

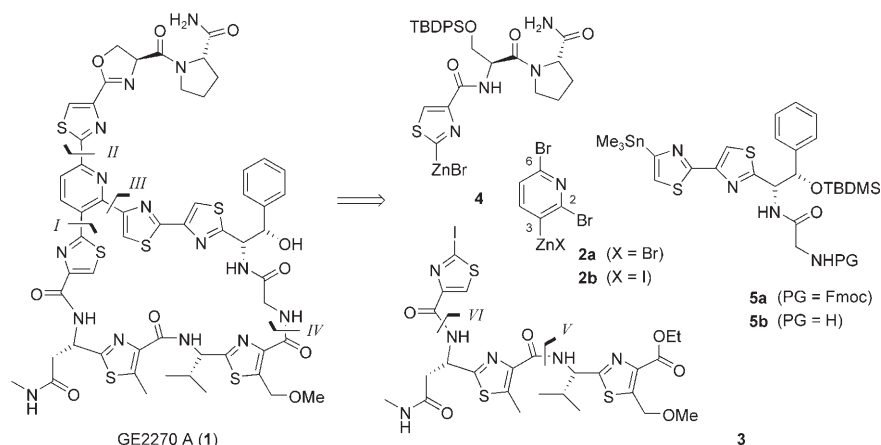
Totalsynthese des Thiazolylpeptids GE2270 A**

H. Martin Müller, Oscar Delgado und Thorsten Bach*

Professor George A. Olah zum 80. Geburtstag gewidmet

GE2270 A (**1**) ist der am besten untersuchte Vertreter der GE2270-Thiazolylpeptide,^[1] die aus *Planobispora rosea* isoliert wurden.^[2,3] Die ursprüngliche Strukturzuordnung^[4] wurde 1995 korrigiert,^[5] wobei überdies die Konfiguration der stereogenen Zentren, die sich von proteinogenen Aminosäuren ableiten, bewiesen werden konnte. Die Absolut- und Relativkonfiguration des Phenylserinfragments wurde 2005 aufgeklärt.^[6] Kürzlich wurde die Struktur von GE2270 A durch eine hoch auflösende (1.6 Å) Kristallstrukturanalyse des Komplexes von GE2270 A mit dem bakteriellen Elongationsfaktor EF-Tu^[7] sowie durch eine Totalsynthese^[8] bestätigt. In der Tat beruht das Interesse an der Synthese der GE2270-Thiazolylpeptide^[8,9] auf ihrer hoch wirksamen Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese.^[7,10] Ihr einzigartiger Wirkmechanismus an einem bakterienspezifischen Enzym macht die GE2270-Thiazolylpeptide zu Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Antinfektiva. Vor diesem Hintergrund haben wir uns der Totalsynthese von GE2270 A zugewandt, über die wir hier berichten.

Unsere Synthesestrategie (Schema 1) sah vor, die drei Substituenten am zentralen Pyridinring durch aufeinander folgende, regioselektive Kreuzkupplungen^[11] einzuführen. Idealerweise sollte das entsprechende Zinkreagens **2** mit dem



Schema 1. Synthesestrategie zum Aufbau des Thiazolylpeptids GE2270 A (**1**) durch regioselektive Kreuzkupplungen. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

„südlichen“ Molekülfragment **3** verknüpft werden (Negishi-Kreuzkupplung,^[12,13] Schritt I), bevor regioselektiv der „nördliche“ Molekülteil **4** an die 6-Position (Negishi-Kreuzkupplung, Schritt II) und dann der „östliche“ Molekülteil **5** an die 2-Position des Pyridinrings (Stille-Kreuzkupplung,^[14] Schritt III) angebracht würde. Eine Makrolactamisierung (Schritt IV) und die Abspaltung der Schutzgruppen sollten die Synthese komplettieren. Alternativ konnte die Bildung der Amidbindung (Schritt IV) vor der abschließenden Kreuzkupplung (Schritt III) durchgeführt werden, sodass der Ringschluss durch Stille-Kreuzkupplung erfolgt. Dieser Weg entpuppte sich schließlich als erfolgreicher.

