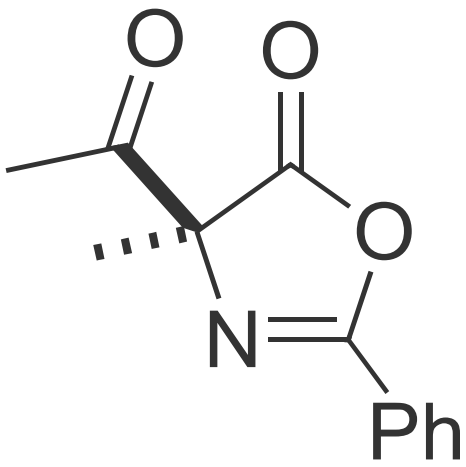
Öffnung α-acetylierter Azlactone mit verschiedenen Nukleophilen

20.05.2016

Alexander Seitz

Institut für Organische Chemie
Justus-Liebig-Universität
Heinrich-Buff-Ring 17
35392 Giessen, Germany

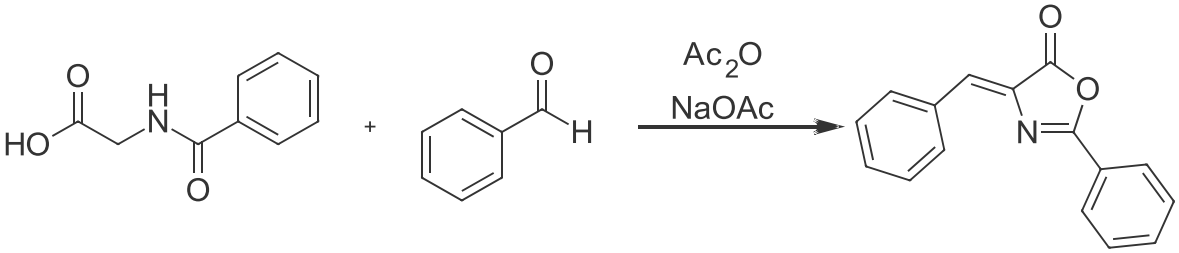


Gliederung

- Einleitung
- Motivation und Aufgabenstellung
- Ergebnisse
- Zusammenfassung
- Ausblick

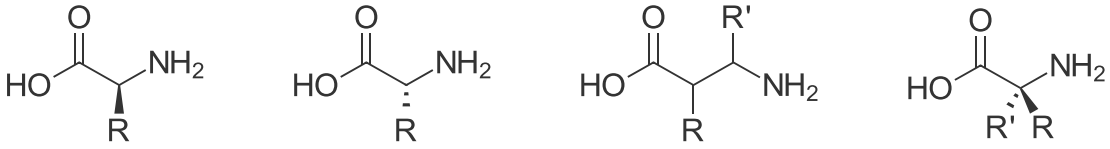
Einleitung

- Aminosäuren sind Grundlage des Lebens
- 1806 Entdeckung von Asparagin
- 1850 Aminosäuresynthese von Strecker
- Synthese von Phenylalanin mit Azlacton als Zwischenstufe



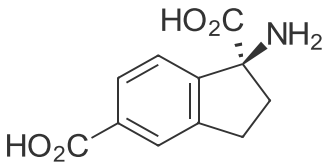
H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430; F. R. Dietz, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, **2010**; L.-N. Vauquelin, P. J. Robiquet, *Ann. Chim.* (*Paris*) **1806**, *57*, 1; A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem*. **1850**, *75*, 27-45; J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1616-1624; E. E. Jun, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *275*, 1-8; H. Gillespie, H. Snyder, R. Herbst, D. Shemin, *Org. Synth*. **1939**, 67.

Einleitung



- α,α-disubstituierte Aminosäuren wichtige Stoffklasse

- Verbesserte *in vivo* Stabilität
  - weniger Konformationsflexibilität
  - Keine Racemisierung
  - Bessere Resistenz gegen biologischen und chemischen Abbau

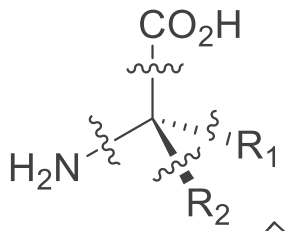


(*S*)-AIDA

H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430; F. R. Dietz, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, **2010**; S. Cabrera, E. Reyes, J. Aleman, A. Milelli, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031-12037; J. T. Suri, D. D. Steiner, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885-3888.

Einleitung

Strecker Reaktion



Indirekte Methoden:
- Ringöffnungen
- Umlagerungen

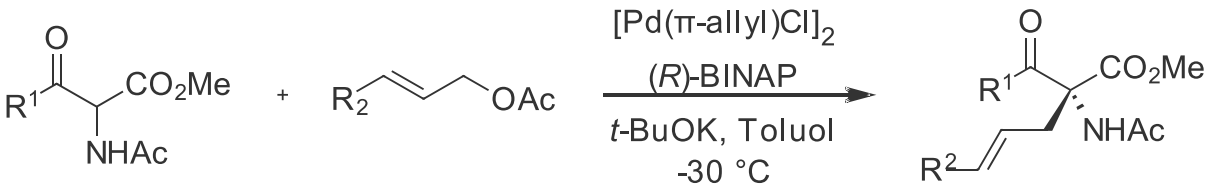
α-Aminierung

- Elektrophile Alkylierung von Enolaten
- Nucleophile Alkylierung C-N Mehrfachbindungen
- Mannich Reaktion

H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430; C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymm.*, **1998**, *9*, 3517-3599.

- Elektrophile Alkylierung von Enolaten am häufigsten genutzte Methode

- Kuwano und Ito 1999 Allylierung von α-Acetamido-β-ketoestern



R^1 = Me, Et, Ph, ^{i}Bu, ^{i}Pr
R^2 = H, Pr, Ph

bis zu 96% Ausbeute
bis zu 95% *ee*

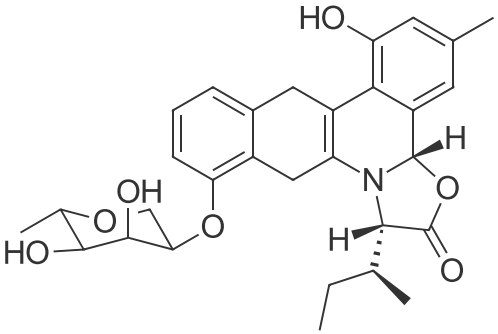
- Alkylierung von Azlactonen

C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 3517-3599; R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236-3237.

Einleitung

- Oxazol-5-(4*H*)one bzw. Azlactone erstmals 1984 beobachtet

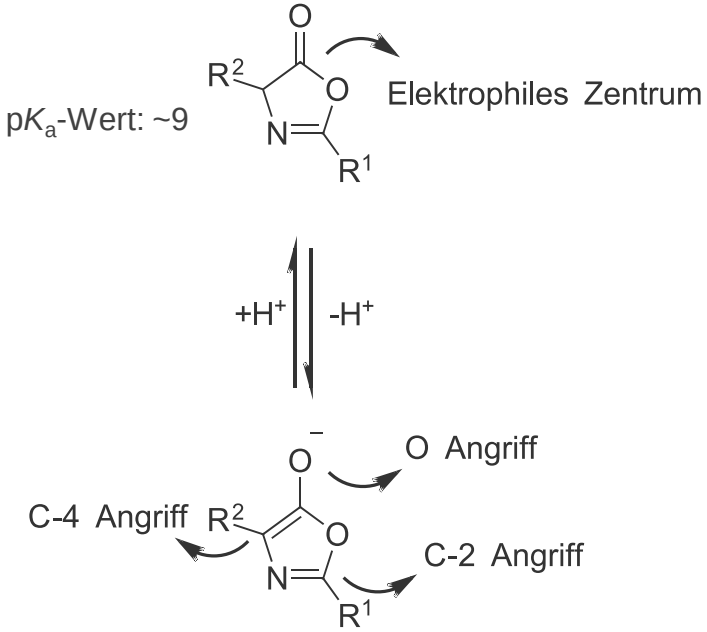
- Grundstruktur in Naturstoffen und Medikamenten



Antimykotikum Jadomycin B

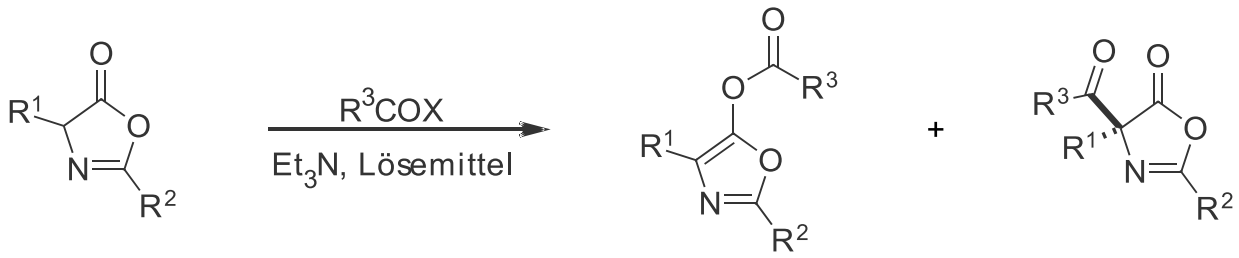
J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1616-1624; E. E. Jun, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *275*, 1-8; R. Martín, G. Islas, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367-6374; N. Sharma, J. Banerjee, N. Shrestha, D. Chaudhury, *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* **2015**, *2*, 964 – 987; D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *1976*, 2185-2193; J. De Jersey, B. Zerner, *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967-1974.

