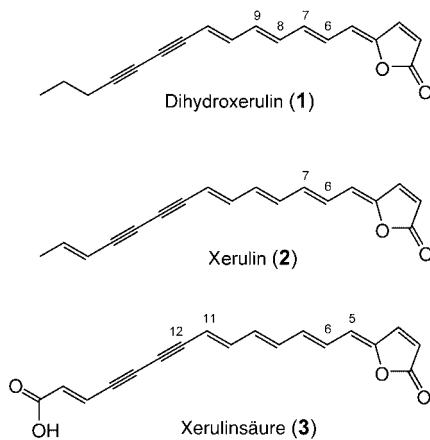


Totalsynthesen

Totalsynthese von Xerulinsäure**

Achim Sorg und Reinhard Brückner*

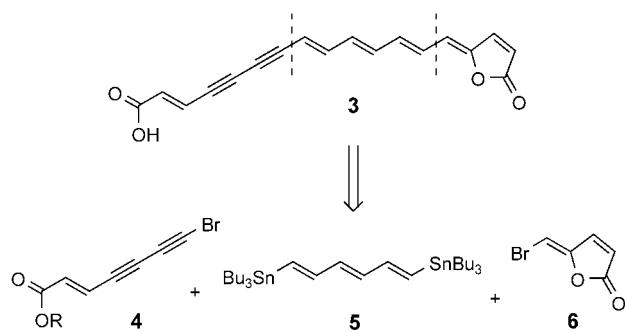
1990 charakterisierten Steglich, Anke et al. drei neuartige, verwandte Polyene aus dem Pilz *Xerulina melanotricha* DÖRFELT: Dihydroxerulin (**1**), Xerulin (**2**) und Xerulinsäure (**3**).^[1]



1 und **2** wurden als Gemische im Verhältnis 90:10–65:35 erhalten, **3** als Reinsubstanz. Jede dieser Verbindungen inhibierte in HeLa-S3-Zellen die Cholesterinbiosynthese durch Blockierung der HMG-CoA-Synthase (EC 4.1.3.5), aber nur **3** unterband die Synthese von RNA bei $IC_{50} \approx 100 \mu\text{M}$.

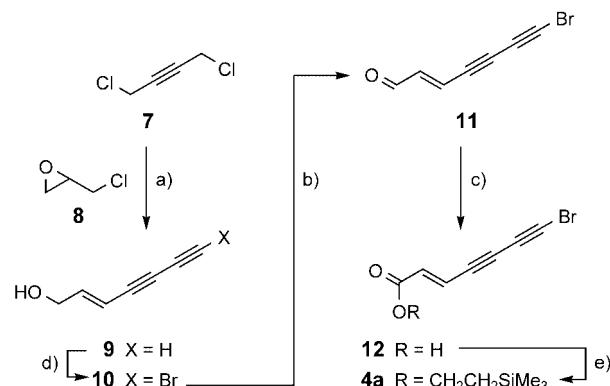
Die biologische Aktivität und die einzigartige Struktur der Xeruline machen ihre Herstellung zu einer interessanten Forschungsaufgabe. Die ersten Totalsynthesen von Dihydroxerulin^[2] und Xerulin^[3] gelangen in unserem Arbeitskreis. Alternative Synthesen für Dihydroxerulin und Xerulin wurden anschließend von Rossi et al.^[4] bzw. Negishi, Alimardanov et al.^[5] durchgeführt. Wir stellen hier die Totalsynthese von Xerulinsäure vor, die auf völlig neuartigen Synthesebausteinen basiert.