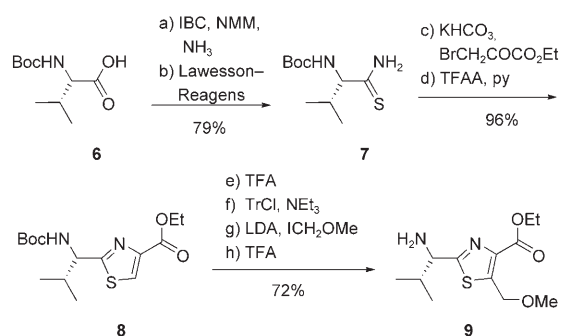
Die Synthese des Trithiazols **3** war durch eine zweifache Amidverknüpfung (Schema 1, Schritte V und VI) aus drei Fragmenten geplant. Während 2-Iodthiazol-4-carbonsäure in Analogie zu bekannten Verbindungen^[15] leicht zugänglich ist, mussten die komplexeren chiralen Thiazolbausteine durch mehrstufige Synthesen hergestellt werden. Zur Synthese des Thiazols **9** (Schema 2) nutzten wir die kürzlich von Deng und Taunton entwickelte Alkylierungsmethode.^[16] Da die Methoxymethylgruppe vergleichsweise spät eingeführt wurde, konnten wir das kommerziell erhältliche Ethylbromopyruvat als Reagens in der Hantzsch-Thiazolsynthese einsetzen und die Synthese eines komplexeren Ketocarboxylats umgehen.^[5] Das Thioamid **7** wurde aus *N*-*tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschütztem Valin (**6**) erhalten, und die anschließende Bildung des chiralen Thiazols **8** verlief mit hervorragender Ausbeute. Eine geringfügige Racemisierung bei der Alkylierung von **8** (89% *ee*)^[17] konnte durch Wechsel der Schutzgruppe von Boc auf Trityl (Tr) vollkommen vermieden werden (> 95% *ee*).

[*] Dipl.-Chem. H. M. Müller,^[‡] Dr. O. Delgado,^[‡] Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de
Homepage: <http://www.ch.tum.de/oc1/tbach/>

[†] Beide Autoren trugen in gleichen Teilen zum Erfolg des Projekts bei.

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ba 1372-9), von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium an O.D.), von der Universität Bayern e.V. (Doktorandenstipendium an H.M.M.) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Firmen Wacker-Chemie (München), DSM Fine Chemicals (Linz) und Umicore (Hanau) für großzügige Chemikalienspenden. Herrn Dipl.-Chem. Jochen Klages danken wir für die Hilfe beim Aufnehmen der NMR-Spektren.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

