

Kontinuierliche Synthese des Malariawirkstoffs Artemisinin**

François Lévesque und Peter H. Seeberger*

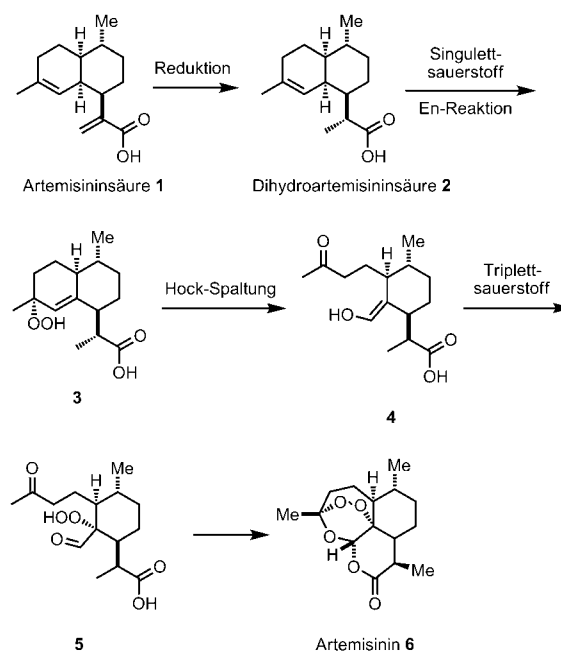
Mit einer Million Toten pro Jahr bleibt Malaria ein großes globales Gesundheitsproblem. Der einzellige Parasit *Plasmodium falciparum* ist dabei für den Großteil der tödlich endenden Erkrankungen verantwortlich. Das Sesquiterpen-Endoperoxid Artemisinin ist zurzeit das effektivste Mittel gegen anderweitig resistente Plasmodium-Stämme, und Artemisinin-Kombinationstherapien (ACTs) sind die von der WHO empfohlenen Wirkstoffe erster Wahl.^[1] Die Verbindung wird aus der Pflanze *Artemisia annua* (Einjähriger Beifuß) extrahiert, die in vielen Ländern ausschließlich für diesen Zweck kultiviert wird.^[2] Jedoch schränkt die Abhängigkeit von kultivierter *A. annua* das Angebot dieses Wirkstoffs ein und erhöht die Kosten für die Patienten.

Die Totalsynthese von Artemisinin^[3] ist viel zu aufwändig, um als Alternative für den kostenbewussten Markt dienen zu können. Artemisininsäure, eine sehr viel weniger komplexe molekulare Vorstufe, kann von der gleichen Pflanze in höherer Ausbeute extrahiert oder mit gentechnisch veränderten Hefen produziert werden.^[4] Deswegen ist Artemisininsäure eine ideale Ausgangsverbindung für die Synthese von Artemisinin. Noch ist die Umwandlung von Artemisininsäure zu Artemisinin für Chemiker jedoch schwierig, da ein effizienter, skalierbarer und kostengünstiger Prozess für die Herstellung des komplexen Moleküls benötigt wird.

Hier beschreiben wir die kontinuierliche Synthese von Artemisinin ausgehend von Dihydroartemisininsäure, die durch Hydrierung von Artemisininsäure oder direkt durch Fermentation mit gentechnisch veränderten Hefen gewonnen werden kann.^[5] Das Herzstück der Reaktion ist die kontinuierliche photochemische Umwandlung über eine Singulett-sauerstoff-induzierte En-Reaktion und die anschließende Addition von Triplett-sauerstoff, die eine Reaktionskaskade mit dem Einbau der Endoperoxidgruppe auslöst. Diese

technisch simple, effiziente und günstige Synthese ist wegen der Nutzung des kontinuierlichen Durchflusses einfach skalierbar und kommt darüber hinaus ohne Isolierung und Reinigung der Intermediate aus. In Kombination mit der Herstellung von Artemisininsäure in gentechnisch veränderten Hefen^[4] ist so der Zugang zum stark nachgefragten Malariawirkstoff sichergestellt. Anstelle der Extraktion aus Pflanzen sichert die Semisynthese ein ständiges Angebot an Artemisinin zu stark reduzierten Kosten.

