



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Entwicklung innovativer und effizienter Synthesewege wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

Tobias Lucas

geboren in Simmern

Mainz, 2023

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2019 bis Oktober 2023 am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Till Opatz angefertigt.

D77

Datum der mündlichen Prüfung: 05.12.2023

Dekanin: Prof. Dr. Eva Rentschler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Till Opatz

2. Berichterstatter: XXXXXXXXXX

Für meine Familie

Erklärung

Mainz, Oktober 2023

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und nur die in dieser Arbeit ausdrücklich genannten Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Ich versichere, dass ich wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut als solches gekennzeichnet habe.

Tobias Lucas

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Zusammenfassung

In Zusammenarbeit mit dem *Medicines for All Institute* und der *Phlow Corporation* wurden neue und moderne Synthesewege zu pharmazeutischen Wirkstoffen erforscht, um dadurch die Herstellungskosten wichtiger Arzneimittel zu senken und deren globale Verfügbarkeit zu verbessern. Im Rahmen dieser Arbeit wurde an den Synthesen der folgenden vier Wirkstoffe gearbeitet.

Die ersten zwei Projekte beschäftigten sich mit essenziellen Wirkstoffen gegen Tuberkulose, genauer multiresistenter und exzessiv-resistenter Tuberkulose, welche beide in der von der WHO empfohlenen Kombinationstherapie BPaL zum Einsatz kommen. Als erstes wurde an dem Wirkstoff Pretomanid gearbeitet, der ausgehend von geschützten (*R*)-Glycidolen und 2-Brom-4-nitroimidazol in einer dreistufigen Synthese in bis zu 40% Ausbeute synthetisiert wurde. Es wurde auf die Vermeidung von Produktverlusten durch zusätzliche Reinigungsschritte geachtet, um so die Synthesekosten zu verringern. Bedaquilin stellte den zweiten Anti-Tuberkulose-Wirkstoff in dieser Arbeit dar. Statt der Entwicklung einer alternativen Syntheseroute wurde der aktuelle industrielle Prozess, welcher eine Lithiierung/1,2-Additionssequenz beinhaltet, optimiert. Nach Kristallisation konnte das gewünschte Diastereomer in einer Ausbeute von 62% und einer Reinheit von 99.7% gewonnen werden.

Darauffolgend wurde an der Synthese von zwei Virostatika gearbeitet. Cabotegravir stellt einen wichtigen HIV-Inhibitor dar, welcher sowohl zur direkten Behandlung einer HIV-Infektion als auch in Form einer Präexpositionsprophylaxe Anwendung findet und zudem die Möglichkeit einer intramuskulären Depotinjektion bietet. Es wurde eine vierstufige Synthese unter Nutzung von kommerziell erhältlichen Standardchemikalien und ohne aufwendige Reinigungsschritte etabliert, welche das gewünschte Produkt in einer Gesamtausbeute von 59% im Multi-Gramm-Maßstab in einer Reinheit von 99.9% lieferte. Des Weiteren wurde an der Synthese des antiviralen Arzneistoffs Molnupiravir geforscht, welcher zur Behandlung von COVID-19, der durch SARS-CoV-2 ausgelösten Krankheit, entwickelt wurde. Die erste veröffentlichte Synthese beinhaltete jedoch aufwändige Schutzgruppenoperationen und erzielte lediglich eine geringe Ausbeute. Daher wurde die Synthese ausgehend von Uridin untersucht und ein dreistufiger Prozess ohne die mehrfache Nutzung von Schutzgruppen etabliert, welcher das gewünschte Produkt in 51% Ausbeute lieferte.

In Kooperation mit dem deutschen Bundeskriminalamt und dem ADEBAR*plus*-Projekt wurde an der Synthese eines breiten Spektrums synthetischer Cannabinoide gearbeitet. Ziel dieses Projekts war die Synthese und analytische Betrachtung zuvor sichergestellter und neuartiger Cannabinoide, um (i) die Struktur zu bestätigen, (ii) Referenzmaterial bereitzustellen, (iii) die Cannabinoide auf ihre Potenz am CB₁-Rezeptor zu testen und (iv) wenn nötig, gesetzlich zu erfassen.

Abstract

In collaboration with the Medicines for All Institute and the Phlow Corporation, new and efficient synthetic routes to important active pharmaceutical ingredients (APIs) were investigated. The aim was to reduce the manufacturing costs of important medicines and thereby improve their global access. As part of these projects, the following four APIs were synthesized.

In the first two projects, the syntheses of essential active substances against tuberculosis, specifically multidrug-resistant and excessively drug-resistant tuberculosis, which are both used in the WHO recommended drug regimen BPaL was investigated. First, the synthesis of the active pharmaceutical ingredient pretomanid was investigated. The three-step synthesis started from protected (*R*)-glycidols and 2-bromo-4-nitroimidazole and pretomanid was furnished in an overall yield up to 40%. Care was taken to avoid product losses due to additional purification steps and thus reducing synthesis costs. Bedaquiline represented the second anti-tuberculosis agent in this work. Instead of developing an alternative synthetic route, however, the current industrial process involving a lithiation/1,2-addition sequence was optimized. After selective recrystallisation, the desired diastereomer was obtained in 62% yield and a purity of 99.7%.

The next two projects focused on the syntheses of two antiviral APIs. Cabotegravir is an important HIV inhibitor, which is used both for direct treatment of HIV infection as well as in the form of pre-exposure prophylaxis. Additionally, it offers the possibility of intramuscular depot injection. A four-step synthesis was established using commercially available standard chemicals without the need of complex purification steps which furnished the desired product in an overall yield of 59% on a multi-gram scale and a purity of 99.9%. Next, the synthesis of the antiviral drug molnupiravir, which was developed for the treatment of COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2, was investigated. However, the first published synthesis involved complex protecting group operations and achieved only low yield. Therefore, a strategy starting from uridine was investigated and a three-step process without the extensive use of protecting groups was established, which finally gave the desired product in 51% yield.

In cooperation with the German Federal Criminal Police Office and the ADEBAR*plus* project, the synthesis of both already known and novel synthetic cannabinoids was conducted. The aim of this project was to synthesize and analyze previously seized and novel cannabinoids in order to (i) confirm their structure, (ii) provide reference material, (iii) test the cannabinoids for their potency at the CB₁ receptor, and (iv) legally register the cannabinoids if necessary.

Bemerkungen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden verschiedene Projekte in Kooperation mit dem *Medicines for All Institute (Virginia Commonwealth University)*, der *Phlow Corporation* und dem deutschen Bundeskriminalamt (BKA) bearbeitet.

Die einzelnen Beiträge werden im Folgenden näher erläutert.

■■■■■■ arbeitete an der Synthese der CP-C₁- und CP/CB-C₂-Cannabinoide und ■■■■■■ an der Entwicklung und Etablierung einer optimierten Synthesestrategie zu weiteren synthetischen Cannabinoiden. Beide Projekte wurden im Rahmen des ADEBARplus-Projekts und ihrer Bachelorarbeiten unter Betreuung von Tobias Lucas in der Arbeitsgruppe Opatz durchgeführt.

■■■■■■ forschte an der selektiven Acylierung im Rahmen der Synthese von Cabotegravir während seines Forschungsmoduls unter Betreuung von Tobias Lucas in der Arbeitsgruppe Opatz.

In Kooperation mit dem Bundeskriminalamt und dem ADEBARplus-Projekt wurden die synthetisierten Cannabinoide von ■■■■■■ auf ihre *in vitro*-Affinität und -Aktivität am humanen CB₁-Rezeptor untersucht.

Die Messungen der VCD-Spektren sowie alle durchgeführten DFT-Rechnungen und Auswertungen wurden in Kooperation mit ■■■■■■ und ■■■■■■ durchgeführt.

In dieser Arbeit werden sowohl bereits veröffentlichte Ergebnisse in Form der einzelnen Publikationen als auch bisher unveröffentlichte Ergebnisse verwendet. Für die in dieser Arbeit genutzten Publikationen sind in den entsprechenden Abschnitten Abbildungen, Schemata, Tabellen und Textauszüge in angepasster Form übernommen. Für jene Publikationen, die in ihrer publizierten Form (Kapitel 3, Ergebnisse und Diskussion) dargestellt werden, ist sowohl die Nummerierung der Moleküle als auch die zitierte Literatur für die jeweilige Publikation eigenständig zu betrachten und somit unabhängig von der restlichen Arbeit. Das jeweilige Zusatzmaterial der Publikationen (*supporting information*) wird in Kapitel 7 (Anhang) bereitgestellt.

Eine Erlaubnis zur Verwendung in angepasster Form und zur separaten Publikation wurde bei den entsprechenden Verlagen eingeholt, beziehungsweise es wird auf die Creative Commons Lizenz verwiesen.^[1-7]

Alle Molekülstrukturen wurden eigenständig mit *Chemdraw* und bildliche Schemata mit *Microsoft Powerpoint* und *Microsoft Excel* erstellt.

Publikationen

Im Rahmen dieser Dissertation wurden einige Teilergebnisse bereits veröffentlicht:

Short and Efficient Synthesis of the Antituberculosis Agent Pretomanid from (*R*)-Glycidol

T. Lucas,[†] J.-P. Dietz,[†] F. S. P. Cardoso, D. R. Snead, R. Nelson, K. O. Donsbach, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 1641–1651.

Pharmacology, prevalence in Germany, and analytical data of cyclobutylmethyl- and norbornylmethyl-type synthetic cannabinoid receptor agonists

B. Pulver, J. Riedel, T. Schönberger, S. Halter, T. Lucas, T. Opatz, K. E. Grafinger, M. Scheu, A. Zschesche, M. Pütz, K. Putzer, F. Westphal, V. Auwärter, *Drug Test. Anal.*, **2023**, 1–8.

Diastereoselectivity is in the Details: Minor Changes Yield Major Improvements to the Synthesis of Bedaquiline

S. J. Mear,[†] T. Lucas,[†] G. P. Ahlqvist,[†] J. M. S. Robey, J.-P. Dietz, P. V. Khairnar, S. Maity, C. L. Williams, D. R. Snead, R. C. Nelson, T. Opatz, T. F. Jamison, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202201311.

Structure elucidation of the novel synthetic cannabinoid Cumyl-tosyl-indazole-3-carboxamide (Cumyl-TsINACA) found in illicit products in Germany

B. Pulver, T. Schönberger, D. Weigel, M. Köck, Y. Eschenlohr, T. Lucas, N. Podlesnik, T. Opatz, W. Dreiseitel, M. Pütz, J. Schäper, V. Auwärter, F. Westphal, *Drug Test. Anal.*, **2022**, 1–20.

Six-Step Gram Scale Synthesis of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Sodium

J.-P. Dietz, T. Lucas, J. Groß, S. Seitel, J. Brauer, D. Ferenc, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1898–1910.

A Concise Route to MK-4482 (EIDD-2801) from Cytidine

N. Vasudevan, G. Ahlqvist, C. P. McGeough, D. J. Paymode, F. S. P. Cardoso, T. Lucas, J.-P. Dietz, T. Opatz, T. F. Jamison, B. F. Gupton, D. R. Snead, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 13363–13364.

Weitere Veröffentlichungen im Rahmen der Doktorarbeit:

Glucose as an eco-friendly reductant in a one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones

T. dos Santos, C. Grundke, T. Lucas, L. Großmann, G. C. Closoki, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 6429–6432.

Synthesis of 4-Amino-5-fluoropyrimidines and 5-Amino-4-fluoropyrazoles from a β -Fluoroenolate Salt

T. Lucas, J.-P. Dietz, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 445–450.

[†] Geteilte Erstautorenschaft.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IX
Abstract	XI
Bemerkungen	XIII
Publikationen	XV
Abkürzungsverzeichnis	XIX
1. Einleitung	23
1.1 Wirkstoffentwicklung	23
1.2 Das Medicines for All Institute	24
1.3 Tuberkulose	26
1.3.1 Pretomanid.....	28
1.3.2 Bedaquilin.....	32
1.4 Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom	35
1.4.1 Replikation der HI-Viren	37
1.4.2 Antiretrovirale Therapie	38
1.4.3 Cabotegravir	42
1.5 COVID-19	45
1.5.1 Molnupiravir.....	45
1.6 Cannabinoide	47
1.6.1 Synthetische Cannabinoide	49
2. Zielsetzung und Motivation	53
3. Ergebnisse und Diskussion	57
3.1 Synthese von Pretomanid	57
3.1.1 Zusammenfassung der Publikation zu Pretomanid	58
3.2 Synthese von Bedaquilin	70
3.2.1 Zusammenfassung der Publikation zu Bedaquilin	71
3.3 Synthese von Molnupiravir	80
3.3.1 Zusammenfassung der Publikation zu Molnupiravir	81
3.3.2 Zusätzliche Synthesen von Molnupiravir	84
3.4 Synthese von Cabotegravir	85
3.4.1 Zusammenfassung Cabotegravir.....	92

3.5	Synthese von synthetischen Cannabinoiden.....	94
3.5.1	Zusammenfassung synthetischer Cannabinoide	102
4.	Ausblick.....	103
5.	Experimenteller Teil.....	104
5.1	Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgeräte	104
5.1.1	Allgemeines	104
5.1.2	Chemikalien und Lösungsmittel	104
5.1.3	Chromatographie.....	104
5.1.4	NMR-Spektroskopie.....	105
5.1.5	Infrarotspektrometer.....	106
5.1.6	HPLC-MS.....	106
5.1.7	Gaschromatographie	107
5.1.8	Hochaufgelöste Massenspektrometrie	107
5.1.9	Schmelzbereiche	107
5.1.10	Gefriertrocknung	107
5.1.11	Mikrowellenunterstützte Reaktionen.....	107
5.1.12	Polarimetrie.....	108
5.1.13	VCD-Messungen und DFT-Rechnungen	108
5.2	Synthesen.....	110
5.2.1	Molnupiravir	110
5.2.2	Cabotegravir.....	113
5.2.3	Synthetische Cannabinoide.....	123
6.	Literaturverzeichnis	166
7.	Anhang	175
7.1	Zusatzmaterial der Publikation zu Pretomanid (Kapitel 3.1).....	175
7.2	Zusatzmaterial der Publikation zu Bedaquilin (Kapitel 3.2).....	192
7.3	Zusatzmaterial der Publikation zu Molnupiravir (Kapitel 3.3).....	245
7.4	Zusatzmaterial zur VCD-Messung und DFT-Rechnung.....	262
7.5	Zusatzmaterial zur Synthese von Cabotegravir	263
7.6	Spektrenanhang	265
8.	Danksagung.....	329
9.	Lebenslauf.....	331

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac₂O	Acetanhydrid
AcOH	Essigsäure
ACN	Acetonitril
API	<i>Active pharmaceutical ingredient</i>
app	apparent
APCI	<i>Atmospheric pressure chemical ionization</i> , Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
API	<i>atmospheric pressure ionisation</i> , Atmosphärendruckionisation
Äq.	Äquivalent
ATR	<i>Attenuated total reflection</i> , abgeschwächte Totalreflexion
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
CAB	Cabotegravir
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
C_q	quartäres Kohlenstoffatom
cHex	Cyclohexan
COVID	<i>Coronavirus disease</i>
COSY	<i>Correlated spectroscopy</i>
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
ddd	Dublett von Dubletts von Dubletts
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamiddimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i>

dt	Dublett von Triplets
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
ESI	Elektrosprayionisation
EtOH	Ethanol
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
FTC	Emtricitabin
GABA	γ -Aminobuttersäure
GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation</i>
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
HR	<i>High resolution</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation</i>
INSTI	<i>Integrase strand transfer inhibitors</i>
IPA, <i>i</i>PrOH	2-Propanol
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC	<i>Liquid chromatography</i>
LDA	Lithiumdiisopropylamid
m	Multipllett
<i>m</i>	<i>meta</i>
MDR	<i>Multidrug-resistant</i>
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
Mstb.	Maßstab
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon

NMR	Kernspinresonanz
NRTI	<i>Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors</i>
NNRTI	<i>Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors</i>
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
NP	Nebenprodukt
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PDB	<i>Protein data bank</i>
ppm	<i>Parts per million</i>
Ph	Phenyl
PrEP	<i>Pre-exposure prophylaxis</i>
q	Quartett
quant.	quantitativ
R_f	<i>Ratio of fronts</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RPV	Rilpivirin
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SARS	<i>severe acute respiratory syndrome</i>
s_{br}	breites Singulett
SC	synthetische Cannabinoide
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
TB	Tuberkulose
<i>t</i>Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEA	Triethylamin
TEOF	Orthoameisensäuretriethylester
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TNF	Tenofovir
TsCl	<i>p</i> -Tosylchlorid
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
USA	<i>United States of America</i>
USD	US-Dollar

WHO *World Health Organization*

XDR *extensively drug-resistant*

1. Einleitung

1.1 Wirkstoffentwicklung

Die moderne Erforschung und Entwicklung innovativer pharmazeutischer Wirkstoffe und Arzneimittel findet in einem mehrstufigen und systematischen Prozess statt (Abbildung 1).^[8-10] Dieser beginnt mit der Identifizierung der Zielstruktur, meist Ionenkanäle, Enzyme oder Rezeptoren, an der das spätere Medikament wirken soll. Hierbei wird durch den Einsatz von Hochdurchsatz-Verfahren (engl. *high throughput screenings*, HTS), Techniken der Molekularbiologie und molekulares Docking^[9] die Zielstruktur ausfindig gemacht.^[11-13] Der nächste Schritt beruht auf der Identifizierung neuer oder verbesserter Leitstrukturen^[11] (engl. *lead structures*).^[14] Während in der Vergangenheit neue Wirkstoffe hauptsächlich in traditionellen Heilmitteln gefunden wurden, werden heutzutage in den allermeisten Fällen auch hier *high throughput screenings* (HTS), unter Verwendung großer Datenbanken von Naturstoffen und kleiner organischer Moleküle (engl. *small molecules*), genutzt.^[8-10]



Abbildung 1: Schritte der modernen Wirkstoffentwicklung, in Anlehnung an die Literatur erstellt.^[11,12,15]

Im Folgenden steht die medizinische Chemie im Fokus, welche die erfolgreiche Synthese, Charakterisierung und Optimierung der Wirkstoffkandidaten beinhaltet.^[15] Hierbei werden systematisch (physikochemische) Eigenschaften der Moleküle verändert und die Zielmoleküle weiter optimiert.^[11] So wird unter anderem die Selektivität und Affinität der Wirkstoffe erhöht, um die Gefahr möglicher Nebenwirkungen zu minimieren, während gleichzeitig die metabolische Stabilität und die damit verbundene Körper-Halbwertszeit verbessert wird. Die orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen ist von großem Interesse, um eine orale Verabreichung, zum Beispiel in Form von Tabletten, zu gewährleisten. Nach erfolgreicher Optimierung folgen präklinische Tests unter anderem in Form von *in vitro*-/*in vivo*-Tests und Tierversuchen, um die Wirkung zu bestätigen oder gegebenenfalls bedenkliche Substanzen von der weiteren Entwicklung auszuschließen. Wenn ein Wirkstoff alle bisherigen Schritte erfolgreich durchlaufen und alle an ihn gestellten Anforderungen erfüllen konnte, folgen weitere Prozesse, die im Erfolgsfall zu ersten klinischen Studien führen. Diese gliedern sich erneut in drei Phasen, bei der zunächst Parameter wie Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie die Sicherheit und Verträglichkeit erstmals am Menschen untersucht werden (Phase I).^[8] Danach folgen eine Überprüfung des Therapiekonzepts und die Bestimmung der optimalen Dosis (Phase II) und letztendlich die Sicherstellung einer signifikanten Wirksamkeit (Phase III), um eine

Markteinführung zu begründen. Nach erfolgreicher Zulassung und Markteinführung schließen sich weitere Beobachtungen der Wirksamkeit sowie die Erfassung von Nebenwirkungen an. Diese Zeit nach der Zulassung wird oft auch als eigene Phase (Phase IV) beschrieben.^[8,15]

Da der gesamte Entwicklungsprozess, welcher mit der Zulassung eines neuen Medikaments endet, meist eine Zeitspanne von 15–20 Jahren^[15] in Anspruch nimmt und dennoch viele erfolgsversprechende Substanzen die Testphasen nicht bestehen, ist die moderne Arzneimittelforschung ein sehr kapitalintensiver Prozess. Die durchschnittlichen Entwicklungskosten für ein neues Medikament wurden bereits im Jahr 2014 auf ca. 2.5 Milliarden USD geschätzt.^[9] Zur Entwicklung neuer Wirkstoffe sind daher große Bemühungen und Investition zwingend nötig, welche in den meisten Fällen nicht gänzlich von der pharmazeutischen Industrie getätigt werden können. So spielen auch Regierungen einzelner Länder, Institutionen wie etwa die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) und private Stiftungen eine wichtige Rolle.^[9,16]

Trotz all dieser vereinten Bemühungen, technischer und wissenschaftlicher Fortschritte, ist die Erforschung und Entwicklung neuer Arzneimittel nach wie vor ineffizient und ein sehr zeit- und kostenintensiver Prozess.

1.2 Das Medicines for All Institute

Das *Medicines for All Institute* (M4ALL, Abbildung 2) wurde 2017 an der *Virginia Commonwealth University* am *College of Engineering* in Richmond (Virginia, USA) mit der finanziellen Unterstützung der Bill & Melinda Gates Stiftung gegründet. Dieses hat sich zur Aufgabe gemacht die Herstellung essenzieller und hochwertiger Arzneimittel zu optimieren, um so den Zugang dieser Arzneimittel weltweit, jedoch vor allem in einkommensschwachen Ländern, zu verbessern und sicherzustellen.



Abbildung 2: Das *Medicines for All Institute*.^[16]

Da der Generikamarkt allgemein hohen Eintrittsbarrieren und geringen Gewinnspannen unterliegt, steckt in der gezielten Optimierung des Herstellungsprozesses ein großes Potential zur Verbesserung der Wettbewerbschancen. Mit Hilfe chemischer und technischer Innovationen beabsichtigt das *Medicines for All Institute* die Effizienz des Herstellungsprozesses zu erhöhen und somit bestenfalls die Kosten und gleichzeitig die Belastung der Umwelt, durch eine gezielte

Syntheseplanung unter nachhaltigen Aspekten und dadurch eine verringerte Abfallerzeugung, zu senken. Dies kann entscheidende Wettbewerbsvorteile bieten und sowohl bei bereits zugelassenen Wirkstoffen als auch bei neuen Wirkstoffen Anwendung finden.

Die Arbeit des *Medicines for All Institutes* ist dabei vielfältig und beginnt mit der Sichtung der bereits vorhandenen Literatur, um interessante Wirkstoffkandidaten zu identifizieren (Abbildung 3). Diese umfassen in den allermeisten Fällen essenzielle Medikamente für die globale Gesundheitsversorgung und oft große Kostentreiber in bereits etablierten Therapien. Im nächsten Schritt der Recherche werden die Herstellung der Wirkstoffe und die potenziellen Probleme und Kostentreiber der einzelnen Synthesewege weiter analysiert, bewertet und verschiedene Strategien zur Kostensenkung und Integration in technische Prozesse vorangetrieben. Nun folgen die Entwicklung und Umsetzung neuartiger oder verbesserter Synthesewege, welche im Erfolgsfall weiter optimiert und danach im Multi-Gramm Maßstab durchgeführt werden. Das sogenannte *upscaling* ist dabei von entscheidendem Interesse, da hierdurch sowohl die Belastbarkeit einer Reaktion als auch die technische Realisierbarkeit überprüft werden kann. Nach der erfolgreichen Entwicklung einer innovativen Syntheseroute folgen die Kontaktaufnahme und der Technologietransfer mit pharmazeutischen Unternehmen, um dadurch eine wirtschaftliche Integration der optimierten Prozesse zu ermöglichen. Im letzten Schritt erfolgt eine Erfolgsanalyse, indem eine Beobachtung des Marktes und der jeweiligen Wirkstoff- und Medikamentenpreise stattfindet.^[16,17]

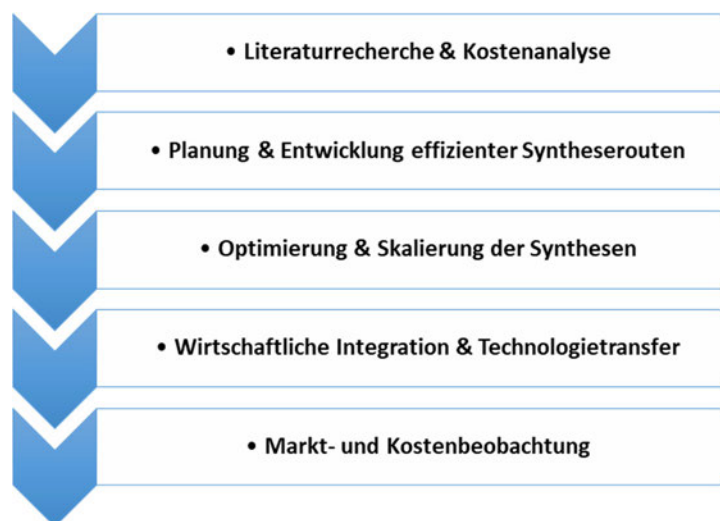


Abbildung 3: Strategie und Arbeitsprozess des *Medicines for All Institutes*.^[16]

Um diese Vision zu verwirklichen, arbeitet das *Medicines for All Institute* sowohl mit verschiedenen Stiftungen wie der Bill & Melinda Gates Stiftung und der *Clinton Health Access Initiative* als auch mit einer ganzen Reihe an universitären Einrichtungen wie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, der Karl-Franzen-Universität Graz (Österreich), dem *Massachusetts Institute of Technology* (MIT, Cambridge, USA) und dem *Georgia Institute of Technology* (Atlanta, USA) zusammen.^[16]

1.3 Tuberkulose

Tuberkulose (TB) ist eine bakterielle Infektionskrankheit, die hauptsächlich durch das gram-positive Bakterium *Myobacterium tuberculosis* (Abbildung 4) verursacht wird.^[18-20] Hierbei handelt es sich um ein aerobes Stäbchen-Bakterium mit einer, im Vergleich zu anderen Bakterien, sehr geringen Teilungsgeschwindigkeit von 16–24 Stunden.^[20-23] Allerdings können auch andere Myobakterien wie *M. bovis*,^[24,25] *M. africanum*^[26] und *M. microti*^[27,28] die Krankheit auslösen, auch wenn dies mit einer deutlich verminderten Wahrscheinlichkeit auftritt.

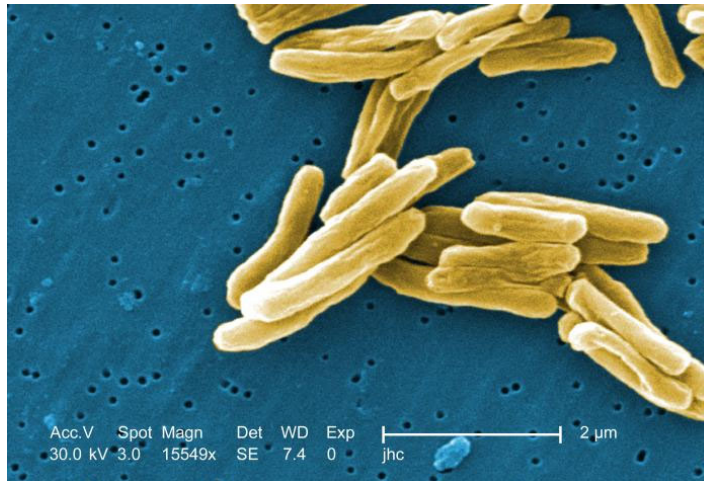


Abbildung 4: Rasterelektronenmikroskopie von *Myobacterium tuberculosis*, mit Erlaubnis der CDC verwendet.^[29]

Die Hauptübertragung findet über die aerogene Tröpfcheninfektion statt, wobei die Infektion meist über den Eintritt der Bakterien über die Lungenbläschen erfolgt,^[30] aber auch über Schleimhäute oder offene Wunden ist eine Infektion möglich. Andere jedoch seltenere Verbreitungswege sind zum Beispiel die Schmierinfektion oder gastral über kontaminierte Lebensmittel.^[31] Hierbei ist hauptsächlich die Infektion über nicht pasteurisierte Milch oder Milchprodukte zu erwähnen.^[24,25,32] In den meisten Fällen wird eine Infektion des Atmungsapparats bzw. der Lunge beobachtet, wobei auch andere Körperteile wie das Gehirn, die Nieren oder die Haut betroffen sein können.

Tuberkulose ist eine der ältesten bekannten Krankheiten und ist seit Jahrtausenden mit der menschlichen Geschichte verbunden.^[33-35] Erste Beweise für die Krankheit lassen sich schon bei bereits ausgestorbenen Vertretern der Gattung *Homo* und bei *Homo Sapiens* in der Jungsteinzeit finden.^[36,37] Es wird jedoch vermutet, dass zur damaligen Zeit die Krankheit aufgrund dünner Besiedlung nur selten aufgetreten ist.^[38] In antiken Ballungszentren war Tuberkulose hingegen schon deutlich häufiger anzutreffen und bereits in antiken Schriften wird eine Krankheit erwähnt, bei der es sich nach aktuellem Forschungsstand mit hoher Wahrscheinlichkeit um Tuberkulose gehandelt hat. In dieser Zeit wurde die Krankheit auch erstmals durch Hippokrates genauer beschrieben, der die Krankheit als eine gemeinhin tödlich endende Epidemie beschrieb und ihr den Namen *phthisis* gab, von dem letztlich der Name Schwindsucht abgeleitet wurde.^[39] Ebenso

sind Funde in ägyptischen Mumien^[40] bekannt, die Hinweise auf eine Tuberkuloseerkrankung lieferten.^[40,41]

Mit der industriellen Revolution im 18. und 19. Jahrhundert und der einhergehenden Verstädterung, welche zu Überbevölkerung in Städten und schlechteren Lebens- und Hygienebedingungen führte, wurde Tuberkulose in weiten Teilen von Westeuropa und den Vereinigten Staaten zur Haupttodesursache. In den nächsten 200 Jahren breitete sich die Krankheit auf die restlichen Kontinente aus und führte zu zahlreichen Epidemien und Todesfällen, da noch keine wirksame Behandlung vorhanden war.^[34,42-45] Erst als Robert Koch im 19. Jahrhundert das Bakterium und damit den Auslöser der Krankheit identifizierte,^[46,47] kam es zur Entwicklung erster Diagnosemethoden und Therapien.^[48-50] Heutzutage ist etwa ein Viertel der Weltbevölkerung mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert, wobei die meisten Infektionen latent verlaufen und nur etwa 10% in eine aktive Erkrankung übergehen.^[18,51,52]

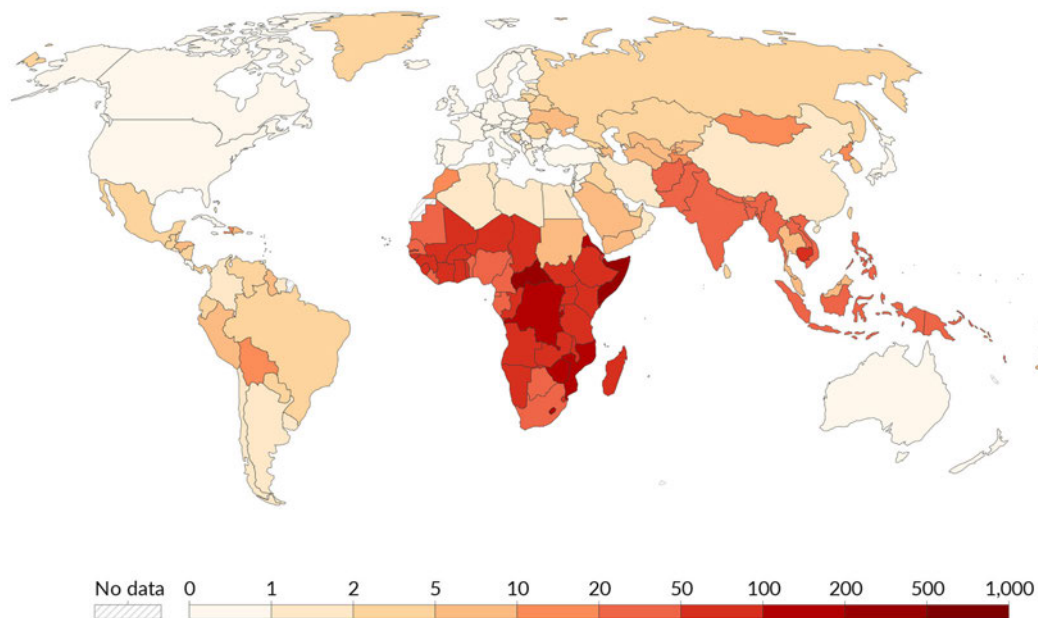


Abbildung 5: Die Zahl der Todesfälle durch Tuberkulose pro 100.000 Menschen, entnommen unter Verwendung von CC BY 4.0.^[1,53]

TB stellt von allen Infektionskrankheiten nach wie vor eine der weltweit häufigsten Todesursachen dar und führt in etwa der Hälfte der Krankheitsfälle zum Tod (Abbildung 5), obwohl sie grundsätzlich heilbar ist. Im Jahr 2020 waren 10 Millionen Menschen an aktiver Tuberkulose erkrankt, wobei es ca. 1.8 Millionen Todesfälle gab.^[52,54,55] Insbesondere in Verbindung mit der AIDS-Epidemie (siehe Kapitel 1.4) ist Tuberkulose weiterhin eine der Haupttodesursachen in Afrika.^[56,57]

Die derzeitige Entwicklung multiresistenter (MDR) sowie extensiv resistenter (XDR) Tuberkulosestämme und der dadurch stetig ansteigende Anteil an MDR-TB und XDR-TB führt zu einer weiteren Verschärfung der globalen Tuberkuloseproblematik.^[55,58]

Multiresistente Tuberkulosestämmen werden als Stämme definiert, welche zumindest gegen die zwei wichtigen Erstlinientherapie-Wirkstoffe (*first-line drugs*) Isoniazid und Rifampicin resistent sind.^[59] Bakterienstämmen, die sowohl gegen Erst- und Zweitlinienantibiotika resistent sind, werden als extensiv resistente Tuberkulosestämmen bezeichnet.^[60,61]

Da auch soziale Faktoren bei der Verbreitung von Tuberkulose eine wichtige Rolle spielen, müssen auch diese für eine effektive Bekämpfung berücksichtigt werden. So ist Tuberkulose in einkommensschwachen Ländern deutlich weiter verbreitet und steht somit im direkten Zusammenhang mit Armut.^[62,63] Des Weiteren ist zu erkennen, dass sowohl die Rate an Tuberkuloseerkrankungen als auch die Sterblichkeit vom Zugang zu ausreichender Gesundheitsvorsorge abhängt.^[63,64] Die Problematik wird zusätzlich dadurch erschwert, dass eine medikamentöse Behandlung mit sehr hohen Kosten verbunden ist, insbesondere wenn es sich um eine resistente Tuberkulosevariante handelt.^[58]

1.3.1 Pretomanid

Pretomanid (**1**) ist ein oral verfügbares Medikament zur Behandlung von multiresistenter Tuberkulose und wird unter dem Handelsnamen XXXXXXXXXX vertrieben.^[65] Hierbei wirkt es sowohl gegen die sich aktiv replizierenden Erreger, indem die Biosynthese von Mykolsäure inhibiert wird und somit der Aufbau der Zellwand zum Erliegen kommt, als auch gegen statische Bakterien unter anaeroben Bedingungen, indem die Zellatmung und Proteinbiosynthese gehemmt wird.^[65–68] Pretomanid (**1**) gehört zu einer neuen Klasse von Tuberkulose-Wirkstoffen,^[69] den Nitroimidazooxazolen. In dieser Wirkstoffgruppe ist mit Delamanid (**2**) ein weiterer Vertreter der Antituberkulotika beheimatet, welcher gleichermaßen wie Pretomanid (**1**) hauptsächlich bei der Behandlung multiresistenter Tuberkulosestämmen Anwendung findet.^[70,71]

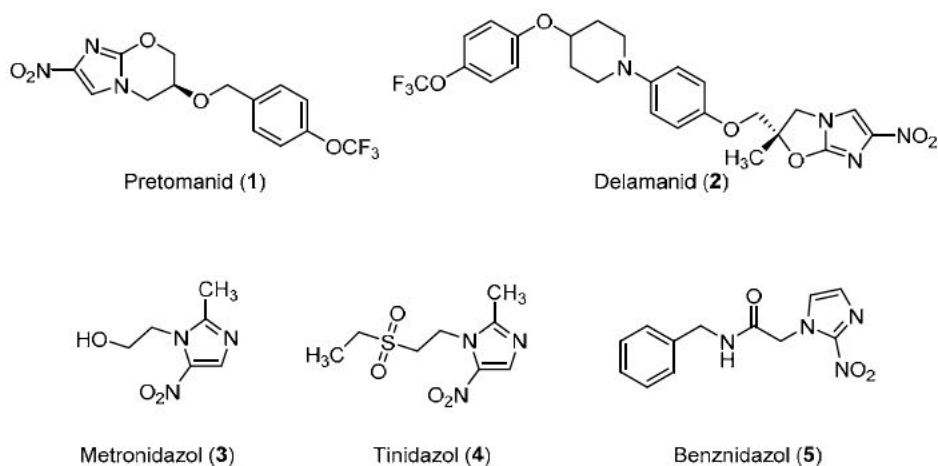


Abbildung 6: Die Strukturen von Pretomanid (**1**), Delamanid (**2**), Metronidazol (**3**), Tinidazol (**4**) und Benznidazol (**5**), einer Auswahl an wichtigen Vertretern der Nitroimidazol-Wirkstoffklasse.

Die Übergruppe der Nitroimidazooxazole bildet die Molekülfamilie der Nitroimidazole (Abbildung 6), welche besonders für ein großes Spektrum an verschiedenen pharmazeutischen Anwendungsgebieten, hauptsächlich für ihre antibiotische und antiprotozoale Wirkungen, bekannt ist.^[65,72,73] So dienen Vertreter wie etwa Metronidazol (**3**)^[73] und Tinidazol (**4**)^[74] sowohl der Behandlung verschiedener anaerober Bakterien als auch als Antiprotozoikum gegen Trichomoniasis,^[74–76] während Benznidazol (**5**)^[77] den von der WHO empfohlenen Standard zur Behandlung der Chagas-Krankheit darstellt.^[77,78]

Pretomanid (**1**) wurde 1997 erstmals von der *Pathogenesis Corporation* (heute *Novartis*) beschrieben^[79] und 2002 von der *TB Alliance* zur weiteren Entwicklung lizenziert. In Zusammenarbeit mit *Mylan* war Pretomanid (**1**) zur Nutzung in der Kombination mit Bedaquilin (**6**), Moxifloxacin (**9**) und Pyrazinamid (**8**) (Abk. BPamZ) zur Behandlung von medikamentensensibler und MDR-Tuberkulose oder in Kombination mit Bedaquilin (**6**) und Linezolid (**7**) (Abk. BPal) gegen MDR-^[80,81] und XDR-Tuberkulose^[82,83] vorgesehen (Abbildung 7). Letztere Kombinationstherapie stellt dabei den von der WHO empfohlenen Standard gegen MDR-Tuberkulose dar und wurde 2019 schließlich von der FDA zugelassen.^[67,84,85]

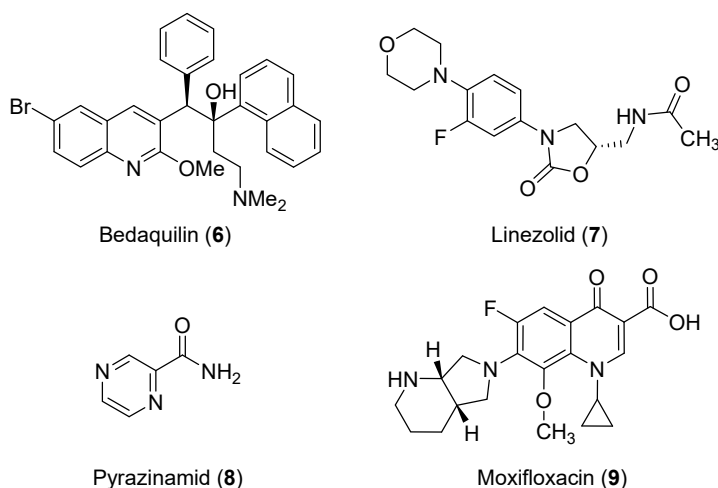


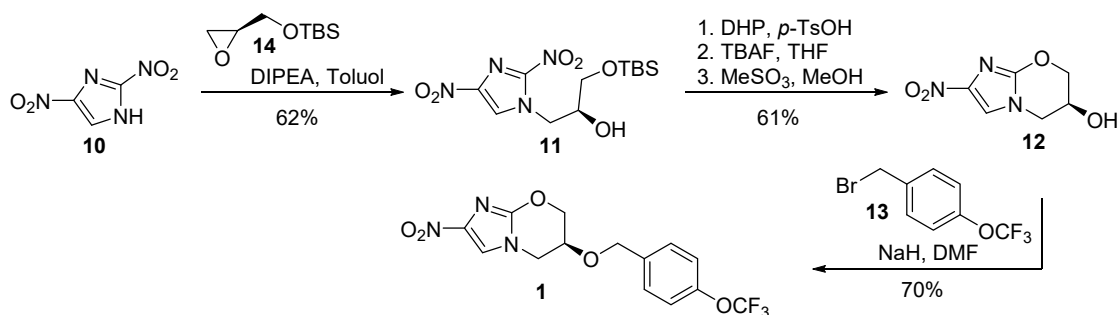
Abbildung 7: Strukturen der verschiedenen Wirkstoffe der BPal- und BPamZ-Kombinationstherapien: Bedaquilin (**6**), Linezolid (**7**), Pyrazinamid (**8**) und Moxifloxacin (**9**).

Die erste Synthese von Pretomanid (**1**) wurde ebenfalls von *Pathogenesis Corp.* entwickelt, bei der ausgehend von 2,4-Dinitroimidazol (**10**) Pretomanid (**1**) in einer Gesamtausbeute von 17% über fünf lineare Stufen synthetisiert wurde (Schema 1).^[79] Aus technischer Sicht beinhaltet diese Synthese allerdings mehrere Schritte, welche bezüglich der Skalierbarkeit problematisch sind. Hierbei geht sowohl vom Edukt 2,4-Dinitroimidazol (**10**) als auch bei der gemeinsamen Nutzung von Dimethylformamid und Natriumhydrid ein erhöhtes Explosionsrisiko aus.^[86]

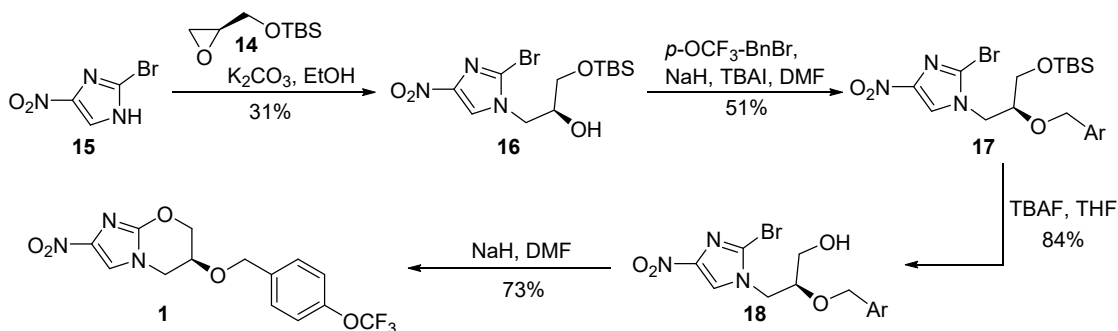
Aufgrund der vielversprechenden Wirkung wurden nachfolgend zahlreiche weitere und verbesserte Synthesewege erforscht.^[79,87–92] So wurde der ursprüngliche Syntheseweg schließlich durch Read & Fairlamb *et al.*^[87] modifiziert und Pretomanid (**1**) ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Brom-4-nitroimidazol (**15**) in einer Gesamtausbeute von 10% über vier lineare

Stufen synthetisiert. Im ersten Syntheseschritt wurde Nitroimidazol **15** mit TBS-Glycidol (**14**) selektiv *N*-alkyliert und der entstandene Alkohol **16** im nächsten Schritt mit 1-(Brommethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol (**13**) alkyliert. Anschließend wurde der primäre Alkohol deblockiert und im letzten Schritt basenkatalysiert der Oxazinring geschlossen. Nachteil dieser modifizierten Synthese war, neben der erneuten Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid, die Notwendigkeit mehrerer chromatographischer Reinigungsschritte.

Barry & Baker (Pathogenesis Corp.):



Read & Fairlamb:

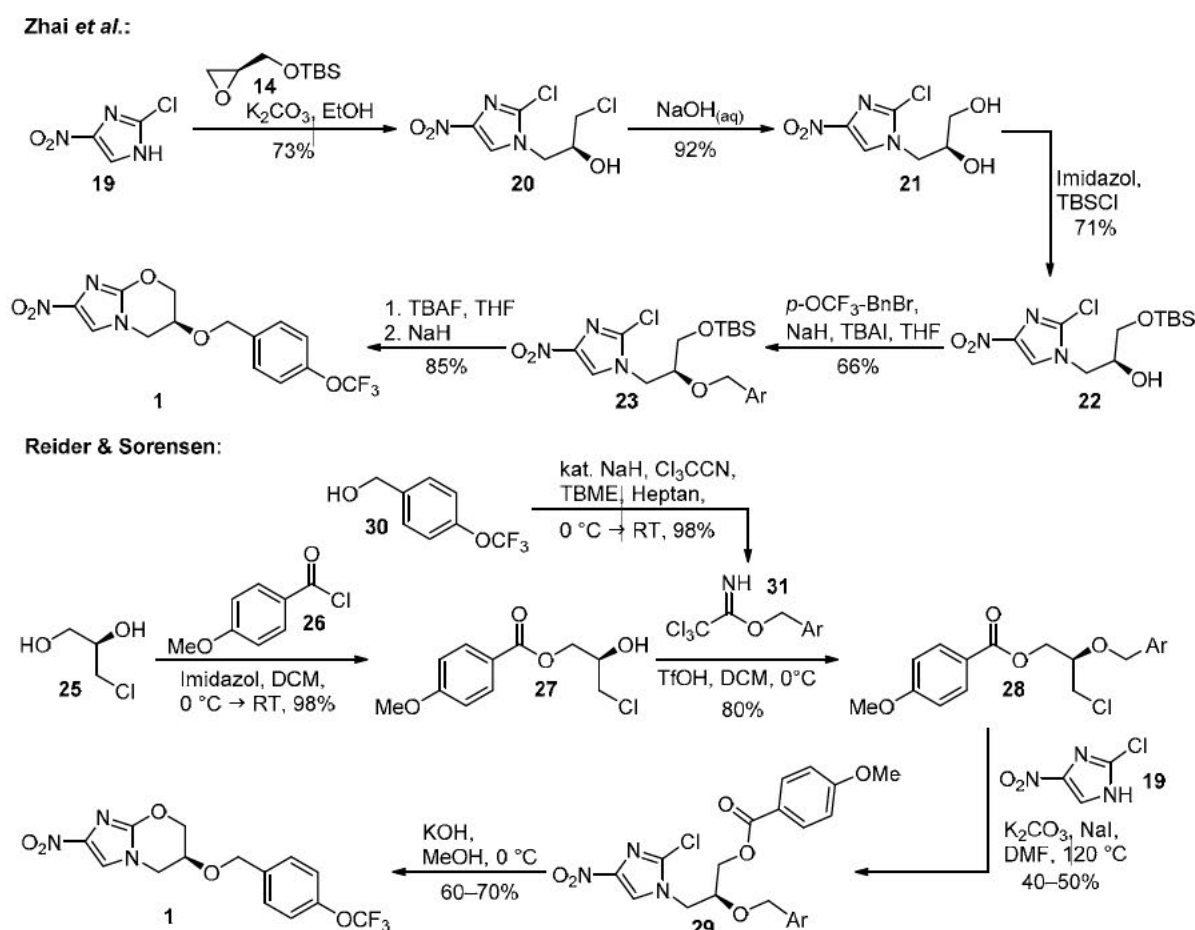


Schema 1: Synthesen zu Pretomanid (**1**) von Barry & Baker (*Pathogenesis*)^[79] und Read & Fairlamb.^[87]

Eine weitere Synthese zu Pretomanid (**1**) wurde 2020 von Zhai *et al.*^[88] beschrieben (Schema 2). Ausgehend von 2-Chlor-4-nitroimidazol (**19**) und (*S*)-Epichlorhydrin (**24**) wurde erneut selektiv *N*-alkyliert und anschließend das aliphatische Chlorid **21** basisch, unter Verwendung von verdünnter Natronlauge, zu Diol **22** hydrolysiert. Im nächsten Schritt wurde der so entstandene primäre Alkohol **23** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt und die sekundäre Hydroxygruppe mit 1-(Brommethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol (**13**) alkyliert. Bei der anschließenden Ein-Topf-Reaktion wurde die Silyl-Schutzgruppe abgespalten und durch Zugabe von Natriumhydrid der Ring basenkatalysiert zum gewünschten Produkt **1** geschlossen. Durch diese modifizierte Synthesestrategie konnte Pretomanid (**1**) in 28% Gesamtausbeute über vier lineare Stufen erhalten werden.

Einen anderen Ansatz stellt die Synthese von Reider & Sorensen vor,^[89] bei dem (*R*)-3-Chlor-1,2-propandiol (**25**) als Edukt verwendet wurde, welches leicht durch enantioselektive Öffnung des Epoxids aus Epichlorhydrin (**24**) gewonnen werden kann. Das Diol **25** wurde im ersten Schritt mit 4-Methoxybenzoylchlorid (**26**) selektiv an der primären Hydroxygruppe benzyliert und

anschließend die sekundäre Hydroxylgruppe alkyliert. Hierzu wurde unter Zuhilfenahme des Benzyltrichloracetimidat-Derivats **31** von (4-(Trifluormethoxy)phenyl)-methanol (**30**) gearbeitet, um sowohl milde Bedingungen zu ermöglichen und somit Racemisierung des Stereozentrums zu vermeiden, als auch eine Alkylierung unter sauren Bedingungen zu ermöglichen, um so eine eventuelle Epoxidierung zu unterdrücken. Im nächsten Schritt wurde 2-Chlor-4-nitro-imidazol (**19**) mit der zuvor hergestellten Verbindung **28** selektiv *N*-alkyliert, der Benzoat-Ester **29** unter Verwendung von Kaliumhydroxid in Methanol verseift und durch basenkatalysierte, intramolekulare Cyclisierung der Oxazinring zu Pretomanid (**1**) geschlossen. Pretomanid (**1**) wurde in einer Gesamtsubeute von 19–27% über vier lineare Stufen erhalten.



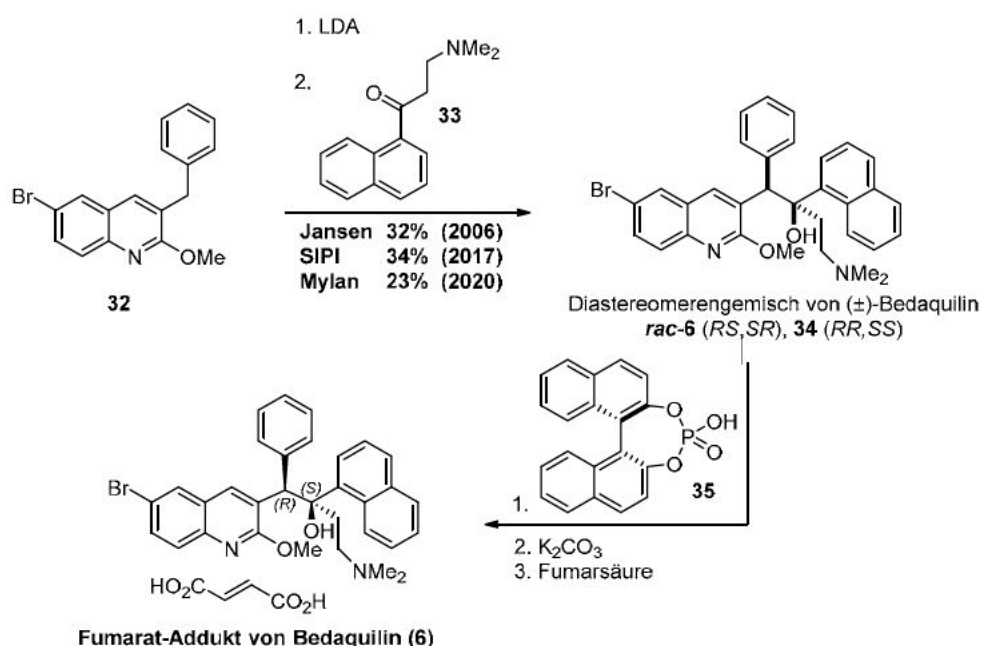
Schema 2: Synthesen zu Pretomanid (**1**) von Zhai *et al.*^[88] und Reider & Sorensen *et al.*^[89]

Trotz der stetigen (Weiter-)Entwicklung neuer synthetischer Routen ist der Zugang zu diesem wichtigen pharmazeutischen Wirkstoff weiterhin begrenzt. Innovative, kostengünstige und vor allem industriell anwendbare Synthesen sind deshalb nach wie vor nicht nur von großem Interesse, sondern auch unabdingbar, um die kosteneffiziente Produktion des Wirkstoffs sicherzustellen.

1.3.2 Bedaquilin

Bedaquilin (BDQ, **6**) ist ein hochwirksamer Arzneistoff zur Behandlung von Tuberkulose und wird heute als Fumarat-Addukt unter dem Handelsnamen ████████ vertrieben.^[65] In Kombination mit anderen Wirkstoffen ist Bedaquilin (**6**) ein Teil verschiedener Kombinationstherapien (BPaL, BPaMz) zur Behandlung resistenter Tuberkulosestämmen und Teil des von der WHO empfohlenen Standards zur Behandlung dieser Tuberkulosevarianten.^[65,67,93,94]

Im Jahr 2004 wurde der Wirkstoff erstmals durch *Janssen Pharmaceuticals* beschrieben und 2021 als Antituberkulotika von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen.^[95] Es stellt nach mehr als vierzig Jahren der TB-Medikamentenforschung den ersten Wirkstoff mit einem neuartigen Wirkprinzip gegen *M. tuberculosis* dar.^[93,96] Im Vergleich zu anderen wichtigen Antituberkulotika, welche oftmals den Aufbau der Zellwand oder die Proteinbiosynthese stören, hemmt Bedaquilin (**6**) die mykobakterielle Adenosintriphosphat-Synthase (ATP-Synthase) durch Bindung an die c-Untereinheiten.^[97] Bedaquilin (**6**) weist hierbei eine hohe Spezifität für die mykobakterielle ATP-Synthase auf, während diese bei anderen Bakteriengattungen kaum oder gar nicht beeinflusst wird.^[93,98] Durch dieses wichtige Alleinstellungsmerkmal ist Bedaquilin (**6**) insbesondere bei der Behandlung resistenter Stämme unabdingbar, da Resistenzen gegen sonst übliche Wirkstoffe umgangen werden können.^[93]

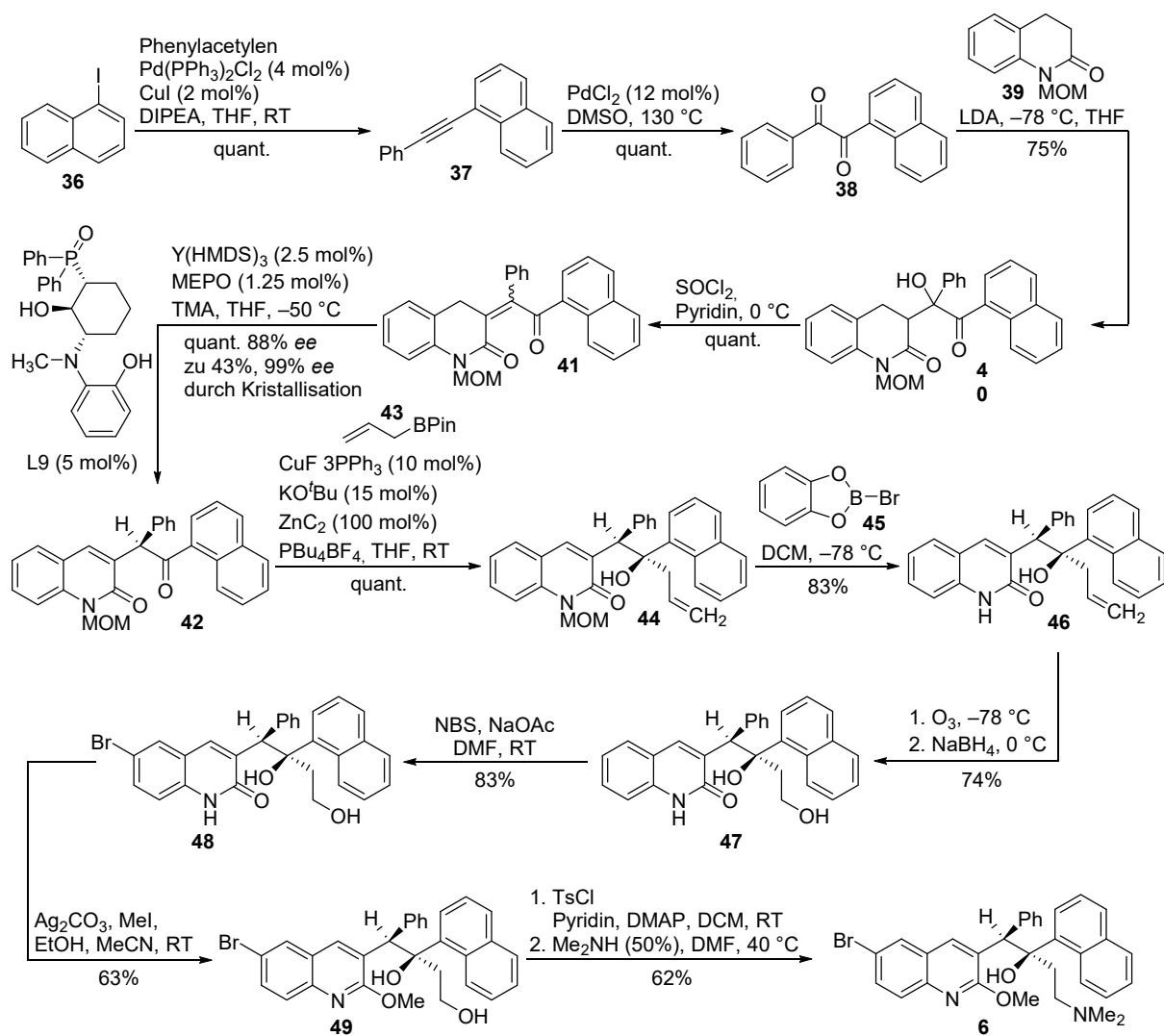


Schema 3: Industrielle Synthesesequenz von Bedaquilin (**6**).

Industriell hat sich vor allem die Synthese ausgehend von Chinolin (**32**) und einem Naphtylketon (**33**) mit anschließender Racematspaltung etabliert (Schema 3).^[96,99,100] Zu Beginn findet eine Deprotonierung/Lithiierung am Chinolin-Fragment **32** unter Nutzung einer starken Amidbase statt. Hierbei wird in allen drei industriell relevanten Publikationen^[99-101] hauptsächlich die Nutzung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) beschrieben. Lediglich in einer der

neuesten Publikationen aus dem Jahr 2020 von *Mylan*^[100] wurde auch die Nutzung anderer Amidbasen beschrieben, welche allerdings weder eine Verbesserung der Ausbeute noch eine gesteigerte Selektivität für das gewünschte Diastereomer *rac*-**6** ermöglichte. Nach der Lithiierung kann die so gebildete lithiumorganische Verbindung im Anschluss direkt weiter in Form einer 1,2-Addition mit Naphtylketon **32** umgesetzt werden. Trotz intensiver Forschung ist die niedrige Diastereoselektivität und die teilweise damit verbundenen schlechten Ausbeuten von lediglich 14–34% immer noch ein Hauptproblem bei der Synthese von Bedaquilin (**6**). Hinzukommen die industriell ungünstigen Reaktionsbedingungen bei niedrigen Temperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und die zahlreichen Kristallisierungsschritte, wie das Abtrennen des ungewünschten Diastereomers **34**, die nachfolgende Racematspaltung und schließlich die Bildung des Fumerat-Addukts, welche zusätzlich große Kostentreiber darstellen.

Neben dem industriellen Prozess sind in der Literatur auch asymmetrische Synthesen zu Bedaquilin (**6**) beschrieben.^[102,103] Die erste asymmetrische Synthese wurde hierbei von Kanai & Shibasaki *et al.* veröffentlicht und lieferte Bedaquilin (**6**) über zwölf linearen Stufen in 5% Ausbeute (Schema 4).^[102] Ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten wurde im ersten Syntheseschritt 1-Iodnaphthalin (**36**) mit Phenylacetylen in einer palladiumkatalysierten Sonogashira-Kreuzkupplung umgesetzt. Das erhaltene Alkin **37** wurde im Anschluss erneut palladiumkatalysiert mit Dimethylsulfoxid, welches als Lösungsmittel und Oxidans genutzt wurde, zum Diketon **38** umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde durch eine regioselektive Aldolkondensation zwischen MOM-geschütztem **39** und Diketon **38** sowie anschließender Dehydratisierung Enon **41** erhalten. Eine enantioselektive Protonenwanderung lieferte Verbindung **42** in quantitativer Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 88%. Die folgende diastereoselektive Allylierung mit Boran **45** lieferte das gewünschte Diastereomer **46** in quantitativer Ausbeute. Im Anschluss wurde das Amin **46** unter Verwendung von Boran **45** deblockiert, mittels Ozonolyse und anschließender reduktiver Spaltung schließlich Diol **47** erhalten. Nach Bromierung unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid und direkter Methylierung wurde Verbindung **48** erhalten, welche nach Tosylierung des primären Alkohols in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution mit Dimethylamin umgesetzt wurde, um so final Bedaquilin (**6**) zu erhalten. Technisch ist diese Synthese aber aufgrund der Anzahl an aufwändigen Synthese- und den damit verbundenen Reinigungsschritten nicht umsetzbar und daher industriell nicht von Bedeutung.



Schema 4: Synthese von Bedaquilin (**6**) nach Kanai & Shibasaki.^[102]

Trotz großem Interesse an Bedaquilin (**6**), medizinisch sowie industriell, fanden bisher alle akademischen Syntheserouten keine industrielle Anwendung. Diese Forschungsarbeiten sind allerdings trotz dieser Tatsache von großer Wichtigkeit, um so eventuell neue, darauf basierende Synthesestrategien zu entwickeln. So stellt etwa die Verwendung (chiraler) Basen und Additive eine bisher kaum genutzte Möglichkeit zur Verbesserung der Selektivität dar. Die patentierten Verfahren sind nach wie vor unselektiv für das gewünschte Diastereomer *rac*-**6** und wenig ergiebig. Es bedarf daher weiterer Forschungsbemühungen, welche die Synthese dieses essentiellen Wirkstoffs kosteneffizienter gestalten.

1.4 Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom

Das erworbene Immunschwächesyndrom, aus dem Englischen abgeleitet akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom (AIDS), ist eine lebensbedrohliche und dauerhaft fortschreitende Infektionskrankheit, welche durch das humane Immundefizienz-Virus (HIV) ausgelöst wird. Dabei wird das Immunsystem so stark geschwächt, dass andere Krankheiten nicht mehr abgewehrt werden können und der Wirt folglich an diesen Infektionen verstirbt.^[104]

AIDS wurde im Jahr 1981 erstmalig beschrieben,^[104] nachdem in den USA ein verstärktes Auftreten opportunistischer Erkrankungen bei homosexuellen Männern beobachtet wurde.^[105,106] In kürzester Zeit entwickelte sich die zunächst unbekannte Erkrankung zu einer der größten Gefahren durch Infektionskrankheiten weltweit und wurde wenig später von der WHO als Pandemie eingestuft.^[107]

Das HI-Virus wird hauptsächlich sexuell, durch direkten Kontakt von offenen Wunden oder Schleimhäuten mit infizierten Körpersekreten (Blut, Sperma, Vaginalsekret, Muttermilch), den Gebrauch benutzter Spritzenutensilien oder bei der Geburt durch die HIV-positive Mutter übertragen.^[108,109]

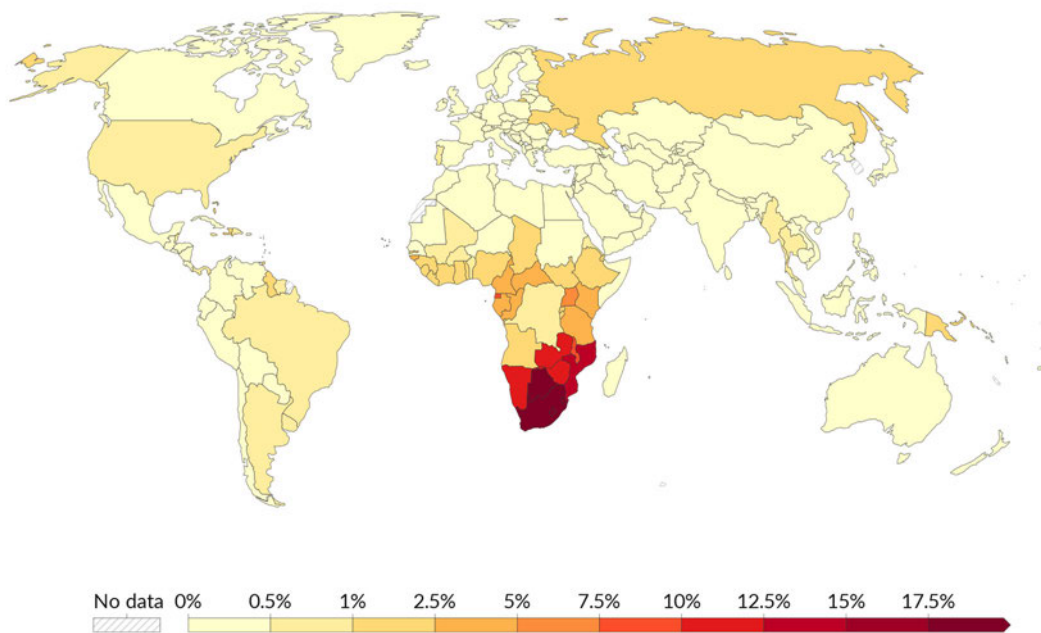


Abbildung 8: Der weltweite Anteil der HIV-infizierten Personen im Alter von 15 bis 49 Jahren in Prozent, entnommen unter Verwendung von CC BY 4.0.^[1,110]

Im Jahr 2022 waren Schätzungen zufolge weltweit 39 Millionen Menschen mit HIV infiziert, bei einer Neuinfektionsrate von bis zu 1.7 Millionen Menschen pro Jahr (Stand 2022). Vorrangig in Afrika, wo fast 70% aller HIV-Infektionen auftreten, ist die AIDS-Pandemie eine der Haupttodesursachen (Abbildung 8), vor allem in Verbindung mit Tuberkulose (siehe Kapitel 1.3).^[111,112]

Trotz der mittlerweile verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten, welche bei richtiger Anwendung ein fast symptom- und beschwerdefreies Leben ermöglichen, sterben jedes Jahr nach wie vor ca. 700.000 Menschen an den Folgen einer HIV-Infektion (Abbildung 9). Hierbei ist hervorzuheben, dass in Industrieländern aufgrund einer sehr guten allgemeinen Gesundheitsversorgung eine ausgesprochen geringe Mortalität herrscht, während in entwicklungsschwachen Regionen, wie Subsahara-Afrika, stellenweise jeder fünfte Todesfall auf AIDS zurückzuführen ist. Laut Schätzungen der WHO haben sich weltweit seit Beginn der Pandemie ca. 86 Millionen Menschen mit HIV infiziert, wovon es insgesamt zu über 40 Millionen mit AIDS verknüpften Todesfällen kam.^[111]

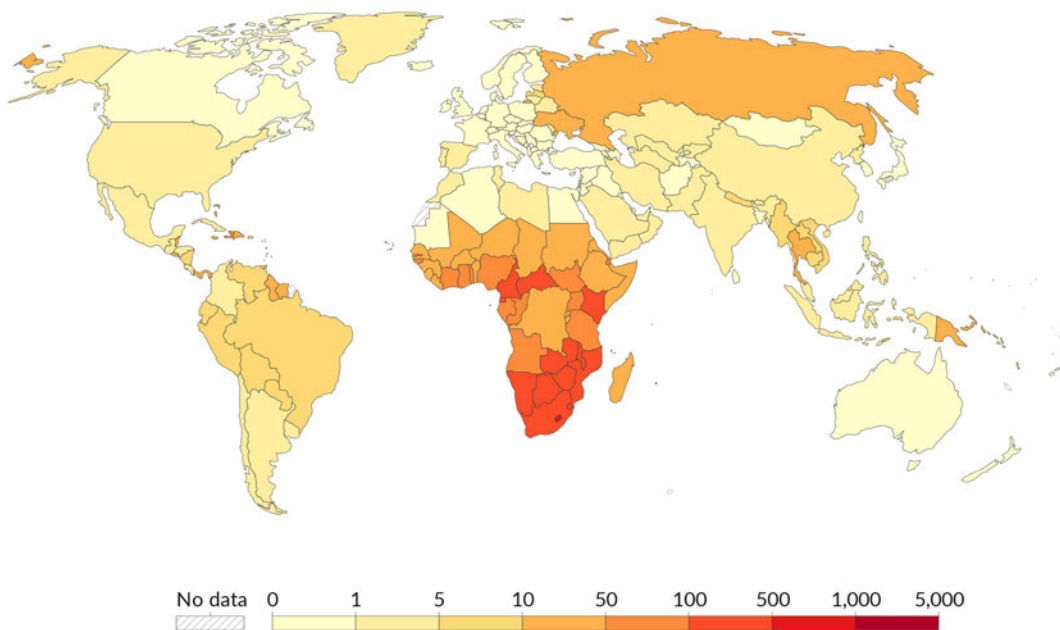


Abbildung 9: Die weltweite Zahl der Todesfälle durch HIV/AIDS pro 100.000 Menschen, entnommen unter Verwendung von CC BY 4.0.^[1,110]

Intensive Forschung und die daraus resultierende Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapien, aber auch soziale Aspekte, wie die fortschreitende Aufklärung über die Krankheit, haben in den vergangenen fast 40 Jahren zu grundlegenden Fortschritten in der Prävention und Behandlung von HIV-Infektionen geführt. Glücklicherweise erhalten inzwischen etwa 25 Millionen Menschen eine Behandlung gegen HIV, wodurch die Anzahl an Todesfällen in den letzten 20 Jahren halbiert werden konnte.^[113,114] Trotz aller Bemühungen ist aber eine vollständige Heilung der Krankheit bis heute nicht möglich, da bisher lediglich der Ausbruch von AIDS unterdrückt werden kann.

Als humanes Immundefizienz-Virus werden dabei zwei verschiedene Virenarten, HIV-1 und HIV-2, bezeichnet. Der Großteil der weltweiten Infektionen geht ausschließlich auf das HI-1 Virus zurück, während das erst deutlich später entdeckte und überwiegend in Westafrika auftretende HI-2 Virus schätzungsweise lediglich 1% der globalen HIV-Infektionen ausmacht. Beide Virenarten gehören zur Familie der Retroviren, deren Erbinformation in Form einer

einzelsträngigen Ribonukleinsäure vorliegt, welche sich jedoch deutlich zwischen den beiden Virenarten unterscheidet.^[115-117] Die Erbinformation muss dabei zuerst in Desoxyribonukleinsäure umgeschrieben werden, bevor sie in das Genom der Wirtszelle eingebaut werden kann. Diese Funktion übernimmt die reverse Transkriptase, ein Enzym, welches ausschließlich in Viren vorkommt.^[118]

1.4.1 Replikation der HI-Viren

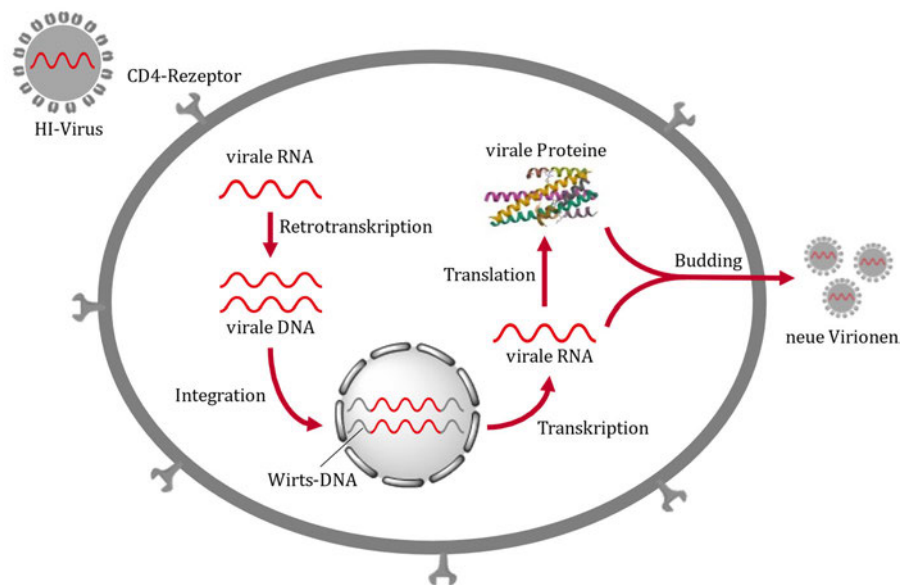


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Replikationszyklus von HIV, (PDB: 6TVW)^[119] in Anlehnung an die Literatur erstellt.^[118,120]

Das HI-Virus befällt ausschließlich körpereigene Immunzellen, bei denen das CD4-Antigen zusammen mit den Corezeptoren CCR5 oder CXCR4 auf der Zelloberfläche exprimiert sind. Hierbei sind vorrangig die für die spätere Immunschwäche hauptsächlich verantwortlichen CD4-T-Lymphozyten zu nennen, aber auch andere Zellen wie Makrophagen, einige Langerhanszellen, Mono- und Thymozyten können befallen werden. Nach erfolgreicher Bindung an das zuvor beschriebene Antigen durch Adsorption des viralen Glykoproteins gp120, beginnt die Fusion der viralen Membran mit der Zellmembran. Im Anschluss an die Membranfusion gelangt die virale (+)-RNA in das Cytoplasma und wird durch die reverse Transkriptase zunächst in einen (-)-DNA-Strang sowie schließlich in eine doppelsträngige DNA transkribiert. Diese wird zusammen mit anderen viralen Enzymen in den Zellkern aufgenommen und durch das virus-eigene Integrase-Enzym in das Wirtsgenom inseriert. Hierbei kommt es vermehrt zur Insertion in aktive Genbereiche. Im weiteren Verlauf der Replikation wird die virale DNA von der Wirtszelle selbst repliziert und in RNA transkribiert. Schließlich kommt es durch die Translation zur Bildung viraler Präproteine, welche danach durch zwei weitere virale Proteine, einer Protease und einer Glycosidase, posttranslational modifiziert werden. Danach kommt es zu einer

Ansammlung viraler Enzyme und viraler RNA in der Nähe der Zellmembran, die anschließend durch Ausknospung (englisch *budding*), unter Mitnahme eines Teils der wirtseigenen Zellmembran, zur Freisetzung neuer Virionen führt (Abbildung 10).^[61] Der damit verbundene massive Verlust an Zellmembran und die eintretende Immunantwort führen zu einem schnellen Zelltod, mit dem ein hoher Verlust an CD4-T-Zellen verbunden ist. Dieser kann lediglich anfangs durch verstärkte Zellproliferation ausgeglichen werden.^[120]

Innerhalb von zwei bis drei Wochen löst die beschriebene Immunantwort meist grippeähnliche Symptome aus, welche allerdings aufgrund der unspezifischen Symptome meist unerkant bleibt. Die unmittelbar HIV-infizierten Patienten sind allerdings gerade in dieser Zeit, aufgrund einer hohen Viruslast, besonders ansteckend. Trotz Immunantwort und nachfolgender körpereigener Bekämpfung der HIV-infizierten Zellen kommt es durch nicht integrierte virale DNA zu einer latenten Infektion. Die infizierten Zellen können aufgrund von fehlenden viralen Antigenen auf der Zelloberfläche nicht vom Immunsystem erkannt und bekämpft werden. Daher schreitet die Infektion infolgedessen schleichend voran, wobei es erst durch einen externen Faktor zu einem erneuten Einbau der viralen DNA kommt. Dies geschieht meist in kurzen Phasen, wenn es zum Beispiel durch andere Infektionen zur Transkription von viraler DNA kommt und neue Virionen gebildet werden. Der fortschreitende Verlust von CD4-T-Zellen führt zu einer stetigen Schwächung des Immunsystems und verursacht den Ausbruch opportunistischer Infektionen. Ab diesem Zeitpunkt, der bei unbehandelten Personen durchschnittlich 8 Jahre dauert, wird allgemein von AIDS gesprochen. Allerdings kann es auch deutlich länger dauern, bis es zu einem Ausbruch der Krankheit kommt.^[108,120]

1.4.2 Antiretrovirale Therapie

Bei der Behandlung von HIV-infizierten Personen kommt die antiretrovirale Therapie (ART) zum Einsatz, welche aufgrund des Einbaus von viraler DNA in das Wirtsgenom während der Infektion ein Leben lang fortgesetzt werden muss. Ziel ist es, die Viruslast so niedrig wie möglich zu halten und so einen fortschreitenden Verlust an CD4-T-Helferzellen zu verhindern. Eine finale Heilung durch die vollständige Eliminierung des Virus aus dem Körper ist bis zum heutigen Tage nicht möglich. Allerdings ist es bei regelmäßiger und korrekter Medikamenteneinnahme möglich das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen und sogar rückgängig zu machen. Bei einer großen Mehrheit der Patienten kann die Anzahl der CD4-T-Zellen vollständig wiederhergestellt und somit eine Ausbildung von AIDS unterdrückt werden. Im Zuge dessen kommt es zu einer erheblichen Steigerung der Lebensdauer und Lebensqualität und in vielen Fällen wird außerdem die Gefahr einer weiteren Übertragung stark gemindert, da die Viruslast nicht mehr für eine Infektion anderer Personen ausreicht.^[108,120,121]

Moderne Therapien, welche immer eine Kombination verschiedener Wirkstoffe beinhalten, ermöglichen eine Reduktion der Viruslast um mehrere Größenordnungen innerhalb weniger Wochen. Um eine Resistenzbildung zu unterdrücken, werden in der Kombinationstherapie nicht nur verschiedene Wirkstoffe, sondern auch verschiedene Wirkstoffklassen eingesetzt, die alle an verschiedenen Schlüsselstellen der Virusreplikation eingreifen und diese hemmen. Hierbei werden vier große Klassen unterschieden.^[108,120,121] Die erste Klasse bilden die Entry-Inhibitoren, die den Eintritt der Viren in die Wirtszelle verhindern. Sie blockieren entweder die Adsorption des viralen Glykoproteins gp120 an den CD4-Rezeptor (Attachment-Inhibitor) oder einen Korezeptor (Korezeptor-Antagonist), wobei der Wirkstoff Fostemsavir (**50**) einen wichtigen Entry-Inhibitor darstellt (Abbildung 11).^[122] Des Weiteren kann auch die direkte Verschmelzung der äußeren Virusmembran mit der Zellmembran der Wirtszelle (Fusions-Inhibitor) inhibiert werden.^[123,124]

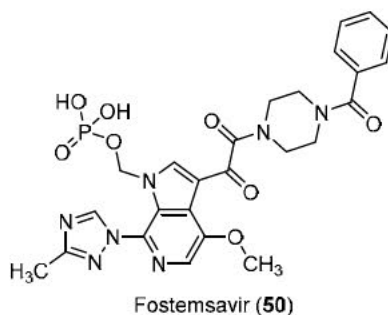


Abbildung 11: Struktur von dem Entry-Inhibitor Fostemsavir (**50**).

Die zweite Klasse stellen die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), eine der ältesten Medikamentenklassen gegen HIV, und die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) dar. Emtricitabin (FTC, **51**) und Tenofovir (TNF, **52**) gehören dabei zur Klasse der NRTIs während Rilpivirin (RPV, **53**) sowie Doravirin (DOR, **54**) zur Klasse der NNRTIs gehören (Abbildung 12).

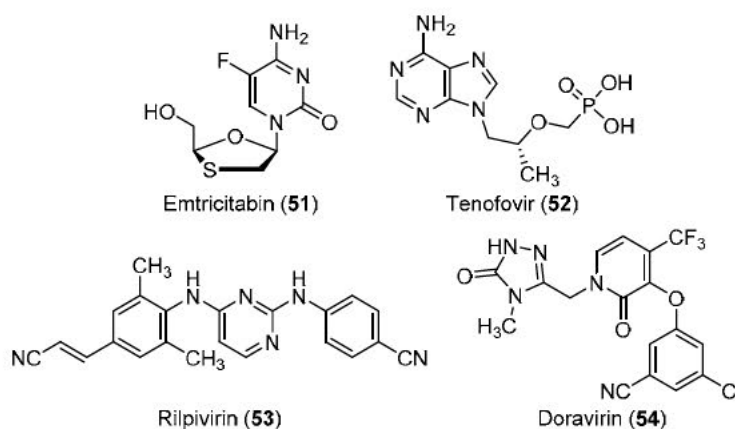


Abbildung 12: Strukturen der NRT-Inhibitoren Emtricitabin (FTC, **51**) und Tenofovir (TNF, **52**) und der NNRT-Inhibitoren Rilpivirin (RPV, **53**) sowie Doravirin (DOR, **54**).

Der Angriffspunkt beider Inhibitoren-Klassen ist das virale Enzym Reverse Transkriptase, wobei sie die Transkription viraler RNA in DNA blockieren. NRTIs konkurrieren direkt mit natürlichen Nucleosiden und werden als Nucleosidanaloga direkt in den DNA-Strang eingebaut, wobei es aber durch ein Fehlen der 3'-Hydroxygruppe in der Pseudo-Zuckerstruktur zum Kettenabbruch kommt. Im Gegensatz dazu binden NNRTIs zwar direkt an das Enzym, allerdings nicht kompetitiv an das aktive Zentrum der Reversen Transkriptase. Die Bindung führt zu einer Änderung der Enzymstruktur, was die Transkription stoppt oder deutlich verlangsamt und es somit zur Hemmung der Virusreplikation kommt.^[108,120,125]

Die dritte Klasse sind die Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI). Diese inhibieren das Enzym Integrase, welches für die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom verantwortlich ist, indem sie direkt mit der viralen DNA um das aktive Zentrum konkurrieren. INSTIs bestehen aus einem zentralen Pharmakophor, das eine chelatisierende Struktureinheit enthält, die eine Koordination an die zwei katalytischen Magnesiumionen im aktiven Zentrum des Enzyms ermöglicht. Neben diesem polaren Molekülteil ist auch ein durch eine flexible Brücke verknüpfter hydrophober Rest im Molekül enthalten, der mit den Basen der viralen DNA wechselwirken kann (Abbildung 13). Durch diese doppelte Wechselwirkung wird das aktive Zentrum dauerhaft blockiert und die gezielte Hemmung des Strangtransfers ermöglicht.^[126,127]

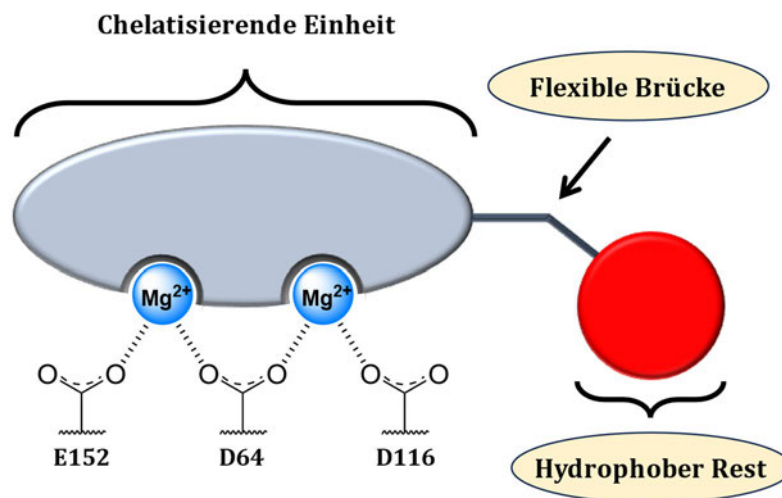


Abbildung 13: Wirkweise eines Integrase-Strangtransfer-Inhibitors, in Anlehnung an die Literatur erstellt.^[127]

Diese Medikamentenklasse stellt jedoch eine noch sehr junge Klasse der HIV-Inhibitoren dar. Mit Raltegravir (RAL, **58**) wurde erstmals ein Vertreter dieser Inhibitor-Klasse im Jahr 2007 zugelassen. Aufgrund einer sehr niedrigen Resistenzbarriere wurde die erste Wirkstoffgeneration darum schnell von den INSTIs der zweiten Generation wie Cabotegravir (CAB, **55**), Dolutegravir (DTG, **56**) und Bictegravir (BIC, **57**) abgelöst (Abbildung 14).^[120,125,128]

Die vierte und letzte Klasse stellen die Protease-Inhibitoren dar. Diese hemmen die virale HIV-Protease, eine Aspartat-Protease, indem sie die Bindungsstelle im aktiven Zentrum besetzen.

Aufgrund ihrer benötigten Wechselwirkung mit dem aktiven Zentrum sind die allermeisten Protease-Inhibitoren Peptidomimetika und besitzen eine peptidähnliche Struktur.

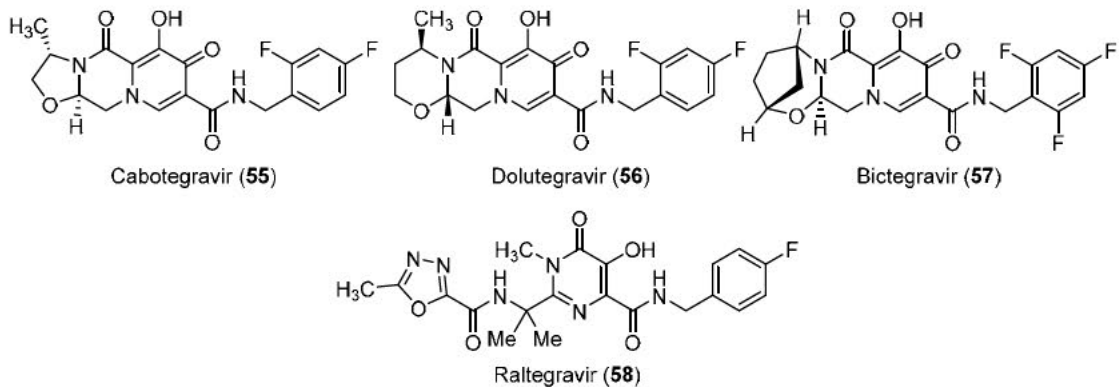


Abbildung 14: Strukturen der INSTIs Cabotegravir (55), Dolutegravir (56), Bicitegravir (57) und Raltegravir (58).

Durch Inhibierung der HIV-Protease kommt die posttranslationale Modifikation der viralen Präproteine zum Erliegen und es entstehen lediglich nichtinfektiöse Viruspartikel. Mit Saquinavir (59) wurde im Jahr 1995 der erste Vertreter dieser Inhibitorenklasse zugelassen (Abbildung 15). Da die erste Wirkstoffgeneration jedoch eine geringe Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit aufwies, wurde im Jahr 2000 mit Lopinavir (60) der erste Vertreter der zweiten Generation zugelassen. Der neueste Wirkstoff der Protease-Inhibitoren ist das 2006 zugelassene Darunavir (61), welches sich besonders durch seine Wirkung gegen bereits resistente HI-1-Viren und eine hohe Resistenzbarriere auszeichnet.^[94,124]

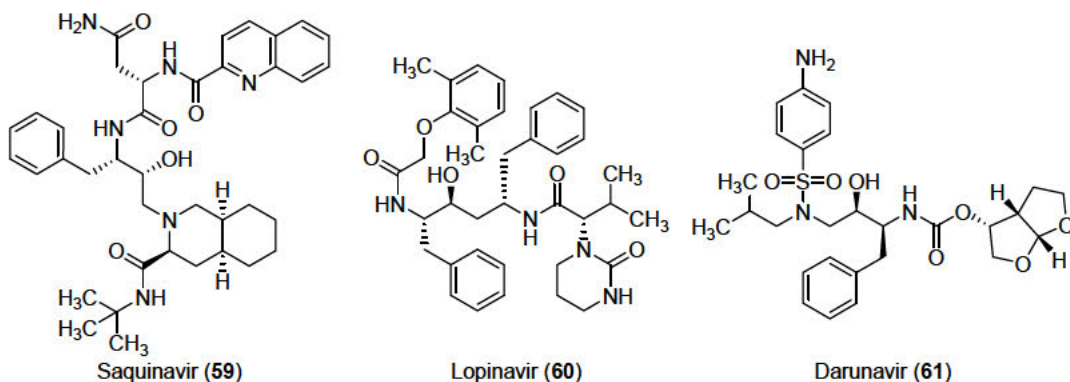


Abbildung 15: Strukturen der HIV-Protease-Inhibitoren Saquinavir (59), Lopinavir (60) und Darunavir (61).

Bei der antiretroviralen Therapie werden gewöhnlich zwei bis vier verschiedene antivirale Wirkstoffe eingesetzt, um die Entwicklung von Resistenzen zu unterdrücken. Die Behandlung mit lediglich einem Wirkstoff führt zu einer raschen Resistenzentwicklung durch mangelnde Fehlerkorrektur des viralen Enzyms Reverse Transkriptase. Durch die Anwendung der antiretroviralen Therapie kann demnach die Lebensqualität der Patienten erheblich gesteigert und in vielen Fällen sogar die Infektionsgefahr aufgrund der verringerten Viruslast stark gemindert werden.^[120,124,125]

1.4.3 Cabotegravir

Cabotegravir (55), vertrieben unter den Handelsnamen ████████ und ████████, ist ein wichtiger Vertreter der HIV-Integrase-Inhibitoren und gehört zur zweiten Generation der INSTIs.^[65] Es wurde erstmals 2006 von *Shionogi & Co., Ltd.* mit anderen neuartigen polycyclischen Carbamoylpyridon-Derivaten beschrieben und ist strukturell eng mit dem schon länger bekannten und verwendeten Wirkstoff Dolutegravir (56), und Bictegravir (57), dem neuesten Vertreter dieser Wirkstoffklasse, verwandt.^[129]

Cabotegravir (55) kann sowohl zur direkten Behandlung einer HIV-Infektion in Form einer Kombinationstherapie, als auch im Rahmen einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) zum Einsatz kommen. In Kombinationstherapien kommt Cabotegravir (55) hauptsächlich in Verbindung mit Rilpivirin (53), einem NNRTI der zweiten Generation, zum Einsatz.^[126] Diese Kombination zeichnet sich durch eine sehr lange Halbwertszeit im Körper von bis zu 40 Stunden^[126] aus und stellt eine vollständige Therapie gegen eine HIV-1 Infektion dar, was eine Einnahme weiterer Medikamente überflüssig macht. Diese Kombinationstherapie wurde 2020 erstmals von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die medizinische Nutzung in der Europäischen Union und wenig später durch die *U.S. Food and Drug Administration* im Jahr 2021 zugelassen.^[127,130]

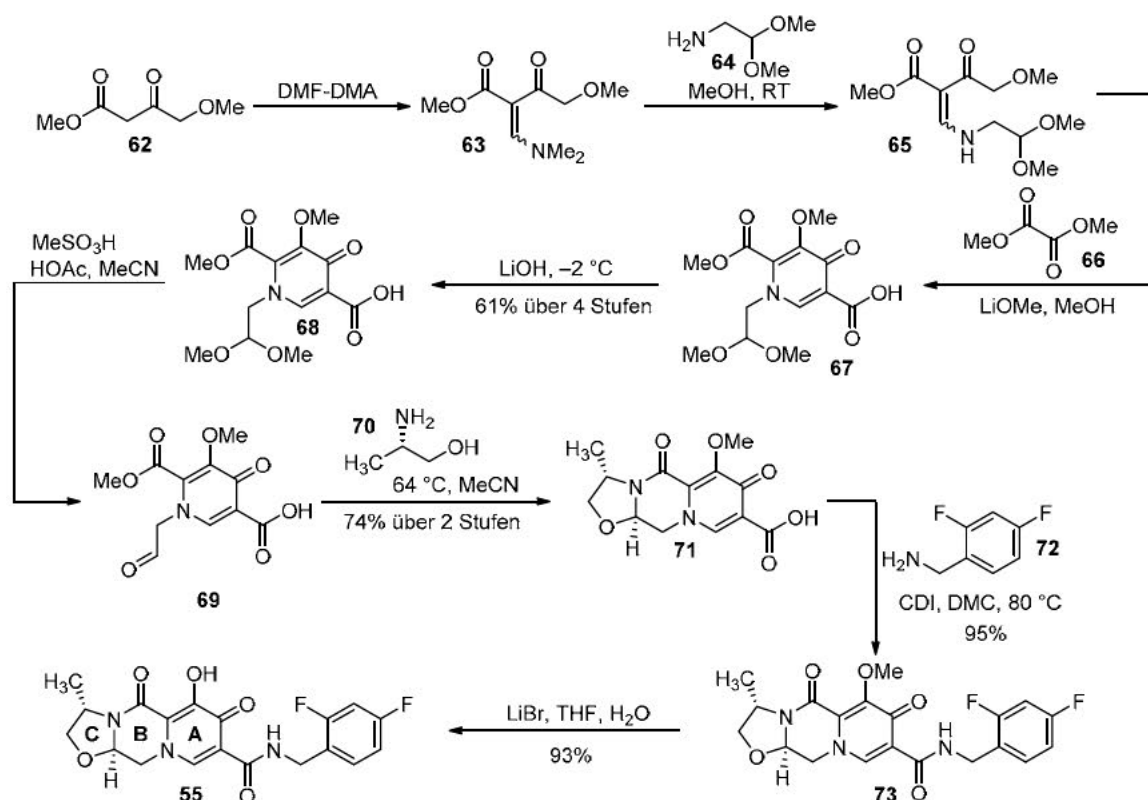
Als Präexpositionsprophylaxe kommt Cabotegravir (55) unter dem Handelsnamen ████████ zum Einsatz und ist der damals weit verbreiteten Verabreichung einer Kombination von FTC (51)/TNF (52), Handelsname ████████, deutlich überlegen. So konnte beispielsweise das Risiko einer HIV-Infektion um bis zu 90% verringert werden.^[131] Daher wurde Cabotegravir (55) zur Nutzung als Präexpositionsprophylaxe im Jahr 2021 erstmals von der FDA zugelassen und stellt heute einen von der WHO empfohlen Goldstandard hierfür dar.^[132,133]

Cabotegravir (55) ist von besonderem Interesse, da es sich aufgrund seiner Eigenschaften als erster Wirkstoff seiner Klasse sowohl für eine orale Anwendung in Tablettenform als auch für eine intramuskuläre Verabreichung mit langanhaltender Depotwirkung eignet. Während Cabotegravir (55) zur Anwendung als oral verfügbare Tablette immer in Form des Natriumsalzes Anwendung findet, wird bei parenteraler Applikation die freie Carbonsäure eingesetzt und zusammen mit Rilpivirin (53) in einer Nanopartikelsuspension injiziert. Durch die geringe Löslichkeit der beiden Wirkstoffe wird das Präparat langsam und kontrolliert in den Blutkreislauf freigesetzt, wodurch eine lange Wirkungsdauer von bis zu drei Monaten ermöglicht wird. In der aktuellen Anwendung ist jedoch eine ein- oder zweimonatliche Verabreichung per Depotspritze vorgesehen. Die parenterale Darreichungsform hat sich in verschiedenen Studien als ebenso wirksam erwiesen wie klassische Kombinationstherapien auf Tablettenbasis.^[126,134]

Somit stellt die intramuskuläre Verabreichung von CAB (55)/RPV (53) erstmals eine Therapiemöglichkeit für HIV-Infektionen in Aussicht, bei der eine effektive Virussuppression mit

lediglich einer ein- oder zweimonatlichen Spritze möglich ist. Diese Entwicklung und die damit verbundene seltenere Einnahme der Medikamente kann für viele Patienten eine enorme Steigerung der Lebensqualität bedeuten und fördert zudem eine regelmäßige und optimale Einnahme des Medikaments, was schließlich zu einer deutlichen Erhöhung der Adhärenz führen kann. Hierbei spielen sowohl ökonomische als auch soziale Faktoren eine große Rolle. Vor allem die übliche, tägliche Einnahme der HIV-Medikation stellt viele Patienten vor große Probleme und kann zu einer sozialen Ausgrenzung führen. Auch die ordnungsgemäße Lagerung der Medikamente, welche normalerweise durchgehend gekühlt werden müssen, können gerade in einkommensschwachen Ländern ein Problem sein.^[126,135]

Erste Synthesen zu Cabotegravir (**55**) wurden bereits 2006 von *Shionogi & Co., Ltd.* beschrieben, diese konnten jedoch durch aufwendige Synthese- und Reinigungsschritte keinen Einzug in den industriellen Gebrauch halten. Später wurde von *ViiV Healthcare* eine verbesserte Synthese beschrieben, die 2015 von Wang *et al.* in Zusammenarbeit mit *GlaxoSmithKline* (GSK) erneut leicht modifiziert wurde (Schema 5).^[136] Sie zeichnete sich durch eine hohe Ausbeute und Skalierbarkeit aus und benötigte keine chromatographischen Reinigungsschritte.

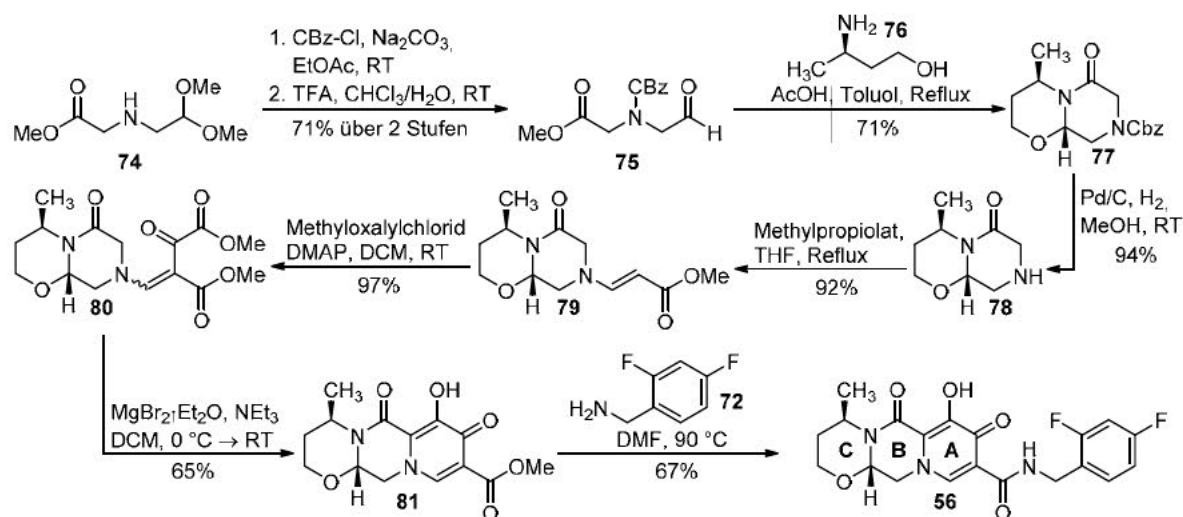


Schema 5: Synthese von Cabotegravir (**55**) nach Wang *et al.*^[136]

Ausgehend von Methyl-4-methoxy-3-oxobutanoat (**62**) wurde in einer vierstufigen Ein-Topf Reaktion Pyridon **68** gebildet, welches in vielen Wirkstoffsynthesen ein Schlüsselintermediat darstellt. Im ersten Schritt wurde der Ester **62** unter Einsatz von DMF-DMA zunächst in das vinyloge Dimethylamid **63** überführt, welches nach destillativem Entfernen von überschüssigem DMF-DMA durch Reaktion mit Aminoacetaldehyd-Dimethylacetal (**64**) direkt zum vinylogen

Amid **65** weiter umgesetzt wurde. Im nächsten Schritt wurde unter Zugabe von Dimethyloxalat (**66**) und Lithiummethanolat der Pyridonring aufgebaut und anschließend durch selektive Hydrolyse unter Verwendung von Lithiumhydroxid Pyridonsäure **68** in 61% Ausbeute über vier Stufen erhalten. Da eine wässrige Hydrolyse des Acetals auch zur Verseifung des Methylesters führte, wurde eine wasserfreie Hydrolyse unter Verwendung von Methansulfonsäure in Essigsäure gewählt und der so gebildete Aldehyd **69** direkt ohne weitere Reinigung mit (*S*)-Alaniol (**70**) umgesetzt, um so die letzten beiden Ringe aufzubauen und Carbonsäure **71** zu erhalten. Nachfolgende CDI vermittelte Amidkupplung mit 2,4-Difluorobenzylamin (**72**) und anschließende Deblockierung des Alkohols führten zu Cabotegravir (**55**) in elf linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 39%.

Der bisherige Fokus der verschiedenen Synthesen von Cabotegravir (**55**) lag auf der Optimierung der ursprünglichen Synthese von Wang *et al.*^[137], vor allem auf der Synthese des Schlüsselintermediats **68**. So verfolgten nahezu alle Synthesen den gleichen Aufbau der drei Ringe von A über B zu C. Lediglich in der Patentschrift von Jee *et al.*^[138] wurde eine andere Synthesestrategie zum strukturverwandten Wirkstoff Dolutegravir (**56**) verfolgt (Schema 6). Ausgehend von *N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-glycinethylester (**74**) wurde zunächst die Aminogruppe blockiert und anschließend die Acetalgruppe sauer gespalten, um Baustein **75** zu erhalten. Im nächsten Schritt wurden beide Ringe (B und C) in einer intramolekularen Transacetalisierung geschlossen, durch hydrogenolytische Deblockierung das Amin **78** freigesetzt und dieses anschließend mit Methyloxalylchlorid zu Baustein **80** umgesetzt. Nach stereoselektivem Ringschluss unter Verwendung von Magnesiumbromid-Ethyletherat und anschließender Aminolyse des Esters **81** wurde Dolutegravir (**56**) in einer Gesamtausbeute von 18% über acht lineare Stufen erhalten.



Schema 6: Synthese von Dolutegravir (**56**) nach Jee *et al.*^[138]

Diese Synthesestrategie mit einer geänderten Reihenfolge des Ringaufbaus, sowie die Preisreduktion des chiralen Ausgangsstoffs **70** schaffen Raum für neue, optimierte Syntheseoptionen zu Cabotegravir (**55**) und weiteren Carbamoylpyridonen.

1.5 COVID-19

Der plötzliche und massive Ausbruch der Coronavirus-Pandemie (SARS-CoV-2) im Jahr 2020 führte weltweit zu großen wirtschaftlichen, sozialen und vor allem medizinischen Engpässen und Problemen. Da zunächst weder geeignete Impfungen noch Medikamente gegen das neuartige Coronavirus und die dadurch ausgelöste Krankheit COVID-19 vorhanden waren, wurden multinationale Anstrengungen notwendig, um schnellstmöglich antivirale Wirkstoffe gegen dieses spezielle Virus zu finden, oder zumindest die auftretenden Symptome von COVID-19 zu lindern. Der gewählte Ausgangspunkt für die Wirkstoffsuche war das Screening von bereits bekannten antiviralen Wirkstoffen, insbesondere jener Wirkstoffe, welche bereits gegen andere Coronavirus-Stämme eine Wirksamkeit zeigten. Hierbei war vor allem Remdesivir (**82**), ein Nucleosidanalogon, von großem Interesse, da in ersten Studien eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts von COVID-19 Patienten beobachtet wurde (Abbildung 16).^[139]

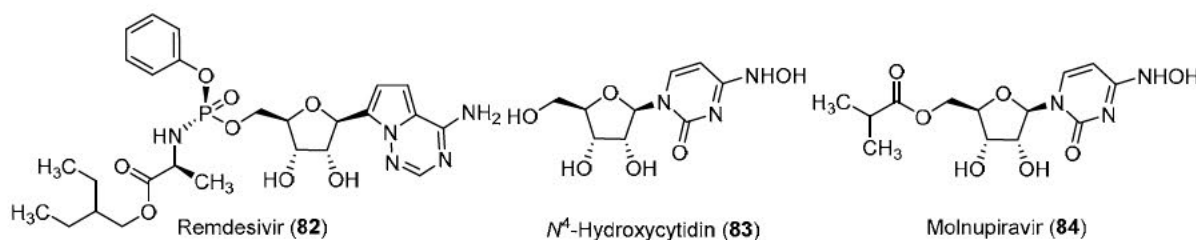


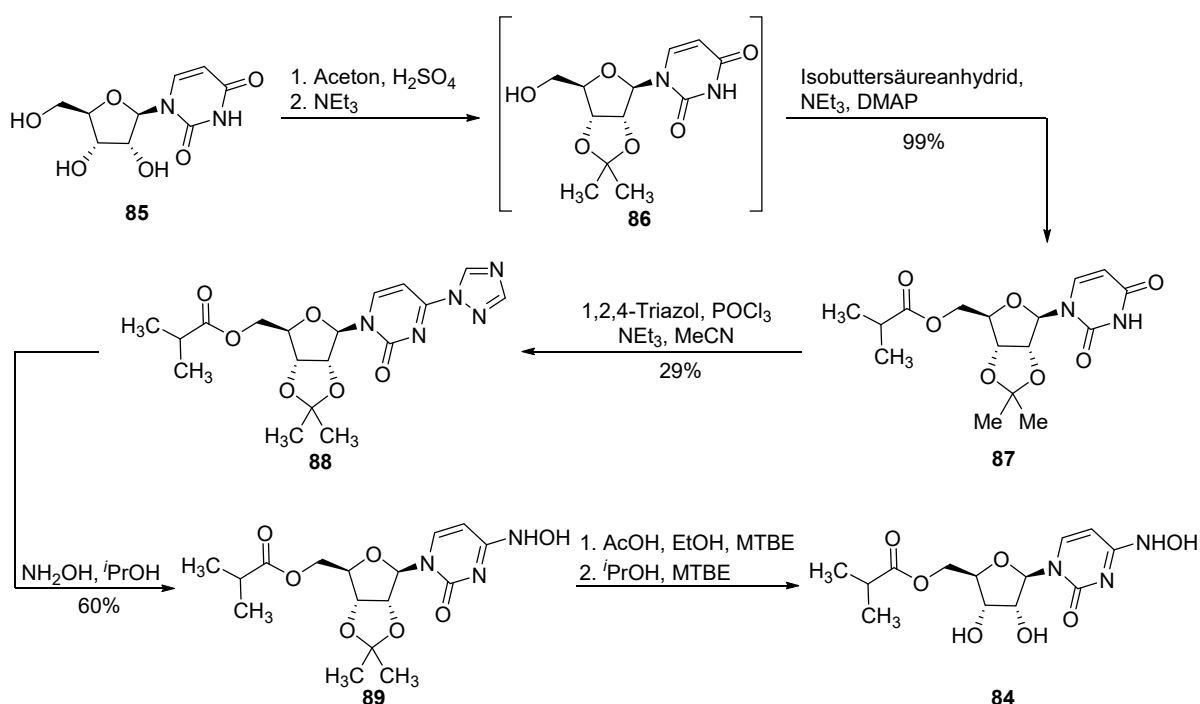
Abbildung 16: Struktur der antiviralen Wirkstoffe Remdesivir (**82**), *N*⁴-Hydroxycytidin (**83**) und Molnupiravir (**84**).

1.5.1 Molnupiravir

Ein weiterer interessanter Wirkstoffkandidat, der in Folge der Screenings gefunden wurde, war *N*⁴-Hydroxycytidin (**83**), welches synthetisch leicht aus Cytidin und Hydroxylamin zugänglich ist.^[140-142] Es zeichnet sich durch eine breite antivirale Aktivität aus,^[142,143] wobei der Mechanismus der antiviralen Wirkung vermutlich auf die Einführung von akkumulierten Mutationen im viralen Genom zurückzuführen ist, welche eine geringere Infektiosität des Virus bedingen.^[143,144] Da *N*⁴-Hydroxycytidin (**83**) jedoch in Tierversuchen an Primaten lediglich eine geringe Bioverfügbarkeit aufwies, wurde nach einer geeigneten Derivatisierungsmöglichkeit zu einem besser verfügbaren *prodrug* gesucht.^[144] Hierfür wurde das Isopropylester-Derivat (**84**, EIDD-2801, Molnupiravir) ausgewählt, welches eine gute orale Bioverfügbarkeit besitzt.^[145,146]

Im Jahr 2020 deuteten erste Studienergebnisse von Sheahan & Sims *et al.* darauf hin, dass Molnupiravir (**84**) die Replikation von SARS-CoV-2 hemmen und damit den Infektionsverlauf positiv beeinflussen kann.^[147] Es stellt somit eine wichtige Ergänzung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten gegen COVID-19 dar, vor allem aufgrund seiner im Vergleich zu Remdesivir (**82**) strukturellen Simplizität (vgl. Abbildung 16). Darüber hinaus ist es aus leicht zugänglichen Edukten mit vergleichsweise einfachen Syntheseoperationen herzustellen.^[144,148] In Mausmodellen zeigte der Wirkstoff sogar eine erhöhte Wirksamkeit gegen Remdesivir-resistente Virusvarianten. In Phase-I-Studien erwies sich der Wirkstoff als gut verträglich, was den Weg für weitere klinische Studien ebnete.^[144]

Die erste in der Literatur beschriebene Synthese zu Molnupiravir (**84**) stammt aus einem Patentantrag von Forschern der *Emory University* aus dem Jahr 2019 (Schema 7).^[149] Die Synthese beginnt mit einer säurekatalysierten Blockierung der *cis*-Hydroxygruppen von Uridin (**85**), indem diese unter Verwendung von Aceton als Acetonid geschützt werden. Durch Zugabe von Triethylamin wurde im Anschluss die primäre Hydroxygruppe mit Isobuttersäureanhydrid in nahezu quantitativer Ausbeute acyliert. Danach wurde die Carbonylgruppe in 4-Position des Uracilrings mit Phosphoroxchlorid durch Desoxychlorierung für den nächsten Syntheseschritt aktiviert und direkt mit 1,2,4-Triazol weiter umgesetzt. Die Triazolgruppe wurde durch Hydroxylamin substituiert und nach Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppe und Kristallisation aus 2-Propanol/MTBE konnte Molnupiravir (**84**) gewonnen werden. Technisch konnte diese Synthese allerdings aufgrund mehrerer Schutzgruppenoperationen, schlechten Ausbeuten sowie der Notwendigkeit von chromatographischen Reinigungsschritten keine Anwendung finden, wodurch die Entwicklung neuer oder verbesserter Syntheserouten unabdingbar ist.



Schema 7: Synthese von Molnupiravir (**84**).^[149]

Aufgrund der kürzlichen Entdeckung dieses Wirkstoffs und der Tatsache, dass lediglich eine publizierte Synthesesequenz für diesen wichtigen Wirkstoff existierte, eröffneten sich große Möglichkeiten zur weiteren Syntheseoptimierung. Fortschritte dieser Art konnten im weiteren Verlauf der Pandemie die weitere klinische Forschung sowie einen weltweiten Zugang für Molnupiravir (**84**) möglich machen.

Im Zuge dieser Arbeit wurde bereits eine Vereinbarung zwischen *Ridgeback Biotherapeutics* und *Merck Sharp & Dohme* (MSD) zur weiteren Entwicklung dieses Medikaments getroffen und kurz danach der Wirkstoff von MSD lizenziert. Am 22. Dezember 2021 erteilte die FDA schließlich eine Notfallzulassung von Molnupiravir (**84**).^[148,150]

1.6 Cannabinoide

Schon seit Jahrtausenden wird Hanf (*Cannabis sativa*), auch Cannabis genannt, von verschiedensten Kulturkreisen auf der ganzen Welt für unterschiedliche Zwecke genutzt und angebaut. So wurden die Inhaltsstoffe der Blätter und Blüten unter anderem als Antiphlogistikum oder Analgetikum in der traditionellen Medizin eingesetzt. Daneben war schon früh die psychoaktive Wirkung von Cannabis bekannt und es gilt infolgedessen als eine der ältesten Drogen der Menschheitsgeschichte, die seit über 5000 Jahren als Suchtmittel missbraucht wird. Neben der medizinischen Anwendung oder dem Einsatz als Rauschmittel werden die Fasern der Cannabispflanze, in diesem Zusammenhang als Hanf bezeichnet, in der Bauindustrie oder bei der Herstellung von Papier, Textilien und Seilen genutzt.^[135,151,152]

Aufgrund der langen Tradition seiner medizinischen Anwendung war Cannabis Ende des 19. Jahrhunderts für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse. Hierbei wurden mehrere Cannabis-basierte Medikamente entwickelt. So wurde Cannabis unter anderem von der Firma Merck als Sedativum, Hypnotikum, Analgetikum und zur Anregung des Appetits und der Verdauung vermarktet.^[135,151,152] In dieser Zeit kam es zudem erstmals zur chemischen Erforschung der Inhaltsstoffe von Cannabis, wobei die medizinisch relevanten Wirkstoffe besonderes Interesse erhielten. So wurde (-)- Δ^9 -*trans*-Tetrahydrocannabinol (**90**) (Abbildung 17), auch bekannt als THC, als einer der Hauptwirkstoffe erstmals von Mechoulam *et al.* im Jahr 1964 extrahiert und charakterisiert.^[153] Des Weiteren gelang dieser Arbeitsgruppe ein Jahr später die erste Totalsynthese von THC **90**.^[154] Bis heute wurden über 500 verschiedene Substanzen in Cannabis identifiziert, wovon die Gruppe der Cannabinoide 113 Substanzen darstellt.^[155]

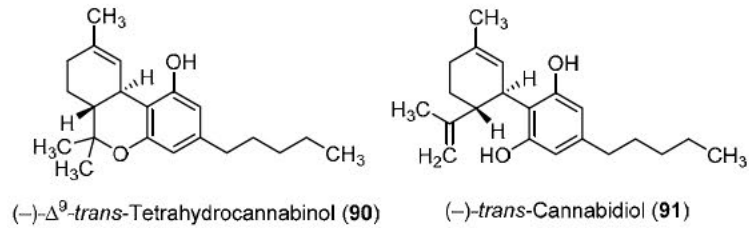


Abbildung 17: Strukturen von (-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol (**90**) und (-)-trans-Cannabidiol (**91**).

Neben THC **90** ist Cannabidiol (**91**, CBD) der zweite Hauptwirkstoff in Cannabis. Im Gegensatz zu THC **90** wird es hauptsächlich für die gewünschten positiven medizinischen Eigenschaften verantwortlich gemacht.^[156]

Die Wirkung dieser beiden Inhaltsstoffe, zusammen mit anderen enthaltenen Cannabinoiden, beruht auf der Wechselwirkung mit den beiden bisher bekannten Cannabinoid-Rezeptoren, welche erst Ende der 1980er Jahre entdeckt wurden.^[157] Neben den namensgebenden pflanzlichen Cannabinoiden (Phytocannabinoide) wurden, nach der Entdeckung der Cannabinoid-Rezeptoren, auch körpereigene Cannabinoide (Endocannabinoide) entdeckt und zusammen mit den Rezeptoren intensiv erforscht. Die beiden Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂ sind dabei Teil des Nervensystems und gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR).^[158,159] Obwohl bisher lediglich zwei Cannabinoid-Rezeptoren zweifelsfrei zugeordnet werden konnten, wird die Existenz weiterer Cannabinoid-Rezeptoren aber seit langem diskutiert und so wurden nach intensiven Forschungsbemühungen weitere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren identifiziert, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit Teil des Endocannabinoid-Systems sind.^[160-162]

Die Klasse der CB₁-Rezeptoren ist dabei hauptsächlich im zentralen Nervensystem zu finden und stellt einen der am häufigsten exprimierten GPC-Rezeptoren im Gehirn dar. Zusätzlich treten CB₁-Rezeptoren auch im peripheren Nervensystem auf. Im Gegensatz dazu sind CB₂-Rezeptoren meistens in verschiedenen Zellen des Immunsystems sowie in Lymphozyten des Zentralnervensystems anzutreffen.^[159,162]

Aufgrund ihrer Verteilung und Häufigkeit können die Cannabinoid-Rezeptoren verschiedenste physiologische Funktionen beeinflussen und steuern. Der CB₁-Rezeptor dient als Neuronen-Modulator und hemmt durch Öffnen und Schließen verschiedener Ionenkanäle die Freisetzung von Neurotransmittern (vor allem Glutamat und γ -Aminobuttersäure (GABA)). Seine Funktion an GABA- und glutamatergen-Neuronen wurde in den vergangenen Jahren besonders intensiv erforscht, wobei unterschiedlichste Wirkungen beobachtet wurden. So kann das Hunger- und Schmerzempfinden beeinflusst oder das Herz-Kreislaufsystem, verschiedene Stressfaktoren und die Körpertemperatur reguliert werden. Die psychotrope Wirkung von Cannabinoiden beruht jedoch lediglich auf der Aktivierung der CB₁-Rezeptoren und zeigt keinerlei Abhängigkeit von einer Modulation am CB₂-Rezeptor, obwohl psychoaktive Cannabinoide bis auf wenige Ausnahmen meist unselektiv beide Rezeptoren aktivieren. Während die vom CB₁-Rezeptor

vermittelten Effekte, vor allem solche die im zentralen Nervensystem stattfinden, gründlich untersucht wurden, sind die durch den CB₂-Rezeptor vermittelten Wirkungen bisher nur unzureichend erforscht, was auch durch die Komplexität der Signalwege zu begründen ist. Fest steht jedoch, dass CB₂-Rezeptoren eine große Rolle im Immunsystem spielen und sowohl bei schmerzstillenden als auch entzündungshemmenden Prozessen beteiligt sind.^[158,159,162]

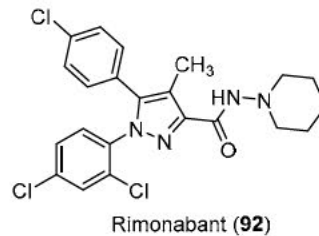


Abbildung 18: Struktur von Rimonabant (**92**).

Dies hat zur Folge, dass für die therapeutische Nutzung von Cannabinoiden als Medikation vor allem CB₂-selektive Agonisten von Interesse sind, da diese keine oder nur geringe psychoaktive Wirkungen neben den gewünschten positiven Wirkeffekten aufweisen. Auch CB₁-Antagonisten, die die Wirkung endogener Cannabinoide aufheben, sind von therapeutischem Interesse. Zur Behandlung von Adipositas und Nikotinsucht wurde mit Rimonabant (**92**) erstmals ein CB₁-Rezeptor-Antagonist genutzt und unter dem Markennamen ██████████ (Sanofi-Aventis) in der EU vertrieben (Abbildung 18).^[163] Nach einer erneuten Risikobewertung wurde, aufgrund eines nun schlechteren Nutzen-Risiko-Verhältnisses, das Medikament vom Markt genommen.^[164,165]

1.6.1 Synthetische Cannabinoide

Da das Interesse an Cannabinoiden bei pharmazeutischen Firmen und Forschungseinrichtungen nach wie vor ungebrochen ist, wurden noch vor der Entdeckung des Endocannabinoid-Systems die ersten synthetischen Cannabinoide entwickelt. Ziel war es, die vielfältigen physiologischen Effekte der Substanzklasse zu nutzen und die Abhängigkeit von der oft unselektiven Wirkung von cannabisbasierten Produkten zu umgehen. Vor allem der Pharmakonzern *Pfizer* entwickelte hierbei eine Vielzahl unterschiedlicher Cannabinoide zur Schmerzbehandlung von Krebspatienten. Allerdings wurden keine der entwickelten synthetischen Cannabinoide für eine medizinische Anwendung zugelassen, sondern fanden lediglich Anwendung als (illegale) Rauschmittel.^[166-169]

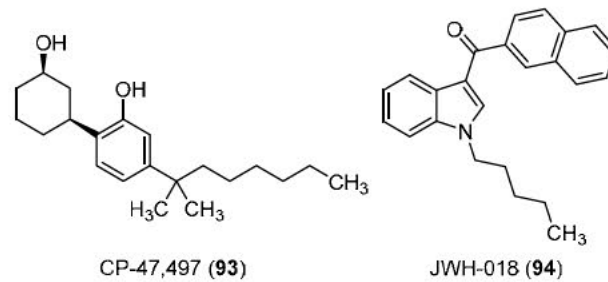


Abbildung 19: Die Strukturen von zwei synthetischen Cannabinoiden, CP-47,497 (93) und JWH-018 (94).

Durch ihre missbräuchliche Verwendung als Designerdrogen, häufig als Badezusätze oder Räuchermischungen verkauft, stellen synthetische Cannabinoide heute ein mahnendes Beispiel für den Missbrauch pharmazeutischer Wirkstoffe dar. Da sie bis zur vollständigen Charakterisierung und Aufnahme in die jeweiligen Betäubungsmittelgesetze legal sind, werden sie auch „legal highs“ genannt. Ein exzellentes Beispiel ist hierfür das Cannabinoid CP-47,497 (93) (Abbildung 19), welches in der ursprünglichen Entwicklung als Medikament eine starke analgetische Wirkung zeigte. Derivate dieser Substanz sind dabei zusammen mit dem Cannabinoid JWH-018 (94) Hauptkomponenten der Designerdroge Spice (Abbildung 20), welches eines der ersten und bekanntesten Produkte dieser Art war. Die ersten bekannten, als Drogen genutzten, synthetischen Cannabinoide wurden bereits 2006 in Europa beobachtet. Große Bekanntheit erlangte hier vor allem das zunächst hauptsächlich im Internet als Kräutermischung angebotene Spice. Nachdem in den Jahren 2006 bis 2008 lediglich wenige synthetische Cannabinoide als Designerdrogen auf dem Markt waren, stieg deren Verbreitung als Rauschmittel nach 2008 exponentiell an.



Abbildung 20: Darstellung verschiedener Cannabinoid-haltiger Produkte, mit Erlaubnis des BKAs verwendet.

Zudem kamen nun auch synthetische Cannabinoide auf den Markt, die nie für eine medizinische Anwendung vorgesehen waren, sondern lediglich dem Zweck dienten, bestehende Verbote im Sinne des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) zu umgehen. Die ersten Derivate waren dabei noch eng mit JWH-018 verwandt, welche allerdings schnell von neuen Molekülgruppen abgelöst wurden. So kamen ab 2013 vor allem von Indol und Indazol abgeleitete synthetische Cannabinoide auf den Markt.^[166,167,170] Dabei werden die psychoaktiven Substanzen in den meisten Fällen auf ein Trägermaterial aufgebracht, oft eine nicht wirksame Pflanzenmatrix, und diese anschließend als Räuchermischung oder Badezusatz verkauft (Abbildung 20). Hierbei wird auch der Anschein erweckt, die Wirkung beruhe auf natürlichen Pflanzeninhaltsstoffen. Der Verkauf dieser Produkte ist zunächst in Deutschland legal, da die Inhaltsstoffe in den meisten Fällen noch nicht vollständig charakterisiert und beschrieben sind und somit noch nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterstehen. Erst nach erfolgreicher Erfassung können die Substanzen verboten werden, was in den allermeisten Fällen jedoch einen langwierigen Prozess darstellt. Fatal hierbei ist, dass schon durch geringfügige Änderungen im Molekül ein Verbot wieder umgangen werden kann.^[166,170]

Zu diesem Zwecke kam es zu einem Gesetzesentwurf, der die Handhabung neuer psychoaktiver Substanzen vereinfachen sollte und zum 26. November 2016 trat das Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) in Kraft. Neben den synthetischen Cannabinoiden wurden auch Cathinone, Phenethylamine und später auch Benzodiazepine, Tryptamine sowie von *N*-(2-Aminocyclohexyl)amid abgeleitete Stoffe dem Gesetz unterstellt. Hiermit ist es zum ersten Mal möglich, größere Substanzfamilien zu verbieten und somit eine schnelle Umgehung der bestehenden Verbote zu verhindern.

