

Industrielle Anwendungen der Diels-Alder-Reaktion

Jacques-Alexis Funel* und Stefan Abele

Stichwörter:

Cycloadditionen ·
Diels-Alder-Reaktionen ·
Industrielle Chemie ·
Prozesschemie ·
Synthesemethoden

Professor Dieter Seebach
zum 75. Geburtstag gewidmet.



Die Diels-Alder-Reaktion ist eine der beliebtesten Reaktionen aus dem Repertoire des Syntheschemikers zum effizienten Aufbau komplexer Moleküle. Überraschenderweise ist aber nur wenig zu ihrer industriellen Anwendung bei der Synthese von pharmakologischen Wirkstoffen, Agrochemikalien oder Riech- und Aromastoffen bekannt. Dieser Aufsatz behandelt ausgewählte Beispiele, mit einem Schwerpunkt auf Anwendungen in größerem Maßstab (> 1 kg) aus Sicht der Prozessforschung und -entwicklung.

„The philosopher may very justly be delighted with the extent of his views, and the artificer with the readiness of his hands; but let the one remember that, without mechanical performances, refined speculation is an empty dream; and the other that, without theoretical reasoning, dexterity is little more than a brute instinct.“

Samuel Johnson (1709–1784)

1. Einleitung

Seit der Entdeckung durch Diels und Alder^[1] 1928 wird die pericyclische Reaktion eines konjugierten Diens und eines Dienophils – die heute als Diels-Alder-Reaktion (DA-Reaktion) bekannt ist – für die diastereo- und regioselektive Bildung von Sechsringen mit bis zu vier stereogenen Zentren in einem einzigen Schritt angewendet. Nicolaou verdeutlichte 2002 das Potenzial und die Bedeutung dieser Reaktion in einem ausgezeichneten Übersichtsartikel.^[2] Bei der Verleihung des Nobelpreises 1950 an Otto Diels und Kurt Alder führte Fredga die zahlreichen Anwendungen der durch diese Reaktion erhaltenen Substanzen auf, wobei „Rohmaterialien für Kunststoffe“ besondere Erwähnung fanden.^[3] In 85 Jahren Forschung ermöglichte das zunehmende Verständnis sterischer und elektronischer Effekte die Entwicklung vieler Varianten dieser Umsetzung, einschließlich intramolekularer [4+2]-Cycloadditionen,^[4] Hetero-DA-Reaktionen und katalytischer asymmetrischer Reaktionen.^[5] Folglich haben sich die Einsatzbreite und Effizienz dieser Reaktion, deren großes Potenzial von den Entdeckern bereits vorausgesehen wurde, enorm vergrößert. Diese „grand old synthesis“, wie die Reaktion von Corey bezeichnet wurde,^[6] eröffnete gewiss den Weg für die Synthese einer Fülle von organischen Substanzen, vor allem von Naturstoffen.^[2] Viele umfassende Übersichtsartikel zu Anwendungen der DA-Reaktion bei der Synthese komplizierter Zielmoleküle wurden veröffentlicht,^[7] die die Effizienz dieser Reaktion für die schnelle Bildung komplexer Moleküle aufzeigen. Doch abgesehen von einer kurzen Übersicht, die 1981 von Koenig^[8] über industrielle Cycloadditionen veröffentlicht wurde, wurden unseres Wissens keine großtechnischen Anwendungen der DA-Reaktion in einem Übersichtsartikel vorgestellt. Tatsächlich ist die Durchführung dieser Umsetzung im Anlagenmaßstab der Nachweis für den wahren Nutzen, die Robustheit und die Effizienz angesichts der hohen Anforderungen der Prozessforschung, -entwicklung und -optimierung.^[9]

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	3913
2. Pharmazeutische Wirkstoffe	3915
3. Agrochemikalien	3938
4. Aroma- und Riechstoffe	3942
5. Zusammenfassung und Ausblick	3947

Nach einer Studie von Dugger et al.^[10] von 2005 über die Reaktionsarten, die in einer Forschungsanlage bei Pfizer im großtechnischen Umfang optimiert wurden, und einer Analyse der Reaktionen, die zur Herstellung von Wirkstoffkandidaten genutzt wurden, von Carey et al. 2006^[11] wurde die DA-Reaktion in die Kategorie „Sonstiges“ eingeordnet, die für nur 5–11 % der C-C-Kupplungen steht, die gemäß der „Good Manufacturing Practice“ (GMP, „gute Herstellungspraxis“) durchgeführt wurden. Dieses Ergebnis bestätigt die Tatsache, dass C-C-Kupplungen 11.5 % aller vom Medizinalchemiker für die Synthese von Wirkstoffkandidaten genutzten Reaktionen entsprechen.^[12] In dieser Gruppe werden zu etwa 60 % palladiumkatalysierte Reaktionen eingesetzt, während Umsetzungen der „anderen“ Kategorie, wie die DA-Reaktion, nur 1.8 % der Gesamtzahl der Reaktionen ausmachen. Eine genaue Untersuchung der 200 meistverkauften pharmazeutischen Einzelhandelsprodukte in den USA im Jahre 2010^[13] zeigte, dass nur ein einziger vermarkteter Wirkstoff, und zwar Buprenorphin, industriell unter Nutzung der DA-Reaktion hergestellt wird. Unter den 200 meistverkauften pharmazeutischen Produkten in den USA im Jahre 2008 waren zwei andere Wirkstoffe: Calcitriol und dessen Vorstufe Calciferol.^[14] Seit 2002 stellen Liu et al. die neuen Wirkstoffe zusammen, die jedes Jahr auf dem Markt eingeführt wurden. Von 2002 bis 2010^[15] wurde über 174 neue chemische Verbindungen berichtet. Darunter waren zwei Beispiele (Vareniclin von Pfizer 2006 und Peramivir von Shionogi 2010), die explizit über eine DA-Reaktion hergestellt wurden. Dementsprechend und nicht überraschend ergab unsere Anfrage bei zahlreichen Kollegen und Fachleuten der Wissenschaft und Industrie weltweit, dass nur wenige Beispiele für die DA-Reaktion in größerem Maßstab bekannt sind, mit Ausnahme des Gebiets der Riechstoffchemie.

Die Effizienz der DA-Reaktion für den schnellen, atom-ökonomischen Aufbau komplexer Strukturen definierter Geometrie unter geringster Abfallerzeugung ist allgemein

[*] Dr. J.-A. Funel, Dr. S. Abele
Process Research Chemistry
Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil (Schweiz)
E-Mail: jacques.funel@actelion.com



Hintergrundinformationen zu diesem Artikel sind verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201201636>.

anerkannt. Diese Kriterien würden die Anforderungen für einen skalierbaren chemischen Prozess erfüllen,^[16] wie sie von Lipton und Barrett definiert wurden:^[17] „to be functional on large scales, it not only needs to be robust and predictable, it should also be operationally simple, safe and straightforward“. Zur Erklärung der offenbar geringen Zahl an DA-Reaktionen in größerem Maßstab in der Literatur könnte man vermuten, dass Sicherheitsfragen die Chemiker von der Durchführung abgehalten haben könnten. Sicherheitsprobleme sind häufig mit der Instabilität des Diens und/oder Dienophils sowie der vollständig akkumulierten („full batch“) Durchführung dieser bimolekularen Reaktion verbunden. Zudem könnte sich der Zugang zu den Vorstufen für diese effizienten Umwandlungen aus technischer und ökonomischer Sicht im Produktionsmaßstab als schwierig erweisen. Die geringe Zahl an Beispielen für DA-Reaktionen in größerem Maßstab spiegelt offenbar die derzeit ausgewählten Zugangswege für Wirkstoffe wider, die durch eine Gruppe bevorzugter Reaktionen (nämlich Suzuki-Kupplung und Amidbildung) synthetisiert werden.^[11,18]

Eine Suche in der Scopus-Datenbank ergab, dass die Zahl an Veröffentlichungen zu DA-Reaktionen in den letzten 50 Jahren eindrucksvoll zugenommen hat. Zum besseren Vergleich wird diese Entwicklung unter Berücksichtigung der Gesamtzunahme an Literatur im selben Zeitraum in Abbildung 1 dargestellt (siehe auch Tabelle S1 der Hintergrundinformationen).^[19] Unsere Studie zeigt, dass in den 1960er bis 1980er Jahren mehr über DA-Reaktionen produzierte Wirkstoffe auf dem Markt eingeführt wurden als im Zeitraum von 1990 bis etwa 2010 (Abbildung 2). Der Grund für diese Entwicklung könnte mit der hohen Popularität^[6] der DA-Reaktion in den 1970er Jahren zusammenhängen, während später schnelle Fortschritte bei alternativen Methoden, wie palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen, den leichten Zugang zu Wirkstoffen eröffneten. Unsere Beobachtung spiegelt auch den relativen Rückgang an Zulassungen für neue chemische Verbindungen der letzten Jahre wider.^[20] Interessanterweise wird diese Situation nur in der Industrie beobachtet, während von der akademischen Forschung zahlreiche neue Anwendungen der DA-Reaktion in den letzten Jahrzehnten veröffentlicht wurden.

Dieser Aufsatz liefert eine Übersicht über [4+2]-Cycloadditionen^[22] für die Produktion pharmazeutischer und agrochemischer Wirkstoffe sowie von Riech- und Aromastoffen im Maßstab von über 1 kg und schließt Beispiele aus dem Zeitraum der 1950er Jahre bis Februar 2012 ein. Er bietet die Gelegenheit, die Unterbewertung einer der beliebtesten Namensreaktionen unter den Synthesechemikern zu beleuchten. Zudem werden Auszüge aus Synthesen beschrieben, die in größerem Maßstab durchgeführt wurden, und einige der typischen Herausforderungen, Beiträge und Erfolge in der Prozessforschung und -entwicklung herausgestellt.^[23] In Fällen, in denen ausreichend Informationen zur

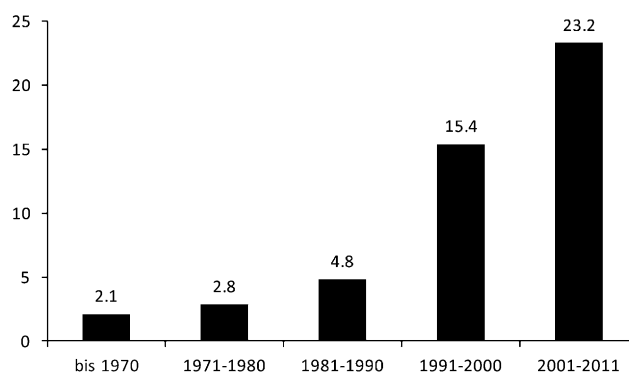


Abbildung 1. Anteil an Veröffentlichungen in der Chemie, in denen die Diels-Alder-Reaktion Erwähnung findet. (Die Daten sind als Zahl der Veröffentlichungen in der Chemie, in denen die Diels-Alder-Reaktion Erwähnung findet, im Verhältnis zur Gesamtzahl der Veröffentlichungen in der Chemie x 1000 dargestellt.)

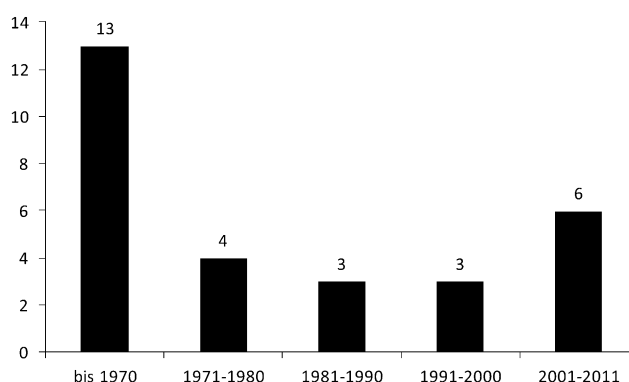


Abbildung 2. Zugelassene chemische Wirkstoffe, die über DA-Reaktionen zugänglich sind, wie in diesem Aufsatz erläutert ist.^[21]

stofften im Maßstab von über 1 kg und schließt Beispiele aus dem Zeitraum der 1950er Jahre bis Februar 2012 ein. Er bietet die Gelegenheit, die Unterbewertung einer der beliebtesten Namensreaktionen unter den Synthesechemikern zu beleuchten. Zudem werden Auszüge aus Synthesen beschrieben, die in größerem Maßstab durchgeführt wurden, und einige der typischen Herausforderungen, Beiträge und Erfolge in der Prozessforschung und -entwicklung herausgestellt.^[23] In Fällen, in denen ausreichend Informationen zur



Jacques-Alexis Funel schloss sein Studium 2001 an der Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées in Paris ab. Er studierte dann organische Chemie an der Ecole Polytechnique, Palaiseau (Frankreich), wo er 2004 unter der Anleitung von Prof. J. Prunet promovierte. Anschließend war er Postdoktorand (2005/2006) bei Prof. A. Fürstner am MPI für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr, wo er sich mit der Totalsynthese cytotoxischer Macrolide beschäftigte. Seit 2006 arbeitet er in der Process-Research-Gruppe bei Actelion Pharmaceuticals (Allschwil, Schweiz), wo er derzeit Laborleiter ist.



Stefan Abele studierte an der Universität Konstanz und der Universität Joseph Fourier, Grenoble (Frankreich) Chemie. Er fertigte seine Diplomarbeit an der Universität Konstanz bei Prof. R. R. Schmidt an und promovierte 1999 an der ETH Zürich unter Anleitung von Prof. D. Seebach. Er arbeitete sieben Jahre in der Prozessforschung, Entwicklung und GMP-Produktion von Wirkstoffen bei Carbogen-Amcis (Schweiz). 2006 ging er zu Actelion Pharmaceuticals Ltd., wo er die chemische Prozessforschung aufbaute. Seine Labors entwickeln neue Routen für Wirkstoffkandidaten und produzieren kg-Mengen der Wirkstoffe.

Verfügung stehen, werden Möglichkeiten zur Maßstabsvergrößerung aufgezeigt. Für eine umfassendere Einschätzung einer möglichen Maßstabsvergrößerung für jedes Beispiel, unter Betrachtung von beispielsweise Herstellungskosten, Ökobilanz (Green Metrics Analysis) oder Raum-Zeit-Ausbeute, wären mehr Daten zur sorgfältigen Analyse erforderlich.^[24] Es werden Beispiele vorgestellt, von denen Details der Synthese im kg-Maßstab bekannt sind, sowie andere Fälle beschrieben, für die es hinreichende Belege gibt, dass in der Synthese in größerem Maßstab ein solcher Cyclisierungsschritt enthalten ist. Allerdings wird der zugelassene Herstellungsweg eines Handelsprodukts aus Wettbewerbsgründen selten veröffentlicht. Dieser Aufsatz beschreibt einen Bruchteil an Beispielen und ist nicht allumfassend, da (zusätzlich zu übersehenen Fällen) angenommen wird, dass einige Beispiele als Geschäftsgeheimnis unveröffentlicht bleiben.^[25] Wir bitten daher zu entschuldigen, wenn Beispiele unberücksichtigt bleiben.

Der Aufsatz ist in drei Hauptteile gegliedert: Ein Abschnitt behandelt die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredients, API), dem sich die beiden weiteren Abschnitte mit dem Schwerpunkt auf Agrochemikalien sowie auf Riech- und Aromastoffen anschließen.^[26]

2. Pharmazeutische Wirkstoffe

Von den über 2400 pharmazeutischen Wirkstoffen, die nach Angabe von Kleeman, Engel et al.^[27] verkauft wurden oder werden, ist in den Synthesen mehrerer Verbindungen eine DA-Cycloaddition enthalten. Dazu gehören Wirkstoffe, die für den Markt zugelassen wurden (doch möglicherweise seitdem wieder zurückgezogen wurden) oder die sich in klinischer oder vorklinischer Entwicklung befinden (oder befinden). Auch wenn noch keine Zulassung vorliegt, werden für klinische oder (in geringerem Umfang) vorklinische Prüfungsverfahren mehrere Kilogramm des Wirkstoffs benötigt. Diese Beispiele zeigen die praktische Eignung und Reproduzierbarkeit der chemischen Umwandlung im technischen Maßstab für die Produktion ausreichender Mengen an Wirksubstanz, um eine große Patientengruppe über Jahrzehnte hin (mit einigen Kilogramm bis mehreren Tausend Tonnen pro Jahr) zu versorgen.

Sofern aus der Literatur verfügbar, wird die tatsächliche Größenordnung der DA-Reaktion in den Syntheschemata angegeben. In allen Fällen (selbst wenn Vorschriften nur g-Mengen wiedergaben) wurden die ausgewählten Beispiele in größeren Maßstäben – von mehreren 100 g bis mehreren Tonnen – durchgeführt. Dieser Abschnitt beginnt mit der Beschreibung von Vitaminen und Prostaglandinen aus den späten 1960er Jahren. Die Beispiele wurden nach der Art der am häufigsten eingesetzten Diene und Dienophile eingeteilt (jede Klassifizierung führt allerdings zwangsläufig zu Überlappungen). Hetero-, Auxiliär-basierte sowie intramolekulare DA-Reaktionen werden in den entsprechenden Unterabschnitten diskutiert.

2.1. Industrielle Synthese von Vitaminen und Prostaglandinen: eine grundlegende Beschreibung

Die Vitamine D und ihre Analoga sind grundlegende Beispiele für zugelassene Pharmawirkstoffe, die durch DA-Reaktionen synthetisiert werden. Vitamin D₂ (Ergocalciferol (**1**), entsteht aus Ergosterol, das in Pflanzen synthetisiert wird) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol (**2**), entsteht aus Cholesterol, das in Tieren produziert wird), die häufigsten Formen von Vitamin D (Abbildung 3), sind bezüglich ihrer Bedeutung für den Knochen- und Mineralstoffmetabolismus seit langem bekannt.

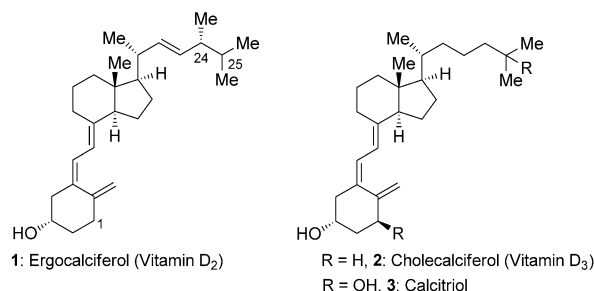
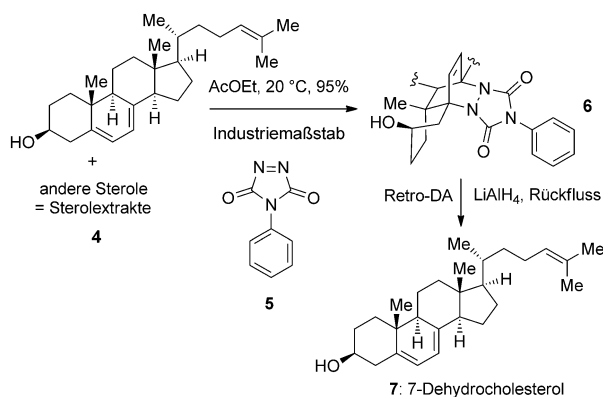


Abbildung 3. Strukturen von Vitamin D₂ und Vitamin D₃.

Vitamin D₃ wird in der Haut durch Photolyse von 7-Dehydrocholesterol mit UV-Licht zu Prävitamin D₃ und anschließende [1,7]-sigmatrope Umlagerung produziert (oder alternativ über die Nahrung aufgenommen; Schema S1 der Hintergrundinformationen). Die hormonell wirksame Form von Vitamin D₃ wird dann nach Hydroxylierung an der C25-Position in der Leber und später an der C1-Position in der Niere als 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃, das auch als Calcitriol (**3**; siehe Schema 2) bekannt ist, erhalten. Ansätze zur Synthese von Vitamin D wurden von Zhu und Okamura in einer Übersicht zusammengestellt.^[28] Industriell wurde Calcitriol zuerst nach einem biomimetischen Verfahren produziert, das von Upjohn 1969 entwickelt wurde.^[29] Bei dieser Methode, die von Windaus angeregt war, wurde 3 β -Hydroxychole-5-en-säure als Ausgangsstoff verwendet, die in großen Mengen als Nebenprodukt der oxidativen Spaltung der Seitenkette von Cholesterol anfällt (Schema S2 der Hintergrundinformationen). Die Beschreibung dieses Prozesses und Nachbesserungen im technischen Maßstab wurden veröffentlicht.^[30] Wegen der schwierigen Herstellung des 5,7-Diens im Ring B und der geringen Ausbeute der photochemischen electrocyclic Ringöffnung sind allerdings Prozessverbesserungen unabdingbar.

Der Schutz der $\Delta^{5,7}$ -Dienfunktion im Ergosterol-Dien-system wurde von Barton et al. 1971 beschrieben^[31] und erfolgte über eine DA/Retro-DA-Sequenz mit einem instabilen Dienophil, die als geeignet zur großtechnischen Produktion eingestuft wurde.^[32] Diese Route ermöglichte die verbesserte Synthese von Vitamin-D-Vorstufen und die einfache Isolierung der gewünschten Verbindung aus den Sterolextrakten (**4**). Schema 1 beschreibt die industrielle Isolierung von 7-Dehydrocholesterol (**7**) aus Hefefermentationsprodukten.^[33] Zur Abtrennung der gewünschten Zwischenverbindung von

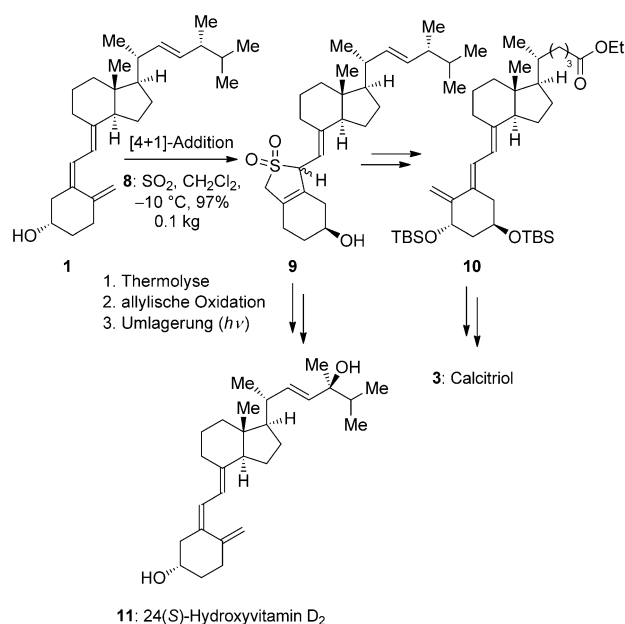


Schema 1. Reinigung von Sterolextrakten durch sequenzielle DA-/Retro-DA-Reaktion.^[33]

den im Fermentationsprozess erzeugten anderen Nebenprodukten wurde ein pH-Wert von 8 eingestellt, und anschließend wurde mit Heptan extrahiert. Die nicht sauren Sterol-extrakte wurden im Anschluss mit einem Dienophil zum DA-Addukt des 5,7-Diens und 7-Dehydrocholesterols umgesetzt, während nichtkonjugierte Diene und andere Sterole keine Reaktion eingingen. Für diese Umsetzung wurde üblicherweise 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (5) als Dienophil eingesetzt. Das entsprechende Cycloaddukt wurde durch Chromatographie gereinigt. Die Dienfunktion wurde durch eine Retro-DA-Reaktion in Gegenwart von LAH entschützt,^[34] das entschützte Produkt wurde weiter gereinigt und für die großtechnische Produktion von Vitamin D₃ oder dessen Analoga verwendet (Schema 1).

Dieses Konzept wurde von der Industrie in breitem Rahmen für die Isolierung und Reinigung von Vitamin-D-Vorstufen angewendet. Das Prinzip dieses Ansatzes wird durch die Synthese von 1 α -Hydroxy-7-dehydrocholesterol nach Kaneko et al. illustriert (Schema S3 der Hintergrundinformationen).^[35] Alfalcaldol (Schema S4 der Hintergrundinformationen) wurde ursprünglich am Research Institute for Medicine and Chemistry von Barton et al. entwickelt.^[35c] Nach seiner Lizenzierung an Leo Pharma wurde es 1978 für die Behandlung von Osteomalazie auf den Markt gebracht.^[36] Die Verbindung wurde nach einem solchen Ansatz unter Verwendung von 5 als Dienophil hergestellt. Analog wurde Doxercalciferol (Schema S4 der Hintergrundinformationen, Genzyme) 1999 zur Behandlung von Hyperparathyroidismus zugelassen.^[37] 2011 wurde Eldecalcitol (Schema S4 der Hintergrundinformationen) in Japan von Chugai für die orale Verabreichung zur Behandlung von Osteoporose eingeführt.^[38]

Die Strategie auf Grundlage des Prinzips der Schutzgruppeneinführung im 5,7-Diensystem wurde von Barton, Hesse et al. hinsichtlich der Verwendung von Schwefeldioxid weiter ausgebaut,^[39] inspiriert durch eine wegweisende Arbeit von Staudinger und Ritzenthaler aus dem Jahr 1935.^[40] Die cheletrope [4+1]-Addition von SO₂ an ein 1,3-konjugiertes Dien kann im Rahmen dieses Aufsatzes zu [4+2]-DA-Reaktionen nicht behandelt werden. Wir betrachten es aber als angemessen, wegen der industriellen Bedeutung dieser Strategie Beispiele für diese Reaktion in größerem Maßstab



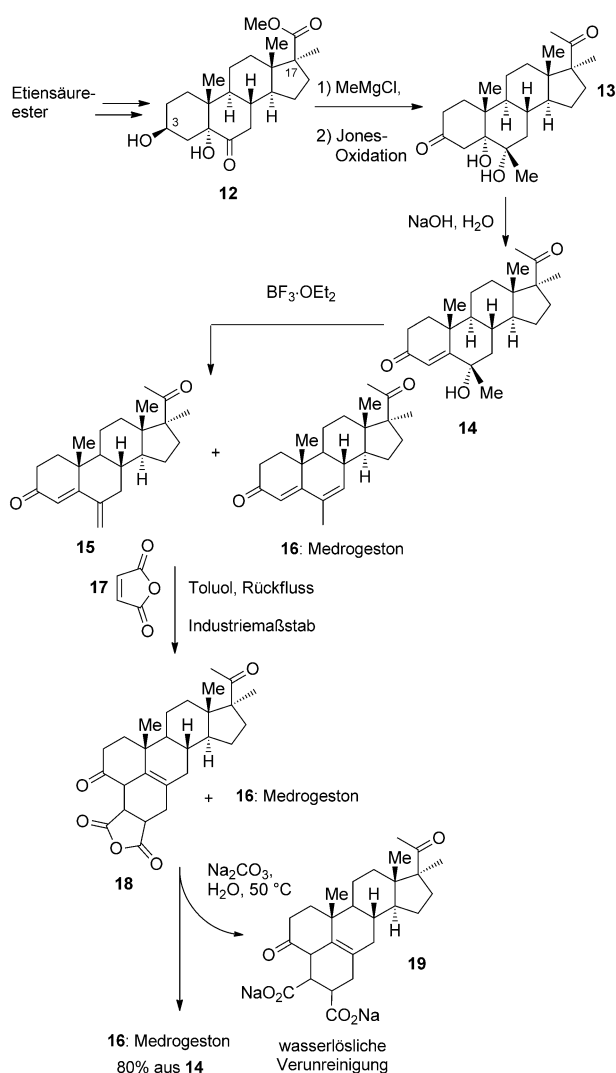
Schema 2. Synthese von 24(S)-Hydroxyvitamin D₂ nach Coutts et al.^[42] und von Calcitriol bei Roche.^[41a]

einzuschließen. Die konjugierte Dienfunktion im Vitamin D₂ wurde temporär durch die cheletrope Addition von SO₂ blockiert (Schema 2). Die Schlüsselschritte dieser Synthesesequenz bestehen aus einer Ozonolyse der Seitenkette mit anschließender Thermolyse des Schwefeldioxidaddukts 9 sowie einer allylischen Oxidation durch SeO₂ und einer photochemischen Umlagerung. Zum Erreichen der Reinheitsanforderungen war eine gründliche Reinigung der Zielverbindung durch Säulenchromatographie erforderlich. Diese Synthesevorschrift wurde bei Roche zur Herstellung von 100 g Calcitriol 3 angewendet.^[41] Eine ähnliche Route, die als geeignet zur Produktion in größerem Maßstab eingestuft wurde, wurde zur stereospezifischen Synthese von 24(S)-Hydroxyvitamin D₂ (11) genutzt.^[42] Unter Verwendung des gleichen SO₂-Addukts 9 im 200-g-Maßstab wurde der Wirkstoff in g-Mengen erhalten (Schema 2).

Wie von Okabe gezeigt,^[41a] sind Vitamin-D-Analoga im Allgemeinen sehr wirksame Verbindungen, besonders in Mikrogramm-Dosierungen. Jährlich wird somit nur eine kleine Menge des Stoffs benötigt (100 g bis 5 kg pro Jahr), weswegen Synthese- und Reinigungsmethoden eingesetzt werden, die sonst für die großtechnische Produktion von Wirkstoffsubstanzen ungeeignet sind.

Diese Methode der Addition/Eliminierung von SO₂ wurde auf die Synthese verschiedener Vitamin-D-Analoga angewendet (Abbildung S1 der Hintergrundinformationen). Calcipotriol^[43] (Leo Pharma) wurde 1991 zur Behandlung von Psoriasis zugelassen. Tisocalcit^[44] (Bayer) wurde für die gleiche Indikation klinisch getestet, wohingegen Seocalcit^[45] (Cougar Biotechnology) für die Behandlung von Prostata- und Leberkrebs geprüft wird.

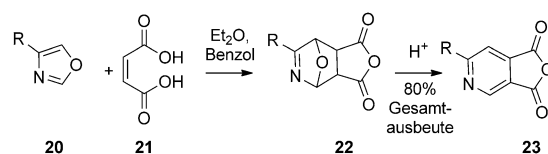
Die großtechnische Synthese von Medrogeston^[46] (16) ist ein weiteres Beispiel für die industrielle Reinigung einer gewünschten Verbindung durch aufeinanderfolgende DA-/



Schema 3. Synthese von Medrogeston nach Morand, Winkley et al.^[46]

Retro-DA-Reaktionen. In diesem Beispiel wurde Maleinsäureanhydrid als Dienophil verwendet, wodurch die Verunreinigungen, die eine *s-cis*-konjugierte Dieneinheit enthielten, abgefangen werden konnten (Schema 3). Die $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -katalysierte Dehydratisierung von **14** führte zu Medrogeston (**16**) als Hauptprodukt, allerdings konnte die Bildung von etwas regioisomerem Dien **15** nicht vollständig unterdrückt werden. Die Behandlung der Mischung aus **16** und **15** mit Maleinsäureanhydrid (**17**) ermöglichte nach Hydrolyse des DA-Addukts **18** und anschließender Phasentrennung die effiziente Abtrennung von wasserlöslichen Verunreinigungen (**19**), wobei das *s-trans*-konjugierte Dien in Medrogeston (**16**) unberührt blieb.

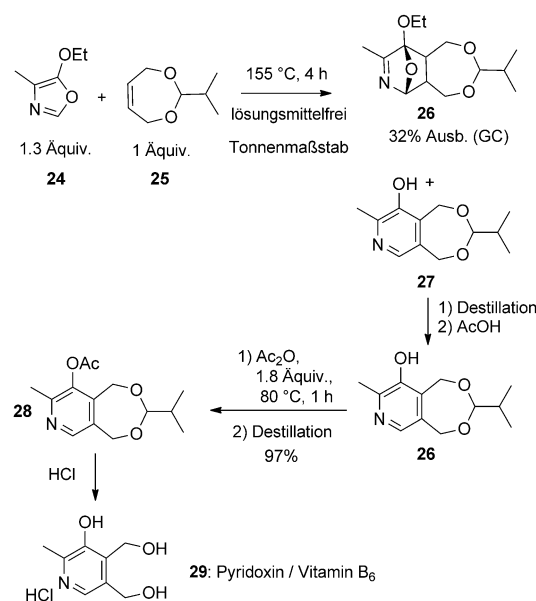
Vitamin B₆/Pyridoxin (**29**) spielt eine zentrale Rolle als Cofaktor zahlreicher essenzieller Enzyme im menschlichen Körper. Wegen seiner breiten Anwendung in Nahrungsergänzungsmitteln, im Tierfutter oder in Lebensmitteln zur Vorbeugung verschiedener Erkrankungen^[47] werden jährlich weltweit mehrere Tausend Tonnen verbraucht.^[48] Ein Ansatz auf Basis einer DA-Reaktion mit inversem Elektronenbe-



Schema 4. Synthesansatz für das Vitamin B₆-Gerüst von Kondratjewa.^[50a]

darf^[49] wurde bereits 1957 von Kondratjewa beschrieben (Schema 4).^[50]

Forscher bei Roche entwickelten 1965 eine Route,^[51] die die Cycloaddition von 4-Methyl-5-ethoxyoxazol (**24**) und dem 4,7-Dihydro-(1,3)-dioxepin^[52] **25**, die darauffolgende Umsetzung des intermediären Cycloaddukts **26** im leicht sauren Milieu, Acetylierung und anschließende saure Hydrolyse umfasst. Dieses Verfahren wird seither zur industriellen Herstellung von Vitamin B₆ bei DSM Nutritional Products (ehemals Roche Vitamins)^[53] und BASF^[54] angewendet. 2007 wurde von DSM ein optimierter Prozess für die kontinuierliche Produktion beschrieben. Die Cycloadditions-Cycloreversions-Sequenz wurde unter lösungsmittelfreien Bedingungen durchgeführt, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen, die Bildung von Nebenprodukten zu verringern sowie die Rückgewinnung von Ausgangsstoff zu ermöglichen. Allerdings reagierte das geschützte Pyridoxin **27**, das durch Abbau des Cycloaddukts **26** in situ erzeugt wurde, mit dem Oxazol-Ausgangsstoff, wodurch die Gesamtausbeute beeinträchtigt wurde. Die Verwendung von Essigsäure anstelle von HCl ermöglichte eine milde Umlagerung des Cycloaddukts und eine bessere Ausbeute. Weiterhin begünstigte die zwischenzeitliche Acetylierung des geschützten Pyridoxins die Isolierung durch Destillation und saure Hydrolyse des Zielprodukts. Dieser industrielle Prozess ist im Schema 5 dargestellt.



Schema 5. Herstellung von Vitamin B₆ bei DSM.^[53]

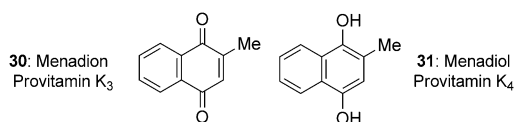
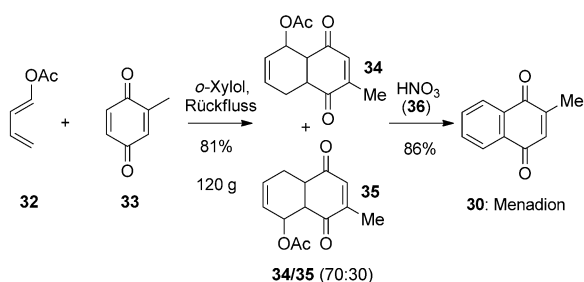


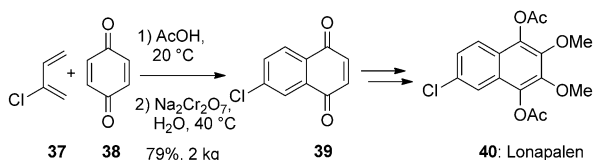
Abbildung 4. Chemische Strukturen von Provitamin K.

