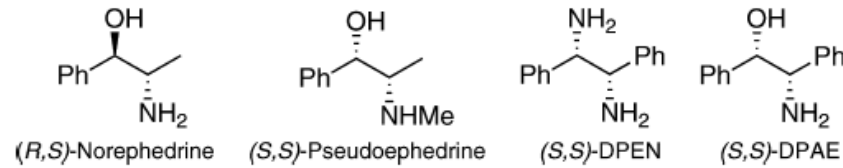


# Vicinale Aminoalkohole



**Strukturen:** Aminosäuren und Naturstoffe

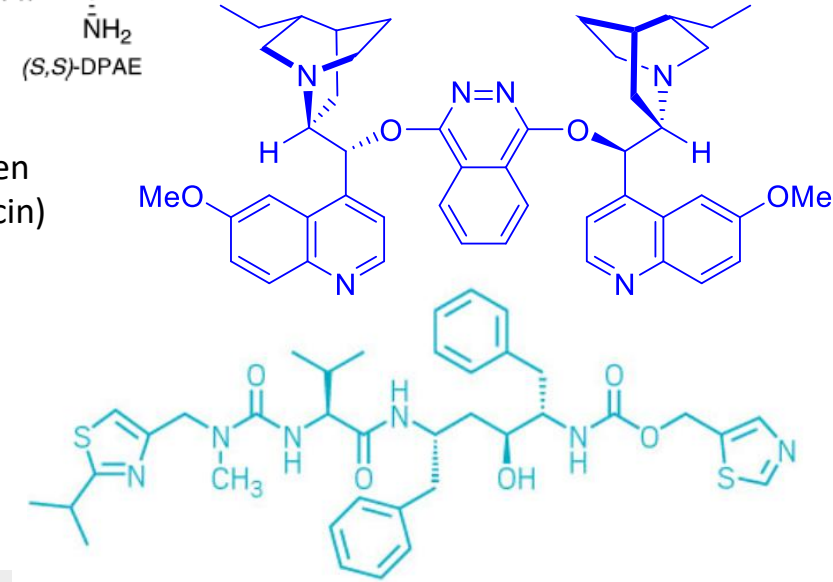
Alkaloide: Ephedrine,  $\beta$ -Hydroxy-Aminosäuren (Thr, Ser, Hyp), Aminozucker (Deoxynojirimycin)

Chinin und Derivate:  $(DHQ)_2$ PHAL

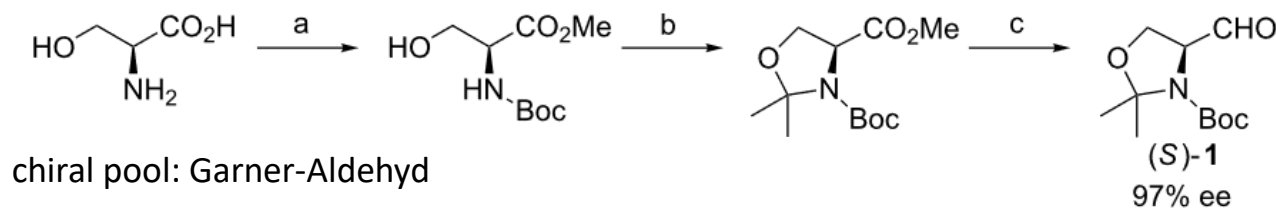
Sphingosine uvm...

**Bedeutung:** Medikamente und Liganden

Asymmetrische Dihydroxylierung  
 Asym. Transferhydrierung (Noyori)  
 Drugs: z.B. Ritonavir (rechts in blau)