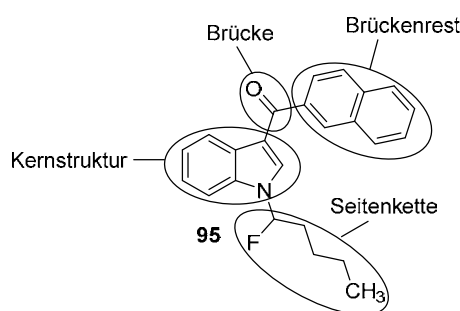


Abbildung 21: Struktureinheiten der in der NpSG definierten Cannabimimetika am Beispiel von 1-Fluor-JWH-018 (**95**), in Anlehnung an das NpSG erstellt.^[171]

Zur Vereinfachung und Strukturierung werden Cannabinoide in verschiedene Teilbereiche eingeteilt (Abbildung 21) und für jeden Teilbereich Struktur motive benannt und somit verboten.^[166,171] Für die Kernstruktur sind hierbei von Indol, Pyrazol oder 4-Chinolon abgeleitete Derivate und dadurch auch Substanzen mit Azaindol-, Carbazol- und Benzimidazol-Kernstrukturen erfasst.^[171,172]

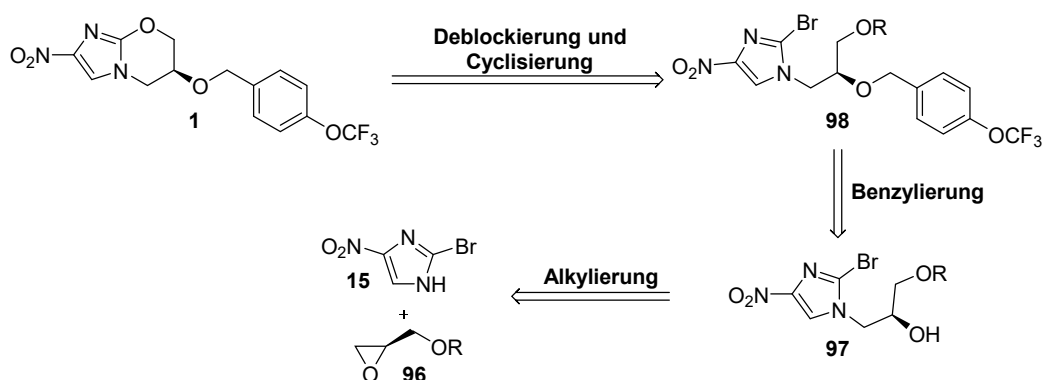
Allerdings kommt es trotz aller Vorkehrungen zur Synthese und zum Verkauf neuer synthetischer Cannabinoide, die das Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) umgehen. Daher ist es auch

weiterhin nötig, durch gezielte Synthesen Referenzmaterial bereitzustellen, die Erfassung neuer Substanzen zu ermöglichen und dadurch die Aktualisierung des NpSGs voranzutreiben.

2. Zielsetzung und Motivation

Ziel dieser Arbeit war die Synthese verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe gegen unterschiedliche Krankheitserreger in Zusammenarbeit mit dem *Medicines for All Institute*. Hierbei standen die industrielle Umsetzbarkeit und Anwendung im Vordergrund, weshalb hierzu kosteneffiziente sowie technisch umsetzbare Synthesen erforscht und optimiert wurden.

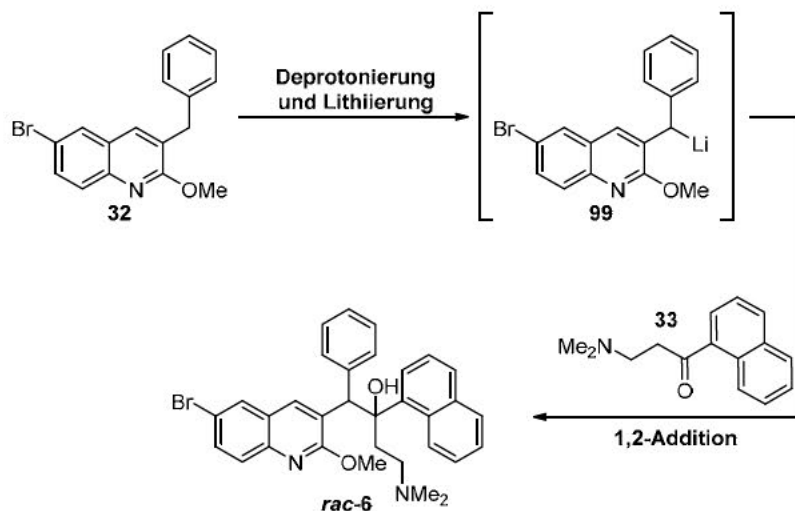
Die ersten zwei Projekte behandeln die Synthesen essenzieller Antituberkulotika. Das Erste stellt hierbei Pretomanid (**1**) dar, welches ausgehend von 2-Brom-nitroimidazol (**15**) synthetisiert werden sollte (Schema 8). Diese Vorgehensweise versprach mögliche Reinigungsschritte zu vermeiden, um die Synthesekosten zu verringern. Imidazol **15** sollte im ersten Schritt der Synthese mit synthetisch leicht zugänglichen, geschützten (*R*)-Glycidolen (**96**) unter Ringöffnung des Epoxids alkyliert und im Anschluss mit 1-(Brommethyl)-4-(trifluormethoxy)benzol (**13**) die sekundäre Hydroxygruppe benzyliert werden. Der letzte Schritt umfasste die Deblockierung der primären Hydroxygruppe und die nachfolgende basenkatalysierte, intramolekulare Cyclisierung zu Pretomanid (**1**).



Schema 8: Retrosyntheseschema zur Synthese von Pretomanid (**1**) unter Verwendung verschiedener Schutzgruppen.

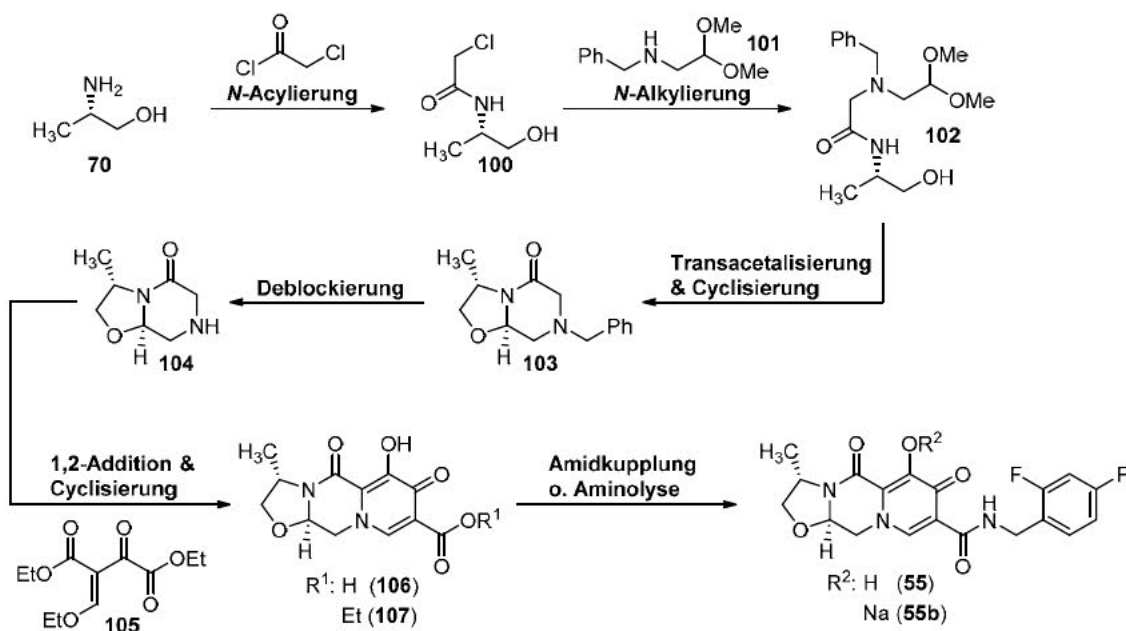
Den zweiten in dieser Arbeit behandelten Anti-Tuberkulose-Wirkstoff stellt Bedaquilin (**6**) dar. Hierbei sollte, statt der Entwicklung einer neuen Synthesestrategie, die industrielle Syntheseroute verbessert und bekannte Probleme bezüglich der Reproduzierbarkeit behoben werden. Ziel war es, den Reaktionsmechanismus genauer zu untersuchen, die Diastereoselektivität und die Ausbeute für das gewünschte Diastereomer *rac*-**6** zu erhöhen. Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus sollten verschiedene Quenchingexperimente vollzogen, auftretende Nebenprodukte isoliert sowie charakterisiert werden. Des Weiteren sollte die Verwendung verschiedener Amidbasen und Lösungsmittel getestet und deren Einfluss auf die Diastereoselektivität und Ausbeute untersucht werden. Die Synthese sollte ausgehend von 3-Benzyl-6-brom-2-methoxychinolin (**32**) erfolgen und nach Deprotonierung und Lithiierung in der benzyliischen Position unter Verwendung einer starken Amidbase, sollte die lithiumorganische Verbindung **99** mit 3-(Dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-on (**33**)

in einer 1,2-Addition umgesetzt werden (Schema 9). Nachfolgend stand die Entwicklung einer Kristallisationsmethode zur Trennung des Diastereomergemischs im Vordergrund, um das gewünschte Diastereomer *rac-6* zu isolieren.



Schema 9: Vorgeschlagene Synthese für das gewünschte Diastereomer (*rac-6*).

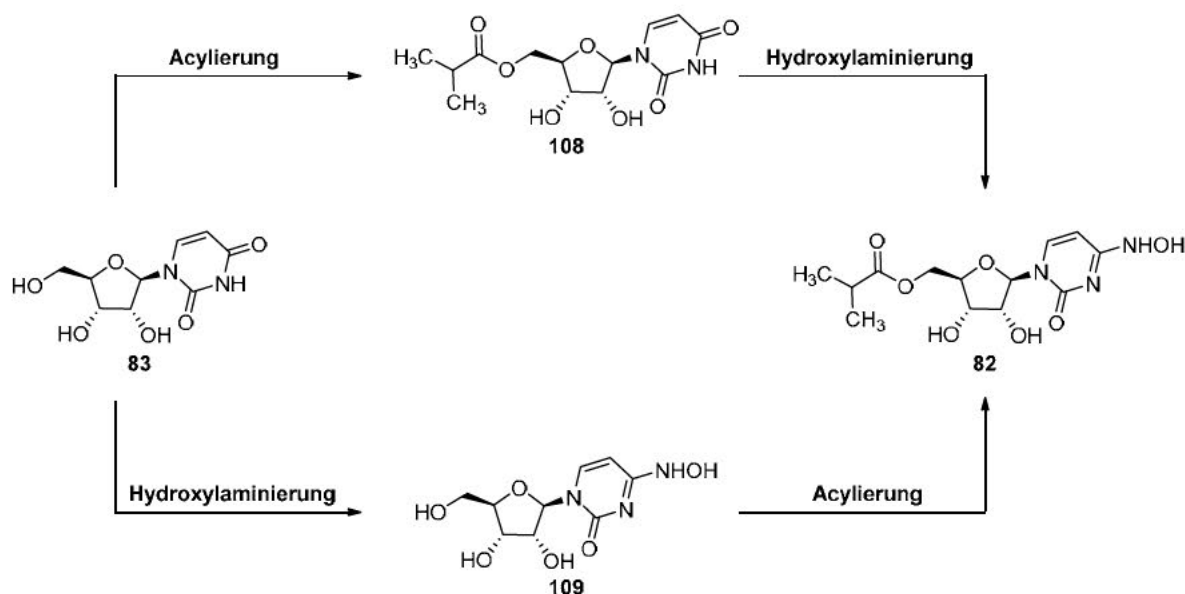
Im dritten Projekt wurde an der Entwicklung einer neuen und verbesserten Synthese für den HIV-Integrase-Inhibitor Cabotegravir (**55**) gearbeitet. Dabei standen Aspekte wie eine gute Skalierbarkeit, die Vermeidung chromatographischer Reinigungsschritte und die Möglichkeit zur späteren industriellen Anwendung im Fokus. Die Synthesesequenz sollte in Anlehnung an eine in der Arbeitsgruppe Opatz^[2] entwickelten Wirkstoffsynthese zu Dolutegravir (**56**) von kommerziell erhältlichem (*S*)-2-Aminopropan-1-ol (**70**) ausgehen (Schema 10).



Schema 10: Geplante Synthese von Cabotegravir (**55**) bzw. Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**).

Abweichend von den meisten bisher in der Literatur beschriebenen Syntheserouten war zuerst der Aufbau der Ringe B und C geplant. Im ersten Schritt der Synthese sollte Aminoalkohol **70** unter Verwendung von Chloracetylchlorid *N*-acyliert werden, um Baustein **100** zu erhalten, welcher danach weiter mit Acetal **101** umgesetzt werden sollte. Nach intramolekularer Transacetalisierung und gleichzeitigem doppeltem Ringschluss zu Amin **103** war eine Deblockierung der Aminofunktion zu Baustein **104** notwendig. Das freie Amin **70** sollte im Anschluss mit Enolether **105** in einer 1,2-Addition umgesetzt und basenkatalysiert zu den Pyridonen **106** oder **107** cyclisiert werden, um im letzten Schritt durch Aminolyse oder Amidkupplung Cabotegravir (**55**) bzw. das Natriumsalz **55b** zu erhalten.

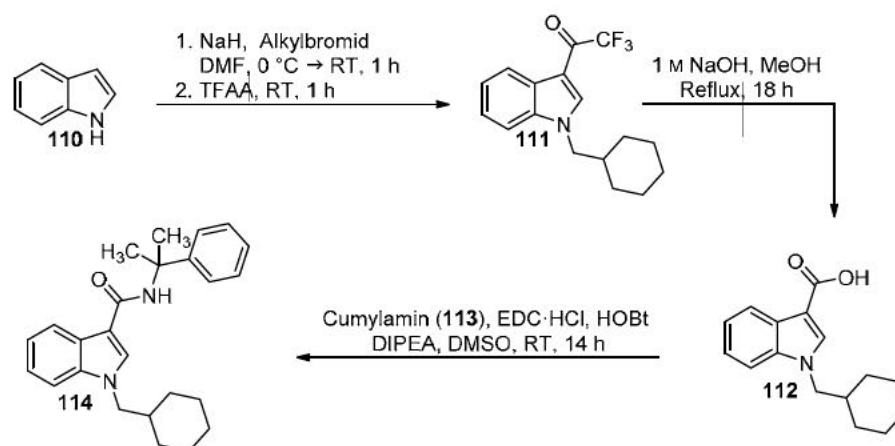
Das folgende Projekt befasste sich mit einem antiviralen Arzneistoff zur Behandlung von COVID-19, da der plötzliche und massive Ausbruch der Coronavirus-Pandemie (SARS-CoV-2) die weltweite Gesundheitsversorgung vor enorme Probleme stellte. Daher war eine Synthese von Molnupiravir (**84**) ausgehend von Uridin (**85**), ohne die Nutzung von Schutzgruppen, angestrebt (Schema 11). Im ersten Syntheseschritt wurde die selektive Acylierung der 3'-Hydroxygruppe sowohl unter chemischen Bedingungen als auch durch bioenzymatische Katalyse untersucht. Des Weiteren sollte die Hydroxylaminierung in 4-Position des Uracil-Rings und die Möglichkeit einer Variation der Reaktionsreihenfolge genauer betrachtet werden.



Schema 11: Geplante Synthese von Molnupiravir (**84**).

In Zusammenarbeit mit dem deutschen Bundeskriminalamt (BKA) und dem ADEBAR $plus$ -Projekt behandelte diese Arbeit die Synthese verschiedener Cannabinoide, welche analog zu einer Vorschrift von Longworth *et al.* erfolgte.^[173] Das Hauptaugenmerk sollte auf synthetischen Cannabinoiden mit einer Indol- oder von Indol-abgeleiteten Kernstruktur mit einer Carboxamid-Brücke ausgehend von Cumylamin (**113**) liegen (Schema 12). Ausgehend von Indol (**110**) sollte nach Deprotonierung des Indolstickstoffs eine aliphatische Seitenkette eingeführt werden. Im nächsten Schritt sollte eine Friedel-Crafts-Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid

durchgeführt werden, um so ein Trifluormethylketon analog zu Verbindung **111** zu erhalten. Nach Hydrolyse des Trifluormethylketons und Amidkupplung unter Steglich-Bedingungen sollten die gewünschten Cannabinoide erhalten werden.



Schema 12: Syntheseweg nach Longworth *et al.* am Beispiel von CUMYL-CHMICA **114**.^[173]

Die Synthese der Cannabinoide und die nachfolgende analytische Betrachtung dienten dazu, die Struktur der von den verschiedenen Behörden sichergestellten Cannabinoide aufzuklären und synthetisch zu bestätigen. Des Weiteren sollte im Rahmen dieser Arbeit Referenzmaterial für das Bundeskriminalamt, die verschiedenen Landeskriminalämter und andere Institutionen bereitgestellt werden. Unter anderem sollte die Potenz der Substanzen am humanen CB₁-Rezeptor bestimmt werden, damit diese, wenn nötig, in das Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) aufgenommen werden können. Außerdem sollten bisher unbekannte Cannabinoide synthetisiert werden, die nach analytischer Betrachtung und Bestimmung ihrer *in vitro*-Affinität und -Aktivität auf den humanen CB₁-Rezeptor, die Möglichkeit bieten, gegebenenfalls die zukünftigen Adaptionen neuartiger Cannabinoid-Derivate frühzeitig abschätzen zu können. Somit könnten diese eventuell schon gesetzlich erfasst werden, um ein in Verkehr bringen im Voraus zu unterbinden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese von Pretomanid

Publikation:

„Short and Efficient Synthesis of the Antituberculosis Agent Pretomanid from (R)-Glycidol“

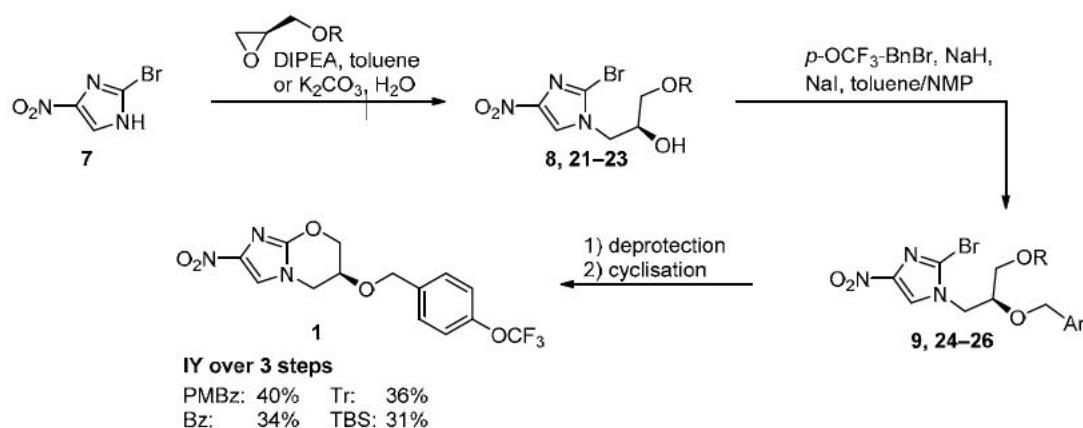
Tobias Lucas,⁺ Jule-Philipp Dietz,⁺ Flavio S. P. Cardoso, David R. Snead, Ryan Nelson, Kai O. Donsbach, B. Frank Gupton, Till Opatz*, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, 27 (9) 1641–1651.

Autorenbeiträge

Tobias Lucas:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Jule-Philipp Dietz:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Flavio S. P. Cardoso:	Synthesekonzeption, Beratung
David R. Snead:	Synthesekonzeption, Beratung
Ryan Nelson:	Synthesekonzeption, Beratung
Kai O. Donsbach:	Beratung, Manuskripterstellung
B. Frank Gupton:	Beratung
Till Opatz:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung

3.1.1 Zusammenfassung der Publikation zu Pretomanid

Pretomanid ist ein wichtiger Anti-Tuberkulose-Wirkstoff und wird dabei vor allem gegen multiresistente Tuberkulose eingesetzt. Außerdem ist Pretomanid Bestandteil der von der WHO empfohlenen Kombinationstherapie BPaL. Um die Effizienz der Herstellung von Pretomanid zu verbessern, wurde die Synthese ausgehend von (*R*)-Glycidol und 2-Brom-4-nitroimidazol, unter Verwendung verschiedener Schutzgruppen, mit dem Ziel untersucht, die Reinigung von Zwischenprodukten zu vermeiden, um folglich Produktverluste und Synthesekosten zu verringern. So wurde 2-Brom-4-nitroimidazol zunächst unter Verwendung geschützter (*R*)-Glycidole selektiv alkyliert und nach Benzylierung der sekundären Hydroxygruppe wurde in einem Ein-Topf-Verfahren zunächst die primäre Hydroxygruppe deblockiert und anschließend basenkatalysiert der Oxazinring geschlossen. Pretomanid wurde in einer finalen Ausbeute von 30–40% über drei Stufen und einer Reinheit von bis zu 99.7% erhalten.



Schema 13: Graphical Abstract der Publikation „Short and Efficient Synthesis of the Antituberculosis Agent Pretomanid from (*R*)-Glycidol“.[6]

Das Manuskript wurde von Tobias Lucas (80%), Jule-Philipp Dietz (8%), Kai O. Donsbach (2%) und Till Opatz (10%) verfasst.

Short and Efficient Synthesis of the Antituberculosis Agent Pretomanid from (*R*)-Glycidol

Tobias Lucas,[§] Jule-Philipp Dietz,[§] Flavio S. P. Cardoso, David R. Snead, Ryan C. Nelson, Kai O. Donsbach, B. Frank Gupton, and Till Opatz*

Cite This: *Org. Process Res. Dev.* 2023, 27, 1641–1651

Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: An efficient gram-scale synthesis of the antituberculosis agent pretomanid using straightforward chemistry, mild reaction conditions, and readily available starting materials is reported. Four different protecting groups on the glycidol moiety were investigated for their technical feasibility and ability to suppress side reactions. Starting from readily available protected (*R*)-glycidols and 2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazole, pretomanid could be prepared in a linear three-step synthesis in up to 40% isolated yield. In contrast to most syntheses reported so far, deprotection and cyclization were performed in a one-pot fashion without any hazardous steps or starting materials.

KEYWORDS: pretomanid, tuberculosis, nitroimidazoles, active pharmaceutical ingredient, cyclization

1. INTRODUCTION

With an enormous infection prevalence of around one-quarter of the entire global human population, tuberculosis (TB), commonly caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is one of the most significant health threats of our age. Although most of the infections remain latent, TB is still one of the leading causes of death through infection worldwide.¹ Compared to other infectious diseases, TB currently has a high morbidity and mortality (in 2020, 10 million people contracted active TB and 1.8 million people died from the disease).^{2,3} Particularly in combination with the AIDS pandemic, it is still one of the major causes of death in Africa.^{4,5}

Pretomanid (1) belongs to the class of nitroimidazoles which dates back to the 1960s and enjoys a revived attention in recent years. The antibiotic and antiprotozoal drug metronidazole (2), one of the earliest representatives of this drug class, is still in use as an important medication and is on the WHO's "List of Essential Medicines".⁶ It can be used as an antibiotic and as an antiprotozoal medication. As diseases caused by protozoans remain a considerable problem in low-income countries, nitroimidazoles like metronidazole (2) and megazol (3) are highly important medicines. Besides pretomanid (1), the related compound delamanid (4) belongs to antituberculosis agents that are highly effective against multiresistant strains (Figure 1).⁷

Pretomanid (1), first described in 1997 by Barry and Baker (Pathogenesis Corp.),⁸ belongs to a novel class of antituberculosis agents.⁹ It was approved by the FDA in 2019¹⁰ and was subsequently recommended by the World Health Organization (WHO) for the treatment of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis^{11,12} and extensively resistant (XDR)^{13,14} tuberculosis in combination with bedaquiline (5)^{7,15} and linezolid (6) as part of a multidrug therapy (BPaL) (Figure 2).^{16–18}

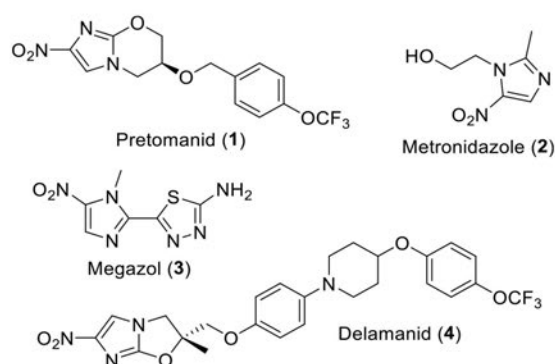


Figure 1. Structures of pretomanid (1), metronidazole (2), megazol (3), and delamanid (4), which comprise the nitroimidazole class of APIs.

Several synthetic pathways to pretomanid (1) have been investigated so far.^{8,19–24} The first route was reported by Barry and Baker (Pathogenesis Corp.) in 1997.⁸ Starting from the explosive 2,4-dinitroimidazole, pretomanid (1) was prepared in five steps and 17% overall yield. The synthesis also includes other potentially hazardous or undesirable conditions like the use of NaH/DMF, which can be problematic for scale-up in a technical process due to the associated explosion risk.²⁵ In 2013, Read and Fairlamb¹⁹ reported a modified version of the

Received: June 7, 2023

Published: September 5, 2023



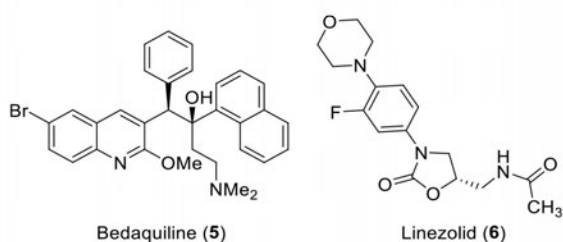


Figure 2. Structures of bedaquiline (5) and linezolid used (6) in multidrug therapy together with pretomanid (1) (BPAL).

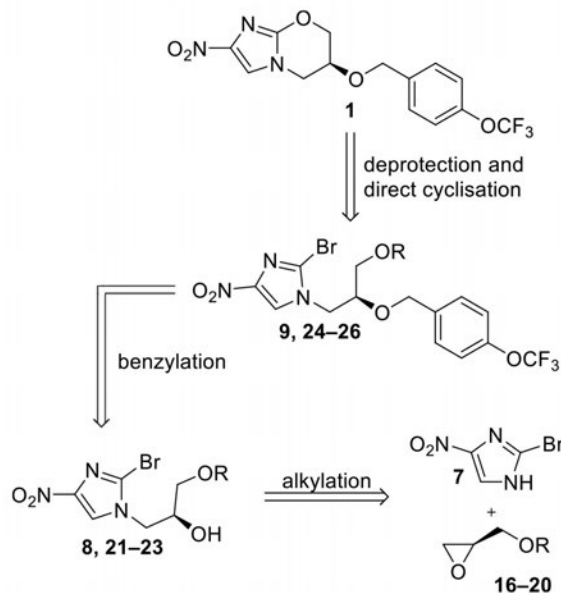
initial route. Their synthesis starts with the safe and readily available 2-bromo-4-nitroimidazole (7), which undergoes a nucleophilic substitution with a TBS-protected glycidol. This is followed by installation of the aryl moiety, cleavage of the protecting group, and final cyclization to 1. Over four steps, pretomanid (1) was obtained in 10% yield, and the sequence contained multiple chromatographic purifications.

In 2020, Zhai et al.²⁰ reported a different approach to pretomanid (1), starting from 2-chloro-4-nitroimidazole (11) and (*S*)-epichlorohydrin (Scheme 1). Imidazole 11 was first *N*-alkylated, followed by hydrolysis to diol 13. Selective TBS protection of the primary alcohol enabled the benzylation of the secondary hydroxyl group to furnish alcohol 14. Subsequent one-pot cleavage of the silyl-protecting group and cyclization afforded pretomanid (1) in 28% overall yield.

Herein, an optimized synthetic route is reported, starting from readily accessible protected (*R*)-glycidols (16–20) and nitroimidazole 7. After alkylation of 7 through epoxide opening

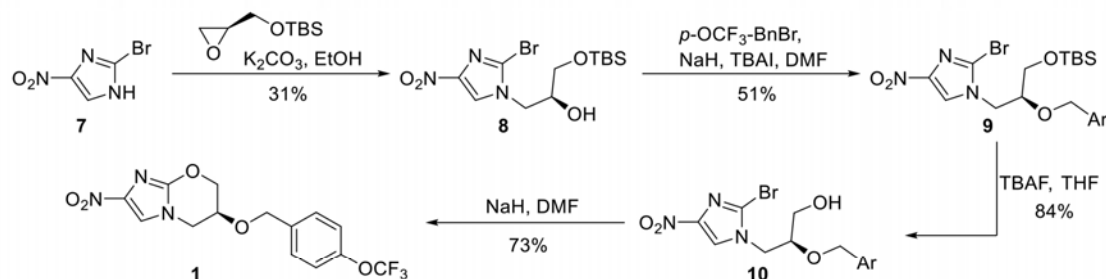
and *O*-alkylation of the resulting secondary alcohol, a one-pot deprotection/cyclization to pretomanid (1) was envisioned (Scheme 2). Different protecting groups were tested

Scheme 2. Retrosynthetic Synthesis Plan to Pretomanid (1)

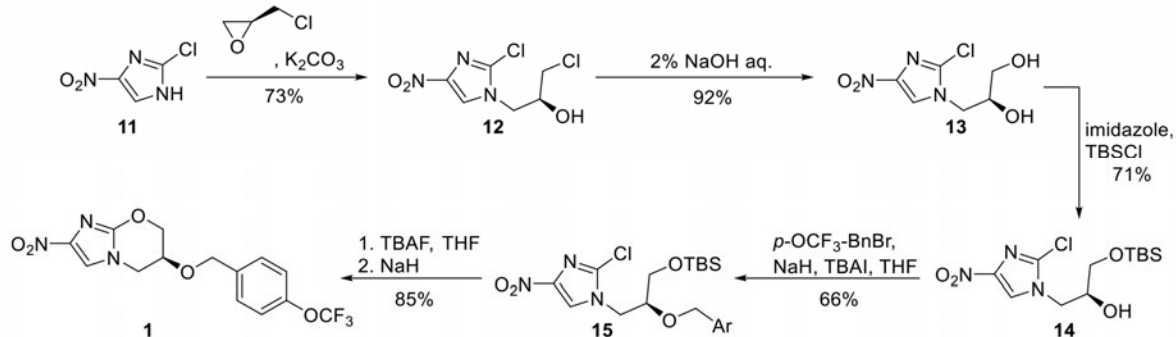


Scheme 1. Synthesis of Pretomanid (1) by Read and Fairlamb¹⁹ and Zhai et al.²⁰

Read & Fairlamb:



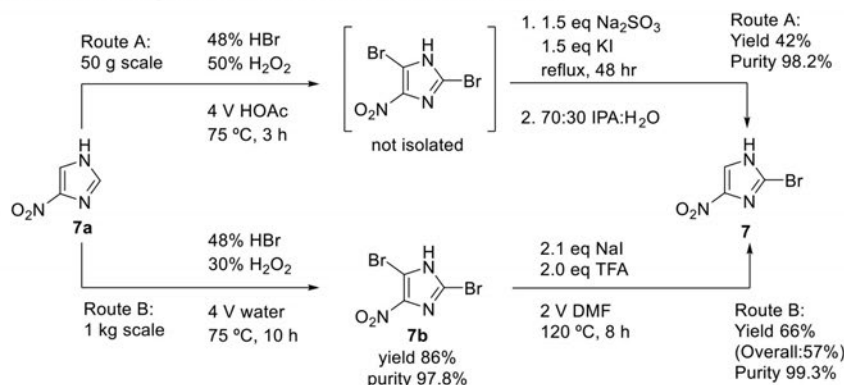
Zhai et al.:



1642

<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c00187>
Org. Process Res. Dev. 2023, 27, 1641–1651

Scheme 3. Preparation of Starting Material 2-Bromo-4-nitroimidazole (7)



preemptive to reduce the potential migration of the protecting group, which results in the undesired regioisomer in the *O*-benzylation. Another key aspect of this work was to establish an easily applicable, technically feasible, and scalable synthesis without the need for chromatographic steps.

2. RESULTS AND DISCUSSION

2.1. Preparation of 2-Bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7).

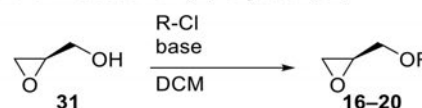
The published process for preparing the starting material 2-bromo-4-nitroimidazole (7)²⁶ revealed optimization potential with respect to process safety and isolated yield. The use of molecular bromine, difficult on a larger scale, could be replaced with the *in situ* formation of bromine from hydrobromic acid and hydrogen peroxide.

The intermediate 2,5-dibromo-4-nitroimidazole does not require isolation but could be debrominated in a single pot to yield 7 in moderate yields (Scheme 3A). However, on scaling this one-pot procedure, a decrease in product purity was observed due to intractable salt contamination, so the final procedure run on kilogram scale involved isolation of 7b and debromination with NaI and TFA to yield 2-bromo-4-nitroimidazole (7) in good yields and very high purity (Scheme 3B). Although the conditions described herein have been run on a 1–2 kg scale, the authors wish to point out that further safety studies will be required to scale this reaction further.²⁷

2.2. Preparation of Protected (*R*)-Glycidols. Preparation of the protected (*R*)-glycidol derivatives 16–20 was performed according to literature procedures (Table 1). Glycidols 16, 17, and 19 were purified by distillation, whereas compounds 18 and 20 were used for the next step without prior purification.

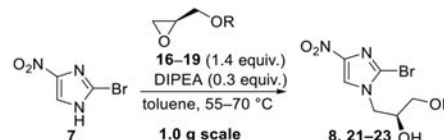
2.3. Alkylation of 2-Bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7).

The alkylation of imidazole 7 using the *p*-anisoyl-protected PMBz-(*R*)-glycidol 16 was carried out in toluene at slightly elevated temperatures using DIPEA as a base (Table 2, entry 1). The desired product 21 precipitates during the reaction, causing a beige suspension after 48 h. Filtration and washing with toluene were insufficient as a significant amount of product was lost in the mother liquor. Therefore, toluene was removed prior to redissolving the residue in ethyl acetate to obtain a homogeneous solution. HPLC data from this solution revealed 99% conversion of imidazole 7 to produce 79% of the desired isomer 21 (HPLC, 315 nm). Observed side products were assumed to be the *N'*- and *O*-regioisomers as well as

Table 1. *O*-Protection of (*R*)-Glycidol (31)

entry	R-Cl (equiv)	IY [%]	ref
1	PMBzCl (4-anisoyl chloride)	82 (16) ^c	28
2	BzCl	84 (17) ^c	29
3	TrCl	94 (18)	30
4	TBSCl	99 (19) ^c	31
5	TMSCl	76 (20)	30

^a0.01 equiv DMAP was added. ^b0.05 equiv DMAP was added. ^cAfter distillation.

Table 2. Alkylation of 2-Bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7) Using *O*-Protected (*R*)-Glycidols 8 and 21–23 in Toluene/DIPEA

entry	R	T [°C]	t [h]	conversion [%] ^a	area [%] ^a	IY [%] ^b	purity ^{a,c} [%]
1	PMBz (21)	55	48	99	79	>100	83
2	Bz (22)	57	45	99	81	>100	87
3	Tr (23)	70	46	98	81	>100	82
4	TBS (8)	70	72	99	85	>100	86

^aDetermined by HPLC (area % at 315 nm). ^bCrude yield. ^cAfter workup.

cyclized compounds on the basis of HPLC-MS data (see the Supporting Information for more details). After washing the ethyl acetate phase with aqueous HCl and NaHCO₃ solution, crude 21 was obtained as a yellowish-orange solid showing a purity of 83% (HPLC, 315 nm). Purification attempts by precipitation from ethyl acetate/*n*-heptane only led to a minor increase in purity (86%). Due to a loss of product, and in order to achieve a high overall yield, crude 21 was used for further transformations.

When using Bz-glycidol 17 (Table 2, entry 2) for the alkylation, similar results in terms of conversion were observed.

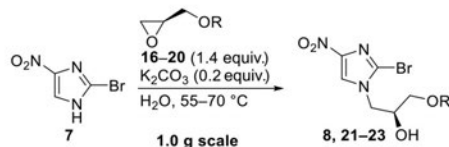
In contrast to the crystalline PMBz-derivative **21**, crude imidazole **22** was however isolated as a viscous oil (HPLC purity 81%, 315 nm). Adding MTBE (methyl *tert*-butyl ether) to the solution of crude **22** in ethyl acetate led to precipitation of contaminants which increased the purity of imidazole **22** remaining in the organic layer to 87% (HPLC, 315 nm).

Trityl-glycidol **18** (Table 2, entry 3) was found to be less reactive in the alkylation of imidazole **7**. Thus, the temperature had to be increased to 70 °C, which gave a 98% consumption of **18** (81% conversion to **23**, HPLC, 315 nm) after 46 h. Crude imidazole **23** was obtained as a brownish solid and was used in the next step without further purification.

Crude TBS-protected nitroimidazole **8** (Table 2, entry 4) was obtained as an orange viscous oil under similar conditions as the Bz-derivative. In contrast to the other protecting groups tested here, most of the impurities could be separated from the desired product **8** by recrystallization. However, the use of crude **8** for the following steps proved superior in terms of the final yield. Alkylation with the TMS-protected glycidol **20** did not give the desired product and only side product formation was observed instead.

Further investigations revealed that the alkylation of **7** could also be performed in water using K₂CO₃ as a base. In the case of PMBz-glycidol **21**, similar conversions as with toluene/DIPEA were observed (Table 3, entry 1). Crude alcohol **21**

Table 3. Alkylation of 2-Bromo-4-nitroimidazole (**7**) Using *O*-Protected (*R*)-Glycidols **16–19** in Water/K₂CO₃



entry	R	T [°C]	t [h]	conversion [%] ^a	area [%] ^a	IY [%] ^b	purity [%] ^d
1	PMBz (21)	55	44	94	78	>100	87
2	Bz (22)	55	71	97	74	>100	81
3	Tr (23)	70	72				
4	TBS (8)	65	72		85	50	

^aDetermined by HPLC (area % at 315 nm). ^bCrude yield.

also precipitated out during the reaction. As only traces of **21** could be detected in the liquid fraction of the reaction mixture, the product was isolated by filtration. Washing the solid with water furnished crude **21** of improved HPLC purity (87%), which could be further increased to 98% by precipitation from ethyl acetate/*n*-heptane.

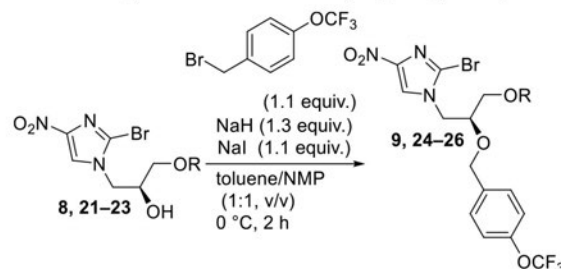
When using Bz-glycidol (Table 3 entry 2), crude alcohol **22** precipitated as a colorless sticky solid. HPLC data from the ethyl acetate extract revealed a 97% consumption of **17** (74% conversion to **22**, 315 nm). After washing with aq. HCl and NaHCO₃-solution, the purity of crude **22** was slightly improved (81%, 315 nm).

Trityl-glycidol **18** as well as TBS-glycidol **19** were not suitable for the alkylation reaction in water (Table 3, entries 3 and 4) due to their poor solubility. For trityl-glycidol **18**, a high temperature (70 °C) had to be applied to observe conversion. Mainly side product formation was detected under these conditions, presumably due to undesired hydrolysis of the

epoxide ring. Similar observations were made with TBS-glycidol **19**.

2.4. Alkylation of the Secondary Alcohol Using 4-(Trifluoromethoxy)benzyl Bromide. For the *O*-alkylation step, the purity of crude alkylated imidazoles **8**, **21–23** was sufficient, and it was possible to use them without cumbersome purification steps which also prevented a loss of overall yield (Table 4). A solution of alkylated imidazole **8**, **21–23** in NMP

Table 4. Alkylation of the Secondary Hydroxy Group



entry	R	conv. [%] ^a	area 9, 24–26 [%] ^a	IY [%]	purity [%]
1	PMBz	96	82	>100	82
2 ^b	PMBz	96	81	>100	81
3	Bz	97	82	>100	84
4 ^b	Bz	96	75	>100	74
5	Tr	99	79	>100	73
6	TBS	99	90	>100	90

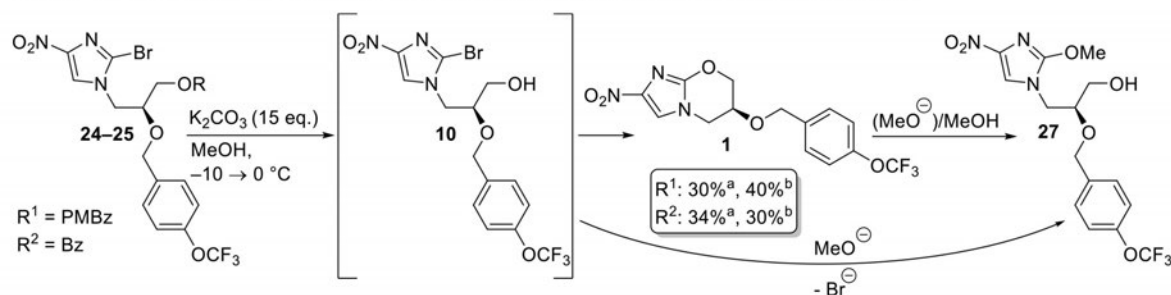
^aDetermined by HPLC (area % at 315 nm). ^bDerived from the alkylation performed in water.

was added slowly over 2 h to a suspension of 4-(trifluoromethoxy)benzyl bromide and NaH in toluene/NMP. Careful addition and temperature control were crucial to suppress undesired cyclized side products. In general, the reaction proceeded with high overall conversion (96–99%, HPLC, 315 nm) of alkylated imidazoles **8**, **21–23**, followed by quenching the reaction mixture with acetic acid/water and extraction with toluene to furnish the benzylated products (75–90%, HPLC, 315 nm).

2.5. Deprotection and Cyclization to Pretomanid. A one-pot deprotection/cyclization reaction to pretomanid (**1**) was achieved using an excess of K₂CO₃ in MeOH in the case of PMBz- and Bz-protected starting materials **24–25**. It was important to perform the reaction at low temperatures and follow the conversion carefully by HPLC because **10** was observed to react with in situ generated methoxide to form side product **27** (Scheme 4, see the SI for more details). Moreover, pretomanid (**1**) was prone to ring-opening by methoxide at longer reaction times.

A methanolic solution of crude **24** or **25** was cooled to –10 °C and an excess of K₂CO₃ was added at once. After 2 h, HPLC data showed complete saponification to **10**. Keeping this temperature overnight led to the predominant formation of side product **27**. Warming to room temperature led to the same result. When the reaction mixture was warmed to 0 °C and kept overnight (14 h), only 10–12% of side product **27** was formed along with 60–70% of pretomanid **1**. For workup, the reaction was quenched by the addition of water. While stirring overnight at ambient temperature, crude pretomanid (**1**) precipitated. After filtration and drying, the solid was suspended in hot MTBE to remove impurities. Pretomanid (**1**)

Scheme 4. One-Pot Deprotection and Cyclization to Pretomanid (1) in the PMBz and Bz Route



^aIsolated yield over three steps; alkylation performed in toluene/DIPEA. ^bIsolated yield over three steps; alkylation performed in water/K₂CO₃.

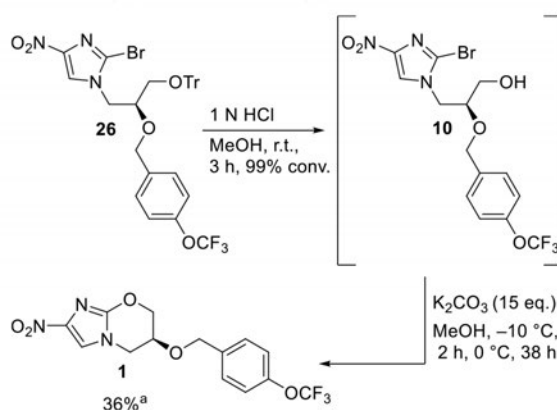
was obtained as a colorless solid (HPLC purity: $\geq 99\%$, 315 nm) in 30–40% overall isolated yield.

One of the major intentions of investigating the trityl and TBS routes was to replace methanol as required for the ester cleavage due to the risk of nucleophilic substitution of bromine in **7**. Crude imidazole **26** (80 area %, HPLC, 315 nm) was readily deprotected in the presence of HCl yielding crude alcohol **10** (79 area %, 315 nm).

Cyclization attempts using NaH in THF were unsuccessful. Only 21% consumption (12% conversion to **1**) could be observed when 3.0 equiv of NaH were added. Further addition of NaH led to a complex product mixture.

To use the conditions applied for the Bz and PMBz route (K₂CO₃ in MeOH), precursor **26** first had to be deprotected using methanolic HCl followed by K₂CO₃ addition at -10 °C. After stirring for 38 h at 0 °C, **10** was completely consumed yielding 50% pretomanid (**1**) as well as 11% of the methanol adduct **27**. After workup, pretomanid (**1**) was obtained in 36% overall yield (Scheme 5).

For the one-pot deprotection and cyclization of TBS-protected alcohol **9** to pretomanid (**1**), various conditions were investigated (Table 5). In order to replace MeOH, various solvents as well as different conditions for the deprotection of intermediate **10** and subsequent cyclization to **1** were tested.

Scheme 5. One-Pot Deprotection and Cyclization of Crude (S)-2-Bromo-4-nitro-1-(2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-3-(trityloxy)propyl)-1H-imidazole (**26**) to Pretomanid (**1**)

^aIsolated yield over three steps.

As in the trityl route, HCl in 1,4-dioxane was used to remove the TBS group. For the cyclization, potassium carbonate was used first, but side product formation was observed. By switching to sodium hydride, only the displacement of the primary hydroxy group by chloride was observed.

When using potassium fluoride to deprotect and cyclize in a one-pot fashion, DMF and THF were tested as solvents, but the conversion to pretomanid (**1**) was slow. By addition of TBACl, complete deprotection could be observed after 12 h at 40 °C. Heating the reaction mixture for cyclization led to slow product formation but side products formed as well due to the long reaction times required. Using a TBAF solution (1 M in THF) at -5 °C, complete deprotection could be observed after 2 h. Direct cyclization after deprotection could be achieved by heating the reaction mixture to reflux for 3–5 days (Table 5 entry 7). In the case of DMF (Table 5 entry 8), side products were formed. When THF was used as a solvent, side product formation was only observed in traces. After workup, the desired product still contained tetrabutylammonium salts and *t*-butyldimethylsilanol as impurities. After the recrystallization from 2-propanol/heptane and washing with water, tetrabutylammonium salts were only present in traces but unfortunately, *t*-butyldimethylsilanol could not be removed without column chromatography. Pretomanid (**1**) was obtained in 31% overall yield.

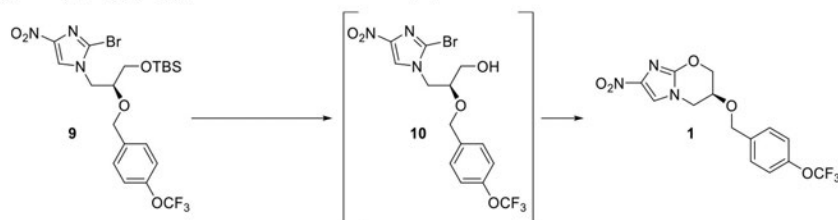
3. CONCLUSIONS

In variation of Fairlamb's approach, the synthesis of pretomanid (**1**) from (*R*)-glycidol and 2-bromo-4-nitro-1H-imidazole (**7**) using different *O*-protecting groups was investigated with the aim of avoiding purification of intermediates and reducing product loss. Despite the carryover of impurities through each step, pretomanid (**1**) could be isolated in 30–40% yield over three steps in a purity over 99% (Scheme 6).

In this direct comparison, the PMBz route proved to be the most practical route so far with an overall yield of 40% and a purity of 99.7% (HPLC, 315 nm).

Most of the overall yield is lost in the alkylation and the one-pot deprotection/cyclization step. Improvement of these transformations is challenging due to the readily formed *N*- and *O*-regioisomers and the entropically favored competing cyclization involving the secondary hydroxy group to form the undesired five-membered ring.

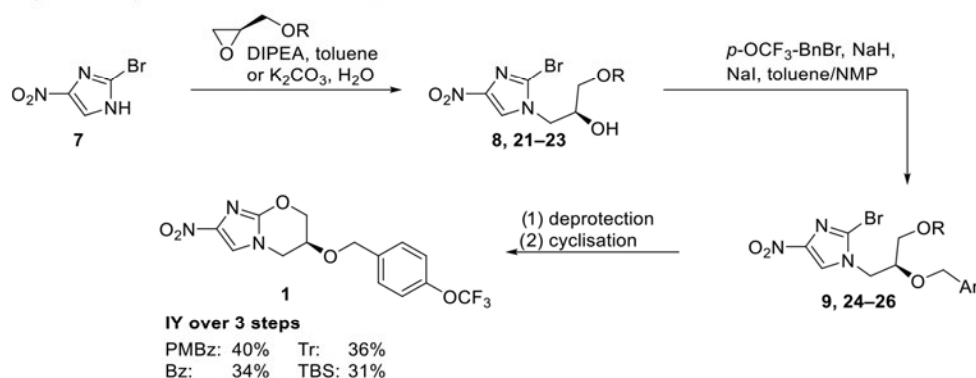
Table 5. Cyclization to Pretomanid (4) Using (*S*)-2-Bromo-1-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)propyl)-4-nitro-1*H*-imidazole (9)



entry	solvent	additive	T [°C]	t [h]	conv. [%] to 1 ^a	result
1	dioxan	HCl + K ₂ CO ₃	0	2 h	0	complete conv. to 10
2	dioxan	HCl + NaH	0 to rt	4 h	0	complete conv. to 10
3	THF	KF + TBACl	40	12 h	2	complete conv. to 10
4	DMF	KF + TBACl	40	12 h	3	complete conv. to 10
5	THF	TBAF (THF)	-5	2 h	0	complete conv. to 10
6	DMF	TBAF (THF)	-5	2 h	0	complete conv. to 10
7	THF	TBAF (THF)	-5 to 60	5 days	100	complete conv. to 10
8	DMF	TBAF (THF)	-5 to 60	3 days	100	side product formation

^aDetermined by HPLC (area % at 315 nm).

Scheme 6. Optimized Synthesis of Pretomanid (1)



4. EXPERIMENTAL SECTION

Chemicals were obtained from commercial suppliers and were used without further purification. Deuterated solvents were purchased from Deutero GmbH (Kastellaun, Germany). Dry solvents were purchased from Acros Organics. Column chromatography was performed using cyclohexane and ethyl acetate which were purchased in technical grade and distilled prior to use. All air- or moisture-sensitive reactions were performed under an inert atmosphere (nitrogen or argon) in oven-dried glassware using Schlenk techniques. Reaction temperatures refer to the temperature of the particular cooling or heating bath. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica plates (TLC Silica 60 F₂₅₄, Merck). UV active compounds were visualized using UV light ($\lambda = 254$ nm and $\lambda = 365$ nm). All NMR spectra were recorded on the following spectrometers: Bruker Avance-III HD (¹H-NMR: 300 MHz, ¹³C-NMR: 75.5 MHz, ¹⁹F-NMR: 282 MHz), Bruker Avance-II (¹H-NMR: 400 MHz, ¹³C-NMR: 100.6 MHz, ¹⁹F-NMR: 377 MHz). Chemical shifts are referenced to residual solvent signals ([D]chloroform: 7.26 and 77.16 ppm, for ¹H-NMR and ¹³C-NMR, respectively) and reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (¹H, ¹³C) and

trichlorofluoromethane (¹⁹F). Infrared spectra were recorded on an FTIR spectrometer (Bruker Tensor 27) equipped with a diamond ATR unit. Electrospray ionization (ESI) mass spectra were recorded on a 1200-series HPLC system or a 1260-series Infinity II HPLC system (Agilent-Technologies) with binary pump and integrated diode array detector coupled to an LC/MSD-Trap-XTC ion trap mass spectrometer (Agilent-Technologies) or an LC/MSD InfinityLab LC/MSD (G6125B LC/MSD) quadrupole mass spectrometer. High-resolution mass spectra were recorded on a 6545 Q-ToF-mass spectrometer. For analytical HPLC, an Agilent 1260 Infinity system equipped with a binary pump, a diode array detector, and an LC/MSD InfinityLab LC/MSD (G6125B LC/MSD) mass spectrometer was used. An Ascentis Express C18 column (2.7 μ m, 2.1 mm \times 30 mm, 40 °C) or an ACE C18 PFP column (3 μ m, 4.6 mm \times 150 mm, 40 °C) with gradient elution using acetonitrile/water (+0.1% formic acid) and a flow rate of 1.0 mL/min was used. Melting points were measured at a Krüss-Optronic KSP 1 N digital melting point meter.

4.1. Procedures and Analytical Data. 4.1.1. 2-Bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7). Procedure based on an unpublished technical report from AAP Pharma Technologies India.²⁷ 4-Nitroimidazole (1.0 kg, 7.75 mol, 1.0 equiv) was dissolved in

water (4 L) and to this solution was added HBr (2.45 L, 48% aqueous HBr solution, 2.4 equiv). With mechanical stirring, the mixture was heated to 70–75 °C (oil bath) and H₂O₂ (1.73 L, 30% in water, 2.5 equiv) was added dropwise in three portions (3 × 0.8 equiv, added at a rate of 0.58 L/h, with 1 h of stirring between portions). Following a 10 h reaction period at 70–75 °C, the solution was cooled to room temperature and then 0–5 °C and stirred for 1 h. The resulting solid precipitate was filtered off, washed with water, and dried to obtain 2,5-dibromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7b, 2.06 kg, 86% yield) as an off-white solid (HPLC purity (220 nm), 97.8%). The spectroscopic data are consistent with literature values.²⁶

2,5-Dibromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7b, 1.85 kg, 6.3 mol, 1.0 equiv) was dissolved in DMF (3.7 L) under an N₂ atmosphere. Sodium iodide (2.149 kg, 13.2 mol, 2.1 equiv) was added, and the suspension was stirred with heating to 120 °C (oil bath). After the solids dissolved, trifluoroacetic acid (1.045 L, 12.6 mol, 2.0 equiv) was added (rate of 0.26 L/h). During the addition of TFA, I₂ fumes were emitted. The mixture was stirred for an additional 2.5 h at 120 °C, after which it is slowly cooled to room temperature (120–25 °C over 3 h). The reaction mixture was then treated with Na₂SO₃ solution (1.29 kg in 9.3 L water, 1.5 equiv), cooled to 0–5 °C, and stirred for 1 h. The resulting solid precipitate was filtered off, washed with water, and dried to obtain 0.951 kg of crude 2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7) as a light-brown solid. This material was suspended in MeOH (5.7 L) and the solution was stirred at 60–65 °C (oil bath) for 2 h. To the clear solution, water (11.4 L) was added at a rate of 11.4 L/h and the mixture was then slowly cooled to room temperature (65–25 °C over 3 h). With further cooling to 0–5 °C and stirred for 1.5 h, the solids were filtered off, washed with cold water (500 mL), and dried to give 2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7) as a light-brown solid (0.865 kg, 4.16 mol, 66%; HPLC purity (220 nm), 99.3%). The spectrometric data are consistent with literature values.²⁶

4.1.2. (S)-tert-Butyldimethyl(oxirane-2-ylmethoxy)silane (19). According to a procedure from Miwa et al.,²¹ TBSCl (6.10 g, 40.5 mmol, 1.5 equiv) was dissolved in dry DCM (100 mL) and cooled to 0 °C. Imidazole (2.76 g, 40.5 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (164.9 mg, 1.35 mmol, 0.05 equiv) were added and stirred for 5 min. After that, (R)-glycidol (98%, 98% ee, 2.00 g, 26.5 mmol, 1.0 equiv) was added slowly and the reaction mixture was stirred for 6 h. The reaction mixture was quenched with sat. ammonium chloride solution, extracted with DCM (3 × 20 mL), and the combined organic phases were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed in vacuo and the desired product 19 was collected at 57 °C (12 mbar) as a colorless oil (4.88 g, 25.9 mmol, 98%). R_f (SiO₂): 0.47 (Hex/EtOAc 10:1). IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3673, 2958, 2929, 2901, 2859, 1472, 1253, 1161, 1136, 1093, 833, 776. ¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3.85 (dd, J = 11.9 Hz, 3.2 Hz, 1H, TBSO-CH_{2a}), 3.65 (dd, J = 11.9 Hz, 4.8 Hz, 1H, TBSO-CH_{2b}), 3.08 (dddd, J = 4.8 Hz, 4.0 Hz, 3.2 Hz, 2.7 Hz, 1H, CH), 2.76 (dd, J = 5.2 Hz, 4.0 Hz, 1H, C-CH_{2a}), 2.63 (dd, J = 5.2 Hz, 2.7 Hz, 1H, CH_{2b}), 0.90 (s, 9H, 'butyl), 0.07 (d, J = 2.7 Hz, 6H, CH₃). ¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 63.7 (TBSO-CH₂), 52.4 (CH), 44.5 (CH₂), 25.9 (CH₃, 'butyl), 18.4 (CH, 'butyl), -5.3 (CH_{3a}), -5.4 (CH_{3b}). MS (ESI): m/z (%) = 189.1 (39) [M + H]⁺. [α]_D²⁰ = -0.8° (c = 10 mg/mL, CHCl₃). The analytical data are consistent with literature values.³¹

4.1.3. (S)-1-(2-Bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)-3-((tert-butylidimethylsilyloxy)propan-2-ol (8). A suspension of 2-

bromo-4-nitro-1*H*-imidazole (7) (95%, 1.00 g, 4.95 mmol, 1.0 equiv), DIPEA (68 mg, 0.50 mmol, 0.10 equiv), and toluene (20 mL) and water (20 mL) at 60 °C was stirred for 5 min before (S)-tert-butylidimethyl(oxirane-2-ylmethoxy)silane 19 (1.37 g, 7.29 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. After complete addition, the temperature was raised to 70 °C and the suspension was stirred for 70 h. The resulting solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate, and the organic phase was washed with diluted HCl (2 mL in 40 mL of H₂O) and sat. NaHCO₃ solution. The organic phase was dried over sodium sulfate, and all volatiles were removed in vacuo. The crude product 8 (2.32 g, HPLC purity: 86%, 315 nm) was used for the next step without any further purification.

To purify the crude product, it could also be taken up in MTBE, and to promote precipitation, *n*-heptane was added. After filtration, the colorless solid was dried and the desired product 8 could be obtained as colorless crystals (1.02 g, 2.76 mmol, 73%) (for this purification method, a 1 g (3.79 mmol) scale reaction was used). R_f (SiO₂): 0.31 (Hex/EtOAc 5:1). Melting range = 108.3–111.8 °C. IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3362, 3180, 2955, 2929, 2886, 2857, 1551, 1513, 1464, 1126, 848, 835, 776. ¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.97 (s, 1H, H-4), 4.30–4.13 (m, 1H, H-1_a'), 4.08–3.91 (m, 2H, H-1_b' + H-2'), 3.71 (dd, J = 10.3 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-3_a'), 3.60 (dd, J = 10.3 Hz, 4.6 Hz, 1H, H-3_b'), 2.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H, OH), 0.92 (s, 9H, CH₃, 'butyl), 0.10 (s, 6H, Si-(CH₃)₂). ¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 147.1 (C-3), 123.2 (C-5), 120.7 (C-2), 70.2 (C-2'), 64.1 (C-3'), 51.7 (C-1'), 25.9 (C(CH₃)₃), 18.3 (C(CH₃)₃), -5.3 (Si-CH₃), -5.3 (Si-CH₃). MS (ESI): m/z (%) = 380.1 (81) [M + H]⁺, 382.1 (100) [M + H]⁺. [α]_D²⁰ = -14.2° (c = 10 mg/mL, CHCl₃). The analytical data are consistent with literature values.¹⁹

4.1.4. (S)-2-Bromo-1-(3-((tert-butylidimethylsilyloxy)-2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)propyl)-4-nitro-1*H*-imidazole (9). To a cooled mixture of dry toluene (8 mL) and dry NMP (8 mL), NaH (60% in mineral oil, 163 mg, 6.77 mmol, 1.30 equiv) and NaI (701 mg, 4.25 mmol, 1.1 equiv) were added. The suspension was stirred for 2 min, and 4-(trifluoromethoxy)benzyl bromide (1.46 g, 5.73 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min before a solution of crude (S)-1-(2-bromo-4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)-3-((tert-butylidimethylsilyloxy)propan-2-ol (8) (86% (315 nm), 2.03 g) in dry NMP (7 mL) was added via syringe pump (5 mL/h) over 100 min while cooling to 0 °C. After complete addition, the suspension was stirred for 1 h at rt. Acetic acid (1.2 mL, 20.8 mmol, 4.0 equiv) was added, followed by water (20 mL). The organic phase was separated, the aqueous phase was extracted with toluene (3 × 10 mL), and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. All volatiles were removed in vacuo. The crude product 9 was obtained as an orange-red sticky oil (2.4 g, HPLC purity: 90%, 315 nm), which was used for the next step without further purification. MS (ESI): m/z (%) = 554.1 (91) [M + H]⁺, 556.1 (100) [M + H]⁺.

4.1.5. (S)-Oxirane-2-yl-methyl 4-Methoxybenzoate (16). In an oven-dried Schenk flask, (R)-glycidol (98%, 98% ee, 5.00 g, 66.1 mmol, 1.00 equiv) and NEt₃ (18.3 mL, 132 mmol, 2.0 equiv) were dissolved in DCM (100 mL) under nitrogen atmosphere and cooled in a NaCl ice bath to -15 °C. *p*-Anisoyl chloride (99%, 9.1 mL, 67 mmol, 1.02 equiv) was added dropwise over 10 min. Cooling was removed, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction

was quenched by adding water (50 mL) while cooling and transferred into a separating funnel. The organic phase was washed with saturated NaHCO₃ solution (50 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. All volatiles were removed in vacuo at 40 °C, and the residue was distilled under high vacuum. The desired product (**16**) was collected as a colorless liquid (11.3 g, 54.3 mmol, 82%), which solidified while storing in a refrigerator. *T*_b: 144–145 °C (2.2 mbar). *R*_f (SiO₂): = 0.63 (EtOAc/CH₂Cl₂ = 1:1). IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2969, 1709, 1604, 1510, 1249, 1166, 1099, 1025. ¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.13–7.99 (m, 2H, H-2,6), 6.94–6.89 (m, 2H, H-3,5), 4.62 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH_{2a}OC=O), 4.13 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH_{2b}OC=O), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 3.35–3.30 (m, 1H, -CH-), 2.88 (dd, *J* = 4.9 Hz, ³*J* = 4.1 Hz, 1H, CH_{2a}, oxirane), 2.71 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH_{2b}, oxirane). ¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.1 (C=O), 163.7 (C-4), 131.9 (C-2,6), 122.1 (C-1), 113.8 (C-3,5), 65.3 (CH₂OC=O), 49.7 (-CH-), 44.8 (CH₂, oxirane). ESI-HRMS: calcd for [M + Na]⁺: *m/z* = 231.0628, found: *m/z* = 231.0627. [α]_D¹⁹ = +30.0 (CHCl₃, *c* = 10 mg/mL).

4.1.6. (S)-3-(2-Bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl 4-Methoxybenzoate (21). A round-bottom flask was charged with imidazole (**7**) (95%, 1.00 g, 4.95 mmol, 1.00 eq.), K₂CO₃ (0.068 g, 0.495 mmol, 0.10 equiv), and water (20 mL). The suspension was heated to 55 °C and stirred for 5 min before (S)-oxirane-2-yl-methyl 4-methoxybenzoate (**16**) (1.44 g, 6.92 mmol, 1.40 equiv) was added in one portion. The slight greenish suspension was stirred for 44 h at 55 °C. After cooling to room temperature, the mixture was vacuum-filtered and carefully washed with water (4 × 4 mL). The slight yellowish solid was dried in the air overnight and then in a desiccator for 2 days. The crude product **21** (1.99 g, HPLC purity: 87%, 315 nm) was used for the next step without any further purification. Characteristic NMR signals: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.01 (s, 1H), 8.00–7.95 (m, 2H), 7.0–6.92 (m, 2H), 4.54–4.25 (m, 4H), 4.19–4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 166.6, 164.1, 147.1, 132.0, 123.3, 121.3, 120.6, 114.1, 68.6, 65.7, 55.7, 51.8. MS (ESI): *m/z* (%) = 399.9 (100) [M + H]⁺, 402. (100) [M + H]⁺.

4.1.7. (S)-3-(2-Bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)propyl 4-Methoxybenzoate (24). An oven-dried Schlenk flask was charged, while cooling in an ice bath, with NaH (60% in mineral oil, 0.23 g, 5.63 mmol, 1.30 equiv), dry toluene (7 mL), NaI (99%, 0.68 g, 4.54 mmol, 1.05 equiv), and dry NMP (7 mL) under nitrogen atmosphere. 4-(Trifluoromethoxy)benzyl bromide (98%, 0.73 mL, 4.54 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise over 10 min to the suspension while cooling. The mixture was stirred for further 10 min before a solution of crude **21** (83% (315 nm), 1.99 g) in dry NMP (7 mL) was added via a syringe pump (5 mL/h) over 100 min while keeping the temperature between 1 and 3 °C. After complete addition, the suspension was stirred for further 10 min (LC-MS showed complete conversion). Acetic acid (0.99 mL, 17.3 mmol, 4.0 equiv) was added, followed by water (14 mL). The mixture was transferred into a separating funnel, and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with toluene (2 × 10 mL), and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. After filtration, all volatiles were removed first at 40–50 °C (16 mbar) and then at 80–90 °C (0.5 mbar). The crude product **24** was obtained as an orange-red sticky solid (2.57 g, HPLC

purity: 82%, 315 nm), which was used for the next step without further purification. Characteristic NMR signals: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.03–7.92 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.17–7.12 (m, 3H), 7.00–6.89 (m, 3H), 4.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.50–4.40 (m, 5H), 4.29 (dd, *J* = 14.6 Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 14.6 Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.05–3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.8, 164.1, 149.3, 147.4, 135.2, 131.9, 129.6, 122.9, 121.4, 121.3, 120.51 (q, *J* = 257.6 Hz, the outer signals of the CF₃ resonance are not visible), 120.4, 114.1, 74.9, 71.8, 62.1, 55.7, 50.8. ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ /ppm = -57.9 (CF₃). MS (ESI): *m/z* (%) = 574.1 (100) [M + H]⁺, 576.1 (98) [M + H]⁺.

4.1.8. (S)-Oxirane-2-yl-methyl Benzoate (17). According to a procedure from Scolastico et al.,³² in an oven-dried Schlenk flask, (R)-glycidol (98%, 98% ee, 3.00 g, 39.7 mmol, 1.0 equiv) and NEt₃ (11.2 mL, 80.8 mmol, 2.0 equiv) were dissolved in DCM (60 mL) under nitrogen atmosphere and cooled in a NaCl ice bath to -13 °C. Benzoyl chloride (99%, 4.7 mL, 40 mmol, 1.02 equiv) was added dropwise over 10 min. Cooling was removed and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched by adding water (50 mL) while cooling and transferred into a separating funnel. The organic phase was washed with saturated NaHCO₃ solution (50 mL), dried over Na₂SO₄, and filtered. All volatiles were removed in vacuo at 40 °C, and the residue was distilled under high vacuum. The desired product **17** was collected as a colorless liquid (5.95 g, 33.4 mmol, 84%). *T*_b: 73–75 °C (0.2 mbar). Lit.: 170 °C (1.1 mbar).³² *R*_f (SiO₂): 0.60 (EtOAc/cyclohexane = 1:2). IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063, 1720, 1452, 1272, 1111, 1071. ¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.10–8.03 (m, 2H, H-2,6), 7.62–7.54 (m, 1H, H-4), 7.49–7.41 (m, 2H, H-3,5), 4.66 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH_{2a}OC=O), 4.18 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH_{2b}OC=O), 3.39–3.31 (m, 1H, -CH-), 2.90 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, H_a-CH₂, oxirane), 2.74 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_b-CH₂, oxirane). ¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 166.4 (C=O), 133.4 (C-4), 129.9 (C-2,6), 129.8 (C-1), 128.6 (C-3,5), 65.6 (CH₂OC=O), 49.6 (-CH-), 44.9 (CH₂, oxirane). MS (ESI): *m/z* (%) = 179.1 (100%), [M + H]⁺. [α]_D¹⁹ = 2.9 (CHCl₃, *c* = 10 mg/mL). The analytical data are consistent with literature values.³²

4.1.9. (S)-3-(2-Bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-hydroxypropyl Benzoate (22). A round-bottom flask was charged with imidazole (**7**) (95%, 1.00 g, 4.95 mmol, 1.00 equiv), DIPEA (0.26 mL, 1.59 mmol, 0.30 equiv), and dry toluene (13 mL) under nitrogen atmosphere. The suspension was heated to 70 °C and stirred for 5 min before oxirane **17** (2.19 g, 6.92 mmol, 1.40 equiv), dissolved in dry toluene (5 mL), was added via a syringe pump (0.3 mL/min) over 20 min. The slight greenish suspension was stirred for 46 h at 70 °C. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo and the residue was redissolved in warm EtOAc (20 mL). The solution was washed once with sat. NH₄Cl solution and once with sat NaHCO₃ solution (15 mL each). After drying over Na₂SO₄ and filtration, all volatiles were removed in vacuo at 40 °C. The obtained crude product **22** (1.58 g, HPLC purity: 87%, 315 nm) was used for the next step without any further purification. Characteristic NMR signals: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.10–7.96 (m, 3H), 7.71–7.58 (m, 1H), 7.54–7.43 (m, 2H), 4.55–4.47 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.40–4.32 (m, 2H), 4.31–4.27 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 14.3 Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz,

CDCl₃): δ /ppm = 166.8, 147.3, 134.0, 129.9, 129.0, 128.8, 123.1, 120.6, 68.7, 65.9, 51.6. MS (ESI): m/z (%) = 370.0 (100) [M + H]⁺, 372.0 (99) [M + H]⁺.

4.1.10. (S)-3-(2-Bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)propyl Benzoate (25). An oven-dried Schlenk flask was charged, while cooling in an ice bath, with NaH (60% in mineral oil, 0.23 g, 5.63 mmol, 1.30 equiv), dry toluene (7 mL), NaI (99%, 0.68 g, 4.54 mmol, 1.05 equiv), and dry NMP (7 mL) under nitrogen atmosphere. 4-(Trifluoromethoxy)benzyl bromide (98%, 0.73 mL, 4.54 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise over 10 min to the suspension while cooling. The mixture was stirred for further 10 min before a solution of crude **22** (1.58 g), 87% (315 nm) in dry NMP (7 mL) was added via a syringe pump (5 mL/h) over 100 min while keeping the temperature between 1 and 3 °C. After complete addition, the suspension was stirred for further 10 min (LC-MS showed complete conversion). Acetic acid (0.99 mL, 17.3 mmol, 4.0 equiv) was added, followed by water (14 mL). The mixture was transferred into a separating funnel, and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with toluene (2 × 10 mL), and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. After filtration, all volatiles were removed first at 40–50 °C (16 mbar) and then at 80–90 °C (0.5 mbar). The crude product **25** was obtained as an orange-red sticky solid (1.91 g, 84%, 315 nm), which was used for the next step without further purification. Characteristic NMR signals: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.09–7.99 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.68–7.58 (m, 1H), 7.54–7.43 (m, 2H), 7.23–7.08 (m, 4H), 4.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.56–4.43 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 14.5 Hz, 3.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.5 Hz, 8.6 Hz, 1H), 4.05–3.95 (m, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 166.1, 149.4, 149.3, 147.4, 135.1, 133.9, 129.8, 129.6, 129.2, 128.8, 122.9, 121.3, 120.50 (q, J = 257.8 Hz, the outer signals of the CF₃ resonance are not visible), 120.4, 74.8, 71.8, 62.4, 50.7. ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ /ppm = –57.9 (CF₃). MS (ESI): m/z (%) = 544.1 (99) [M + H]⁺, 546.0 (100) [M + H]⁺.

4.1.11. (S)-2-((Trityloxy)methyl)oxirane (18). According to a procedure from Schweizer et al.,³⁰ in an oven-dried Schlenk flask, trityl chloride (16.30 g, 58.5 mmol, 1.1 equiv) was dissolved in dry DCM (60 mL) under nitrogen atmosphere. While cooling in an ice bath, a solution of (R)-glycidol (98%, 98% ee, 4.00 g, 5.29 mmol, 1.0 equiv) and NEt₃ (16.3 mL, 117 mmol, 2.0 equiv) in dry DCM (30 mL) was added. After the addition of DMAP (0.01 equiv), the cooling bath was removed and the solution was stirred for 24 h at room temperature. The reaction was quenched by the addition of sat. NH₄Cl-solution (400 mL), the organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 250 mL). The combined organic phases were washed with brine (3 × 500 mL) and dried over Na₂SO₄. The crude product was used for the next step without further purification. Melting range: 100.1–101.4 °C, Lit.: 94–96 °C.³⁰ R_f (SiO₂): 0.63 (EtOAc/cyclohexane = 1:5). IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058, 3031, 2923, 2871, 1491, 1448, 1070, 1033. ¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.50–7.45 (m, H-2,6, 6H, trityl), 7.34–7.28 (m, H-3,5, 6H, trityl), 7.34–7.28 (m, H-4, 3H, trityl), 3.34 (dd, J = 10.0 Hz, J = 2.3 Hz, CH_{2a}-OTr, 1H), 3.19–3.15 (m, –CH–, 1H), 3.13 (dd, J = 10.0 Hz, J = 5.4 Hz, CH_{2b}-OTr, 1H), 2.78 (dd, J = 5.1 Hz, J = 4.1 Hz, H₃-3, 1H), 2.63 (dd, J = 5.1 Hz, J = 2.5 Hz, H_b-3, 1H). ¹³C-NMR, HMBC, HSQC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 143.9 (C-1, trityl), 128.8 (C-2,6, trityl), 128.0 (C-3,5,

trityl), 127.2 (C-4, trityl), 86.8 (–C(Ph)₃), 64.9 (CH₂-OTr), 51.2 (–CH–), 44.8 (C-3). MS (ESI): m/z (%) = 339.0 (100%, [M + Na]⁺). $[\alpha]_{589}^{19}$ = +8.7 (CHCl₃, c = 10 mg/mL). The analytical data are consistent with literature values.³⁰

4.1.12. (S)-1-(2-Bromo-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-3-(trityloxy)propan-2-ol (23). A round-bottom flask was charged with imidazole **7** (95%, 1.00 g, 4.95 mmol, 1.00 equiv), DIPEA (0.26 mL, 1.59 mmol, 0.30 equiv), and dry toluene (13 mL) under nitrogen atmosphere. The suspension was heated to 70 °C and stirred for 5 min before oxirane **18** (2.19 g, 6.92 mmol, 1.40 equiv), dissolved in dry toluene (5 mL), was added via a syringe pump (0.3 mL/min) over 20 min. The slight greenish suspension was stirred for 46 h at 70 °C. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo and the residue was redissolved in warm EtOAc (20 mL). The solution was washed once with sat. NH₄Cl solution and once with sat. NaHCO₃ solution (15 mL each). After drying over Na₂SO₄ and filtration, all volatiles were removed in vacuo at 40 °C. The obtained crude sticky oil **23** (2.90 g, HPLC purity: 82%, 315 nm) was used for the next step without any further purification. Characteristic NMR signals: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.84 (s, 1H), 7.46–7.38 (m, 6H), 7.38–7.24 (m, 9H), 4.27–4.15 (m, 1H), 4.08–3.98 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 9.9 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.24–3.11 (m, 1H), 2.49 (d, J = 4.5 Hz, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 143.2, 128.6, 128.3, 127.7, 123.0, 120.5, 87.6, 69.4, 64.5, 51.6. MS (ESI): m/z (%) = 508.1 (99) [M + H]⁺, 510.1 (100) [M + H]⁺.

4.1.13. (S)-2-Bromo-4-nitro-1-(2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-3-(trityloxy)propyl)-1H-imidazole (26). An oven-dried Schlenk flask was charged, while cooling in an ice bath, with NaH (60% in mineral oil, 0.23 g, 5.63 mmol, 1.30 equiv), dry toluene (7 mL), NaI (99%, 0.68 g, 4.54 mmol, 1.05 equiv), and dry NMP (7 mL) under nitrogen atmosphere. 4-(Trifluoromethoxy)benzyl bromide (98%, 0.73 mL, 4.54 mmol, 1.05 equiv) was added dropwise over 10 min to the suspension while cooling. The mixture was stirred for further 10 min before a solution of crude **23** (2.90 g), 82% (315 nm) in dry NMP (7 mL) was added via a syringe pump (5 mL/h) over 100 min while keeping the temperature between 1 and 3 °C. After complete addition, the suspension was stirred for further 10 min (LC-MS showed complete conversion). Acetic acid (0.99 mL, 17.3 mmol, 4.0 equiv) was added, followed by water (14 mL). The organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with toluene (2 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, and all volatiles were removed first at 40–50 °C (16 mbar) and then at 80–90 °C (0.5 mbar). The crude product **26** was obtained as an orange-red sticky solid (3.52 g, 73%, 315 nm), which was used for the next step without further purification. Characteristic NMR signals: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.75 (s, 1H), 7.57–7.40 (m, 6H), 7.38–7.22 (m, 11H), 7.21–7.06 (m, 4H), 4.52 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.38–4.30 (m, 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 14.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 3.75–3.58 (m, 1H), 3.26 (d, J = 5.1 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 149.2, 147.2, 143.4, 135.6, 129.4, 128.6, 128.2, 127.2, 122.9, 122.2, 121.2, 120.5, 120.5 (q, J = 257.5 Hz, the outer signals of the CF₃ resonance are not visible), 118.8, 87.6, 76.1, 71.6, 62.0, 50.4. ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ /ppm = –57.87 (CF₃). MS (ESI): m/z (%) = 682.1 (37) [M + H]⁺, 683.1 (16) [M + H]⁺, 684.1 (41) [M + H]⁺, 685.1 (15) [M + H]⁺.

4.1.14. Optimized Procedure for (S)-2-Nitro-6-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (Pretomanid) (1) Using the PMBz Route. Crude **24** (82% (315 nm), 2.57 g) was dissolved in dry methanol (20 mL) under nitrogen atmosphere and cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ using a cryostat. K_2CO_3 (7.60 g, 55.0 mmol, 15 equiv) was added in one portion, and the suspension was stirred for 2 h at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the cryostat temperature was changed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the suspension was stirred for 22 h (LC-MS showed complete conversion). The reaction was quenched by the addition of water (40 mL) and stirred for 23 h at room temperature. The precipitated orange-brown solid was vacuum-filtered and carefully washed with water ($4 \times 5\text{ mL}$). The solid was dried in air overnight, then in a desiccator overnight. After drying, the solid was suspended in MTBE (7 mL), heated to reflux, and cooled to room temperature. The colorless solid was filtered, washed with MTBE ($3 \times 1\text{ mL}$), and dried in vacuo at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.72 g, 2.00 mmol, 40% (related to 4.95 mmol imidazole 7)). R_f (SiO_2) = 0.38 ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:8). Melting range = $149.3\text{--}150.7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lit.: $149\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$.²¹ IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3132, 2987, 2881, 1579, 1540, 1498, 1470, 1275, 1266, 1157, 827. $^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 7.41 (s, 1H, H-3), 7.38–7.30 (m, 2H, *o*-C, Ph-OCF₃), 7.25–7.14 (m, 2H, *m*-C, Ph-OCF₃), 4.72 (d, J = 11.8 Hz, CH_{2a}-Ph-OCF₃), 4.62 (d, J = 11.8 Hz, CH_{2b}-Ph-OCF₃), 4.66–4.58 (m, 1H, H-7_b), 4.37 (dd, J = 12.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-7_a), 4.29–4.17 (m, 2H, H-5), 4.17–4.11 (m, 1H, H-6). $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 149.3 (*p*-C, Ph-OCF₃), 147.2 (C-9), 143.8 (C-2), 135.3 (*ipso*-C, Ph-OCF₃), 129.3 (*o*-C, Ph-OCF₃), 120.5 (q, J = 258 Hz, OCF₃, the outer signals of the CF₃ resonance are not visible), 121.4 (*m*-C, Ph-OCF₃), 115.3 (C-3), 70.3 (CH₂-Ph-OCF₃), 67.3 (C-7), 66.7 (C-6), 47.7 (C-5). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ /ppm = -57.9 (CF₃). MS (ESI): m/z (%) = 360.1 (100) [$\text{M} + \text{H}$]⁺. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.2^{\circ}$ (c = 10 mg/mL, CHCl_3). The analytical data are consistent with literature values.²¹

■ ASSOCIATED CONTENT

• Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.oprd.3c00187>.

Optimization studies, chromatograms, and NMR spectra (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Till Opatz – Department of Chemistry, Johannes Gutenberg-University, 55128 Mainz, Germany; orcid.org/0000-0002-3266-4050; Email: opatz@uni-mainz.de

Authors

Tobias Lucas – Department of Chemistry, Johannes Gutenberg-University, 55128 Mainz, Germany

Jule-Philipp Dietz – Department of Chemistry, Johannes Gutenberg-University, 55128 Mainz, Germany

Flavio S. P. Cardoso – Department of Chemical and Life Sciences Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23284, United States; orcid.org/0000-0002-8608-5054

David R. Snead – Department of Chemical and Life Sciences Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond,

Virginia 23284, United States; orcid.org/0000-0003-1239-533X

Ryan C. Nelson – Department of Chemical and Life Sciences Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23284, United States

Kai O. Donsbach – Department of Chemical and Life Sciences Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23284, United States; orcid.org/0000-0001-5942-1553

B. Frank Gupton – Department of Chemical and Life Sciences Engineering, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23284, United States; orcid.org/0000-0002-8165-1088

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.oprd.3c00187>

Author Contributions

[§]T.L. and J.-P.D. contributed equally to this work.

Funding

This work was supported, in whole or in part, by the Bill & Melinda Gates Foundation, grant no. INV 007954, through the Medicines for All Institute (M4All). Under the grant conditions of the Foundation, a Creative Commons Attribution 4.0 Generic License has already been assigned to the Author Accepted Manuscript version that might arise from this submission.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Global Alliance for TB Drug Development as well as Prof. Oliver Kappe (University of Graz) for fruitful discussions and suggestions. They also thank Dr. J.C. Liermann for NMR spectroscopy, Dr. C.J. Kampf (both JGU Mainz) for mass spectrometry, and Dr. Karla Janardhan Reddy and Dr. Samad Hossain (both AAP Pharma Technologies) for the kilogram procedure of CBrO_3 . The authors express gratitude to Dr. Trevor Laird (Trevor Laird Associates) and Dr. John Dillon (JLD Pharma Consulting) for insightful discussions and suggestions. We also thank Silpa Sundaram and Dr. Susan Hershenson (both BMGF) for enabling rapid and informed decisions regarding project direction.

■ REFERENCES

- (1) Bloom, B. R.; Small, P. M. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 677–678.
- (2) TB Alliance. TB is a Pandemic, a Global Threat. <https://www.tballiance.org/why-new-tb-drugs/global-pandemic>. Accessed 19 Sep, 2021.
- (3) Dye, C.; Scheele, S.; Dolin, P.; Pathania, V.; Raviglione, M. C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* **1999**, *282*, 677–686.
- (4) Kaufmann, S. H.; van Embden, J. D. Tuberculosis: a neglected disease strikes back. *Trends Microbiol.* **1993**, *1*, 2–5.
- (5) Fischl, M. A.; Daikos, G. L.; Uttamchandani, R. B.; Poblete, R. B.; Moreno, J. N.; Reyes, R. R.; Boota, A. M.; Thompson, L. M.; Cleary, T. J.; Oldham, S. A.; et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann. Intern. Med.* **1992**, *117*, 184–190.

- (6) World Health Organization. *Selection and Use of Essential Medicines, 2021 (including the 22nd WHO model list of essential medicines and the 8th WHO model list of essential medicines 2021)*.
- (7) Esposito, S.; Bianchini, S.; Blasi, F. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert Opin. Pharmacother.* **2015**, *16*, 2319–2330.
- (8) Baker, W. R.; Shaopei, C.; Keeler, E. L.; Pathogenesis Corp. Nitroimidazole Antibacterial Compounds and Methods of Use Thereof. US\$668,127.1997.
- (9) Stover, C. K.; Warrener, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Yuan, Y.; McMurray, D. N.; Kreiswirth, B. N.; Barry, C. E.; Baker, W. R. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* **2000**, *405*, 962–966.
- (10) Yuan, S.; Yu, B.; Liu, H.-M. New drug approvals for 2019: Synthesis and clinical applications. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, No. 112667.
- (11) Honeyborne, I.; Lipman, M.; Zumla, A.; McHugh, T. D. The changing treatment landscape for MDR/XDR-TB - Can current clinical trials revolutionise and inform a brave new world? *Int. J. Infect. Dis.* **2019**, *80*, S23–S28.
- (12) Alffenaar, J.-W. C.; Akkerman, O. W.; Anthony, R. M.; Tiberi, S.; Heysell, S.; Grobusch, M. P.; Cobelens, F. G.; van Soolingen, D. Individualizing management of extensively drug-resistant tuberculosis: diagnostics, treatment, and biomarkers. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2017**, *15*, 11–21.
- (13) Mushtaq, A. Breakthrough in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 1011.
- (14) Shirley, M. Pretomanid in drug-resistant tuberculosis: a profile of its use. *Drugs Ther. Perspect.* **2020**, *36*, 273–279.
- (15) Diacon, A. H.; Pym, A.; Grobusch, M. P.; de los Rios, J. M.; Gotuzzo, E.; Vasilyeva, I.; Leimane, V.; Andries, K.; Bakare, N.; de Marez, T.; Haxaire-Theeuwes, M.; Lounis, N.; Meyvisch, P.; de Paepe, E.; van Heeswijk, R. P. G.; Dannemann, B. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 723–732.
- (16) Lenaerts, A. J.; Gruppo, V.; Marietta, K. S.; Johnson, C. M.; Driscoll, D. K.; Tompkins, N. M.; Rose, J. D.; Reynolds, R. C.; Orme, I. M. Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of in vitro and in vivo models. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 2294–2301.
- (17) Wen, S.; Jing, W.; Zhang, T.; Zong, Z.; Xue, Y.; Shang, Y.; Wang, F.; Huang, H.; Chu, N.; Pang, Y. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 1293–1296.
- (18) Keam, S. J. Pretomanid: First Approval. *Drugs* **2019**, *79*, 1797–1803.
- (19) Patterson, S.; Wyllie, S.; Stojanovski, L.; Perry, M. R.; Simeons, F. R. C.; Norval, S.; Osuna-Cabello, M.; de Rycker, M.; Read, K. D.; Fairlamb, A. H. The R enantiomer of the antitubercular drug PA-824 as a potential oral treatment for visceral Leishmaniasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 4699–4706.
- (20) Chen, G.; Zhu, M.; Chen, Y.; Miao, X.; Guo, M.; Jiang, N.; Zhai, X. An efficient and practical protocol for the production of pretomanid (PA-824) via a novel synthetic strategy. *Chem. Pap.* **2020**, *74*, 3937–3945.
- (21) Orita, A.; Miwa, K.; Uehara, G.; Otera, J. Integration of Solventless Reaction in a Multi-Step Process: Application to an Efficient Synthesis of PA-824. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2136–2144.
- (22) Strassfeld, D. A.; Wickens, Z. K.; Picazo, E.; Jacobsen, E. N. Highly Enantioselective, Hydrogen-Bond-Donor Catalyzed Additions to Oxetanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9175–9180.
- (23) Marsini, M. A.; Reider, P. J.; Sorensen, E. J. A concise and convergent synthesis of PA-824. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7479–7482.
- (24) Fernandes, G. F.; Manieri, K. F.; Bonjorno, A. F.; Campos, D. L.; Ribeiro, C. M.; Demarqui, F. M.; Ruiz, D. A.; Nascimento-Junior, N. M.; Denny, W. A.; Thompson, A. M.; Pavan, F. R.; Dos Santos, J. L. Synthesis and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Activity of Imidazo[2,1-b][1,3]oxazine Derivatives against Multidrug-Resistant Strains. *ChemMedChem* **2023**, *18*, No. e202300015.
- (25) Yang, Q.; Sheng, M.; Huang, Y. Potential Safety Hazards Associated with Using N,N-Dimethylformamide in Chemical Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1586–1601.
- (26) Pedada, S. R.; Satam, V. S.; Tambade, P. J.; Kandadai, S. A.; Hindupur, R. M.; Pati, H. N.; Launay, D.; Martin, D. An Improved Kilogram-Scale Synthesis of 2-Bromo-4-nitro-1H-imidazole: A Key Building Block of Nitroimidazole Drugs. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1149–1155.
- (27) *Process Development Report for Pretomanid*; AAP Pharma Technologies India Pvt. Ltd.: Hyderabad, India, 2021.
- (28) Maksymiak, M.; Balakier, T.; Jurczak, J.; Kowalczyk, M.; Adamus, G. Bioactive (co)oligoesters with antioxidant properties – synthesis and structural characterization at the molecular level. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57751–57761.
- (29) Acquah-Harrison, G.; Zhou, S.; Hines, J. V.; Bergmeier, S. C. Library of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogs of oxazolidinone RNA-binding agents. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 491–496.
- (30) Schweizer, E.; Gaich, T.; Brecker, L.; Mulzer, J. Synthetic Studies towards the Total Synthesis of Providencin. *Synthesis* **2007**, *2007*, 3807–3814.
- (31) Winkler, J. W.; Uddin, J.; Serhan, C. N.; Petasis, N. A. Stereocontrolled total synthesis of the potent anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediator resolvin D3 and its aspirin-triggered 17R-epimer. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1424–1427.
- (32) Aragozzini, F.; Maconi, E.; Potenza, D.; Scolastico, C. Enantioselective Microbial Reduction of Monoesters of 1,3-Dihydroxypropanone: Synthesis of (S)- and (R)-1,2-O-Isopropylidenedeglycerol. *Synthesis* **1989**, *1989*, 225–227.

3.2 Synthese von Bedaquilin

Publikation:

„Diastereoselectivity is in the Details: Minor Changes Yield Major Improvements to the Synthesis of Bedaquiline“

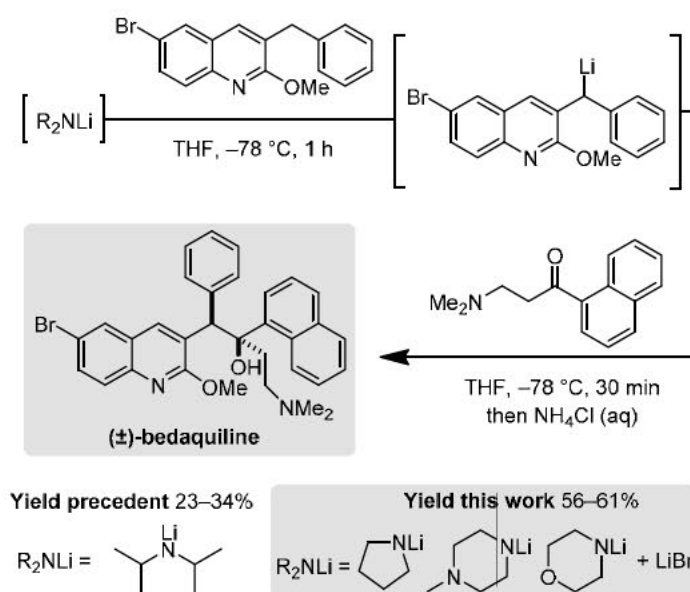
Sarah J. Mear,⁺ Tobias Lucas,⁺ Grace P. Ahlqvist,⁺ Juliana M. S. Robey, Jule-Philipp Dietz, Pankaj V. Khairnar, Sanjay Maity, Corshai L. Williams, David R. Snead, Ryan C. Nelson, Till Opatz, Timothy F. Jamison, *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28.

Autorenbeiträge

Sarah Jane Mear:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Tobias Lucas:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Grace P. Ahlqvist:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Juliana M. S. Robey:	Untersuchung alternativer Syntheserouten
Jule-Philipp Dietz:	Untersuchung alternativer Syntheserouten
Pankaj V. Khairnar:	<i>upscaling</i>
Sanjay Maity:	<i>upscaling</i>
Corshai L. Williams:	Gezielte Synthese und Analytik der Nebenprodukte
David R. Snead:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung
Ryan C. Nelson:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung
Till Opatz:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung
Timothy F. Jamison:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung

3.2.1 Zusammenfassung der Publikation zu Bedaquilin

Bedaquilin ist ein wichtiges Medikament im weltweiten Kampf gegen Tuberkulose, doch der hohe Preis macht es für viele Patienten, gerade in einkommensschwachen Ländern, unerschwinglich. Zudem stellt es seit über vierzig Jahren das erste von der FDA zugelassene Tuberkulose-Medikament mit einem neuen Wirkprinzip dar. Trotz immenser Wichtigkeit dieses Wirkstoffs und dementsprechend großem industriellem Interesse, sind die Verfahren bisher unselektiv für das gewünschte Diastereomer und liefern durchweg niedrige Ausbeuten. Statt der Entwicklung einer alternativen Syntheseroute wurde in dieser Arbeit die Optimierung des bestehenden industriellen Prozesses fokussiert, um somit die Möglichkeit der schnellen Implementierung in den aktuellen Produktionsprozess zu ermöglichen. Durch die Verwendung von für die Lithiierung geeigneteren Lithiumamidbasen und den Zusatz von Lithiumbromid bei der anschließenden 1,2-Addition konnte sowohl die Ausbeute als auch die Selektivität deutlich erhöht werden. Nach weiterer Optimierung und selektiver Trennung der Diastereomere durch Kristallisation konnte das gewünschte Diastereomer in einer Ausbeute von 62% und einer Reinheit von 99.7% (HPLC, 254 nm) gewonnen werden, was nahezu einer Verdopplung der Ausbeute im Vergleich zu patentierten Routen entspricht.



Schema 14: Graphical Abstract der Publikation „Diastereoselectivity is in the Details: Minor Changes Yield Major Improvements to the Synthesis of Bedaquiline“.[4]

Das Manuskript wurde von Sarah J. Mear (25%), Tobias Lucas (25%), Grace P. Ahlqvist (25%), Ryan C. Nelson (5%), Till Opatz (10%) und Timothy F. Jamison (10%) verfasst.

Diastereoselectivity is in the Details: Minor Changes Yield Major Improvements to the Synthesis of Bedaquiline**

Sarah Jane Mear⁺,^[a] Tobias Lucas⁺,^[b] Grace P. Ahlqvist⁺,^[a] Juliana M. S. Robey,^[c] Jule-Philipp Dietz,^[b] Pankaj V. Khairnar,^[c] Sanjay Maity,^[c] Corshai L. Williams,^[a] David R. Snead,^[c] Ryan C. Nelson,^{*,[c]} Till Opatz,^{*,[b]} and Timothy F. Jamison^{*,[a]}

Abstract: Bedaquiline is a crucial medicine in the global fight against tuberculosis, yet its high price places it out of reach for many patients. Herein, we describe improvements to the key industrial lithiation-addition sequence that enable a higher yielding and therefore more economical synthesis of bedaquiline. Prioritization of mechanistic understanding and

multi-lab reproducibility led to optimized reaction conditions that feature an unusual base-salt pairing and afford a doubling of the yield of racemic bedaquiline. We anticipate that implementation of these improvements on manufacturing scale will be facile, thereby substantially increasing the accessibility of this essential medication.

Introduction

Tuberculosis (TB) is the result of infection by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis* and is a leading cause of death worldwide despite the fact that it is typically curable.^[1,2] Moreover, nearly one quarter of the global population has a latent TB infection.^[2] The COVID-19 pandemic has hindered diagnosis and treatment of TB, leading to an increase in TB deaths in 2020, reversing several years of progress.^[2] That the proportion of new cases of TB due to multi-drug-resistant TB (MDR-TB) has been increasing with time further exacerbates this global health crisis. Reducing global TB burden requires a multifaceted approach, as many societal factors such as the

prevalence of poverty and general access to healthcare in a country strongly influence its TB infection and mortality rate. The high price of a full TB drug regimen, particularly for MDR-TB, remains a major factor limiting access to care.^[3]

Bedaquiline (BDQ, fumarate adduct sold under the trade name Sirturo[®], Scheme 1) is an effective treatment for MDR-TB that received FDA approval in 2012 as the first TB drug in over forty years with a novel mode of action.^[4] BDQ inhibits mycobacterial ATP synthase, which differentiates it from first-line therapeutic drugs that disrupt the cell membrane or protein synthesis, to which *M. tuberculosis* commonly develops resistance.^[5] A key structural feature of BDQ is its two vicinal stereocenters (Scheme 1). Of the four possible stereoisomers, BDQ represents the (1*R*,2*S*)- or *RS*-enantiomer. According to publicly-available information in patent applications and the scientific literature, the industrially-relevant construction of these stereocenters is accomplished via a 1,2-addition reaction between quinoline fragment **3** and naphthyl ketone **2**.^[4,6–8] This reaction is facilitated by an initial deprotonation of **3** with an

[a] S. J. Mear,⁺ G. P. Ahlqvist,⁺ C. L. Williams, Prof. T. F. Jamison
Department of Chemistry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)
E-mail: tfj@mit.edu

[b] T. Lucas,⁺ Dr. J.-P. Dietz, Prof. T. Opatz
Department of Chemistry
Johannes Gutenberg University
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Germany)
E-mail: opatz@uni-mainz.de

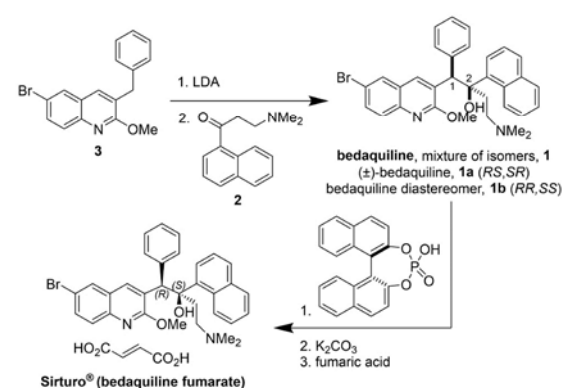
[c] Dr. J. M. S. Robey, Dr. P. V. Khairnar, Dr. S. Maity, Dr. D. R. Snead,
Dr. R. C. Nelson
Medicines for All Institute
Department of Chemistry and Life Sciences Engineering
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia 23284 (USA)
E-mail: m4all@vcu.edu
nelsonr2@vcu.edu

[] These authors contributed equally to this work.

[**] A previous version of this manuscript has been deposited on a preprint server (<https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-cp3g8>).

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/chem.202201311>

© 2022 The Authors. Chemistry - A European Journal published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Scheme 1. Industrial synthesis of bedaquiline fumarate.

amide base, typically lithium diisopropylamide (LDA). A series of crystallization and chiral resolution steps are then applied to access the *RS*-enantiomer as the penultimate intermediate to the API, which is administered as the fumarate salt.^[8]

A prerequisite to improving global access to life-saving medications like BDQ is lowering the cost of goods by the development of an efficient manufacturing process. Despite significant industrial interest in this reaction, patented procedures remain low-yielding and unselective for the desired diastereomer **1a** (Table 1). Chiral amine bases or additives can improve selectivity, but their implementation on scale may be hampered by reagent costs.^[9,10] Alternative disconnections and enantioselective routes to BDQ have also been reported, but low yields and/or high reagent costs restrict their industrial application.^[11,12] Thus, as a first step towards delivery of an improved synthesis of BDQ, we sought to understand key variables influencing the yield and diastereoselectivity of the critical coupling reaction used in the industrial process. We focused on increasing the yield of **1a**, rather than altering the synthesis entirely, to enable use of the current industrial routes to **2** and **3** and methods for isolation of **1a** and bedaquiline fumarate.

Herein we describe the result of this multi-institution international collaboration, in which we present striking shortcomings of the well-known deprotonation conditions: LDA, THF, • 78 °C. An early focus on reproducibility between chemists at different research sites led to insights that informed further reaction optimization. By examining the mechanism, changing the lithium amide base, and introducing an additive, we doubled the yield of the desired diastereomer **1a** to over 60% while substantially maintaining the current commercial process. As our results hinge on straightforward changes to the current industrial route to BDQ, we anticipate that our findings could be rapidly implemented by manufacturers to improve access to this essential medication.

Results and Discussion

Establishing a Reproducible Baseline Procedure for Optimization








At the start of our investigation, we immediately encountered difficulty in reproducing reported syntheses of **1** by the reported lithiation/1,2-addition sequence.^[6–8] Even within our respective laboratories, we were unable to achieve similar results between different operators using the same reagents and seemingly following the same procedure. This situation is familiar to most chemists and supports the recent focus of the broader scientific community,^[13,14] as well as organic chemists in particular,^[15] on the importance of reproducibility for high-quality and impactful research. Similarly, we found that our observations were due to incomplete understanding of the key variables that affect reaction outcome.

Following literature precedent, the standard protocol is to prepare **1** by first adding LDA to a stirring solution of **3** at • 78 °C, followed by addition of **2** as a room-temperature solution in THF, and finally quenching with an aqueous solution of saturated ammonium chloride. Examination of our early results showed that the largest variance in yield resulted from unintentional warming of the reaction mixture during normal experimental operations such as addition of a reagent, removal of an aliquot for analysis, or reaction quenching (Supporting Information, Table S2). To probe the detrimental effect of higher reaction temperatures on the yield of **1**, we warmed the reaction mixture to • 40 °C or • 20 °C after addition of **2** and observed no product formation in either case (Supporting Information, page S11). Additionally, warming to room temperature and re-cooling to • 78 °C resulted in 0% yield of **1**.

We hypothesized that careful control of reaction temperature during reagent addition and quench would lead to more reproducible results across our research sites. Reversing the order of addition by cannulating the cold reaction mixture containing the lithium salt of **3** into a pre-cooled solution of ketone **2** was effective for the synthesis, but this option was not investigated further as it increased operational complexity without significant improvement in yield of **1**. To avoid increase in reaction temperature during the quench, rapid addition of pre-cooled AcOH solution instead of room temperature NH₄Cl (aq) was explored. This improved yields of **1a**; however, this method of quenching was problematic for isolation due to formation of insoluble precipitates, presumably the acetate salt of **1**. Ultimately, we found that quenching by slow dropwise addition of saturated NH₄Cl (aq) solution resulted in the highest yield of **1a**.

In addition, we found that variations in reagent quality, most notably LDA, also led to challenges with reproducibility. As has been widely reported, variations in commercial LDA solutions can lead to confounding and irreproducible results.^[16–18] Across our research sites, a variety of commercial LDA solutions were used with varying success, which we attributed in part to differences in trace LiCl salt content of the purchased reagents.^[16] Freshly prepared LDA, formed by addition of *n*-BuLi to a solution of diisopropylamine in THF, was

Table 1. Selected examples of synthesis of **1** reported in process patent applications and improvements described herein.

Source	Base	Additive	Yield 1a [%] ^[a]
Janssen 2006 ^[6]		None	32%
SIPI 2017 ^[7]		None	34%
Mylan 2020 ^[8]	 or 	None	23%, 14%
This work	 or  or 	LiBr	56–61%

Yield: yield of isolated product [a] Adjusted for purity where reported.

therefore key to achieving reproducible results, as was thorough drying of all reactants and regular titration of the *n*-BuLi solution.^[19] These changes were crucial to achieving high conversion of **3** and clean, reproducible 1,2-addition using a low excess of electrophile **2**.

Lastly, preparation of ketone **2** from the commercially supplied HCl salt required attention in our early optimization efforts (Supporting Information, Scheme S1). Preparation of the free base by treatment of the HCl salt with aqueous NaOH or NaHCO₃ led to formation of elimination product **6** (Figure 1) if extended reaction times were used, or if the sample was heated during solvent removal.

With more awareness of these reproducibility challenges, we implemented a “unified procedure” (Supporting Information, page S12) that represented our baseline of reactivity from which to optimize. Once this procedure was cemented, we achieved similar results (19–25% yield of **1a**, 41–52% yield of **1**) across operators at three different institutions (Supporting Information Table S3).

Understanding the Mechanism of the Lithiation/1,2-Addition

An early focus on reproducibility informed our understanding of the reaction mechanism and ultimately our optimization of the reaction conditions. We investigated the mechanism of this lithiation/1,2-addition sequence with the goal of understanding how step 1 and step 2 individually contribute to the yield of **1** in this two-step sequence. In a series of experiments described below, we demonstrate that conversion of **3** and selectivity for

the desired deprotonation event in step 1 is low, and that the 1,2-addition step is reversible. Importantly, we identified that temperature and nature of the lithium amide base are key factors in determining the reaction outcome (Figure 1).

Initially, we sought to rationalize the low (maximum ~50%) yield of this two-step sequence using LDA as base. Performing step 1 followed by water quench and ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture, we observed low recovery of **3** (81%), corresponding to undesired reactivity of **3** with LDA (Figure 1, Reaction 2). We identified the debrominated species **5** as a major side product, suggesting that lithium-halogen exchange occurs competitively with benzylic deprotonation.

We then directly assayed deprotonation by observing a mixture of **3** and LDA by ¹H NMR spectroscopy at -78 °C and identified resonances corresponding to intermediate **3a** (Supporting Information, Figure S18). Formation of **3a** occurred within minutes, albeit with low conversion of **3**; we were surprised to observe unreacted LDA in the presence of **3** after 15 minutes (Supporting Information, Figure S5). In a second trial, only 7% **3a** was observed within 10 min with 32% consumption of **3** (Supporting Information, page S20). After warming to room temperature inside of the spectrometer over 40 min, further consumption of **3** increased to 58%, while formation of **3a** only increased to 11%. This low selectivity for **3a** is evidence for undesired reactivity of **3** with LDA. We rationalized that the deprotonation of **3** by LDA is incomplete due to the steric bulk of LDA.

While these observations around step 1 rationalized the yield we obtained with our baseline procedure using LDA, we remained perplexed by the detrimental effect of warming

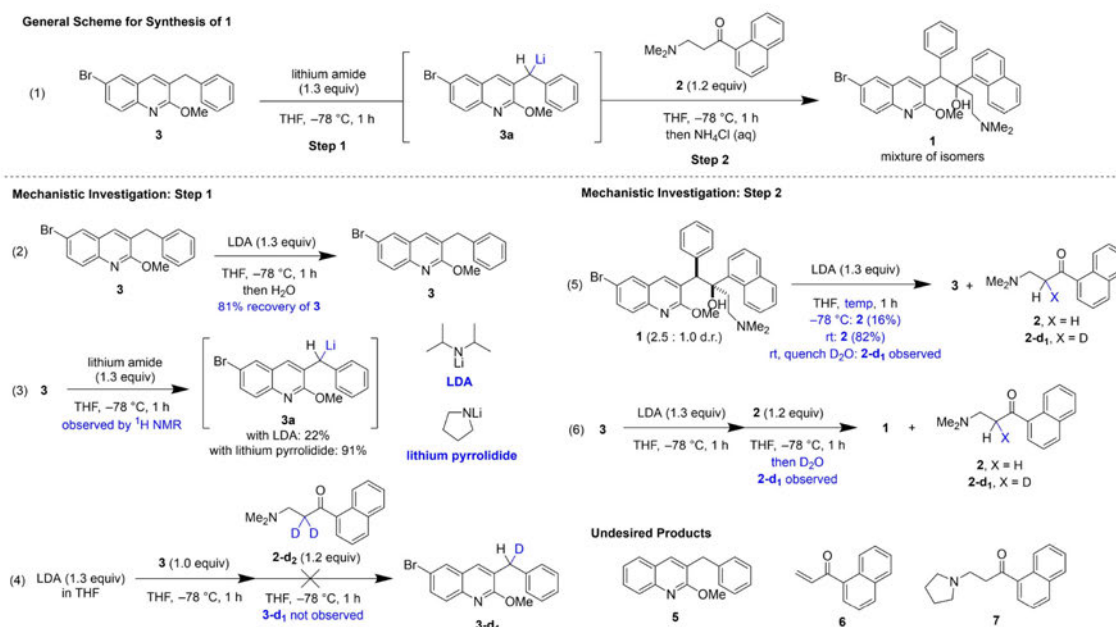


Figure 1. Mechanistic investigation of the lithiation/1,2-addition sequence for synthesis of **1**.

during reagent addition and quench for step 2. Initially, we sought to explore the possibility of a reversible sequence by treatment of **1** with LDA (Figure 1, Reaction 5). We observed formation of starting material **2** at -78°C and at room temperature (16% and 82%, respectively), which aligns with observations by Kong and co-workers who demonstrated that **1b** can be recycled into **2** and **3** under basic conditions.^[20] Our observations suggest that retroaddition occurs at higher temperatures, which accounts for the variation in yield with different quenching or analysis methods (Supporting Information, Table S2). We rationalize the reversibility of this 1,2-addition with the sterically crowded environment and entropic cost of the formation of adjacent chiral centers in **1**, factors which are exacerbated with temperature increase.^[21]

Even with confirmation that reversion of **1** to starting materials can occur at higher temperatures, the observation of 0% yield of **1** after warming and re-cooling the reaction mixture was confounding; in a fully reversible sequence we would expect **1** to re-form upon re-cooling to -78°C . A reasonable explanation for this is sequestration of one of the reactants due to undesired reactivity at higher temperatures. Deuterium quenching of the forward reaction showed formation of deuterated ketone **2-d₁**, suggesting that deprotonation of ketone **2** occurs during the reaction (Figure 1, Reaction 6). This product formed by enolization of **2** was also observed for the reverse reaction at room temperature after quenching with D_2O (Figure 1, Reaction 5). We questioned whether **3a** could act not only as a nucleophile but as a base, leading to undesired enolization. However, deuterated quinoline **3-d₁** was not observed upon reaction of **3a** with deuterated ketone **2-d₂** at -78°C (Figure 1, Reaction 4). Therefore, we suspected that deprotonation of ketone **2** occurs primarily by reaction with excess secondary amine or lithium amide base present in the reaction mixture. Enolate formation of **2** prevents a fully reversible sequence because the lithium enolate of **2** will not react with **3a** to reform **1**.

One further undesired reaction of **2** that we identified is formation of product **7**. This undesired product was observed by HPLC-MS, and an authentic sample was prepared to confirm the identity of this species (see Supporting Information). Presumably, this product forms by Michael addition of the secondary amine or amide to elimination product **6**. An important consequence of the formation of **7** could be formation of undesired derivatives of **1** with alternative amine functionalities. However, such products were not observed.

In summary, these mechanistic experiments in combination with our early optimization efforts led us to conclude that the reaction of LDA with **3** is unselective and low yielding and furthermore, that the reversibility of step 2 is particularly problematic at higher temperatures. A recent patent reported the use of lithium pyrrolidide as base to minimize formation of impurity **5**, but with a reduced yield of **1a** (14%).^[8] We assayed a mixture of lithium pyrrolidide with **3** by ^1H NMR analysis to determine if altering the nature of the lithium amide base in step 1 could improve conversion of **3** and selectivity for formation of **3a**. We observed 91% formation of **3a**, relative to 22% with LDA under the same conditions (Figure 1, Reaction 3

and Scheme S11). This observation suggested that a stronger and less hindered base could provide an opportunity for drastic improvements to the synthesis of bedaquiline **1**. These mechanistic observations allowed us to further optimize for the synthesis of **1** with improved knowledge of the critical variables influencing its reproducible formation, particularly temperature control and the nature of the lithium amide base.

Optimizing for Maximum Yield of Racemic Bedaquiline

The mechanistic investigations described above suggest that altering the nature of the lithium amide base could lead to improved yield of key intermediate **3a**. To investigate whether this observation represented a general trend, we evaluated a series of secondary amine bases which are used in combination with *n*-BuLi to generate lithium amides with varying steric bulk and solubility profiles (Figure 2).^[22–29] We observed a compelling trend: less sterically hindered bases produced fewer undesired products and likewise, higher recovery of **3** and higher yield of **1**. Bases with high steric bulk such as dicyclohexylamine and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine gave lower overall yields with evidence of debromination, presumably through lithium-halogen exchange with **3**. α -Branched secondary amine bases such as diisopropylamine and 2-methylpyrrolidine generally gave lower yields of 1,2-addition product and lower mass balance of **3** relative to cyclic amines such as piperidine, pyrrolidine, and *N*-methylpiperazine, which have lower hindrance and higher basicity.

In this assay, we formed the lithium amide at -40°C , followed by warming to room temperature and re-cooling to -78°C prior to addition of **3**. The rationale for this temperature variation is based upon precedent which reports an influence of temperature on lithium aggregate formation.^[9,16] With lithium morpholide, the lithium amide solution turned brown in color upon warming to room temperature, and low yields were obtained in the subsequent 1,2-addition, suggesting instability of lithium morpholide at higher temperatures. In subsequent assays, formation of the lithium amide at 0°C for a shorter time and directly cooling to -78°C led to improved yield (see below).

With knowledge that cyclic and less hindered lithium amide bases improve the yield of **1** and limit formation of undesired products, we sought to increase the diastereoselectivity of the 1,2-addition to maximize formation of **1a**. Salt additives are known to affect yield and diastereoselectivity in lithiation reactions by influencing the geometry, equilibrium, or rate of assembly or dissociation of lithium aggregates.^[30–33] Adding $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ resulted in no improvement of the diastereoselectivity (Figure 3a). When ZnCl_2 was added, no conversion of **3** was observed, which was attributed to the formation of the less nucleophilic Zn-organyl through $\text{Li}\cdot\text{Zn}$ exchange (Figure 3a). Cerium trichloride was evaluated as an additive based on precedent for promoting 1,2-addition of enolizable ketones but the yield of **1a** was not improved,^[34] which aligns with our earlier observation that **3a** acts only as a nucleophile and not as a base towards ketone **2**.

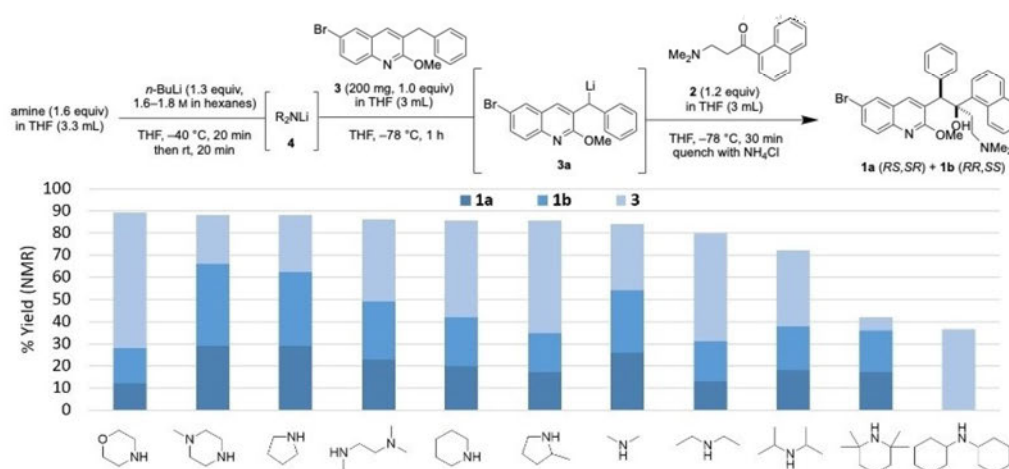


Figure 2. Evaluation of lithium amide bases in the lithiation/1,2-addition sequence.

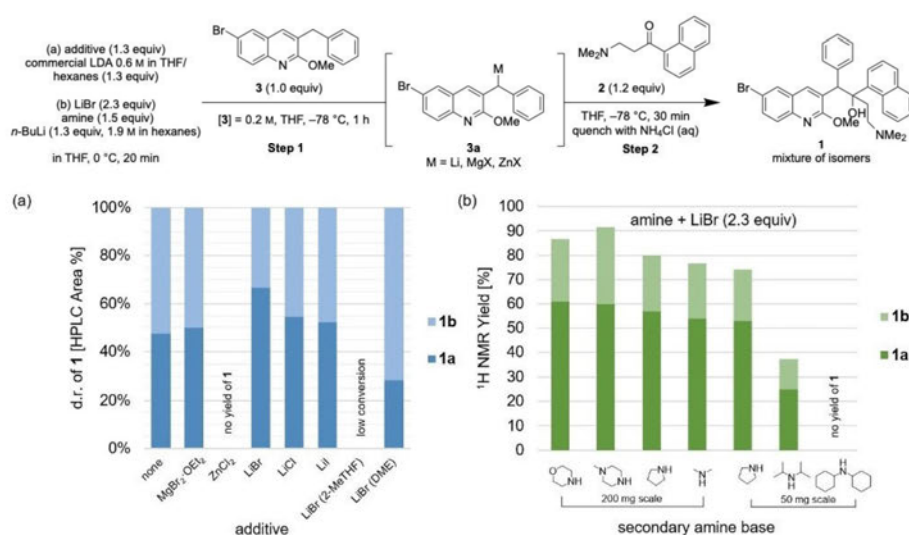


Figure 3. (a) Investigation of the influence of salt additives on d.r. of the 1,2-addition reaction using commercial LDA solution as base. Diastereomer percentage composition determined by HPLC. (b) Assay of LiBr additive on d.r. and yield of 1,2-addition with different lithium amide bases. Yield determined by ^1H NMR spectroscopy using 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene as internal standard.

A significant enhancement in diastereoselectivity was instead observed for the addition of LiBr (Figure 3a), reversing the d.r. of the reaction from 0.91:1.0 (1a:1b) to as high as 2.0:1.0, now favouring the desired *RS,SR*-isomer. Similar enhancement was observed when LiBr was premixed with ketone 2 and added in step 2 (Supporting Information, Table S10). This observation could suggest that LiBr influences the d.r. by chelating the β -amino ketone 2 and thereby impacting the approach of nucleophile 3a. In order to examine the effect of the counterion, LiCl and Lil were tested next, but no significant

improvement in diastereoselectivity was observed (Figure 3a), possibly due to their lower solubility in THF. 2-MeTHF and 1,2-dimethoxyethane (DME) were investigated as alternative solvents; however, THF continued to demonstrate the highest yield and diastereoselectivity.

The stoichiometry of LiBr relative to quinoline 3 was assayed and it was determined that the use of 2.3 equivalents of LiBr was optimal when LDA was freshly prepared from *i*-Pr₂NH and *n*-BuLi (Supporting Information, Table S8). However, when a commercial solution of LDA was used, only 1.3 equivalents of

LiBr was required and further increases in stoichiometry did not have a beneficial effect. This difference is likely due to batch-to-batch variations in salt content of *n*-BuLi and commercial LDA solutions, which is known to have important implications for the rate of lithiation reactions.^[16–18]

LiBr used in combination with more basic, less sterically hindered lithium amides drastically improved the yield and diastereoselectivity of the 1,2-addition reaction. The yield of **1** increased to as high as 92% (*N*-methylpiperazine) and d.r. improved to as high as 2.5:1.0 (**1a**:**1b**), more than doubling the yield of the desired *RS,SR*-isomer (**1a**) as compared to LDA (60%, *N*-methylpiperazine vs. 25%, *t*-Pr₂NH). Across the series of bases, the same trend was observed as in the absence of salt additive; with diisopropylamine, low yield of **1** (37%) was obtained, and with the bulky dicyclohexylamine, no product was formed (Figure 3b).

With optimal base and additive choices in hand, we investigated whether enhanced time and temperature control in continuous flow would improve the yield of **1a**.^[35] We constructed a plug flow reactor to telescope the reaction and quench steps (Table 2). Using this setup, a comparable yield of **1** was achieved in a total residence time of 18.3 minutes, albeit at significantly decreased d.r. (Entry 1).

We sought to investigate whether the LiBr additive could also improve d.r. in continuous flow. Formation of solids prevented the use of acetic acid as a quenching agent when LiBr was added (Table 2, Entry 2), while quenching with methanol prevented precipitation and enabled use of the salt additive in flow. LiBr did improve the d.r. of the reaction in flow (Entries 3–4), but the flow reaction remained less selective for the desired diastereomer **1a** than the batch reaction. A LiCl salt additive (Et₃N·HCl) was also explored due to precedent from

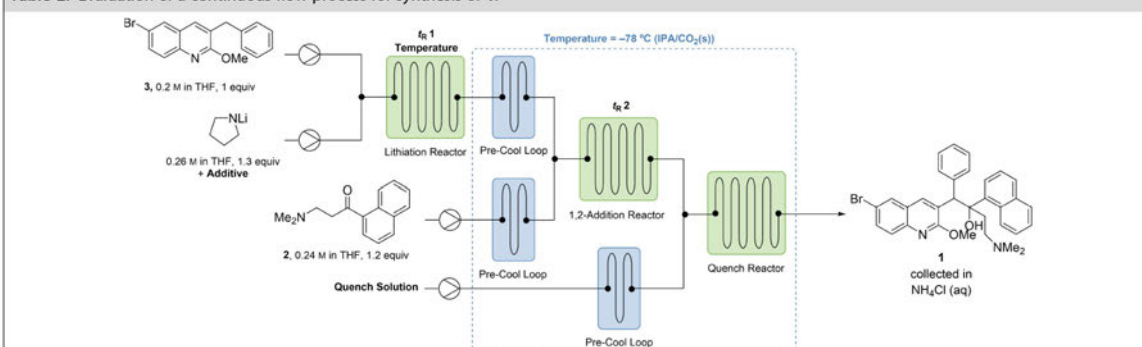
Gupta et al. for rate enhancement in lithium amide deprotonation reactions,^[16] but the additive did not demonstrably affect the reaction (Entries 4–6).

In flow, the lithiation could be performed in as little as one minute at room temperature or 0 °C with rapid cooling before the 1,2-addition at • 78 °C (Entries 4–7); this observation highlights an advantage of flow, as a significant mid-process temperature change is more feasible due to the smaller volumes. Further decrease in residence times led to decreased yield (Entry 7). Ultimately, while comparable yield of **1a** was achieved using a plug flow reactor (Entry 5), the results did not improve upon our optimized batch conditions due to the lower diastereoselectivity. While shorter reaction times and higher deprotonation temperatures were also possible in batch (Supporting Information, Table S10), higher mass balance of **3** was observed at low temperatures (Supporting Information, Figure S1), and thus we focused our continued efforts on demonstrating a batch protocol amenable to larger scale processing that did not include the mid-process cooling.

Synthesis and Isolation of Racemic Bedaquilin

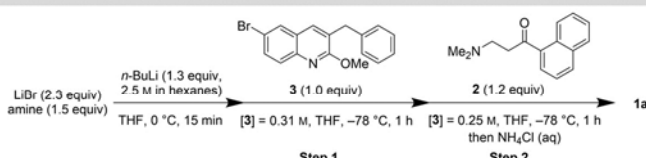
We translated our optimized batch reaction conditions to a 1 g scale reaction using the most promising amine bases: pyrrolidine, *N*-methylpiperazine and morpholine (Table 3, Entries 1–3). The crude reaction mixture consisted of a mixture of isomers of **1** and unreacted starting materials **2** and **3**. For these larger scale reactions, we sought to develop conditions for separation of the desired diastereomer **1a** from the other components of the reaction mixture by crystallization. Recrystallization from toluene resulted in selective crystallization of the undesired






Table 2. Evaluation of a continuous flow process for synthesis of **1**.



Entry	Additive	Lithiation Temp. [°C]	t_R 1 [min]	t_R 2 [min]	Quench	AY 1a ^[a]	AY 1a : 1b (d.r.) ^[b]
1	None	• 78	10	8.3	0.35 • AcOH in THF	30	74 (0.68:1.0)
2	LiBr ^[d]	• 78	10	8.3	0.35 • AcOH in THF	— ^[c]	— ^[c]
3	None	22	2.5	8.3	0.35 • AcOH in THF	22	73 (0.43:1.0)
4	LiBr ^[d] , Et ₃ N·HCl ^[e]	22	2.5	8.3	MeOH	42	72 (1.4:1.0)
5	LiBr ^[d] , Et ₃ N·HCl ^[e]	22	1	5	MeOH	44	78 (1.3:1.0)
6	LiBr ^[d]	0	1	5	MeOH	42	73 (1.4:1.0)
7	LiBr ^[d]	0	0.4	2	MeOH	33	62 (1.1:1.0)

See Supporting Information Table S11 for additional details. [a] Determined by ¹H NMR analysis with benzyl benzoate as internal standard. [b] AY **1a**:**1b**. [c] No data; failure due to clogging at quench. [d] 2.3 equiv. [e] 0.02 equiv.

