

VON L. VELLUZ, J. VALLS UND J. MATHIEU [\*]

*Dieser Aufsatz berichtet an Hand zahlreicher Beispiele über die stereoselektive Bildung organischer Verbindungen. Als Beispiele dienen besonders Alkaloide und Steroide, deren Synthese auch technisch interessiert. Eine asymmetrische Synthese, welche die umständliche und verlustreiche Racematspaltung überflüssig macht, ist erst in wenigen Fällen gelungen. Verfahren zur Konfigurationsänderung und zur Racematspaltung werden ebenso besprochen wie die Planung einer vielstufigen stereoselektiven Synthese.*

Die Totalsynthese sterisch komplizierter Kohlenstoffverbindungen im präparativen Maßstab ist heute technisch und wirtschaftlich so wichtig geworden, daß ein ganz neues Gebiet der organischen Chemie, die präparative Stereochemie, mit speziell entwickelten Methoden entstand. Alkaloide und Antibiotica, vor allem aber die immer wichtiger werdenden Steroidhormone, sind heute synthetisch herstellbar [1].

Die Synthese eines optisch aktiven Isomeren einer Substanz mit mehreren asymmetrischen Zentren ist auf drei Wegen möglich:

a) Wie bei den meisten in der Literatur beschriebenen Synthesen werden die Reaktionen möglichst stereoselektiv an racemischen Verbindungen ausgeführt, und das Problem der Racematspaltung wird auf das Ende der Synthese verschoben.

b) Umgekehrt versucht man aus präparativen Erwägungen, das unerwünschte optische Isomere so früh wie möglich auszuschalten, um die Umsetzungen nicht mit wertlosen Produkten zu belasten, die mit fortschreitender Synthese durch die investierte Arbeit nur immer teurer würden.

c) Die Racematspaltung könnte theoretisch durch eindeutig asymmetrische Synthesen ganz vermieden werden, doch die Anwendung dieser Methode liegt noch in der Zukunft.

Der Chemiker legt deshalb erst nach einem gründlichen Studium der stereochemischen Möglichkeiten die Reaktionsfolge fest, meistens unter Berücksichtigung von deren Konvergenz und Wirtschaftlichkeit.

Im vorliegenden Aufsatz soll dieser praktische Gesichtspunkt der organisch-präparativen Synthese asymmetrischer Verbindungen behandelt werden.

Außer auf Beispiele aus der Literatur stützen wir uns in vielen Fällen auf Untersuchungen, die wir im Forschungszentrum der Fa. Roussel-Uclaf seit fast zehn Jahren bei der Totalsynthese von Steroiden ausgeführt haben [1], wobei die praktische Verwertung der Mes-

sung des optischen Zirkulardichroismus [2,3] zur Lösung mancher sterischer Fragen beitrug.

## I. Stereoselektive Bildung chiraler Kohlenstoffatome [\*]

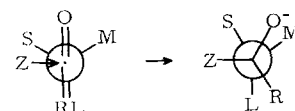
Asymmetrische Zentren entstehen meistens bei der Überführung trigonaler Kohlenstoffatome von Carbonyl-, Enol- und Enamingruppen sowie von isolierten und konjugierten olefinischen Doppelbindungen in tetragonale Kohlenstoffatome.

Um die Stereochemie solcher Umwandlungen vorauszusagen, müssen die folgenden Faktoren berücksichtigt werden:

- Konformation des Ausgangsmoleküls,
  - sterische Zugänglichkeit des Reaktionspartners,
  - Energieinhalt der Übergangszustände und
  - Stabilität des Reaktionsproduktes.
- Besondere Möglichkeiten bieten
- indirekte Methoden.

### a) Konformation des Ausgangsmoleküls

Die Bedeutung der Konformation des Ausgangsmoleküls wird durch die halbempirische Regel von *Cram* [4] unterstrichen, nach der das im Produkt vorherrschende Isomere durch einen Angriff von der am wenigsten behinderten Seite entsteht; also nach Schema 1, wenn sich eine Carbonylgruppe bereits zwischen den beiden kleineren Substituenten befindet.



Schema 1. Zusammenhang zwischen Angriffsrichtung und Größe der Substituenten bei Ketonen. S = kleiner, M = mittlerer, L = großer Substituent.

[\*] Prof. Dr. L. Velluz, Dr. J. Valls und Dr. J. Mathieu  
Centre de Recherches Roussel-Uclaf  
35 Boulevard des Invalides  
Paris VII (Frankreich)

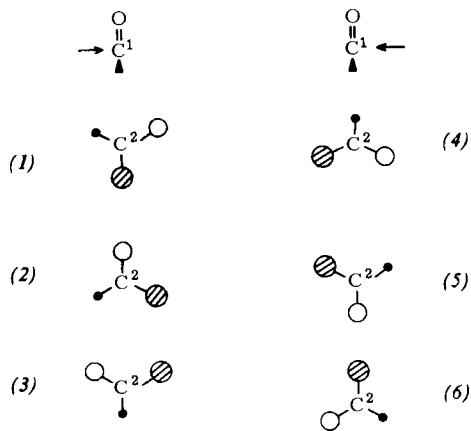
[1] L. Velluz, J. Valls u. G. Nominé, *Angew. Chem.* 77, 185 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 181 (1965).

[2] L. Velluz u. M. Legrand, *Angew. Chem.* 73, 603 (1961).

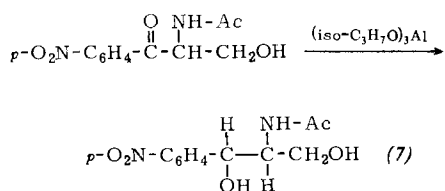
[3] L. Velluz u. M. Legrand, *Angew. Chem.* 77, 842 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 838 (1965).

[\*] Zur Definition des Wortes „chiral“ vgl. R. S. Cahn, C. Ingold u. V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413 (1966), dort Anmerkung auf S. 415; *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 385 (1966), dort S. 386.

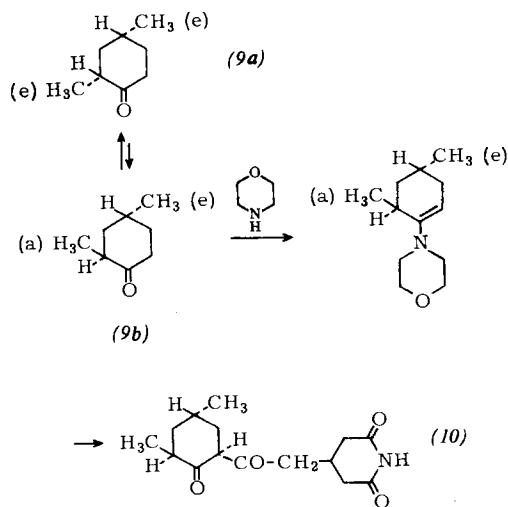
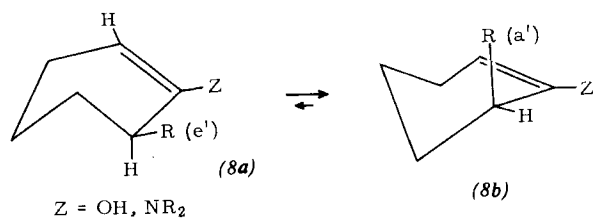
Betrachtet man die sechs hauptsächlichen Konformationstypen einer Carbonylgruppe, deren  $\alpha$ -ständiges Kohlenstoffatom drei verschieden große Substituenten trägt, so kann man annehmen, daß ein Angriff auf die Konformationen (2) und (3) von der am wenigsten behinderten Seite her das gleiche Isomere liefert wie ein Angriff auf die Konformation (1), während das andere Epimere durch einen Angriff auf eine der Konformationen (4), (5) oder (6) unter den gleichen Bedingungen entsteht.



Die Regel von *Cram* muß bekanntlich modifiziert werden, wenn ein Substituent den Reaktionspartner komplex bindet und dadurch im Augenblick der Reaktion eine bestimmte Konformation erzwingt<sup>[4-7]</sup>. Dieser Einfluß begünstigt z.B. bei der Synthese von Chloramphenicol die Bildung einer Zwischenstufe (7) in *threo*-Form<sup>[8]</sup>.



Bei cyclischen Verbindungen, speziell bei *exo*- oder *endo*-cyclischen Enolen, haben *Johnson* und *Malhotra* ebenfalls die Bedeutung der Anfangskonformation eines Moleküls aufgezeigt<sup>[9, 10]</sup>. In den Strukturen des Typs (8) führt die sterische Wechselwirkung zwischen R und Z zu einer Konformationsänderung, bei welcher der Rest R in die axiale Stellung gelangt. Diese Erscheinung wurde bei der Totalsynthese von Cycloheximid-Antibiotica wie (10) ausgenutzt, bei der die endgültige Konfiguration aus der Acylierung eines Enamins in der Halbsesselkonformation des Typs (8b) hervor-



geht<sup>[11, 12]</sup>. Diese (8b) entsprechende Form (9b) entstand bei einer vorübergehenden Epimerisierung der 2-ständigen Methylgruppe aus der  $\alpha$ -äquatorialen Stellung in die  $\beta$ -axiale Stellung.

