

**Aminozucker**



**Asymmetrische Synthese von selektiv geschützten  
Aminozuckern und ihren Derivaten über direkte  
organokatalytische Mannich-Reaktion\*\***

*Dieter Enders,\* Christoph Grondal, Marianna Vrettou  
und Gerhard Raabe*

Bei der klassischen Mannich-Reaktion werden aus Formaldehyd, einem Amin und einer enolisierbaren Carbonylkomponente die entsprechenden  $\beta$ -Aminocarbonylverbindungen gebildet.<sup>[1]</sup> Diese so genannten Mannich-Basen haben als Synthesebausteine ein breites Anwendungsspektrum gefunden,<sup>[2]</sup> insbesondere in der Natur- und Wirkstoffsynthese.<sup>[3]</sup> Die großen Nachteile der klassischen Mannich-Reaktion sind die fehlende Stereokontrolle und die Bildung von Nebenprodukten. Daher ist es seit jeher das Ziel gewesen, selektivere und vor allem diastereo- und enantioselektive Varianten dieser wichtigen C-C-verknüpfenden Reaktion zu entwickeln. Bereits 1985 hat unser Arbeitskreis in Kooperation mit Steglich et al. erstmals ein Verfahren zur stereoselektiven Mannich-Reaktion beschrieben, bei dem Enamine mit Acyliminoacetaten in praktisch diastereomeren- und enantiomerreine  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -ketoester überführt werden konnten.<sup>[4]</sup> Später haben wir ein erstes praktikables Verfahren zur regio- und enantioselektiven  $\alpha$ -Aminomethylierung von Ketonen unter Zuhilfenahme einer dirigierenden Silylgruppe in  $\alpha$ -Position zur Carbonylfunktion entwickelt.<sup>[5]</sup>

In den letzten Jahren ist besonders das Interesse an katalytischen asymmetrischen Varianten der Mannich-Reaktion gestiegen. Dabei verhalfen sowohl metallhaltige als auch metallfreie Katalysatoren den diastereo- und enantioselektiven Mannich-Reaktionen zum Durchbruch.<sup>[6]</sup> Während bei

[\*] Prof. Dr. D. Enders, Dipl.-Chem. C. Grondal, Dr. M. Vrettou,  
Prof. Dr. G. Raabe  
Institut für Organische Chemie  
RWTH Aachen  
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)  
Fax: (+49) 241/809-2127  
E-mail: enders@rwth-aachen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft  
(Schwerpunktprogramm Organokatalyse) und dem Fonds der  
Chemischen Industrie unterstützt (C.G. dankt für ein Kekulé-  
Stipendium). Wir danken Degussa, BASF, Bayer und Wacker-  
Chemie für Chemikalienspenden.

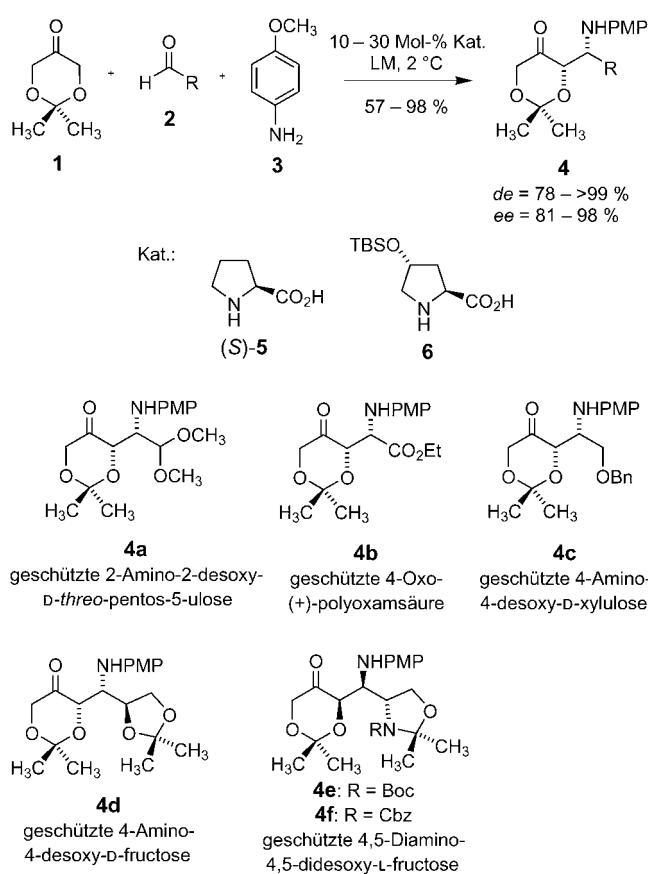
der Verwendung hoch entwickelter, chiraler Metallkatalysatoren schon sehr niedrige Katalysatorbeladungen zu ausgewählten Ausbeuten und exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten führen,<sup>[7]</sup> werden bei den relativ einfach zugänglichen, metallfreien Katalysatoren (Organokatalysatoren) in der Regel noch großzügige Katalysatormengen eingesetzt.

