkupplung mit Alanen

Ni-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen verlaufen ähnlich dem Pd-katalysierten Katalysezyklus und sind ebenfalls in vier Teilschritte unterteilt. Der mechanistische Verlauf des Katalysezyklus ist im Schema 71 am Beispiel einer Kumada-Kupplung dargestellt. Über den Ni-katalysierten Reaktionsmechanismus können Alkenylbromide oder -iodide sowie Aryltriflate, -bromide oder -iodide mit Grignard-Verbindungen Substitutionsreaktionen eingehen.^[94] Die Kumada-Kupplung ist die Methode der Wahl, da sie die Durchführung preisgünstiger Kreuzkupplungsreaktionen bei sehr guten Umsätzen ermöglicht und deshalb z.B. auch bei der industriellen Darstellung von asymmetrischen Biarylen zur Anwendung kommt. Ni-Katalysatoren sind im Vergleich zu ihren analogen Pd-Katalysatoren sowohl reaktiver als auch stabiler gegen eine Oxidation durch Sauerstoffatome.

Schema 71. Teilschritte einer Ni-katalysierten Kreuzkupplung zwischen einem Arylhalogenid und einer Grignard-Verbindung (Kumada-Kupplung).

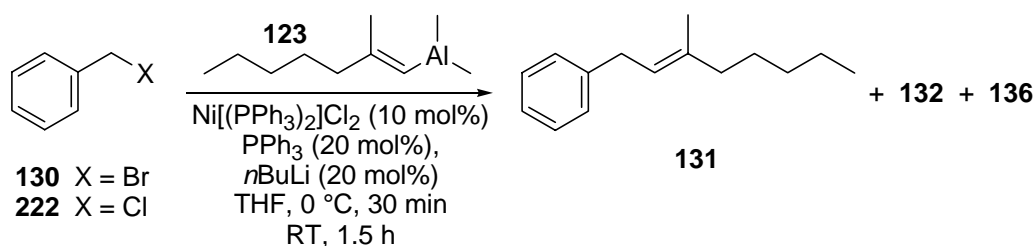


Die einzelnen Reaktionsschritte können in Komplexierung, oxidative Addition, Ummetallierung, reduktive Eliminierung und schließlich Dissoziation unterteilt werden.^[94] Die Reaktion wird durch Ni(0)-Komplexe katalysiert, welche auch in situ gebildet werden können. Der entscheidende katalytische Reaktionsschritt läuft über eine oxidative Addition, bei der sich ein Ni-(II)-Organyl bildet, welches in einer Transmetallierung zu einem Diorganyl umgewandelt wird. Der reduktive Eliminierungsschritt setzt das gekuppelte Produkt und den Katalysator in der Oxidationsstufe Null wieder frei.

5.2.1. Ni-katalysierte Kreuzkupplung der Benzylhalogenide **130** und **222** sowie der Pyronhalogenide **96** und **135** mit dem Alan **123**

Lipshutz et al.^{[19][57]} führten erfolgreich die Ni-katalysierte Kreuzkupplung von *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten Benzylchloriden mit Ethenylalanen unter C-C-Bindungsbildung durch und berichteten von Ausbeuten in Höhe 77-93%. Auch Negishi et al.^[95] berichteten über eine Ni-vermittelte C-C-Bindungsverknüpfung von Alkenylalanen mit Benzylhalogeniden in exzellenten Ausbeuten bis zu 99%. Daher wurden zunächst nach Negishi unter identischen Bedingungen Vorversuche mit Benzylchlorid **222** und Benzylbromid **130** untersucht (vgl. Schema 72, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A28).

Schema 72. Ni-katalysierte Kupplung der Benzylhalogenide **130** bzw. **222** mit dem Alan **123**.



Die Umsetzungen ergaben das Kreuzkupplungsprodukt **131** in guten bis exzellenten Anteilen von 72% (Benzylbromid **130**) und 96% (Benzylchlorid **222**) als Hauptprodukt (vgl. Tabelle 38, Einträge 1 u. 2). Desweiteren wurde das Homokupplungsprodukt **132** bei dem ersten Versuch (Eintrag 1) in einem Anteil von 22% und bei dem zweiten Versuch (Eintrag 2) in einem Anteil von 4% als Nebenprodukt gebildet. Bei der ersten Umsetzung entstand als weiteres

Nebenprodukt zudem das Dien **136** in geringer Menge von 6%. Der hohe Anteil am Kreuzkupplungsprodukt **131** sowie der geringe Bildungsanteil an dem Homokupplungsprodukt **132** und das Ausbleiben des Diens **136** bei dem zweiten Versuch zeigte die höhere Chemoselektivität der Chloride bei den Ni-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen im Vergleich zu den entsprechenden Bromiden.

Tabelle 38. Ni-katalysierte Kreuzkupplung der Benzylhalogenide **130** bzw. **222** mit dem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **131**.

Eintrag	X	Kat [eq]	PPh ₃ [eq]	nBuLi [eq]	Lsm.	T [°C]	t [h]	130:131:132:136 (%)
1	Br	0.1	0.2	0.2	THF	0→RT	1.5	0:72:22:6
222:131:132:136								
2	Cl	0.1	0.2	0.2	THF	0→RT	1.5	0:96:4:0

Die Reaktionen wurden in THF durchgeführt.

Daraufhin wurden die entsprechenden Pyronderivate, das Bromid **96** und das Chlorid **135**, nach den in dem Schema 73 und der Tabelle 39 dargestellten Reaktionsbedingungen mit Ni^{II}[(PPh₃)₂]Cl₂ und Ni⁰[(COD)₂] untersucht. Bei dem Versuch 1 (vgl. Tabelle 39, Eintrag 1) wurde die Reduzierung des Ni(II)-Katalysators zum aktiven Nickel(0)-Katalysator unter Zugabe von nBuLi zu einer Suspension aus Ni^{II}[(PPh₃)₂]Cl₂ und PPh₃ durchgeführt und anschließend wurde die Reaktionslösung mit Brommethylpyron **96** versetzt. Die Reaktionen wurden mit Ausnahme des Versuchs 3 (Eintrag 3, 3.5 eq des Alans **123**) in Gegenwart von 1.5 eq des Alans **123** durchgeführt.

Schema 73. Ni-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** bzw. Chlormethylpyrons **135** mit dem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.

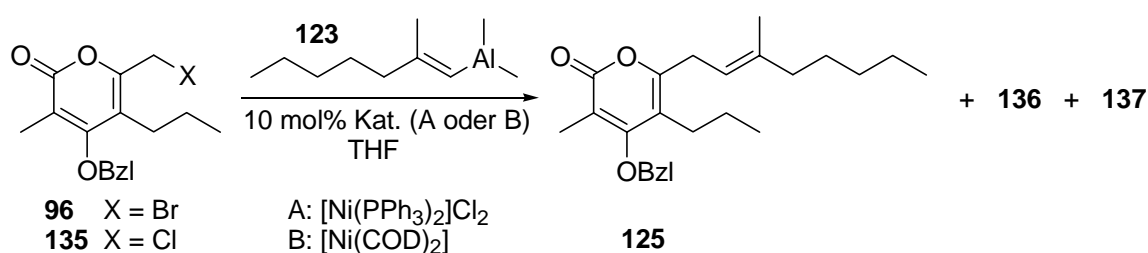


Tabelle 39. Ni-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** bzw. Chlormethylpyrons **135** mit dem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.

Eintrag	X	Kat.	Additiv	[eq]	<i>n</i> BuLi [eq]	T [°C]	t [h]	96:125:136:137
1	Br	A	PPh ₃	0.2	0.2	0→RT	1.5	0:0:44:56
2	Br	A	LiCl	1.0	0.2	0 (RT)	1.5 (3)	0:0:85:15
135:125:136:137								
3 ^{a)}	Cl	A	–	–	0.2	0→RT	7	0:20:80:0
4 ^{a)}	Cl	A	–	–	0.2	0→RT	6	73:15 ^{b)} :12:0
5	Cl	B	PPh ₃	0.2	–	RT	4.5	0:0:88:12

A: Ni^{II}[(PPh₃)₂]Cl₂. B: [Ni⁰(COD)₂]. ^{a)} DMF als Lösungsmittel. ^{b)} Das Kreuzkupplungsprodukt **125** wurde massenspektroskopisch nachgewiesen.

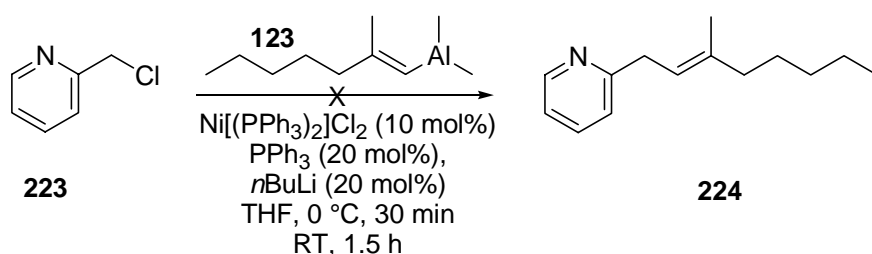
Das Spektrum des Rohproduktes des ersten Versuches (vgl. Tabelle 39, Eintrag 1) zeigte bei vollständigem Ausbleiben des gewünschten Kreuzkupplungsprodukts **125** ein Gemisch der Homokupplungsprodukte **136** (Anteil 44%, vgl. Schema 34) und **137** (Anteil 56%, vgl. Schema 34) sowie eine geringe Menge des debromierten Eduktes **89**. Die vorgenannten, bereits aus anderen Versuchen bekannten Produkte wurden massenspektroskopisch nachgewiesen. Lipshutz et al.^[19] berichteten ebenfalls von der Bildung entsprechender Homokupplungsprodukte und beschrieben, dass ein höherer Gehalt an PPh₃ zu einem höheren Bildungsanteil der Homokupplungsprodukte führen würde (je geringer der Anteil an PPh₃, umso höher der Bildungsanteil des Kreuzkupplungsprodukts und umso geringer der Bildungsanteil der Homokupplungsprodukte). Bei dem zweiten Versuch (vgl. Tabelle 39, Eintrag 2) wurde daher das LiCl als Additiv in stöchiometrischer Menge eingesetzt. Es wurde das Dien **136** als Hauptprodukt in einem Anteil von 85% und das Dipyronehan **137** in einem Anteil von 15% erhalten. Als weiteres Nebenprodukt wurde das debromierte Edukt **89** gebildet, dessen Anteil aufgrund von Verunreinigungen nicht angegeben werden konnte. Die in Gegenwart von [Ni(PPh₃)₂]Cl₂ durchgeführten Versuche (vgl. Tabelle 39, Einträge 3 u. 4) wurden mit Chlormethylpyron **135** ohne Ligandenzusatz (in Abwesenheit von PPh₃ und LiCl) in THF und DMF durchgeführt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A29). Während bei dem Versuch 3 das Dien **136** als Hauptprodukt (Anteil 80%) und das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **125** als Nebenprodukt (Anteil 20%) erhalten wurden, wurde bei der Umsetzung 4 ein Gemisch aus dem Edukt **135** (Anteil 73%), dem Kreuzkupplungsprodukt **125** (Anteil 15%) und dem Dien **136** (Anteil 12%) erzielt. Die Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **125** wurde massenspektroskopisch untersucht und nachgewiesen.

Lipshutz et al.^[19] hatten in ihrer Veröffentlichung von der exzellenten Ausbeutesteigerung der Kreuzkupplungsbildung unter Verwendung von Ni(0)-Katalysatoren wie $[\text{Ni}^0(\text{COD})_2]$ in Anwesenheit von 5-10 mol% an PPh_3 bei 50 °C berichtet, wodurch der Bildungsanteil der Homokupplungsprodukte bis auf 5-10% herabgesetzt werden konnte. Der Versuch 5 (vgl. Tabelle 39, Eintrag 5) wurde daher unter Verwendung von $[\text{Ni}^0(\text{COD})_2]$ und PPh_3 untersucht. Hierbei wurde das Dien **136** (vgl. Schema 34) in einem Anteil von 88% als Hauptprodukt gebildet. Daneben ergab die Versuchsauswertung die geringfügige Bildung einer dechlorierten Verbindung.

5.2.2. Ni-katalysierte Kreuzkupplung der Chlormethylpyridine **223** und **179** mit dem Alan **123**

Neben den Pyronen wurden auch Pyridine zur Ni-katalysierten Kreuzkupplung mit dem Alan **123** eingesetzt. Hierbei handelte es sich um die Chlormethylpyridine **223** (vgl. Schema 74) und **179** (vgl. Schema 75). Der Ni-katalysierte Kreuzkupplungsversuch mit Chlormethylpyridin **223** und dem Alan **123** wurde in vollständiger Analogie zu dem Versuch mit $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$, PPh_3 , $n\text{BuLi}$ und 1.5 eq Alan **123** nach Lipshutz^[19] durchgeführt (vgl. Tabelle 39, Eintrag 1). Hierbei wurden in einer sauberen Umsetzung das Kreuzkupplungsprodukt **131** in einem Anteil von 69% und das Dien **136** in einem Anteil von 31% als Produkte erhalten.

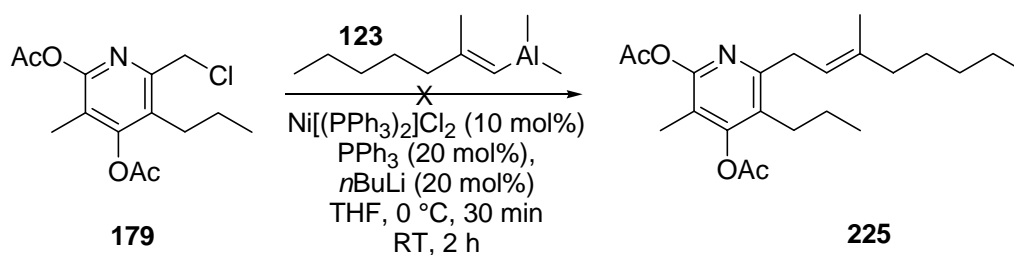
Schema 74. Ni-katalysierte Kreuzkupplung des Chlormethylpyridins **223** mit dem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **223**.



Die mit dem Chlormethylpyridin **179** durchgeführte Ni-katalysierte Umsetzung mit $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$, PPh_3 , $n\text{BuLi}$ und dem Alan **123** (2.25 eq) blieb erfolglos (vgl. Schema 75). Es konnten keine Spuren des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **225** erhalten werden. Die

Umsetzung lieferte lediglich ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **179** in einem Anteil von 52% und dem Homokupplungsprodukt **136** (vgl. Schema 34) als Dien in einem Anteil von 48%.

Schema 75. Ni-katalysierte Kreuzkupplung des Chlormethylpyridins **179** mit dem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **225**.

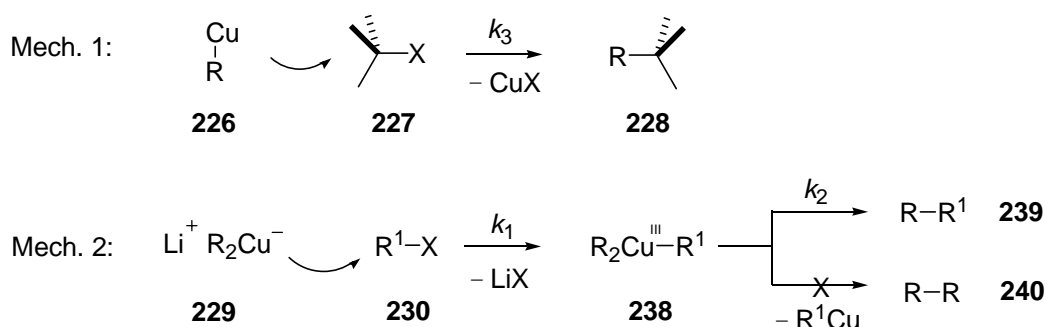


5.3. Cu-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Organokupferreagentien werden im Allgemeinen als die nützlichsten Synthesereagentien unter den übergangsmetallorganischen Verbindungen angesehen.^[96] Insbesondere Alkylierungen und Allylierungen lassen sich häufig mit Organocupraten besser als mit anderen metallorganischen Reagentien realisieren.^[96] Daher wurde auch im Rahmen dieser Dissertation die Untersuchung Cu-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen geplant.

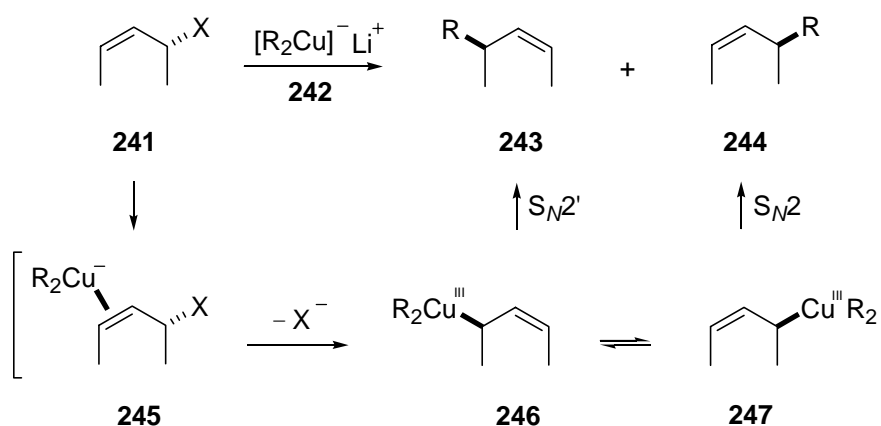
In der Literatur berichtete unter anderem Nakamura über Cu-katalysierte S_N2 - bzw. S_N2' -Substitutionsreaktionen. Nach seiner Ansicht lässt sich die Substitutionsreaktion eines Alkylhalogenids mit einem harten Nucleophil wie einem Alkylanion am einfachsten mit Hilfe der Organokupferchemie realisieren. Für den Ablauf einer S_N2 -Reaktion eines Alkylhalogenids (**227** bzw. **230**) mit einem Alkylanion sind zwei Mechanismen diskutiert worden (vgl. Schema 76).^[96] Der Erste verläuft über eine einfache S_N2 -Substitution durch die anionische Gruppe R **226**. Der zweite Vorschlag nimmt eine geschwindigkeitsbestimmende Verdrängung der Abgangsgruppe, bei der Kupfer **238** eine negative Formalladung trägt, und die anschließende Bildung des Trialkylkupfer(III)-Intermediates **238** an, aus welchem sich durch reduktive Eliminierung das Kreuzkupplungsprodukt **241** bildet.

Schema 76. Mögliche Mechanismen der Alkylierung durch Kupfer-Reagentien.



Für die Cu-katalysierte allylische Substitutionsreaktion wird ein Übergangszustand entsprechend dem im Schema 77 dargestellten Mechanismus vertreten.^[96] Hiernach führt der Angriff des anionischen Kupfer(I)-Intermediates **242** auf das Allylhalogenid **241** zur Bildung des π -Komplexes **245**. Der S_N2' -Angriff des Cuprates führt unter Umlagerung der Doppelbindung und Verdrängung der Abgangsgruppe zur Bildung der Cu(III)-Spezies **246**. Parallel führt der unter direkter Verdrängung der Abgangsgruppe verlaufende S_N2 -Angriff zur Bildung der Cu(III)-Spezies **247**, die mit der Organokupfer-Verbindung **246** im dynamischen Gleichgewicht steht. Die abschließende reduktive Eliminierung führt schließlich zur Bildung eines Gemisches aus dem S_N2' -Produkt **243** und dem S_N2 -Produkt **244**.

Schema 77. S_N2' -Allylierung mit konkurrierendem S_N2 -Reaktionsweg.



5.3.1. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit Alanen

Flemming et al.^[97] beschrieben die CuCN-katalysierte und hoch selektive S_N'-Reaktion von Allylphosphaten mit verschiedenen Alkylalanen unter C-C-Bindungsbildung. Die von ihnen durchgeführte Umsetzung des Geraniolphosphats mit 2.0 eq AlMe₃ unter Verwendung von 10 mol% des Katalysators CuCN in THF bei -15 °C lieferte die gewünschte C-C-Bindungsverknüpfung in 93%iger Ausbeute, wobei ausschließlich das S_N'-Produkt und nicht das S_N-Produkt erhalten wurde. Fleming et al. berichteten desweiteren von der leicht durchführbaren Synthese der Ethenylalane durch Hydro- bzw. Carboaluminierungsreaktionen der Alkine. Ihnen gelang die Cu-katalytische Übertragung der aus DIBAH generierten Ethenylalane auf das Geraniolphosphat in einer Ausbeute von 62%.

Schema 78. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit dem in situ generierten (*E*)-1-Heptenyldiisobutylalan **202** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **203**.

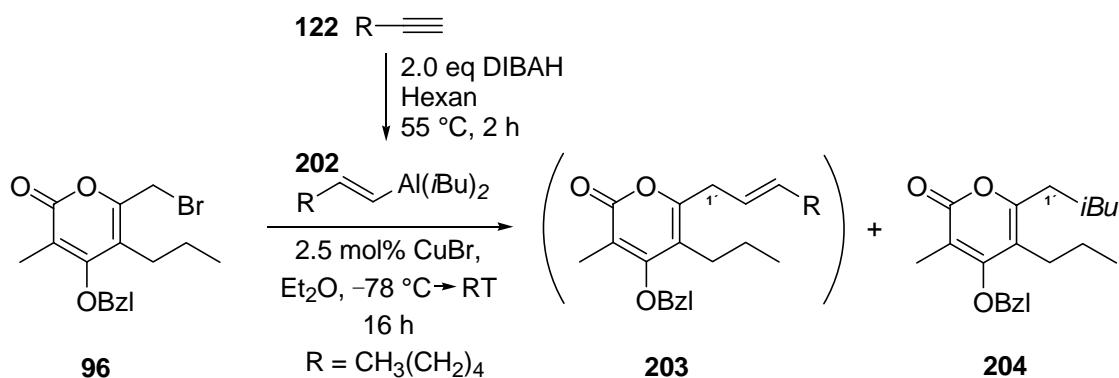


Tabelle 40. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit den in situ generierten Alanen **202** bzw. **123** zu den Kreuzkupplungsprodukten **203** bzw. **125**.

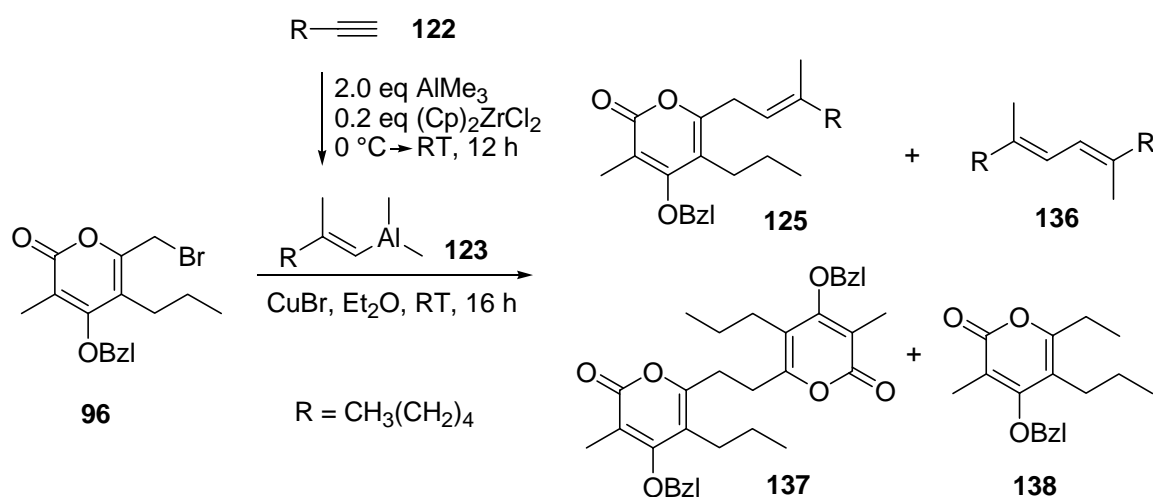
Eintrag	202 [eq]	CuBr [mol%]	t [°C]	96:203:136:137:204 (%)
1	2.0	2.5	-78→RT	35:0:0:2:63
				96:125:136:137:138
2 ^{a)}	2.0	2.5	-100→RT	0:0:11:2:87
3	2.0	2.5	-100→RT	8:0:0:2:80
4 ^{b)}	2.0	1.25	-78→RT	90:0:0:0:10

^{a)} Die Reaktion wurde in Anwesenheit von 5 mol% ZnCl₂ durchgeführt. ^{b)} Das Alan **123** wurde unter Verwendung von 1 eq AlMe₃ generiert.

Der Vorversuch zur Cu-katalytischen C-C-Bindungsbildung wurde mit Brommethylpyron **96** und (*E*)-1-Heptenyldiisobutylalan **202** nach Fleming durchgeführt (vgl. Schema 78, Tabelle 40, Eintrag 1). Die Umsetzung lieferte ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **96** (Anteil 35%), dem Dipyronethan **137** (Anteil 2%) als Homokupplungsprodukt des Brommethylpyrons **96** und der an der C-1'-Position isobutylierten Verbindung **204** (Anteil 63%) als unerwünschtes Hauptprodukt (vgl. Schema 78). Für das 1'-Protonensignal der Isobutylgruppe wurde eine Multipllett bei 2.38-2.51 ppm beobachtet. Es wurde keine weitere Reinigung und Charakterisierung der unerwünschten Verbindung **204** unternommen.

Die Cu-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit dem Dimethylalan **123** wurden nach den in der Tabelle 40 (Einträge 2-5) angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt (vgl. Schema 79). Die Generierung des eingesetzten Dimethylalans **123** wurde unter Zugabe von AlMe₃ bei 0 °C mit 1-Heptin (**122**) und Cp₂ZrCl₂ durchgeführt. Die zitronengelbe Alanlösung wurde anschließend bei tiefer Temperatur (vgl. Tabelle 40) zu einer Suspension aus Brommethylpyron **96** und CuBr transferiert und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

Schema 79. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit dem in situ generierten Dimethylalan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.



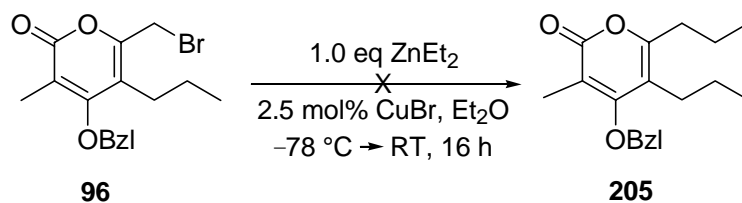
Es konnte bei keiner der Umsetzungen mit Dimethylalan **123** das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **125** beobachtet werden (vgl. Tabelle 40, Einträge 2-4). Während die Versuche 2

und 3 (Einträge 2 u. 3) hauptsächlich das methylierte Produkt **138** (Quartett bei 2.58 ppm für das 1'-Protonensignal) in Anteilen von 87% und 80% ergaben, wurde bei dem Versuch 4 (Eintrag 4) neben der methylierten Verbindung **138** (Anteil 10%) das unumgesetzte Brommethylpyron **96** (Anteil 90%) zurückerhalten. Das Problem der unerwünschten Methylierung war auch bei den Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit dem Alanat **124** aufgetreten (vgl. Abschnitt 2.2.2.2). Der geringe Anteil an dem Methylierungsprodukt **138** bei dem Versuch 4 wurde darauf zurückgeführt, dass die Carboaluminierung zu dem Alan **123** wohl nur teilweise erfolgte, so dass auch in diesem Versuch noch unverbrauchtes AlMe_3 vorlag, worüber die Methylierung verlaufen sein könnte.

Zur Klärung des Einflusses des Cu-Katalysators auf die Bildung der unerwünschten Produkte wurde eine Cu-katalysatorfreie Umsetzung des Brommethylpyrons **96** mit dem Dimethylalan **123** in THF bei einer Temperatur von 0 °C durchgeführt. Die Reaktion führte weder zur Bildung des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes noch zur Bildung des bei den vorherigen Versuchen erhaltenen unerwünschten Methylierungsprodukt **138**. Stattdessen wurden das 1,3-Dien **136** als Homokupplungsprodukt in einem Anteil von 83% und das unumgesetzte Edukt **96** in einem Anteil von 17% erhalten. Durch die unerwartete Bildung des Homokupplungsproduktes konnten weder der Einfluss des Cu-Katalysators noch die Ursache des Methylierungseffektes geklärt werden.

Zur Überprüfung, ob auch in Abwesenheit von AlMe_3 eine Alkylübertragung stattfindet, wurde zudem ein Cu-katalysierter Alkylübertragungsversuch mit Diethylzink (ZnEt_2) unter im übrigen identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt (vgl. Schema 80). Das Ergebnis dieses Versuches, bei dem neben einer geringen Menge des Homokupplungsprodukts **137** (Anteil 4%) hauptsächlich nur das eingesetzte Bromid **96** (Anteil 96%) zurückerhalten wurde, entsprach dem Ergebnis des Versuchs 4 (vgl. Tabelle 40, Eintrag 4). Das Ausbleiben des alkylierten Produktes **205** wurde darauf zurückgeführt, dass wahrscheinlich keine Übertragung der Ethylgruppe auf das Kupfer (Ummetallierung) stattgefunden hatte. Dies könnte mit der im Vergleich zu Aluminium schwächeren Lewis-Acidität des Zinks erklärt werden. Zum Gelingen der Ummetallierungsreaktion wäre im Falle des Zinks vermutlich die Unterstützung einer Lewissäure nötig gewesen.

Schema 80. Cu-katalysierter Alkylierungsversuch des Brommethylpyrons **96** mit Diethylzink zu dem Kreuzkupplungsprodukt **205**.



Im Hinblick auf die zuvor dargestellten Ergebnisse der Versuche zu den Cu-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit in situ generierten Alanen, bei denen anstatt der Bildung des Kreuzkupplungsproduktes fast ausschließlich die unerwünschte methylierte Verbindung **138** gebildet wurde, wurde zur Vermeidung des Alkylierungsprozesses der Einsatz AlMe_3 -freien Alans **123** in Betracht gezogen (vgl. Schema 81). Hierzu wurde das AlMe_3 -freie Dimethylalan **123** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift A5 (s. Exp. Teil, Variante 1 bzw 2) dargestellt. Die Kreuzkupplungsreaktionen wurden unter Einsatz der Cu-Katalysatoren CuCl , CuBr , CuI und CuCN untersucht. Eine Lösung von Dimethylalan **123** wurde unter den in der Tabelle 41 angegebenen Reaktionstemperaturen zu einer Lösung von Brommethylpyron **96** und dem Katalysator zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt.

Schema 81. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit dem AlMe_3 -freiem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.

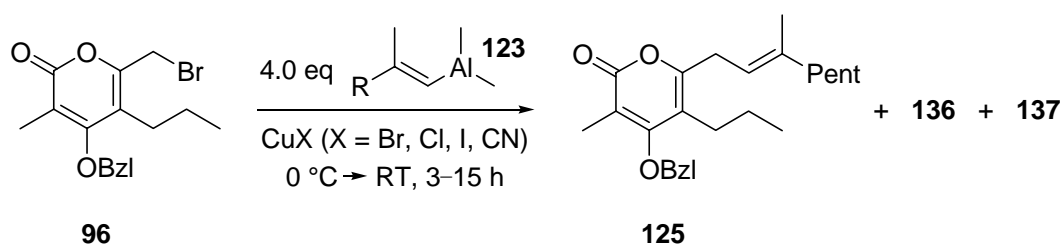


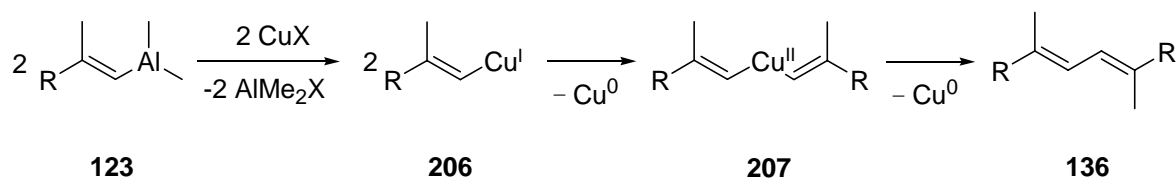
Tabelle 41. Cu-katalysierte Kupplung des Brommethylpyrons **96** mit dem AlMe₃-freiem Alan **123** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **125**.

Eintrag	CuX-Katalysator	CuX [mol%]	LSM	T [°C]	t [h]	96:125:136:137 (%)
1	CuBr	10	Et ₂ O	0→RT	3.0	0:0:100:0
2	CuBr	10	THF	0→RT	4.5	0:0:89:11
3	CuCN·2LiCl	10	THF	0→RT	15	0:0:71:29
4	CuBr	2.5	Et ₂ O	-78→RT	15	0:0:89:11
5	CuCl	2.5	Toluol	-78→RT	15	Zersetzung
6	CuI	2.5	THF	0→RT	15	0:0:95:5

Bei keiner der durchgeführten Umsetzungen konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **125** erhalten werden (vgl. Tabelle 41, Einträge 1-6). Während die Umsetzung in Anwesenheit von CuCl (vgl. Tabelle 41, Eintrag 5) zur vollständigen Zersetzung des Brommethylpyrons **96** führte, bildeten sich bei allen anderen Umsetzungen das Homokupplungsprodukt **137** (vgl. Schema 34) als Neben- sowie das Dien **136** (vgl. Schema 34) als Hauptprodukt. Das vollständige Ausbleiben des Kreuzkupplungsprodukts **125** bei allen in Tabelle 41 aufgeführten Umsetzungen dürfte auch hier damit zu begründen sein, dass Alkenylreste unter diesen Bedingungen im Gegensatz zu den Alkylresten nicht übertragen werden. Daher erfolgt bei Einsatz des AlMe₃-freien Alans **123** die Homokupplung der Alkenylreste, was Kupfer-katalytisch unterstützt bzw. gesteuert worden sein könnte. Die Ergebnisse der Versuche unter Einsatz von AlMe₃-freien Alanen, bei denen die Bildung des methylierten Produktes ausblieb, stützten zudem die zuvor aufgestellte Annahme, dass die Gründe für die Bildung der alkylierten Produkte **138** und **204** bei den Versuchen mit in situ generierten Alanen (vgl. Schema 78) auf die Anwesenheit von unverbrauchtem freiem AlMe₃ bzw. DIBAH in dem Reaktionsmedium zurückzuführen ist.

Die Cu-katalysierte Synthese von 1,3-Dienen, die mit dem bei den Versuchen mit AlMe₃-freien Alanen als Hauptprodukt erhaltenen Dien **136** vergleichbar sind, wurde auch in der Literatur beschrieben. Zweifel et al.^[98] berichteten von der Cu-katalysierten stereoselektiven Synthese von 1,3-Dienen aus Alkinen über eine Addition des Kupferchlorids (20 mol%) an die Ethenylalane, bei der die *trans,trans*-1,3-Diene erfolgreich in Ausbeuten von 67-73% synthetisiert wurden. Die Bildung der 1,3-Diene soll hiernach unter Ausscheidung von schwarzem Kupfer (Cu⁰) erfolgt sein (vgl. Schema 82).

Schema 82. Cu-katalysierte Bildung des Diens **136** aus dem Alan **123** nach Zweifel.



Unter der Annahme einer Bildung der 1,3-Diene unter Ausscheidung von schwarzem Kupfer (Cu^0) nach Zweifel müsste das Alkenylalan **123** im ersten Teilschritt eine Transmetallierung auf CuX eingehen, deren Ursache die starke Affinität des Aluminiums zu den Halogeniden sein sollte (vgl. Schema 82). Unter Ausscheidung von AlMe_2X führt dies zur Bildung des Cu(I) -Intermediates **206**. Im nächsten Schritt der Katalyse würde das gebildete Cu(I) -Intermediat **206** mit einem weiteren Cuprat(I)organyl **206** unter Ausscheidung des Cu^0 zur Bildung des Cu(II) **207** führen. Die anschließende reduktive Eliminierung unter Ausscheidung von Cu(0) würde dann die Bildung des Diens **136** ergeben. Die von Zweifel angenommene Bildung des Diens unter Ausscheidung von Cu(0) lässt sich jedoch nicht mit den Ergebnissen der in der Tabelle 41 aufgeführten Versuche vereinbaren. Zum einen kann der von Zweifel behauptete Mechanismus nur unter stöchiometrischer Menge an Katalysator ablaufen. Die in der Tabelle 41 aufgeführten Versuche wurden jedoch alle in Gegenwart von 2.5-10 mol% des Cu -Katalysators durchgeführt. Desweiteren spricht gegen die Annahme von Zweifel, dass bei dem oben beschriebenen Versuch ohne Einsatz eines Cu -Katalysators das 1,3-Dien **136** in einem Anteil von 83% gebildet wurde. Schließlich könnte der von Zweifel beschriebene Reaktionsweg nur dann erklärt werden, wenn das entstandene schwarze Kupfer durch in der Reaktionslösung vorhandene geeignete Oxidationsmittel in das Cu(I) regeneriert worden wäre. Nach den Reaktionsbedingungen der in der Tabelle 41 aufgeführten Versuche dürfte diese Voraussetzung aber mangels Vorhandenseins eines Oxidationsmittels nicht vorgelegen haben. Zur Ursache der Bildung des Diens **136** wurden allerdings keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Als Zwischenergebnis der obigen Versuche konnte festgehalten werden, dass unter den bisherigen Versuchsbedingungen (insb. Einsatz von aus stöchiometrischen bzw. überschüssigen Mengen AlMe_3 in situ generierten Alanen sowie von AlMe_3 -freien Alanen) nur eine Übertragung von Alkylresten nicht jedoch die für die Iromycinsynthese erforderliche Übertragung der langkettigen Alkenylreste erzielt werden konnte. Zur Klärung der Frage, ob eine generelle

Möglichkeit der Übertragung von Alkenylresten auf das Brommethylpyron **96** unter Cu-Katalyse besteht, wurden weitere Cu-katalysierte Versuche zur Übertragbarkeit diverser organischer Reste von aus Aluminiumchloriden hergestellten Alanen durchgeführt.

Zunächst wurden Cu-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen mit aus Grignard-Reagentien und Aluminiumchloriden generierten trisubstituierten Alanen untersucht. Die hierzu benötigten Dialkylaluminiummonochloride bzw. Alkylaluminiumdichloride wurden aus Synproportionsreaktionen der entsprechenden Aluminiumtrialkyle mit Trichloraluminium (AlCl_3) nach Arbeitsvorschriften von Pawlenko^[99] und Collette^[100] synthetisiert. Die Alane Et_2AlCl , EtAlCl_2 , $(\text{Isobutyl})_2\text{AlCl}$, $(\text{Isobutyl})_{1.5}\text{Al}(\text{Cl})_{1.5}$ und MeAlCl_2 wurden entsprechend dargestellt und nach Herstellung einer jeweils 1.0 M Lösung der jeweiligen Triorganylalane mit Brommethylpyron **96** und Cu-Katalysator (2.5 mol% CuBr) umgesetzt (vgl. Schemata 83 und 84, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A26).

Zur Feststellung, ob eine Transmetallierung zwischen dem Aluminiumchlorid und den Grignard-Reagenzien stattfindet, wurde zunächst die im Schema 83 dargestellte Alkylierung des Brommethylpyrons **96** untersucht. Der durchgeführte Propylierungsversuch (vgl. Tabelle 42, Eintrag 1) ergab ein Gemisch aus dem Bromid **96** (Anteil 11%), dem Homokupplungsprodukt **137** (Anteil 21%) und dem propylierten Produkt **212** (Anteil 68%), dessen Erhalt als Nachweis für die erfolgte Transmetallierung gewertet wurde. Für die Bildung des propylierten Produktes **212** sprach das erhaltene Multipllett im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 2.55 ppm, welches der C-1'-Position zugeordnet wurde und trotz einer geringen Chemoselektivität die C-C-Bindungsbildung bestätigte.

Schema 83. Cu-katalysierte Kupplung des Brommethylpyrons **96** mit dem aus der Ummetallierung von Grignard-Reagenzien und Monochlordiethylalan **231** generierten Propylalan **232**.

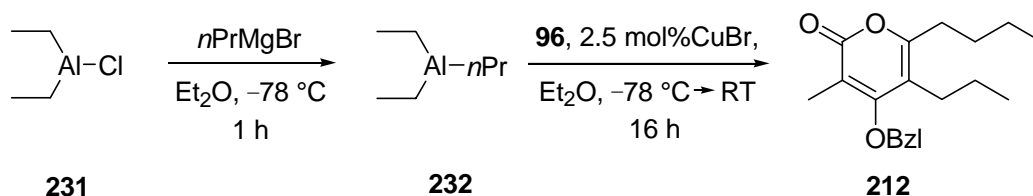
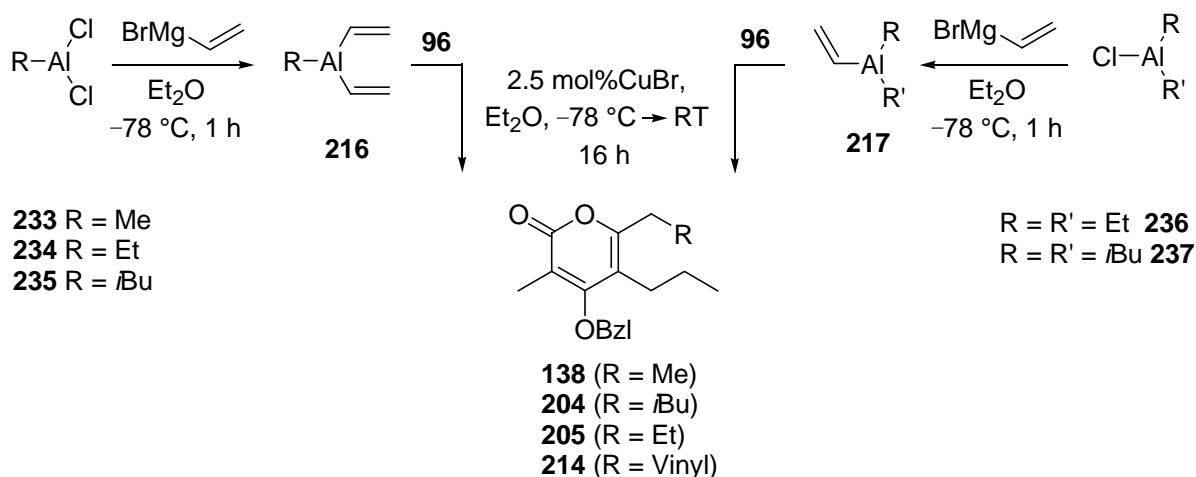


Tabelle 42. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Bromids **96** mit aus der Ummetallierung von Grignard-Reagenzien und Mono- bzw. Dichloraluminium generierten Alanen.

Eintrag	Aluminiumchlorid	Generiertes Alan	[eq]	Übertragene Gruppen	96:205:212:137 (%)
1	Et ₂ AlCl	Et ₂ AlPr	2.0	Propyl	11:0:68:21 96:205:214:137
2	Et ₂ AlCl	Et ₂ Al-Vinyl	2.0	Ethyl	90:10:0:0
3	Et ₂ AlCl	Et ₂ Al-Vinyl	4.0	Ethyl/Vinyl	6:41:42:11
4	EtAlCl ₂	EtAl-(Vinyl) ₂	4.0	Vinyl	66:0:32:2 96:204:214:137
5	(Isobutyl) ₂ AlCl	(Isobutyl) ₂ Al-Vinyl	4.0	<i>i</i> Bu/Vinyl	47:18:30:5
6	(Isobutyl)AlCl ₂	(Isobutyl)Al-(Vinyl) ₂	2.0	<i>i</i> Bu/Vinyl	0:48:42:10 96:138:214:137
7	MeAlCl ₂	MeAl-(Vinyl) ₂	2.0	Vinyl	0:0:91:9

Der Vinylierungsversuch mit 2.0 eq Diethylvinylalan [(Et)₂Al-Vinyl] führte fast nur zur Reisolierung des eingesetzten Brommethylpyrons **96** (vgl. Tabelle 42, Eintrag 2). Die angestrebte Vinylierung des Bromids **96** unter Verwendung von 4.0 eq des Diethylvinylalans [(Et)₂Al-Vinyl] (vgl. Tabelle 42, Eintrag 3) verlief ebenfalls unter geringer Selektivität. Es wurde bei unvollständiger Umsetzung neben dem Homokupplungsprodukt **137** (Anteil 11%) ein Gemisch aus der ethylierten Verbindung **205** (Anteil 41%, vgl. Schema 80) und dem vinylierten Produkt **214** (Anteil 42%, vgl. Schema 84) erhalten.

Schema 84. Cu-katalysierte Kupplung des Brommethylpyrons **96** mit den aus der Ummetallierung von Grignard-Reagenzien und Mono- bzw. Dichloraluminium generierten Alanen **217** und **216**.



Der in dem Versuch 4 (vgl. Tabelle 42, Eintrag 4) erfolgte Einsatz von 4.0 eq Divinylethylalan EthylAl-(Vinyl)₂ zur Erhöhung der Übertragungsrate der Vinylierungsgruppe führte zwar zu einer Selektivitätssteigerung, es konnte aber kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Die Versuche 5 und 6 (vgl. Tabelle 42, Einträge 5 u. 6) unter Verwendung der mit sterisch anspruchsvolleren Alkylgruppen substituierten Mono- und Divinylalane (*iso*Bu)₂Al-Vinyl bzw. (*iso*Bu)Al-(Vinyl)₂ verliefen ebenfalls unselektiv. Es wurde neben dem Vinylierungsprodukt **214** (Anteile 30% und 42%) auch die Verbindung **204** (vgl. Schema 78) in Anteilen von 18% und 48% gebildet. Unter Verwendung von 2.0 eq MeAl(Vinyl)₂ bei der Reaktion 7 (vgl. Tabelle 42, Eintrag 7) konnte das Brommethylpyron **96** entgegen der Erfahrungen aus den Versuchen 5 und 6 – trotz geringem sterischen Anspruch wurde keine Methylübertragung beobachtet – hoch selektiv in die vinylierte Verbindung **214** (Anteil 91%) überführt werden. Daneben wurde nur eine geringe Menge an Homokupplungsprodukt **137** (9%) gebildet. Eine Bildung des Diens **136** (vgl. Schema 34) konnte nicht sicher bestätigt werden, wird jedoch aufgrund der Überlappung der olefinischen Signale der Vinylgruppe bei 5.9-6.02 ppm mit dem olefinischen Singulettsignal des Diens **136** bei 6.0 ppm auch nicht definitiv ausgeschlossen.

Als Gesamtergebnis der Versuche mit den aus Aluminiumchloriden dargestellten Alanen ließ sich feststellen, dass die der Alkenylgruppe vergleichbare olefinische Vinylgruppe gegenüber den Alkylgruppen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Versuche aus den Tabellen 40 und 41 am Besten übertragen werden konnte (Rangfolge der Übertragbarkeit nach Tabelle 42: Vinyl > Propyl > Ethyl > Isobutyl > Methyl).

Aufgrund des gelungenen Cu-katalysierten Vinylierungsversuches des Brommethylpyrons **96** (vgl. Tabelle 42, Eintrag 7), der die grundsätzliche Übertragbarkeit von Alkenylgruppen aufzeigte, wurden die Untersuchungen zu den Cu-katalysierten Kreuzkupplungsversuchen des Brommethylpyrons **96** fortgesetzt. Die Ummetallierung wurde allerdings aufgrund der höheren Reaktivität an Stelle von Grignard-Reagentien mit *tert*-BuLi durchgeführt. In die Cu-katalysierten Kreuzkupplungsversuche wurden daher die aus Et₂AlCl bzw EtAlCl₂ und Heptenyllithium **209** generierten Alane **219** bzw. **220** eingesetzt (vgl. Schema 85). Das für die Darstellung des Heptenyllithiums **209** als Ausgangssubstanz benötigte Heptenylbromid **196** wurde nach der Allg. Arbeitsvorschrift A22 (s. Exp. Teil) dargestellt.

5.3.2. Cu-katalysierte Kreuzkupplung von Lithium-Alkenylen mit Benzylbromid bzw. Brommethylpyron

Högeberg et al.^[101] berichteten von der erfolgreichen Synthese von 1,4-Dienen durch die Kreuzkupplung vinyliischer Cuprate mit Allylhalogeniden unter Brom-Lithium-Austausch. Die Lithium-bis(organyl)-Cuprate generierten sie mit *tert*-Butylammonium-Kupferdibromid [(TBA)Cu(I)Br₂] und entsprechenden Vinyl-Lithiumorganylen, die durch Behandlung von Vinylbromid mit Lithiumorganylen dargestellt wurden. Seebach et al.^[102] beschrieben ebenfalls die erfolgreiche Umwandlung von Vinylhalogeniden in Alkenyllithiumverbindungen durch Brom-Lithium-Austausch. Zudem berichteten Nicolaou et al.^[103] von einer katalysatorfreien C-C-Bindungsverknüpfung eines Lithiumorganyls bei der Synthese von Pheromonen mit Vinylbromiden (Ausbeute von 82%), bei der das Lithiumorganyl unter Anwendung von *t*BuLi aus Allylbromid generiert wurde.

Die Vorversuche zur geplanten C-C-Bindungsverknüpfung auf dem Weg zur Synthese des Iromycin-Vorläufers **125** wurden zunächst mit Benzylbromid **130** und Heptenyliodid **195** in Gegenwart von katalytischen sowie stöchiometrischen Mengen an Kupfer durchgeführt (vgl. Schema 86). Nach dem im Schema 86 dargestellten Reaktionsablauf wird durch den Einsatz von *tert*-Butyllithium vinyliisch gebundenes Iod gegen Lithium ausgetauscht. Die Umsetzung des Heptenyllithiums **209** führt in Anwesenheit des Cu-Katalysators zur Bildung des Cuprats als Intermediat (in katalytisch bzw. stöchiometrisch gebildeter Menge), das als Nucleophil in einer S_N-Reaktion das Bromid des Benzylbromids **130** als Abgangsgruppe verdrängt und das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **131** liefert. Seebach wies bei seinen Untersuchungen nach, dass zum vollständigen Austausch von 1.0 eq vinyliisch gebundenem Brom bei -78 °C 2.0 eq des *tert*-Butyllithiums erforderlich sind. Als Grund hierfür wurden die schnelle Reaktion des intermediär entstehenden *tert*-Butylbromids mit *tert*-Butyllithium zu LiBr und die daraus resultierende Bildung von Isobuten und Isobutan genannt. Entsprechend der Vorgaben von Seebach wurde das Lithiumorganyl **209** ausgehend von 1.0 eq Heptenyliodid **195** und 2.0 eq *tert*-BuLi bei -78 °C generiert. Anschließend wurde eine Lösung aus Benzylbromid **130** (0.85 eq) und dem Cu-Katalysator (entsprechend der in der Tabelle 44 angegebenen Menge) zur orangenen Lithiumorganyllösung **209** gegeben.

Schema 86. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Heptenyllithiums **209** mit dem Benzylbromid **130** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **131**.

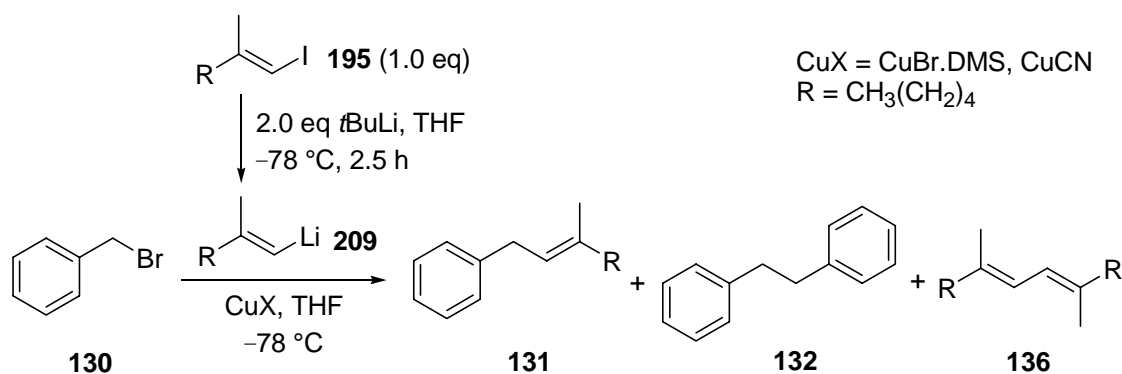


Tabelle 44. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Heptenyllithiums **209** mit dem Benzylbromid **130** zu dem Kreuzkupplungsprodukt **131**.

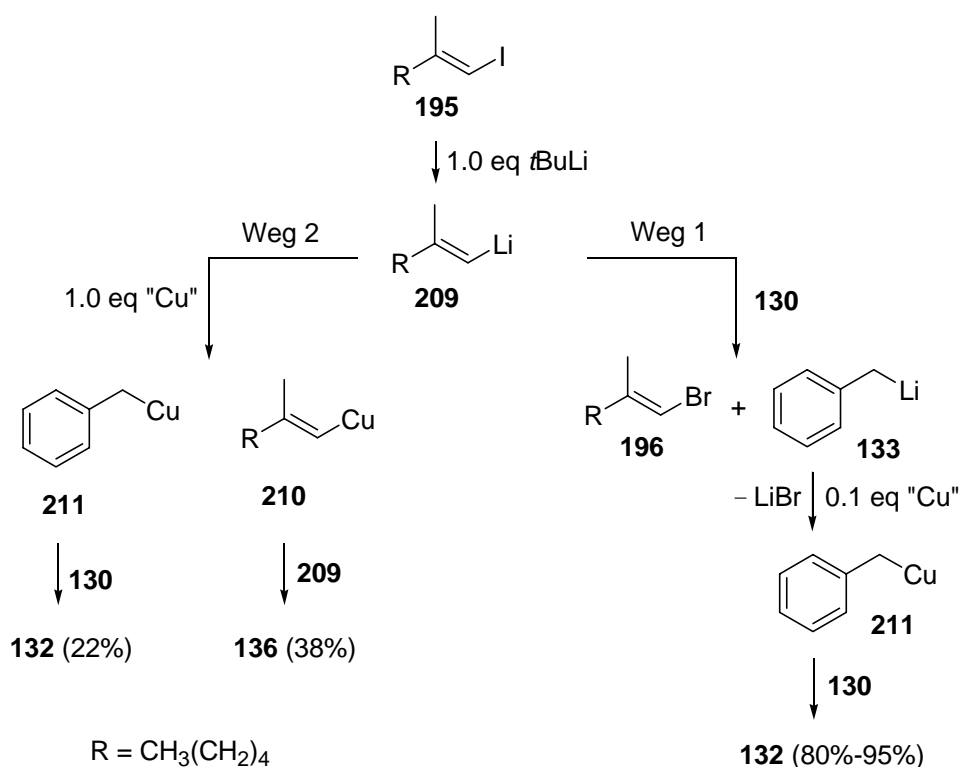
Eintrag	Kat. [eq]	t [h]	130:131:132:136 (%)
1	0.1 (A)	1.5	0:0:95:5
2	1.0 (A)	15	40:0:22:38
3	0.1 (B)	1.5	0:0:80:20

A: CuBr·DMS. B: CuCN.

Bei keiner der Cu-vermittelten Umsetzungen (vgl. Tabelle 44, Einträge 1-3) konnte die Bildung des angestrebten Kreuzkupplungsprodukts **131** beobachtet werden. Während die mit 0.1 eq an Cu-Katalysatoren (CuBr·DMS und CuCN) durchgeführten Versuche (Einträge 1 u. 3) die Homokupplungsverbindung **132** als Hauptprodukt (Anteil 95% bzw. 80%) lieferten, ergab der in stöchiometrischer Menge an CuBr durchgeführte Versuch (Eintrag 2) nach 15 h ein Gemisch aus dem unumgesetzten Benzylbromid **130** (Anteil 40%), dem Homokupplungsprodukt **132** (Anteil 22%) und dem Dien **136** (Anteil 38%). Desweiteren erhielt man bei allen Versuchen das Dien **136** als Homokupplungsprodukt der Seitenkette in Bildungsanteilen von 5%, 38% und 20% (vgl. Tabelle 44). Die Bildung des Homokupplungsprodukts **132** in hohen Anteilen (Eintrag 1: 95%, Eintrag 3: 80%) wird auf den Einsatz einer katalytischen Menge an Kupfer (10 mol%) zurückgeführt (vgl. Schema 87). Die fast ausschließliche Bildung des Homokupplungsprodukts **132** bei dem über den Einsatz von CuX (0.1 eq CuBr·DMS und CuCN) verlaufenden Reaktionsmechanismus könnte gemäß dem Schema 87 mit der Entstehung des über den Weg 1 gebildeten Benzyllithiums **133** begründet werden. Die Bildung des Benzyllithiums **133** dürfte unter Bildung des Alkenylbromids **196** (Weg 1, Schema 87) erfolgt sein.

Da Toluol und Ethen identische pK_s -Werte aufweisen, sollte ein solcher Brom-Lithium-Austausch möglich sein. Das in Anwesenheit des Cu-Katalysators gebildete Kupferorganyl **211** kann dann in einer nucleophilen S_N2 -Reaktion das Benzylbromid **130** als Elektrophil angreifen, wodurch bevorzugt das Homokupplungsprodukt **132** gebildet wird. Das über den Weg 2 gebildete Kupferalkenyl **210** kann dagegen nach den oben beschriebenen Ergebnissen von Zweifel zum Produkt **136** abreagieren.

Schema 87. Mechanismus der Cu-katalysierten Bildung der Homokupplungsprodukte **132** und **136**.



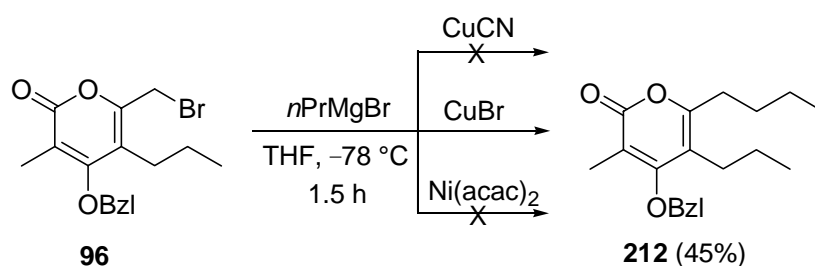
5.3.3. Cu-katalysierte Kreuzkupplung von Grignard-Reagentien mit Bromiden

Desweiteren wurde angedacht, die Verwendung von Alkenylmagnesiumbromiden als Grignard-Reagentien zur Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplung mit Brommethylpyron **96** zu untersuchen. Yamaoto et al.^[104] beschrieben die erfolgreiche S_N2' -selektive Grignard-Kupplung (Übergangsmetall-katalysierte Substitutionsreaktion von Alkylhalogeniden mit Grignard-Reagenzien nach Kharasch) mit primären Allylphosphaten an der geringer

substituierten γ -Position in Gegenwart katalytischer Mengen an Cu-Katalysatoren (CuCN·2LiCl). Yamaoto et al. berichteten zudem von der Ni- bzw. Cu-katalysierten Kreuzkupplung von Vinylgrignardorganen mit Allylphosphaten, die das Produkt der S_N2 - bzw. S_N2' -selektiven Reaktion in einem Verhältnis von 99:1 (Ni) bzw. 95:5 (Cu) ergab. Hierfür wurden 1.0 eq der Allylphosphate mit 2.0 eq Grignard-Reagenz in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in Anwesenheit von 5 mol% an CuCN·2LiCl bzw. Ni(acac)₂ umgesetzt.

