

Aufbau quartärer Chroman-Stereozentren durch asymmetrische Redox-Organokatalyse: ein neuer Zugang zu Vitamin E

Thomas Netscher*

Antioxidantien · Asymmetrische Katalyse · Biologische Aktivität · Tocopherole · Tocotrienole

Chirale Chroman-Verbindungen gehören zu einer wichtigen Klasse ubiquitärer Naturstoffe und künstlicher Analoga mit einem breiten Spektrum biologischer Aktivitäten. Während synthetische Wirkstoffe wegen ihrer (möglichen) pharmazeutischen Anwendung angestrebt werden, ist Vitamin E (bestehend aus einer Gruppe von Verbindungen mit einer bestimmten biologischen Aktivität) von besonderem Interesse als lebensnotwendiger Nahrungsmittel-Inhaltsstoff.^[1] Der Bestandteil α -Tocopherol erwies sich als wichtigstes fettlösliches Antioxidans in lebenden Zellen, das den oxidativen Abbau von Lipiden durch Unterbrechen der Radikal-Kette unterbindet.^[2a] Diese Verbindung ist daher von hohem ökonomischem Wert und wird seit mehreren Jahrzehnten in großem Umfang in der Tierernährung eingesetzt. Wegen seiner (von der Konfiguration unabhängigen) antioxidativen Eigenschaften wird die all-racemische äquimolare Mischung aller acht Stereoisomere weltweit im Maßstab von mehreren zehntausend Tonnen pro Jahr hergestellt.

Alle natürlichen Vitamin-E-Komponenten bestehen allerdings jeweils aus nur einem Stereoisomer. Die α -, β -, γ - und δ -Tocopherole (**1a-d**) haben $2R,4'R,8'R$ -Konfiguration, und die $2R,3'E,7'E$ -Konfiguration findet sich in α -, β -, γ - und δ -Tocotrienolen (**2a-d**; Abbildung 1). Für die zweite, experi-

(**1a**) zeigt in dieser Hinsicht die höchste Wirkung, während die anderen Stereoisomere zwar dieselbe, aber geringere Aktivität aufweisen.^[2b,c] Industriell sind nur beschränkte Mengen an **1a** aus natürlichen Vorkommen zugänglich. Die Entwicklung von umweltverträglichen Verfahren, die auch aus ökonomischer Sicht für eine Großproduktion infrage kommen, ist daher seit der ersten chemischen Synthese in den frühen 1960er Jahren von großem Interesse.

In den vergangenen 40 Jahren haben weltweit mehrere Forschungsgruppen an Hochschulen und in der Industrie unter Verwendung verschiedener neuartiger Synthesemethoden mehrere Partial- und Totalsynthesen der Zielverbindung **1a** ausgearbeitet. Allerdings konnte bisher keine dieser Routen den hochgesteckten Ansprüchen einer effizienten großtechnischen Synthese genügen. Der hochselektive Aufbau von Stereozentren in der isoprenoiden Seitenkette scheint dank den bahnbrechenden Arbeiten der Gruppen um Noyori und Pfaltz auf dem Gebiet der Ruthenium- und Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung mittlerweile so gut wie gelöst,^[3] allerdings verbleiben noch zwei weitere Probleme: der diastereo- oder enantioselektive Aufbau des quartären Chroman-Stereozentrums sowie die Kupplung des Chroman-Teils mit der Seitenkette.

Daraufhin wurden Konzepte entwickelt, um den Aufbau des Chroman-Gerüsts und die Kupplung mit (Teilen) der Seitenkette gleichzeitig zu erreichen. Die Gruppen von Trost (asymmetrische allylische Alkylierung)^[4] und Tietze (Domino-Wacker-Heck-Reaktion)^[5] nutzten dazu jeweils Palladium-Katalyse. In den letzten Jahren kamen neue Methoden für die stereoselektive Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen aus dem Bereich der Organokatalyse hinzu.^[6] Woggon und Mitarbeiter konnten in einer Domino-Aldol-oxa-Michael-Reaktion als organokatalytischem Schlüsselschritt das tertiäre Chromanol-Stereozentrum aufbauen und gleichzeitig die chirale Seitenkette anfügen.^[7] Auch diese eleganten Zugänge liefern insgesamt oder teilweise ausgezeichnete Selektivitäten, nachteilig schlagen jedoch z.B. die aufwendige Herstellung der Ausgangsstoffe, vielstufige Vervollständigung der Synthesesequenz oder hohe Katalysatorbeladung zu Buche. Ein völlig anderer, molekularbiologischer Ansatz („metabolic engineering“) wurde von DellaPenna und Shintani verfolgt und in einem Highlight kommentiert.^[8]

