

# Eine kurze Durchflusssynthese von Efavirenz\*\*

Camille A. Correia, Kerry Gilmore, D. Tyler McQuade und Peter H. Seeberger\*

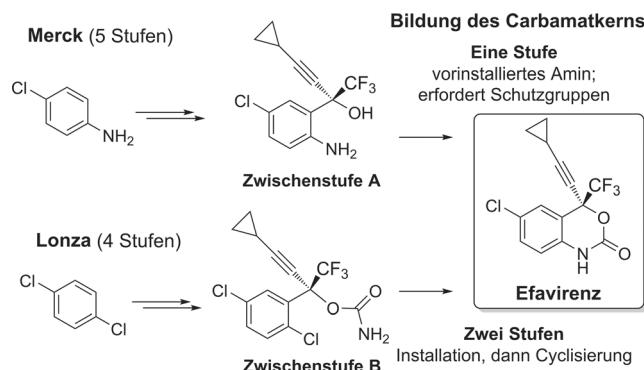
**Abstract:** Das Arzneimittel Efavirenz ist wichtig für die Behandlung von HIV, aber für Millionen von Menschen nicht zugänglich. Hier wird ein neues halbkontinuierliches Verfahren vorgestellt, das die Herstellung von rac-Efavirenz in 45 % Ausbeute ermöglicht. Die optimierte, beispielhafte Synthese basiert auf dem effizienten, kupferkatalysierten Aufbau eines Arylisocyanats und einer anschließenden intramolekularen Cyclisierung zur Einführung des Carbamatkerns von Efavirenz in einem Schritt. Die dreistufige Sequenz stellt die kürzeste Synthese dieses lebenswichtigen Arzneistoffes dar.

Die größte Herausforderung für Entwicklungsländer ist noch immer die Bezahlbarkeit wichtiger Medikamente.<sup>[1]</sup> Während die Konkurrenz durch Hersteller von Generika zu einer Preissenkung beigetragen hat, werden immer noch so gut wie alle pharmazeutischen Wirkstoffe (APIs, active pharmaceutical ingredients) in klassischen Batch-Synthesereaktoren hergestellt. Im letzten Jahrzehnt haben sich kontinuierliche Verfahren wegen der verbesserten Kontrolle der Reaktionsbedingungen als effektive Methoden zur Ausführung chemischer Synthesen etabliert. Bessere Produktqualität und höhere Sicherheit, aber auch eine niedrigere Umweltbelastung machen die kontinuierliche Synthese zu einer echten Alternative zu herkömmlichen Verfahren.<sup>[2,3]</sup> Durch das Durchflusprinzip können die Produktionskosten zudem stark verringert werden.<sup>[4]</sup> Mittels Optimierung von API-Synthesen konnte Zugang zu mehreren linearen<sup>[5,6]</sup> und divergenten<sup>[7]</sup> kontinuierlichen Prozessen geschaffen werden, um den weltweit steigenden Bedarf an Arzneistoffen zu stillen.

Eine effiziente Synthese von Efavirenz ist von großem Nutzen in sowohl wissenschaftlicher als auch sozialer Hinsicht, weil dieser Arzneistoff noch immer nicht zugänglich für Millionen von Menschen weltweit ist.<sup>[8]</sup> Als wirk-

samer nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) wird die Verbindung bevorzugt in Kombinationstherapie zur Primärtherapie des humanen Immunodefizienzvirus (HIV) genutzt.<sup>[9]</sup> Ziel der hier vorgestellten Arbeit war die Entwicklung eines möglichst kurzen, kontinuierlichen Syntheseweges unter Minimierung des anfallenden Abfalls und Vermeidung der in anderen Synthesen verwendeten giftigen oder teuren Ausgangsmaterialien. Dabei konnte eine neue, beispielhafte Durchflusssynthese zur Herstellung von Efavirenz in drei Schritten entwickelt werden.

