

Modulare chemoenzymatische Eintopfsynthesen im wässrigen Medium: Kombination einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit einer asymmetrischen Biotransformation**

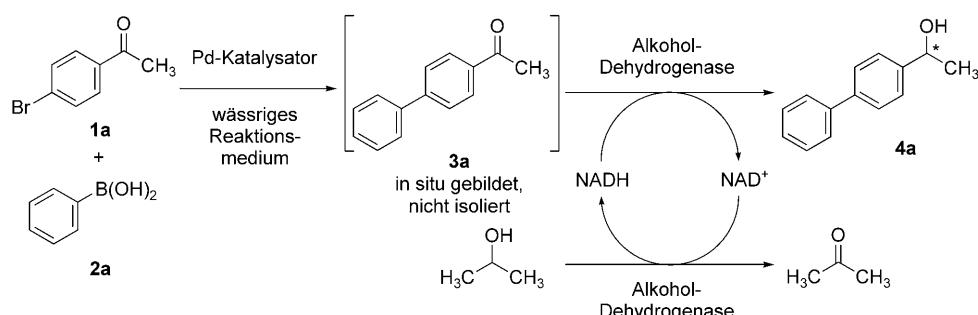
Edyta Burda, Werner Hummel und Harald Gröger*

Professor Dr. Jürgen Martens zum 60. Geburtstag gewidmet

Mehrstufen-Eintopfverfahren sind ein attraktives Synthese-Konzept zur Verbesserung der Gesamtprozess-Effizienz durch Verringerung der benötigten Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte. Durch Vermeidung solcher Zeit-, Kapazität- und Lösungsmittel-intensiver Verfahrensschritte tragen Mehrstufen-Eintopfverfahren zudem sowohl zu einer deutlich verbesserten Prozessökonomie als auch zu nachhaltigeren Syntheserouten bei.^[1] Ein Schlüsselkriterium für Mehrstufen-Eintopfverfahren ist die Kompatibilität der einzelnen Reaktionsschritte miteinander. Entsprechend basieren die meisten der heute bekannten Mehrstufen-Eintopfverfahren auf entweder chemokatalytischen Mehrstufenreaktionen^[2] oder „reinen“ biotechnologischen Prozessen^[3] wie beispielsweise Fermentationen. Dagegen sind nur wenige erfolgreiche Kombinationen von chemo- und biokatalytischen Reaktionen in Eintopfprozessen bekannt.^[4] Als bemerkenswerte Durchbrüche sind insbesondere die von Williams et al.,^[5] von Bäckvall et al.^[6] sowie kürzlich von Berkessel et al.^[7] entwickelten dynamisch-kinetischen Racematspaltungen zu nennen. Diese Syntheseverfahren basieren auf einer Lipase-katalysierten Racematspaltung bei gleichzeitiger Metall-katalysierter Racemisierung des Substrats in einem organischen Lösungsmittel.

Da die meisten Enzyme jedoch in organischen Lösungsmittelsystemen nicht oder nur bedingt eingesetzt werden können, ist die Entwicklung von chemoenzymatischen Mehrstufen-Eintopf-

verfahren im wässrigen Medium äußerst wünschenswert. Als Pionierarbeit auf diesem Gebiet gilt die Kombination einer Glucose-Isomerase mit einem heterogenen Pt-Katalysator zur Umwandlung einer D-Glucose/b-Fructose-Mischung in D-Mannitol.^[8] Insgesamt sind chemoenzymatische Eintopfsynthesen im wässrigen Reaktionsmedium bislang allerdings noch kaum erforscht.^[8,9] Da zum einen Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen^[10] von besonderer Bedeutung auf dem Gebiet der Metall-Katalyse sind und zum anderen enzymatische Reduktionen^[11] im Bereich der Biokatalyse eine große Rolle spielen, waren wir an der Kompatibilität dieser beiden Reaktionstypen in Wasser interessiert. Als erstes Beispiel eines Eintopfverfahrens, bei dem eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit einer Biotransformation im wässrigen Reaktionsmedium kombiniert wird, stellen wir hier die Synthese von chiralen Biaryl-haltigen Alkoholen **4** durch Suzuki-Kreuzkupplung und nachgeschaltete asymmetrische enzymatische Reduktion vor (gemäß dem in Schema 1 dargestellten Synthesekonzept).