Table 3. Lithiation/1,2-addition for synthesis of **1** on up to 10 g scale.


Entry	Base	Scale [g of 3]	Step 1		Step 2	
			Assay d.r. ^[a]	Yield 1a [%] ^[b]	Yield 1 [%] ^[b]	
1		1	2.4:1.0	61	88	
2		1	1.8:1.0	60	97	
3		1	2.4:1.0	56	86	
4 ^[d]		5	2.0:1.0	56	82	
5 ^[d]		10	2.1:1.0	60	79	

Yield: yield of isolated product. AY • assay yield [a] AY **1a**:AY **1b**, determined by ¹H NMR spectroscopy of crude reaction mixture. [b] Yield of **1a** are corrected for purity as determined by ¹H NMR spectroscopy, while yield of **1b** are uncorrected for purity. [c] *n*-BuLi 1.4 • . Final [3] • 0.30 • , lithium amide formation: 20–25 min, step 2: 30 min. Further details in Supporting Information.

diastereomer **1b**. The desired diastereomer **1a** was isolated after recrystallization of the mother liquor from EtOH, resulting in isolation of **1a** in up to 61% yield and • 99% purity (1 g scale). A similar procedure was performed on 5 g and 10 g scale (Entries 4–5), leading to similar yield of isolated product **1a**. Although the purity of **1a** was lower (88–90%) in the larger scale runs due to retention of **1b**, we anticipate that application of the current industrial purification techniques including seeding can afford the desired diastereomer **1a** in acceptable purity.

Conclusion

In summary, we have developed an improved process for the synthesis of racemic bedaquiline **1a** by a higher yielding and more selective lithiation/1,2-addition sequence enabled by use of LiBr as an additive and cyclic lithium amide bases. An initial focus on reproducibility of reported methods led to deeper understanding of the reaction mechanism, which guided optimization efforts and led to significant improvement over existing methods. We suggest important changes to the reaction sequence that we anticipate may be implemented on manufacturing scale and that will not require qualification of new intermediates or significant modifications to processing parameters. A future direction is further refinement of diastereoselectivity and/or enantioselectivity using chiral amine bases. This work is ongoing in our laboratories.

Acknowledgements

This work was supported by the Bill and Melinda Gates Foundation (BMGF) through the Medicines for All Institute

(M4ALL) and by the National Science Foundation Graduate Research Fellowship under Grant No. 1745302 (G.P.A. and S.J.M.). The authors express gratitude to Trevor Laird and John Dillon for insightful discussions and suggestions. We also thank Silpa Sundaram and Dr. Susan Hershenson (BMGF) for enabling rapid and informed decisions regarding project direction. S.J.M. thanks J. Grimes, MIT Department of Chemistry Instrumentation Facility Operations Manager, for assistance with NMR characterization of lithiated species **3a**. T.L., J.P.D. and T.O. thank Dr. J.C. Liermann for NMR spectroscopy (Mainz) and Dr. C.J. Kampf for mass spectrometry (Mainz). Finally, we thank Drs. Vassil Elitzin, Greg Reid, and Rajneesh Taneja of the Global Alliance for TB Drug Development for nominating this project and providing invaluable feedback throughout its development and execution.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: bedaquiline • continuous flow • diastereoselectivity • lithiation • nucleophilic addition

[1] K. E. Wiens, L. P. Woyczynski, J. R. Ledesma, J. M. Ross, R. Zenteno-Cuevas, A. Goodridge, I. Ullah, B. Mathema, J. F. Djoba Siawaya, M. H. Biehl, S. E. Ray, N. V. Bhattacharjee, N. J. Henry, R. C. Reiner Jr., H. H. Kyu, C. J. L. Murray, S. I. Hay, *BMC Med.* **2018**, *16*, 196.

- [2] Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
- [3] Médecins Sans Frontières Issue Brief: DR-TB Drugs Under the Microscope, 6th edition. October, 2019. <https://msfaccess.org/sites/default/files/2019-10/IssueBriefUTM6thEdFINALweb.pdf> (accessed 02-28-2022).
- [4] M. B. Calvert, D. P. Furkert, C. B. Cooper, M. A. Brimble, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127172.
- [5] E. Cox, K. Laessig, *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 689–691.
- [6] F. R. Porstmann, S. Horns, T. Bader. WO 125769A1, **2006**.
- [7] S. Sebastian, S. K. Singh, S. Polavarapu, U. Veera, WO 161743A1, **2020**.
- [8] F. Zhang, L. Pan, J. Zhu, X. Wang, L. Zhao, Z. Ren, Y. Song, WO 015793 A1, **2017**.
- [9] H. Lubanyana, P. I. Arvidsson, T. Govender, H. G. Kruger, T. Naicker, *ACS Omega* **2020**, *5*, 3607–3611.
- [10] X. Zhao, Y. Huang, Z. Zheng, Y. Lin, Z. Chen, CN 106866525A, **2017**.
- [11] Y. Saga, R. Motoki, S. Makino, Y. Shimizu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7905–7907.
- [12] S. Chandrasekhar, G. S. K. Babu, D. K. Mohapatra, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2057–2061.
- [13] C. G. Begley, L. M. Ellis, *Nature* **2012**, *483*, 531–533.
- [14] M. Serra-Garcia, U. Gneezy, *Sci. Adv.* **2021**, *7*, eabd1705.
- [15] R. G. Bergman, R. L. Danheiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12548–12549; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12736–12737.
- [16] L. Gupta, A. C. Hoepker, K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231–2233.
- [17] W.-Y. Zhang, C. Sun, D. Hunt, M. He, Y. Deng, Z. Zhu, C.-L. Chen, C. Katz, J. Niu, P. C. Hogan, X.-Y. Xiao, N. Dunwoody, M. Ronn, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 284–296.
- [18] R. F. Alegria, L. Gupta, A. C. Hoepker, J. Liang, Y. Ma, K. J. Singh, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4513–4532.
- [19] A. F. Burchat, J. M. Chong, N. Nielsen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281–283.
- [20] D.-L. Kong, Y. Huang, L.-Y. Ren, W.-H. Feng, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 790–792.
- [21] S. H. Christensen, T. Holm, R. Madsen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1478–1483.
- [22] D. L. Comins, S. P. Joseph, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium Morpholide*, **2001**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/047084289X.r1130> (accessed 2021–12–14).
- [23] D. L. Comins, S. P. Joseph, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium N-Methylpiperazide*, **2001**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/047084289X.r1128> (accessed 2021–12–14).
- [24] W. I. Iwema Bakker, P. Lee Wong, V. Snieckus, J. M. Warrington, L. Barriault, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium Diisopropylamide*, **2001**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/047084289X.r1101.pub2> (accessed 2021–12–14).
- [25] M. Wicki, V. Snieckus, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium Pyrrolidide*, **2001**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/047084289X.r1140> (accessed 2021–12–14).
- [26] M. Tsukazaki, V. Snieckus, M. J. Coghlan, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium Diethylamide*, **2001**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/047084289X.r1096.pub2> (accessed 2021–12–14).
- [27] M. Campbell, V. Snieckus, E. W. Baxter, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide* **2001**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/047084289X.r1143.pub2> (accessed 2021–12–14).
- [28] T.-L. Ho, M. Fieser, L. Fieser, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: Lithium dicyclohexylamide* **2006**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780471264194.fos06416> (accessed 2021–12–14).
- [29] T.-L. Ho, M. Fieser, L. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis: Lithium piperidide* **2006**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780471264194.fos06554> (accessed 2021–12–14).
- [30] G. S. Coumbarides, J. Eames, N. Weerasooriya, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 935–941.
- [31] B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533–534.
- [32] K. Sugawara, M. Shindo, H. Noguchi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377–7380.
- [33] M. Majewski, D. M. Gleave, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3599–5605.
- [34] T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904–3912.
- [35] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.

Manuscript received: April 27, 2022
 Accepted manuscript online: June 8, 2022
 Version of record online: July 7, 2022

3.3 Synthese von Molnupiravir

Publikation:

„A Concise Route to MK-4482 (EIDD-2801) from Cytidine“

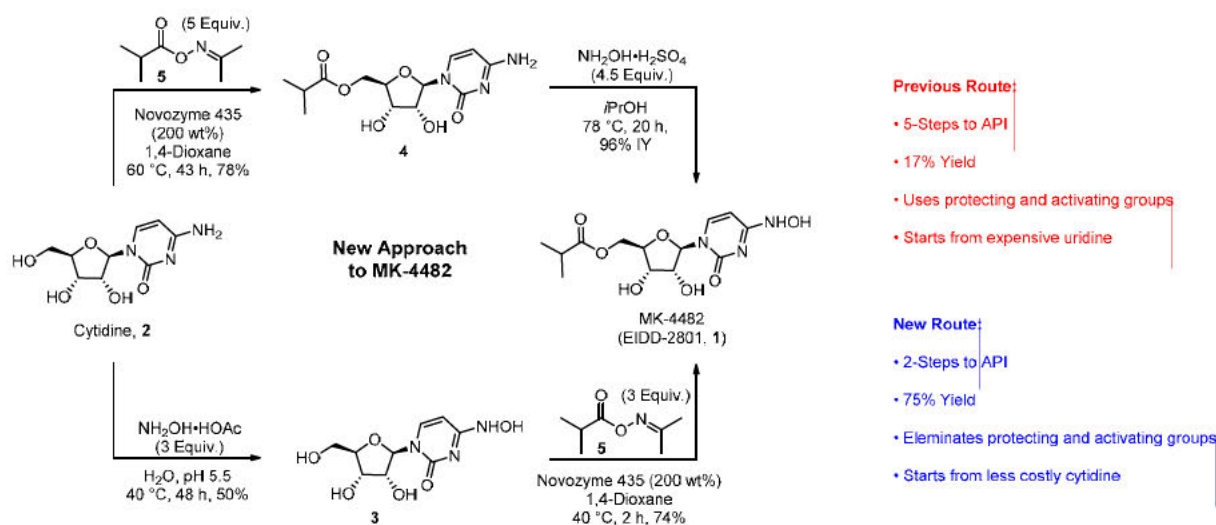
Natarajan Vasudevan, Grace P. Ahlqvist, Catherine P. McGeough, Dinesh J. Paymode, Flavio S. P. Cardoso, Tobias Lucas, Jule-Philipp Dietz, Till Opatz, Timothy F. Jamison, B. Frank. Gupton, David R. Snead, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 13363–13364.

Autorenbeiträge

Natarajan Vasudevan:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Manuskripterstellung
Grace P. Ahlqvist:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Manuskripterstellung
Catherine P. McGeough:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Dinesh J. Paymode:	Synthesekonzeption, Entwicklung und Optimierung der Syntheseroute, Manuskripterstellung
Flavio S. P. Cardoso:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung
Tobias Lucas:	Synthesekonzeption, Untersuchung alternativer Syntheserouten, Manuskripterstellung
Jule-Philipp Dietz:	Untersuchung alternativer Syntheserouten
Till Opatz:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung
Timothy F. Jamison	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung
B. Frank Gupton:	Beratung
David R. Snead:	Synthesekonzeption, Beratung, Manuskripterstellung

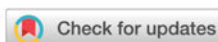
3.3.1 Zusammenfassung der Publikation zu Molnupiravir

Das plötzliche Auftreten des neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) und der damit verbundenen Pandemie im Jahr 2020 führte weltweit zu großen medizinischen Problemen. Da zunächst keine geeigneten Wirkstoffe zur Behandlung der durch das Virus (SARS-CoV-2) ausgelösten Krankheit COVID-19 vorhanden waren, wurde eine gezielte Suche antiviraler Wirkstoffe gegen dieses spezielle Virus benötigt. Im Rahmen dieser Publikation wurde an einer Synthese des antiviralen Wirkstoffs Molnupiravir ausgehend von Cytidin und Uridin geforscht. Nach selektiver Acylierung und direkter Aminierung von Cytidin konnte Molnupiravir ohne den Einsatz von Schutzgruppen in einer Gesamtausbeute von 75 % erhalten werden, was einer erheblichen Verbesserung gegenüber der bisher bekannten Syntheseroute darstellt. Eine Umkehrung der Synthesereihenfolge lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 37% über zwei Stufen. Ein Hauptaugenmerk lag dabei auf der selektiven Acylierung der 3'-Hydroxygruppe. Unter optimierten Bedingungen unter Verwendung einer bioenzymatischen Katalyse durch das Enzym *Candida Antarctica Lipase B* (CALB) konnte sowohl Cytidin selektiv als auch Uridin acyliert werden. Des Weiteren wurde auch eine chemoselektive Synthese von *N*⁴-Hydroxycytidin ausgehend von Uridin untersucht.



Schema 15: Graphical Abstract der Publikation „A Concise Route to MK-4482 (EIDD-2801) from Cytidine“.[7]

Das Manuskript wurde von Natarajan Vasudevan (30%), Grace P. Ahlqvist (10%), Catherine P. McGeough (5%), Dinesh J. Paymode (5%), Flavio S. P. Cardoso (5%), Tobias Lucas (5%), Till Opatz (5%), Timothy F. Jamison (5%), und David R. Snead (30%) verfasst.

Cite this: *Chem. Commun.*, 2020, 56, 13363Received 3rd September 2020,
Accepted 1st October 2020

DOI: 10.1039/d0cc05944g

rsc.li/chemcomm

A concise route to MK-4482 (EIDD-2801) from cytidine†

N. Vasudevan,^a Grace P. Ahlqvist,^b Catherine P. McGeough,^b Dinesh J. Paymode,^a Flavio S. P. Cardoso,^b Tobias Lucas,^c Jule-Phillip Dietz,^c Till Opatz,^b Timothy F. Jamison,^b Frank B. Gupton^a and David R. Snead^{ib}*^a

A two-step route to MK-4482 (EIDD-2801, 1) was developed consisting of an esterification and hydroxamination of cytidine. The selective acylation and direct amination eliminate the need for protecting and activating groups and proceed in overall yield of 75%, a significant advancement over the reported yield of 17%. The step count is reduced from five transformations to two, and expensive uridine is replaced with the more available cytidine.

Remdesivir has presented itself as an option for COVID-19 treatment; however, improvements upon this initial solution are still desired. Fulfilling demand is complicated by issues related to raw material supply,^{1a} price,^{1b} and synthetic route length.² MK-4482 (EIDD-2801)³ presents an interesting complement to remdesivir for COVID-19 treatment. It is structurally simple in comparison, and it can likely be made from abundant raw materials. These factors would be expected to alleviate supply chain difficulties and reduce costs. Encouragingly, MK-4482 shows potential to treat mice with remdesivir resistant strains of COVID-19, and the active pharmaceutical ingredient (API) is orally bioavailable. These advantages prompted Merck to license the drug candidate from Ridgeback Biotherapeutics.⁴

The initial disclosure of MK-4482 is the only synthesis which appears in the open literature (Fig. 1), and not unexpectedly there are significant opportunities for improvement over this early route:⁵

- The API is constructed over five chemical transformations.
- The route suffers from low yield (17% maximum, yield of diol deprotection not disclosed).
- The step count is lengthened by derivatizations and protections.

^a Medicines for All Institute, 737 N. 5th St., Box 980100, Richmond, VA, 23298-0100, USA. E-mail: drsnead@vcu.edu

^b Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, 77 Massachusetts Ave, Cambridge, Massachusetts, 02139, USA

^c Department of Chemistry, Johannes Gutenberg University, Duesbergweg 10-14, Mainz 55128, Germany

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/d0cc05944g

- Uridine, an expensive material of limited availability, is the synthetic starting point.

Building the API from cytidine instead of uridine presents several advantages. First, raw material costs can be decreased because cytidine is ~40% of the price of uridine.⁶ Secondly, there is potential to reduce the synthesis to a two-step sequence comprising esterification and transamination (Fig. 2).

We began our exploration by examining direct transamination of cytidine with hydroxylamine.⁷ Older literature studies suggested that mono-hydroxamination can be achieved under the right concentration, temperature and pH, while minimizing over-reaction of the substrate.^{7a,b} More recently this finding was repeated by Purohit with preparative HPLC separation^{7c} while Painter claimed difficulties with the procedure leading to 20% yield.^{7d} In our hands, with slight adjustment of the reaction conditions, *N*(4)-hydroxycytidine (NHC, 3) was synthesized in 70% assay yield (AY). Importantly, upon concentration, pure NHC was obtained by simple crystallization directly from the reaction mixture in 50% isolated yield.

We also explored transamination of cytidine isobutryl ester 4, and surprisingly, with the use of $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$ in *i*PrOH,

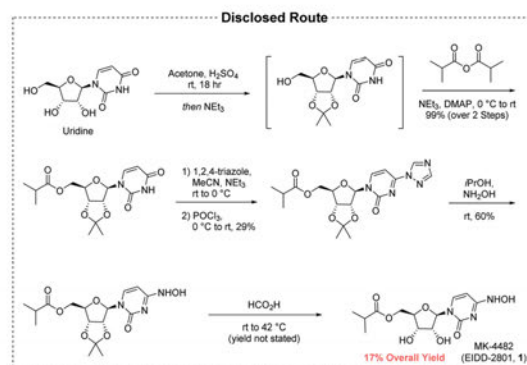


Fig. 1 The first generation route to MK-4482 from uridine.



Communication

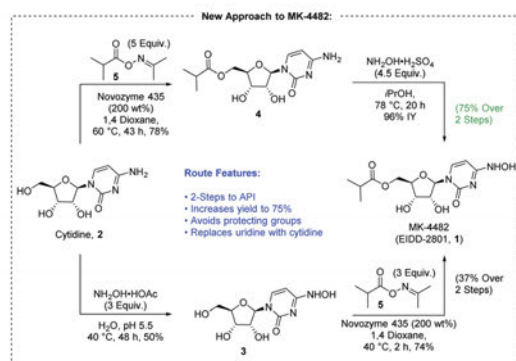


Fig. 2 A new route to MK-4482 from cytidine.

dihydroxyamination was avoided completely. We were quite pleased to find that the ester remained intact. MK-4482 was obtained from **4** in 96% isolated yield (IY), demonstrating viability of direct hydroxyamination from either cytidine reaction pathway.

Selective acylation remained as the largest technical uncertainty toward production of a shorter, protecting group free route to MK-4482. The esterification of NHC **3** would need to be selective for one of four hydroxyl groups, and the literature suggests that the *N*-hydroxy group is most reactive toward acylation by chemical means.^{7d,8} Enzyme catalyzed esterification of cytidine has achieved this goal by making use of vinyl esters and anhydride acyl donors.⁹ The use of oxime ester transfer agents was of particular interest due to the structural similarity with *N*-hydroxycytidine, **3**, and excellent selectivity was observed with uridine though cytidine was unfortunately reported to give the *O,N*-diacylated product.¹⁰ We were curious whether this approach would work to form the desired α -branched esters.

Surprisingly immobilized CALB (Candida Antarctica Lipase B) provided the desired selectivity not only for *N*-hydroxycytidine but also for cytidine. Isobutyric oxime ester **5** was used as the acyl transfer agent with solid supported enzyme (200 wt%, 1.5 mol%). A sufficient excess of the oxime ester was necessary to drive the reaction to completion, and early results have been best with 1,4-dioxane. MK-4482 was isolated in 74% yield from **3**, and **4** was isolated in 78% yield from cytidine. A traditional chemically catalyzed acylation was developed to provide a non-enzymatic option to reach **4**.¹¹ Though inexpensive this option might not be preferable to the enzymatic route. More reagents are added to the reaction system and a greater number of byproducts are formed which might hamper efforts to purify the intermediate at scale. Conversion was stopped at 90% to halt over-acylation of the product, resulting in an isolated yield of 76% of **4**. Similarly, an alternative route to **3** was developed from uridine.¹¹

This completes two concise routes to MK-4482, which differ in the order of synthetic transformations. When conducting esterification first, MK-4482 is obtained in 75% yield, and it is made in 37% yield when hydroxyamination is conducted first. The step count is reduced from five transformations to two, and the more expensive uridine is replaced with cytidine. The use of

protecting groups and derivatization is eliminated. We plan to further report on the optimization of this preliminary result to refine catalyst loadings, solvent selection, and yield while developing process-amenable isolation sequences.

We thank the Bill and Melinda Gates Foundation for their longstanding support of our research. Grace Ahlqvist would also like to acknowledge support by the National Science Foundation Graduate Research Fellowship under Grant No. 1745302.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

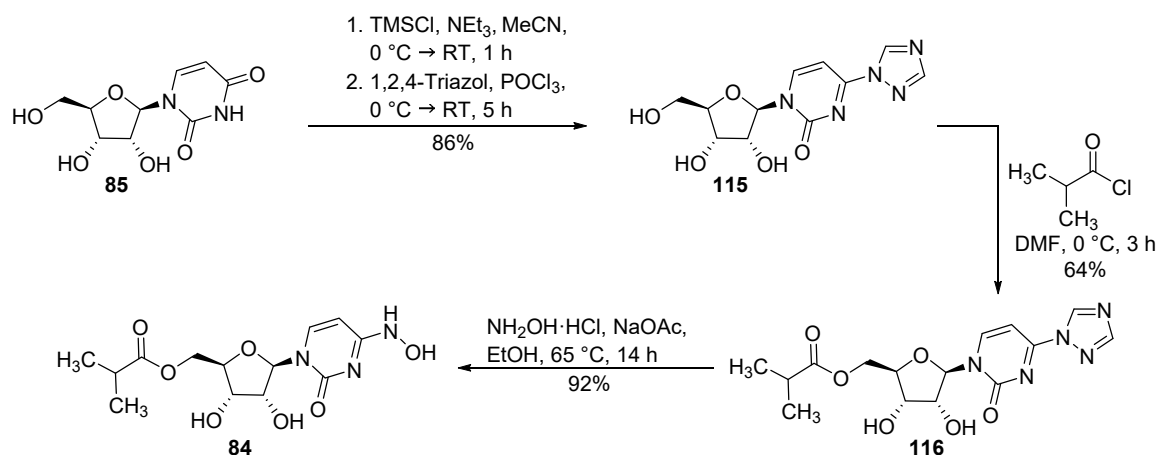
Notes and references

- (a) An Update on COVID-19 from our Chairman & CEO, Gilead Sciences, Inc., accessed July 1, 2020, <https://stories.gilead.com/articles/an-update-on-covid-19-from-our-chairman-and-ceo/>; (b) An Open Letter from Daniel O'Day, Chairman & CEO, Gilead Sciences, Gilead Sciences, Inc, accessed July 1, 2020, <https://www.gilead.com/news-and-press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman-ceo-gilead-sciences>.
- (a) L. Zhang, S. Neville, E. Carra, W. Lew, B. Ross, Q. Wang, L. Wolfe, R. Jordan, V. Soloveva, J. Knox, J. Perry, M. Perron, K. M. Stray, O. Barauskas, J. Y. Feng, Y. Xu, G. Lee, A. L. Rheingold, A. S. Ray, R. Bannister, R. Strickley, S. Swaminathan, W. A. Lee, S. Bavari, T. Cihlar, M. K. Lo, T. K. Warren and R. L. Mackman, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 1648; (b) C. De Savi, D. L. Hughes and L. Kvaerno, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 940; (c) T. Vieira, A. C. Stevens, A. Chtchemelinine, D. Gao, P. Badalov and L. Heumann, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, DOI: 10.1021/acs.oprd.0c00172; (d) F. Xue, X. Zhou, R. Zhou, X. Zhou, D. Xiao, W. Zhong, E. Gu, W. Guo, J. Xiang, K. Wang, L. Yang and Y. Qin, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 1772–1777.
- (a) T. P. Sheahan, A. C. Sims, S. Zhou, R. L. Graham, A. J. Pruijssers, M. L. Agostini, S. R. Leist, A. Schafer, K. H. Dinnon III, L. J. Stevens, J. D. Chappel, X. Lu, T. M. Hughes, A. S. George, C. S. Hill, S. A. Montgomery, A. J. Brown, G. R. Bluemling, M. G. Natchus, M. Saindane, A. A. Kolykhalov, G. Painter, J. Harcourt, A. Tamin, N. J. Thornburg, R. Swanstrom, M. R. Denison and R. S. Baric, *Sci. Transl. Med.*, 2020, **12**, 1–15; (b) F. Halford, An emerging antiviral takes aim at COVID-19, *Chem. Eng. News*, 2020, **98**, 22.
- R. Cross, Merck & Co. joins race for COVID-19 vaccines and therapies, *Chem. Eng. News*, 2020, **98**, 12.
- (a) G. R. Painter, G. R. Bluemling, M. G. Natchus and D. Guthrie, WO2019113462, 2018; (b) G. R. Painter, D. Perryman and G. R. Bluemling, WO2019173602, 2019.
- Prices obtained through analysis of Indian import/export records.
- (a) D. W. Verwoerd, H. Kohlhaage and W. Zillig, *Nature*, 1961, **192**, 1038–1040; (b) N. K. Kochetkov and E. I. Budovskii, *Organic Chemistry of Nucleic Acids, Part B*, Plenum Publishing Corporation, New York, 1972, pp. 269–348; (c) M. K. Purohit, E. Poduch, L. W. Wei, I. E. Crandall, T. To, K. C. Kain, E. F. Pai and L. P. Kotra, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 9988; (d) G. R. Painter, D. B. Guthrie, G. R. Bluemling and M. G. Natchus, WO2016106050A1, 2016.
- (a) M. A. Ivanov, E. V. Antonova, A. V. Maksimov, L. K. Pigusova, E. F. Belanov and L. A. Aleksandrova, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2006, **71**, 1099; (b) R. F. Schinazi, F. Amblard, B. D. Cox, L. Bassit, L. Zhou and C. Gavegnano, WO2017165489, 2016.
- (a) C. H. Wong, S. T. Chen, W. J. Hennen, J. A. Bibbs, Y. F. Wang, J. L. C. Liu, M. W. Pantoliano, M. Whitlow and P. N. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 945; (b) X.-F. Li, M.-H. Zong and R.-D. Yang, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 2006, **38**, 48–53; (c) H. Wu, M. Zong and X. Chen, *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 2009, **53**, 201; (d) R. Kumar, M. Kumar, J. Maity and A. K. Prasad, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 82432.
- F. Moris and V. Gotor, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 653.
- See ESI† for details.



3.3.2 Zusätzliche Synthesen von Molnupiravir

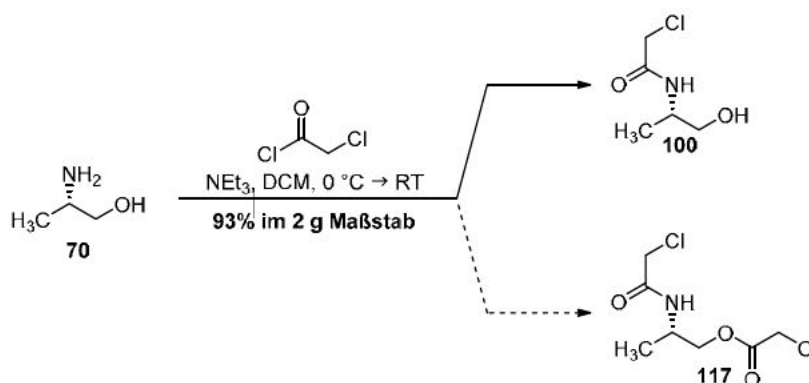
Als Alternative zu den in der Publikation beschriebenen Routen (Kapitel 3.3.1), wurde eine dreistufige chemoselektive Synthese von Molnupiravir (**84**) ausgehend von Uridin (**85**) entwickelt (Schema 16). Im ersten Syntheseschritt wurde analog zu einer literaturbekannten Vorschrift^[174] verfahren und die Hydroxygruppen von Uridin (**85**) *in situ* mit Chlortrimethylsilan blockiert. Danach wurde die Carbonylgruppe in 4-Position des Uracilrings durch Desoxychlorierung, unter Verwendung von Phosphoroxychlorid, für die anschließende Substitution durch 1,2,4-Triazol aktiviert und das Triazolderivat **115** erhalten. Hierbei konnte die in der Literatur beschriebene Reinigung des Produkts **115** deutlich vereinfacht werden, denn statt einer Deblockierung mit anschließender Kristallisation konnte das Rohprodukt durch Kristallisation aus Methanol und Essigsäure in 86% Ausbeute erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde die Möglichkeit einer selektiven Acylierung der 3'-Hydroxygruppe mit *iso*-Buttersäurechlorid untersucht. Während eine Zugabe von *iso*-Buttersäurechlorid bei Raumtemperatur oder der Einsatz von DMAP als Organokatalyst zur deutlichen Acylierung der sekundären Hydroxygruppen führte, trat bei einer langsamen Zugabe einer verdünnten Lösung aus *iso*-Buttersäurechlorid in DMF bei 0 °C lediglich eine geringe Nebenproduktbildung auf. Nach Kristallisation aus Wasser wurde der Ester **116** in 64% Ausbeute erhalten, allerdings kam es aufgrund der Durchführung im millimolaren Maßstab zu Produktverlusten, welche allerdings zukünftig durch die Wahl einer angepassten Skalierung der Synthese mit großer Wahrscheinlichkeit verringert werden könnten. Im nächsten Schritt wurde die nukleophile Substitution der Triazolgruppe von Baustein **116** optimiert, sodass nach Reaktion mit Hydroxylaminhydrochlorid, in Gegenwart von Natriumacetat, bei 65 °C vollständiger Umsatz zu Molnupiravir (**84**) beobachtet und eine Ausbeute von 92% erhalten wurde. Durch diese optimierte Syntheseroute konnte Molnupiravir (**84**) ausgehend von Uridin (**85**) in einer dreistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 51% erhalten werden.



Schema 16: Synthese von Molnupiravir (**84**) über drei lineare Stufen.

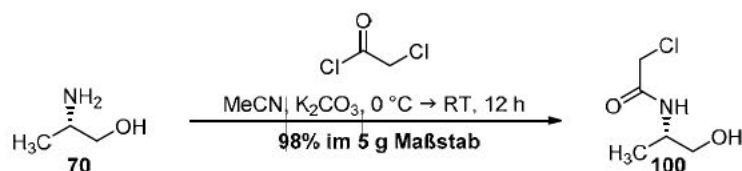
3.4 Synthese von Cabotegravir

Zur Synthese von Cabotegravir (**55**) wurde, wie in Schema 10 (Kapitel 2) beschrieben, ausgehend von Aminoalkohol **70** in Anlehnung an eine Wirkstoffsynthese aus der Arbeitsgruppe Opatz^[2] verfahren. Hierbei wurde im ersten Schritt (*S*)-2-Aminopropan-1-ol (**70**) mit Chloracetylchlorid acyliert. Statt selektiver Monoacylierung der Aminogruppe kam es durch zweifache Acylierung zusätzlich zur Bildung der ungewünschten *N,O*-acylierten Verbindung **117** (Schema 17). Um diese Nebenproduktbildung zu unterdrücken, wurde zunächst die Reaktionstemperatur auf 0 °C reduziert, Chloracetylchlorid durch Zugabe von Dichlormethan verdünnt und unter Nutzung einer Spritzenpumpe langsam innerhalb einer Stunde zugetropft. Dadurch wurde die Nebenproduktbildung deutlich verringert, aber nicht gänzlich vermieden. Eine geringe Nebenproduktbildung erwies sich letztlich als unproblematisch, da das Nebenprodukt **117** leicht durch Zugabe von verdünnter Natronlauge innerhalb einer Stunde zum gewünschten Produkt **100** verseift werden konnte. Aufgrund der hohen Polarität der monoacylierten Verbindung **100** war jedoch eine kontinuierliche Extraktion unter Zuhilfenahme einer Kutscher-Steudel-Apparatur notwendig, die das Produkt **100** nach drei Tagen in einer guten Ausbeute von 93% lieferte. Die Durchführung der Reaktion im Gramm-Maßstab war problemlos möglich und lieferte vergleichbare Ausbeuten.



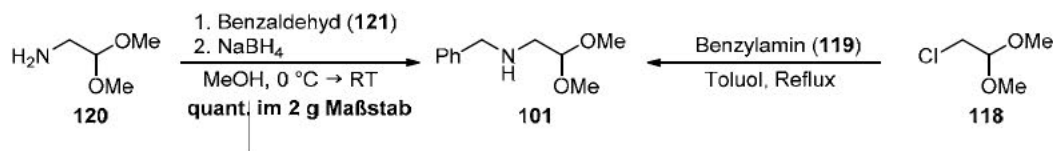
Schema 17: Acylierung von (*S*)-2-Aminopropan-1-ol (**70**).

Um die technische Umsetzbarkeit und Effizienz weiter zu erhöhen und sowohl Dichlormethan als chloriertes Lösungsmittel als auch giftige und umweltschädliche Aminbasen zu vermeiden, wurden weitere Synthesebedingungen zur selektiven Acylierung des Aminoalkohols **70** untersucht. Hierbei wurde bei der Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel und Kaliumcarbonat als Base nicht nur Dichlormethan und Triethylamin ersetzt, sondern auch eine Nebenproduktbildung nahezu vollständig unterdrückt (Schema 18). Somit konnte auf die zuvor arbeits- und zeitintensive Aufarbeitung verzichtet werden, da lediglich eine Filtration mit anschließender Entfernung des Lösungsmittels notwendig war, um das gewünschte Produkt in einer vergleichsweise höheren Ausbeute von 98% zu gewinnen. Diese optimierte Reaktionsführung ermöglichte zudem im späteren Verlauf der Synthesesequenz ein Teleskopieren mehrerer Reaktionsschritte.



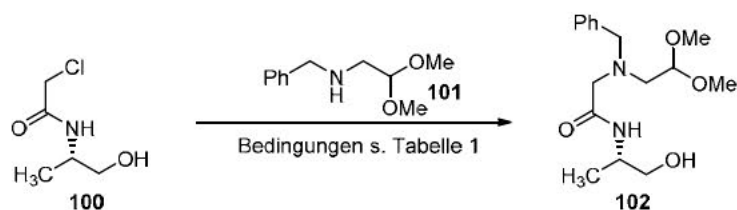
Schema 18: Acylierung von (*S*)-2-Aminopropan-1-ol (**70**) unter optimierten Bedingungen.

Für den nächsten Syntheseschritt war es zunächst nötig das Acetal **101** zu synthetisieren (Schema 19). Eine nukleophile Substitution von Chlorid **118** mit Benzylamin (**119**) lieferte das gewünschte Produkt **101**, wobei die destillative Abtrennung des Amins **119** bei der Aufarbeitung schwierig war und dieses als Verunreinigung zurückblieb.^[2] Daher wurde ein anderer Ansatz für die Synthese des Acetals **101** gesucht. Hierfür wurde in Anlehnung an eine Vorschrift aus der Arbeitsgruppe Opatz^[2] verfahren und Amin **120** durch reduktive Aminierung von Benzaldehyd (**121**) mit 2,2-Dimethoxyethan-1-amin (**101**), unter Verwendung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel, in quantitativer Ausbeute erhalten.



Schema 19: Synthese des Acetals **101** durch reduktive Aminierung.

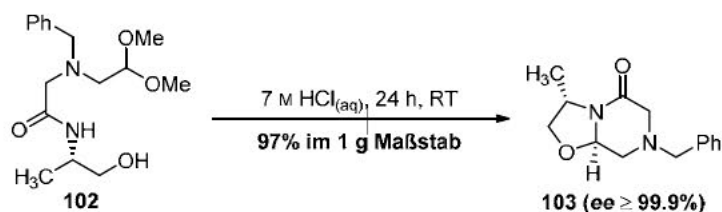
Im nächsten Schritt wurde (*S*)-2-Chlor-*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)acetamid (**100**) genutzt, um die Aminogruppe von *N*-Benzyl-2,2-dimethoxyethan-1-amin (**101**) zu alkylieren. Da die gewünschte Reaktion allerdings in Acetonitril sehr langsam ablief, wurden verschiedene Reaktionsparameter zur Optimierung der Reaktion verändert. Ein Wechsel des Lösungsmittels lieferte bei Raumtemperatur keine Verbesserung der Reaktionsgeschwindigkeit, während durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur der Umsatz deutlich auf bis zu 60% innerhalb von 48 Stunden gesteigert wurde (Tabelle 1, Eintrag 5). Eine *in-situ* Finkelstein-Reaktion, durch die Zugabe von Kaliumiodid, lieferte vollständigen Reaktionsumsatz in zwölf Stunden. Bei Temperaturen über 50 °C wurde allerdings die Bildung von Nebenprodukten beobachtet (Tabelle 1, Einträge 6 und 7). Die Reaktionsführung bei Raumtemperatur zeigte keine nennenswerte Nebenproduktbildung und nach 24 Stunden wurde eine vollständige Umwandlung in das Produkt **102** beobachtet und dieses in einer Ausbeute von 98% isoliert.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktion zur Synthese des Bausteins **102**.

Nr.	Lösungsmittel	T_R [°C]	t_R [h]	Zusatz	Ergebnis ^a
1	MeCN	21	48	K_2CO_3	geringer Umsatz ^a
2	MeCN	60	48	K_2CO_3	40%
3	MeCN	82	48	K_2CO_3	50%
4	THF	66	48	K_2CO_3	50%
5	DMF	100	48	K_2CO_3	60%
6	MeCN	82	12	KI, K_2CO_3	vollst. Umsatz, NP-Bildung
7	DMF	82	12	KI, K_2CO_3	vollst. Umsatz, NP-Bildung
8	MeCN	21	24	KI, K_2CO_3	quant. Ausbeute ^b
9	MeCN	21	24	KI, K_2CO_3	98% Ausbeute ^c

a: Die Umsatzbestimmung fand näherungsweise mittels HPLC (254 nm) durch Integration der Peakflächen statt;
 b: Durchführung im 2 g Mstb.; c: Durchführung im 5 g Mstb.

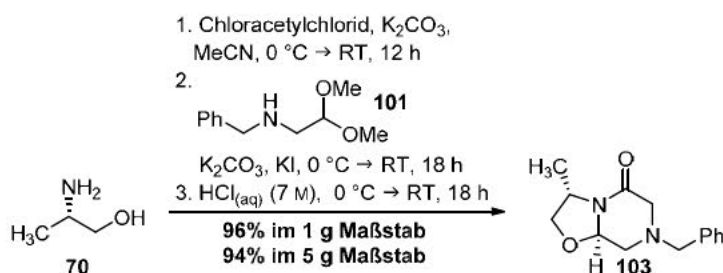
Für den Aufbau der ersten beiden Ringe (B und C) wurde die Acetalgruppe von Dimethoxyacetal **102** unter sauren Bedingungen gespalten und nach intramolekularer Transacetalisierung und zweifachem Ringschluss das gewünschte Produkt **103** erhalten, ohne die Notwendigkeit einer weiteren Reinigung (Schema 20). Bei geringen Salzsäurekonzentrationen (1–4 M) verlief die Reaktion sehr langsam und selbst bei Reaktionszeiten von bis zu vier Tagen wurde nur unvollständiger Umsatz beobachtet. Eine Konzentration von 7 M stellte sich als optimal heraus, da im Gegensatz zu einer Reaktionsführung bei noch höheren Konzentrationen lediglich vernachlässigbare Nebenproduktbildung beobachtet wurde. Das Produkt **103** konnte in einer Ausbeute von bis zu 97% im 1-Gramm-Maßstab gewonnen werden.

**Schema 20:** Aufbau der ersten zwei Ringe durch intramolekulare Transacetalisierung zu Baustein **103**.

Die Stereokonfiguration von Verbindung **103** wurde durch eine Kombination aus VCD-Spektroskopie in Verbindung mit einer Spektrensimulation auf Basis der Dichtefunktionaltheorie (DFT) bestätigt (für detaillierte Informationen siehe Kapitel 5.1.13). Der Enantiomerenüberschuss ($ee \geq 99.9\%$) wurde mittels HPLC unter Verwendung einer Säule mit

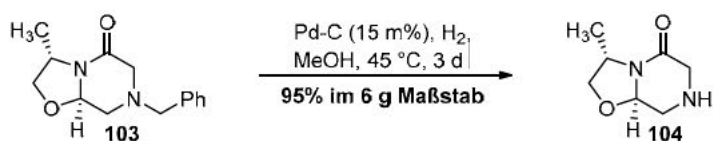
chiralem Säulenmaterial bestimmt. Racemisches **103** wurde als Referenzmaterial analog zur beschriebenen Synthese, ausgehend von *rac*-2-Amino-1-propanol (**rac-70**), hergestellt.

Wie bereits zuvor beschrieben, eröffnete sich durch die optimierte Reaktionsführung des ersten Syntheseschritts die Möglichkeit, die ersten drei Schritte der Synthesesequenz zu teleskopieren, um somit Extraktions- sowie Reinigungsschritte zu vermeiden und dadurch die Effizienz und technische Umsetzbarkeit der Synthese deutlich zu steigern. Hierbei wurde in ein Ein-Topf-Verfahren ausgehend von Aminoalkohol **70** unter sukzessiver Zugabe der Reaktanden entwickelt. Nach selektiver Monoacylierung mit Chloracetylchlorid und vollständigem Umsatz des Edukts **70** (Kontrolle per GC-MS-FID) wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wurden im Stickstoffgegenstrom Kaliumiodid, Kaliumcarbonat und Acetal **101** zugegeben und nach vollständigem Verbrauch des Bausteins **102** die beiden Ringe säurekatalysiert geschlossen. Das gewünschte Produkt **103** wurde in einer ausgezeichneten Ausbeute von 96% im 1-Gramm-Maßstab erhalten und eine Skalierung der Reaktion auf einen 5-Gramm-Maßstab war problemlos möglich, wobei vergleichbare Ausbeuten von bis zu 94% erreicht wurden. Im Vergleich zur getrennten Reaktionsführung mit drei einzelnen Stufen konnte mit dieser optimierter Syntheseveriante (Schema 21), neben den bereits zuvor genannten Vorteilen, sogar eine Steigerung der Gesamtausbeute von 88% auf 96% zu Baustein **103** erzielt werden.



Schema 21: Teleskopierte Syntheseroute von Baustein **103** unter optimierten Bedingungen.

Um das sekundäre Amin **104** freizusetzen, wurde im Anschluss die Benzylschutzgruppe entfernt. Eine hydrogenolytische Spaltung unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle und einer Wasserstoffatmosphäre lieferte nach einer Reaktionszeit von 6–7 Tagen das gewünschte Produkt **104** in einer guten Ausbeute von 96% (Tabelle 2, Eintrag 1). Um die Reaktionszeit zu verringern, wurden Änderungen verschiedener Parameter in der Reaktionsführung getestet. Die Zugabe von Essigsäure, um damit das entstandene freie Amin **104** zu protonieren und somit ein Vergiften des Palladiumkatalysators zu verhindern, führte zur Bildung von Nebenprodukten und des ungewünschten Diastereomers. Eine Erhöhung des Wasserstoffdrucks unter Verwendung eines Autoklavs hatte lediglich minimalen Einfluss auf die Reaktionszeit, wobei auch durch eine Überprüfung verschiedener Lösungsmittel keine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet wurde. Schlussendlich führte eine Steigerung der Reaktionstemperatur auf 45 °C zu einer Halbierung der Reaktionszeit. Bei einer weiteren Temperaturerhöhung wurde allerdings wieder eine deutliche Nebenproduktbildung beobachtet.

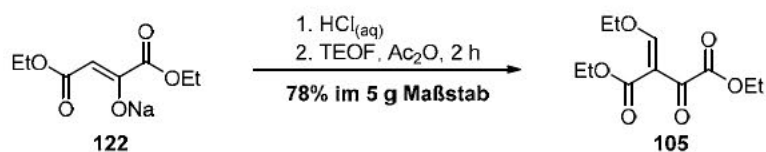
Tabelle 2: Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe zum freien Amin **104**.

Nr.	Lösungsmittel	T_R [°C]	t_R	Druck	Zusatz	Ausbeute
1	Batch	21	6 d	Atm	–	96%
2	Batch	21	6 d	Atm	AcOH	NP-Bildung
3	Batch	21	6 d	10 bar	–	94%
4	Batch	21	6 d	25 bar	–	93%
5	Batch	21	6 d	50 bar	–	93%
6	Batch	30	6 d	10 bar	–	94%
7	Batch	45	3 d	Atm	–	95%
8	Batch	50	3 d	Atm	–	NP-Bildung
9	Durchfluss ^a	50	3 h	Atm	AcOH	93%

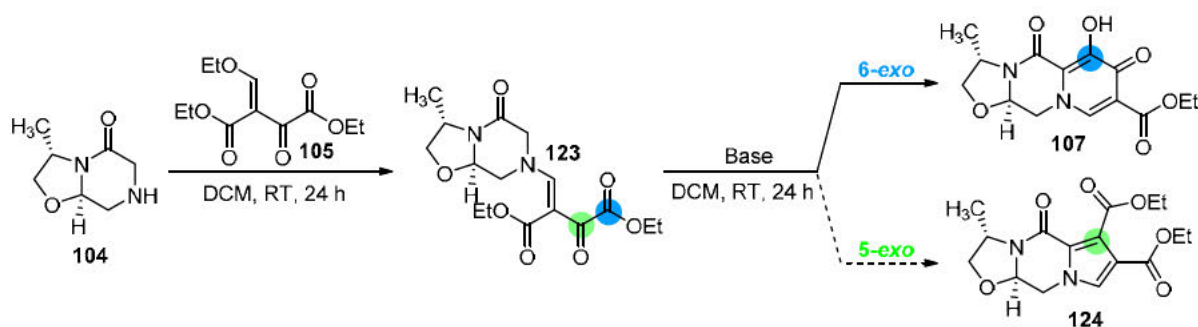
a: Reaktion im Durchfluss unter Nutzung eines *H-Cubes*[®] (*ThalesNano*), 0.7 mL/min, Kartusche: 10% Pd/C (70 mm).

Da die Reaktionszeit von 3–4 Tagen ungünstig für eine industrielle Anwendung ist, wurde die Reaktionsführung im Durchfluss mittels *flow chemistry* untersucht. Hierbei wurde vollständiger Umsatz im ersten Zyklus beobachtet, wobei es allerdings zu einer raschen Abnahme der Katalysatoraktivität kam. Im Gegensatz zur bisherigen Reaktionsführung im Batch war allerdings der Einsatz von Essigsäure problemlos und ohne deutliche Nebenproduktbildung möglich, wodurch ein Vergiften des Palladiumkatalysators verhindert werden konnte. Auch die Durchführung im Gramm-Maßstab konnte im Durchfluss realisiert und das freie Amin **104** in einer guten Ausbeute von 93% bereits nach drei Stunden gewonnen werden.

Um den dritten und somit letzten Ring von Cabotegravir (**55**) aufzubauen, wurde zunächst Enolether **105** synthetisiert. Hierzu wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Jones *et al.* verfahren,^[175] bei der von kommerziell erhältlichem Diethyloxalacetat-Natriumsalz **122** ausgegangen wurde (Schema 22). Dieses wurde unter Zugabe von Salzsäure in Diethyloxalacetat überführt, das anschließend eine Kondensation mit Orthoameisensäureester unter Zugabe von Essigsäureanhydrid einging. Der gewünschte Enolether **105** wurde im Anschluss direkt aus dem Reaktionsgemisch und der zuvor genutzten Apparatur destillativ in 78% Ausbeute gewonnen.

**Schema 22:** Synthese von Enolether **105** ausgehend von Diethyloxalacetat-Natriumsalz **122**.

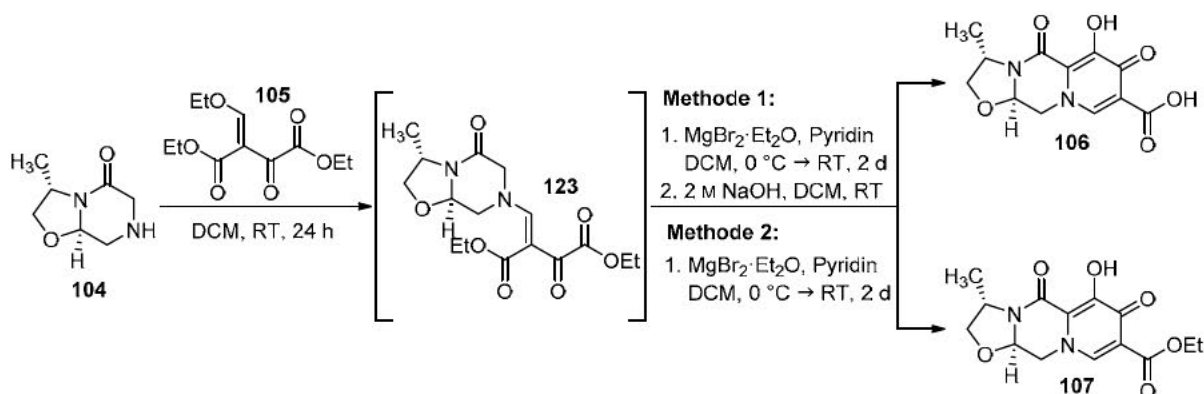
Enol **105** wurde im nächsten Schritt der Synthese mit Amin **104** in einer 1,4-Addition bei Raumtemperatur innerhalb von 18 Stunden selektiv und ohne die Bildung von Nebenprodukten umgesetzt. Da das erhaltene Enamin **123** allerdings eine sehr hohe Hydrolyseempfindlichkeit aufzeigte, wurde es direkt in einem Ein-Topf-Verfahren weiter eingesetzt und die Cyclisierung des dritten Rings vollzogen, wodurch eine weitere Reduzierung an Synthese- und Reinigungsschritten ermöglicht wurde. Zur Cyclisierung wurden verschiedene organische sowie anorganische Basen getestet, die allerdings nicht zum gewünschten Produkt führten, da anstelle der gewünschten Verbindung **107** das Produkt **124** der 5-*exo*-Cyclisierung als Hauptprodukt gebildet wurde (Schema 23).



Schema 23: Synthese von Baustein **107** und dem ungewünschten Produkt **124** der 5-*exo*-Cyclisierung.

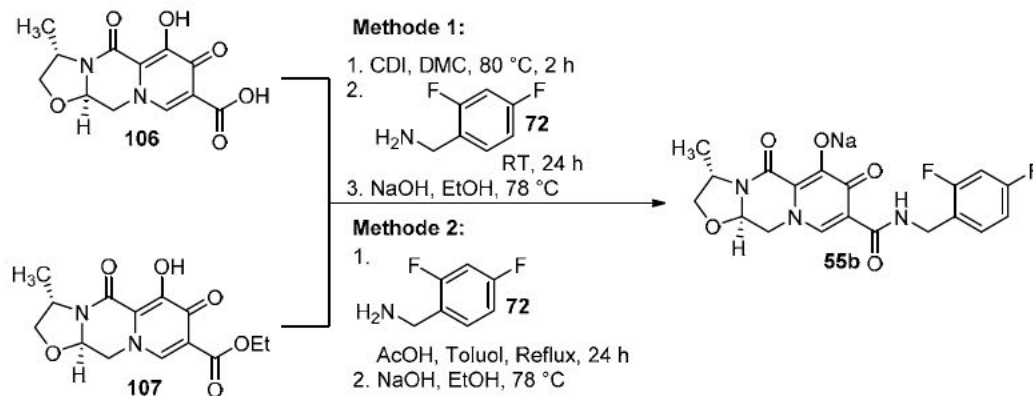
Um die Bildung des ungewünschten Produkts zu umgehen, wurde in Anlehnung zu Jee *et al.* verfahren.^[138] Hierbei wurde neben einer Aminbase auch Magnesiumbromid-Ethyletherat eingesetzt, um durch eine Koordination am Magnesiumion für die gewünschte Regioselektivität bei der Cyclisierung zu sorgen. Dies erinnert stark an die für die spätere Wirkung als Integrase-Inhibitor entscheidende Koordination an die Magnesiumionen im aktiven Zentrum des viralen Enzyms (vgl. Kapitel 1.4.3). Zur weiteren Optimierung innerhalb dieser Arbeit wurde die Verwendung verschiedener Magnesiumsalze und Aminbasen untersucht. Pyridin lieferte die besten Ergebnisse, wobei nur ein geringer Anteil des ungewünschten Produkts **124** nachgewiesen wurde.

Während die Aufarbeitung bei Jee *et al.*^[138] in Bezug auf die teilweise Verseifung des Esters **107**, durch die Nutzung von konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung, problematisch war und dadurch lediglich ein Gemisch des Esters **107** und der freien Carbonsäure **106** erhalten wurde, konnte dies durch die Verwendung einer modifizierten Vorschrift aus der Arbeitsgruppe Opatz umgangen werden.^[2] Dadurch wurde je nach gewählter Aufarbeitungsmethode sowohl der Ester **107** als auch die freie Carbonsäure **106** gewonnen (Schema 24). Nach Beenden der Reaktion, durch die Zugabe von verdünnter Salzsäure (1 M) und anschließender Extraktion des Esters **107**, wurde dieser als Rohprodukt in 92% Ausbeute gewonnen und konnte durch Kristallisation aus Essigsäureethylester gereinigt werden. Nach Extraktion des Rohprodukts war die Carbonsäure **106** synthetisch leicht über die Zugabe von verdünnter Natronlauge (2 M) zur Dichlormethan-Phase in einer Ausbeute von 70% zugänglich.



Schema 24: Synthese des Esters **107** und der Carbonsäure **106** durch einen regioselektiven intramolekularen Ringschluss.

Zur Amidkupplung der Säure **106** mit Amin **72** wurde statt der Nutzung teurer Kupplungsreagenzien, wie etwa HATU, wie in der Literatur^[2,137] beschrieben, unter Verwendung von 1,1'-Carbonyldiimidazol verfahren (Schema 25). Die Säure **106** wurde zunächst mit 1,1'-Carbonyldiimidazol in Dimethylcarbonat bei 80°C umgesetzt, um so den Aktivester zu bilden. Nach zwei Stunden wurde Amin **72** zugegeben und nach zwölf Stunden konnte eine vollständige Umwandlung zu Cabotegravir (**55**) beobachtet werden. Die Nutzung von 2.0 Äquivalenten 1,1'-Carbonyldiimidazol und des Amins **72** waren hierbei essenziell, da sonst Spuren der Säure **106** und des Aktivesters als Verunreinigungen zurückblieben. Nach wässriger Aufarbeitung und Bildung des Natriumsalzes wurde Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**) in 92% Ausbeute und einer Reinheit von 99.9% (HPLC, 254 nm) gewonnen.



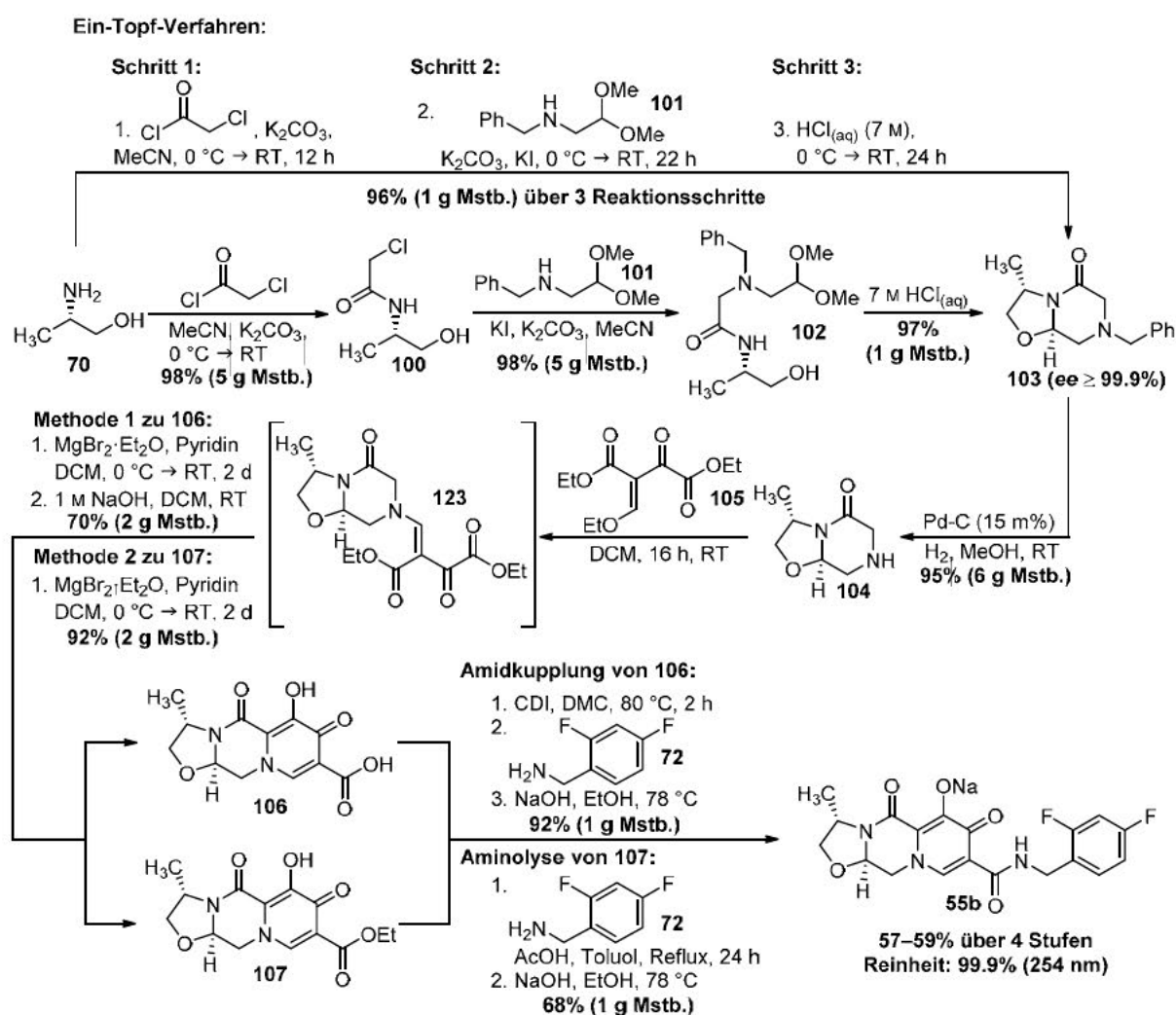
Schema 25: Zwei Synthesemethoden von Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**).

Die zweite Methode zur Synthese von Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**) war die Aminolyse des Esters **107** bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart von Essigsäure. Hierbei wurde in Anlehnung an eine Vorschrift aus der Arbeitsgruppe Opatz^[2] verfahren und der Ester **107** in Toluol gelöst, mit Amin **72** und Essigsäure versetzt und das Gemisch für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umwandlung des Esters **107** wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, das Natriumsalz gebildet und dieses durch Waschen mit

Ethanol gereinigt. Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**) wurde in einer Ausbeute von 68% und einer Reinheit von 99.9% (HPLC, 254 nm) erhalten.

3.4.1 Zusammenfassung Cabotegravir

Zusammenfassend wurde eine Synthesestrategie unter Nutzung kommerziell erhältlicher Standardchemikalien und ohne aufwendige Reinigungsschritte etabliert (Schema 26). Nach selektiver *N*-Acylierung des Aminoalkohols **70** wurde dieser mit Acetal **101** umgesetzt und unter sauren Bedingungen eine intramolekulare Transacetalisierung mit gleichzeitiger zweifacher Cyclisierung zu Amin **103** durchgeführt, welches im nächsten Schritt hydrogenolytisch deblockiert wurde.



Schema 26: Die in dieser Arbeit entwickelte Synthese von Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**).

Das freie Amin **104** wurde mit Enolether **105** in einer 1,2-Addition umgesetzt und im Anschluss in Form einer Ein-Topf-Reaktion basenkatalysiert, unter Nutzung von Magnesiumbromid-Ethyletherat, intramolekular der dritte Ring (A) zu Ester **107** geschlossen. Dieser konnte direkt durch Aminolyse oder nach Verseifung des Esters **107** zu Carbonsäure **106** in einer 1,1'-Carbonyldiimidazol vermittelten Amidkupplung zu Cabotegravir (**55**) weiter umgesetzt

werden. Nach Kristallisation aus Ethanol unter Zugabe von Natriumhydroxid, wurde Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**) erhalten. Die vierstufige Synthese lieferte Cabotegravir-Natriumsalz (**55b**) in einer Gesamtausbeute von bis zu 59% im Multi-Gramm-Maßstab mit einer Reinheit von 99.9% (HPLC, 254 nm), ohne die Notwendigkeit chromatographischer Reinigungsschritte.

3.5 Synthese von synthetischen Cannabinoiden

Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] (Synthese der CP-C₁- und CP/CB-C₂-Cannabinoidderivate) und [REDACTED] (Etablierung der optimierten Synthesestrategie) im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten unter Betreuung von Tobias Lucas in der Arbeitsgruppe Opatz durchgeführt.

Teilergebnisse dieses Kapitels wurden vorab in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

„Structure elucidation of the novel synthetic cannabinoid Cumyl-tosyl-indazole-3-carboxamide (Cumyl-TsINACA) found in illicit products in Germany”.^[3]

„Pharmacology, prevalence in Germany, and analytical data of cyclobutylmethyl- and norbornylmethyl-type synthetic cannabinoid receptor agonists”.^[5]

Zu Beginn der Kooperation mit dem deutschen Bundeskriminalamt im Rahmen des ADEBARplus-Projekts tauchten kurz nach Inkrafttreten des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes bisher unbekannte synthetische Cannabinoide auf, welche die Beschränkungen des NpSGs umgingen und somit legal verkauft werden konnten. Eine dieser Substanzen war CUMYL-CBMICA **138b**, welches sich von dem in Kapitel 2 gezeigten Cannabinoid **114** lediglich leicht in der Seitenkette unterschied. Statt des Cyclohexylmethyl-Rests besitzt CUMYL-CBMICA **138b** einen Cyclobutylmethyl-Rest am Indolstickstoff und umging dadurch das NpSG, welches Alkylreste mit Ringgrößen unter fünf Kohlenstoffatomen bis dahin nicht erfasste. Zur Synthese von CUMYL-CBMICA **138b** wurde, wie in Schema 12 (Kapitel 2) beschrieben, zunächst in Anlehnung zur Synthese von Longworth *et al.* verfahren.^[173] Um zudem weitere leicht mögliche Umgehungen des Gesetzes zu verhindern, wurden auch Derivate mit verschiedenen Spacerlängen (C₁, C₂ und C₃) sowie entsprechende Cyclopropyl-Derivate synthetisiert (Abbildung 22). Des Weiteren wurden diese im Anschluss in Kooperation mit [REDACTED] auf ihre *in vitro*-Affinität und -Aktivität auf den humanen CB₁-Rezeptor untersucht, um etwaige Rückschlüsse auf das Struktur-Wirkverhältnis zu ziehen.

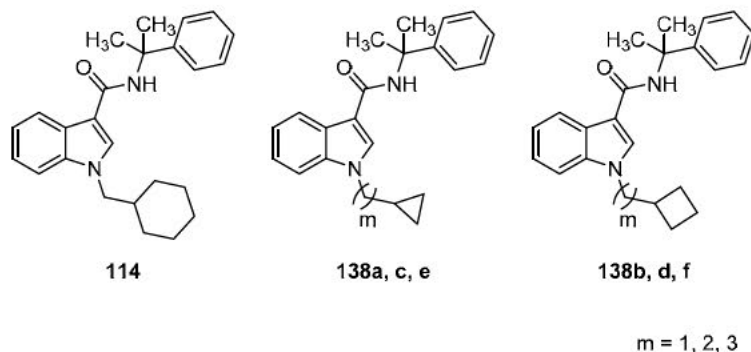
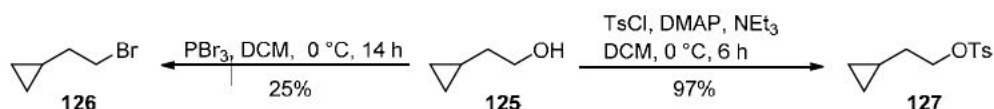


Abbildung 22: Die Struktur der zu synthetisierenden Cannabinoide **138a-f** im Vergleich zum schon gesetzlich erfassten Cannabinoid **114**.

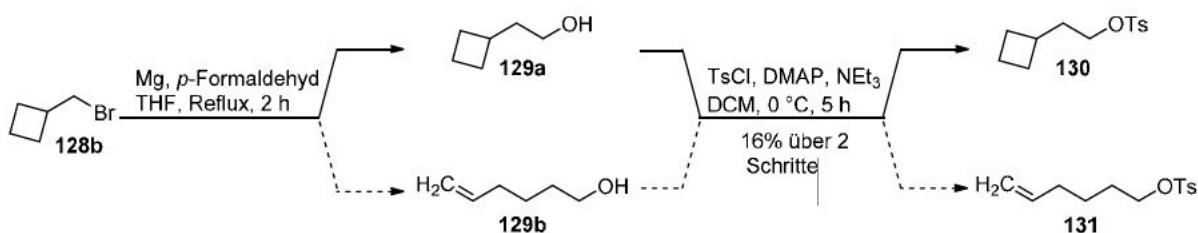
Da lediglich die benötigten Alkylhalogenide, (Brommethyl)cyclopropan (**128a**) und (Brommethyl)cyclobutan (**128b**) für die Synthese der CP/CB-C₁-Spacer-Derivate **138a** und **138b** kommerziell erhältlich waren, wurden verschiedene Syntheserouten erstellt und anschließend getestet, um die benötigten Edukte zur Synthese der C₂- und C₃-Spacer-Derivate **138c–138f** zu erhalten. Zur Eduktsynthese des CP-C₂-Spacer-Derivats **138c** war lediglich der entsprechende Alkohol **125** kommerziell erhältlich. Dieser wurde unter Verwendung von Phosphortribromid desoxybromiert und auf diesem Weg das gewünschte Alkylbromid **126** gewonnen (Schema 27). Allerdings war eine chromatographische oder destillative Reinigung des Produkts **126** aufgrund der hohen Flüchtigkeit nur schwer und unzureichend möglich. Daher wurde eine andere Synthesestrategie verfolgt, in der im Anschluss der Alkohol **125** unter standardchemischen Bedingungen tosyliert wurde, um anstelle des Bromids **126** ein nicht flüchtiges Produkt **127** zu erhalten, welches über eine ähnlich gute Abgangsgruppe verfügt.



Schema 27: Synthese des für das CP-C₂-Derivat **138c** benötigten Bausteine **126** und **127**.

Das Tosylat **127** wurde in einer guten Ausbeute von 89% erhalten und problemlos in der anschließenden Cannabinoid-Synthese eingesetzt.

Das Edukt des CB-C₂-Spacer Derivats **138d** wurde ausgehend von (Brommethyl)cyclobutan **128b** dargestellt. Im ersten Syntheseschritt wurde eine Grignard-Reaktion mit Paraformaldehyd und Magnesium durchgeführt, um eine Kettenverlängerung zu Alkohol **129** zu realisieren. Dieser wurde anschließend in das korrespondierende Tosylat **130** umgewandelt und an späterer Stelle als Edukt für die *N*-Alkylierung eingesetzt (Schema 28).

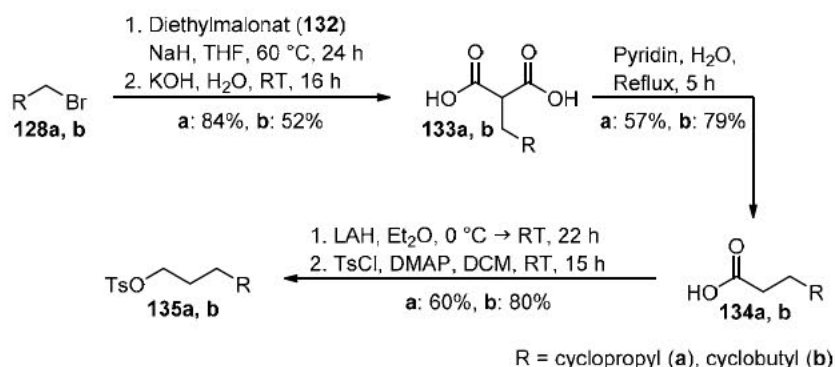


Schema 28: Synthese des Tosylats **130** und des vermuteten Nebenprodukts **131**.

Bei der Reaktion kam es jedoch zur Bildung eines ungewünschten Nebenprodukts **131**, welches chromatographisch nicht abgetrennt werden konnte. Eine Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie und HPLC-MS ließ vermuten, dass es sich um das durch Ringöffnung gebildete endständige Alken **131** handelte. Da radikalische Ringöffnungsreaktionen an Cyclobutanen durchaus in der Literatur^[176,177] bekannt sind, wurde vermutet, dass es zur Ringöffnung im Zuge der Bildung des Grignard-Reagenz kam. Nach Ein-Elektronenübertrag von Magnesium auf das Alkylbromid **128b**, Erzeugung des Radikalanions und Bildung des

Alkylradikals, durch einen Zerfall der schwachen Kohlenstoff-Halogenbindung, könnte eine Ringöffnung unter Bildung des ungesättigten Alkohols **129b** erfolgt sein, welches anschließend direkt weiter zum Tosyl **131** umgesetzt wurde. Da eine Trennung chromatographisch nicht möglich war, wurde das Rohprodukt in der späteren Cannabinoidsynthese eingesetzt und erst am Ende der Synthesesequenz eine erneute Reinigung vollzogen.

Zur Eduktsynthese des CP-C₃-Spacer Derivates **138e** wurde ausgehend von 5-Brom-1-penten und 4-Penten-1-ol eine Cyclopropanierung analog zur Simmons-Smith-Reaktion durchgeführt. Beide Versuche lieferten allerdings lediglich komplexe Reaktionsgemische, bei denen eine destillative Reinigung nicht erfolgreich war. Aus diesem Grund wurde eine andere Synthesestrategie gesucht, welche gleichzeitig einen Zugang zum gewünschten CB-C₃-Edukt **135b** ermöglichen würde. Daher wurde die Kettenverlängerung der CP/CB-C₁-Alkylbromide **128a** und **128b** durch die Malonestersynthese als Strategie ausgewählt. Hierbei wurde Malonsäurediethylester (**132**) nach Deprotonierung mit Natriumhydrid zunächst mit den jeweiligen Alkylbromiden **128a** und **128b** selektiv monoalkyliert (Schema 29).

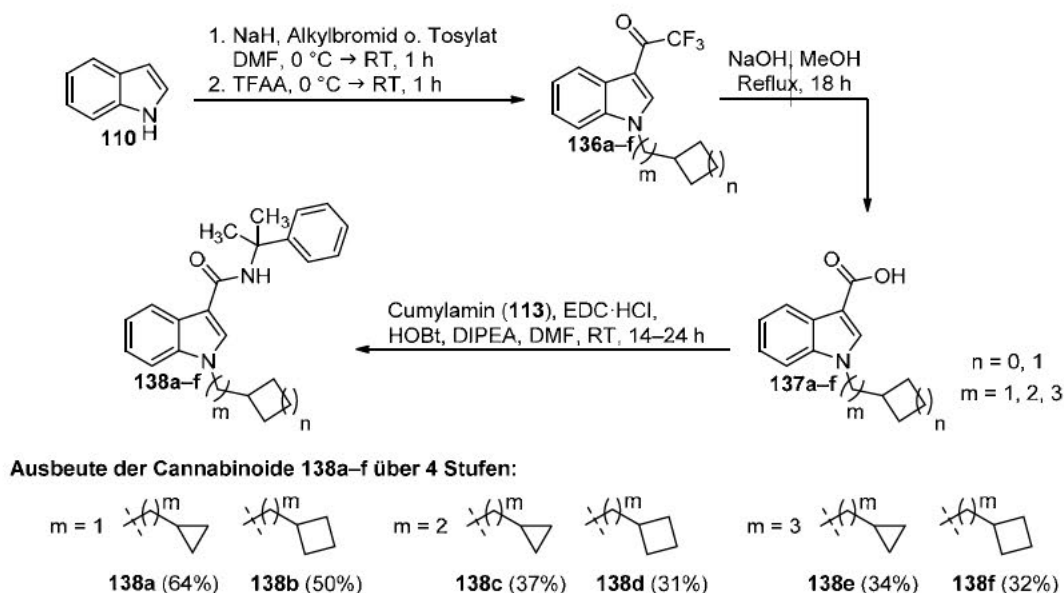


Schema 29: Synthese der Tosylate **135**.

Um Flüchtigkeitsprobleme bei der Aufarbeitung zu umgehen, wurden die Dicarbonsäureester direkt im Ein-Topf-Verfahren mit Kaliumhydroxid zweifach verseift und die gewünschten Carbonsäuren **133** in Ausbeuten von 52–84% gewonnen. Im Anschluss wurde basenkatalysiert zu den Monocarbonsäuren **134** decarboxyliert. Die letzten beiden Syntheseschritte wurden wieder in einem Ein-Topf-Verfahren durchgeführt, um erneut Flüchtigkeitsprobleme bei der Aufarbeitung und Reinigung zu umgehen. So wurde erst unter Standardbedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Alkoholen reduziert und nach vollständigem Umsatz (Kontrolle über Dünnschichtchromatographie) erneut tosyliert. Die so synthetisierten Tosylate **135** wurden an späterer Stelle zur Synthese der gewünschten Cannabinoide eingesetzt.

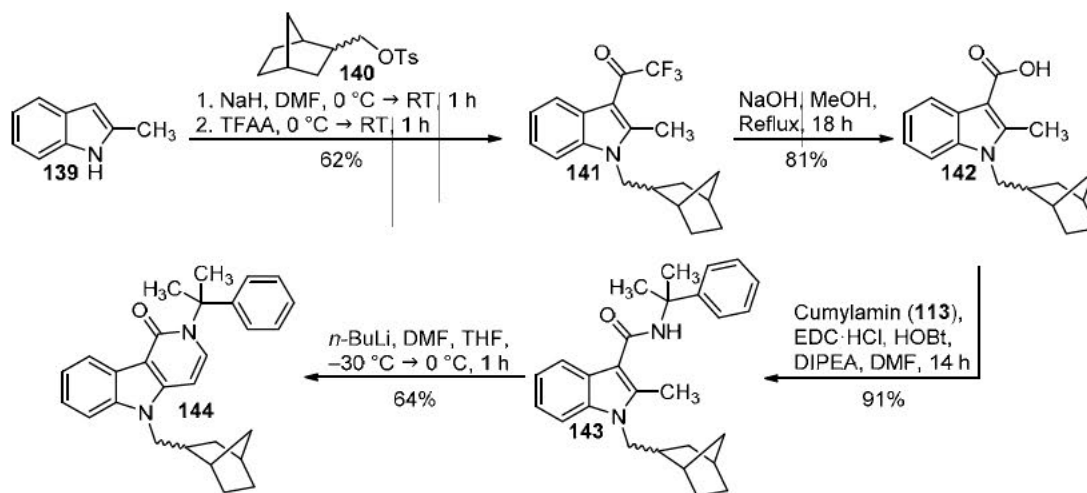
Nach der Synthese aller benötigten Eduktmoleküle wurden diese in der von Longworth *et al.*^[173] beschriebenen Synthesesequenz zu den jeweiligen Cannabinoiden umgesetzt (Schema 30). Im ersten Syntheseschritt wurde Indol **110** zunächst mit den jeweiligen Alkylbromiden oder Tosylaten *N*-alkyliert, nachdem es durch Zugabe von Natriumhydrid bei 0 °C deprotoniert wurde. Im Anschluss wurde in einer Ein-Topf-Synthese in 3-Position des Indols (**110**) selektiv eine

Friedel-Crafts-Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt und die erhaltenen Trifluormethylketone **136** analog zur zweiten Stufe der Haloform-Reaktion basenkatalysiert hydrolysiert, um die gewünschten Carbonsäuren **137** zu erhalten. Nach einer Amidkupplung mit Cumylamin (**113**) unter Steglich-Bedingungen wurden die gewünschten Carbonsäureamide **138** in Ausbeuten von 31–64% über vier Synthesestufen erhalten.



Schema 30: Synthese der C₁-, C₂- und C₃-Spacer Derivate **138**.

Auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurden immer wieder synthetische Cannabinoide mit anderen Kernstrukturen als Indol (**110**) sichergestellt und beschrieben, wozu das im Jahr 2020^[178] sichergestellte und von γ -Carbolin abgeleitete CUMYL-BC-HPMEGACLONE-221 **144** gehört. Um einerseits die Struktur synthetisch zu bestätigen als auch genügend Referenzmaterial für die verschiedenen Behörden bereitzustellen, wurde, wie schon zuvor, die Synthese analog zu Longworth *et al.* ^[173] ausgehend von 2-Methylindol (**139**) durchgeführt (Schema 31). Nach Deprotonierung des Indolstickstoffatoms durch Natriumhydrid führte eine *N*-Alkylierung mit dem zuvor synthetisierten Norbonanmethanol-Tosylat **140** und die anschließende Friedel-Crafts-Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid zu Trifluormethylketon **141** in 56% Ausbeute. Die Verseifung mit verdünnter Natronlauge ergab Carbonsäure **142** in 81% Ausbeute und nach Amidkupplung mit Cumylamin (**113**) unter Steglich-Bedingungen wurde das Carbonsäureamid **143** erhalten. Um den dritten Ring zum γ -Carbolin **144** aufzubauen, wurde im nächsten Schritt eine Vilsmeier-Haack-Reaktion durchgeführt, welche jedoch lediglich ein komplexes Produktgemisch lieferte. Daher wurde analog einer von Wroblewski *et al.*^[179] beschriebenen Syntheseverfahren und zuerst unter Einsatz von *n*-Butyllithium/DMF formyliert. Nachfolgend kam es unter Eliminierung von Wasser zur Cyclisierung zum gewünschten Produkt **144** in 64% Ausbeute und γ -Carbolin **144** wurde in einer Gesamtausbeute von 29% über vier Stufen erhalten.



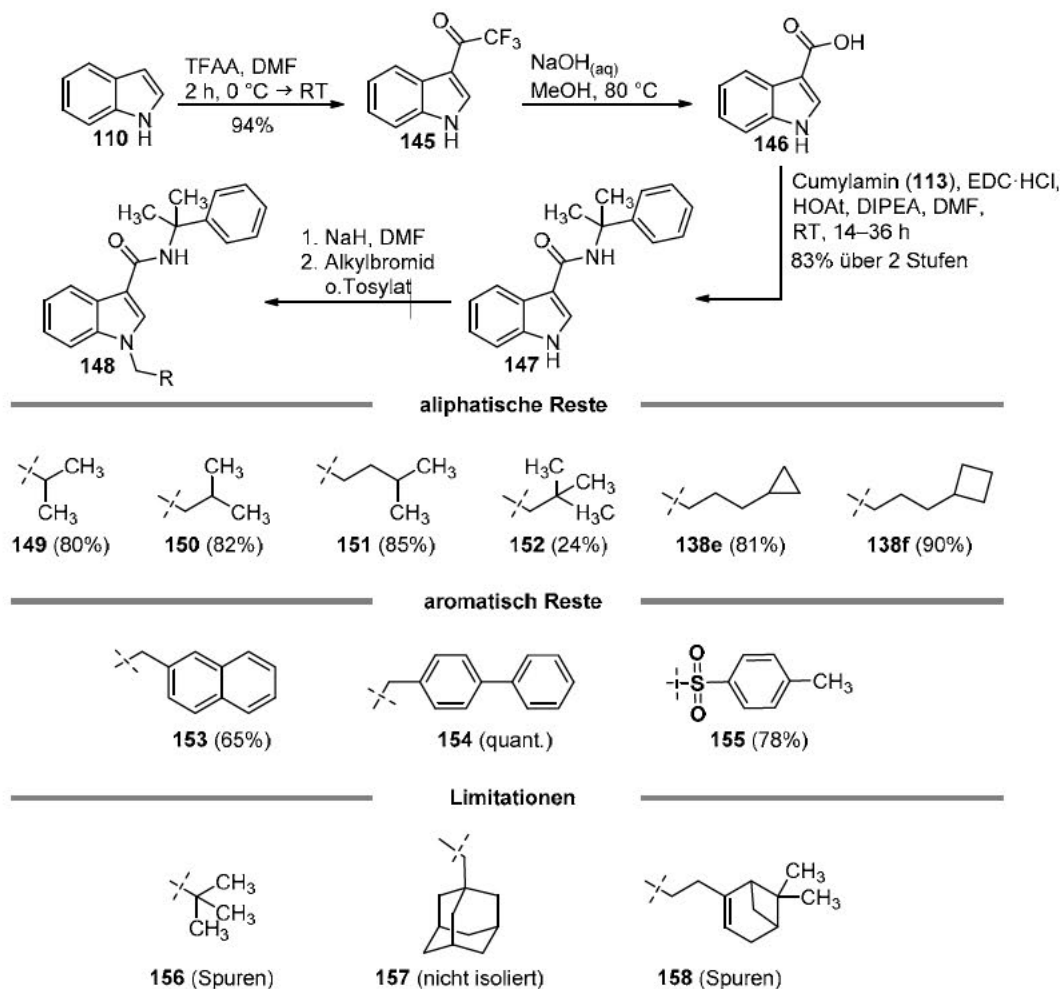
Schema 31: Synthese von CUMYL-BC-HPMEGACLONE-221 **144**.

Da die Synthese jedes Cannabinoids bisher jedoch mindestens eine vierstufige Synthesesequenz voraussetzt, könnte dies zukünftig aufgrund der möglichen Fülle neuer synthetischer Cannabinoide Schwierigkeiten bei der raschen Bearbeitung mit sich bringen. Daher wurden alternative Synthesestrategien gesucht, die die Effizienz erhöhen und das Aufbauen einer Substanzbibliothek möglich machen. Im Gegensatz zu früheren Arbeiten sollte, statt der direkten *N*-Alkylierung im ersten Schritt, eine Synthesesequenz erforscht werden, welche die Alkylierung im letzten Schritt möglich macht. Der Vorteil durch diese Änderung der Reaktionsreihenfolge wäre eine schnelle und effiziente Synthese verschiedenster Derivate in lediglich einer einstufigen Synthese. Des Weiteren könnten somit auch Alkylreste mit verschiedenen funktionellen Gruppen eingeführt werden, welche sonst zu labil für die Synthesesequenz wären.

Ausgangspunkt für die Synthese sollte wie schon zuvor Indol (**110**) darstellen (Schema 32). Nach Friedel-Crafts-Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid, Hydrolyse des Trifluormethylketons **145** und anschließender Amidkupplung mit Cumylamin (**113**) unter Steglich-Bedingungen könnte das resultierende Indolderivat **148** alkyliert werden.

Der erste Syntheseschritt verlief trotz des nicht blockierten Indolstickstoffs problemlos und lieferte das in 3-Position acylierte Indolderivat **145** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 94%. Die basenkatalysierte Hydrolyse des Trifluormethylketons **145** lieferte in ersten Testreaktionen zwar das gewünschte Produkt **146**, allerdings wurde bei hohen Temperaturen (100 °C) eine starke Nebenproduktbildung beobachtet. Bei dem Nebenprodukt handelte es sich um Indol (**110**), welches bei höheren Temperaturen durch basenkatalysierte Decarboxylierung des eigentlich gewünschten Produkts **146** gebildet wurde. Eine Reduktion der Reaktionstemperatur auf 40–60 °C führte zu einem sehr langsamen Reaktionsverlauf, bei dem auch nach drei Tagen lediglich geringe Mengen des gewünschten Produkts beobachtet wurden. Eine Reaktionstemperatur von 80 °C lieferte die besten Ergebnisse mit nur geringer Nebenproduktbildung und einer akzeptablen Reaktionszeit von zwei Tagen. Aufgrund einer bereits hohen Reinheit von 98% (HPLC, 254 nm) und einer chromatographisch anspruchsvollen

Trennung, bei der es durch die Bildung großer Mischfraktionen zu einem hohen Ausbeuteverlust kam, wurde das Produkt roh eingesetzt, da im nächsten Schritt ohnehin eine chromatographische Reinigung nötig war und an dieser Stelle das Nebenprodukt deutlich leichter abgetrennt werden konnte.



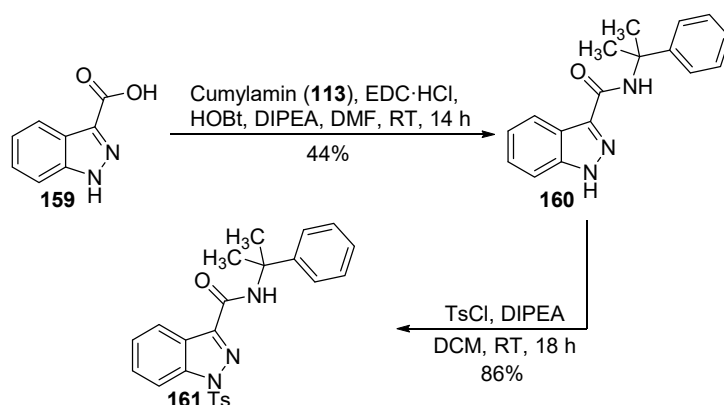
Schema 32: Synthese der Cannabinoide **149–158** unter optimierten Bedingungen.

Im nächsten Schritt wurde die Amidkupplung zu Baustein **147** ausführlich untersucht. Wie in den vorherigen Synthesen wurde zunächst HOBt als Kupplungsreagenz verwendet. Da allerdings der gebildete Aktivester sowie das gewünschte Produkt eine zu ähnliche Masse aufwiesen, war eine Reaktionskontrolle per HPLC-MS nicht möglich. Daher wurde zur Kupplung stattdessen HOAt verwendet, wodurch die Reaktionskontrolle deutlich vereinfacht wurde. Neben dem gewünschten Amid **147** konnte als Nebenprodukt das 1,3-disubstituierte Indol beobachtet werden, welches durch Reaktion des Indolstickstoffs mit dem Aktivester der Carbonsäure **146** gebildet wurde. Diese Nebenreaktion konnte allerdings fast vollständig durch eine Erhöhung der Cumylaminäquivalente auf 2.0 Äq. unterdrückt werden. Das gewünschte Produkt **147** konnte nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 83% über zwei Stufen gewonnen werden.

Im letzten Syntheseschritt wurde nun Baustein **147** unter Verwendung verschiedener Alkylhalogenide und Alkyltosylate am Indolstickstoff alkyliert. Zunächst wurden Alkylreste mit unterschiedlicher sterischer Hinderung als Seitenkette eingeführt.

Durch Alkylierung mit 2-Brompropan wurde das entsprechende Isopropyl-Derivat **149** dargestellt und in einer guten Ausbeute von 80% erhalten. Auch die höheren Homologe **150** und **151** dieser Verbindung waren durch die entsprechenden *iso*-Alkylbromide in 82% und 85% Ausbeute zugänglich. Sterisch anspruchsvollere Derivate lieferten niedrigere Ausbeuten, wobei das *tert*-Butyl-Derivat **156** aufgrund des sehr hohen sterischen Anspruchs lediglich in Spuren nachgewiesen und das *tert*-Pentyl-Derivat **152** in einer Ausbeute von 24% erhalten wurde. Die Synthese eines Adamantyl-Derivats **157** wurde durchgeführt, dieses konnte jedoch nicht aus der Reaktionsmischung isoliert beziehungsweise chromatographisch aufgetrennt werden. Die CP/CB-C₃-Derivate **138e** und **138f** wurden auf diesem optimierten Weg erneut in Ausbeuten von 81% und 90% in einer Stufe, statt der bisherigen vier Stufen, synthetisiert. Zuletzt sollten ungesättigte Verbindungen für den Einsatz in dieser Synthesestrategie getestet werden. Während das Nopol-Derivat **158** lediglich in Spuren nachgewiesen wurde, lieferte die Reaktion zum Tosylderivat **155** eine gute Ausbeute von 78%. Die Synthese zu Cannabinoiden mit aromatischen Bicyclen in der Seitenkette lieferte für das Methylnaphthalin-Derivat **153** eine Ausbeute von 65% und für das Biphenylderivat **154** eine quantitative Ausbeute.

Während dieses Projekts wurde außerdem erneut ein bisher unbekanntes synthetisches Cannabinoid sichergestellt, welches eine von Indol **110** abweichende Kernstruktur aufwies. Anhand von NMR-Analysen wurde vermutet, dass es sich um ein Cannabinoid mit einer Indazol-Kernstruktur handelt. Um dies eindeutig zu bestätigen und Referenzmaterial bereitzustellen, sollte das gefundene Derivat **161** anschließend synthetisiert werden.



Schema 33: Synthese des Indazol-Derivats **161**.

Da sich die Kopplung von Cumylamin (**113**) mit Indol-3-Carbonsäure (**146**) als sehr effizient erwiesen hatte und sehr gute Ausbeuten lieferte, wurde die zuvor optimierte Synthesestrategie auch zur Synthese des Indazol-Derivats **161** gewählt, vor allem, weil Indazol-3-

Carbonsäure (**159**) kommerziell erhältlich war und so direkt davon ausgehend mit der Synthese begonnen werden konnte (Schema 33).

Die Kupplungsreaktion zu *N*-(2-Phenylpropan-2-yl)-1*H*-indazol-3-carboxamid (**160**) lieferte eine Ausbeute von 44%. Im Gegensatz zur Synthese des Indolanalogon **147** entstanden bei der Amidkupplung mit Indazol-3-carbonsäure (**159**) zwar keine nennenswerten Nebenprodukte, aber es wurde lediglich unvollständiger Umsatz beobachtet, welcher auch durch die weitere Zugabe des Kupplungsreagenz oder des Amins **113** nicht erhöht werden konnte. Im nächsten Syntheseschritt wurde unter standardchemischen Bedingungen tosyliert und das gewünschte Cannabinoid **161** in einer guten Ausbeute von 86% synthetisiert. Dadurch konnte durch Vergleiche der analytischen Daten die zuvor beschlagnahmte Probe eindeutig dem in dieser Arbeit synthetisierten Cannabinoid **161** zugeordnet werden.

3.5.1 Zusammenfassung synthetischer Cannabinoide

Im Rahmen der Kooperation mit dem deutschen Bundeskriminalamt und dem ADEBARplus-Projekt wurden 15 sowohl bereits sichergestellte als auch neuartige Cannabinoide synthetisiert. Dabei wurde eine Methode von Longworth *et al.*^[173] weiterentwickelt und eine alternative Syntheseroute zu Cannabinoiden mit einer Indolkernstruktur etabliert, bei der eine Synthese verschiedenster Derivate in lediglich einer Stufe möglich war (Abbildung 23). Diese alternative Strategie wurde im Anschluss auch auf Indazol-basierte Cannabinoide übertragen. Des Weiteren wurden die synthetischen Cannabinoide in Kooperation mit Herrn Benedikt Pulver auf ihre *in vitro*-Affinität und -Aktivität auf den humanen CB₁-Rezeptor untersucht.

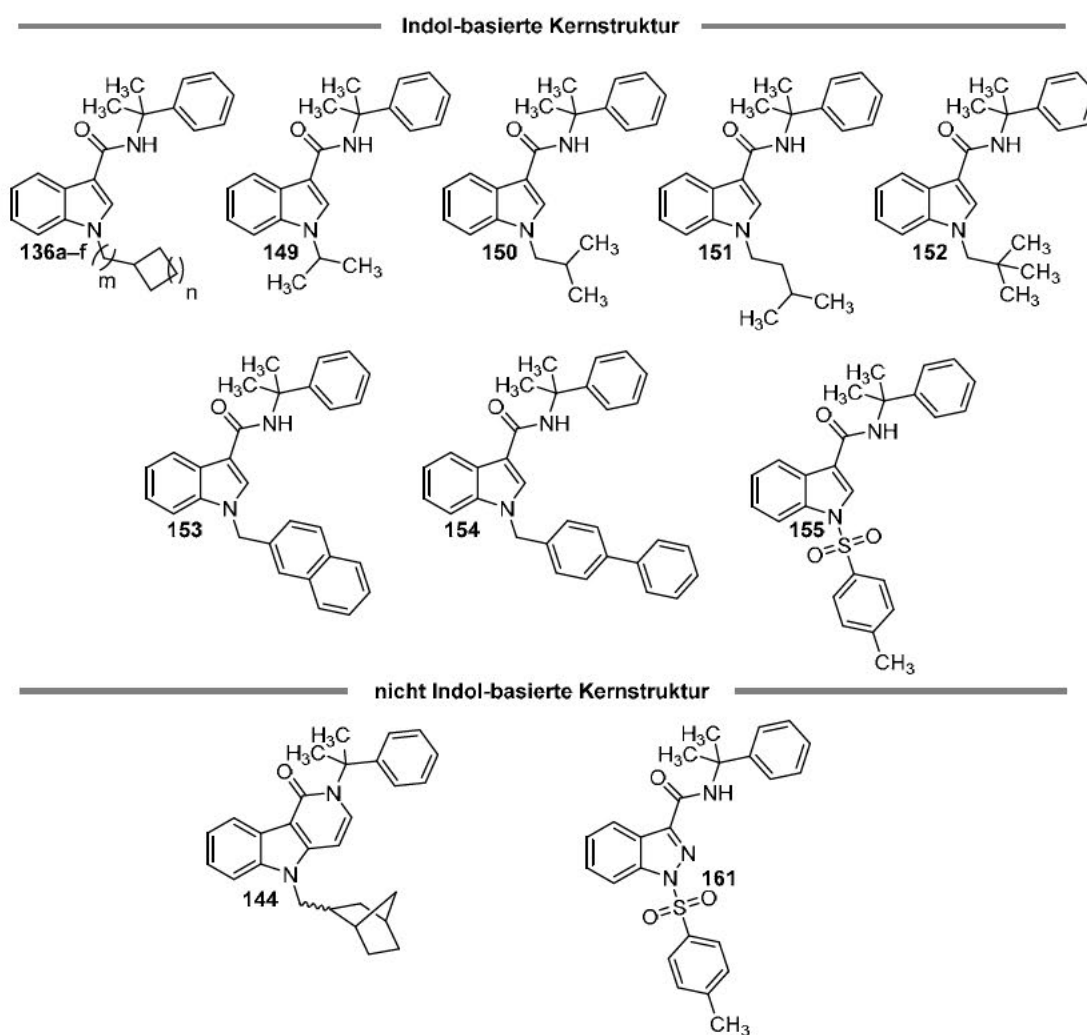
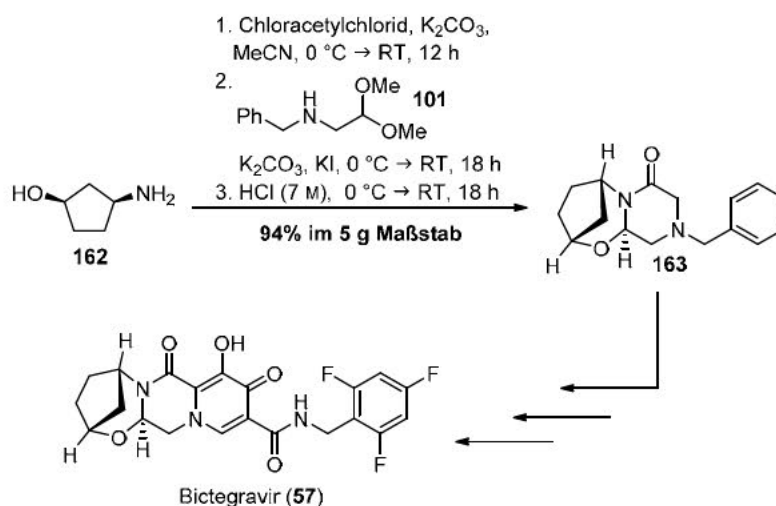


Abbildung 23: Übersicht der in dieser Arbeit synthetisierten Cannabinoide.

4. Ausblick

Die in dieser Arbeit beschriebenen Entwicklungen kostengünstiger und skalierbarer Synthesestrategien von pharmazeutisch wichtigen Wirkstoffen stellen lediglich den ersten Schritt eines langen Entwicklungsprozesses dar, welcher im Idealfall und nach industrieller Integration zu einer großtechnischen Erprobung führen kann.

Des Weiteren könnte die in dieser Arbeit etablierte Synthesestrategie zu Cabotegravir (**55**) Anwendung bei der Synthese weiterer Carbamoylpyridone finden (Schema 34). So wurde im Rahmen dieser Arbeit die optimierte und teleskopierte Strategie bereits in ersten Versuchen bei der Synthese von Bictegravir (**57**) ausgehend von Aminoalkohol **162** erfolgreich in den ersten drei Schritten eingesetzt und somit konnte der Wirkstoff bis zu Oxazepinon **163** synthetisiert werden.



Schema 34: Synthese des Bictegravirbausteins **163**.

Bei der Synthese von Bedaquilin könnte die weitere Erprobung verschiedener (chiraler) Additive und Amidbasen untersucht werden, um die Selektivität der Reaktion zu verbessern. Da allerdings der Einsatz chiraler Additive oft mit hohen Kosten verbunden ist, wäre die Untersuchung einer katalytischen Verwendung vielversprechend.

Für die Synthese neuartiger Cannabinoide in Kooperation mit dem Bundeskriminalamt im Rahmen des ADEBARplus-Projekts könnte die in dieser Arbeit optimierte Synthesestrategie genutzt werden, um die Substanzbibliothek zu erweitern und zusätzlich verschiedene funktionelle Gruppen in der Seitenkette einzuführen.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgeräte

5.1.1 Allgemeines

Bei allen gegenüber Wasser, Luft und/oder Sauerstoff empfindlichen Reaktionen wurde unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre gearbeitet und ausschließlich zuvor ausgeheizte Glasgeräte verwendet. Lösungsmittel wurden im Vakuum an einem Rotationsverdampfer (*Heidolph*, Typ Hei-VAP) bei einer Wasserbadtemperatur von 45 °C entfernt. Die aus der Summenformel berechneten Molmassen wurden für die natürlichen Isotopenverteilungen in runden Klammern () und für die häufigsten Isotope (^1H , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O , ^{28}Si) in eckigen Klammern [] angegeben.

5.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Für alle Reaktionen wurden Lösungsmittel des Reinheitsgrades *pro analysi* (p.a.) verwendet und, wenn nötig, durch gängige Trocknungsverfahren und anschließende Destillation absolutiert. Folgende Trocknungsmittel wurden eingesetzt.

Dichlormethan: Calciumhydrid.

THF: Natrium, Benzophenon.

Absolutes Ethanol, Methanol und DMP wurden kommerziell von der Firma *Acros* erworben. Alternativ wurden Acetonitril, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether und Toluol ab Oktober 2019 von einer Lösungsmittel-trocknungsanlage der Firma *MBraun* (Modell SPS 5) entnommen.

Cyclohexan und Ethylacetat zur Nutzung in der Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erworben und durch Destillation vor Gebrauch gereinigt.

Alle weiteren Chemikalien wurden, falls nicht anderweitig beschrieben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

5.1.3 Chromatographie

Die präparative Reinigung von Substanzgemischen erfolgte mittels Flashchromatographie^[100] bei einem Maximaldruck von 0.3 bar. Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70 µm der Firma *Acros Organics* diente als stationäre Phase.

Alle angegebenen Lösungsmittelverhältnisse beziehen sich auf Volumenanteile.

Die Reaktionskontrollen fanden über das Prinzip der Dünnschichtchromatographie statt und wurden auf Aluminiumfertigplatten mit Kieselgel (Typ 60 F₂₅₄) oder neutralem Aluminiumoxid (Typ T F₂₅₄, Alox 150 neutral) der Firma *Merck* durchgeführt. Alle Reaktionskontrollen wurden durch Eintauchen in Färbereagenzien und anschließendes Erhitzen, durch ein Heißluftgebläse, entwickelt. UV-aktive Substanzen wurden mithilfe von UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 365$ nm detektiert.

Folgende Anfärbereagenzien wurden genutzt.

Ninhydrin-Reagenz:	0.3 g Ninhydrin, 100 mL EtOH, 2 mL AcOH.
Kaliumpermanganat:	3.0 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 mL Natronlauge (5%), 100 mL Wasser.
Seebach-Reagenz:	10 g Cer(IV)sulfat, 25 g Phosphormolybdänsäure, 940 mL Wasser, 60 mL konz. Schwefelsäure.

5.1.4 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren der Proben wurden in deuterierten Lösungsmitteln der Firma *Deutero* gelöst und an folgenden Geräten der Firma *Bruker* gemessen:

Avance III HD 300 für 300 MHz ¹H-NMR und 75.5 MHz ¹³C-NMR,

Avance II 400 für 400 MHz ¹H-NMR und 100.6 MHz ¹³C-NMR,

Avance III HD 400 für 400 MHz ¹H-NMR und 100.6 MHz ¹³C-NMR,

Avance III 600 für 600 MHz ¹H-NMR und 151.1 MHz ¹³C-NMR.

An allen Geräten wurden nach Bedarf ¹H-¹H-COSY, ¹H-¹³C-HSQC, ¹H-¹³C-HMBC-Messungen und ¹H-¹H-NOESY-Messungen durchgeführt.

Die chemische Verschiebung in ppm wurde relativ zum Signal der Standards Tetramethylsilan (¹H, ¹³C) und Trichlorfluormethan (¹⁹F) angegeben. Für die Auswertung wurden

die NMR-Signale der Probe auf das entsprechende Lösungsmittelsignal (Tabelle 3) referenziert und mit der von *Mestrelab Research* entwickelten Software *MestReNova* (Version 14.3.3) ausgewertet.

Tabelle 3: Chemische Verschiebungen der Lösungsmittelsignale.^[180]

Lösungsmittel	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
Chloroform-d ₁	7.26	77.16
Dimethylsulfoxid-d ₆	2.50	39.52
Methanol-d ₄	3.31	49.00
Aceton-d ₆	2.05	29.84 und 206.26

5.1.5 Infrarotspektrometer

Infrarotspektren wurden an einem Spektrometer (Typ Tensor 27) mit Diamant-ATR-Einheit der Firma *Bruker* gemessen und die stärksten sowie charakteristischsten Banden angegeben. Die Spektren wurden mit der Software *OPUS* ausgewertet und einer Basislinienkorrektur unterzogen.

5.1.6 HPLC-MS

HPLC-MS Analysen wurden an einer Anlage der Marke *Agilent Technologies* (Modell 1200) mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor durchgeführt. Diese war mit einem LC/MSD-Trap-Massenspektrometer (*Agilent Technologies*, Typ LC/MSD Ion Trap XCT 6300) ausgestattet und mit einer Elektronenspray-Ionenquelle (ESI) gekoppelt. Alle Messungen wurden mit einer Ascentis Express C₁₈ Säule (130 x 2.1 mm, 2.7 μ m Porengröße) der Firma *Supelco* bei 40 °C Säulentemperatur durchgeführt. Als Laufmittel wurde ein Gradient aus Acetonitril/Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) genutzt. Die Standardflussrate betrug 0.5 mL/min.

Analytische Trennungen wurden auf Säulen von *Macherey & Nagel* Nucleodur PFP und Nucleodur C₁₈ HTec (jeweils 150 mm x 4.6 mm, Partikelgröße 5 μ m) durchgeführt. Die Chromatogramme inklusive der massenspektrometrischen Daten wurden mit der Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* ausgewertet.

Normalphasen-HPLC-Messungen erfolgten an einem Gerät der Marke *Agilent* (Modell 1260 Infinity II HPLC) mit G7110B 1260 isokratischer Pumpe, G7129A 1260 Vialsampler, G7116A 1260 Multi-Column-Thermostat (MCT) und G7115A 1260 Dioden-Array-Detektor (DAD WR). Als Eluenten wurden isokratische Gemische aus Hexan und Ethanol bei einer Flussrate von 1 mL/min verwendet, wobei die Trennung bei 40 °C durchgeführt wurde. Als Säulen wurden verschiedene DAICEL CHIRALPAK analytische Säulen verwendet (250 mm x 4.6 mm, Partikelgröße 3 μ m, IA3, IB3, IF3). Die Chromatogramme wurden mit der Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* ausgewertet.

Präparative Umkehrphasen-Trennungen mittels HPLC erfolgten an einem Gerät der Marke *Agilent* (Modell: 1260 Infinity II Preparative LC System) mit G7161B 1290 Präparativer binärer Pumpe, G7115A 1260 Dioden-Array-Detektor (DAD WR) und G7159B 1290 Präparativen Fraktionssammler (Prep FC). Als Säulen wurden die präparativen Äquivalente der analytischen Säulen verwendet: *Macherey & Nagel* Nucleodur PFP und Nucleodur C18 HTec (jeweils 150 mm x 32 mm, Partikelgröße 5 µm).

5.1.7 Gaschromatographie

Gaschromatographische Analysen wurden an einer Anlage der Marke *Agilent* (Modell 8890 GC) mit Split-Detektion auf einem FID und einem 5977 Single-Quadrupol GC/MSD durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine Säule der Marke *Agilent* Modell HP 5MS UI GC Säule (30 m x 0.25 mm, Filmdicke 0.25 µm) verwendet. Die Temperatur des Injektors lag bei 250 °C, die Transferlinientemperatur bei 250 °C, die MS-Quellentemperatur bei 230 °C und die MS-Quadrupoltemperatur bei 150 °C. Bei der Messung wurde folgendes Temperaturprogramm verwendet: 40 °C für 2 Minuten, gefolgt von einem Temperaturgradienten von 50 °C/min über 5.6 Minuten auf 320 °C, die 7.4 Minuten gehalten wurde. Als Trägergas wurde Helium 5.0 verwendet.

5.1.8 Hochaufgelöste Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an einem 6545 Q-ToF-Massenspektrometer der Marke *Agilent Technologies* gemessen, welches mit einer Elektronenspray-Ionenquelle (ESI) und einem Schleifeneinlass ausgestattet war. Alle Proben wurden mit einer Konzentration 0.1 mg/mL in Acetonitril oder Acetonitril/Wasser (1:1) vorbereitet.

5.1.9 Schmelzbereiche

Schmelzbereiche wurden unter Zuhilfenahme von Schmelzpunktmessgeräten der Marke *A. KRÜSS OPTRONIC KSP1N* oder *Mettler Toledo MP30* bestimmt.

5.1.10 Gefriertrocknung

Zur schonenden Entfernung höher siedender Lösungsmittel (Wasser, Acetonitril, DMSO) wurde das Verfahren der Gefriertrocknung mit einem Gefriertrockner (Alpha 2-4LDPlus) der Firma *CHRIST* angewendet.

5.1.11 Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden in einem Mikrowellenreaktor (Discover Monomode) der Marke *CEM* durchgeführt. Hierbei wurden Mikrowellengefäße aus Glas (15 mL)

und druckbeständige Septen mit Teflondichtung genutzt. Die Druckkontrolle erfolgte durch einen Piezo-Drucksensor, während die Temperaturkontrolle über eine Infrarotmessung am Gefäßboden gewährleistet wurde.

5.1.12 Polarimetrie

Die optische Aktivität wurde an einem *Perkin Elmer* 241 MC-Polarimeter bei der Wellenlänge der Natrium-D-Linien in einer Küvette ($l = 10$ cm) gemessen. Die Umgebungstemperatur θ wurde bei jeder Messung mit einem Thermometer bestimmt und vor der Messung das Polarimeter mit dem entsprechenden Lösungsmittel genullt. Die angegebene Konzentration c beschreibt den Bruchteil von 1 g pro 100 mL (z.B. $c = 0.05$ entspricht 0.05 g/100 mL = 0.5 mg/mL).

5.1.13 VCD-Messungen und DFT-Rechnungen

Die Messungen der VCD-Spektren sowie alle durchgeführten DFT-Rechnungen und Auswertungen wurden in Kooperation mit [REDACTED] und [REDACTED] durchgeführt.

VCD (vibrational circular dichroism)-Spektroskopie

Infrarot (IR)- und VCD-Spektren der Verbindung **103** wurden an einem Tensor 27-Spektrometer gemessen, welches mit einem für 1400 cm^{-1} optimierten photoelastischen Modulator ausgestattet war. Die IR-Spektren wurden mit einer Lösung von **103** in Tetrachlormethan (0.188 mol/L) im Spektralbereich von $4000\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ mit 16 Scans aufgenommen. Dieselbe Lösung wurde auch für die VCD-Spektren verwendet, die im Spektralbereich von $1600\text{--}900\text{ cm}^{-1}$ in einer $100\text{ }\mu\text{m}$ BaF₂-Küvette für eine Akkumulationszeit von 360 Minuten mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} gemessen wurden. Die anschließende Basislinienkorrektur erfolgte durch Subtraktion eines mit denselben Parametern aufgenommenen Lösemittelspektrums. Das experimentelle Rauschen des VCD-Spektrums wurde durch Subtraktion zweier Lösemittelspektren voneinander erhalten.

Berechnung der VCD-Spektren

Die Konformationsanalyse der Verbindungen (3*S*8*aR*)-Pyrazin **103** und (3*S*8*aS*)-Pyrazin **103** wurde auf einem semiempirischen Theorieniveau (PM6) mit Spartan '10^[181,182] durchgeführt. Anschließende Geometrieoptimierungen und Frequenzberechnungen wurden auf B3LYP-Niveau,^[183–185] mit dem Pople-Basissatz 6-31G(d,p)^[186–189] und dem IEFPCM-Solvationsmodell^[190] unter Verwendung von Gaussian 16, Rev. A.03,^[191] durchgeführt. Die optimierten Geometrien wurden mittels Frequenzanalyse ($N_{\text{imag}} = 0$) als lokale Minima bestätigt.

Folgende Befehlszeilen wurden verwendet.

Konformerenverteilung

```
SEARCHMETHOD=THOROUGH FINDBOATS KEEPALL CONF_SELECTION_RULE=5
```

Geometrieoptimierung

```
#p opt=tight freq b3lyp/6-31g(d,p) scrf = (iefpcm, solvent = carbontetrachloride)
```

VCD-Berechnungen

```
#p freq=vcd b3lyp/6-31g(d,p) scrf = (iefpcm, solvent = carbontetrachloride)
```

Quantenmechanisch unterstützte Strukturaufklärung

VCD-Spektroskopie in Kombination mit DFT-basierten quantenmechanischen Simulationen wurde durchgeführt, um zwischen den zwei möglichen Diastereomeren (3S8aR- oder 3S8aS-) von Pyrazin **103** zu unterscheiden, die bei der Synthese von Cabotegravir (**55**) gebildet werden können. Die spektrale Überlappung von experimentellen und berechneten VCD-Spektren für die beiden Diastereomere (3S8aR)-**103** und (3S8aS)-**103** wurde mit Hilfe einer von Bringmann *et al.* entwickelten Methode, die auf einem Querschnittsalgorithmus basiert, in Form von Ähnlichkeitsfaktoren berechnet.^[192,193]

Die Verarbeitung der gewonnenen Daten und die Erzeugung Boltzmann-gewichteter gemittelter Spektren erfolgte mit der Software SpecDis 1.71.^[194] Zunächst wurde das simulierte IR-Spektrum an die experimentellen Daten angepasst, um den besten Skalierungsfaktor und den Linienverbreiterungswert γ zu bestimmen, die für den Vergleich der berechneten und experimentellen VCD-Spektren verwendet wurden. Der Spektralbereich wurde auf den Wellenzahlbereich 1510–950 cm^{-1} begrenzt, um Artefakte aufgrund von Lösungsmittelabsorption zu vermeiden.

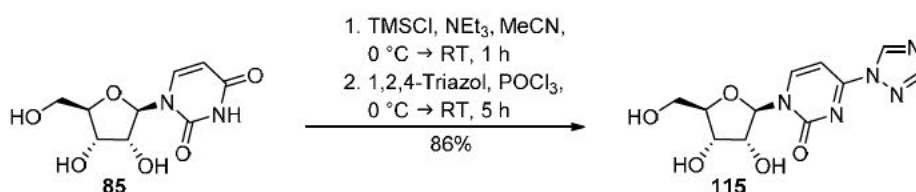
Die Ähnlichkeitsfaktoren der IR-Spektren ergaben 91% für (3S8aR)-Pyrazin **103** und 87% für (3S8aS)-Pyrazin **103**. Für die VCD-Spektren wurde ein Ähnlichkeitsfaktor von 82% für (3S8aR)-Pyrazin **103** ermittelt, während die Überlappung mit (3S8aS)-Pyrazin **103** 27% betrug. Somit wurde die Stereokonfiguration des synthetisierten Pyrazins **103** als 3S8aR identifiziert und anschließend durch die erfolgreiche Herstellung von Cabotegravir (**55**) bestätigt. Die beobachteten und berechneten Spektren sind in Abbildung 24 und 25 (Kapitel 7.4) dargestellt.

5.2 Synthesen

5.2.1 Molnupiravir

4-(1,2,4-Triazol-1-yl)-1-(β-D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1H)-on (**115**)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift nach Reese *et al.*^[174]



Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer gerührten und im Eisbad gekühlten Suspension aus Uridin (**85**) (2.460 g, 10.00 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (100 mL) langsam Triethylamin (21 mL, 150.60 mmol, 15 Äq.) und Chlortrimethylsilan (6.4 mL, 50.40 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und erneut auf 0 °C gekühlt. Phosphoroxychlorid (2.9 mL, 20.00 mmol, 2.0 Äq.) wurde langsam zutropft, nach 15 Minuten 1,2,4-Triazol (6.90 g, 100.00 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von Triethylammonium-Phosphat-Puffer (0.5 M, pH 7.0, 300 mL) gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit Dichlormethan (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in MeOH:AcOH (4:1) gelöst. Über Nacht kristallisierte ein helloranger Feststoff aus, welcher mit einer kalten Lösung aus MeOH/EtOAc (9:1) und danach mit Diethylether gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet wurde.

Ausbeute: 2.53 g (8.57 mmol, 86%), farblose Kristalle, $R_f = 0.42$ (C₁₈-Kieselgel; MeCN/H₂O, 1:20), C₁₁H₁₃N₅O₅, (295.26), [295.0917].

Schmelzbereich: 187.8–195.2 °C (MeOH). Lit.: 198–200 °C.^[174]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm = 9.44 (s, 1H, 5-H, Triazol), 8.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 6-H), 8.40 (s, 1H, 3-H, Triazol), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 1'-H), 5.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 2'-OH), 5.26 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, 5'-OH), 5.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 3'-OH), 4.09–4.01 (m, 1H, 2'-H), 4.01–3.93 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 3.81 (ddd, $J = 12.2$ Hz, 5.0 Hz, 2.0 Hz, 1H, 5'-Ha), 3.64 (ddd, $J = 12.2$ Hz, 5.0 Hz, 2.0 Hz, 1H, 5'-Hb).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm = 158.6 (C-4), 154.1 (C-3, Triazol), 153.8 (C-2), 148.4 (C-6), 143.7 (C-5, Triazol), 93.7 (C-5), 91.2 (C-1'), 84.2 (C-4'), 74.6 (C-2'), 68.1 (C-3'), 59.4 (C-5').

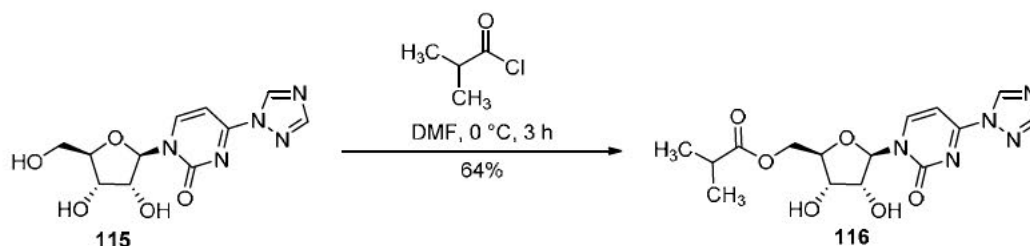
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3321, 3125, 2951, 2920, 1656, 1516, 1546, 1100, 928, 788.

$[\alpha]_D^{25} = +118.7^\circ$ ($c = 1.0, \text{H}_2\text{O}$).

MS (ESI): m/z (%) = 296.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[174]

1-(5-*O*-Isobutoyl- β -D-ribofuranosyl)-4-(1,2,4-triazol-1-yl)-pyrimidin-2(1*H*)-on (116)



Zu einer gerührten Lösung aus 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)-1-(β -D-ribofuranosyl)pyrimidin-2(1*H*)-on (**115**) (299 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (15 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre Isobuttersäurechlorid (128 μL , 1.22 mmol, 1.2 Äq.) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0.234 g (0.64 mmol, 64%), farbloses Öl, $R_f = 0.46$ (DCM/MeOH, 9:1), $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$, (365.35), [365.1335].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 9.46$ (s, 1H, 5-H, Triazol), 8.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6-H), 8.41 (s, 1H, 3-H, Triazol), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 5-H), 5.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 1'-H), 5.76–5.72 (m, 1H, 2'-OH), 5.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 3'-OH), 4.40–4.28 (m, 2H, H-5'), 4.20–4.09 (m, 2H, H-4', H-2'), 3.97–3.89 (m, 1H, H-3'), 2.64 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (dd, $J = 7.0$ Hz, 3.3 Hz, 6H, (2 x CH_3)).

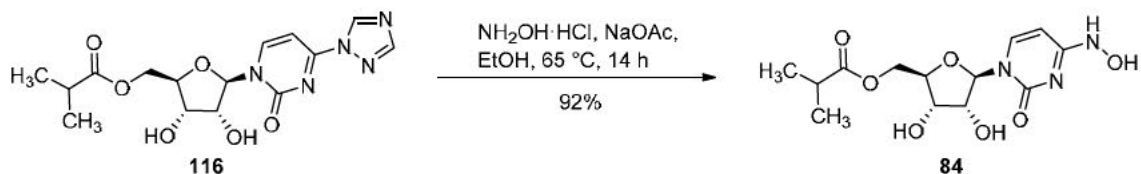
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta/\text{ppm} = 175.9$ (C=O, Isobutoyl), 158.6 (C-4), 154.1 (C-3, Triazol), 153.5 (C-2), 147.9 (C-6), 143.7 (C-5, Triazol), 93.9 (C-5), 92.0 (C-1'), 80.8 (C-4'), 73.8 (C-2'), 68.8 (C-3'), 63.1 (C-5'), 33.1 ($\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$, Isobutoyl), 18.8 (CH_3), 18.7 (CH_3 , Isobutoyl).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3401, 3369, 3113, 2975, 2943, 1736, 1663, 1548, 1511, 1468, 1419, 1386.

$[\alpha]_D^{25} = +109.0^\circ$ ($c = 1.0, \text{MeOH}$).

MS (ESI): m/z (%) = 366.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**(Hydroxyamino)1-(5-*O*-Isobutoyl- β -D-ribofuranosyl)-pyrimidin-2(1*H*)-on
(Molnupiravir) (**84**)**



Zu einer gerührten Lösung aus 4-(1,2,4-Triazol-1-yl)-1-(5-*O*-Isobutoyl- β -D-ribofuranosyl)-pyrimidin-2(1*H*)-on (**116**) (790 mg, 2.16 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Ethanol wurde unter Stickstoffatmosphäre Hydroxylaminhydrochlorid (210 mg, 3.02 mmol, 1.4 Äq.) und Natriumacetat (231 mg, 2.81 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Suspension auf 65 °C erhitzt. Nach 14 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH, Gradient: 0% auf 10% MeOH, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 652 mg (1.98 mmol, 92%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.47$ (DCM/MeOH, 9:1), $C_{13}H_{19}N_3O_7$, (329.31), [329.1223].

Schmelzbereich = 153.5–154.1 °C, Lit.: 157.7–160.9 °C.^[195]

¹H-NMR, COSY (400 MHz, Methanol-*d*₄): δ /ppm = 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 5.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 4.29 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, CH₂), 4.14 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-4'), 4.11–4.06 (m, 2H, H-2', H-3'), 2.61 (h, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH-(CH₃)₂), 1.18 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.2 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, Methanol-*d*₄): δ /ppm = 176.2 (C=O, Isobutoyl), 149.4 (C-4), 144 (C-2), 129.6 (C-6), 97.4 (C-1'), 88.3 (C-5), 80.5 (C-4'), 72.3 (C-2'), 69.4 (C-3'), 62.8 (C-5'), 33.0 (CH-(CH₃)₂, Isobutoyl), 17.3 (CH₃), 17.2 (CH₃, Isobutoyl).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3304, 2973, 1732, 1681, 1638, 1447, 1385, 1347, 1273, 980, 749.

$[\alpha]_D^{25} = -8.5^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH).

MS (ESI): m/z (%) = 330.1 (100) [M+H]⁺.

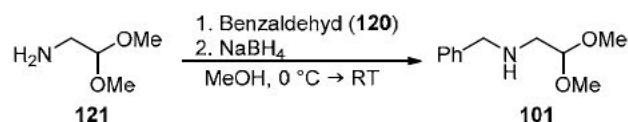
HR-MS (ESI): 330.1306 ([M+H]⁺, ber.: 330.1296).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[195]

5.2.2 Cabotegravir

N-Benzyl-2,2-dimethoxyethan-1-amin (**101**)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift nach Opatz *et al.*^[2]



2,2-Dimethoxyethylamin (**120**) (2.03 mL, 18.8 mmol, 1.0 Äq.) und frisch destillierter Benzaldehyd (**121**) (1.90 ml, 18.8 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre in einem Schlenkkolben in abs. Methanol gelöst. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Eisbad auf 0 °C gekühlt und im Argongegenstrom langsam Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, zwölf Stunden gerührt und die Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts **101** war nicht erforderlich.

Ausbeute: 3.62 g (18.6 mmol, quant.), farbloses Öl, $R_f = 0.46$ (cHex/EtOAc 1:2 + 10% NEt₃), C₁₁H₁₇NO₂, (195.26), [195.1259].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.34–7.15 (m, 5H, Ph), 4.44 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.31 (s, 6H, 2x OCH₃), 2.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂-CH), 1.51 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 140.1 (*ipso*-C), 128.4 (*m*-C), 128.1 (*o*-C), 126.9 (*p*-C), 103.9 (CH), 53.9 (2x OCH₃), 53.9 (CH₂-Ph), 50.5 (CH₂-CH).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2936, 2910, 2831, 1454, 1397, 1363, 1192, 1129, 1065, 965.

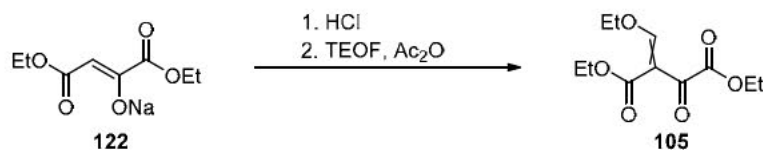
MS (ESI): m/z (%) = 196.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 196.1329 ([M+H]⁺, ber.: 196.1332).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[196]

Diethyl (E/Z)-2-(ethoxymethylen)-3-oxo-bernsteinsäurediethylester (105)

Angelehnt an eine Synthesevorschrift nach Jones *et al.*^[175]



Diethyloxalacetat-Natriumsalz (**122**, 14.0 g, 63.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethylacetat (150 mL) suspendiert und anschließend unter Rühren langsam Salzsäure (1 M) bei 0 °C zugegeben. Nach vollständigem Lösen des Salzes **122**, wurde die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert (80 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Orthoameisensäuretriethylester (21.0 mL, 126.4 mmol, 2.0 Äq.) und Essigsäureanhydrid (17.0 mL, 189.6 mmol, 3.0 Äq.) wurden langsam zugegeben. Das Gemisch wurde für zwei Stunden bei 130 °C unter Rückfluss erhitzt und anschließend fraktioniert destilliert. Das Produkt **105** wurde als leicht gelbliches Öl bei 133–135 °C (0.54 mbar) erhalten.

Ausbeute: 11.14 g (45.6 mmol, 72%), leicht gelbliches Öl, $R_f = 0.15$ u. 0.81 (EtOAc) $C_{11}H_{16}O_6$, [244.24], [244.0947].

