



Julia Zinngrebe (Autor)

# Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E und Entwicklung neuartiger stereoselektiver Domino- Reaktionen



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1882>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# ALLGEMEINER TEIL

## 1 Einleitung

Die Nutzung katalytischer Prozesse durch den Menschen geht bis in die Antike zurück. So erfolgt bereits seit Jahrtausenden die Herstellung von Alkohol durch die Vergärung von Glucose in Gegenwart von Hefepilzen, wobei die genauen biochemischen Prozesse sehr lange unbekannt waren und erst in den letzten zweihundert Jahren aufgeklärt wurden. Im Jahre 1815 wurde die Brutto-Reaktionsgleichung für den Abbau von Glucose zu Ethanol erstmals durch den französischen Chemiker *Joseph L. Gay-Lussac* aufgestellt und wenig später in diesem Zusammenhang der Begriff „Katalysator“ (griechisch: Auslösung, Loslösung) durch den schwedischen Chemiker *Jöns J. Berzelius* eingeführt. Seiner Meinung nach handelte es sich bei Katalysatoren um Stoffe, die nicht an einer Reaktion teilnahmen und lediglich die Energie für den Ablauf der Reaktion lieferten. Diese erste Definition wurde 1909 durch den deutschen Chemiker *Wilhelm Ostwald* durch die bis heute gültige Definition eines Katalysators ersetzt:



W. Ostwald (1853–1932)<sup>1</sup>

„*Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichts dieser Reaktion zu verändern.*“

Für diese Definition und seine richtungsweisenden Arbeiten zur Katalyse erhielt *Ostwald* 1909 den Nobelpreis für Chemie. In der Folgezeit gelang die Isolierung der an der alkoholischen Gärung beteiligten biologischen Katalysatoren, die als Enzyme (griechisch: in Hefe) bezeichnet wurden, sowie deren biochemische Charakterisierung.

Mit der Entdeckung der katalytischen Wirkung von Enzymen in biologischen Prozessen ging die Entdeckung der katalytischen Wirkung von Übergangsmetallen und deren Salzen in bestimmten chemischen Reaktionen einher. So wurde zum Beispiel bereits im Jahre 1816 die katalytische Wirkung von metallischem Platin bei der Umsetzung von Wasserstoff mit Sauerstoff zu Wasser von *Johann W. Döbereiner* beschrieben.

Mit der Entdeckung der katalytischen Wirkung von Enzymen in biologischen Prozessen ging die Entdeckung der katalytischen Wirkung von Übergangsmetallen und deren Salzen in bestimmten chemischen Reaktionen einher. So wurde zum Beispiel bereits im Jahre 1816 die katalytische Wirkung von metallischem Platin bei der Umsetzung von Wasserstoff mit Sauerstoff zu Wasser von *Johann W. Döbereiner* beschrieben.

In der Folgezeit hat sich die Katalyse zu einer der Schlüsseltechnologien in der chemischen Industrie entwickelt, so dass heute mehr als 80 Prozent aller chemischen Produkte im Laufe ihrer Synthese mindestens einmal mit Katalysatoren in Berührung kommen.<sup>2</sup> Die besondere Bedeutung der Katalysatoren liegt darin, dass mit ihrer Hilfe chemische Reaktionen ressourcenschonend unter Erhöhung der Ausbeute, Vermeidung von Nebenprodukten und Senkung des spezifischen Energiebedarfs ablaufen. Als besonders bedeutsame industrielle Verfahren unter Anwendung der heterogenen Metallkatalyse seien an dieser Stelle das Kontaktverfahren zur Synthese von Schwefelsäure, das *Haber-Bosch*-Verfahren zur Darstellung von Ammoniak sowie die *Ziegler-Natta*-Polymerisation zur Synthese von Polyethylen genannt. Darüber hinaus gibt es heute eine Fülle an Prozessen, die durch Metalle katalysiert werden.<sup>3</sup> In den letzten Jahrzehnten gewann auch die homogene Übergangsmetallkatalyse immer mehr an Bedeutung und Probleme wie die schwierige Katalysatorrückgewinnung sowie eine unzureichende Lebensdauer der Katalysatoren werden zunehmend gelöst. Ein prominentes Beispiel für die industrielle Anwendung der homogenen Katalyse ist der *Wacker*-Prozess zur Synthese von Acetaldehyd aus Ethen.