- Einfache Synthese aus *N*-geschützten Aminosäuren



J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1616-1624; E. E. Jun, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *275*, 1-8; R. Martín, G. Islas, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367-6374; N. Sharma, J. Banerjee, N. Shrestha, D. Chaudhury, *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* **2015**, *2*, 964 – 987; D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *1976*, 2185-2193; J. De Jersey, B. Zerner, *Biochemistry* **1969**, *8*, 1967-1974.

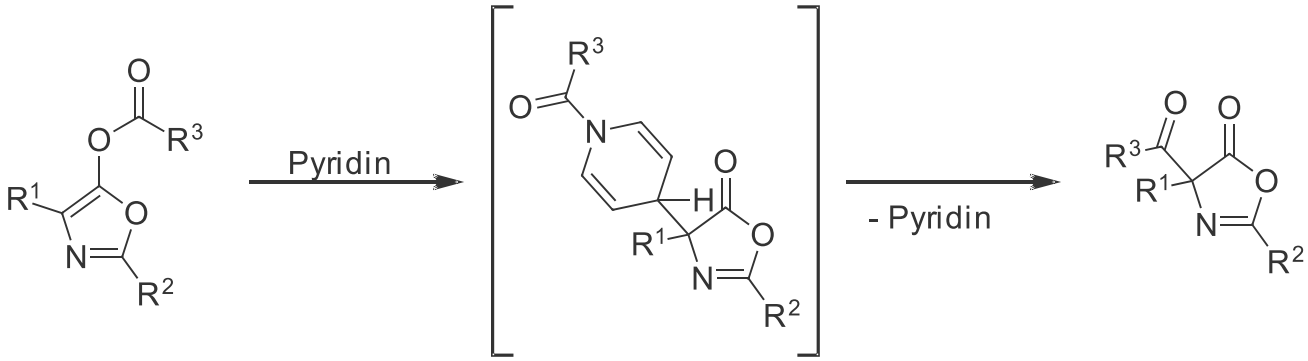
- Regioselektiviät stark abhängig von eingesetzten Verbindungen

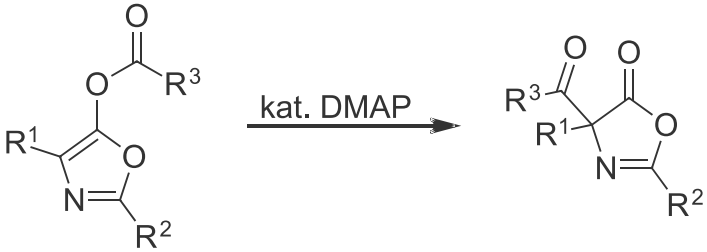


- *O*-Acylierung wird bevorzugt durch
  - Säurebromide
  - Elektronenschiebenden Substituenten in R^3
  - Sterischer Anspruch von R^1 sowie der Base
  - Zunehmende Löungsmittelpolarität

W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 883-898.

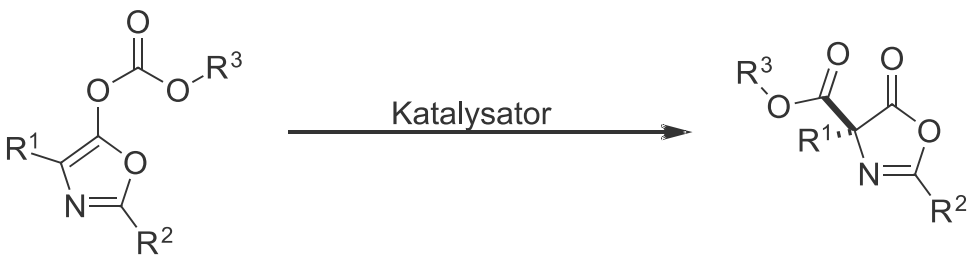
Einleitung

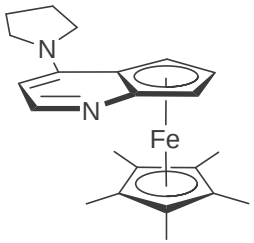




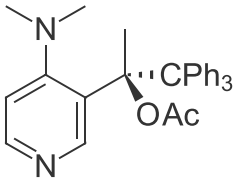
W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 883-898; G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615; G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583; J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532-11533.

Einleitung

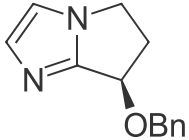




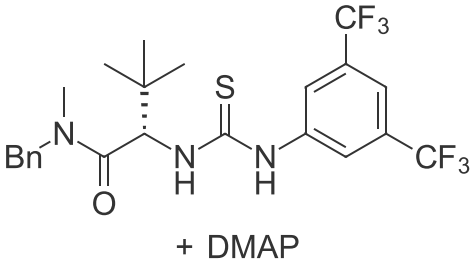
Fu *et al.* **1998**
Bis zu 92% ee



Vedejs *et al.* **2005**
Bis zu 95% ee



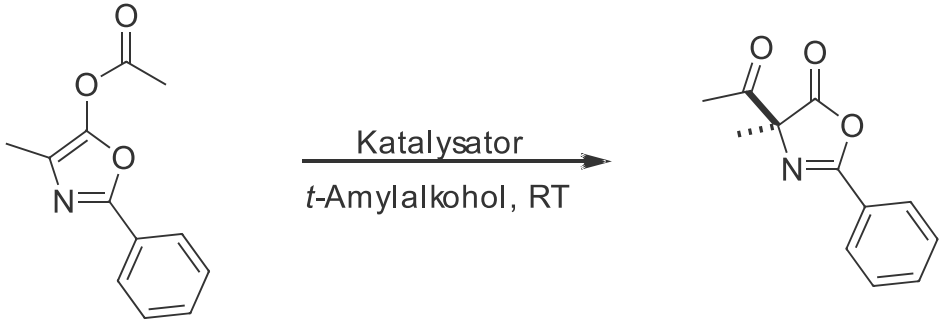
Zhang *et al.* **2010**
Bis zu 98% ee

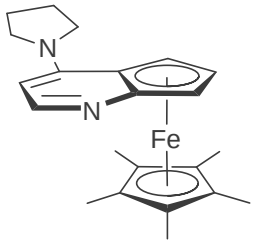


Seidel *et al.* **2011**
Bis zu 93% ee

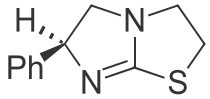
C. D. Campbell, C. Concellón, A. D. Smith, *Tetrahedron Asymm.* **2011**, *22*, 797-811. J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532-11533. S. A. Shaw, P. Aleman, J. Christy, J. W. Kampf, P. Va, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 925-934. Z. Zhang, F. Xie, J. Jia, W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939-15941. Chandra Kanta De, N. Mittal, D. Seidel, J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 16082-16085.

Umlagerung von Acetylgruppe !

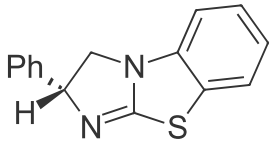




3 Stunden
94% Umsatz
50% *ee*



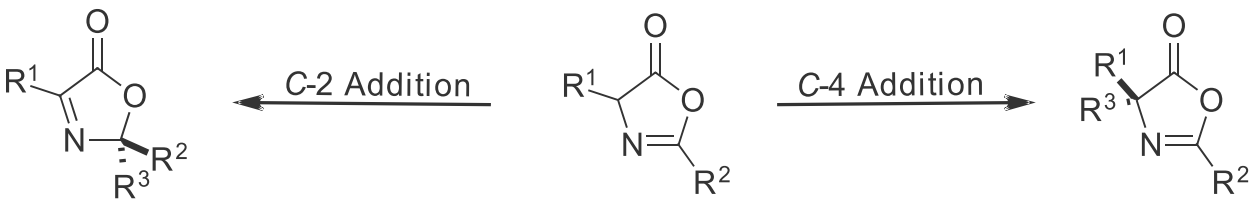
24 Stunden ($CDCl_3$)
74% Umsatz
63% *ee*



24 Stunden
84% Umsatz
52% ee

F. R. Dietz, H. Gröger, *Synlett*, **2008**, *5*, 663-666; F. R. Dietz, H. Gröger, *Synthesis,* **2009**, *24*, 4208-4218

Einleitung



- Elektronenziehende Gruppe in R^2-Position bevorzugt *C*-2 Addition

- Kleine Unterschiede in den Edukten führen zu großen Unterschieden in der Regioselektivität

A.-N. Balaguer, X. Companyó, T. Calvet, M. Font-Bardía, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 199-203; W. Steglich, P. Gruber, G. Höfle, W. König, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 653-654; J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K. A. Jørgensen, *Chem.Eur. J.* **2008**, *14*, 10958-10966; S.-Y. Zhang, G.-Y. Ruan, Z.-C. Geng, N.-K. Li, M. Lv, Y. Wang, X.-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5698-5709.