Siedepunkt: 133–135 °C (0.54 mbar); Lit.: 155–160 °C (1.3 mbar).^[175]

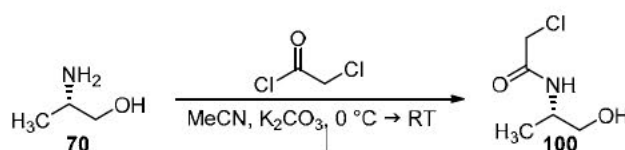
$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.89$ (s, 1H, =CH–), 7.87 (s, 1H, =CH'–), 4.38–4.32 (m, 2H, =CHOCH₂–), 4.38–4.32 (m, 2H, =CHOCH'₂–), 4.30–4.27 (m, 2H, O=C-4-OCH₂–), 4.30–4.27 (m, 2H, O=C-4'-OCH₂–), 4.26–4.18 (m, 2H, O=C-1-OCH₂–), 4.26–4.18 (m, 2H, O=C-1'-OCH₂–), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, =CHOCH₂CH₃), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, =CHOCH₂CH'₃), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O=C-4-OCH₂CH₃), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O=C-4-OCH₂CH'₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, O=C-1-OCH₂CH₃), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, O=C-1-OCH₂CH'₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 185.2$ (C-3), 183.1 (C-3'), 170.0 (=CH–), 170.0 (=CH'–), 165.1 (C-1), 164.1 (C-4), 164.0 (C-4'), 163.5 (C-1'), 109.5 (C-2), 108.3 (C-2'), 74.7 (=CH-O-CH₂–), 74.6 (=CH-O-CH'₂–), 62.1 (O=C-1-OCH₂–), 62.0 (O=C-1'-OCH₂–), 61.1 (O=C-4-OCH₂–), 61.0 (O=C-4'-OCH₂–), 15.4 (=CHOCH₂CH₃), 15.4 (=CHOCH₂CH'₃), 14.3 (O=C-1-OCH₂CH₃), 14.2 (O=C-1'-OCH₂CH₃), 14.1 (O=C-4-OCH₂CH₃), 14.1 (O=C-4'-OCH₂CH₃).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2986, 1732, 1698, 1579, 1473, 1446, 1387, 1368, 1295.

MS (ESI): m/z (%) = 217.1 (100) [M-Et +H]⁺. Die Hydrolyse des Ethyl-Enolethers **105** zum freien Enol wurde während der LCMS-Methode beobachtet.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[175]

(S)-2-Chlor-N-(1-hydroxypropan-2-yl)acetamid (100)

Zu einer im Eisbad gekühlten Suspension von (S)-2-Aminopropan-1-ol (**70**) (98%, 5.00 g, 65.2 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (18.93 g, 137.0 mmol, 2.1 Äq.) in Acetonitril (250 mL) wurde unter starkem Rühren langsam eine Lösung aus Chloroacetylchlorid (7.36 g, 65.2 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (14 mL) innerhalb einer Stunde zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und drei Stunden gerührt. Die Suspension wurde mit EtOAc versetzt, der Feststoff durch Filtration abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **70** wurde als farbloses Öl gewonnen. Es bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 9.66 g (63.7 mmol, 98%), farbloses Öl, $R_f = 0.25$ (EtOAc), C₅H₁₀ClNO₂, (151.59), [151.0400].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 6.74 (s, 1H, NH), 4.15–4.02 (m, 1H, CH), 4.05 (s, 2H, CH₂-Cl), 3.70 (dd, $J = 11.1$ Hz, 3.8 Hz, 1H, CH_{2a}-Cl), 3.57 (dd, $J = 11.1$ Hz, 5.6 Hz, 1H, CH_{2b}-Cl), 2.97 (s, 1H, OH), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 166.4 (C=O), 66.3 (CH₂-OH), 48.0 (CH), 42.6 (CH₂-Cl), 16.8 (CH₃).

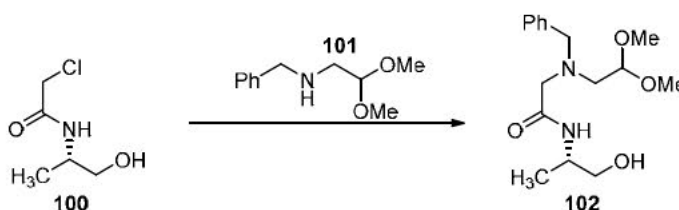
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3391, 3285, 3085, 2974, 2936, 2878, 1649, 1549, 1454, 1413, 1384, 1245.

$[\alpha]_D^{20} = -14.3^\circ$ ($c = 10$, CHCl₃).

MS (ESI): m/z (%) = 152.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 152.0465 ([M+H]⁺, ber.: 152.0473).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[197]

(S)-2-(Benzyl(2,2-dimethoxyethyl)amino)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)acetamid (102)

Zu einer gerührten Lösung aus (S)-2-Chlor-N-(1-hydroxypropan-2-yl)acetamid (**100**) (13.93 g, 91.9 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (100 mL) wurde unter Argongegenstrom

Kaliumcarbonat (25.43 g, 184.0 mmol, 2.0 Äq.) und Kaliumiodid (15.26 g, 91.9 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde langsam eine Lösung aus *N*-Benzyl-2,2-dimethoxyethan-1-amin (**101**) (17.944 g, 91.9 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (10 mL) zugetropft und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es bedurfte keiner weiteren Reinigung

Ausbeute: 27.9 g (89.9 mmol, 98%), gelbes Öl, $R_f = 0.28$ (c Hex/EtOAc 1:2 + NEt_3), $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, (310.39), [310.1893].

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.67$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.37–7.22 (m, 5H, Ph), 4.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.07–3.93 (m, 1H, CH-NH -), 3.74 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{-Ph}$), 3.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_b\text{-Ph}$), 3.64–3.30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.34 (s, 2H, OMe), 3.28 (s, 3H, OMe), 3.21 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{-C=O}$), 3.11 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_b\text{-C=O}$), 2.73 (dd, $J = 13.7$ Hz, 5.2 Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{-CH-OMe}$), 2.65 (dd, $J = 13.7$ Hz, 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}_b\text{-CH-OMe}$), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 171.5$ (C=O), 137.9 (*ipso*-C, Ph), 128.9 (*m*-C, Ph), 128.6 (*o*-C, Ph), 127.7 (*p*-C, Ph), 102.5 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 67.1 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 60.9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 59.0 (O=C- CH_2), 56.9 (CH-CH-OMe), 54.5 (OCH₃), 53.0 (OCH₃), 47.5 (CH-NH), 16.8 (CH_3).

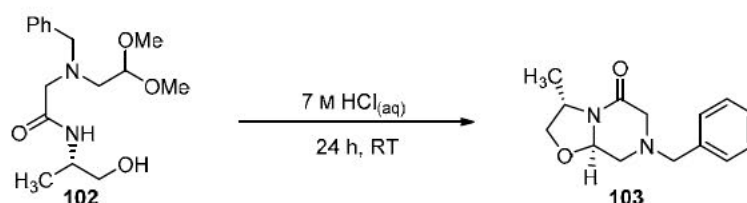
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3324, 2931, 2832, 1649, 1525, 1453, 1371, 1338, 1268, 1121, 1061, 977.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.6^\circ$ ($c = 10$, CHCl_3).

MS (ESI): m/z (%) = 311.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): 311.1968 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber.: 311.1965).

(3*S*,8*aR*)-7-Benzyl-3-methylhexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-on (**103**)



(*S*)-2-(Benzyl(2,2-dimethoxyethyl)amino)-*N*-(1-hydroxypropan-2-yl)-acetamid (**102**, 1.07 g, 3.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (12.5 mL) suspendiert, auf 0 °C gekühlt und langsam konz. Salzsäure (17.5 mL) zugetropft. Das Gemisch wurde 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, erneut auf 0 °C gekühlt und der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge (2 M) neutral eingestellt. Die entstandene Suspension wurde in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **103** als gelbes Öl erhalten. Es bedurfte keiner weiteren Reinigung. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde *rac*-**103** analog aus *rac*-**70** synthetisiert und mittels HPLC unter Verwendung einer Säule mit chiralem Säulenmaterial ein *ee* \geq 99.9% bestimmt (Chiralpak IF-3, 40 °C, isokratisch, *n*-Hexan/EtOH 80:20, $t_{\text{Retention}}$: 11.85 min, 1 mL/min, λ = 254 nm).

Teleskopierte Route:

(*S*)-2-Aminopropan-1-ol (**70**, 1.02 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Acetonitril (250 mL) gelöst, unter Stickstoffgegenstrom Kaliumcarbonat (3.86 g, 27.9 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Danach wurde innerhalb von einer Stunde eine Lösung aus Chloracetylchlorid (1.50 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (6 mL) unter Nutzung einer Spritzenpumpe langsam zugetropft. Nach vollständigem Umsatz des Edukts **70** (Kontrolle per GC-MS-FID) wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 0 °C gekühlt, im Stickstoffgegenstrom Kaliumiodid (2.210 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (2.76 g, 20.0 mmol, 1.5 Äq.) und Acetal (**101**, 2.601 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Salzsäure (65 mL, 7 M) dispergiert und weitere 24 Stunden gerührt. Danach wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid (18.3 g, 45.5 mmol) der pH-Wert auf 7 eingestellt, wobei ein beiger Feststoff ausfiel. Anschließend wurde das Gemisch mit Essigsäureethylester extrahiert, um das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 96% zu erhalten.

Ausbeute: 3.14 g (12.8 mmol, 96%), hellgelbes Öl, R_f = 0.37 (EtOAc + 1% NEt₃), C₁₄H₁₈N₂O₂, [246.31], [246.1368].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.37–7.24 (m, 5H, Ph), 4.88 (dd, J = 8.4 Hz, 4.6 Hz, 1H, H-8a), 4.36–4.21 (m, 2H, H_a-2, H-3), 3.67 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CH_{2a}-Ph), 3.58 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CH_{2a}-Ph), 3.53–3.39 (m, 2H, H_b-2, H_a-8), 3.28 (ddd, J = 11.0 Hz, 4.6 Hz, 1.7 Hz, 1H, H_a-6), 2.85 (d, J = 16.7 Hz, 1H, H_b-8), 2.14 (dd, J = 11.0 Hz, 8.5 Hz, 1H, H_b-6), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH₃).

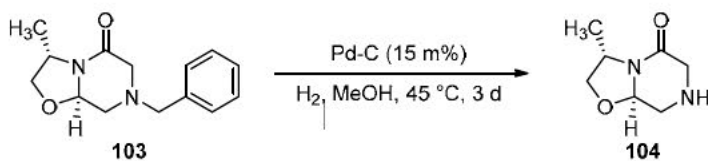
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 166.4 (C-5), 136.7 (*ipso*-C, Ph), 129.2 (*o*-C, Ph), 128.6 (*m*-C, Ph), 127.8 (*p*-C, Ph), 84.4 (C-8a), 72.5 (C-2), 61.4 (CH₂-Ph), 56.6 (C-8), 53.5 (C-3), 50.2 (C-6), 18.1 (CH₃).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3487, 2869, 2809, 1659, 1457, 1426, 1365, 1235, 1204, 1062, 999.

$[\alpha]_D^{20}$ = +34.2° (c = 10, CHCl₃).

MS (ESI): m/z (%) = 247.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 247.1437 ([M+H]⁺, ber.: 247.1441).

(3*S*,8*aR*)-3-Methylhexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-on (104)


Eine Lösung aus (3*S*,8*aR*)-7-Benzyl-3-methylhexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-on (**103**, 5.70 g, 23.1 mmol, 1.0 Äq.) und MeOH (300 mL) wurde im Ultraschallbad entgast, Palladium auf Aktivkohle (0.855 g, 15m%) hinzugegeben und die Suspension drei Tage unter Wasserstoffatmosphäre bei 45 °C gerührt. Das Gemisch wurde über Kieselgur unter vermindertem Druck filtriert und das Lösungsmittel entfernt. (3*S*,8*aR*)-7-Benzyl-3-methylhexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-on (**104**) wurde als gelbes Öl erhalten und es bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 3.46 g (22.1 mmol, 96%), gelbes Öl, $R_f = 0.19$ (EtOAc + 5% MeOH + 1% NEt₃), C₇H₁₂N₂O₂, (156.19), [156.0899].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 4.79 (dd, $J = 8.3$ Hz, 4.4 Hz, 1H, H-8*a*), 4.43–4.24 (m, 1H, H_a-2), 4.30–4.19 (m, 1H, H-3), 3.61–3.34 (m, 4H, H-8, H_a-6, H_b-2), 2.63 (dd, $J = 12.7$ Hz, 8.3 Hz, 1H, H_b-6), 1.79 (s, 1H, NH), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃).

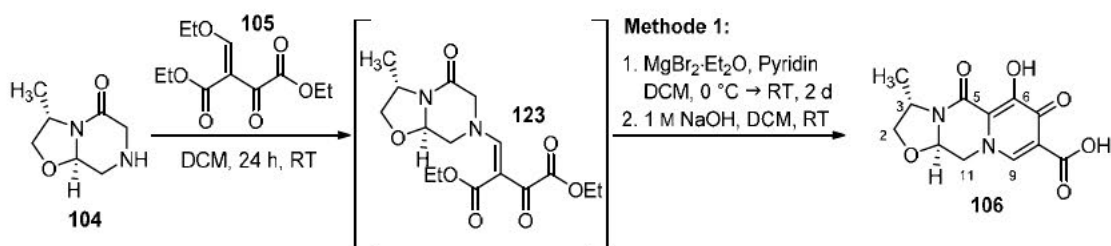
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 167.5 (C-5), 84.6 (C-8*a*), 72.0 (C-2), 50.4 (C-3), 49.2 (C-8), 47.3 (C-6), 18.2 (CH₃).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3308, 2997, 2928, 2870, 1647, 1459, 1365, 1340, 1320, 1296, 1055, 1002.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.6^\circ$ ($c = 10$, CHCl₃).

MS (ESI): m/z (%) = 157.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 157.0972 ([M+H]⁺, ber.: 157.0972).

(3*S*,11*aR*)-6-Hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carbonsäure (106)


Zu einer Lösung aus (3*S*,8*aR*)-3-Methylhexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-on (**104**) (2.01g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (160 mL) wurde über einen Zeitraum von fünf Minuten

bei 0 °C (*Z*)-2-(Ethoxymethylen)-3-oxo-bernsteinsäure-diethylester (**105**, 3.13 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Lösung anschließend unter Stickstoffatmosphäre 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz zu Verbindung **123** (Kontrolle mittels LCMS) wurde die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt und Magnesiumbromid-Ethyletherat (4.13 g, 16.0 mmol, 1.3 Äq.) im Stickstoffgegenstrom hinzugegeben. Die Suspension wurde zehn Minuten gerührt, dann langsam abs. Pyridin (3.10 mL, 38.4 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und die entstandene Lösung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz zu Ester **107** (Kontrolle per LCMS) wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 0 °C gekühlt und langsam Salzsäure (1 M) zugetropft. Die organische Phase wurde im Scheidetrichter abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natronlauge (35 mL, 2 M) versetzt und das Zweiphasengemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters **107** (Kontrolle per LCMS, 254 nm) wurde die wässrige Phase abgetrennt, mit Dichlormethan (60 mL) extrahiert und die wässrige Phase auf 0 °C gekühlt. Durch langsame Zugabe von konz. Salzsäure (5 mL) wurde der pH-Wert auf 1–2 eingestellt und die Bildung eines farblosen Feststoffs beobachtet. Nach Filtration unter vermindertem Druck, Waschen mit kaltem Wasser (5 mL) und Trocknung im Feinvakuum wurde das gewünschte Produkt **106** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.49 g (8.89 mmol, 70%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.34$ (SiO₂-C₁₈, H₂O/MeCN 5:1), C₁₂H₁₂N₂O₆, (280.24), [280.0695].

Schmelzbereich: Zersetzung ab 286.7–286.9 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 15.29 (s, COOH), 11.86 (s, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, H-9), 5.42 (dd, $J = 10.3$ Hz, 4.1 Hz, 1H, H-11a), 4.96 (dd, $J = 12.4$ Hz, 4.1 Hz, 1H, H_a-11), 4.42 (dd, $J = 8.5$ Hz, 6.9 Hz, 1H, H_a-2), 4.31 (h, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-3), 4.10 (dd, $J = 11.9$ Hz, 10.3 Hz, 1H, H_b-11), 3.69 (dd, $J = 8.5$, 6.4 Hz, 1H, H_a-2), 1.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ /ppm = 172.4 (C-7), 165.4 (COOH), 158.6 (C-5), 152.3 (C-6), 142.1 (C-9), 119.4 (C-5a), 112.6 (C-8), 81.5 (C-11a), 72.6 (C-2), 53.2 (C-11), 51.6 (C-3), 16.5 (CH₃).

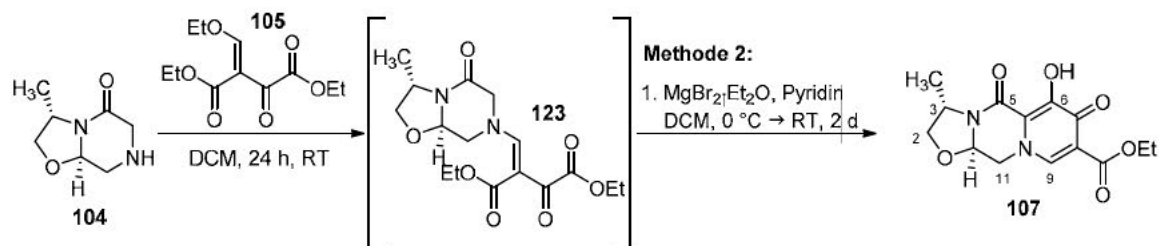
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3049, 2995, 1724, 1652, 1555, 1440, 1306, 1090, 1014.

$[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$ ($c = 1$, DMSO).

MS (ESI): m/z (%) = 281.0 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 281.0774 ([M+H]⁺, ber.: 281.0769).

(3*S*,11*aR*)-6-Hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carbonsäureethylester (107)



Zu einer Lösung aus (3*S*,8*aR*)-3-Methylhexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrazin-5-on (**104**) (2.00 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (150 mL) wurde über einen Zeitraum von fünf Minuten bei 0 °C (*Z*)-2-(Ethoxymethylen)-3-oxo-bernsteinsäure-diethylester (**105**, 3.13 g, 12.8 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Lösung anschließend unter Stickstoffatmosphäre 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz zu Verbindung **123** (Kontrolle mittels LCMS) wurde die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt und Magnesiumbromid-Ethyletherat (4.14 g, 16.0 mmol, 1.3 Äq.) im Stickstoffgegenstrom hinzugegeben. Die Suspension wurde zehn Minuten gerührt, langsam abs. Pyridin (3.1 mL, 38.4 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und die entstandene Lösung drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per LCMS) wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 0 °C gekühlt und langsam Salzsäure (120 mL, 1 M) zugetropft. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **107** wurde als braunes Öl erhalten (4.87 g, HPLC-Reinheit: 75% (315 nm)) und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Zur Reinigung konnte das Rohprodukt aus Essigsäureethylester umkristallisiert (Reflux → RT → -21 °C) werden.

Ausbeute: 3.65 g (11.9 mmol, 92%, korrigierte Ausbeute (berechnet auf Basis der Reinheit (HPLC, 315 nm)), schwach gelber Feststoff, $R_f = 0.23$ (SiO₂-C₁₈, H₂O/MeCN 5:1), C₁₄H₁₆N₂O₆, (308.29), [308.1008].

Schmelzbereich: 215.5–215.8 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.15 (s, 1H, OH), 7.26 (s, 1H, H-9), 5.47 (dd, $J = 9.9$ Hz, 4.1 Hz, 1H, H-11*a*), 4.55–4.39 (m, 3H, H_{*a*}-11, H_{*a*}-2, H-3), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂-CH₃), 3.97 (dd, $J = 12.3$ Hz, 9.7 Hz, 1H, H_{*b*}-11), 3.79–3.70 (m, 1H, H_{*b*}-2), 1.49 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 169.2 (C-7), 164.4 (COOEt), 159.1 (C-5), 154.7 (C-6), 142.4 (C-9), 116.2 (C-5*a*), 114.3 (C-8), 81.9 (C-11*a*), 73.4 (C-2), 61.6 (OCH₂-CH₃), 54.5 (C-11), 52.1 (C-3), 17.3 (CH₃), 14.4 (OCH₂-CH₃).

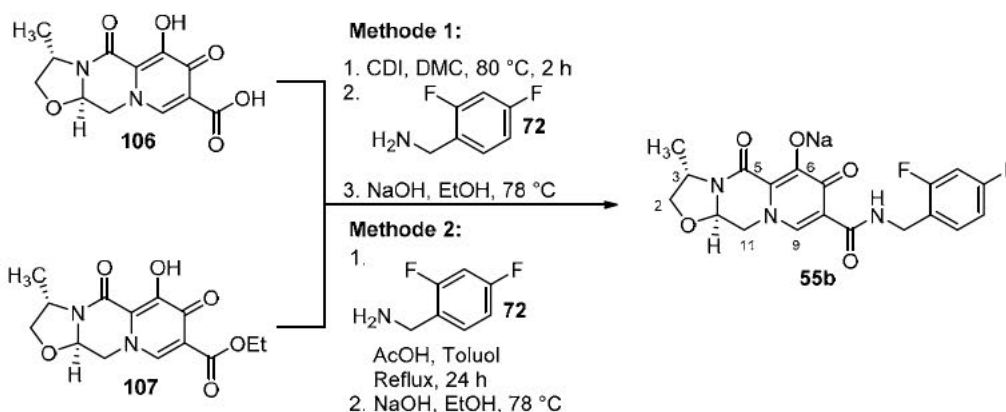
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2995, 1720, 1649, 1614, 1588, 1556, 1508, 1456, 1441, 1364, 745.

$[\alpha]_D^{20} = -12.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

MS (ESI): m/z (%) = 309.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): 309.1075 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ber.: 309.1081).

(3*S*,11*aR*)-*N*-(2,4-Difluorbenzyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carboxamid (Cabotegravir Natriumsalz)(55b)



Methode 1: (3*S*,11*aR*)-6-Hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carbonsäure (**106**, 1.00 g, 3.57 mmol, 1.0 Äq.) und Carbonyldiimidazol (97%, 1.158 g, 7.137 mmol, 2.0 Äq.) wurden in einem ausgeheiztem Schlenkkolben vorgelegt und in abs. Dimethylcarbonat (50 mL) gelöst. Die Suspension wurde zwei Stunden lang auf 80 °C erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur 2,4-Difluorbenzylamin (0.85 mL, 7.14 mmol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch drei Stunden gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle per LCMS, 254 nm) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan (70 mL) und Natronlauge (20 mL, 2 M) versetzt und das Zweiphasengemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde in einem Scheidetrichter abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (70 mL) extrahiert und die wässrige Phase erneut auf 0 °C gekühlt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von konz. Salzsäure auf 1–2 eingestellt, dreimal mit Dichlormethan (80 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene farblose Schaum wurde in heißem Ethanol (50 mL) gelöst, Natriumhydroxid (157 mg, 3.93 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und das Gemisch drei Minuten zum Sieden erhitzt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit kaltem EtOH (5 mL) gewaschen. Nach Trocknung im Feinvakuum wurde das gewünschte Produkt **55b** als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 92% (1.39 g, 3.26 mmol; Reinheit 99.9% (LCMS, 254 nm)) erhalten.

Methode 2: (3*S*,11*aR*)-6-Hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazin-8-carbonsäureethylester (**107**, 1.01 g, 2.43 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. Toluol (50 mL) suspendiert und Essigsäure (0.8 mL, 8.1 mmol, 2.5 Äq.) sowie 2,4-Difluorbenzylamin (1.0 mL, 8.1 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden auf Rückfluss erhitzt und nach vollständigem Umsatz (Kontroll per LCMS, 254 nm) alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in heißem Ethanol (50 mL) gelöst, Natriumhydroxid (110 mg, 2.67 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und das Gemisch drei Minuten zum Sieden erhitzt. Die Suspension wurde heiß filtriert und mit Ethanol (5 mL) gewaschen. Nach Trocknung im Feinvakuum wurde das gewünschte Produkt **55b** als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 68% (701 mg, 1.64 mmol; Reinheit 99.8% (LCMS, 254 nm)) erhalten.

Ausbeute: 1.39 g (3.26 mmol, 92%), beiger Feststoff, C₁₉H₁₆F₂N₃O₅Na, (427.34), [427.0956].

Schmelzbereich: >360 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 10.72–10.67 (m, 1H, NH), 7.91 (s, 1H; H-9), 7.35 (td, *J* = 8.7 Hz, 6.6 Hz, 1H, H-6, Ar), 7.21 (ddd, *J* = 10.5 Hz, 9.3 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-3, Ar), 7.03 (tdd, *J* = 8.7 Hz, 2.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-5, Ar), 5.21 (dd, *J* = 9.3 Hz, 3.9 Hz, 1H, H-11*a*), 4.60 (dd, *J* = 12.3 Hz, 3.9 Hz, 1H, H_{*a*}-11), 4.58–4.43 (m, 2H, CH₂-Ar), 4.31–4.19 (m, 2H, H_{*a*}-2, H-3), 3.75 (dd, *J* = 12.3 Hz, 9.5 Hz, 1H, H_{*b*}-11), 3.65–3.55 (m, 1H, H_{*b*}-2), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ/ppm = 178.2 (C-7), 166.0 (C-6), 165.8 (CONH), 161.3 (dd, *J* = 247 Hz, 12.3 Hz, C-2, Ar), 160.0 (dd, *J* = 247 Hz, 12.1 Hz, C-4, Ar), 159.7 (C-5), 135.0 (C-9), 130.6 (dd, *J* = 9.9, 6.2 Hz, C-6, Ar), 122.9 (dd, *J* = 15.4, 3.7 Hz, C-1), 115.0, 111.3 (dd, *J* = 21.1, 3.5 Hz, C-5, Ar), 109.1 (C-5*a*), 103.7 (t, *J* = 25.9 Hz, C-3, Ar), 81.7 (C-11*a*), 71.94 (C-2), 54.5 (C-10), 50.8 (C-3), 35.4 (d, *J* = 3.7 Hz, CH₂), 17.8 (CH₃).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = -112.15–(-112.32) (m), -114.47–(-114.64) (m).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 1627, 1537, 1502, 1467, 1444, 1426, 1325, 1292, 1279, 1213, 1194.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = °+17.3 (c = 1.0, DMSO).

MS (ESI): *m/z* (%) = 406.1 (100) [M–Na+2H]⁺.

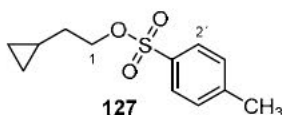
HR-MS (ESI): 406.1189 ([M–Na+2H]⁺, ber.: 406.1209).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[198]

5.2.3 Synthetische Cannabinoide

Die folgenden Synthesen der CP-C₁ und CP/CB-C₂-Derivate **138a, c, d** sowie die Eduktsynthesen dieser Verbindungen wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

2-Cyclopropylethyl-4-methylbenzol-1-sulfonat (**127**)



Die Synthese wurde angelehnt an eine Vorschrift nach Guijarro *et al.* durchgeführt.^[199]

p-Toluolsulfonsäurechlorid (1.368 g, 7.18 mmol, 1.2 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. Dichlormethan (40 mL) vorgelegt, das Gemisch im Eisbad auf 0 °C gekühlt und 2-Cyclopropylethanol (**125**, 477 mg, 5.54 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (35 mg, 0.28 mmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (2.8 mL, 20.20 mmol, 3.6 Äq.) in abs. Dichlormethan (10 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für sechs Stunden gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von konz. Salzsäure (pH 2) gestoppt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **127** chromatographisch an Aluminiumoxid (neutral), (cHex/EtOAc 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.295 g (5.39 mmol, 97%), farbloses, stark viskoses Öl, *R_f*: 0.50 (cHex/EtOAc 4:1), C₁₂H₁₆O₃S, [240.32], [240.0820].

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.82–7.74 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.36–7.30 (m, 2H, H-3', H-5'), 4.07 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.52 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1), 0.72–0.57 (m, 1H, Cyclopropyl), 0.43–0.34 (m, 2H, Cyclopropyl), 0.00 (dt, *J* = 5.9 Hz, 4.5 Hz, 2H, Cyclopropyl).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 144.8 (C-4'), 133.4 (C-1'), 129.9 (C-3, C-5'), 128.0 (C-2', C-6'), 70.8 (C-1), 34.0 (C-2), 21.8 (CH₃), 7.3 (CH, Cyclopropyl), 4.3 (CH₂, Cyclopropyl).

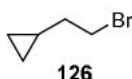
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3002, 1598, 1356, 1174, 947, 813, 662, 553.

MS (ESI): *m/z* (%) = 241.0 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 241.0896 ([M+H]⁺, berechnet: 241.0893).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[199]

2-Bromethylcyclopropan (126)



Die Synthese wurde angelehnt an eine Vorschrift von Maercker *et al.* durchgeführt.^[200]

Unter Argonatmosphäre wurde 2-Cyclopropylethanol (**125**, 596.7 mg, 6.97 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und langsam Phosphortribromid (270 µL, 2.79 mmol, 0.40 Äq.) zugetropft. Die Suspension wurde bei 0 °C für eine Stunde gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (30 mL) gestoppt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **126** in einer Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 261.3 mg (1.75 mmol, 25%), farblose Flüssigkeit, R_f : 0.33 (cHex/EtOAc 1:1), C_5H_9Br , (149.03), [147.9888].

Siedebereich: 56–57 °C (15 mbar); Lit.: 130–132 °C (Atm).^[200]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-Br), 1.76 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H-1), 0.90–0.77 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.56–0.41 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl), 0.13–0.08 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl).

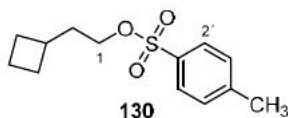
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 38.12 (C-1), 33.26 (CH₂-Br), 10.05 (CH, Cyclopropyl), 4.19 (CH₂, Cyclopropyl).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2922, 2851, 1464, 1259, 1082, 971.

Es konnte weder eine Molekülmasse mittels ESI-MS oder HR-MS bestimmt werden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[200]

2-Cyclobutylethyl-4-methylbenzol-1-sulfonat (130)



Die Synthese wurde angelehnt an Vorschriften von Gilman *et al.*^[201] und Guijarro *et al.*^[199] durchgeführt.

Magnesiumspäne (186.3 mg, 7.66 mmol, 1.1 Äq.) wurden in abs. THF vorgelegt und langsam Brommethylcyclobutan (**128b**, 750 µL, 6.74 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wurde

erwärmt und einige Iod-Kristalle zugegeben. Nach komplettem Umsatz des Magnesiums wurde im Argongegenstrom Paraformaldehyd (675.5 mg, 22.49 mmol, 3.3 Äq.) zugegeben und für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eis und gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **125** wurde in Dichlormethan (20 mL) gelöst, DMAP (43.2 mg, 0.35 mmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (3.4 mL, 24.53 mmol, 3.6 Äq.) zugegeben und die Lösung langsam zu einer gekühlten Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.537 g, 8.06 mmol, 1.20 Äq.) in abs. DCM (30 mL) getropft. Die Mischung wurde bei 0 °C für fünf Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von konz. Salzsäure (pH 2) gestoppt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **130** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 14:1) gereinigt.

Ausbeute: 270.4 mg (1.10 mmol, 16% über zwei Schritte), farbloses Öl, R_f : 0.44 (cHex/EtOAc 8:1).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H, *o*-H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, *o*-H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH_2 , H-1), 2.45 (s, 3H, CH_3 , H-7), 2.31 (hept, J = 7.5 Hz, 1H, H-3), 2.07–1.90 (m, 2H, H-4 oder H-6), 1.90–1.77 (m, 2H, H-5), 1.72 (dt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz, 2H, CH_2 , H-2), 1.63–1.50 (m, 2H, H-4 oder H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 144.6 (*ipso*-C), 133.2 (*p*-C), 129.8 (*m*-C), 127.9 (*o*-C), 69.1 (C-1), 35.7 (C-2), 32.2 (C-3), 28.0 (C-4, C-6), 21.7 (CH_3), 18.6 (C-5).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957, 2865, 1597, 1453, 1175, 959, 664, 573.

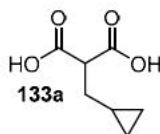
MS (ESI): m/z (%) = 255.1 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): 277.0869 ([$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, berechnet 277.0869).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[202]

2-(Cyclopropylmethyl)malonsäure (**133a**)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Holstein *et al.*^[203]



Natriumhydrid (57 mg, 2.37 mmol, 1.6 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. THF (5 mL) suspendiert, im Eisbad gekühlt und Malonsäurediethylester (**132**, 0.29 mL, 1.92 mmol, 1.3 Äq.) in abs. THF (5 mL) zugetropft. Die Suspension wurde auf 60 °C erhitzt und

anschließend Cyclopropylmethylbromid (**128a**, 0.14 mL, 1.48 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft und das Gemisch weitere 14 Stunden bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Zum Rückstand wurde Wasser (6 mL) und Ethanol (6 mL) zugegeben und die Reaktionslösung im Eisbad gekühlt. Kaliumhydroxid (332 mg, 5.92 mmol, 4.0 Äq) wurde unter Rühren portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organischen Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, Wasser (20 mL) hinzugegeben, die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (1 M) auf pH 3–5 eingestellt und dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **133a** chromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 16:1 + 1% AcOH) gereinigt.

Ausbeute: 196 mg (1.24 mmol, 84%), leicht gelber Feststoff, $R_f = 0.13$ (DCM/MeOH 8:1 + 1% AcOH), $C_7H_{10}O_4$, (158.15), [158.0579].

Schmelzbereich: 109.5–109.8 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, Aceton- d_6): δ /ppm = 5.03 (s, 2H, COOH), 3.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH) 1.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 0.83–0.70 (m, 1H, Cyclopropyl), 0.52–0.39 (m, 2H, CH_{2a} , Cyclopropyl), 0.19–0.01 (m, 2H, CH_{2b} , Cyclopropyl).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, Acetone- d_6): δ /ppm = 171.0 (COOH), 52.4 (CH), 34.6 (CH_{2a}), 34.5 (CH_{2a}), 9.6 (CH, Cyclopropyl), 4.8 (CH_{2b} , Cyclopropyl).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3013, 2954, 2651, 1700, 1445, 1416, 1402, 1322, 1280, 1219.

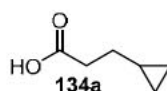
MS (ESI): m/z (%) = 157.1 (100) $[M-H]^-$.

HR-MS (ESI): 157.0504 ($[M+H]^+$, berechnet: 157.0506).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[204]

3-Cyclopropylpropionsäure (**134a**)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Holstein *et al.*^[203]



2-(Cyclopropylmethyl)malonsäure (**133a**) (1.60 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (4.0 mL) und Wasser (0.2 mL) gelöst. Die Lösung wurde für drei Stunden zum Sieden erhitzt und auf

Raumtemperatur abgekühlt. Der pH-Wert wurde mit Salzsäure (1 M) leicht sauer eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **134a** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 804 mg (7.04 mmol, 70%), leicht gelbes Öl, $R_f = 0.25$ (cHex/EtOAc 6:1), $C_6H_{10}O_2$, [114.14], [114.0681].

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 10.57$ (s, 1H, COOH), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, C-2), 1.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, C-3), 0.82–0.67 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.49–0.41 (m, 2H, CH_{2a} , Cyclopropyl), 0.07 (m, 2H, CH_{2b} , Cyclopropyl).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 179.6$ (COOH), 34.1 (C-3), 29.8 (C-2), 10.4 (CH, Cyclopropyl), 4.4 (CH_2 , Cyclopropyl).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3079, 3002, 2925, 1703, 1412, 1340, 1283, 1210, 1118, 1048, 1015.

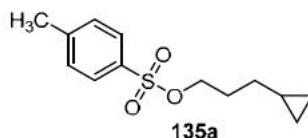
MS (ESI): m/z (%) = 115.1 (100) $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): 113.0607 ($[M+H]^+$, berechnet: 113.0608).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[205]

3-Cyclopropylpropyl 4-methylbenzolsulfonat (**135a**)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Holstein *et al.*^[203]



Lithiumaluminiumhydrid (440 mg, 11.7 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. Diethylether (40 mL) suspendiert und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus Cyclopropylpropionsäure (**134a**, 668 mg, 5.85 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Diethylether wurde langsam innerhalb von zehn Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 22 Stunden gerührt, erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (1 M) gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (20 mL) gelöst, DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (2.90 mL, 21.1 mmol, 3.6 Äq.) langsam zugegeben und die entstandene Lösung zu einer Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.16 mg, 6.10 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) langsam bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf

Raumtemperatur erwärmt, für 15 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (1 M) gestoppt (pH 2). Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **135a** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.18 g (4.64 mmol, 79%), farbloses Öl, $R_f = 0.33$ (cHex/EtOAc 10:1), $C_{13}H_{18}O_3S$, (254.34), [254.0977].

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.82$ – 7.75 (m, 2H, *o*-H), 7.38 – 7.29 (m, 2H, *m*-H), 4.10 – 4.04 (m, 2H, H-1), 2.44 (s, 3H, CH_3), 1.79 – 1.68 (m, 2H, H-2), 1.28 – 1.17 (m, 2H, H-3), 0.63 – 0.49 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.42 – 0.35 (m, 2H, CH_2 , Cyclopropyl), 0.00 – (-0.07) (m, 2H, CH_2 , Cyclopropyl).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 144.6$ (*ipso*-C), 133.2 (*p*-C), 129.8 (*m*-C), 127.9 (*o*-C), 70.4 (C-1), 30.3 (C-3), 28.9 (C-2), 21.6 (CH_3), 10.1 (CH, Cyclopropyl), 4.4 (CH_2 , Cyclopropyl).

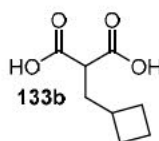
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3076, 2999, 2927, 1598, 1495, 1451, 1355, 1307, 1174, 925, 662, 553.

MS (ESI): m/z (%) = 277.0 (100) $[M+Na]^+$.

HR-MS (ESI): 277.0869 ($[M+H]^+$, berechnet: 277.0869).

2-(Cyclobutylmethyl)malonsäure (**133b**)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Holstein *et al.*[203]



Natriumhydrid (52 mg, 2.14 mmol, 1.6 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. THF (5 mL) suspendiert. Das Gemisch wurde im Eisbad gekühlt und Malonsäurediethylester (**132**, 0.26 mL, 1.74 mmol, 1.3 Äq.) in abs. THF (5 mL) langsam zugetropft. Die Suspension wurde auf 60 °C erhitzt und anschließend Cyclobutylmethylbromid (**128b**, 0.15 mL, 1.34 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 24 h bei 60 °C gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und Dichlormethan unter vermindertem Druck entfernt. Zur verbleibenden Lösung wurde Wasser (5 mL) und Ethanol (5 mL) gegeben und die Reaktionslösung im Eisbad gekühlt. Kaliumhydroxid (301 mg,

5.36 mmol, 4.0 Äq) wurde unter Rühren portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organischen Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, Wasser (20 mL) hinzugegeben, die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (1 M) auf pH 3–5 eingestellt und dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **133b** chromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 20:1 + 1% AcOH) gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (0.70 mmol, 52%), leicht gelber Feststoff, $R_f = 0.10$ (DCM/MeOH 20:1 + 1% AcOH), $C_8H_{12}O_4$, (172.18), [172.0736].

Schmelzbereich: 79.0–80.1 °C; Lit.: 182–185 (Zersetzung).^[206]

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 10.87$ (s, 2H, COOH), 3.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 2.51–2.18 (m, 1H, H-4), 2.16–1.99 (m, 2H, H-3), 2.01–1.90 (m, 2H, H-5 oder H-7), 1.95–1.74 (m, 2H, H-6), 1.70–1.55 (m, 2H, H-5 oder H-7).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 175.3$ (COOH), 49.8 (C-2), 35.5 (C-3), 33.7 (C-4), 27.9 (C-5, C-7), 18.2 (C-6).

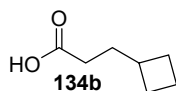
IR (ATR): $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 2959, 1707, 1408, 1259, 1199, 1149, 919, 763, 658, 618$.

MS (ESI): m/z (%) = 171.1 (100) $[M-H]^-$.

HR-MS (ESI): 171.0661 ($[M-H]^-$, berechnet: 171.0663).

3-Cyclobutylpropionsäure (**134b**)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Holstein *et al.*^[203]



2-(Cyclobutylmethyl)malonsäure (**133b**) (1.27 g, 7.38 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (3.0 mL) und Wasser (0.1 mL) gelöst. Die Lösung wurde für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der pH-Wert wurde mit Salzsäure (1 M) leicht sauer eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **134b** wurde chromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 748 mg (5.84 mmol, 79%), leicht gelbes Öl, $R_f = 0.19$ (cHex/EtOAc 6:1), $C_7H_{12}O_2$, (128.17), [128.0837].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): = 9,97 (s, 1H, COOH), 2.35–2.20 (m, 3H, H-2, H-4), 2.10–2.00 (m, 2H, H-3), 1.93–1.77 (m, 2H, H-5 oder H-7), 1.76–1.68 (m, 2H, H-6), 1.66–1.55 (m, 2H, H-5 oder H-7).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = δ 180.3 (COOH), 35.3 (C-4), 31.9 (C-3), 31.7 (C-2), 27.9 (C-5, C-7), 18.2 (C-6).

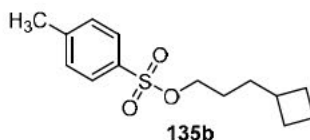
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2862, 1704, 1412, 1285, 1245, 1114, 934, 824, 617.

MS (ESI): m/z (%) = 127.1 (100) [M-H]⁻.

HR-MS (ESI): 127.0761 ([M-H]⁻, berechnet: 127.0765).

3-Cyclobutylpropyl 4-methylbenzolsulfonat (135b)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Holstein *et al.*^[203]



Lithiumaluminiumhydrid (278 mg, 7.32 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. Diethylether (30 mL) suspendiert und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus Cyclobutylpropionsäure (**134b**, 469.7 mg, 3.66 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Diethylether wurde langsam innerhalb von zehn Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und vier Tage gerührt, erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (1 M) gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst, DMAP (22.1 mg, 0.18 mmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (1.84 mL, 13.2 mmol, 3.6 Äq.) langsam zugegeben und die entstandene Lösung zu einer Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (734 mg, 3.85 mmol, 1.1 Äq.) in DCM (30 mL) langsam bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 15 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (1 M) gestoppt (pH 2). Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **135b** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 70:1) gereinigt.

Ausbeute: 772 mg (2.88 mmol, 79%), farbloses Öl, R_f = 0.50 (cHex/EtOAc 10:1), C₁₄H₂₀O₃S, (268.37), [268.1133].

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43–7.30 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22–2.11 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 2H), 1.86–1.70 (m, 2H), 1.60–1.46 (m, 5H), 1.41–1.33 (m, 2H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 144.6 (*ipso*-C), 133.2 (*p*-C), 129.8 (*m*-C), 127.9 (*o*-C), 70.7 (C-1), 35.3 (C-4), 32.4 (C-3), 28.1 (C-5, C-7), 26.6 (C-2), 21.6 (CH₃), 18.3 (C-6).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935, 2861, 1599, 1495, 1451, 1360, 1292, 1189, 1176, 1098, 1020.

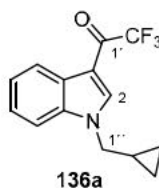
MS (ESI): m/z (%) = 291.1 (30) [M+Na]⁺.

HR-MS (ESI): 291.1024 ([M+Na]⁺, berechnet: 291.1025).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[207]

Die folgenden Syntheseschritte zur Synthese der CP/CB-C₁, CP/CB-C₂ und CP/CB-C₃ wurden angelehnt an eine modifizierte Vorschrift von Longworth *et al.*^[173]

2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclopropylmethyl)-1H-indol-3-yl)-ethan-1-on (136a)



Indol (**110**) (500 mg, 4.27 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Natriumhydrid (209 mg, 8.71 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend Brommethylcyclopropan (**128a**, 435 μ L, 4.49 mmol, 1.1 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde gerührt, erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (1.5 mL, 10.78 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **138a** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.122 g (4.20 mmol, 98%), gelber Feststoff, R_f : 0.40 (cHex/EtOAc 6:1), C₁₄H₁₂F₃NO, (267.25), [267.0871].

Schmelzbereich: 42.0–43.3 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.48–8.36 (m, 1H, H-4), 8.08 (q, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.46–7.42 (m, 1H, H-7), 7.42–7.36 (m, 2H, H-5, H-6), 4.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-1''), 1.46–1.29 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.82–0.73 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl), 0.50–0.43 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 174.7 (C-1'), 136.9 (C-2), 136.8 (C-7a), 127.2 (C-3a), 124.6 (C-5), 124.1 (C-6), 122.8 (C-4), 117.3 (d, J = 291.2 Hz, C-2'), 110.4 (C-7), 109.6 (C-3), 52.0 (C-1''), 10.7 (C-2''), 4.6 (C-3'', C-4'').

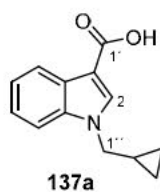
¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ /ppm = -73.29 (d, J = 1.7 Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3011, 2931, 1663, 1526, 1186, 1134, 878, 751.

MS (ESI): m/z (%) = 268.0 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 268.0944 ([M+H]⁺, berechnet: 268.0944).

1-(1-Cyclopropylmethyl)-1*H*-indol-3-carbonsäure (137a)



Unter Argonatmosphäre wurde 2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclopropylmethyl)-1*H*-indol-3-yl)-ethan-1-on (**136a**, 901 mg, 3.37 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (25 mL) gelöst und unter Rühren Natronlauge (6 M, 10.5 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Der pH-Wert wurde mit Salzsäure (6 M) auf pH 2 eingestellt, der entstandene Feststoff abgetrennt, mit Essigsäureethylester gewaschen und die Mutterlauge dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **137a** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 615 mg (2.86 mmol, 76%), farbloser Feststoff, R_f : 0.14 (cHex/EtOAc 4:1), C₁₃H₁₃NO₂, [215.25], [215.0946].

Schmelzbereich: 163.2–166.4 °C; Lit.: 157 °C.^[208]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 12.62 (s, 1H, COOH), 8.30–8.22 (m, 1H, H-4), 8.09 (s, 1H, H-2), 7.46–7.38 (m, 1H, H-7), 7.36–7.27 (m, 2H, H-5, H-6), 4.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-1''), 1.42–1.26 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.81–0.63 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl), 0.52–0.35 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 170.7 (C-1'), 136.9 (C-7a), 135.1 (C-2), 127.0 (C-3a), 122.8 (C-5), 122.2 (C-6), 121.9 (C-4), 110.0 (C-7), 106.3 (C-3), 51.4 (C-1''), 10.7 (C-2''), 4.4 (C-3'', C-4'').

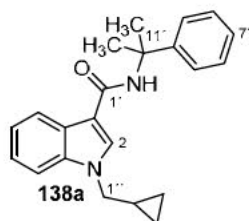
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3005, 2605, 1657, 1530, 1277, 1212, 779.

MS (ESI): m/z (%) = 216.0 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 216.1013 ([M+H]⁺, berechnet: 216.1019).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[209]

1-(1-Cyclopropylmethyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (138a)



Unter Argonatmosphäre wurde 1-(1-Cyclopropylmethyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137a**, 150 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (15 mL) gelöst. HOBt (217 mg, 1.42 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (270 mg, 1.41 mmol, 2.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 111 μ L, 0.77 mmol, 1.1 Äq.) und anschließend DIPEA (600 μ L, 3.53 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **138a** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 199 mg (0.60 mmol, 86%), farbloser Feststoff, R_f : 0.49 (cHex/EtOAc 2:1), C₂₂H₂₄N₂O, (332.45), [332.1889].

Schmelzbereich: 180.1–181.3 °C, Lit.: 179–182 °C.^[210]

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.93–7.87 (m, 1H, H-4), 7.86 (s, 1H, H-2), 7.57–7.47 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.45–7.39 (m, 1H, H-7), 7.38–7.31 (m, 3H, H-6', H-7', H-8'), 7.29–7.20 (m, 2H, H-5, H-6), 6.29 (s, 1H, NH), 3.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-1''), 1.88 (s, 6H, CH₃), 1.38–1.22 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.72–0.63 (m, 2H, CH_{2a}, Cyclopropyl), 0.43–0.34 (m, 2H, CH_{2b}, Cyclopropyl).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 164.4 (C-1'), 147.4 (C-7a), 136.8 (C-3a), 131.6 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.1 (C-4'), 124.9 (C-5', C-9'), 122.3 (C-5), 121.4 (C-6), 119.7 (C-4), 111.7 (C-3), 110.4 (C-7), 56.1 (C-3'), 51.1 (C-1''), 29.7 (CH_3), 10.8 (C-2''), 4.3 (C-3'', C-4'').

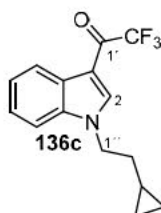
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3353, 2976, 1624, 1536, 1274, 1223, 748, 739, 699.

MS (ESI): m/z (%) = 333.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): 333.1965 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 333.1961).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[210]

2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclopropylethyl)-1H-indol-3-yl)-ethan-1-on (136c)



Indol (**110**, 336 mg, 2.87 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (15 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Natriumhydrid (137 mg, 5.73 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend 2-Cyclopropylethyl-4-methylbenzol-1-sulfonat (**127**, 686 mg, 2.85 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für zwei Stunden gerührt, erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (1.04 mL, 7.47 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, über Nacht gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Dichlormethan (20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **136c** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 699 mg (2.48 mmol, 87%), farblose Flüssigkeit, R_f : 0.52 (cHex/EtOAc 4:1), $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$, (281.28), [281.1027].

^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.42 (dtd, J = 7.2 Hz, 3.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.97 (q, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.47–7.40 (m, 1H, H-7), 7.40–7.34 (m, 2H, H-5, H-6), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-1''), 1.79 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H-2''), 0.71–0.55 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.55–0.43 (m, 2H, CH_2 , Cyclopropyl), 0.06–(–0.02) (m, 2H, CH_2 , Cyclopropyl).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 174.8 (q, J = 34.8 Hz, C-1'), 137.8 (C-2), 136.6 (C-7a), 127.1 (C-3a), 124.5 (C-5), 123.9 (C-6), 122.7 (C-4), 117.3 (d, J = 291.2 Hz, C-2'), 110.4 (C-7), 109.4 (C-3), 47.8 (C-1''), 34.6 (C-2''), 8.4 (CH, Cyclopropyl), 4.3 (CH₂, Cyclopropyl).

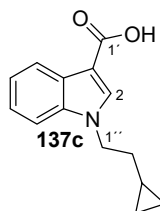
¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ /ppm = -73.3 (d, J = 1.9 Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2997, 1664, 1528, 1183, 1135, 887, 751.

MS (ESI): m/z (%) = 282.0 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 282.1101 ([M+H]⁺, berechnet: 282.1100).

1-(1-Cyclopropylethyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137c**)



Unter Argonatmosphäre wurde 2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclopropylethyl)-1H-indol-3-yl)-ethan-1-on (**136c**, 502 mg, 1.78 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (25 mL) gelöst und unter Rühren Natronlauge (6 M) (18.0 mL, 108.00 mmol, 60.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Stunden zum Sieden erhitzt, die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt und der pH-Wert mit Salzsäure (6 M) auf pH 2 eingestellt. Der entstandene Feststoff wurde abgetrennt, mit Essigsäureethylester gewaschen und die Mutterlauge dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **137c** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 379 mg (1.65 mmol, 93%), orangener Feststoff, R_f : 0.15 (cHex/EtOAc 4:1), C₁₄H₁₅NO₂, (229.28), [229.1103].

Schmelzbereich: 114.3–115.6 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.29–8.19 (m, 1H, H-4), 7.96 (s, 1H, H-2), 7.45–7.37 (m, 1H, H-5), 7.30 (dd, J = 6.1 Hz, 3.2 Hz, 2H, H-6, H-7), 4.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-1''), 1.77 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H-2''), 0.73–0.56 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.51–0.42 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl), 0.07–0.00 (m, 2H, CH₂, Cyclopropyl).

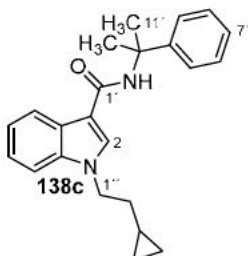
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 170.1 (C-1'), 136.7 (C-7a), 135.7 (C-2), 127.0 (C-3a), 122.8 (C-5), 122.1 (C-6), 121.9 (C-7), 110.1 (C-4), 106.1 (C-3), 47.3 (C-1''), 34.9 (C-2''), 8.5 (CH, Cyclopropyl), 4.3 (CH₂, Cyclopropyl).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3003, 2601, 1657, 1531, 1205, 751.

MS (ESI): m/z (%) = 230.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 228.1026 ([M-H]⁻, berechnet: 228.1030).

1-(1-Cyclopropylethyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (138c)



Unter Argonatmosphäre wurde 1-(1-Cyclopropylethyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137c**, 50 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (15 mL) gelöst. HOBT (68 mg, 0.45 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (84 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 35 µL, 0.24 mmol, 1.1 Äq.) und dann DIPEA (185 µL, 1.09 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **137c** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 34.7 mg (0.10 mmol, 46%), farbloser Feststoff, R_f : 0.44 (cHex/EtOAc 2:1), C₂₃H₂₆N₂O, [346.47], [346.2045].

Schmelzbereich: 160.7–162.3 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.96–7.83 (m, 1H, H-4), 7.73 (s, 1H, H-2), 7.56–7.47 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.46–7.39 (m, 1H, H-7), 7.38–7.31 (m, 3H, H-6', H-7', H-8'), 7.30–7.19 (m, 2H, H-5, H-6), 6.28 (s, 1H, NH), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-1''), 1.87 (s, 6H, 2 x CH₃), 1.72 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H-2''), 0.71–0.54 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.49–0.41 (m, 2H, CH_{2a}, Cyclopropyl), 0.09–0.00 (m, 2H, CH_{2b}, Cyclopropyl).

0.71–0.54 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.49–0.41 (m, 2H, CH_{2a}, Cyclopropyl), 0.09–0.00 (m, 2H, CH_{2b}, Cyclopropyl).

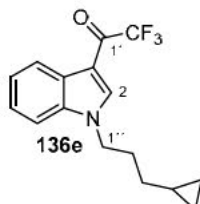
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 164.4 (C-1'), 147.4 (C-7a), 136.7 (C-3a), 132.1 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.2 (C-4'), 124.8 (C-5', C-9'), 122.3 (C-5), 121.3 (C-6), 119.8 (C-4), 110.5 (C-7), 56.1 (C-3'), 47.0 (C-1''), 35.1 (C-2''), 29.7 (CH₃), 8.6 (C-3''), 4.4 (C-4'', C-5'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3329, 2975, 1626, 1573, 1278, 1168, 748, 698.

MS (ESI): m/z (%) = 347.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 347.2120 ([M+H]⁺, berechnet: 347.2118).

1-(1-(3-Cyclopropylpropyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoethan-1-on (136e)



Natriumhydrid (45 mg, 1.86 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (5 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Indol (**110**, 109 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend eine Lösung aus 3-Cyclopropylpropyl-4-methylbenzolsulfonat (**135a**, 250 mg, 0.98 mmol, 1.1 Äq.) in abs. DMF (2 mL) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für zwei Stunden gerührt, erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (0.32 mL, 2.33 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, für 16 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **136e** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 233 mg (0.79 mmol, 85%), farbloser Feststoff, R_f = 0.11 (cHex/EtOAc 100:1), C₁₆H₁₆F₃NO, (295.31), [295.1184].

Schmelzbereich: 48.0–48.2 °C.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.48–8.36 (m, 1H, H-4), 7.94 (q, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.47–7.33 (m, 3H, H-7, H-5, H-6), 4.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-1''), 2.11–1.99 (m, 2H H-2'), 1.37–1.23 (m, 2H, H-3'), 0.78–0.63 (m, 1H, CH, Cyclopropyl), 0.54–0.42 (m, 2H, CH_{2a}, Cyclopropyl), 0.10–0.00 (m, 2H, CH_{2b}, Cyclopropyl).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 174.7 (q, J = 34.8 Hz, C-1'), 137.3 (q, J = 4.8 Hz C-2), 136.8 (C-7a), 127.3 (C-3a), 124.6 (C-5), 124.0 (C-6), 122.9 (C-4), 117.1 (d, J = 291.1 Hz, C-2'), 110.5 (C-7), 109.6 (C-3), 47.6 (C-1''), 31.9 (C-3'), 30.0 (C-3'') 8.4 (CH, Cyclopropyl), 4.3 (CH₂, Cyclopropyl).

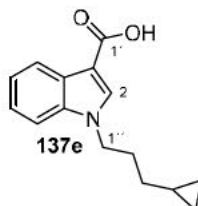
^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = -72.14$ (d, $J = 1.5$ Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933, 1660, 1614, 1580, 1526, 1463, 1397, 1284, 1180, 1131.

MS (ESI): m/z (%) = 296.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): 296.1255 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 296.1257).

1-(1-(3-Cyclopropylpropyl)-1H-indol-3-carbonsäure (137e)



1-(1-(3-Cyclopropylpropyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoethan-1-on (**136e**, 203 mg, 0.68 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (30 mL) gelöst und unter Rühren Natronlauge (4 M, 1.71 mL, 6.87 mmol, 10.0 Äq.) zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Tage auf 65 °C erhitzt. Die Suspension wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der pH-Wert mit Salzsäure (6 M) auf pH 2 eingestellt, der entstandene Feststoff abgetrennt, mit Essigsäureethylester gewaschen und die Mutterlauge dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **137e** chromatographisch an Kieselgel (*c*Hex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 88 mg (0.36 mmol, 53%), gelblicher Feststoff, $R_f = 0.19$ (*c*Hex/EtOAc 2:1), $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, [243.31], [243.1259].

Schmelzbereich: 117.7–117.9 °C.

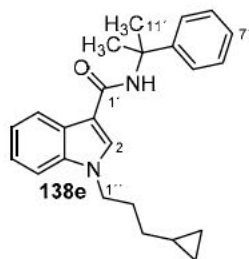
^1H -NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 8.32$ – 8.19 (m, 1H, H-4), 7.94 (s, 1H, H-2), 7.45–7.36 (m, 1H, H-7), 7.3–7.27 (m, 2H, H-5, H-6), 4.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1''), 2.07–1.96 (m, 2H, H-2''), 1.27 (dt, $J = 9.4$ Hz, 7.0 Hz, 2H, H-3''), 0.79–0.63 (m, 1H, H-4''), 0.53–0.41 (m, 2H, CH_{2a} , Cyclopropyl), 0.07–(–0.02) (m, 2H, CH_{2b} , Cyclopropyl).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 170.3$ (C-1'), 136.8 (C-7a), 135.5 (C-2), 127.1 (C-3a), 123.0 (C-5), 122.3 (C-6), 122.1 (C-7), 110.2 (C-4), 106.3 (C-3), 47.1 (C-1''), 32.0 (C-3''), 30.0 (C-2''), 10.5 (C-4''), 4.7 (C-5'', C-6'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2999, 2932, 1652, 1528, 1491, 1466, 1432, 1396, 1361, 741.

MS (ESI): m/z (%) = 244.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): 244.1338 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 244.1332).

1-(3-Cyclopropylpropyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (138e)

1-(1-Cyclopropylpropyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137e**, 68 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. DMF (10 mL) gelöst. HOBT (86 mg, 0.56 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (54 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 0.04 mL, 0.29 mmol, 1.1 Äq.) und danach DIPEA (0.24 mL, 1.40 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **138e** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 75 mg (0.21 mmol, 72%), leicht gelber Feststoff, $R_f = 0.56$ (cHex/EtOAc 2:1), $C_{24}H_{28}N_2O$, (360.50), [360.2202].

Schmelzbereich: 179.9–180.4 °C.

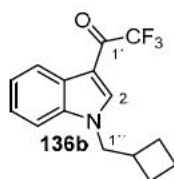
1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 7.87–7.80 (m, 1H, H-4), 7.64 (s, 1H, H-2), 7.48–7.42 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.36–7.23 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.23–7.14 (m, 3H, H-5, H-6, H-7'), 6.21 (s, 1H, NH), 4.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1''), 1.96–1.84 (m, 2H, H-2''), 1.81 (s, 6H, H-10', H-11'), 1.23–1.13 (m, 2H, H-3''), 0.67–0.53 (m, 1H, H-4''), 0.41–0.33 (m, 2H, CH_2 , cyclopropyl), (–0.03)–(–0.09) (m, 2H, CH_2 , cyclopropyl).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 164.3 (C-1'), 147.4 (3'), 136.6 (C-7a), 131.8 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.2 (C-3a), 124.9 (C-5', C-9'), 122.3 (C-6), 121.3 (C-5), 119.8 (C-4), 111.7 (C-3), 110.4 (C-7), 56.1 (C-3'), 46.6 (C-1''), 31.9 (C-3''), 30.0 (C-2''), 29.7 (C-10', C-11'), 10.4 (C-4''), 4.5 (C-5'', C-6'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3335, 2987, 2924, 1621, 1539, 1515, 1494, 1463, 1448, 1396.

MS (ESI): m/z (%) = 361.2 (100) [M–H]⁺.

HR-MS (ESI): 361.2289 ([M+H]⁺, berechnet: 361.2274).

1-(1-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoethan-1-on (136b)

Natriumhydrid (205 mg, 8.54 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (15 mL) suspendiert. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Indol (**110**, 500 mg, 4.27 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend Brommethylcyclobutan (**128b**, 500 µL, 4.48 mmol, 1.1 Äq.) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde gerührt, erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (1.5 mL, 10.68 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde gerührt und durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **136b** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.030 g (3.66 mmol, 86%), schwach gelber Feststoff, $R_f = 0.38$ (cHex/EtOAc 20:1), $C_{15}H_{14}F_3NO$, (281.28), [281.1027].

Schmelzbereich: 51.2–51.5 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 8.45$ – 8.37 (m, 1H, H-4), 7.91 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-2), 7.46–7.34 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 4.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1''), 2.91 (hept, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2''), 2.20–2.06 (m, 2H, H-3'' oder H-5''), 2.03–1.90 (m, 2H, H-4''), 1.89–1.75 (m, 2H, H-3'' oder H-5'').

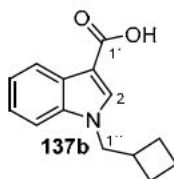
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): = 174.83 (q, $J = 34.7$ Hz, C=O), 137.3 (q, $J = 4.9$ Hz, C-2), 137.0 (C-7_a), 127.1 (C-3_a), 124.6 (C-6), 124.0 (C-5), 122.7 (C-4), 117.2 (d, $J = 291.2$ Hz, CF_3), 110.5 (C-7), 109.5 (C-3), 52.6 (C-1''), 35.3 (C-2''), 26.3 (C-3'', C-5''), 18.2 (C-4'').

^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = -72.16$ (d, $J = 1.6$ Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 2980, 2360, 1667, 1528, 1467, 1397, 1287, 1182, 1134, 1040, 878, 777$.

MS (ESI): m/z (%) = 282.1 (100) $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): 282.1098 ($[M+H]^+$, berechnet: 282.1100).

1-(1-Cyclobutylmethyl)-1*H*-indol-3-carbonsäure (137b)

Unter Argonatmosphäre wurde 2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclobutylmethyl)-1*H*-indol-3-yl)-ethan-1-on (**136b**, 937 mg, 3.33 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (25 mL) gelöst und unter Rühren Natronlauge (1 M, 10.5 mL, 15.0 mmol, 4.5 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht zum Sieden erhitzt. Der pH-Wert wurde mit Salzsäure (6 M) auf pH 2 eingestellt, der entstandene Feststoff abgetrennt, mit Essigsäureethylester gewaschen und die Mutterlauge dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **137b** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 465 mg (2.03 mmol, 61%), farbloser Schaum, $R_f = 0.34$ (cHex/EtOAc 2:1), $C_{14}H_{15}NO_2$, (229.28), [229.1103].

Schmelzbereich: 119.5–119.7 °C, Lit.: 125–127 °C.^[209]

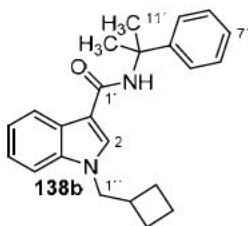
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 12.54 (s, 1H, COOH), 8.29–8.22 (m, 1H, H-4), 7.91 (s, 1H, H-2), 7.42–7.36 (m, 1H, H-7), 7.34–7.28 (m, 2H, H-5, H-6), 4.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1''), 2.89 (hept, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2''), 2.16–2.06 (m, 2H, H-3'' oder H-5''), 2.02–1.88 (m, 2H, H-4''), 1.88–1.76 (m, 2H, H-3'' oder H-5'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 170.9 (COOH), 137.0 (C-7_a), 135.5 (C-2), 127.0 (C-3_a), 122.9 (C-6), 122.3 (C-5), 122.0 (C-4), 110.3 (C-7), 106.4 (C-3), 52.2 (C-1''), 35.5 (C-2''), 26.4 (C-3'', C-5''), 18.3 (C-4'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2936, 1658, 1531, 1491, 1466, 1396, 1364, 1277, 1224, 1187, 751.

MS (ESI): m/z (%) = 230.1 (100) [M+H]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[209]

1-(1-Cyclopropylmethyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (138b)

Unter Argonatmosphäre wurde 1-(1-Cyclobutylmethyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137b**, 52 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (5 mL) gelöst. HOBt (67 mg, 0.35 mmol, 1.5 Äq.) und EDC·HCl (84 mg, 0.44 mmol, 1.9 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 33 μ L, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) und anschließend DIPEA (190 μ L, 1.12 mmol, 4.9 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **138b** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 76 mg (0.22 mmol, 97%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.21$ (cHex/EtOAc 8:1), $C_{23}H_{26}N_2O$, [346.47], [346.2045].

Schmelzbereich: 179.7–179.9 °C, Lit.: 179–181 °C.^[209]

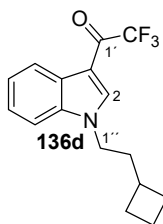
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7.94\text{--}7.85$ (m, 1H, H-4), 7.68 (s, 1H, H-2), 7.55–7.49 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.41–7.32 (m, 3H, H-6', H-7', H-8'), 7.31–7.21 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 6.28 (s, 1H, NH), 4.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1''), 2.85 (hept, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-2''), 2.14–2.02 (m, 2H, H-3'' oder H-5''), 1.98–1.89 (m, 2H, H-4''), 1.87 (s, 7H, H-10', H-11'), 1.86–1.74 (m, 2H, H-3'' oder H-5'').

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 164.4$ (C=O), 147.5 (*ipso*-C, Ph), 137.0 (C-7_a), 131.9 (C-2), 128.6 (*m*-C, Ph), 126.7 (*p*-C, Ph), 125.2 (C-3_a), 125.0 (*o*-C, Ph), 122.4 (C-6), 121.4 (C-5), 119.8 (C-4), 111.8 (C-3), 110.6 (C-7), 56.2 (C-3'), 52.0 (C-1'), 35.6 (C-2''), 29.8 (CH₃), 26.4 (C-3'', C-5''), 18.3 (C-4'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3325, 2973, 2930, 1625, 1539, 1436, 1385, 1362, 1340, 1277, 1247, 746.

MS (ESI): m/z (%) = 347.2 (100) [M+H]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[209]

2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclobutylethyl)-1H-indol-3-yl)-ethan-1-on (136d)

Indol (**110**, 80.1 mg, 0.66 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (10 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Natriumhydrid (32.4 mg, 1.32 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend 2-Cyclobutylethyl-4-methylbenzol-1-sulfonat (**130**, 178.2 mg, 0.73 mmol, 1.10 Äq.) in abs. DMF (5 mL) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für zwei Stunden gerührt, erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (230 µL, 1.65 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, über Nacht gerührt und durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt **136d** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 156.6 mg (0.53 mmol, 80%), gelbes Öl, R_f : 0.51 (cHex/EtOAc 4:1), $C_{16}H_{16}F_3NO$, (295.31), [295.1184].

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 8.41 (ddt, J = 6.7 Hz, 3.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.89 (q, J = 1.8 Hz, 1H, H-2), 7.49–7.31 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 4.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.26 (hept, J = 7.7 Hz, 1H, CH, Cyclobutyl), 2.14–1.77 (m, 4H, H-2'', H-5''), 1.96–1.78 (m, 2H, C-4'' oder C-6''), 1.70–1.55 (m, 2H, C-4'' oder C-6'').

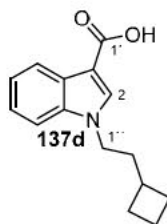
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 174.8 (C-1'), 137.5 (q, J = 4.7 Hz, C-2), 136.7 (C-7a), 127.2 (C-3a), 124.6 (C-5), 124.0 (C-6), 122.9 (C-4), 117.2 (d, J = 290.9 Hz, C-2'), 110.4 (C-7), 109.5 (C-3), 45.9 (C-1''), 36.6 (C-2''), 33.2 (C-3''), 28.0 (C-4'', C-6''), 18.6 (C-5'').

^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = -73.31 (d, J = 1.9 Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 1663, 1526, 1179, 1132, 857, 751.

MS (ESI): m/z (%) = 296.1 (100) $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): 296.1260 ($[M+H]^+$, berechnet: 296.1257).

1-(1-Cyclobutylethyl)-1H-indol-3-carbonsäure (137d)

Unter Argonatmosphäre wurde 2,2,2-Trifluor-1-(1-(1-cyclobutylethyl)-1H-indol-3-yl)-ethan-1-on (**136d**, 99.8 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (25 mL) gelöst und unter Rühren Natronlauge (6 M, 10.5 mL, 15.0 mmol, 4.5 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der pH-Wert mit Salzsäure (6 M) auf pH 2 eingestellt, der entstandene Feststoff abgetrennt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **137d** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 59.2 mg (0.24 mmol, 72%), farbloser Feststoff, R_f : 0.22 (cHex/EtOAc 4:1), $C_{15}H_{17}NO_2$, [243.31], [243.1259].

Schmelzbereich: 118.7–120.3 °C.

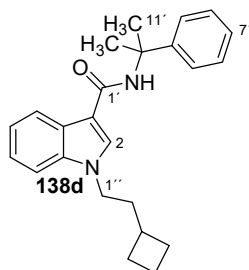
1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 8.30–8.21 (m, 1H, H-4), 7.90 (s, 1H, H-2), 7.38 (ddd, J = 7.0 Hz, 3.8 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-7), 7.34–7.27 (m, 2H, H-5, H-6), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-1''), 2.26 (hept, J = 7.7 Hz, 1H, H-3''), 2.15–2.03 (m, 2H, H-4'' oder H-6''), 1.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-2''), 1.94–1.76 (m, 2H, H-5''), 1.72–1.57 (m, 2H, H-4'' oder H-6'').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 170.6 (C-1'), 136.7 (C-7a), 135.5 (C-2), 127.0 (C-3a), 122.8 (C-5), 122.1 (C-6), 122.0 (C-4), 110.1 (C-7), 106.3 (C-3), 45.2 (C-1''), 36.7 (C-2''), 33.1 (C-3''), 27.9 (C-4'', C-6''), 18.5 (C-5'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2858, 1656, 1530, 1277, 780.

MS (ESI): m/z (%) = 244.1 (100) $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): 242.1180 ($[M-H]^-$, berechnet: 242.1187).

1-(1-Cyclobutylethyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (138d)

Unter Argonatmosphäre wurde 1-(1-Cyclobutylethyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137d**, 46.3 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (15 mL) gelöst. HOBT (60.4 mg, 0.39 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (72.9 mg, 0.38 mmol, 2.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 30 µL, 0.21 mmol, 1.1 Äq.) und anschließend DIPEA (160 µL, 0.94 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **138d** wurde chromatographisch an Kieselgel (^cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 37.2 mg (0.10 mmol, 54%), farbloser Feststoff, *R*_F: 0.51 (^cHex/EtOAc 2:1), C₂₄H₂₈N₂O, (360.50), [360.2202].

Schmelzbereich: 172.3–177.5 °C.

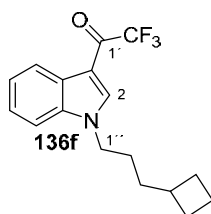
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.97–7.86 (m, 1H, H-4), 7.69 (s, 1H, H-2), 7.57–7.50 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.42–7.30 (m, 4H, H-7, H-6', H-7', H-8'), 7.29–7.18 (m, 2H, H-5, H-6), 6.28 (s, 1H, NH), 4.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1''), 2.26 (hept, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3''), 2.16–2.01 (m, 2H, H-4'' oder H-6''), 1.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2''), 1.90 (s, 6H, H-10', H-11'), 1.88–1.78 (m, 2H, H-5''), 1.76–1.59 (m, 2H, H-4'' oder H-6'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 164.3 (C-1'), 147.4 (C-7a), 136.6 (C-3a), 131.9 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.1 (C-4'), 124.8 (C-5', C-9'), 122.2 (C-5), 121.3 (C-6), 119.7 (C-4), 110.4 (C-7), 56.1 (C-3'), 44.8 (C-1''), 36.9 (C-2''), 33.1 (C-3''), 29.7 (CH₃), 27.9 (C-4'', C-6''), 18.5 (C-5'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3332, 2926, 1624, 1538, 1277, 739, 698.

MS (ESI): *m/z* (%) = 361.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 361.2272 ([M+H]⁺, berechnet: 361.2274).

1-(1-(3-Cyclobutylpropyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluorethan-1-on (136f)

Natriumhydrid (13 mg, 0.54 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (5 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Indol (**110**, 32 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend eine Lösung aus 3-Cyclobutylpropyl-4-methylbenzolsulfonat (**135b**, 76 mg, 0.28 mmol, 1.1 Äq.) in abs. DMF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für zwei Stunden gerührt, erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (0.1 mL, 0.68 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, für 16 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **136f** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (0.23 mmol, 85%), gelblicher Feststoff, $R_f = 0.11$ (cHex/EtOAc 100:1), $C_{17}H_{18}F_3NO$, (309.33), [309.1340].

Schmelzbereich: 75.3–75.4 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.46–8.38 (m, 1H, H-4), 7.92 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 7.45–7.35 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 4.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-1''), 2.29 (hept, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4), 2.12–1.93 (m, 2H, H-2''), 1.93–1.72 (m, 2H, H-5'' oder H-7''), 1.69–1.57 (m, 2H, H-6''), 1.51–1.36 (m, 2H, H-5'' oder H-7'').

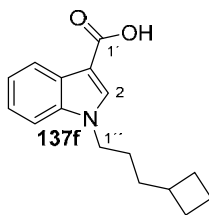
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 174.8 (q, $J = 34.9$ Hz, C-1'), 137.4 (q, $J = 4.8$ Hz, C-2), 136.8 (C-7a), 127.3 (C-3a), 124.6 (C-5), 124.0 (C-6), 122.9 (C-4), 117.2 (d, $J = 291.2$ Hz, C-2'), 110.5 (C-7), 109.6 (C-3), 47.8 (C-1''), 35.6 (C-4''), 34.1 (C-3''), 28.3 (C-5'', C-7''), 27.6 (C-2''), 18.6 (C-6'').

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ /ppm = -72.14 (d, $J = 1.5$ Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3127, 2932, 2864, 1659, 1615, 1578, 1528, 1490, 1467, 1449.

MS (ESI): m/z (%) = 310.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 310.1410 ([M+H]⁺, berechnet: 310.1413).

1-(1-(3-Cyclobutylpropyl)-1H-indol-3-carbonsäure (137f)

1-(1-(3-Cyclobutylpropyl)-1H-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoethan-1-on (**136f**, 67 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (1 mL) gelöst und unter Rühren 4 M Natronlauge (1.3 mL, 3.15 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Tage auf 65 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der pH-Wert mit Salzsäure (6 M) auf pH 2 eingestellt, der entstandene Feststoff abgetrennt, mit Essigsäureethylester gewaschen und die Mutterlauge dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **137f** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (0.16 mmol, 73%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.38$ (cHex/EtOAc 2:1), $C_{16}H_{19}NO_2$, [257.33], [257.1416].

Schmelzbereich: 142.2–142.3 °C.

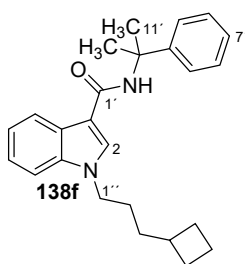
1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 8.30$ – 8.20 (m, 1H, H-4), 7.93 (s, 1H, H-2), 7.42–7.35 (m, 1H, H-5), 7.35–7.27 (m, 2H, H-6, H-7), 4.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1'), 2.26 (m, 1H, H-4''), 2.13–1.97 (m, 2H, H-2''), 1.94–1.73 (m, 2H, H-5'' oder H-7''), 1.66–1.51 (m, 2H, H-3''), 1.49–1.37 (m, 2H, H-5'' oder H-7'').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 170.4$ (COOH), 136.8 (C-7a), 135.6 (C-2), 127.1 (C-3a), 123.0 (C-5), 122.3 (C-6), 122.1 (C-4), 110.2 (C-7), 106.3 (C-3), 47.3 (C-1''), 35.7 (C-4''), 34.1 (C-3''), 28.4 (C-5'', C-7''), 27.7 (C-2''), 18.5 (C-6'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3050, 2930, 2859, 2595, 1655, 1615, 1575, 1529, 1491, 1466.

MS (ESI): m/z (%) = 258.1 (100) $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): 258.1484 ($[M+H]^+$, ber: 258.1489).

1-(3-Cyclobutylpropyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (138f)

1-(1-Cyclobutylpropyl)-1H-indol-3-carbonsäure (**137f**, 39 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. DMF (5 mL) gelöst. HOBt (46 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (29 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 0.02 mL, 0.16 mmol, 1.1 Äq.) und danach DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **138f** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 34 mg (0.09 mmol, 61%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.53$ (cHex/EtOAc 2:1 + 1% AcOH), $C_{25}H_{30}N_2O$, [374.53], [374.2358].

Schmelzbereich: 188.1–188.6 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 7.87–7.80 (m, 1H, H-4), 7.63 (s, 1H, H-2), 7.48–7.42 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.35–7.25 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.24–7.14 (m, 3H, H-5, H-6, H-7'), 6.22 (s, 1H, NH), 4.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1''), 2.18 (h, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4''), 2.03–1.89 (m, 2H, H-5'' oder H-7''), 1.81 (s, 6H, CH_3 , H-10', H-11'), 1.75–1.62 (m, 4H, H-2'', H-6''), 1.57–1.45 (m, 2H, H-5'' oder H-7''), 1.38–1.29 (m, 2H, H-4'').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 164.3 (C-1'), 147.4 (C-4'), 136.6 (C-7a), 131.8 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.2 (C-3a), 124.9 (C-5', C-9'), 122.3 (C-6), 121.3 (C-5), 119.8 (C-4), 111.6 (C-3), 110.4 (C-7), 56.1 (C-2'), 46.9 (C-1''), 35.6 (C-4''), 34.1 (C-3''), 29.7 (C-10', C-11'), 28.2 (C-5'', C-7''), 27.7 (C-2''), 18.4 (C-6'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3328, 3057, 2970, 2923, 1625, 1539, 1519, 1495, 1465, 1385, 1361.

MS (ESI): m/z (%) = 375.2 (100) [M-H]⁻.

HR-MS (ESI): 375.2437 ([M+H]⁺, berechnet: 375.2431).

((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (140**)**

Angelehnt an eine modifizierte Synthese nach Holstein *et al.*[203]



p-Toluolsulfonsäurechlorid (3.17 g, 16.6 mmol, 1.1 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. Dichlormethan (120 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus 2-Norbornanmethanol (2.12 mL, 15.9 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (97 mg, 0.79 mmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (7.95 mL, 57.1 mmol, 3.6 Äq.) in abs. Dichlormethan (30 mL) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt, für weitere 22 Stunden gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Salzsäure (1 M) gestoppt (pH 2). Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **140** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 200:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.94 g (14.05 mmol, 89%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.33$ (cHex/EtOAc 20:1), $C_{15}H_{20}O_3S$, [280.38], [280.1133].

Schmelzbereich: 29.4–29.6 °C, Lit.: 41–42 °C (nach teilweiser Kristallisation).[211]

Gemisch der *exo*- und *endo*-Isomere (0.9:1):

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm 7.85–7.77 (m, 2H, *o*-H, Tosyl), 7.40–7.33 (m, 2H, *m*-H, Tosyl), 4.05 (dd, $J = 9.5$ Hz, 6.8 Hz, 1H, H_{endo}-1''), 4.00–3.85 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_{exo}-1''), 3.80–3.71 (m, 1H), 2.47 (s, 3H, CH₃), 1.82–1.74 (m, 1H, H_{endo}-2'', H_{exo}-4''), 2.29–2.24 (m, 0.5H, H_{endo}-4''), 2.22–2.17 (m, 0.5H, H_{endo}-6''), 2.11–2.00 (m, 0.5H, H_a-2''), 1.73–1.62 (m, 0.5H, H_{exo}-6''), 1.60–1.44 (m, 3.5H, H_{a, endo}-3'', H_{a, exo}-3'', H_{a, exo}-7'', H_{a, endo}-7'', H_{endo}-8'', H_{a, exo}-8''), 1.41–1.28 (m, 3.5H, H_{endo, exo}-5'', H_{b, endo}-7'', H_{b, exo}-3'', H_{b, exo}-8''), 1.10–1.08 (m, 0.5H, H_{b, exo}-7''), 1.05–0.93 (m, 0.5H, H_{b, endo}-3''), 0.59 (ddd, $J = 12.5$ Hz, 5.3 Hz, 2.2 Hz, 0.5H, H_{b, endo}-3'').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 144.6 (*ipso*-C, Tosyl), 133.3 (*p*-C, Tosyl), 129.8 (*m*-C, Tosyl), 127.9 (*o*-C, Tosyl), 73.4 (C_{exo}-1), 72.4 (C_{endo}-1), 41.0 (C_{exo}-2), 39.6 (C-5), 38.9 (C_{endo}-6''), 38.2 (C_{exo}-6), 38.0 (C_{endo}-4''), 36.6 (C_{exo}-4''), 36.1 (C_{exo}-4''), 35.1 (C_{exo}-3''), 33.6 (C_{endo}-3''), 33.2 (C_{endo}-3''), 29.7 (C_{endo}-7), 29.4 (C_{exo}-7), 28.6 (C_{exo}-8), 22.3 (C_{endo}-8), 21.7 (CH₃).

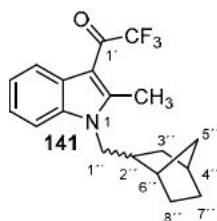
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2871, 1599, 1454, 1361, 1307, 1261, 1188, 1176, 949, 665, 555.

MS (ESI): m/z (%) = 303.1 (100) [M+Na]⁺.

HR-MS (ESI): 303.1028 ([M+Na]⁺, berechnet: 303.1025).

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.[212]

1-(1-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoethan-1-on (141)



Natriumhydrid (1.01 g, 42.28 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (70 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und eine Lösung aus 2-Methylindol (**139**, 2.22 mg, 16.91 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (20 mL) langsam zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend wurde eine Lösung aus ((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (**140**, 4.98 g, 17.8 mmol, 1.1 Äq.) in DMF langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für zwei Tage gerührt, im Argongegenstrom Natriumhydrid (0.42 g, 16.9 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde erneut im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (5.90 mL, 42.3 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **141** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.18 g (9.48 mmol, 56%), farbloser Feststoff, $R_f = 0.11$ (cHex/EtOAc 100:1), $C_{19}H_{20}F_3NO$, (335.37), [335.1497].

Schmelzbereich: 111.9–112.7 °C.

Gemisch der *exo*-und *endo*-Isomere (0.9:1):

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.07–8.01 (m, 1H, H-4), 7.41–7.35 (m, 1H, H-7), 7.33–7.27 (m, 2H, H-6, H-5), 4.25–4.14 (m, 1H, H_{endo}-1''), 4.00–3.85 (m, 0.9H, H_{exo}-1''), 2.81 (s, 3H, CH₃), 2.39–2.29 (m, 1H, H_{endo}-2'', H_{exo}-4''), 2.29–2.24 (m, 0.5H, H_{endo}-4''), 2.22–2.17 (m, 0.5H, H_{endo}-6''), 2.11–2.00 (m, 0.5H, H_a-2''), 1.96–1.92 (m, 0.5H, H_{exo}-6''), 1.80–1.41 (m, 3.5H, H_{a, endo}-3'', H_{a, exo}-3'', H_{a, exo}-7'', H_{a, endo}-7'', H_{endo}-8'', H_{a, exo}-8''), 1.38–1.08 (m, 3.5H, H_{endo, exo}-5'', H_{b, endo}-7'', H_{b, exo}-3'', H_{b, exo}-8''), 1.07–0.99 (m, 0.5H, H_{b, exo}-7''), 0.93–0.86 (m, 0.5H, H_{b, endo}-3'').

Charakteristische Signale des *exo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 175.4 (q, $J = 35.9$ Hz, C=O), 150.3 & 150.2 (C-2), 136.8 & 136.6 (C-7a), 125.4 & 125.3 (C-3a), 123.2 (C-6), 123.1 (C-5), 121.0 (q,

$J = 4.8$ Hz, C-4), 117.4 (q, $J = 289.8$ Hz, CF_3), 110.5 & 110.6 (C-7), 108.2 & 108.1 (C-3), 48.1 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-1''}$), 42.3 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-2''}$), 40.0 (C-5''), 38.7 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-6''}$), 36.5 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-4''}$), 35.3 & 35.3 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-3''}$), 29.6 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-7''}$), 28.8 ($\text{C}_{\text{exo}}\text{-8''}$), 14.0 & 13.9 (CH_3).

Charakteristische Signale des *endo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 175.4$ (q, $J = 35.9$ Hz, C=O), 150.3 & 150.2 (C-2), 136.8 & 136.6 (C-7a), 125.4 & 125.3 (C-3a), 123.2 (C-6), 123.1 (C-5), 121.0 (q, $J = 4.8$ Hz, C-4), 117.4 (q, $J = 289.8$ Hz, CF_3), 110.5 & 110.6 (C-7), 108.2 & 108.1 (C-3), 45.9 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-1''}$), 41.2 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-2''}$), 40.0 (C-5''), 39.3 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-6''}$), 37.1 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-4''}$), 34.4 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-3''}$), 30.7 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-7''}$), 22.9 ($\text{C}_{\text{endo}}\text{-8''}$), 14.0 & 13.9 (CH_3).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = -74.40$ –(-74.42) (m).

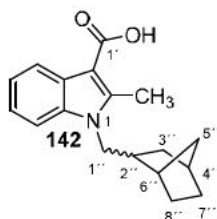
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 3024, 2954, 2872, 1653, 1600, 1501, 1438, 1456, 1419, 1035, 749.

MS (ESI): m/z (%) = 336.1 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): 336.1564 ([$\text{M}+\text{H}$] $^+$, berechnet: 336.1570).

Die analytischen Daten wurden im Rahmen dieses Projektes bereits veröffentlicht.^[5]

1-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-methyl-1*H*-indole-3-carbonsäure (142)



11-(1-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2,2,2-trifluoethan-1-on (**141**, 3.03 g, 9.03 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (110 mL) gelöst und unter Rühren 4 M Natronlauge (36 mL) in mehreren Portionen über zwei Tage zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über fünf Tage auf 65 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der pH-Wert mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt und die Mutterlauge dreimal mit Essigsäureethylester (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **142** chromatographisch an Kieselgel (*c*Hex/EtOAc 15:1 + 1% AcOH) gereinigt.

Ausbeute: 2.06 g (7.27 mmol, 81%), hellroter Feststoff, $R_f = 0.21$ (*c*Hex/EtOAc 10:1 + 1% AcOH), $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, (283.37), [283.1572].

Schmelzbereich: 188.6–188.9 °C.

Gemisch der *exo*-und *endo*-Isomere (0.9:1):

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 12.95 (s, 1H, COOH), 8.30–8.24 (m, 1H, H-4), 7.37–7.31 (m, 1H, H-7), 7.29–7.22 (m, 2H, H-6, H-5), 4.22–4.11 (m, 1H, H_{endo}-1''), 3.96–3.80 (m, 0.9H, H_{exo}-1''), 2.84 (s, 3H, CH₃), 2.42–2.30 (m, 1H, H_{endo}-2'', H_{exo}-4''), 2.28–2.22 (m, 0.5H, H_{endo}-4''), 2.22–2.16 (m, 0.5H, H_{endo}-6''), 2.12–2.01 (m, 0.5H, H_{exo}-2''), 1.99–1.93 (m, 0.5H, H_{exo}-6''), 1.82–1.39 (m, 3.5H, H_{a,endo}-3'', H_{a,exo}-3'', H_{a,exo}-7'', H_{a,endo}-7'', H_{endo}-8'', H_{a,exo}-8''), 1.37–1.10 (m, 3.5H, H_{endo,exo}-5'', H_{b,endo}-7'', H_{b,exo}-3'', H_{b,exo}-8''), 1.07–0.98 (m, 0.5H, H_{b,exo}-7''), 0.94–0.85 (m, 0.5H, H_{b,endo}-3'').

Charakteristische Signale des *exo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 171.8 (COOH), 146.5 & 146.4 (C-2), 136.6 & 136.4 (C-7a), 127.4 u. 127.3 (C-3a), 122.2 & 122.1 (C-6), 122.0 & 122.0 (C-5), 121.9 & 121.8 (C-4), 109.9 & 109.9 (C-7), 103.5 & 103.5 (C-3), 48.0 (C_{exo}-1''), 42.5 (C_{exo}-2''), 40.1 (C-5''), 38.7 (C_{exo}-6''), 36.6 (C_{exo}-4''), 35.3 & 35.2 (C_{exo}-3''), 29.6 (C_{exo}-7''), 28.9 (C_{exo}-8''), 12.7 & 12. (CH₃).

Charakteristische Signale des *endo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 171.8 (COOH), 146.5 & 146.4 (C-2), 136.6 & 136.4 (C-7a), 127.4 u. 127.3 (C-3a), 122.2 & 122.1 (C-6), 122.0 & 122.0 (C-5), 121.9 & 121.8 (C-4), 109.9 & 109.9 (C-7), 103.5 & 103.5 (C-3), 45.7 (C_{endo}-1''), 41.4 (C_{endo}-2''), 40.1 (C-5''), 39.3 (C_{endo}-6''), 37.1 (C_{endo}-4''), 34.5 (C_{endo}-3''), 30.7 (C_{endo}-7''), 22.9 (C_{endo}-8''), 12.7 & 12.7 (CH₃).

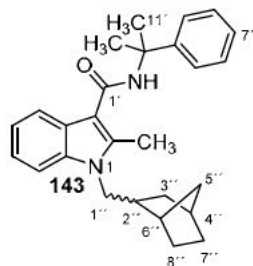
IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2870, 1650, 1612, 1531, 1485, 1458, 1426, 1403, 1355, 752, 740.

MS (ESI): m/z (%) = 284.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): 284.1636 ([M+H]⁺, berechnet: 284.1645).

Die analytischen Daten wurden im Rahmen dieses Projektes bereits veröffentlicht.^[5]

1-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-methyl-*N*-(2-phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (143**)**



1-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-methyl-1*H*-indole-3-carbonsäure (**142**, 153 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in abs. DMF (5 mL) gelöst. HOBt (190 mg, 1.58 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (104 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde langsam Cumylamin (**113**, 0.08 mL, 0.57 mmol, 1.1 Äq.) und danach DIPEA (0.47 mL, 2.70 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **143** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 197 mg (0.49 mmol, 91%), farbloser, klebriger Schaum, $R_f = 0.48$ (cHex/EtOAc 3:1 + AcOH), $C_{27}H_{32}N_2O$, (400.57), [400.2515].

Gemisch der *exo*- und *endo*-Isomere (1:1):

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.82–7.75 (m, 1H, H-4), 7.57–7.50 (m, 2H, *o*-H, Ph), 7.40–7.31 (m, 3H, H-7 & *m*-H, Ph), 7.26–7.17 (m, 3H, H-6, H-5, *p*-H, Ph), 6.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH), 4.19–4.05 (m, 1H, H_{endo}-1''), 3.92–3.73 (m, 1H, H_{exo}-1''), 2.70 (s, 3H, CH₃), 2.39–2.27 (m, 1H, H_{endo}-2'' & H_{exo}-4''), 2.26–2.20 (m, 0.5H, H_{endo}-4''), 2.18–2.12 (m, 0.5H, H_{endo}-6''), 2.08–1.98 (m, 0.5H, H_{exo}-2''), 1.97–1.91 (m, 0.5H, H_{exo}-6''), 1.86 (s, 3H, CH₃, Cumylamin), 1.86 (s, 3H, CH₃, Cumylamin), 1.80–1.38 (m, 3.5H, H_{a, endo}-3'', H_{a, exo}-3'', H_{a, exo}-7'', H_{a, endo}-7'', H_{endo}-8'', H_{a, exo}-8''), 1.35–1.09 (m, 3.5H, H_{endo, exo}-5'', H_{b, endo}-7'', H_{b, exo}-3'', H_{b, exo}-8''), 1.05–0.95 (m, 0.5H, H_{b, exo}-7''), 0.93–0.83 (m, 0.5H, H_{b, endo}-3'').

Charakteristische Signale des *exo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 165.5 (C-1'), 147.5 (*ipso*-C, Ph), 142.1 & 142.1 (C-2), 136.3 & 136.1 (C-7a), 128.6 (*m*-C, Ph), 126.5 (*p*-C, Ph), 125.4 & 125.2 (C-3a), 125.0 (*o*-C, Ph), 121.5 & 121.4 (C-6), 121.01 & 121.0 (C-5), 118.3 (C-4), 110.4 & 110.4 (C-7), 108.6 & 108.6 (C-3), 56.1 (C-3'), 47.8 (C_{exo}-1''), 42.6 (C_{exo}-2''), 40.1 (C-5''), 38.7 (C_{exo}-6''), 36.6 (C_{exo}-4''), 35.2 (C_{exo}-3''), 30.1 (2x CH₃, Cumylamin), 29.6 (C_{exo}-7''), 28.9 (C_{exo}-8''), 12.1 & 12.0 (CH₃).

Charakteristische Signale des *endo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 165.5 (C-1'), 147.5 (*ipso*-C, Ph), 142.1 & 142.1 (C-2), 136.3 & 136.1 (C-7a), 128.6 (*m*-C, Ph), 126.5 (*p*-C, Ph), 125.4 & 125.2 (C-3a), 125.0 (*o*-C, Ph), 121.5 & 121.4 (C-6), 121.01 & 121.0 (C-5), 118.3 (C-4), 110.4 & 110.4 (C-7), 108.6 & 108.6 (C-3), 56.1 (C-3'), 45.4 ($\text{C}_{\text{endo-1''}}$), 41.5 ($\text{C}_{\text{endo-2''}}$), 40.1 (C-5''), 39.3 ($\text{C}_{\text{endo-6''}}$), 37.1 ($\text{C}_{\text{endo-4''}}$), 34.5 ($\text{C}_{\text{endo-3''}}$), 30.7 ($\text{C}_{\text{endo-7''}}$), 30.1 (2x CH_3 , Cumylamin), 22.9 ($\text{C}_{\text{endo-8''}}$), 12.1 & 12.0 (CH_3).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 1644, 1543, 1493, 1463, 1409, 1361, 1337, 802, 748, 697.

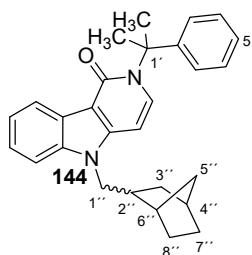
MS (ESI): m/z (%) = 401.2 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HR-MS (ESI): 401.2579 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, berechnet: 401.2587).

Die analytischen Daten wurden im Rahmen dieses Projektes bereits veröffentlicht.^[5]

5-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-(2-phenylpropan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-on (144)

Angelehnt an eine modifizierte Synthesevorschrift nach Wroblewski *et al.*^[179]



1-(((1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)methyl)-2-methyl-*N*-(2-phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (**143**, 21 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. THF (0.5 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und langsam *n*-BuLi (0.06 mL, 0.15 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und abs. DMF (15.5 μL , 0.20 mmol, 4.0 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ für zwei Stunden gerührt und anschließend durch Zugabe von 10%iger entgaster Salzsäure zugegeben. Die Suspension wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, weitere zwei Stunden gerührt und Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **144** wurde chromatographisch an Kieselgel ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 14 mg (0.034 mmol, 64%), leicht gelber Schaum, R_f = 0.46 ($^c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 3.1), $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, (410.56), [410.2358].

Schmelzbereich: 136.0–136.4 $^\circ\text{C}$.

Gemisch der *exo*-und *endo*-Isomere (1:1):

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 8.36 (dt, J = 7.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-9), 7.72 (dd, J = 7.8 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-4), 7.41–7.15 (m, 7H, H-7, H-3, H-6, H-8, *o*-H, *m*-H, *p*-H, Ph), 4.29–4.15 (m, 1H, $\text{H}_{\text{endo-1''}}$), 4.03–3.90 (m, 1H, $\text{H}_{\text{exo-1''}}$), 2.55–2.43 (m, 1H, $\text{H}_{\text{endo-2''}}$), 2.36–2.01 (m, 4H, H-4'', H-6''), 2.05 (s, 6H, CH_3), 1.89–1.43 (m, 3.5H, $\text{H}_{\text{a,endo-3''}}$, $\text{H}_{\text{a,exo-3''}}$, $\text{H}_{\text{a,exo-7''}}$, $\text{H}_{\text{a,endo-7''}}$, $\text{H}_{\text{endo-8''}}$, $\text{H}_{\text{a,exo-8''}}$), 1.40–1.83 (m, 4.5H, $\text{H}_{\text{endo,exo-5''}}$, $\text{H}_{\text{b,endo-7''}}$, $\text{H}_{\text{b,exo-3''}}$, $\text{H}_{\text{b,exo-8''}}$, $\text{H}_{\text{b,exo-7''}}$, 0.5H, $\text{H}_{\text{b,endo-3''}}$).

Charakteristische Signale des *exo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 160.0 (C-1'), 147.7 (*ipso*-C, Ph), 144.4 & 142.2 (C-4a), 138.7 & 138.6 (C-5a), 131.85 & 131.70 (C-3) 128.6 (*m*-C, Ph), 126.5 (*p*-C, Ph), 125.4 & 125.2 (C-9a), 125.0 (*o*-C, Ph), 121.5 & 121.4 (C-7), 121.01 & 121.0 (C-8), 118.3 (C-9), 110.4 & 110.4 (C-6), 108.6 & 108.6 (C-9b), 92.5 & 92.4 (C-4), 64.4 (C-1'), 47.8 ($\text{C}_{\text{exo-1''}}$), 42.6 ($\text{C}_{\text{exo-2''}}$), 40.1 (C-5''), 38.7 ($\text{C}_{\text{exo-6''}}$), 36.6 ($\text{C}_{\text{exo-4''}}$), 35.2 ($\text{C}_{\text{exo-3''}}$), 30.4 (2x CH_3), 29.6 ($\text{C}_{\text{exo-7''}}$), 28.9 ($\text{C}_{\text{exo-8''}}$).

Charakteristische Signale des *endo*-Isomers aus dem Isomerengemisch:

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 160.0 (C-1'), 147.7 (*ipso*-C, Ph), 144.4 & 142.2 (C-4a), 138.7 & 138.6 (C-5a), 131.85 & 131.70 (C-3) 128.6 (*m*-C, Ph), 126.5 (*p*-C, Ph), 125.4 & 125.2 (C-9a), 125.0 (*o*-C, Ph), 121.5 & 121.4 (C-7), 121.01 & 121.0 (C-8), 118.3 (C-9), 110.4 & 110.4 (C-6), 108.6 & 108.6 (C-9b), 92.5 & 92.4 (C-4), 64.4 (C-1'), 45.4 ($\text{C}_{\text{endo-1''}}$), 41.5 ($\text{C}_{\text{endo-2''}}$), 40.1 (C-5''), 39.3 ($\text{C}_{\text{endo-6''}}$), 37.1 ($\text{C}_{\text{endo-4''}}$), 34.5 ($\text{C}_{\text{endo-3''}}$), 30.7 ($\text{C}_{\text{endo-7''}}$), 30.4 (2x CH_3), 22.9 ($\text{C}_{\text{endo-8''}}$).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2871, 1650, 1577, 1459, 1406, 1383, 1363, 1175, 1066, 731.

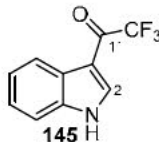
MS (ESI): m/z (%) = 411.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): 411.2421 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet: 411.2431).

Die analytischen Daten wurden im Rahmen dieses Projektes bereits veröffentlicht.^[5]

Die folgenden Synthesen wurden in Zusammenarbeit mit [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.

2,2,2-Trifluor-1-(1*H*-indol-3-yl)ethan-1-on (**145**)



Indol (**110**) (1.001 g, 8.54 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (24 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und Trifluoressigsäureanhydrid (3.0 mL, 21.57 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, für eine Stunde gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigsäureethylester (60 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **145** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 1.709 g (8.02 mmol, 94%), farbloser Feststoff, R_f : 0.49 (cHex/EtOAc 2:1); $C_{10}H_6F_3NO$, (213.16), [213.0401].

Schmelzbereich: 211.6–213.2 °C; Lit.: 210–211 °C.^[213]

1H -NMR, COSY (300 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = 12.71 (s, 1H, NH), 8.58–8.43 (m, 1H, H-2), 8.26–8.09 (m, 1H, H-4), 7.71–7.50 (m, 1H, H-7), 7.41–7.23 (m, 2H, H-5, H-6).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = 173.9 (q, J = 34.1 Hz, C-1'), 137.6 (q, J = 5.0 Hz, C-2), 136.7 (C-7a), 125.8 (C-3a), 124.4 (C-6), 123.5 (C-5), 121.1 (C-4), 118.9 (q, J = 291.4 Hz, C-2'), 113.0 (C-7), 108.9 (C-3).

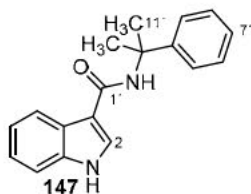
^{19}F -NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = -71.28 (d, J = 1.9 Hz).

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 1431, 1186, 1139, 1125, 1090, 896, 748, 734, 647, 428.

MS (ESI): m/z (%) = 214.0 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): m/z = 214.0479 [M+H]⁺; ber: m/z = 214.0474 [M+H]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[213]

***N*-(2-Phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (147)**

Unter Argonatmosphäre wurde Indol-3-carbonsäure (**146**, 2.005 g, 12.44 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (34 mL) gelöst. HOAt (3.375 g, 24.8 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (4.755 g, 24.8 mmol, 2.0 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 3.6 mL, 24.8 mmol, 2.0 Äq.) und danach DIPEA (10.7 mL, 62.0 mmol, 5.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Essigsäureethylester (45 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **147** chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 3.003 g (10.79 mmol, 87%), hellroter Feststoff, R_f : 0.35 (cHex/EtOAc 2:1), $C_{18}H_{18}N_2O$, (278.36), [278.1419].

Schmelzbereich: 156.3–158.2 °C; Lit.: 163.5–164.5.^[214]

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 9.87 (s, 1H, NH), 7.90–7.84 (m, 1H, H-4), 7.56–7.47 (m, 3H, H-2, H-5', H-9'), 7.36–7.29 (m, 2H, H-H-6', H-8'), 7.27–7.14 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-7'), 6.42 (s, 1H, CONH), 1.87 (s, 6H, H-10', H-11').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm = 165.3 (C-1'), 147.3 (C-4'), 136.8 (C-7a), 129.1 (C-2), 128.6 (C-6', C-9'), 126.7 (C-7'), 124.9 (C-5', C-9'), 124.4 (C-3a), 122.7 (C-6), 121.5 (C-5), 119.2 (C-4), 112.8 (C-7), 112.4 (C-3), 56.3 (C-3'), 30.0 (C-10', C-11').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 1656, 1536, 1502, 1165, 775, 752, 695, 555, 543, 432.

MS (ESI): m/z (%) = 279.1 (100) [M+H]⁺.

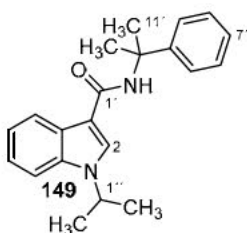
HR-MS (ESI): m/z = 279.1491 [M+H]⁺; ber: m/z = 279.1492.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.^[214]

Allgemeine Vorschrift A zur Synthese der Cannabinoide 149–155 unter optimierten Bedingungen:

N-(2-Phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (**147**) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Natriumhydrid zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für zehn Minuten gerührt und anschließend das Alkylierungsmittel langsam zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und das Reaktionsgemisch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (*c*Hex/EtOAc, Gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

1-(1-Methylethyl)-*N*-(2-phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (**149**)



Zur Synthese der Titelverbindung **149** wurde analog zur allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Carboxamid (**147**, 45 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.), 2-Brompropan (30 mg, 0.24 mmol, 1.6 Äq.) und Natriumhydrid (11 mg, 0.28 mmol, 1.9 Äq.) innerhalb von vier Tagen verfahren.

Ausbeute: 37.8 mg (0.12 mmol, 80%), farbloser Feststoff, R_f : 0.61 (*c*Hex/EtOAc 2:1), $C_{21}H_{24}N_2O$, (3320.19), [320.4360].

Schmelzbereich: 187.4–189.3 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.92–7.87 (m, 1H, H-4), 7.86 (s, 1H, H-2), 7.55–7.48 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.45–7.39 (m, 1H, H-7), 7.38–7.29 (m, 2H, H-6', H-8'), 7.29–7.19 (m, 3H, H-5, H-6, H-7'), 6.33 (s, 1H, NH), 4.67 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1''), 1.87 (s, 6H, H-10', H-11'), 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-2'', H-3'').

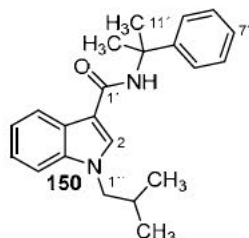
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 164.5 (C-1'), 147.5 (C-4'), 136.3 (C-7a), 128.5 (C-6', H-8'), 128.4 (C-2), 126.6 (C-7'), 125.2 (C-3a), 125.0 (C-5', C-9'), 122.2 (C-6), 121.5 (C-5), 119.8 (C-4), 111.9 (C-3), 110.6 (C-7), 56.2 (C-2'), 47.6 (C-1''), 29.8 (C-10', C-11'), 22.8 (C-2'', C-3'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 1626, 1538, 1516, 1495, 1460, 1273, 1225, 749, 739, 698.

MS (ESI): $m/z(\%) = 321.2 (100) [M+H]^+$.

HR-MS (ESI): $m/z = 321.1964 [M+H]^+$; ber: $m/z = 321.1961$.

1-(2-Methylpropyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (150)



Zur Synthese der Titelverbindung **150** wurde analog zur allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Carboxamid (**147**, 105 mg, 0.38 mmol, 1.0 Äq.), 1-Brom-2-methylpropan (0.04 mL, 0.38 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumhydrid (19 mg, 0.48 mmol, 1.3 Äq.) innerhalb von drei Tagen verfahren.

Ausbeute: 102.3 mg (0.31 mmol, 82%), farbloser Feststoff, R_f : 0.59 (cHex/EtOAc 2:1), $C_{22}H_{26}N_2O$, (334.46), [336.2045].

Schmelzbereich: 182.1–184.1 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.87$ – 7.81 (m, 1H, H-4), 7.61 (s, 1H, H-2), 7.48–7.42 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.35–7.24 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.24–7.14 (m, 3H, H-1, H-2, H-7'), 6.23 (s, 1H, NH), 3.87–3.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-1''), 2.14 (hept., $J = 6.8$ Hz, 1H, H-4''), 1.81 (s, 6H, H-10', H-11'), 0.93–0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H-3'', H-4'').

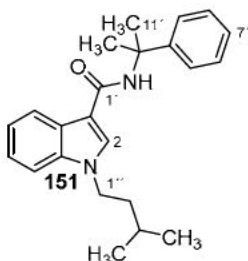
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 164.3$ (C-1'), 147.4 (C-4'), 136.9 (C-7a), 132.4 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.1 (C-3a), 124.9 (C-5', C-9'), 122.3 (C-6), 121.3 (C-5), 119.8 (C-4), 111.6 (C-3), 110.6 (C-7), 56.1 (C-3'), 54.5 (C-1''), 29.7 (C-10', C-11'), 29.3 (C-2''), 20.3 (C-3'', C-4'').

IR (ATR): $\bar{\nu} [cm^{-1}] = 1624, 1538, 1518, 1463, 1386, 1277, 1258, 1215, 737, 698$.

MS (ESI): $m/z (\%) = 335.2 (100) [M+H]^+$.

HR-MS (ESI): $m/z = 335.2113 [M+H]^+$; ber: $m/z = 335.2118$.

1-(3-Methylbutyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (151)



Zur Synthese der Titelverbindung **151** wurde analog zur allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Carboxamid (**147**, 242 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äq.), 1-Brom-3-methylbutan (166 mg, 1.10 mmol, 1.3 Äq.) und Natriumhydrid (44 mg, 1.10 mmol, 1.3 Äq.) innerhalb von 24 Stunden verfahren.

Ausbeute: 258.1 mg (0.74 mmol, 85%), farbloser Feststoff, R_f : 0.63 (cHex/EtOAc 2:1), $C_{23}H_{28}N_2O$, (348.49), [348.2202].

Schmelzbereich: 166.9–168.7 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.87$ – 7.81 (m, 1H, H-4), 7.64 (s, 1H, H-2), 7.48–7.42 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.36–7.25 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.25–7.14 (m, 3H, H-5, H-6, H-7'), 6.21 (s, 1H, NH), 4.11–4.03 (m, 2H, H-1''), 1.81 (s, 6H, H-10', H-11'), 1.73–1.63 (m, 2H, H-2''), 1.55 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-3''), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H, H-4'', H-5'').

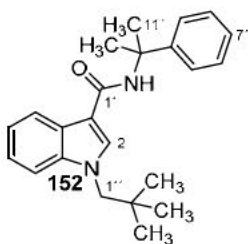
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 164.3$ (C-1'), 147.4 (C-3'), 136.6 (C-7a), 131.8 (C-2), 128.5 (C-6', C-8'), 126.6 (C-7'), 125.2 (C-3a), 124.9 (C-5', C-9'), 122.3 (C-6), 121.3 (C-5), 119.8 (C-4), 111.7 (C-3), 110.4 (C-7), 56.1 (C-2'), 45.0 (C-1''), 38.8 (C-2''), 29.7 (C-10', C-11'), 25.7 (C-3''), 22.4 (C-4'', C-5'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 1625, 1540, 1518, 1465, 1385, 1278, 1244, 1202, 747, 698.

MS (ESI): m/z (%) = 349.2 (100) $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): $m/z = 349.2269$ $[M+H]^+$; ber: $m/z = 349.2274$.

1-(2,2-Dimethylpropyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (152)



Zur Synthese der Titelverbindung **152** wurde analog zur allgemeinen Vorschrift A ausgehend von Carboxamid (**147**, 186 mg, 0.67 mmol, 1.0 Äq.), 1-Brom-2,2-dimethylpropan (0.1 mL, 0.80 mmol, 1.2 Äq.) und Natriumhydrid (35 mg, 0.88 mmol, 1.3 Äq.) verfahren. Aufgrund eines geringen

Umsatzes nach vier Tagen wurde die Temperatur sukzessiv bis auf 90 °C erhöht und die Reaktion nach weiteren drei Tagen gestoppt.

Ausbeute: 57.3 mg (16 mmol, 24%), farbloser Feststoff, R_f : 0.57 (c Hex/EtOAc 2:1), $C_{23}H_{28}N_2O$, (348.49), [348.2202].

Schmelzbereich: 191.2–193.4 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.91$ – 7.85 (m, 1H, H-4), 7.67 (s, 1H, H-2), 7.56–7.49 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.43–7.32 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.30–7.20 (m, 3H, H-5, H-6, H-7'), 6.29 (s, 1H, NH), 3.91 (s, 2H, H-1''), 1.88 (s, 6H, H-10', H-11'), 1.01 (s, 9H, H-3'', H-4'', H-5'').

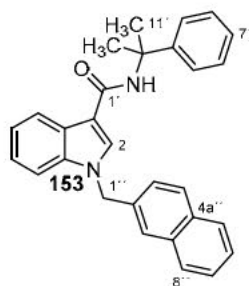
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 164.5$ (C-1'), 147.5 (C-4'), 138.0 (C-7a), 133.6 (C-2), 128.6 (C-6', C-8'), 126.7 (C-7'), 125.0 (C-5', C-9'), 124.8 (C-3a), 122.3 (C-6), 121.2 (C-5), 119.6 (C-4), 111.8 (C-3), 111.4 (C-7), 58.3 (C-1''), 56.2 (C-3'), 34.3 (C-2''), 29.8 (C-10'; C-11'), 28.2 (C-3'', C-4'', C-5'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 1626, 1540, 1518, 1462, 1276, 1241, 1169, 750, 738, 698.

MS (ESI): m/z (%) = 349.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): $m/z = 349.2264$ [M+H]⁺; ber: $m/z = 349.2274$.

1-(2-Methylnaphthalin)-*N*-(2-phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (**153**)



Zur Synthese der Titelverbindung **153** wurde analog zu der allgemeinen Methode A ausgehend von Carboxamid (**147**, 154 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äq.), 2-Chlormethylnaphthalin (120 mg, 0.68 mmol, 1.2 Äq.) und Natriumhydrid (29 mg, 0.73 mmol, 1.3 Äq.) innerhalb von 18 Stunden verfahren.

Ausbeute: 151.3 mg (0.36 mmol, 65%), farbloser Feststoff, R_f : 0.57 (c Hex/EtOAc 2:1), $C_{29}H_{26}N_2O$, (418.54), [418.2045].

Schmelzbereich: 218.6–220.8 °C.

1H -NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 8.41$ (s, 1H, H-2), 8.06 (m, 1H, H-4), 7.97 (s, 1H, NH), 7.92–7.82 (m, 4H, H-4'', H-6'', H-9'', H-11''), 7.58–7.53 (m, 1H, H-7), 7.53–7.47 (m, 2H, H-7'', H-8''),

7.44–7.37 (m, 3H, H-3'', H-5', H-9'), 7.30–7.25 (m, 2H, H-6', H-8'), 7.19–7.11 (m, 2H, H-6, H-7'), 7.08 (m, 1H, H-5), 5.64 (s, 2H, H-1''), 1.68 (s, 6H, CH₃, H-10', H-11').

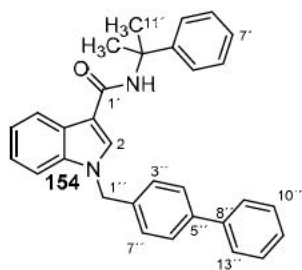
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 163.7 (C-1'), 148.7 (C-3'), 136.2 (C-7a), 135.2 (C-2''), 132.9 (C-8a''), 132.4 (C-4a''), 131.6 (C-2), 128.5 (C-4''), 127.9 (C-6'; C-8'), 127.8 (C-5''), 127.7 (C-8''), 127.0 (C-3a), 126.6 (C-6'' oder C-7''), 126.2 (C-6'' oder C-7''), 125.9 (C-9''), 125.6 (C-7'), 125.4 (C-3''), 124.8 (C-5'; C-9'), 122.1 (C-6), 121.5 (C-4), 120.7 (C-5), 110.9 (C-3), 110.6 (C-7), 55.0 (C-3'), 49.8 (C-1''), 30.0 (C-10', C-11').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 1053, 1026, 1008, 814, 761, 739, 698, 561, 543, 472.

MS (ESI): m/z (%) = 419.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): m/z = 441.1929 [M+Na]⁺; ber: m/z = 441.1937 [M+Na]⁺.

1-(4-Methylbiphenyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (154)



Zur Synthese der Titelverbindung **154** wurde analog zu der allgemeinen Methode A ausgehend von Carboxamid (**147**, 200 mg, 0.72 mmol, 1.0 Äq.), Brommethylbiphenyl (179 mg, 0.72 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumhydrid (39 mg, 0.98 mmol, 1.4 Äq.) innerhalb von einer Stunde verfahren.

Ausbeute: 319.4 mg (0.72 mmol, 100%), farbloser Feststoff, R_f : 0.64 (cHex/EtOAc 2:1), C₃₁H₂₈N₂O, (444.58), [444.2202].

Schmelzbereich: 191.6–192.4 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.02–7.95 (m, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-2), 7.60–7.52 (m, 6H, H-5', H-9', H-9'', H-4'', H-6'', H-13''), 7.49–7.42 (m, 2H, H-10'', H-12''), 7.42–7.34 (m, 3H, H-7, H-6', H-8'), 7.33–7.21 (m, 6H, H-5, H-6, H-7', H-3'', H-7'', H-11''), 6.32 (s, 1H, NH), 5.38 (s, 2H, H-1''), 1.90 (s, 6H, CH₃, H-10', H-11').

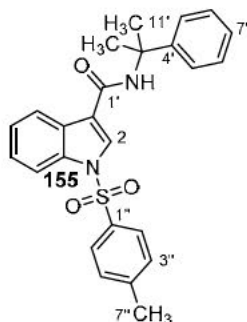
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 164.2 (C-1'), 147.3 (C-4'), 141.1 (C-5''), 140.4 (C-8''), 136.9 (C-7a), 135.1 (C-2''), 132.0 (C-2), 128.9 (C-10'', C-12''), 128.5 (C-6', C-8'), 127.7 (C-3'', C-7''), 127.5 (C-9'', C-11'', C-13''), 127.1 (C-4'', C-6''), 126.6 (C-7'), 125.5 (C-3a), 124.9 (C-5', C-9'), 122.7 (C-6), 121.6 (C-5), 120.0 (C-4), 112.4 (C-3), 110.8 (C-7), 56.1 (C-2'), 50.3 (C-1''), 29.7 (C-10', C-11').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 1627, 1539, 1519, 1492, 1463, 1386, 1277, 1253, 750, 698.

MS (ESI): m/z (%) = 445.2 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): m/z = 445.2280 [M+H]⁺; ber: m/z = 445.2274.

1-(*p*-Toluolsulfonyl)-*N*-(2-phenylpropan-2-yl)-1*H*-indol-3-carboxamid (155)



Zur Synthese der Titelverbindung **155** wurde analog zu der allgemeinen Methode A ausgehend von Carboxamid (**147**, 190 mg, 0.68 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (156 mg, 0.82 mmol, 1.2 Äq.) und Natriumhydrid (34 mg, 0.85 mmol, 1.3 Äq.) innerhalb von vier Stunden verfahren.

Ausbeute: 230.5 mg (0.53 mmol, 78%), farbloser Feststoff, R_f : 0.63 (^cHex/EtOAc 2:1), C₂₅H₂₄N₂O₃S, (432.54), [432.1508].

Schmelzbereich: 197.3–199.2 °C.

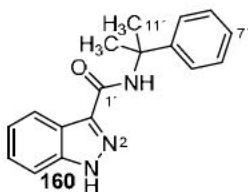
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 8.03–8.00 (m, 1H, H-2), 8.00–7.96 (m, 1H, H-4), 7.94 (t, J = 1.1 Hz, 1H, H-7), 7.82–7.75 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.52–7.44 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.40–7.30 (m, 3H, H-6, H-6', H-8'), 7.30–7.21 (m, 4H, H-5, H-7', H-4'', H-5''), 6.28 (s, 1H, NH), 2.35 (s, 3H, H-7''), 1.84 (s, 6H, H-10', H-11').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 162.6 (C-1'), 146.8 (C-4'), 145.8 (C-4''), 135.0 (C-7a), 134.8 (C-1''), 130.3 (C-3'', C-5''), 128.7 (C-6', C-8'), 128.0 (C-3a), 127.4 (C-2), 127.2 (C-2'', C-6''), 126.9 (C-7'), 125.5 (C-6), 124.9 (C-5', C-9'), 124.3 (C-5), 121.0 (C-4), 118.4 (C-3), 113.6 (C-7), 56.6 (C-3'), 29.5 (C-10', C-11'), 21.8 (C-7'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 1632, 1554, 1445, 1377, 1173, 1142, 1093, 661, 588, 571.

ESI-MS: m/z (%) = 433.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): m/z = 433.1593 [M+H]⁺; calculated; m/z = 433.1580.

***N*-(2-Phenylpropan-2-yl)-1*H*-indazol-3-carboxamid (**160**)**

Unter Argonatmosphäre wurde Indazol-3-carbonsäure (**159**, 100 mg, 0.62 mmol, 1.0 Äq.) in abs. DMF (7 mL) gelöst. HOAt (170 mg, 1.24 mmol, 2.0 Äq.) und EDC·HCl (238 mg, 1.43 mmol, 2.3 Äq.) wurden unter Rühren zugegeben. Zur entstandenen Suspension wurde zunächst langsam Cumylamin (**113**, 0.18 mL, 1.24 mmol, 2.0 Äq.) und dann DIPEA (0.54 mL, 3.10 mmol, 5.0 Äq.) zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach vollständigem Umsatz die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand **160** chromatographisch an Kieselgel (c Hex/EtOAc, gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 76.6 mg (0.27 mmol, 44%), farbloser Feststoff, R_f : 0.50 (c Hex/EtOAc 2:1), $C_{17}H_{17}N_3O$, [279.34], [279.1372].

Schmelzbereich: 239.4–241.4 °C.

1 H-NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 13.61 (s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, CONH), 8.05 (dt, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.62 (dt, J = 8.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-7), 7.47–7.42 (m, 2H, H-5', H-9'), 7.40 (ddd, J = 8.3 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.29 (dd, J = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 2H, H-6', H-8'), 7.22–7.16 (m, 2H, H-5, H-7'), 1.73 (s, 6H, H-10', H-11').

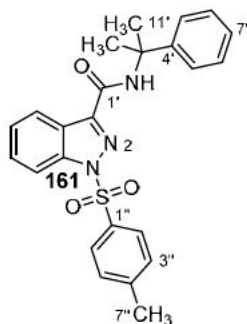
^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 161.5 (C-1'), 147.8 (C-4'), 141.2 (C-7a), 138.6 (C-3), 128.0 (C-C6', C-8'), 126.6 (C-6), 126.0 (C-7'), 124.8 (C-5', C-9'), 122.1 (C-5), 121.6 (C-4), 121.4 (C-3a), 110.8 (C-7), 55.1 (C-2'), 29.6 (C-10', C-11').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm^{-1}] = 1656, 1536, 1502, 1165, 775.4, 752, 695, 555, 543, 432.

MS (ESI): m/z (%) = 280.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): m/z = 280.1446 [M+H]⁺; ber: m/z = 280.1444.

Die analytischen Daten wurden im Rahmen dieses Projektes bereits veröffentlicht.^[3]

***N*-(2-Phenylpropan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indazol-3-carboxamid (**161**).**

N-(2-Phenylpropan-2-yl)-1*H*-indazol-3-carboxamid (**160**, 141.1 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre und Rühren in abs. DMF (10 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt und im Argongegenstrom langsam Natriumhydrid (24.0 mg, 0.61 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde bei 0 °C für eine Stunde gerührt und anschließend Tosylchlorid (97.2 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.) langsam zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt, die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch für 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gestoppt und das Reaktionsgemisch dreimal mit Dichlormethan (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand **161** wurde chromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, gradient: 0% auf 100% EtOAc, *Isolera Flash Purification System*) gereinigt.

Ausbeute: 189.0 mg (0.44 mmol, 86%), farbloses Öl, R_f : 0.23 (cHex/EtOAc 5:1), $C_{24}H_{23}N_3O_3S$, (433.53), [433.1460].

1H -NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = 8.31 (dt, J = 8.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 8.18 (dt, J = 8.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.93–7.83 (m, 2H, *o*-H, Tosyl), 7.60–7.51 (m, 1H, H-6), 7.49–7.21 (m, 10H, H-5, H-Ph, *m*-H, Tosyl), 2.39 (s, 3H, CH₃, Tosyl), 1.84 (s, 6H, H-10', H-11').

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm = 160.1 (C-1'), 146.4 (C-3'), 146.0 (C-5''), 144.9 (C-3), 141.6 (C-7a), 134.2 (C-2''), 130.0 (C-4'', C-6''), 129.6 (C-6), 128.5 (C-6', C-8'), 127.6 (C-3'', C-7''), 126.8 (C-7'), 125.2 (C-5), 124.7 (C-5', C-9'), 124.1 (C-3a), 123.7 (C-4), 112.9 (C-7), 56.2 (C-3'), 29.4 (C-10', C-11'), 21.7 (C-8'').

IR (ATR): $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3405, 3061, 2978, 1681, 1527, 1378, 1191, 1178, 1120, 569.

MS (ESI): m/z (%) = 434.1 (100) [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): m/z = 434.1536 [M+H]⁺; ber: m/z = 434.1533.