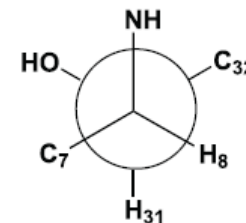


## Synthese



## Konfiguration und Konformation

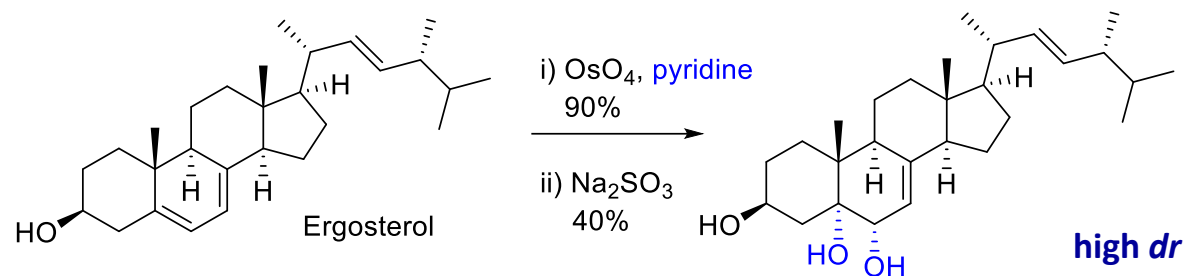
Stereo- und  
Regioisomere



# The history of olefin dihydroxylation

## Ligand acceleration

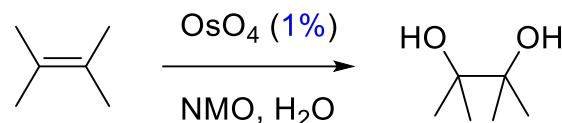
Rudolf Criegee, Marburg  
*Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 75.



## Catalytic amounts of OsO<sub>4</sub>

### Upjohn dihydroxylation

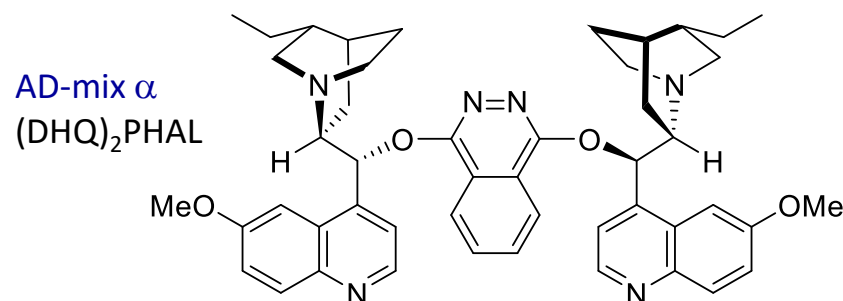
Upjohn Company, USA **1976**



## Asymmetric dihydroxylation

### Barry Sharpless, 1980

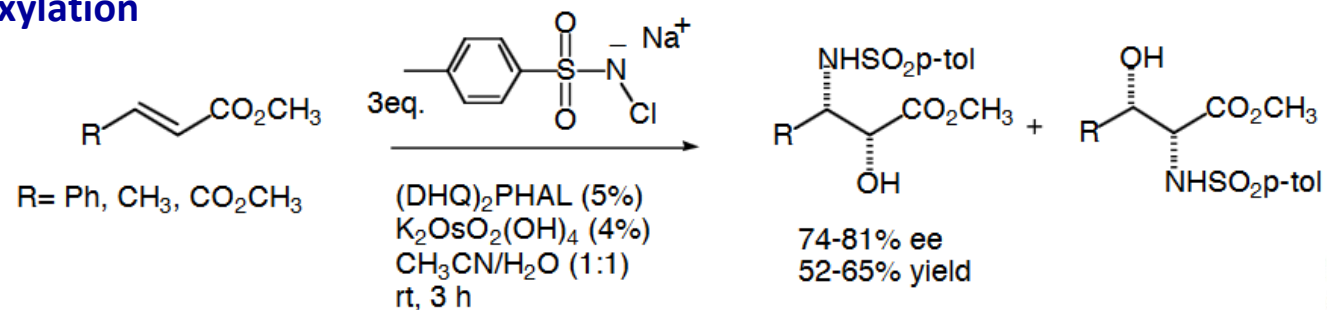
*Chem. Rev.* 1994, 2483.



## Asymmetric aminohydroxylation

### Chloramine-T

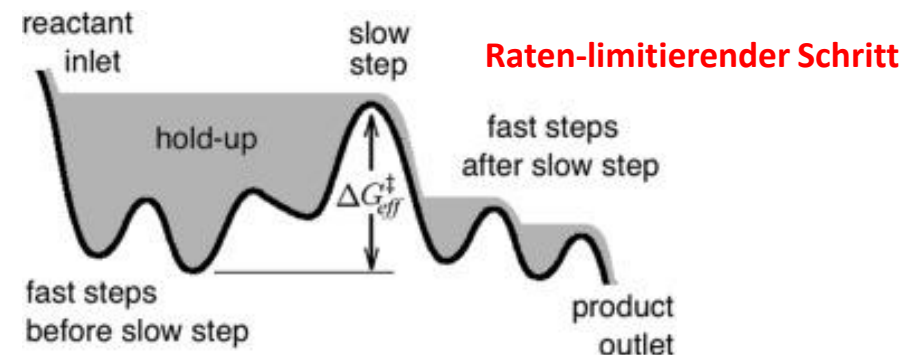
Li, G.; Chang, H.; Sharpless, K. B.  
*ACIE* 1996, 453.