Besonderes Augenmerk sollte der von List et al. entwickelten Prolin-katalysierten Dreikomponenten-Mannich-Reaktion geschenkt werden.<sup>[8]</sup> Bei dieser hoch entwickelten organokatalytischen Methode werden enolisierbare Aldehyde oder Ketone unter Einsatz in situ generierter Imine mit guten bis exzellenten Stereoselektivitäten in die entsprechenden Mannich-Produkte überführt.<sup>[9]</sup> Unabhängig davon konnten Barbas et al. durch den Einsatz zuvor separat hergestellter Iminoglyoxylsäureester dieses Konzept zur direkten asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren verwenden.<sup>[10]</sup> Erst vor kurzem haben wir über die direkte, organokatalytische De-novo-Synthese von Kohlenhydraten berichtet: Ausgehend vom Dihydroxyaceton-Äquivalent 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on (**1**)<sup>[11]</sup> ließen sich in einer hoch diastereo- und enantioselektiven Prolin-katalysierten Aldolreaktion in einem Schritt geschützte Kohlenhydrate und Aminozucker aufbauen.<sup>[12]</sup>

Kohlenhydrate sind wegen ihrer vielfältigen biologischen Aktivität sowie ihrer Verwendung als Synthesebausteine und chirale Auxiliare von immenser Bedeutung.<sup>[13]</sup> Bei Aminozuckern handelt es sich um eine Klasse von Kohlenhydraten, bei der eine oder mehrere Hydroxygruppen durch eine bzw. mehrere Aminogruppen ersetzt sind. Sie sind Bestandteile von Glycoproteinen, Glycolipiden, Aminoglycosiden und einer Vielzahl biologisch aktiver Sekundärmetabolite mit freier, methylierter oder acetylierter Aminogruppe.<sup>[14]</sup> Wird eine Hydroxygruppe durch eine Aminogruppe ersetzt, können sich die Eigenschaften des Zuckers signifikant verändern, z.B. die Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken, die Wasserlöslichkeit oder der Ladungszustand des Moleküls. Deswegen spielen Aminozucker eine wichtige physiologische Rolle in vielen Glykogenjugaten und werden folglich zurzeit im Zusammenhang mit der Entwicklung neuer Medikamente erforscht.<sup>[15]</sup> Für die Synthese von Aminozuckern stehen vielfältige Methoden zur Verfügung. Die meisten Ansätze gehen von natürlich verfügbaren Zuckern aus, die durch Schutzgruppenmanipulationen und Oxidations-Reduktions-Schritte in die gewünschten Aminozucker-Derivate überführt werden;<sup>[16]</sup> anderen Methoden liegen lineare Synthesesequenzen zugrunde, was im Allgemeinen eine Vielzahl von Reaktionsschritten erforderlich macht.<sup>[17]</sup>

