

Chirale Ökonomie¹

A. Fischli *

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Summary

A short introduction illustrates the concept of chiral economical syntheses and the advantages of the corresponding approaches. Using the total synthesis of emetine according to the work of Openshaw and Whittaker and the total synthesis of the steroid skeleton accomplished by Roche and Schering research teams the chiral economical aspects of these syntheses are presented and discussed.

Einleitung

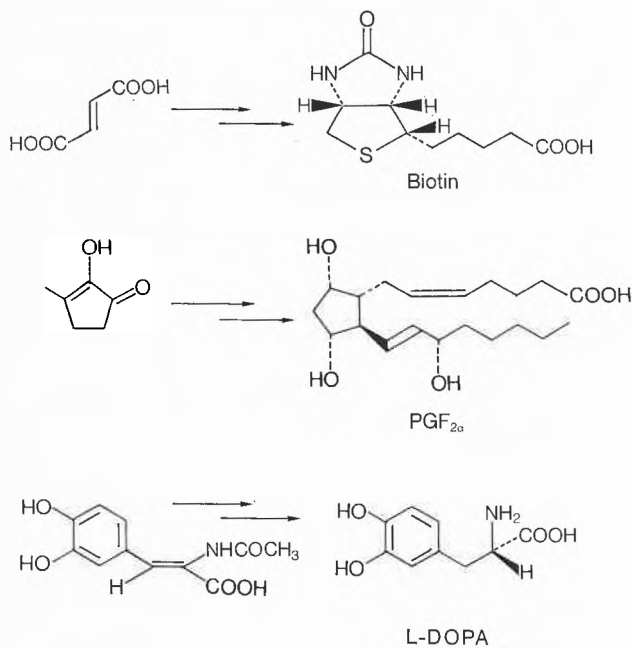
Bei der Totalsynthese von optisch aktiven Substanzen wird oft die klassische Racematspaltung gewählt, um ein angestrebtes Enantiomeres zu erhalten. Bei einem

derartigen Vorgehen fällt neben dem gewünschten Enantiomeren theoretisch immer auch ein gleicher Anteil des unerwünschten Enantiomeren an, der meistens beim weiteren Verlauf der Synthese nicht mehr verwendet werden kann. A priori gehen also 50% des Ausgangsmaterials verloren, und in der überwiegenden Anzahl der Fälle entsteht ein bedeutend grösserer Materialverlust, da die Ausbeute bei der Trennung nicht 100% beträgt, besonders wenn grosser Wert auf eine hohe optische Reinheit gelegt werden muss. Solche Synthesekonzepte sind chiral unökonomisch, da sie nicht die komplette Transformation des meist achiralen Ausgangsmaterials zum gewünschten Endprodukt gestatten. Synthesekonzepte, die zu grossen Mengen von nicht weiter verwertbaren Produkten führen, bringen nicht nur ökonomische, sondern auch ökologische Probleme mit sich und sollten für moderne Totalsynthesen nicht mehr herangezogen werden.

¹ Der Autor bezeichnet diejenigen Totalsynthesen als chiral ökonomisch, die eine komplette Transformation des achiralen Ausgangsmaterials zum angestrebten Enantiomeren erlauben.

* Prof. Dr. A. Fischli, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Grenzachstrasse 124, CH-4002 Basel