Einleitung

- Umsetzung mit Nukleophilen ergibt Aminosäurederivate

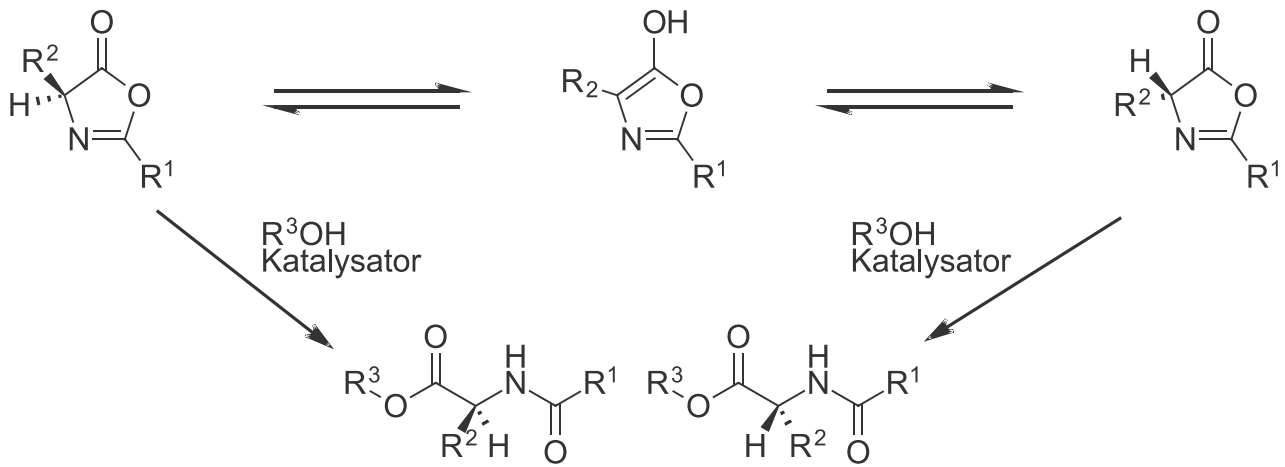
- Aufgrund der Acidität monosubstituierter Azlactone ist dynamisch kinetische Racematspaltung möglich

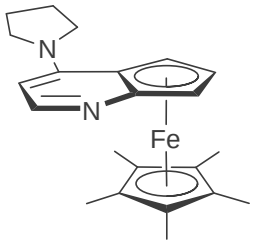
- Erstmals 1980 mithilfe von Peptidasen und Cyclodextrinen

- Katalytische DKR 1998 von Fu‘s Gruppe

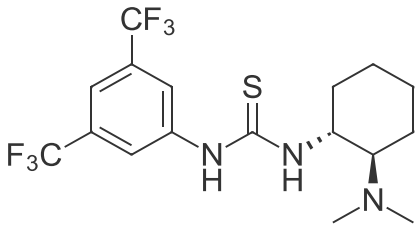
V. Daffe, J. Fastrez, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3601-3605; J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.

Einleitung

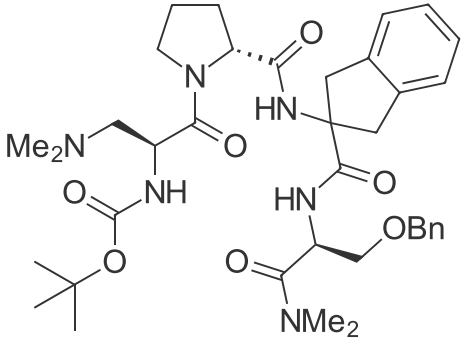




Fu *et al.* **1998**
Bis zu 79% ee
Bis zu 98% Ausbeute



Berkessel *et al.* **2005**
Bis zu 91% ee
Bis zu 96% Ausbeute



Miller *et al.* **2011**
Bis zu 96% ee
Bis zu 93% Ausbeute

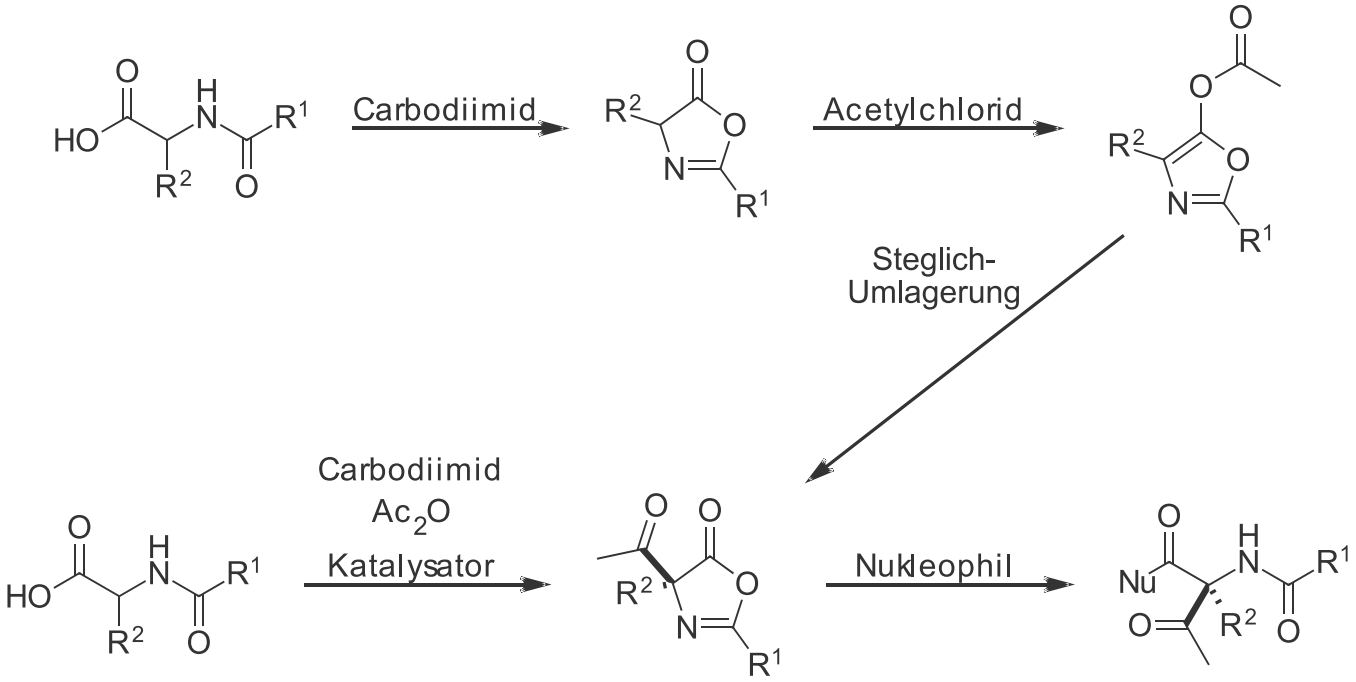
J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155; A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807-811; A. J. Metrano, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1542-1554.

Einleitung

- Öffnen α,α-disubstituierter Azlactone läuft in guten Ausbeuten ab
- α-Acetylierte Azlactone werden bei Öffnung wieder deacyliert
- Öffnung mit Wasser, Essigsäure und Oxalsäure → Decarboxylierung
  - Dakin-West-Reaktion
- Erstmals enantioselektiv durch Raffael C. Wende
- Weitere Möglichkeit ist die reduktive Öffnung der Azlactone

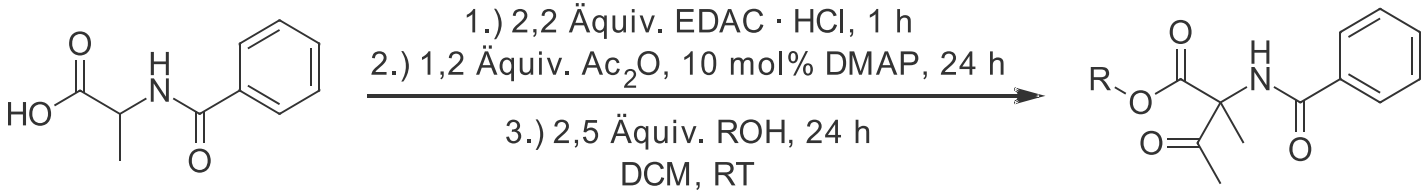
W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 883-898; J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532-11533; H. Dakin, R. West, *J. Biol. Chem.* **1928**, *78*, 745-756; R. C. Wende, A. Seitz, D. Niedek, S. M. M. Schuler, C. Hofmann, J. Becker, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2719-2723; P. Truitt, J. Chakravarty, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 864-865.

- α-Acylierte Azlactone sind wenig untersucht



F. R. Dietz, H. Gröger, *Synthesis* **2009**, 4208-4218; F. M. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1979**, 230-232.

