

Synthese von α -Aminosäuren

Aminosäuren sind universelle Synthesebausteine. Für vier Substituenten am α -Kohlenstoff gibt es vier retrosynthetische Schnitte:

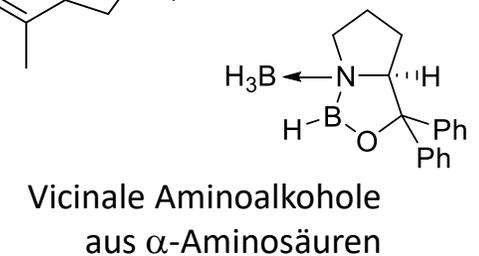
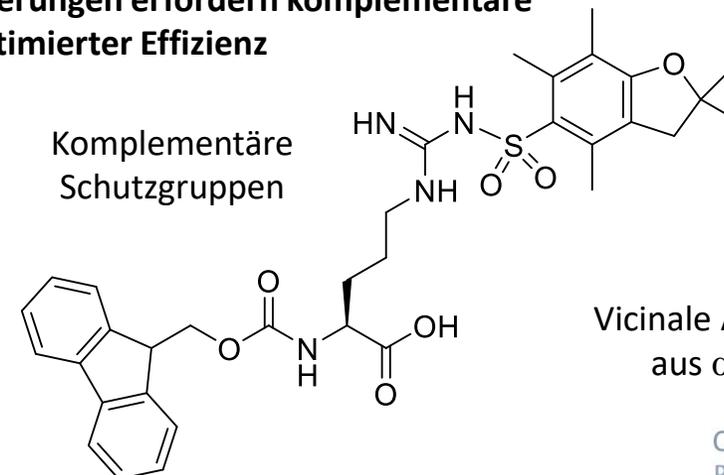
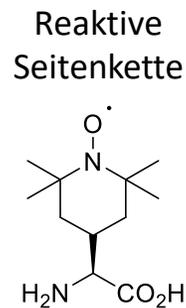
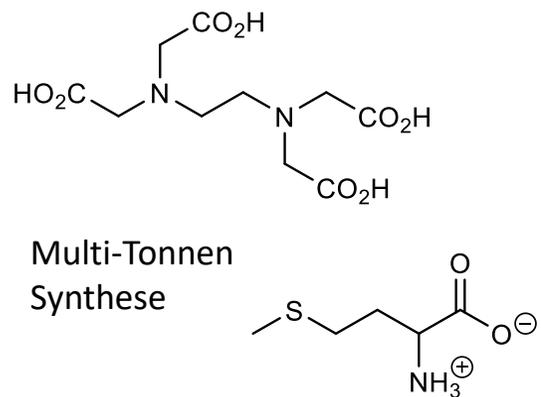
Amin \Rightarrow Reduktive Aminierung von α -Ketocarbonsäuren (So macht's auch die Natur)

Carbonsäure \Rightarrow Die Strecker-Synthese addiert Cyanid an ein Imin (Labormethode)

Seitenkette R \Rightarrow Alkylierung eines Glycinderivats (Phasentransfer-Katalyse PTC)

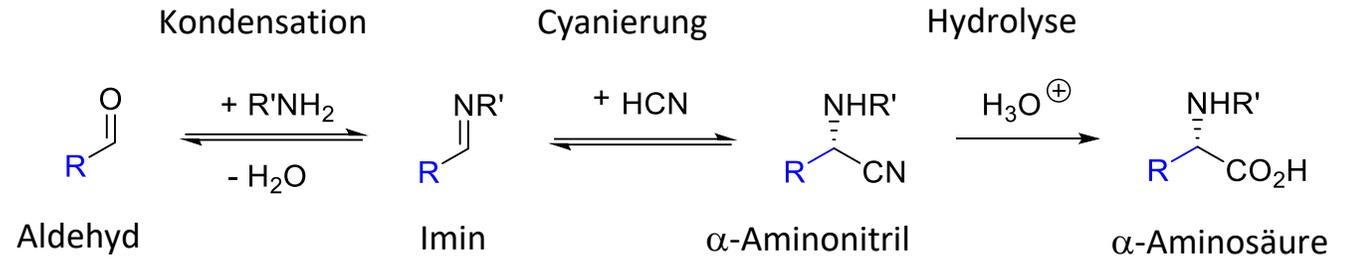
H $^\alpha$ \Rightarrow Asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren (z.B. Knowles)