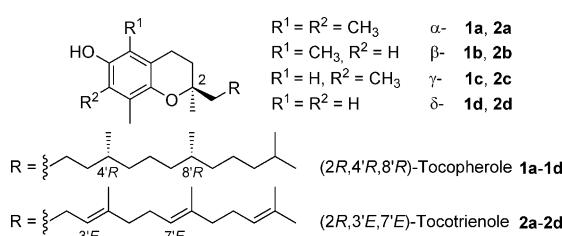
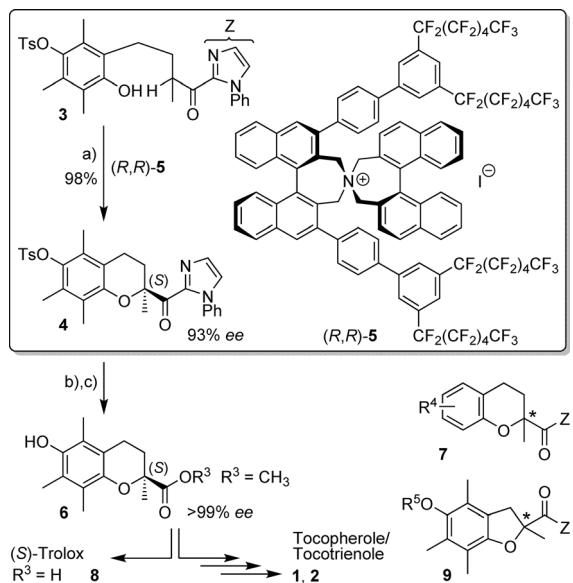


Abbildung 1. Natürliche Tocopherole und Tocotrienole.

mentell ermittelte Wirkung von Vitamin E – seine spezifische, essenzielle Funktion bei der Fortpflanzung bestimmter Tiere – ist die Chiralität entscheidend. ($2R,4'R,8'R$)- α -Tocopherol

[*] Dr. T. Netscher
Research and Development, DSM Nutritional Products
Postfach 2676, 4002 Basel (Schweiz)
E-Mail: thomas.netscher@dsm.com

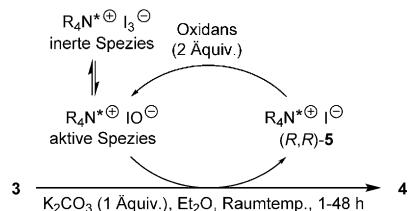
Kürzlich erweckte die Gruppe von Ishihara Aufmerksamkeit mit ihrer Arbeit, die einen konzeptionell neuen Weg zu chiralen Chroman-Bausteinen ebnnet. Eine katalytische metallfreie chemoselektive Cyclisierung von einfach geschützten Hydrochinonen unter milden oxidativen Bedingungen ermöglicht hohe Ausbeuten und optische Induktion (**3**→**4**; Schema 1).^[9] Schlüsselemente dieser bemerkens-



Schema 1. Asymmetrischer Hypoiodit-katalysierter Chroman-Ringschluss. a) Cumolhydroperoxid (2 Äquiv.), K_2CO_3 (1 Äquiv.), Et_2O , (*R,R*)-5 (1 Mol-%), 25 °C, 10 h; b) MeOTf (5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 25 °C, 1 h, dann DBU (1.2 Äquiv.), MeOH , 25 °C, 1 h, dann Umkristallisation (Hexan/EtOAc); c) Mg (10 Äquiv.), MeOH , 25 °C, 2 h; Ts = *para*-Toluolsulfonyl, Tf = Trifluoromethansulfonyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

werten Umsetzung sind die *N*-Phenylimidazol-2-yl(*Z*)-Gruppe als Hilfsfunktion im γ -(2-Hydroxyphenyl)keton-Teil, das Schützen der vom Reaktionszentrum entfernt gelegenen phenolischen OH-Gruppe des Hydrochinons als Sulfonsäureester, der stöchiometrische Einsatz eines Alkylhydroperoxids in Kombination mit einer anorganischen Base und ein chirales Ammoniumiodid-Derivat mit Binaphthyl-Einheiten als Prækatalysator (0.05–10 Mol-%) in einem aliphatischen Ether (*tert*-Butylmethylether oder bevorzugt Diethylether) als Lösungsmittel.