Ergebnisse



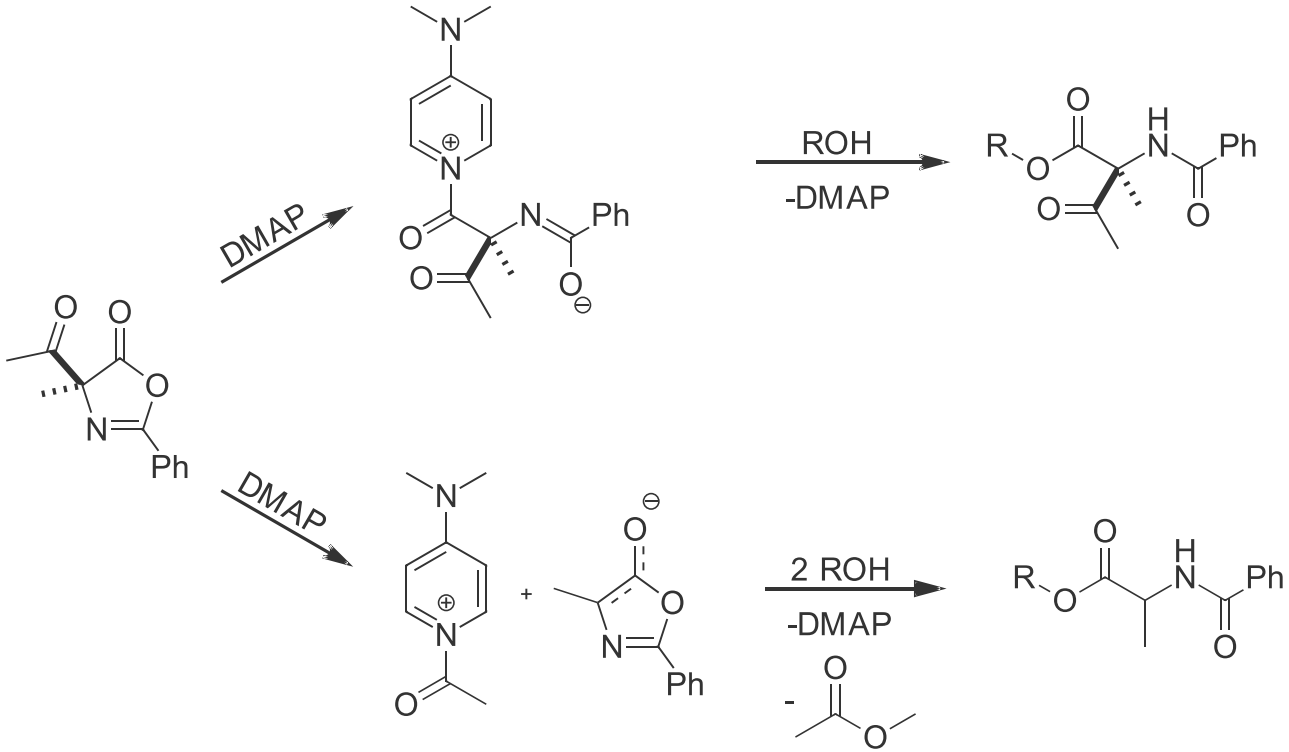
Alkohol	Ausbeute [%]	Ausbeute DMAP [%][a]	Dietz/Gröger [%][b]
Methanol	30	n.b.	n.b.
Ethanol	16	15	n.b.
Isopropanol	10	13	50

[a] Zugabe von weiteren 10 mol% DMAP gemeinsam mit dem Alkohol.

[b] Gesamtausbeute über drei aufeinanderfolgende Reaktionsschritte.

F. R. Dietz, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, **2010**.

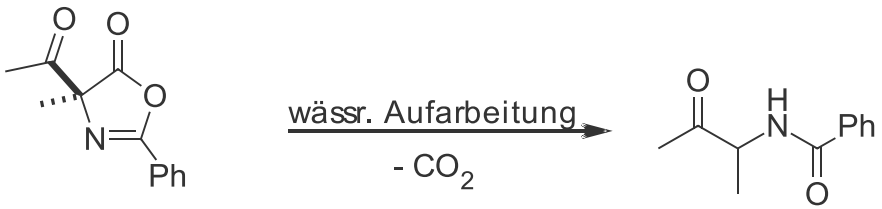
Ergebnisse



- Nach 24 Stunden Acetylierung nur Acetyliertes Azlacton sichtbar

F. R. Dietz, Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, **2010**.

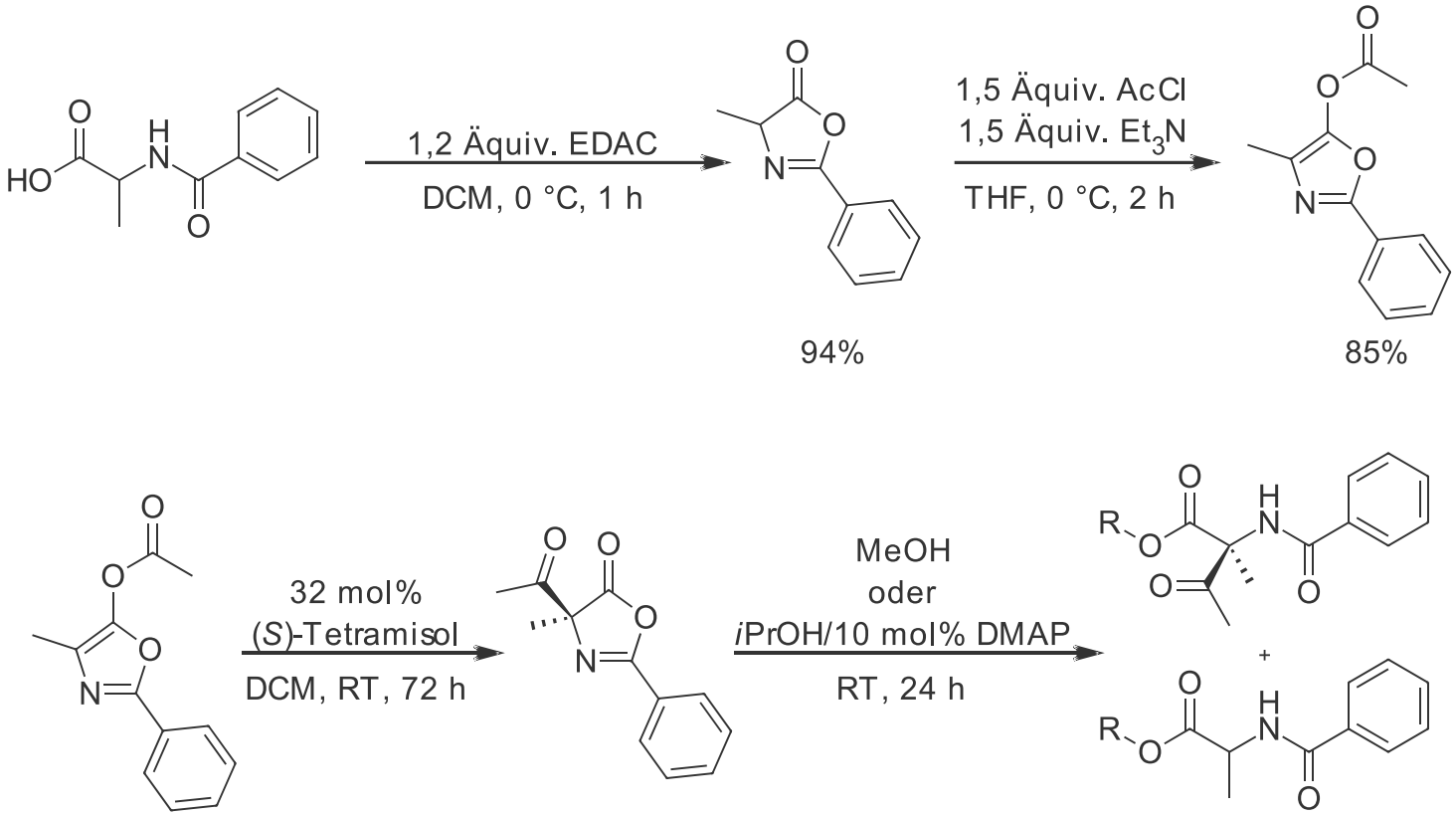
- Bei Ethanol und Isopropanol Dakin-West-Produkt



- Methanol ist nukleophil genug um Azlacton selbst zu öffnen

- Reaktionsbedingungen verhindern Öffnung mit DMAP

Ergebnisse

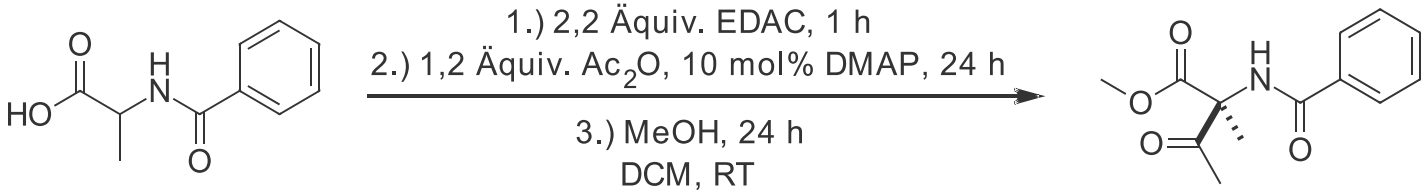


Methanol
88% *ee*[a]
Produkt/Nebenprodukt[b] (0,64)

Isopropanol/DMAP
Keine Trennung
Produkt/Nebenprodukt[b] (3,40)

[a] Ermittelt per chiraler-GC ohne internen Standard.
[b] Das Verhältnis wurde den Flächen der Produkte in den chiralen-GC Spektren entnommen.
F. R. Dietz, H. Gröger, *Synthesis* **2009**, 4208-4218; F. M. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1979**, 230-232.