Bislang existierten zwei Hauptverfahren zur Herstellung von Efavirenz (Schema 1): Eine von Merck entwickelte



**Schema 1.** Die bekanntesten Synthesewege zur Herstellung von Efavirenz.

fünfstufige Produktionsmethode ausgehend von *p*-Chloranilin<sup>[10]</sup> sowie der von Lonza<sup>[11]</sup> patentierte Syntheseweg aus 1,4-Dichloranilin in vier Stufen. Da die Lonza-Methode ohne Amin-Schutzgruppenmodifikationen auskommt, war diese der Ausgangspunkt für ein neues Verfahren, in dem der Carbamatkern durch eine direkte Installations-/Cyclisierungs-Sequenz aufgebaut werden sollte. Bei diesem Schlüsselschritt wird von Merck die vorinstallierte Amingruppe des Anilinkerns in Zwischenstufe A mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umgesetzt. Lonza hingegen nutzt eine kupferkatalysierte Ullmann-Reaktion zur Cyclisierung des Carbamats in Zwischenstufe B, das wiederum zuvor durch Umsetzung des jeweiligen Propargylalkohols mit Chlor-sulfonylisocyanat eingeführt wurde. Nachteile beider Herangehensweisen sind jedoch die Giftigkeit und die nötige Entfernung nicht umgesetzter Reagentien. Ziele dieser Arbeit waren daher die Einführung und Cyclisierung der Carbamatgruppe in einem Schritt unter Verwendung kostengünstiger, weniger giftiger Ausgangsstoffe.

Das Hauptelement dieses Syntheseweges zur Herstellung von Efavirenz ist die einstufige kupferkatalysierte Installations-/Cyclisierungs-Sequenz der Carbamatgruppe (Sche-

[\*] Dr. C. A. Correia, Dr. K. Gilmore, Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Abteilung Biomolekulare Systeme  
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung  
Am Mühlenberg 1, 14476 Potsdam (Deutschland)  
E-Mail: peter.seeberger@mpikg.mpg.de

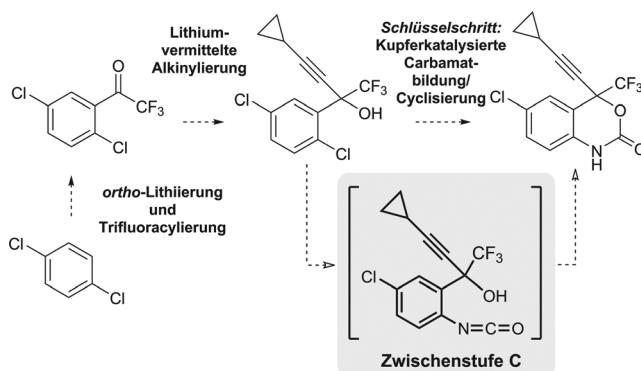
Prof. Dr. P. H. Seeberger  
Institut für Chemie und Biochemie  
Freie Universität Berlin  
Arnimallee 22, 14195 Berlin (Deutschland)

Prof. Dr. D. T. McQuade  
Department of Chemistry and Biochemistry  
Florida State University, Tallahassee, FL 32306 (USA)

[\*\*] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft für finanzielle Unterstützung, Vaportec für die Bereitstellung eines E-Series-Durchflusssystems und Benjamin Schumann für die Übersetzung des Manuskripts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201411728> zu finden.

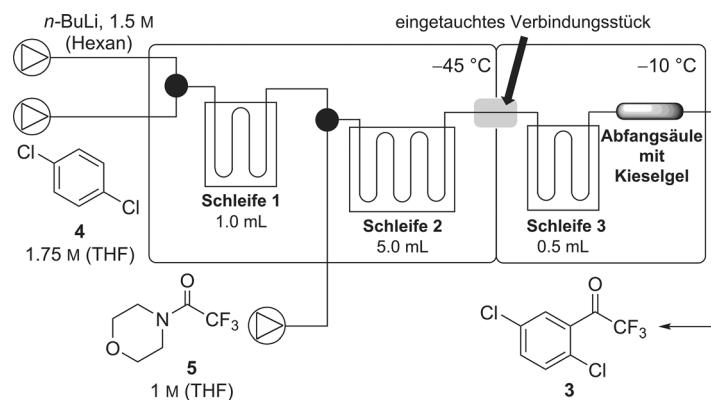
ma 2). Zwei Publikationen bieten hierfür die Grundlage. Beide behandeln die kupferkatalysierte Herstellung acyclischer *N*-Arylcaramate durch Kreuzkupplung von Kaliumcyanat entweder mit Arylboronsäuren<sup>[12]</sup> oder Arylbromiden und -iodiden.<sup>[13]</sup> In beiden Fällen wird zur Bildung des *N*-Arylcaramats ein in situ hergestelltes Isocyanat intermolekular nukleophil mit einem alkoholischen Lösungsmittel abgefangen. Angesichts dieser Vorarbeiten war es naheliegend, dass Efavirenz direkt aus Intermediat C zugänglich sein sollte. Im Gegensatz zu anderen Methoden, bei denen überstöchiometrische Mengen an Alkohol verwendet und reaktive Arylkupplungspartner eingesetzt werden können, musste hier eine effiziente intramolekulare Cyclisierungsmethode gefunden werden, die auf der Aktivierung eines Arylchlorids aufbaut.