Die auf einer DA-Reaktion beruhende Synthese der Vitamine K₃ (30) und K₄ (31) als hämostatische Wirkstoffe wurde von BASF^[55] und Eisai^[56] beschrieben (Abbildung 4). Das Provitamin K₃ (30, Menadiol) wurde durch die Reaktion von 1-Acetoxybuta-1,3-dien (32) mit Methylbenzochinon (33) in siedendem *o*-Xylol und anschließende Umsetzung der regioisomeren Rohproduktmischung (34, 35) mit Salpetersäure (36) erhalten (Schema 6).^[55] Unter Verwendung von



Schema 6. Herstellung von Provitamin K₃.^[55]

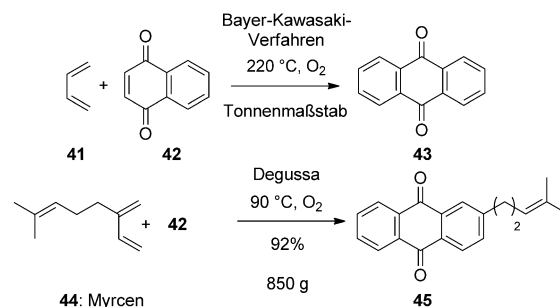
Benzochinon (38) als Dienophil und dem Chlorbutadien 37 entwickelte Roche (ehemals Syntex) die Synthese von Lonapalen (40; Schema 7), das in der Phase III zur Behandlung von Psoriasis klinisch geprüft wurde.^[57]



Schema 7. Synthese von Lonapalen bei Syntex.^[57]

Seit 1980 wird 1,4-Benzochinon (42) durch Reaktion mit 1,3-Butadien (41) industriell zur Herstellung von Anthrachinon (43) genutzt.^[58] Mit dem Bayer-Kawasaki-Verfahren wird eine Produktion von 3000 Tonnen/Jahr an 43 erreicht.^[59] Analog wird 2-(4-Methyl-3-pentenyl)anthrachinon (45), das zur Herstellung von Wasserstoffperoxid verwendet wird, aus 42 und Myrcen (44) bei Degussa erzeugt (Schema 8).^[60]

Prostaglandine sind eine wichtige Klasse biologischer Wirkstoffe.^[61] Prostaglandine vom Typ E werden zur Behandlung von Magengeschwüren und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verwendet, und solche vom Typ F finden bei der Behandlung gynäkologischer Erkrankungen sowie zur Fertilitätskontrolle für den human- und tiermedizinischen Gebrauch Anwendung. Die DA-Reaktion legt den Grundstein für die kommerzielle Herstellung verschiedener Analoga. Die erste stereospezifische Synthese von Prostaglandinen



Schema 8. Herstellung von Anthrachinonderivaten.^[59a, 60]

(wie PGE₂ (46) und PGF₂ (47) in Abbildung 5) wurde 1969 von Corey et al. entwickelt.^[62]

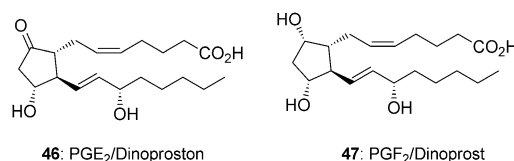
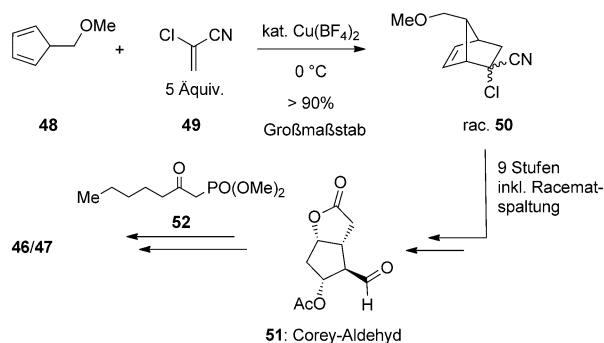


Abbildung 5. Chemische Strukturen von PGE₂ und PGF₂.

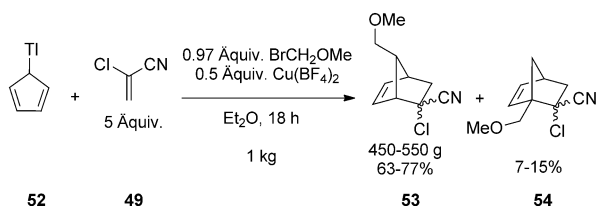
5-Methoxy-1,3-cyclopentadien (48) wurde mit dem Ketäquivalent 2-Chloracrylnitril (49) in Gegenwart einer katalytischen Menge an Kupfertetrafluoroborat umgesetzt und führte zum bicyclischen Addukt 50 in racemischer Form (sowie zu einigen regioisomeren Nebenprodukten aus der Reaktion des umgelagerten Cyclopentadien-Ausgangsstoffs) (Schema 9). Weitere Details dieser Sequenz zur Synthese des



Schema 9. Synthese von enantiomerenreinen Prostaglandinen nach Corey et al.

Aldehyds 51, als Corey-Aldehyd bekannt, wurden bereits näher beschrieben.^[62c] Die nachfolgenden Reaktionsstufen dieser Strategie zur Herstellung der Prostaglandine 46 und 47 sind in Schema S5 der Hintergrundinformationen dargestellt. Wie im Fall der Produktion von Vitamin D rechtfertigt die hohe Wirksamkeit der Prostaglandinderivate die Verwendung toxischer oder teurer Reagentien in dieser Größenordnung, zumindest für die ersten Produktionskampagnen.

Eine verbesserte Synthese wurde 1971 vorgestellt.^[62b] Darin wurde anstelle eines Methylethers ein Benzylether verwendet, der durch katalytische Hydrierung im großtechnischen Maßstab leichter entschützt werden kann als der Methylether durch BBr_3 . Zudem wurde durch den Einsatz des Thalliumsalzes von Cyclopentadien (**52**) anstelle der Natrium- oder Lithiumanaloga der benötigten 5-substituierten Cyclopentadienreagentien die unerwünschte sigmatrope Umlagerung zu den regioisomeren Cycloaddukten wesentlich unterdrückt. Die entsprechenden Thalliumsalze konnten aufbewahrt werden und waren an der Luft relativ stabil. Trotz der bekannten, akuten Toxizität von Thalliumsalzen, die aus diesem Grund heutzutage nicht im großtechnischen Maßstab angewendet werden würden, wurde ein Verfahren im 5-kg-Maßstab beschrieben (Schema 10),^[63] und die Herstellung noch größerer Mengen gelang bei Research Organics.^[64]



Schema 10. Verwendung von Thalliumsalzen in der Prostaglandinsynthese.^[63]

Wenn auch die ursprüngliche Route nach Corey et al. die Synthese mehrerer Kilogramm an Prostaglandinanaloge ermöglichte, so hat die erforderliche Verwendung von toxischen Thalliumsalzen sowie von Tributylzinnhydrid zur Deiodierung des Corey-Lactons (Schema S5 der Hintergrundinformationen) die Suche nach verbesserten Strategien angespornt. Seitdem wurden katalytische asymmetrische DA-Reaktionen entwickelt, die die Synthese von Schlüsselzwischenverbindungen zur Herstellung von Prostaglandinen ermöglichen.^[65] Bei Betrachtung der verfügbaren, frei zugänglichen Literatur zeigt sich jedoch, dass die Strategie der asymmetrischen DA-Reaktion zur Herstellung von Prostaglandinen noch keine industrielle Anwendung gefunden hat. Seit der wegweisenden Arbeit von Corey et al. ist über verschiedene therapeutisch anwendbare Prostaglandinanaloge berichtet worden. Sie sind hochwirksame Verbindungen, die jährlich in einigen Gramm bis zu einigen Kilogramm produziert werden (Abbildung S2 der Hintergrundinformationen).^[66] Epoprostenol (GSK 1982, Actelion 2009), Iloprost (Schering 1992, Actelion 2006), Tafluprost (Merck 2008), Latanoprost (Pfizer 1996), Travoprost (Alcon 2001) und Bimatoprost (Allergan 2001) sind einige Beispiele aus einer Liste von etwa dreißig vermarkteten Produkten.^[27,67] Die letzten drei Wirkstoffe, die zur Behandlung von Glaukomen angewendet werden, gehören zu den am häufigsten verschriebenen Prostaglandinanaloge, mit Umsätzen in den USA im Jahre 2010 von insgesamt etwa 1 Milliarde US-Dollar.^[13]

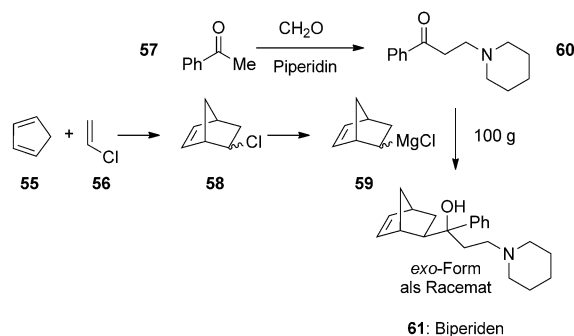
Upjohn veröffentlichte 1973 einen alternativen, für den großtechnischen Produktionsmaßstab geeigneten Syntheseweg^[68] nachfolgend zu einem früheren Beitrag von Meinwald

et al.^[69] Norbornadien, das aus Cyclopentadien und Acetylen erhalten wurde, war der Hauptausgangsstoff (Schema S6 der Hintergrundinformationen). Unter Nutzung dieses Synthesewegs, der auf einer [2+2]-Cycloaddition basiert, werden mehr als 50 kg PGF_2 (**47**) jährlich produziert. Spätere industrielle Ansätze^[70] zur Gewinnung des Corey-Aldehyds (**51**) beruhen noch immer auf der Verwendung von Norbornadien,^[71] wie ursprünglich bei Pfizer^[72] und unabhängig von Sutherland und Peel^[73] entwickelt (Schema S7 der Hintergrundinformationen). Mehr als 40 Jahre nach der ersten stereospezifischen Synthese von Prostaglandin F durch Corey et al. 1969 ist eine Reihe von Ansätzen zur Herstellung von Analoga entwickelt und im Industriemaßstab verwirklicht worden.^[67,74] Darunter stellen Strategien, in denen Norbornadien als DA-Cycloaddukt eingesetzt wird, die Anwendbarkeit der DA-Reaktion im kommerziellen Maßstab unter Beweis.^[75]

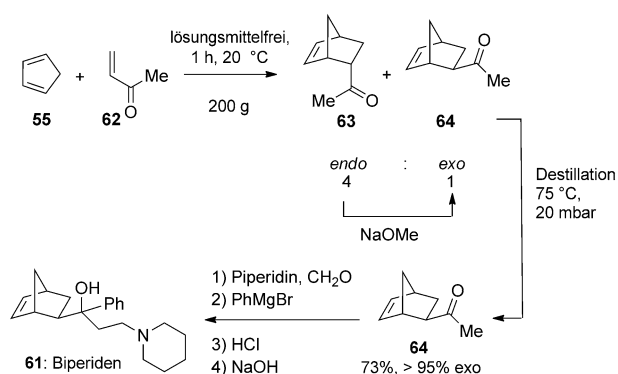
2.2. Cyclopentadien als Dien

Cyclopentadien ist ein gut verfügbares und sehr reaktives Dien (es wird durch Cracken des Cyclopentadiendimers erhalten, wie nachstehend erläutert), das in DA-Reaktionen häufige Anwendung findet. Wegen seines starren Gerüsts kann der stereochemische Verlauf der Reaktion vorhergesagt und gesteuert werden; damit lassen sich bicyclische Systeme synthetisieren, die weiter zu biologisch aktiven Verbindungen derivatisiert werden.

Biperiden (**61**), ein von Knoll (ehemals BASF, jetzt Abbott) 1954 eingeführtes Anticholinergikum, ist eines der frühen Beispiele pharmazeutischer Wirkstoffe, die sich vom Cyclopentadien ableiten; es wird bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung eingesetzt. Im ursprünglichen Patent^[76] wurde Biperiden als Racemat durch die Reaktion von Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmagnesiumchlorid^[75] (**59**, das aus 5-Chlor-2-norbornen (**58**) als Mischung der *endo/exo*-Isomere synthetisiert wird) mit 3-Piperidinopropiophenon (**60**) mit anschließender Kristallisation des reinen *exo*-Diastereomers erhalten (Schema 11). Ein zweiter Ansatz beruhte auf der Cycloaddition von Methylvinylketon (**62**) mit Cyclopentadien (**55**; Schema 12). Daraus wurde nach Äquilibrierung und Destillation 2-Acetyl-5-norbornen (**63**) als *exo*-Isomer erhalten, das wiederum weiter mit der Mannich-Base aus Piperidin und Formaldehyd reagierte, worauf Phenyl-



Schema 11. Originalsynthese von Biperiden.^[75,76]

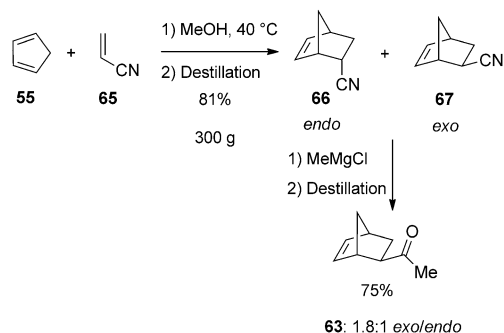


Schema 12. Synthese von Biperiden, die auf einer DA-Reaktion beruht.^[77]

magnesiumbromid addiert wurde. Die DA-Reaktion führte normalerweise zu einer *endo/exo*-Diastereomerenmischung von 4:1.^[77] Das *endo*-Isomer wurde anschließend in Gegenwart einer katalytischen Menge an Natriummethoxid zur *exo*-Form isomerisiert. Dieser Ansatz scheint für die industrielle Herstellung von Biperiden (**61**) geeignet zu sein (Schema 12).

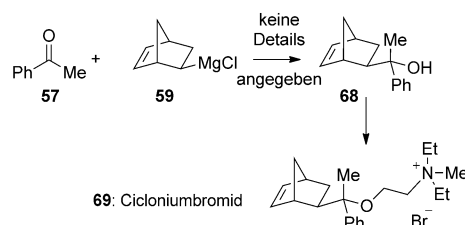
Methylvinylketon ist allerdings nur moderat stabil gegen Polymerisation, ist hoch toxisch und ergibt zudem eine stark exotherme Cycloaddition mit Cyclopentadien, was im Großmaßstab ein Problem ist; dementsprechend musste nach einem alternativen Ansatz gesucht werden. Eine Synthese zur optimierten industriellen Produktion von Biperiden wurde 2008 von Sairam Organics beschrieben;^[78] hierbei wurde Acrylnitril (**65**) als Dienophil verwendet (Schema 13).^[79]

Cicloniumbromid (**69**), ein Spasmolytikum, wurde 1960 von den Asta-Werken als Racemat, wieder unter Verwendung von **59** als Hauptreagens, hergestellt (Schema 14).^[80] In



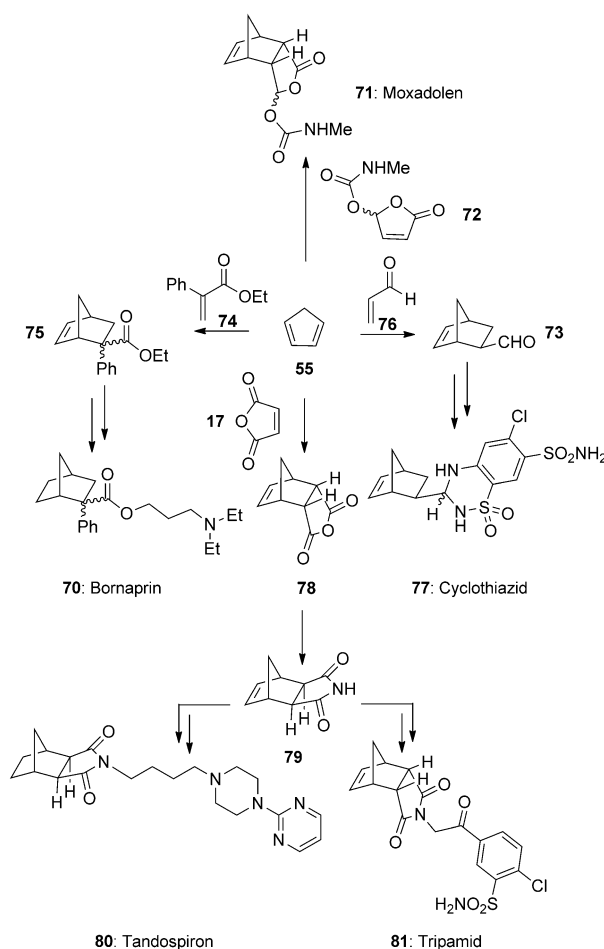
Schema 13. Aufbau des Biperiden-Bausteins bei Sairam Organics.^[78]

den 1970er Jahren wurden verschiedene Wirkstoffe mit einem solchen Bicyclo[2.2.1]-Gerüst über die DA-Reaktion von Cyclopentadien als Dien-Ausgangsstoff synthetisiert. Dies zeigt, wie weit verbreitet diese Reaktion in den folgenden Jahren nach der Nobelpreisverleihung an Diels und Alder 1950 war. Bornaprin (**70**) wurde 1956 von Lilly beschrieben und wird seither von Abbott (ehemals Knoll) für die Behandlung der Parkinson-Krankheit vermarktet.^[81] Cyclothiazid^[81a] (**77**) wurde 1963 von Eli Lilly in den USA zur Behandlung von Bluthochdruck eingeführt. Moxadolon (**71**) wurde 1975 bei der BASF als Nichtopioid-Analgetikum vor-



Schema 14. Synthese von Cicloniumbromid bei den Asta-Werken.^[80]

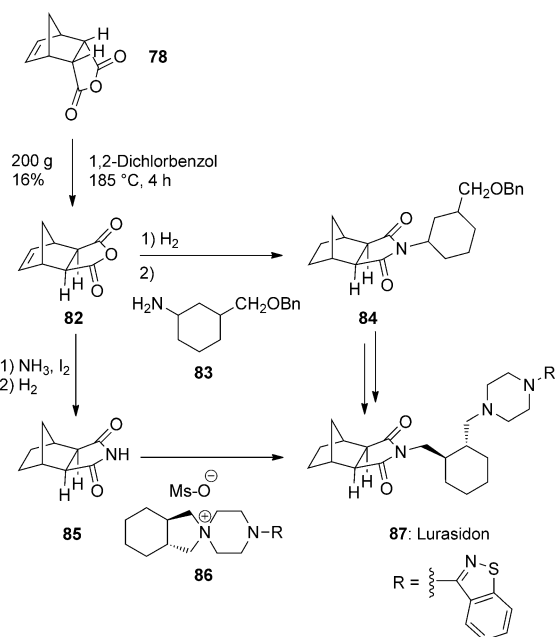
klinisch getestet.^[82] Tripamid^[83] (**81**) ist ein Diuretikum, das 1982 von Eisai in Japan auf dem Markt eingeführt wurde, während Tandozpiro^[84] (**80**) seit 1996 in Japan von Dainippon Sumitomo Pharma für die orale Behandlung von Depression vertrieben wird. Schema 15 gibt eine Übersicht über



Schema 15. Handelsübliche Verbindungen, die aus Cyclopentadien hergestellt werden.

diese Gruppe von Wirkstoffen, die aus Cyclopentadien hergestellt werden.

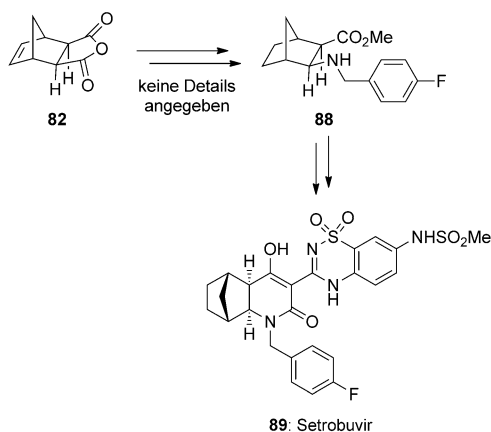
Lurasidon (**87**; Sumitomo) wurde 2010 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Schizophrenie zugelassen. Seine Synthese verläuft über **85**, das bereits von Sumitomo zur Herstellung von Tandozpiro genutzt wurde (Schema 15). Die Sequenz geht vom DA-Addukt aus Cyclopentadien und Maleimid



Schema 16. Industrielle Synthese von Lurasidon bei Sumitomo.^[85a, 86]

oder Maleinsäureanhydrid aus (**78**; Schema 16). Obgleich die entsprechenden Patente eine Vorschrift für nur einen 100-g-Maßstab enthalten,^[85] kann angenommen werden, dass eine dieser beiden Routen zur industriellen Herstellung gewählt wurde.

Setrobuvir (**89**; Anadys/Roche),^[87] ein weiterer Wirkstoff, der ausgehend vom *exo*-Cyclopentadien-Maleinsäureanhydrid-Addukt **82** gebildet wird, wurde 2011 für die orale Behandlung von Hepatitis C in der Phase IIb klinisch geprüft (Schema 17).

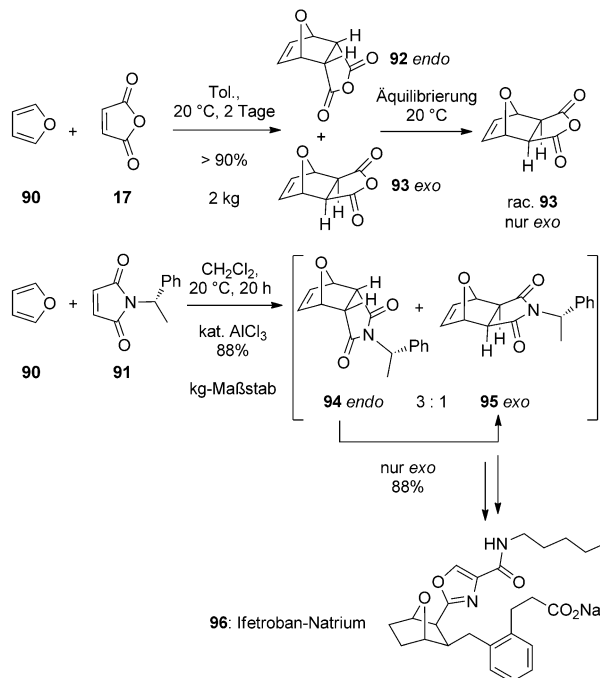


Schema 17. Syntheseweg für Setrobuvir.^[87a]

2.3. Furan als Dien

Furan wurde als Dien in größerem Maßstab für die Herstellung von Pharmazeutika über eine DA-Strategie verwendet. Ifetroban-Natrium (**96**) ist ein selektiver Thromboxan-Rezeptor-Antagonist, der in der Phase II bei BMS für eine

antithrombozytäre Therapie klinisch geprüft wurde. Die Herstellung von kg-Mengen dieses Wirkstoffs, die für die Untersuchungen in der Phase II benötigt wurden, wurde 1997 veröffentlicht.^[88] Der erste Ansatz, der zu 20 kg Substanz führte, beruhte auf der DA-Reaktion von Furan (**90**) mit Maleinsäureanhydrid (**17**) bei Raumtemperatur (Schema 18).

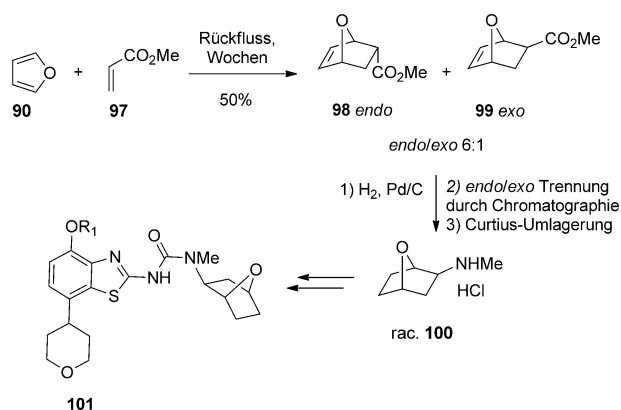


Schema 18. Synthese von Ifetroban über eine DA-Reaktion.^[88]

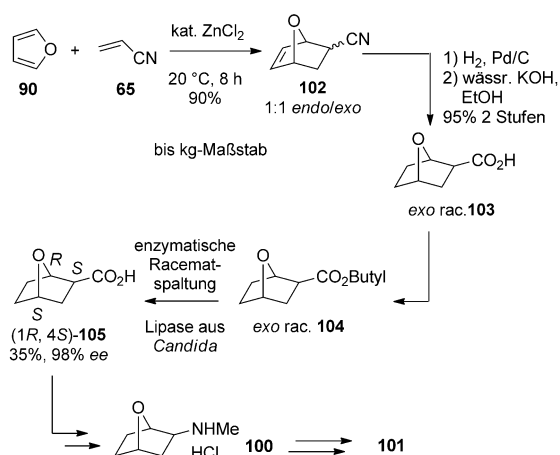
Die auf diese Weise erhaltenen *exo*- und *endo*-Isomere isomerisierten spontan zu 7-*exo*-Oxabicyclo[2.2.1]hepten (**93**), einem wichtigen Zwischenprodukt in der Synthese von Ifetroban. Eine anschließende Optimierung sollte die Isolierung dieser reizend wirkenden Verbindung umgehen. Durch die Verwendung des Maleimids **91** als Dienophil konnte dieses Problem gelöst werden. Für die Äquilibration zur gewünschten *exo*-Verbindung (**95**) in situ wurde AlCl_3 in substöchiometrischer Menge (0.3 Äquivalente) eingesetzt.

Benzothiazol **101** wurde von Roche als A2a-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung schwerer Depressionen untersucht (Schema 19).^[89] Die Synthese im Großmaßstab beruhte auf der Verwendung eines Oxabicyclo[2.2.1]-Bausteins.^[90] Die ersten Chargen für den frühen Bedarf an Substanz wurden nach einer veröffentlichten Vorschrift^[91] durch thermische DA-Reaktion von Furan (**90**) mit Methylacrylat (**97**) hergestellt. Es wurde eine *endo/exo*-Mischung (**98/99**) im Verhältnis 6:1 erhalten, die nach der Hydrierung durch Säulenchromatographie in die einzelnen Isomere aufgetrennt wurde. Das bicyclische *exo*-Methylamin **100** wurde anschließend als entscheidende Vorstufe durch Curtius-Umlagerung gewonnen. Wegen der schlechten Selektivität und der Erfordernis einer zusätzlichen Reinigung war dieser Ansatz nicht für eine großtechnische Herstellung geeignet.

Die Verwendung von Acrylnitril (**65**) als alternatives Dienophil sowie 0.3 Äquivalenten an ZnCl_2 führten zur Bil-



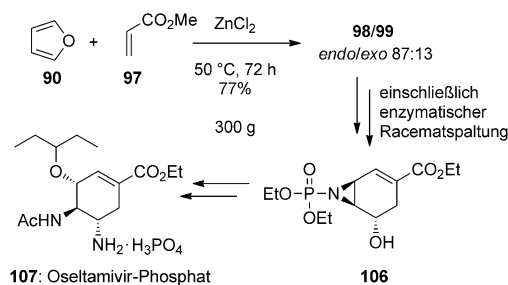
Schema 19. Syntheseroute für die frühe Bereitstellung des A2a-Rezeptor-Antagonisten bei Roche.^[90a]



Schema 20. Alternative Verwendung von Acrylnitril in der Synthese von **101**.^[90a]

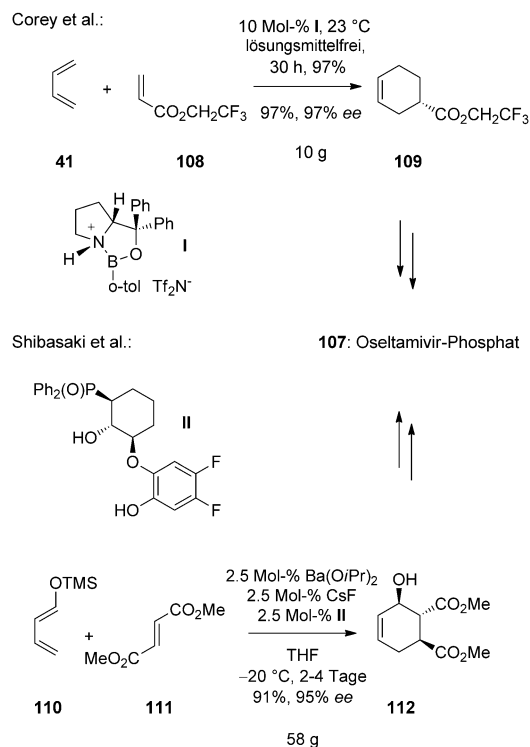
dung einer 1:1-Mischung der *endo/exo*-Isomere (**102**; Schema 20). Nach der Hydrierung des Nitriladdukts **102** erfolgte die Hydrolyse der Nitrilisomerenmischung unter basischen Bedingungen, was ausschließlich zur gewünschten bicyclischen *exo*-Säure **103** führte, die zum entsprechenden Butylester **104** umgewandelt wurde. Die reine oxabicyclische *exo*-Zwischenverbindung wurde nachfolgend einer Lipase-katalysierten Racematspaltung unterzogen, und es wurde die enantiomerenangereicherte Carbonsäure **105** mit 98 % *ee* und in 35 % Ausbeute als wesentliche Zwischenverbindung erhalten. Der Maßstab dieser DA-Reaktion wurde auf Mengen von mehreren Kilogramm vergrößert. Die *N*-Methylamino-gruppe wurde später durch eine stereospezifische Curtius-Umlagerung eingeführt. Die Verknüpfung mit der Benzo-thiazoleinheit vervollständigte schließlich die Synthesesequenz.

Auf der Suche nach neuen Routen zur Synthese des Grippepräparats Oseltamivir (**107**) untersuchten Chemiker bei Roche die mögliche Nutzung einer DA-Reaktion.^[92] Bei einer Machbarkeitsstudie wurde die gleiche Synthesesequenz wie in Schema 19 unter Verwendung von Furan und Methylacrylat als Cycloadditionspartner angewendet



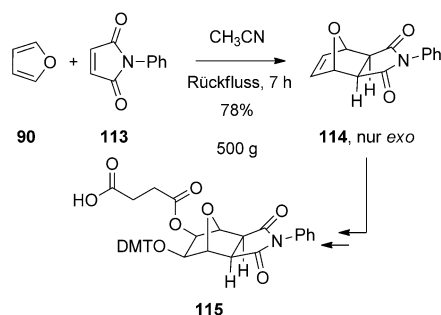
Schema 21. DA-Ansatz für die Synthese von Oseltamivir bei Roche.^[92]

(Schema 21). Diese DA-Reaktion war die einleitende Stufe bei der ersten Shikimisäure/Chinasäure-unabhängigen Synthese der enantiomerenreinen Wirkstoffsubstanz. Dieser Ansatz hat die Vorteile, dass leicht zugängliche Ausgangsstoffe und Reagentien verwendet werden können, wenig Schutzgruppenmanipulationen vorgenommen werden müssen und eine frühe Racematspaltung zur enantiomerenreinen Zwischenverbindung führt (Schema 21). Dennoch wurde diese Sequenz nur im g-Maßstab ausgeführt, und es wurden bisher keine Informationen zur Maßstabsvergrößerung veröffentlicht.^[93] In Übersichtsartikeln von Magano^[94] zur Synthese von Oseltamivir wurden katalytische asymmetrische DA-Strategien von den Gruppen um Corey und Shibasaki beschrieben (Schema 22). Diese eleganten Syntheserouten mit hohem *ee*-Wert schienen gute Voraussetzungen für eine Durchführung in größerem Maßstab zu haben; bisher sind jedoch keine großtechnischen Anwendungen bekannt.



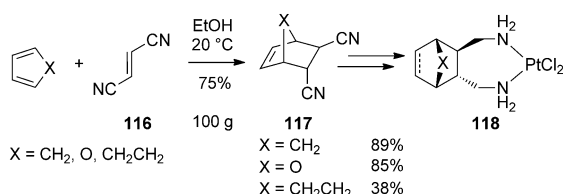
Schema 22. DA-Routen für die Synthese von Oseltamivir.^[94a]

Die Verwendung von Furan als Dien im kg-Maßstab wurde 2002 bei Isis Pharmaceuticals für die Herstellung eines Linker-Moleküls für die Nukleotidsynthese (**115**) beschrieben.^[95] Das bicyclische *exo*-Addukt **114** wurde nach Reaktion mit *N*-Phenylmaleimid (**113**) unter Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel in reiner Form isoliert (Schema 23).

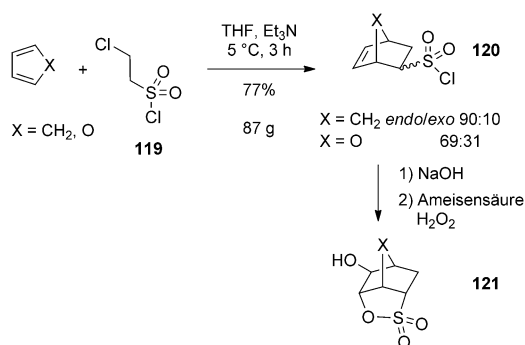


Schema 23. Synthese eines Linker-Moleküls im 500-g-Maßstab bei Isis Pharmaceuticals.^[95]

Platin(II)-Komplexe mit 1,2-Bis(aminomethyl)-carbocyclischen Liganden **118**, die zytotoxische Eigenschaften aufweisen, wurden durch die Cycloaddition von Fumaronitril (**116**) mit cyclischen Dienen gewonnen.^[96] Diese Synthesesequenz wurde im Maßstab von mehreren hundert Gramm von Montaña^[97] nach einer ursprünglichen Methode von Walters et al. realisiert (Schema 24).^[98] Kürzlich entwickelten Chemiker bei Kuraray^[99] eine industrielle Synthese von bicyclischen Sultonen **121** aus Cyclopentadien oder Furan, die möglicherweise für die Synthese von Farben oder pharmazeutischen Wirkstoffen geeignet ist (Schema 25).

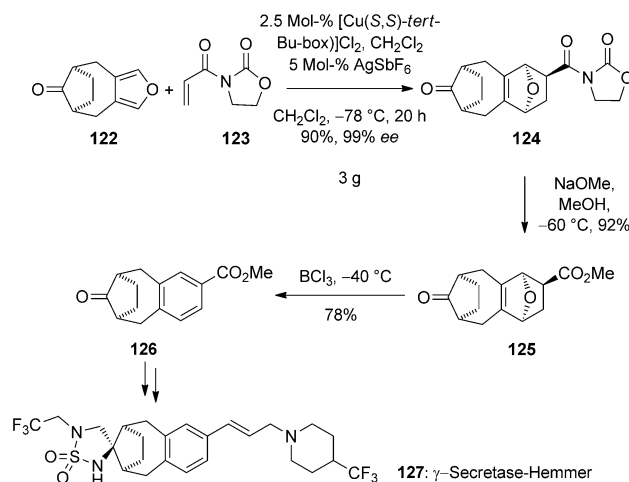


Schema 24. Verwendung von Fumaronitril als Dienophil nach Montaña.^[96]



Schema 25. Großtechnische Synthese bicyclischer Sultone bei Kuraray.^[99]

γ -Sekretase-Inhibitor, darunter **127**, mit einem Benzobicyclo[4.2.1]nonan-Kern als wesentlichem Strukturmotiv wurden bei Merck synthetisiert.^[100] Eine enantioselektive Route zur Synthese der tricyclischen Verbindung **126** beruht auf einer katalytischen asymmetrischen DA-Reaktion des Furantricyclus **122** mit dem Acrylimid **123** unter Katalyse mit Bis(oxazolin)kupfer(II)-Komplexen von Evans.^[101] Bei dieser Stufe wurden sehr hohe Ausbeuten (90 %) und Enantioselektivitäten (99 % *ee*) erzielt (Schema 26). Unseres Wissens



Schema 26. Synthese des γ -Sekretase-Inhibitors **127** über katalytische asymmetrische DA-Reaktion.^[100a]

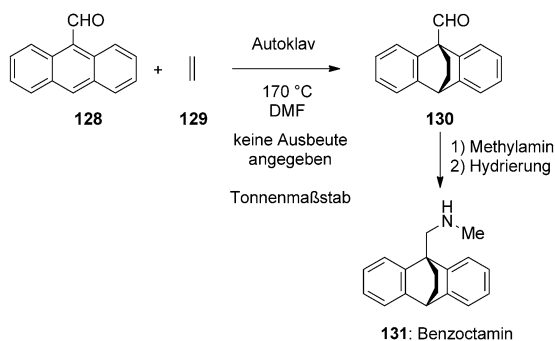
ist noch kein Beispiel für eine entsprechende katalytische asymmetrische DA-Reaktion in größerem Maßstab veröffentlicht worden. Die Gründe dafür könnten die hohen Kosten und eingeschränkte Verfügbarkeit des Katalysators in größeren Mengen sowie die mäßigen Selektivitäten (Regio- und Enantioselektivitäten) sein.