#### b) Sterische Zugänglichkeit des Reaktionspartners

Den Einfluß sterischer Faktoren bei der Annäherung der Reaktionspartner untersuchten besonders *Barton* und *Dauben*. Er bleibt jedoch selbst in solch einfachen Fällen wie bei den Cyclohexanonen ein schwieriges und oft diskutiertes Problem<sup>[1, 13-16]</sup>. Vom präparativen Standpunkt her ist aber die sterische Zugänglichkeit einer Molekülseite eines der sichersten Mittel, um die Richtung eines Angriffs zu bestimmen. Bei Carbonylverbindungen erlaubt der Unterschied der Zugänglichkeit verschiedener Seiten selektive Reaktionen, wie sie zum Beispiel während einer Reduktion bei der Synthese von Chrysanthenol (11)<sup>[17]</sup> oder während einer Äthinylierung zu einem Zwischenprodukt (12) bei einer Strychninsynthese<sup>[18]</sup> vorkommen. An olefinischen Doppelbindungen macht sich dieser sterische Faktor bei *cis*-Reaktionen wie während der stereoselektiven Hydroborierung zu einem Zwischen-

[4] D. J. Cram u. F. A. Abd Elhafez, J. Amer. chem. Soc. 74, 5828 (1952).

[5] D. J. Cram u. K. R. Kopecky, J. Amer. chem. Soc. 81, 2748 (1959).

[6] J. H. Stocker, P. Sidisunthorn, B. M. Benjamin u. C. J. Collins, J. Amer. chem. Soc. 82, 3913 (1960).

[7] J. Sicher, M. Svoboda, M. Hrdá, J. Rudinger u. F. Šorm, Collect. Czechoslov. Commun. 18, 487 (1953).

[8] L. M. Long u. H. D. Troutman, J. Amer. chem. Soc. 71, 2473 (1949).

[9] F. Johnson u. S. K. Malhotra, J. Amer. chem. Soc. 87, 5492 (1965); S. K. Malhotra u. F. Johnson, *ibid.* 87, 5493 (1965).

[10] S. K. Malhotra u. F. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 87, 5513 (1965).

[11] F. Johnson, N. A. Starkovsky, A. C. Paton u. A. A. Carlson, J. Amer. chem. Soc. 86, 118 (1964).

[12] H. J. Schaeffer u. V. K. Jain, J. org. Chemistry 29, 2595 (1964).

[13] D. H. R. Barton, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027.

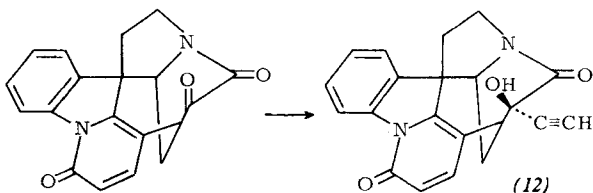
[14] W. G. Dauben, G. J. Fonken u. D. S. Noyce, J. Amer. chem. Soc. 78, 2579 (1956).

[15] A. V. Kamernitzky u. A. A. Akhrem, Tetrahedron 18, 705 (1962).

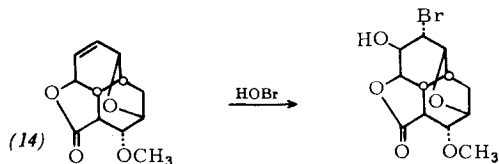
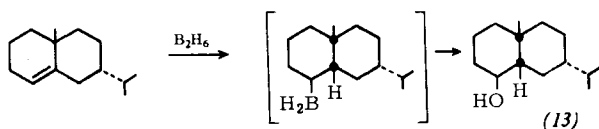
[16] J. C. Richer, J. org. Chemistry 30, 324 (1965).

[17] J. J. Hurst u. G. H. Whitham, J. chem. Soc. (London) 1960, 2864.

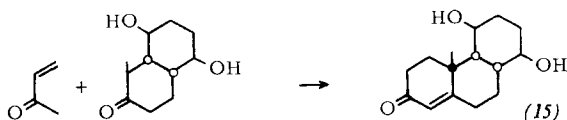
[18] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker u. K. Schenker, Tetrahedron 19, 247 (1963).



produkt (13) einer Valeranonsynthese bemerkbar. Die Unzugänglichkeit der  $\alpha$ -Seite bestimmt wegen des axialen Isopropylrestes die Angriffsrichtung<sup>[19]</sup>. Der sterische Faktor wirkt sich auch bei *trans*-Reaktionen aus. Bei der Reserpinsynthese<sup>[20]</sup> z.B. ist die konkave Seite des gefalteten Moleküls (14) behindert, so daß der Angriff an der konvexen Seite erfolgt.

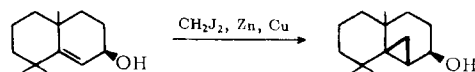


Die Faltung von Molekülen kann ebenfalls bei Reaktionen von Enolen richtungsbestimmend sein, wie es eine Synthese des Cortisons von *Sarett* illustriert, bei der die tricyclische Struktur (15) aus einem stereoselektiven Angriff dieses Typs hervorgeht<sup>[21]</sup>.

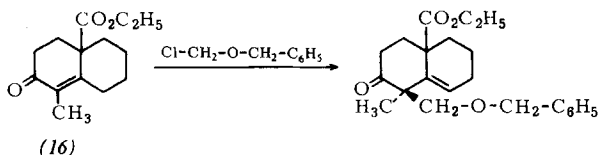


In Gegenwart polarer Substituenten kann sich das nicht erwartete Stereoisomere bilden, wenn die Polarität den sterischen Einfluß überspielt. Diese Erscheinung wurde von *Henbest* und anderen Autoren an der Reaktion von Olefinen mit Peroxysäuren<sup>[22-24]</sup> oder

mit Carbenen<sup>[25-28]</sup> untersucht. Sie wird in einem wichtigen Schritt der Synthese des Thujopsens angewendet<sup>[29]</sup>.



Ein vergleichbares Beispiel von Hydroxylassistenz wendete *Woodward* an, um ein Zwischenprodukt bei der Strychninsynthese von der weniger zugänglichen Seite her zu reduzieren<sup>[18]</sup>. Ein weiteres Beispiel ist die Inversion der Alkylierungsrichtung an einem bicyclischen Derivat (16) unter dem dirigierenden Einfluß einer Äthoxycarbonylgruppe<sup>[30]</sup>.



### c) Energiegehalt der Übergangszustände

Verschiedenen Annäherungsrichtungen der Reaktionspartner entsprechen verschiedene Übergangszustände. Die Struktur des energetisch begünstigten Zustandes determiniert oft die Stereochemie des Angriffs. In Übereinstimmung mit dem Prinzip von *Curtin* und *Hammett* ist dieser Einfluß im allgemeinen größer als der der Anfangskonformation des Moleküls.

Die Form der Übergangszustände für Umsetzungen an ungesättigten Funktionen ist zu unbekannt, um eine detaillierte Analyse zu gestatten. Zu wenig bekannt ist vor allem das Ausmaß der Hybridisierung der Atome, das sowohl dem im trigonalen Ausgangszustand als auch dem im tetragonalen Endzustand nahekommen kann.

Trotz dieser Schwierigkeiten lassen sich jedoch einige Aussagen machen<sup>[1]</sup>. Das Energieniveau der Übergangszustände steht unter dem Einfluß von stereoelektronischen Faktoren (die die Folge der maximalen Überlappung der reagierenden Orbitale sind) sowie von sterischen und polaren Wechselwirkungen, die interne Spannungen sowie Änderungen von dihedralen Winkeln hervorrufen.

Auf diese Weise spielen die sterischen Wechselwirkungen auf dem Niveau des Übergangszustandes von Hydroxy-alkylierungen acyclischer Verbindungen gemäß einem Schema ineinander, dessen Allgemeingültigkeit *Toromanoff* erkannt hat<sup>[31]</sup>.

[19] J. A. Marshall, W. I. Fanta u. G. L. Bundy, *Tetrahedron Letters* 1965, 4807.

[20] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. S. Frey u. R. W. Kierstead, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2023 (1956).

[21] G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler u. L. H. Sarett, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 422 (1953).

[22] H. B. Henbest, *Proc. chem. Soc. (London)* 1963, 159.

[23] H. B. Henbest, B. Nicholls, W. R. Jackson, R. A. L. Wilson, N. S. Crossley, M. B. Meyers u. R. S. MacElhinney, *Bull. Soc. chim. France* 1960, 1365.

[24] K. Takeda, K. Hamamoto, K. Sasaki, N. Maezono u. A. Murabayashi, *Steroids* 2, 27 (1963).

[25] S. Winstein u. J. Sonnenberg, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3235 (1961).

[26] W. G. Dauben u. G. H. Berezin, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 468 (1963).