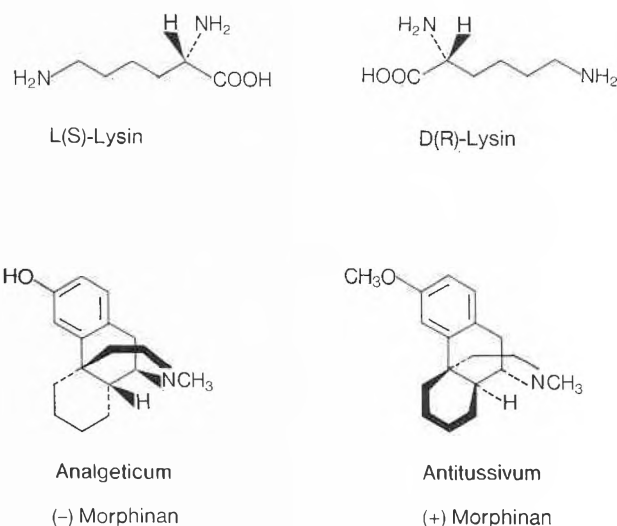
Chiral ökonomisch sind nur solche Synthesen, die eine komplette Überführung eines Ausgangsmaterials zum gewünschten Enantiomeren gestatten. Aus den vorhin erwähnten Gründen ist die systematische Suche nach chiral ökonomischen Synthesewegen für optisch aktive Produkte heute eine der Aufgaben der Grundlagenforschung in der pharmazeutischen Industrie. Als Beispiel kann etwa die modifizierte Herstellung von (+)-Biotin [1] nach Goldberg und Sternbach herangezogen werden, bei welcher – ausgehend von Fumarsäure – im technischen Massstab das gesamte Ausgangsmaterial ausschliesslich ins gewünschte (+)-Biotin überführt werden kann (vgl. Schema 1). Weitere Beispiele wären etwa die chiral ökonomische Totalsynthese von Prostaglandin F_{2a} , ausgehend von 2-Hydroxy-3-methylcyclopenten-(2)-on [2] (vgl. Schema 1), oder die enantioselektive, katalytische Reduktion zu L-DOPA [3] (vgl. Schema 1). Alle diese Synthesen zeigen das gemeinsame Charakteristikum, dass das achirale Ausgangsmaterial beinahe ausschliesslich zu einem einzigen Enantiomeren umgesetzt werden kann, ohne dass durch die Bildung des falschen Enantiomeren grössere Materialmengen entstehen, die für den weiteren Verlauf der Synthese nicht mehr verwertbar sind.



Schema 1

Die Konzeption und die Durchführung einer chiral ökonomischen Totalsynthese hat nur einen Sinn, wenn klar gezeigt werden kann, dass für bestimmte Verwendungszwecke nur ein einziges Enantiomeres zur Anwendung kommen darf. Das entsprechende Racemat, das meist synthetisch bedeutend einfacher zugänglich ist, muss also weniger ausgeprägte oder sogar andersartige Eigenschaften aufweisen, damit für den anvisierten Zweck der synthetische Mehraufwand zur Herstellung eines reinen Enantiomeren verantwortet werden kann. Trotzdem nun auch die Natur nicht im-

mer enantioselektiv vorgeht², ist doch meistens nur ein einziger der beiden möglichen Antipoden in der Natur vertreten. Dieser chirale Charakter der Natur führt sehr oft zum inäquivalenten Verhalten der beiden korrespondierenden Antipoden einer Wirksubstanz. Beispielsweise lässt sich die für die Stickstoffbilanz des Menschen essentielle Aminosäure L-Lysin nicht durch ihren unnatürlichen Partner D-Lysin (vgl. Schema 2) ersetzen [5]. In die Proteine wird nur die L-Form eingebaut. In den Fällen, die eine Verwendung der D-Form durch den Körper ebenfalls zulassen, z. B. Methionin, wird zuerst aus der D-Form über oxidative Desaminierung und enantiospezifische Reaminierung die entsprechende L-Form hergestellt, die dann, z. B. durch Einbau in entsprechende Proteine, weiterverwendet werden kann.



Schema 2

Als zusätzliches Beispiel kann etwa die bei Morphinan-derivaten bekannte Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von der absoluten Konfiguration angeführt werden [6] (vgl. Schema 2). Während das natürliche (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan ausgeprägte analgetische Eigenschaften zeigt, kann beim entsprechenden antipodalen (+)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan keine analgetische Wirkung nachgewiesen werden. Andererseits besitzen gewisse Vertreter der (+)-Morphinane und vor allem (+)-3-Methoxy-N-methylmorphinan antitussive Eigenschaften. Bei den Morphinanen bringt der Wechsel der absoluten Konfiguration nicht nur, wie in der überwiegenden Anzahl der Fälle, einen quantitativen, sondern auch einen qualitativen Wechsel der pharmakologischen Aktivität mit sich.

