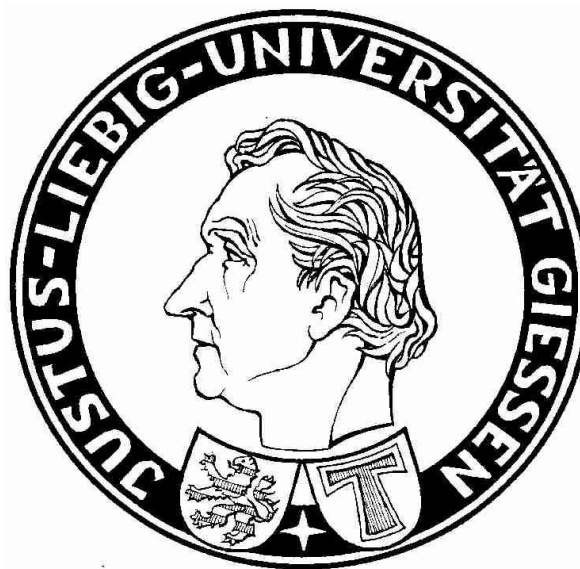


Enantioselektive α -Acylierung von N-geschützten Aminosäuren in einer der Steglich-Umlagerung ähnlichen Reaktion

26.09.2014

Alexander Seitz

*Institut für Organische Chemie
Justus-Liebig-Universität
Heinrich-Buff-Ring 58
35392 Giessen, Germany*

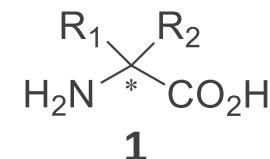




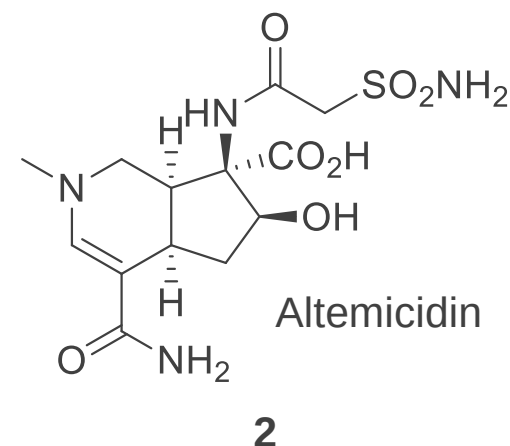
- Einleitung
- Motivation
- Ergebnisse
- Zusammenfassung
- Ausblick



- α,α -disubstituierte Aminosäuren wichtige Gruppe



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

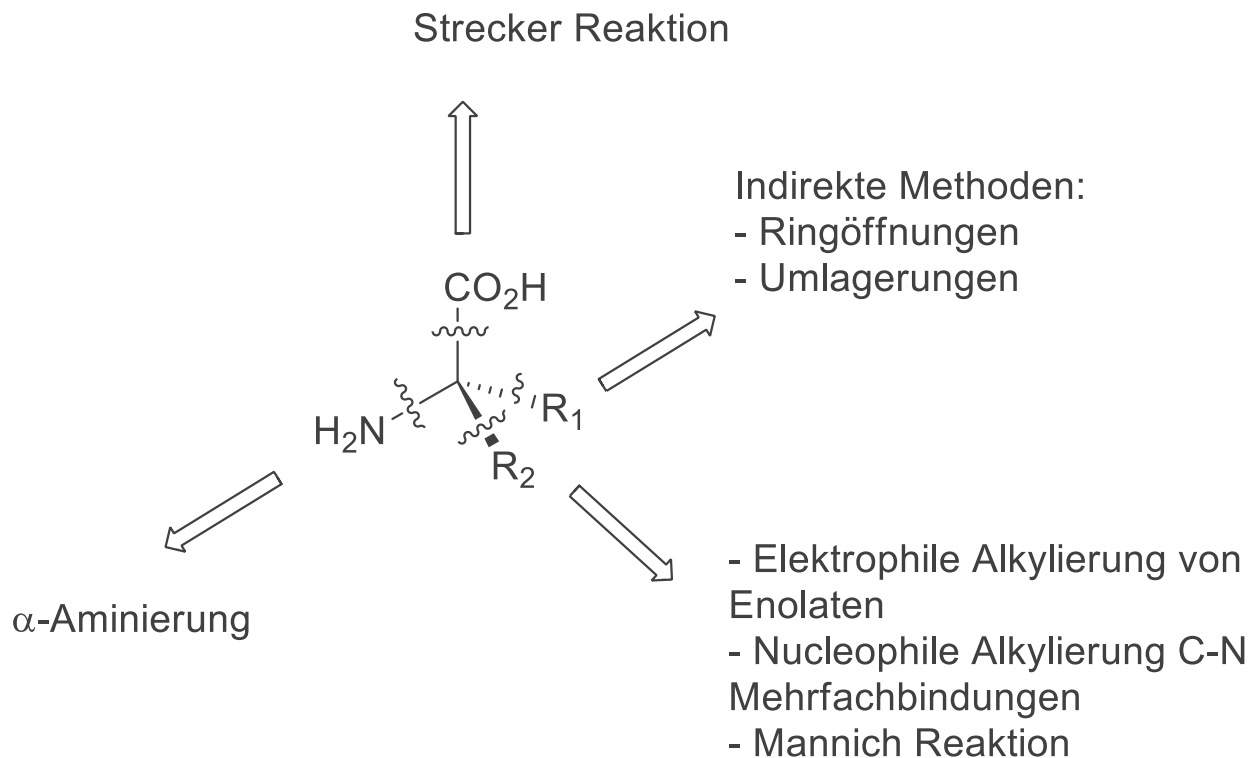


- Es existieren viele verschiedene Synthesewege

F. R. Dietz, H. Gröger, *Synthesis*, **2009**, 24, 4208-4218. H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406-430.

