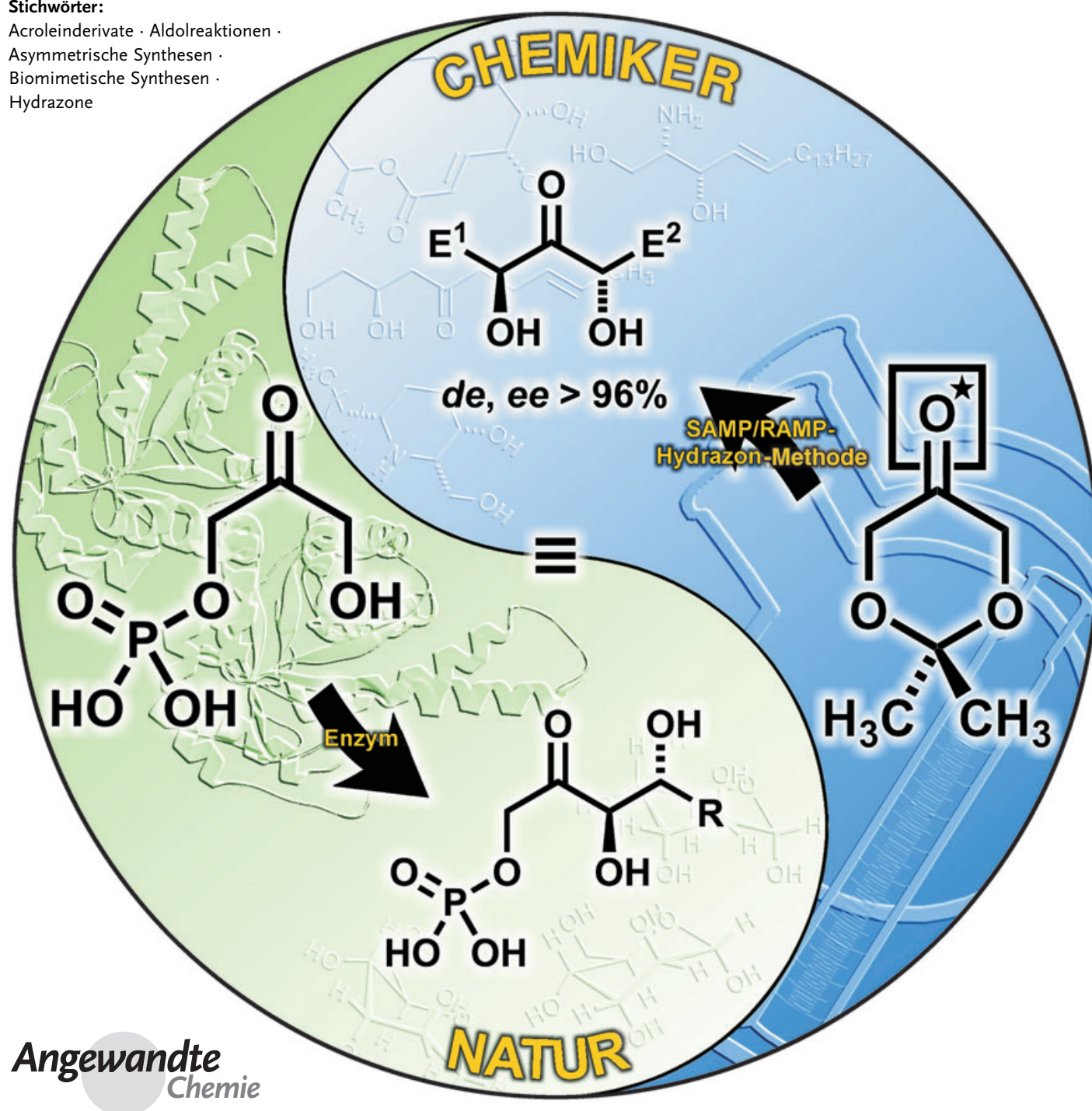


*Dieter Enders,\* Matthias Voith und Achim Lenzen*

Acroleinderivate · Aldolreaktionen ·  
Asymmetrische Synthesen ·  
Biomimetische Synthesen ·  
Hydrazone



**D**ihydroxyacetonphosphat (DHAP) dient der Natur als Methylenkomponente in verschiedensten enzymkatalysierten Aldolreaktionen. Das wohl wichtigste Beispiel in diesem Zusammenhang ist die Photosynthese, bei der D-Glucose, der mengenmäßig bedeutendste Naturstoff, ausgehend von DHAP in nur wenigen Stufen gebildet wird. In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von synthetischen DHAP-Äquivalenten entwickelt, die insofern besondere Aufmerksamkeit verdienen, als ihre Anwendbarkeit nicht auf (stereoselektive) Aldolreaktionen beschränkt ist. Die Reagentien stellen ihr Potenzial auch bei einer Reihe weiterer asymmetrischer elektrophiler  $\alpha$ -Substitutionen in zahlreichen zielgerichteten Synthesen überzeugend unter Beweis. Die verwandten 1,3-Dioxine sind darüber hinaus nützliche Äquivalente 2-substituierter Acroleine.

## 1. Einleitung

Bei der Behandlung von Paraformaldehyd mit Kalkwasser beobachtete Butlerow vor ungefähr 140 Jahren zum ersten Mal die Bildung eines zuckerähnlichen Sirups, den er „Methylenitan“ nannte.<sup>[1,2]</sup> Wenige Jahre später erhielten Tollens<sup>[3]</sup> und dann Loew<sup>[4]</sup> ausgehend von Formaldehyd ähnliche Mischungen. Loew nannte sein Produkt „Formose“ – ein Begriff, der heute für jeden aus Formaldehyd hergestellten Zuckersirup verwendet wird. Obwohl Zucker offenkundig den Hauptbestandteil dieser Mischungen ausmachten, vergingen 25 Jahre, bis E. Fischer schließlich geringe Mengen an DL-Fructose und DL-Sorbose nachweisen konnte.<sup>[5,6]</sup> Dass eine Aufklärung des gesamten Reaktionsmechanismus bisher noch nicht gelungen ist, verwundert nicht, wenn man sich die Vielzahl an identifizierten Produkten und auftretenden Re-

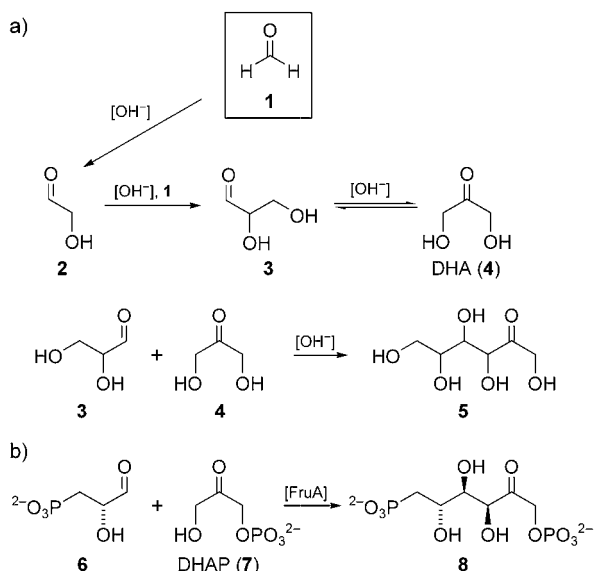
## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1331
2. Von DHA abgeleitete Bausteine und ihre Verwendung in der Organischen Synthese	1332
2.1. Acyclische Derivate	1332
2.2. Cyclische Derivate	1334
2.2.1. 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-Derivate	1334
2.2.2. Verschiedenes	1346
3. Zusammenfassung und Ausblick	1349

aktionen vor Augen führt.<sup>[7]</sup> Die Bildung der Hexosen kann jedoch mit ziemlicher Sicherheit auf den im Schema 1 a gezeigten Reaktionsmechanismus zurückgeführt werden.<sup>[8]</sup> Glycolaldehyd (**2**) – gebildet aus zwei Molekülen Formaldehyd (**1**) – reagiert dabei in einer Aldolreaktion zunächst zu Glycerinaldehyd (**3**). Eine Lobry de Bruyn-van Ekenstein-Umlagerung liefert Dihydroxyaceton (**4**, DHA), dessen Aldolreaktion mit **3** zur Bildung der Keto-hexosen **5** führt.<sup>[9]</sup>

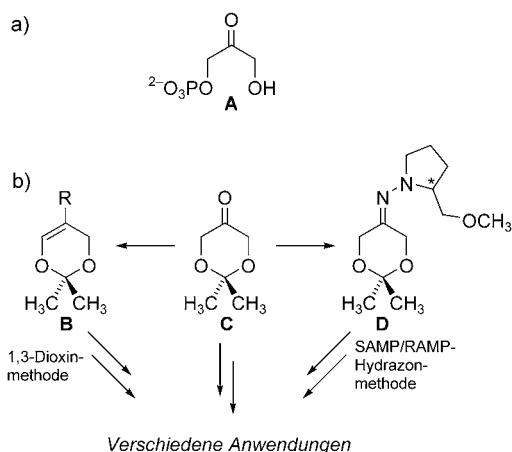
Selbstverständlich hat die Natur wesentlich subtilere Methoden zur Synthese von Zuckern und ihren Derivaten entwickelt. Der letzte Schritt des oben diskutierten Mechanismus ähnelt beispielsweise sehr stark der Bildung von D-Fructose-1,6-diphosphat – dem ersten Schritt bei der Kohlenhydrat-Biosynthese (Schema 1 b).<sup>[10]</sup> Diese durch D-Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase (FruA) katalysierte Reaktion geht von phosphoryliertem **3** und **4**, d. h. **6** und **7** (Dihydroxyacetonphosphat, DHAP), aus und ergibt diphosphorylierte D-Fructose **8** als einziges Stereoisomer.

Aus dieser kurzen Erörterung wird deutlich, dass DHA in Form seines phosphorylierten Analogons DHAP (**A**, Schema 2) eine zentrale Rolle in der Natur einnimmt, da es als ein wichtiger C<sub>3</sub>-Baustein fungiert (ebenso wie Pyruvat und Phosphoenolpyruvat (PEP)). Aufgrund dieser Bedeutung und der oft unerwünschten chemischen Reaktivität von freiem DHA ist es nicht verwunderlich, dass die Entwicklung entsprechender DHA-Äquivalente, wie **C** und **D**, mit großem Aufwand vorangetrieben wurde. In diesem Aufsatz werden die bisherigen Entwicklungen zusammengefasst, wobei ein Schwerpunkt auf den Beiträgen unserer Arbeitsgruppe zur SAMP/RAMP-Hydrasonmethode liegt. Die von **C** abgeleiteten 1,3-Dioxine **B** und ihre Äquivalenz zu 2-substituierten Acroleinderivaten werden ebenfalls behandelt. Um dem Leser das Verständnis zu erleichtern, haben wir den Text in

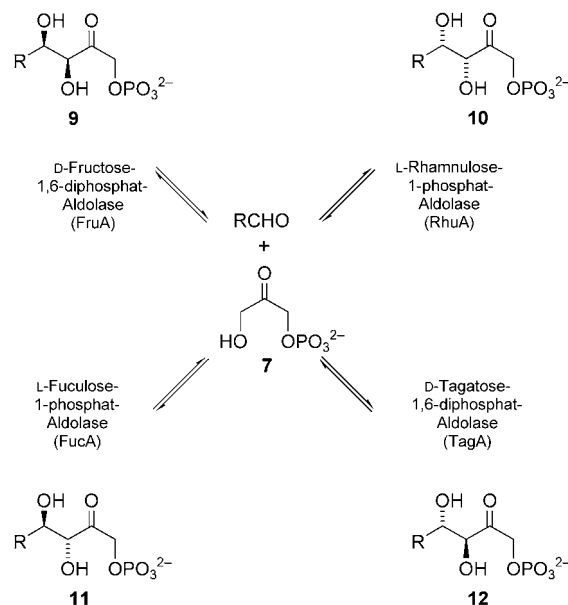


**Schema 1.** a) Mechanismus der Formose-Reaktion, die zu den Keto-hexosen **5** führt; b) Bildung von D-Fructose-1,6-diphosphat (**8**) im Zuge der Photosynthese. DHA = Dihydroxyaceton, DHAP = Dihydroxyacetonphosphat, FruA = D-Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase.

[\*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. M. Voith, Dipl.-Chem. A. Lenzen  
Institut für Organische Chemie  
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule  
Professor-Pirlet-Straße 1, 52074 Aachen (Deutschland)  
Fax: (+49) 241-80-92-127  
E-mail: enders@rwth-aachen.de



**Schema 2.** Dihydroxyacetonphosphat (DHAP, **A**) – ein wichtiger C<sub>3</sub>-Baustein in der Natur (a) – und seine synthetischen Äquivalente (b) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**C**) sowie dessen SAMP/RAMP-Hydrazone (**D**). Die aus **C** erhältlichen 1,3-Dioxine **B** können als Äquivalente 2-substituierter Acroleine angesehen werden.



**Schema 3.** Die vier DHAP-abhängigen Aldolasen.

zwei große Kapitel unterteilt: acyclische und cyclische DHA-Derivate.

## 2. Von DHA abgeleitete Bausteine und ihre Verwendung in der Organischen Synthese

### 2.1. Acyclische Derivate

Die D-Fructose-1,6-diphosphat-Aldolase (FruA) ist nicht das einzige DHAP-abhängige Enzym, das Aldolreaktionen hoch stereoselektiv katalysiert. Die Natur hat einen ganzen Satz komplementärer Aldolasen hervorgebracht, der einen Zugang zu allen vier stereoisomeren Aldolprodukten **9–12** eröffnet (Schema 3).<sup>[11]</sup>

Obwohl diese Enzyme ein relativ großes Spektrum an Aldehyden als Acceptorsubstrate umwandeln (nur aromatische,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte und sterisch anspruchsvolle aliphatische Aldehyde reagieren nicht oder nur schlecht), ist doch die Zahl möglicher Donorsubstrate stark begrenzt; DHAP stellt

hier die mit Abstand am häufigsten verwendete Donorkomponente dar.<sup>[12]</sup> Die D-Tagatose-1,6-diphosphat-Aldolase (TagA) hat bisher noch keine Verwendung in der Synthese gefunden, da sie Reaktionen mit nichtnatürlichen Substraten nicht ausreichend diastereoselektiv katalysiert.<sup>[11a,13]</sup> Die drei anderen Enzyme wurden hingegen vielfach eingesetzt – hauptsächlich zur Synthese von Zuckern, Azazuckern und deren Derivaten.<sup>[14,15]</sup> Darüber hinaus ermöglichen die beiden Enzyme L-Fucose-1-phosphat-Aldolase (FucA) und L-Rhamnose-1-phosphat-Aldolase (RhuA) eine effiziente kinetische Racematspaltung von 2-Hydroxyaldehyden.<sup>[16]</sup>

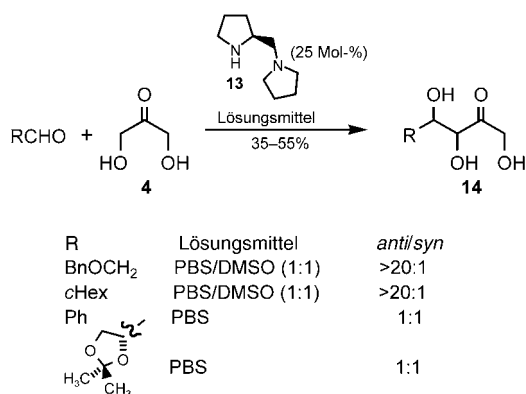
Barbas III et al. berichteten kürzlich über die direkte Aldolreaktion von DHA mit verschiedenen Aldehyden unter Verwendung von (S)-1-(2-Pyrrolidinylmethyl)pyrrolidin (**13**) als Katalysator in gepuffertem wässrigem Medium (Schema 4).<sup>[17]</sup> Dieser organokatalytische<sup>[18]</sup> Ansatz entspricht einer Typ-I-Aldolase-katalysierten Reaktion (d.h. einer Reaktion, die über ein Enamin-Intermediat von DHA verläuft). Obwohl die Diastereoselektivität in einigen Fällen



Dieter Enders, 1946 in Butzbach geboren, promovierte 1974 unter Anleitung von Professor D. Seebach an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Nach einem Jahr als Postdoktorand bei Professor E. J. Corey an der Harvard University kehrte er nach Gießen zurück und habilitierte dort 1979. Er wurde 1980 Professor in Bonn, bevor er 1985 an die RWTH Aachen wechselte. Für seine Arbeiten erhielt er unter anderem den Preis der Justus-Liebig-Universität Gießen (1978), den Leibniz-Preis (1993), den Yamada-Preis (1995), den Max-Planck-Forschungspreis (2000) und die Emil-Fischer-Medaille (2002). Seine Forschungsinteressen liegen in der asymmetrischen Synthese biologisch aktiver Verbindungen und der Entwicklung neuer Synthesemethoden.