Da vor allem für die Synthese von Wirkstoffen meist enantiomerenreine Grundbausteine benötigt werden, war lange Zeit die Entwicklung asymmetrischer Varianten der homogenen Katalyse Schwerpunkt vieler Arbeitsgruppen, so dass heute für fast jede Metall-katalysierte Reaktion auch eine asymmetrische Variante verfügbar ist. Für die Erfindung und Entwicklung der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse wurden 2001 die Chemiker *K. Barry Sharpless*, *Ryoji Noyori* und *William S. Knowles* mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Des Weiteren gewinnen Enzyme und Mikroorganismen in ihrer Eigenschaft als Biokatalysatoren seit einigen Jahren immer mehr an synthetischer Bedeutung, da sich mit ihrer Hilfe oftmals stereoselektiv komplexe Strukturen aufbauen lassen.<sup>4</sup>

Die Entdeckung und Entwicklung von Katalysatoren hat die organische Synthesechemie revolutioniert und wesentlich dazu beigetragen, dass die industrielle Herstellung chemischer Produkte sowohl den heutigen ökonomischen als auch den ökologischen Ansprüchen gerecht wird. In diesem Zusammenhang wurde zur Beschreibung der Effizienz einer Synthese der Begriff der „Atomökonomie“ von *Barry M. Trost* eingeführt.<sup>5</sup> In einer idealen Reaktion ließen sich demnach sämtliche Atome der Ausgangsstoffe im Reaktionsprodukt wiederfinden. Ein diesen Ansatz verfolgendes richtungsweisendes Konzept beruht auf der Entwicklung von Domino-Reaktionen, bei denen in einer Abfolge von Reaktionsschritten ohne Isolierung der

Intermediate die jeweils nachfolgende Reaktion an der im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalität erfolgt.<sup>6</sup> Auf diese Weise werden in einer Synthesestufe mehrere Bindungen neu geknüpft oder gebrochen. Eine solche Reaktionsführung ist sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht von Vorteil, da sowohl die erforderliche Menge an Reagenzien und Lösungsmitteln als auch die entstehende Menge an Abfällen reduziert werden. Außerdem helfen Domino-Reaktionen bei der Schonung natürlicher Ressourcen und bei der Einsparung von Energie.

Basierend auf diesen Überlegungen wurden in den letzten Jahren im Arbeitskreis *Tietze* erfolgreich zahlreiche Domino-Reaktionen entwickelt, die Schlüsselschritte in der Synthese von Naturstoffen sowie deren Analoga darstellen.<sup>7</sup> Bei diesem Ansatz kann die zielgerichtete Synthese eines Stereoisomers eines Moleküls unter anderem durch die Kombination von Domino-Prozessen mit enantioselektiven katalytischen Methoden realisiert werden.

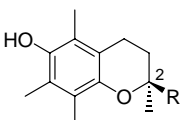
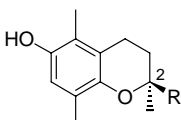
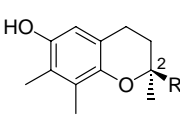
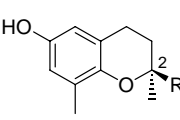
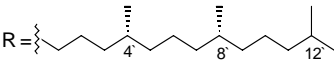
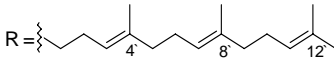
Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des Konzeptes von Palladium-katalysierten Domino-Reaktionen durchgeführt und beschäftigt sich mit der Anwendung der asymmetrischen Palladium-katalysierten Domino-*Wacker-Heck*-Reaktion auf die enantio-selektive Totalsynthese von Vitamin E. Des Weiteren wurde ein neuartiger Domino-*Wacker*-CO-Insertions-Prozess entwickelt, welcher den enantioselektiven Aufbau von Chromanen und substituierten Dihydrobenzo[1.4]dioxinen erlaubt.