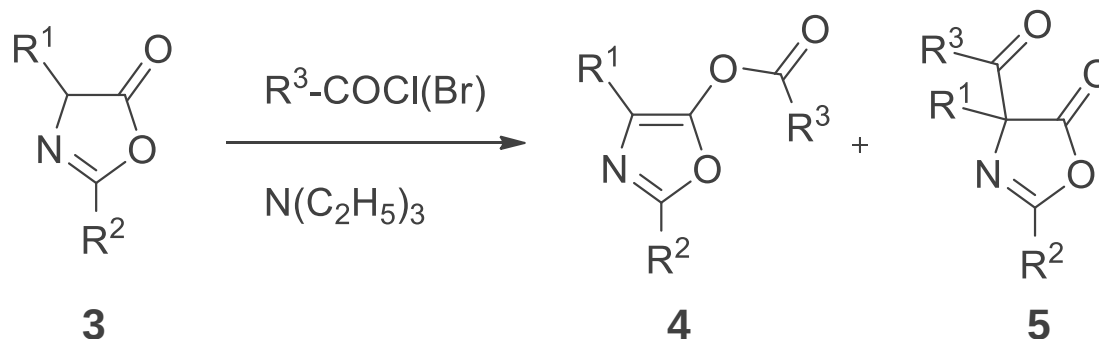
S. Cabrera, E. Reyes, J. Alemán, A. Milelli, S. Koobelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130,

12031-12037. T. Kan, Y. Kawamoto, T. Asakawa, T. Furuta, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2008**, 10, 169-171.



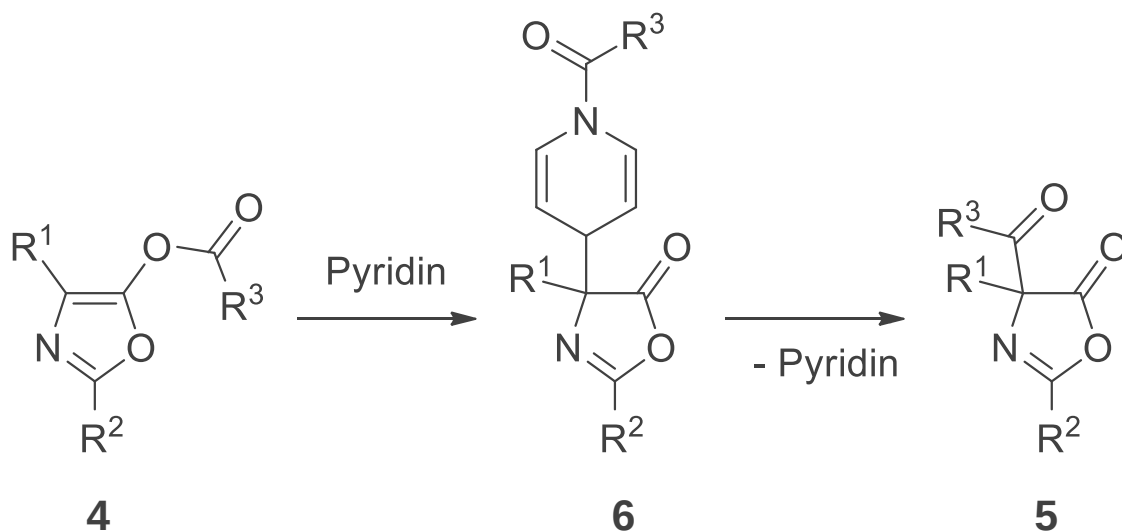


- Untersuchung der Dakin-West-Reaktion mit Säurehalogeniden
- Säureanhydride haben Nachteile
 - Es werden nur 0,5 eq. der Säure genutzt
 - Überschuss
 - Schlechtere Ausbeuten bei längerkettigen Anhydriden
- Säurehalogenide reagieren heftiger, aber weniger selektiv



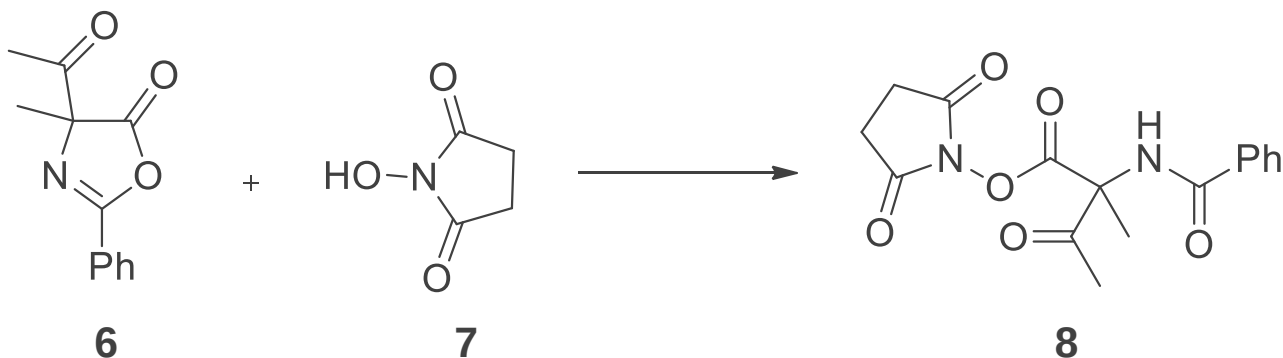


- Regioselektivität durch:
 - Art des Halogenids
 - Sterischer Anspruch von R¹
 - Lösemittel
- Mit Pyridin ist Umlagerung von **4** zu **5** möglich !





