

Olefinmetathese als aufstrebende Methode zur Herstellung von Pharmazeutika und Spezialchemikalien

Carolyn S. Higman⁺, Justin A. M. Lummiss⁺ und Deryn E. Fogg*

Industrielle Chemie · Olefinmetathese · Pharmazeutische Chemie · Erneuerbare Rohstoffe · Synthese im Großmaßstab

Dieser Kurzaufsatz behandelt die kürzliche Einführung molekularer Metathesekatalysatoren in die Produktion von Spezialchemikalien und Pharmazeutika.

1. Einleitung

Die seit Jahrzehnten erwartete Einführung der Olefinmetathese in die Herstellung von Pharmazeutika und Spezialchemikalien ist vor kurzem Wirklichkeit geworden. Die Metathese ist seit den 1950er Jahren ein zentrales industrielles Verfahren, jedoch war ihre Anwendung bei Zielstrukturen, die reich an funktionellen Gruppen sind, wegen der Empfindlichkeit der Katalysatoren lange Zeit ausgeschlossen. Das Aufkommen der einfach handhabbaren und vergleichsweise stabilen Rutheniumkatalysatoren, verbunden mit der Entdeckung des Synthesepotenzials der Ringschlussmetathese (RCM), machte Metathesemethoden bei Organikern bekannt, und die Zahl der Anwendungen zur Synthese komplexer, biologisch aktiver Moleküle erhöhte sich explosionsartig.^[1] Parallel dazu profitierte auch die Kreuzmetathese (CM), die besonders wegen ihrer Fähigkeit, ungesättigte Samenöle in Spezialchemikalien umzuwandeln, einen Aufschwung durch die neuen Märkte für nachhaltige Produkte erlebte.^[2,3] Angesichts dieser Fortschritte ist es vielleicht überraschend, dass die ersten industriellen Verfahren erst jetzt aufkommen. Dieser Kurzaufsatz untersucht einige damit einhergehende Herausforderungen und liefert einen Überblick zu neueren, über die Forschungsphase hinausgehenden industriellen Fortschritten, welche die Möglichkeiten, aber auch die Probleme bei der Implementierung dieser Methode illustrieren.

1.1. Molekulare Metathesekatalysatoren: der Forschungskontext

Mittlerweile sind Hunderte von Metathesekatalysatoren entwickelt worden, von denen heute über 60 kommerziell erhältlich sind.^[4] Besonders hervorzuheben sind Beispiele, die auf Ruthenium und den Gruppe-6-Metallen Molybdän und Wolfram beruhen. Während die Mehrheit von ihnen fast ausschließlich im Forschungskontext untersucht wurde, zeigt Abbildung 1 Rutheniumkatalysatoren, die bekanntermaßen in industrielle Verfahren oder Kampagnen zur Maßstabsvergrößerung übernommen wurden (siehe Abschnitte 2 und 3). Die meisten Katalysatoren, deren Anwendung bestätigt ist, sind Derivate der zweiten Generation, die als Liganden ein N-heterocyclisches Carben (NHC) enthalten, das die Anwendungsbreite und Leistungsfähigkeit des Katalysators beträchtlich erweitert.

Die einfachere Handhabung der Ru-Systeme führte wie schon erwähnt zu ihrer verbreiteten Anwendung in der zielstrukturgerichteten Synthese. Gleichwohl zeichnen sich die Gruppe-6-Katalysatoren (Abbildung 2) durch ihre hohe einstellbare Reaktivität und potenzielle Selektivität aus.^[1e] Speziell haben Monoalkoxid-Pyrrolid(MAP)-Katalysatoren mit abgeschwächter Aktivität eindrucksvolle Fortschritte in der Z-selectiven Metathese ermöglicht.^[5] Die zur Verbesserung der Handhabung entwickelten Strategien reichen vom Einsatz maskierter, luftstabilier Vorstufen wie **Mo-P** (Abbildung 2) bis zur Formulierung des aktiven Mo-Katalysators in Wachstabletten zur bequemen Dosierung der Reaktionen.^[6] Bisher sind keine industriellen Verfahren veröffentlicht, in denen diese Katalysatoren Verwendung finden, wenngleich Presseerklärungen auf interessante Fortschritte schließen lassen (siehe Abschnitt 3.2).^[7,8]

1.2. Katalysatorauswahl im industriellen Umfeld

Bei der Katalysatorauswahl in der Verfahrensentwicklung sind unternehmerische Erwägungen maßgeblich. Trotz der Bedeutung der Katalysatorleistung sind Kosten, Ausübungsfreiheit (Freedom to Operate, FTO) und Versorgungssicher-

[*] C. S. Higman, ^[+] Dr. J. A. M. Lummiss, ^[+] Prof. D. E. Fogg
Chemistry Department
Center for Catalysis Research & Innovation
University of Ottawa
Ottawa, ON K1N 6N5 (Kanada)
E-Mail: dfogg@uottawa.ca

[†] Diese Autoren trugen gleichermaßen zu dieser Arbeit bei.
Hintergrundinformationen und ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201506846> zu finden.

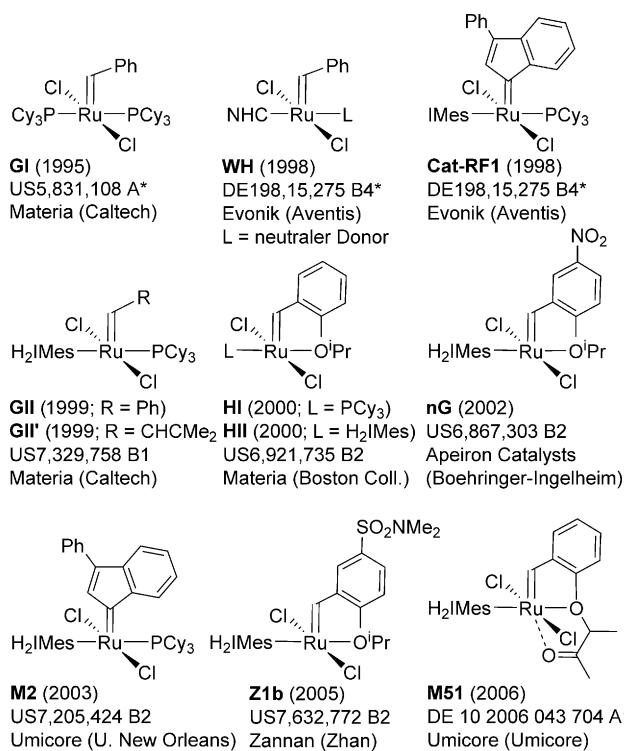


Abbildung 1. Kommerziell erhältliche Rutheniummetathesekatalysatoren. Gezeigt sind Beispiele, die in kürzlich veröffentlichten industriellen Verfahren oder Maßstabsvergrößerungen eingesetzt wurden, sowie der Grubbs-Stammkatalysator **GI**. Aufgeführt sind das Prioritätsjahr und die entsprechende Patentnummer, Hauptlizenznnehmer und Inhaber des geistigen Eigentums (Intellectual property owner, IP) zur Zeit der Abfassung dieser Übersicht. Siehe: <https://www.epo.org> und <https://www.uspto.gov>. *Ein EP-Patent, das einige dieser Ansprüche enthält, wurde kürzlich widerrufen. Cy = Cyclohexyl, IMes = N,N'-Bis-(mesityl)imidazol-2-yliden, H₂IMes = N,N'-Bis(mesityl)-4,5-dihydroimidazol-2-yliden.

heit bei einer Produktion im Großmaßstab entscheidend. Abbildung 1 zeigt die ursprüngliche Patentnummer sowie das Prioritätsjahr für die in den diskutierten Verfahren verwendeten Katalysatoren, die unternehmerische Einheit, welche die Hauptlizenzrechte besitzt, sowie den Inhaber des geistigen Eigentums (Intellectual Property, IP).



Carolyn Higman befindet sich im Abschlussjahr ihrer Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe Fogg an der University of Ottawa (Kanada). Im Mittelpunkt ihrer Forschungen stehen die Isomerisierung in der Olefinmetathese und neue Möglichkeiten der Nanopartikelkatalyse.



Justin Lummiss promovierte 2015 bei Deryn Fogg an der University of Ottawa mit einer Arbeit zur mechanistischen metallorganischen Chemie in der Olefinmetathese. Zurzeit ist er NSERC-Postdoktorandenstipendiat bei Timothy Jamison am MIT.



Deryn Fogg, Professorin und University Research Chair an der University of Ottawa, ist Stipendiatin der Royal Society of Canada. Sie promovierte bei Brian James (University of British Columbia) über Iminhydrierung und war anschließend Postdoktorandin bei Richard Schrock (MIT), wo sie über Polymer-Quantenpunkt-Komposite forschte. Zu ihren Forschungsinteressen gehören Fragen zu Mechanismus und Design in der Olefinmetathese und Tandemkatalyse.

Da die Patente für die Katalysatorzusammensetzung noch in Kraft sind, ist die IP-Sachlage kompliziert, sodass Bedenken hinsichtlich der Ausübungsfreiheit die kommerzielle Umsetzung von Metathesetechniken gebremst haben. Diese Bedenken verdeutlicht ein lang andauernder Rechtsstreit zwischen Materia (ausschließlicher Lizenznehmer des umfangreichen Grubbs-Patentportfolios) und Evonik, das jetzt

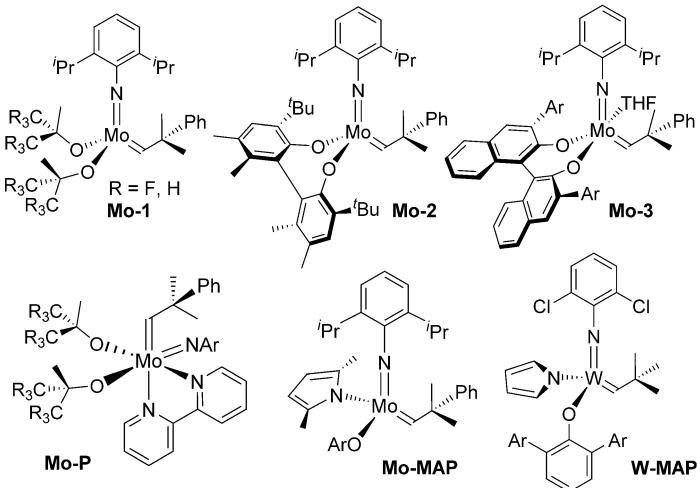


Abbildung 2. Führende Gruppe-6-Metathesekatalysatoren oder Katalysatorvorstufen (Mo-P).

die Rechte an Herrmann/Aventis-Patenten hält und eine Priorität auf Ru-NHC-Katalysatoren beansprucht, die auf der generischen Struktur **WH** basieren. Elevance Renewable Sciences, das führende, an der Pflanzenöl-Metathese beteiligte Unternehmen (Abschnitt 3), optierte kürzlich für die Lizenzierung einer Untergruppe sowohl der Evonik- als auch der Materia-Patente, um sich eindeutige Verwendungsrechte zu sichern sowie um Rechtskosten und Implementierungsverzögerungen zu vermeiden.^[9,10]

Eine begrenzte Zahl von Firmen liefert Metathesekatalysatoren nach sehr unterschiedlichen Geschäftsmodellen. Zunehmend verbreitet ist ein Katalysator-Staffelpreis, der die zugehörige IP einschließt, obgleich die Unsicherheiten bezüglich der Ausübungsfreiheit wie oben erwähnt weiterhin bestehen. Ein weiteres Problem ist die Versorgungssicherheit im Tonnenmaßstab, die für Anwendungen im industriellen Großmaßstab erforderlich ist (von einem Gutachter als ein „Henne-oder-Ei-Problem“ bezeichnet). Dennoch demonstrieren die Abschnitte 2 und 3 dieses Kurzaufsatzes, dass in einer wachsenden Anzahl von Fällen eine zufriedenstellende Lösung für diese Probleme gefunden wurde.