Aufbauend auf dem von uns entwickelten organokatalytischen  $[C_3 + C_x]$ -Konzept zur direkten Kohlenhydratsynthese, berichten wir nun über die Entwicklung einer diastereo- und enantioselektiven Variante der Mannich-Reaktion, die einen direkten Zugang zu selektiv geschützten Aminozuckern eröffnet.<sup>[18a]</sup> Zunächst führten wir die (*S*)-Prolin-katalysierte Dreikomponenten-Mannich-Reaktion von **1** mit Dimethoxyacetraldehyd (**2a**) und der Aminkomponente *p*-Anisidin (**3**) durch. In Gegenwart von 30 Mol-% Prolin, DMF als Lösungsmittel und bei einer Temperatur von 2 °C wurde das Mannich-Produkt **4a** in einer Ausbeute von 91 % hoch

diastereo- und enantioselektiv (*de* > 99 %, *ee* = 98 % gemäß HPLC) erhalten (siehe Schema 1). Durch Umkristallisation aus Heptan/2-Propanol (9:1) wurde das Mannich-Produkt **4a** praktisch diastereo- und enantiomerenrein gewonnen. Ana-



**Schema 1.** Organokatalytische asymmetrische Dreikomponenten-Mannich-Reaktion von Dioxanon **1** mit den Aldehyden **2** und dem Amin **3**. Reste R siehe Tabelle 1. LM = Lösungsmittel, PMP = *para*-Methoxyphenyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Cbz = Benzyloxycarbonyl.

logische Bedingungen führten auch bei den  $\alpha$ -verzweigten Aldehyden **2d-g** sowie bei Aldehyd **2b** zu sehr guten Ergebnissen bezüglich Ausbeute und Selektivität, wobei im Fall von **2g** bei der Verwendung von Acetonitril und Katalysator **6** eine etwas höhere Diastereoselektivität zu beobachten war (Tabelle 1). Anders als in den Arbeiten von Barbas et al. war der Aldehyd **2b** auch ohne vorherige separate Iminbildung in der Dreikomponenten-Mannich-Reaktion einsetzbar.<sup>[18b]</sup>

In der Folge zeigte sich, dass lineare Aldehyde wie **2c** und die aromatischen Aldehyde **2h** und **i** unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen weniger gute Ergebnisse lieferten. Nach umfassender Optimierung der Reaktionsbedingungen ließen sich folgende generelle Tendenzen für die Reaktion feststellen:

- 1) Die optimale Reaktionstemperatur lag zwischen 2 °C und Raumtemperatur. Bei tieferen Temperaturen ist neben einer starken Absenkung der Reaktionsgeschwindigkeit auch eine Verringerung der Enantio- und Diastereose-

**Tabelle 1:** Katalysierte asymmetrische Dreikomponenten-Mannich-Reaktion des Dioxanons **1** mit den Aldehyden **2** und dem Amin **3** zu den Addukten **4** (siehe Schema 1).<sup>[a]</sup>

2/4	R	Kat. (Mol-%)	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	LM	Äquiv. H <sub>2</sub> O	de [%] <sup>[c]</sup>	ee [%] <sup>[d]</sup>
<b>a</b>	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(S)- <b>5</b> (30)	91	DMF	4	>99 <sup>[d]</sup>	98
	CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>6</b> (20)	98	DMF	4	>99 <sup>[d]</sup>	93
<b>b</b>	CO <sub>2</sub> Et	(S)- <b>5</b> (10)	91	DMF	3	≥96	98
	CO <sub>2</sub> Et	<b>6</b> (20)	94	DMF	—	≥96	95
<b>c</b>	CH <sub>2</sub> OBn	(S)- <b>5</b> (30)	94	NMP	3	60 <sup>[d]</sup>	82
	CH <sub>2</sub> OBn	<b>6</b> (20)	77	CH <sub>3</sub> CN	5	88 <sup>[d]</sup>	96
<b>d</b>		(S)- <b>5</b> (30)	57	DMF	—	80 (>96) <sup>[e]</sup>	≥98 <sup>[f]</sup>
<b>e</b>		(R)- <b>5</b> (30)	67	DMF	—	≥96	≥96 <sup>[f]</sup>
<b>f</b>		(R)- <b>5</b> (30)	63	DMF	—	≥96	≥96 <sup>[f]</sup>
<b>g</b>		(S)- <b>5</b> (30)	83	CH <sub>3</sub> CN	—	86	≥96 <sup>[f]</sup>
		<b>6</b> (20)	85	CH <sub>3</sub> CN	—	≥96	≥96 <sup>[f]</sup>
<b>h</b>		(S)- <b>5</b> (10)	67	NMP	—	≥96	51
		<b>6</b> (20)	70	NMP	3	≥96	81
<b>i</b>		(S)- <b>5</b> (30)	75	DMF	2	60 <sup>[d]</sup>	67
		<b>6</b> (20)	96	CH <sub>3</sub> CN	5	78 <sup>[d]</sup>	87

