

Asymmetrische Katalyse in der pharmazeutischen Industrie

Joel M. Hawkins* und Timothy J. N. Watson

Stichwörter:

Aldolreaktionen · Asymmetrische Katalyse · Chirale Auxiliare · Hydrierungen · Industrielle Verfahren

Die asymmetrische Katalyse ist prinzipiell die beste Methode zur Einführung von Stereozentren in pharmazeutisch aktive Moleküle, in der Praxis werden aber häufig andere Verfahren verwendet. Dieser Zwiespalt ist Gegenstand dieses Essays, in dem wir die asymmetrische Katalyse aus Sicht der pharmazeutischen Industrie betrachten wollen. Wir charakterisieren die Randbedingungen, die in der Industrie bei der Anwendung der asymmetrischen Katalyse zur Großproduktion von Wirkstoffkandidaten und kommerziellen Wirkstoffen eine Rolle spielen, und belegen sie mit Beispielen aus dem Portfolio von Pfizer. Die industriellen Randbedingungen ergeben sich aus wirtschaftlichen Überlegungen, einschließlich einer Analyse der gesamten Umsetzung, des Zeitrahmens der Verfahrensimpementierung, der patentrechtlichen Handlungsfreiheit und der Prozessrobustheit. Die patentrechtliche Handlungsfreiheit ist in den letzten Jahren ein wichtiges Kriterium geworden.^[1]

Chirale Wirkstoffkandidaten und chirale Wirkstoffe können durch zwei Ansätze erhalten werden: durch Verwendung kommerziell erhältlicher Ausgangsverbindungen mit bereits implementierten Stereozentren oder durch Einführung von Stereozentren im Verlauf der Synthese. Verbindungen aus dem chiralen Pool gehören definitionsgemäß zur ersten Kategorie. Nach ab-

nehmender Produktionsmenge geordnet zählen hierzu Kohlenhydrate, α -Aminosäuren, Terpene, Hydroxysäuren und Alkaloide.^[2] Sofern chirale Ausgangsstoffe nicht natürlich verfügbar sind, können Stereozentren durch Racematspaltung, Verwendung chiraler Auxiliare oder asymmetrische Katalyse eingeführt werden.^[3]

In der Großproduktion wird gewöhnlich die Racematspaltung und nicht die asymmetrische Synthese eingesetzt. Zur Racematspaltung wurden in den letzten Jahren einige ausgezeichnete Methoden entwickelt. Hierzu gehören die Verwendung von Phasendigrammen zur Auswahl des racematspaltenden Reagens,^[4] der Einsatz racematspaltender Reagensfamilien^[5] und Automatisierungstechniken, um die verbleibenden empirischen Aspekte bei der Entwicklung einer Racematspaltung zu mechanisieren. Zusätzlich wurden die auf einer Kristallisation beruhenden großtechnischen Racematspaltungen durch Verfahren zur kontinuierlichen Chromatographie (simuliertes Bewegtbett, SMB) ergänzt.

Beispielsweise kann das Racemat der Tetralon-Zwischenstufe **1** in der Synthese des Antidepressivums Sertralin (**2**) durch kontinuierliche Chromatographie getrennt werden.^[6] Dieser Prozess ist eine Alternative zur klassischen Gewinnung von Sertralin durch Racematspaltung mit Mandelsäure nach Beendigung der Synthese.^[7] Wie Abbildung 1 schematisch zeigt, beruht das SMB-Verfahren auf der Verwendung von Chromatographiesäulen mit chiraler stationärer Phase. Diese sind so verbunden, dass der Ausstrom jeder Säule in den Einstrom der benachbarten Säule oder in einen von zwei Abfluss-

strömen geleitet werden kann. Durch Schaltung dieser Ausströme kann ein Bewegtbett (die chirale stationäre Phase) simuliert werden, was einen kontinuierlichen Prozess ermöglicht. Das System wird mit racemischem **1** beschickt, und die Enantiomere werden in zwei Abflussströmen getrennt erhalten. Im Idealfall kann das unerwünschte Enantiomer wieder racemisiert werden, sodass das gesamte Racemat sukzessive in das erwünschte Enantiomer umgewandelt wird. Wenn es gelingt, die Racematspaltung durch kontinuierliche Chromatographie in einer frühen Prozessphase zu platzieren, kann die Anlagenkapazität effizienter genutzt werden.^[8] Folglich ist das Design eines leistungsfähigen Mechanismus für die chirale Erkennung nicht nur für die asymmetrische Synthese von Bedeutung, sondern auch für Racematspaltungen durch kontinuierliche Chromatographie an chiralen stationären Phasen.

