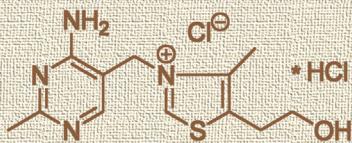
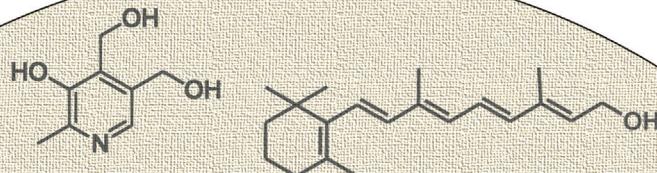


Einhundert Jahre Vitamine – eine naturwissenschaftliche Erfolgsgeschichte

*Manfred Eggersdorfer, Dietmar Laudert, Ulla Létinois, Tom McClymont,
Jonathan Medlock, Thomas Netscher und Werner Bonrath**

Stichwörter:

Ernährung · Feinchemikalien · Katalyse ·
Synthesemethoden · Vitamine

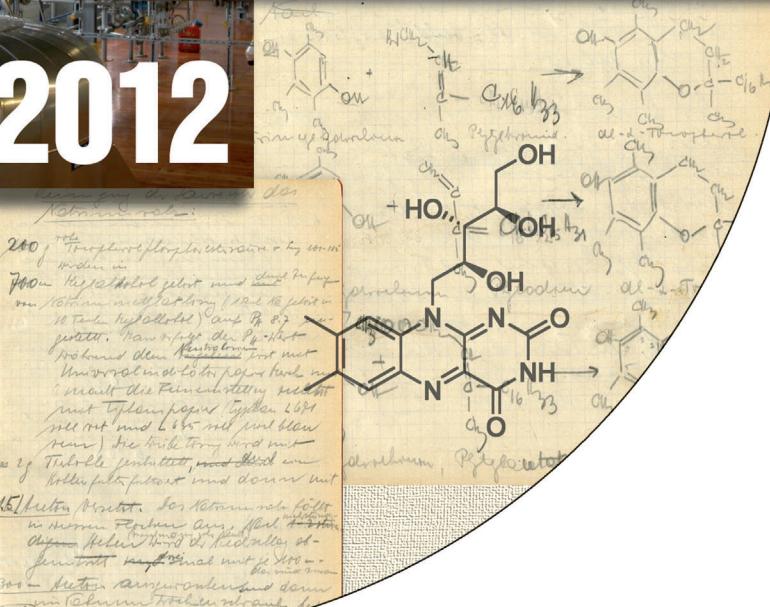
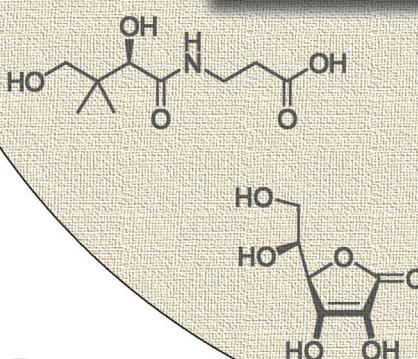
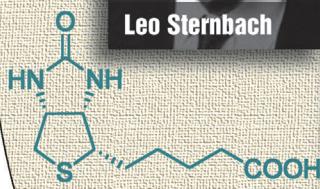


1912



Paul Karrer

Otto Isler



Die Entdeckung der Vitamine als lebenswichtige Verbindungen in der Nahrung vor 100 Jahren stellte einen wissenschaftlichen Durchbruch dar, der die Welt veränderte. Die Erkenntnis, dass sich früher weit verbreitete Krankheiten wie Skorbut, Pellagra, Rachitis und Beriberi durch eine ausgewogene Ernährung vermeiden oder heilen lassen, hatte einschneidende Auswirkungen auf Gesellschaft und wirtschaftliche Entwicklung. Dieser Aufsatz fasst Schlüsselerfolge in Entwicklung und industrieller Herstellung von acht der insgesamt dreizehn Vitamine zusammen.

1. Einleitung

Vitamine sind essentielle organische Verbindungen, die im Körper nicht oder nur in unzureichenden Mengen gebildet werden und somit mit der Nahrung als solche oder als Vorstufen aufgenommen werden müssen.^[1]

Frederick Gowland Hopkins (Abbildung 1) bemerkte 1906, dass „kein Tier allein auf Basis einer Nahrung, die ausschließlich aus reinem Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten, Salz und Wasser besteht, überleben kann.“^[2] Diese Entdeckung war der Beginn der Suche nach „Wachstumsfaktoren“ in der Ernährung. Der holländische Arzt Christiaan Eijkman fand heraus, dass ein Bestandteil der Reiskleie bei Hühnern den Ausbruch einer Beriberi-ähnlichen Krankheit verhindern kann.^[3] Gerrit Grijns war der erste Wissenschaftler, der die Ursachen dieser Krankheiten mit einer mangelhaften Ernährung erklärte. Er stellte fest, dass die Krankheit ausbricht, wenn eine bestimmte, für den Metabolismus unerlässliche Substanz in der Nahrung fehlt.^[4]

1912 gelang es dem polnischen Biochemiker Casimir Funk (Abbildung 2), eine bioaktive Substanz aus Reiskleie zu isolieren, die „vita-amine“ genannt wurde (später „Aneurin“ für anti-neuritisches Vitamin und schließlich Thiamin).^[5] Funk erkannte, dass mit dieser Substanz Hühner und Menschen von Beriberi geheilt werden können. In einem histori-

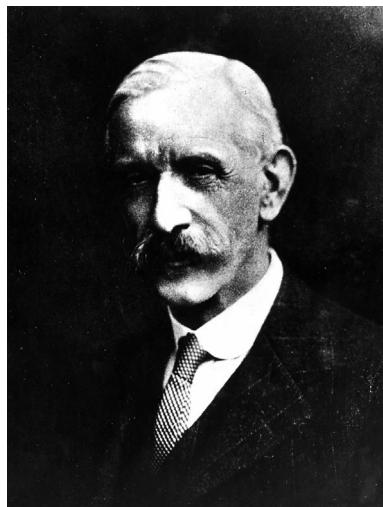


Abbildung 1. Frederick Gowland Hopkins (Quelle: Historisches Archiv Roche).

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	13135
2. L-Ascorbinsäure (Vitamin C)	13140
3. Thiamin (Vitamin B ₁)	13142
4. Riboflavin (Vitamin B ₂)	13145
5. Pyridoxin (Vitamin B ₆)	13147
6. Pantothenäsäure (Vitamin B ₅)	13149
7. Biotin (Vitamin B ₇ , Vitamin H)	13150
8. Vitamin A (Retinol)	13153
9. Vitamin E (α-Tocopherol)	13157
10. Schlussbemerkungen	13161

schen Bericht „Die Ursache der Mangelkrankheiten“ legt er dar, dass durch Zusätze von einigen vorbeugenden Substanzen (Mangelsubstanzen), die er Vitamine nannte, allen Mangelkrankheiten vorgebeugt werden kann, und diese heilbar sind.^[6]

Der amerikanische Biochemiker Elmer McCollum (Abbildung 3) führte 1916 die vier Großbuchstaben A, B, C und D zur Unterscheidung der Vitamine ein.^[7] Später kamen noch



Abbildung 2. Casimir Funk (Quelle: Historisches Archiv Roche).

[*] Dr. M. Eggersdorfer, Dr. D. Laudert, Dr. U. Létinois, Dr. T. McClymont, Dr. J. Medlock, Dr. T. Netscher, Priv.-Doz. Dr. W. Bonrath
Research and Development, DSM Nutritional Products Ltd.
P.O. Box 2676, CH-4002 Basel (Schweiz)
E-Mail: werner.bonrath@dsm.com
Homepage: <http://www.dsnnutritionalproducts.com>



Abbildung 3. Elmer McCollum (Quelle: Historisches Archiv Roche).

die Vitamine E und K hinzu. Ebenso wurde erkannt, dass Vitamin B aus mehr als einer aktiven, essentiellen Substanz besteht, weshalb eine weitere Differenzierung in B₁, B₂ usw. eingeführt wurde.

Diese Beobachtungen und Forschungsergebnisse erleichterten die experimentellen Arbeiten und vereinfachten die Vitaminforschung sehr. In den folgenden drei Jahrzehnten wurden auf dem Gebiet der Vitamine und deren Rolle im

Körper zahlreiche Durchbrüche erzielt. 1941 waren schließlich alle dreizehn Vitamine identifiziert und strukturell aufgeklärt, und ihre Rolle im tierischen und menschlichen Metabolismus war bestimmt.^[8] Die Daten der Entdeckung, der ersten Isolierung sowie der ersten Produktion der Vitamine sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abbildung 4).

Diese wissenschaftlichen Erfolge wurden mit zwölf Nobelpreisen ausgezeichnet, die an 20 Preisträger vergeben wurden.^[9] Der erste Nobelpreis für Chemie auf dem Gebiet der Vitamine ging an Adolf Windaus für seine Untersuchungen zur Konstitution von Sterolen und ihrem Zusammenhang mit Vitaminen.^[10] 1929 wurde Christiaan Eijkman für seine Entdeckung des anti-neuritischen Vitamins gemeinsam mit Sir Frederick Gowland Hopkins für die Entdeckung der Wachstumsvitamine der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen.^[11]

Die Erkenntnis, dass Spurennährstoffe essentiell für eine gesunde Entwicklung bei Mensch und Tier sind, war eine wichtige Anregung für die gesamte Ernährungswissenschaft. Wissenschaftler an Universitäten und in der Industrie begannen, an Synthesen von Vitaminen sowie deren technischer Produktion, Formulierung und Anwendung zu arbeiten, da sich schnell herausstellte, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitaminen nur über die Synthese der Wirkstoffe möglich war. Die erste großtechnische Vitaminproduktion bestand in der Isolierung von Ascorbinsäure/Vitamin C durch Merck (Cebion) aus Pflanzen. Die Anlage wurde 1933 in Betrieb genommen.^[12] Die erste Vitaminsynthese in industriellem



Manfred Eggersdorfer studierte Chemie an der TU München, an der er auch promoviert, bevor er ein Postdoktorat bei Carl Djerassi in Stanford (USA) antrat, wo er an der Isolierung und Charakterisierung von Sterolen marinens Ursprungs arbeitete. Er arbeitete bei BASF in Ludwigshafen auf unterschiedlichen Positionen, u. a. als Leiter der Forschung und Entwicklung für Feinchemikalien, bevor er 1999 bei Roche als Leiter der Forschung und Entwicklung der Vitamin- und Feinchemikaliensparte begann. Heute leitet er bei DSM Nutritional Products die Einheit „Nutrition Science & Advocacy“; er ist u. a. Mitglied des Advisory Boards der „Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health“ und des Strategie-Boards des „Institute of Food Science University Hamburg“.



Ulla Létinois studierte Chemie an der Universität Oldenburg und an der Universität Champagne-Ardennes (Frankreich). Nach der Promotion im Rahmen einer europäischen Doppelbetreuung (European Label) an der Universität Louis Pasteur bei Patrick Pale in Straßburg (Frankreich) und an der Universität Leipzig bei Stefan Berger ging sie für je ein Jahr zu einem Postdoktorat nach Toulouse (Frankreich) an das LCC zu Bernard Meunier und nach Straßburg zu Jean-Pierre Sauvage. Seit 2005 arbeitet sie als Laborleiterin in der Abteilung Forschung und Entwicklung bei DSM Nutritional Products.



Dietmar Laudert arbeitet als Senior Scientist und Competence Team Coordinator in der Biotechnologie-Abteilung von DSM Nutritional Products. Seine industrielle Karriere begann er bei der Scinet Bioproducts GmbH als Wissenschaftler und Projektmanager für molekulärbiologische Auftragsforschung. Seit 2001 arbeitet er bei Roche Vitamins/DSM Nutritional Products und war dort in Projekten zur Stamm- und Prozessentwicklung zur biotechnologischen Produktion von wasserlöslichen Vitaminen involviert. Sein Studium der Biologie und seine Doktorarbeit in Pflanzenphysiologie absolvierte er an der Ruhr-Universität Bochum.



Jonathan Medlock besuchte die University of Cambridge (Großbritannien), wo er sein Studium der Naturwissenschaften und Chemie absolvierte. Er blieb in Cambridge zur Doktorarbeit in organischer Chemie in der Gruppe von Stuart Warren (Promotion 2000). Nach einem Postdoktorat in Basel bei Andreas Pfaltz, wo er sich mit asymmetrischer Katalyse beschäftigte, kehrte er nach Cambridge zurück, um bei Johnson Matthey in der Abteilung „Catalysis and Chiral Technologies“ zu arbeiten. Seit 2009 ist er Senior Scientist und Laborleiter in der Forschung und Entwicklung bei DSM Nutritional Products in Kaiseraugst (Schweiz).

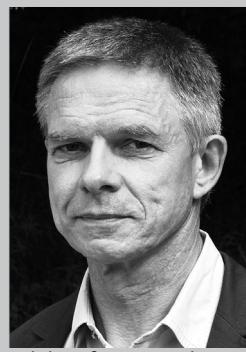
Tabelle 1: Vitamine und ihre Entdeckung, Synthese und wichtigste biologische Funktion.

Vitamin ^[a]	Entde- ckung	Isolierung	Struktur- aufklärung	erste Synthese ^[a]	Biologische Funktionen
Vitamin A	1916	1931	1931	1947	Retinal, das oxidierte Stoffwechselprodukt von Retinol, wird für den Sehvorgang benötigt
Vitamin D	1918	1932	1936	1959	Knochenmineralisierung, Kontrolle der Zellteilung und -differenzierung, Regulierung der Calcium- und Phosphatblutspiegel, Regulierung des Immunsystems
Vitamin E	1922	1936	1938	1938	fettlösliches Antioxidans, Zellbotenstoff, Regulierung der Genexpression
Vitamin K	1929	1939	1939	1939	Blutgerinnung, Knochenstoffwechsel
Vitamin B ₁	1912	1926	1936	1936	Cofaktor im Energie- und Pentosestoffwechsel; Nervenleitungs- und Muskelkontrolle
Vitamin B ₂	1920	1933	1935	1935	Vorstufe in der FMN- und FAD-Biosynthese; Cofaktoren, die an Redoxreaktionen beteiligt sind
Niacin	1936	1936	1937	1994	Vorstufe in der NAD- und NADP-Biosynthese; Cofaktoren, die an Redoxreaktionen beteiligt sind
Pantothensäure	1931	1938	1940	1940	Bestandteil von Coenzym A; in den Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel eingebunden
Vitamin B ₅					
Vitamin B ₆	1934	1938	1938	1939	Cofaktor, der in der Neurotransmitterbiosynthese benötigt wird
Biotin	1931	1935	1942	1943	Cofaktor im Fett-, Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel
Vitamin B ₇					
Vitamin H					
Folsäure	1941	1941	1946	1946	Cofaktor im Aminosäurenstoffwechsel und in der Nukleinsäurenbiosynthese
Vitamin B ₉					
Vitamin B ₁₂	1926	1948	1956	1972	notwendig für die Bildung der Blutkörperchen, Nervenscheiden und einiger Proteine; ebenso wichtig für Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel
Vitamin C	1912	1928	1933	1933	notwendig für Collagensynthese, Antioxidans

[a] Die Vitamine A, D, E und K bilden die Klasse der fettlöslichen Vitamine, die anderen gehören zur Klasse der wasserlöslichen. In Abbildung 4 ist jeweils nur ein Vertreter des genannten Vitamins gezeigt, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten.



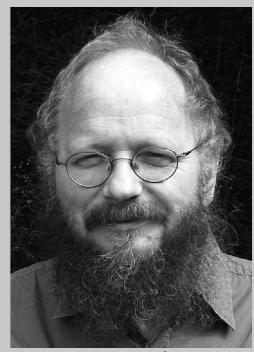
Tom McClymont schloss sein Chemiestudium 1966 an der Glasgow University ab. Nach der Promotion 1972 an der Hatfield Polytechnic auf dem Gebiet der Lindlar-Hydrierung und Vitamin-A-Synthese begann er bei Roche in der Vitaminprozessforschung in England, wo er zehn Jahre blieb. Anschließend wechselte er in die chemische Produktion und Site-Management in Schottland und schließlich zur Technologiestrategie in der Schweiz, bevor er 2009 in den Ruhestand ging.



Thomas Netscher studierte Chemie in Konstanz und Freiburg i.Br. und absolvierte Diplom- und Doktorarbeit bei Horst Prinzbach. Seit 1987 arbeitet er bei F. Hoffmann-La Roche, jetzt DSM Nutritional Products, in Basel (mit einem Aufenthalt 1991/92 am Roche Research Center in Nutley (USA)), wo er als Principal Scientist für Isoprenoid-Chemie verantwortlich ist. Zusammen mit Kollegen von DSM und Solvias erhielt er den Sandmeyer-Preis 2008 der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, hielt 1997/98 die Roche Lecture, ist derzeit Lehrbeauftragter an der Universität Freiburg i.Br. und Mitglied der GDCh, der SCG und der ACS.

Maßstab erfolgte ebenso mit Vitamin C der Firma F. Hoffmann-La Roche.^[13] Die von Tadeus Reichstein (Abbildung 5) entwickelte Kombination aus Fermentation und chemischer Synthese wurde 1934 eingeführt.^[14] Dieser Meilenstein in der Geschichte der Ernährung und der chemischen Synthese wurde von der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft gewürdigt, indem sie Vitamin C für die 100-Rappen-Sonderbriefmarke aus Anlass des Internationalen Jahrs der Chemie 2011 auswählte (Abbildung 6).

In den folgenden Jahren kamen nach und nach alle Vitamine auf den Markt, hergestellt durch chemische Synthese, Fermentation oder Extraktion aus natürlichen Quellen (Tabelle 1). Allerdings waren erst 1987 alle 13 Vitamine basierend auf industriellen Prozessen kommerziell erhältlich. Die



Werner Bonrath studierte Chemie in Bonn und Münster. Nach seiner Diplomarbeit bei Thomas Kauffmann wechselte er 1985 an das MPI Mülheim zur Promotion in der Gruppe von Günther Wilke. 1989 begann er bei Hoffmann-La Roche in der Forschung auf dem Gebiet der Katalyse zur Herstellung von Feinchemikalien, insbesondere Vitaminen und Carotinoiden. 2007 schloss er seine Habilitation an der Universität Jena ab. Seit der Übernahme von Roche Vitamins durch DSM ist er Kompetenzmanager für heterogene Katalyse bei DSM Nutritional Products in Kaiseraugst (Schweiz). Des Weiteren hält er Vorlesungen an den Universitäten Basel und Jena.

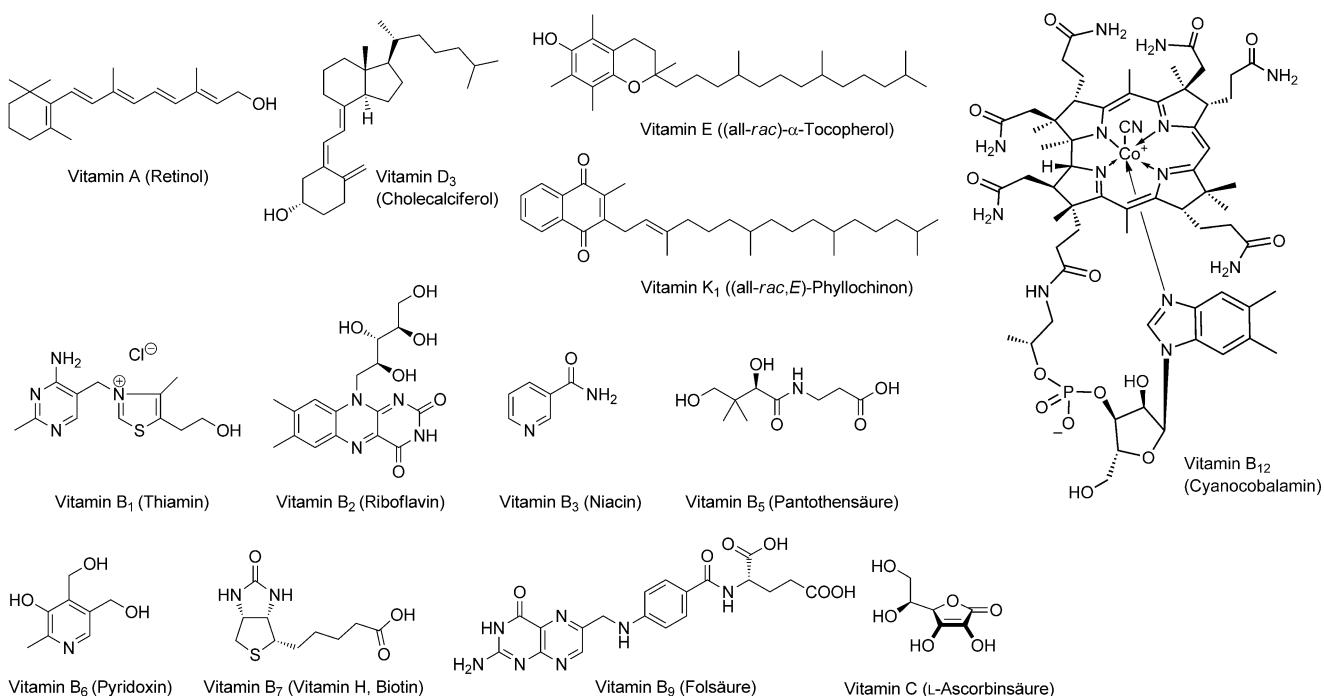


Abbildung 4. Repräsentative Vertreter der 13 Vitamine.



Abbildung 5. Tadeus Reichstein (Quelle: Historisches Archiv Roche).

chemische Totalsynthese ist auch heute noch die bedeutendste industrielle Herstellungsmethode.

1.1. Vitaminherstellung

Vitamine sind organische Moleküle mit recht unterschiedlichen und teilweise hochkomplexen chemischen Strukturen. Die Entwicklung einer industriellen Herstellung musste demzufolge auf eine große Bandbreite an wissenschaftlichem und technischem Können und Möglichkeiten

zurückgreifen. Die Entwicklung der chemischen Synthese und großtechnischen Produktion der Vitamine lässt sich in vier Zeitabschnitte gliedern:

- Die Zeit der Pionierarbeit zwischen 1930 und 1950;
- die Zeit der technischen Bearbeitung und Vergrößerung des Produktionsmaßstabs von 1950 bis 1970;
- die Zeit der Entstehung von Produktionsanlagen weltweit, gefolgt von deren Konsolidierung zwischen 1970 und 1990;
- die Zeit der Entstehung und Anwendung neuer Technologien von 1990 bis heute.

Der erste Zeitabschnitt war vor allem dadurch gekennzeichnet, dass anhand chemischer Synthese die Strukturvorschläge der Vitamine bewiesen werden konnten und ausreichend Material für Aktivitätsuntersuchungen an Mensch und Tier zur Verfügung stand. Erste Produktionskampagnen in noch recht kleinem Maßstab wurden aufbauend auf diesen

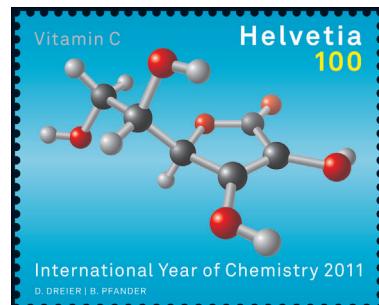


Abbildung 6. Anlässlich des Internationalen Jahres der Chemie 2011 herausgegebene 100-Rappen-Briefmarke mit der Strukturformel von Vitamin C als Symbol der Innovation durch schweizerische chemische Forschung. (© Die Post.)

Laborsynthesen entwickelt. Meist geschah dies in enger Zusammenarbeit von universitären und industriellen Forschungsgruppen, wie die Beispiele der Zusammenarbeit von Roche Basel mit Tadeus Reichstein (ETH Zürich, Vitamin C) und Paul Karrer (Universität Zürich, Vitamine A und E) sowie von Georg Wittig mit der BASF (Vitamin A) zeigen. In der Folge entstanden erste kleine Produktionsanlagen in mehreren Ländern, die eine Marktentwicklung auf lokaler/regionaler Ebene ermöglichten.

Mit der Zeit wuchs der Vitaminmarkt, und größere Produktionsanlagen wurden benötigt. Kapazitätserweiterung verbunden mit den entsprechend veränderten Produktströmen der Syntheseprozesse kennzeichnen diese zweite Phase der Vitaminherstellung. Die Wissenschaftler standen vor neuen Herausforderungen wie notwendig gewordener Lösungsmittelrückführung, Ausbeutesteigerung und für die größeren Produktionsvolumina die Umstellung von Chargen-Betrieb auf kontinuierliche Prozesse. Des Weiteren wurden an Universitäten und in der Industrie neue Synthesekonzepte erarbeitet. Als Grundlage für die Auslegung großtechnischer Prozesse dienten Prozessforschungseinheiten, in denen technifizierbare Synthesen im Labor entworfen wurden, die anschließend in der Pilotanlage vergrößert und schließlich in die Produktion überführt wurden. Der daraus hervorgegangene betriebsgrößebezogene Kostenvorteil führte zur Senkung von Produktionskosten. Die großen Firmen wie Hoffmann-La Roche und BASF als Marktführer bauten dennoch gleich mehrere Anlagen in unterschiedlichen Regionen, um die Versorgungssicherheit zu gewährleisten. Die Anzahl der Firmen, die Vitamine herstellten und verkauften, wuchs stetig. Die pharmazeutische Industrie war in Europa und in Japan der Hauptindustriezweig, der die Vitaminproduktion übernahm. Ausnahmen waren die beiden Firmen Lonza und BASF, die durch Rückwärtsintegration einen sehr guten Zugang zu preiswerten Rohstoffen hatten.