Schema 1. Konzept der chemoenzymatischen Eintopfsynthese. NAD⁺ = Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid; NADH ist die reduzierte Form von NAD⁺.

Die grundsätzliche Schwierigkeit der Entwicklung eines solchen Zweistufen-Eintopfverfahrens, insbesondere was die Kompatibilität von Metall- und Biokatalyse angeht, zeigte sich in den einleitenden Versuchen: Bei getrennter Durchführung von Suzuki-Kreuzkupplung und enzymatischer Reduktion verliefen beide Reaktionen glatt (Schema 2 A). Für die Synthese von **3a** im ersten Schritt verwendeten wir den Palladiumkomplex **5** und das Phosphan **6** als Katalysatorsystem, da es bereits für die Suzuki-Kreuzkupplung im wässrigen Medium eingesetzt worden war,^[12] und wir erhielten mit 1.75 Äquiv. Boronsäure **2a** das Biarylketon **3a** mit > 95 % Umsatz (Schema 2 A, Stufe 1). In einem zweiten Schritt ergab

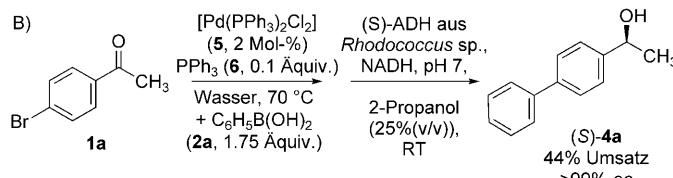
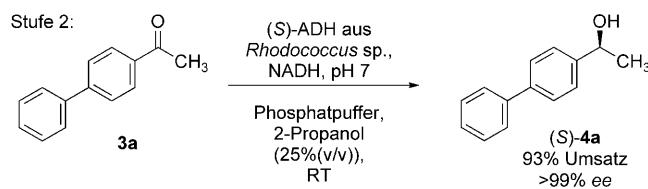
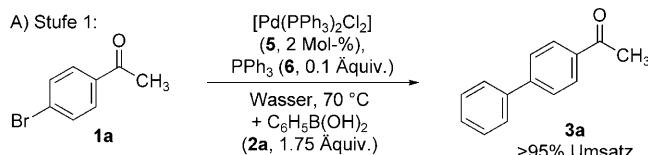
[*] E. Burda, Prof. Dr. H. Gröger

Department Chemie und Pharmazie, Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)
E-Mail: harald.groeger@chemie.uni-erlangen.de

Prof. Dr. W. Hummel

Institut für Molekulare Enzymtechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Forschungszentrum Jülich (Deutschland)

[**] Die Autoren danken Sonja Borchert für hervorragende technische Unterstützung sowie Evonik-Degussa GmbH, Amano Enzymes und Oriental Yeast Company, Japan, für die großzügige Unterstützung mit Chemikalien.



Schema 2. Synthese in zwei getrennten Stufen (A) verglichen mit der Zweistufen-Eintopfsynthese (B).

die enzymatische Reduktion des isolierten und gereinigten Ketons **3a** nach Einstellung des pH-Werts auf 7 den gewünschten Alkohol (*S*)-**4a** mit 93 % Umsatz und >99 % ee (Schema 2 A, Stufe 2). Diese Reaktion erfolgte unter Einsatz einer Alkohol-Dehydrogenase (ADH) aus *Rhodococcus* sp.^[13] mit Substrat-gekoppelter In-situ-Cofaktorregenerierung mit 2-Propanol (das zu Aceton oxidiert wird). Bei der Kombination dieser beiden Verfahren in einer Zweistufen-Eintopfsynthese und Einstellung des pH-Werts vor der Biotransformation auf 7 wurde das gewünschte Produkt (*S*)-**4a** jedoch mit einem deutlich geringeren Umsatz von nur 44 % gebildet (Schema 2B).