Dem bicyclischen Molekül Artemisininsäure (**1**; Schema 1) fehlt die Strukturkomplexität des Sesquiterpen-Endoperoxids Artemisinin (**6**; Schema 1), die mit der dicht



Schema 1. Reaktionsfolge für die Synthese von Artemisinin ausgehend von Artemisininsäure.

gepackten Zahl an funktionellen Gruppen für die Wirksamkeit gegen Malaria verantwortlich ist.^[6] Ein Stamm von *Saccharomyces cerevisiae* wurde dahingehend verändert, große Mengen an Artemisininsäure zu produzieren,^[4] was **1** zu einer vielversprechenden Startverbindung für die chemische Synthese macht. Die Umwandlung der Säure zu Artemisinin erfordert eine Abfolge anspruchsvoller Stufen (Schema 1), beginnend mit der Reduktion von Artemisininsäure zu Dihydroartemisininsäure.

Die Reaktion von **2** mit Singulett-sauerstoff führt zur Bildung des tertiären Allylhydroperoxids **3**. Unter Einfluss von Trifluoressigsäure wird eine Hock-Spaltung des Hydroperoxids ausgelöst, der sich die Wanderung der Allylgruppe

[*] Dr. F. Lévesque, Prof. Dr. P. H. Seeberger
Abteilung Biomolekulare Systeme
Max-Planck Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam (Deutschland)
Prof. Dr. P. H. Seeberger
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Arnimallee 22, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: peter.seeberger@mpikg.mpg.de
Homepage: <http://www.mpihg.mpg.de>

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft für großzügige finanzielle Unterstützung. F.L. ist der Empfänger eines postdoktoralen Stipendiums des Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies (FQRNT). Vapourtec wird für die Bereitstellung des R2C+- und R4-Durchflussreaktors gedankt. Wir bedanken uns bei Dr. V. Mountain für die kritische Durchsicht des Manuskripts und bei Fr. C. Steininger für die Gestaltung von Abbildung 1.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201107446> zu finden.

und die Öffnung des Rings zum hochreaktiven Enol **4** anschließen. Dieses reagiert mit Tripletsauerstoff zum Hydroperoxid **5**. Abschließend führt eine Reihe von Kondensationen zur Bildung der drei noch fehlenden Ringe von Artemisinin. Einige Versuche, diese Synthese praktikabel durchzuführen, waren bereits teilweise erfolgreich, jedoch waren die verwendeten Strategien technisch zu komplex, um für eine großangelegte Produktion in konventionellen Chargenreaktoren praktikabel zu sein und gleichzeitig die strengen Kostenvorgaben einzuhalten.^[7]

Eine entscheidende Synthesestufe benötigt photochemisch hergestellten, äußerst reaktiven und deswegen in situ gebildeten Singuletsauerstoff ($^1\text{O}_2$). In traditionellen Rührkesselreaktoren ist die umfassende Nutzung von $^1\text{O}_2$ sowohl wegen des langsamen Stofftransports von Sauerstoffgas in die Lösung als auch wegen der speziellen Gerätschaften zur Erzeugung des Reagens stark eingeschränkt. Des Weiteren ist die Anwendung von Photoreaktionen für die Erzeugung von Singuletsauerstoff in solchen Systemen erschwert, da Licht wegen der Absorption durch den Photosensibilisator nur eine durch das Lambert-Beer Gesetz beschriebene, kurze Strecke im Medium zurücklegen kann. Dieses Problem verstärkt sich mit zunehmender Größe des Reaktionsgefäßes, sodass Umsatzrate und Ausbeute drastisch sinken.^[8]