## 2 Vitamin E

Die Biochemiker *H. M. Evans* und *K. S. Bishop* entdeckten 1922,<sup>8</sup> dass die Fortpflanzungsrate von Ratten nahezu völlig zurück ging, wenn das Futter der Tiere aus ranzigem Fett bestand. Erst eine Zugabe von Weizenöl führte zu normalen Reproduktionsraten. Aus diesem Öl konnte später Vitamin E isoliert und charakterisiert werden.<sup>9</sup> Da Tiere mit Vitamin E-Mangel keine lebenden Jungen zur Welt brachten, gab man ihm den Namen Tocopherol (tokos: die Geburt, phereum: tragen). Die Endung -ol wies darauf hin, dass es sich ebenso wie bei Vitamin A, D und K um einen fettlöslichen Alkohol handelt.

### 2.1 Nomenklatur

Vitamin E ist strenggenommen keine einzelne Substanz, sondern ein Sammelbegriff für in ihrer Wirkung ähnliche Stoffe. Als Vitamin E werden alle Tocopherol- und Tocotrienolderivate bezeichnet. Zu den Tocopherolen gehören  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocopherole, welche je drei Stereozentren in 2-, 4'- und 8'-Position besitzen.  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocotrienole dagegen besitzen neben dem Stereozentrum an C-2 drei *E*-konfigurierte Doppelbindungen an C-3', C-7' und C-11'. Bei natürlich vorkommenden Tocopherolen und Tocotrienolen sind alle Stereozentren *R*-konfiguriert.

				
Tocopherol	$\alpha$ -	$\beta$ -	$\gamma$ -	$\delta$ -
	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -	<i>RRR</i> -
Tocotrienol				
	<i>R</i> -	<i>R</i> -	<i>R</i> -	<i>R</i> -

**Tabelle 1.** Nomenklatur der E-Vitamine.

## 2.2 Vorkommen

Die wichtigsten Vitamin E-Lieferanten sind pflanzliche Öle. Das Öl der Sonnenblumenkerne enthält vorwiegend das  $\alpha$ -Tocopherol, während in Sojabohnen eine Mischung mehrerer Tocopherol-Homologer mit  $\gamma$ -Tocopherol als Hauptbestandteil zu finden ist. Hohe Konzentrationen an Tocotrienolen neben  $\alpha$ -Tocopherol weisen Palmöle auf.<sup>10</sup> An zweiter Stelle stehen Nüsse, Samen, Vollkorn und grünes Blattgemüse. Einige Grundnahrungsmittel, z.B. Milch und Eier, enthalten nur sehr geringe Mengen  $\alpha$ -Tocopherol, aber dank der hohen biologischen Wirksamkeit des Vitamins und da diese Nahrungsmittel in zahlreichen Speisen vorhanden sind, stellen auch sie eine wichtige Vitamin E-Quelle dar.

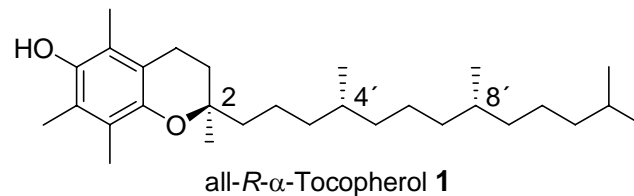
	Sonnenblumenkerne	Sojabohnen	Palmen
	[mg / 100 g Öl]	[mg / 100 g Öl]	[mg / 100 g Öl]
$\alpha$ -Tocopherol	59.5	11.0	18.3
$\beta$ -Tocopherol	0	0	0
$\gamma$ -Tocopherol	3.54	62.4	0
$\delta$ -Tocopherol	0	20.4	0
$\alpha$ - und $\gamma$ -Tocopherol	0	0	14.2