Schema 1 zeigt die Retrosynthese, die sich von unseren Syntheserouten für Dihydroxerulin^[2] und Xerulin^[3] durch die Kupplung von C–C-Bindungen anstelle von C=C-Bindungen zur Verknüpfung der Synthesebausteine unterscheidet. Der Grund ist, dass sich die C=C-Kupplung (in Form von Wittig-Reaktionen) als nicht stereoselektiv erwiesen hatte, unab-



Schema 1. Retrosynthese von Xerulinsäure.

hängig davon, welchen Teil der Zielstruktur die Ylide enthielten.^[2,3] Mit der hier vorgestellten Syntheseroute sollte dagegen der Aufbau aller C=C-Bindungen mit einheitlicher Konfiguration möglich sein. Anschließend ist eine Verknüpfung der so erhaltenen Verbindungen durch Stille-Kupplung unter Bildung von C–C-Bindungen möglich.^[6] Die Schlüsselbausteine der Totalsynthese sind damit ein Endiincarbonsäureester (**4**), das zuvor noch nicht synthetisierte Bisstannan **5** als mittlerer Baustein und der neuartige Baustein **6**,^[7] der auch für die Synthese anderer γ -Alkyldienbutenolide^[8] verwendbar sein sollte. Die Synthesen dieser Verbindungen sind in den Schemata 2–4 und die zu Xerulinsäure (**3**) führenden Kupplungen sind in Schema 5 beschrieben.



Schema 2. a) LiNH_2 (6 Äquiv.), NH_3 (1), -35°C , 15 min; Zugabe von **8**, 3.5 h; $\rightarrow\text{RT}$; 17% (Lit. [9]: 21%). b) Dess-Martin-Periodinan (1.52 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$, 2.5 h; 79%. c) NaClO_2 (2.1 Äquiv.), KH_2PO_4 (2.5 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (3.5 Äquiv.), Aceton/ H_2O = 3:2, 0°C ; 89%. d) NBS (1.30 Äquiv.), AgNO_3 (0.08 Äquiv.), Aceton, RT, 13 h; 79%. e) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$ (1.2 Äquiv.), DCC (1.1 Äquiv.), DMAP (0.05 Äquiv.), Ethylacetat, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{RT}$, 2 h; 83%.

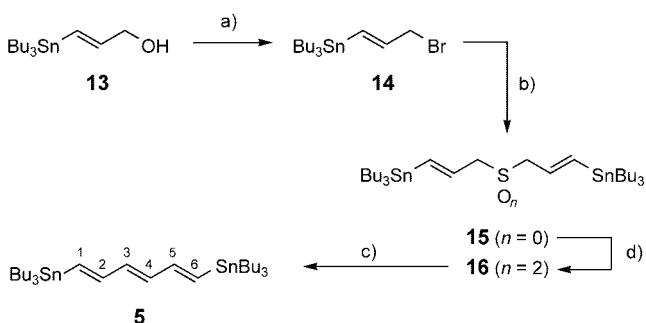
Bei der ersten Stufe der Synthese des Endiincarbonsäureesters **4a** wurde aus 1,4-Dichlorbut-2-in (**7**) mit Lithiumamid im Überschuss *in situ* das entsprechende Dilithiobutadiin hergestellt, das mit Epichlorhydrin (**8**) zum Endiinol **9** reagierte (Schema 2).^[9] Die Bromierung mit NBS/ AgNO_3 ^[10] (NBS = *N*-Bromsuccinimid) am freien Alkinterminus führte zum Bromendiinol **10**.^[11] Eine Dess-Martin-Oxidation^[12] von **10** (79% Ausbeute) lieferte den Aldehyd **11**, der durch eine Lindgren-Oxidation^[13] (89% Ausbeute) in die Carbonsäure

[*] A. Sorg, Prof. Dr. R. Brückner
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-6100
E-mail: reinhard.brueckner@organik.chemie.uni-freiburg.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Dr. Manfred Keller für spektroskopische Untersuchungen und Melanie Waldrich für technische Unterstützung.