Die dritte Phase war durch einen weiteren starken Kapazitätsausbau gekennzeichnet, der insbesondere auf den steigenden Bedarf in der Tierernährung zurückging. Diese Vergrößerung der Produktionsvolumina veranlasste die Vitaminproduzenten zur Aufgabe der vielen kleineren Betriebe und deren Ersatz durch jeweils eine einzige Anlage. Diese neue Strategie, vor allem von Hoffmann-La Roche (heute DSM Nutritional Products) gefördert und vertreten, stellte besondere Anforderungen an einen Produktionprozess. Die Anlagen sowie jeder einzelne Prozess-Schritt mussten nun besonders sicher und robust sein, denn ein Ausfall eines Produktionsschrittes hätte die Schließung der Produktion des betroffenen Vitamins und einen negativen Einfluss auf die weltweite Versorgungssicherheit der Vitamine bedeutet. Prozessentwicklung wurde eine Kernkompetenz und ein Schlüsselfaktor. Wenn die Pilotierung einzelner Prozesse in manchen Fällen zu teuer wurde, wurden Minipilotanlagen gebaut. Hier wurden im verkleinerten Maßstab neue Prozesse dargestellt und berechnet. Rezyklierung von Lösungsmitteln sowie Rückführung von nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen konnten hiermit ebenso simuliert werden. In dieser dritten Entwicklungsphase kam zudem ein neuer Markt-aspekt hinzu: Als die chinesische Regierung die Versorgung der Bevölkerung mit Vitaminen zur Schlüsselstrategie er-

nannte, wurden lokale chinesische Firmen stark gefördert, um in die Vitaminproduktion einzusteigen.

Die vierte und aktuelle Phase der Vitaminproduktion lässt sich mit der Einführung neuer Technologien und einem stark veränderten wirtschaftlichen Umfeld beschreiben. Da in der Vitaminproduktion durch große Produktionsvolumina ein erheblicher Kostenvorteil entstand, waren große Firmen begünstigt, und kleinere stellten nach und nach die Vitaminproduktion ein und verließen den Markt. Umweltaspekte bekamen einen größeren Einfluss in der Synthese. Zu Beginn dieser vierten Phase nahm beispielweise die Zahl der chinesischen Produzenten zunächst rasant zu. Später erforderten weltweite Trends in der Wirtschaft wie steigende Energie- und Rohstoffpreise sowie verschärfte Umweltauflagen und Qualitätskontrollen kostenintensive Investitionen von den Firmen. Dies zwang Firmen in China wegen mangelnder Konkurrenzfähigkeit zur Aufgabe der Produktion.^[15] Die Zahl der Firmen, die weiterhin Vitamine herstellten, sank ebenso in Europa. DSM ist im Westen der einzige Vitaminproduzent mit einem kompletten Portfolio. BASF hat nach wie vor eine starke Position bei den Vitaminen A und E, und einige chinesische Firmen, die allerdings kein komplettes Vitaminportfolio haben, sind auf dem Markt verblieben.

Die Fermentation gewann als Methodik zur Herstellung der Vitamine an Bedeutung. Vitamin B₁₂ wird ausschließlich durch Fermentation hergestellt. Vitamin B₂, das in den früheren Verfahren durch chemische Synthese gewonnen wurde, wird seit dem letzten Jahrzehnt auch fermentativ produziert. Für viele der anderen wasserlöslichen Vitamine sind vielversprechende biotechnologische Ansätze in der Entwicklung. Heute kommt eine weitere Technologie hinzu: Die Überexpression von Vitaminen in Pflanzen durch gentechnisch modifizierte Pflanzen oder durch traditionelle Züchtung.^[16] Erste Studien an der Süßkartoffel oder an gelbem Mais mit erhöhtem Gehalt an β-Carotin (Provitamin A) befinden sich in Afrika in der Testphase. Ein Projekt namens „Goldener Reis“, bei dem Reis aus gentechnisch modifizierten Pflanzen erzeugt wird, wurde für 2013 angekündigt.

1.2. Rolle der Vitamine in der Humanernährung

Die Weltbank schrieb 1994 in ihrer Studie zur Anreicherung von Lebensmitteln wie Milch, Mehl und Saft mit Vitaminen: „Vermutlich bietet keine andere Technologie einen derart wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität der Menschheit zu sehr niedrigen Preisen und in sehr kurzer Zeit.“^[17] Durch industrielle Produktion sind nun Vitamine in der gesamten Welt erhältlich. Bereits in den 1940er Jahren begann die öffentliche Hand, Empfehlungen für Ernährungsstandards und für eine optimale und sicher dosierte Aufnahme von Vitaminen abhängig von Alter, Geschlecht und Risikogruppen herauszugeben.^[18] Um die ausreichende Aufnahme von Vitaminen in der Bevölkerung zu gewährleisten, gibt es heute in mehr als 50 Ländern Ernährungsprogramme, die Lebensmittelanreicherung durch Vitaminzusätze zum Inhalt haben.^[19]

Viele Humanstudien bestätigen die generelle Aussage, dass Vitamine für die korrekte biologische Funktion im

Körper unerlässlich sind und somit Vitamine einen wichtigen Beitrag zur Gesundheit und einem gesunden Alterungsprozess beitreten.^[20] Neue Daten aus Vitaminstudien weisen auch heutzutage noch in Industriestaaten wie Europa oder den Vereinigten Staaten Vitaminmangel in Teilen der Bevölkerung nach, in erster Linie Mangel an Vitamin D, Folsäure oder Vitamin E.^[21] Im 21. Jahrhundert wurde die Vitaminforschung durch die großen wissenschaftlichen Fortschritte bezüglich der Aufklärung des menschlichen Genoms wiederbelebt: Nährstoff-Gen-Wechselwirkungen wurden untersucht, und erste Befunde zeigen einen Zusammenhang von Polymorphismus (individuelle Genomunterschiede der Völker) und einem speziellen Vitaminbedarf.^[22]

Der vorliegende Aufsatz zeigt die Geschichte der industriellen Entwicklung der Vitaminproduktion anhand ausgewählter Beispiele auf. Die acht im Aufsatz beschriebenen Vitamine wurden ausgesucht, weil sie typische Gesichtspunkte der Wissenschaftsgeschichte und technischen Entwicklung, von ihrer Entdeckung und Charakterisierung bis hin zur aktuellen Produktion, beleuchten.

Wir beginnen mit dem Vitamin, das als erstes kommerziell hergestellt wurde (Vitamin C), beschreiben im Anschluss die Gruppe der wasserlöslichen Vitamine B₁, B₂, B₆, Pantothenäure und Biotin und schließen mit zwei fettlöslichen Vitaminen (A und E).

2. L-Ascorbinsäure (Vitamin C)

2.1. Physiologische Wirkungen

Vitamin C gehört zur Klasse der wasserlöslichen Vitamine. Es ist erforderlich für die Biosynthese von Collagen, Carnitin und den Catecholaminen. Es ist des Weiteren in den Metabolismus von Tyrosin involviert. Darüber hinaus schützt Vitamin C viele Stoffe vor Oxidation. Typisches Symptom eines Vitamin-C-Mangels ist das Auftreten von Skorbut, das sich durch Blutungen und schlechte Wundheilung manifestiert.^[20]

2.2. Geschichte

Noch im 19. Jahrhundert war Skorbut eine häufig auftretende Krankheit bei Seefahrern. Zahnausfall, Schleimhautblutungen durch Collagenlabilität und Blutarmut mit schließlich tödlichem Ausgang waren die typischen Erscheinungen, mit denen die Entdecker zu kämpfen hatten. Studien der Schiffsärzte Lind (1717–1794) und Blane (1749–1834) konnten zeigen, dass Skorbut eine Folge des Mangels eines

Ernährungsfaktors war, der zu Beginn Antiskorbutfaktor und später L-Ascorbinsäure oder Vitamin C genannt wurde.^[23] Vitamin C wurde 1931 von Szent-Györgyi aus der Nebenniere von an Skorbut erkrankten Meerschweinchen sowie auch aus Pflanzenmaterial isoliert und kristallisiert.^[24] Die chemische Struktur (Abbildung 7) wurde 1933 aufgeklärt und von

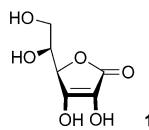


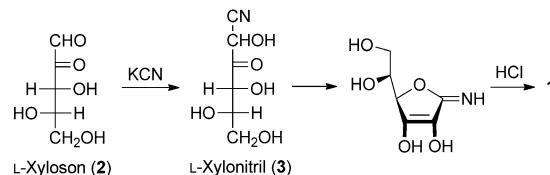
Abbildung 7. Vitamin C (1).

Walter Norman Haworth anhand einer chemischen Synthese bestätigt.^[25] Kurz nach der Strukturbestimmung und ersten Synthese von L-Ascorbinsäure wurde der erste industrielle Syntheseprozess von Reichstein und Grüssner eingeführt.^[26] Somit war Vitamin C (**1**) das erste industriell hergestellte Vitamin. Seitdem wurden diverse Prozesse zur Vitamin-C-Produktion erarbeitet.

2.3. Erste Synthesen

In den vergangenen fünfzig Jahren wurden diverse Übersichtsartikel über L-Ascorbinsäuresynthesen veröffentlicht.^[27] In den wirtschaftlichen Synthesen fungieren im Allgemeinen Polyhydroxyverbindungen als Ausgangsmaterial. Die chemischen Herstellungsverfahren können je nach Syntheseweg verschiedene Zucker als Ausgangsverbindungen haben, die biotechnologischen Produktionen gehen andererseits alle von Glucose aus.

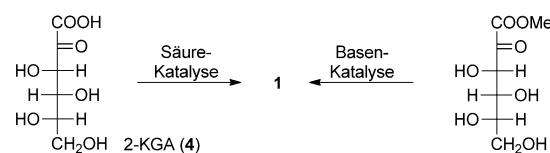
In Haworths erster Synthese von Vitamin C wurde L-Xyloson (**2**) aus der Pentose Xylose hergestellt. Die C₁-Verlängerung erfolgte durch Verwendung von Kaliumcyanid. Anschließend wurde L-Xylonitril (**3**) lactonisiert und enolisiert und führte durch säurekatalysierte Umlagerung zur L-Ascorbinsäure in 40% Ausbeute (Schema 1).^[25a] Wegen der



Schema 1. L-Ascorbinsynthese aus Xyloson.

teuren Ausgangsverbindungen war diese Synthese nie von wirtschaftlichem Interesse. Eine ähnliche Synthese, die ihrerseits von Arabinose ausging, fand ebenfalls keinerlei Anwendung in größerem Maßstab.^[28]

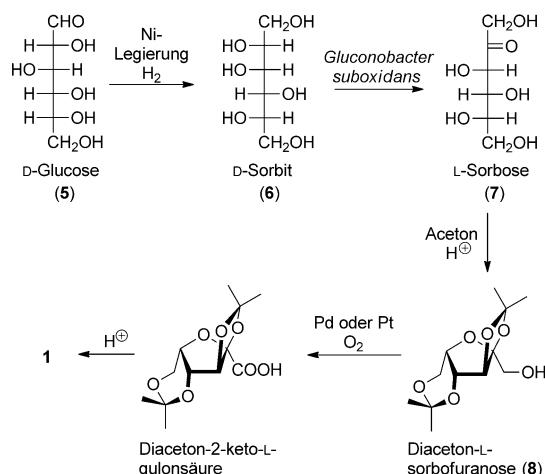
Das generelle Prinzip der L-Ascorbinsäureherstellung verläuft heute entweder über die säurekatalysierte Cyclisierung der 2-Ketogulonsäure (2-KGA, **4**) oder die basenkatalysierte Cyclisierung des entsprechenden Methylesters (Schema 2). Die Details sind im folgenden Abschnitt dargestellt.



Schema 2. Prinzip der L-Ascorbinsäuresynthesen durch Umlagerung.

2.4. Industrielle Prozesse

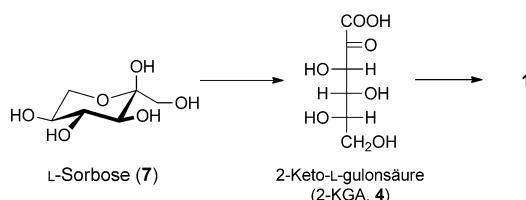
Das erste industrielle Verfahren zur L-Ascorbinsäureherstellung war der Reichstein-Grüssner-Prozess (Schema 3). D-Glucose (5) wird über einer Nickellegierung zu Sorbit (6)



Schema 3. Reichstein-Grüssner-Prozess der L-Ascorbinsäureherstellung.

hydriert. Eine auf *Gluconobacter oxydans* basierende mikrobiologische Oxidation führt zu L-Sorbose (7). Die anschließende säurekatalysierte Acetalisierung mit Aceton liefert 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden- α -L-sorbofuranose (8), die in hoher Aubeute und Selektivität zu Di-O-isopropyliden-2-ketogulonsäure oxidiert wird. Nach Acetalspaltung wird die resultierende 2-Ketogulonsäure zu L-Ascorbinsäure umgelagert.^[27a] Die basenkatalysierte Variante wurde ebenfalls untersucht, und ihre Vor- und Nachteile sind an anderer Stelle detailliert beschrieben.^[29] Die Oxidation von 8 erfolgt mithilfe von Hypochlorit in Gegenwart eines Nickelsalzes, mithilfe elektrochemischer Methoden oder durch Palladium- oder Platin-katalysierte Oxidation mit Luft.^[30]

Ein interessanter Weg zur L-Ascorbinsäure wäre die Synthese von 2-KGA (4) durch direkte Oxidation von L-Sorbose (7). Diese Transformation wurde von mehreren Forschungsgruppen untersucht, war bis heute aber wenig erfolgreich (Schema 4).^[31] Gold-katalysierte Kohlenhydratoxidationen zeigen eine vielversprechende Reaktivität, mit der die Selektivitätsprobleme bei der Sorboseoxidation in Zukunft gelöst werden könnten.^[32]



Schema 4. Direktoxidation der L-Sorbose (7).

2.5. Biotechnologische L-Ascorbinsäureproduktion

Zur biotechnologischen Herstellung von 4 wurde in China in den späten 1960er und frühen 1970er Jahren ein zweistufiger Fermentationsprozess entwickelt. Dieser wird heute noch generell angewendet.^[33] Ähnlich dem Reichstein-Grüssner-Prozess wird L-Sorbose (7) aus D-Sorbit (6) mithilfe von *Gluconobacter* oxidiert. Im Unterschied zur chemischen Herstellung erfolgt jedoch anschließend ein zweiter fermentativer Schritt, bei dem 4 durch Oxidation von L-Sorbofuranose mithilfe eines *Ketogulonicigenium*-Stamms erhalten wird. Effiziente Fermentierung von *Ketogulonicigenium* erfordert die Kultivierung eines zweiten, unterstützenden Stamms, z. B. *Bacillus megaterium*. Wie dieser unterstützende Mechanismus abläuft, ist allerdings unbekannt. Prozesstechnisch muss der 2-KGA-Fermentationsprozess in zwei voneinander getrennten Schritten ablaufen, in denen *Ketogulonicigenium* keinen Kontakt mit D-Sorbit hat. Im Unterschied zu *Gluconobacter* würde *Ketogulonicigenium* die Oxidation von D-Sorbit zu Glucose, Gluconat, 2-Ketogluconat und anderen Oxidationsprodukten initiieren, was zu einem signifikanten Ausbeuteverlust von 4 führen würde. Wie auch im Reichstein-Grüssner-Prozess wird 4 schließlich in einer säurekatalysierten Reaktion über seinen Methylester in L-Ascorbinsäure umgelagert. Der beschriebene mikrobiologische Zweistufenprozess ist äußerst effizient und erzielt bis zu 130 g L⁻¹ 4 in einer Ausbeute von 80 % bezogen auf D-Sorbit. Gegenüber dem Reichstein-Grüssner-Prozess bietet die 2-KGA-Fermentierung einen deutlichen Kostenvorteil, da weniger Rohstoffe und weniger Energie benötigt werden und damit Investitionen für Produktionsanlagen wesentlich geringer ausfallen.

Eine weitere Verbesserung der Fermentation zu 4 wurde mit einem Prozess erzielt, der die drei Oxidationen von D-Sorbit bis zum 2-KGA in einer Eintopfreaktion durch Verwendung einer Mischkultur aus *Gluconobacter suboxydans* IFO3255 und *Ketogulonicigenium vulgare* ermöglicht. *Gluconobacter* ersetzt erstens den *Bacillus*-Hilfsstamm und unterstützt das *Ketogulonicigenium*-Wachstum. Zweitens vermittelt der Stamm die Oxidation von D-Sorbit zu D-Sorbose in einer ausreichenden Geschwindigkeit, die eine Weiteroxidation von Sorbit zu Glucose und anderen, unerwünschten Oxidationsprodukten verhindert.^[34] Ein mutierter, reiner Stamm für die 2-KGA-Bildung wurde basierend auf *G. oxydans* entwickelt, aber wegen geringerer Raum-Zeit-Ausbeute nie kommerziell angewendet.^[35]

Alternative mikrobiologische Routen zu 2-Ketogulonsäure (4) ausgehend von D-Glucose wurden ebenso entwickelt. Die Synthesen, die durch *Erwinia*- und *Corynebacterium*-Stämme oder durch gentechnisch modifizierte (ein *Corynebacterium*-2,5-Diketoreduktase exprimierendes Gen enthaltende) *Erwinia*-spec.-Stämme vermittelt werden, liefern 4 in einem Zweistufenprozess über 2,5-Diketo-D-glucosat.^[36] Diese Verfahren gelangten allerdings nicht zu einer kompetitiven Produktivität und wurden nie industrialisiert.

Alle industrialisierten biotechnologischen Verfahren zur L-Ascorbinsäuresynthese verlaufen über 2-Ketogulonsäure (4) als Schlüsselkomponente. Diese wird anschließend in einem aufwändigen chemischen Verfahren zum Ascorbat

umgewandelt. In vielen Versuchen wurde nach Verfahren zur Senkung der Ascorbatherstellungskosten gesucht, so z.B. durch eine mikrobiologische Variante, die eine direkte Synthese von L-Ascorbinsäure ermöglicht. Mikroalgen wie *Chlorella spec.*, die L-Ascorbinsäure analog der pflanzlichen Biosynthese produzieren, liefern bis zu 2 g L^{-1} Ausbeute an Vitamin C, allerdings größtenteils eingeschlossen in der Biomasse.^[37] Trotz der Verwendung von D-Glucose als Rohmaterial war die Produktivität für einen kommerziellen Prozess zu gering.

Eine andere Variante arbeitet mit der biosynthetischen Fähigkeit von *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe), die das C5-Ascorbinsäureanalogon D-Erythroascorbinsäure in der Natur herstellt. Aus der Analyse des *S.-cerevisiae*-Pfads ist bekannt, dass Zellen, die mit L-Galactose, L-Galacton-1,4-lacton und L-Gulono-1,4-lacton inkubiert wurden, direkt L-Ascorbinsäure bilden.^[38] Diese Befunde lassen vermuten, dass dieser Synthesepfad für weitere Ascorbatproduktion über einen einzigen Fermentationsschritt genutzt werden könnte, doch gibt es zurzeit noch keine kommerzielle Anwendung.

Des Weiteren ermöglichte die Entdeckung von Dehydrogenasen in *Ketogulonicigenium* sp. und *Gluconobacter* spec., die L-Sorboz (also das partiell oxidierte Intermediat des 2-KGA-Prozesses) umsetzen, neue Ansätze zur direkten Synthese von Vitamin C.^[39]

3. Thiamin (Vitamin B₁)

3.1. Physiologische Funktionen

Thiamin (**9**; Abbildung 8) ist ein wasserlösliches Vitamin, das eine essentielle Rolle im Kohlenhydrat- und im Aminosäurestoffwechsel spielt. Es agiert in Form des Thiaminpyrophosphats als Coenzym der oxidativen Phosphorylierung

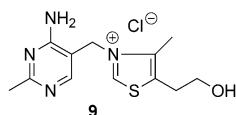


Abbildung 8. Thiamin (**9**).

von α -Ketosäuren und bei Transketolase-Reaktionen, beides wichtige Prozesse im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Thiaminmangel äußert sich in der Beriberi-Krankheit, die in zwei Formen – der „trockenen“ (paralytische peripherale Neuropathie) und der „feuchten“ (Herzanomalien und -insuffizienz) – auftritt, sowie im Wernicke-Korsakoff-Syndrom.^[20]

3.2. Geschichte

Vitamin B₁ spielte eine Schlüsselrolle in der frühen Phase der Forschung zu Vitaminen, deren Synthese und kommerzieller Herstellung. Seit dem Ende des 19. Jahrhunderts gab

es in Europa und in den Vereinigten Staaten von Amerika intensive Diskussionen über die wahre Ursache von Krankheiten wie Beriberi („wasting disease“), die zu enormem Kräfteschwund führten. Gründe wie Bakterien- oder Parasitenbefall, Aufnahme von Giftstoffen bis hin zum tatsächlichen Auslöser, dem Nährstoffmangel, wurden erwogen und heftigst verteidigt.^[40] In Japan sowie auch auf den niederländischen ostindischen Inseln fielen ein gehäuftes Auftreten von Beriberi und die Einführung von mechanisch poliertem, weißem Reis zeitlich zusammen. Christian Eijkman, ein niederländischer Arzt, der in Batavia (heute Jakarta) arbeitete, konnte zeigen, dass sich bei Vögeln eine Berberi-ähnliche Polyneuritis hervorrufen lässt, wenn diese Vögel mit einer Nahrung aus weißem, poliertem Reis gefüttert werden. Er fand weiterhin, dass die Vögel von der Krankheit geheilt wurden, wenn sie mit unpoliertem Reis oder aber dessen Schale, die beim Polierprozess anfiel, ernährt wurden.^[41] Eijkman glaubte, dass eine gesundheitsschädliche Substanz (ein Bakterium oder ein Giftstoff) im Reiskern enthalten sei und durch die Schale unschädlich gemacht werden konnte, was den Ausbruch der Krankheit verhinderte.

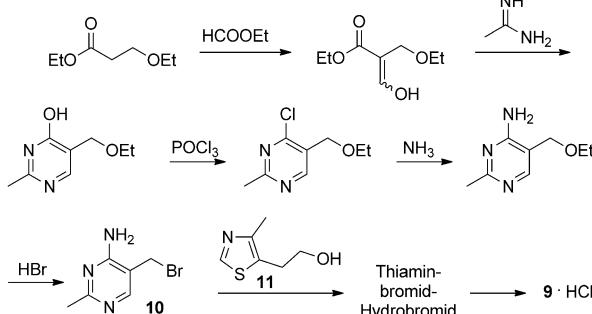
Sein Assistent Gerrit Grijns schlug 1901 eine andere – die korrekte – Krankheitsursache vor, nämlich, dass Polyneuritis und Beriberi Symptome eines Mangels an einem Stoff sind, der in der Reisschale enthalten ist.^[42] 1911 schließlich isolierte der am Londoner Lister Institute arbeitende polnische Chemiker Casimir Funk eine verunreinigte Substanz aus Reiskleie, die Polyneuritis und Beriberi heilen konnte. Funk nannte diese Substanz „vita-amine“.^[6] Fünfzehn Jahre später isolierten die beiden holländischen Biochemiker Barend Jansen und Willem Donath in Eijkmans Institut geringe Mengen einer reinen, kristallinen Substanz aus mehreren hundert Kilogramm Reispulitur.^[3] Eijkman zeigte in der Folge, dass diese Substanz schon in Konzentrationen von nur 2 ppm Polyneuritis heilen kann. Die Bestimmung der Struktur erwies sich als schwierig, allein aufgrund der Tatsache, dass nur sehr geringe Mengen der Reinsubstanz erhältlich waren. Dem Göttinger Chemiker und Biochemiker Adolf Windaus gelang 1932 ein entscheidender Schritt vorwärts: Er wies nach, dass die Substanz Schwefel enthielt und schlug korrekterweise die Summenformel $C_{12}H_{18}N_4OSCl_2$ für Thiamin-Hydrochlorid vor.^[43] Aufbauend auf seiner zufälligen Entdeckung, dass das Molekül sich quantitativ durch Natriumsulfit in zwei Komponenten – einen Pyrimidin- und einen Thiazolring – zerlegen lässt, schlug der Amerikaner Robert R. Williams 1934 die richtige Strukturformel **9** für Vitamin B₁ vor^[44] und gab der Substanz den später auch allgemein akzeptierten Namen Thiamin.^[45] Der Strukturvorschlag der Pyrimidinkomponente in **9** wurde durch die Synthesearbeiten des Göttinger Chemikers Rudolf Grewe bestätigt.^[46] In rascher Abfolge wurden 1936–1937 weitere Synthesen publiziert, so z.B. von Hans Andersag und Kurt Westphal (IG-Farben, Elberfeld),^[47] Robert R. Williams und Joseph K. Cline (Bell Labs/Merck, USA)^[48] und Alexander Todd und Franz Bergel (University of Edinburgh/Lister Institute, London).^[49]

Hervorzuheben ist die Geschwindigkeit, in der bei dieser frühen Vitamin- und Thiaminforschung erfolgreiche Synthesen auf die Substanzisolierung und -charakterisierung folgten.

Zwischen den Forschergruppen herrschte großer Konkurrenzdruck, denn man war sich bewusst, dass die Möglichkeit, die Bevölkerung von der Plage der teilweise weit verbreiteten Beriberi-Krankheit durch Verabreichen von Thiamin zu befreien, einen vielversprechenden Markt für Thiamin eröffnen würde. Im Unterschied dazu war Skorbut, der durch Vitamin C geheilt werden konnte, eine selten auftretende Krankheit bei der Landbevölkerung.