**Schema 2.** Der hier verwendete Syntheseweg zur Herstellung von Efavirenz durch eine einstufige Installations-/Cyclisierungs-Sequenz des Carbamats.

Lithiumvermittelte Reaktionen konnten durch Anwendung im Durchfluss gegenüber konventionellen Batch-Verfahren um ein Vielfaches verbessert werden.<sup>[14,15]</sup> Der wahrscheinlich effizienteste Weg zur Einführung des wichtigen Propargylalkohols **2** bestand daher in den beiden in Schema 2 vorgestellten *n*-Butyllithium-vermittelten Schritten. Sowohl bei der *ortho*-Lithierung von 1,4-Dichlorbenzol als auch bei der darauffolgenden Trifluoracylierung mussten dabei einige wichtige Faktoren berücksichtigt werden. Aufgrund der Reaktivität und Instabilität des in Schleife 1 anfallenden Zwischenprodukts (2,5-Dichlorphenyllithium) musste die Temperatur in allen drei Reaktorschleifen genau kontrolliert werden. Zu schnelles Erwärmen der Reaktorschleifen vor dem Abstoppen der Reaktion führte dabei sofort zu Zersetzung und Verstopfung. Durch Führen der Reaktionsleitung durch ein geteiltes Kühlbad mit eingetauchtem Verbindungsstück konnte das Erwärmen verhindert und darüber hinaus die Temperatur zwischen den beiden Schleifen variiert werden (Schema 3).

Bei einem derart gestaffelten Prozess konnten keine Trifluoressigsäureester verwendet werden, da der jeweils resultierende Alkohol nach Abstoppen der Reaktion nicht mit dem zweiten *n*-Butyllithium-vermittelten Schritt kompatibel



**Schema 3.** Aufbau der Reaktoren zur Synthese von Trifluormethylketon 3.

sein würde (siehe oben). Durch Verwendung von aus kostengünstigen Ausgangsmaterialien leicht zugänglichem Trifluoracetylmorpholin<sup>[16]</sup> ließ sich dieses Problem umgehen, da das Nebenprodukt Morpholin mit einem eingebauten, sauren Abfangmaterial aus der Reaktion entfernt werden konnte. Dabei war wasserfreies Kieselgel das Mittel der Wahl sowohl zum Abstoppen der Lithiumreaktion als auch zum Auffangen des Morpholins und darüber hinaus mild genug, sodass Nebenreaktionen mit dem elektrophilen Trifluormethylketon (3) vermieden werden konnten.<sup>[17]</sup>

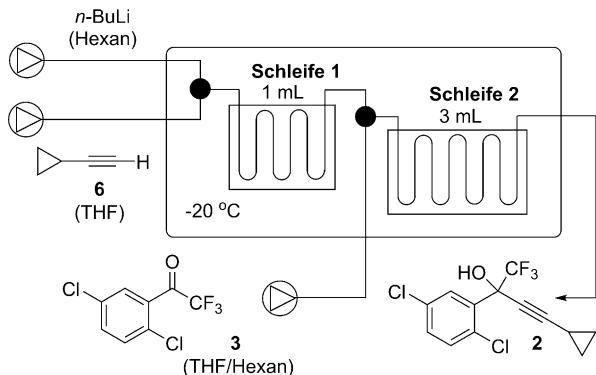
Es stellte sich heraus, dass die Ausbeute der Trifluoracylierung stark zeit- und temperaturabhängig ist (Tabelle 1). Die beste Ausbeute (87 %) wurde bei -45 °C und Verweildauern von 4 Minuten in Schleife 1 und 13.3 Minuten in Schleife 2 erzielt (Tabelle 1, Eintrag 3).<sup>[18]</sup>