Interessanterweise wird bei der Retrosynthese eine DA-Reaktion von Furan als Dienophil mit anschließender Eliminierung für die Bildung eines Benzolrings kaum in Betracht gezogen. Weitere Beispiele zur Nutzung von Furan als Vorstufe für einen Benzolring sind im Abschnitt 2.8 beschrieben (Schemata 64 und 65).

2.4. Anthracen-abgeleitete Diene

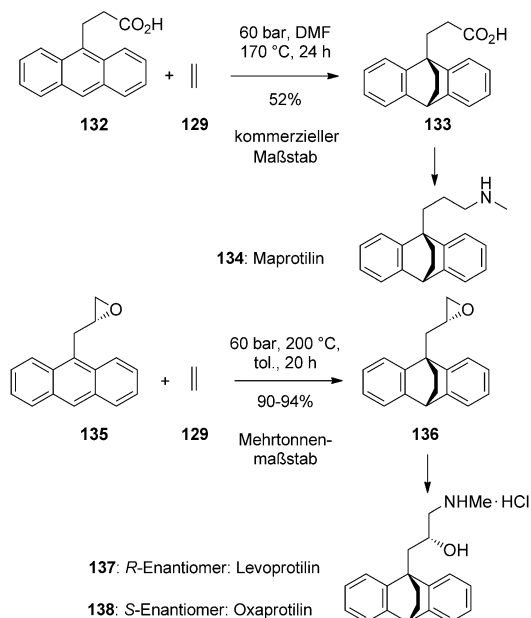
Einige Beispiele für Wirkstoffe wurden beschrieben, die mit Anthracen-abgeleiteten Dienen in größerem Maßstab hergestellt wurden. Seit der Einführung in den späten 1960er Jahren wird Benzocetamin (**131**; Novartis, ehemals Ciba) zur Behandlung von Angstzuständen angewendet. Seine Herstellung beruhte auf einer DA-Reaktion^[102] von Anthracen-9-carbaldehyd (**128**) mit Ethylen (**129**) und der anschließenden reduktiven Aminierung mit Methylamin (Schema 27).^[103]

Maprotilin^[104] (**134**) und Levoprotin^[105] (**137**) oder dessen Enantiomer Oxaprotin (**138**), die zwischen 1975 und 1994 auf ihre psychotrope Wirkung untersucht wurden, wurden auf ähnliche Weise im Tonnenmaßstab mit Ethylen



Schema 27. Herstellung von Benzoctamin.^[103]

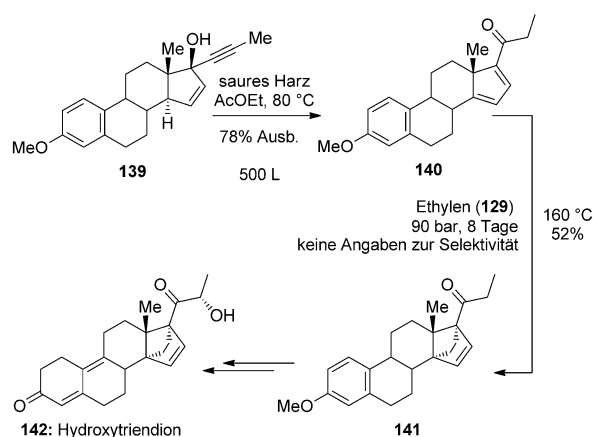
unter Druck hergestellt (Schema 28). Die Übertragung dieser Methode auf die großtechnische Produktion erforderte zweifellos eine gründliche Sicherheitsbewertung aller Prozessparameter, besonders bezüglich des hohen Betriebsdrucks und der hohen Betriebstemperatur sowie der Verwendung von entflammbarem und leicht polymerisierendem Ethylen.



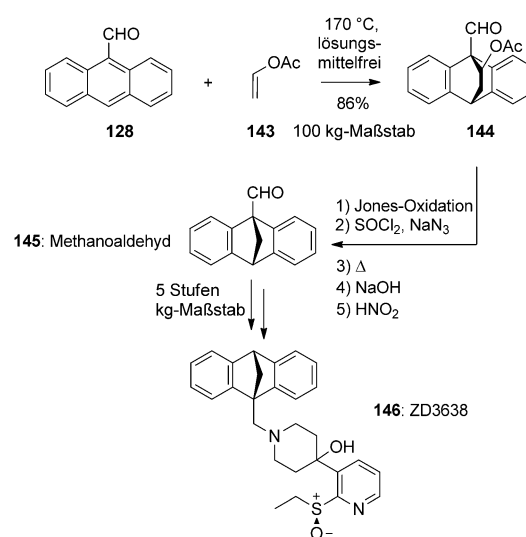
Schema 28. Kommerzielle Herstellung von Maprotilin und Oxaprotilin.^[104,105]

Die Synthese von Hydroxytriendion (**142**), einer Steroidverbindung ohne androgene Wirkung, wurde von Schering veröffentlicht.^[106] Auch hier wurde Ethylen als Dienophil verwendet. Nach einer vinylogenen Rupe-Umlagerung der Estron-abgeleiteten Zwischenverbindung **139**^[107] reagierte das erhaltene Dien **140** mit Ethylen (**129**) zum Intermediat **141**, das weiter zu **142** umgesetzt wurde (Schema 29).

Anthracen-9-carbaldehyd (**128**) wurde bei Sumitomo^[108] für die sechsstufige Synthese von Methanoaldehyd (**145**) verwendet (Schema 30). Zunächst wurde eine [4+2]-DA-Reaktion mit Vinylacetat (**143**) durchgeführt. Das entstandene Addukt **144** wurde anschließend durch Jones-Oxidation,



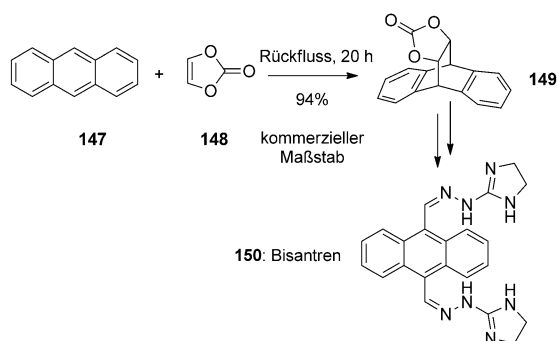
Schema 29. Synthese von Hydroxytriendion **142** bei Schering AG.^[107]



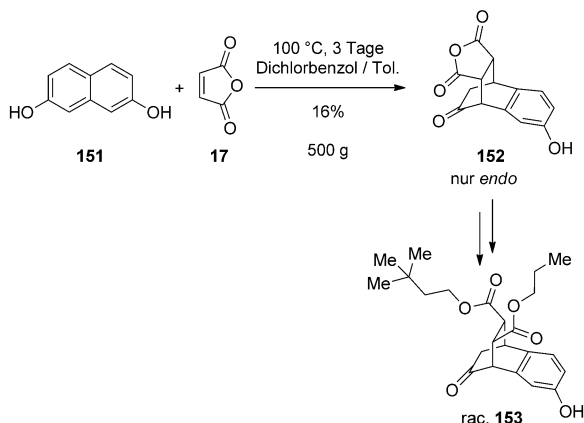
Schema 30. Herstellung von Methanoaldehyd (**145**) bei Sumitomo und seine Verwendung für die Synthese von ZD3638 bei Astra Zeneca.^[108]

Umwandlung zum entsprechenden Acylazid, Umlagerung zum Isocyanat, basische Hydrolyse und schließlich Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung^[109] und nachfolgende Behandlung mit salpetriger Säure in **145** überführt (Schema 30). Letzteres war auch ein Zwischenprodukt in der Synthese von ZD3638 (**146**), einem Antipsychotikum, das in der Phase I zur Behandlung von Schizophrenie klinisch untersucht wurde (Schema 30). Dieser Stoff wurde in größeren Mengen von Astra Zeneca hergestellt, um 170 kg des pharmazeutischen Wirkstoffs zur Verfügung zu stellen.^[110]

Die Reaktion von Anthracen (**147**) mit Vinylencarbonat (**148**) führte zum Bisanren (**150**; Schema 31).^[111] Bisanren wurde 1989 von Pfizer (ehemals Wyeth) für die Behandlung von Leukämie auf dem Markt eingeführt, doch 1993 wieder zurückgezogen. Den aufgeführten Beispielen strukturell ähnlich ist Naphthalin-2,7-diol (**151**), das von UCB CellTech (ehemals CellTech) als Ausgangsstoff in der Synthese von Benzobicyclooctanen wie **153** eingesetzt wurde, die zur Behandlung von Entzündungen Anwendung finden könnten (Schema 32).^[112]



Schema 31. Synthese von Bisantren aus Anthracen bei Wyeth.^[111]



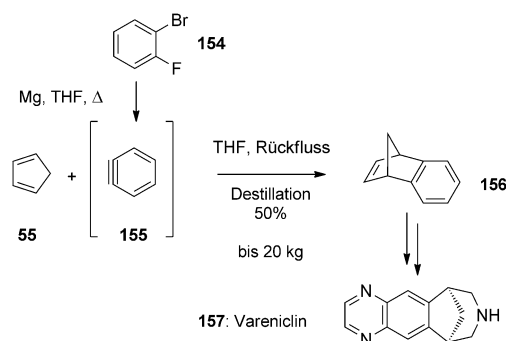
Schema 32. Großtechnische Synthese des Entzündungshemmers **153** bei Cell Tech.^[112]

2.5. Arine als Dienophile

Angesichts der Reaktivität von 1,2-Didehydrobenzol und den damit verbundenen Sicherheitsrisiken wegen möglicher unkontrollierter exothermer Zersetzung der Reaktionsmischung könnte man eine Maßstabsvergrößerung anzweifeln – die folgenden Beispiele zeigen aber, dass diese Hindernisse überwunden werden können und dass eine Übertragung vom Labor- auf den Produktionsmaßstab gelingt.

Vareniclin (**157**; Pfizer) wurde 2006 von der FDA zur Raucherentwöhnung zugelassen und führte 2010 zu einem Umsatz von nahezu 400 Millionen US-Dollar.^[113] Coe et al.^[113] beschrieben für Vareniclin ausführlich die Suche nach einer kommerziell tragfähigen Route aus Sicht der Prozessforschung. Das überbrückte System im Wirkstoff wurde über eine DA-Reaktion zwischen zwei sehr reaktiven Spezies, nämlich 1,2-Didehydrobenzol (**155**, aus 2-Bromfluorbenzol (**154**) und Magnesiumspänen hergestellt) und Cyclopentadien (**55**), aufgebaut (Schema 33). Nach wässriger Aufarbeitung wurde das erhaltene Benzonornbornadien (**156**) durch Vakuumdestillation isoliert, um andere Arin-abgeleitete Nebenprodukte abzutrennen (etwa 50 % Ausbeute).^[114]

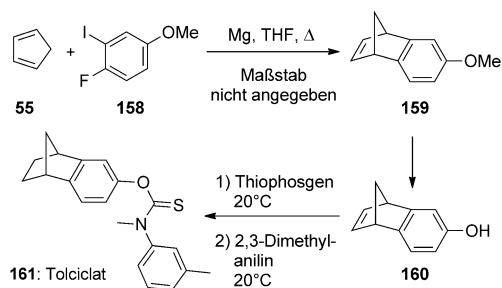
Nach umfangreichen Sicherheitsstudien gelang durch Übertragung der Chemie auf den kg-Maßstab schließlich die Herstellung von 5 kg Vareniclin, der benötigten Menge für die klinische Prüfung in der Phase II. Die Autoren machten deutlich, dass der Zugang zum Cyclopentadienmonomer im



Schema 33. kg-Synthese von Vareniclin bei Pfizer.^[113]

kg-Maßstab durch Cracken des Dimers erhebliche Sicherheitsbedenken aufwirft, wenn ohne entsprechende Crack-Anlage und Tieftemperaturlagermöglichkeiten gearbeitet wird, um eine explosive Dimerisierung zu verhindern.^[115] Dieser Verfahrensschritt könnte für die Herstellung mittlerer Mengen (normalerweise mehrerer Kilogramm) problematisch sein, da ein spezieller, kontinuierlich arbeitender Cracker dafür zu groß wäre. In einem Patent von Albemarle^[116] sind die typischen Probleme beschrieben, die im Crack-Prozess von Cyclopentadien in der Anlage auftreten, wie das Verkoken der Wärmeübertragungsflächen, das häufige Betriebsunterbrechungen zur Reinigung erfordert. Dies steht im Gegensatz zur allgemeinen Annahme, dass derartige Cracken ein Lehrbuchbeispiel ist,^[117] das problemlos im Maßstab vergrößert werden kann. Es wird tatsächlich von den Autoren empfohlen, das Cyclopentadien aus der Crack-Anlage sofort mit zehn Volumina kalten Hexans (etwa –40 °C) zu verdünnen und das reine Cyclopentadien in Trockeneis bei –40 bis –50 °C aufzubewahren.^[113] Diese Sicherheitsvorkehrungen sind Einschränkungen für die Chargenherstellung und machen daher einen solchen DA-Ansatz unbrauchbar für die kommerzielle Produktion. Dies gab Anlass zur Suche nach alternativen Strategien, die nicht auf DA-Reaktionen beruhen und zur industriellen Herstellung geeignet sind.^[113,118] Dieses Beispiel verdeutlicht die typischen Schwierigkeiten bei der Maßstabsvergrößerung einer DA-Reaktion (insbesondere unter Verwendung von monomerem Cyclopentadien als Reagens), wie die hohe Bildungswärme des Produkts und die Polymerisation des Ausgangsstoffs. Für das genannte Beispiel wurde – auch wenn über diesen [4+2]-Cycloadditionsweg Mengen für klinische Untersuchungen hergestellt werden konnten – schließlich eine konkurrenzfähigere Route zur industriellen Produktion entwickelt. Während das Crack-Verfahren für Cyclopentadien in einer Mehrzweck-Pilotanlage zur Wirkstoffherstellung als nicht realisierbar erachtet wurde, wird diese Methode routinemäßig in speziellen Anlagen durchgeführt, wie zahlreiche Beispiele in der Riechstoffindustrie belegen (siehe Abschnitt 4).

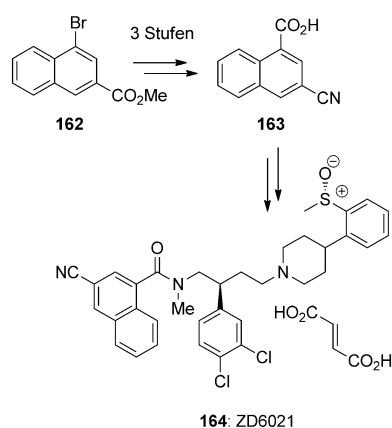
In den frühen 1970er Jahren verfolgte Pfizer (ehemals Pharmacia) bereits einen ähnlichen, auf 1,2-Didehydrobenzol basierenden Weg zur Herstellung von Tolciclat (**161**),^[119] einem Antimykotikum, das auch heute noch vertrieben wird (Schema 34). ZD6021 (**164**), ein Tachykinin-Rezeptor-Antagonist in vorklinischer Phase bei Astra Zeneca^[120] für die



Schema 34. Herstellung von Tolciclat aus Benzonorbornadien.^[119]

Behandlung von Depression und Asthma, wurde aus 3-Cyan-1-naphthalincarbonsäure^[121] (**163**) synthetisiert (Schema 35).

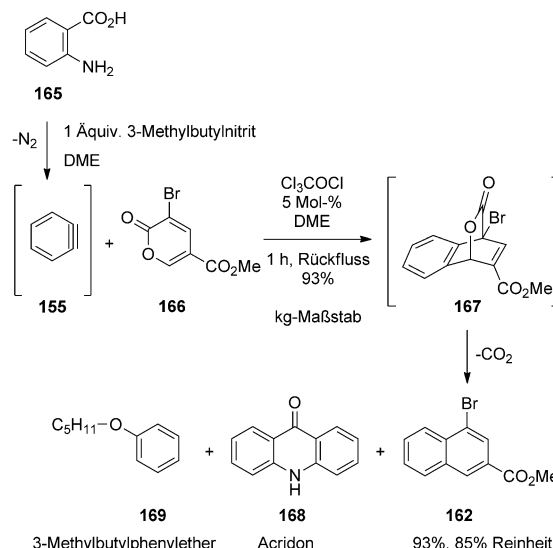
Der Aufbau des Naphthalinrings über eine DA-Reaktion erwies sich als eine realisierbare Alternative zu früheren Routen, die nur wenig selektiv waren. Der Bromcumalin-



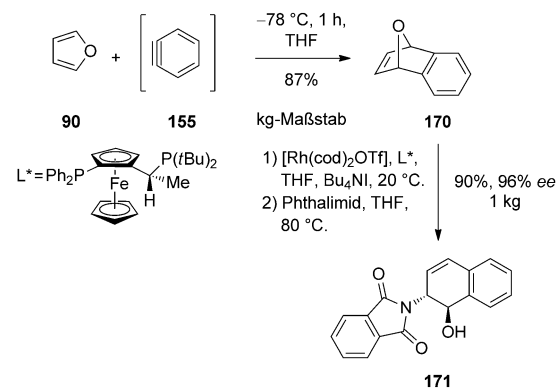
Schema 35. Synthesestrategie für ZD6021.^[121a]

säureester **166** reagierte mit dem in situ erzeugten 1,2-Didehydrobenzol und führte nach Decarboxylierung in 93 % Ausbeute zu Methyl-1-brom-3-naphthalincarboxylat (**162**; Schema 36). Das Diazoniumsalz der Anthranilsäure (**165**), das mit 3-Methylbutylnitrit in DME als Lösungsmittel gebildet wurde, wurde als 1,2-Didehydrobenzolvorstufe verwendet. Die Maßstabsvergrößerung dieses Verfahrens erforderte angesichts der thermischen Instabilität des Diazoniumbetains und des Intermediats mit tertiärem Brückenkopf-Bromsubstituenten in Benzylposition (vor der CO₂-Abspaltung) sowie wegen der hohen Reaktivität des 1,2-Didehydrobenzols umfangreiche Sicherheitsstudien. Die portionsweise, langsame Zugabe von 3-Methylbutylnitrit und Anthranilsäure zu einer Lösung von **166** in DME unter Rückfluss unterdrückte nicht nur die Bildung von Nebenprodukten (wie 3-Methylbutylphenylether oder Acridon), sondern ermöglichte auch die Kontrolle über die Gasentwicklung und damit die Durchführung des Prozesses im Anlagenmaßstab.

Spielvogel^[122] berichtete 2010 über die rhodiumkatalysierte Ringöffnung von Oxabenzonorbornadien (**170**) zu **171**, die von Lautens et al. entwickelt worden war.^[123] Die Synthese dieses Bausteins, die auf der DA-Reaktion von Dehydrobenzol mit Furan (**90**) beruht, wurde bis zu einem 10-kg-Maßstab durchgeführt (Schema 37). Der Prozess wurde bis zu



Schema 36. Synthese des Naphthalinbausteins für ZD6021 durch DA-Reaktion.^[121a]



Schema 37. Rhodiumkatalysierte Ringöffnung des 1,4-Epoxydihydro-naphthalins im kg-Maßstab.^[122]

einem Maßstab von einer Tonne als durchführbar beurteilt.^[124] Diese Cycloaddition erfolgt bei niedrigen Temperaturen von -78°C .

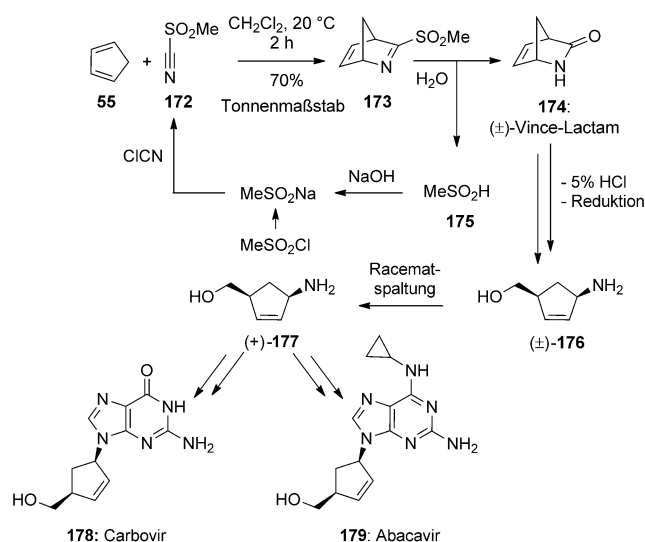
Die folgenden Abschnitte wurden entsprechend der Reaktionsart gegliedert und nicht nach der Art der DA-Reagentien, um die strategische Bedeutung der Hetero-, Auxiliärbasierten und intramolekularen DA-Reaktionen zu unterstreichen.

2.6. Hetero-DA-Reaktionen

Die Einführung von Heteroatomen in pharmazeutische Wirkstoffmoleküle erwies sich für die Anpassung der biologischen Eigenschaften als vorteilhaft. Die Hetero-DA-Reaktion ist für diesen Zweck gut geeignet und wurde im großtechnischen Maßstab mehrmals angewendet.

Abacavir (**179**) ist ein Reverse-Transkriptase-Inhibitor, der 1999 von GSK zur oralen Verabreichung für die Behandlung von HIV-Infektionen eingeführt wurde. Der

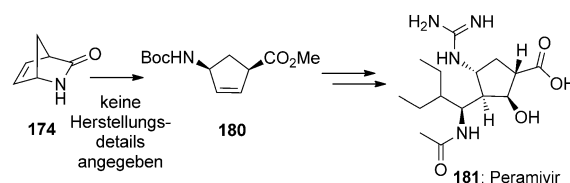
Schlüssel zur Synthese war die Verwendung von Azabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-3-on (**174**) als Zwischenverbindung, die auch für die Herstellung von Carbovir (**178**), einem ähnlichen Kandidaten für die vorklinische Untersuchung,^[125] genutzt wurde. Das bicyclische Lactam **174** (auch als Vince-Lactam, nach seinem Erfinder Vince,^[126] bekannt) wird von Lonza im Umfang von 50 Jahrestonnen durch eine DA-Cycloaddition von Cyclopentadien (**55**) mit Methansulfonylcyano (**172**) produziert.^[127] Der Einsatz stöchiometrischer Mengen des explosiven und mäßig stabilen MSC führte zu einer geringeren Produktivität. Umfangreiche Prozessoptimierung ergab, dass MSC elegant in situ erzeugt und mit Cyclopentadien in kontinuierlicher Weise umgesetzt werden konnte.^[128] Die Hydrolyse der Zwischenverbindung **173** in einem zweiphasigen CH_2Cl_2 /Wasser-Lösungsmittelsystem führte zum Lactam **174** und ermöglichte die Rückführung von Methansulfinsäure (**175**) in einen neuen Zyklus der MSC-Bildung. Außerdem wurde Cyclopentadien nicht mehr unter lösungsmittelfreien Reaktionsbedingungen verwendet, die eine Abtrennung vor der sauren Hydrolyse erfordert hatten. Das Racemat von **174** wurde schließlich enzymatisch in (4-Aminocyclopent-2-en-1-yl)methanol (**177**) umgewandelt, das weiter zu **178** und **179** umgesetzt wurde (Schema 38).^[127a]



Schema 38. Industrielle Herstellung von Abacavir und Carbovir aus dem Vince-Lactam.

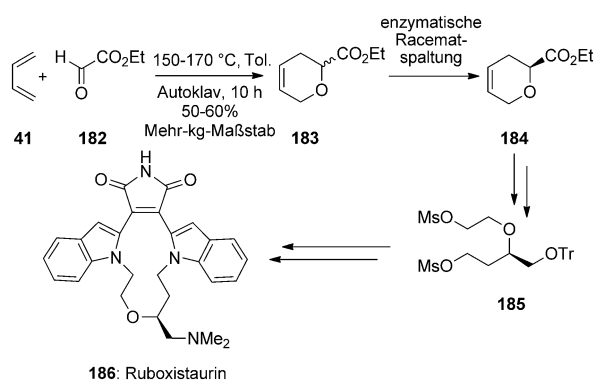
Peramivir^[129] (**181**) wurde 2010 von Shionogi zur Behandlung von Influenza-Infektionen auf den Markt gebracht. Seine Synthese beruht auf der Verwendung des Vince-Lactams (**174**), wie es für Abacavir beschrieben wurde (Schema 39).^[130]

Eines der seltenen Beispiele für eine großtechnische Hetero-DA-Reaktion wurde 2002 für die Synthese von Ruboxistaurin-Mesylat (**186**) veröffentlicht,^[131] einem Proteinkinase-C-Beta-Inhibitor, der 2006 von Eli Lilly in den USA zur oralen Behandlung von diabetischer Retinopathie vorregistriert wurde. Eine wichtige 3,6-Dihydropyran-Zwischenverbindung **184** war zuvor ausgehend vom teuren (*R*)-1-



Schema 39. Industrielle Herstellung von Peramivir aus dem Vince-Lactam.^[129]

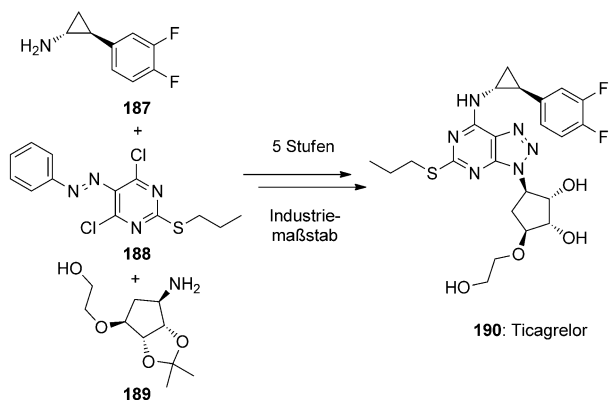
Chlor-2,3-propandiol hergestellt worden. Wegen der relativ hohen Kosten für den Ausgangsstoff in dieser Größenordnung erfolgte der Aufbau des Dihydropyransystems später über eine Hetero-DA-Reaktion (Schema 40). Ein katalyti-



Schema 40. Industrielle Herstellung von Ruboxistaurin.^[131]

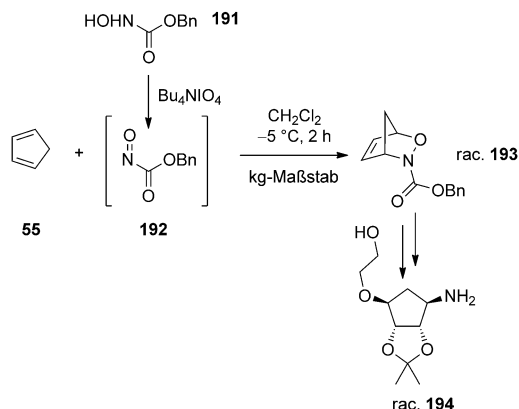
scher asymmetrischer Ansatz wurde nicht weiter verfolgt, da nur geringe Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden oder der Katalysator zu teuer wäre.^[132] Dafür wurde die Reaktion von leicht zugänglichem Butadien (**41**) mit Ethylglyoxylat (**182**) als konkurrenzfähig gegenüber dem ersten entwickelten Herstellungsweg bewertet. Die Cycloaddition wurde bei 170 °C und einem Betriebsdruck von 10 bar ausgeführt. Um die exotherme Polymerisation bei höherer Temperatur gering zu halten, wurde Butadien (1.2–1.4 Äquivalente) langsam in den Autoklaven gegeben, der eine Lösung aus Ethylglyoxylat in Toluol und Hydrochinon (1 % w/w) enthielt. Das entsprechende Addukt **183** wurde als Racemat in einer Ausbeute von 50–60 % (unter Berücksichtigung der Rückgewinnung von Glyoxylat-Ausgangsstoff) durch fraktionierende Destillation isoliert. Dieser Stoff wurde anschließend einer enzymatischen Racematspaltung unterzogen, um das gewünschte *S*-Enantiomer **184** in reiner Form zu erhalten. Dieser Prozess wurde in einer Pilotanlage realisiert und wurde zur Route für die kommerzielle Herstellung von Ruboxistaurin (**186**).^[131] Zusätzliche Details zur industriellen Produktion der gleichen racemischen 3,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-carbonsäureester nach einer ähnlichen Vorschrift wurden von Bayer beschrieben.^[133]

Ticagrelor (**190**), ein P_2Y_{12} -Antagonist von Astra Zeneca, wurde 2010 (Europa) und 2011 (USA) zur Prävention athrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen. Die Synthese von Ticagrelor umfasst 28 Reaktionsschritte (Schema 41).^[16c,d,134] Der tetrasubstituierte Cyclopentankern von **189** wurde in



Schema 41. Industrielle Herstellung von Ticagrelor.^[16d, 134]

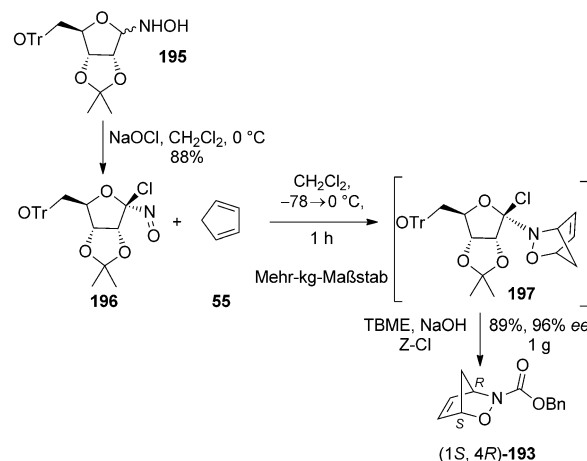
racemischer Form über eine Hetero-DA-Reaktion von Cyclopentadien und Bildung von 2-Oxa-3-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (**193**) aufgebaut. Die Synthese von Benzyl-*N*-oxocarbamat (**192**) als Dienophil erfolgte nach einer Vorschrift für den 1-mol-Maßstab (93 % Ausbeute nach Chromatographie) bei Lilly (Schema 42).^[135] Die Hetero-DA-Reaktion mit Ni-



Schema 42. Synthese eines Ticagrelor-Bausteins über eine Hetero-DA-Reaktion von Cyclopentadien.

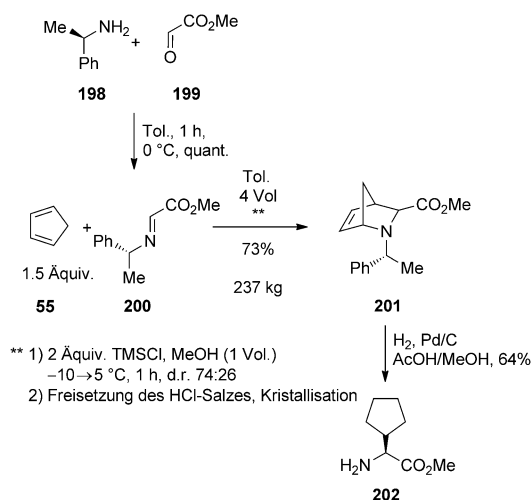
trorsodienophilen wurde kürzlich in einem Übersichtsartikel behandelt.^[136] Wie bereits von Federsel bei Astra Zeneca berichtet,^[16d] wurde dieser Prozess erfolgreich für die Produktion im Mehr-kg-Maßstab entwickelt und wird sehr wahrscheinlich zur großtechnischen Herstellung von Ticagrelor genutzt. Eine diastereoselektive Version dieses Hetero-DA-Ansatzes unter Verwendung des chiralen Auxiliars **196**, einem Derivat von *D*-Ribofuranose, wurde 2011 bei Lonza beschrieben (Schema 43).^[137] Dieser Prozess ist zur industriellen Produktion geeignet.^[138]

Einige Beispiele verdeutlichen die Anwendbarkeit der Aza-DA-Reaktion in größerem Maßstab in Anlehnung an die wegweisende Arbeit von Stella und Abraham.^[139] Hashimoto et al. bei Fujisawa beschrieben 2005 Einzelheiten zur Maßstabsvergrößerung einer Aza-DA-Reaktion von Cyclopentadien mit dem Imin **200**, das in situ aus Methylglyoxylat (**199**) und (*R*)- α -Methylbenzylamin (**198**) generiert wurde.^[140] Die Reaktion wurde im 237-kg-Maßstab in einem 4000-L-Reak-



Schema 43. Herstellung des Oxaazabicyclohepten-Bausteins über eine Hetero-DA-Reaktion bei Lonza.^[137]

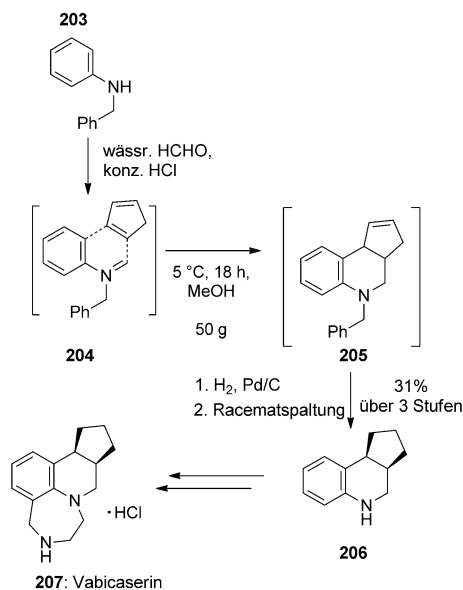
tor durchgeführt. Für diese DA-Reaktion wurde ermittelt, dass ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem (Toluol/MeOH = 4:1) in Gegenwart von TMSCl (2 Äquivalente) und ein Überschuss von Cyclopentadien (1.5 Äquivalente) zum höchsten Verhältnis von gewünschtem Diastereomer **201** zur Summe der anderen Isomere führte (Verhältnis von 74:26). Nach Freisetzung des erhaltenen HCl-Salzes unter basischen Bedingungen wurde das erwartete Produkt aus Heptan als weißer Feststoff (103 kg) in 32 % Ausbeute mit 94.6 % *de* kristallisiert (Schema 44). Nach einer zweiten Kristallisation wurde ein verbesserter Diastereomerenüberschuss von 98.3 % erzielt. Kalorimetrische Untersuchungen ergaben, dass diese Aza-DA-Reaktion nur mäßig exotherm war, was die vollständige Zugabe von frisch destilliertem Cyclopentadien zur Reaktionsmischung in einer Portion ermöglichte. Dementsprechend war eine normale Kühlungsapparatur in einer Pilotanlage (-15°C , Kochsalz) zur Kontrolle der Reaktionstemperatur ausreichend. Die Hydrierung dieses Stoffs unter sauren Bedingungen führte zur gleichzeitigen Spaltung der beiden C-N-Bindungen und damit zu enantiomerenreinen



Schema 44. Synthese von enantiomeren Cyclopentylglycinderivaten bei Fujisawa.^[140]

Cyclopentylglycinderivaten (**202**). Diese Verbindungen werden zur Herstellung biologisch aktiver Peptide oder chiraler Katalysatoren verwendet.

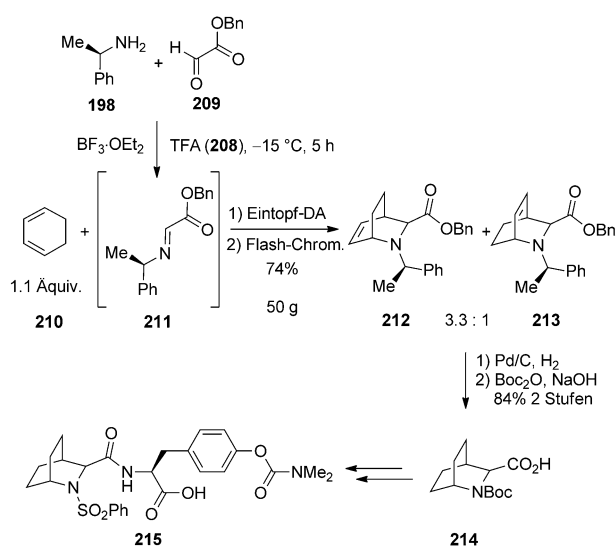
Die Synthese von Vabicaserin (**207**), das in der Phase II bei Pfizer (ehemals Wyeth) für die Behandlung von Schizophrenie klinisch untersucht wurde, ist ein weiteres Beispiel für den Einsatz von Cyclopentadien als Dienophil in einer Aza-DA-Reaktion mit Dien **204**, das aus *N*-Benzylanilin (**203**) erzeugt wurde. Diese Umsetzung wurde 2007 als Verfahren patentiert und nur im g-Maßstab beschrieben.^[141] Es konnte jedoch ausreichend Wirkstoff für Studien in der Phase II hergestellt werden (Schema 45).