[27] J. J. Sims, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 3511 (1965); T. Hanafusa, L. Birladeanu u. S. Winstein, *ibid.* 87, 3510 (1965).

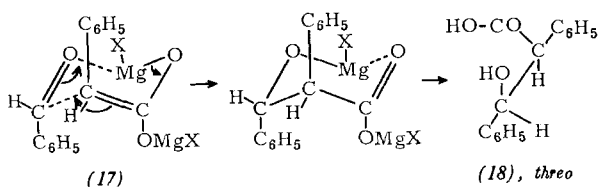
[28] R. Ginsig u. A. D. Cross, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 4629 (1965).

[29] W. G. Dauben u. A. C. Ashcraft, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3673 (1963).

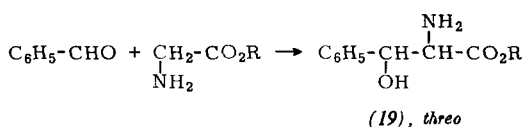
[30] C. L. Graham, F. J. MacQuillin u. P. L. Simpson, *Proc. chem. Soc. (London)* 1963, 136.

[31] E. Toromanoff, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1190.

Ein Beispiel dafür ist die Kondensation der Grignardverbindung des Enolats der Phenyllessigsäure mit Benzaldehyd, bei welcher der Übergangszustand (17) mit dem größtmöglichen Abstand der beiden Phenylgruppen voneinander begünstigt ist und zum *threo*-Isomeren (18) führt [32].



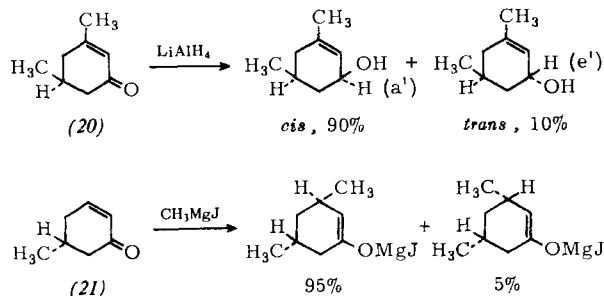
Diese Anschauungen sind auch auf die Kondensationen aromatischer Aldehyde mit Glycinderivaten (Natriumsalzen oder Estern) anwendbar, bei welcher Derivate (19) des Phenylserins entstehen [33-35]. Eine solche Kondensation kommt bei einer Chloramphenicol-Synthese vor [36, 37].



Während unserer Untersuchungen cyclischer Verbindungen präzisierten *Valls* und *Toromanoff* die bereits von *Corey* [38] beschriebene Stereochemie der Angriffe auf Olefine und Cyclohexan-Enole unter Berücksichtigung der Konformationen der Übergangszustände und der bei ihnen vorkommenden vielfältigen Wechselwirkungen. Bekanntlich hat diese Untersuchung zu den Begriffen „antiparalleler“ und „paralleler“ Angriff geführt [1, 39]. Diese Angriffe spielen bei der Totalsynthese von Steroiden eine Rolle, und zwar vor allem bei der Ausbildung der asymmetrischen Zentren an den Kohlenstoffatomen 10 und 13 [1].

Die Alkylierung am C-13 der D-Homo-18-nor-steroidstrukturen, die bei der Synthese des Hydrochrysens von *Johnson* untersucht wurde, zeigt insbesondere, daß die Stereochemie durch Beeinflussung der Konformation des Übergangszustandes kontrolliert werden kann. Dieser Effekt wird hier mit Hilfe einer in den Ring C eingeführten Doppelbindung erreicht. Die Ergebnisse können leicht anhand der von *Bucourt* theoretisch abgeleiteten Begriffe interpretiert werden [1]. Noch wichtiger ist die stereochemische Kontrolle der Übergangszustände für 1,4- oder 1,2-Additionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen, wie sie *Toromanoff* beschrieb [40, 41]. Ein Beispiel ist die 1,2-Addition von Wasserstoff an 3,5-Dimethyl-2-cyclo-

hexen-1-on (20), die überwiegend zum *cis*-Isomeren führt (antiparalleler Angriff) [42] sowie die 1,4-Addition von Methylmagnesiumjodid an 5-Methyl-2-cyclohexen-1-on (21) [43], bei der der senkrechte, antiparallele Angriff der stabilsten Briefumschlag-Form [\*] (Methyl äquatorial) den Zugang zu einem Enolat in der Halbsesselform begünstigt. Die Stereochemie vieler angulärer Alkylierungen von polycyclischen Verbindungen dieses Typs kann ähnlich interpretiert werden.



#### d) Stabilität des Reaktionsproduktes

Die verschiedenen Faktoren, die die Konformation der angegriffenen Verbindung, die Art der Annäherung des Reaktionspartners und die Energie des Übergangszustandes beeinflussen, determinieren ein Primärprodukt, dessen sterischer Bau keineswegs dem des thermodynamisch stabilsten Isomeren entsprechen muß. Wenn die Struktur dieses „thermodynamischen“ Isomeren von der des primären „kinetischen“ Produktes verschieden ist, müssen die Reaktionsbedingungen berücksichtigt werden. Bei einer reversiblen Reaktion und bei Bedingungen, die zu einem Gleichgewicht führen, wird sich das „kinetische“ Produkt in das „thermodynamische“ Isomere umlagern, welches dann tatsächlich isoliert wird [1]. Auf diesen Aspekt der Epimerisierung wird in Abschnitt III eingegangen.

#### e) Indirekte Methoden

Ein Syntheseprinzip, welches auch stereochemisch komplizierte Moleküle herzustellen gestattet, besteht darin, die asymmetrischen Kohlenstoffatome in eine steife polycyclische Struktur einzubauen und die überzähligen Ringe im geeigneten Augenblick zu öffnen. Diese Methode ist deswegen so vorteilhaft, weil gewisse Cyclisierungsreaktionen höchst stereoselektiv verlaufen, z.B. die Diensynthese und die Cyclisierung von Polyenen.

So werden bei der Totalsynthese des Reserpins nach *Woodward* [20] die Anordnungen der fünf asymmetrischen Zentren der monocyclischen Verbindung (24), des Schlüsselproduktes der Synthese, durch Überführung des aus einer Diensynthese hervorgegangenen bicyclischen Derivates (22) in die Verbindung (23) erzeugt, deren zusätzlicher Ring dann geöffnet wird.

[42] G. Asato, Dissertation, Purdue University 1961; Dissertation Abstr. 22, 2186 (1962).

[43] N. L. Allinger u. C. K. Riew, Tetrahedron Letters 1966, 1269.

[\*] Zur Bezeichnung: Briefumschlag-Form siehe: H. H. Lau, Angew. Chem. 73, 423 (1961).

[32] H. E. Zimmerman u. M. D. Traxler, J. Amer. chem. Soc. 79, 1920 (1957).

[33] I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin u. Z. Welvert, Bull. Soc. chim. France 1955, 140.

[34] K. N. F. Shaw u. S. W. Fox, J. Amer. chem. Soc. 75, 3417, 3421 (1953).

[35] E. D. Bergmann, H. Bendas u. E. Krakauer, J. chem. Soc. (London) 1954, 1064.

[36] J. Controulis, M. C. Rebstock u. H. M. Crooks jr., J. Amer. chem. Soc. 71, 2463 (1949).

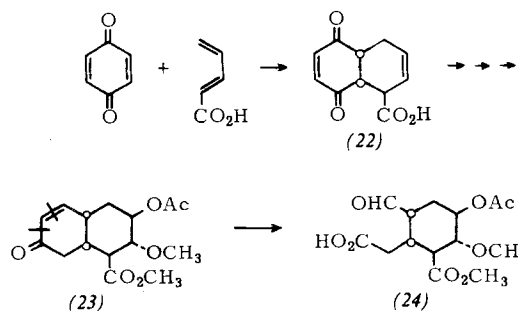
[37] G. Carrara u. G. Weitnauer, Gazz. chim. ital. 79, 856 (1949).

[38] E. J. Corey u. R. A. Sneed, J. Amer. chem. Soc. 78, 6269 (1956).

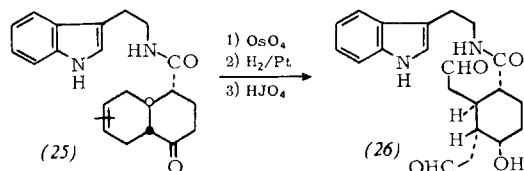
[39] J. Valls u. E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1961, 758.

[40] E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1962, 708.

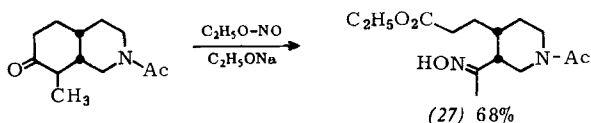
[41] E. Toromanoff, Bull. Soc. chim. France 1966, 1445.