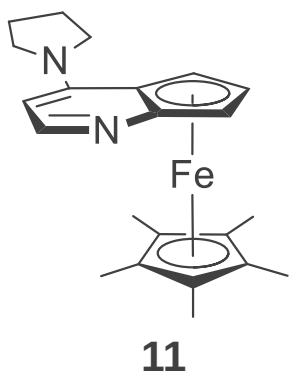
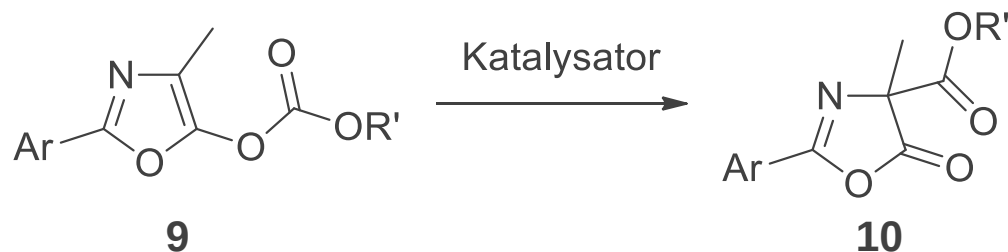
- Öffnen mit Nucleophil
 - Methanol ergibt Acyliertes und nicht Acyliertes Produkt



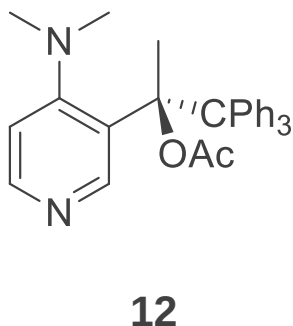
- Umsetzen mit Oxalsäure bzw. Essigsäure/Pyridin führt zur Decarboxylierenden Öffnung



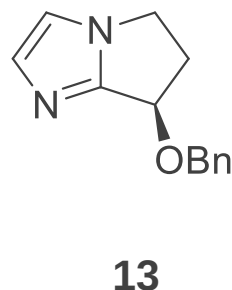
- Erstmals Enantioselektiv von Fu *et al.* 1998



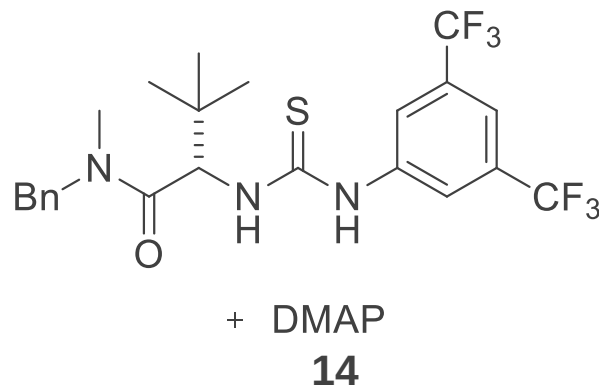
Fu *et al.* **1998**
Bis zu 92 % ee



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



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

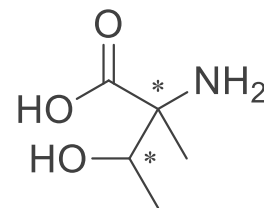


Seidel *et al.* **2011**
Bis zu 93 % ee

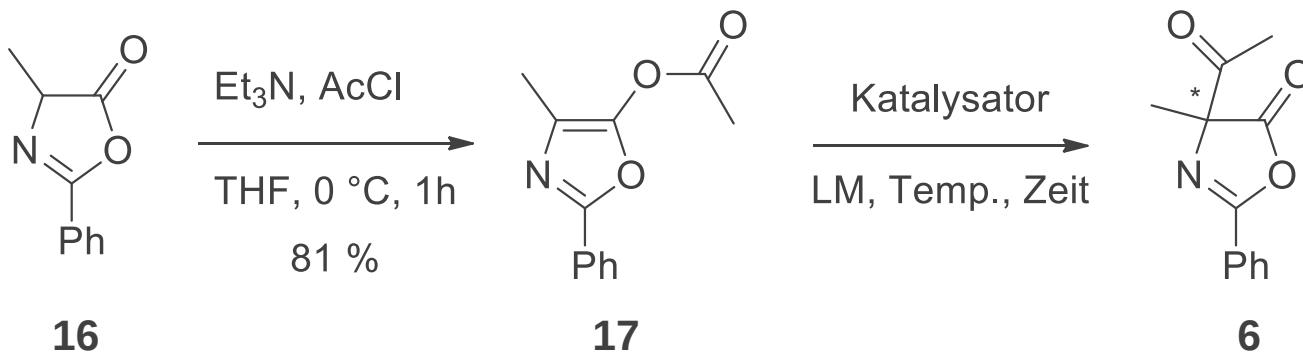


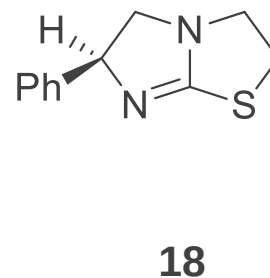
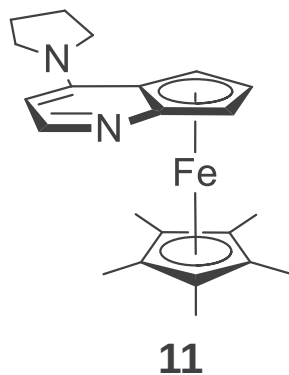
- Dietz und Gröger 2008 erstmals Acetylierung