Scheme 45. Aza-DA-Reaktion in der Synthese von Vabicaserin bei Pfizer.^[141a]

Ein weiteres Beispiel für eine Aza-DA-Reaktion mit Cyclohexadien, nämlich als Schritt im Rahmen der Synthese des Integrinantagonisten **215** für die Entwicklung eines inhalierbaren Asthmamittels, wurde bei Johnson and Johnson entwickelt.^[142] TFA und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wurden dazu verwendet, die Bildung des Imins **211** aus (*R*)- α -Methylbenzylamin (**198**) und Benzylglyoxylat (**209**) sowie die anschließende Cycloaddition mit Cyclohexadien bei -25°C zu begünstigen (Schema 46). Nach Chromatographie wurde eine Isomerenmischung (**212**, **213**) in 74 % Ausbeute erhalten.^[143] Die Reaktion bei -25°C lieferte dabei eine deutlich höhere Ausbeute (74 %) als eine entsprechende Umsetzung bei -78°C (38 %). Die Isomerenmischung wurde vollständig zur entsprechenden Boc-geschützten Bicyclo[2.2.2]aminosäure als einzigem Enantiomer (**214**) hydriert. Vor weiterer Maßstabsvergrößerung muss die Reaktionssequenz erst noch optimiert werden, insbesondere indem der aufwändige Reinigungsschritt der Flash-Chromatographie vermieden wird.

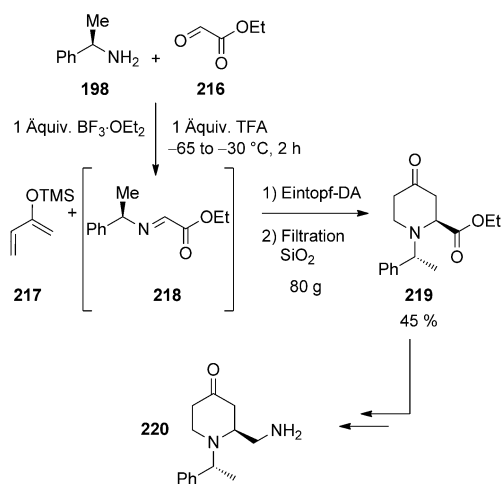
Für ein ähnliches Verfahren bei Novo Nordisk^[144] wurden bei der Synthese geschützter 2-substituierter 4-Oxopiperidinderivate **220** mehrere Dekagramm erhalten. Die Synthesesequenz beruhte auf der Reaktion von 2-Trimethylsilyloxy-



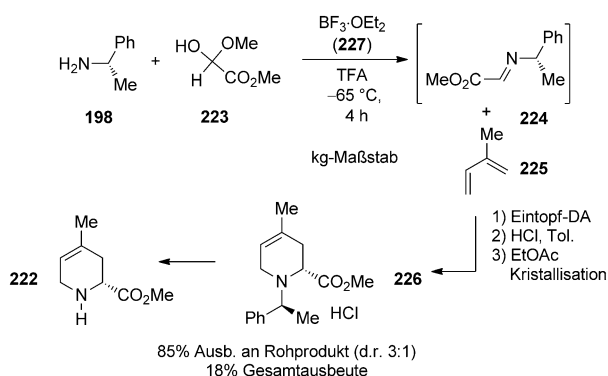
Scheme 46. Synthese des Integrinantagonisten **215** im g-Maßstab über eine Aza-DA-Reaktion bei Johnson and Johnson.^[142]

1,3-butadien (**217**) mit dem Imin **218**, das aus Ethylglyoxalat (**216**) und (*R*)- α -Methylbenzylamin (**198**) hergestellt wurde (Schema 47). TFA und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wurden wieder als Aktivatoren eingesetzt. Die diastereomeren Zwischenprodukte wurden in einem Verhältnis von 1.4:1 gebildet. Nach Filtration durch eine dünne Kieselgelschicht wurde durch Zugabe von heißem *n*-Heptan die Kristallisation des Hauptdiastereomers **219** ausgelöst, das in 45 % Ausbeute und hoher Reinheit isoliert wurde.

Die in Schema 48 gezeigte asymmetrische Aza-DA-Reaktion wurde in den frühen 1990er Jahren bei Pfizer für die großtechnische Synthese des chiralen Pipecolinsäurederivats **222** entwickelt.^[145] Diese Zwischenverbindung wurde für die Herstellung des oral wirksamen Thrombininhibitorkandidaten UK-156406 (**221**) benötigt (Abbildung 6). Dies ist eine weitere Anwendung der Methode von Stella und Abraham in größerem Maßstab. Die Diastereoselektivität für die Her-



Scheme 47. Herstellung von 2-substituierten 4-Oxopiperidinderivaten über eine Aza-DA-Reaktion bei Novo Nordisk.^[144]



Schema 48. Aza-DA-Ansatz im kg-Maßstab für die Synthese von UK-156406 bei Pfizer.

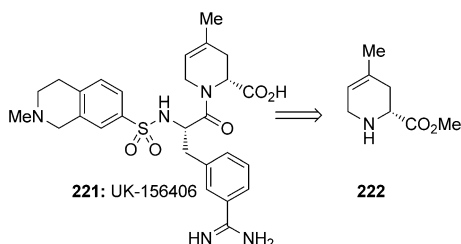
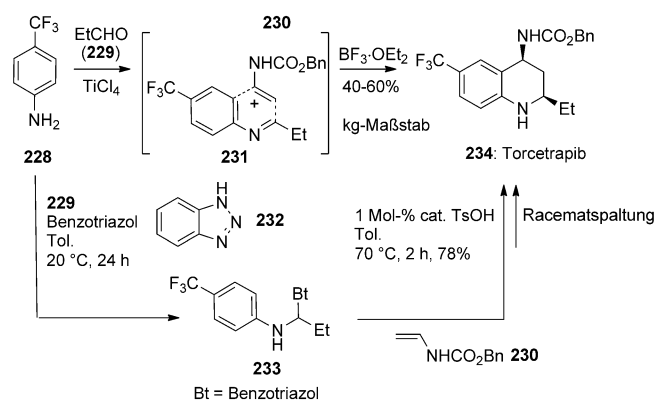


Abbildung 6. Retrosynthese von UK-156406 bei Pfizer.^[145]

stellung des gewünschten (*S,R*)-Diastereomers aus dem Imin **224** und Isopren (**225**) erwies sich als nur moderat (d.r. 3:1, durch ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt), und darüber hinaus führte eine verbesserte Enantiomerenreinheit (durch Umkristallisation des HCl-Salzes) zu geringerer Ausbeute; dennoch wurde diese Reaktion bis zu einem Maßstab von 1.6 kg durchgeführt (Schema 48). Nach weiterer Optimierung wurde dieser Prozess schließlich zur Produktion von 80 kg der Zwischenverbindung **222** genutzt. Ein wesentlicher Faktor für die großtechnische Umsetzung war die kommerzielle Verfügbarkeit des Methylglyoxylatmethyl-Halbacetals **223**, einer stabilen, leicht handhabbaren Quelle für Methylglyoxylat.

Torcetrapib (**234**) wurde in der Phase III bei Pfizer für die Prävention und Behandlung von Atherosklerose klinisch untersucht. Die Entwicklung wurde 2006 wegen eines negativen Sicherheitsprofils abgebrochen. Die Route für die kommerzielle Herstellung dieses klinischen Wirkstoffkandidaten wurde veröffentlicht.^[146] Die Synthese beruht auf dem Aufbau der Tetrahydrochinolin-Einheit, mit allen Substituenten in *cis*-Position zueinander, über eine Aza-DA-Reaktion (Schema 49). Ursprünglich wurde das Imin **231** in situ in CH₂Cl₂ aus *p*-Trifluormethylanilin (**228**) und *n*-Propanal (**229**) unter Verwendung von TiCl₄ als Dehydratisierungsmittel generiert und mit *N*-Vinylbenzylcarbamate (**230**) in Gegenwart von BF₃·OEt₂ umgesetzt. Die Ausbeute war jedoch nur mäßig (40–60%), und die Reinigung erwies sich als umständlich. Die Chemiker bei Pfizer vermuteten, dass der Grund dafür die Instabilität des reagierenden Imins war. Folglich wurde es mit Benzotriazol (**232**) abgefangen, was zu einem kristallinen Iminersatz **233** führte. Dieser wurde isoliert und mit Vinylcarbamate **230** in Gegenwart einer kataly-



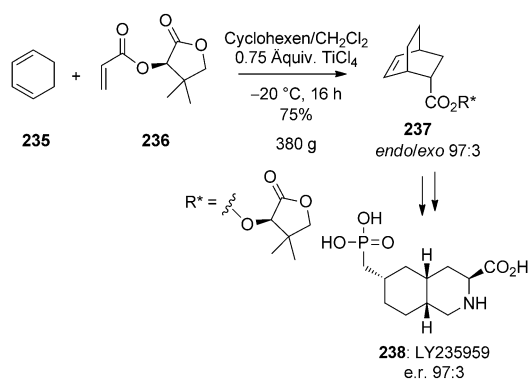
Schema 49. kg-Synthese von Torcetrapib über eine Aza-DA-Reaktion.^[146a]

tischen Menge an TsOH (1%) umgesetzt; dabei wurde das erwartete racemische Addukt in 78% Ausbeute, ohne Bildung des *trans*-Nebenprodukts, erhalten. Torcetrapib (**234**) wurde schließlich über Racematspaltung eines fortgeschrittenen Zwischenprodukts durch diastereoselektive Salzbildung gewonnen. Auch wenn diese verbesserte Methode die Herstellung von mehreren Kilogramm des Wirkstoffs ermöglichte, war für die kommerzielle Produktion eine asymmetrische Route zum Aufbau des Tetrahydrochinolinkerns weiterhin wünschenswert. Die schlechte Stabilität von *N*-Vinylbenzylcarbamate und die durch lange Lagerung von Trifluormethylanilin auftretenden Sicherheitsprobleme waren zusätzliche Einschränkungen.^[146a] Eine asymmetrische Route, die den ersten Aza-DA-Ansatz ersetzte und auf der Cyclisierung eines funktionalisierten Imids beruhte, wurde schließlich veröffentlicht.^[146b]

2.7. Auxiliar-basierte DA-Reaktionen

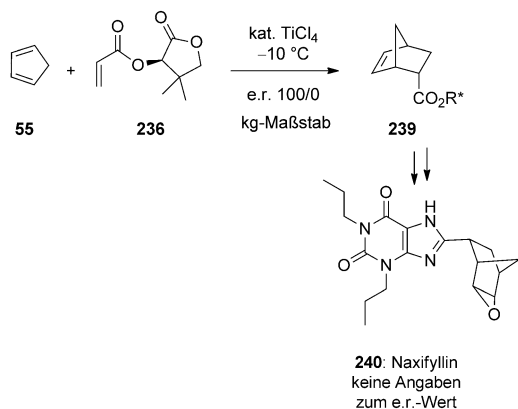
Die Kontrolle der Regio- und Enantioselectivität der DA-Reaktion ist häufig schwierig, besonders für die Planung einer großtechnischen Produktion. Die Isolierung des gewünschten Isomers durch Flash-Chromatographie ist in dieser Größenordnung gewöhnlich zu teuer, sodass die Reaktionsbedingungen notwendigerweise optimiert werden müssen. Die Verwendung eines chiralen Auxiliars bietet eine akzeptable Möglichkeit, die Selektivität zu verbessern, sofern das gewünschte Isomer einfach durch Kristallisation aufzureinigen ist. In diesem Abschnitt werden einige Umsetzungen dieser Strategie im kg-Maßstab beschrieben.

LY235959 (**238**) war bei Lilly^[147] für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen entwickelt worden. Entscheidend für die kg-Synthese dieses Kandidaten war die Herstellung eines bicyclischen [2.2.2]-Gerüsts über eine TiCl₄-vermittelte diastereoselektive DA-Reaktion auf der Grundlage der wegweisenden Arbeiten von Helmchen et al. (Schema 50).^[148] Cyclohexadien (**235**) wurde mit dem Dienophil **236**, das aus Acryloylchlorid und (*R*)-Pantolacton erhalten worden war, umgesetzt. Das erwartete *endo*-Addukt **237** wurde in 75% Ausbeute und mit hohem Diastereomerenüberschuss bis zu 97:3 isoliert. Diese Methode wurde auf



Schema 50. Verwendung eines (R)-Pantolacton-abgeleiteten Dienophils im kg-Maßstab in der Synthese von LY235959 bei Eli Lilly.^[147]

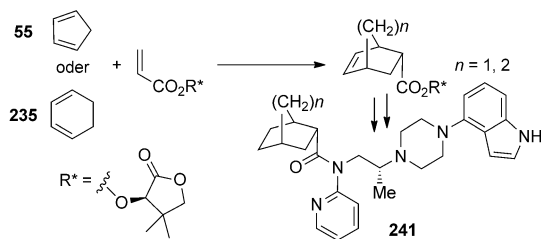
die Synthese von Naxifyllin (**240**; Schema 51) angewendet, einem Adenosin-Rezeptor-Agonisten, der bei Biogen Idec (ehemals Biogen) in der Phase II für die mögliche Behand-



Schema 51. kg-Synthese von Naxifyllin bei Biogen Idec.^[150]

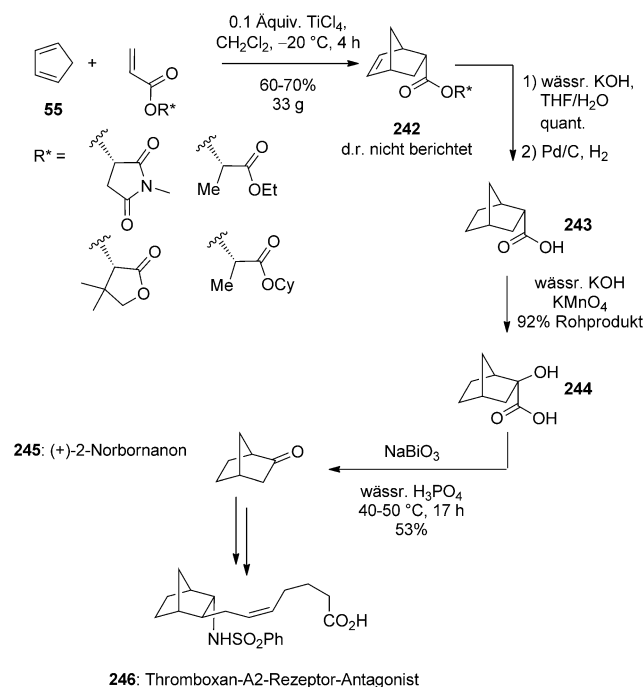
lung von Herzrhythmusstörungen klinisch untersucht wurde.^[148a,149] Die Reaktionsführung in größerem Maßstab unter Rückgewinnung des chiralen Auxiliars wurde beschrieben (Schema 51).^[150] Eine Patentanmeldung^[151] von Pfizer (ehemals Wyeth) beruht auf der Nutzung eines ähnlichen Verfahrens für die Synthese der Indolylderivate **241** als serotonerge Wirkstoffe, die Anwendung bei der Behandlung von Depression und Angstzuständen finden könnten (Schema 52).

Ein weiteres Beispiel für eine diastereoselektive DA-Reaktion unter Verwendung eines chiralen Auxiliars wurde



Schema 52. Synthese von **241** durch diastereoselektive DA-Reaktion.^[151]

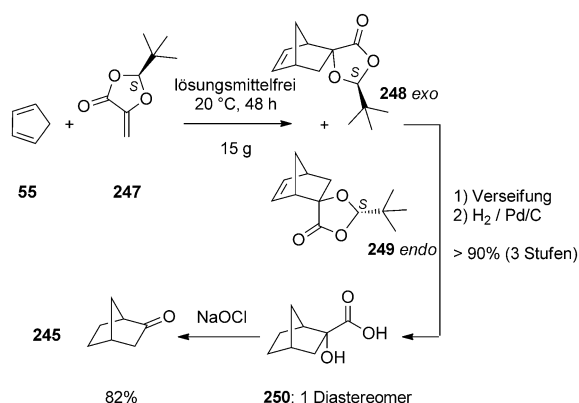
von Chisso beschrieben.^[152] Enantiomerenreines 2-Norbornanon (**245**) wurde als Zwischenverbindung für die Synthese des Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten **246** hergestellt.^[153] Verschiedene chirale Acrylate (als (S)-Pantolacton-, (S)-(-)-N-Methyl-2-hydroxysuccinimidester oder (S)-Alkylactat) wurden synthetisiert und unter Verwendung von TiCl₄ als Katalysator der Cycloaddition eingesetzt (Schema 53). Das



Schema 53. Synthese von (+)-2-Norbornanon zur Herstellung des Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten **246** bei Chisso.^[152]

endo-Cycloaddukt **242** wurde verseift und anschließend katalytisch hydriert. Die oxidative Decarboxylierung von **243** gelang mit Kaliumpermanganat und Natriumbismutat und führte nach Destillation zu **245** in einer Ausbeute von 29–34 % über fünf Reaktionsstufen.

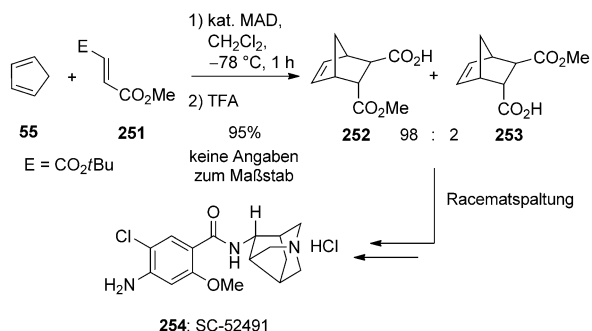
Angesichts der Nachteile des früheren Ansatzes (d. h. der Verwendung von Schwermetallen) wurde bei Kuraray ein alternativer, zur industriellen Herstellung besser geeigneter Syntheseweg entwickelt.^[154] Dieser beruht auf der Verwendung des chiralen 5-Methyldioxolan-4-ons **247** als Dienophil, das aus (S)-Milchsäure und Pivaldehyd nach einer Methode von Mattay et al. hergestellt wurde (Schema S8 der Hintergrundinformationen).^[155] Das aktivierte Dienophil **247** wurde mit Cyclopentadien (ohne Lösungsmittel, 20 °C) in einer Reaktion über 48 h zum erwarteten Spiro-Rohprodukt **248** umgesetzt (Schema 54).^[154] Die Enantio- und Diastereoselektivitäten wurden nicht angegeben. Bei Reaktionsführung in Benzol bei 55 °C unter Verwendung eines Überschusses an Cyclopentadien beobachteten Roush und Brown^[156] eine Diastereoselektivität von 94:6 (GC, 200-mg-Maßstab) zugunsten des gewünschten *exo*-Regioisomers **248**, das 99 % enantiomerenrein isoliert wurde. Diesem Syntheseweg folgend wurden mehrere Kilogramm 2-Norbornanon



Schema 54. Verwendung von 5-Methylenendioxolan-4-on **247** als Dienophil in der Synthese von (+)-2-Norbornanon (**245**).^[154,156]

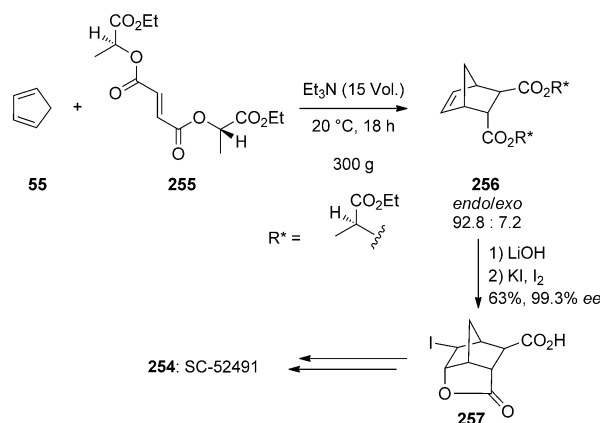
(**245**) hergestellt (Schema 54).^[157] In diesen Veröffentlichungen wurden keine Angaben zum Cracken oder zur Handhabung des Cyclopentadienmonomers geliefert.

Die Synthese von SC-52491 (**254**), einem wirksamen Serotonin-5-HT₄/5-HT₃-Antagonisten bei Magen-Darm-Erkrankungen, ist ein weiteres Anwendungsbeispiel für eine diastereoselektive DA-Reaktion in größerem Maßstab. Die Synthese des Wirkstoffs erfolgte ursprünglich bei Pfizer (ehemals Searle)^[158] unter Verwendung von Cyclopentadien und *tert*-Butylmethylfumarat (**251**) in CH₂Cl₂ in Gegenwart eines MAD-Katalysators von Yamamoto et al.^[159] und führte zur Bildung der racemischen Monosäure **252**. Zwar waren die Ausbeute (95 %) und die *endo/exo*-Selektivität (98:2) hoch, jedoch war bei diesem Prozess in einer späteren Synthesestufe eine Racematspaltung erforderlich (Schema 55). Eine asymmetrische DA-Reaktion wäre für eine Realisierung im Großmaßstab vorteilhafter.



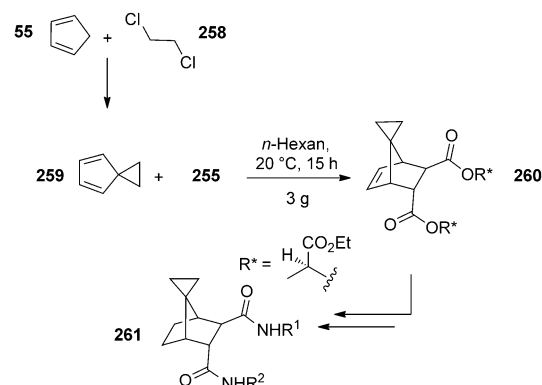
Schema 55. Katalytische DA-Reaktion in der Synthese von SC-52491 bei Pfizer.^[158]

In diesem Zusammenhang wurde der Ansatz von Helmchen et al.^[148b] unter Verwendung von Fumarsäurediethyl- (*S*)-lactat (**255**) als chirales Dienophil in Betracht gezogen (Schema 56). In der Größenordnung von 300 g wurde unter Verwendung von Et₃N als Ersatz für toxisches Tetrachlormethan das DA-Addukt **256** durch 18 h Rühren bei 20 °C mit hoher Diastereoselektivität und einem *endo/exo*-Verhältnis von 92.8 zu 7.2 gebildet.^[158] Nach Verseifung und Iodlactonisierung wurde die entsprechende kristalline Säure **257** in



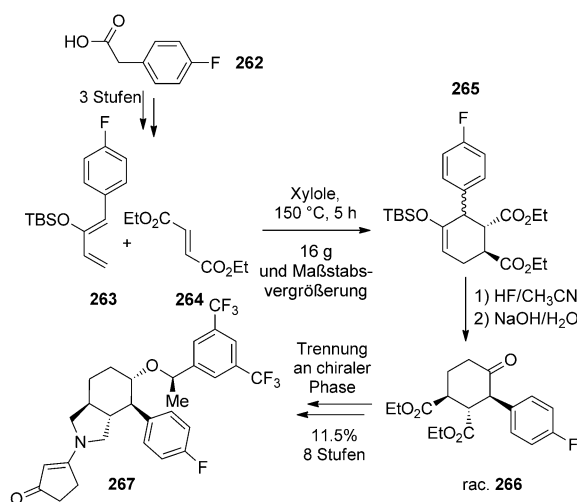
Schema 56. Großtechnische Synthese von SC-52491 bei Pfizer nach dem Ansatz von Helmchen et al.^[158]

63 % Ausbeute (über drei Stufen) mit ausgezeichneter Enantiomerenreinheit (> 99 % ee, HPLC) nach Rekristallisation erhalten. Bei Actelion^[160] wendete man diese Methode 2010 auf die diastereoselektive Synthese von FPR2-Rezeptor-Agonisten, den überbrückten Spiro[2.4]heptanderivaten (**261**), an, die aus Spiro[2.4]hepta-4,6-dien (**259**) erhalten wurden (Schema 57). Ähnliche Verbindungen wurden 2011 von Allergan beschrieben.^[161]



Schema 57. Synthese von überbrückten Spiro[2.4]heptanderivaten bei Actelion.^[160]

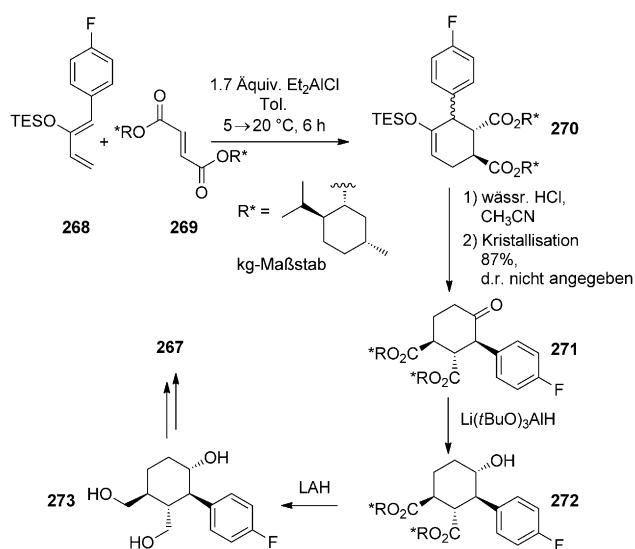
Kürzlich wurde Diethylfumarat als Dienophil bei Merck für die Herstellung des Tachykinin-Rezeptor-Antagonisten **267** verwendet.^[162] Dieser hat bessere Eigenschaften als Aprepitant, das 2003 von der FDA zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen infolge von Chemotherapie zugelassen wurde. In dieser Veröffentlichung wurde die Herstellung des benötigten Diens **263** über drei Stufen aus 4-Fluorphenylelessigsäure (**262**) beschrieben. Es wurde eine DA-Reaktion mit Diethylfumarat (**264**) in Xylol bei 150–160 °C über 5 h durchgeführt (das Verhältnis der Diastereomere wurde nicht angegeben). Die Mischung der erhaltenen Isomere wurde anschließend mit HF/CH₃CN behandelt und nachfolgend unter basischen Bedingungen (NaOH/Wasser) zum racemischen *trans,trans*-Keton **266** epimerisiert (Schema 58). Das gewünschte Enantiomer wurde durch chromatographi-



Schema 58. Bildung eines racemischen DA-Addukts in der Synthese von **267** bei Merck.^[162]

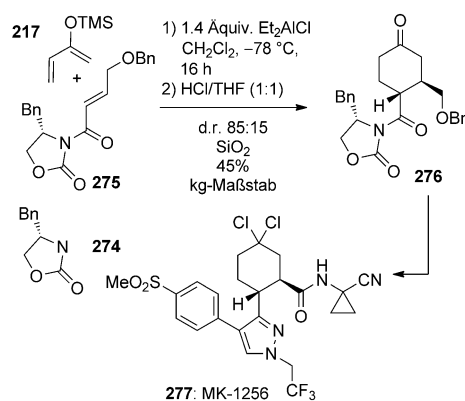
sche Trennung an chiraler Phase isoliert und anschließend zum pharmazeutischen Wirkstoff umgewandelt (17% Ausbeute ausgehend vom Dien **263**). Diese Reaktionssequenz, die für den 16-g-Maßstab beschrieben wurde, wurde laut dem Originalbeitrag auch in einem größeren Umfang durchgeführt.

In einem vergleichbaren Verfahrenspatent wurde ein Syntheseweg beschrieben, der auf der Verwendung von Di-(–)-menthylfumarat (**269**) als chiraalem Auxiliar und TES-geschütztem Dien **268** beruht.^[163] Diese Reaktanten eröffneten den direkten Zugang zum gewünschten diastereomeren Ketone **271** ohne die ursprünglich notwendige Enantiomerentrennung durch HPLC an chiraler Phase. Die DA-Reaktion wurde nur im g-Maßstab ausführlich beschrieben (Schema 59). Die Tatsache, dass die nachfolgenden Reaktionsstufen im kg-Maßstab beschrieben wurden, lässt jedoch annehmen, dass diese DA-Reaktion weiter im Maßstab vergrößert wurde.^[162]



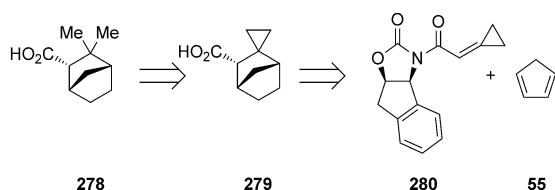
Schema 59. Auxiliarbasierte Synthese von **267** bei Merck.^[163]

2-Trimethylsilyloxybutadien **217** wurde für die Synthese von MK-1256 (**277**) eingesetzt,^[164] einem Cathepsin-K-Inhibitor in der klinischen Prüfung für die Behandlung von Osteoporose. Die 19-stufige Synthese von 2 kg pharmazeutischen Wirkstoffes, die auch eine mit einem Evans-Auxiliar kontrollierte DA-Reaktion^[165] in der Größenordnung von 70 kg enthält, wurde 2009 von Merck/DSM beschrieben.^[166] Dies ist ein seltenes Beispiel der Maßstabsvergrößerung eines Lewis-Säure-katalysierten diastereoselektiven Prozesses mit einem hochfunktionalisierten Dienophil. Oxazolidinon-Auxiliare^[167] (wie **274**) ermöglichen wegen ihrer moderaten Kosten, ihrer kommerziellen Verfügbarkeit in beiden enantiomeren Formen und ihrer praktischen Rückgewinnbarkeit nach Abspaltung vom Substrat die Herstellung größerer Produktmengen. Das chirale Dienophil **275** wurde über drei Reaktionsstufen aus dem käuflichen (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinon erhalten. Anstelle der Zugabe eines Überschusses (3.5 Äquivalente) an Dien **217** zu einer Lösung der Lewis-Säure und des Dienophils in CH_2Cl_2 /Toluol bei -78°C (wie beim ursprünglichen Verfahren aus der medizinischen Chemie) wurde in der Pilotanlage eine Lösung des Diens und des Dienophils bei -50°C mit einer Lösung von Et_2AlCl versetzt. Diese Vorgehensweise ermöglichte es, die Reaktion bei einer höheren Temperatur von -50°C auszuführen (was bei der großtechnischen Produktion aus Kostengründen erstrebenswert ist) und die eingesetzte Menge an Dien auf zwei Äquivalente zu verringern. Nach saurer Hydrolyse des intermediären silylierten Cycloaddukts und anschließender Aufarbeitung konnte auf eine Filtrierung durch Kieselgel bei dieser Größenordnung nicht verzichtet werden, um das Keton **276** zu isolieren, da polymere Nebenprodukte entstanden waren, die nicht durch einfache Kristallisation abgetrennt werden konnten. Die Ausbeute bei diesem Maßstab (45%) war erfreulicherweise identisch mit jener der Reaktion im 350-g-Maßstab (Schema 60).



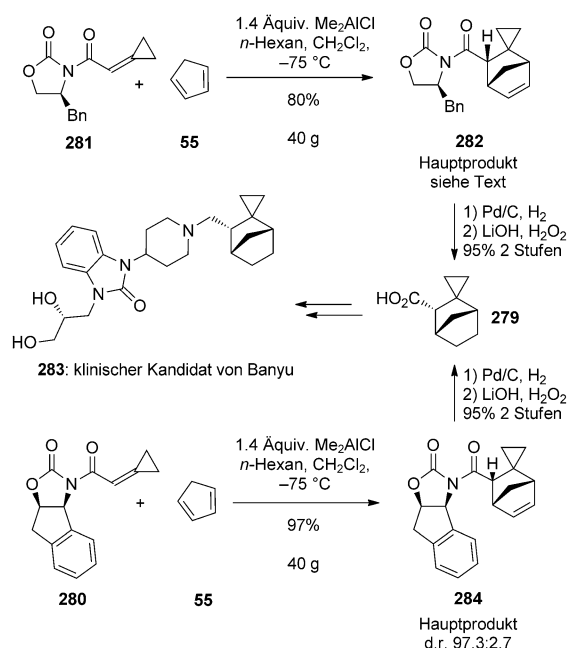
Schema 60. DA-Reaktion im 70-kg-Maßstab bei der Synthese von MK-1256.^[166]

Eine weitere Anwendung eines chiralen Evans-Auxiliars in einer diastereoselektiven DA-Reaktion in größerem Maßstab wurde von der Merck-Process-Research-Gruppe veröffentlicht,^[168] und zwar für die Produktion der *gem*-Dimethylnorbornylcarbonsäure **278** (Schema 61).



Schema 61. Synthese einer Norbornylcarbonsäure bei Merck.^[168]

Das enantiomerenreine Imid-Dienophil **281** wurde zuerst mit Cyclopentadien (**55**) unter Verwendung von Me_2AlCl als Katalysator nach einer ähnlichen Vorschrift wie der 70-kg-DA-Reaktion für die Synthese von MK-1256 (siehe Schema 60) umgesetzt (Schema 62). Eine Mischung aus dem



Schema 62. Einsatz von **279** in großem Umfang bei Merck.^[168]

Dienophil und 1.6 Äquivalenten Cyclopentadien wurde bei -75°C mit 1.4 Äquivalenten Me_2AlCl (als 1M Lösung in n -Hexan) versetzt. Dabei wurden vier Diastereomere in einem Verhältnis von 91:1.9:6.6:0.5 in einer Gesamtausbeute von 97% gebildet. Die Hauptverbindung (**282**, *endo*-Addukt) wurde mit d.r. > 99:1 nach Umkristallisation aus n -Heptan in 80% Ausbeute isoliert. Auf Basis entsprechender Erfahrungen bei Merck^[169] wurde angenommen, dass die Verwendung von chiralen, aus Aminoindanol gebildeten Auxiliaren eine bessere Stereokontrolle ermöglichen würde, als für das Evans-Oxazolidinon beobachtet wurde. Tatsächlich wurden bei der Reaktion von Cyclopentadien mit einem derart konformativ gespannten Imid-Dienophil (**280**)^[170] in Gegenwart von Me_2AlCl nur zwei Diastereomere erhalten, wobei das erwartete (**284**) als Hauptisomer in einem günstigeren Verhältnis von 97.3:2.7 gebildet wurde. Das entstandene Cycloaddukt wurde hydriert und das chirale Auxiliar durch Umsetzung mit 30-proz. H_2O_2 und LiOH freigesetzt, wonach die erwartete Cyclopropylnorbornylcarbonsäure **279** in

> 90% Ausbeute über drei Reaktionsstufen erhalten wurde (Schema 62).

Das hier beschriebene Verfahren ist effizient und praktisch und ermöglicht die Herstellung der Zielverbindung mit hoher Selektivität und Reinheit. Zwar wurde die Reaktion im experimentellen Teil nur im 50-g-Maßstab beschrieben, jedoch dürfte eine Reaktionsführung in größerem Umfang ebenfalls erfolgreich sein. Chemiker von Banyu veröffentlichten 2009 die Struktur des klinischen Kandidaten **283** als Opioid-Rezeptor-Antagonist (Schema 62).^[171] Sie gaben an, dass die Norbornyleinheit des Moleküls nach der DA-basierten Methode von Merck aufgebaut worden war. Daher können wir annehmen, dass die DA-Sequenz zur Herstellung des für die klinische Untersuchung benötigten Wirkstoffs im Großmaßstab durchgeführt wurde. Die Umsetzung dieses sehr diastereoselektiven Prozesses ist eine elegante Verbesserung des ersten Ansatzes,^[172] bei dem ausgehend von 2-Norbornanon eine racemische Produktmischung gebildet wurde, die durch HPLC an chiraler Phase aufgetrennt werden musste. Die niedrige Reaktionstemperatur der Cycloaddition (-75 – -20°C) ist kennzeichnend für diese Beispiele einer stereoselektiven DA-Reaktionen zwischen einem Dienophil,^[173] das mit einem chiralen Auxiliar funktionalisiert ist, sowie Cyclopentadien oder einem silylierten Dien.