Sehr unterschiedliche Anforderungen erfordern komplementäre Synthesewege mit jeweils optimierter Effizienz



Strecker-Synthese

Bereits 1850 erfolgte durch Strecker die Hydrocyanierung von Iminen mit HCN mit anschließender Hydrolyse des erhaltenen α -Aminonitrils unter sauren Bedingungen zu α -Aminosäuren. Diese Methode ist noch heute eine der zuverlässigsten Methoden zur Synthese von α -Aminosäuren aus Iminen.

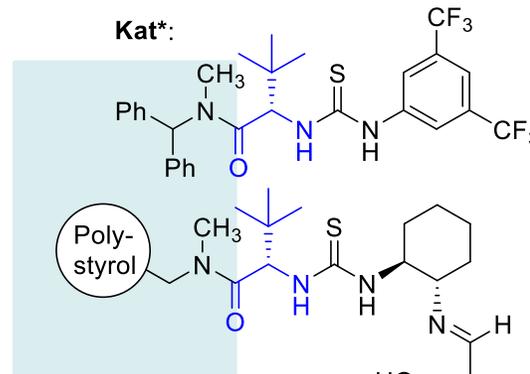
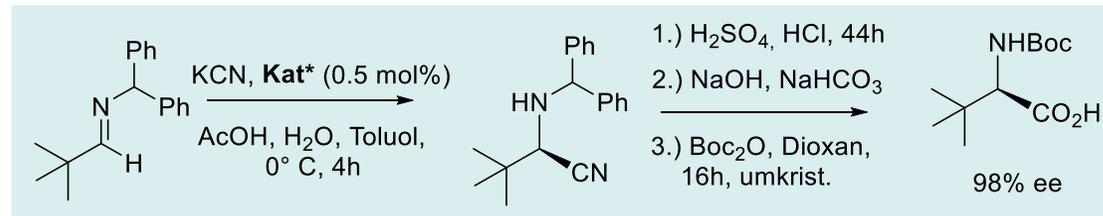


R ist meist Alkyl und ergibt die Seitenkette der Aminosäure. R' ist im einfachsten Fall = H, oft auch ein Benzylrest zur besseren Isolierung der Aminosäure. Imine sind hydrolyselabil und werden *in situ* gebildet. HCN wird in der Regel aus KCN freigesetzt. Das Racemat kann durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden. Eleganter ist die enantioselektive Katalyse der Cyanidaddition.

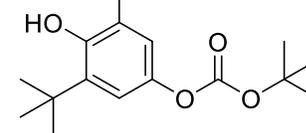
Asymmetrische Strecker-Synthese β -verzweigter α -Aminosäuren

Der chirale Thioharnstoff-Katalysator koordiniert Cyanid mit einer gegabelten (= doppelten) H-Brücke und addiert es an die Si-Seite des aus Pivaldehyd und Benzylamin gebildeten Iminiums. Nach Hydrolyse erhält man enantiomerenreines (*R*)-*tert*-Leucin.

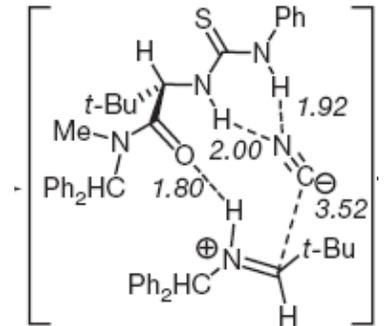
Verknüpft man diesen kovalent mit **Polystyrol**, so kann man den **Kat*** abfiltrieren und wiederverwenden.



Dieser Kat* ist modular aus Salicylimin (Salen) aufgebaut.

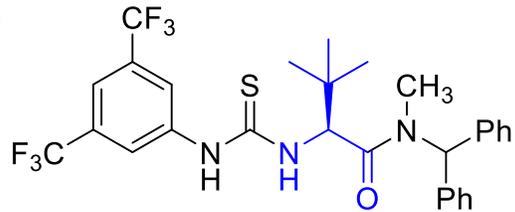


Übung: Welchen positiven Einfluss erwarten Sie von dem phenolischen OH auf die Katalyse?

