

Ein robustes und wiedergewinnbares Polymer für die Dekagramm-Racematspaltung von (\pm)-Mefloquin und anderen, chiralen N-Heterocyclen

Imants Kreituss, Kuang-Yen Chen, Simon H. Eitel, Jean-Michel Adam, Georg Wuitschik, Alec Fettes und Jeffrey W. Bode*

Abstract: Dekagramm-Mengen von enantiomerenreinem (+)-Mefloquin wurden durch kinetische Aufspaltung von racemischem Mefloquin mithilfe eines ROMPGel-fixierten Acylhydroxamsäurerereagens produziert. Das erforderliche Monomer wurde in wenigen Synthesestufen und ohne chromatographische Reinigung hergestellt, und die Polymerisation wurde im >30-Gramm-Maßstab bei Umgebungstemperatur sicher durchgeführt. Das Reagens konnte einfach regeneriert werden und wurde für die Racematspaltung von 150 g (\pm)-Mefloquin und anderen chiralen N-Heterocyclen vielfach wiederverwendet.

Enantiomerenreine N-Heterocyclen sind von großem Interesse für die pharmazeutische Industrie. Alleine in den letzten sechs Jahren enthielten etwa 30 der insgesamt 115 neu eingeführten, niedermolekularen Verbindungen mindestens einen chiralen N-Heterocyclus.^[1] In der Frühphase der Medikamentenentwicklung, in welcher der Fokus auf struktureller Vielfalt liegt, ist die Herstellung chiraler N-heterocyclischer Bausteine – meistens in racemischer Form – der Schlüssel zum schnellen Fortschreiten eines medizinalchemischen Projektes.^[2] Wenn später jedoch eine Verbindung weiterentwickelt wird, ist der Zugang zur enantiomerenreinen Form – normalerweise im Maßstab zwischen 10 und 1000 g – essenziell. Falls das Racemat oder eine racemischen Vorstufe einfach erhältlich ist, wird sehr oft Enantiomertrennung angewendet, die typischerweise durch Bildung diastereomerer Salze oder durch präparative Hochleistungsfliessigkeitschromatographie/überkritische Fluidchromatographie (HPLC/SFC) an chiraler Phase erreicht wird.^[3]

In diesem Zusammenhang hat unsere Gruppe bereits katalytische und stöchiometrische Methoden zur kinetischen Racematspaltung von chiralen N-Heterocyclen entwickelt.^[4,5] Diese Studien sind jedoch auf einen Milligramm-Maßstab begrenzt, und ihre Tauglichkeit für die Trennung von Dekagramm-Mengen einer fortgeschrittenen Zwischenverbindung oder eines aktiven, pharmazeutischen Wirkstoffs wurde nicht nachgewiesen. Um diese Technik in eine verlässliche Lösung für die schnelle Trennung chiraler sekundärer Amine im präparativen Maßstab umzuwandeln, wählten wir (\pm)-Mefloquin als anspruchsvolles Substrat und beabsichtigten, eine geeignete Methode zur Herstellung des (+)-*erythro*-Enantiomers in Dekagramm-Mengen und mit hohem Enantiomerenüberschuss zu finden.

Mefloquin (Lariam) ist ein synthetisches Chininderivat, das eines der effektivsten Medikamente zur Behandlung und Vorbeugung von Malaria ist.^[7] Mefloquin wird momentan als Racemat verkauft und ist damit ein Beispiel für all die möglichen Gefahren, die sich durch Vertrieb und Verabreichung racemischer Medikamente ergeben, da spekuliert wird, dass gewisse neurologische Nebeneffekte auf ausschließlich eines der beiden Enantiomere zurückzuführen sind.^[8] Unsere Wahl wurde durch die Molekülstruktur weiter ermutigt, denn Mefloquin enthält funktionelle Gruppen, die gewöhnlich in pharmazeutischen Verbindungen wiederzufinden sind: So lassen sich zusätzlich zum Piperidinring auch ein freier Alkohol und ein basischer Stickstoffsubstituent im Chiningerüst wiederfinden.

