

## De Wynberg helix : van dobbelsteen tot koninklijke appel

**Citation for published version (APA):**

Hulshof, L. A. (1987). De Wynberg helix : van dobbelsteen tot koninklijke appel. *Chemisch Magazine*, (Nov.), 717, 719-720.

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 01/01/1987

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

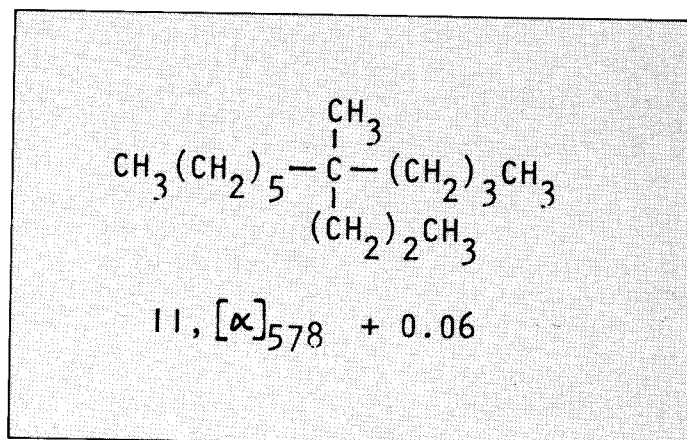
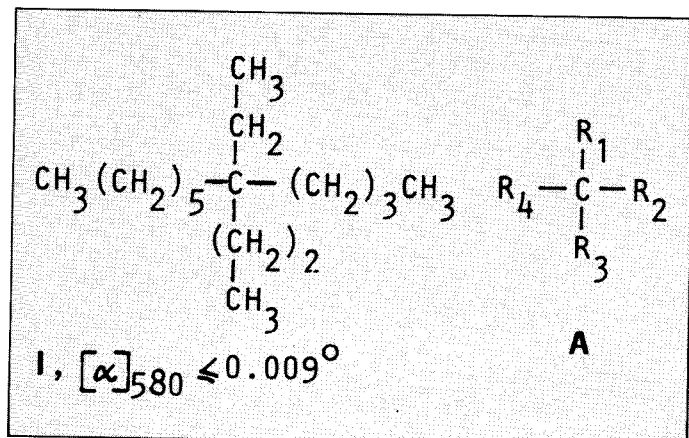
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# De Wynberg helix: van dobbelsteen tot koninklijke appel

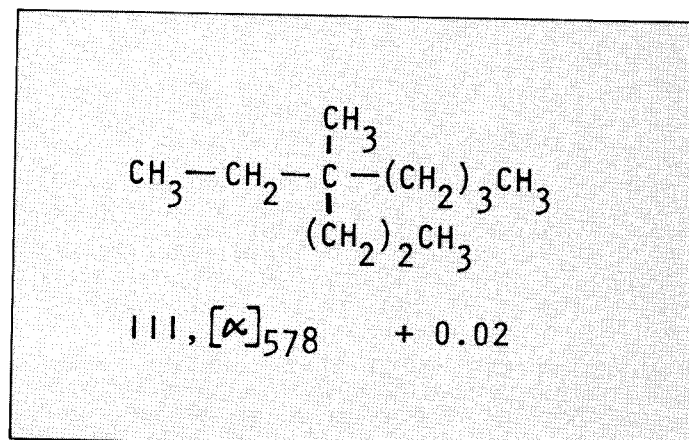
Chiraliteit en optische activiteit hebben vanaf 1965 een bijzondere rol gespeeld in het oeuvre van Professor Wynberg. Zijn eerste publikatie (1) op dit gebied (33ste in de lange reeks) trekt onmiddellijk de aandacht en staat vermeld in menig leerboek (2). Het verhaal gaat als volgt (3).



Het was 10 juli 1964, 's morgens om half 9. Dr. G.J. Hekkert, chemisch kandidaat J.P.M. Houbiers en Professor Wynberg hadden voor de tweede maal de metingen bestudeerd. 'Het draait niet', zei Hekkert, 'maar hoe weten we nu absoluut zeker, dat er geen omlegging heeft plaatsgehad?' Deze conversatie vond plaats op het Organisch Chemisch Laboratorium aan de Bloemsingel, nadat de heren Hekkert, Houbiers en Bosch ruim twee jaar lang bezig waren geweest met de synthese, racemaatsplitsing en zuivering van ethylpropylbutylhexylmethaan (I).