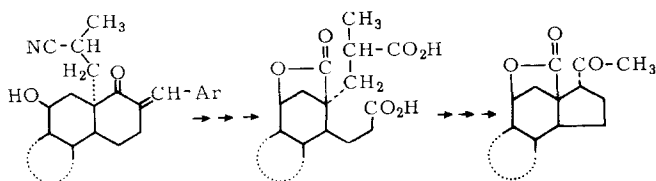
Andere Synthesen von Alkaloiden benutzen dieses Reaktionsschema ebenfalls. Bei einer Yohimbinsynthese von *Van Tamelen*<sup>[44]</sup> wird die für die Bildung der Ringe C, D und E nötige Zwischenstufe (26) durch oxidative Spaltung des Derivates (25) erhalten.



Die Synthese des Chinins<sup>[45]</sup> benutzt ein analoges Beispiel: die Bildung der monocyclischen Verbindung (27) mit zwei *cis*-ständigen Seitenketten.



Auf dem Steroidgebiet wird diese Methode zur Konstruktion der C,D-*trans*-Hydrindanstruktur aus C,D-*trans*-Dekalinderivaten angewendet. Als Beispiel diente die Hydrochrysen-synthese von *Johnson* (vgl. Abschnitt Ic)<sup>[46]</sup> und eine Aldosteronsynthese<sup>[46]</sup>, in der ein Kohlenstoffatom der 13- $\alpha$ -ständigen Kette in den Fünfring eingefügt wird.



Ein ähnliches Beispiel ist die indirekte Methode zur Einfügung einer Carboxyfunktion in eine angulare Stellung bei der Synthese eines Podocarpanon-Derivates<sup>[47]</sup>.

## II. Racematspaltung

Bei der Synthese eines Naturproduktes ist es ein Hauptproblem, ausschließlich die in der Natur vorkommende Form der gewünschten Verbindung zu er-

[44] E. E. Van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm u. P. E. Aldrich, J. Amer. chem. Soc. 80, 5006 (1958).

[45] R. B. Woodward u. W. von E. Doering, J. Amer. chem. Soc. 67, 860 (1945).

[46] W. S. Johnson, J. C. Collins, R. Pappo u. M. B. Rubin, J. Amer. chem. Soc. 80, 2585 (1958).

[47] R. F. Church, R. E. Ireland u. J. A. Marshall, J. org. Chemistry 31, 2526 (1966).

halten. Für die präparativen Racemattrennungen sind alle drei bekannten Wege eingeschlagen worden (vgl. dazu<sup>[48-56]</sup>):

- Methoden ohne asymmetrische Hilfsstoffe,
- Methoden mit Bildung und Trennung von Diastereomeren und
- Methoden mit milden selektiven Reaktionen.

### a) Methoden ohne asymmetrische Hilfsstoffe

Die Methode der selektiven Kristallisation wurde für die Trennung der Adrenalin-<sup>[57]</sup> und Histidinsteroisomeren<sup>[58]</sup> verwendet. Die Methode des Mitreißens<sup>[\*]</sup>, die nicht auf äußere Keime anspricht, gewährt eine Sicherheit und Reproduzierbarkeit, die der Impfmethode fehlt. Die Methode des Mitreißens empfehlen *Velluz*, *Amiard* und *Joly* für die Trennung der racemischen Base des Chloramphenicols<sup>[59]</sup>. Trotz gewisser Beschränkungen infolge der Löslichkeits-eigenschaften des Produktes<sup>[60]</sup> hat die Methode andere Anwendungen gefunden, wie bei der Racematspaltung von Threonin<sup>[61]</sup> und anderer Aminosäuren<sup>[62,63]</sup>.

### b) Methoden mit Bildung und Trennung von Diastereomeren

Viel allgemeiner anwendbar und seit *Pasteur* bekannt ist die Bildung und Trennung von Diastereomeren mit Hilfe von aktiven Säuren oder Basen. *Pasteur* verwendete 1853 Cinchotoxin zur Trennung der optischen Isomeren der Weinsäure und gab damit ein Beispiel der Racematspaltung mit Hilfe einer Alkaloidbase<sup>[64]</sup>.

[48] F. Ebel in K. Freudenberg: Stereochemie. F. Deuticke, Leipzig-Wien 1933, S. 553.

[49] L. Velluz, Substances Naturelles de Synthèse 9, 119 (1954).  
[50] L. Eliel: Stereochemistry of carbon compounds. Mc Graw-Hill, New York 1962, S. 31.

[51] W. Theilacker in Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, Band IV-2, S. 505.

[52] A. W. Ingersoll, Org. Reactions 2, 376 (1944).

[53] J. P. Greenstein: Advances Protein Chem. 9, 121 (1954).

[54] R. L. Shriner, R. Adams u. C. S. Marvel in H. Gilman et al.: Organic Chemistry. Wiley, New York 1945, Bd. I, S. 214.

[55] R. M. Secor, Chem. Reviews 63, 297 (1963).

[56] M. Delépine in V. Grignard: Traité de chimie organique. Masson & Cie., Paris 1935, Band 1, S. 843.

[57] E. Calzavara, Franz. Pat. 763374 (30. April 1934); Chem. Abstr. 28, 5472 (1934).

[\*] Beschreibung der Methode: siehe [60].

[58] R. Duschinsky, Chem. and Ind. 12, 10 (1934); in: Festschrift Emil Borell, Hoffmann-La Roche & Co., Basel 1936, S. 375.

[59] L. Velluz, G. Amiard u. R. Joly, Bull. Soc. chim. France 1953, 342.

[60] G. Amiard, Experientia 15, 38 (1959); Chem. Zbl. 1962, 16972.

[61] G. Amiard, Bull. Soc. chim. France 1956, 447.

[62] K. Harada, Nature (London) 206, 1354 (1965); Bull. chem. Soc. Japan 38, 1552 (1965).

[63] T. Ogawa u. T. Akashi, Jap. Pat. 422/1956; Chem. Abstr. 51, 5821i (1957).

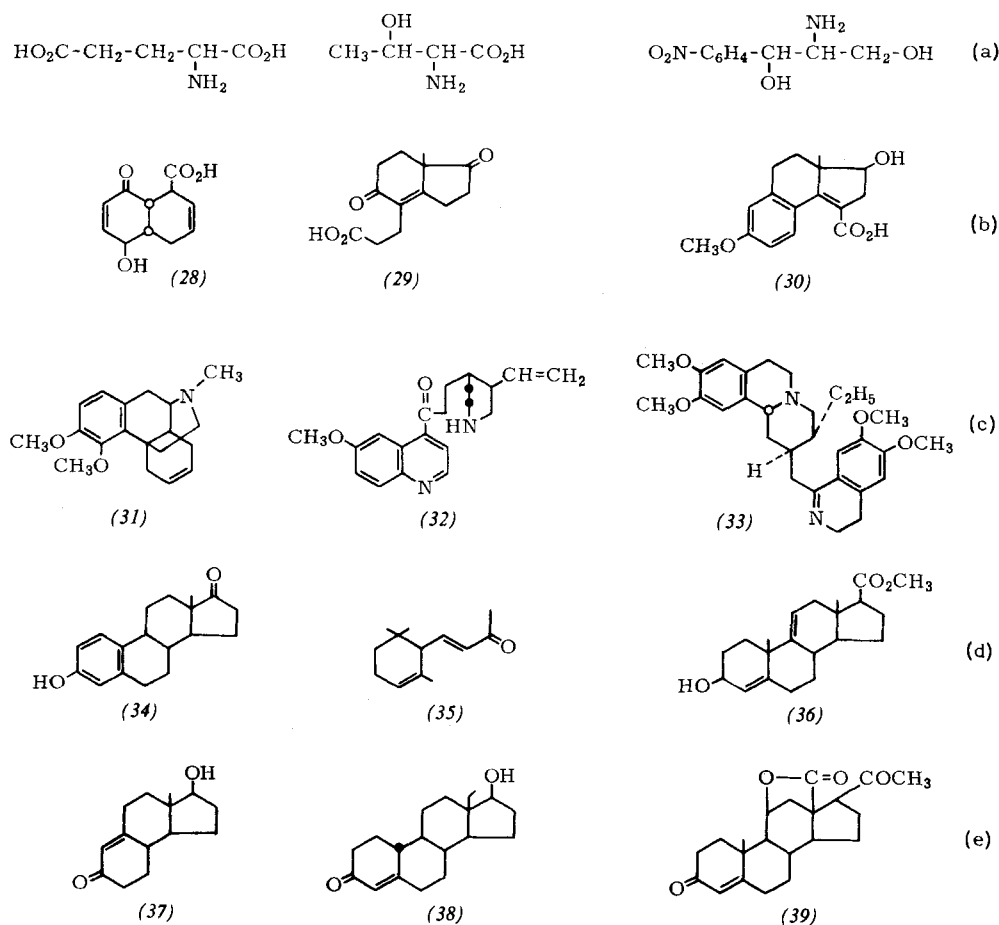
[64] L. Pasteur, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 37, 162 (1853).