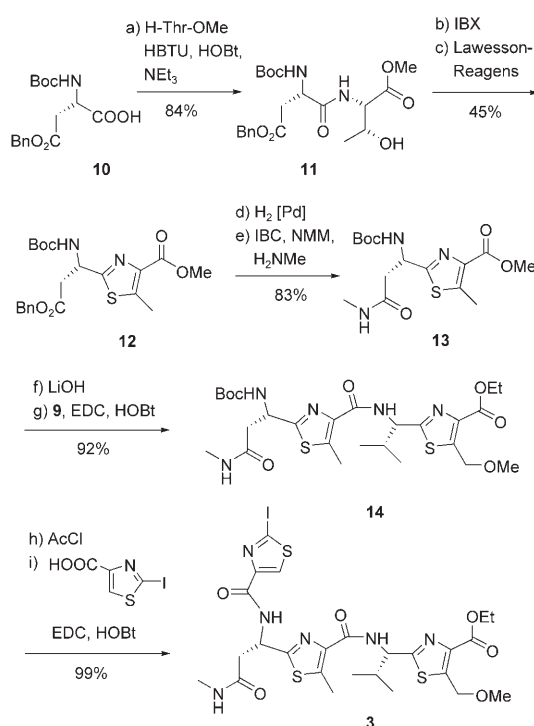


Scheme 2. Synthese des von Valin abgeleiteten Thiazols **9**. Reaktionsbedingungen: a) IBC (1.05 Äquiv.), NMM (1.1 Äquiv.), 25% wässr. NH_3 , THF, -20°C auf 25°C , 16 h, 96%; b) Lawesson-Reagens (0.5 Äquiv.), THF, 25°C , 16 h, 82%; c) KHCO_3 (8 Äquiv.), $\text{BrCH}_2\text{COCO}_2\text{Et}$ (3 Äquiv.), DME, -15°C , 24 h; d) TFAA (4.1 Äquiv.), Pyridin (8.8 Äquiv.), DME, -15°C , 2 h, 96% für zwei Schritte; e) TFA/ CH_2Cl_2 (1:5); f) TrCl (1 Äquiv.), NEt_3 (2.6 Äquiv.), DME, 25°C , 16 h, 98% für zwei Schritte; g) LDA (1.1 Äquiv.), THF, -78°C , 1 min, dann ICH_2OCH_3 (3 Äquiv.), -78°C , 5 min, 74%; h) TFA/ CH_2Cl_2 (1:5). IBC = Isobutylchlorformiat, NMM = *N*-Methylmorpholin, TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid, TFA = Trifluoressigsäure, TrCl = Tritylchlorid, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Trotz der Schutzgruppenmanipulation ist die Gesamtausbeute von 55% für das Fragment **9** sehr ansehnlich.

Beim Aufbau des von Asparagin abgeleiteten Thiazols **13** nutzten wir die Gabriel-Synthese (Schema 3).^[18] Wenngleich die Vorstufe **11** durch eine NH-Insertion eines Carbens erhalten werden kann,^[19] folgten wir der konventionelleren Route^[20] und etablierten die CO-NH-Bindung durch Peptidkupplung der Säure **10** mit Threoninmethylester. Nach Oxidation^[21] und Behandlung mit dem Lawesson-Reagens^[22] gelang der Ringschluss problemlos. Hydrogenolyse des Benzylesters **12** in Gegenwart des Pearlman-Katalysators $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ und anschließende Bildung der Amidbindung ergaben in sehr guter Ausbeute das enantiomerenreine Fragment **13** (> 95% ee).^[17] Die Verseifung von **13** war unproblematisch, und die Kupplung mit dem Fragment **9**^[23] verlief ohne Verlust der stereochemischen Integrität. Anschließend ließ sich die 2-Iodthiazol-4-carbonsäure in hervorragender Ausbeute mit dem Dithiazol **14** verknüpfen. Die korrekte Reihenfolge – Schritt V vor VI – stellte sich als wichtig heraus, um eine Epimerisierung zu vermeiden.