Die analytischen Daten wurden im Rahmen dieses Projektes bereits veröffentlicht.^[3]

6. Literaturverzeichnis

- [1] Creative Commons License BY 4.0, **2023**, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [2] J.-P. Dietz, T. Lucas, J. Groß, S. Seitel, J. Brauer, D. Ferenc, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1898–1910.
- [3] B. Pulver, T. Schönberger, D. Weigel, M. Köck, Y. Eschenlohr, T. Lucas, N. Podlesnik, T. Opatz, W. Dreiseitel, M. Pütz, J. Schäper, A. Jacobsen-Bauer, *et al.*, *Drug Test. Anal.* **2022**, *14*, 1387–1406.
- [4] S. J. Mear, T. Lucas, G. P. Ahlqvist, J. M. S. Robey, J.-P. Dietz, P. V. Khairnar, S. Maity, C. L. Williams, D. R. Snead, R. C. Nelson, T. Opatz, T. F. Jamison, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201311.
- [5] B. Pulver, J. Riedel, T. Schönberger, S. Halter, T. Lucas, T. Opatz, K. E. Grafinger, M. Scheu, A. Zschiesche, M. Pütz, K. Pützer, F. Westphal, *et al.*, *Drug Test. Anal.* **2023**, *15*, 408–425.
- [6] T. Lucas, J.-P. Dietz, F. S. P. Cardoso, D. R. Snead, R. C. Nelson, K. O. Donsbach, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 1641–1651.
- [7] N. Vasudevan, G. P. Ahlqvist, C. P. McGeough, D. J. Paymode, F. S. P. Cardoso, T. Lucas, J.-P. Dietz, T. Opatz, T. F. Jamison, F. B. Gupton, D. R. Snead, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13363–13364.
- [8] FDA, The Drug Development Process **2020**, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [9] V. Gaitonde, P. Karmakar, A. Trivedi, Drug Discovery and Development: *New Advances*, BoD – Books on Demand **2020**.
- [10] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, Wirkstoffdesign: *Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin **2002**.
- [11] Rao, V. Srinivasa, and K. Srinivas, *J. Bioinform. Seq. Anal.* **2011**, *2*, 89–94.
- [12] VC Guido, Rafael, Glaucius Oliva, and Adriano D Andricopulo, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, *14*, 830–839.
- [13] G. Hessler, K.-H. Baringhaus, *Molecules* **2018**, *23*.
- [14] Y.-S. Han, N. R. Penthala, M. Oliveira, T. Mesplède, H. Xu, Y. Quan, P. A. Crooks, M. A. Wainberg, *J. Med. Virol.* **2017**, *89*, 397–407.
- [15] J. Chen, X. Luo, H. Qiu, V. Mackey, L. Sun, X. Ouyang, *Am. J. Transl. Res.* **2018**, *10*, 4302–4312.
- [16] Medicines for All Institute **2023**, <https://medicines4all.vcu.edu/home/> (aufgerufen am: 15.08.23).
- [17] Virginia Commonwealth University, Medicines for All Institute **2023**, <https://www.vcu.edu/medicines4all/> (aufgerufen am: 15.08.23).
- [18] B. R. Bloom, P. M. Small, *N. Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 677–678.
- [19] GBD Tuberculosis Collaborators, C. J. L. Murray *et al.*, *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, 261–284.
- [20] G. M. Cook, M. Berney, S. Gebhard, M. Heinemann, R. A. Cox, O. Danilchanka, M. Niederweis, *Adv. Microb. Physiol.* **2009**, *55*, 9–318.
- [21] W. P. Gill, N. S. Harik, M. R. Whiddon, R. P. Liao, J. E. Mittler, D. R. Sherman, *Nat. Med.* **2009**, *15*, 211–214.
- [22] R. Antia, J. C. Koella, V. Perrot, *Proc. Biol. Sci.* **1996**, *263*, 257–263.
- [23] S. K. Jindal, Textbook Of Pulmonary And Critical Care Medicine Vols 2, Jaypee Brothers Pvt. Ltd, New Delhi **2011**.
- [24] S. I. Cadmus, H. K. Adesokan, A. O. Jenkins, D. van Soolingen, *Emerg. Infect. Dis.* **2009**, *15*, 2066–2067.

- [25] F. Olea-Popelka, A. Muwonge, A. Perera, A. S. Dean, E. Mumford, E. Erlacher-Vindel, S. Forcella, B. J. Silk, L. Ditiu, A. El Idrissi, M. Raviglione, O. Cosivi, *et al.*, *Lancet* **2017**, *17*, 21–25.
- [26] B. C. de Jong, M. Antonio, S. Gagneux, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2010**, *4*, e744.
- [27] F. Xavier Emmanuel, A.-L. Seagar, C. Doig, A. Rayner, P. Claxton, I. Laurenson, *Emerg. Infect. Dis.* **2007**, *13*, 1924–1927.
- [28] D. van Soolingen, A. G. van der Zanden, P. E. de Haas, G. T. Noordhoek, A. Kiers, N. A. Foudraine, F. Portaels, A. H. Kolk, K. Kremer, J. D. van Embden, *J. Clin. Microbiol.* **1998**, *36*, 1840–1845.
- [29] Scanning electron microscopic (SEM) of Mycobacterium tuberculosis bacteria. Content Providers: CDC/ Ray Butler, MS. Photo Credit: Janice Carr **2023**, <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=9997> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [30] A. Koul, E. Arnoult, N. Lounis, J. Guillemont, K. Andries, *Nature* **2011**, *469*, 483–490.
- [31] T. A. Yates, P. Y. Khan, G. M. Knight, J. G. Taylor, T. D. McHugh, M. Lipman, R. G. White, T. Cohen, F. G. Cobelens, R. Wood, D. A. J. Moore, I. Abubakar, *Lancet* **2016**, *16*, 227–238.
- [32] RKI, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/02_13.pdf.
- [33] A. E. Hirsh, A. G. Tsolaki, K. DeRiemer, M. W. Feldman, P. M. Small, *PNAS* **2004**, *101*, 4871–4876.
- [34] R. Loddenkemper, J. F. Murray, in *Essential Tuberculosis*, Springer, Cham **2021**, 3–9.
- [35] D. G. Russell, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, *2*, 569–577.
- [36] J. Kappelman, M. C. Alçiçek, N. Kazanci, M. Schultz, M. Ozkul, S. Sen, *Am. J. Phys. Anthropol.* **2008**, *135*, 110–116.
- [37] I. Hershkovitz, H. D. Donoghue, D. E. Minnikin, G. S. Besra, O. Y.-C. Lee, A. M. Gernaey, E. Galili, V. Eshed, C. L. Greenblatt, E. Lemma, G. K. Bar-Gal, M. Spigelman, *PloS one* **2008**, *3*, e3426.
- [38] G. J. Armelagos, J. George, and M. N. Cohen, *Paleopathology at the Origins of Agriculture*, Academic Press, Orlando, FL. **1984**.
- [39] Hippocrates, *On Epidemics*, Good Press **2021**.
- [40] A. R. Zink, C. Sola, U. Reischl, W. Grabner, N. Rastogi, H. Wolf, A. G. Nerlich, *J. Clin. Microbiol.* **2003**, *41*, 359–367.
- [41] Morse, Dan, Don R. Brothwell, and Peter J. Ucko., *Am. Rev. Respir. Dis.*, *90*, 524–541.
- [42] *Essential Tuberculosis*, Springer, Cham **2021**.
- [43] J. P. Cegielski, D. P. Chin, M. A. Espinal, T. R. Frieden, R. Rodriguez Cruz, E. A. Talbot, D. E. C. Weil, R. Zaleskis, M. C. Raviglione, *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2002**, *16*, 1–58.
- [44] J. H. Bates, W. W. Stead, *Med. Clin. N. Am.* **1993**, *77*, 1205–1217.
- [45] K. Zürcher, M. Zwahlen, M. Ballif, H. L. Rieder, M. Egger, L. Fenner, *PloS one* **2016**, *11*, e0162575.
- [46] C. Gradmann, *Microbes Infect.* **2006**, *8*, 294–301.
- [47] R. Koch, *Clin. Infect. Dis.* **1982**, *4*, 1270–1274.
- [48] Luca, Simona, and Traian Mihaescu., *History of BCG vaccine* **2013**.
- [49] Clemens von Pirquet, discoverer of the concept of allergy **1964**.
- [50] F. Mendel, *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose* **1909**, *13*, 139–144.
- [51] R. M. G. J. Houben, P. J. Dodd, *PLoS Med.* **2016**, *13*, e1002152.
- [52] *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO **2020**.
- [53] Saloni Dattani, Fiona Spooner, Hannah Ritchie, Max Roser, *Causes of Death* **2023**, <https://ourworldindata.org/causes-of-death> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [54] C. Dye, S. Scheele, P. Dolin, V. Pathania, M. C. Raviglione, *JAMA* **1999**, *282*, 677–686.

- [55] TB Alliance, Global Pandemic **2023**, <https://www.tballiance.org/why-new-tb-drugs/global-pandemic> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [56] S. H. Kaufmann, J. D. van Embden, *Trends Microbiol.* **1993**, *1*, 2–5.
- [57] M. A. Fischl, G. L. Daikos, R. B. Uttamchandani, R. B. Poblete, J. N. Moreno, R. R. Reyes, A. M. Boota, L. M. Thompson, T. J. Cleary, S. A. Oldham, *Ann. Intern. Med.* **1992**, *117*, 184–190.
- [58] DR-TB Drugs Under the Microscope **2013**, https://www.msface.org/sites/default/files/2019-10/issuebrief_utm_6th_ed_final_web.pdf (aufgerufen am: 10.10.13).
- [59] M. D. Iseman, *N. Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 784–791.
- [60] K. J. Seung, S. Keshavjee, M. L. Rich, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2015**, *5*, a017863.
- [61] M. Jassal, W. R. Bishai, *Lancet* **2009**, *9*, 19–30.
- [62] D. P. Spence, J. Hotchkiss, C. S. Williams, P. D. Davies, *BMJ (Clinical research ed.)* **1993**, *307*, 759–761.
- [63] S. R. Benatar, R. Upshur, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2010**, *14*, 1215–1221.
- [64] D. G. Storla, S. Yimer, G. A. Bjune, *BMC Public Health* **2008**, *8*, 15.
- [65] E. Jung, K. Gademann, *Chimia* **2023**, *77*, 230.
- [66] T. Gils, L. Lynen, B. C. de Jong, A. van Deun, T. Decroo, *Clin. Microbiol. Infect.* **2022**, *28*, 31–42.
- [67] S. J. Keam, *Drugs* **2019**, *79*, 1797–1803.
- [68] U. Deb, S. Biswas, *Indian J. Tuberc.* **2021**, *68*, 287–291.
- [69] C. K. Stover, P. Warrenner, D. R. VanDevanter, D. R. Sherman, T. M. Arain, M. H. Langhorne, S. W. Anderson, J. A. Towell, Y. Yuan, D. N. McMurray, B. N. Kreiswirth, C. E. Barry, *et al.*, *Nature* **2000**, *405*, 962–966.
- [70] S. Esposito, S. Bianchini, F. Blasi, *Expert Opin. Pharmacother.* **2015**, *16*, 2319–2330.
- [71] S. Wen, W. Jing, T. Zhang, Z. Zong, Y. Xue, Y. Shang, F. Wang, H. Huang, N. Chu, Y. Pang, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 1293–1296.
- [72] C. W. Ang, A. M. Jarrad, M. A. Cooper, M. A. T. Blaskovich, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7636–7657.
- [73] D. Leitsch, *Parasitology* **2019**, *146*, 1167–1178.
- [74] H. B. Fung, T.-L. Doan, *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 1859–1884.
- [75] P. R. Sawyer, R. N. Brogden, R. M. Pinder, T. M. Speight, G. S. Avery, *Drugs* **1976**, *11*, 423–440.
- [76] H. Erb, *Geburtshilfe Frauenheilkd* **1975**, *35*, 44–47.
- [77] R. Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, M. G. Alvarez, M. Petti, G. Bertocchi, A. Armenti, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2009**, *7*, 157–163.
- [78] Making available free paediatric medicine can accelerate elimination of congenital Chagas disease **2023**, <https://www.who.int/news/item/02-04-2020-making-available-free-paediatric-medicine-can-accelerate-elimination-of-congenital-chagas-disease> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [79] W. Baker, C. Shaopei, Eric L. Keeler, Nitroimidazole antibacterial compounds and methods of use thereof WO 001562A1, **1997**.
- [80] J.-W. C. Alffenaar, O. W. Akkerman, R. M. Anthony, S. Tiberi, S. Heysell, M. P. Grobusch, F. G. Cobelens, D. van Soolingen, *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* **2017**, *15*, 11–21.
- [81] I. Honeyborne, M. Lipman, A. Zumla, T. D. McHugh, *Int. J. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 23–28.
- [82] A. Mushtaq, *Lancet* **2019**, *7*, 1011.
- [83] M. Shirley, *Drugs Ther. Perspect.* **2020**, *36*, 273–279.
- [84] S. Yuan, B. Yu, H.-M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, 112667.
- [85] A. J. Lenaerts, V. Gruppo, K. S. Marietta, C. M. Johnson, D. K. Driscoll, N. M. Tompkins, J. D. Rose, R. C. Reynolds, I. M. Orme, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 2294–2301.

- [86] Q. Yang, M. Sheng, Y. Huang, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1586–1601.
- [87] S. Patterson, S. Wyllie, L. Stojanovski, M. R. Perry, F. R. C. Simeons, S. Norval, M. Osuna-Cabello, M. de Rycker, K. D. Read, A. H. Fairlamb, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 4699–4706.
- [88] G. Chen, M. Zhu, Y. Chen, X. Miao, M. Guo, N. Jiang, X. Zhai, *Chem. Pap.* **2020**, *74*, 3937–3945.
- [89] M. A. Marsini, P. J. Reider, E. J. Sorensen, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7479–7482.
- [90] A. Orita, K. Miwa, G. Uehara, J. Otera, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2136–2144.
- [91] D. A. Strassfeld, Z. K. Wickens, E. Picazo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9175–9180.
- [92] G. F. S. Fernandes, K. F. Manieri, A. F. Bonjorno, D. L. Campos, C. M. Ribeiro, F. M. Demarqui, D. A. G. Ruiz, N. M. Nascimento-Junior, W. A. Denny, A. M. Thompson, F. R. Pavan, J. L. Dos Santos, *ChemMedChem* **2023**, *18*, e202300015.
- [93] A. K. Kakkar, N. Dahiya, *Tuberculosis* **2014**, *94*, 357–362.
- [94] N. Ahmad, S. D. Ahuja, O. W. Akkerman, J.-W. C. Alffenaar, L. F. Anderson, P. Baghaei, D. Bang, P. M. Barry, M. L. Bastos, D. Behera, A. Benedetti, G. P. Bisson, *et al.*, *Lancet* **2018**, *392*, 821–834.
- [95] S. Deoghare, *Indian J. Pharmacol.* **2013**, *45*, 536–537.
- [96] M. B. Calvert, D. P. Furkert, C. B. Cooper, M. A. Brimble, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127172.
- [97] M. V. Worley, S. J. Estrada, *Pharmacotherapy* **2014**, *34*, 1187–1197.
- [98] M. Lakshmanan, A. S. Xavier, *J. Young Pharm.* **2013**, *5*, 112–115.
- [99] F. R. Porstmann, S. Horns, T. Bader, Process for preparing (alpha S, beta R)-6-bromo-alpha-[2-(dimethylamino) ethyl]-2-methoxy-alpha-1-naphthalenyl-beta-phenyl-3-quinolineethanol WO 125769A1, **2006**.
- [100] S. Sebastian, S. K. Singh, S. Polavarapu, U. Veera, Process for the preparation of bedaquiline fumarate WO 161743A1, **2020**.
- [101] F. Zhang, L. Pan, J. Zhu, X. Wang, L. Zhao, Z. Ren, Y. Song, Method for separating diastereoisomer a of bedaquiline WO 015793A1, **2017**.
- [102] Y. Saga, R. Motoki, S. Makino, Y. Shimizu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7905–7907.
- [103] S. Chandrasekhar, G. S. K. Babu, D. K. Mohapatra, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2057–2061.
- [104] F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Daugey, C. Axler-Blin, F. Vézinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science* **1983**, *220*, 868–871.
- [105] R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V. S. Kalyanaraman, D. Mann, G. D. Sidhu, R. E. Stahl, S. Zolla-Pazner, J. Leibowitch, M. Popovic, *Science* **1983**, *220*, 865–867.
- [106] Center for Disease Control (US), Centers for Disease Control, and Prevention (US) (Ed.), Morbidity and mortality weekly report, US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control **1981**.
- [107] M. Merson, S. Inrig, *The AIDS Pandemic*, Springer International Publishing, Cham **2018**.
- [108] HIV-Buch 2020/21 **2023**, <https://www.hivbuch.de/> (aufgerufen am: 27.09.23).
- [109] G. M. Shaw, E. Hunter, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, *2*.
- [110] Max Roser, Hannah Ritchie, HIV / AIDS **2018**, <https://ourworldindata.org/hiv-aids> (aufgerufen am: 26.09.23).
- [111] Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2023, www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.

- [112] Anthony D Harries, Rony Zachariah, Elizabeth L Corbett, Stephen D Lawn, Ezio T Santos-Filho, Rhehab Chimzizi, Mark Harrington, Dermot Maher, Brian G Williams, Kevin M De Cock, *Lancet* **2010**, 375, 1906–1919.
- [113] S. G. Deeks, J. Overbaugh, A. Phillips, S. Buchbinder, *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, 1, 15035.
- [114] GBD 2017 Causes of Death Collaborators, C. J. L. Murray *et al.*, *Lancet* **2018**, 392, 1736–1788.
- [115] F. Clavel, D. Guétard, F. Brun-Vézinet, S. Chamaret, M. A. Rey, M. O. Santos-Ferreira, A. G. Laurent, C. Dauguet, C. Katlama, C. Rouzioux, *Science* **1986**, 233, 343–346.
- [116] A. T. Haase, *Nature* **1986**, 322, 130–136.
- [117] P. M. Sharp, B. H. Hahn, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2011**, 1, a006841.
- [118] M. R. Ferguson, D. R. Rojo, J. J. von Lindern, W. A. O'Brien, *Clin. Lab. Med.* **2002**, 22, 611–635.
- [119] S. Huhmann, E. K. Nyakatura, A. Rohrhofer, B. Schmidt, J. Eichler, J. Moschner, C. Roth, B. Kokschi, Structure of native gp41 derived peptide fusion inhibitor **2021**, <https://www.rcsb.org/structure/6TVW> (aufgerufen am: 09.10.23).
- [120] M. Freissmuth, S. Offermanns, S. Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg **2016**.
- [121] Paul A Volberding, Steven G Deeks, *Lancet* **2010**, 376, 49–62.
- [122] Y.-T. Lai, T. Wang, S. O'Dell, M. K. Louder, A. Schön, C. S. F. Cheung, G.-Y. Chuang, A. Druz, B. Lin, K. McKee, D. Peng, Y. Yang, *et al.*, *Nat. Commun.* **2019**, 10, 47.
- [123] P. Biswas, G. Tambussi, A. Lazzarin, *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, 8, 923–933.
- [124] Z. Lv, Y. Chu, Y. Wang, *HIV/AIDS* **2015**, 7, 95–104.
- [125] A. K. Pau, J. M. George, *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2014**, 28, 371–402.
- [126] L. Kovač, Z. Časar, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2020**, 30, 195–208.
- [127] B. A. Johns, T. Kawasuji, J. G. Weatherhead, T. Taishi, D. P. Temelkoff, H. Yoshida, T. Akiyama, Y. Taoda, H. Murai, R. Kiyama, M. Fuji, N. Tanimoto, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5901–5916.
- [128] S. J. Smith, X. Z. Zhao, T. R. Burke, S. H. Hughes, *Retrovirology* **2018**, 15, 37.
- [129] D. L. Hughes, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 716–729.
- [130] FDA, FDA Approves First Extended-Release, Injectable Drug Regimen for Adults Living with HIV **2021**, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-extended-release-injectable-drug-regimen-adults-living-hiv> (aufgerufen am: 27.09.23).
- [131] Sinead Delany-Moretlwe, James P Hughes, Peter Bock, Samuel Gurrion Ouma, Portia Hunidzarira, Dishiki Kalonji, Noel Kayange, Joseph Makhema, Patricia Mandima, Carrie Mathew, Elizabeth Spooner, Juliet Mpendo, *et al.*, *Lancet* **2022**, 399, 1779–1789.
- [132] World Health Organization, *World Health Organization* **2022**, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054097>.
- [133] FDA, FDA Approves First Injectable Treatment for HIV Pre-Exposure Prevention **2021**, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention> (aufgerufen am: 27.09.23).
- [134] W. Spreen, S. L. Ford, S. Chen, D. Wilfret, D. Margolis, E. Gould, S. Piscitelli, *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2014**, 67, 481–486.
- [135] C. E. Turner, M. A. Elsohly, E. G. Boeren, *J. Nat. Prod.* **1980**, 43, 169–234.
- [136] H. Wang, S. N. Goodman, D. Mans, M. Kowalski, Process for preparing carbamoylpyridone derivatives and intermediates WO 119566A1, **2011**.
- [137] H. Wang, M. D. Kowalski, A. S. Lakdawala, F. G. Vogt, L. Wu, *Org. Lett.* **2015**, 17, 564–567.

- [138] J. Jee, N. Gade, T. Roper, Novel pyrrole and pyridone derivatives and uses thereof WO 081143A1, **2020**.
- [139] J. H. Beigel, K. M. Tomashek, L. E. Dodd, A. K. Mehta, B. S. Zingman, A. C. Kalil, E. Hohmann, H. Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R. W. Finberg, *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1813–1826.
- [140] C. Janion, B. W. Glickman, *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **1980**, *72*, 43–47.
- [141] M. K. Purohit, E. Poduch, L. W. Wei, I. E. Crandall, T. To, K. C. Kain, E. F. Pai, L. P. Kotra, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9988–9997.
- [142] G. R. Painter, R. A. Bowen, G. R. Bluemling, J. DeBergh, V. Edpuganti, P. R. Gruddanti, D. B. Guthrie, M. Hager, D. L. Kuiper, M. A. Lockwood, D. G. Mitchell, M. G. Natchus, *et al.*, *Antivir. Res.* **2019**, *171*, 104597.
- [143] N. Urakova, V. Kuznetsova, D. K. Crossman, A. Sokratian, D. B. Guthrie, A. A. Kolykhalov, M. A. Lockwood, M. G. Natchus, M. R. Crowley, G. R. Painter, E. I. Frolova, I. Frolov, *J. Virol.* **2018**, *92*.
- [144] M. Imran, M. Kumar Arora, S. M. B. Asdaq, S. A. Khan, S. I. Alaqel, M. K. Alshammari, M. M. Alshehri, A. S. Alshrari, A. Mateq Ali, A. M. Al-Shammeri, B. D. Alhazmi, A. A. Harshan, *et al.*, *Molecules* **2021**, *26*.
- [145] M. Toots, J.-J. Yoon, R. M. Cox, M. Hart, Z. M. Sticher, N. Makhsous, R. Plesker, A. H. Barrera, P. G. Reddy, D. G. Mitchell, R. C. Shean, G. R. Bluemling, *et al.*, *Sci. Transl. Med.* **2019**, *11*.
- [146] T. Hampton, *JAMA* **2020**, *323*, 17.
- [147] T. P. Sheahan, A. C. Sims, S. Zhou, R. L. Graham, A. J. Pruijssers, M. L. Agostini, S. R. Leist, A. Schäfer, K. H. Dinno, L. J. Stevens, J. D. Chappell, X. Lu, *et al.*, *Sci. Transl. Med.* **2020**, *12*.
- [148] Merck.com, Merck and Ridgeback Bio Collaborate to Advance Development of Novel Antiviral Candidate, EIDD-2801 - Merck.com **2023**, <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-bio-collaborate-to-advance-development-of-novel-antiviral-candidate-eidd-2801/> (aufgerufen am: 27.09.23).
- [149] G. R. Painter, D. B. Guthrie, G. R. Bluemling, M. G. Natchus, N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto WO 106050A1, **2016**.
- [150] FDA, Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Oral Antiviral for Treatment of COVID-19 in Certain Adults **2021**, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain> (aufgerufen am: 27.09.23).
- [151] A. W. Zuardi, *Rev. Bras. Psiquiatr.* **2006**, *28*, 153–157.
- [152] E. Small, *Bot. Rev.* **2015**, *81*, 189–294.
- [153] Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1646–1647.
- [154] R. Mechoulam, Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3273–3275.
- [155] O. Aizpurua-Olaizola, U. Soydaner, E. Öztürk, D. Schibano, Y. Simsir, P. Navarro, N. Etxebarria, A. Usobiaga, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 324–331.
- [156] A. Hazekamp, *Med. Cannabis Cannabinoids* **2018**, *1*, 65–72.
- [157] F. Grotenhermen, K. Müller-Vahl, *Dtsch. Arztebl. Int.* **2012**, *109*, 495–501.
- [158] L. Console-Bram, J. Marcu, M. E. Abood, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2012**, *38*, 4–15.
- [159] R. G. Pertwee, *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *153*, 199–215.
- [160] A. J. Brown, *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *152*, 567–575.

- [161] D. McHugh, S. S. J. Hu, N. Rimmerman, A. Juknat, Z. Vogel, J. M. Walker, H. B. Bradshaw, *BMC Neurosci.* **2010**, *11*, 44.
- [162] I. Svízenská, P. Dubový, A. Sulcová, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *90*, 501–511.
- [163] T. M. Fong, S. B. Heymsfield, *Int. J. Obes. (Lond.)* **2009**, *33*, 947–955.
- [164] F. A. Moreira, J. A. S. Crippa, *Rev. Bras. de Psiquiatr.* **2009**, *31*, 145–153.
- [165] CHMP, https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-acomplia-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
- [166] V. Auwärter, S. Kneisel, M. Hutter, A. Thierauf, *Rechtsmedizin* **2012**, *22*, 259–271.
- [167] S. Hudson, J. Ramsey, *Drug Test. Anal.* **2011**, *3*, 466–478.
- [168] R. Le Boisselier, J. Alexandre, V. Lelong-Boulouard, D. Debruyne, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2017**, *101*, 220–229.
- [169] I. P. Buchler, M. J. Hayes, S. G. Hedge, S. L. Hockermann, D. E. Jones, S. W. Kortum, J. G. Rixo, R. E. Tenbrink, K. K. Wu, Indazole derivatives WO 106982A1, **2009**.
- [170] L. Fattore, W. Fratta, *Front. Behav. Neurosci.* **2011**, *5*, 12511.
- [171] Neues-psychoaktive-Stoffe-Gesetz, <https://www.gesetze-im-internet.de/npsg/NpSG.pdf> (aufgerufen am: 28.09.23).
- [172] N. Uchiyama, Y. Shimokawa, R. Kikura-Hanajiri, Y. Demizu, Y. Goda, T. Hakamatsuka, *Forensic Toxicol.* **2015**, *33*, 244–259.
- [173] M. Longworth, S. D. Banister, R. Boyd, R. C. Kevin, M. Connor, I. S. McGregor, M. Kassiou, *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 2159–2167.
- [174] A. Miah, C. B. Reese, Q. Song, *Nucleosides and Nucleotides* **1997**, *16*, 53–65.
- [175] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3684–3686.
- [176] P. Beresford, M. C. Lambert, A. Ledwith, *J. Chem. Soc. C* **1970**, *18*, 2508–2510.
- [177] A. Tardy, J. Nicolas, D. Gimes, C. Lefay, Y. Guillaneuf, *Chemical reviews* **2017**, *117*, 1319–1406.
- [178] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., New psychoactive substances: global markets, global threats and the COVID 19 pandemic an update from the EU early warning system **2020**, https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/new-psychoactive-substances-global-markets-global-threats-and-covid-19-pandemic_en (aufgerufen am: 10.10.23).
- [179] S. T. Wroblewski, P. Chen, J. Hynes, S. Lin, D. J. Norris, C. R. Pandit, S. Spergel, H. Wu, J. S. Tokarski, X. Chen, K. M. Gillooly, P. A. Kiener, *et al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2110–2116.
- [180] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [181] Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA **2009**.
- [182] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model* **2007**, *13*, 1173–1213.
- [183] .H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [184] A. D. Becke, *Int. J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [185] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- [186] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta.* **1973**, *28*, 213–222.
- [187] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [188] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654–3665.
- [189] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.

- [190] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *Comput. Theor. Chem, Comput. Theor. Chem.* **1999**, *464*, 211-226.
- [191] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Wallingford, CT, *Gaussian 16, Rev. A.03* **2016**.
- [192] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann, -249., *Chirality* **2013**, *25*, 243-249.
- [193] E. Debie, E. De Gussem, R. K. Dukor, W. Herrebout, L. A. Nafie, P. Bultinck, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1542-1549.
- [194] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Pescitelli, Berlin, Germany **2017**.
- [195] P. Venkatanarayana, D. Kolli, N. V. Seelama, D. S. Ramakrishna, *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2023**, *42*, 427-435.
- [196] Q. H. Luu, J. D. Guerra, C. M. Castañeda, M. A. Martinez, J. Saunders, B. A. Garcia, B. V. Gonzales, A. R. Aidunuthula, S. Mito, *Tetrahedron letters* **2016**, *57*, 2253-2256.
- [197] D. J. Chadwick, I. A. Cliffe, I. O. Sutherland, R. F. Newton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**.
- [198] B. A. Johns, J. G. Weatherhead, T. Hakogi, Y. Aoyama, ((3S,11aR)-6-[(phenylmethyl)oxy]-3-methyl-2,3,11,11a-tetrahydrooxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-5,7-dione of the formula P-9 and/or (3S,11aR)-6-[(phenylmethyl)oxy]-8-bromo-3-methyl-2,3,11,11a-tetrahydrooxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-5,7-dione of the formula P-10 US9133216B2, **2015**.
- [199] I. Blasco, H. Pérez, A. Guijarro, *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 388-395.
- [200] A. Maercker, W. Theysohn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *759*, 132-157.
- [201] Henry Gilman, W. E. Catlin., *Org. Synth.* **1926**, *6*, 22.
- [202] E. Farney, R. K. Shiroodi, Q. Zhang, M. O'Connor, Protein tyrosine phosphatase inhibitors and methods of use thereof WO 246513A1, **2019**.
- [203] V. S. Wills, J. I. Metzger, C. Allen, M. L. Varney, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2437-2444.
- [204] N. L. Pohl, M. Hans, H. Y. Lee, Y. S. Kim, D. E. Cane, C. Khosla, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5822-5823.
- [205] N. Kretschmer, A. Hufner, C. Durchschein, K. Popodi, B. Rinner, B. Lohberger, R. Bauer, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*.
- [206] R. D. Westland, J. L. Holmes, M. L. Mouk, D. D. Marsh, R. A. Cooley, J. R. Dice, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1190-1201.
- [207] A. Shafiee, M. Vossoghi, F. Savabi, R. Vlahov, V. Tarpanov, M. Boshkova-Ljapova, B. Milenkov, V. Stoilova, J. Vlahov, G. Snatzke, *Steroids* **1983**, *41*, 291-307.
- [208] R. Baker, C. O. Kneen, J. Saunders, C. Swain, Spirocyclic compounds incorporating five-membered rings with two heteroatoms for treating psychotic disorders, etc US 4940703A, **1990**.

- [209] A. Cannaert, E. Sparkes, E. Pike, J. L. Luo, A. Fang, R. C. Kevin, R. Ellison, R. Gerona, S. D. Banister, C. P. Stove, *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 4434–4446.
- [210] L. K. Janssens, A. Ametovski, E. Sparkes, R. Boyd, F. Lai, C. J. Maloney, D. Rhook, R. R. Gerona, M. Connolly, H. Liu, D. E. Hibbs, E. A. Cairns, *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 35–52.
- [211] J. A. Berson, J. S. Walia, A. Remanick, S. Suzuki, P. Reynolds-Warnhoff, D. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3986–3997.
- [212] B.-T. Xin, G. de Bruin, E. M. Huber, A. Besse, B. I. Florea, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, A. F. Kisselev, M. van der Stelt, C. Driessen, M. Groll, H. S. Overkleeft, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7177–7187.
- [213] W. Wang, W. Xiong, J. Wang, Q.-A. Wang, W. Yang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4398–4407.
- [214] L. M. Großmann, V. Beier, L. Duttenhofer, L. Lennartz, T. Opatz, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201768.

7. Anhang

7.1 Zusatzmaterial der Publikation zu Pretomanid (Kapitel 3.1)

Supporting Information

For

Short and Efficient Synthesis of the Anti-Tuberculosis Agent Pretomanid from (*R*)-Glycidol

Tobias Lucas,^{[a]†} Jule-Philipp Dietz,^{[a]†} Flavio S. P. Cardoso,^[b] David R. Snead,^[b] Ryan C. Nelson,^[b] Kai O. Donsbach,^[b] B. Frank Gupton,^[b] Till Opatz^[a]*

† These authors contributed equally to this work.

[a] Department of Chemistry, Johannes Gutenberg-University, Duesbergweg 10–14, 55128
Mainz, Germany

[b] Department of Chemical and Life Sciences Engineering, Virginia Commonwealth University,
Richmond, Virginia 23284, United States

TBS-Route:

**(*S*)-2-Nitro-6-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-6,7-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine
(pretomanid) (1)**

(*S*)-2-Bromo-1-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)propyl)-4-nitro-1*H*-imidazole (**9**, 90%, 2.4 g) was dissolved in dry THF (40 mL) under nitrogen atmosphere and cooled in a NaCl-ice bath. Tetrabutylammonium fluoride solution (15.6 mL, 1M in THF) was added dropwise to the stirred solution and the mixture was further stirred for 30 min at -10 °C until LC-MS showed complete cleavage of the protecting group. The temperature was raised to 66 °C and the mixture was stirred for 36 h. After full conversion, the mixture was cooled to rt, quenched with water. The resulting brown precipitate was washed with water, dried in vacuo and recrystallized from MTBE/heptane. The crude product was purified by column chromatography (°Hex/EtOAc 1:8) and obtained as slightly yellow solid (541 mg, 1.52 mmol, 31% related to 4.95 mmol imidazole **7**) in 99.1% purity (HPLC, 315 nm).

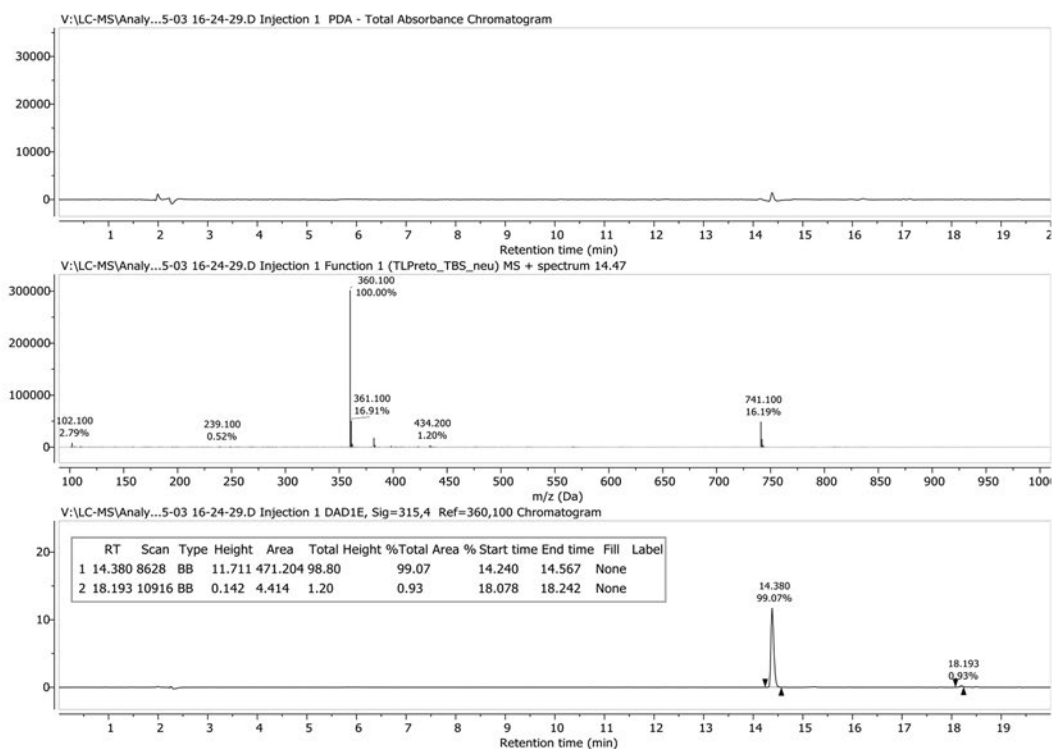
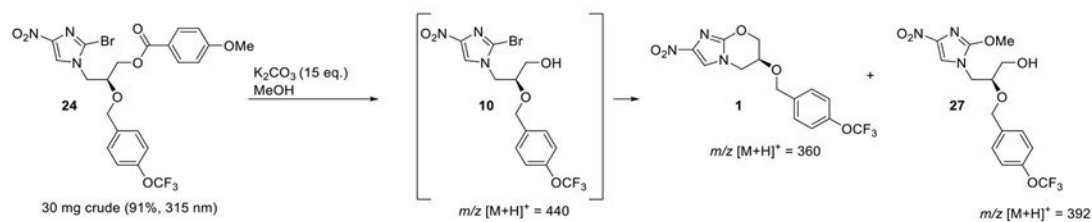


Figure S1. HPLC chromatogram (column: ACE C18 PFP, gradient MeCN:H₂O (+ 0.1% formic acid): 5:95 (2.5 min), 5:95 to 95:5 (15 min), 95:5 (2.5 min), $\lambda = 315$ nm) of pretomanid **1** prepared through the TBS-route.

PMBz-Route:

(S)-2-Nitro-6-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (pretomanid) (1)

Screening one pot deprotection and cyclization towards pretomanid:

Table S1. Temperature screening for the saponification and cyclization of **24** yielding pretomanid.

#	$T [^\circ C]$	$t [h]$	area% (315 nm)				
			27	10	1	24	BPs
1	r.t.	24	57	-	43	-	
2	2-6	3	44	2	54	-	
3^a	-10	1	-	88	traces	12	
	-10	2	-	86	14	-	
	-10	3	-	85	15	-	
	-10	24	56	4	32	12	
4^a	-10	2					
	-5	22	11	12	65	-	13
	-10	2					
5^a	0	4	2	36	55	-	8
	0	24	7	2	82	-	9
	0	48	17		71	-	11
	r.t.	72	72	-	20	-	8

^a cooled with a cryostat, BPs = byproducts

Crude **24** (82% (315 nm), 2.57 g) was dissolved in dry methanol (20 mL) under nitrogen atmosphere and cooled to $-10^\circ C$ using a cryostat. K_2CO_3 (7.60 g, 55.0 mmol, 15 eq.) was added in one portion and the suspension stirred for two hours at $-10^\circ C$. Then, the cryostat temperature was changed to $0^\circ C$ and the suspension stirred for 22 h (LC-MS showed complete conversion).

The reaction was quenched by the addition of water (40 mL) and stirred for 23 h at room temperature. The precipitated orange-brown solid was vacuum-filtered and carefully washed with water (4 x 5 mL). The solid was dried on the air overnight, then in a desiccator overnight. After drying, the solid was suspended in MTBE (7 mL), heated to reflux and cooled to room temperature. The colorless solid was filtered, washed with MTBE (3 x 1 mL) and dried in vacuo at 40 °C (0.72 g, 2.00 mmol, 40% (related to 4.95 mmol imidazole 7)) in 99.7% purity (HPLC, 315 nm).

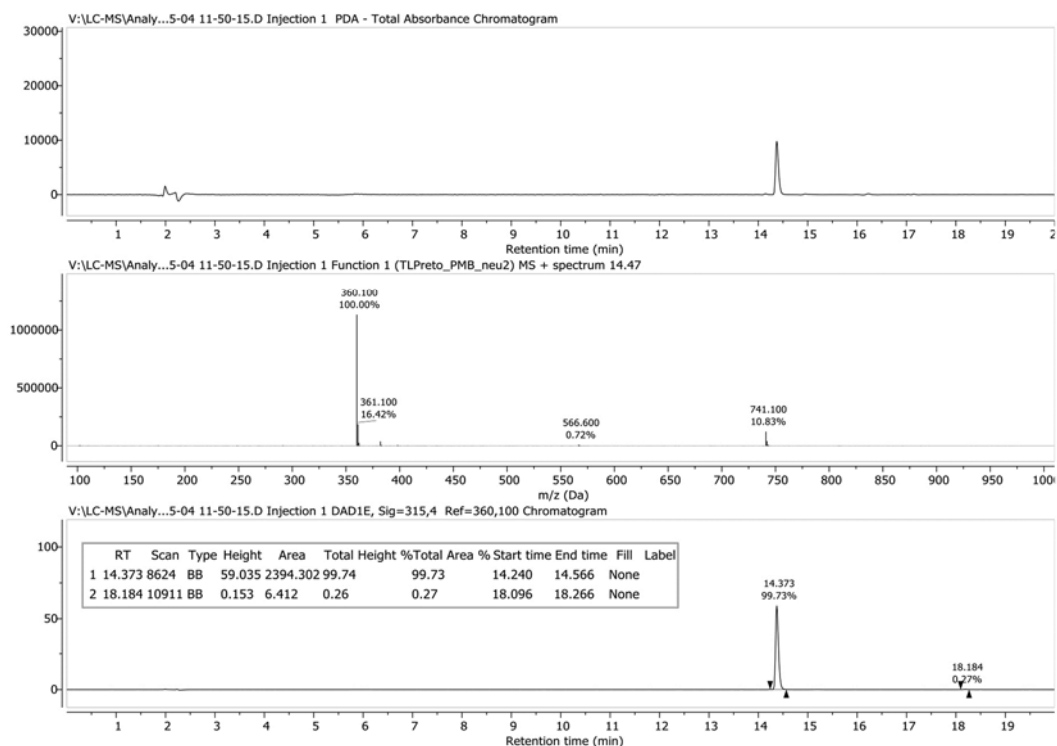
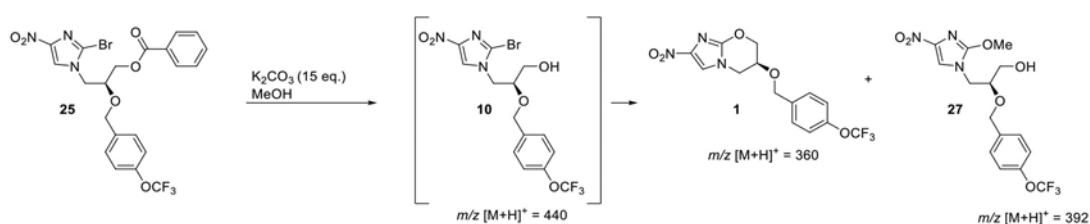


Figure S2. HPLC chromatogram (column: ACE C18 PFP, gradient MeCN:H₂O (+ 0.1% formic acid): 5:95 (2.5 min), 5:95 to 95:5 (15 min), 95:5 (2.5 min), $\lambda = 315$ nm) of pretomanid **1** prepared through the PMB-route.

Bz-Route:**Figure S3:** Saponification and cyclization of **25**.**(S)-2-Nitro-6-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (pretomanid) (1)**

Crude **25** (84% (315 nm), 1.91 g) was dissolved in dry methanol (20 mL) under nitrogen atmosphere and cooled to $-15\text{ }^\circ\text{C}$ using a cryostat. K_2CO_3 (6.11 g, 44.2 mmol, 15 eq.) was added in one portion and the suspension stirred for 15 min at this temperature. Then, cooling was removed and the suspension stirred for 90 min to room temperature. (LC-MS showed complete conversion of starting material). The reaction mixture was quenched by the addition of water (40 mL) and stirred for 17 h at room temperature. The precipitated oily orange-brown solid was vacuum-filtered and carefully washed with water (4 x 5 mL). The solid was air-dried overnight, then in a desiccator overnight. After drying, the solid was suspended in MTBE (7 mL), heated to reflux for 2 min and cooled to r.t. The colorless solid was filtered, washed with MBE (3 x 1 mL) and dried in vacuo at $40\text{ }^\circ\text{C}$ (0.78 g, 1.34 mmol, 34% (related to 4.95 mmol **7**)) in 99.4% purity (HPLC, 315 nm).

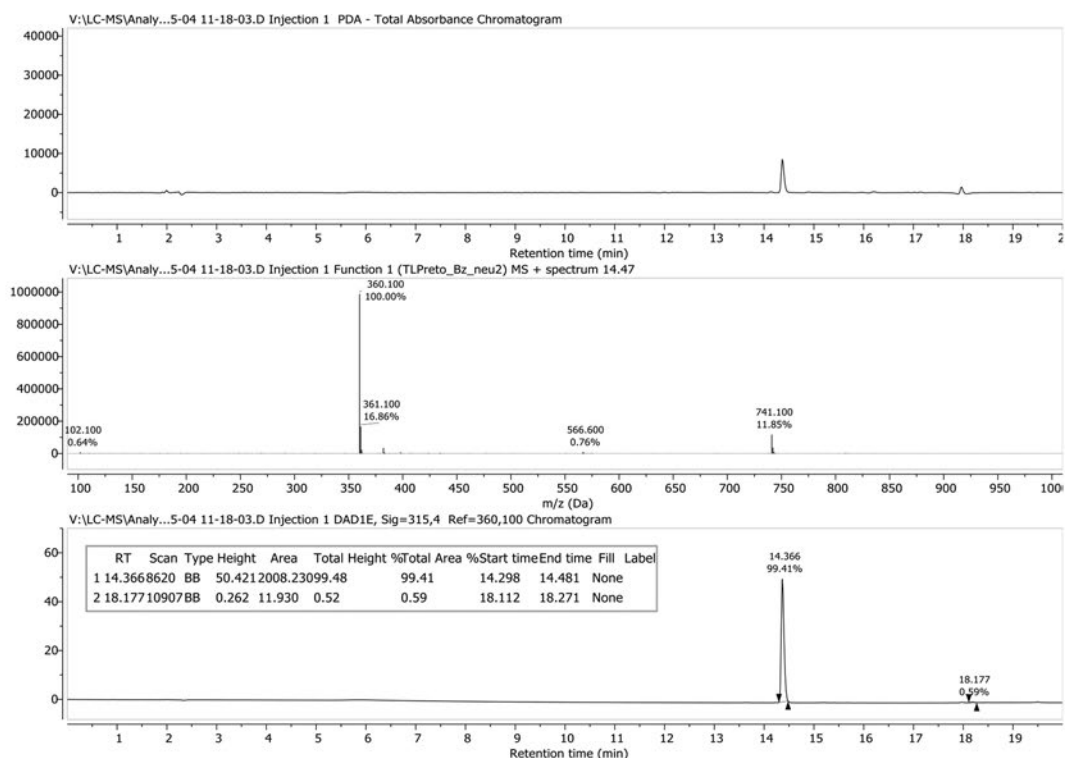


Figure S4. HPLC chromatogram (column: ACE C18 PFP, gradient MeCN:H₂O (+ 0.1% formic acid): 5:95 (2.5 min), 5:95 to 95:5 (15 min), 95:5 (2.5 min), $\lambda = 315$ nm) of pretomanid **1** prepared through the Bz-route.

Trityl-Route:

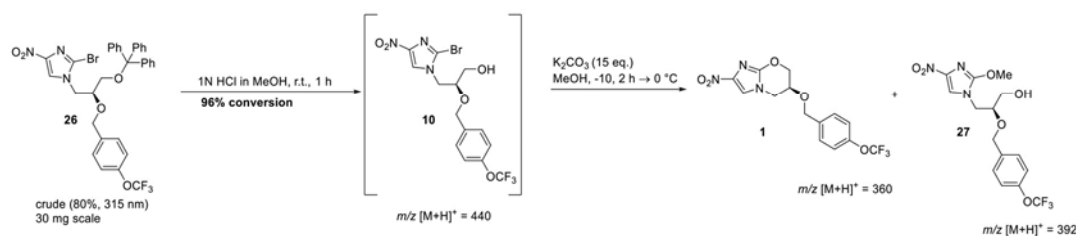
(S)-2-Nitro-6-((4-(trifluoromethoxy)benzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (pretomanid) (**1**)

Previous investigation:

In contrast to the previously described ester protecting groups, the trityl group has to be removed under acidic conditions. Thus, to a solution of crude **26** in MeOH, methanolic HCl (3N) was added at r.t.. After one hour, 96% conversion to the free alcohol **10** could be detected by LC-MS. Using

the standard conditions for the cyclisation (adding K_2CO_3) also led to the same byproduct formation as in the other routes. Using a temperature gradient as developed for the PMBz route led to more promising results (Table 2). It was conspicuous that the reaction rate was slower than the one using PMBz. After 67 h at 0 °C, 63% pretomanid (**1**) could be detected along with 4% of remaining alcohol **10** and 6% of undesired compound **27**. Further stirring for 24 h led to complete conversion of **10** but also to more pronounced byproduct formation and an overall diminished conversion to pretomanid (**1**) (57%).

Table S2. Synthesis of pretomanid through trityl-precursor **26** using HCl first, then K_2CO_3 in MeOH.



#	T [°C]	t [h]	area% (315 nm)				BPs
			27	10	1	26	
1	-10	2					
	0	20	4	23	44	-	29
	0	43	3	8	58	-	30
	0	67	6	4	63	-	27
	0	91	9	-	57	-	33

BPs = byproducts

In the following, the experiment was performed on gram scale:

Crude **26** (3.53 g) was dissolved in dry MeOH under nitrogen atmosphere. 3N HCl in MeOH (1.3 mL) was added and the mixture stirred at room temperature for 3 h (99% conversion to **10** detected by LC-MS). The solution was cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ using a cryostat before K_2CO_3 (7.83 g) was added in a single portion. The mixture was stirred for one hour at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, then, the cryostat temperature was changed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 38 h (complete conversion of **10** detected by LC-MS), H_2O (70 mL) was added and the mixture stirred at room temperature overnight. The precipitate was suction filtered and washed with five portions of water (5 mL each). After drying on the air overnight, the beige precipitate was dried in a desiccator for three days. The precipitate was suspended in MTBE (10 mL), heated to reflux for two minutes and stirred to room temperature. After filtration and washing with MTBE, the solid was air-dried first, followed by drying in vacuo at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pretomanid **1** (0.63 g, 1.8 mmol, 36% (related to 4.95 mmol **7**)) was obtained as a colorless solid in 99.9% purity (HPLC, 315 nm).

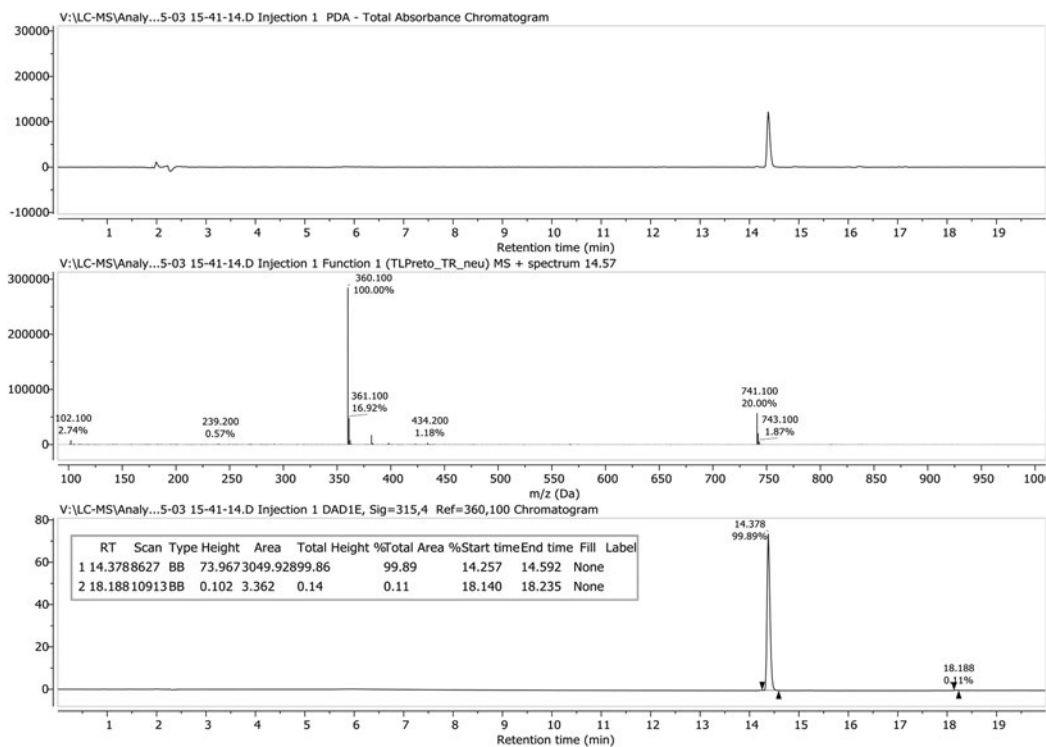
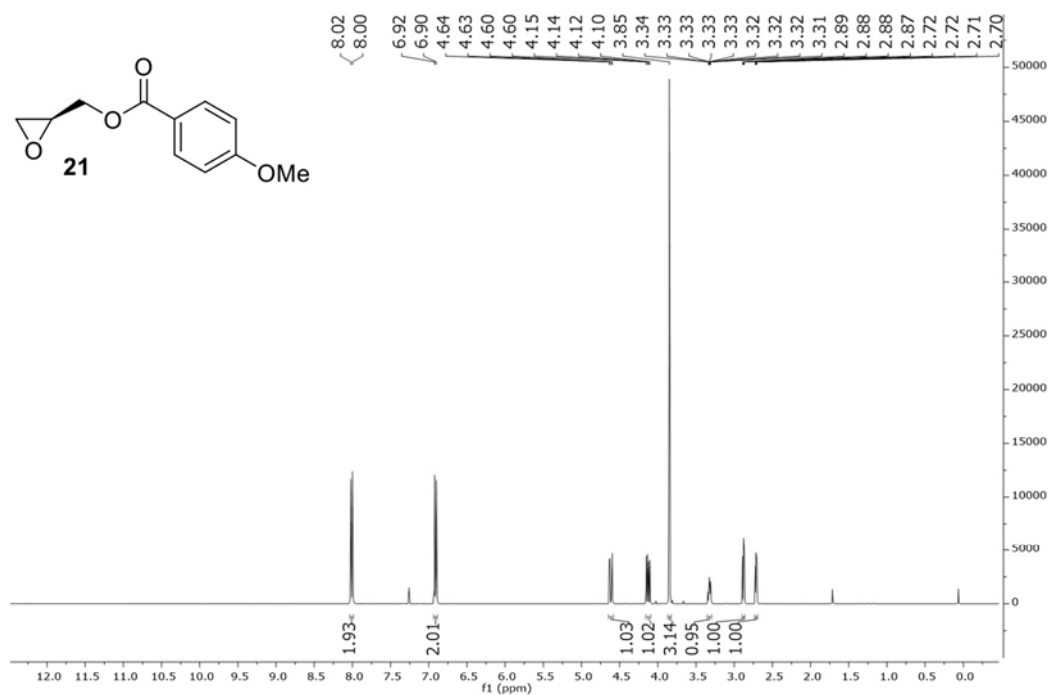
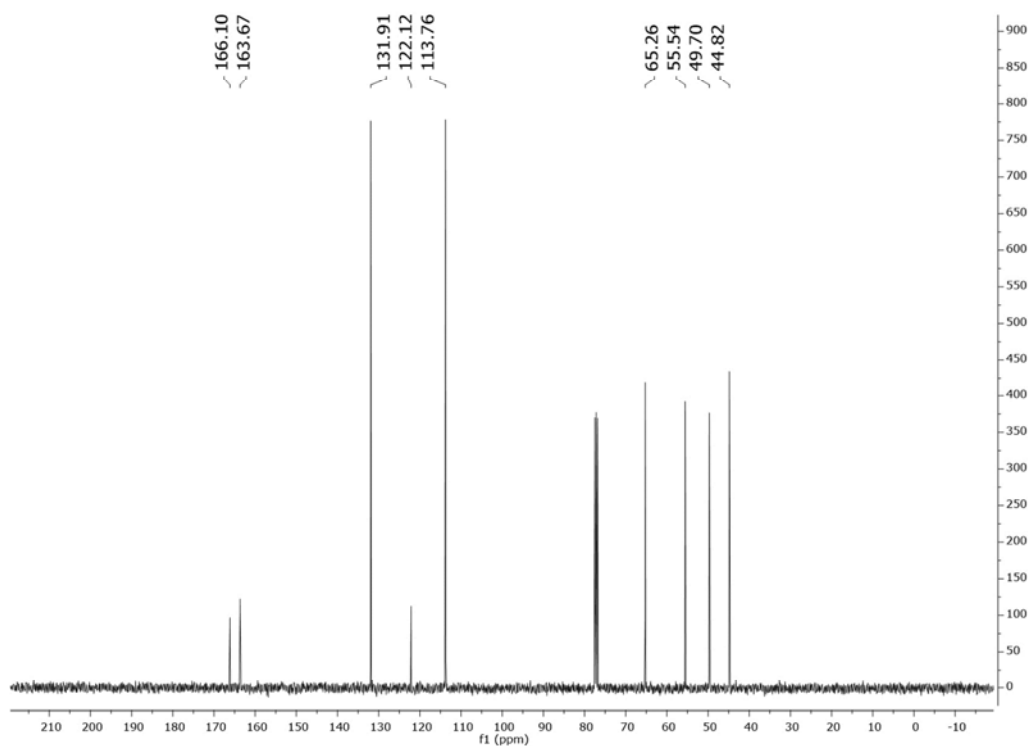


Figure S5. HPLC chromatogram (column: ACE C18 PFP, gradient MeCN:H₂O (+ 0.1% formic acid): 5:95 (2.5 min), 5:95 to 95:5 (15 min), 95:5 (2.5 min), $\lambda = 315$ nm) of pretomanid **1** prepared through the Trityl-route.

Spectra:



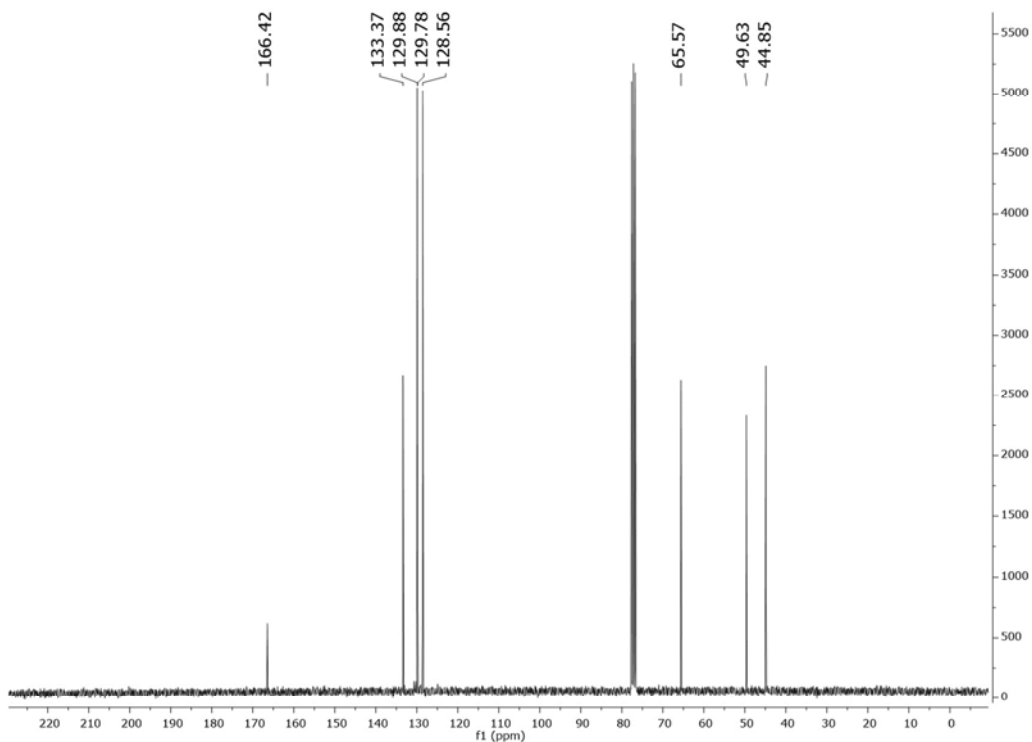
$^1\text{H-NMR}$ -Spectrum (300 MHz, CDCl_3) of (*S*)-oxirane-2-ylmethyl 4-methoxybenzoate (**16**).



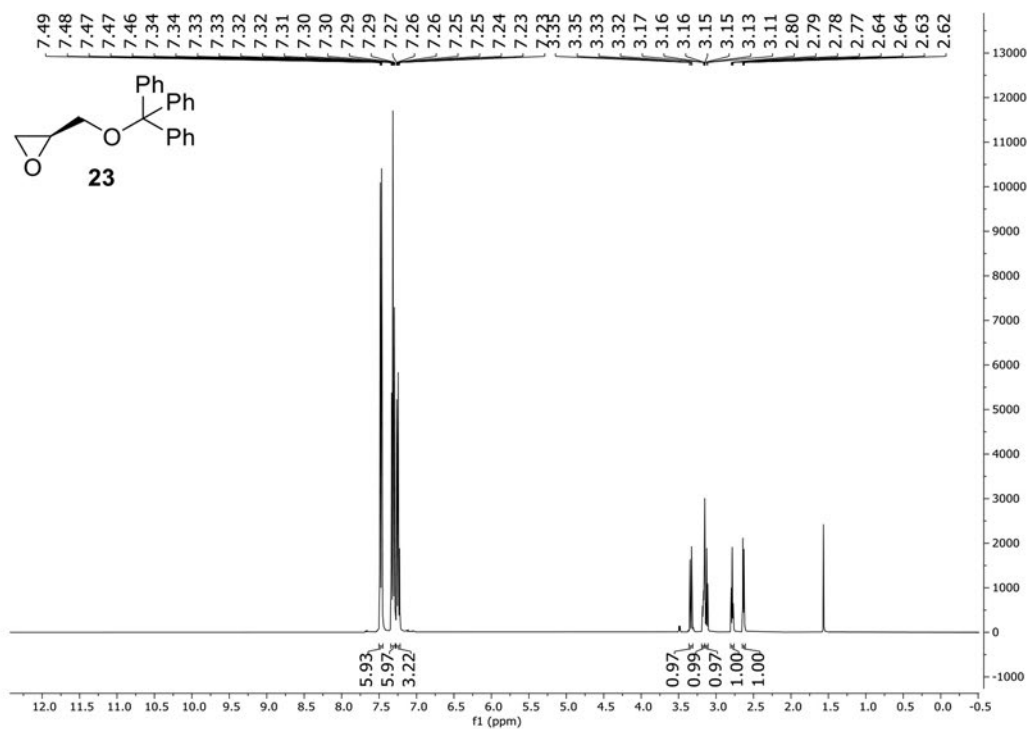
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spectrum (75 MHz, CDCl_3) of (*S*)-oxirane-2-ylmethyl 4-methoxybenzoate (**16**).



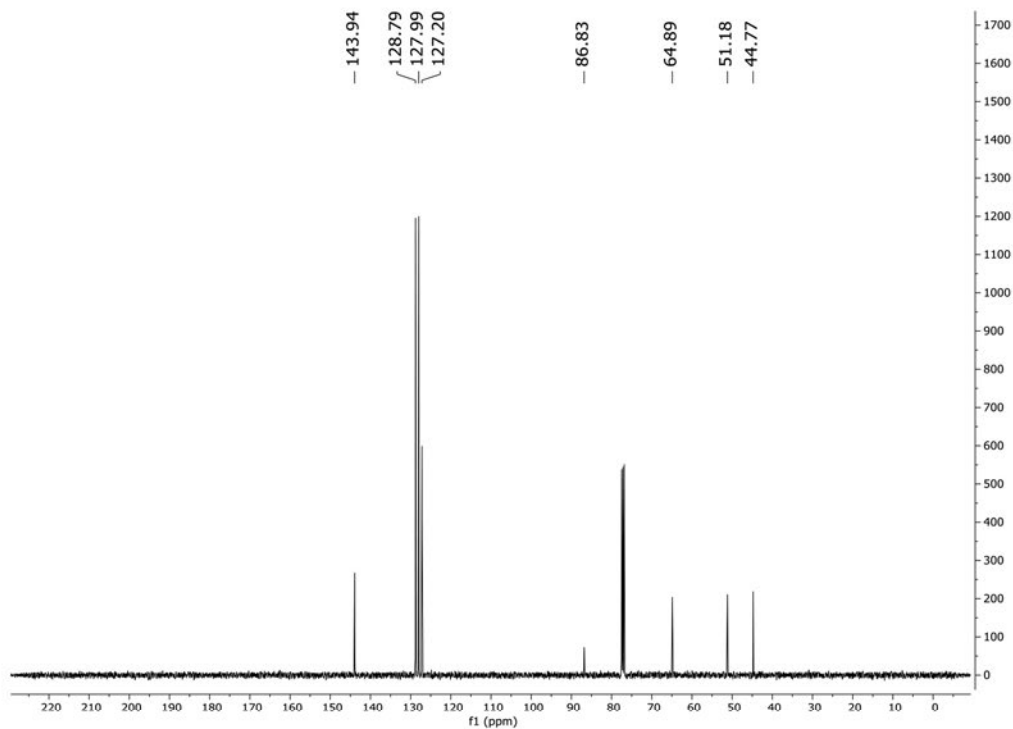
¹H-NMR-Spectrum (300 MHz, CDCl₃) of (S)-oxirane-2-ylmethyl benzoate (17).



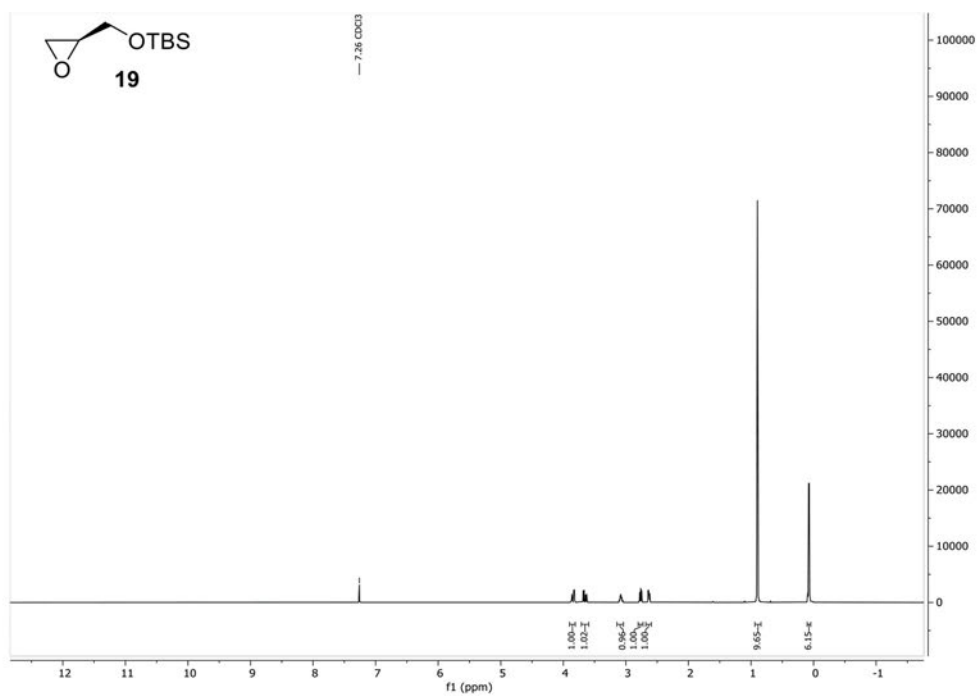
¹³C-NMR-Spectrum (75 MHz, CDCl₃) of (S)-oxirane-2-ylmethyl benzoate (17).



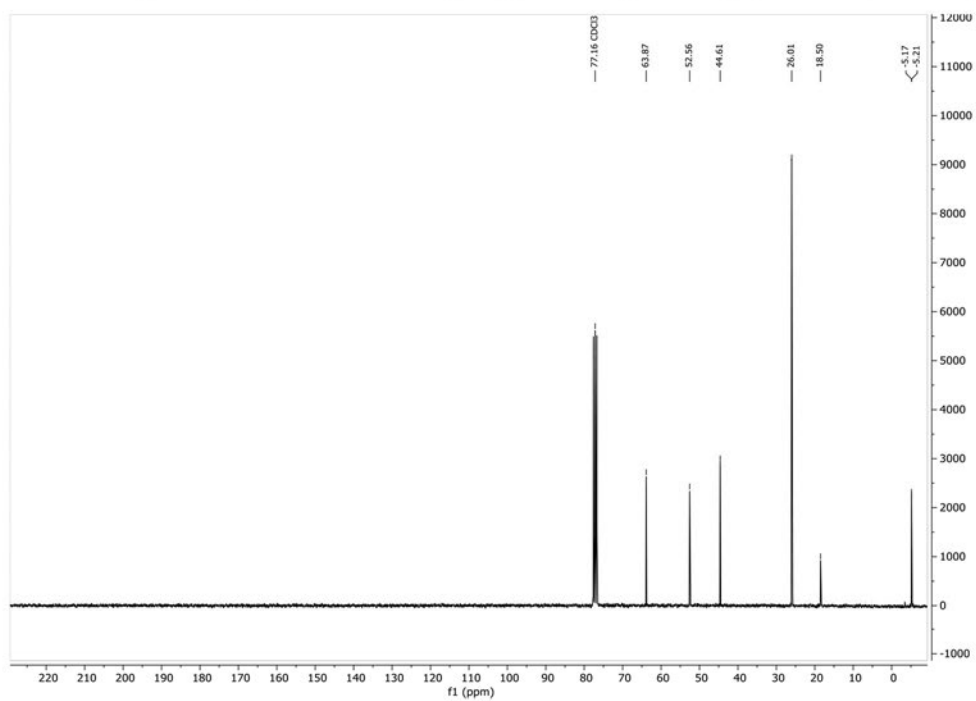
¹H-NMR-Spectrum (300 MHz, CDCl₃) of (*S*)-2-((trityloxy)methyl)oxirane (**18**).



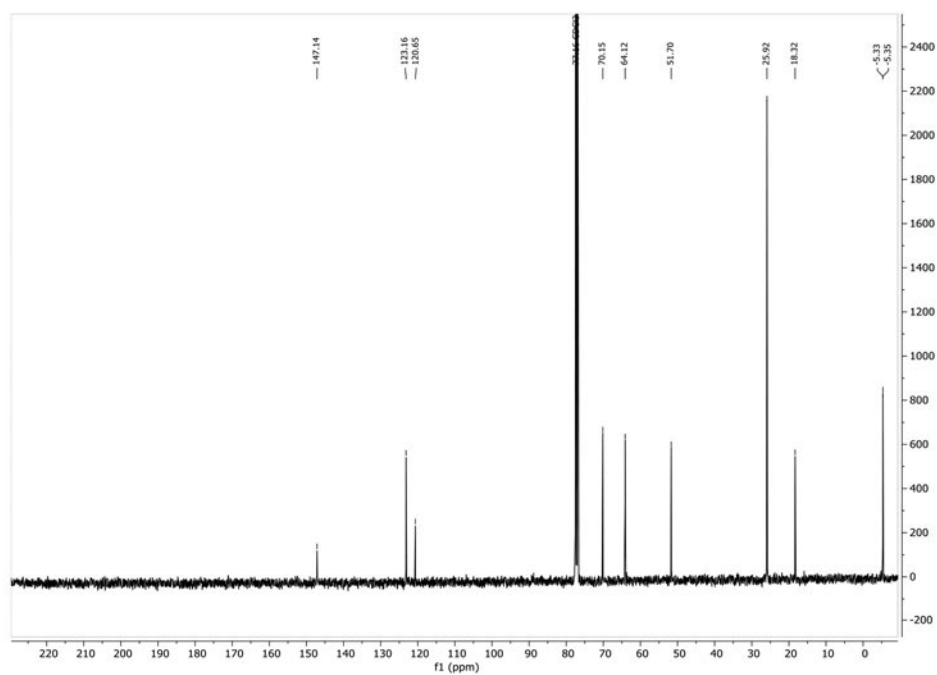
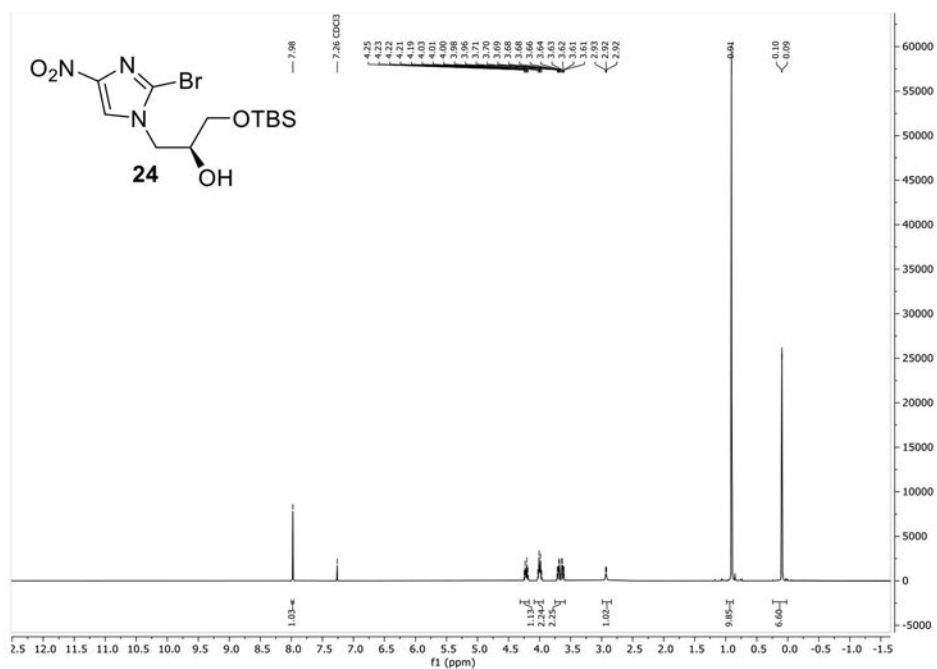
¹³C-NMR-Spectrum (75 MHz, CDCl₃) of (*S*)-2-((trityloxy)methyl)oxirane (**18**).

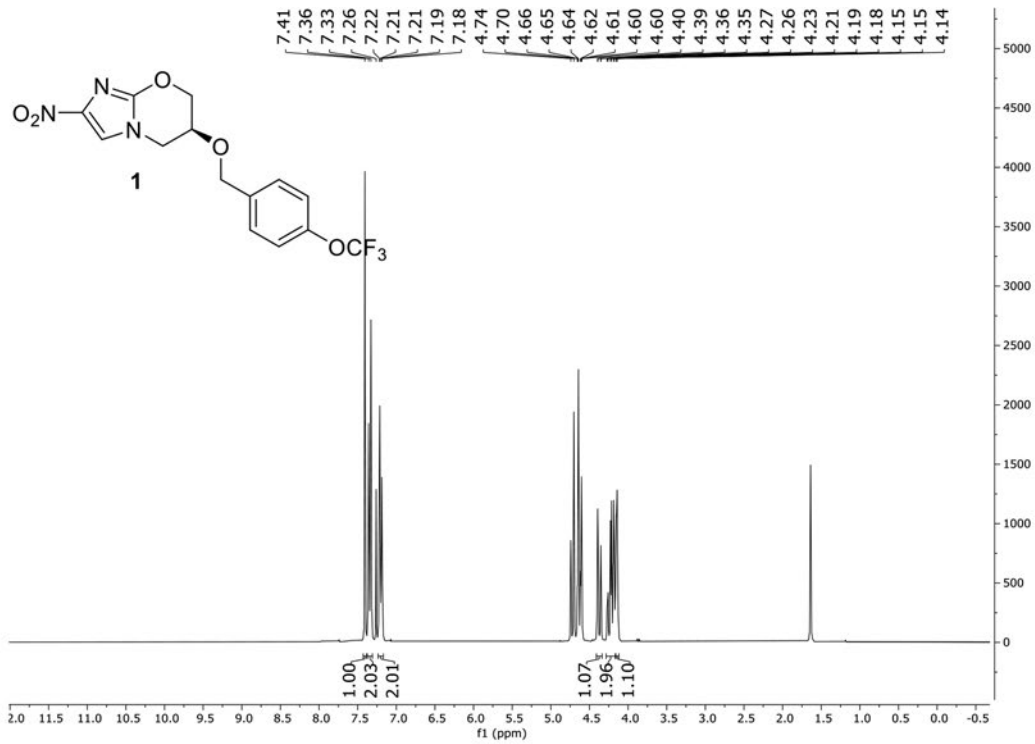


$^1\text{H-NMR}$ -Spectrum (300 MHz, CDCl_3) of *(S)*-tert-butyl dimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane (**19**).

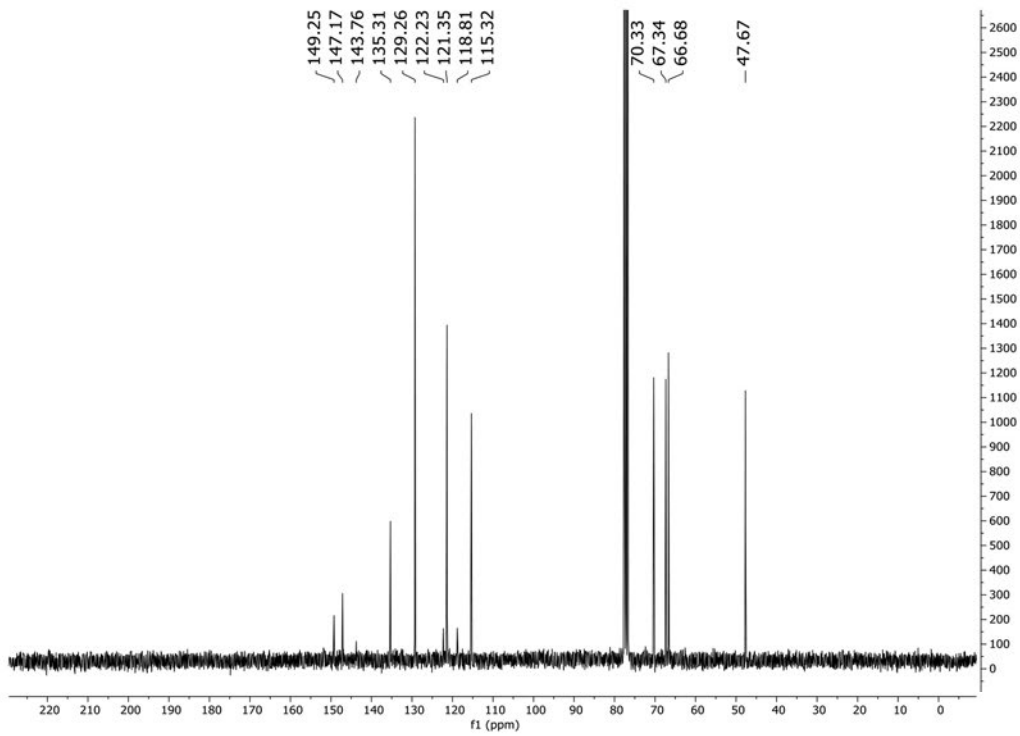


$^{13}\text{C-NMR}$ -Spectrum (75 MHz, CDCl_3) of *(S)*-tert-butyl dimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane (**19**).

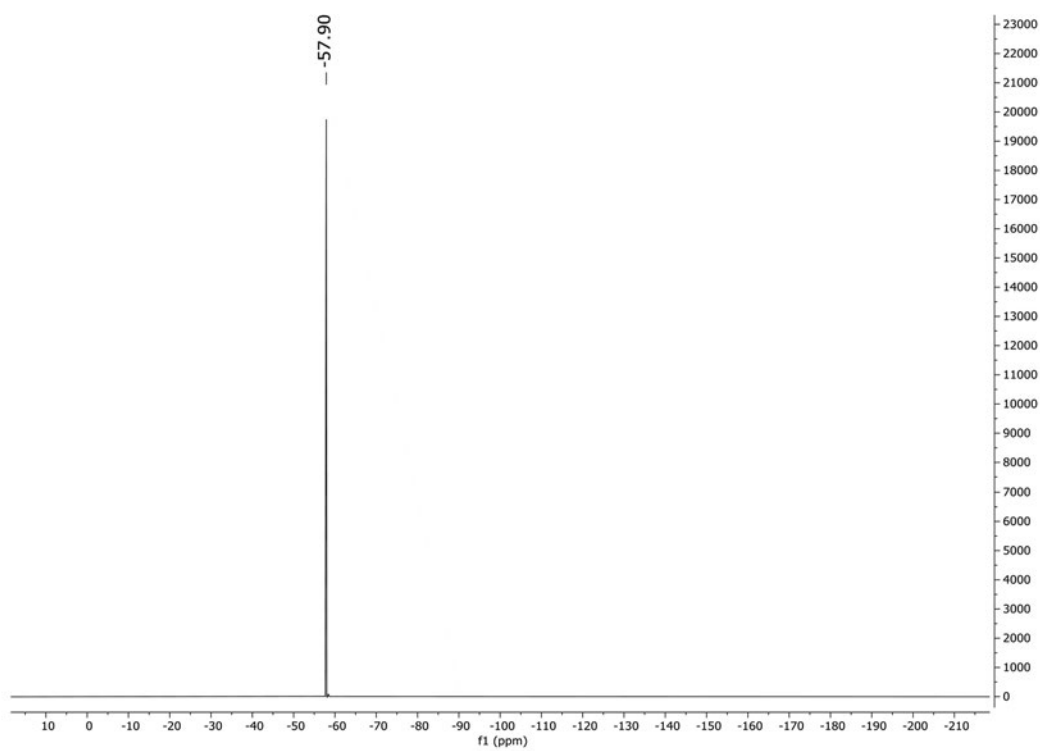




¹H-NMR-Spectrum (300 MHz, CDCl₃) of pretomanid 1.



¹³C-NMR-Spectrum (75 MHz, CDCl₃) of pretomanid 1.



^{19}F -NMR-Spectrum (376 MHz, CDCl_3) of pretomanid **1**.

7.2 Zusatzmaterial der Publikation zu Bedaquilin (Kapitel 3.2)

Chemistry–A European Journal

Supporting Information

Diastereoselectivity is in the Details: Minor Changes Yield Major Improvements to the Synthesis of Bedaquiline

Sarah Jane Mear, Tobias Lucas, Grace P. Ahlqvist, Juliana M. S. Robey, Jule-Philipp Dietz,
Pankaj V. Khairnar, Sanjay Maity, Corshai L. Williams, David R. Snead, Ryan C. Nelson,*
Till Opatz,* and Timothy F. Jamison*

SUPPORTING INFORMATION

GENERAL INFORMATION	3
Materials and Methods	3
Instrumentation and Analysis	3
Continuous Flow Apparatus	3
Laboratory Safety Statement	3
RELEVANT PRECEDENT FOR SYNTHESIS OF BEDAQUILINE	4
SYNTHESIS OF STARTING MATERIALS	5
Liberation of 3-(dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one (2) from salt S1	5
Synthesis of 3-benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3)	5
<i>N</i> -(4-Bromophenyl)-3-phenylpropanamide (S3)	6
3-Benzyl-6-bromo-2-chloroquinoline (S4)	6
3-Benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3)	6
SYNTHESIS OF COMPOUNDS FOR MECHANISTIC INVESTIGATION	7
3-(Dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one-2,2-d ₂ (2-d ₂)	7
6-Bromo-2-methoxy-3-(phenylmethyl-d)quinoline (3-d ₁ , obtained as mixture with 3)	7
3-Benzyl-2-methoxyquinoline (5)	7
1-(Naphthalen-1-yl)-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one (7)	7
ESTABLISHING A REPRODUCIBLE BASELINE PROCEDURE FOR OPTIMIZATION	8
Temperature Sensitivity: Altering Quenching Methods	8
Stability of Lithiated Quinoline 3a Under Different Conditions	9
Influence of Step 2 (1,2-Addition) Temperature on Yield of 1	10
Unified Procedure: Baseline for Reaction Optimization Across Research Sites	11
MECHANISTIC INVESTIGATIONS	12
Deuterium Quenching of Forward Reaction	12
Control Experiment for Deuterium Quenching Assays: Background Incorporation of Deuterium into Ketone 2 by Enolization	13
Assay to Determine Whether 3a Acts as a Base: Reaction of 3a with 2-d ₂	14

SUPPORTING INFORMATION

Reverse Reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and Room Temperature Using LDA	15
^1H NMR ASSAYS FOR FORMATION OF 3A	16
Characterization of 3a (^1H NMR, THF- d_6) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	16
Characterization of 3a (^1H NMR, THF- d_6) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	17
Variable Temperature ^1H NMR Experiment for Reaction Mixture Containing 3a	19
^1H NMR Assay for 3a Formation from Lithium Pyrrolidide and 3 at Room Temperature	20
REACTION OPTIMIZATION	21
Changing the Identity of the Secondary Amine Base	21
Assaying Influence of Salt Additives on Diastereoselectivity	22
General Procedure for Reaction Screening in Continuous Flow	26
SYNTHESIS OF (<i>RS,SR</i>)-1-(6-BROMO-2-METHOXYQUINOLIN-3-YL)-4-(DIMETHYLAMINO)-2-(NAPHTHALEN-1-YL)-1-PHENYLBUTAN-2-OL (1A)	28
^1H AND ^{13}C NMR SPECTRA	30
REFERENCES	45
APPENDIX: SYNTHESIS OF S1 AND 3 BY WUXI APPTECH	46
Synthesis of 3-(dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one hydrochloride (S1) by WuXi AppTech:	47
Synthesis of 3-benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3) by WuXi AppTech:	48
^1H NMR Spectra for WuXi AppTech Products and Intermediates	49

SUPPORTING INFORMATION

General Information

Materials and Methods

Chemicals were obtained from commercial suppliers and were used without any further purification unless otherwise noted. Organometallic reagents were titrated according to a literature procedure^[1] before first use and at least weekly thereafter. LiBr (anhydrous, various sources) was dried in a vacuum oven overnight at 100 °C and stored in a desiccator before use. Anhydrous THF, 2-MeTHF and toluene were freshly distilled over sodium, purified using a solid-sorbent Solvent Dispensing System from Pure Process Technology, or taken from sealed bottles from Sigma-Aldrich (Darmstadt, Germany). For column chromatography, cyclohexane, hexanes and ethyl acetate were purchased in technical grade and distilled, or HPLC-grade anhydrous solvent was used. Deuterated solvents were purchased from Deutero GmbH (Kastellaun, Germany), Cambridge Isotope Labs (Cambridge, MA, USA) or Sigma Aldrich (Darmstadt, Germany). Dry MeOH was purchased from Acros Organics (Breda, Netherlands). All air or moisture sensitive reactions were performed under inert atmosphere (argon or nitrogen) in glassware that was dried using standard Schlenk techniques. Reaction temperatures referred to the temperature of the particular cooling or heating bath unless otherwise indicated. Chromatographic purification was performed using flash column chromatography of the indicated solvent system on silica gel (35–70 µm, Acros Organics) unless otherwise noted. Silica plates (TLC Silica 60 F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Germany) were used for thin-layer chromatography. UV active compounds were detected using UV light ($\lambda = 254$ nm and $\lambda = 365$ nm).

Instrumentation and Analysis

All NMR spectra were recorded on the following spectrometers: Bruker Avance-III HD (¹H-NMR: 300 MHz, 400 MHz or 600 MHz, ¹³C-NMR: 75.5 MHz), Bruker Avance-II (¹H-NMR: 400 MHz, ¹³C-NMR: 100.6 MHz), Bruker Avance-III (¹H-NMR: 600 MHz, ¹³C-NMR: 151 MHz). For ¹H-¹³C HSQC and ¹H-¹³C HMBC NMR experiments and for variable temperature NMR experiments, a three-channel Bruker Avance Neo spectrometer (500 MHz) equipped with a 5mm BBFO SmartProbe was used. Chemical shifts are referenced to residual solvent signals (chloroform-d₁: 7.26 ppm and 77.16 ppm, dimethylsulfoxide-d₆: 2.50 ppm and 39.52, and acetone-d₆: 2.05 ppm and 29.84 for ¹H-NMR and ¹³C-NMR respectively) and reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (¹H, ¹³C). Infrared spectra were recorded on a spectrometer (Bruker Tensor 27, Bruker, Ettlingen, Germany) equipped with a diamond ATR unit. Electron spray ionization (ESI) mass spectra were recorded on a 1200-series HPLC-system or a 1260-series Infinity II HPLC-system (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with binary pump and integrated diode array detector coupled to a LC/MSD-Trap-XTC-mass spectrometer (Agilent) or a LC/MSD InfinityLab LC/MSD (G6125B LC/MSD). High resolution mass spectrometry (HRMS) was performed using a JEOL JMS T100LC Accu-TOF mass spectrometer controlled by Mass Center software version 1.3.4 m (JEOL Inc., Tokyo, Japan). Melting points were determined by using a Krüss-Optronic (Hamburg, Germany) KSP 1 N digital melting point meter.

Analytical HPLC was performed using an Agilent 1260 Infinity system with a binary pump, a diode array detector, and an LC/MSD InfinityLab LC/MSD (G6125B LC/MSD) mass spectrometer. A Nucleodur C18 HTec column (1.8 µm, 4.6 mm × 30 mm, 40 °C with gradient elution (acetonitrile/water (+0.1% formic acid)) and a flow rate of 1.0 mL/min was used.

Continuous Flow Apparatus

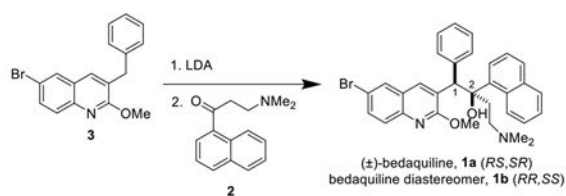
High purity PFA tubing, PEEK mixers and unions, and Super Flangeless nuts and ferrules were purchased from IDEX Scientific (Oak Harbor, WA, USA). Syringe pumps were Harvard (Holliston, MA, USA) PhD Ultra syringe pumps with 8 mL or 20 mL stainless steel Harvard syringes or Syrris Asia (Royston, UK) pumps equipped with 250–500 µL (green) syringes. Solutions for flow reactions were prepared under an argon atmosphere using oven-dried volumetric glassware.

Laboratory Safety Statement

CAUTION: Commercial solutions of reagents such as *n*-butyllithium and lithium diisopropylamide are highly reactive and can be pyrophoric depending on concentrations. Use proper techniques for handling pyrophoric and water-reactive materials and ensure all reagents are fully quenched before work-up. In addition, chemical structures described herein may display bioactive properties. Handle with care.

SUPPORTING INFORMATION

Relevant Precedent for Synthesis of Bedaquiline

Table S1. Additional examples of synthesis of **1** reported in process patent applications and improvements described herein.

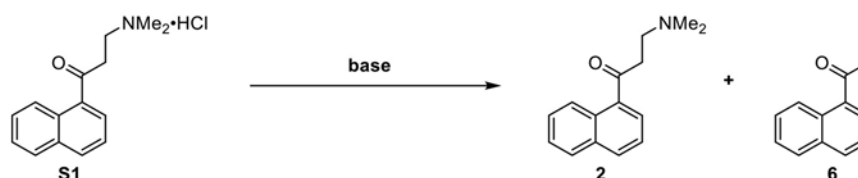
Source	Base	Additive	Yield 1a [%] ^a
Janssen 2004 ^[2]		None	9% ^b
Janssen 2006 ^[3]		None	32%
Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry 2017 ^[4]		None	34%
Chinese Academy of Medical Sciences 2019 ^[5]		None	14%
Mylan 2020 ^[6]		None	23%
Mylan 2020 ^[6]		None	14%
This work	or or	LiBr	56–61%

Yield: yield of isolated product ^a Adjusted for purity where reported ^b Isolated by column chromatography rather than recrystallization.

SUPPORTING INFORMATION

Synthesis of Starting Materials

Compounds **3** and **S1** (the hydrochloride salt of **2**) were obtained from WuXi AppTech (see Appendix) for use in reaction development described herein. The material prepared by WuXi AppTech was used across all labs for reaction optimization and scale-up. Synthesis of **3** was also explored in-house to validate and improve upon reported procedures and methods are described herein.

Liberation of 3-(dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one (**2**) from salt **S1**

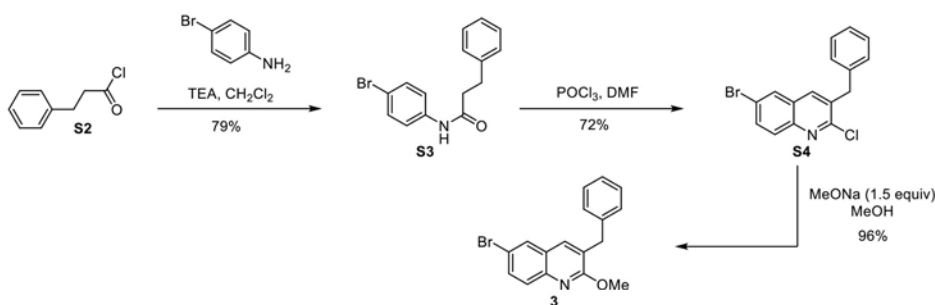
Scheme S1: Liberation of 3-(dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one (**2**).

The free amine **2** was prepared by modification of a reported procedure.³ A 25-mL round-bottom flask was charged with **S1** (502 mg, 1.90 mmol) and DI water (1.5 mL) was added. The mixture was stirred for 5 min until dissolution was observed. An aqueous solution of 25 wt% sodium hydroxide (2 mL) was added, and stirring was continued for 10 min. Additional DI water (4 mL) was added. Aggregation of water-insoluble **2** was observed. CH₂Cl₂ (6 mL) was added and stirring was continued for 5 min. The biphasic mixture was transferred to a separatory funnel. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL). The organic layers were combined and washed with water, then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The title compound was isolated as a yellow oil (393 mg, 1.73 mmol, 91%). The ¹H NMR spectrum (CDCl₃) agreed with reported spectra.³

Notes. As the free amine **2** is prone to undergo elimination to enone **6**, it has to be freshly prepared from its hydrochloride salt **S1** (Scheme S1). Different approaches for preparing **2** were examined. When salt **S1** is dissolved in water and the amine **2** is liberated by adding NaHCO₃ or NaOH solution, significant amounts of elimination byproduct **6** are observed by LC-MS if extended reaction time is used, or if elevated temperatures (≥ 25 °C) are used during rotary evaporation. Alternatively, the salt **S1** was suspended in CH₂Cl₂ and washed with saturated NaHCO₃ solution using a separatory funnel to obtain **2** after solvent removal.

Synthesis of 3-benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (**3**)

In summary, quinoline **3** was prepared according to a modified method by Kong et al. (Scheme S2) starting from readily available 4-bromoaniline, which was *N*-acylated to amide **S3** in 79% yield using 3-phenylpropanoyl chloride (**S2**).^[7] In the next step, a Vilsmeier-Haack reaction and subsequent condensation furnished quinoline **S4** in 72% yield. After nucleophilic substitution with sodium methoxide and recrystallization, the desired product **3** was obtained in 96% yield. All steps were performed on a 5–10 g scale avoiding any chromatographic purification step. After recrystallization from MeOH, **3** had a purity of 99% (HPLC, 254 nm).



Scheme S2: Synthesis of 3-benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (**3**).

SUPPORTING INFORMATION

***N*-(4-Bromophenyl)-3-phenylpropanamide (S3)**

4-Bromaniline (10.6 g, 61.7 mmol, 1.1 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and triethylamine (9 mL). The solution was cooled to 0 °C and 3-phenylpropanoyl chloride (**S2**, 10.0 g, 59.3 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise and after complete addition, the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with water (200 mL) and brought to pH 2 with 10% aqueous HCl solution. The slurry was stirred for 1 h with ice-bath cooling and the colorless solid was filtered and washed with diethyl ether. After drying in vacuo, a colorless solid was obtained. The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[7,8]

Yield: 14.3 g (47.1 mmol, 79%), colorless solid.

R_r: 0.5 (⁶Hex/EtOAc 2:1)

Melting point: 148.8–150.4 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.43–7.36 (m, 2H, *m*-H, Ph-Br), 7.35–7.27 (m, 4H, *m*-H, Ph and *o*-C, Ph-Br), 7.55–7.19 (m, 3H, *o*-H, and *p*-C, Ph) 7.12 (s, 1H, NH), 3.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ph-CH₂), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, O=C-CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 170.4 (C=O), 140.5 (*ipso*-C, Ph), 136.8 (*ipso*-C, Ph-Br), 131.9 (*m*-C, Ph-Br), 128.7 (*m*-C, Ph), 128.4 (*o*-C, Ph), 126.5 (*p*-C, Ph), 121.4 (*o*-C, Ph-Br), 116.9 (*p*-C, Ph-Br), 39.5 (C-C=O), 31.5 (C-C-Ph).

IR: 3675, 3294, 2973, 2901, 2605, 2498, 1658, 1590, 1522, 1073, 817.

MS (ESI): *m/z* (%) = 304.0 (100), 306.0 (96) [M+H]⁺.

3-Benzyl-6-bromo-2-chloroquinoline (S4)

A flask was charged with DMF (14 mL, 180 mmol, 4.0 equiv) and it was cooled to 0 °C. Under stirring, POCl₃ (32.9 g, 360 mmol, 8.0 equiv) was slowly added dropwise. After complete addition, the mixture was stirred for 1 h at room temperature followed by addition of a solution of **S3** (13.7 g, 45.2 mmol, 1.0 equiv) in MeCN (22 mL). The mixture was stirred overnight at 80 °C. After completion, MeCN was partially removed and the mixture was poured in ice-water (200 mL) and stirred until **S4** precipitates. The colorless needles are separated by filtration, washed with 0 °C MeOH and dried in vacuo. The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[7,9]

Yield: 10.7 g (32.2 mmol, 72%), slightly yellow solid.

R_r: 0.58 (⁶Hex/EtOAc 4:1)

Melting point: 108.7–109.1 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.91–7.85 (m, 2H, 5-H and 8-H), 7.75 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.1 Hz 1H, 7-H), 7.68 (s, 1H, 4-H) 7.42–7.21 (m, 5H, Ph), 4.24 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 152.1 (C-1), 145.2 (C-8a), 137.7 (*ipso*-C, Ph), 137.1 (C-4), 134.6 (C-3), 133.5 (C-7), 130.0 (C-8), 129.4 (*o*-C, Ph, C-5), 129.0 (*m*-C, Ph), 128.67 (C-4a), 127.1 (*p*-C, Ph), 121.0 (C-6), 39.2 (CH₂).

IR: 3674, 2987, 2972, 2901, 1452, 1406, 1394, 1382, 1251, 1230, 1075, 1066.

MS (ESI): *m/z* (%) = 332.0 (77), 334.0 (100) [M+H]⁺.

3-Benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3)

3-Benzyl-6-bromo-2-chloroquinoline (**S4**) (6.48 g, 19.5 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in MeOH (50 mL) and under stirring a 30% sodium methoxide solution in MeOH (3.70 mL, 29.2 mmol, 1.5 equiv) was added. The mixture was refluxed overnight. Upon cooling to –20 °C, the precipitate was filtered off and washed with cold water. After recrystallization from MeOH, the desired product **3** was obtained as colorless needles. The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[7,9]

Yield: 6.13 g (18.7 mmol, 96%), colorless needles.

R_r: 0.44 (⁶Hex/EtOAc 50:1)

Melting point: 84.7–85.1 °C.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-8), 7.61 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.49 (s, 1H, 4-H), 7.38–7.29 (m, 2H, *m*-H, Ph), 7.28–7.21 (m, 3H, *o*-H and *p*-H, Ph), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.03 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 161.3 (C-1), 144.2 (C-8a), 139.0 (*ipso*-C, Ph), 136.0 (C-4), 132.0 (C-7), 129.4 (*o*-C, Ph), 129.2 (C-5), 128.7 (*m*-C, Ph), 128.6 (C-8), 127.2 (C-2), 126.8 (C-4a), 126.6 (*p*-C, Ph), 117.2 (C-6), 53.9 (OMe), 36.2 (CH₂).

IR: 3674, 2987, 2901, 1622, 1599, 1567, 1492, 1461, 1399, 1252, 1064.

MS (ESI): *m/z* (%) = 328.0 (100), 330.0 (98) [M+H]⁺.

SUPPORTING INFORMATION

Synthesis of Compounds for Mechanistic Investigation

3-(Dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one-2,2-d₂ (2-d₂)

Compound **2-d₂** was synthesized for use in mechanistic experiments (*vide infra*).

Deuterium oxide (8 mL) was added to a vial containing **2** (1.74 g, 7.65 mmol). The reaction was vigorously stirred at room temperature for 4 days. The reaction was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) and washed with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure and further dried under vacuum.

Yield: 1.57 g (6.89 mmol, 90%), yellow oil

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 6.9, 5.1, 1.3 Hz, 2H), 7.59 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 136.1, 134.0, 132.6, 132.5, 130.2, 128.4, 127.9, 127.4, 126.5, 125.9, 124.4, 54.7, 45.5.

HRMS (DART): *m/z* calc'd for C₁₅H₁₆D₂NO⁺: 230.1514 [*M*+H]⁺; found: 230.1481.

6-Bromo-2-methoxy-3-(phenylmethyl-d)quinoline (3-d₁, obtained as mixture with 3)

Compound **3-d₁** was synthesized to confirm NMR assignments for mechanistic experiments (*vide infra*).

In an oven-dried vial containing anhydrous THF (2 mL) under N₂ atmosphere, freshly distilled *N*-methylpiperazine (88 μL, 0.79 mmol, 1.3 equiv) was added. The resulting solution was cooled to 0 °C followed by slow addition of titrated *n*-BuLi (2.45 M in hexanes, 322 μL, 0.79 mmol, 1.3 equiv). After 20 min, a solution of **3** (200 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise into the reaction mixture, which was then warmed to room temperature and stirred for additional 3 min. The reaction was quenched with TFA-d (139 μL, 1.8 mmol, 3 equiv). The solvent was removed and the crude material was purified by silica gel column chromatography (hexanes/EtOAc 9:1). The purified material contained a mixture of **3** and **3-d₁** in a ratio of approximately 4:1 by ¹H NMR analysis.

NMR: Spectra of the mixture were identical to that of **3** except for the appearance of the following resonances: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.97 (s, -CDH-); ¹³C{¹H} (151 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 35.8 (-CDH-). DEPT-135 and ¹H-¹³C HSQC further confirmed the assignment of these peaks (see Spectra section).

3-Benzyl-2-methoxyquinoline (5)

An authentic sample of compound **5** was synthesized to confirm its observation as a side product.

Quinoline **3** (200 mg, 0.61 mmol) was dissolved in 2 mL of dry THF under nitrogen atmosphere, and the vial containing this solution was cooled to -78 °C. Titrated *n*-BuLi was added dropwise (2.5 M solution in THF, 1.3 equiv), causing a reddish color to form. The reaction was stirred at -78 °C for 1 h, then quenched by slow addition of 3 mL of saturated aqueous NH₄Cl solution. Full consumption of quinoline **3** was observed by LC-MS and ¹³C NMR. ¹H NMR analysis indicated that **5** was obtained in 95% assay yield. Column chromatography over silica gel (Hexanes/EtOAc, 8:2) resulted in 90% yield of isolated product (corrected for purity by ¹H NMR analysis).

Yield: 0.137 g (90%), white solid

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 3H), 7.29–7.22 (m, 3H), 7.21–7.14 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 2H).

¹³C-NMR (151 MHz, acetone-d₆): δ/ppm = 205.2, 160.8, 145.5, 139.7, 137.1, 129.0, 128.7, 128.4, 127.1, 126.7, 126.2, 125.9, 125.6, 124.0, 52.9, 35.7.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[10]

1-(Naphthalen-1-yl)-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one (7)

An authentic sample of compound **7** was synthesized to confirm its observation as a side product.

Ketone **2** (300 mg, 1.32 mmol) was dissolved in 1 mL of CH₂Cl₂, then pyrrolidine (0.54 mL, 6.60 mmol, 5 equiv) was added to the solution. The reaction was stirred at room temperature for 12 h. Full consumption of ketone **2** was observed by TLC and ¹H NMR analysis. The crude reaction mixture was washed with DI water (2 x 5 mL), then the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). The combined organic layers were dried with anhydrous Na₂SO₄ and solvent was removed under reduced pressure. The sample was purified by column chromatography in silica gel (DCM/MeOH, 9.5:0.5). Ketone **7** was obtained in 87% yield of isolated product (corrected for purity, ¹H NMR).

Yield: 0.291 g (87%), yellow oil

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87–7.79 (m, 2H), 7.58–7.42 (m, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.59–2.48 (m, 4H), 1.80–1.69 (m, 4H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 203.4, 136.0, 133.9, 132.5, 130.1, 128.4, 127.8, 127.3, 126.4, 125.8, 124.4, 54.1, 51.3, 41.7, 23.5.

HRMS (DART): *m/z* calc'd for C₁₇H₂₀NO⁺: 254.1545 [*M*+H]⁺; found: 254.1540.

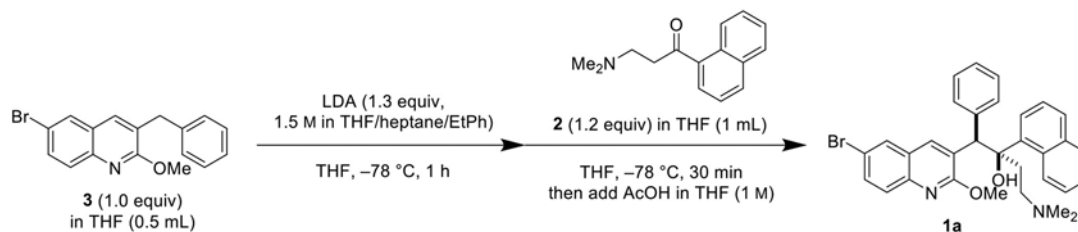
SUPPORTING INFORMATION

Establishing a Reproducible Baseline Procedure for Optimization

Temperature Sensitivity: Altering Quenching Methods

Quinoline **3** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) was added to a dry 2-dram vial, followed by a dry stir bar. The vial was placed under high vacuum and dried for 2 h at room temperature. THF (500 μ L) was added and the solution was cooled in an IPA/dry ice bath. LDA (130 μ L of 1.5 M solution in THF/heptane/PhEt, 1.3 equiv) was added dropwise, at which point the reaction takes on a dark purple color. The mixture was stirred for 1 h. Ketone **2** (41 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv) was weighed into a dry 2-dram vial and placed under high vacuum for 30 min. The ketone was dissolved in THF (1 mL), then added dropwise to the stirring reaction mixture over 3 min. The resulting mixture was stirred for a further 30 min. The reaction mixture was quenched by dropwise addition of quench solution (25 wt% NH_4Cl or 1 M AcOH in THF, as indicated). After a yellow color was observed, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature. Note: on addition of NH_4Cl (aq) solution, freezing of the aqueous mixture occurs, resulting in a biphasic mixture. The mixture was stirred until a homogenous room temperature solution was obtained. Benzyl benzoate (28.5 μ L, 0.150 mmol, 1 equiv) was added and the vial was shaken to dissolve. An aliquot of the organic layer was taken and the solvent was removed from the aliquot under reduced pressure. The residue was suspended in CDCl_3 and analyzed by ^1H NMR spectroscopy with a 30 s relaxation delay to ensure accurate quantification.

Table S2. Initial assessment of lithiation/1,2-addition reaction parameters indicating the importance of reagent addition and temperature control.



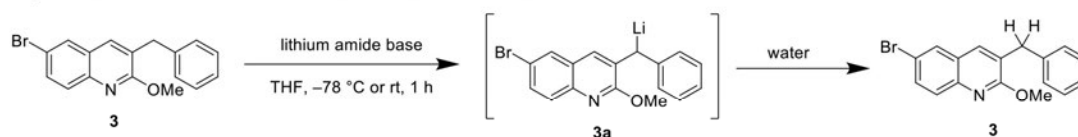
entry	deviation from scheme	AY [%] ^a 1a	AY [%] ^a 1 (d.r.) ^b
1	None (AcOH quench)	26	53 (1.0:1.0)
2	quench NH_4Cl (aq)	17	35 (0.9:1.0)
3	Add 3 to LDA	22	45 (1.0:1.0)
4	warm to rt before quench	0	0
5	CeCl_3 (1.0 equiv) + LDA, then add 3	23	42 (1.2:1.0)

^a Assay yield determined by ^1H NMR spectroscopy using benzyl benzoate as internal standard

^b AY **1a** : AY **1b**

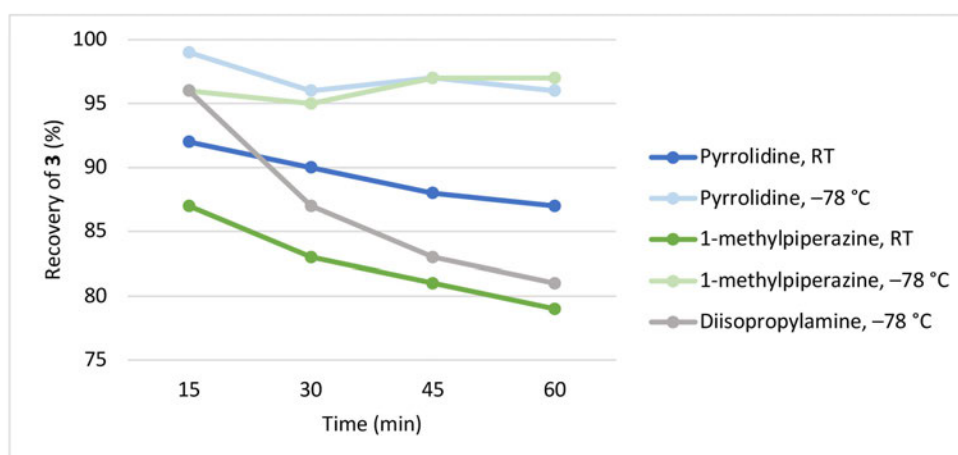
SUPPORTING INFORMATION

Stability of Lithiated Quinoline 3a Under Different Conditions

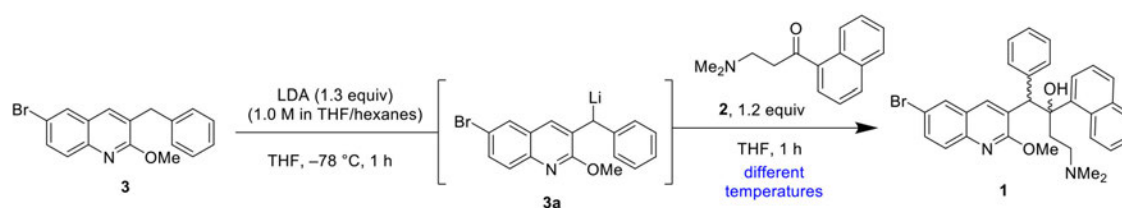


Scheme S3. Assay for stability of 3a under different reaction conditions.

Experimental Procedure. Amine (Pr_2NH , pyrrolidine or *N*-methylpiperazine, 0.91 mmol, 1.5 equiv) was added to a vial containing anhydrous THF (2 mL) at 0 °C. Then, *n*-BuLi (2.5 M in THF, 0.79 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was kept at the same temperature over 20 min, then transferred to a bath at -78 °C or moved to room temperature. Quinoline **3** (200 mg, 0.61 mmol) was dissolved in anhydrous THF (2 mL) and then added dropwise to the vial containing the lithium amide base. The reaction mixture was stirred under nitrogen atmosphere for the indicated time (15–60 min) prior to quenching with water (3 mL). Triphenylmethane (0.61 mmol, 1.0 equiv) was added to the sample as the NMR internal standard. The organic phase was separated and dried with anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure prior to ^1H NMR analysis. Each reaction was performed in duplicate and the results averaged. As shown in Figure S1, recovery of **3** is significantly higher at -78 °C and with cyclic amine bases as compared to diisopropylamine.

Figure S1. Stability of lithiated quinoline **3a** as determined by recovery of **3** after quench. Data points are an average of duplicate experiments.

SUPPORTING INFORMATION

Influence of Step 2 (1,2-Addition) Temperature on Yield of **1**

Scheme S4. Assay to determine the influence of temperature for Step 2 on yield of **1**.

Experimental Procedure. Quinoline **3** (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (0.5 mL) and the reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Commercial LDA solution (1 M in THF/hexanes, 0.60 mmol, 0.60 mL, 1.3 equiv) was added dropwise and reaction mixture was stirred under argon atmosphere. After a period of 1 h, a solution of ketone **2** (125 mg, 0.55 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (0.5 mL) was added dropwise to the vial containing lithiated quinoline **3a**. After addition of the ketone **2**, the reaction vial was transferred to a temperature-controlled bath (-78 , -40 or $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), and the reaction was stirred for additional 1 h. The resulting mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (1 mL). Mesitylene was added as the NMR internal standard (0.46 mmol, 1.0 equiv) prior to phase separation. The organic phase was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated prior to ^1H NMR analysis.

^1H NMR and visual analysis: At $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (dry ice/acetone bath), 35% AY of **1** was obtained. At higher temperatures, no bedaquiline (**1**) was observed in the ^1H NMR spectrum of the crude reaction. A difference in color was observed depending on the temperature that the second step was performed. When the 1,2-addition was carried out at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the purple color formed during lithiation step remained until the moment of the quench with aqueous solution of NH_4Cl . However, when the temperature was increased, the addition of ketone **2** (-40 or $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) caused a rapid color change from purple to brown. The ^1H NMR spectroscopy and LC-MS analysis for the latter cases showed formation of some side products, among them the debrominated quinoline **5**, but most of the mass balance (80–90%) consisted of the starting materials **2** and **3**.

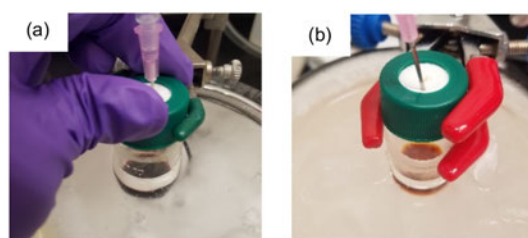


Figure S2. Color of the reaction mixture after ketone **2** addition: (a) Reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, intense purple color during both steps; (b) Reaction at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, brown color developed during second step.

SUPPORTING INFORMATION

Unified Procedure: Baseline for Reaction Optimization Across Research Sites

The following list describes a general procedure which guided our three research sites (JGU Mainz, VCU, MIT) to align our methods for reaction optimization, mechanistic investigations, and other experimental efforts. This procedure is used unless otherwise noted.

1. Pre-dry three vials or flasks, either by flame-drying or by heating in a 140 °C oven for a minimum of 1 h.
2. Charge quinoline **3** (200 mg, 1.0 equiv) into a flask, and put under high vacuum for 1 h. (FLASK A)
3. Charge additive (if necessary) into another flask, and put under high vacuum for 1 h. (FLASK B)
4. Charge ketone **2** (164 mg, 1.2 equiv) to a third flask, and put under high vacuum for at least 1 h. (FLASK C)
5. FLASK B. Charge flask with anhydrous THF (1.0 mL, 5 vol) and amine (1.5 equiv, dried over CaH₂ and distilled before use, or commercially redistilled). Cool to -78 °C in a bath of dry ice and acetone or isopropanol. Hold at temperature for 10 min.
6. FLASK B. Add *n*-BuLi (1.6 or 2.5 M in hexanes, titrated prior to use). Upon complete addition, allow reaction mixture to stir for 10 min.
7. FLASK A. Add anhydrous THF (2.0 mL, 10 vol) and mix to dissolve the quinoline **3**.
8. Transfer the contents of FLASK A into FLASK B dropwise over the course of 10 min. Stir for 1 h at -78 °C.
9. FLASK C. Add anhydrous THF (3.0 mL, 15 vol) to dissolve the ketone **2**.
10. Transfer the contents of FLASK C into FLASK B dropwise over the course of 15 min. Stir for 1 h at -78 °C.
11. Add saturated aqueous NH₄Cl (1 mL, approx. 5 equiv) to FLASK B very slowly (approximately one drop every 20 seconds). Remove FLASK B from cooling bath and allow to warm to room temperature when visibly quenched (reaction mixture turns from deep purple to yellow).
12. Separate the organic layers. Extract the aqueous with THF or CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). Remove solvent under reduced pressure. (CRUDE). *Note: Later it was determined that choice of workup solvent influenced the yield of observed product due to solubility of 1.*
13. Dissolve CRUDE in desired solvent. Add internal standard for ¹H NMR analysis and dissolve CRUDE in CDCl₃. Take ¹H NMR spectrum with 30 s relaxation delay.

Table S3. Results of "baseline procedure" by different operators at different institutions.

Entry	Operator, Institution	Scale of 3	AY [%] ^a 1a	AY [%] 1 (d.r.) ^b
1	A, MIT	200 mg	20	41 (1.0 : 1.1)
2	B, JGU Mainz	50 mg	25	52 (1.0 : 1.1)
3	C, VCU	200 mg	19	46 (1.0 : 1.3)

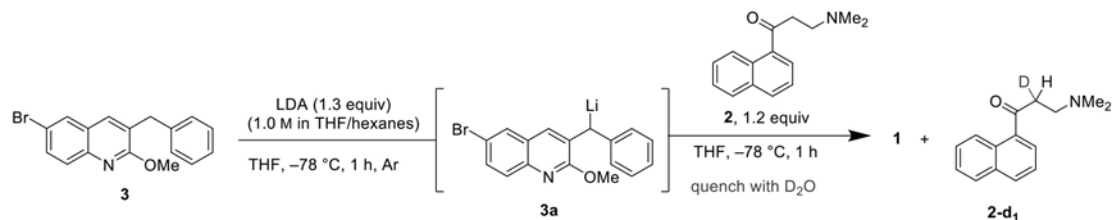
^a Assay yield determined by ¹H NMR analysis using internal standard

^b AY **1a** : AY **1b**

SUPPORTING INFORMATION

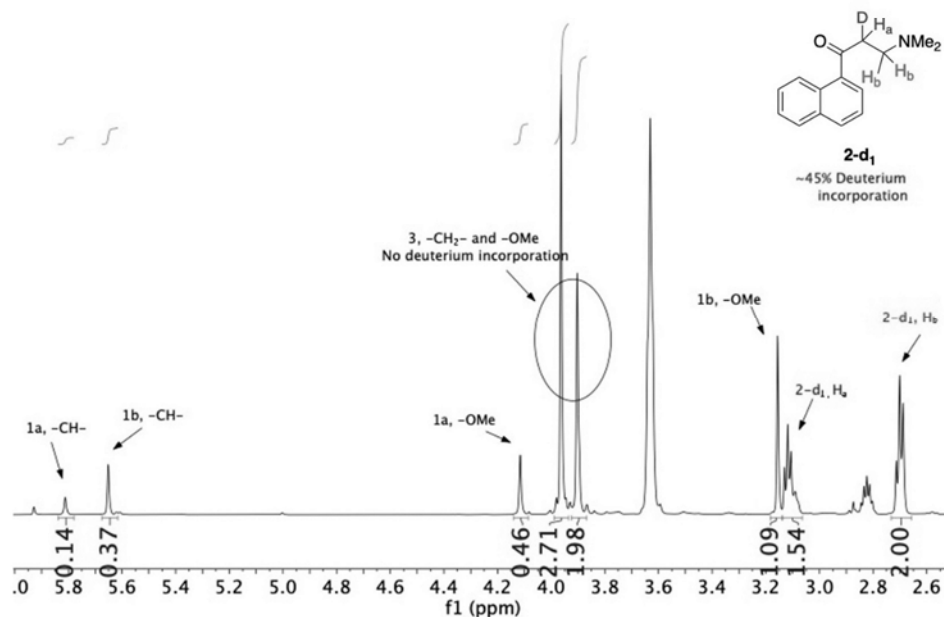
Mechanistic Investigations

Deuterium Quenching of Forward Reaction

Scheme S5. Forward reaction for formation of bedaquiline **1** with deuterium oxide quenching.

Experimental Procedure. Quinoline **3** (150 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in anhydrous THF (0.5 mL) and the reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (dry ice/acetone bath). Commercial LDA (1 M in THF/hexanes, 0.6 mmol, 0.6 mL, 1.3 equiv) was added dropwise and reaction was stirred under argon atmosphere. After a period of 1 h, a solution of ketone **2** (0.55 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (0.5 mL) was added dropwise to the vial containing the lithiated quinoline **3a**. The reaction mixture was stirred for additional 1 h at the same temperature, then quenched with deuterium oxide (2 mL). After phase separation, the organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent removed under reduced pressure prior to ^1H NMR analysis.

Notes. Analysis of the ^1H NMR spectrum of the crude reaction mixture, after quenching with deuterium oxide. No deuterium incorporation into quinoline **3** was observed. Approx. 45% of deuterium incorporation at the α -position of ketone **2** was observed.

Figure S3. ^1H NMR spectrum of the crude reaction product after quenching with deuterium oxide.

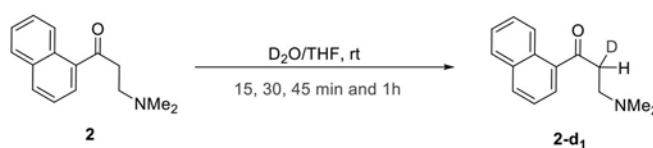
SUPPORTING INFORMATION

Control Experiment for Deuterium Quenching Assays: Background Incorporation of Deuterium into Ketone **2 by Enolization**

Experimental Procedure. A series of control experiments were performed to test for background H/D exchange between the ketone **2** and deuterium oxide. In these tests, ketone **2** (125 mg, 0.55 mmol) was dissolved in a THF-D₂O mixture (0.90 mL, 2 mL), and this reaction mixture was monitored over the course of 1 h by ¹H NMR spectroscopy.

Notes. These experiments showed that deuterium can be incorporated into the ketone **2** simply by reacting **2** with D₂O at room temperature; however, this exchange is slow relative to the workup and assay procedure used. As indicated in the table below, incorporation of 48% of deuterium into the ketone **2** was observed after stirring the solution during 1 h. In the bedaquiline synthesis, the quench process and sample preparation for NMR analysis take less than 15 min. However, due to the complex matrix in solution post-quench, background deuterium incorporation should be considered when interpreting results of this assay.

Table S4. Deuterium incorporation over time when ketone **2** is reacted with deuterium oxide.

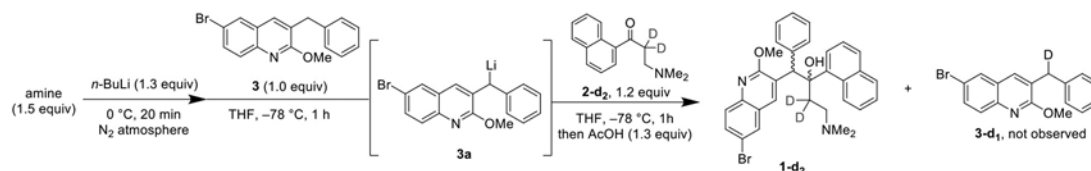


Reaction Time [min]	Deuterium Incorporation [%]
15	12
30	24
45	37
60	48

SUPPORTING INFORMATION

Assay to Determine Whether 3a Acts as a Base: Reaction of 3a with 2-d₂

Once enolization of **2** was suspected, we desired to know whether ketone **2** was reacting only with the lithium amide base or also with lithiated quinoline **3a**. To understand if intermediate **3a** acts both as base and nucleophile, we reacted **3a** with deuterated ketone **2-d₂**.

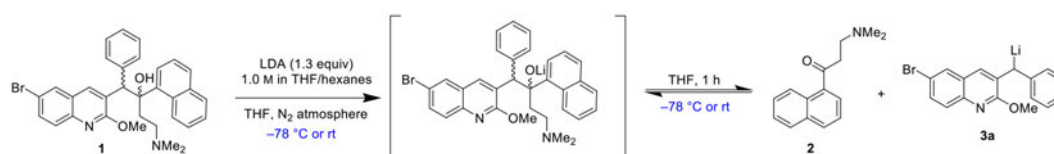


Scheme S6. Reaction of **3a** with **2-d₂** to assay whether **3a** acts as a base for undesired enolization of **2**.

Experimental Procedure. In an oven-dried vial containing anhydrous THF (2 mL), freshly distilled pyrrolidine or ⁴Pr₂NH (0.91 mmol, 1.5 equiv) was added, and the resulting solution was cooled to 0 °C followed by slow addition of titrated *n*-BuLi (320 μL of 2.45 M in hexanes, 0.79 mmol, 1.3 equiv). After 20 min, the reaction mixture was cooled to -78 °C, and a solution of quinoline **3** (200 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise and stirred under nitrogen atmosphere. After a period of 1 h, a solution of ketone **2-d₂** (170 mg, 0.73 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was slowly added to the vial containing **3a**. The reaction mixture was stirred for additional 1 h at the same temperature. The resulting mixture was quenched with AcOH (45 μL, 0.79 mmol, 1.3 equiv), and the solvent removed from the sample prior to ¹H NMR analysis. **3-d₁** was not observed using pyrrolidine or ⁴Pr₂NH.