- Synthese von α -Methylthreonin

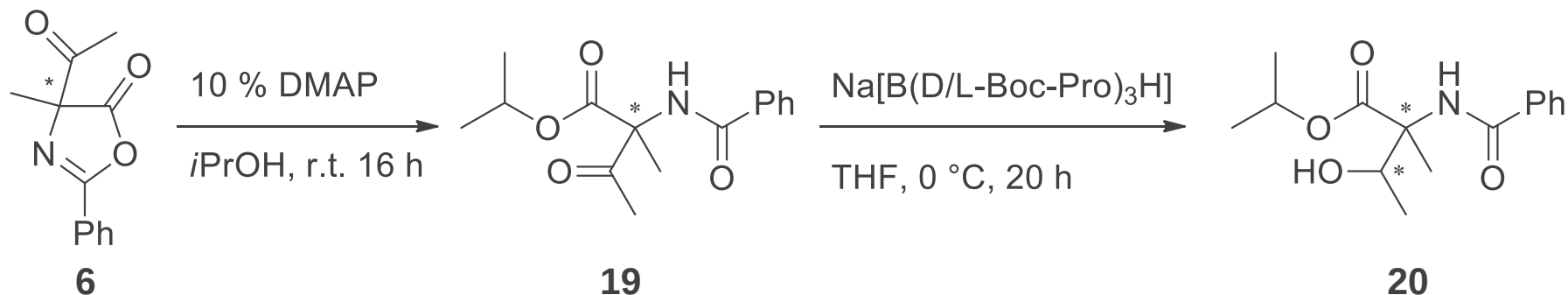


15

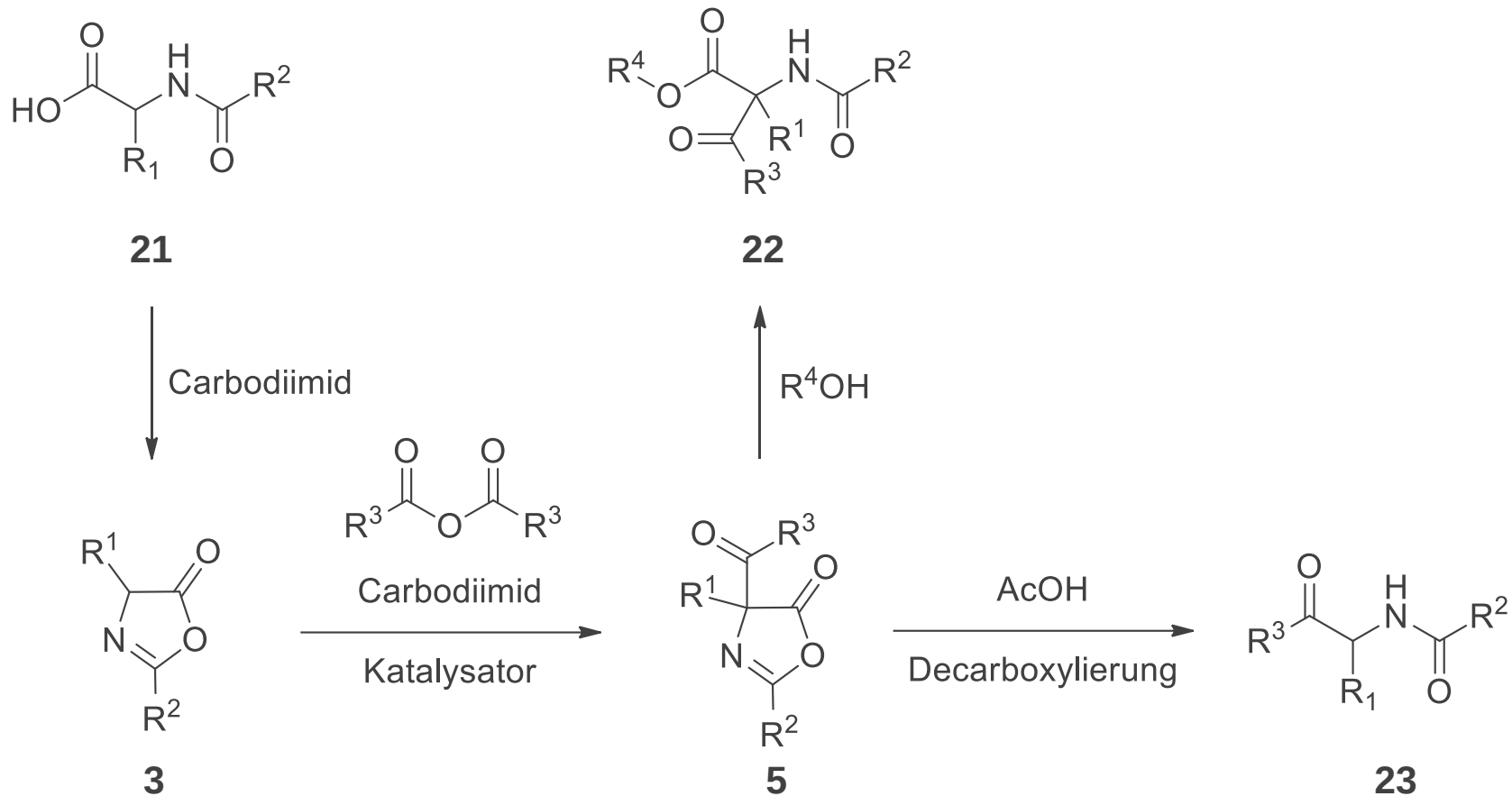




Kat (mol%)	LM	Temp.	Zeit	Umsatz[%]	ee [%]
(2)	DCM	r.t.	3 h	95	41
(2)	MTBE		3 h	92	20
(2)	TAA		3 h	94	50
(32)	DCM		68 h	82	59
(32)	TAA		24 h	74	60
(32)	CDCl ₃		68 h	80	63

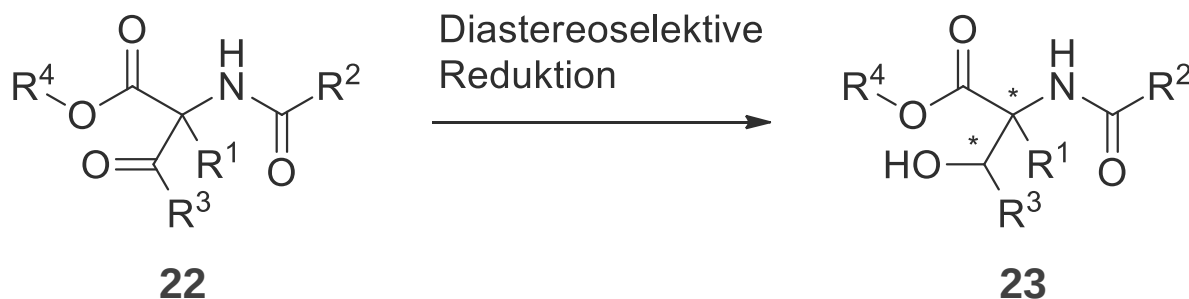


- Mit D-Prolin S,S Enantiomer, mit L-Prolin R,R (89 % ee)