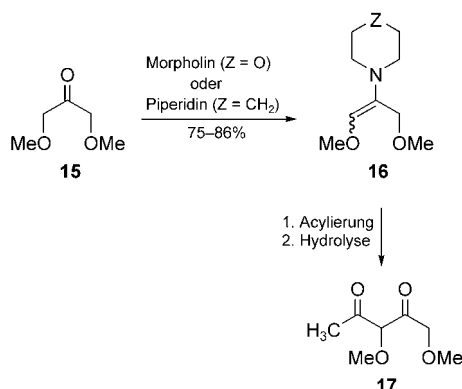
Matthias Voith wurde 1973 in Duisburg geboren. Er studierte Chemie an der RWTH Aachen und an der University of York (England). 2003 promovierte er in der Gruppe von Professor D. Enders über die asymmetrische Synthese von 2-methylsubstituierten 1,3-Diolen. Gegenwärtig arbeitet er als Postdoktorand (DAAD-Stipendium) in der Arbeitsgruppe von Professor B. H. Lipshutz an der University of California, Santa Barbara, (USA) an der asymmetrischen Synthese von Actinoidinsäure-Derivaten mithilfe von kupfervermittelten stereoselektiven Biaryl-Kupplungsreaktionen.



**Schema 4.** Direkte organokatalytische Aldolreaktion von DHA (**4**).  
Bn = Benzyl, DMSO = Dimethylsulfoxid, PBS = Phosphatpuffer.

hervorragend war, konnten die Produkte **14** nur in racemischer Form erhalten werden.

Schon 1982 stellten Tang et al. einen ähnlichen Enamin-Ansatz vor.<sup>[19]</sup> Vom dimethylierten DHA-Derivat **15** ausgehend wurden die von Morpholin bzw. Piperidin abgeleiteten Enamine **16** synthetisiert. Nach Acylierung und Hydrolyse erhielt man das acylierte 1,3-Dimethoxypropan-Derivat **17** (Schema 5).

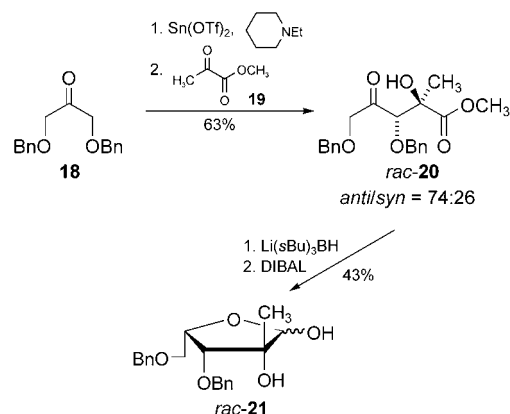


**Schema 5.** Der Enamin-Ansatz von Tang et al.



Achim Lenzen, 1977 in Geilenkirchen geboren, studierte Chemie an der RWTH Aachen und der University of Toronto (Kanada). Nach der Erlangung des Diploms (2002) blieb er in der Arbeitsgruppe von Professor D. Enders und beschäftigt sich gegenwärtig mit der asymmetrischen Totalsynthese verschiedener Naturstoffe.

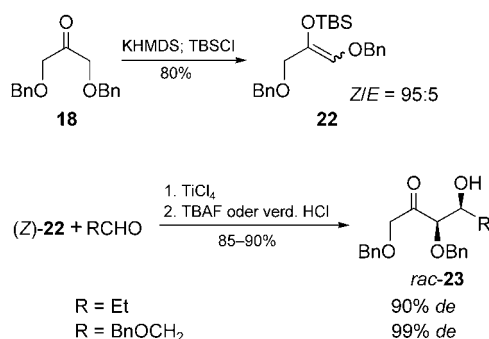
In Anbetracht der Vorteile von Benzylschutzgruppen ist es nicht verwunderlich, dass das dibenzylierte DHA-Derivat 1,3-Dibenzloxypropanon (**18**) wesentlich intensiver untersucht worden ist als **15**.<sup>[20]</sup> Mukaiyama et al. wendeten ihre Sn(OTf)<sub>2</sub>-unterstützte *anti*-selektive Aldolreaktion auf **18** als Donorsubstrat an (Schema 6).<sup>[21]</sup> Nach Reaktion mit der



**Schema 6.** Zinnvermittelte Aldolreaktion von dibenzyliertem DHA (**18**). DIBAL = Diisobutylaluminiumhydrid, Tf = Trifluormethansulfonyl.

Carbonylkomponente Methylpyruvat (**19**) erhielten sie das Addukt **20** mit mäßiger Diastereoselektivität. Dieses konnte weiter umgesetzt werden zu dem teilweise geschützten, kettenverzweigten Zucker **21**, der von 2-C-Methyl-DL-lyxofuranose abgeleitet ist.

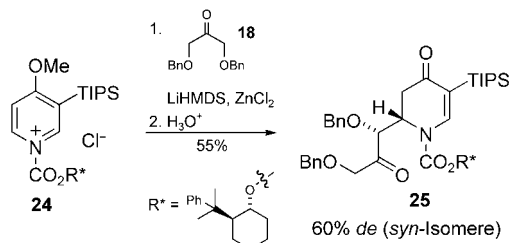
Kim und Hong verwendeten **18** in Aldolreaktionen mit Aldehyden.<sup>[22]</sup> Das unter Standardreaktionsbedingungen (Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) generierte Lithiumenolat von **18** gingen sie mit Propionaldehyd oder Benzylaldehyd ab und erhielten die entsprechenden Aldolprodukte in guten Ausbeuten (80–82 %), aber nur mit geringer Stereoselektivität (*syn/anti* = 58:42). Daher führten sie ausgehend vom entsprechenden TBS-geschützten Enol-ether (**Z**)-**22** eine Mukaiyama-Aldolreaktion durch. Unter den getesteten Lewis-Säuren ergab TiCl<sub>4</sub> die mit Abstand besten Ergebnisse: Die Aldolprodukte **23** konnten in sehr guten Ausbeuten (85–90 %) und mit hohen Diastereoselektivitäten isoliert werden ( $\geq 90\%$  *de*; Schema 7).



**Schema 7.** Verwendung von **18** in Mukaiyama-Aldolreaktionen.  
KHDMS = Kaliumhexamethyldisilazid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

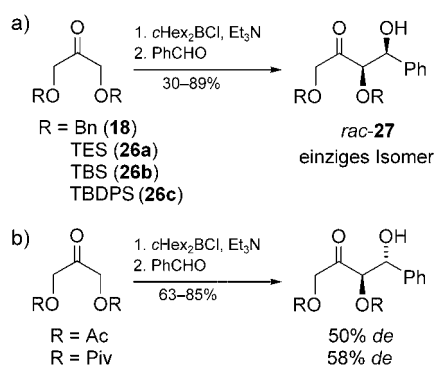


Wie Comins et al. gezeigt haben, kann das Lithiumenolat von **18** auch mit  $\text{ZnCl}_2$  transmetalliert werden (Schema 8).<sup>[23]</sup> Das so erhaltene Zinkenolat wurde daraufhin an das chirale 1-Acylpyridiniumsalz **24** addiert. Das 2-substituierte 1-Acyl-2,3-dihydro-4-pyridinon **25** wurde schließlich mit 55 % Ausbeute und einem Diastereomerenüberschuss von 60 % *de* für die *syn*-Isomere erhalten.



**Schema 8.** Transmetallierung von lithiiertem **18** und dessen Addition an das chirale 1-Acylpyridiniumsalz **24**. TIPS = Triisopropylsilyl.

Carda und Marco et al. untersuchten sowohl **18** als auch die doppelt silylgeschützten DHA-Derivate **26a–c** in Aldolreaktionen unter Verwendung der entsprechenden Dicyclohexylborenolate (Schema 9a).<sup>[24]</sup> Als Acceptor Komponente wurde ausschließlich Benzaldehyd eingesetzt, und in allen Fällen konnte nur die Bildung der *syn*-Stereoisomere **27** nachgewiesen werden. Bei der Verwendung von Ester-Schutzgruppen verlief die Aldolreaktion dagegen *anti*-selektiv und mit bedeutend geringerer Stereoselektivität (Schema 9b).

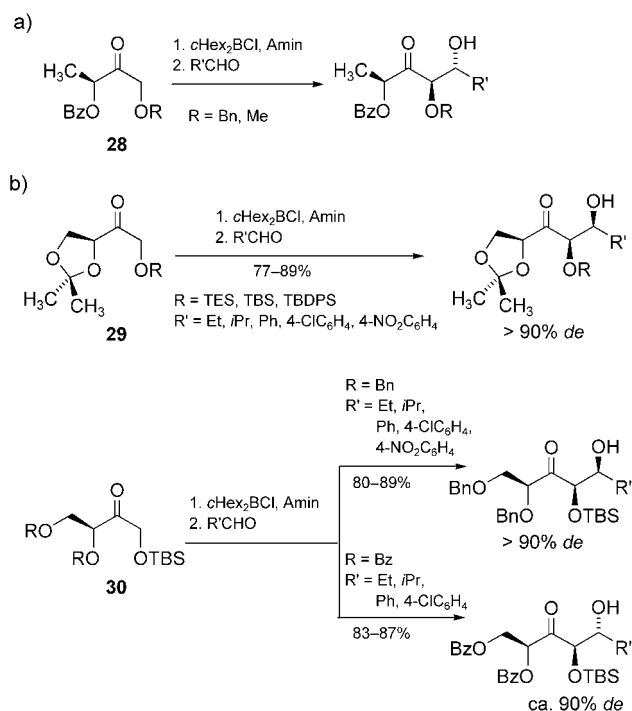


**Schema 9.** Borvermittelte Aldolreaktionen geschützter DHA-Derivate. Piv = Pivaloyl, TES = Triethylsilyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Diese Ergebnisse erinnern an Untersuchungen von Paterson et al. zu  $\alpha$ -oxysubstituierten Diethylketonen.<sup>[25]</sup> Ein einfacher Wechsel der Schutzgruppe von Bn zu Bz hat in der Aldolreaktion eine Umkehr der Stereoselektivität von *syn* nach *anti* zur Folge (siehe unten). Carda und Marco et al. untersuchten ebenso DHA-Derivate mit zwei unterschiedlichen Schutzgruppen. Die dabei erhaltenen Ergebnisse scheinen dem Chelatmodell zu widersprechen, mit dem Paterson die Umkehr der Stereoselektivität in seinem Fall zu erklären versuchte.<sup>[24, 25a, 26, 27]</sup>

Das Problem bei DHA-Derivaten mit zwei unterschiedlichen Schutzgruppen liegt in der Regioselektivität,<sup>[24]</sup> doch

für die Bildung von Borenolaten tritt dieses nicht mehr auf, falls man zu höher substituierten Analoga übergeht. Wie in Schema 10 zusammengefasst, genügt zu diesem Zweck schon



**Schema 10.** Borvermittelte Aldolreaktionen von  $\alpha$ -substituierten DHA-Derivaten. Bz = Benzoyl.

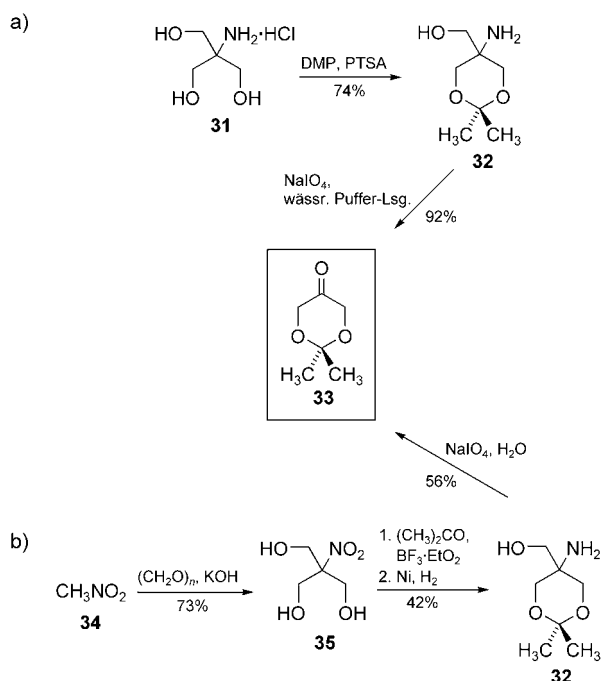
eine Methylgruppe. Paterson et al.<sup>[28]</sup> und andere<sup>[29]</sup> verwendeten die Derivate **28** in hoch *anti*-selektiven Aldolreaktionen. Carda und Marco et al. zeigten, dass die Erythrulose-Derivate **29** und **30** ebenfalls in stereoselektiven Aldolreaktionen eingesetzt werden können.<sup>[30]</sup> Erwähnenswert ist weiterhin der Wechsel der Schutzgruppen in **30**, der mit einer Umkehr der Stereoselektivität einhergeht (vgl. Schema 9).

## 2.2. Cyclische Derivate

### 2.2.1. 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-Derivate

Unter den DHA-Derivaten nimmt 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**33**) eine Sonderstellung ein, weil es mit Abstand am häufigsten verwendet wird; im Folgenden werden als Acetal oder Ketal geschützte DHA-Derivate als „Dioxanon“-Derivate bezeichnet.

Bisher wurden zwei eng miteinander verwandte Synthesen für **33** beschrieben. Der erste Ansatz wurde von Hoppe et al. entwickelt: Er geht vom kommerziell erhältlichen 2-Amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol-Hydrochlorid (**31**) aus, das zunächst säurekatalysiert mit 2,2-Dimethoxypropan zum Acetal **32** umgesetzt wird (Schema 11 a).<sup>[31]</sup> Die nachfolgende Natriumperiodat-Spaltung führt zur Bildung von Formaldehyd und 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-imin, das in situ direkt zu 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**33**) hydrolysiert wird (68 % Ausbeute über zwei Stufen). Diese Synthese basiert auf unveröffentlichten Ergebnissen von Woodward



**Schema 11.** Die beiden gebräuchlichsten Ansätze zur Synthese von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on („Dioxanon“, **33**). DMP = 2,2-Dimethoxypropan, PTSA = *p*-Toluolsulfonsäure.

und Vorbrüggen und stellt heute den gebräuchlichsten Zugang zum Dioxanon **33** dar. Die Originalvorschrift von Hoppe wurde später von verschiedenen Gruppen leicht modifiziert.<sup>[32]</sup>

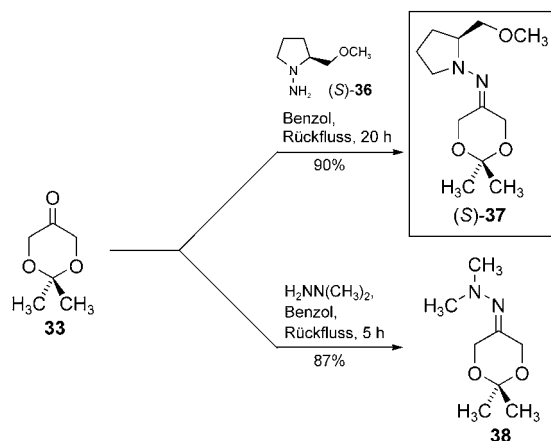
Die zweite Herstellungsmethode für das Dioxanon **33** umfasst eine vierstufige Synthese ausgehend von Nitromethan (**34**; Schema 11 b):<sup>[33]</sup> Eine basenkatalysierte Nitroaldolreaktion mit Paraformaldehyd ergab 2-Hydroxymethyl-2-nitropropan-1,3-diol (**35**). Nach Lewis-Säure-katalysierter Acetalisierung und Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator erhielt man den  $\beta$ -Aminoalkohol **32**, der wiederum mit Natriumperiodat gespalten wurde. Die Ausbeute für diese vierstufige Sequenz war allerdings deutlich geringer (17 %).<sup>[34,35]</sup>

Majewski et al. untersuchten, ob auch eine Synthese direkt von DHA (**4**) ausgehend möglich sei.<sup>[35]</sup> Das kommerziell erhältliche Dimer von DHA kann bei höheren Temperaturen in das Monomer gespalten werden. Alle Versuche, das Monomer oder das Dimer unter sauren Bedingungen mit Aceton umzusetzen, führten jedoch nur zur Bildung von Kondensationsprodukten. Es wurde daher vermutet, dass das Dimer schneller reagiert als das Monomer.