Um einen geeigneten Katalysator für die geplante Kreuzkupplung zu finden, wurde zunächst das Brommethylpyron **96** in Gegenwart der Übergangsmetall-Katalysatoren CuBr, CuCN und Ni(acac)₂ untersucht (vgl. Schema 88). 1.5 eq Propylmagnesiumbromid wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von Brommethylpyron **96** und dem Katalysator (10 mol%) in THF gegeben und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Während die mit CuBr durchgeführten Alkylierungsreaktionen ein Gemisch aus dem debromierten Edukt **89** (Anteil 55%) und dem propylierten Produkt **212** (Anteil 45%) lieferten, führten die mit CuCN und Ni(acac)₂ umgesetzten Versuche zur sauberen und vollständigen Debromierung zu dem Produkt **89**. Aufgrund der erzielten Ergebnisse erwies sich der Übergangsmetallkatalysator CuBr im Vergleich zu CuCN und Ni(acac)₂ als besser geeignet.

Schema 88. Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung von Alkylmagnesiumbromiden mit dem Brommethylpyron **96**.



Zunächst wurden Vorversuche zur Vinylierung des Benzylbromids **130** entsprechend der in der Tabelle 45 angegebenen Reaktionsbedingungen in Gegenwart der Cu-Katalysatoren CuBr·DMS und CuCN durchgeführt (vgl. Schema 89). Während bei den mit CuCN und CuBr·DMS durchgeführten katalytischen Versuchen (vgl. Tabelle 45, Einträge 1 u. 2) keine Umsetzung des Bromids **130** beobachtet wurde, konnte bei den Reaktionen 3, 4 u. 5 (vgl. Ta-

belle 45, Einträge 3-5) ein Gemisch aus dem Kreuzkupplungsprodukt **213** und dem Homokupplungsprodukt **132** in Anteilen von 13:1, 21:1 und 2:1 erhalten werden. Das Ausbleiben der Umsetzung bei dem Versuch 1 (Eintrag 1) wurde auf die Verwendung von CuCN (vgl. Schema 88) zurückgeführt, bei dem Versuch 2 (Eintrag 2) wurde hingegen die kurze Reaktionszeit von 1.5 h hierfür verantwortlich gemacht. Letzteres wird durch den Vergleich mit der Reaktionszeit sowie der Reaktionstemperatur bei dem Versuch 3 (Eintrag 3) deutlich, der unter gleichen katalytischen Bedingungen von ebenfalls 10 mol%, aber bei einer längeren Reaktionszeit von 15 h über Nacht bei Raumtemperatur durchgeführt wurde und der zumindest zu einer anteiligen Bildung des Kreuzkupplungsproduktes führte. Der Bildungsanteil des Kreuzkupplungsproduktes **213** konnte bei dem Versuch 4 (Eintrag 4) unter stöchiometrischem Einsatz von 1.0 eq des Cu-Katalysators auf einen fast quantitativen Anteil von 95% erhöht werden. Die unter Verwendung von 1.0 eq des Katalysators bei 0 °C umgesetzte Reaktion (Eintrag 5) führte zu einem höheren Bildungsanteil an Homokupplungsprodukt **132**, das scheinbar bei erhöhten Temperaturen begünstigt gebildet wird.

Schema 89. Cu-katalysierte Kreuzkupplungsversuche des Benzylbromids **130** mit Vinylmagnesiumbromid zu dem Allylbenzol **213**.

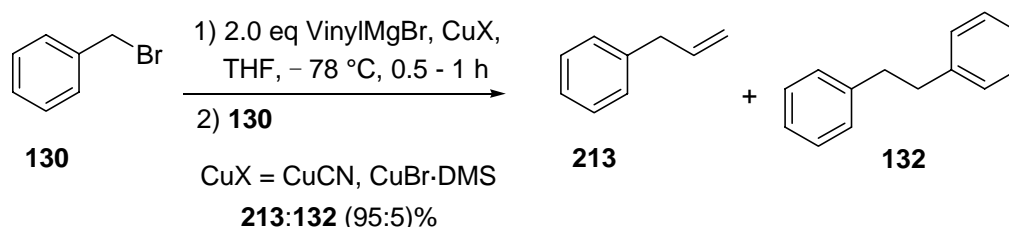


Tabelle 45. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Benzylbromids **130** mit Vinylmagnesiumbromid zu dem Allylbenzol **213**.

Eintrag	Kat.	[eq]	T [°C]	t [h]	130:213:132
1	CuCN	0.1	-78	1.5	1:0:0
2	CuBr·DMS	0.1	-78	1.5	36:0:1
3	CuBr·DMS	0.1	-78→RT	15	0:13:1
4	CuBr·DMS	1.0	-78→RT	15	0:21:1
5	CuBr·DMS	1.0	0→RT	15	0:2:1

Da bei den Vorversuchen mit dem Benzylbromid **130** die Bildung des Kreuzkupplungsproduktes **213** in Anteilen von 95% erzielt werden konnte, wurden analoge Vinylierungsexperimente mit Brommethylpyron **96** untersucht. Aufgrund der Ergebnisse der Tabelle 45 wurden die Versuche zur Vinylierung der C-1'-Position des Brommethylpyrons **96** ausschließlich mit Kupferbromiden (CuBr·DMS und CuBr) als Katalysator in Abwesenheit bzw. in Anwesenheit von ZnCl₂ zur Erhöhung der Metallaktivitäten untersucht (vgl. Schema 90). Die Vinylierungsreaktionen mit Brommethylpyron **96** wurden entsprechend den in der Tabelle 46 angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A25).

Schema 90. Cu-katalysierte Kreuzkupplungsversuche des Brommethylpyrons **96** mit Vinylmagnesiumbromid zu dem 6-Allylpyron **214**.

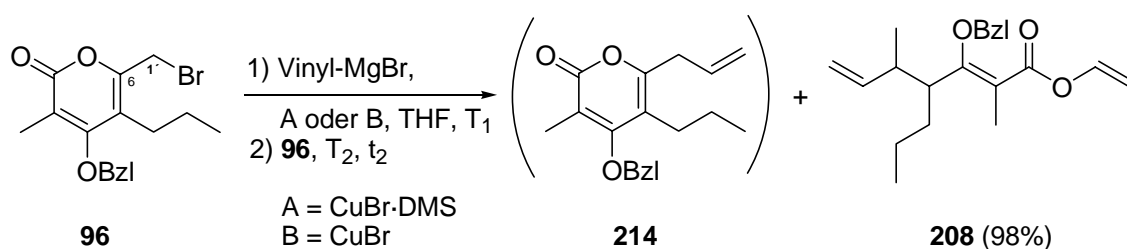


Tabelle 46. Versuche zur Cu-katalysierten Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit Vinylmagnesiumbromid in Anwesenheit bzw. Abwesenheit von ZnCl₂.

Eintrag	Vinylcuprat [eq], T ₁ [°C]	Kat. [eq]	ZnCl ₂ [eq]	Lsm.	T ₂ [°C]	t [h]	96:214:137:89:208 (%)
1	2.0, -78	1.0 (A)	–	THF	-78→RT	15	0:0:0:100:0
2	2.0, 0	1.0 (A)	–	THF	0→RT	15	Zersetzung
3	1.5, -78	0.1 (B)	–	THF	-78	1	0:0:0:100:0
4	1.5, -78	0.025 (B)	–	Et ₂ O	-78	1	1:0:1:98:0
5	1.5, -78	0.025 (B)	1.0	THF	-78	1	91:0:9:0:0
6	1.5, -78	0.025 (B)	1.0	Et ₂ O	-78	1	75:0:25:0:0
7	2.0, -100	0.025 (B)	1.0	Toluol /Et ₂ O ^{a)}	-100 -78	3 0.5	0:0:0:15:85
8	2.0, -100	0.025 (B)	0.1	Et ₂ O	-100 -78	3 0.5	0:0:0:16:84 ^{b)}
9	2.0, -100	0.025 (B)	1.0	Et ₂ O	-100 -78	3 0.5	5:0:0:45:50

A: CuBr·DMS. B: CuBr ^{a)} Toluol:Et₂O-Verhältnis 4:1. ^{b)} Die Masse des Trienesters **208** wurde massenspektroskopisch nachgewiesen.

Die in Abwesenheit von ZnCl_2 durchgeführten CuBr-DMS- und CuBr-katalysierten Versuche (vgl. Tabelle 46, Einträge 1, 3 u. 4) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ führten zur vollständigen Debromierung des Eduktes **96** und Bildung der unerwünschten Verbindung **89** (vgl. Schema 19). Der Vinylierungsversuch bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ (vgl. Tabelle 46, Eintrag 2) führte zur vollständigen Zersetzung des Eduktes **96**, sodaß eine Auswertung ausblieb. Die Versuche 3 und 4 (Einträge 3 u. 4) zeigten, dass der Debromierungsprozeß schon nach 1 h abgeschlossen war. Daraus ist eine Parallele zu den Debromierungseffekten bei den in Anwesenheit von Lithiumorganylen durchgeführten Umsetzungen mit Benzylbromid **130** und Brommethylpyron **96** zu ziehen. Die Magnesiumorganyle weisen ähnlich ihrer analogen Lithiumorganyle die Tendenz auf, als Nucleophile zu agieren. Für den Debromierungsprozess bei den Versuchen 3 und 4 könnte ein Cu-katalysierter Prozeß über die Umwandlung des Cu(I)Br zu Cu(II)Br verantwortlich sein. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die Debromierung durch das Vinylmagnesiumbromid, das große Reaktivitätsähnlichkeiten zu den Lithiumorganylen aufweist, initialisiert wurde, wobei Vinylbromid gebildet werden würde. Hierfür spricht auch, dass das Brommethylpyron **96** im Vergleich zu dem stabileren Benzylbromid **130** durch seine doppelt vinyloge Eigenschaft an der C-1'-Position stärker reaktiv und somit stärker anfällig für die erfolgte Debromierung ist. Ein ähnlicher Debromierungsprozeß bei der Cu-katalysierten Vinylierung des Benzylbromids **130** mit Vinyl-Grignard hätte zur Bildung von Toluol führen müssen (vgl. Tabelle 45), was jedoch nicht beobachtet wurde.

Desweiteren wurde durch Versuche in Anwesenheit von ZnCl_2 untersucht, ob eine Transmetallierungskaskade von Magnesium zunächst auf Zink und erst dann auf Kupfer möglich ist (vgl. Tabelle 46, Einträge 5-9). Mit Ausnahme des Versuchs 8 (Eintrag 8) wurden alle mit ZnCl_2 durchgeführten Umsetzungen unter stöchiometrischem Einsatz des Cu-Katalysators durchgeführt. Bei keinem der Versuche konnte die Bildung des gewünschten Vinylierungsprodukts **214** beobachtet werden. Aufgrund der Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurde bei den Umsetzungen 7 und 8 (Einträge 7 u. 8) auf die Entstehung eines offenkettigen Esterderivates **208** geschlossen, das über eine Ringöffnung an der ehemaligen C-6-Position und eine Debromierung an dem ehemaligen C-1'-Kohlenstoffzentrum aus dem Brommethylpyron **96** gebildet wurde. Die Ringöffnung wurde durch den nucleophilen Angriff des Vinylgrignards an der C-6-Position des Brommethylpyrons **96** initialisiert. Die anschließende Protonierung nach der Hydrolyse führte zur Bildung einer vinylierten Triensäureesterverbindung **208**. Die Auswertung der bei $-100\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführten Umsetzungen (Einträge 7-9) ergab ein Gemisch aus dem Debromierungsprodukt **89** und einer Verbindung, die als oben be-

reits beschriebener Trienester angenommen wurde. Die nach säulenchromatographischer Reinigung unternommene massenspektroskopische Untersuchung der bei dem Versuch 8 (Eintrag 8) isolierten unbekanntes Verbindung wies die Masse des mit einer Vinylgruppe zweifach funktionalisierten Trienesters **208** nach.

Die Cu-katalysierten Kreuzkupplungsversuche mit Benzylbromid **130** bzw. Brommethylpyron **96** wurden schließlich auch in Gegenwart von 2.0 eq des Grignard-Reagenz **215** und stöchiometrischer Menge des CuBr·SMe₂ als Katalysator durchgeführt (vgl. Schema 91). Der Katalysator wurde aufgrund der befürchteten Bildung des Homokupplungsproduktes (vgl. Abschnitt 5.3.2, Tabelle 44) in stöchiometrischer Menge eingesetzt. Das Grignard-Reagenz **215** wurde nach bekannten Literaturvorschriften^[105] dargestellt. Die hiermit durchgeführten Umsetzungen (vgl. Tabelle 47, Einträge 1 u. 2) verliefen sehr unsauber und schienen daher für die geplante Synthese nicht als geeignet (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift A25).

Schema 91. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Heptenylmagnesiumiodids **215** mit dem Benzylbromid **130** bzw. Brommethylpyron **96** zu den Kreuzkupplungsprodukten **131** bzw. **125**.

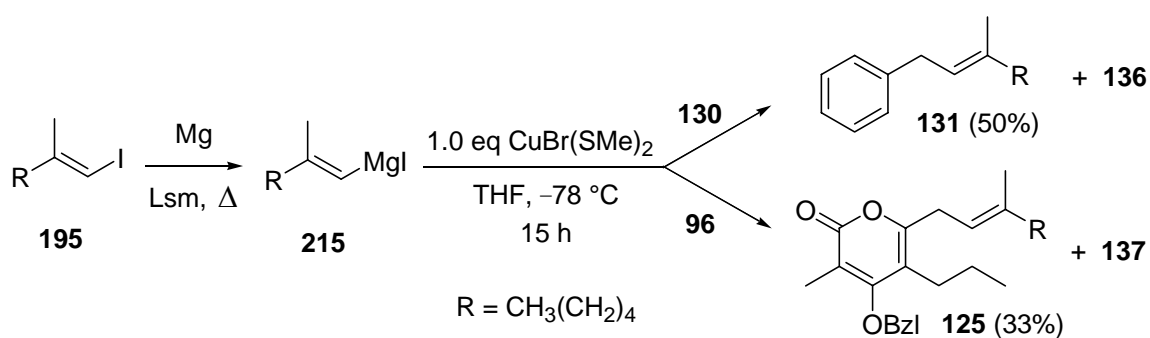


Tabelle 47. Cu-katalysierte Kreuzkupplung des Heptenylmagnesiumiodids **215** mit dem Benzylbromid **130** bzw. Brommethylpyron **96** zu den Produkten **131** bzw. **125**.

Eintrag	Bromid	[eq]	CuBr·DMS [eq]	T [°C]	t [h]	130:131:136 (%)
1	130	1.0	1.0	-78	15	40:50:10
96:125:137 (%)						
2	96	1.0	1.0	-78	15	61:33 ^{a)} :6

^{a)} Die Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **125** (33%) wurde nicht durch Isolierung nachgewiesen. Der erhaltene Wert basiert nur auf ¹H-NMR-spektroskopischen Daten.

Während die Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohproduktes bei dem ersten Versuch (vgl. Tabelle 47, Eintrag 1) ein Gemisch aus dem Edukt **130**, dem Kreuzkupplungsprodukt **131** und dem Dien **136** im Verhältnis 40:50:10 ergab, konnte der zweite Versuch (vgl. Tabelle 47, Eintrag 2) nicht eindeutig ausgewertet werden. Die letztgenannte Reaktion ergab das Bromid **96** (Anteil 61%), das Dien **136** (Anteil 6%) sowie vermutlich das Kreuzkupplungsprodukt **125** (Anteil 33%). Zusätzlich wurden weitere unbekannte Nebenprodukte beobachtet, die als wahrscheinliche Hydrolyseprodukte des Brommethylpyrons **96** gewertet wurden. Da die Umsetzungen insgesamt sehr unsauber verliefen und die Signale im aliphatischen Bereich eine unverhältnismäßig große Protonenintensität aufwiesen, wurde den theoretisch berechneten Bildungsanteilen der Kreuzkupplungsprodukte (vgl. Tabelle 47) keine Relevanz beigemessen und daher keine weiteren analytischen Untersuchungen mehr vorgenommen. Die unvollständige Umsetzung wurde hauptsächlich auf das eingesetzte Grignard-Reagenz zurückgeführt. Die Versuche zu dessen Darstellung führten stets zur Bildung eines weißen unlöslichen Niederschlags, der trotz großer Verdünnung mit polaren Lösungsmitteln (Et_2O oder THF) nicht aufgelöst werden konnte. Die Versuche zur Konzentrationsbestimmung der Grignard-Lösungen wiesen stets sehr große Abweichungen zu ihren korrespondierenden Soll-Werten auf.

5.3.4. Versuche zur Cu-katalysierten Alkinylierung des Brommethylpyrons **96**

Jeffery et al.^[106] berichteten von der Cu(I)- und Phasentransfer-katalysierten Allylsubstitution von substituierten und unsubstituierten Allylhalogeniden mit terminalen Alkinen. Jeffery et al. hoben die große Toleranz der Reaktionsbedingungen gegenüber vielen funktionellen Gruppen hervor, da die Alkinylierungsprozesse der Allylhalogenide im Allgemeinen sehr effizient bei sehr milden Reaktionsbedingungen unter fest-flüssigen Phasentransfer-katalysierten Konditionen abliefen. Die Alkinylierungsreaktion zur C-C-Bindungsbildung des Brommethylpyrons **96** wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit in Gegenwart von Alkin (1.1 eq), K_2CO_3 (1.5 eq), NEt_4Cl (0.1 eq) CuI (5 mol%) durchgeführt (vgl. Schema 92, Tabelle 48). Während bei der bei Raumtemperatur durchgeführten Reaktion (vgl. Tabelle 48, Eintrag 1) neben geringfügigen Verunreinigungen das Bromid **96** unumgesetzt zurückgewonnen wurde, führte der bei erhöhter Temperatur untersuchte Versuch (vgl. Tabelle 48, Eintrag 2) zur Zersetzung und Bildung einer unbekanntenen Verbindung.

Schema 92. Cu- und Phasentransfer-katalysierte Allylsubstitution bei terminalen Alkinen.

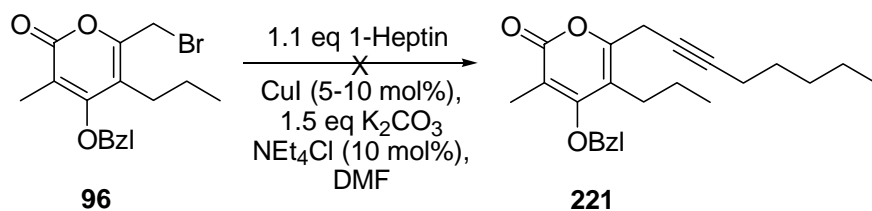


Tabelle 48. Cu- und Phasentransfer-katalysierte Allylsubstitution mit terminalen Alkinen.

Eintrag	CuI [mol%]	T [°C]	t [h]	96:221
1	5	RT	22	1:0
2	10	55	54	0:0

Sato et al.^[50] führten eine Cu-katalysierte Kupplung von Allylbromiden mit terminalen Alkinen unter Verwendung von Grignardlösungen als Base durch. Die Alkinylierung des Brommethylpyrons **96** wurde entsprechend den Vorgaben von Sato durchgeführt (vgl. Schema 93, Tabelle 49). Die bei 0 °C bzw. bei Raumtemperatur durchgeführten Cu-katalysierten Alkinylierungsversuche des Brommethylpyrons **96** (vgl. Tabelle 49, Einträge 1 u. 2) mißlingen ebenso wie die zuvor dargestellten Alkinylierungsversuche. Es konnte bei vollständiger Umsetzung des Eduktes jeweils nur ein Gemisch aus dem propylierten Hauptgrundgerüst **212** als Substitutionsprodukt (vgl. Schema 83) und der Verbindung **137** (vgl. Schema 34) als Homokupplungsprodukts des Brommethylpyrons **96** erhalten werden. Die über ¹H-NMR charakterisierte Verbindung **212** wurde zusätzlich über massenspektrometrische Methoden nachgewiesen. Das ¹H-NMR-Signal als Triplet bei 2.56 ppm wurde der C-1'-Allylposition zugeordnet.

Schema 93. Cu-katalysierte Alkinylierung des Brommethylpyrons **96** mit Grignard-Reagenzien.

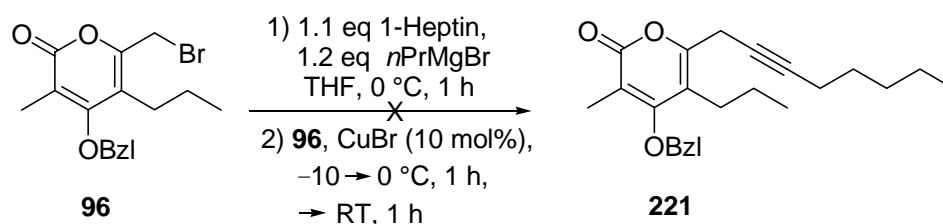


Tabelle 49. Cu-katalysierte Alkinylierung des Brommethylpyrons **96**.

Eintrag	CuBr [mol%]	T [°C]	t [h]	96:221:212:137 (%)
1	10	-10→0	1	0:0:85:15
2 ^{a)}	10	-10→0→RT	1 (1)	0:0:83:17

^{a)} Säulenchromatographische Reinigung.

Die Bildung des propylierten Benzoats **212** wird mit der Bildung des zweifach substituierten Gilman-Cuprats $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CCu}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3]\text{MgBr}$ erklärt, bei dem die Alkylgruppe leichter als die Alkynylgruppe auf die Allylposition übertragen werden kann. Dies ist wahrscheinlich auf die Stabilisierung durch die Wechselwirkung des *d*-Orbitals des Kupfers mit dem *p*-Orbital der Dreifachbindung zurückzuführen, wodurch die Nucleophilie der Alkynylgruppe im Vergleich zu Alkylgruppe herabgesetzt wäre.

Nach dem Scheitern der Cu-katalysierten Alkinylierungsversuche wurden keine weiteren Untersuchungen zu Cu-katalysierten Kreuzkupplungen des Brommethylpyrons **96** mehr durchgeführt. Ein Vergleich der Ergebnisse aller Cu-katalysierten Reaktionen erbrachte eine Analogie zu den Pd- u. Ni-katalysierten Kreuzkupplungsversuchen, bei denen ebenfalls die aus Benzylderivaten angestrebten Kreuzkupplungsprodukte in mehr oder minder guten Anteilen erfolgreich synthetisiert werden konnten, während die aus Pyron-, Pyridon- sowie Pyridinhalogeniden ausgehenden gewünschten Kreuzkupplungsprodukte allenfalls nur in sehr geringen Mengen realisiert werden konnten. Damit erwiesen sich Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen im Gegensatz zu den erfolgreichen Kreuzkupplungen mit Brommethylpyron **96** und Alanaten für die Iromycinsynthese insgesamt als ungeeignet.

II. Hauptteil 2: Stand der Arbeiten zur Synthese von Collinolacton

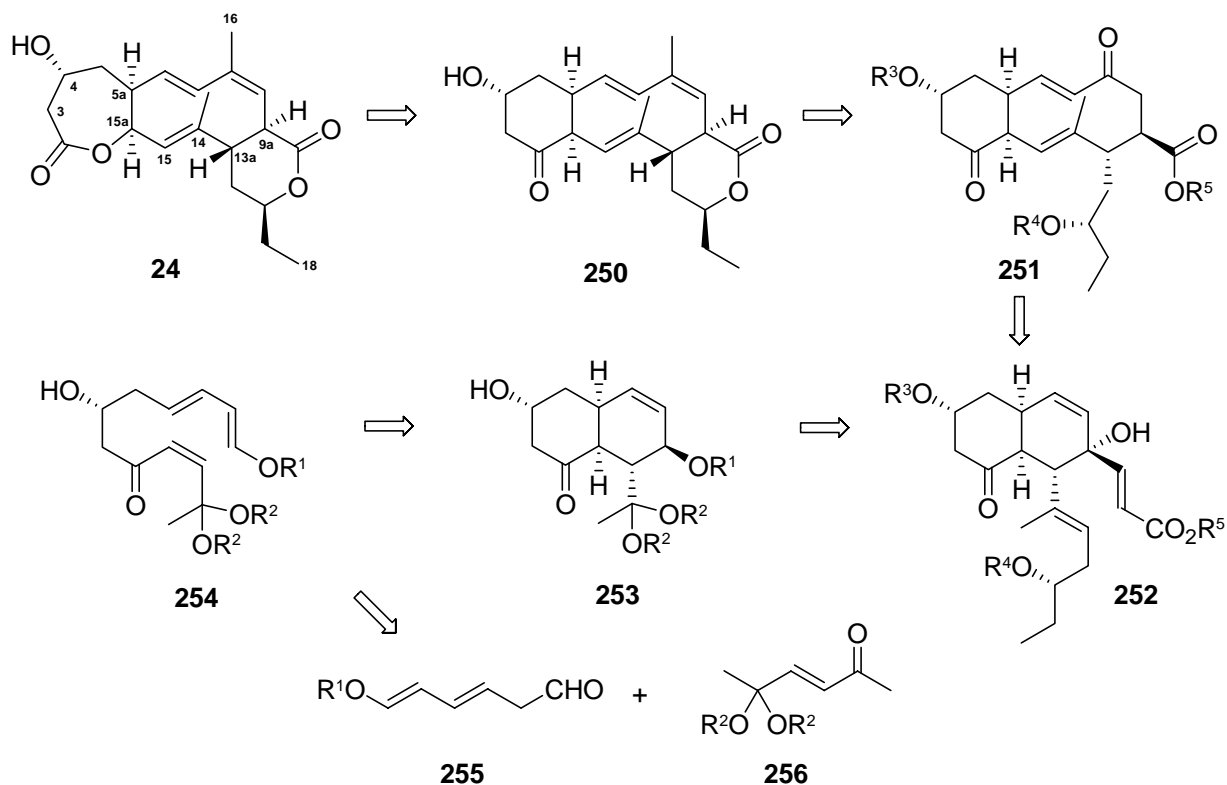
1. Retrosynthese und Reaktionsmechanismen der Collinolactonsynthese

Wie schon am Beginn dieser Arbeit erwähnt, befasst sich der Hauptteil 2 mit der Synthese des Naturstoffs Collinolacton (**24**). Da die synthetische Darstellung des Moleküls **24** im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit nicht abgeschlossen werden konnte, behandelt der zweite Teil die retrosynthetischen Überlegungen zur Erstellung eines allgemeingültigen Syntheseplans des Collinolactons (**24**) sowie den Stand der Synthesearbeiten.

Der retrosynthetische Plan des Collinolactons (**24**) wurde auf der Grundlage von im Rahmen anderer Arbeiten gewonnenen Informationen und Erkenntnissen über den biosynthetischen Aufbau des Naturstoffes erstellt, nach denen die Biosynthese mit einem aus sechs Acetat- und drei Propionateinheiten aufgebauten Makrolidring initialisiert wird. Nach der Biosynthesehypothese^[107] führt die Umsetzung des Makrolidringes in einer [4+6]-Cycloaddition zur Bildung des tricyclischen Collinoketons, dessen Cyclohexanonring durch eine enzymatische Baeyer-Villiger-Oxidation in einen siebengliedrigen Ring überführt wird. Hieraus entsteht das 7-10-6-Ringgerüst des Collinolactons (**24**).^[107] Nach dem aufgestellten allgemeinen Syntheseplan für das Collinolacton (**24**) (vgl. Schema 94) soll der synthetische Aufbau des Moleküls **24** in vier Schlüsselschritten über eine enantioselective Aldol-Reaktion, eine diastereoselective Diels-Alder-Reaktion, eine Oxy-Cope-Umlagerung sowie eine Baeyer-Villiger-Oxidation verlaufen. Hierzu wurde als erster Schlüsselschritt der Synthese der Aufbau des Triens **254** über eine enantioselective Aldolreaktion des Aldehyds **255** mit dem Hexenon **256** geplant, das im nächsten Schritt als Ausgangssubstanz für eine diastereoselective Bildung des Bicyclo[4.4.0]decenons **253** über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion dienen sollte. Nach anschließender Entschützung der funktionellen Gruppen sollten über eine Wittig-Reaktion bzw. eine Reaktion mit einer Alkenyllithium-Verbindung an den Positionen 9 und 10 der Verbindung **253** Alkenylsubstituenten eingeführt werden, welche zur Bildung des gewünschten Intermediats **252** führen. Im nächsten relevanten Schritt folgt dann eine sigmatrope Umlagerung, bei der das Dialkenylcyclohexenol **252** über eine sogenannte anionische Oxy-Cope-Umlagerung in das zehngliedrige Cyclodecadienon **251** umgewandelt werden sollte. Anschließend sollte die Ketofunktion des Cyclodecadienons **251** in eine trisubstituierte Doppelbindung überführt werden. Ein Ringschluss zum sechsgliedrigen Lactonring ergäbe dann die Verbindung **250** als Collinolactonvorstufe. Die abschließende Baeyer-Villiger-Oxidation soll-

te schließlich das sechsgliedrige Cyclohexanon **250** in die siebengliedrige Lactonverbindung überführen, woraus sich das gewünschte tricyclische Collinolacton (**24**) als Zielprodukt der Totalsynthese ergeben sollte.

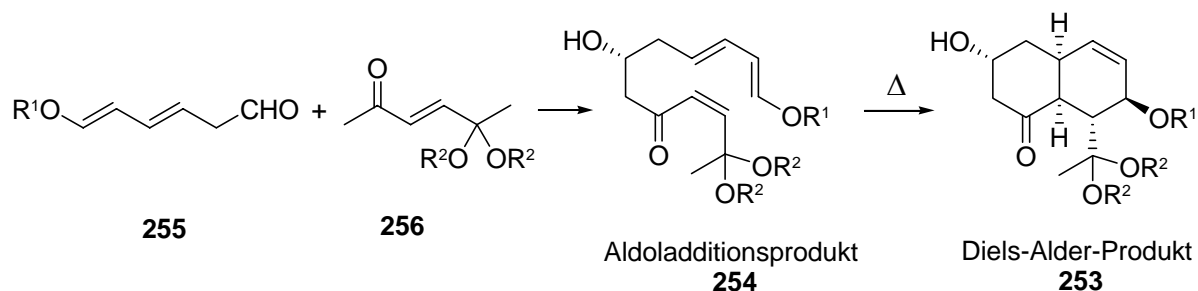
Schema 94. Retrosynthetischer Aufbau des Collinolactons (**24**).



Die bereits erwähnten Schlüsselschritte bei der Synthese des Collinolactons sollen vorab aus mechanistischer Sicht näher dargestellt werden, um einen Einstieg in die zentralen Reaktionsschritte zu erleichtern. Den ersten Schritt zur geplanten Synthese des Collinolactons (**24**) stellt die enantioselektive Aldol-Reaktion dar, die im Abschnitt 3 ausführlich behandelt wird. Demgegenüber konnte die geplante Untersuchung der Diels-Alder-Reaktion, der Oxy-Cope-Umlagerung (sigmatrope Umlagerung) und der Baeyer-Villiger-Oxidation im Rahmen dieser Arbeit aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden, weshalb diese Syntheseschritte zur mechanistischen Verdeutlichung des geplanten Syntheseablaufs lediglich in einem kurzen Überblick vorgestellt werden.

Als Aldol-Reaktionen bezeichnet man die Reaktionen von Carbonylverbindungen (Aldehyden oder Ketonen) untereinander, von denen die eine als Nucleophil (Methylenkomponente) und die andere als Elektrophil (Carbonylkomponente) in die Reaktion eintritt.^[94] Die Reaktionen können basen- oder säurekatalysiert verlaufen. Bei der Basenkatalyse läuft die Reaktion über das Enolat, das durch die Deprotonierung des α -ständigen aciden Protons der Carbonylgruppe generiert wird. Dabei reagiert die elektronenreiche Doppelbindung des Enolats als Nucleophil mit dem elektrophilen Carbonyl-C-Atom einer weiteren Carbonylverbindung. Der beschriebene Reaktionstyp sollte nach den retrosynthetischen Überlegungen in dem ersten Schlüsselschritt der Synthese ausgehend von dem Aldehydderivat **255** und dem Hexenonderivat **256** (vgl. Schema 95) unter C-C-Verknüpfung zur enantioselektiven Bildung des Schlüsselintermediats der Diels-Alder-Vorstufe **254** führen.

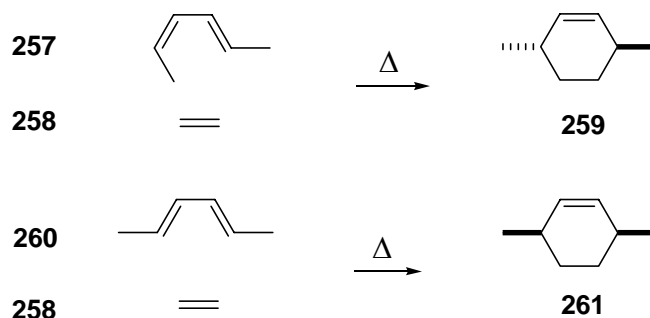
Schema 95. Aldolreaktion des Ketoacetals **256** mit dem Hexadienal **255** zu dem Aldoladditionsprodukt **254** als Diels-Alder-Vorstufe.



Über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (Otto Diels u. Kurt Alder, Nobelpreis 1950) sollte das durch die Aldol-Reaktion verknüpfte Trienderivat **254** in das Bicyclo[4.4.0]decenon **253** (vgl. Schema 95) überführt werden. Bei der Diels-Alder-Reaktion reagiert ein Dien als 4π -Elektronensystem mit einem Dienophil als 2π -Elektronensystem. Die Diels-Alder-Reaktion ist somit eine (4+2)-Cycloaddition, die unter supra-supra-facialer Annäherung von Dien und Dienophil stattfindet. Sie verläuft über einen hochgeordneten Übergangszustand und einen konzertierten Reaktionsmechanismus. Bei einer Diels-Alder-Reaktion können bis zu vier Stereozentren auf einmal aufgebaut werden.^[94] Die relative Konfiguration der Edukte bleibt während der Reaktion erhalten. Aus der (4+2)-Cycloaddition eines *cis,trans*-1,4-disubstituierten 1,3-Butadiens **257** mit einem Dien **258** entsteht ein Cyclohexen **259** mit einer

trans-Anordnung. Ein *trans,trans*-1,4-disubstituiertes Dien **260** liefert demgegenüber ein Cyclohexen **261**, in dem die Substituenten *cis*-ständig zueinander stehen (vgl. Schema 96).

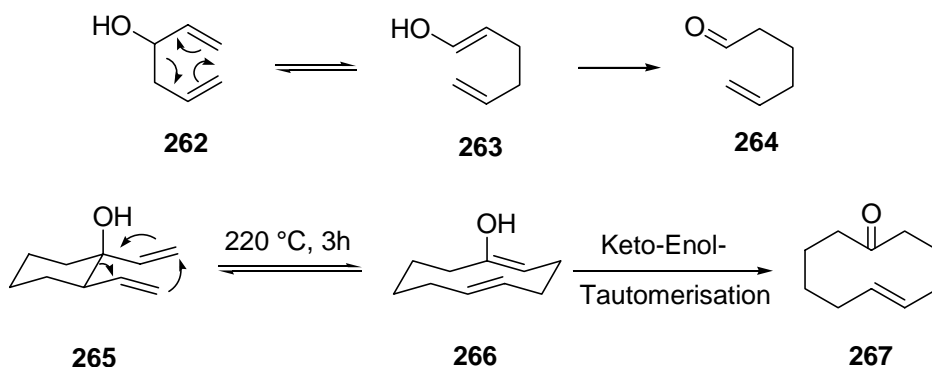
Schema 96. Schematische Darstellung der Diels-Alder-Reaktion von Dienen mit Dienophilen.



Der sigmatrope Umlagerungsschritt der Synthese initialisiert die Überführung des Dialkenylcyclohexenols **252** in das Cyclodecadienon **251** als zehngliedrige Ringverbindung (vgl. Schema 94). Die Oxy-Cope-Umlagerung zeigt eine Verwandtschaft zu der bekannten thermischen Cope-Umlagerung^[108], die zur Isomerisierung von 1,5-Dienen angewandt wird. Bei diesem Reaktionstyp handelt es sich um eine konzertiert verlaufende [3.3]sigmatrope Umlagerung, bei der zunächst eine C-C-Bindung gelöst und anschließend wieder an einer anderen Stelle eine neue C-C-Bindung geknüpft wird. Aufgrund der Reversibilität dieser Gleichgewichtsreaktion wird hierbei stets das thermodynamisch stabilere Isomer gebildet. Die ausgehend von 3-Hydroxy-1,5-dienen **262** oder 1,2-Divinylcyclohexanolen **265** verlaufende Variante wird als Oxy-Cope-Umlagerung bezeichnet (vgl. Schema 97).^[109] Diese Reaktionen sind sowohl thermisch als auch photochemisch durchführbar. Analog der Cope-Umlagerung wird auch hier eine σ -Bindung gelöst und dafür eine neue σ -Bindung gebildet. Die Oxy-Cope-Umlagerung wird meist zur Darstellung der zehngliedrigen Ringe **266** und **267** (vgl. Schema 97) angewandt. Allgemein kann so ausgehend von geeigneten kleineren Ringen eine Erweiterung um vier Ringglieder ermöglicht werden. Der Vorteil der Oxy-Cope-Umlagerung gegenüber der Cope-Umlagerung ist, dass die Reaktion nicht mehr reversibel verläuft. Erhitzt man beispielsweise 3-Hydroxy-1,5-dien **262** (vgl. Schema 97), wird das resultierende Produkt **263** zu einem Keton tautomerisiert und hierdurch dem Gleichgewicht entzogen. Vorteilhaft ist desweiteren, dass sterische Information aus dem Edukt in das Produkt überführt wird (Chiralitätstransfer) und dass die Entstehung der Carbonylgruppe zudem eine vielfältige Folgechemie

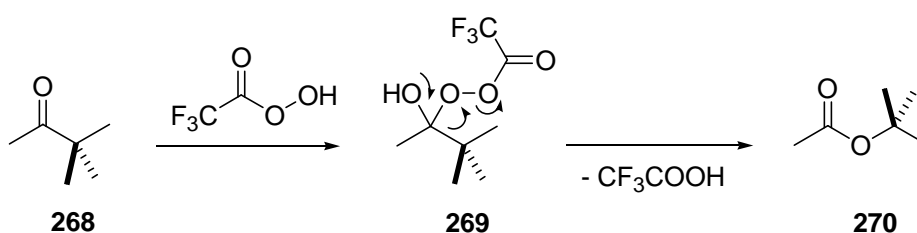
ermöglicht. Die Triebkraft der Reaktion ist die Bildung der C=O-Doppelbindung, welches aus energetischer Sicht gegenüber dem Verlust der C=C-Doppelbindung einen Gewinn darstellt.

Schema 97. Bildung eines zehngliedrigen Cyclodecenon-Ringes über eine Oxy-Cope-Umlagerung.



Die Baeyer-Villiger-Oxidation, die allgemein zur oxidativen Ringerweiterung eines Cyclohexanons zu einem siebengliedrigen Lactonring angewandt wird, wurde als letzter Schlüsselschritt der Synthese zur Umfunktionalisierung der Ketonverbindung **250** zum gewünschten Naturstoff Collinolacton (**24**) vorgesehen (vgl. Schema 94). Diese Reaktion wandelt Ketone in Ester um (Baeyer, Nobelpreis 1905), was am Beispiel der Umwandlung von 3,3-Dimethylbutan-2-on (**268**) zu Essigsäure-*tert*-butylester (**270**) im Schema 98 dargestellt ist. Aus cyclischen Ketonen entstehen unter Erweiterung des Rings die entsprechenden Lactone. Von den beiden Seitenketten des Ketons wandert bevorzugt der höher substituierte Rest zum Sauerstoff hin. Die hierfür angewandten Persäuren sind vor allem Peroxytrifluoressigsäure (TFPOA) und *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA).

Schema 98. Mechanismus der Baeyer-Villiger-Oxidation.



Da die Aldol-Reaktionen im Rahmen dieser Arbeit auf drei verschiedenen Wegen untersucht wurden, nämlich unter Verwendung von Basen, Lewissäuren sowie Metallorganen (vgl. Abschnitt 3, Schema 115), wurden für die Umsetzung mit Hexadienal **281**, abhängig von der jeweils angewandten Methode, (*E*)-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-on (**273**), (*E*)-5,5-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxyhexa-1,3-dien (**274**) und (*E*)-1-Brom-5,5-dimethoxyhex-3-en-2-on (**275**) als weitere Ausgangssubstanzen benötigt. Die eingesetzten Ausgangsverbindungen wurden gemäß dem im Schema 99 illustrierten Syntheseweg synthetisiert und dargestellt.

2.1. Synthese der Methylenkomponenten **273**, **274** und **275**

Für die Synthese der Verbindung (*E*)-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-on (**273**) musste zunächst als Ausgangssubstanz die Verbindung (*E*)-Hex-3-en-2,5-dion (**272**) dargestellt werden (vgl. Schema 100). Das Endion **272** wurde ausgehend von 2,5-Dimethylfuran (**271**) nach einer Methode zur Furan-Spaltung nach Garcia et al.^[110] synthetisiert. Hierzu wurde 1.0 eq Brom mit einer Lösung von Dimethylfuran **271** in einem Aceton/Wasser-Gemisch umgesetzt (vgl. Tabelle 50, Einträge 1-4).

Schema 100. Synthese von *E*-Hex-3-en-2,5-dion (**272**) über Furanspaltung mit Br₂.

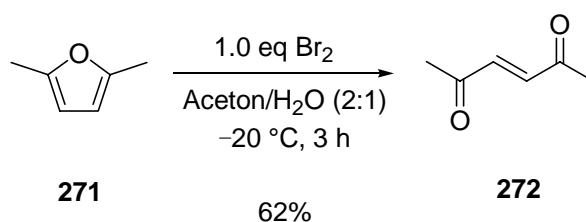


Tabelle 50. Synthese von *E*-Hex-3-en-2,5-dion (**272**) über Furanspaltung mit Br₂.

Eintrag	t [h]	Aufreinigung	Massenbilanz (%)	Ausbeute (%)
1	3	CC ^{a)}	66	35
2	5	UK ^{b)}	72	33
3	3	CF ^{c)}	73	62
4	6	–	78	–

^{a)} Säulenchromatische Reinigung (CC). ^{b)} Umkristallisation (UK) aus *n*Pentan und EtOAc. ^{c)} Reinigung über säulenchromatographische Filtration an SiO₂ (CF).

Die Reaktionen verliefen in der Regel sehr sauber und wurden daher teilweise ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt. Das Produkt fiel dabei häufig als rötlicher Feststoff aus. Dies wurde auf das Vorhandensein von Bromrückständen im Rohprodukt zurückgeführt. Die Behandlung des zunächst dunkelroten Feststoffes **272** mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ zur Reduktion des Broms zu Bromid erwies sich als effektive Vorreinigung. Die Versuche der säulenchromatographischen Reinigung und der Umkristallisation aus *n*Pentan und EtOAc waren stets mit massiven Massenverlusten des gewünschten Produktes **272** verbunden (vgl. Tabelle 50). Dies wird aus dem Vergleich der erhaltenen Ausbeute ersichtlich. Am Effektivsten erwies sich die säulenchromatographische Filtration, bei der gelbe Kristalle isoliert werden konnten. Armstrong et al.^[111] sowie Conant und Lutz^[112] berichteten von dem Erhalt gelber (*E*)- und weißer (*Z*)-Isomere der Endione als Feststoff. Die entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigten bei 2.35 und 6.74 ppm jeweils ein Singulett für die methyl- und olefinischen Protonen (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B1). Daher konnte die Verbindung **272** offensichtlich isomerenrein gewonnen werden.

Zur Darstellung des (*E*)-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-ons (**273**) wurde Hex-3-en-2,5-dion (**272**) einer *p*-Toluolsulfonsäure-katalysierten Schützung mit Orthoameisensäureester nach Jurczak et al.^[113] unterzogen (vgl. Schema 101). Hierzu wurde eine Lösung des Endions **272** und Orthoameisensäureester mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator versetzt und entsprechend den in der Tabelle 51 angegebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die *p*-Toluolsulfonsäure durch Zugabe von NEt_3 neutralisiert und anschließend aufgearbeitet (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B2).

Schema 101. *p*-Toluolsulfonsäure-katalysierte Synthese von (*E*)-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-on (**273**) mit Orthoameisensäureester.

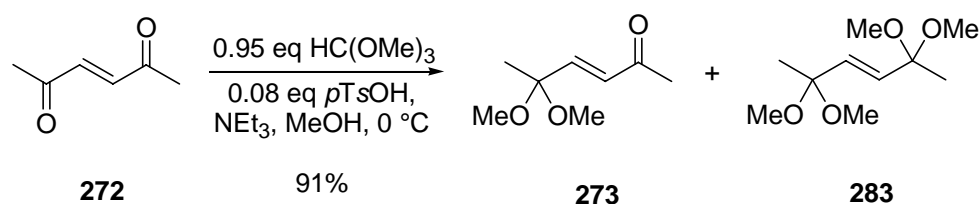


Tabelle 51. *p*-Toluolsulfonsäure-katalysierte Synthese von *E*-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-on (**273**) mit Orthoameisensäureester.

Eintrag	HC(OMe) ₃ [eq]	<i>p</i> -Toluol- sulfonsäure[eq]	NEt ₃ [eq]	t [h]	Massenbilanz 273 (%) ^{c)}	Ausbeute 273 (%) ^{d)}
1 ^{a)}	0.9	0.08	0.09	27	– ^{b)}	–
2 ^{a)}	0.9	0.085	0.12	1	–	–
3 ^{a)}	0.9	0.17	0.12	1	–	–
4	0.95	0.08	0.08	1	100	91
5	0.95	0.08	0.08	1	95	90
6	1.0	0.08	0.08	1	79	63

^{a)} Die Reaktion wurde in [D₄]-MeOH durchgeführt. ^{b)} Bildung eines Gemisches aus dem gewünschten Produkt **273** und einer Diacetal-Verbindung. ^{c)} Verhältnis des erhaltenen Rohproduktes und des eingesetzten Eduktes. ^{d)} Ausbeute nach destillativer Reinigung.

Zur Beobachtung des Reaktionsverlaufs wurden analog der oben beschriebenen Arbeitsvorschrift Schützungsversuche im Mikromaßstab im NMR-Röhrchen mit [D₄]-MeOH als Lösungsmittel durchgeführt (vgl. Tabelle 51, Einträge 1-3). Die Reaktionen wurden zur Optimierung der Reaktionsbedingungen unter geringfügigem Unterschuß an Orthoameisensäureester (0.9 eq) und ansteigenden Mengen von 0.08, 0.085 und 0.17 eq an *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator untersucht. Alle o.g. Schützungsversuche führten zum gewünschten Produkt **273**. Während die Umsetzungen 2 und 3 (Einträge 2 u. 3) bereits nach 1 h in qualitativ sehr sauber verlaufenden Reaktionen zu vollständigen Umsetzungen führten, zeigte die Auswertung des Versuchs 1 (Eintrag 1) nach 27 h einen vergleichsweise hohen Anteil an Verunreinigung an. Die Auswertung des ¹³C-NMR-Spektrums des letztgenannten Versuchs zeigte die Bildung eines Gemischs aus dem monogeschützten gewünschten Produkt **273** und einem an den beiden Oxo-Gruppen geschützten Molekül **283** an (vgl. Schema 101). Die ¹³C-NMR-Signale (50.3 MHz, CDCl₃) bei 23.50, 27.60, 49.07, 99.28, 131.36, 146.25 und 198.48 ppm wurden dem gewünschten Produkt **273** zugeordnet (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B2), die Signale bei 23.49, 48.75, 99.29 und 173.41 ppm wurden als Hinweis auf die Bildung der Diacetal-Verbindung **283** interpretiert. Die weiteren Schützungsversuche (vgl. Tabelle 51, Einträge 4-6) unter katalytischem Einsatz von 0.08 eq *p*-Toluolsulfonsäure und 0.95-1.0 eq Orthoameisensäureester verliefen qualitativ sehr zufriedenstellend und ergaben nach entsprechender destillativer Reinigung akzeptable bis sehr gute Ausbeuten von 63-91%. Die Bildung der Diacetal-Verbindung **283** blieb bei den in kürzerer Reaktionszeit von 1 h durchgeführten Versuchen (Einträge 2-6) vollständig aus und wurde daher auf die verlängerte Reaktionszeit der Umsetzung 1 von 27 h (Eintrag 1) zurückgeführt. Die säulenchromatographische Reinigung einer Probe des Rohproduktes **273** (160 mg) führte zur Bildung unbekannter Nebenpro-

dukte und einem starken Massenverlust des Rohproduktes von bis zu 75%. Die erhaltenen Rohprodukte wurden daher bevorzugt einer destillativen Reinigung unterzogen. Für die in kleinerem Maßstab zu reinigenden Rohprodukte erwies sich eine Kugelrohrdestillation, für die größeren Ansätze eine Normaldestillation als vorteilhaft.

Die Synthese des Silylenolethers **274** durch Silylierung des Ketoacetals **273** wurde zunächst ausgehend von einer Vorschrift nach Demuth und Fuchs et al.^[114] untersucht. Diese berichteten von der O-Silylierung von 4-Oxopent-2-ensäuremethylester mit Chlortrimethylsilan unter Verwendung von NEt₃ als Base. Die entsprechend durchgeführte Umsetzung (vgl. Schema 102, Tabelle 52, Eintrag 1) ergab ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **273** und dem gewünschten Silylenolether **274** im Verhältnis 60:40, so dass nur eine isolierte Ausbeute von 33% erhalten wurde (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B3, Variante 2).

Schema 102. Synthese des Silylenolethers **274** mit Chlortrimethylsilan und NEt₃ als Base.

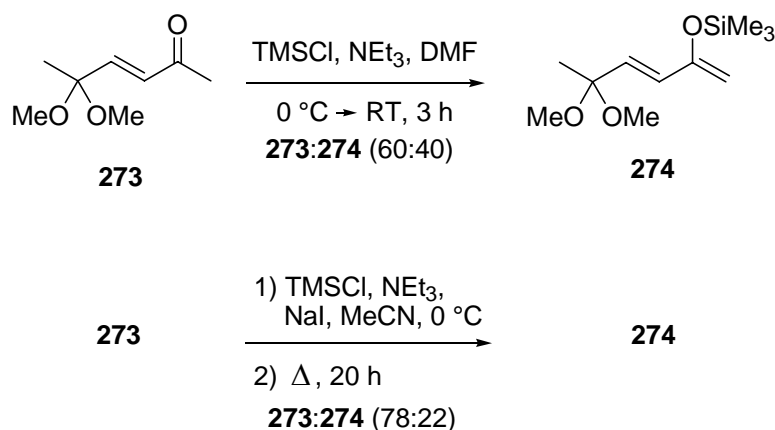


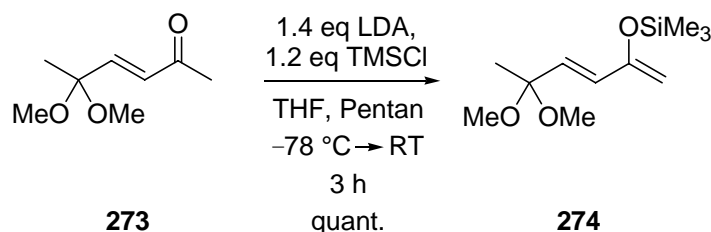
Tabelle 52. Synthese des Silylenolethers **274** mit TMSCl und NEt₃ bzw. LDA als Base.

Eintrag	TMSCl [eq]	Base [eq]	Lsm.	T [°C]	t [h]	273:274 (%)	Ausbeute (%)
1	1.25	NEt ₃ (1.4)	DMF	0→RT	12	60:40	33
2	1.6	NEt ₃ (1.65)	MeCN	Rückfluß	20	78:22	42
3	1.4	LDA (1.2)	THF	-78→RT	3	0:100	quant.
4	1.4	LDA (1.2)	THF	-78→RT	3	0:100	98

Aufgrund der geringen Ausbeute des Versuchs nach Demuth und Fuchs (vgl. Tabelle 52, Eintrag 1) wurde die Silylierung der Verbindung **273** alternativ nach einer Methode von Reissig et al.^[115] untersucht. Diese berichteten, dass das gewünschte Silylierungsprodukt des analogen Benzyloxypenten-2-ons mit TMSCl, NEt₃ und NaI in Acetonitril unter Rückflußbedingungen in einer Ausbeute von 72% isoliert werden konnte (vgl. Schema 102). Die zur Ausbeutesteigerung angewandte Methode nach Reissig ergab ein Gemisch aus dem Edukt **273** und dem Silylenolether **274** im Verhältnis von 78:22 (vgl. Tabelle 52, Eintrag 2). Die Umsetzung verlief analog dem Versuch nach Demuth und Fuchs (vgl. Tabelle 52, Eintrag 1) ebenfalls unsauber und unter Bildung unbekannter Nebenprodukte (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B3, Variante 3).

Die Synthese des gewünschten Silylenolethers **274** gelang schließlich unter Verwendung von 1.2 eq LDA als Base in THF (vgl. Schema 103, Tabelle 52, Einträge 3 u. 4). Zur Darstellung der Silylverbindung **274** wurde die Ketoacetal-Verbindung **273** bei -78 °C durch Deprotonierung nach Langer^[116] in das entsprechende Enolat überführt und anschließend mit TMSCl (1.4 eq) versetzt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B3, Variante 1). Die auf diese Weise durchgeführten Silylierungsversuche (vgl. Tabelle 52, Einträge 3 u. 4) verliefen qualitativ sehr sauber. Das gewünschte silylierte Produkt **274** wurde nach 3 h bei Raumtemperatur bei der Umsetzung 4 (Eintrag 4) in einer exzellenten Ausbeute von 98% und bei der Umsetzung 3 (Eintrag 3) sogar in quantitativer Ausbeute erhalten.

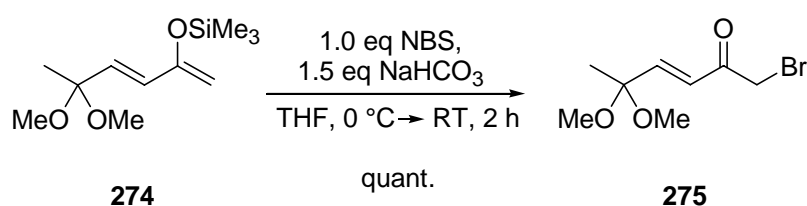
Schema 103. Synthese des Silylenolethers **274** mit Chlortrimethylsilan und LDA als Base.



Die Synthese von 1-Brom-5,5-dimethoxyhex-3-en-2-on (**275**) gelang schließlich sehr erfolgreich über eine Bromierung mit NBS nach Webber et al.^[117], die Silylisoindoldione in Gegenwart von NBS und NaHCO₃ an der C-1-Position bromierten (Ausbeute 81%). Die Bromierung im Rahmen der Synthese des α -Bromketons **275** wurde demnach mit einer Suspension

des Silylenolethers **274** und NaHCO_3 unter Zugabe von 1.0 eq *N*-Bromsuccinimid (NBS) durchgeführt (vgl. Schema 104). Der Einsatz des NaHCO_3 erfolgte zum Abfangen der gebildeten Säurespuren während des Reaktionsablaufs, um eine Abspaltung der Schutzgruppen zu verhindern. Die Bromierungsversuche verliefen komplikationslos und sehr sauber (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B4). Bei den durchgeführten Umsetzungen konnte das gewünschte Bromierungsprodukt **275** stets in quantitativen Ausbeuten erhalten werden

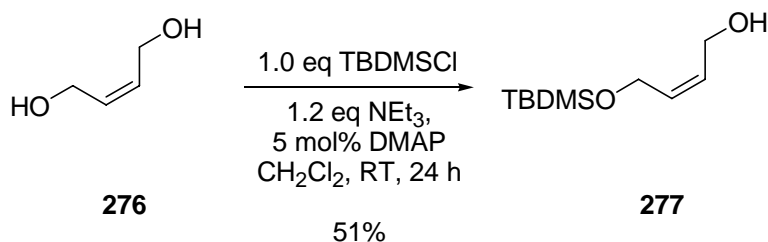
Schema 104. Synthese des α -Bromketons **275** über eine Bromierung mit NBS.



2.2. Synthese des (*E,E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienals (**281**)

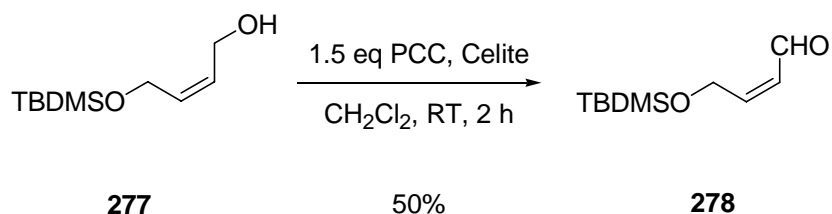
Zur Synthese des Hexadienals **281** als Carbonylkomponente für die geplante Aldoladditions-Reaktion (vgl. Schema 99) wurde zunächst das kommerziell erhältliche (*Z*)-But-2-en-1,4-diol (**276**) zur Synthese der bekannten Verbindung But-2-enol **277** eingesetzt (vgl. Schema 105). Salomon et al.^[118] schützten das Endiol **276** (2.0 eq) unter Verwendung von 1.0 eq TBDMSCl, 1.2 eq NEt_3 sowie 5 mol% DMAP und erhielten das monosilylierte Produkt **277** in einer Ausbeute von 70%. Entsprechend der von Salomon et al. angegebenen Arbeitsvorschrift wurde die Schützung des (*Z*)-But-2-en-1,4-diols (**276**) unter Verwendung von TBDMSCl in Gegenwart von DMAP und NEt_3 durchgeführt. Die Reaktion verlief sehr sauber und komplikationslos. Das erhaltene Rohprodukt wurde destillativ gereinigt. Der Silylierungsversuch ergab im Gegensatz zu den Literaturangaben nur eine Ausbeute von 51% (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B5). Da die Reaktionsbedingungen den Vorgaben von Salomon et al. entsprachen, wurde die geringe Ausbeute an erhaltenem Silan mit der im Gegensatz zu ihnen (säulenchromatographische Reinigung) durchgeführten fraktionierenden Destillation erklärt.

Schema 105. Synthese von (*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol (**277**).



Als zweiter Schritt zur Synthese des Hexadienals **281** musste das But-2-enol **277** in das (*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (**278**) überführt werden (vgl. Schema 99). Der erste Oxidationsversuch des (*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ols (**277**) wurde mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) nach Ipaktschi et al.^[119] durchgeführt (vgl. Schema 106), die diese Oxidation des Alkohols **277** zum entsprechenden Aldehyd bereits beschrieben hatten. Das für die Synthese verwendete Oxidationsmittel PCC wurde auf bekannte Weise^[105a] dargestellt. Zur Synthese des Aldehyds **278** wurde eine Suspension von PCC und Celite mit einer Lösung des Alkohols **277** zur Reaktion gebracht. Der gewünschte Aldehyd **278** konnte in einer sehr sauberen Reaktion in einer Ausbeute von 50% erhalten werden (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B6, Variante 2).

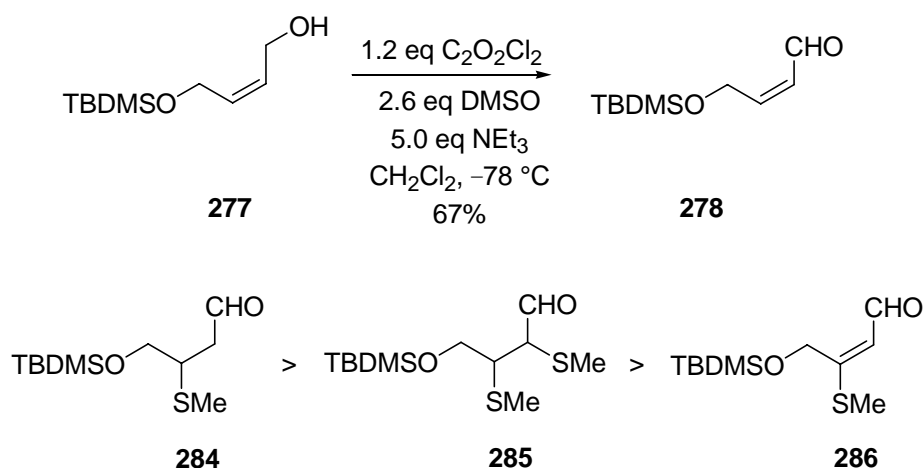
Schema 106. Synthese des But-2-enals **278** mit PCC.