In der Folge wollen wir uns nun mit den Mitteln befassen, die uns zur Verfügung stehen, um chiral ökonomische Totalsynthesen zu entwickeln. Grundsätz-

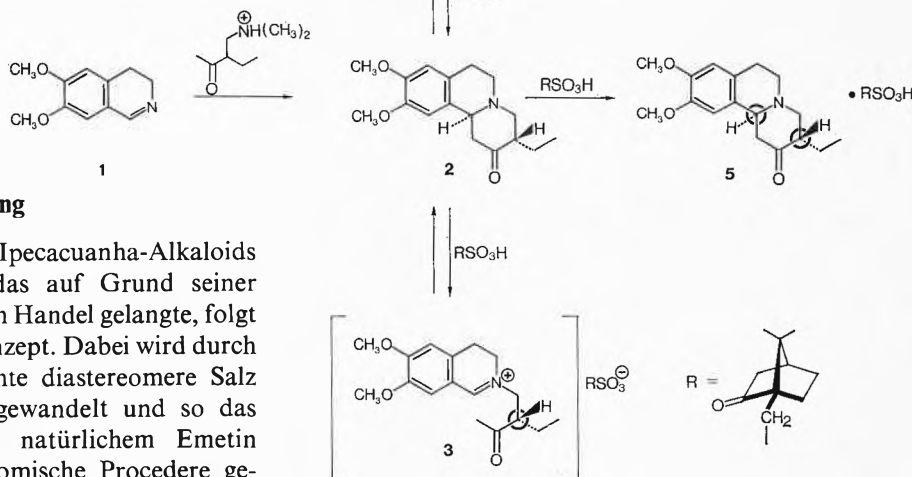
2 Z. B. sind (+)-, (-)- und (±)-Chelidonin Naturprodukte [4].

lich kann der synthetisch arbeitende Chemiker nach den beiden unten angeführten Konzepten vorgehen³:

- A: Racematspaltung mit Rückführung
B: Asymmetrische Synthese

Bei beiden Synthesearten ist immer ein optisch aktiver Hilfsstoff vonnöten, der die beiden möglichen antipodalen Formen unterscheidbar macht oder der mit den achiralen Ausgangsmaterialien in entsprechende Wechselwirkung treten kann. In diesem Zusammenhang wird der optisch aktive Hilfsstoff auch als chirale Information angesprochen. Da bei der asymmetrischen Synthese⁴ der optisch aktive Hilfsstoff nicht immer äquimolar eingesetzt werden muss, wie das bei der Racematspaltung mit Rückführung immer der Fall ist, sondern auch katalytisch zur Verwendung kommen kann, ist der asymmetrischen Synthese, bei der zum Teil der teure, optisch aktive Hilfsstoff nur in katalytischer Quantität eingesetzt werden kann, unbedingt der Vorzug zu geben. Die Natur selbst arbeitet nach diesem äusserst attraktiven Procedere, indem durch entsprechende Enzyme grosse Substratmengen enantio-spezifisch zur gewünschten Zielmolekel umgesetzt werden.

Anhand von zwei Beispielen soll nun einerseits eine Racematspaltung mit Rückführung beleuchtet werden, bei welcher der optisch aktive Hilfsstoff äquimolar eingesetzt wird, und andererseits soll eine asymmetrische Synthese mit katalytisch eingesetzter chiraler Information diskutiert werden.