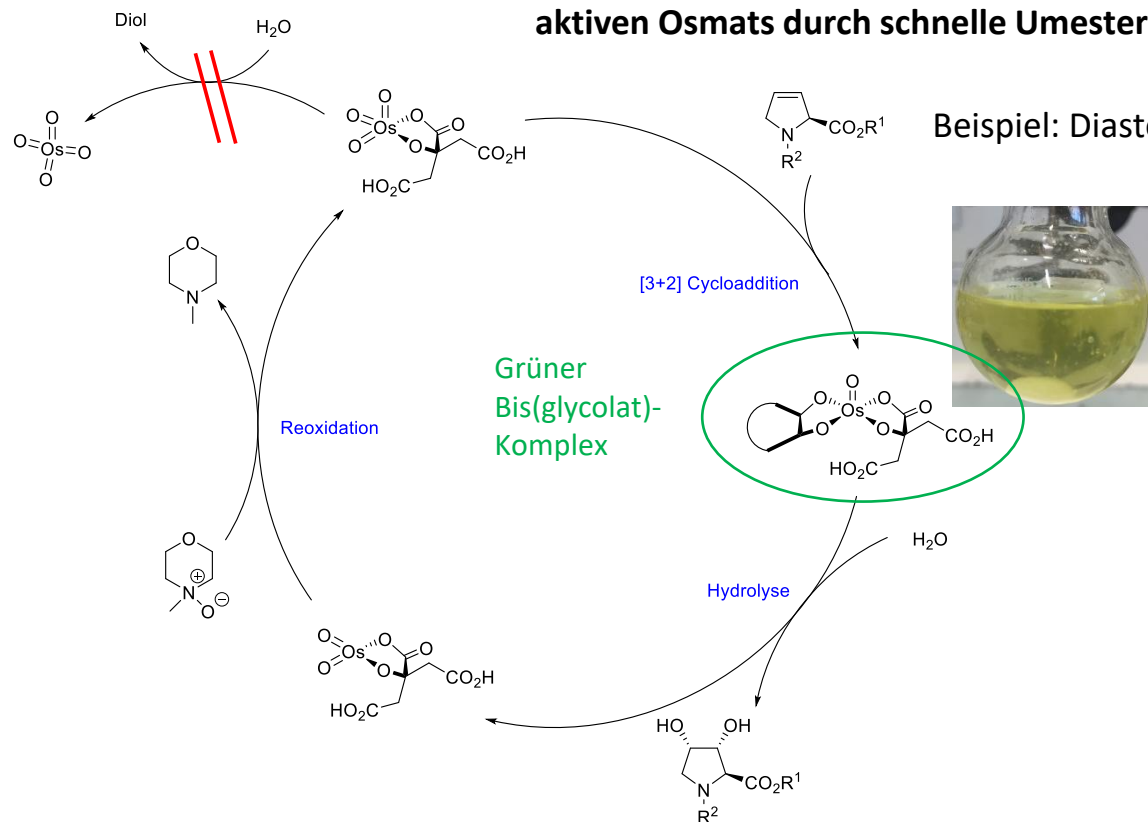
OC-7

Erinnern Sie sich an das rechte Bild in den Folien zu reaktiven Zwischenstufen (rechts)?

Will man eine Reaktion verbessern, dann muss man den langsamsten Rk-Schritt identifizieren. Dort liegt das größte Potential der Optimierung. Bei der Dihydroxylierung ist das die Hydrolyse des Osmatesters, der die stabilsten Zwischenstufe.