Eine weitere Alternative zur asymmetrischen Katalyse sind chirale Auxiliare. Prinzipiell haben diese den Nachteil, dass zusätzliche Schritte zu ihrer Anbringung und Abspaltung erforderlich sind und dass ein Begleitprodukt in stöchiometrischen Mengen gebildet wird, das nach Abspaltung des Auxiliars abgetrennt werden muss.^[9] Trotzdem können chirale Auxiliare bei der stereoselektiven Großproduktion pharmazeutischer Zwischenprodukte nützlich sein. Beispielsweise wurde eine auxiliarierte Aldolreaktion zur Steuerung der relativen und der absoluten Konfiguration bei der Synthese von **3** im Kilogramm-Maßstab genutzt (Schema 1). Das Oxazolidinon **3** ist eine Zwischenstufe bei der Präparation des LTB₄-Rezeptorantagonisten **4**.^[10] In dieser

[*] Dr. J. M. Hawkins, Dr. T. J. N. Watson
Pfizer Global Research and Development
Groton, CT 06340 (USA)
Fax: (+1) 860-441-3788
E-mail: joel_m_hawkins@groton.pfizer.com

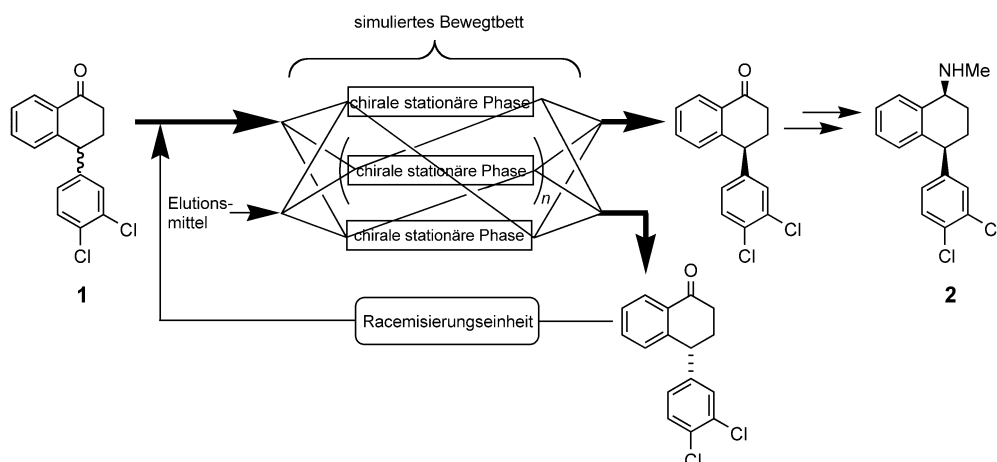
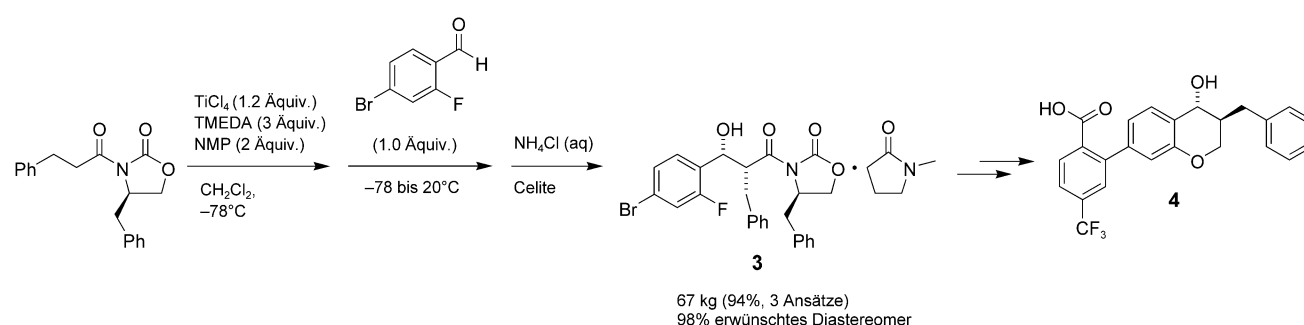