Dieses Grundprinzip ist in mehr als einem Jahrhundert unzählige Male variiert worden, sei es für Laboratoriumsmethoden oder für industrielle Synthesen. Ephedrin und ein basisches Zwischenprodukt der Chloramphenicolsynthese sind wertvoll für die Spaltung der Zwischenstufen (28)–(30) bei der Totalsynthese von Reserpinderivaten [65] und Steroidhormonen [66,67] in Großansätzen (s. Schema 2).

Die Spaltung mit Hilfe einer aktiven Säure beruht auf dem gleichen Prinzip, doch man findet in der Natur weniger aktive Säuren als Alkaloide. Außer der Weinsäure, die seit langem die Spaltung von Cocain [68] oder Adrenalin [69] erlaubt, verwendet man hauptsächlich Dibenzoylweinsäure zur Spaltung der Zwischen-

produkte (31)–(33) am Ende der Totalsynthesen des Morphins [70], des Chinins [45] bzw. des Emetins [71].  $\beta$ -Camphersulfonsäure dient zur Spaltung von Spartein [72] und des freienamins von Chloramphenicol [36]. Diese allgemeinen Methoden sind jedoch nicht immer einfach anzuwenden.

Falls eine Salzbildung nicht möglich ist, kann man versuchen, diastereomere Ester oder Hydrazone herzustellen. So wird synthetisches Östron (34) über seine Verbindung mit Menthoxyessigsäure gespalten [73]. Menthylcarbazat erlaubt die Racematspaltung von  $\alpha$ -Jonon (35) [74].  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen liefern ziemlich stabile Immoniums Salze, die dann mit Hilfe von Camphersulfonsäure gespalten



Schema 2. Beispiele für Racematspaltungen.

(a) Ohne Hilfsreagens (Animpfen, Mitreißen).

(b) Mit basischem Reagens. (28) und (29): Spaltung mit Ephedrin; (30): Spaltung mit L-(+)-threo-1-(p-Nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol.

(c) Mit saurem Reagens. (31)–(33): Spaltung mit Dibenzoylweinsäure.

(d) Mit verschiedenen Derivaten. (34): Spaltung mit Menthoxyessigsäure; (35): Spaltung mit Menthylcarbazat; (36): Spaltung mit Digitonin.

(e) Auf mikrobiologischem Wege. (37): Spaltung mit *Pseudomonas testosteroni*; (38): Spaltung mit *Corynebacterium simplex*; (39): Spaltung mit *Ophiobolus herpotrichus*.

[65] L. Velluz, G. Muller, R. Joly, G. Nominé, J. Mathieu, A. Ailais, J. Warnant, J. Valls, R. Bucourt u. J. Jolly, Bull. Soc. chim. France 1958, 673.

[66] L. Velluz, G. Nominé, J. Mathieu, E. Toromanoff, D. Bertin, J. Tessier u. A. Pierdet, C. R. heb. Séances Acad. Sci. 250, 1084 (1960).

[67] L. Velluz, G. Nominé, G. Amiard, V. Torelli u. J. Cérède, C. R. heb. Séances Acad. Sci. 257, 3086 (1963).

[68] R. Willstätter, O. Wolfes u. H. Mäder, Liebigs Ann. Chem. 434, 111 (1923).

[69] F. Flächer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 58, 189 (1908).

[70] M. Gates u. G. Tschudi, J. Amer. chem. Soc. 74, 1109 (1952); 78, 1380 (1956).

[71] A. R. Battersby u. J. C. Turner, Chem. and Ind. 1958, 1324; J. chem. Soc. (London) 1960, 717.

[72] N. J. Leonard u. R. E. Beyler, J. Amer. chem. Soc. 72, 1316 (1950).

[73] G. Anner u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 31, 2173 (1948).

[74] H. Sobotka, E. Bloch, H. Cahnmann, E. Feldbau u. E. Rosen, J. Amer. chem. Soc. 65, 2061 (1943).

werden können [75]. Manchmal kann man die Bildung von Molekülkomplexen ausnutzen, wie diejenigen des Digitonins, die dann die Spaltung des synthetischen Steroids (36) gestatten [76].

### c) Methoden mit milden selektiven Reaktionen

Die selektiven Methoden, bei denen sich ein Enantiomeres allein oder wenigstens überwiegend mit einem optisch aktiven Reagens umsetzt, finden nur wenig Anwendung, obwohl *Marckwald* [77] schon 1899 beschrieb, daß sich (-)-Menthol vorzugsweise mit dem rechtsdrehenden Enantiomeren der Mandelsäure umsetzt. Immerhin sind hochspezifische Enzyme im Steroidgebiet eingesetzt worden, um praktisch nur eines der beiden Enantiomeren von tricyclischen Intermediärprodukten wie (37) [78] und tetracyclischen Derivaten wie (38) [79] oder (39) [80] umzuwandeln.

## III. Konfigurationsänderungen

Es gibt zwei Arten von Konfigurationsumkehr. Meistens ist es notwendig, ein Diastereomeres in ein anderes Diastereomeres zu überführen (Epimerisierung), oder den nicht gewünschten optischen Antipoden nach einer Racematspaltung zu isomerisieren (Racemisierung).

### a) Epimerisierungen

Während einer Synthese kann es vorkommen, daß sich ein Diastereomeres mit einer anderen als der erwarteten Konfiguration an einem oder mehreren asymmetrischen Zentren bildet. Dieses Hindernis wird oft durch eine passende Konfigurationsänderung behoben. Solche Epimerisierungen sind vor allem bei reversiblen Reaktionen leicht durchführbar, wenn es sich darum handelt, ein unter kinetischen Bedingungen gebildetes Isomeres in sein thermodynamisch stabileres Isomeres umzuwandeln (vgl. Abschnitt Id). In diesem Falle genügt es, Gleichgewichtsbedingungen herbeizuführen.

Die Epimerisierung beginnt allgemein mit einem tetragonalen asymmetrischen Kohlenstoffatom, verläuft über den trigonalen Zustand und kehrt zum stabileren tetragonalen Zustand zurück. Diese Reaktionsfolge läßt sich durch Keto-Enol-Tautomerie, durch Oxidoreduktion oder durch Ringspaltung-Ringschluß ent-

[75] *W. R. Adams, O. L. Chapman, J. B. Sieja u. W. J. Welstead Jr.*, J. Amer. chem. Soc. 88, 162 (1966).

[76] *R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler u. W. M. McLamore*, J. Amer. chem. Soc. 74, 4223 (1952).

[77] *W. Marckwald u. A. McKenzie*, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 2130 (1899).

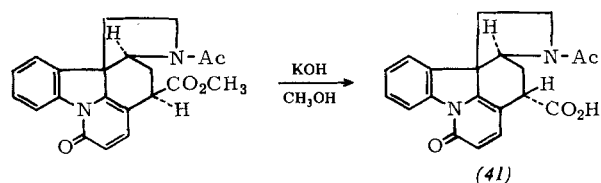
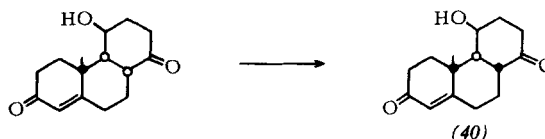
[78] *C. J. Sih u. K. C. Wang*, J. Amer. chem. Soc. 85, 2135 (1963).

[79] *G. Greenspan, L. L. Smith, R. Rees, T. Foell u. H. E. Alburn*, J. org. Chemistry 31, 2512 (1966).

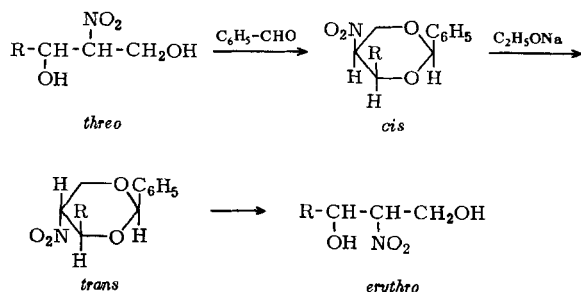
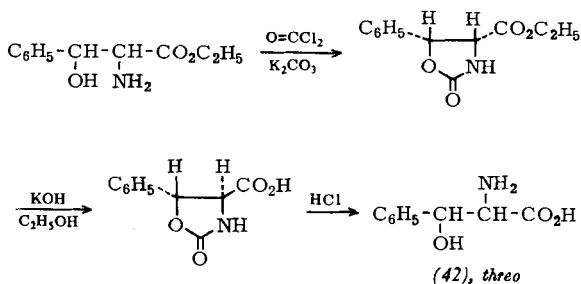
[80] *E. Vischer, J. Schmidlin u. A. Wettstein*, Experientia 12, 50 (1956).

weder direkt am kinetischen Produkt oder indirekt an einem seiner einfachen Derivate realisieren. Obgleich diese Umwandlungen fast immer zur stabilsten Struktur führen, ist es auch möglich, das weniger stabile Epimere aus dem stabileren Epimeren zu erhalten, wenn man die Konfigurationsumkehr an einem geeigneten Derivat vornimmt (vgl. Abschnitt Ia).