Um eine Erklärung für dieses unbefriedigende Ergebnis zu finden, wurde mit **3a** als Referenzsubstrat der Einfluss der Komponenten der Suzuki-Kreuzkupplung auf die Enzymaktivität in Konzentrationen bis zur Löslichkeitsgrenze spektrophotometrisch untersucht (Abbildung 1). Zuerst interessierte uns die potenzielle Inhibition der ADH durch den Palladiumkomplex, da die Enzyminhibition durch Schwermetalle ein bekanntes Phänomen ist. Zu unserer Überraschung stellten wir jedoch fest, dass der Palladiumkomplex **5** nur einen geringen negativen Einfluss auf die Enzymaktivität hatte (Abbildung 1, Teil A). Selbst bei einer Metallkomplexb Konzentration von 0.63 mm blieb die Restaktivität des Enzyms bei hohen 79 %. Dagegen wurde ein deutlicherer Rückgang der Enzymaktivität in Gegenwart des Phosphans beobachtet. Beispielsweise lag bei 4 mm Triphenylphosphan (**6**) die Restaktivität bei nur 56 % (Abbildung 1, Teil B). Den stärksten negativen Einfluss auf die Enzymaktivität hatte jedoch die Boronsäure: Bei einer Konzentration von 0.17 M Phenylboronsäure (**2a**) betrug die Restaktivität des Enzyms lediglich 14 % (Abbildung 1, Teil C). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang zudem, dass sich das aus der Boronsäure während der Suzuki-Kreuzkupplung entstehende Salz der Borsäure weitaus weniger negativ auf die Enzymaktivität

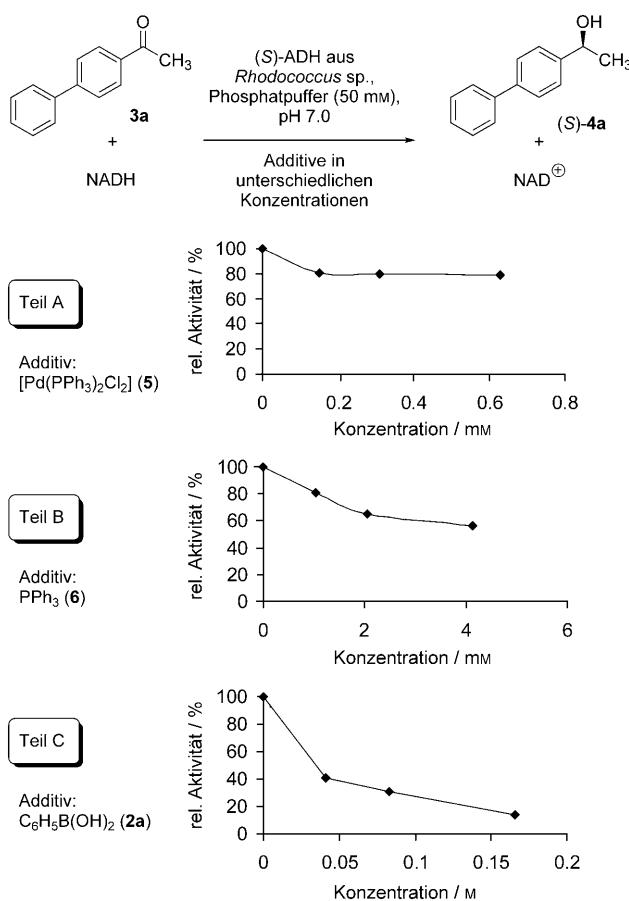
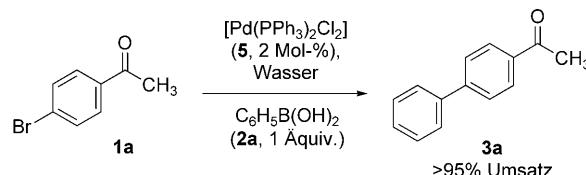


Abbildung 1. Einfluss der Komponenten aus der Suzuki-Kreuzkupplung auf die Enzymaktivität.

auswirkte: Die Restaktivität betrug beispielsweise bei einer Salzkonzentration von 0.17 M immer noch 66 %.

Aus diesen Befunden leiteten wir folgende Voraussetzungen für eine Enzym-kompatible Suzuki-Kreuzkupplung ab: a) kein Einsatz eines Phosphanadditivs, b) kein Überschuss an Boronsäure, c) quantitativer Umsatz unter komplettem Verbrauch der Boronsäure und d) Wasser als Reaktionsmedium. Eine solche Suzuki-Kreuzkupplung wurde anschließend für die Synthese des Biarylketons **3a** als Modellreaktion entwickelt. In Gegenwart von [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (5) als Katalysator und exakt einem Äquivalent Phenylboronsäure (**2a**) verläuft die Reaktion in Wasser erfolgreich unter Bildung von **3a** mit >95 % Umsatz (Schema 3).