### 2.2.1.1. Die SAMP/RAMP-Hydrasonmethode

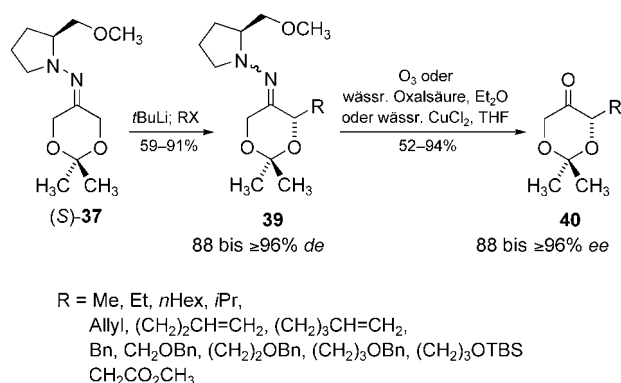
Die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe zählt zu den wichtigsten Transformationen der organischen Synthese. Unsere Arbeitsgruppe hat in diesem Zusammenhang durch die Entwicklung der SAMP/RAMP-Hydrasonmethode beigetragen.<sup>[36]</sup> Ihre Anwendung auf das Dioxanon **33** stellt der asymmetrischen Synthese ein sehr

nützliches chirales DHA-Äquivalent zur Verfügung. Die Umsetzung von Dioxanon **33** mit (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP, (*S*)-**36**) oder dessen Enantiomer RAMP unter Entfernen des bei der Reaktion entstehenden Wassers führt zum SAMP-Hydrason (*S*)-**37** bzw. zu dessen Enantiomer (*R*)-**37**. Das entsprechende *N,N*-Dimethylhydrason **38**, das sich ebenfalls für einige Anwendungen als sehr nützlich erwiesen hat, wird unter ähnlichen Bedingungen erhalten (Schema 12).<sup>[37]</sup>



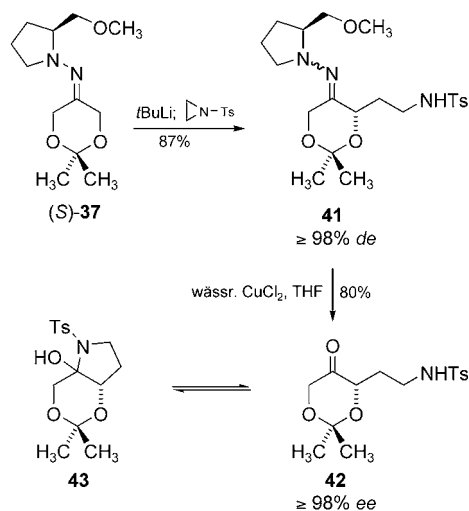
**Schema 12.** Synthese des SAMP-Hydrasons (*S*)-**37** und des *N,N*-Dimethylhydrasons **38** von Dioxanon **33**.

Die erste erfolgreiche Anwendung von (*S*)-**37** gelang unserer Gruppe 1989 mit einer hoch stereoselektiven  $\alpha$ -Alkylierung.<sup>[33a,38]</sup> In der Folge konnte diese Methode auf viele unterschiedliche Klassen von Elektrophilen ausgedehnt werden. Deprotonierung von (*S*)-**37** mit *tert*-Butyllithium und Abfangen des so erhaltenen Lithium-Azaenolats mit verschiedenen Elektrophilen ergab die  $\alpha$ -alkylierten Hydrasone **39** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (88 bis  $\geq 96$  % *de*). Das Auxiliar wurde anschließend racemisierungsfrei abgespalten – entweder oxidativ mit Ozon bei tiefer Temperatur oder in Zweiphasensystemen (wässrige Kupfer(II)-chlorid<sup>[39a]</sup> oder Oxalsäure-Lösungen<sup>[39b]</sup> zusammen mit einem organischen Cosolvens, z. B. Et<sub>2</sub>O oder THF). Die Ozonolyse ist eine milde und schnelle Spaltungsmethode, die die Acetal-Schutzgruppe unberührt lässt und eine Wiederverwendung des chiralen Auxiliars ermöglicht (durch Reduktion des Nitrosamins, das bei der Abspaltung entsteht). Nur im Fall von Substraten mit weiteren Doppelbindungen mussten größere Mengen an Nebenprodukten abgetrennt werden. Die Verfahren in Zweiphasensystemen haben gegenüber der Ozonolyse den Vorteil, dass nicht das toxische Nitrosamin gebildet wird. Darüber hinaus gelingt bei der Oxalsäure-Spaltung die Wiedergewinnung des chiralen Auxiliars durch Extraktion der wässrigen Phase nach Zugabe von Base. Die Spaltung mit Kupfer(II)-chlorid ist für solche Substrate ratsam, die unter den Bedingungen der beiden anderen Spaltungsmethoden nur leidlich stabil sind (z. B. Substrate mit Doppelbindungen oder säureempfindliche Gruppen). Insgesamt wurde ein hoch effizienter enantioselektiver Zugang zu den DHA-Derivaten **40** entwickelt (Schema 13).<sup>[33a,39]</sup>



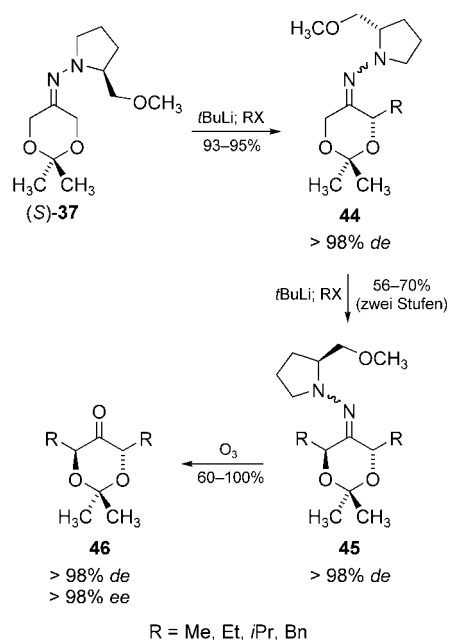
**Schema 13.** Effiziente asymmetrische Synthesen der  $\alpha$ -substituierten Dioxanonderivate **40** durch  $\alpha$ -Alkylierung von (*S*)-**37**.

$\alpha$ -Alkylierungen sind jedoch nicht auf Alkylhalogenide als Elektrophile beschränkt. Wir konnten zeigen, dass sich diese Reaktion auch mit Tosylaziridin durchführen lässt (Schema 14).<sup>[40]</sup> So war das  $\gamma$ -Aminohydrazone **41** annähernd diastereomerenrein und in sehr hoher Ausbeute zugänglich. Das entsprechende  $\gamma$ -Aminoketon **42**, das nach Kupfer(II)-chlorid-vermittelter Spaltung erhalten wurde, lag im Gleichgewicht mit seinem *N,O*-Halbacetal **43** vor (als ein einziges Diastereomer; die relative Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrum wurde nicht aufgeklärt).



**Schema 14.** Verwendung von Tosylaziridin als Elektrophil in der  $\alpha$ -Alkylierung von (*S*)-**37**.

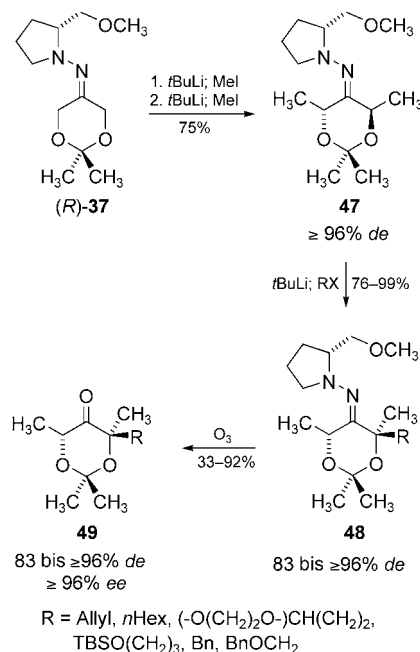
Dieses Monoalkylierungskonzept wurde schließlich durch die Einführung eines zweiten Substituenten in  $\alpha'$ -Position erweitert.<sup>[41]</sup> Die durch die erste Alkylierung erhaltenen Hydrazone **44** konnten nach wässriger Aufarbeitung direkt in der zweiten Alkylierung eingesetzt werden. Die Alkylierung in  $\alpha'$ -Position wurde dabei analog zur Alkylierung in  $\alpha$ -Position durchgeführt. Nach Ozonolyse der dialkylierten Hydrazone **45** wurden die *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Ketone **46** in guten Gesamtausbeuten und mit ausgezeichneten Diastereomeren- und Enantiomerenerüberschüssen erhalten (> 98% *de*, > 98% *ee*; Schema 15). Allgemeine Vorschriften für die  $\alpha$ -



**Schema 15.** Synthese der geschützten *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Ketodiale **46**.

Alkylierung, die  $\alpha,\alpha'$ -Dialkylierung und die ozonolytische Abspaltung des Auxiliars sind beschrieben worden. Sie eröffnen einen zuverlässigen Zugang zu verschiedenen  $\alpha$ - und  $\alpha,\alpha'$ -substituierten geschützten Ketodiolen in hohen Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität.<sup>[32c]</sup>

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass sich im Fall des symmetrischen Hydrazons **47** sogar ein dritter Alkylierungsschritt anschließen lässt (Schema 16).<sup>[42,43]</sup> Es sollte jedoch erwähnt werden, dass die Hydrazone **48** mit einem quartären

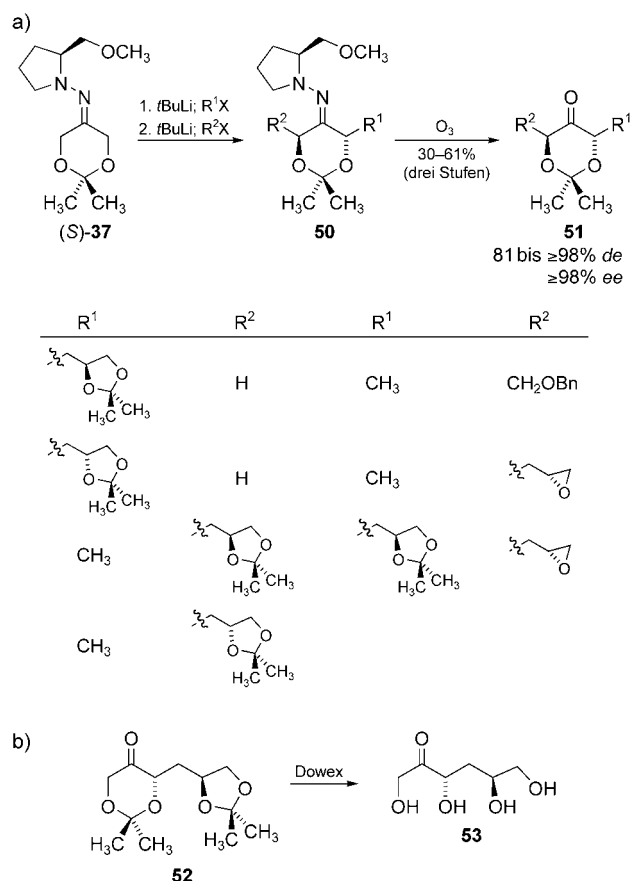


**Schema 16.** Alkylierung des symmetrisch  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierten Hydrazons **47**.

Stereozentrum nur mit Ozon zu den Ketonen gespalten werden konnten. Sterisch anspruchsvolle Elektrophile führten zu einer verminderten Stereodifferenzierung ( $\approx 0\%$  *de* für  $RX = iPrI$ ).

Diese verlässlichen Mono- und Dialkylierungen fanden in zahlreichen Synthesen Anwendung. Das erste Beispiel wurde 1993 von unserer Arbeitsgruppe im Zuge einer asymmetrischen Synthese von  $C_5$ - bis  $C_9$ -Desoxyzuckern beschrieben.<sup>[44]</sup> Solche Desoxyzucker sind charakteristische Teilstrukturen verschiedener Antibiotika wie Rifamycin S,<sup>[45]</sup> Amphotericin B<sup>[46]</sup> oder Palytoxin.<sup>[47]</sup> Außerdem spielen sie eine wichtige Rolle in Zelladhäsionsprozessen und bei durch die Wiederdurchblutung von Gewebe verursachten Schäden, die oft nach Organtransplantationen auftreten.<sup>[48]</sup> Ausgehend von (*S*)-**37** sind die Desoxyzucker durch Alkylierung mit Elektrophilen erhältlich, die sich von 4-Methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan oder/und 2-Methyloxiran ableiten. Die geschützten Ketodiole **51** konnten nach Ozonolyse schließlich in mäßiger Ausbeute über drei Stufen und mit ausgezeichneten Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüssen erhalten werden (81 bis  $\geq 98\%$  *de*,  $\geq 98\%$  *ee*; Schema 17 a).

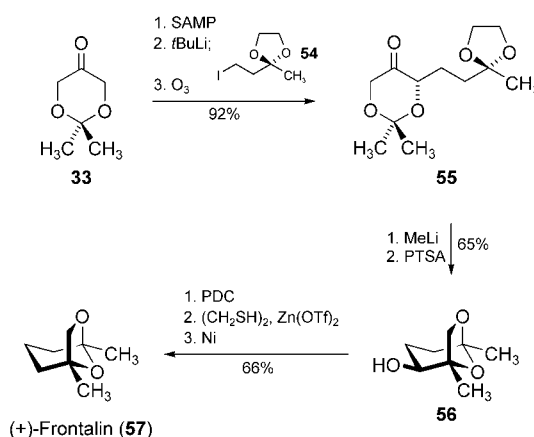
Demuyne et al. machten sich diese Methode in ihrer Synthese von 4-Desoxy-D-fructose (**53**) zunutze, die sie in Enzymaffinitätsstudien verwendeten.<sup>[49]</sup> Der letzte Schritt der Synthese, die Abspaltung beider Acetonid-Schutzgruppen in



**Schema 17.** a) Verwendung von (*S*)-**37** zur Synthese der unterschiedlich geschützten Desoxyzucker **51**; b) Synthese von 4-Desoxy-D-fructose (**53**) mithilfe dieser Methode.

**52**, gelang in Gegenwart des sauren Ionenaustauschers Dowex (Schema 17 b).

Majewski und Nowak verwendeten 2-(2-Iodethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**54**) als Elektrophil im  $\alpha$ -Alkylierungsschritt.<sup>[50]</sup> Nach ozonolytischer Abspaltung des Auxiliars konnten sie das Alkyldioxolan-substituierte Dioxanon **55** in sehr hoher Ausbeute isolieren. Durch Addition von Methyl-lithium an die nun freie Ketofunktion und anschließende Protonierung entstand ein sekundärer Alkohol, dessen *ee*-Wert zu 95 % bestimmt wurde. Säurekatalysierte intramolekulare Acetalisierung ergab **56**, dessen Hydroxygruppe in einer dreistufigen Sequenz entfernt wurde, was zu (+)-Frontalin (**57**), dem Aggregationspheromon von *Dendroctonus*-Käfern, führte (Schema 18).

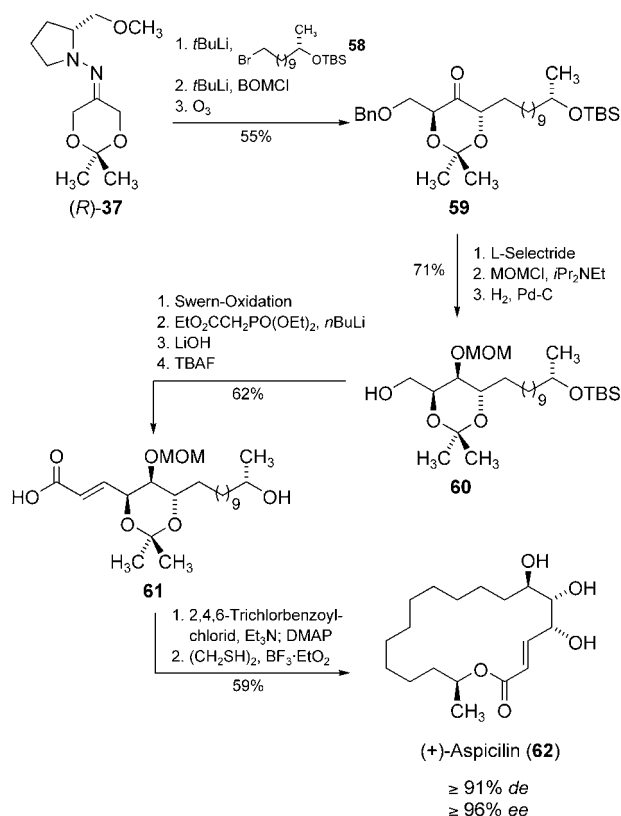


**Schema 18.** Asymmetrische Synthese von (+)-Frontalin (**57**). PDC = Pyridiniumdichromat.

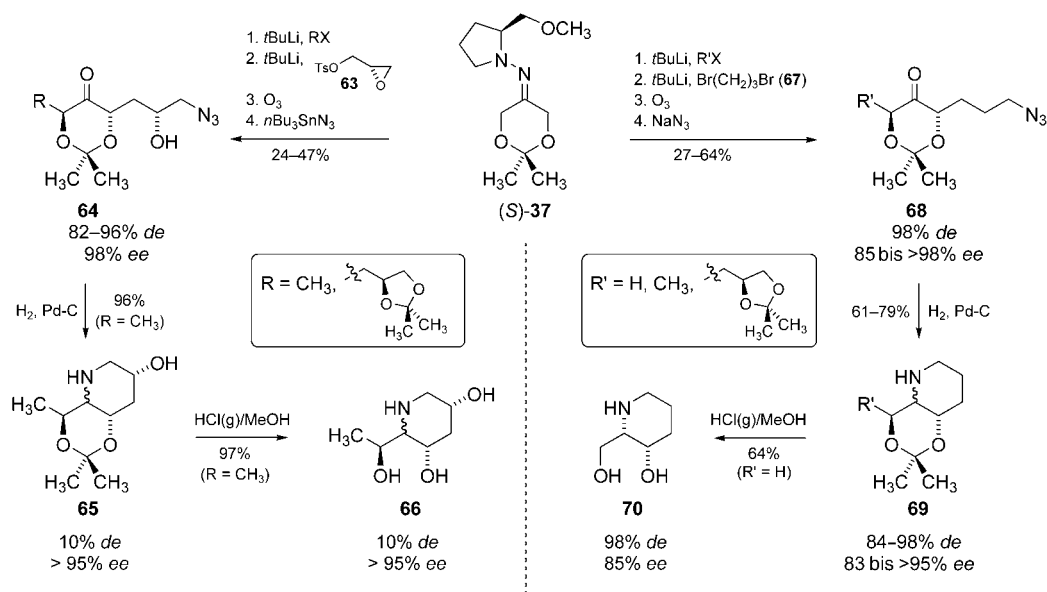
Einen weiteren Beitrag in diesem Zusammenhang leistete unsere Arbeitsgruppe mit der asymmetrischen Totalsynthese des Flechtenmacrolids (+)-Aspicilin (**62**) (Schema 19).<sup>[51]</sup> Das Schlüsselintermediat **59**, erhalten durch Dialkylierung von (*R*)-**37** mit **58** und BOMCl und nachfolgende Ozonolyse, konnte mit L-Selectride diastereoselektiv reduziert werden. Schutzgruppenmanipulationen lieferten **60**, aus dem die Vorstufe **61** für die Yamaguchi-Macrolactonisierung erhalten werden konnte. Cyclisierung und Entfernen der verbleibenden Acetal-Schutzgruppe ergaben schließlich den Naturstoff **62** mit der korrekten absoluten Konfiguration.