- Mithilfe von OH-Inversion und Hydrolyse alle Stereoisomere von α -Methylthreonin zugänglich

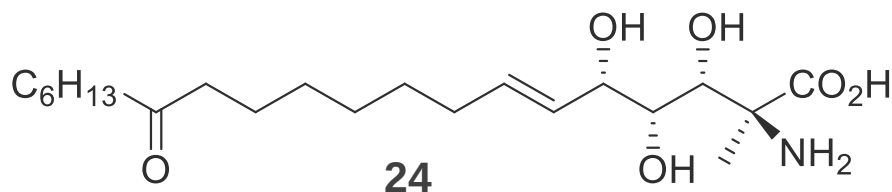




- Zugang zu β -Hydroxy- α,α -disubstituierten Aminosäuren



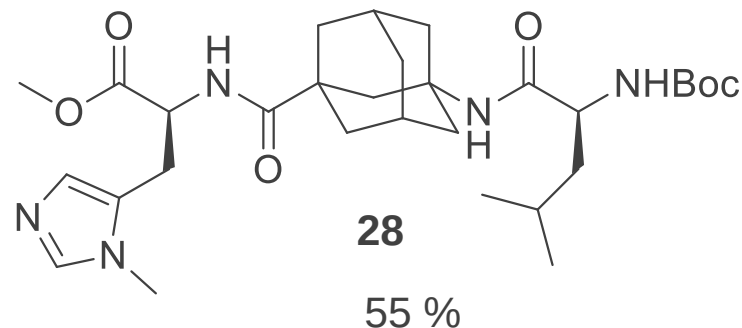
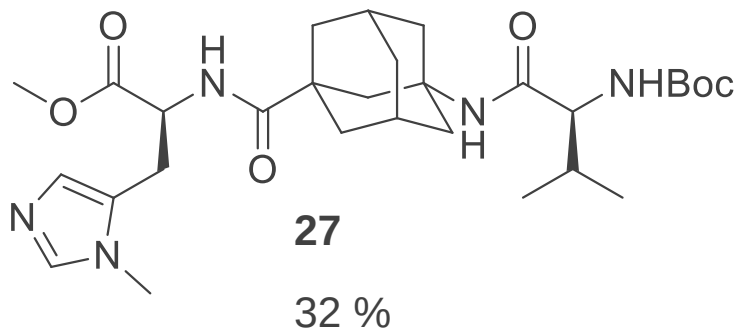
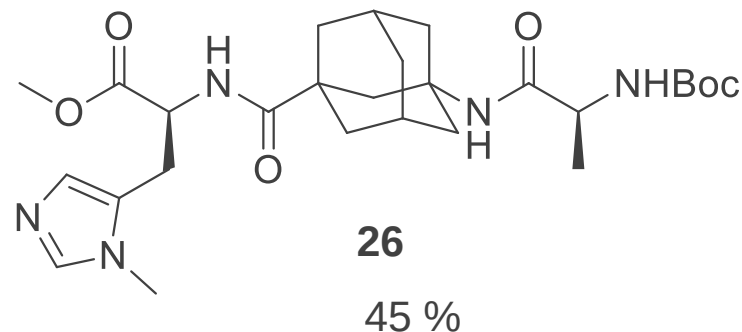
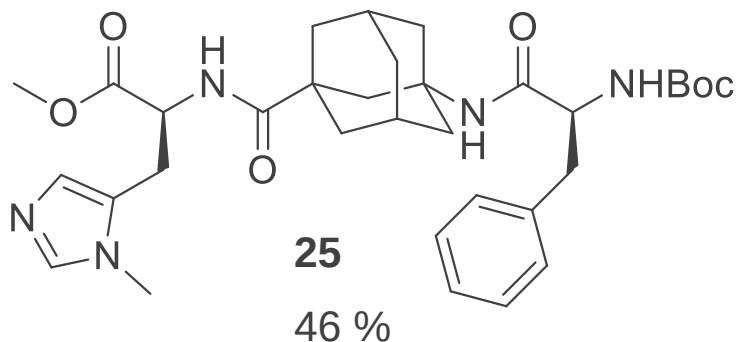
- Stoffgruppe kommt ebenso in vielen Naturstoffen vor