Erfreulicherweise erwies sich die resultierende Reaktionsmischung auch als kompatibel mit einer in einem Eintopfverfahren nachgeschalteten ADH-katalysierten Reaktion. Die Kombination dieser Suzuki-Kreuzkupplung mit einer



Schema 3. Optimierte Suzuki-Kreuzkupplung in Wasser.

sich (nach Einstellung des pH-Werts auf 7) anschließenden enzymatischen Reduktion unter Substrat-gekoppelter Co-faktorregenerierung mit 2-Propanol führte zum gewünschten Biaryl-substituierten Alkohol (*S*)-**4a** mit einem Umsatz von 91 % und einer exzellenten Enantioselektivität von > 99 % ee (Tabelle 1, Versuch 1). Dieser Umsatz von 91 % entspricht

Tabelle 1: Substratspektrum der Zweistufen-Eintopfsynthese.^[a]

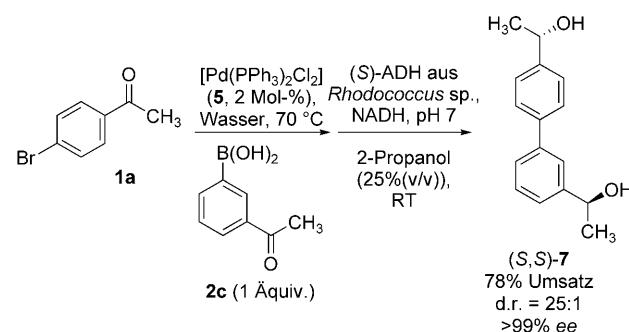
Versuch	Produkt	Umsatz [%]	ee [%] ^[b]
1		91	> 99
2		83	> 99
3		67	> 99

[a] Die Versuchsvorschrift findet sich unter *Experimentelles*. [b] Der ee-Wert wurde durch chirale HPLC-Chromatographie mit einem Hexan/2-Propanol-Gemisch (95:5) als Eluens bestimmt [**4a**: Daicel-Chiracel-OD-Säule; **4b**: Daicel-Chiracel-OJ-H-Säule; **4c**: Daicel-Chiracel-AD-H-Säule].

nahezu dem berechneten Gesamtumsatz aus den beiden getrennt durchgeföhrten Reaktionen (gemäß Schema 2 A). Dies unterstreicht, dass in dem hier vorgestellten Eintopfverfahren die Reaktionsmischung der Suzuki-Kreuzkupplung vor allem im Hinblick auf den Umsatz (nahezu) keinen negativen Einfluss auf die nachgeschaltete In-situ-Biotransformation hat. Darüber hinaus eignet sich dieses Zweistufen-Eintopfverfahren für ein breites Spektrum an Substraten. Ausgehend von 3-Bromacetophenon ergibt beispielsweise die Kombination von Suzuki-Kreuzkupplung und ADH-katalysierter Reduktion im wässrigen Medium das Produkt (*S*)-**4b** mit 83 % Umsatz und > 99 % ee (Versuch 2). Ebenso kann die Boronsäure-Komponente variiert werden, was am Beispiel der Synthese von (*S*)-**4c** mit 67 % Umsatz und > 99 % ee ausgehend von 4-Methylphenylboronsäure gezeigt wurde (Versuch 3).

Eine weitere Herausforderung ist die Synthese von Biaryl-haltigen Diolen wie (*S,S*)-**7**. Chirale Diole sind wertvolle (Monomer-)Bausteine beim Aufbau enantiomerenreiner Polymere. Bislang ist der asymmetrische Zugang zu Bis(α -hydroxyethyl)biphenylen lediglich über eine Mehrstufen-synthese ausgehend von (*R*)-3-Bromphenylethan-1-ol als chiralem Auxiliar,^[14] eine diastereoselektive Synthese^[15] oder enzymatische Racematspaltung^[16] bekannt. Im Folgenden beschreiben wir die erstmalige asymmetrische (bio-)katalytische Synthese dieses Molekültyps ausgehend von einer (in

situ durch Suzuki-Kreuzkupplung hergestellten) Diacetylbiaryl-Verbindung mit unserer Zweistufen-Eintopfmethode. Die Suzuki-Kreuzkupplung der prochiralen Substrate 4-Bromacetophenon (**1a**) und 3-Acetylphenylboronsäure (**2c**) und die nachfolgende enzymatische In-situ-Reduktion des gebildeten Diacetylbiaryl-Intermediats im wässrigen Medium lieferte das gewünschte Diol (*S,S*)-**7** mit hoher Diastereoselektivität (d.r.=25:1) und exzellenter Enantioselektivität von > 99 % ee (Schema 4).