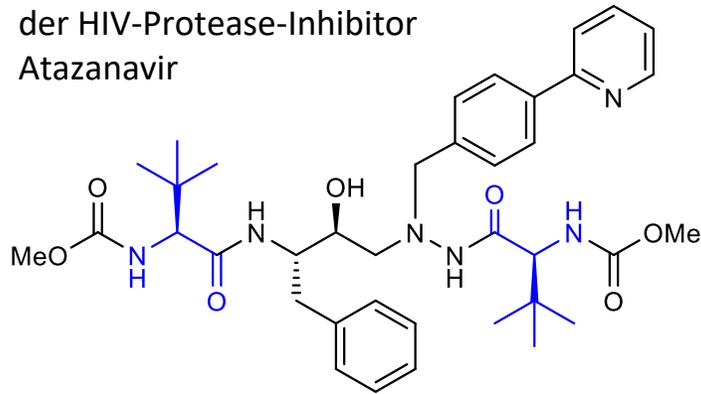


tert-Leucin hat zahlreiche Anwendungen

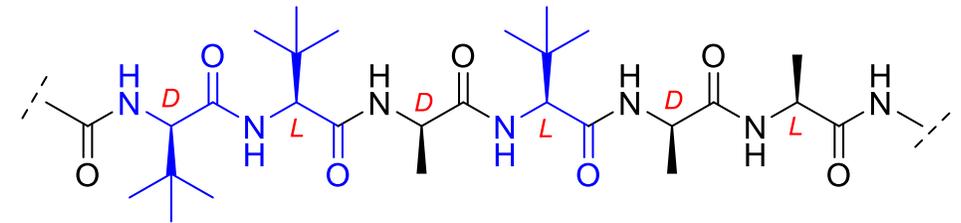
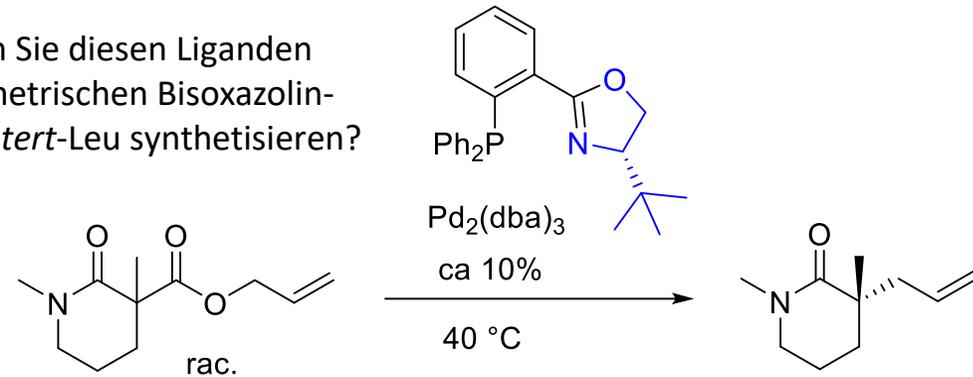
tert-Leu ist Bestandteil des Thioharnstoffkatalysators der as. Strecker-Synthese



tert-Leu ist Baustein von **Peptimimetika**, die als Medikamente dienen. zB der HIV-Protease-Inhibitor Atazanavir

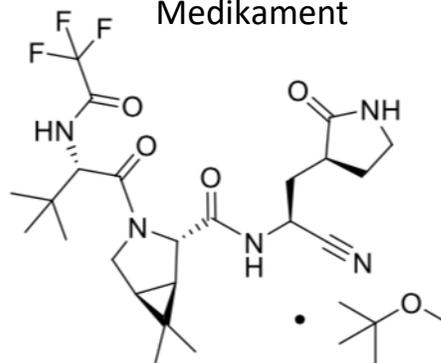


Übung: Wie würden Sie diesen Liganden oder einen C₂-symmetrischen Bisoxazolin-Liganden (BOX) aus *tert*-Leu synthetisieren?