Abbildung 1. Schematische Darstellung einer kontinuierlichen chromatographischen Racematspaltung der Tetralon-Zwischenstufe **1** in der Synthese von Sertralin (**2**).



Schema 1. Auf einem chiralen Auxiliar basierende titanvermittelte Aldolsynthese der Zwischenstufe **3** bei der Präparation des LTB₄-Rezeptor-antagonisten **4**. TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin, NMP = *N*-Methyl-2-pyrrolidon.

großtechnischen Evans-Aldolreaktion wurde ein titanvermitteltes Verfahren anstatt eines borvermittelten Verfahrens angewendet, um pyrophore Zwischenstufen und einen exotherm induzierten Reaktionsabbruch zu vermeiden. Durch Verwendung von TMEDA in überstöchiometrischen Mengen und Zusatz von NMP wurden mit einem Äquivalent der teuren Aldehydkomponente gute Stereoselektivitäten erreicht.^[10]

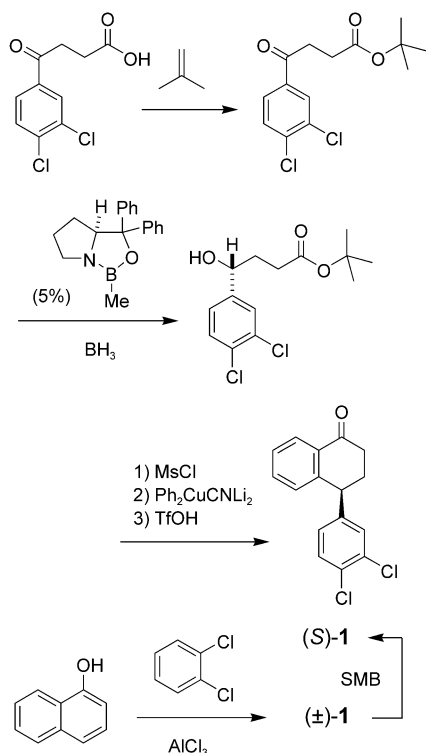
Die Vorteile der Verwendung geringer Katalysatormengen zur Steuerung der Konfiguration liegen auf der Hand. Um aber wirtschaftlich zu sein, muss ein asymmetrischer Katalysator auch den jeweiligen Prozessanforderungen genügen. Es sollten keine zusätzlichen Syntheseschritte erforderlich sein, um einen bestimmten Schlüsselschritt auszuführen. Schema 2 zeigt einen alternativen Syntheseweg zum Tetralon **1**, der eine durch chirales Oxazaborolidin katalysierte Reduktion einschließt.^[11] Der ent-

scheidenden Reduktion geht ein Schutzschritt voraus, nach der Reduktion folgen ein Aktivierungs-, ein Abtrennungs- und ein Cyclisierungsschritt, sodass insgesamt fünf Schritte zur Herstellung von (*S*)-**1** erforderlich sind. Das Racemat (\pm)-**1** kann dagegen in einem Schritt aus 1-Naphthol synthetisiert und durch SMB gespalten werden.^[12] Verfahren, mit denen ein Racemat billig hergestellt und effizient gespalten werden kann, sind häufig wirtschaftlicher als Verfahren, bei denen die Verwendung eines asymmetrischen Katalysators zusätzliche Syntheseschritte verlangt.^[13]

Schema 3 zeigt eine Umsetzung, bei der die Anwendung einer asymmetrischen Katalyse besser geeignet ist. Die durch ein chirales Oxazaborolidin katalysierte Reduktion des Ketons **5** steuert die Konfiguration am Hydroxy-Kohlenstoffatom im Antidiabetikum **6**.^[14] In diesem Fall passt die asymmetrische Reduktion gut in die Synthesesequenz, die mit der Thiazolbildung aus der

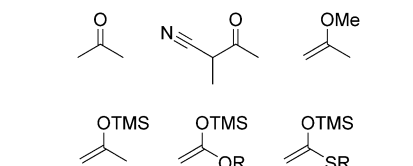
symmetrischen Verbindung 1,4-Dibromdiacetyl beginnt.