**Tabelle 1:** Optimierung der Flussbedingungen für die Trifluoracylierung.

Nr. <sup>[a]</sup>	Verweildauer		Ausbeute <sup>[b]</sup> [%]
	Schleife 1 [min]	Schleife 2 [min]	
1	2	6.7	67
2	3	10	72
3	4	13.3	87
4	5	16.6	73
5	6	20	63

[a] Bedingungen: Dichlorbenzol (4, 1.75 M in THF), *n*BuLi (1.5 M in Hexan), Elektrophil (5, 1 M in THF); Schleife 1 und 2 bei -45 °C, Schleife 3 bei -10 °C. [b] Ausbeuten per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie durch Vergleich mit internem Standard Mesitylen bestimmt.

Der zweite Syntheseschritt war die nukleophile Addition von Lithiumcyclopropylacetylid zum Rohprodukt der Durchflusssynthese, Keton 3 (Schema 4). Die Alkinierung<sup>[19]</sup> verlief dabei glatt und schnell, mit 90 % Umsatz in weniger als 2 Minuten bei -20 °C (Tabelle 2, Eintrag 1). Durch Verlängern der Gesamtreaktionszeit auf maximal 3 Minuten wurde die Ausbeute etwas erhöht (93 %, Eintrag 2), ließ sich jedoch durch noch längere Verweildauer nicht weiter steigern (Eintrag 3). Während eine Erhöhung der Temperatur zu Zersetzung führte (Eintrag 4), hatte eine Verringerung der Acetylidenmenge keine Veränderung des Umsatzes zur Folge (Eintrag 5). Kieselgel konnte zwar er-



**Schema 4.** Experimenteller Aufbau der lithiumvermittelten Alkinylierung von 3.

**Tabelle 2:** Optimierung der *n*BuLi-vermittelten Alkinylierung.

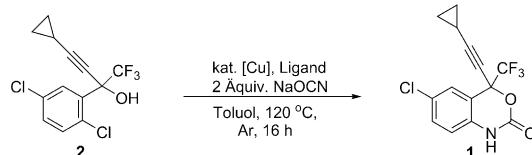
Nr. <sup>[a]</sup>	Fließgeschw. [mL min <sup>-1</sup> ]	T [°C]	Verweildauer Schleife 1 [s]	Verweildauer Schleife 2 [s]	Umsatz [%]
1	1.0	-20	30	60	90
2	0.5	-20	60	120	93
3	0.25	-20	120	240	92
4	0.5	-5	60	120	67
5 <sup>[b]</sup>	<b>0.5</b>	<b>-20</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>92 (73)<sup>[c]</sup></b>

[a] Bedingungen: Cyclopropylacetylen (0.66 M), *n*BuLi (0.6 M), Keton-Rohprodukt (0.33 M), Schleife 1: 1 mL, Schleife 2: 3 mL. [b] Cyclopropylacetylen (0.5 M), *n*BuLi (0.43 M) [c] Ausbeute nach Isolierung über zwei Stufen ausgehend von 5 im 0.5-mmol-Maßstab.

folgreich verwendet werden, um auch diese Reaktion zu stoppen, es verblieben allerdings nicht umgesetztes Alkin und kleine Mengen anderer Nebenprodukte im Ausgangstrom. Diese Stoffe würden den Kupferkatalysator im späteren Schlüsselschritt durch Koordinierung beeinträchtigen, weshalb der quartäre propargyliche Alkohol **2** in 73 % Ausbeute über zwei Schritte auf dieser Stufe isoliert wurde.