1.3. Einfluss von Verunreinigungen

Eine stabile und zuverlässige Katalysatorleistung bildet den Grundstein für eine Produktion im Anlagenmaßstab. Dieser Aspekt ist besonders bedeutsam bei der Herstellung aktiver pharmazeutischer Inhaltsstoffe (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs), wo eine missglückte Charge nicht nur äußerst kostspielig ist, sondern möglicherweise sowohl die Arzneimittelversorgung als auch die Einhaltung der Richtlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) gefährden kann. Im Allgemeinen sind Metathesekatalysatoren weniger stabil, als es Veröffentlichungen nahelegen, in deren Mittelpunkt die zielstrukturgerichtete Synthese steht. Der oxidative Abbau durch Luft, Reaktionen mit dem Lösungsmittel sowie intrinsische C-H-Aktivierungswege unter Beteiligung neutraler Hilfsliganden und des Metallacyclobutans begrenzen die Leistungsfähigkeit.

Weitere Hürden werden ersichtlich, wenn sehr hohe Wechselzahlen (Turnover Numbers, TONs) bei Rohstoffen mit technischer Qualität erforderlich sind. Bestimmte Verunreinigungen verringern die Geschwindigkeit und Ausbeute der Metathese und letztlich die Reproduzierbarkeit des Prozesses.^[11–15] Für Ru-Metathesekatalysatoren sind bekanntermaßen sowohl Brønsted- als auch Lewis-basische Funktionalitäten problematisch (Abbildung 3; siehe auch Abschnitt 2.4). Dies wird kritisch bei niedrigen Katalysatorbeladungen, wenn die Konzentration der Verunreinigungen die des Katalysators übersteigen kann. Solche zersetzenen Agentien stammen üblicherweise aus einem vorausgehenden Reaktionsschritt. Geringe Verunreinigungen in Lösungsmitteln von industrieller Qualität können ebenso wichtig sein, besonders bei den hohen Verdünnungen, die oft für die RCM notwendig sind. Das wiederkehrende Problem der Epimerisierung im RCM-Schritt bei Ciluprevir und verwandten APIs (nächster Abschnitt) war auf ppm-Gehalte von Morpholin im Lösungsmittel Toluol zurückzuführen.^[13] Ähnliche Probleme,

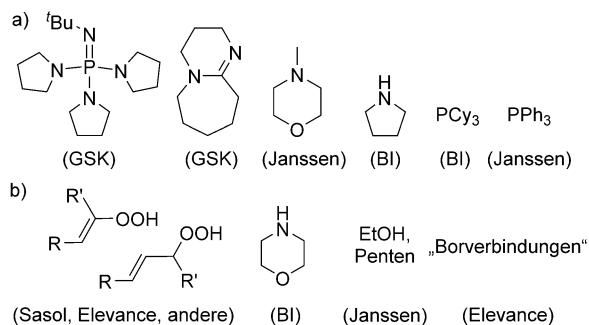


Abbildung 3. Beispiele für Verunreinigungen, die laut Firmenberichten nachteilig für die Metathese in industriellen Anwendungen sind.

- a) Rückstände aus dem Katalysator oder der vorausgehenden Stufe.
b) Verunreinigungen in Lösungsmittel oder Rohstoff.

die während der Synthese von Simeprevir auftraten, wurden durch die Entfernung von Amin- und Phosphinresten beseitigt.^[15] In einer führenden Übersicht von Farina und Horváth schlugen die Autoren vor, eine strategische Reinigungsstufe – idealerweise die Kristallisation des Diens – vor jedem Metatheseschritt einzuplanen, um die Prozessrobustheit zu gewährleisten.^[15]

Pflanzenölrohstoffe enthalten Verunreinigungen, die sich in Verteilung und Anteil stark unterscheiden. Außer den üblichen, mit Lewis-Basen einhergehenden Problemen gibt es auch nachteilige Wirkungen der durch Autoxidation von Triglyceriden erzeugten Peroxide auf die Katalysatorleistung. Schwierigkeiten bereiten zudem Wasser und protische Verbindungen, teilweise wegen der konkurrierenden Hydrolyse während der Umesterungsstufe, die zur Freisetzung des gewünschten ungesättigten Esters genutzt wird (Abschnitt 3). Die Patentliteratur beschreibt Vorbehandlungsmethoden, die auf eine Erhaltung der Katalysatorleistung abzielen.^[16,17] Sie reichen vom einfachen Erhitzen unter N_2 , um Peroxide zu zersetzen, bis zur Behandlung mit Aluminiumoxid, Magnesol (Magnesiumsilikate), Kieselgel oder anderen anorganischen Absorptions- und Trocknungsmitteln zum Entfernen von Wasser sowie zur Behandlung mit diesen Agentien oder mit Aktivkohle, um polare Verbindungen zu entfernen. Eine Behandlung mit Essigsäure-Anhydrid wird als mögliche Maßnahme zur Beseitigung von Alkoholen und Hydroperoxiden vorgeschlagen.^[16] Eine Reinigung kann zwar den Katalysator vor Giften schützen und somit die Leistungsfähigkeit verbessern, trägt aber auch zu Prozess- und Materialkosten bei. Angesichts geringerer Gewinnspannen im Bereich der Spezialchemikalien müssen die Zugewinne an Katalysatorleistung gegen die Kosten der Vorbehandlung abgewogen werden.

2. Pharmazeutische Anwendungen

Die RCM ist bei der Herstellung von APIs die wichtigste Anwendung der Metathese. Soweit uns bekannt ist, wird die CM noch nicht im pharmazeutischen Herstellungsbereich im Prozessmaßstab eingesetzt. Tabelle 1 (siehe auch Hintergrundinformationen) bietet eine Zusammenfassung kürzlich

veröffentlichter Beispiele von RCM-Reaktionen, die in klinische Studien und/oder in die Produktion vorgedrungen sind. Die Mehrheit der Zielmoleküle sind makrocyclische Peptidmimetika, welche die Möglichkeit bieten, Protein-Protein-Wechselwirkungen zu adressieren, die unempfindlich gegenüber kleinen Molekülen sind, und gleichzeitig die Zellpermeabilität und orale Bioverfügbarkeit zu erhalten. Präparative Einzelheiten, darunter Zerlegungsstrategien und die Realisierbarkeit alternativer, nichtmetathetischer Syntheserouten, wurden an anderer Stelle kenntnisreich besprochen.^[15,18] Die nachstehende Diskussion konzentriert sich auf die Probleme des RCM-Schritts, sobald die Position für die C=C-Bindungsbildung festgelegt ist, und auf Fragen zur Maßstabsvergrößerung für Fälle, in denen Details veröffentlicht wurden.

2.1. Operative Herausforderungen der RCM-Makrocyclisierung im Großmaßstab

Das wohl größte Problem der RCM-Makrocyclisierung ist das normalerweise erforderliche große Lösungsmittelvolumen. Sogar bei Standardkonzentrationen von ungefähr 0.2 M ist der Lösungsmittelverbrauch ein Hauptkostentreiber der pharmazeutischen Produktion,^[34] und die hohen Verdünnungen, die zur Minimierung der Metathese-Oligomerisierung notwendig sind,^[35] üben einen erheblichen Druck auf die Verfahrensökonomie aus. Noch kritischer ist aus strategischer Perspektive die Wirkung auf Raum-Zeit-Ausbeuten: Dies ist die Abwägung zwischen einem ineffizienten, chargenweisen Durchsatz sowie der Aufwendung von Kapital für Reaktoren mit ausreichendem Volumen. Verdeutlicht wird dieses Problem durch den ursprünglichen Produktionsablauf für Cili-

Tabelle 1: Ringschlussmetathese (RCM) nach der Forschungsphase, eingesetzt in der Synthese von aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen (APIs) zur Produktion und/oder für klinische Studien.

API-Name (Forschungscode, Lizenzinhaber)	Ringgröße	Katalysator (max. angegebener Maßstab, Konz.)	Lit.	Zulassungsstatus ^[a]
HCV-Inhibitoren				
Ciluprevir (BILN 2061; BI)	15	nG (400 kg; 20-kg-Chargen, 0.2 M)	[13]	unterbrochen in Phase 2 (2002)
Simeprevir (TMC435; Janssen)	14	M2 (kg, 0.05 M, langsame Dien zugabe)	[19]	zugelassen (USA, Kanada, Japan, Russland, EU; 2013-2014)
Paritaprevir (ABT-450; AbbVie)	15	NA^[b] (1.2 g, NA)	[20]	zugelassen (USA, Kanada, EU; 2014–2015)
Vaniprevir (MK-7009; Merck)	20	HII (200 g; 0.13 M, langsame Dien zugabe)	[21]	zugelassen (Japan; 2014)
MK-6325 (Merck)	15	Z1b („Multi-kg“, 0.06 M)	[22]	Phase 1 abgeschlossen (2012)
IDX320 (Idenix)	14	Z1b (1 kg, 0.0024 M)	[23]	unterbrochen in Phase 1 (2010)
Danoprevir (ITMN-191, R7227, ASC08; Roche)	15	Ru-NHC (13 g, 0.013 M)	[24, 25]	Phase 2 abgeschlossen (2015)
Kinaseinhibitoren				
Pacritinib (SB1518; CTI BioPharma, Baxter)	18	HII, Z1b (50 g, NA)	[26, 27]	in Phase 3 (2012)
TG02 (SB1317; Tragara Pharma)	18	GII (20 g, NA)	[26, 27]	in Phase 1 (2012)
SB1578 (S*Bio)	18	GII (50 g, NA)	[26]	Phase 1 abgeschlossen (2011)
Cathepsin-K-Inhibitor				
Relacatib (SB-462795; GSK)	7	HII (200 kg; 80-kg-Chargen, 0.2 M)	[28]	unterbrochen in Phase 1 (2009)
„Stapled Peptides“				
ALRN-6924 (Aileron)	NA	NA	[29]	in Phase 1 (2015)
ALRN-5281 (Aileron)	NA	NA	[30]	Phase 1 abgeschlossen (2013)

[a] Siehe <https://clinicaltrials.gov>. [b] NA = nicht angegeben. Zu früheren, hier nicht aufgeführten Beispielen gehören KOS-1584 und weitere, durch RCM hergestellte Epothilone, die aber nach Phase-2-Studien eingestellt wurden.^[31] Instruktiv sind ferner Beispiele, bei denen Metatheserouten wegen schlechter RCM-Ausbeuten letztlich ausgeschlossen wurden und bei denen keine Maßstabsvergrößerung vorgenommen wurde (z. B. Norgines Ulimorelin (ursprünglich TZP-101)^[32] und Mercks MK-5172).^[33]

previr bei 0.01 M (siehe nächster Abschnitt), in dem 47 000 L Toluol zur Herstellung von 400 kg des API benötigt wurden.^[13] Durch die Kapazität der vorhandenen Rührkesselreaktoren von 3000 L waren die Chargengrößen auf 20 kg begrenzt.

Die hiermit verbundenen Probleme sind die kumulative Wirkung von Verunreinigungen in derart großen Volumina von Lösungsmitteln mit Industriequalität (Abschnitt 1.3), der Engpass der Lösungsmittelverdampfung^[23] und der schlechte Massentransfer bei der Entfernung von Ethylen aus der Lösung. In der ursprünglichen Ciluprevir-Kampagne erwies sich die Entfernung von Ethylen sogar beim Durchblasen von N₂ mit 1000 L h⁻¹ während der RCM als ineffizient.^[13] Das Verbleiben von Ethylen in der Reaktionsmischung hat mehrere negative Folgen, wie die Regeneration des Diens, eine unproduktive Wiedergewinnung des Katalysators sowie eine Katalysatordesaktivierung.