Für die Wirtschaftlichkeit asymmetrischer Katalysen spielen nicht nur die eigentlichen Umsetzungen eine Rolle, sondern auch die erforderlichen stöchiometrischen Reagentien. Zum Beispiel kann als Enolatquelle bei asymmetrischen katalytischen Aldolreaktionen^[15] ein einfaches Keton fungieren (Idealfall), es können aber auch zunehmend komplexere Ausgangsverbindungen erforderlich sein, die zusätzliche Schritte zur Reagensherstellung benötigen – im ungünstigsten Fall etwa luftempfindliche Ketensilylacetale von Thioestern (Schema 4). Diese Faktoren können die relative Wirtschaftlichkeit von Aldol-Prozessen auf Basis chiraler Auxiliare und asymmetrischer Katalysatoren beeinflussen. In ähnlicher Weise erfordern asymmetrische katalytische Oxidationen Oxidationsmittel in stöchiometrischer Menge, die hinsichtlich Komplexität und Molekulargewicht von O₂

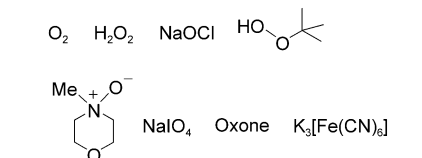


Scheme 2. Synthese des Sertraline-Tetralons (S)-1 durch asymmetrische Katalyse und Synthese von (±)-1 durch Friedel-Crafts-Arylierung. Ms = Methansulfonyl, Tf = Trifluormethansulfonyl.

bis hin zu Cyanoferrat-Komplexen reichen (Schema 5). Je komplexer und hochmolekularer die Enolat-Syntheseäquivalente und Oxidationsmittel sind, desto komplexer und hochmolekularer sind auch die stöchiometrischen Begleitprodukte, die vom erwünschten Produkt abgetrennt und entsorgt werden müssen. Dies trägt zu den Gesamtkosten des Verfahrens bei. Asymmetrische katalytische Reduktionen mit H_2 sind hinsichtlich Einfachheit des Reagens und fehlender stöchiometrischer Begleitprodukte wegen ideal.



Scheme 4. Zunehmend komplexere Enolatquellen für asymmetrische katalytische Aldolreaktionen.

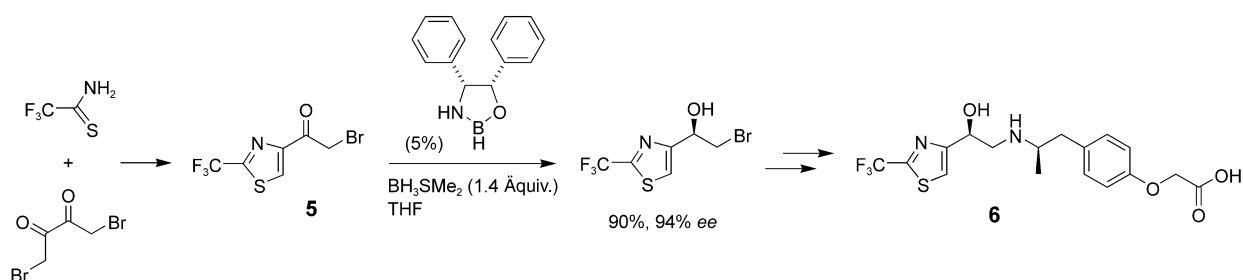


Scheme 5. Zunehmend komplexere und höher molekulare stöchiometrische Oxidationsmittel.