2.8. Intramolekulare DA-Reaktionen

Die intramolekulare DA-Reaktion ist eine wertvolle – und manchmal die einzige – Methode für den selektiven Aufbau komplexer Strukturen. Mit dem Ziel einer großtechnischen Synthese konzentriert sich bei einer gegebenen, effizienten Cycloaddition die Verfahrensforschung auf die Suche nach einem skalierbaren Verfahren zur Herstellung der komplexen Cyclisierungsvorstufen. Die nachfolgend beschriebenen Fälle veranschaulichen die erfolgreiche Umsetzung dieses eleganten Konzepts in der industriellen Praxis.

Die Produktion von SCH-530348 (**286**) ist eines der wenigen Beispiele für eine intramolekulare DA-Cycloaddition,^[7d,e] die im Umfang von mehreren hundert Kilogramm durchgeführt wurde.^[174] SCH-530348 ist ein Antagonist des Protease-aktivierten Thrombin-Rezeptors (PAR-1) und wird gegenwärtig bei Merck/Schering-Plough in der Phase III auf die orale Prävention von arterieller Thrombose klinisch untersucht.^[175] Dieser klinische Kandidat ist ein synthetisches Analogon von Himbacin (**285**), einem Naturstoff, der für seine Aktivität als Muskarin-Rezeptor-Antagonist bekannt ist (Abbildung 7).^[176]

Auf einem ähnlichen Ansatz basierend, wie er für Himbacin und dessen Analoga entwickelt wurde, enthielt die Synthese von SCH-530348 eine hochdiastereoselektive intramolekulare DA-Reaktion von **287**, das auf einfache Weise aus 3-Bromcyclohex-2-enon^[173] hergestellt worden war (Schema S9 der Hintergrundinformationen). Das tetracyclische Zwischenprodukt **288** wurde überwiegend in der *exo*-Form gebildet. Das Kohlenstoffzentrum in α -Position zur Lactoncarbonylgruppe wurde im Anschluss durch Umsetzen mit DBU *in situ* unter Bildung von **289** epimerisiert (Schema 63).^[177]

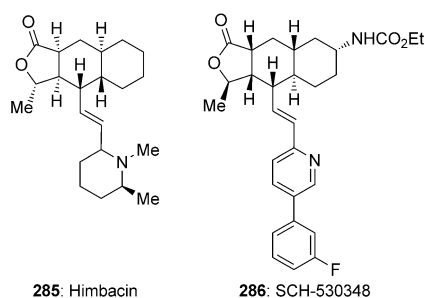
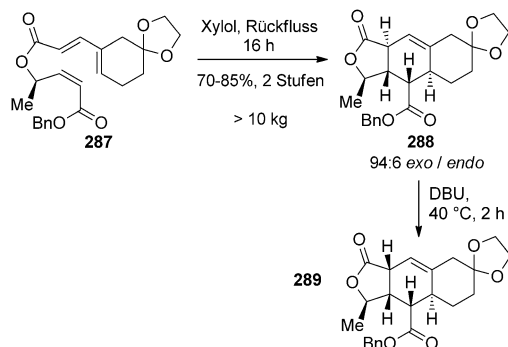


Abbildung 7. Strukturen von Himbacin und seinem Analogon SCH-530348.

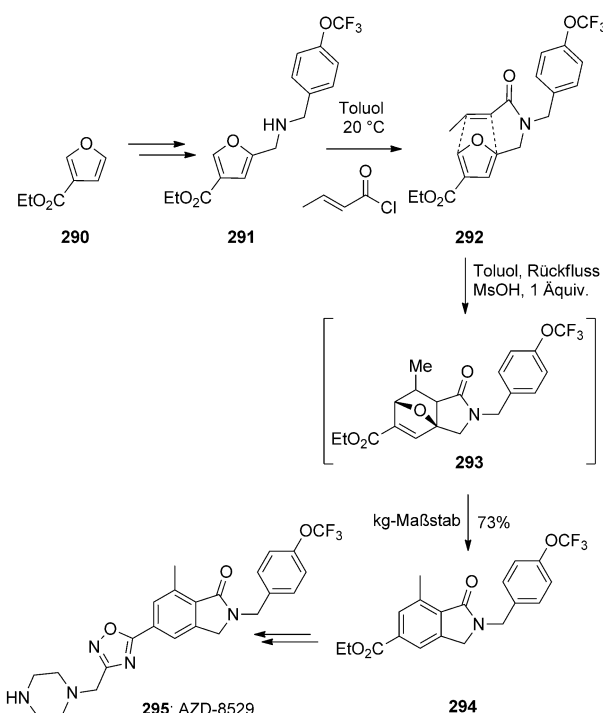


Schema 63. Intramolekulare DA-Reaktion in der Synthese von SCH-530348 bei Schering-Plough.^[177]

AZD-8529 (**295**) wurde bei Astra Zeneca in der Phase II für die Behandlung von Schizophrenie klinisch getestet, doch seine Weiterentwicklung wurde 2011 abgebrochen. Aus den verschiedenen, für die Durchführung in größerem Maßstab erprobten Ansätzen^[178] wurde schließlich ein intramolekularer DA-Ansatz zur Herstellung der Schlüsselverbindung **294** in kg-Mengen unter Verwendung von kostengünstigen Ausgangsstoffen ausgewählt. Nach einer Strategie, die an die industrielle Synthese von Vitamin B₆ erinnert (Schema 5), wurde das sekundäre Amin **291** mit Crotonsäurechlorid acyliert. Das Zwischenprodukt wurde anschließend unter Rückfluss erhitzt, was die Cyclisierung auslöste, worauf nach Aromatisierung das Produkt **294** erhalten wurde (Schema 64). Es wurde ein einziges Isomer generiert, und im Unterschied zu früheren Routen waren keine kryogenen Reaktionsbedingungen erforderlich.^[178b]

Eine Aufgabe der Prozessforschung und -entwicklung ist die Suche nach alternativen Methoden zur Herstellung der Zielverbindungen. Wie bereits geschildert, mögen einige Ansätze weiterverfolgt und letztlich zu den Produktionsrouten der Wahl werden, während sich andere in größerem Maßstab aus technischen und ökonomischen Gründen als weniger wettbewerbsfähig erweisen, wie im folgenden Beispiel erläutert werden soll.

Escitalopram (**303**; Lundbeck, Forest) wurde 2002 von der FDA zur Behandlung von Erwachsenen mit schweren Depressionszuständen zugelassen. Beim Wirkstoff handelt es sich um das *S*-Enantiomer von Citalopram, das seit 1989 von Lundbeck vertrieben wird. Ein innovativer Ansatz für die



Schema 64. Synthese von AZD-8529 im kg-Maßstab über eine intramolekulare DA-Reaktion.^[178a, b]

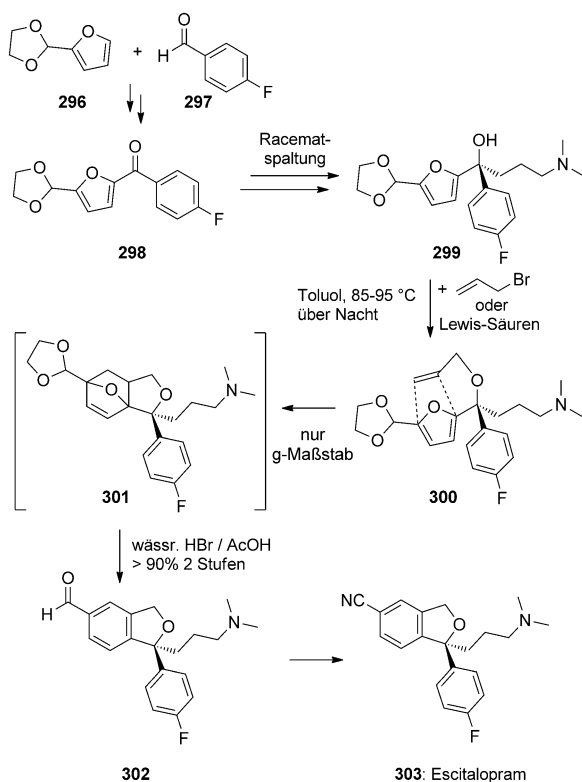
Synthese von Escitalopram umfasst die intramolekulare DA-Reaktion von **300** zu **301** (Schema 65).^[179] Bei dieser alternativen Route, die bisher nur im g-Maßstab durchgeführt wurde, werden allerdings gefährliche Chemikalien (Kaliumhydrid) oder teure Substanzen (stöchiometrische Mengen an [18]Krone-6) eingesetzt, weswegen sie für die industrielle Produktion weniger geeignet ist.^[180]

Es wurden auch andere Beispiele für DA-Reaktionen in größerem Maßstab im Bereich der Wirkstoffsynthese beschrieben. Wegen ihrer industriellen Bedeutung werden sie im folgenden Abschnitt erläutert.

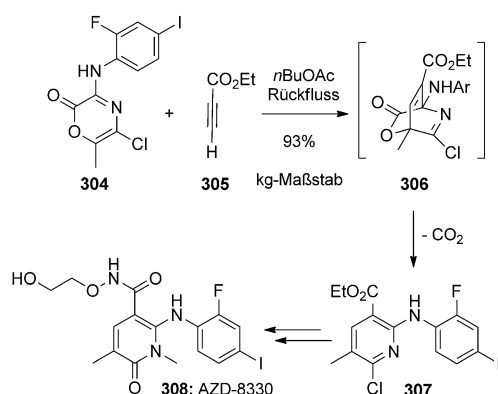
2.9. Andere DA-basierte kg-Synthesen von Wirkstoffen

In zwei Beispielen wurden großtechnisch Propiolsäurederivate als Dienophile eingesetzt, die nach Abspaltung von Kohlendioxid den Zugang zu neuen Gerüststrukturen ermöglichten. Die Freisetzung der gasförmigen Nebenprodukte ist im Produktionsmaßstab ein Sicherheitsrisiko, das bereits im frühen Entwicklungsstadium durch entsprechendes Design des Reaktionsgefäßes und der Entlüftungsleitungen berücksichtigt werden muss.

AZD-8330 (**308**; Astra Zeneca) wird gegenwärtig in der Phase I als Krebsmittel klinisch untersucht. Der zentrale, substituierte N-Heterocyclus wurde in effizienter Weise über eine Reaktionssequenz aufgebaut, an der eine DA-Cycloaddition des unsymmetrischen Azidiens **304** mit Ethylpropiolat (**305**) und eine anschließende CO₂-Abspaltung unter Bildung von **307** beteiligt waren, was unter Verwendung von leicht zugänglichen Ausgangsstoffen eine hohe Stereokontrolle ermöglichte (Schema 66).^[178b] Dieser Ansatz wurde als



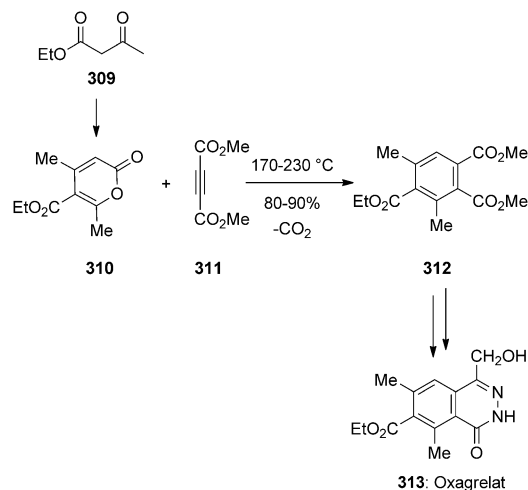
Schema 65. Route zu Escitalopram über eine intramolekulare DA-Reaktion.^[179]



Schema 66. Synthese von AZD-8330 im kg-Maßstab bei Astra Zeneca.^[178b]

geeignet für die Produktion dieses Wirkstoffs im kommerziellen Maßstab eingestuft.^[181]

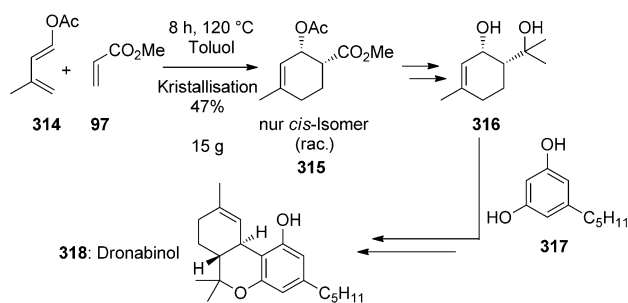
Die Synthese von Oxagrelat (**313**), einem für die Behandlung von Thrombose geprüften Phosphodiesterase-Inhibitor, wurde 1975 beschrieben.^[182] Die Sequenz beginnt mit der Cycloaddition des 2-Oxo-2H-pyrans **310** und des Alkins **311** nach Alder und Rickert (Schema 67).^[183] Der Wirkstoff wurde bei Banyu in der Phase III für die Behandlung zerebraler Gefäßerkrankungen und diabetischer Retinopathie untersucht, allerdings wurde seine Entwicklung 1985 gestoppt.



Schema 67. Synthese von Oxagrelat nach Ziegler bei Banyu.^[183b]

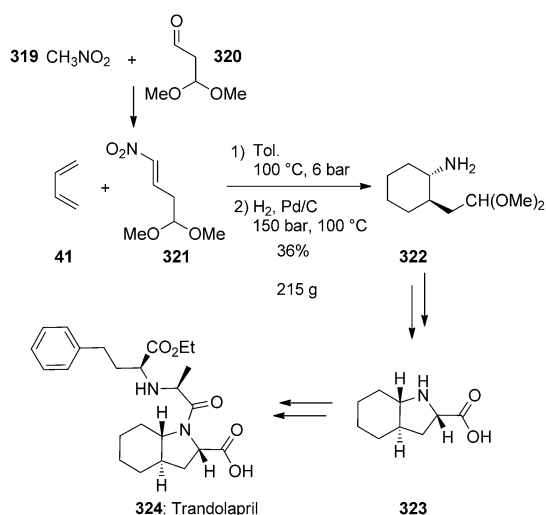
Eine weitere Gruppe von DA-Reaktionen beruht auf der Verwendung von 1,3-Butadienderivaten, vom einfachen Butadien bis hin zu 2-Alkyl- oder 2-Silylethern. Zwei Beispiele unter Verwendung von Cyclohexadienderivaten sollen hier erläutert werden.

Dronabinol (**318**) ist der psychoaktive Hauptbestandteil der Cannabispflanze. Der Wirkstoff wurde zuerst 1986 für die Behandlung von Übelkeit bei der Chemotherapie eingeführt. Das Monoterpen **316**, das zuvor industriell über einen Prozess ohne DA-Reaktion hergestellt wurde, ist ein entscheidender Ausgangsstoff für die Produktion von Dronabinol.^[184] Die Chemiker bei Alphora Research entwickelten 2006 für die Herstellung von **316** eine Route, die vom Dien **314** und Methylacrylat (**97**) ausgeht (Schema 68).^[185]



Schema 68. Synthese von Dronabinol über eine DA-Reaktion.^[184–185]

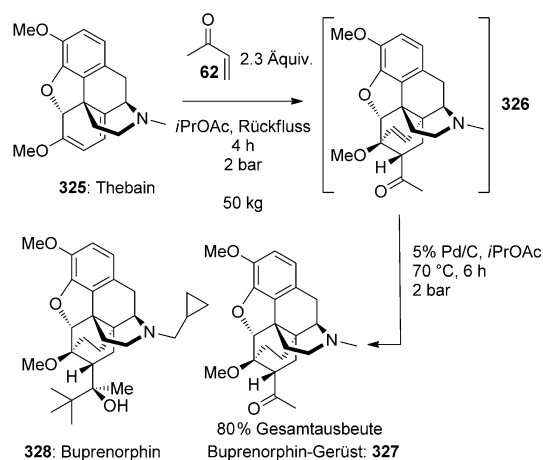
Trandolapril (**324**) wurde 1993 von Abbott für die Behandlung von Bluthochdruck eingeführt. Die DA-Reaktion von Butadien (**41**) mit (*E*)-4,4-Dimethoxy-1-nitrobut-1-en (**321**) wurde in der Größenordnung von 215 g beschrieben (Schema 69).^[186] Da bei dieser Route jedoch toxisches und stoßempfindliches Nitromethan verwendet wird, sind für die Durchführung Spezialisten mit besonderer Sicherheitsausrüstung unerlässlich, wodurch eine Maßstabsvergrößerung in einer konventionellen Pilotanlage nicht gut machbar zu sein scheint.^[187]



Scheme 69. Synthese von Trandolapril aus Butadien und (E)-4,4-Dimethoxy-1-nitrobut-1-en.^[186]

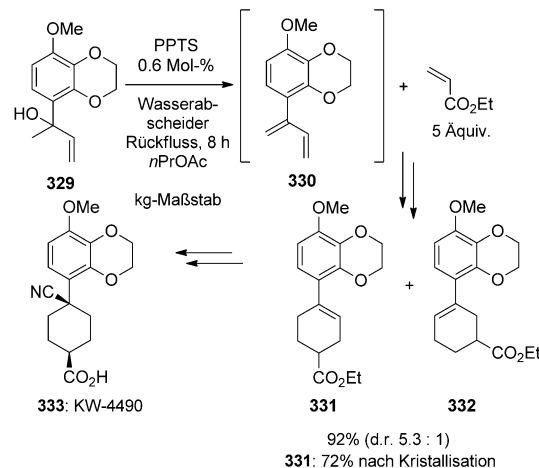
Forscher von Mallinckrodt beschrieben 2010 in einem Patent eine Eintopfreaktionssequenz (DA-Cycloaddition, dann Hydrierung), die ausgehend von Thebain (325) und Methylvinylketon (62) zu Buprenorphin (328) führt, das seit 1978 zur Behandlung von Opioidabhängigkeit eingesetzt wird.^[188] Mit einer solchen Strategie als Abwandlung herkömmlicher Prozesse wurde die Exposition gegenüber toxischem Methylvinylketon minimiert. Auch wenn das Verhältnis der in dieser Reaktionssequenz gebildeten Isomere oder Nebenprodukte nicht angegeben wurde, wurde berichtet, dass die Qualität des nach Kristallisation erhaltenen Produkts ausreichend (es wurden keine Epimere nachgewiesen) für die nächsten Stufen war (Schema 70). Etorphin, ein strukturell verwandtes Analgetikum, wurde nach einer ähnlichen Strategie hergestellt.^[189]

KW-4490 (333), ein PDE4-Inhibitor, wurde 2002 von Kyowa Hakko Kirin für die Behandlung von Asthma klinisch untersucht.^[190] Die niedrige Ausbeute und schlechte Reproduzierbarkeit des Ansatzes der ersten Generation und die



Scheme 70. Industrielle Herstellung des Buprenorphin-Gerüsts aus Thebain durch DA-Reaktion.^[188]

erforderliche Isolierung der gewünschten Verbindung durch Säulenchromatographie machte die Suche nach einer alternativen Route notwendig (Schema S10 der Hintergrundinformationen). Es wurde ein neuer Prozess entwickelt, der auf einer DA-Cycloaddition beruhte und sich als ausreichend robust für die Produktion von kg-Mengen der Wirksubstanz erwies (Schema 71).^[190] Das für den Aufbau des Cyclo-

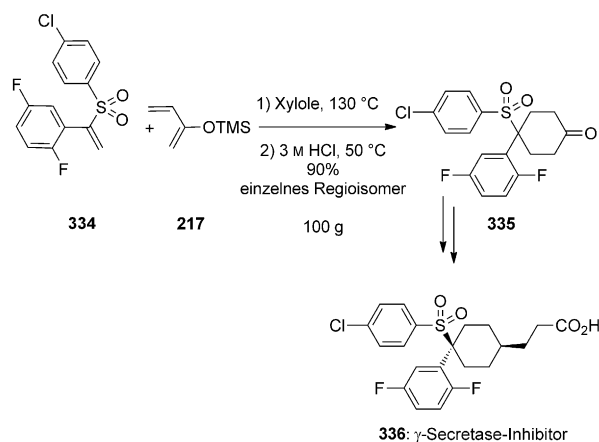


Scheme 71. KW-4490-Synthese der 2. Generation.^[190]

hexenrings in KW-4490 benötigte, instabile 2-Aryl-1,3-buta-dien **330** wurde in situ durch Dehydratisierung des Benzylvinylalkohols **329** in Gegenwart katalytischer Mengen an PPTS unter DA-Reaktionsbedingungen erzeugt und mit Ethylacrylat als Dienophil weiter umgesetzt. Es wurden fünf Äquivalente des Dienophils bei 100 °C eingesetzt, und das gewünschte Addukt wurde mit einer Regioselektivität von 5.3:1 (**331/332**) erhalten. Die Autoren machten keine Angaben zur möglichen Bildung von polymeren Nebenprodukten in Gegenwart eines Überschusses an Acrylat. Diese Eintopfsequenz aus Dehydratisierung und DA-Reaktion (72 % Ausbeute nach der Isolierung des Hauptisomers durch Kristallisation) erwies sich gegenüber anderen Strategien, die auf Lithierung oder Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung beruhen, als vorteilhaft, da keine Tieftemperaturbedingungen oder säulenchromatographischen Reinigungsschritte notwendig waren. Es ist unseres Wissens eher ungewöhnlich, dass eine DA-Reaktionssequenz neu eingeführt wurde, um eine bestehende Route für die Produktion in größerem Maßstab zu optimieren, und macht dieses Beispiel in diesem Aufsatz einzigartig. Im Fall von Vareniclin (**157**; Schema 33), Torcetrapib (**234**; Schema 49) oder Escitalopram (**303**; Schema 65) wurde der DA-Ansatz für die kommerzielle Synthese schließlich aufgegeben.

Eine andere Forschungsgruppe bei Merck berichtete über die Synthese des γ -Sekretase-Inhibitors **336** für eine mögliche Behandlung der Alzheimer-Krankheit; bei diesem Verfahren ermöglichte eine DA-Reaktion die Herstellung mehrerer Kilogramm an Produkt.^[191] 2-Trimethylsilyloxybutadien (**217**),^[192] das aus Methylvinylketon erhalten wurde, reagierte mit dem Vinylsulfon **334**, das aus handelsüblichem 2,5-Difluorbenzylbromid und 4-Chlorthiophenol hergestellt worden

war (Schema S11 der Hintergrundinformationen beschreibt die Synthese).^[193] Die DA-Reaktion erfolgte in Xylol bei 130 °C über 16 h und lieferte das gewünschte Cycloaddukt in 90 % Ausbeute an isoliertem Produkt nach Kristallisation eines einzigen Regioisomers (**335**; Schema 72).



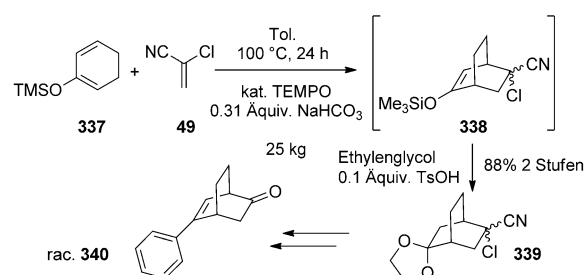
Schema 72. Synthese eines γ -Sekretase-Inhibitors bei Merck unter Verwendung von 2-Trimethylsilyloxybutadien.^[191]

Nicht umgesetztes Dien wurde durch Destillation vor der sauren Hydrolyse des Cycloaddukts abgetrennt, wodurch die Bildung von Polymeren durch Zersetzung des Dienreaktanten verringert wurde. Es wurde darauf hingewiesen, dass diese Reaktion unter streng wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden muss und ein Überschuss an Dien (2 Äquivalente) zur vollständigen Umsetzung innerhalb von 16 h erforderlich ist. Die thermischen Sicherheitsrisiken dieser Reaktion wurden nicht diskutiert. Die Tatsache, dass kg-Mengen hergestellt wurden, kann aus der experimentellen Beschreibung der nachfolgenden Schritte abgeleitet werden, die die kg-Angaben enthält.

In einem DA-Ansatz, der kürzlich bei Actelion entwickelt wurde, wird ein silyliertes Dien **337** eingesetzt, das ähnlich zu **217** ist und sich von 2-Cyclohexenon ableitet.^[194] Es wurden große Mengen der Zwischenverbindung **340** benötigt.^[195] Der erste praktische Ansatz beruhte auf α -Acetoxyacrylnitril als Dienophil und **337** als Dien. Auf diese Weise wurden schnell kg-Mengen der Zielverbindung zugänglich. Aus Sicherheitsgründen^[196] wurde eine alternative Route unter Verwendung von α -Chloracrylnitril als Dienophil entwickelt (Schema 73). Es wurden 450 kg **338** und 180 kg **340** in einer akzeptablen Qualität für die Folgechemie hergestellt, ohne dass die öligen Produkte durch Chromatographie oder Destillation gereinigt werden mussten.

3. Agrochemikalien

Die agrochemische Industrie und die pharmazeutische Industrie haben das gemeinsame Ziel, chemische Prozesse für die kommerziell durchführbare Produktion aktiver Substanzen zu optimieren. Doch zeigt sich bei der Herstellung von Agrochemikalien, dass die Senkung der Produktionskosten in



Schema 73. Verwendung von **49** in der kg-Synthese von **340** bei Actelion.^[194]

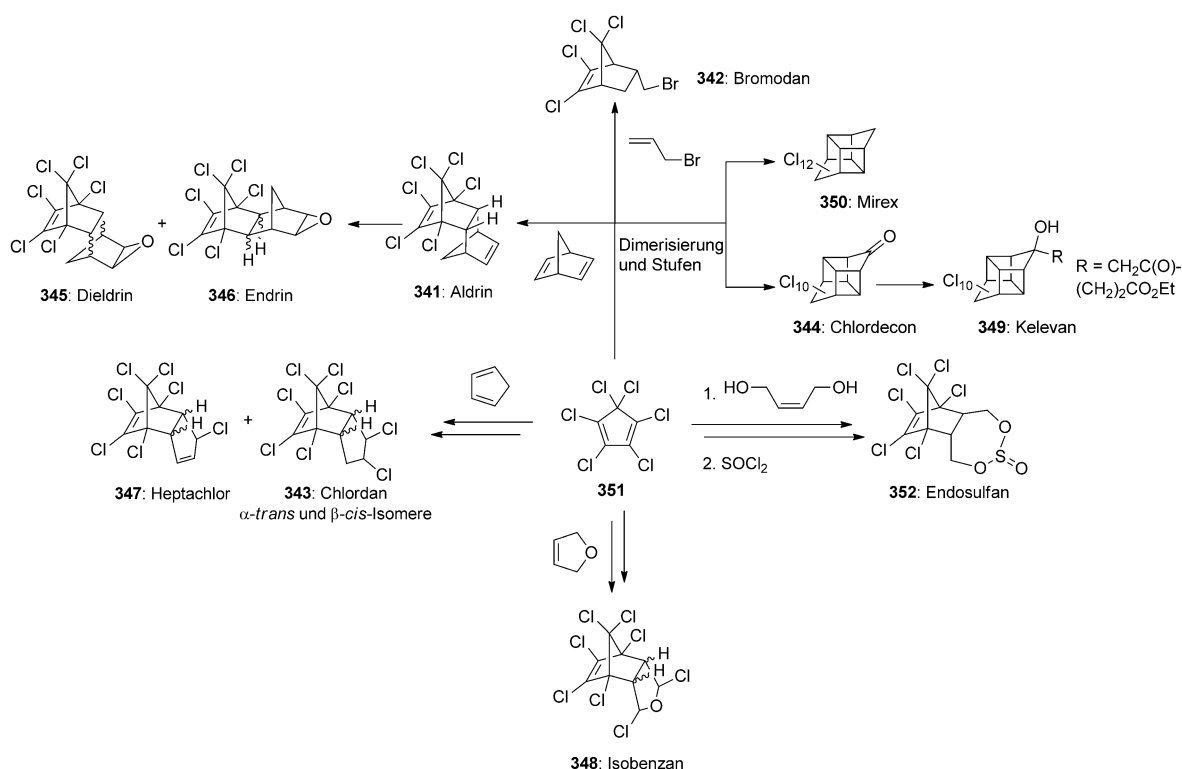
Anbetracht der jährlich hergestellten Mengen, des unterschiedlichen Markts und der besonderen Kostenstruktur von größerer Bedeutung ist. Es hat sich gezeigt, dass die DA-Reaktion in einem frühen Abschnitt der Synthesesequenz auch auf diesem Gebiet industriell konkurrenzfähig ist, wie in diesem Abschnitt erläutert werden soll.

Aldrin (**341**), Bromodan (**342**), Chlordan (**343**), Chlordcon (**344**), Dieldrin (**345**), Endrin (**346**), Heptachlor (**347**), Isobenzan (**348**), Kelevan (**349**) und Mirex (**350**) sind Insektizide, die aus Hexachlorcyclopentadien (**351**) über eine DA-Cycloaddition hergestellt werden (Schema 74).^[197] Die Anwendung dieser Verbindungen war in den 1950er bis 1970er Jahren weit verbreitet. Es wurden mehrere Hunderttausend Tonnen produziert, bis bekannt wurde, dass sie persistente organische Schadstoffe sind, woraufhin sie verboten wurden. Endosulfan^[198] (**352**), das von BayerCropScience (ehemals Hoechst) eingeführt wurde, nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation weltweit in einer Menge von etwa 10000 t/Jahr eingesetzt.^[199] Wegen seiner Sulfitesterbindungen ist Endosulfan im Unterschied zu den obigen Organochlorinsektiziden biologisch abbaubar. Vermutlich wurde aus diesem Grund die Gefährlichkeit dieses Organochlorinsektizids erst 2001 erkannt.

MGK-24 (**353**) und Captan (**354**) sind zwei weitere Beispiele für Agrochemikalien, die über eine DA-Reaktion hergestellt wurden. MGK-24 ist ein Bestandteil von Pyrethroid-Pestiziden, der deren Aktivität verbessert (Abbildung 8). Dieses *N*-Octylbicycloheptendicarboximid wurde durch Umsetzen des Maleinsäureanhydrid-Cyclopentadien-Addukts mit 2-Ethylhexylamin in Toluol unter Abtrennung von Wasser durch azeotrope Destillation hergestellt.^[200] Captan, ein Pflanzenwachstumsregulator, wurde durch Reaktion von Butadien mit Maleinsäureanhydrid und nachfolgende Umsetzung mit Ammoniak und Perchlormercaptan synthetisiert.^[201]

Chlorcholin (**361**), auch als Cycocel bekannt, ist ein weit verbreiteter synthetischer Pflanzenwachstumsregulator von BASF, und es sind zwei industrielle Synthesen eines Wirkstoffanalogons **358** bekannt, die auf einer DA-Reaktion beruhen (Schema 75).^[202]

Resmethrin (**367**) ist ein zugelassenes Insektizid mit Chrysanthemat-Struktur. Die Furan-Kernstruktur wurde bei der BASF^[8,203] industriell über eine Cycloadditions-Cycloreversions-Sequenz (analog zur Synthese von Vitamin B₆ im Schema 5) mit dem Benzylmethyloxazol **362** und Propargylacetat (**363**) bei erhöhter Temperatur (200 °C) mit anschlie-



Schema 74. Insektizide, die aus Hexachlorcyclopentadien (**351**) synthetisiert werden.

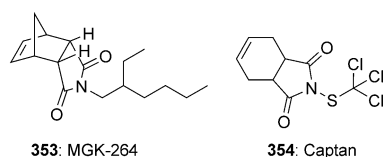
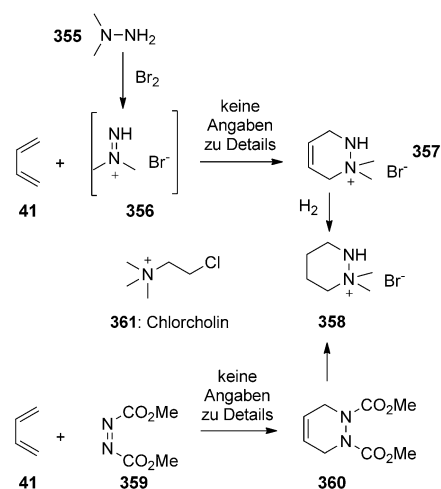


Abbildung 8. Chemische Strukturen von MGK-264 und Captan, die durch DA-Reaktion hergestellt wurden.

Bender Umesterung synthetisiert (Schema 76).^[204] Alternativ dazu ermöglichte die direkte Reaktion mit einem funktionalisierten Alkinsubstrat **368** die direkte Isolierung der Zielverbindung nach Destillation.

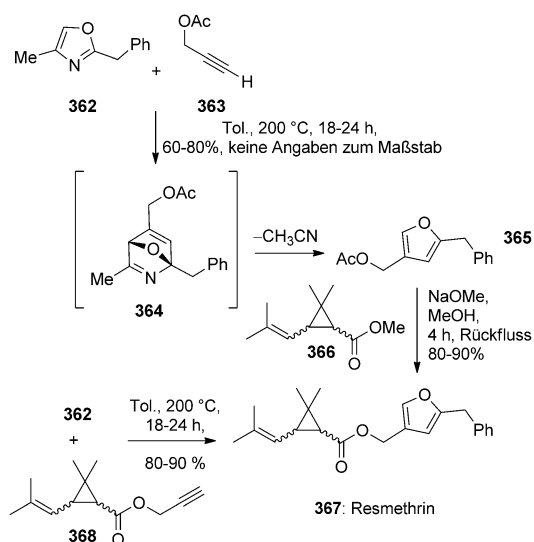
Das Getreidefungizid Bixafen (**373**; BayerCropScience) wurde 2010 in Großbritannien als Succinat-Dehydrogenase-Inhibitor eingeführt. Das Biphenylsystem im Bixafen konnte über eine Cycloadditions-Cycloreversions-Sequenz mit 3,4-Dichlorthiophen-1,1-dioxid (**370**) und dem Phenylacetylen **371** aufgebaut werden (Schema 77).^[205] Das langsame Versetzen einer Lösung von **371** mit dem Dien **370** bei 130 °C minimierte die Dimerbildung. **370** wurde durch Reaktion von Schwefeldioxid mit Butadien nach einer ursprünglich bei Shell entwickelten Vorschrift^[206] sowie anschließende Chlorierung und HCl-Eliminierung erhalten (Schema S12 der Hintergrundinformationen).^[207] Ein alternativer Ansatz wurde entwickelt, der auf der Suzuki-Kupplung desaktivierter aromatischer Ringe beruht.^[208] Beide Synthesewege sind für eine großtechnische Produktion geeignet, allerdings ist die letztlich genutzte Herstellungsrouten für Bixafen bis heute geheim. Die beiden Beispiele aus den Schemata 76 und 77



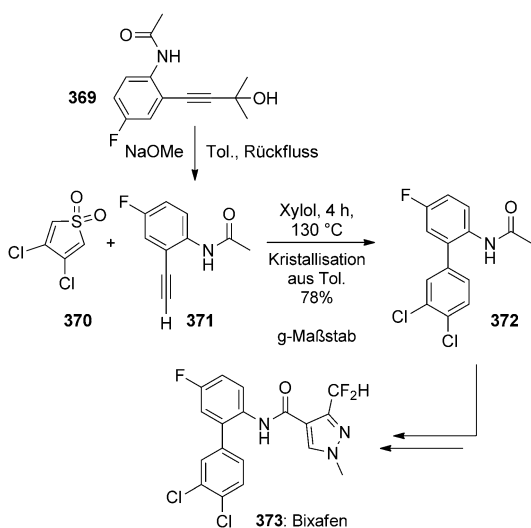
Schema 75. Herstellung von **358** durch DA-Reaktion bei der BASF.^[202]

machen deutlich, dass wegen der geringen Reaktivität von elektronenarmen Dienen und von Phenylacetylen hohe Temperaturen angewendet werden müssen.