2.2. Makrocyclische HCVP-Inhibitoren durch RCM bei mehr als 0.1 M

Zahlreiche Arbeiten konzentrierten sich auf den RCM-Aufbau von Makrocyclen, die als kompetitive Inhibitoren von Proteasen,^[36] besonders der Hepatitis-C-Virusprotease (HCVP) NS3/4A wirken. Erste derartige Arzneimittel sind kürzlich auf den Markt gekommen. Simeprevir (Johnson & Johnson) wurde im Dezember 2013 eingeführt und erlangte schnell Blockbuster-Status. Wünschenswert sind mehrfache therapeutische Optionen, um dem Auftreten arzneimittelresistenter Stämme, die aus einer schnellen Virusmutation entstehen, entgegenzuwirken. Simeprevir folgten Ende des Jahres 2014 Vaniprevir (Merck) und Paritaprevir (AbbVie; Abbildung 4). Zu den gemeinsamen Merkmalen gehören ein makrocyclischer Linker, der Peptidseitenketten verbindet, und ein endocyclisches Prolin oder Prolinmimetikum, die auch Bestandteile von Ciluprevir sind, das als erstes derartiges API veröffentlicht wurde.^[13,15,18] Ciluprevir versagte zwar in klinischen Studien, bleibt aber von Bedeutung wegen der Erkenntnisse aus seiner Maßstabsvergrößerung für eine kommerziell brauchbare RCM-Makrocyclisierung sowie wegen der Auswirkungen dieser Fortschritte auf nachfolgende Synthesekampagnen.

2.2.1. Ciluprevir (0.2 M)

Einen Meilenstein setzte 2005 die Veröffentlichung von Boehringer-Ingelheim zur Synthese von Ciluprevir (**1**) im Großmaßstab: Es handelte sich hierbei nicht nur um einen ersten HCVP-Proteaseinhibitor, sondern auch um die erste Implementierung der RCM im Pilotmaßstab.^[13,37] Die ursprüngliche Maßstabsvergrößerung (Abbildung 5a) wurde mit Verdünnungen von 0.01 M durchgeführt; daraus resultierende Probleme wurden in Abschnitt 2.1 erwähnt. Entscheidend für ein ökonomisches Verfahren war die Entdeckung, dass die Acylschutzgruppe des endocyclischen sekundären Amids die Ringspannung beträchtlich verringert und somit die effektive Molarität (EM) des Dienstes erhöht. Der kinetische EM-Wert, EM_k, bezieht sich auf die Konzentration, bei

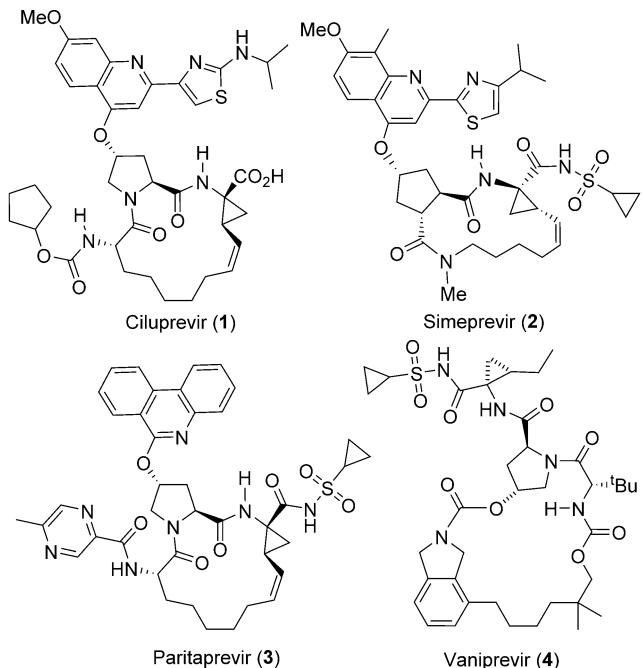


Abbildung 4. Der HCV-Medikamentenkandidat Ciluprevir als erster Wirkstoff seiner Arzneimittelgruppe sowie derzeit zugelassene, über RCM hergestellte HCV-Medikamente.

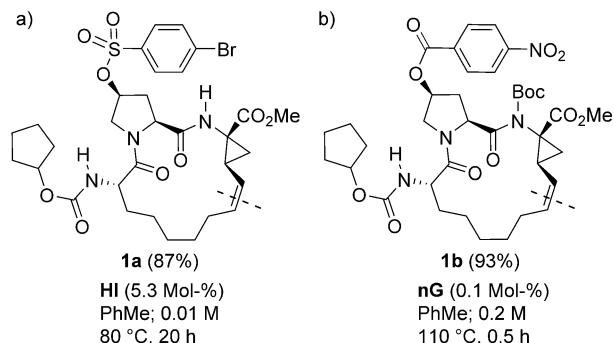


Abbildung 5. RCM-Bedingungen für die Maßstabsvergrößerung bei der Herstellung von Ciluprevir. a) Ursprüngliche Bedingungen. b) Verfahren der zweiten Generation. Zur API-Struktur siehe Abbildung 4. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

der $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}} = 1$ (dabei sind k_{intra} und k_{inter} die Geschwindigkeitskonstante für die intra- bzw. intermolekulare Reaktion). Entsprechend bezieht sich der thermodynamische EM-Wert, EM_K, auf die Konzentration, bei der $K_{\text{intra}}/K_{\text{inter}} = 1$.^[35] Höhere EM-Werte sind somit wichtig, um einen Ringschluss bei höheren Konzentrationen zu ermöglichen. Im Fall von **1b** schränkte die Verwendung einer Boc-Schutzgruppe (Abbildung 5b) die Oligomerisierung sogar bei 10–20-mal höheren Konzentrationen als den für **1a** benötigten ein. Der Lösungsmittelbedarf wurde dadurch von 150 000 auf 7500 L pro Tonne Dien gesenkt, was eine Herstellung in Standardreaktoren von 2000 oder 4000 L ermöglicht und spezielle Schnellverdampfungsanlagen überflüssig macht.^[38] Als ein zusätzlicher, unerwarteter Vorteil begünstigte der N-Schutz die Initiierung am sterisch ungehinderten Olefin statt am

Vinylcyclopropanzentrum. Diese Anpassung unterdrückte eine Epimerisierung und verhinderte die Katalysatorzersetzung durch das ungeschützte Amid.

Ein Wechsel zum schnell initiierenden **nG** (Abbildung 1) als Katalysator und zur Umsetzung in siedendem Toluol verbesserte die Raum-Zeit-Ausbeuten außerordentlich. Der Zeitrahmen für die Metathese wurde von Tagen auf Minuten verkürzt, sodass der RCM-Schritt nicht länger einen Engpass im Arbeitsablauf bildete. Ein 50–100-facher Anstieg der Katalysatorleistung erleichterte zudem das Quenching und Entfernen des Katalysators – ein Aspekt, der in Abschnitt 2.7 detaillierter beschrieben wird. Vor kurzem wurden die für Ciluprevir optimierten Synthesestrategien beim Aufbau eines eng verwandten API eingesetzt, das sich noch in vorklinischen Studien befindet (BI201302; siehe Hintergrundinformationen).^[39]

2.2.2. Simeprevir (0.05 M, langsame Zugabe des Dien)

Das Medivir/Tibotec-Team veröffentlichte unlängst Verfahrensdetails der Synthese von Simeprevir (**2**), dem ersten über RCM hergestellten Arzneimittel, das auf den Markt kam (Janssen Pharma).^[19,40a] Wiederum war die EM des ungeschützten Dienstes während der Forschungsphase zu niedrig, weshalb eine teilweise Oligomerisierung selbst bei Verdünnungen von 0.01 M auftrat (Abbildung 6a). Zudem war Epimerisierung ein Problem, das aber durch die Neutralisierung von Restbasen umgangen wurde. Durch Schützen mit Boc, wie bei Ciluprevir, sowie durch langsame Zugabe des Dienstes, um eine intermolekulare Reaktion zu begrenzen (eine Annäherung an die Methode von Ziegler der „unendlichen Verdünnung“; Abbildung 6b), ließen sich die Arbeitskonzentrationen auf 0.05 M anheben.^[19] Um eine Katalysatordesaktivierung in siedendem Toluol zu verzögern, wurde der Katalysator **M2** ebenfalls langsam hinzugegeben. Dadurch verringerte sich die Katalysatorbeladung von 2.5 auf 0.3 Mol-%. Keine Epimerisierung war bei **M2** oder anderen Ru-NHC-Katalysatoren zu beobachten, während man solchen Problemen bei Katalysator **HI** begegnete.

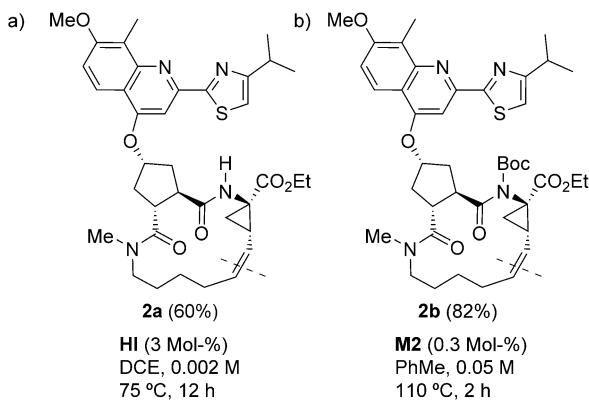


Abbildung 6. RCM-Schritt in der Synthese von Simeprevir. a) Forschungsphase. b) Angegebene Verfahrensbedingungen mit langsamer Zugabe von Dien und Katalysator.^[19] Zur API-Struktur siehe Abbildung 4. DCE = 1,2-Dichloethan.

Während Boc ursprünglich wegen seiner problemlosen Einfügung und Entfernung gewählt wurde, vermerken neuere Janssen-Patente, dass das Entschützen drastische Bedingungen erforderte, die zur Produktzersetzung führten.^[41] Als geeigneter erwiesen sich halogenierte Acylgruppen, wenngleich Verdünnungen von 0.02 M im veröffentlichten Maximalmaßstab nötig waren (51 g).

2.2.3. Paritaprevir

Paritaprevir (**3**; früher ABT-450), entwickelt von Enanta und vermarktet durch AbbVie, ist nun für die Behandlung chronischer Erkrankungen mit dem Genotyp 1 des Hepatitis-C-Virus (HCV) in den USA und Kanada sowie für die Genotypen 1 und 4 in Europa zugelassen.^[40b,42] Es wurden weder Verfahrensdetails noch die Struktur der RCM-Vorstufe beschrieben, allerdings ist der makrocyclische Kern mit demjenigen in Ciluprevir identisch (siehe Abbildung 4, oben), weshalb das Auftreten ähnlicher Probleme bezüglich Verdünnung, Epimerisierung usw. wahrscheinlich ist. Ein Patent von 2009 beschreibt den Einsatz einer Reihe von Katalysatoren (**GI**, **GII**, **HII** und Varianten) mit einer Reaktionszeit von bis zu 12 h in siedendem CH_2Cl_2 .^[20] Eine spätere Aktualisierung beschreibt eine RCM über **Z1b** in Toluol mit post-metathetischem Quenching durch Imidazol (Im; Abschnitt 2.7).^[43]

2.2.4. Vaniprevir (0.13 M, langsame Zugabe des Dien)

Das im Dezember 2014 in Japan zugelassene Vaniprevir (**4**) enthält den größten makrocyclischen Kern (20-gliedrig) der bislang offen verfolgten HCV-Medikamentenkandidaten. Eine gewisse konformative Einschränkung im Tripeptid-Isoindolin-Dien **4a** bedingt eine begrenzte Oligomerisierung (ca. 5 %), die auch bei 0.086 M des Dienstes ohne Boc-Schutz festzustellen ist. Eine langsame Dienzugabe ermöglichte eine weitere Verringerung des Lösungsmittelvolumens bis auf 0.13 M (Abbildung 7).^[21]

Probleme bereitete anfangs die konkurrierende Isomerisierung der Allylbenzoleinheit, die zu einer Kontaminierung des gewünschten **4b** mit ungefähr 10 % des ringkontrahierten Produkts **4c** führte. Diese Nebenreaktion wurde durch eine langsame Katalysatorzugabe, das Durchleiten von N_2 zur Entfernung von Ethylen sowie die Zugabe von 2,6-Dichlorchinon (DCQ) auf unter 2 % beschränkt. Die Wichtigkeit der ersten beiden Faktoren lässt auf eine Katalysatorzersetzung als Ursache der Isomerisierung schließen. Die Robustheit des Verfahrenswegs verbesserten insbesondere eine Vorreinigung des Dienstes als freie Säure **4a'**, Überführung in das Kaliumsalz, Kristallisation und Ansäuern vor der RCM.