Notes. The ¹H NMR spectrum of the crude reaction using LDA was complex, causing difficulties in the quantification of deuterium incorporation. Isolation of **3** by column chromatography (hexanes:EtOAc, 9:1) and further analysis by LC-MS indicated that the main side product contaminating the sample was the debrominated quinoline **5**. ¹³C NMR lacked C-D coupling at 36 ppm that would be expected in **3-d₁**.

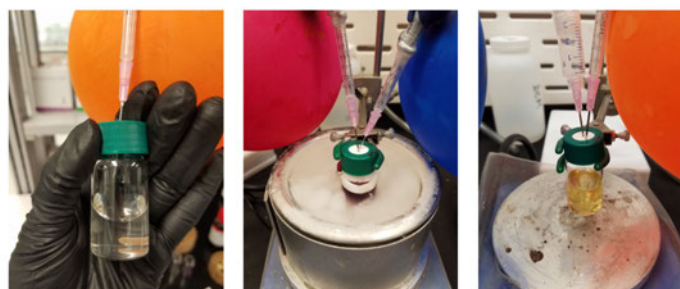
SUPPORTING INFORMATION

Reverse Reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and Room Temperature Using LDAScheme S7. Formation of **2** and **3a** by treatment of bedaquiline with LDA at different temperatures.

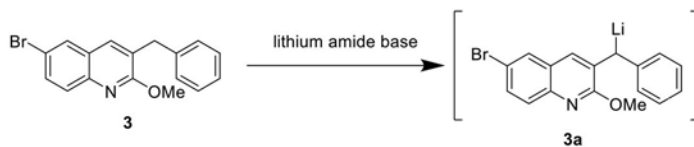
Experimental Procedure. Bedaquiline **1** (d.r. 1:0.4, **1a:1b**, 69% purity, 63.5 mg, 0.23 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL) with mild heating. This solution was held at room temperature or transferred to a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bath (dry ice/acetone), as indicated. Commercial LDA solution (300 μL of 1.0 M in THF/hexanes, 0.30 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 1 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). Extraction was performed with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) and the organic phase was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Mesitylene (0.23 mmol, 1.0 equiv) was added as an internal standard and the resulting mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy.

Reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 16% yield of **2** was observed. When the reaction was kept at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the color of the mixture rapidly changed from light yellow to purple, similar to when LDA is added to the quinoline **3**. The color remained the same during the entire reaction period (1 h) (Figure S4). The purple color suggests formation of lithiated quinoline **3a**. After the quench, approximately 16% yield of **2** was observed, with full mass balance (99%) across starting material and products.

Reaction at Room Temperature. 82% yield of **2** was observed. When reaction was carried out at room temperature, the first drops of LDA caused the purple color to form and disappear rapidly. By the end of the LDA addition, the purple color persisted for 5 to 10 min before becoming yellow again (Figure S4). ^1H NMR analysis showed the complete consumption of the bedaquiline **1** at room temperature. Mass balance decreases from 99% for the $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to 82% based on recovery of **2**, indicating that higher temperature can also favor other side reactions.

Figure S4. (left) Bedaquiline **1** in THF before addition of LDA; (middle) reaction at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (right) reaction at room temperature

SUPPORTING INFORMATION

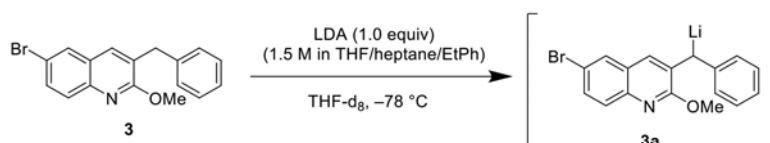
¹H NMR Spectroscopic Assays for Formation of 3a**Characterization of 3a (¹H NMR, THF-d₈) at -78 °C**

Scheme S8. Illustration of formation of **3a**, reaction to be observed directly by ¹H NMR spectroscopy.

The NMR spectrometer used for this assay was a Bruker Avance Neo operating at 500.18 MHz. The spectrometer was cooled to -78 °C using a liquid nitrogen heat exchanger.

In a nitrogen-filled glovebox, an oven-dried 5 mm NMR tube equipped with a septum screw-cap was charged with a solution of **3** (25 mg, 0.08 mmol) in THF-d₈. A ¹H NMR spectrum was recorded at -78 °C and showed that the -OMe and -CH₂- signals at 4.03 and 4.04 ppm are observable but not well resolved. The resonance at 8.04 ppm (which corresponds to the C5 proton on the quinoline ring, or in other words the singlet ¹H situated *ortho*- to the -Br substituent) was chosen as a suitable handle to assay conversion of starting material on addition of LDA.

SUPPORTING INFORMATION

Characterization of 3a (^1H NMR, THF-d_8) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 

Scheme S9. Reaction of **3** with LDA to form **3a** in THF-d_8 for ^1H NMR analysis.

^1H NMR Analysis of Commercial LDA Solution (Figure S5, spectrum 1). An oven-dried 5 mm NMR tube was charged with THF-d_8 in a glovebox. The NMR tube was capped and removed from the glovebox and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in an IPA/dry ice bath. A commercial solution of LDA was added (50 μL of 1.6 M solution in THF/hexanes/PhEt, 0.07 mmol). This solution was maintained in an IPA/dry ice bath and transferred to a pre-cooled NMR spectrometer for analysis at $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR Analysis of **3a in THF-d_8 (Figure S5, spectra 2–4).** A solution of **3** (23 mg, 0.07 mmol) in THF-d_8 (0.75 mL) was prepared in a glovebox. The solution was transferred to an oven-dried 5 mm NMR tube and removed from the glovebox. The sample was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere and an initial ^1H NMR spectrum at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was recorded. The sample was removed from the spectrometer and returned to an IPA/dry ice bath. A commercial solution of LDA (0.07 mmol, 50 μL of 1.6 M solution in THF/heptane/PhEt, 1.0 equiv) was added and the solution was mixed by vortex with intermittent cooling in the IPA/dry ice bath until a red/black color was observed (about 10 cycles of mixing over 3 min). The resulting mixture was observed by ^1H NMR analysis at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ at $t = 8, 10, 18, 25, 30,$ and 40 min. After 40 min, the sample was removed from the spectrometer and mixed by vortexing, taking care to minimize the time the sample was outside of the IPA/dry ice bath. Note: it is assumed that significant warming of the sample occurred during this time. The sample was returned to the spectrometer at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and observed by ^1H NMR analysis at $t = 50$ and 60 min. The signal for PhEt at 2.65 ppm was used as an internal standard to monitor relative conversion of starting material and formation of product over time. Note that in this ^1H NMR spectroscopy experiment a relaxation delay of 1.00 s was used, so quantification of signals is only a rough approximation.

Results. Upon analysis of the solution of **3a**, ^1H NMR signals at 5.1 ppm and 3.9 ppm were assigned as the $-\text{CHLi}-$ and $-\text{OMe}$ resonances for the lithiated quinoline product **3a** (see Figure S8). The assignment of these resonances was confirmed by $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC. The spectra taken at different timepoints were analyzed to generate a curve showing conversion of **3** to **3a** over time (see Figure S6). This experiment showed that initial reaction of LDA with **3** is rapid but incomplete. Additional consumption of **3** was observed on mixing (warming) between $t=40$ min and $t=50$ min, however no additional **3a** was observed during the same time period.

SUPPORTING INFORMATION

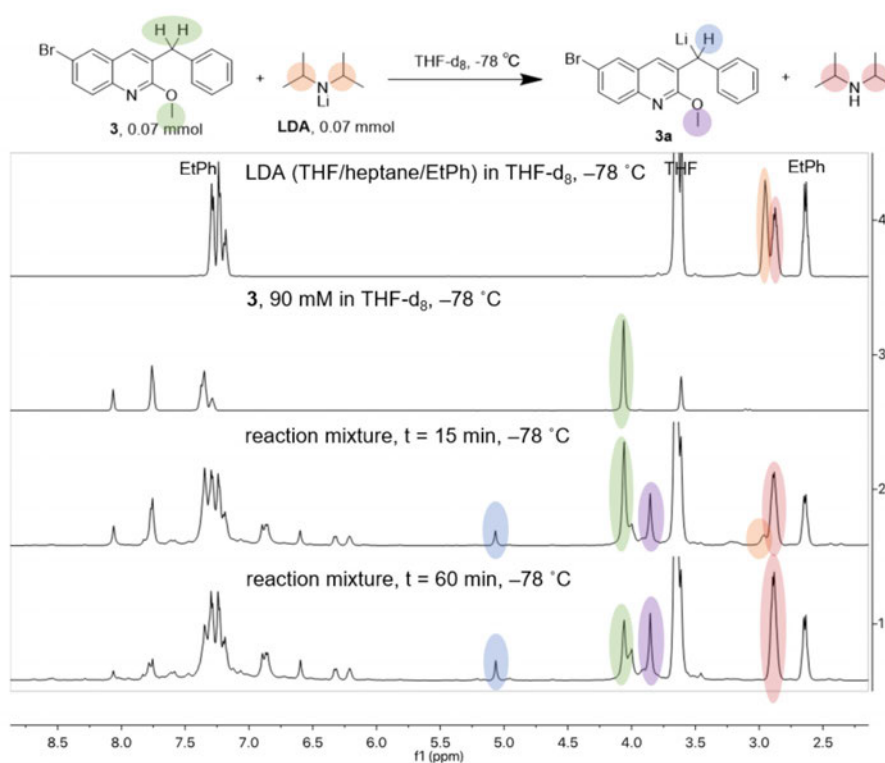


Figure S5. ^1H NMR spectra showing observation of **3a** at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and corresponding peak assignments.

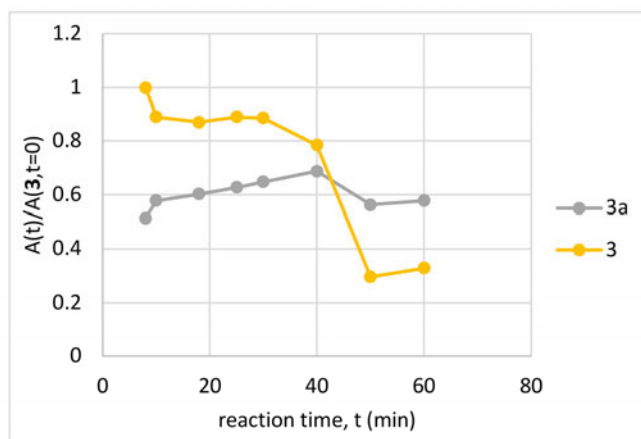
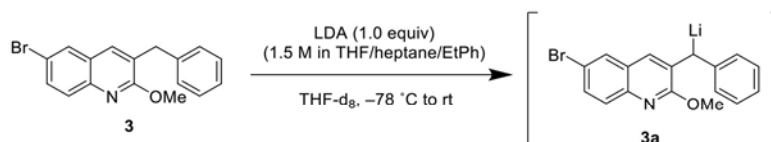


Figure S6. Illustration of ^1H NMR assay of time course of lithiation at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Presence of **3** and **3a** measured by integration of ^1H NMR resonance at 8.04 ppm and 5.08 ppm, respectively, and reported as a ratio of absolute signal of these resonances at each timepoint ($A(t)$) vs. absolute signal of compound **3** at $t = 0$. The PhEt signal at 2.63 ppm was used as an internal standard to calibrate the absolute signal observed in each experiment. Note that a relaxation delay of 1 s was used in these ^1H NMR experiments, thus calculated values are approximations and significant error to the calculated values should be assumed.

SUPPORTING INFORMATION

Variable Temperature ^1H NMR Experiment for Reaction Mixture Containing **3a**

Scheme S10. Formation of **3a** by reaction of **3** with LDA in THF- d_8 .

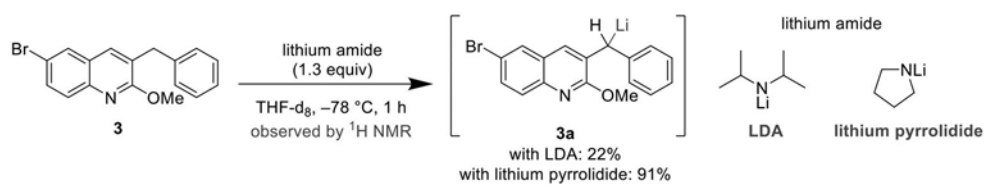
The experiments described above by Figure S5 and Figure S6 suggest that increasing temperature leads to lower mass balance of **3** + **3a**. To investigate the influence of temperature on the reaction mixture containing **3a**, a variable temperature ^1H NMR experiment was performed.

Experimental Procedure. A Bruker Avance Neo spectrometer operating at 500.18 MHz was cooled to $-61\text{ }^\circ\text{C}$ using a liquid nitrogen heat exchanger. Meanwhile, a 5 mm NMR tube equipped with a rubber septum was dried with a heat gun under vacuum, back-filled with argon, brought into a nitrogen-filled glovebox, and charged with a solution of **3** (23 mg, 0.07 mmol) in THF- d_8 (1 g). The sample was removed from the glovebox and cooled in an IPA/dry ice bath under inert atmosphere. A solution of LDA (0.07 mmol, 50 μL of 1.6 M commercial solution in THF/hexanes/PhEt) was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in an IPA/dry ice bath and the resulting solution was mixed by vortexing with intermittent cooling in the IPA/dry ice bath until a red/black color was observed (about 3 min).

Result. The dark red-black sample was analyzed by ^1H NMR spectroscopy at $-61\text{ }^\circ\text{C}$ and showed approximately 32% conversion of **3** and 7% of lithiated species **3a**. The sample was allowed to warm to room temperature inside the spectrometer, showing 58% conversion of **3** and 11% of lithiated species **3a** after 40 min. Warming does not improve conversion of **3** to **3a**. (see stacked spectra in NMR Spectra section)

Interpretation of Results. This confirmed the initial observation that conversion of **3** occurs on warming in the presence of LDA, but undesirable reactions occur and formation of **3a** is low.

SUPPORTING INFORMATION

¹H NMR Assay for 3a Formation from Lithium Pyrrolidide and 3 at Room Temperature

Scheme S11. Quantitative observation of **3a** by ¹H NMR analysis after treatment of **3** with LDA or lithium pyrrolidide.

Experimental Procedure. In a glovebox, a dry 2-dram vial was charged with a solution of **3** (50 mg, 0.15 mmol) and THF-*d*₈ (550 μL). A second 2-dram vial was charged with a magnetic stirrer and THF-*d*₈ (550 μL). The vials were capped and removed from the glovebox. To the second vial, mesitylene (21 μL, 0.15 mmol), followed by diisopropyl amine (32 μL, 0.23 mmol) was added, and the solution was cooled to -78 °C. A solution of *n*-BuLi, 2.6 M in hexanes (75 μL, 0.20 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 10 min at -78 °C. The solution of **3** was added dropwise with stirring, then warmed to room temperature. The resulting dark red-black solution was transferred into an oven-dried and septum-capped 5mm NMR tube under inert atmosphere. The sample was then analyzed by ¹H NMR spectroscopy. 22% yield of **3a** was observed.

Following the above procedure, the same experiment was performed with pyrrolidine (19 μL, 0.23 mmol). 91% yield of **3a** was observed. The resulting spectra of reactive intermediate **3a** are included in the Spectra section.

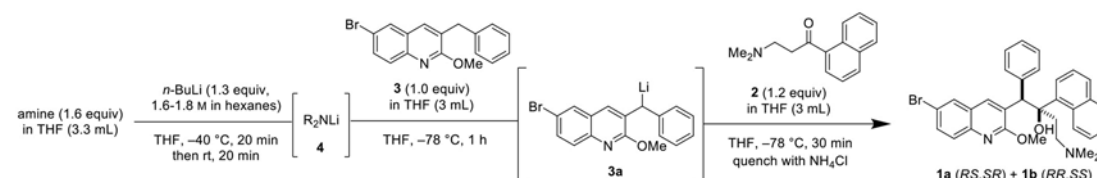
SUPPORTING INFORMATION

Reaction Optimization

Changing the Identity of the Secondary Amine Base

General Procedure for Screening Secondary Amine Bases. An oven-dried 20 mL vial was charged with a stir bar, set under argon atmosphere and equipped with a septum cap. THF (3.3 mL) was added followed by pyrrolidine (80 μ L, 0.98 mmol), and the solution was cooled to -40 $^{\circ}$ C with 60:40 ethylene glycol / water in a dry ice bath. *n*-BuLi (0.79 mmol, titrated commercial solution in hexanes) was added dropwise, resulting in a reaction concentration of 0.26 M. The resulting mixture was stirred for 20 min, then moved to rt and stirred for an additional 20 min. The solution was moved to an IPA / dry ice bath and cooled to -78 $^{\circ}$ C by stirring for 5 min. Concurrently, quinoline **3** (200 mg, 0.61 mmol) was weighed into an oven-dried 2-dram vial and dried under vacuum for 1 h, then dissolved in THF (3 mL). The room temperature solution of **3** was added dropwise to the prepared lithium amide solution at -78 $^{\circ}$ C resulting in a dark purple solution. The solution was stirred for 1 h -78 $^{\circ}$ C. Ketone **2** (166 mg, 0.73 mmol) was weighed into a dry 2-dram vial and dried under vacuum for 1 h. THF (3 mL) was added to dissolve, and the ketone was added dropwise -78 $^{\circ}$ C. After addition, the resulting mixture was stirred for an additional 30 min -78 $^{\circ}$ C. The reaction mixture was quenched at -78 $^{\circ}$ C by slow dropwise addition of 2 mL 25 wt% aqueous ammonium chloride solution. The solution was moved to room temperature after a sunflower yellow color was observed. On warming, the solution generally lightens to a sandy brown color. Benzyl benzoate (59 μ L, 0.31 mmol) was added to the biphasic mixture and shaken to dissolve. The organic layer was sampled and the solvent was removed. The resulting residue was dissolved in CDCl_3 and analyzed by ^1H NMR spectroscopy using a 30 s relaxation delay. The yield was calculated by normalizing the signal at 5.4 ppm (benzyl benzoate CH_2) to 1.02, and reporting the resulting integral for the signals at 5.9 ppm (desired isomer, *RS,SR* – **1a**) and 5.8 ppm (undesired isomer, *RR,SS* – **1b**).

Table S5. Tabulated Results of Secondary Amine Base Screen.



entry	amine	amine water content [mol %] ^a	AY 1 [%] ^b	d.r. [% and ratio, 1a:1b] ^b
1	diisopropylamine	7	41	20:21 (1:1.1)
2	diisopropylamine	0.1	42	20:22 (1:1.1)
3	pyrrolidine	0.3	55	27:28 (1:1.0)
4	piperidine	2	42	20:22 (1:1.1)
5	morpholine	0.4	14	7:7 (1:1.0)
5 (repeat)	morpholine, new reagent bottle	-	28	12:16 (1:1.3)
6	diethylamine	-	32	14:18 (1:1.3)
7	2,2,6,6-tetramethylpiperidine	-	37	18:19 (1:1.1)
8	1-methylpiperazine	0.3	65	29:36 (1:1.2)
9	2-methylpyrrolidine	1	35	17:18 (1:1.1)
10	<i>N,N,N'</i> -trimethylethylenediamine	-	48	23:25 (1:1.1)
11	dicyclohexylamine	-	0	-
12	dimethylamine	2	53	26:27 (1:1.0)

AY = assay yield, ^aDetermined by Karl Fischer titration of the amine prior to use

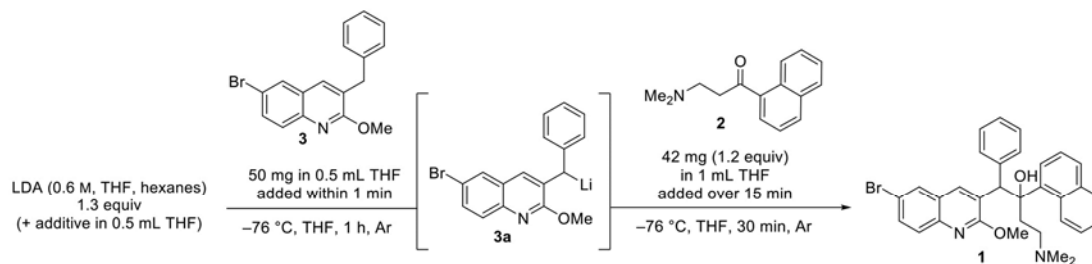
^bDetermined by ^1H NMR spectroscopy

SUPPORTING INFORMATION

Assaying Influence of Salt Additives on Diastereoselectivity

Experimental Procedure. In an oven dried Schlenk flask, LiBr (1.3 equiv) was dissolved in THF (0.5 mL) under argon atmosphere and LDA (0.6 M, 1.3 equiv, in THF, hexanes) was added dropwise. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of **3** (50 mg, 1.0 equiv) in THF (0.5 mL) was added dropwise. After stirring for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of ketone **2** (42 mg, 1.2 equiv) in THF (1 mL) was added over 15 min and stirred for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by slow dropwise addition of sat. NH_4Cl aqueous solution (1 mL), followed by warming to room temperature after a yellow color is observed. CH_2Cl_2 and water were added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x), the combined organic phases were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed in vacuo. The d.r. was determined by HPLC at 254 nm.

Table S6. Investigation of the influence of salt additives on diastereoselectivity of the 1,2-addition reaction



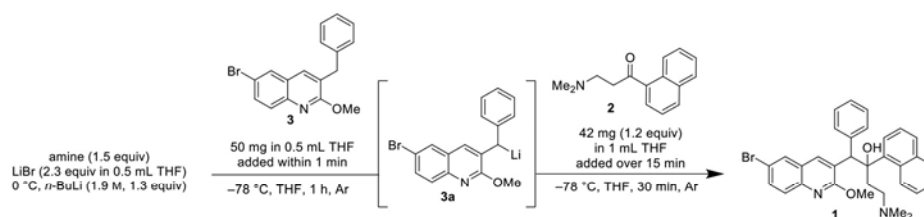
entry	additive	d.r. ^a
1	none	0.91 : 1.0
2	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	1.0 : 1.0
3	ZnCl_2	- ^b
4	LiBr	2.0 : 1.0
5	LiCl	1.2 : 1.0
6	LiI	1.1 : 1.0
7	LiBr (2-Me-THF)	- ^c
8	LiBr (DME)	0.4 : 1.0

^a determined by HPLC (**1a** : **1b**) ^b no conversion (HPLC) ^c trace product (HPLC-MS)

SUPPORTING INFORMATION

Experimental Procedure for 50 mg Scale. An oven dried Schlenk flask was charged with the respective amine (1.5 equiv), a solution of LiBr (2.3 equiv) in THF (0.5 mL) under Ar-atmosphere. A solution of *n*-BuLi (1.9 M, 1.3 equiv) in hexanes was added slowly at 0 °C. The solution was cooled to –78 °C and a solution of **3** (50 mg, 1.0 equiv) in THF (0.5 mL) was added dropwise. After stirring for 1 h at –78 °C, a solution of ketone **2** (42 mg, 1.2 equiv) in THF (1 mL) was added over 15 min and stirred for 30 min at –78 °C. The reaction was quenched by slow dropwise addition of sat. NH₄Cl-solution (1 mL), followed by warming to room temperature after observation of a yellow color. CH₂Cl₂ and water were added and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x), the combined organic phases were dried over sodium sulfate and all volatiles were removed under vacuum. Yield and d.r. are determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene as internal standard.

Table S7. Impact of LiBr on diastereoselectivity in the 1,2-addition using different bases.



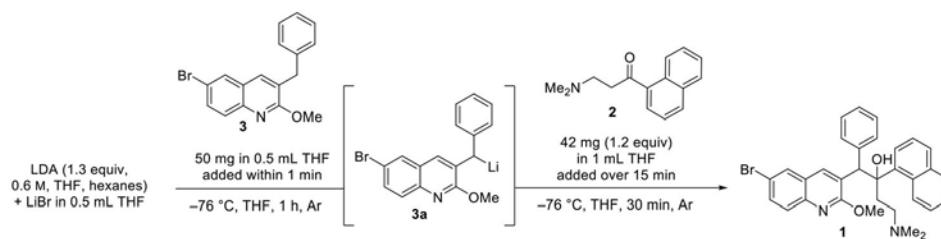
entry	amine	AY [%] ^a 1a	AY [%] ^a 1 (d.r.) ^b
1 ^c	diisopropylamine	25	37 (2.0 : 1.0)
2 ^c	dicyclohexylamine	0	0
3 ^c	pyrrolidine	53	74 (2.5 : 1.0)
4 ^d	pyrrolidine	57	80 (2.5 : 1.0)
5 ^d	dimethylamine	54	77 (2.4 : 1.0)
6 ^d	<i>N</i> -methylpiperazine	60	92 (1.9 : 1.0)
7 ^d	morpholine	61	87 (2.4 : 1.0)

^a Determined by NMR using 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene as internal standard.

^b AY **1a** : AY **1b** ^c 50 mg scale ^d 200 mg scale

SUPPORTING INFORMATION

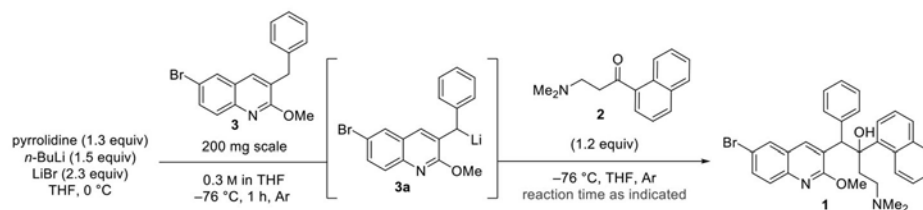
Table S8. Screening of LiBr equivalents using commercial LDA.



entry	LiBr [eq]	dr [1a:1b]	AY [%]
1 ^a	0.6	1.1 : 1.0	- ^c
2 ^b	1.1	1.8 : 1.0	36
3 ^b	1.3	2.0 : 1.0	42
4 ^b	1.5	2.0 : 1.0	43
5 ^b	2.0	1.6 : 1.0	19
6 ^a	2.6	1.3 : 1.0	- ^c

^a Yield, d.r. determined by HPLC. ^b Yield, d.r. determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene as internal standard. ^c AY not determined.

Table S9. Synthesis of 1 at extended reaction times.

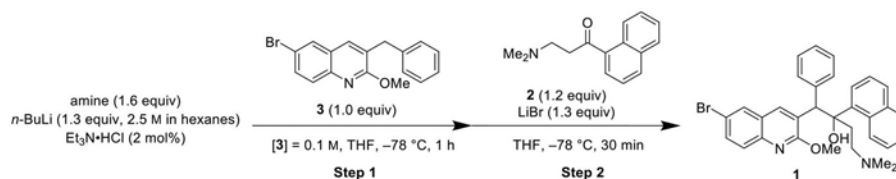


entry	Reaction time [h]	AY [%] ^a 1a	AY 1 [%] ^a (d.r) ^b
1	0.5	54	77 (2.5 : 1.0)
2	1.5	50	71 (2.5 : 1.0)
3	2	46	65 (2.4 : 1.0)

^a Determined by NMR using 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene as internal standard.

^b AY 1a : AY 1b.

SUPPORTING INFORMATION

Table S10. Assaying influence of reaction time and temperature on yield and d.r. of **1**.

entry	base	variation	AY [%] ^a 1a	AY [%] ^a 1 (d.r.) ^b
1	pyrrolidine		45	69 (1.9 : 1.0)
2	pyrrolidine	<i>t</i> ₂ = 4 min	45	68 (2.0 : 1.0)
3	<i>N</i> -methylpiperazine	<i>t</i> ₂ = 4 min	48	75 (1.8 : 1.0)
4	<i>N</i> -methylpiperazine	T ₁ = 23 °C <i>t</i> ₁ = <i>t</i> ₂ = 2 min	48	74 (1.8 : 1.0)
5	morpholine	T ₁ = 0 °C <i>t</i> ₁ = <i>t</i> ₂ = 2 min	49	76 (1.8 : 1.0)

t = reaction time; T = reaction temperature

^a Determined by ¹H NMR spectroscopy ^b AY **1a** : AY **1b**

SUPPORTING INFORMATION

General Procedure for Reaction Screening in Continuous Flow

Plug flow reactors (PFRs) were constructed from 0.03" ID high-purity PFA tubing and connected with IDEX fittings (PEEK nuts, unions, and T-mixers). For cooled reactions, reagent streams were equipped with a 100–200 μ L precooling loop before joining other reagents at T-mixers. The precooling loops and PFRs were cooled using ice water or dry ice/isopropanol baths, or placed in room temperature water baths for room temperature reactions.

Preparation of quinoline **3** solution (**A**): To an oven-dried 10 mL volumetric flask with septum cap was added quinoline **3** (0.656 g, 2 mmol). The flask was placed under high vacuum for a minimum for 1 hour, then placed under argon. Anhydrous THF was added gradually while the flask was swirled until the solid had dissolved and the homogeneous solution reached 10 mL in volume.

Preparation of lithium pyrrolidide solution (**B**): To an oven dried 10 mL volumetric flask with stir bar and septum cap was added LiBr (0.399 g, 4.6 mmol) and/or Et₃N·HCl (0.006 g, 0.04 mmol) additives (as indicated). The flask was placed under high vacuum for a minimum of 1 hour, then placed under argon. Pyrrolidine (0.222 g, 0.256 mL, 3.1 mmol) and anhydrous THF (6 mL) were added with stirring and the flask was placed in an ice water bath. *n*-BuLi (nominally 1.6 M in hexanes, titrated^[1] before use, 2.6 mmol) was added dropwise, followed by addition of anhydrous THF until the total volume reached 10 mL (stir bar was briefly lifted out of solution using a magnet to ensure accurate volume measurement). The solution was stirred at 0 °C for 20 min before using.

Preparation of ketone **2** solution (**C**): To an oven-dried 10 mL volumetric flask with septum cap was added ketone **2** (0.546 g, 2.4 mmol). The flask was placed under high vacuum for a minimum for 1 hour, then placed under argon. Anhydrous THF was added gradually while the flask was swirled until the ketone had dissolved and the homogeneous solution reached 10 mL in volume.

For each experiment, the reactors were flushed with anhydrous THF and cooled prior to equilibration. The reaction was allowed to equilibrate for 3 residence times before collection. Samples were collected on at least 0.1 mmol scale in a vial containing 1 M aqueous NH₄Cl solution. After collection, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with THF (or CH₂Cl₂ for reactions using a methanol quench, to ensure clean phase separation). Benzyl benzoate was added as an NMR standard and the combined organic layers were dried by rotary evaporation followed by brief exposure to high vacuum. The entire sample was dissolved in CDCl₃ and a portion was taken for ¹H NMR assay yield determination. Additional details (reactor volumes and flow rates) of experiments presented in the main text are included in Table S11.

Table S11. Additional details of flow reaction in main text Table 2.

Table 2 Entry	Lithiation Reactor Volume (mL)	1,2-Addition Reactor Volume (mL)	Quench Reactor Volume (mL)	Flow Rate of A (mL/min)	Flow Rate of B (mL/min)	Flow Rate of C (mL/min)	Flow Rate of Quench (mL/min)
1, 2	2	2.5	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2
3, 4	1	5	0.5	0.2	0.2	0.2	1
5	0.5	3	0.5	0.2	0.2	0.2	1
6	0.5	3	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2
7	0.5	3	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

SUPPORTING INFORMATION



Figure S7. Continuous flow setup for synthesis of bedaquiline **1**. Left reactor coil shows characteristic color of formation of lithiated quinoline **3a** in a room temperature water bath. Right reactor coil submerged in IPA/dry ice bath for reaction of **3a** with **2** and subsequent reaction quench with MeOH.

SUPPORTING INFORMATION

Synthesis of (*RS,SR*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol (1a)**Experimental Procedure for Synthesis of (*RS,SR*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol (1a) on 1-gram Scale.**

A flame-dried Schlenk flask (25 mL) was charged with a solution of LiBr (620 mg, 7.13 mmol, 2.3 equiv) in THF (5 mL) under argon atmosphere (gentle heating may be required for dissolving). The respective amine (pyrrolidine, *N*-methylpiperazine, or morpholine, 4.58 mmol, 1.5 equiv) was added, the solution was cooled in an ice bath and a solution of *n*-BuLi (1.3 equiv, 2.5 M in hexanes) was added slowly. After stirring for 15 min, the solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and quinoline (**3**, 1.00 g, 3.05 mmol, 1.0 equiv) in THF (5 mL) was added dropwise over 15 min. The mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Afterwards, the ketone (**2**, 832 mg, 3.66 mmol, 1.2 equiv) was dissolved in anhydrous THF (3 mL) under argon atmosphere and added dropwise over 15 min to the deep purple reaction mixture. After 1 h, the reaction mixture was quenched by the slow addition of saturated aqueous NH_4Cl (2–3 mL). The cooling bath was removed and the two-phase mixture was transferred to a separatory funnel. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) and the organic layers were dried over Na_2SO_4 . The d.r. was determined by ^1H NMR spectroscopy. All volatiles were removed and the residue (**1**) was dissolved in 3–4 mL hot toluene. The solution was cooled slowly to room temperature and then refrigerated at $0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ overnight. After refrigeration, the undesired diastereomer (**1b**) was filtered off and washed with 1–2 mL $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ toluene. The solvent was removed from the mother liquor and the residue was recrystallized two times from EtOH (3–4 mL). After filtration, washing with EtOH and drying in vacuo the desired diastereomer **1a** was obtained in yields up to 61% with d.r. up to 300 : 1 by ^1H NMR spectroscopy.

- Using morpholine (400 μL , 4.58 mmol), **1** was obtained with 2.4:1.0 d.r. prior to recrystallization. **1a** was obtained, (1.036 g, 1.87 mmol with >99% purity, 61%). **1b** was obtained (421 mg, 0.76 mmol, 25%, purity not measured).
- Using *N*-methylpiperazine (510 μL , 4.58 mmol), **1** was obtained with 1.8:1.0 d.r. prior to recrystallization. **1a** was obtained (1.011 g, 1.82 mmol with 99% purity, 60%). **1b** was obtained (594 mg, 1.07 mmol, 35%, purity not measured).
- Using pyrrolidine (380 μL , 4.58 mmol), **1** was obtained with 2.4:1.0 d.r. prior to recrystallization. **1a** was obtained (942 mg, 1.70 mmol with >99% purity, 56%). **1b** was obtained (478 mg, 0.86 mmol, 28%, purity not measured).

Representative Experimental Procedure for Synthesis of (*RS,SR*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol (1a) as described in Table S12 on 5 g and 10 g Scale with 6 V or 10 V Solvent (example described here: 5 g, 10 V). In an oven-dried round-bottom flask charged with a stir bar, freshly distilled pyrrolidine (1.90 mL, 22.9 mmol, 1.5 equiv), anhydrous LiBr (610 mg, 35.1 mmol, 2.3 equiv) and anhydrous THF (15 mL, 3 V) were placed under N_2 atmosphere. After LiBr was completely dissolved, the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and titrated *n*-BuLi (19.8 mmol, 1.3 equiv) was added dropwise. After 20 min, the round-bottom flask was transferred to a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bath (acetone/dry ice) and a solution of quinoline **3** (5.005 g, 15.2 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF (25 mL, 5 V) was added dropwise by syringe pump (0.42 mL/min) over an 1 h period. Then a solution of ketone **2** (4.150 g, 19.29 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (10 mL, 2 V) was added into the reaction mixture dropwise by syringe pump (0.17 mL/min) at the same temperature. After the whole volume of the ketone **2** solution was added, the reaction was stirred for another 15 min, and then quenched by using 10 mL (2 V) aq. NH_4Cl (dropwise) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was directly poured into a separatory funnel. Water was added (20 mL) and the resultant mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified by silica gel column chromatography or crystallization. Results of several representative experiments are tabulated below in Table S12.

Analytical Data of the (*RS,SR*)-Diastereomer 1a:

Habitus: colorless solid.

R_f: 0.35 ($^{\circ}\text{Hex}/\text{EtOAc}$ 1:1)

Melting point: 193.4–193.6 $^{\circ}\text{C}$.

IR: 2980, 2949, 2858, 2823, 2782, 1616, 1598, 1566, 1511, 1081, 753.

MS (ESI): m/z (%) = 555.2 (100), 557.2 (97) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -NMR, COSY (300 MHz chloroform- d_3): δ/ppm = 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94–7.85 (m, 2H), 7.75–7.58 (m, 4H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.17–7.09 (m, 2H), 6.94–6.86 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.67–2.41 (m, 1H), 2.17–1.88 (m, 9H).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, chloroform- d_3): δ/ppm = 161.5, 143.9, 141.8, 140.7, 138.9, 134.8, 132.1, 130.1, 130.0, 129.9, 128.7, 128.3, 128.0, 127.5, 127.3, 127.0, 125.9, 125.4, 125.3, 125.2, 124.6, 117.1, 82.7, 56.5, 54.3, 49.7, 44.8, 33.6.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.^[7]

SUPPORTING INFORMATION

Table S12. Scale-up of bedaquiline **1** – variation of reaction concentration and use of *n*-BuLi solution with different concentrations.

entry	Solvent <i>V</i> _{total}	<i>n</i> -BuLi [M]	scale of 3 (g)	AY 1 (1a + 1b) [%] ^a	d.r. ratio (1a : 1b) ^a	Yield 1 [%] ^b	Yield 1a [g, mmol, % purity] ^a	Yield 1a [%] ^c	Yield 1b [g, mmol, % purity] ^a	Yield 1b [%] ^c
1 ^d	10 V	2.45	5.0	87 (60 + 27)	2.2 : 1.0	79	3.97, 7.15, 90	42	1.59, 2.86, 84	16
2	10 V	1.40	5.0	90 (60 + 30)	2.0 : 1.0	80	5.31, 9.56, 90	56	2.12, 3.82, 92	23
3	10 V	1.40	10.0	90 (61 + 29)	2.1 : 1.0	77	11.61, 20.9, 88	60	3.21, 5.78, 90	17
4	6 V	1.40	5.0	88 (57 + 31)	1.8 : 1.0	73	5.05, 9.09, 91	54	1.75, 3.15, 91	18
5	6 V	2.40	10.0	88 (58 + 30)	1.9 : 1.0	75	10.02, 18.0, 87	52	4.28, 7.70, 91	23

^a Assay yields, d.r., and purity determined by ¹H NMR spectroscopy, triphenylmethane as internal standard

^b Yield = yield of isolated product. Yield **1** = Yield **1a** + Yield **1b**, corrected for purity

^c Calculated by the product of isolated mass and purity

^d purified by column chromatography. See further procedural notes below.

Conditions for column chromatography (5–10 g scale): Silica gel stationary phase, mobile phase 9:1 hexanes:EtOAc to 1:1 hexanes:EtOAc. See Table S12, entry 1 for details. Pure compound **1** was obtained as three fractions after chromatography, one of which contained a mixture of isomers **1a** and **1b**. Total combined yield of **1** (**1a+1b**) (7.77 g, 14.0 mmol, 83–90% purity, 80% yield of **1**). The fraction containing **1a** was isolated (3.97 g, 7.15 mmol, with 90% purity, 42% yield **1a**). The fraction containing **1b** was isolated (1.59 g, 2.86 mmol, with 84% purity, 16% yield **1b**).

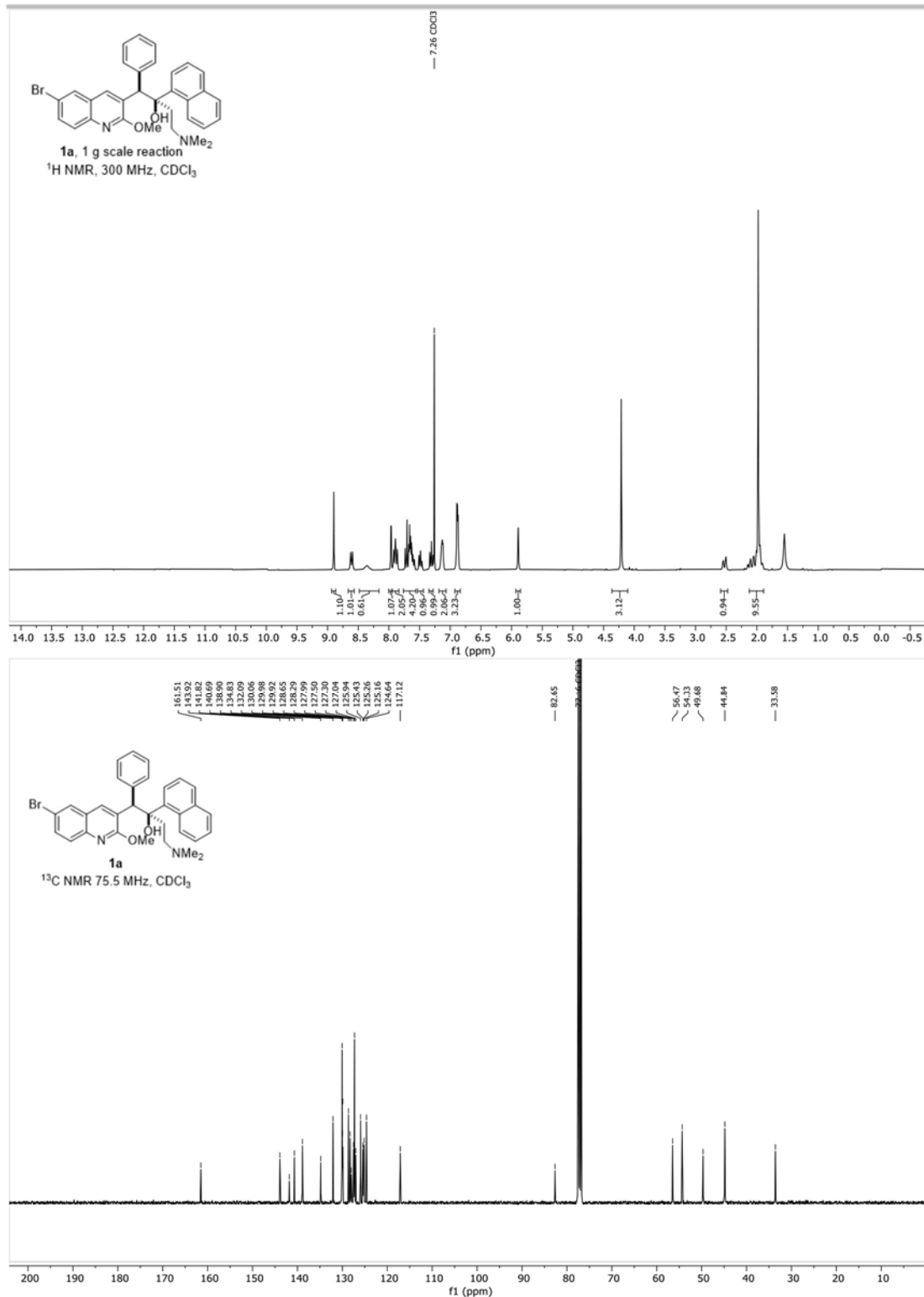
Experimental procedure for crystallization (5–10 g scale): In a round-bottom flask containing the crude product, 4 V of toluene was added, and the resulting suspension heated to reflux for 10 min until fully dissolved. The solution was cooled to room temperature and refrigerated at 0–5 °C overnight. The pale-yellow solid was filtered and washed with toluene to obtain pure **1b**. The mother liquor was concentrated to dryness and the resulting residue was dissolved in 4 V of ethanol and stirred for 3 h at room temperature. The solid was filtered off and washed with cold ethanol to obtain **1a**. The final mother liquor contained only unreacted starting materials **2** and **3** by ¹H NMR spectroscopy.

Note. When crystallization was used as the isolation technique on >5 g scale, obtaining pure **1a** was challenging. When reaction was performed on 5.0 g scale (Table S12, Entry 2), the first solid fraction from toluene crystallization yielded pure **1b** (2.120 g, 30% yield), and the second solid fraction from ethanol crystallization yielded a mixture of both diastereomers (5.310 g, 60% yield, 14:1 d.r. of **1a** : **1b**). For the 10 g scale reaction (Entry 3), pure **1b** was obtained in 29% yield (3.210 g), and the second solid fraction corresponded to a mixture possessing 6:1 d.r. of **1a** : **1b** (11.612 g, 61% yield).

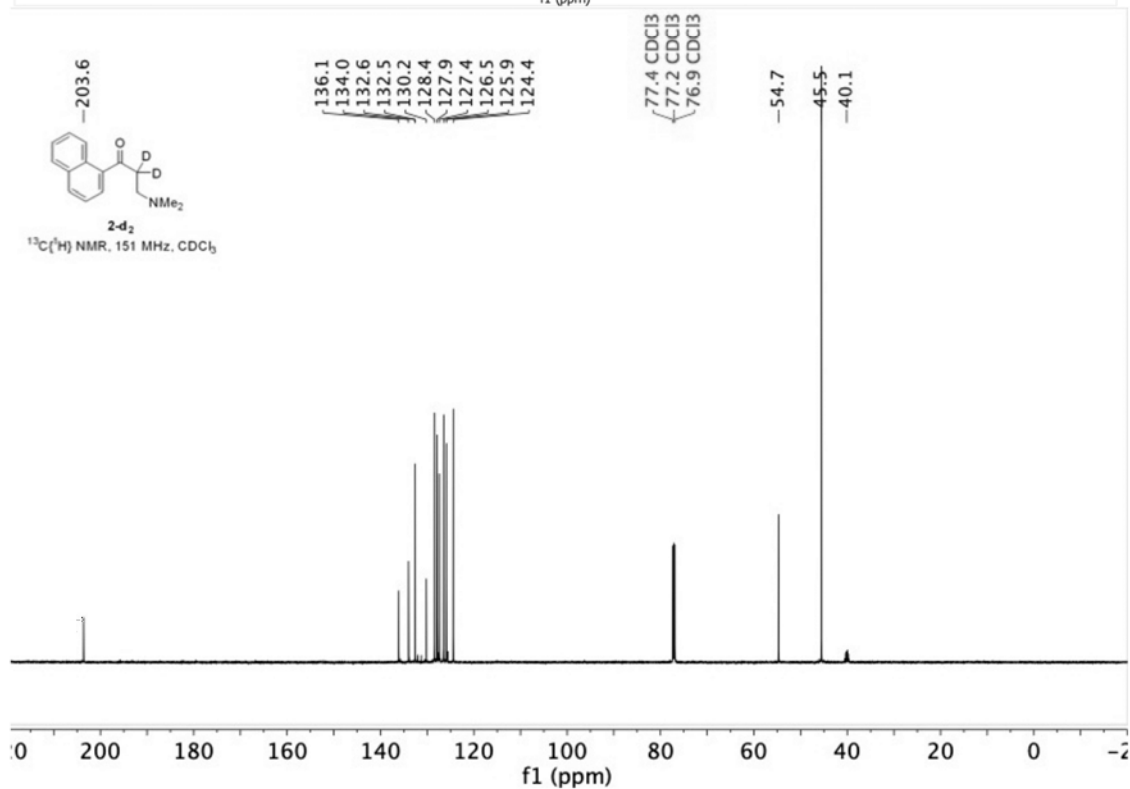
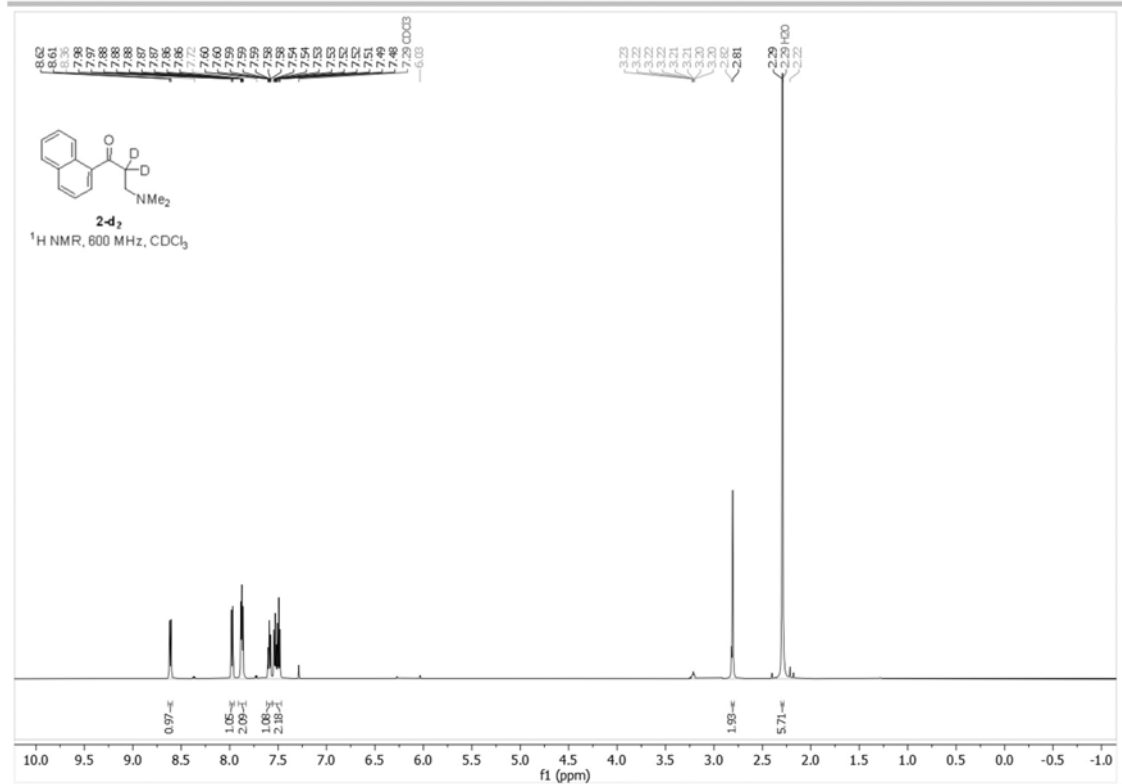
SUPPORTING INFORMATION

¹H and ¹³C NMR Spectra

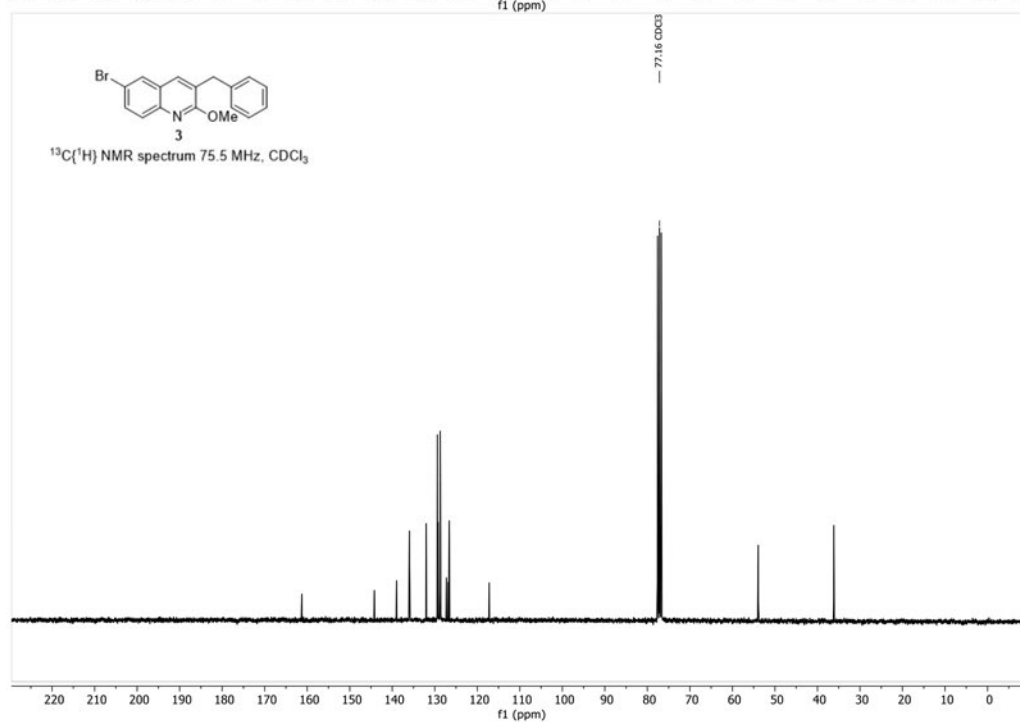
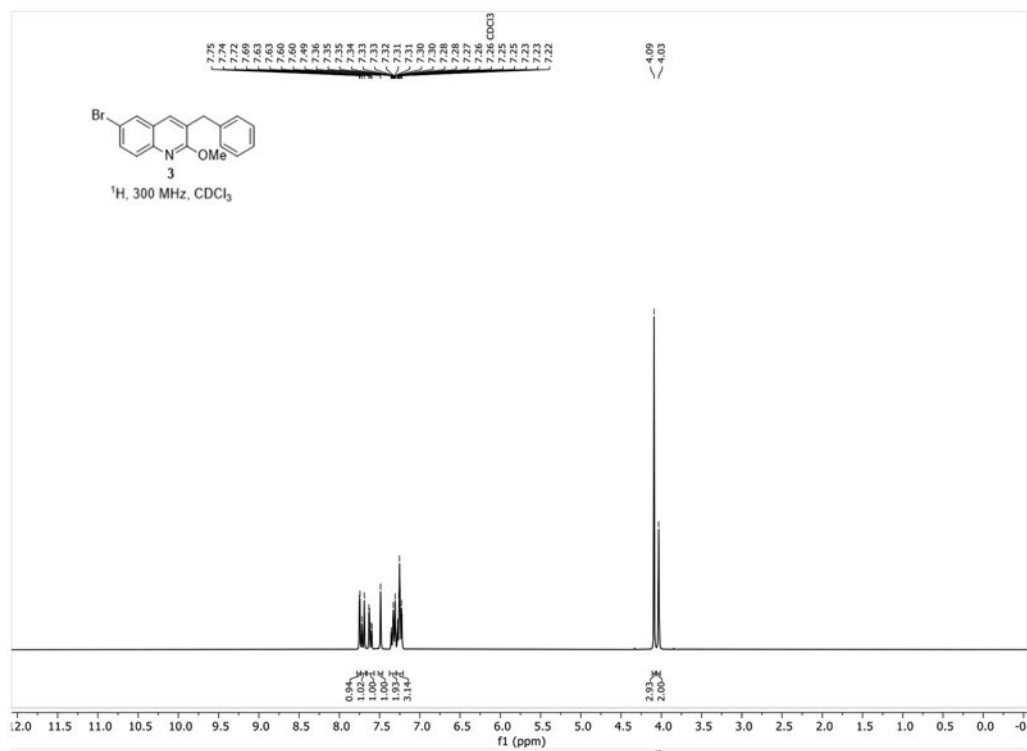
SUPPORTING INFORMATION



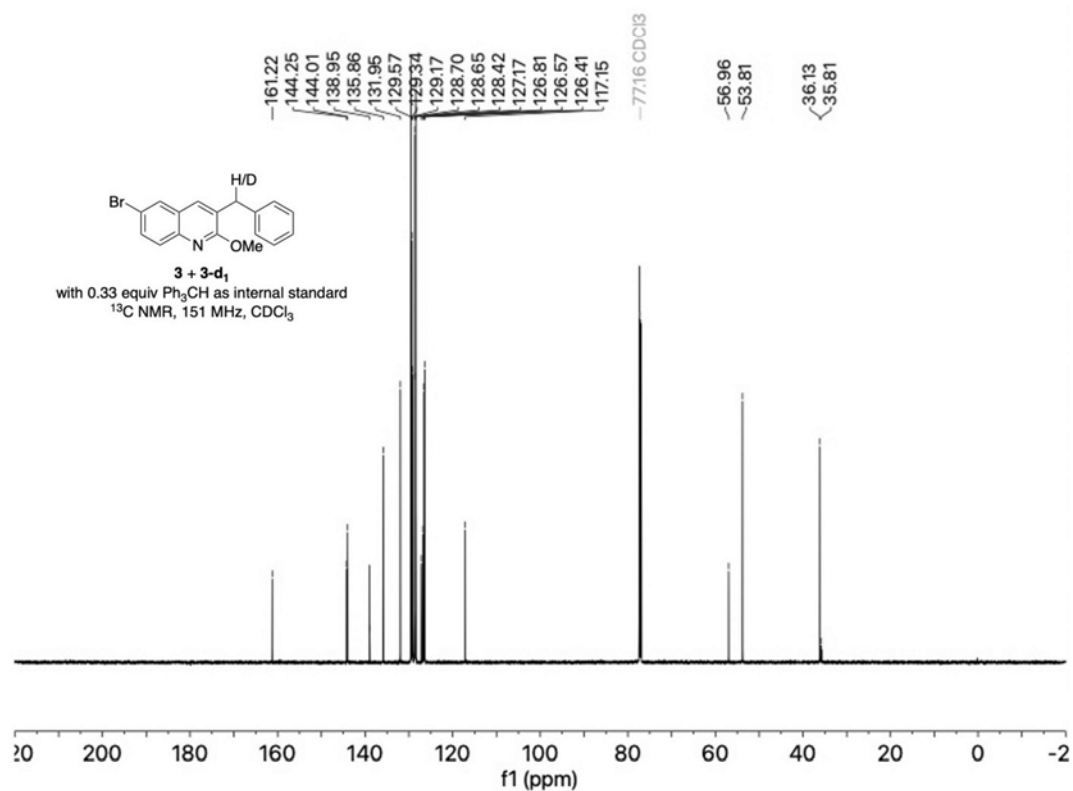
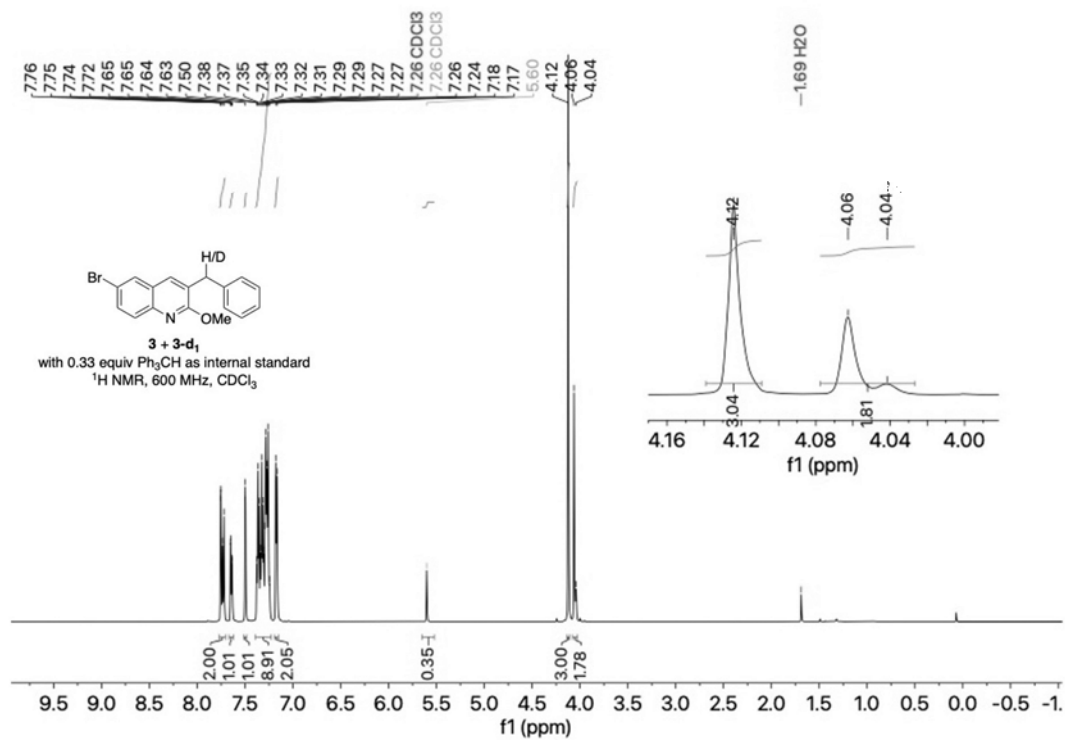
SUPPORTING INFORMATION



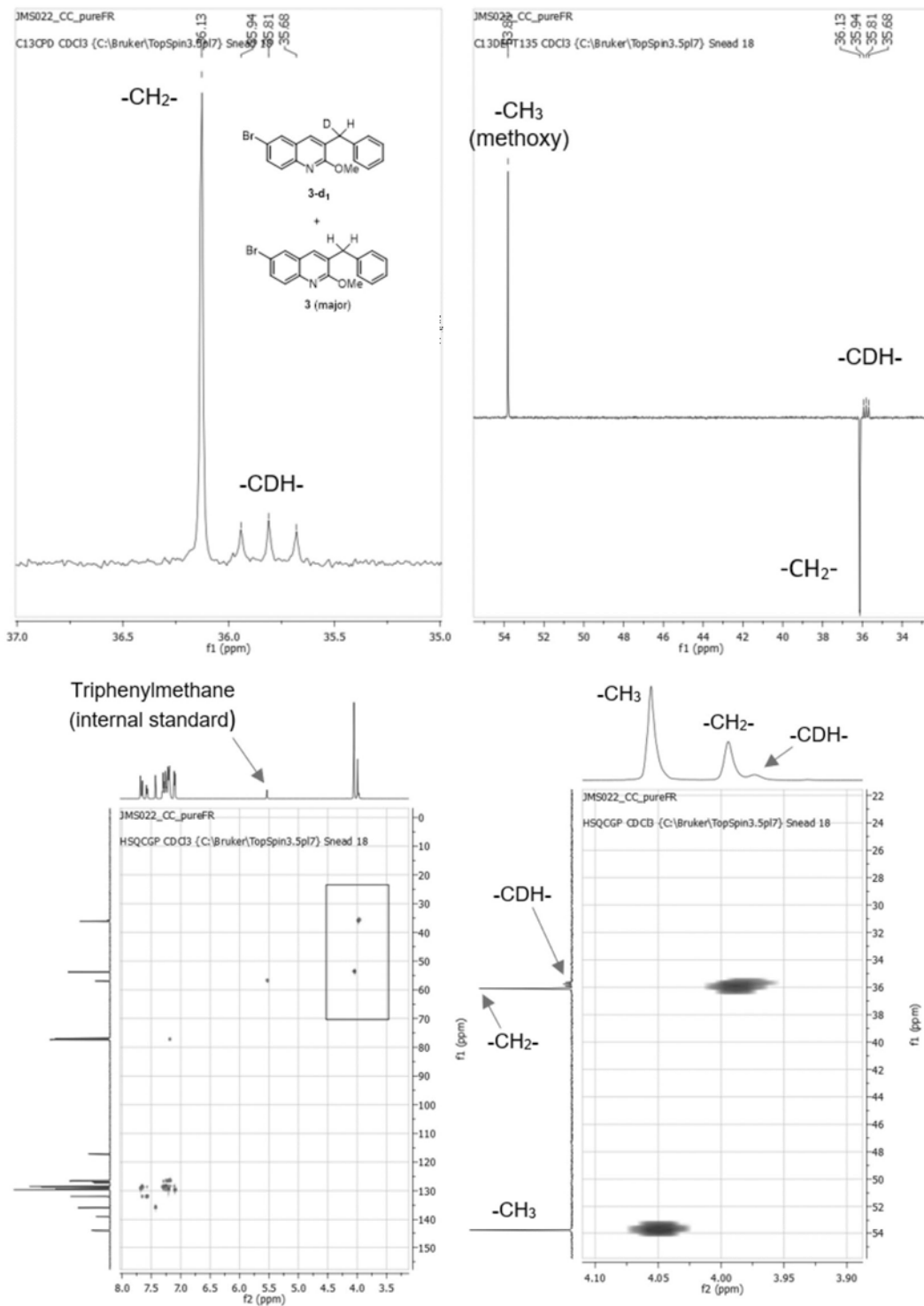
SUPPORTING INFORMATION



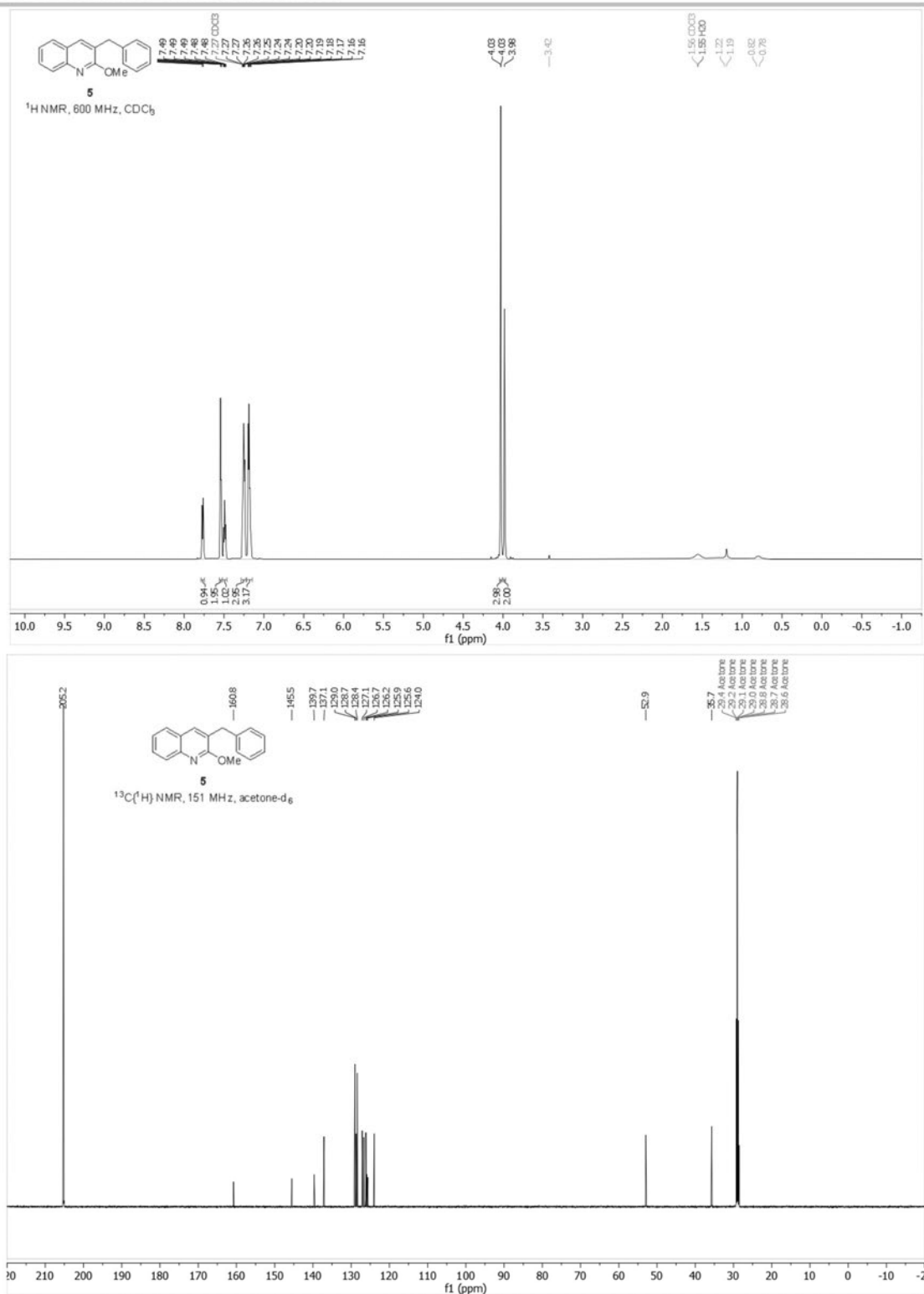
SUPPORTING INFORMATION



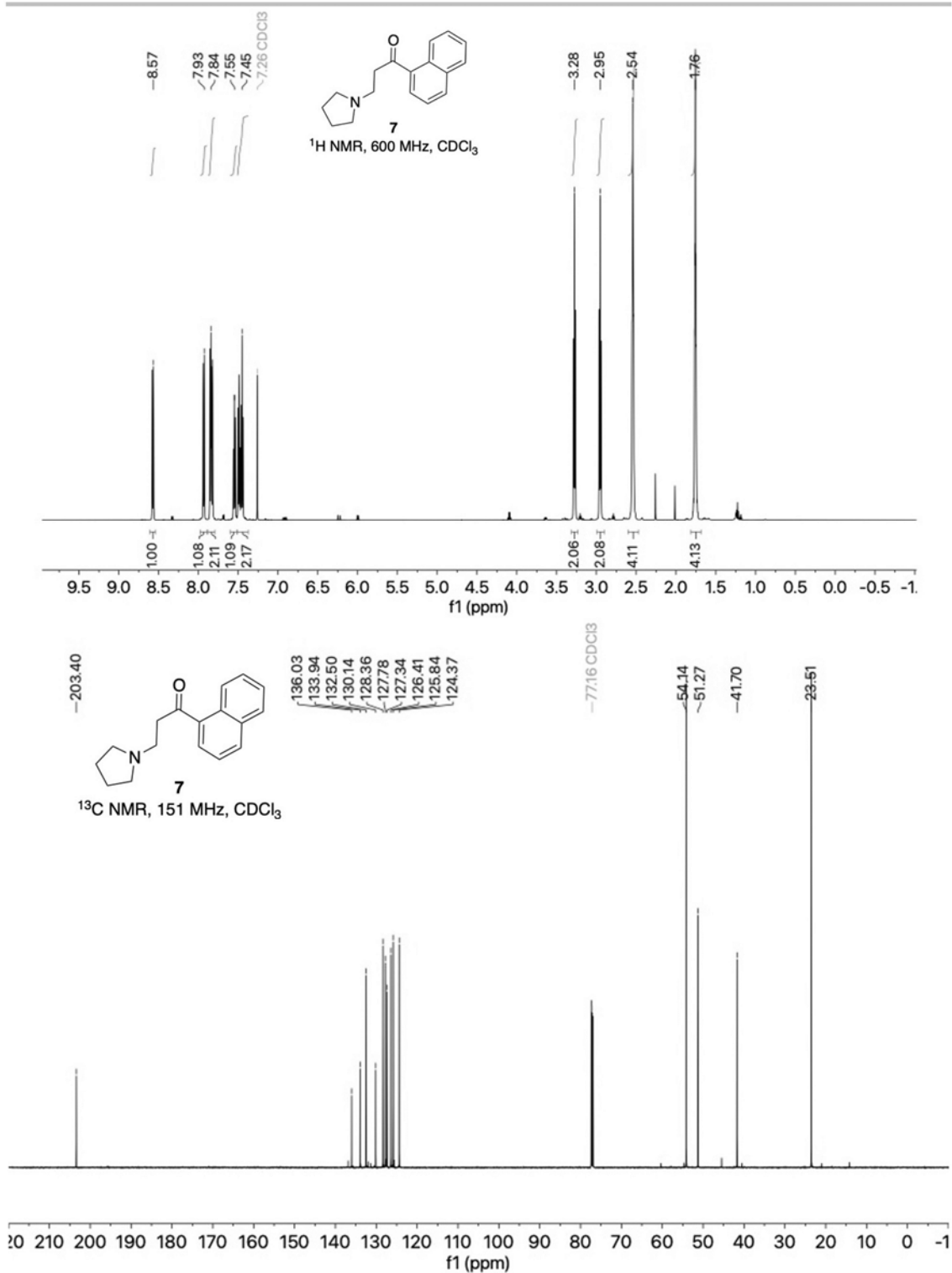
SUPPORTING INFORMATION



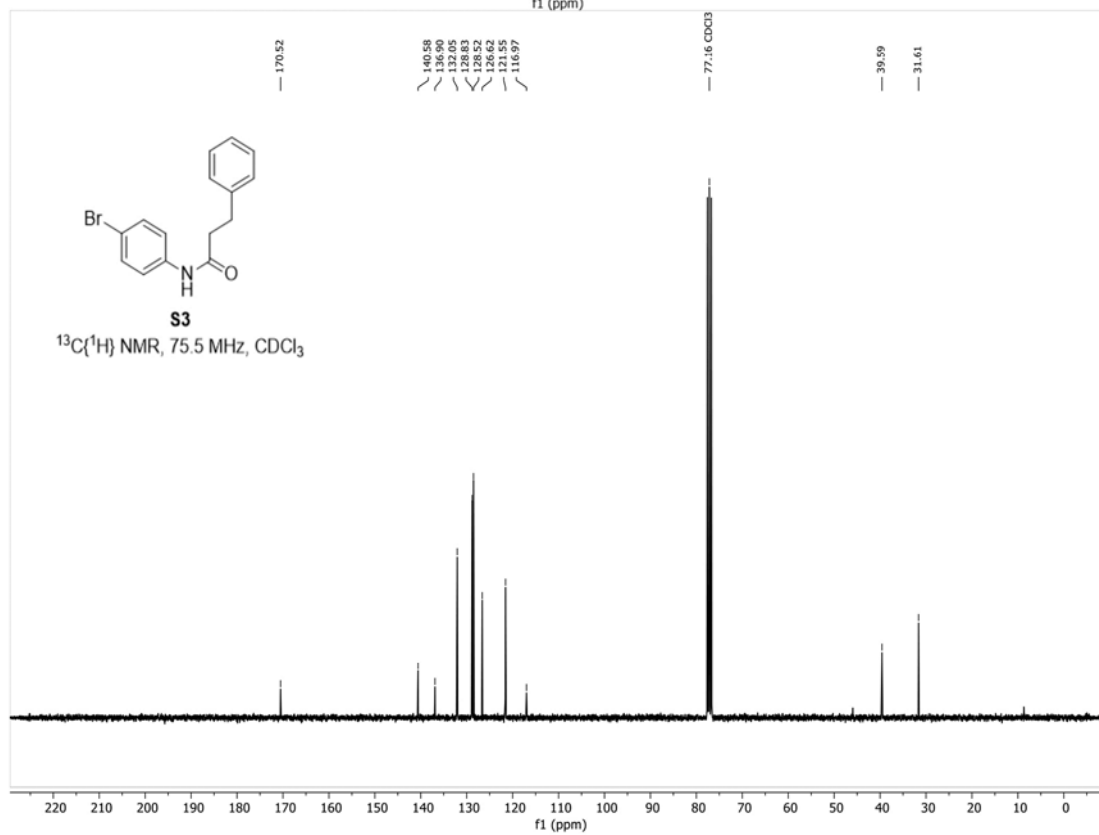
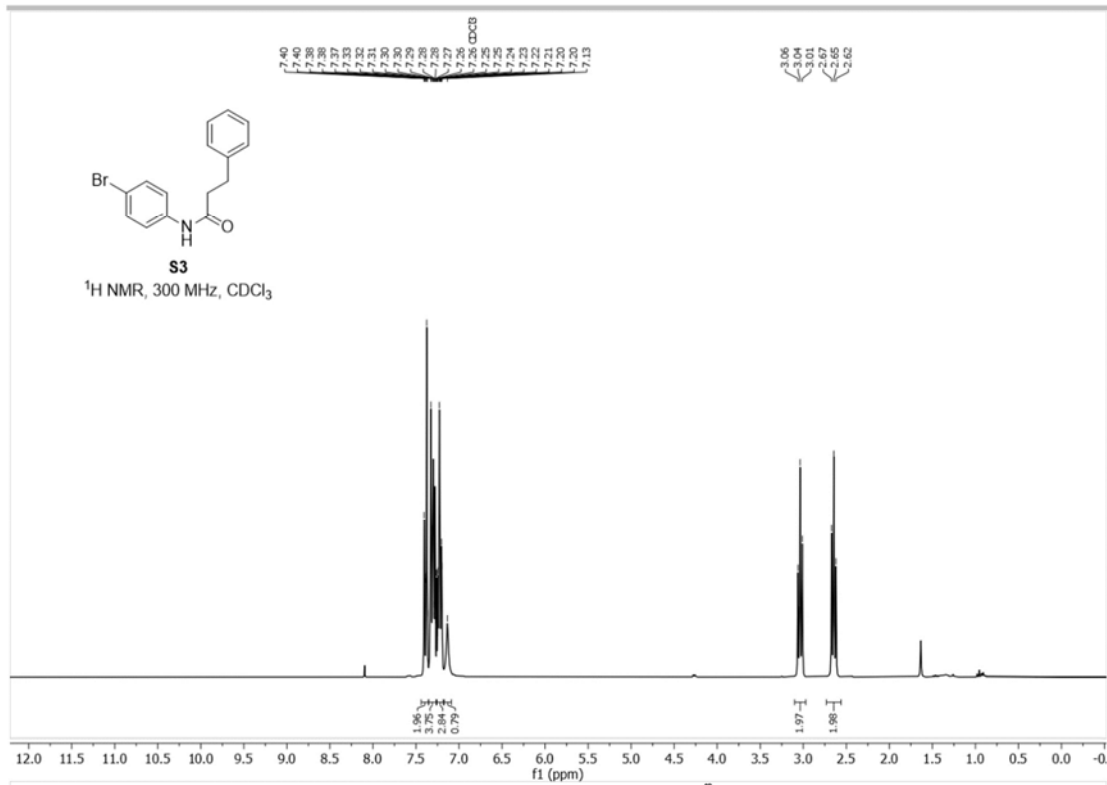
SUPPORTING INFORMATION



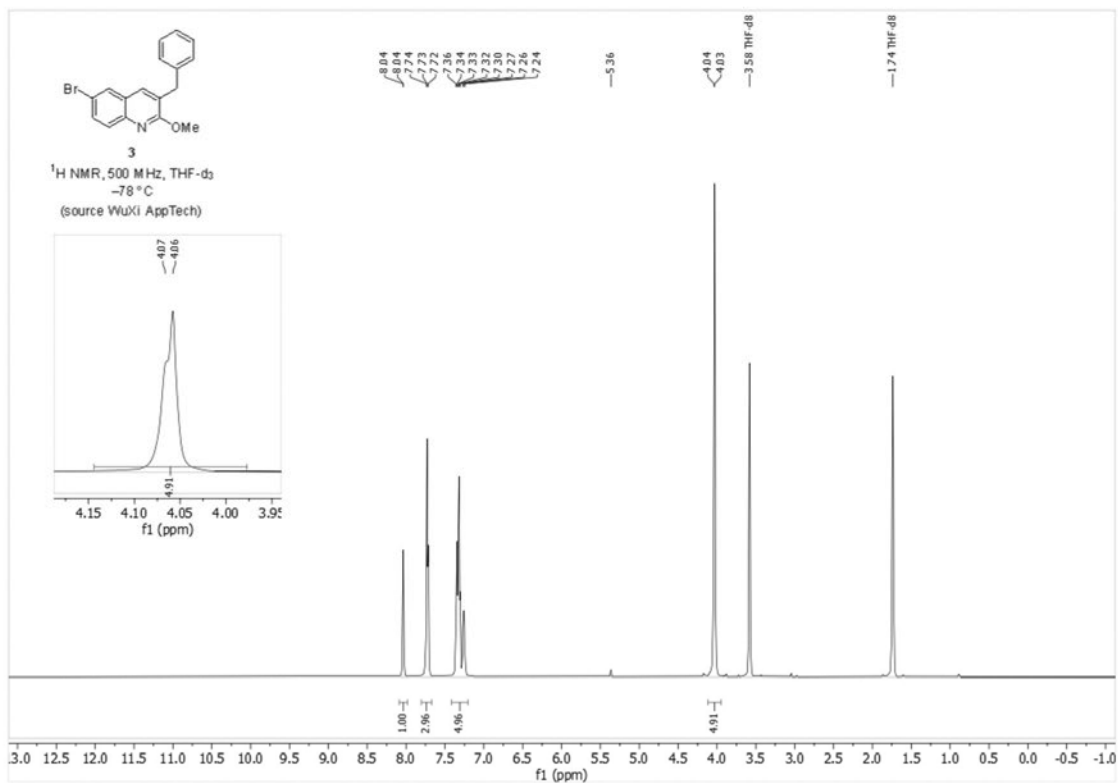
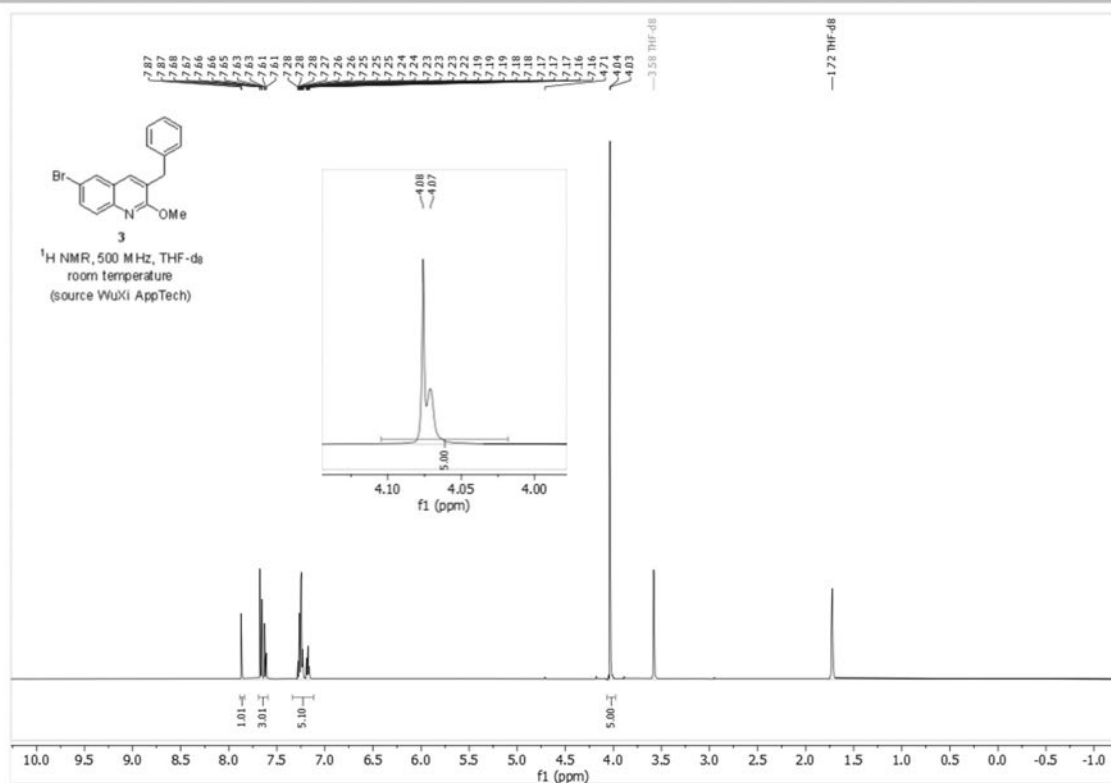
SUPPORTING INFORMATION



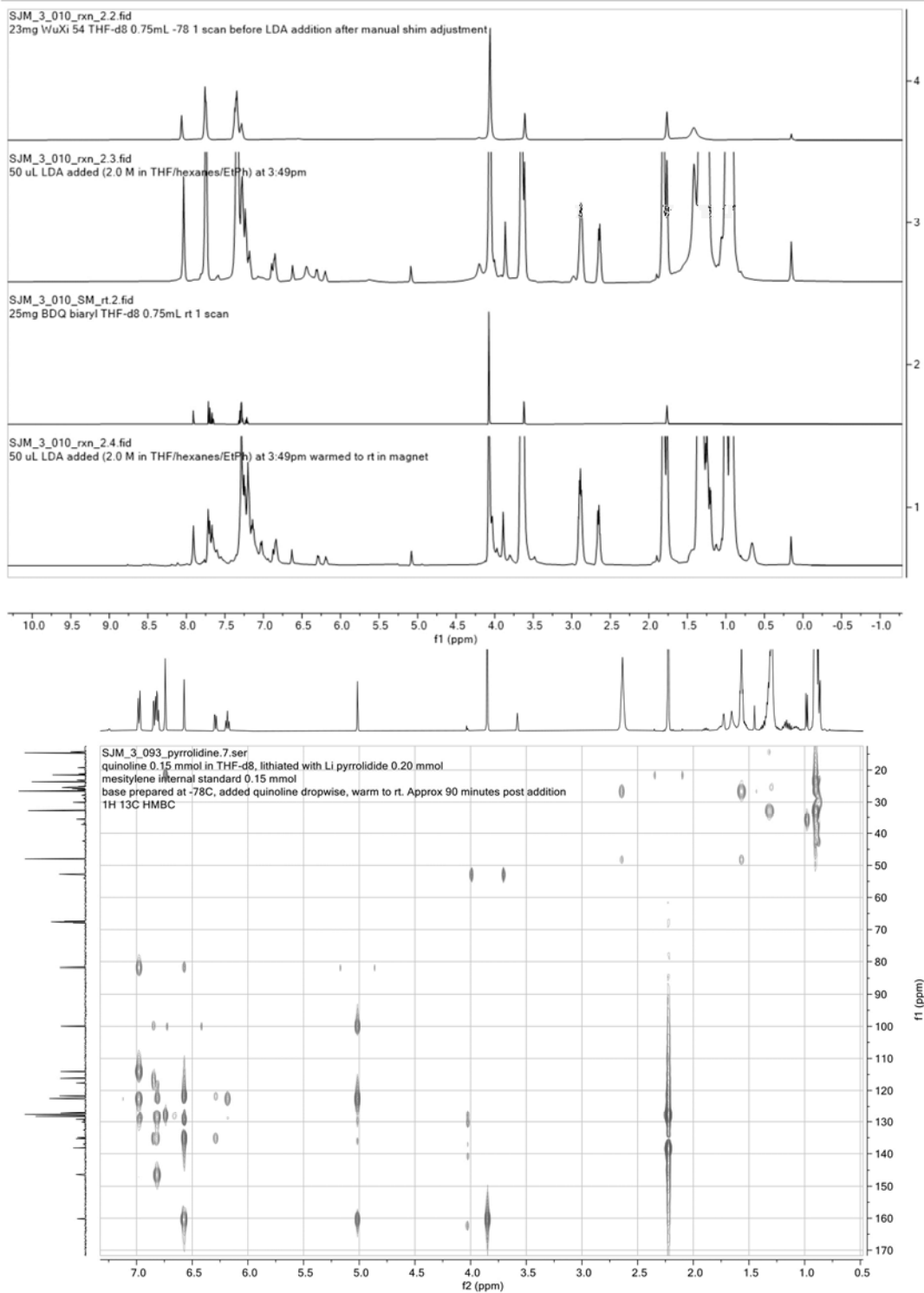
SUPPORTING INFORMATION



SUPPORTING INFORMATION



SUPPORTING INFORMATION



SUPPORTING INFORMATION

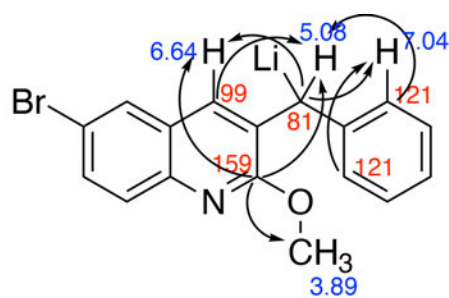
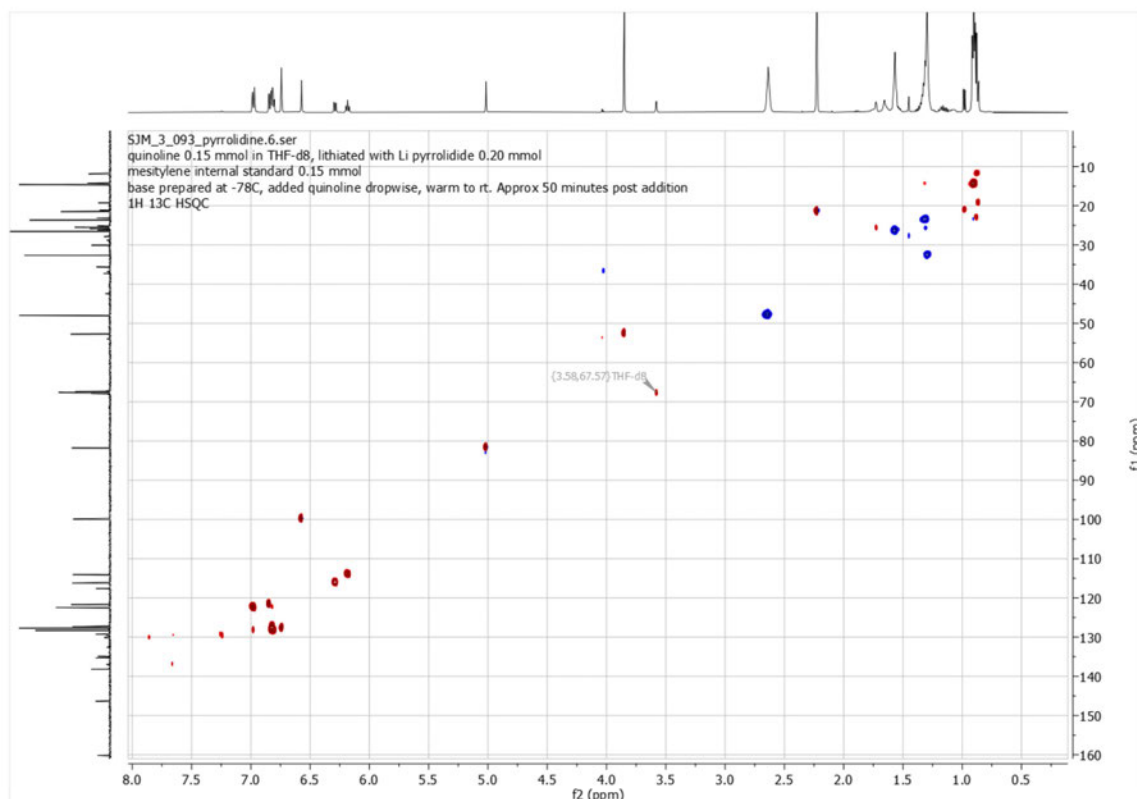


Figure S8. ^1H - ^{13}C HMBC correlations with arrows illustrating observed correlations between ^1H (blue) and ^{13}C (red) resonances.

SUPPORTING INFORMATION

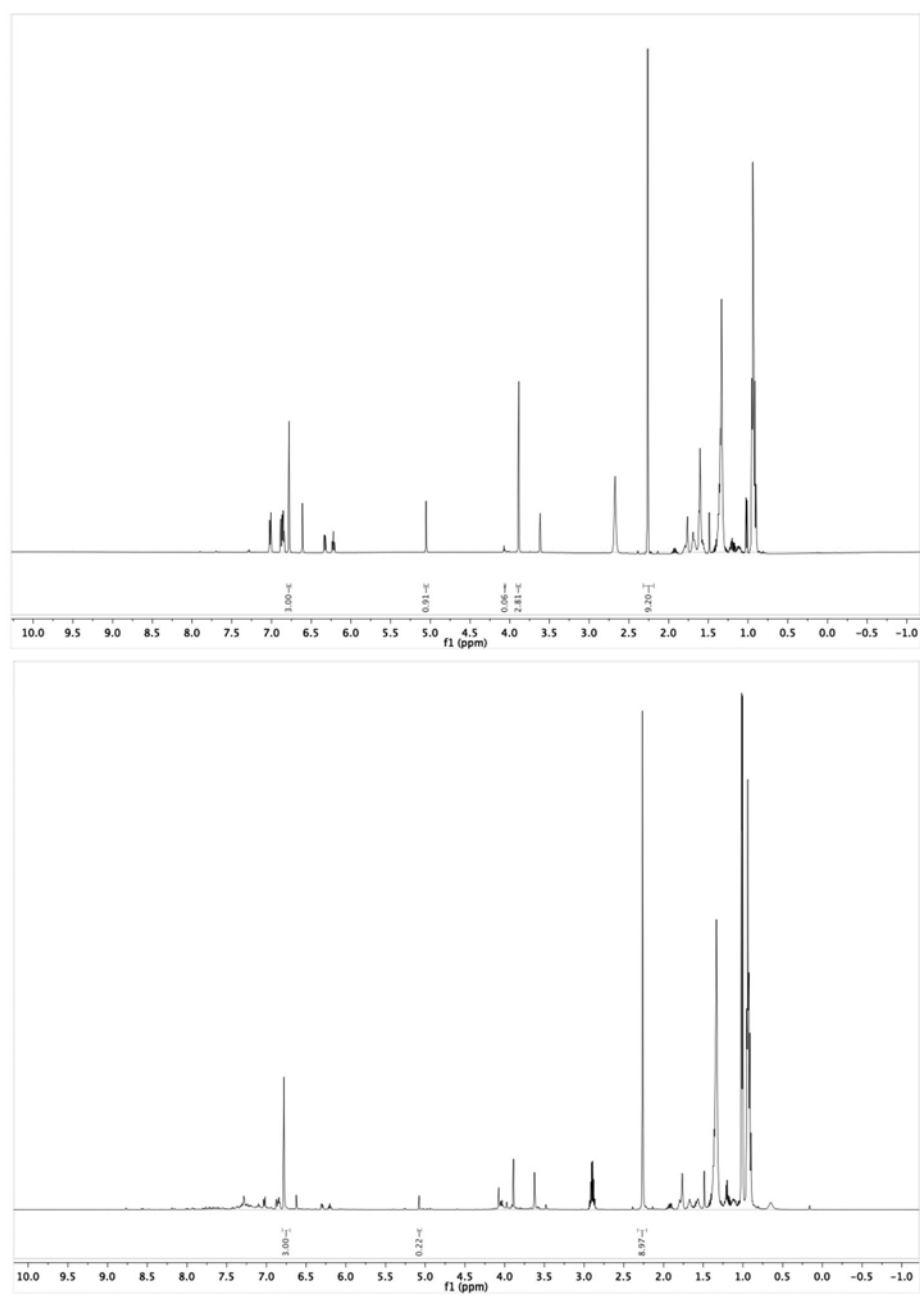


Figure S9. ¹H NMR spectrum of (top) lithium pyrrolidide / **3** with mesitylene internal standard showing 91% yield of **3a** with good mass balance and (bottom) lithium diisopropylamide / **3** with mesitylene internal standard showing 22% yield of **3a** with significant undesired reactions occurring.

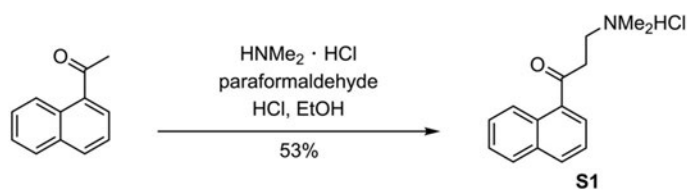
SUPPORTING INFORMATION

References

- [1] A. F. Burchat, J. M. Chong, N. Nielsen, *J Organomet Chem.* **1997**, *542*, 281–283.
- [2] J. F. E. V. Gestel, J. E. G. Guillemont, M. G. Venet, H. J. J. Poignet, L. F. B. Decrane, D. F. J. Vernier, F. C. Odds, WO2004011436A1, **2004**.
- [3] F. R. Porstmann, S. Horns, T. Bader, WO 125769A1, **2006**.
- [4] F. Zhang, L. Pan, J. Zhu, X. Wang, L. Zhao, Z. Ren, Y. Song, WO 015793 A1, **2017**.
- [5] W. Feng, D. Kong, CN 105017147B, **2019**.
- [6] S. Sebastian, S. K. Singh, S. Polavarapu, U. Veera, WO 161743 A1, **2020**.
- [7] D.-L. Kong, Y. Huang, L.-Y. Ren, W.-H. Feng, *Chin Chem Lett.* **2015**, *26*, 790–792.
- [8] L. Wu, Y. Hao, Y. Liu, O. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6762–6770.
- [9] R. Pathak, S. Madapa, S. Batra, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 451–460.
- [10] C. He, L. Preiss, B. Wang, L. Fu, H. Wen, X. Zhang, H. Cui, T. Meier, D. Yin, *ChemMedChem* **2016**, *12*(2), 106–119.

Appendix: Synthesis of S1 and 3 by WuXi AppTech

SUPPORTING INFORMATION

Synthesis of 3-(dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one hydrochloride (**S1**) by WuXi AppTech:

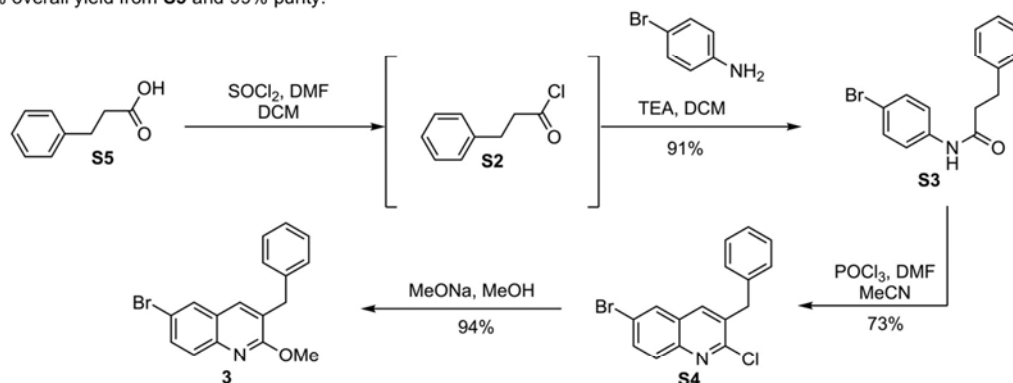
Scheme S12: Synthesis of 3-(dimethylamino)-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one hydrochloride (**S1**) by WuXi AppTech.

Ketone salt **S1** was prepared from 1-acetonaphthone according to a literature procedure.^[6] 1-acetonaphthone (80 g, 470 mmol, 1 equiv), dimethylamine hydrochloride (57.5 g, 705 mmol, 1.5 equiv), and paraformaldehyde (30 g, 1.5 equiv) were dissolved in ethanol (140 mL). Concentrated hydrochloric acid (12 M, 10 mL, 120 mmol, 0.25 equiv) was added and the solution was warmed to 80 °C and stirred for 30 h. Upon completion, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove the majority of the ethanol, then cooled to 4–5 °C for 4 h to precipitate **S1**. The resulting suspension was filtered and the filter cake was washed with ethanol (2 x 50 mL) and dried in vacuo to afford **S1** as a white solid (68 g, 53%, 97% purity). The analytical data were consistent with those reported in the literature.^[7]

SUPPORTING INFORMATION

Synthesis of 3-benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3) by WuXi AppTech:

Quinoline 3 was prepared starting from 3-phenylpropanoic acid (Scheme S13).^[7] The acid **S5** was chlorinated to form acyl chloride **S2**, which was directly reacted with 4-bromoaniline to yield compound **S3**. A Vilsmeier-Haack reaction and subsequent condensation then furnished quinoline **S4**. After nucleophilic substitution with sodium methoxide and recrystallization, the desired product **3** was obtained in 62% overall yield from **S5** and 99% purity.



Scheme S13: Synthesis of 3-benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3) by WuXi AppTech.

N-(4-Bromophenyl)-3-phenylpropanamide (S3)

3-phenylpropanoic acid (100 g, 666 mmol, 1.0 equiv) and DMF (4.87 g, 66.6 mmol, 5.1 mL, 0.1 equiv) were dissolved in CH₂Cl₂ (1000 mL). SOCl₂ (158 g, 1.33 mol, 96.6 mL, 2.0 equiv) was added dropwise over 1 h at 0 °C. The solution was warmed to 20 °C and stirred for a further 2 h. During stirring, periodic 0.5 mL aliquots were removed and quenched with methanol (1 mL) for monitoring by TLC and ¹H NMR spectroscopy. Upon completion, the reaction was concentrated under reduced pressure to give **S2** (113 g, 100%) as a colorless oil. This material was used directly in the next step without further purification. 4-Bromoaniline (121 g, 704 mmol, 1.05 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (1000 mL) and triethylamine (81 g, 804 mmol, 112 mL, 1.2 equiv) under nitrogen atmosphere. The solution was cooled to 0 °C and 3-phenylpropanoyl chloride (**S2**, 113 g, 670 mmol, 1.0 equiv) was added dropwise over 1 h. The solution was allowed to warm to 20 °C and stirred for an additional 1 hr. Ice water (500 mL) was then added to quench and a white solid precipitated upon addition. The resultant suspension was filtered to obtain the filter cake as a white solid. The filtrate was then partitioned and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 500 mL). The combined organic layers were washed with 1 M aqueous HCl (2 x 500 mL) and saturated aqueous NaCl (2 x 300 mL), then dried over Na₂SO₄. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure until significant white precipitate formed. The suspension was then filtered to obtain the filter cake as a white solid. The combined filter cakes were dried in vacuo to yield **S3** (185 g, 91% yield, 100% purity). The analytical data were consistent with those reported in the literature.^[7,8]

3-Benzyl-6-bromo-2-chloroquinoline (S4):

DMF (48 g, 658 mmol, 51 mL, 4.0 equiv) was cooled to 0 °C under nitrogen atmosphere. POCl₃ (202 g, 1.32 mol, 122 mL, 8.0 equiv) was added dropwise while stirring. After complete addition, the mixture was stirred for 1 h at 20 °C followed by addition of MeCN (150 mL) and **S3** (50 g, 164 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for a further 36 h. After completion, the reaction mixture was cooled to room temperature and added slowly to water (2000 mL), resulting in precipitation of **S4**. The suspension was filtered and the filter cake was washed with cold methanol (2 x 50 mL). The filter cake was then dried in vacuo to afford **S4** (41 g, 73%, 98% purity) as an off-white solid. The analytical data were consistent with those reported in the literature.^[7,9]

3-Benzyl-6-bromo-2-methoxyquinoline (3):

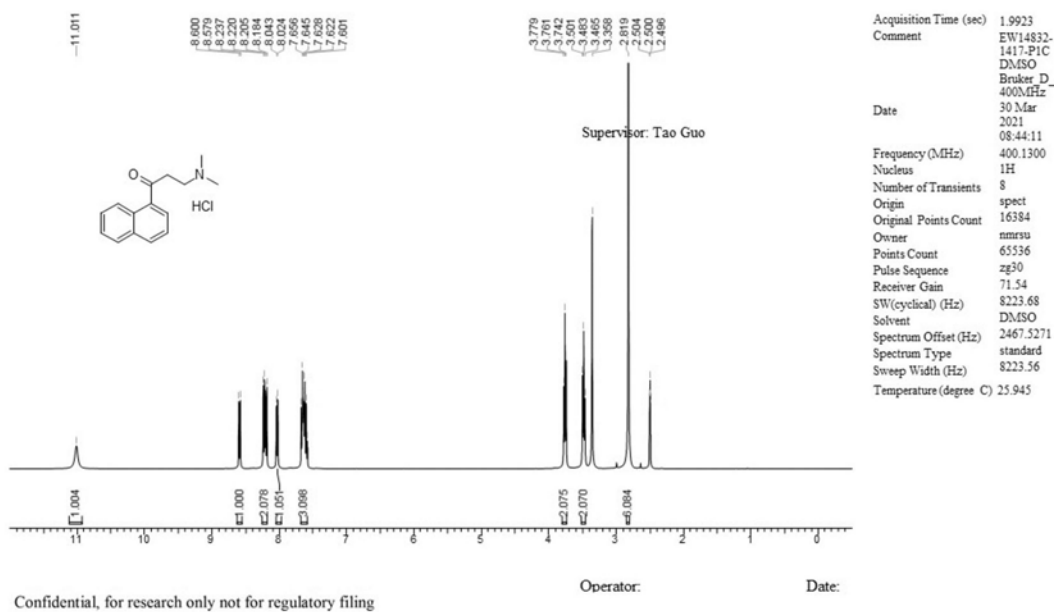
To a suspension of **S4** (60 g, 177 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (300 mL) was added a solution of sodium methoxide in methanol (5 M, 177 mL, 5 equiv). The reaction mixture was heated to 80 °C and stirred for 8 h under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then cooled to 20 °C and filtered, and the filter cake was washed with cold methanol (2 x 50 mL). The filter cake was added to water (200 mL) and the resulting suspension was stirred for 30 min at 20 °C. The suspension was then filtered and the filter cake was washed with water (100 mL) and dried in vacuo to yield **3** (55 g, 94% yield, 99% purity) as an off-white solid. The analytical data were consistent with those reported in the literature.^[7,9]

SUPPORTING INFORMATION

¹H NMR Spectra for WuXi AppTech Products and Intermediates

Compound ID: Target #55

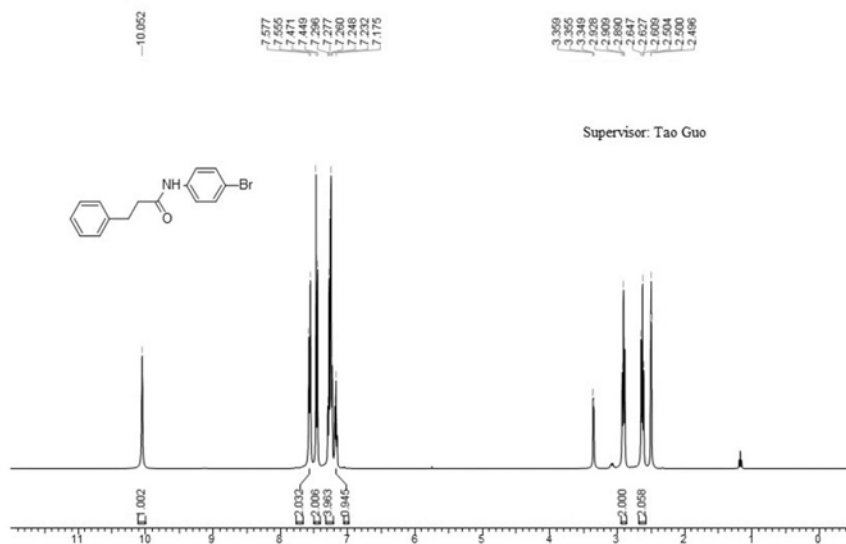
EW14832-1417-P1CDMSO Bruker_D_400MHz

Figure S10. ¹H NMR spectrum of S1.

SUPPORTING INFORMATION

Compound ID:

EW14832-1233-P1C.DMSO Bruker_D_400MHz



Acquisition Time (sec) 1.9923
 Comment EW14832-1233-P1C
 DMSO
 Bruker_D_400MHz
 Date 17 Nov 2020
 19:22:47
 Frequency (MHz) 400.1300
 Nucleus 1H
 Number of Transients 8
 Origin spect
 Original Points Count 16384
 Owner nmesu
 Points Count 65536
 Pulse Sequence zg30
 Receiver Gain 63.78
 SW(cyclical) (Hz) 8223.68
 Solvent DMSO
 Spectrum Offset (Hz) 2468.0474
 Spectrum Type standard
 Sweep Width (Hz) 8223.56
 Temperature (degree C) 25.144

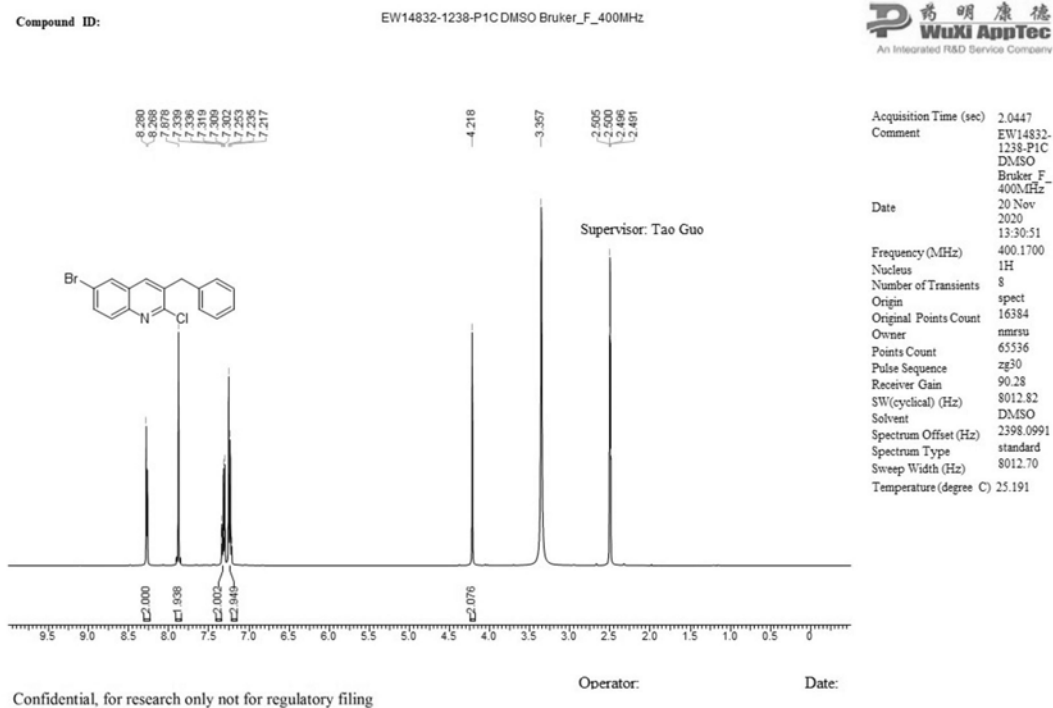
Confidential, for research only not for regulatory filing

Operator:

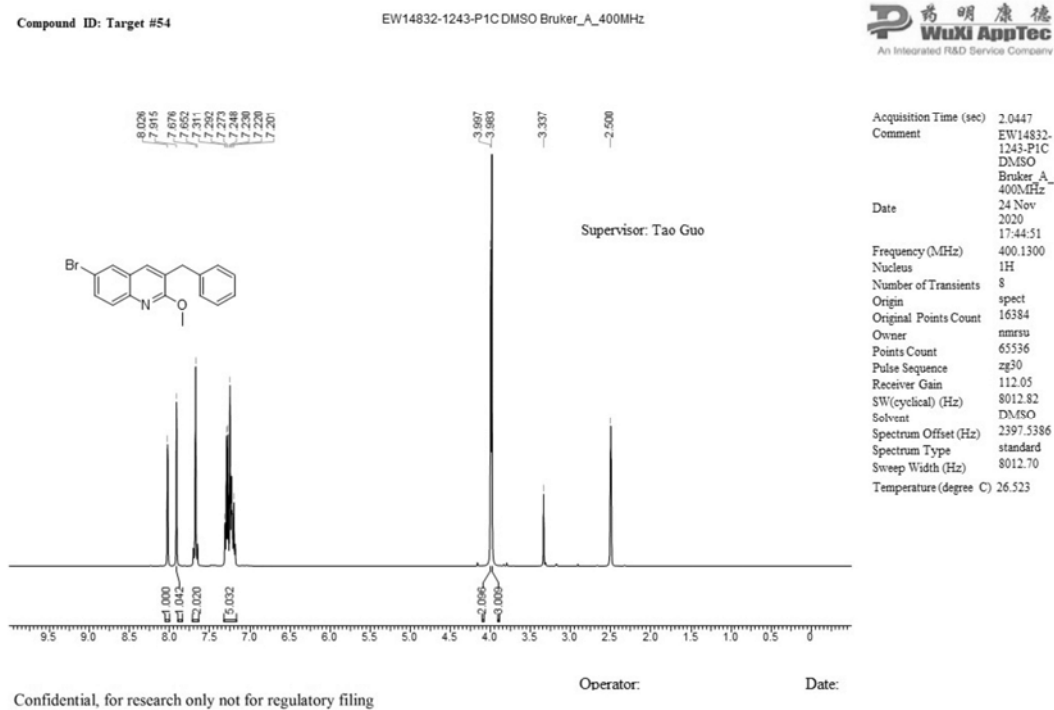
Date:

Figure S11. ¹H NMR spectrum of S3.

SUPPORTING INFORMATION

Figure S12. ¹H NMR spectrum of S4.

SUPPORTING INFORMATION

Figure S13. ¹H NMR spectrum of 3.

7.3 Zusatzmaterial der Publikation zu Molnupiravir (Kapitel 3.3)

Electronic Supplementary Material (ESI) for ChemComm.
This journal is © The Royal Society of Chemistry 2020

A Concise Route to MK-4482 (EIDD-2801) from Cytidine

Vasudevan, N.^a; Ahlqvist, Grace P.^b; McGeough, Catherine P.^b; Paymode, Dinesh J.^a; Cardoso, Flavio S.P.^a; Lucas, Tobias^c; Dietz, Jule-Phillip^c; Opatz, Till^c; Jamison, Timothy, F.^b; Gupton, B. Frank^a; Snead, David R.^{a,*}

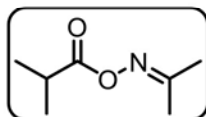
Contents

General Experimental Section:	2
Synthesis of Oxime Ester:.....	2
Enzymatic Acylation of Cytidine:	4
Transamination of 5'-O-isobutyrylcytidine:	8
Transamination of cytidine:	10
Enzymatic acylation of <i>N</i> -hydroxycytidine 3:	12
Synthesis of Triazole 6 from Uridine:	14
Transamination of Triazole 6:	16

General Experimental Section:

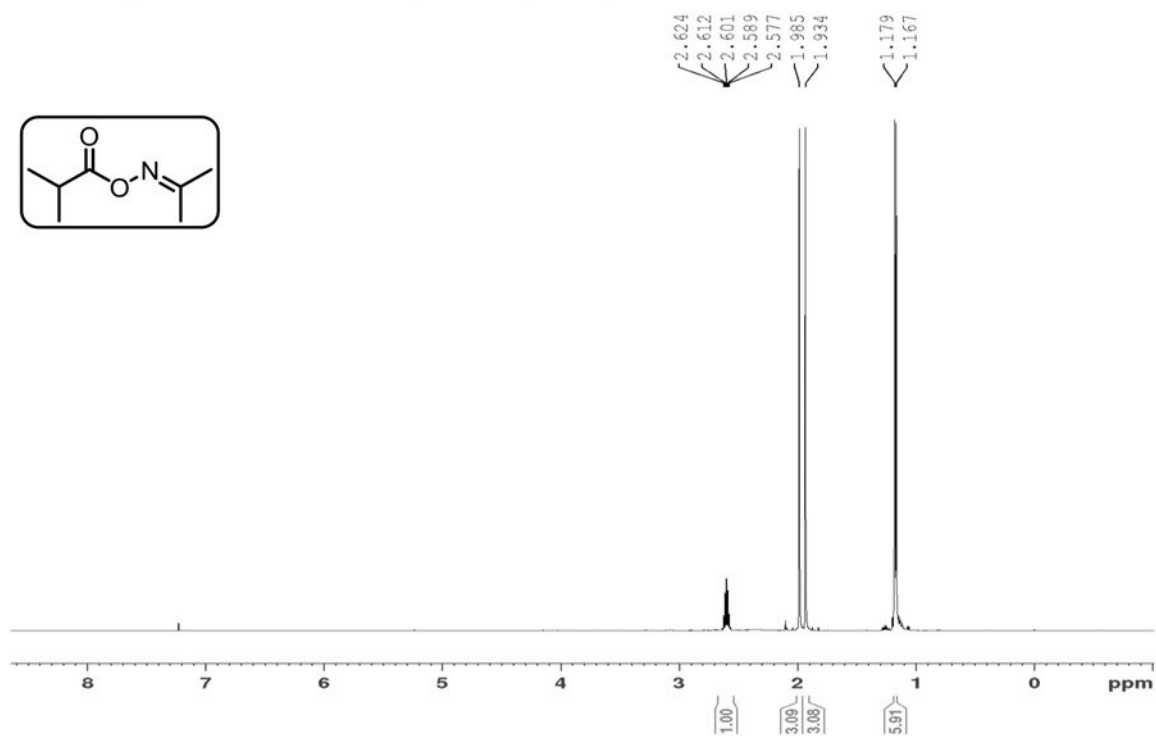
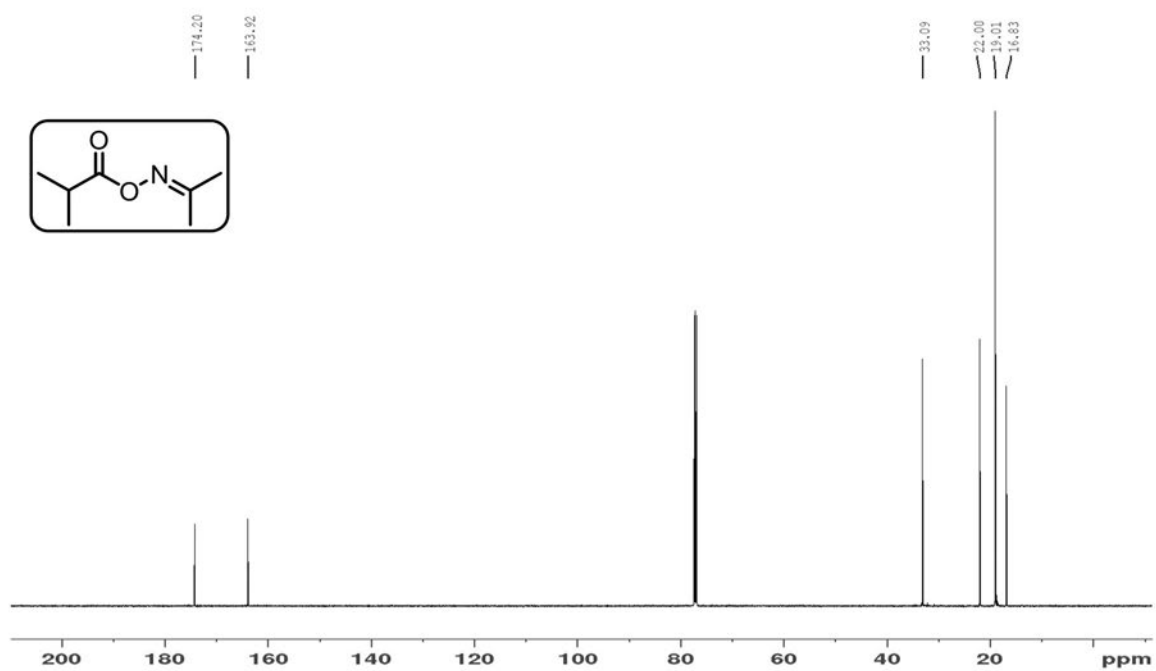
Instrumentation: For all compounds, ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Advance III spectrometer (300, 500, 600 MHz). Chemical shifts were measured relative to the residual solvent resonance for ^1H and ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm for ^1H and 77.2 ppm for ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6 = 2.50$ ppm for ^1H and 39.2 ppm for ^{13}C , $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31$ ppm for ^1H and 49.0 ppm for ^{13}C). Coupling constants J are reported in hertz (Hz). The following abbreviations were used to designate signal multiplicity: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; p, pentet; dd, doublet of doublet; ddd, doublet of doublet of doublet; dt, double of triplet; ddt, doublet of doublet of triplet; m, multiplet; br, broad. HRMS was recorded on an Agilent Technologies 6545 QTOF LC/MS. LRMS was recorded on an Agilent Technologies InfinityLab LC/MSD. Reactions were monitored by HPLC using the methods indicated. Glassware was oven-dried at 120 °C, assembled while hot, and cooled to ambient temperature under an inert atmosphere. Unless noted otherwise, reactions involving air sensitive reagents and/or requiring anhydrous conditions were performed under a nitrogen or argon atmosphere. Purity was assessed as noted by either quantitative NMR (qNMR) with benzyl benzoate as reference standard or by HPLC using purified intermediates and EIDD-2801 for system calibration.

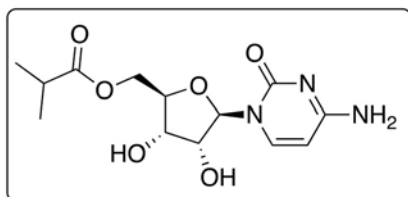
Reagents and solvents. Reagents and solvents were purchased from Aldrich Chemical Company, Fisher Scientific, Alfa Aesar, Acros Organics, Oakwood, or TCI. Liquid reagents were purified by distillation when necessary. Unless otherwise noted, solid reagents were used without further purification. Methylene chloride (DCM), dioxane, and dimethylformamide (DMF) taken from a solid-sorbant Solvent Dispensing System purchased from Pure Process Technologies or distilled as described in the literature.

Synthesis of Oxime Ester:

To a precooled solution of oxime (15.0 g, 205.21 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (750 mL) isobutyryl chloride (23.65 mL, 225.7 mmol, 1.1 eq) was added under nitrogen atmosphere at 0 °C, and then Et_3N (31.46 mL, 225.7, 1.1 eq) was added drop wise (~ 20 min) at 0 °C, and then this reaction mass was stirred at room temperature for 20h. Then reaction mass was washed with H_2O (2 X 150 mL), 5% solution of NaHCO_3 (2 X 100 mL), H_2O (1 X 150 mL), 1N aq. HCl (2 X 100 mL), H_2O (1 X 150 mL), and brine solution (1 X 50 mL), then organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , evaporated under vacuum in rotavapor to give desired oxime ester product as light-yellow oil (28.0 g, 95% yield).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (d, $J = 7.15$ Hz, 6H), 1.93 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.60 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 16.8, 19.0 (2C), 22.0, 33.0, 163.9, 174.2 ppm.

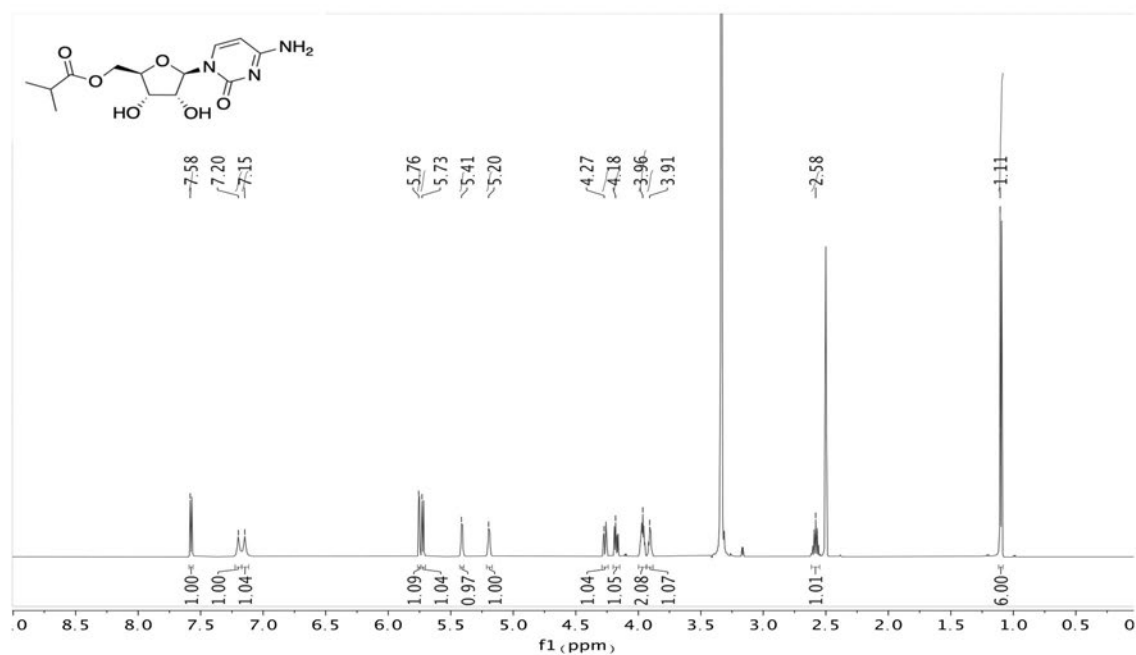
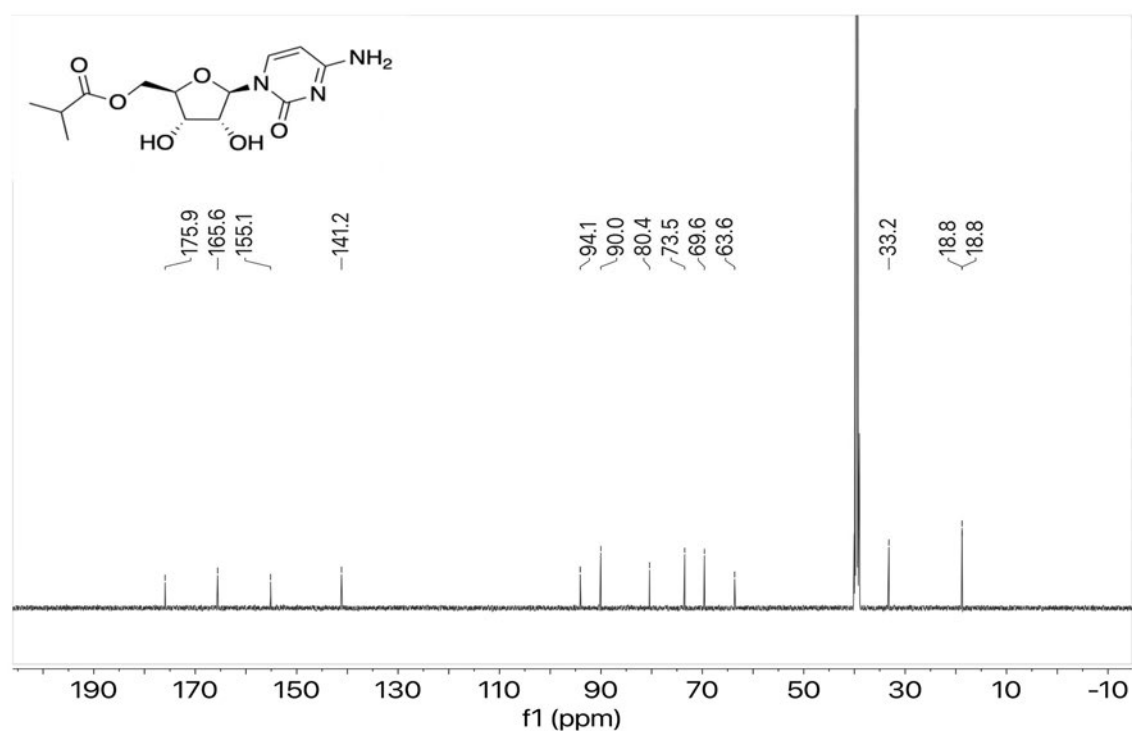
¹H NMR Spectra for oxime ester (600 MHz, CDCl₃):**¹³C NMR Spectra for oxime ester (151 MHz, CDCl₃):**

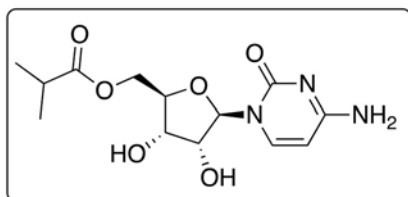
Enzymatic Acylation of Cytidine:

To an oven-dried 1 L 3-neck RBF was added cytidine **2** (5.0 g, 20.6 mmol), CALB (10.0 g, 200 wt %), 1,4-dioxane (500 mL), and crude acetone oxime *O*-isobutyryl ester (16.35 g, 102.8 mmol, assumed 90% purity). The reaction mixture was heated to 60 °C with an oil bath and stirred using a Heidolph RZR 2020 mechanical stirrer for 43 hours. The mixture was then filtered to remove enzymes and the solvent was removed by rotary evaporation, yielding the crude product as a yellow oil. The crude product was purified by column chromatography (2-20% gradient of MeOH in dichloromethane). The purified product **4** was obtained as a white crystalline solid (5.02 g, 98% purity, 78% yield). Characterization data matches with reported literature values.¹

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.58 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.94 – 4.01 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H); **¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 18.8, 18.8, 33.2, 63.6, 69.6, 73.5, 80.4, 90.0, 94.1, 141.2, 155.1, 165.6, 176.0 ppm; **LRMS:** 314.1 [M+H]⁺; **HRMS (ESI):** calcd. for C₁₃H₁₉N₃O₆ [M+H]⁺ 314.1347, found 3.14.1352; **Purity:** 98% (assessed by qNMR).