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: 0.77 mmol Dioxanon **1**, 0.38 mmol Aldehyd **2**, 0.42 mmol *p*-Anisidin (**3**), 10–30 Mol-% Katalysator, 1 mL Lösungsmittel (LM), 2 °C, 2–5 d. [b] Ausbeute an **4** nach Flash-Chromatographie an Kieselgel. [c] Bestimmt durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. [d] Bestimmt durch HPLC unter Verwendung chiraler stationärer Phasen (Daicel Chiralpak AD, Daicel Chiralcel OD). [e] Nach Chromatographie an Kieselgel. [f] Bezogen auf den ee-Wert des entsprechenden Aldehyds **2**.

- lektivität zu beobachten, was auf einen Isoinversionseffekt hinweisen kann.<sup>[19]</sup>
- Durch die Zugabe von 1–10 Äquivalenten Wasser wurde unabhängig vom Lösungsmittel eine Steigerung der Stereoselektivität festgestellt, was sich je nach Lösungsmittel aber auch negativ auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirkte.
  - Wurde der Katalysator **6** verwendet, stieg die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich, und in Abhängigkeit vom Lösungsmittel war auch eine Steigerung der Stereoselektivität zu bemerken.
  - Auch bei der Verwendung von **6** führte die Zugabe von Wasser zu einer zum Teil drastischen Erhöhung der Selektivität.

Im Fall von **2c** lieferte in der (S)-Prolin-katalysierten Reaktion die Verwendung des Lösungsmittels *N*-Methylpyrrolidin (NMP) unter Zugabe von drei Äquivalenten Wasser die bisher besten Ergebnisse (Ausbeute: 94 %, de = 60 %, ee = 82 %). Ersetzte man Prolin und NMP durch den Katalysator **6** und Acetonitril unter Zugabe von fünf Äquivalenten Wasser, wurde **4c** in einer Ausbeute von 77 % erhalten, allerdings mit deutlich verbesserten Selektivitäten (de = 88 %, ee = 96 %). Diese Tendenz setzte sich auch bei Verwendung der aromatischen Aldehyde **2h** und **i** fort.

Bei der Prolin-katalysierten Aldolreaktion von **1** unter Verwendung der NBoc- bzw. NCbz-geschützten, (S)-konfigurierten, enantiomerenreinen Garner-Aldehyde **2e** und **f** ist (S)-Prolin der passende Katalysator. Analoge Untersuchungen bei der Mannich-Reaktion zeigten dagegen, dass hier der Einsatz katalytischer Mengen (S)-Prolin mit den Substraten **1** und **2e,f** nur in Spuren die gewünschten Mannich-Produkte ergab, wogegen die (R)-Prolin-katalysierte Reaktion die Mannich-Produkte in guten Ausbeuten und praktisch stereoisomerenrein lieferte (**4e**: 67 %, de ≤ 96 %, ee ≤ 96 %; **4f**: 63 %, de ≤ 96 %, ee ≤ 96 %). Diese Resultate legen die Vermutung nahe, dass die Prolin-katalysierte Dreikomponenten-Mannich-Reaktion kinetische Racematspaltungen von **1** mit sterisch anspruchsvollen,  $\alpha$ -substituierten Aldehyden ermöglicht. Folglich sollte (R)-Prolin für (S)-konfigurierte  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde der passende Katalysator sein und (S)-Prolin für (R)-konfigurierte  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde. Dies bestätigte sich bei der Mannich-Reaktion von **1** mit **2d** und **2g** mit (S)-Prolin als Katalysator (Tabelle 1). Wie aus Schema 1 ersichtlich, entsprechen die Mannich-Produkte **4a-f** selektiv geschützten Aminozuckern und ihren Derivaten, die in die entsprechenden Aminozucker überführt werden können oder wie **4a** mögliche Synthesebausteine sind. Darüber hinaus ist diese Organokatalyse, wie wir am Beispiel der Reaktion von **1** mit **2a** und **3** zu **4a** zeigen konnten, auch problemlos im