Im Verlauf der Untersuchungen mussten mehrere Schwierigkeiten überwunden werden. Der anfänglich *tert*-Butyldimethylsilyl-geschützte Ether erfuhr unter den oxidativen Bedingungen eine Desaromatisierung zu chinoiden Phenol-Oxidationsprodukten. Schließlich erwies sich die *O*-*para*-Toluolsulfonyl(OTs)-Gruppe als genügend stabil. Das schwache Oxidans Cumolhydroperoxid lieferte generell bessere Ergebnisse als *tert*-Butylhydroperoxid und 30-prozentiges Wasserstoffperoxid. Eingehende mechanistische Untersuchungen des Katalysezyklus (Schema 2) belegten die entscheidende Rolle der Base. Mit einem Äquivalent Kaliumcarbonat wird die Bildung der inaktiven I_3^- -Spezies unterdrückt, die durch alkalische Hydrolyse (zurück) in das



Schema 2. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die enantioselektive Cyclisierung.

katalytisch aktive IO^- -Salz umgesetzt werden kann. Tatsächlich wurde bei geringer Katalysatorkonzentration ohne Base kein Umsatz beobachtet. Optimierung des auf Arbeiten der Gruppe um Maruoka basierenden chiralen Ammonium-Prækatalysators^[10] zeigte bei Substitution der Binaphthyl-Einheiten mit Perfluoralkyl-haltigen Resten die besten Enantioselektivitäten.

Unter optimierten Bedingungen lieferte die cyclisierende Veretherung der Vorstufe **3** in Gegenwart von 1 Mol-% (*R,R*)-5 das (*S*)-Chroman-Derivat **4** in 98 % Ausbeute mit 93 % ee. Dieses wurde weiter zu Zwischenprodukt **6** umgesetzt (Schema 1). Die Synthesen von (*S*)-Trolox (**8**), (*2R,4'R,8'R*)- α -Tocopherol (**1a**) und (*2R,3'E,7'E*)- α -Tocotrienol (**2a**) wurden nach bekannten Methoden vervollständigt. Auch anders substituierte Chroman-Bausteine **7**, die als Zwischenprodukte für die Synthese der homologen β -, γ - und δ -Tocopherole (**1b-d**) sowie verschiedener strukturell verwandter Pharmazeutika infrage kommen, konnten mit ee-Werten von 85–93 % erhalten werden. Die Katalysator-Umsatzzahlen (TON-Werte) von bis zu 200 (entsprechend einer Beladung von 0.5 Mol-%) sind bemerkenswert hoch für solche Umsetzungen. Bei der deutlich schnelleren Cyclisierung eines entsprechenden β -(2-Hydroxyphenyl)ketons zum fünfgliedrigen Benzofuran **9** ($\text{R}^5 = \text{Ts}$) mit einem zu (*R,R*)-5 strukturell sehr ähnlichen Katalysator wurde sogar ein Wert von 2000 (entsprechend einer Beladung von 0.05 Mol-%) erreicht.

Ohne Zweifel repräsentieren diese Resultate einen bedeutenden Schritt vorwärts, denn die vorgestellte Arbeit gehört zu den innovativsten Ansätzen der letzten Jahre, um das Chroman- und auch Benzofuran-Gerüst enantioselektiv aufzubauen. Dennoch sollten einige beim derzeitigen Stand noch vorhandene Einschränkungen nicht unerwähnt bleiben: Das Ausgangsmaterial **3** enthält zwei große Hilfs- oder Schutzgruppen (*Z*, Ts) und wird (derzeit) in sechs Stufen aus käuflichen Ausgangsverbindungen hergestellt. Die Synthese des Phasentransferkatalysators benötigt ebenso mehrere Stufen. Obwohl die Katalysatorbeladung mit 1 Mol-% bereits recht gering ist, bedeutet dies für das Ammoniumiodid (*R,R*)-5 wegen der enthaltenen 52 Fluoratome und der Molekulmasse von über 2000 dennoch einen hohen Gewichtsanteil. Der Grad der Stereoselektivität (bis zu 93 % ee) ist beachtlich, aber noch ungenügend, weshalb eine Umkristallisation nachgeschaltet werden muss. Zur Vervollständigung der Synthese der Zielprodukte sind ferner zusätzliche Umsetzungen notwendig. Und nicht zu Letzt kann die neue Methode „nur“ eine mögliche Lösung für den Aufbau des chiralen Chroman-Gerüsts anbieten.