1. Die klassischen Epimerisierungen von Substituenten, die in  $\alpha$ -Stellung zu Carbonylgruppen stehen, durch Keto-Enol-Tautomerie werden hauptsächlich bei Totalsynthesen von Steroiden (40) [21] oder Alkaloiden (41) [18] angewendet.



Ähnlich können bewegliche Wasserstoffatome in Nachbarschaft zu einem Indolkern zu Gleichgewichten Anlaß geben. So wird Alloyohimban unter Säureeinwirkung zu Epialloyohimban [81] oder Reserpin zu 3-Isoserpin [82] epimerisiert. Eine ähnliche Erscheinung wurde bei der Synthese des Emetins ausgenutzt, um ineinander umwandelbare Diastereomere in Form unlöslicher Salze zu isolieren [83].



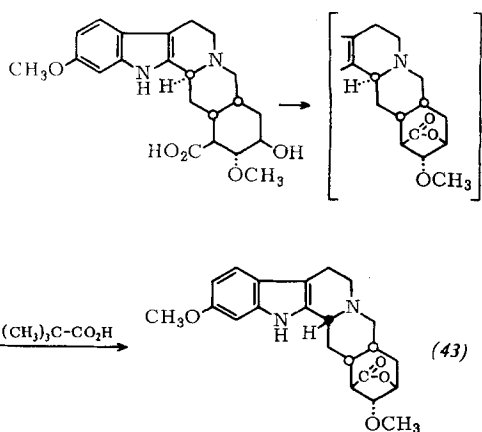
Die indirekte Epimerisierung durch Keto-Enol-Tautomerie eines einfachen Derivates des untersuchten Moleküls wird insbesondere bei den Derivaten des Phenyl-

[81] *E. Wenkert u. L. H. Liu*, Experientia 11, 302 (1955).

[82] *H. B. MacPhillamy, C. F. Huebner, E. Schlittler, A. F. St. André u. P. R. Ulshafer*, J. Amer. chem. Soc. 77, 4335 (1955).

[83] *J. H. Chapman, P. G. Holton, A. C. Ritchie, T. Walker, G. B. Webb u. K. D. E. Whiting*, J. chem. Soc. (London) 1962, 2471.

serins (Synthese des Chloramphenicols, z.B. Zwischenstufe (42))<sup>[84]</sup>, und bei der Synthese des Sphingosins nach *Grob*<sup>[85]</sup>, sowie bei Reserpinderivaten auf der Stufe eines intermediären Lactons angewendet (43)<sup>[86]</sup>.



Eine schwierigere Epimerisierung, bei der im Falle  $\alpha$ -substituierter Cyclohexanone ein Epimeres in das weniger stabile Isomere übergeführt wird, nutzt die begünstigte Konformation eines Enamin-Zwischenproduktes mit einem axialen Substituenten in  $\alpha$ -Stellung aus. Die milde Hydrolyse des Zwischenproduktes liefert das weniger stabile Keton-Epimere. Solche Umwege werden vor allem bei der Synthese von Antibiotica des Cycloheximid-Typs eingeschlagen (vgl. Abschnitt Ia).

2. Reversible Redoxreaktionen werden oft zu Epimerisierungen benutzt. So kann bei der Reduktion einer Carbonylgruppe durch Aluminiumalkoholate bei einem senkrechten Angriff auf die zugänglichere Seite eines Moleküls ein „kinetischer“ Alkohol entstehen, der in den „thermodynamischen“ Alkohol transformierbar ist. Analoge Gleichgewichtseinstellungen ergeben sich bei der Behandlung gewisser Alkohole mit einer Base, wobei ein Keton als Zwischenprodukt auftritt. Diese Erscheinung ist sowohl bei acyclischen als auch bei cyclischen Verbindungen seit langem bekannt. Beim Chloramphenicol wird dieses Prinzip angewendet, indem ein *L-erythro*-Derivat durch Permanganatoxidation mit anschließender Reduktion durch  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$  zum *D-threo*-Derivat epimerisiert wird<sup>[87]</sup>.

Ein bekanntes Beispiel bei einer cyclischen Verbindung ist die Epimerisierung des Yohimbins – die axiale 17-Hydroxygruppe wird äquatorial – unter dem Einfluß von *tert.*-Butylat<sup>[88]</sup>.

3. Die Reversibilität einiger Kondensationsreaktionen wird ebenfalls ausgenutzt, um asymmetrische Zentren in der Form zu erzeugen, die einer stabileren Gesamtstruktur entspricht. Die Reversibilität der Mannich-

[84] T. Inui, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 83, 493 (1962).

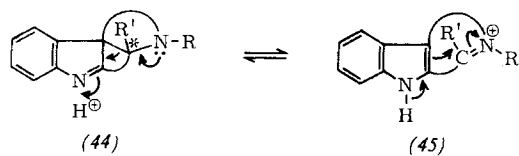
[85] C. A. Grob u. F. Gadiant, Helv. chim. Acta 40, 1145 (1957).

[86] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey u. R. W. Kierstead, Tetrahedron 2, 1 (1958).

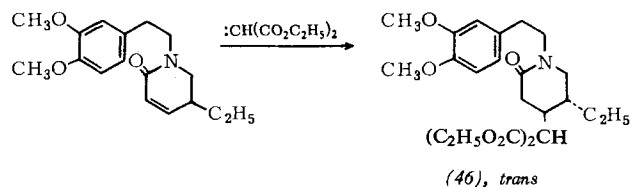
[87] L. Lévai, G. Fodor, K. Ritvay-Emandity, O. Fuchs u. A. Hajos, Chem. Ber. 93, 387 (1960).

[88] A. Le Hir u. E. W. Warnhoff, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 246, 1564 (1958).

reaktion ermöglicht zum Beispiel Äquilibrierungen des Typs (44)  $\rightleftharpoons$  (45) besonders bei Alkaloiden z.B. beim Strychnin<sup>[18]</sup>, beim Akuammicin<sup>[89]</sup> und beim Aspidospermin<sup>[90]</sup>.

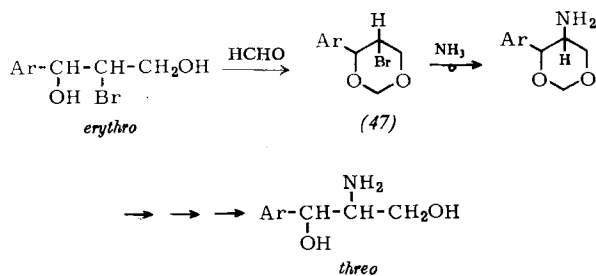


Ebenso erlaubt die Reversibilität der Michaelreaktion wie im Fall der Emetinsynthese<sup>[71]</sup> oft die Epimerisierung der primären „kinetischen“ Produkte (die aus 1,4- oder 1,6-Additionen hervorgegangen sind) zu stabileren Isomeren wie (46)<sup>[91–93]</sup>, das in 76 % Ausbeute entsteht.



4.  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionen können als indirekte Methoden zur Inversion eines Asymmetriezentrums angesehen werden. Hier können nur wenige Anwendungen genannt werden.

Beim Chloramphenicol wird der Übergang *erythro-threo* durch eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution eines cyclischen Zwischenproduktes (47) erreicht<sup>[94,95]</sup> oder besser durch eine intramolekulare Substitution während der Cyclisierung mit anschließender Ringöffnung<sup>[96]</sup>.



Ein weiteres Beispiel ist die neue Synthese des Cephalosporins C von *Woodward*, während der die Konfiguration eines Asymmetriezentrums im Zwischenprodukt (48) durch eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution geändert wird<sup>[97]</sup>.

[89] G. F. Smith u. J. T. Wrobel, J. chem. Soc. (London) 1960, 792.

[90] G. Stork u. J. E. Dolfini, J. Amer. chem. Soc. 85, 2872 (1963).

[91] R. A. Abramovitch u. D. L. Struble, Tetrahedron Letters 1966, 289.

[92] M. Yanagita, S. Inayama, M. Hirakura u. F. Seki, J. org. Chemistry 23, 690 (1958).

[93] J. W. Ralls, J. Amer. chem. Soc. 75, 2123 (1953).

[94] A. Terada, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 81, 1465 (1960); Chem. Abstr. 56, 5949 (1962).

[95] M. Nagawa u. Y. Murase, Takamine Kenkyujo Nempo 8, 1 (1956); Chem. Abstr. 52, 307 (1958).

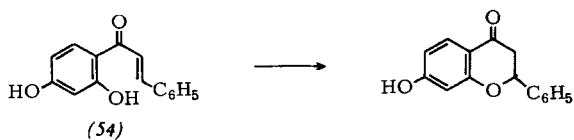
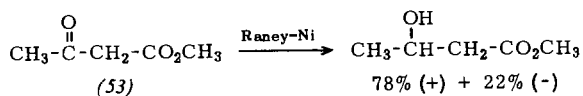
[96] J. Mathieu, A. Allais u. J. Valls: Cahiers de Synthèse Organique. Masson, Paris 1960, 1. Aufl., Bd. 6, S. 384.