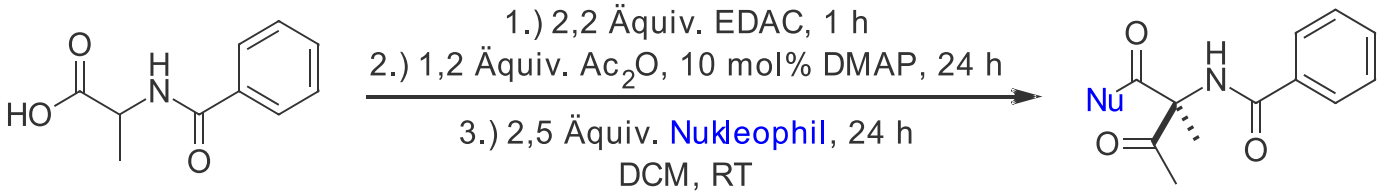
Ergebnisse

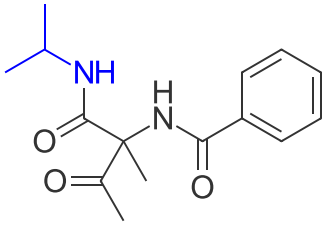


Menge Methanol	Ausbeute [%]
1 Äquiv.	12
2,5 Äquiv.	30
10 Äquiv.	31
DCM/MeOH 1:1	31

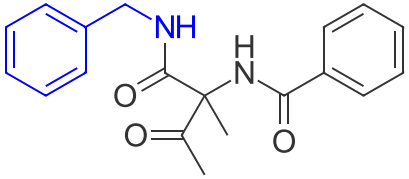
Zu wenig Methanol liefert viel Dakin-West-Produkt

Ergebnisse

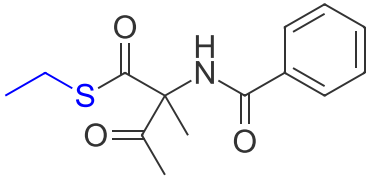




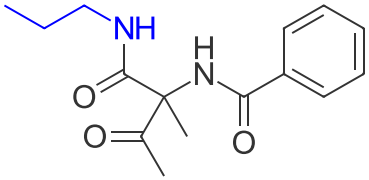
13%



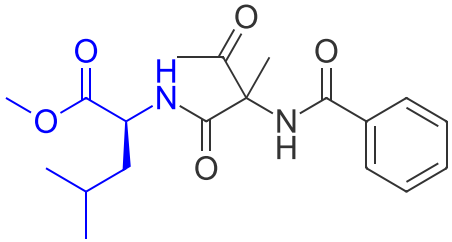
14%



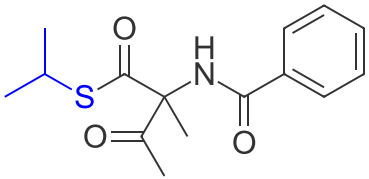
62%



25%



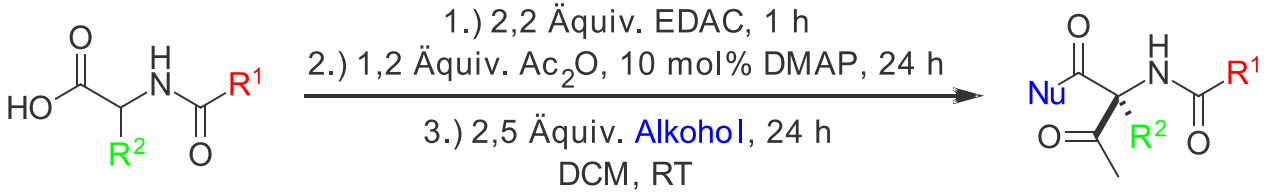
16%
d.r. 1:1

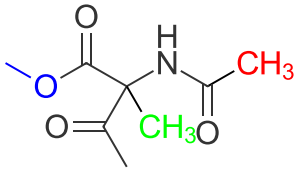


45%

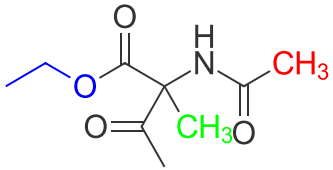
[a] Da das Hydrochlorid eingesetzt wurde, wurden 1,1 Äquivalente Triethylamin zugesetzt.

Ergebnisse

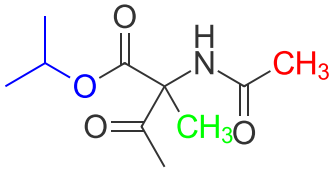




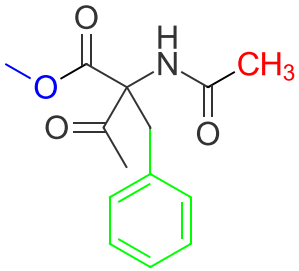
34%



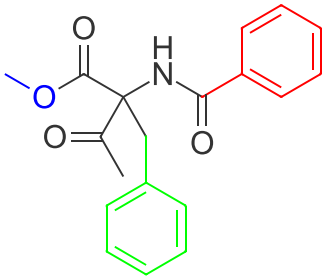
20%



9%

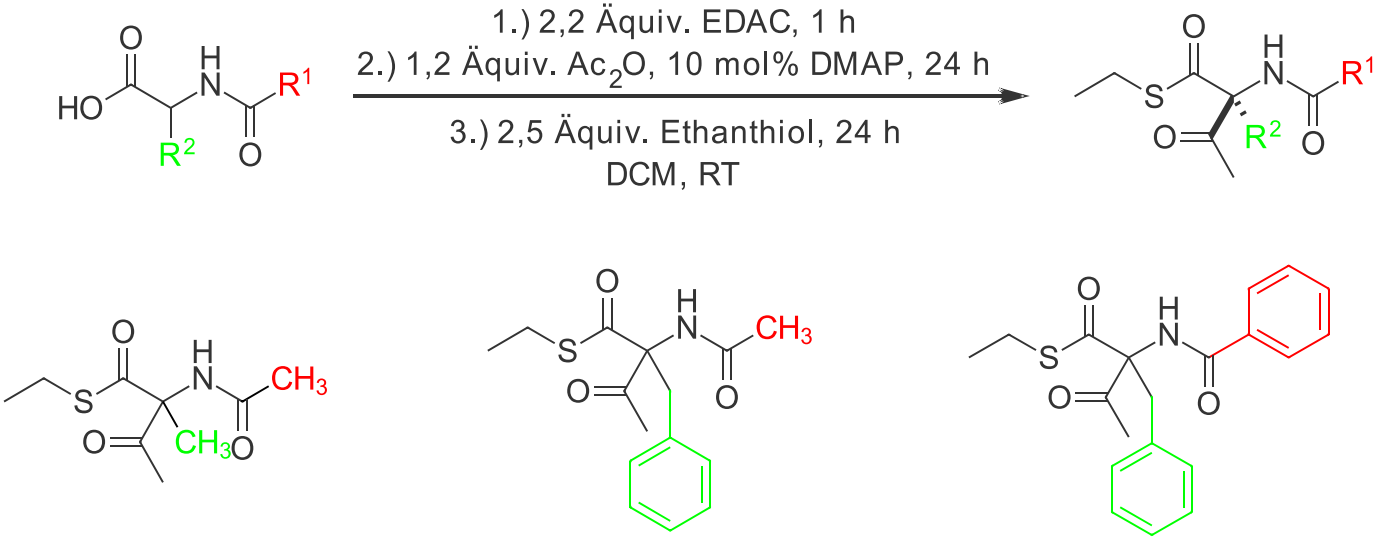


15%



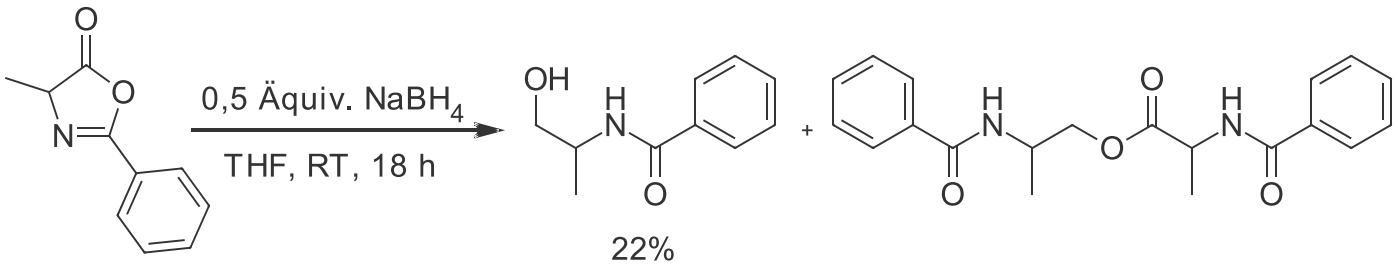
16%

Ergebnisse



Einfluss von R_1 sehr groß !

- Reduktive Öffnung von Azlactonen bekannt mit $NaBH_4$ und $LiAlH_4$

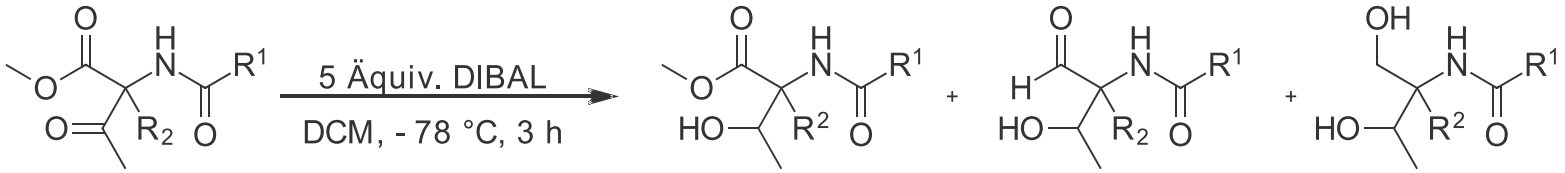


- Mit $LiAlH_4$ Zersetzung und kein Produkt

- Mit L-Selektrid keine Öffnung des Azlactons

P. Truitt, J. Chakravarty, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 864-865.

Ergebnisse



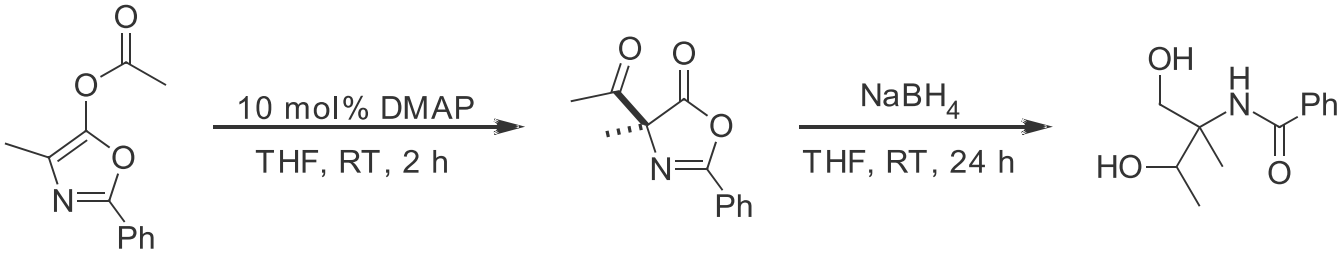
R^1 = Me, R^2 = ^{i}Bu	25%	8%	30%[a]
R^1 = Ph, R^2 = Me	-	23%[a]	-

Zunächst Reduktion der Acetylgruppe !!