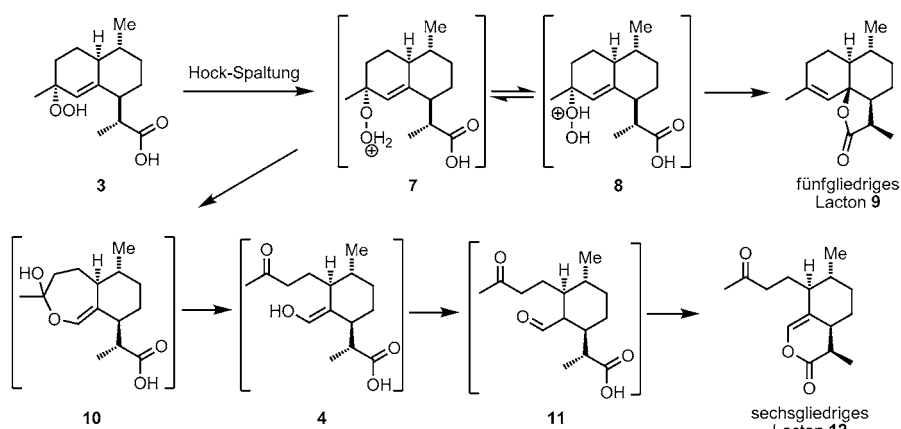
Kürzlich haben wir bereits gezeigt, dass die photochemische Erzeugung von Singuletsauerstoff im präparativen Maßstab in einem kontinuierlichen Durchflussreaktor, bestehend lediglich aus um eine gekühlte Lampe aufgewickeltem Schlauch, in dem die Reagentien transportiert werden, möglich ist.^[9] Die komplette Ausleuchtung der Flüssigkeit ist hoch effizient, da der Schlauch einen konstant schmalen Durchmesser hat und nahe an der Lichtquelle positioniert ist. Größere Produktmengen können bequem lediglich durch Verlängerung der Reaktionszeit, anstelle des Wechsels zu größeren Gefäßen, hergestellt werden.^[10] Weitere Kennzeichen der Durchfluschemie sind die exzellente Kontrolle über Reaktionsparameter wie Reaktionszeit, Temperatur, Stofftransport und Mischverhalten. Es wurde bereits gezeigt, dass Artemisininsäure (**1**) in einem Chargenreaktor im großen Maßstab effizient zu Dihydroartemisininsäure (**2**) reduziert werden kann.^[11] Angesichts der Notwendigkeit eines einfachen, skalierbaren und kostengünstigen Prozesses für die Umwandlung von Dihydroartemisininsäure (**2**) zu Artemisinin (**6**) ist die Verwendung von Licht angesichts geringer Kosten und hoher Umweltverträglichkeit äußerst reizvoll.

Schema 1 zeigt die Reaktionsabfolge, wie sie bei der Umwandlung abläuft. Unsere Aufgabe war, **2** in einer dreistufigen Reaktionskaskade aus photochemisch induzierter Oxidation mit Singuletsauerstoff,^[12] säurekatalysierter Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung (Hock-Spaltung)^[13] und Oxidation mit Tripletsauerstoff^[14] zu Arte-

misinin (**6**) umzuwandeln. Anfangs wurde jeder Schritt für sich alleine untersucht. Abschließend wurde die gesamte Reaktionsabfolge sukzessive in einen einzigen kontinuierlichen Durchflussprozess, ohne die Notwendigkeit für Reinigung und Aufarbeitung von Intermediaten, integriert.

Zuerst wurde die Photooxidation von **2** zum tertiären Allylhydroperoxid **3** in einem selbst konstruierten kontinuierlichen Durchflussreaktor untersucht.^[9b] Der Reaktor mit 20 mL Volumen besteht aus Schläuchen aus Perfluorethylenpropylen-Copolymer (FEP), die um einen photochemischen Schenkreaktor mit einer auf 25°C gekühlten Mitteldruck-Quecksilberdampfampe gewickelt wurden. Zahlreiche Kombinationen von Lösungsmitteln, Sauerstoffäquivalenten und Gasdrücken sowie Flussgeschwindigkeiten und damit einhergehend Reaktionszeiten wurden variiert, um optimale Bedingungen zu finden. Wegen der brandbeschleunigenden Wirkung von Sauerstoff wurde ein nicht brennbares, halogeniertes Lösungsmittel benötigt; ausgewählt für einen großen Ansatz wurde Dichlormethan, als das am wenigsten giftige halogenierte Lösungsmittel. Eine Lösung von **2** in Dichlormethan (2.5 mL min^{-1}) wurde mithilfe des Vapourtec-R2C+-Systems zugeführt, während Sauerstoffgas (5 mL min^{-1}) über einen an einer Gasflasche angeschlossenen Durchflussregler kontrolliert eingeleitet wurde. Die Lösung von **2** und das Sauerstoffgas wurden in einem T-Mischer aus Ethylentetrafluorethylen (ETFE) vereinigt. Tetraphenylporphyrin (TPP) wurde wegen seiner hohen Quantenausbeute und Stabilität gegen Photobleichung als Photosensibilisator verwendet.^[15] Unter diesen Bedingungen wurden pro Minute 1.5 mmol von **3** bei einem Umsatz von 91 % in einer Ausbeute von 75 % produziert. Anschließend wurden die Umwandlung von **3** zu **6** über die Hock-Spaltung und die Addition von Tripletsauerstoff, zuerst in einem diskontinuierlichen Reaktor, untersucht. Die Hock-Spaltung ist die durch Brønsted- oder Lewis-Säuren katalysierte heterolytische Spaltung von Sauerstoff-Sauerstoff-Bindungen von Hydroperoxiden (**9**; Schema 2).