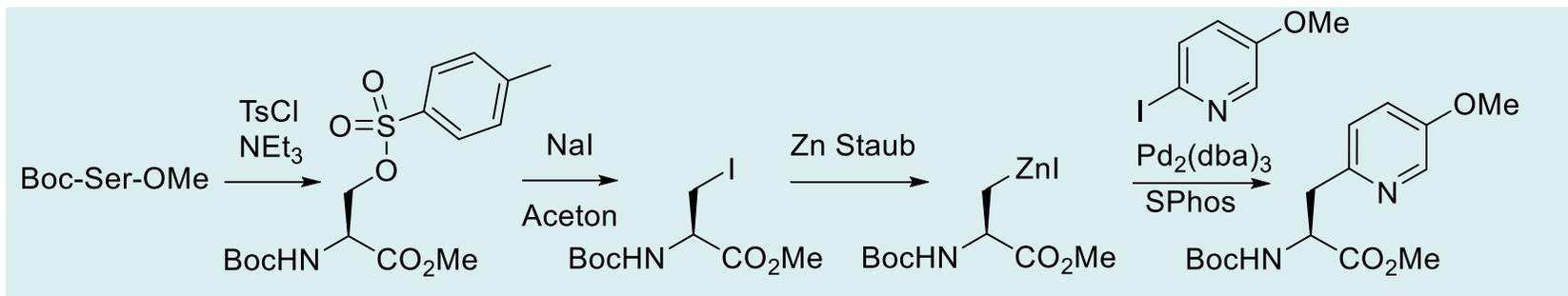
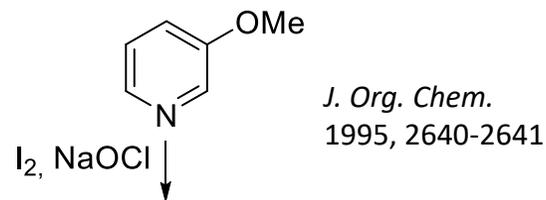


tert-Leu kommt als nicht-kodierte Aminosäure auch in Naturstoffen vor. Hier ein alternierend D,L-konfigurierter Ausschnitt aus dem 48er Peptid **Polythenamide B**.

Neu: Paxlovid, das erste COVID-Medikament



Chiral pool-Synthesen von α -Aminosäuren



Übung: Schlagen Sie einen plausiblen Reaktionsmechanismus für die Negishi-Kupplung vor.

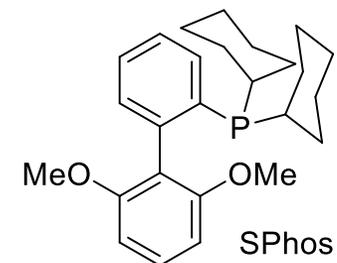
Azatyrosin ist ein bakterieller Antimetabolit. Die Laborsynthese startet mit Serin. Das wenig reaktive Zinkorganyl toleriert Urethane und Ester. Allerdings benötigt man reaktive Aryliodide für die **Negishi-Kreuzkupplung**. Nur in Ausnahmen können auch weniger reaktive Arylbromide verwendet werden.