Die Auxiliarspaltung der substituierten SAMP/RAMP-Hydrazone **37** legt die Ketogruppe des Dioxanons wieder frei. Dies eröffnet eine Reihe weiterer Derivatisierungsmöglichkeiten, z.B. eine reduktive Aminierung unter Ringschluss. Auf diesem Wege waren neue Azazucker erhältlich (Schema 20).<sup>[52]</sup> Die entscheidenden Elektrophile im zweiten Alkylierungsschritt waren entweder (*S*)-1-Tosyloxy-2,3-epoxypropan (**63**) oder 1,3-Dibrompropan (**67**). Nach der Abspaltung des Auxiliars wurde in beiden Fällen eine Azidogruppe ins Molekül eingeführt – entweder durch eine nucleophile Ringöffnung des Epoxids mit  $nBu_3SnN_3$  oder durch eine nucleophile Substitution des Bromids mithilfe von Natriumazid. Die so erhaltenen Azide **64** bzw. **68** wurden dann mit Wasserstoff an Pd-C zu den Aminoketonen redu-





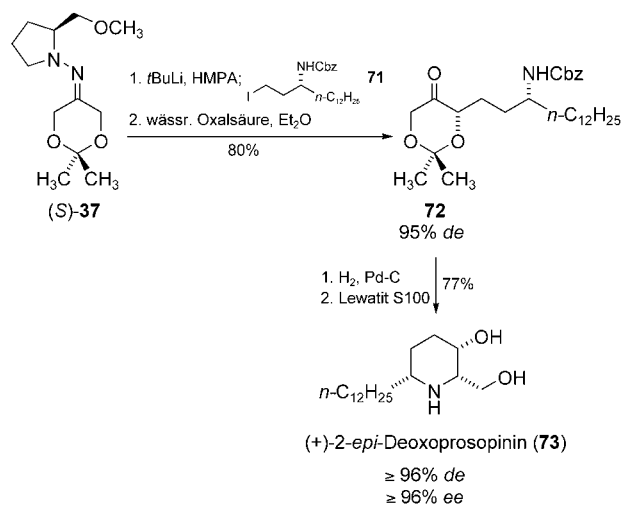
**Schema 19.** Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Aspicilin (62). BOM = Benzyloxymethyl, DMAP = *p*-Dimethylaminopyridin, MOM = Methoxymethyl.



**Schema 20.** Synthese verschiedener Azosucker ausgehend von (S)-37 durch eine Sequenz aus  $\alpha,\alpha'$ -Dialkylierung, Hydrazonspaltung und reduktiver Aminierung. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

ziert, die unter den Reaktionsbedingungen spontan eine reduktive Aminierung zu den substituierten Piperidinen **65** bzw. **69** eingingen. Die Synthese der Azosucker aus diesen Vorstufen unter Verwendung von HCl in Methanol ist anhand der Beispiele **66** und **70** exemplarisch gezeigt.

Im Falle von (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinin (**73**) wurde das stickstoffhaltige Elektrophil **71** zur Alkylierung herangezogen (Schema 21).<sup>[53]</sup> Die Hydrierung des geschützten Amino-

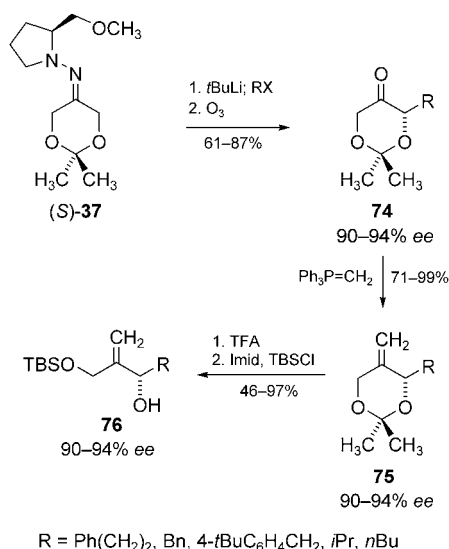


**Schema 21.** Asymmetrische Totalsynthese von (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinin (**73**). Cbz = Benzyloxycarbonyl, HMPA = Hexamethylphosphortriamid.

ketons **72** an Pd-C führte zur Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe, gefolgt von einer reduktiven Aminierung. Nach dem Entfernen der Acetal-Schutzgruppe wurde die Zielverbindung **73** mit ausgezeichneter Stereoselektivität erhalten (≥ 96% de, ≥ 96% ee).

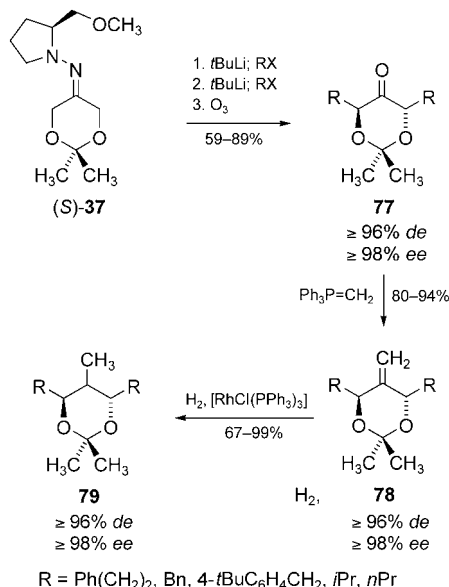
Eine weitere Möglichkeit für die Hydrazonalkylierung und anschließende Derivatisierung der entschützten Carbonylfunktion konnte mit der asymmetrischen Synthese einfach geschützter „doppelter Allylalkohole“ gezeigt werden.<sup>[54]</sup> Doppelte Allylalkohole sind als Untereinheiten in vielen Naturstoffen anzutreffen, z. B. in ionophoren Metaboliten, die aus Meereschwämmen und Mikroorganismen isoliert wurden.<sup>[55]</sup> Ausgehend vom Dioxanon-Hydrazon (S)-37 konnten nach bekanntem Muster verschiedene  $\alpha$ -substituierte geschützte Ketodiole **74** synthetisiert werden (90–94% ee; Schema 22). Eine racemisierungsfreie Wittig-Methylenierung dieser Ketone lieferte

die exocyclischen Olefine **75**. Nach Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe und selektiver Einführung einer TBS-Schutzgruppe an der primären Hydroxyfunktion erhielt man schließlich die einfach geschützten doppelten Allylalkohole **76** in sehr guten Ausbeuten.



**Schema 22.** Synthese einfach geschützter „doppelter Allylalkohole“ **76**. Imid = Imidazol, TFA = Trifluoressigsäure.

Wie in Schema 23 dargestellt, konnte die Wittig-Methylierung auch auf die  $\alpha,\alpha'$ -dialkylierten Ketone **77** übertragen werden.<sup>[56]</sup> Hydrierung der Doppelbindung in **78** lieferte die

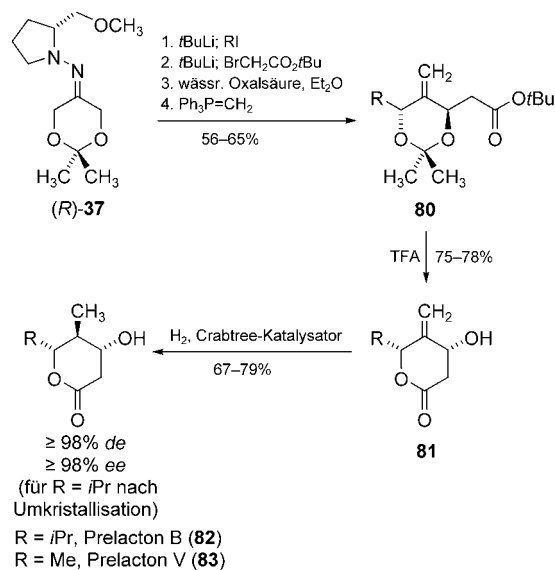


**Schema 23.** Synthese der geschützten  $\text{C}_2$ -symmetrischen 2-Methyl-1,3-diole **79**.

2-methylsubstituierten geschützten 1,3-Diole **79** in sehr guten Ausbeuten und mit sehr hohen Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüssen. Im Hydrierungsschritt entsteht dabei kein neues Stereozentrum, da der olefinische Vorläufer  $\text{C}_2$ -symmetrisch ist.

Eine diastereoselektive Reduktion der Doppelbindung unterschiedlich substituierter *exo*-Olefine wie **80** scheint nahezu unmöglich. Mithilfe eines kleinen Tricks kann dieses

Problem aber (in einigen wenigen Fällen) umgangen werden, wie im Zuge der asymmetrischen Synthese der Prelactone B und V gezeigt wurde (Schema 24).<sup>[57]</sup> Das Intermediat **80**

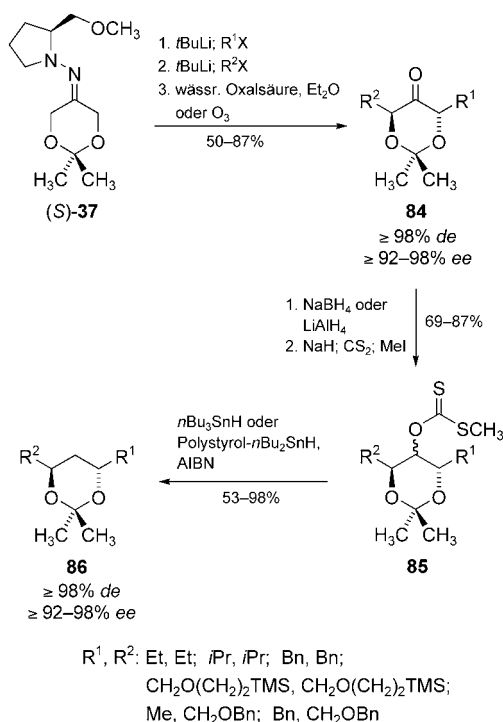


**Schema 24.** Asymmetrische Synthese der Prelactone B (**82**) und V (**83**).

wurde zunächst mit TFA zum  $\beta$ -Hydroxylacton **81** umgeestert. Durch die Verwendung des Crabtree-Katalysators<sup>[58]</sup> konnten wir uns die freie Hydroxygruppe als dirigierende Gruppe zunutze machen. Dieses Vorgehen führte zu den Prelactonen B (**82**) und V (**83**) in hoher Stereoisomerenreinheit.

Die  $\alpha,\alpha'$ -Dialkylierungen des Hydrazons **37** eröffnen ebenfalls einen stereoselektiven Zugang zu geschützten *anti*-1,3-Diolen. Da 1,3-Diole wichtige Untereinheiten der Polyenmacrolide darstellen, sind neue stereoselektive Synthesen von 1,3-Polyolketten immer noch von großem Interesse.<sup>[59]</sup> In unserem Ansatz wurden die  $\alpha,\alpha'$ -dialkylierten Dioxanone **84** (wiederum aus (*S*)-**37** erhalten) zunächst mit  $\text{LiAlH}_4$  oder  $\text{NaBH}_4$  unselektiv zu sekundären Alkoholen reduziert,<sup>[60]</sup> die dann in einer Sequenz aus Xanthogenatbildung und Barton-McCombie-Reaktion (mit  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  oder dessen polymergebundenem Äquivalent Polystyrol- $n\text{Bu}_2\text{SnH}$ ) desoxygeniert werden konnten (Schema 25). Auf diese Weise erhielten wir die geschützten *anti*-1,3-Diole **86** in guten Ausbeuten (31–69 % über sechs Stufen) praktisch diastereomerenrein und mit guten Enantiomerenüberschüssen.

Nachfolgend konnte gezeigt werden, dass eine solche Reaktionssequenz nicht nur auf einfache Dioxanon-Systeme wie **84** anwendbar ist, sondern auch iterativ wiederholt werden kann (Schema 26).<sup>[61]</sup> Die zugrunde liegende Idee dabei war, die desoxygenierten Dioxanone, d. h. die Dioxane, in Elektrophile umzuwandeln, mit denen das Dioxanon-Hydrazon (*S*)-**37** wieder alkyliert werden konnte. Zu diesem Zweck wurde  $\text{BOMCl}$  als Elektrophil im zweiten Alkylierungsschritt eingesetzt, da sich die Benzyloxygruppe in einer einfachen dreistufigen Sequenz in das Iodid umwandeln ließ.

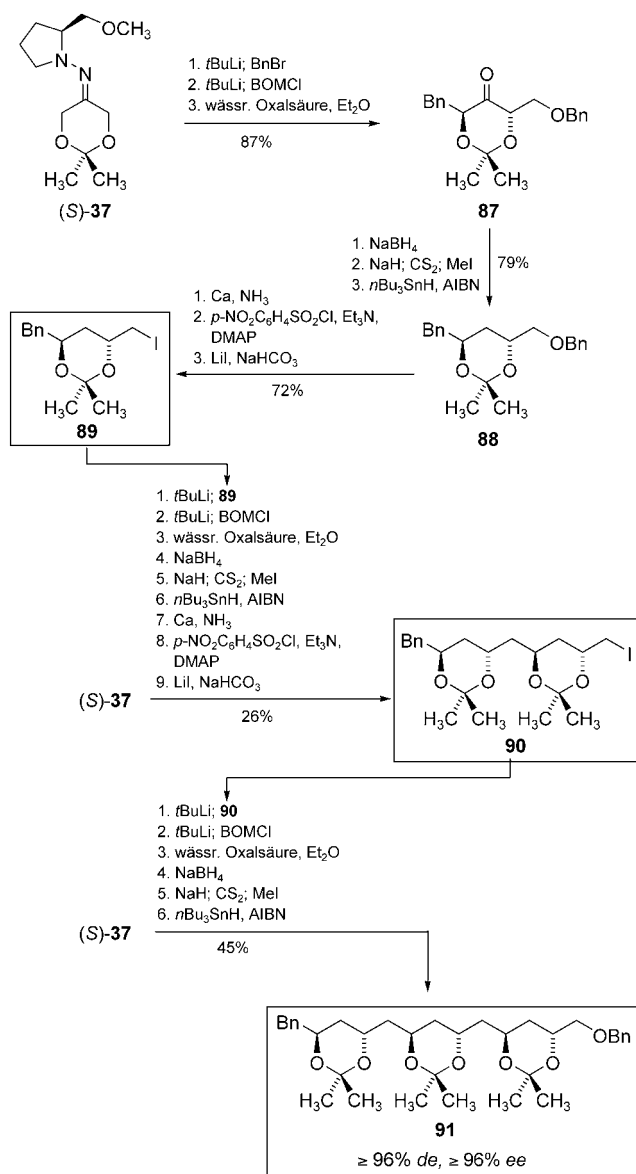


**Schema 25.** Synthese der geschützten *anti*-1,3-Diole **86**.  
 AIBN = Azoisobutyronitril, TMS = Trimethylsilyl.

Auf diese Weise wurden zunächst die Elektrophile **89** und **90** und schließlich das all-*anti*-1,3-Polyol **91** mit ausgezeichneter Stereoselektivität erhalten (≥ 96% *de*, ≥ 96% *ee*).