Het lag in de bedoeling een uitspraak, die Van 't Hoff had gedaan experimenteel te bevestigen. Van 't Hoff had immers in zijn klassieke publikaties over het verband tussen asymmetrie en optische activiteit gezegd: 'Een stof A, waarbij  $R_1 \neq R_2 \neq R_3 \neq R_4$ , is asymmetrisch. Het spiegelbeeld van deze verbinding is niet identiek aan de verbinding. Indien de stof gescheiden is van zijn spiegelbeeld, dan zal een oplossing van de verbinding het in één vlak gepolariseerde licht tot draaiing brengen.' 'Echter', voegde Van 't Hoff eraan toe, in een lang vergeten opmerking, 'de grootte van de draaiing zal afhangen van de verschillen in structuur tussen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  en  $R_4$ '. Het verschil in lengte van een koolstofketen bleek bij I uiteindelijk niet voldoende voor meetbare rotatie. Daarnaast werd de structuur van I massaspectrometrisch ondubbelzinnig bevestigd.

Later werd door W. ten Hoeve (4) en ondergetekende (5) aangetoond, dat Van 't Hoff's en Wynberg's veronderstel-



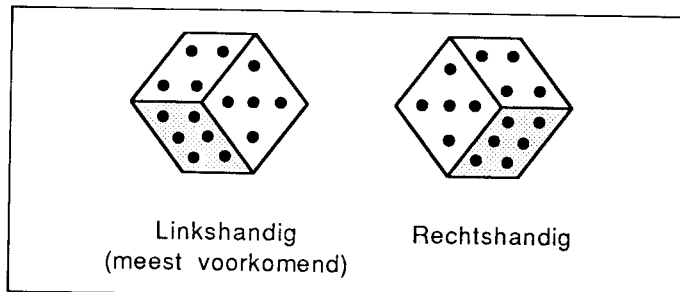
lingen volkomen juist waren. Optische activiteit kon worden gemeten bij verbindingen II en III, terwijl verbinding II op analoge wijze werd bereid uit de overeenkomstige dithiënylverbinding.

## Dobbelsteen

Op 10 juli 1964 leek het een gok, maar de worp met de wetenschappelijke dobbelsteen werd gedaan door de hand van de meester. Hij was ervan overtuigd, dat de linkshandige dobbelsteen met de rechterhand (en niet met de linker) moest worden gegooid om de gewenste punten te sco-



Dr. L. A. Hulshof (41) studeerde Organische Chemie aan de RUG. Na zijn promotie in 1974 bij Prof. Wynberg op het onderwerp synthese en chiraliteit van spiro [3.3] heptanen werkte hij 1 jaar bij Prof. Sir. Derek Barton, Imperial College, Londen. Van 1977-1980 werkte hij als research-chemicus bij PFW te Amersfoort in de reuk- en smaakstoffenbereiding. In 1980 trad hij in dienst van Océ-Andeno B.V. te Venlo. Sinds 1986 is hij manager van het Proces Research Laboratorium van Andeno B.V.



ren. . . . Immers hij wist, dat nog twee vrijheidsgraden zouden overblijven bij de constructie van een dobbelsteen (die twee spiegelbeelden geven) als aan de grondregel wordt voldaan (som der ogen van de tegenover elkaar liggende zijden is zeven). Met deze kennis in de bagage kwamen de spiranen (spiroheptadien), de helicenen, de bisnaftolen en bifenylen, de adamantylideen adamantanen (chiraal licht), etc. als vanzelf.

De laatste decennia is het steeds duidelijker geworden, dat optisch actieve verbindingen een speciale, selectieve, interactie hebben met levende organismen. De natuur, zelf chiraal gestructureerd, is in staat onderscheid te maken tussen stereoisomeren en het is niet verwonderlijk, dat zich dit manifesteert bij biologisch actieve stoffen zoals farmaca, pesticiden, herbiciden, reukstoffen (feromonen) en smaakstoffen.

Sinds het Softenon-drama is de vraag toegenomen naar selectievere optisch zuivere, chirale produkten die doelgericht werken, minder toxische bijwerkingen hebben en milieuvriendelijker (agrochemicaliën) zijn. Bijvoorbeeld, het S-enantiomeer van de drug Timolol (Merck, Sharp en Dohme) wordt toegepast als  $\beta$ -blokker, brengt bloeddrukverlaging te weeg en is niet geschikt voor astma-patiënten. Het R-enantiomeer zou als anti-glucoomiddel (oogbol-druk-verlaging) daarentegen ook geschikt zijn voor astma-patiënten.