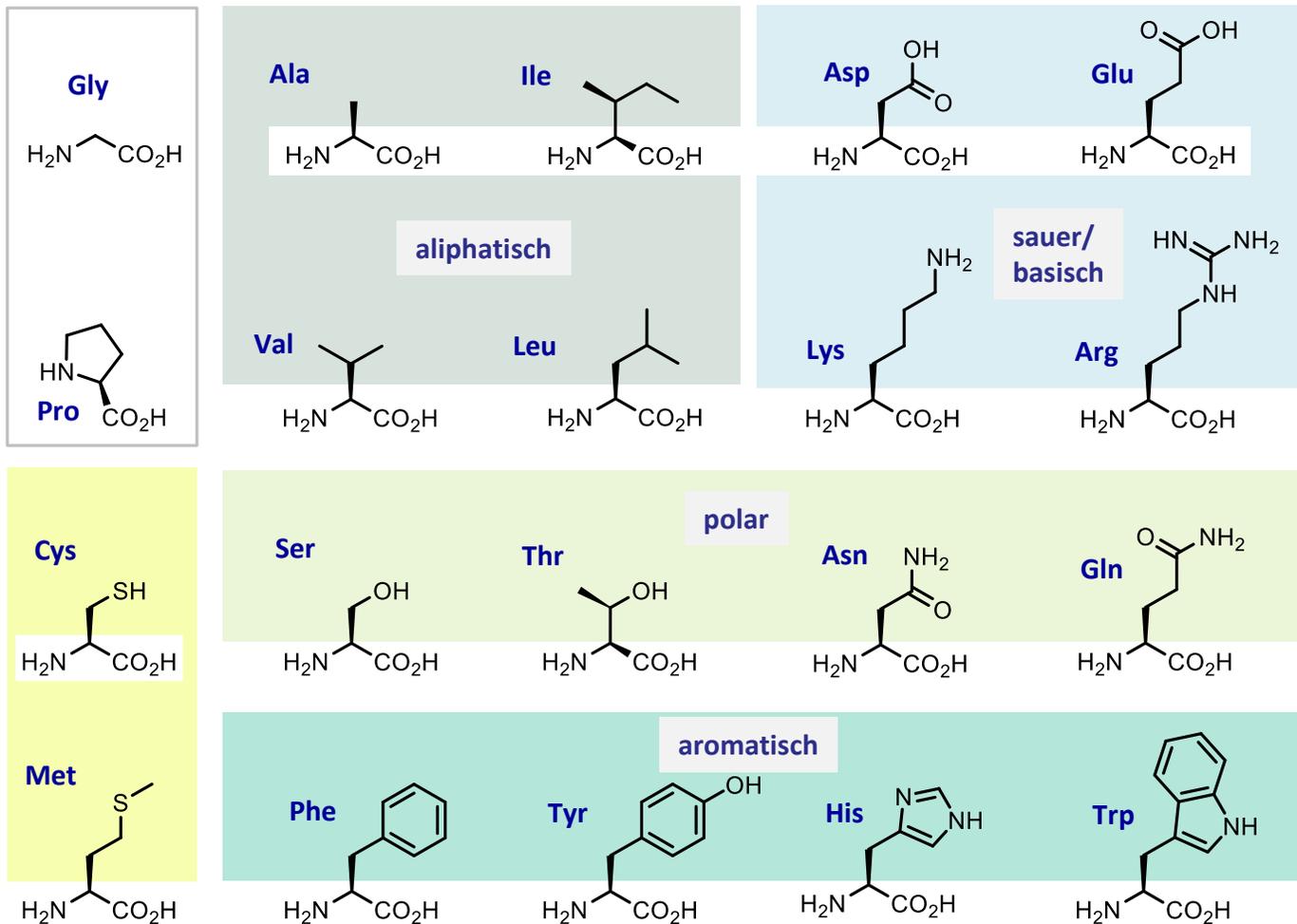
Das Addukt mit Dibenzylidenacetone (dba) ist eine lagerbare Form elementaren Palladiums. Das **Dialkylbiarylphosphin SPhos** gehört zu den sterisch gehinderten P^{III} -Liganden. Damit gelingt die Kreuzkupplung bei niedrigerer Temp und wenig unerwünschte β -Eliminierung.

A combination of $Pd_2(dba)_3$ and SPhos (1:2 molar ratio) is an excellent precatalyst for the Negishi cross-coupling of the serine-derived organozinc reagent **2** with aryl halides, including previously difficult ortho-substituted examples. In the case of meta- and para-substituted aryl halides, Pd-loadings of 0.5 mol % give satisfactory results. Use of 2-iodoaniline as substrate gives the lactam **12** in good yield.