Unter den verschiedenen Thiaminsynthesen erwiesen sich die Routen von Todd und Bergel (Schema 5) sowie von Williams und Cline (Schema 6) als praktikabel. Die Pionierarbeit von Williams war von Merck & Co. gefördert worden, die dementsprechend die Exklusivrechte für die Thiaminsynthese nach Williams' Route bekam. Merck & Co. stellte Thiamin ab 1937 in Rahway (USA) industriell her. F. Hoffmann-La Roche (Basel) hatte über freundschaftliche Beziehungen des Forschungsleiters mit Prof. George Barger von der University of Edinburgh die Arbeiten von Todd und Bergel finanziell unterstützt.^[50] Roche entwickelte aus der Todd-Bergel-Route rasch einen industriellen Prozess, der mit Kapazitäten von bis zu mehreren hundert Kilogramm pro Jahr durchgeführt wurde.

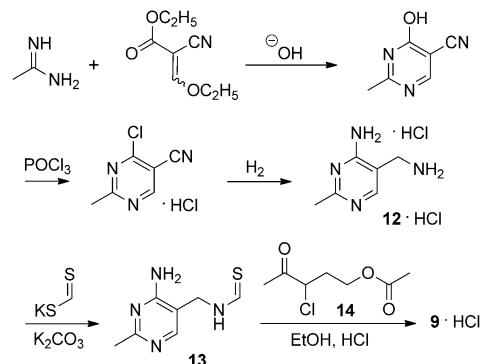
Mercks industrialisierter Prozess der Williams-Route bestand aus der Synthese von 4-Amino-5-brommethyl-2-methylpyrimidin (**10**) und dem korrekt funktionalisierten Thiazol **11**. Die Kondensation beider Komponenten lieferte Thiaminbromid-Hydrobromid, das mit Silberchlorid oder über Ionenaustauscher in das Verkaufsprodukt Thiaminchlorid-Hydrochlorid überführt wurde (**9·HCl**; Schema 5). Die Todd-Bergel-Route (Schema 6) beruhte auf der Synthese des Pyr-



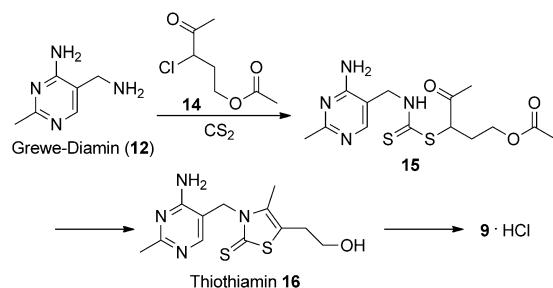
Schema 5. Thiaminsynthese nach Williams und Cline.

imidins **12** (bekannt unter dem Namen „Grewe-Diamin“),^[51] das in das Pyrimidinthioformylderivat **13** überführt wurde und anschließend mit Chlorketon **14** in einer Kondensationsreaktion den Thiazolring bildete.

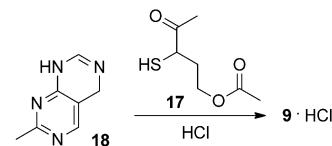
Dieser Prozess wurde durch eine wesentlich effizientere Variante abgelöst, bei der Grewe-Diamin **12** mit Kohlenstoffdisulfid und Chlorketon **14** zum Ketodicarbamat **15** umgesetzt und anschließend zum Thiothiamin **16** cyclisiert wurde. Unter oxidativen Bedingungen reagiert **16** zu **9·HCl** (Schema 7).^[52] Das Chlorketon **14** kann ebenso durch ein Mercaptoketon ersetzt werden, das mit dem dehydratisierten *N*-Formyl-Grewe-Diamin kondensiert (Schema 8).



Schema 6. Thiaminsynthese nach Todd und Bergel.



Schema 7. Industrielle Synthese von **9**.



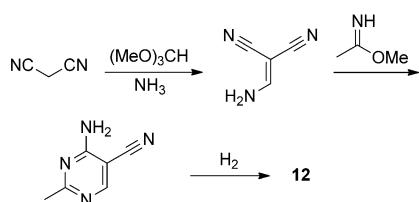
Schema 8. Kondensation mit Mercaptoketon **17** zu **9·HCl**.

In den Jahren vor und nach dem Zweiten Weltkrieg betrieb Roche kleine Thiamin-Produktionsstätten in Basel, Nutley (USA), Welwyn Garden City (Großbritannien) und Grenzach (Deutschland). Nach 1950 machten Roche und Merck jedoch Anstrengungen, die Thiaminprozesse zu verbessern. Die Komplexität der vielstufigen Prozesse und die zahlreichen chemischen Möglichkeiten, die das Molekül bot, führten rasch zu großen Fortschritten.

3.3. Aktuelle Synthesen

Alle industriellen Thiaminsynthesen verlaufen über die gemeinsame Schlüsselkomponente Grewe-Diamin (**12**). Die Ausgangsverbindung für die Grewe-Diamin-Synthese ist je nach Syntheseroute der C₃-Baustein Acrylnitril oder Malodinitril. Malodinitril reagiert mit Orthoformiat und Ammoniak zum Aminomethylenmalodinitril, das anschließend mit einem aktivierten Acetonitrilsynthon, einem Iminoether, zum 5-Cyanopyrimidin kondensiert wird (Schema 9).

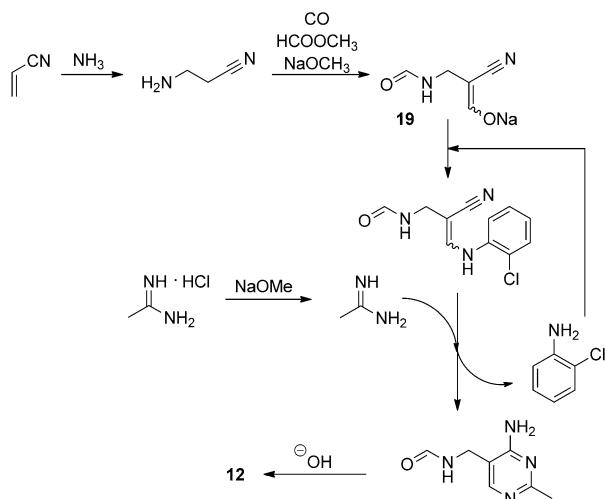
Malodinitril ist ein kostenintensives Rohmaterial für die Grewe-Diamin-Synthese. Für eine billigere Synthese wurden viele neue Routen ausgehend von preiswertem Acrylnitril als



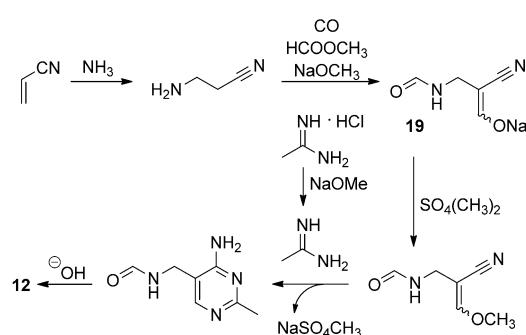
Schema 9. Grewe-Diamin-Synthese ausgehend von Malodinitril.

C₃-Baustein vorgeschlagen und von verschiedenen Firmen entwickelt. Bei diesen Routen wird Acrylnitril mit Ammoniak oder mit Formamid funktionalisiert^[54] und anschließend mit einer C₁-Quelle zum Natriumenolat **19** umgesetzt. Das hoch empfindliche **19** wird in einem weiteren Schritt (meist mit *o*-Chloranilin) zu einem Enamin (Schema 10)^[55,56] sowie mit Alkoholen zu einem Alkylvinylether (Schema 11)^[57] oder zum Dialkylacetal^[58] derivatisiert. Beide Derivate kondensieren mit Acetamidin zu **12**.

Diese Derivatisierungsprozesse haben einen entscheidenden Nachteil, nämlich die Verwendung von hochreaktiven, carcinogenen Stoffen in Form von *o*-Chloranilin oder Dimethylsulfat. Die Derivatisierung mit Dimethylsulfat führt zu stöchiometrischen Mengen an Natriummethylsulfat, das



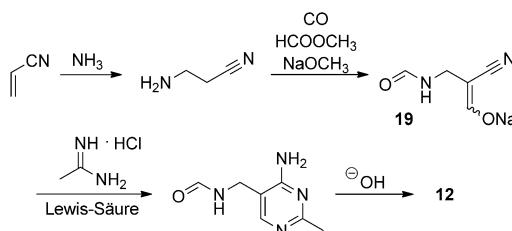
Schema 10. Grewe-Diamin-Synthese über das Enamin aus *o*-Chloranilin.



Schema 11. Grewe-Diamin-Synthese über das Methylvinyletherderivat.

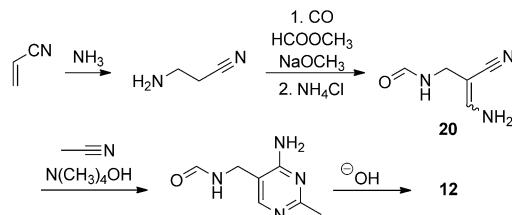
toxikologisch auch nicht unbedenklich ist. *o*-Chloranilin wird nach dem Derivatisierungsprozess recycelt, aber dennoch ist die Möglichkeit gegeben, dass immer wieder geringe Mengen der Substanz bis in das Endprodukt **9** gelangen. Acetamidin als Kondensationsreagens ist kommerziell verfügbar, allerdings nur in Form des Hydrochlorids. Um das Hydrochlorid in die aktive, aber wenig stabile freie Base zu überführen, werden stöchiometrische Mengen Base benötigt, die wiederum zu stöchiometrischen Mengen an Salzabfall führen.

Aktuelle Methoden in der Grewe-Diamin-Synthese umgehen elegant den Derivatisierungsschritt. Enolat **19** wird in einer Lewis-Säure-katalysierten Kondensation direkt mit Acetamidin-Hydrochlorid umgesetzt (Schema 12).^[59] Nach



Schema 12. Lewis-Säure-katalysierte Kondensation von Enolat **11** mit Acetamidin-Hydrochlorid.

Hydrolyse von *N*-Formyl-Grewe-Diamin in einem Zweiphasensystem wird **12** von den Salzen abgetrennt und weiterverarbeitet.^[60] Somit ist die Grewe-Diamin-Synthese auf drei Stufen reduziert. Eine weitere, neue Synthese verläuft ohne Acetamidin-Hydrochlorid. Das primäre Enamin **20** reagiert mit Acetonitril in einer basenkatalysierten Reaktion direkt zu **12** (Schema 13).^[61] Sogar heute finden Forschungsgruppen weltweit immer wieder neue Syntheserouten zu **12** und zu **9**.^[62]



Schema 13. Basenkatalysierte Enamin-Acetonitril-Kondensation.

Kostensenkungen liefern zwar immer den größten Antrieb für die Prozessforschung, ein weiteres wichtiges Ziel war jedoch die Entwicklung eines robusten Prozesses zur Produktion von hochreinem Thiamin für pharmazeutische Zwecke. Während der komplexen Synthese entstehen immer Nebenprodukte, die durch die weiteren Stufen hindurch bis in das Endprodukt gelangen können. Jede Prozessänderung und -optimierung kann das Nebenproduktpektrum ändern. Diese Tatsache war der Schlüssel zur Einführung von chro-

matographischen Analysenmethoden wie Dünnschichtchromatographie, HPLC und Gaschromatographie bei den großen Thiaminherstellern.

3.4. Herausforderungen

Zusätzlich zu der Herausforderung, Thiamin präparativ rein herzustellen, steht der Chemiker, ob in der Entwicklung, Produktion oder Formulierung, bei der Thiaminproduktion vor einer weiteren Hürde: Thiaminchlorid-Hydrochlorid tritt in verschiedenen Kristallformen auf.^[63] Diese Stoffeigenschaft wurde schon in frühen Studien erkannt.^[49] Die gewöhnliche kommerzielle Form ist das (nicht stöchiometrische) Monohydrat. Dieses reagiert zum thermodynamisch stabileren Halbhydrat, das sich infolge von Wasserabscheidung als betonartige Masse absetzt.

Die hauptsächlich erhältlichen Produktformen von Vitamin B₁ sind das Thiaminchlorid-Hydrochlorid und das Thiaminmononitrat. Thiaminpyrophosphat (Cocarboxylase) wurde früher als Nischenprodukt verkauft, spielt aber aktuell keine Rolle mehr auf dem Thiaminweltmarkt.

Heutzutage ist Thiaminmangel durch die weit verbreitete Anreicherung in Lebensmitteln selten geworden. Dennoch gibt es Fälle, bei denen Thiaminmangel auftreten kann, so z.B. bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz,^[64] bei Alkoholmissbrauch^[65] und bei akuten Hungersnöten.^[66]

4. Riboflavin (Vitamin B₂)

4.1. Physiologische Wirkung

Riboflavin (**21**), ein wasserlösliches Vitamin, ist ein essentielles Coenzym bei Redoxreaktionen in vielen Bereichen des Stoffwechsels. Es ist die Vorstufe zu den Flavoenzymen Flavin-Mononucleotid (FMN) und Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD). In der Natur findet man Vitamin B₂ in freier Form auch als 5'-Phosphat (Abbildung 9). FAD ist Teil der Atmungskette und ein Schlüsselbaustein bei der Energiebereitstellung. Flavoenzyme sind in Ein-Elektronen-Transfers, in Dehydrogenasereaktionen, in oxidative Decarboxylierungen, in Hydroxylierungen und in Dioxygenierungen eingebunden.^[20]

4.2. Geschichte

Im Lauf der Geschichte wurde Vitamin B₂ Lactoflavin, Ovoflavin, Lyochrom, Heptoflavin und Uroflavin genannt. Riboflavin tritt in allen pflanzlichen und tierischen Zellen auf. In bakteriellen oder fungoiden Kulturmedien wie *Ashbya gossypii*, *Eremothecium ashbyii* oder *Bacillus subtilis* wird Riboflavin in Konzentrationen bis zu 10 g L⁻¹ akkumuliert.^[67]

Schon um 1880 wurde Riboflavin von dem englischen Chemiker Blyth als gelbes Pigment aus Milchserum isoliert. Er erkannte die ernährungsphysiologische Bedeutung des Stoffes jedoch nicht.^[67] Der gesamte Vitamin-B-Komplex wurde 1917 erstmals in Bierhefe gefunden. Ernährungswis-

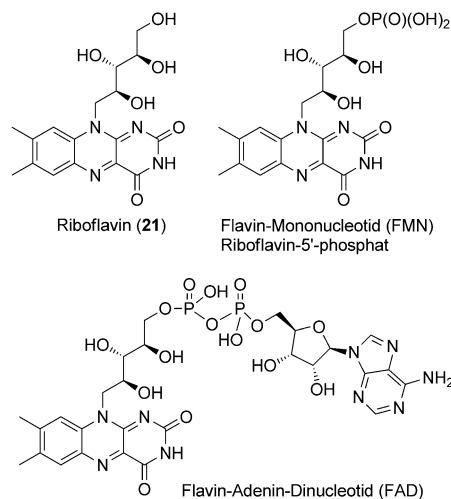


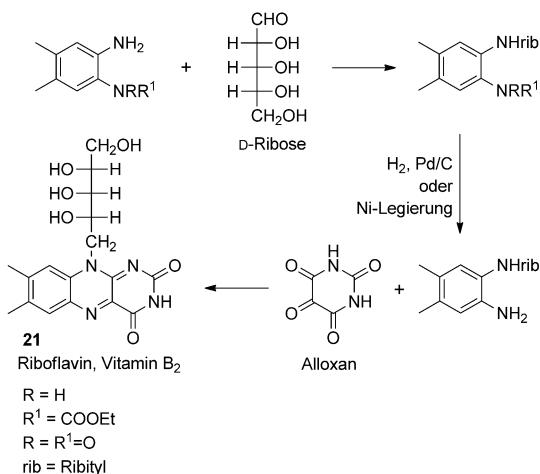
Abbildung 9. Natürliche Riboflavinderivate.

senschaftler konnten in dem Extrakt zwei verschiedene Stoffe charakterisieren, den antineuritischen Faktor Vitamin B₁ und den Antipellagra-Faktor Vitamin B₂. Vitamin B₁ entpuppte sich als einzelner Stoff Thiamin (**9**), wohingegen Vitamin B₂ aus mehreren Substanzen zu bestehen schien. Eine der Substanzen war ein gelbes, intensiv fluoreszierendes Produkt, das Riboflavin genannt wurde. György, Kuhn und Wagner-Jauregg isolierten später reines Riboflavin (**21**) aus Eigelb und identifizierten seine Rolle als Vitamin.^[68] Karrer und Schöppel isolierten **21** später aus Leber und Gemüse.^[69] Die chemische Struktur wurde Mitte der 1930er Jahre durch chemische Synthese aufgeklärt.^[70,71] Seit den 1950er Jahren stehen biochemische Aspekte der Flavine im Fokus. Für eine detaillierte Beschreibung der Flavoenzymen zugrunde liegenden Biochemie sei der Leser auf weiterführende Literatur verwiesen.^[72,73]

Merck, Roche, BASF, ADM und Takeda produzierten Vitamin B₂ zu Beginn großtechnisch über chemische Prozesse. Seit 2000 wurden die chemischen Prozesse jedoch auf biotechnologische Verfahren umgestellt. Ähnlich wie im Fall der anderen wasserlöslichen Vitamine kamen seit 1990 weitere B₂-Produzenten aus fernöstlichen Ländern hinzu. DSM Nutritional Products betreibt eine Riboflavinanlage in Süddeutschland, die auf der fermentativen Herstellung durch *Bacillus subtilis* basiert. BASF verlegte vor einigen Jahren die Produktionsstätte für die Riboflavinproduktion basierend auf *Ashbya gossypii* von Deutschland nach Gunsan in Südkorea. Der größte chinesische Produzent ist Hubei Guangji Pharmaceutical Co. Ltd. im Hubei-Gebiet (ebenso mit *Bacillus subtilis* als Fermentationsorganismus). Heutzutage beträgt die Gesamtmenge an Riboflavin aus biotechnologischer Produktion über 400 t pro Jahr. Davon werden 70% für die Tierernährung verwendet, die restlichen 30% finden Anwendung in der Humanernährung und in pharmazeutischen Produkten.^[74]

4.3. Chemische Riboflavinproduktion

Die erste chemische Synthese 1934 von Kuhn et al. ging von D-Ribose aus, die in einer reduktiven Kondensation mit 6-Nitro-3,4-xylidin und anschließenden katalytischen Reduktion zu einem Phenylendiamin umgesetzt wurde.^[71] Unter sauren Bedingungen wurde in Gegenwart von Alloxan Riboflavin in 16% Totalausbeute erhalten.^[70,75] Karrer et al. nutzten ebenso D-Ribose als Ausgangsverbindung,^[70] setzten diese aber mit 2-(Ethoxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, gefolgt von Hydrierung unter basischen Bedingungen, um Kondensation mit Alloxan lieferte **21** in einer Ausbeute von 15% (Schema 14).^[70a,75]



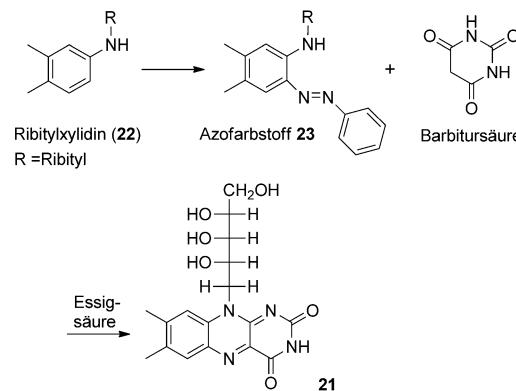
Schema 14. Synthese von Riboflavin durch Karrer, Kuhn et al.

Durch eine kleine Abwandlung in Karrers Synthese konnte die Ausbeute erhöht werden, indem 3,4-Xylidin mit D-Ribose oder dem entsprechenden Tetraacetat zu N-D-Ribityl-3,4-xylidin kondensiert und anschließend mit einem Diazoniumsalz verknüpft wurde. Das Produkt ergab nach Reduktion und Reaktion mit Alloxan Riboflavin.^[76]

4.4. Technische Prozesse zur Riboflavinproduktion

Von 1934 an wurden die Synthesen von Kuhn und Karrer abgewandelt und verbessert, um sie für großtechnische Prozesse anwendbar zu machen. Ein großer Schritt hin zur industriellen Riboflavinproduktion war die direkte Kondensation von Barbitursäure mit einem Azofarbstoff **23** in Essigsäure. Die Tishler-Reaktion liefert **21** in 48% Ausbeute bezogen auf Ribose (Schema 15).^[77]

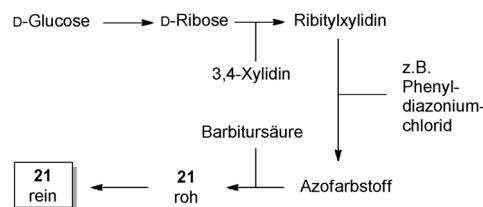
Alle chemischen Riboflavinthesen wurden nach dem oben diskutierten Prinzip durchgeführt. D-Ribose, Ribitylxylidin (**22**) und Barbitursäure fungierten als Ausgangsstoffe. D-Ribose wurde zum ersten Mal von Emil Fischer synthetisiert und wird heutzutage durch Fermentation aus Glucose mit *Bacillus pumilis* oder *Bacillus subtilis* gewonnen.^[78,79] Die Jahresproduktion an D-Ribose beträgt einige tausend Tonnen. Die Schlüsselkomponente Ribitylxylidin (**22**) wird aus D-Ribose und Xylidin hergestellt, das Xylidin



Schema 15. Riboflavisynthese über die Tishler-Reaktion.

selbst wird aus 4-Brom-o-xylol und Ammoniak in Gegenwart von Kupferchlorid gewonnen.^[80,81] Eine alternative Methode zur Produktion von **22** gelingt durch Kupplung von Ribonolacton mit Xylidin und anschließende Überführung des Anilids in sein Chlorimin, das zu Ribitylxylidin reduziert werden kann.^[82] Eine weitere Methode ist die reduktive Knüpfung von Ribonolacton und 3,4-Xylidin^[83] mit nachfolgender Dehydratisierung des Ribonamids zum Ribonitril und Kondensation mit Barbitursäure.^[84] Das Produkt der Ribose-Xylidin-Kondensation mit anschließender Hydrierung über einer Nickellegierung bei 25–60 bar ist Ribitylxylidin (**22**).^[85] Die Synthese sowie die geschichtliche Bedeutung von Barbitursäure sind detailliert in der Literatur beschrieben.^[86,87]

Wie im vorangegangenen Abschnitt erwähnt ist ein weiterer wichtiger Schlüsselbaustein der Azofarbstoff **23**. Karrer et al. beschrieben als erste die Reaktion von Ribitylxylidin und einem Aryldiazoniumsalz (Aryl = Phenyl oder Nitrophenyl).^[10,76] Eine Modifizierung der Karrer-Synthese mit substituierten Aminen über o-Anisidin wurde später patentiert.^[88] Allgemein lassen sich die chemischen Verfahren zur Riboflavinproduktion wie in Schema 16 abgebildet darstellen.



Schema 16. Industrielle Riboflavinherstellung über chemische Prozesse.

Die Reinigung von rohem Riboflavin mit Mineralsäuren wurde 1943 beschrieben und patentiert.^[89] Alternative Ansätze einer Reinigung unter basischen Bedingungen fanden keine industriellen Anwendungen.^[90]

4.5. Riboflavinbiosynthese in Mikroorganismen

Wie bei allen wasserlöslichen Vitaminen wurde der Biosyntheseweg zum Riboflavin sehr intensiv studiert. Grundle-

gende Erkenntnisse zur Entschlüsselung der Riboflavinbiosynthese wurden von Plaut und Mitarbeitern in den 1950er Jahren und von Bacher und Mitarbeitern seit den 1970er Jahren erhalten. Für detaillierte Einblicke in den biokatalytischen Mechanismus der Riboflavinbiosynthese sei der Leser auf hervorragende, umfassende Übersichtsartikel hingewiesen.^[91,92] The Syntheseweg zu **21** in Mikroorganismen wurde im Detail untersucht und ist gut beschrieben.^[93]

4.6. Biotechnologische Riboflavinproduktion

Die erste mikrobiologische Riboflavinproduktion gelang in den 1940er Jahren unter Verwendung der natürlichen Hefen *Candida famata*, *Eremothecium ashbyi* und *Ashbya gossypii*. Andere fermentative Herstellungsverfahren, die bei Kyowa Hakko in Japan untersucht wurden, beruhten auf der Nutzung des Gram-negativen Bakterienstamms *C. ammoniagenes*, doch kam es trotz sehr interessanter Produktivität vermutlich nie zur kommerziellen Anwendung. In den frühen 1970er Jahren entwickelte Merck Sharp and Dohme einen Riboflavinprozess mit *A. gossypii*, der später von der BASF gekauft und nachfolgend auf industrielle Produktionsvolumina ausgebaut wurde. Nach einigen Jahren der parallelen Nutzung des chemischen und biotechnologischen Prozesses wurde die chemische Variante schließlich aufgegeben. Klassische Mutagenese und metabolische Studien an *A. gossypii* ermöglichen über die Jahre hinweg eine stetige Verbesserung der Produktionskapazitäten.

Der auf *A. gossypii* basierende Riboflavinprozess benötigt pflanzliche Öle als Fermentationsrohstoff und erfordert daher eine effiziente Nutzung des über die β-Oxidation der Fettsäuren gebildeten Acetyl-CoA (CoA = Coenzym A). Der Stoffwechselfluss durch den Riboflavinbiosyntheseweg wurde gezielt verbessert, und zusätzliche Kopien der Gene für die Riboflavinbiosynthese wurden in das Genom von *A. gossypii* eingeführt.^[94–96] *A. gossypii* lagert Riboflavin durch aktiven Transport in seine Vakuole ein, und bei erhöhten Konzentrationen bilden sich intrazelluläre Kristalle.