[a] NMR-Ausbeute, da Produkte nicht sauber isoliert werden konnten

- Mit *N*-geschützten Aminosäuren als Edukten keine reduktive Öffnung möglich

- Ausgehend von *O*-acetyliertem Azlacton bis zu 35% Ausbeute



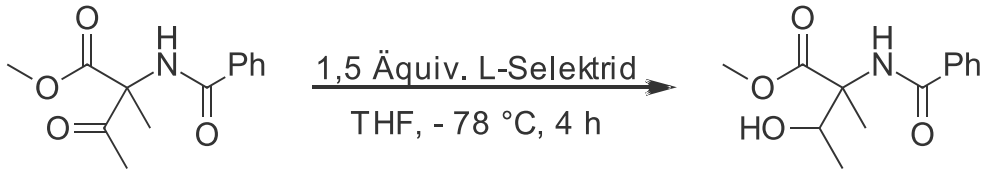
Ergebnisse

- Mit L-Selektrid keine Öffnung des Azlactons

- Selektive Reduktion der Acetylgruppe wird beobachtet

Ist zunächst eine Reduktion und die anschließende Öffnung mit einem Nukleophil möglich ?

Ergebnisse

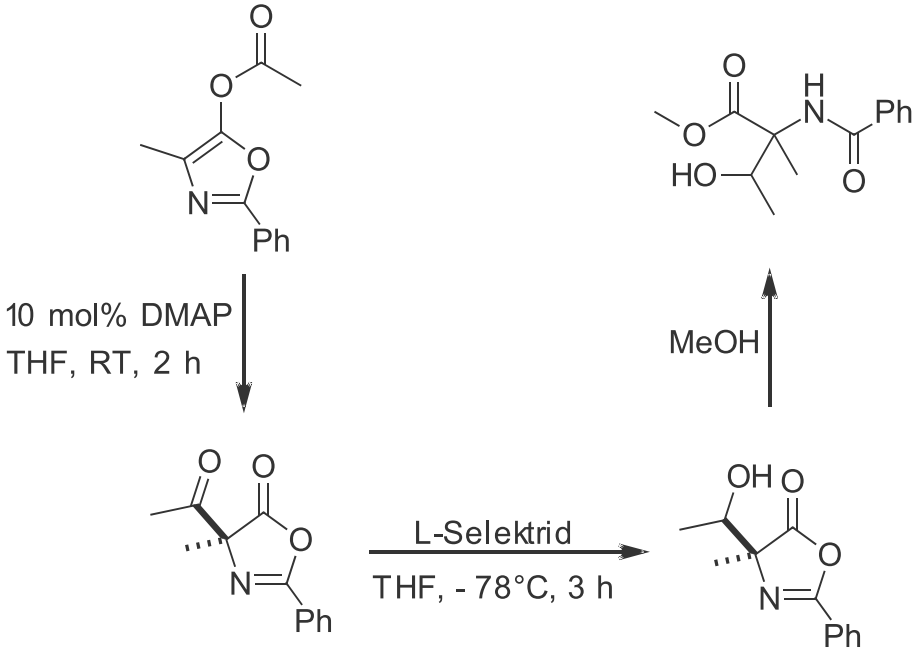


Ausbeute: 54%
d.r.: 70:30

- (*R*),(*R*) und (*S*),(*S*) werden bevorzugt gebildet

- Dietz/Gröger nutzten hierfür Prolin/$NaBH_4$
  - d.r. 88:12
  - Ausbeute 39%

F. R. Dietz, H. Gröger, *Synthesis* **2009**, 4208-4218; R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236-3237; Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253-5262.

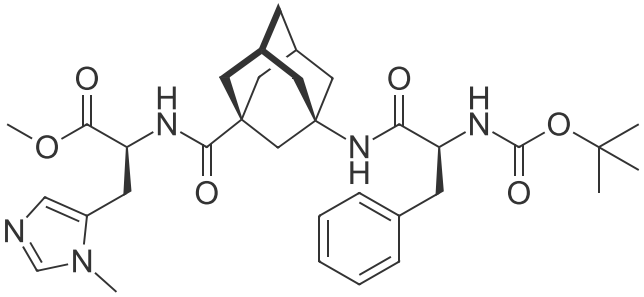


- Das gewünschte Produkt konnte nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden

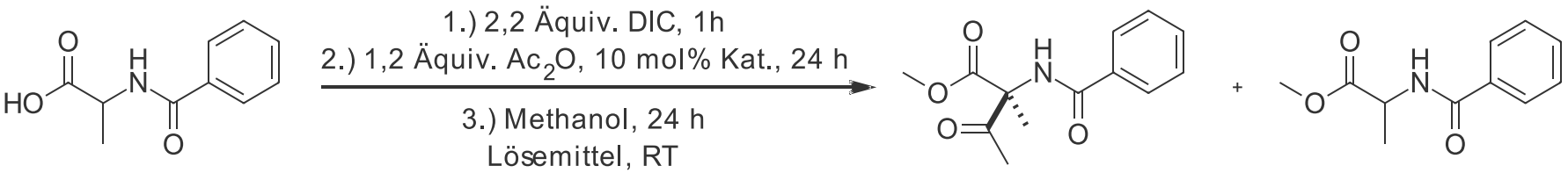
Ergebnisse

- Eingesetzte, freie Säure nicht auf GC sichtbar
  - Nach 1 Stunde quantitativer Umsatz zum Azlacton
  - Nach Ablauf der Reaktionszeiten kein Azlacton mehr sichtbar
  - Umsätze von >95% können angenommen werden

- Bereits bekannter Katalysator wurde verwendet



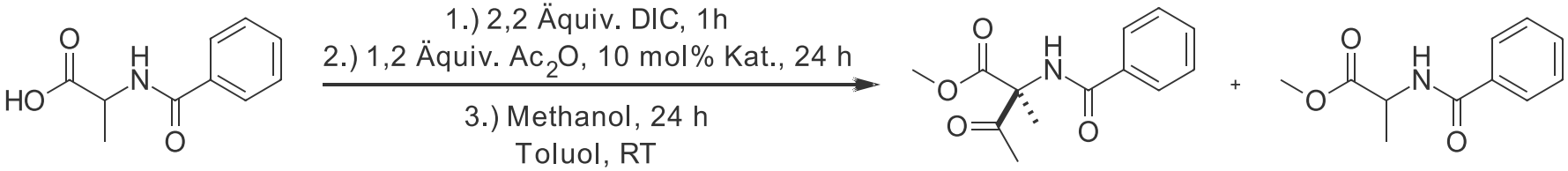
Ergebnisse

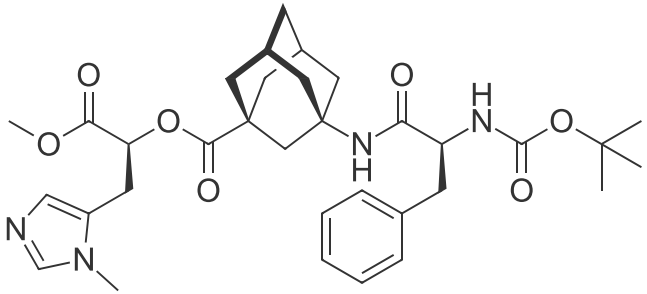


Lösungsmittel	*ee*[a] [%]	Verhältnis Produkt/Nebenprodukt[b]
Benzol	33	70:30
n-Hexan	12	66:34
Toluol	36	68:32
Chloroform	24	69:31
Dichlormethan	18	65:35
tert-Amylalkohol	13	77:23
THF	20	89:11
Dichlorethan	19	70:30
Ethylacetat	21	73:27
Acetonitril	10	68:32

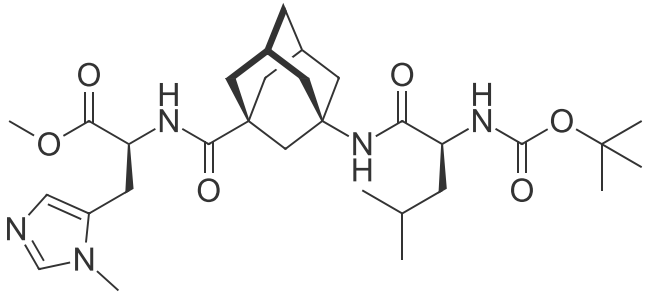
[a] Ermittelt per chiraler GC, Enantiomerenüberschuss des (*S*)-Enantiomers.
[b] Das Verhältnis wurde den Flächen der Produkte in den chiralen-GC Spektren entnommen.