Multigramm-Maßstab durchführbar, ohne dass dabei Ausbeute und Selektivität wesentlich beeinträchtigt werden (Ausbeute 89%,  $de \leq 96\%$ ,  $ee \leq 96\%$ ).

Die *syn*-Konfiguration der Mannich-Produkte **4** wurde sowohl durch NOE-Messungen als auch durch eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[20]</sup> an kristallinem **4a** bestätigt (Abbildung 1).

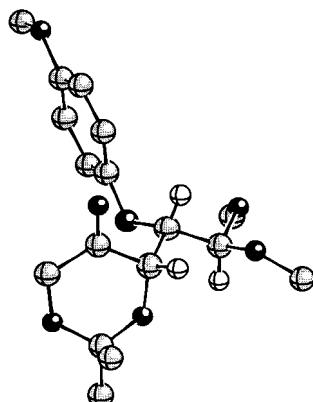


Abbildung 1. Struktur von **4a** im Kristall.<sup>[20]</sup>

Dies ist im Einklang mit dem von List et al. postulierten Übergangszustand für die Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion.<sup>[8]</sup> Die angegebenen absoluten Konfigurationen lassen sich ebenfalls mit diesem Modell herleiten (Abbildung 2).

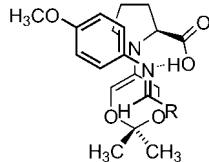
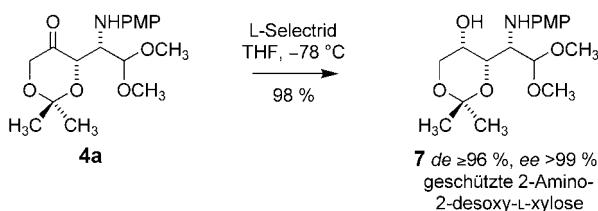


Abbildung 2. Übergangszustand nach List et al.

Durch Reduktion der Ketofunktion können die oben hergestellten Mannich-Produkte **4** prinzipiell in die entsprechenden  $\beta$ -Aminoalkohole überführt werden, was am Beispiel der Reduktion von **4a** demonstriert wurde: Die Reduktion von **4a** mit L-Selectrid verläuft bei  $-78^{\circ}\text{C}$  hoch stereoselektiv zum all-*syn*-konfigurierten  $\beta$ -Aminoalkohol **7**, der in seiner geschützten Form zur Klasse der biologisch sehr wichtigen 2-Amino-2-desoxyzucker gehört (Schema 2).<sup>[17c,21]</sup>

Des Weiteren sind durch Reduktion der Ketogruppe von **4b** auf direktem Wege die Polyoxamsäuren zugänglich,<sup>[22]</sup> die als Bestandteil der Polyoxine oder auch in isolierter Form in der Natur vorkommen und ebenfalls wegen ihrer interessanten biologischen Aktivitäten im Blickpunkt stehen.<sup>[23]</sup>

Gegenüber den herkömmlichen, relativ aufwändigen und weniger flexiblen Synthesen von Aminozuckern ist die hier



Schema 2. Diastereoselektive L-Selectrid-Reduktion von **4a** zu **7**.

vorgestellte Methode, bei der man von einfachen und kommerziell erhältlichen Verbindungen ausgeht, eine effiziente asymmetrische Katalysemethode, die eine Synthese von Aminopentosen und -hexosen mit hoher Diversität in nur ein bis zwei Schritten ermöglicht.