In Kommentarbeiträgen über die Arbeit der Forschungsgruppe aus Nagoya^[9b,c] wurden Diskussionen eröffnet, ob nun eine kostengünstige und „grüne“ Synthesemethode zur Herstellung von Tocopherolen bereitstehe oder ob diese Route nicht mit früher publizierten Arbeiten konkurrieren könne. An dieser Stelle muss klar gesagt werden, dass keine einfache und genaue Antwort hinsichtlich einer technischen, kommerziell realisierbaren Lösung auf der Hand liegt. Grundsätzlich muss die Gesamtroute zu einem Produkt alle Anforderungen bezüglich Kosten und Umweltverträglichkeit erfüllen. Aus Erfahrung weiß man, dass beträchtliche Anstrengungen in Prozessforschung und -entwicklung nötig sind, um einen wissenschaftlichen Durchbruch aufzunehmen und einen Prozess erfolgreich in den Großmaßstab zu überführen. Dabei spielen nicht nur die Stufenzahl, Ausbeuten und Selektivitäten eine Rolle, sondern auch Aspekte wie Verfügbarkeit, Stabilität und Rückführbarkeit von Hilfsstoffen, Reagentien, Katalysatoren und Lösungsmitteln, Energieverbrauch und Abfallentstehung. Oftmals werden Aktivität und Selektivität von Katalysatoren zur großen Herausforderung und bestimmen, ob die Zielvorgaben für einen ökonomischen Prozess erfüllt werden können.

Die beschriebenen, ausgezeichneten Resultate sind vermutlich einfacher auf die Suche nach neuen potenziellen Wirkstoffen anwendbar, die mit anderen Methoden nicht ohne Weiteres zugänglich sind. Trotz der erwähnten Einschränkungen ist bemerkenswert, dass dieser neue Typ von Redox-Katalyse, der ein grundlegend neues Konzept repräsentiert, im Bereich der bereits fortgeschrittenen enantioselektiven Synthese (und im Speziellen der Organokatalyse) ausgearbeitet werden konnte. Die Zukunft wird weisen, welche (Kombinationen von) modernsten Methoden der asymmetrischen Katalyse mit oder ohne Metalle zu umweltverträglichen und technisch realisierbaren Prozessen für die Herstellung solch komplexer biologisch aktiver Stoffe beitragen können.

Eingegangen am 7. Oktober 2014
Online veröffentlicht am 13. November 2014

[1] a) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3931–3952; b) M. G. Núñez, P. García, R. F. Moro, D. Díez, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2089–

2109; c) M. L. Colombo, *Molecules* **2010**, *15*, 2103–2113; d) T. Netscher, *Vitam. Horm.* **2007**, *76*, 155–202, zit. Lit.
 [2] a) G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 194–201; b) J. Weimann, H. Weiser, *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, *53*, 1056S–1060S; c) H. Weiser, M. Vecchi, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **1982**, *52*, 351–370.
 [3] a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123; b) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350; c) T. Netscher, M. Scalone, R. Schmid in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H.-U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 71–89; d) D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7912–7916; e) D. H. Woodmansee, A. Pfaltz, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *34*, 31–76.
 [4] a) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837; b) B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, C. Sylvain, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966–11983; c) B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9074–9075.
 [5] a) L. F. Tietze, F. Strecker, J. Zinngrebe, K. M. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8770–8776; b) L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Strecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262–264; c) katalytische asymmetrische Wacker-Cyclisierung zu Chromanen: Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064.
 [6] a) *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: B. List, K. Maruoka), Georg Thieme, Stuttgart, **2012**; b) *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; d) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703–4832.
 [7] a) A. Chougnat, K. Liu, W.-D. Woggon, *Chimia* **2010**, *64*, 303–308; b) K. Liu, A. Chougnat, W.-D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5827–5829; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5911–5913.
 [8] a) W.-D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2715–2716; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2881–2883; b) D. Shintani, D. DelaPenna, *Science* **1998**, *282*, 2098–2100.
 [9] a) M. Uyanik, H. Hayashi, K. Ishihara, *Science* **2014**, *345*, 291–294; b) B. J. Nachtsheim, *Science* **2014**, *345*, 270–271; c) S. Borman, *Chem. Eng. News* **2014**, *92*(29), 8; eine frühere Arbeit: d) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376–1379; e) A. N. French, *Science* **2010**, *328*, 1365–1366; f) S. Everts, *Chem. Eng. News* **2010**, *88*(24), 11.
 [10] T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300–4345.