Een ander voorbeeld is Divalol (Schering Plough), het R,R-isomeer van labetalol, een  $\beta$ -blokker met zeer weinig  $\alpha$ -blokkade i.t.t. het mengsel van 4 labetalol stereoisomeren. Divalol is in de laatste fase van de clinical trials en marktintroductie wordt volgend jaar verwacht.

### Toenemende behoefte

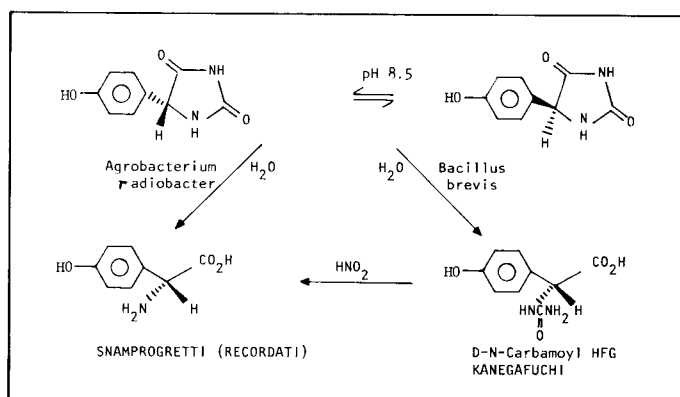
Het is duidelijk, dat er een toenemende behoefte is aan efficiënte methoden bij de industriële bereiding van optisch actieve verbindingen. Vooral nu van alle commercieel verkrijgbare optisch actieve verbindingen nog ruim een kwart als racemaat (een mengsel van 2 stereoisomeren) op de markt komt, zoals b.v. metoprolol (Astra, Ciba-Geigy), atenolol (ICI), propranolol en vele andere. Een overzicht van deze industriële methoden staat vermeld in de literatuur (6).

Partiële racemisatie wordt traditiegetrouw als een vervelend neveneffect onderkend. Ook bij de synthese van tetraalkylmethanen, maar dit ondermijnde de hoofdconclusie niet.

Van de klassieke racemaatsplitsingsmethode is daarentegen bekend, dat na de geleverde inspanning bij de synthese van optisch zuivere verbindingen de job nog maar voor de helft geklaard is. Juist racemisatie blijkt hierbij een proces dat een essentieel onderdeel vormt bij de ontwikkeling van economisch haalbare processen voor commercieel interessante verbindingen: vernietiging van hetgeen met zoveel zorg en aandacht is verkregen.

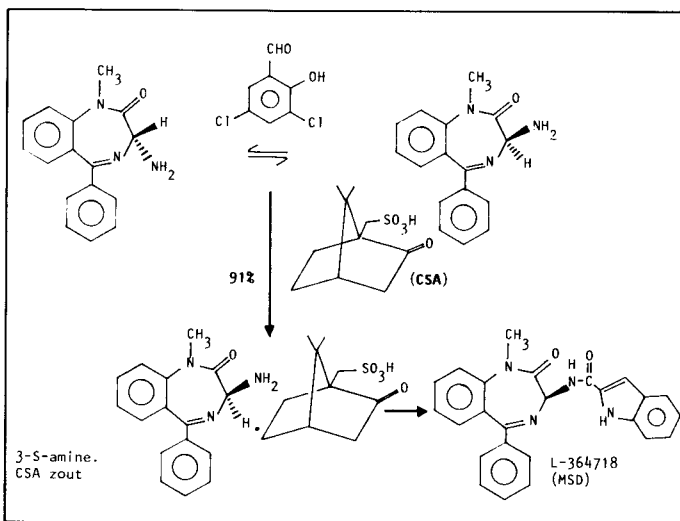
Veel elegantere methodes lijken in eerste aanleg inversieroutes, waarbij het verkeerde enantiomeer in het gewenste wordt omgezet (Waldense inversie van aminozuren) of omzettingen van prochirale substraten tot optisch actieve verbindingen via asymmetrische synthese m.b.v. chirale reagentia in katalytische hoeveelheden (chemo- of biokatalyse).

Toch zijn zeer efficiënte processen geconcentreerd op grote en kleinere schaal, waarbij racemisatie juist ten voordele is aangewend. Bekende voorbeelden van deze zogenaamde kristallisatie geïnduceerde transformaties (theoretische opbrengst ca. 100%) zijn de bioprocessen van Recordati (7) en Kanegafuchi (8) voor D(-)-p-hydroxyfenylglycine (Schema 1).