In Voruntersuchungen konnte unsere katalytische Racematspaltung keine selektive Acylierung des sekundären Amins von (\pm)-Mefloquin herbeiführen, und eine komplexe Produktmischung wurde erhalten. Des Weiteren wurde aufgrund der sterisch anspruchsvollen Seitenkette kein genügender Reaktionsumsatz bei Raumtemperatur erreicht. Wir konnten jedoch feststellen, dass durch den Gebrauch von 0.65 Äquivalenten unseres chiralen Hydroxamatregens in THF bei 45 °C (+)-Mefloquin (e.r. 99:1) mit guter Selektivität ($s = 23$) und gutem Umsatz (61 %) erhalten wurde.^[9] Dieses vielversprechende Resultat war nicht ausreichend als praktikable Lösung für die Herstellung von Dekagramm-Mengen, da eine zeitaufwändige chromatographische Abtrennung des Amins vom Amid und von Reagensnebenprodukten nötig war. Wir haben im Vorfeld bereits eine immobilisierte Form der chiralen Hydroxamsäure, fixiert auf einem kommerziell erhältlichen Aminomethyl-Polystyrol-Harz, entwickelt und haben gezeigt, dass dies eine geeignete Option zur Racematspaltung in kleinem Maßstab (ca. 1 mmol) ist. Für den

[*] I. Kreituss, Dr. K.-Y. Chen, Prof. Dr. J. W. Bode

Laboratorium für Organische Chemie, Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 3, CH-8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: bode@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.bode.ethz.ch/>

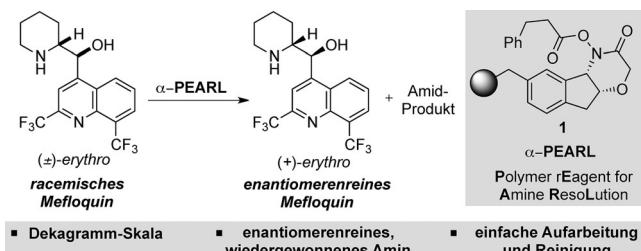
Dr. S. H. Eitel, Dr. J.-M. Adam
Roche Pharma Research and Early Development, preclinical CMC,
Roche Innovation Center Basel

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (Schweiz)

Dr. G. Wuitschik, Dr. A. Fettes
F. Hoffmann-La Roche Ltd., PTDCA, Process Research & Development
Bldg 65/618A, CH-4070 Basel (Schweiz)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201509256> zu finden.

praktikablen Gebrauch in größerem Maßstab stellte es sich jedoch wegen der Beladung, der Reaktionszeit, der Verbrauchsmaterialkosten, der Quellungseigenschaften und des Lösungsmittelverbrauchs als ungeeignet heraus. Auch wenn wir zunächst andere kommerziell erhältliche Polymere als Trägermaterial in Betracht zogen, wurde schnell klar, dass eine De-novo-Synthese eines polymergebundenen Reagens mit den erforderlichen Eigenschaften vonnöten sein würde (Schema 1).

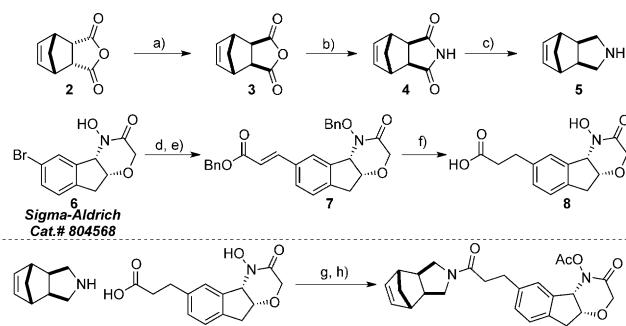


Schema 1. Aufspaltung von kommerziell erhältlichem Mefloquin.^[6]