Trotz der sehr sauberen Umsetzung der Oxidationsreaktion mit PCC wurden zur Ausbeute-steigerung des Aldehyds **278** und wegen der hochgiftigen Eigenschaft des Oxidationsmittels weitere Versuche mittels einer Swern-Oxidation nach Uenishi et al.^[120] und Suh et al.^[121] untersucht. Erstere erzielten eine Ausbeute von 93% für den Aldehyd **278**. Die entsprechenden Swern-Oxidationsreaktionen des Alkohols **277** wurden mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und NEt₃ in CH₂Cl₂ bei -78 °C durchgeführt (vgl. Schema 107), wobei nach entsprechender

säulenchromatographischer Reinigung eine Ausbeute von 67% erzielt werden konnte (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B6, Variante 1). Im Vergleich zu den durchgeführten Oxidationsreaktionen mit PCC verliefen die Umsetzungen über die Swern-Oxidation unsauber und ergaben Anteile der Nebenprodukte **284**, **285** und **286** (vgl. Schema 107), deren Bildung auf einen Angriff des aktivierten DMSO auf die olefinische Doppelbindung zurückgeführt wurde. Dies erklärt auch die erhaltenen reduzierten Ausbeuten an Aldehyd **278**. Dennoch erschien die Darstellung des Aldehyds **278** über eine Swern-Oxidation sowohl wegen der erzielten Ausbeutesteigerung von 50% auf 67% als auch wegen der Vermeidung des hochgiftigen PCC als Oxidationsmittel gegenüber den mit PCC durchgeführten Oxidationsreaktionen als vorteilhaft.

Schema 107. Synthese des But-2-enals **278** über eine Swern-Oxidation.



Die Umsetzung des Butenals **278** zu dem 2,4-Hexadiensäureethylester **279** auf dem Weg zur Synthese des Hexadienals **281** (vgl. Schema 99) wurde mit Phosphonessigsäuretriethylester und NaOH als Base nach Stambouli et al.^[122] in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion durchgeführt (vgl. Schema 108). Während in der Literatur H₂O und CH₂Cl₂ als Lösungsmittel verwendet wurden, wurde die Reaktion der Verbindung **278** zur Vermeidung eines wässrigen Mediums in modifizierter Form unter Einsatz von THF ohne Zusatz von H₂O geplant. Hierzu wurde eine Lösung von Phosphonessigsäuretriethylester (1.0 eq) und dem Aldehyd **278** (1.0 eq) in THF mit einer Suspension von 2.0 eq NaOH in THF umgesetzt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B7, Variante 2). Die in Gegenwart von NaOH als Base durchgeführten Umsetzungen (vgl. Tabelle 53, Einträge 1 u. 2) verliefen sehr sauber, ergaben jedoch nach entspre-

chenden Reinigungsversuchen lediglich mäßige Ausbeuten von 35% und 39% (Lit.^[122] für die Umsetzung in wässriger Phase: 54%).

Schema 108. Umsetzung des Aldehyds **278** zu dem Ester **279** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Phosphonessigsäuretriethylester und NaOH als Base.

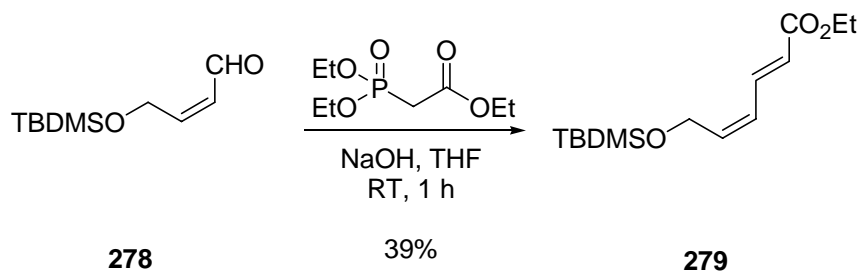


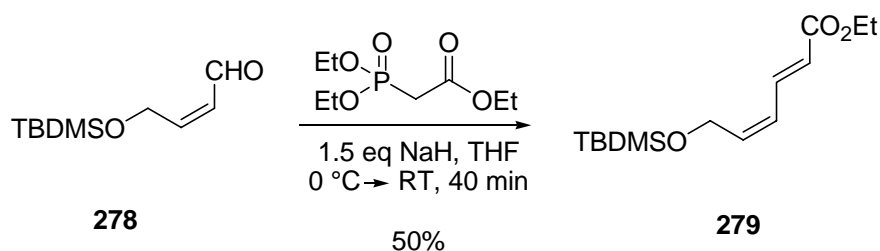
Tabelle 53. Umsetzung des Aldehyds **278** zu dem Ester **279** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Phosphonessigsäuretriethylester.

Eintrag	Base	T [°C]	t [min]	Massenbilanz (%) ^{a)}	Isolierung	Ausbeute (%)
1	NaOH	RT	60	95	FD ^{b)}	35
2	NaOH	RT	60	quant.	CC ^{c)}	39
3	NaH	-20→RT	60	quant.	CC ^{c)}	50
4	NaH	-20→RT	60	quant.	CC ^{c)}	45

^{a)} Verhältnis des erhaltenen Rohproduktes und eingesetzten Eduktes. ^{b)} Fraktionierende Destillation. ^{c)} Säulenchromatographische Reinigung.

Zur Optimierung und Ausbeutesteigerung wurden weitere Versuche zur Olefinierung des Aldehyds **278** nach Marquet et al.^[123] durchgeführt. Marquet et al. berichteten von der Durchführung der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion unter Verwendung von Phosphonessigsäuretriethylester und NaH als Base. Für die entsprechend durchgeführten Umsetzungen (vgl. Schema 109, Tabelle 53, Einträge 3, 4) wurden 1.5 eq Phosphonessigsäuretriethylester und 1.5 eq NaH als Base eingesetzt (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B7, Variante 1). Diese Umsetzungen lieferten nach Aufreinigung Ausbeuten von 50% und 45% (vgl. Tabelle 53, Einträge 3 u. 4). Die Reaktion 3 (Eintrag 3) lieferte zudem neben dem gewünschten Silyldienester **279** (Anteil 96%) das im Rahmen des nächsten Syntheseschrittes angestrebte Isomerisierungsprodukt **280** (vgl. Schema 110) in einem Anteil von 6%.

Schema 109. Umsetzung des Aldehyds **278** zu dem Ester **279** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit Phosphonessigsäuretriethylester und NaH als Base.



Die Bildung des Isomerisierungsproduktes **280** wurde auf die Deprotonierung des allylischen Protons der gebildeten Ester Verbindung **279** während des Reaktionsverlaufs durch die Base NaH und die anschließende Reprotonierung der Verbindung zurückgeführt, bei der das (*E,E*)-Isomer **280** gebildet werden konnte. Die Isomerisierung könnte auf dem Überschuss von 0.5 eq an NaH oder auf dem geringeren Gehalt an Phosphonessigsäuretriethylester beruhen. Auch der geringere Gehalt an Phosphonessigsäuretriethylester in dem Reaktionsmedium würde das Vorliegen unverbrauchten NaH bedingen, welches die Isomerisierung des Diens **279** initialisiert haben könnte, denn bei einem ausreichenden Gehalt an Phosphonessigsäuretriethylester würde die Deprotonierung an dessen methylenaktivem Proton durch NaH aufgrund der starken Acidität der methylenaktiven Position leichter stattfinden als der Angriff des NaH auf die allylischen Protonen des Diens **279**.

Als nächster Schritt der Synthese des Hexadienals **281** wurde die geplante intramolekulare Doppelbindungsisomerisierung des konjugierten Esters **279** zum entsprechenden Hexadiensäureester **280** durchgeführt. Shea et al.^[124] führten die Dekonjugierung verwandter Hexadiencarbonsäuren unter Verwendung von LDA durch. Zur geplanten Isomerisierung wurde eine Lösung des Dienesters **279** in THF nach Shea et al. bei -78 °C mit einer Lösung von 1.2 eq LDA umgesetzt (vgl. Schema 110; Tabelle 54, Eintrag 1). Die Reaktion wurde bei -78 °C mit einer 10%-igen HOAc-Lösung hydrolysiert und nach Erwärmung auf Raumtemperatur mit ges. NH_4Cl -Lösung und anschließend mit ges. NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die Auswertung der $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des Versuchs belegte eine vollständige Rückgewinnung des Eduktes **279**.

Schema 110. Basische Isomerisierung des Hexadiensäureesters **279** zu dem Hexadiensäureester **280** mit LDA.

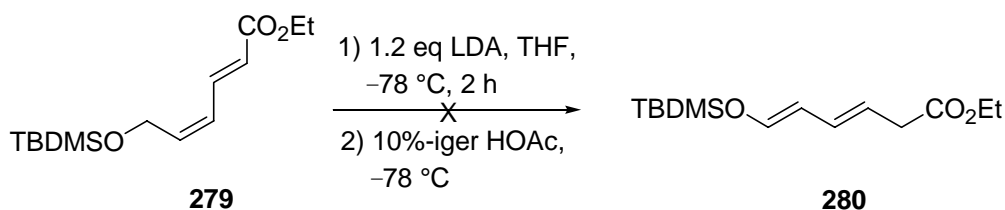


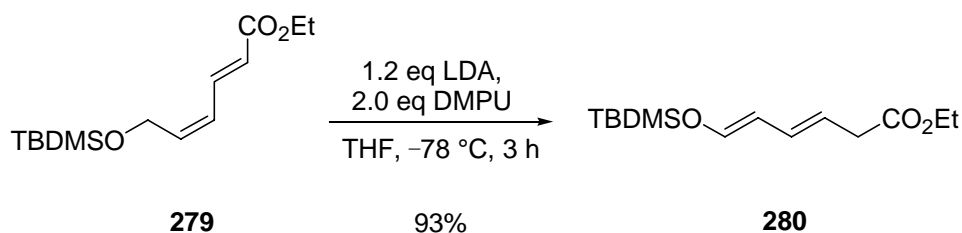
Tabelle 54. Isomerisierung des Hexadiensäureesters **279** zum Hexadiensäureester **280**.

Eintrag	DMPU [eq]	t [h]	279:280 (%)	Ausbeute an 280 (%) ^{a)}
1	–	2	100:0	0
2	2.5	3	40:60 ^{b)}	53
3	5.0	3	41:59 ^{b)}	50
4	2.0	3	0:100	93

^{a)} Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. ^{b)} Es wurde zusätzlich eine geringe Menge einer unbekanntenen Verunreinigung erhalten.

Shea et al.^[125] berichteten desweiteren von der erfolgreichen Isomerisierung der analogen Hexadiensäuren unter Verwendung von LDA in Gegenwart von DMPU. Die Doppelbindungsumlagerung des Hexadiensäureesters **279** zu dem gewünschten Isomerisierungsprodukt **280** gelang unter Reproduzierung und Optimierung der Reaktionsbedingungen nach Shea et al. mit DMPU sehr erfolgreich (vgl. Schema 111).

Schema 111. Basische Isomerisierung des Diensäureesters **279** zu dem Hexadiensäureester **280** mit LDA und DMPU.



Hierzu wurde LDA in Gegenwart von DMPU in den in der Tabelle 54 angegebenen Mengen generiert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung des Esters **279** in THF versetzt (vgl. Tabelle 54, Einträge 2-4). Die Reaktionen wurden mit 10%-iger HCl-Lösung beendet (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B8). Der Isomerisierungsversuch unter Verwendung von 2.5 eq DMPU (Eintrag 2) lieferte ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **280** (Anteil 60%), dem unumgesetzten Edukt **279** (Anteil 40%) und einer geringen Menge einer unbekanntenen Verunreinigung. Der als Referenzreaktion in Gegenwart von 5.0 eq an DMPU durchgeführte Doppelbindungsumlagerungsversuch (Eintrag 3) führte zur Reproduktion der bei Versuch 2 (Eintrag 2) erzielten Ergebnisse. Die annähernd gleichen Ergebnisse dieser beiden Umsetzungen sind auf die Tatsache zurückzuführen, dass scheinbar der erhöhte Überschuss an DMPU (Erhöhung von 2.5 auf 5.0 eq) keinen merklichen Beitrag zur vollständigen Umsetzung der Isomerisierung erbringen konnte. Die geringere Ausbeute der Doppelbindungsumlagerungsversuche 2 u. 3 (Einträge 2 u. 3) dürfte neben der unvollständigen Umsetzung auf die abgewandelte Aufarbeitung der Reaktionslösung mit einem Gemisch aus Hexan/ H_2O zurückzuführen sein. Zur Entfernung der Base (DMPU ist stark wasserlöslich) aus dem Reaktionsmedium wurden die erhaltenen Rohprodukte zusätzlich mit H_2O (2 Mal) aufgearbeitet. Zur Ausbeutesteigerung wurde ein Isomerisierungsversuch unter Einsatz von 2.0 eq DMPU durchgeführt (Eintrag 4). Zudem wurde im Gegensatz zu den Versuchen 2 und 3 keine zusätzliche Aufarbeitung mit H_2O zur Entfernung des DMPU durchgeführt. Bei diesem Versuch konnte das gewünschte Isomerisierungsprodukt **280** mit einer exzellenten Ausbeute von 93% erfolgreich isoliert werden.

Das als Ausgangssubstanz der geplanten Aldolreaktion erforderliche Hexadienal **281** sollte schließlich aus dem Hexadiensäureester **280** dargestellt werden (vgl. Schema 99). Baker et al.^[126] berichteten über die Reduktion des (2*S*)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propionsäuremethylesters zu dem entsprechenden Aldehyd unter Verwendung von DIBAH. Die Reduktion des Hexadiensäureesters **280** nach Baker zum gewünschten Dienal **281** wurde entsprechend der Angaben des Schemas 112 und den in der Tabelle 55 angegebenen Reaktionsbedingungen untersucht. Das gewünschte Produkt **281** blieb bei dem durchgeführten Reduktionsversuch in Hexan vollständig aus (vgl. Schema 112, Tabelle 55, Eintrag 1). Ebenfalls scheiterte die Reduktion des Esters **280** bei dem nach Otera et al.^[127] unter Verwendung von Toluol als Lösungsmittel durchgeführten Versuch (vgl. Schema 112; Tabelle 55, Eintrag 2). Bei den vorgenannten Versuchen wurde der eingesetzte Ester **280** jeweils vollständig zurückgehalten.

Schema 112. Reduktion des Hexadiensäureesters **280** zu dem Hexadienal **281** mit DIBAH.

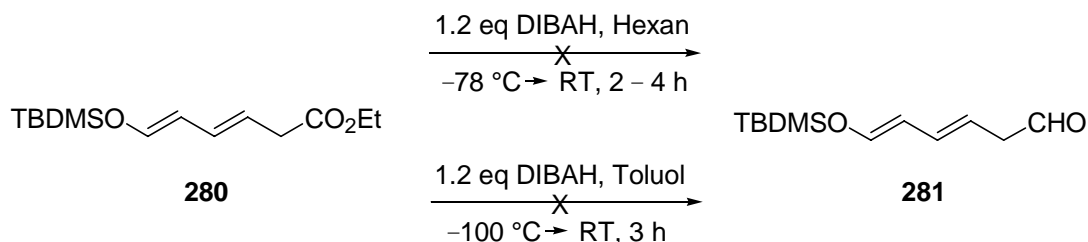
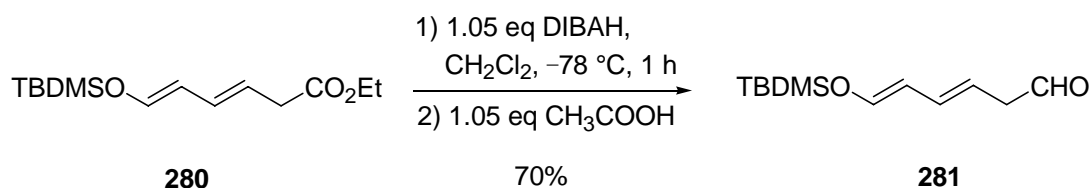


Tabelle 55. Reduktion des Hexadiensäureesters **280** zu dem Hexadienal **281** mit DIBAH.

Eintrag	DIBAH [eq]	Hydrolyse	[eq]	Lsm.	T [°C]	t [min]	280:281 (%)	Ausbeute (%)	
1	1.2	NaCl-Lsg.	–	Hexan	–78	120	100:0	–	
					RT	240			
2	1.0	NaCl-Lsg.	–	Toluol	–100	180	100:0	–	
3	1.0	CH ₃ COOH	1.0	CH ₂ Cl ₂	–78	60	40:60	–	
4	1.05	CH ₃ COOH	1.05	CH ₂ Cl ₂	–78	60	0:100	70	
5	1.2	CH ₃ COOH	1.2	CH ₂ Cl ₂	–78	60	0:100	66	
6	1.6	CH ₃ COOH	1.6	CH ₂ Cl ₂	–78	60	0:100	61	
7	1.0	Weinsäure	2.0	CH ₂ Cl ₂	–78→	60	28:72	–	
					/EtOH	–30→			120
						RT			30
8	1.05	Weinsäure	2.1	CH ₂ Cl ₂	–78→	60	0:100	94	
					/EtOH	–30			10
						RT			5

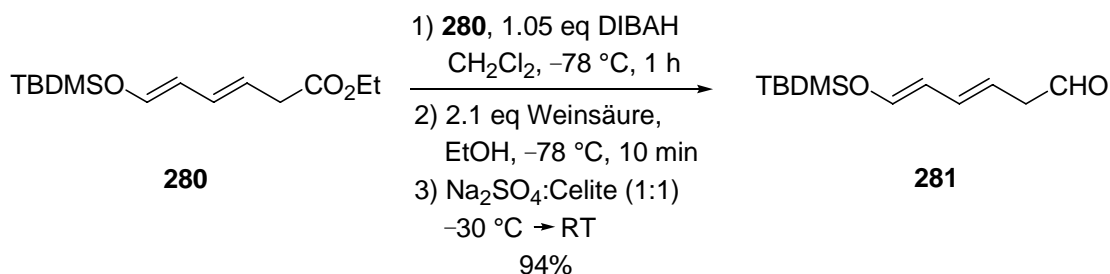
Shing et al.^[128] berichteten von der Überführung eines Hexadiensäureesters in das entsprechende Hexadienal über die Reduktion der Verbindung mit DIBAH und die anschließende Hydrolyse der Reaktionslösung mit konz. Essigsäure. Im Rahmen von Referenz- und Optimierungsversuchen wurde die Reduktion des Esters **280** mit 1.0, 1.05, 1.2 und 1.6 eq an DIBAH durchgeführt (vgl. Schema 113; Tabelle 55, Einträge 3-6). Analog der eingesetzten DIBAH-Mengen wurden die Reaktionslösungen bei –78 °C mit jeweils 1.0, 1.05, 1.2 bzw. 1.6 eq an konz. CH₃COOH hydrolysiert und beendet (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B9, Variante 2). Während die Umsetzung unter Verwendung von 1.0 eq DIBAH (Eintrag 3) ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **280** und dem Aldehyd **281** im Verhältnis 40:60 lieferte, führten die Reduktionsversuche unter dem Einsatz von 1.05, 1.2 bzw. 1.6 eq des Reduktionsmittels (Einträge 4-6) bei vollständiger Umsetzung (100%) zur Bildung des gewünschten Dienals **281** in isolierten Ausbeuten von 61%, 66% und 70%.

Schema 113. Reduktion des Hexadiensäureesters **280** zu dem Hexadienal **281** mit DIBAH.



Zum Zwecke der Ausbeutesteigerung wurde die Reduktion des Esters **280** unter Verwendung von Weinsäure zur Hydrolyse nach Viala et al.^[129] untersucht. Viala et al. berichteten von der Reduktion des (*Z*)-6,6-Dimethoxy-3-hexensäuremethylesters zu dem entsprechenden 3-Hexenal unter Verwendung von DIBAH und der Hydrolyse mit Weinsäure in einer Ausbeute von 95%. Die Vorgaben von Viala wurden bei den Reduktionsversuchen unter dem Einsatz von Weinsäure (vgl. Tabelle 55, Einträge 7 u. 8) analog angewandt. Hierzu wurde zunächst analog der im Schema 114 dargestellten Variante eine Lösung des Hexadiensäureesters **280** in CH₂Cl₂ bei -78 °C mit DIBAH versetzt. Die Reaktion wurde mit einer ges. Weinsäure-Lösung bei -78 °C beendet. Zur Reaktionsmischung wurde nach deren Erwärmung auf -30 °C eine Gemisch aus Na₂SO₄ und Celite (Verhältnis 1:1) gegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und aufgearbeitet (s. Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B9, Variante 1). Der Versuch unter Verwendung von 1.0 eq DIBAH und 2.0 eq Weinsäure lieferte ein Gemisch aus dem Edukt **280** und dem Produkt **281** im Verhältnis 28:72 (vgl. Tabelle 55, Eintrag 7).

Schema 114. Reduktion des Hexadiensäureesters **280** zu dem Hexadienal **281** mit DIBAH.



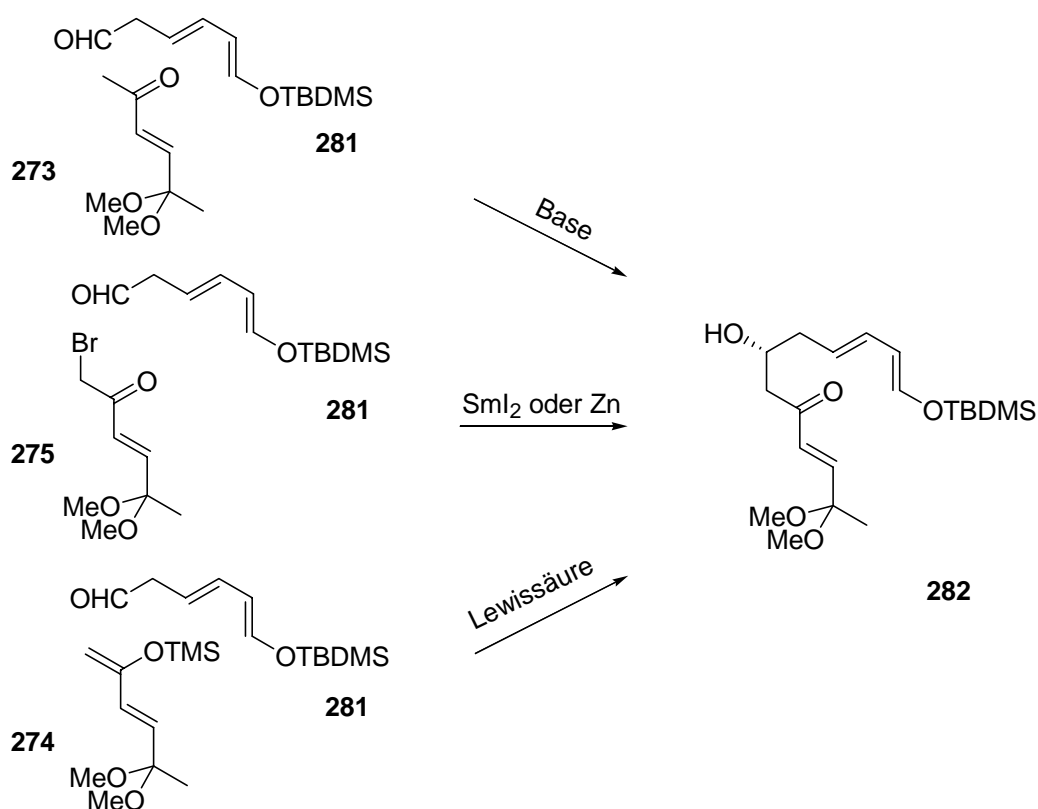
Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen und Erzielung besserer Umsätze wurde ein weiterer Versuch (Tabelle 55, Eintrag 8) unter geringfügigem Überschuß an DIBAH (1.05 eq) und Weinsäure (2.1 eq) durchgeführt (vgl. Schema 114, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B9, Variante 1). Hierbei konnte der Silylester **280** unter vollständiger Umsetzung in sehr exzellen-

ter Ausbeute von 94% in das gewünschte Dienal **281** überführt werden. Obwohl der Silylester **280** auch unter Protolyten-Beigabe von CH_3COOH unter vollständiger Umsetzung zum Dienaldehyd **281** umfunktionalisiert werden konnte, ist der Durchführung der Reaktion mit Weinsäure aufgrund der erzielten deutlich höheren Ausbeuten der Vorzug einzuräumen.

3. C-C-Kupplungsversuche zur Darstellung des Aldoladditionsproduktes

Die geplante C-C-Verknüpfung der Fragmente zum Aldoladditionsprodukt **282** als Edukt der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zur Synthese des Collinolactons wurde unter Verwendung von Basen und Lewis Säuren sowie als Additionsreaktion eines Metallorganyls an die Carbonylgruppe des Aldehyds untersucht. Hierbei fanden einerseits das Hexadienal **281** sowie andererseits in Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktionsbedingungen das Hexenon **273**, das α -Bromketon **275** sowie der Trimethylsilylenolether **274** Verwendung (vgl. Schema 115). Im Rahmen von Optimierungs- bzw. Vorversuchen wurden anstelle des Hexadienals **281** auch diverse kommerziell erhältliche Aldehyde als Modellsubstrate getestet.

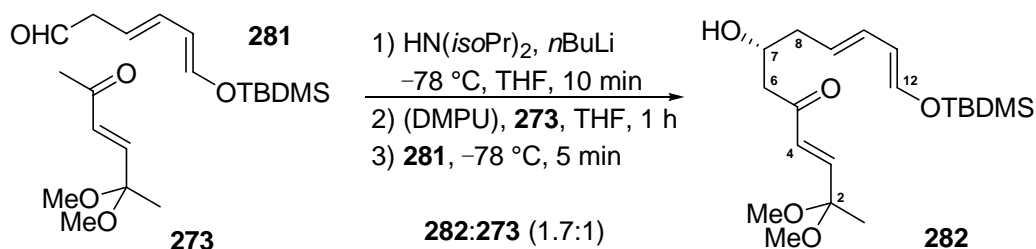
Schema 115. C-C-Kupplung der Kettenfragmente zu dem Aldoladditionsprodukt **282**.



3.1. Versuche zur Aldoladdition unter basischen Bedingungen

Shing et al.^[128] beschrieben die Synthese von Tricyclen über eine stereoselektive Aldolreaktion und eine anschließende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA). Die Aldolreaktion wurde mit einem β,γ -ungesättigten Aldehyd und einem aus Methylcarvon unter kinetischer Kontrolle generierten (*E*)-Enolat durchgeführt. Shing et al. gelang die Darstellung des Aldolprodukts durch Deprotonierung des Methylcarvons unter Verwendung von 1.6 eq LDA in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Gegenwart von DMPU (1.6 eq bezogen auf das Keton). Die Zugabe des Dienaldehyds bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ und die anschließende Aufarbeitung lieferte das *anti*-Aldolprodukt (Ausbeute 60%). Shing et al. berichteten, dass das *anti*-Aldolprodukt durch einen Angriff des Aldehyds auf die sterisch weniger gehinderter Seite des (*E*)-Enolats entsteht. Diese stereochemische Induktion begründeten sie damit, dass die (*E*)-Enolate generell mit achiralen Aldehyden zu *anti*-Aldolprodukten reagieren.^[128] Als Nebenprodukt erhielten Shing et al. zudem eine geringe Menge des Diels-Alder-Produkts. Die anschließende IMDA-Reaktion führten sie unter Erwärmung durch und erhielten das tricyclische Produkt in einer Ausbeute von 80%.

Schema 116. Aldolreaktion des Ketals **273** mit dem Dienaldehyd **281** zu dem Produkt **282**.



Aufgrund der von Shing et al. berichteten positiven Ergebnisse wurde die geplante Aldoladditionsreaktion unter den in der Tabelle 56 angegebenen Bedingungen zunächst bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ untersucht. Zur Generierung des hierzu benötigten (*E*)-Enolats wurde das Ketal **273** mit 1.2 eq LDA in Gegenwart von DMPU bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert. Dann wurde der Aldehyd zugegeben und nach 5 min mit ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die Auswertung des komplexen Rohprodukts dieses Versuchs (vgl. Tabelle 56, Eintrag 1) ließ keine sichere Bestätigung der Bildung des Aldolproduktes **282** zu (vgl. Schema 116). Durch das Fehlen des Aldehydsignals bei 9.66 ppm wurde eine vollständige Umsetzung des Aldehyds **281** festgestellt. Die Protonensignale eines AB-Systems bei 2.17 und 2.38 ppm wurden der Position 8 und diejenigen

bei 2.63-2.80 ppm der neugebildeten Position 6 des Aldolprodukts **282** zugeordnet. Hiernach ließ sich der Erhalt eines Gemisches aus dem Edukt **273** und dem Aldolprodukt **282** in einem Verhältnis von 3.5:1 ermitteln. Bei dem Versuch zur säulenchromatographischen Reinigung trat jedoch Zersetzung ein.

Tabelle 56. C-C-Kupplung der Kettenfragmente Ketoacetal **273** und Dienaldehyd **281** zu dem Aldoladditionsprodukt **282** unter Verwendung von Basen.

Eintrag	281 [eq]	273 [eq]	DMPU [eq]	LDA [eq]	Lsm	T [°C]	t [min]	282:273
1	1.0	1.0	1.6	1.2	THF	-100	5	1:3.5
2	1.0	1.0	1.6	1.2	THF	-78	5	1:2.3
3	1.0	1.5	2.5	1.65	THF	-78	5	1.7:1
4	1.0	1.2	–	1.3	Hexan	-78	60	1.5:1

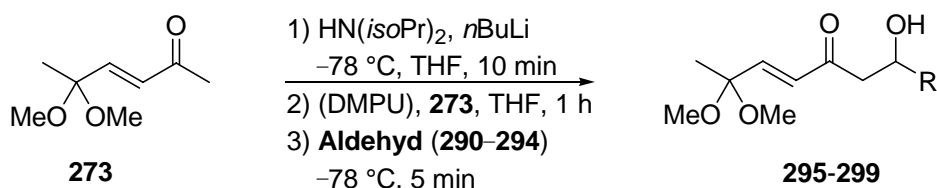
Ein zweiter Versuch wurde bei -78 °C unter im übrigen gleichen stöchiometrischen Einsätzen wie bei Versuch 1 durchgeführt (vgl. Tabelle 56, Eintrag 2). Bei dem dritten Versuch wurden hingegen 1.0 eq Aldehyd **281**, 1.5 eq Ketal **273**, 2.5 eq DMPU und 1.65 eq LDA bei -78 °C eingesetzt (vgl. Tabelle 56, Eintrag 3). Während die Umsetzung 2 das Aldolprodukt **282** in einem Anteil von 30% ergab (Eintrag 2), konnte der Anteil des gewünschten Aldolprodukts **282** bei dem Versuch mit einem Überschuss an Enolat des Ketons **273** auf 63% gesteigert werden (Eintrag 3). Signale im ¹³C-NMR-Spektrum des Rohproduktes bei 48.57 und 67.48 ppm wurden den C-8- und C-7-Atomen des Aldolproduktes **282** zugeordnet.

Ito et al.^[130] berichteten von der Durchführung einer Aldol-Additionsreaktion von Aceton mit einem Aldehyd entsprechend der in der Tabelle 56 angegebenen Bedingungen, aber unter Verzicht auf die Beigabe von DMPU als Lithium-Chelator. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nach Ito et al. LDA in Abwesenheit von DMPU bei -78 °C mit dem Acetal **273** und anschließend mit dem Dienal **281** umgesetzt. Dieser in Hexan durchgeführte Versuch (vgl. Tabelle 56, Eintrag 4) führte zur Bildung eines Gemisches aus dem eingesetzten Edukt **273** und dem Aldolprodukt **282** als Hauptprodukt (Anteil 60%) im Verhältnis von 1.5:1. Dieses Ergebnis blieb nur geringfügig unter dem erzielten Resultat des Versuchs 3 (Eintrag 3), bei dem das Aldolprodukt **282** in einem Anteil von 63% gebildet wurde. Auch bei dem Versuch 4 führte die entsprechende Aufreinigung des Rohproduktes zur Rückgewinnung des Eduktes **273**. Insgesamt erwies sich die Aufreinigung neben der unvollständigen Umsetzung als eines der Haupt-

probleme bei den basenvermittelten Aldol-Additionsreaktionen. Obwohl die Spektren-Auswertung der Rohprodukte Hinweise auf die Bildung des gewünschten Aldolproduktes lieferte, scheiterten alle durchgeführten Reinigungsversuche in Form von säulenchromatographischer und destillativer Reinigung sowie Kugelrohr-Destillation, da sich das erhaltene Rohprodukt stets größtenteils oder sogar vollständig zersetzte. Das Scheitern der Isolierung des gewünschten Aldoladditionsproduktes **282** erschwerte den Nachweis für dessen Bildung. Der Grund für die unvollständige Bildung des Aldoladditionsproduktes **282** könnte in der geringen Stabilität des Hexadienals **281** liegen, dessen hohe Reaktivität mit den beiden C-C-Doppelbindungen des Aldehyds im Zusammenhang steht.

Zur Klärung der Frage, ob der geringe Bildungsanteil des Aldolproduktes in der Instabilität des Hexadienals **281** begründet lag, wurden basenvermittelte Aldolreaktionen als Testversuche mit dem Ketoacetal **273** und den kommerziell erhältlichen Aldehyden Butyraldehyd **290**, Hydrozimtaldehyd **291**, Pivaldehyd **292**, Benzaldehyd **293** und Phenylacetaldehyd **294** durchgeführt (vgl. Schema 117). Die Reaktionen wurden entsprechend den in der Tabelle 57 angegebenen Reaktionsbedingungen sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von DMPU untersucht (Einträge 1-10). Bei allen diesen Testreaktionen konnte keine vollständige Umsetzung der Aldehyde **290-294** zu den jeweiligen Aldoladditionsprodukten **295-299** erzielt werden. Während die mit Butyraldehyd **290** und Benzaldehyd **293** untersuchten Reaktionen (vgl. Tabelle 57, Einträge 1, 2 u. 9) zufriedenstellende Produktanteile von 2.4:1, 3.9:1 und 3.8:1 zugunsten der Aldolprodukte **295** und **298** ergaben, konnten die aus Hydrozimtaldehyd **291**, Pivaldehyd **292** und Phenylacetaldehyd **294** stammenden Aldoladditionsprodukte **296**, **297**, **299** nur in recht mäßigen Anteilen erhalten werden (vgl. Tabelle 57, Einträge 3-7, 8 u. 10). Die in Gegenwart von DMPU durchgeführten Versuche zeigten (vgl. Tabelle 57, Einträge 1 u. 7) entgegen der Erwartung nachteilige Auswirkungen des Komplexbildners auf die Anteile der Aldoladditionsprodukte (vgl. Tabelle 56). Aufgrund der Ergebnisse der Testreaktionen konnte die eingangs aufgeworfene Frage, ob die unzureichenden Bildungsanteile des gewünschten Aldolproduktes auf der Instabilität des Hexadienals **281** beruhten, nicht geklärt werden. Da sämtliche als Testreagenzien eingesetzten Aldehyde wesentlich stabiler sind als die Verbindung **281**, aber nur im Falle des Einsatzes von Butyraldehyd **290** und Benzaldehyd **293** bessere Anteile an Aldolprodukten erzielt werden konnten, während bei den übrigen Aldehyden im Vergleich zu der basenvermittelten Umsetzung des Hexadienals **281** sogar schlechtere Bildungsanteile erhalten wurden, ließen die Ergebnisse der Testreaktionen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu.

Schema 117. Basenvermittelte Aldol-Reaktion des Ketoacetals **273** mit Butyraldehyd **290**, Hydrozimaldehyd **291**, Pivaldehyd **292**, Benzaldehyd **293** und Phenylacetaldehyd **294**.



Aldehyd	Eintrag	Aldolprodukt
Butyraldehyd	290	295 R = CH ₃ CH ₂ CH ₂
Hydrozimaldehyd	291	296 R = C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂
Pivaldehyd	292	297 R = C(CH ₃) ₃
Benzaldehyd	293	298 R = C ₆ H ₅
Phenylacetaldehyd	294	299 R = C ₆ H ₅ CH ₂

Tabelle 57. Basenvermittelte Aldol-Reaktion des Ketoacetals **273** mit Butyraldehyd **290**, Hydrozimaldehyd **291**, Pivaldehyd **292**, Benzaldehyd **293** und Phenylacetaldehyd **294** zu den Aldoladditionsprodukten **295-299**.

Eintrag	Aldehyd [eq]	273 [eq]	LDA [eq]	DMPU [eq]	Auswertung
290					295:273
1	1.0	1.0	1.2	1.6	2.4:1
2	1.0	1.0	1.2	–	3.9:1
291					296:273
3	1.0	1.0	1.2	–	1:1
4	1.0	1.0	1.8	–	1:2.5
5	1.0	1.0	2.4	–	1:3.3
6	1.0	2.0	2.2	–	1:1.7
7	1.0	1.5	1.65	2.5	1:1
292					297:273
8	1.0	1.2	1.25	–	1:2
293					298:273
9	1.0	1.2	1.25	–	3.8:1
294					299:273
10	1.0	1.2	1.25	–	1.37:1

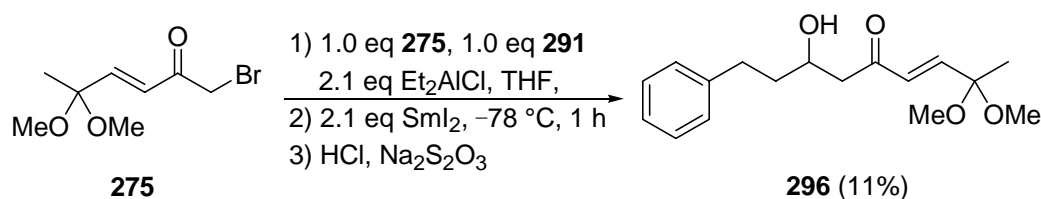
Zusammenfassend erwiesen sich die basenvermittelten Aldoladditionsreaktionen zur Darstellung des ersten Schlüsselintermediates der Synthese des Collinolactons (**24**) nicht als geeignet, da keine vollständigen Umsetzungen und nur unbefriedigende Bildungsanteile erzielt

werden konnten. Darüber hinaus konnte das gewünschte Aldolprodukt nicht isoliert werden, da sämtliche Reinigungsversuche zu Zersetzungen führten.

3.2. Versuche zur C-C-Kupplung über das α -Bromketon **275**

Ohta et al.^[131] untersuchten SmI_2 -vermittelte, intermolekulare Aldoladditionsreaktionen von Phenylacetyl bromiden mit Carbonylverbindungen, bei denen die gewünschten β -Hydroxyketone in moderaten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden konnten. Die von Ohta et al. beschriebene, über eine radikalische Zwischenstufe verlaufende Reaktion des Aldol-Typs wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst mit dem α -Bromketon **275** (vgl. Abschnitt 2.1, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B4) und dem kommerziell erhältlichen Hydrozimtaldehyd **291** im Wege einer Testreaktion untersucht (vgl. Schema 118). Hierzu wurde zu einem Lösungsgemisch aus α -Bromketon **275**, Hydrozimtaldehyd **291** und dem Additiv Et_2AlCl eine Lösung von SmI_2 gegeben und nach 1 h bei -78°C mit 10%-iger HCl-Lösung hydrolysiert und aufgearbeitet.

Schema 118. SmI_2 -vermittelte C-C-Kupplung des α -Bromketons **275** mit Hydrozimtaldehyd **291** zu dem Aldolprodukt **296** über eine radikalische Reaktion des Aldol-Typs.

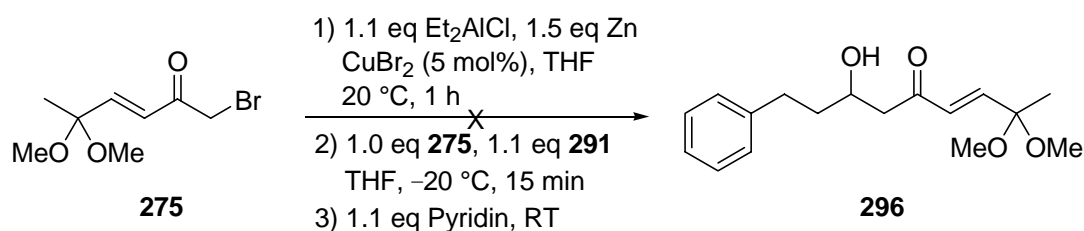


Die Auswertung des Rohproduktes der radikalischen Umsetzung zeigte ein Gemisch aus dem Aldehyd **291** (Anteil 63%), einer *p*-disubstituierten aromatischen Verbindung (Anteil 25%), dem Aldolprodukt **296** (Anteil 11%) und dem unter Verlust der Brom- und Acetalgruppe in geringer Menge gebildeten Diketon **272** (vgl. Schema 100), dessen Anteil aufgrund starker Verunreinigung nicht exakt berechnet werden konnte. Die Bildung des aus dem Hydrozimtaldehyd **291** stammenden, *p*-disubstituierten Derivates wurde aus der Aufspaltung des Multiplett-Signals des aromatischen Rings von Hydrozimtaldehyd **291** bei 7.25 auf zwei Multiplett-Signale bei 7.51 ppm und 7.72 ppm hergeleitet. Die Entschützung der Acetalgruppe zur

Ketogruppe dürfte auf die Gegenwart der oxophilen Lewisäure Et_2AlCl zurückzuführen sein. Da der radikalische Vorversuch nur zu einem geringfügigen Bildungsanteil des Aldolproduktes führte, wurde die Additionsreaktion unter Verwendung von SmI_2 als nicht erfolgversprechend eingestuft und deshalb nicht weiter untersucht.

Nazaki et al.^[132] gelang in Analogie zur Reformatsky-Reaktion die regioselektive Bildung von β -Hydroxyketonen in exzellenten Ausbeuten von 92-100%. Die unter Einsatz von metallischem Zink- und Cu-Salzen durchgeführte Reaktion verläuft über die Lewisäure-Eigenschaft des Et_2AlCl als Additiv, die zur Bildung entsprechender Aluminium-Enolate führt. Unter Anwendung des Verfahrens nach Nazaki et al.^[132a] wurde zunächst als Vorversuch die Kuppelung des α -Bromketons **275** mit Hydrozimaldehyd **291** zu dem Aldolprodukt **296** (vgl. Schema 119) untersucht. Hierzu wurde eine Suspension von Zink und einer katalytischen Menge CuBr_2 in THF mit einer Lösung von Et_2AlCl versetzt. Der hieraus resultierenden, auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ heruntergekühlten Reaktionsmischung wurde eine Lösung aus dem α -Bromketon **275** und dem Hydrozimaldehyd **291** in THF zugegeben. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1.1 eq Pyridin und anschließender Zugabe von 1 M HCl-Lösung beendet und aufgearbeitet. Hierbei wurde bei Ausbleiben des gewünschten Aldoladditionsproduktes **296** hauptsächlich der eingesetzte Hydrozimaldehyd **291** als Edukt zurückgewonnen. Die Auswertung der Umsetzung ergab zusätzlich die Bildung von Nebenprodukten, die nicht identifiziert werden konnten. Da der mit Zink und CuBr_2 durchgeführte Additionsversuch aufgrund des Ausbleibens des gewünschten Aldolproduktes noch schlechter verlief als derjenige unter Einsatz von SmI_2 , wurde das reduktive Additionsverfahren insgesamt als ungeeignet befunden und nicht weiter verfolgt.

Schema 119. C-C-Kupplung des α -Bromketons **275** mit Hydrozimaldehyd **291** zu dem Aldolprodukt **296** unter Verwendung von Zn und CuBr_2 als Reduktionsmittel.



3.3. Versuche zur Mukaiyama-Aldoladdition unter Verwendung von Lewissäuren

Anders als bei den im Abschnitt 3.1. behandelten Aldoladditionsreaktionen, die über Li-Enolate verliefen, werden bei den unter der Bezeichnung "Mukaiyama-Reaktion" bekannten Aldolreaktionen anstelle von Enolaten Silylenolether als Nucleophile verwendet, die auch als "maskierte Anionen" bezeichnet werden. Die nach Mukaiyama benannte Reaktion verläuft unter Katalyse von Lewissäuren. Setzt man entsprechend chirale Lewissäuren ein, kann die Stereochemie der Aldolreaktion effektiv gesteuert werden.^[133] Im Rahmen der Darstellung des Aldolproduktes **282** als erstes Schlüsselintermediat zur Synthese des Collinolactons (**24**) wurden Versuche zur Aldoladdition des Silylenolethers **274** mit dem Hexadienal **281** nach Mukaiyama unter Verwendung von Lewissäuren durchgeführt. Das Mukaiyama-Verfahren wurde dabei unter Verwendung von TiCl₄, ZnCl₂, Yb(OTf)₃, TBAF und (±)-BINOL/Ti(O-*i*Pr)₄ als Lewissäuren untersucht (vgl. Tabelle 58).

Tabelle 58. Versuche zur Mukaiyama-Aldoladdition des Silylenolethers **274** mit dem Hexadienal **281** zu dem Aldolprodukt **282** unter Verwendung von Lewissäuren.

Eintrag	274 [eq]	281 [eq]	Lewisäure [eq]	Lsm.	T [°C]	t [h]	Auswertung
TiCl₄							
1	1.0	1.2	1.0	CH ₂ Cl ₂	-78	1	Zersetzung
ZnCl₂							
2	1.0	1.2	0.1	CH ₂ Cl ₂	RT	2	Zersetzung
Yb(OTf)₃							
3	1.1	1.0	0.1	THF/H ₂ O	RT	24	282:272 0:1
TBAF							
4	1.0	1.1	0.06	THF	-78	3.5	282:274 1.9:1
(±)-BINOL/ Ti(O<i>i</i>Pr)₄							
5 ^{a)}	1.4	1.0	0.2, 0.2	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	-78→-20	12	1:0
6 ^{b)}	1.4	1.0	0.4, 0.2	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	RT	1h	1:0

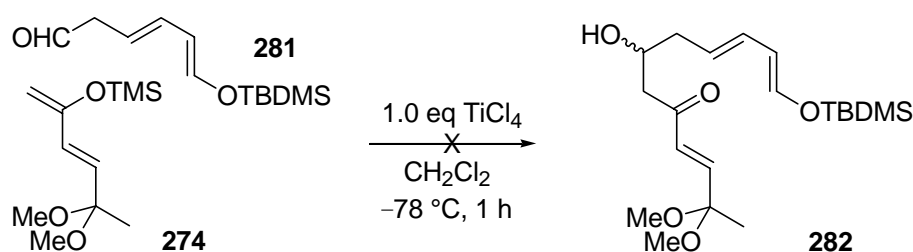
^{a)} Variante 1. ^{b)} Variante 2.

3.3.1. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit TiCl₄ als Lewisäure

Mukaiyama et al.^{[133][134]} berichteten über Aldolreaktionen von Trimethylsilylenolethern als Ketonderivate mit Aldehyden unter Einsatz von TiCl₄ als Lewisäure, bei der ähnliche β-Hydroxyketone in sehr guten Ausbeuten dargestellt wurden. Zur Synthese des Aldoladditi-

onsprodukts **282** wurden der Dienaldehyd **281** und der dargestellte Silylenolether **274** (vgl. Abschnitt 2.1, Exp. Teil, Allg. Arbeitsvorschrift B3) als Nucleophile eingesetzt (vgl. Schema 120). Entsprechend der Vorgaben von Mukaiyama et al.^[133] wurde die Aldol-Reaktion des Silylenolethers **274** (1.0 eq) mit einer Mischung aus dem Hexadienal **281** (1.2 eq) und TiCl₄ als Lewisäure untersucht (vgl. Tabelle 58, Eintrag 1). Der Versuch führte zur vollständigen Zersetzung der Edukte **274** und **281**, so daß eine Auswertung gänzlich ausblieb.

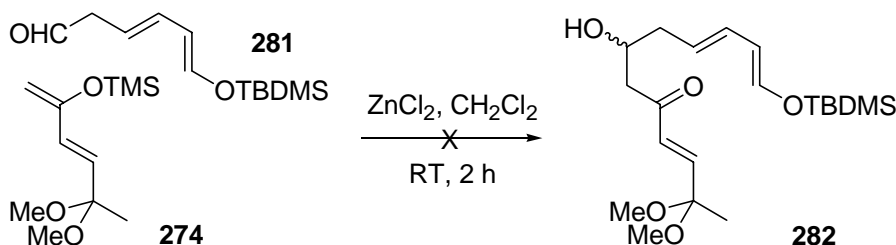
Schema 120. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition des Hexadienals **281** mit dem Silylenolether **274** zu dem Aldolprodukt **282** mit TiCl₄ als Lewisäure.



3.3.2. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit ZnCl₂ als Lewisäure

Hagiwara et al.^[135] berichteten über Lewisäure-vermittelte Aldol-Kondensationsreaktionen von Bistrimethylsilylenolethern mit Acetessigsäuremethylestern und 2-Benzyloxyhexanal. Bei der unter Chelat-Kontrolle verlaufenden Aldolreaktion setzten Hagiwara et al. unter anderem Zinkchlorid (ZnCl₂) als Lewisäure in stöchiometrischer Menge ein, welches zur Bildung eines Gemisches aus *syn*- und *anti*-Aldolprodukt in einer Ausbeute von 37% führte. Trotz der geringen von Hagiwara et al. erzielten Ausbeute erschien die Untersuchung der Aldolreaktion unter Einsatz von ZnCl₂ wegen dessen gegenüber TiCl₄ schwächeren Reaktivität sinnvoll. Eine Lösung des Dienaldehyds **281** (1.2 eq) in CH₂Cl₂ wurde bei Raumtemperatur zu einer Suspension von ZnCl₂ (1.0 eq) gegeben (vgl. Schema 121; Tabelle 58, Eintrag 2). Anschließend wurde die Lösung des Silylenolethers **274** (1.0 eq) tropfenweise zugegeben und 2 h gerührt. Die klargelbe Reaktionslösung verfärbte sich nach 45 min zu einer dunkelbraunen Lösung, die nach 2 h mit H₂O hydrolysiert und mit Et₂O aufgearbeitet wurde. Die Auswertung des Versuchs ergab ebenfalls eine vollständige Zersetzung der eingesetzten Edukte **274** und **281** (vgl. Tabelle 58, Eintrag 2), wobei die Zersetzungsprodukte denen des Versuchs 1 ähnelten.

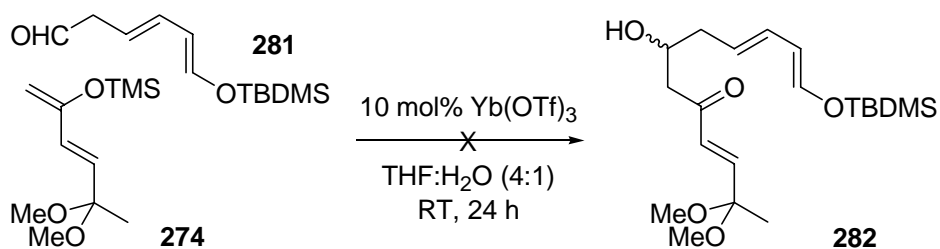
Schema 121. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition des Hexadienals **281** mit dem Silylenolether **274** zu dem Aldolprodukt **282** mit ZnCl_2 als Lewisäure.



3.3.3. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Lewisäure

Kobayashi et al.^[136] berichteten über die Hydroxymethylierungsreaktionen von Silylenolether mit wässrigen Formaldehydlösungen. Sie verwendeten hierzu unter anderem Ytterbium(III)-triflat ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$), das sich im Gegensatz zu den meisten Lewisäuren, die sofort mit Wasser reagieren und als entsprechende Hydrate keine Reaktivität mehr besitzen, in wässriger Lösung als sehr stabil erwies. Die über eine Aldolreaktion angestrebten Hydroxymethylierungen führten Kobayashi et al. erfolgreich mit Silylenolether und Formaldehyd in Gegenwart von katalytischen Mengen an $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) in wässrigem Medium durch. Die $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Aldolreaktion nach Kobayashi et al. wurde auch bei der C-C-Bindungsbildung des Hexadienals **281** mit dem Silylenolether **274** untersucht (vgl. Schema 122; Tabelle 58, Eintrag 3). Hierzu wurde zu einer Lösung von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) in einem THF/ H_2O -Gemisch ein Gemisch aus dem Hexadienal **281** (1.0 eq) und dem Silylenolether **274** (1.1 eq) in THF (genaue Volumenabmessung, so daß sich für die Gesamtreaktionslösung ein Verhältnis von THF/ H_2O von 4:1 ergab) zugetropft und 24 h gerührt. Die Auswertung des Rohproduktes zeigte bei Ausbleiben des Aldolprodukts **282** die vollständige Entschützung des Silylenolethers **274** zu (*E*)-Hex-3-en-2,5-dion (**272**) (vgl. Schema 100). Dies wurde auf die Chelatierung der Acetalgruppen der Silylenolether-Verbindung **274** durch $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ zurückgeführt, die den Angriff des Lösungsmittels H_2O erleichterte und so zur vollständigen Hydrolyse des Acetals führte.

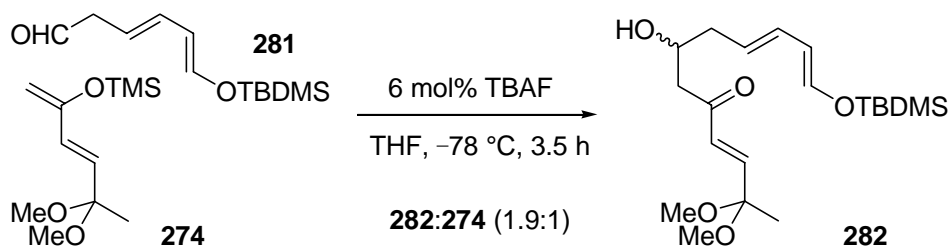
Schema 122. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition des Hexadienals **281** mit dem Silylenolether **274** zu dem Aldolprodukt **282** mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Lewissäure.



3.3.4. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition mit TBAF als Lewissäure

Noyori et al.^[137] untersuchten Fluorid-katalysierte Aldol-Reaktionen von Trimethylsilylenolethern mit Benzaldehyden. Die Untersuchungen zeigten, dass die gewünschten β -Hydroxyketone am Effektivsten unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF verliefen (Ausbeuten 64-84%). Zur experimentellen Durchführung der Aldol-Reaktionen gaben Noyori et al. eine Lösung von Benzaldehyd (1.1 eq) und Silylether (1.0 eq) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise zu einer Lösung von TBAF (6 mol%) und rührten die Reaktion bei dieser Temperatur 3.5 h. Anschließend hydrolysierten sie die Reaktionslösung bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit H_2O , erwärmten auf Raumtemperatur und extrahierten mit Et_2O . Die geplante Aldoladdition des Hexadienals **281** (1.1 eq) mit dem Silylenolether **274** (1.0 eq) wurde nach Noyori et al. unter identischen Reaktionsbedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ unter dem Einsatz von TBAF (6 mol%) durchgeführt (vgl. Schema 123).

Schema 123. Versuch zur Mukaiyama-Aldoladdition des Hexadienals **281** mit dem Silylenolether **274** zu dem Aldolprodukt **282** mit TBAF als Lewissäure.



Die Mukaiyama-Aldoladditions-Reaktionen der nach Variante 1 bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und nach Variante 2 bei Raumtemperatur durchgeführten Versuche führten unter quantitativer Umsetzung zur Bildung des erwünschten Aldolproduktes **282** (vgl. Tabelle 58, Einträge 5 u. 6).

Das erfolgreich als racemisches Gemisch synthetisierte Aldoladditionsprodukt **282** eröffnet die Chance für die selektive Synthese des gewünschten (*R*)-Enantiomers, das als Vorstufe für die Diels-Alder-Cyclisierung notwendig ist. Die diastereoselektive Diels-Alder-Reaktion führt zur Cyclisierung und damit zur Bildung des Bicyclo[4.4.0]decenons **253** (vgl. Schema 94), so daß aus einem Molekül mit einem stereogenen Zentrum eine Verbindung mit vier Stereozentren entsteht. Daher ist die Darstellung des (*R*)-konfigurierten Aldolprodukts **282** für den erfolgreichen stereoselektiven Aufbau des Bicyclodecenons **253** die nächste Herausforderung zur Synthese des Collinolactons, die unter Einsatz von enantiomerenreinem BINOL unter Stereokontrolle zu bewerkstelligen sein dürfte, aber im Rahmen dieser Arbeit aus zeitlichen Gründen nicht mehr fortgeführt werden konnte. Dies muß noch in weiteren Arbeiten untersucht und realisiert werden.

C. Experimenteller Teil

I. Angewandte Methoden

Spektroskopische Methoden

¹H-NMR-Spektroskopie: Bruker AM 250 (250 MHz), Varian Unity-200 (200 MHz), Varian Mercury 200 (200 MHz), Varian Unity 300 (300 MHz), Bruker AMX 300 (300 MHz), Varian Inova 500 (500 MHz); Referenzen: $\delta = 0$ für Tetramethylsilan, 7.16 für [D₅]Benzol, 7.26 ppm für Chloroform-d₁. Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, br = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, m = Multipllett, m_c = zentriertes Multipllett, dd = doppeltes Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd = doppeltes Dublett eines Dubletts, dt = doppeltes Triplett. AB = Signalaufspaltung entspricht einem AB-Spektrum. Die Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Die entsprechenden Kupplungskonstanten sind als Betrag angegeben. Bei nicht eindeutiger Zuordnung werden jeweils alle möglichen Wasserstoffatome angegeben.

¹³C-NMR-Spektroskopie: Bruker AM 250 (62.9 MHz), Varian Unity 200 (50.3 MHz), Varian Mercury 200 (50.3 MHz), Varian Unity 300 (75.5 MHz), Bruker AMX 300 (75.5 MHz), Varian Inova 500 (125.7 MHz); Referenzen: $\delta = 77.0$ für Deuteriochloroform-d₁, 128.0 für [D₅]Benzol. Die Multiplizität der Signale wurde durch die APT-Aufnahmetechnik (APT = attached proton test) oder die DEPT-Aufnahmetechnik (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) bestimmt und wie folgt angegeben: APT: + = positives APT-Signal [primäre (CH₃) oder tertiäre (CH)], - = negatives APT-Signal [sekundäre (CH₂) oder quartäre C-Atome (C_{quart.})]; DEPT: + = positives DEPT-Signal [primäre (CH₃) oder tertiäre (CH)], - = negatives DEPT-Signal [sekundäre (CH₂) oder quartäre C-Atome (C_{quart.}), DEPT-Signalintensität Null]. Abkürzungen für Zuordnungen der Signale: C-Ar = Aromatisch. Vertauschbare Zuordnungen werden durch "*" gekennzeichnet. Bei nicht eindeutiger Zuordnung werden jeweils alle möglichen Kohlenstoffatome angegeben.

Massenspektrometrie: Finnigan MAT 95 [Elektronenstoßionisation EI, 70 eV, Direkte Chemische Ionisation DCI, 200 eV und HRMS (High Resolution MS)], Finnigan LC-Q (Electrospray-Ionisation ESI).

Infrarot-Spektroskopie: FTIR-Spektrometer: Bruker IFS, Bruker Vector 22.

Chromatographische Methoden

Säulenchromatographie (SC): Chromatographische Trennungen erfolgten an Merck Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm, 230-400 mesh) als Normalchromatographie bzw. an Macherey-

Nagel Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm, 200-400 mesh) als Flash-Chromatographie nach Still et al.^[139] oder an Aluminiumoxid (ICN Alumina – Super I). Alle Laufmittel wurden vor Verwendung destilliert.

Dünnschichtchromatographie (DC): Merck DC-Fertigfolien Kieselgel 60 Sil G/UV₂₅₄ auf Aluminiumfolien oder Fertigfolien Polyfram Aluminiumoxid N/UV₂₅₄. Detektion unter Normallicht und UV-Licht bei 254 nm, Entwicklung mit Molybdatophosphat^[140] (5 proz. Phosphormolybdänsäure in EtOH) als Tauchreagenz.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen ausgeführt. Geräte: Leco CHN 2000, Heraeus Verbrennungsapparatur Mikro U/D.

Chemikalien und Arbeitstechniken

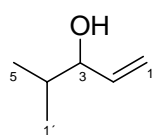
Die verwendeten Chemikalien Weinrebamid^[26], *N*-Acetylimidazol^[29] u. akt. SeO₂^[40] wurden nach bekannten Arbeitsvorschriften hergestellt. Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden^[141] gewonnen und unter Stickstoff destilliert (Trocknung: THF, Diethylether, Dioxan, Benzol, DMF, DME, Toluol und Pentan mit Natrium/Benzophenon, HMPA, NMP, HNEt₂, NEt₃, Pyridin, DMF, DMSO, CCl₄ und CH₂Cl₂ mit CaH₂, 1,2-Dichlorethan, Aceton und Acetonitril mit P₄O₁₀, EtOH und Hexan mit Natrium, MeOH über Mg). Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss und unter inerter Atmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, sind Lösungen von NH₄Cl, NaCl, Na₂SO₄, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHSO₄ und Zitronensäure gesättigte wässrige Lösungen. Nicht gesondert aufgeführte Chemikalien sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

II. Darstellung der Verbindungen (Hauptteil 1)

1. Synthese der Seitenkette

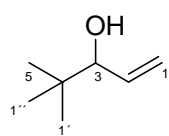
Allgemeine Arbeitsvorschrift A1

4-Methyl-1-penten-3-ol (99A)



Zu einer Lösung von Ethenylmagnesiumbromid (260 mL, 0.218 mol, 0.840 M in THF) in THF (250 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von *iso*Butyraldehyd (19 mL, 15 g, 0.21 mol) in THF (20 mL) innerhalb von 15 min. zugegeben und bei Raumtemperatur 30 min. gerührt. Zu der Reaktionslösung wurde ges. NH₄Cl-Lösung gegeben (schäumt stark) und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde erst am Rotationsverdampfer (P = 200 mbar) eingeeengt und das verbliebene THF über eine Destillationsbrücke (10 cm) entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde fraktionierend destilliert. Man erhielt 20.800 g (quant.) (Lit.^[45] 73 %) des gewünschten Allylkohols **99A**, Sdp._{100mbar} 63-65 °C (Lit.^[45] Sdp._{760mmHg} 122-123), als farblose Flüssigkeit. – IR (Film): $\nu = 3601 \text{ cm}^{-1}$, 3414 (OH), 3053, 2962, 2875, 2360, 2336, 1645 (C=CH), 1560, 1470, 1265, 1019, 993, 921, 740. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 1'-H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 5-H), 1.70 (m_c, 1 H, 4-H), 1.87 (s_{br}, 1 H, OH), 3.84 (t, 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.06-5.27 [m, 2 H, 1(cis)(trans)-H], 5.85 (m, 1 H, 2-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta = 17.83$ (–, C*-1'), 17.95 (–, C*-5), 33.38 (–, C-4), 78.05 (–, C-3), 115.34 (+, C-1), 139.35 (–, C-2). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 127 (2), 101 (4), 100 (20), 98 (3), 86 (<1), 85 (2), 72 (1), 71 (4), 59 (1), 58 (18), 57 (100), 55 (2), 45 (<1), 43 (16), 41 (10).

4,4-Dimethylpent-1-en-3-ol (99R)

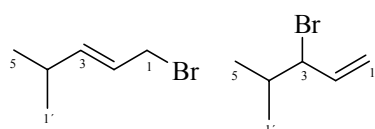


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A1** mit Pivalinaldehyd (19.0 mL, 15.0 g, 174 mmol) und Ethenmagnesiumbromid (550 mL, 183 mmol, 0.33 M in THF) durchgeführt. Das ölige Rohprodukt wurde fraktionierend destilliert. Man erhielt 12.97 g, (65%) des Allylkohols **99R**, Sdp._{100mbar} 67-68 °C (Lit.^[47] Sdp._{700 mmHg} 128-129 °C) als farblose Flüssigkeit. – ¹H-NMR^[142](250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ [s, 9 H, 5(1')(1'')-H], 1.59 (s, 1 H, OH), 3.80 (d, $J = 6.51$ Hz, 1 H, 3-H), 5.15-5.28 (m, 2 H, 1-H), 5.84-6.00 (m, 1 H, 2-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta =$

25.56 [–, C-5(1')(1'')], 34.60 (C_{quart.}-4), 81.12 (–, C-3), 116.29 (+, C-1), 138.03 (–, C-2). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 242 (10), 158 (5), 149 (3), 132 (62) [M + NH₄]⁺, 131 (39) [M + NH₃], 114 (100) [M – H₂O + NH₄]⁺.

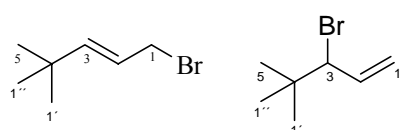
Allgemeine Arbeitsvorschrift A2

(2E)-1-Brom-4-methylpent-2-en (100A) und 3-Brom-4-methylpent-1-en (101A)



Eine Lösung von PBr₃ (9.71 mL, 27.9 g, 103 mmol) in trockenem Hexan (60 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre mit 4 Tropfen wasserfreiem Pyridin versetzt und auf –30 °C abgekühlt. Eine Lösung von 4-Methyl-1-penten-3-ol (**99A**) (20.7 g, 207 mmol) und wasserfreiem Pyridin (6.69 mL, 6.54 g, 82.7 mmol) in trockenem Hexan (40 mL) wurde innerhalb von 40 min zugetropft, das Kältebad entfernt und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf eisgekühlte ges. NaHCO₃-Lösung gegeben und mit Pentan extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 8) wurde mit Diethylether (2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (P = 150 mbar) entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde fraktionierend destilliert. Man erhielt 10.71 g (32%) eines Gemisches aus S_N'- und S_N-Produkt (3.7:1)^{[48][49]} der gewünschten Bromide **100A** und **101A** als farblose Flüssigkeit, Sdp._{100mbar} 70-75 °C (Lit.^[46] Sdp._{20mmHg} 58 °C). – IR (Film): $\nu = 3053 \text{ cm}^{-1}$, 2966, 1560, 1421, 1206, 970, 896, 706. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.0$ (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, 5(1')-H), 2.35 (m_c, 1 H, 4-H), 3.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.58-5.84 [m, 2 H, 3(2)-H]. – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta = 21.87$ [–, C*-5(1')], 30.61 (–, C-4), 33.74 (+, C-1), 123.47 (–, C-2), 143.16 (–, C-3). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 165 (3), 164 (40), 162 (46), 149 (11), 136 (6), 120 (<1), 108 (<1), 91 (<1), 84 (4), 83 (100), 71 (1), 69 (2), 67 (13), 65 (2), 55 (64), 53 (3), 51 (<1), 43 (11), 41 (35).

(2E)-1-Brom-4,4-dimethylpent-2-en (100R) und 3-Brom-4,4-dimethylpent-1-en (101R)

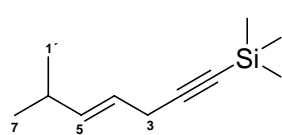


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A2** mit 4,4-Dimethylpent-1-en-3-ol (**99R**) (12.5 g, 110 mmol), Phosphortribromid (5.2 mL, 15 g, 55 mmol) und Pyridin (3.5 mL, 3.5 g, 44 mmol) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde einer fraktionierenden Destillation unterzogen. Man erhielt 10.7 g (55%) eines Gemisches^[143] aus S_N'-Produkt (Hauptprodukt) und S_N-Produkt (Spuren) der gewünschten Bromide **100R** und **101R** als farb-

lose Flüssigkeit, Sdp._{35mbar} 58-59 °C (Lit.^{[47][143]} Sdp._{40Torr} 75-77 °C). Das erhaltene Bromidgemisch **100R/101R** wurde ohne weitere Trennung der Isomere umgesetzt. – ¹H-NMR^{[46][47]} (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.02 [s, 9 H, 5(1')(1'')-H], 3.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.50-5.65 (m, 1 H, 2-H), 5.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, 3-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): δ = 29.15 [–, C-5(1')(1'')], 33.02 (C_{quart.}-4), 34.16 (–, C-1), 121.37 (–, C-2), 147.02 (–, C-3).

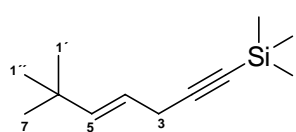
Allgemeine Arbeitsvorschrift A3

(2*E*)-1-Trimethylsilyl-6-methylhept-4-en-1-in (**102A**)



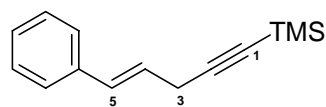
Zu einer Lösung von Trimethylsilylacetylen (13.8 mL, 9.59 g, 97.6 mmol) in wasserfreiem THF (80 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre eine Lösung von Propylmagnesiumbromid (108 mL, 0.10 mmol, 1.0 M in Et₂O) bei 0 °C tropfenweise zugegeben, das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Die generierte Trimethylsilylethynylmagnesiumbromid-Lösung wurde bei –10 °C über einer Transferkanüle zu der Suspension eines Gemisches von (2*E*)-1-Brom-4-methylpent-2-en (**100A**) und 3-Brom-4-methylpent-1-en (**101A**) (10.60 g, 3.7:1-Verhältnis, 65.01 mmol) sowie CuCN (0.29 g, 3.3 mmol) in wasserfreiem THF (100 mL) gegeben, das Kältebad entfernt und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 7) wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (P = 10 mbar) entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über einer Kieselgelfiltration (150 g SiO₂, Pentan, Phosphormolybdänsäure in EtOH als Tauchreagenz) gereinigt. Man erhielt 11.72 g (95%) des gewünschten Silans **102A** (*R_f* = 0.46) als farblose Flüssigkeit. – IR (film): ν = 3033 cm^{–1}, 2960 (C–H), 2871, 2177 (C≡C), 1669 (C=C), 1467, 1420, 1321, 1250, 1102, 1050, 1008, 969, 910, 845, 760, 736, 698, 672, 643. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 0.98 [d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, 7(1')-H], 2.28 (m_c, 1 H, 6-H), 2.94 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, 3-H), 5.31 (dt, *J* = 15.5, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.65 (ddt, *J* = 15.5, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, 5-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): δ = 0.05 [+ , Si(CH₃)₃], 22.26 [+ , C-7(1')], 22.97 (–, C-3), 30.69 (+, C-6), 85.95 (C_{quart.}, C-1), 104.72 (C_{quart.}, C-2), 120.61 (+, C-4), 139.24 (+, C-5). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 180 (8) [M⁺], 165 (100) [M⁺ – CH₃], 147 (3), 135 (9) [M⁺ – 3 CH₃], 123 (25), 109 (17), 106 (30), 97 (10), 83 (14), 73 (100), 69 (20), 59 (32).

(2E)-1-Trimethylsilyl-6,6-dimethylhept-4-en-1-in (102R)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A3** mit Trimethylsilylacetylen (12.6 mL, 8.74 g, 88.9 mmol), Ethylmagnesiumbromid (123 mL, 88.9 mmol, 0.66 M in THF), (2E)-1-Brom-4,4-dimethylpent-2-en (**100R**) und 3-Brom-4,4-dimethylpent-1-en (**101R**) (10.5 g, 59.3 mmol) sowie CuCN (0.270 g, 2.96 mmol) durchgeführt und die Reaktionslösung 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (P = 100 mbar) entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde einer fraktionierenden Destillation unterzogen. Man erhielt 6.08 g (53%) des Eninsilans **102R** (*R_f* = 0.38, Pentan), Sdp._{15mbar} 60-70 °C, als farblose Flüssigkeit. – IR (Film): $\nu = 2960 \text{ cm}^{-1}$ (CH), 2177 (C≡C), 1464, 1363, 1250, 971, 842, 760. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.19$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 1.00 [s, 9 H, 7(1'')(1')-H], 2.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 5.24-5.36 (m, 1 H, 4-H), 5.65 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H, 5-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta = 0.07$ [–, Si(CH₃)₃], 23.02 (+, C-3), 29.50 [–, C-7(1'')(1')], 32.79 (C-6), 85.99 (C_{quart.}-1), 104.85 (C_{quart.}-2), 118.44 (–, C-4), 143.09 (–, C-5). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 194 (7) [M⁺], 181 (2), 180 (11), 179 (70) [M⁺ – CH₃], 163 (>1), 151 (1), 149 (2), 138 (4), 135 (2), 121 (4), 120 (11), 109 (3), 97 (6), 84 (2), 83 (58), 73 (100), 70 (14), 59 (14), 57 (12), 41 (7).

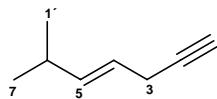
1-Trimethylsilyl-(4E)-5-phenylpent-4-en-1-in (115)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A3** mit Trimethylsilylacetylen (6.45 mL, 4.485 g, 45.7 mmol), Ethylmagnesiumbromid (53.0 mL, 45.7 mmol, 0.86 M in THF), Cinnamylbromid **114** (4.50 mL, 6.0 g, 30.4 mmol) und CuCN (0.136 g, 1.52 mmol) durchgeführt und die Reaktionslösung 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (P = 30 mbar) entfernt. Man erhielt 6.52 g (quant.) des Eninsilans **115** (*R_f* = 0.41, Pentan) als rotbraune Flüssigkeit. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.21$ [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 3.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 3-H), 6.11-6.22 (m, 1 H, 4-H), 6.65 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.18-7.39 (m, 5 H, Arom.-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 (Variante 1)

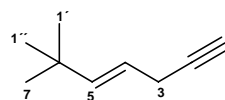
(2E)-6-Methylhept-4-en-1-in (103A)



Zu einer Lösung von (2E)-1-Trimethylsilyl-6-methylhept-4-en-1-in (**102A**) (10.80 g, 59.88 mmol) in MeOH (200 mL) wurde bei Raumtemperatur NaOH (96 mL, 96 mmol, 1.0 M in H₂O) zugegeben und 3.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Pentan extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 6) wurde mit Pentan (3 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ über eine Vigreuxkolonne (20 cm, P = 200 mbar) entfernt. Das Rohprodukt wurde fraktioniert destilliert. Man erhielt 6.43 g (99%) des Enins **103A** als farblose Flüssigkeit, Sdp._{200mbar} 65-70 °C (Lit.^[52] Sdp._{11Torr} 72-73 °C). – IR (film): $\nu = 3309 \text{ cm}^{-1}$ (C≡CH), 2961, 2872, 2252 (C≡C), 1653 (C=C), 1559, 1466, 1419, 1384, 1254, 1056, 972, 909, 847, 735, 668, 651. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.99$ [d, $J = 6.6$ Hz, 6 H, 7(1')-H], 2.05 (m_c, 1 H, 1-H), 2.30 (m_c, 1 H, 6-H), 2.88 (m_c, 2 H, 3-H), 5.31 (dt, $J = 15.5$, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.65 (ddt, $J = 15.5$, $J = 5.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 5-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta = 21.48$ (–, C-3), 22.21 [+ , C-7(1')], 30.71 (+, C-6), 69.69 (+, C-1), 82.05 (C_{quart}, C-2), 120.37 (+, C-4), 139.40 (+, C-5).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 (Variante 1)

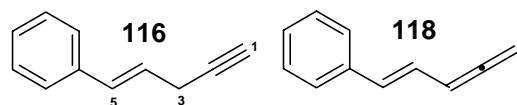
(2E)-6,6-Dimethylhept-4-en-1-in (103R) (Variante 1)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A4** mit (2E)-1-Trimethylsilyl-6,6-dimethylhept-4-en-1-in **102R** (6.08 g, 31.1 mmol) und NaOH (50 mL, 50 mmol, 1.0 M in H₂O) durchgeführt und 4 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Pentan extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 6) wurde mit Pentan (3 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel destillativ über eine lange Vigreuxkolonne (20 cm, P = 300 mbar) entfernt. Das Rohprodukt wurde über fraktionierende Destillation gereinigt. Man erhielt 2.24 g (59%) des Enins **103R** als farblose Flüssigkeit, Sdp._{65mbar} 50-55 °C. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.01$ [s, 9 H, 7(1'')(1')-H], 2.08 (m_c, 1 H, 1-H), 2.95 (m_c, 2 H, 3-H), 5.25-5.38 (m, 1 H, 4-H), 5.68 (m, 1 H, 5-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta = 21.61$ (+, C-3), 29.47 [–, C-7(1'')(1')], 32.83 (C_{quart}-6), 69.71 (C-1), 82.33 (C-2), 118.18 (–, C-4), 143.33 (–, C-5).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 (Variante 1)

(4E)-5-Phenylpent-4-en-1-in **116**



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A4** (Variante 1) mit 1-Trimethylsilyl-(4E)-5-phenylpent-4-en-1-in **115** (10.0 g, 47.0 mmol) und NaOH (75 mL, 75 mmol, 1.0 M in H₂O) in MeOH (200 mL) durchgeführt und aufgearbeitet. Das Ende der Reaktion wurde über eine DC-Detektion festgestellt. Die Trimethylsilylverbindungen waren nach Oxidation mit Molybdänphosphorsäure schwach sichtbar, während die flüchtigen Enine nicht detektiert wurden. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei 400 mbar wurde der Rückstand einer fraktionierenden Destillation (P = 200 mbar) unterzogen, welches zur Niederschlagbildung führte. Der Umkondensationsversuch (bei 10 mbar, 80 °C) blieb erfolglos. Die analytische Auswertung zeigte ein Gemisch des gewünschten Enins **116** (Ausbeute 39%) und des unerwünschten *trans*-Isomeren (2E)-Penta-1,3,4-trienylbenzols **118** (Ausbeute 61%) im Verhältnis 1:1.6. Durch Charakterisierung einer Testprobe nach säulenchromatographischer Reinigung konnte die Bildung des Allens bestätigt werden.^[52]

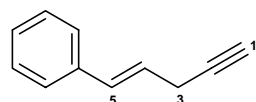
Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 (Variante 2)

(4E)-5-Phenylpent-4-en-1-in **116**

Zu einer Lösung aus 1-Trimethylsilyl-(4E)-5-phenylpent-4-en-1-in **115** (52.1 mg, 0.244 mmol) in THF (5 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei 0 °C langsam Bu₄NF (288 µL, 0.488 mmol, 1 M in THF) zugetropft, 15 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt ein braunes Öl, das ein Gemisch aus dem gewünschten Enin **116** (16%) und unerwünschten *trans*-Isomeren (2E)-Penta-1,3,4-trienylbenzol **118** (61%) enthält.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 (Variante 3)

(4E)-5-Phenylpent-4-en-1-in **116**

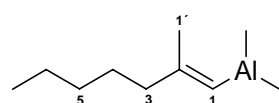


Zu einer Lösung von 1-Trimethylsilyl-(4E)-5-phenylpent-4-en-1-in **115** (84.0 mg, 0.392 mmol) in DMF (2 mL) wurde bei Raumtemperatur KF

(45.6 mL, 0.784 mmol) zugegeben und 5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit Pentan verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 42.9 mg (77%) des Enins **116** als farblose Flüssigkeit. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (t, 1 H, 1-H), 3.15 (dd, 2 H, 3-H), 6.20 (dt, 1 H, 4-H), 6.65 (d, 1 H, 5-H), 7.20-7.40 (m, 5 H, Arom.-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A5 (Variante 1)

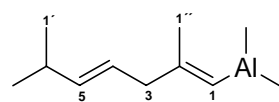
(E)-2-Methylhepta-1-enyldimethylalan (123)



In einem Schlenkkolben wurde Cp₂ZrCl₂ (1.5 g, 5.2 mmol) unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit AlMe₃ (26 mL, 52 mmol, 2.0 M in Hexan) versetzt. Das Hexan wurde bei 0 °C unter vermindertem Druck (P = 0.002 mbar) entfernt. Anschließend wurde wasserfreies 1,2-Dichlorethan (200 mL) zugegeben und die zitronengelbe Reaktionslösung 30 min bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von 1-Heptin (**122**) (3.4 mL, 2.5 g, 26 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 mL) wurde bei 0 °C zugetropft, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 15 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-analytische Untersuchung, 70-150 °C, Steigerungsrate: 10%, 5-8-5 min) wurde 1,2-Dichlorethan und überschüssiges AlMe₃ i.V. (P = 0.002 mbar, 0 °C, 1.5 h) entfernt. Wasserfreies Hexan (5 mL) wurde bei 0 °C zugegeben, um das Zirconiumsalz auszufällen. Die gelbe Suspension wurde über eine Umkehrfritte unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert und mit wasserfreiem Hexan (10 mL) nachgewaschen. Das Hexan wurde i.V. entfernt. Man erhielt 4.68 g (quant.) des Alans **123** als gelbes Öl. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = –0.78 [s, 6 H, Al(CH₃)₂], 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, 7-H), 1.28 [m_c, 4 H, 5(6)-H], 1.50 (m_c, 2 H, 4-H) 2.02 (s, 3 H, 1'-H), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 3-H), 5.34 (s, 1 H, 1-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): δ = 0.20 [+ , Al(CH₃)₂], 13.92 (+, C-7), 22.40 (–, C-6), 27.46 (–, C-*4), 27.84 (+, C-1'), 31.27 (–, C-*5), 44.96 (–, C-3), 119.90 (+, C-1), 156.50 (+, C_{quart}, C-2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A5 (Variante 2)

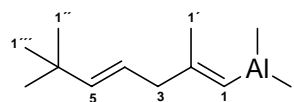
(E,E)-2,6-Dimethylhepta-1,4-dienyldimethylalan (123A)



In einem Schlenkkolben wurde Cp₂ZrCl₂ (0.400 g, 1.37 mmol) unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit AlMe₃ (6.92 mL, 14 mmol, 2.0 M in Hexan) versetzt. Das Hexan wurde bei 0 °C unter vermindertem Druck (P = 0.002 mbar) ent-

fernt. Anschließend wurde wasserfreies 1,2-Dichlorethan (5 mL) zugegeben und die zitronengelbe Reaktionslösung 30 min bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von (2*E*)-6-Methylhept-4-en-1-in **103A** (0.75 g, 6.9 mmol) in 1,2-Dichlorethan (10 mL) wurde bei 0 °C zugetropft, das Kältebad entfernt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-analytische Untersuchung, 70-150 °C, Steigerungsrate: 10%, 5-8-5 min) wurden 1,2-Dichlorethan und überschüssiges AlMe₃ i.V. (P = 0.002 mbar, 0 °C, 1.5 h) entfernt. Wasserfreies Hexan (1 mL) wurde bei 0 °C zugegeben, um das Zirconiumsalz auszufällen. Die gelbe Suspension wurde über eine Umkehrfritte unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert und mit wasserfreiem Hexan (1 mL) nachgewaschen. Das Hexan wurde i.V. entfernt. Man erhielt 0.85 g (68%) des Alans **123A** als gelbes Öl. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = –0.78 [s, 6 H, Al(CH₃)₂], 0.98 [d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, 7(1')-H], 2.01 (s, 3 H, 1''-H), 2.30 (m_c, 1 H, 6-H), 2.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H, 3-H), 5.26–5.54 [m, 3 H, 1(4,5)-H].

(*E,E*)-2,6,6-Trimethylhepta-1,4-dienyldimethylalan (**123R**)



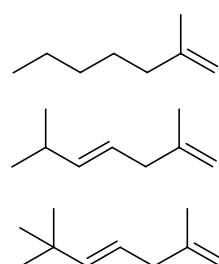
Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A5 (Variante 2)** mit (2*E*)-6,6-Dimethylhept-4-en-1-in **103R** (0.572 g, 4.68 mmol), Cp₂ZrCl₂ (0.274 g, 0.936 mmol) und AlMe₃ (4.68 mL, 9.36 mmol, 2.0 M in Hexan) in 1,2-Dichlorethan (5 mL) durchgeführt. Man erhielt 0.813 g (89%) des Alans **123R** als gelbes Öl. – ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 [s, 6 H, Al(CH₃)₂], 1.0 [s, 9 H, 7(1'')(1''')-H], 2.01 (s, 3 H, 1'-H), 2.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H, 3-H), 5.24–5.60 [m, 3 H, 1(4)(5)-H].

Optimierung der AlMe₃-freien Alan-Herstellung

Die Darstellung der AlMe₃-freien Alane wurde wie folgt durchgeführt und optimiert: In einem trockenen Schlenkkolben wurde unter Schutzgas 0.25 eq Cp₂ZrCl₂ in wasserfreiem Dichlorethan bei 0 °C mit 2.0 eq AlMe₃-Lösung in Hexan versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Dichlorethan wurde gerade soviel zugegeben, bis eine homogene Lösung vorlag. Die eingesetzten AlMe₃-Lösungen wurden bevorzugt auf 2.0 M Hexanlösung eingestellt, um größere Verdünnungen zu vermeiden. Die Entfernung des im Reaktionskolben befindlichen Hexans unter vermindertem Druck, wie von Lipshutz et al.^[57] angegeben, erwies sich experimentell als nicht vorteilhaft, da ein nicht unerheblicher Anteil an AlMe₃ frühzeitig aus der Reaktionslösung entfernt wurde und sich dadurch im Schlenkhahn niederschlug. Der Einsatz von 1.5-2.0 eq AlMe₃ erschien aufgrund der durchgeführten Untersuchungen notwendig, da die entsprechenden in situ durchgeführten Umsetzungen mit 1.25 eq AlMe₃ nicht die erhofften Re-

sultate ergaben und mit auffällig geringen Ausbeuten an Kreuzkupplungsprodukten verbunden waren. Eine Lösung entsprechender Alkine wurde bei 0 °C zugegeben und gerührt. Eine vollständige Umsetzung wurde erst nach einer Reaktionszeit von 2 h erreicht. Die Qualität der Alane sowie das Ende der Umsetzung wurden stets GC-analytisch sowie spektroskopisch (¹H- sowie ¹³C-NMR) überprüft. Hierzu wurden 50 µL der Reaktionslösung durch Zugabe eines Gemisches aus 1.0 M HCl und Pentan hydrolysiert. Die Pentanschicht wurde gegen die entsprechenden Alkine als Referenz analysiert. Für die Alkine **103A**, **103R** und **122** bzw. ihre Hydrolyseprodukte **126**, **126A** und **126R** (siehe unten) ergaben sich folgende Werte: für 1-Heptin (**122**) 1.488 min, für das 1-Alken **126** 2.148 min (bei 50-120 °C, Steigerungsrate 10 °C/min, 5-10-5 min), für (2*E*)-6-Methylhept-4-en-1-in (**103A**) 1.4 min, für das Dien **126A** 1.7 min (bei 50-150 °C, Steigerungsrate 10 °C/min, 5-8-5 min), für (2*E*)-6,6-Dimethylhept-4-en-1-in (**103R**) 1.8 min und für das Dien **126R** 2.2 min (bei 70-150 °C, Steigerungsrate 10 °C/min, 5-8-5 min).

Zur spektroskopischen Untersuchung der Alane während des Reaktionsverlaufs wurden 100



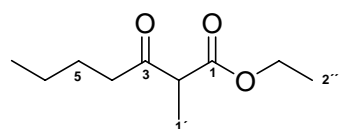
µL der Reaktionslösung unter Argonatmosphäre in einem trockenen 10 mL Schlenk Kolben aufgenommen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CDCl₃ versetzt und anschließend in einem NMR-Röhrchen mit Schutzgasvorrichtung der Messung überführt. Durch dieses Analytikverfahren ließen sich wertvolle Informationen über Zustand und

Qualität der besonders luft- und hydrolyseempfindlichen Alane vor und nach der Isolierung als Referenz gewinnen. Nach Reaktionsende wurden das Lösungsmittel Dichlorethan und das überschüssige AlMe₃ bei 0 °C unter vermindertem Druck (0.002 mbar, 1.5 h) und ständigem Rühren entfernt. Wasserfreies Hexan wurde bei 0 °C zugegeben, um das Zirconiumsalz auszufällen. Die gelbe Suspension wurde über einer Umkehrfritte unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert und mit wenig wasserfreiem Hexan nachgewaschen. Das Hexan wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die isolierten gelb- bis gelborange-farbenen, öligen Alane wurden als molare Lösungen in trockenem Hexan eingeeicht und eingesetzt. Die isolierten Alane waren 4-6 Wochen haltbar.

2. Synthese der Pyronderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift A6

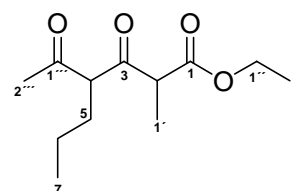
2-Methyl-3-oxoheptansäureethylester (84)



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (30.50 mL, 22.02 g, 0.2176 mol) in wasserfreiem THF (380 mL) wurde bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre *n*BuLi (95 mL, 0.22 mol, 2.27 M in Hexan) langsam zugegeben und 30 min. gerührt. Eine Lösung von 2-Methyl-3-oxo-butansäureethylester (**14**) (14.12 g, 97.94 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) wurde tropfenweise zugegeben und 30 min gerührt. Eine Lösung von Propyliodid (10.5 mL, 18.3 g, 0.108 mol) in THF (5 mL) wurde bei 0 °C zugetropft und 2.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und langsam mit konz. HCl (12 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase (pH = 5) mit Et₂O (2 x 50 mL) reextrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 20 mL) gewaschen (pH = 7) und extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das Rohprodukt wurde fraktioniert destilliert. Man erhielt 10.23 g (56%) des Ketoesters **84**, Sdp._{8mbar} 90 °C (Lit.^[144] Sdp._{10mmHg} 112-124 °C), als farblose Flüssigkeit. – IR (film): $\nu = 2984 \text{ cm}^{-1}$, 2961, 2875, 1749 (C=O), 1716 (C=O), 1653, 1457, 1377, 1327, 1270, 1239, 1198, 1115, 1069, 1027, 860, 739, 704. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (t, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 7-H), 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 2''-H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 1'-H), 1.31 (m_c, 2 H, 6-H), 1.54 (m_c, 2 H, 5-H), 2.54 (m_c, 2 H, 4-H), 3.50 (q, $J = 7.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.18 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, 1''-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): $\delta = 12.53$ (+, C-1'), 13.61 (+, C-7), 13.86 (+, C-2''), 21.97 (–, C-6), 25.40 (–, C-5), 40.88 (–, C-4), 52.58 (+, C-2), 61.02 (–, C-1''), 170.40 (C_{quart}, C-1), 205.73 (C_{quart}, C-3). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 186 (10) [M⁺], 157 (3) [M⁺ – CH₂CH₃], 141 (8) [M⁺ – OCH₂CH₃], 129 (6), 102 (28), 85 (100) [C₅H₉O⁺], 74 (6), 57 (23). – C₁₀H₁₈O₃ (186.3): ber. C 64.49, H 9.74; gef. C 64.28, H 9.49.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A7

4-Acetyl-2-methyl-3-oxoheptansäureethylester (64)

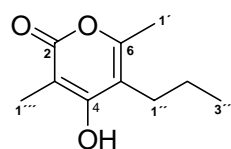


Zu einer Lösung von Diisopropylamin (30.8 mL, 22.2 g, 0.220 mol) in wasserfreiem THF (500 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C *n*BuLi (87 mL, 0.22 mmol, 2.5 M in Cyclohexan) zugegeben

und 30 min gerührt. Eine Lösung von 2-Methyl-3-oxoheptansäureethylester (**84**) (15.60 g, 83.76 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise zugegeben und 1 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf –78 °C abgekühlt und eine Lösung von *N*-Acetylimidazol^[29] (13.84 g, 0.1257 mol) in trockenem THF (150 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei –78 °C gerührt. Die Reaktion wurde nach Hydrolyse mit ges. NH₄Cl-Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase (pH < 7) wurde abgetrennt und mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit H₂O (100 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und i.V. konzentriert. Man erhielt 20.84 g des β,δ-Ketoesters **64** als viskoses braunes Öl. Das Rohprodukt wurde aufgrund starker Zersetzung bei Säulenchromatographie ohne weitere Reinigung umgesetzt. – IR (film): $\nu = 3057\text{ cm}^{-1}$, 2987, 2963, 2937, 2875, 1720 (C=O), 1700 (C=O), 1653, 1457, 1379, 1266, 737, 704. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (m_c, 3 H, 7-H), 1.10–1.60 [m, 8 H, 1'(2'')(6)-H], 1.68–2.01 (m, 2 H, 5-H), 2.15 (m_c, 3 H, 2'''-H), 3.65 (m_c, 1 H, 2-H), 3.80–3.96 (m, 1 H, 4-H), 4.15 (m_c, 2 H, 1''-H). – MS (ESI), *m/z* (%): 479 (46) [2M + Na]⁺, 292 (100), 251 (18) [M + Na]⁺.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A8

3,6-Dimethyl-4-hydroxy-5-propylpyran-2-on (**63**)

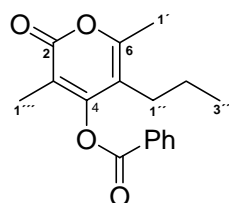


Zu einer Lösung von 4-Acetyl-2-methyl-3-oxoheptansäureethylester (**64**) (20.73 g, 90.79 mmol) in wasserfreiem Benzol (300 mL) wurde DBU (16.42 mL, 16.59 g, 108.9 mmol) gegeben und unter Rückfluß (95 °C) 6 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 9) wurde mit Et₂O (2 x 100 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. konzentriert. Man erhielt 7.552 g des Zersetzungsproduktes 2-Methyl-3-oxoheptansäureethylester (**84**) als Nebenprodukt. Die erhaltene wässrige Phase wurde erst mit Et₂O (300 mL) und anschließend mit konz. HCl (38-%ige Lsg) versetzt und der pH-Wert der wässrigen Phase auf 2 eingestellt. Die organische Phase wurde getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 50 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (800 g, Hex/EE 2:1 + 5% MeOH). Man erhielt 9.71 g (64% über 2 Stufen) des Pyrons **63** (*R_f* = 0.35) als weißen Feststoff (Smp. 81 °C). – IR (film): $\nu = 3205\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2962, 2873, 1669 (C=O), 1569, 1456, 1223,

1174, 1131, 1056, 945, 761. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.4$ Hz, $3''\text{-H}$), 1.49 (m_c , 2 H, $2''\text{-H}$), 1.99 (s, 3 H, $1'''\text{-H}$), 2.21 (s, 3 H, $1'\text{-H}$), 2.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, $1''\text{-H}$). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , zusätzl. DEPT): $\delta = 8.65$ (+, C- $1'''$), 13.70 (+, C- $3''$), 16.89 (+, C- $1'$), 22.29 (–, C- $2''$), 26.59 (–, C- $1''$), 98.43 (C_{quart} , C-3), 112.64 (C_{quart} , C-5), 155.67 (C_{quart} , C-6), 166.37 (C_{quart} , C-4), 167.18 (C_{quart} , C-2). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 182 (16) [M^+], 154 (16) [$M^+ - C_2H_4$], 127 (9) [$M^+ - C_4H_7$], 125 (18) [$M^+ - C_4H_9$], 97 (20), 86 (20), 84 (35), 83 (12), 71 (30), 69 (18), 57 (53) [$C_3H_5O^+$], 55 (26), 47 (10), 43 (100) [$C_3H_7^+$], 41 (37).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A9 (Variante 1)

Benzoessäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (89)

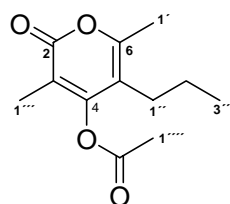


Eine Mischung aus dem Pyron **63** (5.17 g, 28.4 mmol) und Benzoylchlorid (3.63 mL, 4.40 g, 31.3 mmol) in Pyridin (50 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 44 h gerührt. Es bildete sich sofort ein weißer Niederschlag, der auf die Bildung der *N*-Acetylpyridiniumchlorid-

Zwischenstufe hindeutete. Die rote Reaktionslösung wurde mit ges. NaHCO_3 -Lösung (50 mL) versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde getrennt, die wässrige Phase (pH = 9) mit EtOAc (2 x 100 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i. V. konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (550 g, Hex/EE 8:1 + 5% MeOH). Man erhielt 7.21 g (89%) des Benzoats **89** ($R_f = 0.30$) als farbloses Öl. – IR (film): $\nu = 2965$ cm^{-1} , 1743 (C=O), 1707 (C=O), 1577, 1387, 1256, 1178, 1114, 1066, 908, 733. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, $3''\text{-H}$), 1.47 (m_c , 2 H, $2''\text{-H}$), 1.92 (s, 3 H, $1'''\text{-H}$), 2.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, $1''\text{-H}$), 2.28 (s, 3 H, $1'\text{-H}$), 7.54 (m_c , 2 H, Ar-H), 7.70 (m_c , 1 H, Ar-H), 8.15 (m_c , 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , zusätzl. DEPT): $\delta = 10.34$ (+, C- $1'''$), 13.71 (+, C- $3''$), 17.21 (+, C- $1'$), 22.69 (–, C- $2''$), 27.43 (–, C- $1''$), 112.77 (C_{quart} , C-3), 113.36 (C_{quart} , C-5), 127.70 (C_{quart} , C-Ar), 128.91 (+, C-Ar), 130.23 (+, C-Ar), 134.42 (+, C-Ar), 156.32 (C_{quart} , C-6), 159.46 (C_{quart} , C-4), 162.57 [C_{quart} , O(CO)Ph], 164.50 (C_{quart} , C-2). – MS (ESI, MeOH/ NH_4OAc): 573 (46) [$2M + H$] $^+$, 555 (77) [$2M - OH$] $^+$, 433 (23), 287 (100) [$M + H$] $^+$. – $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (286.3): ber. C 71.31, H 6.34; gef. C 71.12, H 6.02.

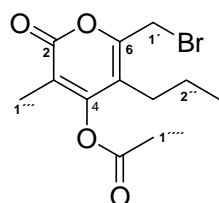
Allgemeine Arbeitsvorschrift A9 (Variante 2)

Essigsäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (88)



Zu einer Lösung von Acetylchlorid (1.84 mL, 2.03 g, 25.9 mmol) in Dioxan (140 mL) wurde Pyridin (2.09 mL, 2.05 g, 25.9 mmol) bei 0 °C zugegeben und 10 min gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Pyrons **63** (4.7068 g, 25.862 mmol) in Dioxan (20 mL) bei 0 °C wurde das Kältebad entfernt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über eine Celite/Aktivkohle-Schicht durch eine Umkehrfritte filtriert und mit EtOH (20 mL) und Et₂O (100 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde i.V. konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (800 g, Hex/EE 2:1). Man erhielt 3.996 g (69%) des Acetatesters **88** ($R_f = 0.55$) als farbloses Öl. – IR (film): $\nu = 2964 \text{ cm}^{-1}$, 2932, 1772 (C=O), 1713 (C=O), 1580, 1366, 1201, 1180, 1112, 1062, 908, 732. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.42 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.83 (s, 3 H, 1'''-H), 2.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 1''-H), 2.20 (s, 3 H, 1''''-H), 2.30 (s, 3 H, 1'-H). – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): $\delta = 10.26$ (+, C-1'''), 13.85 (+, C-3''), 17.19 (+, C-1'), 20.39 (+, C-1'''), 22.55 (–, C-2''), 27.48 (–, C-1''), 112.55 (–, C_{quart}, C*-3), 113.09 (–, C_{quart}, C*-5), 156.30 (–, C_{quart}, C-6), 159.10 (–, C_{quart}, C-4), 164.46 [–, C_{quart}, O(C*O)CH₃], 166.69 (C_{quart}, C*-2). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 252 (<1), 225 (4) [M + H]⁺, 224 (26) [M]⁺, 206 (<1), 183 (8), 182 (100), 167 (3), 155 (6), 154 (81), 140 (<1), 126 (8), 125 (30), 111 (4), 97 (21), 83 (9), 67 (2), 55 (9), 43 (92), 41 (5). – C₁₂H₁₆O₄ (224.26): ber. C 64.27, H 7.19, gef. C 64.39, H 7.24.

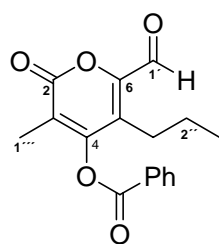
Essigsäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (183)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A9** (Variante 2) mit 6-Brommethyl-4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran (**97**) (145 mg, 0.556 mmol), Acetylchlorid (39.5 μ L, 43.6 mg, 0.556 mmol) und Pyridin (44.9 μ L, 43.9 mg, 0.556 mmol) in Dioxan (3 mL) durchgeführt und 38 h gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an akt. ALOX gereinigt (10 g, Hex/EE 7:1). Man erhielt 8.37 mg (50%) des Bromesters **183** ($R_f = 0.33$) als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.60 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.95 (s, 3 H, 1'''-H), 2.38-2.48 [m, 5 H, 1''(1''''-H)], 4.60 (s, 2 H, 1'-H).

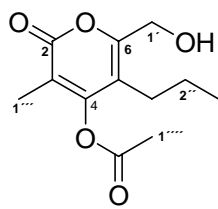
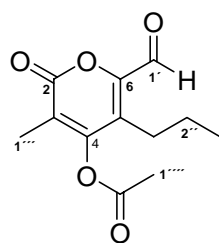
Allgemeine Arbeitsvorschrift A10

Benzoessäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (94)



In einem Bombenrohr wurde zu einer Lösung von Benzoessäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester **89** (9.76 g, 34.1 mmol) in wasserfreiem Dioxan (200 mL) akt. Selendioxid^[77] (20.0 g, 0.180 mol) in 3 Portionen je 2.0 eq gegeben und bei 130 °C 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, über eine Na₂SO₄/Celite-Schicht abfiltriert und mit Et₂O (200 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Man erhielt 10.16 g (99%) des Aldehyds **94** (Hex/EE 4:1, *R_f* = 0.32) als weißen Feststoff (Smp. = 97 °C) mit einer Reinheit von >95%. – IR (KBr): $\nu = 3055 \text{ cm}^{-1}$, 2969, 1748 (C=O), 1728 (C=O), 1748 (C=O), 1636, 1266, 1242, 1193, 1177, 1045, 739, 705. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 3''-H), 1.54 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 2''-H), 2.01 (s, 3 H, 1'''-H), 2.68 (bs, 2 H, 1''-H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (m_c, 1 H, Ar-H), 8.15 (m_c, 2 H, Ar-H), 9.78 (1 H, 1'-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): $\delta = 11.52$ (+, C-1'''), 13.74 (+, C-3'''), 23.27 (–, C-2''), 25.15 (–, C-1''), 123.35 (C_{quart}, C-3), 124.73 (C_{quart}, C-5), 127.05 (C_{quart}, C-Ar), 129.07 (+, C-Ar), 130.35 (+, C-Ar), 134.85 (+, C-Ar), 147.19 (C_{quart}, C-6), 157.53 (C_{quart}, C-4), 161.42 (C_{quart}, C-2), 162.37 [C_{quart}, O(CO)Ph], 183.43 (+, C-1'). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 300 (6) [M⁺], 105 (100), 77 (16). – C₁₇H₁₆O₅ (300.3): ber. C 67.99, H 5.37; gef. C 67.70, H 5.24.

Essigsäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (92) und Essigsäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (93)

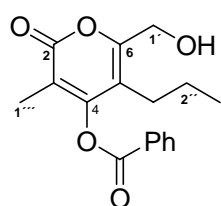


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A10** mit Essigsäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**88**) (2.151 g, 9.689 mmol) und akt. Selendioxid (3.196 g, 28.77 mol) in wasserfreiem Dioxan (30 mL) durchgeführt und 27 h gerührt.

Man erhielt 2.7 g (quant.) eines Gemisches aus dem Aldehyd **92** und dem Alkohol **93** in einem Verhältnis von 2.6:1 als weißen Feststoff. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (m_c, 3 H, 3''-H), 1.52 (m_c, 2 H, 2''-H), 2.01 (s, 3 H, 1'''-H), 2.41 (s, 3 H, 1'''-H), 2.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 1''-H), 4.46 (s, 2 H, 1'-H), 9.98 (s, 1 H, 1'-H).

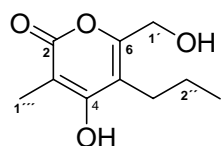
Allgemeine Arbeitsvorschrift A11

Benzoessäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**95**)



Zu einer Lösung von Benzoessäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester **94** (0.5622 g, 1.872 mmol) in abs. EtOH (15 mL) wurde bei 0 °C und unter Schutzgasatmosphäre NaBH₄ (85 mg, 2.2 mmol) gegeben, das Kältebad entfernt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Zugabe von NaBH₄ trat eine Rotfärbung auf, die auf das Einsetzen des Reduktionsbeginns hinwies. Nach vollständigem Reduktionsprozeß trat eine teil- bzw. vollständige Entfärbung der Reaktionslösung in Erscheinung. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet, unter vermindertem Druck eingeeengt und mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 5.6) wurde mit EtOAc (5 x 25 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i.V. entfernt. Man erhielt 0.513 g (91%) des Alkohols **95** als weißen Feststoff (Smp. = 110 °C). – IR (KBr): $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2962, 2930, 2874, 1746 (C=O), 1717 (C=O), 1582, 1243, 1176, 1112, 1046, 1022, 706. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.4$, 3 H, 3''-H), 1.50 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.97 (s, 3 H, 1'''-H), 2.30 (m_c, 2 H, 1''-H), 4.52 (s, 2 H, 1'-H), 7.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): $\delta = 10.67$ (+, C-1'''), 13.72 (+, C-3''), 23.43 (–, C-2''), 26.86 (–, C-1''), 58.96 (–, C-1'), 114.33 (C_{quart}, C-3), 115.92 (C_{quart}, C-5), 127.57 (C_{quart}, C-Ar), 128.99 (+, C-Ar), 130.32 (+, C-Ar), 134.57 (+, C-Ar), 155.76 (C_{quart}, C-6), 158.98 (C_{quart}, C-4), 162.49 (C_{quart}, C-2), 163.83 [C_{quart}, O(CO)Ph]. – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 302 (4) [M⁺], 105 (100), 77 (16), 69 (3), 43 (3). – C₁₇H₁₈O₅ (302.3): ber. C 67.54, H 6.00; gef. C 67.61, H 6.04.

4-Hydroxy-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran (**91**)

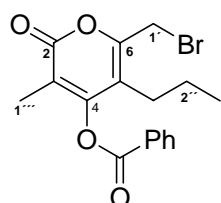


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A11** mit einem Gemisch (2.6:1) aus Essigsäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**92**) und Essigsäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**93**) (2.80 g, 11.8 mmol) sowie mit NaBH₄ (0.534 g, 14.1 mmol) in abs. EtOH (80 mL) bei 0 °C durchgeführt und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde aus heißem EtOAc umkristallisiert. Man erhielt 2.33 g (100%) des entschützten Diols **91** als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.0$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H,

3''-H), 1.57 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.98 (s, 3 H, 1'''-H), 2.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 1''-H), 4.43 (s, 2 H, 1'-H).

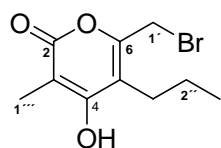
Allgemeine Arbeitsvorschrift A12 (Variante 1)

Benzoessäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (96)



Zu einer Lösung aus Benzoessäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**95**) (1.688 g, 5.583 mmol) in wasserfreiem Dioxan (10 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 40 °C Phosphortribromid (0.58 mL, 1.7 g, 6.2 mmol) zugetropft und 30 min. gerührt. Das Ölbad wurde entfernt und die Reaktionslösung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur trüben Reaktionsmischung wurde ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) gegeben und mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase (pH = 8) wurde mit EtOAc (2 x 20 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (250 g, Hex/EE 5:1). Man erhielt 2.04 g (quant.) des gewünschten Bromids **96** (*R_f* = 0.30) als weißen Feststoff (Smp. 84 °C). – IR (KBr): ν = 3055 cm⁻¹, 2964, 2874, 1747 (C=O), 1718 (C=O), 1576, 1265, 1178, 1066, 1046, 739, 705, 658. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 3''-H), 1.60 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.97 (s, 3 H, 1'''-H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 1''-H), 4.30 (s, 2 H, 1'-H), 7.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): δ = 10.87 (+, C-1'''), 13.96 (+, C-3''), 22.62 (–, C-1'), 24.58 (–, C-2''), 27.59 (–, C-1''), 115.89 (C_{quart}, C-3), 117.25 (C_{quart}, C-5), 127.44 (C_{quart}, C-Ar), 129.02 (+, C-Ar), 130.31 (+, C-Ar), 134.64 (+, C-Ar), 152.60 (C_{quart}, C-6), 158.46 (C_{quart}, C-4), 162.40 (C_{quart}, C-2), 163.11 [C_{quart}, O(CO)Ph]. – MS (DCI, NH₃), *m/z* (%): 748 (38) [2M + NH₄]⁺, 670 (20), 401 (4) [M + NH₃ + NH₄]⁺, 382 (100) [M + NH₄]⁺, 365 (7) [M + H]⁺, 304 (70). – C₁₇H₁₇BrO₄ (365.2): ber. C 55.91, H 4.69; gef. C 56.21, H 4.40.

6-Brommethyl-4-hydroxy-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran (97)

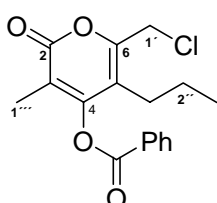


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A12 (Variante 1) mit 4-Hydroxy-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran (**91**) (0.9351 g, 4.717 mmol) und PBr₃ (0.488 mL, 1.41 g, 5.19 mmol) in Dioxan (5 mL) durchgeführt und 18 h gerührt. Man erhielt 0.6275 g (50%) des gewünschten Bromalkohols **97** (*R_f* = 0.30) als weißen Feststoff. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Rei-

nigung umgesetzt. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.64 (m_c , 2 H, 2''-H), 2.0 (s, 3 H, 1'''-H), 2.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H, 1''-H), 4.45 (s, 2 H, 1'-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A12 (Variante 3)

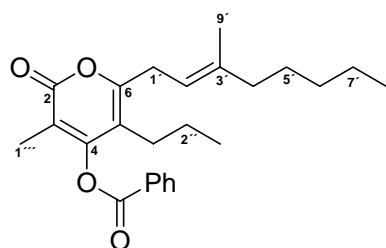
Benzoessäure-6-chlormethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (135)



Zu wasserfreiem NEt_4Cl (0.91 g, 5.5 mmol) wurde bei -30 °C eine Lösung von Benzoessäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**96**) (200 mg, 0.548 mmol) in trockenem CH_2CH_2 (5 mL) zugegeben und gerührt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt, mit ges. NaCl -Lösung (5 mL) versetzt und mit Et_2O (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt. Man erhielt 183 mg (quant.) des Chlormethylpyrons **135** als weißen Feststoff. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.56 (m_c , 2 H, 2''-H), 1.98 (s, 3 H, 1'''-H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 1''-H), 4.0 (s, 2 H, 1'-H), 7.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H, Ar-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.82$ (+, C-1'''), 13.88 (+, C-3'''), 23.02 (–, C-2''), 27.40 (–, C-1''), 38.91 (–, C-1'), 116.13 (C_{quart} , C-3), 117.31 (C_{quart} , C-5), 127.37 (C_{quart} , C-Ar), 129.00 (+, C-Ar), 130.29 (+, C-Ar), 134.64 (+, C-Ar), 152.24 (C_{quart} , C-6), 158.37 (C_{quart} , C-4), 162.40 (C_{quart} , C-2), 163.13 [C_{quart} , O(CO)Ph]. – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 323 (<1), 320 (4) [M^+], 285 (<1), 265 (<1), 235 (<1), 216 (<1), 187 (<1), 153 (<1), 123 (<1), 105 (100), 83 (2), 77 (21), 55 (1), 51 (4), 41 (2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A13

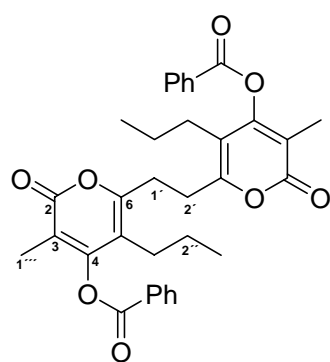
Benzoessäure-6-[(E)-3'-methyl-octa-2'-enyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (125)



Zu einer Lösung von (*E*)-2-Methylhepta-1-enyldimethylalan (**123**) (0.82 mL, 0.82 mmol, 1.0 M in Hexan) in THF (5.0 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C $n\text{BuLi}$ (0.31 mL, 0.82 mmol, 2.7 M in Hexan) zugegeben und 30 min gerührt. Eine Lösung des Bromids **96** (150 mg, 0.411 mmol) in THF (2.0 mL) wurde bei 0 °C der vorgenerierten, zitronengelben Alanatlösung langsam zugetropft und 2.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und

mit EtOAc (15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 15 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10 g, Hex/EE 6:1 → 3:1 → 1:1). Man erhielt 135 mg (83%) des Dienesters **125** (*R_f* = 0.38) als farbloses Öl. Zusätzlich wurden 26.4 mg (11%) des Ethandipyronylbenzoats **137** (*R_f* = 0.11) als weißen Feststoff isoliert. – IR (Film): ν = 3054 cm⁻¹, 2932, 1785 (C=O), 1717 (C=O), 1653, 1576, 1265, 1218, 1177, 1107, 1078, 1023, 737. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 [m_c, 6 H, 3''(8')-H], 1.13-1.53 [m, 8 H, 2''(5')(6')(7')-H], 1.68 (s, 3 H, 9'-H), 1.90 (s, 3 H, 1'''-H), 1.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 4'-H), 2.2 (m_c, 2 H, 1''-H), 3.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1'-H), 5.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): δ = 10.44 (+, C-1'''), 13.92 (+, C*-3''), 14.03 (+, C*-8'), 16.32(+, C-9'), 22.50 (-, C*-1'), 23.20 (-, C*-2''), 27.35 (-, C*-7'), 27.37 (-, C*-6'), 30.19 (+, C*-5'), 31.47 (-, C-1''), 39.52 (-, C*-4'), 112.44 (-, C_{quart}, C*-5), 113.50 (-, C_{quart}, C*-3), 117.42 (+, C-2'), 127.81(-, C_{quart}, C-Ar), 128.92 (+, C-Ar), 130.25 (+, C-Ar), 134.39 (+, C-Ar), 138.84 (-, C_{quart}, C-3'), 158.86 (-, C_{quart}, C*-6), 159.49 (-, C_{quart}, C*-4), 162.55 (-, C_{quart}, C*-2), 164.57 [-, C_{quart}, O(CO)Ph]. – MS (EI), *m/z* (%): 398 (2) [M + 2 H]⁺, 396 (6) [M]⁺, 342 (<1), 307 (<1), 291 (<1), 260 (<1), 223 (<1), 191 (<1), 163 (<1), 149 (2), 129 (4), 105 (100), 83 (3), 77 (11), 57 (8).

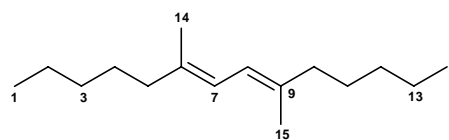
Benzoessäure-6-(2'-benzoessäure-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylesterethyl)-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (137**)**



Die Verbindung wurde bei der Kreuzkupplungsreaktion der Alana- te mit dem Brommethylpyron **96** erhalten. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 6 H, 2 x 3''-H), 1.45 (m_c, 4 H, 2 x 2''-H), 1.94 (s, 6 H, 2 x 1'''-H), 2.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, 2 x 1''-H), 2.98 [s, 4 H, 1'(2')-H], 7.58 (t, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 2 x Ar-H), 7.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 2 x Ar-H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 2 x Ar-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT, APT): δ = 10.55 (+, 2 x C-1'''), 13.73 (+, 2 x C-3''), 23.23 (-, 2 x C*-1'), 28.22 (-, 2 x C*-2''), 29.09 (-, 2 x C-1''), 113.92 (-, C_{quart}, 2 x C-3), 114.65 (-, C_{quart}, 2 x C-5), 127.61 (-, C_{quart}, 2 x C-Ar), 128.93 (+, 2 x C-Ar), 130.27 (+, 2 x C-Ar), 134.48 (+, 2 x C-Ar), 156.53 (-, C_{quart}, 2 x C-4), 159.14 (-, C_{quart}, 2 x C-6), 162.43 (-, C_{quart}, 2 x C-2), 164.07 [-, C_{quart}, 2 x O(CO)Ph]. – MS (DCI, NH₃),

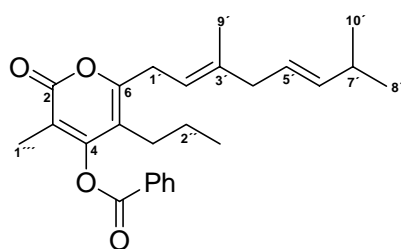
m/z (%): 872 (<1), 681 (<1), 604 (<1), 587 (33) [M + NH₃], 588 (100) [M + NH₄]⁺, 571 (18) [M + H]⁺, 458 (>1), 389 (>1), 345 (>1), 304 (6), 244 (2), 195 (6), 139 (14).

6,9-Dimethyltetradeca-6,8-dien (136)



Die Verbindung wurde bei der Kreuzkupplungsreaktion der Alanate mit dem Brommethylpyron **96** erhalten. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 [t, *J* = 6.5 Hz, 6 H, 1(14)-H], 1.18-1.36 [m, 8 H, 2(3)(12)(13)-H], 1.42 [m_c, 4 H, 4(11)-H], 1.71 [s, 6 H, 14(15)-H], 2.04 [t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, 5(10)-H], 6.0 [s, 2 H, 7(8)-H]. – MS (DCI, NH₃), m/z (%): 222 (12) [M⁺], 179 (<1), 165 (8), 151 (3), 137 (>1), 123 (4), 109 (20), 95 (94), 91 (13), 81 (38), 69 (20), 67 (26), 57 (26), 55 (67), 41 (100).

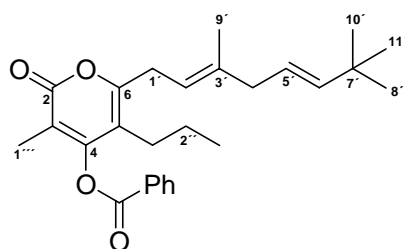
Benzoessäure-6-[(*E,E*)-3',7'-dimethylocta-2',5'-dienyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (125A)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A13** mit dem Bromid **96** (150 mg, 0.411 mmol) in THF (2.0 mL), (*E,E*)-2,6-Dimethylhepta-1,4-dienyldimethylalan (**123A**) (1.23 mL, 1.23 mmol, 1.0 M in Hexan) in THF (1.0 mL) und *n*BuLi (0.39 mL, 0.83 mmol, 2.13 M in Hexan) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10 g, Hex/EE 6:1). Man erhielt 0.16 g (95%) des Dienesters **125A** (*R_f* = 0.45) als farbloses Öl. – IR (film): ν = 2963 cm⁻¹, 1747 (C=O), 1714 (C=O), 1576, 1457, 1374, 1243, 1108, 1063, 910, 733, 706. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 3''-H), 0.95 [d, *J* = 7.1 Hz, 6 H, 8'(10')-H], 1.46 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.66 (s, 3 H, 9'-H), 1.93 (s, 3 H, 1'''-H), 2.23 [m_c, 3 H, 7'(1'')-H], 2.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H, 4'-H), 3.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1'-H), 5.20-5.50 [m, 3 H, 2'(5')(6')-H], 7.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): δ = 10.46 (+, C-1'''), 13.94 (+, C-3''), 16.33 (+, C-9'), 22.55 [+ , C-8'(10')], 23.21 (–, C-2''), 27.38 (–, C-1''), 30.30 (–, C-1'), 30.96 (+, C-7'), 42.71 (–, C-4'), 112.56 (C_{quart}, C-3), 113.58 (C_{quart}, C-5), 118.10 (+, C-2'), 124.20 (+, C-5'), 127.81 (C_{quart}, C-Ar), 128.92 (+, C-Ar), 130.26 (+, C-Ar), 134.40 (+, C-Ar), 137.90 (C_{quart}, C-3'), 139.77 (+, C-6'), 158.68 (C_{quart}, C-6), 159.49 (C_{quart}, C-

4), 162.56 (C_{quart}, C-2), 164.56 [C_{quart}, O(CO)Ph]. – MS (ESI), *m/z* (%): 839 (100) [2M + Na]⁺, 431 (21) [M + Na⁺], 409 (1) [M + H⁺].

Benzoessäure-6-[(*E,E*)-3',7',7'-trimethylocta-2',5'-dienyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**125R**)

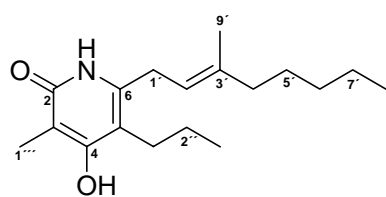


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A13** mit dem Bromid **96** (150 mg, 0.411 mmol), (*E,E*)-2,6,6-Trimethylhepta-1,4-dienyldimethylalan (**123R**) (2.46 mL, 1.23 mmol, 0.5 M in Hexan) und *n*BuLi (0.35 mL, 0.82 mmol, 2.3 M in Hexan) durchgeführt. Das erhaltene

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10 g, Hex/EE 6:1). Man erhielt 61.7 mg (45%) des Dienesters **125R** (*R_f* = 0.45) als farbloses Öl. Es wurden 30.6 mg (26%) des Bromids zurückerhalten. – IR (film): ν = 2959 cm⁻¹, 1747 (C=O), 1718 (C=O), 1577, 1452, 1363, 1243, 1175, 1107, 1063, 1022, 973, 706. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 3''-H), 1.0 [s, 9 H, 8'(10') (11')-H], 1.47 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.68 (s, 3 H, 9'-H), 1.95 (s, 3 H, 1'''-H), 2.23 [m_c, 2 H, 1''-H], 2.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H, 4'-H), 3.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1'-H), 5.20-5.55 [m, 3 H, 2'(5')(6')-H], 7.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD, zusätzl. APT): δ = 10.52 (+, C-1'''), 14.31 (+, C*-3''), 16.54 (+, C*-9'), 24.24 (–, C-1'), 28.26 (–, C-2''), 30.17 [+ , C-8'(10')(11')], 31.10 (–, C-1'''), 33.70 (–, C-7'), 43.76 (–, C-4'), 114.34 (–, C_{quart}, C*-5), 114.43 (–, C_{quart}, C*-3), 119.36 (+, C-2'), 123.31 (+, C-5'), 128.97 (–, C_{quart}, C-Ar), 130.25 (+, C-Ar), 131.28 (+, C-Ar), 135.83 (+, C-Ar), 139.46 (–, C_{quart}, C-3'), 144.70 (+, C-6'), 160.35 (–, C_{quart}, C*-6), 161.48 (–, C_{quart}, C*-4), 163.81 (–, C_{quart}, C*-2), 166.25 [–, C_{quart}, O(C*O)Ph]. – MS (ESI), *m/z* (%): 422 (7) [M⁺], 105 (100), 77 (21), 41 (7).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 (Variante 1)

4-Hydroxy-3-methyl-6-(3'-methylocta-2'-enyl)-5-propyl-1H-pyridin-2-on (**23**)



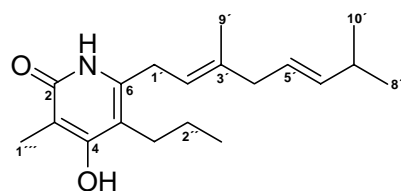
In einem Autoklave wurde der Dienester **125** (12.2 mg, 0.031 mmol) in liq. NH₃ (Überschuß) 48 h bei 70 °C und einem Druck von 30 bar erhitzt und gerührt. Hierzu wurde der Autoklave erst auf –78 °C vorgekühlt und über eine KOH-

Trockenvorrichtung 1 h gasförmiges NH₃ eingeleitet und einkondensiert. Nach Beendigung

der NH₃-Zufuhr wurde die Reaktionsapparatur auf 70 °C erhitzt. Nach Ende der Umsetzung wurde das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig entgast. Et₂O (20 mL) und 1.0 M KHSO₄-Lösung (3 mL) wurden zugegeben und extrahiert. Die organische Phase wurde getrennt, die wässrige Phase (pH < 7) mit Et₂O (2 x 10 mL) reextrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (8 g, Hex/EE 2:1 + 1% HOAc). Man erhielt 5.2 mg (58%) des Iromycin-Analogons **23** (*R_f* = 0.40) als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ = 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 8'-H), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 3''-H), 1.20-1.37 [m, 4 H, 6'(7')-H], 1.41 (m_c, 2 H, 5'-H), 1.49 [m_c, 2 H, 2''-H], 1.72 (s, 3 H, 9'-H), 1.98 (s, 3 H, 1'''-H), 2.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 4'-H), 2.41 (m_c, 2 H, 1''-H), 3.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H, 1'-H), 5.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 2'-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ = 8.70 (C-1'''), 14.38 (C*-3''), 14.47 (C*-8'), 16.37(C-9'), 23.57 (C*-1'), 24.09 (C*-2''), 27.90 (C-*7'), 28.55 (C*-6'), 30.29 (C*-5'), 32.59 (C-1''), 40.57 (C*-4'), 105.95 (C_{quart}, C*-5), 113.58 (C_{quart}, C*-3), 120.46 (C-2'), 139.83 (C_{quart}, C-3'), 143.08 (C_{quart}, C*-6), 165.94 (C_{quart}, C*-4), 166.01 (–, C_{quart}, C*-2). – MS (EI), *m/z* (%): 1300 (39), 1189 (23) [4M + Na + H]⁺, 1188 (35) [4M + Na]⁺, 1187 (47) [4M + Na – H]⁺, 1010 (31), 942 (12), 896 (25) [3M + Na – H]⁺, 895 (39) [3M + Na – 2H]⁺, 606 (37) [2M + Na + H]⁺, 605 (100) [2M + Na]⁺, 583 (15) [2M + H]⁺, 292 (9)[M + H]⁺, 238 (5).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 (Variante 1)

6-(3',7'-Dimethylocta-2',5'-dienyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-propyl-1H-pyridin-2-on (23A)

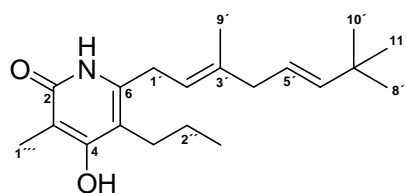


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A14** (Variante 1) mit dem Dienester **125A** (60.0 mg, 0.147 mmol) in liq. NH₃ (Überschuß) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (8 g, Hex/EE 2:1 + 1% HOAc). Man erhielt 28.8 mg (65%) des Zielproduktes Iromycin A (**23A**) (*R_f* = 0.38) als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ = 1.0 [m, 9 H, 3''(8')(10')-H], 1.53 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.75 (s, 3 H, 9'-H), 2.02 (s, 3 H, 1'''-H), 2.28 (m_c, 1 H, 7'-H), 2.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 1''-H), 2.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 4'-H), 3.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 1'-H), 5.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, 2'-H), 5.30-5.55 [m, 2 H, 5'(6')-H]. – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD, zusätzl. APT): δ = 8.72 (+, C-1'''), 14.54 (+, C-3''), 16.47 (+, C-9'), 23.03 [+ , C-8'(10')], 24.10 (–, C-2''), 27.97 (–, C-1'), 30.41 (–, C-1''), 32.33 (+, C-7'), 43.67 (–, C-4'), 105.96 (–, C_{quart}, C*-3), 113.81 (–, C_{quart}, C*-5), 121.02 (+, C-2'), 125.70 (+, C-5'), 138.79 (–,

C_{quart}, C-3'), 140.83 (+, C-6'), 142.93 (-, C_{quart}, C-6), 165.93 (-, C_{quart}, C-4), 166.34 (-, C_{quart}, C-2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 (Variante 1)

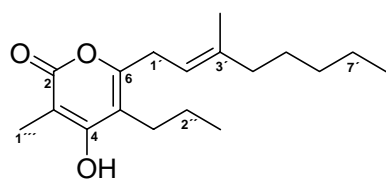
6-(3',7',7'-Trimethylocta-2',5'-dienyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-propyl-1H-pyridin-2-on (23R)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A14 (Variante 1) mit dem Dienester **125R** (61.7 mg, 0.146 mmol) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (8 g, Hex/EE 2:1 + 1% HOAc). Man erhielt 46.3 mg (63%) des Iromycins R (**23R**) ($R_f = 0.33$) als weißen Feststoff. – IR (KBr): $\nu = 2958 \text{ cm}^{-1}$, 1627 (C=O), 1456, 1362, 1218, 1163, 1113, 1029, 972. – ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 3''-H), 0.99 [s, 9 H, 8'(10')(11')-H], 1.47 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.70 (s, 3 H, 9'-H), 1.98 (s, 3 H, 1'''-H), 2.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1''-H), 2.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H, 4'-H), 3.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 1'-H), 5.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.21-5.35 (m, 1 H, 5'-H), 5.50 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 6'-H). – ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD, zusätzl. APT): $\delta = 8.73$ (+, C-1'''), 14.59 (+, C*-3''), 16.47 (+, C*-9'), 24.09 (-, C-2''), 27.97 (-, C-1'), 30.14 [+ , C-8'(10')(11')], 30.44 (-, C-1''), 33.69 (-, C-7'), 43.79 (-, C-4'), 105.96 (-, C_{quart}, C*-3), 113.65 (-, C_{quart}, C*-5), 121.05 (+, C-2'), 123.36 (+, C-5'), 138.73 (-, C_{quart}, C-3'), 143.00 (-, C_{quart}, C-6), 144.69 (+, C-6'), 165.96 (-, C_{quart}, C*-4), 165.99 (-, C_{quart}, C*-2). – MS (ESI, MeOH/Na): 975 (8) [3M + Na]⁺, 974 (32) [3M + Na – 1H]⁺, 973 (42) [3M + Na – 2H]⁺, 659 (8) [2M + Na + 2H]⁺, 658 (34) [2M + Na + 1H]⁺, 657 (100) [2M + Na]⁺, 340 (10) [M + Na]⁺.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 (Variante 2)

4-Hydroxy-3-methyl-6-(3'-methylocta-2'-enyl)-5-propylpyran-2-on (150)

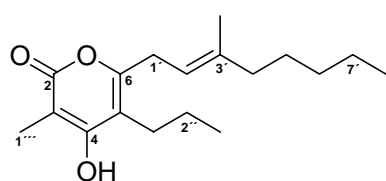


Zur Durchführung des O-N-Austausches wurde das Kreuzkupplungsprodukt **125** mit einer übersättigten methanolischen NH₃-Lösung im Überschuß versetzt und gerührt. Zur Herstellung der übersättigten methanolischen NH₃-Lösung (200 mL) wurde ein trockener 500 mL Schlenk Kolben jeweils für 100 und 200 mL Lösung markiert. Nach Befüllung des Reaktionskolbens mit 100 mL wasserfreiem MeOH (Smp. –98 °C) wurde

Ammoniak über eine KOH-Trockenvorrichtung bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in das Reaktionsgefäß einkondensiert. Der Lösungskolben wurde an einen Blasenähler angeschlossen und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die O-N-Austauschreaktionen wurden in einem Schlenkkolben, einem Bombenrohr sowie einer Autoklave durchgeführt. Aufgrund der zweifachen Umfunktionalisierung (Debenzoylierung und Umwandlung zu cyclischem Amid) und des hierdurch bedingten Polaritätszuwachses im Vergleich zu dem eingesetzten Edukt kann die Bildung des Iromycin-Analogons effektiv über Dünnschichtchromatographie detektiert werden. Die Reaktionslösungen wurden nach Beendigung der Reaktion zunächst bis zu $1/4$ des ursprünglichen Volumens einkonzentriert und mit ges. NH_4Cl -Lösung und EtOAc extrahiert. Eine Referenzauftragung (DC) zeigte die Bildung des Benzamids (Hex/EtOAc, 2:1 + 1% HOAc, $R_f = 0.22$) an, die die erwartete Entschützung im basischen Medium belegte. Die in Gegenwart von ges. methanol. NH_3 im Überschuß und 1.0 eq des Benzoates **125** durchgeführten Umsetzungen in einer Autoklave (RT, 18 h), einem Schlenkkolben (RT, 3 d) sowie einem Bombenrohr ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 72 h, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 d) führten lediglich zur vollständigen Entschützung des Benzoates **125** und zur Bildung des Entschützensproduktes **150** (Hex/EtOAc 2:1 + 1% HOAc, $R_f = 0.45$). Es konnte keine Bildung des Iromycin-Analogons **23** festgestellt werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 (Variante 3)

4-Hydroxy-3-methyl-6-(3'-methylocta-2'-enyl)-5-propylpyran-2-on (**150**)

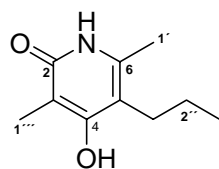


Zur einer Lösung des Benzoates **125** (10.000 mg, 0.025) in abs. MeOH (1 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von NH_4OAc (19.5 mg, 0.25 mmol) in abs. MeOH (1 mL) zugegeben und 4 d gerührt. Die Reaktion wurde mit H_2O versetzt und mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Man erhielt 3.3 mg (45%) des Entschützensproduktes **150** (Hex/EtOAc 2:1 + 1% HOAc, $R_f = 0.45$). Es konnte keine Bildung des Iromycin-Analogons **23** festgestellt werden.

3. Synthese der Pyridonderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift A15 (Variante 1)

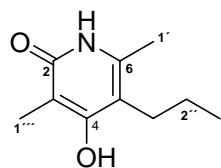
4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propyl-1H-Pyridin-2-on (62)



Eine Mischung des Pyrons **63** (2.63 g, 14.4 mmol) und konz. NH_4OH (48 mL, 0.361 mol, 28-30 Gew%) in Dioxan (35 mL, 0.361 mol) wurde in einem Bombenrohr auf 120 °C erhitzt und 2 h gerührt. Eine dünnschichtchromatographische Detektion des Pyridons **62** war aufgrund seiner schwach UV-löschenden Eigenschaft sowie der Acidität der Hydroxyfunktion, die in der basischen Reaktionslösung als Salz vorlag, nur schwach erfassbar und konnte durch Ansäuern (pH-Wert 6-7) und Einsatz eines Anfärbemittels (Molybdänphosphorsäure-Lösung) leichter durchgeführt werden. Die Reaktionslösungen wurden im Allgemeinen aufgrund der stark polaren Eigenschaft des Pyridons **62** (Hex/EtOAc 2:1 + 10% MeOH, $R_f = 0.37$) und seiner hohen Löslichkeit in alkoholischen Lösungen sowie in Wasser bevorzugt stark eingengt und anschließend mit 1.0 M KHSO_4 -Lösung und EtOAc aufgearbeitet. So wurde die Reaktionsmischung zunächst auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel i.V. entfernt. 1 M KHSO_4 -Lösung (20 mL) wurde zugegeben und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 1.952 g (75%) des Pyridons **62** ($R_f = 0.37$, Hex/EtOAc 2:1 + 10% MeOH) als weißen Feststoff (Smp. 237 °C). Die angestrebten Umkristallisationen waren mit hohen Verlusten an Ausbeute verbunden, weshalb in der Regel die Produkte bei sauberen Umsetzungen direkt ohne weitere Reinigungsversuche in den nächsten Schritt eingesetzt wurden. – IR (film): $\nu = 1646 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1602 (NH), 1559, 1463, 1392, 1374, 1282, 1032, 896, 850, 761, 646, 609. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3''-H), 1.52 (mc, 2 H, 2''-H), 2.0 (s, 3 H, 1'''-H), 2.29 (s, 3 H, 1'-H), 2.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1''-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CD_3OD , zusätzl. DEPT): $\delta = 9.02$ (+, C-1'''), 14.51 (+, C-3''), 16.53 (+, C-1'), 23.99 (–, C-2''), 28.14 (–, C-1''), 105.97 (C_{quart} , C-3), 113.86 (C_{quart} , C-5), 140.56 (C_{quart} , C-6), 166.08 (C_{quart} , C-4), 166.19 (C_{quart} , C-2). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 182 (3) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 181 (35) $[\text{M}^+]$, 168 (<1), 166 (2), 154 (<1), 152 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5]$, 139 (<1), 125 (1) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8]$, 124 (10) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9]$, 110 (<1), 97 (3), 96 (28), 94 (2), 83 (7), 69 (4), 57 (2) $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+]$, 55 (11), 43 (3) $[\text{C}_3\text{H}_7^+]$, 42 (12). – $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (181.23): ber. C 66.27, H 8.34, N 7.73; gef. C 65.98, H 8.32, N 7.65.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A15 (Variante 2)

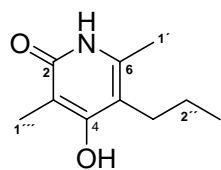
4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propyl-1H-Pyridin-2-on (62)



In einem NMR-Röhrchen wurden *N*-Aminopyridon **162** (4.00 mg, 0.02 mmol) und NaNO₂ (2.81 mg, 0.04 mmol) vorgelegt und mit einem Rührschwein versehen. Der Mischung wurde bei Raumtemperatur d⁴-HOAc langsam zugegeben und gerührt. Die homogene, farblose Reaktionslösung begann sich unter Blasenbildung zu verfärben (Bildung von Salpetersäure). Die gelbe Reaktionslösung wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt (5 min). Die anschließende spektroskopische Untersuchung wies das Pyridon **62** (*R_f* = 0.37, Hex/EtOAc 2:1 + 10% MeOH) als weißen Feststoff (Smp. 237 °C) nach. – IR (film): ν = 2963 cm⁻¹, 2361, 2339, 1714 (C=O), 1558 (NH), 1409, 1299, 1170, 1045, 909, 831, 734. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3''-H), 1.47 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.98 (s, 3 H, 1'''-H), 2.21 (s, 3 H, 1'-H), 2.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, 1''-H). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 629 (58), 385 (22) [2M + Na]⁺, 346 (72), 235 (100), 182 (26) [M + H]⁺. Zur Optimierung der Darstellung des Pyridons **62** wurde eine Lösung des *N*-Aminopyridons **162** (40 mg) in Essigsäure (1 mL) gelöst und gerührt. Eine homogene Lösung von NaNO₂ in H₂O (1 mL) wurde bei Raumtemperatur langsam zugetropft und 3 h gerührt. Die Bildung von salpetriger Säure (HNO₂) wurde durch eine gelbe Verfärbung der zunächst farblosen Reaktionslösung und durch eine Gasentwicklung (Beginn des Reduktionsprozesses) angezeigt. Nach 3 h wurde der Reaktionslösung ein Gemisch aus eiskühler ges. NaCl-Lösung und Et₂O zugegeben und extrahiert. Die Umsetzungen führten zur vollständigen Zersetzung. In einem weiteren Optimierungsversuch wurde zur Verfolgung des Reaktionsgeschehens die Umsetzung in einem NMR-Röhrchen durchgeführt. Hierzu wurden *N*-Aminopyridon **162** (4.0 mg, 0.02 mmol) und NaNO₂ (2.81 mg, 0.04 mmol) vorgelegt und mit einem Rührschwein versehen. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit d⁴-HOAc (0.42 mL) unter Einsetzen einer Blasenbildung versetzt, bis zur Beendigung der Gasentwicklung (5-6 min) gerührt und anschließend analytisch untersucht. Die analytischen Daten (¹H-NMR, IR- und Massenspektroskopie) entsprachen den aus der Darstellung des Pyridons **63** mit Ammoniak gewonnenen analytischen Werten des Pyridons **62** (Allgemeine Arbeitsvorschrift A15, Variante 1).

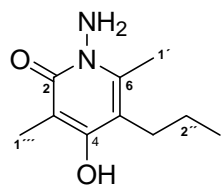
Allgemeine Arbeitsvorschrift A15 (Variante 3)

4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propyl-1H-Pyridin-2-on (62)



Zur Darstellung des Pyridons **62** wurde eine Suspension des *N*-Benzylpyridons **163** (0.112 g, 0.412 mmol) und eines Pearlman-Katalysators [20 mg, 1.43 mmol, Pd(OH)₂/Aktivkohle, 20%] in EtOH (10 mL) bei 100 °C und einem Druck von 3.515 kg/cm² an der Parr-Apparatur hydriert und 44 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite abfiltriert und mit EtOH (20 mL) nachgewaschen. Die erhaltene ethanolische Lösung wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Man erhielt 74 mg (quant.) des Pyridons **62** als Rohprodukt. – IR (film): $\nu = 2934 \text{ cm}^{-1}$, 1601 (NH), 1435, 1391, 1342, 1282, 1232, 1117, 1057, 895, 849, 759, 646, 608. – ¹H-NMR (250 MHz, DMSO): $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3''-H), 1.39 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.81 (s, 3 H, 1'''-H), 2.08 (s, 3 H, 1'-H), 2.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1''-H). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 213 (<1), 181 (42) [M⁺], 152 (100) [M⁺ – C₂H₅], 124 (5) [M⁺ – C₄H₉], 96 (21), 69 (5), 42 (5). Der verwendete Pearlman-Katalysator [Pd(OH)₂] wurde nach Pearlman^[145] hergestellt. Hierzu wurde eine Mischung von PdCl₂ (2.0 g, 11 mmol) und Aktivkohle (4.8 g, 0.4 mol) in dem. H₂O (40 mL) auf 80 °C erhitzt und gerührt. Eine Lösung von LiOH·H₂O (1.0 g, 17 mmol) in dem. H₂O (10 mL) wurde in einer Portion zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert und der Rückstand mit 0.5 V/V% an wässriger Essigsäure (2.5 mL 100%-ige HOAc in 500 mL dem. H₂O) gewaschen. Das erhaltene Pd(OH)₂/Aktivkohle-Gemisch (quant.) wurde am Rotorvapor bei 60 °C getrocknet.

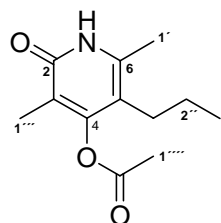
1-Amin-3,6-dimethyl-4-hydroxy-2-oxo-5-propyl-1H-pyridin (162)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A15 (Variante 1) mit dem Pyron **63** (0.15 g, 0.82 mmol) und Hydrazin (1.5 mL) in Dioxan (1.5 mL) bei 60 °C durchgeführt und 5 h gerührt. Der Reaktionslösung wurde zunächst unter vermindertem Druck vollständig einkonzentriert und 1 M KHSO₄-Lösung (1.5 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Man erhielt 0.16 g (99%) des *N*-Aminopyridons **162** ($R_f = 0.2$, EtOAc) als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3''-H), 1.45 (m_c, 2 H, 2''-H), 2.03 (s, 3 H, 1'''-H), 2.41 (s, 3 H, 1'-H), 2.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1''-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CD₃OD, zusätzl. APT): $\delta = 9.64$ (+, C-1'''), 14.15 (+, C-3''), 15.12 (+, C-1'), 24.01 (–, C-2''), 28.54 (–, C-1''), 104.81 (C_{quart}, C-3),

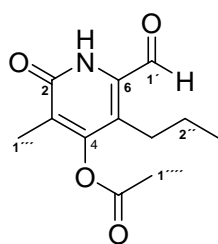
113.08 (C_{quart}, C-5), 142.30 (C_{quart}, C-6), 162.42 (C_{quart}, C-4), 162.76 (C_{quart}, C-2). – MS (hochauflösende MS, MeOH/H₂O) *m/z* (%): 197 (34) [M + H]⁺, 454 (39), 456 (17).

Essigsäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (156)



Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A9** (Variante 2) mit 4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propyl-1*H*-Pyridin-2-on (**62**) (500 mg, 2.76 mmol), Acetylchlorid (196 μ L, 0.217 g, 2.76 mmol) und Pyridin (0.223 μ L, 0.218 g, 2.76 mmol) in Dioxan (15 mL) bei 0 °C durchgeführt und 63 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Feststellung des Reaktionsendes wurde stets eine Probe der Suspensionslösung sowohl dünnschichtchromatographisch (SiO₂) als auch spektroskopisch untersucht. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (70 g, Hex/EE 2:1 + 10% MeOH). Man erhielt 0.424 g (69%) des Pyridonesters **156** (*R_f* = 0.33) als weißen Feststoff (Smp. 205 °C). – IR (KBr): ν = 2986 cm⁻¹, 2410, 1767 (C=O), 1650 (C=O), 1623 (NH), 1576, 1473, 1265, 1195, 1112, 1060, 909, 739, 736. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 3''-H), 1.47 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.93 (s, 3 H, 1'''-H), 2.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 1''-H), 2.35 [s, 5 H, 1'''(1')-H]. – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CD₃OD, zusätzl. APT): δ = 9.89 (+, C-1'''), 14.20 (+, C-3''), 16.31 (+, C-1'), 20.32 (+, C-1'''), 23.90 (–, C-2''), 28.60 (–, C-1''), 115.18 (–, C_{quart}, C*-3), 117.82 (–, C_{quart}, C*-5), 141.46 (–, C_{quart}, C-6), 159.84 (–, C_{quart}, C-4), 165.72 [–, C_{quart}, O(CO)CH₃], 169.01 (–, C_{quart}, C-2). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 224 (3) [M + H]⁺, 223 (19) [M]⁺, 209 (<1), 194 (<1), 182 (3), 181 (42) [M – C₃H₅]⁺, 166 (3), 153 (10), 152 (100), 139 (<1), 124 (1), 108 (<1), 96 (9), 82 (7), 68 (1), 55 (4), 43 (12), 41 (2). – C₁₂H₁₇NO₃ (223.27): ber. C 64.56, H 7.67, N 6.27; gef. C 64.72, H 7.63, N 6.36.

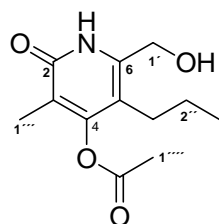
Essigsäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (157)



Die Reaktion wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A10** mit Essigsäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**156**) (1.19 g, 5.33 mmol) und akt. Selendioxid (5.91 g, 53.3 mmol) in wasserfreiem Dioxan (50 mL) durchgeführt und 10 h gerührt. Es wurde 1.04 g des Aldehyds **157** (82%) als sauberes Rohprodukt erhalten. Die Umkristallisation aus EtOAc lieferte 0.443 g (35%) des Aldehyds **157** (*R_f* = 0.33, Hex/EE 2:1 + 10% MeOH) als weißen Feststoff (Smp. 168 °C). – IR (KBr): ν = 2961 cm⁻¹, 1768 (C=O),

1728 (C=O), 1692 (C=O), 1649, 1612 (NH), 1472, 1330, 1238, 1221, 1194, 1150, 1045, 924, 772, 743. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 3''-H), 1.59 (m_c, 2 H, 2''-H), 2.02 (s, 3 H, 1'''-H), 2.40 (s, 3 H, 1''''-H), 2.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 1''-H), 9.94 (s, 1 H, 1'-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): δ = 11.13 (+, C-1'''), 13.73 (+, C-3''), 20.34 (+, C-1'''), 24.70 (–, C-2''), 25.16 (–, C-1''), 124.67 (C_{quart}, C-3), 130.40 (C_{quart}, C-5), 132.63 (C_{quart}, C-6), 155.73 (C_{quart}, C-4), 161.44 [C_{quart}, O(CO)CH₃], 167.05 (C_{quart}, C-2), 181.31 (C-1'). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 239 (5), 237 (34) [M⁺], 223(1), 197 (1), 195 (100) [M – C₃H₆]⁺, 193 (<1), 181 (2), 180 (10), 167 (6), 166 (54), 162 (<1), 152 (8), 139 (29), 138 (4), 110 (6), 94 (1), 83 (14), 43 (36). – C₁₂H₁₅NO₄ (237.26): ber. C 60.75, H 6.37, N 5.90; gef. C 60.57, H 6.29, N 5.77.

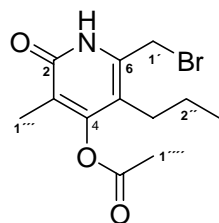
Essigsäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (158)



Die Reaktion wurde entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A11** mit Essigsäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**157**) (0.6615 g, 2.788 mmol) und NaBH₄ (0.127 g, 3.35 mmol) in abs. EtOH (18 mL) bei 0 °C durchgeführt und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1.0 M HCl vorsichtig hydrolysiert bis ein pH-Wert von 6 erreicht wurde. Das Rohprodukt wurde aus heißem EtOAc umkristallisiert. Man erhielt 0.58 g (87%) des Alkohols **158** (*R_f* = 0.43, Hex/EE 2:1 + 10% MeOH) als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 3''-H), 1.41 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.91 (s, 3 H, 1'''-H), 2.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 1''-H), 2.31 (s, 3 H, 1''''-H), 4.65 (s, 2 H, 1'-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A12 (Variante 1)

Essigsäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (159)

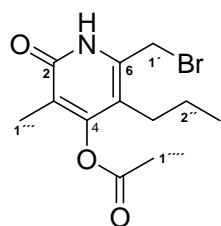


Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A12** (Variante 1) mit Essigsäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**158**) (17 mg, 0.07 mmol) und PBr₃ (7.35 μL, 21.2 g, 0.078 mmol) in Et₂O (2 mL) durchgeführt und 20 h gerührt. Man erhielt 21.5 mg (quant.) des Brommethylpyridons **159** (Hex/EtOAc 6:1, *R_f* = 0.50) als weißen Feststoff (Smp. 190 °C). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 3''-H), 1.52 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.97 (s, 3 H, 1'''-H), 2.30-2.40 [m, 5 H, 1''''(1'')-H], 4.40 (s, 2 H, 1'-H). – ¹³C-

NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. DEPT): δ = 10.14 (+, C-1'''), 14.22 (+, C-3''), 20.43 (+, C-1'''), 22.97 (-, C-2''), 24.86 (-, C-1''), 27.76 (-, C-1'), 115.67 (C_{quart}, C-3), 137.86 (C_{quart}, C-5), 157.38 (2 x C_{quart}, C*-6, C*-4), 167.14 [2 x C_{quart}, O(C*O)CH₃, C*-2]. – MS (DCI, NH₃), *m/z* (%): 447.5 (1) [2M + NH₄]⁺, 398 (<1), 320 (1) [M + NH₄]⁺, 302 (4) [M⁺], 242 (3), 241 (20), 224 (100), 181 (<1), 152 (1), 134 (<1), 106 (<1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A12 (Variante 2)

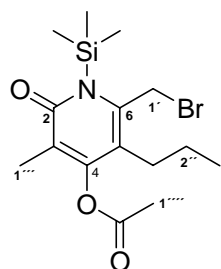
Essigsäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (159)



Zur Durchführung der radikalischen Bromierung wurde eine Mischung aus dem Pyridonester **156**, Bromsuccinimid (NBS) und Benzoylperoxid (DBPO) als Radikalstarter in CCl₄ gelöst und unter Rückfluß bei 100 °C gerührt. (s. Theoretischer Teil, Tabelle 25). Die Suspensionslösung wurde zusätzlich mit Lichtbestrahlung (1000 W) aktiviert. Die Reaktionsmischung veränderte zeitweilig das Farbspektrum (nacheinander folgender Farbumschlag von farblos zu gelb, dann zu rot und anschließend wieder zu gelb). Das Ende der Reaktion wurde durch das Aufschwimmen des Succinimids auf das CCl₄ als Lösungsmittel angezeigt. Da das NBS vor der Übertragung der Bromidgruppe eine höhere Dichte als CCl₄ besitzt, schwamm das Bromierungsmittel während der Umsetzung als Suspension innerhalb der Reaktionslösung. Als Folge des Proton-Bromid-Austausches besitzt das korrespondierende Succinimid eine geringere Dichte als das Lösungsmittel und schwimmt folglich als weißer Feststoff oberhalb der Reaktionslösung. Die Reaktionsmischung wurde nach Beendigung durch eine Celite-Aktivkohle-Schicht abfiltriert und mit CCl₄ nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt. Es wurde ein Gemisch aus dem gewünschten Brommethylpyridon **159** als Nebenprodukt (9-25%) und einer unerwünschten mehrfach bromierten Verbindung^[39] (91-75%) als Hauptprodukt erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A16

Essigsäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1-trimethylsilyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester(169)

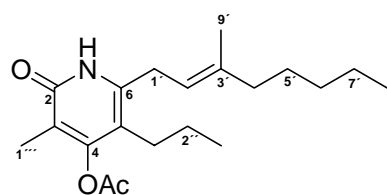


Eine Lösung von Chlortrimethylsilan (100 μ L, 0.049 mmol, 0.5 M in CDCl₃) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Brommethylpyridons **159** (10 mg, 0.03 mmol) und NEt₃ (13.8 μ L, 0.01 g, 0.10 mmol) in Benzol (2 mL) gegeben, die Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt und 2 h gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch

i.V. einkonzentriert. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, über einen Spritzenfilter extrahiert und mit Chloroform (0.5 mL) nachgewaschen. Die erhaltene organische Phase wurde i.V. konzentriert. Man erhielt 12.3 mg (quant.) der Silylverbindung **169** als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.41 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 3"-H), 1.45 (m_c, 2 H, 2"-H), 1.70 (s, 3 H, 1'''-H), 2.0 (s, 3 H, 1''''-H), 2.33 (t, 2 H, 1''-H), 4.15 (s, 2 H, 1'-H). – ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, zusätzl. APT): δ = 1.91 [+ , Si(CH₃)₃], 10.17 (+, C-1'''), 14.23 (+, C-3'''), 20.40 (+, C-1''''), 23.00 (–, C-2''), 24.88 (–, C-1''), 27.79 (–, C-1'), 115.56 (–, C_{quart}, C-3), 137.72 (–, C_{quart}, C-5), 157.35 (–, 2 x C_{quart}, C*-6, C*-4), 164.90 [–, C_{quart}, O(C*O)CH₃], 167.13 (–, C_{quart}, C*-2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A17

Essigsäure-3-methyl-6-(3'-methylocta-2'-enyl)-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**165**)



Die Vorversuche zu den Deprotonierungs- bzw. Protonierungsschritten wurden mit AlMe₃-Lösung und ges. NH₄Cl-Lösung untersucht. Hierzu wurde ein NMR-Röhrchen mit einer Verschlußschraube als Reaktionsmedium verwendet und AlMe₃ (5 µL, 0.01 mmol, 2.0 M in Hexan) durch die Verschlußschraube über eine lange Kanüle bei 0 °C zu einer Lösung des Brommethylpyridons **159** (3.1 mg, 0.01 mmol) in THF (0.5 mL) gegeben und gerührt. Die Blasenbildung zeigte die Gasentwicklung (Freisetzung von Methangas) und somit die Deprotonierung des Stickstoffprotons an. Zur Hydrolyse der Reaktionslösung wurden nach 0.5 h bzw. 1 h zwei Proben der Reaktionslösung mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt und dünnschichtchromatographisch (SiO₂-Karten) untersucht. Hierbei konnte keine Zersetzung des Bromids **159** festgestellt werden. Analoge Untersuchungsverfahren wurde mit 1.0 eq Brommethylpyridon **159** und 1.1 eq Zn(Et)₂ (1.0 M in Hexan) in THF bei 0 °C durchgeführt und 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsproben wurden ebenfalls mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgearbeitet und untersucht (DC-Kontrolle), wobei keine Zersetzung beobachtet wurde.

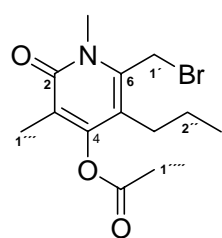
Die geplanten Kreuzkupplungsreaktionen unter Einsatz von AlMe₃, Al(iBu)₃ bzw. Zn(Et)₂ wurden wie folgt durchgeführt: Für die Generierung der Reaktionslösung 1 wurde zu einer Lösung von 1.0 eq Brommethylpyridon **159** bei 0 °C eine Metallorganyl-Lösung [AlMe₃, Al(iBu)₃ oder Zn(Et)₂] entsprechend den in der Tabelle 27 angegebenen Äquivalenten an Base zugegeben und 30 min gerührt. Für die Reaktionslösung 2 wurde zur Generierung des Ala-

nats **124** *n*BuLi bei 0 °C zu einer Lösung des Alans **123** in THF gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 1 gemäß der in der Tabelle 27 angegebenen Reaktionsbedingungen zu der Reaktionslösung 2 gegeben und gerührt. Die Reaktionslösungen wurden nach Beendigung der Versuche mit ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und anschließend i.V. konzentriert. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **165** in einem Anteil von 23% erhalten werden.

Die durchgeführten Kreuzkupplungsversuche unter Einsatz von *n*BuLi und NaH wurden unter den in der Tabelle 27 angegebenen Reaktionsbedingungen wie folgt durchgeführt: Für die Generierung der Reaktionslösung 1A wurde zu einer Lösung von 1.0 eq Brommethylpyridon **159** in THF 1.0 eq *n*BuLi bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Für die Reaktionslösung 1B wurde zu einer Suspension von NaH (>99%-ig, fettfrei) und 1.0 eq 18-Krone-6 in THF bei -30 °C eine Lösung des Bromids **159** in THF zugegeben und 1 h gerührt. Das Alanat **124** (Reaktionslösung 2) wurde entsprechend der oben bei den lewissauren Metallorganen angeführten Arbeitsvorschrift generiert und bei -30 °C zu den Reaktionslösungen 1A bzw. 1B transferiert. Die Reaktionslösungen wurden nach Reaktionsabbruch ebenfalls mit ges. NH₄Cl-Lösung und mit EtOAc aufgearbeitet. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **165** in einem Anteil von 20% sowie das unerwünschte Debromierungsprodukt **156** (Anteil 74%) erhalten werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A18

Essigsäure-6-brommethyl-1,3-dimethyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (174)



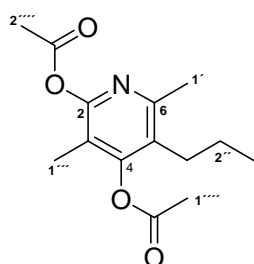
Zu einer Suspension des Brommethylpyridons **159** (50 mg, 0.17 mmol) und Kieselgel (10 mg) in THF (4 mL) wurde bei 0 °C Diazomethan (8.3 mL, 3.3 mmol, 0.4 M in Et₂O) innerhalb von 2 min zugetropft und 20 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, das erhaltene Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Man erhielt 52 mg (quant.) eines Gemisches aus dem *N*-Methyl- **174** und dem *O*-Methyl-Isomer **177** im Verhältnis von 53:47 zugunsten des *N*-Isomers. Die Isomere wurden über säulenchromatographische Reinigung [SiO₂, Hex/EtOAc 2:1 + 10% MeOH, *R_f* (OMe) = 0.94 und *R_f* (NMe) = 0.47)] getrennt. Man erhielt 14 mg (26%) der *N*-methylierten Verbindung **174** als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 3''-H), 1.54 (m, 2 H, 2''-H), 1.96 (s, 3 H, 1'''-H), 2.30 (m,

3 H, 1'''-H), 2.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, 1''-H), 3.67 (s, 3 H, NCH₃), 4.41 (s, 2 H, 1'-H). – MS (EI, 70 eV), m/z (%): 317 (16) [M + H]⁺, 273 (3), 244 (8), 236 (24), 194 (100), 178 (4), 166 (29), 150 (2), 136 (2), 106 (1), 87 (1), 56 (5), 43 (21).

4. Synthese der Pyridinderivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift A19

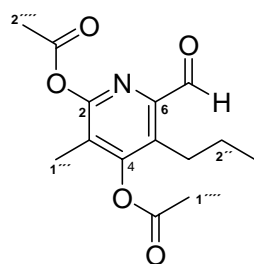
Essigsäure-2-acetat-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-4-ylester (178)



Eine Lösung des Pyridons **62** (51.5 mg, 0.285 mmol) in Essigsäureanhydrid (3.00 mL, 3.22 g, 31.3 mmol) wurde 2 h auf 140 °C erhitzt und gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) und EtOAc (15 mL) versetzt. Die organische Phase wurde getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x

15 mL) reextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (10 g, Hex/EE 3:1 + 10% MeOH). Man erhielt 0.0401 g (53%) des Pyridondiacetats **178** ($R_f = 0.42$) als weißen Feststoff. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.48 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.93 (s, 3 H, 1'''-H), 2.33 (s, 3 H, 2''''-H*), 2.36 (s, 3 H, 1''''-H*), 2.38-2.51 [m, 2 H, 1''(1')-H]. – ¹³C-NMR (50.3 MHz, C₆D₆, zusätzl. APT): $\delta = 10.04$ (+, C-1'''), 14.35 (+, C-3''), 19.68 (+, C*-2'''), 20.26 (+, C*-1'''), 21.73 (+, C-1'), 22.38 (–, C-2''), 29.05 (–, C-1''), 116.24 (–, C_{quart}, C*-3), 127.34 (–, C_{quart}, C*-5), 154.80 (–, C_{quart}, C-6), 155.48 (–, C_{quart}, C-4), 157.33 (–, C_{quart}, C-2), 167.06 [–, C_{quart}, O(C*O)CH₃], 168.26 [–, C_{quart}, O(C*O)CH₃].

Essigsäure-2-acetoxy-6-formyl-3-methyl-5-propylpyridin-4-ylester (180)



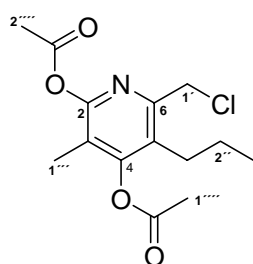
Versuch 1: Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A10** mit Essigsäure-2-acetat-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-4-ylester (**178**) (17.9 mg, 0.068 mmol) und akt. Selendioxid (22.5 mg, 0.203 mmol) in wasserfreiem Dioxan (5 mL) bei einer Temperatur von 110 °C durchgeführt und 18.5 h gerührt. Es wurde ein Gemisch aus dem eingesetzten Diacetat **178** und dem gewünschten Pyridincarbaldehyd **180** im Verhältnis von 1.3:1

erhalten.

Versuch 2: Die Reaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A10** mit Essigsäure-2-acetat-3,6-dimethyl-5-propylpyridin-4-ylester (**178**) (18.8 mg, 0.071 mmol) und akt. Selen-dioxid (23.6 mg, 0.213 mmol) in wasserfreiem Dioxan (5 mL) bei einer Temperatur von 170 °C durchgeführt und 1.5 h gerührt. Die Reaktion führte zwar zur vollständigen Funktionalisierung der Seitenkette zum Aldehyd, es fand jedoch eine Abspaltung beider Acetatgruppen zum 4-Hydroxypyridonaldehyd statt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A20

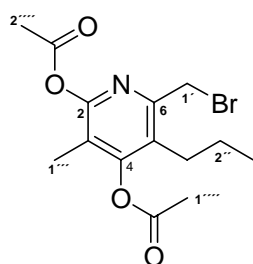
Essigsäure-2-acetoxy-6-chlormethyl-3-methyl-5-propylpyridin-4-ylester (**179**)



Für die Darstellung von 2-(Chlormethyl)pyridin **179** wurde eine Mischung von Diacetat **178** (80 mg, 0.30 mmol) und Benzamid (1.1 mg, 9.0 μ mol) in CHCl_3 (4 mL) gelöst und auf Rückfluß erhitzt. Innerhalb von 4 h wurde dann Trichlorisocyanensäure (TCC) (39 mg, 0.17 mmol) portionsweise (4 x) zugegeben und weiter unter Rückfluß gerührt. Die

Reaktionslösung wurde nach 2 h auf Raumtemperatur abgekühlt und mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (40 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet. Die durchgeführte säulenchromatographische Reinigung (Hex/EtOAc 4:1) ergab ein Gemisch aus 8.7 mg (9%) Dichlordiacetat ($R_f = 0.62$), 19 mg (21%) Monochlordiacetat **179** ($R_f = 0.44$) und 29.5 mg (34%) Dichlormonoacetat ($R_f = 0.35$). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Monochlordiacetats **179** wurde wie folgt ausgewertet. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 3''-H), 1.58 (m_c, 2 H, 2''-H), 1.96 (s, 3 H, 1'''-H), 2.33 (s, 3 H, 2'''-H*), 2.36 (s, 3 H, 1'''-H*), 2.54 (m_c, 2 H, 1''-H), 4.61 (s, 2 H, 1'-H).

Essigsäure-2-acetoxy-6-brommethyl-3-methyl-5-propylpyridin-4-ylester (**181**)



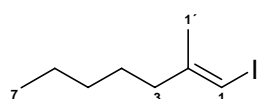
Die radikalische Bromierungsreaktion wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A12** (Variante 2) mit Diacetoxy-pyridin **178** (40 mg, 0.15 mmol), NBS (26.4 mg, 0.148 mmol) und DBPO (5.5 mg, 0.02 mmol) in CCl_4 bei 100 °C durchgeführt und 1 h gerührt. Die Reaktions-

lösung wurde nach Beendigung lediglich abfiltriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kie-

selgel (Hex:EE 3:1 + 5% MeOH) gereinigt. Man erhielt 8.9 mg (22%) des Bromids **181** ($R_f = 0.36$) als gelben Feststoff. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Bromids **181** wurde wie folgt ausgewertet. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (m_c , 3 H, 3''-H), 1.55 (m_c , 2 H, 2''-H), 1.97 (s, 3 H, 1'''-H), 2.23-2.44 (m, 8 H, 1''(1''''*)*(2''''*)-H), 4.42 (s, 2 H, 1'-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A21

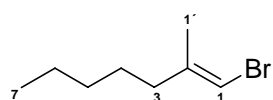
1-Iod-2-methylhept-1-en 195



Zu einer Suspension von Cp_2ZrCl_2 (0.30 g, 1.04 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (40 mL) wurde 1-Heptin (**122**) (0.68 mL, 0.50 g, 5.20 mmol) zugegeben. AlMe_3 (5.2 mL, 10.4 mmol, 2.0 M in Hexan) wurde bei 0 °C zugegeben und 15 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer Lösung von I_2 (1.58 g, 6.24 mmol) in THF (8 mL) versetzt und bis zur Entfärbung (von rot auf gelb) gerührt. Ein Gemisch aus $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ (50 mL) wurde zugegeben und extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 x 20 mL) gewaschen und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde über eine Kugelrohrdestillation gereinigt (0.01 mbar, 55 °C). Man erhielt 0.694 g (56%) des Iodids **195** als farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.15-1.50 [m, 6 H, 4(5)(6)-H], 1.84 (s, 3 H, 1'-H), 2.20 (m_c , 2 H, 3-H), 5.85 (s, 1 H, 1-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A22

1-Brom-2-methylhept-1-en 196



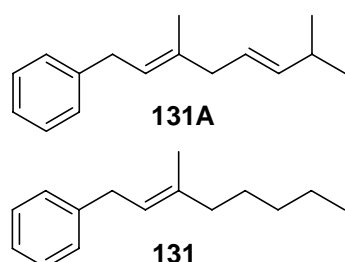
Zu einer Suspension von Cp_2ZrCl_2 (1.5 g, 5.2 mmol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorethan (60 mL) wurde 1-Heptin (**122**) (3.41 mL, 2.50 g, 26.0 mmol) zugegeben. AlMe_3 (18.5 mL, 52.0 mmol, 2.0 M in Hexan) wurde bei 0 °C zugegeben und 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf –30 °C abgekühlt, mit einer Lösung von Br_2 (2.0 mL, 6.2 g, 39.0 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) versetzt und 3 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C (maximal 5 °C) erwärmt, mit ges. K_2CO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und 5 min gerührt. Ein Gemisch aus MgSO_4 und Na_2SO_4 (1:1, 24 g) wurde zugegeben und 0.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde über einer Fritte abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (50 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde i.V. konzentriert. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde über eine Kugelrohrdestillation gereinigt (0.05 mbar, 100 °C). Man erhielt 2.99 g (60%) des Bromids **196** als farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 7-

H), 1.20-1.44 [m, 4 H, 5(6)-H], 1.45-1.62 (m, 2 H, 4-H), 1.97 (s, 3 H, 1'-H), 1.98-2.10(m_c, 2 H, 3-H), 5.91 (s, 1 H, 1-H).

5. Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen

Allgemeine Arbeitsvorschrift A23

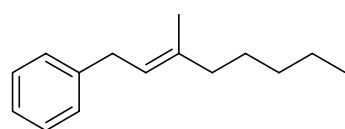
(3,7-Dimethylocta-2,5-dienyl)benzol (**131A**) und (3-Methyloct-2-enyl)benzol (**131**)



Die zur Darstellung der Verbindungen **131** bzw. **131A** benötigten Ethenylalane wurden aus den entsprechenden Verbindungen 1-Heptin (**122**) und (2*E*)-6-Methylhept-4-en-1-in **103A** in situ dargestellt. Zur Carboaluminierung der Alkine **122** und **103A** wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Zirconocendichlorids (0.2 eq) in 1,2-Dichlorethan (DCE) 1.0 eq des Alkyls (**122** bzw. **103A**) zugegeben und gerührt. Trimethylaluminium (AlMe₃) (2.0 eq, 2.0 M in Toluol oder Hexan) wurde bei 0 °C zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die zitronengelbe Alan-Lösung (**123** bzw. **123A**) wurde dann bei Raumtemperatur mittels einer Transferkanüle zu einer Suspension aus 0.05 eq [Pd(PPh₃)₄] und Benzylbromid **130** in THF (bei einem Gesamtlösungsmittelverhältnis THF:DCE von 50:15) überführt und gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung (dünnschichtchromatographische Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit 3N HCl versetzt und mit Pentan, H₂O, NaHCO₃ und H₂O aufgearbeitet. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und i.V. konzentriert. Es wurden für die angestrebten Kreuzkupplungsprodukte **131A** bzw. **131** Bildungsanteile von 55-88% bzw. 79-97% erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A24

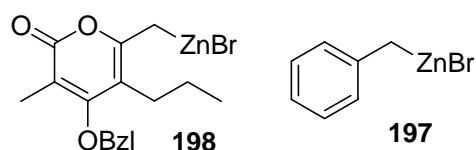
(3-Methyloct-2-enyl)benzol (**131**)



Zur Darstellung der Kreuzkupplungsprodukte **131** bzw. **125** wurde bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1.0 eq Iodid **195** und 5 mol% [Pd(dba)₂] in einem THF/DMF-Gemisch (im Verhältnis 1:1) eine Lösung der Zinkorganyle **197** (1.33-4.0 eq, 0.8 M in THF) bzw. **198** (2.33 eq, 0.8 M in THF) (zur Generierung der Zinkorganyle siehe unten) zugegeben und 15 h gerührt (vgl. Tabelle 37). Nach Abbruch der Umsetzungen wurden die Reaktionslösungen mit ges. NH₄Cl-Lösung, Pentan und anschließend mit ges. NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die vereinigte

organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt. Die Umsetzungen ergaben die Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **131** in Anteilen von 58-68%. Als Nebenprodukt wurde das Homokupplungsprodukt **132** in Anteilen von 32-42% erhalten. Die analog durchgeführten Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen des aus dem Brommethylpyron **96** generierten Zinkorganyls **198** mit dem Iodid **195** zur Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **125** blieben dagegen erfolglos.

Generierung der Zinkorganyle **197** und **198**



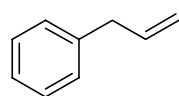
*Darstellung der Zinkorganyllösung **197** nach Variante*

1: Zur Generierung der Zinkorganyllösung **197** nach der Variante 1 wurden in einem getrockneten Dreihalskolben mit Thermometer, Rührschwein und Rückflußkühler unter Argonatmosphäre 3.0 eq des Zn (Alderich-mesh 325) mit einer Lösung von Dibromethan (0.25 eq) in THF (genaue Volumenangabe) versetzt. Die Suspension wurde mit einem Fön 30 Sekunden lang auf Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt (Vorgang wurde 3 Mal wiederholt). Anschließend wurde Chlortrimethylsilan (0.3 eq) zur Aktivierung und zum Anätzen der Zn-Öberfläche zugegeben und 5 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde 1.0 eq des Benzylbromids **130** in THF (genaue Volumenangabe) über eine Syring-Pumpe (1 Tropfen/5 sec) langsam zugegeben und nach Beendigung der Lösungszugabe weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt (nach Knochel 0.8 M Zinkbromid-Lösung in THF^[90]).

*Darstellung der Zinkorganyllösungen **197** bzw. **198** nach Variante 2:* Zur Generierung der Zinkorganyllösungen **197** bzw. **198** nach der Variante 2 wurde zu einer Mischung von 1.5 eq Zn (Alderich-mesh 325) und 1.0 eq der entsprechenden Bromidlösung (Benzylbromid **130** bzw. Brommethylpyron **96**) in THF (genaue Volumenangabe) I_2 (0.15 eq) zugegeben und gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 45 min im Ultraschallbad aktiviert. Die vollständige Umsetzung des Bromids ist durch dünnschichtchromatographische Detektion überprüfbar (die Abwesenheit des Bromids zeigt vollständige Umsetzung zu den Zinkorganylen an).

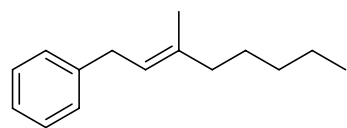
Allgemeine Arbeitsvorschrift A25

Allylbenzol (213)



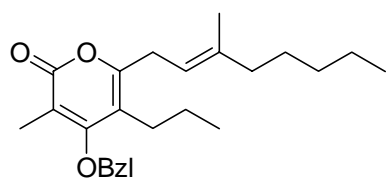
Zur Generierung des Vinyl-Cuprats wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Suspension von $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (41 mg, 0.20 mmol) in THF (1 mL) Vinylmagnesiumbromid-Lösung (6.03 mL, 4.0 mmol, 0.665 M in THF) zugegeben und 30 min gerührt. Nach der gewünschten Ummetallierung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung des Benzylbromids **130** (238 μL , 343 mg, 2.00 mmol) in THF (1 mL) zugegeben und 1.5 gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit H_2O hydrolysiert, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und mit Pentan extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinigte organische Phase wurde nach Behandlung mit ges. NaCl -Lösung und Extraktion über MgSO_4 getrocknet und konzentriert. Man erhielt 237 mg (quant.) eines Gemisches aus dem Allylbenzol **213** (95%) und dem Homokupplungsprodukt **132** (5%) als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.42$ (m_c , 2 H, 3-H), 5.10 (m_c , 2 H, 1-H), 6.00 (m_c , 1 H, 2-H), 7.11-7.43 (m, 5 H, Arom.-H).

(3-Methyloct-2-enyl)benzol (131)



Die Kreuzkupplungsreaktion zur Darstellung der Verbindung **131** wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A25** mit Benzylbromid **130** (35 μL , 50 mg, 0.29 mmol), $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (60 mg, 0.29 mmol) und 1-Magnesiumiodid-2-methylhept-1-en (**215**) (2.78 mL, 0.585 mmol, 0.21 M in $\text{Et}_2\text{O/THF}$) in THF (5 mL) durchgeführt. Man erhielt ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **130** (40%), dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **131** (50%) und dem Homokupplungsprodukt **136** (10%).

Benzoessäure-6-[(E)-3'-methylocta-2'-enyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (125)

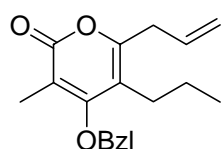


Die Kreuzkupplungsreaktion zur Darstellung der Verbindung **125** wurde gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A25** mit Brommethylpyron **96** (50 mg, 0.14 mmol), $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (28 mg, 0.14 mmol) und 1-Magnesiumiodid-2-methylhept-1-en

(**215**) (1.3 mL, 0.27 mmol, 0.21 M in Et₂O/THF) in THF (5 mL) durchgeführt. Man erhielt ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **96** (61%), dem Kreuzkupplungsprodukt **125** (33%) und dem Homokupplungsprodukt **137** (6%).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A26

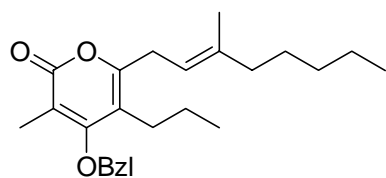
4-Benzoessäure-6-allyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**214**)



Zur Generierung der gewünschten trisubstituierten Trialkyl-, Dialkylmono-vinyl- und Alkyldivinylalane wurde zu einer Lösung von Mono- bzw. Dichloraluminium (1.0 M Lösungen in Hexan) in Et₂O bei –78 °C die entsprechende Alkyl- bzw. Vinylgrignard-Lösung (1.0 M Lösungen in THF oder Hexan) zugegeben und 1 h bei –78 °C gerührt. Die Monochloride wurden stets mit 1.0 eq, die Dichloride mit 2.0 eq der Grignardlösung umgesetzt. Nach dem abschließenden Transmetallierungsprozeß (nach 1 h wurde weißer Niederschlag beobachtet, der die Bildung von MgBrCl und somit eine ablaufende Transmetallierung anzeigte) wurde die generierte Alanlösung bei –78 °C zu einer Suspension aus dem Brommethylpyron **96** (1.0 eq) und dem Cu-Katalysator (2.5 mol% CuBr) in Et₂O transferiert und gerührt. Bei den durchgeführten Kreuzkupplungsversuchen wurde ein Gemisch aus dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **214** (91%) und dem Homokupplungsprodukt **137** (9%) erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A27

Benzoessäure-6-[(E)-3'-methylocta-2'-enyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2H-pyran-4-ylester (**125**)

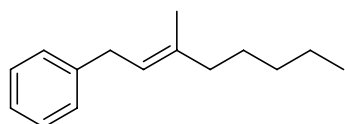


Zur Generierung von 4.0 eq 1-Lithium-2-methylhept-1-en (**209**) wurde zu einer Lösung von 1-Brom-2-methylhept-1-en (**196**) (4.0 eq) in THF bei –78 °C *t*BuLi (8.0 eq, 1.54 M in Pentan) gegeben und 2.5 h gerührt. Zur Lithiumorganyllösung **209** wurde bei –78 °C eine Lösung aus Et₂AlCl (4.0 eq, 1.0 M in Hexan) bzw. EtAlCl₂ (2.0 eq, 1.0 M in Hexan) in Et₂O gegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurden die generierten Alanlösungen **219** bzw. **220** jeweils zu einer auf –78 °C vorgekühlten Suspension von Brommethylpyron **96** und CuBr (2.5 mol%) transferiert und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt. Die Reaktionslösungen wurden mit ges. NH₄Cl-Lösung bzw. 1.0 M HCl-Lösung auf 5 < pH > 6 eingestellt und mit EtOAc extrahiert. Das gewünschte Kreuzkupp-

lungsprodukt **125** blieb bei den durchgeführten Versuchen aus. Als Hauptprodukte wurde ein Gemisch aus dem Homokupplungsprodukt **137** (3 bzw. 20%) und dem debromierten Produkt **89** (80 bzw. 42%) erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A28

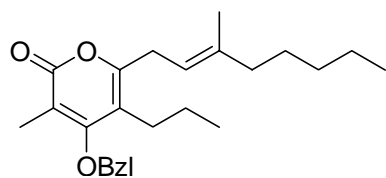
(3-Methyloct-2-enyl)benzol (**131**)



Zur Generierung des aktiven Ni(0)-Katalysators wurde *n*BuLi (0.2 eq, 2.6 M in Cyclohexan) bei 0 °C zu einer Suspension aus Dichlorbis(triphenylphosphin)nickel [Ni(PPh₃)₂Cl₂] (10 mol%) und PPh₃ (0.2 eq) in THF zugegeben, das Kältebad entfernt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 10 min gerührt. Die Reaktionslösungen wurden mit je 1.0 eq Benzylbromid **130** bzw. -chlorid **222** versetzt und für weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 0 °C zu einer Lösung des Alans **123** (1.5 eq, 1.0 M in Hexan) in THF zugegeben, 30 min bei 0 °C und anschließend 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die bräunlich gelben Reaktionslösungen wurden mit 1.0 M HCl und EtOAc aufgearbeitet. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Während die Reaktion mit Benzylchlorid **222** zur Bildung eines Gemisches aus dem Kreuzkupplungsprodukt **131** (96%) und dem Homokupplungsprodukt **132** (4%) führte, ergab die Umsetzung mit Benzylbromid **130** ein Gemisch aus dem Kreuzkupplungsprodukt **131** (72%) und den Homokupplungsprodukten **132** (22%) und **136** (6%).

Allgemeine Arbeitsvorschrift A29

Benzoessäure-6-[(*E*)-3'-methylocta-2'-enyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125**)



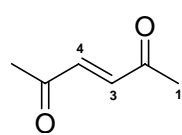
Zur Reduzierung des Ni(II)-Katalysators zum aktiven Ni(0)-Katalysator wurde *n*BuLi (8.0 µL, 0.02 mmol, 2.6 M in Cyclohexan) bei Raumtemperatur zu einer Suspension von Ni^{II}[(PPh₃)₂]Cl₂ (6.5 mg, 10 µmol) in THF (1 mL) gegeben und 10 min gerührt. Der weinroten Reaktionslösung wurde eine Suspension von Chlormethylpyron **135** (32 mg, 0.1 mmol) in THF (0.5 mL) gegeben und diese für 10 min gerührt, wobei sich die Lösung grünlichgelb verfärbte. Die grünlichgelbe Ni(0)-Organyllösung wurde anschließend zu einer auf 0°C vorgekühlten Lösung von AlMe₃-freiem Alan **123** (150 µL, 0.150

mmol, 1.0 M in Hexan) gegeben und 30 min gerührt (gelbe Reaktionslösung). Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 7 gerührt. Nach Feststellung der vollständigen Umsetzung durch Detektion wurde die Reaktionslösung mit 1.0 M HCl und EtOAc (2 x 20 mL) aufgearbeitet. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des erhaltenen Rohproduktes zeigte ein Gemisch aus dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **125** (20%) und dem Homokupplungsprodukt **136** (80%). Das Kreuzkupplungsprodukt **136** wurde massenspektroskopisch nachgewiesen. – MS (EI), *m/z* (%): 396 (2) [M⁺], 286 (16), 221 (2), 181 (5), 115 (1), 109 (2), 105 (100), 77 (15), 71 (11), 43 (5).

III. Darstellung der Ausgangssubstanzen zur Collinolactonteilsynthese (Hauptteil 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift B1

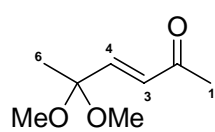
(*E*)-Hex-3-en-2,5-dion (**272**)



Zu einer Lösung von 2,5-Dimethylfuran (**271**) (15.5 g, 0.172 mol) in einem Aceton/Wasser-Gemisch im Verhältnis 2:1 (140 mL:70 mL) wurde bei –20 °C und unter starkem Rühren Br₂ (8.81 mL, 27.48 g, 0.172 mol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde nach anschließender Entfernung des Kältebads binnen 5 h auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt, wobei sich eine Farbänderung von farblos nach bräunlich vollzog. Die Reaktionslösungen wurden dünnschichtchromatographisch detektiert (*n*Pentan:EtOAc 4:1, *R_f* = 0.33), wodurch das Ende der Umsetzung aufgrund des stark UV-löschenden Charakters des Endions **272** leicht sichergestellt werden konnte. Die Reaktionslösung wurde mit einem Gemisch aus Et₂O und ges. NaHCO₃-Lösung (2 x je 150 mL) versetzt (pH = 9) und extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen und mit Et₂O (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. konzentriert. Nach einer säulenchromatographischen Filtration an Kieselgel (120 g, *n*Pentan:EtOAc 4:1) erhielt man 11.9 g (62%) der Diketon-Verbindung **272** (*R_f* = 0.33) als gelben Feststoff^[111]. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 [s, 6 H, 1(6)-H], 6.74 [s, 2 H, 3(4)-H].

Allgemeine Arbeitsvorschrift B2

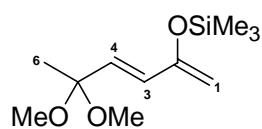
(*E*)-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-on (273)



Eine Lösung von (*E*)-Hex-3-en-2,5-dion (**272**) (2.36 g, 0.021 mol) und Orthoameisensäuretrimethylester (2.20 mL, 2.13 g, 0.020 mol) in abs. MeOH (17 mL) wurde bei 0 °C mit *p*-Toluolsulfonsäure (0.32 g, 1.7 mmol) versetzt und 1 h gerührt. Die braune Lösung wurde anschließend mit NEt₃ (0.23 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) versetzt und für weitere 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O und ges. NaCl-Lösung extrahiert (2 x 150 mL). Die vereinigte organische Phase wurde mit NaSO₄ getrocknet und i.V. konzentriert. Die braune Flüssigkeit wurde einer fraktionierenden Destillation unterzogen. Man erhielt 3.758 g (91%) der Verbindung **272** als farblose Flüssigkeit (Sdp. 60-65°C, 0.001 mbar). – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 3 H, 6-H), 2.24 (s, 3 H, 1-H), 3.18 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 6.48 [dd, *J* = 15.8 Hz, 2 H, 3(4)-H]. – ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 23.50 (C-6), 27.60 (C-1), 49.07 (2 x OCH₃), 99.28 (C-5), 131.36 (C-3), 146.25 (C-4), 198.48 (C-2).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B3 (Variante 1)

(*E*)-5,5-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxyhexa-1,3-dien (274)



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (175 µL, 0.125 g, 1.23 mmol) in THF (4 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C *n*BuLi (760 µL, 1.14 mmol, 1.5 M in Hexan) zugegeben und 30 min gerührt. Eine Lösung von (*E*)-5,5-Dimethoxyhex-3-en-2-on (**273**) (0.15 g, 0.95 mmol) in THF (1 mL) wurde bei –78 °C zugetropft und für weitere 30 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von Chlortrimethylsilan (0.17 mL, 0.14 g, 1.3 mmol) in THF (1 mL) zugetropft und die Reaktionslösung innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt abfiltriert, der Feststoff mit *n*Pentan (3 x 50 mL) gewaschen und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Man erhielt 218 mg (quant.) des Silylenolethers **274** als gelbes Öl. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 1.37 (s, 3 H, 6-H), 3.16 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 4.38 (d, *J*₂ = 2 Hz, 2 H, 1-H), 5.89 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.23 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, 3-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B3 (Variante 2)

(E)-5,5-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxyhexa-1,3-dien (274)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung von Chlortrimethylsilan (0.40 mL, 0.34 g, 3.2 mmol) in DMF (1 mL) tropfenweise bei 0 °C zu einer Lösung des Ketoacetals **273** (400 mg, 2.53 mmol) und NEt₃ (0.49 mL, 0.36 g, 3.5 mmol) in DMF (5 mL) gegeben und nach Entfernung des Kältebads 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (5 mL) wurde die Reaktionslösung mit *n*Pentan (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Die Umsetzung ergab ein Gemisch aus dem eingesetzten Edukt **273** und dem gewünschten Silylenolether **274** im Verhältnis 60:40, welches einer Ausbeute von lediglich 33% für das angestrebte Produkt **274** entsprach.

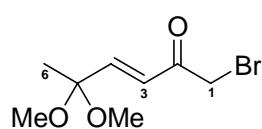
Allgemeine Arbeitsvorschrift B3 (Variante 3)

(E)-5,5-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxyhexa-1,3-dien (274)

Bei 0 °C wurde zu einer Lösung von Ketoacetal **273** (0.15 g, 0.95 mmol) und NEt₃ (220 µL, 158 mg, 1.56 mmol) in Acetonitril (4 mL) eine Lösung von Chlortrimethylsilan (193 µL, 170 mg, 1.52 mmol) in MeCN (2 mL) innerhalb von 10 min tropfenweise zugegeben und 10 min gerührt (vgl. Tabelle 52). Anschließend wurde eine Lösung von NaI (180 mg, 1.19 mmol) in MeCN (7 mL) tropfenweise bei 0 °C zugefügt und das Kältebad entfernt. Die Reaktionslösung wurde 20 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser (10 mL) gegeben und mit *n*Pentan (3 x 30 mL) extrahiert. Nach Auswaschen der vereinigten organischen Phase mit H₂O (2 x 20 mL) wurde die organische Schicht über Na₂SO₄ getrocknet. Die Auswertung des Rohproduktes (93 mg, Ausbeute 42%) des Versuchs ergab ein Gemisch aus dem Edukt **273** und dem Silylenolether **274** im Verhältnis von 78:22.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B4

(E)-1-Brom-5,5-dimethoxyhex-3-en-2-on (275)

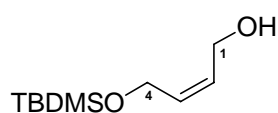


Zur einer Lösung von (*E*)-5,5-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxyhexa-1,3-dien (**274**) (50 mg, 0.22 mmol) in THF wurde NaHCO₃ (27 mg, 0.33 mmol) zugegeben. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0 °C

wurde *N*-Bromsuccinimid (NBS) (39 mg, 0.22 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt. Das Ende der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch auf ALOX detektiert (Hex:EtOAc 8:1, R_f = 0.33). Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung und Et₂O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit H₂O (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.V. entfernt. Man erhielt 52 mg (quant.) des Bromids **275** als farbloses Öl. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 3 H, 6-H), 3.19 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 4.01 (s, 2 H, 1-H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1 H, 3-H), 6.73 (d, J = 16 Hz, 1 H, 4-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B5

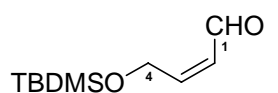
(*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol (**277**)



Zu einer Lösung von (*Z*)-But-2-en-1,4-diol **276** (35 g, 0.40 mol), Dimethylaminopyridon (DMAP) (1.27 g, 9.95 mmol) und NEt₃ (33.3 mL, 24.2 g, 239 mmol) in CH₂Cl₂ (650 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von *tert*-Butylchlorodimethylsilan (40 mL, 0.20 mol, 50%-ige Lösung in Hexan) über einer Syringpumpe innerhalb von 4 h zugetropft und 24 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H₂O, ges. NH₄Cl-Lösung und ges. NaCl-Lösung (je 200 mL) gewaschen und mit Et₂O (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i.V. konzentriert. Das ölige Rohprodukt wurde einer fraktionierenden Destillation unterzogen. Man erhielt 20.6 g (51%) des Silylethers **277** als farblose Flüssigkeit (Sdp. 85-86 °C, 0.01 mbar). Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[118]

Allgemeine Arbeitsvorschrift B6 (Variante 1)

(*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (**278**)



In einem Schlenkkolben wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von Oxalylchlorid (4.41 mL, 6.53 g, 51.4 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (65 mL) vorgelegt und auf –78 °C heruntergekühlt. Eine Lösung von Dimethylsulfoxid (7.9 mL, 8.7 g, 0.11 mol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (15 mL) gab man tropfenweise zu (Gasentwicklung) und rührte die Reaktionslösung 30 min bei –78 °C. Eine Lösung des Alkohols **277** (8.69 g, 42.8 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) wurde bei –78 °C tropfenweise zugegeben und für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von NEt₃ (30 mL, 22 g, 0.21 mol) entfernte man das Kältebad und ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwär-

men. Die Reaktionslösung wurde tropfenweise mit H₂O (150 mL) versetzt und 10 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (200 g, Petrolether/Et₂O 40:1→20:1 → 10:1) gereinigt. Man erhielt 5.71 g (67%) des Aldehyds **278** (*R_f* = 0.58) als gelbes Öl. Die analytischen Daten entsprachen der Literatur.^[120]

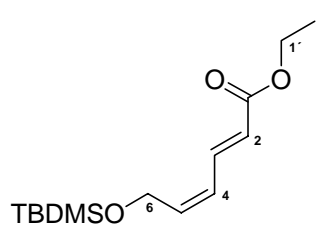
Allgemeine Arbeitsvorschrift B6 (Variante 2)

(Z)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (278)

Zur Synthese des Aldehyds **278** wurde eine Suspension von PPC (8.21 g, 38.1 mmol) und Celite (40 g) in CH₂Cl₂ (150 mL) bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung des Silylethers **277** (5.15 g, 25.4 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) versetzt und 2 h gerührt. Das Ende der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Permanganat-Lösung als Anfärbe-reagenz). Nach der Filtration der Reaktionslösung über einer Umkehrfritte wurde der Rückstand mit CH₂Cl₂ (200 mL) nachgewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck an Kieselgel (*R_f* = 0.38, Ether als Laufmittel) gereinigt. Man erhielt 2.56 g (50%) des Aldehyds **278** als Feststoff (für die analytischen Daten vgl. Angaben bei Variante 1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B7 (Variante 1)

(E,Z)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)hexa-2,4-dienessigsäureethylester (279)



Eine Lösung von Phosphonessigsäuretriethylester (9.6 g, 43 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde tropfenweise unter starkem Rühren bei -20 °C zu einer Dispersion von NaH (1.72 g, 43 mmol, 60%-ige Suspension in Paraffinöl) gegeben und 30 min gerührt. Anschließend wurde bei -20 °C eine Lösung des Aldehyds **278**

(5.71 g, 29 mmol) in THF (10 mL) zugegeben und 20 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nach Erwärmung auf Raumtemperatur für weitere 40 min gerührt und mit ges. NH₄Cl-Lösung und Et₂O (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde zunächst mit ges. Na₂CO₃-Lösung (3 x 80 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (600 g, Petrolether:EtOAc 50:1→30:1) gereinigt. Man erhielt 3.87 g (50%) der Ester-

Verbindung **279** ($R_f = 0.75$) als farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.89 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.27 (m_c, 2 H, 6-H), 5.83 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H, 2-H), 6.14 (dt, $J = 15.1, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.37 (m_c, 1 H, 4-H), 7.25 (m_c, 1 H, 3-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , zusätzl. APT): $\delta = -5.3$ [+ , $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 14.27 (+, C-2'), 18.37 [–, C_{quart}, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$], 25.86 [+ , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 60.22 (–, C-1'), 62.88 (–, C-6), 120.75 (+, C-2), 126.77 (+, C-4), 141.76 (+, C-5), 143.97 (+, C-3), 167.09 (–, C_{quart}, C-1).

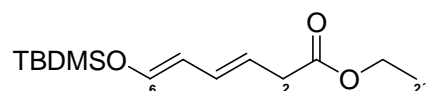
Allgemeine Arbeitsvorschrift B7 (Variante 2)

(*E,Z*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-2,4-dienessigsäureethylester (**279**)

Zur Darstellung des Esters **279** wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von Phosphonessigsäuretriethylester (2.18 g, 9.70 mmol) und dem Aldehyd **278** (1.94 g, 9.70 mmol) in THF (10 mL) zu einer Suspension von NaOH (1.09 g, 19.4 mmol) in THF (20 mL) gegeben und 1 h gerührt. Die Reaktion wurde nach Beendigung der Umsetzung lediglich abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (200 g, Petrolether:EtOAc 50:1→30:1) gereinigt. Man erhielt 1.03 g (39%) der Esterverbindung **279** ($R_f = 0.75$) als farbloses Öl (für die analytischen Daten vgl. Angaben bei Variante 1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B8

(*E,E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienessigsäureethylester (**280**)

 Zu einer Lösung von Diisopropylamin (2.45 mL, 1.75 g, 14.4 mmol) in wasserfreiem THF (52 mL) und DMPU (3.50 mL, 3.70 g, 28.8 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre bei -78 °C *n*BuLi (11.4 mL, 17.3 mmol, 1.52 M in Hexan) zugegeben und 40 min gerührt. Eine Lösung des Dienesters **279** (3.89 g, 14.4 mmol) in THF (25 mL) wurde tropfenweise (5 min) bei -78 °C zugegeben und 3 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei -78 °C mit 10%-iger HCl-Lösung (20 mL, pH<7) hydrolysiert und 5 min gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (2 x 150 mL) wurden die Phasen getrennt. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung (1 x 80 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (1 x 80 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und i.V. konzentriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (400 g, Petrolether:EtOAc 80:1) gereinigt. Man erhielt 3.63 g (93%) des Isomerisie-

rungsprodukts **280** ($R_f = 0.63$) als oranges Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.11$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 2'-H), 3.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 2-H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, 1'-H), 5.18 (m_c, 1 H, 3-H), 5.62 (m_c, 1 H, 4-H), 6.17 (d, $J = 15.1$, 1 H, 6-H), 6.52 (m_c, 1 H, 5-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B9 (Variante 1)

(*E,E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienal (**281**)

Zu einer Lösung des Dienesters **280** (100 mg, 0.370 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde über einer Syringpumpe DIBAH (324 μL , 0.389 mmol, 1.2 M in Toluol) tropfenweise bei -78 °C innerhalb von 15 min zugegeben und 1 h gerührt. Eine homogene Lösung von Weinsäure (117 mg, 0.778 mmol) in abs. EtOH (2 mL) wurde bei -78 °C zugegeben und 10 min gerührt. Nach Erwärmung der Reaktionslösung auf -30 °C wurde ein Gemisch aus $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$:Celite (1:1, je 0.5 g, 1.0 g) zugegeben und 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, über einer Umkehrfritte (Celiteschicht) abfiltriert und mit *n*Pentan nachgewaschen (180 mL). Die organische Phase wurde nochmals über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. konzentriert. Man erhielt 79.1 mg (94%) des Dienals **281** als gelbes Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.90 [s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.01 (d, $J = 4.8, 2.2$ Hz, 2 H, 2-H), 5.16 (m_c, 1 H, 3-H), 5.52 (m_c, 1 H, 4-H), 6.18 (d, $J = 15.1$, 1 H, 6-H), 6.54 (m_c, 1 H, 5-H), 9.66 (s, 1 H, CHO). – $^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 18.20 [C_{quart} , $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.50 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 47.55 (C-2), 109.61 (C-5), 117.92 (C-3), 128.33 (C-4), 140.34 (C-6), 201.01 (C-1).

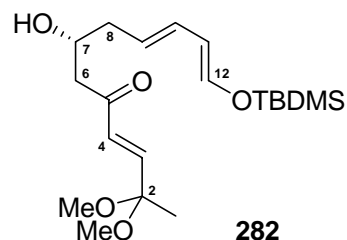
Allgemeine Arbeitsvorschrift B9 (Variante 2)

(*E,E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienal (**281**)

Zu einer Lösung des Dienesters **280** (100 mg, 0.370 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde über einer Syringpumpe DIBAH (460 μL , 0.389 mmol, 1.52 M in Toluol) tropfenweise bei -78 °C innerhalb von 30 min zugegeben und 1 h gerührt. Konz. Essigsäure (23.3 mg, 0.389 mmol) wurde bei -78 °C zugegeben und 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit ges. NaCl-Lösung versetzt und mit *n*Pentan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. konzentriert. Man erhielt 54.6 mg (70%) des Dienals **281** als gelbes Öl (für analytische Daten vgl. Variante 1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift B10 (Variante 1)

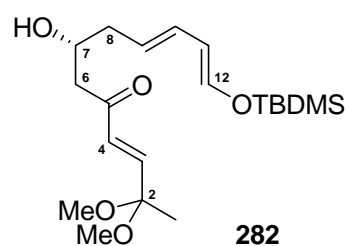
12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2,2-dimethoxydodeca-3,9,11-trien-5-on (282)



Für die Variante 1 wurde eine Mischung von (\pm)-BINOL (0.2 eq), $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (0.2 eq, 1.0 M in CH_2Cl_2) und Molsieb 4Å (100 mg, ofengetrocknet) in Et_2O 1 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wurde das Hexadienals **281** (1.0 eq) zugegeben und 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, mit dem Silylenolether **274** (1.4 eq) versetzt und 5 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in einem Gefrierschrank 12 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert (ohne Rühren). Die Reaktionslösung wurde mit einer Puffer-Lösung (pH = 7) hydrolysiert und 15 min gerührt. Die resultierende Reaktionsmischung wurde über einer Celiteschicht abfiltriert und mit Et_2O extrahiert. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit 10%-igem HCl-MeOH -Lösungsgemisch behandelt und die daraus resultierende Lösung unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde abschließend mit Et_2O extrahiert und das Lösungsmittel i.V. entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B10 (Variante 2)

12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2,2-dimethoxydodeca-3,9,11-trien-5-on (282)



Für die Variante 2 wurde eine Mischung von (\pm)-BINOL (0.4 eq) und $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (0.2 eq, 1.0 M in CH_2Cl_2) in Et_2O 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die rotbraune Reaktionslösung wurde mit dem Hexadienal **281** (1.0 eq) versetzt und anschließend auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ heruntergekühlt. Der Silylenolether **274** (1.4 eq) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer Puffer-Lösung (pH-Wert 7) hydrolysiert und entsprechend der schon im Rahmen der Variante 1 (Allgemeine Arbeitsvorschrift B10) dargestellten Methode aufgearbeitet.

D. Zusammenfassung

Hauptziel dieser Promotionsarbeit war zunächst, die Möglichkeiten zur Totalsynthese des Naturstoffes Iromycin A (**23A**) und seines Analogons Iromycin R (**23R**) zu untersuchen. Zudem sollte als Modellsubstrat das Iromycin-Analogon **23** synthetisiert werden. Die Syntheseplanung wurde auf der Grundlage eines im Rahmen des retrosynthetischen Konzeptes angenommenen Bindungsbruches an der C-1'- und C-2'-Position der Seitenkette angelegt. Daraus folgend bot der strukturelle Aufbau des Iromycins das α -Pyrone, das α -Pyridon sowie das α -Pyridin als potentielle Ringsysteme und Grundbausteine für die Synthese an. Als Seitenkettenfragmente wurden die Alane **123**, **123A** und **123R** bzw. die entsprechende Alanate **124**, **124A** und **124R** eingesetzt.

Die Synthese des Iromycins A und seiner Analoga gelang hocheffizient in einer 13-stufigen Synthese auf dem Weg über die Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** mit den Alanaten **124**, **124A** bzw. **124R**. Die Alanate wurden aus AlMe_3 -freien Alanen in Gegenwart von *n*Buli generiert. Die eingesetzten Alane **123**, **123A** und **123R** wurden über eine Cp_2ZrCl_2 -katalysierte Carboaluminierungsreaktion mit AlMe_3 aus 1-Heptin (**122**) bzw. den hierfür synthetisierten Alkinen **103A** und **103R** dargestellt. Das als eines der potentiellen Ringsysteme bei der Iromycinsynthese eingesetzte Brommethylpyron **96** konnte erfolgreich über 7 Stufen dargestellt werden. Der Butansäureethylester **83** wurde mit Propyliodid in den Heptansäureethylester **84** (Ausbeute 56%) alkyliert und anschließend mit *N*-Acetylimidazol acyliert. Der erhaltene β,δ -Diketoester **64** wurde in einer Cyclisierungsreaktion mit DBU in das entsprechende Pyron **63** überführt, welches dann mit Benzoylchlorid umgesetzt wurde. Der hieraus resultierende Benzoesäureester **89** (Ausbeute 89%) konnte anschließend mit Selendioxid in das entsprechende Aldehyd **94** (Ausbeute 45%) umfunktionalisiert werden. Der aus dem Formylester **94** mit NaBH_4 hergestellte Alkohol **95** (Ausbeute 91%) konnte abschließend mit PBr_3 in das Brommethylpyron **96** in einer exzellenten Ausbeute von 93% überführt werden.

Die über eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion verlaufenden Kreuzkupplungsreaktionen des Brommethylpyrons **96** mit den o.g. Alanaten konnten erfolgreich durchgeführt werden und ergaben die gewünschten Iromycinvorläufer **125**, **125A** und **125R**. Der Iromycin A-Vorläufer **125A** sowie dessen Analogon **125** konnten nach Optimierung der Reaktionsbedingungen in erfreulichen bis exzellenten Ausbeuten von 95% bzw. 83% synthetisiert werden, der Iromycin R-Vorläufer **125R** in einer Ausbeute von 45%. Durch Optimierungsversuche konnten als ideale Reakti-

onsbedingungen der Einsatz von 3.0 eq Alanat in THF bei einer Temperatur von 0 °C und einer Reaktionszeit von 2 h festgestellt werden. Desweiteren zeigte sich im Rahmen der Untersuchungen, dass der Einsatz von AlMe₃-freien Alanen eine unerlässliche Voraussetzung zur Erzielung einer vollständigen Umsetzung zu den gewünschten Iromycin-Vorläufern und zur Vermeidung der Bildung unerwünschter Nebenprodukte darstellt. Die Überführung der Kreuzkupplungsprodukte **125A**, **125R** und **125** in die gewünschte Iromycine A (**23A**) und R (**23R**) sowie das Iromycin-Analogon **23** konnte durch den O-N-Austausch der Kreuzkupplungsprodukte in Gegenwart von NH₃ erfolgreich durchgeführt werden. Die Transformation mit flüssigem NH₃ gelang bei einer Temperatur von 70 °C und einem Druck von 30 mbar. Die gewünschte Iromycine A (**23A**) und R (**23R**) sowie das Analogon **23** konnten in Ausbeuten von 64%, 63% sowie 58% synthetisiert werden. Als entscheidende Reaktionsbedingung für die Effizienz des O-N-Austausches erwies sich der Einsatz von flüssigem NH₃, da im Gegensatz zu untersuchten O-N-Austausch-Versuchen in Gegenwart von wässrigen bzw. methanolischen NH₃-Lösungen hierdurch stets eine vollständige Umsetzung erzielt werden konnte. Der Vorteil der angewandten Synthesemethode besteht vor allem darin, dass die Seitenkette durch die Carboaluminierung eines Alkins in die funktionalisierte Form umgewandelt und anschließend an das Hauptgrundgerüst gekuppelt wird. Hierdurch konnte ein Synthesekonzept entwickelt werden, durch das sich die Kupplung der Seitenkette an die für eine nucleophile Substitution besonders geeignete Substanzklasse der allylischen Pyronhalogenide effektiv durchführen lässt. Durch die Carboaluminierung der leicht darzustellenden Alkine wird ein effektiver Zugang zu den Iromycinderivaten eröffnet, was besonders deshalb interessant ist, da die biologische Aktivität der Iromycine über die Seitenkettenenden bestimmt wird.

Als weiterer möglicher Weg zur Iromycin-Synthese wurde die C-C-Verknüpfung des Brommethylpyridons **159** als potentielles Ringsystem mit dem Alanat **124** untersucht. Zur Synthese des Brommethylpyridons **159** wurde das aus Pyron mit NH₃ dargestellte Pyridon in Analogie zur Synthese des Brommethylpyrons zunächst mit AcCl in den Ester **156** (69%), dann in den Aldehyd **157** und in den Alkohol **158** (95%) umgewandelt und abschließend in das Brommethylpyridon (quant.) überführt. Die Kreuzkupplungsversuche mit Brommethylpyridon **159** wurden analog der Verfahrensweise bei der Kreuzkupplung mit Brommethylpyron **96** untersucht, führten jedoch stets zur Zersetzung des Eduktes **159**. Alternativ wurde daher versucht, das Stickstoffproton des Brommethylpyridons **159** mit den Metallorganyle AlMe₃, Al(*i*Bu)₃, Zn(Et)₂, *n*BuLi und NaH in situ zu deprotonieren und anschließend mit dem Alanat **124** zu dem Iromycinvorläufer umzusetzen. Auf diese Weise sollte das Stickstoffproton des Bromids

159 als möglicher Hinderungsgrund der Kreuzkupplung ausgeschaltet werden. Die Umsetzung der aus der Deprotonierung des Brommethylpyridons **159** mit Metallorganylanen resultierenden Lösungen mit Alanaten erwies sich jedoch nicht als geeignete Methode. Lediglich im Fall der aus AlMe_3 generierten N-Metallorganyllösungen konnte überhaupt die Bildung eines geringen Anteils des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **165** (23%) beobachtet werden. Auch eine untersuchte Kreuzkupplung über eine vorherige N-Schätzung des Brommethylpyridons **159** stellte sich als nicht geeignete Synthesemethode dar. Bereits die Substitution des Stickstoffprotons erwies sich als schwierig und konnte nur im Fall des Einsatzes von TMSCl erfolgreich unter Bildung des N-geschützten Brommethylpyridons **169** in quantitativer Ausbeute durchgeführt werden. Die anschließende Kreuzkupplungsreaktion des N-geschützten Brommethylpyridons **169** mit dem Alanat **124** führte dann aber zur sofortigen Abspaltung der TMS-Schutzgruppe und damit zum Ausbleiben des Kreuzkupplungsproduktes.

Die entsprechend der Vorgehensweise bei der Kreuzkupplung mit Brommethylpyron **96** untersuchte Kreuzkupplung der Pyridine als weiteres potentiell Ringsystem, ausgehend von dem Brommethylpyridin **181**, mit dem Alanat **124** erbrachten ebenfalls nicht die erhofften Resultate, da lediglich Spuren des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **182** beobachtet werden konnten.

Alternativ wurden schließlich Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsversuche mit Pyron-, Pyridon- und Pyridinhalogeniden einerseits und den Alanen **123** bzw. **123A** sowie Alkenylhalogeniden andererseits untersucht. Die Alkenylalane **123** bzw. **123A** wurden in einer Cp_2ZrCl_2 -vermittelten Reaktion mit AlMe_3 aus den entsprechenden Alkinen 1-Heptin (**122**) bzw. **103A** in situ generiert und mit Bromiden umgesetzt. Die Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen wurden mit Brommethylpyridon **159** bzw. Brommethylpyron **183** im Sinne einer Kreuzkupplung und einer Stille-Kupplung sowie unter Einsatz des Zinkorganyls **198**, des γ -Stannanorganyls **200** und des γ -Zinkorganyls **201** untersucht, blieben aber in allen Varianten ohne Erfolg. Bei allen angewandten Synthesemethoden trat eine Bildung der gewünschten Iromycinvorläufer als Kreuzkupplungsprodukte entweder überhaupt nicht oder nur in Spuren auf. Vielmehr wurde im Allgemeinen eine überwiegende bis vollständige Debromierung der als Edukte eingesetzten Pyron- und Pyridonhalogenide beobachtet. Die Versuche zur Cu-katalysierten Kreuzkupplung des Brommethylpyrons **96** wurden mit aus dem Heptin **122** generiertem Heptenyl-MgBr **215**, mit in situ generiertem Diisobutyrolalan **202** bzw. Dimethylalan **123** sowie unter Einsatz von AlMe_3 -freiem Alan **123** durchgeführt, ergaben aber

lediglich im Fall der Kupplung mit dem Heptenyl-MgBr **215** einen geringen Bildungsanteil des Kreuzkupplungsproduktes von 33%. Im Allgemeinen konnte bei den Cu-katalysierten Reaktionen überwiegend eine Übertragung der Alkylgruppen auf das Edukt Brommethylpyron **96** beobachtet werden. Die Ni-katalysierten Kreuzkupplungen des Brommethylpyrons **96** bzw. Chlormethylpyrons **135** mit dem Alan **123** erwiesen sich ebenfalls als nicht geeignete Syntheserouten zur Iromycindarstellung, da das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **125** nur in sehr geringen Bildungsanteilen von 15-20% erhalten werden konnte. Es konnte stattdessen vor allem die Bildung der Homokupplungsprodukte **136** (12-85% Anteil) bzw. **137** (15-56% Anteil) beobachtet werden. Das überwiegende Ausbleiben der Kreuzkupplung bei den Übergangsmetall-katalysierten Versuchen wurde auf die Molekularstruktur der eingesetzten Edukte zurückgeführt, da mit Benzylbromid **130** analog durchgeführte Vorversuche vorwiegend erfolgreich verliefen.

Die Totalsynthese des Iromycins A und seiner Analoga konnte damit in 13 Stufen über eine nucleophile Substitutionsreaktion des Brommethylpyrons **96** mit den Alanaten **124**, **124A** und **124R** erfolgreich abgeschlossen werden. Hierdurch wurde desweiteren die Überführung der Pyronanaloga in die Pyridon- sowie Pyridin-Analoga ermöglicht. Die Effizienz der aufgezeigten Methode ergab sich zum einen aus der Kürze der Syntheseroute. Zum anderen konnte festgestellt werden, dass sich die Methode hervorragend für eine C-C-Bindungsbildung der Pyrone eignet, bei denen die allylische Position aufgrund der doppelt-vinylogenen Eigenschaft des Moleküls eine nucleophile Substitution ermöglicht. Hierdurch erwies sich die vorgeschlagene Synthesemethode insbesondere gegenüber Übergangsmetall-katalysierten Syntheseverfahren als überlegen.

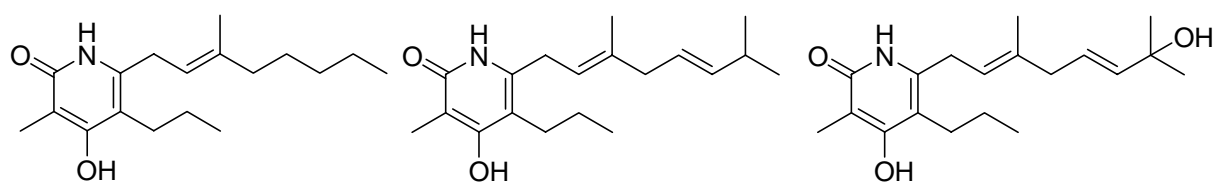
Die Synthesearbeiten zur Darstellung des Collinolactons (**24**) konnten aus zeitlichen Gründen lediglich begonnen und nur die Durchführung der Aldolreaktion als erster Schlüsselschritt zur Synthese des Collinolactons (**24**) untersucht werden. In einer Teilsynthese wurden die hierzu benötigten Ausgangssubstanzen, und zwar für das erste Kettenfragment das Hexadienal **281** und für das zweite Kettenfragment das Acetal **273**, der Silylenolether **274** sowie das Bromid **275** dargestellt. Die Additionsreaktionen wurden unter Verwendung von Basen und Lewisäuren sowie unter Einsatz von Zink und SmI₂ untersucht. Um die Realisierbarkeit der Aldoladditionsreaktion zu überprüfen, wurden die Untersuchungen zunächst auf die racemische Darstellung des Aldolproduktes beschränkt.

Die basenvermittelten Aldolreaktionen der Kettenfragmente Ketoacetal **273** und Hexadienaldehyd **281** unter Einsatz von LDA führten stets zur Bildung eines Gemisches aus dem gewünschten Aldoladditionsprodukt **282** und dem eingesetzten Ketoacetal **273**, wobei der Bildungsanteil der Verbindung **282** in Anwesenheit von DMPU 63% und in Abwesenheit von DMPU 60% betrug. Die Ergebnisse der Versuche waren nicht zufriedenstellend, da keine vollständigen Umsetzungen erreicht werden konnten und sich die Rohprodukte als sehr unsauber erwiesen. Eine Reinigung der Rohprodukte war nicht möglich, da hierbei eine sofortige Zersetzung auftrat. Die unvollständige Bildung des Aldoladditionsproduktes **282** wurde auf die geringe Stabilität des Hexadienals **281** zurückgeführt.

Die Versuche zur Durchführung einer Additionsreaktion unter Verwendung von Zink bzw. SmI_2 waren nicht erfolgreich. Im Rahmen von Vorversuchen konnte die Bildung des gewünschten Produktes **296** lediglich bei der Umsetzung des α -Bromketons **275** mit Hydrozimaldehyd **291** unter Verwendung von SmI_2 in einem sehr geringen Anteil von 11% beobachtet werden.

Als eine weitere Methode zur Darstellung des Aldolproduktes **282** wurden Mukaiyama-Aldoladditionen des Silylenolethers **274** und des Hexadienals **281** unter Einsatz von Lewis-säuren untersucht. Die Kupplungsversuche unter Verwendung TiCl_4 sowie ZnCl_2 führten zur vollständigen Zersetzung der Edukte, der in der Gegenwart von $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ durchgeführte Versuch gelang ebenfalls nicht, da eine Rückbildung des Endions **272** eintrat. Hingegen konnte bei der Aldolreaktion unter Verwendung von TBAF ein Gemisch aus dem gewünschten Aldolprodukt **282** (Anteil 66%) und dem Silylenolether **274** erreicht werden. Am Erfolgreichsten erwies sich die Mukaiyama-Aldoladdition unter Verwendung von (\pm) -BINOL und $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ als chirales Lewis-säure-Katalysator-Gemisch, die zu einer vollständigen Umsetzung zu dem gewünschten Aldolprodukt **282** in einem racemischen Gemisch führte.

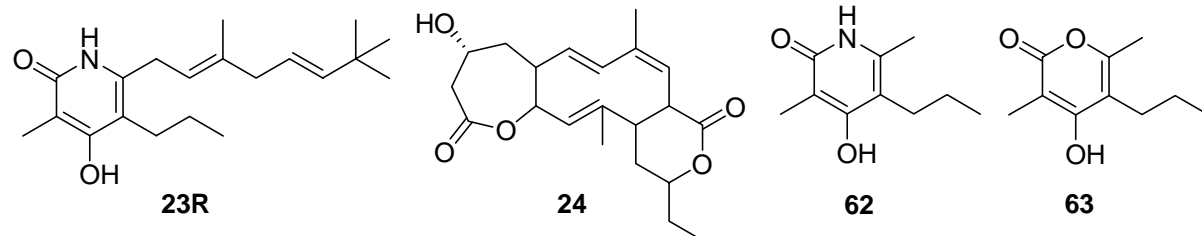
Das über eine Mukaiyama-Aldoladdition unter Einsatz von (\pm) -BINOL und $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ erfolgreich synthetisierte Aldoladditionsprodukt **282** als racemisches Gemisch eröffnet die Möglichkeit, in weiterführenden Arbeiten das als Intermediat zur Vorstufe der Diels-Alder-Cyclisierung notwendige Aldoladditionsprodukt **282** in der gewünschten *R*-Konfiguration darzustellen. Die durchgeführten Untersuchungen zur Teilsynthese des Aldoladditionsproduktes **282** liefern damit einen wertvollen Beitrag zur Ermöglichung einer späteren Totalsynthese des Collinolactons (**24**).



23

23A

23B

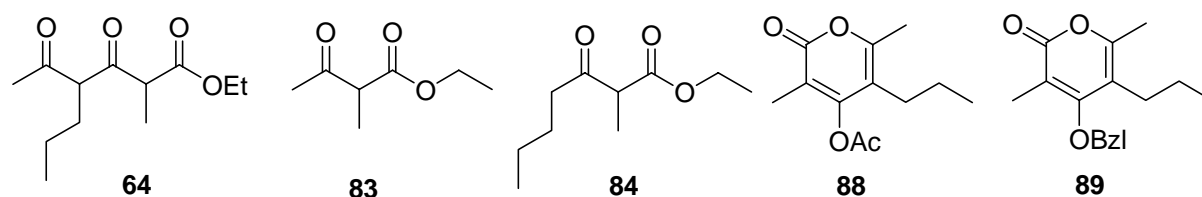


23R

24

62

63



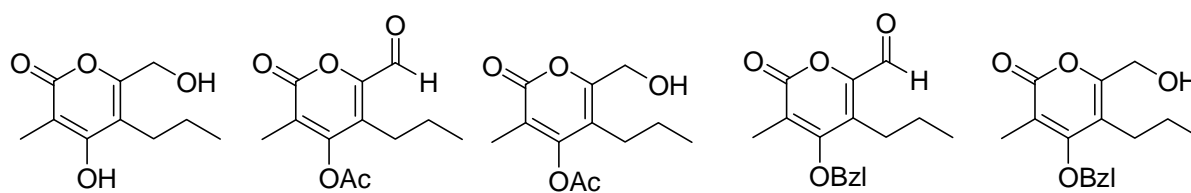
64

83

84

88

89



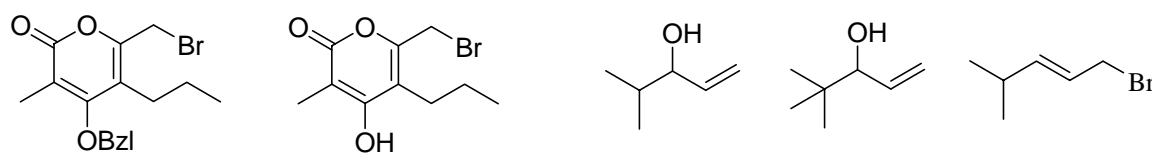
91

92

93

94

95



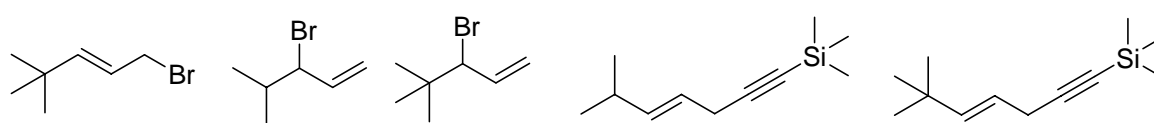
96

97

99A

99R

100A



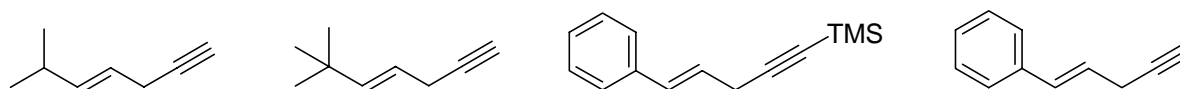
100R

101A

101R

102A

102R

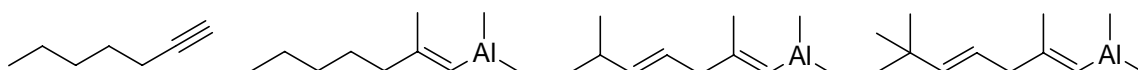


103A

103R

115

116



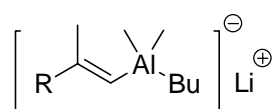
122

123

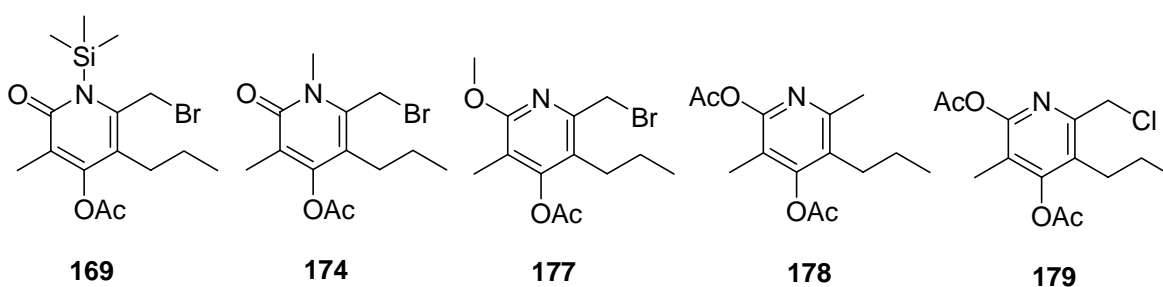
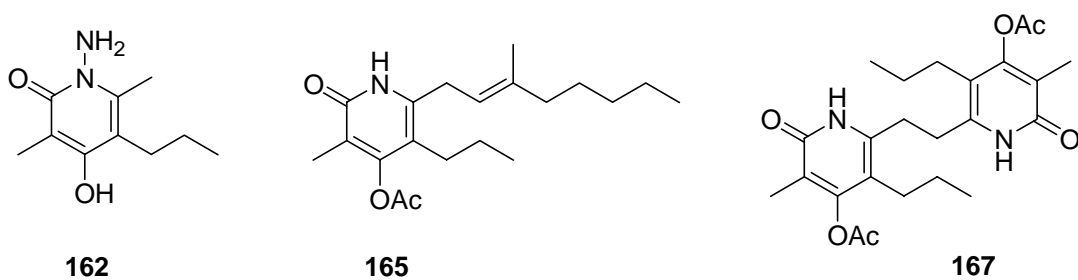
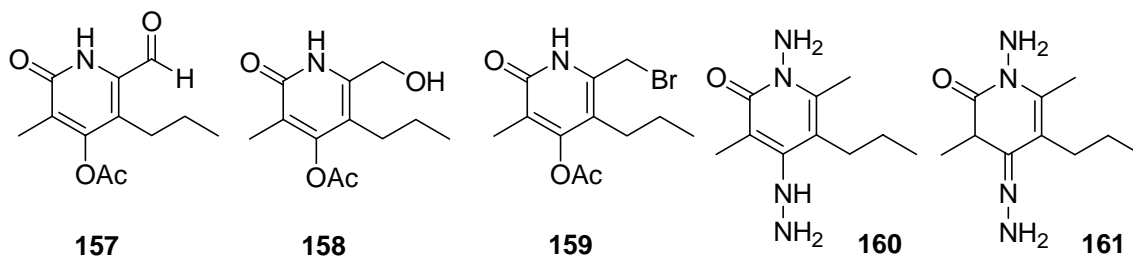
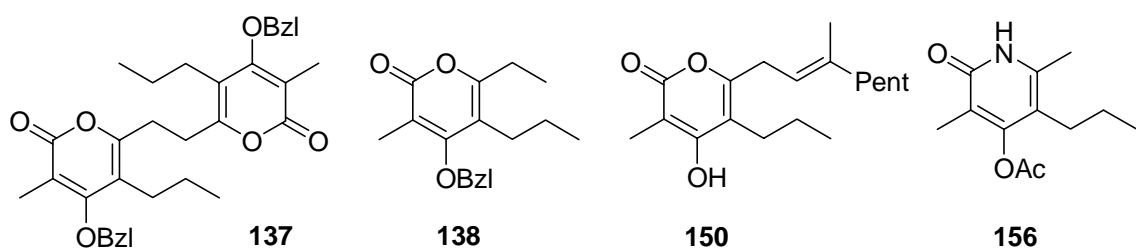
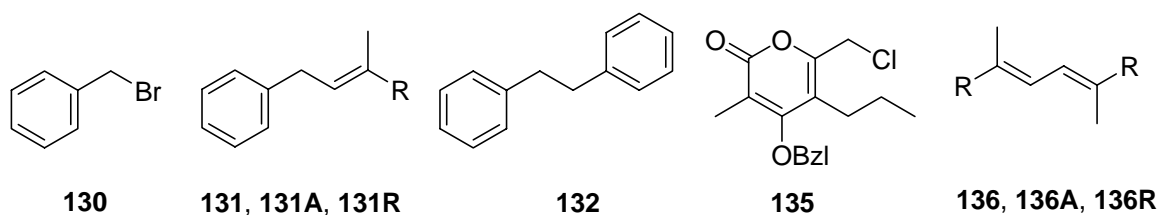
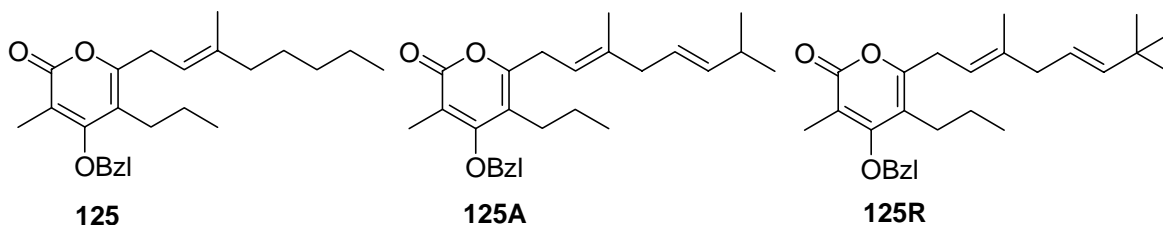
123A

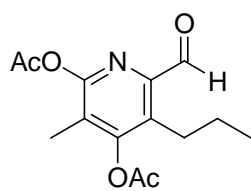
123R

124, 131, 136, R = CH₃(CH₂)₄
124A, 131A, 136A, R = (CH₃)₂CHCH=CHCH₂
124R, 131R, 136R, R = (CH₃)₃CCH=CHCH₂

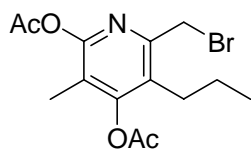


124, 124A, 124R

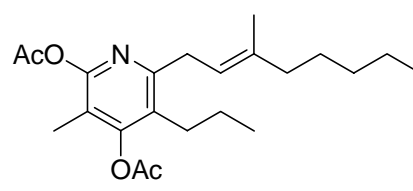




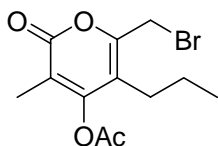
180



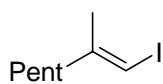
181



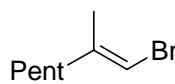
182



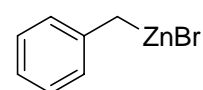
183



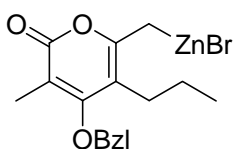
195



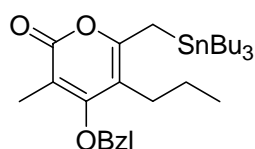
196



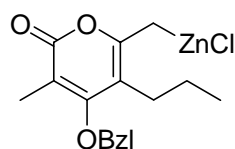
197



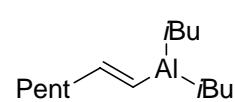
198



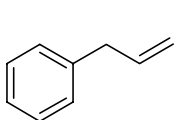
200



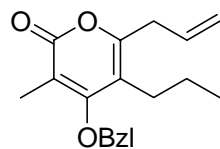
201



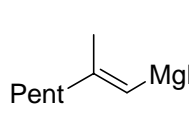
202



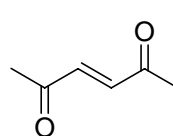
213



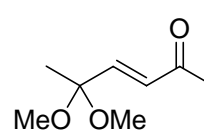
214



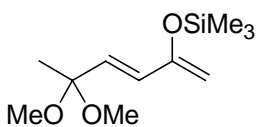
215



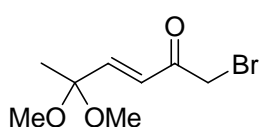
272



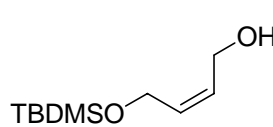
273



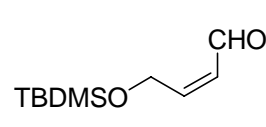
274



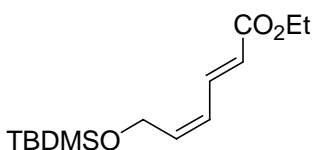
275



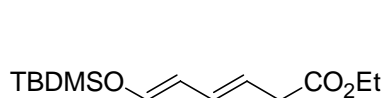
277



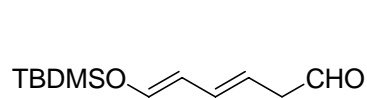
278



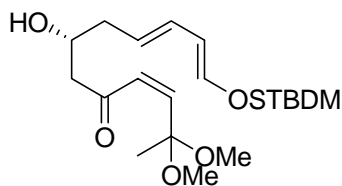
279



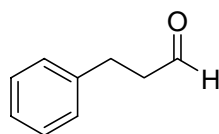
280



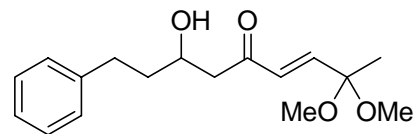
281



282



291



296

E. Abkürzungen

A

AcCl	Acetylchlorid
AlMe ₃	Trimethylalan

B

(±)-BINOL	β-Binaphthol
Boc ₂ O	Pyrokohlensäure-di- <i>t</i> -butylestercarbonat
BrCH ₂ CH ₂ Br	Bibromethan
Bu ₄ NCl	Tetrabutylammoniumchlorid
Bzl-NH ₂	Benzylamin

C

CH ₂ N ₂	Diazomethan
ClCH ₂ CH ₂ Cl	Dichlorethan
CpZrCl ₂	Zirconocendichlorid

D

DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicycl[5.4.0]nonan
DCC	<i>N-N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydro-2-(<i>1H</i>)-pyrimidinon
[D]-DMSO	<i>d</i> -Dimethylsulfoxid
DMSO	Dimethylsulfoxid

E

Et(<i>i</i> Pr) ₂	Diisopropylethylamin
Et ₂ O	Diethylether

H

HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid

L

LDA	Lithiumdiisopropylamin
-----	------------------------

M

MCPBA	<i>m</i> -Chlorperoxybenzoesäure
MeI	Methyliodid
<i>p</i> -MeOBnNH ₂	<i>p</i> -Methoxybenzylamin
MOMCl	Chlormethylmethylether

N

NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NEt ₄ Cl	Tetraethylammoniumchlorid
NH ₂ NH ₂	Hydrazin
Ni[(COD) ₂]	Bis-(1,5-cyclooctadien)nickel
Ni[(PPh ₃) ₂]Cl ₂	Dichlor-bis-(triphenylphosphin)nickel

P

PCC	Pyridiniumchlorochromat
[Pd(dba) ₂]	Bis-(dibenzylidenaceton)palladium
[Pd(PPh ₃) ₄]	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
PPh ₃	Triphenylphosphin

SSnCl₄

Zinntetrachlorid

T

TBAF

Tetrabutylammoniumfluorid

TBDMSCl

*t*Butyldimethylsilylchlorid

TCC

Trichlor-*s*-triazin-2,4,6(1H, 3H, 5H)trion (Trichlorisocyanensäure)

TFAA

Trifluoressigsäureanhydrid

TFP

Tris-(2-furyl)phosphin

TFPOA

Trifluorperoxyessigsäure

THF

Tetrahydrofuran

Ti(O-*i*Pr)₄Tetra-*is*opropoxytitanium (IV)

TMSCl

Trimethylsilylchlorid

TMSI

Trimethylsilyliodid

TMSOTf

Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (Trimethylsilyltriflat)

YYb(OTf)₃

Ytterbium(III)triflat

F. Literaturverzeichnis

- [1] D. Guo, Y. F. Su, J.G. Dai, H.Z. Guo, in *Abstract Book*, International Symposium on the Chemistry of Natural Products (23rd IUPAC), Florenz, Italien, **2002**, 102.
- [2] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Auflage, Hirzel, Stuttgart **1997**.
- [3] A. Zeeck, G. Bach, H. Terlau, Das medizinische Potential von Naturstoffen, *Internist* **2001**, *42*, 1422 – 1427.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022 – 1037.
- [5] F. v. Nussbaum, M. Brandis, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, Antibakterielle Naturstoffe in der medizinischen Chemie – Exodus oder Renaissance?, *Angewandte Chemie*, **2006**, *118*, 5194, 5254.
- [6] G. T. Prance, *Ethnobotany and the Search for new Drugs*, Ciba Foundation Symposium 185, Wiley, Chichester, **1994**, 4 – 24.
- [7] K. Peter, C. Vollhardt, *Organische Chemie*, 1. Auflage, Basel **1988**.
- [8] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, 1. Auflage, Weinheim **1996**.
- [9] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262.
- [10] O. Wagner, Dissertation, Universität Göttingen **2000**.
- [11] *Japan Pat.* **1998**. 98 237 044, *CA*, *129*, 244203s.
- [12] a) H. J. Schiewe, *Dissertation Göttingen*, **1997**; b) H. B. Bode, B. Bethe, R. Höfs, A. Zeeck, *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 619 – 627.
- [13] R. Kind *Dissertation Göttingen*, **1991**; H. J. Schiewe, *Dissertation Göttingen*, **1997**.
- [14] L. Hoffmann, *Dissertation Göttingen*, **2006**.
- [15] H. J. Schiewe, *Dissertation Göttingen*, **1997**.
- [16] W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, *39*, 4713–4716.
- [17] a) K. A. Keaton, A. J. Philips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 408 – 409; – b) F. P. Schmidchen, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, *21*, 7014 – 7019; – c) M. J. Schermann, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15704 – 15705.
- [18] M. J. Schermann, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15704 – 15705.
- [19] B. H. Lipshutz, G. Bülow, R. F. Lowe, K. L. Stevens; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5512 – 5513; –b) B. H. Lipshutz, G. Bülow, R. F. Lowe, K. L. Stevens; *Tetrahedron* **1996**, *52*, *21*, 7265 – 7276.
- [20] a) H. Hagiwara, K. Kobayashi, S. Miya, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, T. Okamoto, M. Kobayashi, I. Yamamoto, S. Ohtsubo, M. Kato, H. Uda, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, *17*, 5969 – 5976; –b) C. O. Kappe, T. Kappe, *Monatsheft für Chemie*; **1989**, *120*, 1095 –

-
- 1100; –c) G. Köster, R. W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 987 – 990; – d) W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 39, 4713 – 4716; –e) A. A. Birkbeck, D. Euders; *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 7823 – 7826; –f) Y. Ishibashi, S. Ohba, S. Nishiyama, S. Yamamura; *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 17, 2997 – 3000; – g) T. Kanazawa, Y. Ohkawa, T. Kuda, Y. Minobe, T. Tani, M. Nishizawa, *Chem Pharm. Bull.* **1997**, 45, 6, 1046 – 1051; –h) R. W. Spencer, L. J. Copp, J. R. Pfister, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1828 – 1832.
- [21] T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1994**.
- [22] T. L. Gilchrist, *Heterocyclenchemie*, VCH Weinheim, **1995**.
- [23] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4, 1082-1087.
- [24] M. Wohlberg, A. Ji, W. Hummel, M. Müller, *Synthesis* **2001**, 6, 937 – 942.
- [25] T. A. Oster, T. M. Harris, *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 18, 1851 – 1854.
- [26] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 39, 3815 – 3818.
- [27] T. Hanamoto, T. Hiyama, *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 49, 6467 – 6470.
- [28] H. Hagiwara, K. Kobayashi, S. Miya, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, T. Okamoto, M. Kobayashi, I. Yamamoto, S. Ohtsubo, M. Kato, H. Uda, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 17, 5969 – 5976.
- [29] a) M. W. Plath, H. D. Scharf; G. Raabe, C. Krüger, *Synthesis* **1990**, 10, 951 – 955; –b) H. A. Staab, *Angew. Chem.*, **1962**, 74, 12, 407 – 423.
- [30] a) G. Köster, R. W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 987 – 990; –b) A. A. Birkbeck, D. Euders, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 7823 – 7826; –c) W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 39, 4713 – 4716.
- [31] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim **1995**.
- [32] A. A. Birkbeck, D. Euders, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 7823 – 7826.
- [33] W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 39, 4713 – 4716.
- [34] Y. Ishibashi, S. Ohba, S. Nishiyama, S. Yamamura; *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 17, 2997 – 3000.
- [35] G. Köster, R. W. Hoffmann; *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 987 – 990.
- [36] T. Kappe, B. Schnell, *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 663 – 670.
- [37] C. O. Kappe, T. Kappe, *Monatsheft für Chemie* **1989**, 120, 1095 – 1100.
- [38] a) E. Suzuki, R. Hamajima, S. Inoue, *Synthesis* **1974**, 192 – 194; –b) E. Suzuki, B. Katsuragawa, S. Inoue, *J. Chem. Research* **1982**, 224 – 225.

-
- [39] R. Bacardit, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 157 – 160.
- [40] *Organikum*, 20 Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**.
- [41] J. G. Bruno, M. N. Chang, Y. M. Choi-Sledeski, D. M. Green, D. G. McGarry, J. R. Regan, F. A. Volz; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, *15*, 5174 – 5190.
- [42] A. K. Bhattacharya, F. Stolz, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, *8*, 973 – 982.
- [43] N. Furukawa, H. Kishimoto, S. Ogawa, T. Kawai, H. Fujihara, S. Oae, *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, *44*, 4409 – 4412.
- [44] A. Amrollah-Madjadadi, T. N. Pham, E. C. Ashby, *Synthesis* **1989**, *8*, 614 – 616.
- [45] H. Kaga, K. Goto, T. Takahashi, M. Hino, T. Tokuhashi, K. Orito; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, *25*, 8451 – 8470.
- [46] A. J. Bloodworth, R. J. Curtis, M. D. Spencer, N. A. Tallant; *Tetrahedron* **1993**, *49* *13*, 2729 – 2750.
- [47] R. W. Hoffmann, H. Brinkmann, G. Frenking; *Chem. Ber.* **1990**, *123*, *12*, 2387 – 2394.
- [48] D. Renneberg, H. Pfander, C. J. Leumann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9069 – 9079.
- [49] a) D. Seebach, L. Widler, *Helv Chim Acta* **1982**, *65*, *7*, 1972 – 1981; –b) H. Kaga, K. Goto, M. Takahashi, M. Hino, T. Tokuhashi, K. Orito, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8451; –c) M. M. Bouis, *Ann. Chim.* **1928**, *10*, *9*, 402.
- [50] Y. Kawanaka, N. One, Y. Yoshida, S. Okamoto, F. Sato; *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1* **1996**, 715 – 718.
- [51] A. Commercon, J. Normant, J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 415 – 421.
- [52] a) J. Grimaldi, M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 947 – 957; –b) J. Grimaldi, M. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *12*, 4316 – 4320.
- [53] D. Bergeron, B. Caron, P. Brassard, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 509 – 511.
- [54] D. Chemin, S. Gueugnot, G. Linstrumelle, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4369 – 4378.
- [55] D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, *8*, 1302 – 1309.
- [56] E. Negishi, H. Matsushita, N. Okukado, *Tetrahedron Letters*. **1981**, *22*, *29*, 2715 – 2718.
- [57] B. H. Lipshutz, G. Bulow, R. F. Lowe, K. L. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5512 – 5513.
- [58] a) K. Mori, M. Sakakibara, K. Okada, *Tetrahedron* **1984**, *40*, *10*, 1767 – 1781; –b) K. Mori, T. Takeuchi; *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 815 – 818.
- [59] S. Baba, D. E. Horn, E. Negishi, *Tetrahedron Letters* **1976**, *23*, 1927 – 1930.
- [60] K. Uchida, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, *12*, 2215 – 2217.
- [61] T. Inghardt, T. Frejd, *Synthesis* **1990**, 285 – 291.
- [62] K. Mori, T. Takeuchi; *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 815 – 816.

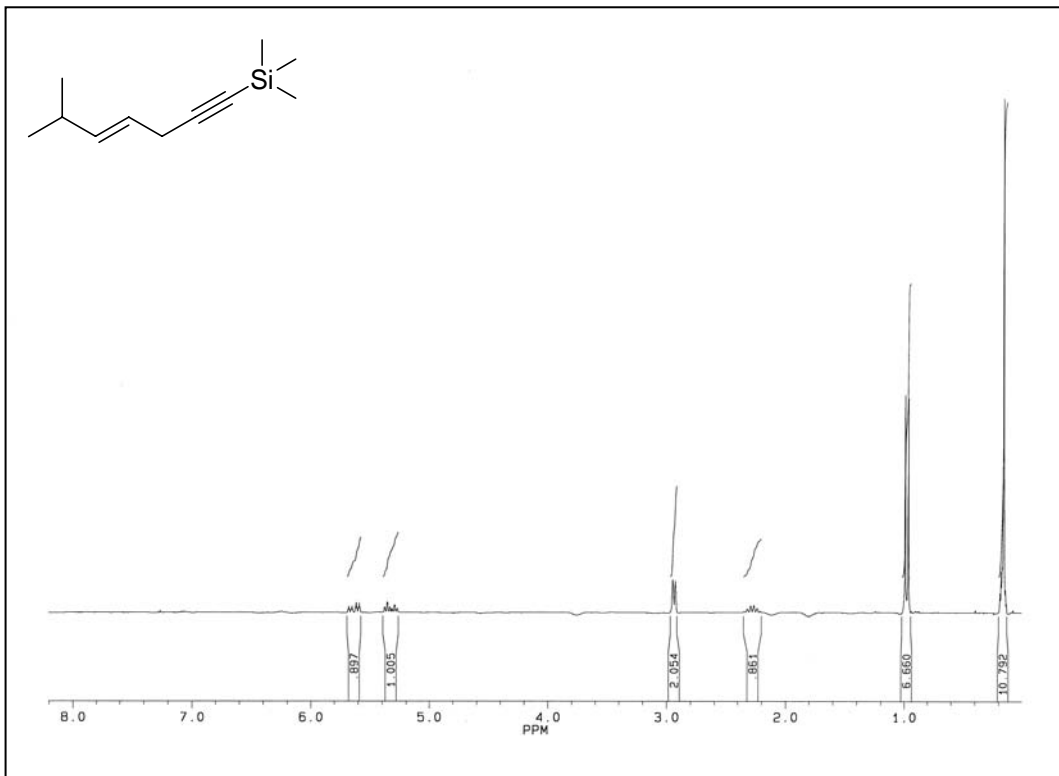
-
- [63] M. Cervera, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 23, 7885 – 7892.
- [64] Zhen Li, *Diplomarbeit*, **2004**, Universität Göttingen.
- [65] S. Castillo, H. Ouadahi, V. Hérault, *Bulletin de la Societe de France*, **1982**, 7 – 8, 257 – 261.
- [66] K. D. Deodhar, M. B. Kekare, S. R. Pednekar; *Synthesis* **1985**, 328 – 331.
- [67] Chun-shan Wang, *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 389 – 392.
- [68] W. C. Groutas, M. A. Stanga, M. J. Brubaker, T. L. Huang, Min K. Moi, R. T. Carroll, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 8, 1106 – 1109.
- [69] F. G. Baddar, F. H. Al-Hajjar, N. R. El-Rayyes, *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, 13, 195 – 203.
- [70] a) I. El-Sayed El-Kholy, M. M. Mishrikey, S. L. Abdoul-Ela, *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 1329 – 1334; b) I. El-Sayed El-Kholy, M. M. Mishrikey, H. M. Fuid-Alla, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, 12, 129 – 133.
- [71] A. K. Kiang, S. F. Tan, W. S. Wong, *J. Chem. Soc.*, **1971**, 2721 – 2726.
- [72] R. H. Wiley, P. Beasley, L. H. Knabeschuh, *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, 76, 625 – 627.
- [73] T. Kappe, S. Ajili, W. Stadbauer, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 463 – 468.
- [74] T. Kurihara, H. Tanno, S. Takemura, S. Harusawa, R. Yoneda, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 3, 643 – 652.
- [75] K. H. Chung, K. Y. Cho, Y. Asami, N. Takahashi, S. Yoshida, *Heterocycles*, **1991**, 32, 1, 99 – 105.
- [76] K. Veres, J. Jonas, A. Horeni, *Collect Czech Chem. Commun.* **1959**, 24, 3471 – 3474.
- [77] *Organikum*, 20 Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**.
- [78] M. Oba, T. Terauchi, Y. Owari, Y. Imai, I. Motoyama, K. Nishiyama, *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1* **1998**, 7, 1275 – 1281.
- [79] D. H. Hua, S. W. Miao, S. N. Bharathi; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 11, 3682 – 3684.
- [80] D. J. Hart, C. S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6054 – 6056.
- [81] P. J. Reider, E. J. Grabowski, *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 22, 2293 – 2296.
- [82] M. Mori, Y. Uozumi, M. Kimura, Y. Ban, *Tetrahedron* **1986**, 42, 14; 3793 – 3806.
- [83] A. Nadin, J. M. Sánchez López, A. P. Owens, D. M. Howells, A. C. Talbot, T. Harrison, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7, 2844 – 2852.
- [84] A. B. Tomchin, S. P. Fradkina, I. M. Krylova, Z. A. Khromenkova, *J. Org. Chem. USSR* **1986**, 22, 11, 2163 – 2172.
- [85] J. Buck, J. P. Madeley, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkins Trans 1* **1992**, 67 – 73.
- [86] V. M. Mukkala, J. J. Kankare, *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 5, 1578 – 1591.

-
- [87] G. E. Jeromin, W. Orth, B. Rapp, W. Weiß; *Chem. Bericht* **1987**, *120*, 649 – 651.
- [88] E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7, 2254 – 2256.
- [89] E. P. v. Zezschwitz, *Dissertation Göttingen*, **1999**.
- [90] L. Berillon, R. Wagner, P. Knochel; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9117 – 9121.
- [91] C. Santelli-Rouvier, C. Coin, L. Toupet, M. Santelli, *J. of Organometallic Chemistry* **1995**, *495*, 91 – 96.
- [92] E. Negishi, D. E. van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639 – 6647.
- [93] Y. Yamamoto, S. Hatsuya, J. Yamada; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3118 – 3128.
- [94] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademische Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [95] E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393 – 2401.
- [96] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902 – 3924.
- [97] S. Flemming, J. Kabbara, K. Nickisch, J. Westermann, J. Mohr, *Synlett* **1995**, 183 – 185.
- [98] G. Zweifel, R. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6678 – 6679.
- [99] S. Pawlenko, *Chem. Bericht* **1969**, *102*, 1937 – 1943.
- [100] J. W. Collette, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2489 – 2490.
- [101] P. Baecström, F. Björkling, H. E. Högeberg, T. Norin, *Acta Chemica Scandinavica* **1984**, *38*, 779 – 782.
- [102] D. Seebach, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847 – 853.
- [103] B. E. Marron, K. C. Nicolaou, *Synthesis* **1987**, 7, 537 – 539.
- [104] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamaoto, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 20, 6017 – 6028.
- [105] a) L. F. Tietze, T. Eicher, 2 Aufl., *Reaktionen und Synthesen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991; b) *Organikum*, 20 Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**.
- [106] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Letters*, **1989**, *30*, 17, 2225 – 2228; –b) T. Jeffery, S. Gueugnot, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 39, 5757 – 5760.
- [107] a) H. J. Schiewe, *Dissertation Göttingen*, **1997**; –b) W. Eisenreich, B. Menhard, M. S. Lee, M. H. Zenk, A. Bacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9694 – 9695.
- [108] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441 – 444.
- [109] L. A. Paquette, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 642 – 660.
- [110] J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, M. López, J. Manzanal, J. Vilarrasa, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14947 – 14962.

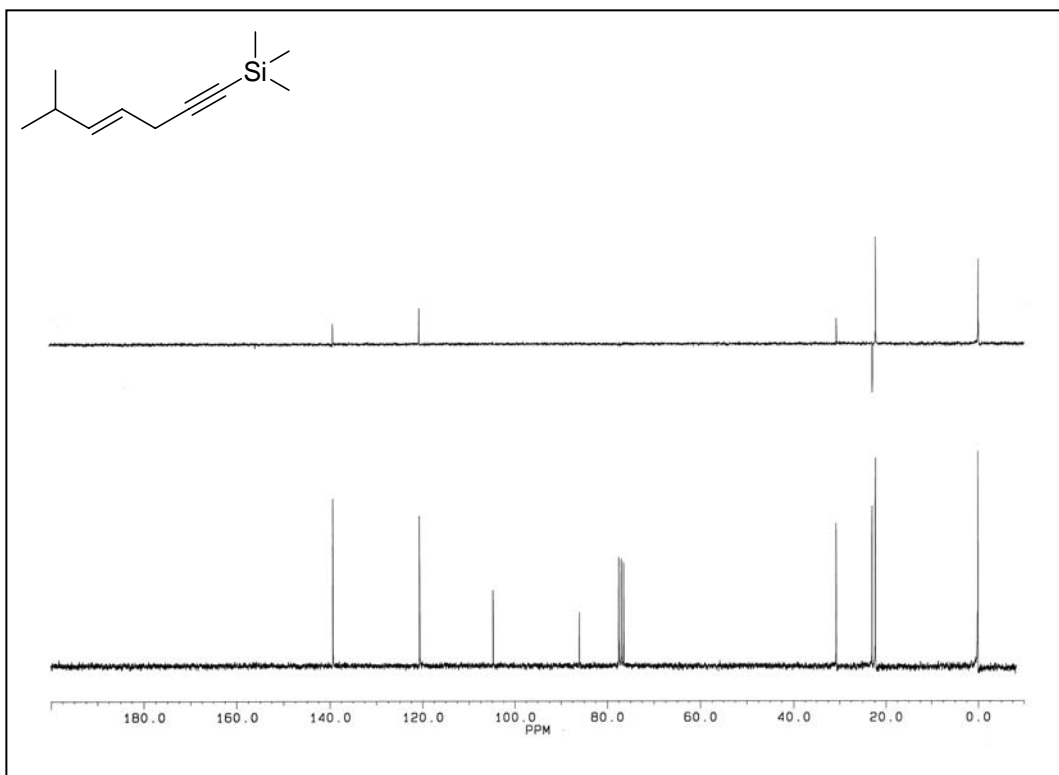
-
- [111] K. F. Armstrong, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1650 – 1652.
- [112] Conant, Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *56*, 1303.
- [113] a) S. Pikul, J. Raczko, K. Ankner, J. Jurczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, *13*, 3981 – 3987; –b) J. Jurczak, S. Pikul, K. Ankner, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, *15*, 1711 – 1714.
- [114] J. Oren, M. Demuth, B. Fuchs, *Synthesis* **1987**, *9*, 850 – 853.
- [115] J. Schnaubelt, B. Frey, H. U. Reissig, *Helv. Chim. Acta.* **1999**, *82*, 666 – 676.
- [116] Peter Langer, *Universitäts Göttingen*, **2000**.
- [117] T. L. Littel, S. E. Webber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, *24*, 7299 – 7305.
- [118] M. Sun, Y. Deng, E. Batyreva, W. Sha, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, *11*, 3575 – 3584.
- [119] J. Ipaktschi, A. Heydari, H. O. Kalinowski, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 905 – 909.
- [120] J. Uenishi, M. Motoyama, Y. Kimura, O. Yonemitsu, *Heterocycles* **1998**, *47*, 439 – 452.
- [121] Y.G. Suh, K. H. Min, Y. S. Lee, S. Y. Seo, S. H. Kim, H. J. Park, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3825 – 3828.
- [122] A. Stambouli, F. Chastrette, R. Amouroux, M. Chastrette, *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, *35*, 4149 – 4152.
- [123] S. Mann, S. Carillon, O. Breyne, A. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, *2*, 439 – 450.
- [124] A. J. Gutierrez, K. J. Shea, J. J. Svoboda, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4335 – 4344.
- [125] S. M. Sparks, K. J. Shea, *Org. Lett.* **2001**, *3*, *15*, 2265 – 2267.
- [126] S. K. Massad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180 – 5182.
- [127] T. Sato, H. Okazaki, J. Otera, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, *15*, 5209 – 5211.
- [128] T. K. M. Shing, Ying Tang, *Tetrahedron* **1990**, *46*, *6*, 2187 – 2194.
- [129] J. Sandri, J. Viala, *Synthesis* **1995**, *3*, 271 – 275.
- [130] Y. Yamano, C. Tode, M. Ito, *J. Chem. Soc. Perkins Trans I*, **1998**, *16*, 2569 – 2582.
- [131] Y. Aoyagi, M. Yoshimura, M. Tsuda, T. Tsuchibuchi, S. Kawamata, H. Tateno, K. Asano, H. Nakamura, M. Obokata, A. Ohta, Y. Kodama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1995**, *6*, 689 – 692.
- [132] a) K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3301 – 3307; –b) K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7705 – 7707.
- [133] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, *24*, 7503 – 7509.
- [134] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Letters* **1973**, 1011 – 1014.
- [135] H. Hagiwara, K. Kimura, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I* **1992**, *6*, 693 – 700.

-
- [136] a) S. Kobayashi, I. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590 – 3596; –b) S. Kobayashi, *Chem. Letters* **1991**, 2087 – 2090.
- [137] E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, J. Sakata, K. Yokoyama, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 932 – 945.
- [138] a) G. E. Keck, X. Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998 – 5999; –b) G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363 – 2364.
- [139] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.
- [140] E. Merck, *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie*, E. Merck, Darmstadt, **1984**.
- [141] a) D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1987**; b) *Organikum*, 20 Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**; c) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Aufl., Georg Thieme verlag, Stuttgart, New York, **1991**.
- [142] C. Georgoulis, W. Smadja, G. Ville, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *2*, 7 – 8, 269 – 270.
- [143] de la Mare, E. D. Hughes, P. C. Merriman, L. Pichat, C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2563.
- [144] R. Anderson, R. L. Edwards, A. J. S. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*; **1982**, 215 – 222.

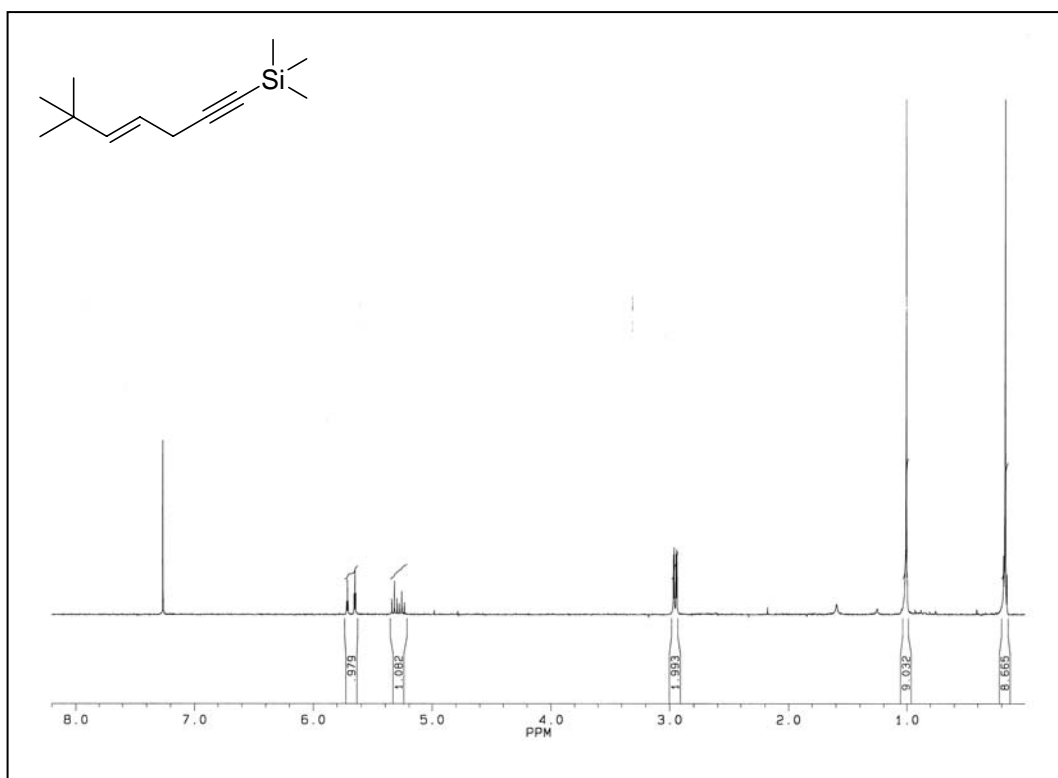
G. Spektrenanhang



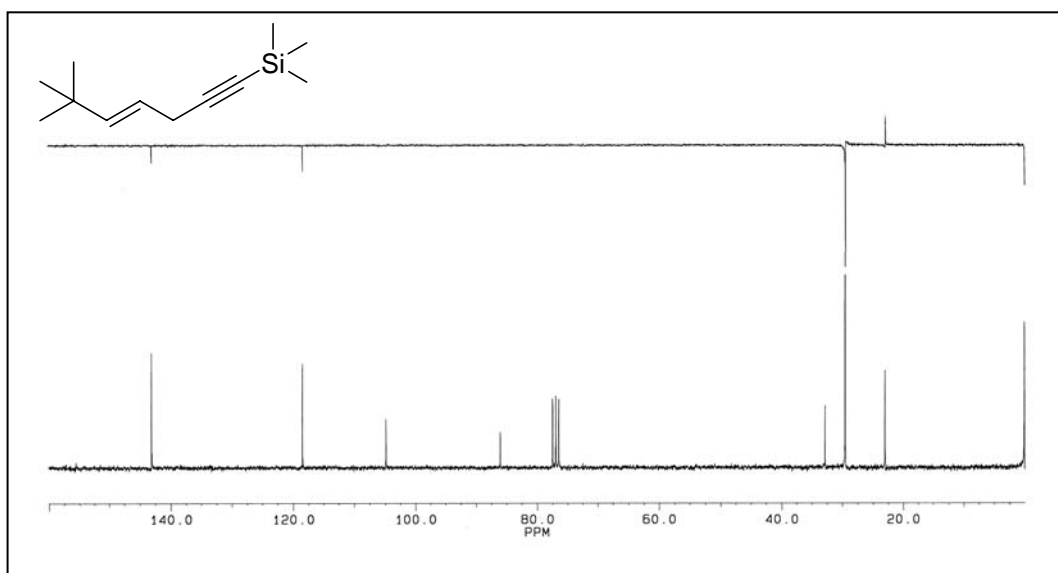
(2E)-1-Trimethylsilyl-6-methylhept-4-en-1-in (**102A**)



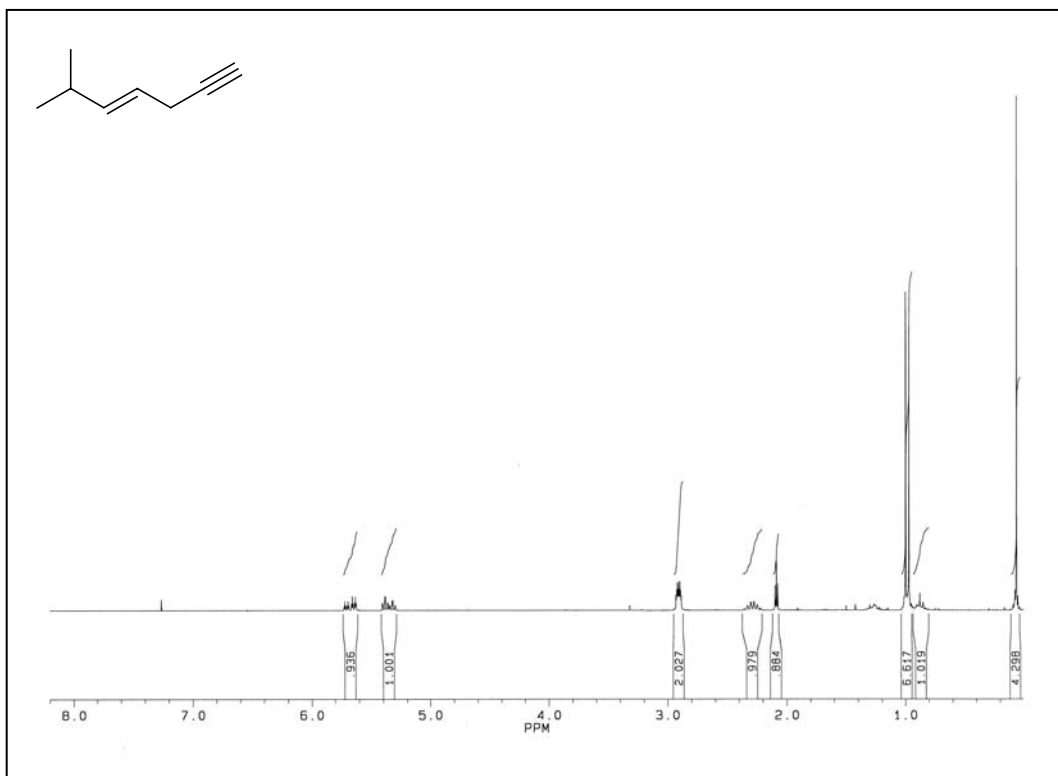
(2E)-1-Trimethylsilyl-6-methylhept-4-en-1-in (**102A**)



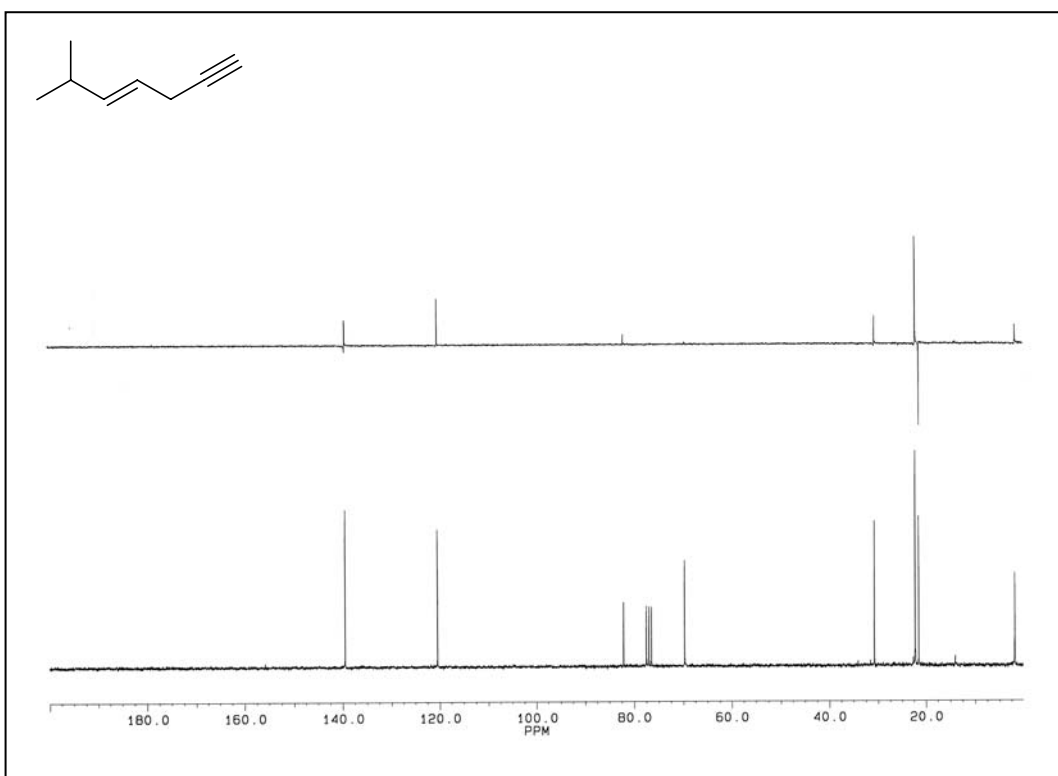
(2E)-1-Trimethylsilyl-6,6-Dimethylhept-4-en-1-yn-1-ol (**102R**)



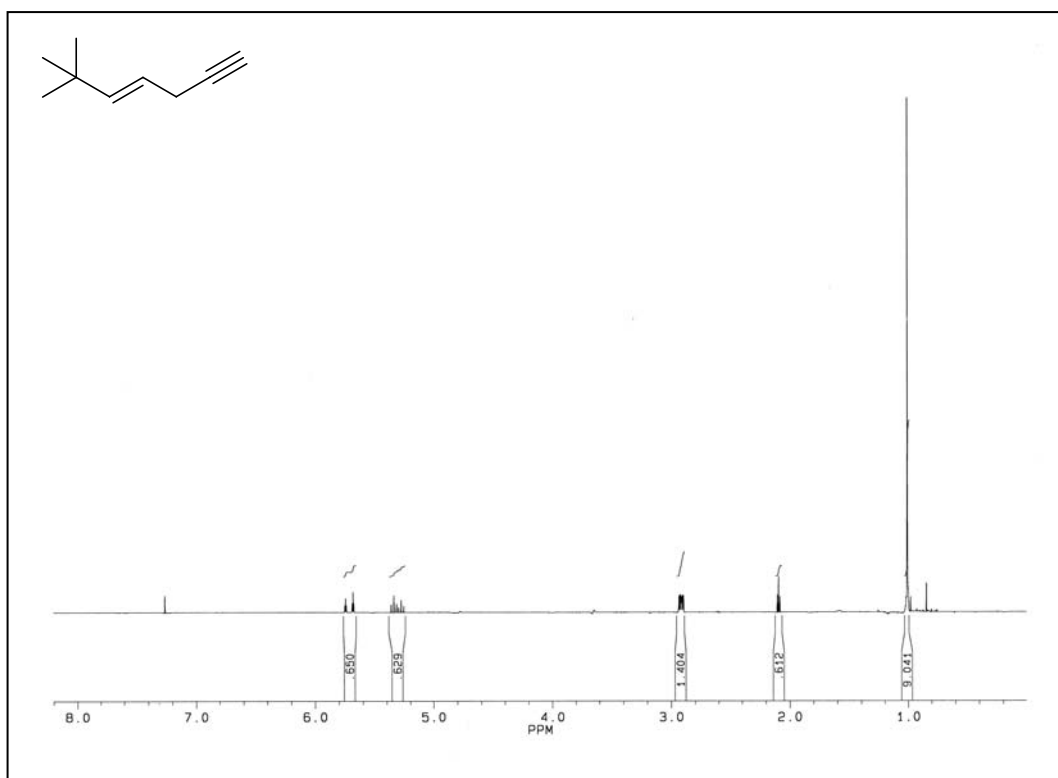
(2E)-1-Trimethylsilyl-6,6-Dimethylhept-4-en-1-yn-1-ol (**102R**)



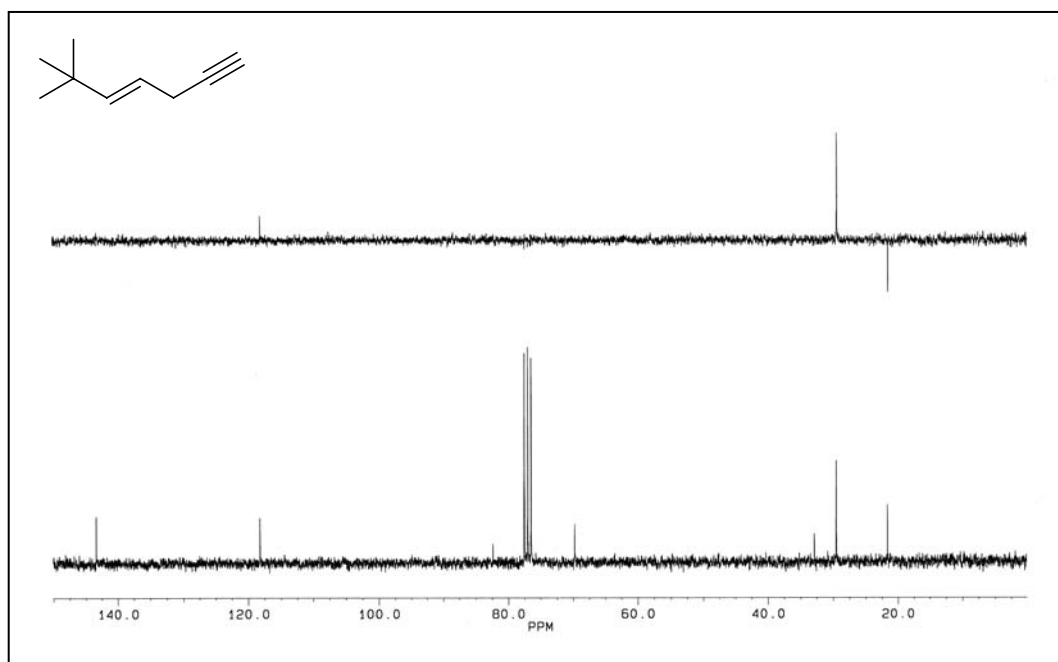
(2E)-6-Methylhept-4-en-1-yn-3-ol (**103A**)



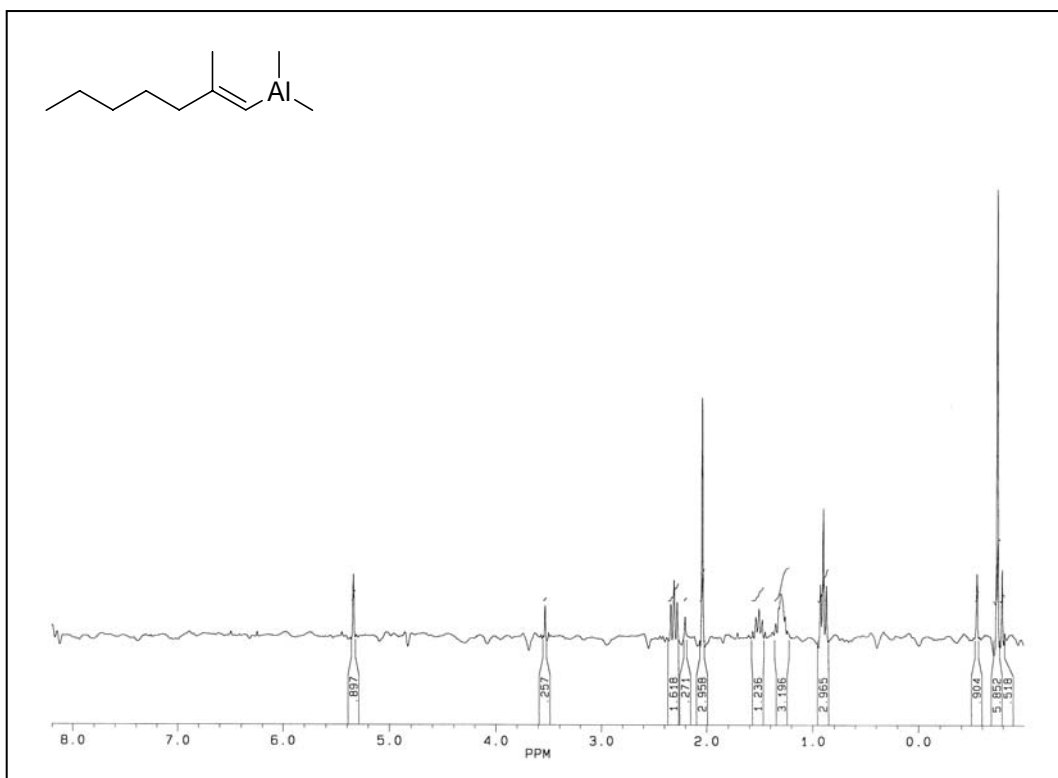
(2E)-6-Methylhept-4-en-1-yn-3-ol (**103A**)



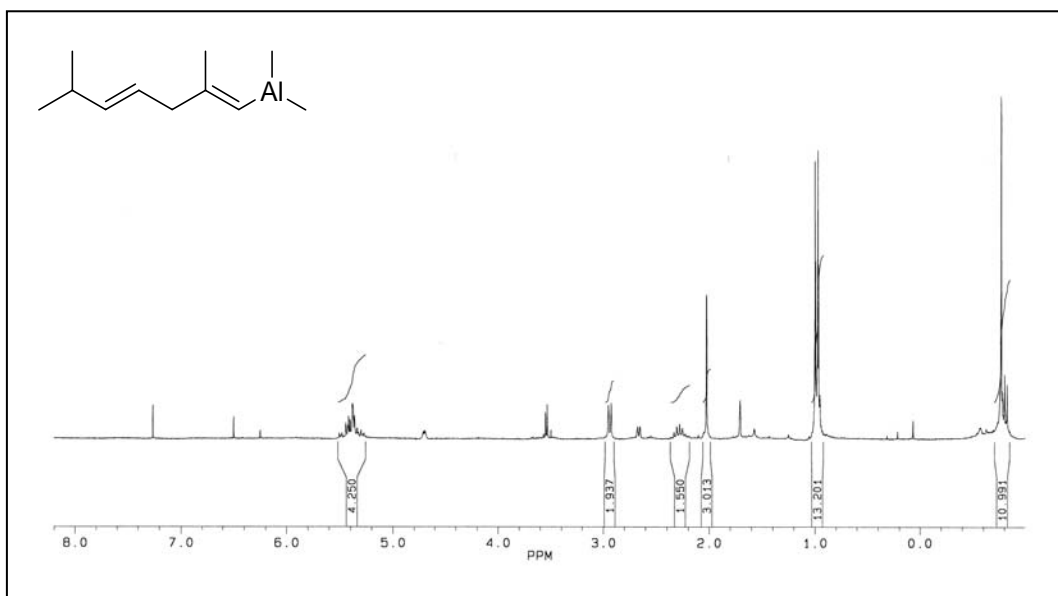
(2E)-6,6-Dimethylhept-4-en-1-yn-3-ol (**103R**)



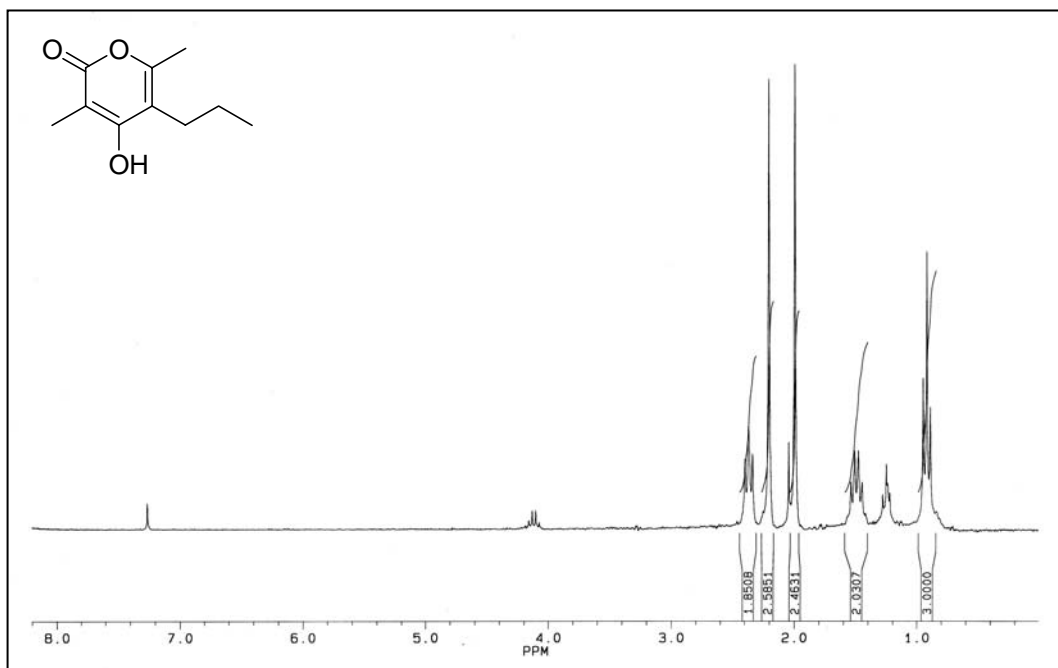
(2E)-6,6-Dimethylhept-4-en-1-yn-3-ol (**103R**)



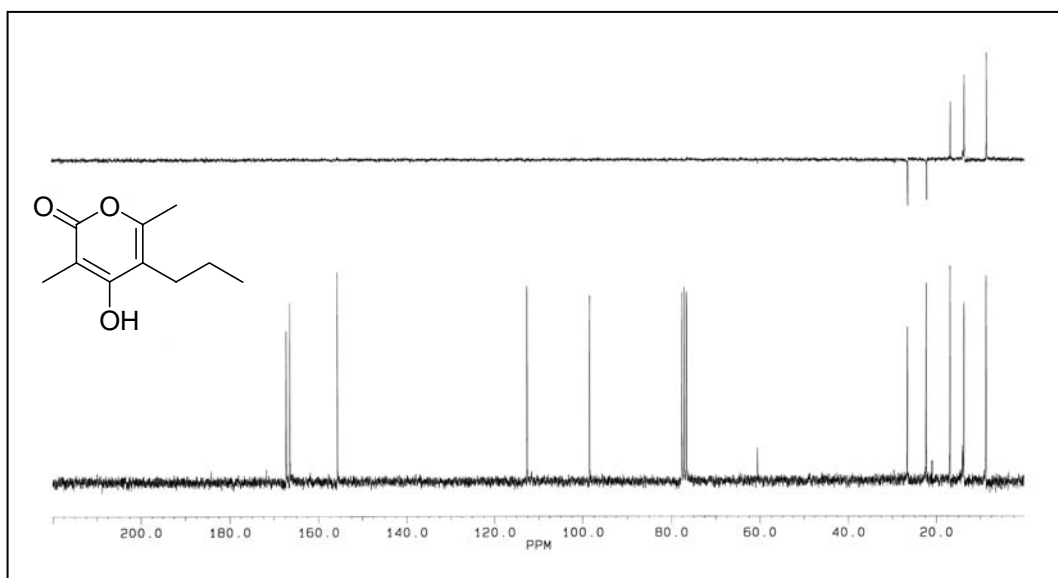
(*E*)-2-Methylhepta-1-enyl dimethylaluminum (**123**)



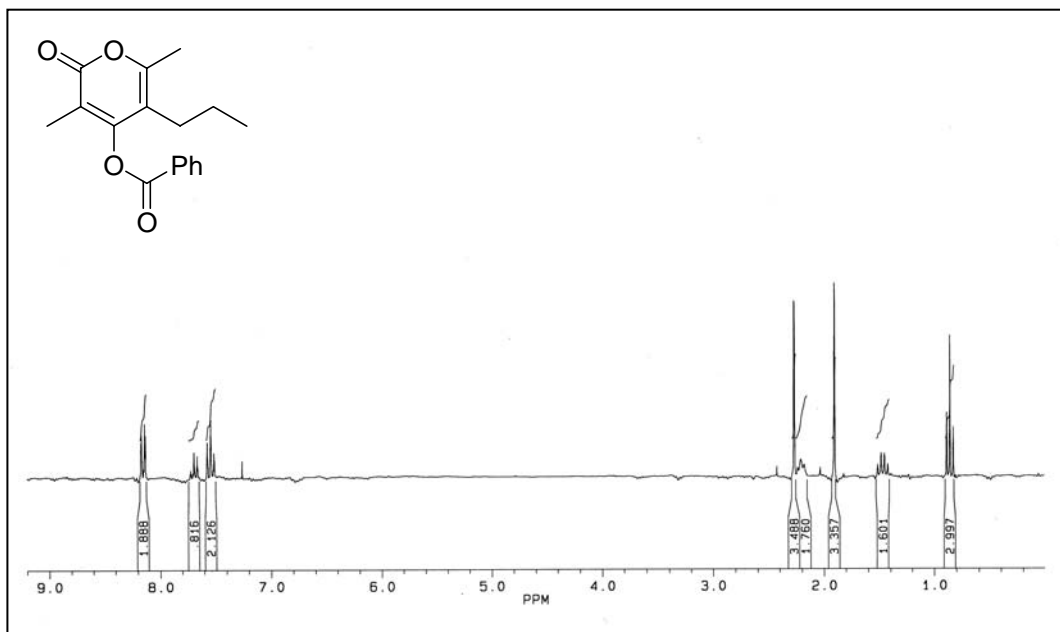
(*E,E*)-2,6-Dimethylhepta-1,4-dienyl dimethylaluminum (**123A**)



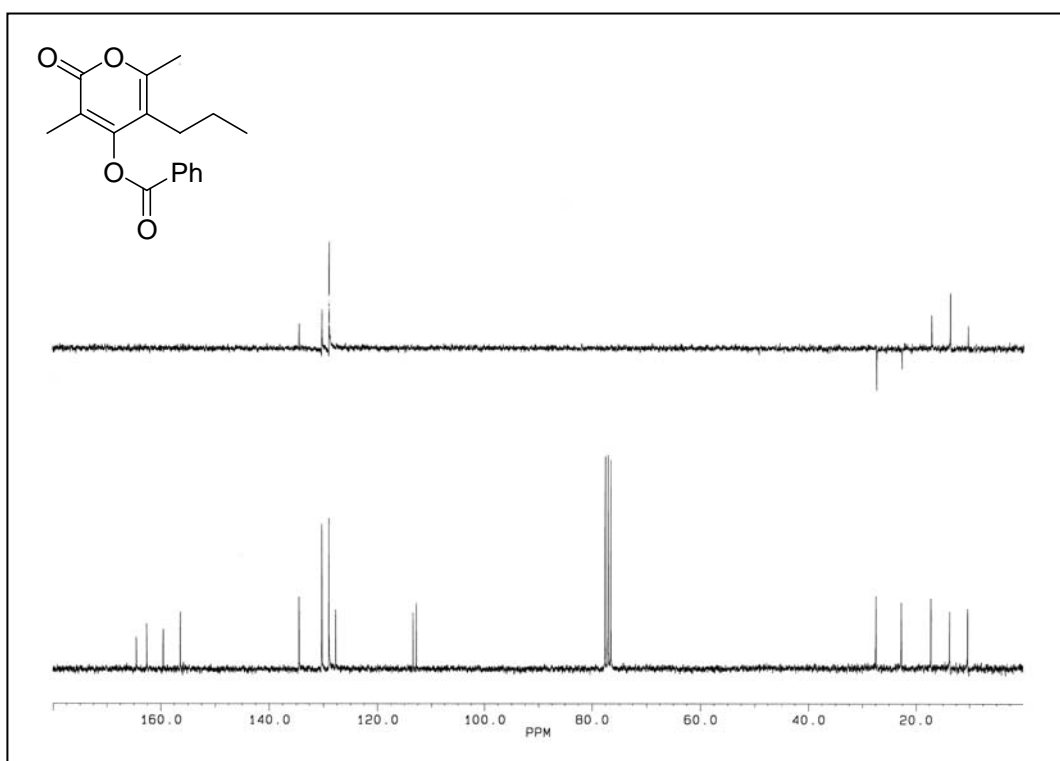
3,6-Dimethyl-4-hydroxy-5-propylpyran-2-on (**63**)



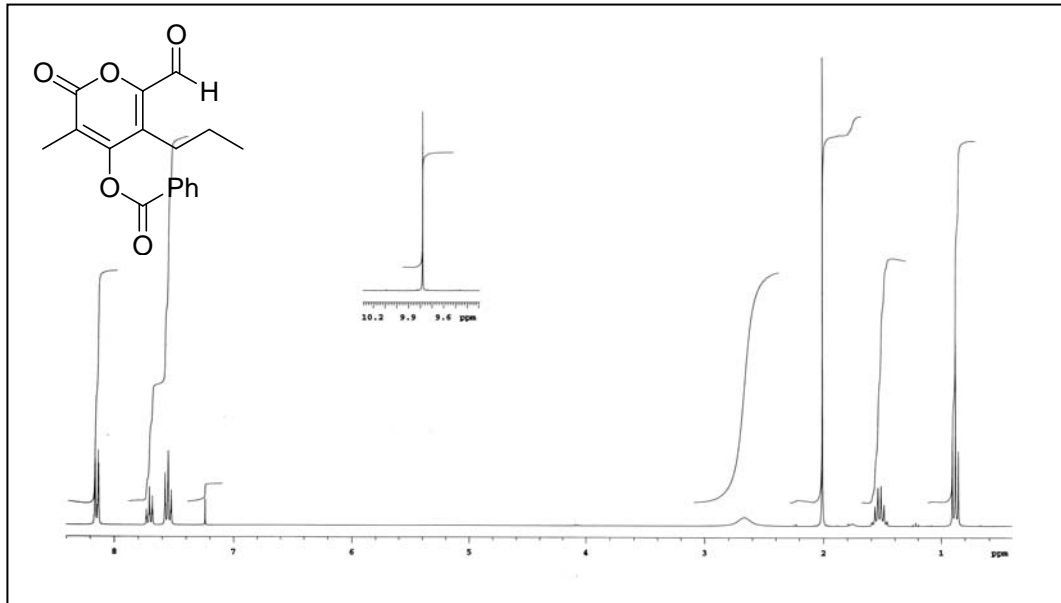
3,6-Dimethyl-4-hydroxy-5-propylpyran-2-on (**63**)



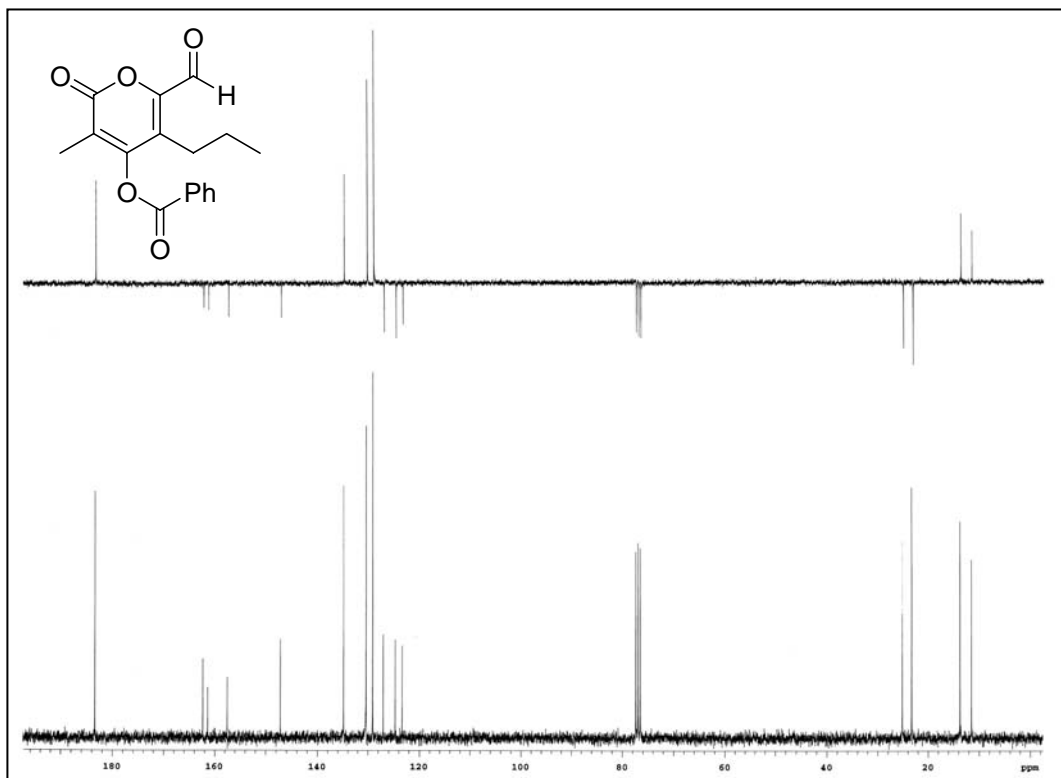
Benzoessäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**89**)



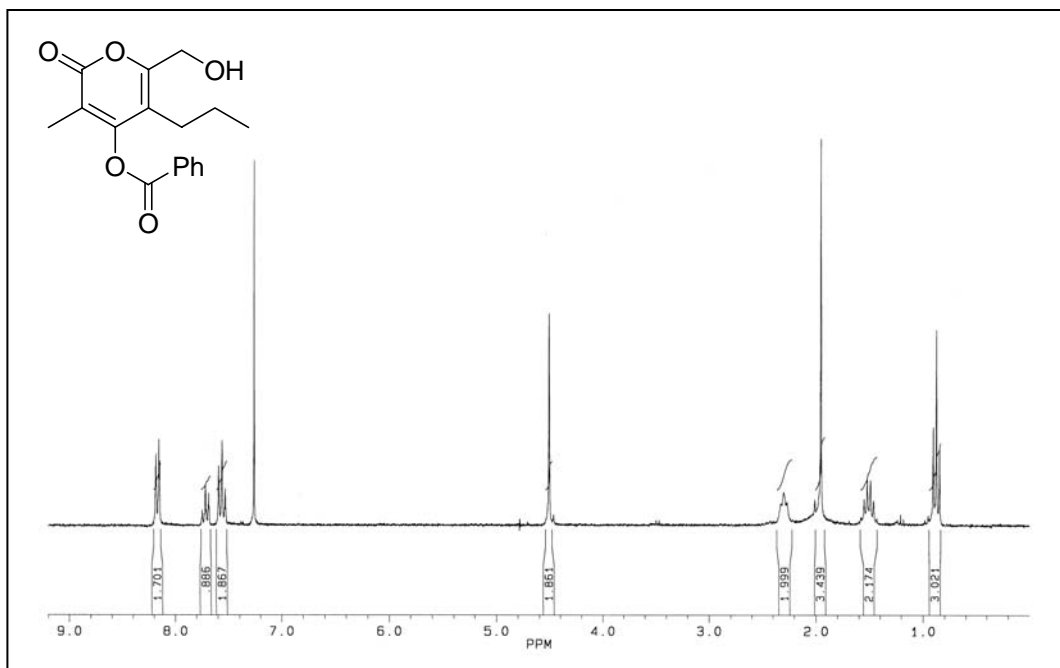
Benzoessäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**89**)



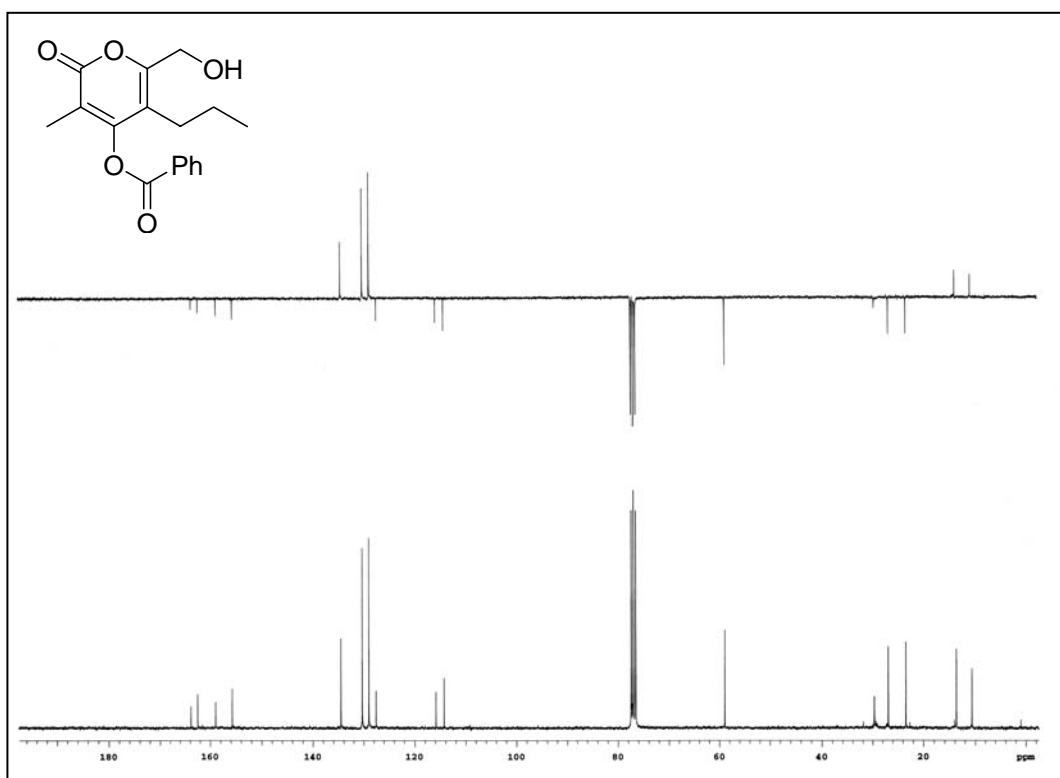
Benzoessäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**94**)



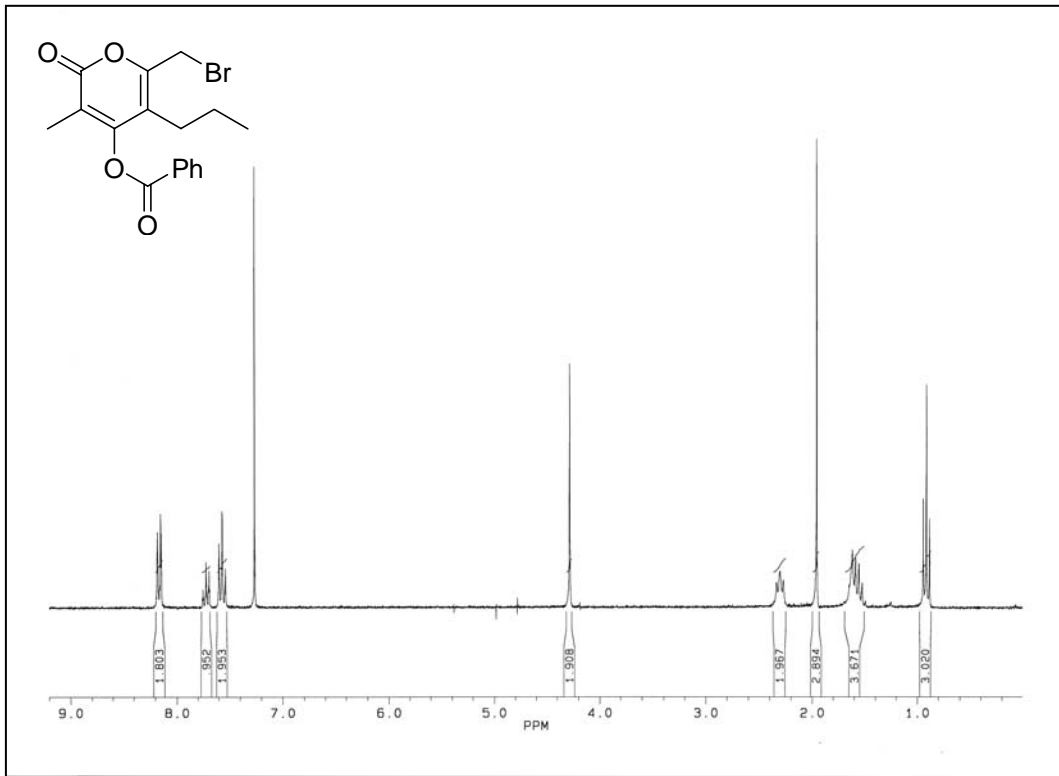
Benzoessäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**94**)



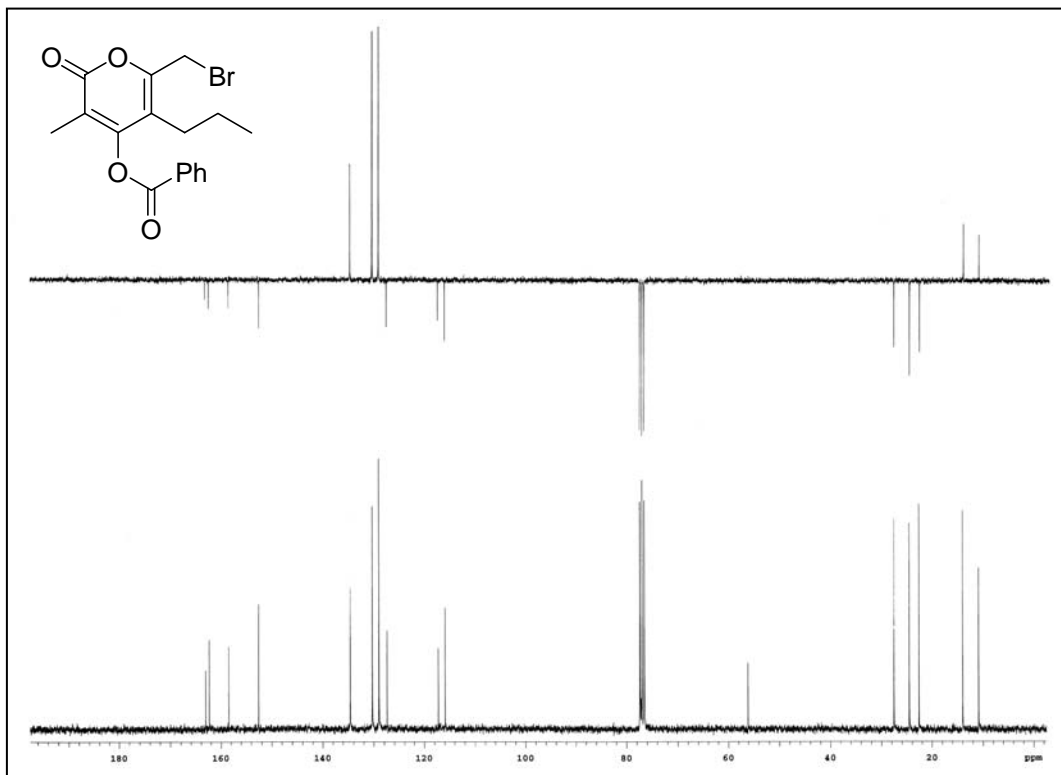
Benzoessäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**95**)