Isopyrazam (**374**) wurde 2010 in Großbritannien als neues Getreidefungizid von Syngenta angemeldet (Abbildung 9) und wird als Mischung aus *syn*- und *anti*-Diastereomeren vertrieben. Dieser Wirkstoff wurde aus einer Reihe von Wirkstoffen ausgewählt, die zur Klasse der (Difluormethyl)pyrazol-Verbindungen gehören.^[209] Ihre Synthese beruht auf der DA-Reaktion von 3-Nitro-1,2-didehydrobenzol (**376**), das aus 6-Nitroanthranilsäure (**375**) durch aprotische Diazo-



Schema 76. Großtechnische Herstellung von Resmethrin über eine Cycloadditions-Cycloreversions-Sequenz.^[203,204]



Schema 77. Herstellung von Bixafen über eine Tandem-Cycloaddition-Cycloreversion bei Bayer CropScience.^[205a]

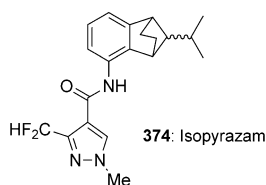
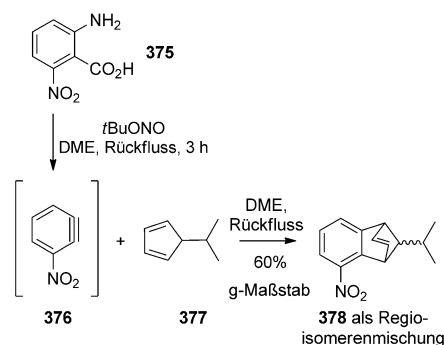


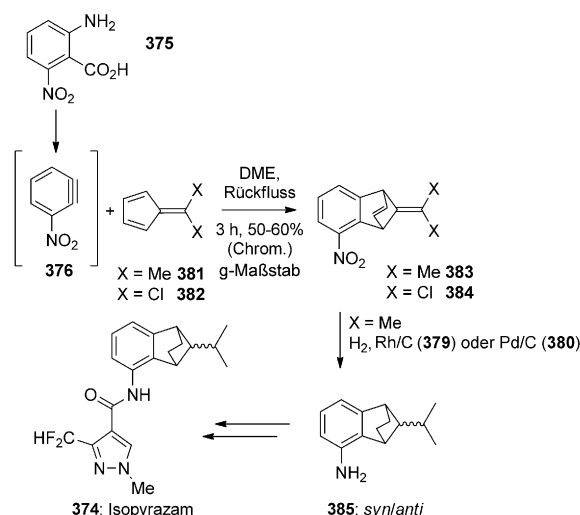
Abbildung 9. Chemische Struktur von Isopyrazam.

tierung unter Verwendung von *tert*-Butylnitrit^[210] erzeugt wurde, mit einem Dien. Unter diesen Reaktionsbedingungen führte die Umsetzung mit 5-Isopropylcyclopentadien (**377**) zu einer Mischung aus den Stereoisomeren **378** als Hauptprodukte sowie unerwünschten regioisomeren Verunreinigungen (Schema 78).^[211] Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe, Sättigung der Doppelbindung unter Bildung von **385**



Schema 78. kg-Synthese des Isopyrazamgerüsts über eine Reaktion eines 1,2-Didehydrobenzols mit 5-Isopropylcyclopentadien bei Syngenta.^[211]

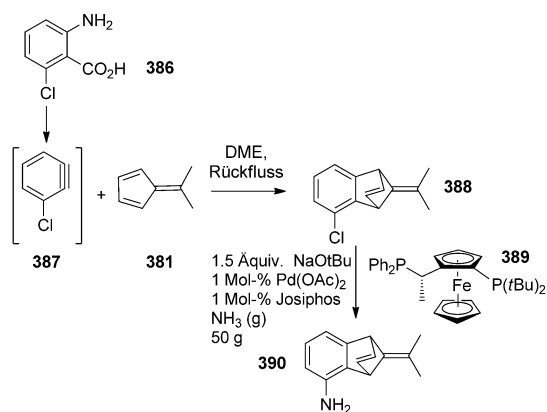
und die Verknüpfung mit der Difluormethylpyrazol-Einheit führte schließlich zum Isopyrazam-Fungizid **374** als Mischung aus *syn*- und *anti*-Isomeren. Aufgrund der schlechten Selektivität, die während der Herstellung von 5-Nitrobenzonornadien bei Verwendung von 5-Isopropylcyclopentadien beobachtet wurde, wurde stattdessen 6,6-Dimethylfulven (**381**) eingesetzt; so wurden nach Hydrierung ausschließlich alle vier *syn/anti*-Isomere **385** ohne Regioisomere erhalten (Schema 79).^[209b] Später wurde eine Pd-katalysierte Aminie-



Schema 79. kg-Synthese von Isopyrazam unter Verwendung von 6,6-Dimethylfulven als Dien.^[209b]

rung^[211] entwickelt, bei der 6-Chloranthranilsäure (**386**) als kostengünstiger Ausgangsstoff verwendet werden konnte. Der Cl-N-Austausch zur Bildung von **390** erfolgte unter Buchwald-Hartwig-Bedingungen (Schema 80).^[212]

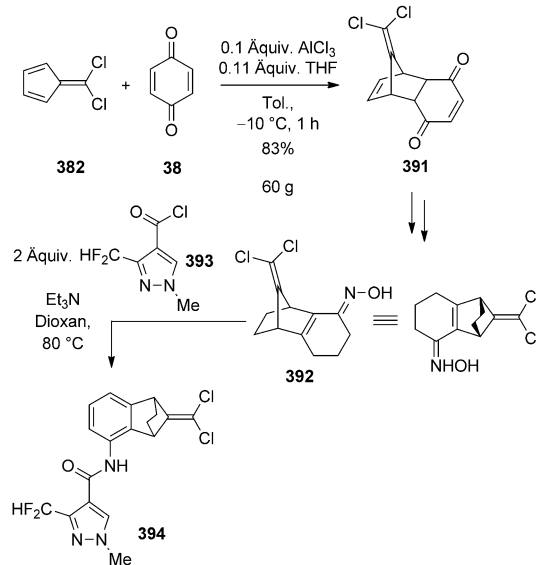
In einem Verfahrenspatent^[213] wurde 2011 die optimierte Synthese des Fungizids **394** (siehe Schema 81) beschrieben, in der analog zur Herstellung von Isopyrazam 6,6-Dichlorfulven **382** als Ausgangsstoff verwendet wurde. Ursprünglich wurde **394** aus dem Cycloaddukt **383** synthetisiert, das aus Dimethylfulven (**381**) und **376** entstand. Die Ozonolyse und Wittig-Olefinierung in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff führten



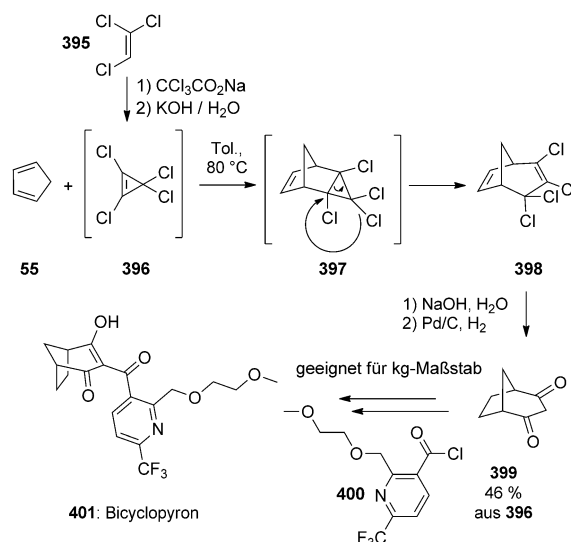
Schema 80. Pd-katalysierte Aminierung für die Synthese von Isopyrazam.^[211]

zur erwarteten Dichlormethylen-Zwischenverbindung **384** (Schema 79). Aus Kostengründen schien keine der Reaktionen für den großtechnischen Einsatz geeignet. Alternativ dazu wurde **382** mit 1,4-Benzochinon (**38**) in Toluol in Gegenwart von AlCl_3 -THF als Katalysator unter milden Bedingungen umgesetzt. Das Addukt **391** wurde zum entsprechenden Monooxim **392** umgewandelt, das nach Semmler-Wolff-Umlagerung zum gewünschten aromatischen System führte.^[214] Zu diesem Zweck wurden zwei Äquivalente des (Difluormethyl)pyrazolacylchlorids **393** verwendet, um zuerst die Umlagerung auszulösen und anschließend die Acylierung des auf diese Weise gebildeten Anilins zu bewirken. Ein Äquivalent dieses Reagens wurde als entsprechende Carbonsäure zurückgewonnen (Schema 81).

Bicyclopiron (**401**) ist ein Herbizid, das kürzlich von Syngenta auf den Markt gebracht wurde.^[215] Ein erster Ansatz zur Synthese von Bicyclopiron in kg-Mengen beruhte auf der Herstellung von Bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (**399**) als Schlüsselzwischenverbindung (Schema 82).^[216] Die Produkti-



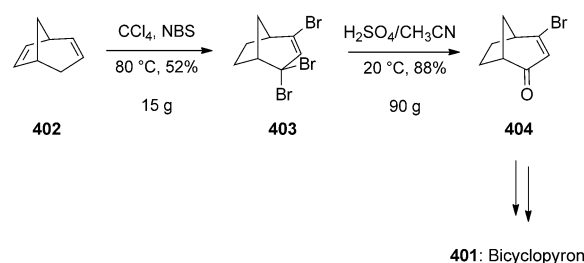
Schema 81. Synthese des Isopyrazamanalogons **394**.^[213]



Schema 82. Industrielle Herstellung von Bicyclopiron bei Syngenta.^[216]

on erfolgte in einem Eintopfverfahren (vier Stufen, 46 % Gesamtausbeute) über eine DA-Reaktion von Cyclopentadien mit in situ erzeugtem Tetrachlorcyclopropan (**396**) und anschließende konzentrierte disrotatorische Ringöffnung unter Chloridwanderung und Bildung von **398**. Die basische Hydrolyse, nachfolgende Hydrierung und Acylierung ergaben das Zielprodukt **401**.

Ein alternativer Weg zu Bicyclopiron (**401**), der über radikalische Bromierung von Bicyclo[3.2.1]oct-2-en (**402**) unter Verwendung von toxischem CCl_4 als Lösungsmittel zu **403** führte, wurde nur im g-Maßstab beschrieben (Schema 83).^[217]



Schema 83. Alternative Herstellung des Bicyclopironbausteins über radikalische Bromierung.^[219]

Zwar kann für beide Routen die Synthese von kg-Mengen des Endprodukts angenommen werden, allerdings bleibt das derzeitige Herstellungsverfahren ein Geschäftsgeheimnis. Andere neuere Herbizidwirkstoffe von Syngenta wurden durch ein [4+2]-Cycloadditionsverfahren hergestellt.^[218] Es wurden jedoch nur Beispiele in kleinerem Maßstab beschrieben, und ihr aktueller Entwicklungsstand ist nicht bekannt.

In Anbetracht der großen Mengen, die für die agrochemische Industrie benötigt werden, illustrieren diese Beispiele sehr gut die Anwendbarkeit von DA-Reaktionen für die Produktion im Tonnenmaßstab. Gleichwohl sind eine angemessene Risikoanalyse und eingehende sicherheitstechnische

Prüfungen für die Verwendung solch hochreaktiver Dienophile und Diene unerlässlich.

Am Ende dieser zwei Abschnitte über die Herstellung pharmazeutischer und agrochemischer Wirkstoffe durch die DA-Reaktion möchten wir einige Trends hervorheben. Cyclopentadien ist das bei weitem am häufigsten eingesetzte Dien (etwa 40 %), dem dann 1,3-Butadienderivate (16 %) und Furan (11 %) folgen. Diese Beobachtung könnte auf die außergewöhnliche Reaktivität bei zugleich hoher Selektivität von Cyclopentadien zurückgeführt werden. Michael-Akzeptoren (die gewöhnlich aktivierte Doppelbindungen enthalten) scheinen die häufigsten Reaktionspartner zu sein und wurden in etwa 70 % der Fälle eingesetzt. Von diesen intermolekularen Reaktionen sind 10 % Hetero-DA-Reaktionen, und nur 3 % aller in größerem Maßstab durchgeführten DA-Reaktionen beruhen auf einer intramolekularen Variante. Ob derartige bicyclische Systeme durch Einführung von Strukturmerkmalen, die Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (ADME) begünstigen, zu einer größeren Zahl an Wirkstoffen führen würden, wird noch immer diskutiert.^[220]

4. Aroma- und Riechstoffe

Bei der Synthese von Riech- und Aromastoffen kommen Cyclopentadien und 1,3-Butadienderivate in etwa zu gleichen Teilen zum Einsatz. Diese zwei Typen von Dienen sind für den Zugang zu einer großen Gruppe flüchtiger Substanzen gut geeignet, was in diesem Abschnitt erläutert werden soll.

Die DA-Reaktion findet breite Anwendung in der Aroma- und Riechstoffindustrie für die Entwicklung von Grundstoffen und Konzentraten, Parfümen und Eaux de Toilette in Seifen, Hygieneprodukten, kosmetischen Präparaten, Raumsprays, Waschmitteln und Reinigungsmitteln.^[221] Sie werden häufig gemischt oder in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und verwendet, um der Haut oder dem Produkt einen bestimmten Geruch zu verleihen. Da die Wahrnehmung von Geruch und Aroma ein subjektives Phänomen ist, soll ein breites Spektrum an erschwinglichen Duftstoffen mit langer Haltbarkeit verfügbar sein. Die DA-Reaktion scheint für diese Ziele hervorragend geeignet, da sie den effizienten Aufbau von Sechsringstrukturen mit verschiedenartigen Geruchsprofilen ermöglicht. Dies gelingt entweder thermisch oder in Gegenwart einer Lewis-Säure. Die entstehenden Addukte werden als solche verwendet oder weiter derivatisiert.^[222] Viele Riechstoffe wurden durch Reaktion eines Diens – das sich häufig vom Cyclopentadien, Butadien oder Cyclohexadien ableitet – mit einem Acrylat-system hergestellt. Diese Ausgangsmaterialien sind in großen Mengen zu einem niedrigen Preis erhältlich und erfüllen damit die ökonomischen Voraussetzungen. Birkbeck^[223] schätzt, dass sich die Kosten pro kg Riechstoff auf 10–500 US-Dollar belaufen. Die Verbindungen werden als Mischungen aus Diastereomeren und/oder Regioisomeren erhalten (und daher als solche, sofern nicht anders angegeben, in den entsprechenden Schemata dargestellt) und werden normalerweise durch Destillation gereinigt. Destillation ist für die Isolierung flüchtiger Verbindungen die Methode der Wahl,

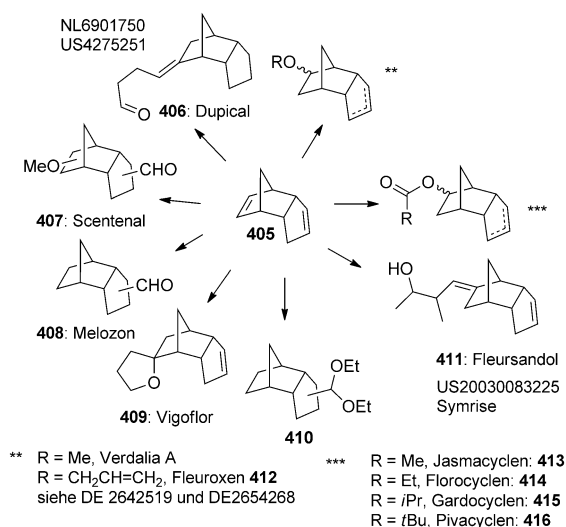
während in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie die Kristallisation von (häufig heteroaromatischen) Verbindungen das bevorzugte Verfahren ist. Da die Vakuumdestillation intensiv genutzt wird, können die entsprechenden Produktionseinheiten unter einem höheren Vakuum als dem von 30–100 mbar betrieben werden, das üblicherweise in einer chemischen Anlage erreicht wird. Einige Produkte werden als definierte Mischung strukturell ähnlicher Verbindungen mit einzigartigen olfaktorischen Eigenschaften vermarktet. Die Angaben zur genauen Zusammensetzung aus den einzelnen olfaktorischen Bestandteilen sind häufig auf die Reinheitsanalyse durch GC beschränkt und erfolgen gewöhnlich in Form der „Summe der Isomere“. In dieser Hinsicht unterscheiden sie sich von den pharmazeutischen Wirkstoffen, die durch die FDA^[224] und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)^[225] kontrolliert werden. Diese Behörden empfehlen, die höchstmöglichen Diastereomeren- und Enantiomerenreinheiten anzustreben, wobei obere Akzeptanzgrenzen durch vorläufige toxikologische Testverfahren ermittelt werden.

In einem wettbewerbsorientierten Umfeld werden die genauen jährlichen Umsätze dieser Prozesse gewöhnlich geheim gehalten. Daher werden hier in erster Linie solche Beispiele behandelt, deren Reaktionsbedingungen vollständig beschrieben wurden. Weitere Synthesen, die in großem Maßstab durchgeführt, doch kaum erläutert wurden, werden in den Hintergrundinformationen aufgeführt. Einige davon (siehe folgende Abschnitte) belaufen sich auf mehrere Tonnen im Jahr,^[226] was zeigt, dass die DA-Reaktion in der Aroma- und Riechstoffindustrie breite Anwendung im Großmaßstab findet. Eine allgemeinere Diskussion der Chemie von Riechstoffen kann in zwei umfassenden Übersichtsartikeln von Fräter, Kraft et al. nachgelesen werden.^[227] In Anbetracht der großen Zahl an Beispielen für durch DA-Reaktion hergestellte Riechstoffe werden sie in Gruppen nach der Art des verwendeten Diens beschrieben, beginnend mit Cyclopentadien.

4.1. Cyclopentadien

Verschiedene Riechstoffe entstehen durch die unselektive Addition von Carbonsäuren oder Alkoholen an die verbückte Doppelbindung im Cyclopentadiendimer (**405**), wie von Sell beschrieben wurde.^[228] Folglich wird eine Mischung aus Regioisomeren gebildet und als solche eingesetzt, wodurch feine Nuancen des blumigen und fruchtigen Charakters erhalten werden. Jasmacyclen (**413**; Givaudan), eines der wichtigsten Produkte aus der Reaktion von Dicyclopentadien, wird in der Größenordnung von Tausenden von Tonnen pro Jahr produziert. Es hat einen fruchtigen, Jasmin-artigen Geruch und wird in Reinigungs- und Waschmitteln eingesetzt. Florocyclen (**414**; Givaudan), das im Geruch wesentlich weicher als Jasmacyclen (als dessen Ethylesteranalogon) ist, wird in Körperpflegeprodukten und Parfümen verwendet. Gardocyclen (**415**; Givaudan) weist einen schwächeren Anisgeruch als die anderen Cyclene auf. Florocyclen und Gardocyclen werden jährlich im Tonnenmaßstab produziert. Dupical (**406**; Givaudan), ein Modifikator und Verstärker des

Maiglöckchengeruchs in einem Parfüm, und Scentenal (**407**; Firmenich) mit Ozon- und Meeresduftnoten werden in geringerem Umfang hergestellt (1–10 Tonnen^[229]). Schema 84 zeigt eine Auswahl an Riechstoffen, die aus Dicyclopentadien erhalten werden.

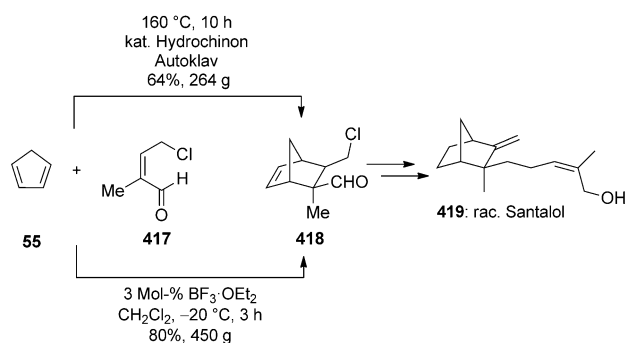


Schema 84. Riechstoffe (als Isomerengemische), die aus Dicyclopentadien synthetisiert werden.^[230] Adaptiert aus Lit. [228].

Viele Riechstoffe entstehen durch DA-Reaktionen mit Cyclopentadien. Eine solche Reaktion wird entweder thermisch bei erhöhter Temperatur (140–180 °C) in einem Autoklaven unter Verwendung eines Polymerisationsinhibitors wie Hydrochinon oder bei niedriger Temperatur (gewöhnlich –20–25 °C) in Gegenwart einer katalytischen Menge an Lewis-Säure, z. B. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, durchgeführt. Die Verbindungen werden durch fraktionierende Destillation als Mischung von *endo*- und *exo*-Isomeren isoliert und auch als solche racemischen Mischungen verwendet. Wird die Cycloaddition bei erhöhter Temperatur ausgeführt, kann Dicyclopentadien direkt eingesetzt werden, da es in situ unter diesen Reaktionsbedingungen in sein Monomer zerlegt wird. Die Ausbeuten sind nach einem katalytischen Umsatz aufgrund milderer Reaktionsbedingungen gewöhnlich höher als die nach der thermischen Reaktionsführung.^[231] Schema 85 verdeutlicht diese Beobachtung für die Synthese von **418**, einer Zwischenverbindung in der Synthese von racemischem Santalol (**419**).

Für die Riechstoffindustrie ist (–)- β -Santalol (**420**; Abbildung 10) der wertvollste Bestandteil des ostindischen Sandelholzöls (20 % Gehalt), eines teuren ätherischen Öls (1000 US-Dollar pro kg^[223]), das aus dem Sandelholzbaum extrahiert wird und außerdem (+)- α -Santalol (**421**; 50 % Gehalt) und (+)-*epi*- β -Santalol (**422**; 5 % Gehalt) enthält.

1979 wurden von Willis und Christenson^[232] sowie von Baumann und Hoffmann von der BASF^[233] zwei möglicherweise skalierbare Synthesen des Racemats veröffentlicht. Der zweite Prozess beruht auf einer DA-Cycloaddition von Cyclopentadien als erstem Reaktionsschritt (Schema 85). Helmchen und Krotz beschrieben die erste Synthese von



Schema 85. Synthese einer Santalolvorstufe aus Cyclopentadien.^[231]

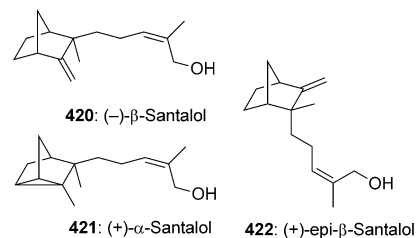
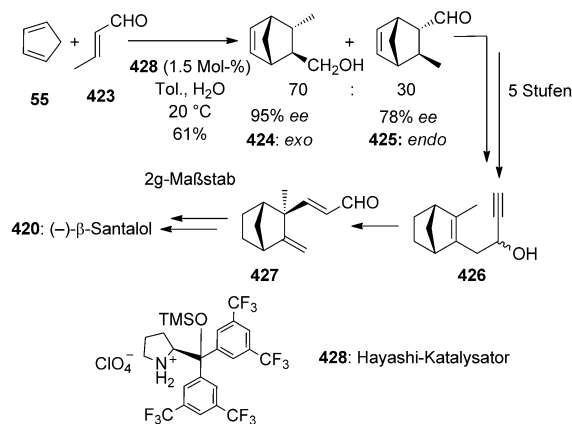


Abbildung 10. Strukturen der Hauptkomponenten von Sandelholzöl.

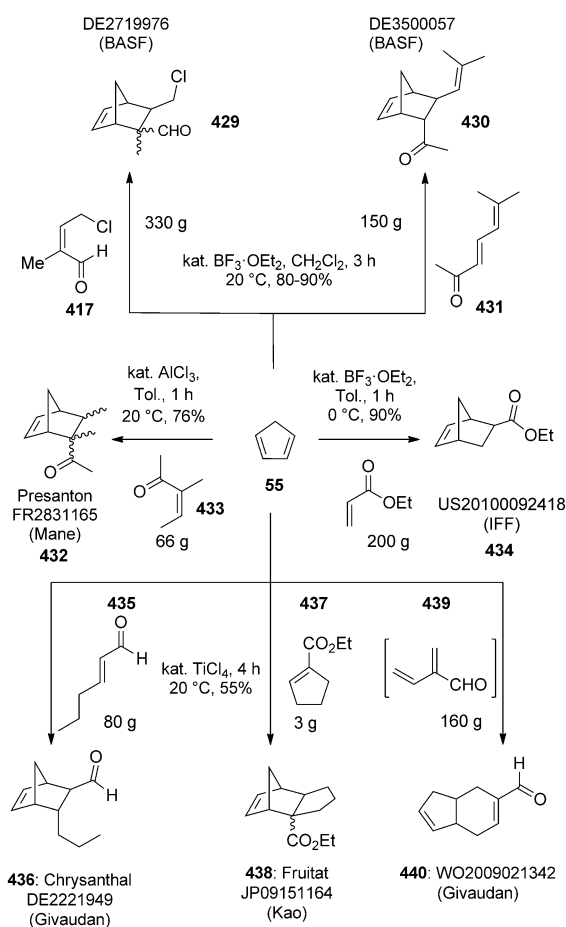
enantiomerenreinem β -Santalol durch diastereoselektive DA-Reaktionen mit dem (*R*)-Pantolactonderivat **236** als Dienophil.^[234] Dieses Beispiel, ebenso wie zuvor diskutierte Beispiele (Schemata 50 und 51), verdeutlicht die Bedeutung des (*R*)-Pantolacton-abgeleiteten Acrylats **236** als effizientes chirales Auxiliär für diastereoselektive DA-Reaktionen. Trotz intensiver Bemühungen^[223] wird β -Santalol bis heute nicht durch chemische Synthese gewonnen. Die erste katalytische enantioselektive Synthese von (–)- β -Santalol wurde 2009 von Fehr et al.^[235] von Firmenich unter Verwendung des Hayashi-Katalysators^[236] **428** beschrieben (Schema 86). Eine akzeptable *exo*-Selektivität zugunsten von **424** wurde in einer zweiphasigen Toluol/Wasser-Mischung unter Verwendung von 1.5 Mol-% Katalysator bei 20 °C erzielt. Das DA-Addukt bestand allerdings aus den Regioisomeren **424** und **425**. Diese Mischung wurde anschließend in das Eninol **426** umgewan-



Schema 86. Synthese von (–)- β -Santalol bei Firmenich.^[235]

delt, das über eine kupferkatalysierte Cyclisierung/Fragmentierung mit nachfolgender Kristallisation nahezu ausschließlich zu **427** führte. Sollte sich dieser Ansatz auch im Industriemaßstab realisieren lassen, wäre es unseres Wissens das erste Beispiel für eine katalytische asymmetrische DA-Reaktion, die in der Industrie für die großtechnische Herstellung entwickelt wurde.

Schema 87 zeigt, unter Angabe der entsprechenden Patente, eine Auswahl an Reaktionen, für die experimentelle Vorschriften im Maßstab von mehreren 100 g veröffentlicht wurden.^[237] Die auf diese Weise erhaltenen organoleptischen Verbindungen weisen allgemein einen fruchtigen oder blumigen Geruch auf. Der publizierte Maßstab ist jeweils in Schema 87 angegeben.

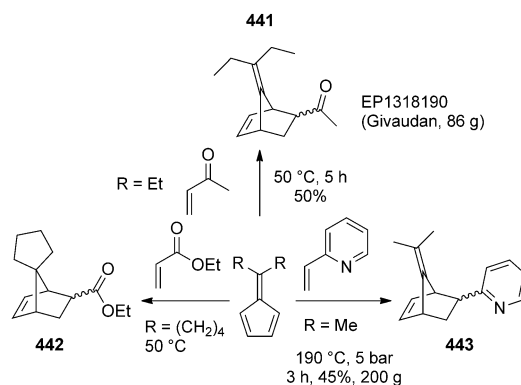


Schema 87. Industrielle Herstellung ausgewählter Riechstoffe, die aus dem Cyclopentadienmonomer synthetisiert werden.^[231, 237, 238]

Die Produktion anderer Riechstoffe, wie Methylsandalor^[239] (Schema S13 der Hintergrundinformationen) von Takasago, wurde für einen größeren Maßstab unter Verwendung von Methylcyclopentadien beschrieben.^[240] Symrise^[241] und IFF^[230b] berichteten über olfaktorische Verbindungen, die aus dem Methylcyclopentadiendimer hergestellt wurden. Für diesen Fall sind nicht so viele Beispiele bekannt wie für Cyclopentadien, was vermutlich auf die Komplexität der

Mischung aus bicyclischen Verbindungen wegen des verwendeten unsymmetrischen Diens zurückzuführen ist.

Dialkylfulvene wurden bei Givaudan für die Synthese mehrerer bicyclischer Riechstoffe mit holzigen, blumigen und grünen Noten eingesetzt (Schema 88).^[242] Die Cycloaddition



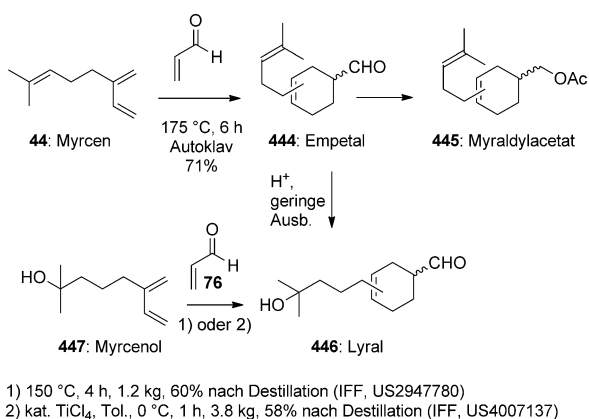
Schema 88. Herstellung von Riechstoffen aus Fulvenen.^[243]

wurde in jedem Fall unter thermischen Bedingungen ohne Lösungsmittel durchgeführt. Andere Beispiele für die Verwendung von 2-Vinylpyridin in der DA-Reaktion^[243] wurden für die Herstellung von Pyridin enthaltenden Verbindungen beschrieben, die einen starken Geruch nach schwarzer Johannisbeere aufweisen, wie **443**.

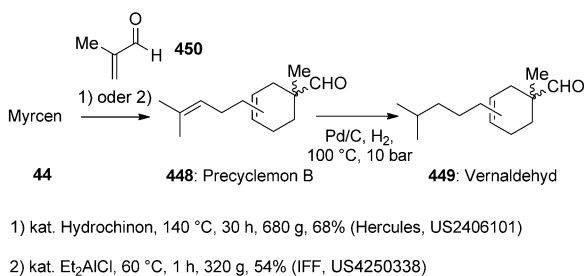
4.2. Myrcen

Myrcen (**44**), ein 1,3-Dien, ist ein Monoterpen, das in der Riechstoffindustrie häufig als Substrat für die DA-Reaktion mit verschiedenen Dienophilen eingesetzt wird.^[244] Myrcen als Dien wurde erstmals 1929 von Diels, Alder et al. in einem der allerersten Beispiele für die Anwendungsbreite dieser Umsetzung verwendet.^[245] Die vier Isomere, die nach Reaktion von Acrolein mit Myrcen erhalten werden, sind die Geruchsträger von Empetal (**444**; Givaudan), das auch als Myrcaldehyd mit Zitrus- und Meeresduftnote bekannt ist. Die Umsetzung von Myrcen mit Acrolein in großem Maßstab wurde bereits 1946 beschrieben.^[246] Die Hydratisierung der nichtkonjugierten trisubstituierten Doppelbindung führte, wenn auch in geringer Ausbeute, zu Lyril (**446**), das einen süßen und blumigen Geruch mit Maiglöckchennote aufweist. **446** kann auch direkt aus Myrcenol (**447**) bei hoher Temperatur^[247] oder unter Verwendung eines Lewis-Säurekatalysators, wie von Forschern bei IFF beschrieben, hergestellt werden.^[248] Der geschätzte weltweite Verbrauch an **446** belief sich 1996 auf 520 Tonnen.^[226] Die Reduktion der Aldehydfunktion von **444** und die anschließende Acetylierung eröffnen den Zugang zu Myrcaldylacetat (**445**), das jährlich in 1–10 Tonnen produziert wird (Schema 89).^[249]

Precyclemon B^[250] (**448**; IFF) und Vernaldehyd^[227b, 251] (**449**; Givaudan) werden durch Reaktion mit in situ erzeugtem Methacrolein (**450**) hergestellt (Schema 90). Lactoscaton^[252] (**451**; Symrise), mit einer animalischen Note, wird durch Reaktion von Myrcen (**44**) mit Methylmethacrylat und



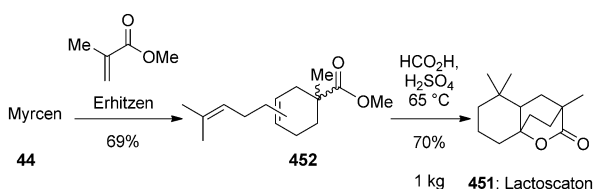
Schema 89. Synthese von Riechstoffen aus Myrcen und Acrolein (die Verbindungen sind als Regioisomerenmischungen dargestellt).^[247, 248]



Schema 90. Herstellung von Riechstoffen aus Myrcen.^[246, 250]

nachfolgende Lactonisierung des so erhaltenen DA-Produkts **452** gewonnen (Schema 91).

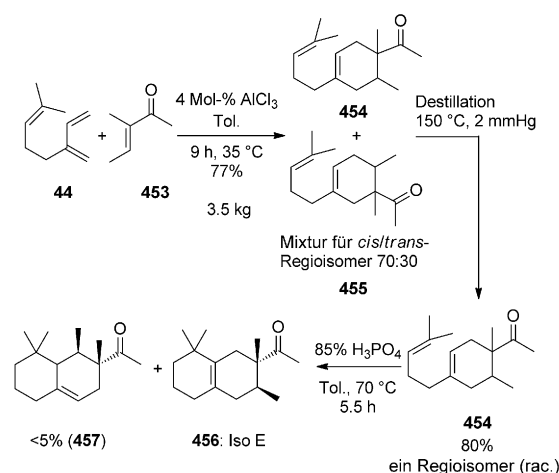
Analog wurde die industrielle Herstellung von Iso E (**456**) zuerst von Dragoco (jetzt Symrise)^[253] und später von IFF^[254] patentiert. Mit einer jährlichen Produktion von 500 Tonnen



Schema 91. kg-Herstellung von Lactoscaton.^[252]

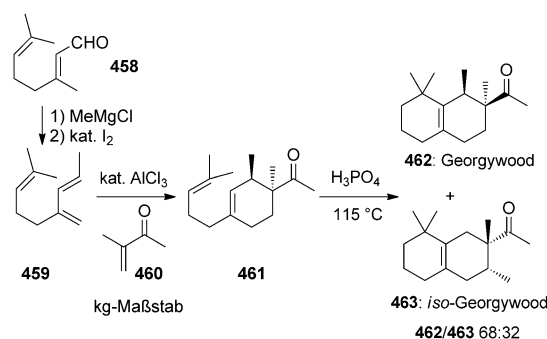
wurde es zu einer der wichtigsten Riechstoffkomponenten mit holzig-ambrierter Note.^[255] Die Synthese geht von **44** aus, das mit 3-Methylpent-3-en-2-on (**453**) in Toluol und mit AlCl_3 als Katalysator umgesetzt wird, und führt zu den Regioisomeren **454** und **455** als *cis/trans*-Mischung im Verhältnis 70:30. Die reine Verbindung **454** wurde durch Destillation erhalten. Die anschließende H_3PO_4 -vermittelte Cyclisierung ermöglichte die Bildung von Iso E (**456**), das einen holzigen und blumigen Geruch aufweist (Schema 92).