## Experimentelles

Soweit nicht anders erwähnt, sind alle Chemikalien kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, mit Ausnahme von Aldehyd **2g**<sup>[24]</sup> und Katalysator **6**.<sup>[25]</sup> Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (IR, NMR, MS, Elementaranalyse, Drehwert, Schmelzpunkt).

**4a:** In einem 100-mL-Rundkolben wurde bei  $2^{\circ}\text{C}$  eine 60-proz. wässrige Lösung von **2a** (2.6 g, 15 mmol) zusammen mit **3** (2.04 g, 16.5 mmol) und (*S*)-Prolin (519 mg, 4.5 mmol) in DMF (55 mL) gelöst. Die Lösung wurde 0.5 h gerührt, dann mit **1** (2 g, 15 mmol) versetzt und 5 Tage bei  $2^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. Anschließend wurde Puffer (pH 7, 50 mL) zugegeben und 15 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 75 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer eingedampft und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (Diethylether/Pentan 1:2) gereinigt. Das Produkt **4a** (4.53 g, 89%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten, der durch Umkristallisation aus Heptan/2-Propanol (9:1) als farbloser Feststoff isoliert wurde. Schmp.  $78\text{--}80^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -83.3$  ( $c = 0.98$  in  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu = 3375$  (w), 2990 (m), 2938 (m), 2833 (m), 1748 (s), 1617 (s), 1515 (s), 1462 (m), 1378 (m), 1232 (s), 1123 (m), 1094 (m), 1040 (m), 977 (m), 889 (m), 824 (m), 757 (s), 527  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 1.27$  (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.29 (s, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ), 3.02 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}$ ), 4.44 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 4.68 (br, 1 H,  $\text{CH}$ ), 6.75 ppm (*pseudo*-s, 4 H, Ar);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 23.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{CH}$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 75.1 ( $\text{CH}$ ), 100.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104.4 ( $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ), 114.6 ( $\text{CH}$ ), 115.9 ( $\text{CH}$ ), 141.7 (C), 152.8 (C), 207.2 ppm (CO); MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%): 338.8 (11) [ $M^+$ ], 263.9 (10) [ $M^+ - \text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2$ ], 217.9 (100) [ $M^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{NO}$ ], 209.9 (16) [ $M^+ - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3$ ], 177.9 (68) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2^+$ ], 135.9 (17) [ $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}^+$ ], 74.9 (31) [ $\text{C}_6\text{H}_4^+$ ]; HPLC (Daicel OD, Heptan/iPrOH 95/5, Fließgeschwindigkeit 0.8  $\text{mL min}^{-1}$ , Hauptisomer:  $t_R = 11.86$  min; Nebenisomer:  $t_R = 8.78$  min; Elementaranalyse [%]: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : C 60.16, H 7.42, N 4.13; gef.: C 60.04, H 7.61, N 4.05.

Eingegangen am 4. März 2005

Online veröffentlicht am 27. Mai 2005

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Dihydroxyaceton · Kohlenhydrate · Mannich-Reaktionen · Organokatalyse

[1] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647–667.

[2] a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044–1070; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069–1094.

[3] a) P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenass, J. Rösler, N. Lydon, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2441–2448; b) J. R. Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2243–2252; c) A. Kleemann, J. Engel in *Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthese, Patente, Anwendungen* (Hrsg.: H. Sucker, P. Fuchs), Thieme, Stuttgart, **1982**.