2.3. HCVP-Inhibitorkandidaten durch RCM bei hoher Verdünnung

Die Verwendung einer *N*-Boc-Gruppe zur Erhöhung der effektiven Molarität erwies sich als weniger erfolgreich bei den aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen (APIs) MK6325 und Danoprevir, die in diesem Abschnitt beschrieben wer-

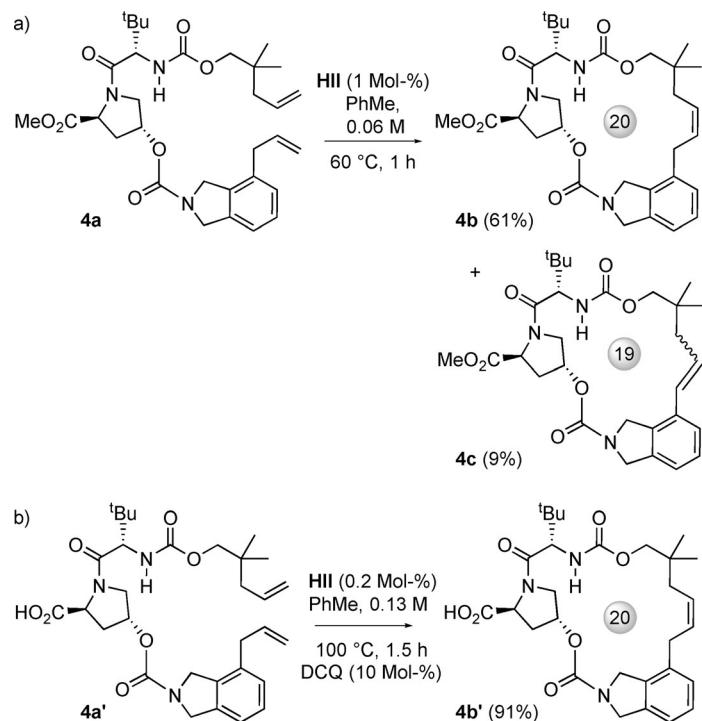


Abbildung 7. RCM-Stufe auf dem Weg zu Vaniprevir. a) Konkurrierende Isomerisierung. b) Verfahrensroute ausgehend von der freien Säure. Zur API-Struktur siehe Abbildung 4. Die Zahlen in grauen Kreisen innerhalb der RCM-Produkte geben die Ringgröße an.

den.^[22,25] Dies unterstreicht die Tatsache, dass der N-Schutz eine substratspezifische Lösung ist, die auf der Empfindlichkeit der Ringspannung für die schützbare Position beruht. In den untenstehenden Beispielen sind hohe Verdünnungen unerlässlich, um eine Cyclisierung gegenüber intermolekularen Reaktionen zu begünstigen.

2.3.1 MK6325 (0.06 M)

Merck berichtete kürzlich über die Multikilogramm-Synthese des bicyclischen Arzneimittelkandidaten MK6325 (**5**), in der einer der beiden Makrocyclen durch RCM gebildet wird.^[22] Die Versuche, den zweiten Ring mithilfe derselben Methode zu schließen, ergaben auch bei hohen Katalysatorbeladungen niedrige Ausbeuten, sodass sich Suzuki-Miyaura-Verfahren letztlich besser bewährten. Die RCM-Cyclisierung zu **5a** wurde bei 0.06 M durchgeführt (Abbildung 8a). Die erfolgreichste Implementierung umfasste die langsame Zufüge des Katalysators **Z1b** (0.45 Mol-%) zu Toluol bei 80 °C in Gegenwart von Benzochinon (BQ), um eine Isomerisierung zu verhindern.

2.3.2. Danoprevir (0.013 M)

2014 beschrieben Array BioPharma und InterMune die Synthese von Danoprevir (**6**), einem HCV-Proteaseinhibitor, der einen 15-gliedrigen Makrocyclus enthält und wirksam gegen mehrere HCV-Genotypen ist.^[24] Ascletis (in Hangzhou ansässig) lizenzierte 2013 chinesische Rechte von Roche und strebt die Zulassung für klinische Prüfungen im beschleunigten behördlichen Verfahren für inländische Gesellschaften

an. Die Angaben zur Synthese sind spärlich: Lediglich eine Gramm-Maßstab-RCM ist beschrieben, mit einer Reihe von Ru-NHC-Katalysatoren, hauptsächlich aus der Hoveyda-Klasse.^[24] Zu dem im größten Maßstab beschriebenen RCM-Verfahren (13 g) ist in den entsprechenden Patenten angegeben, dass sogar mit N-Schutz und hohen Verdünnungen (0.013 M) die Oligomerisierung die Ausbeuten auf ungefähr 80 % begrenzt, wobei ein Dimer als Nebenprodukt entsteht (Abbildung 8b).^[25] Polymere (oligomere) Verunreinigungen wurden über einen Siliciumoxidpropfen entfernt, gefolgt von der Kristallisation des Makrocyclus direkt aus dem Filtrat. Keine weiteren Verbesserungen wurden zum RCM-Schritt veröffentlicht.

2.3.3. IDX320 (0.0024 M)

Die Synthese von IDX320 (**7**) basierte auf einem für IDX316 entwickelten Weg, der ein vorheriger klinischer Kandidat ist und einen identischen 14-gliedrigen makrocyclischen Kern enthält (Abbildung 9). Obwohl IDX316 nicht in die klinischen Prüfungen gelangte, offenbarten die Entwicklungsarbeiten zu seiner Synthese den Einfluss einer Hydroxysubstitution auf die RCM-Ausbeuten.^[23] So wurde eine Oligomerisierung durch Einfügen der exocyclischen Cholinylgruppe **Q** vor der RCM begrenzt. Die Ausbeuten stiegen von ungefähr 40 % für **8a** auf nahezu 90 % für **8b**, allerdings bei einer Maximalkonzentration von 0.008 M.

Unter den gleichen Bedingungen war jedoch die Bildung von **7** durch eine Cyclodimerisierung erheblich beeinträchtigt. Die Verdünnung auf 0.0024 M verbesserte die Ausbeuten auf 66 %; eine weitere Verdünnung bot aber keinen Vorteil, was

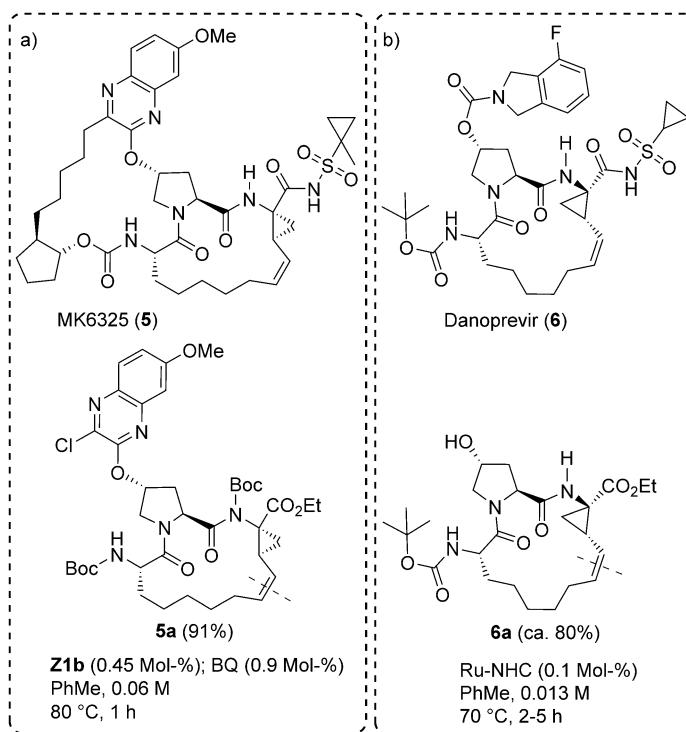


Abbildung 8. HCVP-Inhibitorkandidaten, zugänglich durch RCM bei Dienkonzentrationen unter 0.1 M; gezeigt sind API-Strukturen (oben) und RCM-Schritt (unten). a) MK6325. b) Danoprevir.

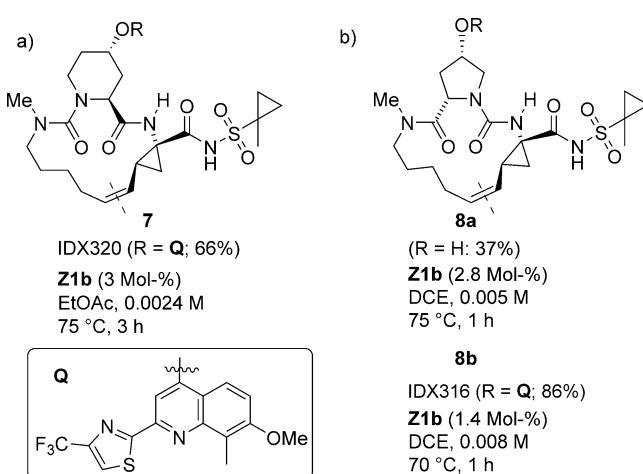


Abbildung 9. a) RCM-Schritt in der Synthese von IDX320 (7). b) Einfluss der peripheren Raumerfüllung auf die RCM-Ausbeuten bei der Synthese von IDX316 (8b).

darauf schließen lässt, dass der Zerfall des Katalysators **Z1b** zu konkurrieren beginnt. Die RCM wurde auf 1.5 kg in EtOAc (ca. 3 mm) skaliert, das dem ursprünglichen chlorhaltigen Lösungsmittel wegen seiner geringeren Toxizität vorgezogen wurde. Diese Umsetzung lieferte 1 kg IDX320 in 98% Reinheit.

2.4. Makrocyclische Kinaseinhibitoren

S*Bio aus Singapur hat Syntheserouten über RCM für makrocyclische Kinaseinhibitoren entwickelt, von denen das antineoplastische Pacritinib (9) am weitesten fortgeschritten ist (Abbildung 10).^[26] Erste Arbeiten konzentrierten sich auf **GII** als Katalysator, während spätere **Z1b** nutzten. Die RCM war nur in Gegenwart einer Säure durchführbar. Lewis- und Brønsted-Basen sind jetzt dafür bekannt, den Zerfall der Methyliden- und Metallacyclobutan-Schlüsselintermediate auszulösen.^[44] Eine Säurebehandlung ist somit wichtig, um die Basizität der vorhandenen Stickstofffunktionalitäten (wie auch des freien PCy₃ in Fällen, wo ein phosphinhaltiger Katalysator wie **GII** eingesetzt wird) zu quenchen. Weder Konzentrationen noch Reaktionszeiten sind für die Herstellung

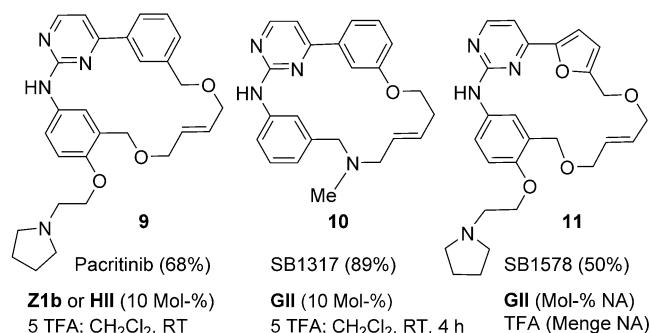


Abbildung 10. RCM-Bedingungen und Ausbeuten für die Synthesen der Kinaseinhibitoren **9–11**. Die angegebenen Bedingungen gelten für den größten veröffentlichten Maßstab (siehe Tabelle 1).

von **9–11** im größten Maßstab angegeben (50 oder 20 g; Tabelle 1). Allerdings beschrieb eine Vorschrift zur Synthese von SB1317 (**10**) im Labormaßstab, dass Verdünnungen von 0.0025 M notwendig sind.