Schema 1

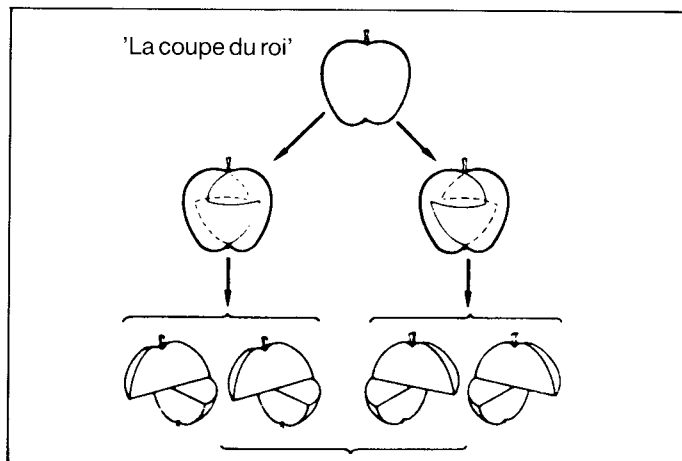
Een ander voorbeeld is een recent resolutie-racemisatieproces van Merck, Sharp en Dohme (9) voor een asperlicine-achtige drug L-364718, een extreem werkzame perifere cholecystokinine (CCK) antagonist (Schema 2).



Schema 2

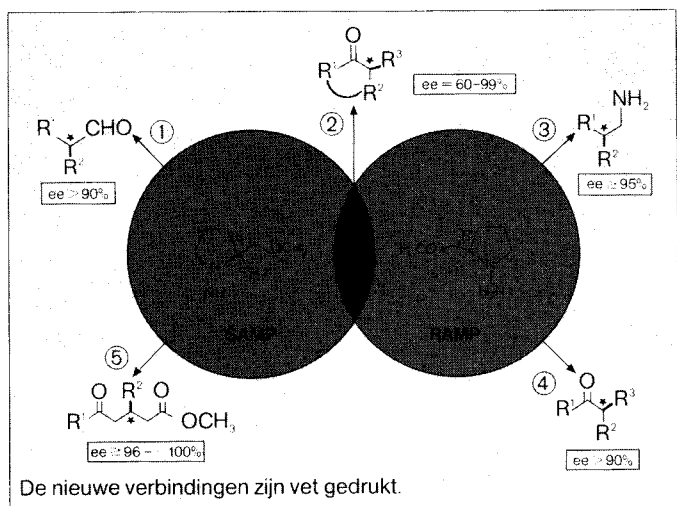
Is racemisatie niet mogelijk bij substraten of leidt deze route tot lage conversies, dan is een alternatief voor handen, dat speciaal in de processen naar optisch actieve aminoalcoholen ( $\beta$ -blokkers en antiglaucoom-middelen) een bonte variëteit aan mogelijkheden biedt.

Beide glycidol enantiomeren R en S zijn hiervoor bruikbare chirale bouwstenen (synthons) en leiden tot respectievelijk R en S amino-alcoholen. Afhankelijk echter van de



# Asymmetrische Synthese

met de ENDERS' hydrazine reagentia SAMP en RAMP



(S)-(-)-Amino-1-(méthoxyméthyl)-2-pyrrolidine Prod. n° 818 271  
(R)-(+)-Amino-1-(méthoxyméthyl)-2-pyrrolidine Prod. n° 818 270

De ENDERS' SAMP-/RAMP-hydrazone methode werd met groot succes gebruikt in de enantioselectieve synthese van belangrijke verbindingen zoals carbo-nylverbindingen en aminen:

1.  $\alpha$ -gesubstitueerde aldehyden.  
toepassing: Nicolaou's indanomycine synthese.
2.  $\alpha$ -gesubstitueerde cyclische ketonen.  
toepassing: Pennanen's eremophilanolide synthese.

3.  $\beta$ -gesubstitueerde primaire aminen.
4.  $\alpha$ -gesubstitueerde acyclische ketonen.  
toepassing: feromone synthese volgens Enders en Mori.