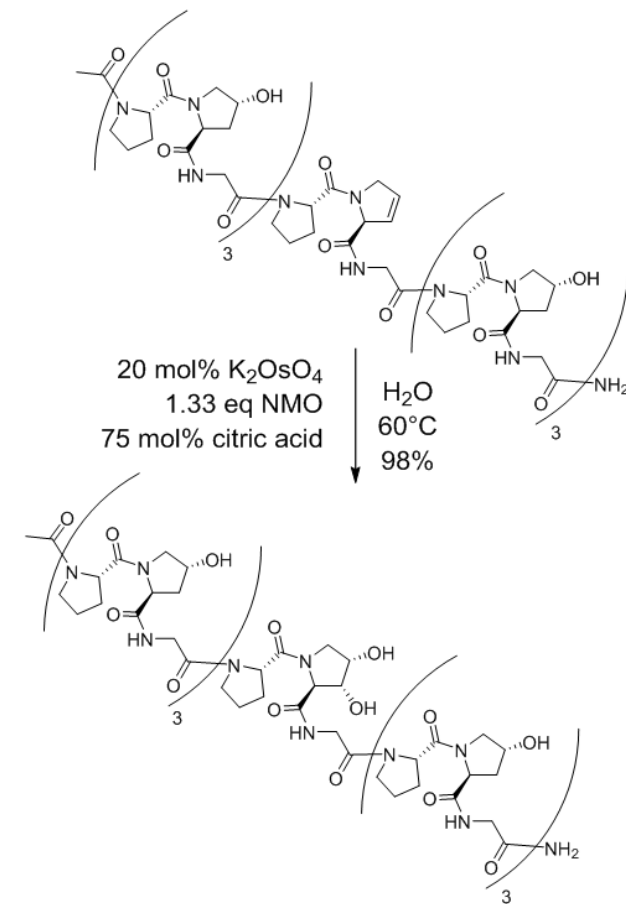
**Zitronensäure als Additiv erhöht die Konzentration des katalytisch aktiven Osmats durch schnelle Umesterung des Osmatesters.**



Die optimale Menge an Zitronensäure, um kein freies  $\text{OsO}_4$  in Lösung zu haben.

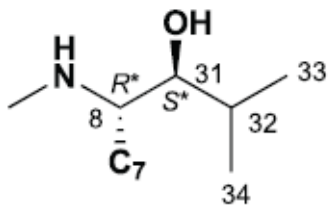
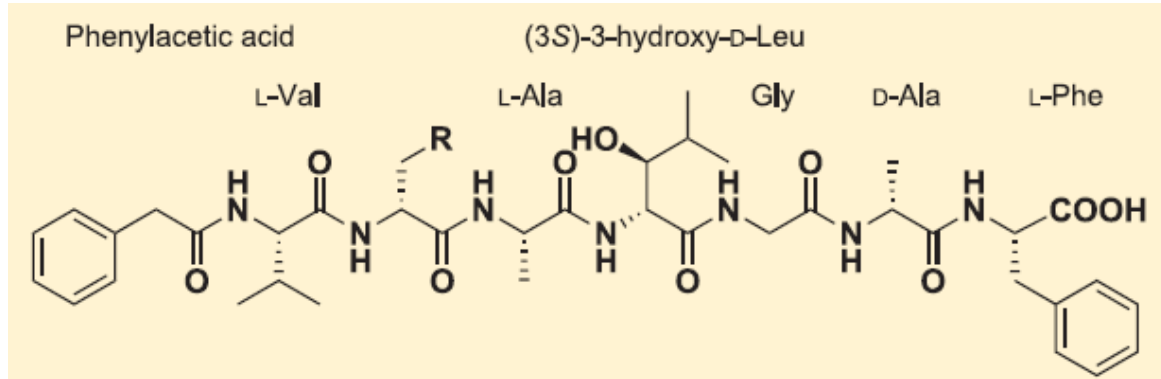
Unter diesen Reaktionsbedingungen können sogar sehr große Substrate umgesetzt werden.

Der rechts gezeigte Ausschnitt aus Collagen hat eine MW von 2,5 kD und liegt als Tripelhelix mit über 7,5 kD in Lösung vor.



# β-Hydroxy-Aminosäuren

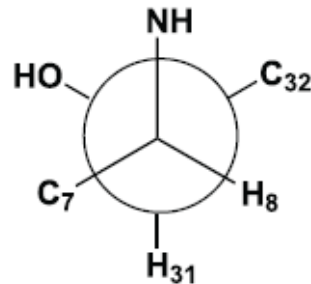
Häufig enthalten diese **Peptidantibiotika** β-hydroxylierte Aminosäuren, welche die konformationelle Beweglichkeit des Peptids einschränken. Heute: Laborsynthese β-hydroxylierter Aminosäuren am Beispiel von **β-Hydroxy-D-Leucin**.