Drei weitere wirtschaftliche Kriterien betreffen den Zeitrhythmus der Verfahrensimplementierung, die patentrechtliche Handlungsfreiheit und die Verfahrensrobustheit. Je früher eine asymmetrische Katalyse während der Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten implementiert werden kann, desto größer ist die Chance einer späteren kommerziellen Anwendung, denn häufig setzt sich das erste erfolgreiche Verfahren durch. In dem Maß, in dem die für toxikologische und klinische Studien benötigten Substanzmengen steigen, wird zunehmend auf gut erprobte Verfahren zur Großsynthese der Ausgangsmaterialien zurückgegriffen werden. Das Verunreinigungsprofil (das hauptsächlich von den letzten Stufen einer Synthese abhängt) wird in toxikologischen Studien anhand von Wirkstoffchargen aus ersten Synthesewegen quantifiziert. Neue Synthesewege müssen diesen Spezifikationen entsprechen, oder die Profile müssen in zusätzlichen Studien quantifiziert werden.

Darüber hinaus kann die endgültige feste Form des Wirkstoffs (einschließlich Teilchengröße, Teilchenhabitus und Polymorphie) von Verunreinigungen oder Lösungsmittelresten abhängen, die in späten Synthesestufen eingeführt werden. Ein chemisch und wirtschaftlich vertretbarer asymmetrischer Katalysator, der sich früh im Entwicklungsprozess bewährt, hat deshalb die größte Chance, in die endgültige Synthese aufgenommen zu werden, vor allem dann, wenn er in einem späten Syntheseschritt verwendet wird. Damit die wirtschaftliche Eignung eines Katalysators frühzeitig festgestellt werden kann, müssen alle Lizenzfragen und der patentrechtliche Handlungsspielraum klar definiert und zu Beginn der Entwicklungsarbeit geklärt sein. Hierbei sind einfache Geschäftsmodelle hilfreicher als komplexe.^[16]

Die Gesamtkosten eines asymmetrischen Katalysators setzen sich aus den Einzelkosten dreier Komponenten zusammen: des chiralen Liganden, gegebenenfalls des Metalls und jedweder Form von Lizenzgebühren. Asymmetrische Liganden reichen in ihrer Komplexität von einfachen Derivaten billiger Verbindungen des chiralen Pools bis hin zu komplexen Spezies, deren Synthese viele Stufen erfordert. Hohe Komplexität verursacht nicht nur Kosten, sie beeinträchtigt auch die für große Produktmengen erforderliche schnelle Verfügbarkeit von ausreichenden Substanzmengen des Liganden.^[17] Einfache Liganden können schneller erzeugt und zuverlässiger in einer frühen Phase des Entwicklungsprozesses in ein Verfahren integriert werden. Die Kosten der Metalle können sich im Laufe der Zeit drastisch ändern, da die Edelmetallpreise von geopolitischen Ereignissen abhängen, die sich dem Einfluss der Chemieindustrie entziehen. Ein Beispiel ist



Scheme 3. Oxazaborolidin-katalysierte asymmetrische Reduktion in der Synthese des Antidiabetikums 6.

der Preis für Palladium, der sich im Jahr 2000 sprunghaft erhöht hatte (Abbildung 2).^[18] Eine niedrigere Beladung mit Edelmetall-Katalysatoren mindert

bei interner als auch bei ausgelagerter Produktion über die entsprechende patentrechtliche Handlungsfreiheit verfügen. Jede Einschränkung hinsichtlich einer einzigen Bezugsquelle bedeutet ein unververtretbares Risiko. Zur Vermeidung von Unwägbarkeiten bezüglich der patentrechtlichen Handlungsfreiheit und der Lizenzgebühren, und um die Gesamtkosten einer katalytischen Stufe zu senken, wird ein in der Fachliteratur veröffentlichter, nicht patentierter Katalysator mit größerer Wahrscheinlichkeit in einer großtechnischen Wirkstoffsynthese eingesetzt werden als ein patentierter Katalysator, der

werden, Qualitätsschwankungen wiederaufbereiteter Lösungsmittel, längere Zykluszeiten bei großtechnischen Ansätzen sowie Spuren von Luft oder Feuchtigkeit. Diese Parameter werden im Rahmen der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) überwacht, allerdings verursacht eine sehr strenge Überwachung zur Gewährleistung der Leistungsfähigkeit des Katalysators wiederum hohe Kosten. Weiterhin muss berücksichtigt werden, ob ein katalytisches Verfahren durch weitere Katalysatorzugabe wieder gestartet werden kann, falls der Katalysator „stirbt“. Falls nicht, bedeutet dies ein beträchtliches Risiko.