Ergebnisse

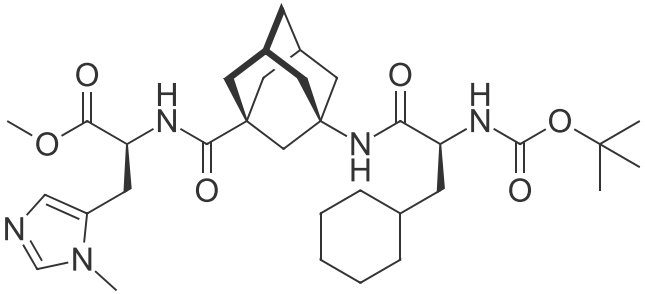




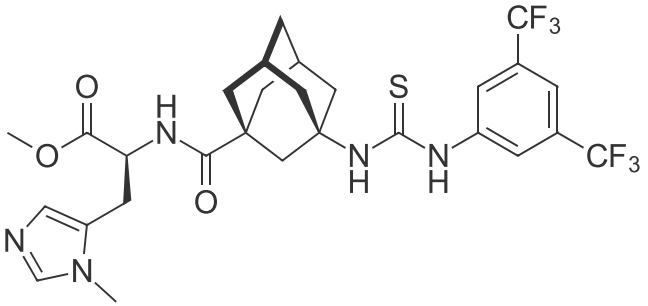
36% *ee*[a]; Verhältnis[b] 68:32



39% *ee*[a]; Verhältnis[b] 41:59



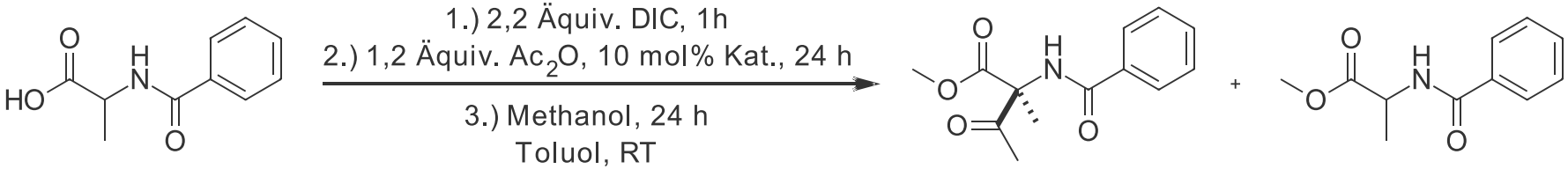
32% *ee*[a]; Verhältnis[b] 71:29

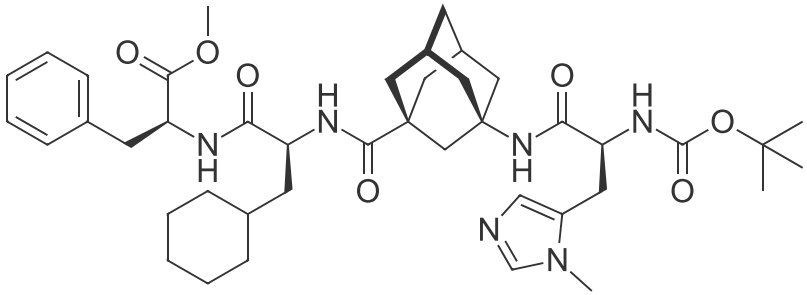


31% *ee*[a]; Verhältnis[b] 70:30

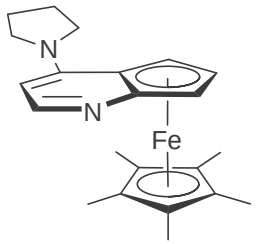
[a] Ermittelt per chiraler GC, ohne internen Standard.
[b] Das Verhältnis wurde den Flächen der Produkte in den chiralen-GC Spektren entnommen.

Ergebnisse





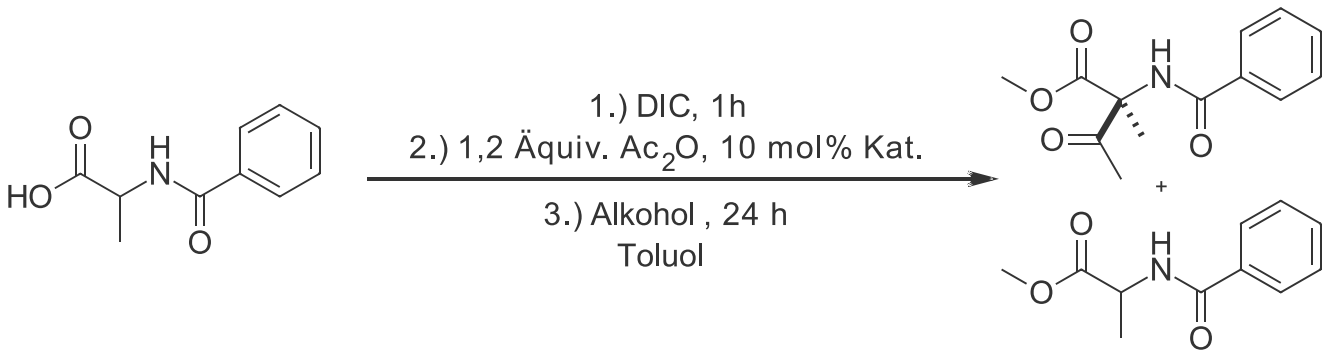
8% *ee*[a]; Verhältnis[b] 70:30



37% *ee*[a]

Mit (*S*)-Tetramisol nur Spuren des gewünschten Produktes

[a] Ermittelt per chiraler GC, ohne internen Standard.
[b] Das Verhältnis wurde den Flächen der Produkte in den chiralen-GC Spektren entnommen.



Variierter Parameter	ee[a] [%]	Verhältnis Produkt/Nebenprodukt[b]
Temperatur 0 °C	35	54:46
80 h Acetylierung	34	67:33
5 Äquiv. DIC	34	61:39
1 Äquiv. Triethylamin	35	41:59[c]
Ethanol	34	73:27[c]

[a] Ermittelt per chiraler GC, Enantiomerenüberschuss der (*S*)-Enantiomers.
[b] Das Verhältnis wurden den Flächen der Produkte in den chiralen-GC Spektren entnommen.
[c] Es wurde eine große Menge vom Dakin-West Produkt beobachtet.

Zusammenfassung

- Es konnten die instabilen α-acetylierten Azlactone *in situ* erzeugt und anschließend geöffnet werden

- Die Reaktivität ist hierbei abhängig von den eingesetzten Aminosäurederivaten und Nukleophilen

- Die besten Ergebnisse von bis zu 72% Ausbeute lieferte die Umsetzung *N*-benzoylierter Aminosäuren mit Ethanthiol

- Zusätzlich konnte bei der Untersuchung mithilfe von (*S*)-Tetramisol als Katalysator Selektivitäten von 88% *ee* erreicht werden

Zusammenfassung

- Die reduktive Öffnung mit $NaBH_4$ ist nur möglich, wenn das α-acetylierte Azlacton vorher *via* Steglich-Umlagerung erzeugt wurde

- L-Selektrid reduziert nur die Acetylgruppe

- Beim Versuch, das so hergestellte Azlacton zu öffnen, konnte das gewünschte Produkt nachgewiesen, aber nicht isoliert werden

- Während den durchgeführten Katalysen der direkten Acetylierung konnte keine Verbesserung der vorher bereits erhaltenen Selektivität erreicht werden

Ausblick

- Testen weiterer Nukleophile und Aminosäuren
  - Ambidente Nukleophile, z.B. Cyanide oder Thiocyanate
  - Weitere *N*-Schutzgruppen, z.B. Trifluoracetyl
  - Andere Acylgruppen zur Acylierung

- THF als Lösungsmittel näher untersuchen

- Reaktivität der Thioester überprüfen (z.B. Peptidkupplung)

- Reduktion mithilfe von L-Selektrid weiter Untersuchen
  - Selektivität, weitere Nukleophile, Aufarbeitung optimieren

Ausblick

- Steglich-Umlagerung mithilfe von *(S)*-Tetramisol
  - Selektivität des acetylierten Azlactons betrachten
  - Öffnen mit anderen Nukleophilen
  - Welchen Einfluss hat DMAP ?