Schema 4. Synthese des enantiomerenreinen Diols (*S,S*)-7.

Die hier vorgestellte Zweistufen-Eintopfsynthese der chiralen Biaryl-haltigen Alkohole (*S*)-**4** und (*S,S*)-**7** durch Suzuki-Kreuzkupplung und nachgeschaltete enzymatische Reduktion ergab die Produkte mit Umsätzen bis 91 % und exzellenten Enantioselektivitäten von > 99 % ee. Nach unserem Kenntnisstand ist diese Zweistufen-Eintopfsynthese die erste Kombination einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion mit einer (asymmetrischen) Biotransformation im wässrigen Reaktionsmedium. Derzeit untersuchen wir weitere Mehrstufen-Eintopfsynthesen, bei denen chemo- und biokatalytische Reaktionen im wässrigen Reaktionsmedium kombiniert werden.

Experimentelles

Spektrophotometrischer Assay zur Bestimmung der Enzymaktivität (siehe Abbildung 1): In Anlehnung an eine frühere Arbeitsvorschrift^[17] wurde der Verbrauch an NADH durch Oxidation zu NAD⁺ in Gegenwart von 4-Phenylacetophenon (**3a**) als Substrat und dem jeweiligen Additiv spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von 340 nm bestimmt ($\epsilon_{340}=6.3 \text{ mm}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Die untersuchten Additive und ihre Konzentrationen sind in Abbildung 1 angegeben. In einer Kuvette (1 mL) wurden 960 μL einer Pufferlösung von 4-Phenylacetophenon (**3a**: 10 mM; Phosphatpuffer: pH 7.0, 50 mM), die das Additiv in unterschiedlichen Konzentrationen enthielt, und 20 μL einer Pufferlösung von NADH (NADH: 12.5 mM; Phosphatpuffer: pH 7.0, 50 mM) vorgelegt und mit 20 μL einer 1:100 verdünnten Enzymlösung der (*S*)-ADH aus *Rhodococcus* sp. (partiell gereinigt; NADH-abhängig; volumetrische Aktivität: 116 U mL^{-1}) versetzt. Die relativen Aktivitäten wurden durch den Vergleich der spektrophotometrisch erhaltenen Enzymaktivitäten (in U mL^{-1}) mit der Enzymaktivität ohne das Additiv (als Referenzexperiment mit der relativen Aktivität 100 %) bestimmt. U ist immer auf **3a** als Standardsubstrat bezogen.

Zweistufen-Eintopfsynthese der Biaryl-haltigen Alkohole (*S*)-**4** (siehe Tabelle 1): In einem 25-mL-Rundkolben wurden zu einer Lösung von 10 mmol Natriumcarbonat in 7.5 mL Wasser nacheinan-

der 0.25 mmol Arylboronsäure **2**, 0.25 mmol Bromacetophenon **1** und 0.005 mmol Bis(triphenylphosphan)palladium(II)-chlorid (**5**, 2 Mol-%) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 17 h bei 70°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Einstellen des pH-Werts durch Zugabe von Salzsäure auf 7 wurden zur Reaktionsmischung 2.5 mL 2-Propanol, 0.02 mmol des Cofaktors NADH^[18] und 46 U (Versuche 1 und 2 in Tabelle 1) oder 69 U der ADH aus *Rhodococcus* sp. (Versuch 3 in Tabelle 1) oder 69 U der ADH aus *Rhodococcus* sp. (Versuch 3 in Tabelle 1) hinzu- gefügt und die Mischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel 60 Å; Ø: 1.5 cm; Länge: 15 cm; Eluens: *n*-Hexan/Ethylacetat (5:1)). Die Alkohole (*S*)-**4** wurden als farblose Feststoffe (**4a,c**) bzw. als farbloses Öl (**4b**) erhalten.