Sphingofungin F (Enzyminhibitor)

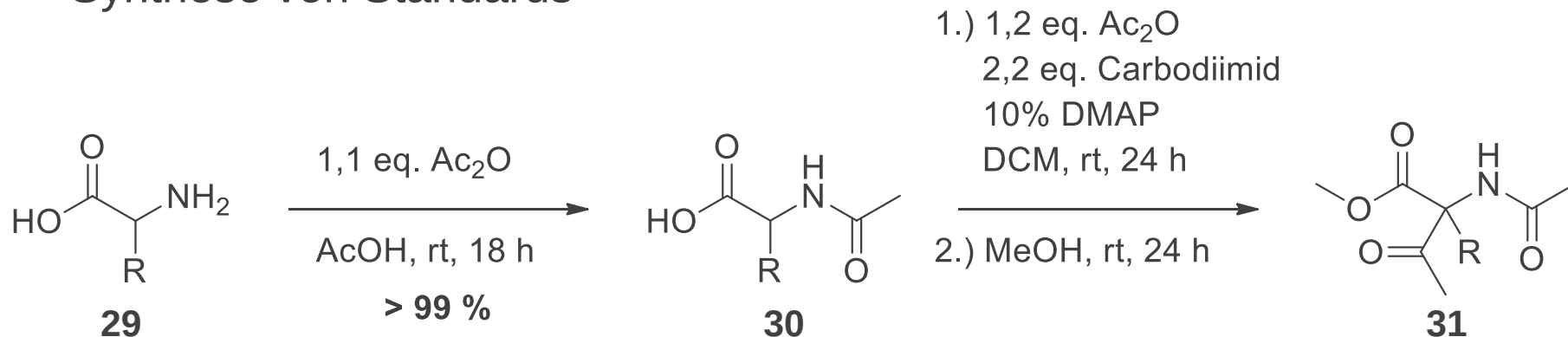


- Synthese von Katalysatoren (Ausgehend von (π -Me)His-OMe)



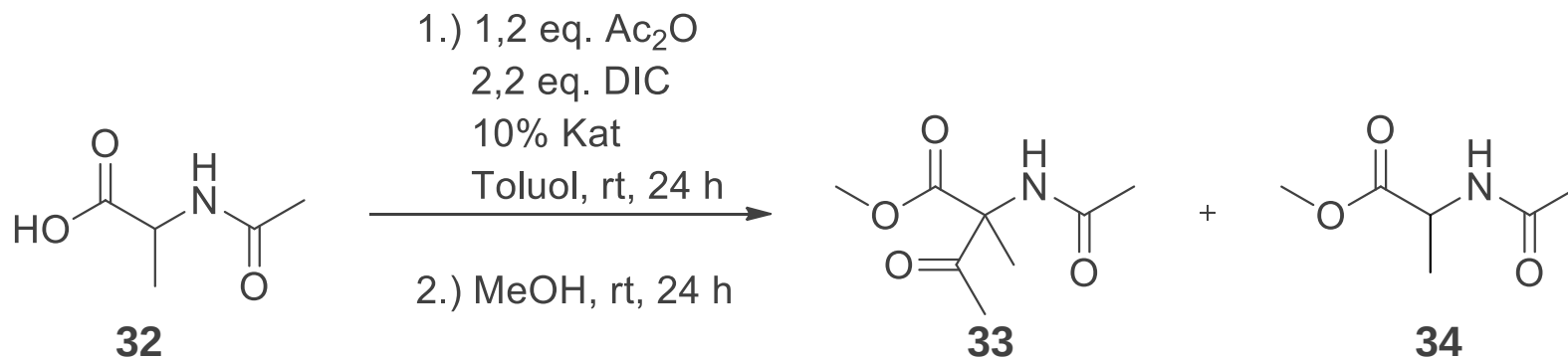


- Synthese von Standards

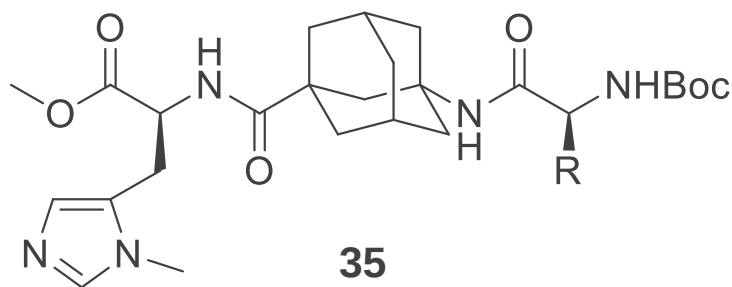


	Glycin	Alanin	Leucin	Phenylalanin
Ausbeute DIC [%]	-	20 ^a	27 ^a	20 ^a
Ausbeute EDC · HCl [%]	-	18	14	15