Die Freisetzung des Riboflavins in das Medium erfolgt durch hitzeinduzierte Lyse der Biomasse nach Beendigung der Fermentation. Durch kontrolliertes Abkühlen des Fermentationsansatzes wird das Wachstum der Riboflavinkristalle gefördert und die Abtrennung der Kristalle von der Biomasse im Dekanter ermöglicht. Weitere Aufreinigung des Riboflavins wird durch Umkristallisation erreicht.

Ein leistungsfähiger, von *B. subtilis* abgeleiteter Produktionsstamm wurde ähnlich dem Produktionsstamm des Russischen Instituts für Genetik und Selektion Industrieller Mikroorganismen entwickelt.^[97,98] Die isolierte *B. subtilis*-Mutante RB50 trägt Mutationen, die eine Resistenz gegen Purinaloqua vermitteln und den Purinbiosyntheseweg deregulieren, sowie eine Mutation, die eine Resistenz gegen Riboflavinanaloga vermittelt und die Riboflavinbiosynthese dereguliert.^[99] Die Mutation in der Riboflavin-Kinase führt zu einer drastisch verringerten FMN-Bildung und niedrigen FMN-Konzentrationen in der Zelle. Da das auf einem RNA-Schalter basierende Repressionssystem in *B. subtilis* durch FMN und nicht durch Riboflavin ausgelöst wird, führt diese

Mutation zur Überproduktion und Sekretion von Riboflavin. Durch gezielte genetische Modifikationen wurde mithilfe starker, konstitutiver Promotoren und Erhöhung der Genkopienzahl die *rib*-Genexpression weiter verstärkt. Dieses Verfahren wurde optimiert und ein Produktionsstamm entwickelt.^[100] Während der Fermentation akkumuliert und kristallisiert das Riboflavin im Fermentationsmedium. Die nadelförmigen Kristalle können mithilfe eines Dekanters leicht geerntet und von der Biomasse abgetrennt werden. Durch Säurebehandlung der geernteten Riboflavinkristalle unter erhöhter Temperatur, gefolgt von gründlichem Waschen, wird zu 96% reines Produkt erzielt. Riboflavin in Nahrungsmittel-/Pharmaqualität in mehr als 99% Reinheit erhält man durch Umkristallisation. Seit 2000 wird Riboflavin von DSM Nutritional Products ausschließlich durch das mikrobielle Verfahren mit *B. subtilis* hergestellt. Für weitere Informationen über die mikrobielle Riboflavinproduktion sei der Leser auf den ausgezeichneten Übersichtsartikel von Hohmann und Stahmann verwiesen.^[101]

5. Pyridoxin (Vitamin B₆)

5.1. Physiologische Funktionen

Der Begriff Vitamin B₆ umfasst die Verbindungen Pyridoxal (PL), Pyridoxin (PN), Pyridoxamin (PM) sowie deren 5'-Phosphatderivate (PLP, PNP und PMP). Im Körper ist PLP bei einer Vielzahl von enzymatischen Reaktionen beteiligt, die eine Rolle bei Immunfunktionen, im Erythrozyten-Metabolismus, in der Gluconeogenese, bei der Bildung von Niacin sowie bei der Hormonmodulation eine Rolle spielen.^[102] Vitamin-B₆-Mangel äußert sich durch zahlreiche unspezifische Beschwerden wie entzündliche Veränderungen der Haut, Blutarmut, Krämpfe und Depressionen.

5.2. Geschichte

Die Identifizierung der sechs chemisch eng verwandten Verbindungen des (auch Adermin genannten) Vitamin-B₆-Komplexes geht auf György und Birch zurück.^[103] Die Isolierung dieser Verbindungen aus Reiskleie und Hefe und deren Strukturaufklärung gelang 1938 mehreren Forschungsgruppen unabhängig voneinander.^[104] Zwei Synthesen von Pyridoxin (als Hydrochlorid) wurden 1939 publiziert.^[105] Dabei wurden das gemeinsame Strukturelement 2-Methyl-3-hydroxypyridin, aber unterschiedliche Substituenten in den Positionen 4 und 5 verwendet (Abbildung 10). Es konnte gezeigt werden, dass sich die sechs Verbindungen mit Vitamin-B₆-Aktivität mithilfe mikrobiologischer Methoden ineinander überführen lassen.^[106]

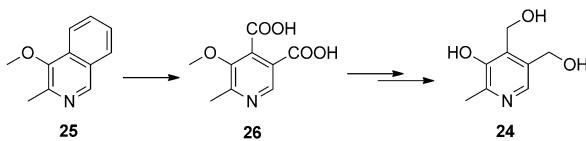
5.3. Generelle Methoden für die Synthese von Pyridoxin-Hydrochlorid

Bis heute wurden fünf prinzipiell unterschiedliche Routen für die Synthese von Pyridoxin entwickelt, die sich jeweils in



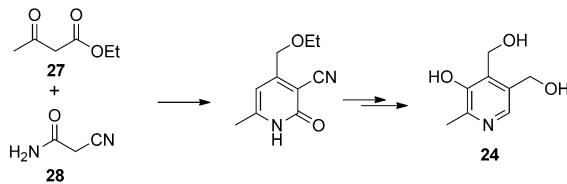
Abbildung 10. Verbindungen mit Vitamin-B₆-Funktion.

Untervarianten aufteilen lassen. Diese Entwicklungen wurden in Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[107,108] Bei der ersten Synthese von Pyridoxin wurde der Abbau von (Iso)chinolinen genutzt (Schema 17).^[105b] Erhebliche Nachteile dieses Vorgehens sind jedoch die begrenzte Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen sowie die kostenintensiven Verfahren zur Umwandlung der als Zwischenprodukt auftretenden Disäure **26** in das entsprechende Diol **24**.



Schema 17. Pyridoxin aus Isochinolinen.

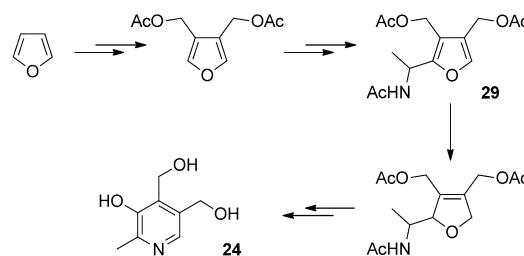
Beim ersten kommerziellen Prozess für die Herstellung von **24** wurden aliphatische Vorstufen wie Ethylacetoacetat (**27**) und Cyanacetamid (**28**) verwendet (Schema 18).^[105a, 109, 110] Vorteilhaft war bei dieser Route die leichte



Schema 18. Synthese von Pyridoxin durch Knoevenagel-Kondensation.

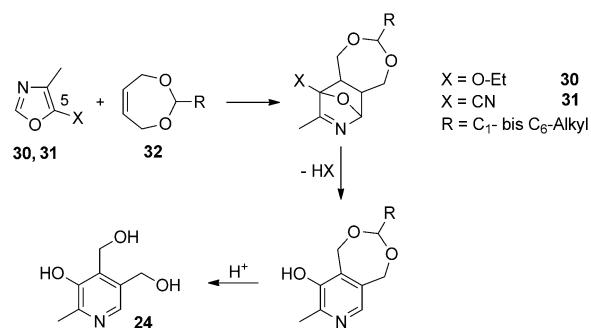
Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien. Als nachteilig erwiesen sich allerdings die große Stufenzahl und unzureichende Ausbeuten einzelner Umsetzungen sowie die damit verbundene, recht bescheidene Gesamtausbeute. Im Lauf der Jahre wurden mehrere Zugänge unter Verwendung dieses Konzepts entwickelt.^[111] Die *N*-Acetyl-Verbindung **29** wurde in einer vielstufigen Reaktionssequenz aus Furan synthetisiert. Nachfolgende anodische elektrolytische Oxidation in Methanol und Verseifung ergeben Pyridoxin (Schema 19).^[112] Allerdings liefert dieser Prozess nur eine geringe Gesamtausbeute und ist damit gegenüber anderen Verfahren nicht konkurrenzfähig.

Kondrateva gelang die fundamentale Entdeckung, dass Oxazole als wertvolle Bausteine für Pyridinsynthesen über



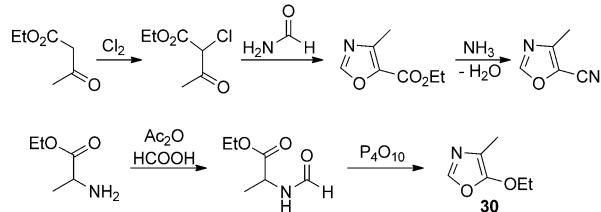
Scheme 19: Furanroute zu Pyridoxin.

Diels-Alder-Reaktionen verwendet werden können, was zur Synthese von Pyridoxin genutzt wurde.^[113] Auf Grundlage dieses Konzepts erschien eine beträchtliche Zahl von Patentanmeldungen. Ein Durchbruch war die Einführung einer Abgangsgruppe in Position 5 von Methyloxazol.^[114] Bei der industriellen Pyridoxinsynthese werden 5-Cyan-4-methyloxazol oder 5-Ethoxy-4-methyloxazol als Dienkomponente eingesetzt.^[108] Kommerzielle Pyridoxinsynthesen von Takeda, Merck, Daiichi, BASF und Roche folgen diesem Diels-Alder-Konzept (Schema 20), wobei die Unterschiede in der Art des verwendeten Diens liegen.



Schema 20. Diels-Alder-Konzept für die Pyridoxinsynthese.

Für die Herstellung von 5-Ethoxy-4-methyloxazol (**30**) gibt es mehrere Routen (Schema 21). Ausgangsmaterial ist D,L-Alaninethylester, der formyliert und nachfolgend mit Phosphorpentoxid dehydratisiert wird.^[115] Alternative Zugänge zu Alkoxyoxazolen beginnen bei Maleinsäureanhydrid,^[116] das mit Ammoniak zu D,L-Asparaginsäure umgesetzt wird, gefolgt von N-Formylierung, Dehydratisierung, Verseifung und Decarboxylierung. Weiterhin können Oxalsäureester von D,L-Alanin in Oxazolderivate überführt werden.^[117] Während der letzten Jahre wurden verschiedene Modifika-



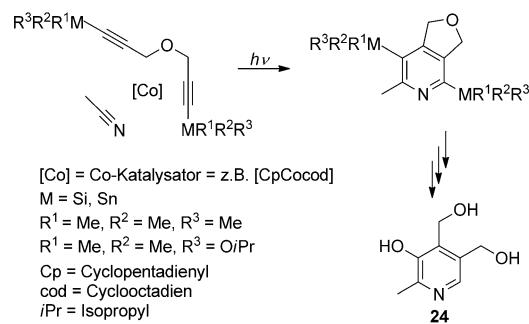
Schema 21. Synthese von Oxazolderivaten.

tionen dieses Prinzips erarbeitet. Vorteile dieser Verfahren, die auf veränderter Reaktionsfolge und der Anwendung basischer Reaktionsbedingungen beruhen, sind geringere Abfallmengen und eine Steigerung der Ausbeute.^[118] Bei einer Variante der Synthese von Alkoxyoxazolderivaten werden Isonitrile genutzt, die sich aus Alanin durch Formylierung, Dehydratisierung und Thermolyse herstellen lassen. Dieser Zugang wurde jedoch bis heute nicht industrialisiert.^[119]

Da Ethoxyoxazole sehr teuer sind, besteht aus industrieller Sicht großes Interesse an anderen Oxazolderivaten, die aus billigen Ausgangsverbindungen zugänglich sind. Außerdem ist eine erhöhte thermische Stabilität von Vorteil. So ist 4-Methyl-5-cyanoxazol (**31**) ein nützliches Dien für die Diels-Alder-Reaktion. 4-Methyl-5-carboxyoxazolalkoxyester sind durch Chlorierung und z.B. Umsetzung mit Formamid aus Ethylacetacetat (hergestellt aus Ethanol und Diketen) zugänglich. Ammonolyse des Esters, gefolgt von Dehydratisierung, liefert 4-Methyl-5-cyanoxazole.^[107] Hierbei erfolgt die Dehydratisierung mit Phosphorpentoxid in Chinolin.^[120] Mehrere andere, umweltfreundlichere Dehydratisierungsmethoden wurden beschrieben,^[108,121] darunter Verfahren unter Verwendung von Cyanurchlorid, Schwefeltrioxid-Triethylamin-Komplexen, Siliciumtetrachlorid oder Gasphasenreaktionen.

Die Anwendbarkeit der Dienophile für die Diels-Alder-basierte Pyridinsynthese wird durch die nachfolgend aufgeführten Faktoren bestimmt. Malein- und Fumarsäurederivate zeigen eine hohe Reaktivität; nachteilig ist hingegen, dass zur Reduktion der Carbonsäurefunktion teure Hydridreagentien eingesetzt werden müssen. Bei keinem der aktuellen Prozesse wird dies angewendet. Der theoretisch ideale Reaktionspartner von 4-Methoxyoxazolen wäre (*Z*)-Butindiol. Dieses Dienophil geht in Gegenwart von Oxazolen allerdings einen alternativen Reaktionsweg unter bevorzugter Bildung von Furancen ein.^[122] Die besten bislang bekannten Dienophile sind cyclische Acetale von (*Z*)-Butendiol.^[114b] Die Oxazolkomponente sollte generell eine möglichst geringe sterische Hinderung sowie eine hohe thermische Stabilität aufweisen, um gute Resultate erzielen zu können. Mehr als 60 Jahre nach Kondratevas erster Publikation über die Synthese von Pyridinen unter Verwendung von Oxazolen als Dienkomponente wird diese Schlüsselreaktion mit großer Wahrscheinlichkeit bei allen heute industriell durchgeführten Vitamin-B₆-Synthesen angewendet.

Einem völlig anderen Schema folgt die Pyridinsynthese durch Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition nach Parnell und Vollhard^[123] sowie Geiger et al. (Schema 22).^[124] Hierbei werden Acetonitril und α,ω -Diine in Pyridoxin überführt. Allerdings erwies sich die Selektivität dieser Reaktion wegen der konkurrierenden Bildung von Carbocyclen anfangs nur als mäßig. Das Ersetzen der Trimethylsilyl- durch eine aromatische OH-Gruppe (Ausbeute bei diesem Schritt lediglich 17%) verminderte die Gesamtausbeute drastisch auf enttäuschende 3–7%. Die geringe Selektivität der [2+2+2]-Cycloaddition konnte später durch die Verwendung modifizierter Cobaltkatalysatoren unter Bestrahlung verbessert werden, während sich durch Wechsel zu anderen Silylschutzgruppen passable Ausbeuten bei der Einführung der Hydroxygruppe erzielen ließen.^[125]



Schema 22. Cobalt-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition auf dem Weg zu Vitamin B₆.

Verglichen mit der Situation bei anderen wasserlöslichen Vitaminen ist bei Vitamin B₆ DSM (früher Roche) als einziger aus der Reihe der Produzenten der ersten Jahre noch immer im Markt vertreten. Seit den 1990er Jahren hat sich das Bild dahingehend geändert, dass asiatische Hersteller (vornehmlich aus China) mit wachsenden Produktionsvolumina in den Markt drängten. Bezuglich der von allen Pyridoxinproduzenten seit den 1960er Jahren verwendeten Diels-Alder-Route ist anzumerken, dass asiatische Firmen Ethoxyoxazol als Dienkomponente nutzen, europäische Firmen dagegen Cyanoxazol.

6. Pantothensäure (Vitamin B₅)

6.1. Geschichte und physiologische Funktionen

Pantothensäure (Vitamin B₅, **33**; Abbildung 11) wurde 1931 als Wachstumsfaktor entdeckt und 1938 aus Schafleber isoliert.^[126] Dieser Faktor verhindert Hühnerdermatitis und erwies sich als essentiell beim Wachstum von Ratten.^[127] Da Pantothensäure in fast allen Nahrungsmitteln vorkommt, sind Mängelscheinungen selten.^[20]

Pantothensäure ist ein säure- und basenlabiles hygroskopisches Öl. Daher kommen dessen Calcium- oder Natriumsalz oder der primäre Alkohol Panthenol (**34**) als Verkaufsformen zur Anwendung. In der Natur ist Pantothensäure Bestandteil von Coenzym A und kommt z.B. in Leber, Niere,

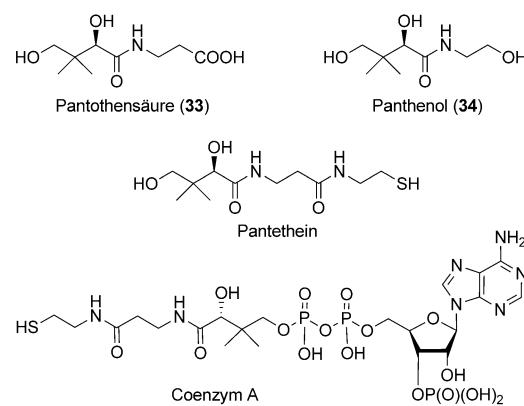


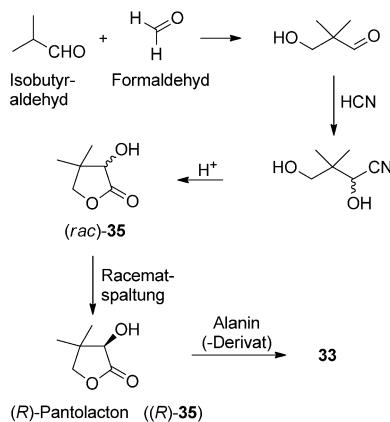
Abbildung 11. Pantothensäure und Derivate.

Getreide, Hefe und grünen Pflanzen vor. Die ubiquitäre Verbreitung von **33** kommt auch durch den Namen Pantothensäure zum Ausdruck, der sich aus dem Griechischen ableitet und „überall“ bedeutet.^[128] Lipman erkannte Coenzym A als Cofaktor der enzymatischen Acyltransferasereaktion.^[129] Eine Pantothensäure-Einheit wurde ebenfalls in Pantethein, einem sekundären Wachstumsfaktor in Milchsäurebakterien, identifiziert.^[130] Die Biosynthese von **33** beginnt bei Brenztraubensäure und führt in einer komplexen Reaktionsfolge zu Vitamin B₅.^[131] Pantothensäure und das zentrale Zwischenprodukt ihrer Synthese, Pantolacton (**35**), treten in der Natur in der *R*-Konfiguration auf. Daher gilt die Bestimmung der absoluten Konfiguration von **33** durch Hill und Chan^[132] als Meilenstein der Pantothensäureforschung. Die Röntgenstrukturanalyse von Calcium-Pantothensäure-Komplexen wurde 1979 publiziert.^[133]

6.2. Synthese von Pantothensäure

Charakteristische Strukturelemente von Pantothensäure sind ein Stereozentrum, eine ω -Peptidbindung, eine Carbonsäuregruppe sowie eine primäre und eine sekundäre Hydroxygruppe. Die Synthese von **33** und den meisten seiner Derivate beginnt bei (*R*)-Pantolacton ((*R*)-**35**). Racemisches Pantolacton wird aus Isobutyraldehyd hergestellt, woraus durch Racematspaltung das *R*-Isomer erhalten wird. (*S*)-Pantolacton wird in das Natriumsalz überführt, racemisiert und rückgeführt. Kondensation von **35** mit Alanin oder Derivaten davon liefert Pantothensäure oder deren Derivate (Schema 23).

Die Synthese von racemischem Pantolacton erfolgt durch Kondensation von Isobutyraldehyd mit Formaldehyd, gefolgt von Blausäureaddition unter sauren Bedingungen. Die Zwischenprodukte werden hierbei nicht isoliert, und *rac*-**35** wird nach Extraktion und Destillation in ca. 90% Ausbeute erhalten.^[134] Für die Racematspaltung von *rac*-**35** gibt es mehrere Methoden: Im industriellen Maßstab wird *rac*-**35** mit Chinin in Methanol umgesetzt. Das weniger lösliche (*R*)-**35**-Salz wird vom (*S*)-**35**-Salz durch Kristallisation abgetrennt und isoliert.^[135] Alternativ wurden von Cinchona-Alkaloiden abgeleitete, starke Basen verwendet^[136] und ebenso chirale



Schema 23. Synthese von Pantothensäure.

Amine wie Dehydroabietylamin (aus Pinienharz) oder (+)-3-Aminoethylpinan (aus (−)- α -Pinen).^[137] Über alternative Zugänge zu (*R*)-**35**, ausgehend von 2-Oxopantolacton, wurde ebenfalls berichtet.^[31a,138] Letzteres wurde hierbei durch Oxidation von *rac*-**35** erhalten und durch enantioselektive Hydrierung an einem chiralen Rhodiumkatalysator oder mithilfe mikrobiologischer Methoden weiter umgesetzt. Keines dieser Verfahren wurde jedoch im Produktionsmaßstab realisiert.

Ein völlig anderes Konzept beruht auf der Oxynitrilase-katalysierten Synthese von Cyanhydrinen. Dabei werden Aldehyde wie 3-Hydroxy-3,3-dimethylpropanal mit Blausäure in Gegenwart des Enzyms umgesetzt. Nach Hydrolyse kann (*R*)-**35** in hoher optischer Reinheit isoliert werden.^[139]

Die Produktion von Calcium- und Natriumpantothensäure erfolgt durch Umsetzung von (*R*)-**35** mit Calcium- oder Natrium- β -alaninat in Methanol.^[140] Bedingt durch das Auftreten von Polymorphismus werden dabei in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen die Produkte in unterschiedlichen Formen isoliert.^[141]

7. Biotin (Vitamin B₇, Vitamin H)

7.1. Physiologische Funktionen

(+)-Biotin (Vitamin H oder Vitamin B₇, **36**) gehört zur Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine. Es spielt eine Rolle als Coenzym in Bicarbonat-abhängigen Carboxylierungen beim Milchsäure- und Brenztraubensäure-Stoffwechsel, beim Leucinabbau und beim Propionsäurestoffwechsel.^[142] Biotinmangel ist bei Patienten beschrieben, die über längere Zeit eine Diät mit Eiklar durchführten oder die ohne zusätzliche Biotin-Supplementierung vollständig künstlich ernährt wurden. Als Mangelerscheinung treten Dermatitis, Bindegautenzündung, Haarausfall und Abnormitäten des Zentralnervensystems auf. Ein erwachsener Mensch benötigt ungefähr 0.03–0.1 mg (+)-Biotin pro Tag. Biotin hat drei Stereozentren, wobei einzig das Stereoisomer mit der 3a*S*,4*S*,6a*R*-Konfiguration, d-(+)-Biotin (**36**; Abbildung 12), volle biologische Aktivität aufweist.^[143]

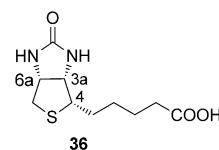


Abbildung 12.
(+)-Biotin (36).

7.2. Einleitende Bemerkungen zur Chemie und industriellen Produktion von (+)-Biotin

Die historische Entwicklung bei diesem Vitamin begann 1943 mit den Publikationen über die erste Totalsynthese von racemischem Biotin und dessen Racematspaltung durch Harris, Folkers et al. von Merck.^[144] Goldberg und Sternbach von Hoffmann-La Roche meldeten ihre Patente zur ersten kommerziell anwendbaren Synthese 1946 an, deren Publikation 1949 erfolgte.^[145] Dies war fortan der Ausgangspunkt für viele industrielle und akademische Forschungsgruppen, eine optimale Synthese (oder, alternativ dazu, eine biotechnolo-

gische Methode) zu erarbeiten. Industrieunternehmen, die in namhaftem Ausmaß zu Entwicklungen auf diesem Gebiet beitrugen, waren Merck & Co. (Research Laboratory, Rahway) und Merck (Darmstadt), Hoffmann-La Roche (mit mehreren Forschungsgruppen in Nutley, Paris und Basel), Lonza, Sumitomo Chemical Co., Takeda Chemical Industries, BASF, Lederle Laboratories (Pearl River), Parke-Davis, Syntex Research (Palo Alto) und Pfizer Central Research.

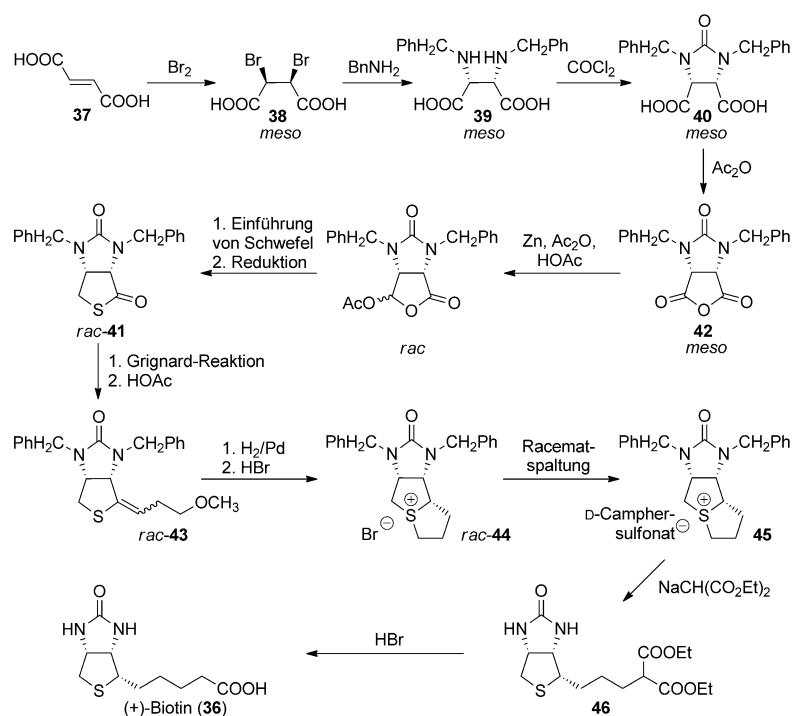
Die noch heute generell angewendete Produktionsweise ist die mehrstufige chemische Synthese. Der Weltmarkt für **36** beträgt ungefähr 100 t pro Jahr. Nach dem Ausstieg mehrerer Firmen aus dem Kreis der Produzenten wird (+)-Biotin (**36**) derzeit von DSM und mehreren chinesischen Firmen hergestellt.