Später wurde festgestellt, dass eigentlich die Verunreinigung **457** im Produktgemisch von Iso E (**456**) für die intensiven Geruchseigenschaften dieses Duftstoffs verantwortlich war. **457** entsteht durch Isomerisierung der endocyclischen



Schema 92. Industrielle Herstellung von Iso E über eine DA-Reaktion.^[253, 254]

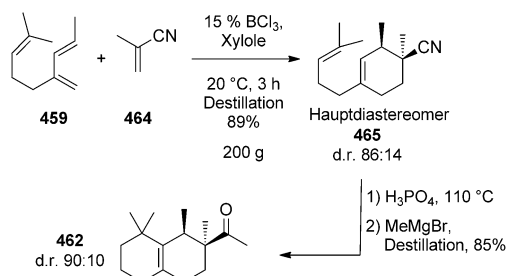
Doppelbindung in **454** zu einem weiteren Intermediat und anschließende Cyclisierung (Schema S14 der Hintergrundinformationen). Die Isolierung dieser Verbindung als Nebenprodukt einer Reaktion ist jedoch keine geeignete Methode für die industrielle Herstellung,^[227b] weshalb ein strukturell ähnliches Analogon synthetisiert wurde, das als Georgywood (**462**) bekannt wurde. Die großtechnische Synthese wurde ursprünglich bei Givaudan entwickelt (Schema 93) und beginnt mit der Umsetzung von Geranial (**458**) zu Homomyrcen (**459**), das als Dien mit Isopropenylmethylketon (**460**) als Dienophil weiterreagiert.^[256]



Schema 93. Industrielle Herstellung von Georgywood bei Givaudan.^[256]

Die Selektivität dieses Prozesses zur bevorzugten Bildung von **462** anstelle **463** war moderat (68:32). Schröder bei Givaudan zeigte, dass das Produktverhältnis nach Cyclisierung durch die Verwendung eines Aluminiumkatalysators gegenüber dem bei Einsatz einer Mineralsäure, wie wässrige Phosphorsäure, verbessert werden kann.^[257] Mit 2.5 Äquivalenten an pyrophorem MeAlCl_2 verlief die Cyclisierung des DA-Addukts **461** mit hoher Regioselektivität (> 90%). Durch Verwendung einer katalytischen Menge von in situ generiertem MeAlCl_2 oder AlMe_3 konnte die Bildung von Aluminiumabfall wesentlich verringert werden. Die Entwicklung von Methangas wurde im Vergleich zur ursprüngli-

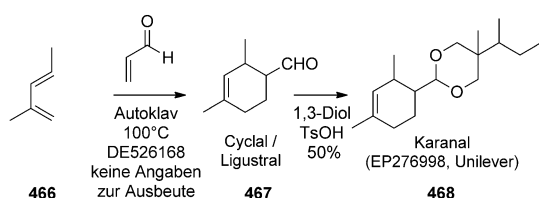
chen, stöchiometrischen Vorschrift minimiert, wodurch die Sicherheit des Prozesses verbessert wurde.^[255a,257,258] Bei einer neueren Variante, die auch zur Umsetzung in größerem Maßstab geeignet ist, wurde Methacrylnitril (**464**) als Dienophil verwendet (Schema 94).^[259] Die Phosphorsäure-vermittelte Cyclisierung des Addukts **465** und die anschließende Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid führten in hoher Ausbeute und Selektivität zu Georgywood (**462**).



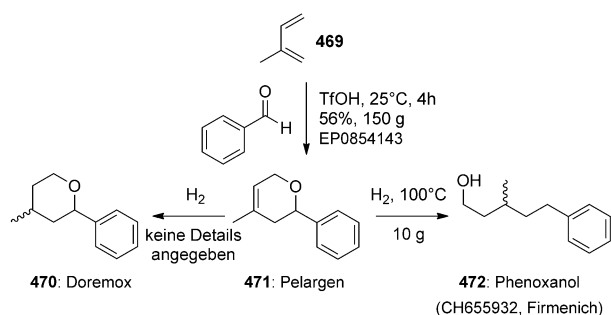
Schema 94. Skalierbare, alternative Herstellung von Georgywood.^[259]

4.3. 1,3-Butadienderivate

Industriell wurden sehr unterschiedliche Duftstoffe über die DA-Reaktion verschieden substituierter 1,3-Butadienderivate hergestellt. Die Verbindungen werden als Mischungen erhalten und sind als solche in den Syntheseschemata dargestellt. Darunter befinden sich Beispiele, bei denen 2-Methylpenta-1,3-dien (**466**; Schema 95) oder Isopren (**469**; Schema 96) als Diene verwendet wurden. Es wurde auch über den Einsatz von Penta-1,3-dien berichtet.^[260] Details zu den Reaktionsbedingungen können in der in den Schemata 95 und 96 angegebenen Literatur nachgelesen werden. Umfas-



Schema 95. Industrielle Herstellung von Cyclohexadien- und Karanal.^[261]



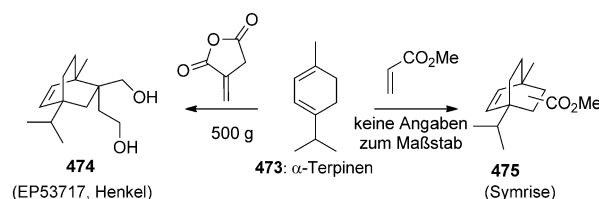
Schema 96. Industrielle Herstellung von Duftstoffen aus Isopren.^[262a,264]

sendere Reaktionsschemata finden sich in den Hintergrundinformationen (Schemata S15 und S16). Unter den zahlreichen Substanzen, die von Parfümeuren über DA-Reaktionen mit 2-Methylpenta-1,3-dien synthetisiert werden, finden Karanal und Cyclohexadien wegen ihres holzigen und harzigen Charakters breite Anwendung (Schema 95).

Die Synthese von Verbindungen aus Isopren wurde ebenfalls industriell durchgeführt. Hervorzuheben ist die Synthese von kommerziellen Riechstoffen aus Benzaldehyd, wie Doremonox (**470**), Pelargen (**471**) und Phenoxanol (**472**), die eine Rosen-, Geranien- bzw. metallische Note aufweisen (Schema 96).^[262] Dies sind seltene Beispiele der Anwendung einer Hetero-DA-Reaktion im Tonnenmaßstab in der Riechstoffindustrie. Beispielsweise wird Phenoxanol weltweit im Umfang von 100–1000 Tonnen/Jahr verkauft.^[263]

Ein weiteres Beispiel ist die Verwendung von technischen Gemischen aus Fettsäuren (Ricin-Fettsäure) mit Methylacrylat oder Maleinsäureanhydrid als Dienophil bei Henkel bzw. den Grillo-Werken für die Synthese von Beschichtungsmitteln^[265] bzw. Deodorants^[266] im kommerziellen Maßstab. Die patentierte Synthese wurde im 90-kg-Maßstab beschrieben (Schema S17 der Hintergrundinformationen).

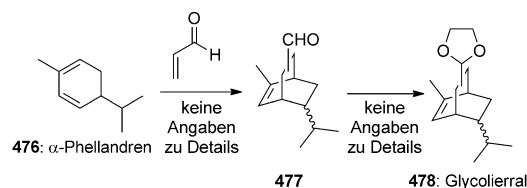
Cyclohexadienderivate wurden ebenfalls intensiv für die Herstellung von Parfümen aus beispielsweise α -Terpinen (**473**; Schema 97)^[227a,267] oder α -Phellandren (**476**;



Schema 97. Industrielle Herstellung von Duftstoffen aus **473**.^[267a]

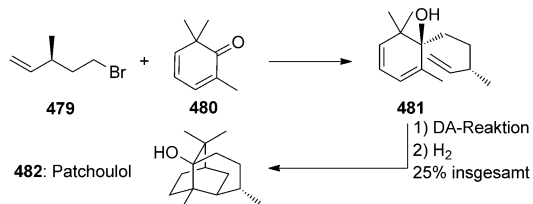
Schema 98)^[268] als natürlich vorkommenden 1,3-Dienen genutzt. Dies ist ein Unterschied zur Synthese von Pharmawirkstoffen, wo Cyclohexadienderivate nur selten eingesetzt werden. Mit diesen Strukturgerüsten können einer Komposition holzige, frische, kräuterartige Parfümnoten oder Patchouli-Nuancen verliehen werden. Glycolieral (**478**), das aus dem preisgünstigen α -Phellandren (**476**) hergestellt wird, weist blumige und holzige Noten auf und wird von Givaudan vermarktet (Schema 98).^[227b]

Ätherische Öle sowie Naturstoffextrakte pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sind als Quelle für aromatische Stoffe für die Aroma- und Riechstoffindustrie von wesentlicher Bedeutung. Die Isolierung dieser olfaktorischen Sub-



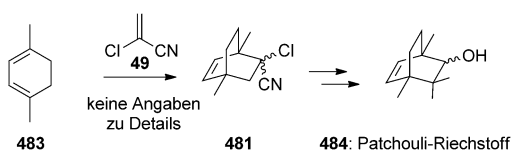
Schema 98. Industrielle Herstellung von Glycolieral.^[264b]

stanzen durch einfache Destillation, Lösungsmittelextraktion oder Mazeration ist häufig effizienter als ihre chemischen Synthesen. Ein Beispiel für ein solches ätherisches Öl ist Patchouliöl, für das weltweit eine hohe Nachfrage von etwa 1200 Tonnen/Jahr besteht, wie von Birkbeck berichtet wurde.^[223] Der schwankende Preis und die hohe Nachfrage nach diesem Öl regten jedoch zur Entwicklung der Totalsynthese seiner Hauptkomponente – Patchoulol (**482**) – an, die einen holzigen, erdigen, Campher-artigen Geruch aufweist. Die Synthese von racemischem Patchoulol durch intramolekulare DA-Reaktion wurde 1974 von Naef und Ohloff beschrieben (Schema 99).^[223,269]



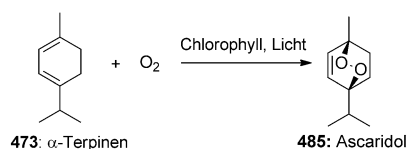
Schema 99. Synthese von racemischem Patchoulol durch intramolekulare DA-Reaktion.^[269a]

Die geringe Ausbeute dieses allgemeinen Ansatzes kann ökonomisch nicht mit der Isolierung durch Wasserdampfdestillation konkurrieren. Diese Tatsache gab Anlass zu intensiven Forschungsarbeiten für die Herstellung nichtnatürlicher, industriell realisierbarer Patchouli-artiger Riechstoffe. Die Synthese entsprechender Verbindungen über eine intramolekulare DA-Reaktion wurde 1973 von Roche patentiert (Schema S18 der Hintergrundinformationen).^[270] Weyerstahl et al. berichteten 1993 über einen DA-Ansatz für die Synthese eines zugänglicheren Patchouli-Duftstoffs **484** (mit Zedernholz- und Campher-Noten) unter Verwendung von **483** und α -Chloracrylnitril (**49**),^[271] der bezüglich präparativer Zugänglichkeit und Produktionskosten von Kraft et al. als konkurrenzfähig beurteilt wurde (Schema 100).^[227a]



Schema 100. Industriell realisierbare Synthese des Patchouli-Riechstoffs **484**.^[271]

Ascaridol (**485**) ist ein natürliches organisches Peroxid, das aus Chenopodium-Pflanzen extrahiert wird. Die in der lateinamerikanischen Küche als Aromastoff verwendete Verbindung hat anthelmintische Eigenschaften und wird bei der Behandlung parasitärer Infektionen verwendet. Die Synthese aus α -Terpinen und Singulett-Sauerstoff durch [4+2]-Cycloaddition wurde 1944 von Günther et al. beschrieben^[272] und wird gegenwärtig in größerem Maßstab durchgeführt (Schema 101).^[273] De Mello et al. berichteten 2002 über eine Variante in kontinuierlicher Betriebsweise, die



Schema 101. Herstellung von Ascaridol.^[272]

die Probleme des früheren, diskontinuierlichen Ansatzes, nämlich die des ineffizienten Lichteintrags und der Kühlung des Reaktors, vermeidet.^[274] Ein weiteres Beispiel für die Durchführung einer DA-Reaktion in kontinuierlicher Weise wurde 2007 von Ley et al. beschrieben.^[275] Henkel^[276] und IFF^[277] patentierten Riechstoffe mit holzigem Charakter bzw. Meeresgeruch, die aus komplexeren 1,3-Butadienderivaten erhalten wurden (Schema S19 der Hintergrundinformationen).

Mit dieser Auswahl an Beispielen für Riechstoffe, die durch [4+2]-Cycloaddition hergestellt werden, hoffen wir gezeigt zu haben, dass eine solche Umwandlung in der Riechstoffindustrie tatsächlich häufig Anwendung findet. Dies kann zum Teil dadurch erklärt werden, dass die oft mäßige Selektivität dieses Prozesses in einen echten Vorteil umgekehrt werden kann, da ein Gemisch aus Isomeren in Kombination mit zusätzlichen Verbindungen nahezu unendlich viele Duftnoten hervorbringen kann. Da das Verhältnis von *endo*- zu *exo*-Isomeren (durch Racemisierung und Äquilibration) gesteuert werden kann, lässt sich eine Parfümkomposition durch Verwendung verschiedener Isomerenanteile zur Feinabstimmung der olfaktorischen Eigenschaften verbessern.^[237a] Auf ähnliche Weise ermöglicht die enantioselektive Synthese eines chiralen Riechstoffs das Zusammenmischen kontrollierter Mengen eines jeden Enantiomers zusätzlich zur alleinigen Verwendung des Racemats.^[278] Nach dem „Chiral Switch“^[279] der pharmazeutischen Industrie – d. h. der Verwendung eines einzigen Enantiomers anstelle des Racemats – könnte der verstärkte Einsatz moderner enantioselektiver Synthesemethoden auch in der Riechstoffindustrie innovative Wege für die Herstellung neuer Duftstoffe ebnen. Dies könnte auch das Problem der mangelnden Verfügbarkeit seltener Bestandteile lösen, die bisher als Naturstoffe extrahiert werden. Weitere Fortschritte auf diesem Gebiet sind in der Tat erstrebenswert, um die zukünftigen Erwartungen der Verbraucher zu erfüllen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

„Ein Problem kann nicht auf derselben Bewusstseinssebene gelöst werden, auf der es entstanden ist.“

Albert Einstein (1879–1955)

Die DA-Reaktion ist zweifellos eine der populärsten Umwandlungen in der organischen Synthese für den schnellen Aufbau komplexer Molekülstrukturen. Dieser Aufsatz behandelte insbesondere industrielle Anwendungen dieser Strategie. Trotz geringer Erwartungen zu Beginn, Anwendungsbeispiele in der Industrie zu finden, brachte eine gründliche, unseres Wissens erstmalige Recherche eine breite

(doch nicht erschöpfende) Vielfalt an Fällen hervor, die Produktionen im kg-Maßstab belegten. Es konnten insgesamt 161 Beispiele aufgeführt werden, einschließlich pharmazeutischer Wirkstoffe (82), agrochemischer Verbindungen (20) sowie Aroma- und Riechstoffe (59). Dennoch gilt auch weiterhin, dass die vielversprechenden aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet katalytischer asymmetrischer DA-Reaktionen noch nicht in größerem Maßstab angewendet (oder zumindest bisher noch nicht publiziert) wurden.^[280]

Die Registrierung einer chemischen Route mit einer DA-Reaktion als Schlüsselschritt ist eine Anerkennung für die Ausdauer der Chemiker, die neue Wirkstoffe, Agrochemikalien oder Duftstoffe entwickeln. Am Erfolg der DA-Reaktion im industriellen Maßstab sieht man, welchen Nutzen es bringen kann, wenn allgemeine Vorurteile oder scheinbar starre Grenzen überwunden werden, aufgrund derer die DA-Reaktion andernfalls von vornherein den „nichtskalierbaren Umwandlungen“ zugeordnet worden wäre. Auf der Suche nach einer ersten skalierbaren Route zur Synthese ausreichender Substanz für klinische Tests werden die Prozesschemiker sicherlich den größten Erfolg erzielen, wenn das gesamte Repertoire der organischen Chemie genutzt wird, einschließlich der DA-Reaktion.

Dieser Aufsatz belegt, dass es tatsächlich Beispiele für DA-Reaktionen im Großmaßstab gibt, ohne dabei die Herausforderungen bei der Maßstabsvergrößerung zu verschweigen. Echte Herausforderungen sind in der Tat die Bewertung der Sicherheitsrisiken dieser Reaktion mit Substraten, die zur Polymerisation neigen, die komplexe Synthese fortgeschrittener DA-Reagentien und die Steuerung der Reaktionsselektivität. Dies sind jedoch nicht nur Herausforderungen für die DA-Reaktion – sie gelten vielmehr allgemein für die großtechnische Umsetzung jeder chemischen Reaktion. Die Hürden für die Entwicklung neuer, innovativer und sicherer Wirkstoffe nehmen zu. In dieser Umgebung ist es von Vorteil, effiziente Reaktionswege für wenig erforschte, vielversprechende chemische Verbindungen zu finden, indem das gesamte Repertoire an chemischen Reaktionen unvoreingenommen genutzt wird. Eine in der Entwicklung befindliche Verbindung wird selten wegen technischer Schwierigkeiten aufgegeben, da ausreichende Investitionen in Forschung und Entwicklung häufig zu einer aus technischer und ökonomischer Sicht realisierbaren Route führen, die den klinischen Bedarf an Substanz befriedigen könnte. Die Minimierung des ökologischen und finanziellen „Fußabdrucks“ einer industriellen Synthese liefert die Motivation für eine gute Prozessforschung und -entwicklung. Heutzutage ist ein solcher Ansatz zu einem echten Gebot geworden. Einfache Syntheserouten mit geringeren Herstellungskosten haben einen wesentlichen Einfluss auf die Erreichbarkeit^[281] lebensnotwendiger Medikamente und helfen, unter zunehmend härteren Marktbedingungen aufgrund niedrigerer Produktionskosten in die Erforschung innovativer Wirkstoffe zu investieren.

6. Addendum (31. Januar 2013)

Nach der Einreichung dieses Aufsatzes erschienen noch weitere relevante Publikationen. So wurde die industrielle Synthese einer Auswahl von Vitaminen, darunter Vitamin B₆ (siehe Abschnitt 2.1), in einem Übersichtsartikel behandelt.^[282] Außerdem wurde eine Übersicht über die Verwendung von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (Vince-Lactam; Abschnitt 2.6) veröffentlicht.^[283] In diesem Artikel werden neue Wirkstoffe besprochen, die über eine DA-Reaktion hergestellt werden (siehe Abbildung S3 der Hintergrundinformationen): Melogliptin (Glenmark; in Phase-II-Tests für die Behandlung von Typ-2-Diabetes) und MK-0812 (Merck; in Phase-II-Tests für die Behandlung von multipler Sklerose). Wir wurden auch aufmerksam auf eine Synthese von Tecovirimat (Siga) im Großmaßstab, das 2012 in den USA für die Behandlung von Pockeninfektionen vorregistriert wurde. Seine industrielle Synthese beruht auf der thermischen [4+2]-Cycloaddition von Maleinsäureanhydrid mit Cycloheptatrien.^[284]

Abkürzungen

AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
API	Pharmazeutischer Wirkstoff (Active Pharmaceutical Ingredient)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bt	Benzotriazol
Chrom.	Chromatographie
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Cy	Cyclohexyl
Diast.	Diastereomer
DA	Diels-Alder
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMT	Dimethoxytrityl
GMP	Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice)
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
MAD	Bis(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenoxid)
Ms	Methansulfonyl
MSC	Methansulfonylcyanid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
SiO ₂	Kieselgel
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
Tol.	Toluol
TMS	Trimethylsilyl
Tr	Triphenylmethyl
Z	Benzyloxycarbonyl

Wir danken für die Hilfe von Dr. Thomas Gutjahr, Dr. Susan Flores, Dr. Emmanuel Meyer und Dr. Romain Siegrist. Dank gilt auch Dr. Thomas Weller für die stetige Unterstützung. Weiterhin möchten wir den Gutachtern für ihre hilfreichen Kommentare sowie der Redaktion für ihre Vorschläge und das genaue Korrekturlesen dieses Manuskripts danken.

Eingegangen am 29. Februar 2012,

veränderte Fassung am 25. Mai 2012

Online veröffentlicht am 27. Februar 2013

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [2] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassiliogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668–1698.
- [3] A. Fredga, zu finden unter: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/press.html.
- [4] a) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63–97; b) W. R. Roush, *Adv. Cycloaddit.* **1990**, 2, 91–146; c) B. R. Bear, S. M. Sparks, K. J. Shea, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 864–894; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 820–849.
- [5] a) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4388–4389; b) J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 658–664.
- [6] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650–1667.
- [7] a) F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels–Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley, Hoboken **2001**; b) T. J. Brocksom, J. Nakamura, M. L. Ferreira, U. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597–622; c) K. Ishihara, A. Sakakura, in *Stereoselective Synthesis, Band 3* (Hrsg.: P. A. Evans), Georg Thieme, Stuttgart, **2011**, S. 67–123; d) Übersichten zu intramolekularen DA-Reaktionen sind: E. Ciganek in *Organic Reactions, Band 32*, Wiley, Hoboken, **2004**; e) M. Juhl, D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2983–2992; f) O. Wolfgang in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: M. T. Barry, F. Ian), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 315–399.
- [8] Eine kurze Auswahl an Beispielen für Cycloadditionen in der industriellen Synthese ist beschrieben in: H. Koenig, *Stud. Org. Chem.* **1981**, 6, 201–221.
- [9] T. Y. Zhang, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2583–2595.
- [10] R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 253–258.
- [11] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337–2347.
- [12] a) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451–3479; b) eine weitere Diskussion von Reaktionsarten in der medizinischen Chemie ist: T. W. J. Cooper, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8258–8267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8082–8091.
- [13] N. A. McGrath, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *J. Chem. Educ.* **2010**, 87, 1348–1349.
- [14] J. T. Njardarson, zu finden unter: <http://cbc.arizona.edu/njardarson/group/sites/default/files/Top%20200%20Generic%20Drugs%20by%20Retail%20Dollars%20in%202008%281%29.pdf>.
- [15] a) J. Li, K. K. C. Liu, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 207–233; b) K. K. C. Liu, J. Li, S. Sakya, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 1105–1125; c) J. Li, K. K. C. Liu, S. Sakya, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 1133–1144; d) S. M. Sakya, J. Li, K. K. C. Liu, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 429–450; e) K. K. C. Liu, S. M. Sakya, J. Li, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 1255–1269; f) K. K. C. Liu, S. M. Sakya, C. J. O'Donnell, J. Li, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, 8, 1526–1548; g) K. K. C. Liu, S. M. Sakya, C. J. O'Donnell, J. Li, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 1655–1675; h) K. K. C. Liu, S. M. Sakya, C. J. O'Donnell, A. C. Flick, J. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1136–1154; i) K. K. C. Liu, S. M. Sakya, C. J. O'Donnell, A. C. Flick, H. X. Ding, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1155–1174.
- [16] a) A. A. Desai, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2018–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1974–1976; b) H.-J. Federsel, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 1013; c) H.-J. Federsel, *Chirality* **2003**, 15, S128–S142; d) H.-J. Federsel, *Curr. Opin. Drug Discovery* **2003**, 6, 838–847; e) H.-J. Federsel, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, 4, 685–697; f) H.-J. Federsel, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5775–5794.
- [17] M. F. Lipton, A. G. M. Barrett, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2581–2582, zit. Lit.
- [18] Nach Beginn dieser Studie wurde ein Übersichtsartikel zur Häufigkeit der Anwendung der Suzuki-Reaktion in dieser Größenordnung veröffentlicht: J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177–2250.
- [19] Eine Recherche in den Datenbanken CAPLUS und MEDLINE mit dem Suchbegriff „Diels-Alder“ führte zu insgesamt 35855 Literaturangaben (Stand: 21. September 2011). Treffer, die eine [4+2]-Cycloaddition enthielten, jedoch nicht das Stichwort „Diels-Alder“, sind hier nicht eingeschlossen.
- [20] a) S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, 9, 203–214; b) J. W. Scannell, A. Blanckley, H. Boldon, B. Warrington, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, 11, 191–200.
- [21] Prostaglandinanaloga, mit Ausnahme von durch DA-Reaktionen synthetisiertem PGE₂ und PGF₂, wurden nicht berücksichtigt.
- [22] Der Rahmen dieses Aufsatzes beschränkt sich ausdrücklich auf [4+2]-Cycloadditionen, wodurch En-Reaktion, [3+3]-, [2+2]- oder [1+3]-Cycloadditionen ausgeschlossen sind.
- [23] Genauere Beschreibungen der chemischen Umwandlung können in den zitierten Artikeln nachgelesen werden. Die Suche in den *Chemical Abstracts* mit dem Stichwort „Diels-Alder“ oder mit der Struktur-Suchmaschine ergab mehr als 35000 Treffer. Deshalb entschieden wir uns für eine zielgenauere Suchstrategie mit spezifischen Stichwörtern und kontaktierten weltweit mehrere hundert Fachleute. So wurde der Rahmen dieses Aufsatzes auf die industriellen Anwendungen dieser Umwandlung beschränkt.
- [24] Eine solche Analyse kann in diesem Aufsatz nicht ausgeführt werden. Einige Daten sind normalerweise nicht öffentlich zugänglich (beispielsweise die Herstellungskosten) und müssen unter Betrachtung der geographischen Lage, des Marktvolumens, der lokalen Anlagenausstattung und der technologischen Lernkurve abgeschätzt werden.
- [25] Einige Literaturbeispiele finden in diesem Aufsatz keine Erwähnung, da die jeweiligen Autoren bei Anfrage angaben, dass keine weitere Maßstabsvergrößerung der veröffentlichten Route, die im kleinen Maßstab (10–20 g) beschrieben wurde, erfolgte.
- [26] Anwendungen auf dem Gebiet der Polymerchemie für die Synthese von organischen Dünnschichten, lichtempfindlichen Materialien, Farbe, Harz oder Papier, obgleich zahlreich, werden nicht betrachtet. Zur Anwendung für beispielsweise organische Dünnschichten: H. W. Ten, B.-H. Huisman (Koninklijke Philips Electronics N.V.), WO2004083160A1, **2004**; anwuchsverhindernde Farbe: T. Nishiguchi, N. Nakamura, M. Tsuboi (Chugoku Marine Paints, Ltd.), WO2005051884A1, **2005**; Leuchtdioden: T. Schaefer, K. Müllen, M. G. R. Turbiez, M. Baumgarten (Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.), WO2008012250A1, **2008**; Korrosionsschutzmittel: E. A. Bardasz (Union Camp Corp.), US5066461A, **1991**; Harze: W. Ba-

- rendrecht, L. J. Lees, B. V. Hercules in *Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie* (Hrsg.: E. Bertholomé, E. Bickert, H. Hellmann, H. Ley), Verlag Chemie, Weinheim, **1972**, S. 525.
- [27] A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents and Applications of the Most Relevant APIs*, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2008**.
- [28] G.-D. Zhu, W. H. Okamura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877–1952.
- [29] J. A. Campbell, D. M. Squires, J. C. Babcock, *Steroids* **1969**, *13*, 567–577.
- [30] A. Kutner, M. Chodyński, M. Masnyk, J. Wicha, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 290–293.
- [31] a) D. H. R. Barton, T. Shioiri, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1968–1974; b) H. W. Kircher, F. U. Rosenstein, *Lipids* **1975**, *10*, 517–523.
- [32] P. S. Manchand, G. P. Yiannikouros, P. S. Belica, P. Madan, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6574–6581.
- [33] a) M. M. Schwartz (Monsanto Technology LLC.), WO2001070760A1, **2001**; b) siehe auch: C. W. Bishop, J. C. Knutson, S. Strugnell, R. B. Mazess (Bone Care International), US20040009958A1, **2004**.
- [34] N. Kubodera, K. Miyamoto, H. Watanabe, M. Kato, K. Sashihara, K. Ochi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5019–5020, zit. Lit.
- [35] a) C. Kaneko, A. Sugimoto, Y. Eguchi, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2701–2705; b) M. Ishikawa, C. Kaneko, S. Sasaki, T. Suda, S. Yamada, Y. Eguchi, A. Sugimoto (Wisconsin Alumni Research Foundation), US3929770, **1975**; c) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, E. Rizzardo (Research Institute for Medicine and Chemistry, Inc.), DE2400931A1, **1974**.
- [36] Thomson Reuters, Integrity database.
- [37] a) Y. Tachibana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3915–3918; b) B. G. Anderson, W. E. Bauta, W. R. Cantrell, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 967–975.
- [38] a) K. Miyamoto, E. Murayama, K. Ochi, H. Watanabe, N. Kubodera, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1111–1113; b) S. Hatakeyama, T. Ikeda, J. Maeyama, T. Esumi, Y. Iwabuchi, H. Irie, A. Kawase, N. Kubodera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2871–2874.
- [39] D. R. Andrews, D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4819–4828.
- [40] H. Staudinger, B. Ritzenthaler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1935**, *68*, 455–471.
- [41] a) M. Okabe in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New Brunswick, **1999**; b) S. C. Choudhry, P. S. Belica, D. L. Coffen, A. Focella, H. Maehr, P. S. Manchand, L. Serico, R. T. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1496–1500.
- [42] L. D. Coutts, W. B. Geiss, B. T. Gregg, M. A. Helle, C.-H. R. King, Z. Ito, M. E. Mateo, H. Meckler, M. W. Zettler, J. C. Knutson, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 246–255.
- [43] a) M. J. Calverley, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4609–4619; b) M. J. Calverley, E. T. Binderup (Leo Pharmaceutical Products Ltd.), WO8700834A1, **1987**.
- [44] A. Steinmeyer, H. Kirsch, G. Neef, K. Schwarz, R. Thieroff-Ekerdt, H. Wiesinger, M. Haberey (Schering), WO9407853A1, **1994**.
- [45] T. P. Sabroe, H. Pedersen, E. Binderup, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 133–135.
- [46] a) P. F. Morand, R. Deghenghi (American Home Products), US3170936, **1965**; b) M. W. Winkley, R. D. Mitchell (American Home Products), US5428151A, **1995**.
- [47] H. Biesalski, J. Schrezenmeier, P. Weber, H. Weiss, *Vitamins: Physiology, Pathophysiology, Therapy*, Thieme, Stuttgart, **1997**.
- [48] D. Coffen, *Encyclopedia of Chemical Technology* (Hrsg.: Kirk-Othmer), Wiley, New York, **1984**, S. 94–107.
- [49] Eine Übersicht bietet: D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781–793.
- [50] a) G. J. Kondratjewa, *Khim. Nauka Prom-st.* **1957**, *2*, 666–667; b) N. D. Doktorova, L. V. Ionova, M. Y. Karpeisky, N. S. Pad-yukova, K. F. Turchin, V. L. Florentiev, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3527–3553; c) G. V. Suárez-Moreno, E. González-Zamora, F. Méndez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6358–6361, zit. Lit.
- [51] W. Kimel, W. Leimgruber (Hoffmann-La Roche), FR1384099, **1965**.
- [52] Andere industrielle Anwendungen von Dioxepin als Dienophil in der Parfümindustrie: J. Conrad, H. Upadek, K. Bruns (Henkel), DE2918168A1, **1980**.
- [53] J. Fischesser, H. Fritsch, A. G. Gum, R. Karge, R. Keuper (DSM), WO2005049618A1, **2005**.
- [54] H. Rust, K. Burkart, T. Faust, J. Henkelmann, A. Kindler, C. Knoll, M. Becker (BASF), EP1281703A1, **2003**.
- [55] H. Kiefer (BASF), DE3141443A1, **1983**.
- [56] K. Hamamura, T. Iwama, C. Seki, M. Konishi (Eisai Chemical Co.), EP613877A1, **1994**.
- [57] G. H. Jones, M. C. Venuti, J. M. Young, D. V. Murthy, B. E. Loe, R. A. Simpson, A. H. Berks, D. A. Spires, P. J. Maloney, M. Kruseman et al., *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1504–1511.
- [58] Die industrielle Herstellung von 1-Aminoanthrachinon aus 5-Nitro-1,4-naphthochinon nach einem ähnlichen Ansatz wurde beschrieben in: N. Ikeda, N. Sugishima, Y. Fujii, S. Ikuta, Y. Nakanishi, A. Inoue (Nippon Shokubai Kagaku Kogyo Co., Ltd.), US4840749, **1987**.
- [59] a) K. Weissmehl, H. J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**; b) N. Schenk, J. Kreckel, P. Losacker, W. Swodenk (Bayer), DE2532398A1, **1977**; c) H. Szmant, *Organic Building Blocks of the Chemical Industry*, Wiley, New York, **1989**.
- [60] a) J. Glenneberg, G. Goor, E. Staab, H. Angert (Degussa), WO9952819A1, **1999**; b) J. Glenneberg, H. Sauerstein, H. Angert (Degussa), EP1178032A1, **2002**.
- [61] Allgemeiner Artikel über Prostaglandine: J. S. Bindra, R. Bindra, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **1973**, *410*–487.
- [62] a) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677; b) E. J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terashima, A. Venkateswarlu, T. K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1490–1491; c) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; d) P. H. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 29–48; e) didaktische Präsentation des Ansatzes von Corey et al.: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [63] a) N. M. Weinshenker, *Prostaglandins* **1973**, *3*, 219–222; b) W. Bartmann, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 143–151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 337–344.
- [64] J. S. Bindra, R. Bindra in *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New York, **1977**, S. 187–246.
- [65] E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966–8967.
- [66] Angaben stammen aus der Newport Premium Datenbank von Thomson Reuters: <http://newport.thomson-pharma.com>.
- [67] P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.
- [68] a) R. C. Kelly, V. VanRheenen, I. Schletter, M. D. Pillai, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2746–2747; b) nachträgliche Verbesserungen dieses Ansatzes: N. Nelson, R. Kelly, R. Johnson, *Chem. Eng. News* **1982**, *60*, 30–44.
- [69] J. Meinwald, S. S. Labana, M. S. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582–585.
- [70] Dr. I. Veselý (Cayman Pharma): persönliche Mitteilung.
- [71] I. Veselý, J. Paleček, V. Kubelka, I. Stibor, K. Capek, J. Stanek, V. Kozmik, V. Dedek, J. Mostecký (Vysoká Škola Chemicko-Technologická), DE3242433A1, **1984**.
- [72] J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7522–7523.
- [73] R. Peel, J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 151–153.