**Tabelle 2.** Gehalt an Vitamin E in pflanzlichen Ölen.

## 2.3 Bioverfügbarkeit und biologische Aktivität

In der Regel unterscheiden sich Vitamine natürlicher Herkunft, wie sie in Lebensmitteln vorkommen, in ihrer chemischen Struktur nicht von Vitaminen, die durch chemische Synthese hergestellt werden. Vitamin E stellt in dieser Hinsicht jedoch eine Ausnahme dar. Während die in der Natur vorkommende Form des  $\alpha$ -Tocopherols nur aus einem einzigen Stereoisomer besteht, dem  $(2R,4'R,8'R)$ - $\alpha$ -Tocopherol, handelt es sich bei dem synthetisch hergestellten Vitamin E (**1**) (all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol) um ein Gemisch aller acht möglichen Stereoisomere. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die biologisch-physiologische Aktivität von Vitamin E natürlicher Her-

kunft größer ist als die des synthetisch hergestellten Isomerengemisches. Die Bioverfügbarkeit (Anteil einer Dosis, die nach Resorption in den Zielgeweben im Körper verfügbar ist) der natürlichen und synthetischen Form von Vitamin E (**1**) wird durch die Verteilung und den Stoffwechsel im Körper bestimmt. Tocopherole werden, nachdem sie in den Körper aufgenommen wurden, über den Dünndarm resorbiert und in den Blutkreislauf abtransportiert. Von dort gelangen die Tocopherole anschließend in die Leber, von wo sie in VLDL (Very Low Density Lipoproteins) eingebaut werden. Dieser Schritt wird durch das spezifische  $\alpha$ -Tocopherol-Transferprotein ( $\alpha$ -TTP) kontrolliert, welches bevorzugt an die natürliche Form all-*R*- $\alpha$ -Tocopherol bindet. Die synthetische Formen werden dagegen weitgehend abgebaut und ausgeschieden. Da das Protein neben der natürlichen all-*R*- $\alpha$ -Tocopherol-Form auch die anderen (*2R*)-Formen des  $\alpha$ -Tocopherol bindet, werden auch diese im Körper gespeichert.



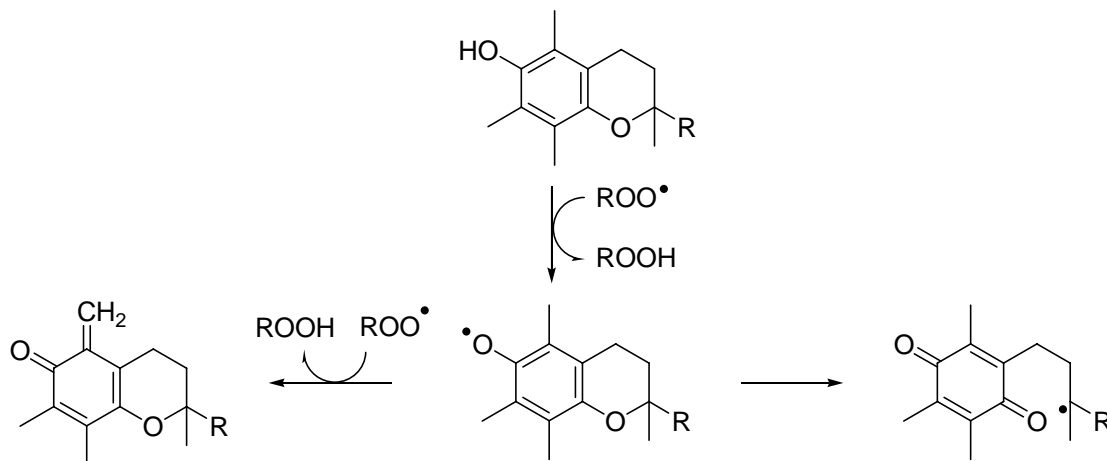
Tocopherol-Acetat-Derivate			Tocopherole / Tocotrienole	
<i>RRR</i> - ( $\alpha$ )	100 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\alpha$ )	100 %
<i>RRS</i> - ( $\alpha$ )	90 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\beta$ )	57 %
<i>RSS</i> - ( $\alpha$ )	73 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\gamma$ )	31 %
<i>RSR</i> - ( $\alpha$ )	57 %	(100 %)	<i>RRR</i> - ( $\delta$ )	1.4 %
<i>SSS</i> - ( $\alpha$ )	60 %	(keine)	<i>R</i> - ( $\alpha$ )	30 %
<i>SRS</i> - ( $\alpha$ )	37 %	(keine)		
<i>SRR</i> - ( $\alpha$ )	31 %	(keine)		
<i>SSR</i> - ( $\alpha$ )	21 %	(keine)		
all- <i>rac</i> - ( $\alpha$ )	74 %	(50 %)		

**Tabelle 3.** Relative Vitamin E-Aktivität der natürlichen *R,R,R*-Tocopherole, des *R*-Tocotrienol und von Stereoisomeren des  $\alpha$ -Tocopherol-Acetats (ermittelt durch „Fetal Resorption Gestation Tests“ bei Ratten) und biologische Aktivität gemäß der neuen Definition des US Food and Nutrition Board (in Klammern).