Diese Methode fand Anwendung in der asymmetrischen Totalsynthese beider Enantiomere von Streptenol A (**94**), einem Sekundärmetaboliten verschiedener *Streptomyces*-Spezies.<sup>[62]</sup> (+)-Streptenol A ist ein starker Inhibitor der Cholesterol-Biosynthese mit Antitumor- und immunstimulierender Aktivität.<sup>[63]</sup> Unsere Synthese beruhte auf der Herstellung des Schlüsselintermediats **92** durch sequenzielle  $\alpha$ -Alkylierung, Auxiliarspaltung und Desoxygenierung ausgehend von Dioxanon-RAMP-Hydrason (*R*)-**37** (Schema 27). Entfernen der TBS-Schutzgruppe und TPAP-katalysierte Oxidation führten zum Aldehyd **93**, der in drei weiteren Stufen zu (+)-Streptenol A (**94**) umgesetzt wurde. Das andere Enantiomer wurde analog aus dem Dioxanon-SAMP-Hydrason (*S*)-**37** erhalten. Die jüngste Anwendung dieser Methode ermöglichte die asymmetrische Totalsynthese der Attenole A und B.<sup>[64]</sup>

Wenn man von den beiden großen Abschnitten über die Dioxanon-SAMP/RAMP-Hydrasonchemie und die 1,3-Dioxinchemie absieht, zeigen die in diesem Aufsatz vorgestellten Beispiele, dass DHA-Derivate in Analogie zur Natur hauptsächlich als Donorkomponenten in Aldolreaktionen Verwendung gefunden haben. Mit der SAMP/RAMP-Hydrasonmethode haben wir ebenfalls einen Beitrag zu diesem Gebiet geleistet, wenngleich die Aldolreaktion nicht mit dem Hydrason (*S*)-**37** direkt durchgeführt wird. Statt dessen wendet man den „Silyl-Trick“ an: Man führt zunächst durch  $\alpha$ -Silylierung eine sterisch anspruchsvolle Silylgruppe in ein Hydrason ein.<sup>[65]</sup> Diese Gruppe wirkt in der nachfolgenden

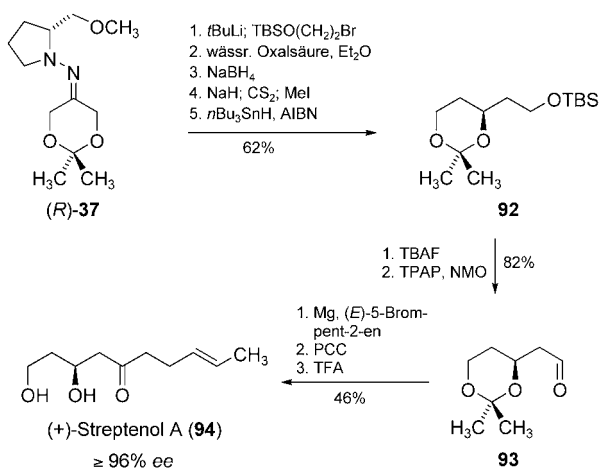


**Schema 26.** Iterative Synthese von all-*anti*-1,3-Polyolen.

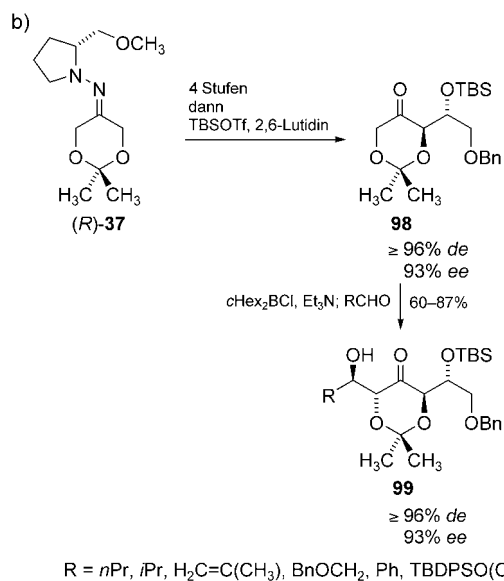
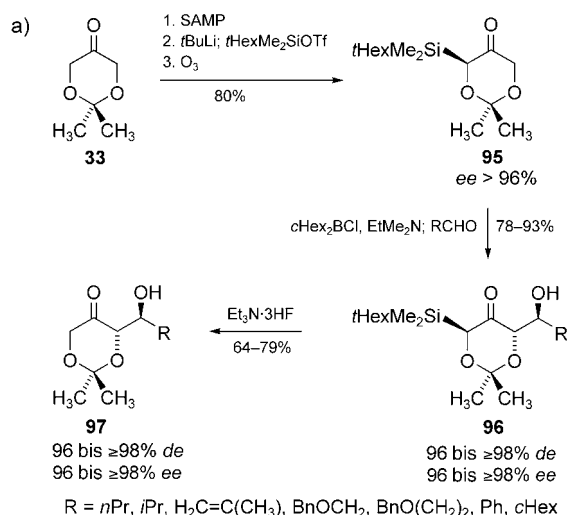
Reaktion der Carbonylverbindung, die man nach Auxiliarspaltung erhält, dirigierend und wird anschließend entfernt. Die entsprechende Sequenz ist für das Dioxanon-System in Schema 28a dargestellt. Die Aldolreaktion selbst verläuft dabei über das Dicyclohexylborenolat.<sup>[66]</sup> Darüber hinaus kann die durch die erste Aldolreaktion eingeführte Chiralität eine zweite Aldolreaktion auf der anderen Seite des Moleküls steuern (vgl. die Synthese von **99**, Schema 28b).<sup>[67]</sup> Dieser schnelle Aufbau von 1,2-Polyolen könnte als Einstieg in die Naturstoff-Familie der Styryllactone dienen.<sup>[68]</sup>

Majewski und Nowak untersuchten Aldolreaktionen des Dicyclohexylborenolats des unsubstituierten Dioxanons **33**, die erzielten Diastereoselektivitäten waren aber etwas geringer (92% *de* für Pivalaldehyd und Benzaldehyd).<sup>[69,70]</sup>

Aldolreaktionen lassen sich dann mit lithiierten SAMP/RAMP-Hydrasonen direkt durchführen, wenn man nur am  $\alpha$ -Zentrum eine hohe asymmetrische Induktion erzielen will.

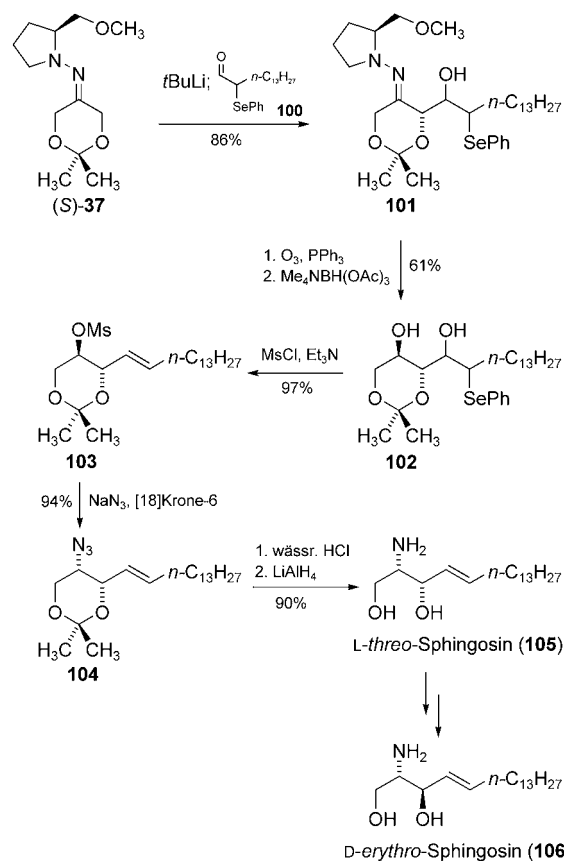


**Schema 27.** Asymmetrische Synthese von (+)-Streptenol A (**94**). PCC = Pyridiniumchlorochromat, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, TPAP = Tetrapropylammonium-perruthenat.



**Schema 28.** a) Asymmetrische Aldolreaktion mit (*S*)-**37** unter Anwendung des „Silyl-Tricks“; b) Sequenz mit einer zweiten Aldolreaktion.

Dies wurde in effizienten enantioselektiven  $\alpha$ -Alkenylierungen von Aldehyden und Ketonen unter Verwendung von  $\alpha$ -Phenylselenenylaldehyden demonstriert. Hier nämlich ging die stereochemische Information des  $\beta$ -Zentrums später unter Bildung einer Doppelbindung verloren.<sup>[71]</sup> Die Anwendung dieser Methode auf das Hydrazon (*S*)-**37** ermöglichte hoch stereoselektive Synthesen von *L*-threo-Sphingosin (**105**) und *D*-erythro-Sphingosin (**106**), den Untereinheiten vieler Glycosphingolipide, Ganglioside und Ceramide mit breiter biologischer Aktivität (Schema 29).<sup>[72]</sup> Nachdem **101** über eine

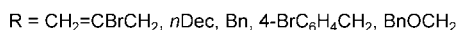
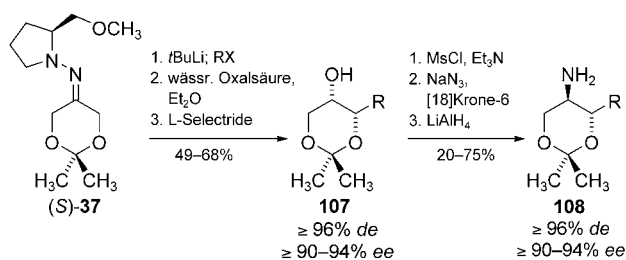


**Schema 29.** Asymmetrische Synthesen von *L*-threo-Sphingosin (**105**) und *D*-erythro-Sphingosin (**106**).

solche Aldolreaktion hergestellt worden war, musste das Auxiliar vorsichtig abgespalten werden, um eine oxidative Eliminierung von Selenoxid zu vermeiden. Das so erhaltene Keton konnte mit Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid hoch *anti*-selektiv zu **102** reduziert werden. Umsetzung von Diol **102** mit Methansulfonylchlorid lieferte das Mesylat **103** als einziges Stereoisomer mit ausschließlich *E*-konfigurierter Doppelbindung. Aus dem Mesylat wurde der Naturstoff *L*-threo-Sphingosin (**105**) dann durch Standardtransformationen synthetisiert. *D*-erythro-Sphingosin (**106**) war ausgehend von seinem Epimer **105** in fünf weiteren Stufen mit einer Mitsunobu-Inversion als Schlüsselschritt zugänglich.

In engem Bezug zum vorigen Abschnitt steht unsere kürzlich veröffentlichte asymmetrische Synthese von *anti*-2-Amino-1,3-diole (Schema 30).<sup>[73]</sup> Hier wurden die interme-



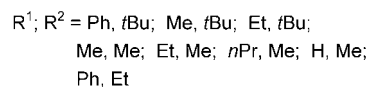
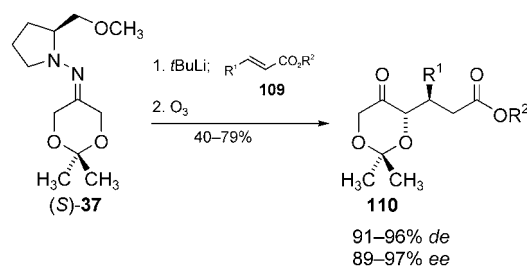


**Schema 30.** Synthese der geschützten *anti*-2-Amino-1,3-diole **108**.

diären  $\alpha$ -substituierten Dioxanone mit L-Selectride reduziert, was zur *cis*-Konfiguration bezüglich der Stereozentren an C-4 und C-5 des Dioxanonringes führte. Die so erhaltenen Alkohole **107** wurden, ähnlich wie in Schema 29 gezeigt, in die Amine **108** überführt.

Mit dem Hydrazone (*S*)-**37** lassen sich nicht nur Alkylierungen und Aldolreaktionen, sondern auch Michael-Reaktionen höchst stereoselektiv durchführen.<sup>[74]</sup> Hierzu wurden die *E*-konfigurierten Ester **109** an das Lithium-Azaenolat von (*S*)-**37** addiert (Schema 31). Nach ozonolytischer Spaltung des Auxiliars konnten die geschützten 4,6-Dihydroxy-5-oxoester **110** in mäßigen bis guten Ausbeuten und sehr guten Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüssen isoliert werden (91–96% *de*, 89–97% *ee*).

Abschließend soll in diesem Abschnitt noch eine zielgerichtete Synthese vorgestellt werden, die wir für die von Erickson und Kempf et al. eingeführten C<sub>2</sub>-symmetrischen HIV-1-Protease-Inhibitoren der allgemeinen Formel **111** entwickelt haben.<sup>[75]</sup> Ausgehend von Hydrazone (*S*)-**37** konnte das einfach geschützte Triol **112** in hervorragender Ausbeute über sechs Stufen synthetisiert werden (Schema 32).<sup>[37]</sup> Die Substitution beider freier Hydroxygruppen unter Inversion beider Stereozentren ergab das Diazid **113**, das in nur zwei weiteren Stufen zur Zielverbindung **114** umgesetzt werden konnte. Ausgehend vom Dioxanondimethylhydrazone **38** wurde das Racemat dieses HIV-1-Protease-Inhibitors erhalten. Die Abfolge der Syntheseschritte war identisch, führte jedoch diesmal zur *meso*-Verbindung *meso*-**112**. Die Substitution der Hydroxygruppen erfolgte nun unter Mitsunobu-Bedingungen, wodurch



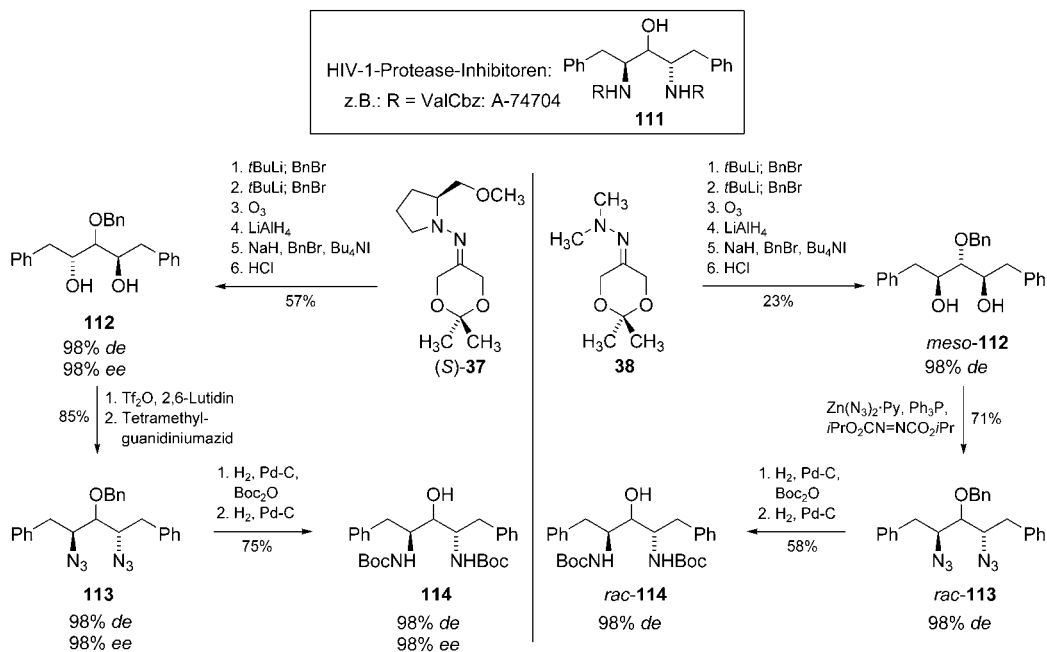
**Schema 31.** Asymmetrische Michael-Additionen an Enoate unter Verwendung von lithiiertem (*S*)-**37** als chiraalem Nucleophil.

nur eines der beiden Stereozentren invertiert wurde: *meso*-**122** lieferte somit nicht *meso*-**113**, sondern *rac*-**113**. Reduktion, Einführung der Boc-Schutzgruppe und Debenzylierung unter den gleichen Bedingungen wie für das nichtracemische Produkt ergaben schließlich den *N*-Boc-geschützten Aminoalkohol *rac*-**114** mit einem Diastereomerenüberschuss von 98%.

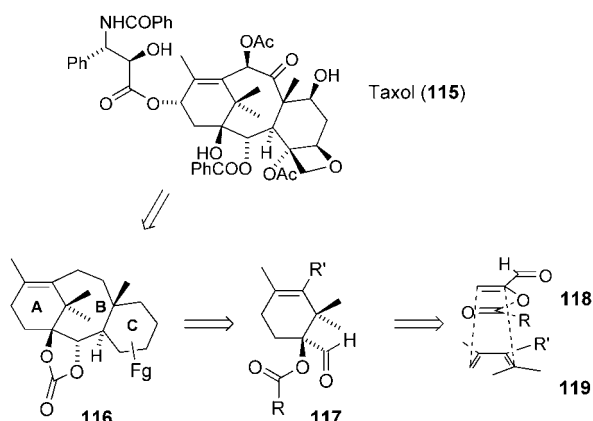
### 2.2.1.2. Die 1,3-Dioxin-Methode

Eine weitere nützliche Anwendung des Dioxanons **33** in der organischen Synthese ist die 1,3-Dioxin-Methode, die Funk et al. in den vergangenen neun Jahren entwickelt haben.