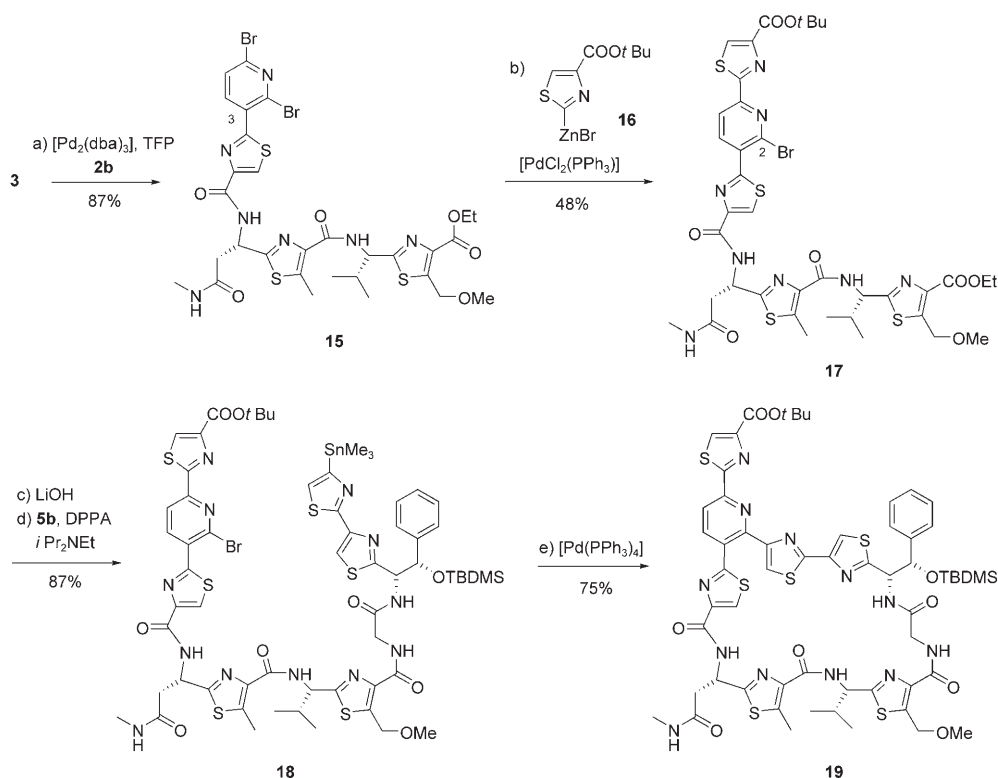
Die Zinkreagentien **2** wurden aus den entsprechenden Halogeniden durch reduktive Metallierung in *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) hergestellt.^[24] Für die nachfolgende Negishi-Kreuzkupplung mit **3** zeigte sich in Optimierungsexperimenten, dass die Menge an DMA möglichst gering sein sollte. Da die Metallierung mit 2,6-Dibrom-3-iodpyridin^[25] auch in einem DMA/THF-Gemisch durchführbar war und da zudem dieses Pyridinderivat besser zugänglich^[26] ist als 2,3,6-Tribrompyridin,^[27] verwendeten wir Reagents **2b** in der ersten Negishi-Kreuzkupplung (Schritt I, Schema 1). Die Ausbeute für die Bildung des Produkts **15** war ausgezeichnet (Schema 4). Sehr viel schwieriger gestaltete sich die zweite Kreuzkupplung. Zwar wurde das Zinkreagents **4** aus dem entsprechenden Bromid ohne Probleme hergestellt, aber eine Kreuzkupplung mit dem Dibromid **15** unterblieb in allen untersuchten Fällen, selbst bei Verwendung von zehn Äqui-



Scheme 3. Synthese des von Asparagin abgeleiteten Thiazols **13** und Bildung der Amidbindung zum „südlichen“ Fragment **3**. Reaktionsbedingungen: a) H-Thr-OMe (1.2 Äquiv.), HBTU (1.2 Äquiv.), HOBT (1.2 Äquiv.), NEt_3 (3.6 Äquiv.), DMF, -25°C auf 25°C , 16 h, 86%; b) IBX (2.2 Äquiv.), MeCN, Rückfluss, 3.5 h; c) Lawesson-Reagens (1.5 Äquiv.), THF, Rückfluss, 5 h, 45% für zwei Schritte; d) H_2 (1 atm), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (7 Mol-%), MeOH, 60°C , 16 h; e) IBC (1 Äquiv.), NMM (1 Äquiv.), 40% wässr. H_2NMe (1.2 Äquiv.), THF, -25°C auf 25°C , 1 h, 83% für zwei Schritte; f) LiOH (3.5 Äquiv.), MeOH, 0°C auf 25°C , 16 h, 92% für zwei Schritte; g) EDC (1.2 Äquiv.), HOBT (2 Äquiv.), DMF, -10°C auf 25°C , 16 h, 92% für zwei Schritte; h) AcCl (10 Äquiv.), EtOH, 0°C auf 25°C , 16 h; i) EDC (1.2 Äquiv.), HOBT (3 Äquiv.), DMF, -10°C auf 25°C , 16 h, 99% für zwei Schritte. H-Thr-OMe = (*S*)-Threoninmethylester, HBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, IBX = 2-Iodoxybenzoesäure, EDC = *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid.