Für die Polymersynthese wurden mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen, bevor die Wahl auf die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP) fiel.^[10] Wir entwarfen ein geeignetes Monomer, das als tertiäres Amid mit der chiralen Hydroxamsäure verknüpft werden konnte. Das von *exo*-Norbornen abgeleitete Aminderivat **5** wurde in drei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Anhydrid **2** hergestellt. Das *endo*-Isomer wurde durch thermische Isomerisierung mit anschließender Umkristallisation in das *exo*-Isomer überführt, und Produkt **3** wurde erhalten,^[11] das durch Einwirkung von Ammoniumacetat in siedender Essigsäure in das entsprechende Imid **4** umgewandelt wurde. Reduktion mit LiAlH₄ ergab schließlich Amin **5**.^[12] Diese Abfolge wurde im 100-Gramm-Maßstab in einem akademischen Labor und auf einer >1-kg-Skala von einem Industriepartner durchgeführt. Die chirale Carbonsäure **8** wurde in drei Stufen aus unserer zuvor beschriebenen Bromhydroxamsäure **6** hergestellt, die mit einer Benzylgruppe geschützt und anschließend über eine Heck-Reaktion mit Acrylsäurebenzylester gekuppelt wurde. Die einstufige Reduktion beider Benzylgruppen und der Doppelbindung mit Pd/C und Wasserstoff bei Atmosphärendruck ergab schließlich Hydroxamsäure **8**.

Amin **5** und Carbonsäure **8** wurden unter Einwirkung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) miteinander verknüpft, gefolgt von einer Acylierung der freien Hydroxamsäure mit Essigsäure-Anhydrid, die Amin **9** in quantitativer Ausbeute ergab. Das Schützen der Hydroxamsäure mit Essigsäure-Anhydrid stellte sich als notwendig heraus, um einen hohen Reaktionsumsatz in der Polymerisation zu erhalten (Schema 2).

Mehrere Katalysatoren wurden für die ROMP in großem Maßstab evaluiert. Grubbs' Katalysator der dritten Generation **10** erwies sich als optimal, mit vollem Umsatz innerhalb weniger Minuten.^[13] Die Polymerisation wurde mehrere Male auf einer 30-Gramm-Skala bei Umgebungstemperatur an Luft in CH₂Cl₂ durchgeführt. Ein Monomer/Initiator-Verhältnis von 500:1 ergab ein mechanisch stabiles, polymeres Material mit einer ausreichenden Kettenlänge, um es unlös-



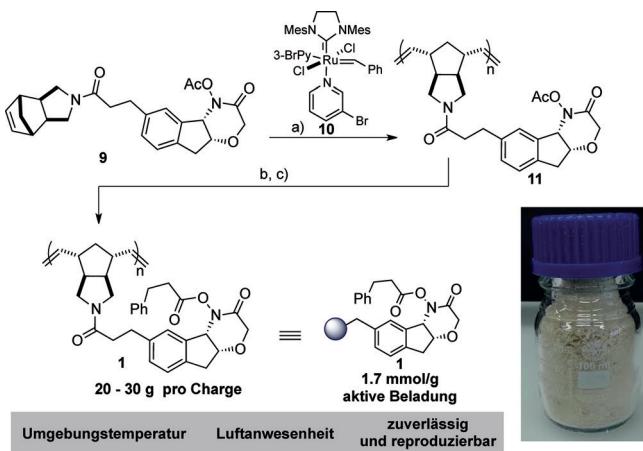
Schema 2. Synthese des ROMP-Monomers. Reagenzien und Bedingungen: a) 1,2-Dichlorbenzol, Rückfluss, danach Umkristallisation aus Benzol, 30%; b) NH₄OAc (3.0 Äquiv.), AcOH, Rückfluss, quant.; c) LiAlH₄ (4.0 Äquiv.), THF, 0 °C bis Rückfluss, quant.; d) BnCl (1.0 Äquiv.), K₂CO₃ (2.0 Äquiv.), DMF, 77%; e) Acrylsäurebenzylester (1.1 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), P(o-tolyl)₃ (0.11 Äquiv.), Et₃N (5.0 Äquiv.), MeCN, 23 °C → Rückfluss, 85% (Bn = Benzyl); f) Pd/C (10 Gew.-%), H₂, quant.; g) EDC (1.0 Äquiv.), 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP; 0.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, quant.; h) Ac₂O (1.3 Äquiv.), THF, 23 → 50 °C, > 99%.