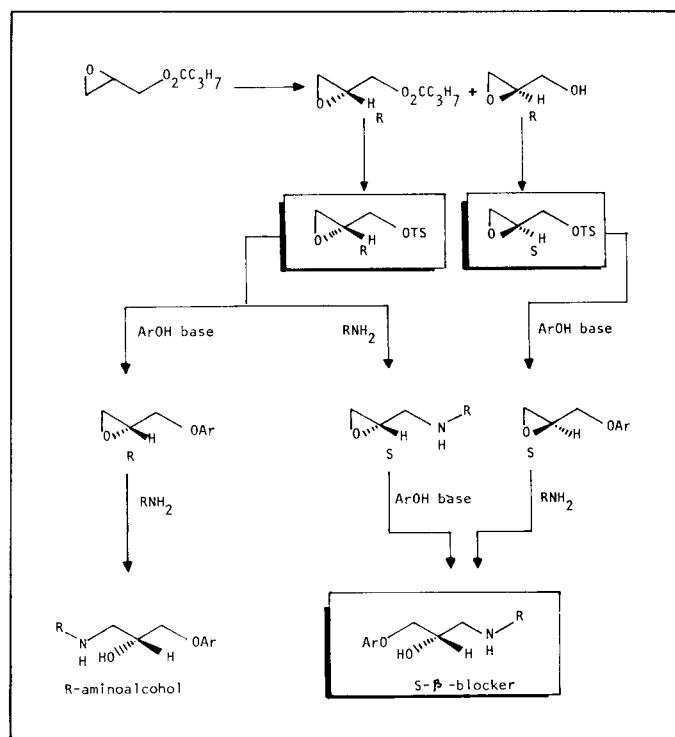
5.  $\beta$ -gesubstitueerde  $\delta$ -ketoesters.

SAMP en RAMP worden ook gebruikt in de resolutie van aldehyden en ketonen.

Voor meer technische informatie, vraag onze MS-INFO.

**MERCK** NEDERLAND  
Reagentia. Diagnostica. Efficiency.

E. MERCK NEDERLAND B.V.  
Postbus 8198  
1005 AD AMSTERDAM  
Tel.: 020-5811.511



Schema 3

volgorde der reactiestappen is een omgekeerde eindsituatie eveneens mogelijk (schema 3).

Het eerste voorbeeld van een door Andeno ontwikkeld product dat langs biokatalytische weg is gemaakt, is R-glycidylbutyraat. Dit product, dat in hoog rendement en met hoge optische zuiverheid wordt verkregen, bevindt zich momenteel in de productiefase en is in commerciële hoeveelheden verkrijgbaar. De overeenkomstige R- en S-glycidyltosylaten zijn eveneens beschikbaar (pilot-plant-fase). Ook voor het eerder genoemde Dilevalol (R,R-labetalol) heeft de DSM-Andeno-combinatie reeds productiehoeveelheden van respectievelijk racemisch en R-3-amino-1-fenylbutaan geleverd.

## La coupe du roi

Meer zien in chiraliteit en optische activiteit is door de jaren heen het logo geweest van de school Wynberg. Wij, de leerlingen, proberen vandaag nog steeds de rijpe appel te plukken in een markt van ca. \$ 70 miljard farmaproducten in 1990 (antibiotica, cardiovasculaire- en hoestmiddelen, analgetica, diuretica, steroïden, anti-reumamiddelen en psychotherapeutica).

Wij zijn ervan overtuigd, dat de meester weer nieuwe routes tot moleculen bedenkt bij het zien van 'la coupe du roi', een methode om die rijpe appel chiraal te maken. Ik wacht met spanning af.

## Referenties

1. H. Wynberg, G. L. Hekkert, J. P. M. Houbiers en H. W. Bosch, J. Amer. Chem. Soc. 87, 2635 (1965).
2. R. T. Morrison en R. N. Boyd, 'Organic Chemistry', Allyn, Bacon, Inc, Boston, London, Sydney, Toronto, 4th ed., 1983, p. 137
3. Groningen Chemisch Periodiek, KWIK, 1e jaargang, nr. 1, p. 8.
4. W. ten Hoeve en H. Wynberg, J. Org. Chem. 45, 2754 (1980).
5. L. A. Hulshof en H. Wynberg, in R. B. Mitra, N. R. Ayyangar, V. N. Gogte, R. M. Acheson, N. Cromwell (Eds), New trends in heterocyclic chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1979, pp 373-382.
6. R. A. Sheldon, P. Porskamp, W. ten Hoeve, in J. Tramper, H.C. van der Plas en P. Linko (Eds), Biocatalysts in Organic Syntheses, Elsevier, Amsterdam, 1985, pp 59-80.
7. R. Olivieri, E. Fascetti, L. Angelini en L. Degen, Biotechnology and Bioengineering, Vol 23, p 2173, Wiley, New York, 1981.
8. S. Takahashi, T. Ohashi, Y. Kii, H. Kumagai en H. Yanada, J. Ferment. Technol. 57, 328 (1979).
9. P. J. Reider, P. Davis, D. L. Hughes, E. J. J. Grabowski, J. Org. Chem. 52, 955 (1987).