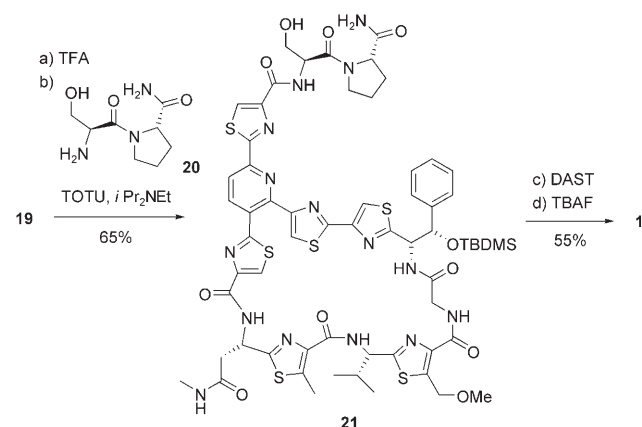
valenten **4**. Unsere Vermutung, dass die große Zahl acider Protonen die Kreuzkupplung erschwerte, ließ uns das am Prolinamid-Stickstoffatom tritylierte Analogon von **4** sowie das aus dem entsprechenden Bromid^[28] erhaltene Zinkreagents **16** einsetzen. Während im ersten Fall die Kreuzkupplung ebenfalls scheiterte, konnten wir im zweiten Fall den gewünschten Erfolg verbuchen. Zwar blieb die Ausbeute moderat, aber die Regioselektivität der Kreuzkupplung war hoch, und die nachträgliche Einführung des Serin-Prolin-Bausteins schien unproblematisch.

Im dritten Kreuzkupplungsschritt (Schritt III) wurde das „östliche“ Fragment **5a** durch eine Stille-Reaktion an die 2-Position des Pyridinderivats **17** angebracht. Das Dithiazol **5a** wurde in Analogie zu einer von uns beschriebenen Vorschrift^[29] aus 2,4-Dibromthiazol, TBDMS-geschütztem (*S*)-Methylmandelat und Fmoc-geschütztem Glycin synthetisiert (9 Stufen, 32% Gesamtausbeute). Die nachfolgende Makrolactamisierung (Schritt IV) erwies sich als schwierig. In



Scheme 4. Kreuzkupplungen zur regioselektiven Einführung der Pyridinsubstituenten und zur Bildung des Makrolactams **19**. Reaktionsbedingungen: a) **2b** (3 Äquiv.), $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (6 Mol-%), TFP (12 Mol-%), THF/DMA (5:1), 45 °C, 16 h, 87%; b) **16** (8 Äquiv.), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (30 Mol-%), DMA, 45 °C, 3.5 h, 48%; c) 1 M LiOH/*t*BuOH/THF (1:2:1), 25 °C, 1 h; d) **5b** (1 Äquiv.), DPPA (1.7 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (3.4 Äquiv.), DMF, 25 °C, 16 h, 87% für zwei Schritte; e) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (20 Mol-%), Toluol (1 mL pro μmol), 85 °C, 75%. dba = Dibenzylidenacetat, TFP = Tri(2-furyl)phosphan, DPPA = Phosphorsäurediphenylesterazid.

Einklang mit den Erfahrungen von Nicolaou et al.^[8] erreichten die Ausbeuten nach Entschützen des Amins, Verseifen des Esters und Makrolactamisierung niemals mehr als 30 %.