Anmerkung: Je weniger reaktiv die metallorganische Verbindung, umso toleranter gegenüber anderen funktionellen Gruppen ist sie. Die Reaktivität sinkt entlang der Reihe:

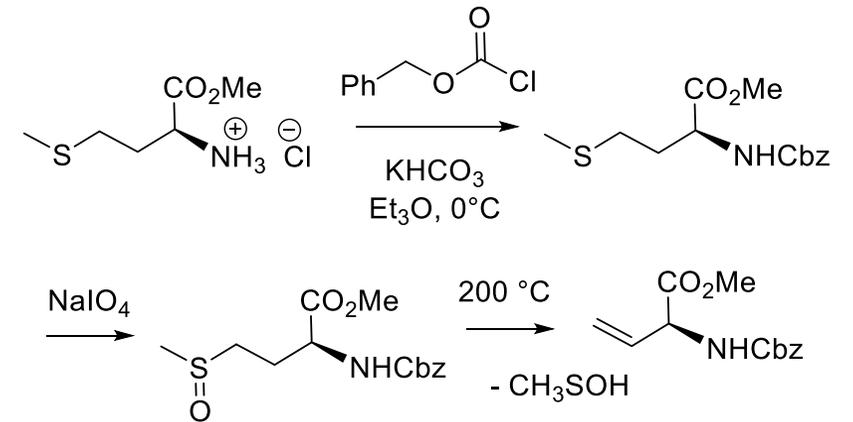
Mg > Zink > Sn > Bor
Grignard > Negishi > Stille > Suzuki





Chiral pool-Synthesen mit Aminosäuren

Umfunktionalisierung der Seitenkette von Met zu Vinylglycin



J. Org. Chem. 1995, 60, 2640-2641

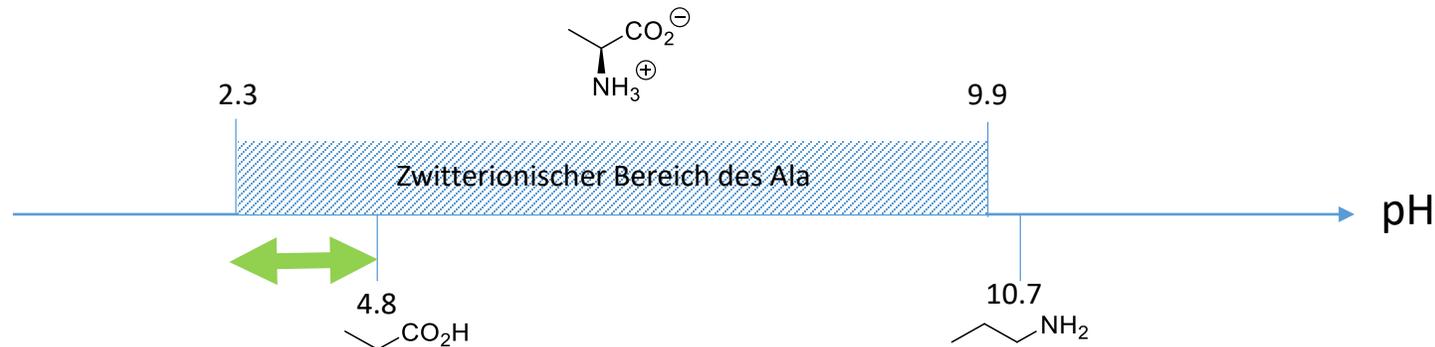
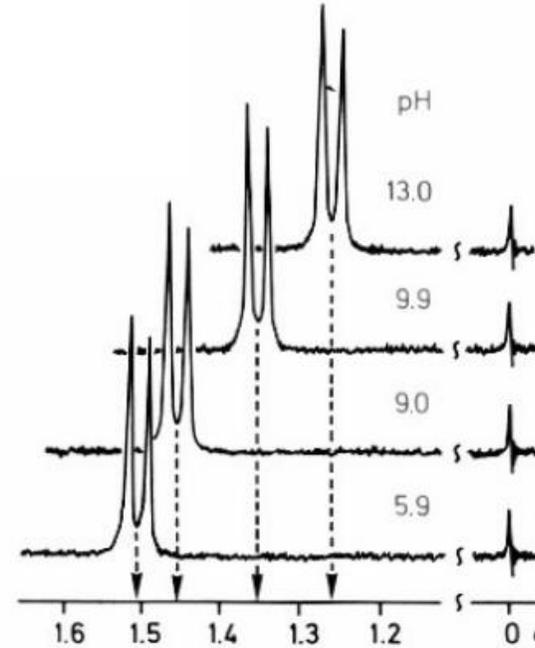
pH-Titration

Versuchen Sie nachzuvollziehen, welcher Prozess in den vier $^1\text{H-NMR}$ Spektren, die sich durch den pH-Wert unterscheiden, beobachtet wird. Beantworten Sie dazu folgende Fragen:

Welches Signal des Alanins zeigt die linke der beiden Abb. im Bereich zwischen 1.25 und 1.3 ppm (^1H , D_2O)?