12 überführte wurde. Eine Veresterung mit 2-Trimethylsilylethanol in Gegenwart von DMAP und DCC (DMAP = 4-N,N-Dimethylaminopyridin, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid) lieferte 83 % des instabilen Esters **4a**.^[14]

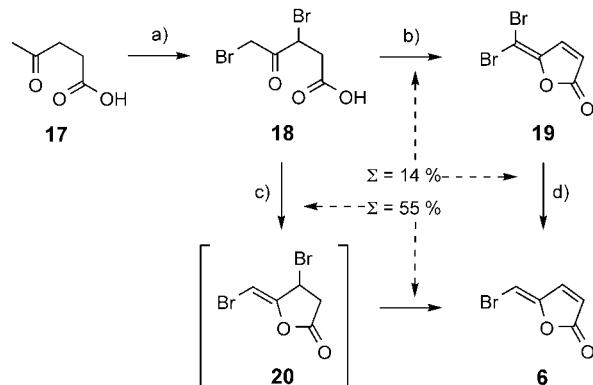
Die Synthese des Bisstannans **5** gelang hochdiastereoselektiv (Schema 3). Ausgangsverbindung war der zinnhaltige ungesättigte Alkohol **13**,^[15] der durch Cuprostannylierung/



Schema 3. a) CBr_4 (1.21 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , Zugabe von PPh_3 (1.10 Äquiv.), 1 h; 82% (Lit. [16]: 81%). b) Na_2S (0.5 Äquiv.), $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ (0.7 Mol-%), $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT, 7 h; 90%. c) KOH (30% auf Al_2O_3 ; 20 Äquiv.), CBr_2F_2 (4 Äquiv.), THF , 0°C , 30 min; 73%. d) $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ (0.2 Äquiv.), H_2O_2 (10 Äquiv.), EtOH , 0°C \rightarrow RT, 1 h; 88%.

Protonolyse von Propargylalkohol erhältlich ist. Verbindung **13** wurde durch zweimalige nucleophile Substitution über das zinnhaltige Bromderivat **14** (82%)^[16] in den zinnhaltigen Thioether **15** (90%) umgewandelt^[17]. Eine Oxidation mit Peroxomolybdat lieferte das entsprechende Sulfon **16** (88%).^[18] Dessen Deprotonierung in Gegenwart von CBr_2F_2 mit an Al_2O_3 adsorbiertem KOH ^[19] leitete eine Ramberg-Bäcklund-Reaktion^[20] ein, die zum Trien **5** (73%) führte. **5** wurde als 96:4-Gemisch aus dem *trans,trans,trans*- und dem *trans,cis,trans*-Isomer erhalten. Dies wurde durch den Vergleich der Integralverhältnisse der Peaks von 2-H und 5-H (*trans,trans,trans*-**5**: $\delta_{2\text{-H}} = \delta_{5\text{-H}} = 5.65 \text{ ppm}$, *trans,cis,trans*-**5**: $\delta_{2\text{-H}} = \delta_{5\text{-H}} = 7.08 \text{ ppm}$) und mithilfe der vicinalen Kopplungskonstanten der Olefinprotonen im Hauptisomer ($J_{1,2} = J_{5,6} = 18.6 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 15.1 \text{ Hz}$) bestimmt.^[21] Das 1,6-Bis(tributylstannyl)hexatrien **5** sollte wie der C_2 -Verbindungsbaustein 1,2-Bis(tributylstannyl)ethylen^[22] oder der C_4 -Verbindungsbaustein 1,4-Bis(trimethylstannyl)butadien^[23] als C_6 -Verbindungselement allgemein nutzbar sein.^[24] Die erste entsprechende Anwendung von **5** wird hier vorgestellt (Schema 5). Bemerkenswert ist, dass unterschiedliche Elektrophile mit den C-Atomen in 1- und 6-Position von **5** gekuppelt werden konnten. Solch eine Differenzierung ist schwieriger zu erreichen als die C1/C4-Differenzierung bei der bisher einzigen unsymmetrischen Zweifachkupplung des eben erwähnten C_4 -Bissstannans.^[23a]

Kürzlich berichteten wir von der Synthese des (Brommethylen)butenolids **6**^[25] aus Dibromlävulinsäure (**18**)^[25] durch die Zweistufensequenz von oxidativem Ringschluss (\rightarrow **19**) und stereoselektiver Reduktion (\rightarrow **6**; Schema 4).^[7] Zur Herstellung von **6** benötigen wir mittlerweile eine Stufe weniger. Wir behandelten **18** in einer Eintopfreaktion nacheinander mit zwei Reagentien:^[26] zunächst mit P_4O_{10} (wahrscheinlich

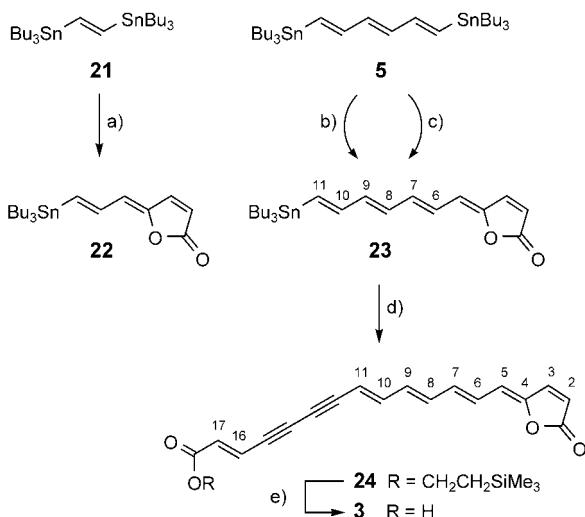


Schema 4. a) Br_2 (2.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C \rightarrow RT, 2 h; 60% (Lit. [25]: 40%). b) Oleum/konz. H_2SO_4 2:1 (ν/ν), $50-60^\circ\text{C}$, 6 min; 28%.^[7] c) 1. P_4O_{10} (1.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C \rightarrow Δ , 1 h; Filtration; 2. NEt_3 (1.03 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C \rightarrow Δ , 1 h; 55%. d) HSnBu_3 (1.10 Äquiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.10 Äquiv.), THF , 65°C , 3 h, 51%.^[7]

unter Bildung des Enolesterintermediats **20**) und danach mit Triethylamin (anstelle von Triethylendiamin in Lit. [26]), das eine β -Eliminierung von HBr induziert. Diese Route ergab – mit der gleichen perfekten *Z*-Selektivität – eine viermal so große Ausbeute an **6**^[27] wie unsere vorherige Syntheseroute. Sowohl eine hohe Ausbeute als auch eine hohe Selektivität waren für die spätere Verwendung von **6** als Synthesebaustein nötig; dies dürfte der Grund sein, warum – nach unserem Wissen – keine früheren Syntheseanwendungen dieser Verbindung bekannt sind.^[25]

Die 1:1-Kupplung von **5** mit dem (Brommethylen)butenolid **6** würde durch die Konkurrenzreaktion zum 1:2-Kupplungsprodukt erschwert werden – wir tauschten daher pro Molekül **5** zunächst eine Bu_3Sn -Gruppe gegen Li aus und führten dann einen $\text{Li} \rightarrow \text{Zn}$ -Austausch mit einer anschließenden Negishi-Kupplung durch.^[28] Auf diese Weise konnten wir die Modellverbindung 1,2-Bis(tributylstannyl)ethylen (**21**)^[22] mit dem Butenolid **6** in 46 % Ausbeute zum 1:1-Kupplungsprodukt **22** verknüpfen (Schema 5). Auch die Kupplung von **6** mit **5** führte so zum gewünschten 1:1-Kupplungsprodukt **23**, hier in noch besserer Ausbeute von 63 %. Eine Stille-Kupplung der gleichen Reaktionspartner in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (dba = Dibenzylidenacetone) und AsPh_3 in THF ergab dagegen nur 44 % Ausbeute an **23**. Die all-*trans*-Konfiguration von **23** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen: $J_{6,7} = 14.9$, $J_{8,9} = 14.7$ und $J_{10,11} = 18.7 \text{ Hz}$ (499.9 MHz, CDCl_3 ; Nummerierung siehe Schema 5).

Das Kohlenstofffrückgrat der Zielverbindung Xerulinsäure (**3**) wurde durch eine Stille-Kupplung^[6] ($[\text{Pd}(\text{dba})_2]$,^[29] AsPh_3 ^[29]) des endständig bromierten Endiincarbonsäureesters **4a** mit dem stannylierten Heptatrienylidenbutenolid **23** (Schema 5) vervollständigt: Dies ergab unter Luft- und Lichtausschluss den Xerulinsäureester **24**^[30] in 73 % Ausbeute. In der letzten Stufe wurde diese Verbindung durch Behandlung mit wasserfreiem Bu_4NF in THF in 61 % Ausbeute in **3** überführt. **3** wurde ^1H -, ^{13}C - und 2D-NMR-spektroskopisch bei den gleichen Feldstärken (500 MHz/126 MHz) und im gleichen Lösungsmittel ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) untersucht wie der Naturstoff. Der Vergleich unserer Daten mit



Schema 5. a) **21** (1.01 Äquiv.), *n*BuLi (1.05 Äquiv.), THF, -78°C, 70 min; ZnCl₂ (1.05 Äquiv.), →-20°C, 2 h; **6**, [Pd(PPh₃)₄] (0.05 Äquiv.), 0°C→RT, 45 min; 46%. b) **5** (1.3 Äquiv.), *n*BuLi (1.3 Äquiv.), THF, -78°C, 20 min; ZnCl₂ (1.3 Äquiv.), 30 min; **6**, [Pd(PPh₃)₄] (0.05 Äquiv.), 0°C, 1 h; 63%. c) **6** (1.1 Äquiv.), [Pd(dba)₂] (0.05 Äquiv.), AsPh₃ (0.2 Äquiv.) THF, RT, 2 h; 44%. d) **4a** (1.08 Äquiv.), [Pd(dba)₂] (0.06 Äquiv.), AsPh₃ (0.19 Äquiv.), THF, RT, 5 h; 73%. e) Bu₄NF (1.5 Äquiv.), THF, 0°C→RT, 2 h; 61%.

jenen von Steglich et al.^[1,31] wies die Identität unseres Endprodukts mit dem Naturstoff zweifelsfrei nach.

Wir stellten hier die Totalsynthese von Xerulinsäure (**3**) vor. Die Xerulinsäure ist – trotz ihrer nicht sehr komplexen Struktur – keineswegs eine einfach zugängliche Verbindung: Ihre Tendenz zu spontaner Polymerisation darf nicht unterschätzt werden. Die hier verwendete, konvergente Synthesestrategie unterscheidet sich von allen bisherigen Zugängen zur Familie der Xeruline.^[32] Das Zielmolekül wurde ausgehend von drei Bausteinen erhalten: dem bromierten Endiinester **4a**, dem neuartigen C₆-Bisstannan **5** und der nun einfach zugänglichen Vorstufe **6** des Butenolidteils. **5** sollte einen generellen Weg zu Polyenen mit einer *trans,trans,trans*-Hexatrien-Einheit eröffnen und das Lacton **6** einen generellen Zugang zu *Z*-konfigurierten γ -Alkylidenbutenoliden.

Eingegangen am 12. Januar 2004 [Z53729]

Stichwörter: C-C-Kupplungen · Inhibitoren · Lactone · Naturstoffe · Stereoselektive Synthesen

- [1] D. Kuhnt, T. Anke, H. Besl, M. Bross, R. Herrmann, U. Mocek, B. Steffan, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1413–1420.
- [2] K. Siegel, R. Brückner, *Synlett* **1999**, 1227–1230.
- [3] K. Siegel, R. Brückner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1116–1122.
- [4] R. Rossi, F. Bellina, A. Catanese, L. Mannina, D. Valensin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 479–487.
- [5] E.-i. Negishi, A. Alimardanov, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65–67.
- [6] Übersichtsartikel: a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524; b) V. Farina, G. P. Roth in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, Greenwich, Connecticut, **1996**, S. 1–53;

c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.

- [7] A. Sorg, K. Siegel, R. Brückner, *Synlett* **2004**, 321–325.
- [8] a) D. W. Knight, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287–315; b) E.-i. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707–6738; c) R. Brückner, *Chem. Commun.* **2001**, 141–152; d) R. Brückner, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 679–718.
- [9] S. R. Landor, E. S. Pepper, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 2283–2285.
- [10] Hergestellt analog zu T. V. Bohner, R. Beaudegnies, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 143–160.
- [11] Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren und korrekte Elementaranalysen, außer die Säure **12**, der instabile Ester **4a** und Xerulinsäure (**3**) selbst, die jedoch allesamt korrekte hochauflöste Massenspektren ergaben.
- [12] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [13] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890 (Resorcin als Hypochloritfänger); b) B. S. Bal, W. E. Chilvers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096 (2-Methyl-2-buten als Hypochloritfänger).
- [14] Hergestellt analog zu a) N. Jeker, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1895–1903; b) G. T. Bourne, D. C. Horwell, M. C. Pritchard, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4763–4774.
- [15] Hergestellt analog zu J.-F. Betzer, F. Delalage, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780.
- [16] A. S.-Y. Lee, C.-W. Wu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12531–12542.
- [17] Methode: F. Reimnitz, Dissertation, Universität Freiburg, **2000**, S. 71–72, 147–148.
- [18] Diese Methode gleicht derjenigen zur Oxidation von Heterocyclus-substituierten Sulfiden auf dem Weg zu Julia-Lythgoe-Olefinen: P. A. Blakemore, P. J. Kocienski, S. Marczak, J. Wicha, *Synthesis* **1999**, 1209–1215.
- [19] T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C.-D. Poon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1771–1772, aber Verwendung von reinem THF anstatt von *t*BuOH/THF (3:1).
- [20] Übersichtsartikel: L. A. Paquette, *Org. React.* **1977**, *25*, 1–71.
- [21] **5:** ¹H-NMR (499.9 MHz, TMS, CDCl₃): δ = 0.83–0.97 (m, 6 × SnCH₂CH₂CH₂CH₃), überlagert 0.89 (t, $J_{\text{vic}} = 7.3$ Hz, 6 × SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.31 (tq, beide $J_{\text{vic}} = 7.3$ Hz, 6 × SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.41–1.58 (m, 6 × SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 6.15 (m, höhere Ordnung, 3-H, 4-H), 6.29 (d, $J_{1,2} = J_{6,5} = 18.6$ Hz, Sn-Isotopensatelliten als 2d, $J_{119\text{Sn},\text{H}} = 70.1$ Hz, $J_{117\text{Sn},\text{H}} = 67.2$ Hz, 1-H, 6-H), 6.56 ppm (m, höhere Ordnung, 2-H, 5-H); ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 9.6 (Sn-Isotopensatelliten als 2d, $J_{119\text{Sn},\text{C},1} = J_{119\text{Sn},\text{C},1} = 344.8$ Hz, $J_{117\text{Sn},\text{C},1} = J_{117\text{Sn},\text{C},1} = 329.4$ Hz, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.7 (SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 27.3 (Sn-Isotopensatelliten als 1d, $J_{119\text{Sn},\text{C},3} = J_{119\text{Sn},\text{C},3} = J_{117\text{Sn},\text{C},3} = 54.5$ Hz, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.1 (Sn-Isotopensatelliten als 1d, $J_{119\text{Sn},\text{C},2} = J_{119\text{Sn},\text{C},2} = 2J_{119\text{Sn},\text{C},2} = 2J_{119\text{Sn},\text{C},2} = 2J_{117\text{Sn},\text{C},2} = 2J_{117\text{Sn},\text{C},2} = 20.6$ Hz, SnCH₂CH₂CH₂CH₃), 134.5 (Sn-Isotopensatelliten als 1d, $J_{119\text{Sn},\text{C},3} = J_{119\text{Sn},\text{C},4} = J_{117\text{Sn},\text{C},3} = J_{117\text{Sn},\text{C},4} = 73.6$ Hz, C-3, C-4), 135.6 (Sn-Isotopensatelliten als 2d, $J_{119\text{Sn},\text{C},1} = J_{119\text{Sn},\text{C},6} = 380.0$ Hz, $J_{117\text{Sn},\text{C},1} = J_{117\text{Sn},\text{C},6} = 363.3$ Hz, C-1, C-6), 146.9 (Sn-Isotopensatelliten als 1d, $J_{119\text{Sn},\text{C},2} = J_{119\text{Sn},\text{C},5} = J_{119\text{Sn},\text{C},2} = J_{117\text{Sn},\text{C},5} = 6.4$ Hz, C-2, C-5); SELINCOR (S. Berger, *J. Magn. Reson.* **1989**, *81*, 561–564; 499.9 MHz/125.7 MHz, CDCl₃): $J_{3,4} = 15.1$ Hz, $J_{3,2} = J_{4,5} = 10.1$ Hz; C,H-Analyse (%): ber. für C₃₀H₆₀Sn₂ (656.3): C 54.74, H 9.19; gef.: C 53.81, H 8.97.
- [22] a) K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419–4420; b) J. S. Panek, C. E. Masse, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8290–8291; c) C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123–4134; d) P. M. Pihko, A. M. P. Koskinen, *Synlett* **1999**, 1966–1968.
- [23] a) A. Kiehl, A. Eberhardt, M. Adam, V. Enkelmann, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1623–1626; *Angew. Chem. Int. Ed.*

- 1992**, **31**, 1588–1591; b) D. Nozawa, H. Takikawa, K. Mori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2043–2046.
- [24] Ein vollständig konjugiertes 3,8-Dimethyl-C₁₀-bis(tributylstanan) wurde ebenfalls synthetisiert und als Verbindungsbaustein verwendet: B. Vaz, R. Alvarez, A. R. de Lera, *J. Org. Chem.* **2002**, **67**, 5040–5043.
- [25] A. J. Manny, S. Kjelleberg, N. Kumar, R. de Nys, R. W. Read, P. Steinberg, *Tetrahedron* **1997**, **53**, 15813–15826. Die hier erwähnten Autoren stellten das Lacton **6** zum ersten Mal her, aber der Experimentelle Teil ihrer Veröffentlichung dokumentiert lediglich 2% Ausbeute an **6**, das chromatographisch aus einem 54%:8%:3%:2%:Spur-Gemisch aus fünf Verbindungen abgetrennt werden musste. Erst die in Schema 5 gezeigte Zweistufensynthese macht also **6** zu einem präparativ verwendbaren Reagens.
- [26] N. Kumar, R. W. Read (Unisearch Limited, Australia), PCT Appl. 20020000639 **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, **136**, 69697].
- [27] **6**: Zu einer Lösung von 3,5-Dibromlävulinsäure (**18**; 10.15 g, 37.04 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) wurde bei 0°C P₄O₁₀ (12.62 g, 44.45 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben. Nach 30 min wurde die Lösung auf RT erwärmt und 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde filtriert und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Zu einer Lösung des Zwischenprodukts (8.094 g) in CH₂Cl₂ (75 mL) wurde bei 0°C NEt₃ (5.29 mL, 3.84 g, 38.00 mmol, 1.02 Äquiv. bezgl. **18**) gegeben. Nach 1 h wurde erst auf RT erwärmt und dann 1 h unter Rückfluss erhitzt. Wässrige NH₄Cl-Lsg. (40 mL) wurde zugegeben, anschließend wurde mit CH₂Cl₂ (6 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum und Flashchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 2:1) lieferten **6** (3.54 g, 55%) als blassgelben Feststoff (Schmp. 82–84°C); ¹H-NMR (300.1 MHz, TMS, CDCl₃): δ = 6.11 (s, 1'-H), 6.32 (d, *J*_{3,4} = 5.6 Hz, 3-H), 7.38 ppm (d, *J*_{4,3} = 5.6 Hz, 4-H); ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = 92.4 (C-1'), 120.8 (C-3), 141.7 (C-4), 152.4 (C-5), 168.2 ppm (C-2); C-H-Analyse (%): ber. für C₅H₃BrO₂ (174.4): C 34.32, H 1.73; gef.: C 34.20, H 1.61.
- [28] Übersichtsartikel: a) E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, **48**, 9577–9648; b) E.-i. Negishi, F. Liu, in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 1–42; c) P. Knochel in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 387–416.