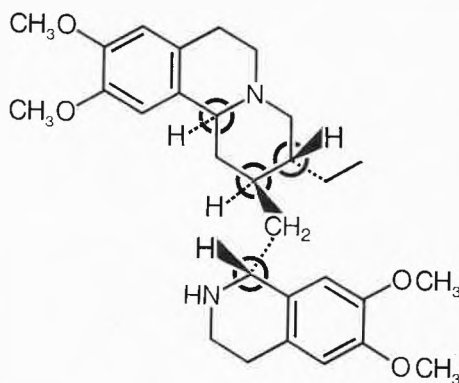
Schema 3⁵

Racematspaltung mit Rückführung

Die technische Synthese des Ipecacuanha-Alkaloids Emetin [8] (vgl. Schema 3), das auf Grund seiner amöbiciden Eigenschaften in den Handel gelangte, folgt einem chiral ökonomischen Konzept. Dabei wird durch Äquilibrierung das unerwünschte diastereomere Salz zum angestrebten Partner umgewandelt und so das gesamte Ausgangsmaterial zu natürlichem Emetin umgesetzt. Dieses chiral ökonomische Procedere gehört der zweiten Syntheseart an, verläuft also formal über eine Racematspaltung mit Rückführung, wobei der optisch aktive Hilfsstoff in äquimolarer Menge zugegeben wird.

Ausgehend vom leicht zugänglichen Dihydroisochinolin 1 konnte mit 3-Dimethylaminomethyl-pentan-2-onhydrochlorid in Wasser das racemische, kristalline, trizyklische Keton 2 in 94% iger Ausbeute hergestellt

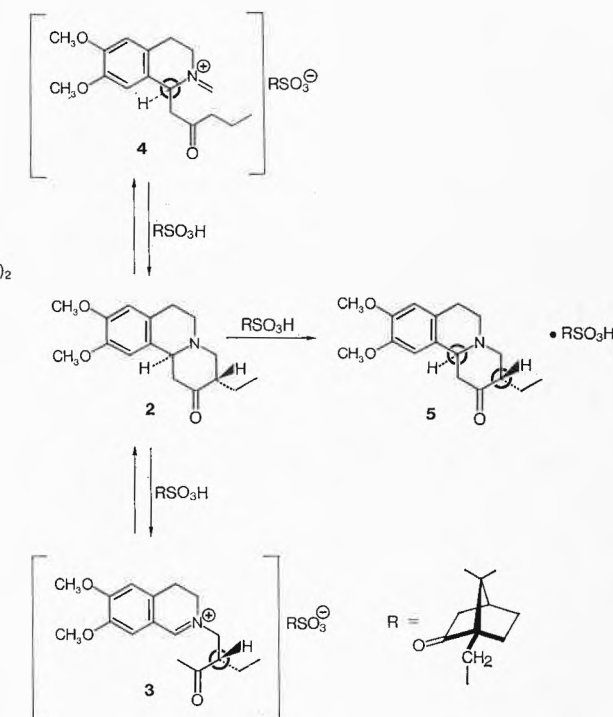
- 3 Daneben sind noch weitere, jedoch weniger breit anwendbare Konzepte bekannt.
4 Alle verschiedenen Spielarten der asymmetrischen Synthese können herangezogen werden [7].



Emetin (Amoebicid)

Schema 3⁵

werden. Die Substanz 2 besitzt zwei asymmetrische Zentren, theoretisch sollten also zwei Racemate gebildet werden. Da einerseits aber die beiden chiralen Zentren sich in leicht epimerisierbaren Positionen befinden (vgl. Schema 4: $2 \rightleftharpoons 3$ und $2 \rightleftharpoons 4$) und andererseits aus der wässrigen Lösung das gewünschte race-

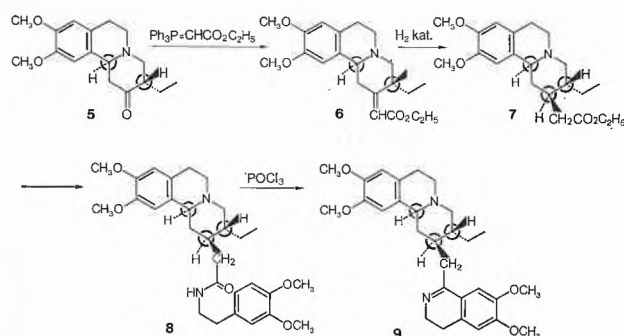


Schema 4⁵

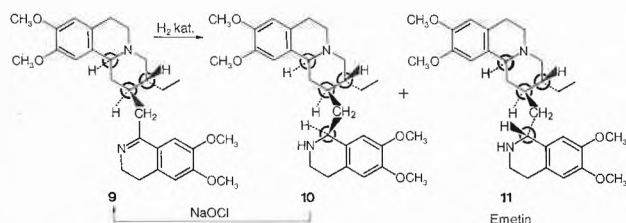
mische Produkt 2 ausfiel, wurde nur das angestrebte Racemat 2 gebildet. In Präsenz eines Moläquivalents einer optisch aktiven Säure konnten nun nicht nur zwei diastereomere Salze erhalten werden, sondern über die gleichen Äquilibrierungsschritte, die bei der Herstellung von 2 eines der beiden möglichen Racemate ver-