Aus chemischer und insbesondere produktionstechnischer Sicht müssen die folgenden generellen Probleme gelöst werden, um effiziente Routen zu **36** ökonomisch und ökologisch zufriedenstellend etablieren zu können: die Einführung der Stickstoff- und Schwefelfunktionen zum Aufbau des hochfunktionalisierten Biheterocyclus, das Anfügen der C₅-Seitenkette sowie der Aufbau der drei Stereozentren des all-*cis*-Thiophanrings. De Clercq^[146] und Seki^[147] haben in ausgezeichneten Übersichtsartikeln nicht nur die unterschiedlichen Zugänge zu Biotin zusammengestellt, sondern auch etwa 40 Totalsynthesen detailliert diskutiert und verglichen unter dem Aspekt der Synthesestrategie angestellt.

7.3. Kommerzielle Routen zu (+)-Biotin: das Goldberg-Sternbach-Konzept

Obwohl das in den Patenten beschriebene Goldberg-Sternbach-Konzept bereits aus dem Jahr 1946 (unter Berücksichtigung des Publikationsdatums: 1949) stammt,^[145] wird dieser Lacton-Thiolacton-Zugang noch heute genutzt. Das cyclische Anhydrid **42** wurde aus der leicht zugänglichen Fumarsäure (**37**) über die *meso*-Verbindungen **38–40** erhalten (Schema 24). Diverse Umformungen funktioneller Gruppen lieferten das racemische Thiolacton **rac-41** als Zwischenprodukt. Intermediat **rac-43** wurde anschließend in das Sulfonylsalz **rac-44** überführt. Die frühe Racematspaltung (auf der Stufe von **rac-44**) war in diesem Fall tragbar und sogar nicht einmal von Nachteil, da das „falsche“ Isomer als pharmazeutisch aktive Verbindung für einen anderen Produktstrom genutzt werden konnte. Die Herstellung von (+)-Biotin (**36**) wurde schließlich durch eine Sequenz aus C₂-Verlängerung (→**46**) und Decarboxylierung vervollständigt. Zur Racematspaltung wurde das chirale Salz **45** durch Verwendung von D-Camphersulfonsäure erhalten.

Dieses Konzept ist zweifelsohne der Ausgangspunkt der kommerziellen Produktion durch Totalsynthese. Dieses Aufbauschema enthält mehrere Merkmale, die in späteren, durch andere Gruppen entwickelten Synthesesequenzen aufgegriffen wurden: das Zwischenprodukt Thiolacton, die Etablierung der all-*cis*-Konfiguration durch katalytische Hydrierung eines exocyclischen Olefins sowie die Verwendung der *N*-



Scheme 24. Das Goldberg-Sternbach-Konzept.

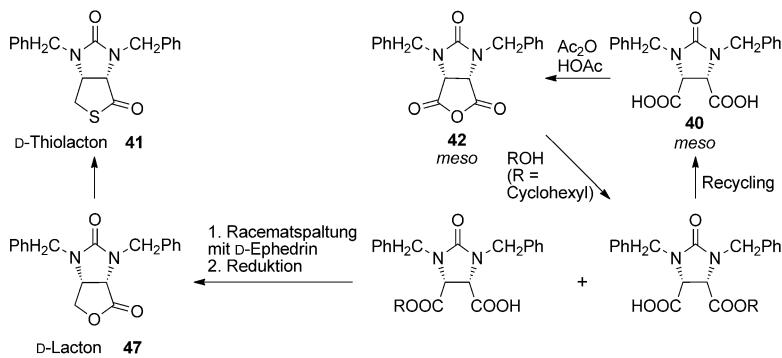
Benzylschutzgruppen und deren Abspaltung durch Bromwasserstoffsäure. Aus diesem Grund hatte De Clercq in seinem Übersichtsartikel^[146] diesen Prozess als „Meilenstein im Kontext der Biotinsynthese“ bezeichnet.

7.4. Weitere Entwicklungen und andere Routen durch Totalsynthese

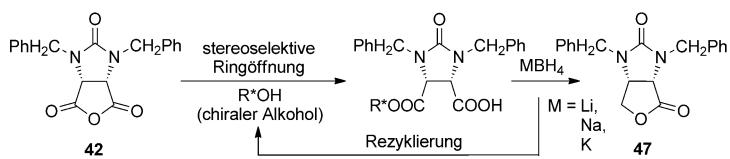
Das ursprüngliche Goldberg-Sternbach-Konzept konnte durch Gerecke et al. deutlich verbessert werden.^[148] Diese fanden, dass das (chirale) Lacton **47** direkt durch Umsetzung mit Kaliumthioacetat in das (chirale) Thiolacton **41** überführt werden kann (Schema 25). Die (bevorzugt zu einem späten Zeitpunkt durchgeführte) Racematspaltung lieferte D-Lacton **47** über das kristalline Ephedrinsalz des diastereomeren Halbesters, gefolgt von Reduktion und Cyclisierung. Das unerwünschte Enantiomer wurde durch Säurehydrolyse zur Disäure **40** der Rezyklisierung zugeführt. Dieses Verfahren wurde bis in die 1990er Jahre im kommerziellen Maßstab angewendet.

Eine weitere Verbesserung konnte durch die diastereo-selektive Ringöffnung von Anhydrid **42** mit einem chiralen Alkohol durch Pauling und Wehrli erzielt werden (Schema 26):^[149] Unter Ersatz der Racematspaltung wurde so D-Lacton **47** durch Reduktion des selektiv gebildeten diastereomeren Halbesters mit einem komplexen Hydrid und anschließenden Ringschluss gebildet.

Bei allen kommerziell interessanten Aufbauschemata muss eine zentrale Frage beantwortet werden: Auf welcher Stufe soll die optische Aktivität eingeführt werden? Als Methoden dafür wurden die klassische Racematspaltung und



Schema 25. Das verbesserte Goldberg-Sternbach-Konzept: direkte Umwandlung von Lacton in Thiolacton und späte Racematspaltung.



Schema 26. Das Pauling-Wehrli-Konzept der diastereoselektiven Ringöffnung.

die Verwendung chiraler Auxiliare (einschließlich Enzyme) evaluiert (Schema 27). Der Einsatz chiraler Ausgangsmaterialien aus natürlicher Quellen wurde ebenfalls gründlich untersucht.^[146,147] Als besonders vielversprechend gelten hierbei billige Kohlenhydrate wie D-Mannose oder D-Glucose, bei denen die Stickstoff- und Schwefelfunktionen durch selektive Derivatisierung eingeführt wurden. Abgesehen von

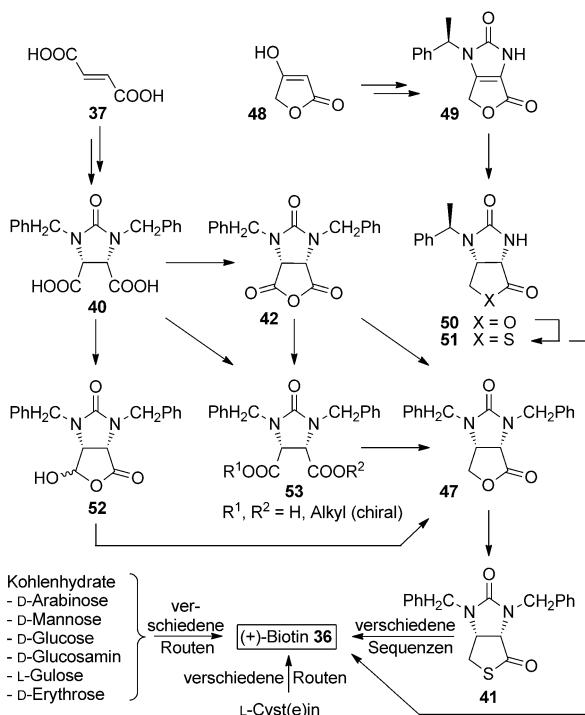
anderen Kohlenhydraten wurde insbesondere L-Cystein (L-Cystin) ausgiebig auf seine Eignung für den Einsatz in industriell brauchbaren Routen studiert.^[147] Bisher konnte jedoch keiner dieser vom chiralen Pool ausgehenden Zugänge in den Großmaßstab übertragen werden. Wegen der hohen Funktionalisierung der Zwischenprodukte wird der Vorteil selbst von sehr billigen, stereochemisch definierten, chiralen Ausgangsverbindungen oft durch die Vielstufigkeit der Synthesesequenzen und die Notwendigkeit für Schutzgruppenmanipulationen wieder zunichte gemacht. Eine Analyse der im industriellen Maßstab durchgeföhrten Prozesse (siehe Schema 27, oberer Teil) zeigt klar, dass D-Lacton 47 (oder sein Äquivalent 50) das meistverwendete chirale Zwischenprodukt ist. Anders gesagt gehören Umsetzungen, die 47 liefern, zu den bevorzugten Methoden der Chiralitätseinführung. Hierzu wurden in der Vergangenheit verschiedene Reaktionssequenzen genutzt:

- Ringöffnung von Anhydrid 42 durch (achirale) Alkanole liefert die Halbester 53 (R^1 oder $R^2 = H$), die über die Bildung diastereomerer Salze mit chiralen Aminen wie D-Ephedrin (siehe Schema 25) enantio-merenreine Bausteine liefern,
- die diastereoselektive Ringöffnung mit chiralen Alkoholen ergibt diastereomere Ester (siehe Schema 26),
- die Derivatisierung zu chiralen Amiden ist ebenfalls beschrieben,
- auch die Lipase-katalysierte Veresterung von Disäure 40 und die Hydrolyse von Diestern 53 (R^1 und $R^2 = \text{Alkyl}$) wurde verwendet,
- aus Hydroxylactonen 52 gebildete diastereoisomere Ace- tale lieferten D-Lacton 47 nach Reduktion und Cyclisie- rung.

All diese Routen zu D-Lacton 47 haben leider den Nachteil, dass mehrere Stufen ausgehend von den Zwischenprodukten 40 oder 42 benötigt werden und eine Rezyklierung der unerwünschten Stereoisomere und/oder der (teuren) chiralen Hilfsstoffe unumgänglich ist.

7.5. Neueste Entwicklungen auf Basis katalytischer asymmetrischer Synthese

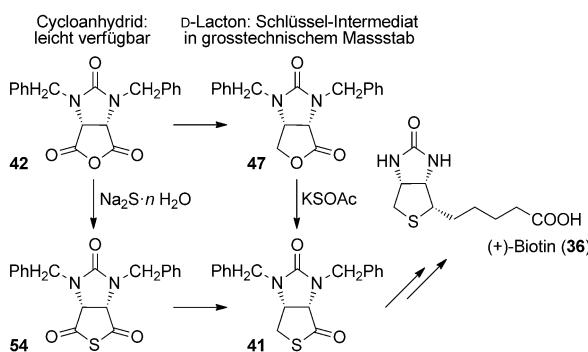
Eine hoch stereoselektive Rh^I-katalysierte asymmetrische Hydrierung als Schlüsselschritt war die Grundlage für einen sehr kurzen Weg zu (+)-Biotin, der durch Forscher bei Lonza zusammen mit Kollegen der Katalysegruppe der früheren Ciba-Geigy entwickelt wurde.^[150,151] Die aus Diketen hergestellte Tetronsäure (48; Schema 27) fungierte hierbei als bilige Ausgangsverbindung. Die Selektivität der heterogenen diastereoselektiven Hydrierung von Zwischenprodukt 49 konnte mit dem Diphosphoran Josiphos2 als Ligand auf > 99:1 gesteigert werden. Die Produktion von (+)-Biotin über Lacton 50 und Thiolacton 51 wurde im Mehrtonnenmaßstab durchgefördert, musste dann jedoch wegen eines schwerwiegenden Nachteils dieses Aufbauschemas eingestellt werden: Die Entschützung eines Intermediates auf einer der Schluss-Stufen der Synthese durch Hydrierung und nachfolgende



Schema 27. Ausgewählte Strategien für die Einführung der optischen Aktivität in Routen zu (+)-Biotin.

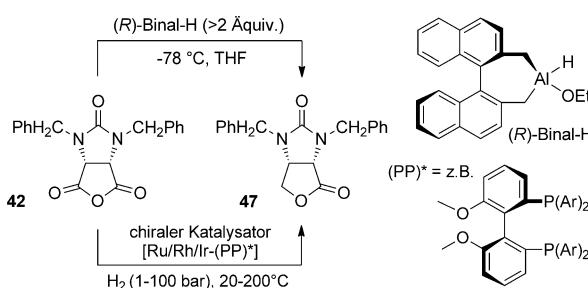
Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure führte zur Zerstörung der Chiralität des (teuren) Auxiliars, das zur Schützung einer der Stickstoff-Funktionen verwendet wurde. Dies ließ die Gesamtproduktionskosten drastisch ansteigen.

Dennoch waren die Möglichkeiten der asymmetrischen Katalyse damit nicht ausgeschöpft. Analysiert man die Schlüsselschritte, die in den vorangehenden Abschnitten erörtert wurden, kommt man zu folgender Schlussfolgerung: Wegen der leichten Zugänglichkeit des cyclischen Anhydrids **42** als Vorstufe und der Verwendung von D-Lacton **47** als bevorzugtem chiralem Zwischenprodukt wird klar, dass eine direkte reduktive Umwandlung des cyclischen *meso*-Anhydrids **42** in D-Lacton **47** (Schema 28, oberer Teil) durch enantioselektive Katalyse einen weiteren Durchbruch bedeuten würde. Als Alternative bietet sich die entsprechende Reduktion von Thioanhydrid **54** zu D-Thiolacton **41** an.



Schema 28. Bevorzugte direkte Schlüsselschritte zur Einführung der Chiralität in kommerziellen (+)-Biotinsynthesen.

Trotz der raschen Entwicklung organischer Synthesemethoden gibt es für einige Umwandlungen funktioneller Gruppen bisher keine nachhaltigen und effizienten Verfahren. Ein typisches Beispiel hierfür ist die direkte Reduktion cyclischer *meso*-Anhydride zu optisch aktiven Lactonen. In der Literatur finden sich dazu nur wenige Berichte. Matsuki et al. beschrieben die stereoselektive Reduktion von **42** zu **47** mit Noyoris Binal-H (Schema 29, oberer Teil).^[152] Allerdings mussten zur Erzielung akzeptabler Resultate (76% Ausbeute, 90% ee) überstöchiometrische Mengen des teuren chiralen



Schema 29. Direkte Reduktion des cyclischen Anhydrids **42** zu D-Lacton **47** durch eine stöchiometrische Umsetzung und durch katalytische enantioselektive Hydrierung.

en Reagens bei tiefer Temperatur (-78°C) eingesetzt werden. Damit konnte zum ersten Mal die direkte, hoch enantioselektive Reduktion bei gleichzeitiger Desymmetrisierung in einem einzigen Schritt realisiert werden. Eine Anwendung im Großmaßstab bleibt aber wegen der extensiven Verwendung des chiralen Hilfsstoffs problematisch und kostenintensiv. Immerhin konnte die Methode auch (im Labormaßstab) zur entsprechenden Reduktion von Thioanhydrid **54** zu D-Thiolacton **41** angewendet werden.^[153]

Auch wenn die Synthese von (+)-Biotin auf Grundlage des ursprünglichen Goldberg-Sternbach-Konzepts bereits als hocheffizient eingestuft wurde,^[146] gelang überraschenderweise dennoch eine weitere bedeutende Verbesserung des Gesamtprozesses, und zwar gerade durch Verwendung der heute verfügbaren Hilfsmittel ausgeklügelter asymmetrischer Katalyse. Im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen DSM Nutritional Products und Solvias gelang tatsächlich die in Schema 29 (unterer Teil) skizzierte Wunschtransformation bei vollem Umsatz mit hoher Chemo- und Enantioselektivität (ee-Werte von > 95%).^[154,155] Diese Methode kann auch zur Herstellung einer Vielzahl von (achiralen) Lactonen verwendet werden, die wertvolle Bausteine im Bereich der Feinchemie sind.^[156]

8. Vitamin A (Retinol)

8.1. Geschichte und physiologische Funktionen

Vitamin A (**55**) oder Retinol ist ein lipidlösliches Diterpen. Es ist ein Mitglied der Familie der Retinoide, denen ähnliche biologische Aktivität gemeinsam ist. Ebenfalls zu dieser Substanzfamilie gehören der entsprechende Aldehyd (Retinal, Vitamin-A-Aldehyd) und die Säure (Retinsäure, Vitamin-A-Säure), die nur in tierischem Gewebe vorkommen. Vitamin A spielt eine entscheidende Rolle beim Sehprozess. Derzeit leiden weltweit schätzungsweise 190 Millionen Vorschulkinder in Entwicklungsländern unter Vitamin-A-Mangel, und dieser ist in hohem Maß auch verantwortlich für Krankheitshäufigkeit, Sterblichkeit und Blindheit von Kleinkindern in diesen Ländern.^[157] Mit Vitamin A verwandte Verbindungen, die im Pflanzenreich vorkommen, sind die Carotinoide. Darunter fällt insbesondere β -Carotin (**56**, Provitamin A), das im Tier oxidativ zu Vitamin A und seinen Derivaten abgebaut werden kann.^[158] Ursprünglich aus dem Öl von Leber isoliert, stammt heute praktisch sämtliches kommerziell vertriebene Vitamin A aus der chemischen Synthese.^[159] Da Vitamin A selbst recht instabil ist, gelangen in der Regel Esterderivate in den Handel. Dabei ist Vitamin-A-Acetat (**57**) das mengenmäßig bedeutendste, gefolgt von Propionat **58** und Palmitat **59** (Abbildung 13), die für Spezialanwendungen benötigt werden.

Bereits im alten Ägypten war bekannt, dass sich mit bestimmten Lebensmitteln, die reich an Vitamin A sind (z. B. Leber), die Nachtblindheit heilen lässt. Vitamin A war Teil der wesentlichen lipidlöslichen Substanzen, die von Stepp 1909 aus Milch isoliert^[160] und von McCollum und Kennedy 1916 in „fat-soluble A“ und später in Vitamin A differenziert wurden.^[7a] Karrer und seine Mitarbeiter konnten 1931 prak-

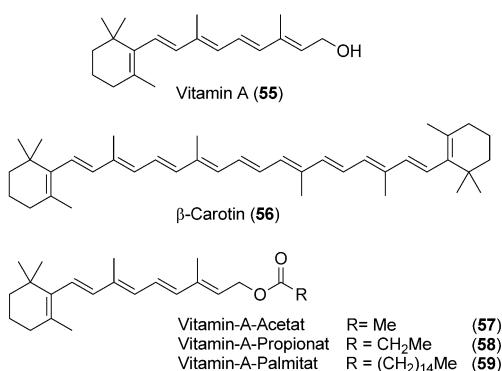
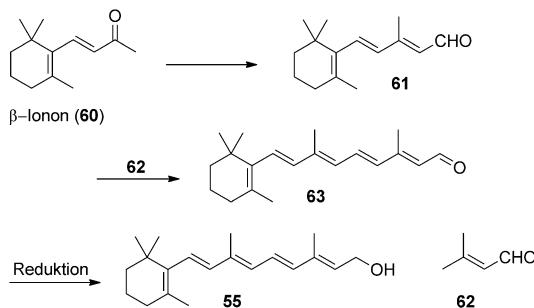


Abbildung 13. Vitamin-A-Derivate

tisch reines Retinol aus dem Öl von Makrelen isolieren,^[161] wofür Karrer 1937 den Nobelpreis erhielt.

8.2. Erste Synthese von Vitamin A

Vitamin A kann aus dem Öl von Leber verschiedener Meerestiere isoliert werden. Dies war die bevorzugte Produktionsmethode in den 1930er- und 1940er Jahren. Allerdings variiert die Menge an Vitamin A von Tier zu Tier,^[159] und die Herkunft des Materials aus natürlichen Quellen führte zu Beschaffungsproblemen. Über die erste Synthese von Vitamin A berichteten Kuhn und Morris 1937 (Schema 30).^[162] C₂-Verlängerung von β-Ionon (60) lieferte



Schema 30. Erste Synthese von Vitamin A durch Kuhn und Morris.

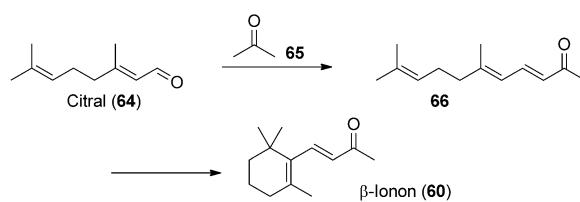
C₁₅-Aldehyd **61**, der mit 3-Methylcrotonaldehyd (**62**) zu Vitamin-A-Aldehyd (**63**) kondensiert wurde. Durch nachfolgende Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion mit Propan-2-ol wurde ein gelbes Öl erhalten, das einen Vitamin-A-Gehalt von 7.5 % aufwies.

Trotz der geringen Ausbeute war damit die Herstellung von synthetischem Vitamin A demonstriert worden, was den Ansporn für andere akademische und industrielle Laboratorien lieferte, mit Arbeiten auf diesem Gebiet zu beginnen oder diese fortzusetzen. Es gab indes mehrere erfolglose Versuche, die Kuhnsche Synthese zu wiederholen.^[163,164] Es dauerte weitere zehn Jahre, bevor Vitamin A erneut synthetisiert wurde, auch wenn sicherlich berücksichtigt werden muss, dass der Ausbruch des Zweiten Weltkriegs Auswirkungen auf den Fortschritt hatte. Der Schlüsselbaustein für

die Synthese nach Kuhn und Morris sowie auch für alle nachfolgenden Vitamin-A-Synthesen ist β-Ionon (**60**). Daher ist es an dieser Stelle sinnvoll, auf dessen Synthese einzugehen, bevor mit der Herstellung von Vitamin A fortgefahren wird.

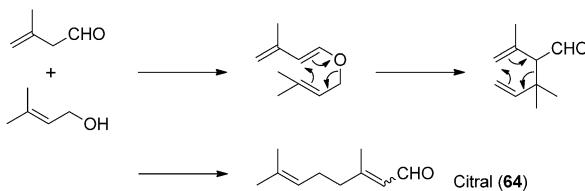
8.3. Synthese von β-Ionon

β-Ionon (**60**) war bereits im 19. Jahrhundert als Bestandteil von Parfüm bekannt und konnte aus Citronellöl (das hauptsächlich aus Citral (**64**) bestand) isoliert werden.^[159] Kondensation mit Aceton (**65**) ergab Pseudoionon (**66**), das mit starker Säure zu β-Ionon (**60**; Schema 31) cyclisiert.



Schema 31. Synthese von β-Ionon aus Citral.

Von 1940 an wurden von Roche und anderen Syntheserouten zu Citral (**64**) entwickelt, die die Großproduktion von β-Ionon für die Synthese von Vitamin A ermöglichen. Einer dieser Zugänge wird noch heute von der BASF und den meisten anderen Herstellern verwendet. Die moderne, effiziente Route zu Citral wurde bei der BASF entwickelt und beginnt bei Isoprenal und Prenol (Schema 32).^[31a]

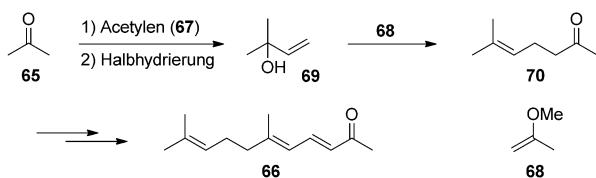


Schema 32. Synthese von Citral (**64**) aus Isoprenal und Prenol.

Roche entwickelte eine effiziente Synthese von Pseudoionon (**66**) unter Umgehung von Citral. In einer Serie von C₂- und C₃-Verlängerungen mithilfe von Acetylenen (**67**) und Isopropenylmethylether (IPM, **68**) wird zunächst das Methylbutenol (MBE) **69** gebildet (Schema 33), das zum Methylheptenon **70** kettenverlängert wird. Dieser Prozess zu Pseudoionon (**66**) ist bis heute in Betrieb.^[31a,165]

8.4. Spätere Synthesen von Vitamin A

Die Synthese von Vitamin-A-Methylether (**71**; Abbildung 14) wurde von Milas beschrieben,^[166] der eine Acetylen-Grignard-Kupplung zum Aufbau der Polyneseitenkette verwendete. Dieser Erfolg konnte jedoch nicht weiter genutzt



Schema 33. Synthese von Pseudoionon (**66**) durch C₂- und C₃-Verlängerungen.

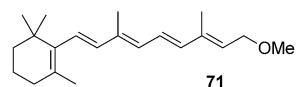
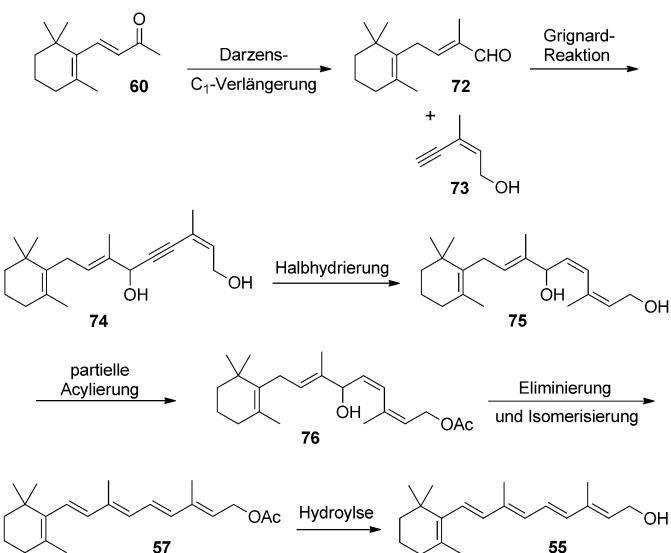


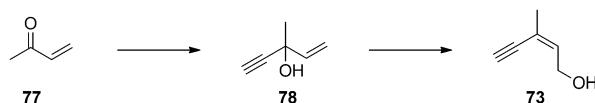
Abbildung 14. Vitamin-A-Methylether (**71**).

werden, da es keine Methode für die Überführung des Methylethers in den Alkohol gab und sich die biologische Aktivität von **71** als bedeutend geringer als die von natürlichem Vitamin A erwies.