Ausgehend von dem aufgereinigten Alkohol wurde der letzte kupferkatalysierte Schritt zuerst durch Batch-Reaktionsführung optimiert. Dabei wurden diverse Diaminliganden getestet, von denen *trans*-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandi-amin (CyDMEDA) der effektivste war (Tabelle 3, Eintrag 3). Durch Erhöhung des Katalysator/Ligand-Verhältnisses und Verwendung von Toluol als Lösungsmittel wurde **1** in 42 % Ausbeute erhalten (Eintrag 4). Bei Zugabe einer katalytischen Menge an Phasentransferkatalysator (Eintrag 5) zur Erhöhung der Konzentration an Cyanationen in Lösung wurde kein Produkt erhalten. In Analogie zu Buchwalds Beobachtungen bei einer ähnlichen palladiumabhängigen Reaktion könnte die Bildung einer inaktiven Kupferisocyanatspezies zur Reaktivitätsminderung führen.<sup>[20]</sup> Um die Anwendbarkeit auf einen Durchflussprozess zu vereinfachen, wurden ebenfalls lösliche Cu<sup>I</sup>-Quellen getestet: Während der Einsatz von (CuOTf)<sub>2</sub>-Benzol zu verringerter Ausbeute führte, war diese mit [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]BF<sub>4</sub> etwas höher (Einträge 6 und 7). Überraschenderweise stellten sich Cu<sup>II</sup>-Katalysatoren als die effektivsten und stabilsten für diese Reaktion heraus (Einträge 8 und 9). Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass eine Cu<sup>II</sup>-Spezies der aktive Katalysator dieser Reaktion

**Tabelle 3:** Entwicklung und Optimierung der kupferkatalysierten N-Arylcarbamatbildung und -cyclisierung im Batch-Verfahren.

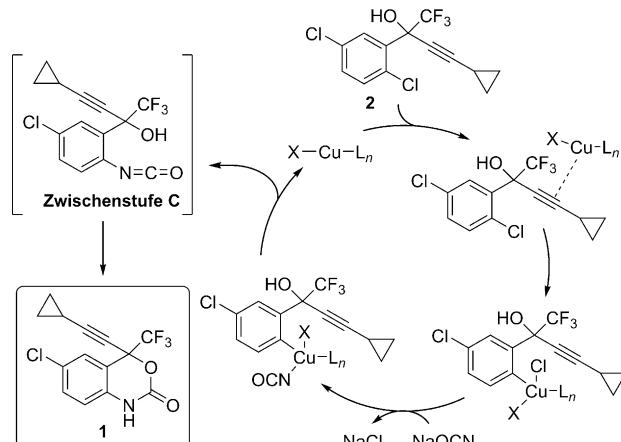


Nr. <sup>[a]</sup>	[Cu] (Mol-%)	Ligand (Verhältnis Cu:L)	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	CuI (20)	DMEDA (1:2)	Spuren
2 <sup>[c]</sup>	CuI (20)	Phen (1:2)	0
3 <sup>[c]</sup>	CuI (20)	CyDMEDA (1:2)	12
4	CuI (20)	CyDMEDA (1:4)	42
5 <sup>[d]</sup>	CuI (20)	CyDMEDA (1:4)	n.d.
6	(CuOTf) <sub>2</sub> -Benzol (10)	CyDMEDA (1:4)	36
7	[Cu(MeCN) <sub>4</sub> ]BF <sub>4</sub> (20)	CyDMEDA (1:4)	48
8	CuSO <sub>4</sub> (20)	<b>CyDMEDA (1:4)</b>	<b>62</b>
9	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3 H <sub>2</sub> O (20)	<b>CyDMEDA (1:4)</b>	<b>60</b>
10 <sup>[e]</sup>	CuI (20)	CyDMEDA (1:4)	9

[a] Reaktionsbedingungen, sofern nicht anders vermerkt; Alkohol **2** (0.1 mmol), NaOCN (0.2 mmol), Kupferkatalysator, Ligand und 1 mL Toluol in einem abgedichteten Reaktionsgefäß bei 120 °C für 16 h unter Argon. [b] Ausbeuten per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie durch Vergleich mit internem Standard Mesitylen bestimmt. [c] Durchgeführt in 1 mL Dioxan. [d] Mit Additiv Tetrabutylammoniumchlorid (10 Mol-%). [e] Durchgeführt unter Luftatmosphäre. CyDMEDA: (*trans*-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandi-amin), DMEDA: (*N,N'*-Dimethyl-1,2-ethylendi-amin), Phen: (Phenanthrolin), n.d.: nicht detektiert.

ist, da mit Cu<sup>I</sup> unter Luft- anstatt Argonatmosphäre lediglich eine Ausbeute von 9 % erhalten wurde (Eintrag 10).