- 5 Auf diesem Schema besitzen die eingekreisten chiralen Zentren die angegebene, absolute Konfiguration. Falls nicht eingekreiste Zentren vorhanden sind, geben sie die entsprechenden asymmetrischen Kohlenstoffatome racemischer Substanzen an.

schwanden liessen, wurde nun beim Gebrauch von (-)-Campher-10-sulfonsäure das unerwünschte diastereomere Salz zum angestrebten Salz **5** äquilibriert. Dazu musste die racemische Base **2** mit einem Moläquivalent (-)-Campher-10-sulfonsäure versetzt werden, und die beiden sich primär bildenden diastereomeren Salze wurden in Äthylacetat gelöst und während 28 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dieser Äquilibrierung kristallisierte das gewünschte Salz **5** in 86% iger Ausbeute optisch rein aus. Nach dem Freisetzen der optisch reinen Base konnte durch eine anschließende Wittig-Reaktion (vgl. Schema 5) ohne Racemisierung der Aminoester **6** in 67% iger Ausbeute als E,Z-Gemisch erhalten werden. Eine katalytische Reduktion mit Wasserstoff in Präsenz eines

Schema 5^s

Palladiumkatalysators führte dann in 74% iger Ausbeute zum gesättigten, trizyklischen Ester **7**, bei welchem durch asymmetrische Induktion ein weiteres asymmetrisches Zentrum in der gewünschten absoluten Konfiguration in das zu synthetisierende Grundgerüst eingebaut werden konnte. Eine anschließende Kondensation mit Homoveratrylamin in Präsenz von 2-Pyridon ergab das entsprechende Homoveratrylamid in 87% iger Ausbeute. Eine Bischler-Napieralski-Zyklisation führte dann in 80% iger Ausbeute zum pentazyklischen (+)-O-Methylpsychotrin **9**, das nach einer katalytischen Hydrierung an einem Platin-katalysator ein leicht zu trennendes Gemisch zwischen natürlichem Emetin **11** und entsprechendem Isoemetin **10** ergab (vgl. Schema 6). Das unerwünschte Isoemetin

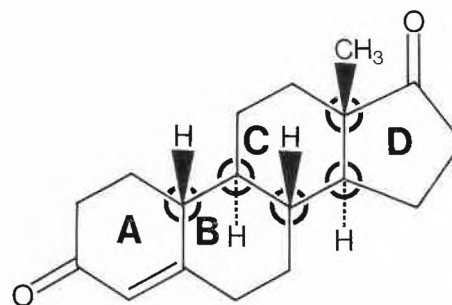
Schema 6^s

10 konnte dann durch eine Behandlung mit Natriumhypochlorit wieder zum Edukt **9** rückoxydiert werden, so dass theoretisch eine komplette Transformation des ursprünglich racemischen Ausgangsmaterials **2** (vgl. Schema 4) zu natürlichem Emetin **11** möglich wurde.

Durch eine diastereoselektive Äquilibrierung in Präsenz eines Moläquivalents einer chiralen Information konnte damit diese chiral ökonomische Synthese von (-)-Emetin **11** realisiert werden.