Eine Forschungsgruppe bei Hoffmann-La Roche in Basel (Schweiz) unter Leitung von Otto Isler (Abbildung 15) versuchte, eine industriell durchführbare Route zu Vitamin A zu entwickeln. In der Tat hatte die Roche-Gruppe gerade durch eine identische Acetylen-Grignard-Strategie Vitamin-A-Methylether (**71**) hergestellt.^[159] Dieses erfolgreiche „Modell-experiment“ führte zur weiteren Entwicklung der Grignard-Stufe und ermöglichte die Verwendung von 3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol (**73**) statt des Methylethers. Umsetzung des von **73** abgeleiteten Grignard-Reagens mit C₁₄-Aldehyd **72** lieferte Diol **74**, das zum Tetraen **75** partiell hydriert werden konnte. Teilacetylierung zum Monoacetat **76**, Eliminierung und Isomerisierung ergaben Vitamin-A-Acetat (**57**). Hydrolyse des Acetats lieferte zum ersten Mal in geringen Mengen synthetisches kristallines Vitamin A (**55**; Schema 34).^[167] Die C₆-Einheit **73** ist in zwei Stufen aus Methylvinylketon (**77**) zugänglich. Umsetzung mit Acetylen liefert 3-Methylpent-1-en-4-in-3-ol (**78**), das zum benötigten Baustein **73** umlagert (Schema 35). Ein konzeptionell ähnlicher Zugang aus β-



Schema 34. Roche-Synthese von Vitamin A.



Schema 35. Synthese von C₆-Baustein **73**.

Ionon, Acetylen und einem geschützten Butanon war von Heilbron et al. vorgeschlagen worden,^[163,168] scheiterte jedoch an der Nichtverfügbarkeit von β-Ionon.

Mehrere Stufen der Roche-Synthese verdienen eine weitere Diskussion. Die Halbhydrierung von Alkin **74** zu Alken **75** erfolgte ursprünglich mit einem auf Aktivkohle oder Calciumcarbonat fixierten, vergifteten Palladiumkatalysator. Dieser Prozess war zwar erfolgreich, aber es erwies sich als äußerst schwierig, eine Überhydrierung zu vermeiden, welche die Bildung schwer abtrennbarer Verunreinigungen zur Folge hatte. Eine wesentliche Verbesserung erreichte Lindlar durch die Entwicklung eines auf Calcium aufgetragenen Blei-dotierten Palladiumkatalysators.^[169] Durch Verwendung eines zusätzlichen Katalysatorgiftes (üblicherweise eines Amins wie Chinolin) konnte die Hydrierreaktion bequem nach Aufnahme eines Äquivalents von Wasserstoff angehalten werden, wodurch das gewünschte Alken in hoher Ausbeute erhalten wurde.

Die Eliminierung und Isomerisierung von Monoacetat **76** ist ein sehr heikler Schritt und muss sorgfältig kontrolliert werden, um Zersetzung zu vermeiden. Diese Umsetzung wurde ursprünglich mit Iod durchgeführt, und der Prozess konnte durch die Verwendung von Phosphoroxychlorid verbessert werden. Ausbeuten von über 90% an Vitamin-A-Acetat (**57**) wurden jedoch mit starken Säuren bei tiefer Temperatur erzielt.^[159]

Für die Synthese von **73** mussten beide Schritte sorgfältig optimiert werden (Schema 35). Die Umsetzung von Acetylen mit Methylvinylketon (**77**) lieferte anfänglich nur mäßige Ausbeuten sowie große Abfallströme und war energieintensiv. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen in Ver-

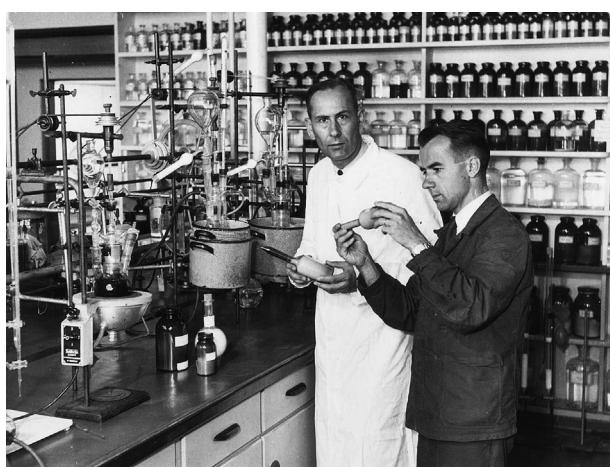


Abbildung 15. Otto Isler (links) mit seinem Mitarbeiter Gody Ryser (Quelle: Historical Archive Roche).

bindung mit einer verbesserten Verfahrenstechnik konnte die Ausbeute deutlich gesteigert werden. Zudem war der Verbrauch an Rohmaterial geringer, und es fiel weniger Abfall an.^[170] Die Umlagerung von **78** zu **73** wurde ursprünglich mit verdünnter Schwefelsäure ausgeführt;^[167] in neuerer Zeit wurden effizientere Prozesse unter Verwendung von Zweiphasensystemen und Heterogenkatalysatoren entwickelt, die außer der Erzielung höherer Ausbeuten auch mehrfache Katalysatorrezyklierung ermöglichen.^[171]

Die in Schema 34 skizzierte Synthese wurde in Roche-Betrieben in Basel (Schweiz) und Nutley (USA; siehe Abbildung 16) implementiert. 1957 wurde eine dritte Anlagen in Dalry (Schottland) in Betrieb genommen. In den 1960er

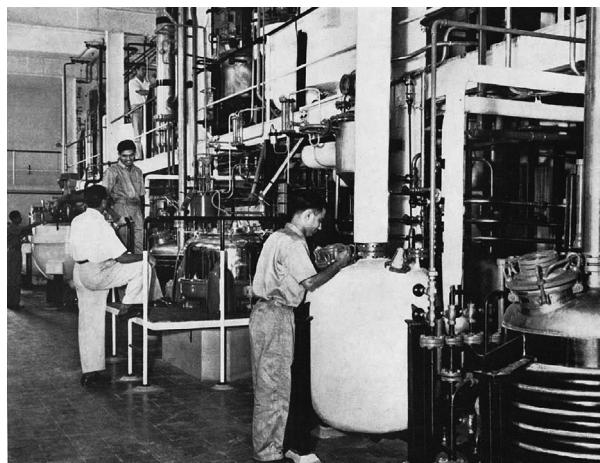


Abbildung 16. Frühe Vitamin-A-Produktion bei Roche Nutley (Quelle: Historical Archive Roche).

Jahren stieg der weltweite Bedarf an Vitamin-A-Acetat stetig an, und die Produktionsmenge aus den Roche-Anlagen war am Ende der Dekade auf das Sechsfache gewachsen. Um der gesteigerten Nachfrage gerecht zu werden, beschloss man, die Produktionsstraßen in einer neuen Anlage in der Schweiz zusammenzulegen; als diese Anlage ihren Betrieb aufnahm, wurde die Produktion an den anderen Standorten langsam reduziert.

Infolge der erfolgreichen Produktion von Vitamin A durch Roche begannen einige andere Firmen mit dessen Herstellung über alternative Routen. Eine Reihe möglicher Zugänge zu Vitamin-A-Acetat sind in Abbildung 17 dargestellt. Die Route von Kuhn und Morris (Schema 30) basiert auf einem $C_{15} + C_5$ -Schema mit der Bildung einer C-C-Doppelbindung, während bei der Roche-Route in einem $C_{14} + C_6$ -Zugang (Schema 34) die Kupplung der beiden Untereinhei-

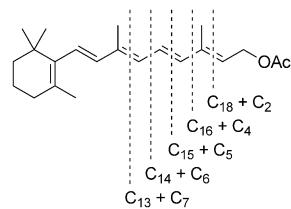
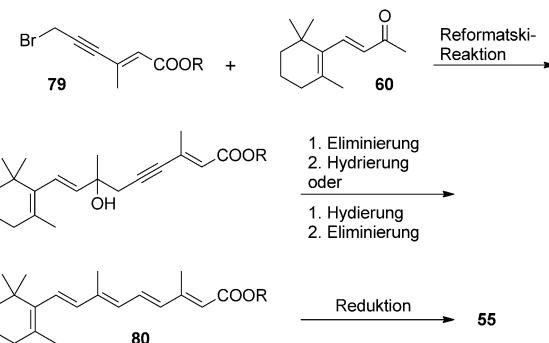


Abbildung 17. Strategien zur Synthese von Vitamin A.

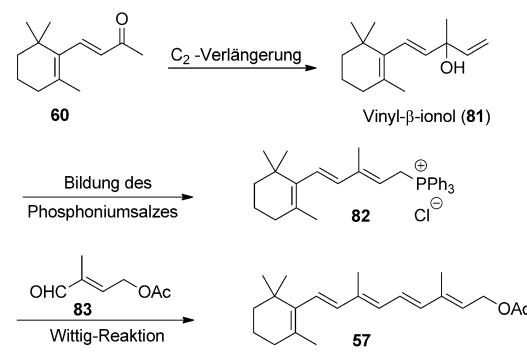
ten durch Bildung einer C-C-Einfachbindung erfolgt. Routen, die in industriellem Maßstab implementiert wurden, sind: $C_{15} + C_5$ (BASF, Sumitomo und Rhône-Poulenc), $C_{16} + C_4$ (DPI, Glaxo) und $C_{18} + C_2$ (Philips und AEC).^[172] Davon sind die oben beschriebene Roche-Route, die BASF- $C_{15} + C_5$ -Route mit einer Wittig-Reaktion und die Rhône-Poulenc- $C_{15} + C_5$ -Route unter Verwendung einer Julia-Reaktion^[173] die industriell bedeutsamsten.

Zum Beginn eigener Arbeiten zur Synthese von Vitamin A in den 1950er Jahren stand die BASF in engem Kontakt mit Georg Wittig. Man erkannte rasch, dass die Arbeiten, die einmal die „Wittig-Reaktion“ etablieren sollten, einen bedeutsamen Einfluss auf die Synthese von Polyenen wie Vitamin A haben könnten.^[174] Die erste erfolgreiche BASF-Synthese^[175] enthielt jedoch eine Reformatski-Reaktion von Propargylbromid **79** mit β -Ionon (**60**; Schema 36). Halbhydrierung des Alkins zum Alken und Dehydratisierung konnten in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden und ergaben den Ester **80**. Dessen Reduktion mit einem Aluminiumhydridreagens ergab Vitamin A (**55**) in guter Ausbeute.



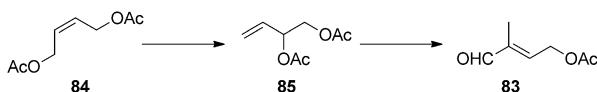
Schema 36. Erste BASF-Route zu Vitamin A.

Größeren Erfolg hatte man aber mit der Wittig-Reaktion; in den 1950er Jahren untersuchte man in BASF-Labors die möglichen Kombinationen $C_{10} + C_{10}$, $C_{13} + C_7$, $C_{15} + C_5$ mit dem Phosphonium-Salz als $C_{10}/C_{13}/C_{15}$ - oder als $C_{10}/C_7/C_5$ -Einheit.^[176] Der bis heute erfolgreichste Prozess nutzt den $C_{15} + C_5$ -Zugang, also ausgehend vom Phosphoniumsalz **82** und dem Aldehyd **83** (Schema 37).^[177] β -Ionon (**60**) wurde durch C_2 -Verlängerung in Vinyl- β -ionol (**81**) überführt.



Schema 37. BASF-Route zu Vitamin A mit Wittig-Reaktion.

Dieses Anfügen einer C₂-Einheit kann durch direkte Umsetzung mit einem Vinyl-Grignard-Reagens^[178] oder in einer zweistufigen Verfahrensweise durch Acetylenaddition mit nachfolgender Halbhydrierung^[179] erfolgen. **81** kann entweder durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und HCl-Gas oder direkt mit Triphenylphosphonium-Hydrochlorid in das Phosphoniumsalz **79** überführt werden,^[177] das in einer Wittig-Reaktion mit Aldehyd **83** Vitamin-A-Acetat (**57**) ergibt.^[174] Der C₅-Aldehyd **83** ist einfach aus Butendiacetat **85** durch Hydroformylierung^[180] zugänglich, das man wiederum durch Umlagerung des symmetrischen Diacetats **84** erhält (Schema 38).^[181]



Schema 38. Bildung von Aldehyd **83**.

Der dritte industriell interessante Zugang zu Vitamin A wurde von Rhône-Poulenc entwickelt. Vergleichbar mit der Zusammenarbeit von BASF und Georg Wittig wurde für die Rhône-Poulenc-Route die Sulfonchemie zur Bildung einer C-C-Doppelbindung in Kooperation mit Marc Julia erarbeitet. Auch hierbei wurde ein C₁₅ + C₅-Weg gewählt, und die Schlüssel-Ausgangsverbindung war wiederum Vinyl-β-ionol (**81**), wenngleich auch andere Kombinationen untersucht wurden. Umsetzung von **81** mit dem Anion der Phenylsulfinsäure lieferte das Allylsulfon **86** (Schema 39),^[182,183] das mit einer Reihe von Basen deprotoniert und anschließend mit

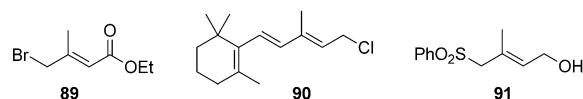


Abbildung 18. Alternative Bausteine auf dem Weg zu Vitamin A.

Die derzeitigen Hauptproduzenten von Vitamin A sind DSM und BASF. Kleinere Volumina werden von Adisseo, Kingdomway, Zhejiang NHU und Zhejiang Medicine Co. Ltd. hergestellt. Unseres Wissens unterscheiden sich die Bedingungen der momentanen Herstellungsverfahren von den ursprünglich beschriebenen lediglich durch inkrementelle Prozessverbesserungen, die während der vergangenen 65 Jahre eingeführt wurden. Isler resümierte in seinem Übersichtsartikel von 1979,^[159] dass „alle bekannten Herstellverfahren noch Wünsche offen lassen. Die ideale Synthese, die bislang noch nicht erfunden ist, sollte von billigen Reagentien ausgehen und katalytische Reaktionen nutzen, die die Mengen an Verunreinigungen reduzieren“. Obwohl inzwischen weitere 30 Jahre ins Land gegangen sind, stimmt diese Zusammenfassung noch heute!

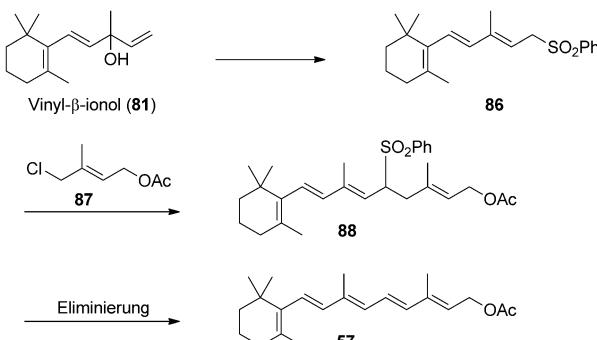
9. Vitamin E (α-Tocopherol)

9.1. Physiologische Funktionen und Geschichtliches

Vitamin E ist das wichtigste lipidlösliche Antioxidans in biologischen Systemen. Der Begriff „Vitamin E“ umfasst alle Tocol- und Tocotrienolderivate, die qualitativ die biologische Aktivität von α-Tocopherol (**92**) aufweisen,^[189] das für die menschliche Gesundheit die größte Bedeutung hat. Vitamin E sorgt als Antioxidans für den Kettenabbruch von Radikalreaktionen und schützt so mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Membranen und Plasmalipoproteinen gegen Oxidation („Ranzigwerden“).^[187] Vitamin E spielt ebenfalls eine Rolle bei Immunfunktionen^[188] und in Nicht-Antioxidans-Funktionen bei der Signaltransduktion in Zellen, bei der Genexpression und bei der Regulation anderer Zellfunktionen.

Alle natürlich vorkommenden Substanzen dieser Gruppe sind isomerenreine Verbindungen (Abbildung 19). Die Gruppe von α-, β-, γ- und δ-Tocopherol (**92–95**) hat 2R,4'R,8'R-Konfiguration, die entsprechenden Tocotrienole (**96**) wurden als 2R,3'E,7'E-Isomere gefunden.^[165,190,191]

Vitamin E wurde von Evans und Bishop 1922 als Ernährungsfaktor entdeckt und ist für die Fortpflanzung essentiell.^[192] Der Isolierung aus Weizenkeimöl^[193] folgte die Strukturaufklärung durch Fernholz.^[194] Speiseöle aus Sonnenblumen, Sojabohnen oder Palmöl sind reich an Vitamin-E-Verbindungen. Vitamin E spielt eine entscheidende Rolle bei der Fortpflanzung verschiedener Tierarten. Während *RRR*-**92** den höchsten Wert aller Stereoisomere oder Homologen für die experimentell bestimmte spezifische Vitamin-E-Aktivität aufweist,^[195] beruht die ökonomische Bedeutung von Vitamin E auf der Tatsache, dass sich all diese Verbindungen in dieser Beziehung lediglich quantitativ unterscheiden. Aus diesem Grund ist das aus 2,3,5-Trimethylhydrochinon (**97**)



Schema 39. Rhône-Poulenc-Synthese von Vitamin A.

Allylchlorid **87** zur Reaktion gebracht werden konnte. Das erhaltene C₂₀-Sulfon **88** ergab nach Eliminierung Vitamin-A-Acetat. Eine breite Palette von Basen war hierfür einsetzbar, wobei sich Kaliumalkoxide als beste Wahl erwiesen.^[184] Alternativ dazu konnte dieselbe Sulfonkondensation mit Allylbromid **89** (Abbildung 18) durchgeführt werden. Dies ergab nach Eliminierung der Sulfinsäure Vitamin-A-Ethylester.^[185] Über die umgekehrte Kupplung von C₅-Sulfon **91** mit C₁₅-Halogenid **90** berichtete 1976 eine Gruppe bei Roche;^[186] diese Route kam jedoch nicht zur kommerziellen Anwendung.

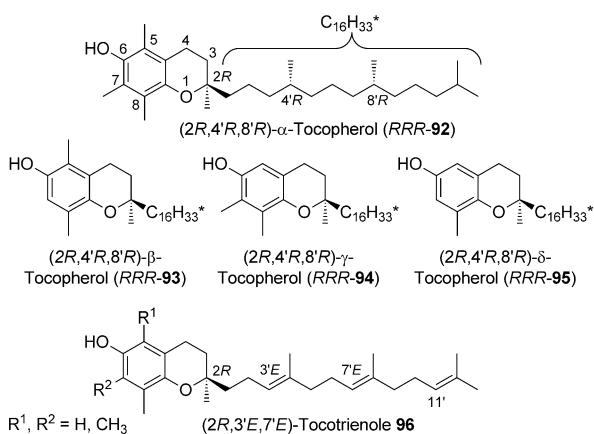
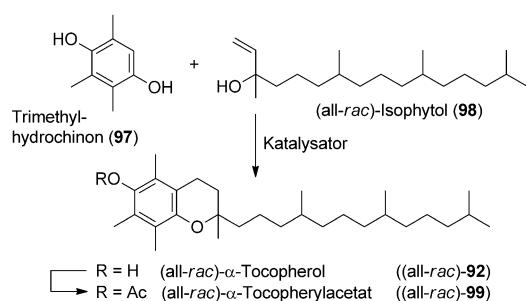


Abbildung 19. Tocopherole und Tocotrienole, die natürlich vorkommenden Vitamin-E-Verbindungen.

und (all-*rac*)-Isophytol (**98**; Schema 40) hergestellte (all-*rac*)- α -Tocopherol ((all-*rac*)-**92**), eine äquimolare Mischung aller acht Stereoisomere, heute das industriell bedeutendste Produkt.



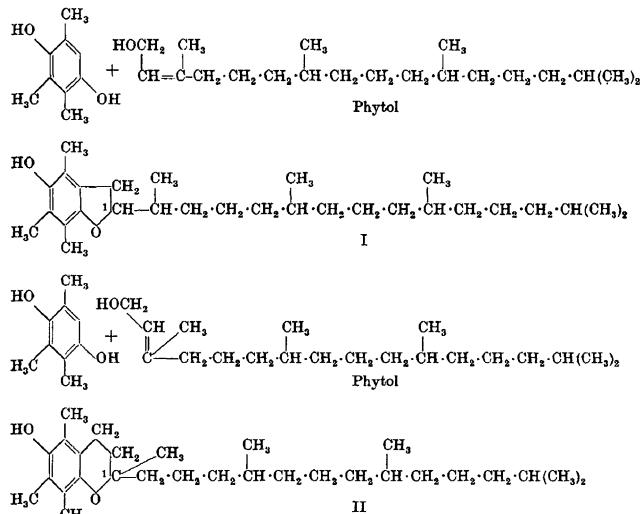
Schema 40. Industrielle Synthese von (all-*rac*)- α -Tocopherol.

9.2. Die ersten Synthesen sowie biologische und ökonomische Bedeutung

Die erste erfolgreiche chemische Synthese von α -Tocopherol wurde 1938 von Karrer und Mitarbeitern an der Universität Zürich publiziert.^[196] Im selben Jahr wurde Karrer als Berater für Roche unter Vertrag genommen. In der Originalpublikation (Abbildung 20) macht die Anmerkung bei der Korrektur offensichtlich, dass Isler eine ähnliche Synthese von α -Tocopherol gefunden hatte. Diese fruchtbare Zusammenarbeit zwischen Hochschule und Industrie mündete 1939 in der Markteinführung des Acetatderivats (all-*rac*)-**99** unter dem Namen Ephynal. Zwar handelte es sich hierbei bereits um eine technische Synthese, jedoch beliefen sich die produzierten Mengen anfangs nur auf einige Kilogramm pro Jahr. Interessanterweise verwendete man bei der Synthese in diesem Maßstab natürliches (optisch aktives) Phytol, das durch Extraktion aus hunderten Kilogramm Brennnesseln gewonnen wurde, da Isophytol (**98**) noch nicht industriell zugänglich war.^[197]

67. α -Tocopherol

von P. Karrer, H. Fritzsehe, B. H. Ringier und H. Salomon.
(31. III. 38.)



Anmerk. b. d. Korrektur: Bei einem von Herrn Dr. Isler im Laboratorium der Chemischen Fabrik F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel aus 3-Brom-hydrophytbromid und Trimethyl-hydrochinon analog hergestellten Kondensationsprodukt, das nicht einheitlich ist, aber die in dieser Abhandlung beschriebene Cumaranverbindung enthält, konnte die biologische Prüfung im pharmakologischen Laboratorium der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. bereits zu Ende geführt werden. Dieses synthetische Produkt besitzt Vitamin-E-Wirkung.

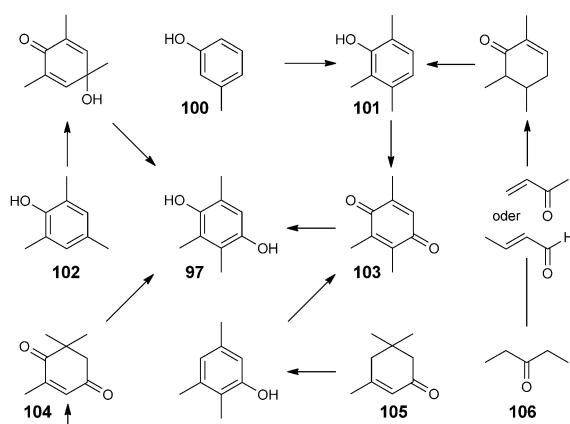
Abbildung 20. Die erste Veröffentlichung über die erfolgreiche Synthese von α -Tocopherol durch die Karrer-Gruppe im Jahr 1938^[196] (Copyright Verlag Helvetica Chimica Acta).

9.3. Synthese von (all-*rac*)- α -Tocopherol

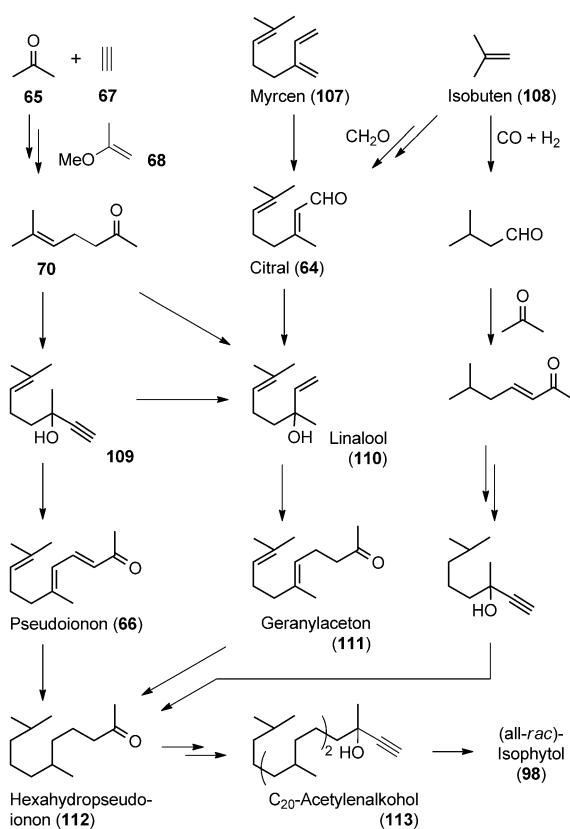
Die heutigen Hauptproduzenten von (all-*rac*)-**92** sind BASF, DSM und einige chinesische Firmen, während Eisai und Adisseo (die frühere Rhône-Poulenc) vor mehreren Jahren aus dem Markt ausgestiegen sind. Die industrielle Großproduktion dieses „synthetischen“ Vitamins E“ übersteigt eine Menge von mehr als 30000 Tonnen pro Jahr weltweit und besteht aus drei Hauptteilen:^[31a, 190, 198, 199] der Herstellung des aromatischen Bausteins (2,3,5-Trimethylhydrochinon, **97**), der Produktion der Seitenkettenkomponente ((all-*rac*)-Isophytol (**98**) oder eines entsprechenden C₂₀-Derivates) und der Kondensationsreaktion (Schema 40).