Im April 2000 bestätigte das Antioxidant Panel des Food and Nutrition Board (FNB) in seinem Bericht zur Zufuhrempfehlungen für Vitamin E, dass nur die (2*R*)-Formen des  $\alpha$ -Tocopherol vollständig vom Körper verwertet werden können und definierte daher, dass die biologische Aktivität (Wirksamkeit einer Substanz) dieser (2*R*)-Formen 100 Prozent ist und die (2*S*)-Formen keine biologische Aktivität besitzen. Nach der Definition des Antioxidant Panel ist die biologische Aktivität von Vitamin E natürlicher Herkunft demnach doppelt so hoch ist wie die von synthetischem Vitamin E.

## 2.4 Eigenschaften und biologische Wirksamkeit

Vitamin E dient im Körper als Antioxidans und Radikalfänger und besitzt daher eine lebenswichtige Schutzfunktion. Die Hauptrolle von Vitamin E ist der Schutz von Körpergewebe vor schädlichen Einflüssen (Peroxidationen), die durch zahlreiche Stoffwechselfvorgänge und exogene toxische Substanzen verursacht werden.<sup>11</sup> Der Chromanring ist an der polaren Oberfläche der Phospholipide verankert, während seine Phytolseitenkette mit den ungesättigten Fettacylketten der Phospholipide in Wechselwirkung tritt.

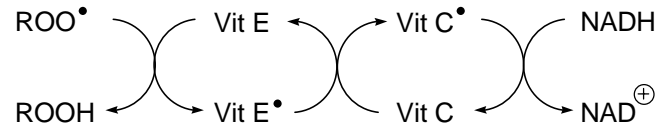


**Abbildung 1.** Funktion von Tocopherol als Radikalfänger.

Die phenolische Hydroxylgruppe übt die Antioxidansfunktion aus, indem sie ein Wasserstoffatom an das Peroxyl-Radikal ( $\text{ROO}^\bullet$ ), welches sonst die Fettsäuren unter Bildung von Fettsäure-Peroxiden angreifen und auf diese Weise die Struktur und Funktion von Zellmembranen irreversibel schädigen kann, abgibt und Tocopherol dabei selbst über ein stabileres Semichinonradikal in das Tocopherol-Chinon übergeht (Abbildung 1).



Die anschließende Regeneration des Vitamin E erfolgt durch eine synergetische Wechselwirkung mit Vitamin C, welches wiederum durch ein NADH-abhängiges System zurückgebildet wird (Abbildung 2).<sup>12</sup>