Die Aspekte der patentrechtlichen Handlungsfreiheit und der Verfahrensrobustheit werden anhand der konkurrierenden Ansätze zur Synthese von Candoxatril (7) durch asymmetrische Hydrierung veranschaulicht.^[19–21] Als Alternative zum klassischen Verfahren mit Enantiomerenentrennung der Säure 8 entwickelten Challenger et al. ein Verfahren, das auf einer asymmetrischen Hydrierung des Alkens 9 beruht (Schema 6).^[19] Mit einem Ru-binap-Katalysator wird zwar eine gute Enantioselectivität (94 % *ee*) erzielt, die konkurrierende Isomerisierung von 9 zu 10 führt aber zu einer deutlichen Abnahme der Ausbeute. Burk et al. zeigten mit einem Ansatz im 12-kg-Maßstab, dass ein Rh-MeDuPhos-Katalysator ohne Isomerisierung des Olefins zu sehr hoher Enantioselectivität (> 99 % *ee*) und hoher Ausbeute (95 %) führt.^[20] Die Autoren untersuchten Substrat-Katalysator (S/C)-Verhältnisse zwischen 100:1 und 10000:1 und fanden, dass eine empfindliche Balance von Wasserstoffdruck, Temperatur und S/C-Verhältnis über den wirtschaftlich attraktivsten Prozess entscheidet, wobei ein Verhältnis von 3500:1 für den 12-kg-Ansatz gewählt wurde. Obwohl Ausbeute und Selektivität

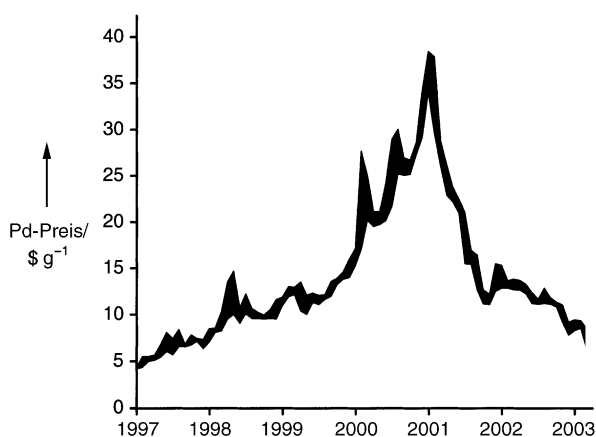


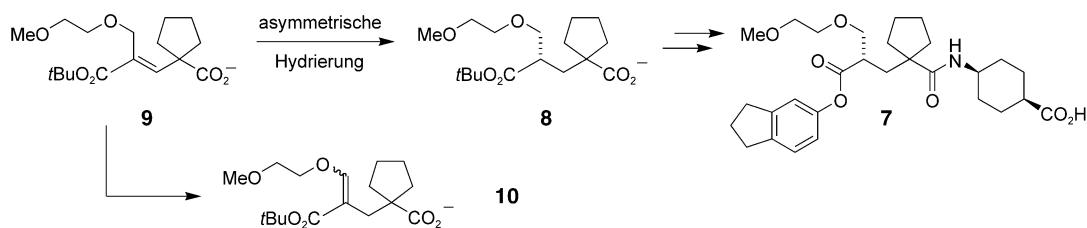
Abbildung 2. Monatliche Palladiumpreise (in US-Dollar pro Gramm) in London von Januar 1997 bis März 2003.

dieses Risiko. Als dritte Komponente tragen eventuell anfallende Lizenzgebühren zu den Kosten eines asymmetrischen Katalysators bei. Ähnlich wie die Kosten und die Verfügbarkeit von Liganden und Edelmetallen sind Unsicherheiten bei Lizenzkosten ein Risiko für eine Synthese, das sich aber häufig durch Wahl eines alternativen Synthesewegs vermeiden lässt. Aus den drei Kostenpunkten Ligand, Metall und Lizenzgebühren addieren sich die Gesamtkosten eines auf asymmetrischer Katalyse basierenden Verfahrens. Sind diese Kosten zu hoch, wird ein alternatives Verfahren angewendet werden.