Asymmetrische Synthese

Als zweites Beispiel einer chiral ökonomischen Synthese soll nun eine Totalsynthese von (+)-19-Norandrost-4-en-3,17-dion herangezogen werden [9] (vgl. Schema 7), bei welcher an das bityklische Gerüst CD

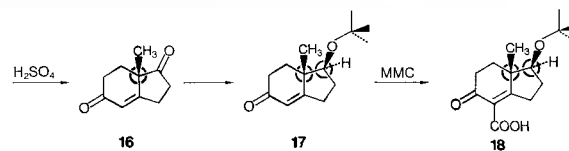
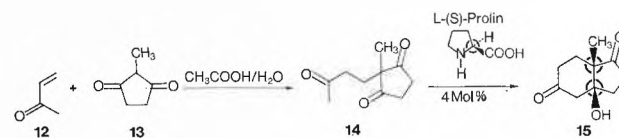


(+)-19-Norandrost-4-en-3,17-dion

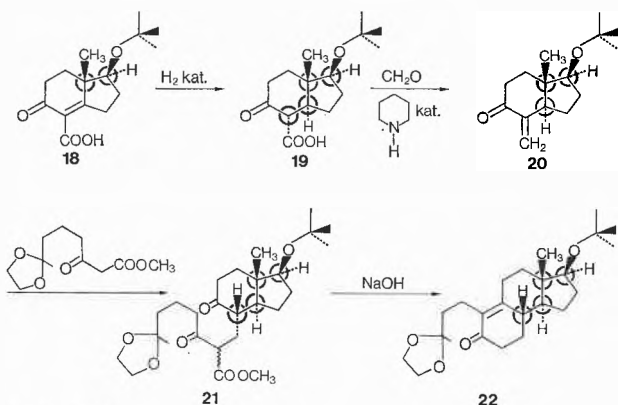
Schema 7^s

in einem ersten Schritt der Ring B und in einem folgenden Schritt dann an das entstandene trizyklische System der Ring A angehängt wurde. Das Grundkonzept, das bei dieser Arbeit Anwendung findet, gehört nach der hier gebrauchten Klassifizierung der ersten Syntheseart an, d.h. wir diskutieren hier ein Beispiel einer asymmetrischen Synthese, wobei die chirale Information in diesem Fall nur in katalytischer Menge eingesetzt werden muss. Damit nähert man sich sehr einem enzymatischen Prozess, d.h. einem optimalen Procedere, bei welchem mit einer kleinen Menge an chiraler Information eine grosse Anzahl von Molekeln in gewünschter Weise beeinflusst werden können.

Ausgehend vom Methylvinylketon **12** wurde mit 2-Methylcyclopentan-1,3-dion **13** in wässriger Essigsäure das Triketon **14** in 88% iger Ausbeute hergestellt (vgl. Schema 8). Anschliessend konnte in Präsenz von 0,04 Moläquivalenten (S)-(-)-Prolin gelöst in Dimethylformamid, das Hydroxydiketon **15** in quanti-

Schema 8^s

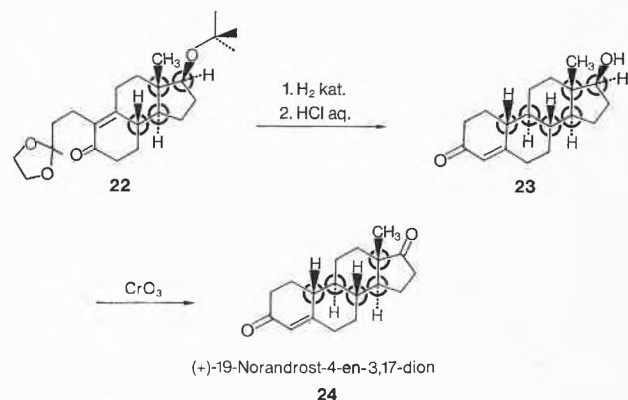
tativer Ausbeute und 93,4% optischer Reinheit in der angegebenen absoluten Konfiguration hergestellt werden. Mit einer katalytischen Menge an chiraler Information, in unserem Fall L(S)-Prolin, konnte also eine Vielzahl von Molekeln zum gewünschten Antipoden **15** zyklisiert werden. Das symmetrische Edukt **14** kann also in Präsenz von L(S)-Prolin so anelliert werden, dass nur eine der beiden prochiralen Ringketogruppen partizipiert. Da bei dieser asymmetrischen Synthese nur eine katalytische Menge einer optisch aktiven Substanz gebraucht wird, haben wir in diesem Fall ein optimales enzymartiges Verhalten einer chiral ökonomischen Umsetzung erreicht. In der Folge werden nun alle weiteren chiralen Zentren durch asymmetrische Induktion in der gewünschten absoluten Konfiguration erhalten. Durch Deshydratisierung mit Schwefelsäure wurde das α,β -ungesättigte Keton **16** in 92,4% iger Ausbeute mit einer optischen Reinheit von 94,9% hergestellt. Nach einer Reduktion mit Natriumborhydrid und einem anschliessenden Schützen der Hydroxygruppe mit Isobutylelen konnte der kristalline Ketoäther **17** in 80% iger Ausbeute isoliert werden. Magnesiummethylcarbonat in Dimethylformamid führte dann in 82% iger Ausbeute zur kristallinen Ketosäure **18**. Eine katalytische Reduktion mit Palladium auf Bariumsulfat führte anschliessend zur instabilen β -Ketosäure **19**, die roh direkt mit Formaldehyd und Piperidin in 90% iger Ausbeute zum kristallinen α -Methylenketon **20** umgesetzt werden konnte (vgl. Schema 9). Da sich