Ein möglicher Mechanismus dieser Reaktion wird in Schema 5 vorgeschlagen. Demnach koordiniert eine Cu<sup>I</sup>-Spezies an das interne Alkin (oder die Hydroxygruppe) von **2**, wodurch der Katalysator in räumliche Nähe zum späteren Reaktionszentrum gebracht wird. Durch oxidative Addition der C-Cl-Bindung an das Metallzentrum, gefolgt von natrimumcyanatvermittelter Transmetallierung und anschließender reduktiver Eliminierung, wird Zwischenprodukt **C** unter gleichzeitiger Regeneration des Katalysators erhalten. Nach



**Schem 5.** Vorgeschlagener Mechanismus zur einstufigen kupferkatalysierten Reaktion.

der reduktiven Eliminierung cyclisiert Isocyanat **C** wahrscheinlich selbstständig zu *rac*-Efavirenz.

Das am stärksten auftretende Nebenprodukt dieser Reaktion ist der *ortho*-dechlorierte Propargylalkohol, der sich durch intra- oder intermolekulare Protonierung der Kupferarylspesies bildet.<sup>[18]</sup> Eine Umsetzung im Durchflusssystem sollte diese Parallelreaktion aufgrund einer stringenteren Kontrolle der Reaktionsparameter unterdrücken.

Aufgrund der schlechten Löslichkeit von NaOCN wurde Kieselgur zum Beladen des Festbettreaktors verwendet. In Vorversuchen wurden aufgrund der langsamen In-situ-Reduktion von Cu<sup>II</sup> zu Cu<sup>I</sup> schlechte Ausbeuten erzielt (Tabelle 4, Eintrag 1). Durch Zugabe von Cu<sup>0</sup>-Pulver zum Reak-

**Tabelle 4:** Optimierung der kuperkatalysierten Carbamatbildung im Durchflusssystem.

Diagramm des Durchflusssystems: Ein manueller Injektionsschleife (mit Rückschlagventil) ist mit einem Festbettreaktor verbunden, der mit Kieselgur, Cu<sup>0</sup> und NaOCN gefüllt ist. Der Druck wird auf 7 bar BPR eingestellt.

Nr. <sup>[a]</sup>	[Cu] [Mol-%]	[Cu]/L [Äquiv]	Cu <sup>0</sup> [Äquiv]	Konz. 2 [M]	Umsatz <sup>[e]</sup> von 2 (%)	zu 1 (%)
1	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3 H <sub>2</sub> O	20/80	0	0.05	43	19
2 <sup>[b]</sup>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3 H <sub>2</sub> O	20/80	1	0.05	97	17
3 <sup>[b]</sup>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3 H <sub>2</sub> O	20/40	1	0.05	85	32
4 <sup>[b,c]</sup>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3 H <sub>2</sub> O	5/10	1	0.1	92	59
5 <sup>[c]</sup>	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3 H <sub>2</sub> O	5/10	1	0.1	95	65
6 <sup>[c]</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	5/10	1	0.15	99	68
7 <sup>[c]</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	5/10	0.5	0.15	91	63
8 <sup>[c]</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	5/10	0.5	0.2	96	63
9 <sup>[c,d]</sup>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	5/10	0.5	0.2	98	71(62) <sup>[f]</sup>