Um verschiedene Derivate von Taxol (**115**) zugänglich zu machen, war die stereoselektive Synthese eines entsprechend funktionalisierten carbocyclischen Taxan-Gerüsts **116** erforderlich, das Funk et al. gemäß der retrosynthetischen Analyse



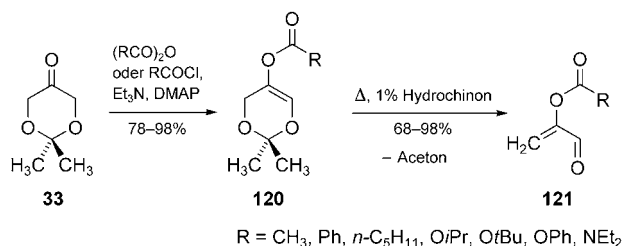
**Schema 32.** Asymmetrische (links) und symmetrische (rechts) Synthese der HIV-1-Protease-Inhibitoren **111**. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.



**Schema 33.** Retrosynthese von Taxol (**115**) mit einer intermolekularen Diels-Alder-Cycloaddition als Schlüsselschritt.

in Schema 33 auf die Bildung des A-Rings **117** zurückführen. Da **117** ein substituiertes Cyclohexen darstellt, besteht der sinnvollste Ansatz wohl in einer intermolekularen Diels-Alder-Cycloaddition zwischen einem Dien **119** und einem 2-(Acyloxy)acrolein **118**.<sup>[76]</sup>

Da es zu jenem Zeitpunkt noch keine milde und flexible Synthese solcher Dienophile gab, entwickelten Funk et al. eine neue Strategie, die auf ihrer Beobachtung aufbaute, dass 4-Alkyl-4H-1,3-dioxine sehr leicht eine Retrocycloaddition zu 3-Alkylacroleinen und Formaldehyd eingehen.<sup>[77]</sup> Ausgehend von Dioxanon **33** wurde zunächst eine O-Acylierung durch Umsetzung mit Triethylamin/DMAP und verschiedenen Anhydriden, Chlorameisensäureestern oder Carbamoyl-



**Schema 34.** Synthese der 2-(Acyloxy)acroleine **121**.

halogeniden vorgenommen (Schema 34). Alle so erhaltenen 5-(Acyloxy)dioxine **120** gingen eine glatte Retrocycloaddition ein und lieferten die erwünschten 2-(Acyloxy)acroleine **121** unter Abspaltung von Aceton.<sup>[76]</sup> Die Retrocycloaddition wurde durch Erhitzen in Gegenwart geringer Mengen Hydrochinon eingeleitet.

Die 2-(Acyloxy)acroleine **121** wurden dann in Diels-Alder-Cycloadditionen eingesetzt – entweder in situ aus den entsprechenden 5-(Acyloxy)dioxin-Vorstufen gebildet (Einträge 1 und 2) oder in reiner Form (Einträge 3–7, Tabelle 1). In diesem Zusammenhang sind zwei Beobachtungen erwähnenswert: 1) 2-(Acyloxy)acroleine **121** konnten in Cycloadditionen mit elektronenreichen Alkenen und in Gegenwart von Lanthanoid-Katalysatoren wie  $[\text{Yb}(\text{fod})_3]$  ( $\text{fod} = 1,1,1,2,2,3,3\text{-Heptafluor-7,7-dimethyloctan-4,6-dionat}$ ) auch

**Tabelle 1:** Diels-Alder-Cycloadditionen von 2-(Acyloxy)acroleinen **121** an Diene.

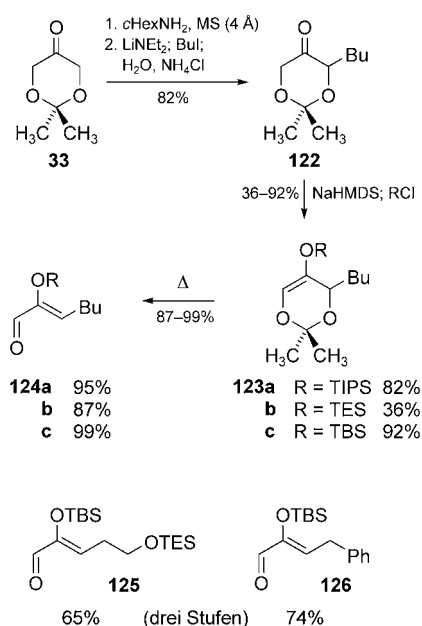
Nr.	Dien/Heterodienophil	R in <b>121</b>	Addukt	Ausbeute [%]
1		Ph		68
2		Ph		71
3		Ph		69
4		$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$		85
5		Ph		78
6		$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$		95
7		OiPr		90

als Heterodiene fungieren (Eintrag 5), und 2) die Reaktionen mit vierfach substituierten Alkenen konnten soweit optimiert werden, dass die gesuchten funktionalisierten A-Ring-Synthone in hohen Ausbeuten zugänglich wurden (Einträge 6 und 7).

Die 4H-4-Alkyl-5-(trialkylsiloxy)-1,3-dioxine lieferten ebenfalls erstaunlich gute Ergebnisse (Schema 35).<sup>[78]</sup> Wieder vom Dioxanon **33** ausgehend, wurde zunächst über das entsprechende Cyclohexylimin in  $\alpha$ -Stellung mit Iodbutan alkyliert. Das unter kinetischen Bedingungen gebildete Lithiumenolat des butylierten Dioxanons **122** wurde mit verschiedenen Trialkylsilylchloriden zu den 4H-4-Alkyl-5-(trialkylsiloxy)-1,3-dioxinen **123a–c** abgefangen. Die bekannte Retrocycloaddition unter Erhitzen lieferte die (Z)-2-(Trialkylsiloxy)-2-enale **124a–c** als jeweils einzige Stereoisomere in ausgezeichneten Ausbeuten. Die (Z)-2-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2-enale **125** und **126** wurden analog hergestellt.

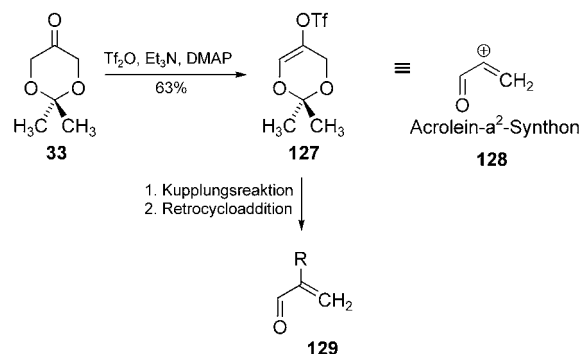
Daraufhin wurden die (Z)-2-(Trialkylsiloxy)-2-enale **124–126** in Sasaki-artigen [4+3]-Cycloadditionen mit Dienen in Gegenwart verschiedener Lewis-Säuren getestet. Viele dieser Reaktionen verliefen mit ausgezeichneter Regio- und/oder Stereoselektivität (Tabelle 2).

Funk et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass diese einfache Retrocycloaddition nicht auf 5-oxysubstituierte 1,3-Dioxine als Substrate beschränkt ist. Um Zugang zu 1,3-Dioxinen zu erhalten, deren Substituenten in 2-Position von RO verschieden sind, synthetisierten sie das Vinyltriflat **127**,



**Schema 35.** Synthese der 2-(Trialkylsiloxy)acroleine **124a–c**, **125** und **126**.

das in verschiedenen (hauptsächlich palladiumkatalysierten) Kupplungsreaktionen untersucht wurde (Schema 36, Tabelle 3).<sup>[79]</sup> Die dabei erhaltenen Ergebnisse zeigen eindrucks-



**Schema 36.** Synthese 2-substituierter Acroleine über das Triflat **127** als Äquivalent des Acrolein- $\alpha^2$ -Synthons **128**.

voll, dass mit diesem Ansatz eine ganze Palette unterschiedlicher Derivate zugänglich wird. Retrocycloadditionen der Kupplungsprodukte ergaben die 2-substituierten Acroleine **129**, die wiederum Cycloadditionen mit Dienen oder elektronenreichen Olefinen eingingen. Insgesamt kann man das Vinyltriflat **127** also als Syntheseäquivalent eines Acrolein- $\alpha^2$ -Synthons **128** ansehen (Umpolung!).

Mithilfe der so erhältlichen 5-Acyl-1,3-dioxine gelang die erste Totalsynthese des cytotoxischen ( $\pm$ )-Euplotin (**136**; Schema 37).<sup>[80]</sup> Die bicyclische Acetal-Funktion des Paterno-Büchi-Photocycloaddukts **130** wurde zunächst Lewis-Säure-vermittelt geöffnet, und die nun freie Hydroxygruppe wurde acetyliert. Die so erhaltene Verbindung **131** wurde dann zum Iodid **132** umgesetzt, das als Elektrophil zur  $\alpha$ -Alkylierung des Dioxanonecyclohexylimins herangezogen wurde. Aus dem Dioxanon **133** wurde durch Triflat-Bildung und palladiumkatalysierte CO-Insertion (vgl. Eintrag 8 in Tabelle 3) das Schlüsselintermediat **134** synthetisiert. Eine Sequenz von Retrocycloaddition und intramolekularer Cycloaddition ergab **135**, aus dem der Naturstoff in drei weiteren Stufen erhalten werden konnte.

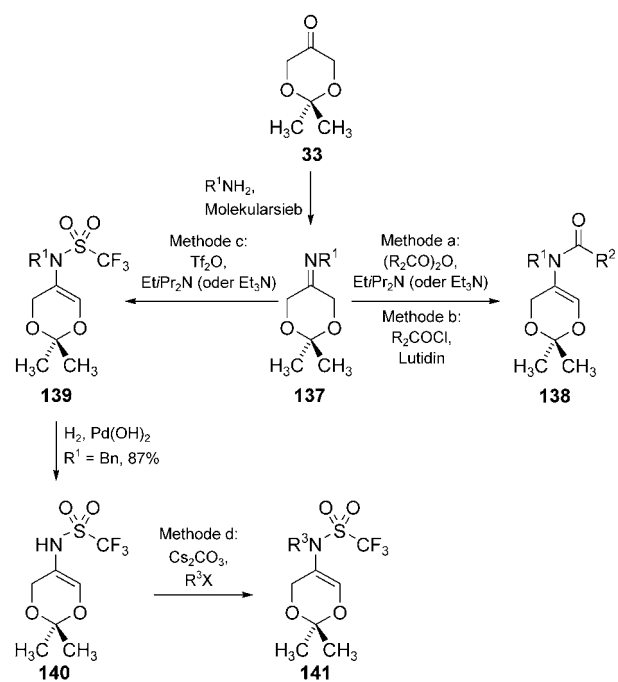
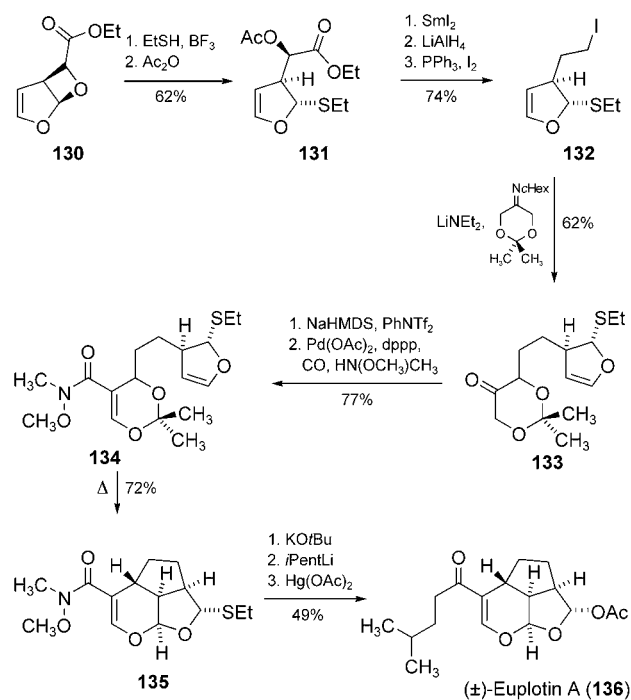
Eine weitere Klasse nützlicher 1,3-Dioxinderivate sind die 5-Amido-1,3-dioxine. Zu ihrer Synthese wurden vier verschiedene

**Tabelle 2:** Verwendung von 2-(Trialkylsiloxy)acroleinen in Sasaki-artigen [4+3]-Cycloadditionen.

Reaktanten	Lewis-Säure (Ausbeute)	Produkte	endo/exo
<b>124c</b>	Me <sub>2</sub> AlCl (76 %) R = TBS		77:23
<b>124b</b>	Me <sub>2</sub> AlCl (78 %) R = TES		92:8
<b>124c</b>	SnCl <sub>4</sub> (73 %) R = TBS		80:20
<b>124c</b>	Me <sub>2</sub> AlCl (100 %) R = TBS		100:0
<b>124b</b>	SnCl <sub>4</sub> (70 %) R = TES		90:10
<b>126</b>	Me <sub>2</sub> AlCl (63 %)		–
<b>126</b>	EtAlCl <sub>2</sub> (65 %)		–
<b>124c</b>	TiCl <sub>4</sub> (54 %) R = TBS		89:11
<b>124b</b>	TiCl <sub>4</sub> (40 %) R = TES		50:50
<b>124c</b>	EtAlCl <sub>2</sub> (50 %)		3:97
	Me <sub>2</sub> AlCl (74 %)		79:21
	Me <sub>2</sub> AlCl (80 %)		85:15

**Tabelle 3:** Kupplungsreaktionen mit dem Triflat **127** (Schema 36) unter Bildung 5-substituierter 1,3-Dioxine.

Nr.	Kupplungsbedingungen	Kupplungsprodukt	Ausbeute [%]	Thermolysebedingungen	Retrocycloadditions/ Cycloadditionsprodukt	Ausbeute [%]
1	Hex <sub>2</sub> CuLi		76	CDCl <sub>3</sub> , 115 °C		79
2	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ], AsPh <sub>3</sub> , PhSnBu <sub>3</sub>		60	C <sub>7</sub> D <sub>8</sub> , 130 °C		97 (Dimer)
3	[PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub> ], AsPh <sub>3</sub> , ArB(OH) <sub>2</sub>		88	CDCl <sub>3</sub> , 130 °C		88
4	Produkt von Eintrag 3, MeONH <sub>3</sub> Cl		89	<i>o</i> -Dichlorbenzol, 130 °C		96
5	[Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ], CuI, TIPS-C≡CH		82	 Toluol, 110 °C		100
6	Ethylvinylether, NEt <sub>3</sub> , Pd(OAc) <sub>2</sub>		67	 C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 78 °C		–
7	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , CO, NEt <sub>3</sub>		60	<i>i</i> BuO- 80 °C		92
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> , dppp, CO, NEt <sub>3</sub> , MeONHMe		50	<i>i</i> BuO- 80 °C		70
9	Produkt von Eintrag 8, 7-Lithio-1,3-hexadien		60	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , 70 °C		80

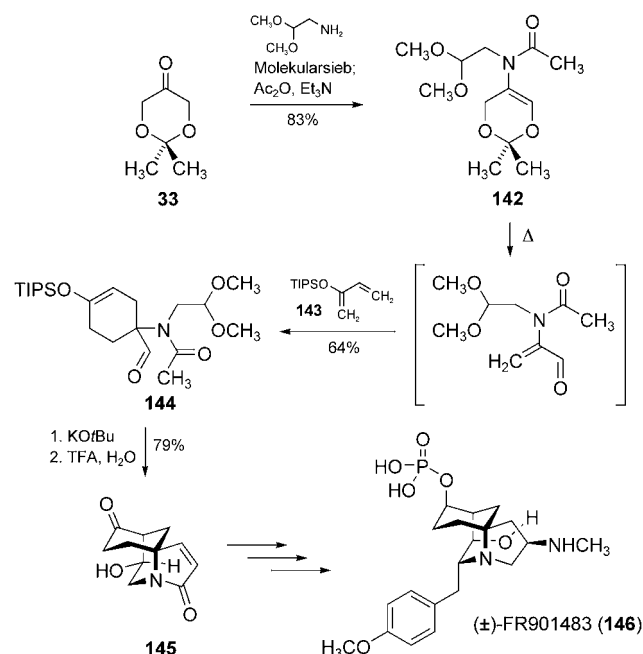




Möglichkeiten entwickelt (Schema 38).<sup>[81]</sup> 5-Amido-1,3-dioxine können z.B. einfach durch Reaktion des Dioxanonimins **137** mit Anhydriden (Methode a) oder Säurechloriden (Methode b) und einer entsprechenden Aminbase erzeugt werden. *N*-Triflamidyl-5-amido-1,3-dioxine **139** werden analog zu Methode a synthetisiert, allerdings unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Methode c). Nur wenn R<sup>3</sup> unter den Bedingungen von Methode c nicht stabil ist, muß ein Umweg über **140** gemacht werden, dessen Alkylierung schließlich **141** ergibt (Methode d).