2.5. Cathepsininhibitory

Das zweite Beispiel einer RCM im Großmaßstab beschrieb das Prozesschemieteam von GSK auf ihrem Syntheseweg zum Cathepsin-K-Inhibitor Relacatib (**12**), einem Kandidaten für die Behandlung der Osteoporose und Osteoarthritis.^[28] Die RCM von **12a** wurde in 80-kg-Ansätzen durchgeführt und lieferte 200 kg des API für klinische Studien (Abbildung 11a,b).^[28] Siebengliedrige Azacyclen weisen

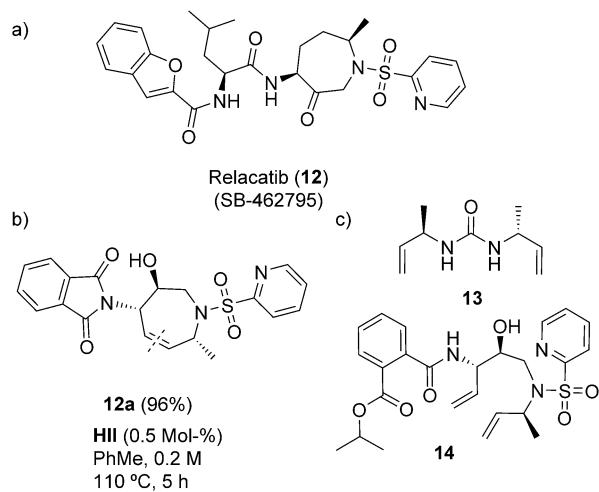


Abbildung 11. a) Strukturformel von Relacatib (**12**, SB-462795). b) RCM-Produkt und Bedingungen für die Maßstabsvergrößerung. c) Hauptverunreinigungen, die als nachteilig für die RCM identifiziert wurden.^[28]

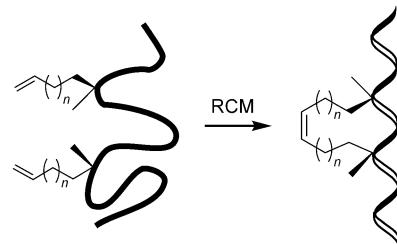
normalerweise nur wenig Ringspannung auf, sodass Dienkonzentrationen von 0.2 M ohne Oligomerisierung toleriert wurden.^[28] Eine größere Herausforderung war die Prozessrobustheit. Ein phosphinfreier Katalysator (**HIII**) wurde in der Entwicklungsphase als entscheidend erkannt. Bei der Maßstabsvergrößerung veränderten sich jedoch die für eine vollständige Umsetzung erforderlichen Katalysatorbeladungen von Ansatz zu Ansatz drastisch, was auf eine Katalysatordesaktivierung durch Verunreinigungen aus vorhergehenden Syntheseschritten zurückgeführt wurde. Als mögliche Störungen wurden 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und Phosphazenbasen (Abbildung 3) sowie eine Reihe von basischen Begleitprodukten mit sekundärer Amin- oder Harnstofffunktionalität in Betracht gezogen.^[14]

Eine Analyse des Verunreinigungsprofils (Versetzen mit möglichen Giften, verbunden mit einer multivariaten Analyse) offenbarte, dass hauptsächlich **13** und **14** (Abbildung 11c) verantwortlich waren. Harnstoff **13** ist ein Nebenprodukt der Einrichtung des Sulfonamids; Amid **14** bildet sich während der wässrigen Aufarbeitung vor der RCM. Beide konkurrieren als Substrate mit **12a** und können damit

den Katalysator durch Chelatisierung binden.^[1e] Erreicht wurde ein reproduzierbarer Ablauf mit 0.5 Mol-% **HIII** durch Beseitigen des Schritts der wässrigen Dien-Aufarbeitung sowie durch Modifizieren des Lösungsmittelsystems, um eine Kristallisation vor der RCM zu ermöglichen. Das RCM-Produkt kristallisierte während seiner Bildung, sodass die Trennung von Ru-Nebenprodukten erleichtert wurde und das Tetrahydroazepin in 96 % Ausbeute anfiel.^[28]

2.6. Stapled Peptides

Peptide mit „Heftklammer“ („Stapled Peptides“) sind eine weitere Klasse von eingeschränkten Peptiden, die mit Hilfe der RCM zugänglich sind und große Aufmerksamkeit erhielten. Sie enthalten einen durch RCM eingeführten Kohlenwasserstoff-Linker, der bestimmte reaktive Konformationen erzwingen soll (Schema 1). Als möglichen Weg, die



Schema 1. RCM-Anordnung von Stapled Peptides.

Bindungsaffinitäten zur Zielstruktur und die Zellpermeabilität zu verbessern, schlugen Forscher von Aileron Therapeutics eine Beeinflussung der Peptidgestalt vor. Der erste derartige Arzneimittelkandidat, ALRN-5281, war für die Behandlung seltener endokriner Störungen gedacht. ALRN-5281 hat die klinischen Prüfungen der Phase 1 abgeschlossen, ist aber bisher nicht in weitere klinische Prüfungen vorgestellt.^[30] Gegenwärtige Arbeiten konzentrieren sich auf die möglichen Antikrebseigenschaften von ALRN-6924 und seine Fähigkeit, das Tumorsuppressorgen p53 zu reaktivieren.^[29,45] Weder die Strukturen noch die Einzelheiten des RCM-Schritts sind veröffentlicht.

2.7. Quenching des Katalysators und Rutheniumentfernung

Ein Quenching des Metathesekatalysators vor der Aufarbeitung ist unerlässlich, um ein erneutes Öffnen der RCM-Produkte zu verhindern. Ebenso wichtig ist die Fähigkeit des Quenchers, die Entfernung des Rutheniums zu erleichtern und auf diese Weise die Schwermetallgehalte im API unter das FDA-Maximum für Platinoidrückstände zu senken (parenteral: 0.5 ppm; oral: 5 ppm).^[46] Die Bedenken hinsichtlich hoher Ru-Rückstände führten zu Vorbehalten gegenüber Synthesesequenzen, in denen der RCM-Schritt nahe dem API ist,^[47] wenngleich derartige Bedenken mit verringerten Katalysatorbeladungen abnehmen. GSK-Wissenschaftler haben zusätzliche Sicherheitsprobleme aufgezeigt, besonders

die Möglichkeit für nachteilige Wechselwirkungen zwischen dem Schwermetall und nachfolgenden Reagentien oder Intermediaten (Oxidantien, Acylazide).^[28]

Eine umfassende Erhebung über Methoden zur Ru-Entfernung erschien 2012.^[48] Tabelle 2 fasst die in den vorigen Abschnitten diskutierten, für pharmazeutische Kampagnen beschriebenen Methoden zusammen, soweit Einzelheiten bekannt sind. Zu den eingesetzten Reagentien gehören 2-Mercaptonicotinsäure (MNA), Imidazol (Im), Ethylendiamin (en) sowie das basische Cystein (Cys). Der Umsetzung mit dem Quencher folgt üblicherweise eine wässrige Aufarbeitung, um so viel Ruthenium wie möglich zu extrahieren.

Einige der detailliertesten Verfahren wurden für die Herstellung von Relacatib und Ciluprevir beschrieben. Die Relacatib-Studie führt mehrere Methoden an, die sich im industriellen Maßstab als unzulänglich erwiesen.^[28] Nicht zuletzt zeigte sich, dass einige klassische Rutheniumfänger wie $\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_4\text{Cl}$ einen Produktzerfall verursachen. Adsorptionsmethoden (Kieselgel oder Aluminiumoxid) entfernen weniger als 50% des restlichen Rutheniums. Das beste der erforschten Reagentien war das basische Cystein (Tabelle 2, Nr. 1). Für das verbleibende Ru wurde ein Niveau von 150 ppm als niedrig genug erachtet, um mit den anschließenden Syntheseschritten fortzufahren. Nach katalytischer Hydrierung und basischer Hydrolyse fiel der Ru-Gehalt auf 14 ppm.

Die Wichtigkeit des Quenchens des Katalysators, bevor das Lösungsmittel abdestilliert wird, zeigte sich schon bei den ersten Maßstabsvergrößerungen von RCM-Verfahren.^[13,37] Im Einklang mit der Konzentrationsabhängigkeit des Ring-Ketten-Gleichgewichts trat anderenfalls eine Ringöffnung des makrocyclischen Produkts während der Verdampfung ein.^[35] Eine Isomerisierung (vermutlich durch den zersetzen-

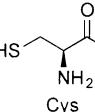
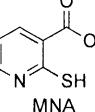
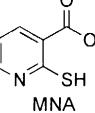
Katalysator) war ebenfalls problematisch. Als wirksame Lösung erwies sich die Umsetzung mit 2-Mercaptonicotinsäure (MNA) während des Aufarbeitungsschritts (Tabelle 2, Nr. 2), die eine Beseitigung von Ru unter 30 ppm sowie unterhalb 10 ppm im endgültigen API ermöglichte. Allerdings waren große Mengen MNA erforderlich (eine spätere Auswertung ergab eine erforderliche Gesamtmenge von 2 kg kg^{-1} Dien),^[38] verbunden mit einer umfangreichen Bicarbonat-Extraktion, Filtration durch Siliciumdioxid und der Behandlung mit Aktivkohle in den folgenden Stufen. Die geringere Katalysatorbeladung im Verfahren von 2009 vereinfachte die Aufarbeitung außerordentlich: Es war bedeutend weniger MNA notwendig, ohne die Siliciumdioxid/Kohlenstoff-Behandlung (Tabelle 2, Nr. 3).^[38] Eine MNA-Behandlung wurde auch bei der Herstellung von MK6325 und IDX320 eingeführt, jedoch stehen weniger Angaben zur Verfügung.

Weitere Quencher und Agentien zur Ru-Entfernung (besonders Im und das chelatisierende Diamin en; Tabelle 2, Nr. 4 bzw. 5) wurden für die Synthesen von Paritaprevir, BI201302 und Danoprevir beschrieben. In einem Bericht von 2013 über die Herstellung von BI201302 im 2-kg-Maßstab ersetzte die Firma BI interessanterweise das Reagens MNA durch Im.^[39]

3. Spezialchemikalien

Die Kreuzmetathese (CM) überwiegt in den Anwendungen zur Spezialchemikalien-Produktion. Die kleineren Gewinnspannen in diesem Bereich machen es schwieriger, Rentabilität zu erzielen, insbesondere angesichts der in Abschnitt 1.2 diskutierten Probleme. Dennoch zeigt sich an der Patentliteratur ein erhebliches Interesse vieler Top-50-Che-

Tabelle 2: Reagentien und Verfahren, die bei der API-Synthese die Metathese beenden und die Entfernung des Rutheniums erleichtern.^[a]

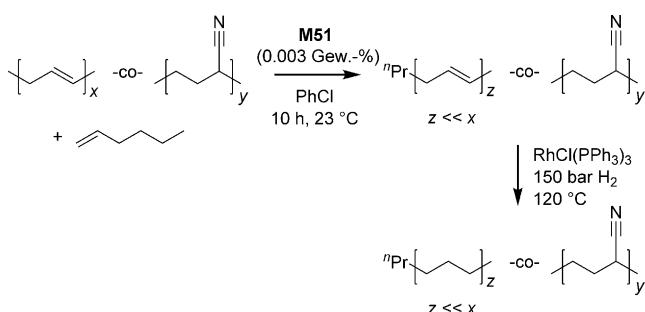
Nr.	Reagens	typisches Verfahren	API	Kat. [Mol-%]	Ru-Rückstand [ppm]	Lit.
1		1) Cys (50 Äquiv. bzgl. Ru), NaOH (2 Äquiv.); 60 °C, über Nacht 2) Waschen mit NaOH (aq) 3) Extrahieren mit Heptan	Relacatib	HII (1%)	148	[28]
2		ursprüngliches Verfahren 1) MNA (20 Äquiv. bzgl. Ru), NEt ₃ (20 Äquiv.); 30 °C, 0.5 h; 55 °C, 6 h 2) Waschen mit NaHCO ₃ (aq) 3) Röhren mit Aktivkohle, 35 °C, 15 h; Filtrieren	Ciluprevir IDX316	H I (5%) Z1b (1.4%)	<30 14	[37] [23]
3		verbessertes Verfahren 1) MNA (50 Äquiv. bzgl. Ru); 60 °C, 2 h 2) Waschen mit NaHCO ₃ (aq)	Ciluprevir MK6325	nG (0.1%) Z1b (0.4%)	<50 NA	[38] [22]
4		1) Im (200 Äquiv. bzgl. Ru), 80 °C, 1.5 h 2) Waschen mit HCl (aq)	Paritaprevir BI201302	Kat. NA nG (1%)	NA NA	[43] [39]
5		1) en (20-70 Äquiv. bzgl. Ru) 2) Waschen mit HCl (aq)	Danoprevir	Ru-NHC	NA	[25]

[a] NA = Nicht angegeben.

mieunternehmen sowie auch jüngerer Unternehmen an Metatheseprodukten mit neuartigen Leistungseigenschaften. Im Unterschied zur Lage in der pharmazeutischen Industrie sind detaillierte Veröffentlichungen, welche die technischen Probleme analysieren, allerdings spärlich.