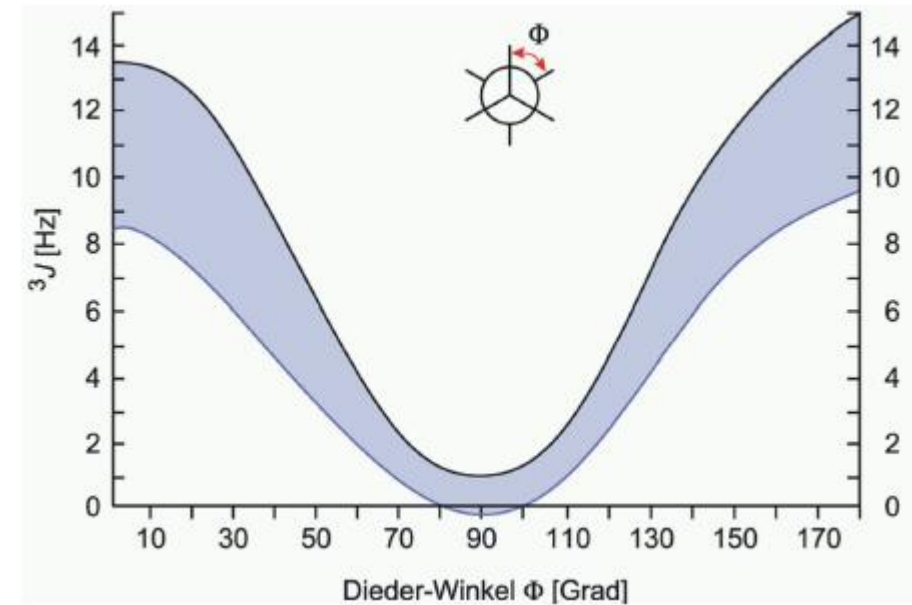
$$^3J_{H8-H31} = 2 \text{ Hz}$$

$$^2J_{C31-H8} < 2 \text{ Hz}$$

$$^3J_{C7-H31} < 2 \text{ Hz}$$



Den Zusammenhang zwischen  $^3J$ -Kopplung und Torsionswinkel beschreibt die Karplus-Conroy-Beziehung:  $^3J = A \cos^2\phi + B \cos\phi + C$



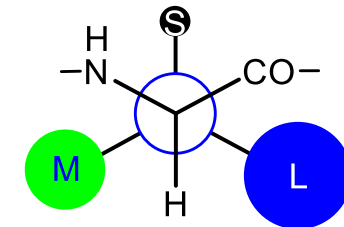
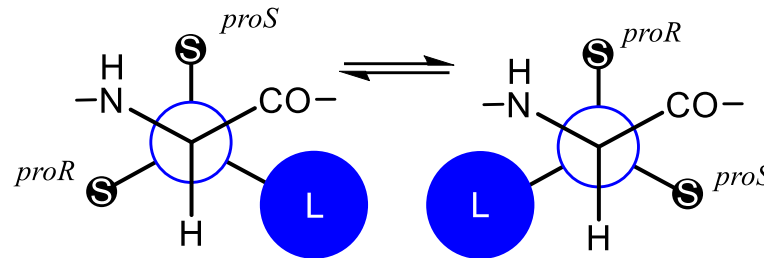
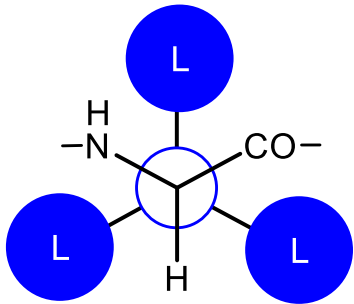
# Energieprofile $\beta$ -verzweigter Aminosäuren zeigen ein Hauptkonformer

Energie

Drei Konformere

Zwei Konformere

Eine dominierende Konformation



Drei gleich große Substituenten an C $\beta$  haben immer eine geringe Rotationsbarriere (GZ-Anhebung!)

Eine substituierte Methylengruppe zeigt häufig Mittelung zwischen energie-ähnlichen Konformeren

Viele Peptid-Naturstoffe und Peptid-Wirkstoffe haben drei unterschiedlich große Substituenten an C $\beta$ .

Ala, *t*-Leu

Die meisten Aminosäuren fallen in diese Gruppe: Phe, Leu etc...

$\beta$ -Hydroxy  $\alpha$ -Aminosäuren: Ile, Thr etc...

S = small, M = medium, L = Large