[97] R. B. Woodward, Science (Washington) 153, 487 (1966).



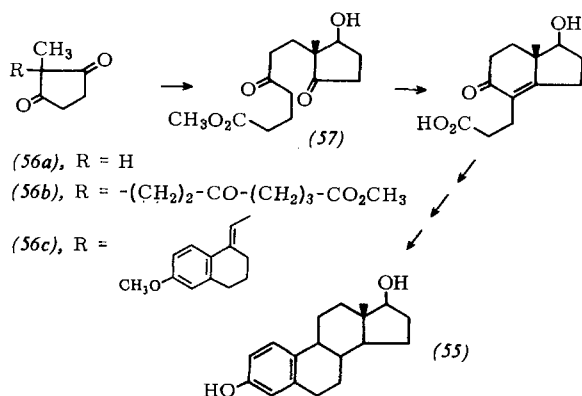


säuren vorbehandelt wurde [112]. Camphersulfonsäure erlaubt eine asymmetrische Cyclisierung eines Chalkons (54) [113].



Mit Chinin als Katalysator entstehen bei der Kondensation von Keten mit einem Alkohol bei niedriger Temperatur aktive Ester [114].

Besonders zu erwähnen ist die enzymatische Katalyse mit ihrer hohen Selektivität, die vor allem bei präparativen Reduktionen von Carbonylgruppen achiraler Moleküle eingesetzt wird. So kann man z.B. (-)-Mandelsäure aus Benzoylameisensäure [115] oder L-Äpfelsäure aus Oxalessäure [116] herstellen. Wir konnten zeigen, wie vorteilhaft die Verwendung enzymatischer Methoden für die Umsetzung prochiraler Zwischenprodukte [117] bei der Steroidtotalsynthese ist. Östradiol (55) ist so in präparativem Maßstab ohne Racematspaltung aus 2-Methylcyclopentan-1,3-dion (56a) zugänglich. Die Reduktion von (56b) durch *Rhizopus arrhizus* lieferte uns die Verbindung (57), deren beide asymmetrische Zentren bereits die Konfiguration des natürlichen Steroides besitzen [118]. Auf ähnliche Weise wird *Saccharomyces uvarum* zur Reduktion eines anderen analogen prochiralen Derivates (56c) verwendet [119].



[112] Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa u. S. Akabori, Bull. chem. Soc. Japan 36, 21 (1963); Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda u. S. Akori, ibid. 39, 361 (1966); Y. Izumi, S. Tatsumi u. M. Imaida, ibid. 39, 1087 (1966).

[113] H. Tatsuta, Bull. chem. Soc. Japan 16, 327 (1941); Chem. Abstr. 41, 4488 (1947).

[114] H. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. 634, 9 (1960).

[115] L. Rosenthaler, Z. Unters. Nahr. Genußmittel 20, 448 (1910).

[116] P. Mayer, Biochem. Z. 156, 300 (1925).

[117] V. Prelog, Pure appl. Chem. 9, 119 (1964).

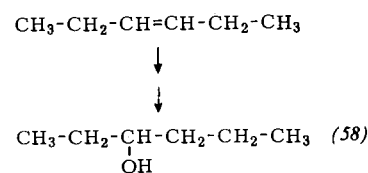
[118] P. Bellet, G. Nominé u. J. Mathieu, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 263-C, 88 (1966).

[119] H. Gibian, K. Kieslich, H. J. Koch, H. Kosmol, C. Rufner, E. Schröder u. R. Vössing, Tetrahedron Letters 1966, 2321.

Asymmetrische Reagentien sind hauptsächlich für die Reduktion von Carbonylverbindungen entwickelt worden. Schon 1946 erzielte Vavon günstige Ergebnisse mit Grignardverbindungen, die von Terpenen abgeleitet sind [120, 121]. Mosher [122] dehnte die Methode auf einfachere Grignardverbindungen wie 2-Methylbutylmagnesiumhalogenid aus. Die Übertragung der Asymmetrie von der Grignardverbindung auf das Carbonyl muß dabei im pseudocyclischen Übergangszustand stattfinden [123, 124].

Die Verwendung asymmetrischer Alkoholate bei der Meerwein-Ponndorf-Methode erlaubt ebenfalls asymmetrische Reduktionen. Das gleiche ist mit gemischten Alkoxyaluminiumhydriden möglich, die bei der Reaktion optisch aktiver Alkohole mit  $\text{LiAlH}_4$  entstehen. Nach Cervinka [125, 126] eignen sich allerdings nur Aminoalkohole.

Ein in diesem Zusammenhang besonders interessantes Reagens erhielt Brown durch Reaktion zweier  $\alpha$ -Pinenmoleküle mit  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  in Diglyme. Ein solches Molekül reagiert mit *cis*-3-Hexen äußerst stereoselektiv: nach der Oxidation der intermediären Borverbindung erreicht die optische Reinheit des gebildeten Alkohols (58) 91% [127, 128] (Ausbeute 81%).



## b) Indirekte asymmetrische Synthesen

Bei den indirekten Methoden wird an das Molekül mit dem trigonalen Kohlenstoffatom eine optisch aktive Hilfsverbindung angefügt, die nach der eigentlichen stereoselektiven Reaktion wieder abgespalten wird. McKenzie hat auf diese Art bereits 1904 Mandelsäure durch Veresterung von Benzoylameisensäure mit Menthol, Reduktion des Esters mit Aluminiumamalgam und Hydrolyse hergestellt [129].

Die Methode ist auf die Kondensationen von Grignardverbindungen mit  $\alpha$ -Ketoestern optisch aktiver

[120] G. Vavon, C. Riviere u. B. Angelo, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 222, 959 (1946); Chem. Abstr. 40, 4365 (1946).

[121] G. Vavon u. B. Angelo, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 224, 1435 (1947); Chem. Abstr. 41, 6221 (1947).

[122] H. S. Mosher u. E. LaCombe, J. Amer. chem. Soc. 72, 3994 (1950).

[123] R. MacLeod, F. S. Welch u. H. S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. 82, 876 (1960).

[124] W. M. Foley, F. J. Welch, E. M. LaCombe u. H. S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. 81, 2779 (1959).

[125] O. Cervinka, Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 1684 (1965).

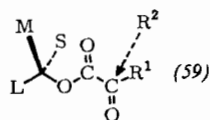
[126] O. Cervinka, S. Suchan u. B. Masar, Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 1693 (1965).

[127] H. C. Brown u. G. Zweifel, J. Amer. chem. Soc. 83, 486 (1961).

[128] G. Zweifel, W. R. Ayyangar u. H. C. Brown, J. Amer. chem. Soc. 84, 4342 (1962).

[129] A. McKenzie, J. chem. Soc. (London) 85, 1249 (1904).

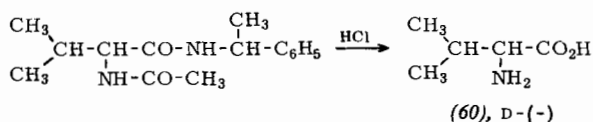
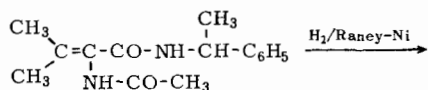
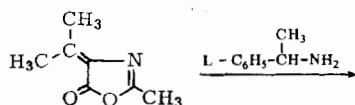
Alkohole ausgedehnt worden, doch erst die Arbeiten von *Prelog* [130] gestatteten eine Interpretation dieser Ergebnisse. Danach wird das Molekül von der am besten zugänglichen Seite der Konformation (59) selektiv angegriffen.



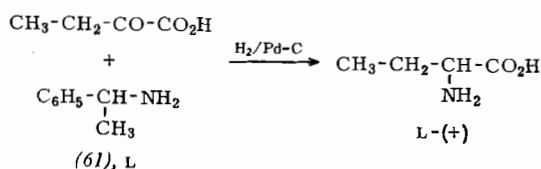
S = klein, M = mittel, L = groß

Die optische Ausbeute hängt vom Asymmetriegrad des induzierenden Alkohols ab. Sie erreicht 66 % im Falle des 1-(2,4,6-Tricycolhexylphenyl)äthanol.

Das gleiche allgemeine Prinzip wird auch zur Herstellung von optisch aktivem Valin (60) angewendet [131].



Eine elegante Aminosäuresynthese resultiert aus der Kondensation einer  $\alpha$ -Ketosäure mit L- $\alpha$ -Amino-äthylbenzol, der eine Hydrierung und eine Hydrogenolyse [132] folgen.