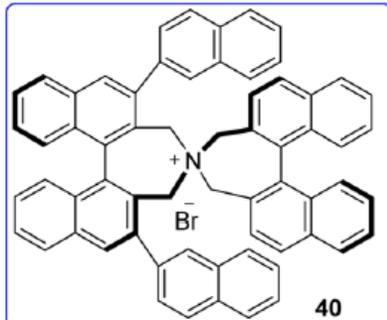
Die rechte der beiden Abb gibt die vollständige Titrationskurve wieder. Geben Sie eine Erklärung für die große pH-Abhängigkeit des Signals.

Ist der Prozess ein schneller oder ein langsamer chemischer oder konformationeller Austausch?

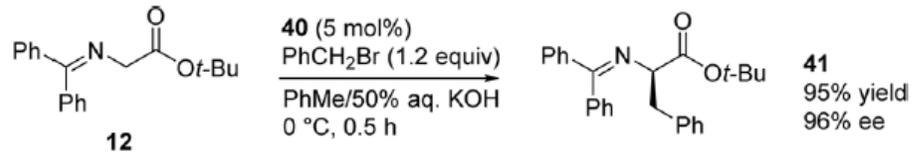


Ala ist ca. 2.5 pH Stufen saurer als Propansäure

PTC: Asymmetrische Phasentransfer-Katalyse



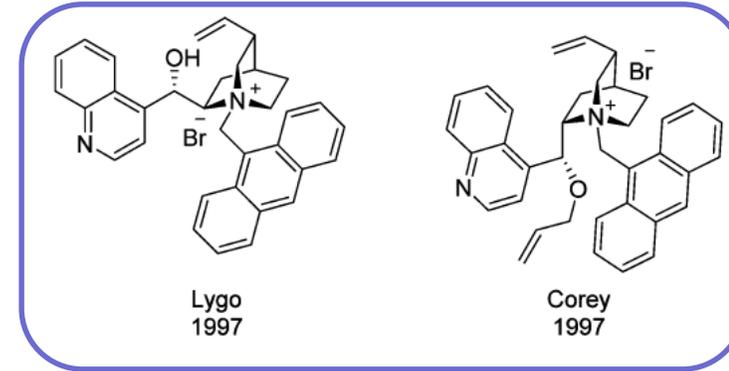
Typische Katalysatoren sind voluminöse **tertiäre Ammoniumsalze**



Scheme 7. Maruoka's Seminal Report of an Asymmetric Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation Reaction

Auszug Originalliteratur (Org. Process Res. Dev. 2015, 1731–1746)

Under phase transfer conditions, PTC **40** at a loading of only 1 mol % could catalyze the enantioselective alkylation of glycine ester **12** with benzyl bromides in excellent yields and enantioselectivities (Scheme 7). These chiral binaphthol-based PTCs are now called Maruoka catalysts and have proven to be highly efficient catalysts in large-scale preparations of biologically active molecules.^{6,7}