- [74] a) J. R. Behling, P. W. Collins, J. S. Ng, *Adv. Met.-Org. Chem.* **1995**, *4*, 65–87; b) S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Grée, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286–3337; c) G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Nature* **2012**, *489*, 278–281.
- [75] D. O. Cowan, N. G. Kriehoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2639–2640.
- [76] W. Klavehn (Knoll), US2789110, **1957**.
- [77] P. Klein, M. Thyges, M. Grosse, K. M. Weber (Abbott), DE10124451A1, **2002**.
- [78] V. S. Gottumukkala, R. S. Mamillapalli, C. Terli (Sairam Organics), WO2008065672A2, **2008**.
- [79] Kontinuierliche Reaktionsführung bei Mitsui Chemicals: M. Inomata, M. Takeno, A. Numa, H. Mizutani, M. Ebina, I. Fukada (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Japan), EP785186A1, **1997**.
- [80] Asta-Werke, GB826830, **1960**.
- [81] a) (Eli Lilly & Co.), GB915236, **1963**; b) R. Neidlein, B. Pichler, G. Hege, J. Weymann, *Arzneim.-Forsch.* **1989**, *39*, 564–569.
- [82] A. Amann, G. Bolz, W. W. Wiersdorff, H. Giertz, K. Wilsmann (BASF), DE2346305A1, **1975**.
- [83] S. Hamano, T. Nakamura, S. Kuriyama, M. Yamanaka (Eisai Co.), DE2155660A, **1972**.
- [84] a) K. Ishizumi, F. Antoku, Y. Asami (Sumitomo Chemical), EP82402A2, **1983**; b) J. P. Yevich, J. S. New, D. W. Smith, W. G. Lobeck, J. D. Catt, J. L. Minielli, M. S. Eison, D. P. Taylor, L. A. Riblet, D. L. Temple, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 359–369.
- [85] a) Y. Kakiya, M. Oda (Sumitomo Pharmaceuticals), WO2005009999A1, **2005**; b) I. Saji, M. Muto, N. Tanno, M. Yoshigi (Sumitomo Pharmaceuticals), EP464846A1, **1992**.
- [86] Details zur Synthese des Ausgangsstoffs dieser Sequenz: J. B. Matson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6731–6733.
- [87] a) F. Ruebsam, D. E. Murphy, C. V. Tran, L.-S. Li, J. Zhao, P. S. Dragovich, H. M. McGuire, A. X. Xiang, Z. Sun, B. K. Ayida, J. K. Blazel, S. H. Kim, Y. Zhou, Q. Han, C. R. Kissinger, S. E. Webber, R. E. Showalter, A. M. Shah, M. Tsan, R. A. Patel, P. A. Thompson, L. A. LeBrun, H. J. Hou, R. Kamran, M. V. Sergeeva, D. M. Bartkowski, T. G. Nolan, D. A. Norris, J. Khandurina, J. Brooks, E. Okamoto, L. Kirkovsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6404–6412; b) C. V. Tran, F. Ruebsam, D. E. Murphy, P. Dragovich, Y. Zhou, L. Chen, D. Kucera, F. Blatter, M. Viertelhaus (Anadys Pharmaceuticals), WO2008124450A1, **2008**.
- [88] a) R. H. Mueller, S. Wang, P. D. Pansegrau, J. Q. Jannotti, M. A. Poss, J. K. Thottathil, J. Singh, M. J. Humora, T. P. Kissick, B. Boyhan, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 14–19; b) R. H. Mueller in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Band 1 (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New Brunswick, **1999**, S. 37–55.
- [89] A. Flohr, R. Jakob-Roetne, R. D. Norcross, C. Riemer (Hoffman-La Roche), US20040235915A1, **2004**.
- [90] a) B. Wirz, P. Spurr, C. Pflieger, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 159–161; b) P. Spurr, B. Wirz (Hoffman-La Roche), US20080154043A1, **2008**.
- [91] W. L. Nelson, D. R. Allen, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 561–568.
- [92] S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia* **2004**, *58*, 621–629.
- [93] S. Abrecht, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz (Hoffmann-La Roche), EP1127872A1, **2001**.
- [94] a) J. Magano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398–4438, zit. Lit., wo die aktuelle Herstellungsrouten und alternative Ansätze behandelt werden; b) J. Magano, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7875–7899.
- [95] a) V. T. Ravikumar, R. K. Kumar, P. Olsen, M. N. Moore, R. L. Carty, M. Andrade, D. Gorman, X. Zhu, I. Cedillo, Z. Wang, L. Mendez, A. N. Scozzari, G. Aguirre, R. Somanathan, S. Berne's, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 399–410; b) R. Vasulinga, Z. Wang, K. K. Raju (Isis Pharmaceuticals), WO2005049621A1, **2005**.
- [96] J. de Mier-Vinué, M. Gay, Á. M. Montaña, R.-I. Sáez, V. Moreno, J. Kasparkova, O. Vrana, P. Heringova, V. Brabec, A. Boccarelli, M. Coluccia, G. Natile, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 424–431.
- [97] A. Montaña (Universitat de Barcelona), persönliche Mitteilung.
- [98] N. D. Havis, D. R. Walters, F. M. Cook, D. J. Robins, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2341–2344.
- [99] O. Nakayama, T. Fukumoto, J. Sato, T. Endo, H. Matsuda (Kuraray), WO2010026974A1, **2010**.
- [100] a) L. E. Keown, I. Collins, L. C. Cooper, T. Harrison, A. Madin, J. Mistry, M. Reilly, M. Shaimi, C. J. Welch, E. E. Clarke, H. D. Lewis, J. D. J. Wrigley, J. D. Best, F. Murray, M. S. Shearman, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3441–3444; b) S. J. Lewis, A. L. Smith, J. G. Neduvilil, G. I. Stevenson, M. J. Lindon, A. B. Jones, M. S. Shearman, D. Beher, E. Clarke, J. D. Best, J. E. Peachey, T. Harrison, J. L. Castro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 373–378; c) T. Sparey, D. Beher, J. Best, M. Biba, J. L. Castro, E. Clarke, J. Hannam, T. Harrison, H. Lewis, A. Madin, M. Shearman, B. Sohal, N. Tsou, C. Welch, J. Wrigley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4212–4216.
- [101] S. P. Keen, S. F. Oliver, G. W. Stewart (Merck Sharp & Dohme), WO2006018663A1, **2006**.
- [102] Übersicht über die Diels-Alder-Reaktion von Anthracenderivaten: J. C. C. Atherton, S. Jones, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9039–9057.
- [103] P. Schmidt, M. Wilhelm, K. Eichenberger (CIBA), CH448069, **1968**.
- [104] a) M. Wilhelm, P. Schmidt, K. Eichenberger (CIBA), CH467237, **1969**; b) M. Wilhelm, P. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1385–1395.
- [105] H. U. Blaser, R. Gamboni, B. Pugin, G. Rihs, G. Sedelmeier, B. Schaub, E. Schmidt, B. Schmitz, F. Spindler, H. Wetter in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Band 1 (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New Brunswick, **1999**, S. 189–201.
- [106] a) K. Schoellkopf, W. Halfbrodt, J. Kuhnke, W. Schwede, K.-H. Fritzeimer, R. Drattenmacher, H.-P. Muhn (Schering), DE4447401A1, **1996**; b) W. Beckmann, W. Otto, U. Budde, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 387–392.
- [107] H. Weinmann, M. Harre, H. Neh, K. Nickisch, C. Skötsch, U. Tilstam, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 216–219.
- [108] M. Sunagawa, H. Sato, J. Katsube, H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1806–1812.
- [109] D. Fattori, S. Henry, P. Vogel, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1649–1664.
- [110] a) J. D. Moseley, W. O. Moss, M. J. Welham, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 491–497; b) P. J. Hogan, P. A. Hopes, W. O. Moss, G. E. Robinson, I. Patel, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 225–229; c) M. Butters, D. Catterick, A. Craig, A. Curzons, D. Dale, A. Gillmore, S. P. Green, I. Marziano, J.-P. Sherlock, W. White, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002–3027.
- [111] a) K. C. Murdock, F. E. Durr, R. G. Child, S. A. Lang, Jr., V. J. Lee, Y.-I. Lin (American Cyanamid Co.), DE2850822A1, **1979**; b) K. C. Murdock, R. G. Child, Y. I. Lin, J. D. Warren, P. F. Fabio, V. J. Lee, P. T. Izzo, S. A. Lang, R. B. Angier, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 505–518.
- [112] R. W. Jackson, I. Darwish, T. A. Baughman, J. J. Howbert (Celltech), WO2002051851A2, **2002**.
- [113] J. W. Coe, H. H. Watson, R. A. Singer, in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Bd. 2 (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), CRC Press, Boca Raton, **2008**, S. 23–47.
- [114] Weitere Diskussion dieses Prozesses: V. K. Kansal, S. Ahmad, A. Gupta (Teva Pharmaceutical), WO2009155403A2, **2009**.
- [115] Untersuchung des US Chemical Safety and Hazard Investigation Boards zu einem tödlichen Unfall während des Crackens

- und der Metallierung des Methylcyclopentadiendimers zu Methylcyclopentadienylmangantricarbonyl: <http://www.chemsafety.gov/UserFiles/file/T2%20Final%20Report.pdf>.
- [116] J. C. Prindle, Jr., D. J. Manuel (Albemarle), WO2006011873A1, **2006**.
- [117] R. B. Moffett, *Org. Synth.* **1952**, 32, 41–44.
- [118] R. A. Singer, J. D. McKinley, G. Barbe, R. A. Farlow, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2357–2360.
- [119] a) P. Melloni, R. Metelli, V. Vecchiotti, W. Logemann, C. I. De, S. Castellino, G. Monti (Erba, Carlo), DE2313845A1, **1973**; b) H. Tanida, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1703–1704; c) N. Inamoto, S. Masuda, K. Tori, K. Aono, H. Tanida, *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 1185–1193.
- [120] P. R. Bernstein, D. Aharony, J. S. Albert, D. Andisik, H. G. Barthlow, R. Bialecki, T. Davenport, R. F. Dedinas, B. T. Dembofsky, G. Koether, B. J. Kosmider, K. Kirkland, C. J. Ohnmacht, W. Potts, W. L. Rumsey, L. Shen, A. Shenvi, S. Sherwood, D. Stollman, K. Russell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2769–2773.
- [121] a) I. W. Ashworth, M. C. Bowden, B. Dembofsky, D. Levin, W. Moss, E. Robinson, N. Szczur, J. Virica, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 74–81; b) J. D. Moseley, W. O. Moss, M. J. Welham, C. L. Ancell, J. Banister, S. A. Bowden, G. Norton, M. J. Young, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 58–66.
- [122] D. Spielvogel in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, H. J. Federsel), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 219–229.
- [123] M. Lautens, K. Fagnou, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14884–14892.
- [124] D. Spielvogel (Solvias): persönliche Mitteilung.
- [125] R. Vince, M. Hua, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 17–21.
- [126] S. Daluge, R. Vince, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2311–2320.
- [127] a) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2003**, 81, 40; b) G. Griffiths, F. Previdoli (Lonza), EP533048A1, **1993**; c) G. J. Griffiths, F. E. Previdoli, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6129–6131; d) ein ähnlicher Ansatz wurde patentiert: T. Fukumoto, H. Ikarashi (Kuraray), EP1048650A2, **2000**.
- [128] E. d. S. Pinheiro, O. A. C. Antunes, J. M. D. Fortunak, *Antiviral Res.* **2008**, 79, 143–165.
- [129] a) Y. S. Babu, P. Chand, S. Bantia, P. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T.-H. Lin, T. L. Hutchison, A. J. Elliott, C. D. Parker, S. L. Ananth, L. L. Horn, G. W. Laver, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3482–3486; b) P. Chand, P. L. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T.-H. Lin, T. L. Hutchison, Y. S. Babu, S. Bantia, A. J. Elliott, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4379–4392.
- [130] A. F. Abdel-Magid, H.-U. Bichsel, D. J. Korey, G. G. Laufer, E. A. Lehto, S. Mattei, M. Rey, T. W. Schultz, C. Maryanoff (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., USA), WO2001000571A1, **2001**.
- [131] J.-C. Caille, C. K. Govindan, H. Junga, J. Lalonde, Y. Yao, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 471–476.
- [132] J.-C. Caille, J. Lalonde, Y. Yao, C. K. Govindan in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 349–363.
- [133] M. Loegers (Bayer), DE10207410C1, **2003**.
- [134] U. Larsson, M. Magnusson, T. Musil, A. Palmgren (Astra Zeneca), WO2001092263A1, **2001**.
- [135] L. J. Heinz, W. H. W. Lunn, R. E. Murff, J. W. Paschal, L. A. Spangle, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4838–4841.
- [136] B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5746–5764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5630–5647.
- [137] M. Franzen, C. Noti (Lonza), WO2011023374A1, **2011**.
- [138] C. Noti (Lonza): persönliche Mitteilung.
- [139] H. Abraham, L. Stella, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9707–9718.
- [140] N. Hashimoto, H. Yasuda, M. Hayashi, Y. Tanabe, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 105–109.
- [141] a) S. Megati, A. W.-Y. Chan, G. B. Feigelson (Wyeth), US20070027142A1, **2007**; b) ähnliche Chemie: H. Mühle, J. Nozulak, J. Cercus, E. Küsters, U. Beutler, G. Penn, N. Zang, W. Zaugg, *Chimia* **1996**, 50, 209–213.
- [142] E. C. Lawson, R. J. Santulli, A. B. Dyatkin, S. A. Ballentine, W. M. Abraham, S. Rudman, C. P. Page, L. de Garavilla, B. P. Damiano, W. A. Kinney, B. E. Maryanoff, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4208–4216.
- [143] Im 100-g-Maßstab durchgeführt: Dr. E. Lawson (Johnson and Johnson): persönliche Mitteilung.
- [144] J. F. Lau, T. Kruse Hansen, J. Paul Kilburn, K. Frydenvang, D. D. Holsworth, Y. Ge, R. T. Uyeda, L. M. Judge, H. Sune Andersen, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7339–7344.
- [145] Wir danken Stephen Challenger und Andrew Derrick bei Pfizer, dass sie diesen Fall offen mit uns besprochen haben.
- [146] a) D. B. Damon, R. W. Dugger, G. Magnus-Aryitey, R. B. Ruggeri, R. T. Wester, M. Tu, Y. Abramov, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 464–471; b) D. B. Damon, R. W. Dugger, S. E. Hubbs, J. M. Scott, R. W. Scott, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 472–480.
- [147] M. M. Hansen, C. F. Bertsch, A. R. Harkness, B. E. Huff, D. R. Hutchison, V. V. Khau, M. E. LeTourneau, M. J. Martinelli, J. W. Misner, B. C. Peterson, J. A. Rieck, K. A. Sullivan, I. G. Wright, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 775–785.
- [148] a) T. Poll, A. Sobczak, H. Hartmann, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3095–3098; b) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman in *Modern Synthetic Methods, Band 4* (Hrsg.: R. Scheffold), Springer, Berlin, **1986**, S. 261–306.
- [149] a) P. J. Scammells, S. P. Baker, L. Bellardinelli, R. A. Olsson, R. A. Russell, D. M. J. Wright, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4735–4744; b) L. Belardinelli, R. Olsson, S. Baker, P. J. Scammells, P. G. Milner, J. R. Pfister, G. F. Schreiner (University of Florida), WO9511904A1, **1995**; c) J. R. Pfister, L. Belardinelli, G. Lee, R. T. Lum, P. Milner, W. C. Stanley, J. Linden, S. P. Baker, G. Schreiner, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1773–1778.
- [150] H. Chang, L. Zhou, R. D. McCargar, T. Mahmud, I. Hirst, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 289–291.
- [151] M. G. Kelly, W. E. Childers, B. L. Harrison, G. Zhang, B. A. Bravo, L. E. Schechter (Wyeth), WO2004111035A1, **2004**.
- [152] N. Yoshida, T. Sugiura, K. Miyazawa, Y. Koizumi (Chisso), EP528694A2, **1993**.
- [153] M. Narisada, M. Ohtani, F. Watanabe, K. Uchida, H. Arita, M. Doteuchi, K. Hanasaki, H. Kakushi, K. Otani, S. Hara, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1847–1854.
- [154] M. Toprihara, Y. Tama (Kuraray), EP640579A2, **1995**.
- [155] J. Mattay, J. Mertes, G. Maas, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 327–330.
- [156] W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3380–3387.
- [157] Dr N. Yoshida (Chisso Corp): persönliche Mitteilung.
- [158] D. P. Becker, R. K. Husa, A. E. Moormann, C. I. Villamil, D. L. Flynn, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11787–11802.
- [159] K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1089–1090.
- [160] D. Bur, O. Corminboeuf, S. Cren, C. Grisostomi, X. Leroy, S. Richard-Bildstein (Actelion Pharmaceuticals Ltd.), WO2010134014A1, **2010**.
- [161] R. Beard, J. E. Donello, V. Vuligonda, M. E. Garst (Allergan), WO2011163502A1, **2011**.
- [162] J. Jiang, J. L. Bunda, G. A. Doss, G. G. Chicchi, M. M. Kurtz, K.-L. C. Tsao, X. Tong, S. Zheng, A. Upthagrove, K. Samuel, R. Tschirret-Guth, S. Kumar, A. Wheeldon, E. J. Carlson, R. Hargreaves, D. Burns, T. Hamill, C. Ryan, S. M. Krause, W. Eng, R. J. DeVita, S. G. Mills, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 3039–3046.
- [163] J. T. Kuethe, J. Yin, M. A. Huffman, M. Journet (Merck & Co.), WO2007008564A1, **2007**.
- [164] J. Robichaud, W. C. Black, M. Thérien, J. Paquet, R. M. Oballa, C. I. Bayly, D. J. McKay, Q. Wang, E. Isabel, S. Léger, C.

- Mellon, D. B. Kimmel, G. Wesolowski, M. D. Percival, F. d. Massé, S. Desmarais, J.-P. Falgoutyret, S. N. Crane, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6410–6420.
- [165] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.
- [166] M. Weber in *Scale-Up of a Cathepsin K Inhibitor (MK-1256) that is Efficacious in a Potential Treatment for Osteoporosis*, Scientific Update Conference: Organic Process Research & Development, Lissabon, Portugal, 9.–11. September **2009**.
- [167] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2881–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748.
- [168] J. T. Kuethe, D. Zhao, G. R. Humphrey, M. Journet, A. E. McKeown, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2192–2195.
- [169] I. W. Davies, C. H. Senanayake, L. Castonguay, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7619–7622.
- [170] a) C. H. Senanayake, E. N. Jacobsen in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Bd. 1 (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New York, **1999**, S. 327; b) Übersicht zur Verwendung von *cis*-1-Amino-2-indanol: I. Gallou, C. H. Senanayake, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2843–2874.
- [171] A. Satoh, T. Sagara, H. Sakoh, M. Hashimoto, H. Nakashima, T. Kato, Y. Goto, S. Mizutani, T. Azuma-Kanoh, T. Tani, S. Okuda, O. Okamoto, S. Ozaki, Y. Iwasawa, H. Ohta, H. Kawamoto, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4091–4094.
- [172] M. Hashimoto, Y. Iwasawa, H. Kawamoto, H. Ohta, S. Ozaki, T. Sagara, H. Sakoh, A. Satoh (Banyu Pharmaceutical Co.), WO2007007890A1, **2007**.
- [173] C. Shih, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2825–2832.
- [174] Dr. W. Greenlee (Merck): persönliche Mitteilung.
- [175] a) S. Chackalamannil, T. Asberom, Y. Xia, D. Doller, M. C. Clasby, M. F. Czarniecki (Schering Corp.), WO9926943A1, **1999**; b) S. Chackalamannil, Y. Xia, W. J. Greenlee, M. Clasby, D. Doller, H. Tsai, T. Asberom, M. Czarniecki, H. S. Ahn, G. Boykow, C. Foster, J. Agans-Fantuzzi, M. Bryant, J. Lau, M. Chintala, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5884–5887; c) S. Chackalamannil, Y. Wang, W. J. Greenlee, Z. Hu, Y. Xia, H. S. Ahn, G. Boykow, Y. Hsieh, J. Palamanda, J. Agans-Fantuzzi, S. Kurowski, M. Graziano, M. Chintala, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3061–3064.
- [176] S. Chackalamannil, R. J. Davies, T. Asberom, D. Doller, D. Leone, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9812–9813.
- [177] a) G. G. Wu, A. Sudhakar, T. Wang, J. Xie, F. X. Chen, M. Poirier, M. Huang, V. Sabesan, D.-L. Kwok, J. Cui, X. Yang, T. K. Thiruvengadam, J. Liao, I. Zavialov, H. N. Nguyen, N. K. Lim (Schering), WO2006076415A2, **2006**; b) T. K. Thiruvengadam, T. Wang, J. Liao, J. S. Chiu, D. J. S. Tsai, H.-C. Lee, W. Wu, X. Fu (Schering), WO2006076564A1, **2006**; c) A. Sudhakar, D.-L. Kwok, G. G. Wu, M. D. Green, T. K. Thiruvengadam, N. K. Lim, T. Wang, M. Huang (Schering), WO2006076452A2, **2006**.
- [178] a) A. Boyd, M. R. Fielding, J. G. Ford, L. Frodsham, M. D. Golden, K. W. Leslie, B. McKeever-Abbas, P. Tomlin (Astra Zeneca), WO2011084098A1, **2011**; b) J. Leonard, in *Exemplifying Value Added Through Synthetic Route Design During Development*, Scientific Update Conference: Organic Process Research and Development, Budapest, 19.–21. September **2011**; c) M. Ball, A. Boyd, G. Churchill, M. Cuthbert, M. Drew, M. Fielding, G. Ford, L. Frodsham, M. Golden, K. Leslie, S. Lyons, B. McKeever-Abbas, A. Stark, P. Tomlin, S. Gottschling, A. Hajar, J.-I. Jiang, J. Lo, B. Suchozak, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 741–747.
- [179] A. Paulon, L. O. De, A. Castellin, F. Fabris, F. Sbrogio, E. Ceron, H. Petersen, R. Dancer (Lundbeck), WO2007054105A2, **2007**.
- [180] P. J. Harrington, *Pharmaceutical Process Chemistry for Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2011**.
- [181] M. R. Fielding, J. Leonard (Astra Zeneca), WO2009101432A2, **2009**.
- [182] M. Inoue, M. Ishikawa, T. Tsuchiya, T. Shimamoto, DE2451417A1, **1975**.
- [183] a) K. Alder, H. F. Rickert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1937**, *70*, 1354–1363; b) T. Ziegler, M. Layh, F. Effenberger, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1347–1355.
- [184] J. E. Cabaj, J. M. Lukesh, R. J. Pariza, P. M. Zizelman, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 358–361 und zit. Lit. zur Herstellung von Dronabinol in der Größenordnung von 20 kg durch ein Verfahren, das nicht auf einer DA-Reaktion beruht.
- [185] F. E. S. Souza, J. E. Field, M. Pan, N. J. Ramjit, T. Tharmathan, T. Jende-Tindall (Alphora), US20060074252A1, **2006**.
- [186] K. Ebel, F. Ohlbach, C. Nubling (BASF), WO2000040555A1, **2000**.
- [187] G. P. Singh, M. J. Wani, H. M. Lande, A. M. Jain (Lupin Limited), WO2006085332A1, **2006**.
- [188] A. Mannino, J. Zdrodowski (Mallinckrodt), US20100081816A1, **2010**.
- [189] a) J. W. Lewis, M. J. Readhead, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 525–527; b) D. Lednicher, *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, Wiley, New York, **1998**.
- [190] A. Yanagisawa, K. Nishimura, K. Ando, T. Nezu, A. Maki, S. Kato, W. Tamaki, E. Imai, S. Mohri, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1182–1187.
- [191] J. P. Scott, D. R. Lieberman, O. M. Beureux, K. M. J. Brands, A. J. Davies, A. W. Gibson, D. C. Hammond, C. J. McWilliams, G. W. Stewart, R. D. Wilson, U.-H. Dolling, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4149–4155.
- [192] a) Allgemeine Diskussion zur Synthese und Reaktivität dieses Diens: M. E. Jung, C. A. McCombs, *Org. Synth.* **1978**, *58*, 163; b) M. E. Jung, C. A. McCombs, Y. Takeda, Y.-G. Pan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6677–6685.
- [193] J. P. Scott, D. C. Hammond, E. M. Beck, K. M. J. Brands, A. J. Davies, U.-H. Dolling, D. J. Kennedy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3345–3348.
- [194] a) J.-A. Funel, G. Schmidt, S. Abele, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1420–1427; b) S. Abele, S. Höck, G. Schmidt, J.-A. Funel, R. Marti, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1114–1120; c) S. Abele, R. Inauen, J.-A. Funel, T. Weller, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *16*, 129–140; d) S. Abele, R. Inauen, D. Spielvogel, C. Moessner, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4765–4773.
- [195] K. Hilpert, F. Hubler, D. Renneberg (Actelion Pharmaceuticals Ltd.), WO2008132679A1, **2008**.
- [196] a) S. Abele in *Design of a Scalable Diels–Alder Reaction with Highly Reactive Reagents*, Hazardous Chemistry for Streamlined Large Scale Synthesis, Köln, 23.–24. Juni **2011**; b) S. Abele, M. Schwaninger, H. Fierz, G. Schmidt, J.-A. Funel, F. Stoessel, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 2015–2020.
- [197] R. L. Metcalf in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [198] a) H. Frensch, H. Goebel (Farberke Hoechst), DE1015797, **1957**; b) W. F. Schmidt, C. J. Hapeman, J. C. Fettingner, C. P. Rice, S. Bilboulia, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 1023–1026.
- [199] Zu finden unter: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc40.htm>.
- [200] A. A. Schreiber (Van Dyk & Co.), US2476512, **1949**.
- [201] A. R. Kittleson, *J. Agric. Food Chem.* **1953**, *1*, 677–679.
- [202] B. Zeeh, K. H. Koenig, J. Jung, *Kem. Kemi* **1974**, *1*, 621–623.
- [203] F. Graf, H. Koenig (BASF), DE1935009A, **1971**.
- [204] a) V. Weberndorfer, H. Koenig (BASF), DE2122822A, **1972**; b) V. Weberndorfer, H. Koenig (BASF), DE2122661A, **1972**.
- [205] a) C. Lamberth, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4047–4063; b) W. Joerges, J.-D. Heinrich, R. Lantzsch (BASF), DE102004041531A1, **2006**.

- [206] E. E. Young (Shell), BE616856, **1962**.
- [207] H. Bluestone, R. Bimber, R. Berkey, Z. Mandel, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 346–351.
- [208] a) W. A. Moradi, N. Lui, M. Dockner, T. Jagusch (Bayer CropScience), WO2011023324A1, **2011**; b) A. Straub, N. Lui, J. Wieschemeyer, U. Kloettchen, E. W. P. Damen (Bayer CropScience), WO2009003650A1, **2009**.
- [209] a) J. Ehrenfreund, H. Tobler, H. Walter (Syngenta), WO2004035589A1, **2004**; b) H. Tobler, H. Walter, J. Ehrenfreund, C. Corsi (Syngenta), WO2007048556A1, **2007**.
- [210] R. A. Snow, D. M. Cottrell, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3734–3744.
- [211] H. Walter, U. Nettekoven (Syngenta), WO2008017443A1, **2008**.
- [212] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438–6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338–6361.
- [213] D. Gribkov, A. Mueller, M. Lagger, F. Giordano (Syngenta), WO2011015416A1, **2011**.
- [214] E. C. Horning, V. L. Stromberg, H. A. Lloyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5153–5155.
- [215] Bicyclopiron ähnelt strukturell zwei weiteren häufig eingesetzten Herbiziden: Mesotrion (Syngenta) und Sulcotrion (Bayer).
- [216] a) R. Beaudegnies, A. Edmunds, C. Luethy, R. G. Hall, S. Wendeborn, J. Schaetzer (Syngenta), WO2004058712A2, **2004**; b) R. Beaudegnies, C. Luethy, A. Edmunds, J. Schaetzer, S. Wendeborn (Syngenta), WO2005123667A1, **2005**.
- [217] D. A. Jackson, A. Edmunds, M. C. Bowden, B. Brockbank (Syngenta), WO2005105718A2, **2005**.
- [218] M. Tyte, C. J. Mathews, G. J. Hall, W. G. Whittingham, J. S. Wailes, J. N. Scutt, S. A. M. Jeanmart, R. Viner (Syngenta), WO2009019005A2, **2009**.
- [219] D. A. Jackson, A. Edmunds, M. C. Bowden, B. Brockbank (Syngenta), WO2005105745A1, **2005**.
- [220] J. R. Morphy, C. J. Harris, *Designing Multi-Target Drugs*, The Royal Society of Chemistry, London, **2012**.
- [221] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [222] N. L. J. M. Broekhof, J. J. Hofma, H. Renes, C. S. Sell, *Perfum. Flavor.* **1992**, 17, 11–12, N. L. J. M. Broekhof, J. J. Hofma, H. Renes, C. S. Sell, *Perfum. Flavor.* **1992**, 17, 14–15.
- [223] A. A. Birkbeck in *The Chemistry and Biology of Volatiles*, Wiley, New York, **2010**, S. 173–202.
- [224] Zu finden unter: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>.
- [225] Zu finden unter: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-7/b/7bq4a_en.pdf.
- [226] L. P. Somogyi, *Chem. Ind.* **1996**, 170–173.
- [227] a) G. Fráter, J. A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7633–7703; b) P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fráter, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3106–3138; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2980–3010.
- [228] C. Sell in *Chemistry of Fragrances* (Hrsg.: C. S. Sell), The Royal Society of Chemistry, London, **1999**, S. 52–131.
- [229] *Food Chem. Toxicol.* **2000**, 38, Supplement 3, s137–s141.
- [230] a) B. D. Frank (N.V. Chemische Fabriek „Naarden“), NL6901750A, **1970**; b) M. A. Sprecker, J. B. Hall (International Flavors and Fragrances), US4275251A, **1981**; c) K.-H. Kappey, B. Hoelscher, M. Meier, N. A. Braun, B. Weber, W. Pickenhagen (Dragoco), EP1293555A2, **2003**; d) W. Hoffmann, L. Schuster (BASF), DE2642519A1, **1978**; e) W. Skorianetz, K. P. Dastur, H. Strickler (Firmenich), DE2654268A1, **1977**.
- [231] W. Hoffmann, F. K. Von (BASF), DE2719976A1, **1978**.
- [232] P. A. Christenson, B. J. Willis, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2012–2018.
- [233] M. Baumann, W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 743–750.
- [234] a) A. Krotz, G. Helmchen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 537–540; b) A. Krotz, G. Helmchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1994, 601–609.
- [235] C. Fehr, I. Magpantay, J. Arpagaus, X. Marquet, M. Vuagnoux, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7357–7359; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7221–7223.
- [236] Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6736–6739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6634–6637.
- [237] a) A. P. Closson, A. T. Levorse, Jr., M. G. Monteleone (International Flavors and Fragrances), US20100092418A1, **2010**; b) W. Hoffmann, L. Janitschke (BASF), DE3500057A1, **1986**; c) A. Goeke, Y. Zou (Givaudan), WO2009021342A2, **2009**; d) J. Mane, J. J. Chanot, B. F. Le, M. Schroeder (V Mane Fils), FR2831165A1, **2003**; e) D. de Rijke, H. Boelens (N.V. Chemische Fabriek „Naarden“), DE2221949A, **1972**; f) andere kommerzielle Duftstoffe werden mithilfe einer DA-Reaktion unter Verwendung von Cyclopentadien als Startmaterial produziert; wir danken Dr. Fridtjof Schröder (Givaudan), Dr. Philip Kraft (Givaudan) und Prof. Erik Carreira (ETH Zürich) dafür, uns auf einige dieser Beispiele aufmerksam gemacht zu haben.
- [238] T. Asada, Y. Ataka, J. Etsuno, H. Takase (Kao Corp.), JP09151164A, **1997**.
- [239] T. Kobayashi, H. Tsuruta, T. Yoshida (Takasago Perfumery Co., Ltd.), DE2833283A1, **1979**.
- [240] a) J. B. Hall, M. A. Sprecker, R. P. Belko, L. A. G. Van, M. R. Hanna (International Flavors and Fragrances), US4549982A, **1985**; b) P. T. Klemarczyk, F. L. Schmitt, E. J. Granda, D. Lucarelli, Jr., (International Flavors and Fragrances), US4324912A, **1982**; c) (Naarden International), NL8601541A, **1988**.
- [241] E. J. Brunke, H. Struwe (Dragoco), DE3317476A1, **1984**.
- [242] A. Goeke (Givaudan), EP1318190A1, **2003**.
- [243] D. Munro (Quest International), WO2004048336A1, **2004**.
- [244] C. S. Sell, *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*, Royal Society of Chemistry, **2003**.
- [245] O. Diels, K. Alder, W. Lubbert, E. Naujoka, F. Querberitz, K. Rohl, H. Segeberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 470, 62–103.
- [246] A. L. Rummelsburg (Hercules Powder), US2406106, **1946**.
- [247] R. W. Teegarden, L. Steinbach (International Flavors and Fragrances), US2947780, **1960**.
- [248] J. M. Sanders, W. L. Schreiber, J. B. Hall (International Flavors and Fragrances), US4007137A, **1977**.
- [249] S. P. Bhatia, L. Jones, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2008**, 46, S87–S89.
- [250] M. L. Hagedorn, P. Klemarczyk, T. J. O'Rourke, J. M. Sanders, W. L. Schreiber, E. J. Shuster, M. A. Sprecker, J. F. Vinals, H. Watkins (International Flavors and Fragrances), US4250338A, **1981**.
- [251] a) G. C. Kitchens (Givaudan), US2842598, **1958**; b) R. Kaiser, D. Lamparsky (Givaudan), EP45453A1, **1982**.
- [252] G. Ohloff (Dragoco), DE1057108, **1959**.
- [253] G. Ohloff (Dragoco), GB896039, **1962**.
- [254] J. B. Hall, J. M. Sanders (International Flavors and Fragrances), US3929677A, **1975**.
- [255] a) G. Fráter, F. Schröder, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1112–1120; b) C. Nussbaumer, G. Fráter, P. Kraft, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1016–1024.
- [256] a) J. A. Bajgrowicz, A. Bringhen, G. Fráter, U. Mueller (Givaudan), EP743297A1, **1996**; b) F. Schroeder (Givaudan), WO2006086908A1, **2006**; c) G. Fráter, U. Müller, F. Schröder, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3967–3972.

- [257] F. Schröder, in *Processing Georgywood: New Routes and Efficiencies*, Scientific Update Conference: Scale-Up of Chemical Processes, Vancouver, 9. Juli 2009.
- [258] J.-P. Barras, B. Bourdin, F. Schröder, *Chimia* **2006**, *60*, 574–579.
- [259] A. Borosy, G. Fráter, U. Müller, F. Schröder, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10495–10505.
- [260] a) B. D. Mookherjee, R. W. Trenkle, R. A. Wilson, F. L. Schmitt, M. H. Vock, E. J. Granda (International Flavors and Fragrances), DE2840823A1, **1979**; b) S. Watanabe, H. Ujihara, T. Yamamoto, T. Hagiwara (Takasago International), EP1162190A2, **2001**; c) T. Granier, A. Hanhart, J. A. Bajgrowicz (Givaudan), WO2008071026A1, **2008**.
- [261] C. P. Newman, K. J. Rossiter, C. S. Sell (Unilever PLC), EP276998A2, **1988**.
- [262] a) C. P. Newman, V. K. Aggarwal, G. P. Vennall (Quest International), EP854143A1, **1998**; b) H. Watkins, O. C. Liu, J. A. Krivda (Firmenich), US5219836A, **1993**.
- [263] J. Scognamiglio, L. Jones, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, Supplement 2, S215–S219.
- [264] a) C. Tarchini (Firmenich S. A., Switz.), CH655932A5, **1986**; b) siehe Lit. [227b].
- [265] E. R. Rogier (Henkel), US4348543A, **1982**.
- [266] D. Rohe, P. Bubel, K. Driemel (Grillo-Werke), DE3726636C1, **1988**.
- [267] a) H. Upadek, K. Bruns (Henkel), EP53717A1, **1982**; b) C. Galopin, S. M. Furrer, J. P. Slack, P. V. Krawec, K. A. Bell (Givaudan), WO2007022651A1, **2007**; c) Terpinen-abgeleitete Ausgangsstoffe werden auch in der Polymerindustrie für die Herstellung von Korrosionsschutzmitteln verwendet. Eine Vorschrift im 5-kg-Maßstab: E. A. Bardasz (Union Camp Corp.), US5066461A, **1991**.
- [268] a) K. Bruns, T. Gerke, M. Virnig (Henkel), EP340645A1, **1989**; b) P. Weyerstahl, C. Gansau, H. Marschall, *Flavour Fragrance J.* **1993**, *8*, 297–306.
- [269] a) F. Naef, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1868–1870; b) F. Naef, R. Decorzant, W. Giersch, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1387–1397.
- [270] H. Greuter, G. Fráter, H. Schmid (Hoffmann-La Roche), DE2252864A1, **1973**.
- [271] Siehe Lit. [268b].
- [272] G. Günther, O. Schenck, K. Ziegler, *Naturwissenschaften* **1944**, *32*, 157–157.
- [273] M. Pape, *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 535–558.
- [274] R. C. R. Wootton, R. Fortt, A. J. de Mello, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 187–189.
- [275] C. H. Hornung, M. R. Mackley, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 399–405.
- [276] J. Conrad, K. Brunds, H. Upadek (Henkel), DE2935547A1, **1981**.
- [277] W. J. Wieggers (International Flavors and Fragrances), US4560500A, **1985**.
- [278] L. A. Saudan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309–1319.
- [279] I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 753–768.
- [280] Farina kommentierte diesen Punkt bereits 2006: „although the [enantioselective DA reaction] is relatively well developed, applications to API synthesis have not been forthcoming“: V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734–2793.
- [281] a) D. H. Brown Ripin et al., *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1194–1201; b) The Wall Street Journal, 13. Mai **2011**, Researchers Manipulate Drug's Chemistry in Bid to Lower Treatment Cost, zu finden unter: http://online.wsj.com/article/SB10001424052748703730804576319480990825422.html?mod=WSJ_business_IndustryNews_DHC.
- [282] M. Eggersdorfer, D. Laudert, U. Létinois, T. McClymont, J. Medlock, T. Netscher, W. Bonrath, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13134–13165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12960–12990.
- [283] R. Singh, R. Vince, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4642–4686.
- [284] R. F. Jordan, T. R. Bailey, S. R. Rippin, D. Dai (Siga Technologies, Inc.), US20080004452A1, **2008**; J. Leitich, G. Sprintschnik, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1640–1660 (siehe Schema S20 der Hintergrundinformationen).