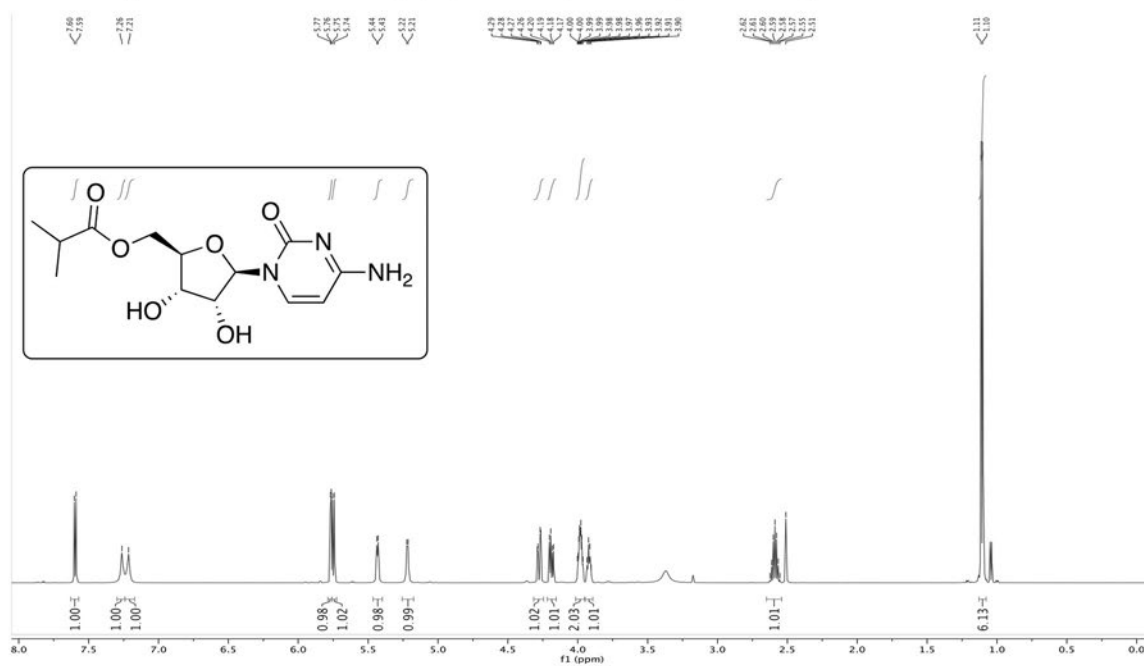
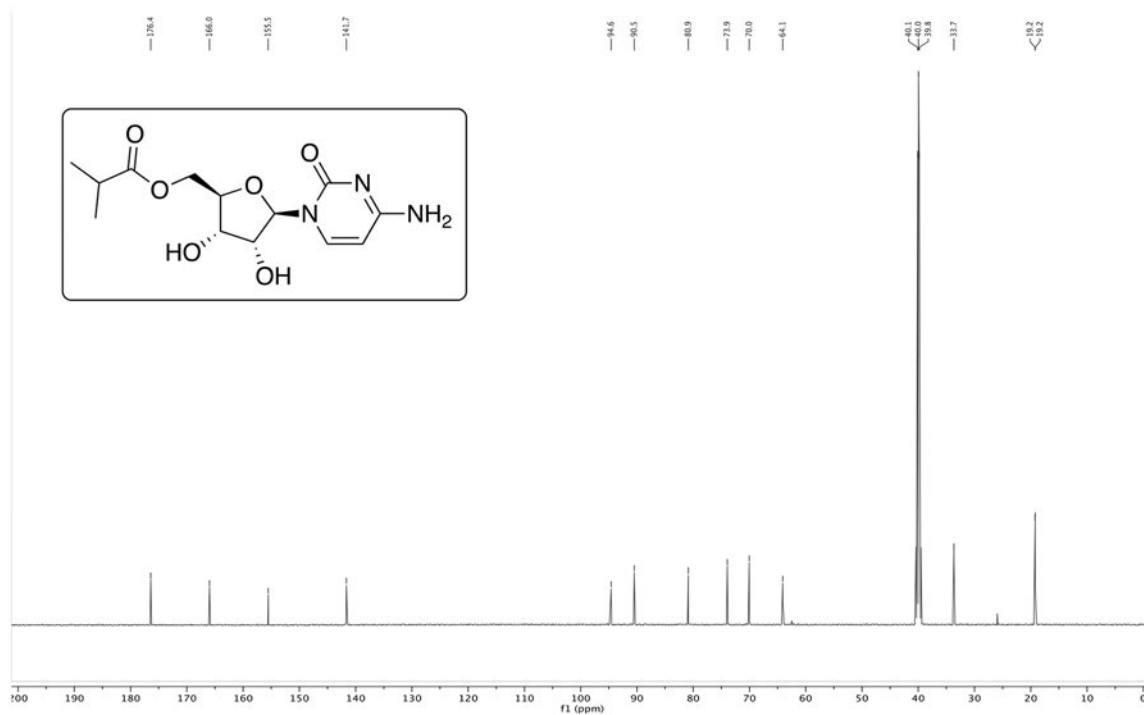
¹ Nowak, I.; Jones, C. T.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (8), 3077–3081.

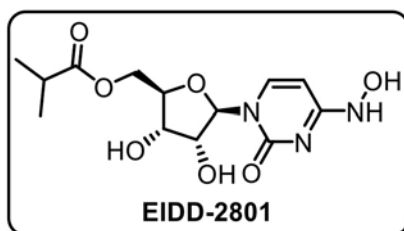
¹H NMR Spectra for 5'-O-Isobutyrylcytidine 4 (600 MHz, DMSO-d₆):**¹³C NMR Spectra for 5'-O-Isobutyrylcytidine 4 (151 MHz, DMSO-d₆):**

Chemical Acylation of Cytidine:

To a suspended solution of cytidine **2** (2.0 g, 8.22 mmol, 1.0 eq) in DMPU (4 mL), 4M HCl solution in 1,4-dioxane (3.08 mL, 12.33 mmol, 1.5 eq) was added and stirred at 20 °C for 15 minutes. The reaction mixture was cooled to 0 °C and isobutyryl chloride (1.03 ml, 9.87 mmol, 1.2 eq) was added at once. The reaction was stirred for 16h at same temperature. The reaction was monitored by HPLC, the unreacted cytidine (10%) and required product (75%) was observed. The reaction mixture was diluted with MTBE (40 ml) and stirred vigorously at 0 °C for 15 minutes. The supernatant liquid was removed (decant) and sticky residue was dissolved with MeOH (20 mL). The pH of reaction mixture was adjusted to 9 to 10 by addition sodium methoxide in methanol. The solvent was removed under reduced pressure and residue was subjected to column chromatography using MeOH/dichloromethane (0% to 20%) solvent combination. The white solid 5'-O-isobutyrylcytidine **4** (2.0 g, 94% purity, 76% yield) was obtained.

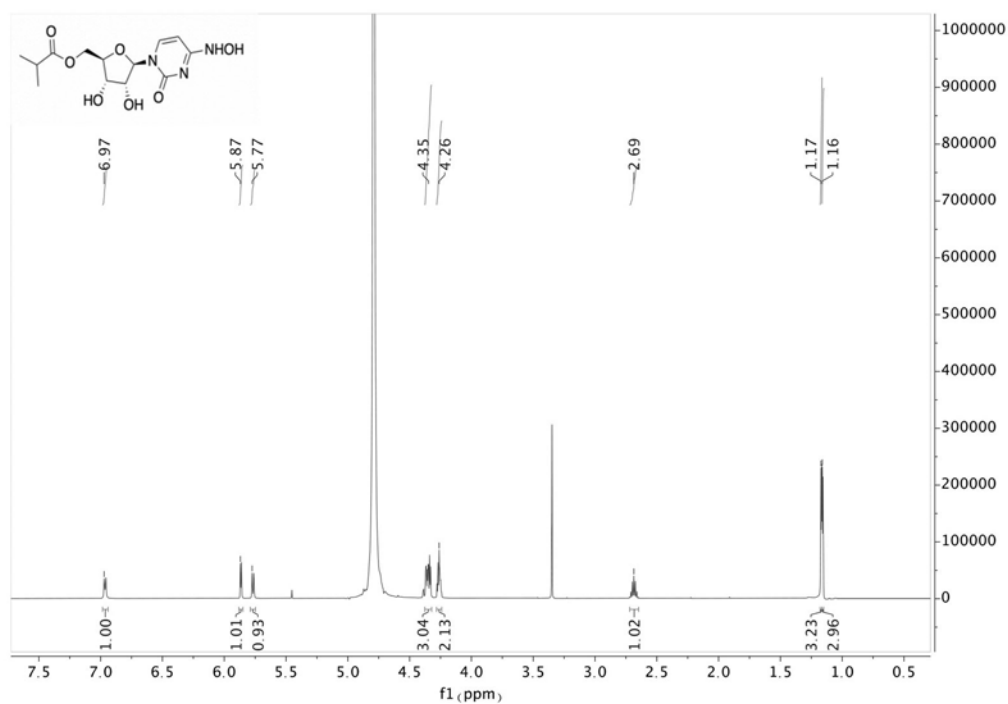
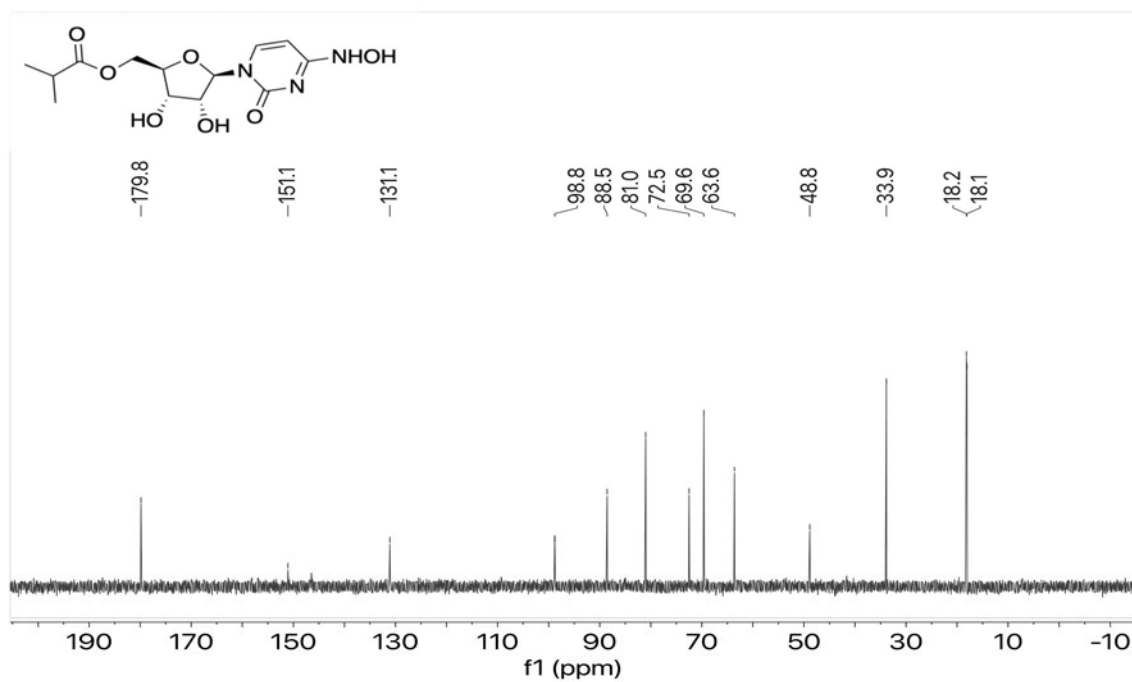
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.59 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.99 (ddd, $J = 9.4, 6.3, 3.5$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 12.2, 3.1$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); **¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 19.2, 19.3, 33.7, 39.8, 40.0, 40.1, 64.1, 70.0, 73.9, 80.9, 90.5, 94.6, 141.7, 155.6, 166.0, 176.4 ppm; **Purity:** 94% (assessed by qNMR).

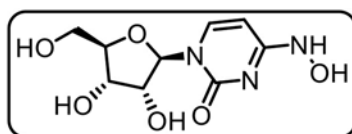
^1H NMR Spectra for 5'-O-Isobutyrylcytidine 4 (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): **^{13}C NMR Spectra for 5'-O-Isobutyrylcytidine 4 (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):**

Transamination of 5'-*O*-isobutyrylcytidine:

To a solution of 5'-*O*-isobutyrylcytidine **4** (1.0 g, 90% purity, 2.87 mmol, 1.0 eq) in 2-propanol (15 ml), hydroxylamine sulphate (2.12 g, 12.93 mmol, 4.5 eq.) was added and reaction was stirred for 20 h at 78 °C. Upon completion, the reaction was cooled to room temperature. The organic layer (upper layer) was separated from biphasic reaction mixture. The aqueous layer was washed with 2-propanol (2 X 5 mL). The combined organic layer was concentrated using rotary evaporation and the crude was purified by column chromatography with a gradient of 2-15% methanol in dichloromethane to yield EIDD-2801 (**1**) as a white solid (963 mg, 94% purity, 96% yield).

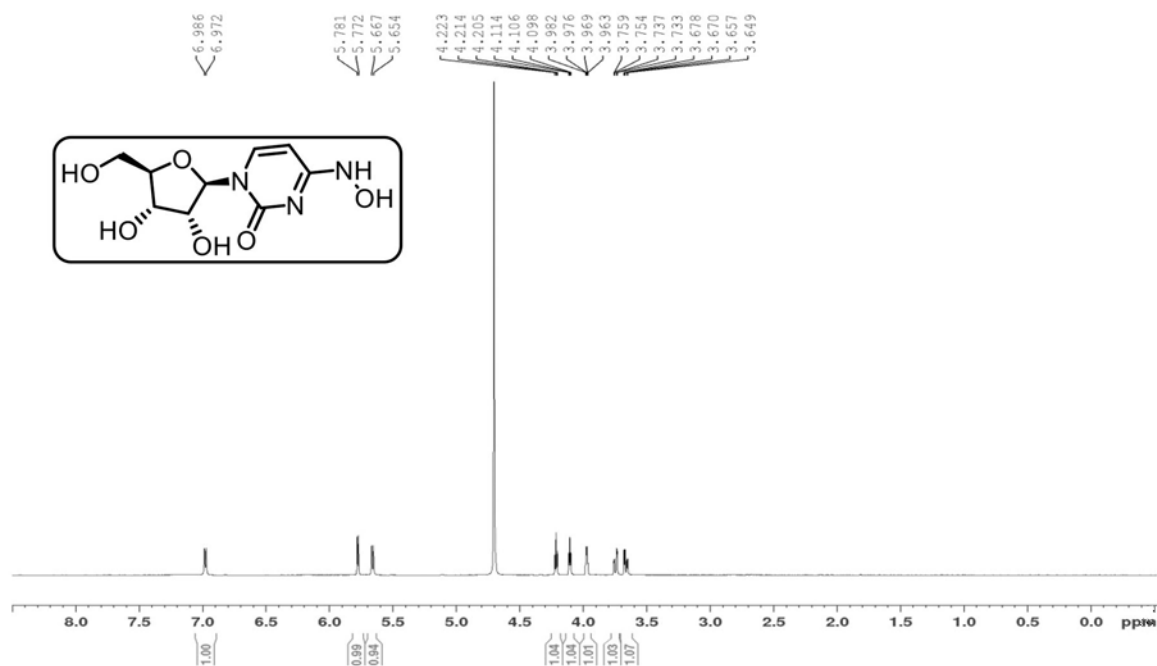
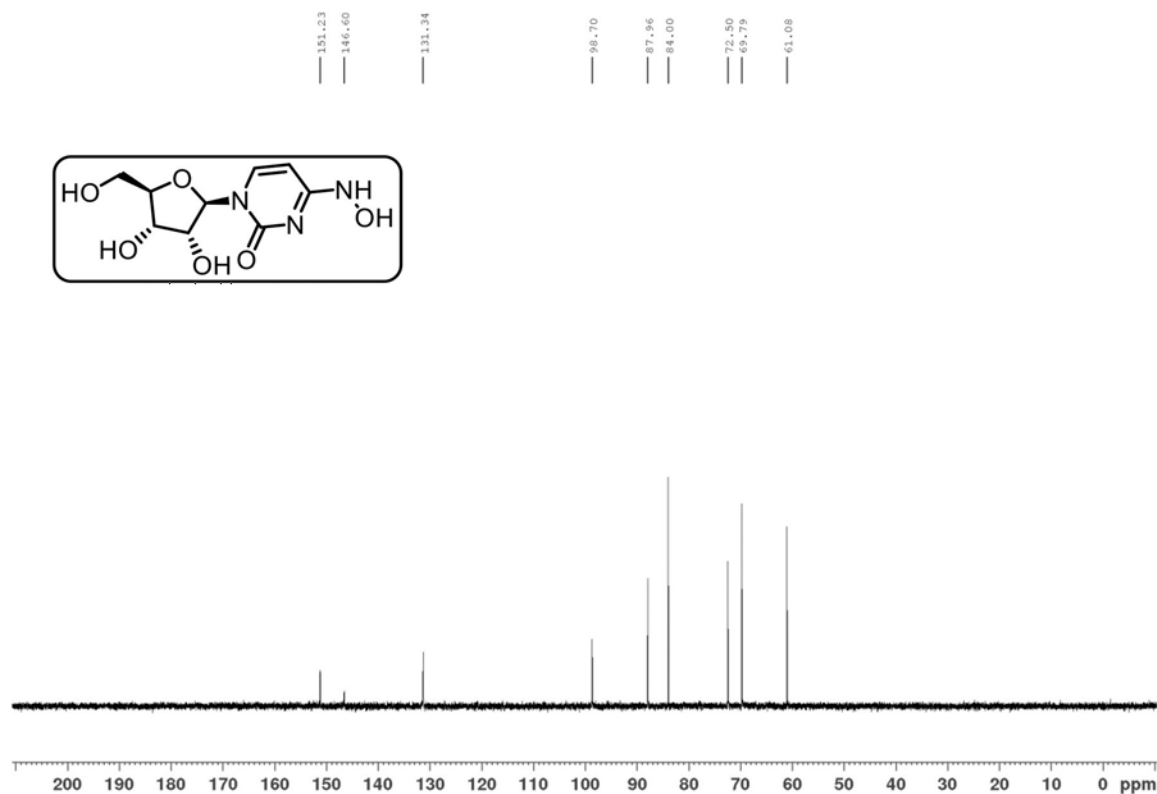
¹H NMR (600 MHz, D₂O) δ 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 3H), 4.28 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 2.69 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 3.7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, D₂O) δ 18.1, 18.2, 33.9, 48.8, 63.6, 69.6, 72.5, 81.0, 88.5, 98.8, 131.1, 151.1, 179.8 ppm; **LRMS**: 330.1 [M+H]⁺; **HRMS (ESI)**: calcd. for C₁₃H₁₉N₃O₇ [M+H]⁺ 330.1296, found 330.1302; **Purity**: 94% (assessed by qNMR).

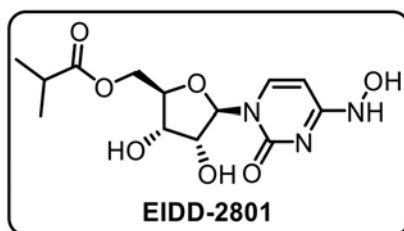
¹H NMR Spectra for EIDD-2801 (400 MHz, D₂O):**¹³C NMR Spectra for EIDD-2801 (126 MHz, D₂O):**

Transamination of cytidine:

A mixture of cytidine **2** (10.0 g, 41.12 mmol, 1.0 eq) and $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{AcOH}$ (11.5 g, 123.35 mmol, 3.0 eq) in H_2O (205 mL) was stirred for 48h at 40 °C. Reaction was monitored by HPLC and after completion of reaction, water was evaporated in rotavapor to give thick syrup, which was then suspended in 45 mL of water and placed in refrigerator for crystallization for 24h. The solid thus crystallized are filtered, washed with cold H_2O (~ 5.0 mL), dried under vacuum to yield the desired *N*-hydroxycytidine **3** as white solid (5.30 g, 98% pure, 50% yield).

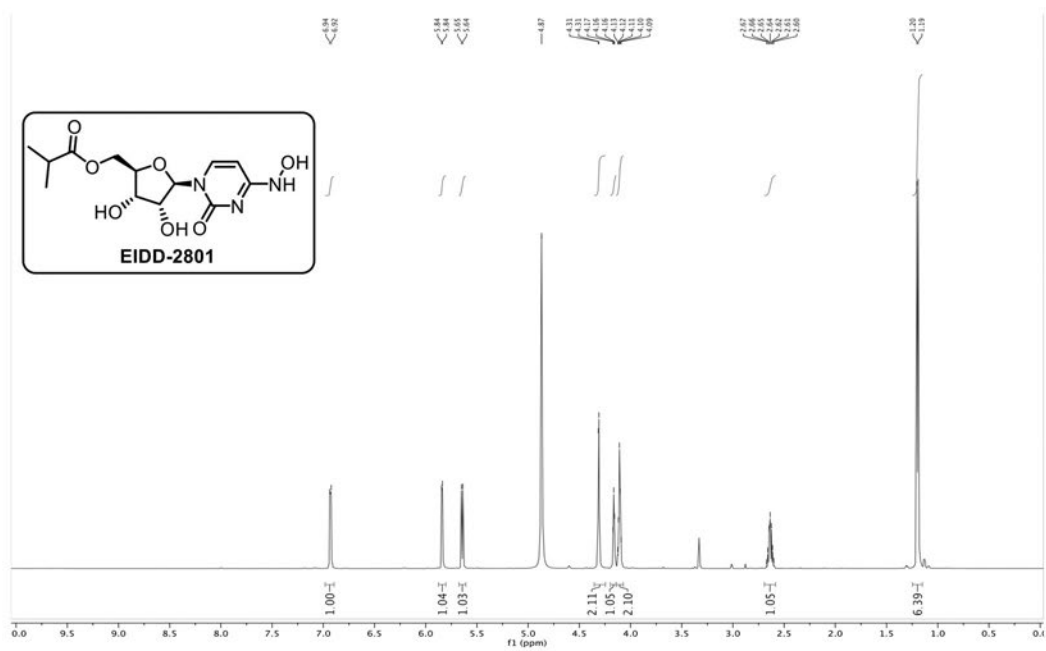
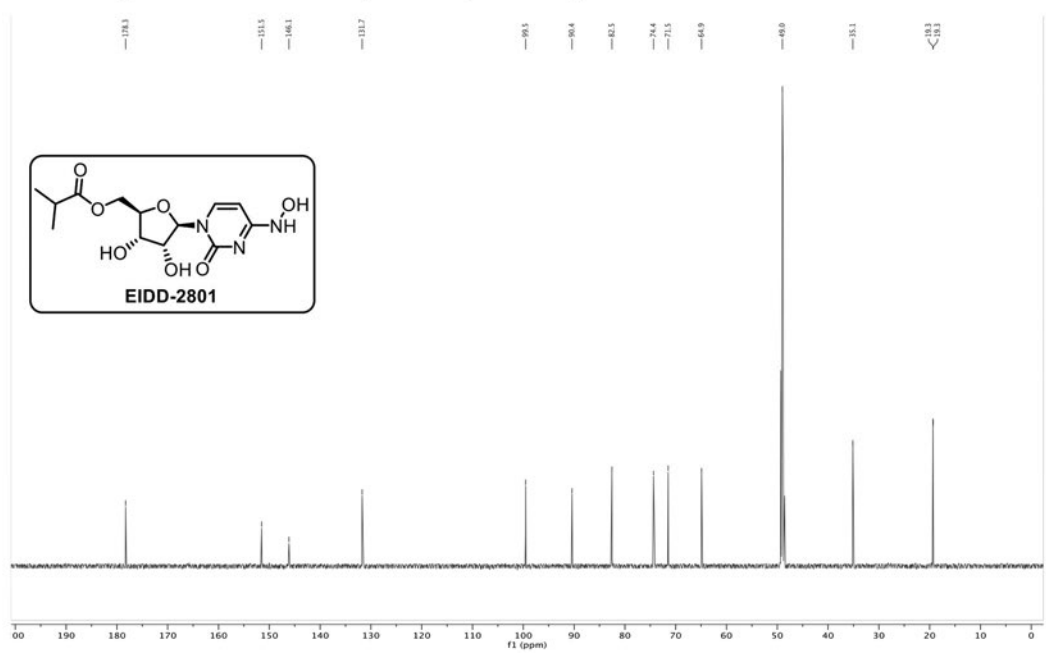
^1H NMR (600 MHz, D_2O): δ 3.64 (dd, $J = 12.56, 4.49$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 12.65, 2.93$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 3.85$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 4.95$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.59$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 5.69$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (151 MHz, D_2O):** δ 61.0, 69.7, 72.5, 84.0, 87.9, 98.7, 131.3, 146.6, 151.2 ppm. **MS:** 260 (M+H)⁺; **Purity:** 98% (assessed by HPLC).

^1H NMR Spectra for compound 3 (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): **^{13}C NMR Spectra for compound 3 (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):**

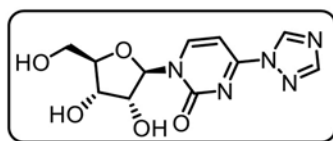
Enzymatic acylation of *N*-hydroxycytidine 3:

To a 100 mL three-neck round-bottom flask was added *N*-hydroxycytidine **3** (1.00 g, 3.86 mmol, 1.0 eq), oxime ester (1.66 g, 11.57 mmol, 3.0 eq) and 1,4-dioxane (50 mL). Then, Lipase acrylic resin $\geq 5,000$ U/g, recombinant, expressed in *Aspergillus niger* (synonym: Novozyme 435, purchased from Sigma Aldrich, 2.00 g) was added and reaction mass was stirred at 50 RPM at 40 °C. After 2h, Celite (2.00 g) was added and the mixture was filtered. The filter cake was washed with 1,4-dioxane (10 mL). The filtrate was concentrated and purified by column chromatography (Gradient, 0% to 20% MeOH in dichloromethane) giving **EIDD-2801 (1)** as a white solid (0.940 g, 98% pure, 74% yield).

^1H NMR (600 MHz, MeOH- d_4): δ 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.11 (p, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.64 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); **^{13}C NMR (151 MHz, MeOH- d_4):** δ 178.3, 151.5, 146.1, 131.7, 99.6, 90.4, 82.6, 74.4, 71.5, 64.9, 35.1, 19.4, 19.3 ppm; **HRMS (ESI):** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ 329.1223, found 329.1235; **Purity:** 98% (assessed by HPLC).

¹H NMR Spectra for EIDD-2801 (600 MHz, MeOH-*d*₄):**¹³C NMR Spectra for EIDD-2801 (151 MHz, MeOH-*d*₄):**

Synthesis of Triazole 6 from Uridine:

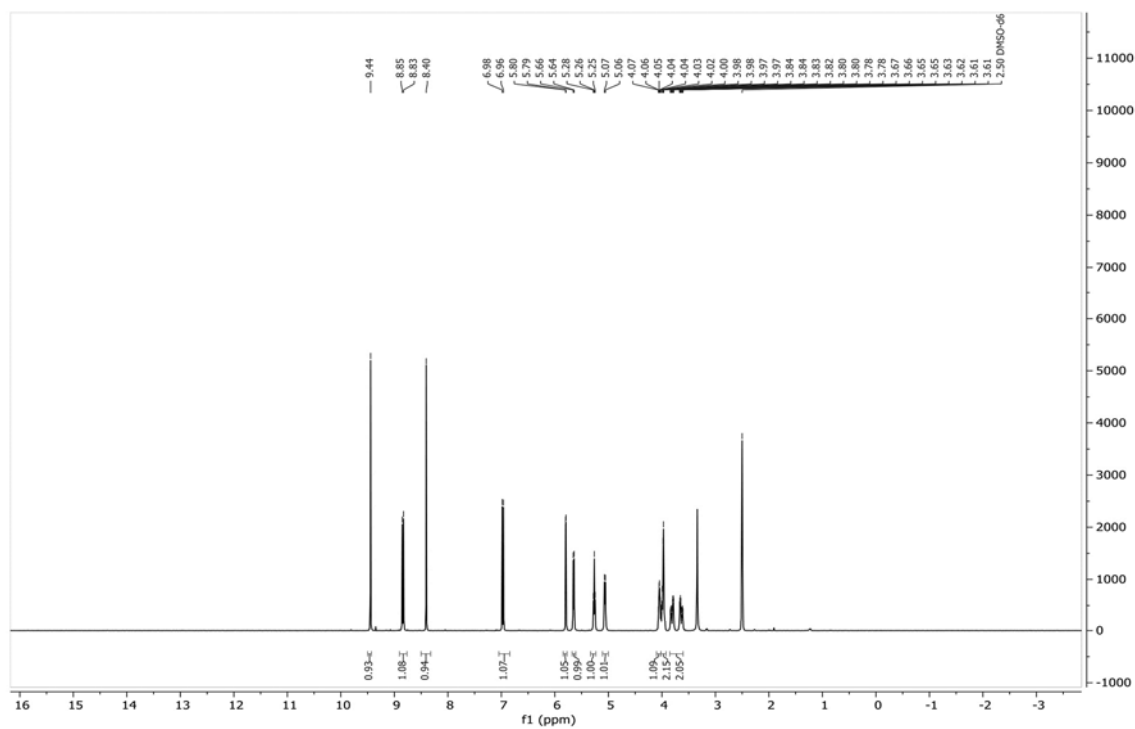
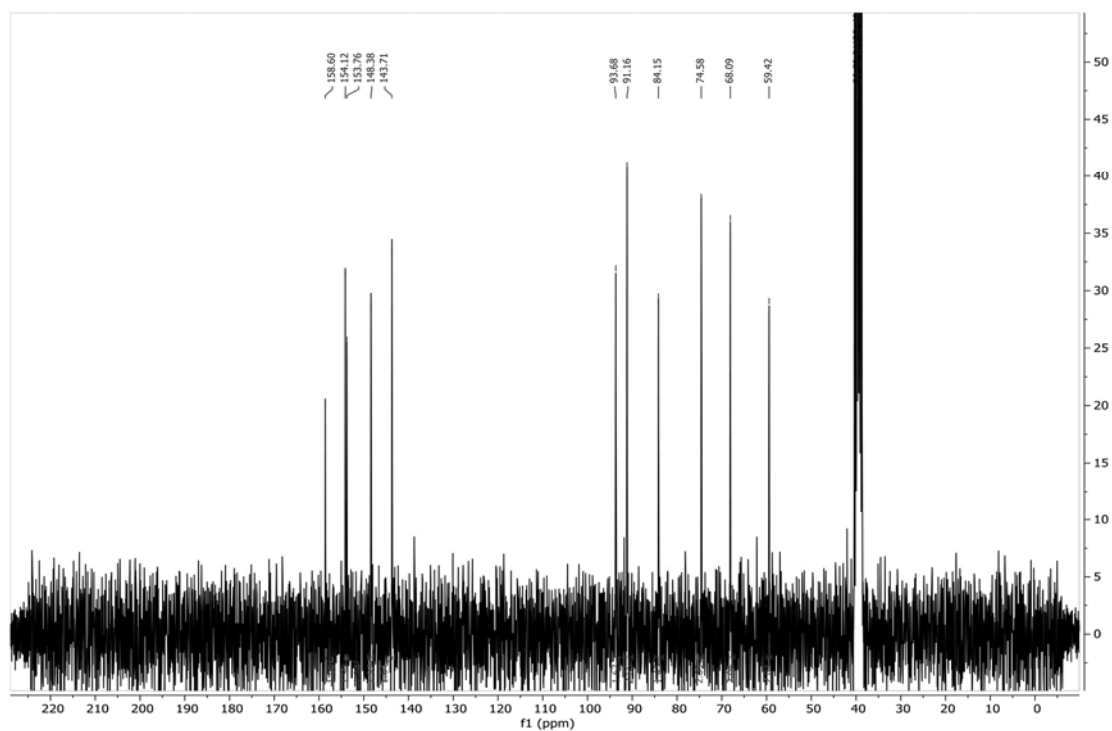


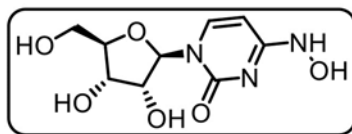
The compound was synthesized after a modified procedure by Reese *et al.*² To a stirred suspension of uridine (2.460 g, 10.00 mmol, 1.0 eq) in acetonitrile (100 mL) triethylamine (21 mL, 150.60 mmol, 15.0 eq) and TMSCl (6.4 mL, 50.40 mmol, 5.0 eq) were added at 0 °C. The cooling bath was removed, and the suspension was stirred for 1 h at room temperature. After that, the suspension was again cooled to 0 °C, POCl₃ (2.9 mL, 20.00 mmol, 2.0 eq) was added dropwise, the reaction mixture was stirred for 15 min and 1,2,4-triazole (6.90 g, 100.00 mmol, 10.0 eq) was added. The reaction was stirred for 14 h at rt and then poured into triethylammonium phosphate buffer (0.5 M, pH 7.0, 300 mL). The aqueous phase was extracted three times with DCM (each 50 mL), the combined organic layers were dried over sodium sulfate and the volatiles removed in vacuo. The residue was dissolved in MeOH:AcOH (4:1) and overnight, a slightly orange precipitate was formed. The precipitate was washed with cold methanol:EtOAc (9:1) and with diethyl ether and was dried in vacuo to provide triazole **6** as a colorless crystals (2.53 g, 86% yield).

R_f = 0.42 (C₁₈-silica; MeCN:H₂O, 1:20); **Melting point**: 195.2–187.8 °C (MeOH); **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 9.44 (s, 1H, 5H), 8.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.09–4.01 (m, 1H), 4.01–3.93 (m, 2H), 3.81 (ddd, *J* = 12.2, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 5.0, 2.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆)**: δ 158.6, 154.1, 153.8, 148.4, 143.7, 93.7, 91.2, 84.2, 74.6, 68.1, 59.4 ppm; **IR (ATR)**: $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3321, 3125, 2951, 2920, 1656, 1516, 1546, 1100, 928, 788. **MS (ESI)**: *m/z* (%) = 296.1 (100) [M+H]⁺.

The analytical data are consistent with those reported in the literature.²

² Miah, A.; Reese, C. B.; Song, Q. Convenient Intermediates for the Preparation of C-4 Modified Derivatives of Pyrimidine Nucleosides. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 1997, 16 (1–2), 53–65.

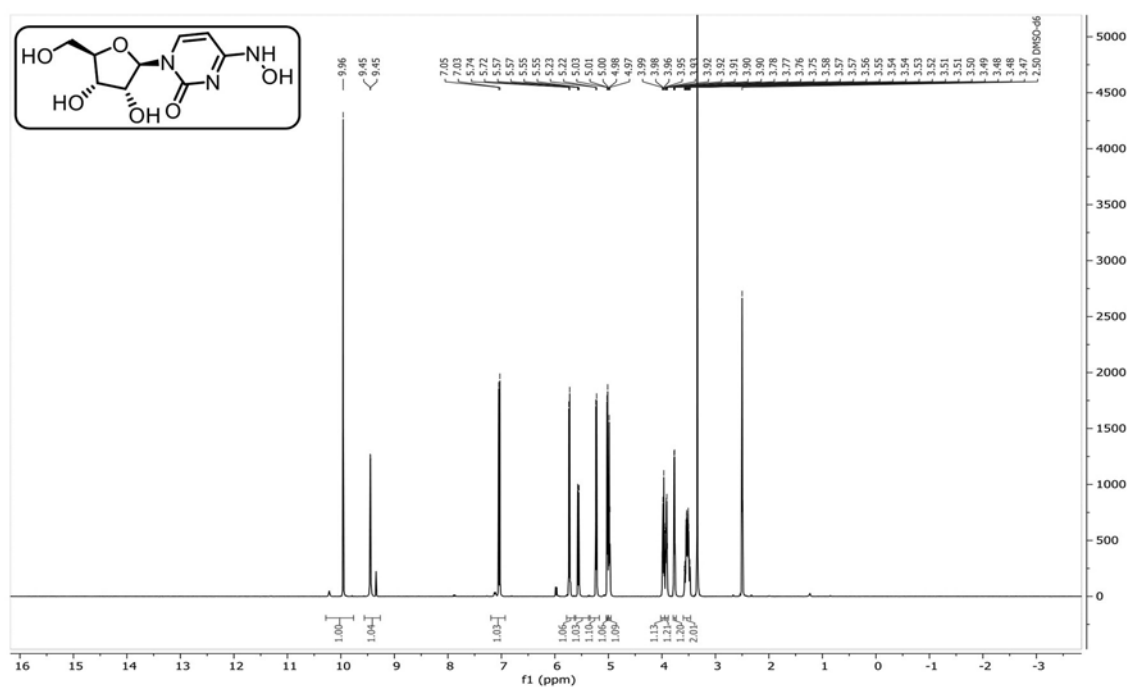
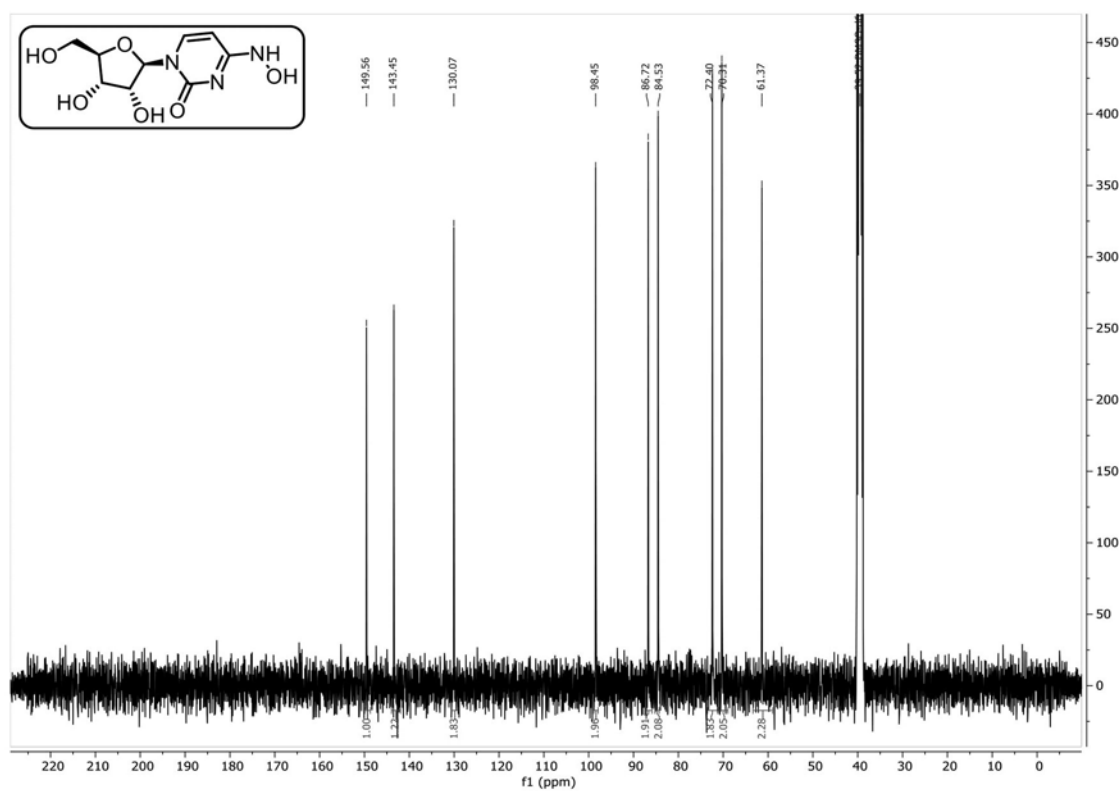
^1H NMR Spectrum for Compound 6 (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): **^{13}C NMR Spectrum for Compound 6 (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):**

Transamination of Triazole 6:

To a stirred suspension of triazole (**6**) (1.0 g, 3.39 mmol, 1.0 eq) in ethanol, hydroxylamine hydrochloride (329 mg, 4.75 mmol, 1.4 eq) and sodium acetate (361 mg, 4.41 mmol, 1.3 eq) were added. The suspension was heated to 65 °C for 14 h. The volatiles were removed in vacuo and the resulting residue was recrystallized from water at 0 °C. The resulting colorless crystals were dried in vacuo overnight to give triol **3** as colorless crystals (664 mg, 76% yield).

R_f = 0.78 (C₁₈-Silica; MeCN:H₂O, 1:20); **Melting point:** 173.6–175.2 °C; **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 9.96 (s, 1H), 9.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.97 (app q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93–3.89 (m, 1H), 3.77 (app q, J = 3.4 Hz, 1H), 3.61–3.45 (m, 2H); **¹³C NMR, (75 MHz, DMSO-*d*₆):** δ 149.7, 143.5, 130.2, 98.5, 86.8, 84.6, 72.5, 70.4, 61.4 ppm; **IR (ATR):** $\bar{\nu}$ [cm⁻¹] = 3524, 3305, 3123, 2948, 2902, 1666, 1606, 1622, 1262, 1003, 778. **MS (ESI):** m/z (%) = 260.0 (100) [M+H]⁺. The analytical data are consistent with those reported in the literature.³

³ Painter, G. R.; Bluemling, G. R.; Natchus, M. G.; Guthrie, D. N4-Hydroxycytidine and Derivatives and Anti-Viral Uses Related Thereto. WO2019113462A1, June 13, 2019

^1H NMR Spectrum for Compound 3 (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): **^{13}C NMR Spectrum for Compound 3 (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$):**

7.4 Zusatzmaterial zur VCD-Messung und DFT-Rechnung

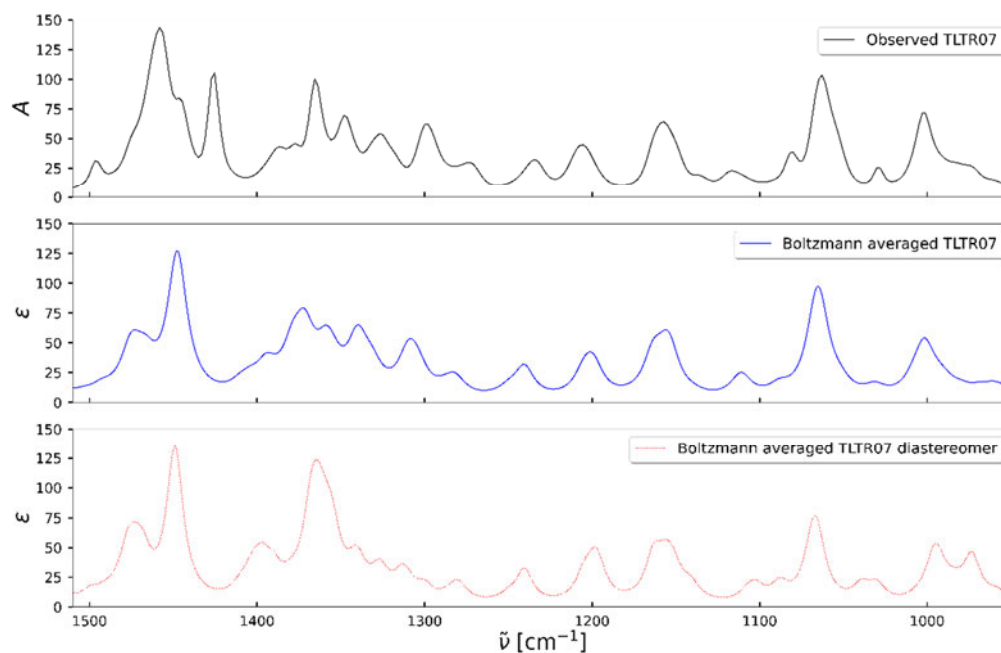


Abbildung 24: Vergleich des beobachteten Spektrums von Pyrazin **103** mit den berechneten IR-Spektren von (3S8aR)-**103** und (3S8aS)-**103**.

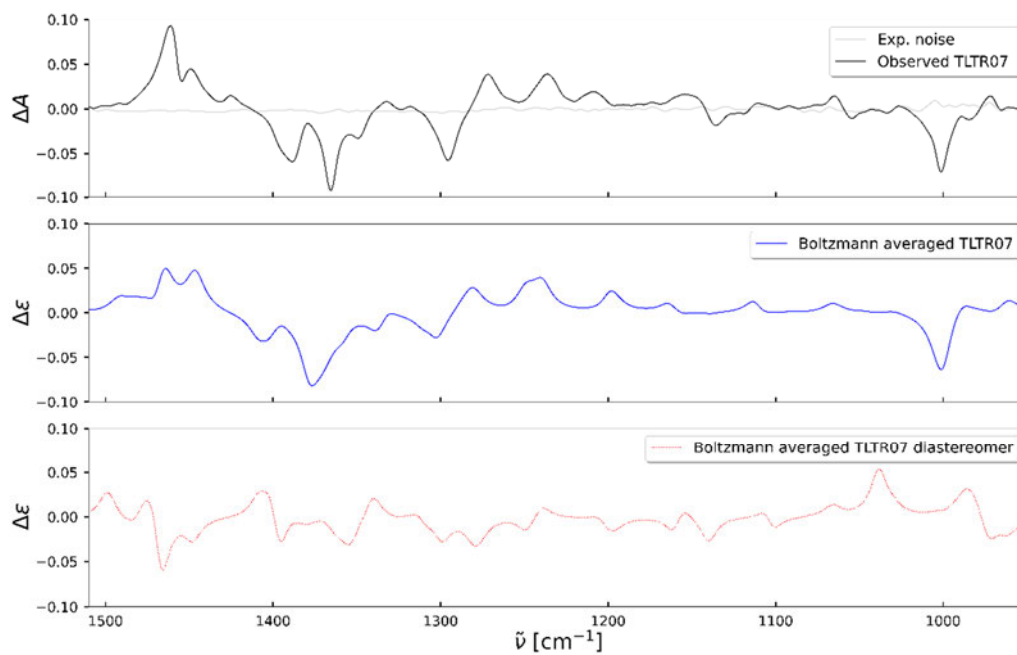


Abbildung 25: Vergleich des beobachteten VCD-Spektrums von Oxazol **103** mit den berechneten Spektren der beiden möglichen Diastereomere (3S8aR)-**103** und (3S8aS)-**103**.

7.5 Zusatzmaterial zur Synthese von Cabotegravir

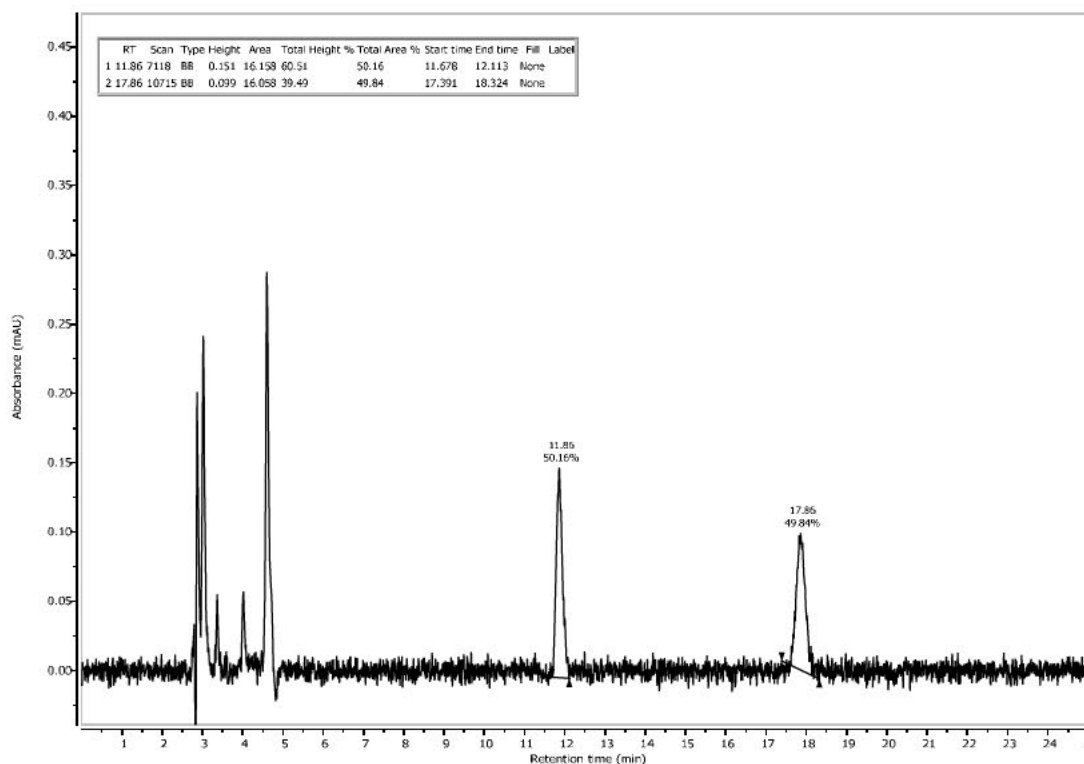


Abbildung 26: Chromatogramm von *rac*-103 (Säule: Chiralpak IF-3, 40 °C, isokratisch, *n*-Hexan/EtOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm).

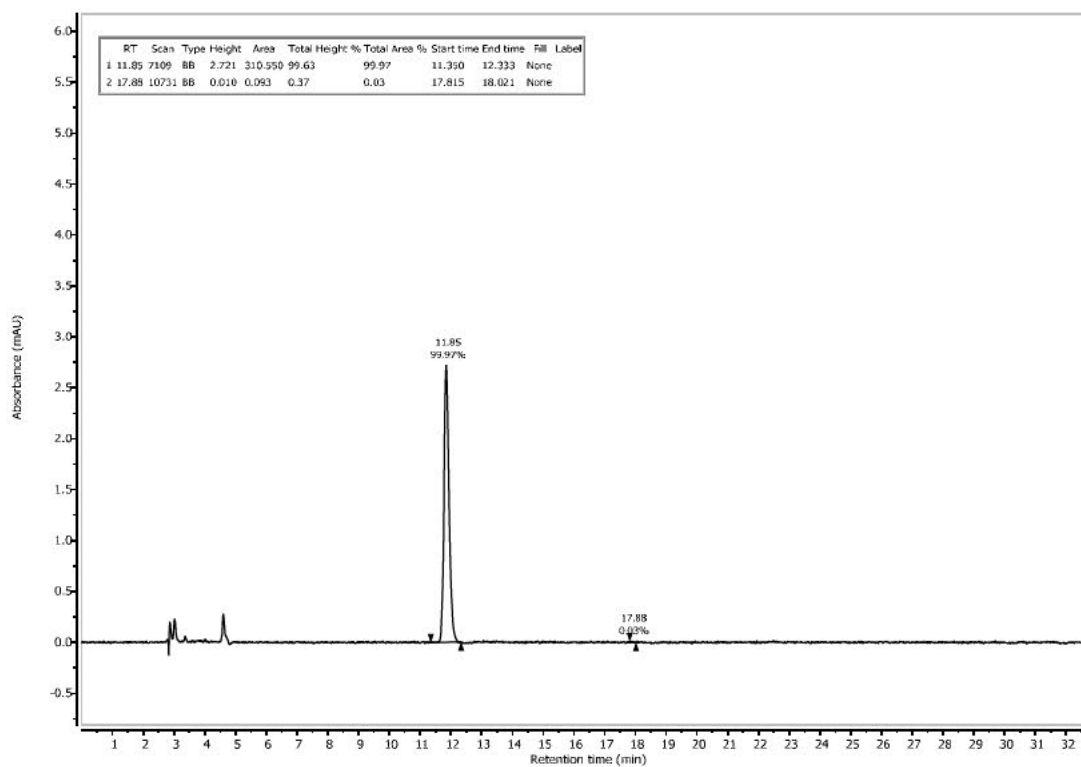


Abbildung 27: Chromatogramm von 103 (Säule: Chiralpak IF-3, 40 °C, isokratisch, *n*-Hexan:EtOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm).

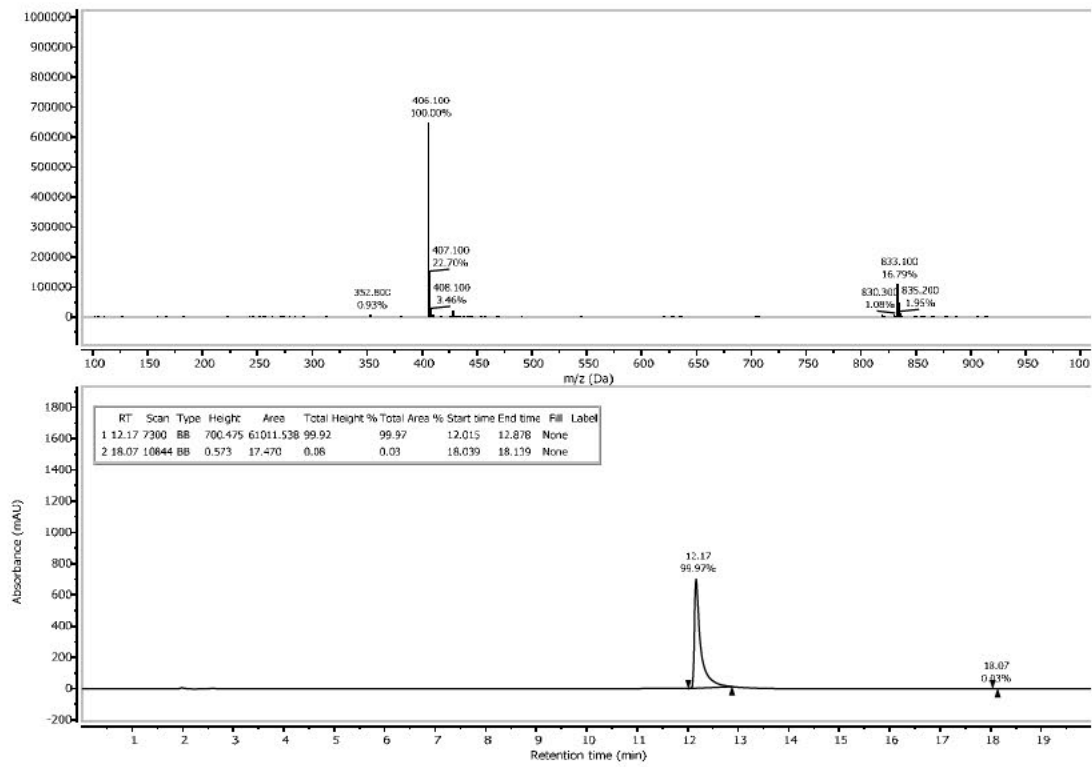
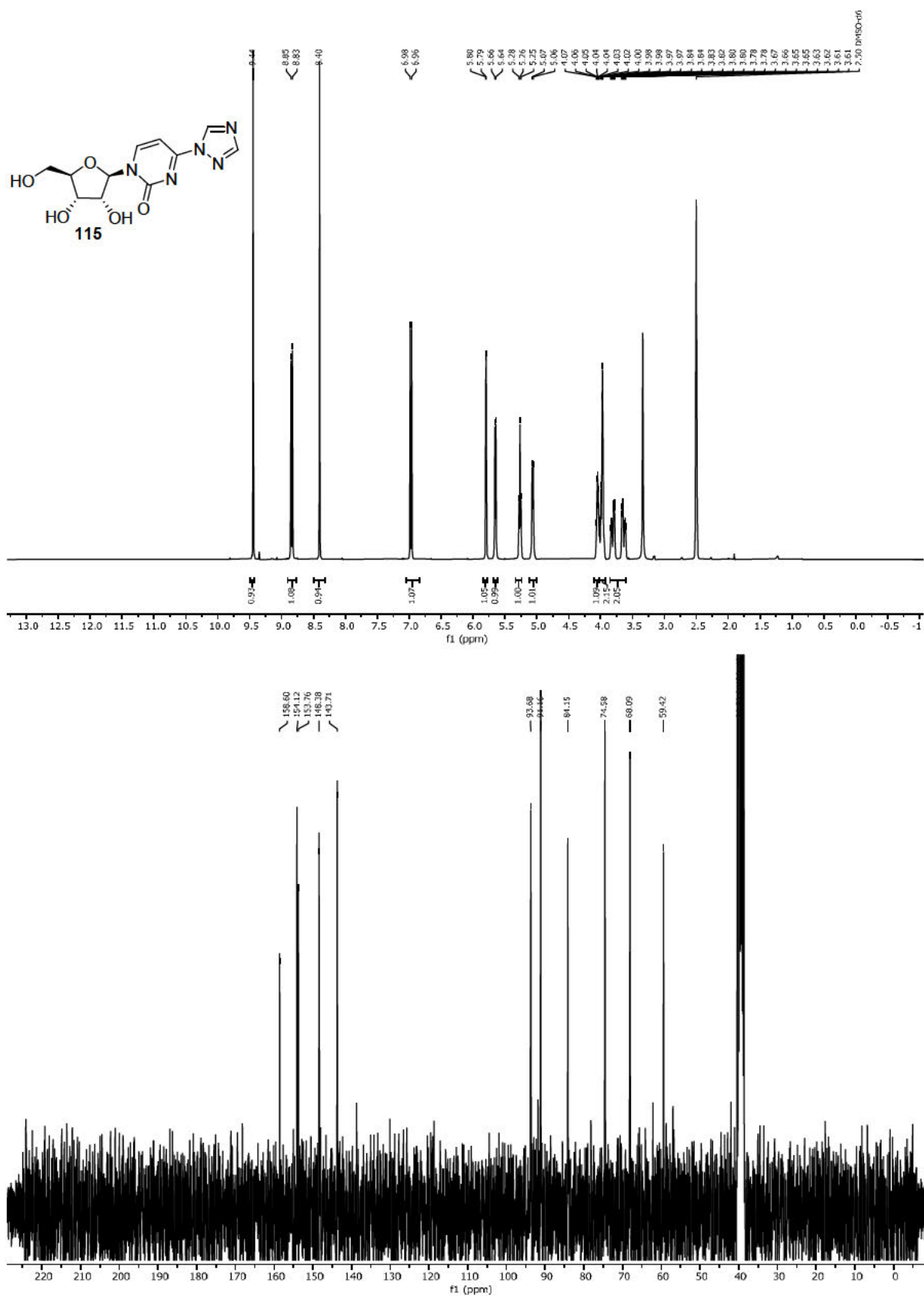


Abbildung 28: HPLC-Chromatogramm (Säule: ACE C18 PFP, Gradient MeCN:H₂O (+ 0.1% Ameisensäure): 5:95 (2.5 min), 5:95 auf 95:5 (15 min), 95:5 (2.5 min), $\lambda = 254$ nm) von Cabotegravir Natriumsalz (**55b**) ausgehend von Carbonsäure **106**.

7.6 Spektrenanhang

Abbildung 29: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 83.

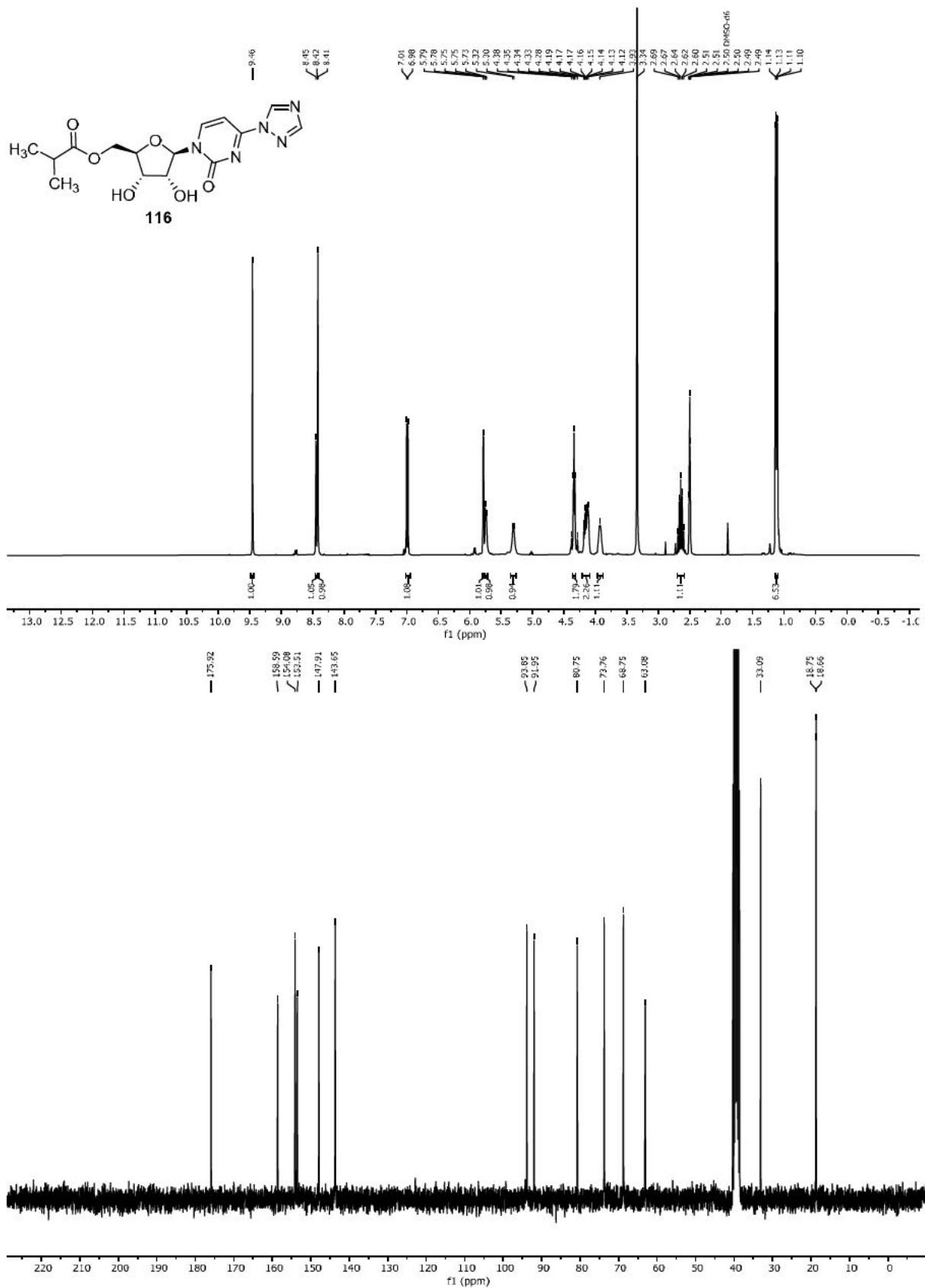
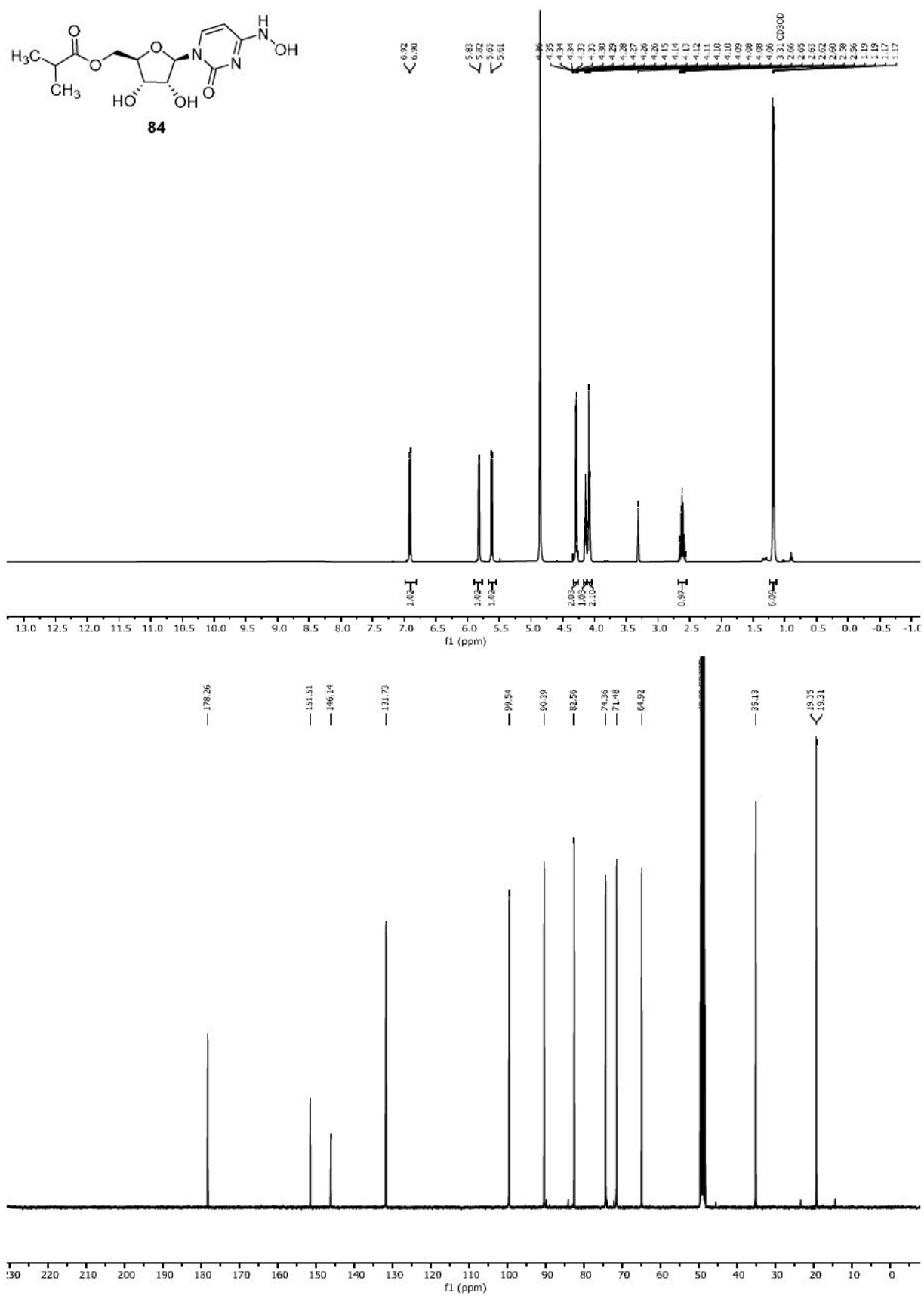


Abbildung 30: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 116.

Abbildung 31: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung **82**.

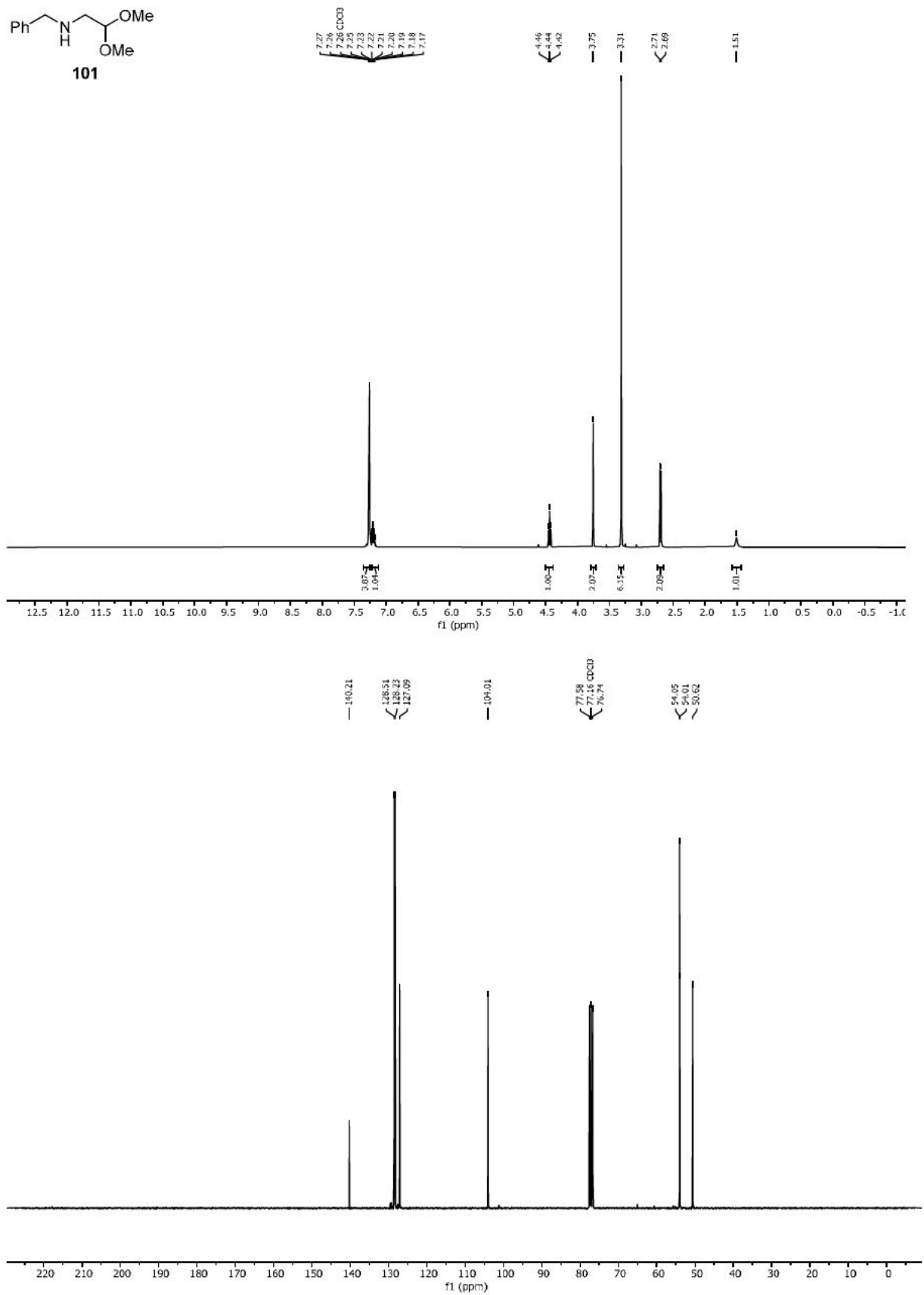
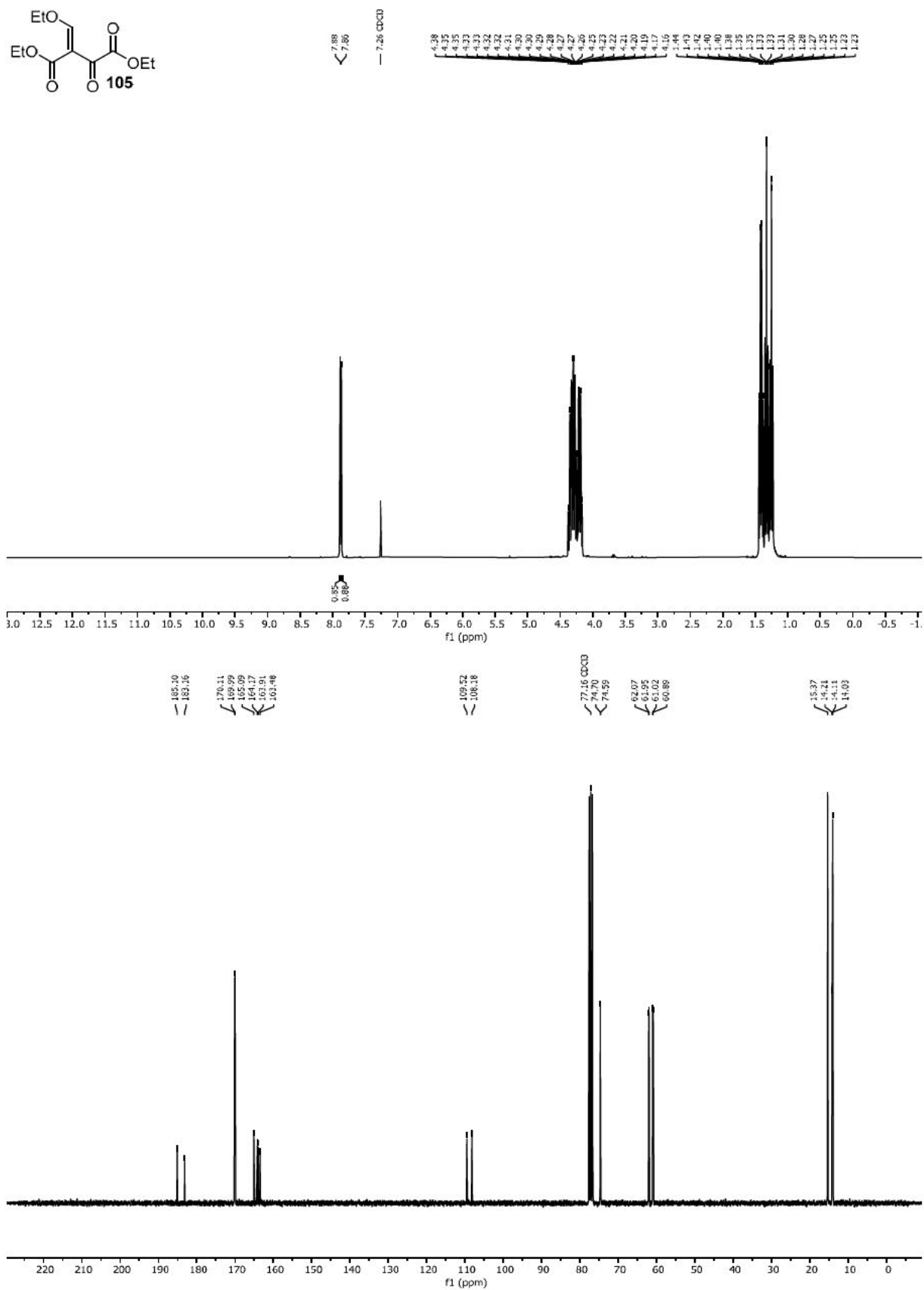


Abbildung 32: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung **101**.

Abbildung 33: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung **105**.

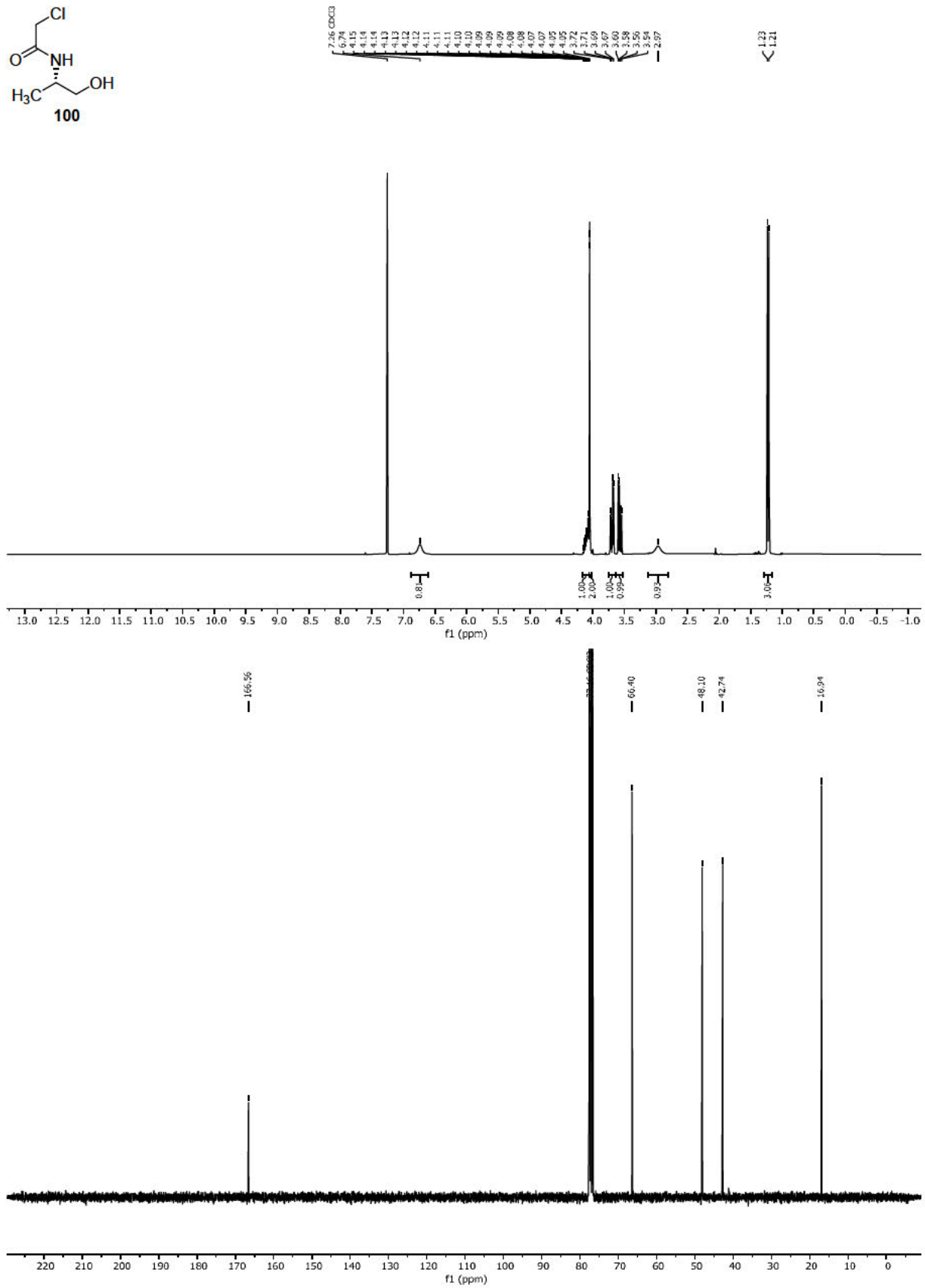
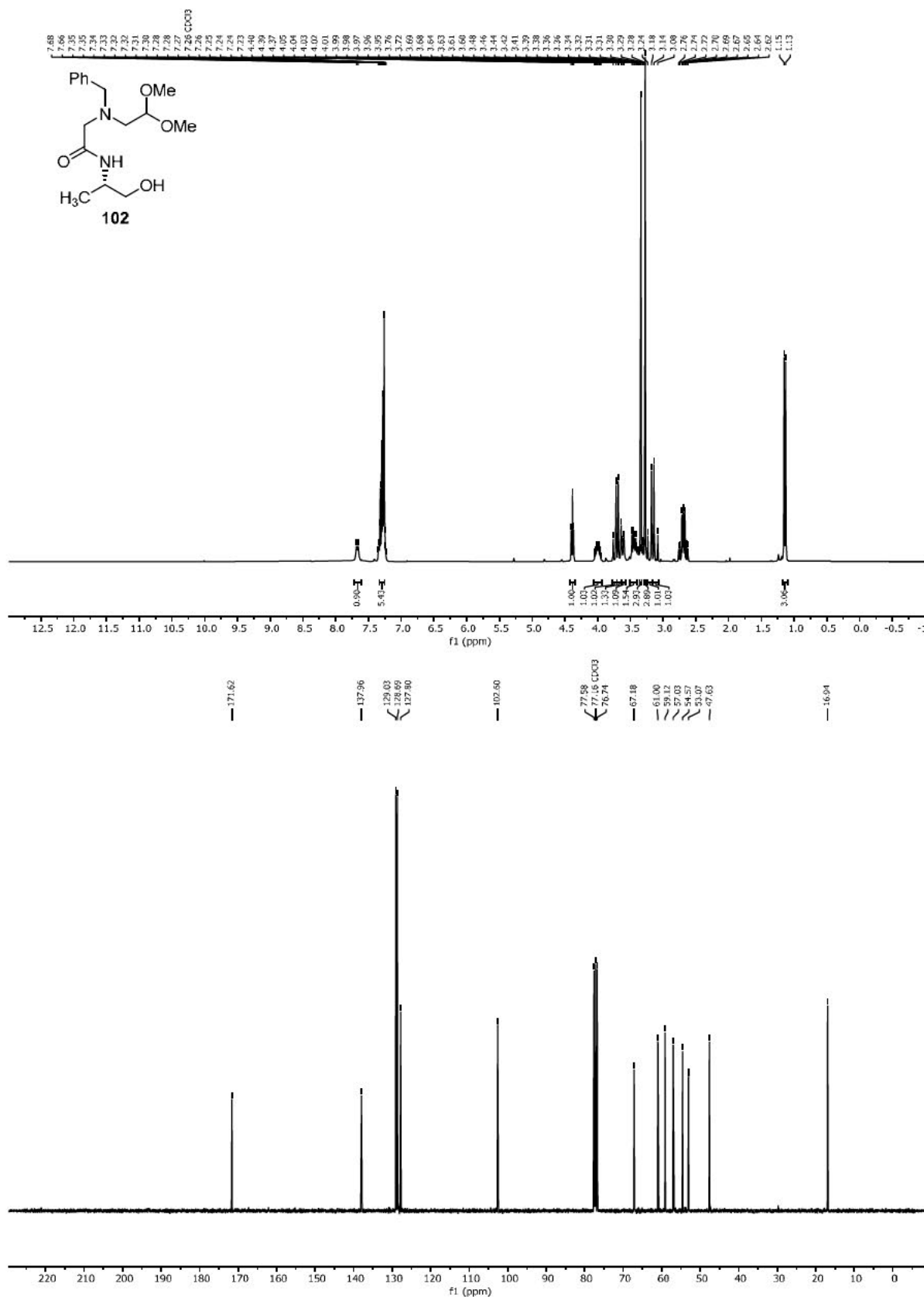


Abbildung 34: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 100.

Abbildung 35: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 102.

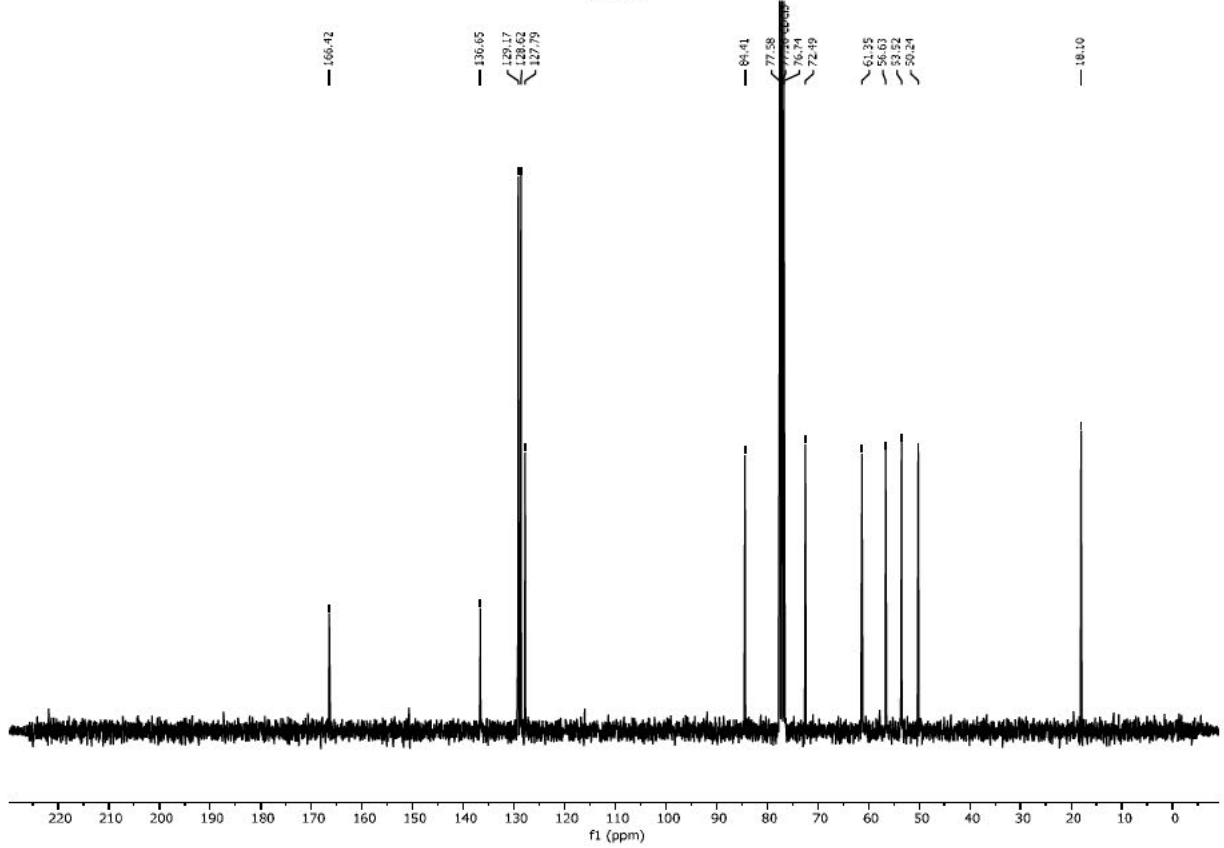
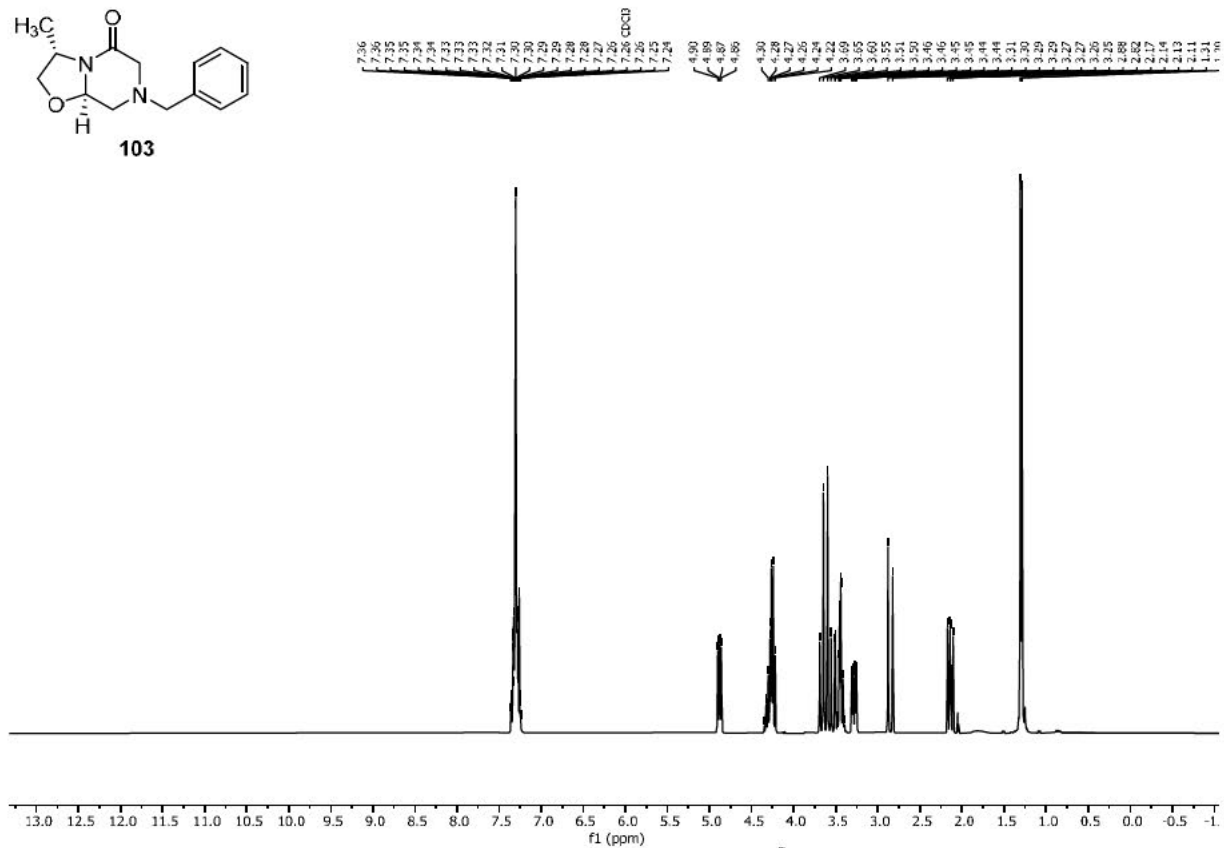
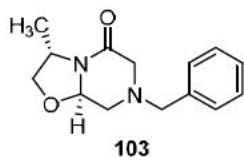
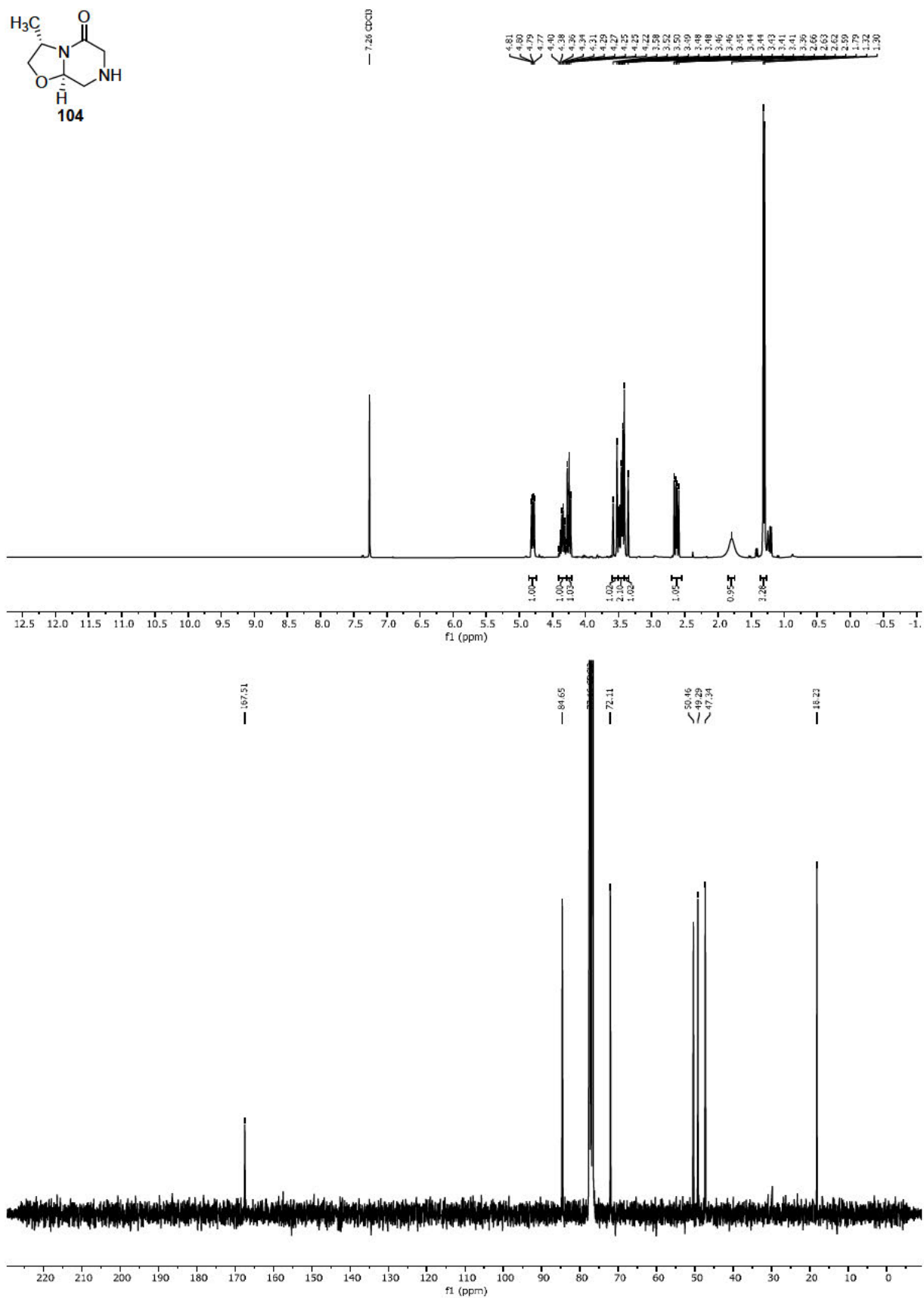


Abbildung 36: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 103.

Abbildung 37: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 104.

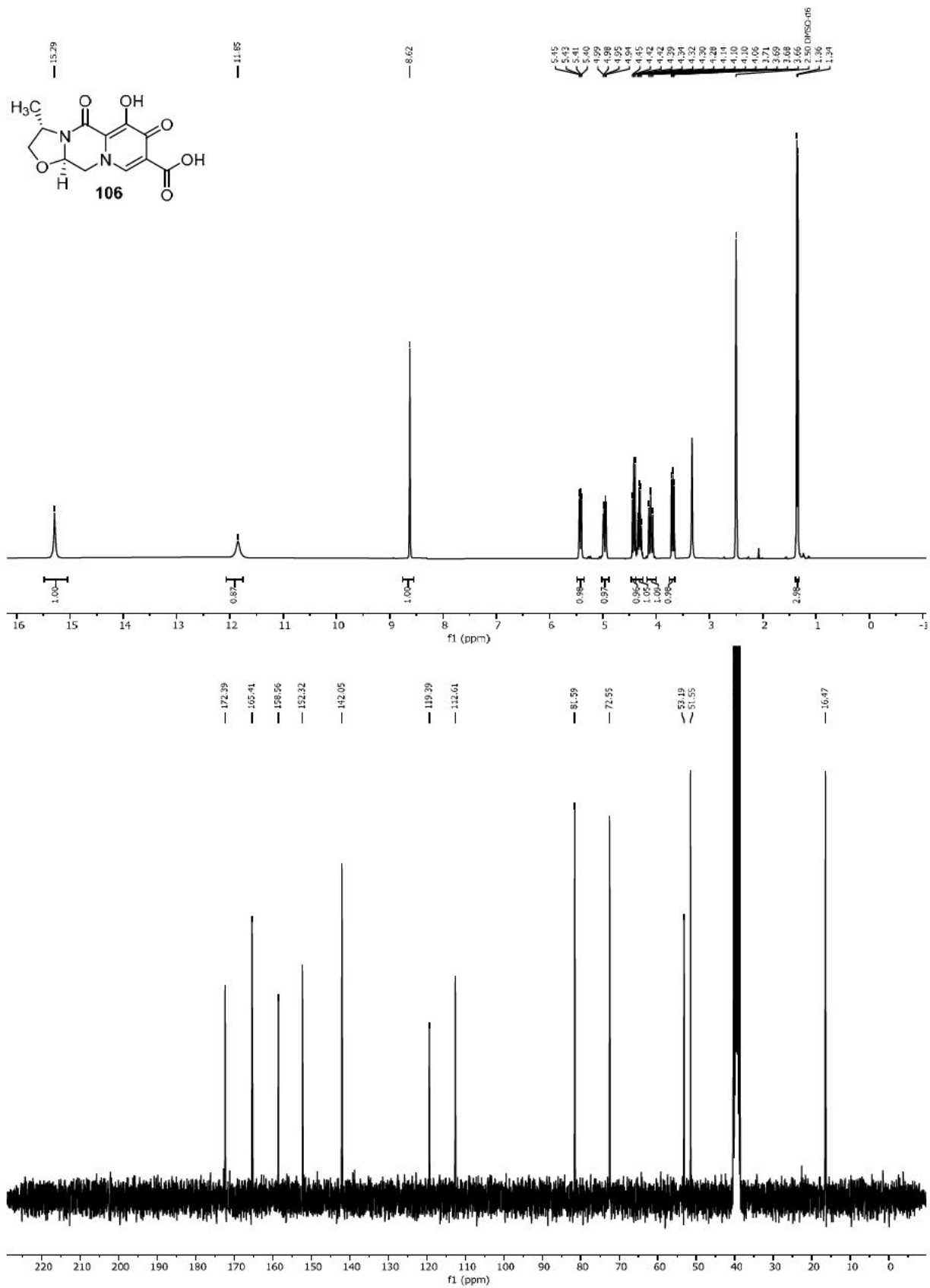
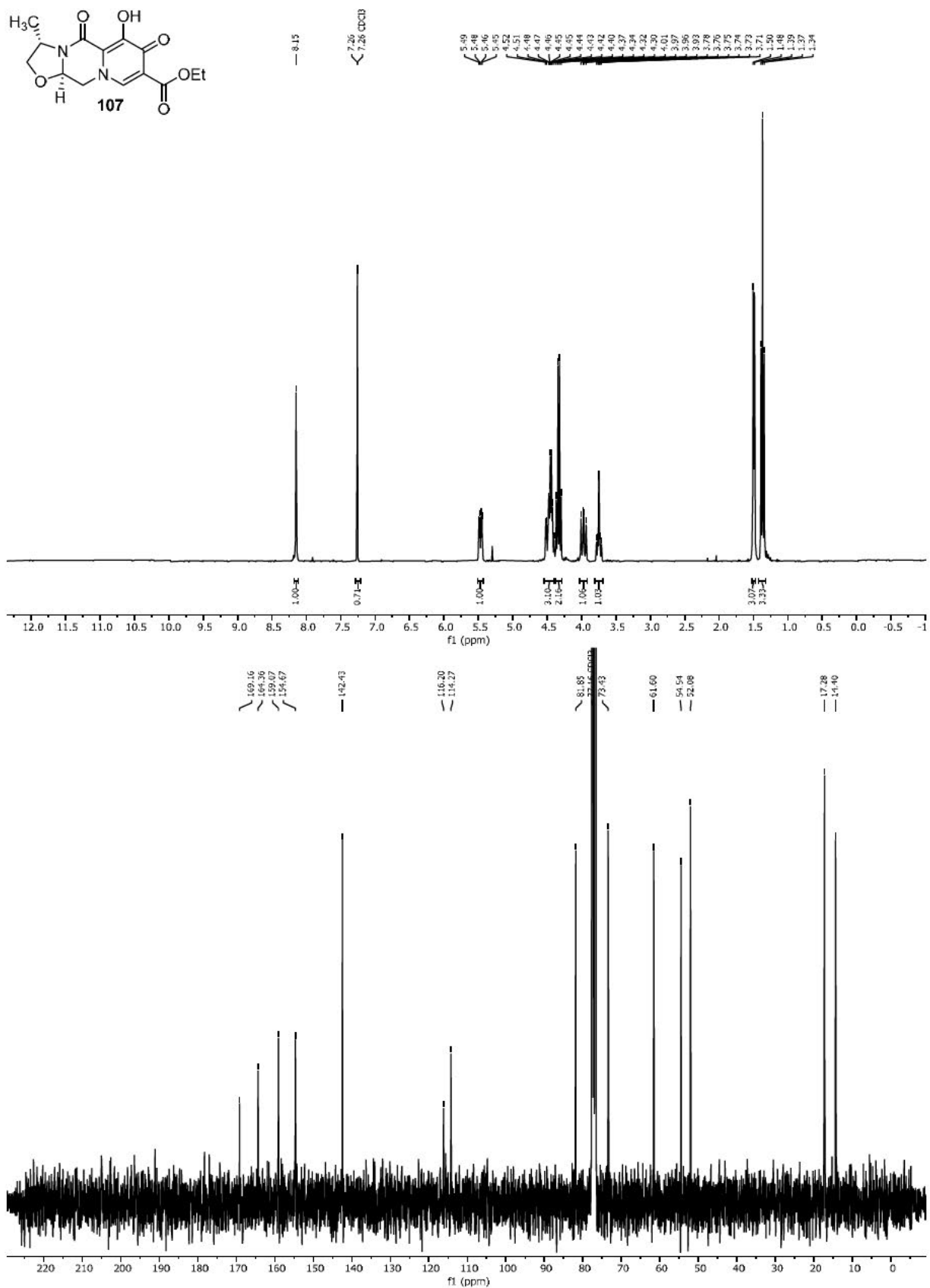


Abbildung 38: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 106.

Abbildung 39: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung **107**.

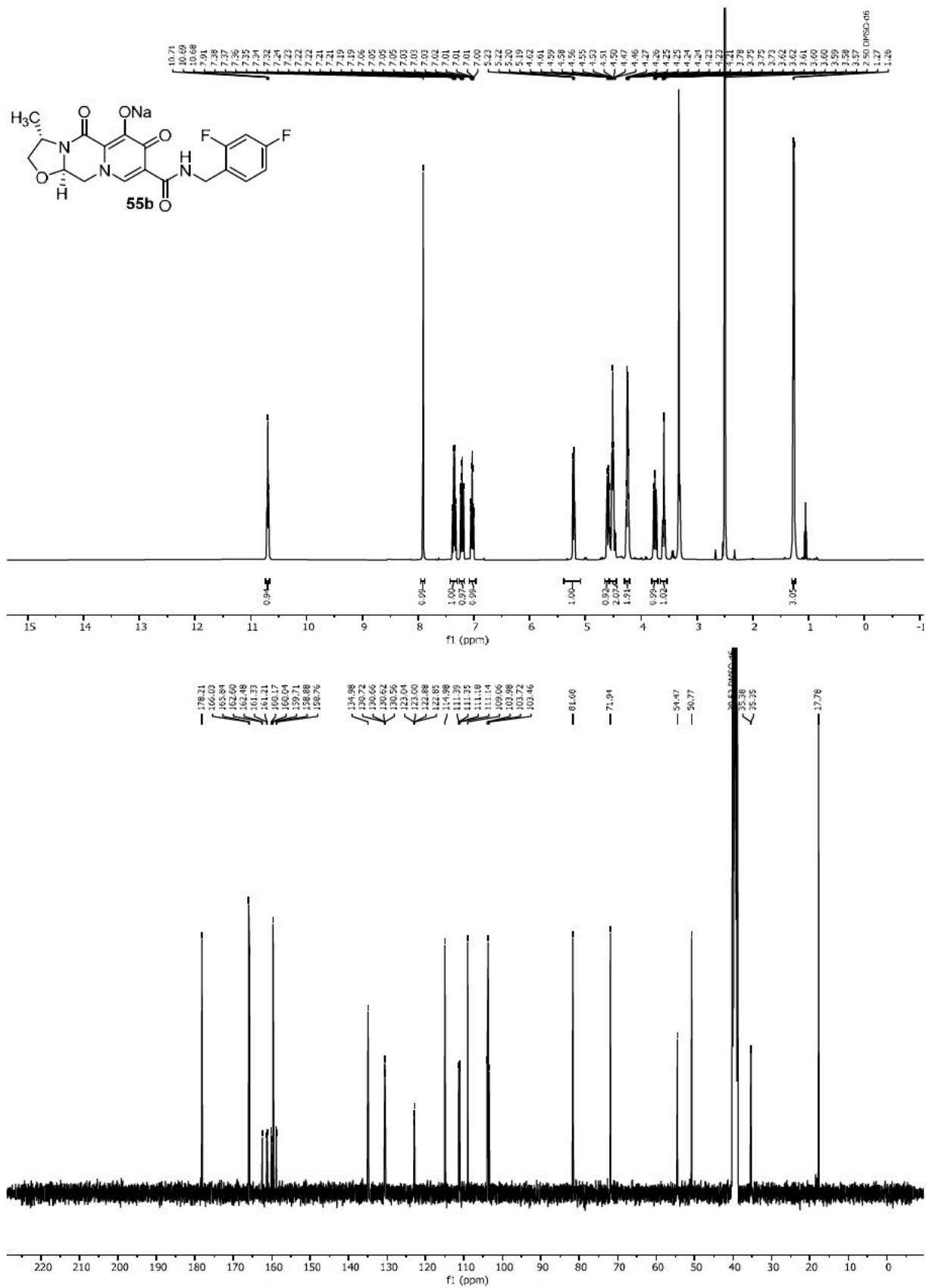


Abbildung 40: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 55b.

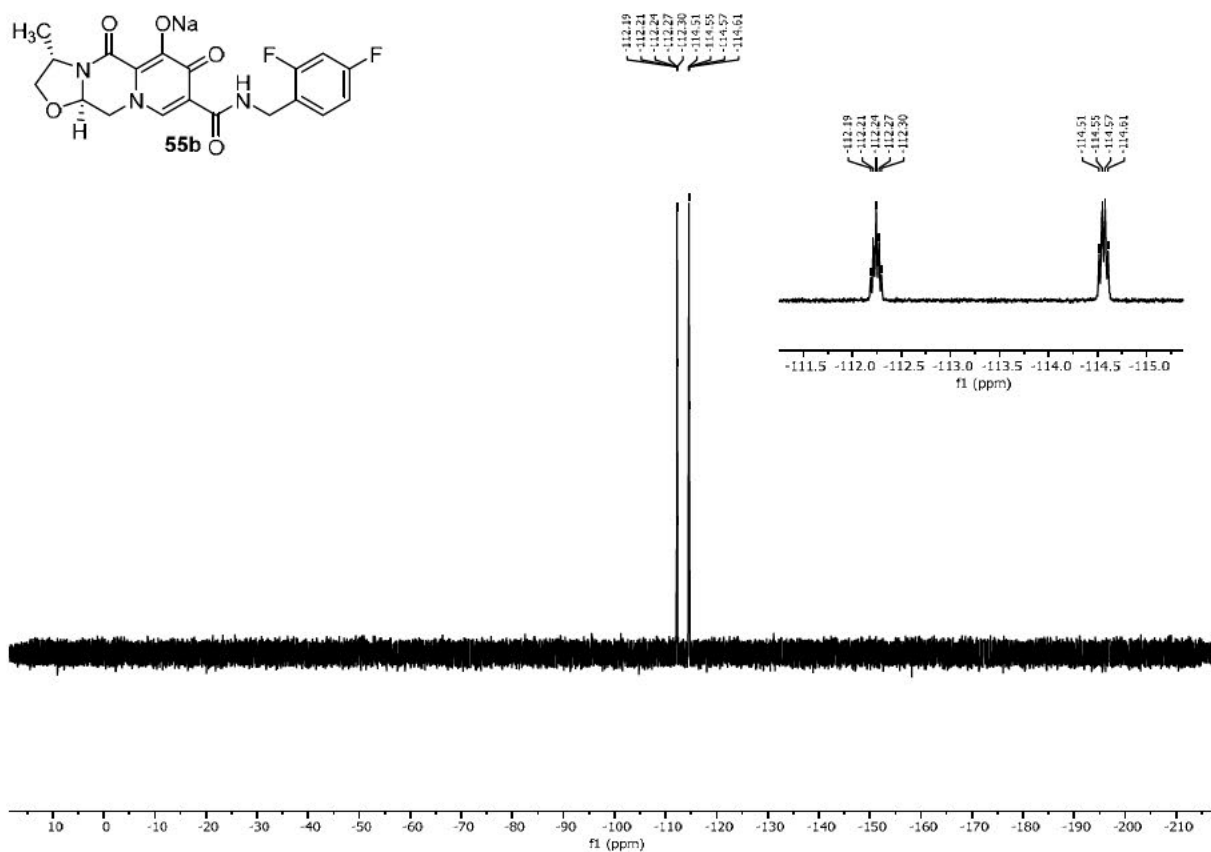


Abbildung 41: ¹⁹F-NMR-Spektrum von Verbindung **55b**.

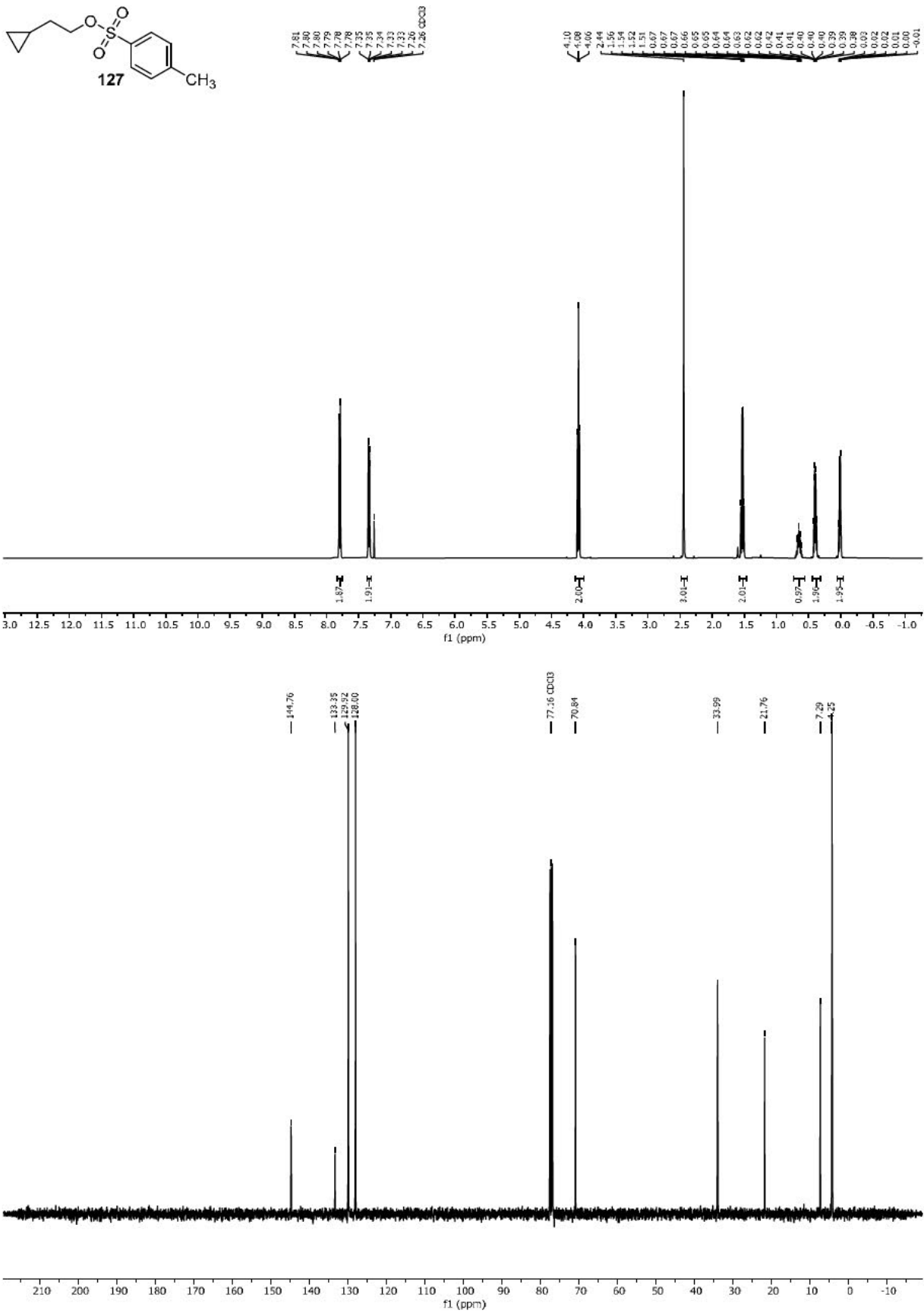
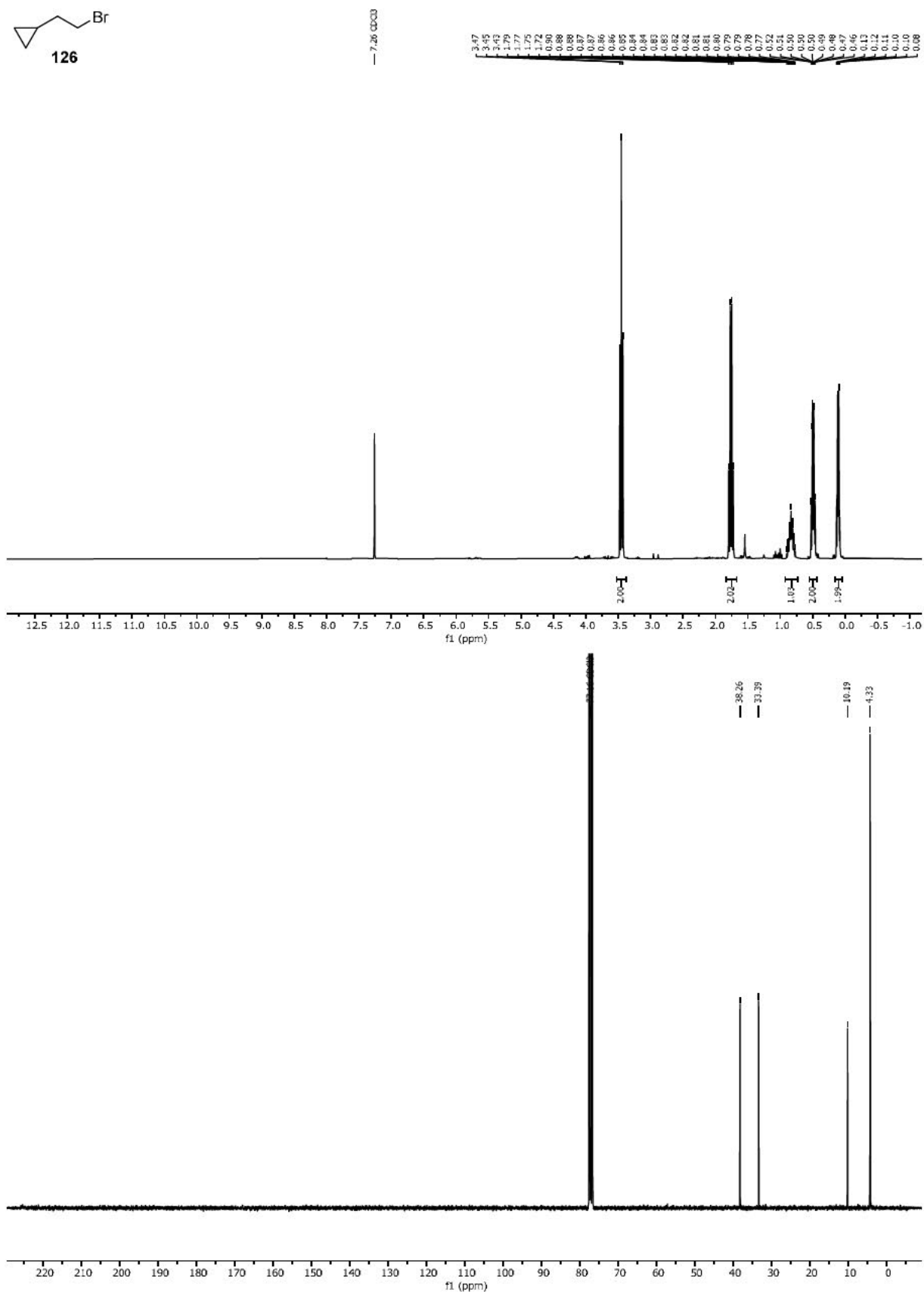


Abbildung 42: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 127.

Abbildung 43: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 126.

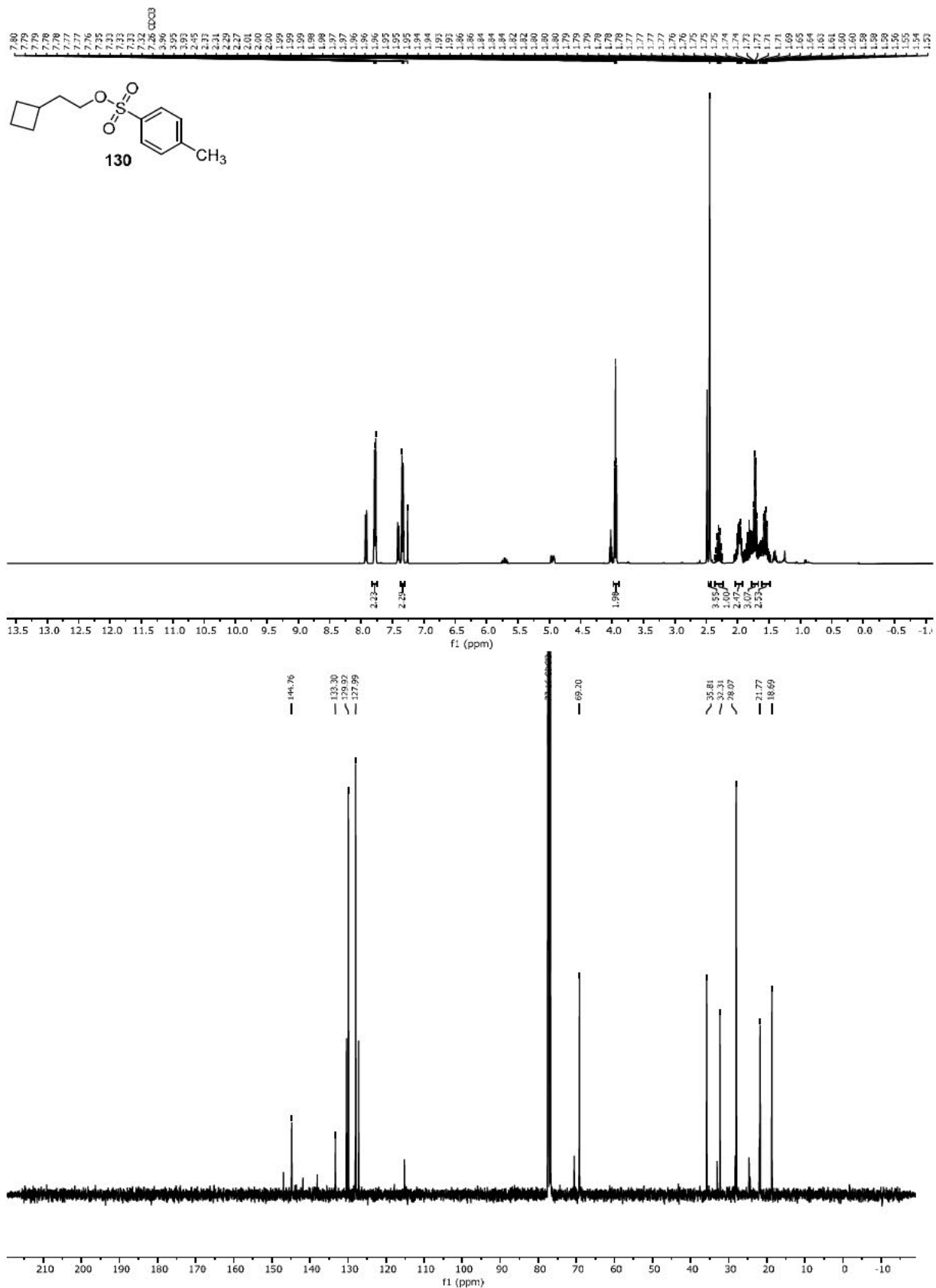


Abbildung 44: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 130.

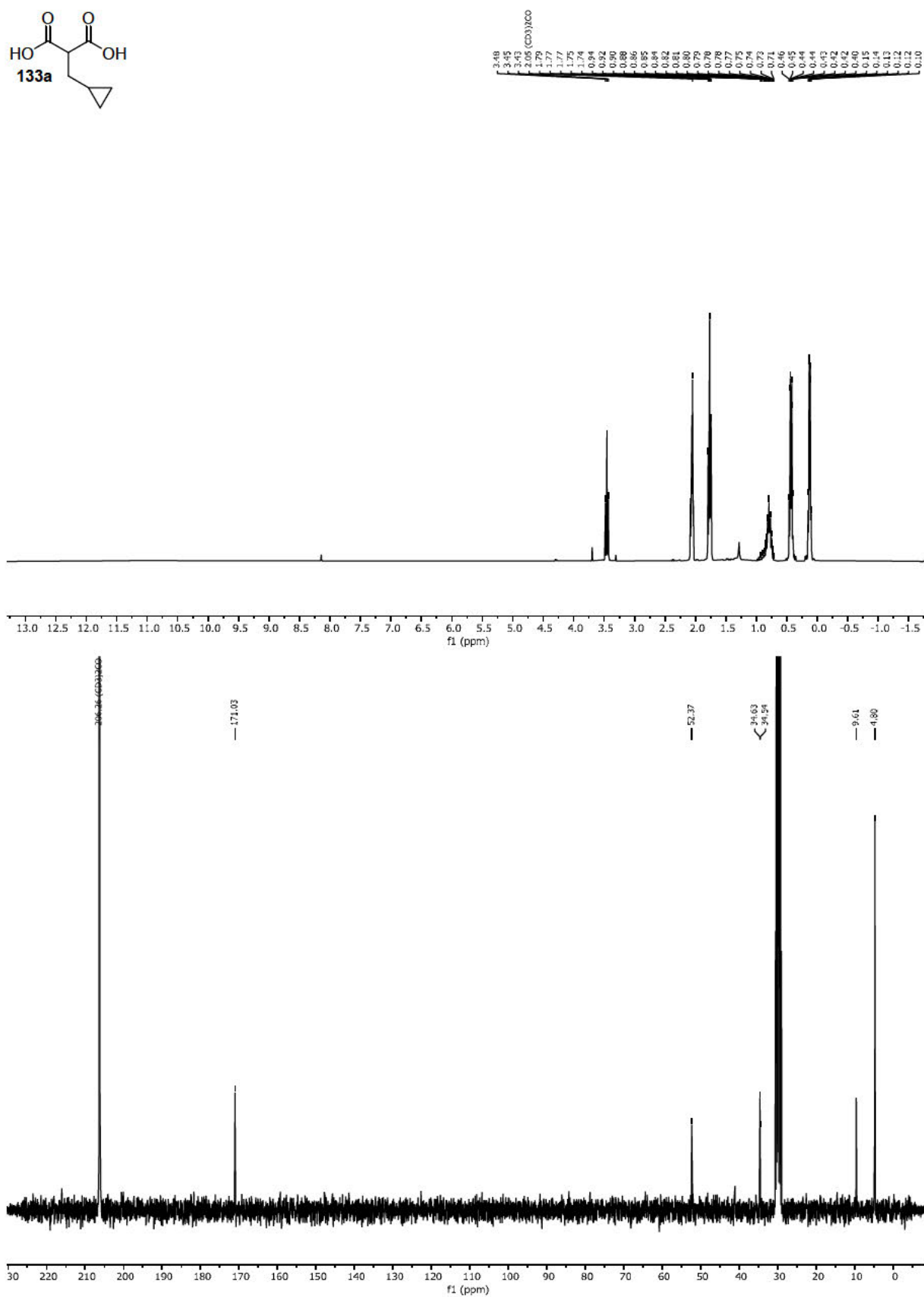
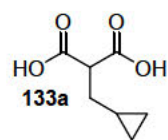


Abbildung 45: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 133a.