Schema 9⁵

bei der katalytischen Reduktion der Wasserstoff ausschliesslich an der Unterseite der Molekel anlagerte, entstand am neuen chiralen Zentrum durch asymmetrische Induktion nur die gewünschte absolute Konfiguration. Mit einem halbgeschützten Diketocapryl-ester konnten nun die für die Herstellung der beiden Ringe A und B noch fehlenden Kohlenstoffatome an das bicyclische Gerüst addiert werden. Dabei entstand wiederum ein neues chirales Zentrum, das auf Grund seiner epimerisierbaren Position einheitlich die richtige absolute Konfiguration annahm. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen konnte dann anschliessend eine Zyklisation eingeleitet werden, die nach Versei-

fung und Decarboxylierung in 86% iger Ausbeute zum kristallinen, trizyklischen α,β -ungesättigten Keton **22** führte. Nach einer katalytischen Hydrierung, gefolgt von einer Entfernung der Ketal- und der tertiären Butylschutzgruppe und einer anschliessenden Zyklisation unter sauren Bedingungen, gelangte man zum rohen α,β -ungesättigten Hydroxyketon **23** in guter Ausbeute (vgl. Schema 10). Bei der katalytischen Reduktion wurde durch saubere Hydrierung wiederum von der Unterseite der Molekel her intermediär ein Produkt gebildet, bei welchem die Seitenkette im Ring B primär in eine axiale Position zu stehen kam. Durch die anschliessende saure Behandlung konnte das anvisierte Kohlenstoffgerüst fertiggestellt werden, wobei nun entweder die Seitenkette schon beim offenen Zwischenprodukt in die stabilere äquatoriale Lage epimerisiert wurde, oder es andererseits denkbar ist, dass die entsprechende Epimerisierung am chiralen angulären Zentrum zwischen den Ringen A und B erst nach der Ausbildung des tetrazyklischen Ringsystems erfolgte. In beiden Fällen wird das gleiche thermodynamisch stabilere Isomere mit β -ständigem Wasserstoff an der angulären Position zwischen den Ringen A und B gebildet. Eine anschliessende Oxidation mit Chromsäure nach Jones führte dann zur angestrebten Zielmolekel **24** in der gewünschten absoluten Konfiguration. Nach einer primären Verfahrensverbesserung der hier skizzierten Steroidsynthese konnte eine Durchschnittsausbeute von 93% pro Reaktion erreicht werden, d. h. dass das achirale Ausgangsmaterial in sehr guten Ausbeuten zu einem einzigen Enantiomeren geführt werden kann, ein attraktives Beispiel einer chiral ökonomischen Synthese.

Beide hier diskutierten Totalsynthesen, die Synthese von Emetin **11** (vgl. Schema 6) und die Synthese von (+)-19-Norandrost-4-en-3,17-dion **24** (vgl. Schema 10),

Schema 10⁶

führen ein achirales Ausgangsmaterial zum gewünschten optisch aktiven Endprodukt, ohne dass unbrauchbare Abfallprodukte mit der falschen absoluten Konfiguration gebildet werden. Aus ökonomischen und ökologischen Gründen wäre ein chiral ökonomischer Zugang für alle technischen Totalsynthesen optisch aktiver Substanzen wünschenswert.