- Direkte, selektive Acetylierung
  - Sterisch anspruchsvollere Aminosäuren per HPLC untersuchen
  - Weitere Katalysatoren, *N*-Schutzgruppen und Acylgruppen

Danksagung

Ich danke

Prof. Dr. Peter R. Schreiner, PhD

Raffael Wende

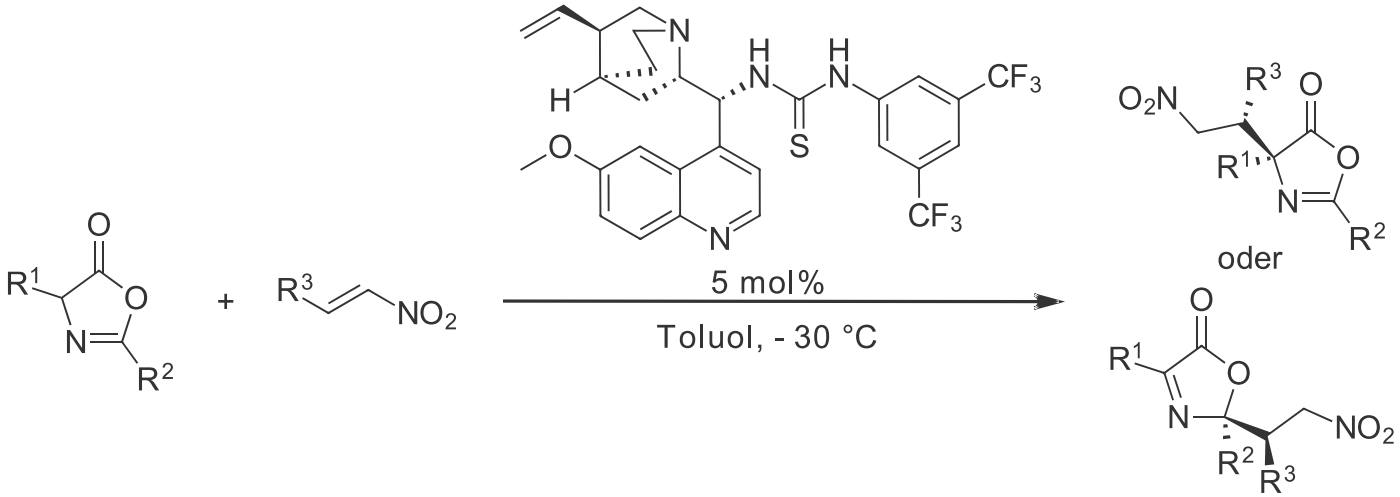
Dominik, Jan, Jan, Eschi, Michi, Sascha, Cesare, Sören

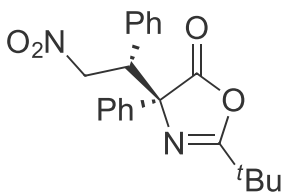
Der gesamten OC-Analytik

Der gesamten AG Schreiner

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Einleitung

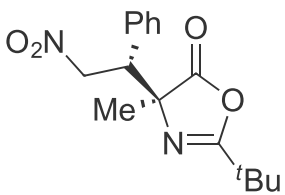




65% Ausbeute

>25:1 d.r.

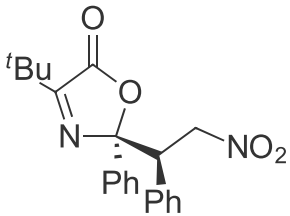
83% ee



88% Ausbeute

25:1 d.r.

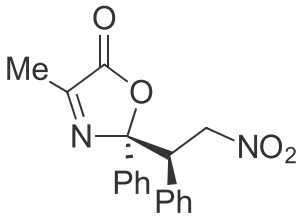
66% ee



93% Ausbeute

4:1 d.r.

65% ee



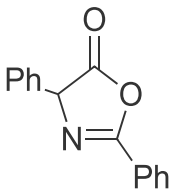
82% Ausbeute

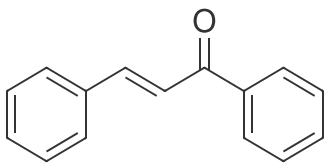
93:7 d.r.

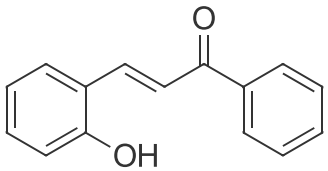
66% ee

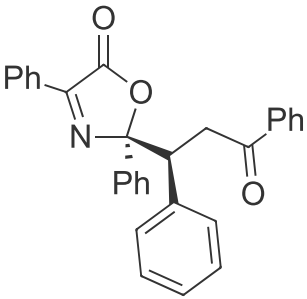
J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K. A. Jørgensen, *Chem.Eur. J.* **2008**, *14*, 10958-10966.

Einleitung







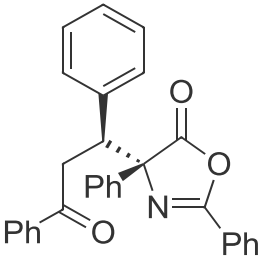


C-2 Produkt

< 20% Ausbeute

99% ee

d.r.: n.b.

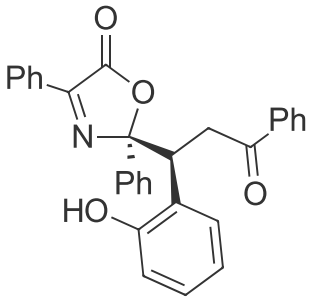


C-4 Produkt

75% Ausbeute

93% ee

d.r.: n.b.

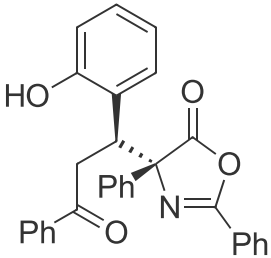


C-2 Produkt

81% Ausbeute

81% ee

d.r.: n.b.



n.b.

S.-Y. Zhang, G.-Y. Ruan, Z.-C. Geng, N.-K. Li, M. Lv, Y. Wang, X.-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5698-5709.

- Die Öffnung funktioniert nur in moderaten Ausbeuten

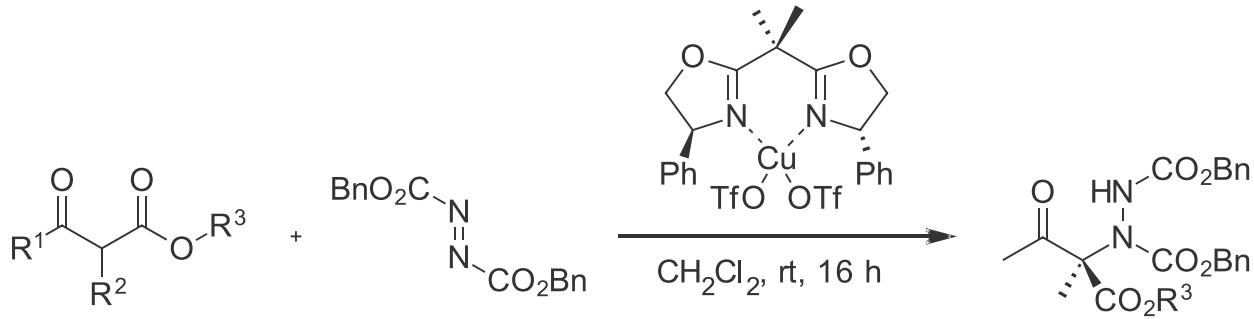
- Die Verwendung verschiedener Nukleophile liefert interessante Stoffklassen
  - Alkohol: Digeschützte, quaternäre Aminosäuren
  - Amine: Dipeptide mit einer quaternären Aminosäure
  - Thiole: Aktivierte, quaternäre Aminosäuren

- Reduktive Öffnung kann interessante Aldehyde mit quaternärem Zentrum erzeugen

Motivation und Aufgabenstellung

- Neben der Öffnung soll die Acylierung untersucht werden
- Verschiedene Katalysatoren auf ihre Selektivität testen
- Reaktionsbedingungen weiter optimieren

- Erste α-Aminierung von Carbonyl-Spezies 2003 von Margio *et al*.



R^1 = Me, Et, Ph, *i*Pr, Bn
R^2 = Me, allyl
R^3 = Et, *t*Bu

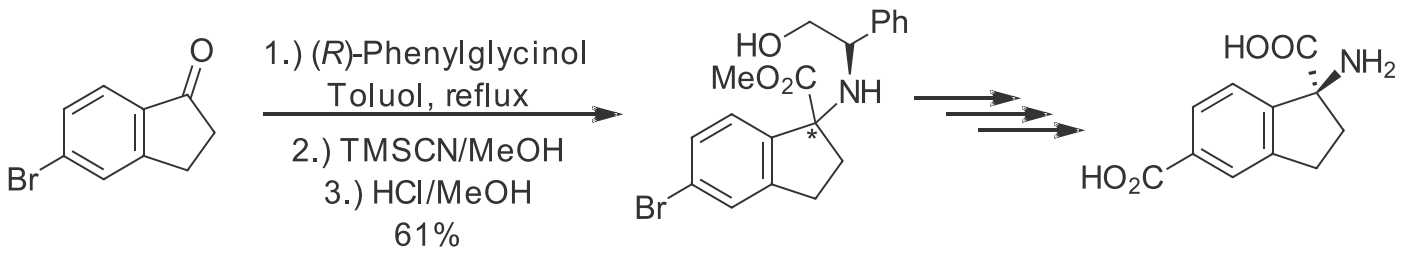
bis zu 98% Ausbeute
bis zu 99% *ee*

- Prolin als Katalysator von Bräse 2003 entdeckt, 2005 von Barbas zur Totalsynthese von (*S*)-AIDA angewendet

H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5. 406-430; J. T. Suri, D. D. Steiner, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3885-3888; M. Margio, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1405-1407; H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Comm.* **2003**, 2448-2449; T. Baumann, H. Vogt, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 266-282.

- Nukleophile Alkylierung von Kohlenstoff-Stickstoff Mehrfachbindungen

- Erste enantioselektive Synthese von (*S*)-AIDA



- Erstmals katalytisch 2000 von Vachal und Jacobsen

- Wichtige indirekte Methode: Öffnung von Azlactonen

A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45; D. Ma, H. Tian, G. Zou, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 120-125, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett*. **2000**, 2, 867-870. .