3.1. Hochleistungskautschuke

Unter den mittels Metathese zugänglichen Spezialwerkstoffen sind hochwertige Sorten von hydriertem Nitrilbutadienkautschuk (Hydrogenated Nitrile Butadiene Rubber, HNBR), vermarktet von Lanxess als Therban AT. HNBR selbst zeigt eine bessere Widerstandsfähigkeit gegen Abbau und chemische Belastungen in aggressiven Umgebungen als Standardqualitäten von NBR. Entscheidend für das verbesserte Verhalten des Metathese-basierten Materials ist die verringerte Viskosität, die durch eine partielle Metathese-Depolymerisation des ungesättigten NBR vor der Hydrierung erzielt wird.^[49] Ein solcher Vorgang ist mit 1-Hexen in Schema 2 dargestellt. Die verringerte Viskosität verbessert das Mischen mit Additiven, und es ermöglicht zudem einen schnelleren Durchsatz beim Spritzgussverfahren. Neueste Patentanmeldungen zeigen auf, dass phosphinfreie Katalysatoren wie **M51** einen Zugang zu Nitrilkautschuk mit niedrigerem Molekulargewicht eröffnen als solche, die mit Hilfe von **GII** erhältlich sind.^[49]



Schema 2. Herstellung von hydriertem Hochleistungs-Nitrilbutadienkautschuk durch Metathese-Depolymerisation von NBR mit nachfolgender Hydrierung ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung.

3.2. Spezialchemikalien aus erneuerbaren Rohstoffen

3.2.1. Die Bioraffinerie

Das „Metathesecracken“ ungesättigter Pflanzenöle gilt seit längerem als möglicher Weg zu Olefin-Synthesebausteinen aus erneuerbaren Rohstoffen.^[2,3] In Anbetracht ihrer großen weltweiten Produktion (137 Millionen Tonnen im Jahr 2014)^[50] und dem hohen Anteil an ungesättigten Verbindungen bilden Palm-, Soja- und Rapsöl den Schwerpunkt (Abbildung 12a).^[51] Große Fortschritte folgten auf die Inbetriebnahme einer Produktionsanlage im Jahr 2013 durch Elevance Renewable Sciences (gegründet durch Cargill und Materia) und Wilmar International, dem weltweit größten Verarbeiter von Palmöl. Eine genaue Analyse des Metatheseverfahrens in dieser Anlage, die sich im indonesischen

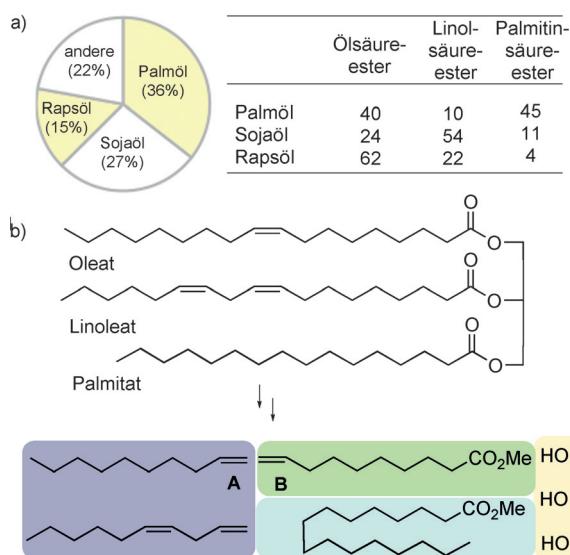


Abbildung 12. a) Globaler Anteil der Pflanzenölproduktion (2014) sowie Hauptbestandteile von Palm-, Soja- und Rapsöl.^[50] b) Modell eines Triglycerids sowie durch Metathese und Umesterung gewonnene Schlüsselprodukte: einfache ungesättigte α -Olefine (**A**; obere Struktur in violettem Block), difunktionelle Spezialchemikalien (**B**; hellgrün) und weitere Oleochemikalien (hellblau); Glycerol ist in Gelb gezeigt. Zu weiteren Produkten aus Selbstmetathese siehe Abbildung 14 und Schema 3.

Gresik befindet, erschien 2012 in einem Übersichtsartikel.^[2] Die Auslieferung der Palmöl-Metatheseprodukte begann Mitte 2013. Die Kapazität des Betriebes in Gresik ist mit 180 000 MT angegeben. Nach Verlautbarungen von Elevance gibt es Pläne für zusätzliche US-Kapazitäten (280 000 MT), die auf Raps- und Sojabohnenöl basieren, durch die bestehende Anpassung einer bestehenden Biodieselanlage in Natchez, Mississippi.^[52] Eine dritte zukünftige Anlage in Lahad Datu, Malaysia, ist als Gemeinschaftsprojekt von Elevance und der in Malaysia ansässigen Genting Plantations Berhad geplant.^[53]

Die auf der Webseite von Gresik bekanntgegebenen Kernprodukte umfassen C_{10} - α -Olefine **A** (Abbildung 12b), die dazugehörigen difunktionellen Verbindungen **B**, die neuartige Spezialchemikalien darstellen, sowie langkettige gesättigte Ester (Oleochemikalien; Abbildung 12b). Ebenso von Bedeutung sind Selbstmetatheseprodukte, besonders die Dimere von **B** und oligomerisierte Triglyceride (siehe unten).

3.2.2. Von Pflanzenölen zu Olefinen

Die aufeinanderfolgenden Prozesse der Ethenolyse und Umesterung ebnen den einfachsten Weg zu den gewünschten α -Olefinprodukten der Typen **A** und **B** aus Pflanzenöltriglyceriden (Abbildung 12b). Die geringe Löslichkeit von Ethylen im Ölrohmaterial begrenzt jedoch die Prozessleistung.^[54] Außerdem ist die Leistungsfähigkeit der Metathese in Gegenwart von Ethylen verringert, wie bereits Dow-Wissenschaftler in einer älteren Studie zur Ethenolyse von Methyloleat erkannten.^[55] Eine Katalysatorzersetzung ist nicht nur für TONs, sondern auch für die Selektivität schädlich, da

der abgebauten Katalysator eine Doppelbindungsisomerisierung fördert. Eine „Alkenolyse“ oder Kreuzmetathese mit einem von Ethylen verschiedenen Olefin ist deshalb bevorzugt.^[54]

Abbildung 13 zeigt ein Schaubild des in den Elevance-Patenten beschriebenen Bioraffinerieverfahrens.^[17,56] Palmöl von technischer Qualität wird einer Vorbehandlung unterzogen, um Peroxide und andere Verunreinigungen zu beseitigen, welche die Katalysatorleistung einschränken (siehe Abschnitt 1.3). Die ungesättigten Triglyceride werden danach an der olefinischen Gruppe durch Alkenolyse mit 1-Buten gespalten. 1-Buten ist kostengünstig und zudem wegen der Flüchtigkeit seiner Kohlenwasserstoffprodukte vorteilhaft, die deren Abtrennung von höher siedenden, ungesättigten Triglyceriden durch Destillation erleichtert. Zu den Kohlenwasserstoffprodukten gehören 1-Decen (**A**), das γ -olefinische Koppelpprodukt 3-Dodecen (**A'**; Bildung infolge des unsymmetrischen Charakters des Kupplungspartners 1-Buten) und 9-Octadecen, das durch Selbstmetathese generierte **A₂**-Dimer.

3.2.3. α -Olefintriglyceride und -ester

Die kettenverkürzten Triglyceride sind ihrerseits in Wachse umwandelbar, die Paraffinersatzstoffe darstellen und wie unten angeführt als Komponenten von Körperpflegeprodukten eingesetzt werden können. Ferner beschreiben Exxon-Patente die Hydroisomerisierung dieser Materialien, um Schmierstoffgrundchemikalien zu gewinnen.^[57] Alternativ kann eine basenkatalysierte Umesterung mit Methanol dazu genutzt werden, sowohl die α, ω -ungesättigten Ester als auch langkettige Ester freizusetzen, die von gesättigten Fettsäuren des Glyceringerüstes stammen. Die Oleat-abgeleiteten Hauptprodukte sind die in ungefähr gleichen Anteilen gebildeten Methylester der 9-Decen- und 9-Dodecensäure (**B**, **B'**; Abbildung 13). Diese Verbindungen werden durch Elev-

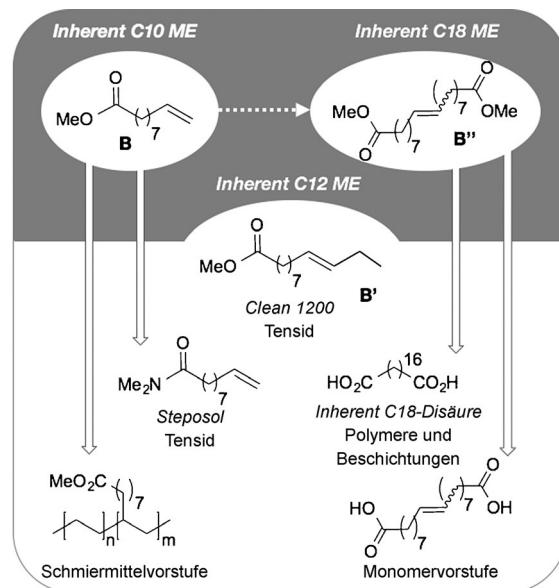


Abbildung 14. Typische aus **B** erhältliche Produkte und berichtete kommerzielle Anwendungen. ME = Methylester.

ance als Inherent C10- und C12-Methylester vermarktet (Abbildung 14). Ebenfalls zugänglich ist das Selbstmetatheseprodukt **B''**, das nach Hydrierung und Hydrolyse eine als Inherent C18 vermarktete Disäure liefert.

Weitere Kohlenwasserstoff- und Esterprodukte gehen aus anderen enthaltenen Fettsäuren hervor, darunter solche mit keinen oder mehreren ungesättigten Zentren (z.B. die Ester der Palmitin-, Linol- oder Linolensäure).