lich in organischen Lösungsmitteln zu machen und gleichzeitig gutes Quellen in THF – dem besten Lösungsmittel für kinetische Racematspaltung – zu ermöglichen. Sobald die Polymerisation beendet war, wurden die aktiven Kettenenden mit einem Überschuss an Ethylvinylether deaktiviert. Das gelartige Material wurde mit Et₂O gewaschen, und es wurde ein weißer, amorpher Feststoff erhalten, der zu einem rieselfähigen Pulver verarbeitet wurde (ausführliche Mahltrocknung mit einer Kugelmühle während 3–5 min). Die Acetylgruppe, die wir als beste Option für die Polymerisation identifizierten, ergab keine ausreichende Selektivität in der Racematspaltung und wurde durch eine selektivere Dihydrocinnamoylgruppe ersetzt. Dies gelang durch Versetzen des Polymers mit Propylamin, gefolgt von Acylierung mit einem Überschuss an 3-Phenylpropionsäure-Anhydrid (Schema 3).

Die Quantifizierung des Endmaterials ergab, dass unser Reagens eine aktive Beladung von ca. 1.7 mmol g⁻¹ (ca. 80 % der Theorie) aufweist. Es zeigt eine vergleichbare Selektivität wie das Reagens, das in der Flüssigphasen-Racematspaltung eingesetzt wurde. Durch Feinabstimmung der Bedingungen wurde ein ausreichender Reaktionsumsatz erreicht und enantiomerenreines (+)-*erythro*-Mefloquin erhalten.

Die Racematspaltung ist einfach durchzuführen: Schlichtes Schütteln der Aminlösung zusammen mit dem Polymer, gefolgt von Dekantieren und Waschen des Polymers, ermöglicht es, mehr als 20 g racemisches Mefloquin pro Kreislauf aufzutrennen. Der erhebliche Polaritätsunterschied zwischen dem Amin und dem Amidprodukt sowie die Abwesenheit von Nebenprodukten erlaubten es uns, das nicht umgesetzte Amin in hoher Reinheit und guter Ausbeute durch Filtration über einen kleinen Kieselgelfilter wiederzugewinnen.

Wir stellten fest, dass der Einsatz des Polymers im Überschuss optimal für hohen Reaktionsumsatz war. Dies bereitete keine Unannehmlichkeiten, weil das Polymer komplett wiedergewonnen und nach jedem Kreislauf durch einfaches Einwirken von 3-Phenylpropionsäure-Anhydrid regeneriert werden konnte. Sieben kinetische Racematspaltungszyklen

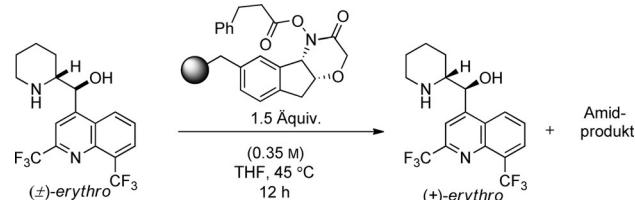


Schema 3. Polymerisation. Reagentien und Bedingungen: a) $[(\text{H}_2\text{Mes})(3\text{-Br-Py})_2(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}] \mathbf{10}$ (0.2 Mol-%; Mes = Mesityl), CH_2Cl_2 (0.2 M), 83%; b) $n\text{PrNH}_2$ (Überschuss) in THF; c) 3-Phenylpropionsäure-Anhydrid (Überschuss), THF, 45 °C.