Die Umsetzung des tertiären Allylhydroperoxids **3** mit Säure kann entweder das terminale (**7**) oder das externe Sauerstoffatom (**8**) des Hydroperoxids protonieren. Im zweiten Fall wird das Hydroperoxid zu einer guten Ab-



Schema 2. Bildung des fünfgliedrigen Lactons **9** und des sechsgliedrigen Lactons **12** infolge der Hock-Spaltung.

gangsgruppe und kann von der Säuregruppe ersetzt werden, wodurch das ungewünschte fünfgliedrige Lacton **9** entsteht. Im Falle der terminalen Protonierung von Sauerstoff ist die Wanderung der Allylgruppe bevorzugt, was die Bildung des Halbketals **10** nach sich zieht. Unter sauren Bedingungen kann das Halbketal zum Enol **4** geöffnet werden, einer Zwischenstufe der Artemisininbildung. Das empfindliche Enolintermediat **4** kann unter sauren Bedingungen zum Aldehyd **11** umgewandelt werden, der nach einer Kondensation das sechsgliedrige Lacton **12** liefert. Um die Bildung von **9** zu unterdrücken, kann die Dihydroartemisininsäure in einem vorhergehenden Schritt in einen Ester oder ein gemischtes Anhydrid überführt werden. Allerdings erhöht diese Maskierung der Säuregruppe die Bildung von **12** beachtlich (Schema 2).

Verschiedene Brønsted- und Lewis-Säuren, wie Camphersulfonsäure, Kupfer(II)-trifluormethansulfonat, DOWEX, *p*-Toluolsulfonsäure und Trifluoressigsäure wurden in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht, um die optimalen Bedingungen für die Umwandlung von **3** zum gewünschten Intermediat **4** zu finden. Mit Trifluoressigsäure (TFA) ließen sich die besten Ergebnisse für die lösungsmittelabhängige Hock-Spaltung erzielen. Die abschließende Reaktion von **4** über die Zwischenstufe **5** zu Artemisinin **6** erfordert eine Oxidation mit Triplett-Sauerstoff, die eine Reihe von Kondensationen auslöst,^[16] bei der drei Ringsysteme unter Einbau des Endoperoxids gebildet werden.

In der Folge wurde die Hock-Spaltung mit Triplett-Sauerstoff durchgeführt, indem eine Lösung von **3** (hergestellt durch Photoumwandlung von **2** im Durchflussreaktor) zwei Stunden lang mit 0.5 Äquivalenten TFA bei 0°C unter Einleiten von Sauerstoff umgesetzt wurde. Nach chromatographischer Reinigung wurde **6** in 50 % Ausbeute erhalten.