- [4] R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1693–1701.
- [5] a) D. Enders, D. Ward, J. Adam, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1059–1062; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 981–985; b) D. Enders, S. Oberbörsch, J. Adam, *Synlett* **2000**, 644–646; c) D. Enders, S. Oberbörsch, *Synlett* **2002**, 471–473; d) D. Enders, J. Adam, S. Oberbörsch, D. Ward, *Synthesis* **2002**, 2737–2748.
- [6] a) A. Cordova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112; b) *Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) S. Kobayashi, M. Ueno in *Comprehensive Asymmetric Catalysis Supplement I* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2003**, Kap. 29.5.
- [7] a) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339; b) T. Ollevier, E. Nadeau, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9292–9295; c) S. Matsunaga, T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785; d) Y. Hamashima, N. Sasamoto, D. Hotta, H. Somei, N. Umebayashi, M. Sodeoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1549–1553; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525–1529.
- [8] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.
- [9] a) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201; b) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083–3085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997; c) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805–3808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680; d) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4576–4578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476–4478; e) A. Münch, B. Wendt, M. Christmann, *Synlett* **2004**, 2751–2755; f) I. Ibrahem, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6690–6693; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528–6531; g) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84–96.
- [10] a) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; b) A. Córdova, S.-I. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867.
- [11] Aufsatz: D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1330–1351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1304–1325.
- [12] a) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235–1238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212; b) kurze Zeit später sind zwei unabhängige Arbeiten zur direkten, organokatalytischen Kohlenhydratsynthese ausgehend von **1** erschienen: J. T. Suri, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383–1385; I. Ibrahem, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363–3367.
- [13] a) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130; b) Carbohydrate Mimics (Hrsg.: Y. Chapleur), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) M. Sznajdman in *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates* (Hrsg.: S. M. Hecht), Oxford University Press, New York, **1999**, S. 1–56; d) K. M. Koeller, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465–4493; e) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1625–1672; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576–1624; f) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The „Chiron“ Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**; g) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355–377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336–358.
- [14] a) *Carbohydrate Based Drug Discovery* (Hrsg.: C.-H. Wong), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 26.3; b) A. C. Weymouth-Wilson, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99–110.
- [15] *Carbohydrate Based Drug Discovery* (Hrsg.: C.-H. Wong), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, Kap. 24.
- [16] a) G. A. Winterfeld, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2718–2721; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2654–2657; b) C.-W. T. Chang, T. Clark, M. Ngaara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6797–6801; c) J. Wang, L. Li, D. Tuttle, J. Y. Takemoto, C.-W. T. Chang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3997–4000; d) N. Barroca, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1551–1554.
- [17] a) M. P. Sibi, J. Lu, J. Edwards, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5864–5872; b) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529; c) L. Ermolenko, N. A. Sasaki, P. Potier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2465–2473; d) D. A. Evans, E. Hu, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3133–3136; e) H. Lu, Z. Su, L. Song, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3525–3528.
- [18] a) Vor kurzem wurde die (*S*)-Prolin-katalysierte Synthese von  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -oxyaldehyden vorgestellt: I. Ibrahem, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2839–2843; b) nach Einreichen des Manuskripts hat uns die Redaktion auf eine unabhängige Arbeit über die (*S*)-Prolin-katalysierte Mannich-Reaktion von **1** mit **2b** und **3** aufmerksam gemacht: B. Westermann, C. Neuhaus, *Angew. Chem.* **2005**, DOI: 10.1002/ange200500297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, DOI: 10.1002/anie200500297
- [19] H. Buschmann, H. D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 480–518; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 477–515.
- [20] CCDC 265324 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [21] Zur biologischen Relevanz von 2-Amino-2-desoxyzuckern siehe: I. V. Pelyvás, C. Monneret, P. Herczegh, *Synthetic Aspects of Aminodeoxy Sugars of Antibiotics*, Springer, Berlin, **1988**
- [22] Über eine Synthese der Polyoxyxsäuren werden wir in Kürze ausführlich berichten.
- [23] a) B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520–6521; b) A. Tarrade, P. Dauban, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9521–9524; c) S. Raghavan, S. C. Joseph, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6713–6715.
- [24] H. Ohtake, Y. Imada, S.-I. Murakashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 2737–2754.
- [25] D. R. Langley, D. E. Thurston, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 91–97.