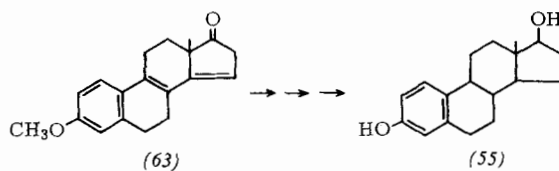
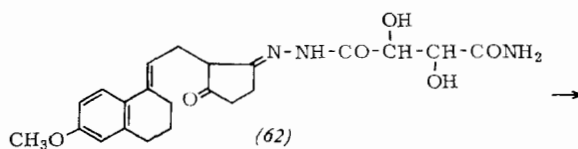
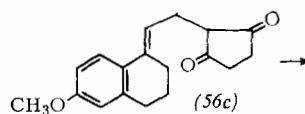
Schließlich kann man nach neueren Arbeiten [133] bei asymmetrischen Steroidtotalsynthesen im präparativen Maßstab die bevorzugte Bildung einer der beiden Verbindungen (62) ausnutzen, welche bei der Reaktion des Tartramid-säurehydrazids mit einer Carbonylgruppe des prochiralen (56c) entstehen. Ringschluß und Hydrolyse von (62) führen zum Derivat (63) mit natürlicher Konfiguration, welches danach durch klassische Methoden in Östradiol (55) transformierbar ist.

[130] *V. Prelog*, *Bull. Soc. chim. France* 1956, 987.

[131] *J. C. Sheehan* u. *R. E. Chandler*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4795 (1961).

[132] *R. G. Hiskey* u. *R. C. Northrop*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4798 (1961).

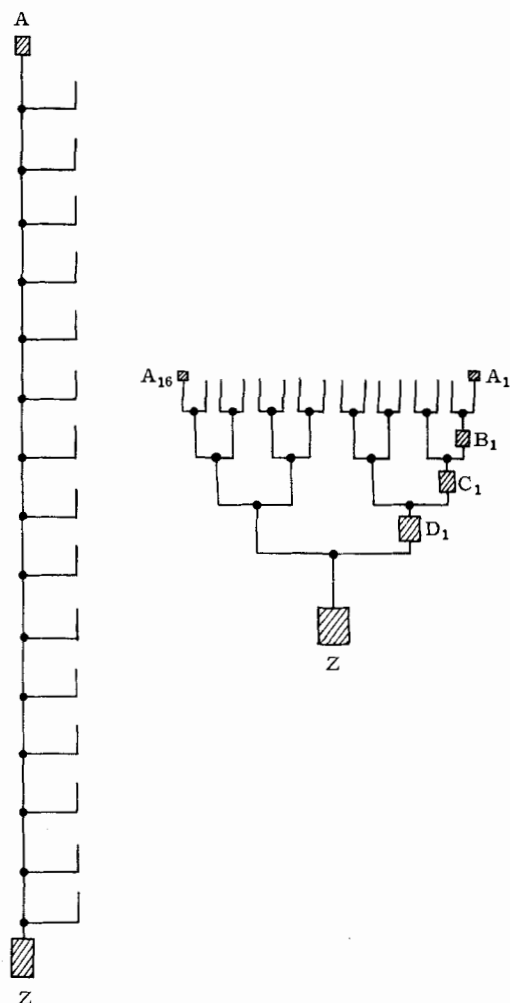
[133] *R. Bucourt*, *L. Nedelec*, *J. C. Gasc* u. *J. Weill-Raynal*, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 561.



## V. Lineare und konvergente Arbeitsweise

Im Hinblick auf die ökonomische Ausnutzung von Ausgangsverbindungen und von Arbeitskraft muß man zwei präparative Arbeitsweisen unterscheiden.

a) Bei der linearen Arbeitsweise (Schema 3, links) wird die Ausgangssubstanz in einer Reaktionsfolge umge-



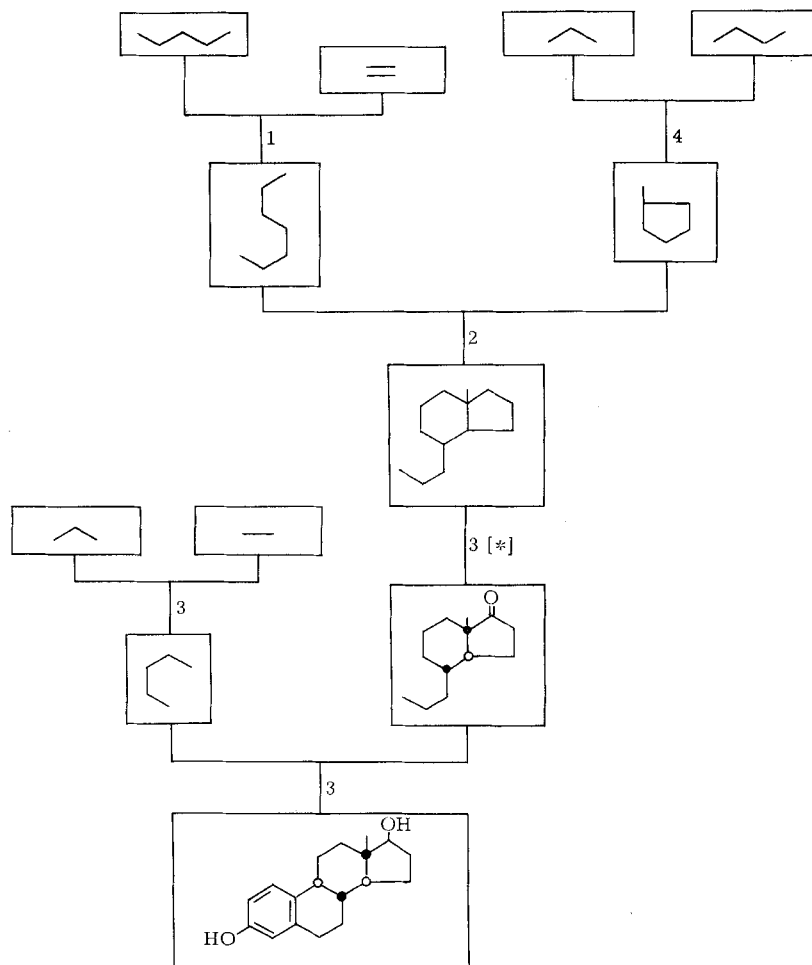
Schema 3. Links: lineare Arbeitsweise, rechts: konvergente Arbeitsweise. A Ausgangs-, Z Endprodukt.

setzt, in der die Elemente der Endstruktur nacheinander eingefügt werden. Diese Arbeitsweise findet sich vor allem in den heute klassischen Partialsynthesen von Cortison und anderen Steroiden.

b) Bei der konvergenten Arbeitsweise (Schema 3, rechts) geht jedes Produkt aus der Vereinigung zweier Ausgangsprodukte hervor. Diese Methode wird häufig bei Peptidsynthesen angewendet.

hätten die Teilsequenzen nur vier aufeinanderfolgende Stufen, und das Ausgangsmaterial fände sich zu  $0,9^4 = 0,65$  oder 65% im Endprodukt wieder.

Eine ideale Konvergenz läßt sich jedoch kaum erreichen. Einerseits sind die Syntheseschritte für die Zwischenprodukte notwendigerweise linear angeordnet, andererseits muß man aus stereochemischen Gründen eine Art asymmetrisches Grundgerüst vorsehen, an die man die achiralen Teile anknüpft.



Schema 4. Totalsynthese von Östradiol, schematisch. Die Ziffern zwischen den einzelnen Stufen geben die Zahl der Teilschritte an.

[\*] Hier Racematspaltung.

Bekanntlich nimmt die Ausbeute  $R$  schnell als Funktion der Zahl der aufeinanderfolgenden Stufen einer gegebenen Synthesekette ab. Wenn  $\rho$  die mittlere Ausbeute jeder Reaktion und  $n$  die Zahl der Stufen ist, dann gilt für die Gesamtausbeute die Gleichung  $R = \rho^n$ . Selbst bei einer Synthesereihe, bei der die mittlere Ausbeute jeder Reaktion 90% beträgt, findet man als Gesamtausbeute nach 15 Schritten nur  $0,9^{15} = 0,2$  oder 20%. Deshalb ist es vorteilhaft, die längste Reihe so stark wie möglich aufzuteilen und die Teilserien konvergent anzuordnen<sup>[134]</sup>.

Falls es möglich wäre, die genannten 15 Syntheseschritte in einem vollkommen konvergierenden Diagramm aufzuteilen,

Ein Beispiel eines Kompromisses zwischen diesen Forderungen ist die Totalsynthese von Östradiol, die kürzlich von *Velluz, Nominé, Amiard* und Mitarbeitern beschrieben wurde<sup>[67]</sup> (Schema 4). Unter Verwendung von sechs Ausgangssubstanzen sind unter insgesamt 20 Reaktionsstufen (mit Ausnahme der Racematspaltung) fünf Kondensationsreaktionen und 15 andere Umsetzungen. Die Konvergenz wird hier deutlich, da die längste Synthesekette nur drei Kondensationsstufen und zehn einfache Reaktionen umfaßt.

[134] *L. Velluz, L'industrie nationale 1959, 71.*

Eingegangen am 13. Januar 1967 [A 594]  
Übersetzt von Dr. G. Scheuerbrandt, Darmstadt