Mit dem Ziel der Vereinigung aller drei Schritte in einem einzigen kontinuierlichen Prozess wurde diese Teilreaktion für den kontinuierlichen Betrieb im Durchflussreaktor angepasst. Das Verhältnis von **6** zu den ungewünschten Lacton-Nebenprodukten hing stark vom Lösungsmittel und der Reaktionstemperatur ab. Optimale Ergebnisse wurden mit einem 42-mL-Reaktor und einer Lösung von **3** in Dichlormethan bei einer Flussgeschwindigkeit von 2.5 mL min⁻¹, 5.0 mL min⁻¹ Sauerstoff und 0.5 mL min⁻¹ TFA in Dichlormethan erzielt. Der erste Abschnitt des Reaktors (32 mL) wurde auf Raumtemperatur gehalten, während der letzte Abschnitt (10 mL) auf 60°C geheizt wurde, um die Reaktion zum Abschluss zu bringen. Unter diesen Bedingungen wurden das gewünschte Produkt **6** und das ungewünschte fünfgliedrige Lacton **9** im Verhältnis 5.3:1.0 zugunsten von **6** gebildet. Anschließende chromatographische Reinigung lieferte Artemisinin ausgehend von Dihydroartemisininsäure in 46 % Ausbeute für die kontinuierliche Durchführung dieses Schrittes.

Eine einzige, alle Teilschritte umfassende kontinuierliche Synthese von **6** ausgehend von **2** macht einen Reaktor erforderlich, in den **2**, Sauerstoff und der Photosensibilisator gepumpt werden können. Zur kontinuierlichen Produktion von

Artemisinin müsste TFA zu einem geeigneten Zeitpunkt in den Reaktor eingeleitet werden, sodass sowohl der photochemische Schritt als auch die Umwandlungen ohne Licht gleichermaßen ablaufen können. Zu diesem Zweck wurde ein kommerziell erhältliches kontinuierliches System, das HPLC-Pumpen enthält, mit dem selbst konstruierten photochemischen Durchflussreaktor sowie zusätzlichen Mischern und Reaktoren kombiniert (Abbildung 1).

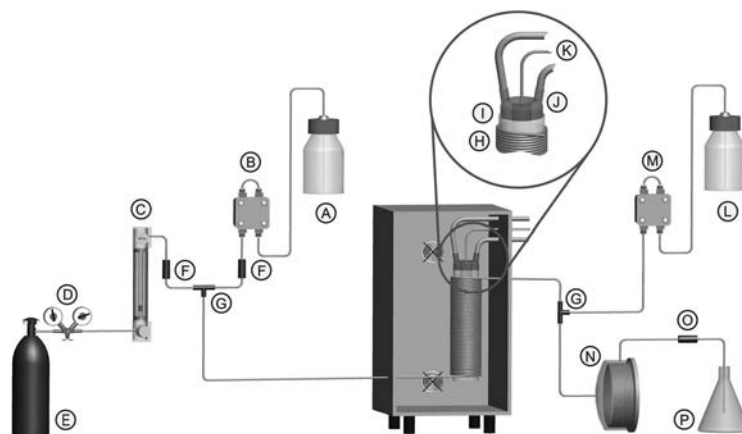


Abbildung 1. Aufbau für die kontinuierliche Umwandlung von Dihydroartemisininsäure (**2**) zu Artemisinin (**6**).

Die Komponenten des Reaktors sind: A) Behältnis für die Lösung von Dihydroartemisininsäure und TPP in Dichlormethan, B) HPLC-Pumpe, C) Durchflussmesser zur Kontrolle der Sauerstoffflussgeschwindigkeit, D) Druckminderer, E) Sauerstoffflasche, F) Rückschlagventil, G) T-Mischer aus ETFE, H) FEP-Schlauch, I) Quarzkühler, J) Pyrexfilter, K) Verbindung zur Mitteldruck-Quecksilberdampfampe (450 W), L) Behältnis für die TFA-Lösung, M) säureresistente HPLC-Pumpe, N) heizbarer Reaktor aus PTFE, O) Gegendruckregler und P) Sammelkolben. In diesem Reaktor wurde eine Lösung von **2** und dem Photosensibilisator TPP in Dichlormethan bei einer Flussgeschwindigkeit von 2.5 mL min⁻¹ mit einem Strom von Sauerstoffgas (7.5 mL min⁻¹) gemischt und durch den Photoreaktor gepumpt. Die Reaktionszeit im Reaktor betrug dabei ungefähr 2.0 Minuten.