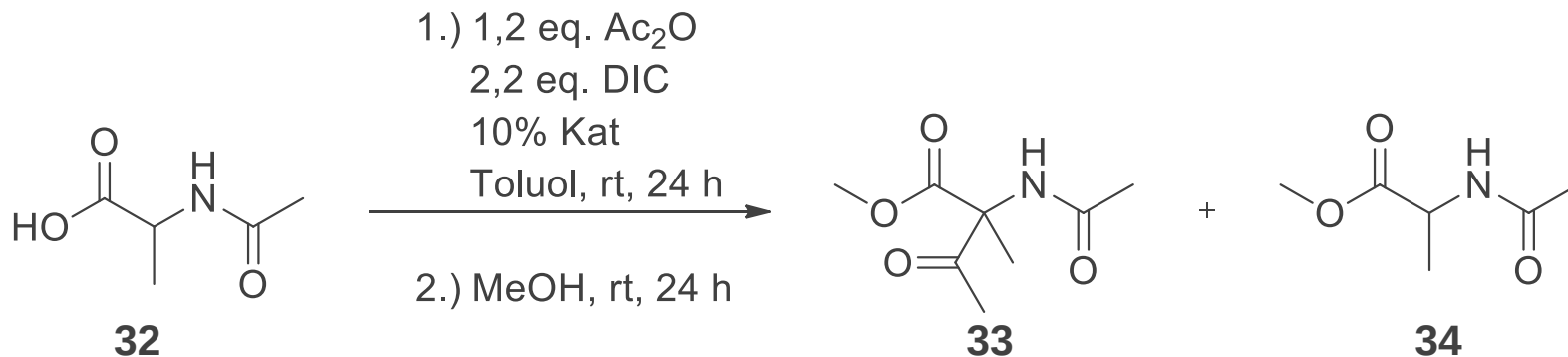
- Nur die Enantiomere des Alanins per chiraler GC trennenbar.



- Ansatzgröße: 0,1 mmol in 1 ml Toluol, dann 1 ml MeOH



Katalysator	ee [%] ^{a)}
R = CH ₃	11,9
R = CH(CH ₃) ₂	7,8
R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	14,8
R = Benzyl	12,7



- Verschiedene Variationen:

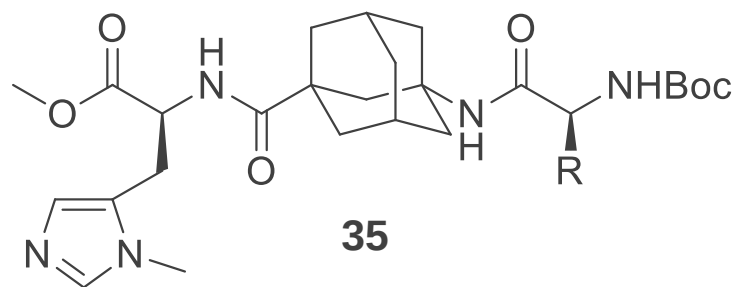
- Zugabe Ac₂O nach 1 h

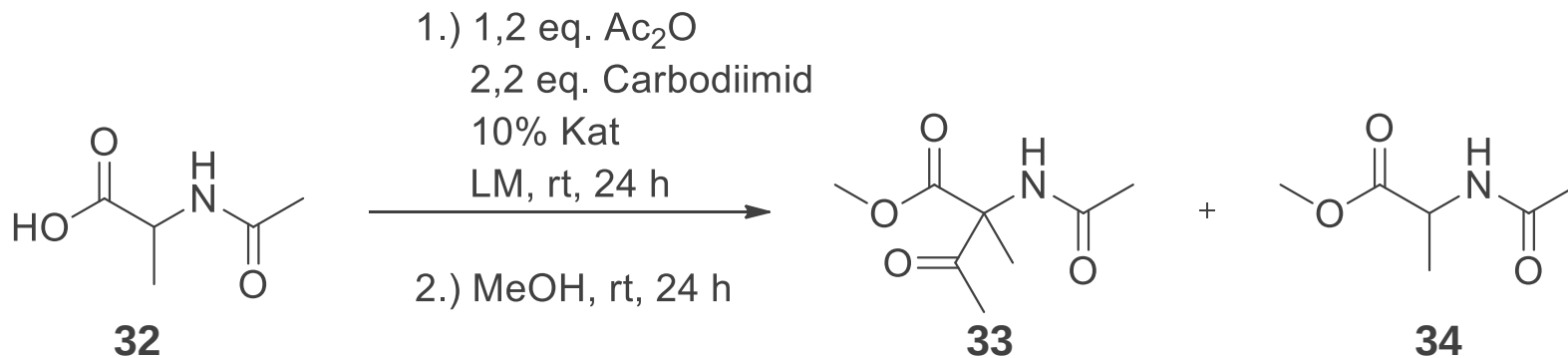
Boc-Phe-^{Ad}Gly-(π -Me)-His-OMe

=> 12,4 % ee^{a)}

Boc-Leu-^{Ad}Gly-(π -Me)-His-OMe

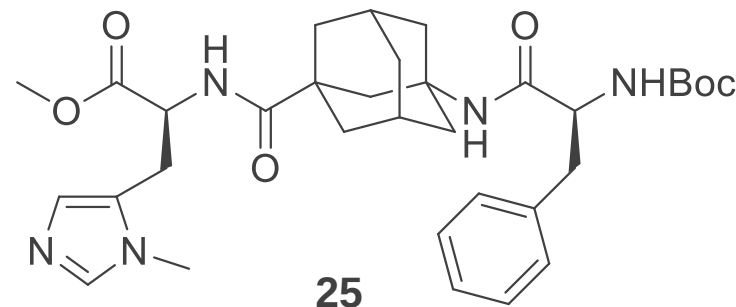
=> 13,0 % ee^{a)}

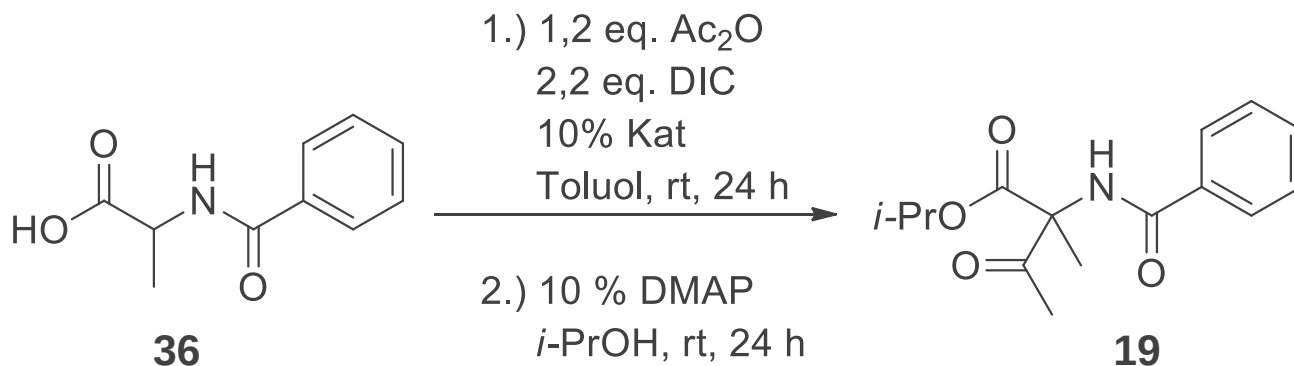




• Verschiedene Variationen:

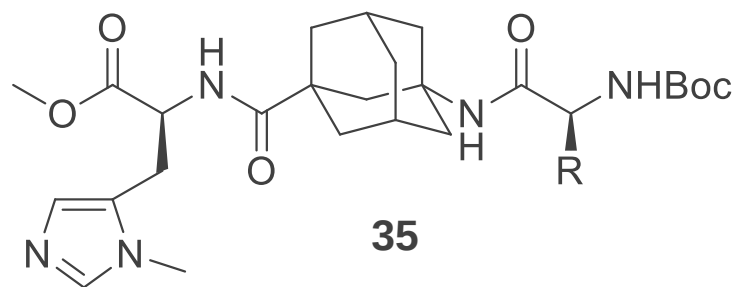
- 0,5 ml Toluol, 0,5 ml Methanol
=> 12,6 % ee^{a)}
- 2,2 eq. EDC · HCl in Toluol
=> kein Umsatz





- Ansatzgröße: 0,1 mmol in 1 ml Toluol, dann 1 ml MeOH

Katalysator	ee [%] ^{a) b)}
R = CH ₃	39,5
R = CH(CH ₃) ₂	32,3
R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	36,8
R = Benzyl	36,5



a) Ermittelt per chiraler GC.

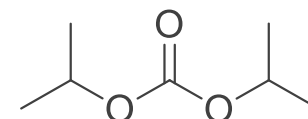
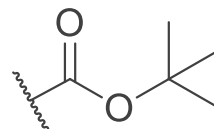
b) Keine komplette Basislinientrennung



- Synthese der Katalysatoren erfolgreich
- Synthese der *N*-Acetyl-Standards in niedrigen Ausbeuten
 - Mit DIC schwierig aufzureinigen
 - Nur Enantiomere des Alaninproduktes per chiraler GC trennbar
- Sterisch wenig anspruchsvolles *N*-Acetylalanin lässt sich enantioselektiv Umsetzen (ee's bis zu 14 %)
- *N*-Benzoylalanin sogar mit besseren ee's (bis zu 40 % ee)



- Optimierung der Reaktionsbedingungen
 - Lösemittel, Temperatur, Reaktionsdauer, Base ?, Katalysator
- Test weiterer Aminosäuren
- Test weiterer *N*-Schutzgruppen
- Acylieren mit weiteren Anhydriden, öffnen mit anderen Alkoholen
- Testen, ob sich Enantiomere auf chiraler HPLC trennen lassen





Ich danke

Prof. Dr. Peter R. Schreiner, PhD

Raffael Wende

Sören, Dominik, Christine, Jan, Jan und Fabi

Der gesamten AG Schreiner

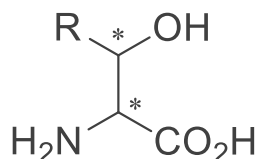


Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



- Synthese nicht-natürlicher Aminosäuren von großem Interesse

- α -Amino- β -hydroxy-säuren wichtige Gruppe von AS



- Vorkommen in Naturstoffen

- Nützliche, chirale Bausteine für organischen Synthesen