wurden mit derselben Harz-Charge und ohne signifikanten Reaktions- oder Selektivitätsverlust durchgeführt (Tabelle 1). Mit dieser einen Charge des α -PEARL-Harzes wurden über 50 g von enantiomerenreinem (+)-Mefloquin aus ca. 150 g racemischer Ausgangsverbindung hergestellt.^[14]

Zwar wurde dieses Reagens für die Aufspaltung von (\pm)-Mefloquin optimiert, wir fanden allerdings heraus, dass es ebenfalls wirkungsvoll für die Racematspaltung einer ganzen Reihe anderer, chiraler N-Heterocyclen eingesetzt werden kann (Tabelle 2). Für diese generelle Methode entschieden wir uns für den Einsatz einer substöchiometrischen Menge an Aufspaltungsreagens. Die meisten Amine wiesen eine hohe Selektivität ($s > 15$) gegenüber dem Reagens auf, und in den meisten Fällen konnte ein ausreichend hoher Reaktionsumsatz sogar ohne Polymerüberschuss erreicht werden. Das nicht umgesetzte Amin wurde mehrfach (Tabelle 2, Nr. 1, 6, 7, 10, 11, 13) mit 99:1 oder höherem Enantiomerenverhältnis wiedergewonnen.

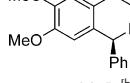
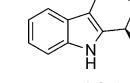
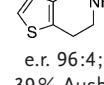
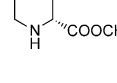
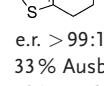
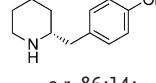
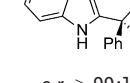
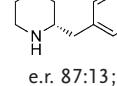
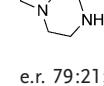
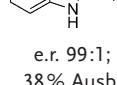
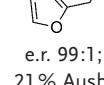
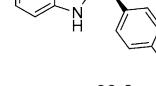
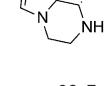
Tabelle 1: Kinetische Racematspaltung von (\pm)-Mefloquin.



Zyklus	(±)-Meflo-quin ^[a] [g]	s ^[b]	c ^[c] [%]	e.r. ^[d]	Ausb. ^[e] [%]
1	18.0	26	59	> 99:1	29
2	22.5	24	60	> 99:1	32
3	25.0	22	61	> 99:1	30
4	23.0	22	61	99:1	37
5	22.3	22	61	> 99:1	31
6	20.0	21	61	> 99:1	32
7	22.3	20	64	> 99:1	30

[a] Menge an (\pm)-Mefloquin. [b] $s =$ Selektivitat. [c] $c =$ berechneter Umsatz. [d] Enantiomerenverhaltnis wurde mit HPLC oder SFC an chiraler Phase bestimmt. [e] Ausbeute der isolierten Produkte.

Tabelle 2: Kinetische Racematspaltung verschiedener N-Heterocyclen.

Nr. ^[a]	wiedergew. Amin	Nr.	wiedergew. Amin
1	 <p>e.r. > 99:1; 23 % Ausb. $s = 23, c = 70\%$</p>	8	 <p>e.r. 96:4; 23 % Ausb. $s = 7, c = 70\%$</p>
2	 <p>e.r. 93:7; 34 % Ausb. $s = 13, c = 57\%$</p>	9	 <p>e.r. 96:4; 39 % Ausb. $s = 21, c = 55\%$</p>
3	 <p>e.r. 93:7; 40 % Ausb. $s = 18, c = 54\%$</p>	10	 <p>e.r. > 99:1; 33 % Ausb. $s = 34, c = 60\%$</p>
4	 <p>e.r. 86:14; 25 % Ausb. $s = 16, c = 49\%$</p>	11	 <p>e.r. > 99:1; 30 % Ausb. $s = 20, c = 63\%$</p>
5	 <p>e.r. 87:13; 39 % Ausb. $s = 13, c = 50\%$</p>	12	 <p>e.r. 79:21; 45 % Ausb. $s = 9, c = 46\%$</p>
6	 <p>e.r. 99:1; 38 % Ausb. $s = 19, c = 61\%$</p>	13	 <p>e.r. 99:1; 21 % Ausb. Amid nicht isoliert</p>
7	 <p>e.r. > 99:1; 36 % Ausb. $s = 19, c = 64\%$</p>	14	 <p>e.r. 93:7; 45 % Ausb. $s = 17, c = 54\%$</p>