- [29] a) V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, **68**, 73–78; b) D. A. Entwistle, S. I. Jordan, J. Montgomery, G. Pattenden, *Synthesis* **1998**, 603–612; c) C. Amatore, A. A. Bahsoun, A. Jutand, G. Meyer, A. N. Ntepe, L. Ricard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 4212–4222.
- [30] **24**: ¹H-NMR (499.9 MHz, CHCl₃ als interner Standard in CDCl₃): δ = 0.05 (s, SiMe₃), 1.03 (m, CH₂SiMe₃), 4.26 (m, OCH₂), 5.78 (d, *J*_{11,10} = 15.4 Hz, 11-H), 5.89 (d, *J*_{5,6} = 11.7 Hz, 5-H), 6.20 (d, *J*_{2,3} = 5.4 Hz, 2-H), 6.32 (d, *J*_{17,16} = 16.0 Hz, 17-H), 6.41–6.56 (m, 7-H, 8-H, 9-H), 6.80–6.88 (m, 6-H, 10-H, 16-H), 7.37 ppm (d, *J*_{3,2} = 5.2 Hz, 3-H); ein „editiertes“, nicht entkoppeltes HSQC-NMR-Spektrum („¹H-coupled short-range H,C COSY spectrum“; 499.9 MHz/125.7 MHz, CHCl₃ bzw. CDCl₃ als interner Standard in CDCl₃) zeigte unter anderem: δ = 6.44 ppm (ddd, ¹J_{H,C} = 156.3 Hz, ²J_{H,H} = 12.8 Hz, ³J_{H,H} = 12.0 Hz, 9-H), δ = 6.51 ppm (ddd, ¹J_{H,C} = 156.6 Hz, ²J_{H,H} = 14.6 Hz, ³J_{H,H} = 11.6 Hz, 8-H), δ = 6.53 ppm (ddd, ¹J_{H,C} = 154.3 Hz, ²J_{H,H} = 15.2 Hz, ³J_{H,H} = 11.3 Hz, 7-H), 6.82 ppm (dd, ¹J_{H,C} = 168.7 Hz, ²J_{H,H} = 16.1 Hz, 16-H), δ = 6.85 ppm (ddd, ¹J_{H,C} = 157.6 Hz, ²J_{H,H} = 15.1 Hz, ³J_{H,H} = 11.1 Hz, 10-H), δ = 6.86 ppm (ddd, ¹J_{H,C} = 159.2 Hz, ²J_{H,H} = 13.7 Hz, ³J_{H,H} = 12.3 Hz, 6-H); ¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ = -1.5 [Si(CH₃)₃], 17.3 (C-2'), 63.3 (C-1'), 78.3, 80.4, 82.5, und 85.3 (C-12, C-13, C-14, C-15), 111.1 (C-11), 114.4 (C-5), 119.1 (C-2), 123.6 (C-16), 128.4 (C-6), 133.0 (C-17), 134.6 (C-9), 136.6 (C-8), 137.5 (C-7), 142.5 (C-3), 145.3 (C-10), 149.7 (C-4), 165.5 (C-18), 169.2 ppm (C-1); C,H-Analyse (%): ber. für C₂₃H₂₄O₄Si (392.1): C 70.38, H 6.16; gef: C 70.15, H 6.13.
- [31] W. Steglich, persönliche Mitteilung. Wir danken Professor Steglich für die Übersendung von Kopien sämtlicher Original-NMR-Spektren von **3**.
- [32] Ein Gutachter schlug vor, „die Möglichkeit, Xerulinsäure direkt aus Xerulin zu erhalten, sollte kommentiert werden“. Eine solche Möglichkeit ist uns nicht bekannt, wir möchten aber erwähnen, dass wir im Zuge von Alternativsynthesen sowohl den **3** entsprechenden Alkohol („Xerulinol“) als auch den **3** entsprechenden Aldehyd („Xerulinal“) herstellten, beide aber nicht zu Xerulinsäure oxidieren konnten: K. Siegel, Dissertation, Universität Freiburg, **2000**.