Scheme 5. Abschluss der Totalsynthese von GE2270 A (**1**). Reaktionsbedingungen: a) TFA/ CH_2Cl_2 (1:9), 25 °C, 2 h; b) **20** (4 Äquiv.), TOTU (1.5 Äquiv.), *i*Pr₂NEt (10 Äquiv.), DMF, 25 °C, 4 h, 65% für zwei Schritte; c) DAST (26 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78 °C, 1 h; d) TBAF (2.5 Äquiv.), THF, 25 °C, 2 h, 55% für zwei Schritte. TOTU = O-[(Ethoxycarbonyl)cyano-methylenamino]-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, DAST = N,N-Diethylaminoschwefeltrifluorid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Während in der Nicolaou-Synthese keine alternative Verknüpfung erfolgreich war, bot unsere Strategie – wie bereits angedeutet – die Möglichkeit, zunächst die Amidbindung zu bilden (Schritt IV) und dann die Stille-Kreuzkupplung (Schritt III) als intramolekulare Reaktion vorzunehmen. Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von **5a** (Piperidin in DMF, 25 °C, 70 %) wurde das Amin **5b** mit der aus dem Ester **17** erhaltenen Säure zu dem Stannan **18** umgesetzt, dessen Kreuzkupplung anschließend das Makrolactam **19** mit 75 % Ausbeute ergab (Schema 4).

Um die Synthese abzuschließen, wurde der *tert*-Butylester **19** unter sauren Bedingungen zu der entsprechenden freien Säure gespalten, die bereits durch schrittweise Verknüpfung mit Serin und Prolinamid in GE2270 A überführt worden war (5 Stufen, 22 %

Ausbeute).^[8] Wir entschieden uns dafür, das komplette Dipeptid **20** mit der freien Säure zu verknüpfen, was in sehr guter Ausbeute gelang (Schema 5). Das Dipeptid **20** war aus L-Prolin in sechs Stufen und einer Gesamtausbeute von 49 % leicht zugänglich.^[30] Die befürchtete Diketopiperazinbildung unterblieb, wenn man das Ammoniumsalz von **20** zusammen mit **19** und dem Reagens TOTU vorlegte und dann die Base (*i*Pr₂NEt) tropfenweise zugeb. Anschließend wurden der Oxazolinring mit einem Überschuss an DAST geschlossen^[31] und die Hydroxygruppe des Phenylserins entschützt. Das so erhaltene Produkt war in allen Belangen mit dem Naturstoff^[4,5] identisch.

Zusammenfassend wurde in einer kurzen, konvergenten Synthese das Thiazolylpeptid GE2270 A hergestellt. Die längste lineare Sequenz umfasst ausgehend von *N*-Boc-geschütztem Valin (**6**) 20 Schritte. Die Gesamtausbeute beträgt 4.8 %. In dieser Synthese sind alle Bausteine beliebig variierbar, sodass auch analoge Thiazolylpeptide einfach und in guten Ausbeuten zugänglich sein sollten.