Eingegangen am 19. März 2008,
veränderte Fassung am 21. Juli 2008
Online veröffentlicht am 22. Oktober 2008

Stichwörter: Chemoenzymatische Reaktionen · Chirale Diole · Eintopfsynthesen · Homogene Katalyse · Suzuki-Kupplungen

- [1] a) P. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**; b) P. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green Chemical Syntheses and Processes*, American Chemical Society, Washington, DC, **2000**.
- [2] a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.
- [3] K. Drauz, I. Grayson, A. Kleemann, H.-P. Krimmer, W. Leuchtenberger, C. Weckbecker, *Ullmann's Biotechnology and Biochemical Engineering, Band 1*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 253.
- [4] Übersichtsartikel: a) O. Pamies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247; b) A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 622; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563.
- [5] P. M. Dink, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623.
- [6] a) A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J. E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211; b) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogar, J. E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6697; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535; c) B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645.
- [7] A. Berkessel, M. L. Sebastian-Ibarz, T. N. Müller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6567.
- [8] a) M. Makkee, A. P. G. Kieboom, H. van Bekkum, J. A. Roels, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 930; b) M. Makkee, A. P. G. Kieboom, H. van Bekkum, *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, 237.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7057; b) J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859; c) R. Schoevaart, T. Kieboom, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3399; d) C. Paizs, A. Katona, J. Rétey, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1113*; e) M. Kraußer, W. Hummel, H. Gröger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5175.
- [10] Übersichtsartikel: a) W. A. Herrmann in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Band 1*, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 591; b) H. Gröger, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 334; c) *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21th Century* (Hrsg.: J. Tsuji), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [11] a) M. Wolberg, W. Hummel, C. Wandrey, M. Müller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4306; b) N. Kizaki, Y. Yasohara, J. Hasegawa, M. Wada, M. Kataoka, S. Shimizu, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *55*, 590; c) W. Stampfer, B. Kosjek, C. Moitzi, W. Kroutil, K. Faber, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1014; d) M. Villela Filho, T. Stillger, M. Müller, A. Liese, C. Wandrey, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2993; e) W. Stampfer, B. Kosjek, K. Faber, W. Kroutil, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 402; f) H. Pfrunder, M. Amidjojo, U. Kragl, D. Weuster-Botz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4529; g) H. Gröger, F. Chamouleau, N. Orologas, C. Rollmann, K. Drauz, W. Hummel, A. Weckbecker, O. May, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5677; h) H. Gröger, C. Rollmann, F. Chamouleau, I. Sebastien, O. May, W. Wienand, K. Drauz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 709; i) G. de Gonzalo, I. Lavandera, K. Faber, W. Kroutil, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2163; j) A. Berkessel, C. Rollmann, F. Chamouleau, S. Labs, O. May, H. Gröger, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2697; k) Übersichtsartikel: S. Buchholz, H. Gröger in *Biocatalysis in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries* (Hrsg.: R. N. Patel), CRC, New York, **2006**, Kap. 32, S. 757; l) Übersicht über industrielle Anwendungen: A. Liese, K. Seelbach, C. Wandrey, *Industrial Biotransformations*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [12] K. Yamamoto, M. Watanabe, K. Ideta, S. Mataka, T. Thiemann, *Z. Naturforsch. B* **2005**, *60*, 1299.
- [13] Die rekombinante, in *E. coli* überexprimierte (*S*)-ADH aus *Rhodococcus* sp. wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Werner Hummel entwickelt und ist bei evocatal GmbH, Merowinger Platz 1a, 40225 Düsseldorf (Internet: <http://www.evocatal.com>) unter der Produktnummer 1.1.030 erhältlich.
- [14] J. M. Longmire, G. Zhu, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 375.
- [15] P. V. Ramachandran, G.-M. Chen, Z.-H. Lu, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3795.
- [16] J. S. Wallace, B. W. Baldwin, C. J. Morrow, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5231.
- [17] H. Gröger, W. Hummel, C. Rollmann, F. Chamouleau, H. Hüskens, H. Werner, C. Wunderlich, K. Abokitse, K. Drauz, S. Buchholz, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 633.
- [18] Die Menge an zugegebenem Cofaktor ist noch nicht optimiert. Die aus den bisherigen Versuchen resultierenden TON-Werte (TON = turn over number) liegen bei maximal 20 (berechnet für die Synthese von (*S,S*)-**7**, siehe Schema 4).