[a] Reaktionen wurden während 15–24 h in THF bei 45 °C mit 0.7 Äquiv. α -PEARL durchgeführt. Detaillierte Ausführungen finden sich in den Hintergrundinformationen. [b] Enantiomerenverhältnis wurde mit HPLC oder SFC an chiraler Phase bestimmt. [c] Ausbeute der isolierten Produkte.

Zusammenfassend haben wir eine benutzerfreundliche Methode zur Herstellung von enantiomerenreinem (+)-*erythro*-Mefloquin ausgehend vom Racemat mithilfe einer festphasengebundenen Hydroxamsäure entwickelt. Das Polymer kann rasch und in hoher Ausbeute im Dekagramm-Maßstab und ohne chromatographische Reinigung hergestellt werden.

Das Reagens weist eine hohe Beladung auf, ist stabil bei Umgebungstemperatur und kann vollständig wiedergewonnen und ohne Reaktivitäts- und Selektivitätsverlust wieder verwendet werden. Es wurde zudem auf eine Reihe von N-Heterocyclen angewendet. Im Unterschied zur SFC wird für die Herstellung von enantiomerenreinen N-Heterocyclen in einem analytischen und präparativen Maßstab keine andere Infrastruktur außer einem Schüttelgerät und einem Kolben benötigt.

Experimentelles

Das polymerfixierte Aufspaltungsreagens (50.0 g, ca. 85.0 mmol, 1.3–1.4 Äquiv.) wurde in THF eine Stunde bei 45 °C gequellt und dann mit THF gewaschen (3 × dreifaches Bettvolumen). Die freie (\pm)-Mefloquin-Base (25.0 g, 66.1 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde als Lösung in THF (180 mL) zum Polymer dazugegeben und die Mischung 12 h bei 45 °C geschüttelt. Das Polymer wurde mit THF (4 × dreifaches Bettvolumen) und Et₂O (2 × dreifaches Bettvolumen) gewaschen und so eine Lösung des Amidprodukts und des nicht umgesetzten Amins erhalten.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Eidgenössischen Kommission für Technologie und Innovation (KTI), von F. Hoffmann-La Roche und vom Europäischen Forschungsrat (ERC Starting Grant 306793—CASAA) unterstützt. Wir danken Dr. Alexey Fedorov und Dmitry Mazunin (ETH) für hilfreiche Diskussionen sowie Pierre Schmitt und Raffaele Santillo (F. Hoffmann-La Roche) für technische Unterstützung bei der Hydrierungsreaktion. Ein spezieller Dank geht an Paula L. Nichols (ETH) für die Förderung des Projekts.

Stichwörter: Amine · Enantioselektive Acylierung · Kinetische Racematspaltung · Polymerisation · Stickstoffheterocyclen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1553–1556
Angew. Chem. **2016**, *128*, 1579–1582