[a] Bedingungen: Alkohol **2**, Kuperkatalysator und CyDMEDA-Ligand wurden in einer 1:1-Mischung aus PhMe/MeCN gelöst und unter Argon in eine 2-mL-Injektionsschleife geladen (alle Konzentrationen sind auf ein 2-mL-Volumen berechnet). Der Reaktor wurde mit einer Mischung aus 750 mg wasserfreiem Kieselgur, 20 Äquiv. NaOCN und dem benötigten Kupferpulver geladen (berechnet relativ zu **2**), mit PhMe gewaschen und unter 7 bar auf 120 °C erhitzt. Die Reaktionen wurden bei einer Flussrate von 33 µL min<sup>-1</sup> und einer Verweildauer von 60 Minuten durchgeführt. [b] 40 Äquiv. NaOCN. [c] 3:1-Mischung PhMe/MeCN. [d] 30 °C. [e] Umsatz per <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie bestimmt. [f] Ausbeute nach Isolierung.

tormaterial ließen sich Geschwindigkeit der Reduktion und Durchsatz der oxidativen Addition an das Ausgangsmaterial steigern. Erhöhter Umsatz zum Produkt konnte allerdings nicht beobachtet werden, da der Transmetallierungsschritt zu langsam verläuft. Eine leichte Verbesserung wurde bei Verwendung eines 1:2-Verhältnisses aus Katalysator zu Ligand in Anwesenheit des Cu<sup>0</sup>-Additivs beobachtet (Eintrag 3).<sup>[18]</sup> Weiterhin wurde durch Verringerung der Katalysatorladung die Konzentration der Kupferaryl-Zwischenstufe reduziert, was besser mit der geringen Geschwindigkeit vereinbar war, mit der NaOCN ausgewaschen wird und an der Transmetallierung teilnimmt, und somit letztendlich zu einer höheren Ausbeute führte. Um bei dieser Beladung eine übermäßige Katalysatordeaktivierung zu vermeiden, wurde die Cyanatkonzentration ebenfalls reduziert (Eintrag 5), zugunsten

einer moderaten Ausbeute von 65 %. Die Produktivität konnte jedoch mit diesem System nicht weiter erhöht werden, da Kupfernitrat in dem verwendeten Lösemittelgemisch nur begrenzt löslich ist. Glücklicherweise verhielt sich das besser lösliche Cu(OTf)<sub>2</sub> bei höheren Konzentrationen ähnlich gut, wodurch die Menge an Cu<sup>0</sup>-Additiv verringert werden konnte (Einträge 6–8). Somit konnte reines *rac*-Efavirenz schlussendlich in 62 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 9). Der optimierte Festbettreaktor ermöglicht den Einsatz höherer Konzentrationen, geringerer Katalysatorladung und kürzerer Reaktionszeit (1 h), was eine erhebliche Verbesserung gegenüber Batch-Verfahren darstellt (16 h).

Zusammengefasst haben wir eine dreistufige Reaktionssequenz zur Herstellung von *rac*-Efavirenz vorgestellt. Den Schlüsselschritt dieses semikontinuierlichen Prozesses bildet die kuperkatalysierte Cyclisierung eines in situ hergestellten Arylisocyanats zum Aufbau des Carbamatkerns von Efavirenz. Durch diese einstufige Reaktion im Durchflusssreaktor konnte, verbunden mit der gestaffelten zweistufigen Synthese des wichtigen Propargylalkohols **2**, *rac*-Efavirenz in insgesamt 45 % Ausbeute und weniger als 2 Stunden Reaktionszeit hergestellt werden. Damit ist der hier vorgestellte Prozess der bisher kürzeste zur Synthese dieser wichtigen Verbindung.