Die patentrechtliche Handlungsfreiheit ist ein wesentliches Unterscheidungskriterium für asymmetrische Katalysatoren. Um für die kommerzielle Synthese eines Wirkstoffs ein bestimmtes chemisches Verfahren anwenden zu können, muss ein Unternehmen sowohl

Lizenzbeschränkungen oder hohen Lizenzgebühren unterliegt. Diese Unterscheidung ist weitaus wichtiger als geringe Unterschiede in der Enantioselectivität.

Die Robustheit des Verfahrens ist ebenfalls entscheidend. Ein katalytisches Verfahren muss vorhersagbar von der Labor- über die Pilot- auf die Produktionsanlage skalierbar sein. Die Robustheit steht oft im Konflikt mit der Katalysatorbeladung. Bei einer sehr niedrigen Beladung kann ein Verfahren im Labor und unter idealen Bedingungen auch großtechnisch funktionieren; es wird jedoch anfälliger für die bei Pilotanlagen und im Produktionsbetrieb auftretenden Prozessschwankungen sein. Mögliche Probleme für die Katalysatoraktivität oder -enantioselectivität bereiten z. B. schwankende Restlösungsmittelmengen, die mit Ausgangsstoffen aus vorangehenden Stufen eingebracht



Schema 6. Synthese von Candoxatril (7) durch asymmetrische Hydrierung.

tät mit dem Rh-MeDuPhos-Katalysator ausgezeichnet waren, wurde zur Produktion der zwei Tonnen Candoxatril, die für klinische Tests der Phase III erforderlich waren, ein anderer Ansatz gewählt. Bulliard et al. erklärten dies so: „Access to a reasonably priced ligand which would be readily available on large scale (up to 10 kg) was a key issue. Patents were also a concern, and we needed to have the right to use the catalyst in-house.“^[21] Die Alternative war die Verwendung eines Ru-MeOBiphep-Katalysators zur großtechnischen asymmetrischen Hydrierung von **9** (231-kg-Chargen in einem 4000-L-Reaktor). Die Olefin-Isomerisierung wurde durch den Wechsel des Lösungsmittelsystems von Methanol/Wasser zu THF/Wasser weitgehend unterdrückt, und die Reinheitsspezifikationen wurden durch Umkristallisation erfüllt.^[22] Aspekte der patentrechtlichen Handlungsfreiheit und Lizenzfragen führten damit zur Wahl eines weniger selektiven Katalysators. Chemische Methoden wurden anschließend gefunden, um mit diesem Katalysator effektiv im großtechnischen Maßstab arbeiten zu können.

In Laboratorien weltweit werden fortwährend neue asymmetrische Katalysatoren mit erstaunlichen Anwendungsbreiten und Selektivitäten entwickelt. Diese Katalysatoren werden in der pharmazeutischen Industrie großtechnische Anwendung finden, wenn sie die entsprechenden wirtschaftlichen Kriterien erfüllen. Die besten Kandidaten sind billige und leicht verfügbare Katalysatoren, die schnell implementiert werden können. Kosten und Zeitrahmen der Implementierung setzen Vorgaben für die Gesamtkosten des Katalysators (Ligand, Metall, Lizenzgebühren), seine Verfügbarkeit und sämtliche Lizenzbeschränkungen. Der Katalysator muss die erwünschte Umsetzung effizient katalysieren, und im Gesamtprozess müssen Begleitprodukte minimiert werden. Niedrige Katalysatorbelastungen minimieren die Liganden- und Metallkosten, doch muss dies mit der Robustheit des Verfahrens und dem

Durchsatz abgeglichen werden. Durch die Veröffentlichung eines Katalysators anstelle seiner Patentierung wird gewährleistet, dass der „chemisch“ beste Katalysator auch der wirtschaftlichste sein wird. Diese Katalysatoren werden zur großtechnischen Produktion pharmazeutisch aktiver chiraler Moleküle herangezogen werden – schließlich ist dies auch der Grund, warum Katalysatoren entwickelt und diese Entwicklungen vorrangig finanziert werden.