Literaturverzeichnis

- 1 *M. W. Goldberg* und *L. H. Sternbach*: U. S. Pat. 2489232 (22.11.49) [Chem. Abstr. 45, 184 b (1951)]; U.S.Pat. 2489238 (22.11.49) [Chem. Abstr. 45, 186 a (1951)]; *M. Gerecke*, *J.-P. Zimmermann* und *W. Aschwanden*: Helv. Chim. Acta 53, 991 (1970).
- 2 *A. Fischli*, *M. Klaus*, *H. Mayer*, *P. Schönholzer* und *R. Rüegg*: Helv. Chim. Acta 58, 564 (1975).
- 3 *T. P. Dang* und *H. B. Kagan*: Chem. Commun. 481 (1971); *W. S. Knowles*, *M. J. Sabacky* und *B. D. Vineyard*: Chem. Commun. 10 (1972).
- 4 *M. Shamma*: The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, New York/London, S.316 (1972).
- 5 *K. Lübke*, *E. Schröder* und *G. Kloss*: Chemie und Biochemie der Aminosäuren, Peptide und Proteine, Verlag G.Thieme, Stuttgart, S.1 (1975).
- 6 *J. Hellerbach*, *O. Schnider*, *H. Besendorf* und *B. Pellmont*: Synthetic Analgesics, Part IIA, Pergamon Press, S.27 (1966).
- 7 *W. Bähr* und *H. Theobald*: Organische Stereochemie, Verlag Springer, S.8 (1973).
- 8 *A. R. Battersby* und *H. T. Openshaw*: Experientia 6, 387 (1950); *A. R. Battersby*, *H. T. Openshaw* und *H. C. S. Wood*: J. Chem. Soc. 2463 (1953);
A. Brossi, *H. Lindlar*, *M. Walter* und *O. Schnider*: Helv. Chim. Acta 41, 119 (1958);
A. Brossi, *M. Baumann*, *L. H. Chopard-dit-Jean*, *J. Würsch*, *F. Schneider* und *O. Schnider*: Helv. Chim. Acta 42, 772 (1959);
A. Brossi, *M. Baumann* und *O. Schnider*: Helv. Chim. Acta 42, 1515 (1959);
H. T. Openshaw und *N. Whittaker*: J. Chem. Soc. 1449 (1963);
H. T. Openshaw und *N. Whittaker*: J. Chem. Soc. 1461 (1963);
N. Whittaker: J. Chem. Soc. 85 (1969);
H. T. Openshaw und *N. Whittaker*: J. Chem. Soc. 89 (1969);
H. T. Openshaw und *N. Whittaker*: J. Chem. Soc. 91 (1969);
N. Whittaker: J. Chem. Soc. 94 (1969);
H. T. Openshaw, *N. C. Robson* und *N. Whittaker*: J. Chem. Soc. 101 (1969);
A. Brossi und *S. Teitel* in R.H.F. Manske, The Alkaloids, Academic Press, New York/London, Vol. XIII, S.189 (1971).
- 9 *U. Eder*, *G. Sauer* und *R. Wiechert*: Angew. Chem. 83, 492 (1971);
Z. G. Hajos und *D. R. Parrish*: J. Org. Chem. 38, 3239 (1973);
Z. G. Hajos und *D. R. Parrish*: J. Org. Chem. 38, 3244 (1973);
Z. G. Hajos und *D. R. Parrish*: J. Org. Chem. 39, 1612 (1974);
Z. G. Hajos und *D. R. Parrish*: J. Org. Chem. 39, 1615 (1974);
R. A. Micheli, *Z. G. Hajos*, *N. Cohen*, *D. R. Parrish*, *L. A. Portland*, *W. Sciamanna*, *M. A. Scott* und *P. A. Wehrli*: J. Org. Chem. 40, 675 (1975).