Für die säurekatalysierte Hock-Spaltung wurde dem hauptsächlich aus **3** bestehenden Ausgangsstrom des Photoreaktors unter Verwendung der säureresistenten Pumpe des Vapourtec RC2+-Systems eine Lösung von TFA in Dichlormethan mit einer Flussgeschwindigkeit von 0.5 mL min⁻¹ zugeführt. Die Säure kann entweder gleich am Anfang oder im Anschluss an die Singulett-Sauerstoff-Reaktion zugefügt werden, jedoch wurden bessere Ergebnisse mit einer Zugabe nach der Photooxidation erzielt, da die Protonierung von TPP dessen Reaktivität verringert.

Die Hock-Spaltung erfolgte in einem Reaktor aus PTFE (Gesamtvolumen 26 mL, davon 16 mL bei Raumtemperatur und 10 mL bei 60°C). Eine Reaktionszeit von ungefähr 2.5 Minuten war für Hock-Spaltung, Oxidation mit Triplett-Sauerstoff und die anschließenden Kondensationen nötig.

Nach einer Gesamtreaktionszeit von 4.5 Minuten wurde ein Produktstrom, der hauptsächlich **6** enthielt, erhalten. Abschließende chromatographische Reinigung lieferte **6** in 39 % Ausbeute ausgehend von Dihydroartemisininsäure (**2**).

Basierend auf diesem Befund beträgt die berechnete Produktionskapazität dieses speziellen Aufbaus 200 g Artemisinin pro Tag. Ausgehend von einem grob geschätzten Bedarf von 225 Millionen Malariamedikationen pro Jahr (von der WHO geschätzte Zahl der Malariafälle; 2009 wurden 158 Millionen ACT-Präparate bezogen)^[1] sollten ca. 1500 effizient arbeitende, einfach konstruierte Photoreaktoren ausreichend sein, um den gesamten Bedarf zu decken. Durch weitere Optimierung könnten sowohl Ausbeute als auch Kapazität erhöht werden. Jedoch ist es selbst zum jetzigen Zeitpunkt mit dem hier beschriebenen Prozess möglich, die wachsende Nachfrage für kostengünstiges Artemisinin zu decken und damit weltweit Malariakranke zu behandeln.

Experimentelles

Optimierte Reaktionsbedingungen für die kontinuierliche Synthese von Artemisinin.

Es wurden eine Lösung von Dihydroartemisininsäure (**2**; Schema SI-4 der Hintergrundinformationen; 2.95 g, 5.0 mmol) und Tetraphenylporphyrin (TPP; 15 mg, 0.025 mmol) in Dichlormethan (Gesamtvolume der Lösung: 25 mL, Messkolben) sowie eine Lösung von Trifluoressigsäure (TFA, 1.9 mL, 25 mmol) in Dichlormethan (18 mL) hergestellt. 30 Minuten vor Beginn des Experiments wurde die Lampe eingeschaltet und der zweite Abschnitt des PTFE-Reaktors auf 60 °C geheizt. Der gesamte Reaktor wurde 10 Minuten mit reinem Dichlormethan (Pumpe 1: 2.5 mL min⁻¹, Pumpe 2: 0.5 mL min⁻¹) und Sauerstoff (7.5 mL min⁻¹, 11.5 bar) gespült. Dann wurde die Lösung der Ausgangsverbindung (**2** und TPP in Dichlormethan) mit einer Flussgeschwindigkeit von 2.5 mL min⁻¹ injiziert und die Flussgeschwindigkeit von Sauerstoff auf 7.5 mL min⁻¹ (11.5 bar) geregelt. Die Trifluoressigsäurelösung wurde zwischen Ausgang des Photoreaktors und Eingang des ersten PTFE-Reaktors mit einer Flussgeschwindigkeit von 0.5 mL min⁻¹ injiziert. Der Produktstrom wurde in einem Kolben mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gesammelt. Die resultierende zweiphasige Mischung wurde bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis die grüne Farbe verschwand. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedunstet. Chromatographische Reinigung über Kieselgel (5–20 % EtOAc in Cyclohexan) lieferte Artemisinin (**6**; 1.36 g, 39 %) als nahezu weißen Feststoff. Weitere Reinigung nach Rekristallisation aus Cyclohexan lieferte weiße Nadeln. Schmp. = 153–154 °C. $[\alpha]_D^{25} = +66.3^\circ$ ($c = 0.97$, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.86$ (s, 1H), 3.40 (dq, $J = 7.3, 5.4$ Hz, 1H), 2.47–2.39 (m, 1H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 1H), 1.81–1.74 (m, 2H), 1.51–1.34 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.11–1.04 (m, 2H), 1.00 ppm (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.2, 105.5, 93.9, 79.6, 50.2, 45.1, 37.7, 36.1, 33.8, 33.0, 25.4, 25.0, 23.6, 19.9, 12.7$ ppm. IR (Film): $\tilde{\nu} = 2960, 2933, 2860, 1731, 1112, 991$ cm⁻¹. HR-MS: ber. für C₁₅H₂₂O₅: $[M^+] = 282.1467$, gef.: 282.1463. MS (EI): m/z

282 (1) $[M^+]$, 250 (5), 192 (70), 150 (40), 55 (63), 43 (100). In Übereinstimmung mit publizierten Daten.^[17]

Eingegangen am 21. Oktober 2011

Online veröffentlicht am 16. Januar 2012

Stichwörter: Artemisinin · Malaria · Photochemie · Strömungschemie · Wirkstoff-Forschung

- [1] World Health Organization. World Malaria Report 2010 (WHO, Genf, 2010).
- [2] N. J. White, *Science* **2008**, *320*, 330–334.
- [3] G. Schmid, W. Hofheinz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 624–625.
- [4] D. K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet, K. J. Fisher, K. L. Newman, J. M. Ndungu, K. A. Ho, R. A. Eachus, T. S. Ham, J. Kirby, M. C. Y. Chang, S. T. Withers, Y. Shiba, R. Sarpong, J. D. Keasling, *Nature* **2006**, *440*, 940–943.
- [5] Y. Zhang, K. H. Teoh, D. W. Reed, L. Maes, A. Goossens, D. J. H. Olson, A. R. S. Ross, P. S. Covelto, *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 21501–21508.
- [6] Y. Li, Y.-L. Wu, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2197–2230.
- [7] a) S. C. Vonwiller, J. A. Warner, S. T. Mann, R. K. Haynes, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11098–11105; b) K. K. Reiling, N. S. Renninger, D. J. McPhee, K. J. Fisher, D. A. Ockey, WO 2006/128126A1, **2006**; c) R. J. Roth, N. A. Acton, *J. Chem. Educ.* **1991**, *68*, 612–613; d) M. G. Constantino, M. Beltrame, Jr., G. V. J. da Silva, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 321–329.
- [8] A. M. Braun, L. Jakob, E. Oliveros, C. A. O. do Nascimento, *Up-scaling photochemical reactions, in advances in photochemistry, Vol. 18*, Wiley, Hoboken, USA, **2007**.
- [9] a) B. D. A. Hook, W. Dohle, P. R. Hirst, M. Pickworth, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558–7564; b) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008–5011.
- [10] a) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, *Microreactors: new technology for modern Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 230; b) *Chemical reactions and processes under flow conditions* (Hrsg.: S. V. Luis, E. Garcia-Verdugo), RSC Publishing, Cambridge, **2010**, S. 202; c) *Microreactors in organic synthesis and catalysis* (Hrsg.: T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 297; d) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4583–4592; e) R. L. Hartman, J. P. McMullen, K. F. Jensen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7642–7661; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502–7519.
- [11] V. Kraft, G. Kretzschmar, K. Rossen, WO 2011/030223A2, **2011**.
- [12] a) C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685–1758; b) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103.
- [13] a) J.-P. Lange, A. J. M. Breed, *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 25–28; b) G. A. Olah, D. G. Parker, N. Yoneda, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 962–984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 909–931.
- [14] B.-C. Chen, P. Zhou, F. A. Davis, E. Ciganek, *Org. React.* **2004**, *64*, 1–356.
- [15] K.-H. Pfoertner, *Photochemistry. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 1–29.
- [16] L.-K. Sy, G. D. Brown, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 897–908.
- [17] J. S. Yadav, S. Satheesh Babu, G. Sabitha, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 387–389.