- [1] <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/> (zugegriffen im Oktober 2015).
- [2] C. K. Chung, P. G. Bulger, B. Kosjek, K. M. Belyk, N. Rivera, M. E. Scott, G. R. Humphrey, J. Limanto, D. C. Bachert, K. M. Emerson, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 215–227.
- [3] a) M. Prashad, Y. Liu, W.-C. Shieh, F. Schaefer, B. Hu, M. Girgis, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 290–295; b) D. J. Wallace, C. A. Baxter, K. J. M. Brands, N. Bremeyer, S. E. Brewer, R. Desmond, K. M. Emerson, J. Foley, P. Fernandez, W. Hu, S. P. Keen, P. Mullens, D. Muzzio, P. Sajonz, L. Tan, R. D. Wilson, G. Zhou, G. Zhou, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 831–840; c) J. C. D. Hartwig, J. W. Priess, H. Schutz, D. Rufle, C. Valente, C. Bury, L. La Vecchia, E. Francotte, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1120–1127.
- [4] a) M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698–19701; b) S. E. Allen, S.-Y. Hsieh, O. Gutierrez, J. W. Bode, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11783–11791; c) S.-Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8892–8894. Weitere, ausgewählte Beispiele katalytischer Racematspaltungen von Aminen mit niedermolekularen Katalysatoren: d) S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234–236; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240–242; e) C. K. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060–17061; f) N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084–3087; g) N. Mittal, K. M. Lippert, C. K. De, E. G. Klauber, T. J. Emge, P. R. Schreiner, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5748–5758; h) X. Yang, V. D. Bumbu, P. Liu, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, W. Zhang, X. Jiang, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612.
- [5] a) I. Kreituss, Y. Murakami, M. Binanzer, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10660–10663; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10815–10819. Weitere, ausgewählte Beispiele katalytischer Racematspaltungen mit polymergebundenen Reagentien: b) D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147–4154; c) T. S. Reger, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6929–6934; d) X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 576–583; e) E. Vedejs, E. Rozners, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2428–2429; f) M. D. Weingarten, K. Sekanina, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9112–9113.
- [6] Die absolute Konfiguration von Mefloquin wurde erst kürzlich wieder verifiziert: M. Müller, C. M. Orben, N. Schutzenmeister, M. Schmidt, A. Leonov, U. M. Reinscheid, B. Dittrich, C. Gringsinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6047–6049; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6163–6165.
- [7] „Guidelines for the Treatment of Malaria“. *World Health Organization*, **2015**. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1 (zugegriffen im Oktober 2015).
- [8] a) A. Fletcher, R. Sheperd, United States Patent. US 6,664,397 B1, **2003**; b) J. Ding, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8069–8073; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8227–8231; c) E. J. Rastell, D. M. Coltart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14070–14074; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14276–14280; d) W. P. Hems, W. P. Jackson, P. Nightingale, R. Bryant, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 461–463.
- [9] Umsatz und Enantioselektivität wurden mithilfe der Literatur berechnet: H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [10] a) A. G. M. Barrett, B. T. Hopkins, J. Kobberling, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3301–3324; b) A. G. M. Barrett, S. M. Cramp, R. S. Roberts, F. J. Zecri, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 261–264; c) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; d) B. S. Lee, S. Mahajan, B. Clapman, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3319–3329.
- [11] J. B. Matson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6731–6733.
- [12] S. Michaelis, S. Blechert, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2358–2368.
- [13] J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035–4037; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4207–4209.
- [14] Über Aufspaltungen von (\pm)-Mefloquin über die Bildung diastereomerer Salze wurde berichtet: a) A. D. Baxter, M. J. Harris, S. Brown, International Patent Publication, WO 2004/050625 A1, **2004**; b) F. I. Carroll, J. T. Blackwell, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 210–219. Über mehrere asymmetrische Hydrierungswege wurde ebenfalls berichtet: c) R. Schmid, E. A. Broger, M. Cereghetti, Y. Crameri, J. Foricher, M. Lalonde, R. K. Müller, M. Scalone, G. Schoettel, U. Zutter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131–138; d) C.-Y. Chen, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, C. J. McWilliams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039–5042; e) E. Brober, W. Hofneinz, A. Meili, (Hoffmann-La Roche), Eur. Pat. 553778, 1, **993**. Siehe auch Lit. [8d].

Eingegangen am 4. Oktober 2015
Online veröffentlicht am 11. Dezember 2015