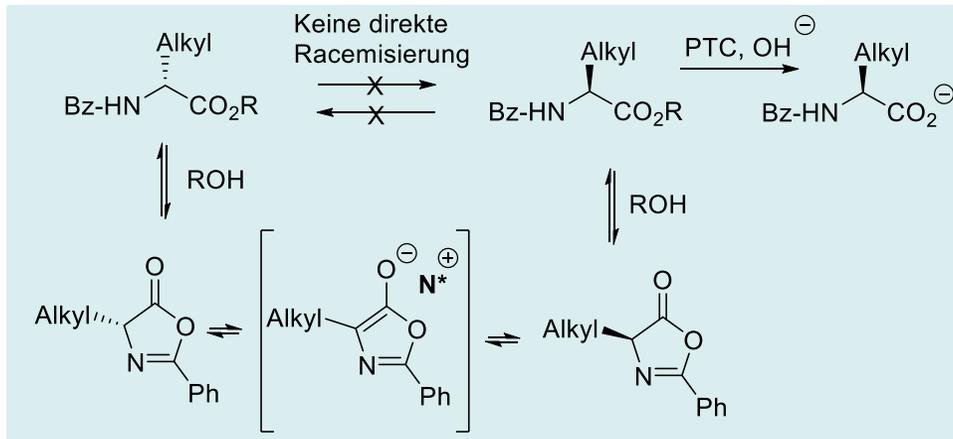
Auch N- bzw. N-,O-alkylierte **Chinin-Derivate eignen** sich für diese PTC. In welchem Zusammenhang haben wir Chinin-Derivate kennen gelernt? In welcher Reihenfolge würden Sie die O- und N-Alkylierung eines Chinin-Alkaloids durchführen, um den rechts abgebildeten Kat. (Corey 1997) zu erhalten)?

Übung: Schlagen Sie ausgehend von S-BINOL eine Synthese für den Maruoka-Kat. (**40**) vor.

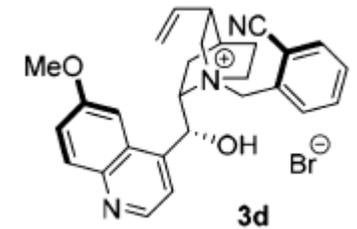
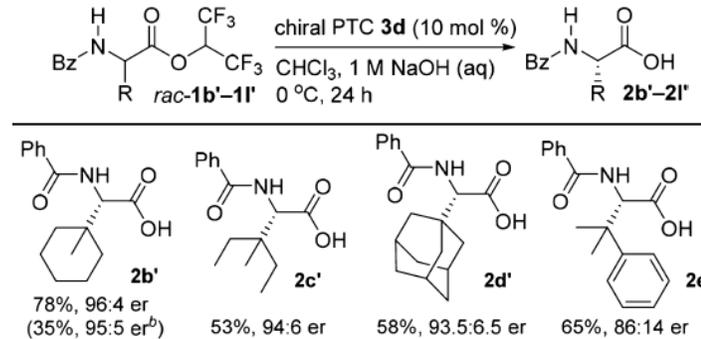
PTC + DKR (Dynamische kinetische Racematsplattung)

Die Edukte äquilibrieren unter den Rkbedingungen.

Ein Stereoisomer reagiert schneller als das andere.



Die Besonderheit dieser Aminosäuresynthese: Unter den Reaktionsbedingungen racemisiert die Aminosäure in der organischen Phase. Gleichzeitig reichert sich ein Stereoisomer in der wässrigen Phase an. Das geht nur mit PTC!



HFIP-Ester werden leicht von Nucleophilen angegriffen, weil das stabile Alkoholat (pKs 9,3) eine gute Abgangsgruppe ist. Das CO des Bz-Amids ist ein schlechtes Nucleophil aber im 5-Ring ausreichend reaktiv zur Bildung des **Oxazolinons**. Die Racemisierung erfolgt ausschließlich über die deprotonierte **aromatische Oxazol-Zwischenstufe**. Eine direkte Deprotonierung des Edukts (durchgestrichene Gg-Pfeile) spielt keine Rolle bei der Racemisierung! Das Produkt geht als Carboxylat in die wässrige Phase. Dessen Racemisierung würde die Bildung des Dianions erfordern, was selbst in 1M NaOH nicht passiert.

Ganz allgemein gilt: Aktivester von N-Acyl-Aminosäuren racemisieren leicht über Oxazolinon-Zwischenstufen. Die Kondensation von zwei Peptiden zu einer längeren Kette liefert immer zwei diastereomere Produkte, da die aktivierte Carbonsäure über das intermediäre Peptidoxazon epimerisiert. Gemische diastereomerer Peptide sind kaum auftrennbar. Peptidsynthese benötigt deshalb präzise optimierte Reaktionsbedingungen. Deshalb erfolgt die Acylierung von Peptiden mit Urethan-geschützten Aminosäuren. Deren Carbonyl ist nicht ausreichend nucleophil für eine Oxazolonbildung.