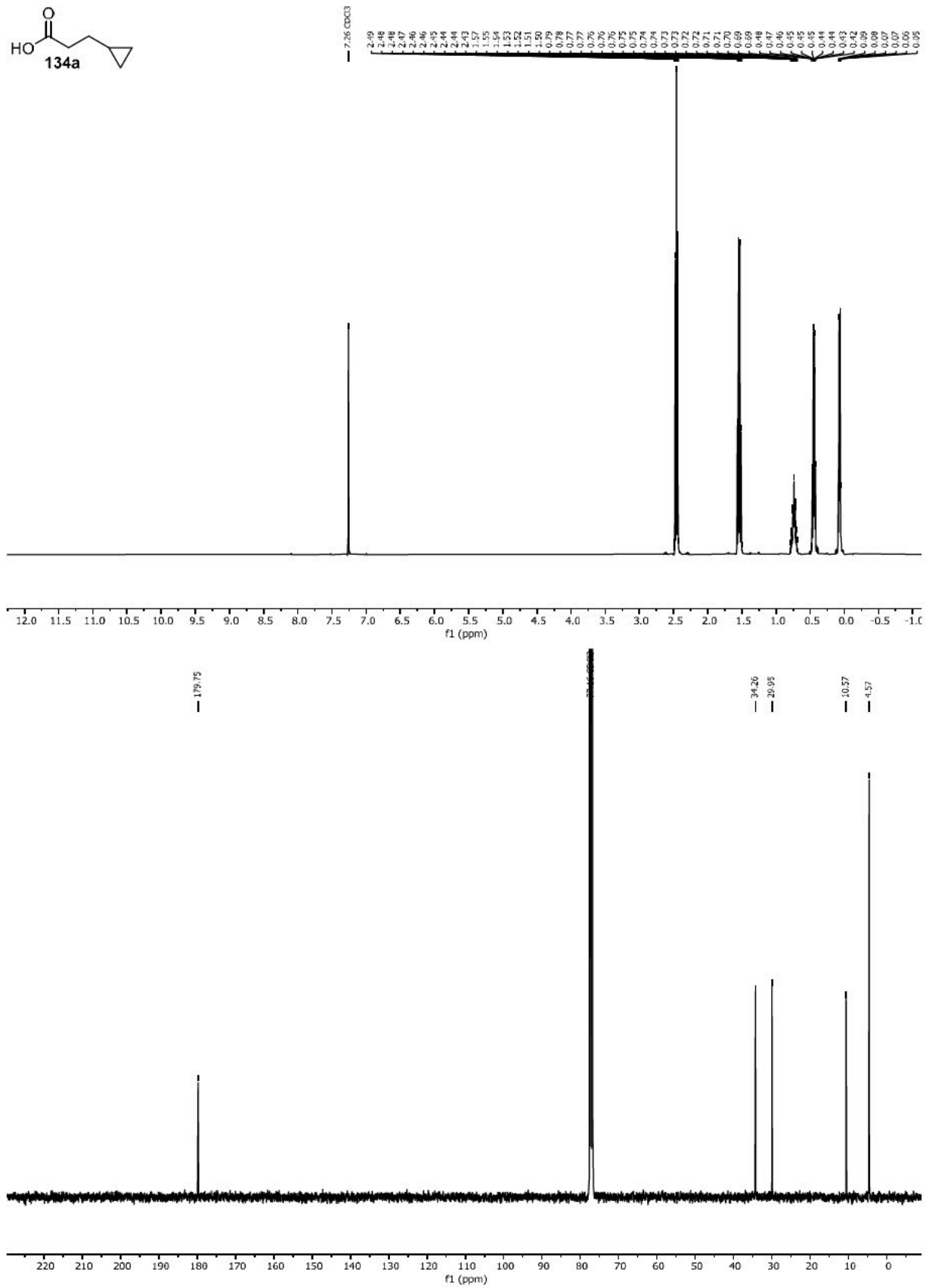
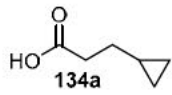
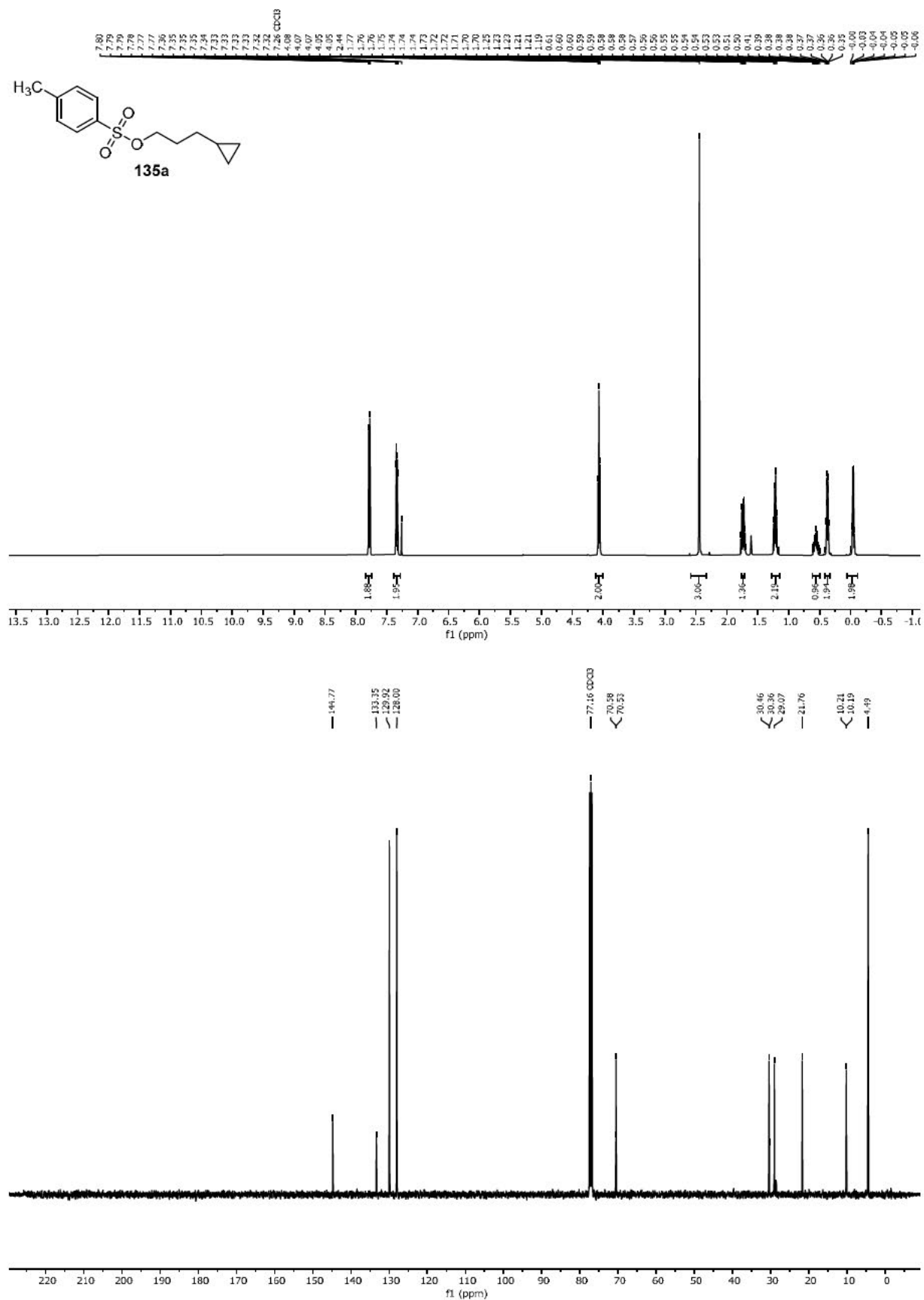


Abbildung 46: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 134a.

Abbildung 47: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 135a.

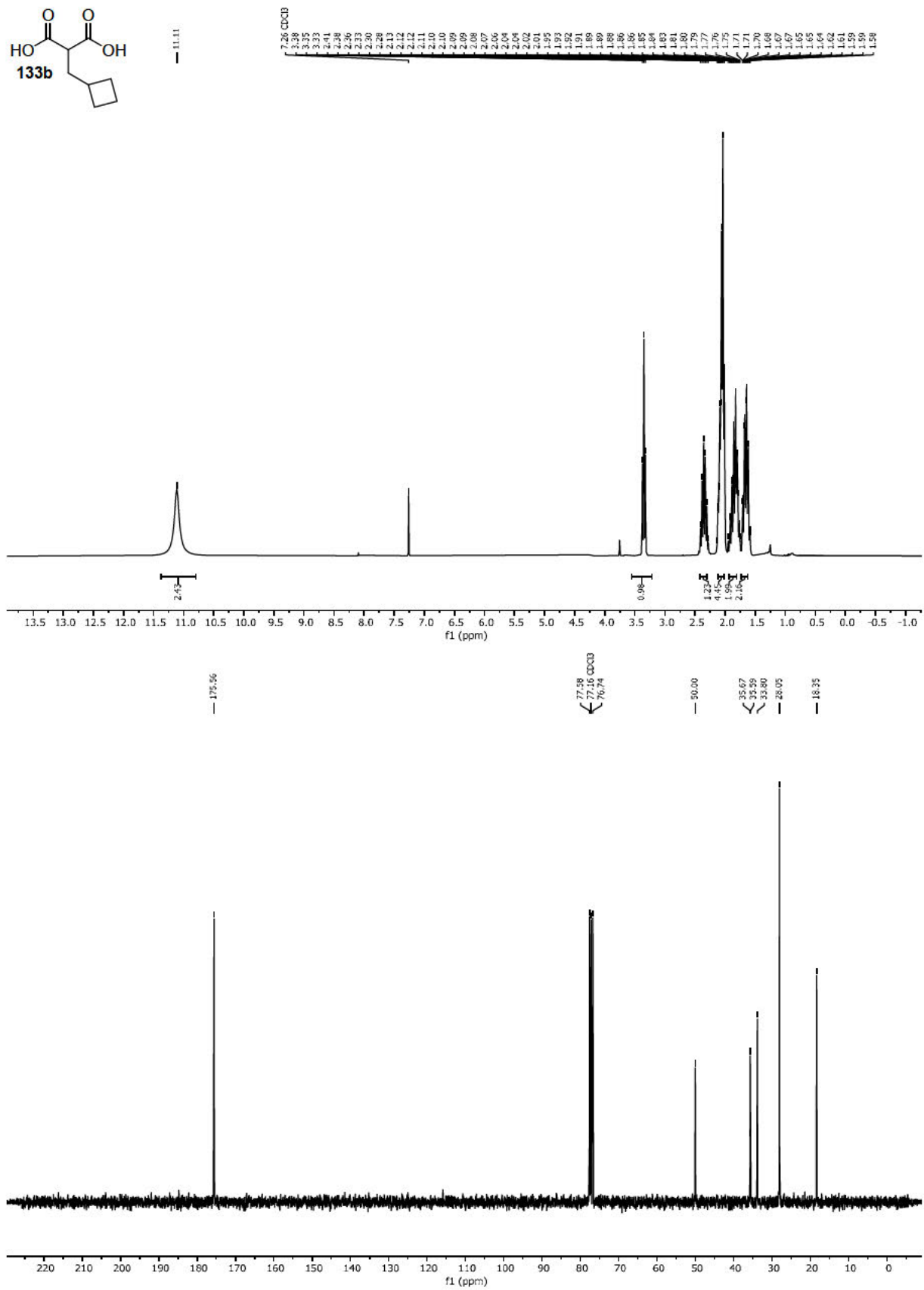
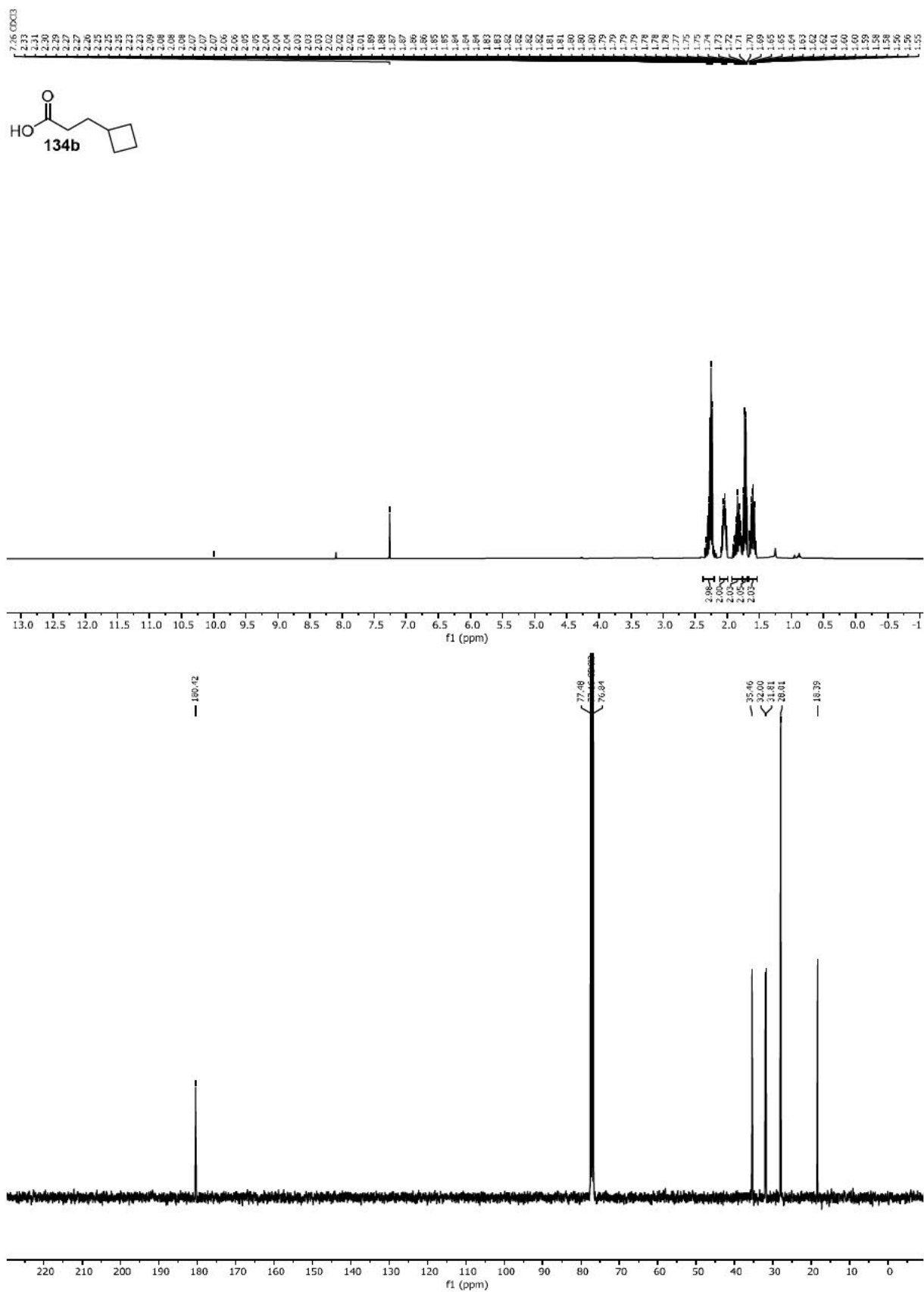


Abbildung 48: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 133b.

Abbildung 49: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 134b.

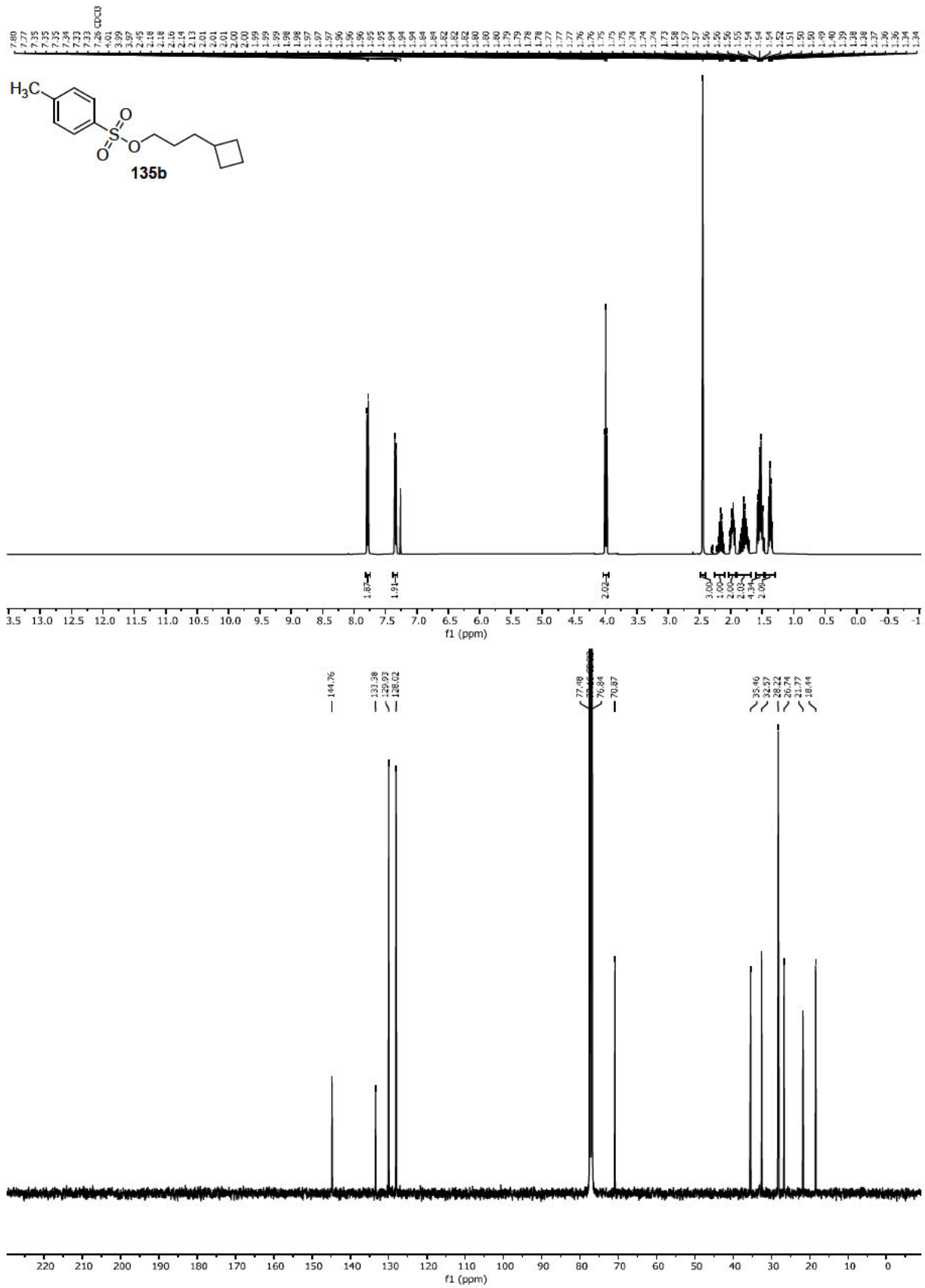
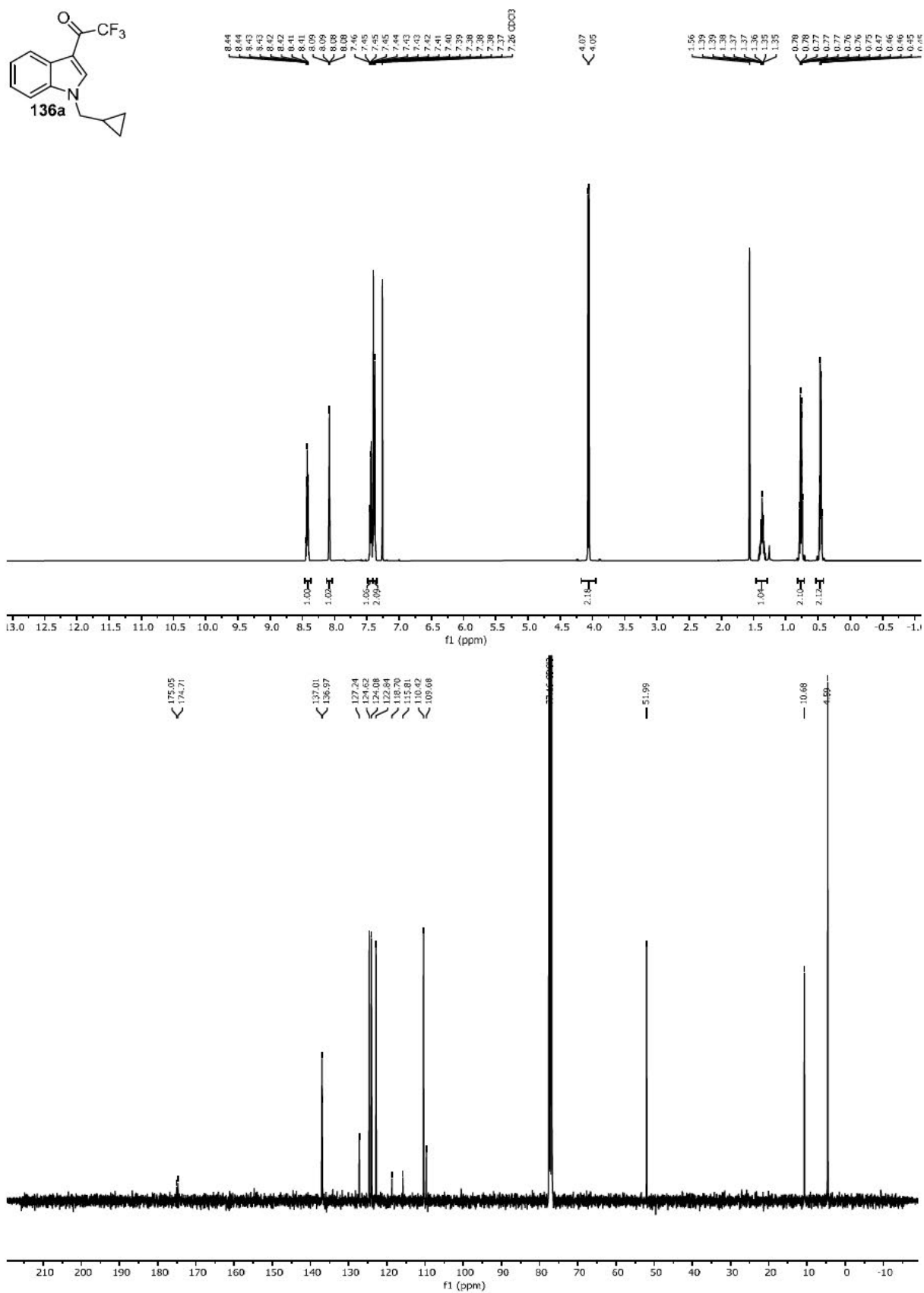


Abbildung 50: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 135b.

Abbildung 51: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 138a.

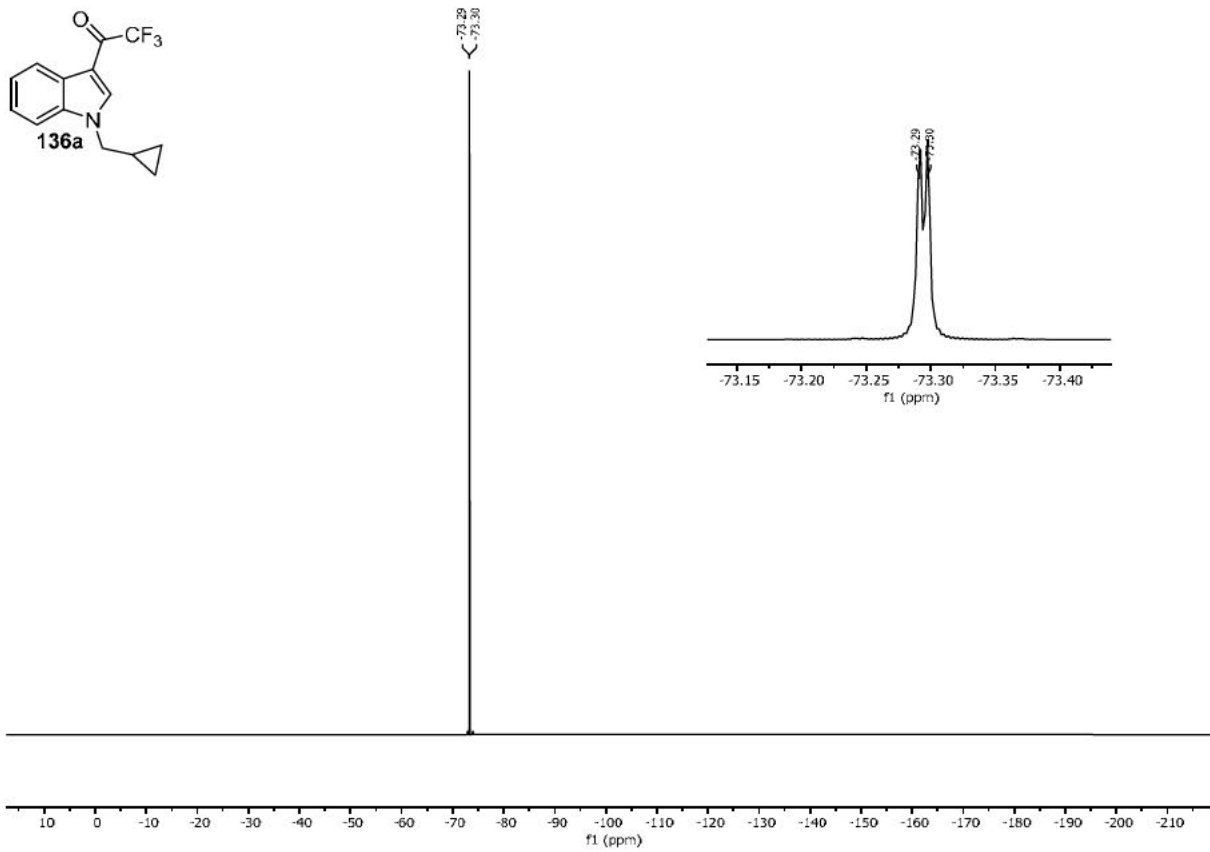


Abbildung 52: ^{19}F -NMR-Spektrum von Verbindung **136a**.

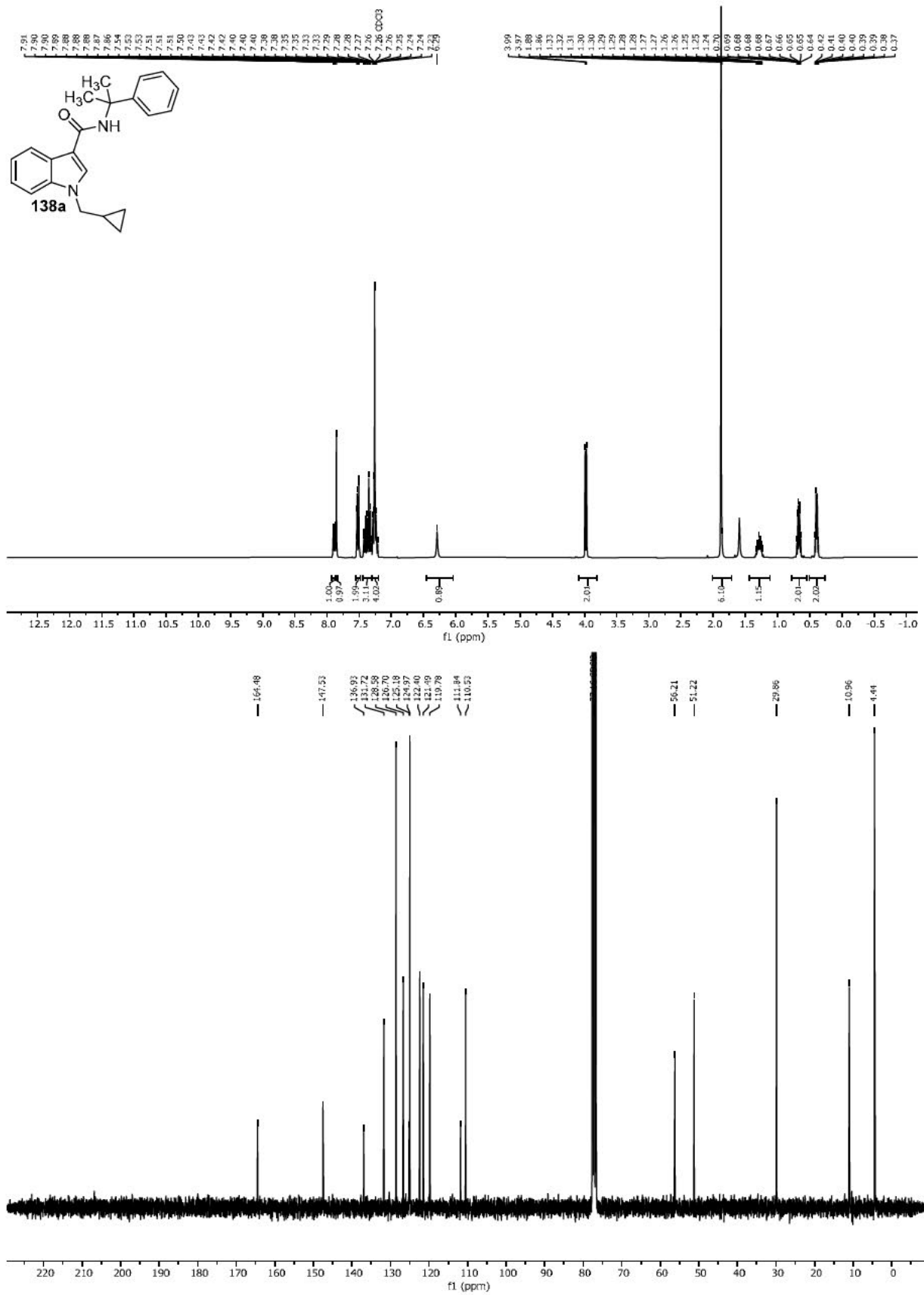


Abbildung 54: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 138a.

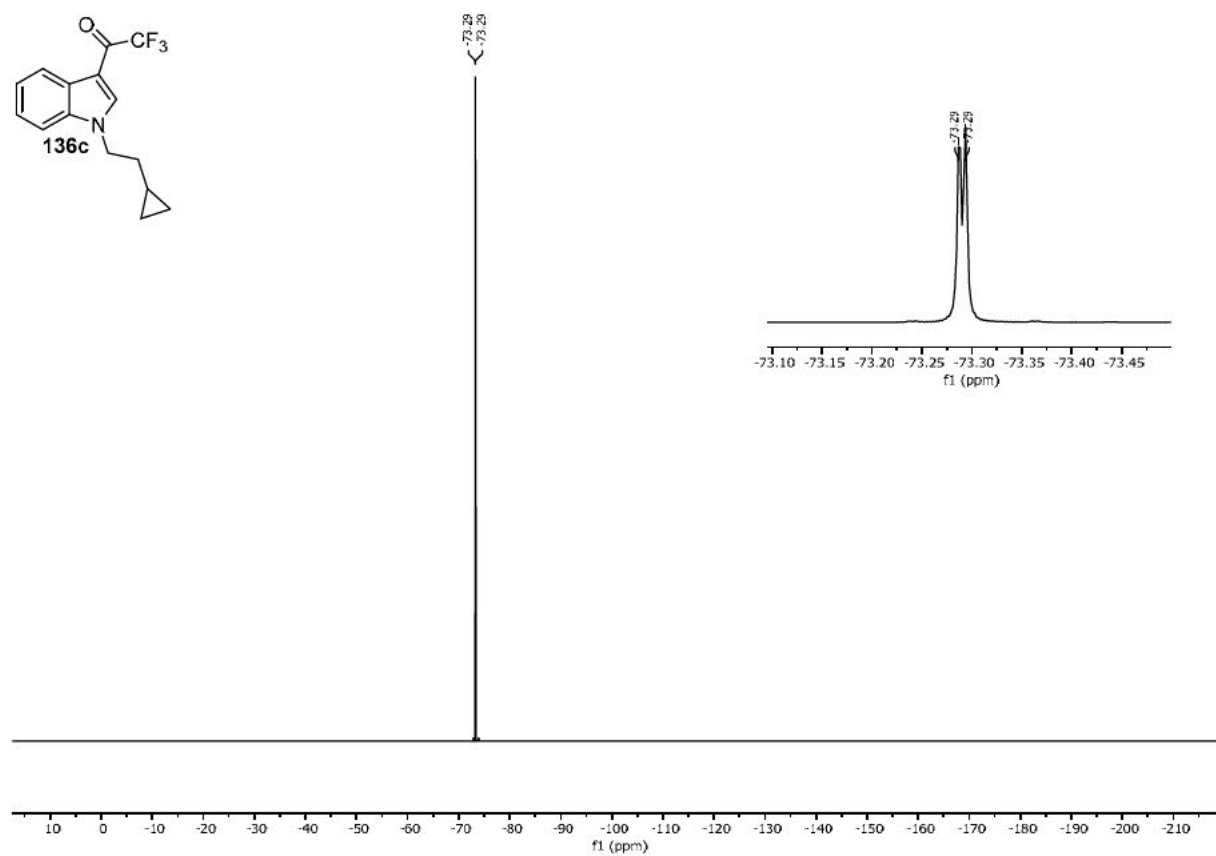
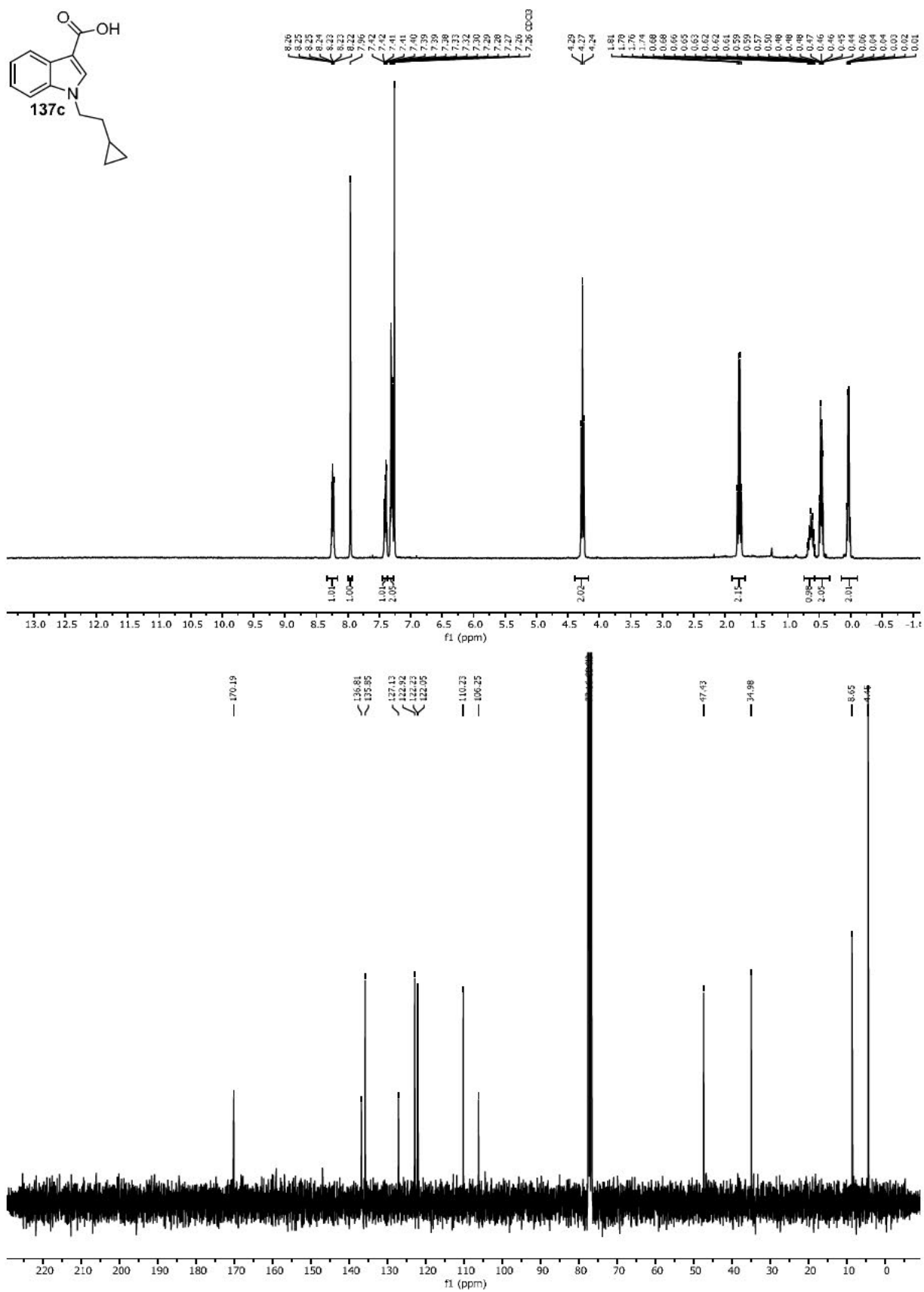
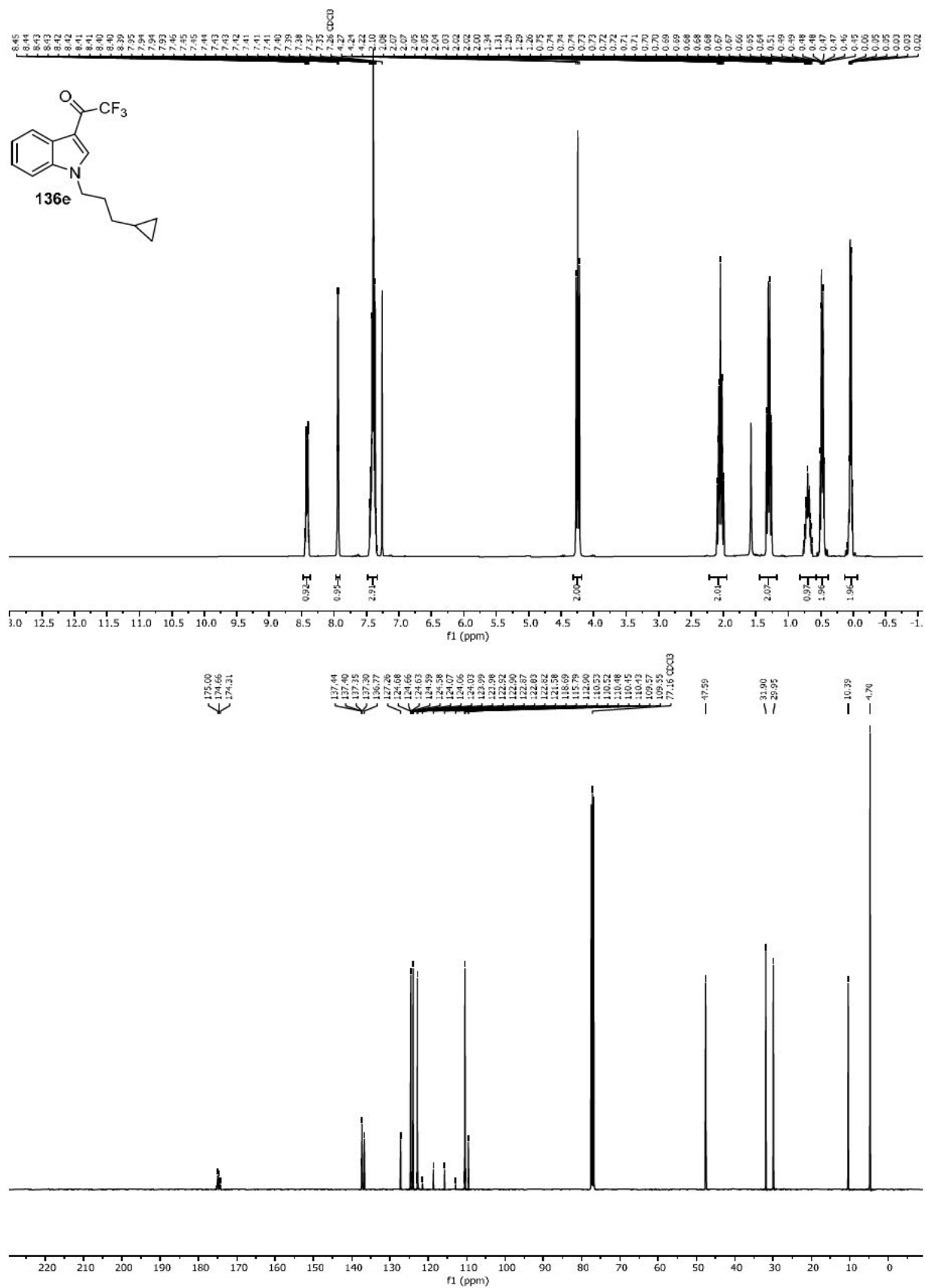


Abbildung 56: ^{19}F -NMR-Spektrum von Verbindung **136c**.

Abbildung 57: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 137c.

Abbildung 59: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 136e.

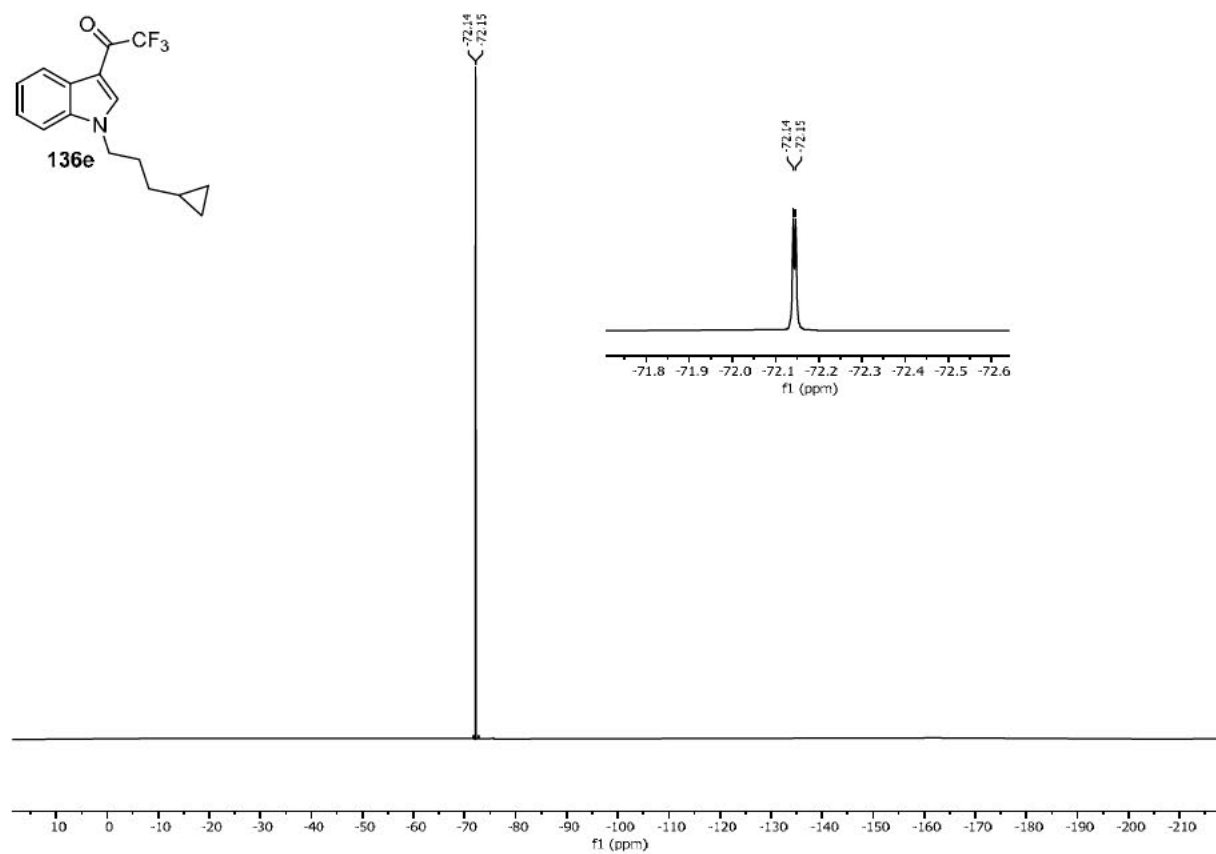
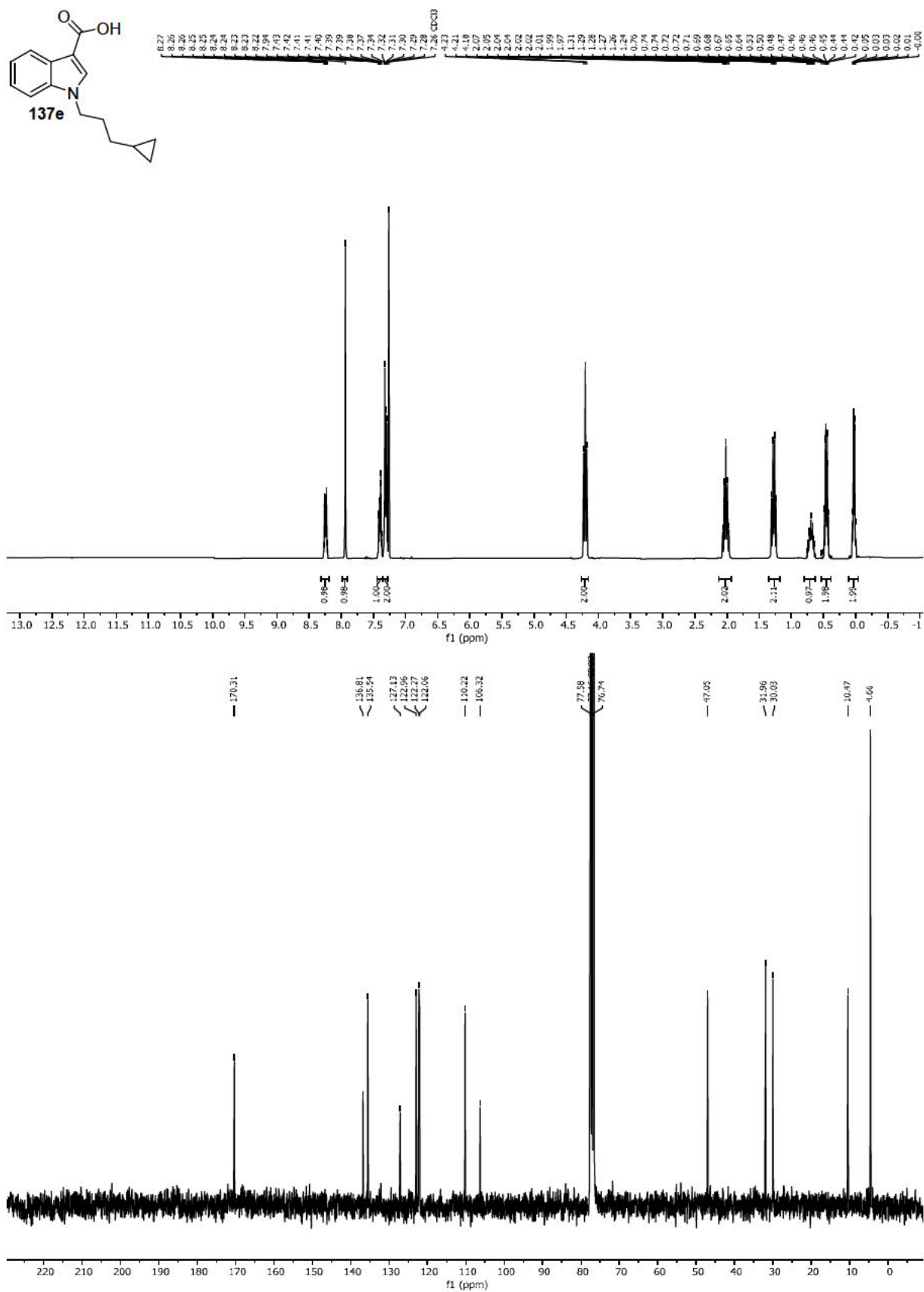
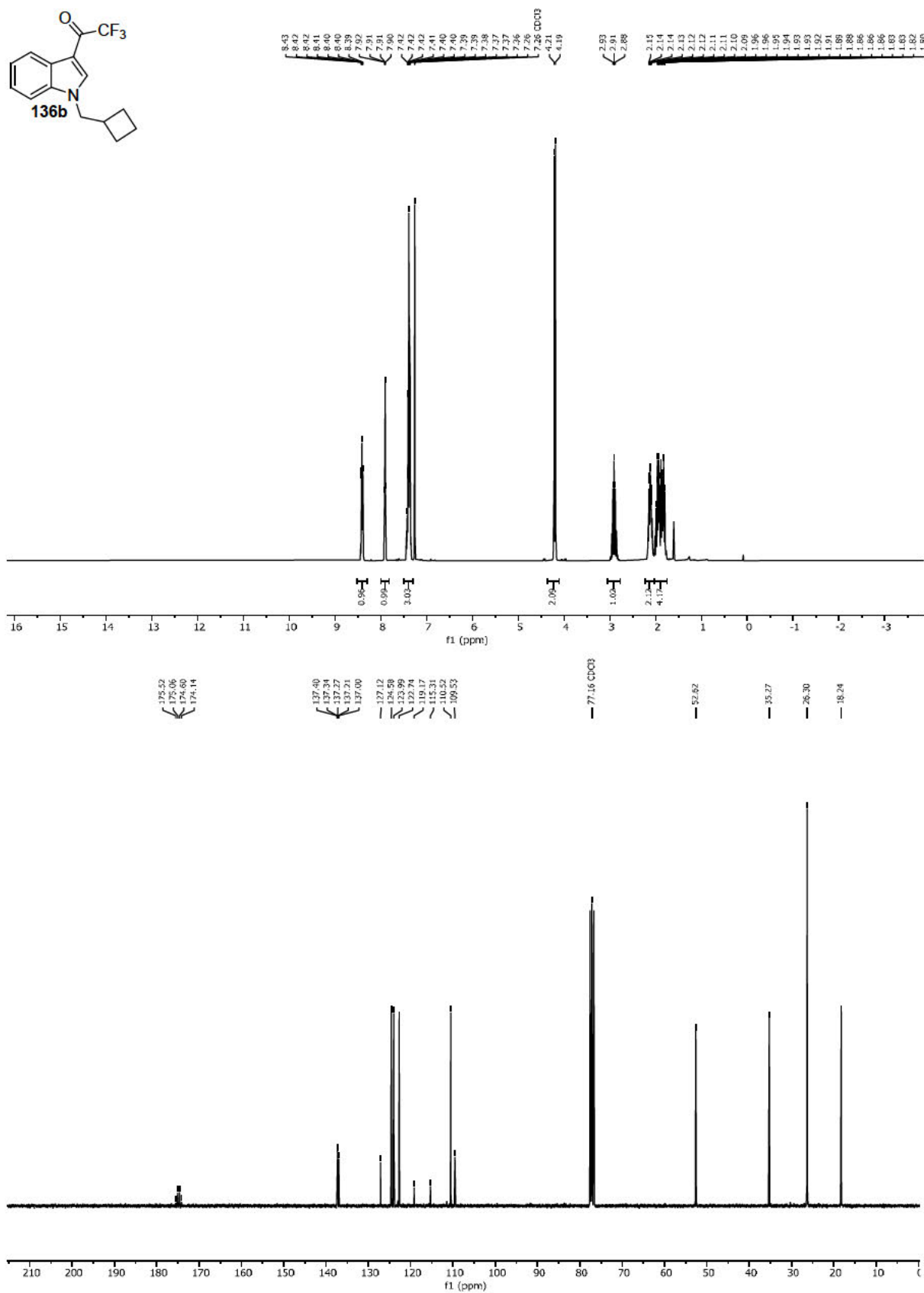


Abbildung 60: ^{19}F -NMR-NMR-Spektrum von Verbindung **136e**.

Abbildung 61: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 137e.

Abbildung 63: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung **136b**.

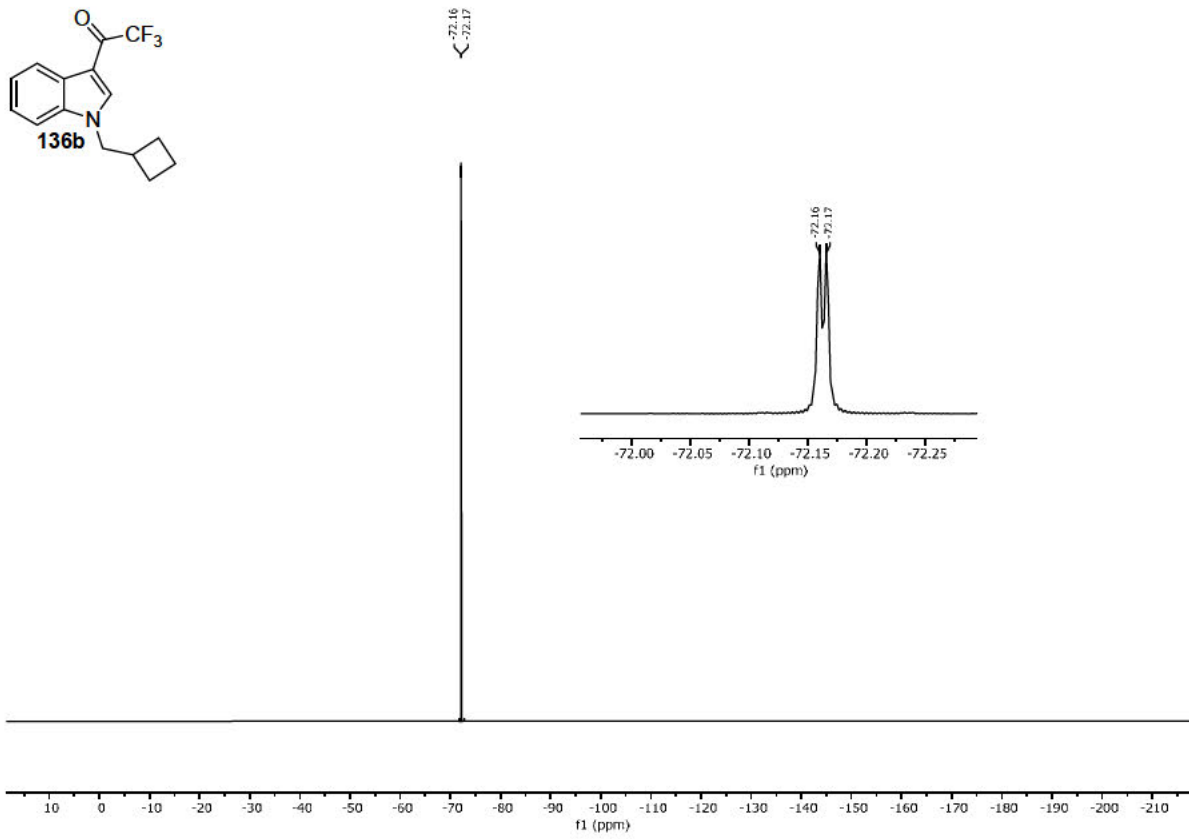
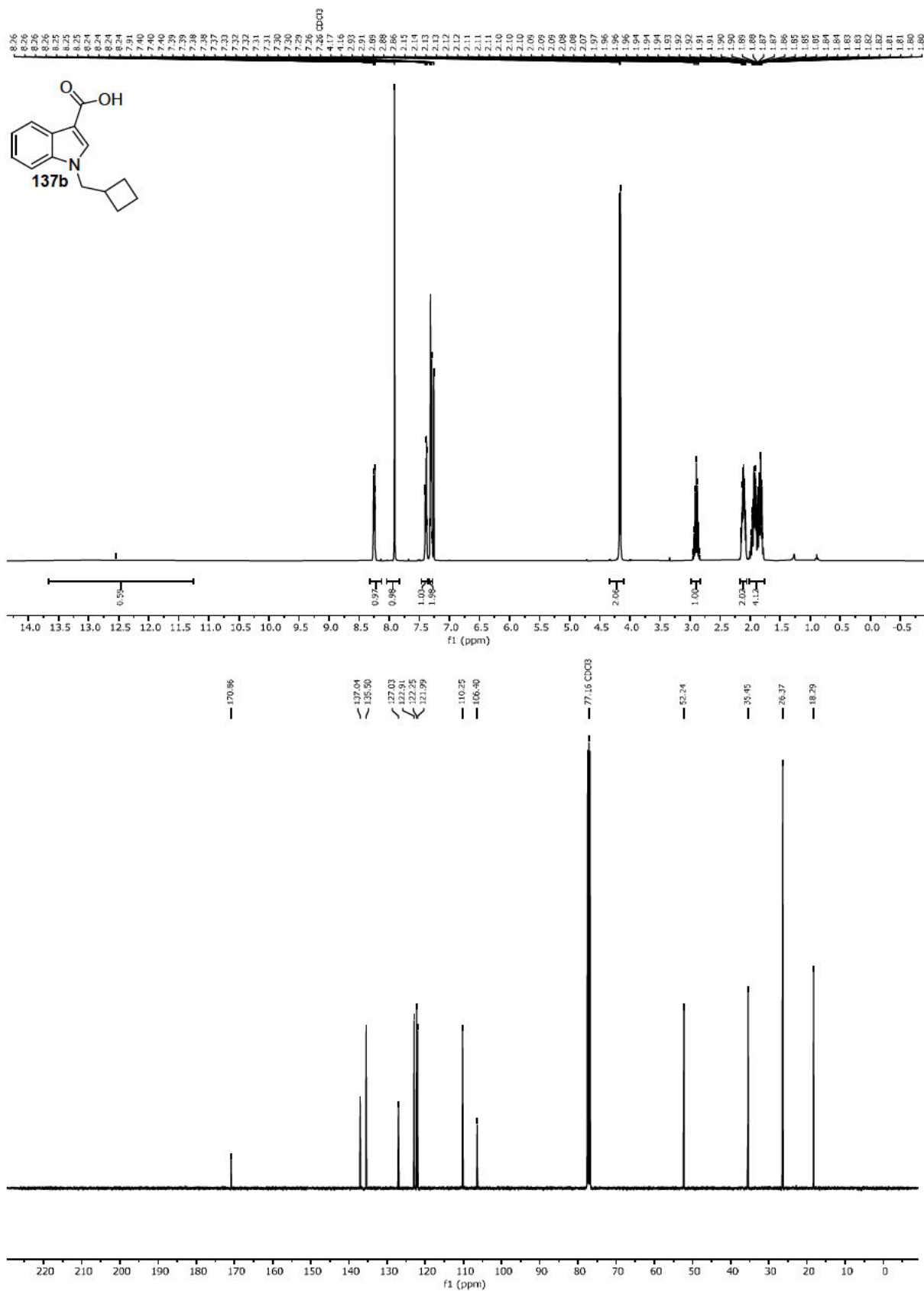


Abbildung 64: ^{19}F -NMR-Spektrum von Verbindung **136b**.

Abbildung 65: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 137b.

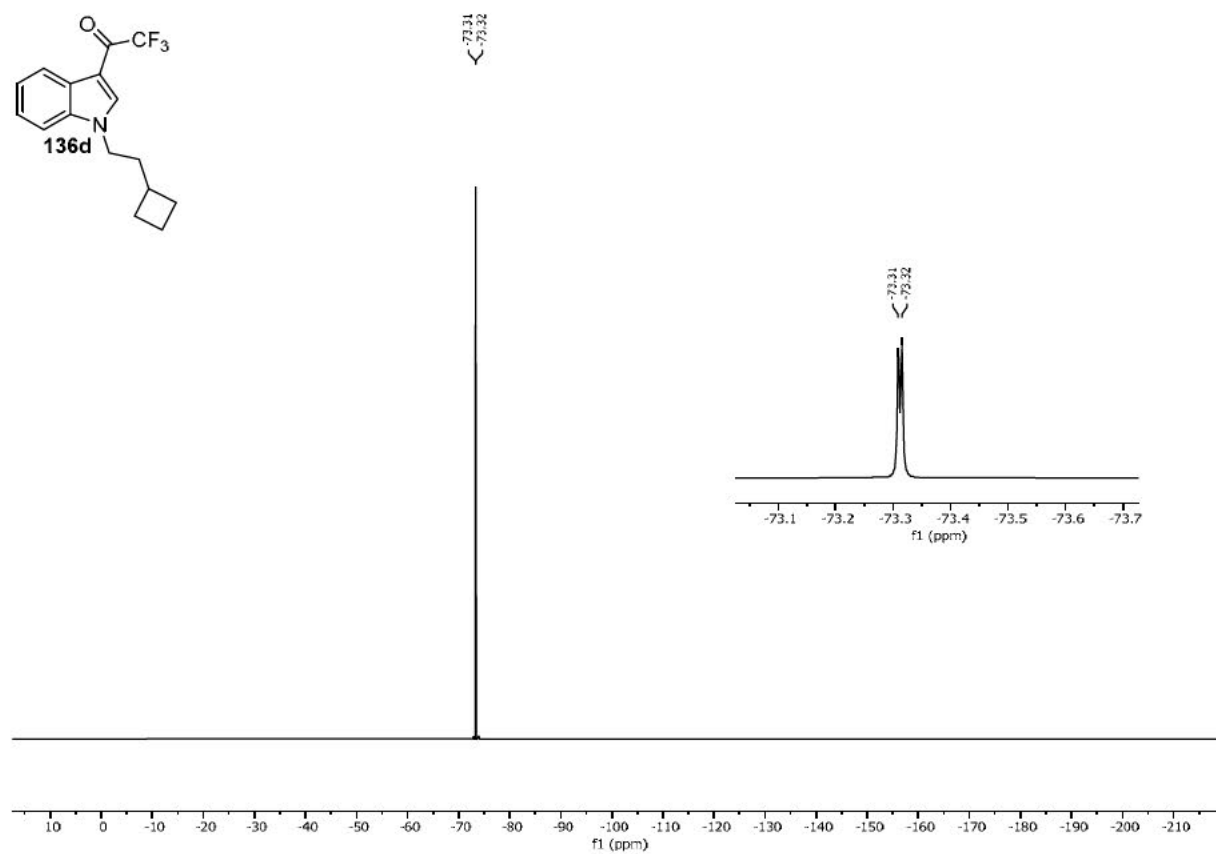
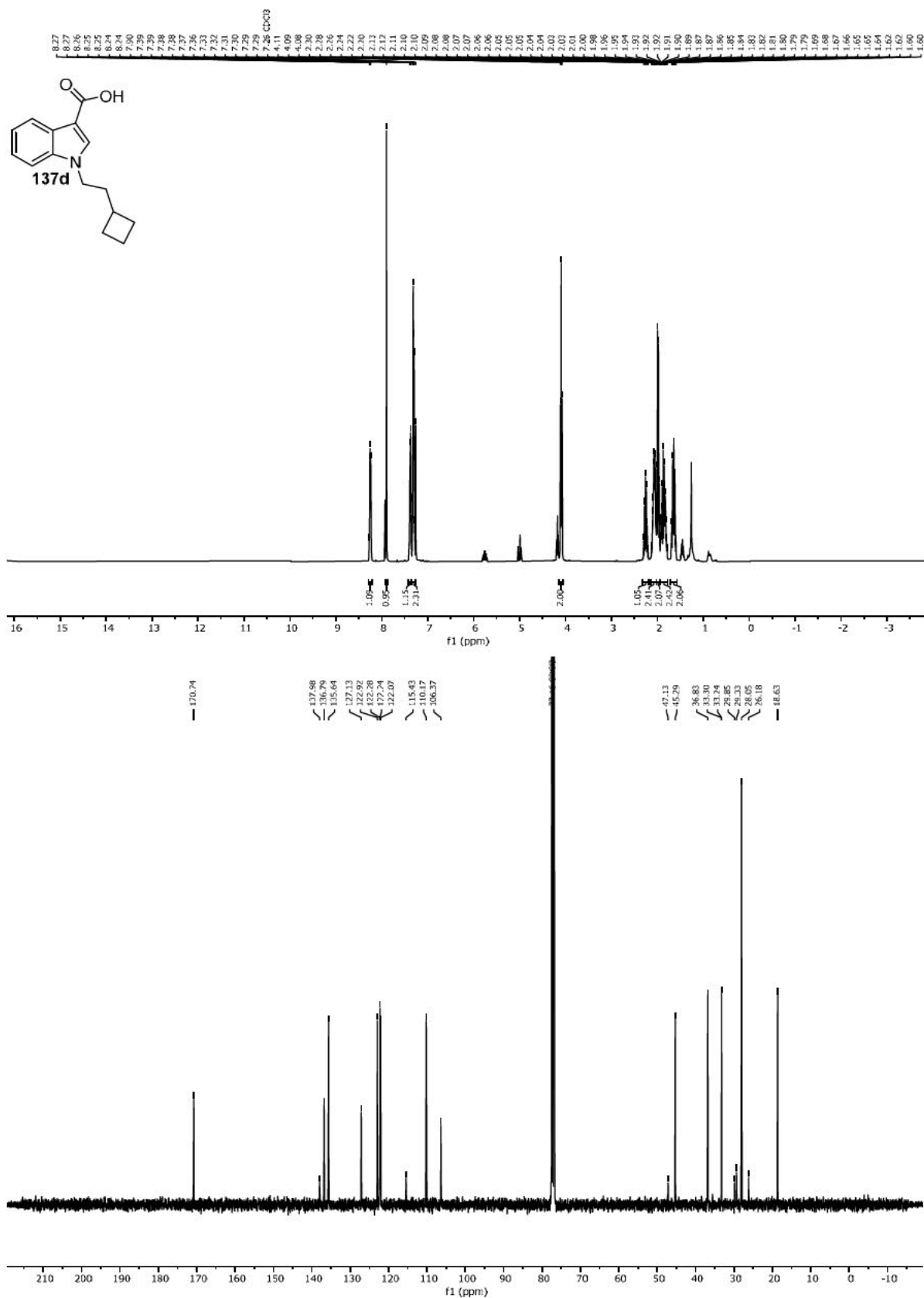
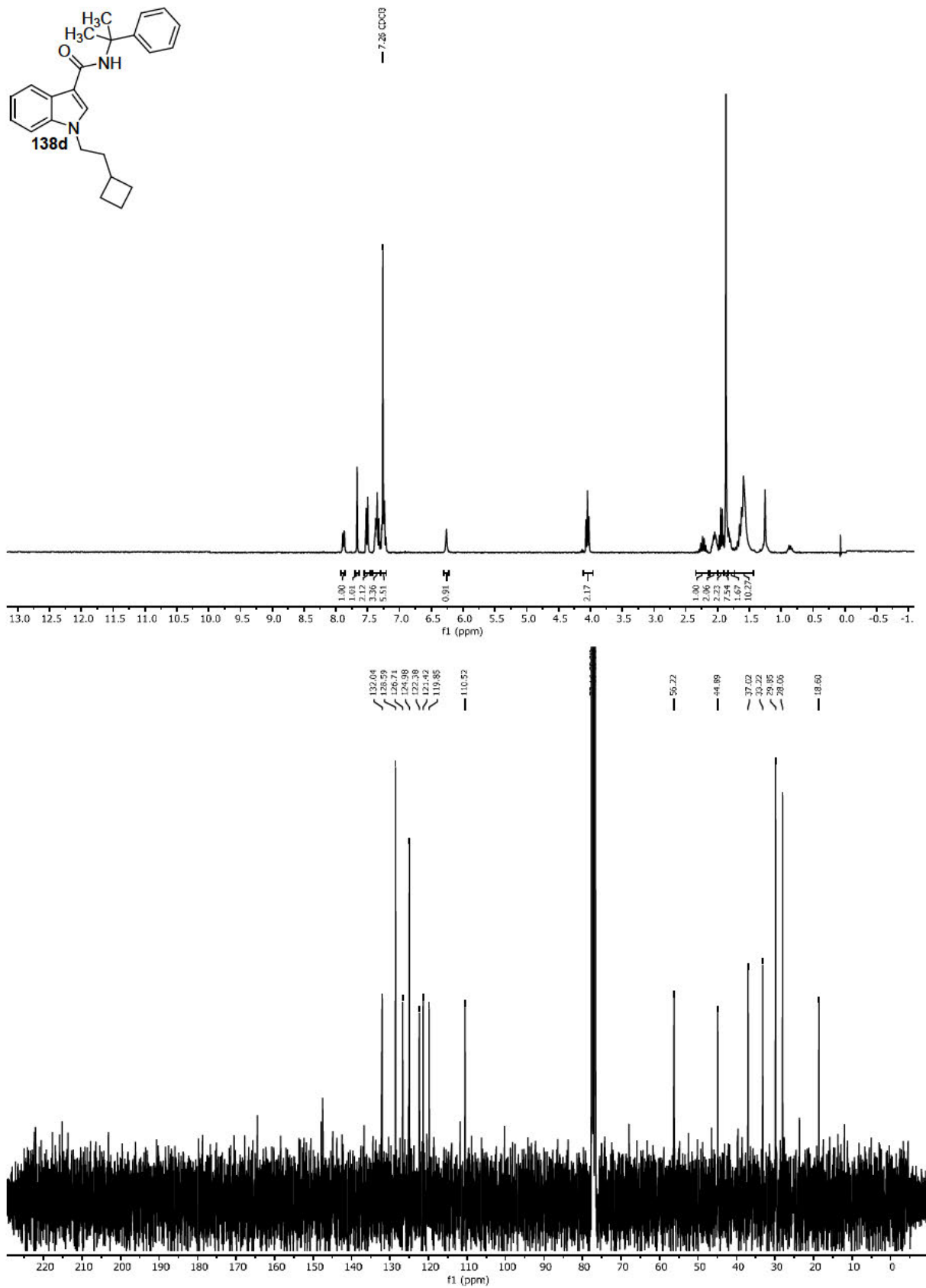
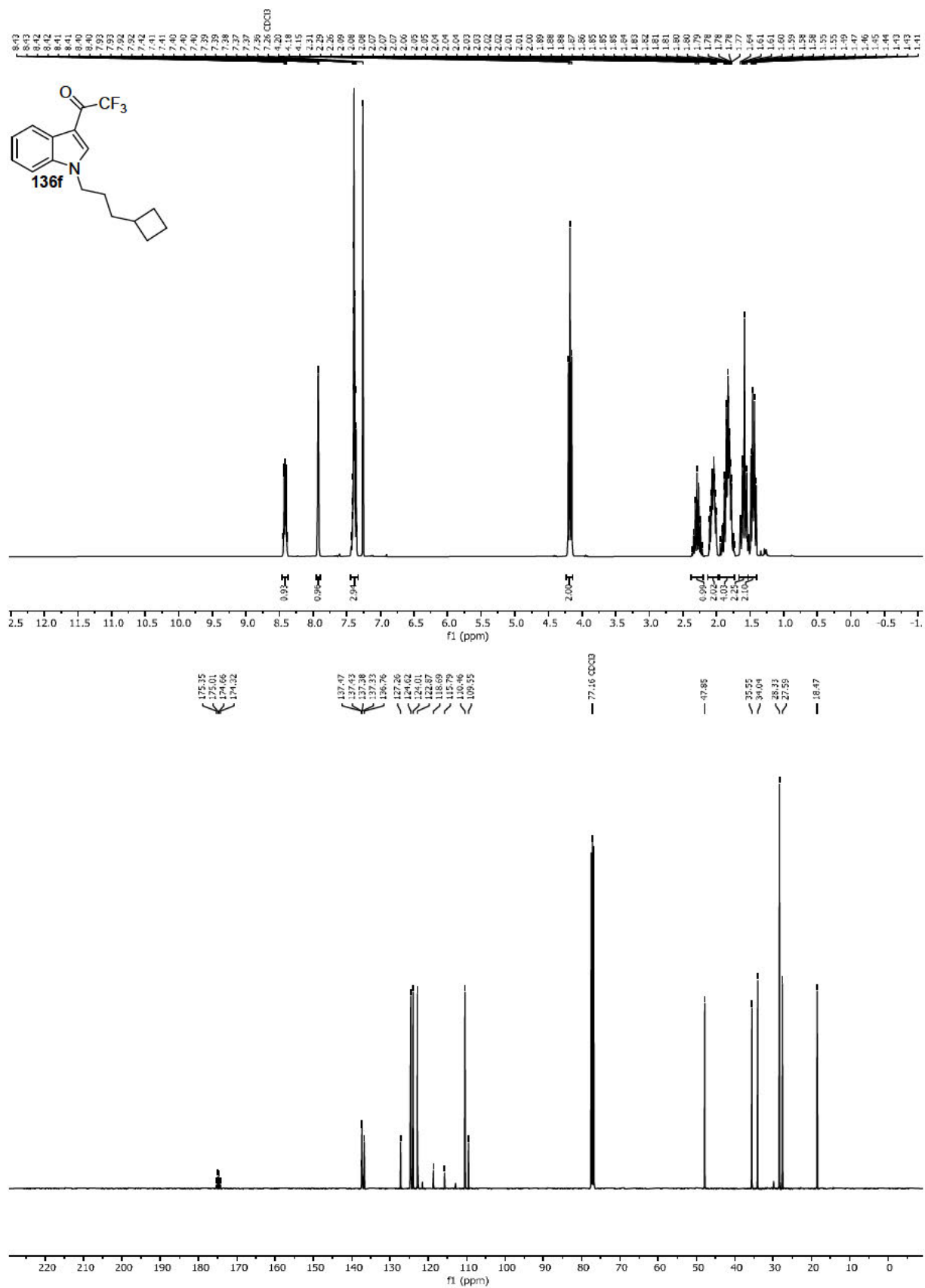


Abbildung 68: ^{19}F -NMR-Spektrum von Verbindung **138d**.

Abbildung 69: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 137d.

Abbildung 70: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 138d.

Abbildung 71: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 136f.

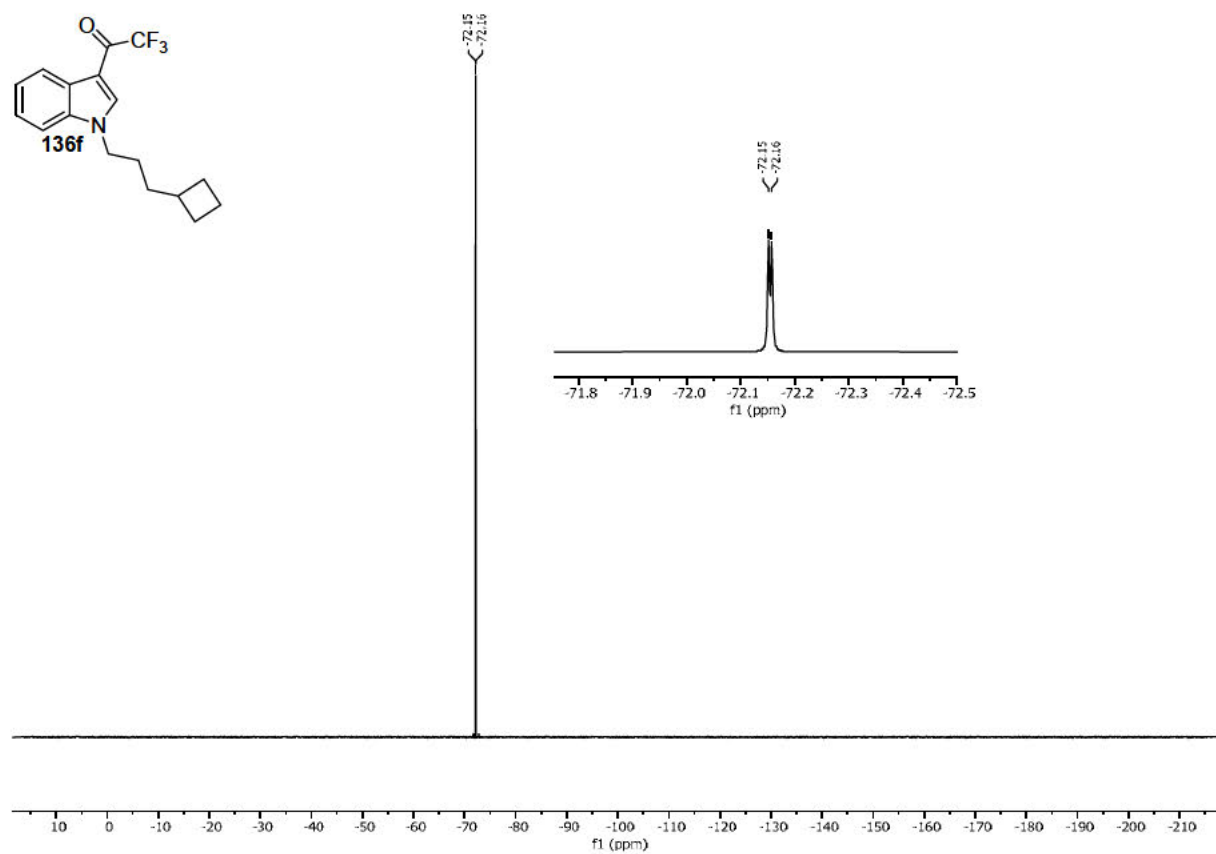


Abbildung 72: ^{19}F -NMR-NMR-Spektrum von Verbindung **136f**.

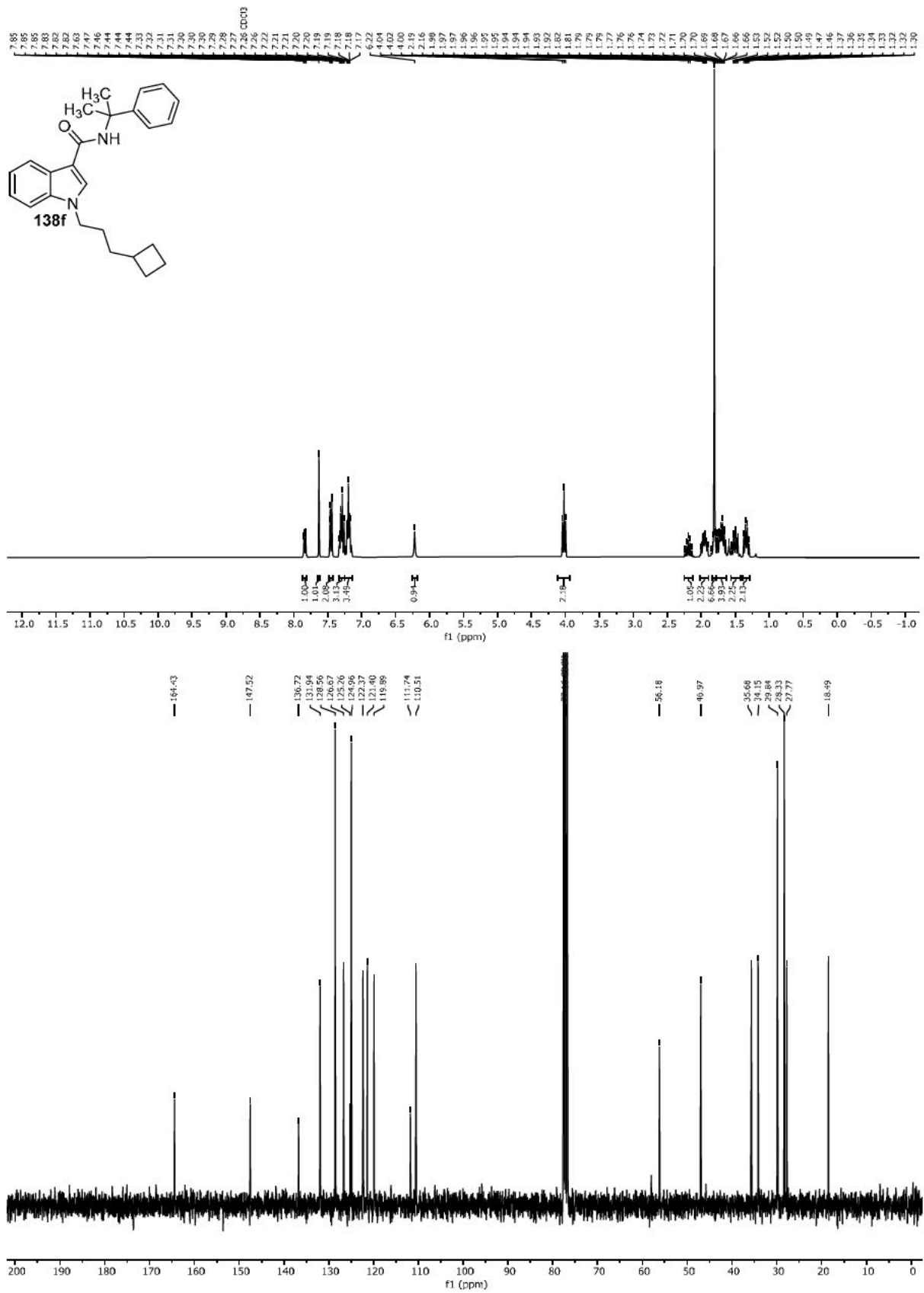
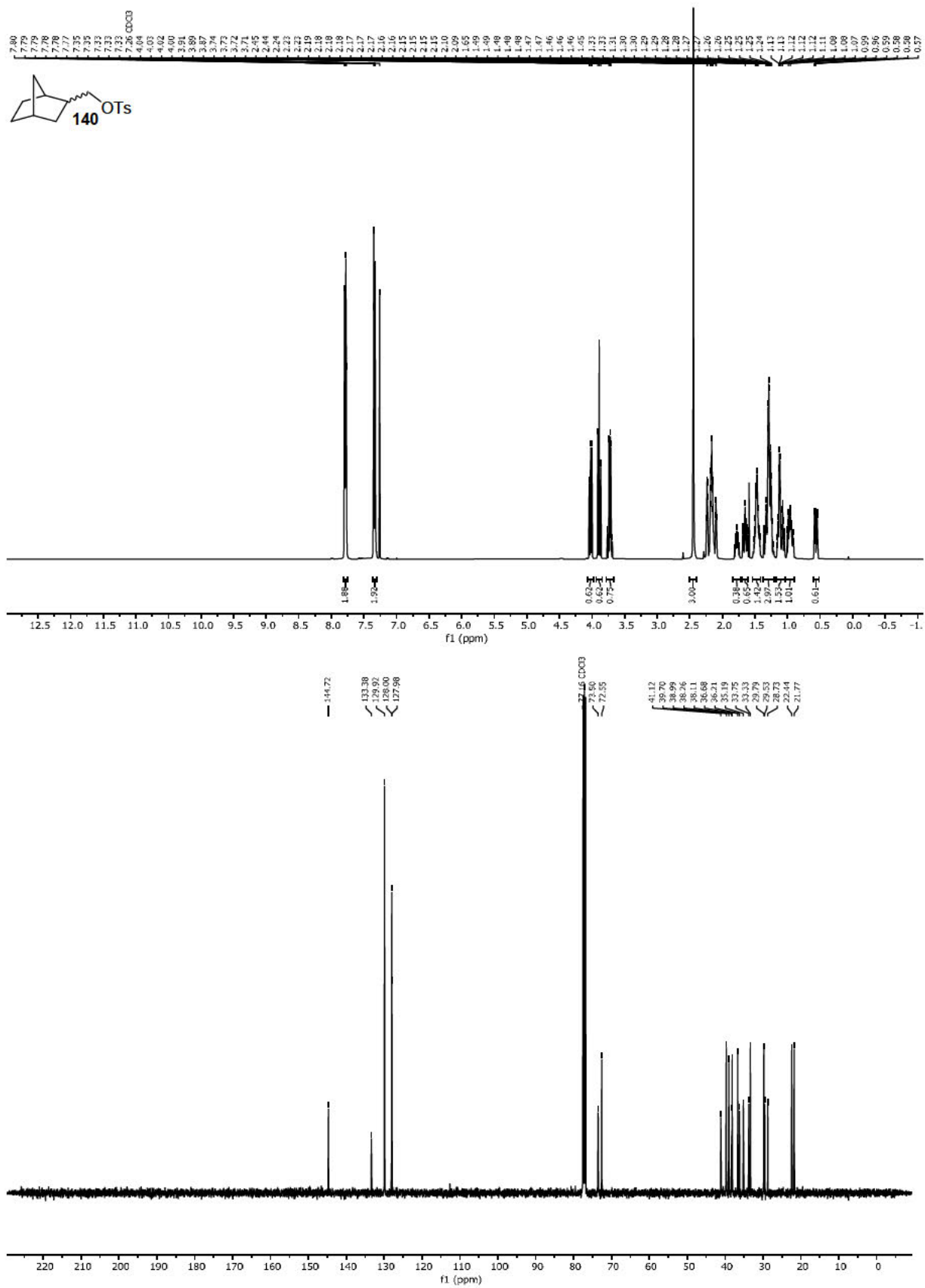


Abbildung 74: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 138f.



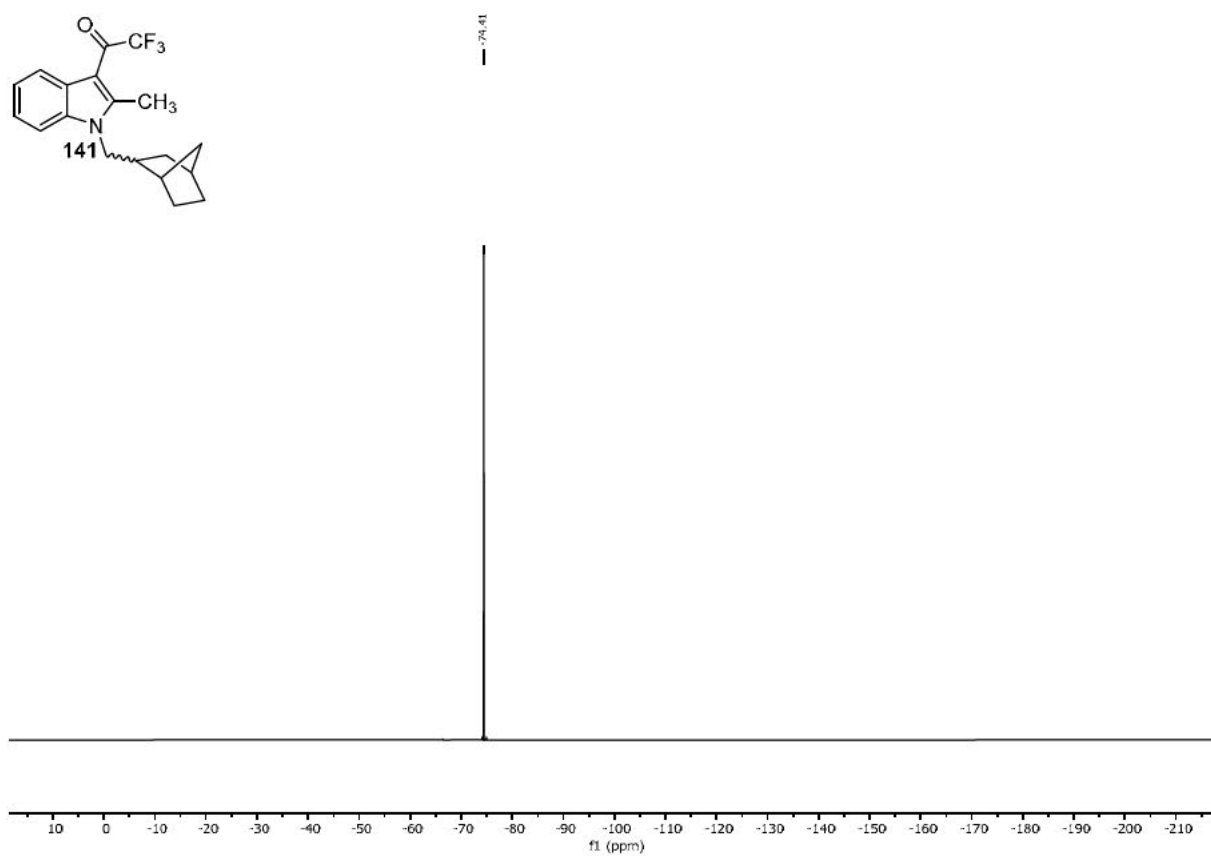
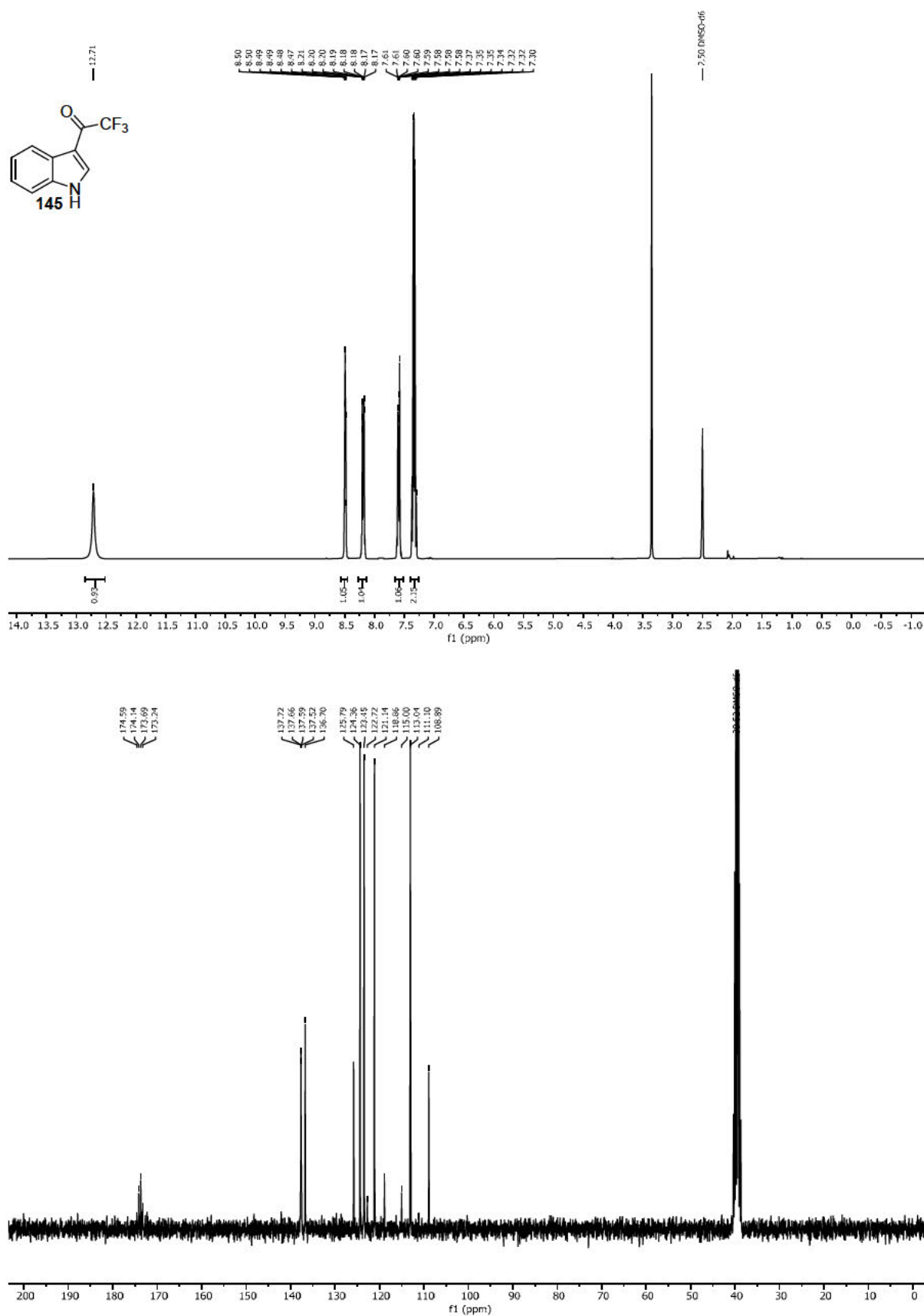


Abbildung 77: ^{19}F -NMR-Spektrum von Verbindung 141.

Abbildung 81: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 145.

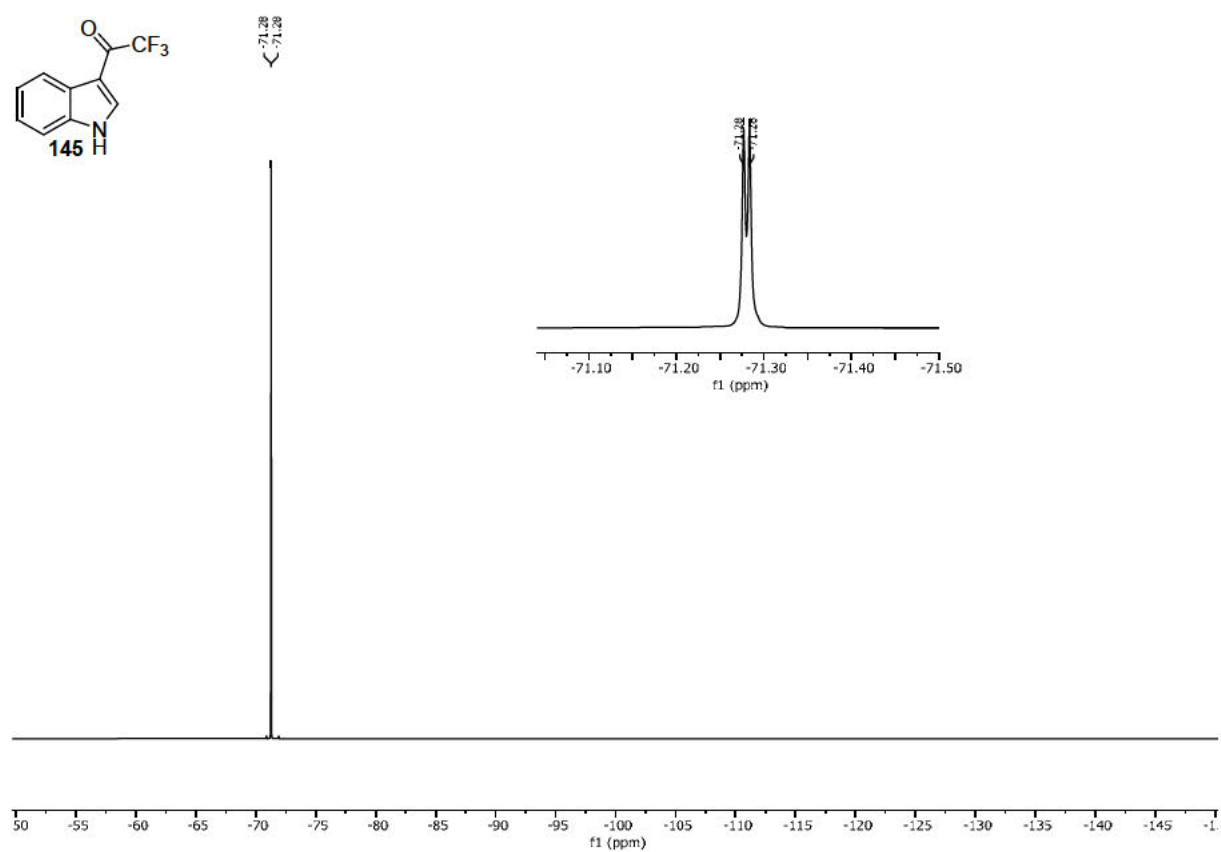
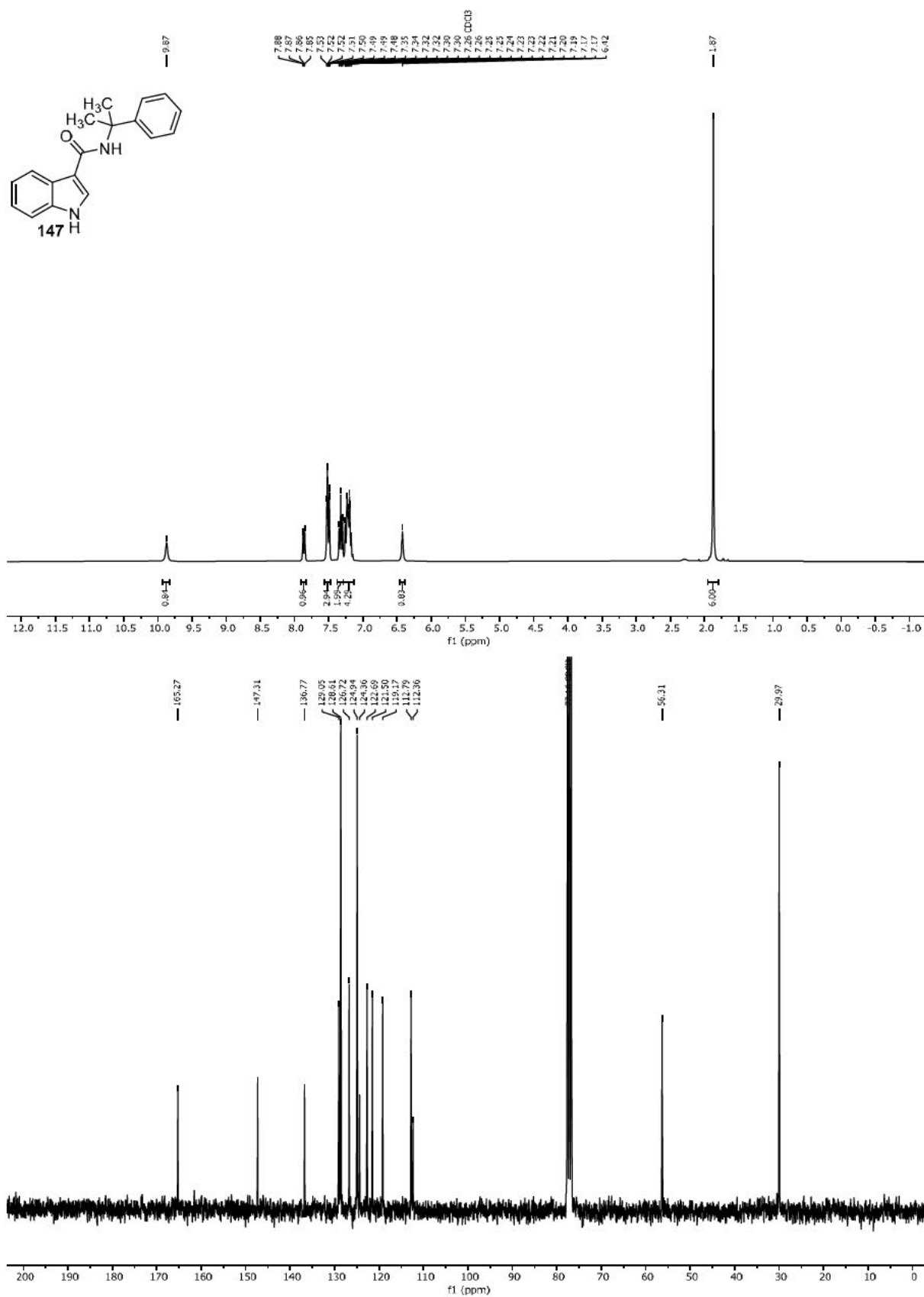
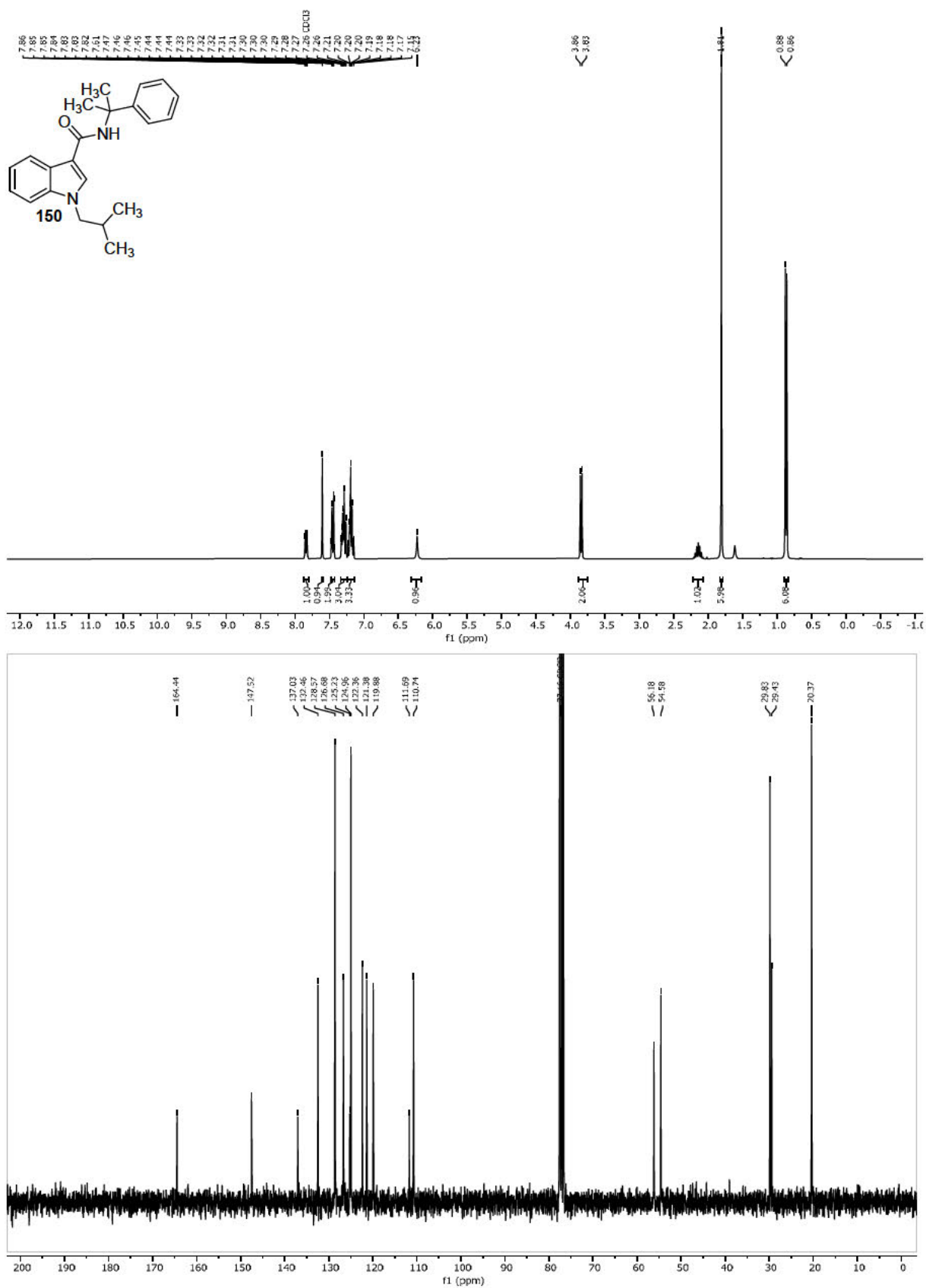


Abbildung 82: ¹⁹F-NMR-Spektrum von Verbindung 145.

Abbildung 83: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 147.

Abbildung 85: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 150.

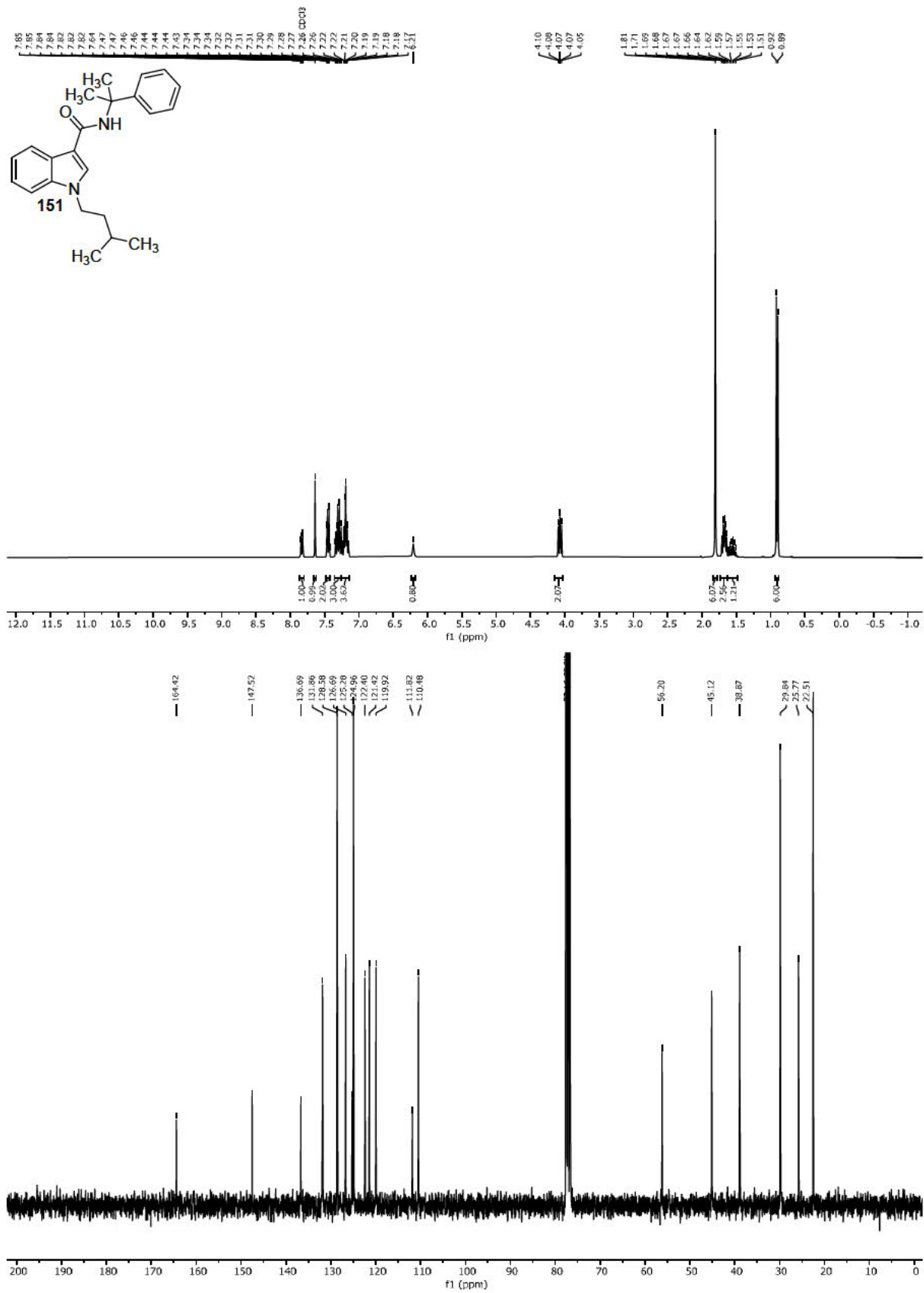
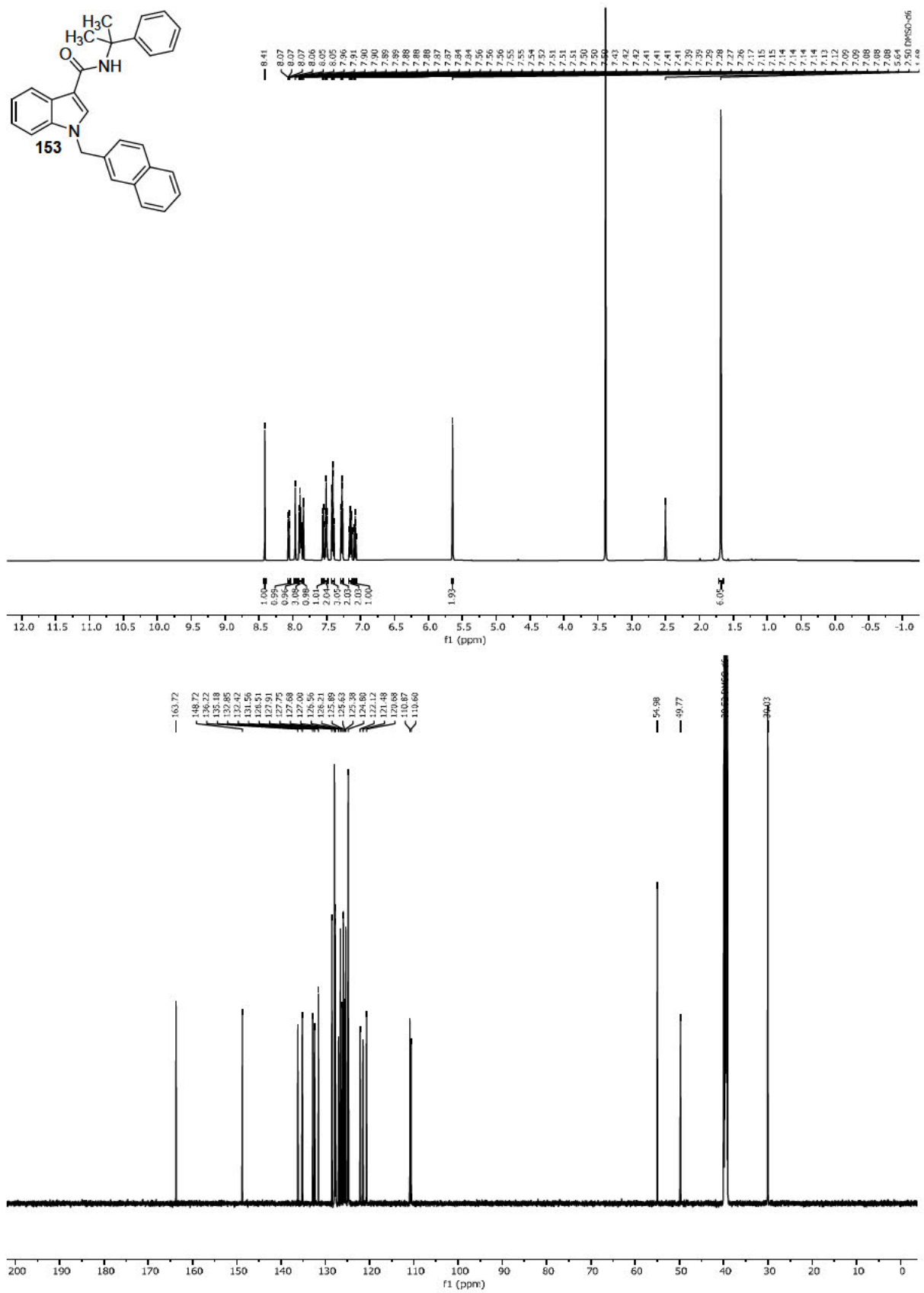


Abbildung 86: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 151.

Abbildung 88: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 153.

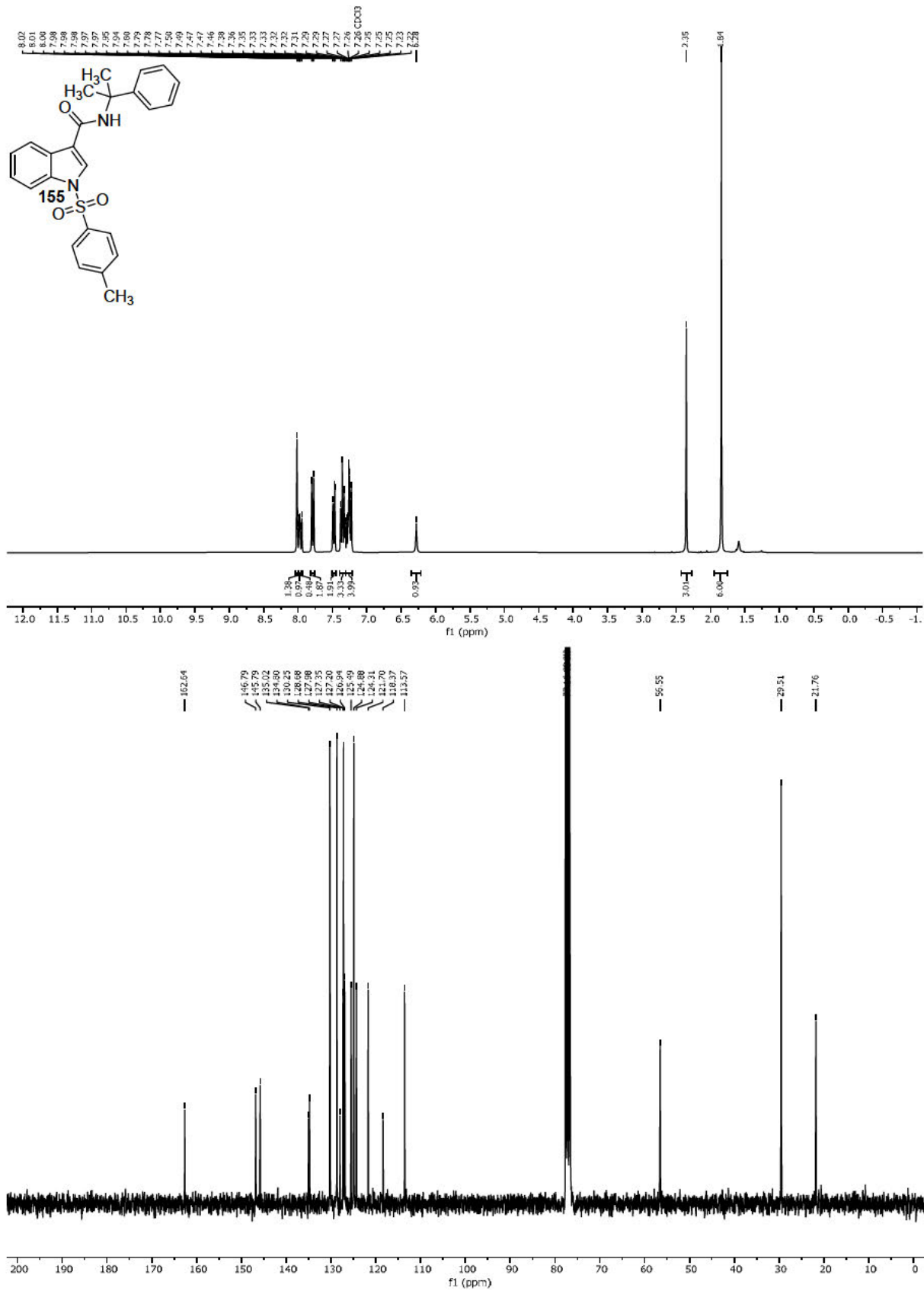
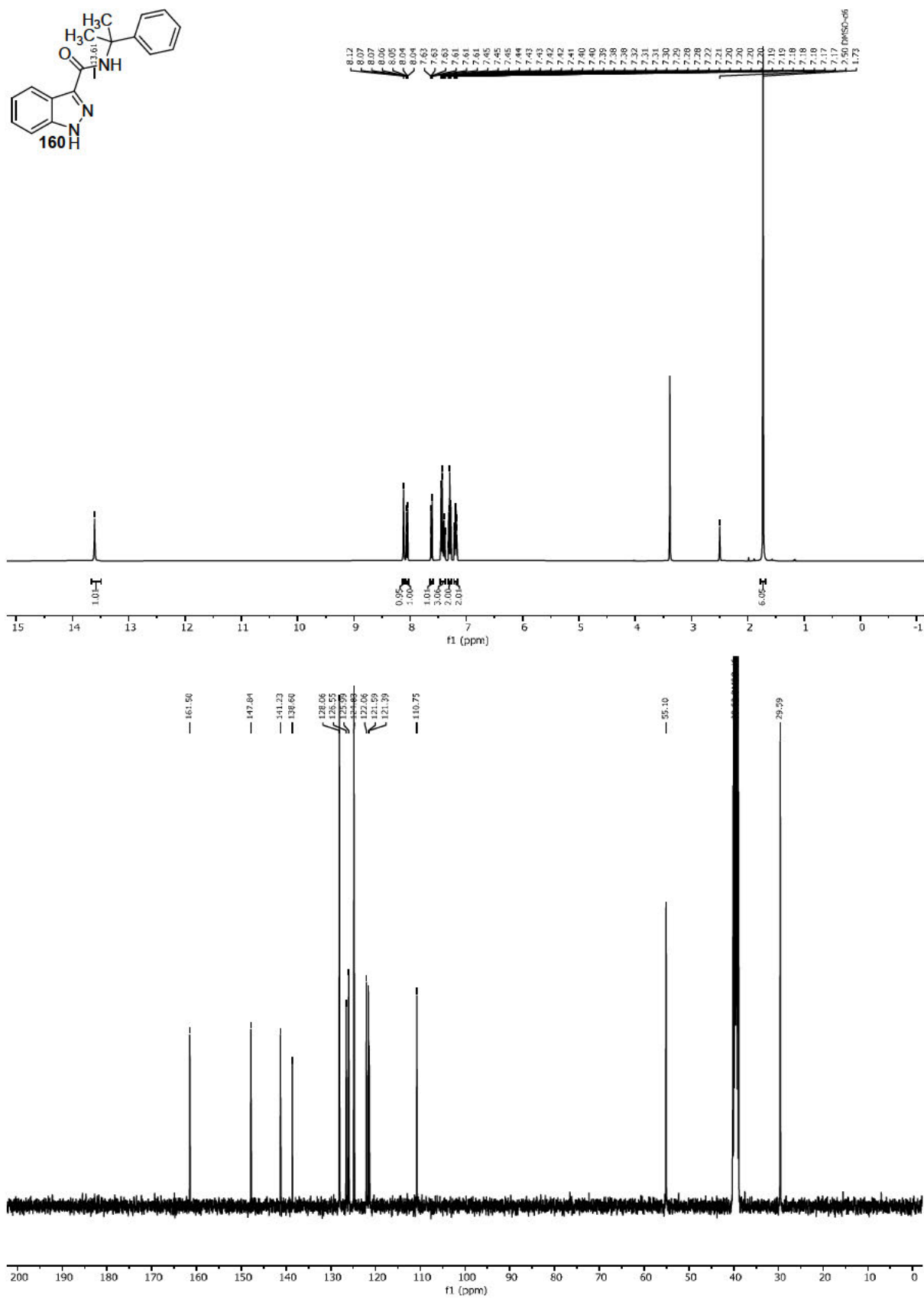


Abbildung 90: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 153.

Abbildung 91: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung 160.

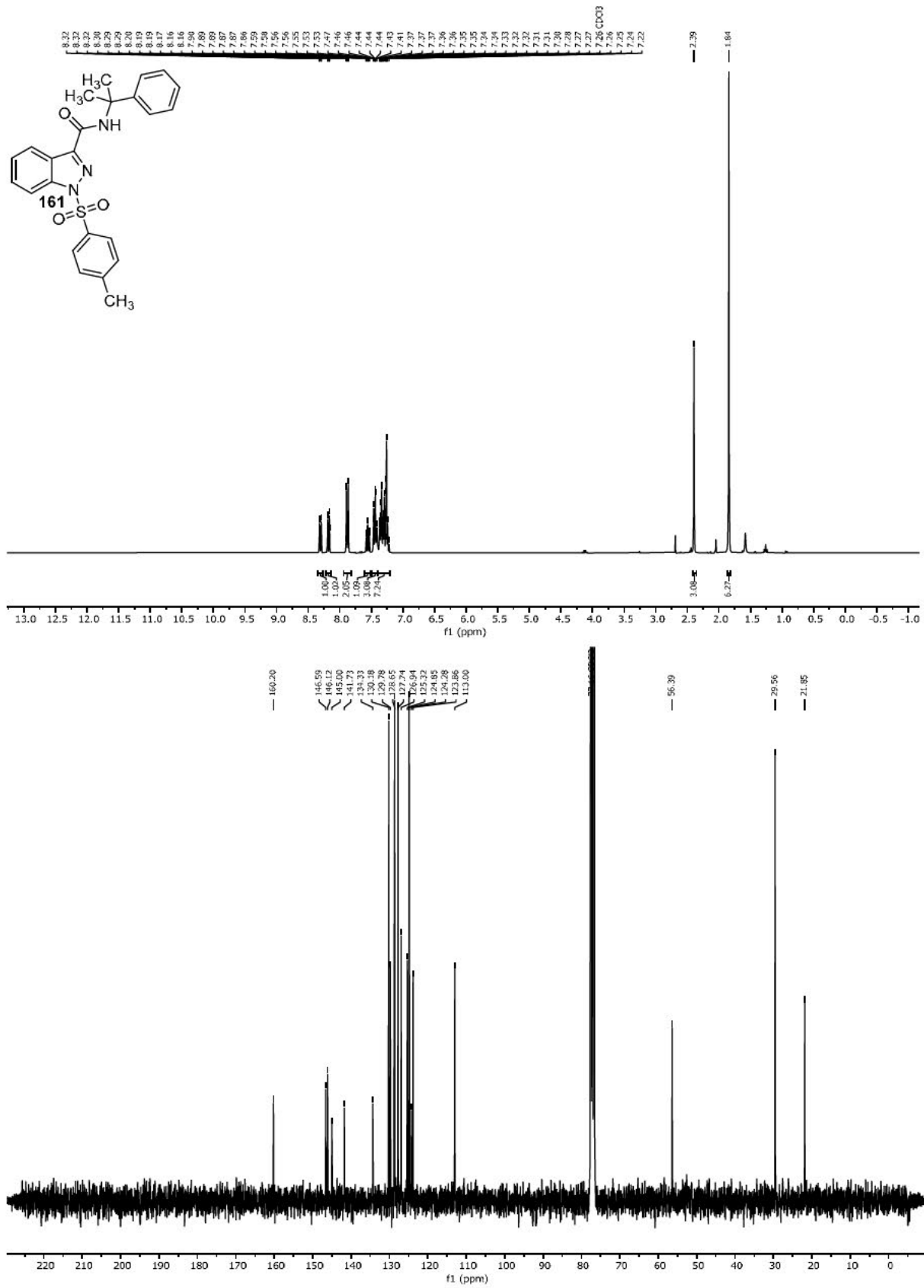


Abbildung 92: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung 161.

8. Danksagung

Aus Datenschutzgründen entfernt.

Aus Datenschutzgründen entfernt.

9. Lebenslauf

Tobias Lucas

Aus Datenschutzgründen entfernt.

Aus Datenschutzgründen entfernt.

Publikationen

Short and Efficient Synthesis of the Antituberculosis Agent Pretomanid from (*R*)-Glycidol

T. Lucas,[†] J.-P. Dietz,[†] F. S. P. Cardoso, D. R. Snead, R. Nelson, K. O. Donsbach, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 1641–1651.

Pharmacology, prevalence in Germany, and analytical data of cyclobutylmethyl- and norbornylmethyl-type synthetic cannabinoid receptor agonists

B. Pulver, J. Riedel, T. Schönberger, S. Halter, T. Lucas, T. Opatz, K. E. Grafinger, M. Scheu, A. Zschiesche, M. Pütz, K. Putzer, F. Westphal, V. Auwärter, *Drug Test. Anal.*, **2023**, 1–8.

Diastereoselectivity is in the Details: Minor Changes Yield Major Improvements to the Synthesis of Bedaquiline

S. J. Mear,[†] T. Lucas,[†] G. P. Ahlqvist,[†] J. M. S. Robey, J.-P. Dietz, P. V. Khairnar, S. Maity, C. L. Williams, D. R. Snead, R. C. Nelson, T. Opatz, T. F. Jamison, *Chem. Eur. J.*, **2022**, *28*, e202201311.

Structure elucidation of the novel synthetic cannabinoid Cumyl-tosyl-indazole-3-carboxamide (Cumyl-TsINACA) found in illicit products in Germany

B. Pulver, T. Schönberger, D. Weigel, M. Köck, Y. Eschenlohr, T. Lucas, N. Podlesnik, T. Opatz, W. Dreiseitel, M. Pütz, J. Schäper, V. Auwärter, F. Westphal, *Drug Test. Anal.*, **2022**, 1–20.

Six-Step Gram Scale Synthesis of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Sodium

J.-P. Dietz, T. Lucas, J. Groß, S. Seitel, J. Brauer, D. Ferenc, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1898–1910.

A Concise Route to MK-4482 (EIDD-2801) from Cytidine

N. Vasudevan, G. Ahlqvist, C. P. McGeough, D. J. Paymode, F. S. P. Cardoso, T. Lucas, J.-P. Dietz, T. Opatz, T. F. Jamison, B. F. Gupton, D. R. Snead, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 13363–13364.

Glucose as an eco-friendly reductant in a one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones

T. dos Santos, C. Grundke, T. Lucas, L. Großmann, G. C. Closoki, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 6429–6432.

Synthesis of 4-Amino-5-fluoropyrimidines and 5-Amino-4-fluoropyrazoles from a β -Fluoroenolate Salt

T. Lucas, J.-P. Dietz, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 445–450.

Total synthesis and biological evaluation of seven new anti-inflammatory oxacyclododecindione-type macrolactones

C. Weber, N. Vierengel, T. Walter, T. Behrendt, T. Lucas, G. Erkel and T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 5906–5917

Visible Light Enables Aerobic Iodine Catalyzed Glycosylation

M. Krumb, T. Lucas, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *28*, 4517–4521

† Geteilte Erstautorenschaft.