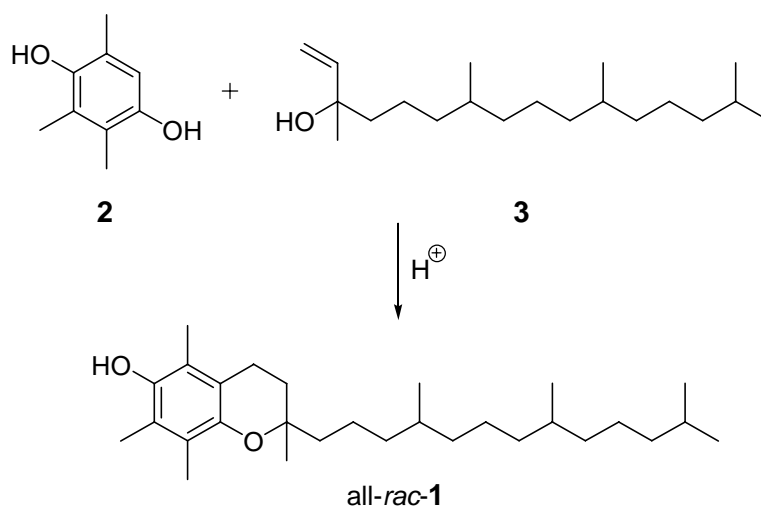


**Abbildung 2.** Regeneration von Vitamin E durch Vitamin C.

### 3 Synthese von Vitamin E

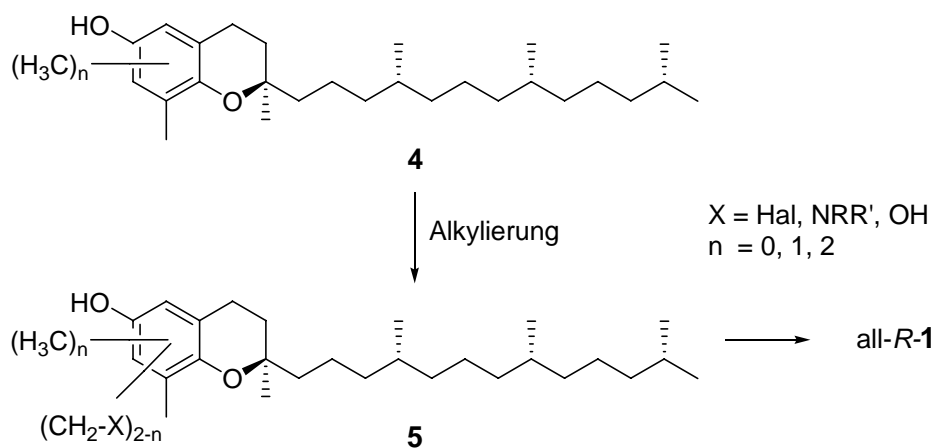
#### 3.1 Technische Synthese

Im großtechnischen Maßstab von 15 000–20 000 t pro Jahr wird Vitamin E in Form von all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) dargestellt. Diesem Verfahren liegt eine säurekatalysierte Kondensationsreaktion von Trimethylhydrochinon (**2**) mit all-*rac*-Isophytol (**3**) zugrunde (Abbildung 3). Das Rohprodukt wird zur besseren Reinigung acetyliert und anschließend destilliert.<sup>13</sup> Führende Hersteller sind *BASF* (Deutschland), *Aventis* (Frankreich), *Eisai* (Japan) und *La Roche* (Schweiz).



**Abbildung 3.** Säurekatalysierte Kondensationsreaktion zum all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**).

Die wichtigsten natürlichen Vitamin E-Quellen sind Wasserdampfdestillate, die bei der Raffinierung von Speiseölen anfallen. Da das auf diesem Wege gewonnene  $\alpha$ -Tocopherol in der Regel mit den weniger wertvollen  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Tocopherolen sowie Tocotrienolen vermischt ist, werden diese durch Einführung von Methylgruppen und anschließende Hydrierung in  $\alpha$ -Tocopherol überführt. Für die Methylierung setzt man vor allem die Chlormethylierung, die Aminomethylierung (*Mannich-Reaktion*), die Formylierung oder die Hydroformylierung ein (Abbildung 4).<sup>13</sup> Dieses semisynthetische Vitamin E wird mit einem Jahresvolumen von 1 500–2 000 t hauptsächlich von der *Henkel AG* (Deutschland), *ADM* (USA) und *Eisai* (Japan) hergestellt.



**Abbildung 4.** Herstellungsverfahren für semisynthetisches Vitamin E.

### 3.2 Enantioselektive Synthesen

Da es bislang nur möglich war *all-rac*- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) synthetisch im grossen Maßstab herzustellen, d.h. als Mischung aller acht möglichen Stereoisomere, jedoch *all-R*- $\alpha$ -Tocopherol die höchste biologische Aktivität zeigt, besteht sehr großes Interesse daran neue und im großtechnischen Maßstab einsetzbare Synthesen zu entwickeln, die ausschließlich den enantiomerenreinen Naturstoff liefern. Bei der Entwicklung neuer Ansätze bedient man sich unterschiedlicher Möglichkeiten und Synthesemethoden. Hierzu gehören beispielsweise die Racematspaltung, der Einsatz von Verbindungen aus dem *chiral pool* der Natur, auxiliarkontrollierte Reaktionen oder auch katalytische Methoden.