Durch die Retrocycloaddition von 2-Amido-1,3-dioxinen gebildete 2-Amidoacroleine wie **147** (Schema 40) sind von Funk et al. erfolgreich in verschiedenen Naturstoffsynthesen eingesetzt worden. Die folgenden Beispiele sind nach der Folgereaktion der 2-Amidoacroleine geordnet:

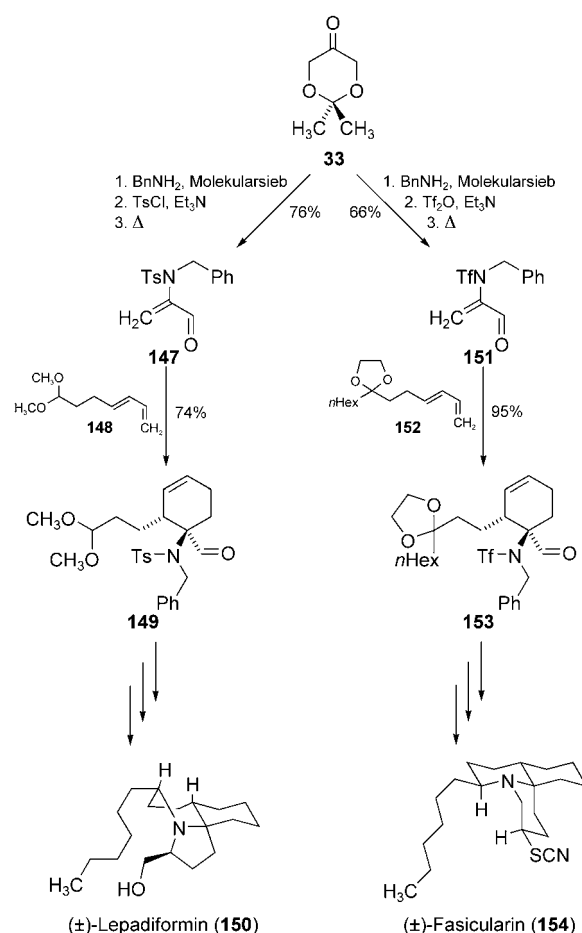
a) *Intermolekulare Diels-Alder-Cycloadditionen*: Der erste Schritt in der Totalsynthese des Immunsuppressors (±)-FR901483 (**146**) war die Bildung von **142** (nach Methode a, Schema 39).<sup>[82]</sup> Eine Retrocycloaddition und eine



Schema 39. Totalsynthese von (±)-FR901483 (**146**).

anschließende Cycloaddition an **143** ergaben **144**. Zwei aufeinander folgende Aldolreaktionen lieferten schließlich das tricyclische Lactamgerüst **145**. Ausgehend von dieser Verbindung wurde der Naturstoff nach 18 weiteren Stufen erhalten. Die Ähnlichkeiten der Synthesen von (±)-Lepadiformin (**150**)<sup>[83]</sup> und (±)-Fasicularin (**154**)<sup>[84]</sup> sind offenkundig (Schema 40). Die Umsetzungen der Intermediate **147** und **151** (jeweils erhalten nach Methode c) mit den Dienen **148** bzw. **152** ergaben **149** bzw. **153**. Weitere Stufen führten zu den entsprechenden Zielverbindungen.

b) *Elektrophile aromatische Substitutionen*: Enthält der Substituent R<sup>1</sup> oder R<sup>3</sup> (siehe Schema 38) eine geeignete aromatische Untereinheit, so sollten die nach Retrocycloaddition erhaltenen 2-Amidoacroleine in Gegenwart



Schema 40. Totalsynthesen von (±)-Lepadiformin (**150**) und (±)-Fasicularin (**154**).

einer Lewis-Säure eine elektrophile aromatische Substitution eingehen können. Funk und Fuchs untersuchten diese Reaktion sehr intensiv (Tabelle 4).<sup>[81]</sup> Man sieht, dass die Methode einen neuen Zugang zu verschiedenen Tetrahydroisochinolin, Tetrahydro-3-benzazepinen und Hexahydro-3-benzacocinen eröffnet – Naturstoffklassen mit der pharmakologisch bedeutenden β-Phenethylamin-Einheit. Desweiteren konnten (±)-Aphanorphin und (±)-Lennoxamin (**158**) nach der oben beschriebenen Methode synthetisiert werden (Schema 41).<sup>[85]</sup> In der Totalsynthese von (±)-Lennoxamin (**158**) wurde Dioxanon **33** zunächst nach Methode b (siehe Schema 38) in das Dioxin **155** umgewandelt. Die Lewis-Säure Bortrifluorid vermittelte nicht nur die Retrocycloaddition, sondern auch die elektrophile aromatische Substitution des intermediären *N*-Amidoacroleins. Die Oxidation des Aldehyds **156** zur Carbonsäure und eine Kochi-Reaktion ergaben das Enamid **157**, das nach radikalischer Cyclisierung (±)-Lennoxamin (**158**) lieferte.

## 2.2.2. Verschiedenes

Dieses Kapitel fasst weitere wichtige Anwendungen des Dioxanons **33** in der organischen Synthese und Reaktionen

**Tabelle 4:** Elektrophile aromatische Substitutionen unter Verwendung verschiedener 5-Amido-1,3-dioxine.

Nr.	5-Amido-1,3-dioxin	Methode, <sup>[a]</sup> Ausbeute	Lewis- Säure	Produkt	Ausbeute [%]
1		a, 85 %	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O		61
2		a, 72 %	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O		67
3		a, 65 %	AlCl <sub>3</sub>		67
4		b, 65 %	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O		61
5		d, 75 %	SnCl <sub>4</sub>		68
6		c, 61 %	SnCl <sub>4</sub>		71
7		d, 80 %	SnCl <sub>4</sub>		75
8		b, 68 %	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O		61
9		b, 64 %	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O		54

[a] Siehe Schema 38.

anderer cyclischer DHA-Derivate zusammen. In Analogie zu Tang (vergleiche Schema 5) verwendeten Steglich und Miltz das cyclische Enamin **161** (synthetisiert aus Dioxanon **33** und Morpholin) in einer Addition an *N*-Benzoyl-*N*-(2,2,2-trichloräthyliden)amin (**160**), das in situ durch HCl-Abspaltung erzeugt worden war (Schema 42).<sup>[86]</sup> Das Additionsprodukt

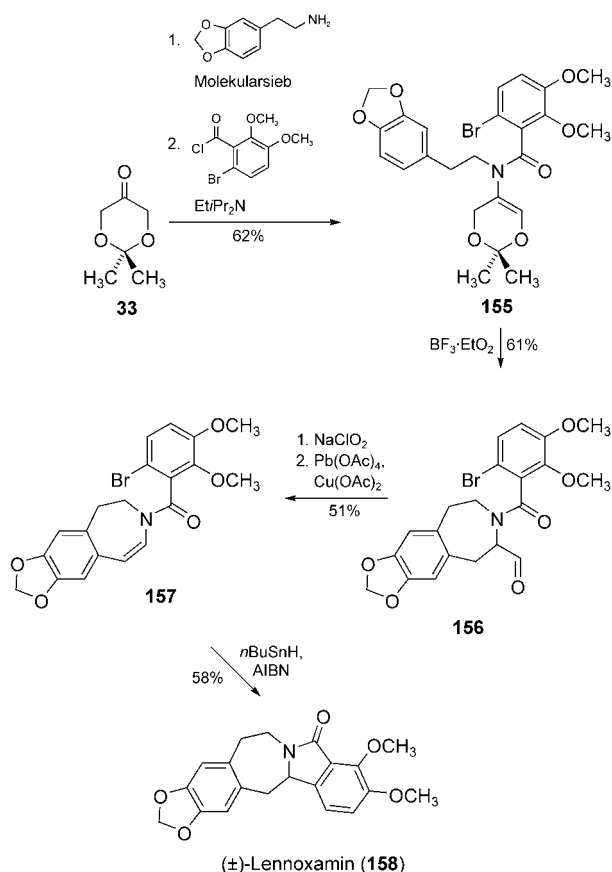
(Schema 44b). Inzwischen konnten wir eine organokatalytische Variante der Aldolreaktion von **33** entwickeln.<sup>[88]</sup> Auf dieser biomimetischen Route sind z. B. geschützte Zucker und Aminozucker in nur einem Schritt mit hoher Stereoselektivität zugänglich. Kim und Hong setzten bei ihren Aldolreaktionen das Lithiumenolat von **169** ein, das wesentlich stereoselektiver zu reagieren scheint als das Lithiumenolat von **33**:

**162** wurde mit sehr hoher Diastereoselektivität erhalten ( $\geq 96\%$  *de*).

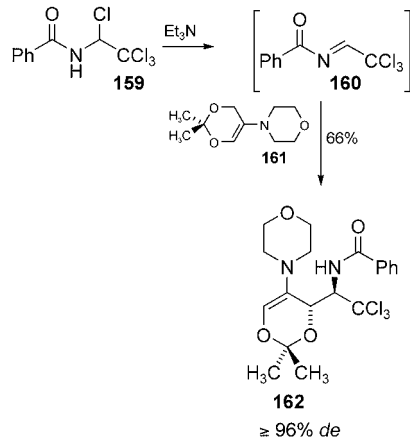
Die Lithiumenolate cyclischer DHA-Derivate wurden von einigen Arbeitsgruppen intensiv untersucht. Das erste Beispiel für ihre Anwendung lieferten Hirma et al. (Schema 43).<sup>[87]</sup> In ihren Studien zur Totalsynthese der Avermectine und Milbemycine synthetisierten sie das Aldolprodukt **165** aus dem Lithiumenolat von **163** (in fünf Stufen aus D-Glucose hergestellt) und dem Aldehyd **164** in mäßiger Ausbeute und Diastereoselektivität (79% *de*, es wurde nur die Bildung der *anti*-Diastereomere beobachtet).

Majewski et al. untersuchten die Lithiumenolate später viel eingehender.<sup>[35, 69a]</sup> Versuche mit dem in 2-Position monosubstituierten Derivat **166** zeigten, dass LDA die Ketogruppe merklich reduziert. Die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel steigerte die Ausbeute an Reduktionsprodukt deutlich, was schließlich einen alternativen Zugang zu den *trans*-Dioxanolen **167** in hohen Ausbeuten eröffnete (Schema 44a). Erfolgreich unterdrückt werden konnte die Reduktion durch 1) die Verwendung von Corey entwickelten „Internal Quench“ (dabei werden LDA und TMSCl zunächst gemischt; die Zugabe dieser Mischung zum Keton führt zur Bildung des TMS-Enolethers), 2) die Verwendung von Basen ohne  $\alpha$ -Wasserstoffatome (z. B. Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid (LiTMP), LiHMDS) und 3) die Verwendung von Ketalanstelle von Acetal-Schutzgruppen für die 1,3-Diol-Funktion von DHA. Aufgrund dieser Beobachtung wählten Majewski et al. das Dioxanon **33** für Aldolreaktionen mit Aldehyden aus.

Die Aldolprodukte **168** wurden dabei mit bis zu 80% *de* im Fall des Cyclohexancarbaldehyds erhalten



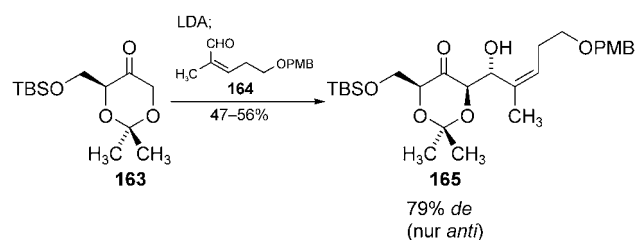
Schema 41. Totalsynthese von (±)-Lennoxamin (**158**).



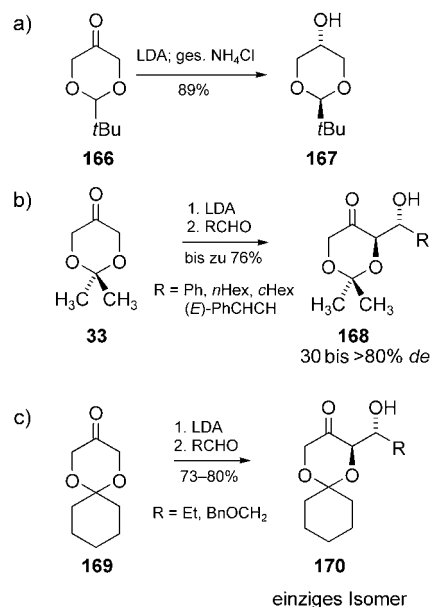
Schema 42. Addition des Enamins **161** an *N*-Benzoyl-*N*-(2,2,2-trichloroethyliden)amin (**160**).

Sowohl mit *n*-Propanal als auch mit Benzyloxyacetaldehyd wurden nur die *anti*-Diastereomere **170** erhalten (Schema 44c).<sup>[22]</sup> Der von **169** abgeleitete TBS-Enolether wurde in Mukaiyama-Aldolreaktionen unter Verwendung verschiedener Lewis-Säuren untersucht (in Analogie zu Schema 7). Wie erwartet entstanden nur die *anti*-Diastereomere.

LDA wird nicht oft zur stereoselektiven Reduktion von Ketonen eingesetzt. Gebräuchlichere Reagentien wie  $\text{LiAlH}_4$  oder L-Selectride eröffnen einen einfachen Zugang zu *trans*-

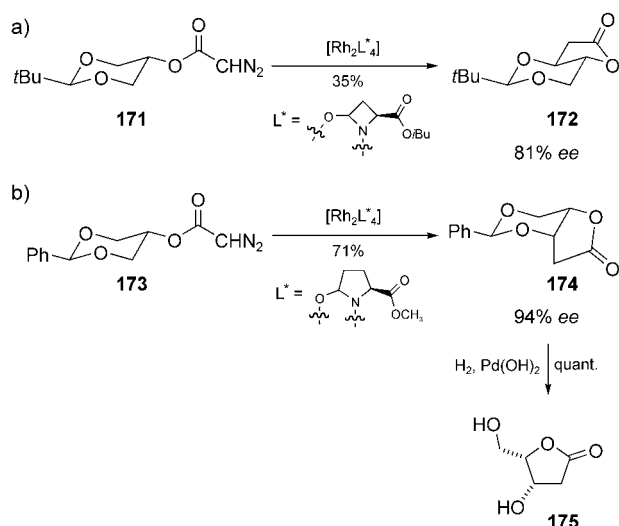


Schema 43. Erste Verwendung eines Lithiumenolats, das von einem Derivat des Dioxanons **33** abgeleitet ist. PMB = *p*-Methoxybenzyl.



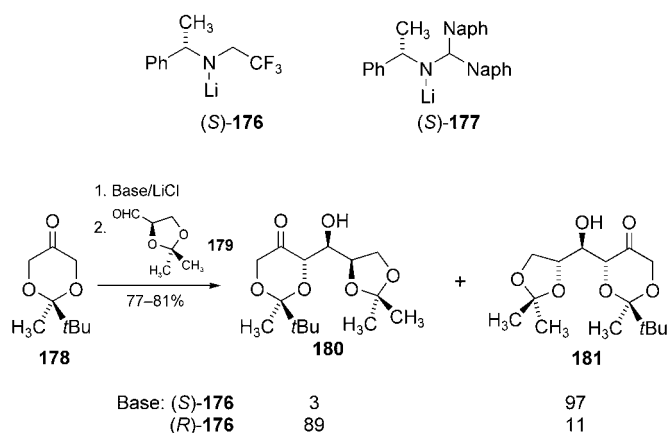
Schema 44. Cyclische DHA-Derivate und ihre unterschiedliche Reaktivität gegenüber LDA: a) Das Acetal-geschützte Derivat **166** wird stereoselektiv reduziert. b) Die Ketal-geschützten Derivate **33** und **169** können ohne Probleme deprotoniert und mit Aldehyden zu den entsprechenden Aldolprodukten **168** und **170** abgefangen werden.

bzw. *cis*-Dioxanolen.<sup>[32a]</sup> Doyle et al. verwendeten die Diazoacetate dieser Dioxanole in stereoselektiven intramolekularen C-H-Insertionen in Gegenwart von Dirhodium(II)-carboxamidaten als Katalysatoren.<sup>[89]</sup> Im Falle des *trans*-(*tert*-Butyl)acetals **171** führte die katalytische Zersetzung der Diazofunktion ausschließlich zur Insertion in die äquatoriale C-H-Bindung mit bis zu 81% *ee* bei nur mäßiger Ausbeute (Schema 45a). Das *trans*-Phenylacetal **173** verhielt sich genau entgegengesetzt, obwohl Liganden mit gleicher Absolutkonfiguration verwendet wurden. Man erhielt das Stereoisomer **174**, das in doppelter Hinsicht von dem abweicht, was man aufgrund des Verhaltens des *trans*-(*tert*-Butyl)acetals **171** hätte erwarten können (Schema 45b): Die Insertion erfolgte ausschließlich in die axiale C-H-Bindung und der  $\gamma$ -Lactonring wurde auf der anderen Molekülseite gebildet. Der Grund für dieses Verhalten blieb jedoch unklar. Umkristallisation von **174** führte zu einem enantiomerenreinen Produkt. Nach Hydrogenolyse wurde 2-Deoxy-L-xylono-1,4-lacton (**175**) erhalten, eine wichtige Vorstufe für Kohlenhydrate und polyhydroxylierte Naturstoffe.