Eingegangen am 29. August 2003 [E30072]

- [1] Schon 1997 wurde beklagt, dass mit der zunehmenden Patentierung von Synthesemethoden eine „juristische Keule“ für die chemische Industrie geschaffen wird: D. B. Collum in *1997 Yearbook of Science and the Future* (Hrsg.: D. Calhoun), Encyclopedia Britannica, Chicago, **1996**, S. 284.
- [2] M. K. O'Brien, B. Vanasse, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2000**, *3*, 793.
- [3] Eine detaillierte Analyse mit vielen Beispielen, einschließlich der Verwendung von Enzymen, wird in Lit. [2] präsentiert.
- [4] A. Collet, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3239.
- [5] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. M. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2349.
- [6] O. Dapremont, F. Geiser, T. Zhang, S. S. Guhan, R. M. Guinn, G. J. Quallich, US Patent 6444854, **2002**.
- [7] W. M. Welch, A. R. Kraska, R. Sarges, B. K. Koe, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508.
- [8] In günstigen Fällen überwiegen die Vorteile einer kontinuierlichen Chromatographie den Kapitalaufwand für die erforderlichen Spezialgeräte.
- [9] Stöchiometrische chirale Liganden (chirale Vermittler) erfordern keine Kupplungs- und Abspaltungsschritte und können im optimierten Fall im selben Reaktor durch In-situ-Regenerierung der aktiven Spezies zurückgewonnen werden: A. Choudhury, J. R. Moore, M. E. Pierce, J. M. Fortunak, I. Valvis, P. N. Confalone, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 324.
- [10] A. Piscopio, J. M. Hawkins, S. Caron, S. E. Kelly, J. W. Raggon, M. J. Castaldi, R. W. Dugger, S. G. Ruggeri, US Patent 6096906, **2000**.
- [11] G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10239.
- [12] I. B. Repinskaya, K. Y. Koltunov, *Sib. Khim. Zh.* **1993**, *3*, 73.
- [13] Andere mehrstufige Synthesen von (S)-**1** mit asymmetrischen Katalysatoren: E. J. Corey, T. G. Gant, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373; M. Lautens, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5246; H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 233.
- [14] G. J. Quallich, PCT Int. Appl. WO 9502585, 1995.
- [15] T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.
- [16] Ein Vergleich des klassischen Lizenzmodells (bei dem die Lizenzgebühr vom hochgerechneten Wertzuwachs des Katalysators abhängt) mit dem „All-inclusive“-Modell (bei dem der Preis des chiralen Katalysators die urheberrechtlichen Lizenzkosten (IP-Lizenzkosten) als einfache Gebühr pro Kilogramm Katalysator enthält): M. Thommen, *sp2* **2003**, April-Ausgabe, 26.
- [17] Zum Beispiel führten Versorgungspässe und Kosten des Liganden binap zur Entwicklung einer eigenen Synthese dieses Liganden durch Merck: D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7180.
- [18] Die Palladiumpreise sind auf der Internetseite <http://www.kitco.com/charts/historicalpalladium.html> zugänglich. Wir danken Dr. Don Zeng, Heraeus, für diesen Hinweis.
- [19] S. Challenger, A. Derrick, C. P. Mason, T. V. Silk, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2187.
- [20] M. J. Burk, F. Bienewald, S. Challenger, A. Derrick, J. A. Ramsden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290.
- [21] M. Bulliard, B. Laboue, J. Lastennet, S. Roussiasse, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 438.
- [22] Die häufig zur Verbesserung der optischen Reinheit eingesetzte Kristallisation des Produkts einer asymmetrischen katalytischen Reaktion kann zur Robustheit des Prozesses beitragen (z. B. bei variierender Selektivität), vorausgesetzt, die optische Reinheit sinkt nicht auf einen Wert unterhalb der eutektischen Zusammensetzung.