3.2.4. Anwendungen mono- und difunktioneller Produkte

Die Oligomerisierung des ungesättigten Olefinstroms (**A** und seine Homologen) macht als Schmierstoffe vermarktete

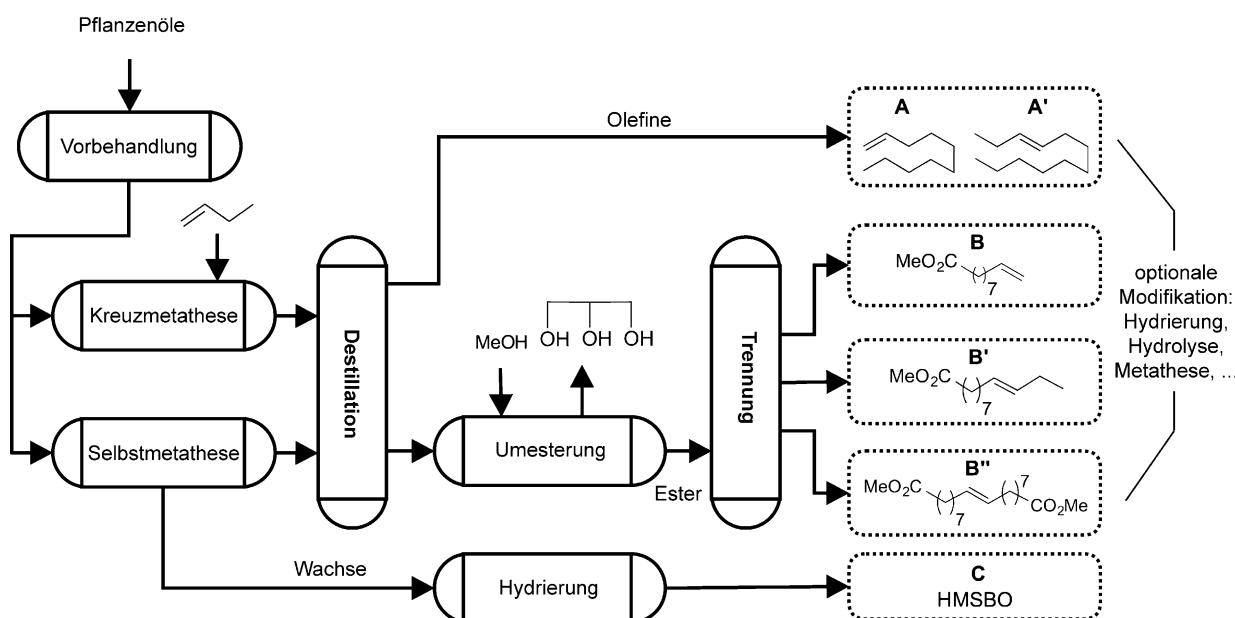


Abbildung 13. Die Elevance-„Bioraffinerie“: Umwandlung von Pflanzenölen in Schlüsselprodukte (dargestellt für Oleate). Adaptiert aus Lit. [2].

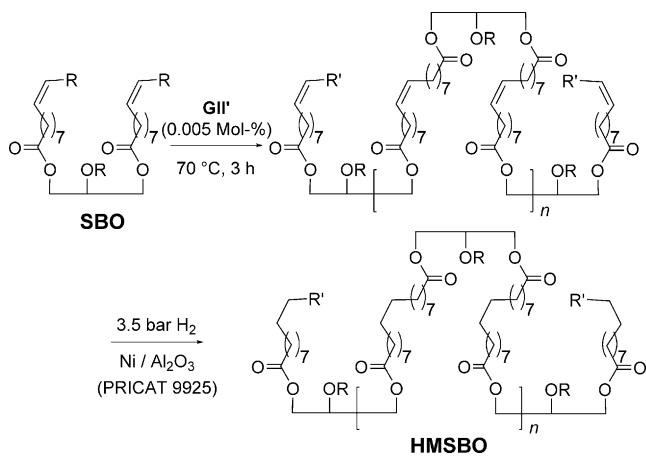
Materialien zugänglich, während die Hydrierung überwiegend lineare C8–C18-Alkane liefert, die sich als Diesel- oder Flugzeugtreibstoff einsetzen lassen. Eine Polymerisation von 1-Decen (**A**) mit einem Anteil von **B** liefert alternativ hierzu Verbindungen, die für den Einsatz als synthetische Öle geeignet sind.^[58] Die Gegenwart der Esterfunktionen soll die Löslichkeit polarer Additive verbessern. Weitere Spezialchemikalien, die ausgehend vom difunktionellen **B** erhältlich sind, reichen von Tensiden und Schmierstoffen bis zu Polymerharzen (Abbildung 14).

Zu den ersten kommerzialisierten Produkten gehörte Stepans *N,N*-Dimethyl-9-decenamid-Tensid (Steposol MET-10U), vermarktet als nichtionische, wasserlösliche Alternative zu Ethanolamin und flüchtigen organischen Lösungsmitteln in Reinigungsmittel-Formulierungen.^[59] Methyl-9-dodecanoat (**B**) wird als industrielles Entfettungsmittel („Clean 1200“) in der Schwerindustrie und zur Instandhaltung von Transportmitteln vertrieben. Die von **B** abgeleitete Disäure Inherent C18 ist schließlich ein difunktioneller Synthesebaustein, für den Anwendungen bei Polymeren, Klebstoffen und Beschichtungen beschrieben sind.^[58] Die Einlagerung der Disäure in Pulverbeschichtungen verbessert die Härte und Stoßfestigkeit aufgrund der mit der C₁₈-Kette verbundenen, erhöhten Flexibilität.

3.2.5. Von Pflanzenölen zu Triglyceridprodukten durch Metathese

Die Selbstmetathese von Sojabohnenöl (SBO) ist das Bioraffinerieverfahren im größten Maßstab, zu dem bislang veröffentlichte Details vorliegen.^[60] Das Verfahren verwertete 8.3 Tonnen gereinigten Öls, das vor der Katalysatorzugebung mittels Hindurchleiten von N₂ von Sauerstoff befreit wurde (Schema 3). Nach der Metathese folgte eine Hydrierung, die hydriertes metathesiertes Sojabohnenöl (HMSBO) lieferte.

HMSBO wird als siliconfreies Erweichungs- und Verdickungsmittel für Körperpflegeprodukte, darunter Shampoos, Hautlotionen und Kosmetika (einige in Kooperation mit Dow Corning) vermarktet. Ferner sind Anwendungen bei pflanzenölbasierten Kerzen sowie technische Verwendungen als Schmierstoffe, Dichtstoffe und Treibstoffe zitiert.^[61,62] Die



Schema 3. Oligomere Produkte durch Selbstmetathese von Sojabohnenöl (SBO; Cargill RBD-Qualität; gezeigt ist ein vereinfachtes Triglycerid), gefolgt von Hydrierung.

polaren Esterfunktionen scheinen die Mischeigenschaften (mit z. B. Pigmenten und Duftstoffzusätzen) gegenüber denen paraffinbasierter Materialien zu verbessern. Der recht tiefe Schmelzbereich von HMSBO (48–60 °C) ist für Kerzenwachs und einige kosmetische Anwendungen geeignet. Eine Elevance-Patentanmeldung aus dem Jahr 2012 beschreibt Methoden zur Erhöhung der Schmelzpunkte (erforderlich bei Lippenstiften, Pomaden, Sonnencreme oder Schmelzklebstoffen) durch Vernetzung mit difunktionellen Aminen wie Ethyldiamin.^[61]

3.2.6. Katalysatorbandbreite

Wegen der Empfindlichkeit der Gruppe-6-Katalysatoren gegen Oxidation und Hydrolyse gilt die Metathese von Pflanzenölen als gemeinhin auf Ru-Katalysatoren beschränkt. Bei der Ethenolyse von gereinigtem Methyloleat zeigte sich jedoch, dass der Molybdänkatalysator **Mo-MAP** (Abbildungen 2 und 15) TONs ermöglicht, die mit denen von Ru-Katalysatoren vergleichbar sind, und einen Wert von 4750 über 15 h erreichen,^[63] gegenüber 2800 für **GII** oder 5470 über 4 h für **HII-u**.^[64] Elevance hat derartige Gruppe-6-Katalysatoren von XiMo lizenziert und 2012 angekündigt, dass die Mo-katalysierte Metathese von Fettsäureestern ein wettbewerbsfähiges Niveau erreicht hat.^[7] Bisher sind keine Einzelheiten veröffentlicht worden.

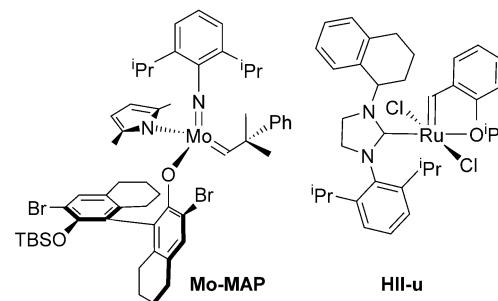
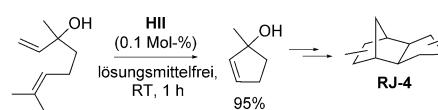


Abbildung 15. Fortgeschrittene Gruppe-6- und Gruppe-8-Katalysatoren zur Ethenolyse von Methyloleat.

3.3. Hochdichte Flugzeugtreibstoffe

Ein abschließendes Beispiel führt weiter in den strategisch bedeutenden Bereich der biobasierten Treibstoffe. Lineare α -Olefine und Kohlenwasserstoffe (C₁₀₊), wichtig für Treibstoffanwendungen, wurden in Abbildung 13 gezeigt. Der hochdichte Treibstoff **RJ-4** (Tetrahydromethyldicyclopentadien-Dimer; Schema 4) ist ein nichtflüchtiger, flüssiger Treibstoff für Raketentreibwerke und ein Bestandteil des



Schema 4. RCM von Linalool als Weg zu hochdichten Flugzeugtreibstoffen.

Flugzeugtreibstoffs JP-9. Wissenschaftler der U.S. Navy entwickelten eine effiziente RCM-Syntheseroute zu **RJ-4** aus erneuerbaren Quellen.^[65] Beschrieben wurde eine schnelle, quantitative RCM des frisch destillierten Terpens Linalool bei Raumtemperatur unter lösungsmittelfreien Bedingungen in Gegenwart von 0.1 Mol-% des Katalysators **HII**.

Diese Produkte, ebenso wie solche, die durch Hydrierung des Stroms linearer Olefine in Abbildung 13 erhalten werden, sind mögliche biobasierte „Drop-in-Fuels“, die Petrochemikalien ohne größere Veränderungen der gegenwärtigen Infrastruktur nahtlos ergänzen oder ersetzen könnten. Eine aktive Erforschung ist durch Biokraftstoffunternehmen wie LS9 und Solazyme in Gang gebracht worden. Die vom US-Militär finanziell geförderte Zusammenarbeit zwischen Elevance und Bioprocess Algae^[66] strebt eine Herstellung von Drop-in-Flugzeug- und -Dieselkraftstoffen aus Algenöl an.

4. Schlussfolgerungen

Die vergangenen zwei Jahre erlebten bahnbrechende Fortschritte im industriellen Einsatz der Olefinmetathese. Metathesemethoden, 60 Jahre lang ein fester Bestandteil der chemischen Produktionslandschaft, werden nun auch in die pharmazeutische und die Spezialchemikalien-Produktion implementiert. In der pharmazeutischen Herstellung ermöglicht die RCM eine schnelle Ausweitung der molekularen Komplexität bei gleichzeitiger Optimierung der Synthesesequenzen. Die größten Fortschritte, besonders auf dem aufstrebenden Gebiet der makrocyclischen Therapeutika, sind oben skizziert. Erfolge bei der Implementierung von RCM-Verfahren im Pilotmaßstab werden zweifellos als Katalysatoren für die weitere Entwicklung der Produktion von APIs im Großmaßstab und auch anderer Bereiche wirken. Es ist zu erwarten, dass aus den derzeit am stärksten beforschten Gebieten neue Technologien und erweiterte wirtschaftliche Chancen resultieren werden (dazu gehören unter anderem Z- und E-Selektivität sowie die Metathese gehinderter Olefine).

Der Bedarf an grüneren und kostengünstigeren Herstellungsverfahren wird voraussichtlich ein Ansporn für Verbesserungen in der nachhaltigen Synthese sein. Insbesondere sind kreative neue Technologien unverzichtbar, um die Hürden im Zusammenhang mit hoher Verdünnung zu überwinden. Ebenso erforderlich – besonders solange rutheniumbasierte Verfahren im Zentrum dieses Gebiets stehen – sind Verbesserungen der Katalysatorleistung, idealerweise dergestalt, dass sie schonenden Reinigungsstrategien standhält. Eine höhere Produktivität bietet zusätzliche Vorteile, indem sie die Belastungen verringert, die mit dem Entfernen und Recycling von Schwermetallen einhergehen. Derartige Verbesserungen der Produktionsleistung werden entscheidend für eine wachsende Aufnahme in Märkte mit knappen Gewinnspannen sein.