Ausgewählte Routen zu **97** sind in Schema 41 gezeigt. *m*-Kresol (**100**) wird katalytisch zum Trimethylphenol **101** methyliert, das zum Chinon **103** oxidiert und anschließend zum Hydrochinon **97** reduziert wird. Alternative Prozesse beginnen bei Mesitol (**102**; Oxidation und Umlagerung), Isophoronen (**104**, **105**; Oxidations/Hydrierungs/Isomerisierungs-Sequenzen) oder Diethylketon (**106**; Kondensationsreaktion mit Methylvinylketon oder Crotonaldehyd).^[31a, 190, 200]

(all-*rac*)-Isophytol (**98**) wird bevorzugt als Seitenkettenbaustein eingesetzt. Für dessen Herstellung kommen verschiedene Synthesestrategien zur Anwendung,^[31a, 190, 191, 200] von denen eine Auswahl in Schema 42 skizziert ist. Eine Folge wiederholter C₂ + C₃-Homologisierung beginnt bei Aceton (**65**) und Acetylen (**67**) oder der entsprechenden Vinyl-Grignard-Verbindung. Die C₃-Verlängerung der isoprenoiden



Schema 41. Ausgewählte Routen zu 2,3,5-Trimethylhydrochinon (97).



Schema 42. Herstellung von Isophytol auf verschiedenen Routen (die E/Z-Isomerie von Olefinen ist hier nicht berücksichtigt).

Kette erfolgt durch Reaktion des Acetylenalkohols mit Methylacetooacetat oder Isopropenylmethylether (68) als aktivierte Acetonäquivalente zur C₈-Einheit Methylheptenon (70), das weiter zu Dehydrolinalool oder Linalool (109, 110; C₁₀) und C₁₃-Verbindungen (Peudoionon (66), das zum Teil in den Strom zu Vitamin A mündet, Geranylacetone (111) und Hexahydropseudionon (112)) umgesetzt wird. Anschließende Kettenverlängerungen in Kombination mit Hydrierungs- und Umlagerungsreaktionen führen zu C₁₅-, C₁₈- und

C₂₀-Bausteinen (z.B. Nerolidol und Acetylencarbinol (113)) und schließlich zu (all-rac)-Isophytol (98).

Einen anderen Zugang bildet die Prenol-Prenal-Route,^[201,202] die ausgehend von billigem Isobuten (108; C₄) und Formaldehyd (C₁) zu Citral (64; C₁₀) als Zwischenprodukt führt. Myrcen (107; C₁₀) aus natürlichen Quellen wurde in einem Rhodium-katalysierten Prozess unter Verwendung eines wasserlöslichen Phosphinliganden alkyliert^[173,203] und ergab nach Decarboxylierung und nachfolgender Hydrierung Hexahydropseudionon (112).

Einige Besonderheiten aus diesem Feld der Isoprenoidchemie entwickelten sich zu Schlüsseltechnologien für die Großproduktion. Dazu zählen die Ethinylierung von Ketonen, die Methode der C₃-Verlängerung durch die säurekatalysierten Saucy-Marbet- und Carroll-Reaktionen, die Aldolkondensation, die Prins-Reaktion (Herstellung von Isoprenol), vollständige Hydrierungen und Lindlar-Hydrierungen (bei denen C≡C-Bindungen selektiv zu den entsprechenden Z-konfigurierten C=C-Bindungen reduziert werden)^[169] und verschiedene Typen von Umlagerungsreaktionen von Allyl- und Propargylalkoholen (oder Derivaten).^[31a,204] Mehrphasenkatalyse ist ein nützliches Konzept zur Erarbeitung effizienter (kontinuierlicher) Prozesse bei solchen Aufbauschemata.

Die Schluss-Stufe der Herstellung von (all-rac)- α -Tocopherol ((all-rac)-92) durch Kondensation von 97 mit Isophytol (98; Schema 40) konnte durch die Entdeckung alternativer, effizienterer Brønsted-Säuren deutlich verbessert werden. Neue acide Katalysatoren ermöglichen Katalysatorbeladungen von unter 1 Mol-%, wodurch konventionelle Reagenzien wie ZnCl₂ in Kombination mit Mineralsäuren, BF₃, Fe/HCl, AlCl₃ oder anderen Reagentien ersetzt werden konnten, die in stöchiometrischen oder zumindest relativ großen katalytischen Mengen verwendet wurden. So konnten erhöhte Selektivität und Ausbeute erzielt werden.^[205–211]

9.4. Synthese von (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol

(all-rac)- α -Tocopherol ((all-rac)-92) ist das industriell bedeutendste Produkt, allerdings hat das natürlich vorkommende Stereoisomer (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol (RRR-92; Abbildung 19) die höchste spezifische Vitamin-E-Aktivität.^[195] Daher wurde schon früh überlegt, wie man diese Vitamin-E-Komponente im Großmaßstab zugänglich machen könnte. Die erste Synthese von RRR-92 (und des 2S,4'R,8'R-Epimers) wurde 1963 von der Gruppe um Isler publiziert (Abbildung 21).^[212] Andere Entwicklungen werden weiter unten kurz kommentiert.

Heute entfallen etwa 10% der gesamten industriell hergestellten Vitamin-E-Menge auf isomerenreines (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol (RRR-92), das semisynthetisch für Pharma(human)anwendungen gewonnen wird. Dabei wird ein Abfallstrom aus der Herstellung von Speiseöl, die so genannten „soya deodorizer distillates“ (SDD), als Ausgangsmaterial verwendet. Die Mischung der vier homologen Tocopherole („mixed tocopherols“, RRR-92 bis RRR-95; Abbildung 19) wird durch eine Kombination verschiedener Trennmethoden isoliert und anschließend vollständig in das

67. Über die Chemie des Vitamins E
3. Mitteilung^[1])
Die Totalsynthese von (2R, 4'R, 8'R)- und (2S, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol
von H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg und O. Isler
(18. I. 63)

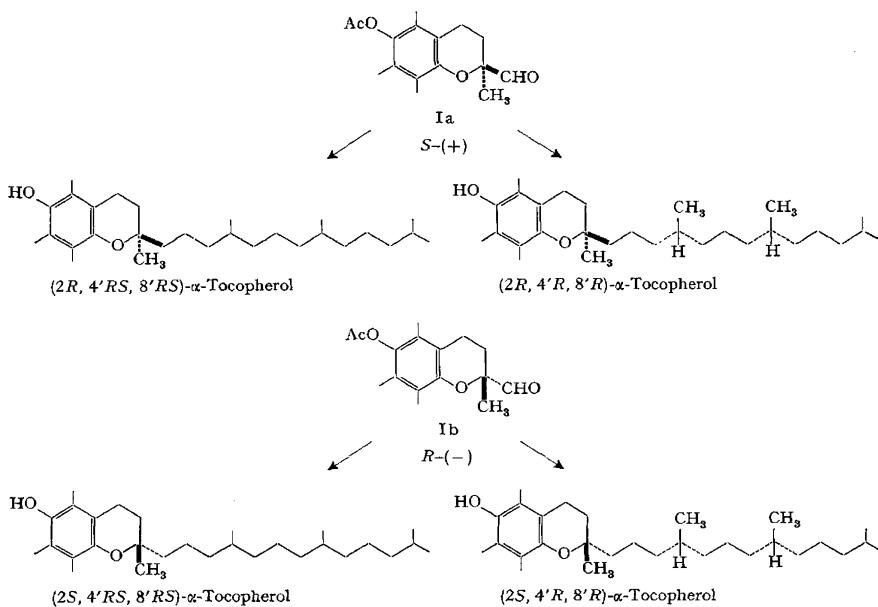


Abbildung 21. Die erste in *Helv. Chim. Acta* veröffentlichte Synthese von (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol und seinem 2-Epimer^[212] (Copyright Verlag Helvetica Chimica Acta).

biologisch aktiver α -Tocopherol (*RRR*-92) umgewandelt, dessen Anteil in der Ausgangsmischung nur 5 % beträgt. Für diese Umsetzung können Permethylierungsreaktionen wie Chlor-, Amino- oder Hydroxymethylierung eingesetzt werden.^[191,213,214] Dieser semisynthetische Zugang birgt allerdings das generelle Problem der limitierten Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials (SDD) aus natürlichen Quellen. Eine steigende Nachfrage nach *RRR*-92 kann so nur in begrenztem Umfang befriedigt werden. Die Möglichkeit, den α -Tocopherolgehalt landwirtschaftlicher Nutzpflanzen durch künstlichen Eingriff (Genmanipulation) in die Vitamin-E-Biosynthese zu erhöhen, wurde ebenfalls untersucht und diskutiert.^[215]

Um diese Einschränkung hinsichtlich des Ausgangsmaterials zu umgehen, gab es während der letzten vier Jahrzehnte zahlreiche Versuche, stereoselektive Synthesen von *RRR*-92 und entsprechenden Bausteinen zu entwickeln.^[190,191,199,216–219] Generelle Zugänge basieren auf klassischer Racematspaltung, Biokatalyse (durch Mikroorganismen und isolierte Enzyme), Ausgangsstoffen aus dem chiralen Pool, der Verwendung chiraler Auxiliare in stöchiometrischen und katalytischen Mengen sowie asymmetrischer Katalyse (Abbildung 22). In den Jahren zwischen 1970 und 2000 wurde in den Forschungszentren von Roche in Basel und Nutley sowie in Universitätslaboratorien mit erheblichem Aufwand daran gearbeitet. Für eine Anwendung im Großmaßstab kommen jedoch viele der entwickelten Methoden wegen ihrer Komplexität, der geringen Raum-Zeit-Ausbeute und der Bildung übermäßiger Mengen von Abfallstoffen nicht

infrage. Das Ziel einer ökonomischen industriellen Totalsynthese von *RRR*-92 konnte bislang mit keiner der beschriebenen Methoden erreicht werden.

Insbesondere fehlt es noch an industriell anwendbaren Methoden für den Aufbau des chiralen Chromanbicyclus und dessen Kupplung mit Seitenkettenbausteinen. Für bestimmte Umsetzungen konnten durch neue, außergewöhnlich effiziente Verfahren der asymmetrischen Hydrierung bedeutsame Fortschritte erzielt werden. Auf Grundlage der bahnbrechenden Arbeiten von Noyori et al. in den 1980er Jahren konnte die Ruthenium-katalysierte homogene asymmetrische Hydrierung von Allylalkoholen (Schema 43) im Pilotmaßstab mit einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von bis zu 150000:1 durchgeführt werden. So wurde z.B. der C₁₀-Baustein (*E*)-114 durch Verwendung von (*S*)-MeOBIPHEP (118; Ar = Ph, X = OCH₃) als Ligand mit >99 % Selektivität zu (*R*)-116 hydriert. Unter vergleichbaren Bedingungen lieferte die Hydrierung von (*E*)-115 in über 98 % (*R,R*)-117; der Katalysator hierfür

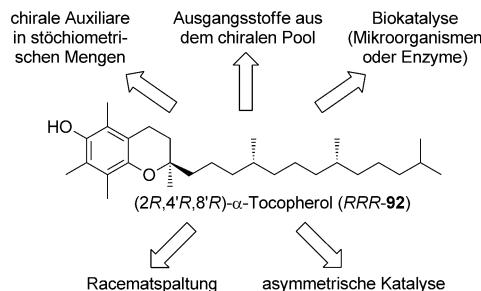
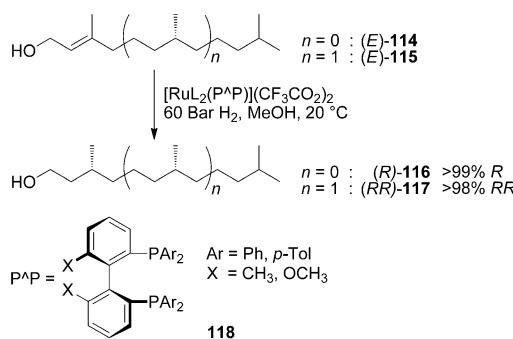


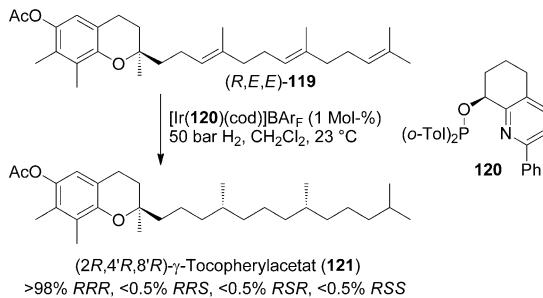
Abbildung 22. Generelle Strategien für die Synthese von (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol.



Schema 43. Asymmetrische Hydrierung von Allylalkoholen zum Einsatz in der Isoprenoidchemie.

wurde aus (*S*)-*p*-Tol-BIPHEMP (**118**; Ar=*p*-Tol, X=CH₃) gewonnen.^[219]

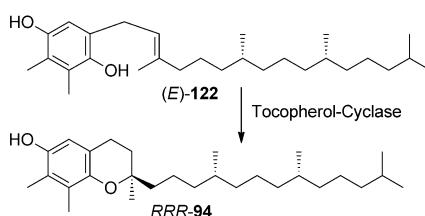
Die gleichzeitige Einführung zweier Stereozentren durch die Reduktion nichtfunktionalisierter Trialkyl-substituierter Olefine in Gegenwart von Iridium-BAr_F-Komplexen mit chiralen P,N-Liganden eröffnete den Einstieg in ein völlig neues retrosynthetisches Konzept (Schema 44). In einer Zusammenarbeit der Pfaltz-Gruppe mit DSM Nutritional Pro-



Schema 44. Asymmetrische Hydrierung von nichtfunktionalisierten tri-substituierten olefinischen Doppelbindungen.

ducts wurde die asymmetrische Hydrierung des γ-Tocotrienolderivats (*R,E,E*)-**119** mit dem Pyridylphosphinit **120** entwickelt. Das Hydrierprodukt (all-*R*)-γ-Tocopherylacetat **121** wurde dabei mit ausgezeichneter Stereoselektivität erhalten, wobei alle anderen Stereoisomere in jeweils weniger als 0.5 % gebildet wurden.^[220]

Erwähnenswert ist auch ein Zugang, der seinen Ursprung in der Vitamin-E-Biosynthese hat. In der Gruppe von Woggon wurde der Mechanismus der Chromanolringbildung untersucht,^[221] der durch das Enzym Tocopherol-Cyclase aus Cyanobakterien katalysiert wird. Die Tocopherolvorstufe *E*-**122** lieferte ausschließlich (*2R,4'R,8'R*)-γ-Tocopherol (*RRR*-**94**), während das entsprechende *Z*-Isomer nicht reagierte (Schema 45).



Schema 45. Enzymatische Chromanolringbildung zu (*2R,4'R,8'R*)-γ-Tocopherol.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden biomimetische Routen für den Chromanolringschluss entwickelt.^[222,223] Zudem wurden in den letzten Jahren organokatalytische^[224] und andere Zugänge^[225–228] unter Verwendung neuer Synthesemethoden veröffentlicht. Dies zeigt, dass die Synthese von *RRR*-**92** noch immer ein aktuelles Forschungsthema ist.

10. Schlussbemerkungen

Wir blicken nun auf 100 Jahre Vitaminforschung zurück, aber die „Geschichte der Vitamine“ ist noch nicht zu Ende geschrieben. Herstellungsverfahren werden weiter verbessert, und völlig neue Routen oder Prozesse werden entwickelt. Aktuelle Trends sind z.B. die stetige Verschiebung von chargenweiser hin zu kontinuierlicher Prozessführung und die Abkehr von stöchiometrischen Reagenzien durch vermehrten Einsatz von Katalyse. Weiterhin werden nachwachsende Rohstoffe als zentrale Bausteine für die Vitaminproduktion immer wichtiger. In einer stetig wachsenden Zahl von Studien werden die Bedeutung der Vitamine für lang anhaltende Gesundheit und gesundes Altern sowie der Zusammenhang mit der Risikoverminderung bei nicht ansteckenden Krankheiten untersucht. In diesem Kontext ist noch immer nicht sichergestellt, dass die gesamte Weltbevölkerung entsprechend den Empfehlungen Zugang zu Vitaminen hat. Die Wissenschaft liefert weiterhin neue Einblicke auf diesem Gebiet und belegt, dass die Entdeckung der Rolle der Vitamine eine der wichtigsten Beiträge der Wissenschaft für die Menschheit war.

Wir danken Klaus Krämer (DSM), Richard Semba (John Hopkins School of Medicine) und Alexander Bieri (Kurator des Historischen Archivs Roche) für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieses Manuskripts.

Eingegangen am 24. Juli 2012

Online veröffentlicht am 3. Dezember 2012

- [1] K. Folkers, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **1969**, *39*, 334–352.
- [2] F. G. Hopkins, *Analyst* **1906**, *31*, 385b–404.
- [3] B. C. P. Jansen, W. F. Donath, *Meded. Dienst Volksgezond. Ned.-Indie* **1926**, 186.
- [4] C. Eijkmann, *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* **1897**, *148*, 523.
- [5] L. Rosenfeld, *Clin. Chem.* **1997**, *43*, 680–685.
- [6] C. Funk, *J. State Med.* **1913**, *20*, 341–368; C. Funk, *J. Physiol.* **1911**, *43*, 395–402.
- [7] a) E. V. McCollum, C. Kennedy, *J. Biol. Chem.* **1916**, *24*, 491–502; b) J. C. Drummond, *Biochem. J.* **1920**, *14*, 660.
- [8] Weitere Details zur Entdeckung und biologischen Funktion von Vitaminen finden sich im Sonderheft der *Annals of Nutrition and Metabolism* **2012**, *61*, Heft 3 (im Druck).
- [9] The Nobel Prize and the Discovery: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/articles/carpenter/; <http://www.Nobelprize.org> (28 Jun 2012).
- [10] Chemienobelpreis 1928: <http://www.Nobelprize.org> (28 Jun 2012); http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1928/.
- [11] Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1929: <http://www.Nobelprize.org> (28 Jun 2012); http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1929/index.html.
- [12] W. Kuhn, *Prax. Naturwiss. Chem. Sch.* **2008**, *57*, 6–15.
- [13] Firmennamen haben sich während der letzten 50 Jahre geändert und unterscheiden sich in verschiedenen Ländern je nach Gesetzeslage. Um Verwirrung zu vermeiden, wird hier nur ein Name für die jeweilige Firma verwendet.
- [14] *Highlights of Chemistry as Mirrored in Helvetica Chimia Acta* (Hrsg.: M. V. Kisakürek, E. Heilbronner), Helvetica Chimia Acta, Basel, **1994**.

- [15] M. Eggersdorfer in *The Chemical and Pharmaceutical Industry in China* (Hrsg.: G. Festel, A. Kreimeyer, U. Oels, M. von Zedtwitz), Springer, **2005**, S. 259–266.
- [16] Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), The National Academies Press, Washington, **2005**.
- [17] Enriching Lives: Overcoming Vitamin and Mineral Malnutrition in Developing Countries, World Bank, **1994**.
- [18] I. Potrykus, *Plant Physiol.* **2001**, *125*, 1157–1161.
- [19] „FFI: Map of Global Progress“ <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/globalmap.php> 28. Juni **2012**.
- [20] G. F. Combs, Jr., *The Vitamins, Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, 4. Aufl., Academic Press, London, **2012**.
- [21] B. Troesch, B. Hoeft, M. McBurney, M. Eggersdorfer, P. Weber, *Br. J. Nutr.* **2012**, *108*, 692–698.
- [22] C. P. Wilson, M. Ward, H. McNulty, J. J. Strain, T. G. Trouton, G. Horigan, J. Purvis, J. M. Scott, *Am. J. Clin. Nutr.* **2012**, *95*, 766–772.
- [23] a) W. N. Haworth, A. Szent-Györgyi, *Nature* **1933**, *131*, 24; b) K. J. Carpenter in *The History of Scurvy and Vitamin C*, Cambridge University Press, Cambridge **1988**, S. 43–74.
- [24] a) A. Szent-Györgyi, *Biochem. J.* **1928**, *22*, 1387–1409; b) J. L. Svirbely, A. Szent-Györgyi, *Biochem. J.* **1932**, *26*, 865–870; c) J. L. Svirbely, A. Szent-Györgyi, *Biochem. J.* **1933**, *27*, 279–285.
- [25] a) W. N. Haworth, E. L. Hirst, *J. Chem. Soc. Ind.* **1933**, *52*, 645–646; b) W. N. Haworth, *Chem. Ind.* **1933**, *52*, 482–485.
- [26] T. Reichstein, A. Grüssner, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 561–565.
- [27] a) T. C. Crawford, S. A. Crawford, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, *37*, 79–155; b) P. A. Seib, *Int. J. Vit. Nutr. Res. Suppl.* **1985**, *27*, 259–306; c) B. Oster, U. Fichtel, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol 27A, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 547–559.
- [28] A. A. Othmann, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 753–758.
- [29] R. Wittmann, W. Wintermeyer, J. Butzke (Merck), EP 0052719, **1981**.
- [30] L. O. Shnайдман, I. N. Кушчинская, *Tr. Vses. Nauchno-Issled. Vitam. Inst.* **1961**, *8*, 13–22.
- [31] a) W. Bonrath, T. Netscher, *Appl. Catal. A* **2005**, *280*, 55–73; b) K. Heyns, H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 600–608; c) C. Brönnimann, Z. Bodnar, R. Aeschimann, *J. Catal.* **1996**, *161*, 720–729; d) E. Sulman, V. Matveeva, L. Bronstein, *Green Chem.* **2003**, *5*, 205–208.
- [32] a) W. Bonrath, J. Fischesser (DSM), WO 2008148549, **2008**; b) H. Berndt, A. Haji Begli, J. Kowalczyk (Südzucker) DE 10319917, **2009**.
- [33] a) Z. Yan, Z. Tao, L. Yu, G. Yin, W. Ning, C. Wang, S. Wang, H. Jiang, J. Yu, M. Wang, X. Yu, *Weishengwu Xuebao* **1981**, *21*, 185–191; b) C. Bremus, U. Herrmann, S. Bringer-Meyer, H. Sahm, *J. Biotechnol.* **2006**, *124*, 196–205.
- [34] T. Hoshino, S. Ojima, T. Sugisawa (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 0518136, **1992**.
- [35] T. Sugisawa, T. Hoshino, S. Masuda, S. Nomura, Y. Setoguchi, M. Tazoe, M. Shinjoh, S. Someha, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 1201–1209.
- [36] T. Sonoyama, H. Tani, K. Matsuda, B. Kageyama, M. Tanimoto, K. Kobayashi, S. Yagi, H. Kyotani, K. Mitsushima, *Appl. Environ. Microbiol.* **1982**, *43*, 1064–1069.
- [37] T. J. Skatrud, R. J. Huss (Bio Tech Resources), EP 0207763, **1987**.
- [38] R. D. Hancock, R. Viola, *Crit. Rev. Plant Sci.* **2005**, *24*, 167–188.
- [39] a) T. Miyazaki, T. Sugisawa, T. Hoshino, *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 1487–1495; b) A. Berry, C. Lee, A. F. Mayer, M. Shinjoh (DSM), WO 2005017172, **2005**.
- [40] K. J. Carpenter, *Beriberi, White Rice and Vitamin B*, University of California Press, Berkeley, Los Angeles, **2000**.
- [41] a) C. Eijkman, *Geneeskd. Tijdschr. Ned.-Indie* **1896**, *36*, 214; b) O. Isler, G. Brubacher, *Vitamine II*, Thieme, Stuttgart, **1988**, S. 17–49.
- [42] G. Grijns, *Geneeskd. Tijdschr. Ned.-Indie* **1901**, *41*, 3.
- [43] A. Windaus, R. Tschesche, H. Ruhkopf, *Nachr. Ges. Wiss. Goettingen Math.-Phys. Kl.* **1932**, 342–346.
- [44] R. R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1063–1064.
- [45] R. R. Williams, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1938**, *110*, 727–732.
- [46] R. Grewe, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1936**, *242*, 89–96.
- [47] H. Andersag, K. Westphal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1937**, *70*, 2035–2054.
- [48] R. R. Williams, J. K. Cline, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1504–1505.
- [49] A. R. Todd, F. Bergel, *J. Chem. Soc.* **1937**, 364–367.
- [50] A. R. Todd, *A Time to Remember: The Autobiography of a Chemist*, Cambridge University Press, Cambridge, **1984**, S. 31–33.
- [51] R. Grewe, *Naturwissenschaften* **1936**, *24*, 657–662.
- [52] T. Matsukawa, T. Iwatsu, *Yakugaku Zasshi* **1951**, *71*, 1215–1218.
- [53] P. Contant, L. Forzy, U. Hengartner, G. Moine, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1300–1305.
- [54] a) E. M. Smolin, L. C. Beegle, *J. Ind. Eng. Chem.* **1958**, *50*, 1115–1118; b) W. D. Bewert, H. D. Kiefer (BASF), EP 0205131, **1986**; c) W. D. Bewert, W. D. Littmann (BASF), EP 0001760, **1979**.
- [55] W. Bewert, W. Littmann (BASF), DE 2748153, **1979**.
- [56] a) H. Ernst, W. Littmann, J. Paust (BASF), DE 3431270, **1986**; b) H. Ernst, W. Littmann, J. Paust (BASF), EP 0172515, **1986**; c) W. Littmann (BASF), DE 2818156, **1979**.
- [57] T. Maruyama, I. Mikami, K. Imaoka (Takeda Chemical Industries), DE 2323845, **1973**.
- [58] K. Fujii, K. Nishihira, H. Sawada, S. Tanaka, M. Nakai, H. Yoshida, T. Inoue, K. Y. J. Fujii, K. Nishihira, H. Sawada (Ube Industries), DE 3303815, **1983**.
- [59] W. Bonrath, R. Härter, R. Karge, U. Létinois (DSM), EP 1972620, **2008**.
- [60] W. Bonrath, J. Fischesser, L. Giraudi, R. Karge (DSM), EP 20051859, **2005**.
- [61] R. Karge, U. Létinois, G. Schiefer (DSM), WO 2010010113, **2010**.
- [62] L. Zhao, X.-D. Ma, F. E. Chen, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 57–60.
- [63] A. Watanabe, S. Tasaki, Y. Wada, H. Nakamachi, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 2751–2759.
- [64] S. A. Hanninen, P. B. Darling, M. J. Sole, A. Barr, M. E. Keith, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 354–361.
- [65] J. J. Kril, *Metab. Brain Dis.* **1996**, *11*, 9–17.
- [66] Thiamine Deficiency and its prevention and control in major emergencies, Weltgesundheitsorganisation, Genf, **1999**.
- [67] A. W. Blyth, *J. Chem. Soc.* **1879**, *35*, 530–539.
- [68] R. Kuhn, P. György, T. Wagner-Jauregg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 576–580.
- [69] a) P. Karrer, K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 735–737; b) P. Karrer, K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 771–772.
- [70] a) P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 426–429; b) P. Karrer, K. Schöpp, K. Pfäehler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 216–219.
- [71] a) R. Kuhn, H. Rudy, T. Wagner-Jauregg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1950–1956; b) R. Kuhn, H. Rudy, T. Wagner-Jauregg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 625–634; c) R. Kuhn, H. Rudy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1125–1130; d) R. Kuhn, K. Reinermund, H. Kaltschmitt, K. Stroble, H. Tischmann, *Naturwissenschaften* **1935**, *23*, 260.