**Stichwörter:** API-Synthese · Carbamat · Durchfluschemie · Homogene Katalyse · Kupfer

**Zitierweise:** Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 4945–4948  
Angew. Chem. 2015, 127, 5028–5032

- [1] A. Cameron, M. Ewen, D. Ross-Degnan, D. Ball, R. Laing, Lancet 2009, 373, 240.
- [2] a) I. W. Davies, C. J. Welch, Science 2009, 325, 701; b) J.-I. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, Chem. Commun. 2013, 49, 9896; c) D. Webb, T. F. Jamison, Chem. Sci. 2010, 1, 675.
- [3] a) L. Malet-Sanz, F. Susanne, J. Med. Chem. 2012, 55, 4062; b) S. Mascia, P. L. Heider, H. Zhang, R. Lakerveld, B. Benyahia, P. I. Barton, R. D. Braatz, C. L. Cooney, J. M. B. Evans, T. F. Jamison, K. F. Jensen, A. S. Myerson, B. L. Trout, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 12359; Angew. Chem. 2013, 125, 12585.
- [4] G. S. Calabrese, S. Pisavini, AIChE J. 2011, 57, 828.
- [5] Jüngste Beispiele: a) R. Snead, T. F. Jamison, Chem. Sci. 2013, 4, 2822; b) L. Kupracz, A. Kirschning, Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 3375; c) M. D. Hopkin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 1822; d) T. Gustafsson, H. Sörensen, F. Pontén, Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 925.
- [6] Übersichtsartikel: J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 8849.
- [7] a) K. Gilmore, D. Kopetzki, J. W. Lee, Z. Horváth, D. T. McQuade, A. Seidel-Morgenstern, P. H. Seeberger, Chem. Commun. 2014, 50, 12652; b) D. Ghislieri, K. Gilmore, P. H. Seeberger, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 678; Angew. Chem. 2015, 127, 688.
- [8] Access Campaign, Medicins Sans Frontières, „Untangling the web of antiretroviral price reductions“, 17th edn., Juli 2014. [http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF\\_UTW\\_17th\\_Edition\\_4\\_b.pdf](http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf) (September 2014).
- [9] a) R. C. Rizzo, M. Udier-Blagovic, D.-P. Wang, E. K. Watkins, M. B. Kroeger Smith, R. H. Smith, J. Triado-Rives, W. L. Jorgensen, J. Med. Chem. 2002, 45, 2970; b) J. W. Corbett, S. S. Ko, J. D. Rodgers, L. A. Gearhart, N. A. Magnus, L. T. Bacheler, S. Diamond, S. Jeffrey, R. M. Klabe, B. C. Cordova, S. Garber, K.

- Logue, G. Trainor, P. S. Anderson, S. K. Erickson-Vittanen, *Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019.
- [10] a) L. A. Radesca, Y. S. Lo, J. R. Moore, M. E. Pierce, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4373; b) M. E. Pierce et al., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536; c) A. Choudhury, J. R. Moore, M. E. Pierce, J. M. Fortunak, I. Valvis, P. N. Confalone, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 324.
- [11] D. Dai, X. Long, B. Luo, A. Kulesza, J. Reichwagen, Y. Guo, (Lonza Ltd), PCT Int. Appl. WO2012097510, **2012**.
- [12] E. Kianmehr, M. H. Baghersad, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2599.
- [13] X. Yang, Y. Zhang, D. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2443.
- [14] a) A. Nagaki, D. Ichinari, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12245; b) J.-I. Yoshida, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332; c) H. Usutani, Y. Tomida, A. Nagaki, H. Okamoto, T. Nokami, J.-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046.
- [15] Pumpen des Typs Vapourtec E-Series wurden verwendet in: P. R. D. Murray, D. L. Browne, J. C. Pastre, C. Butters, D. Guthrie, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1192.
- [16] a) T. R. Norton, (Dow Chemical Co.), PCT US Appl. US2703802, **1955**; b) N. A. Petasis, M. Myslinska, PCT Int. Appl. WO2009121033, **2009**.
- [17] Bei zu saurem Abfangmittel wurde signifikante Hydratbildung beobachtet. Schwach saures DOWEX MAC-3 Resin wurde in reiner Form oder als Gemisch mit Kieselgel ausprobiert, in beiden Fällen wurden aber niedrigere Ausbeute erhalten.
- [18] Siehe Hintergrundinformationen für Details.
- [19] Eine lithiumvermittelte enantioselektive Version wurde nicht versucht, allerdings gibt es Hinweise auf eine gute Selektivität, selbst in der Abwesenheit von Zink-Additiven; siehe Lit. [1b] und A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, N. Yasuda, (Merck & Co.), PCT Int. Appl. WO9637457, **1996**.
- [20] E. V. Vinogradova, N. H. Park, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1394.

Eingegangen am 5. Dezember 2014

Online veröffentlicht am 27. Februar 2015