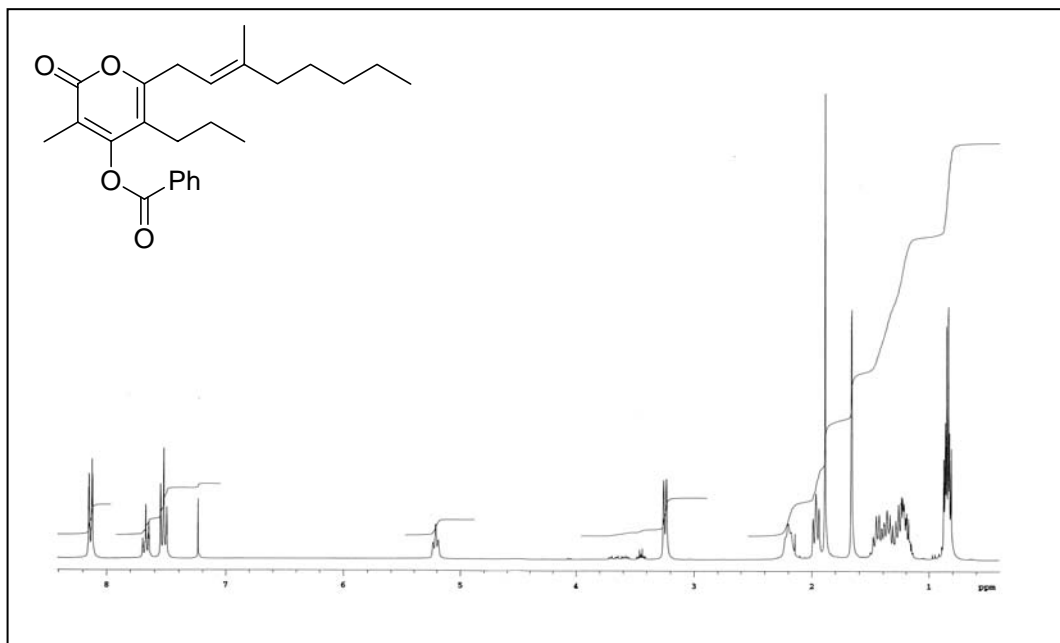
Benzoessäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**95**)



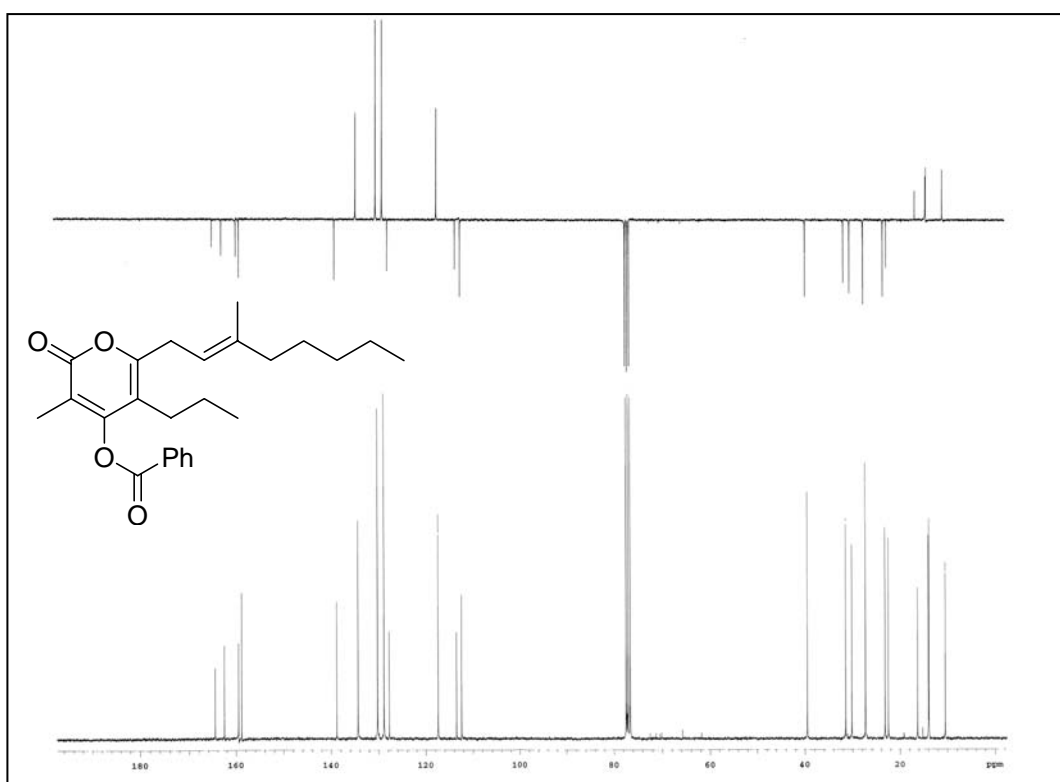
Benzoessäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**96**)



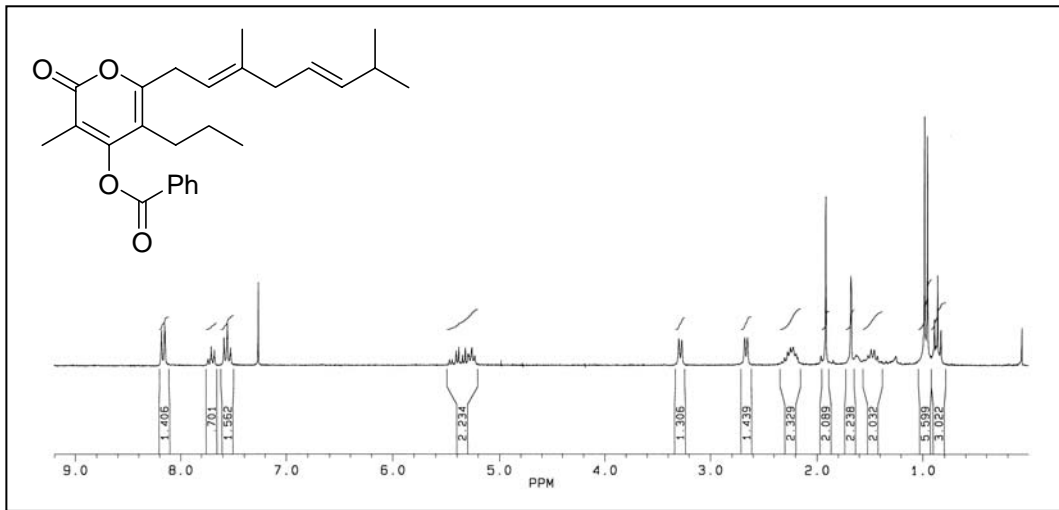
Benzoessäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**96**)



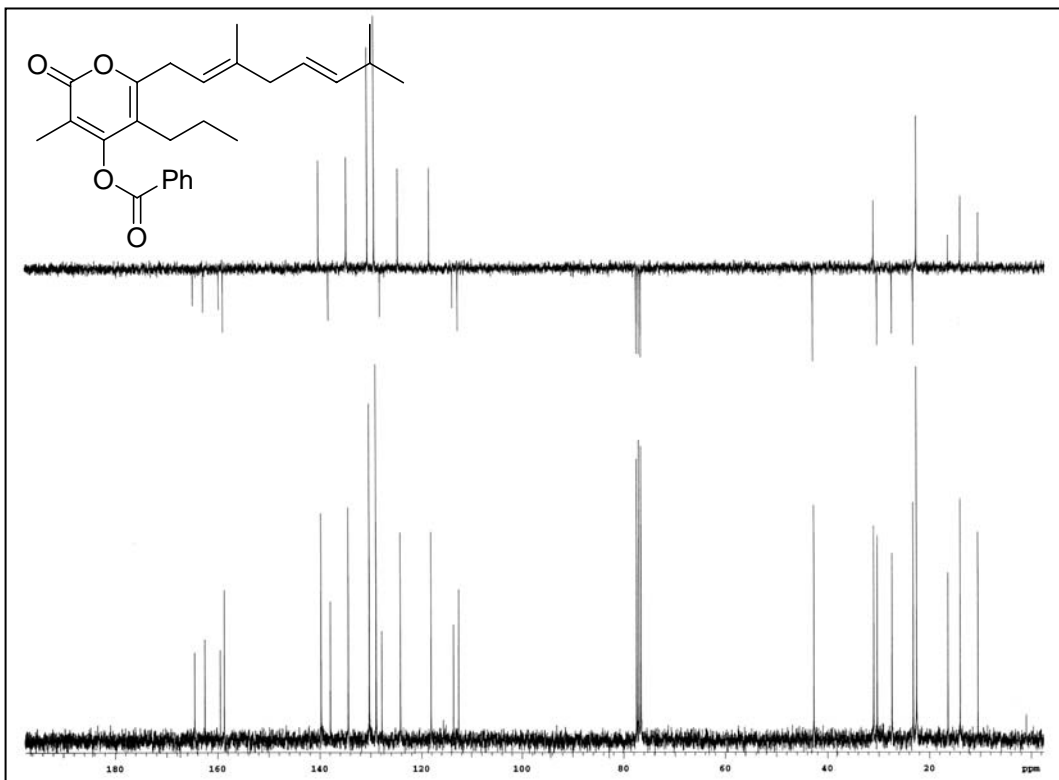
Benzoessäure-6-[(*E*)-3'-methylocta-2'-enyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125**)



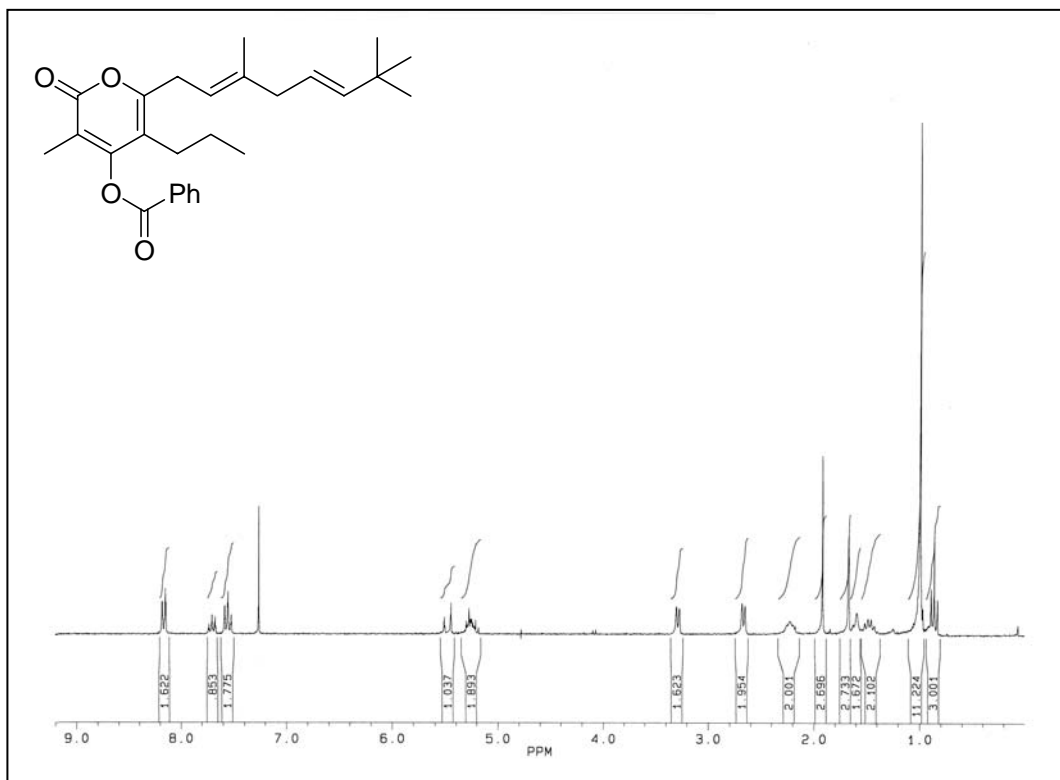
Benzoessäure-6-[(*E*)-3'-methylocta-2'-enyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125**)



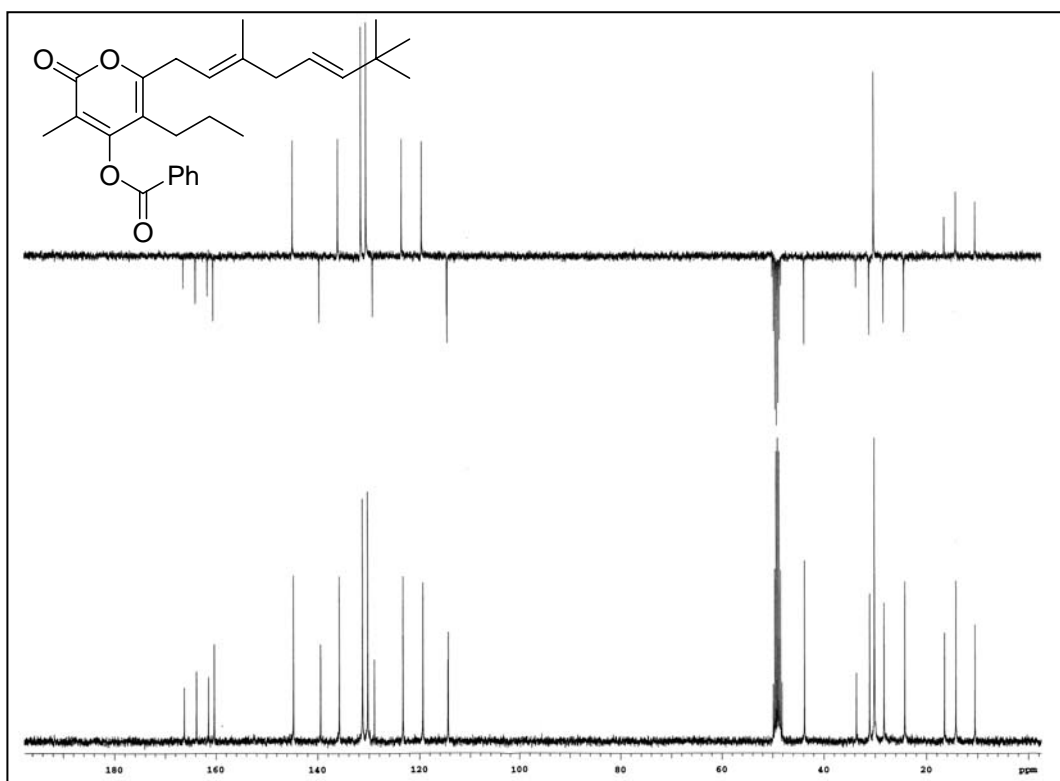
Benzoessäure-6-[(*E,E*)-3',7'-dimethylocta-2',5'-dienyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125A**)



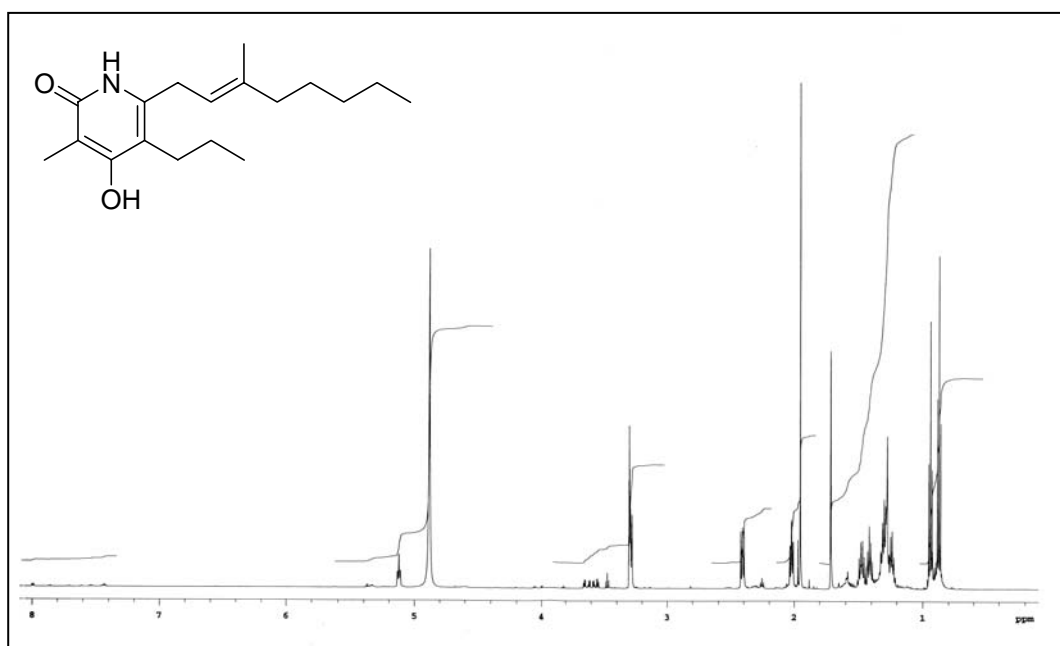
Benzoessäure-6-[(*E,E*)-3',7'-dimethylocta-2',5'-dienyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125A**)



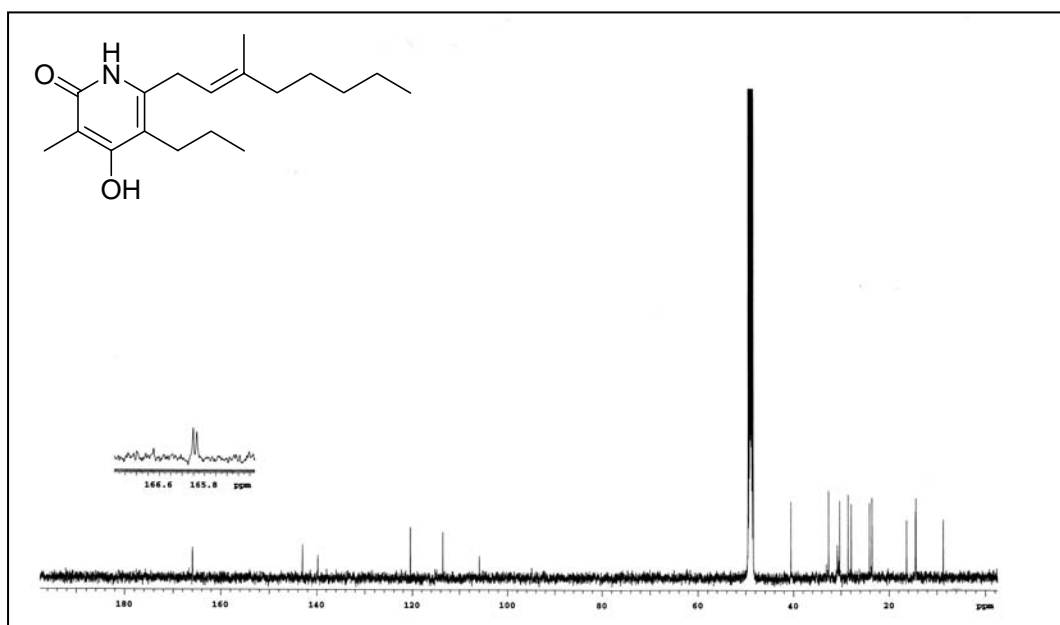
Benzoessäure-6-[(*E,E*)-3',7',7'-trimethylocta-2',5'-dienyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125R**)



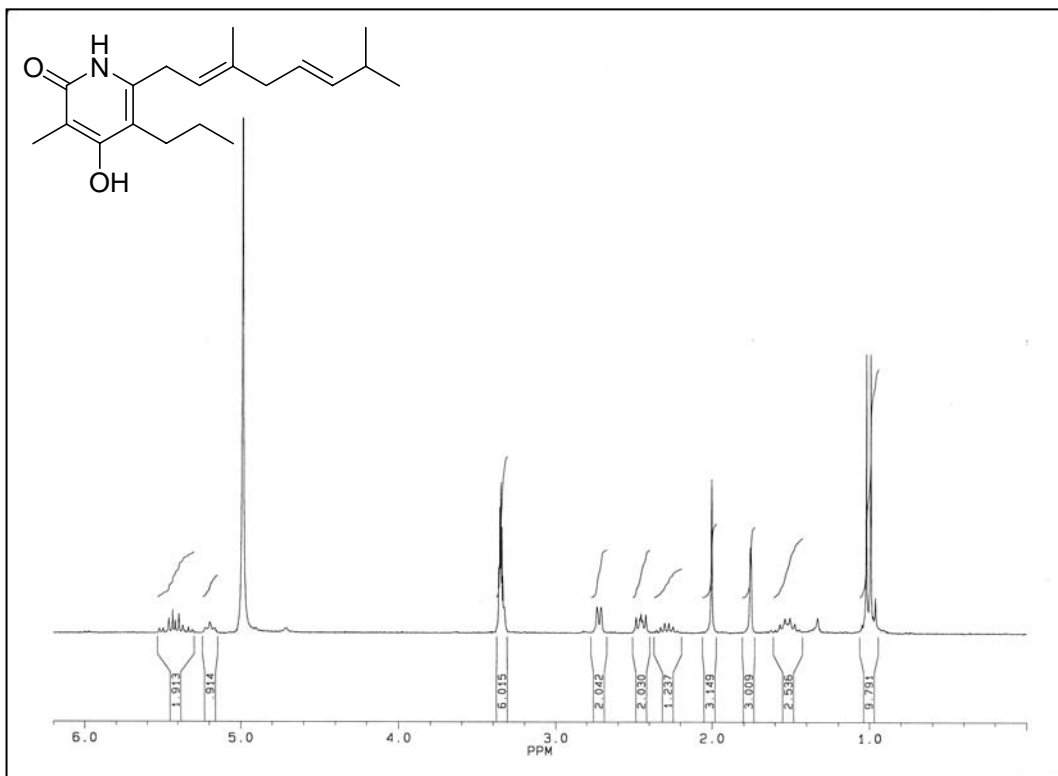
Benzoessäure-6-[(*E,E*)-3',7',7'-trimethylocta-2',5'-dienyl]-3-methyl-2-oxo-5-propyl-2*H*-pyran-4-ylester (**125R**)



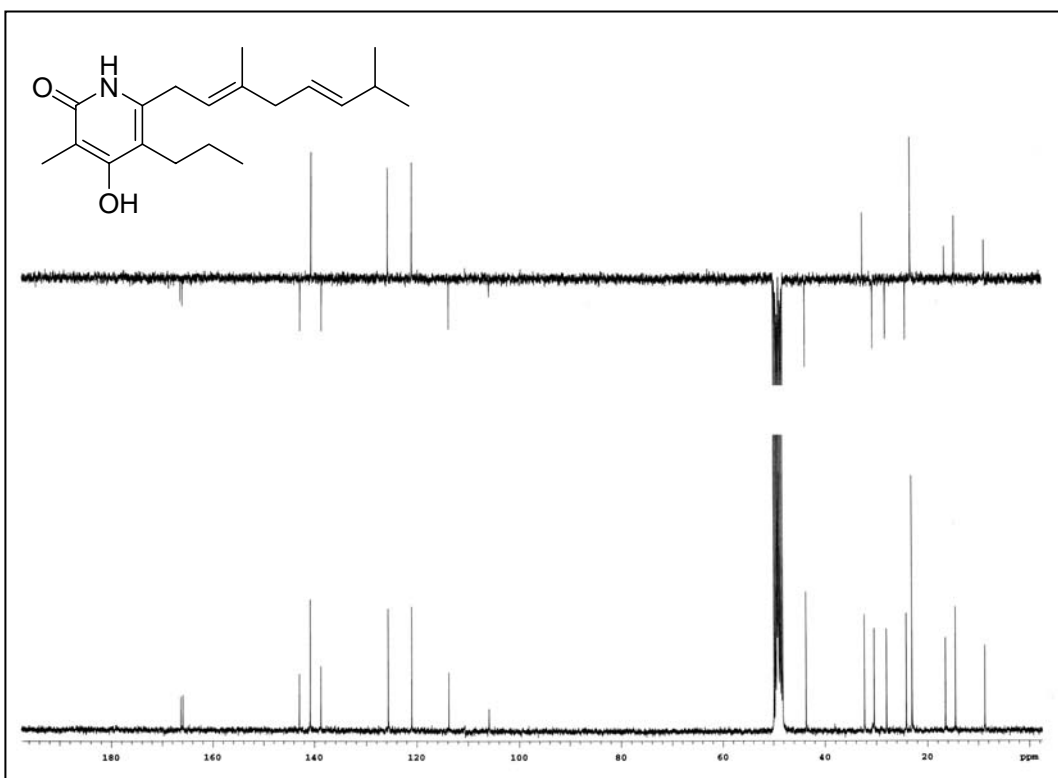
4-Hydroxy-3-methyl-6-(3-methylocta-2-enyl)-5-propyl-1H-pyridin-2-on (**23**)



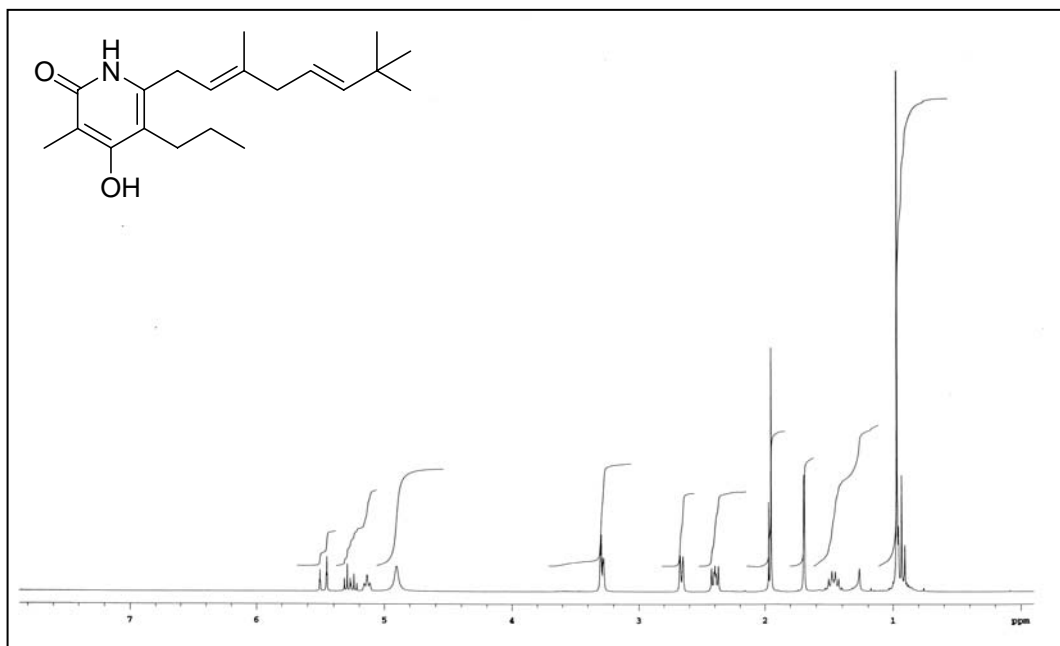
4-Hydroxy-3-methyl-6-(3-methylocta-2-enyl)-5-propyl-1H-pyridin-2-on (**23**)



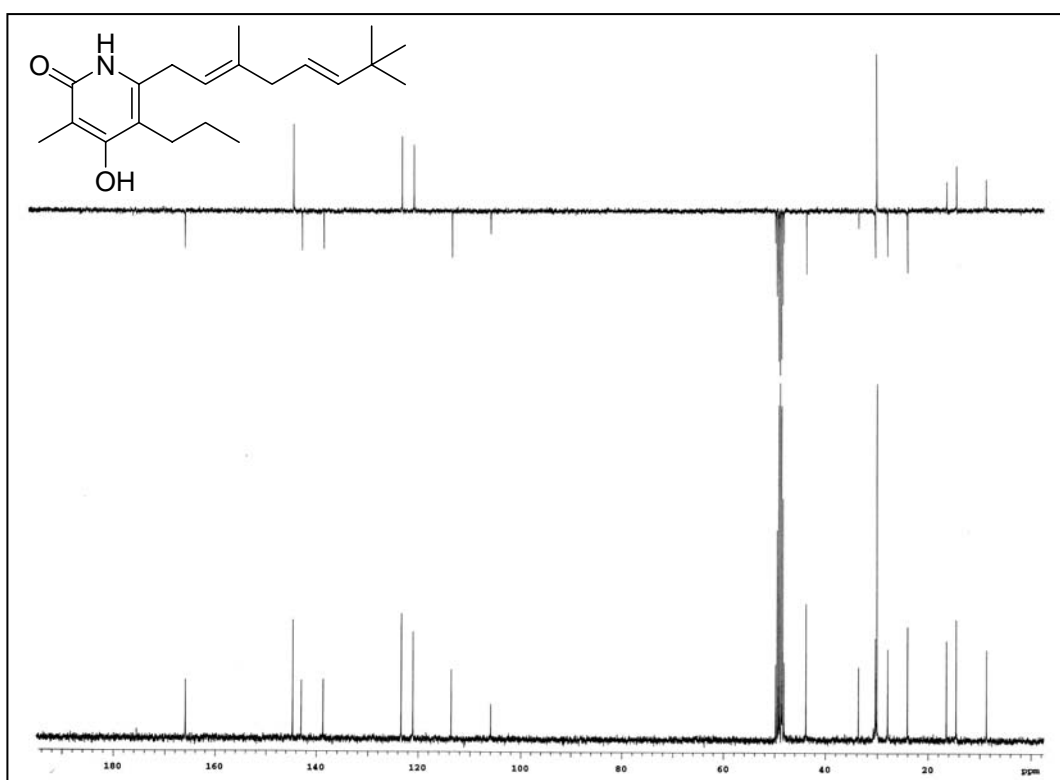
6-(3',7'-Dimethylocta-2',5'-dienyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-propyl-1H-pyridin-2-on (23A)



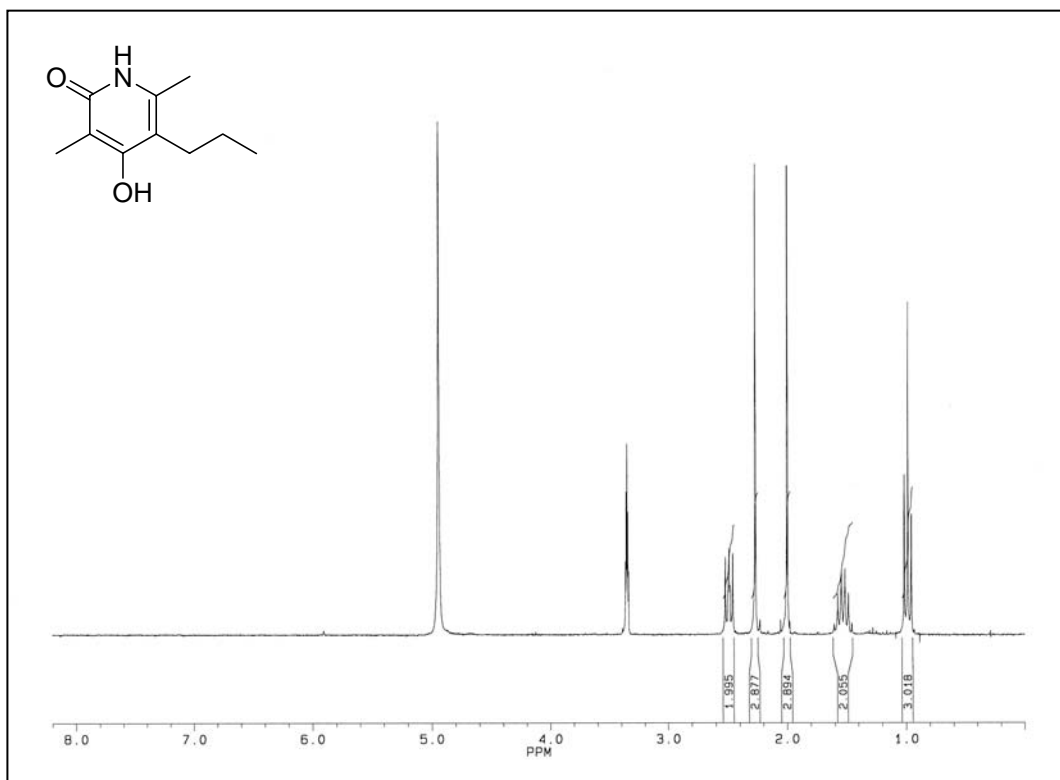
6-(3',7'-Dimethylocta-2',5'-dienyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-propyl-1H-pyridin-2-on (23A)



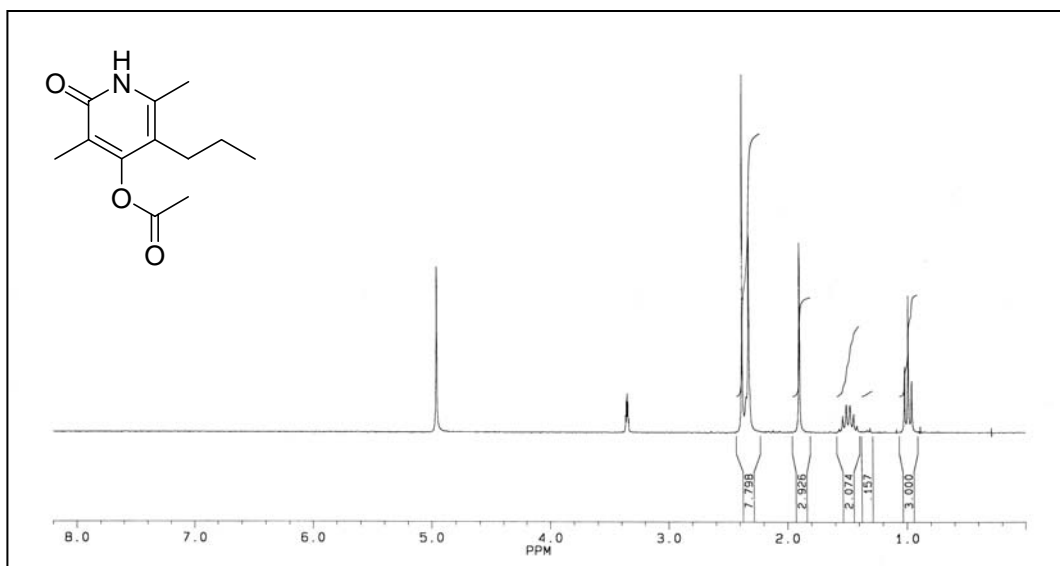
6-(3',7',7'-Trimethylocta-2',5'-dienyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-propyl-1H-pyridin-2-on (23R)



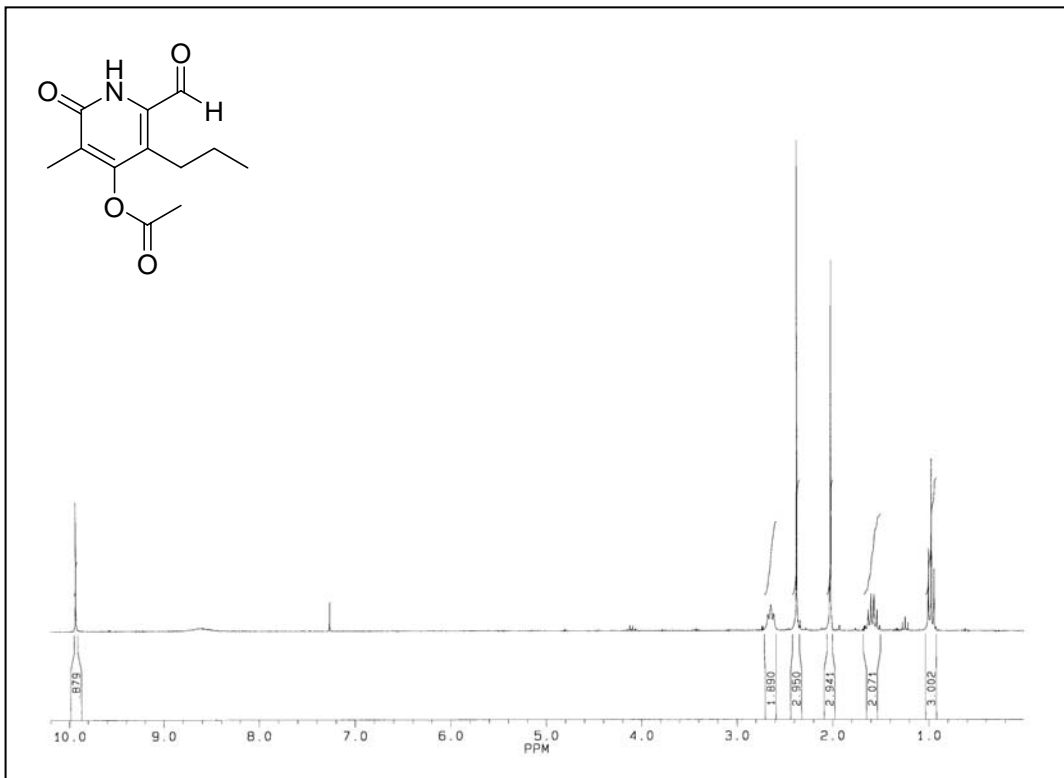
6-(3',7',7'-Trimethylocta-2',5'-dienyl)-4-hydroxy-3-methyl-5-propyl-1H-pyridin-2-on (23R)



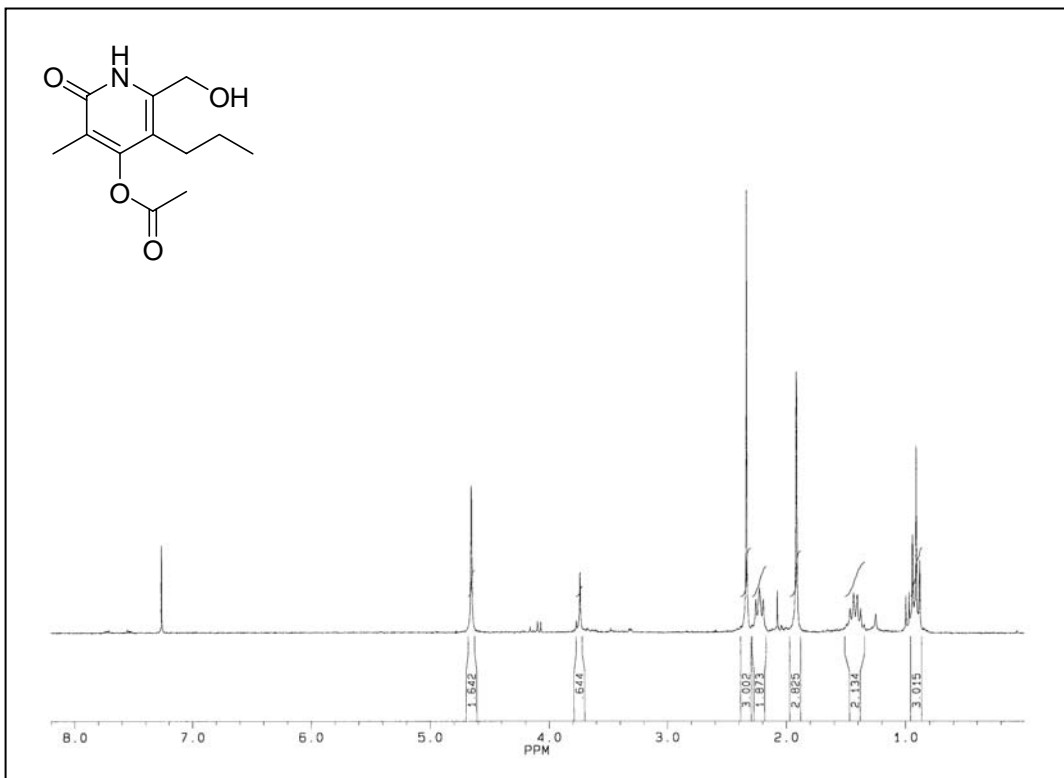
4-Hydroxy-3,6-dimethyl-5-propyl-1*H*-Pyridin-2-on (**62**)



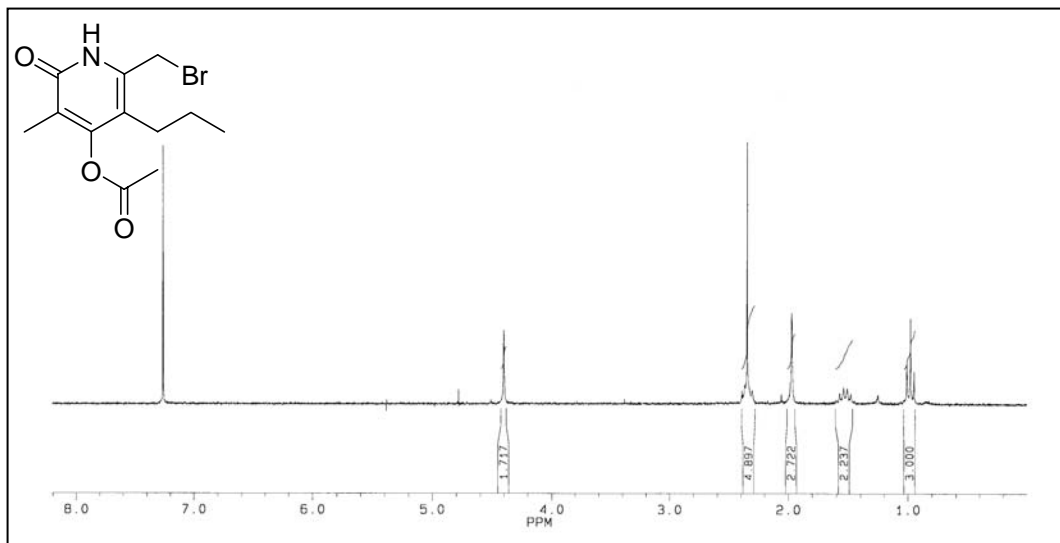
Essigsäure-3,6-dimethyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**156**)



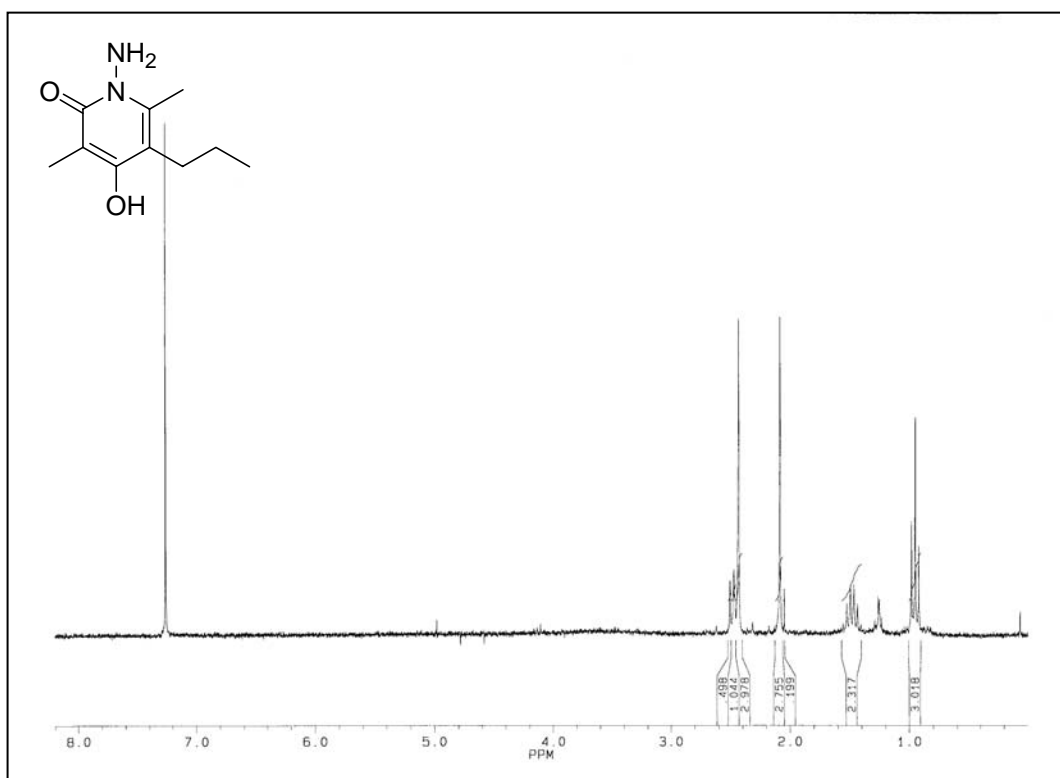
Essigsäure-6-formyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**157**)



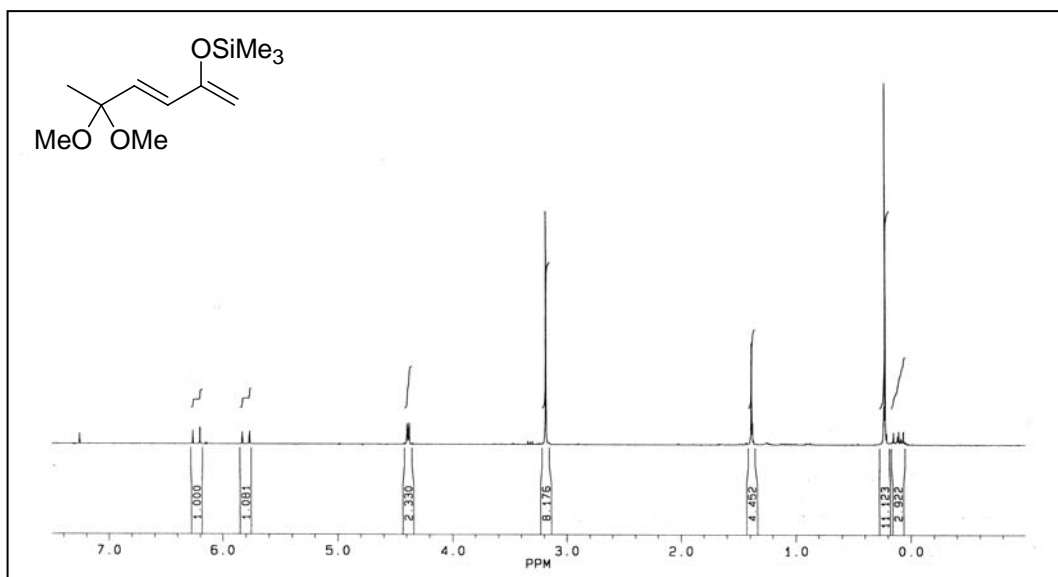
Essigsäure-6-hydroxymethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (**158**)



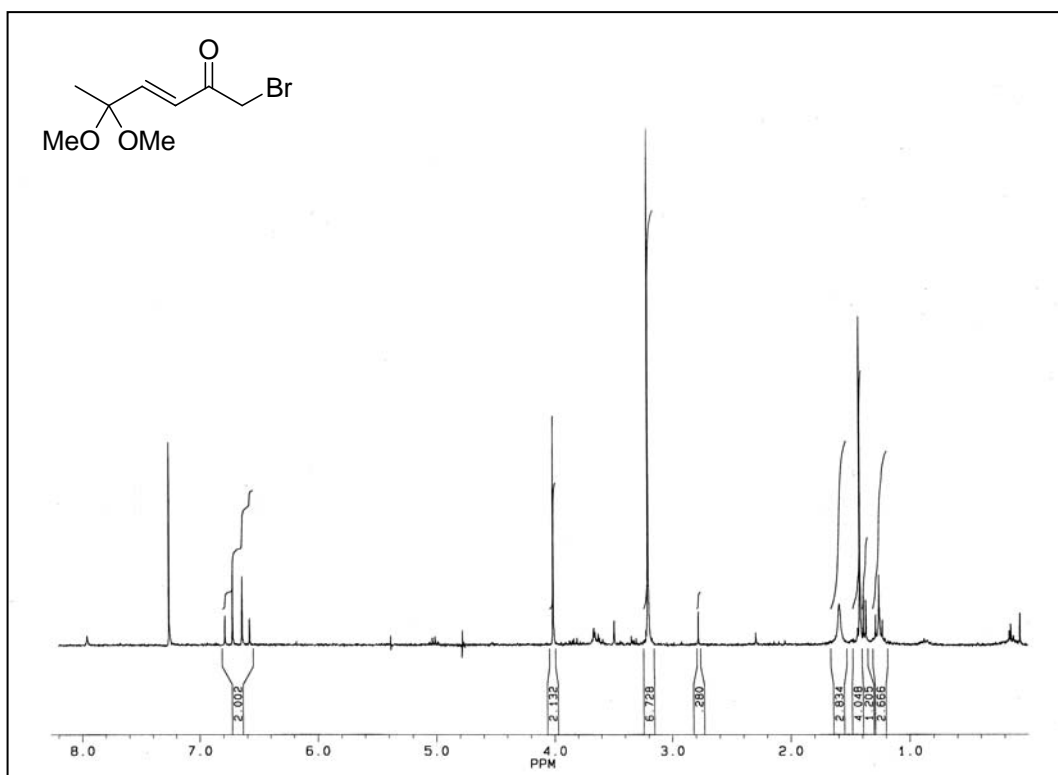
Essigsäure-6-brommethyl-3-methyl-2-oxo-5-propyl-1,2-dihydropyridin-4-ylester (159)



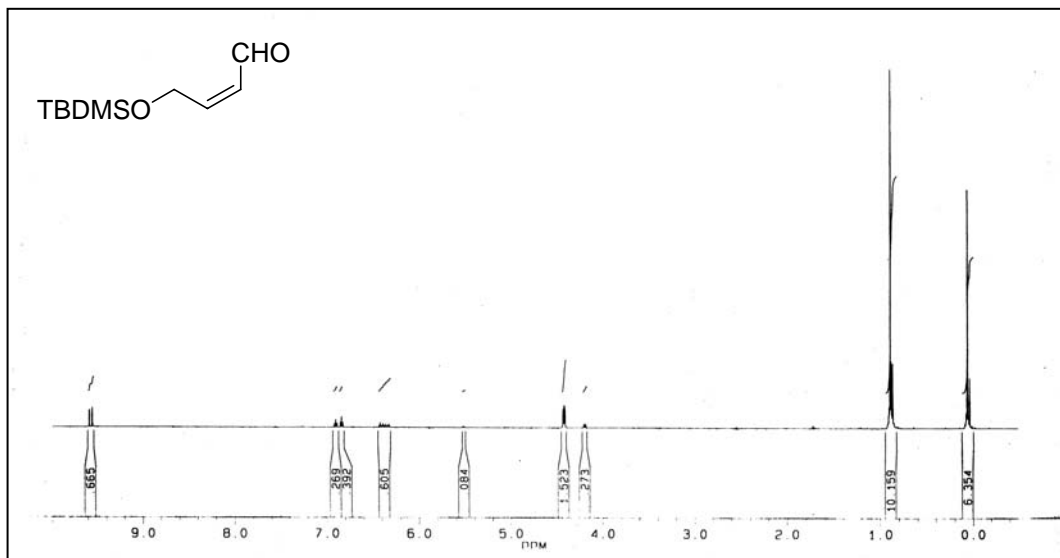
1-Amin-3,6-dimethyl-4-hydroxy-2-oxo-5-propyl-1H-pyridin (162)



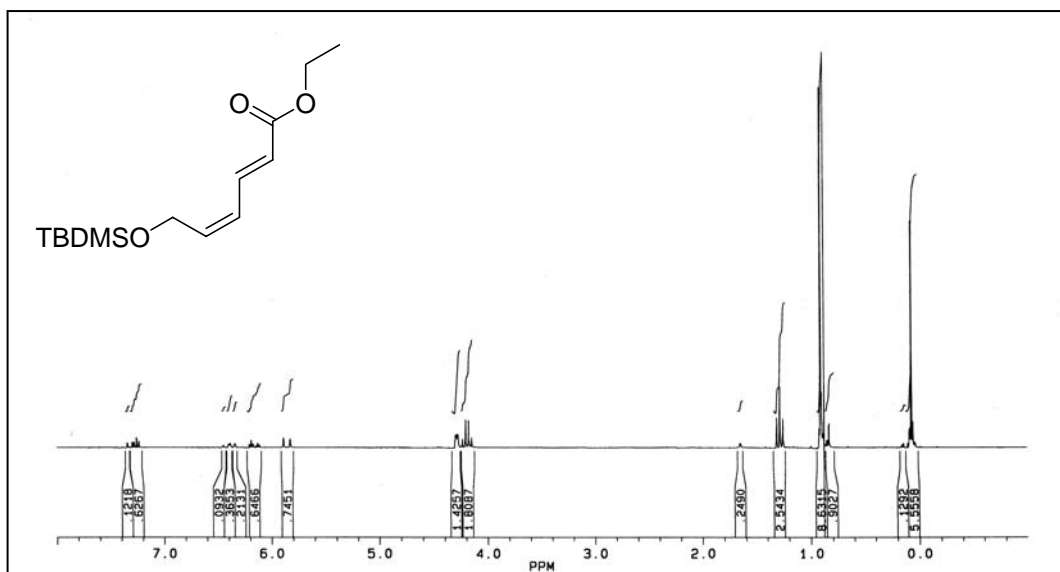
(*E*)-5,5-Dimethoxy-2-trimethylsilyloxyhexa-1,3-dien (**274**)



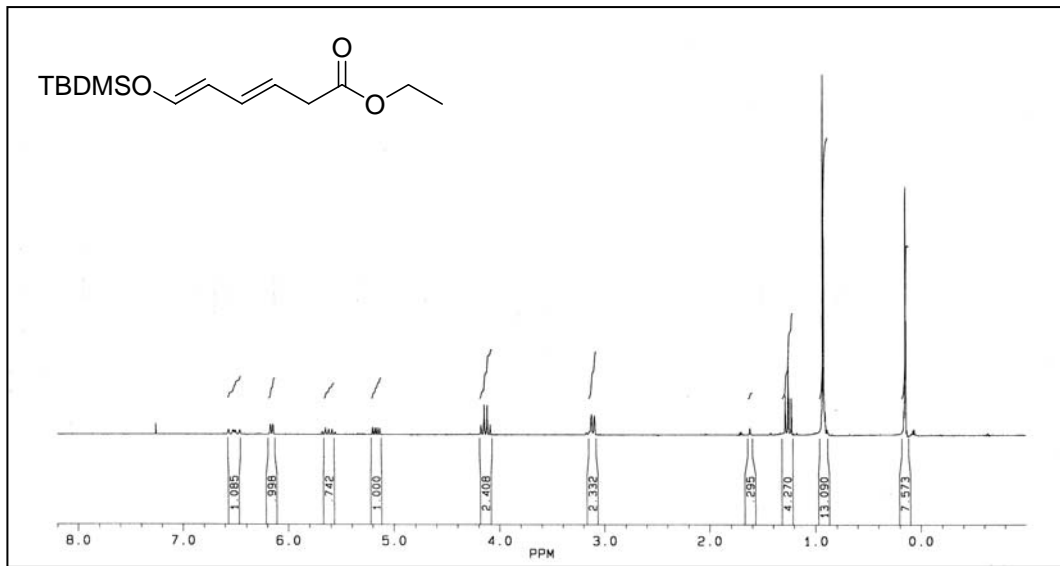
(*E*)-1-Brom-5,5-dimethoxyhex-3-en-2-on (**275**)



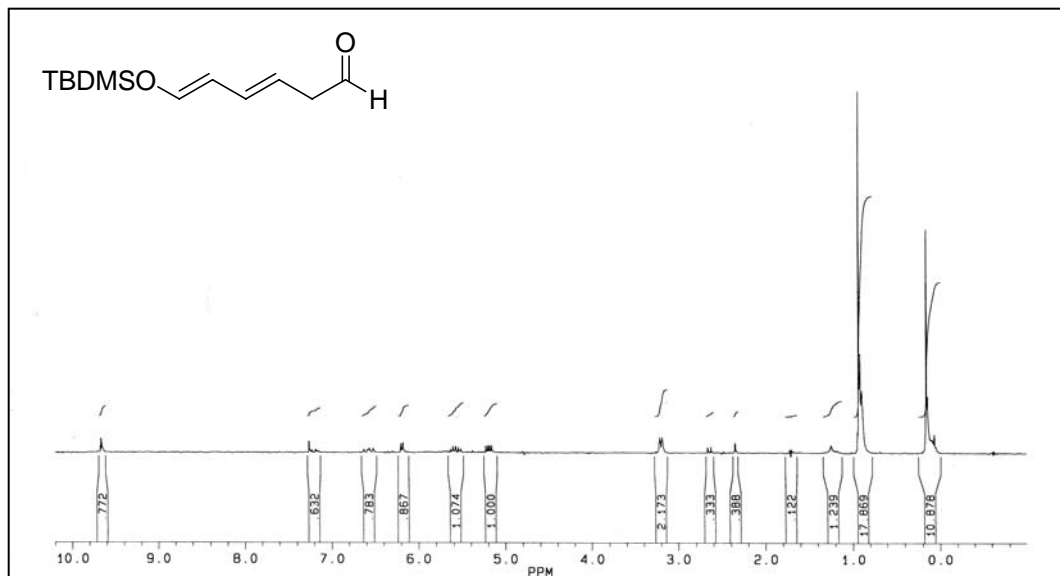
(*Z*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (278)



(*E,Z*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-2,4-dienessigsäureehylester (279)



(*E,E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienessigsäureethylester (**280**)



(*E,E*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-3,5-dienal (**281**)

Publikationen und Präsentationen

Artikel:

- 1) Domino-Staudinger-Aza-Wittig-1,5-Phosphonium-Rearrangement-Fragmentation-Reactions of 1-Azido-2-hydroxy-4,6-dioxohexanes.
P. Langer*, I. Freifeld, H. Shojaei, *Chem. Commun.* **2003**, 3044 - 3045.
- 2) Synthesis of 2-Alkylidenepyrrolidines and Pyrroles by Condensation of 1,3-Dicarbonyl Dianions with α -Azidoketones and subsequent Intramolecular Staudinger-Aza-Wittig-Reaction.
I. Freifeld, H. Shojaei, P. Langer*, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4965 - 4968.
- 3) Domino Staudinger / Semi-Aza-Wittig / Fragmentation Reactions of γ -Azido- β -hydroxyketones.
I. Freifeld, H. Shojaei, R. Dede, P. Langer*, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6165 - 6170.
- 4) Iromycins: A New Family of Pyridone Metabolites from *Streptomyces* sp. II. Convergent Total Synthesis.
H. Shojaei, Z. Li-Bohmer, P. von Zezschwitz*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5091 - 5097.
- 5) In Veröffentlichung: Iromycins from *Streptomyces* sp. and Synthesis: New Inhibitors of the Mitochondrial Electron Transport Chain.
F. Surup, H. Shojaei, P. von Zezschwitz*, B. Kunze*, S. Grond*.

Poster:

- 1) Iromycin and Spirodionic Acid – Total Synthesis and Biosynthesis of two Novel Natural Products from *Streptomyces* sp.
H. Shojaei, J. Siewert, F. Surup, A. Textor, S. Grond*, P. von Zezschwitz*.
1st German-French Congress in Organic and Biomolecular Chemistry, Goslar, **2005**.
- 2) Collinolactone – Chemistry and Biology of a 7-10-6-Tricyclic Metabolite from *Streptomyces* sp.

L. Hoffmann, H. Shojaei, S. Grond* and P. von Zezschwitz*.

1st German-French Congress in Organic and Biomolecular Chemistry, Goslar, **2005**.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. A. de Meijere für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die damit verbundene Möglichkeit, alle technischen Einrichtungen seiner Abteilung nutzen zu dürfen, bedanken.

Weiterhin möchte ich insbesondere Herrn Dr. von Zezschwitz für die Betreuung meiner Arbeit und seinen wissenschaftlichen Rat danken.

Bei meinen Laborkollegen möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Klima bedanken. Insbesondere danke ich Jürgen Sievert, Tobias Bender und Johannes Beerlink für ihre Mithilfe bei der Korrektur meiner Arbeit. Bei Zhen Li und René Sandmann möchte ich mich für ihre herzliche Art und ihren Zuspruch bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin der Abteilung von Prof. Dr. de Meijere für die Versorgung mit Chemikalien und Laborutensilien. Den Mitgliedern der NMR-Abteilung, insbesondere Herrn Machinek, danke ich für die Aufnahme ein- und zweidimensionalen Spektren. Zudem möchte ich mich bei Frank Hambloch für die Ausführung der Elementaranalysen bedanken.