**Schema 45.** Stereoselektive intramolekulare Insertionen in C-H-Bindungen.

Cyclische DHA-Derivate, die an C-2 unterschiedlich substituiert sind, können enantioselectiv deprotoniert werden. Majewski et al. nahmen sich auch dieses Problems an.<sup>[35,69]</sup> Die effektivsten Basen, **176** und **177**, deprotonierten das Keton **178** mit bis zu 90% ee (Schema 46). Vorgestellt wurde diese Methode bei der stereoselektiven Synthese teilweise geschützter D-Tagatose **180** und D-Psicose **181**, bei der (*R*)-**176** bzw. (*S*)-**176** zum Einsatz kamen.



**Schema 46.** Enantioselective Deprotonierung des Dioxanons **178** und Verwendung der erhaltenen Lithiumenolate zur Synthese der teilweise geschützten Ketoheptosen **180** und **181**. Naph = Naphthyl.

Carlsen und Ulven übertrugen die in Abschnitt 2.2.1.1. beschriebene Hydrazonmethode auf 2-Phenyl-1,3-dioxan-5-on als Ketonkomponente. Hoch stereoselektive  $\alpha,\alpha'$ -Alkylierungen ermöglichten die Synthese von 2-Desoxy-L-ribose, aller Stereoisomere der 2-Desoxypentosen und der 2,6-Di-desoxyhexosen.<sup>[90]</sup>

Comins et al. verwendeten auch das Zinkenolat von **33** in Additionen an das chirale 1-Acylpyridiniumsalz **24** (vgl. Schema 8). Da mit **33** das *E*-Enolat gebildet wird (anstelle

des *Z*-Enolats im Fall von **18**) war die Konfiguration in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylfunktion invertiert.<sup>[23]</sup> Franci und Swindell et al. konnten **33** unter Verwendung von LDA als Base direkt mit Iodmethan alkylieren (71% Ausbeute). Dies ist bis jetzt allerdings das einzige Beispiel einer direkten Alkylierung von **33**.<sup>[91]</sup>

### 3. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Aufsatz sind verschiedene DHA-Derivate vorgestellt worden, die hauptsächlich in stereoselektiven Aldolreaktionen Anwendung fanden. Zwei Klassen von Derivaten verdienen besondere Aufmerksamkeit, weil sie sich durch eine sehr große Anwendungsbreite auszeichnen: Zum einen sind dies die 5-substituierten 1,3-Dioxine, die einen eleganten Zugang zu verschiedenen 2-substituierten Acroleinen eröffnen, zum anderen die 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on-SAMP/RAMP-Hydrazone (*S*)-**37**/*R*)-**37**, die als chirale DHAP-Äquivalente betrachtet werden können und nicht nur stereoselektive Aldolreaktionen ermöglichen, sondern auch hoch selektive Alkylierungen und Michael-Additionen eingehen. Überdies können mindestens zwei Alkylierungen nacheinander durchgeführt werden, sodass (*S*)-**37** und (*R*)-**37** sogar als chirale Äquivalente eines doppelten DHA-d<sup>2</sup>-Synthons anzusehen sind. Es ist zu erwarten, dass die hier dargelegten effizienten Methoden in Zukunft noch weiter ausgebaut werden und vielfach Verwendung in der organischen Synthese finden werden.

Eingegangen am 19. Februar 2004

Online veröffentlicht am 13. Januar 2005

- [1] A. Butlerow, *Ann.* **1861**, 120, 295–298.
- [2] Historische Übersichten: a) J. K. N. Jones, W. A. Szarek in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 1 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1973**, S. 1–8; b) R. Mayer, K. Runge, H. Drechsel, *Z. Chem.* **1963**, 3, 134–142.
- [3] B. Tollens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1629–1634; B. Tollens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 917–921.
- [4] O. Loew, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 321–351.
- [5] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Hirzel, Stuttgart, **1991**, S. 435.
- [6] E. Fischer isolierte DL-Fructose und DL-Sorbose in Form ihrer Phenyllosazone,  $\alpha$ -Acrosazon bzw.  $\beta$ -Acrosazon. Er leitete diese Namen von Bromacrolein (2,3-Dibrompropionaldehyd) ab, das mit Base eine Mischung ergibt. Diese Mischung besteht hauptsächlich aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Acrose, deren Phenyllosazone wiederum identisch mit den von Fischer aus der Formose erhaltenen waren. Zu den Arbeiten von E. Fischer, siehe z.B.: a) E. Fischer, J. Tafel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1088–1094; b) E. Fischer, J. Tafel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2566–2575; c) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 988–991; d) E. Fischer, F. Passmore, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 359–361; e) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 2114–2141.
- [7] Mechanistische Überlegungen: a) Lit. [2b]; b) E. Pfeil, G. Schroth, *Chem. Ber.* **1952**, 85, 293–307; c) R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1959**, 1, 22–26; d) W. P. Huskey, I. R. Epstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3157–3163.
- [8] Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass Formose hauptsächlich aus Pentosen und Hexosen nur einen kleinen Anteil ausmachen, vgl. Lit. [2b].



- [9] H. O. L. Fischer und E. Baer unterstützten diesen Reaktionsmechanismus, indem sie zeigten, dass D-Glycerinaldehyd und 1,3-Dihydroxyaceton (und auch D-Glycerinaldehyd alleine!) in alkalischer Lösung eine hauptsächlich aus D-Fructose und D-Sorbose bestehende Mischung ergeben: H. O. L. Fischer, E. Baer, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 519–532.
- [10] M. Calvin, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 165–175; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 65–75.
- [11] Exzellente Übersichten: a) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406–1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375; b) W.-D. Fessner, C. Walter, *Top. Curr. Chem.* **1996**, *184*, 97–194.
- [12] Mögliche Alternativen zu DHAP: a) M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W.-D. Fessner, M.-J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627–635; b) Lit. [11b]; c) DHA kann DHAP in Gegenwart von anorganischem Arsenat nachahmen: J. R. Durrwachter, D. G. Drueckhammer, K. Nozaki, H. M. Sweers, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7812–7818; D. G. Drueckhammer, J. R. Durrwachter, R. L. Pederson, D. C. Crans, L. Daniels, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 70–77; R. Schoevaart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4559–4562.
- [13] a) A. N. Phung, M. T. Zannetti, G. Whited, W.-D. Fessner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4970–4972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4821–4824; b) W.-D. Fessner, O. Eyrisch, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 56–58.
- [14] Synthese von Zuckern und ihren Derivaten: a) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3199–3205; b) C.-H. Wong, F. P. Mazenod, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3493–3497; c) Lit. [12c]; d) J. R. Durrwachter, H. M. Sweers, K. Nozaki, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1261–1264; e) M. D. Bednarski, H. J. Waldmann, G. M. Whitesides, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5807–5810; f) R. Schoevaart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6940–6943.
- [15] Synthese von Azazuckern und ihren Derivaten: a) T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 737–738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 716–717; b) C. H. von der Osten, A. J. Sinskey, C. F. Barbas III, R. L. Pederson, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3924–3927; c) R. L. Pederson, C.-H. Wong, *Heterocycles* **1989**, *28*, 477–480; d) T. Kajimoto, K. K.-C. Liu, R. L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco, Jr., C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187–6196; e) T. Kajimoto, L. Chen, K. K.-C. Liu, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6678–6680; f) K. K.-C. Liu, T. Kajimoto, L. Chen, Z. Zhong, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280–6289.
- [16] a) W.-D. Fessner, J. Badía, O. Eyrisch, A. Schneider, G. Sinerius, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5231–5234; b) W.-D. Fessner, A. Schneider, O. Eyrisch, G. Sinerius, J. Badía, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1183–1192.
- [17] A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025.
- [18] a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840–3864; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248–5286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; d) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
- [19] H. T. Tang, S. X. Cheng, P. Zhang, *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 143347c, 160502s.
- [20] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **2003**.
- [21] a) R. W. Stevens, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1983**, 595–598; b) T. Mukaiyama, N. Iwasawa, R. W. Stevens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1381–1390.
- [22] K. S. Kim, S. D. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5909–5913.
- [23] D. L. Comins, J. T. Kuethe, H. Hong, F. J. Lakner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651–2652.
- [24] J. Murga, E. Falomir, M. Carda, F. González, J. A. Marco, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 901–904.
- [25] a) I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083–9086; b) I. Paterson, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9087–9090; c) I. Paterson, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9477–9480; d) I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639–652.
- [26] a) J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7219–7222; b) J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7223–7226.
- [27] Romea und Urpí untersuchten Aldolreaktionen von  $\alpha$ -Silyloxy-3-pentanonen. Ihre Resultate scheinen ebenfalls dem Modell von Paterson zu widersprechen: M. Galobardes, M. Gascón, M. Mena, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2599–2602.
- [28] a) I. Paterson, K. Feßner, M. R. V. Finlay, M. F. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8803–8806; b) I. Paterson, V. A. Doughty, M. D. McLeod, T. Trieselmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1364–1368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1308–1312.
- [29] Ein Beispiel von einer anderen Arbeitsgruppe: S. Sasaki, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3187–3190.
- [30] a) J. A. Marco, M. Carda, E. Falomir, C. Palomo, M. Oiarbide, J. A. Ortiz, A. Linden, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1065–1068; b) M. Carda, E. Falomir, J. Murga, E. Castillo, F. González, J. A. Marco, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6845–6848; c) M. Carda, J. Murga, E. Falomir, F. González, J. A. Marco, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 677–683.
- [31] a) D. Hoppe, H. Schmincke, H.-W. Kleemann, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687–694; b) Lit. [32c].
- [32] a) D. C. Forbes, D. G. Ene, M. P. Doyle, *Synthesis* **1998**, 879–882; b) R. M. Carman, P. N. Handley, *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 769–776; c) D. Enders, M. Voith, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 1775–1779.
- [33] a) D. Enders, B. Bockstiegel, *Synthesis* **1989**, 493–496; b) E. Schmidt, R. Wilkendorf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 389–399; c) G. B. Linden, M. H. Gold, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1175–1176; d) R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, K. A. F. Record, R. Scattergood, J. M. Sullivan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 402–406; e) Y. Araki, J.-i. Nagasawa, Y. Ishido, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 12–23.
- [34] Es sollte erwähnt werden, dass Majewski et al. noch einen weiteren Ansatz zur Synthese von 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**33**) entwickelten, der ähnlich zu dem in Schema 11b abgebildet ist. Da die Gesamtausbeute aber relativ gering war, zogen sie schließlich doch eine Synthese nach Schema 11b vor (vgl. Lit. [35]).
- [35] M. Majewski, D. M. Gleave, P. Nowak, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1616–1626.
- [36] a) Übersichten: A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329; b) D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 275–339; c) D. Enders, H. Kipphardt, P. Fey, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183–202; d) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 579–580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 549–550; e) D. Enders, H. Eichenauer, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 191–194.
- [37] D. Enders, U. Jegelka, B. Dücker, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 423–425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 423–425.
- [38] Teile der (S)-**37** und (R)-**37** betreffenden Arbeiten wurden schon in einer Übersicht zusammengefasst: D. Enders, B. Bockstiegel, W. Gatzweiler, U. Jegelka, B. Dücker, L. Wortmann, *Chim. Oggi* **1997**, *15*, 20–23.
- [39] a) D. Enders, T. Hundertmark, R. Lazny, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 27–33; b) D. Enders, T. Hundertmark, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 721–722.

- [40] D. Enders, C. F. Janeck, J. Runsink, *Synlett* **2000**, 641–643; D. Enders, C. F. Janeck, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3337–3345.
- [41] D. Enders, W. Gatzweiler, U. Jegelka, *Synthesis* **1991**, 1137–1141.
- [42] D. Enders, A. Nührling, J. Runsink, G. Raabe, *Synthesis* **2001**, 1406–1414.
- [43] Die so erhaltenen dreifach substituierten Hydrazone können ein viertes Mal alkyliert werden. Diese Ergebnisse werden in Kürze veröffentlicht werden.
- [44] D. Enders, U. Jegelka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2453–2456.
- [45] a) H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3873–3888; b) S. Hanessian, J.-R. Pougny, I. K. Boessenkool, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6164–6166.
- [46] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4696–4705.
- [47] R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWorther, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7530–7533.
- [48] Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9283–9298.
- [49] C. André, J. Bolte, C. Demuynck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3737–3739.
- [50] M. Majewski, P. Nowak, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2611–2617.
- [51] D. Enders, O. F. Prokopenko, *Liebigs Ann.* **1995**, 1185–1191.
- [52] D. Enders, U. Jegelka, *Synlett* **1992**, 999–1002.
- [53] D. Enders, J. H. Kirchhoff, *Synthesis* **2000**, 2099–2105.
- [54] D. Enders, M. Voith, *Synthesis* **2002**, 1571–1577.
- [55] a) W. A. König, H. Drautz, H. Zähner, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1384–1391; b) D. J. Faulkner, B. N. Ravi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 23–26.
- [56] D. Enders, M. Voith, *Synlett* **2002**, 29–32.
- [57] D. Enders, M. Haas, *Synlett* **2003**, 2182–2184.
- [58] R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2655–2661.
- [59] a) S. Omura, H. Tanaka in *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, Practice* (Hrsg.: S. Omura), Academic Press, New York, **1984**, S. 351–404; b) S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2021–2040; c) T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis* **1990**, 635–645; d) C. Schneider, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1445–1448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1375–1378.
- [60] D. Enders, T. Hundertmark, C. Lampe, U. Jegelka, I. Scharfbilg, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2839–2849.
- [61] D. Enders, T. Hundertmark, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4169–4172.
- [62] D. Enders, T. Hundertmark, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 751–756.
- [63] S. Mizutani, H. Odai, T. Masuda, M. Iijima, M. Osono, M. Hamda, H. Naganawa, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 952–959.
- [64] D. Enders, A. Lenzen, *Synlett* **2003**, 2185–2187.
- [65] „Silyl-Trick“: a) D. Enders, J. Adam, D. Klein, T. Otten, *Synlett* **2000**, 1371–1384; b) D. Enders, B. B. Lohray, F. Burkamp, V. Bhushan, R. Hett, *Liebigs Ann.* **1996**, 189–200; c) D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 359–360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 351–352.
- [66] D. Enders, O. F. Prokopenko, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1996**, 1095–1100.
- [67] D. Enders, S. J. Ince, *Synthesis* **2002**, 619–624.
- [68] D. Enders, S. J. Ince, M. Bonnekeessel, J. Runsink, G. Raabe, *Synlett* **2002**, 962–966.
- [69] a) M. Majewski, P. Nowak, *Synlett* **1999**, 1447–1449; b) M. Majewski, P. Nowak, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5152–5160.
- [70] Majewski und Nowak demonstrierten als erste die Möglichkeit einer zweiten Aldolreaktion (vgl. Lit. [68]). Das aus Dioxanon **33** und Benzaldehyd erhältliche Aldolprodukt musste für die zweite Aldolreaktion mit Cyclohexancarbaldehyd nicht geschützt werden. Dieses einzige bekannte Beispiel ergab allerdings nur eine 83:9:6:2-Mischung der Diastereomere.
- [71] D. Enders, D. L. Whitehouse, *Synthesis* **1996**, 621–626.
- [72] D. Enders, D. L. Whitehouse, J. Runsink, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 382–388.
- [73] D. Enders, A. Müller-Hüwen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1732–1739.
- [74] D. Enders, D. Kownatka, T. Hundertmark, O. F. Prokopenko, J. Runsink, *Synthesis* **1997**, 649–652.
- [75] a) J. Erickson, D. J. Neidhart, J. VanDrie, D. J. Kempf, X. C. Wang, D. W. Norbeck, J. J. Plattner, J. W. Rittenhouse, M. Turon, N. Wideburg, W. E. Kohlbrenner, R. Simmer, R. Helfrich, D. A. Paul, M. Knigge, *Science* **1990**, 249, 527–533; b) D. J. Kempf, D. W. Norbeck, L. M. Codacovi, X. C. Wang, W. E. Kohlbrenner, N. E. Wideburg, D. A. Paul, M. Knigge, S. Vasavanonda, A. Craig-Kennard, A. Saldivar, W. Rosenbrock, J. J. Clement, J. J. Plattner, J. Erickson, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2687–2689.
- [76] R. L. Funk, K. J. Yost III, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2598–2599.
- [77] R. L. Funk, G. L. Bolton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1290–1292.
- [78] R. A. Aungst, Jr., R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3553–3555.
- [79] S. P. Fearnley, R. L. Funk, R. J. Gregg, *Tetrahedron* **2000**, 56, 10275–10281.
- [80] R. A. Aungst, Jr., R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9455–9456.
- [81] J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3349–3351.
- [82] J.-H. Maeng, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1125–1128.
- [83] T. J. Greshock, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3511–3514.
- [84] J.-H. Maeng, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2002**, 4, 331–333.
- [85] J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3923–3925.
- [86] W. Miltz, W. Steglich, *Synthesis* **1990**, 750–752.
- [87] M. Hiram, T. Noda, S. Itô, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 708–710.
- [88] D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, im Druck.
- [89] M. P. Doyle, J. S. Tedrow, A. B. Dyatkin, C. J. Spaans, D. G. Ene, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8907–8915.
- [90] a) T. Ulven, P. H. J. Carlsen, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 2275–2280; b) T. Ulven, P. H. J. Carlsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3367–3374.
- [91] M. M. Franci, G. Hansell, B. P. Patel, C. S. Swindell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3535–3539.