- [72] V. Joosten, W. J. van Berkel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 195–202.
- [73] R. L. Fagan, B. A. Palfey, *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, Vol. 7 (Hrsg.: L. Mander, H.-W. Liu), Elsevier, Oxford, **2010**, S. 37–117.
- [74] L. P. Somogyi, S. Müller, Q. Guangdong, K. Yokuse, *Chemical Economics Handbook – Vitamins*, SRI Consulting, **2005**, S. 8.
- [75] a) H. von Euler, K. Schöpp, F. Benz, P. Frei, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 522–535; b) P. Karrer, B. Becker, F. Benz, P. Frei, H. Salomon, K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1435–1448.
- [76] a) P. Karrer, H. F. Meerwein, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1130–1134; b) P. Karrer, H. F. Meerwein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 264–269.
- [77] a) M. Tishler, K. Pfister, D. Babson, K. Ladenburg, A. J. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1487–1492; b) M. Tishler, G. H. Carlson (Merck) US 2350376, **1944**.
- [78] E. Fischer, O. Pilonyi, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4214–4225.
- [79] K. Kitake, Y. Hirari, Y. Suita (Takeda Chemical Ind.), DE 3524549, **1986**.
- [80] W. A. Wisamsky (Am. Home Prod.), US 2347652, **1944**.
- [81] J. Lee, U. V. Solmssen, L. Berger (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2384105, **1945**; US 2384102, **1945**.
- [82] M. Tishler (Merck & Co.), US 2420210, **1949**.
- [83] H. M. Wuest (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2422997, **1947**.
- [84] M. Tishler, J. W. Wellmann (Merck & Co.), US 2261608, **1941**; US 2342438, **1944**; US 2358191, **1944**.
- [85] a) L. A. Flexser, E. Schnyder, W. A. Schnyder (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2477560, **1949**; b) H. Spiegelberg (Hoffmann-La Roche Inc.) US 2429244, **1947**; c) W. Schmidt, J. Paust, A. Nurrenbach (BASF), EP 46495, **1982**; d) H. Ernst, H. Leininger, J. Paust (BASF), DE 3915834, **1986**.
- [86] W. Bayer, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, Vol. 22, S. Hirzel, Stuttgart, **1991**, S. 748.
- [87] M. K. Carter, *J. Chem. Educ.* **1951**, *28*, 524–526.
- [88] H. Ernst, H. Eckhardt, J. Paust (BASF), EP 0161548, **1985**.
- [89] R. Pasternack, E. V. Brown (Pfizer & Co.), US 2324800, **1943**.
- [90] J. K. Dale (Terre House Ind.), US 2603933, **1952**, US 2797215, **1957**.
- [91] A. Bacher, S. Eberhardt, M. Fischer, K. Kis, G. Richter, *Ann. Rev. Nutr.* **2000**, *20*, 153–167.
- [92] M. Fischer, A. Bacher, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 324–350.
- [93] P. Nielsen, A. Bacher, *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, *662*, 312–317.
- [94] G. Schmidt, K. P. Stahmann, H. Sahm, *Microbiology* **1996**, *142*, 411–417.
- [95] K. P. Stahmann, T. Böddecker, H. Sahm, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *244*, 220–225.
- [96] H. Althöfer, H. Seulberger, O. Zelder, D. J. L. Revuelta (BASF), WO 9961623, **1999**.
- [97] A. I. Stepanov, V. G. Zhdanov, A. Y. Kukanova, M. Y. Khaikinson, P. M. Rabinovich, J. A. V. Iomantas, Z. M. Galushkina (Inst. Genetiki I Selektsi), FR 2546907, **1984**.
- [98] A. S. Mironov, N. V. Korolkova, L. L. Errais, L. E. Semenova, D. A. Perumov, R. A. Kreneva, A. V. Glazunov, R. I. Akishina, Y. A. V. Iomantas, E. G. Abalakina, N. V. Stoyanova, Y. I. Kozlov, V. G. Debabov (State Res. Inst. of Genetics), WO 2004046347, **2004**.
- [99] J. B. Perkins, A. Sloma, T. Hermann, K. Theriault, E. Zachgo, T. Erdenberger, N. Hannett, N. P. Chatterjee, V. Williams, G. A. Rufo, R. Hatch, J. Pero, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *22*, 8–18.
- [100] M. Hans, D. Laudert, H.-P. Hohmann, M. Lehmann (DSM), US 20080311617, **2008**.
- [101] H.-P. Hohmann, K.-P. Stahmann, *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, Vol. 10 (Hrsg.: L. Mander, H.-W. Liu), Elsevier, Oxford, **2010**, S. 115–139.
- [102] S. Mooney, J. E. Leuendorf, C. Hendrickson, H. Hellmann, *Molecules* **2009**, *14*, 329–351.
- [103] P. György, *Nature* **1934**, *133*, 498–499; T. W. Birch, P. György, *Biochem. J.* **1935**, *29*, 741–759.
- [104] a) S. Lepkovsky, *Science* **1938**, *87*, 169–170; S. Lepkovsky, *J. Biol. Chem.* **1938**, *124*, 125–128; b) R. Kuhn, G. Wendt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 780–782; R. Kuhn, G. Wendt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 1118; c) P. György, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 983–984; d) A. Ichiba, K. Michi, *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res.* **1938**, *34*, 623–626; e) J. C. Keresztesy, J. R. Stevens, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1938**, *38*, 64–65; f) J. C. Keresztesy, J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1267–1268.
- [105] a) S. A. Harris, K. Folkers, *Science* **1939**, *89*, 347; S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1245–1247; b) R. Kuhn, K. Westphal, G. Wendt, O. Westphal, *Naturwissenschaften* **1939**, *27*, 469–470.
- [106] a) E. E. Snell, B. M. Guirard, R. J. Williams, *J. Biol. Chem.* **1942**, *143*, 519–530; b) E. E. Snell, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 2082–2088; c) E. E. Snell, A. N. Ranefeld, *J. Biol. Chem.* **1944**, *152*, 475–489.
- [107] O. Isler, G. Brubacher, S. Ghisla, B. Kräutler, *Vitamine II*, G. Thieme, Stuttgart, New York, **1988**, S. 193–229.
- [108] H. Pauling, B. Weimann, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol A27, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 530–540.
- [109] S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3307–3310.
- [110] O. Schnider (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2384136, **1941**.
- [111] J. M. Osbond, *Vitam. Horm.* **1964**, *22*, 367–397.
- [112] N. Clauson-Kaas, N. Elming, Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1–8; N. Clauson-Kaas, N. Elming (Sadolin & Holmlad AS), US 2839539, **1958**.
- [113] G. Y. Kondrateva, *Khim. Nauka Prom-st.* **1957**, *2*, 666–667.
- [114] a) G. Y. Kondrateva, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1961**, *141*, 628–631; G. Y. Kondrateva, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1961**, *141*, 861–864; b) W. Kimerl, W. Leingruber (Hoffmann-La Roche Inc.), US 3250778, **1962**; c) E. E. Harris, R. A. Firestone, K. Pfister, R. R. Boetcher, F. J. Gross, R. B. Curie, M. Monaco, E. R. Peterson, W. Reuter, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2705–2706.
- [115] P. Karrer, G. Granacher, *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 763–770.
- [116] T. Miki, T. Matsuo (Takeda), JP 035887, **1966**.
- [117] a) R. Yoshida, I. Maeda, S. Asai, M. Takehara (Ajinomoto), FR 1533817, **1968**; b) I. Maeda, M. Takehara, K. Togo, S. Asai, R. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1435–1447.
- [118] A. G. Gum, J. Fischesser, R. Härter, R. Karge, V. J. Jephcott, W. Bonrath (DSM), WO 2004087640, **2004**.
- [119] H. Rust, K. Burkart, T. Faust, J. Henckelmann, A. Kindler, C. Knoll, M. Becker (BASF), EP1281703, **2003**.
- [120] G. O. Chase (Hoffmann-La Roche Inc.), US 3222374, **1965**.
- [121] a) H. Hoffmann-Paquette (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), DE 2847625, **1978**; b) P. Nösberger (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 492233, **1990**; c) W. Bonrath, R. Karge, H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 612736, **1993**; d) W. Bonrath, H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 775691, **1997**; e) K. Behringer, W. Bonrath, H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), EP 102339, **1997**.
- [122] H. König, W. Böll, *Chem.-Ztg.* **1976**, *100*, 105–111.
- [123] C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791–5796.
- [124] R. E. Geiger, M. Lalonde, H. Stoller, K. Schleich, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1274–1282.
- [125] a) W. Bonrath, B. Heller (DSM), WO 2003027121, **2003**; b) W. Bonrath, B. Heller (DSM), WO 2005090356, **2005**; c) A. Gutnov, V. Abaev, D. Redkin, C. Fischer, W. Bonrath, B. Heller, *Synlett* **2005**, 1188–1190.

- [126] a) R. J. Williams, E. M. Bradway, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 783–789; b) R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2719–2723.
- [127] a) T. H. Jukes, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 975–976; b) Y. Subbarow, C. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1615–1616.
- [128] R. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2912–2927.
- [129] F. Lipmann, *J. Biol. Chem.* **1945**, *160*, 173–190.
- [130] W. L. Williams, E. Hoff-Jørgensen, E. E. Snell, *J. Biol. Chem.* **1949**, *177*, 933–940.
- [131] a) T. W. Goodwin in *The Biosynthesis of Vitamins and Related Compounds*, Academic Press, New York, **1963**, S. 131–144; b) D. Wasmuth, D. Arigoni, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 344–352; c) D. J. Aberhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1354–1355; d) R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 818–819.
- [132] R. K. Hill, T. H. Chan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, *38*, 181–183.
- [133] L. DeLucas, H. Einspahr, C. E. Bugg, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 2724–2726.
- [134] a) E. Glaser, *Monatsh. Chem.* **1904**, *25*, 46–54; b) R. Kuhn, T. Wieland, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 121–123.
- [135] a) T. Reichstein, A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 650–656; b) E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1785–1795.
- [136] R. T. Major, J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1368–1371.
- [137] a) S. S. Schäfer (F. Hoffmann-La Roche & Co.), DE 1568755, **1970**; b) J. Paust, S. Pechl, W. Reif, W. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1024–1029.
- [138] a) E. A. Broger, Y. Crameri (F. Hoffmann-La Roche & Co.), EP 218970, **1987**; b) S. Shimizu, S. Hattori, H. Hata, H. Yamada, *Enzyme Microb. Technol.* **1987**, *9*, 411–416; c) Übersicht siehe Lit. [31a].
- [139] a) S. Kamata (Idemitsu Kosan Co., Ltd.), JP 04207197, **1990**; b) T. Beisswenger, K. Huthmacher, H. Klenk (Degussa AG), DE 4126580, **1993**; c) F. Effenberger, J. Eichhorn, J. Roos, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 271–282; d) F. Effenberger, J. Eichhorn, J. Roos (Degussa AG), DE 19506728, **1996**.
- [140] a) N. Okuda (Daiichi), DE 1593832, **1967**; b) D. Bartoldus, E. Broger (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), DE 2919515, **1979**.
- [141] a) E. H. Wilson, J. Weigland, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5177–5178; b) R. Griffith (Nopko Chem), US 3150175, **1964**; c) M. Inagaki, H. Tukamoto, O. Akazawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 3097–3102.
- [142] J. Zempleni, S. S. Wijeratne, Y. I. Hassan, *Biofactors* **2009**, *35*, 36–46.
- [143] M. Casutt, T. Koppe, M. Schwarz, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A27, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 566–575; M. Casutt, T. Koppe, M. Schwarz, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A27, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 609–611.
- [144] S. A. Harris, D. E. Wolf, R. Mozingo, K. Folkers, *Science* **1943**, *97*, 447–448.
- [145] a) M. W. Goldberg, L. H. Sternbach (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2489232, **1949**; b) M. W. Goldberg, L. H. Sternbach (Hoffmann-La Roche), US 2489235, **1949**; c) M. W. Goldberg, L. H. Sternbach (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2489238, **1949**.
- [146] P. J. De Clercq, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755–1792.
- [147] M. Seki, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 434–482.
- [148] M. Gerecke, J.-P. Zimmermann, W. Aschwanden, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 991–999.
- [149] H. Pauling, C. Wehrli (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), EP 0161580, **1985**.
- [150] a) J. McGarrity, F. Spindler, R. Fuchs, M. Eyer (Lonza AG), EP 624587, **1994**; b) M. Eyer, R. Fuchs, J. McGarrity (Lonza AG), EP 0602653, **1994**; c) M. Eyer, R. E. Merrill (Lonza Ltd.), WO 9424137, **1994**.
- [151] R. Imwinkelried, *Chimia* **1997**, *51*, 300–302.
- [152] K. Matsuki, H. Inoue, M. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1167–1170.
- [153] F.-E. Chen, Y.-D. Huang, H. Fu, Y. Cheng, D.-M. Zhang, Y.-Y. Li, Z.-Z. Peng, *Synthesis* **2000**, 2004–2008.
- [154] W. Bonrath, R. Karge, F. Roessler (DSM), WO 2006108562, **2006**.
- [155] a) W. Bonrath, R. Karge, T. Netscher, F. Roessler, F. Spindler, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches, and Solutions*, 2. Aufl. (Hrsg.: H.-U. Blaser, H.-J. Federse), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, Kap. 3, S. 27–39; b) W. Bonrath, R. Karge, T. Netscher, F. Roessler, F. Spindler, *Chimia* **2009**, *63*, 265–269.
- [156] F. Spindler (Solvias AG), WO 200610880, **2006**.
- [157] a) K. P. West, Jr., I. Darnton-Hill, *Nutrition and Health in Developing Countries*, 2. Aufl. (Hrsg.: R. D. Semba, M. W. Bloem), Humana, Totowa, **2008**, S. 377–433; b) D. S. McLaren, K. Kraemer, *Manual on Vitamin A Deficiency Disorders (VADD)*, 3. Aufl., Sight and Life, Basel, **2012**; c) R. D. Semba, *The Vitamin A Story: Lifting the Shadow of Death*, Karger, Basel, **2012**.
- [158] M. G. Leuenberger, C. Engeloch-Jarret, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2683–2687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2613–2617.
- [159] O. Isler, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 447–462.
- [160] W. Stepp, *Biochem. Z.* **1909**, *22*, 406.
- [161] H. von Euler, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1040–1044; P. Karrer, R. Morf, K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1431–1436.
- [162] R. Kuhn, C. J. O. R. Morris, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 853–858.
- [163] I. M. Heilbron, A. W. Johnson, E. R. H. Jones, A. Spinks, *J. Chem. Soc.* **1942**, 727–733.
- [164] P. Karrer, A. Rüegger, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 284–287.
- [165] W. Bonrath, M. Eggersdorfer, T. Netscher, *Catal. Today* **2007**, *121*, 45–57.
- [166] N. A. Milas, *Science* **1946**, *103*, 581–583.
- [167] O. Isler, W. Huber, A. Ronco, M. Kofler, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1911–1927.
- [168] I. Heilbron, *J. Chem. Soc.* **1948**, 386–393.
- [169] a) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450; b) H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89–92; c) H. Lindlar (Hoffmann-La Roche Inc.), US 2681938, **1954**.
- [170] H. Wiederkehr, *Chimia* **1986**, *40*, 323–330.
- [171] a) W. Bonrath, J. Wehrmueller (DSM) WO 2008095724, **2008**; b) F. Aquino, W. Bonrath (DSM) WO 2009144328, **2009**.
- [172] M. John, W. Hähnlein, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A27, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 453–469.
- [173] C. Mercier, P. Chabardes, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1509–1518.
- [174] H. Pommer, A. Nürrenbach, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 527–551.
- [175] H. Pommer (BASF AG), DE 950551, **1956**.
- [176] H. Pommer, *Angew. Chem.* **1959**, *72*, 811–819.
- [177] W. Sarnecki, H. Pommer (BASF AG), DE 1060386, **1957**.
- [178] D. Arnould, P. Chabardes, G. Farge, M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 130–131.
- [179] R. G. Gould, A. F. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 340–345.
- [180] a) W. Himmeli, W. Aquila (BASF AG), DE 1945479, **1971**; b) U. Rheude, M. Vicari, W. Aquila, G. Wegner, J. Niekerken (BASF AG), EP 1247794, **2002**.
- [181] W. Himmeli, W. Aquila, K. Schneider (BASF AG), DE 2406058, **1975**.
- [182] M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 743–746.

- [183] M. Julia, D. Arnould, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 746–750.
- [184] P. Chabardes, J. P. Decor, J. Varagnat, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2799–2805.
- [185] M. Julia (Rhône-Poulenc S.A.), DE 2202689, **1972**.
- [186] G. L. Olson, H.-C. Cheung, K. D. Morgan, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3287–3293.
- [187] M. G. Traber, J. Atkinson, *Free Radical Biol. Med.* **2007**, 43, 4–15.
- [188] S. N. Meydani, S. N. Ha, D. Wu, *Immunol. Rev.* **2005**, 205, 269–284.
- [189] a) IUPAC-IUB, *Eur. J. Biochem.* **1982**, 123, 473–475; b) IUPAC-IUB, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1507–1510.
- [190] K. U. Baldeinius, L. von dem Bussche-Hünnefeld, E. Hilgemann, P. Hoppe, R. Stürmer, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A27, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 443–488; K. U. Baldeinius, L. von dem Bussche-Hünnefeld, E. Hilgemann, P. Hoppe, R. Stürmer, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A27, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 594–597.
- [191] a) T. Netscher, *Vitam. Horm.* **2007**, 76, 155–202; b) T. Netscher in *Lipid Synthesis and Manufacture* (Hrsg.: F. D. Gunstone), Sheffield Academic Press, Sheffield, **1999**, S. 250–267.
- [192] H. M. Evans, K. S. Bishop, *Science* **1922**, 56, 650–651.
- [193] H. M. Evans, O. H. Emerson, G. A. Emerson, *J. Biol. Chem.* **1936**, 113, 319–332.
- [194] E. Fernholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 700–705.
- [195] a) B. J. Weimann, H. Weiser, *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, 53, S1056–S1060; b) H. Weiser, M. Vecchi, *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* **1982**, 52, 351–370.
- [196] a) P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 520–525; b) P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 820–825.
- [197] A. Fürst, G. Brubacher, W. Meier, A. Rüttimann, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1–59; siehe auch in Lit. [14], S. 577–635.
- [198] H. Mayer, O. Isler, *Methods Enzymol.* **1971**, 18, 241–348.
- [199] P. Schudel, H. Mayer, O. Isler, *The Vitamins*, Vol. V (Hrsg.: W. H. Sebrell, R. S. Harris), Academic Press, New York, **1972**, S. 168–218.
- [200] H. G. Ernst in *Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie*, Bd. 23, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**, S. 643–649; H. G. Ernst in *Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie*, Bd. 23, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**, S. 717–718.
- [201] H. Mimoun, *Chimia* **1996**, 50, 620–625.
- [202] A. Chauvel, B. Delmon, W. F. Hölderich, *Appl. Catal. A* **1994**, 115, 173–217.
- [203] C. Mercier, G. Mignani, M. Aufrand, G. Allmang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1433–1436.
- [204] B. Wüstenberg, R. T. Stemmler, U. Létinois, W. Bonrath, M. Hugentobler, T. Netscher, *Chimia* **2011**, 65, 420–428.
- [205] a) W. Bonrath, C. Dittel, L. Giraudi, T. Netscher, T. Pabst, *Catal. Today* **2007**, 121, 65–70; b) W. Bonrath, T. Netscher, J. Schütz, *Research Progress in Material Science* (Hrsg.: W. Olsson, F. Lindberg), Nova Science, New York, **2009**, S. 165–171; c) M. Matsui, H. Yamamoto (Eisai Co. Ltd.), EP 0658552, **1995**.
- [206] a) A. Wildermann, Y. Foricher, T. Netscher, W. Bonrath, *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 1839–1846; b) W. Bonrath, Y. Foricher, T. Netscher, A. Wildermann (DSM), WO 2005054223, **2005**.
- [207] a) W. Bonrath, A. Haas, E. Hoppmann, T. Netscher, H. Pauling, F. Schager, A. Wildermann, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 37–39; b) M. Baak, W. Bonrath, H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche AG), WO 9821197, **1998**.
- [208] a) T. Netscher, W. Bonrath, A. Haas, E. Hoppmann, H. Pauling, *Chimia* **2004**, 58, 153–155; b) W. Bonrath, A. Haas, E. Hoppmann, T. Netscher, H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 1134218, **2001**.
- [209] U. Wietelmann, W. Bonrath, T. Netscher, H. Nöth, J.-C. Panitz, M. Wohlfahrt-Mehrens, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2451–2458.
- [210] a) R. Lowack, J. Meyer, M. Eggersdorfer, P. Grafen (BASF), US 5523420, **1996**; b) S. Wang, W. Bonrath, H. Pauling, F. Kienzle, *J. Supercrit. Fluids* **2000**, 17, 135–143.
- [211] a) M. Matsui, *Nihon Yukagakkaishi* **1996**, 45, 821–831; M. Matsui, *Chem. Abstr.* **1996**, 125, 301241; b) M. Matsui, N. Karibe, K. Hayashi, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3569–3571.
- [212] H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 650–671.
- [213] K. Brüggemann, J. R. Herguijuela, T. Netscher, J. Riegl (F. Hoffmann-La Roche AG), EP 769497, **1997**.
- [214] R. K. Müller, H. Schneider (Roche Vitamins Inc.), US 6066731, **2000**.
- [215] a) D. DellaPenna, B. J. Pogson, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2006**, 57, 711–738; b) D. DellaPenna, R. L. Last, *Physiol. Plant.* **2006**, 126, 356–368; c) W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2715–2716.
- [216] G. Saucy, N. Cohen, *New Synthetic Methodology and Biologically Active Substances* (Hrsg.: Z. Yoshida), Elsevier, Amsterdam, **1981**, S. 155–175.
- [217] D. L. Coffen, N. Cohen, A. M. Pico, R. Schmid, M. J. Sebastian, F. Wong, *Heterocycles* **1994**, 39, 527–552.
- [218] T. Netscher, *Chimia* **1996**, 50, 563–567.
- [219] T. Netscher, M. Scalone, R. Schmid, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H.-U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 71–89.
- [220] a) S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science* **2006**, 311, 642–644; b) W. Bonrath, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, B. Wüstenberg (DSM), WO 2006066863, **2006**.
- [221] a) A. Stocker, A. Rüttimann, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1729–1738; b) A. Stocker, H. Fretz, H. Frick, A. Rüttimann, W.-D. Woggon, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1129–1134; c) A. Stocker, T. Netscher, A. Rüttimann, R. K. Müller, H. Schneider, L. J. Todaro, G. Derungs, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1721–1737.
- [222] C. Grütter, E. Alonso, A. Chouquet, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1144–1148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1126–1130.
- [223] J. Chapelat, A. Chouquet, W.-D. Woggon, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2069–2076.
- [224] K. Liu, A. Chouquet, W.-D. Woggon, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5911–5913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5827–5829.
- [225] a) L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 262–264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 257–259; b) L. F. Tietze, F. Stecker, J. Zinngrebe, K. M. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8770–8776; c) L. F. Tietze, J. Zinngrebe, D. A. Spiegel, F. Stecker, *Heterocycles* **2007**, 74, 473–489.
- [226] C. Rein, P. Demel, R. A. Outten, T. Netscher, B. Breit, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8824–8827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8670–8673.
- [227] G. Hernández-Torres, A. Urbano, M. C. Carreño, F. Colobert, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4930–4933.
- [228] U. Hengartner, A. Chouquet, K. Liu, W.-D. Woggon, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1306–1311.