Eingegangen am 14. Februar 2007

Online veröffentlicht am 14. Mai 2007

Stichwörter: Antibiotika · Kreuzkupplungen · Makrocyclen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] Übersicht: M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685–714.
- [2] E. Selva, G. Beretta, N. Montanini, G. S. Saddler, L. Gastaldo, P. Ferrari, R. Lorenzetti, P. Landini, F. Ripamonti, B. P. Goldstein, M. Berti, L. Montanaro, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 693–701.
- [3] E. Selva, P. Ferrari, M. Kurz, P. Tavecchia, L. Colombo, S. Stella, E. Restelli, B. P. Goldstein, F. Ripamonti, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1039–1042.
- [4] J. Kettenring, L. Colombo, P. Ferrari, P. Tavecchia, M. Nebuloni, K. Vekey, G. G. Gallo, E. Selva, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 702–715.
- [5] P. Tavecchia, P. Gentili, M. Kurz, C. Sottani, R. Bonfichi, E. Selva, S. Lociuero, E. Restelli, R. Ciabatti, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4867–4890.
- [6] G. Heckmann, T. Bach, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1223–1226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1199–1201.
- [7] A. Parmeggiani, I. M. Krab, S. Okamura, R. C. Nielsen, J. Nyborg, P. Nissen, *Biochemistry* **2006**, *45*, 6846–6857.
- [8] K. C. Nicolaou, B. Zou, D. H. Dethe, D. B. Li, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7950–7956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7786–7792.
- [9] a) K. Okumura, H. Saito, C.-g. Shin, K. Umemura, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1863–1870; b) K. Okumura, T. Suzuki, C.-g. Shin, *Heterocycles* **2000**, *53*, 765–770; c) T. Suzuki, A. Nagasaki, K. Okumura, C.-g. Shin, *Heterocycles* **2001**, *55*, 835–840.
- [10] a) B. P. Goldstein, M. Berti, F. Ripamonti, A. Resconi, R. Scotti, M. Denaro, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 741–745; b) S. E. Heffron, F. Jurnak, *Biochemistry* **2000**, *39*, 37–45; c) J. Clough, S. Chen, E. M. Gordon, C. Hackbarth, S. Lam, J. Trias, R. J. White, G. Candiani, S. Donadio, G. Romanò, R. Ciabatti, J. W. Jacobs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3409–3414; d) A. Parmeggiani, P. Nissen, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 4576–4581.
- [11] Übersicht: S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245–2267.
- [12] Übersichten: a) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348; b) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; c) P. Knochel, M. I. Calaza, E. Hupe in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 619–670.
- [13] Übersicht zu Anwendungen Pd-katalysierter Reaktionen in Totalsynthesen: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [14] Übersichten: a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; b) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–652.
- [15] 2-Iodthiazol-4-carbonsäure wurde ausgehend von Ethylbrompyruvat und Thioharnstoff in drei Schritten mit 52 % Gesamt-
- ausbeute synthetisiert: J. F. Okonya, F. Al-Obeidi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7051–7053.
- [16] S. Deng, J. Taunton, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 299–301.
- [17] Der *ee*-Wert wurde nach Überführen der 2-(α -Aminoalkyl)-thiazole in die entsprechenden α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäureamide (Mosher-Amide) bestimmt: J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [18] a) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1283–1287; b) T. D. Gordon, J. Singh, P. E. Hansen, B. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1901–1904.
- [19] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946–948.
- [20] L. Somogyi, G. Haberhauer, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1699–1708.
- [21] a) C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1727–1732; b) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538; c) J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003.
- [22] a) B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. H. Nilsson, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223–228; Übersichten: b) M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061–5087; c) M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 1929–1958.
- [23] a) J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. L. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525–2528; b) S. V. Downing, E. Aguilar, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 826–831.
- [24] A. S. Bhanu Prasad, T. M. Stevenson, J. R. Citineni, V. Nyzam, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7237–7254.
- [25] a) Zur Regioselektivität des Halogen-Metall-Austauschs an 6-Brom-3-iodpyridin: A. Bouillon, J.-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2885–2890; b) Übersicht: M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393.
- [26] 2,6-Dichlor-3-iodpyridin (E. Marzi, A. Bigi, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1371–1376) wurde mit PBr_3 nach einer bekannten Vorschrift (G. S. Hanan, U. S. Schubert, D. Volkmer, E. Rivière, J.-M. Lehn, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 169–182) bei 165 °C zu 2,6-Dibrom-3-iodpyridin umgesetzt (75 %).
- [27] H. J. den Hertog, E. Fahrenhorst, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, *67*, 380.
- [28] T. R. Kelly, F. Lang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623–4633.
- [29] a) A. Spieß, G. Heckmann, T. Bach, *Synlett* **2004**, 131–133; b) O. Delgado, G. Heckmann, H. M. Müller, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4599–4608.
- [30] T. Okayama, M. Nakano, S. Odake, M. Hagiwara, T. Morikawa, S. Ueshima, K. Okada, H. Fukao, O. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1854–1858.
- [31] a) P. Lafargue, P. Guenot, J.-P. Lellouche, *Heterocycles* **1995**, *41*, 947–958; b) A. J. Phillips, Y. Uto, P. Wipf, M. J. Reno, D. R. Williams, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165–1168.