Viel Aufmerksamkeit richtet sich zu Recht auf die aktuelle Implementierung der Metathese in die Spezialchemikalien-Herstellung. Die erreichte Marktfähigkeit für die Umwandlung ungesättigter Pflanzenöle in Veredelungchemikalien ist eindrucksvoll, wenn man die Herausforderungen bei

der Produktselektivität und Katalysatorleistung bedenkt. Die steigende Nachfrage nach Produkten auf Basis erneuerbarer Rohstoffe ist zwar eine wichtige Triebkraft, es resultieren jedoch Beschränkungen aus der Notwendigkeit, Preise und Leistungen zu gewährleisten, die mit denen erdölbasierter Produkte konkurrenzfähig sind. Nur ein Teil der Anlagenproduktion geht jedoch in den bestehenden Markt als Drop-in-Ersatz ein. Von großem Interesse ist der Anreiz, den die neuerdings zugänglichen, difunktionellen Rohstoffe für die Entwicklung neuartiger Veredelungchemikalien sowie für neue Anwendungen und Märkte bieten. Die Fortschritte der letzten Jahre sind der Anfang einer neuen Ära für Metathesemethoden in der Chemieproduktion. Notwendigkeiten und Chancen werden weitere Entwicklungen vorantreiben und neue Ziele in Reichweite bringen.

Danksagungen

Diese Arbeit wurde vom NSERC of Canada gefördert. D.E.F. dankt dem Magdalen College, Oxford, für ein Gaststipendium. Wir danken den Gutachtern sowie weiteren Experten, die sich freundlicherweise zum Manuscript geäußert haben (besonders J. Klosin, Dow; C. Le Ret, Umicore; R. Pederson, Materia; S. David, Lanxess), für ihre konstruktiven Anregungen.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3552–3565
Angew. Chem. **2016**, *128*, 3612–3626

- [1] Einschlägige Übersichten zur Metathese in der Naturstoffsynthese, einschließlich Totalsynthese: a) A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6505–6511; b) J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; c) W. H. C. Martin, S. Blechert, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1521–1540; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601. Übersicht über die RCM, inklusive Fortschritten in der Metathese von direkt funktionalisierten Olefinen: e) B. J. van Lierop, J. A. M. Lummiss, D. E. Fogg in *Olefin Metathesis-Theory and Practice* (Hrsg.: K. Grela), Wiley, Hoboken, **2014**, S. 85–152.
- [2] S. Chikkali, S. Mecking, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5802–5808; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5902–5909, zit. Lit.
- [3] U. Biermann, U. Bornscheuer, M. A. R. Meier, J. O. Metzger, H. J. Schafer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3854–3871; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3938–3956.
- [4] K. Grela, *Olefin Metathesis-Theory and Practice*, Wiley, Hoboken, **2014**.
- [5] S. Werrel, J. C. L. Walker, T. J. Donohoe, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5261–5268.
- [6] XiMo-Pressemitteilung: „XiMo and Aspira Scientific Launch Air-Stable Metathesis Pills.“ 13. Oktober **2015**.
- [7] Elevance-Pressemitteilung: „Elevance Renewable Sciences, XiMo AG Announce Significant Advancements in Technology for Metathesizing Natural Oils“. 10. April **2012**.
- [8] Versalis-Pressemitteilung: „Versalis and Elevance Partner in Green Innovation for Premium Applications.“ 6. Februar **2014**.
- [9] Elevance Renewable Sciences, Inc., Form S-1 Registration Statement. Eingereicht bei der United States Securities and Exchange Commission, 20. September **2011**.

- [10] Evonik-Industries-Pressemitteilung: „Elevance Renewable Sciences and Evonik Announce Metathesis Catalysts License Agreement.“ 6. Juli **2010**.
- [11] S. A. Cohen, D. R. Anderson, Z. Wang, T. M. Champagne, T. A. Ung (Elevance Renewable Sciences), US20140275681A1, **2014**.
- [12] C. Lübbe, A. Dumrath, H. Neumann, M. Schäffer, R. Zimmermann, M. Beller, R. Kadyrov, *ChemCatChem* **2014**, 6, 684–688.
- [13] T. Nicola, M. Brenner, K. Donsbach, P. Kreye, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 513–515.
- [14] H. Wang, S. N. Goodman, Q. Dai, G. W. Stockdale, W. M. Clark, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 226–234.
- [15] V. Farina, A. Horváth in *Handbook of Metathesis*, Vol. 2, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2015**, S. 633–658.
- [16] L. A. Kunz, T. M. Pals, S. A. Cohen, M. L. Luetkens, Jr., C. Balakrishnan, R. B. Snyder (Elevance Renewable Sciences), US20130217906A1, **2013**.
- [17] S. A. Cohen, M. L. Luetkens, C. Balakrishnan, R. Snyder (Elevance Renewable Sciences), WO2011046872A2, **2011**.
- [18] K. R. Fandrick, J. Savoie, N. Y. Jinhua, J. J. Song, C. H. Senanayake in *Olefin Metathesis—Theory and Practice* (Hrsg.: K. Grela), Wiley, Hoboken, **2014**, S. 349–366.
- [19] Å. Rosenquist et al., *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1673–1693.
- [20] D. Niu, D. Liu, J. D. Moore, G. Xu, Y. Sun, Y. Gai, D. Tang, Y. S. Or, Z. Wang (Enanta Pharmaceuticals), US20090005387A1, **2009**.
- [21] J. Kong, C.-Y. Chen, J. Balsells-Padros, Y. Cao, R. F. Dunn, S. J. Dolman, J. Janey, H. Li, M. J. Zacuto, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3820–3828.
- [22] H. Li et al., *Org. Lett.* **2015**, 17, 1533–1536.
- [23] J. Arumugasamy et al., *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 811–828.
- [24] Y. Jiang et al. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1753–1769.
- [25] K. Puentener, M. Scalzone (La Roche), US7939668B2, **2011**.
- [26] A. Poulsen, A. D. William, B. W. Dymock in *Macrocycles in Drug Discovery* (Hrsg.: J. Levin), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2014**, S. 141–205.
- [27] A. D. William, A. C.-H. Lee, *Chimia* **2014**, 142–145.
- [28] H. Wang, H. Matsuhashi, B. D. Doan, S. N. Goodman, X. Ouyang, W. M. Clark, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6291–6303.
- [29] Aileron-Therapeutics-Pressemitteilung: „Aileron Therapeutics Initiates Phase 1 Cancer Study of ALRN-6924 in Advanced Hematologic and Solid Malignancies with Wild Type p53.“ 12. Februar **2015**.
- [30] B. Fidler, „Pharmas. Others Bet \$33M More on Aileron’s P53 Peptide Drug“, in Xconomy, Boston USA, 29. Oktober **2014**. <http://www.xconomy.com/boston/2014/10/29/pharmas-others-bet-33m-more-on-ailerons-p53-peptide-drug>, aufgerufen 21. Juli **2015**.
- [31] R. Schiess, K.-H. Altmann in *Macrocycles in Drug Discovery* (Hrsg.: J. Levin), RSC, Cambridge, **2014**, S. 78–108.
- [32] H. R. Hoveyda et al., *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8305–8320.
- [33] J. Kuethe, Y.-L. Zhong, N. Yasuda, G. Beutner, K. Linn, M. Kim, B. Marcune, S. D. Dreher, G. Humphrey, T. Pei, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4174–4177.
- [34] H.-J. Federsel, *Green Chem.* **2013**, 15, 3105–3115.
- [35] S. Monfette, D. E. Fogg, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3783–3816.
- [36] Übersicht zu diesen und weiteren direkt wirkenden antiviralen Mitteln sowie Ausblick auf ihre letztlichen klinischen Anwendungen: E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.* **2014**, 89, 441–452.
- [37] N. K. Yee et al., *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7133–7145.
- [38] V. Farina, C. Shu, X. Zeng, X. Wei, Z. Han, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 250–254.
- [39] X. Wei et al., *Org. Lett.* **2013**, 15, 1016–1019.
- [40] Übersicht zu einschlägigen Patenten, aktualisiert bis Anfang 2014: World Health Organization working paper, „Patent Situation of Key Products for Treatment of Hepatitis C.“ Für die WHO erstellt von Thomson Reuters, August 2014; a) Simeprevir: http://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/simeprevir_report_2014_09-02.pdf?ua=1; b) ABT-450: http://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/ABT-450_report_2014-09-02.pdf?ua=1.
- [41] A. Horvath, S. Wuyts, D. P. M. Depré, W. L. J. Couck, J. L. Juyvers, S. Harutyunyan, G. F. S. Binot (Janssen Pharmaceuticals), US2015/0152098 A1, **2015**.
- [42] Enanta Pharmaceutical. Annual Report. Filed with the United States Security and Exchange Commission, **2014**.
- [43] Y. Ku et al. (Enanta Pharmaceuticals; Abbott Laboratories), WO2010030359A2, **2010**.
- [44] Mechanismus, durch den Amine und andere Lewis-Basen **GII** zersetzen: a) J. A. M. Lummiss, B. J. Ireland, J. M. Sommers, D. E. Fogg, *ChemCatChem* **2014**, 6, 459–463. Mechanismus, mit dem Amine und andere Brønsted-Basen **HII** zersetzen: b) B. J. Ireland, B. T. Dobigny, D. E. Fogg, *ACS Catal.* **2015**, 5, 4690–4698.
- [45] Aileron Therapeutics, Safety Study of ALRN-6924 in Patients With Advanced Solid Tumors; Trial Number NCT02264613, U.S. National Institutes of Health, <http://clinicaltrials.gov>, **2015**.
- [46] C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 889–900.
- [47] A. M. Faucher et al., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2901–2904.
- [48] G. C. Vougioukalakis, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8868–8880.
- [49] C. Ong, J. M. Mueller (Lanxess), WO2011023674A1, **2011**.
- [50] US Department of Agriculture, Oil Crops Yearbook (Online), Tabelle 47, aufgerufen am 21. Juli **2015**. <http://www.ers.usda.gov/data-products/oil-crops-yearbook.aspx>.
- [51] Food Fats and Oils; Institute of Shortening and Edible Oils: Washington, USA, **2006**.
- [52] Elevance-Pressemitteilung: „Elevance Selects URS Corporation for Engineering, Procurement and Construction Services to Continue Advancing Natchez Biorefinery.“ 5. Februar **2014**.
- [53] Elevance-Pressemitteilung: „Elevance and Genting Enter New Biorefinery Collaboration.“ 14. Juli **2014**.
- [54] A. Nickel et al., *Top. Catal.* **2012**, 55, 518–523.
- [55] K. A. Burdett, L. D. Harris, P. Margl, B. R. Maughon, T. Mokhtar-Zadeh, P. C. Saucier, E. P. Wasserman, *Organometallics* **2004**, 23, 2027–2047.
- [56] A. K. Patel et al. (Elevance Renewable Sciences), US 2015/0119602 A1, **2015**.
- [57] D. L. Stern, A. A. Galuska, M. M. Wu, K. Wang (ExxonMobil), US8772562B2, **2014**.
- [58] K. O’Leary Havelka, G. E. Gerhardt in *Green Polymer Chemistry: Biobased Materials and Biocatalysis*, American Chemical Society, Washington, DC, **2015**, S. 201–222.
- [59] D. R. Allen et al. (Stepan), WO2012061098A1, **2012**.
- [60] T. A. Murphy, M. A. Tupy, T. W. Abraham, A. Shafer (Cargill), US20090217568 A1, **2009**.
- [61] M. Mujkic, D. Cade, C. W. Lee, M. S. Starch, B. J. Swanton (Elevance Renewable Sciences), WO2012006324A1, **2012**.
- [62] R. L. Pederson, A. Nickel in *Olefin Metathesis—Theory and Practice* (Hrsg.: K. Grela), Wiley, Hoboken, **2014**, S. 335–348.
- [63] S. C. Marinescu, R. R. Schrock, P. Muller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10840–10841.
- [64] R. M. Thomas, B. K. Keitz, T. M. Champagne, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7490–7496.
- [65] B. G. Harvey, H. A. Meylemans, R. L. Quintana (United States Navy), US20150011807A1, **2015**.
- [66] M. L. Luetkens, S. A. Cohen, C. Balakrishnan (Elevance Renewable Sciences), WO2010062958A1, **2010**.

Eingegangen am 23. Juli 2015,
veränderte Fassung am 16. November 2015
Online veröffentlicht am 17. Februar 2016
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel