



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Neue Syntheserouten und -methoden zur Herstellung von N-Heterozyklen für Pharmaka und mRNA-Therapeutika

Dissertation zur Erlangung des Grades

„Doktorin der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

Lara Brunotte

geboren in Bad Pyrmont

Mainz, 2025

Die vorliegende Doktorarbeit wurde im Zeitraum vom März 2021 bis Mai 2025 in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

CC-BY-ND-4.0

Für meine Familie

„Es ist nicht deine Schuld, dass die Welt ist, wie sie ist. Es wäre nur deine Schuld, wenn sie so bleibt.“

Die Ärzte

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Lara Brunotte, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

„Neue Syntheserouten und -methoden zur Herstellung von N-Heterozyklen für Pharmaka und mRNA-Therapeutika“

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel (dazu zählen auch KI-basierte Anwendungen oder Werkzeuge) verwendet habe. Sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate sind kenntlich gemacht und nachgewiesen (dies gilt auch für Texte, die durch generative KI wie ChatGPT erzeugt wurden). Ich versichere, dass ich keine Hilfsmittel verwendet habe, deren Nutzung die Prüferin oder der Prüfer explizit ausgeschlossen hat.

Im Anhang „10. Nutzung von KI-Tools“ habe ich die verwendeten KI-Tools dokumentiert.

Mit Abgabe der vorliegenden Leistung übernehme ich die Verantwortung für das eingereichte Gesamtprodukt. Ich verantworte damit auch jegliche KI-generierten Inhalte, die ich in meine Arbeit übernommen habe. Die Richtigkeit übernommener (KI-generierter) Aussagen und Inhalte habe ich nach bestem Wissen und Gewissen geprüft.

Mir ist bekannt, dass ein Verstoß gegen die genannten Punkte prüfungsrechtliche Konsequenzen hat und insbesondere dazu führen kann, dass die Promotionsleistung mit „nicht bestanden“ bewertet wird. Die Einschreibung kann für bis zu zwei Jahre widerrufen werden, wenn Studierende zweimal oder häufiger bei Prüfungsleistungen täuschen (§ 69 Abs. 4 und 5 HochSchG).

Mainz, den

Datum und Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Danksagung.....	III
Bemerkungen.....	V
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
Einleitung.....	1
1.1 Prozess der Wirkstoffentwicklung.....	1
1.2 Lipinskis „Rule-of-Five“.....	7
2 Allgemeine Zielsetzung.....	11
3 Entwicklung einer neue und innovativen Syntheseroute für Midazolam.....	13
3.1 Literaturübersicht und Motivation.....	13
3.2 Untersuchung verschiedener Ansätze zur Synthese von Midazolam.....	28
3.3 Midazolam Synthese über eine Michael Addition an ein Nitroolefin.....	40
3.4 Fazit und Zusammenfassung.....	50
4 Entwicklung neuer Synthesestrategien für einen Nirmatrelvirbaustein.....	51
4.1 Literaturübersicht und Motivation.....	51
4.2 Potentielle Alkylierungsreagenzien zur Substitution von Bromacetonitril.....	63
4.3 Substitution von Bromacetonitril durch 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat.....	76
4.4 Fazit und Zusammenfassung.....	82
5 Methodenentwicklung zur Synthese von Pyrrolidonen und Piperidonen.....	83
5.1 Literaturübersicht und Motivation.....	83
5.2 Optimierung der Methode.....	94
5.3 Untersuchung des Substratspektrums.....	100
5.4 Zusammenfassung und Fazit.....	107
6 Synthese neuer Lipide zum mRNA Transport.....	109
6.1 Literaturübersicht und Motivation.....	109

6.2	Kationisch ionisierbare Lipide mit Pyridin	119
6.3	Kationisch ionisierbaren Lipide mit Cycloalkanen	123
6.4	Kationisch ionisierbare Lipide mit Schwefel.....	126
6.5	Ergebnisse der biologischen Testungen	131
6.6	Zusammenfassung und Fazit	133
7	Experimentalteil	135
7.1	Allgemeine Methoden.....	135
7.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken	135
7.1.2	Lösungsmittel und Chemikalien	135
7.1.3	Chromatographie.....	136
7.1.4	Massenspektrometrie.....	137
7.1.5	NMR-Spektroskopie.....	138
7.1.6	Schmelzbereichbestimmung	139
7.1.7	IR-Spektroskopie.....	139
7.1.8	Flow-Hydrierungen	139
7.2	Versuchsvorschriften.....	140
7.2.1	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3	140
7.2.2	Versuchsvorschriften zu Kapitel 4	167
7.2.3	Versuchsvorschriften zu Kapitel 5	183
7.2.4	Versuchsvorschriften zu Kapitel 6	242
8	Literaturverzeichnis	273
9	Spektrenanhang.....	291
9.1	NMR-Spektren zu Kapitel 3.....	291
9.2	NMR-Spektren zu Kapitel 4.....	321
9.3	NMR-Spektren zu Kapitel 5.....	336
9.4	NMR-Spektren zu Kapitel 6.....	398
10	Nutzung von KI-Tools.....	423

Danksagung

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

Bemerkungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Studierende betreut und Kooperationen mit unterschiedlichen Firmen und Organisationen durchgeführt.

Das Projekt zur Synthese des Midazolams in Kapitel 3 wurde in Zusammenarbeit mit der VCU (*Virginia Commonwealth University*) und der Phlow Corp. durchgeführt. Die Ergebnisse wurden regelmäßig mit den Projektpartner der VCU [REDACTED] besprochen und gemeinsam nach Lösungen für chemische Herausforderungen gesucht.

An der Entwicklung einer neuen Synthesestrategie zur Herstellung eines Fragments des Coronamedikaments Nirmatrelvir in Kapitel 4 wurde gemeinsam mit der mit dem Meds4All Institut und der VCU gearbeitet. Die direkten Ansprechpartner dieses Projektes waren dabei [REDACTED]
[REDACTED]^[1]

Die in Kapitel 5 vorgestellte Synthesemethode zur Herstellung von 3-substituierten γ - und δ -Lactamen wurde Zusammenarbeit mit [REDACTED] erarbeitet. [REDACTED]
[REDACTED] fokussierte sich im Rahmen seiner Bachelorarbeit auf die Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese von Azidoestern ausgehen von Carbonsäuremethylestern und Azidotriflaten. Das Substratspektrum wurde in Zusammenarbeit mit [REDACTED] während der Anfertigung seiner Bachelorarbeit aufgestellt.

Die Ergebnisse aus Kapitel 6 wurden im Rahmen des KIWI-Projektes (Konsortium der Innovation aus Wissenschaft und Industrie) generiert. Das KIWI-Förderprogramm des Bundeswirtschaftsministeriums steht unter der Führung von BioNTech und wird gemeinsam von Forschungsgruppen der Universität Leipzig, der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, dem Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme in Mainz und dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie in Potsdam, Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse und dem Unternehmen Lipoid GmbH bearbeitet. Die in dieser Arbeit hergestellten Lipide wurde im Rahmen des Unterprojektes ZiEL (Zielgerichtete Entwicklung neuer Speziallipide und deren Formulierungen, FKZ = 16LP301203)^[2,3] in enger Zusammenarbeit mit [REDACTED] hergestellt, der im Rahmen seiner Promotion an der Synthese verwandter Lipide arbeitet.

Herr Torsten Behrendt unterstützte die Arbeiten in Kapitel 3 und 4 durch das Herstellen von mehreren Verbindungen.

Alle Beiträge anderer Personen sind in dieser Arbeit an der entsprechenden Stelle noch einmal gekennzeichnet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Poster präsentiert und Forschungsergebnisse publiziert:

Poster: Synthesis of 3-Substituted Pyrrolidin-2-ones and 3-Substituted Piperidin-2-ones from Esters, *Florida Heterocyclic Conference (FloHet2024), Gainesville/FL, March 10th – 13th, 2024*.

Synthesis of 3-substituted pyrrolidin-2-ones and 3-substituted piperidin-2-ones from esters, L. Brunotte, L. Beckmann, M. Ljiljanic, T. Opatz, *Arkivoc*, **2024**, 1, 202412235.

A Short Route to Midazolam via Michael Addition to a Nitroolefine, L. Brunotte, K. O. Donsbach, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.* **2025**. *Accepted*.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit drei unterschiedlichen Themenbereichen: Im ersten Teil wird sich mit der Ausarbeitung neuer Synthesewege für bestehende *N*-heterozyklische Pharmazeutika und pharmazeutischen Bausteinen befasst. Im zweiten Teil liegt der Fokus auf der Anwendung von ω -Azidotriflaten in der Synthese von γ - und δ -Lactamen und im dritten Teil auf der Entwicklung kationisch ionisierbarer Lipide für den mRNA-Transport in Lipid Nanopartikeln (LNP).

Bei der Entwicklung neuer Synthesewege für Pharmazeutika lag der Fokus zunächst darauf, eine neue und innovative Synthese für das Benzodiazepin Midazolam auszuarbeiten. Dabei sollte eine möglichst kurze Route mit einer guten Atomökonomie entwickelt werden. Zuerst werden unterschiedliche Syntheseansätze und dann die erfolgreich erarbeitete Syntheseroute für Midazolam durch eine MICHAEL-Addition gefolgt von einer Zyklisierung zum Siebenring durch eine Reduktion gezeigt.

Im folgenden Kapitel werden die Versuche zur Substitution von Bromacetonitril in der Synthese eines Fragmentes des Coronamedikaments Nirmatrelvir beschrieben. Dabei wurden viele synthetisierte und kommerziell erhältliche Reagenzien zur Substitution von Bromacetonitril getestet. Schließlich wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die Bromacetonitril durch 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat ersetzt und eine innovative Flow-Reduktion zur Synthese des Nirmatrelvirbausteins Methyl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl)propanoate beinhaltet.

Im zweiten Teil wird die erarbeitete Methode zur Synthese des Nirmatrelvirbausteins aufgegriffen und daraus eine neue Methode zur Synthese von 3-substituierten Pyrrolidonen und Piperidonen entwickelt. Dabei wurden Methylester über eine α -Alkylierung mit 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat oder 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat zu Azidoestern umgesetzt und durch eine Reduktion zum Amin zum jeweilige δ -Lactam oder γ -Lactam zyklisiert. Es wird die Optimierung der Methode und das getestete Substratspektrum gezeigt.

Der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer kationisch ionisierbarer Lipide mit Pyridinen und Benzolen als „*Tail-junction*“. Des Weiteren lag der Fokus darauf Schwefel in die „*Tails*“ der Lipide einzubauen. Die Lipide wurden im Rahmen des KIWI-Projektes vom Projektpartner bei BioNTech in bereits bestehenden LNP-Formulierungen verwendet und hinsichtlich ihrer Fähigkeit mRNA zu transportieren getestet. Anhand der Ergebnisse der Biotests wurden die Strukturen der Lipide als Teil des ZiEL-Unterprojektes weiterentwickelt.

Abstract

The present thesis is divided into three different research topics. The first being the development of new synthetic routes for established *N*-heterocyclic pharmaceuticals and corresponding building blocks. The second part focuses on the application of ω -azidotriplates in the synthesis of γ - und δ -lactams and the last topic on the synthesis of cationically ionizable lipids for mRNA in LNPs (lipid nanoparticles).

Concerning the *N*-heterocyclic pharmaceuticals, the initial focus centered on designing a novel and innovative synthesis for the benzodiazepine midazolam in collaboration with the VCU and Phlow Corp.. The aim was to create a short synthesis route with a good atom economy. First, various synthesis approaches are presented, followed a the successfully developed synthesis for midazolam via a MICHAEL-addition and subsequent cyclization of the seven-membered ring trough reduction.

In the following chapter, the synthesis of a fragment used for the preparation of the *N*-heterocyclic coronavirus drug Nirmatrelvir is described. In collaboration with partners at the VCU, a synthesis path was sought to substitute bromoacetonitrile in the synthesis of this building block. Various synthesized and commercially available reagents were evaluated as substitutes for Bromoacetonitrile in an alkylation reaction. Finally, a synthetic strategy was developed that employs 2-azidoethyl trifluoromethanesulfonate in the alkylation step and provides the required building block Methyl (*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl)propanoate via an innovative flow-reduction and cyclization.

In the second part, the developed strategy for synthesizing the Nirmatrelvir building block is extended to establish a new method for synthesizing 3-substituted pyrrolidones und piperidones. In this approach, methyl esters were converted into azido ester via α -alkylation with 2-azidoethyl trifluoromethanesulfonate or 3-azidoropyl trifluoromethanesulfonate. These were subsequently cyclized to the respective γ - und δ -lactams through flow-reduction to the amine. The optimization of the synthesis sequence and a substrate scope are presented.

The last part of the thesis focuses on the development of novel cationically ionizable lipids with pyridines and benzenes as tail junctions. In addition, efforts were made to incorporate sulfur into the lipid tails. Within the framework of the KIWI project, the lipids were used by the project partner BioNTech in existing LNP formulations and tested for their ability to transport mRNA. Based on the bioassay results, the lipid structures were further optimized as part of the ZiEL sub-project.

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångstrøm
A	<i>Acid</i>
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
B	Base
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl, Carboxybenzyl
cHex	Cyclohexan
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
Cys	Cystein
COVID	<i>Corona Virus Disease</i>
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBA	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan

DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOPE	1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
PSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
EDC	1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	enantiomeric excess
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FG	Fluchtgruppe
FID	Flammenionisationsdetektor
FKZ	Förderkennzeichen
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
quant.	Quantitativ
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
Gln	Glutamin
GLP	<i>Good Laboratory Practice</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat
Hex	Hexan bzw. Hexyl
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOPO	2-Hydroxypyridin- <i>N</i> -oxid
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>

HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
hu	Lichteinwirkung
i	iso
iPr	isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KIWI	Konsortium der Innovation aus Wissenschaft und Industrie
konz.	konzentriert
L	Ligand
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC	Flüssigchromatographie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Leu	Leucin
LHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
LNP	Lipidnanopartikel
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
M	Molarität
m	Multiplett
m	meta
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis
max	maximal
mCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mol%	Molprozent
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MTD	Maximal tolerierte Dosis
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
n	normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-Pyrrolidon

NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i>
Nu	Nukleophil
o	ortho
o.n.	<i>Over night</i>
ORF	<i>Open reading Frame</i>
ox	oxidiert
p	para
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PEG	Polyethylenglycol
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
pH	<i>Pondus hydrogenii</i> (Potential des Wasserstoffs)
pKa	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	<i>parts per million</i>
ppy	2-Phenylpyridin
Pt/C	Platin auf Aktivkohle
pTsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin.	Quintett
R	Rest (Substituent)
red	reduziert
Ref.	Referenz
R _f	<i>Ratio of fronts</i>
RNA	Ribonukleinsäure
RP	<i>Reversed-Phase</i>
RT	Raumtemperatur
RTC	Replikations-Transkriptions-Komplex
RZ	Reaktionszeit
s	Singulett
SANS	Kleinwinkel-Neutronenstreuung

SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom
Smb.	Schmelzbereich
S _N	Nukleophile Substitution
STAB	Natriumtriacetoxyborhydrid
t	Triplett
T3P	Polyphosphorsäureanhydrid
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
tert	tertiär
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TNS	2-(<i>p</i> -Toluidino)-6-naphtalinsulfonsäure
Tos-MIC	Tosylmethyloisocyanid
t _R	Retentionszeit
Ts	Tosyl
UTR	Untranslatierte Region
UV	Ultraviolettstrahlung
Val	Valin
VCU	<i>Virginia Commonwealth University</i>
ZIEL	Zielgerichtete Entwicklung neuer Speziallipide und deren Formulierungen
ZNS	Zentrales Nervensystem
δ	chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge

Griechische Buchstaben (α , β , γ) sind in das deutsche Alphabet integriert. SI-Einheiten, physikalische Konstanten und gängige Abkürzungen sind nicht aufgeführt.

Einleitung

Die vorliegende Arbeit teilt sich in vier Unterkapitel, die sich alle mit unterschiedlichen Aspekten der Wirkstoffentwicklung beschäftigen. Hierzu zählen sowohl die Entwicklung neuer Syntheserouten für bestehende Wirkstoffe oder Wirkstoffbausteine sowie die Entwicklung einer neuen Synthesemethode. Daher sollen zu Beginn kurz die allgemeinen Aspekte der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung dargelegt und am Anfang jedes Unterkapitels detaillierte Einblicke in die Themengebiete vermittelt werden.

1.1 Prozess der Wirkstoffentwicklung

Die Wirkstoffentwicklung ist ein langer und mühsamer Prozess, der unterschiedliche Phasen durchläuft. Nach der anfänglichen Forschung im Labor und Festlegung der Ziel- und Leitstruktur durchläuft der Arzneimittelkandidat vor der Zulassung verschiedene Phasen von klinischen Studien. Idealerweise steht es am Ende dieses Prozesses die Markteinführung eines neuen Arzneimittels. Im Schnitt nimmt der Prozess von der Bestimmung der Zielstruktur bis zur Zulassung und Markteinführung mehr als 12 Jahre in Anspruch. Neben den häufig noch deutlich längeren Entwicklungszeiten sind auch die Kosten der Entwicklung eines neuen Medikaments ein ausschlaggebender Faktor. Die Entwicklungskosten für ein Arzneimittel werden im Durchschnitt auf etwa 2.6 Milliarden US-Dollar geschätzt. Für die erfolgreiche Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist eine enge Zusammenarbeit von Chemie, Biologie, Toxikologie und Pharmakokinetik eine unumgängliche Voraussetzung. Der gesamte Prozess ist schematisch in Abbildung 1.1-1 dargestellt.^[4,5]

Die vier wichtigsten Phasen für die Entwicklung im Labor sind in Abbildung 1.1-1 in orange dargestellt und umfassen die Bestimmung der Zielstruktur, Erstellung experimenteller Methoden zum Screening potentieller Wirkstoffe, die Identifizierung einer Leitstruktur sowie deren Optimierung.^[4]

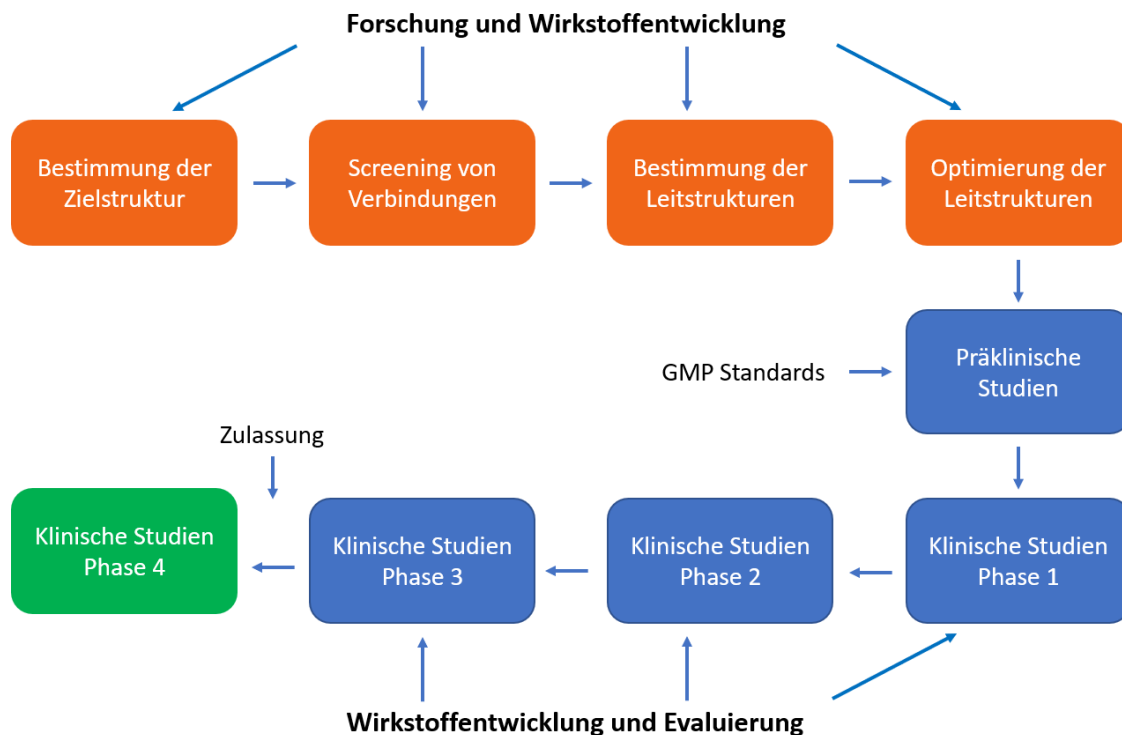


Abbildung 1.1-1: Schematische Darstellung des Prozesses der Wirkstoffentwicklung.^[4]

Zu Beginn der Laborphasen steht die Auswahl und Identifizierung von Zielstrukturen. Diese Zielstrukturen sind z.B. Rezeptoren, Enzyme, Gene oder Proteine (beispielsweise von Viren), die an der Pathogenese eines Bestimmtes Krankheitsbilds beteiligt sind.^[5,6] Sie sind mögliche Targets für die Behandlung einer Krankheit und werden durch unterschiedliche Techniken, wie dem Hochdurchsatz-Verfahren sowie anderen Techniken basierend auf Prinzipien der Molekularbiologie, Biochemie oder Genetik und auch in computergestützten Modellierungen bestimmt.^[7,8]

Nach der Auswahl einer geeigneten Zielstruktur werden umfassende Screenings benötigt, um mögliche Wirkstoffe zu identifizieren. Für diese Screenings gibt es unterschiedliche experimentelle Methoden, wie z.B. *in vitro* und *in vivo* Tests, wie Tests zu Bindungsaffinitäten oder Gen-Knockout-Tests. Im Rahmen dieser Phase werden im Labor tausende kleine Moleküle getestet. Durch computerunterstützte Systeme kann die Anzahl der Ausfallraten (*Attrition Rates*) gesenkt werden, was dazu führt, dass weniger Verbindungen auf der Suche nach einer Leitstruktur getestet werden müssen.^[4,8]

Ist die Leitstruktur für einen neuen Wirkstoff identifiziert, wird im nächsten Schritt die Optimierung dieser Leitstruktur angestrebt. Die Optimierung wird mit dem Ziel durchgeführt bessere Kenntnis über die Wirkstärke, die Toxizität, die Selektivität oder auch den Wirkmechanismus zu erlangen.

Dabei wird die Struktur der Leitstruktur verändert, sodass eine Reihe strukturverwandter Verbindungen entstehen. Die Struktur-Wirkungs-Beziehung dieser Verbindungen und deren physikalische, chemische und biochemische Eigenschaften werden bewertet und in Bezug auf die Affinität und Selektivität zur Zielstruktur bei *in vitro* und *in vivo* Tests hin optimiert.^[4,6]

Sind die besten Arzneimittelkandidaten identifiziert, beginnt die Phase der klinischen Studien (blaue Kästchen in Abbildung 1.1-1). Zunächst werden präklinische Studien durchgeführt, um unterschiedliche Aspekte wie z.B. die Sicherheit, die Dosierung, die Stabilität, akute oder chronische Toxizität, mögliche Formulierungen, die Pharmakokinetik oder auch Herstellungsverfahren zu bewerten. Außerdem werden in pharmakologischen Studien Informationen zur Absorption, der Verteilung im Körper, dem Metabolismus und der Exkretion gesammelt. Alle Tests und Experimente, die Teil der präklinischen Studie sind müssen unter GLP-Standards (*Good Laboratory Practice*) oder GMP-Standards (*Good Manufacturing Practice*) durchgeführt werden. Das Ziel der präklinischen Studien ist es, das Risiko bei der ersten Anwendung am menschlichen Patienten zu minimieren. Dafür werden sowohl *in vivo* als auch *in vitro* Tests genutzt.^[4,6,7] Aus den präklinischen Studien sollte ein Wirkstoff vorgehen, der folgenden Eigenschaften aufweist:^[9]

1. Chemische Eigenschaften:

Der Wirkstoff sollte ein stabiles Molekül sein, das auf einfachem Weg hergestellt und dessen Synthese gut skaliert werden kann.

2. Physikochemische Eigenschaften:

Der Wirkstoff sollte die „*Rule-of-Five*“ nach Lipinski einhalten und eine akzeptable Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen aufweisen (siehe Kapitel 1.2).

3. Pharmakologische Eigenschaften:

Der Wirkstoff sollte mit einer hohen Affinität an die gewählte Zielstruktur binden und gleichzeitig eine hohe Selektivität für die Bindung mit der Zielstruktur zeigen. Die starke funktionelle Wirkung sollte bei *in vitro* Tests und im Tierversuch nachgewiesen sein.

4. Pharmakokinetische Eigenschaften:

Der Wirkstoff sollte während Tierversuchen eine akzeptable Bioverfügbarkeit, eine ausreichende Halbwertszeit und eine angemessene Verteilung im Organismus der Tiere zeigen. Außerdem sollten die Stoffwechselwege bekannt und die Aktivität der Metabolite bewertet sein.

5. Sicherheits- und Toxizitätspotential:

Der Wirkstoff sollte im Tiermodell keine ernsthafte Toxizität wie Genotoxizität oder Hepatotoxizität zeigen und auch keine kardiologischen Effekte auslösen.^[9]

Liegen alle notwendigen Informationen zu einem Wirkstoff vor, muss das Pharmaunternehmen einen Antrag auf ein Prüfpräparat bei der FDA (*Food and Drug Administration*) stellen. Die FDA prüft die eingereichten Unterlagen, welche vorläufige Versuchsergebnisse, Methoden und Zielpersonen der Studie, die chemische Struktur des Wirkstoffs, die Wirkmechanismen *in vivo*, toxikologische Nebenwirkungen aus Tierversuchen und die Herstellung des Wirkstoffs umfasst. Neben der FDA wird der Antrag zusätzlich von einer Ethikkommission geprüft. Erst wenn von beiden Instanzen klinische Studien am Menschen genehmigt sind, kann mit der klinischen Studie zum Wirkstoff begonnen werden.^[4] Die Faktoren und Ziele der verschiedenen klinischen Phasen während der Entwicklung eines Arzneimittels sind in Tabelle 1.1-1 zusammengefasst dargestellt.

An der klinischen Phase I nimmt eine vergleichsweise kleine Gruppe von etwa 20 bis 80 „gesunden“ Freiwilligen mit der entsprechenden Krankheit oder Erkrankung teil.^[4,7,10] Patienten werden typischerweise nur dann eingesetzt, wenn der Wirkmechanismus darauf schließen lässt, dass der Wirkstoff von gesunden Personen nicht vertragen wird.^[10] Während dieser Phase werden die Probanden in verschiedene Gruppen aufgeteilt (Kohortenstudien). Weist der Wirkstoff bei der Verabreichung in der ersten Kohorte keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, wird die Dosis für die zweite Kohorte erhöht. So ist es möglich, Schritt für Schritt eine optimale und sichere Dosierung des Wirkstoffs zu ermitteln.^[4] Außerdem sollen hohe Dosierungen zeigen, welche maximale Dosis vom Körper vertragen (MTD, maximal tolerierte Dosis) wird und welche akuten Nebenwirkungen auftreten können.^[9] Neben der Dosis werden häufig auch unterschiedliche Verabreichungswege getestet. Die Ergebnisse der klinischen Studie Phase I werden dazu genutzt, die Phase II zu planen. Etwa 70 % der getesteten Medikamente bestehen die Phase I und gehen in die Studie der Phase II über.^[4,7,10]

Tabelle 1.1-1: Übersicht über die klinischen Phasen während der Wirkstoffentwicklung.^[4,7,9,10]

	Klinische Phasen			
	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Anzahl der Testpersonen	20 – 80	100 – 300	>1000	>1000
Ziel der Phase	Sicherheit, Nebenwirkungen, Verabreichungswege, MTD	Effizienz, Sicherheit, Nebenwirkungen, Dosisanpassung	Effizienz, Sicherheit, Nebenwirkungen	Effizienz, Langzeit-Sicherheit, Nebenwirkungen, Mortalitätsrate
Ungefähre Dauer	Monate bis Jahre	1 – 2 Jahre	Mehrere Jahre	Langzeit
Statistische Chance zum Bestehen	70 %	30 %	25–30 %	Geringe Ausstiegchance

In der klinischen Studie Phase II, welche dazu dient die Wirksamkeit und Effizienz des Arzneimittels weiter zu testen, nehmen mehrere hundert Patienten teil. Außerdem werden die Sicherheitsbewertungen aus der Phase I weitergeführt.^[4,7,9,10] Für die Phase II werden die Patienten häufig in zwei Gruppen unterteilt: eine Testgruppe und eine Placebogruppe.^[4] Diese Studien sind in der Regel randomisiert und werden einfach oder doppelblind durchgeführt.^[9] Die größere Teilnehmerzahl hilft in dieser klinischen Phase, neue Nebenwirkungen zu ermitteln und die in Phase I beobachteten Nebenwirkungen zu bestätigen. Diese Phase dauert meistens mehrere Monate bis Jahre und nur etwa 30 % der Arzneimittel bestehen sie.^[4] Die meisten Arzneimittel scheitern in dieser Phase aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Sicherheitsbedenken aufgrund von Nebenwirkungen.^[9] Zu den wichtigsten Erkenntnissen aus Phase II zählt die Bestimmung der therapeutischen Dosis, die in der nächsten Phase III genutzt wird.^[7,10]

An einer Phase III Studie nehmen in der Regel über tausend Patienten teil.^[4,7,9,10] Diese Phase wird multizentrisch, also an verschiedenen Standorten durchgeführt und soll die Wirksamkeit des Arzneimittels weiter testen. Dabei wird das Prüfmedikament mit aktuellen Behandlungsstandards (bereits zugelassenen Medikamenten) für die zu behandelnde Krankheit verglichen.^[4,9] Diese Studien werden unter Randomisierungsstrategien durchgeführt, bei denen die Patienten zufällig unterschiedlichen Gruppen zugeteilt werden. Je nach Gruppe erhalten die Teilnehmer das Prüfmedikament oder ein zugelassenes Vergleichspräparat. In der Regel wissen weder der behandelnde Arzt noch die Patienten, welches Präparat verabreicht wird, da es sich um Doppelblindstudien handelt. Anschließend erfolgt eine Bewertung, die das neue Präparat mit den

bereits zugelassenen Medikamenten vergleicht.^[4] Die Phase III geht über einen langen Zeitraum von mehreren Jahren und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass seltene und langfristige Nebenwirkungen erkannt werden können.^[7,10] Nur etwa 25 bis 30 % der Medikamente erreichen die nächste Phase der klinischen Prüfung. Wenn ein Arzneimittel die Phase III besteht, kann ein Antrag auf die Zulassung zur Vermarktung bei der FDA gestellt werden. Die in den klinischen Studien erhobenen Daten werden von einem Prüfteam der FDA gesichtet und es wird entschieden, ob das Medikament zur Vermarktung zugelassen wird oder nicht.^[4,7,9,10]

Nach der Zulassung eines neuen Medikaments durch die FDA darf es von Ärzten verschrieben werden. Das Unternehmen, das das Medikament vermarktet, ist verpflichtet regelmäßig Berichte unter anderem über z.B. Nebenwirkungen oder Qualitätskontrollen bei der FDA abzugeben. Eine klinische Studie der Phase IV findet weniger häufig statt als die Phasen I, II und III, kann jedoch erforderlich sein, um langfristige Wirksamkeiten und Nebenwirkungen zu untersuchen. Sie wird mit tausenden Patienten durchgeführt und geht mehrere Jahre lang. In seltenen Fällen kann ein Medikament wegen beobachteter schwerwiegender Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden.^[4,9]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Entwicklung eines vermarktbaren Arzneistoffs eine langwierige und teure Aufgabe für Unternehmen darstellt.

1.2 Lipinskis „Rule-of-Five“

Die originale Veröffentlichung zur „Rule-of-Five“ von Lipinski *et al.* erschien im Jahr 1997 und beschreibt vier Kriterien, die auch heute noch in der Arzneimittelforschung- und -entwicklung als Anhaltspunkte für eine gute orale Bioverfügbarkeit dienen.^[11] In den 1990er-Jahren scheiterten viele der Wirkstoffkandidaten aufgrund ihrer geringen oralen Bioverfügbarkeit. Studien zeigten, dass dies häufig auf molekulare Eigenschaften, die eine geringe Absorption des Wirkstoffs verursachen, zurückzuführen war. Die „Rule-of-Five“ sollte ein Leitsatz der Wirkstoffentwicklung werden, um mit hoher Wahrscheinlichkeit eine orale Bioverfügbarkeit zu erzielen.^[12] Die ursprüngliche „Rule-of-Five“ definiert vier einfache physikochemische Parameterbereiche:^[11,13]

1. Molekulargewicht ≤ 500 g/mol
2. Log P (Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient) ≤ 5
3. Wasserstoffbrückendonoren ≤ 5
4. Wasserstoffbrückenakzeptoren ≤ 10 .

Diese physikochemischen Eigenschaften stehen in Zusammenhang mit der wässrigen Löslichkeit und der intestinalen Permeabilität. Ein höheres Molekulargewicht korreliert mit einer reduzierten Permeabilität im Darm und im zentralen Nervensystem, wodurch die orale Bioverfügbarkeit verringert wird.^[12]

Die Lipophilie eines Moleküls (LogP-Wert) wird über den Logarithmus des Verteilungsverhältnisses zwischen organischer Phase (Oktanol) und wässriger Phase definiert. Dieser Wert kann über experimentelle Methoden gemessen oder durch computergestützte Methoden berechnet werden. Bei der Bestimmung des cLogP wird die Lipophilie eines Moleküls durch die Summierung der LogP-Werte seiner Fragmente berechnet.^[12,14] Diese Methode ist besonders gut geeignet, wenn die zu untersuchende Verbindung typische, funktionelle Gruppen enthält und die Fragmenten anderer pharmazeutischer Verbindungen ähnelt.^[14] Des Weiteren kann der MLogP bestimmt werden, welcher auf den Beiträgen der einzelnen Atome einer Verbindung basiert. Lipinski *et al.* verglich beide Kenngrößen miteinander und stellte fest, dass der cLogP, unter der Voraussetzung, dass die LogP aller Molekülfragmente bekannt sind, genauere Werte ergab. Im Gegensatz hierzu ist die Bestimmung des MLogP auch ohne die Kenntnis über den LogP-Wert einzelner Fragmente möglich und liefert somit immer Ergebnisse, selbst wenn diese nicht so genau sind. Bei der Optimierung ähnlicher Molekülstrukturen wird üblicherweise der exaktere cLogP genutzt, wohingegen bei der Untersuchung einer Vielzahl unterschiedlicher Strukturen meist der MLogP verwendet wird.^[11,12,14]

Neben dem Molekulargewicht und der Lipophilie identifizierte Lipinski *et al.* auch die Anzahl an Wasserstoffbrückendonoren als ausschlaggebenden Faktor.^[11] Eine große Anzahl an Wasserstoffbrückendonoren kann die Fähigkeit eines Moleküls, eine Membran-Doppelschicht zu durchdringen, deutlich verringern, wodurch die Bioverfügbarkeit reduziert wird. In den meisten Fällen reicht für eine Abschätzung der Wasserstoffbrückenbindungsfähigkeit die Anzahl der *N-H* und *O-H* Bindungen.^[11,12,14] Auf eine ähnliche Weise beeinflussen Wasserstoffbrückenakzeptoren die Permeabilität eines Wirkstoffs. Wasserstoffbrückenakzeptoren und -donoren können Wechselwirkungen mit stark wasserstoffbrückenbildenden Lösungsmitteln wie Wasser eingehen, was die Aufnahme erschweren kann. Lipinski *et al.* zeigten, dass zu einer Abschätzung der Anzahl der Wasserstoffbrückenakzeptoren eine einfache Addition der Stickstoff- und Sauerstoffatome ausreicht.^[11,13,14]

2004 dokumentierte Lipinski, dass 90 % der oralen Arzneimittel, die die klinische Studienphase II erreichten, die „Rule-of-Five“ erfüllten. Zwar gibt es eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass wenn eine Verbindung die „Rule-of-Five“ nicht erfüllt, es zu Problemen bei der oralen Bioverfügbarkeit kommt, jedoch garantiert das Einhalten der „Rule-of-Five“ nicht, dass eine Verbindung die diese physikochemischen Parameter erfüllt arzneimittelähnlich ist.^[13]

Lipinskis „Rule-of-Five“ besitzt zwei wesentliche Schwächen, die berücksichtigt werden sollten. Zum einen legen die physikochemischen Parameter den Fokus auf die orale Bioverfügbarkeit und berücksichtigt keine anderen Verabreichungswege. Zum anderen schließt sie Naturstoffe oft aus, obwohl viele dieser Verbindungen relevante medizinische Eigenschaften besitzen, da sie die Kriterien nicht erfüllen.^[15] So kam es über die Jahre zu unterschiedlichen Ergänzungen der ursprünglichen „Rule-of-Five“. Beispielsweise ergänzte Verber *et al.* die „Rule-of-Five“, nachdem er herausfand, dass mehr als zehn rotierbare Bindung die orale Bioverfügbarkeit bei Ratten verringert. Außerdem beobachtete er, dass die polare Oberfläche kleiner als 140 \AA^2 sein sollte.^[13-16] Eine weitere Ergänzung der Regeln bezieht sich auf die Anzahl der Atome in einem Wirkstoff, welche zwischen 20 und 70 Atomen liegen sollte.^[14,15]

Des Weiteren gelten zusätzliche Kriterien für die ZNS-Permeabilität (Zentrales Nervensystem), die näher von Ajay *et al.* betrachte worden sind.^[17] Für die Permeabilität zum zentralen Nervensystem, also das Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke, sind Eigenschaften wie das Molekulargewicht, der Verzweigungsgrad, die Anzahl der rotierbaren Bindungen und die Möglichkeit, Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen, zu berücksichtigen.^[12,14,17] Für eine gute ZNS-Permeabilität zeigt sich zudem eine hohe aromatische Dichte, eine höhere Anzahl an Wasserstoffbrückendonoren und ein erhöhter cLogP-Wert von Vorteil.^[12,14]

Eine Abwandlung der „*Rule-of-Five*“ ist die „*Rule-of-Three*“. Diese dient zur Unterstützung von fragmentbasiertes Screening unterstützen und beim Aufbau von Fragmentbibliotheken helfen. Die „*Rule-of-Three*“ lässt sich wie folgt zusammenfassen:^[12,14,18]

1. Molekulargewicht < 300 g/mol
2. Wasserstoffbrückendonoren ≤ 3
3. Wasserstoffbrückenakzeptoren ≤ 3
4. cLogP ≤ 3
5. Anzahl der Rotierbaren Bindungen ≤ 3
6. Polare Oberfläche $\leq 60 \text{ \AA}^2$

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verantwortungsvolle Anwendung der „*Rule-of-Five*“ trotz der bereits erwähnten Schwächen und durch die Beachtung von Zusätzen ein wertvolles Werkzeug der Wirkstoffforschung und -entwicklung ist. Sie kann hilfreich für die Entwicklung eines gut oral resorbierbaren Arzneimittels sein, sofern ihre Grenzen berücksichtigt werden.^[12]

2 Allgemeine Zielsetzung

Ziel des ersten Teils dieser Doktorarbeit war es gemeinsam mit Partnern bei der VCU im Auftrag der Phlow corp., eine neue, ökonomische Syntheseroute für Midazolam zu entwickeln. Dabei sollte im Vergleich zu den literaturbekannten Synthesen für Midazolam^[19–23] eine kürzere Syntheseroute die auf gefährliche und teure Reagenzien verzichtet entwickelt werden. Des Weiteren bestand die Herausforderung darin möglichst wenig Schutzgruppenchemie in der Synthese einzubauen, um eine gute Atomökonomie und wenige Blockierungs- und Deblockierungsreaktionsschritte zu benötigen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde zusammen mit dem „*Medicines for All Institute*“ an der Virginia Commonwealth Universität (VCU) an einem neuen Syntheseweg für einen Baustein des zur Behandlung von COVID-19 zugelassenen Proteaseinhibitors Nirmatrelvir gearbeitet. Dabei sollte die Ausbeute einer bestimmten Reaktionssequenz verbessert und der relativ teure Reaktant Bromacetonitril durch eine günstigere Alternative substituiert werden.

Ausgehend von diesem Projekt sollte eine neue Synthesemethode für 3-substituierte Pyrrolidonen und Piperidonen etabliert werden. Die Synthese der Lactame sollte ausgehend von kommerziell erhältlichen Estern über eine α -Alkylieren mit 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat oder 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat stattfinden. Der dabei erhaltene Azidoester sollte durch Reduktion zum Amin intramolekular zum jeweiligen γ -Lactam oder δ -Lactam cyclisieren.^[24]

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit sollten neue kationisch ionisierbare Lipide im Rahmen des KIWI-Projektes in Zusammenarbeit mit den Unternehmen BioNTech synthetisiert werden. Dabei war das Ziel Heterozyklen wie Pyridin und Heteroatome wie Schwefel in die Alkylketten einzubauen. Diese Lipide sollten dann von Projektpartnern auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Lipidnanopartikel (LNP) geprüft werden. Diese LNPs könnten wie beim COVID-19 Impfstoff von Pfizer und BioNTech für den Transport für mRNA genutzt werden.

3 Entwicklung einer neue und innovativen Syntheseroute für Midazolam

3.1 Literaturübersicht und Motivation

Midazolam (**6**) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Benzodiazepine. Diese Wirkstoffklasse ist dafür bekannt eine sedierende and angstlösende Wirkung hervorzurufen. Der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse, das Chlordiazepoxid (**1**), wurde bereits im Jahr 1957 von L.H. Sternbach und L.O. Randall entdeckt. Diese Entdeckung führte zur Entwicklung einer großen Anzahl von therapeutisch nutzbaren Benzodiazepinen (Abbildung 3.1-1).^[25] Bereits 1960 kam Chlordiazepoxid als erstes kommerziell erhältliche Medikament der Wirkstoffklasse auf den Markt. Diese Markteinführung revolutionierte die psychiatrische Behandlung von Krampfanfällen und Angststörungen und stellte eine sicherere Alternative zu den zuvor hauptsächlich eingesetzten Barbituraten dar. Deshalb wurden bereits in den 1960igern große Mengen an Benzodiazepinen wie Chlordiazepoxid und das 1963 zugelassene Diazepam verschrieben. Aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts und der guten Verträglichkeit gehören die Benzodiazepine seit ihrer Markteinführung zu einer der weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamentenklassen.^[25,26]

In den nachfolgenden Jahren wurden Benzodiazepine vermehrt zur Behandlung von Rückenschmerzen, Panikstörungen, Phobien, Schlaflosigkeit, Krampfanfällen oder zur Behandlung von Alkohol- oder Barbituratentzug eingesetzt. Dabei wurden die Medikamente häufig über lange Zeiträume hinweg verschrieben und von Patienten eingenommen, was Abhängigkeiten und Toleranzen zur Folge hatte.^[25] Trotz der Gefahr von möglichen Abhängigkeiten sind die meisten Benzodiazepine ein wichtiger Bestandteil der heutigen Medizin. So gehört in den USA zurzeit das Alprazolam (38 %), Clonazepam (24 %) und das Lorazepam (20 %) zu den häufig verwendeten Benzodiazepinen.^[25] Der Gebrauch aller Benzodiazepine, sowie ihre Lagerung und Herstellung ist gesetzlich geregelt und soll Missbrauch vorbeugen.^[26]

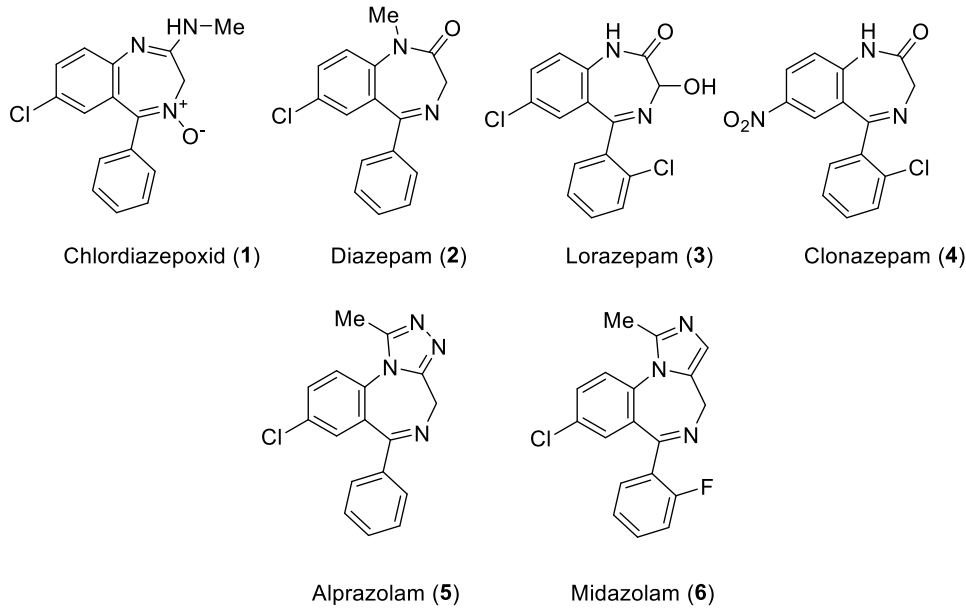


Abbildung 3.1-1: Bekannte Vertreter der Wirkstoffklasse der Benzodiazepine.^[25,27]

Im Jahr 1977 beschrieben Möhler und Okada die Entdeckung von spezifischen Benzodiazepin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem bei Versuchen mit Diazepam an Ratten. Dabei stellten sie fest, dass die Bindung an diesen Rezeptor stereospezifisch ist.^[28] Später wurde herausgefunden, dass es sich bei dem spezifischen Benzodiazepin-Rezeptor um den GABA_A-Rezeptor handelt. Der GABA_A-Rezeptor ist ein Chloridionen-Kanal, der zusammen mit dem Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) eine wichtige Rolle bei neuronalen Übertragungen im Gehirn spielt. Der Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten, die sich zu einem Ionenkanal zusammenfügen, welche sich auf der postsynaptischen Membran befinden (Abbildung 3.1-2). Anhand dieser unterschiedlichen Rezeptor-Untereinheiten lassen sich die GABA_A-Rezeptoren beim Menschen in 16 Untergruppen aufteilen.^[29] Weitere Untersuchungen ergaben, dass sich die GABA_A-Rezeptoren in verschiedene Subtypen aufteilen lassen. Dabei zeigen GABA_A-Rezeptoren der Gruppe $\alpha 1$ eine sedierende und hypnotische Wirkung, die der $\alpha 2$ und $\alpha 3$ eine anxiolytische und muskelrelaxierende Wirkung und die der Subgruppen $\alpha 1$, $\alpha 2$ und $\alpha 5$ zeigen krampflösende Wirkungen. Außerdem spielen GABA_A-Rezeptoren der $\alpha 5$ Subgruppe eine Rolle bei der Schmerzlinderung.^[25,26]

Benzodiazepine wirken als positive allosterische Modulatoren am GABA_A-Rezeptor. GABA bindet innerhalb der Schnittstellen zwischen der α - und β -Untereinheiten des Ionenkanals und bewirkt eine Öffnung des Ionenkanals.^[29] Diese Öffnung führt wiederum zu einer Erhöhung der negativen Ladung innerhalb der Zelle und zu einer Hyperpolarisation, die zu hemmenden postsynaptischen Potentialen führen kann. Hemmende postsynaptische Potentiale sind essentiell für die Erregbarkeit von Neuronen und verhindern eine übermäßige neuronale Aktivität, um ein Gleichgewicht

zwischen Erregung und Hemmung im Nervensystem zu erhalten.^[25] Benzodiazepine binden am GABA_A-Rezeptor zwischen den α - und γ -Untereinheiten und führen so zu einer Erhöhung der Bindungshäufigkeit von GABA an den Rezeptor,^[25,29] wodurch die Wirksamkeit des GABA erhöht wird. Ohne GABA können Benzodiazepine keine Öffnung des Ionenkanals erzeugen.^[30] Barbiturate wirken ebenfalls am GABA_A-Rezeptor und erhöhen die Wirksamkeit des GABA, indem sie die Dauer der Öffnung des Ionenkanals verlängern.^[25,29] Die von Benzodiazepinen ausgelösten modulierenden Effekte können unterschiedliche Wirkungen erzielen. Je nach Dosis führt die Einnahme und die damit einhergehende allosterische Modulation des GABA_A-Rezeptors zu Sedierung, eingeschränkter Motorik, Hypnose und Anästhesie.^[25,31]

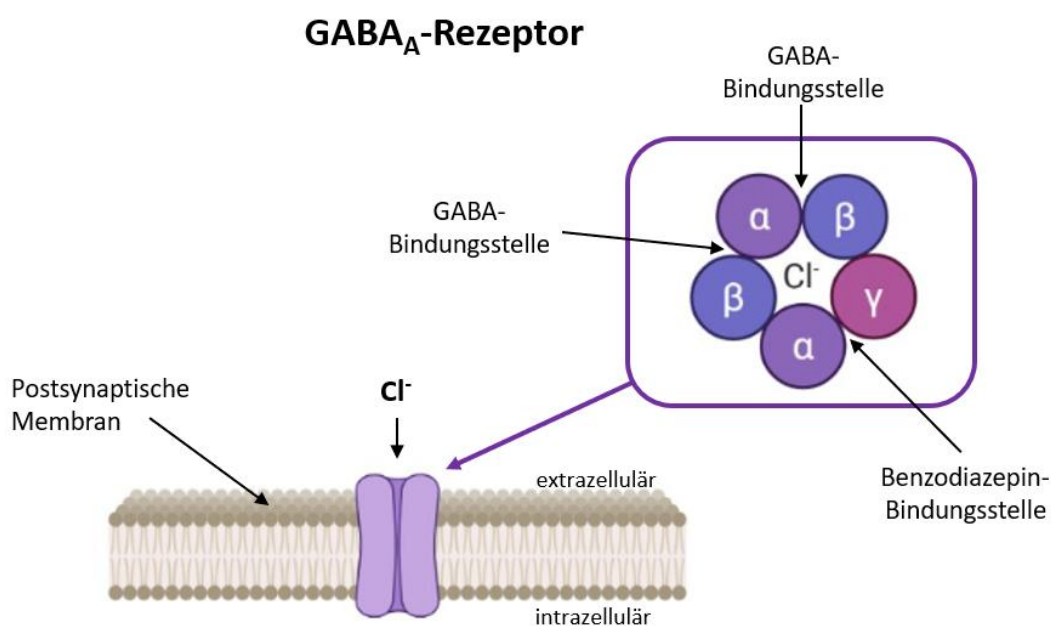


Abbildung 3.1-2: Schematische Darstellung eines GABA_A-Rezeptors und der Bindungsstellen des GABA und der Benzodiazepine (BZs) (Die Abbildung wurde mithilfe von BioRender und PowerPoint erstellt).^[29,32]

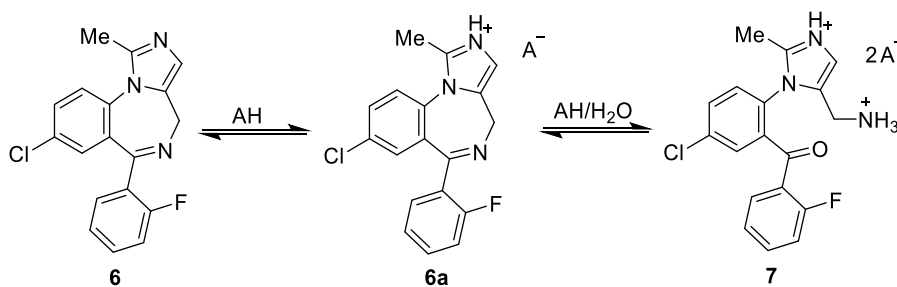
Das Midazolam (**6**) ist ein kurz wirksames Benzodiazepin^[33] und wurde erstmals von R. Ian Fryer in Zusammenarbeit mit dem Schweizer Unternehmen Hoffmann-La Roche AG synthetisiert.^[22] Bereits 1976 wurde ein Patent^[21] angemeldet und die Synthese anschließend im Jahr 1978 veröffentlicht.^[22] Die FDA Zulassung für Midazolam erfolgte im Jahr 1985.^[26] Aufgrund seiner anxiolytischen, muskelentspannenden, krampflösenden, hypnotischen und sedierenden Eigenschaften wurde Midazolam von der FDA für Indikationen wie präoperative Sedierung, die Einleitung einer Allgemeinanästhesie oder auch für die Sedierung von künstlich beatmeten Patienten zugelassen.^[19,26,34,35] Des Weiteren kann Midazolam bei starken Krampfanfällen wie dem „Status Epilepticus“ als Antikonvulsiva eingesetzt werden, wobei einem erwachsenen Menschen

eine Dosis von bis zu 15 mg verabreicht wird.^[36] Eine übliche intramuskulär verabreichte Dosis zur Sedierung eines Erwachsenen liegt bei 0.07-0.08 mg/kg. Bei Kindern wird Midazolam zumeist oral mit einer Dosis von etwa 0.2 mg/kg verabreicht.^[30]

Wie alle Benzodiazepine kann Midazolam auch unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen. Diese unerwünschten Wirkungen treten vor allem bei Kombination mit Alkohol und anderen Drogen auf. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen bei einer Midazolameinnahme gehören: Konzentrations-schwierigkeiten, übermäßige Schläfrigkeit, Sedierung, Verwirrung, Schwindel und Beeinträchtigung der motorischen Koordination, Sprach- und Sehstörungen, Schluckauf sowie Übelkeit und Erbrechen. Zusätzlich kann Midazolam zu einer retrograden und anterograden Amnesie führen. Bei älteren Personen, Personen mit Atemwegserkrankungen oder Patienten die außerdem Opiode wie beispielsweise Fentanyl nehmen, kann es zu einer Atemdepression und Atemversagen kommen. Ein langfristiger Midazolamkonsum kann zu einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle führen. Diese können im Zusammenhang mit Midazolam auch ein Zeichen für einen abrupten Entzug des Betäubungsmittels sein.^[37] Paradoxe Reaktionen wie das Auftreten von Erregung und Aggressivität mit gewaltbereiter Impulsivität kann durch Midazolam ausgelöst werden. Dabei wird allerdings ein Zusammenhang mit vorherigem Alkoholmissbrauch oder psychischen Störungen vermutet.^[37,38]

Midazolam unterscheidet sich durch den Imidazolring von vielen der anderen Benzodiazepine. Dieser Ring hat einen großen Einfluss auf die Eigenschaften des Midazolams, denn er führt zu einer Anfälligkeit der Struktur für metabolische Veränderungen.^[27] Außerdem erhöht er die Basizität (Stickstoff in Position 2: $pK_a = 6.15 \pm 0.1$)^[22], was die Bildung von Salzen mit beispielsweise Salzsäure oder Maleinsäure ermöglicht. Des Weiteren weist Midazolam eine relativ hohe Wasserlöslichkeit und Stabilität in Wasser auf, was die Herstellung von wässrigen injizierbaren Lösungen von Midazolam-Salzen mit einem pH-Wert von etwa 3.5 zulässt. Die Lösung des Midazolam Hydrochlorids ist sowohl für die intravenöse als auch die intramuskuläre Verabreichung gut geeignet.^[27]

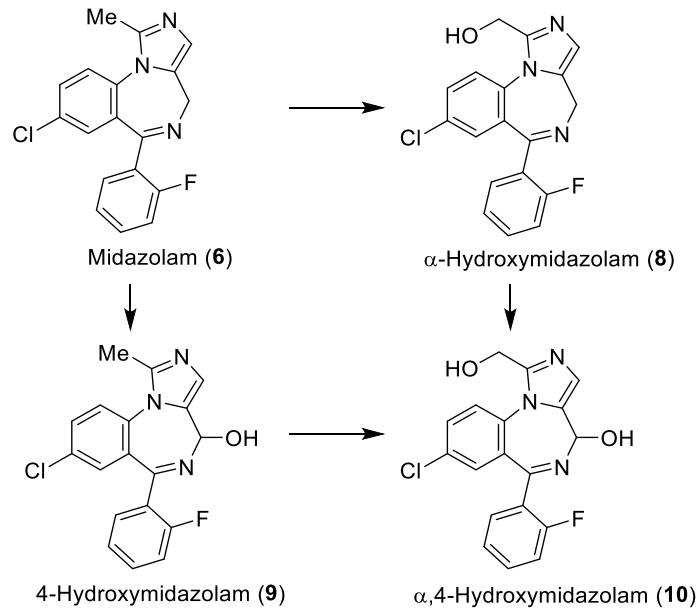
Im wässrigen Medium bildet Midazolam ein pH-Wert abhängiges Gleichgewicht zwischen der ringoffenen und ringgeschlossenen Struktur (Schema 3.1-1). Bereits 1978 gelang es Walser *et al.* das ringoffene Dihydrochlorid zu isolieren.^[22] Wenn 5 mg Midazolam Monohydrochlorid in einem Milliliter Wasser gelöst werden, weist diese Lösung einen pH-Wert von 3.3 auf. Darin liegt das Midazolam zu etwa 80 bis 85 % in der ringgeschlossenen Form **6a** (Schema 3.1-1) und zu 15 bis 20 % in der ringoffenen Form **7** vor. Stellt man den pH-Wert neutral liegt das Midazolam in seiner geschlossenen Form **6** vor und hat eine ungefähre Halbwertszeit von 10 min.^[22,27]



Schema 3.1-1: Protonierung und pH-Wert abhängige reversible Ringöffnung des Midazolams (**6**) durch eine Säure A.^[27]

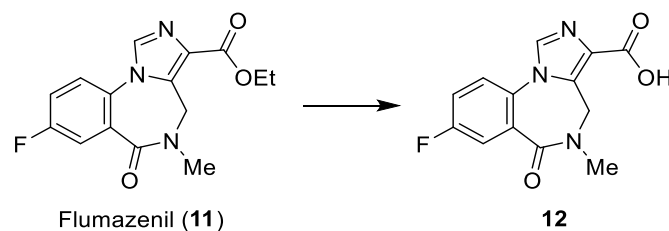
Die gute Wasserlöslichkeit des Midazolams führt zu einer vergleichsweise schnellen Resorption. Andere Benzodiazepine wie Diazepam und Lorazepam werden deutlich langsamer aufgenommen. Wird die maximale Plasmakonzentration von Midazolam und Diazepam miteinander verglichen, kann die maximale Konzentration an Midazolam bereits nach etwa 30 min erzielt werden. Wohingegen die maximale Konzentration von Diazepam im Blutplasma nach etwa 90 min erreicht wird. Die schnelle Resorption hat den Vorteil, dass Midazolam selten lokale Beschwerden an Injektionsstellen auslöst.^[36] Dies ist darauf zurückzuführen, dass Midazolam bei physiologischem pH-Wert als geschlossener Ring vorliegt (Struktur **6**, Schema 3.1-1) und damit vergleichsweise gut lipidlöslich ist. Dies führt dazu, dass es gut die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Midazolam hat eine vergleichsweise kurze mittlere terminale Halbwertszeit von etwa zwei Stunden.^[23,36] Die kurze Wirkdauer und Eliminationshalbwertszeit führt dazu, dass sich Midazolam für die Verabreichung als Dauerinfusion eignet.^[33]

Die kurze Wirkdauer von Midazolam ist auf den schnellen Metabolismus in der Leber zurückzuführen. Midazolam wird dabei zu den primären Metaboliten α -Hydroxymidazolam (**8**) und 4-Hydroxymidazolam (**9**) hydroxyliert (Schema 3.1-2). Dies geschieht in der Leber hauptsächlich über das Enzym Cytochrom P450 3A4. Studien von Wandel *et al.* bestätigten zusätzlich die Beteiligung der Enzyme Cytochrom P450 3A3 und 3A5.^[39] Bei α -Hydroxymidazolam (**8**) handelt es sich um den Hauptmetaboliten, bei 4-Hydroxymidazolam (**9**) um einen Nebenmetaboliten. Des Weiteren kann es bei geringen Mengen der beiden Primärmetaboliten zu einem Sekundärmetabolismus kommen, bei dem $\alpha,4$ -Hydroxymidazolam (**10**) gebildet wird. Alle Metabolite werden in Glucuronid-Konjugate umgewandelt und mit dem Urin ausgeschieden.^[27,40]



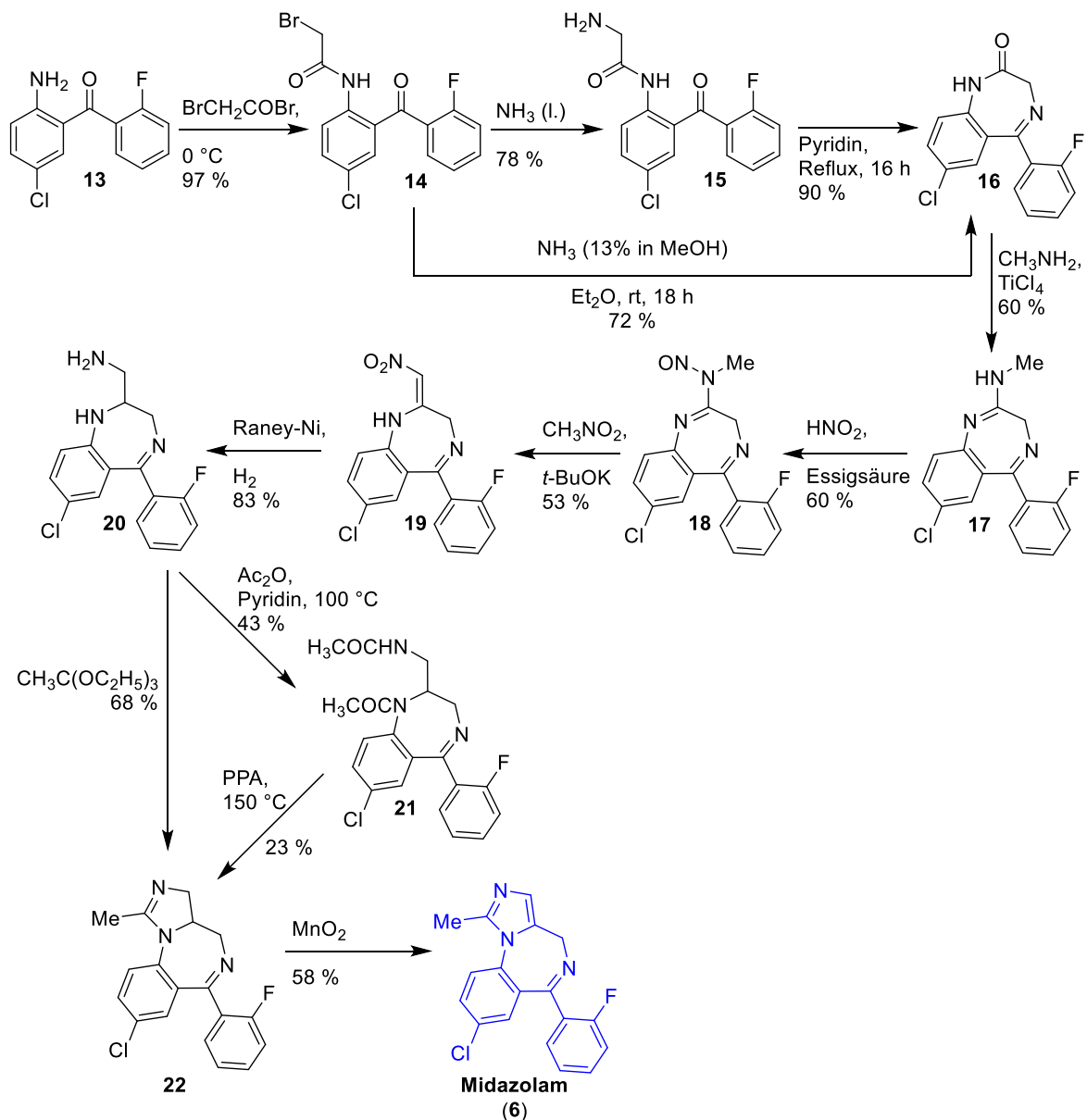
Schema 3.1-2: Metabolismus-Produkte von Midazolam (6).^[39]

Um die Wirkung von Midazolam und anderen Benzodiazepinen zu verringern bzw. aufzuheben kann das Antidot Flumazenil (**11**) verabreicht werden. Flumazenil ist ebenso wie Midazolam ein Stoff der Klasse der Benzodiazepine und wirkt als GABA_A-Rezeptor Antagonist. Im Vergleich zu Midazolam ist es weniger lipophil und weniger basisch, was zu einer schlechteren Wasserlöslichkeit führt. Trotz der geringeren Wasserlöslichkeit lässt sich auch von Flumazenil injizierbare wässrige Lösung mit einer Konzentration von 0.1 mg/mL herstellen, die nach der Verabreichung zu einem schnellen Einsetzen der Wirkung führt. Wie Midazolam hat auch Flumazenil eine vergleichbar kurze Halbwertszeit von etwa einer Stunde. Flumazenil wird in der Leber zu nur einem inaktiven Metaboliten, der Carbonsäure **12** umgesetzt (Schema 3.1-3), der ebenfalls als Glucuronid-Konjugate ausgeschieden wird. Durch den schnellen Wirkeintritt von Flumazenil kann es in kleinere Dosen verabreicht werden, um einen Patienten schrittweise aus einer durch Benzodiazepine verursachten Sedierung zu holen. Die Verabreichung von hohen Dosen kann einen Patienten direkt und vollständig zu Bewusstsein bringen.^[37,41]



Schema 3.1-3: Metabolismus vom GABA_A-Rezeptor Antagonist Flumazenil.^[41]

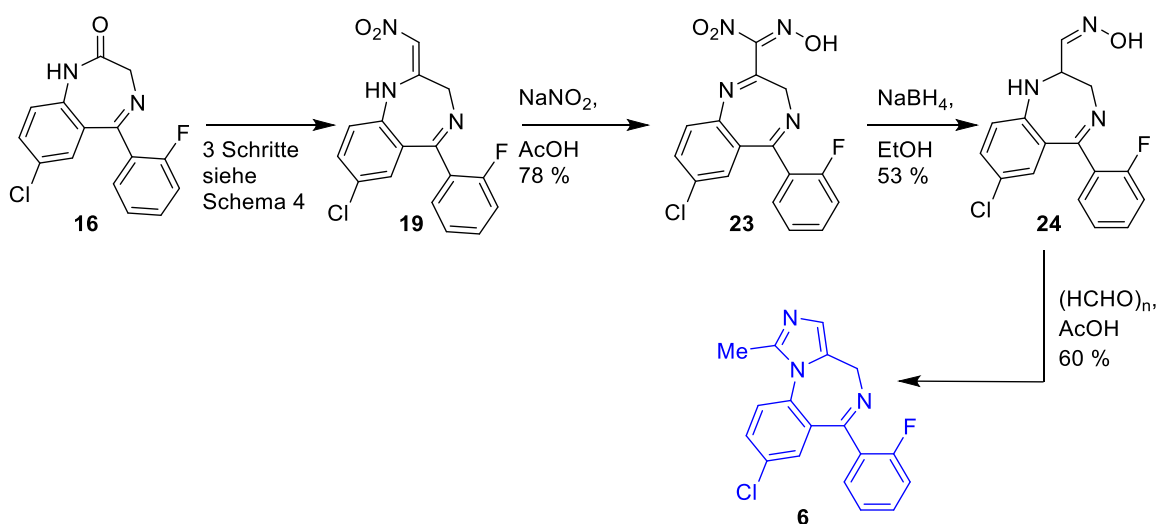
Wie bereits erwähnt wurde Midazolam das erstmals von Fryer *et al.* in Zusammenarbeit mit dem Schweizer Unternehmen Hoffmann-La Roche AG hergestellt. Die Synthese Midazolam als freie Base wurde von Ihnen 1978 veröffentlicht, zuvor waren bereits Synthesen einiger Bausteine publiziert worden.^[22,42,43] Sternbach *et al.* begannen Ihre Synthese ausgehend von dem Aminobenzophenon **13** welches mit Bromacetyl bromid in sehr guten Ausbeuten zu Verbindung **14** umgesetzt wird (Schema 3.1-4). Durch Ammonolyse wird das Bromid in ein primäres Amin **15** umgesetzt, welches durch Erhitzen in Pyridin zyklisiert und das Benzodiazepin **16** ergibt. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit Verbindung **14** durch eine Ammonolyse in methanolischem Ammoniak direkt zu Verbindung **16** zu zyklisieren, was die Synthesesequenz um eine Stufe verkürzt.^[42]



Schema 3.1-4: Originale Syntheseroute zur Herstellung von Midazolam (**6**) von Fryer und dem Schweizer Unternehmen Hoffmann-La Roche AG.^[22,42,43]

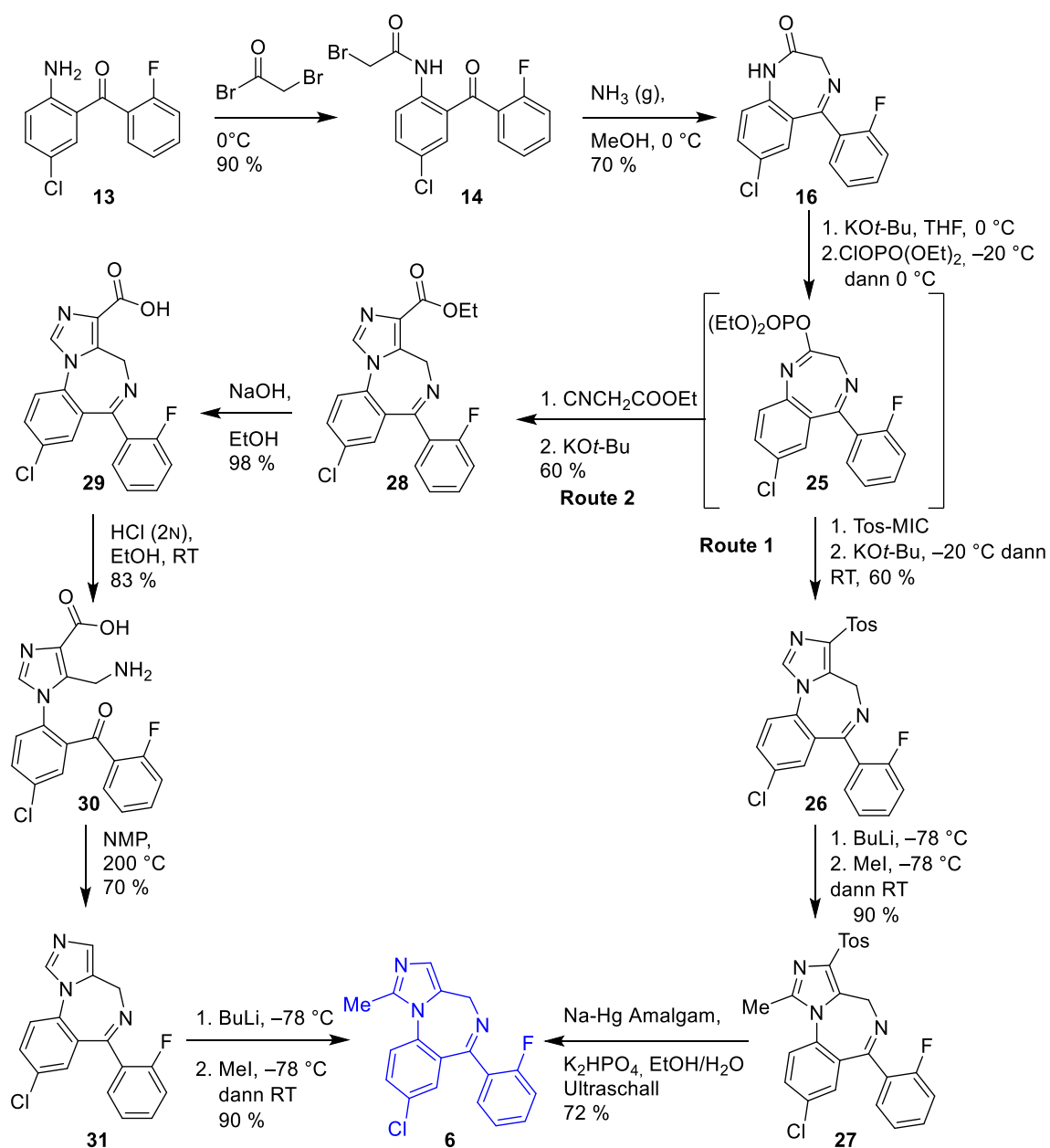
An das Amid der Verbindung **16** wird gasförmiges Methylamin in Gegenwart von Titan-tetrachlorid kondensiert um das Amidin **17** herzustellen, welches anschließend unter SANDMEYER-Bedingungen mit HNO_2 in Essigsäure zu Nitrosamin **18** reagiert. Das Nitrosamin **18** wurde in der darauffolgenden Stufe in einer Substitutionsreaktion mit Nitromethan zu Verbindung **19** umgesetzt. Nach katalytischer Hydrierung mit Raney-Nickel wird das wichtigste Intermediat **20** der Synthese erhalten, welches das Schlüsselintermediat darstellt. Dieses primäre Amin **20** wird in der folgenden Stufe durch Erhitzen mit Orthoessigsäuretriethylester intermolekular zu dem Imidazolin **22** zyklisiert. Zusätzlich lässt sich das Imidazolin **22** auch durch die Umsetzung des Intermediates **20** zum Diacetat **21** gefolgt von der Zyklisierung durch Erhitzen in Polyphosphorsäure (PPA) herstellen. Als letzter Schritt in der Synthese folgt die Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid zum Midazolam (**6**). Somit wurde Midazolam in acht Synthesestufen ausgehend von Aminobenzophenon **13** mit einer Gesamtausbeute von etwa 4 % hergestellt.^[22,23]

Im Jahr 1983 veröffentlichte Walser und Fryer eine Alternative zu der zuvor in Schema 3.1-4 vorgestellten originalen Syntheseroute.^[44] Dabei synthetisierten Sie ein neues Zwischenprodukt **24** ausgehend von der bereits zuvor vorgestellten Verbindung **19** (Schema 3.1-5). Diese lässt sich mit Natriumnitrit in Essigsäure zu einem Nitrooxim **23** umsetzen, welches anschließend mit Natriumborhydrid reduziert werden kann. Diese Umsetzung mit Natriumborhydrid zu Zwischenprodukt **24** läuft dabei über zwei separate Schritte ab: Zunächst wird die Nitrogruppe mit einem Hydrid ausgetauscht und anschließend findet die Reduktion des Imins zum Amin statt. Im letzten Syntheseschritt wird Midazolam (**6**) über die Reaktion von Verbindung **24** in einer Zyklisierung und Umlagerung mit Polyformaldehyd erhalten. Diese Syntheseroute liefert Midazolam in sechs Schritten ausgehend von Verbindung **16** mit einer Gesamtausbeute von etwa 8 %.^[23,44]



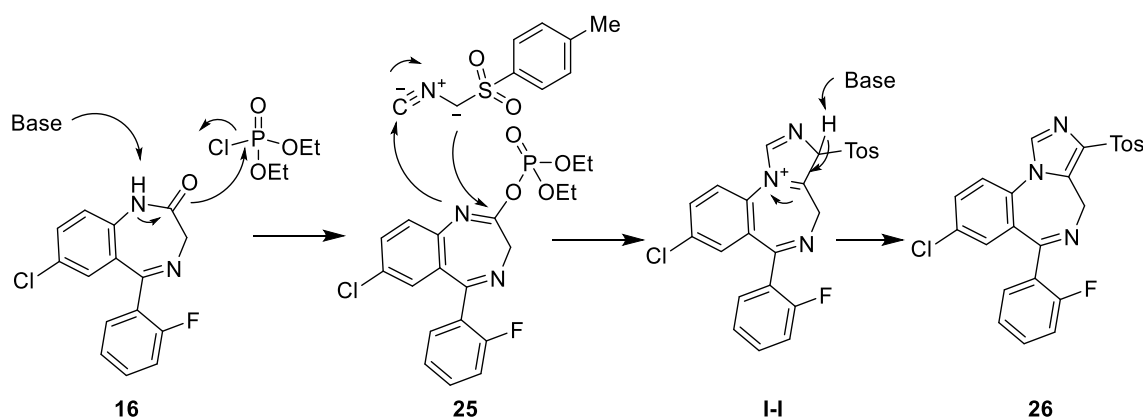
Schema 3.1-5: Syntheseroute von Walser *et al.* aus dem Jahr 1983.^[44]

Nach der Veröffentlichung von Fryer *et al.* wurden in den nachfolgenden Jahren unterschiedliche Patente zum Midazolam und seiner Synthese veröffentlicht.^[19,45–47] Viele der dabei veröffentlichten Syntheserouten stießen dabei auf Probleme wie sehr lange Syntheserouten, Bildung von Nebenprodukten und säulenchromatographische Reinigungen.^[19] Im Jahr 2004 wurde eine Synthese für Midazolam unter Verwendung von Tos-MIC veröffentlicht.^[48] Die Verwendung von Isocyanat-Reagenzien wurde weiter für die Synthese von Midazolam erforscht. Im Jahr 2019 wurde von Taghizadeh *et al.* Methoden vorgestellt, die Tos-MIC oder Ethylisocyanacetat verwenden (Schema 3.1-6).^[19]



Schema 3.1-6: Synthese von Midazolam nach Taghizadeh *et al.*.^[19]

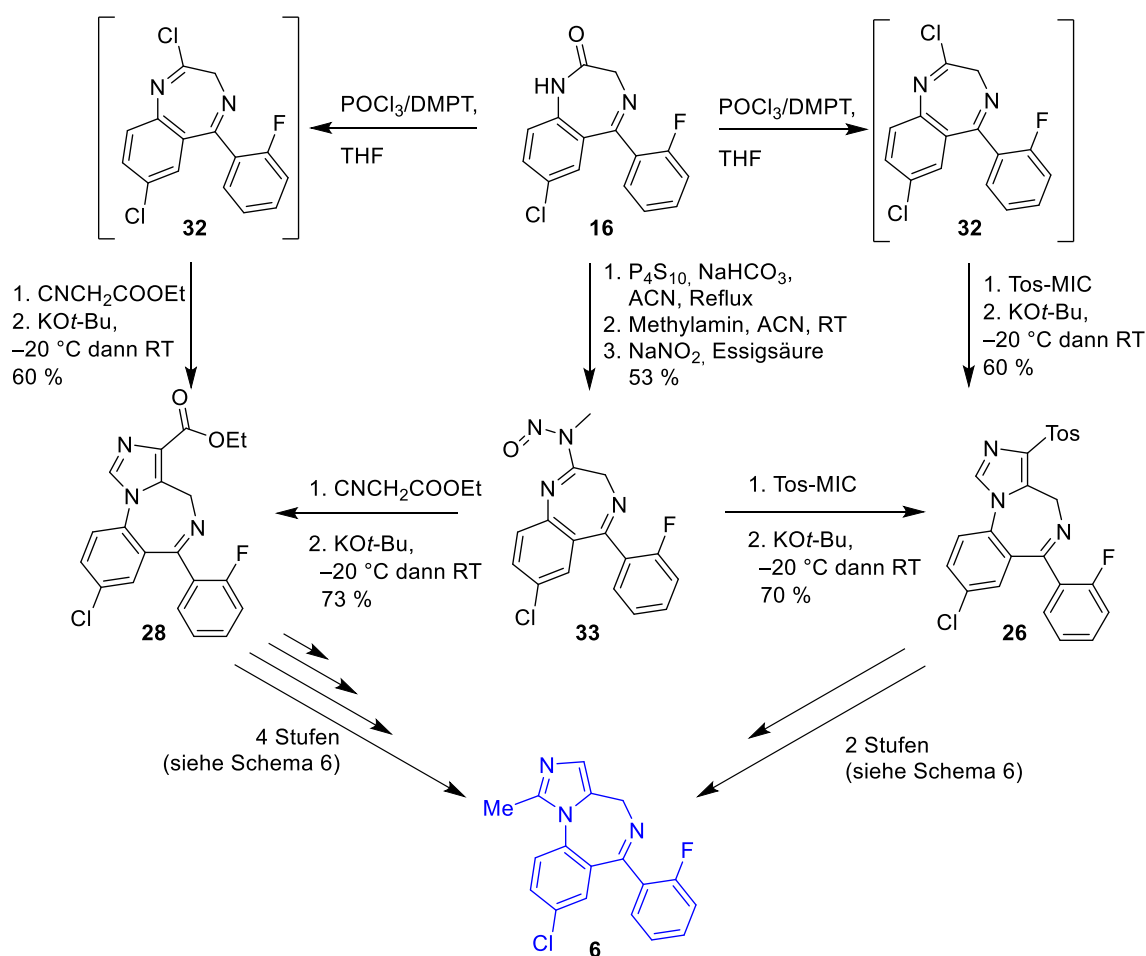
Zunächst wurde die Benzodiazepin Grundstruktur **16** wie in vorherigen Veröffentlichungen in zwei Stufen ausgehend von Aminobenzophenon **13** hergestellt. Um eine Reaktion mit einem Isocyanat-Reagenz an dem sekundären Amid der Verbindung **16** zu ermöglichen muss diese zunächst aktiviert werden, sodass eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung entstehen kann. Die Aktivierung wird in diesem Fall über die Reaktion von **16** mit Diethylchlorphosphat in Anwesenheit von Kalium-*tert*-Butoxid (KO*t*-Bu) erreicht. Als Produkt dieser Reaktion entsteht ein Enolphosphat **25**. Dieses *in situ* generierte Enolphosphat **25** kann dann mit Tos-MIC und der vergleichsweise milden Base KO*t*-Bu, wie in Route 1 dargestellt, zyklisieren. Ein plausibler Mechanismus dieser Zyklisierung ist in Schema 3.1-7 gezeigt, bei dem zunächst das durch eine Substitutionsreaktion das Enolphosphat **25** erhalten wird. Dieses reagiert anschließend nach einer VAN-LEUSEN-Imidazolsynthese mit dem deprotoniertem Tos-MIC, wobei das Carbanion des Tos-MIC nukleophil den Kohlenstoff des Imins in Verbindung **25** angreift und es zum Ringschluss und zur Bildung des Intermediats I-I kommt. Die so erhaltene Verbindung **26** muss zur Synthese von Midazolam (**6**) noch mithilfe von Butyllithium (BuLi) und Methyljodid (MeI) methyliert werden. Im letzten Syntheseschritt erfolgt die Abspaltung der Tosylgruppe durch die Reaktion mit Natrium-Quecksilber-Amalgam. In der zweiten Route wird in der One-Pot-Synthese anstelle von Tos-MIC Ethylisocyanoacetat eingesetzt. Der dabei entstehende Ester **28** wird in der nachfolgenden Stufe zur Carbonsäure **29** verseift. Anschließend wird mit Salzsäure der Siebenring geöffnet, da in Studien herausgefunden wurde, dass wenn direkt Verbindung **29** bei hohen Temperaturen decarboxyliert wird, es zur Bildung von Isomeren Nebenprodukten kommt. Die ringoffene Verbindung **30** wird bei 200 °C in NMP decarboxyliert. Verbindung **31** wird in der letzten Stufe mit BuLi und MeI methyliert.^[19]



Schema 3.1-7: Postulierter Mechanismus für die Zyklisierung des Enolphosphats **25** mit Tos-MIC unter basischen Reaktionsbedingungen.^[19]

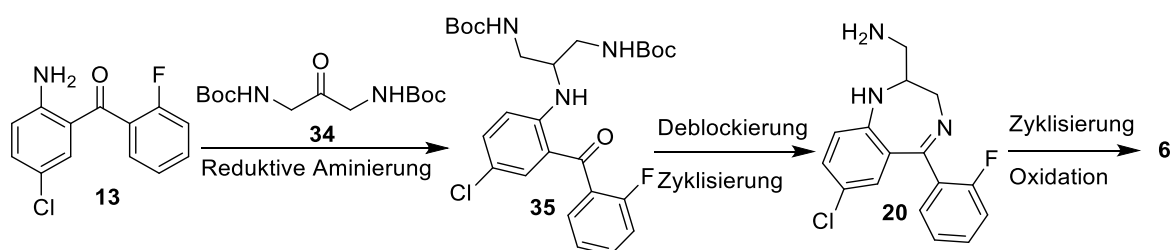
Da die in Schema 3.1-6 gezeigten Syntheserouten von Taghizadeh *et al.* noch Potential für Verbesserungen, in Bezug auf die Gesamtausbeute, die Anzahl der Syntheseschritte und die

Umsetzbarkeit im industriellen Maßstab ließ, arbeiteten Sie an einer wirtschaftlichen und technisch umsetzbaren Synthese.^[20] Taghizadeh *et al.* im Jahr 2022 eine neue Variante ihrer Midazolamsynthese vor (Schema 3.1-8). Dabei wurde der Syntheseschritt des One-Pot-Anellierungsprozesses über das Enolphosphat **25** überarbeitet. In der neuen Synthesesequenz wird ein Imidylchlorid **32** erzeugt, welches durch Umsetzung des Amids **16** mit POCl₃ in Gegenwart von *N,N*-Dimethyl-*p*-toluidin hergestellt wird. Da das Intermediat **32** sehr hydrolyseempfindlich ist wurde es direkt in der nächsten Reaktion mit Tos-MIC oder Ethylisocyanoacetat weiter zu Verbindung **26** oder **28** umgesetzt. Die gleichen Verbindungen **26** und **28** lassen sich ebenfalls über das *N*-Nitrosoamidin **33** erzeugen. Das *N*-Nitrosoamidin **33** stellten Taghizadeh *et al.* über die Umsetzung des Amids **16** mit Phosphorpentasulfid zum entsprechenden Thioamid, gefolgt von der Reaktion mit Methylamin und einer anschließenden Nitrosierung mit Natriumnitrit in Essigsäure her. Auch andere Schritte der bereits in Schema 3.1-6 gezeigten Synthese konnten optimiert werden, sodass der Prozess insgesamt vereinfacht und besser technisch umsetzbar gemacht werden konnte.^[20]



Schema 3.1-8: Weitere Synthesemethoden zur Herstellung von Midazolam nach Taghizadeh *et al.*^[20]

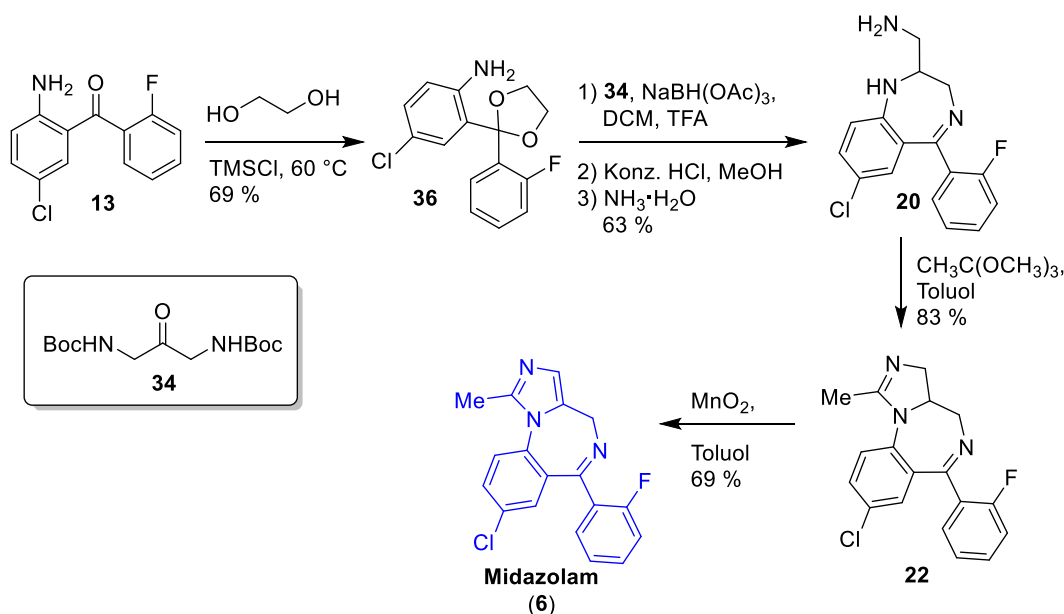
Eine wegweisende Veröffentlichung zur Synthese von Midazolam wurde im Jahr 2023 von Wang *et al.* publiziert.^[23] Sie erarbeiteten eine Synthese, die Lösungen für viele Probleme der älteren Syntheseroute aufwies. Zu diesen Problemen gehören die Verwendung von gefährlichen und sicherheitstechnisch bedenklichen Reagenzien, wie beispielsweise Methylamin, Nitrite, Iodmethan, *n*-BuLi, Quecksilberverbindungen, Titan-tetrachlorid und Raney-Nickel. Außerdem sollten die mehrstufigen Syntheserouten (6–11 Stufen) verkürzt und Arbeitsabläufe vereinfacht sowie auf die Verwendung teurer oder kommerziell schwer erhältlicher Reagenzien verzichtet werden.^[23] Dabei verfolgten Sie unterschiedliche Strategien, wobei sich schnell das Potenzial einer Kombination aus reduktiver Aminierung, Imin-Bildung/Zyklisierung und Oxidation zeigte (Schema 3.1-9).



Schema 3.1-9: Synthesestrategie von Wang *et al.*^[23]

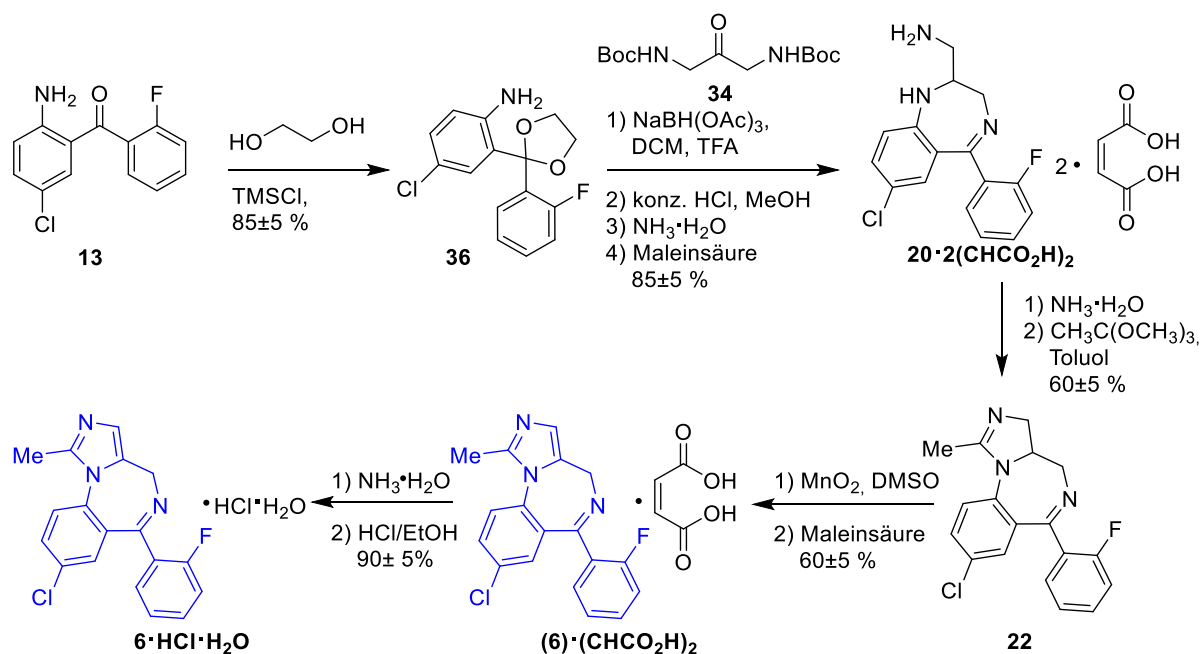
Zunächst wurden verschiedene Bedingungen für die reduktive Aminierung von Aminobenzophenon **13** und Keton **34** getestet. Dabei traten unterschiedliche Probleme auf, beispielsweise führte eine direkte reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid in Methanol zu einer Reduktion von Verbindung **13**. Experimente, die eine *in situ* Kondensation zum Ziel hatten, führten zu einer Dimerisierung von Verbindung **13**. Um die gewünschte reduktive Aminierung zu erzielen, wurden unterschiedliche Brønsted-Säure-Additive wie beispielsweise Trichloressigsäure, Perchlorsäure oder Maleinsäure getestet. Dabei zeigte sich eine Kombination aus Oxalsäure als Additiv und Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel mit einer Ausbeute von 87 % als erfolgreich. Aus Verbindung **35** konnte nach Boc-Abspaltung und Zyklisierung das Schlüsselintermediat **20** hergestellt werden, welches nach dem Vorbild von Walser *et al.*^[22] (Schema 3.1-4) mit einer Gesamtausbeute von etwa 30 % weiter zum Midazolam umgesetzt werden konnte.^[23] Beim Up-Scaling dieses Prozesses wurde festgestellt, dass es bei der reduktiven Aminierung zu Nebenreaktionen und unvollständigem Umsatz kommt. Konkurrierende Reaktionen sind dabei die Reduktion von Keton **34** oder von Aminobenzophenon **13**, wobei auch das Keton in Produkt **35** reduziert werden kann. Diese Nebenreaktionen können durch einen deutlichen Überschuss von Keton **34** in der Reaktionslösung eingeschränkt werden. Aufgrund bestehender Herausforderungen dieses ersten Prozesses wurde diese Strategie überarbeitet, da angenommen wurde, dass die freie Carbonylgruppe des Aminobenzophenons **13**

die Nucleophilie der Aminogruppe reduziert. Daher wurde für die zweite Generation des Prozesses die Ketogruppe von Verbindung **13** mit Ethandithiol unter Katalyse mit Titan-tetrachlorid geschützt. An dem geschützten Aminobenzophenon konnte anschließend die reduktive Aminierung erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings stellte sich die Deblockierung des Thioketals als schwierig heraus, da dort vor allem gesundheitsschädliche Quecksilberreagenzien zu einer erfolgreichen Deblockierung mit guten Ausbeuten führten. Eine Deblockierung mit einer Ausbeute von 69 % konnte unter Verwendung von Iod unter alkalischen Bedingungen erzielt werden. Anschließend wurde die Boc-Gruppe unter sauren Reaktionsbedingungen abgespalten, um Schlüsselintermediat **20** zu erhalten. Das Zielprodukt Midazolam konnte aus diesem Zwischenprodukt **20** auf die gleiche Weise wie im Prozess der ersten Generation erhalten werden, jedoch fiel die Gesamtausbeute für diesen Prozess auf 14 %. Obwohl im Prozess der zweiten Generation verschiedene Stufen zu One-Pot-Prozessen zusammengefasst werden konnten, wurde sich entschieden einen Prozess der dritten Generation zu entwickeln. Dabei sollte vor allem das Problem der Deblockierung des Thioketals gelöst werden. Deshalb wurde für den Prozess der dritten Generation anstelle von 1,2-Ethandithiol Ethylenglykol verwendet, da es neben dem Vorteil der leichteren Abspaltung auch umweltfreundlicher ist (Schema 3.1-10). Die Blockierung des Ketons mit Ethylenglykol von Verbindung **13** erfolgte durch die Aktivierung mit Trimethylsilylchlorid mit einer Ausbeute von 61 %. Optimierungen von Reduktionsmittel und Additiven bei der reduktiven Aminierung von Verbindung **36** mit Keton **34** führten zu einer sehr guten Ausbeute von 94 % bei Verwendung einer Kombination von Natriumtriacetoxyborhydrid als Reduktionsmittel mit TFA als Additiv.^[23]



Schema 3.1-10: Prozess der dritten Generation zur Synthese von Midazolam von Wang *et al.*^[23]

Anschließend ließen sich das Acetal und die Boc-Schutzgruppen im gleichen Syntheseschritt abspalten, was zum Schlüsselintermediat **20** führte. Dieses konnte wieder analog der anderen Prozesse mit einer Gesamtausbeute von etwa 27 % zum Midazolam (**6**) umgesetzt werden.^[23] Wang *et al.* optimierten ihre Synthese der dritten Generation, um einen wirtschaftlichen und großtechnisch gut umsetzbaren Prozess zu erhalten, der Midazolam in einer gleichbleibenden Qualität liefert. Die Reinigung der Zwischenprodukte stellte dabei den wesentlichen Aspekt der Prozessentwicklung dar. Dafür wurden einzelne Reaktionsschritte nochmals prozesstechnisch optimiert und gut skalierbare Kristallisationsmethoden entwickelt. Das Schlüsselprodukt **20** ließ sich beispielsweise als Salz der Maleinsäure mit einer Ausbeute von 84 % und einer Reinheit von 99.91 % im Kilogrammmaßstab erhalten. Studien zur Oxidation von Verbindung **22** zum Midazolam zeigten, dass unterschiedliche Oxidationsmittel wie DMSO, DDQ oder PCC zu Umsatz führten, aber nur Braunstein zu zufriedenstellenden Ergebnissen führte. Eine Kombination der Oxidationsmittel MnO₂ und DMSO führte zu einer Steigerung der Reaktionskonversion. Das Midazolam konnte ausgehend vom Rohprodukt nicht in ausreichender Reinheit direkt ins Hydrochlorid umgewandelt werden, dies machte einen zusätzlichen Reinigungsschritt erforderlich. Dafür erarbeiteten Wang *et al.* eine Methode um das Midazolam zunächst mit Maleinsäure zu kristallisieren, was zu einer deutlichen Verbesserung der Reinheit führte, und anschließend in das Hydrochlorid zu überführen. Dieser erarbeitete Prozess umfasste fünf Stufen, mit denen Midazolam Hydrochlorid in einer Gesamtausbeute von bis zu 23 % erhalten werden konnte (Schema 3.1-11).^[23]

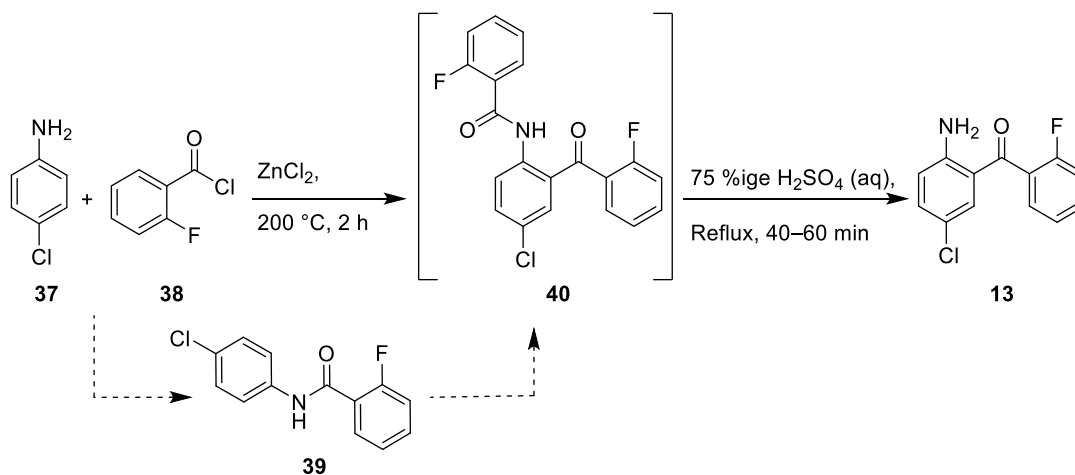


Schema 3.1-11: Finaler Prozess von Wang *et al.* zur Synthese von Midazolam.^[23]

Auch heute stellt Midazolam noch ein wichtiges Medikament der modernen Medizin dar, was die Entwicklung von neuen Synthesestrategien interessant für die Forschung und Industrie macht. Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte eine Synthese für Midazolam erarbeitet werden, die eine möglichst kurze Syntheseroute mit einer guten Atomökonomie umfasst. Der Begriff Atomökonomie wurde im Jahr 1991 von Barry M. Trost definiert.^[49] Synthesemethoden, die atomökonomisch sind, zeichnen sich dadurch aus, dass die maximale Anzahl an Atomen aus dem Ausgangsstoff bzw. allen Reaktanten im Produkt enthalten bleiben. Katalytischer Einsatz von Reagenzien wirkt sich beispielsweise positiv auf die Atomökonomie aus, wohingegen der Einsatz von Schutzgruppen einen negativen Einfluss hat. Prozesse im Hinblick auf ihre Atomökonomie zu betrachten und zu überarbeiten stellt ein langfristiges Ziel dar, um der begrenzten Verfügbarkeit von Rohstoffen und umweltbezogenen Anforderungen gerecht werden zu können.^[49]

3.2 Untersuchung verschiedener Ansätze zur Synthese von Midazolam

Ausgehend von der in der Literatur bekannten Synthese zur Herstellung von Midazolam (Kapitel 3.1) wurden unterschiedliche Synthesestrategien entwickelt und getestet. Zu Beginn der Arbeiten zur Synthese des Midazolam wurde sich mit der Herstellung von 2-Amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon (**13**) auseinandergesetzt, da dieses das Ausgangsmaterial vieler literaturbekannter Synthesen (Kapitel 3.1) ist und es auch für diese Synthesevorschläge das Ausgangsmaterial darstellen sollte. In der Literatur ist die bekannteste Methode für die Synthese von Aminobenzophenon **13** eine FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 4-Chloranilin (**37**) mit 2-Fluorbenzoylchlorid (**38**).^[50] Diese sollte zunächst reproduziert werden, um eine Referenz für andere Synthesewege zu erhalten. Die von Sternbach *et al.* ausgearbeitete FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung umfasst die Kondensation von *para*-substituierten Anilinen mit Benzoylchloriden unter Verwendung von Zinkchlorid. Das dabei entstehende Produkt **40** wird nicht isoliert, sondern direkt hydrolysiert.^[50] Bei dieser Reaktion findet vor der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung aufgrund der Nucleophilie des 4-Chloranilins (**37**) die Bildung des Amids **39** statt. Das Amid der Verbindung **40** wird anschließend durch Erhitzen in 75 %iger Schwefelsäure wieder hydrolysiert, um das Aminobenzophenon **13** zu erhalten.



Schema 3.2-1: FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 4-Chloranilin (**37**) und 2-Fluorbenzoylchlorid (**38**).

Die Synthese des Aminobenzophenons **13** stellte zuerst eine Herausforderung dar, da die Bildung eines Nebenprodukts mittels LCMS beobachtet werden konnte. Dieses Nebenprodukt ließ sich anhand seiner Masse als Acridon **41** identifizieren, welches aus dem Zwischenprodukt **39** gebildet wird (Abbildung 3.2-1). Um die Bildung des Nebenproduktes während der Kondensationsreaktion nachzuverfolgen, wurden regelmäßig Reaktionskontrollen via LCMS analysiert und die optimale

Reaktionszeit bestimmt. Dafür wurde alle 30 min eine Probe der Reaktionsmischung gemessen und das Verhältnis von unvollständig reagiertem Amid **39**, Zwischenprodukt **40** und Nebenprodukt **41** verglichen. Dabei ergab sich, dass eine Reaktionszeit von zwei Stunden bei etwa 200 °C zu einer kompletten Umsetzung von Amid **39** zum Zwischenprodukt **40**, bei nur geringfügiger Bildung von Nebenprodukt **41**, führt. Längere Reaktionszeiten führten zu einer vermehrten Bildung von Nebenprodukt **41** und auch eine Testreaktion, bei der Zinkchlorid durch Aluminiumchlorid ersetzt wurde, zeigte deutlich erhöhte Nebenproduktbildung.

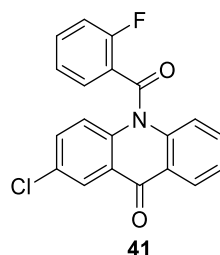
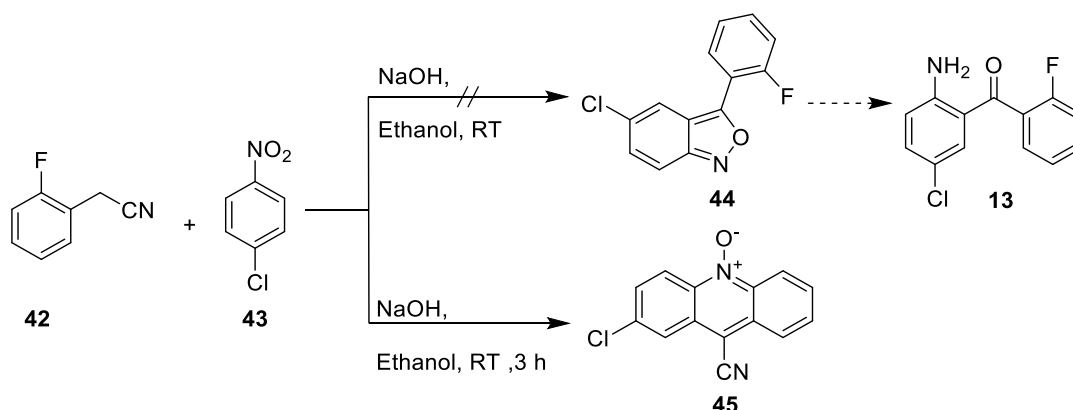


Abbildung 3.2-1: Nebenprodukt FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung.

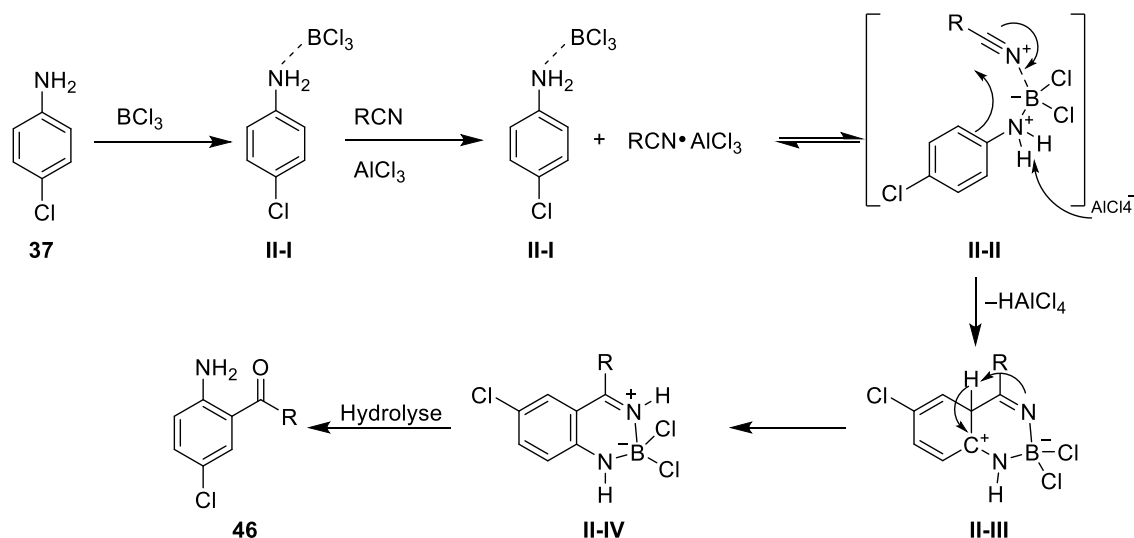
Nach der Hydrolyse und Aufarbeitung wurde das Aminobenzophenon **13** mit einer Reinheit zwischen 80–90 % erhalten. Die Reinigung erfolgte über Umkristallisation aus Methanol mit einer Gesamtausbeute von 25 bis 30 %. Durch eine zweite Kristallisation des Rückstands der Mutterlauge konnte die Ausbeute auf 35 % gesteigert werden. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte das Produkt **13** mit einer besseren Ausbeute zwischen 40 bis 48 % erhalten werden.

Außerdem wurde eine neue Methode ausprobiert das Aminobenzophenon **13** über die Synthese eines Isoxazols **44**, ausgehend von 2-(2-Fluorphenyl)acetonitril (**42**) und 1-Chlor-4-nitrobenzol (**43**), herzustellen. Die Synthese dieser Isoxazole wurde von Orlov *et al.* beschrieben.^[51] Das Isoxazol **44** sollte anschließend zum Aminobenzophenon **13** umgesetzt werden.^[51] Stattdessen wurde eine saubere Umsetzung zum Acridin **45** erhalten (Schema 3.2-2).



Schema 3.2-2: Versuch zur Synthese von Aminobenzophenon **13** über die Bildung eines Isoxazols **44**.

Des Weiteren wurde das Aminobenzophenon **13** über eine SUGASAWA-Reaktion hergestellt. Die SUGASAWA-Reaktion wurde erstmals vom japanischen Chemiker Tsutomu Sugasawa im Jahr 1978 beschrieben.^[52] Sugasawa *et al.* entwickelten ein allgemeines Verfahren für die spezifische *ortho*-Acylierung von Anilinen durch die Reaktion von Nitrilen mit *in situ* gebildeten Anilindichlorboranen. Diese Anilindichlorborane **II-I** entstehen aus einem Anilin **37** und der starken Lewisäure Bortrichlorid, das Nitril reagiert mit dem Anilindichlorborane **II-I**, sodass eine sechsgliedriger Übergangszustand **I-III** entsteht. Nach einer Rearomatisierung und Hydrolyse entsteht das Aminobenzophenon **46**. Der Mechanismus, der für die SUGASAWA-Reaktion veröffentlicht wurde, ist in Schema 3.2-3 gezeigt.

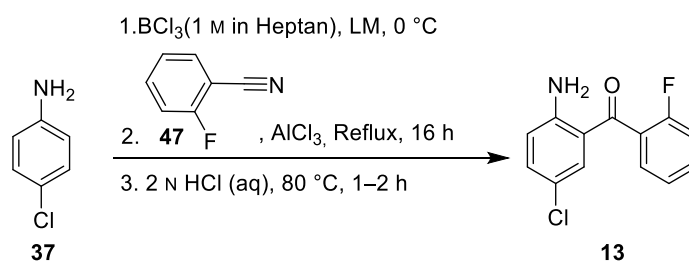


Schema 3.2-3: Publizierter Reaktionsmechanismus der SUGASAWA-Reaktion.^[53,54]

Um das Aminobenzophenon **13** über die SUGASAWA-Reaktion herzustellen wird 4-Chloranilin (**36**) und 2-Fluorbenzonnitril (**46**) als Ausgangsmaterial benötigt. Dabei wurde nach einer leicht abgewandelten Variante der originalen Vorschrift von Sugasawa gearbeitet.^[52] Aufgrund der Gefahren, die von Benzol ausgeht, wurden andere Lösungsmittel wie Toluol und Chlorbenzol getestet. Die Ergebnisse für die Synthese des Aminobenzophenons **13** sind in Tabelle 3.2-1 aufgeführt, wobei sich zeigte, dass mit einer Ausbeute von bis zu 48 % eine mit der bereits literaturbekannte FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung vergleichbare Ausbeute erzielt wird.

Aufgrund der teuren Reagenzien, die die SUGASAWA-Reaktion erfordert, wurden die Reaktionsbedingungen nicht weiter optimiert. In den folgenden Studien zur Synthese von Midazolam wurde das kommerziell erhältliche Aminobenzophenon **13** eingesetzt und auf den zusätzlichen Syntheseschritt zu dessen Herstellung verzichtet.

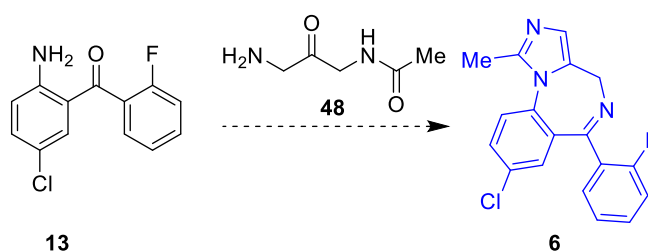
Tabelle 3.2-1: SUGASAWA-Reaktion von 4-Chloranilin (**37**) und 2-Fluorbenzonnitril (**47**). Reaktionsbedingungen: 4-Chloranilin (1.00 Äq.), 2-Fluorbenzonnitril (1.20 Äq.), BCl_3 (1.10 Äq.), AlCl_3 (1.10 Äq.), Konzentration: 0.5 mol/L.



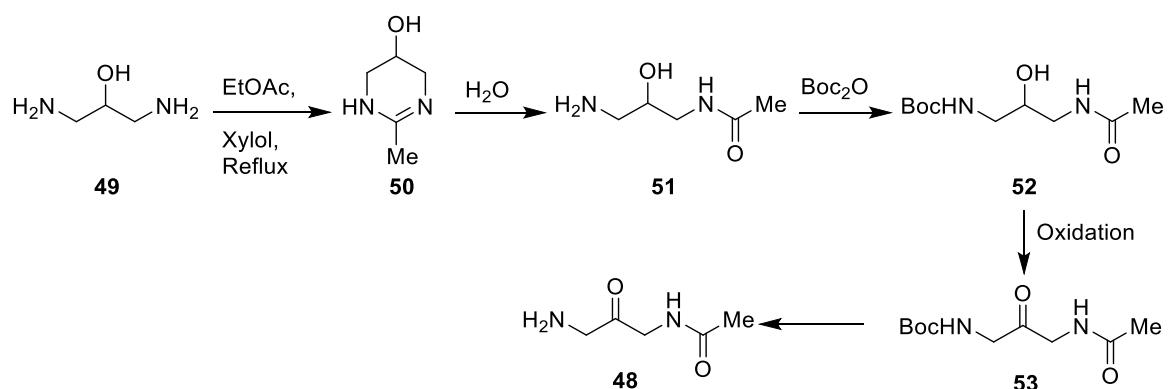
Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionstemperatur [°C]	Ausbeute [%]	Isolationsmethode
1	Toluol	110	48	Säulenchromatographie
2	Chlorbenzol	132	43	Säulenchromatographie
3	Toluol	110	24	Kristallisation

Für die Synthese des Midazolams gab es zunächst drei unterschiedliche Ansätze, die auf ihre Umsetzbarkeit geprüft werden sollten. Bei der ersten Idee handelte es sich um die Überprüfung der Reproduzierbarkeit eines chinesischen Patents.^[55] Dieses beschreibt die Synthese von Midazolam ausgehend von Aminobenzophenon **13** und einem primären Amin **48** (Schema 3.2-4).

Dabei wurde zunächst an der Synthese des Amins **48** gearbeitet, welches ausgehend von 1,3-Diaminopropan-2-ol synthetisiert werden sollte (Schema 3.2-5). Dafür muss der beiden Aminogruppen im 1,3-Diaminopropan-2-ol (**49**) acetyliert und der Alkohol zum Keton oxidiert werden.

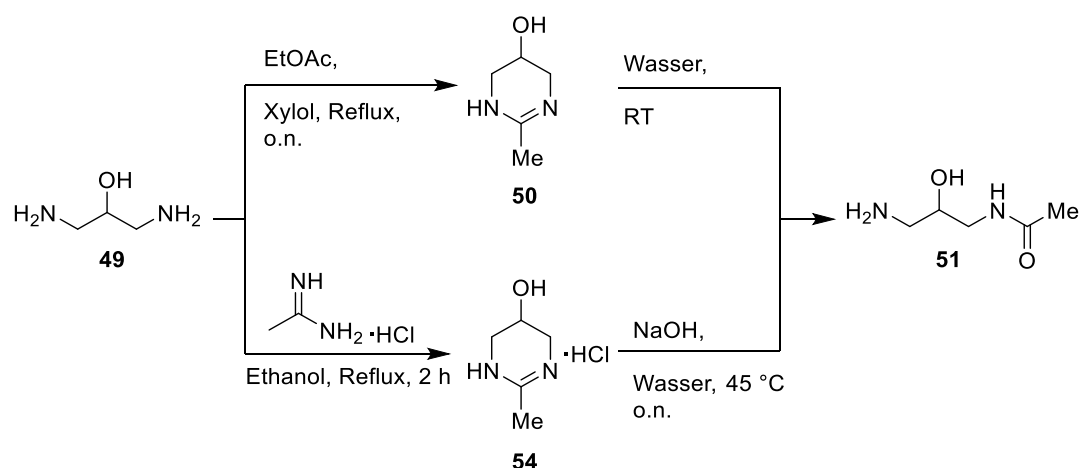


Schema 3.2-4: Mögliche Synthesestrategie für die Herstellung von Midazolam anhand eines chinesischen Patents.^[55]



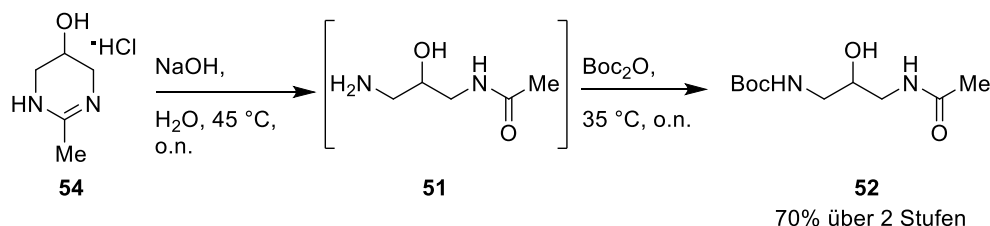
Schema 3.2-5: Synthesepfad zur Herstellung von Amin **49**.

Um eines der beiden Amine selektiv zu acetylieren, wurde nach einer Vorschrift von Spry *et al.* vorgegangen und zunächst 1,3-Diaminopropan-2-ol (**49**) mit Ethylacetat zum Tetrahydropyrimidin **50** zyklisiert. Diese Tetrahydropyrimidin **50** ist eine starke Base und hydrolysiert in Wasser mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Stunden bei Raumtemperatur (Schema 3.2-6).^[56] In den ersten Ansätzen dieser Reaktion wurde versucht, beide Reaktionsschritte, die Zyklisierung und Hydrolyse, ohne Reinigung des Tetrahydropyrimidins **50** durchzuführen. Dabei entstanden untrennbare Gemische aus Reaktant **49**, Zwischenprodukt **50** und Produkt **51**, die mittels GCMS analysiert wurden. Die Zyklisierung wurde aufgrund der Isolations- und Reinigungsprobleme von Verbindung **50** und **51** über einen alternativen Reaktionsweg durchgeführt. Dabei erfolgte die Bildung des Salzes **54** nach dem Vorbild einer Vorschrift von Gabrielsen *et al.*^[57]



Schema 3.2-6: Getestete Synthesewege zur Herstellung von Amin **51**.

Das mit Acetamidin Hydrochlorid hergestellte Tetrahydropyrimidin-Hydrochlorid **54** konnte in guten Ausbeuten von 93 bis 96 % auf einfachem Weg isoliert werden. Anschließend wurde das Hydrochlorid **54** weiter zum gewünschten Zwischenprodukt **51** hydrolysiert.^[58] Das Produkt der Hydrolyse, Verbindung **51**, ist sehr polar und gut in Wasser löslich, was die Isolation schwierig gestaltete. Über Standard-Extraktionsverfahren oder kontinuierliche Extraktion über mehrere Tage mit Ethylacetat oder Dichlormethan konnte das Amin **51** nicht isoliert werden. Zur Lösung des Isolierungsproblems wurde das Wasser über Gefriertrocknung entfernt und das Rohprodukt anschließend aus dem Rückstand durch Ausrühren mit großen Mengen DCM isoliert. Die bei der Reaktion entstandenen Salze lösten sich bei diesem Verfahren nicht und konnten abgetrennt werden. Das Produkt **51** wurde mit einer Ausbeute von 75 % erhalten. Da die Isolation von Amin **51** sehr aufwendig ist, wurde versucht die nächste Stufe ohne die Isolation von **51** als One-Pot-Verfahren durchzuführen (Schema 3.2-7). Nach der Hydrolyse mit einem Äquivalent Natriumhydroxid wurde Di-*tert*-butyldicarbonat zur Reaktionslösung gegeben, um das Amin Boc zu schützen und damit unpolarer und somit besser extrahierbar zu machen.^[59] Durch die Boc-Schutzung desamins konnte das Produkt **52** nach dem in Schema 3.2-7 gezeigtem One-Pot-Verfahren mit einer Ausbeute von 70 % über zwei Stufen durch eine Extraktion problemlos isoliert werden.

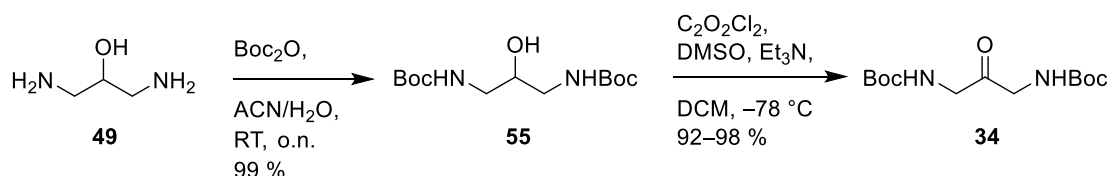


Schema 3.2-7: One-Pot-Verfahren zur Synthese von Verbindung **52** ausgehend von Tetrahydropyrimidin Hydrochlorid **54**.

Der nächste Schritt in der Synthese zu Zielverbindung **48** ist die Oxidation von der Alkoholfunktionalität in Verbindung **52** zum Keton. Für die Oxidation wurden Standardbedingungen für eine SWERN- und eine PARIKH-DOERING-Oxidation getestet.^[60,61] In beiden Fällen konnte das Produkt **53** nicht aus der Reaktionsmischung isoliert werden. An diesem Punkt des Projektes wurde nicht weiter an dieser Synthesestrategie über Verbindung **48** für Midazolam weitergearbeitet, sondern sich zunächst auf andere Synthesewege fokussiert.

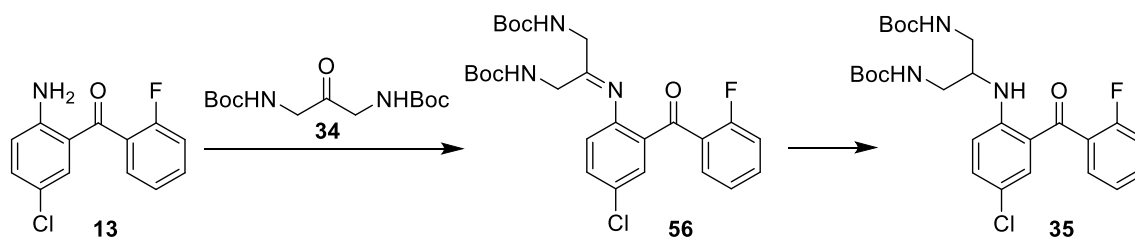
Ein weiterer potenzieller Syntheseweg beinhaltete die Synthese eines Midazolam-Vorläufers über eine reduktive Aminierung von Keton **34** mit Aminobenzophenon **13**. Dieser Projektabschnitt ähnelt der von Wang *et al.* 2023 vorgestellten Midazolamsynthese.^[23] Dieses Projekt wurde im Jahr 2021

durchgeführt, weshalb zum Zeitpunkt der Erforschung dieses Synthesewegs noch keine Referenzliteratur zur Verfügung stand. Hier wurde ebenfalls das 1,3-Diaminopropan-2-ol **49** als Ausgangsmaterial für die Synthese des zweiten Bausteins **34** zur Midazolamsynthese mit Aminobenzophenon **13** genutzt. Dafür wurden zunächst die beiden Amine des 1,3-Diaminopropan-2-ols (**49**) mit Boc-Schutzgruppen blockiert. Dabei wurde sich an einer Vorschrift von Lotsch *et al.* orientiert.^[62] Anschließend wurde der entstandene Alkohol **55** durch eine SWERN-Oxidation in das Keton **34** überführt (Schema 3.2-8).^[61] Das Keton **34** wurde mit einer Gesamtausbeute von bis zu 97 % über zwei Synthesestufen erhalten.



Schema 3.2-8: Blockierung von 1,3-Diaminopropan-2-ol (**49**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat und SWERN-Oxidation zum Keton **34**.

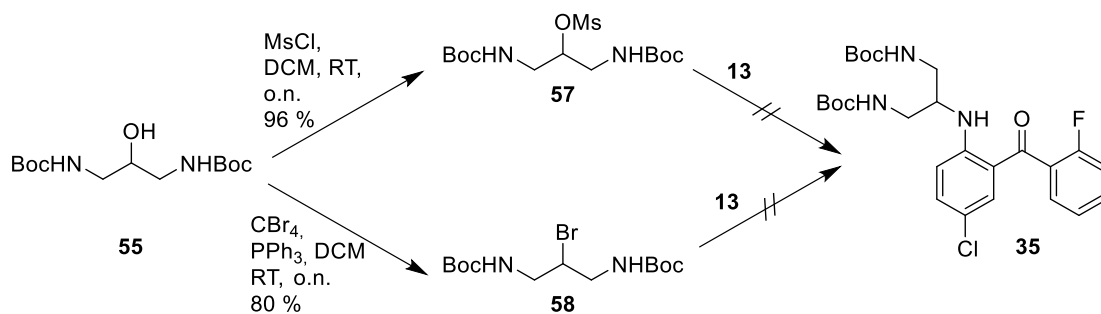
Für die reduktive Aminierung von Aminobenzophenon **13** mit Keton **34** wurden unterschiedliche Bedingungen getestet (Tabelle 3.2-2). Die reduktive Aminierung besteht aus zwei Teilschritten, zunächst wird das entsprechende Imin **56** über eine Kondensationsreaktion gebildet, welches anschließend zum Amin **35** reduziert wird. Zunächst wurde sich auf den Teilschritt für die Bildung des Imins konzentriert und verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Dabei wurde sich an den Standardreaktionsbedingungen für reduktive Aminierungen orientiert.^[63-65] Unter den getesteten Reaktionsbedingungen konnte keine Bildung des Imins **56** mittels Dünnschichtchromatographie oder LCMS festgestellt werden. Trotzdem wurde versucht die reduktive Aminierung mit unterschiedlichen Reagenzien durchzuführen (Tabelle 3.2-2, Eintrag 5 – 7), dabei konnte allerdings keine Bildung des gewünschten Produktes **35** beobachtet werden. Stattdessen wurde eine Reduktion des Ketons **34** und des Carbonyls des Aminobenzophenons **13** beobachtet. Ähnliche Beobachtungen publizierten auch Wang *et al.*^[23]

Tabelle 3.2-2: Getestete Reaktionsbedingungen für die Iminbildung und reduktive Aminierung von Aminobenzophenon **13** und Keton **34**.

Eintrag	Lösungsmittel	Reagenzien	Reaktionstemperatur [°C]	Umsatz
1	EtOH	/	80	Keine Iminbildung
2	EtOH	Essigsäure	80	Keine Iminbildung
3	MeOH	Essigsäure MgSO ₄	65	Keine Iminbildung
4	EtOH	Natriumethanolat MgSO ₄	80	Keine Iminbildung
5	DCM	STAB, Essigsäure	RT	Keine Produktbildung
6	DCM	NaBH ₄	RT	Keine Produktbildung
7	MeOH	NaBH ₃ CN, Essigsäure	RT	Keine Produktbildung

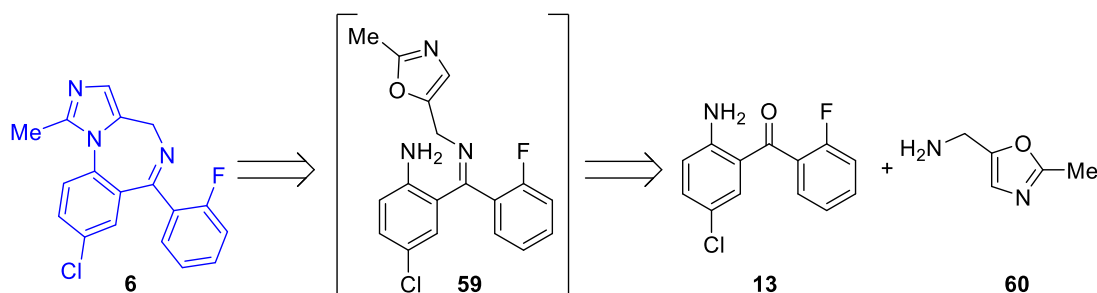
Die Studien zur reduktiven Aminierung von Aminobenzophenon **13** und Keton **34** waren aufgrund der wenig vielversprechenden Ergebnisse aus Tabelle 3.2-2 beendet. Allerdings zeigten spätere Studien von Wang *et al.*, dass eine Kombination aus einem milden Reduktionsmittel wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid in Kombination mit einer Säure wie TFA oder Oxalsäure zur gewünschten Produktbildung, Essigsäure jedoch nicht. Außerdem wurden in den von Wang *et al.* veröffentlichten Studien negative Ergebnisse dieser Studie bestätigt.^[23]

Ein weiterer Ansatz bestand darin, statt einer reduktiven Aminierung eine nukleophile Substitution durchzuführen. Dafür sollte die Alkoholgruppe des Boc-geschützten 1,3-Diaminopropan-2-ols (**55**) in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt werden. Zum einen wurde der Alkohol erfolgreich in eine Mesylgruppe^[62] überführt und zum anderen in ein Bromid^[66] umgewandelt (Schema 3.2-9). Anschließend Versuche einer nukleophilen Substitution mit Aminobenzophenon **13** blieben jedoch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erfolglos.



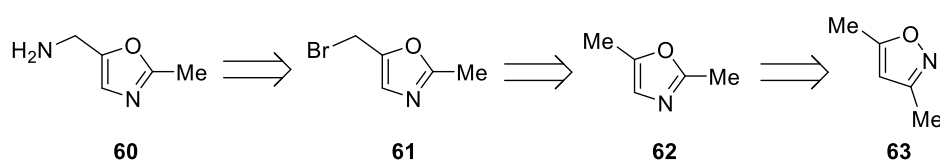
Schema 3.2-9: Überführung der Alkoholgruppe von Verbindung **55** in gute Abgangsgruppen, um eine nukleophile Substitution mit Aminobenzophenon **13** zu testen.

Neben den zuvor gezeigten Ansätzen zur Synthese von Midazolam sollte ein Oxazol **60** als zweiter Baustein neben dem Aminobenzophenon **13** verwendet werden. Die Synthesestrategie ist in Schema 3.2-10 dargestellt und beruht auf Synthesen von Imidazolen aus Aminen und Oxazolen. Ein Beispiel für eine solche Umwandlung wurde 2008 von Rubinov *et al.* publiziert,^[67] dabei wurden unterschiedliche substituierte Oxazole mit Aminen in Gegenwart von Trifluoressigsäure in Toluol zu den entsprechenden Imidazolonen umgesetzt.



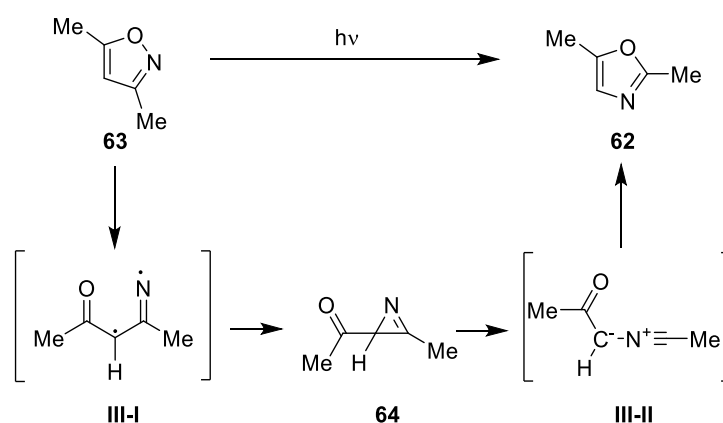
Schema 3.2-10: Retrosyntheseschema der Synthesestrategie für die Herstellung von Midazolam ausgehend von Aminobenzophenon **13** und Oxazol **60**.

Für die Synthese des Oxazols **60** sollte zunächst 2,5-Dimethyloxazol (**62**) hergestellt werden, welches selektiv nach einer Vorschrift von Capozzi *et al.* an der Methylgruppe in Position 5 bromiert werden kann (Schema 3.2-11).^[68] Dieses Bromid sollte anschließend in das Amin und somit zum Oxazol **60** umgesetzt werden. Das 2,5-Dimethyloxazol (**62**) sollte über eine Isoxazol-Oxazol Photoisomerisierung aus kommerziell erhältlichem 3,5-Dimethylisoxazol (**63**) hergestellt werden.



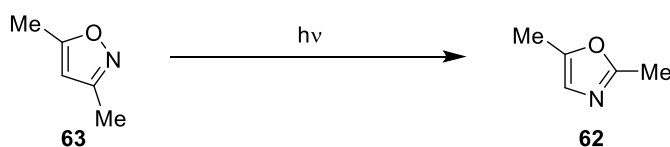
Schema 3.2-11: Retrosyntheseschema zur Synthese von 2-Methyloxazol-5-yl-methanamin (**60**).

Bereits im Jahr 1987 berichteten Sauer *et al.* über die Photochemie von Isoxazolen und deren Möglichkeit bei einer Bestrahlung mit Licht mit einer Wellenlänge von 254 nm zu einem Oxazol umzulagern.^[69] Mechanistische Studien zeigten später, dass diese Umlagerung über die Bildung eines 2*H*-Azirins **64** abläuft. Der Mechanismus für die Umlagerung ist in Schema 3.2-12 gezeigt.^[70] Die photoinduzierte Isoxazol-Oxazol-Umlagerung wurde bei unterschiedlichen UV-Wellenlängen in Acetonitril getestet (Tabelle 3.2-3). Bei keiner der getesteten Reaktionsbedingungen konnte die Bildung des Oxazols **62** über die Analyse via GCMS beobachtet werden. Weshalb nach einer anderen Synthesemöglichkeit zur Herstellung von 2,5-Dimethyloxazol (**62**) gesucht wurde.



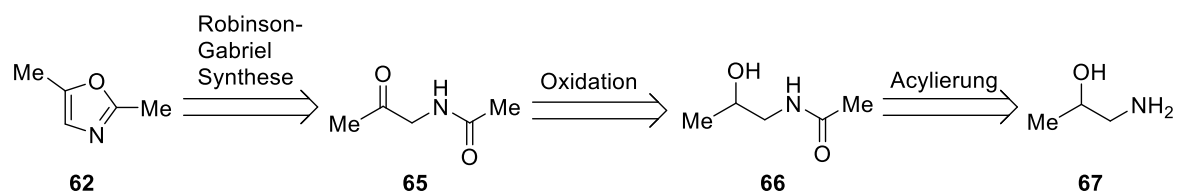
Schema 3.2-12: Photochemische Isomerisierung von Isoxazol **63** zu Oxazol **62** über ein 2*H*-Azirin **64**.

Tabelle 3.2-3: Isoxazol-Oxazol Umlagerung, Reaktionsbedingungen: Reaktionszeit: 14-16 h, RT, 0.15 mol/L.



Eintrag	UV-Licht	Additiv	Ergebnis
1	UV-C	/	Keine Produktbildung
2	UV-B	/	Keine Produktbildung
3	UV-C	Benzophenon (0.20 Äq.)	Keine Produktbildung

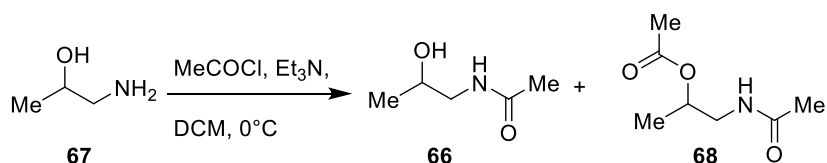
In einem anderen Ansatz sollte das 2,5-Dimethyloxazol (**62**) ausgehend von 1-Aminopropan-2-ol (**67**) synthetisiert werden. Dafür sollte 1-Aminopropan-2-ol im ersten Schritt *N*-acyliert und anschließend der Alkohol **66** zum Keton **65** oxidiert werden. Das dabei entstehende Diketon **65** sollte über eine Robinson-Gabriel Synthese zum 2,5-Dimethyloxazol (**62**) zyklisiert werden (Schema 3.2-13).



Schema 3.2-13: Retrosyntheseschema zur Herstellung von 2,5-Dimethyloxazol (**62**) aus 1-Aminopropan-2-ol (**67**).

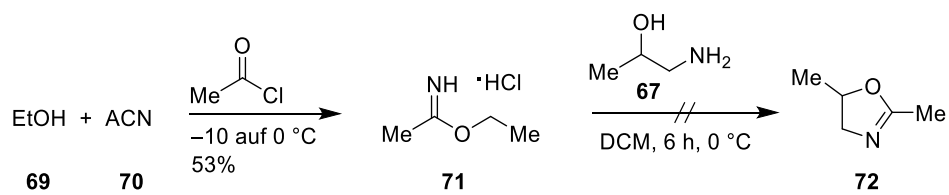
Die *N*-Acylierung verlief jedoch nicht selektiv und es fand nach der *N*-Acylierung auch eine *O*-Acylierung an der Alkoholgruppe statt. So wurde vor allem die Bildung des doppelt acylierten Produktes **68** beobachtet. Die unterschiedlichen getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.2-4 gezeigt.

Tabelle 3.2-4: Acylierung von 1-Aminopropan-2-ol (**67**), Reaktionsbedingungen: **67** (1.00 Äq.), AcCl (1.00 Äq.), Base (1.20 Äq.), 1 – 1.5 h, 0 °C.



Eintrag	Lösungsmittel	Base	Ergebnis
1	DCM	Et ₃ N	Bildung von 68
2	DCM	K ₂ CO ₃	Kein Umsatz
3	ACN	K ₂ CO ₃	Bildung von 68

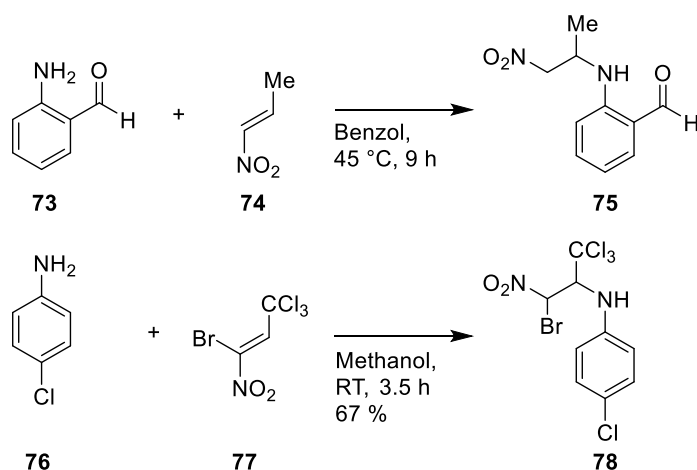
Des Weiteren sollte 1-Aminopropan-2-ol mit Ethylacetimidat Hydrochlorid (**71**) zum 2,5-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol (**72**) umgesetzt werden, um dieses anschließend zum 2,5-Dimethyloxazol (**62**) zu oxidieren. Das Ethylacetimidat Hydrochlorid (**71**) wurde dafür über eine PINNER-Reaktion aus Ethanol und Acetonitril hergestellt.^[71] Die Ausbeute für die Synthese des Pinner-salzes schwankte zwischen 47 und 53 %. Allerdings konnte die Synthese des 2,5-Dimethyl-4,5-dihydrooxazols (**72**) nicht erfolgreich nach der Vorschrift von May *et al.* reproduziert werden.^[72] Die NMR-Spektren des isolierten Produktes passten nicht zu der Literatur und auch der Versuch die Struktur aufzuklären blieb bisher ohne Erfolg.



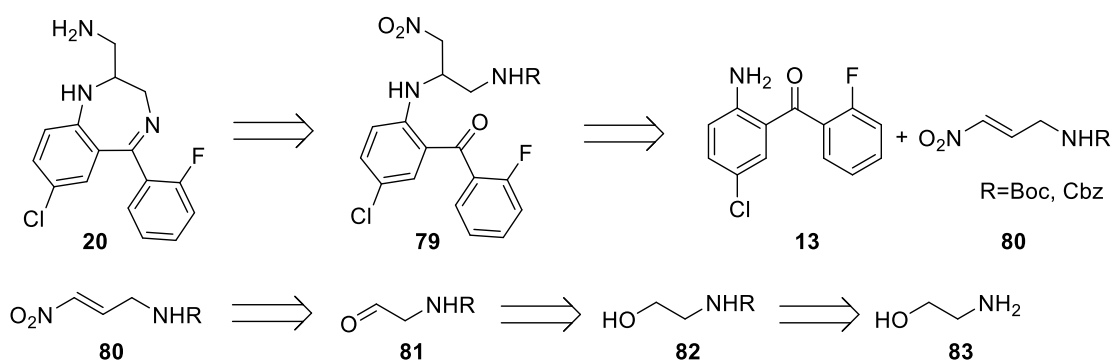
Schema 3.2-14: Syntheseversuch zur Herstellung von 2,5-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol (**72**) ausgehend von Pinner Salz **71** und 1-Aminopropan-2-ol (**67**).

3.3 Midazolam Synthese über eine Michael Addition an ein Nitroolefin

In der Literatur sind MICHAEL-Additionen von Anilinen an Nitroolefinen bekannt (Schema 3.3-1).^[73,74] Reaktionen wie in Schema 3.3-1 gezeigt führten zu der Idee das Midazolamgerüst über eine MICHAEL-Addition von Aminobenzophenon **13** an ein Nitroolefine aufzubauen. Das Produkt der MICHAEL-Addition sollte über die Bildung eines freien Amins dazu in der Lage sein, einen Ringschluss zum Siebenring mit dem Carbonyl des Benzophenons einzugehen. Das Retrosyntheseschema ist in Schema 3.3-2 gezeigt, wobei das Schlüsselprodukt über zwei Synthesestufen ausgehend vom Aminobenzophenon **13** und einem passenden Nitroolefin **80** hergestellt werden sollte. Das passende Nitroolefin **80** muss ein geschütztes primäres Amin enthalten.



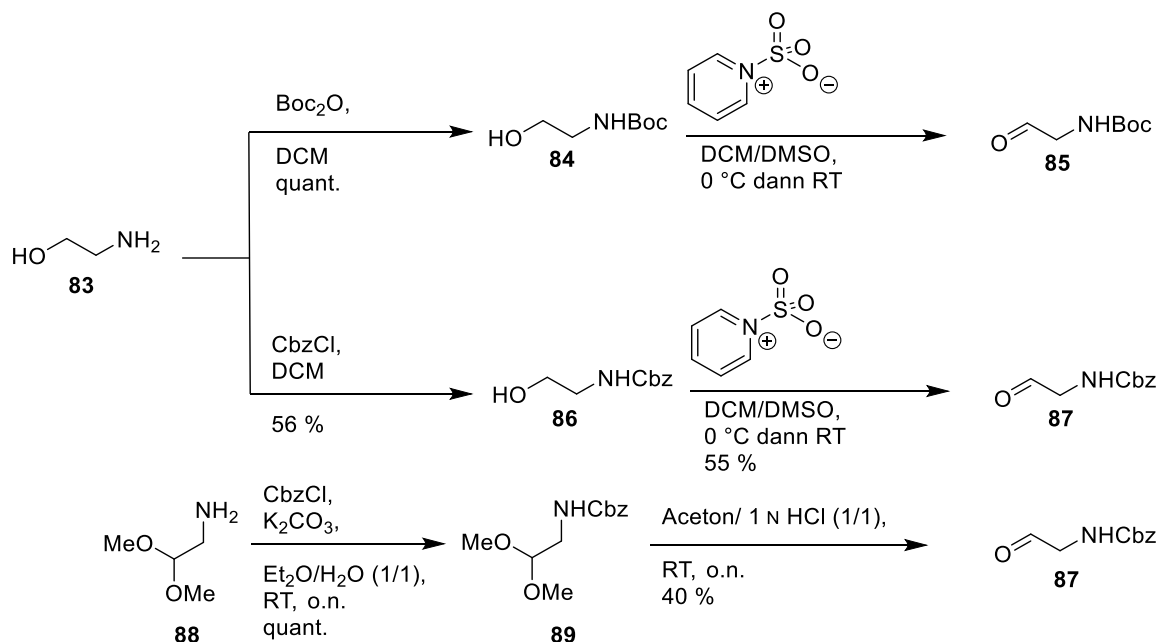
Schema 3.3-1: Literaturbeispiele für die MICHAEL-Addition von Anilinen an Nitroolefine.^[73,74]



Schema 3.3-2: Retrosyntheseschema für die Herstellung von Schlüsselintermediat **20** und die Herstellung des Nitroolefins **80**.

Zur Synthese von Nitroolefinen wie Verbindung **80** hat sich die Kombination einer HENRY-Reaktion mit einer anschließenden Dehydratisierung ausgehend von Aldehyden **81** bewährt. Diese Aldehyde **81** lassen sich über eine Oxidation aus dem analogen geschützten Alkohol **82** herstellen.

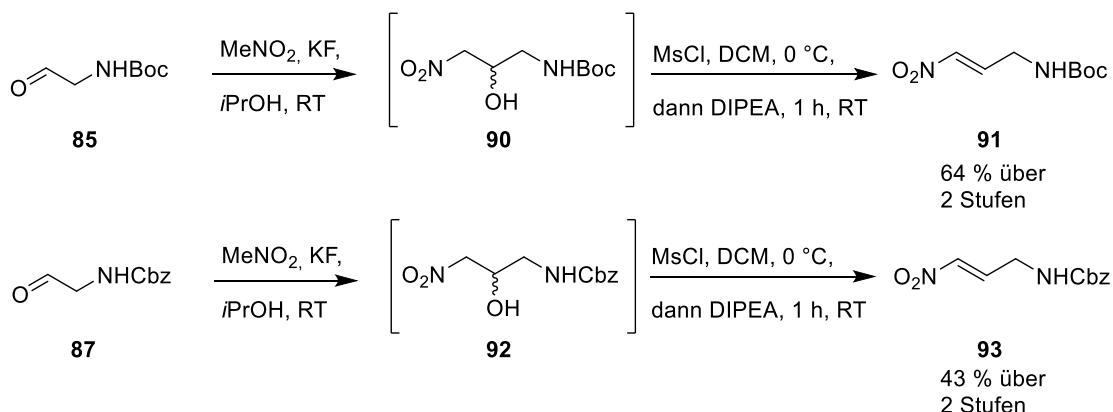
Das Retrosyntheseschema (Schema 3.3-2) führte zu 2-Aminoethanol (**83**) als Ausgangsstoff für die Synthese der benötigten Nitroolefine **80**. Es wurde sich dazu entschieden, zwei unterschiedliche Schutzgruppen für die Synthese des Nitroolefins zu testen, zum einen wurde 2-Aminoethanol (**83**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat und zum anderen mit Benzyloxycarbonylchlorid geschützt. Die Blockierung des Amins von 2-Aminoethanol (**83**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat wurde nach einer Vorschrift von Helmchen *et al.*^[75] durchgeführt und konnte mit bis zu quantitativen Ausbeuten reproduziert werden. Im Vergleich führte die Blockierung mit einer Cbz-Schutzgruppe über eine Reaktion mit Benzyloxycarbonylchlorid zu einer deutlich schlechteren Ausbeute von etwa 56 % (Schema 3.3-3).^[76] Die Alkohole **84** und **86** wurden durch eine Oxidation zu den entsprechenden Aldehyden umgesetzt. Für den Boc-geschützten Alkohol **84** wurde die Oxidation über eine literaturbekannte PARIKH-DOERING-Reaktion durchgeführt.^[77] Aufgrund der Instabilität des Aldehyds **85** wurde nur eine schnelle Aufreinigung über eine kurze Kieselgelsäule (Höhe: 4–5 cm) durchgeführt und das nicht vollständig saubere Material direkt im nächsten Syntheseschritt weiterumgesetzt. Bei Versuchen den Aldehyd **85** über Säulenchromatographie zu reinigen kam es zu einem erheblichen Verlust an Produkt. Der Cbz-geschützte Aldehyd **87** wurde ebenfalls nach der Vorschrift von Hallinan *et al.*^[77] über eine PARIKH-DOERING Reaktion synthetisiert. Im Vergleich zum Aldehyd **85** zeigte sich der Cbz-geschützte Aldehyd **87** deutlich stabiler während der Reinigung durch Säulenchromatographie und konnte mit einer Ausbeute von 55 % isoliert werden.



Schema 3.3-3: Synthese der Aldehyde **85** und **87** als Intermediat für die Synthese von Nitroolefinen wie Verbindung **80**.

Aufgrund der relativ schlechten Ausbeute für die Cbz-Blockierung von 2-Aminoethanol (**83**) wurde eine alternative Synthese des Aldehyds **86** nach Willis *et al.* ausprobiert.^[78] Dabei wurde 2,2-Dimethoxyethan-1-amin (**88**) zunächst mit Benzyloxycarbonylchlorid Cbz-geschützt. Bei dieser Blockierung vielen die Ausbeuten deutlich besser aus als bei der Blockierung von 2-Aminoethanol (**83**) und das Produkt **89** konnte mit einer quantitativen Ausbeute erhalten werden und anschließend erfolgreich zum Aldehyd **87** hydrolysiert werden. Die Hydrolyse erfolgte jedoch mit einer vergleichsweise schlechten Ausbeute von 40 %.

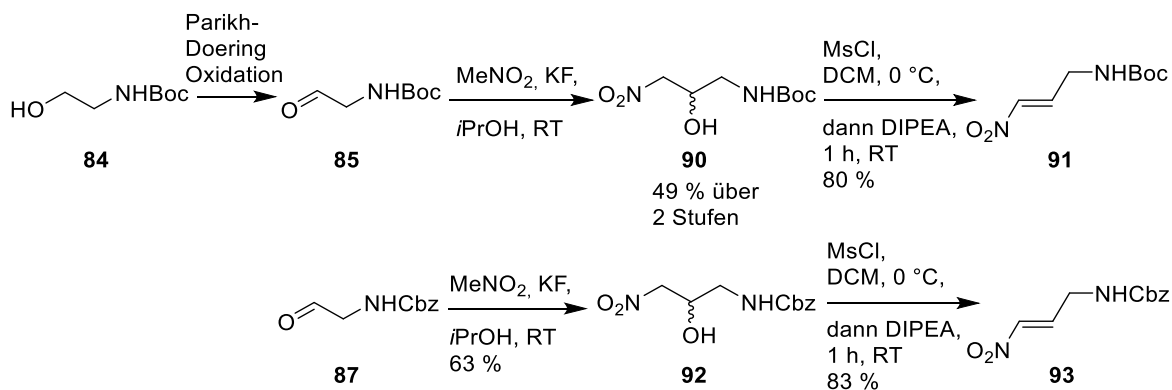
Wie bereits zuvor erwähnt, wurden die Nitroolefine über eine HENRY-Reaktion gefolgt von einer Dehydratisierung hergestellt. Dafür wurde nach dem Vorbild der Vorschrift von Fioravanti *et al.* gearbeitet.^[79] Die Aldehyde **85** und **87** konnten durch die Reaktion mit Nitromethan in Isopropanol zum jeweiligen Alkohol **90** und **92** umgesetzt werden. Die Alkoholgruppen der Nitroalkohole konnten direkt ohne Reinigung durch die Reaktion mit Methansulfonylchlorid in eine Mesylgruppe überführt werden. Durch Zugabe der Base DIPEA fand eine Eliminierung bzw. Dehydratisierung statt, welche zur Bildung des jeweiligen Nitroolefins **91** und **93** (Schema 3.3-4) führte. Dabei wurden Ausbeuten von 64 % für das Boc-geschützte Nitroolefin **91** und 43 % für das Cbz-geschützte Nitroolefine **93** erhalten, dabei lagen beide Nitroolefine **91** und **93** als *E*-Isomer vor.



Schema 3.3-4: Synthese der Nitroolefine **91** und **93** aus den Aldehyden **85** und **87** durch eine HENRY-Reaktion gefolgt von einer Dehydratisierung.

Die in Schema 3.3-4 gezeigte Ausbeute von 62 % für das Boc-geschützte Nitroolefin wurde für die Verwendung von kommerziell erworbenem Aldehyd **85** erhalten. Dieses Ergebnis konnte bei der Verwendung des selbst hergestellten Aldehyds **85**, welcher als nur leicht gereinigtes Material eingesetzt worden ist, nicht reproduziert werden. Für das Nitroolefin entstand dabei ein nur schwer über Säulenchromatographie zu reinigendes Reaktionsgemisch, was zum Verlust von Ausbeute führte. Deshalb wurde versucht das Zwischenprodukt, den Nitroalkohol **90**, durch Säulenchromatographie zu reinigen und den Schritt der Dehydratisierung mit gereinigtem Ausgangsmaterial durchzuführen (Schema 3.3-5). So konnte für den Boc-geschützten Nitroalkohol

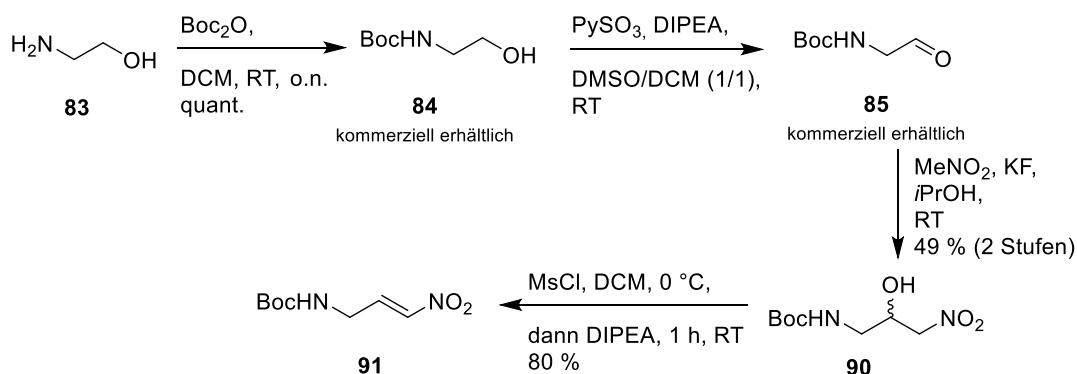
90 eine Ausbeute von 49 % über zwei Stufen ausgehend von Alkohol **84** bestimmt werden. Die anschließende Eliminierung bzw. Dehydratisierung findet mit Ausbeuten von bis zu 80 % statt. Auch der Cbz-geschützte Nitroalkohol **92** wurde mittels Säulenchromatographie isoliert, so konnte die Gesamtausbeute für das entsprechenden Nitroolefin **93** von 43 % auf 52 % über zwei Stufen erhöht werden.



Schema 3.3-5: Optimierte Reaktionsführung für die Synthese von den Nitroolefinen **91** und **93**.

Die Gesamtausbeute für die Synthese des Boc-geschützten Nitroolefins **91** beträgt 39 % über vier Synthesestufen. Für die Synthese des Cbz-geschützten Nitroolefins **93** wurden es zwei unterschiedliche Synthesewege ausprobiert. Die Gesamtausbeute für die Synthese ausgehend von 2-Aminoethanol (**83**) beträgt 16 % und für den zweiten Syntheseweg ausgehend von Acetal **88** wurde eine Gesamtausbeute von 21 % für Nitroolefin **93** über vier Stufen erreicht.

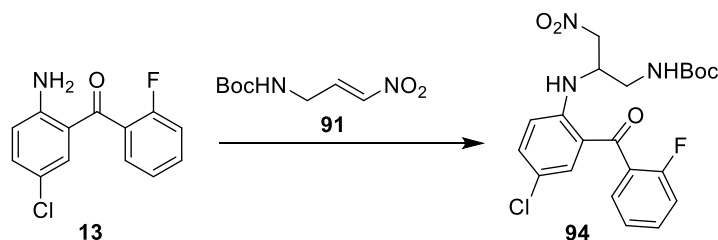
Mit der erfolgreichen Synthese der Nitroolefine **91** und **93** konnte mit der Ausarbeitung der Synthese von Midazolam über eine Michael Addition begonnen werden. Dabei wurde sich auf den Einsatz des Boc-geschützten Nitroolefins **91** konzentriert, da die Boc-Gruppe durch saure Reaktionsbedingungen im späteren Syntheseverlauf einfach wieder entfernt werden kann. Außerdem lässt sich die Synthese von Nitroolefine **91** von vier Stufen auf zwei Stufen verkürzen, da Alkohol **84** und Aldehyd **85** kommerziell erhältlich sind (Schema 3.3-6).



Schema 3.3-6: Syntheseübersicht für Nitroolefine **90** aus 2-Aminoethanol (**83**).

Zu Beginn wurde nach passenden Reaktionsbedingungen für die MICHAEL-Addition von Aminobenzophenon **13** an Nitroolefine **91** gesucht. Dabei wurden verschiedene Lösungsmittel, Reaktionstemperaturen und Konzentrationen getestet.^[80-82] Die wichtigsten getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.3-1 aufgeführt.

Tabelle 3.3-1: Lösungsmittel und Temperaturscreening für die MICHAEL-Addition von Aminobenzophenon **13** an Nitroolefine **91**. Reaktionsbedingungen: **13** (1.00 Äq.), **91** (1.10 Äq.). Die Umsätze wurde via LCMS bestimmt.



Eintrag	Lösungsmittel	Reaktionstemperatur [°C]	Reaktionszeit	Ergebnis
1	Toluol	70 – 100	4 Tage	+ -
2	1,4-Dioxan	105	6 Tage	--
3	MeOH	68	4 h	--
4	DCE	85	4 Tage	--
5	Chlorbenzol	132	2 Tage	--
6	Diphenylether	135	1 Tag	--
7	-	85	3 h	++
8	1,4-Dioxan (1.71 mL/g(13))	70	16 h	++
9	1,4-Dioxan (0.68 mL/g(13))	70	16 h	++

++ Umsatz von **13** >80%, + - Umsatz von **13** zwischen 40% und 80%, -- Umsatz von **13** <40%

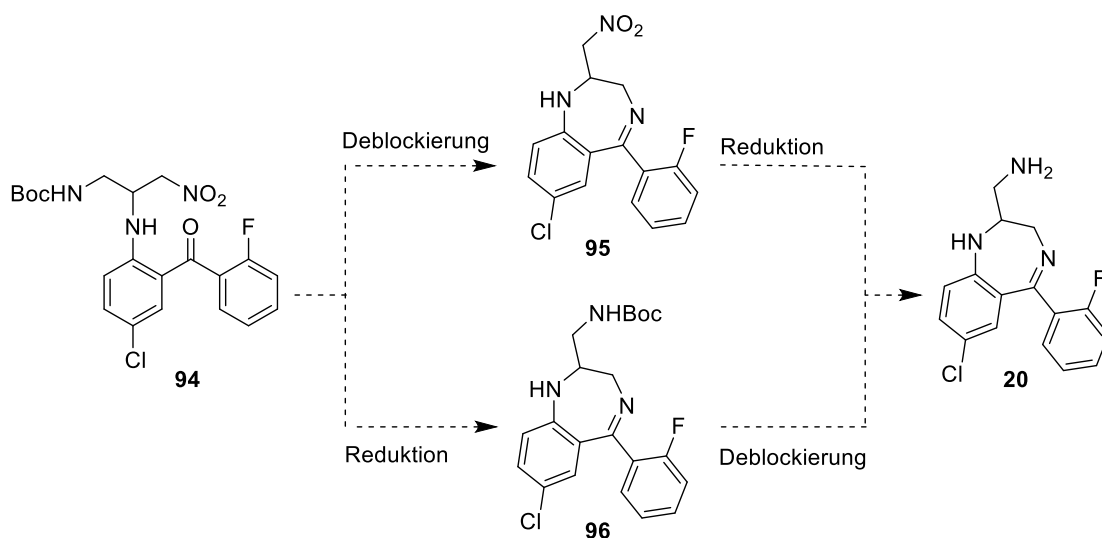
In verschiedenen hochsiedenden Lösungsmitteln, wie Toluol, 1,4-Dioxan, Chlorbenzol, Diphenylether konnte auch bei einer Reaktionszeit von mehreren Tagen kein vollständiger Reaktionsumsatz erzielt werden. Zum Teil kam es dabei auch zur Bildung von Nebenprodukten. Des Weiteren wurden Lösungsmittel wie DCE und Methanol als geeignetes Reaktionsmedium getestet. Bei der Nutzung von DCE blieb der Umsatz auch nach vier Tagen gering und in Methanol wurde bereits nach vier Stunden eine vermehrte Bildung von Nebenprodukten beobachtet.

Das erste vielversprechende Ergebnis in diesem Screening wurde bei der Durchführung der MICHAEL-Addition in der Schmelze, also ohne Lösungsmittel erhalten (Tabelle 3.3-1, Eintrag 7). Dabei konnte ein Reaktionsumsatz von etwa 80 % nach drei Stunden via LCMS festgestellt werden. Jedoch wurde beobachtet, dass der Magnetrührkern sich mit fortschreitendem Reaktionsumsatz immer schlechter bewegte und die Schmelze fast vollständig erstarrte. Da eine schlechtere Durchmischung zu geringerem Umsatz führen kann, wurde nach einer Alternative zur lösungsmittelfreien Schmelze

gesucht. Deshalb wurde versucht die Reaktion in hoch konzentrierten Lösungen in 1,4-Dioxan durchzuführen um die Rührbarkeit bei fortschreitendem Reaktionsfortschritt zu gewährleisten. Dafür wurde 1,4-Dioxan als Lösungsmittel gewählt, da in den vorherigen Experimenten nur geringfügige Bildung von Nebenprodukten beobachtet wurde. Es wurden Lösungsmittelmengen von (0.68 mL/g(**13**)) und (1.71 mL/g(**13**)), was fünf bzw. zwei Äquivalenten Lösungsmittel entspricht, getestet (Tabelle 3.3-1, Eintrag 8 und 9). In beiden Fällen konnte ein Umsatz zum gewünschten Produkt von über 80 % erzielt werden und die Rührbarkeit des Reaktionsgemisches beibehalten werden. Diese Ergebnisse ließen sich zuverlässig reproduzieren.

Das MICHAEL-Produkt **94** konnte nur mit einer verhältnismäßig geringen Ausbeute von 37 % nach Reinigung über Säulenchromatographie isoliert werden. Dies ließ darauf schließen, dass die Verbindung **94** sich während der Chromatographie zersetzt. Um das Problem der Isolation von Verbindung **94** zu umgehen wurde beschlossen die nachfolgende Reaktionsstufe mit dem Rohmaterial aus der MICHAEL-Addition durchzuführen, da sich das Produkt der nachfolgenden Stufe besser isolieren lassen sollte.

In der nächsten Synthesestufe wurde der Siebenring geschlossen. Dafür wurden zwei mögliche Strategien (Schema 3.3-7) in Betracht gezogen: Boc-Deblockierung oder Reduktion der Nitrogruppe, um ein freies primäres Amin zu erzeugen, welches mit der Benzophenoncarbonylgruppe ein Imin **95** oder **96** bilden kann.

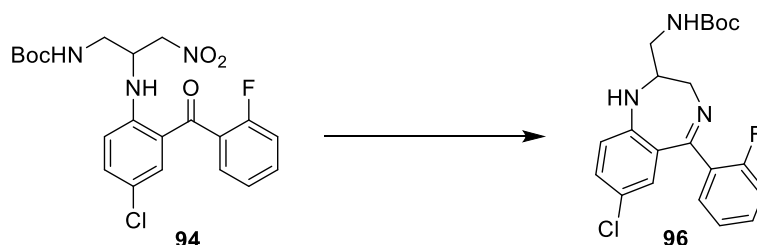


Schema 3.3-7: Mögliche Reaktionswege zur Synthese von Schlüsselintermediat **20**.

Ein möglicher Reaktionsweg zur Synthese des Schlüsselintermediats **20** beinhaltet zunächst die Boc-Deblockierung gefolgt von der Reduktion der Nitrogruppe. Alternativ könnte zunächst die Nitrogruppe reduziert und anschließend die Boc-Schutzgruppe entfernt werden. Erste Experimente zeigten, dass die Boc-Abspaltung von Verbindung **94** zur Nitroverbindung **95** problemlos verläuft.

Die nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe erwies sich jedoch als schwierig. Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen, die Reduktion mit Raney-Nickel, wie sie in der Synthese von Walser *et al.*^[22] zur Erzeugung des Schlüsselintermediats **20** eingesetzt wurde, konnte nicht direkt von Substrat **19** (Schema 3.1-4, Kapitel 3.1) auf das Substrat **95** übertragen werden. Die Nitrogruppe in Verbindung **95** ließ sich nicht durch Raney-Nickel und Wasserstoff zum primären Amin **20** reduzieren. Infolge dieses Ergebnisses richtete sich die Aufmerksamkeit auf den alternativen Syntheseweg, bei dem zunächst die Nitrogruppe reduziert und anschließend die Boc-Deblockierung vorgenommen wird. Dafür wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet um eine effektive Reduktion der Nitrogruppe zu erreichen und Verbindung **96** in guten Ausbeuten zu erhalten. Die wichtigsten getesteten Reduktionsbedingungen sind in Tabelle 3.3-2 aufgeführt.

Tabelle 3.3-2: Reduktion von **94** zu **96**. Getestet Reaktionsbedingungen und Ergebnisse.

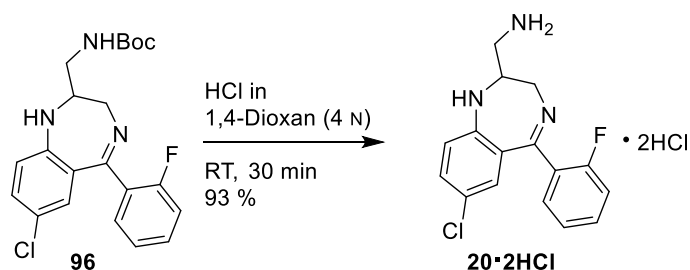


Eintrag	Reaktionsbedingungen	Umsatz [%] ^a	Ergebnis
1	NiCl ₂ ·6 H ₂ O, NaBH ₄ , EtOH, RT	-	Nebenproduktbildung
2	Zn, AcOH, THF/MeOH (9/1), RT	>50%	Langsame Reaktion (4 Tage), Nebenproduktbildung, Reduktion des Ketons
3	Zn, AcOH, RT	-	Nebenproduktbildung
4	H ₂ , Raney-Ni, EtOH, RT	-	-
5	H ₂ (1 bar), 10% Pd/C, MeOH/AcOH (1%), RT, 1 mL/min ^b	-	Dechlorierung
6	Fe, NH ₄ Cl, MeOH/H ₂ O (1/0.75), Reflux, 18 h	100%	Nebenproduktbildung
7	Fe, AcOH THF/MeOH (2/1), 65 °C, 18 h	100%	-

^a Mittels LCMS (254 nm) bestimmt, ^b Experiment mit H-Cube[®] Mini Plus (ThalesNano)

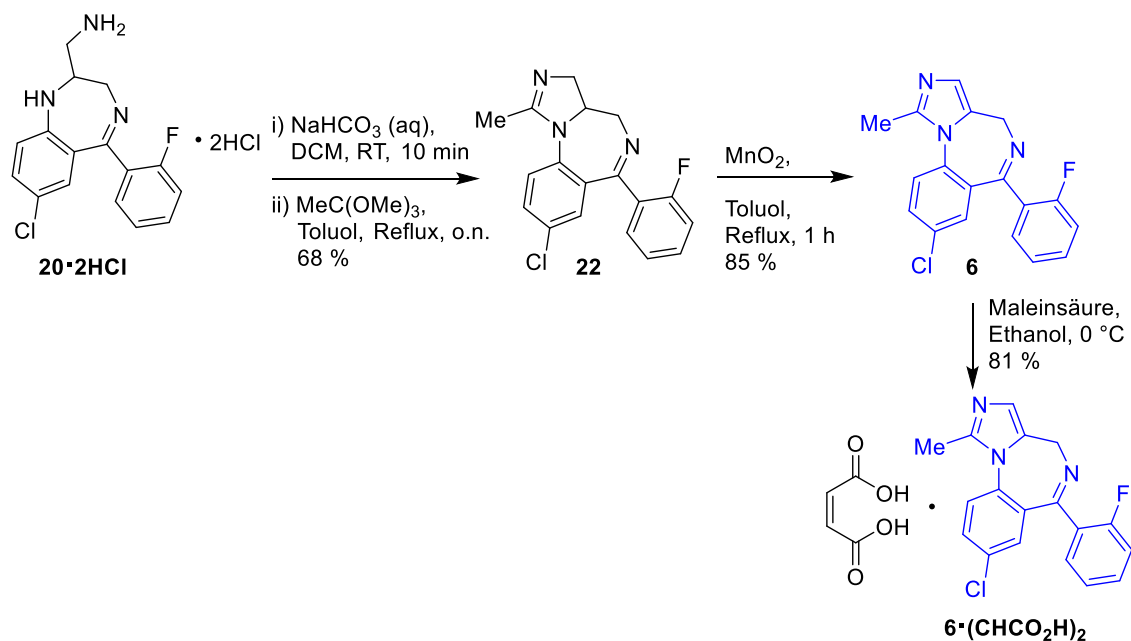
Die Reduktion der Nitrogruppe mit Raney-Nickel war auch für Verbindung **94** nicht erfolgreich, da ebenfalls keine Reduktion unter diesen Bedingungen erzielt werden konnte.^[22] Der Einsatz von Palladium auf Kohle führte zur Dechlorierung des Ausgangsmaterials (Tabelle 3.3-2, Eintrag 5). Des Weiteren führte der Versuch der Reduktion mit Nickelchlorid und Natriumborhydrid^[83] zu einer komplexen Reaktionsmischung, ohne Spuren des gewünschten Produkts **95**. Die Metalle Zink und Eisen (Pulver) wurden ebenfalls als Reduktionsmittel getestet. Die Reduktion mit Zink in Essigsäure liefert das gewünschte Produkt **96**, jedoch in einer Mischung mit unterschiedlichen Nebenprodukten.^[84,85] Eine der dabei beobachteten Nebenreaktionen war die Reduktion des Benzophenoncarbonyls zum entsprechenden Alkohol. Die besten Ergebnisse erzielte die Reduktion der Nitrogruppe mit Eisen und Essigsäure (Tabelle 3.3-2, Eintrag 7).^[86] Dabei wurde eine vollständige Umsetzung des Startmaterials **94** bei nur geringfügiger Bildung von Nebenprodukten erreicht. Es war möglich, die MICHAEL-Addition, die Reduktion der Nitrogruppe und den anschließenden Ringschluss in einem Teleskopverfahren durchzuführen, dabei lag die Ausbeute nach der Isolierung mittels Säulenchromatographie zwischen 50 und 60 %.

Für die Deblockierung von Verbindung **96** wurde eine Standardprozedur gewählt, bei der die Boc-Gruppe durch Rühren in einer vier molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan abgespalten wird.^[87] Die Deblockierung war bereits nach einer Reaktionszeit von etwa 30 min vollständig abgelaufen. Das dabei erzeugte Amin **20**, das wichtigste Schlüsselintermediat für die Midazolamsynthese, ließ sich durch Zugabe von Diethylether zu der Reaktionslösung als Hydrochlorid ausfällen. Der Versuch die Verunreinigungen aus den vorherigen Stufen, wie unter anderem der Reduktion der Nitrogruppe, über die Salzbildung abzutrennen und so auf die Säulenchromatographie nach der Reduktion zu verzichten, blieb ohne Erfolg. Die Verunreinigung bildeten ebenfalls Hydrochloride und wurden gemeinsam mit Verbindung **20** ausgesalzt, deshalb ist es wichtig die Deblockierung mit sauberem Ausgangsmaterial durchzuführen. Bei der Deblockierung und der Bildung des Hydrochlorids wurde eine Ausbeute von bis zu 93 % erhalten.



Schema 3.3-8: Deblockierung von Verbindung **96** zum Schlüsselintermediat **20**.

Mit der Synthese des Amins bzw. Hydrochlorids **20** war die formale Midazolamsynthese abgeschlossen und die nachfolgenden Syntheseschritte wurden nach Vorbild von literaturbekannten Vorschriften durchgeführt. Im nächsten Reaktionsschritt sollte der Imidazolring über eine Reaktion von Schlüsselintermediat **20** mit Trimethylorthoacetat aufgebaut werden. Dazu musste das Hydrochlorid **20** zunächst wieder in die Form der freien Base überführt werden, indem es in DCM suspendiert und zusammen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt wurde. Das isolierte freie Amin wurde direkt weiter in der Reaktion zur Bildung des Imidazolrings eingesetzt. Für diese Reaktion konnten die Ergebnisse der Literatur mit einer Ausbeute von 68 % für Verbindung **22** reproduziert werden.^[22] Die Synthese des Endproduktes Midazolam (**6**) erfolgte über die Oxidation mit aktiviertem Braunstein. Der aktivierte Braunstein wurde dafür frisch aus Kaliumpermanganat und Mangansulfat hergestellt und in einem großen Überschuss in der Reaktion eingesetzt. Für die Oxidation zum Midazolam ist die Qualität des Mangan(IV)-oxids ausschlaggebend. Bei unterschiedlichen Oxidationsansätzen zeigte sich, dass die Aktivität des Braunsteins einen starken Einfluss auf die Reaktionsdauer und die Ausbeute hatte. Die Oxidation zum Midazolam verlief relativ sauber und das Rohprodukt konnte mit einer Ausbeute von 85 % und einer LCMS-Reinheit von 96 % (Abbildung 3.3-1) erhalten werden. Da sowohl in der LCMS als auch im ¹H-NMR noch geringe Verunreinigungen sichtbar waren, wurde beschlossen, Midazolam durch die Salzbildung mit Maleinsäure zu reinigen. Das Maleat des Midazolams konnte mit einer Ausbeute von 81 % und einer Reinheit über 99 % (Abbildung 3.3-2) durch Zugabe von Diethylether aus Ethanol gefällt werden. Es ist zu erwarten, dass die Ausbeute des Midazolam Maleats sich bei größeren Ansätzen weiter verbessern lässt, wie die Ergebnisse von Wang *et al.* zeigen.^[23]



Schema 3.3-9: Midazolamsynthese ausgehend von Hydrochlorid **20** nach literaturbekannten Synthesestufen.

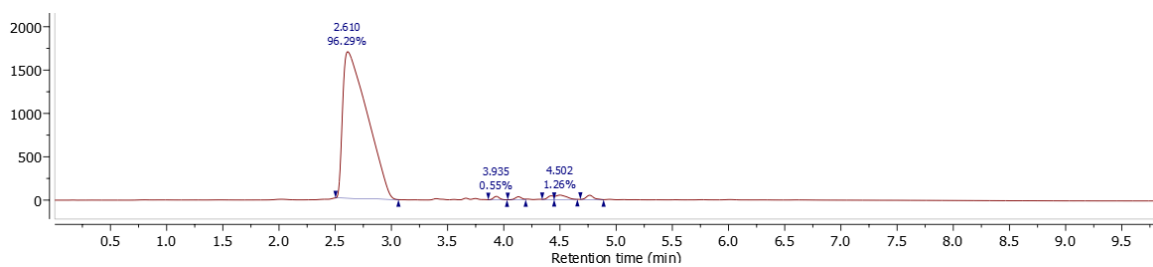


Abbildung 3.3-1: UV-Spur (254 nm) der LCMS für das Midazolamrohprodukt.

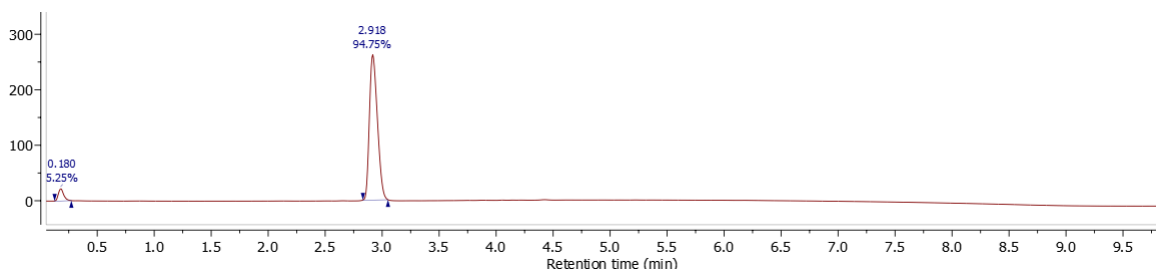
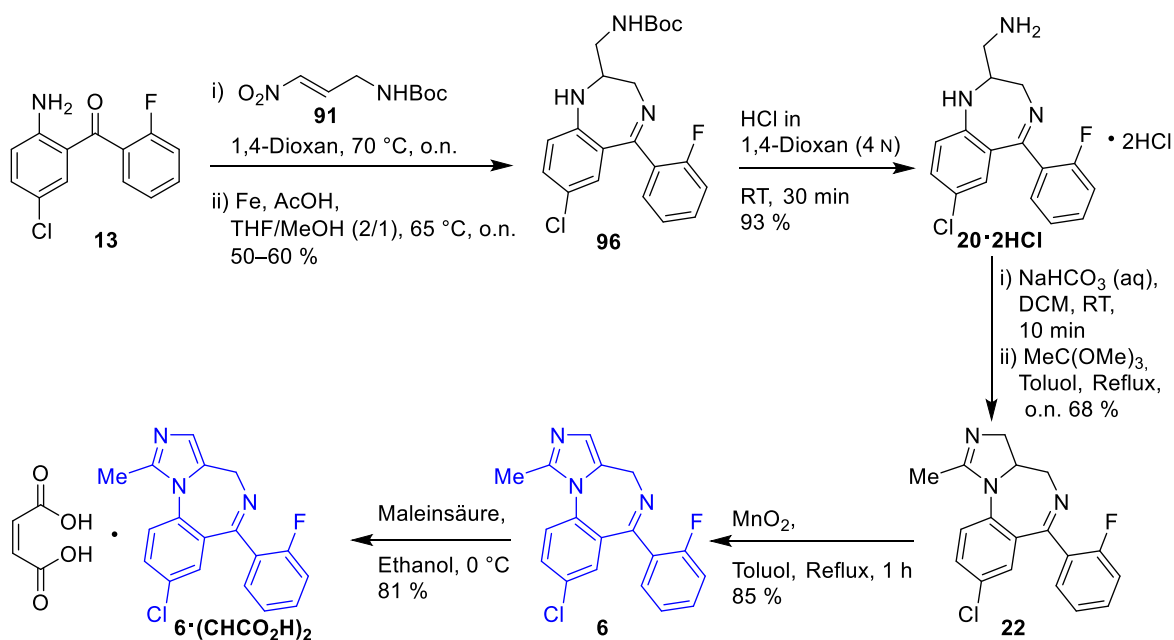


Abbildung 3.3-2: UV-Spur (254 nm) der LCMS für das Maleat des Midazolams.

Die Reinigungseffekt durch die Bildung des Maleats des Midazolams lässt sich gut mit der LCMS nachverfolgen (Abbildung 3.3-1, Abbildung 3.3-2). Das Maleat zeigt zwei Peaks in der UV-Spur, da das Maleat-Anion im Vergleich zum Midazolam deutlich polarer ist und früher eluiert. Insgesamt konnte so Midazolam in vier Stufen ausgehend vom Aminobenzophenon **13** mit einer Ausbeute von 32 % hergestellt werden. Das Maleat des Midazolams wurde über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von bis zu 26 % erhalten.

3.4 Fazit und Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden unterschiedliche Ansätze zur Synthese von Midazolam getestet, wobei sich nur einer dieser Synthesewege als erfolgreich herausstellte. Midazolam (**6**) konnte erfolgreich über eine Synthese mit einer MICHAEL-Addition als Schlüsselschritt hergestellt werden. Für diese Synthese wurde ausgehend von 2-Aminoethanol (**83**) die zweite Reaktionskomponente, das Nitroolefin **91**, für die MICHAEL-Addition in vier Synthesestufen hergestellt. Die Synthese kann aber auch auf zwei Stufen gekürzt werden, da der Aldehyd **85** kommerziell erhältlich ist. Die erarbeitete Syntheseroute für Midazolam (**6**) verkürzt früherer Methoden, die fünf bis elf Syntheseschritte erforderten, auf nur vier Syntheseschritte. Die Gesamtausbeute beträgt dabei 32 % für das Midazolam (**6**) mit einer LCMS-Reinheit von 96 %. Zur Verbesserung der Reinheit kann das Midazolam in das Maleat überführt werden. Im Vergleich zum Verfahren (Schema 3.1-11) von Wang *et al.* ist für die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Syntheseroute keine Ketalschutzgruppe für die Benzophenon-Carbonylgruppe von Verbindung **13** erforderlich.^[23] Darüber hinaus erfordert das genutzte Nitroolefin **91** eine Boc-Schutzgruppe weniger als das von Wang *et al.* verwendete Keton **34**.^[23] Der Einsatz möglichst weniger Schutzgruppen war von Anfang an ein wichtiges Ziel dieser Synthese, um eine möglichst gute Atomökonomie zu erhalten. Des Weiteren verzichtet diese Syntheseroute auf die Verwendung von gefährlichen Reagenzien. Auch Raney-Nickel konnte durch die Verwendung von Eisen als Reduktionsmittel im Vergleich zur Synthese von Walser *et al.* ersetzt werden.^[22] Insgesamt wurde eine ökonomische Syntheseroute für Midazolam entwickelt, die allerdings noch ausführlich auf ihre Skalierbarkeit geprüft werden muss.



Schema 3.4-1: Übersicht zur erarbeiteten Synthese für Midazolam über eine Micheal Addition von Aminobenzophenon **13** an Nitroolefine **91**.

4 Entwicklung neuer Synthesestrategien für einen Nirmatrelvirbaustein

4.1 Literaturübersicht und Motivation

Im Dezember 2019 wurde in China ein neuartiges Coronavirus entdeckt, welches als SARS-CoV-2 identifiziert wurde. Die durch das Virus hervorgerufene Coronavirus-Erkrankung wurde als COVID-19 bekannt. Das Virus breitete sich schnell weltweit aus und infizierte bis zum 20. Juni 2022 über 537 Millionen Menschen. Dazu zählen auch 6.3 Millionen Todesfälle.^[88] Das Virus wird über engen Kontakt und primär über respiratorische Tröpfchen direkt von Mensch zu Mensch oder über kontaminierte Oberflächen übertragen. Bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 kommt es häufig zu Symptomen wie Atemproblemen, Husten, Fieber, Halsschmerzen, Muskelschmerzen oder Lungenentzündungen. Des Weiteren kann das SARS-CoV-2 das Nervensystem beeinträchtigen und zu Schwindel oder Verwirrtheit führen. Neben dem Nervensystem können Symptome auch Auswirkung auf das Herz-Kreislauf-System mit z.B. Herzklopfen, Brustschmerzen und Herzschäden oder das Verdauungssystem durch z.B. Durchfall, Bauchschmerzen oder Appetitlosigkeit haben.^[89] Ein großer Prozentsatz der mit SARS-CoV-2 infizierten Menschen zeigten jedoch keine Symptome, was dazu führte, dass sich das Virus schnell ausbreiten konnte. Die Kontaktnachverfolgung wurde durch symptomfreie Virusträger erschwert, was die Nachfrage nach diagnostischen Methoden, Impfstoffen und antiviralen Medikamenten steigerte.^[88]

Das SARS-CoV-2 Virus gehört zu der Gattung des Betacoronavirus aus der Familie der *Coronaviridae*.^[90] Die ersten zoonotischen Coronaviren wurden in den 1960ern entdeckt und das erste pathogene Coronavirus, SARS-CoV, wurde im Jahr 2002 identifiziert. Insgesamt gibt es sieben humane Coronaviren, vier von Ihnen, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 und HCoV-HKU1, weisen einen milden Krankheitsverlauf auf. Neben dem SARS-CoV und dem SARS-CoV-2 gehört das Virus MERS-CoV zu den pathogenen Coronaviren. Coronaviren sind kugelförmig und haben einen Durchmesser von etwa 125 nm (Abbildung 4.1-1).^[91,92] Auf der Oberfläche von einem Coronavirus befinden sich keulenförmige Spike-Glycoproteine, welche Ihnen das Aussehen einer Sonnenkorona verleihen. Das Aussehen der Viren war ausschlaggebend bei der Namengebung. In dieser Hülle befindet sich ein einzelsträngiges RNA-Genom mit positiver Polarität. Die Genome der Coronaviren sind alle ähnlich aufgebaut: 5'-Leader-UTR-Replikase-S(Spike)-E(Envelope)-M(Membran)-N(Nukleokapsid)-3'UTR-Poly(A)-Tail. Das Genom codiert somit die vier Hauptstrukturproteine des Virus (S; M; E; N, Abbildung 4.1-1).^[92,93]

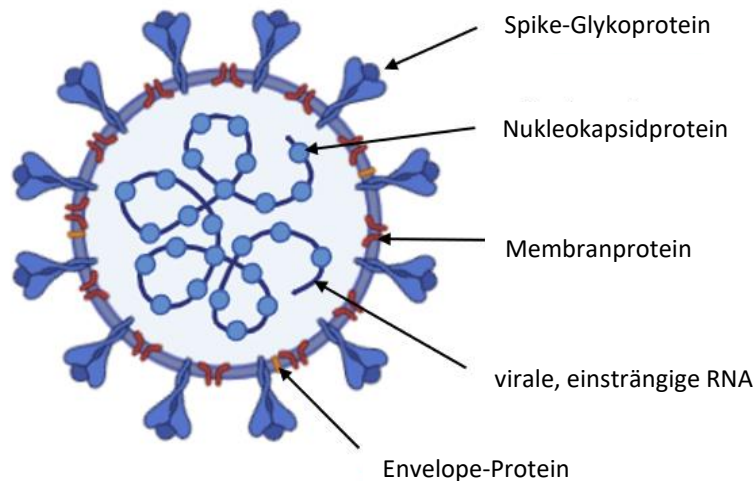


Abbildung 4.1-1: Schematische Darstellung des Coronavirus (Die Abbildung wurde mithilfe von BioRender und PowerPoint erstellt).^[94]

Spike-Glycoproteine (S-Proteine) sorgen für die Bindung des Virus an die zellulären Rezeptoren einer Wirtszelle und ermöglichen die Fusion und das anschließende Eindringen des Virus in die Zelle. Das S-Protein beinhaltet eine *N*-terminale Signalsequenz, die einen Eintritt in das endoplasmatische Retikulum ermöglicht und ist stark *N*-glykosyliert.^[92] Des Weiteren lässt sich das S-Protein in zwei Bereiche teilen: S1 ist für die Anheftung an die Zellmembran zuständig, S2 vermittelt die Fusion mit der Zellmembran.^[95] Die Struktur des Viruspartikels wird durch das Membranprotein (M-Protein) bestimmt. Dabei bilden die M-Proteine Dimere und können verschiedene Konformationen annehmen, um die Membran flexibler zu machen und beispielsweise an das Nukleokapsid zu binden und dieses dadurch zu stabilisieren. Neben dem M-Protein liegt in der Hülle das Envelope-Protein (E-Protein) vor, welches ein Transmembranprotein ist. Während der Replikation des Virus wird das E-Protein in großen Mengen exprimiert, aber nur in kleinen Mengen in die Hülle des Virus eingebaut. Der größere Teil der E-Proteine ist an der Virusassemblierung und -freisetzung beteiligt. Es ist belegt, dass das E-Protein eine wichtige Rolle in der Virusreifung und -vermehrung spielt.^[92,96] Das letzte Hauptstrukturprotein ist das Nukleokapsidprotein (N-Protein), welches direkt an das RNA-Genom bindet. Es besteht aus zwei funktionalen Domänen: der *N*-terminalen Domäne und der *C*-terminalen Domäne, die beide für eine optimale RNA-Bindung sorgen. Außerdem spielt es, genau wie das E-Protein, eine Rolle bei der Virusassemblierung und -freisetzung. Das N-Protein ist essenziell für die Bildung vollständiger Viruspartikel.^[92]

Das Einschleusen des Coronavirus in eine Zelle und die Translation des RNA-Genoms startet einen zytoplasmatischen Replikationszyklus (Abbildung 4.1-2). Beim Eindringen in die Zelle spielt das

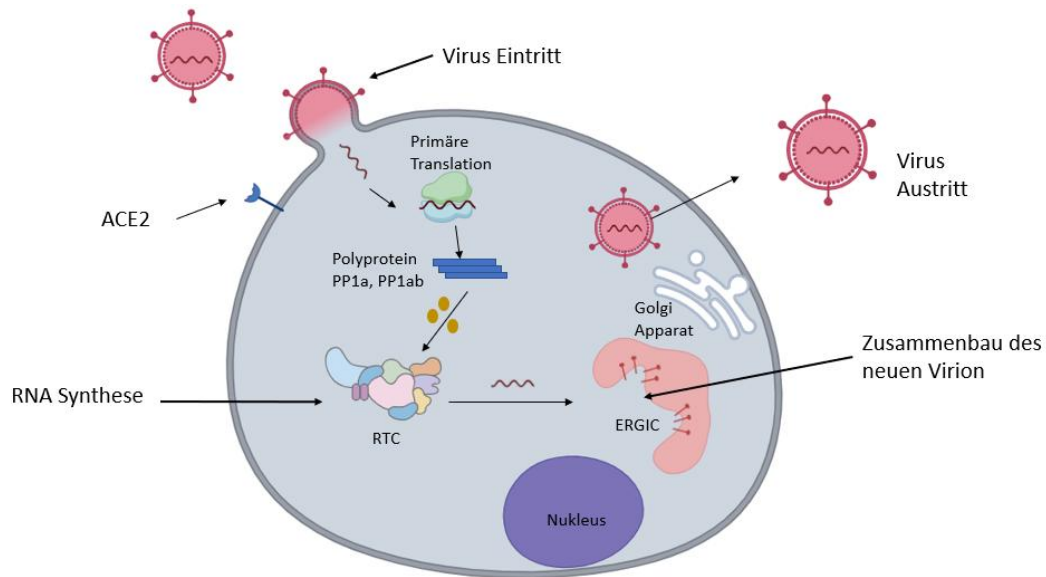


Abbildung 4.1-2: Schematische Darstellung des viralen Lebenszyklus von SARS-CoV-2 vom Eindringen in eine Wirtszelle über die Replikation bis zur Freisetzung neuer Viren (Die Abbildung wurde mithilfe von BioRender und PowerPoint erstellt).^[95,97]

Rezeptorprotein ACE2 eine zentrale Rolle, da es mit dem S-Protein eine Bindung eingeht. Anschließend spalten zelluläre Proteasen wie die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2) das S-Protein, um es für die Membranfusion zu aktivieren. Nach der Membranfusion wird das RNA-Genom vom Coronavirus z.B. SARS-CoV-2 ins Zytosol freigesetzt.^[95] Das Genom vom SARS-CoV-2 besteht aus einer 5'-cap, einzelsträngigen RNA mit einer Länge von 29.870 Basen und einem 3'-Poly(A)-Tail, es codiert auf mindestens 13 bekannte offene Leserahmen (Open Reading Frame, ORF). Außerdem enthält das Genom regulatorische Sequenzen und höherstrukturierte RNA-Elemente, die essentiell für die Translation, Replikation und Transkription sind. Die Replikation vom Coronavirus SARS-CoV-2 findet vollständig im Zytosol statt. Das freie Genom nutzt zunächst ribosomale Einheiten der Wirtszelle zur Translation. Aus dieser Translation resultieren die N-terminalen Replikase-Polyproteine pp1a und pp1ab. Die Polyproteine pp1a und pp1ab werden durch zwei vom Virus codierte Enzyme, die papainartige Protease (PLpro) und die Hauptprotease (Mpro), gespalten. Durch die Spaltung entstehen aus pp1a die nicht-strukturellen Proteine nsp1 bis nsp11 und aus pp1ab nsp1 bis nsp10 und nsp12 bis nsp16. Die nicht-strukturellen Proteine übernehmen unterschiedliche Aufgaben, das nsp1 bewirkt beispielsweise die Abschaltung der Translation von zellulärer mRNA, während die anderen Proteinkomplexe (Replikations-Transkriptions-Komplexe, RTC) bilden, welche die Synthese der viralen RNA übernehmen.^[95] Genauer gesagt produzieren die RTCs die subgenomische RNA, welche die vier strukturellen Coronavirus-Proteine (S-, M-, E-, N-Proteine) und ein komplementäres Vollgenom, eine negativsträngige Vorlage codiert. Das komplementäre Vollgenom wird zur Genomreplikation

genutzt, bei der eine vollständige positivsträngige RNA erzeugt wird, welche wiederum erneut durch einen RTC translatiert oder in ein neu entstehendes Virion verpackt werden kann.^[95,97]

Die vier strukturellen Proteine werden von den Ribosomen der Wirtszelle translatiert. Der Zusammenbau der strukturellen Proteine findet in einem Vesikel des endoplasmatischen Retikulums-Golgi-Zwischenkompartiments (ERGIC) statt. Während des Zusammenbaus eines neuen Virions findet beispielsweise die Bindung der positivsträngigen viralen RNA mit den N-Proteinen statt, welche zu einer strangartigen viralen Ribonukleoproteinstruktur führt. Aus den anderen drei Strukturproteinen wird das Virion zusammengesetzt. E-Proteine sind dabei verantwortlich für das Ausstoßen des Virions aus dem ERGIC. Das Virion wird anschließend aus der Wirtszelle freigesetzt um sich weiter zu verbreiten.^[95,97]

Der virale Lebenszyklus von SARS-CoV-2 im menschlichen Körper lässt sich in fünf aufeinanderfolgende Stadien gliedern: das frühe Infektionsstadium, das pulmonale Stadium, das Thrombose-Stadium, das hyperinflammatorische Stadium und das Rekonvaleszenzstadium. Alle diese unterschiedlichen Stadien sind durch spezifische klinische Merkmale, Biomarker und Virus-Wirt-Interaktionen voneinander zu unterscheiden und bedürfen unterschiedlicher medizinischer Behandlung.^[97]

Neben der Behandlung der Krankheit durch bereits zugelassene Medikamente wurden auch unterschiedliche Impfstoffe gegen das Coronavirus entwickelt. Zu diesen Impfstoffen gehören: BNT162b2 von Pfizer und BioNTech, mRNA-1273 von Moderna, AZD1222 von AstraZeneca und Ad26.COVS.2 von Janssen^[98]. Außerdem wurde an der Entwicklung antiviraler Medikamente gegen SARS-CoV-2 zur Ergänzung der Impfstoffe gearbeitet.^[88]

Zu den von der FDA zugelassenen Medikamenten gegen COVID-19 gehören beispielsweise Remdesivir, ein intravenös zu verabreichender RNA-Polymerase-Inhibitor oder Imdevimab, Bamlanivimab, Etesevimab, und Casirivimab, bei denen es sich um monoklonale Antikörper handelt die ebenfalls unter ärztlicher Aufsicht intravenös verabreicht werden müssen. Das erste oral zu verabreichende Medikament Molnupiravir gegen COVID-19 wurde im November 2021 in Großbritannien zugelassen. Erst deutlich später am 22. Dezember 2022 erhielt das oral einzunehmende Medikament Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) von Pfizer eine Notfallzulassung von der FDA (Abbildung 4.1-3).^[88,99] Bei Nirmatrelvir (**97**) handelt es sich um einen wirksamen Inhibitor der Protease von SARS-CoV-2. Es entfaltet seine Wirkung durch eine kovalente Hemmung der Protease. Dabei zeigt es eine gute Selektivität gegenüber der Zielstruktur und beeinflusst dabei weder G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Kinasen, Transporter oder andere Phosphodiesterase-Enzyme.^[88] Nirmatrelvir (**97**) wird allerdings schnell im Körper durch das Enzym CYP3A4

metabolisiert und verliert seine Wirkung. Durch die gemeinsame Verabreichung mit Ritonavir (**98**), einem Medikament das ursprünglich als HIV-Proteasehemmer entwickelt wurde, kann dieses Problem umgangen werden. Ritonavir (**98**) hemmt das Enzym CYP3A4 und erhöht so die Wirksamkeit von Nirmatrelvir (**97**) indem es dessen Metabolismus verlangsamt.^[100]

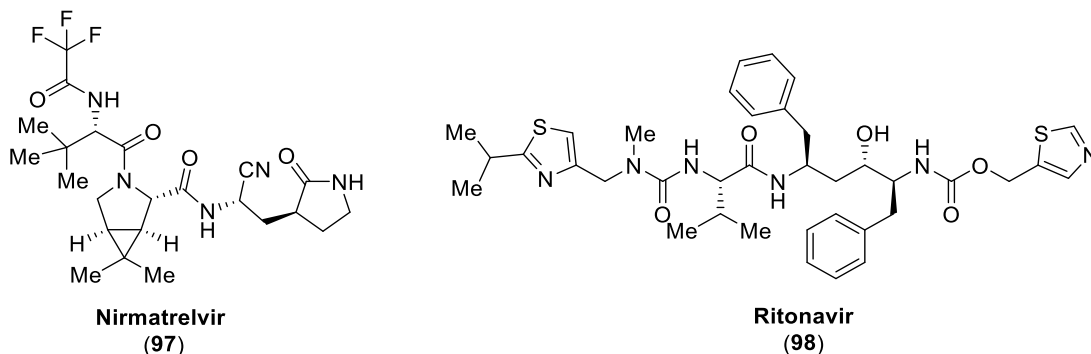
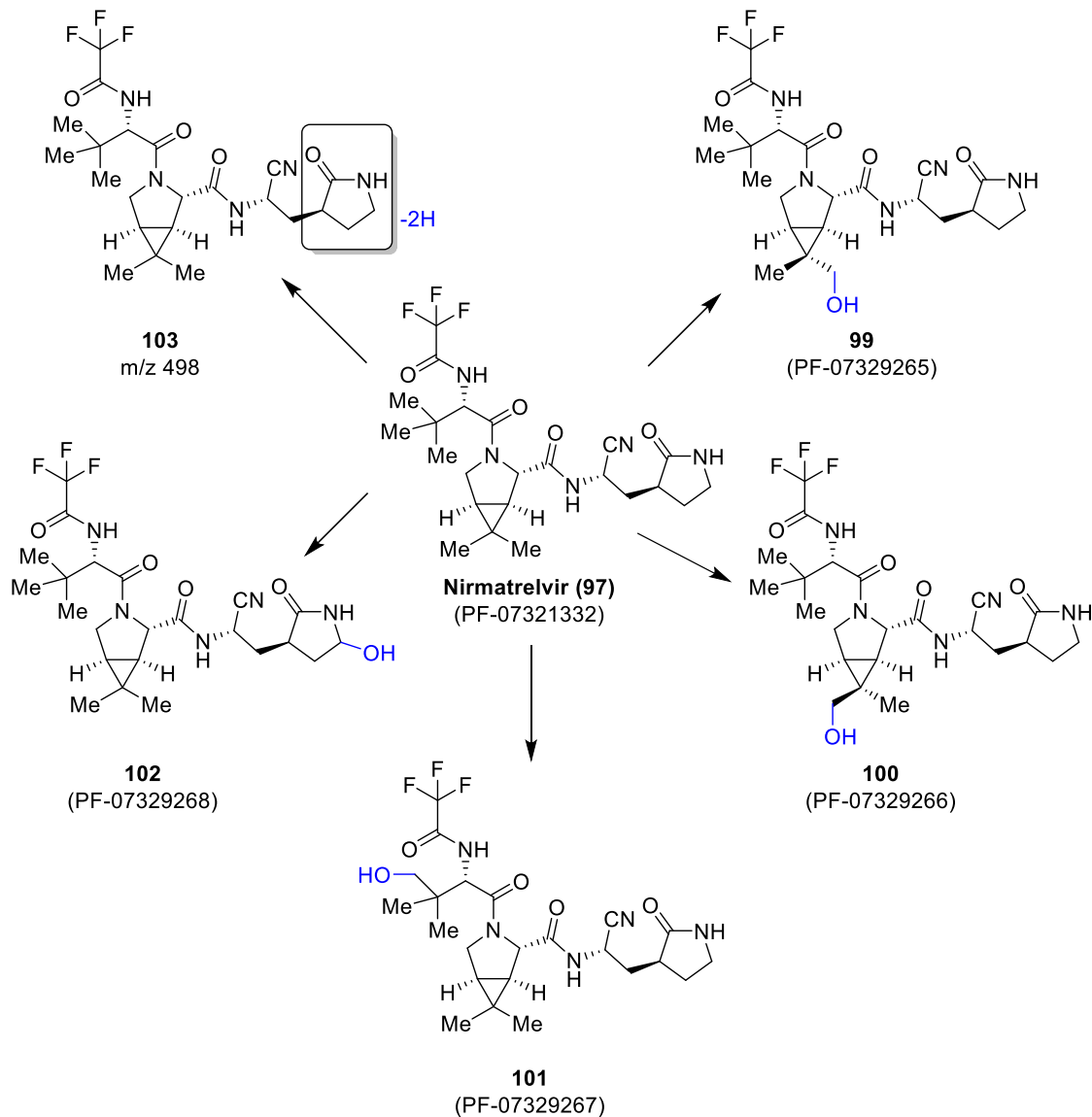


Abbildung 4.1-3: Darstellung der Struktur von den Medikamenten Nirmatrelvir (**97**) und Ritonavir (**98**).^[100,101]

Die Wirksamkeit von Paxlovid® konnte mit realen Anwendungsdaten belegt werden. Paxlovid® kann das Fortschreiten der COVID-19 Infektion bei Risikopatienten verhindern und dabei insbesondere das Risiko für Krankenhausaufenthalte und die Notwendigkeit einer Sauerstoffzufuhr deutlich verringern.^[100] In Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer Therapie mit Paxlovid® die Anzahl der Krankenhausaufenthalte um 89% reduziert wird.^[88] Die Medikamente werden dabei alle zwölf Stunden in Form von drei Tabletten verabreicht. Eine Dosis besteht aus zwei Tabletten Nirmatrelvir (2 x 150 mg) und einer Tablette Ritonavir (100 mg) und wird über einen Zeitraum von fünf Tagen eingenommen.^[88] Mögliche Nebenwirkungen bei der Einnahme von Paxlovid® können Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, ein gestörter Geschmackssinn oder auch Muskelschmerzen und Bluthochdruck sein. Zudem wurden Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva und Calciumkanalblockern dokumentiert. Insgesamt wurden die Nebenwirkungen als eher unbedeutend eingestuft, jedoch können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten potentiell zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen.^[88,102,103] Dabei geht die Gefahr jedoch eher von Ritonavir, dem sehr potenten Inhibitor des Cytochrom-P450-Systems, als von Nirmatrelvir aus. Da es sich bei Ritonavir um ein etabliertes Medikament handelt ist dessen Toxizität gut dokumentiert, seine Anwendung können Dosisanpassungen oder das Absetzen anderer Medikamente erforderlich machen.^[88,102]

Wie bereits zuvor erwähnt wird Ritonavir in Kombination mit Nirmatrelvir eingesetzt, um den Metabolismus von Nirmatrelvir durch CYP3A4 zu verlangsamen, die wirksame Konzentration Nirmatrelvir zu steigern und damit die Halbwertszeit zu verlängern. Der oxidative Metabolismus

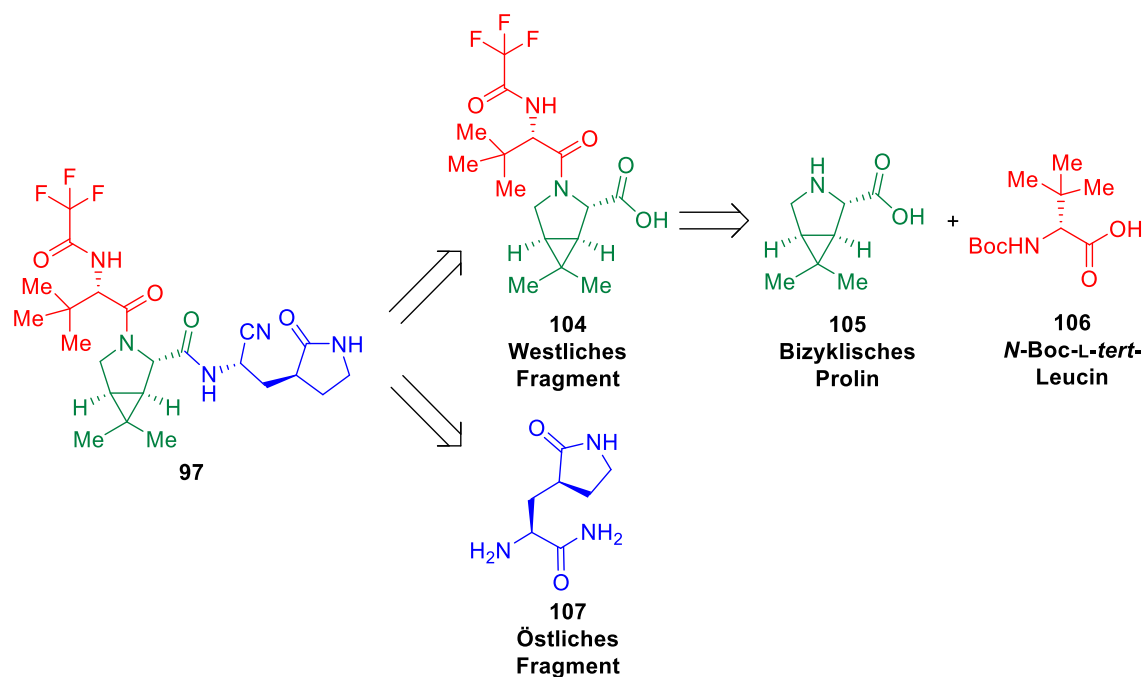
erfolgt dabei über unterschiedlicher Mono-Hydroxylierungen und eine Dehydrierung (Schema 4.1-1). Neben dem Metabolismus wird Nirmatrelvir auch in geringen Mengen unmetabolisiert über die Niere und Galle ausgeschieden.^[88,104]



Schema 4.1-1: Metabolite von Nirmatrelvir (97) in Lebermikrosomen und Hepatozyten von Ratten, Affen und Menschen.^[104]

Nirmatrelvir lässt sich in drei Bausteine und zwei Bereiche, den östlichen und westlichen Bereich aufteilen (Schema 4.1-2). Das wichtigste strukturelle Merkmal ist das terminale Nitril, welches den elektrophilen Warhead des Moleküls bildet. Dieses Nitril kann eine kovalente Bindung mit der Thiolgruppe des Cys145 im Protease Mpro eingehen. Der restliche Teil des Moleküls ist so designt, dass es die natürliche Erkennungssequenz (das Tripeptid: Val-Leu-Gln) von Mpro nachahmt und exakt in das aktive Zentrum des Enzyms passt, um so zusätzliche Wechselwirkungen einzugehen.

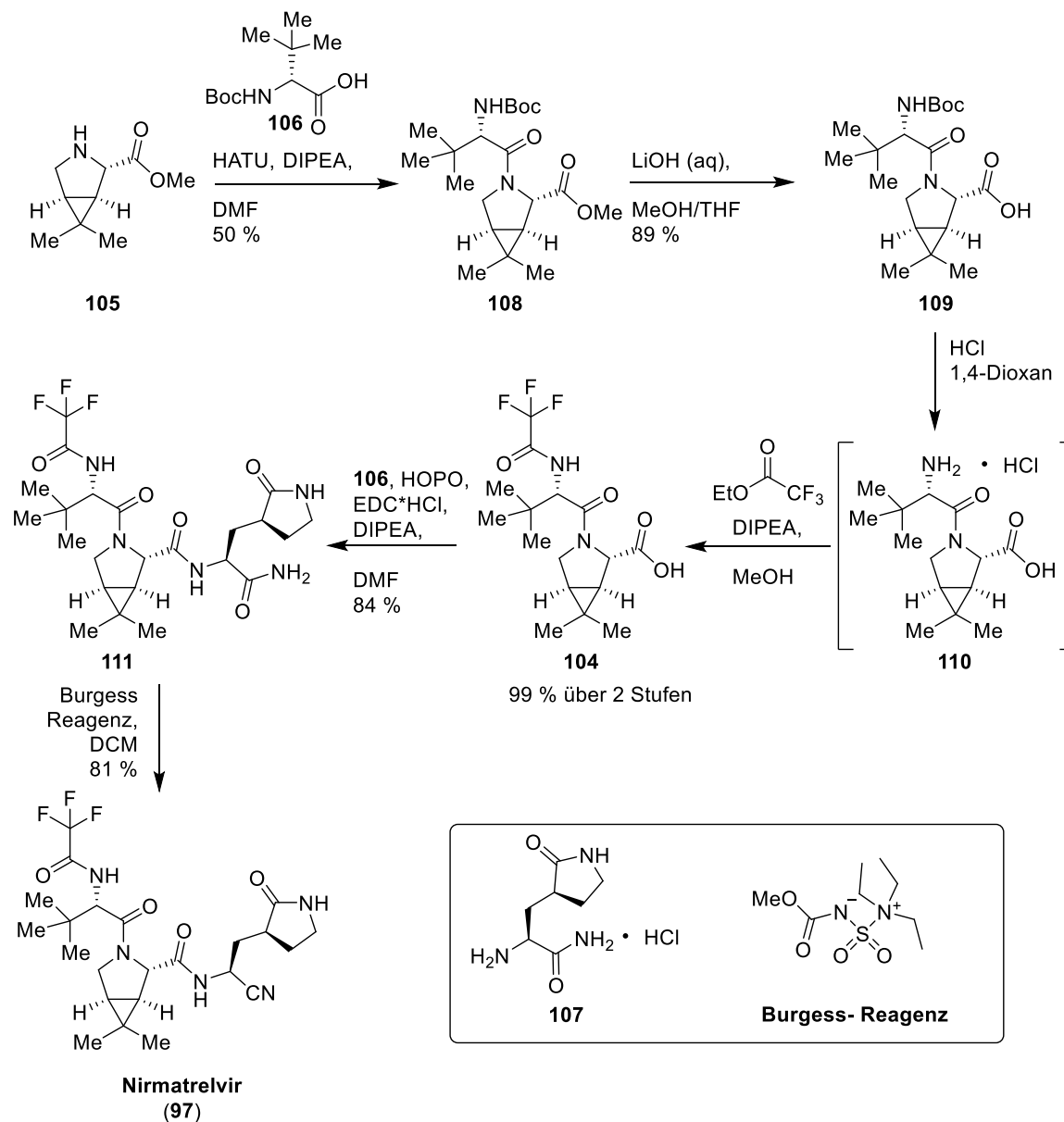
Der Baustein **107** wird durch ein zyklisches Lactam gebildet, und dient als Gln-Analogon. Eine Dimethylcyclopropyl-Prolin-Einheit bildet den Baustein **105** und stellt das Leu-Analogon dar. Dieser Teil des Moleküls kann über lipophile Wechselwirkungen mit Mpro interagieren. Der letzte Baustein **106** besteht aus einem tertiären Leucin, welches am Stickstoff durch eine Trifluoracetylgruppe blockiert ist.^[100]



Schema 4.1-2: Retrosynthetische Aufteilung von Nirmatrelvir (**97**) in seine drei Hauptbausteine.^[100]

Veröffentlicht und patentiert wurde die erste Synthese für Nirmatrelvir von dem US-amerikanischen Pharmaunternehmen Pfizer im August 2021.^[105] In diesem Patent beschrieben sie unterschiedliche Möglichkeiten, Nirmatrelvir und dessen Bausteine herzustellen. Die in Schema 4.1-3 dargestellte Syntheseroute zeigt die Synthese ausgehend von dem bicyclischen Prolin **105**, welches über eine Amid-Kupplung mit dem Boc-geschützte *L-tert*-Leucin **106** mit einer Ausbeute von 50 % nach Reinigung durch Säulenchromatographie verbunden wird. Im Anschluss wird der Methylester **108** unter basischen Bedingungen mit einer guten Ausbeute von 89 % zur entsprechenden Säure **109** verseift. Die Boc-Deblockierung ergibt das freie Amin in Form des Hydrochlorids **110** welches direkt weiter mit dem 2,2,2-Trifluoressigsäureethylester zum Zwischenprodukt **104** umgesetzt wird. Dabei kann über die zwei Stufen eine nahezu quantitative Ausbeute erreicht werden. Der Baustein des östlichen Fragments **107** wird als Hydrochlorid über eine Amid-Kupplung mit 2-Hydroxypyridin-*N*-oxid (HOPO) und EDC*HCl eingeführt. Das so erhaltene primäre Amid **111** kann im Anschluss durch Einsatz des Bugess-Reagenzes mit einer Ausbeute von 81 % zum Nitril **97** dehydratisiert werden. Nirmatrelvir (**97**) kann über diese

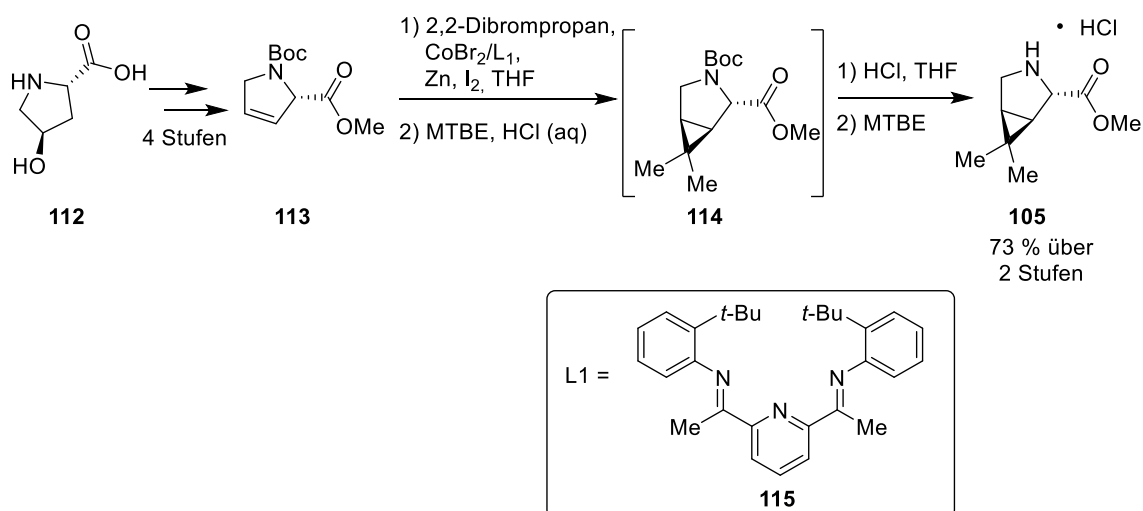
Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 30 % über sechs Synthesestufen erhalten werden.^[100,105]



Schema 4.1-3: Von Pfizer patentierte Nirmatrelvir-Synthese.^[100,105]

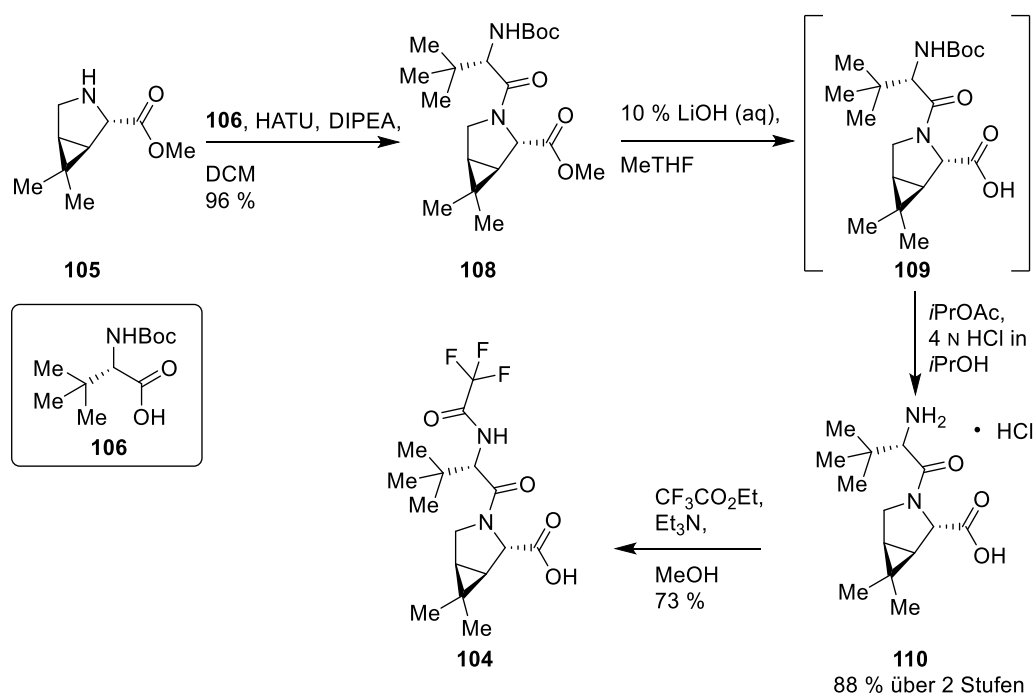
Schema 4.1-3 zeigt wie die einzelnen Bausteine **105**, **106** und **107** zum Nirmatrelvir zusammengefügt werden können. Die Synthesen der einzelnen Nirmatrelvirbausteine werden im Folgenden beschrieben. Zunächst soll die Synthese des westlichen Bereichs betrachtet werden. Der erste Baustein ist das bicyklische Prolinderivat **105**, welcher aus dem Schlüsselzwischenprodukt **113** hergestellt werden kann.^[100] Dieses Schlüsselintermediat **113** kann aus verschiedenen Edukten wie Pyrrol oder Diallylamin in mehrstufigen Synthesesequenzen gewonnen werden.^[106] In diesem Fall wird das Schlüsselintermediat **113** ausgehend von der kommerziell verfügbaren Verbindung **112** in

vier literaturbekannten Stufen synthetisiert, da dieses bereits die gewünschte Stereokonfiguration aufweist (Schema 4.1-4). Als nächstes folgt die Cyclopropanierung zum bicyklischen Prolin **114**, welche aufwendig optimiert und zu einem Multikilogrammprozesse entwickelt wurde. Die Cyclopropanierung wird über eine Cobalt-Katalyse mit einem Pyridin-Diimin-Liganden **115** und Zink als Reduktionsmittel durchgeführt. Aus Zink und Iod wird während der Reaktion das für die Cyclopropanierung benötigte Zinkhalogenid *in situ* erzeugt, um so die Verwendung hygroskopischer Zinksalze zu vermeiden. Im Anschluss an die Cyclopropanierung wird das Intermediat **114** im sauren deblockiert und als Hydrochlorid **105** kristallisiert, die Ausbeute des Hydrochlorids konnte durch Zugabe von MTBE auf 73 % über zwei Stufen optimiert werden.^[100,107]



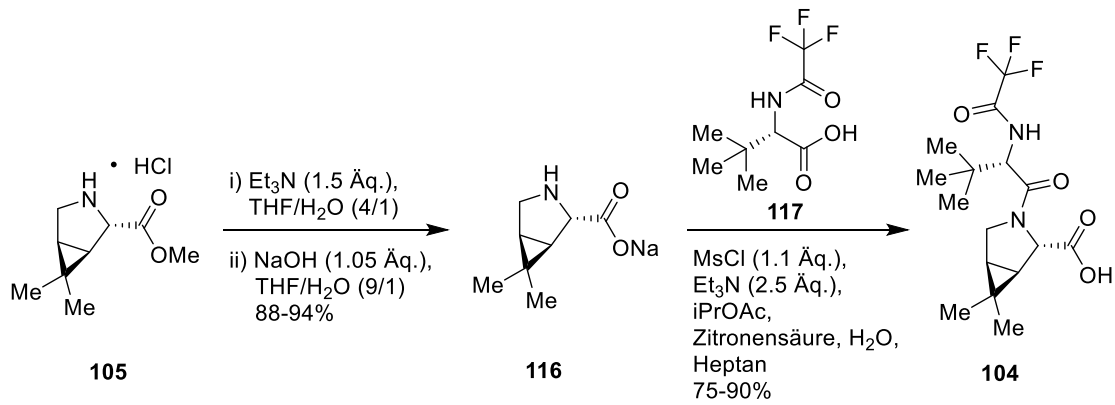
Schema 4.1-4: Synthese des bicyklischen Prolin Bausteins **105** über eine Cobalt-katalysierte Cyclopropanierung.^[100,107]

Zur Fertigstellung des westlichen Fragments **104** muss das bicyklische Prolin-Derivat **105** noch mit dem zweiten Baustein **106** verknüpft werden, der erste im Kilogrammaßstab durchgeführte Prozess ist in Schema 4.1-5 gezeigt. Bei diesem Baustein handelt es sich um ein Boc-geschütztes L-*tert*-Leucin **106**, welcher über eine Amid-Kupplung an das freie Amin des Prolins gekuppelt wird. Anschließend wird der Methylester **108** verseift und die Boc-Schutzgruppe unter sauren Reaktionsbedingungen abgespalten. Über diese zwei Stufen kann das Hydrochlorid **110** mit einer Ausbeute von 88 % erhalten werden. Im letzten Schritt der Synthesesequenz wird das Trifluoroacetamidstrukturmotiv aufgebaut, indem Verbindung **110** mit Trifluoressigsäureethylester gekuppelt wird. Auf diesem Weg kann das westliche Fragment mit einer Ausbeute von 73 % dargestellt werden.^[100,108] In Studien von McInturff *et al.* wurden ausgehend von dieser ersten Synthesesequenz ein großtechnisch nutzbarer Prozess entwickelt.^[108]



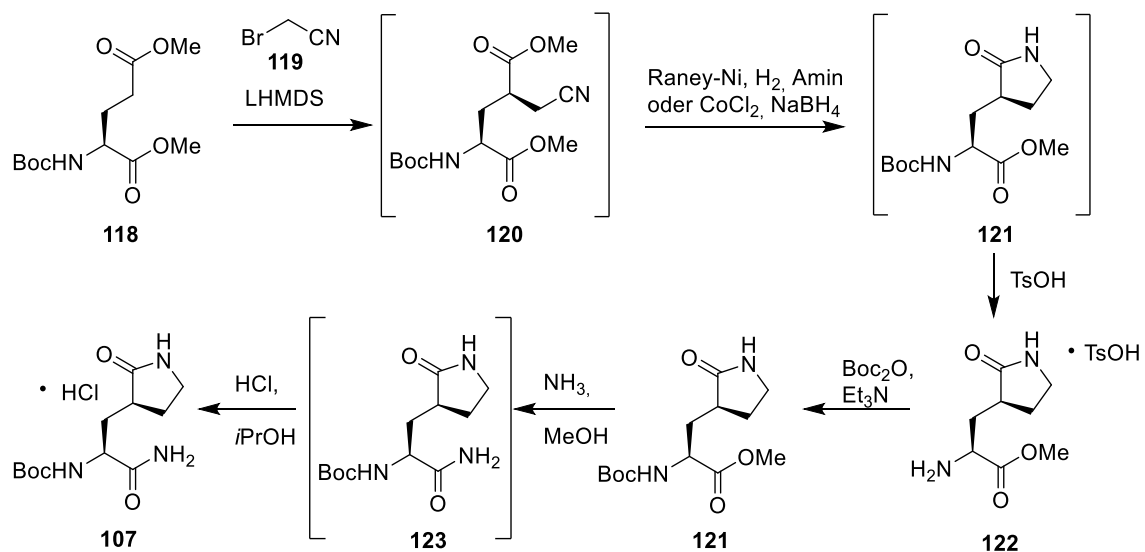
Schema 4.1-5: Erste Kilogramm Synthese des westlichen Fragments **104**.^[100,108]

In dem optimierten Prozess wird das Hydrochlorid von **105** zunächst in die freie Base umgewandelt. Die freie Base wird mit durch Rühren in NaOH in THF/Wasser hydrolysiert. Das Produkt aus dieser Synthesesequenz wird als Natriumsalz **116** isoliert und im darauffolgenden Schritt erfolgt die Umwandlung des Natriumsalzes **116** zum westlichen Fragment **104**. Diese Umwandlung findet über die Behandlung von *L-tert*-Leucin-derivat **117** mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl), gefolgt von Triethylamin in Isopropylacetat. Die Reihenfolge der Zugabe der Komponenten ist bei diesem Prozess entscheidend um Nebenproduktbildung zu vermeiden (Schema 4.1-6). Zur Aufarbeitung der Reaktion wird Zitronensäure zugesetzt um das fertige westliche Fragment **104** zu protonieren und die wässrige Aufarbeitung zu vereinfachen. Durch azeotrope Destillation wird das Wasser entfernt und das Fragment **104** liegt im Anschluss als Suspension in Isopropylacetat vor. Durch Zugabe von Heptan und Abkühlen des Gemisches wird die Ausbeute von **104** maximiert. Die Ausbeute des Amidierungsschritts lag zwischen 75 und 90 % Ausbeute. Die Skalierung dieser Reaktionssequenz erfolgte für die Esterhydrolyse mit bis zu 780 kg und für die Amidkupplung mit einer Skalierung von bis zu 440 kg.^[100,108]



Schema 4.1-6: Optimierter Prozess für die Synthese des westlichen Fragments **104** ausgehend vom bicyclischen Prolin-Derivat **105** und dem L-*tert*-Leucin-Derivat **117**.^[100,108]

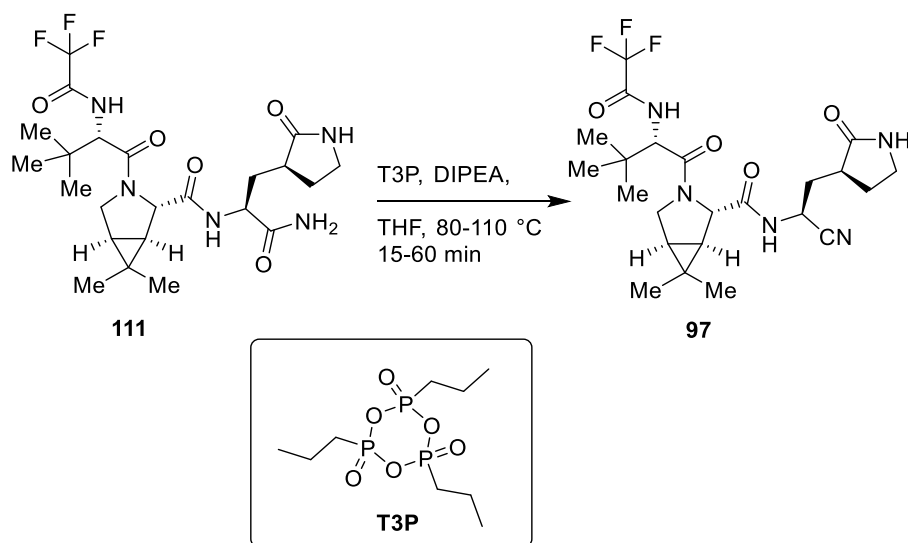
Zur Synthese von Nirmatrelvir wird neben dem westlichen Fragment noch das östliche Fragment, ein primäres Amid **107** benötigt. Dieses Fragment wird durch die Aminolyse von Verbindung **121** erhalten, dessen Synthese der ersten Generation in Schema 4.1-7 gezeigt ist. Dessen Synthese startet ausgehend von Boc-Dimethylglutarat **118**, welches zunächst diastereoselektiv mit Bromacetonitril (**119**) alkyliert wird. Das Nitril **120** wird anschließend zum Amin reduziert, was zur Bildung des Lactams **121** führt. Die Behandlung mit *p*-Toluolsulfonsäure führte zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und ermöglichte die Isolation des kristallinen Zwischenproduktes **122** ohne säulenchromatographische Reinigung. Im Anschluss wird Verbindung **122** erneut mit Boc-geschützt um die Verbindung **121** wieder zu erhalten, welche in der Aminolyse zu Verbindung **123** umgesetzt wird. Durch die Behandlung mit Salzsäure wird die Boc-Gruppe anschließend wieder abgespalten und das östliche Fragment wird als Hydrochlorid **107** erhalten.^[100,109]



Schema 4.1-7: Synthese des östlichen Fragments **107** der ersten Generation nach Lee *et al.*.^[109]

Obwohl sich die bereits zuvor gezeigte Synthese für eine großtechnische Herstellung des östlichen Fragments geeignet war, wurde vom Forschungsteam von Pfizer als auch von anderen Forschern weiteres Optimierungspotential gesehen. Während der Optimierungen von Lee *et al.* konnte die Syntheseroute verkürzt werden, indem direkt die Aminolyse von **122** durchgeführt wurde. Die Aminolyse konnte durch die Zugabe von Magnesiumsulfat beschleunigt werden. Außerdem konnte so die Menge des verwendeten Ammoniaks verringert werden. Mit diesen Anpassungen entstand ein robuster und effizienter Prozess zur Synthese von Amid **107**.^[100,109]

Seit der Veröffentlichung der Nirmatrelvir-Synthese von Pfizer sind unterschiedliche Paper^[110–112] veröffentlicht worden, die Teile der Synthesesequenzen optimieren.^[100] Oruganti *et al.* publizierten einen Flow-Prozess für die Umwandlung von **111** in Nirmatrelvir (**97**) (Schema 4.1-8).^[113] Dabei wurde als Reagenz zur Dehydratisierung anstelle des Burgess-Reagenz das T3P (Polyphosphorsäureanhydrid) verwendet, da dieses deutlich weniger toxisch ist und eine bessere Lagerstabilität aufweist. Außerdem konnte durch das Flow-Verfahren die Reaktionszeit im Vergleich zum Batch-Prozess von 12–16 Stunden auf etwa eine halbe Stunde reduziert werden.^[100,113]



Schema 4.1-8: Von Oruganti *et al.* im Flow-Prozess umgesetzte Synthese von Nirmatrelvir (**97**) ausgehend vom Amid-Vorläufer **111**.^[100,113]

4.2 Potentielle Alkylierungsreagenzien zur Substitution von Bromacetonitril

Ziel des gemeinsamen Projektes mit der VCU und der Meds4All-Stiftung war es, die Synthese eines Nirmatrelvirbausteins **121** zu optimieren. Bei diesem Baustein handelt es sich um das Lactam **121**, welches ein Vorläufer des östlichen Fragments des Coronamedikaments Nirmatrelvir (**97**) ist. Genauer geht es dabei um einen der ersten Syntheseschritte der Synthesesequenz zur Erzeugung des östlichen Fragments (Kapitel 4.1, Schema 4.1-7). Dabei sollte das Alkylierungsreagenz Bromacetonitril **119** substituiert werden, da es trotz seiner kommerziellen Verfügbarkeit ein Kostenfaktor darstellt. In diesem Projekt wurden Alkylierungsreagenzien, die sich als Vorläufer für ein primäres Amin und zur Substitution von Bromacetonitril **119** eignen, getestet.

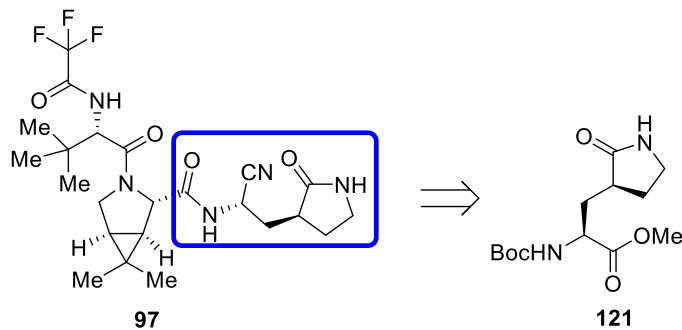
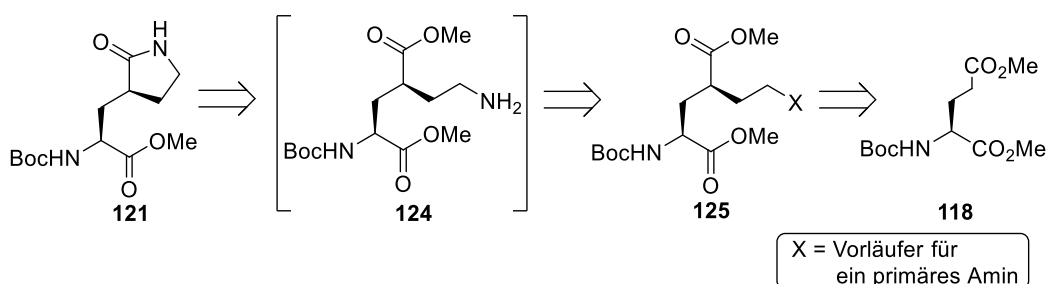


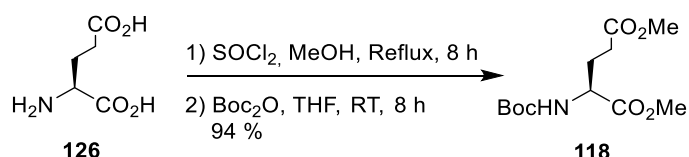
Abbildung 4.2-1: Zu synthetisierender Teil der Nirmatrelvirstruktur.

In Schema 4.2-1 ist das Retrosyntheschema für den zu synthetisierenden Baustein **121** des östlichen Fragmentes gezeigt. Das Lactam **121** kann dabei ausgehend von dem primären Amin **124** durch einen intramolekularen Ringschluss erhalten werden. Da sich freie Amine nicht für den Einsatz in der Alkylierungsreaktion von Estern eignen wurde nach einem geeigneten geschützten Amin oder Aminvorläufer gesucht. Dieses sollte dabei entweder kommerziell erhältlich oder innerhalb weniger Synthesestufen aus kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien herzustellen sein.



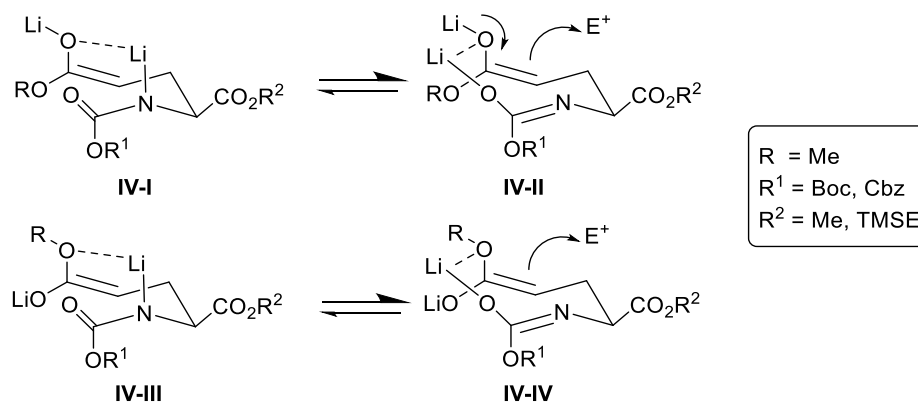
Schema 4.2-1: Retrosyntheschema für die geplante Synthese des Vorläufers **121** des östlichen Fragments von Nirmatrelvir.

Im ersten Syntheseschritt wurde L-Glutaminsäure (**126**) nach einer Vorschrift von Sinha *et al.* zunächst in den entsprechenden Dimethylester überführt und direkt im Anschluss am Amin durch eine Boc-Gruppe blockiert.^[114] Über diese zwei Stufen konnte Verbindung **118** mit einer Ausbeute von 94 % erhalten werden. Die Synthese von Gutaminsäurederivat **118** konnte im Labor im Multigrammaßstab durchgeführt werden und erforderte keine Aufreinigung durch Säulenchromatographie.



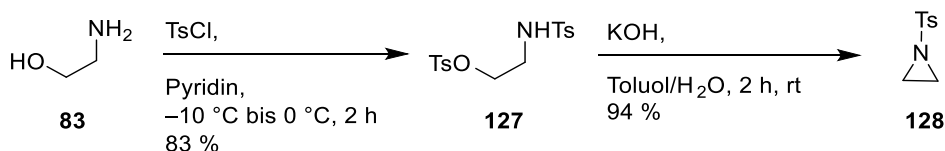
Schema 4.2-2: Veresterung und Blockierung von L-Glutaminsäure (**126**) nach Sinha *et al.*.^[114]

Bereits im Jahr 1998 veröffentlichte Hanessian *et al.* Ergebnisse zu der stereoselektiven anti-Allylierung von *N*-Cbz- und *N*-Boc-geschützten Gutaminsäurederivaten.^[115] Dabei wird die 1,3-asymetrische Induktion durch die Schutzgruppen am Glutaminsäurederivat erzeugt. Die Induktion lässt sich mithilfe der in Schema 4.2-3 gezeigten Übergangszustände erklären, welche *Z*(O)- oder *E*(O)-Enolat-Geometrie (**IV-I** und **IV-III**) annehmen können. Auf Basis dieser Ergebnisse und weiteren Literaturquellen wird in diesem Abschnitt davon ausgegangen, dass sich in den unterschiedlichen Alkylierungsreaktion an Glutaminsäurederivat **118** mit unterschiedlichen Reagenzien das gewünschte Anti-Produkt bildet.^[115,116]



Schema 4.2-3: Darstellung der 1,3-asymetrischen Induktion während des Übergangszustandes nach Hanessian *et al.* im ZIMMERMAN-TRAXLER-Modell für die Allylierung des *Z*(O)- und *E*(O)-Enolats zur Synthese von Anti-Allylierungsprodukten.^[115]

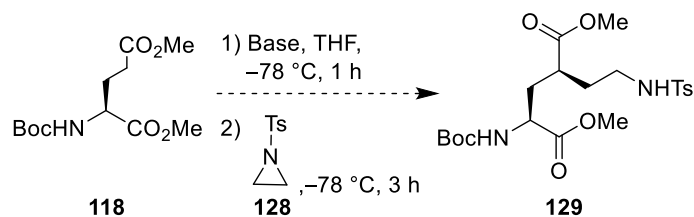
Nach Fertigstellung des Ausgangsmaterials **118** wurden erste Überlegungen zur Wahl eines geeigneten Alkylierungsmittels getroffen. Als erstes potentiell Alkylierungsreagenz wurde das über zwei Stufen herstellbare Tosylaziridin (**128**) gewählt. Der Dreiring enthält ein geschütztes Amin, welches sich bei einem nukleophilen Angriff auf die 2-Position zu einer linearen Kette mit einem geschützten primären Amin öffnen sollte. Verbindung **128** wurde ausgehend von 2-Aminoethanol (**83**) über eine Ditosylierung gefolgt von einem Ringschluss im basischen hergestellt (Schema 4.2-4).^[117] Dabei wurde eine Gesamtausbeute von 78 % über zwei Stufen erhalten.



Schema 4.2-4: Synthese von Tosylaziridin (**128**) ausgehend von 2-Aminoethanol (**83**).^[117]

Für die Alkylierungsreaktion des Glutaminsäurederivats **118** mit Tosylaziridin (**128**) wurde zunächst die literaturbekannten Reaktionsbedingungen für die Alkylierung mit Bromacetonitril genommen und anschließend abgeändert.^[118] Dabei wurde zunächst das Glutaminsäurederivat **118** bei -78 °C durch LHMSD deprotoniert und anschließend das Tosylaziridin **128** hinzugegeben. Die unterschiedlichen getesteten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 4.2-1 gezeigt.

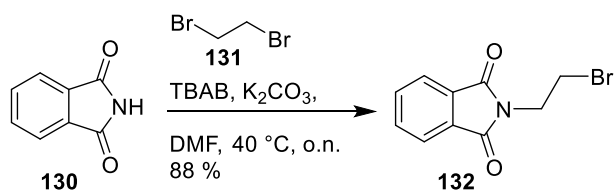
Da keine Umsetzung des Eduktes **118** sowohl bei der Nutzung von LHMSD als auch LDA als Base (Tabelle 4.2-1, Eintrag 1 und 2) erfolgte, wurde die Reaktionstemperatur nach Zugabe des Tosylaziridins (**128**) erhöht (Tabelle 4.2-1, Eintrag 3 und 4), was ebenfalls keine Umsetzung des Eduktes **118** zum Produkt **129** erzielte. Des Weiteren wurde die Zugabe von Lithiumchlorid als Additiv getestet (Tabelle 4.2-1, Eintrag 6–8), was erste positive Ergebnisse zeigte. Mittels DC und LCMS konnte Umsatz beobachtet, um das dabei entstehende Produkt zu isolieren wurde der Ansatz (Tabelle 4.2-1, Eintrag 5) von 0.36 mmol auf 1.45 mmol skaliert und das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie getrennt. Die dabei erhaltenen Fraktionen wurden mittels ¹H-NMR analysiert und waren stark verunreinigt, ließen jedoch darauf schließen, dass Produkt **129** nicht entstanden war.

Tabelle 4.2-1: Getestete Reaktionsbedingungen für die Alkylierung vom Glutaminsäurederivat **118** mit Tosylaziridin (**128**).


Eintrag	Additiv	Base	Reaktionstemperatur	Beobachtung
1	-	LHMDS	-78 °C	/
2	-	LDA	-78 °C	/
3	-	LDA	-78 °C bis -20 °C	/
4	-	LDA	-78 °C bis -40 °C	/
5	-	LHMDS	-78 °C*	LCMS zeigt Spuren einer neuen Substanz
6	LiCl	LDA	-78 °C bis -20 °C	LCMS zeigt Umsatz von 118
7	LiCl	LHMDS	-78 °C bis -20 °C	/
8	LiCl	LDA	-78 °C bis 0 °C	LCMS zeigt Umsatz von 118

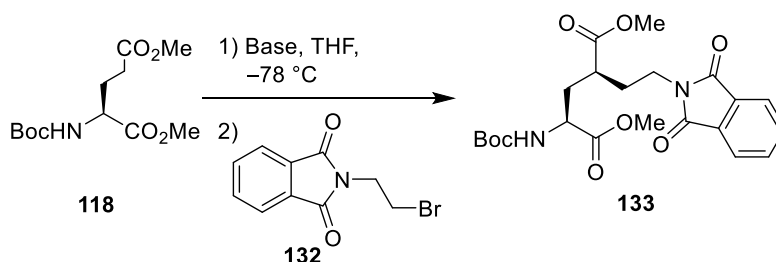
*Reaktionszeit von 18 h

Nachdem die Versuche Tosylaziridin (**128**) als Alkylierungsreagenz zu verwenden nicht erfolgreich waren wurde versucht das Amin als Phthalimid einzuführen (Schema 4.2-5). Dafür wurde Phthalimid (**130**) zur Synthese von *N*-(2-Bromomethyl)phthalimid (**132**) mit 1,2-Dibromethan (**131**) umgesetzt.^[119] Das Alkylierungsreagenz **132** wurde mit einer Ausbeute von 88 % erhalten (Schema 4.2-5) und in der Alkylierungsreaktion nach dem Vorbild einer Literaturvorschrift von Wang *et al.* durchgeführt.^[118]


Schema 4.2-5: Synthese von *N*-(2-Bromomethyl)phthalimid (**132**) über eine nukleophile Substitution.

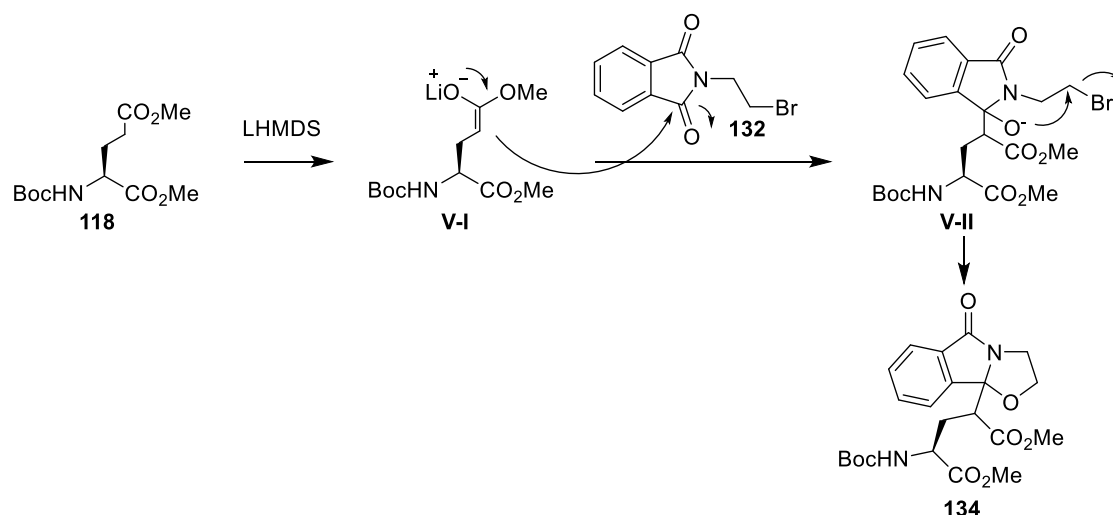
Dabei wurden sowohl LHMDS als auch LDA unter den gleichen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 4.2-2). Allerdings zeigten nur die Ansätze mit LHMDS Umsatz via LCMS (Tabelle 4.2-2, Eintrag 1 und 3). Die mittels LCMS detektierte Molekülmasse wies auf die Bildung des gewünschten Produktes **133** hin.

Tabelle 4.2-2: Getestete Reaktionsbedingungen für die Alkylierungsreaktion von Glutaminsäurederivat **118** mit *N*-(2-Bromethyl)phthalimid (**132**).



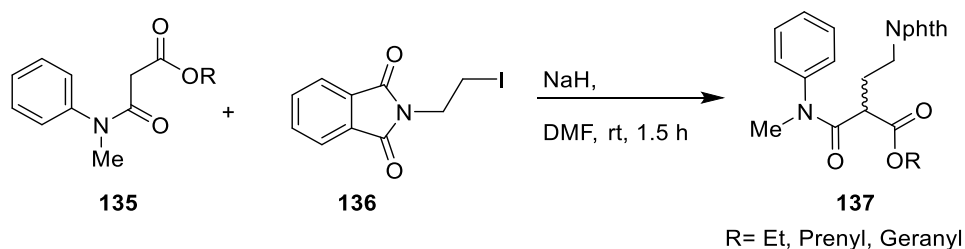
Eintrag	Base	Alkylierungsreagenz [Äq.]	Reaktionszeit [h]	Beobachtung
1	LHMDS	1.10	2	LCMS weist auf Produktbildung hin
2	LDA	1.10	2	/
3	LHMDS	1.00	3	LCMS weist auf Produktbildung hin
4	LDA	1.00	3	/

Literaturrecherche wies darauf hin, dass sich ein anderes Produkt als das gewünschte Alkylierungsprodukt **133** gebildet haben könnte. Im Jahr 2002 veröffentlichten Calmès *et al.* die Synthese von Isoindolonen ausgehend von *N*-(2-Bromethyl)phthalimid (**132**) und Lithiumesterenolaten.^[120] Eine solche Reaktion wäre auch für Verbindung **118** erwartbar. In diesem Fall könnte sich das Isoindolon **134** gebildet haben, welches auf Grund der gleichen Molekülmasse wie Verbindung **133** nicht anhand der LCMS-Analyse zu unterscheiden wäre. NMR-Spektren des Rohprodukts bestätigten die Vermutung der Bildung von Verbindung **134**. Der zugrundeliegende Mechanismus ist in Schema 4.2-6 dargestellt und zeigt, dass das durch die Deprotonierung mit LHMDS entstehende Lithiumesterenolat **V-I** nukleophil am Amid von **132** und nicht am Brom angreift. Das so entstehende Alkoholat **V-II** bildet über einen intramolekularen nukleophilen Angriff am Bromid das Isoindolon **134**.



Schema 4.2-6: Mechanismus der Alkylierungsreaktion nach dem Vorbild von Calmès *et al.* von *N*-(2-Bromethyl)phthalimid (**132**) und Glutaminsäurederivat **118** zur Bildung von Verbindung **134**.^[120]

Bisai *et al.* zeigten 2013 die erfolgreiche Alkylierung eines β -Amidoesters **135** mit *N*-(2-Iodethyl)phthalimid (**136**) unter Verwendung von Natriumhydrid bei Raumtemperatur (Schema 4.2-7). Allerdings erzeugten sie bei diesen Reaktionsbedingungen ein Diastereomergemisch.^[121]

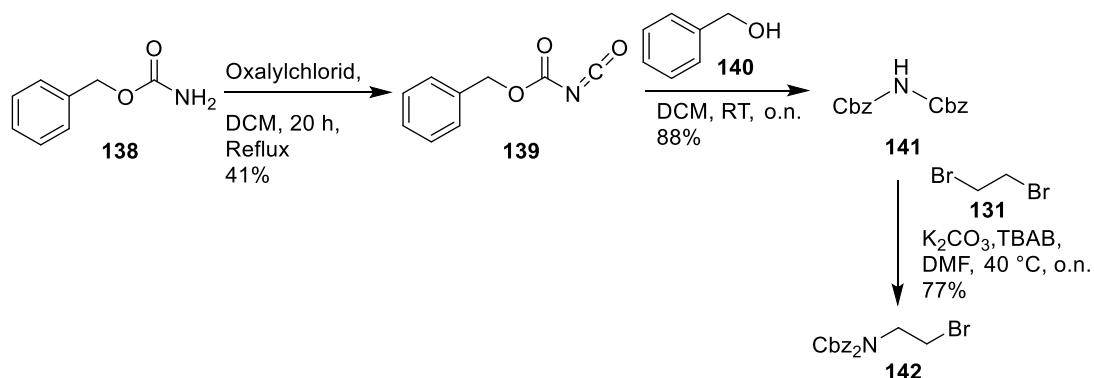


Schema 4.2-7: Alkylierung von β -Amidoestern **135** mit *N*-(2-Iodethyl)phthalimid (**136**) nach Bisai *et al.*^[121]

Für die Synthese des östlichen Fragments von Nirmatrelvir sollte im besten Fall nur ein Diastereomer gebildet werden, was sich vornehmlich durch die Reaktionstemperatur steuern lässt. Das *N*-(2-Iodethyl)phthalimid (**136**) wurde über eine FINKELSTEIN-Reaktion ausgehend von *N*-(2-Bromethyl)phthalimid (**132**) mit einer Ausbeute von 94 % hergestellt.^[122] Da Iodid eine bessere Abgangsgruppe als Bromid darstellt, könnte die Verwendung von Alkylierungsreagenz **136** zur gewünschten Produktbildung von Verbindung **133** führen. Erste Ergebnisse der Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118** mit *N*-(2-Iodethyl)phthalimid (**136**) zeigten jedoch, unter den Reaktionsbedingungen von Eintrag 3 aus Tabelle 4.2-2, die Bildung des Isoindolons **134**.

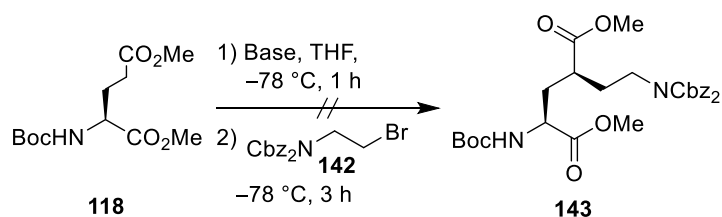
Neben den bereits beschriebenen Alkylierungsreagenzien wurde ein doppelt Cbz-blockiertes Amin **142** synthetisiert um es in der Reaktion mit dem Glutaminsäurederivat **118** zu testen.

Verbindung **141** wurde ausgehend von Benzylcarbamat (**138**) nach einer Vorschrift von Grehn *et al.* hergestellt.^[123] Dabei wurde zunächst das stark hygroskopische Benzylcarbonisocyanatidat (**139**) aus Benzylcarbamat (**138**) hergestellt und nach Destillation direkt mit Benzylalkohol (**140**) zum Dibenzylimindicarbonat (**141**) umgesetzt. Der letzte Reaktionsschritt der Sequenz wurde nach einer Vorschrift von Krchová *et al.* durchgeführt (Schema 4.2-8).^[119] Das Dibenzyl (2-bromethyl)imindicarbonat (**142**) wurde über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 28 % hergestellt.



Schema 4.2-8: Synthese von Dibenzyl (2-bromethyl)imindicarbonat (**142**) ausgehend von Benzylcarbamat (**138**).^[119,123]

Die Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118** mit Alkylierungsreagenz **142** wurde unter Verwendung von LDA oder LHMDS als Basen getestet (Schema 4.2-9). Bei beiden Testreaktionen zeigte sich Umsatz mittels DC. Um den Umsatz zu verbessern wurde die Reaktion bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit LHMDS durchgeführt. Da aus diesem Ansatz kein Produkt **143** über die Masse bestätigt oder durch Chromatographie isoliert werden konnte wurde dieser Ansatz zur Substitution von Bromacetonitril (**119**) verworfen.



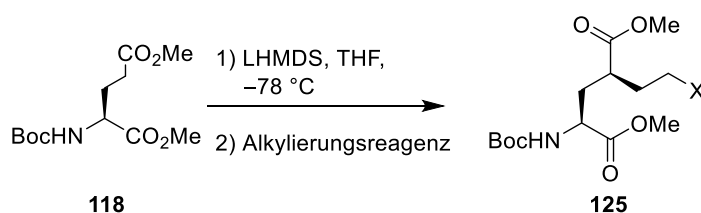
Schema 4.2-9: Alkylierung vom Glutaminsäurederivat **118** mit Dibenzyl (2-bromethyl)imindicarbonat (**142**).

Neben den synthetisierten Alkylierungsreagenzien wurden auch kommerziell erhältliche Reagenzien in der Reaktion mit Glutaminsäurederivat **118** getestet. Dabei wurden unterschiedliche Haloethane und andere Reagenzien, die die Möglichkeit zur Umwandlung in ein Amin bieten getestet. Eine Übersicht der getesteten Reagenzien ist in Tabelle 4.2-3 gezeigt. Zu den getesteten

Reagenzien gehörten vor allem die 1,2-Dihalogenethane, wie 1,2-Dichlorethan (**144**), 1,2-Dibromethan (**131**), 1,2-Diiodethan (**145**) oder das 1-Brom-2-chlorethan (**146**), da die Produkte der Alkylierungen durch nukleophile Substitutionen mit Ammoniak in Amine umgewandelt werden können.^[124,125] Mit 1,2-Dichlorethan (**144**) und 1,2-Diiodethan (**145**) konnte kein Umsatz unter den gewählten Reaktionsbedingungen festgestellt werden (Tabelle 4.2-3, Eintrag 1 und 4). Um die Konzentration zu erhöhen wurde getestet 1,2-Dichlorethan (**144**) als Lösungsmittel einzusetzen. Dabei musste die Temperatur aufgrund des höheren Gefrierpunkts von DCE von -78 °C auf -35 °C angehoben werden, dabei könnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 4.2-3, Eintrag 2). Die Reaktion mit 1,2-Dibromethan (**131**) konnten nach etwa 3 h Reaktionszeit Spuren des Produktes mittels LCMS detektiert werden. Bei längeren Reaktionszeiten kam es zu Bildung von komplexen Produktmischungen (Tabelle 4.2-3, Eintrag 3). Für die Reaktion von Verbindung **118** mit 1-Brom-2-chlorethan (**146**) konnte mittels LCMS Umsatz festgestellt werden. Im Anschluss wurde versucht durch Erhöhung der Äquivalente von 1-Brom-2-Chlorethan oder Zusatz von DMPU als Additiv den Umsatz weiter zu steigern, dies führte nicht zur gewünschten Steigerung des Umsatzes und es war nicht möglich das Produkt aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren (Tabelle 4.2-3, Eintrag 5-7).

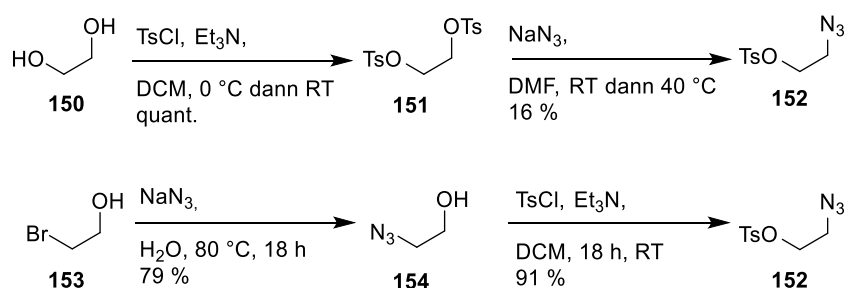
Neben den 1,2-Dihalogenethanen wurde die Verwendung von Oxiran (**147**) als Alkylierungsreagenz getestet. Oxiran sollte sich durch den nukleophilen Angriff des Glutaminsäurederivats **118** öffnen und einen primären Alkohol bilden, welcher in ein primäres Amin umgewandelt werden kann. Der Einsatz von Oxiran führte nicht zur Bildung des gewünschten Produktes (Tabelle 4.2-3, Eintrag 8). Neben der Alkylierung über eine nukleophile Substitution sollte noch die Möglichkeit einer MICHAEL-Addition getestet werden. Dabei wurden Acrylamid (**148**) und *tert*-Butyl-Acrylat (**149**) getestet, diese führten aber nicht zur Bildung des gewünschten Produktes (Tabelle 4.2-3, Eintrag 9 und 10).

Tabelle 4.2-3: Ergebnisse aus den Reaktionen von Glutaminsäure **118** mit den getesteten kommerziell erhältliche Alkylierungsreagenzien. Reaktionsbedingungen: Alkylierungsreagenz (AR) 1.20 Äq.

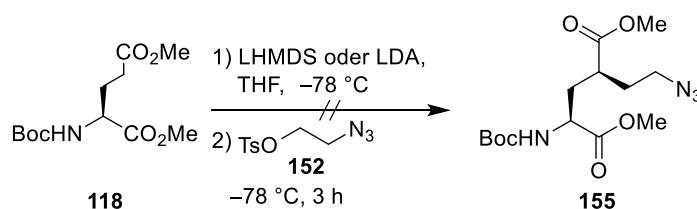


Eintrag	LHMDS [Äq.]	Alkylierungsreagenz (AR)	Reaktionszeit [h]	Kommentar	Ergebnis
1	2.2	<chem>ClCCCl</chem> 144	3	1.20 oder 5.00 Äq. AR	Keine Reaktion
2	2.2	<chem>ClCCCl</chem> 144	3	DCE als LM, bei 35 °C	Keine Reaktion
3	2.1	<chem>BrCCBr</chem> 131	3	Nebenreaktionen bei 18 h	Spuren mittels LCMS
4	2.1	<chem>ICCI</chem> 145	18	/	Keine Reaktion
5	2.2	<chem>BrCCCl</chem> 146	18	/	Unvollständiger Umsatz von 117
6	2.1	<chem>BrCCCl</chem> 146	4	DMPU (0.10 Äq) als Additiv, 2.00 Äq. AR	Unvollständiger Umsatz von 117
7	2.1	<chem>BrCCCl</chem> 146	18	4.00 Äq. AR	Unvollständiger Umsatz von 117
8	2.1	<chem>C1CO1</chem> 147	3 oder 18	1.50 Äq. AR	Keine Reaktion
9	2.0	<chem>C=CC(=O)N</chem> 148	3	Auch mit LDA keine Reaktion, 1.10 Äq. AR	Keine Reaktion
10	2.1	<chem>C=CC(=O)OC(C)C</chem> 149	3	1.10 Äq. AR	Keine Reaktion

Ein anderer Ansatz bestand darin ein Azidoethan als Alkylierungsreagenz einzusetzen. Als Fluchtgruppe für den nukleophilen Angriff während der Alkylierung sollte ein Tosylat getestet werden. Das Tosylazid **152** wurde zunächst ausgehend von 1,2-Ethandiol (**150**) über eine Ditosylierung^[126] gefolgt von einer Substitution mit Natriumazid hergestellt.^[127] Da die Substitution mit Natriumazid zu schlechten Ausbeuten von etwa 16 % führte wurde auch eine Synthesesequenz ausgehend von 2-Bromethanol **153** getestet. Dabei wurde zunächst 2-Bromethanol (**153**) mit Natriumazid zum 2-Azidoethanol (**154**)^[128] umgesetzt gefolgt von einer Tosylierung des Alkohols.^[129] Über diese Synthesesequenz konnte das Tosylazid **152** mit einer Gesamtausbeute von 72% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 4.2-10). Beim Einsatz von dem Tosylazid **152** in der Reaktion mit dem Glutaminsäurederivat **118** konnte jedoch auch unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen kein Umsatz beobachtet werden (Schema 4.2-11).

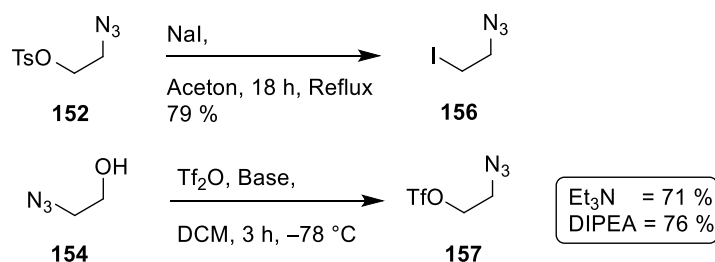


Schema 4.2-10: Synthese von Tosylazid **152** ausgehend von 1,2-Ethandiol (**150**) und 2-Bromethanol (**153**).



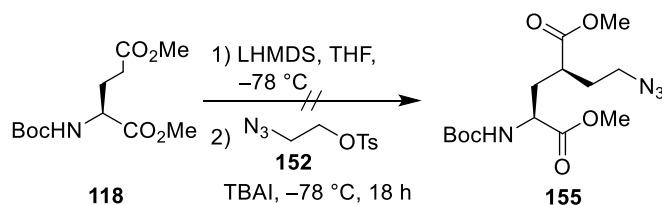
Schema 4.2-11: Versuche zur Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118** mit Tosylazid **152**.

Um die Reaktivität zu erhöhen sollte das Tosylat mit einer besseren Abgangsgruppe ausgetauscht werden. In der Literatur ist sowohl die Synthese von 1-Azido-2-iodethan (**156**)^[130] als auch die von 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**157**)^[131] bekannt. 1-Azido-2-iodethan (**156**) wurde über eine FINKELSTEIN-Reaktion ausgehend von Tosylazid **152** mit einer Ausbeute von 79 % hergestellt.^[130] Das 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**156**) wurde bei -78 °C aus 2-Azidoethanol (**154**) und Triflatanhydrid mit einer Ausbeute von 76 % synthetisiert.^[131]



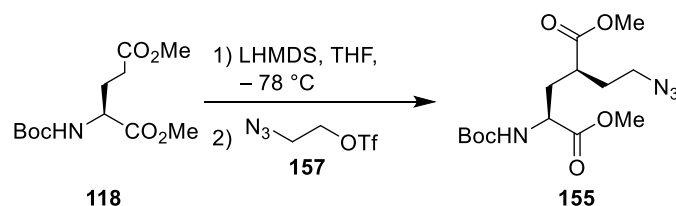
Schema 4.2-12: Synthese der Alkylierungsreagenzien 1-Azido-2-iodethan (**156**) und 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**157**).^[130,131]

Erste Alkylierungen zeigten sowohl für die Reaktion mit 1-Azido-2-iodethan (**156**) als auch für die Umsetzung mit 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**157**) Umsatz zum gewünschten Produkt **155**. Da beide Alkylierungsreagenzien zu ähnlichen Umsätzen führten, wurde beschlossen mit 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat zu arbeiten, da dieses über zwei Stufen ausgehend von 2-Bromethanol (**153**) mit einer Gesamtausbeute von 60 % hergestellt werden konnte. 1-Azido-2-iodethan musste hingegen über drei Stufen mit einer Ausbeute von 57 % hergestellt werden. Es wurde zuvor noch getestet, ob sich das 1-Azido-2-iodethan (**156**) *in situ* über eine FINKELSTEIN-Reaktion während der Alkylierung aus dem Tosylazid **152** und TBAI bilden kann (Schema 4.2-13). Diese Reaktion führte jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Azids **155**.



Schema 4.2-13: Versuch zur *in situ* Erzeugung von 1-Azido-2-iodethan (**156**) während der Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118** mit Tosylazid **152**.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen der Reaktion von Glutaminsäurederivat **118** mit 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**157**) ist in Tabelle 4.2-4 gezeigt.

Tabelle 4.2-4: Screening der Reaktionsbedingungen zur Optimierung vom Verhältnis von Produkt **155** zu Edukt **118** im Rohprodukt nach wässriger Aufarbeitung für die Reaktion von Glutaminsäurederivat **118** mit Azidotriflat **157** (Unvollst. = Unvollständig).

Eintrag	LHMDS [Äq.]	144 [Äq.]	Konz. [mol/L]	RZ [h]	Additiv/ Kommentar	P/E*	Ergebnis
1	2.00	1.10	0.16	4	/	80/20	Unvollst. Umsatz
2	2.20	1.20	0.16	4	/	84/16	Unvollst. Umsatz
3	2.20	1.20	0.16	17	/	72/28	Unvollst. Umsatz
4	2.10	1.20	0.16	18	/	/	Unvollst. Umsatz, Nebenprodukte
5	2.10	1.30	0.16	18	/	/	Unvollst. Umsatz, Nebenprodukte
6	2.10	1.10	0.14	4	LiCl (5.00 Äq.)	73/27	Unvollst. Umsatz, Nebenprodukte
7	2.10	1.10	0.16	4	Spritzen- pumpe	76/24	Unvollst. Umsatz
8	2.10	1.10	0.21	4	/	81/19	Unvollst. Umsatz
9	2.10	1.10	0.16	4	TBAI (0.10 Äq.)	65/35	Unvollst. Umsatz
10	2.10	1.10	0.21	3	Spritzen- pumpe	78/22	Unvollst. Umsatz
11	2.10	1.10	0.24	3	/	77/23	Unvollst. r Umsatz
12	2.10	1.10	0.16	3	In MTBE	82/18	Unvollst. Umsatz
13	2.10	1.10	0.21	18	/	79/21	Unvollst. Umsatz, Nebenprodukte

* Verhältnis von Produkt und Edukt bestimmt über das ¹H-NMR des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung.

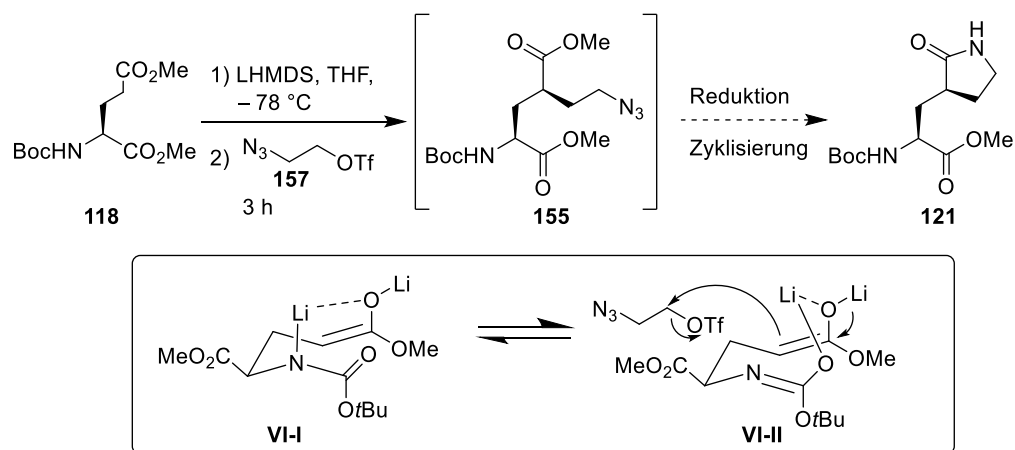
Die Ergebnisse für das Verhältnis von Produkt **155** zu Edukt **118** des Screenings waren bis auf einige Ausnahmen sehr ähnlich und bewegten sich zumeist zwischen einem Verhältnis von 76/24 und 84/16. Die auffälligste Abweichung mit einem deutlich geringeren Umsatz war bei der Zugabe von TBAI als Additiv zu beobachten (Tabelle 4.2-4, Eintrag 9). Auch die Verwendung von LiCl als Additiv führte zu keiner Verbesserung des Verhältnisses. Die Erhöhung der Äquivalente des Triflats hatten keinen eindeutig positiven Einfluss. Die Verlängerung der Reaktionszeit führte zu leicht schlechteren Verhältnissen bei vermehrter Bildung von Nebenprodukten. Des Weiteren hatte die Erhöhung der Konzentration nicht den gewünschten positiven Effekt. Der Austausch des Lösungsmittels THF durch MTBE führte zu einem sehr ähnlichen Ergebnis, weshalb die Nutzung des günstigeren THFs beibehalten wurde.

Am Ende wurde für eine Skalierung und Isolation des Produktes **155**, die für eine großtechnische Synthese geeignetsten Bedingungen gewählt: Zudosieren über eine Spritzenpumpe, 2.10 Äquivalente LHMDS, 1.10 Äquivalente Triflat **157** bei einer relativ hohen Konzentration und einer Reaktionszeit von drei Stunden.

Der Azidoester **155** ließ sich nach dem Skalieren mit einer Ausbeute von 49 % mit RP-Säulenchromatographie isolieren. Diese verhältnismäßig schlechte Ausbeute führte dazu, dass das Rohprodukt direkt weiter zum Lactam umzusetzen und so eventuelle Verluste beim Isolieren zu vermeiden. Die Veröffentlichung von Lee *et al.* aus dem Jahr 2023 zeigte eine ähnliche Strategie (Schema 4.1-7).^[109]

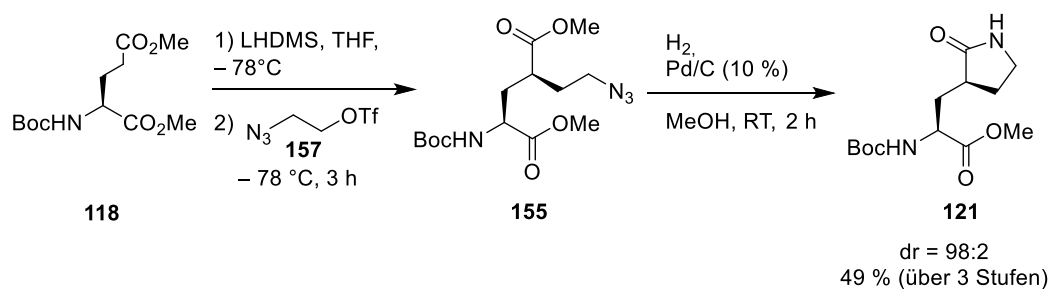
4.3 Substitution von Bromacetonitril durch 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat

Wie bereits im vorherigen Kapitel geschildert lässt sich Bromacetonitril (**119**) in der Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118** durch 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat **157** ersetzen. In diesem Unterkapitel wird die Synthese des Lactams **121** beschrieben, das einen Vorläufer des östlichen Fragments von Nirmatrelvir darstellt. Dafür muss der synthetisierte Azidoester **155** zum primären Amin reduziert werden, welches anschließend den Ring zum γ -Lactam **121** schließen soll. Azidoester **155** wurde mit einer hohen Diastereomerenreinheit ($dr \sim 98:2$, mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt) erhalten. Dies lässt sich wie zu bereits zuvor erklärt auf die 1,3-asymetische Induktion der Boc-Schutzgruppe während des Übergangszustands **VI-I** erklären.^[115]



Schema 4.3-1: Allgemeines Syntheschema für die Reduktion von Azid **155** zum Lactam **121** und Darstellung der 1,3-asymmetrischen Induktion des Übergangszustands im ZIMMERMAN-TRAXLER-Model.

Für die Reduktion von Aziden zu Aminen gibt es unterschiedliche Methoden, wie z.B. die Staudinger Reaktion^[132] oder die Reduktion mit einem Metallkatalysator wie Palladium oder Raney Nickel und Wasserstoff.^[133,134] Für den ersten Versuch der Reduktion von Azid **155** wurde eine klassische Reduktion unter Wasserstoffatmosphäre mit Pd/C (10 %) in Methanol durchgeführt. Das gewünschte Lactam **121** konnte mit einer Ausbeute von 49 % über drei Stufen ausgehend von dem Glutaminsäurederivat **118** isoliert werden.



Schema 4.3-2: Erste erfolgreiche Synthese von Lactam **121** über einer Reduktion mit Wasserstoff und Pd/C (10 %).

Nach der ersten erfolgreichen Synthese des Lactams **121** sollte die Reduktion und der Ringsschluss optimiert werden um die Ausbeuten weiter zu verbessern. Die Reduktion sollte auf einen Flow-Prozess mithilfe des H-Cube[®] Mini Plus, einem Flow-Hydrierungsreaktor von ThalesNano, umgestellt werden. Die Reduktion mit einem solchen Flow-Reaktor bietet im Vergleich zum Batchprozess folgende Vorteile: Der Reaktor produziert seinen eigenen Wasserstoff über die Elektrolyse von Wasser, was den positiven Effekt hat, dass kein potenziell stark brennbares Gas mehr gelagert werden muss. Der Katalysator befindet sich in einer Kartusche durch die die Lösung mit dem Reaktant gepumpt wird, sodass der Katalysator hinterher nicht abfiltriert werden muss und einfacher mehrfach benutzt werden kann. Der Aufbau des Flow-Setups ist in Abbildung 4.3-1 gezeigt.

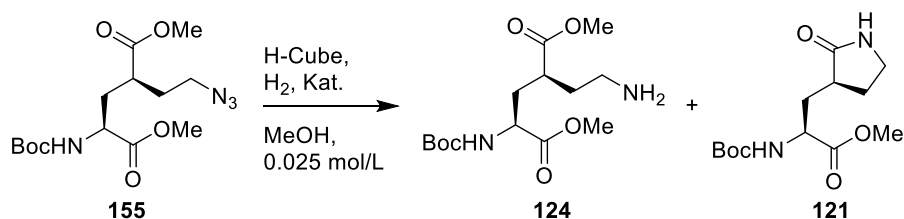


Abbildung 4.3-1: Übersicht des Aufbaus für die Flow-Reduktion mit dem H-Cube[®] Mini Plus.

Dafür wurden zunächst die ungefähren Reaktionsbedingungen vom Batch-Prozess auf die Flow-Parameter übertragen. Die Testreaktionen für die Azid-Reduktion wurden mit dem Rohprodukt **155** aus der Alkylierungsreaktion durchgeführt. Die getesteten Reaktionsparameter sind in Tabelle 4.3-1

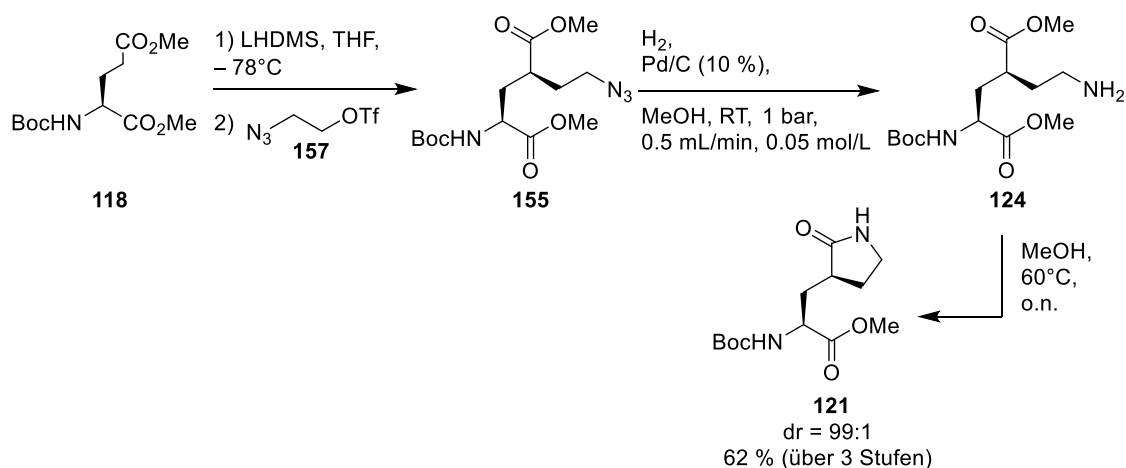
gezeigt. Bereits der erste Versuch (Tabelle 4.3-1, Eintrag 1) zur Reduktion mit dem H-Cube führte zu einer vollständigen Reduktion des Azids **155**. Allerdings könnte mittels LCMS festgestellt werden, dass die kurze Reaktionszeit bei Raumtemperatur nicht dazu reicht das primäre Amin **124** vollständig zum Lactam **121** zu schließen.

Tabelle 4.3-1: Getestete Reaktionsparameter für die Reduktion von Azid **155** im H-Cube. Das Ergebnis der Reduktionen wurde über die Messungen mittels LCMS beobachtet.



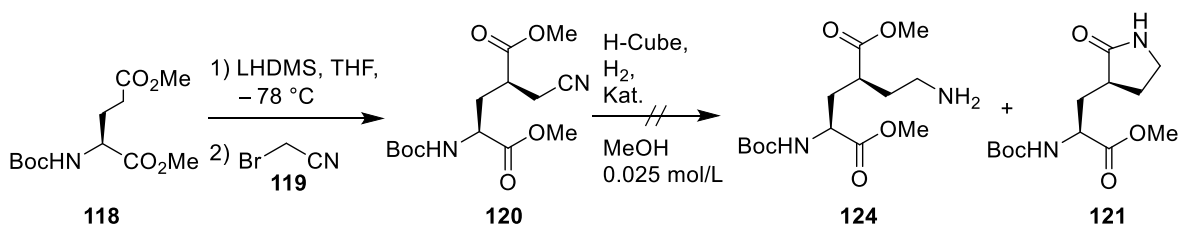
Eintrag	Katalysator	Reaktions- temperatur [°C]	Druck [bar]	Fließ- geschwindigkeit [mL/min]	Ergebnis
1	Pd/C (10%)	rt	1	0.2	Vollständige Reduktion, unvollständiger Ringschluss
2	Raney-Ni	rt	1	0.3	Spuren des Reduktionsproduktes
3	Raney-Ni	60	20	0.3	Unvollständiger Umsatz

Außerdem sollte noch die Reduktion mit Raney-Nickel anstelle von Pd/C (10 %) getestet werden. Allerdings zeigten erste Versuche auch bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck keine vollständige Reduktion des Azids **155**. Aufgrund dieser initialen Ergebnisse wurde beschlossen bei der Nutzung von Pd/C (10 %) zu bleiben, die isolierte Ausbeute für wurde nach skalieren der Reaktionssequenz auf den Maßstab von einem Gramm Glutaminsäurederivat **118** bestimmt. Für den größeren Ansatz zu Synthese von Lactam **121** (Schema 4.3-3) wurde die Konzentration von 0.025 mol/L auf 0.50 mol/L und die Fließgeschwindigkeit von 0.20 mL/min auf 0.50 mL/min erhöht. Um das primäre Amin **124** vollständig zum Lactam **121** zu schließen wurde die Reaktionslösung nach der Reduktion im H-Cube, in einem Kolben über Nacht auf 60 °C geheizt. Das Lactam **121** konnte mittels Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von 62 % über drei Stufen isoliert werden.



Schema 4.3-3: Prozess zur Synthese von Lactam **121** über eine Flow-Reduktion von Azid **155**.

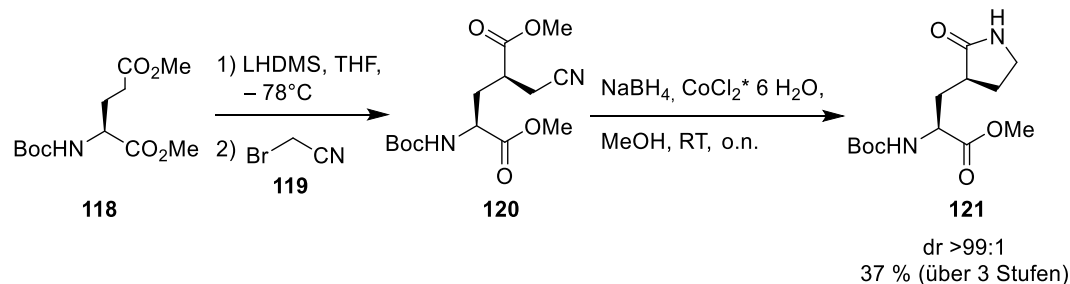
Da die Reduktion des Azids **155** sehr gut mit dem H-Cube durchführbar war, wurde getestet, ob auch das entsprechende Nitril **120** auf dem gleichen Weg umgesetzt werden kann. Die Reduktion des Nitrils **120** wird in der Literatur mit Natriumborhydrid und Cobalt(II)-chlorid durchgeführt.^[135] Für die Reduktion des Nitrils mit dem H-Cube wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen getestet. Dafür wurde das Nitril **120** nach der Vorschrift von Wang *et al.*^[118] hergestellt und zur Vergleichbarkeit als Rohprodukt in den Reduktionen mit dem H-Cube eingesetzt.



Schema 4.3-4: Synthese des Nitrils (**120**) nach Wang *et al.* und Reaktionsschema zur Reduktion im H-Cube.^[118]

Das Nitril **120** ließ sich im Vergleich zum Azid **155** deutlich schwieriger zum gewünschten Amin **124** reduzieren, daher wurden höhere Drücke und Temperaturen für die Reduktion in H-Cube getestet. Dabei wurden auch unterschiedliche in der Literatur bekannte Metallkatalysatoren, wie Pd/C (10 %), Pt/C (5 %) oder Raney-Nickel getestet.^[136–138] Keiner der Versuch führte zu einer vollständigen Reduktion, häufig wurde keine Reduktion beobachtet.

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde anschließend das Lactam **121** über den literaturbekannten Weg der Reduktion im Batch-Prozess mit Natriumborhydrid und Cobalt(II)-chlorid durchgeführt.^[135] Dafür wurde der gleiche Maßstab wie für die Reaktion über das Azid **155** gewählt um die Ausbeuten über drei Stufen besser miteinander vergleichen zu können. Das Lactam **121** konnte mit einer Ausbeute von 37 % erhalten werden (Schema 4.3-5).



Schema 4.3-5: Synthese des Lactams **121** ausgehend von Glutaminsäurederivat **118** und Bromacetonitril (**119**).

Um den Datensatz zu komplementieren, wurde auch die Reduktion vom Azid **155** mit Pd/C (10 %) im Batch-Prozess im gleichen Maßstab wie die Reaktionen in Schema 4.3-3 und Schema 4.3-5 wiederholt. Bei dieser Skalierung konnte die gleiche Ausbeute von 62 % wie beim Flow-Prozess erzielt werden. In Tabelle 4.3-2 sind die Ergebnisse, Reaktionsbedingungen und die jeweilige Vor- bzw. Nachteile miteinander verglichen.

Ein deutlich erkennbarer Vorteil der Wege über das Azid **155** ist die höhere Ausbeute bei ähnlichem Diastereomerenverhältnis. Ein weiterer Vorteil der Azid-Route über den Flow-Prozess ist die einfache Wiederverwendung des Palladiumkatalysators in der Kartusche des H-Cube. Im Rahmen dieses Projektes wurde die gleiche Kartusche immer wieder verwendet. Ein Problem der Route ist die Verwendung des teuren Triflatanhydrids zu Synthese des Azidotriflat-Alkylierungsreagenz.

Tabelle 4.3-2: Vergleich der unterschiedlichen Methoden Lactam **121** ausgehend von Glutaminsäurederivat **118**.

	Azid-Batch-Route	Azid-Flow-Route	Nitril-Route
Ansatzgröße	3.36 mmol	3.36 mmol	3.36 mmol
Ausbeute	62 %	62 %	37 %
dr	99:1	99:1	99:1
Vorteile	/	Wiederverwendbare Katalysatorkartuschen, Höhere Ausbeute	Bromacetonitril günstiger
Nachteile	Teures Tf ₂ O	Teures Tf ₂ O	Niedrigere Ausbeute

4.4 Fazit und Zusammenfassung

In diesem Projekt wurden unterschiedliche synthetisierte und kommerziell erhältliche Alkylierungsreagenzien für die Substitution von Bromacetonitril in der Synthese des östlichen Fragments des Wirkstoffs Nirmatrelvir getestet. In dieser Synthesesequenz wurde der Vorläufer **121** für das östliche Fragment ausgehend von einem Glutaminsäurederivat **118** und Bromacetonitril (**119**) in einer Reaktionsfolge aus Alkylierung, Reduktion und Ringschluss zum Lactam **121** hergestellt. Die meisten der getesteten Alkylierungsreagenzien zur Substitution von Bromacetonitril führten zu Nebenprodukten oder zu keiner Reaktion in der Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118**.

Erste Erfolge konnte bei Alkylierung von Glutaminsäurederivat **118** mit dem über zwei Stufen hergestellten 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**157**) erzielt werden. Der Umsatz der Alkylierungsreaktion blieb trotz Optimierung der Reaktionsbedingungen unvollständig, aber in einem guten Bereich von einem Produkt- Edukt-Verhältnis von etwa 4:1. Infolge dieser Ergebnisse konnte eine Synthesesequenz mit der Alkylierung, Reduktion des Azids und Ringschluss zum Lactam erarbeitet werden. Dabei konnte sowohl ein Protokoll für die Reduktion im Flow-Reaktor (H-Cube® Mini Plus) als auch für die Reduktion in Batch entwickelt werden. Ein großer Vorteil der erarbeiteten Sequenz ist, dass nur das Endprodukt, Lactam **121**, über Säulenchromatographie isoliert werden muss. Das Lactam **121** konnte über beide Synthesesequenzen, mit Flow- oder Batch-Reduktion in einer Gesamtausbeute von 62 % über drei Stufen ausgehend vom Glutaminsäurederivat **118** hergestellt werden. Die Ausbeute liegt somit deutlich über der der Synthesesequenz mit Bromacetonitril, welche nur zu einer Gesamtausbeute von 37 % über drei Stufen führte. Allerdings wurde das Ziel eine günstigere Alternative zu Bromacetonitril zu finden nicht erreicht, da das für die Synthese von 2-Azidoethyltrifluormethanesulfonat (**157**) benötigte Triflatanhydrid teuer ist. Außerdem wurde für die Synthese über das Azid **155** nur eine kleine Skalierung vorgenommen und somit ist bisher nicht klar, ob sich das Verfahren auch für die großtechnische Synthese eignet.

5 Methodenentwicklung zur Synthese von Pyrrolidonen und Piperidonen

Teile dieses Projektes wurden im Rahmen der Bachelorarbeiten von [REDACTED] bearbeitet.

5.1 Literaturübersicht und Motivation

Ausgehend von dem in Kapitel 4 vorgestellten Projekt sollte eine neue Methode zur Synthese von γ - und δ -Lactamen etabliert werden. Bei Lactamen handelt es sich um zyklische Amide, die in α -Position ein Kohlenstoffatom haben.^[139] Lactame werden anhand ihrer Ringgröße in unterschiedliche Kategorien gegliedert und stellen eine wichtige Stoffklasse innerhalb der Heterozyklen dar.^[140,141] Zu den für die Industrie und Medizin wichtigsten Lactamen gehören die β -, γ -, δ - und ϵ -Lactame (Abbildung 5.1-1).^[139,142]

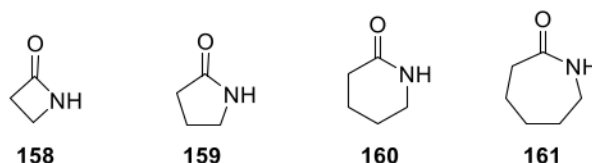


Abbildung 5.1-1: Allgemeine Struktur von β -, γ -, δ - und ϵ -Lactamen.^[139,142]

Durch die Entdeckung des Penicillins **162** von Alexander Fleming im Jahr 1928 erlangten β -Lactam-Verbindungen Bekanntheit.^[142,143] Penicillin besitzt eine antibakterielle Wirkung und nach seiner Entdeckung folgte die Entwicklung weiterer β -Lactam-Antibiotika. Zu den 5 wichtigsten Ringsystemen der β -Lactam-Antibiotika gehören die Peneme **163**, die Peneme **164**, die Carbapeneme **165**, die Cepheme **166** und die Monobactame **167** (Abbildung 5.1-2).^[142,144,145]

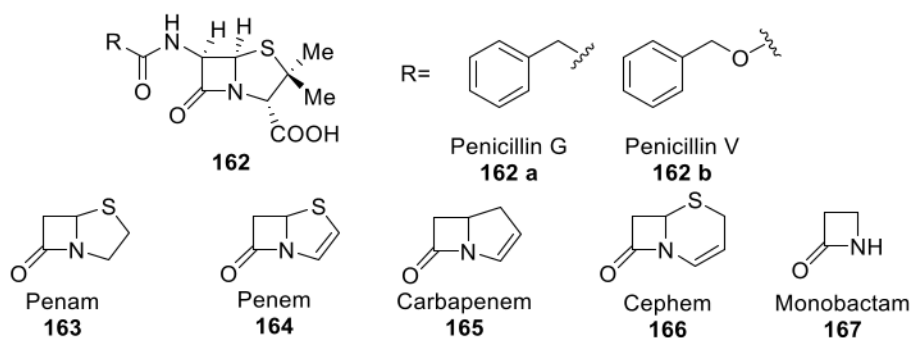


Abbildung 5.1-2: Struktur von Penicillin **162** und die grundlegenden Struktur motive der wichtigsten Ringsystemen der β -Lactam-Antibiotika.^[142,144,145]

Neben den β -Lactamen sind auch Verbindungen mit dem Strukturmotiv der γ -Lactame für pharmazeutische Anwendung von Interesse und stehen im Fokus der medizinisch-chemischen Forschung. Verstärktes Interesse ist auf die zunehmenden Resistenzen von Bakterien gegenüber der Wirkstoffklasse der β -Lactam-Antibiotika zurückzuführen.^[146] Dies führte dazu, dass bereits 1986 von Baldwin *et al.* ein γ -Lactam-Analoga **168** von Penicillin **162** hergestellt wurde.^[146,147] Zeitgleich entwickelte Boyd *et al.* vom Pharmaunternehmen Lilly ein ähnliches Analogon **169**.^[146,148] Beide Strukturen sind in Abbildung 5.1-3 gezeigt. Bei beiden Verbindungstypen **168** und **169** war eine antibakterielle Wirkung nachweisbar, jedoch war diese zu niedrig, weshalb keine der beiden Verbindungen als Antibiotikum auf den Markt gebracht wurde.^[146]

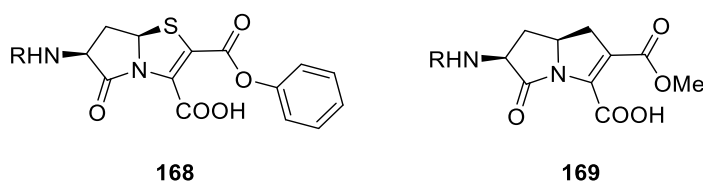


Abbildung 5.1-3: Penicillinähnliche γ -Lactamstrukturen von Baldwin *et al.* und Boyd *et al.*.^[146–148]

Mittlerweile ist die chemische und medizinische Bedeutung von γ -Lactamen bekannt und es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher pharmazeutisch aktiver γ -Lactam-Verbindungen.^[146] Einige Verbindungen weisen z.B. entzündungshemmende,^[146] antidepressive,^[75] antiepileptische,^[149] zytotoxische oder antitumorale^[150] Wirkungen auf.^[141] Beispiele zu Wirkstoffen und isolierten Naturstoffen mit γ -Lactamen sind in Abbildung 5.1-4 gegeben.

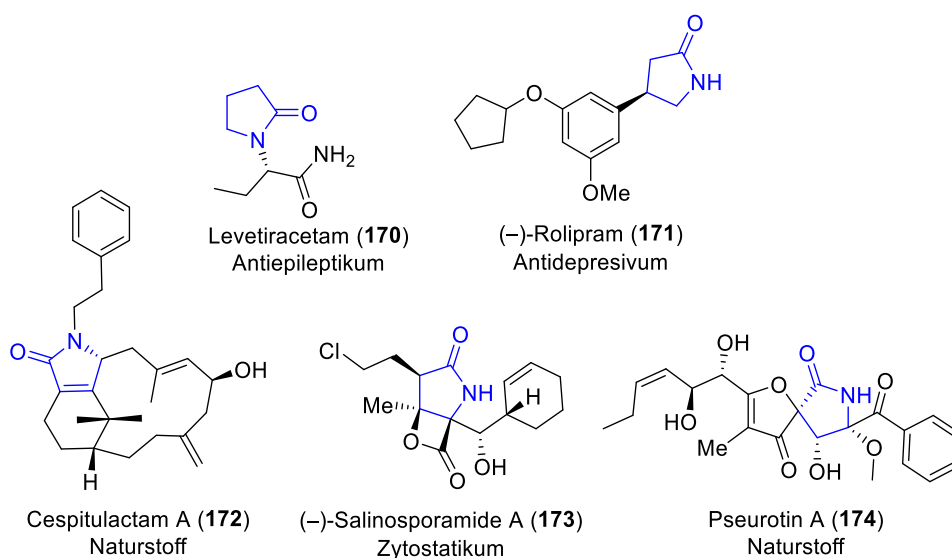
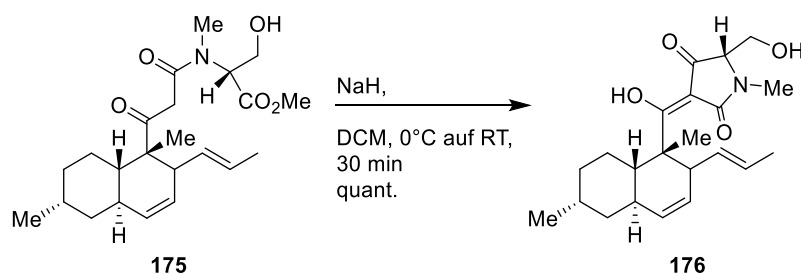


Abbildung 5.1-4: Beispiele für pharmazeutische Wirkstoff und Naturstoffe mit einer γ -Lactamstruktur.^[75,141,149–151]

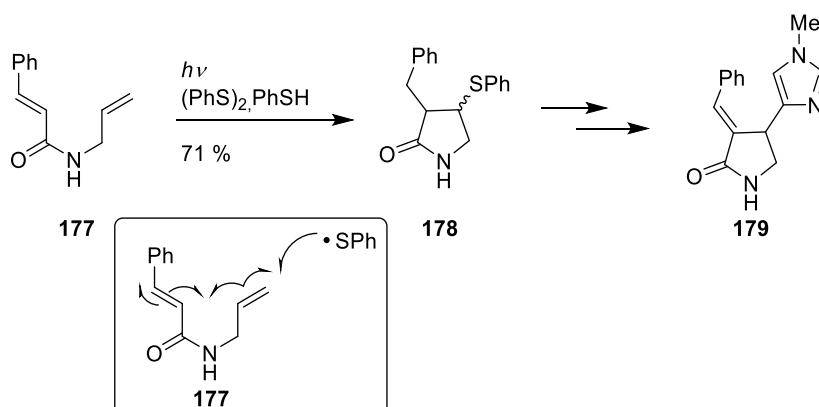
Es gibt viele unterschiedliche Methoden um γ -Lactame zu synthetisieren, dabei ist die häufigste Methode die Zyklisierung durch die Bildung eines Amids aus einer Carbonsäuregruppe und einem Amin. Außerdem gibt es Wege γ -Lactame über eine C-C-Bindungsbildung oder über Cycloadditionen ([3+2] oder [4+1]) herzustellen.^[146] Des Weiteren können γ -Lactame durch Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen wie Rhodium oder Ruthenium katalysierte intramolekulare Carbenoid-C-H-Insertionen oder Palladium katalysierte intramolekulare Allylierungen entstehen.^[141]

Zunächst sollen die C-C-Bindungsbildungen und Cycloadditionen zur Synthese von γ -Lactamen betrachtet werden. Ein Beispiel für die Synthese eines γ -Lactams über eine C-C-Bindungsknüpfung ist in der Synthese von Equisetin (**176**) von Danishefsky *et al.* gezeigt (Schema 5.1-1). Equisetin (**176**) ist ein Stoffwechselprodukt aus dem Schimmelpilz *Fusarium equiseti* und weist eine Vielzahl an biologischen Aktivitäten auf.^[146,152]



Schema 5.1-1: Synthese von Equisetin (**176**) von Danishefsky *et al.* über einen Ringschluss zum γ -Lactam über eine C-C-Bindungsbildung.^[146,152]

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von γ -Lactamen über eine C-C-Bindungsknüpfung wurde im Jahr 1991 von Naito *et al.* veröffentlicht. Dort wurde das γ -Lactam über eine Radikalreaktion ausgehend von *N*-Allyl-*N*-benzylcinnamid (**177**) geschlossen (Schema 5.1-2).^[146,153,154]

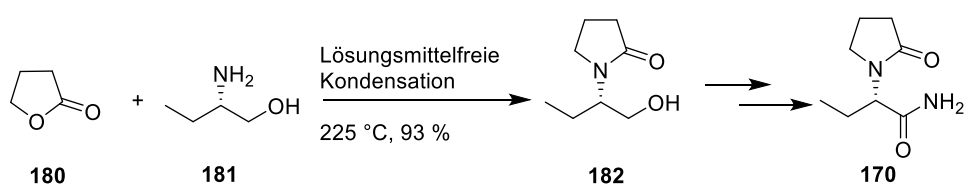


Schema 5.1-2: Synthese von (\pm)-Anantin (**179**) über eine radikalische Zyklisierung.^[146,153,154]

Die photochemische Radikalreaktion wurde mit Diphenyldisulfid und Thiophenol durchgeführt. Dabei bilden sich durch photochemische Dissoziation aus Diphenyldisulfid Thiyl-Radikale, welche

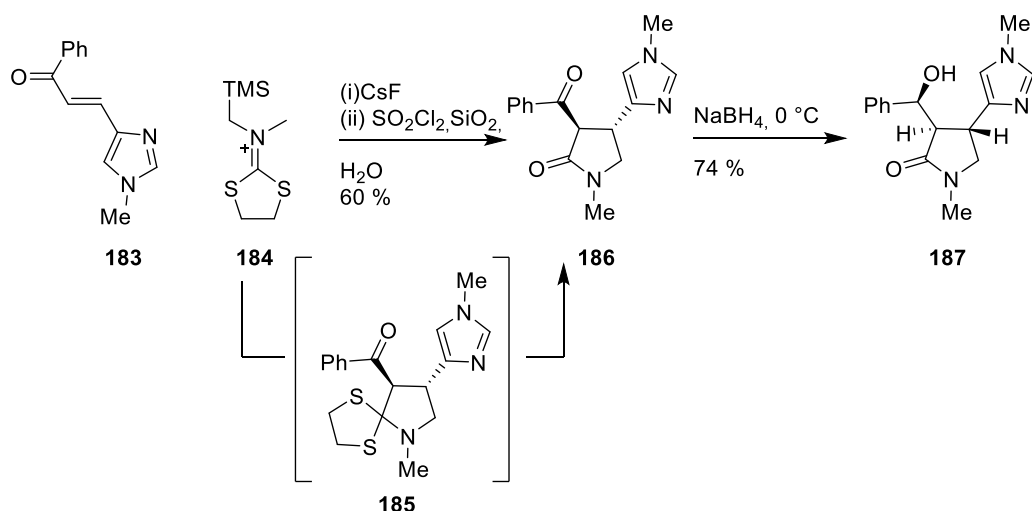
anschließend eine der beiden Doppelbindungen angreifen, wodurch ein zyklisches Zwischenprodukt gebildet wird. Das so entstehende benzyliche Radikal wird durch ein Thiophenol protoniert und 3,4-disubstituierte γ -Lactam wie Verbindung **178** entstehen. Aus diesem Lactam kann das Alkaloid (\pm)-Anantin (**179**) in neun Stufen hergestellt werden.^[146,153,154]

Des Weiteren können γ -Lactame über Kondensationsreaktionen, wie in der Veröffentlichung von Mylavarapu *et al.* zur Herstellung von Levetiracetam (**170**), synthetisiert werden (Schema 5.1-3).^[146,155] Levetiracetam (**170**) ist ein Antikonvulsivum, das hauptsächlich zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt wird. Das Grundgerüst des Wirkstoffs wird während dieser Synthese durch eine Kondensation von γ -Butyrolacton (**180**) und (*S*)-Aminobutanol (**181**) hergestellt. Aus γ -Lactam **182** kann durch zwei weitere Reaktionsstufen Levetiracetam (**170**) erhalten werden.^[146,155]



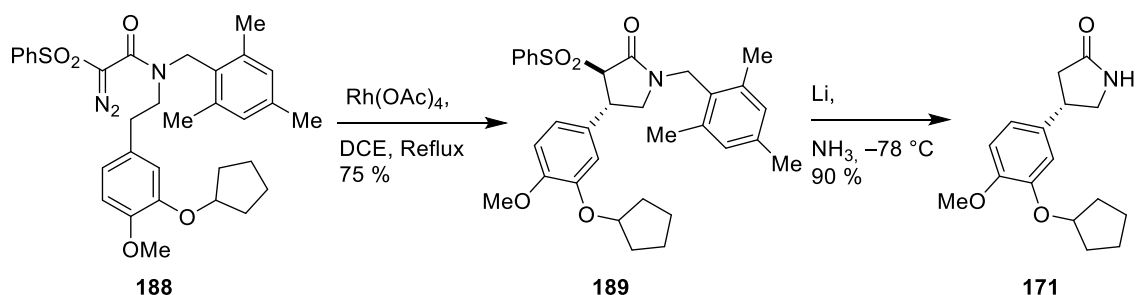
Schema 5.1-3: Synthese von Levetiracetam (**170**) über eine Lactambildung durch eine lösungsmittelfreie Kondensation.^[146,155]

Neben Kondensationen eignen sich auch Cycloadditionen zur Synthese von γ -Lactamen. Fishwick *et al.* beschrieb in der Synthese des Analgetikums Cynometrin (**187**) eine 1,3-dipolare Cycloaddition von einem Enon **183** mit einem Iminium-Ylid **184** zum Aufbau des γ -Lactams (Schema 5.1-4). Nach der 1,3-dipolaren Cycloaddition führt die Abspaltung der Schutzgruppe zum gewünschten γ -Lactam **186**, das dann durch eine Reduktion mit Natriumborhydrid zum Cynometrin (**187**) umgesetzt werden kann.^[146,156]



Schema 5.1-4: Synthese von Cynometrin (**187**) über eine 1,3-dipolare Cycloaddition.^[146,156]

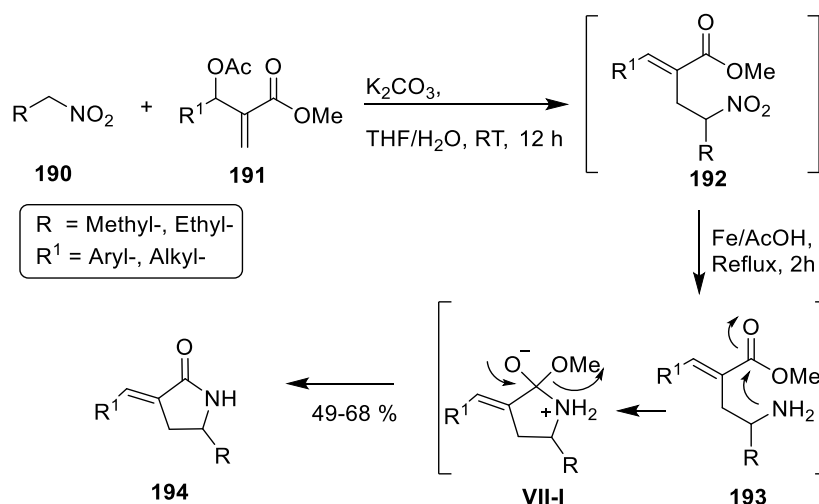
Im Jahr 2003 berichteten Jung *et al.* von einer Methode zur Synthese von γ -Lactamen über eine Rhodium-katalysierte intramolekulare C-H-Insertion (Schema 5.1-5). Als Ausgangsmaterial für die Methode werden α -Diazo- α -(phenylsulfonyl)acetamide wie **188** genutzt, welche über die C-H-Insertion überwiegend trans- γ -Lactame wie Verbindung **189** in moderaten bis guten Ausbeuten liefern. Die Regioselektivität der C-H-Insertion wurde dabei über eine sterisch anspruchsvolle Trimethylbenzyl-Schutzgruppe am Amid-Stickstoff erzeugt. Die Funktionalität ihrer Methode stellten Jung *et al.* über die Totalsynthese von dem antidepressiv wirksamen Rolipram (**171**) unter Beweis.^[141,157]



Schema 5.1-5: Anwendung der Rhodium-katalysierten C-H-Insertion bei der Synthese von Rolipram (**171**) über ein α -Diazo- α -(phenylsulfonyl)acetamid **188**.^[141,157]

Neben der Rhodium-katalysierten C-H-Insertion gibt es noch unterschiedliche weitere Rhodium-katalysierte Methoden wie z.B. die reduktive Zyklisierungen von acetylenischen Aldehyden.^[141] Außerdem lassen sich γ -Lactame auch über Ruthenium- oder Palladium-katalysierte Methoden herstellen, auf welche hier nicht genauer eingegangen werden soll.^[141,158,159]

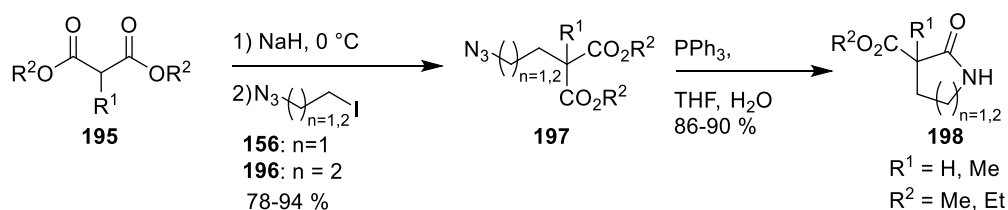
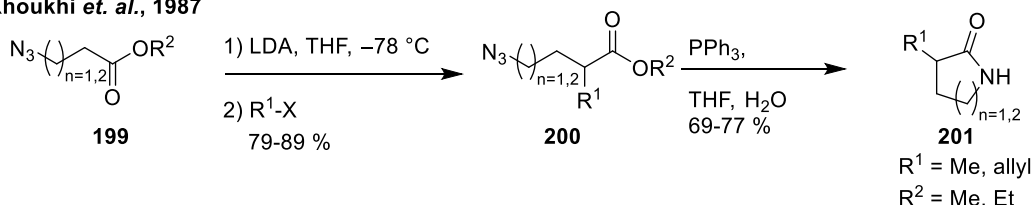
Thematisch sind für diese Arbeit die Methoden die γ -Lactame über eine Zyklisierung durch die Bildung eines Amids aus einer Carbonsäuregruppe und einem Amin herstellen von großem Interesse, da sie der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methode am ähnlichsten sind. In diesem Bereich der intramolekularen Amidbildung zur γ -Lactamsynthese sind viele verschiedene Methoden veröffentlicht, die alle unterschiedliche Carbonsäure oder Carbonsäureester und Amine oder Aminvorläufer aufweisen.^[146] Beispielsweise eignen sich BAYLIS-HILLMAN-Acetate **191** als Vorstufe für die Synthese von γ -substituierten α -alkyliden γ -Lactamen **194** (Schema 5.1-6). Aus diesen Vorläufern wird das entsprechende 4-Nitroalkanoat **192** gebildet. Nach Reduktion der Nitrogruppe folgt die Zyklisierung zum Lactam. Über diese Synthesesequenz können γ -substituierte α -alkyliden γ -Lactame **194** in hohen Ausbeuten mit einer sehr guten Stereoselektivität hergestellt werden.^[140,160]



Schema 5.1-6: Synthese von γ -substituierte α -alkyliden γ -Lactame **194** ausgehend von BAYLIS-HILMAN-Acetat **191**.^[140,160]

In Schema 5.1-6 wird eine Nitrogruppe als Vorläufer für ein primäres Amin und den Ringabschluss zum Lactam genutzt. Neben einer Nitrogruppe eignen sich auch Nitrile und Azide als Aminvorläufer zur Synthese von γ -Lactamen.^[118,161,162] Khoukhi *et al.* berichtete bereits 1986 und 1987 von zwei unterschiedlichen Methoden zur Synthese von γ - und δ -Lactamen über die Reduktion eines Azids (Schema 5.1-7).^[161,162] Zum einen beschrieben sie eine Methode zur Lactamsynthese ausgehend von Malonsäureestern **195** und 1-Azido-2-iodethan (**156**) bzw. 1-Azido-3-iodpropan (**196**). Die Azidverbindungen **156** und **196** wurden über drei Stufen aus dem entsprechenden Chloralkoholen hergestellt. Die Malonsäureester **195** werden im ersten Schritt mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit einem der beiden Alkylierungsreagenzien alkyliert. Im Anschluss wird das Azid **197** über eine Staudinger-Reaktion reduziert und über das entstehende Amin wird der Lactamring **198** geschlossen. Dabei konnten über beide Synthesestufen gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden.^[161]

Zum anderen veröffentlichten Khoukhi *et al.* 1987 eine Methode, die ausgehend von Azidoestern **199** unterschiedliche 3-substituierte γ - und δ -Lactame **201** herstellt. Die Azidoester **199** werden dafür zunächst in α -Position mit LDA deprotoniert und mit unterschiedlichen Halogenverbindungen alkyliert. Die Alkylierungsprodukte **200** werden im Anschluss wie bei der vorherigen Methode über eine Staudinger Reaktion reduziert um die Lactame **201** zu bilden. Auch in dieser Methode konnten Khoukhi *et al.* gute bis sehr gute Ausbeuten für die beiden Synthesestufen erzielen.^[162]

Khoukhi *et. al.*, 1986

 Khoukhi *et. al.*, 1987


Schema 5.1-7: γ - und δ -Lactamsynthesen nach Khoukhi *et al.* ausgehend von Malonsäureestern **195** oder Azidoestern **199**.^[161,162]

Neben den β - und γ -Lactamen sind auch die δ -Lactame von wirtschaftlichem Interesse, da sie dafür bekannt sind, in biologisch aktiven Wirkstoffen vorzukommen.^[140] Zu diesen biologisch aktiven Substanzen gehören sowohl Naturstoffe als auch Wirkstoffe, wie unterschiedliche Inhibitoren gegen HIV, Diabetes oder Zytostatika (Abbildung 5.1-5).^[163–166]

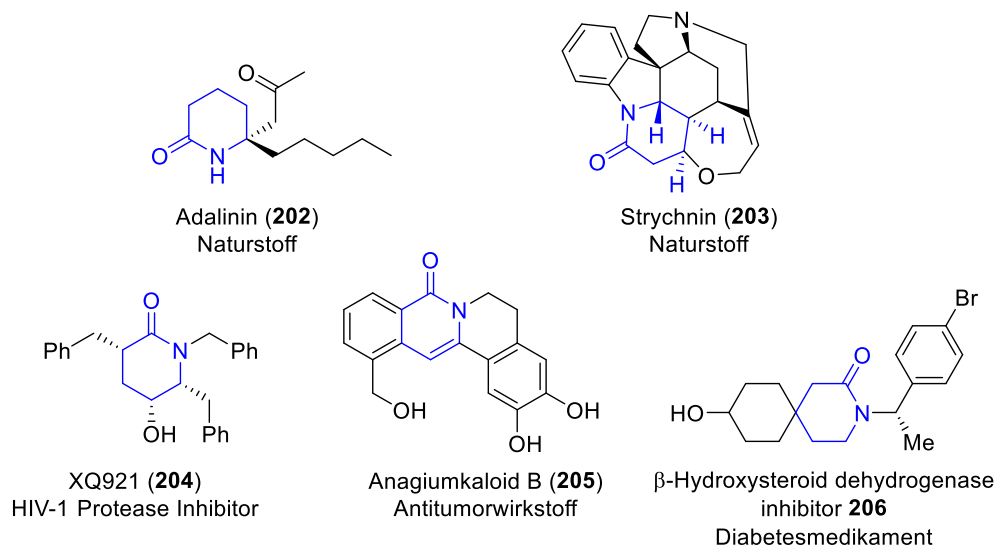
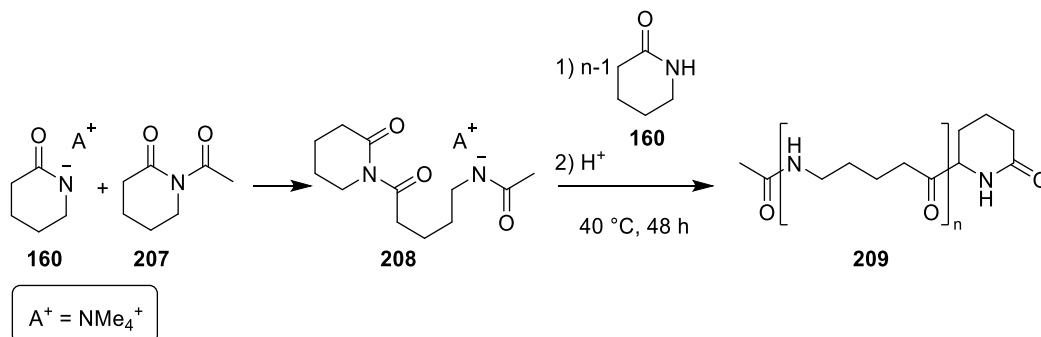


Abbildung 5.1-5: Beispiele für pharmazeutische Wirkstoff und Naturstoffe mit einer δ -Lactamstruktur.^[163–166]

Außerdem werden δ -Lactame wie das Valerolactam (**160**) zur Synthese von Nylon-5-Polymeren **214** eingesetzt. Ungeradzahlige Nylons wie Nylon-5-Polymere besitzen ferroelektrische Eigenschaften, welche zurzeit erforscht werden. Die „Low-Order-Nylons“ sind für die Industrie von besonderem Interesse, da sie wie andere ferroelektrische Polymere Anwendung in Sensoren,^[167] Aktuatoren,^[168] Speichervorrichtungen^[169] und Kondensatoren finden können.^[168] Klassisch wird das Nylon-5-

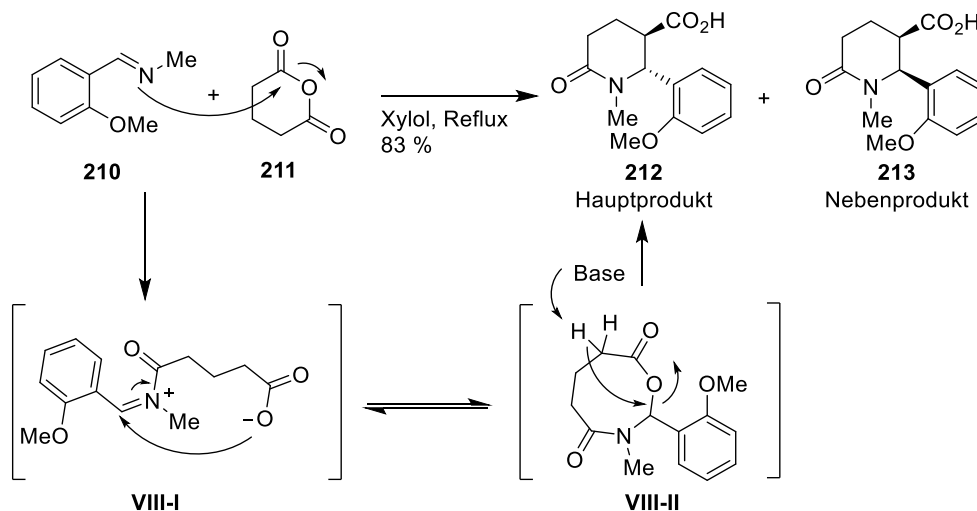
Polymer **209** durch eine anionische Ringöffnungs-Polymerisation von 2-Piperidon (**160**) hergestellt (Schema 5.1-8). Tiedemann *et al.* gelang es Dünnschichten von Nylon-5 aus einer TFA/Aceton-Lösung (60:40 mol%) herzustellen, welche stabile ferroelektrische Eigenschaften mit einer remanenten Polarisation von bis zu $12.5 \pm 0.5 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ zeigten.^[168]



Schema 5.1-8: Polymerisationsmechanismus zur Herstellung von Nylon-5-Polymeren **209** aus Velerolactam (**160**).^[168]

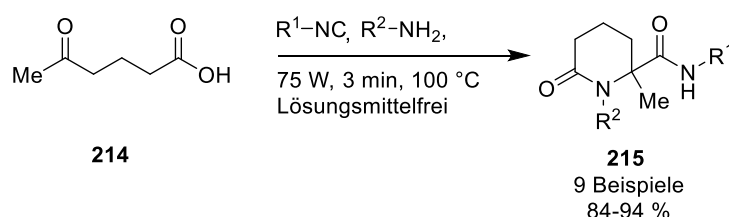
Wie die γ -Lactame lassen sich δ -Lactame auf unterschiedlichen Wegen herstellen. Zwei Beispiele wurden bereits zuvor in den Synthesemethoden von Khoukhi *et al.* gezeigt (Schema 5.1-7). Dort konnten δ -Lactame über eine intramolekulare Zyklisierung eines Amins mit einem Ester bzw. Malonsäureester hergestellt werden.^[161,162] Zu den Synthesemethoden gehören neben den klassischen Methoden zur Bildung eines Lactamerüsts, wie die intramolekulare *N*-Acylierung von Aminen oder der *N*-Alkylierung von Amiden, [4+2]-Anellierungsreaktionen oder die CASTAGNOLI-CUSHMAN-Reaktion.^[165]

Bei der klassischen CASTAGNOLI-CUSHMAN-Reaktion reagieren Imine wie Verbindung **210** mit zyklischen Anhydriden **211** zu Lactamen (Schema 5.1-9). Dabei hat die Wahl des Lösungsmittels einen großen Einfluss auf die Diastereomere Selektivität. Werden wie bei der klassischen CASTAGNOLI-CUSHMAN-Reaktion Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Xylol und hohe Temperaturen verwendet bildet sich bevorzugt das *trans*-Isomer **212**. Es wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Vorschriften zu CASTAGNOLI-CUSHMAN-Reaktion veröffentlicht die je nach Reaktionsbedingungen auch zum *cis*-Isomer **213** als Hauptprodukt führen können. Von Castagnoli wurde ein Reaktionsmechanismus über die Iminolyse des Anhydrids, gefolgt von einer Zyklisierung und anschließender Umlagerung zum Lactam vorgeschlagen. Diese Methode zur Synthese von Lactamen beschränkt sich auf die Nutzung von Iminderivaten, die nicht zum Enamin tautomerisieren können.^[170,171]



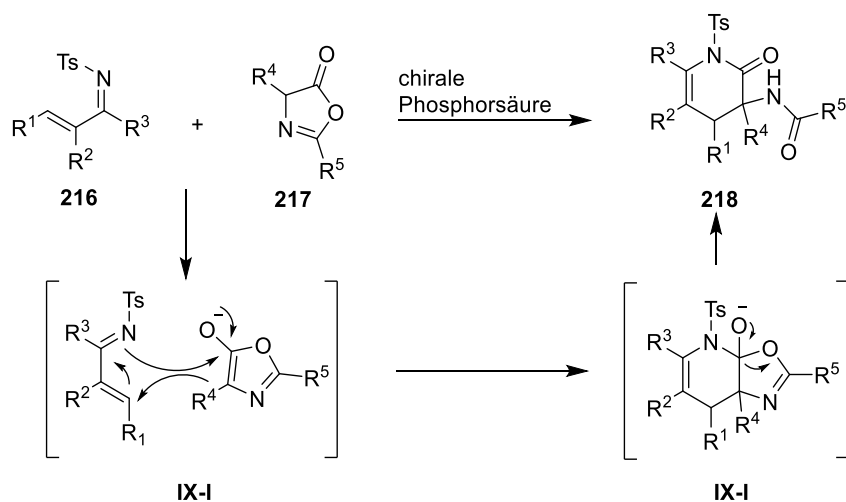
Schema 5.1-9: δ -Lactamsynthese über eine CASTAGNOLI-CUSHMAN-Reaktion und deren postulierter Reaktionsmechanismus.^[170,171]

Bereits 1997 veröffentlichte Geraldine Harriman eine Methode zur Synthese von 2,2-disubstituierten Pyrrolidinonen, Piperidinonen, Azepinonen und Azocanonen mittels einer drei Komponenten UGI-Reaktion unter Verwendung von Keto-Säuren, Aminen und Isocyanaten.^[172] Die UGI-Reaktion gehört zu den wichtigsten Mehrkomponentenreaktionen und wird in der pharmazeutischen Industrie häufig zur Synthese von Substanzbibliotheken genutzt.^[173] Deprez *et al.* veröffentlichte 2010 eine lösungsmittelfreie Variante der UGI-Reaktion in der Mikrowelle zur Herstellung von γ - und δ -Lactamen. Ein großer Vorteil der Variante von Deprez *et al.* ist, dass sich die Reaktionszeiten von 48 h bei RT in Methanol auf eine Reaktionszeit von wenigen Minuten in der Mikrowelle verkürzt (Schema 5.1-10).^[173]



Schema 5.1-10: Synthese unterschiedlicher δ -Lactame **215** über eine 4-Zentren-3-Komponenten-UGI-Reaktion nach Deprez *et al.*.^[173]

Eine häufig gewählte Methode zur Synthese von polysubstituierten δ -Lactamen sind Anellierungsreaktionen mit Azadienen. Beispielsweise nutzte Lan *et al.* offenkettige Azadiene **216** und Oxazolone **217** zur Synthese von polysubstituierten δ -Lactamen **218** (Schema 5.1-11). Für diese [4+2]-Anellierungsreaktion testeten Lan *et al.* unterschiedliche chirale Phosphorsäuren als Katalysatoren und waren in der Lage die δ -Lactame **218** mit Ausbeuten von bis zu 97% sowie Enantiomerenverhältnissen von bis zu 98:2 erzeugen.^[165]



Schema 5.1-11: Allgemeiner Reaktionsmechanismus für die [4+2]-Anellierungsreaktion zur Synthese von polysubstituierten δ -Lactamen **218** nach Lan *et al.*.^[165]

δ -Lactame lassen sich über viele weitere Methoden herstellen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Das einfachste siebengliedrige zyklische Lactam ist unter dem Trivialnamen Caprolactam bekannt und findet vor allem Einsatz in der Produktion von Nylon-6-Polymeren. Das Nylon 6 ist ein Thermoplast, welches bereits im Jahr 1938 entdeckt wurde und seitdem Anwendung in Bereichen wie z.B. der Automobil-, Verpackungs- und Textilindustrie findet.^[174] Der bekannteste Weg das Caprolactam herzustellen ist die BECKMANN-Umlagerung des Cyclohexanonoxims unter sauren Reaktionsbedingungen.^[175]

Neben der industriellen Anwendung von Caprolactam sind ϵ -Lactame auch in unterschiedlichen Naturstoffen wie z.B. Caprolactin A (**219**), Isobenganamid E (**220**) oder Bengamid B (**221**) zu finden.^[164,176] ϵ -Lactame lassen sich auch in unterschiedlichen bereits etablierten pharmazeutischen Wirkstoffen finden. Zu diesen Wirkstoffen zählen die Verbindungen der Wirkstoffklasse der Paullone **222** und das Rucaparib (**223**), die zur Behandlung unterschiedlicher Krebsformen eingesetzt werden. Der Wirkstoff Zatebradin (**224**) hemmt den Hyperpolarisationsaktivierten depolarisierenden Kationen-Einstrom und senkt dadurch die Herzschlagfrequenz.^[177,178]

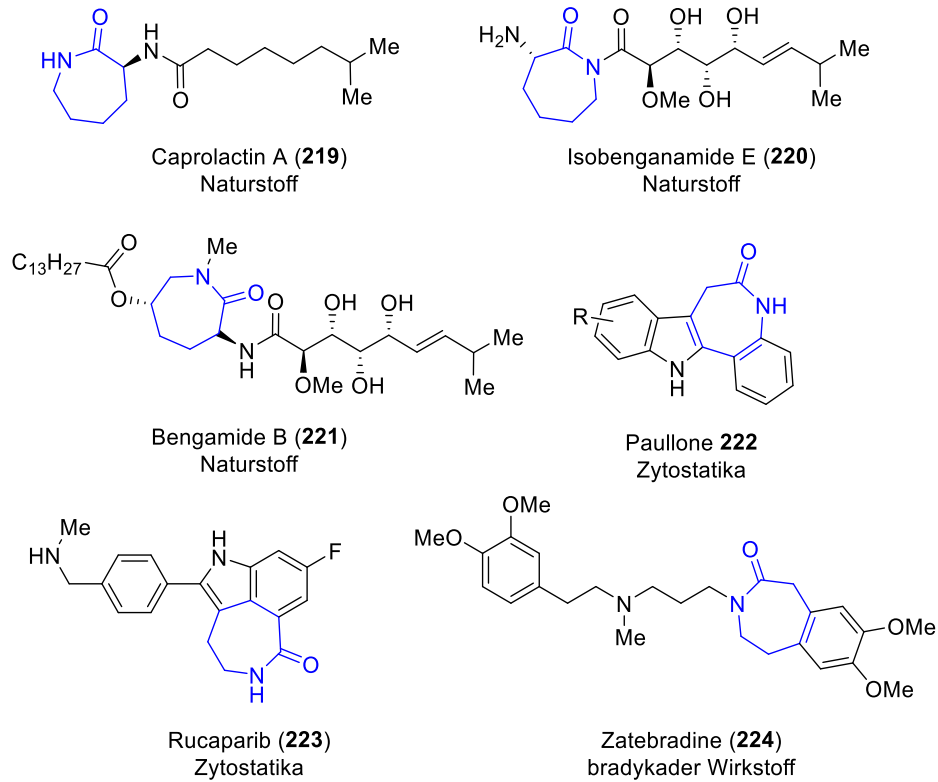
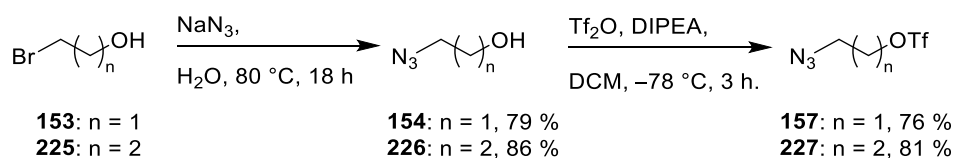


Abbildung 5.1-6: Beispiele für Naturstoffe und Wirkstoffe, die ein ϵ -Lactam als Strukturelement aufweisen.^[164,176–178]

Die Struktur der ϵ -Lactame lässt sich auf unterschiedlichen Wegen herstellen. Zu diesen Synthesemöglichkeiten gehören z.B. sowohl intra- als auch intermolekulare Rh-katalysierte Cycloadditionen, Multikomponentenreaktionen wie die Ugi-Reaktion oder durch unterschiedliche Anellierungsreaktionen.^[164,177,179]

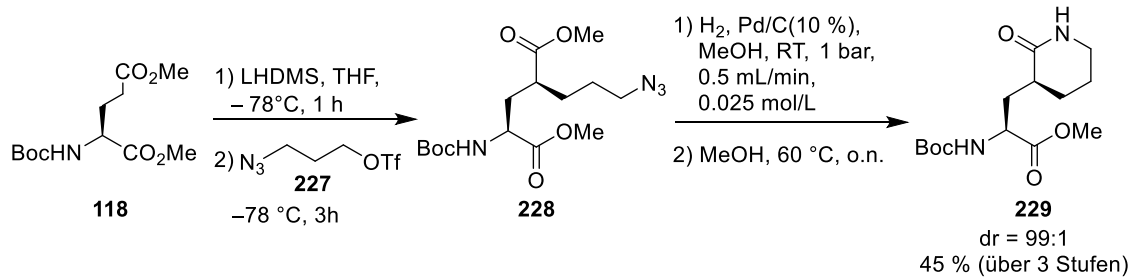
5.2 Optimierung der Methode

Ziel dieses Projektes war es die in Kapitel 4 ausgearbeitete Synthesesequenz für die Herstellung von Lactam **121** aus Glutaminsäurederivat **118** als allgemeine Methode zu Synthese von Pyrrolidonen zu etablieren. Des Weiteren sollte die Methode auf die Synthese von Piperidonen erweitert werden, indem ein Azidotriflat **157** um eine Methyleneinheit verlängert wird. Dazu wurde zunächst das zweite Azidotriflat, 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**), nach der gleichen Synthesesequenz wie zuvor in Schema 4.2-12 gezeigt hergestellt. Dafür wurde zunächst aus dem ω -Bromalkohol der entsprechende Azidoalkohol **226** hergestellt und die Alkoholfunktionalität im Anschluss mit Triflatanhydrid umgesetzt.^[128,131] In Schema 5.2-1 sind noch einmal die Synthesen für beide Azidotriflate **157** und **227** dargestellt.^[24]



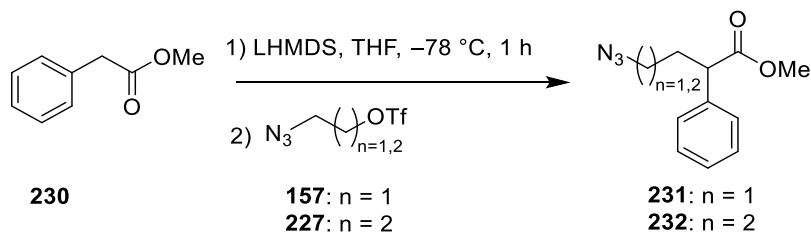
Schema 5.2-1: Synthese von 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) und 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**) ausgehend vom entsprechenden ω -Bromalkohol.

Um zu testen, ob sich auch δ -Lactame über den in Kapitel 4 erarbeiteten Syntheseweg für das γ -Lactam in Nirmatrelvir herstellen lassen wurde die Synthesesequenz für das entsprechende δ -Lactamen durchgeführt (Schema 5.2-2). Dafür wurde zunächst das Glutaminsäurederivat **118** mit LHMDs bei -78 °C deprotoniert und anschließend mit 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**) alkyliert um Azid **228** herzustellen. Dieses Azid **228** wurde im H-Cube Mini Plus zum entsprechenden Amin reduziert und der Ring zum δ -Lactam **229** geschlossen. Die Verbindung **229** konnte mit einer Gesamtausbeute von 45 % über drei Stufen isoliert werden. Diese Ausbeute war im Vergleich zu der Ausbeute des Fünfrings **121** mit 62 % über drei Stufen geringer, aber ausreichend gut, um die Methode zur Synthese von γ - und δ -Lactamen zu erforschen. Dabei sollten neben den Azidotriflaten **157** und **227** unterschiedliche Carbonsäuremethylester als Reaktanten dienen.



Schema 5.2-2: Synthese des δ -Lactamen-Analogen **229** zu Verbindung **121** ausgehend von Glutaminsäurederivat **118** und 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**).

Im Anschluss wurden erste Testreaktionen für die Alkylierung mit beiden Azidotriflaten **157** und **227** und dem kommerziell erhältlichen Phenyllessigsäuremethylester (**230**) durchgeführt (Schema 5.2-3). Dabei wurde sich zunächst an den erarbeiteten Reaktionsbedingungen aus Kapitel 4 orientiert. Es konnte bei den ersten Ansätzen über Kontrolle mittels GCMS beobachtet werden, dass die Phenyllessigsäure sehr sauber zum gewünschten Produkt **231** umgesetzt wird, siehe Abbildung 5.2-1. Jedoch verlief diese Reaktion unvollständig.



Schema 5.2-3: Allgemeines Reaktionsschema für die Alkylierung von Phenyllessigsäure (**230**) mit den Azidotriflaten **157** und **227**.

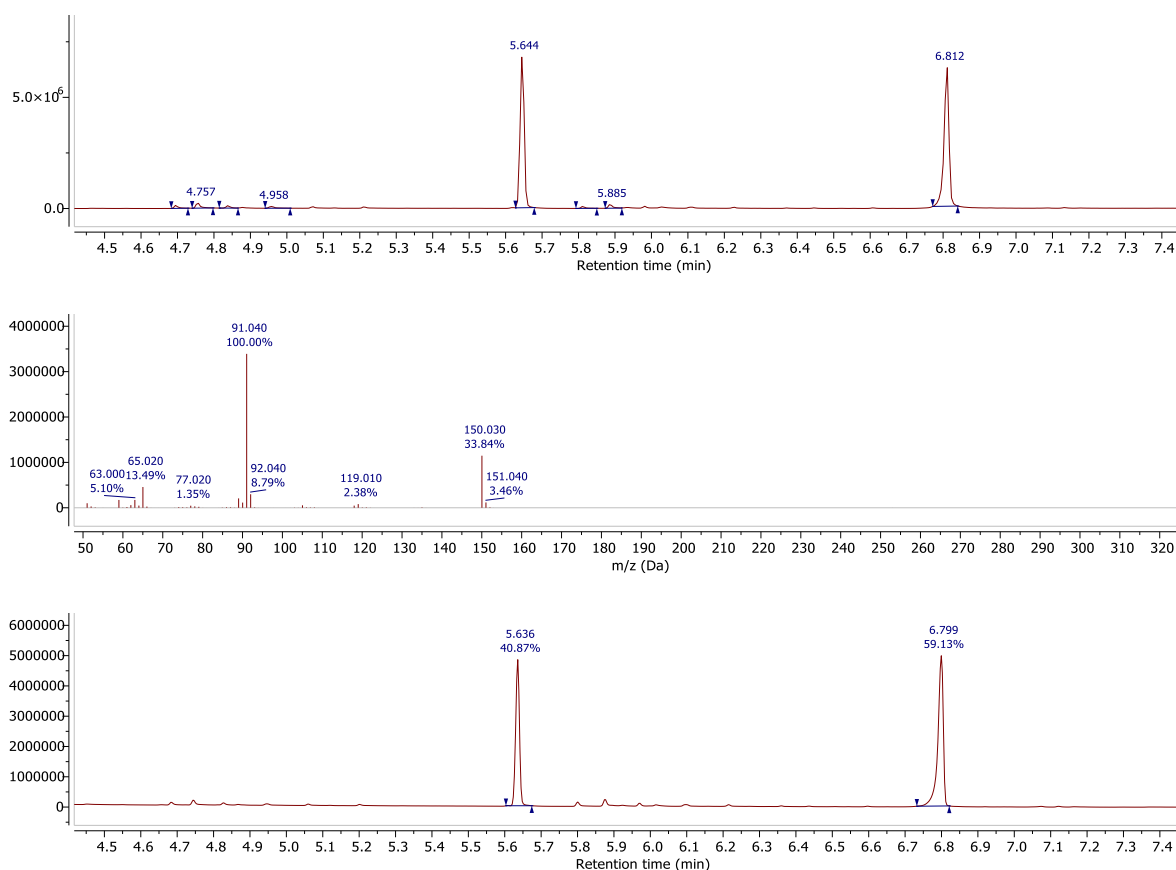


Abbildung 5.2-1: GCMS-Spuren (Oben), Masse (Mitte) und FID (Unten), für die Reaktion von Phenyllessigsäure (**230**) ($t_R = 5.6$ min) und 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) zum Azidoester **231** ($t_R = 6.8$ min). Reaktionsbedingungen wie in Kapitel 4 erarbeitet: 1,20 Äq. Alkylierungsmittel, 2.10 Äq. LHMDS, 3 h Reaktionszeit.

Für die Optimierungen wurde sich an den Ergebnissen aus Kapitel 4 orientiert und mit den Parametern Reaktionszeit, Reaktionstemperatur und den Äquivalenten der Base gearbeitet. Es wurde entschieden weiterhin mit der Base LHMDS zu arbeiten und auch die Äquivalente des Alkylierungsmittels stabil zu halten, da diese bereits zuvor untersucht wurden (Kapitel 4.2, Tabelle 4.2-4). Während der Optimierungsreaktionen sind die Reaktionsverläufe mittels GCMS beobachtet worden, um dokumentieren zu können, ob die Veränderungen einen positiven Einfluss auf die Umsetzung von Phenyllessigsäure (**230**) mit 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) hat. Die Variation der Menge an LHMDS zwischen 1.10 und 2.10 Äquivalente zeigte keinen großen Einfluss auf den Umsatz. Im vorherigen Projekt war es wichtig, mindestens 2.00 Äquivalente Base zuzugeben, da vor der α -Position das Boc-geschützte Amin des Glutaminsäurederivats **118** deprotoniert wird. Es wurde beschlossen die weiteren Optimierungsansätze mit 1.10 Äquivalenten LHMDS durchzuführen.

Deutlich einflussreicher gestalteten sich die Ergebnisse der Verlängerung der Reaktionszeit und der Erhöhung der Reaktionstemperatur. Die Reaktionszeit wurde von den ursprünglich 3 h auf 16 h verlängert (Abbildung 5.2-2). Dabei zeigte sich eine leicht positive Auswirkung auf den Umsatz des Edukts zum Produkt. Bei der längeren Reaktionszeit blieb das Reaktionssystem stabil und es traten keine neuen Nebenreaktionen auf. Daher wurde beschlossen 16 h als Reaktionszeit beizubehalten. Den größten Einfluss auf den Umsatz zeigte die Variation des Faktors Reaktionstemperatur. Für das vorherige Projekt mit dem Glutaminsäurederivat **118** aus Kapitel 4 war es wichtig die Temperatur niedrig zu halten um die Diastereoselektivität beizubehalten. Da die für dieses Projekt gewählten Ester im Vergleich zum Glutaminsäurederivat **118** kein chirales Zentrum aufweisen, kann während der Alkylierung keine chirale Induktion stattfinden. Die Produkte der Alkylierungen liegen in diesem Fall als Racemat vor. Es wurde beschlossen, wie in der Literatur üblich die Deprotonierung mit LHMDs bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchzuführen^[118] und anschließend die Temperatur zu erhöhen.

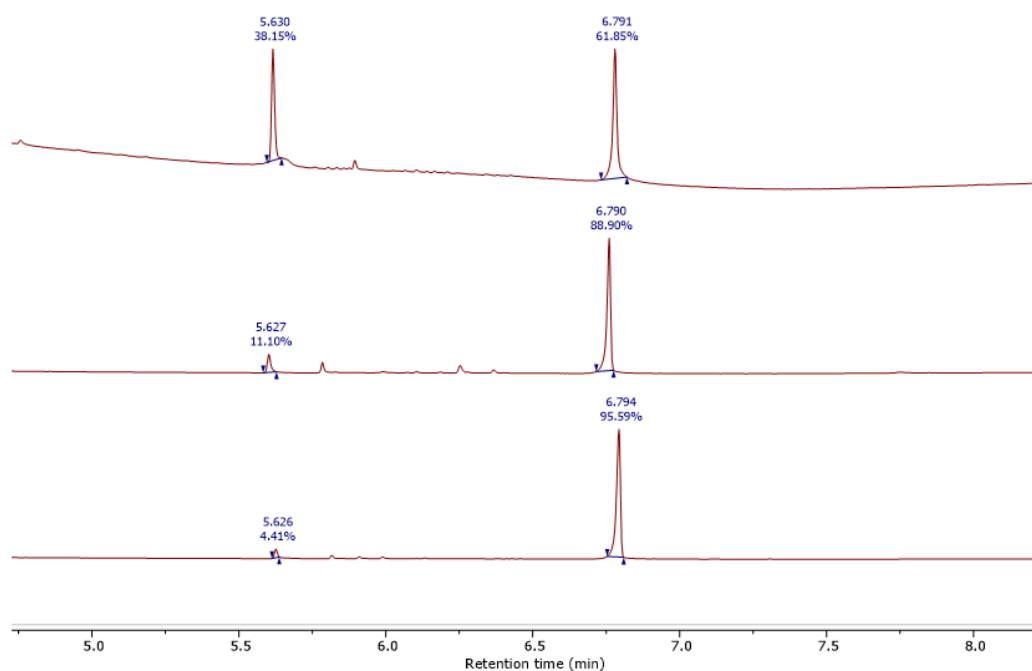
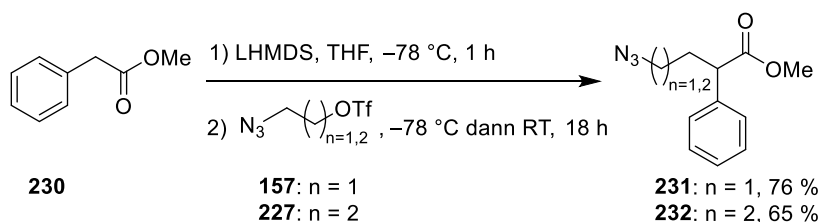


Abbildung 5.2-2: FID-Spur der GCMS: Reaktion von Phenyllessigsäure (**230**) ($t_R = 5.6$ min) und 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) zum Azidoester **231** ($t_R = 6.8$ min) bei einer Reaktionszeit von: Oben: 16 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, Mitte: 16 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, Unten: 16 h bei RT.

In der Abbildung 5.2-2 lässt sich sehr gut der Einfluss der Temperatur auf den Umsatz der Phenyllessigsäure (**230**) mit 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) zu dem Azidoester **231** erkennen. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder RT nach der Deprotonierung bei

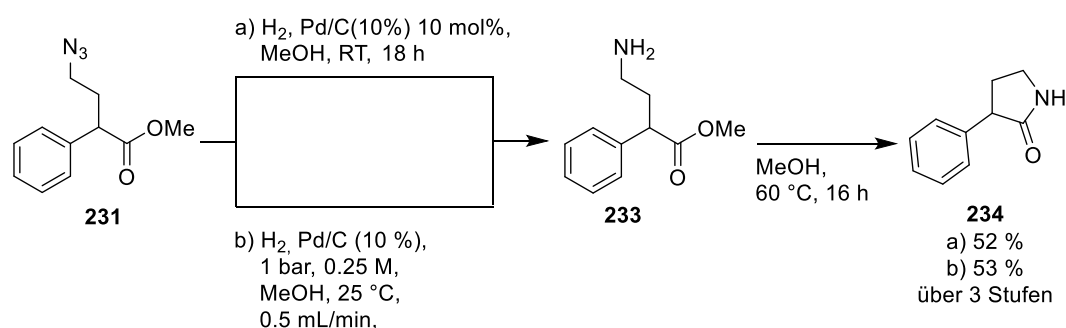
–78 °C führt zu einer deutlichen Steigerung des Umsatzes. Dabei wurden mittels GCMS keine Bildung von Nebenprodukten detektiert.

Anschließend wurden die isolierten Ausbeuten mit den optimierten Reaktionsbedingungen für die Umsetzung der Phenyllessigsäure (**230**) mit den Azidotriflaten **157** und **227** bestimmt. Die Azidoester **231** und **232** wurden über RP-Säulenchromatographie isoliert und führten zu Ausbeuten von guten 76 % für den Azidoester **231** und 65 % für den Azidoester **232**.^[24]



Schema 5.2-4: Reaktionsschema für die Alkylierung von Phenyllessigsäure (**230**) unter den finalen Reaktionsbedingungen.^[24]

Wie im vorherigen Projekt aus Kapitel 4 sollte auf die Reinigung des Rohproduktes aus der Alkylierung verzichtet und die Reduktion der Azide im H-Cube direkt im Anschluss durchgeführt werden. Erst nach dem Ringschluss sollte das fertige γ - oder δ -Lactam isoliert werden. Die Ausbeutenbestimmung sollte über drei Stufen erfolgen. Die Reduktion des Azids wurde für die Reaktion der Phenyllessigsäure (**230**) mit 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) getestet. Dabei wurde das Rohprodukt der Alkylierung **231** einmal über H₂ und Pd/C (10 %) im Batch-Prozess (a) und einmal im Flow-Prozess (b) reduziert und anschließend der Ringschluss durchgeführt (Schema 5.2-5). Dabei konnte via LCMS beobachtet werden, dass die Reduktion des Azids **231** zum Amin **233** mit vollständigem Umsatz abläuft. Die Ausbeuten für die Routen zur Synthese des γ -Lactams **234** über den Batch-Prozess und den Flow-Prozess führten zu nahezu identischen Ausbeuten.^[24]

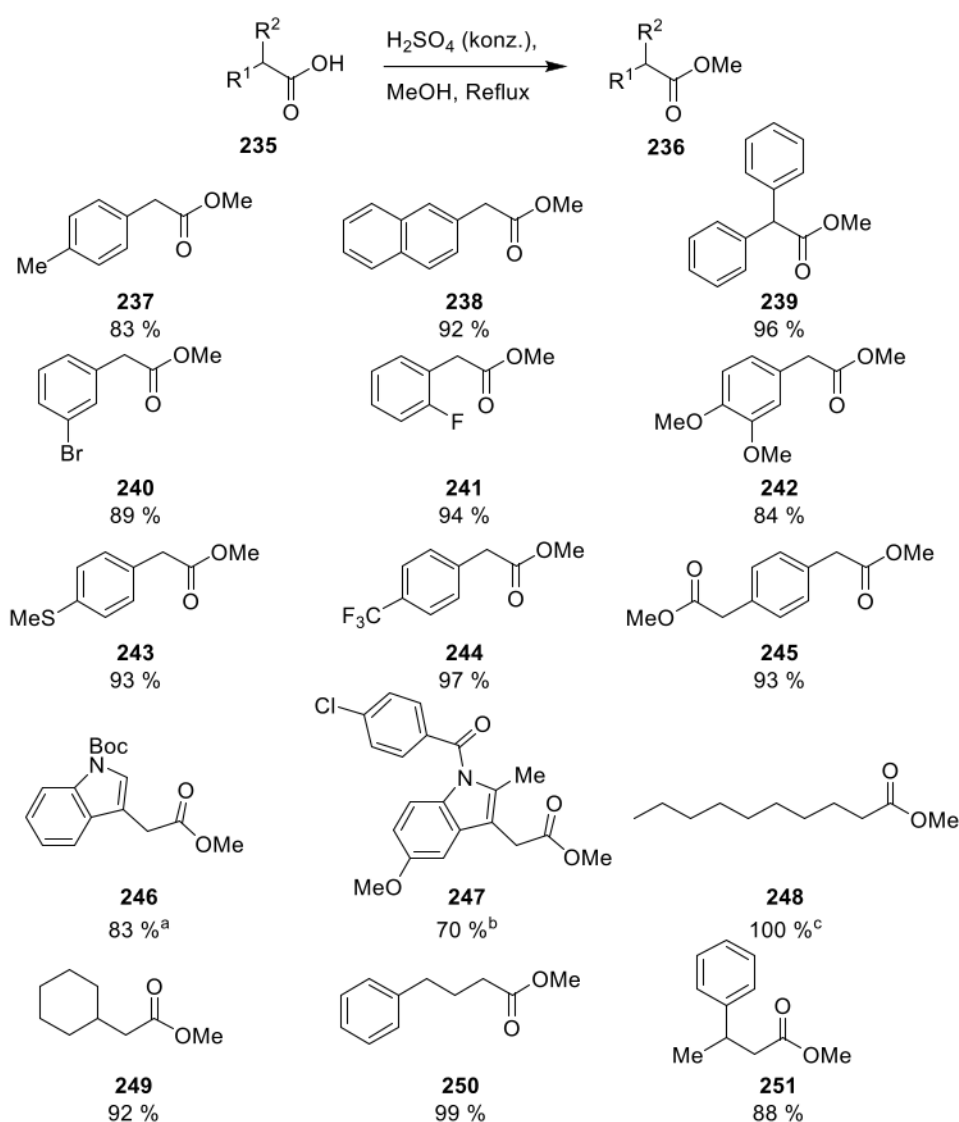


Schema 5.2-5: Reduktion von 4-Azido-2-phenylbutansäuremethylester (**231**) im Batch-Prozess und Flow-Prozess mit anschließendem Ringschluss zum γ -Lactam **234**.^[24]

Aufgrund der Vorteile, einer Reduktion im Flow-Prozesses gegenüber einer Reduktion im Batchverfahren wurde sich für die Reduktion im H-Cube entschieden. Zu den wichtigsten Vorteilen gehören hier wieder das keine externe Wasserstoffquelle benötigt wird, da der H-Cube den benötigten Wasserstoff über eine Elektrolyse von Wasser selbst erzeugt. Dies stellt auch einen wichtigen Sicherheitsaspekt im Hinblick auf mögliche Skalierung der Reduktion dar. Ein weiterer wichtiger Vorteil stellt die Katalysatorkartusche dar. Durch die Verwendung dieser Kartusche entfällt das Abfiltrieren des Katalysators nach der Reduktion. Außerdem kann der Katalysator so sehr einfach wiederverwendet und recycelt werden. Während dieses Projektes wurde nur eine Katalysatorkartusche mit Pd/C (10 %) verwendet, bei der kein Verlust an Aktivität beobachtet werden konnte.

5.3 Untersuchung des Substratspektrums

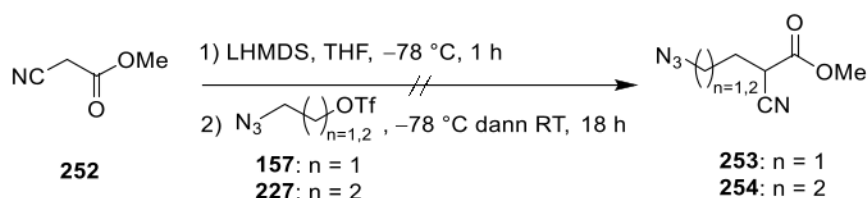
Das Besondere der in dieser Arbeit vorgestellten Methode Lactame zu synthetisieren ist, dass sie als Reaktant kommerziell erhältlichen Methylestern verwendet. Außerdem gibt es neben den Methylestern noch eine große Menge kommerziell erhältlicher Carbonsäuren die über eine einfache Veresterung in den jeweiligen Methylester überführt werden können. Die meisten für die Untersuchung des Substratspektrums der Methode verwendeten Carbonsäuren **235** wurden durch Erhitzen in Methanol mit katalytischen Mengen Schwefelsäure in den entsprechenden Methylester **236** umgewandelt.^[180–182] Einige der gezeigten Methylester **236** sind im Rahmen der Bachelorarbeit von ██████████ hergestellt worden (Schema 5.3-1).



^a 1) SOCl_2 in MeOH 2) Boc_2O , DMAP, Et_3N in DCM, ^b SOCl_2 in MeOH , ^c H_2SO_4 in MeOH und ACN

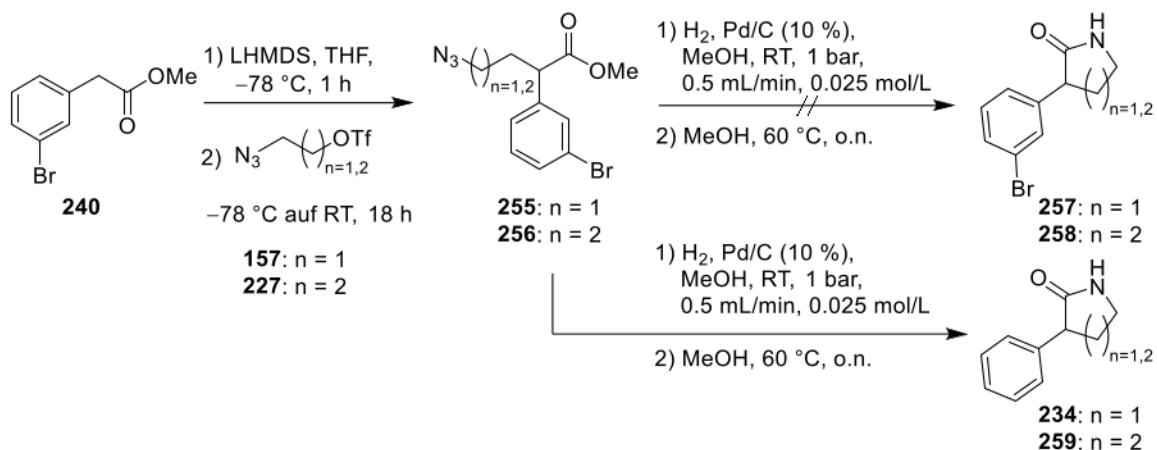
Schema 5.3-1: Übersicht über die hergestellten Methylester **236** über eine Veresterung der entsprechenden Carbonsäuren **235**.

Mit der zuvor optimierten Reaktionssequenz wurde anschließend die Substratverträglichkeit der Methode überprüft. Dabei wurde aus jedem Methylester sowohl das γ -Lactam als auch das δ -Lactam hergestellt. Dafür wurden die Ausbeute wie bereits zuvor erwähnt über alle drei Synthesestufen bestimmt, ohne dass die durch die Alkylierung entstehenden Azidoester isoliert wurden. Dafür wurde mit unterschiedlich substituierte Phenylester und anderen Methylestern gearbeitet. Zunächst sollen die Methylester betrachtet werden, bei denen die zuvor ausgearbeitete Methode nicht funktioniert hat und nach anderen Lösungen gesucht werden musste. Die Alkylierung mit Azidotriflaten **157** und **227** hat beim 2-Cyanoessigsäuremethylester (**252**) zu keinem positiven Ergebnis geführt (Schema 5.3-2). Es wurden in beiden Fällen untrennbare Produktgemische erhalten in denen die jeweiligen Azidoester **253** oder **254** nicht nachgewiesen werden konnten.



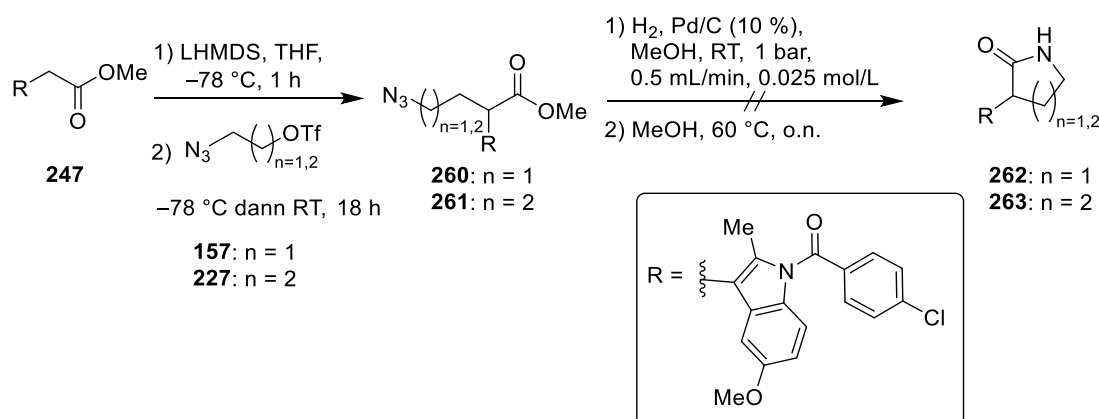
Schema 5.3-2: Versuch 2-Cyanoessigsäuremethylester (**252**) mit **157** oder **227** zu Alkylieren.

Alle getesteten Methylester außer das 2-Cyanoessigsäuremethylester (**252**) konnten erfolgreich mit der zuvor erarbeiteten Methode alkyliert werden. Jedoch kam es auch bei der Flow-Reduktion im H-Cube zu verschiedenen Problemen. Zum einen führte die Reaktionssequenz ausgehend von 2-(*m*-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**) nicht zu den erwarteten Lactamen **257** und **258**. Stattdessen wurde, während der Reduktion im H-Cube, das aromatische Brom gegen ein Wasserstoffatom ausgetauscht, was zur Bildung von Lactam **234** und **259** führte. Die Zwischenprodukte **255** und **256** konnten im Rahmen der Bachelorarbeit von [REDACTED] isoliert und charakterisiert werden.



Schema 5.3-3: Debromierung von Verbindung **255** und **256** während der Reduktion am H-Cube.

Des Weiteren sollte die Methode an dem Wirkstoff Indomethacin getestet werden, da dieser ein Indolessigsäurederivat ist, aus welchem ein für die Anwendung der Methode geeigneter Methylester **247** hergestellt werden konnte. Indomethacin besitzt eine sehr wirksame fiebersenkende, schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkung.^[183] Der Einsatz von Indomethacinmethylester (**247**) in der zuvor entwickelte Synthesesequenz führte nicht zu der Bildung der entsprechenden γ - und δ -Lactame **262** und **263**. Die Bildung der jeweiligen Azidoester **260** und **261** konnte eindeutig über die LCMS-Messungen bestätigt werden. Was zu der Annahme führte, dass die Moleküle **262** und **263** sich während der Reduktion im H-Cube zersetzten.

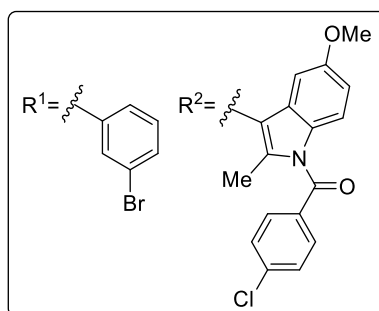
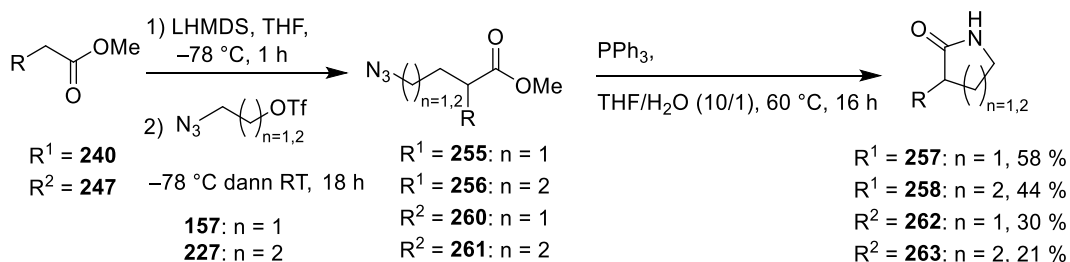


Schema 5.3-4: Versuch Indomethacinmethylester (**247**) mit der ausgearbeitet Standard-Reaktionssequenz in die jeweiligen γ - und δ -Lactame **262** und **263** zu überführen.

Im Rahmen dieses Projektes wurde überlegt, wie die zuvor genannten Methylester **252**, **240** und **247** auf einem anderen Weg zu den gewünschten Lactamen umgesetzt werden können. Für die unerfolgreiche Alkylierung von 2-Cyanoessigsäuremethylester **252** konnte keine Lösung gefunden werden. Dafür konnte eine Lösung für die Reduktion der Alkylierungsprodukte der anderen beiden Methylester **240** und **247** gefunden werden. Es wurde beschlossen die Reduktion unter den Standard-Bedingungen einer klassischen STAUDINGER-Reduktion durchzuführen.^[184–186]

Die Anpassung der Methode durch den Austausch der Flow-Reduktion im H-Cube durch eine Staudinger-Reduktion führte zur erfolgreichen Synthese der Lactame (Schema 5.3-5). Die Lactame **257** und **258**, welche ausgehend von 2-(*m*-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**) synthetisiert worden sind konnten mit relativ guten Ausbeuten von 58 % und 44 % über drei Synthesestufen isoliert werden. Die Reaktionen mit Indomethacinmethylester (**247**) als Startmaterial konnten so erfolgreich durchgeführt werden. Die Lactame **262** und **263** wurden dabei in vergleichsweise geringen Ausbeuten von 30 % und 21 % isoliert.^[24] Trotz der erfolgreichen Anwendung der STAUDINGER-Reaktion in diesen beiden Sonderfällen sollte die Reduktion im Standard-Verfahren

weiter über die Flow-Reduktion im H-Cube erfolgen, da die Vorteile dieser Methode überwiegen. In der STAUDINGER-Reduktion werden äquimolare Mengen von Triphenylphosphin benötigt, die auch zu äquimolaren Mengen des Koppelproduktes Triphenylphosphinoxid führen. Das Triphenylphosphinoxid muss anschließend entfernt werden und kann im Vergleich zur Pd/C (10 %)-Kartusche nicht wiederverwendet werden. Deshalb sollte die Ersatz-Methode über die STAUDINGER-Reduktion nur dann genutzt werden, wenn die Standard-Methode über die Flow-Reduktion nicht anwendbar war.

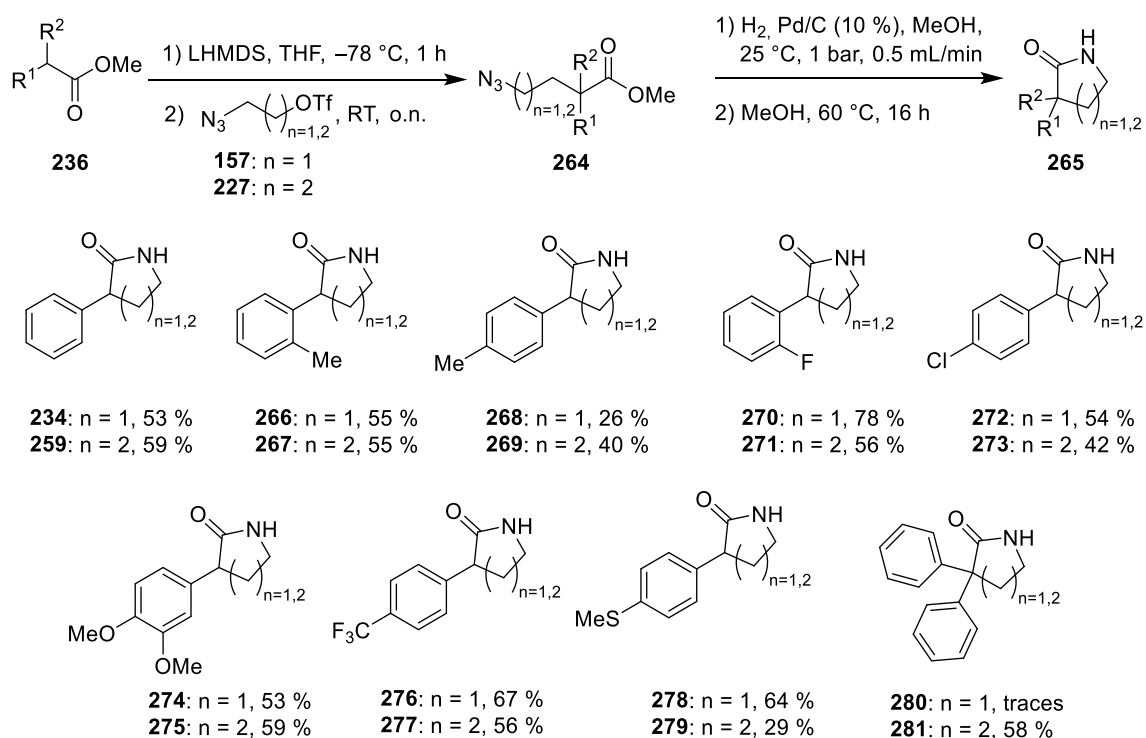


Schema 5.3-5: Angepasste Synthesesequenz zur Synthese der Lactame über eine Alkylierung, einer STAUDINGER-Reduktion gefolgt vom Ringschluss zum Lactam.

Auf alle bisher nicht diskutierten Methyl ester konnte die ausgearbeitete Standard-Methode erfolgreich angewendet werden. Zu Beginn wurden unterschiedliche Phenyllessigsäurederivate getestet, diese konnten über die gesamte Synthesesequenz Ausbeuten von bis zu 78 % erzielen. Zu den unterschiedlichen Phenyllessigsäurederivaten gehörten zwei unterschiedliche Tolylessigsäuremethyl ester. Beide Tolylessigsäuremethyl ester konnten erfolgreich in der Synthesesequenz eingesetzt werden, jedoch konnten vergleichsweise bessere Ausbeuten für *o*-Tolylactame **266** und **267** erhalten werden als für die *p*-Tolylactame **268** und **269**. Außerdem wurden Phenyllessigsäuren, die mit leichten Halogenen (Fluor und Chlor) substituiert sind, sehr gut toleriert und führten sogar für das Fluor-substituierten Lactam **270** zu sehr hohem Ausbeuten von 78 % über die drei Stufen.^[24]

Neben Halogenen wurden auch Substituenten wie Methoxygruppen, Trifluormethangruppen und Thioether am Phenylring toleriert. Interessante Ergebnisse lieferten die Diphenyl-Lactame **280** und **281**. Die Synthese des δ -Lactams **281** verlief mit einer Ausbeute von 58 % erfolgreich. Im Gegensatz

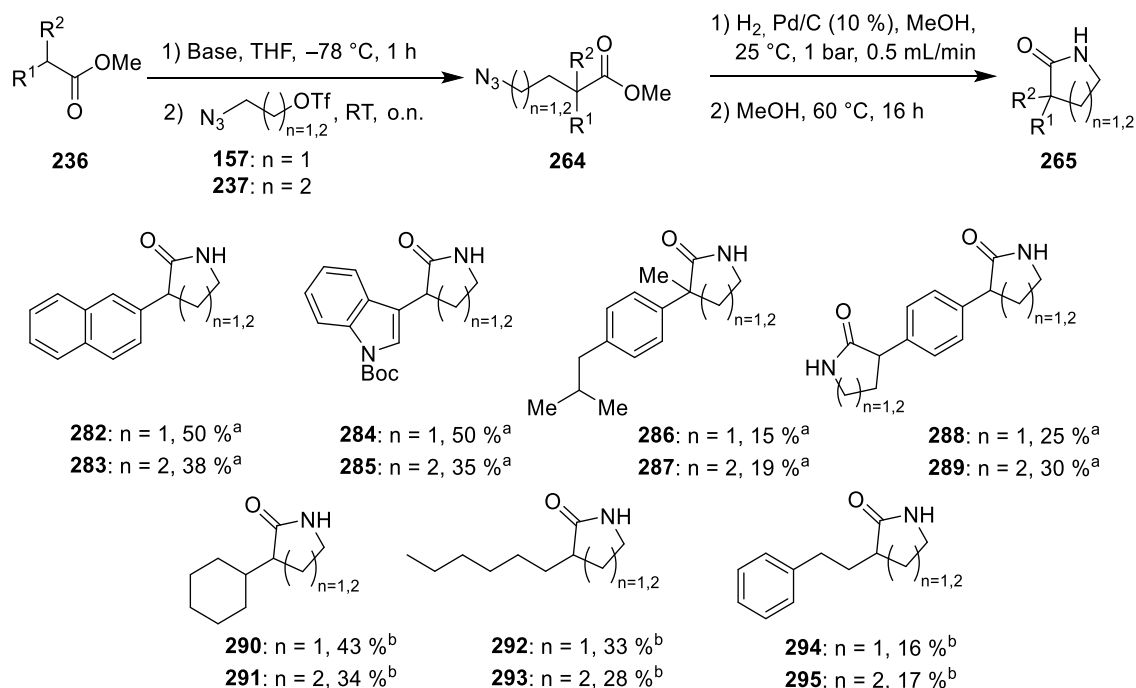
dazu wurde das entsprechende γ -Lactam **280** nur in Spuren mittels LCMS nachgewiesen und konnte nicht isoliert werden. Dieses Ergebnis lässt sich vermutlich darüber erklären, dass in diesem Fall, die Kombination aus einer kürzeren Alkylkette und den sterisch anspruchsvollen Phenylringen in α -Position zu Problemen beim Ringschluss zum γ -Lactam führt. Das entsprechende offenkettige Amin ließ sich über die LCMS deutlich nachweisen.^[24] Im Schema 5.3-6 ist eine Übersicht zu den hergestellten Lactamen mit einem substituierten Phenylrest gegeben.



Schema 5.3-6: Ergebnisse der γ - und δ -Lactam-Synthesen ausgehend von substituierten Phenyl-essigsäurederivaten **236**.^[24]

Neben dem Phenylessigsäurederivaten aus Schema 5.3-6 konnte auch der 2-(2-Naphthyl)essigsäuremethylester (**238**) erfolgreich in das entsprechende γ - und δ -Lactam **282** und **283** überführt werden. Als Stellvertreter für die Heterozyklen wurde ein Boc-geschützter Indolessigsäuremethylester (**246**) getestet, aus dem die entsprechenden Lactame **284** und **285** mit moderaten bis zu guten Ausbeuten von 50 % und 35 % nach drei Stufen erhalten werden konnte. Außerdem wurde neben dem bereits zuvor beschriebenen Indometacinmethylester (**247**) auch der Methylester des Wirkstoffs Ibuprofen erfolgreich in die entsprechenden Lactame **286** und **287** umgewandelt. Des Weiteren gelang es mit der Methode zwei Lactamringe innerhalb eines Moleküls aufzubauen. Ausgehend von Dimethyl-2,2'-(1,4-phenylene)diacetat (**245**) konnten das γ -Lactam **288** und δ -Lactam **289** als diastereomere Gemische erhalten werden.^[24] Die Ergebnisse sind in Schema 5.3-7 aufgeführt.

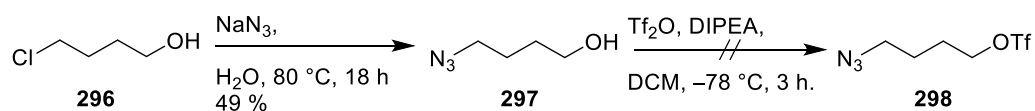
Neben den arylsubstituierten Verbindungen sollten auch alkylsubstituierte Verbindungen auf ihre Kompatibilität getestet werden. Da bei der Nutzung von aliphatischen Estern zunächst keine Bildung der Azidoester **264** nachgewiesen werden konnte, wurde nach Abgleich mit der Literatur beschlossen anstelle von LHMDs frisch hergestelltes LDA für die Alkylierung einzusetzen.^[187,188] Alle getesteten aliphatischen Ester konnten in die jeweiligen γ - und δ -Lactam überführt werden (Schema 5.3-7). Die Ausbeuten der aliphatischen Lactame fielen jedoch generell geringer aus als die bei den arylsubstituierten Verbindungen.^[24]



^a LHMDs, ^b LDA

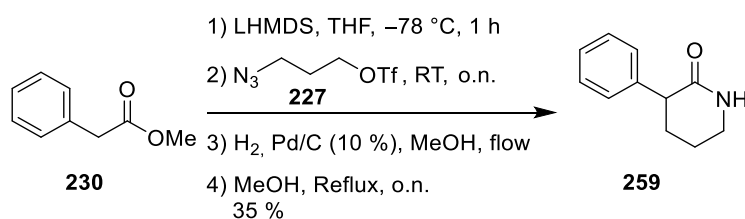
Schema 5.3-7: Ergebnisse der γ - und δ -Lactam-Synthesen ausgehend von arylischen und aliphatischen Methylestern.^[24]

Des Weiteren wurde überprüft, ob sich die Methode auch zur Synthese von ϵ -Lactamen eignet. Dazu wurde versucht das notwendige ω -Azidotriflat **298** herzustellen (Schema 5.3-8). Die Synthese des 4-Azido-1-butanols **297** konnte erfolgreich durchgeführt und nach dem Vorbild der Synthese der anderen Azidoalkohole **154** und **226** hergestellt werden (Schema 5.2-1).^[128] Aus der darauffolgenden Stufe konnte das ω -Azidotriflat nicht erfolgreich isoliert werden. Es wird vermutet, dass sich die Verbindung bei der Aufarbeitung zersetzt. Verbindung **298** wurde erfolgreich von Maruyama *et al.* bei ähnlichen Reaktionsbedingungen unter der Verwendung von 2,6-Lutidin als Base synthetisiert. Leider wurde für das Produkt **298** keine Ausbeute oder detaillierte Synthesevorschrift angegeben,^[189] weshalb nicht weiter versucht wurde die Methode für die Synthese von ϵ -Lactamen einzusetzen.



Schema 5.3-8: Synthese des ω -Azidotriflat **298** zur Herstellung von ϵ -Lactamen.

Neben dem Substratspektrum sollte auch die Skalierbarkeit der Methode getestet werden. Dafür wurde die Reaktionssequenz mit der zehnfachen Menge (5.00 mmol) an Phenyllessigsäuremethylester (**230**) durchgeführt. Die Alkylierung wurde in diesem Fall mit 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**) durchgeführt, um das δ -Lactam **259** herzustellen (Schema 5.3-9). Für die Flow-Reduktion wurde das Verfahren geringfügig angepasst (Erhöhung der Flussrate auf 1.00 mL/min und Verdopplung der Kartuschenlänge/-größe). Der Aufbau am H-Cube ist in Abbildung 5.3-1 gezeigt. Die Gesamtausbeute des 3-Phenylpiperidin-2-ons (**259**) verringerte sich dabei von 59 % auf 35 %. Diese Ausbeute lässt sich vermutlich durch weitere Optimierungen verbessern.^[24] Diese Optimierungen wurden allerdings im Laufe dieses Projektes nicht mehr durchgeführt.



Schema 5.3-9: Reaktionsschema zur Testung der Skalierbarkeit der Methode anhand der Reaktion von Phenyllessigsäuremethylester (**230**) und 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**).^[24]

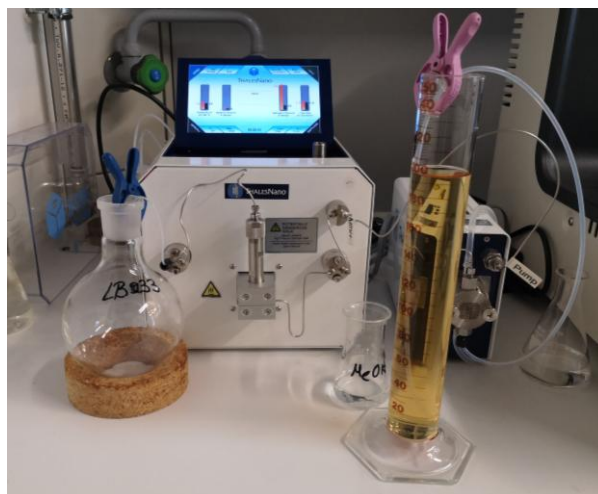


Abbildung 5.3-1: H-Cube Aufbau für die Flow-Reduktion beim Skalierungsversuch.

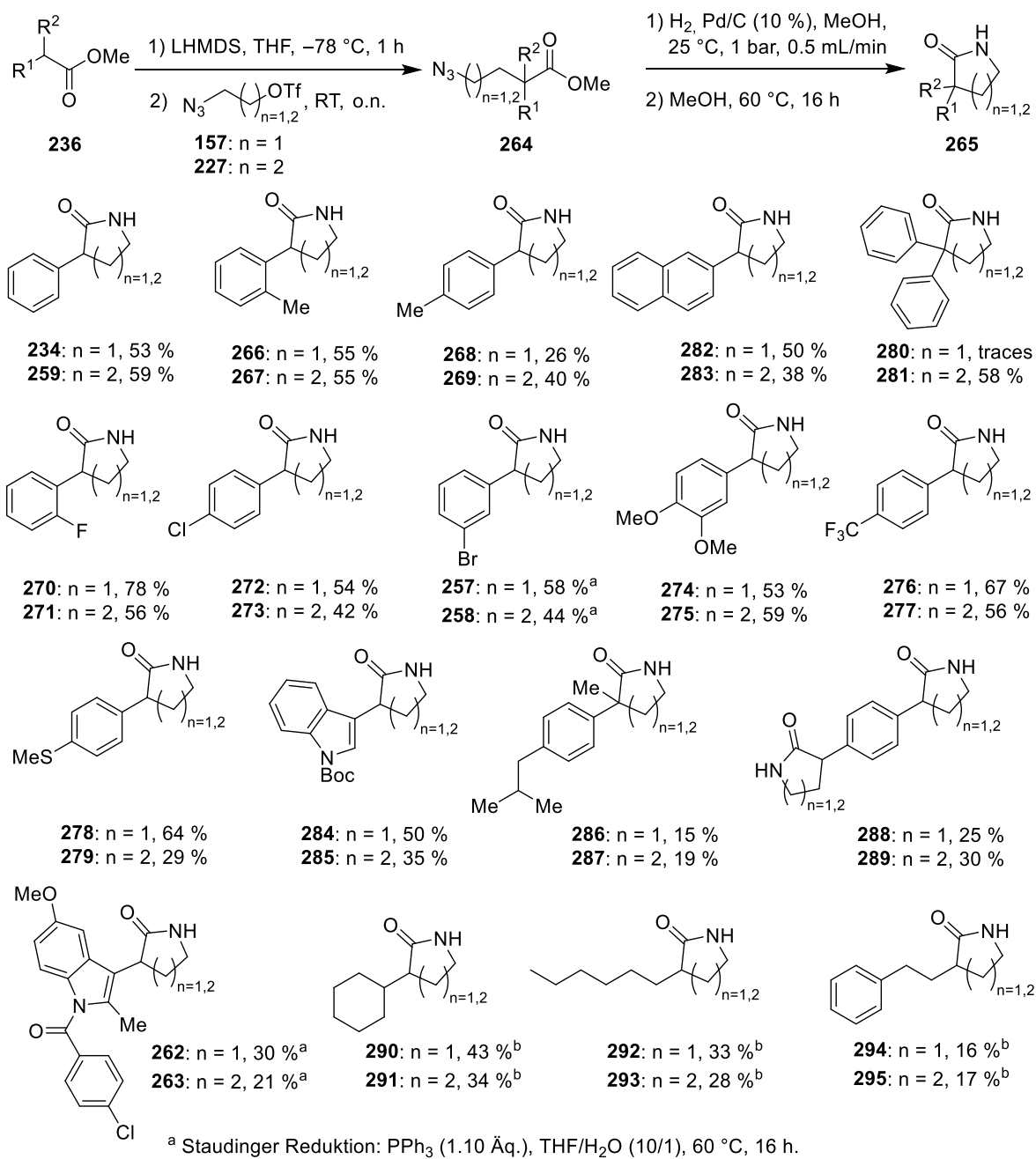
5.4 Zusammenfassung und Fazit

In diesem Projekt wurde ausgehend von den zuvor in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnissen eine neue Methode zu Synthese von 3-substituierten γ - und δ -Lactamen entwickelt. Die Methode besteht aus einer Abfolge von drei Syntheseschritten. Zunächst wurde ein Methylester in α -Position durch LHMDs oder LDA deprotoniert und anschließend mit 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**) oder 3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (**227**) alkyliert. Der dabei entstehende Azidoester wurde in einem Flow-Verfahren im H-Cube zum entsprechenden primären Amin reduziert und der Ring wurde im Anschluss durch eine Amidbildung unter erhöhter Temperatur zum γ - oder δ -Lactam geschlossen.

Die entwickelte Methode weist eine gute Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf und ein wichtiger Vorteil ist, dass eine Reinigung über Chromatographie erst nach der letzten Synthesestufe notwendig ist. Alle restlichen Schritte lassen sich gut mit dem Rohmaterial aus der vorherigen Stufe durchführen, was Zeit und Ressourcen spart.

Für einige Substrate, bei denen die hier entwickelte Standardmethode nicht funktioniert hat konnte eine alternative Synthesesequenz erarbeitet werden. Dabei wurde die Reduktion mit Wasserstoff und Pd/C (10 %) im H-Cube gegen eine STAUDINGER-Reduktion ausgetauscht. Eine Gesamtübersicht über die hergestellten Lactame ist in Schema 5.4-1 dargestellt.^[24]

Im Vergleich zu der Methode von Khoukhi *et al.* (Kapitel 5.1, Schema 5.1-7) hat die im Rahmen dieser Dissertation erarbeitete Methode den Vorteil, dass eine Vielzahl kommerziell erhältliche Ester und Säuren als Ausgangsmaterial genutzt werden kann.^[24,161,162] Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass sich die von uns verwendeten Azidotriflate **157** und **227** über nur zwei Synthesestufen herstellen lassen wohingegen das von Khoukhi *et al.* genutzten 1-Azido-iodethan (**156**) bzw. 1-Azido-3-iodpropan (**196**) über drei Stufen hergestellt wird.^[161]



Schema 5.4-1: Gesamtübersicht zum hergestellten γ - oder δ -Lactame.

6 Synthese neuer Lipide zum mRNA Transport

6.1 Literaturübersicht und Motivation

Lipide werden vor allem über ihre Löslichkeit bzw. Unlöslichkeit in Wasser definiert. Unter den Begriff Lipid fällt eine vielfältige Gruppe heterogener Verbindungsklassen, die in der Natur vorkommen.^[190] Lipide sind hydrophobe oder amphipathische kleine Moleküle mit einem Molekulargewicht zwischen 100 und 5000 g/mol.^[190,191] Zur besseren Unterscheidung wurden die Lipide in acht Kategorien unterteilt: Fettsäurederivate, Glycerolipide, Glycerophospholipide, Sphingolipide, Sterollipide, Prenollipide, Saccarolipide und Polyketide (Abbildung 6.1-1).^[191,192]

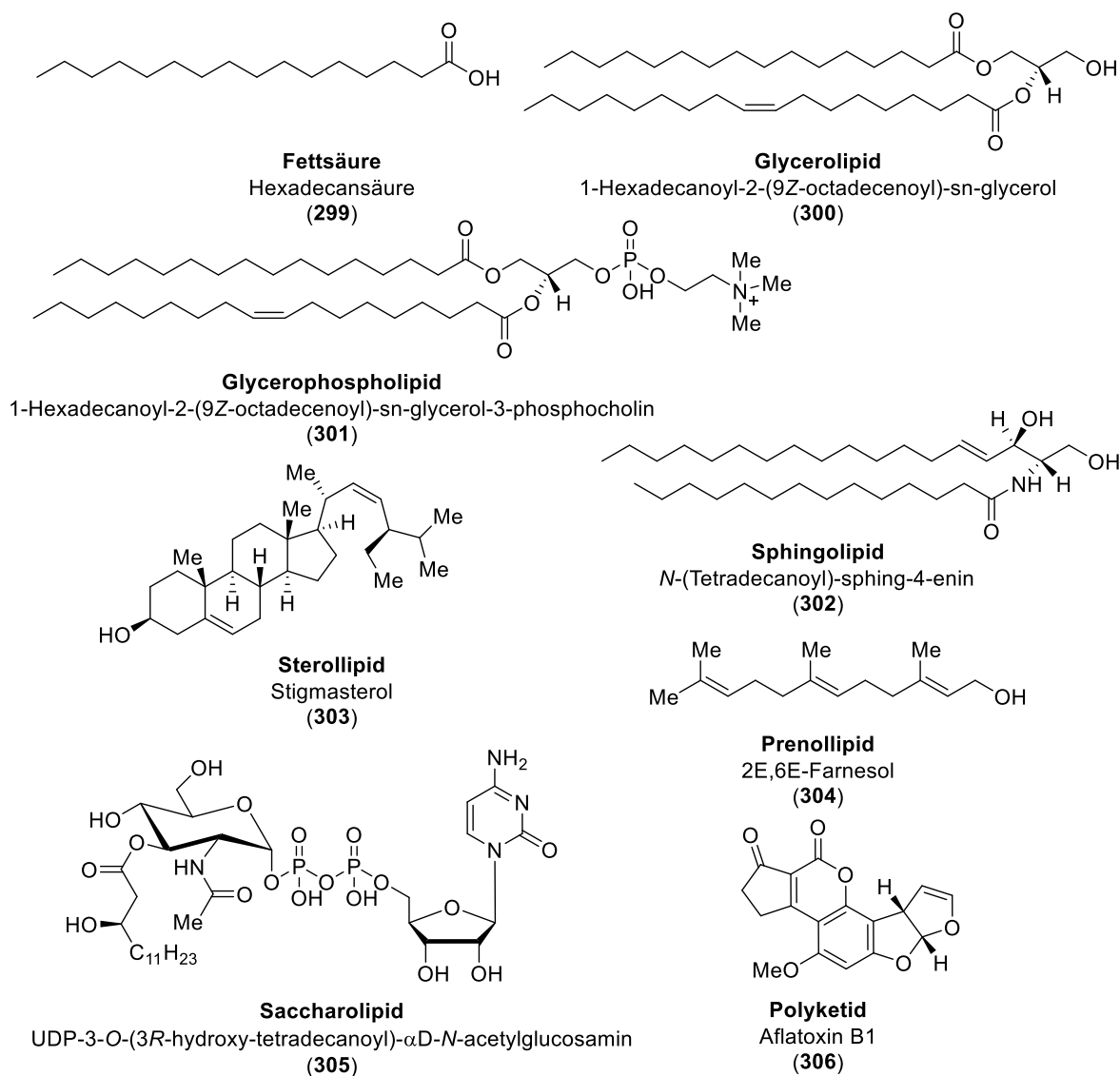


Abbildung 6.1-1: Strukturbeispiele für die einzelnen Lipidklassen.^[192,193]

Neben Kohlenhydraten, Proteinen und Nucleinsäuren gehören Lipide zu den biologisch essenziellen Verbindungen und bieten die Möglichkeit Energie zu speichern. Lipide können im Fettgewebe gespeichert werden und liefern im Durchschnitt etwa 9 kcal/g.^[190,194] Energie wird dabei hauptsächlich in Form von Triglyceriden gespeichert. Durch die Lipolyse werden die Triglyceride schrittweise in Diglyceride, Monoglyceride und Glycerin und Fettsäuren abgebaut.^[195] Fettsäuren sind essenziell für die Energieversorgung von Herz, Skelettmuskulatur, Nieren und Leber.^[194] Des Weiteren sind Lipide wichtig für den strukturellen Aufbau lebender Organismen und bilden Membranen die beispielsweise intra- und extrazelluläre Bereiche voneinander trennen. Auch Nährstoffe wie z.B. Vitamin A, D, E und K sowie viel Hormone gehören zu der Gruppe der Lipide.^[190]

In den letzten Jahren ist vor allem die Möglichkeit mit Lipiden Mizellen bzw. Nanopartikel aufzubauen und mRNA damit zu transportieren in den Fokus der Forschung gerückt.^[196–198] Auf diesem Gebiet brachte der von BioNTech SE und Pfizer Inc. hergestellte Impfstoff Comirnaty® gegen das COVID-19 Virus. Dieser Impfstoff war 2020 der erste weltweit zugelassene mRNA-Impfstoff. Der Impfstoff besteht aus einer Lipid-Nanopartikel(LNP)-Formulierung die eine nukleosidmodifizierte mRNA enthält.^[199,200] Bei mRNA handelt es sich um ein „Zwischenprodukt“ der Transkription zur Translation, sie enthält genetische Informationen zur Bildung von Proteinen.^[201] Der Impfstoff stimuliert das Immunsystem, welches dadurch in der Lage ist Antikörper und Abwehrzellen zu produzieren, die das Virus bekämpfen können.^[199] Neben Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten wird auch beispielsweise an mRNA-basierten Krebsimmuntherapien geforscht.^[202] LNPs spielen eine bedeutende Rolle beim Einsatz von mRNA als Impfstoffe, da sie die Nucleinsäuren einschließen und vor dem enzymatischen Abbau schützen, bis sie das Zytosol der Zielzelle erreicht haben. Neben dem mRNA-Transport eignen sich LNPs auch für den Transport von weiteren Nucleinsäuren wie siRNA,^[196] antisense-Oligonukleotide (ASOs),^[203] microRNA^[204] oder DNA.^[205] Durch den Transport in LNPs können zwei zentrale Hürden der Gentherapie, der Nucleinsäureabbau und die begrenzte zelluläre Aufnahme, überwunden werden. Sie bestehen aus unterschiedlichen lipidhaltigen Bausteinen (Abbildung 6.1-2), die alle eine bestimmte Aufgabe bei der Bildung von LNPs übernehmen.^[196] Zu diesen Bausteinen gehören ionisierbare Lipide, mit Polyethylenglykol (PEG) konjugierte Lipide und Hilfslipide wie 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC) und Cholesterin. Das Zusammenspiel dieser Bausteine ermöglicht den Aufbau von monodispersen Nanopartikeln, sorgt für die Verkapslung von Nucleinsäuren und verbessert deren Stabilität.^[196,206,207] Dabei spielt neben der Auswahl der Lipide auch deren Formulierung eine große Rolle. Jahrelange Forschung hat zu einer heutigen Standard Formulierung geführt: Ionisierbares Lipid, Phospholipid, Cholesterin und PEG-Lipid in einem ungefähren Molverhältnis von 50:10:38,5:1.5. Das Zusammenspiel dieser Komponenten sorgt für die physikochemischen und biologischen Eigenschaften von LNPs.^[196]

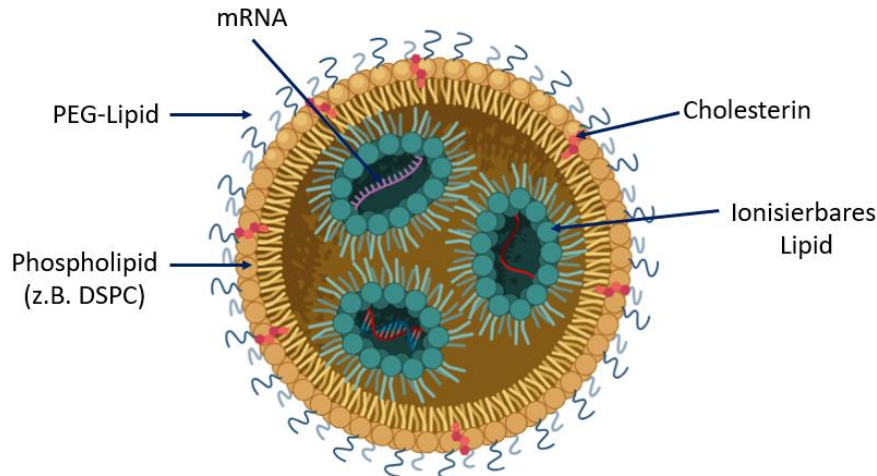


Abbildung 6.1-2: Schematischer Aufbau eines LNPs (Die Abbildung wurde mithilfe von BioRender und PowerPoint erstellt).^[196]

Bei der Bildung von LNPs ist das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten ausschlaggebend, dabei hat jeder einzelne Baustein seine Besonderheiten. Ionisierbare kationische Lipide, wie Verbindung **307**, enthalten typischerweise ein tertiäres Amin, dessen Ladung pH-Wert abhängig ist. Unter neutralen Bedingungen liegt das Lipid ungeladen und bei saurem pH-Wert ($\text{pH} < \text{pKa}$) positiv geladen vor.^[196,207] Sie bestehen aus einem hydrophilen Kopf und einem hydrophoben Schwanz (Abbildung 6.1-3).^[208] Sie sorgen bei der Bildung von den LNPs in erster Linie für die Verkapselung der Nucleinsäuren. Des Weiteren können sie auch eine wichtige Rolle bei der Aufnahme in die Zelle spielen, indem sie mit der negativ geladenen Zellmembran wechselwirken oder an die Plasmaproteine binden.^[196] Die letzten 20 Jahre wurde viel am strukturellen Aufbau der ionisierbaren Lipide gearbeitet und es zeigte sich, dass der pKa-Wert eine entscheidende Rolle für die Transfektionspotenz spielt. Studien von Jeyaraman *et al.* zeigten bereits 2012, dass ein pKa-Wert zwischen 6.2 und 6.5 optimal für ionisierbare kationische Lipide ist.^[208]

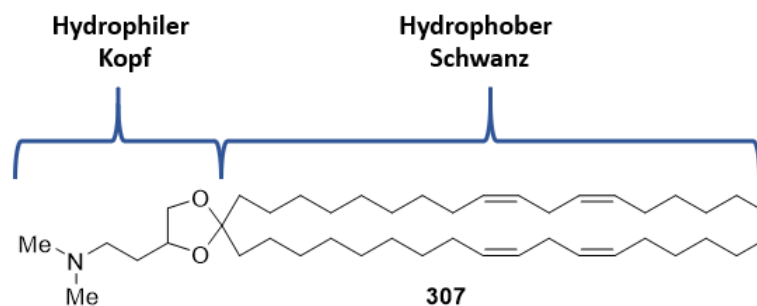


Abbildung 6.1-3: Schematische Darstellung eines ionisierbaren kationischen Lipids am Beispiel von 2,2-dilinoleyl-4-dimethylaminoethyl-[1,3]-dioxolan (**307**) ($\text{pKa} = 6.68$).^[208]

Der pKa-Wert von LNPs wird mit dem Standard 2-(*p*-Toluidino)-6-naphthalinsulfonsäure (TNS) Bindungsassay oder über $^1\text{H-NMR}$ bestimmt. Dabei können die Ergebnisse aus beiden Messmethoden sich jedoch stark voneinander unterscheiden, der pKa-Wert des freien ionisierbaren Lipids liegt um 2–3 pH-Werteinheiten höher als der des LNPs.^[196,209] Der pKa-Wert eines ionisierbaren kationischen Lipids kann beispielsweise durch die verwendete Headgroup variiert werden.^[208] Des Weiteren wird der pKa-Wert durch die Lipidgeometrie beeinflusst, die durch die Länge und Sättigung der hydrophoben Ketten verändert werden kann.^[196] Im Jahr 2014 testeten Whitehead *et al.* 1400 lipidähnliche ionisierbare Substanzen (Lipidoide) für die siRNA-Abgabe um eine Beziehung zwischen Struktur und Wirkung herzustellen. Bei dieser Studie zeigte sich, dass Lipidoide mit mindestens einem tertiären Amin und drei oder mehr Alkylketten von einer Länge mit 13 Kohlenstoffatomen optimal sind.^{[196,210][196,210]} Im dieser Studie zeigte sich ebenfalls, dass der pKa-Wert (Oberflächen-pKa-Wert ≥ 5.5) eine entscheidende Rolle für die in-vivo Wirksamkeit spielt und somit eng mit der Transfektionseffizienz korreliert.^[210] Spätere Studien zeigten, dass diese Ergebnisse auf die Abgabe von siRNA optimiert sind und für die Abgabe von mRNA und DNA nicht ideal sind.^[196] Im Abbildung 6.1-4 sind Beispiele für aktuell in LNP-Produkten eingesetzte ionisierbare Lipide gegeben.

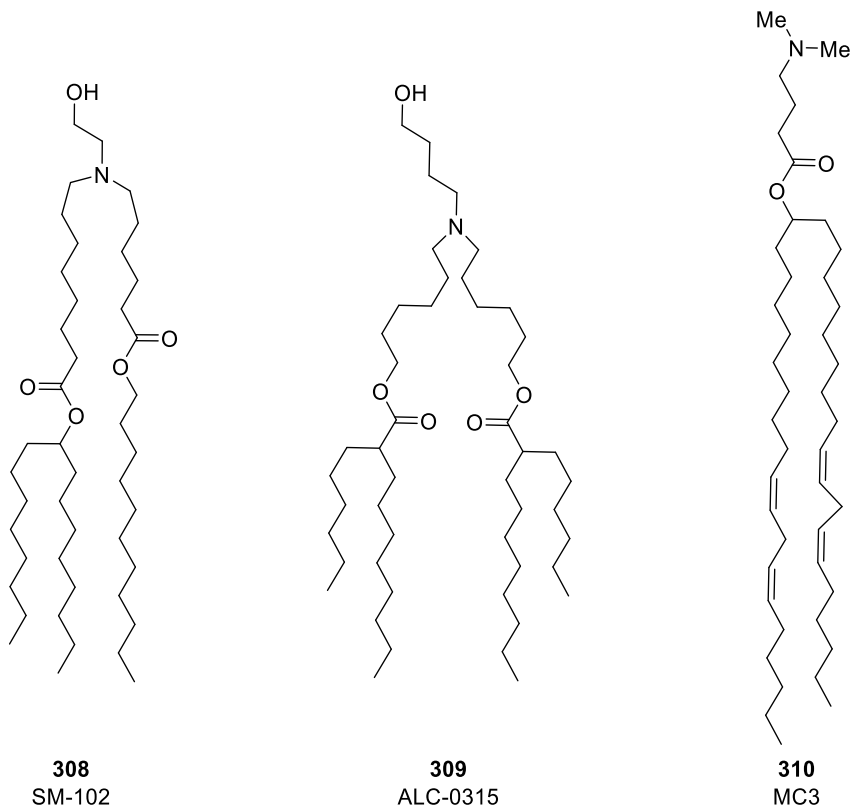


Abbildung 6.1-4: Ionisierbare Lipide die in COVID-19 Impfungen Comirnaty® (ALC-0315) und Spikevax® (SM-102) verwendet werden und das Lipid MC3 welches in dem Medikament Ompattro® eingesetzt wird.^[196]

LNPs werden bei einem moderat saurem pH-Wert von etwa 4 hergestellt um zu gewährleisten, dass die ionisierbaren Lipide protoniert vorliegen. Während der Bildung der LNPs wechselwirken die positiv geladenen ionisierbaren Lipide mit dem negative geladenen Phosphatrückrat der Nukleinsäurepolymere und führen somit zu einer Einlagerung dieser in die Nanopartikel. Es wurde postuliert, dass die ionisierbaren Lipide dabei eine invertierte Mizellare Anordnung um die Nukleinsäuren bildet (Abbildung 6.1-2).^[196,211,212]

Trotz ihres geringen molaren Anteils, von etwa 1,5 mol% sind PEG-Lipide für den Aufbau von LNPs essenziell. Der Begriff PEG-Lipid steht zumeist für ein lineares PEG-Kette mit einem Molekulargewicht von etwa 2000 Dalton. Sie beeinflussen viel der Schlüsseigenschaften der Nanopartikel, sie sorgen beispielsweise für deren Stabilität und können Aggregation verhindern. Des Weiteren nehmen sie Einfluss auf die Größe und Größenverteilung der erzeugten LNPs. Neben den physikalischen Eigenschaften spielen sie auch eine Rolle für die Effizienz der Nukleinsäure-Einkapselung, deren Halbwertszeit im Blutkreislauf, der Verteilung im Körper und bei der Transfektionseffizienz.^[196,213]

Alle genannten Eigenschaften hängen vom molaren Anteil, der Struktur des Lipid-Anteils und der Struktur und Länge der PEG-Kette im PEG-Lipid ab. Einige Beispiele für in LNPs verwendete PEG-Lipide sind in Abbildung 6.1-5 gezeigt.

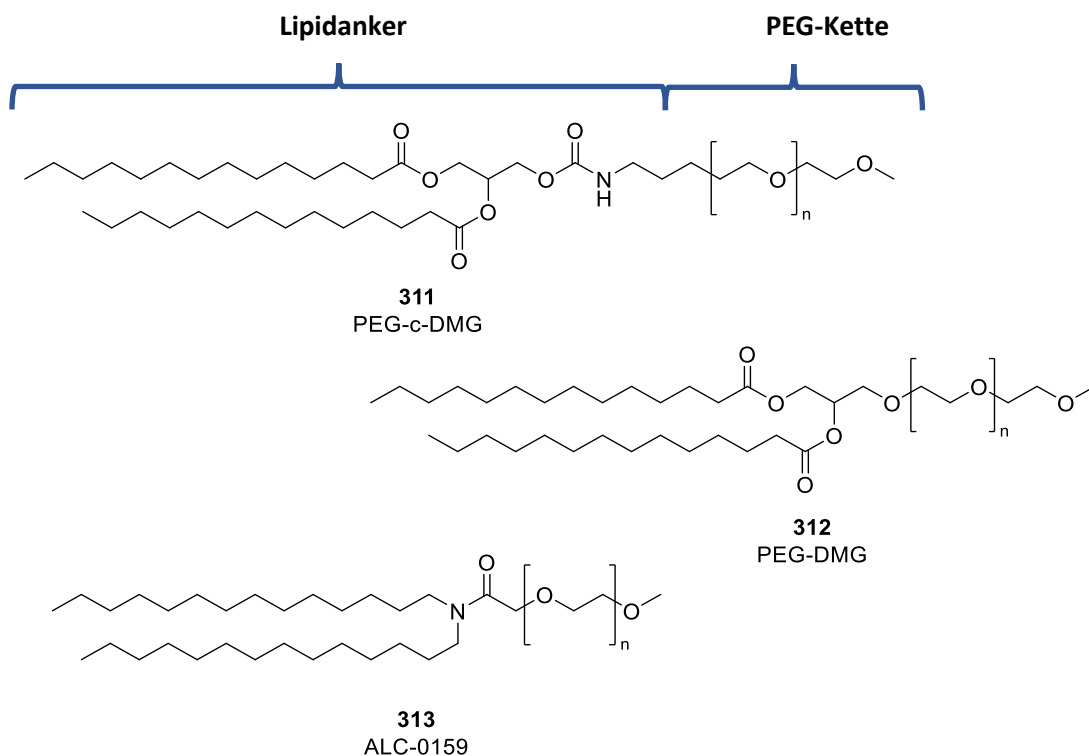


Abbildung 6.1-5: PEG-Lipide die in COVID-19 Impfungen Comirnaty® (ALC-0159) und Spikevax® (PEG-DMG) verwendet werden und das Lipid PEG-c-DMG welches in dem Medikament Omipatro® eingesetzt wird.^[196,214]

Bei der Bildung der LNPs strecken sich die langen PEG-Ketten von der Oberfläche des entstehenden Nanopartikels weg und bilden so eine hydrophile sterisch Barriere (siehe Abbildung 6.1-2). Diese Barriere unterstützt die Stabilität der Nanopartikel und verhindert deren Aggregation.^[196,213,215] Wie bereits zuvor erwähnt nehmen sowohl die PEG-Kette als auch die Struktur des Lipidankers Einfluss auf die biologische Aktivität der PEG-Lipide. Studien zeigen, dass die Alkylkettenlänge des Lipidankers beeinflusst wie gut sich die PEG-Lipide aus dem LNP herauslösen. Es zeigte sich, dass C12- und C14-Ketten ausreichend Stabilität bei der Selbstassemblierung bieten.^[196,213,214,216] Allerdings beeinflusst die Kettenlänge die Zirkulationszeit im Körper, diese nimmt bei längeren Ketten zu, da die PEG-Desorption verlangsamt wird. Eine langsame PEG-Desorption führt zu einer verringerten spezifischen Aufnahme in der Leber und kann beispielsweise die Akkumulation in Tumorzellen verbessern.^[196,216] Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Wahl der PEG-Lipide stark vom therapeutischen Ziel: Zielorgan und Verabreichungsform abhängt.^[196]

Helferlipide sollen die Stabilität von LNPs während der Lagerung und im Blutkreislauf verbessern. Unter diesem Begriff werden unterschiedliche Lipide wie Sterole, Phospholipid und nicht kationische Glycerolipide zusammengefasst. Seltener werden auch Tenside und PEG-Lipide als Helferlipide bezeichnet.^[196,217] Das Sterol Cholesterin (**316**) wird häufig in LNP-Formulierungen genutzt und in äquimolaren Mengen zugesetzt. Cholesterin (**316**) lagert sich in der Membran an und ist essenziell für die Partikelstabilität und ermöglichen eine stabile Verkapselung von Nukleinsäuren.^[196]

Es wird meistens in Kombination mit Phospholipiden eingesetzt, dabei entscheidet sich dessen Einfluss in Abhängigkeit des eingesetzten Phospholipids. Bei Phospholipiden mit niedrigen Phasenübergangstemperaturen (T_m) unterstützt das Cholesterin **316** die Bildung einer geordneten Phase im Flüssigen Zustand, was die Membranfluidität verringert und die Doppelschichtdicke erhöht. Bei Phospholipiden mit hoher T_m erhöht Cholesterin die Membranfluidität und verringert die Doppelschichtdicke. In beiden Fällen verschiebt der Einsatz von Cholesterin die Anordnung der Lipide, wie in Abbildung 6.1-6 gezeigt, in Richtung der geordneten flüssigen Phase („*liquid-ordered Phase*“).^[196,218]

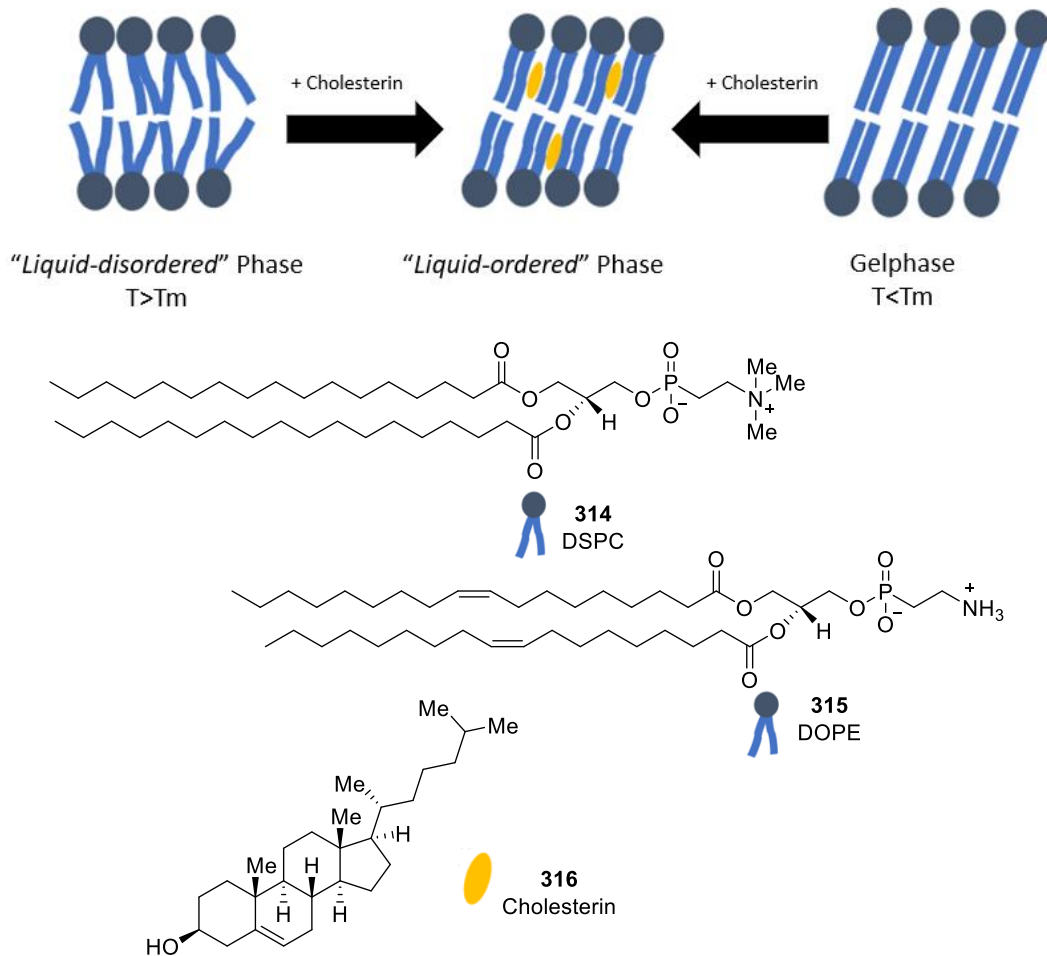


Abbildung 6.1-6: Einfluss von Cholesterin auf die Anordnung von Phospholipiden wie DSPC oder DOPE in unterschiedlichen Lipid-Membran-Phasen (Die Abbildung wurde mithilfe von PowerPoint erstellt).^[196]

In LNP-Formulierungen werden am häufigsten die Phospholipide DSPC **314** und 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin (**325**) (DOPE) (Abbildung 6.1-6). Aber nur DSPC **314** ist in kommerziell erhältlichen LNP-Systemen enthalten. DSPC **314** ist ein gesättigtes Phosphatidylcholin-Lipid und wird vor allem dann eingesetzt, wenn eine lange Zirkulationszeit und bessere Stabilität von LNPs benötigt wird. Ungesättigte Lipide wie DOPE **315** haben durch die Doppelbindungen und die kleine Kopfgruppe eine eher kurze kegelförmige Struktur und können die intrazelluläre Abgabe von Nucleinsäuren fördern.^[196]

Zur Struktur von LNPs muss noch angemerkt werden, dass sie zwar häufig wie in Abbildung 6.1-2 dargestellt sind, die tatsächliche Anordnung der Lipide um den Kern, an der Oberfläche und um die eingeschlossenen Nucleinsäuren nicht im Detail bekannt ist. Dabei ist auch nicht klar, wie die räumliche Verteilung von den einzelnen Lipidkomponenten im LNP ist. Bekannt ist aber, dass die LNP-Struktur auch in einer vorgegebenen Formulierung stark von der molekularen Struktur der einzelnen Lipidkomponenten, der Lipidzusammensetzung und der Art der Ladung abhängt. Was

darauf schließen lässt, dass sich nicht ein einziges Strukturmodell für alle LNPs geeignet ist.^[196,206] Die Struktur von LNPs und die Anordnung der Lipide wird beispielsweise mithilfe von Kryo-TEM,^[219] Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS),^[220] Kleinwinkel-Röntgenstreuung^[220] oder NMR-Methoden^[221] weiter erforscht.^[196] Die formulierungsabhängigen Unterschiede der LNPs zeigen sich beispielsweise in den TEM Bildern von Kuklarni *et al.*^[219]

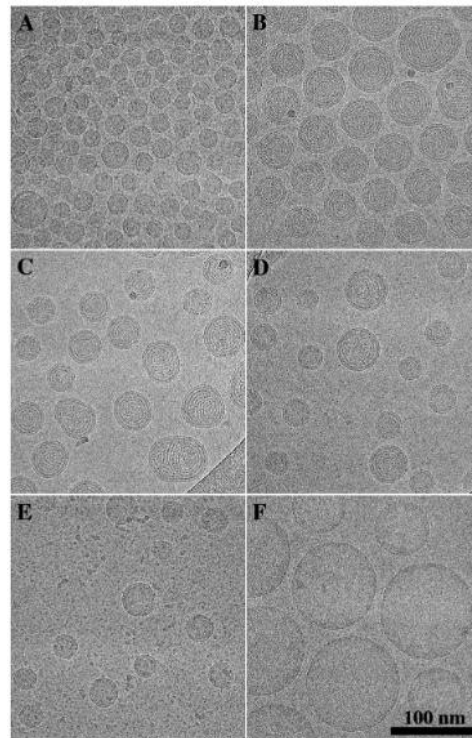


Abbildung 6.1-7: Kryo-TEM-Aufnahmen unterschiedlicher LNP-Formulierungen bei einem pH-Wert = 7.4.^[219]

Wie bereits am Anfang erwähnt finden LNPs Anwendung in mRNA-Impfstoffen, welche eine leistungsstarke Alternative zu den herkömmlichen Impfstoffen bieten.^[222] Bei einem Impfstoff handelt es sich um ein biologisches Präparat, das dazu eingesetzt wird eine Immunantwort auszulösen. Diese Immunantwort wird über Antigene, die entweder von einem Krankheitserreger stammen oder auf synthetischem Weg hergestellt wurden, ausgelöst.^[223] Durch die erzwungene Immunantwort ist der Körper beim nächsten Kontakt mit demselben Erreger durch bestehende Antikörper oder der Möglichkeit schneller neue spezifische Antikörper zu bilden besser vorbereitet.^[224]

Impfstoffe können entweder monovalent oder multivalent sein und sind in unterschiedliche Arten unterteilt werden.^[225] Zumeist wird zunächst zwischen Lebend- und Tot-Impfstoffen unterschieden. Lebend-Impfstoffe verwenden in der Regel abgeschwächte, lebende Erreger, meistens Viren. Diese Erreger sind so abgeschwächt, dass sie weniger virulent sind als ihre Wildtyp-Variante. Dabei sind

sie trotzdem in der Lage eine begrenzte Form der Infektion und eine Immunantwort auszulösen. Dies regt die Antikörperbildung an und verleiht häufig bereits nach wenigen Impfstoffdosen eine langanhaltende Immunität. Lebend-Impfstoffe sollten Patienten mit einem geschwächten Immunsystem nicht verabreicht werden, da die Möglichkeit besteht, dass sich die Viren unkontrolliert in der Person vermehren können.^[223,224] Diese Art von Impfstoffen wurde gerade zu Beginn der Impfstoffentwicklungen häufig genutzt und ist auch heute noch weit verbreitet. Beispielsweise ist der Kombinationsimpfstoff gegen Windpocken, Masern, Mumps und Röteln ein multivalenter Lebend-Impfstoff.^[224]

Tot-Impfstoffe bzw. inaktivierte Impfstoffe gelten im Vergleich zu Lebend-Impfstoffen als sicherer, da sie keine lebenden oder infektiösen Erreger enthalten. Daher eignen sie sich meisten auch für Personen mit einem geschwächten Immunsystem. Man kann die Tot-Impfstoffe anhand ihrer Bestandteile in unterschiedliche Gruppen einteilen.^[224,226]

Inaktivierte-Impfstoffe enthalten beispielsweise ganze Erreger, die über eine Behandlung mit Hitze, Strahlung oder chemischen Substanzen inaktiviert wurden oder Fragmente des Erregers, wie z.B. Proteine oder Polysaccharide (Subunit-Impfstoffe) oder inaktivierte Toxine (Toxid-Impfstoffe).^[224,225] Die gerade genannten konventionellen Ansätze für Impfstoffe haben einige Nachteile wie z.B. dass meist eine lange Entwicklungszeit mit umfangreichen Optimierungen benötigt wird und die Verfahren sehr kostenintensiv sind. Der Ausbruch des Coronavirus und die globale Pandemie zeigten deutlich die Grenzen der bestehenden Impfstofftechnologien, da durch Sie keine schnelle, kosteneffiziente und skalierbare Lösung für eine Impfung gegen das SARS-CoV-2 Virus gefunden werden konnte.^[222]

Wie bereits zuvor erwähnt sind während der COVID-19-Pandemie nukleinsäurebasierte Impfstoffe, insbesondere mRNA-Impfstoffe aufgrund der schnellen Entwicklung und Zulassung in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt.^[222,227]

Die Grundlagen für die heutigen mRNA-Impfstoffe wurden bereits in den 1990er-Jahren geschaffen. Damals konnte die Wirksamkeit von mRNA-Impfstoffen in einem Tiermodellen, durch in-vitro transkribierte m-RNA, nachgewiesen werden.^[222,227-229] Jedoch führten erst die technologischen Fortschritte und intensive Forschung in den letzten 10 Jahren zur Anwendung der mRNA-Impfstoffe. Zu diesen wichtigen Fortschritten zählen:

1. Die Verbesserung der Stabilität durch z.B. Capping der mRNA.
2. Die Verbesserung des mRNA-Transports durch LNPs.
3. Die Verringerung der Immunogenität durch Verwendung von modifizierten Nukleotiden.^[227]

Der Hauptvorteil der mRNA-Impfstoffe gegenüber den kommerziellen Impfstoffen liegt in seiner deutlich kürzeren Entwicklungszeit. Aber auch andere Vorteile wie die Sicherheit oder die hohe

Wirksamkeit bei geringerer Immunogenität von mRNA-Impfstoffen sollten erwähnt werden. Die Sicherheit der mRNA-Impfstoffe kommt daher, dass mRNA nicht infektiös ist und nicht in das Genom der Wirtszelle integriert werden kann. mRNA-Impfstoffe werden in schnelleren, zellfreien Systemen produziert, was die Skalierbarkeit verbessert und eine relativ kostengünstige Produktion ermöglicht.^[222,227]

Wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt wurden unterschiedliche Impfstoffe gegen das SARS-CoV-2 Virus entwickelt, von denen zwei mRNA-Impfstoffe sind. Sowohl der Impfstoff von Pfizer und BioNTech Comirnaty® als auch der von Moderna Spikevax® enthalten mRNA.^[227] mRNA-Impfstoffe funktionieren so, dass Zellen die mRNA, die für ein bestimmtes Zielantigen codiert ist, aufnehmen und sie in ein Protein übersetzen. Dieses Protein löst eine adaptive Immunantwort gegen das virale Zielprotein aus. Während der Entwicklung eines mRNA-Impfstoffs müssen wichtige Entscheidungen in Bezug auf die Modifikation der mRNA oder die Auswahl des Zielantigens, sowie die Formulierung und Verabreichungsform getroffen werden.^[230]

6.2 Kationisch ionisierbare Lipide mit Pyridin

In dem KIWI-Projekt sollten in Zusammenarbeit mit BioNTech neue, für den Aufbau von LNPs geeignete Lipide synthetisiert werden. Dafür sollten aromatische Heterozyklen in das kationisch ionisierbare Lipide eingebaut werden. Die Grundidee bestand darin, die Heterozyklen als „*Tail-junction*“ in das Lipid einzubauen. Der schematische Aufbau der von uns geplanten Lipide ist in Abbildung 6.2-1 gezeigt. Um das Konzept zu testen sollte Pyridin als „*Tail-junction*“ eingefügt werden und in Formulierungen für LNPs vom Projektpartner bei BioNTech getestet werden.

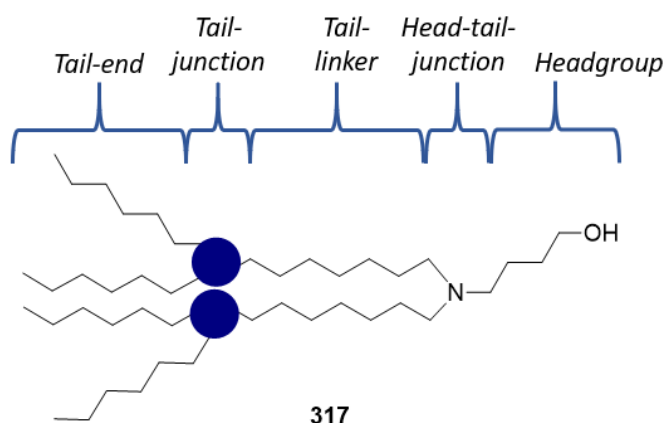
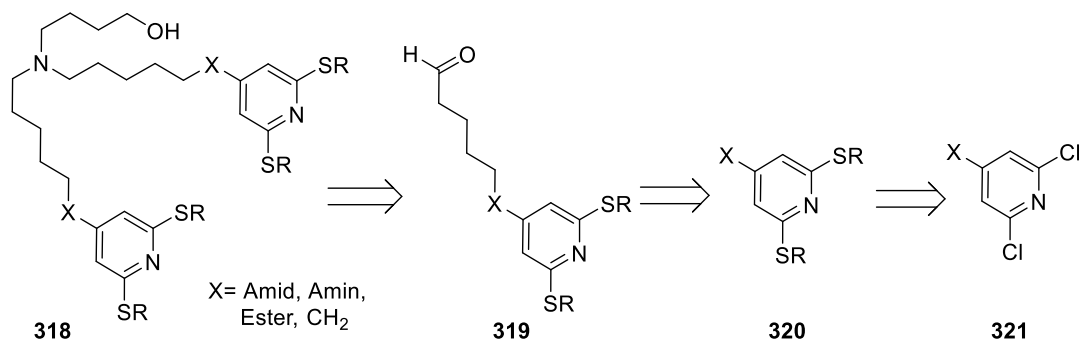


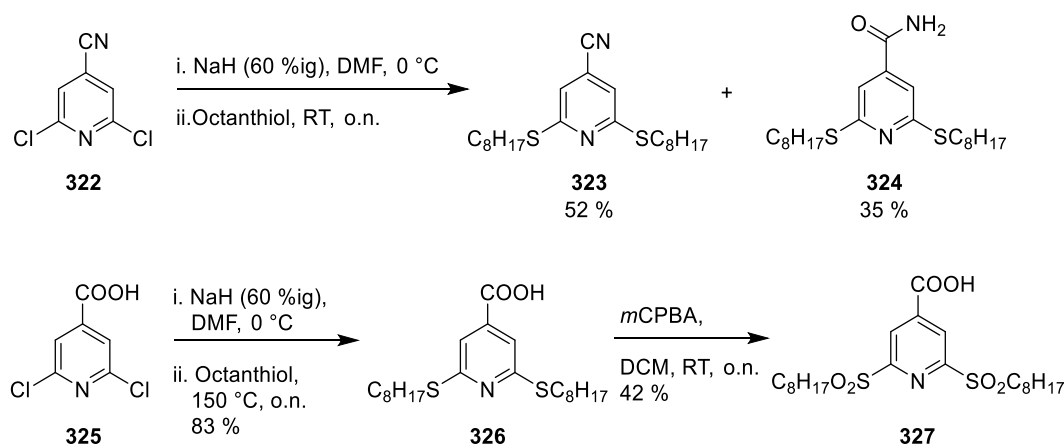
Abbildung 6.2-1: Schematischer Aufbau der zu synthetisierenden Lipide.

Neben dem Einbau von Pyridin in das Lipid war noch die Idee Schwefel in Form eines Thioethers oder Sulfons in das Lipid einzubauen. Dafür sollten unterschiedliche 2,6-Dichlorpyridine **321** als Ausgangsmaterial getestet werden. Die „*Tail-ends*“ sollten über eine Substitutionsreaktion mit Thiolen eingefügt werden. Anschließend sollte in 4-Position des Pyridins der der „*Tail-linker*“ mit einem Aldehyd als Funktionelle Gruppe eingebaut werden. Über eine reduktive Aminierung von dem Aldehyd **319** und 4-Aminobutanol soll im letzten Schritt die *Headgroup* eingefügt werden (Schema 6.2-1).



Schema 6.2-1: Retrosyntheseschema zur Synthese der Pyridin-Lipide.

Zunächst wurden unterschiedliche 2,6-Dichlorpyridine **321** getestet und in einer Substitutionsreaktion mit Octanthiol umgesetzt. Zum einen wurde 2,6-Dichlorisonicotinonitril (**322**) und zum anderen 2,6-Dichlorisonicotinsäure (**325**) getestet, da beide kommerziell erhältlich sind (Schema 6.2-2). Die Substitutionsreaktion von 2,6-Dichlorisonicotinonitril (**322**) mit Octanthiol führte zu einem Produktgemisch aus dem substituierten Nitril **323** und dem substituierten Amid **324**.^[231] Das Produktgemisch konnte säulenchromatographisch voneinander getrennt werden und die beiden Produkte wurden mit einer Ausbeute von 52 % und 35 % erhalten. Die Substitution von 2,6-Dichlorisonicotinsäure (**325**) mit Octanthiol resultierte in der Bildung des gewünschten Produktes **326**, welches nach zweimaliger Kristallisation in einer Ausbeute von 83 % erhalten werden konnte.^[232] Außerdem ließ sich der erhaltene Thioether **326** zu dem entsprechenden Sulfon **327** oxidieren^[233] und durch Umkristallisation aus Ethanol in einer Ausbeute von 42 % erhalten.



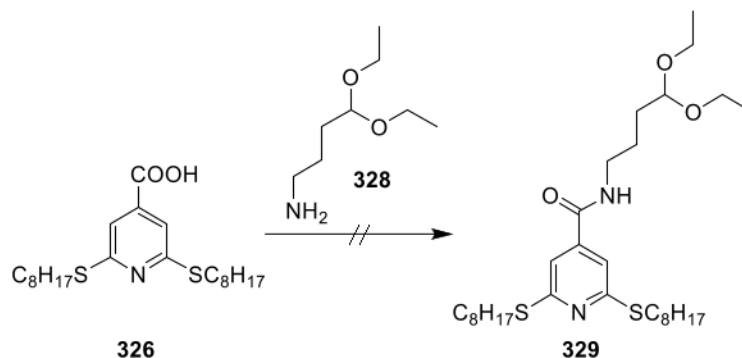
Schema 6.2-2: Substitutionsreaktion von 2,6-Dichlorisonicotinonitril (**322**) und 2,6-Dichlorisonicotinsäure (**325**) mit Octanthiol.

Aufgrund der Nebenreaktion vom 2,6-Dichlorisonicotinonitril (**322**) zum Amid **324** wurde beschlossen den Fokus auf Verbindung **326** zu legen, da diese mit guten Ausbeuten hergestellt werden konnte. Die Säure **326** sollte in einer Reaktion mit Amin **328** zu einem Amid **329** umgesetzt werden. Im Anschluss sollte das im Amid **329** enthaltene Acetal zum entsprechenden Aldehyd hydrolysiert und mit der *Headgroup* über eine reduktive Aminierung verbunden werden.

Für die Amid-Kupplung wurden unterschiedliche Standardmethoden getestet (Tabelle 6.2-1). Dabei führte keines der getesteten Kupplungsreagenzien wie 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC*HCl),^[234] [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat] (HATU),^[235] oder die Kombination von EDC*HCl mit dem Additiv 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT),^[236] zu einer erfolgreichen Synthese von Verbindung **329**. Auch der Versuch das Amid durch Einsatz von Isobutyl-Chloroformiat (IBCF)^[237] oder

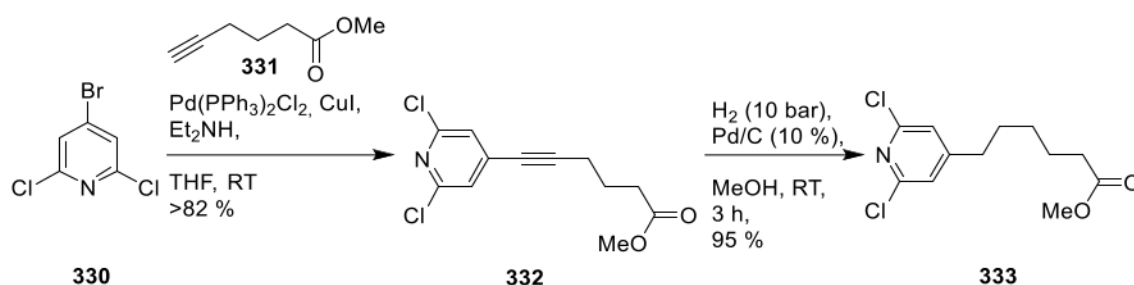
Oxalylchlorid^[238] um die Säure **326** zunächst zum reaktiveren Säurechlorid umzusetzen und dann an das Amin **328** zu koppeln blieb ohne Erfolg. Weshalb dieser Ansatz zur Synthese eines Pyridin-Lipids nicht weiterverfolgt wurde.

Tabelle 6.2-1: Testreaktionen zu Synthese des Amids **329** aus der Säure **326** und Amin **328**. Reaktionsbedingungen: 1.00 Äq. Säure **326**, 1.20 – 1.50 Äq. Amin **328**.



Eintrag	Kupplungsreagenz	Base	Lösungsmittel	Reaktions- temperatur	Amid-Bildung
1	EDC*HCl	DMAP	DCM	RT	/
2	HATU	DIPEA	DMF	RT	/
3	Oxalylchlorid, DMF	/	DCM	RT	/
4	HOBt, EDC*HCl	DIPEA	DCM oder DMF	RT	/
5	IBCF	Et ₃ N	THF	0 °C → RT	/

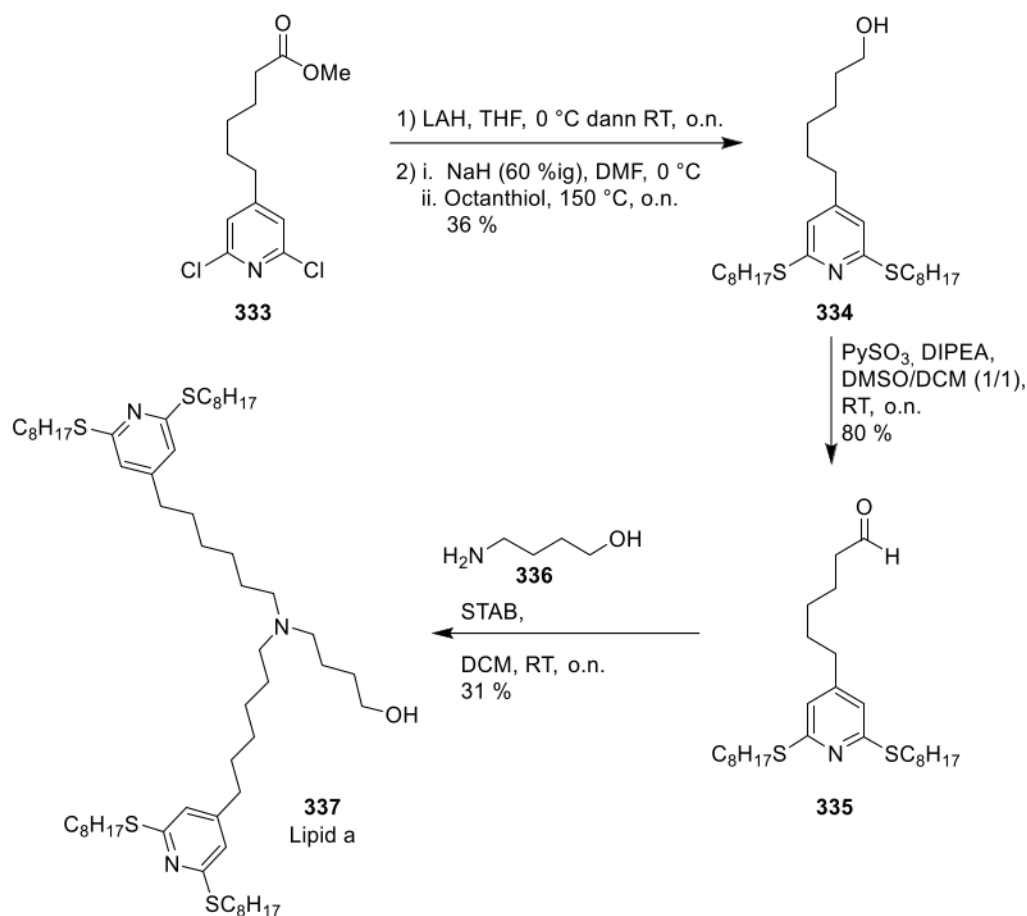
Parallel wurde von [REDACTED] ebenfalls an einer Synthese für ein Pyridin-Lipid gearbeitet. Er verfolgte dabei die Strategie zunächst den „Tail-linker“ mit dem Pyridin-Gerüst zu verknüpfen. Dafür startet er seine Synthese ausgehend von 4-Brom-2,6-dichlorpyridin **330** und Methyl-5-hexynoat **331**. Diese beiden Komponenten wurden über eine SONOGASHIRA-Kupplung miteinander verknüpft^[239,240] und anschließend wurde die Dreifachbindung unter erhöhtem Druck im Autoklaven hydriert.^[241] Die von [REDACTED] durchgeführte und optimierte Synthesesequenz ist in Schema 6.2-3 dargestellt.



Schema 6.2-3: Synthese des von [REDACTED] hergestellten Ausgangsmaterials 6-(2,6-Dichlorpyridin-4-yl)hexansäuremethylester (**333**).

Der von [REDACTED] hergestellte 6-(2,6-Dichlorpyridin-4-yl)hexansäuremethylester (**333**) wurde nach einer von ihm bereits durchgeführten Reduktion mit LAH zum entsprechenden Alkohol umgesetzt^[242] und anschließend nach der zuvor bereits erfolgreich durchgeführten Methode mit NaH und Octanthiol zu Verbindung **334** umgesetzt.^[232] Die Reduktion zu Verbindung **333** konnte dabei mit einer sehr guten Ausbeute von 98 % reproduziert werden. Das Produkt der Substitutionsreaktion konnte durch Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von etwa 37 % isoliert werden, sodass über beide Stufen eine Gesamtausbeute von 36 % erhalten wurde.

Um das fertige kationisch ionisierbare Lipid **337** herzustellen muss zunächst der Alkohol **334** zum Aldehyd **335** oxidiert werden. Dafür wurde aufgrund positiver Vorerfahrung die PARIKH-DOERING-Oxidation nach der Vorschrift von Hallinan *et al.*^[77] gewählt und der Aldehyd **335** mit einer Ausbeute von 80 % erhalten. Dieser wurde in einer reduktiven Aminierung mit STAB und 4-Aminobutanol (**336**) zum fertigen Lipid **337** umgesetzt,^[243] dieses konnte durch mehrfache säulenchromatographische Reinigung erhalten und zur Testung an die Projektpartner bei BioNTech gesendet werden.



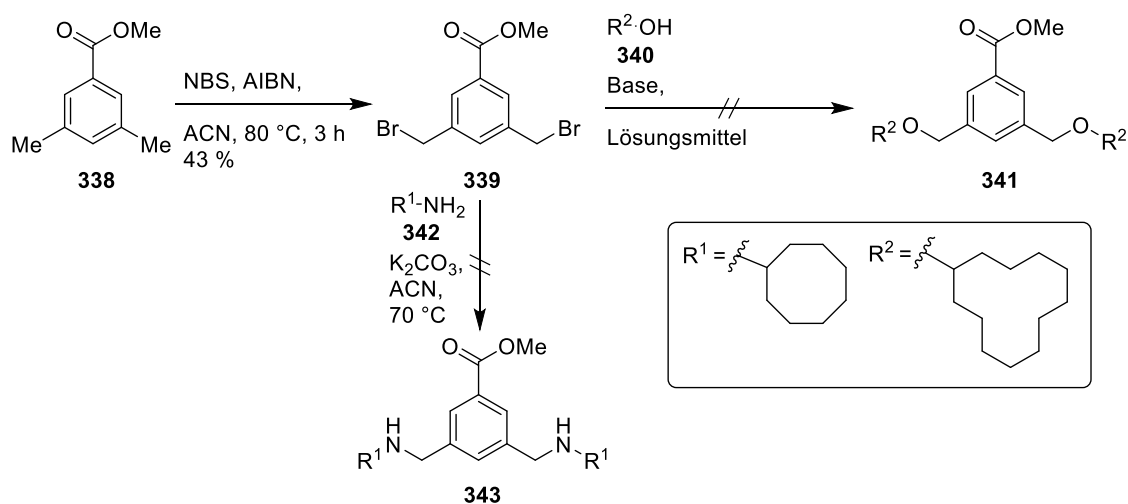
Schema 6.2-4: Syntheschema zur Herstellung von Pyridin beinhaltenden kationisch ionisierbaren Lipid **347** ausgehend von 6-(2,6-dichlorpyridin-4-yl)hexansäuremethylester (**333**) in einer vierstufigen Synthesesequenz.

6.3 Kationisch ionisierbaren Lipide mit Cycloalkanen

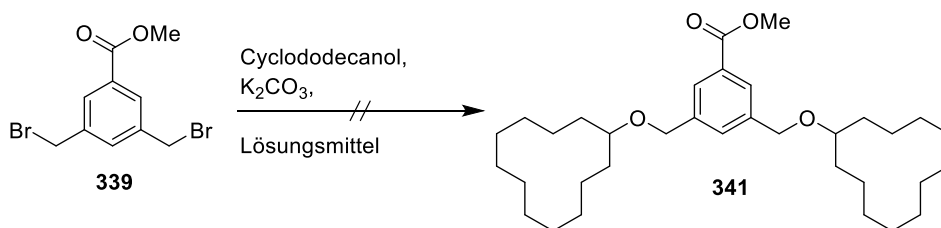
Darüber hinaus sollte getestet werden, ob Cycloalkane als „Tail-end“ in die Lipidstruktur eingebaut werden können. Dafür wurden unterschiedliche kommerziell erhältliche Cycloalkane wie beispielsweise Cyclododecanol, Cyclooctylamin oder 12-Aminododecanolactam getestet. Als „Tail-junction“ wurde 3,5-Bis(brommethyl)benzoesäuremethylester (**339**) gewählt, welcher aus 3,5-Dimethylbenzoesäuremethylester (**338**) mit einer Ausbeute von 43 % selbst hergestellt wurde.^[244]

Danach wurde versucht die Cycloalkane Cyclooctylamin (**342**) und Cyclododecanol (**340**) über eine nukleophile Substitution mit dem hergestellten 3,5-Bis(brommethyl)benzoesäuremethylester (**339**) umzusetzen. Dafür wurden im Fall der Reaktion mit Cyclododecanol (**340**) unterschiedliche literaturbekannte Vorschriften getestet,^[245–247] wovon allerdings keine zur Bildung des gewünschten Produktes **341** führte. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 6.3-1 gezeigt.

Für die Reaktion mit Cyclooctylamin (**342**) wurden unter den gezeigten Reaktionsbedingungen Produktbildung für Verbindung **343** via LCMS beobachtet, allerdings konnte das Produkt nicht aus dem komplexen Reaktionsgemisch isoliert werden.^[247]

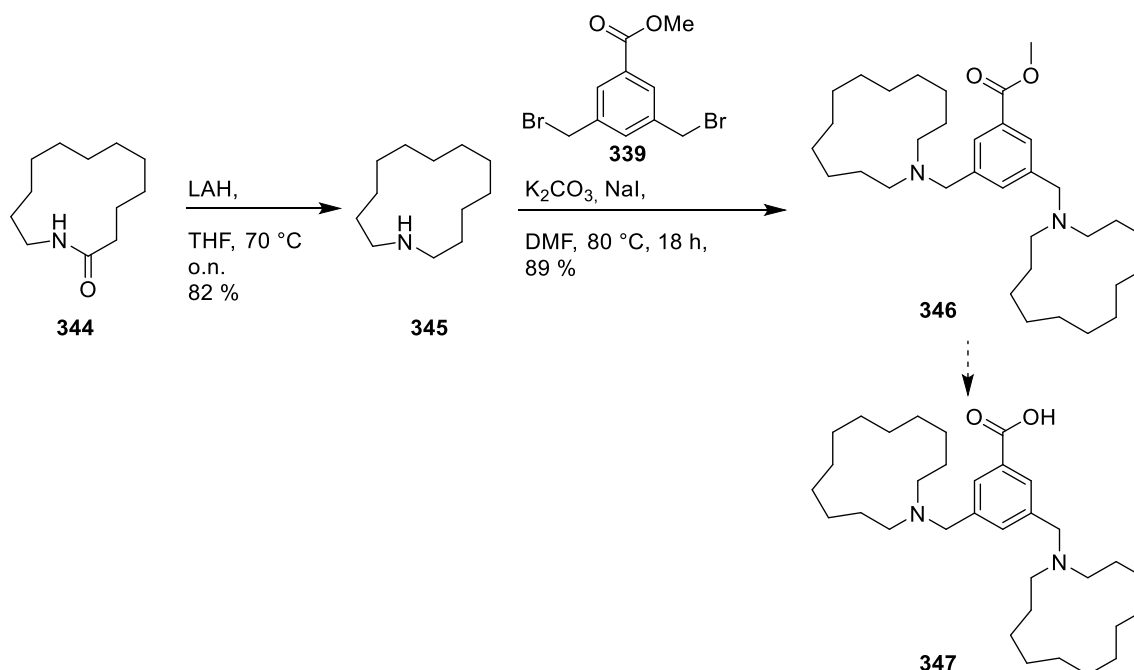


Schema 6.3-1: Versuche zur Substitutionsreaktion von 3,5-Bis(brommethyl)benzoesäuremethylester (**339**) mit Cyclooctylamin (**342**) und Cyclododecanol (**340**).

Tabelle 6.3-1: Getestete Reaktionsbedingungen für die nukleophile Substitution von 3,5-Bis(brommethyl)benzoesäuremethylester (**339**) mit Cyclododecanol (**340**).

Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	Reaktionstemperatur	Produkt-Bildung
1	/	Aceton	RT bis Reflux	/
2	/	ACN	70 °C	/
3	(<i>n</i> -Bu) ₄ NI	DMF	60 °C	/

Des Weiteren wurde versucht ein Cycloalkan Lipid-Derivat ausgehend von 12-Aminododecanolactam (**344**) herzustellen. Dafür wurde 12-Aminododecanolactam (**344**) nach einer Vorschrift von Williams *et al.* zum Azacyclotridecan (**345**) reduziert.^[248] Das Azacyclotridecan (**345**) konnte im Anschluss erfolgreich mit die gewählten „Tail-junction“ 3,5-Bis(brommethyl)benzoesäuremethylester (**339**) verbunden werden. Dafür wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift eines koreanischen Patents^[249] mit Natriumiodid und Kaliumcarbonat in DMF gearbeitet. Das Produkt **346** der nukleophilen Substitution konnte mit einer Ausbeute von 89 % erhaltenen werden.

**Schema 6.3-2:** Synthese des Bausteins **346** ausgehend von 12-Aminododecanolactam (**344**).

Mit Baustein **346** in der Hand sollte der Methylester zunächst verseift werden, um anschließend einen „*Tail-linker*“ einbauen zu können. Die Verseifung wurde unter Standardbedingungen mit Natriumhydroxid in Ethanol ausprobiert. Bei dieser Reaktion konnte ein weißer Feststoff als Produkt isoliert werden. Dieser Feststoff war in allen gängigen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich und konnte so nicht vollständig charakterisiert werden. Jedoch konnte die Masse mittels LCMS bestätigt werden. Die schlechte Löslichkeit der Säure **347** ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Verbindung **347** durch die tertiären Amine und der Carbonsäure mit sich selbst ein Salz bildet. Die Testreaktionen der Veresterung zur Verknüpfung mit einem „*Tail-linker*“ blieb auch ohne Erfolg, weshalb sich auf andere Projektteile fokussiert wurde.

6.4 Kationisch ionisierbare Lipide mit Schwefel

Nachdem der Einbau von Pyridin als Heterozyklus in Lipide nicht zu dem gewünschten Erfolg in den von BioNTech durchgeführten Tests in Bezug auf die Transfektionsfähigkeit von damit hergestellten LNPs (Kapitel 6.5) geführt hatte, wurde beschlossen Anstelle des Pyridins einen einfachen Benzolring einzubauen. Hier sollte der Fokus darauf liegen Thioether bzw. Sulfonen in die Lipidstruktur einzubauen. Die allgemeine geplante Struktur der geplanten kationischen Lipide **348** ist in Abbildung 6.4-1 gezeigt.

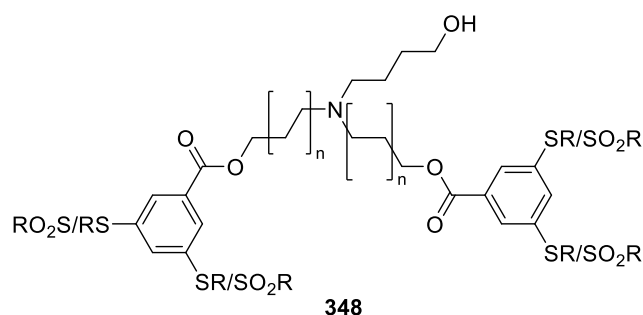
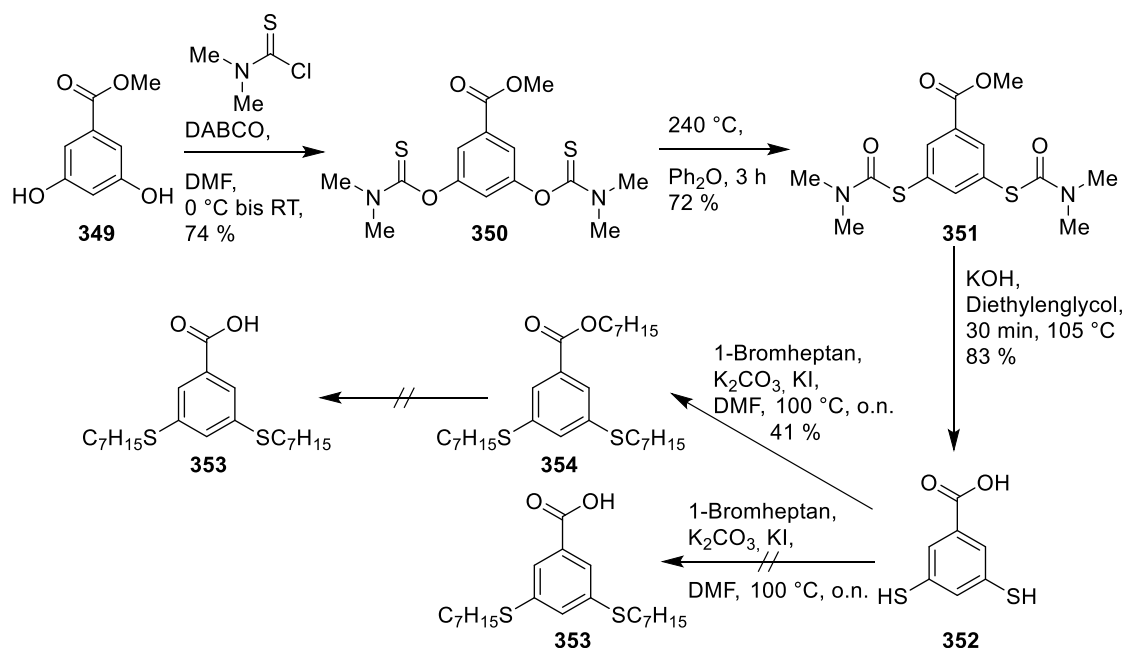


Abbildung 6.4-1: Schematische Darstellung geplanten kationischen Lipide.

Für die Synthese eines Lipids mit der in Abbildung 6.4-1 gezeigten Struktur musste zunächst ein geeigneter Aromat als Basis hergestellt werden, da kein passendes Dithiol kommerziell erhältlich war. Als Ausgangsmaterial wurde der kommerziell erhältliche 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**349**) gewählt, welcher anhand einer Synthesesequenz von Corbett *et al.*^[250] zur 3,5-Dimercaptobenzoessäure (**352**) umgesetzt werden konnte (Schema 6.4-1).

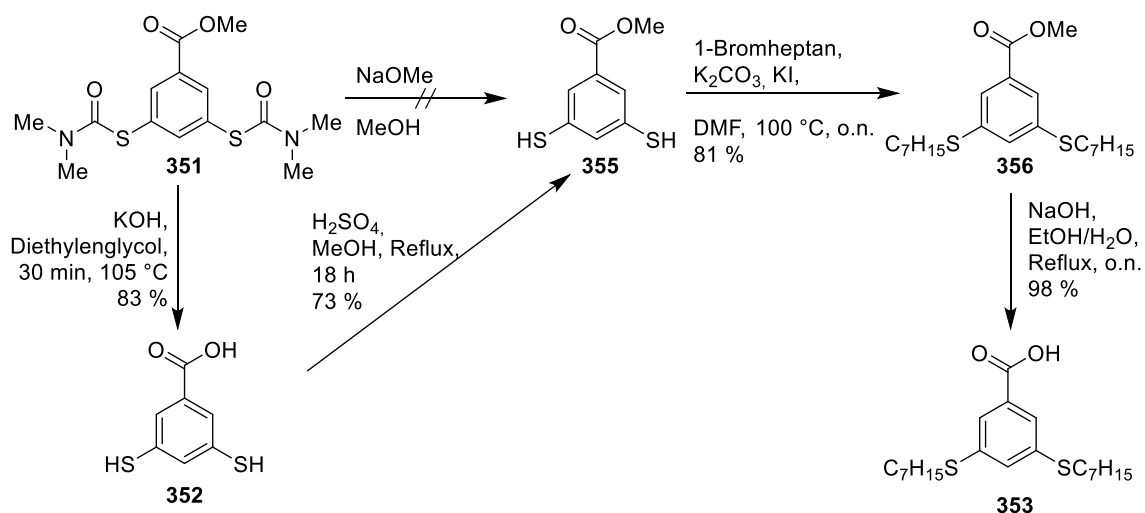
Dabei wurde zunächst das Ausgangsmaterial zu einem Thionurethan **350** mit einer Ausbeute von 74 % umgewandelt. Dieses Thiourethan **350** kann dann in einer NEWMAN-KWART-Umlagerung bei hohen Temperaturen von über 200 °C zum isomeren Thioulourethan **351** umlagern. Im letzten Schritt erhält man über Erhitzen in KOH das freie Thiol, außerdem wird bei dem Schritt der Methylester zur Säure verseift, sodass 3,5-Dimercaptobenzoessäure (**352**) erhalten wurde. Da die Säure im wässrigen Medium ausgefällt wurde und nur schwer komplett zu trocknen war wurde eine Ausbeute von etwa 83 % bestimmt. Anschließend sollte die Säure **352** nach einer Vorschrift von Murray *et al.* über eine nukleophile Substitutionsreaktion mit 1-Bromheptan zu Produkt **353** reagieren.^[251] Es reagierten jedoch nicht wie geplant nur die Thiole mit dem 1-Bromheptan, sondern auch die Carbonsäure. Der Heptylester **354** konnte mit einer Ausbeute von 41 % isoliert werden. Anschließende Versuche den Heptylester **354** wieder zur freien Säure **353** zu verseifen blieben ohne Erfolg, weshalb die Syntheseroute leicht abgewandelt wurde.



Schema 6.4-1: Synthese von 3,5-Dimercaptobenzoessäure **352** nach Corbett *et al.*^[250] und anschließende Versuche zur Alkylierung der Thiole mit 1-Bromheptan.

Um die Bildung des Heptylesters **354** zu vermeiden sollte Anstelle der Carbonsäure **352** der entsprechende Methylester **355** während der Alkylierung der Thiole eingesetzt werden. Dafür wurde zunächst die Strategie getestet, den Methylester **355** bei der Freisetzung der Thiole zu erhalten. In einem Patent^[252] wird für die Umsetzung zum 3,5-Dimercaptobenzoessäuremethylester (**355**) anstelle von KOH mit Natriummethanolat gearbeitet (Schema 6.4-2). Der Methylester **355** konnte mittels LCMS nachgewiesen werden ließ sich aber nicht aus dem komplexen Reaktionsgemisch isolieren, weshalb beschlossen wurde die Synthese wieder über die 3,5-Dimercaptobenzoessäure (**352**) durchzuführen und diese im darauffolgenden Schritt unter Standard-Reaktionsbedingungen zum Methylester **355** umzusetzen. Die Ausbeute fiel mit 73 % eher gering aus, was darauf zurückzuführen ist, dass Verbindung **352** sich sehr schlecht trocknen ließ und noch mit Wasser verunreinigt war.

Der 3,5-Dimercaptobenzoessäuremethylester (**355**) ließ sich in guten Ausbeuten von 81 % nach der Vorschrift von Murray *et al.*^[251] zum Dithioether **356** umsetzen. Anschließend wurde der Methylester mit einer guten Ausbeute von 98 % wieder zur Carbonsäure **353** verseift. Verbindung **353** stellt den Bereich des „Tail-ends“ und der „Tail-junction“ (Abbildung 6.2-1) des zu synthetisierenden Lipids dar. Im nächsten Schritt musste der „Tail-linker“ mit Verbindung **353** verknüpft werden.

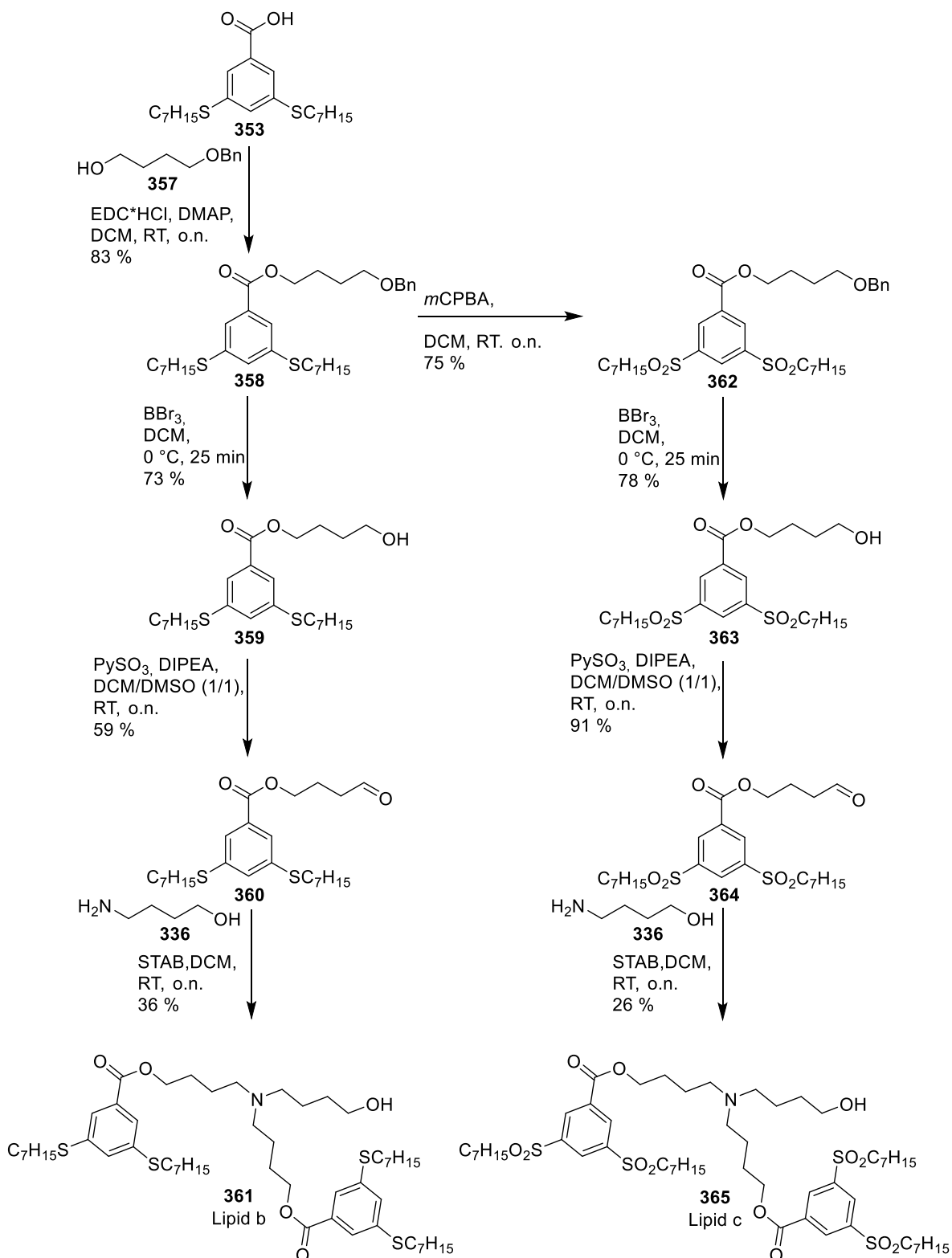


Schema 6.4-2: Erfolgreiche Synthese von Verbindung **353** über eine zusätzliche Veresterung und anschließende Verseifung.

Der „Tail-linker“ wurde über eine Veresterung von Verbindung **353** mit 4-(Benzyloxy)butan-1-ol (**357**) erfolgreich in guten Ausbeuten von bis zu 83 % an das bestehende Lipidgerüst eingebaut (Schema 6.4-3). An diesem Punkt der Synthese der Lipide wurde beschlossen, die Syntheseroute zu teilen um zum einen ein Lipid mit Thioethern und zum anderen ein Lipid mit Sulfonen herzustellen. Dafür wurde der Baustein **358** mit *m*CPBA vom Thioether zum Sulfon **362** oxidiert. Anschließend wurde mit dem aus der Oxidation mit einer Ausbeute von 75 % erhaltenen Sulfon **362** und dem Thioether **358** parallel weitergearbeitet.

Zunächst mussten die Benzyl-Schutzgruppen entfernt werden. Da bekannt ist, dass Schwefelverbindungen wie Thiole Metallkatalysatoren wie z.B. Pd/C vergiften^[253] wurde nach einer anderen Methode gesucht um Benzyl-Schutzgruppen abzuspalten. Für die Deblockierung der Benzyl-Gruppe wurde die starke Lewis-Säure Bortribromid nach dem Vorbild einer Vorschrift von Hedrix *et al.* eingesetzt.^[254] Verbindung **358** konnte so mit einer Ausbeute von 73 % in den freien Alkohol **359** umgewandelt werden. Für Verbindung **362** wurde neben der Deblockierung mit Bortribromid auch die Hydrierung mit Pd/C (10 %) getestet. Über die Hydrierung konnte eine Ausbeute von nur 30 % und über die Deblockierung mit Bortribromid eine deutlich bessere Ausbeute von 78 % erreicht werden. Die Oxidation der beiden Alkohole **359** und **363** zu den entsprechenden Aldehyden **360** und **364** wurde, analog zu der Synthese des Pyridin-Lipids **337** (Schema 6.2-4), über eine PARIKH-DOERING-Oxidation durchgeführt.^[77] Die Oxidation zum Aldehyd **364** verlief mit einer Ausbeute von 91 % deutlich besser als die zum entsprechenden Thioether-Derivat **360** welches mit einer Ausbeute von 59 % isoliert werden konnte.

Im letzten Schritt der Synthese der beiden kationisch ionisierbaren Lipide wurde die Kopfgruppe, 4-Amino-1-butanol (**336**), über eine reduktive Aminierung in die Struktur eingefügt.^[243] Das Thioether-Lipid **361** wurde mit einer Ausbeute von 36 % und das Sulfon-Lipid **365** mit einer Ausbeute von 26 % erhalten.



Schema 6.4-3: Synthese des Thioether-Lipids **361** und Sulfon-Lipids **365** ausgehend von **353**.

Über die gesamte Synthesesequenz ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**349**) wurde das Thioether-Lipid **361** über zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3.3 % synthetisiert. Für erfolgreiche Synthese des Sulfon-Lipids **365** waren elf Synthesestufen notwendig. Es wurde mit einer Gesamtausbeute von 3.5 % erhalten. Diese beiden kationisch ionisierbaren Lipide wurden ebenfalls von den Projektpartnern bei BioNTech auf ihre Transfektionseffizienz in einer LNP Formulierung getestet.

6.5 Ergebnisse der biologischen Testungen

Die in diesem Projekt hergestellten Lipide wurden von den Projektpartnern bei BioNTech auf ihre Eigenschaften in verschiedenen LNP-Formulierungen getestet. Dazu wurde ein Screening-Verfahren entwickelt, durch welches Vergleiche zwischen den neu hergestellten kationisch ionisierbaren Lipiden und einer Benchmark-Referenz (BM) hergestellt werden können. Mit den LNP-Formulierungen wurden in-vitro-Expressionen in die Zelllinien HEK-293 und HEPG2 (mit und ohne Serum-Inkubation) getestet. Bei HEK-293 handelt es sich um eine Zelllinie aus menschlichen embryonalen Nierenzellen^[255] und die HEPG2 Zelllinie besteht aus menschlichen Leberkrebszellen.^[256] Des Weiteren wurde die Lebensfähigkeit der Zellen, die Partikelgröße und die Fähigkeit zur RNA-Verkapselung bestimmt. Bei Lipid a handelt es sich um Verbindung **337**, bei Lipid b um Verbindung **361** und bei Lipid c um Verbindung **365**. Eine Übersicht über die von BioNTech generierten Ergebnisse ist in Abbildung 6.5-1 gezeigt.

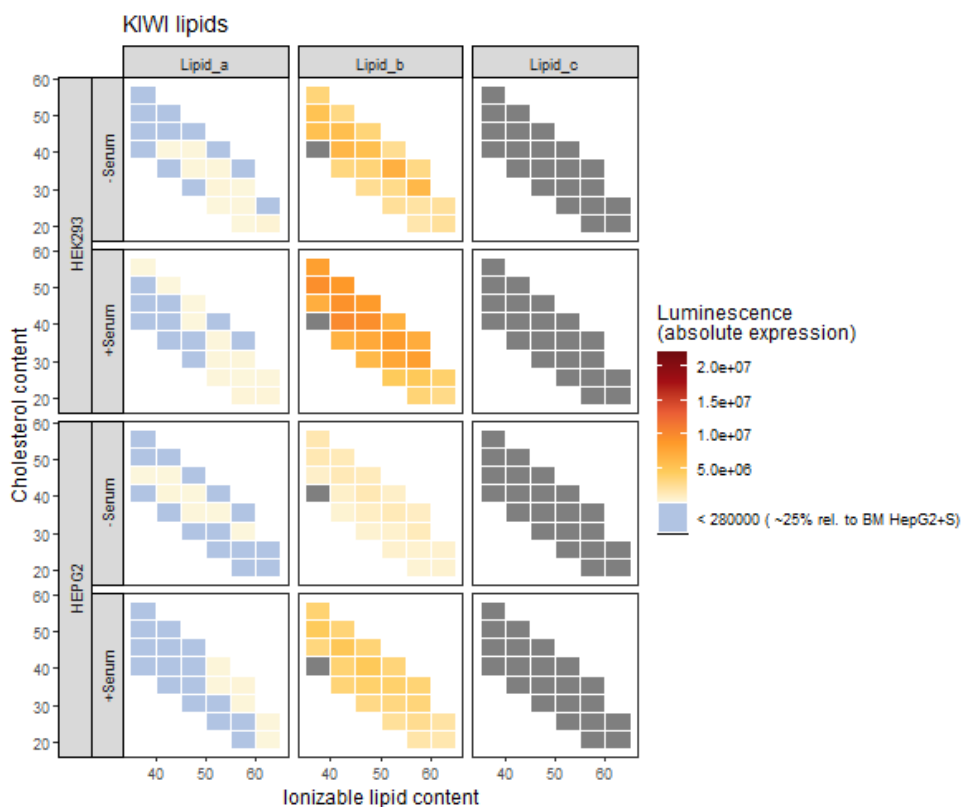


Abbildung 6.5-1: Übersicht der von BioNTech generierten Ergebnisse aus den Testungen der LNP-Formulierungen aus den in-vitro-Expressionen in den Zelllinien HEK-293 und HEPG2. Die Ergebnisse sind im Vergleich zu einem Benchmark-Lipid gezeigt. Instabile Partikel werden durch ein graues Kästchen gekennzeichnet (diese Ergebnisse wurden von Projektpartnern bei BioNTech generiert).

Der Einsatz von Lipid **337** (a) führte zu Nanopartikeln die den Akzeptanzkriterien entsprachen, wobei keine Ausfällungen oder die Bildung von großen Aggregaten beobachtet wurde. Des Weiteren war die Lebensfähigkeit der Zelllinien mit der von der BM vergleichbar, was darauf schließen lässt, dass von dem Lipid **337** (a) keine akute Zelltoxizität ausgeht. Jedoch performte das Lipid **337** (a) im Vergleich zu der BM-Referenz deutlich schlechter in den durchgeführten Experimenten zur in-vitro-Expression. Nur wenige der getesteten LNP-Zusammensetzungen mit Lipid **337** (a) zeigten eine Wirksamkeit von mehr als 25 % der BM (max. 30 %). Dies ließ darauf schließen, dass das Pyridin als „*Tail-junction*“ eventuell nicht die richtige Wahl ist, weshalb die Lipide **361** und **365** hergestellt worden sind um anstelle des Pyridins ein Benzolring als „*Tail-junction*“ zu testen.

Das Lipid **361** (b) mit der Thioether-Funktion in den „*Tail-ends*“ performt von den drei hergestellten Lipiden am besten. Im Vergleich zu der BM-Referenz erreicht es jedoch eher eine mittelhohe Wirksamkeit von maximal um die 40 %.

Der Austausch der Thioether-Funktion (Lipid b) durch eine Sulfongruppe (Lipid c) führt zu einer drastischen Verringerung der Wirksamkeit. Dies kann über die Bildung von instabilen Partikeln beim Einsatz von Lipid **365** (c) erklärt werden, die wenige Minuten nach der Formulierung über 250 nm groß werden. Von BioNTech wurden nur Testungen an Partikeln mit einer Größe zwischen 30 und 250 nm durchgeführt.

6.6 Zusammenfassung und Fazit

Im Rahmen der Kooperation mit BioNTech konnten beim KIWI-Projekt drei unterschiedliche kationisch ionisierbare Lipide in Zusammenarbeit mit [REDACTED] hergestellt zur Herstellung von LNPs synthetisiert werden (Abbildung 6.6-1). Zum einen wurde das Lipid **337** hergestellt, was die strukturelle Besonderheit eines Pyridins als „*Tail-junction*“ aufweist. Außerdem wurden die „*Tail-ends*“ mit einem Thioether funktionalisiert. Dieses Lipid **337** konnte ausgehend von 4-Brom-2,6-dichlorpyridin (**330**) in einer sechsstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 7 % hergestellt werden. Die beiden weiteren synthetisierten Lipide weisen einen substituierten Benzolring als „*Tail-junction*“ auf und sind einem mit wieder mit einem Thioether und einmal mit einem Sulfon im „*Tail-end*“ funktionalisiert. Das Thioether-Lipid **361** konnte ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**349**) über zehn Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3.3 % synthetisiert werden. Die erfolgreiche Synthese des Sulfon-Lipids **365** wurde über elf Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 3.5 % durchgeführt. Die von BioNTech durchgeführten Tests zur Nutzung dieser Lipide **337**, **361** und **365** in LNP-Formulierungen zeigte jedoch eine schlechtere Performance als die Vergleichssubstanz (BM). Dies führt zu dem Fazit, dass andere Struktur motive als „*Tail-junction*“ bzw. „*Tail-ends*“ getestet werden sollten. Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit die *Headgroup* und den „*Tail-linker*“ zu variieren und so neue kationische Lipide zu erzeugen.

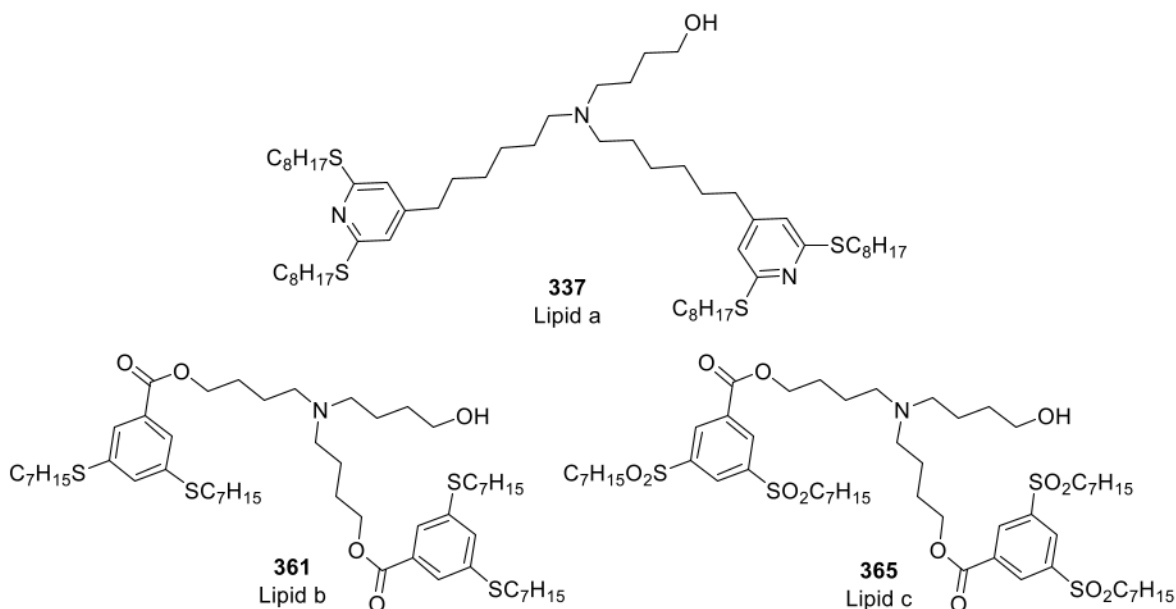


Abbildung 6.6-1: Übersicht zu den in diesem Projekt erfolgreich hergestellten Lipiden.

7 Experimentaltteil

7.1 Allgemeine Methoden

7.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Reaktionen unter Schutzgas wurden in dreifach evakuierten und mit Stickstoff oder Argon gefluteten Glasgeräten durchgeführt. Sofern Feuchtigkeitsausschluss erforderlich war, wurde in ausgeheizten Glasgeräten gearbeitet. Alle festen Chemikalien wurden in solchen Fällen bereits zuvor im Reaktionsgefäß vorgelegt und flüssige, sowie Lösungen fester Reagenzien im Anschluss mit Hilfe einer Spritze durch ein Septum zugegeben. Reaktionen, welche eine erhöhte Temperatur benötigten, wurden durch beheizbare Ölbäder oder Aluminiumheizblöcke temperiert. Zur Durchführung von Reaktionen bei niedrigen Temperaturen wurde entweder ein Eintauchkühler (*Modell FT902*) der Firma Julabo, oder eine der folgenden Kältemischungen verwendet:

- 0 °C: Eis + Wasser
- -78 °C: Trockeneis + Aceton

Das Entfernen von Lösungsmitteln bei vermindertem Druck erfolgte mit Hilfe eines Rotationsverdampfers unter Membranpumpenvakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C.

7.1.2 Lösungsmittel und Chemikalien

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders vermerkt, von kommerziellen Herstellern bezogen und ohne weitere Reinigung oder Trocknung verwendet. Trockenes Acetonitril, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether (Et₂O) und Toluol wurden von einer Lösungsmittel-trocknungsanlage (Modell SPS 5 der Firma MBraun) bezogen. Wasserfreies Aceton, Methanol, Ethanol, Methyl-*tert*-butylether, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid wurden von Acros Organics (Extra Dry, über Molekularsieb, AcroSeal®) bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Cyclohexan (cHex) und Essigsäureethylester (EtOAc) für die Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erhalten und vor Gebrauch destilliert. Deuteriertes Chloroform wurde über Molekularsieb 3 Å (Aktivitätsstufe 1) gelagert.

7.1.3 Chromatographie

7.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie sowie zur Bestimmung von R_f -Werten wurden die verdünnten Reaktionsmischungen oder Reinsubstanzen auf Kieselgel-beschichtete Aluminiumfertigplatten vom Typ 60 F₂₅₄ (Schichtdicke: 200 μm) der Firma Merck aufgebracht und durch ein Laufmittelgemisch eluiert. Die angegebene Laufmittelzusammensetzung ist stets als Volumenverhältnis der enthaltenen Komponenten angegeben. Die Detektion UV-aktiver Verbindungen erfolgte in einer UV-Kammer bei den Wellenlängen $\lambda = 254 \text{ nm}$ sowie $\lambda = 365 \text{ nm}$. Zusätzlich erfolgte die Detektion unter Verwendung von Tauchreagenzien, welche anschließend mit Hilfe eines Heißluftföhns oder bei Raumtemperatur (Dragendorff-Reagenz) entwickelt wurden. Zur Detektion wurden die nachfolgend aufgeführten Färbereagenzien verwendet:

1. Vanilin-Reagenz: 1.0 g Vanillin, 4 mL H_2SO_4 , 12 mL AcOH, 100 mL MeOH.
2. Ninhydrin-Reagenz: 1.5 g Ninhydrin, 15 mL konz. AcOH, 485 mL MeOH.
3. Dragendorff-Reagenz: 0.17 g BiONO_3 , 4.00 g KI, 12 mL konz. AcOH, 28 mL H_2O .
4. Kaliumpermanganat-Reagenz: 3 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 5 mL 5% NaOH, 300 mL H_2O .

7.1.3.2 Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen von Reaktionsgemischen mit isokratischen Laufmittelgemischen erfolgten manuell als Flashchromatographie unter einem Stickstoffdruck von etwa 0.1 bis 0.3 bar. Als stationäre Phase kam Kieselgel der Firma Acros Organics mit einer Partikelgröße von 35-70 μm zum Einsatz. Alternativ erfolgte die Reinigung als automatische Flashchromatographie unter Verwendung eines Isolera™ Four Flash Purification Systems mit integriertem Diodenarray-Detektor der Firma Biotage und Laufmittelgradienten. Die Trennung erfolgte an manuell befüllbaren Kartuschen des Typs SNAP KP-Sil, welche mit dem gleichen Kieselgel der Firma Acros Organics befüllt wurde, oder an vorgepackten Kartuschen des Typs SNAP Ultra mit C_{18} -Kieselgel für die Umkehrphasenchromatographie. Als mobile Phase für die Normalphasenchromatographie kamen Cyclohexan, Toluol, Dichlormethan, Essigsäureethylester, Methanol und Ethanol zum Einsatz, wobei in Einzelfällen noch Triethylamin zugesetzt wurde. Für die Umkehrphasenchromatographie kam Acetonitril (HPLC grade) und Wasser aus einer Reinstwasseranlage vom Typ OmniaTap der Firma Stakpure zum Einsatz.

7.1.4 Massenspektrometrie

7.1.4.1 HPLC-ESI Massenspektrometrie (LCMS)

Für massenspektrometrische Analysen von Reaktionsmischungen und Reinsubstanzen wurde ein Quadrupol-ESI-Massenspektrometer des Typs *G6125B, Agilent InfinityLab LC/MSD Series* der Firma *Agilent Technologies* verwendet, welchem ein *1260 Infinity II HPLC-System* mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen, Diodenarray- und ELS-Detektor sowie einem optionalem Fluoreszenz-Detektor der Firma *Agilent Technologies* vorgeschaltet war.

Alternativ erfolgten massenspektrometrische Analysen an einem *LC/MSD Trap XCT-Ion-Trap*-Massenspektrometer mit vorgeschaltetem *1200 Series* HPLC-System mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Flüssigprobengeber, thermostatisiertem Säulenofen und Diodenarray-Detektor der Firma *Agilent Technologies*.

Als stationäre Phase diente in beiden Systemen eine *Ascentis Express C₁₈*-Säule (Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm, Partikelgröße: 2.7 µm) der Firma *Supelco*. Die Analysen erfolgten bei einer Säulentemperatur von 40 °C und Flussraten von 0.7 mL/min für das *1260 Infinity II HPLC-System* bzw. 1.0 mL/min für das *1200-Series* HPLC-System. Für Standardmessungen wurden folgende Laufmittelgradienten (Acetonitril/Wasser) verwendet:

- *1260 Infinity II* HPLC-System: 10/90 (0.2 min) in 7.3 min auf 90/10 (2.5 min).
- *1200 Series* HPLC-System: 10/90 (0.2 min) in 3.8 min auf 90/10 (2.0 min) .

Als mobile Phase wurden für beide Systeme ein Gemisch aus Acetonitril (LCMS grade) und Wasser (+ 0.1 % Ameisensäure, *Supelco™* der Firma *Merck*) verwendet. Alle zu vermessenden Proben wurden mit einer Konzentration von max. 0.1 mg/mL in reinem Acetonitril oder Acetonitril/Wasser (1:1) gelöst und über einen Spritzenfilter filtriert.

7.1.4.2 GCMS

Für die Analyse von Reaktionsmischungen wurden außerdem gaschromatographische Untersuchungen mittels eines *Agilent 8890 GC Gaschromatographen*, angeschlossen an einen *5977 GC/MS Detektor* durchgeführt. Die Ergebnisse wurde mit der Software *Mestrenova* ausgewertet. Als stationäre Phase diente eine *Agilent Technologies HP 5MS UI GC Säule* (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm) und Helium wurde als Trägergas mit einer Flussrate von 1.2 mL/min verwendet. Die Injektortemperatur lag bei 250 °C, die Transferline-Temperatur bei 250 °C, die MS-Quellentemperatur bei 230 °C und die MSQuadrupoltemperatur bei 150 °C. Die Säulenofentemperatur betrug 40 °C für zwei Minuten gefolgt von einem Temperaturgradienten von 50 °C /min über 5.6 min auf 320 °C, die 7.4 min gehalten wurde.

7.1.4.3 Hochauflösende ESI-/APCI-/APPI-Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren wurden durch die Abteilung für Massenspektrometrie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen. Hierfür kam ein *Micromass-Q-TOF-Ultima-3*-Massenspektrometer mit Lock-Spray-Interface der Firma Waters zum Einsatz. Alternativ wurden hochaufgelöste Massenspektren an einem Massenspektrometer vom Typ *G6545A Q-ToF* der Firma *Agilent Technologies* mit Elektrosprayionisation (ESI), chemischer Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) oder Photoionisation bei Atmosphärendruck (APPI) aufgenommen.

Der Probeneinlass erfolgte über ein *1260 Infinity II HPLC*-System mit *G7111B 1260 Quaternary Pump*, *G7129A 1260 Vialsampler* und *G7116A 1260 Multicolumn* Thermostat. Die Massenkalisierung erfolgte am Tag der Messung mittels eines externen Standards.

7.1.5 NMR-Spektroskopie

Die zu analysierenden Substanzen wurden in deuterierten Lösungsmitteln gelöst und an den nachfolgend aufgeführten NMR-Spektrometern vermessen:

1. Bruker Avance III HD 300: 5 mm BBFO-Kopfs mit z-Gradient und ATM, BACS 60 Probenwechsler für 300 MHz ^1H -NMR, 75 MHz ^{13}C -NMR sowie 282 MHz ^{19}F -NMR.
2. Bruker Avance II 400: 5 mm BBFO-Kopfs mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler für 400 MHz ^1H -NMR, 100.6 MHz ^{13}C -NMR sowie 377 MHz ^{19}F -NMR.

An den aufgeführten Geräten wurden außerdem ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC sowie ^1H - ^{13}C -HMBC-Messungen durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen wurden auf die Signale der verwendeten Lösungsmittel referenziert (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm und $\delta = 77.2$ ppm, CD_3OD : $\delta = 3.31$ ppm und $\delta = 49.0$ ppm, DMSO-d_6 : $\delta = 2.50$ ppm und $\delta = 39.5$ ppm)^[257] und in ppm, relativ zu Tetramethylsilan (TMS: $\delta = 0.00$ ppm), angegeben.

Für die Multiplizitäten der NMR Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett) m (Multipllett), sowie Kombinationen hieraus. Die Kopplungskonstanten J wurden in Hertz (Hz) angegeben.

Die Auswertung der gemessenen Spektren und die strukturelle Zuordnung der Signale erfolgte unter Zuhilfenahme der zusätzlichen Informationen der ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC sowie ^1H - ^{13}C -HMBC-Messungen mit der Software *MestReNova 12.0–14.3.3* der Firma *Mestrelab Research*.

7.1.6 Schmelzbereichbestimmung

Schmelzbereiche wurden in offenen Kapillarröhrchen an einem Schmelzpunktgerät des Typs *KSP1N* der Firma *Krüss* oder an einem Schmelzpunktgerät des Typs *MP30* der Firma *Mettler Toledo* bestimmt.

7.1.7 IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem IR-Spektrometer des Typs *Tensor 27* der Firma *Bruker* mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit aufgenommen. Die Auswertung der IR-Spektren erfolgte mit der Software *Opus 7.2* der Firma *Bruker*. Es wurden die charakteristischsten Banden angegeben.

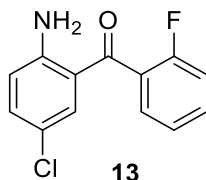
7.1.8 Flow-Hydrierungen

Kontinuierliche Hydrierungen wurde mithilfe des Systems *H-Cube® Mini Pro* der Firma *ThalesNano* durchgeführt. Als Katalysator wurde dabei eine 30 x 4 mm Pd/C(10 %)-Kartusche oder eine 70 x 4 mm Pd/C(10 %)-Kartusche des Herstellers *ThalesNano* verwendet. Die Kartuschen wurden zwischen der Nutzung auf Isopropanol gelagert und vor Beginn der Hydrierung für etwa 10 min bei einem Flow von 2 mL/min auf das Reaktionslösungsmittel umgespült. Die Reaktionsparameter wurden im Anschluss über die Schaltfläche eingestellt und erst wenn diese konstant waren, wurde die Reaktionslösung über den H-Cube gepumpt. Nach Beenden der Reaktion wurde das System mit etwa 5 mL des Reaktionslösungsmittels nachgespült (Systemvolumen = 4 mL). Nach Abschalten der Wasserstoffproduktion wurde der H-Cube und die genutzte Kartusche mit Isopropanol für 10–15 min bei einer Fließgeschwindigkeit von 2 mL/min gespült. Die Katalysatorkartusche wurde ausgebaut und auf Isopropanol gespült gelagert.

7.2 Versuchsvorschriften

7.2.1 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3

2-Amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon (**13**)



A: Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Sternbach *et al.* synthetisiert.^[50]

2-Fluorbenzoesäurechlorid (**38**, 6.04 g, 43.1 mmol, 3.00 Äq.) wurde unter Rühren in einem Rundkolben auf 120 °C geheizt und 4-Chloranilin (**37**, 1.82 g, 14.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 180 °C erhitzt und Zinkchlorid (2.54 g, 18.7 mmol, 1.30 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionstemperatur wurde für zwei Stunden auf ca. 200 °C gehalten und anschließend auf 120 °C abgekühlt und 20 mL 3 N HCl vorsichtig hinzugegeben und die Mischung refluxiert. Die heiße Säure wurde dekantiert und der Vorgang dreimal wiederholt um die überschüssige Benzoesäure zu entfernen. Der wasserunlösliche Rückstand wurde in 20 mL 75%iger Schwefelsäure gelöst und für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung wurde in 100 mL eisgekühltes Wasser gegeben. Die wässrige Lösung wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **13** wurde nach Kristallisation aus Methanol (0.72 g, 2.88 mmol, 20 %) oder durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc) (1.75 g, 7.01 mmol, 49 %) als gelber Feststoff erhalten.

B: Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Sugasawa *et al.* synthetisiert.^[52]

4-Chloranilin (**37**, 0.40 g, 3.15 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Toluol (6 mL) gelöst und langsam bei 0 °C zu einer Lösung von Bortrichlorid (1 M in *n*-Heptan, 3.46 mL, 3.46 mmol, 1.10 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde für 15 min gerührt und anschließend wurden 4-Fluorbenzonnitril (**47**, 0.46 g, 3.78 mmol, 1.20 Äq.) und AlCl₃ (0.46 g, 3.46 mmol, 1.10 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht bei 110 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40 °C abgekühlt und es wurden 12 mL 2 N HCl hinzugegeben und dann für eine Stunde auf 80 °C geheizt. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde entfernt um das Rohprodukt zu erhalten. Dieses wurde durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt um das Produkt **13** als gelben Feststoff (0.38 g, 1.51 mmol, 48 %) erhalten.

R_f: 0.57 (cHex/EtOAc, 2:1).

Schmelzbereich: 95.8–97.4 °C, Lit.: 96–97 °C.^[258]

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₃H₁₀ClFNO]⁺: 250.0429, gefunden: 250.0436.

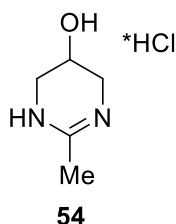
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.50 (m, 1H, H^{Ar}-4'), 7.41 (m, 1H, H^{Ar}-6'), 7.31 – 7.22 (m, 3H, H^{Ar}-4, H^{Ar}-6, H^{Ar}-5'), 7.18 (m, 1H, H^{Ar}-3'), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H^{Ar}-3), 6.39 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 194.5 (C=O), 159.1 (d, *J* = 250.1 Hz, C^{Ar}-2'), 149.7 (C^{Ar}-2), 135.2 (C^{Ar}-4), 133.2 (d, *J* = 1.9 Hz, C^{Ar}-6), 132.3 (d, *J* = 8.3 Hz, C^{Ar}-4'), 129.8 (d, *J* = 3.0 Hz, C^{Ar}-6'), 128.0 (d, *J* = 16.2 Hz, C^{Ar}-1'), 124.4 (d, *J* = 3.6 Hz, C^{Ar}-5'), 120.2 (C^{Ar}-5), 118.7 (C^{Ar}-1), 118.6 (C^{Ar}-3), 116.4 (d, *J* = 21.5 Hz, C^{Ar}-3').

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ/ppm = –113.31 – –113.42 (m).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3480, 3348, 2358, 1613, 1580, 1471, 1296, 1239, 950, 758.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[258]

2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ol Hydrochlorid (54)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Gabrielsen *et al.* synthetisiert.^[57]

1,3-Diamin-propan-2-ol (**49**, 1.00 g, 11.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem Ethanol (10 mL) gelöst und bei RT gerührt. Ethanimidamid Hydrochlorid wurde portionsweise zu der Lösung gegeben und anschließend für drei Stunden auf 80 °C geheizt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und Diethylether (30 mL) hinzugegeben. Das Produkt **54** fiel als weißer Feststoff aus dem Lösungsmittelgemisch aus und wurde abfiltriert, mit etwas Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.57 g (10.6 mmol, 95 %).

R_f: 0.24 (DCM/MeOH, 95:5).

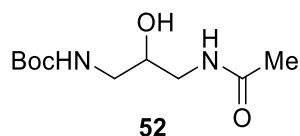
Schmelzbereich: 151.1–156.0 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₅H₁₁N₂O]⁺:115.0866, gefunden:115.0858.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 4.08 (p, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-5), 3.32 (dd, *J* = 12.6, 3.0 Hz, 2H, H-4, H-6), 3.15 (dd, *J* = 12.7, 3.5 Hz, 2H, H-4, H-6), 2.14 (s, 3H, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 159.8 (C-2), 56.4 (C-5), 44.3 (C-4, C-6), 17.7 (Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3304, 3163, 3022, 1659, 1631, 1473, 1319, 1139, 1089, 907.

tert-butyl-(3-acetamido-2-hydroxypropyl)carbammat (52)


Die Synthese wurde nach einer modifizierten Kombination der Vorschriften von Hull *et al.* und D'hooghe *et al.* durchgeführt.^[58,59]

Hydrochlorid **54** (0.50 g, 3.33 mmol, 1.00 Äq.) und NaOH (0.13 g, 3.33 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Wasser (10 mL) gelöst und über Nacht bei 45 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Das dabei erhaltene *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)acetamid **51** wurde direkt durch Zugabe von Boc₂O (0.87 g, 3.99 mmol, 1.20 Äq.) weiter umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 35 °C gerührt. Am nächsten Morgen wurde weiteres Boc₂O hinzugegeben und weitere sechs Stunden bei 35 °C gerührt. Das wässrige Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc (2 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **52** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.54 g (2.32 mmol, 70 %).

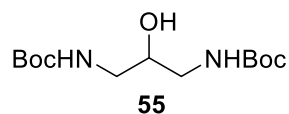
R_f: 0.32 (cHex/EtOAc, 1:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₂₁N₂O₄]⁺: 233.1496, gefunden: 233.1493.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.57 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH, NHCOMe), 5.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, NH^{Boc}), 4.20 (s, 1H, OH), 3.75 (p, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-2), 3.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-3), 3.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-1), 2.01 (s, 3H, Me, NHCOMe), 1.43 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.0 (C=O, NHCOMe), 157.5 (C=O^{Boc}), 80.0 (C^{Boc}, q.), 70.6 (C-2), 43.6 (C-1), 42.8 (C-3), 28.5 (3 x Me^{Boc}), 23.3 (Me, NHCOMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3320, 2978, 2933, 1689, 1654, 1526, 1366, 1251, 1169, 731.

Di-tert-butyl-(2-hydroxypropan-1,3-diyl)dicarbamat (55)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift aus dem Patent US2011/0257406 A1 synthetisiert.^[66]

Boc₂O (9.93 g, 45.5 mmol, 2.05 Äq.) wurde in ACN (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde 1,3-Diamin-propan-2-ol (**49**, 2.00 g, 22.2 mmol, 1.00 Äq.), gelöst in einer Mischung aus ACN (20 mL) und Wasser (20 mL), langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 5 min bei 0 °C gerührt, dann wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (2 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **55** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 6.35 g (21.9 mmol, 99 %).

R_f: 0.36 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 97.5–102.2 °C, Lit.: 96–98 °C.^[259]

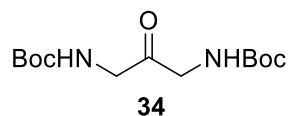
LCMS (ESI): m/z (%) = 313.200 (100) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.17 (s, 2H, NH), 3.74 (p, *J* = 3.8 Hz, 2H, H-2, OH), 3.32 – 3.06 (m, 4H, H-1, H-3), 1.43 (s, 18H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 157.4 (2 x C=O^{Boc}), 79.9 (C^{Boc}, q.), 71.2 (C-2), 43.7 (C-1, C-3), 28.5 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3350, 2978, 1687, 1513, 1392, 1366, 1251, 1167, 990, 731.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[259]

Di-tert-butyl-(2-oxopropan-1,3-diyl)dicarbamat (34)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Kalesse *et al.* synthetisiert.^[61]

Oxalylchlorid (0.33 g, 2.58 mmol, 1.50 Äq.) wurde in DCM (5 mL) gelöst und unter Rühren auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. DMSO (0.40 g, 5.16 mmol, 3.00 Äq.) wurde in 3 mL DCM gelöst und langsam zu der Reaktionsmischung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt anschließend Di-tert-butyl-(2-hydroxypropan-1,3-diyl)dicarbamat (**55**, 0.50 g, 1.72 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (5 mL) langsam hinzugegeben. Nach weiteren zwei Stunden Rühren wurde Et_3N (0.87 g, 8.60 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (25 mL) verdünnt und mit Wasser (2 x 20 mL), 1 N HCl (3 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **34** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.46 g (1.58 mmol, 92 %).

R_f: 0.41 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 112.5–116.9 $^{\circ}\text{C}$, Lit.: 116 $^{\circ}\text{C}$.^[61]

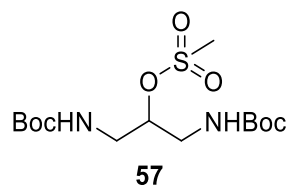
LCMS (ESI): m/z (%) = 311.100 (100) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 5.18 (s, 2H, NH), 4.04 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 4H, H-1, H-3), 1.43 (s, 18H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 202.5 (C=O, C-2), 155.8 (C=O^{Boc}), 80.3 (C^{Boc}, q.), 48.4 (C-1, C-3), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3349, 2978, 1692, 1504, 1392, 1366, 1249, 1158, 957, 866.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[61]

1,3-Bis(*tert*-butyloxycarbonylamino)-2-propanolmethanesulfonat (57)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Lotsch *et al.* synthetisiert.^[62]

Di-*tert*-butyl-(2-hydroxypropan-1,3-diyl)dicarbamat (**55**, 0.50 g, 1.72 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Et₃N (0.56 g, 5.50 mmol, 3.20 Äq.) in DCM (20 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. MsCl (0.47 g, 4.13 mmol, 2.40 Äq.) wurde langsam zu dem Reaktionsgemisch getropft. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und die Mischung bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **57** wurde als beiger Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigungsschritte verwendet.

Ausbeute: 0.63 g (1.71 mmol, 99 %).

R_f: 0.57 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 127.5–132.3 °C, Lit.: 127 °C.^[260]

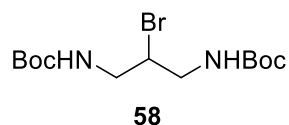
LCMS (ESI): m/z (%) = 391.200 (100) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.19 (s, 2H, NH), 4.65 (p, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.53 – 3.38 (m, 2H, H-1, H-3), 3.37 – 3.23 (m, 2H, H-1, H-3), 3.08 (s, 3H, Ms), 1.43 (s, 18H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 156.4 (C=O^{Boc}), 80.1 (C^{Boc}, q.), 79.2 (C-2), 40.9 (C-1, C-3), 38.3 (Ms), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3377, 2977, 1702, 1516, 1365, 1346, 1251, 1170, 913, 731.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

Di-tert-butyl-(2-bromopropane-1,3-diyl)dicarbamat (58)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift aus dem Patent US2011/0257406 A1 synthetisiert.^[66]

Di-tert-butyl-(2-hydroxypropan-1,3-diyl)dicarbamat (**55**, 0.50 g, 1.72 mmol, 1.00 Äq.) und PPh₃ (0.54 g, 2.04 mmol, 1.19 Äq.) wurden in DCM (10 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. CBr₄ (0.68 g, 2.04 mmol, 1.19 Äq.) in DCM (10 mL) gelöst wurde langsam zu der Reaktionsmischung gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei 0 °C und danach über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohrprodukt über Flashsäulenchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Das Produkt **58** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.48 g (1.37 mmol, 80 %).

R_f: 0.42 (cHex/EtOAc, 4:1).

Schmelzbereich: 111.2–113.8 °C.

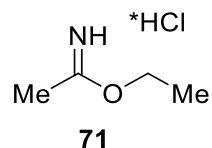
LCMS (ESI): m/z (%) = 375.100 (65.6) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.30 (s, 2H, NH), 4.16 – 4.04 (m, 1H, H-2), 3.78 – 3.63 (m, 2H, H-1, H-3), 3.33 – 3.15 (m, 2H, H-1, H-3), 1.44 (s, 18H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 156.3 (C=O^{Boc}), 80.1 (C^{Boc}, q.), 52.6 (C-2), 43.5 (C-1, C-3), 28.5 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3341, 2978, 1692, 1505, 1366, 1250, 1161, 1106, 863, 733.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[66]

Ethylacetimidat Hydrochlorid (71)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift des Patent WO2015/005615 A1 synthetisiert.^[71]

Trockenes Acetonitril (2.00 mL, 1.57 g, 38.0 mmol, 1.00 Äq.) und trockenes Ethanol (5.30 mL, 4.18 g, 91.2 mmol, 2.40 Äq.) wurden unter Rühren auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Acetylchlorid (3.54 mL, 45.62 mmol, 1.20 Äq.) wurde langsam über 20 min mit einer Spritzenpumpe hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 7 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das restliche Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde zum Kristallisieren ins Eisfach gestellt. Der dabei entstandene weiße Feststoff wurde mit 10 mL MTBE versetzt und für zwei Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Produkt **71** wurde als weißer Feststoff erhalten, abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 2.45 g (19.96 mmol, 53 %)

R_f: nicht bestimmbar.

Schmelzbereich: $102.5\text{--}106.9\text{ }^{\circ}\text{C}$, Lit.: $105\text{--}108\text{ }^{\circ}\text{C}$.^[261]

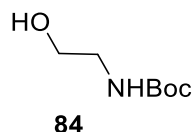
LCMS: nicht detektierbar.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 12.00$ (br. s, 1H, NH*HCl), 11.25 (br. s, 1H, NH*HCl), 4.41 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H, CH₂, OEt), 2.37 (s, 3H, Me), 1.32 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, Me, OEt).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = 177.5$ (C=NH), 68.9 (CH₂, OEt), 18.8 (Me), 14.1 (Me, OEt).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2893, 2696, 1641, 1560, 1479, 1454, 1344, 1149, 1017, 833.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[262]

tert-Butyl-(2-hydroxyethyl)carbamate (84)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Helmchen *et al.* synthetisiert.^[75]

Eine Lösung von Boc₂O (16.1 g, 73.7 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (50 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C langsam zu einer Lösung aus 2-Aminoethanol (**83**, 5.00 g, 81.9 mmol, 1.11 Äq.) in DCM (20 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (60 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **84** wurde als farbloses Öl gewonnen und ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt verwendet.

Ausbeute: 11.4 g (70.8 mmol, 96 %).

R_f: 0.46 (cHex/EtOAc, 1:1).

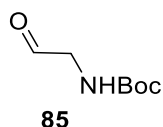
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₇H₁₅NNaO₃]⁺: 184.0944, gefunden: 184.0949.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.07 (s, 1H, NH), 3.67 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-2), 3.26 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H, H-1), 2.82 (s, 1H, OH), 1.43 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 157.0 (C=O^{Boc}), 79.8 (C^{Boc}, q.), 62.6 (C-2), 43.3 (C-1), 28.5 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3340, 2977, 2933, 1685, 1277, 1521, 1366, 1169, 1067, 866.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[263]

N-(*t*-Butoxycarbonyl)glycinal (85**)**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Hallinan *et al.* synthetisiert.^[77]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von *tert*-Butyl-(2-hydroxyethyl)carbammat (**84**, 4.75 g, 29.4 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (40 mL) wurde DIPEA (10.0 mL, 58.9 mmol, 2.00 Äq.) und Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (9.36 g, 58.9 mmol, 2.00 Äq.) gelöst in DMSO (40 mL) gegeben. Nach Entfernen des Eisbads wurde die Reaktionslösung bei RT über Nacht gerührt und anschließend in 250 mL eisgekühlte ges. NaCl-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gekühlter 1 M KHSO₄-Lösung (200 mL), gekühltem Wasser (2 x 200 mL) und gekühlter ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mit dem Laufmittel DCM/EtOAc (4:1) über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert. Der Aldehyd **85** wurde als oranges Öl erhalten und ohne weitere Reinigung sofort in der nächsten Synthesestufe verwendet.

Ausbeute: nach der nächsten Stufe bestimmt, da Rohprodukt.

R_f: 0.46 (cHex/EtOAc, 1:1).

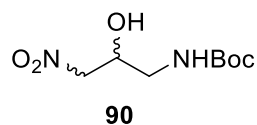
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₇H₁₃NNaO₃]⁺: 182.0788, gefunden: 182.0785.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.63 (s, 1H, H-1, Aldehyd), 5.24 (s, 1H, NH), 4.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H-2), 1.43 (s, 9 H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 197.4 (C-1, Aldehyd), 155.8 (C=O^{Boc}), 80.3 (C, q. Boc), 51.5 (C-2), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3351, 2978, 2933, 1691, 1511, 1392, 1249, 1163.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[264]

tert-Butyl (2-hydroxy-3-nitropropyl)carbammat (90)


Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Fioravanti *et al.* synthetisiert.^[79]

Zu der Lösung des *N*-(*t*-Butoxycarbonyl)glycinal (85, 4.29 g, 27.0 mmol, 1.00 Äq.) in *i*-PrOH (30 mL) wurde Nitromethan (8.22 g, 134.7 mmol, 5.00 Äq.) und KF (31.4 mg, 0.54 mmol, 0.02 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in DCM (60 mL) gelöst und mit ges. NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (cHex/EtOAc, 3:1) gereinigt. Das Produkt **90** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.17 g (24.39 mmol, 49 %, über 2 Stufen, ab Alkohol **84**).

R_f: 0.53 (cHex/EtOAc 1:1).

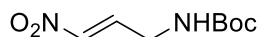
Schmelzbereich: 49.3–55.9 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+HCOO]⁻, berechnet für [C₉H₁₇N₂O₇]⁻: 265.1041, gefunden: 265.1048.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.02 (s, 1H, NH), 4.56 – 4.34 (m, 3H, H-1, H-2), 3.80 (s, 1H, OH), 3.46 – 3.20 (m, 2H, H-3), 1.44 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 157.3 (C=O^{Boc}), 80.8 (C, q., Boc), 78.3 (C-1), 68.7 (C-2), 43.8 (C-3), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3399, 2981, 2940, 1659, 1526, 1380, 1348, 1167, 1118, 643.

tert-Butyl N-(3-nitroprop-2-en-1-yl)carbammat (91)**91**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Fioravanti *et al.* synthetisiert.^[79]

Methansulfonsäurechlorid (0.41 g, 3.54 mmol, 1.20 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung vom Nitroalkohol **90** (0.65 g, 2.95 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (20 mL) gegeben und für 20 min gerührt. Anschließend wurde DIPEA (1.28 mL, 7.37 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde bei RT gerührt und danach mit Wasser (20 mL), 2 M HCl (2 x 20 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt, um das Produkt **91** als gelblichen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.45 g (2.25 mmol, 76 %).

R_f: 0.67 (cHex/EtOAc, 1:1).

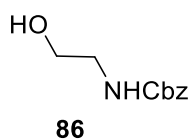
Schmelzbereich: 45.0–50.3 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₈H₁₄N₂NaO₄]⁺: 225.0846, gefunden: 225.0845.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.28 – 7.17 (m, 1H, H-2), 7.05 (dt, *J* = 13.4, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.81 (s, 1H, NH), 4.06 – 3.96 (m, 2H, H-1), 1.45 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 155.5 (C=O^{Boc}), 140.2 (C-3), 139.2 (C-2), 38.6 (C-1), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3337, 2979, 1690, 1521, 1392, 1248, 1159, 1055, 902, 516.

Benzyl (2-hydroxyethyl)carbammat (86)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Huang *et al.* synthetisiert.^[76]

2-Aminoethanol (**83**, 2.00 g, 32.8 mmol, 1.25 Äq.) wurde in trockenem DCM (30 mL) auf 0 °C gekühlt und es wurde langsam eine Lösung aus CbzCl (3.70 mL, 26.20 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (20 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (60 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (cHex/EtOAc, 1:1) gereinigt. Das Produkt **86** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.83 g (14.41 mmol, 55 %).

R_f: 0.24 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 61.2–62.3 °C. Lit.: 63–65 °C.^[265]

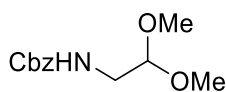
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₄NO₃]⁺: 196.0968, gefunden: 196.0967.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.39 – 7.27 (m, 5H, C^{Ar}, C^{cbz}), 5.29 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, CH₂^{Cbz}), 3.69 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-2), 3.38 – 3.28 (m, 2H, H-1), 2.50 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 157.3 (C=O^{Cbz}), 136.5 (C-1^{Cbz}, q.), 128.7 (C-3^{Cbz}, C-5^{Cbz}), 128.3 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 128.2 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 67.0 (CH₂^{Cbz}), 62.3 (C-2), 43.6 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3318, 2941, 1687, 1538, 1484, 1261, 1148, 1034, 990, 696.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[76]

Benzyl (2,2-dimethoxyethyl)carbammat (89)**89**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Willis *et al.* synthetisiert.^[78]

Zu einer Lösung von 2,2-Dimethoxyethylamin (**88**, 1.60 mL, 15.0 mmol, 1.00 Äq.) in Et₂O (75 mL) wurde Kaliumcarbonat (6.20 g, 44.9 mmol, 3.00 Äq.) und Wasser (75 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren auf 0 °C gekühlt und Benzylchlorformiat (2.10 mL, 2.56 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und für 17 h gerührt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 5 %igen wässrigen Lösung von Zitronensäure (2 x 80 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 x 80 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde **89** als weißen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 3.58 g (15.0 mmol, quant.).

R_f: 0.64 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 53.5 – 56.5 °C.

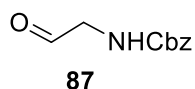
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₇NO₄Na]⁺: 262.1050, gefunden: 262.1046.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.40 – 7.28 (m, 5H, C^{Ar}, C^{cbz}), 5.10 (s, 2H, CH₂^{Cbz}), 5.01 (s, 1H, NH), 4.38 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-2), 3.38 (s, 6H, 2 x OMe), 3.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-1).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 156.5 (C=O^{Cbz}), 136.5 (C-1^{Cbz}, q.), 128.6 (C-3^{Cbz}, C-5^{Cbz}), 128.3 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 128.2 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 102.9 (C-2), 66.9 (CH₂^{Cbz}), 54.5 (2 x OMe), 42.6 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338, 2943, 1692, 1536, 1252, 1100, 1069, 966, 758, 705.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[78]

Benzyl (2-oxoethyl)carbamate (87)

A: Nach einer modifizierten Vorschrift von Hallinan *et al.* hergestellt.^[77]

Benzyl (2-hydroxyethyl)carbamate (**86**, 1.30 g, 6.66 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (15 mL) gelöst, DIPEA (1.72 g, 13.32 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Pyridin Schwefeltrioxid-Komplex (2.12 g, 13.3 mmol, 2.00 Äq.) gelöst in DMSO (15 mL) wurde langsam zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt, dann mit DCM (40 mL) verdünnt und mit 1 N HCl (aq.) (40 mL) und ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **87** als farbloses Öl (0.70 g, 3.66 mmol, 55 %) gewonnen.

B: Nach einer Vorschrift von Willis *et al.* synthetisiert.^[78]

Zu einer Lösung von Benzyl (2,2-dimethoxyethyl)carbamate (**89**, 1.50, 6.27 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (60 mL) wurde 1 N HCl (60 mL) gegeben und das Gemisch bei RT für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 120 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (120 mL) und ges. NaCl-Lösung (120 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashsäulenchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **87** als farbloses Öl (0.48 g, 2.51 mmol, 40 %) gewonnen.

R_f: 0.35 (cHex/EtOAc, 1:1).

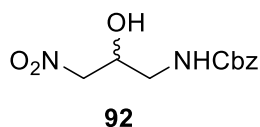
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₂NO₃]⁺: 194.0812, gefunden: 194.0812.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.60 (s, 1H, 1-H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 5H, C^{Ar}, C^{Cbz}), 5.55 (s, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH₂^{Cbz}), 4.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 196.7 (C=O, C-1), 156.4 (C=O^{Cbz}), 136.2 (C-1^{Cbz}, q.), 128.7 (C-3^{Cbz}, C-5^{Cbz}), 128.4 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 128.2 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 67.3 (CH₂^{Cbz}), 51.7 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3337, 1702, 1521, 1454, 1344, 1270, 1246, 1158, 745, 698.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[78]

Benzyl-(2-hydroxy-3-nitropropyl)carbamate (92)


Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Fioravanti *et al.* synthetisiert.^[79]

Zu der Lösung des Benzyl (2-oxoethyl)carbamats (**87**, 0.43 g, 2.20 mmol, 1.00 Äq.) in *i*-PrOH (8 mL) und Benzol (0.8 mL) wurde Nitromethan (0.67 g, 11.0 mmol, 5.00 Äq.) und KF (1.00 mg, 0.02 mmol, 0.01 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in DCM (30 mL) gelöst und mit ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde Flashsäulenchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Das Produkt **92** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.35 g (1.38 mmol, 63 %).

R_f: 0.32 (cHex/EtOAc, 1:1).

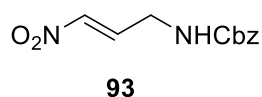
Schmelzbereich: 62.8–65.3 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₄N₂O₅Na]⁺:277.0795, gefunden:277.0794.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.45 – 7.28 (m, 5H, C^{Ar}, C^{Cbz}), 5.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, CH₂^{Cbz}), 4.56 – 4.32 (m, 3H, H-2, H-3), 3.56 – 3.18 (m, 2H, H-1).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 157.5(C=O^{Cbz}), 136.0 (C-1^{Cbz}, q.), 128.8 (C-3^{Cbz}, C-5^{Cbz}), 128.6 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 128.3 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 78.25 (C-3), 68.4 (C-2), 67.6 (CH₂^{Cbz}), 44.0 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3409, 2944, 1696, 1553, 1454, 1379, 1259, 1149, 1114, 611.

Benzyl (*E*)-(3-nitroallyl)carbamat (93**)**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Fioravanti *et al.* synthetisiert.^[79]

Methansulfonylchlorid (0.16 g, 1.42 mmol, 1.20 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung vom Nitroalkohol **92** (0.30 g, 1.18 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (10 mL) gegeben und für 20 min gerührt. Anschließend wurde DIPEA (0.51 mL, 0.38 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben und die Kühlung entfernt. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei RT gerührt und danach mit Wasser (20 mL), 2 M HCl (2 x 20 mL) und ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt, um das Produkt **93** als gelblichen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.23 g (0.98 mmol, 83 %).

R_f: 0.52 (cHex/EtOAc, 1:1).

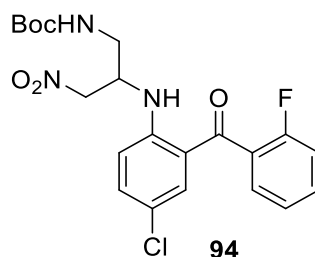
Schmelzbereich: 46.2–50.4 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+Cl]⁻, berechnet für [C₁₁H₁₂N₂O₄Cl]⁻: 271.0491, gefunden: 271.0485.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.43 – 7.32 (m, 5H, C^{Ar}, C^{Cbz}), 7.26 – 7.14 (m, 1H, H-2), 7.05 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-3), 5.14 (s, 2H, CH₂^{Cbz}), 5.05 (s, 1H, NH), 4.07 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-1).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 156.2 (C=O^{Cbz}), 140.4 (C-3), 138.5 (C-2), 135.9 (C-1^{Cbz}, q.), 128.8 (C-3^{Cbz}, C-5^{Cbz}), 128.6 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 128.4 (C-2^{Cbz}, C-6^{Cbz} oder C-4^{Cbz}), 67.6 (CH₂^{Cbz}), 39.0 (C-1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3329, 1702, 1524, 1354, 1249, 1156, 1054, 739, 698, 479.

tert-Butyl (2-((4-chlor-2-(2-fluorbenzoyl)phenyl)amino)-3-nitropropyl)carbamate (94)

Wurde nach einer Vorschrift von Frongia *et al.* hergestellt.^[80]

2-Amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon (**13**, 0.22 g, 0.90 mmol, 1.00 Äq.) und *tert*-Butyl *N*-(3-nitroprop-2-en-1-yl)carbamate (**91**, 0.20 g, 0.90 mmol, 1.10 Äq.) wurden gemeinsam mit 1,4-Dioxan (0.4 mL) für 17 h bei 70 °C gerührt. Zur Charakterisierung wurde das Produkt über RP-Säulenchromatographie isoliert, in allen weiteren Ansätzen wurde das Rohprodukt direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 195 mg (0.43 mmol, 48 %).

R_f: 0.16 (cHex/EtOAc, 4:1).

Schmelzbereich: 52.5 – 64.0 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₁H₂₄ClFN₃O₅]⁺: 452.1383, gefunden: 452.1376.

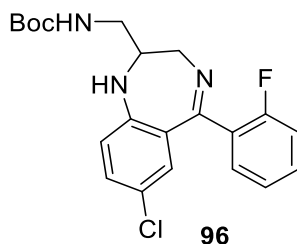
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.55 – 7.47 (m, 1H, H^{Ar}-4'), 7.45 – 7.36 (m, 2H, H^{Ar}-4, H^{Ar}-6'), 7.33 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H^{Ar}-6), 7.29 – 7.23 (m, 1H, H^{Ar}-5'), 7.17 (ddd, *J* = 9.6, 8.4, 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}-3'), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}-3), 4.94 (s, 1H, NH^{Boc}), 4.71 – 4.56 (m, 3H; H-2, H-3), 3.52 (dt, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.36 (dt, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H, H-1), 1.45 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 195.2 (C=O), 159.1 (d, *J* = 250.5 Hz, C^{Ar}-2'), 156.3 (C=O^{Boc}), 148.7 (C^{Ar}-2), 136.1 (C^{Ar}-4), 134.4 (C^{Ar}-6), 132.6 (d, *J* = 8.1 Hz, C^{Ar}-4'), 129.9 (d, *J* = 3.3 Hz, C^{Ar}-6'), 127.8 (d, *J* = 16.1 Hz, C^{Ar}-1'), 124.4 (d, *J* = 3.7 Hz, C^{Ar}-5'), 120.8 (C^{Ar}-5), 119.5 (C^{Ar}-1), 116.4 (d, *J* = 21.6 Hz, C^{Ar}-3'), 113.7 (C^{Ar}-3), 80.6 (C, q., Boc), 76.6 (C-3), 51.2 (C-2), 42.5 (C-1), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –113.04 – –113.16 (m).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2925, 1701, 1628, 1555, 1510, 1272, 1243, 1160, 760.

tert-Butyl ((7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methyl)carbamate (96)



Die Reduktion wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Shibata *et al.* durchgeführt.^[86]

2-Amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon (**13**, 0.73 g, 2.92 mmol, 1.00 Äq.) und *tert*-Butyl *N*-(3-nitroprop-2-en-1-yl)carbamate (**91**, 0.65 g, 3.20 mmol, 1.10 Äq.) wurden gemeinsam mit 1,4-Dioxan (0.5 mL) für 18 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und in THF (30 mL) und MeOH (15 mL) gelöst. Zu der Lösung wurden Eisenpulver (2.44 g, 43.8 mmol, 15.0 Äq.) und konz. Essigsäure (2.63 g, 43.8 mmol, 15.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 65 °C gerührt und anschließend über Celite abfiltriert und mit EtOAc (100 mL) gewaschen, die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung (60 mL) und ges. NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über Flashchromatographie gereinigt und das Produkt **96** als gelb/braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 0.59 g (1.46 mmol, 50 %).

R_f: 0.20 (cHex/EtOAc, 1:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₁H₂₄ClFN₃O₂]⁺: 404.1536, gefunden: 404.1525.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.48 – 7.34 (m, 2H, H^{Ar}-4', H^{Ar}-6'), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}-5'), 7.15 – 7.01 (m, 2H, H^{Ar}-4, H^{Ar}-3'), 6.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H^{Ar}-6), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C^{Ar}-3), 4.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH^{Boc}), 4.81 (s, 1H, NH), 4.14 – 4.03 (m, 1H, H-2), 4.01 – 3.81 (m, 2H, CH₂NHBoc), 3.48 – 3.34 (m, 1H, H-3), 3.30 – 3.16 (m, 1H, H-3), 1.45 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

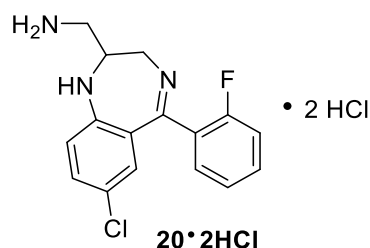
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 168.1 (C=N), 160.4 (d, *J* = 250.1 Hz, C^{Ar}-2'), 157.2 (C=O^{Boc}), 145.7 (C^{Ar}-2), 131.5 (C^{Ar}-4), 131.2 (d, *J* = 8.6 Hz, C^{Ar}-4'), 131.1 (d, *J* = 2.2 Hz, C^{Ar}-6'), 130.4 (C^{Ar}-6), 129.4 (d, *J* = 13.0 Hz, C^{Ar}-1'), 124.33 (d, *J* = 3.3 Hz, C^{Ar}-5'), 122.3 (C^{Ar}-5), 120.6 (C^{Ar}-3), 116.27 (d, *J* = 21.7 Hz, C^{Ar}-3'), 80.2 (C, q., Boc), 64.8 (C-2), 54.1 (CH₂NHBoc), 45.2 (C-3), 28.5 (3 x Me^{Boc}).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta/\text{ppm} = -114.03 - -114.16$ (m).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3339, 2977, 1690, 1614, 1510, 1483, 1451, 1253, 1165, 732.

Die Benzolringe wurde wie zuvor nummeriert, ein quaternäres C-Atom (C^{Ar}-1) waren im ¹³C-NMR nicht zu erkennen.

(7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methanamin Hydrochlorid (20·2HCl)



Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Liu *et al.* durchgeführt.^[87]

tert-Butyl((7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methyl)carbamate (**96**, 0.54 g, 1.33 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei RT in 4 N HCl in 1,4-Dioxan (10 mL) gelöst und für 30 min gerührt. Das Hydrochlorid wurde durch die Zugabe von Diethylether (30 mL) bei 0 °C gefällt und nach fünf Minuten filtriert und mit Diethylether (20 mL) gewaschen. Das Hydrochlorid **20·2HCl** wurde im Vakuum bei 40 °C getrocknet und als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.47 g (1.24 mmol, 93 %).

R_f: 0.15 (DCM/MeOH, 4:1, freie Base).

Schmelzbereich: Zersetzung ab 150 °C.

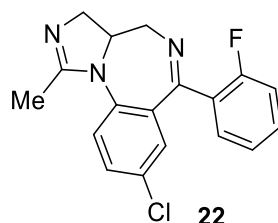
HRMS (APCI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₆H₁₆ClFN₃]⁺: 304.1011, gefunden: 304.0995.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.35 (s, 1H, NH), 8.63 (s, 2H, NH₂), 7.90 – 7.73 (m, 1H, H^{Ar}-4'), 7.70 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, H^{Ar}-6'), 7.56 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H, H^{Ar}-4), 7.53 – 7.46 (m, 2H, H^{Ar}-3', H^{Ar}-5'), 7.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H^{Ar}-3), 6.83 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}-6), 4.33 (s, 1H, H-2), 4.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, CH₂NH₂), 3.15 – 3.05 (m, 1H, H-3), 3.03 – 2.90 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 170.9 (C=N), 158.9 (d, *J* = 251.4 Hz, C^{Ar}-2') 150.1 (C^{Ar}-2), 136.2 (C^{Ar}-4), 135.2 (d, *J* = 8.5 Hz, C^{Ar}-4'), 132.2 (C^{Ar}-6), 132.1 (C^{Ar}-6'), 125.2 (d, *J* = 2.9 Hz, C^{Ar}-5'), 122.5 (C^{Ar}-3), 121.7 (C^{Ar}-1'), 120.2 (C^{Ar}-5), 116.5 (d, *J* = 20.6 Hz, C^{Ar}-3'), 110.9 (C^{Ar}-1), 57.46 (C-2), 49.9 (CH₂NH₂), 40.6 (C-3).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = -113.06.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2858, 1612, 1483, 1450, 1346, 1216, 1169, 842, 770, 614.

8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-3a,4-dihydro-3H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin (22)

Wurde unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von Wang *et al.* hergestellt.^[23]

Das Hydrochlorid **20·2HCl** (0.22 g, 0.58 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (20 mL) suspendiert und zusammen mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) für 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die freie Base wurde in Toluol (2.5 mL) gelöst und zusammen mit *ortho*-Essigsäuretrimethylester (0.32 g, 2.62 mmol, 4.50 Äq.) für 16 h unter Rühren auf 110 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (DCM/MeOH, 4:1) gereinigt. Das Produkt **22** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.13 g (0.39 mmol, 68 %).

R_f: 0.13 (DCM/MeOH, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₈H₁₆ClFN₃]⁺:328.1011, gefunden: 328.1009.

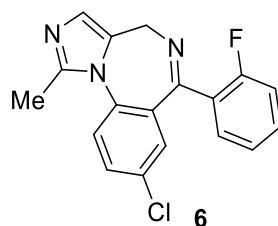
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.68 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H, C^{Ar}-4), 7.65 – 7.59 (m, 1H, H^{Ar}-6'), 7.58 – 7.52 (m, 1H, H^{Ar}-4'), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}-3), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}-5'), 7.23 (ddd, *J* = 11.3, 8.2, 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}-3'), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H^{Ar}-6), 4.73 – 4.61 (m, 1H, H-3a, CH), 3.95 – 3.80 (m, 2H, H-3, H-4), 3.77 – 3.66 (m, 1H, H-3), 3.38 (dd, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 1H, H-4), 1.62 (s, 3H, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 165.6 (C=N, C-6), 160.9 (C-1), 160.3 (d, *J* = 249.4 Hz, C^{Ar}-2'), 138.0 (C^{Ar}-1), 137.5 (C^{Ar}-2), 132.9 (C^{Ar}-5), 132.6 (d, *J* = 8.5 Hz, C^{Ar}-4'), 131.7 (C^{Ar}-3), 131.3 (C^{Ar}-4), 131.2 (C^{Ar}-6'), 128.6 (d, *J* = 1.4 Hz, C^{Ar}-6), 126.8 (d, *J* = 10.8 Hz, C^{Ar}-1'), 124.8 (d, *J* = 3.3 Hz, C^{Ar}-5'), 118.8 (C^{Ar}-5) 116.2 (d, *J* = 21.8 Hz, C^{Ar}-3'), 71.3 (C-3a, CH), 56.1 (C-3), 53.6 (C-4), 13.9 (Me).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –112.43 – –112.62 (m).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 2864, 1610, 1559, 1477, 1451, 1260, 1211, 824, 743.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[23]

8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin (Midazolam (6))

Wurde unter Verwendung einer Vorschrift von Walser *et al.* hergestellt.^[22]

Eine Mischung aus Diazepin **22** (0.17 g, 0.52 mmol, 1.00 Äq.) und MnO₂ (0.68 g, 7.80 mmol, 15.0 Äq.) in Toluol (3 mL) wurde für eine Stunde bei 110 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (40 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zu einem farblosen Rückstand reduziert. Das Rohprodukt **6** wurde als farbloser, amorpher Feststoff mit einer LCMS-Reinheit von 96 % erhalten.

Ausbeute: 0.15 g (0.44 mmol, 85 %).

R_f: 0.39 (DCM/MeOH, 95:5).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₈H₁₄ClFN₃]⁺:326.0855, gefunden: 326.0843.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.82 – 7.72 (m, 2H, H^{Ar}-3, H^{Ar}-4), 7.59 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H^{Ar}-6'), 7.55 – 7.48 (m, 1H, H^{Ar}-4'), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}-5'), 7.25 – 7.15 (m, 2H, H^{Ar}-6, H^{Ar}-3'), 6.86 (s, 1H, H-3), 5.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-4), 4.02 (d, *J* = 12.9, 1H, H-4), 2.46 (s, 3H; Me).

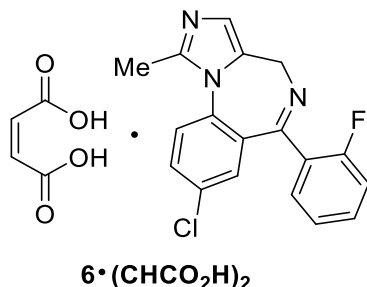
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 163.3 (C=N, C-6), 159.5(d, *J* = 249.0 Hz, C^{Ar}-2'), 143.8 (C-1), 134.2 (C-3a), 133.5 (C^{Ar}-2), 132.41 (d, *J* = 8.5 Hz, C^{Ar}-4'), 131.6 (C^{Ar}-1 oder C^{Ar}-5), 131.5 (C^{Ar}-1 oder C^{Ar}-5), 131.3 (C^{Ar}-4), 131.1(d, *J* = 1.9 Hz, C^{Ar}-6'), 128.8 (C^{Ar}-6), 127.20 (d, *J* = 11.6 Hz, C^{Ar}-1'), 126.7 (C^{Ar}-3), 124.61 (d, *J* = 3.6 Hz, C^{Ar}-5'), 122.3 (C-3), 116.02 (d, *J* = 21.2 Hz, C^{Ar}-3'), 45.2 (C-4), 14.2 (Me).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –112.06 – –112.27 (m).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1612, 1485, 1452, 1414, 1311, 1213, 1103, 999, 824, 766.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[19]

**8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4]diazepin Maleat
(6·(CHCO₂H)₂)**



Wurde nach einer Modifizierten Vorschrift von Wang *et al.* hergestellt.^[23]

Midazolam (**6**, 0.10 g, 0.31 mmol, 1.00 Äq.) wurden in Ethanol (1 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Maleinsäure (0.07 g, 0.61 mmol, 2.00 Äq.) gelöst in Ethanol (1 mL) wurde hinzugegeben und die Mischung wurde für 15 min gerührt. Das Salz wurde durch die langsame Zugabe von Diethylether (20 mL) gefällt. Das Lösungsmittel wurde dekantiert und weiterer Diethylether hinzugegeben, der Vorgang wurde drei Mal wiederholt. Der restliche Diethylether wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **6·(CHCO₂H)₂** als farbloses Salz mit einer LCMS-Reinheit von >99 % erhalten.

Ausbeute: 0.11 g (0.24 mmol, 81 %).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.96 – 7.77 (m, 2H, H^{Ar}-3, H^{Ar}-4), 7.71 – 7.47 (m, 2H, H^{Ar}-4', H^{Ar}-6'), 7.39 – 7.27 (m, 3H, H-3, H^{Ar}-6, H^{Ar}-5'), 7.22 (ddd, *J* = 11.0, 8.3, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}-3'), 6.16 (s, 2H, CH^{Maleat}), 5.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H-4), 4.10 (dd, *J* = 13.1, 1.1 Hz, 1H, H-4), 2.60 (s, 3H, Me).

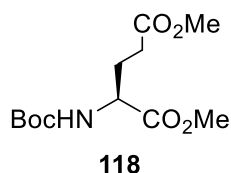
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 167.0 (C=O^{Maleat}), 163.5 (C=N), 159.7 (d, *J* = 249.5 Hz, C^{Ar}-2'), 144.5 (C-1), 134.6 (C-3a), 132.9 (C^{Maleat}), 132.7 (d, *J* = 8.8 Hz, C^{Ar}-4'), 132.5 (C^{Ar}-2), 132.1 (C^{Ar}-1 oder C^{Ar}-5), 131.8 (C^{Ar}-1 oder C^{Ar}-5), 131.5 (C^{Ar}-4), 131.3 (d, *J* = 1.9 Hz, C^{Ar}-6'), 129.1, 127.0 (C^{Ar}-3), 127.0 (d, *J* = 11.4 Hz, C^{Ar}-1'), 124.7 (d, *J* = 3.3 Hz, C^{Ar}-5'), 119.3 (C-3), 116.2 (d, *J* = 21.5 Hz, C^{Ar}-3'), 44.8 (C-4), 13.6 (Me).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = -113.45 (ddd, *J* = 11.2, 7.6, 5.3 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[266]

7.2.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4

tert-Butyl-(*S*)-1-(methoxycarbonyl)-4-oxopentylcarbamate (**118**)



Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Sinha *et al.* synthetisiert.^[114]

Thionylchlorid (2.95 mL, 40.7 mmol, 1.20 Äq.) wurde langsam zu einer Suspension von L-Glutaminsäure (**126**, 5.00 g, 33.9 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Methanol (35 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 1,5 h bei RT gerührt und anschließend für 8 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit Methanol co-distilliert, um das Rohprodukt als dickflüssiges Öl zu erhalten. Das Rohprodukt wurde in THF (100 mL) und Triethylamin (9.92 mL, 71.2 mmol, 2.10 Äq.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von Boc₂O (7.49 g, 34.3 mmol, 1.01 Äq.) in THF (30 mL) zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für 8 h bei RT gerührt. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc (100 mL) und Wasser (100 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 %iger Salzsäure (100 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) und ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um das Produkt **118** als farbloses leicht gelbliches Öl zu erhalten.

Ausbeute: 8.83 g (32.1 mmol, 94 %).

R_f: 0.73 (cHex/EtOAc, 1:1) (Ninhydrin).

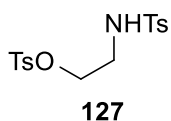
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₂H₂₁NO₆Na⁺]: 298.1261, gefunden: 298.1268.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 5.11 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.32 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, 1-CO₂Me), 3.67 (s, 3H, 5-CO₂Me), 2.52–2.30 (m, 2H, H-4), 2.25–2.11 (m, 1H, H-3), 2.04–1.86 (m, 1H, H-3), 1.42 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.3 (C-5, C=O), 172.8 (C-1, C=O), 155.5 (C=O^{Boc}), 80.2 (C-q.^{Boc}), 53.0 (C-2), 52.6 (1-CO₂Me), 51.9 (5-CO₂Me), 30.2 (C-4), 28.4 (3 x Me^{Boc}), 27.9 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3372, 2978, 1737, 1712, 1512, 1437, 1366, 1159, 1049, 857.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[114]

2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)ethyl-4-methylbenzosulfonat (127)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Miesch *et al.* synthetisiert.^[117]

In einem 25 mL Kolben wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (6.56 g, 34.4 mmol, 2.10 Äq.) in Pyridin (4 mL) vorgelegt, auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 2-Aminoethanol (1.00 g, 16.4 mmol, 1.00 Äq.) gelöst in Pyridin (2 mL) unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde für 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit kaltem Wasser versetzt und mit Chloroform (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl (2 x 20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) waschen und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **127** wurde nach Kristallisation aus DCM/Diethylether als rotbraune Kristalle erhalten.

Ausbeute: 5.01 g (13.6 mmol, 83 %).

R_f: 0.1 (cHex/EtOAc, 3:1) (UV).

Schmelzbereich: 86.3–89.6 $^{\circ}\text{C}$ (DCM/Diethylether), Lit.: 86–87 $^{\circ}\text{C}$.^[267]

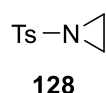
HRMS (ESI): (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}_2]^+$: 370.0777, gefunden: 370.0781.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2^{OTs}), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2^{NTs}), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-3^{OTs}), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-3^{NTs}), 4.86 (t, J = 6.4 Hz, 1H, NH), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H, H-1), 3.22 (dt, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H, H-2), 2.46 (s, 3H, Me^{OTs}), 2.43 (s, 3H, Me^{NTs}).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 145.5(C-4^{OTs}), 144.0 (C-4^{NTs}), 136.7(C-1^{NTs}), 132.3 (C-1^{OTs}), 130.2(C-3^{OTs}), 130.0 (C-3^{NTs}), 128.1(C-2^{OTs}), 127.2(C-2^{NTs}), 68.9 (C-1), 42.3 (C-2), 21.8 (Me^{OTs}), 21.7 (Me^{NTs}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3300, 1597, 1332, 1189, 1175, 1094, 917, 815, 664, 552.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[117,267]

N-Tosylaziridin (128)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Miesch *et al.* synthetisiert.^[117]

2-((4-Methylphenyl)sulfonamido)ethyl-4-methylbenzosulfonat (**127**, 2.50 g, 6.77 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Toluol (60 mL) gelöst und eine 20 %ige KOH-Lösung (1.82 g, 32.5 mmol in 10 mL Wasser) langsam unter Rühren hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Toluol (20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (30 mL) sowie NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (cHex/EtOAc, 3/1) und das Produkt **128** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.26 g (6.38 mmol, 94 %).

R_f: 0.23 (cHex/EtOAc, 3:1) (UV).

Schmelzbereich: 64.5–65.2 °C (EtOAc), Lit.: 65–66 °C.^[267]

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₉H₁₂NO₂S]⁺: 198.0583, gefunden: 198.0578.

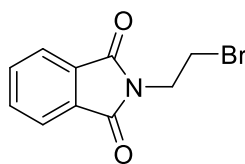
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2^{NTs}), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3^{NTs}), 2.45 (s, 3H, Me^{NTs}), 2.37 (bs, 4H, H-1; H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 144.8 (C-4^{NTs}), 135.0 (C-1^{NTs}), 129.9 (C-3^{NTs}), 128.1 (C-2^{NTs}), 27.6 (C-1; C-2), 21.8 (Me^{NTs}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3003, 1597, 1441, 1321, 1239, 1158, 907, 690, 642, 559.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[117,267]

N-(2-Bromethyl)phthalimid (132)



132

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Kotek *et al.* synthetisiert.^[119]

Eine Reaktionsmischung aus 1,2-Dibromethan (**131**, 1.17 mL, 13.6 mmol, 4.00 Äq.), Phthalimid (**130**, 0.50 g, 3.40 mmol, 1.00 Äq.), K₂CO₃ (0.94 g, 6.80 mmol, 2.00 Äq.) und TBAB (0.07 g) in DMF (2 mL) wurde bei 40 °C für 18 h gerührt. Die Suspension wurde in Wasser (20 mL) gegeben und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde in Ethanol kristallisiert und das Produkt **132** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.75 g (2.98 mmol, 88 %).

R_f: 0.34 (cHex/EtOAc, 4:1).

Schmelzbereich: 80.6–82.5 °C (Ethanol), Lit.: 83 °C.^[268]

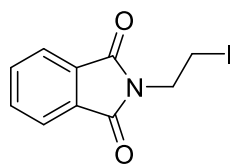
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₀H₈BrNNaO₂]⁺ 275.9631, gefunden: 275.9633.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.92 – 7.83 (m, 2H, H^{Ar}-4, H^{Ar}-7), 7.80 – 7.70 (m, 2H, H^{Ar}-5, H^{Ar}-6), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1), 3.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 168.0 (C=O), 134.37 (C^{Ar}-5, C^{Ar}-6), 131.9 (C^{Ar}-3, C^{Ar}-8), 123.7 (C^{Ar}-4, C^{Ar}-7), 39.4 (C-1), 28.3 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1770, 1710, 1431, 1395, 1365, 1230, 1070, 974, 719, 602, 530.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[119,268]

N-(2-Iodethyl)phthalimid (136)**136**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Koltun *et al.* synthetisiert.^[122]

N-(2-Bromethyl)phthalimid **132** (1.00 g, 3.95 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Aceton (25 mL) gelöst und NaI (2.37 g, 15.8 mmol, 4.00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser (25 mL) aufgenommen und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Rohrprodukt **136** wurde als gelblicher Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 1.10 g (3.71 mmol, 94 %).

R_f: 0.34 (cHex/EtOAc, 4:1).

Schmelzbereich: 91.6–98.8 °C,

Lit.: 98–100 °C.^[269]

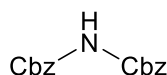
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₉INO₂]⁺ 301.9672, gefunden: 301.9662.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.92 – 7.84 (m, 2H, H^{Ar}-4, H^{Ar}-7), 7.78 – 7.71 (m, 2H, H^{Ar}-5, H^{Ar}-6), 4.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1), 3.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 167.8 (C=O), 134.4 (C^{Ar}-5, C^{Ar}-6), 132.0 (C^{Ar}-3, C^{Ar}-8), 123.7 (C^{Ar}-4, C^{Ar}-7), 40.2 (C-1), 0.1 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1773, 1711, 1436, 1391, 1346, 1189, 1058, 940, 857, 724.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122,269]

Dibenzylimindicarbonat (141)**141**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Grehn *et al.* synthetisiert.^[123]

Benzylcarbamat (**138**, 10.0 g, 66.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (100 mL) suspendiert und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Oxalylchlorid (12.6 g, 99.2 mmol, 1.50 Äq.) in DCM (50 mL) gelöst wurde langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei 0 °C, für 4 h bei RT und für 15 h unter Reflux gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum auf ca. 2/3 konzentriert und der Feststoff abfiltriert und mit DCM (3 x 7 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde im Vakuum destilliert (80 – 82 °C (0.2 mbar), Lit: 78–80 °C (0.15–0.2 Torr).^[123]). Benzylcarbonisocyanatidat (**139**, 4.77 g, 26.9 mmol, 41%) wurde als farbloses Öl erhalten und aufgrund der Feuchtigkeitsempfindlichkeit direkt weiter umgesetzt. Benzylalkohol (**140**, 3.05 g, 28.3 mmol, 1.05 Äq.) wurde in DCM (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Benzylcarbonisocyanatidat (**139**, 4.77 g, 26.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (50 mL) gelöst und langsam zum Benzylalkohol (**140**) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0 °C und dann für 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (cHex/EtOAc, 10:1 nach 2:1). Das Produkt **141** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6.73 g (23.6 mmol, 88 %).

R_f: 0.55 (cHex/EtOAc, 2:1).

Schmelzbereich: 99.3–99.5 °C (EtOAc), Lit.: 105.5–106.5 °C (CCl₄).^[270]

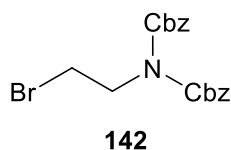
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₆H₁₅NNaO₄⁺] 308.0893, gefunden: 308.0894.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.42 – 7.31 (m, 10H, H^{Ar}), 7.19 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 4H, CH₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 150.6 (C=O), 135.1 (C^{Ar}, q.), 128.8 (C^{Ar}), 128.6 (C^{Ar}), 68.0 (CH₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3201, 3032, 1768, 1536, 1199, 1096, 1017, 743, 667, 591.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[123,270]

Dibenzyl-(2-bromomethyl)imidicarbonat (142**)**


Wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Kotek *et al.* synthetisiert.^[119]

Dibenzyliminodicarbonate (**141**, 0.05 g, 1.75 mmol, 1.00 Äq.) und TBAB (0.07 g) wurden in DMF (2 mL) vorgelegt und K₂CO₃ (0.48 g, 3.50 mmol, 2.00 Äq.) und 1,2-Dibromethan (1.30 g, 7.00 mmol, 4.00 Äq.) wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (15 mL) hinzugegeben und mit EtOAc (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt, um das Produkt **142** als farblosen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (1.33 mmol, 77 %).

R_f: 0.46 (cHex/EtOAc, 6:1).

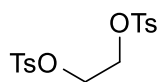
Schmelzbereich: 38.9–40.6 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₈H₁₉BrNO₄]⁺ 393.2565, gefunden: 393.2875.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.40 – 7.31 (m, 9H, H^{Ar}), 5.26 (s, 4H; CH₂^{Cbz}), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-1), 3.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 153.04 (C=O), 134.93 (C^{Ar}, q.), 128.64 (C^{Ar}), 128.53 (C^{Ar}), 128.23 (C^{Ar}), 69.03 (CH₂^{Cbz}), 47.52 (C-1), 28.49 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3034, 1735, 1695, 1327, 1256, 1170, 1144, 1028, 734, 694.

1,2-Bis-tosyloxyethan (151)**151**

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Brömmel *et al.* synthetisiert.^[126]

Ethylenglycol (**150**, 0.50 g, 8.05 mmol, 1.00 Äq.) und Triethylamin (2.50 g, 25.0 mmol, 3.10 Äq.) wurden in 10 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (3.53 g, 18.5 mmol, 2.30 Äq.) wurde portionsweise unter Rühren zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 h bei RT gerührt. Es wurden 20 mL Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase wurden mit DCM extrahiert (3 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (cHex/EtOAc, 3:1), und das Produkt **151** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.79 g (8.05 mmol, quant.).

R_f: 0.16 (cHex/EtOAc, 3:1).

Schmelzbereich: 124.9–125.5 °C (EtOAc), Lit.: 124–126 °C.^[271]

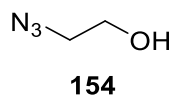
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₆H₁₈NaO₆S₂]⁺: 393.0437, gefunden: 393.0437.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, 2 x H-2^{OTs}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H, 2 x H-3^{OTs}), 4.18 (s, 4H, H-1, H-2), 2.45 (s, 6H, 2 x Me^{OTs}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 145.43 (C-4^{OTs}), 132.43 (C-1^{OTs}), 130.10 (C-3^{OTs}), 128.1 (C-2^{OTs}), 66.82 (C-1, C-2), 21.82 (Me^{OTs}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 1597, 1359, 1190, 1175, 1041, 919, 815, 775, 663, 553.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[126,271]

2-Azidoethanol (154)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Van Aerschot *et al.* synthetisiert.^[128]

2-Bromethanol (**153**, 3.00 g, 24.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Natriumazid (4.68 g, 72.0 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (30 mL) gelöst und unter Rühren für 18 h auf 80 °C geheizt. Nach dem Abkühlen wurde das wässrige Reaktionsgemisch mit Diethylether (3 x 60 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Na₂SO₄ wurde abfiltriert und der Ether vorsichtig entfernt, um das Produkt **154** als klares Öl zu erhalten. (Verbindung **154** ist leicht flüchtig)

Ausbeute: 1.65 g (19.0 mmol, 79 %).

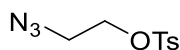
GCMS: m/z = 87.010 (100%, [M], berechnet: 87.0433).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.77 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-1), 3.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-2), 1.98 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 61.63 (C-1), 53.65 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3366, 2935, 2881, 2093, 1441, 1347, 1285, 1061, 876, 497.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[128]

2-Azidoethyl 4-methylbenzenesulfonat (141)**152**

A: Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Kannan *et al.* synthetisiert.^[127]

1,2-Bis-tosyloxyethan (**151**, 1.50 g, 4.05 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 10 mL abs. DMF gelöst. Es wurde Natriumazid (0.39 g, 6.07 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 25 mL Wasser versetzt und mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Das Produkt **152** wurde als farbloses Öl (0.15 g, 0.65 mmol, 16 %) erhalten.

B: Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Fukert *et al.* synthetisiert.^[129]

2-Azidoethanol (**154**, 0.50 g, 5.70 mmol, 1.00 Äq.) und Triethylamin (1.20 mL, 8.55 mmol, 1.50 Äq.) wurden in 30 mL DCM vorgelegt und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Tosylchlorid (1.63 g, 8.55 mmol, 1.50 Äq.) wurde portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 30 mL Wasser hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt. Das Produkt **152** wurde als farbloses Öl (1.24 g, 5.19 mmol, 91 %) erhalten.

R_f: 0.34 (cHex/EtOAc, 3:1) (UV).

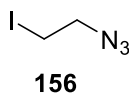
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₉H₁₁N₃NaO₃S]⁺ 264.0413, gefunden: 264.0407.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2^{OTs}), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3^{OTs}), 4.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-1), 3.48 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H-2), 2.46 (s, 3H, Me^{OTs}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 145.4 (C-4^{OTs}), 132.7 (C-1^{OTs}), 130.1 (C-3^{OTs}), 128.1 (C-2^{OTs}), 68.2 (C-1), 49.7 (C-2), 21.8 (Me^{OTs}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2111, 1597, 1360, 1296, 1175, 1018, 912, 769, 664, 553.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

1-Azido-2-iodethan (156)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Murphy *et al.* synthetisiert.^[130]

2-Azidoethyl-4-methylbenzosulfonat (**152**, 1.24 g, 5.14 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Aceton (22 mL) gelöst und NaI (1.16 g, 7.71 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser (30 mL) gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt **156** wurde als gelbes Öl gewonnen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 0.80 g (4.06 mmol, 79 %).

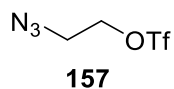
GCMS: m/z = 196.930 (87%, [M], berechnet: 196.9450).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-2), 3.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-1).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 53.2 (C-1), 0.9 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2979, 2088, 1732, 1372, 1289, 1238, 1174, 1044, 889, 553.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[130]

2-Azidoethyl-trifluormethanesulfonat (157)

Wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Mangeney *et al.* synthetisiert.^[131]

2-Azidoethanol (**154**, 1.60 g, 18.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. DCM (20 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, DIPEA (3.52 mL, 20.2 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben und anschließend Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.45 g, 2.65 mmol, 1.05 Äq.) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und im Anschluss ges. NaHCO_3 Lösung (20 mL) hinzugegeben und auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2 x 20 mL) sowie 1 N HCl (3 x 30 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt um das Produkt **157** als bräunliches Öl zu erhalten.

Ausbeute: 3.05 g (14.0 mmol, 76 %).

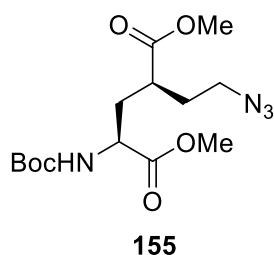
HRMS (ESI): nicht detektierbar.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 4.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H, H-1), 3.68 (t, J = 4.9 Hz, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 120.8 (CF_3), 116.6 (CF_3), 74.2 (C-3), 49.7 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2112, 1411, 1199, 1139, 970, 919, 786, 752, 609, 440.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[131]

Dimethyl-(2S,4S)-2-(2-azidoethyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentandioat (155)


Wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Wang *et al.* synthetisiert.^[118]

Tert-Butyl-(*S*)-1-(methoxycarbonyl)-4-oxopentylcarbamat (**118**, 0.40 g, 1.45 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (2.0 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wurde mit einer Spritzenpumpe über 20 min LHDMS (1 M in THF, 3.04 mL, 3.04 mmol, 2.10 Äq.) hinzugegeben und anschließend für 40 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 2-Azidoethyltrifluormethansulfonat (**157**, 0.37 g, 1.74 mmol, 1.20 Äq.) wurde in 0.5 mL THF gelöst und über 30 min zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wurde die Lösung für weitere 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, mit ges. NH_4Cl -Lösung (8.0 mL) verdünnt und auf RT erwärmt. Die wässrige Lösung wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Umkehrphasen-Säulenchromatographie aufgereinigt (ACN/Wasser, 1:9 zu ACN/Wasser, 9:1). Das Produkt **155** wurde nach Lyophilisation als farbloses Öl erhalten (für weiterführende Experimente wurde das Rohprodukt **155** genutzt).

Ausbeute: 0.22 g (0.65 mmol, 45 %).

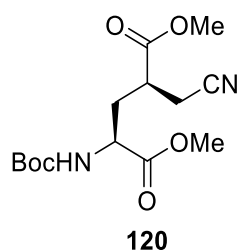
R_f: 0.59 (Toluol/EtOH, 5:1) (Ninhydrin).

HRMS (ESI): (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_6]^+$ 367.1588, gefunden: 367.1583.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 5.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, NH), 4.41 – 4.31 (m, 1H, H-4), 3.72 (s, 3H, 5- CO_2Me), 3.68 (s, 3H, 1- CO_2Me), 3.30 (td, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 2.59 (ddt, $J = 12.2, 8.4, 3.4$ Hz, 1H, H-2), 2.09 – 1.93 (m, 2H, H-3), 1.92 – 1.73 (m, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 1.43 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ /ppm = 175.3 (C-1, C=O), 172.7 (C-5, C=O), 155.5 (C=O^{Boc}), 80.3 (C-q.^{Boc}), 52.6 (5- CO_2Me), 52.2 (1- CO_2Me), 52.0 (C-4), 49.3 (2- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 39.6 (C-2), 34.6 (C-3), 31.3 (2- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 28.4 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3365, 2977, 2099, 1713, 1512, 1439, 1366, 1225, 1164, 1055.

Dimethyl-(2S,4R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(cyanomethyl)pentandioat (120)

Wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Wang *et al.* synthetisiert.^[118]

Tert-Butyl-(*S*)-1-(methoxycarbonyl)-4-oxopentylcarbamate (**118**, 0.40 g, 1.45 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (2.0 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wurde mit einer Spritzenpumpe über 20 min LHDMS (1 M in THF; 3.04 mL, 3.04 mmol, 2.10 Äq.) hinzugegeben und anschließend 40 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 2-Bromacetonitril (**119**, 0.19 g, 1.59 mmol, 1.10 Äq.) wurde in 0.5 mL THF gelöst und langsam über 30 min zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Lösung wurde für weitere 3 Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit ges. NH_4Cl -Lösung (8.0 mL) verdünnt und auf RT erwärmt. Die wässrige Lösung wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie aufgereinigt (Toluol/EtOH, 8:1). Das Produkt **120** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.35 g (1.13 mmol, 78 %).

R_f: 0.53 (Toluol/EtOH, 5:1).

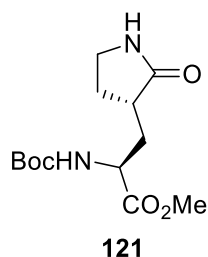
HRMS (ESI): (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für: $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+$ 337.1370, gefunden: 337.1367.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 5.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.42 – 4.31 (m, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.95 – 2.64 (m, 3H, H-4, 4- CH_2CN), 2.25 – 2.09 (m, 2H, H-3), 1.43 (d, J = 1.3 Hz, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 172.6 (C-5, C=O), 172.2 (C-1, C=O), 155.7 (C= O^{Boc}), 117.3 (CN), 80.7 (C- q^{Boc}), 52.9 (OMe), 52.8 (OMe), 51.1 (C-2), 38.3 (4- CH_2CN), 34.1 (C-3), 28.4 (3 x Me^{Boc}), 19.1 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3357, 2978, 2058, 1738, 1712, 1516, 1439, 1367, 1165, 1053.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[118,272]

Methyl-(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)propanoat (121)


A: Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Shi *et al.* durchgeführt.^[273]

Dimethyl-(2*S*,4*S*)-2-(2-azidoethyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentandioat (**155**, 3.63 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (25 mL) gelöst und Pd/C (10 %) (0.04 g) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde die Pd/C über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Toluol:EtOH, 20:1) gereinigt und das Produkt **121** als farbloses Öl (0.64 g, 2.25 mmol, 62 % über 3 Stufen ab Ester **118**) erhalten.

B:

Dimethyl-(2*S*,4*S*)-2-(2-azidoethyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentandioat (**155**, 3.63 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (73 mL, 0.025 M) gelöst und über einen H-Cube Mini gepumpt (Katalysator: Pd/C(10%), Fließrate: 0.50 mL/min, Temp.: 25 °C, 1.00 bar H₂/System-Druck). Das Volumen des Lösungsmittels wurde anschließend auch ca. 50 mL reduziert und das Gemisch für 15 h unter Rühren auf 60 °C geheizt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Toluol/EtOH, 20:1) gereinigt. Das Produkt **121** als farbloses Öl (0.63 g, 2.25 mmol, 62 % über 3 Stufen ab Ester **118**) erhalten.

C: Vorschrift nach Vorbild des Patentes EP3 835 296 A1.^[135]

Dimethyl-(2*S*,4*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(cyanomethyl)pentandioat (**120**, 3.63 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methanol (25 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. CoCl₂ x 6 H₂O (0.52 g, 2.18 mmol, 0.60 Äq.) wurde hinzugegeben und für 5 min gerührt. Anschließend wurde NaBH₄ (0.82 g, 21.8 mmol, 6.00 Äq.) portionsweise über 10 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend 6.0 mL ges. NH₄Cl-Lösung hinzugegeben. Das MeOH wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 20 mL Wasser aufgenommen und mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (2x 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Toluol/EtOH, 20:1) gereinigt und das Produkt **121** als farbloses Öl (0.38 g, 1.34 mmol, 37 % über 3 Stufen ab Ester **118**) erhalten.

R_f: 0.41 (Toluol/EtOH, 5:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₃H₂₃N₂O₅⁺] 287.1601, gefunden: 287.1597.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.19 (s, 1H, H-1', NH), 5.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH^{Boc}), 4.26–4.13 (m, 1H, H-2), 3.64 (s, 3H, CO₂Me), 3.32–3.17 (m, 2H, H-5'), 2.46–2.23 (m, 2H, H-3', H-4'), 2.10–1.98 (m, 1H, H-3), 1.81–1.59 (m, 2H, H-4', H-3), 1.33 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

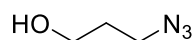
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 180.0 (C-2', C=O), 173.0 (C-1, C=O), 155.8 (C=O^{Boc}), 79.6 (C-q.^{Boc}), 52.3 (CO₂Me), 52.2 (C-2), 40.4 (C-5'), 38.2 (C-3'), 33.8 (C-3), 28.2 (3 x Me^{Boc}), 27.9 (C-4').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3274, 2977, 1741, 1687, 1519, 1365, 1161, 1049, 1019, 729.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[274]

7.2.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 5

3-Azidopropanol (**226**)



226

Wurde nach Vorbild der Vorschrift von Van Aerschot *et al.* synthetisiert.^[128]

3-Bromopropanol (**225**, 3.00 g, 21.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Natriumazid (4.24 g, 65.2 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (30 mL) gelöst und unter Rühren für 18 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das wässrige Reaktionsgemisch mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert und die Etherphase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und der Ether vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt um das Produkt **226** als klares Öl zu erhalten.

Ausbeute: 2.14 g (21.18 mmol, 97 %).

R_f: 0.38 (cHex/EtOAc, 1:1).

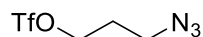
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₃H₈N₃O]⁺: 102.0662, gefunden: 102.1275.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-3), 1.83 (p, J = 5.9 Hz, 2H, H-2), 1.73 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 60.1 (C-1), 48.6 (C-3), 31.6 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3332, 2945, 2881, 2089, 1454, 1344, 1258, 1045, 956, 557.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[275]

3-Azidopropyltrifluormethansulfonat (227)**227**

Wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Mangeney *et al.* synthetisiert.^[131]

3-Azidopropanol (**226**, 2.14 g, 21.2 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem DCM (20 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, DIPEA (4.06 mL, 23.3 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben und anschließend Trifluormethansulfonsäureanhydrid (6.27 g, 22.2 mmol, 1.05 Äq.) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Stunden gerührt und im Anschluss ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) hinzugegeben und auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2 x 20 mL) 1 M HCl (3 x 30 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt um das Produkt **227** als bräunliches Öl zu erhalten.

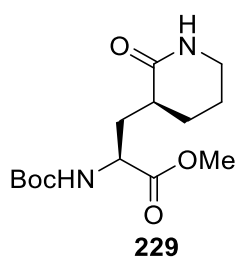
Ausbeute: 3.56 g (17.28 mmol, 82 %).

HRMS (ESI): Das Produkt konnte durch HRMS nicht nachgewiesen werden.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 4.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-3), 2.07 (p, J = 6.2 Hz, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 120.9 (CF_3), 116.6 (CF_3), 73.9 (C-1), 46.9 (C-3), 29.0 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2946, 2100, 1625, 1411, 1243, 1199, 1141, 1027, 928, 610.

Methyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((S)-2-oxopiperidin-3-yl)propanoat (229)

Die Alkylierung wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Wang *et al.* synthetisiert.^[118]

tert-Butyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-4-oxopentylcarbamate (**118**, 0.10 g, 0.36 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.5 mL) gelöst und auf 78 °C gekühlt. Das LHMDS (1M in THF, 0.76 mL, 0.76 mmol, 2.10 Äq.) wurde über etwa 10 min zu der Reaktionslösung getropft und anschließend für eine Stunde gerührt. Das 3-Azidopropyltriflat **227** (0.10 g, 0.43 mmol, 1.20 Äq.) wurde in 0.4 mL THF gelöst und langsam zu der Reaktionslösung getropft. Nach der Zugabe wurde das Gemisch weitere drei Stunden bei –78° C gerührt und durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und das Rohrprodukt in MeOH (15 mL) gelöst und über den H-Cube mit Pd/C(10 %) gepumpt (0.5 mL/min, 1 bar). Die Reaktionslösung wurde in einem Rundkolben aufgefangen und anschließend über Nacht bei 60 °C gerührt. Das MeOH wurde entfernt und das Rohprodukt mittels RP-Säulenchromatographie (Gradient: MeCN/H₂O, 10:90 bis 100:0) isoliert. Das Produkt **229** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 47.0 mg (0.16 mmol, 45 %).

R_f: 0.30 (Toluol/EtOH, 5:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₄H₂₄N₂O₅Na⁺] 323.1577, gefunden: 323.1577.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.61 (s, 1H, H-1', NH), 5.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH^{Boc}), 4.28 (ddd, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.33 – 3.21 (m, 2H, H-6'), 2.43 – 2.14 (m, 2H, H-3', H-3), 2.16 – 2.01 (m, 1H, H-4'), 1.94 – 1.65 (m, 3H, H-3, H-5'), 1.63 – 1.46 (m, 1H, H-4'), 1.40 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

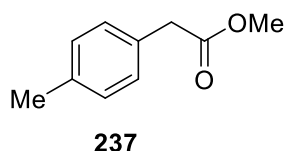
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 174.7 (C-2, C=O), 173.3 (C-1, C=O), 156.0 (C=O^{Boc}), 79.8(C-q.^{Boc}), 52.4 (CO₂Me), 51.8 (C-2), 42.4 (C-6'), 38.1 (C-3'), 34.3 (C-3), 28.4 (3 x Me^{Boc}), 26.6 (C-4'), 21.6 (C-5').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3293, 2951, 1705, 1655, 1493, 1365, 1164, 1048, 1022, 752.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[274,276]

Allgemeine Vorschrift A: Methylestersynthese:

In einem Rundkolben wurde die jeweilige Carbonsäure mit einer katalytischen Menge konz. Schwefelsäure in Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in Diethylether gelöst und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel filtriert und der Diethylether unter vermindertem Druck entfernt, um das Produkt zu erhalten.^[180–182]

2-(*p*-Tolyl)essigsäuremethylester (237)

2-(*p*-Tolyl)essigsäuremethylester (**237**) wurde aus 2-(*p*-Tolyl)essigsäure (0.75 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (18 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **237** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 0.68 g (4.14 mmol, 83 %)

R_f: 0.45 (cHex/EtOAc, 4:1).

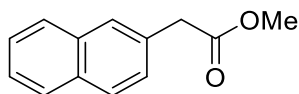
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₃O₂]⁺: 165.0910, gefunden: 165.0925.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.23–7.10 (m, 4H, H-2,3,5,6^{Ar}), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.60 (s, 2H, H-2), 2.35 (s, 3H, Me^{Ar}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.36 (C-1, C=O), 136.84 (C-1^{Ar}), 131.03 (C-4^{Ar}), 129.39 (C-3,5^{Ar}), 129.22 (C-2,6^{Ar}), 52.12 (CO₂Me), 40.89 (C-2), 21.81 (Me^{Ar}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2952, 1736, 1515, 1434, 1256, 1154, 1015, 806, 780, 722.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[277]

2-(2-Naphthyl)essigsäuremethylester (238)

238

2-(2-Naphthyl)essigsäuremethylester (**238**) wurde aus 2-(2-Naphthyl)essigsäure (0.80 g, 4,30 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (8 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Der Ester wurde mit Ethylacetat extrahiert. Das Produkt **238** wurde als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 0.79 g (3.95 mmol, 92 %).

R_f: 0.43 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₃H₁₃O₂]⁺: 201.0910, gefunden: 201.0922.

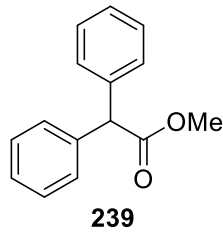
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.85 – 7.78 (m, 3H, H-4^{Naph}, H-6^{Naph}, H-7^{Naph}), 7.76 – 7.71 (s, 1H, H-1^{Naph}), 7.52 – 7.40 (m, 3H, H-3^{Naph}, H-5^{Naph}, H-8^{Naph}), 3.80 (s, 2H, H-2), 3.72 (s, 3H, CO₂Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.2 (C-1, C=O), 133.6 (C-8a^{Naph}), 132.6 (C-4a^{Naph}), 131.6 (C-2^{Naph}), 128.4 (C-1^{Naph}), 128.1 (C-4^{Naph}), 127.7 (C-6^{Naph}, C-7^{Naph}), 127.5 (C-3^{Naph}), 126.3 (C-5^{Naph} oder C-8^{Naph}), 126.0 (C-5^{Naph} oder C-8^{Naph}), 52.3 (CO₂Me), 41.5 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055, 2951, 1735, 1434, 1261, 1160, 1016, 818, 758, 476.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[278]

2,2-Diphenyllessigsäuremethylester (**239**)



2,2-Diphenyllessigsäuremethylester (**239**) wurde aus 2,2-Diphenyllessigsäure (1.00 g, 4.72 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (10 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift hergestellt. Das Produkt **239** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.02 g (4.51 mmol, 96 %).

R_f: 0.53 (cHex/EtOAc, 4:1).

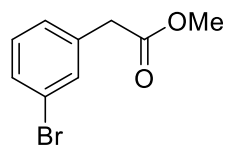
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₅H₁₅O₂]⁺: 227.1067, gefunden: 227.1097.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.34 – 7.18 (m, 10H, H^{Ar}), 5.01 (s, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, CO₂Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.1 (C-1, C=O), 138.7 (C-1,1^{Ar}), 128.7 (C-2,2^{Ar}, C-6,6^{Ar}), 128.7 (C-3,3^{Ar}, C-5,5^{Ar}), 127.4 (C-4,4^{Ar}), 57.1 (C-2), 52.5 (CO₂Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3029, 2951, 1737, 1496, 1453, 1197, 1151, 1009, 744, 699.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[279]

2-(3-Bromphenyl)essigsäuremethylester (240)**240**

2-(3-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**) wurde aus 2-(3-Bromphenyl)essigsäure (1.00 g, 4.65 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (7.60 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **240** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 0.54 g (4.12 mmol, 89 %).

R_f: 0.37 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₉H₁₀BrO₂⁺]: 228.9835, gefunden: 228.9840.

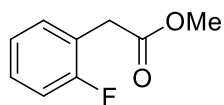
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.57 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-2^{Ar}), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H-4,5^{Ar}), 7.19 – 7.10 (m, 1H, H-6^{Ar}), 3.80 (s, 2H, H-2), 3.72 (s, 3H, CO₂Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.1 (C-1, C=O), 134.3 (C-1^{Ar}), 133.0 (C-2^{Ar}), 131.6 (C-4^{Ar}), 129.1 (C-5^{Ar}), 127.7 (C-6^{Ar}), 125.2 (C-3^{Ar}), 52.3 (CO₂Me), 41.7 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 1739, 1471, 1437, 1342, 1250, 1220, 1165, 1027, 735.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[181]

2-(2-Fluorphenyl)essigsäuremethylester (**241**)



241

2-(2-Fluorphenyl)essigsäuremethylester (**241**) wurde aus 2-(2-Fluorphenyl)essigsäure (1.00 g, 6.40 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (10 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **241** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.02 g (6.10 mmol, 94 %).

R_f: 0.48 (cHex/EtOAc, 3:1).

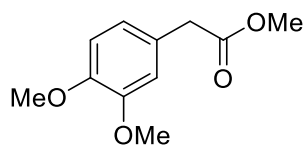
LCMS (ESI): m/z (%) = 169.150 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.31–7.22 (m, 2H, H-4^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.14–7.02 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.69 (s, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.3 (C-1, C=O), 161.2 (d, *J* = 246.5 Hz, C-2^{Ar}), 131.6 (d, *J* = 4.0 Hz, C-6^{Ar}), 129.2 (d, *J* = 8.2 Hz, C-4^{Ar}), 124.3 (d, *J* = 3.8 Hz, C-5^{Ar}), 121.5 (d, *J* = 15.8 Hz, C-1^{Ar}), 115.5 (d, *J* = 21.6 Hz, C-3^{Ar}), 52.3 (CO₂Me), 34.4 (d, *J* = 3.1 Hz; C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954, 1738, 1493, 1436, 1416, 1343, 1256, 1209, 1006, 757.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[280]

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäuremethylester (242)**242**

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäuremethylester (**242**) wurde aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-essigsäure (1.00 g, 5.10 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (10 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc, 4:1) wurde das Produkt **242** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 0.90 g (4.28 mmol, 84 %).

R_f: 0.16 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₅O₄]⁺: 211.0965, gefunden: 211.0956.

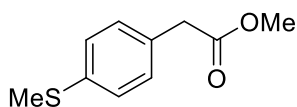
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.81 (s, 3H, H-2^{Ar}; H-5^{Ar}, H-6^{Ar}), 3.87 (s, 3H, 3- oder 4-

OMe), 3.86 (s, 3H, 3- oder 4-OMe), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.56 (s, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.4 (C-1, C=O), 149.0 (C-3^{Ar} oder C-4^{Ar}), 148.3 (C-3^{Ar} oder C-4^{Ar}), 126.5 (C-1^{Ar}), 121.5 (C-6^{Ar}), 112.5 (C-2^{Ar}), 111.29 (C-5^{Ar}), 56.0 (OMe^{Ar}), 56.0 (-OMe^{Ar}), 52.2 (CO₂Me), 40.84 (C-2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2052, 2836, 1735, 1591, 1514, 1463, 1263, 1236, 1154, 1027.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[281]

2-(4-(Methylthio)phenyl)essigsäuremethylester (243)**243**

2-(4-(Methylthio)phenyl)essigsäuremethylester (**243**) wurde aus 2-(4-(Methylthio)phenyl)-essigsäure (0.60 g, 3.29 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (5 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **243** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.60 g (3.06 mmol, 93 %).

R_f: 0.44 (cHex/EtOAc, 3:1).

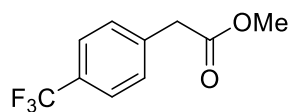
LCMS (ESI): m/z (%) = 197.050 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.25 – 7.17 (m, 4H, H^{Ar}), 3.69 (s, 3H, CO₂Me), 3.59 (s, 2H, H-2), 2.47 (s, 3H; SMe).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.0 (C-1, C=O), 137.3 (C-4^{Ar}), 130.8 (C-1^{Ar}), 129.8 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 126.91 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 52.11 (CO₂Me), 40.63 (C-2), 15.97 (SMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920, 1735, 1494, 1434, 1253, 1222, 1158, 1091, 1016, 803.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[282]

2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)essigsäuremethylester (244)**244**

2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)essigsäuremethylester (**244**) wurde aus 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-essigsäure (0.70 g, 3.21 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (5 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **244** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.68 g, (3.13 mmol, 97 %).

R_f: 0.42 (cHex/EtOAc, 3:1).

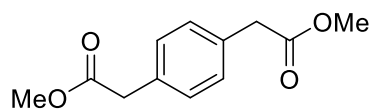
LCMS (ESI): m/z (%) = 219.100 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 3.71 (s, 3H, CO₂Me), 3.69 (s, 2H, H-2).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.4 (C-1, C=O), 138.0 (C-1^{Ar}), 129.8 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 125.7 (q, *J* = 3.7 Hz, C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 52.4 (CO₂Me), 41.0 (C-2) (Signale der CF₃-Gruppe und des quaternären C-4^{Ar} nicht erkennbar).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2956, 1737, 1620, 1421, 1323, 1161, 1119, 1066, 1019, 822.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[283]

2,2'-(1,4-Phenylene)diessigsäuremethylester (245)**245**

2,2'-(1,4-Phenylene)diessigsäuremethylester (**245**) wurde aus 2,2'-(1,4-phenylene)diessigsäure (1.00 g, 5.15 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (20 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **245** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.07 g (4.81 mmol, 93 %).

R_f: 0.24 (cHex/EtOAc, 4:1).

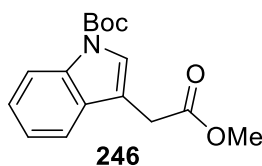
LCMS (ESI): m/z (%) = 223.150 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.33 – 7.17 (m, 4H, H^{Ar}), 3.69 (s, 6H, 2 x CO₂Me), 3.62 (s, 4H, H-2, H-2').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.1 (C-1, C-1', C=O), 134.4 (C-1^{Ar}, C-4^{Ar}, q.), 130.37 (C^{Ar}), 128.95 (C^{Ar}), 128.21 (C^{Ar}), 52.2 (2 x CO₂Me), 41.2 (C-2, C-2').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954, 1736, 1491, 1435, 1340, 1206, 1196, 1152, 1015, 713.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[284]

tert-Butyl 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1H-indol-1-carboxylat (246)


Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Hu *et al.* synthetisiert.^[285]

Indolessigsäure (1.00 g, 5.70 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 40 mL MeOH gelöst und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. SOCl₂ (2.07 mL, 28.54 mmol, 5.00 Äq.) wurde langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gekühlter, ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (150 mL) extrahiert, die org. Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 10 mL DCM gelöst und DMAP (0.13 g), Et₃N (0.1 mL) und Boc₂O (1,40 g, 6.27 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (30 mL) beendet. Anschließend wurde mit DCM (2 x 30 mL) extrahiert und die org. Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Flashchromatographie (cHex 100% → cHex/EtOAc, 1:9) gereinigt. Das Produkt **246** wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.37 g (4.73 mmol, 83 %).

R_f: 0.53 (cHex/EtOAc, 3:1).

Schmelzbereich: 55.5–59.2 °C, Lit.: 55–57 °C.^[286]

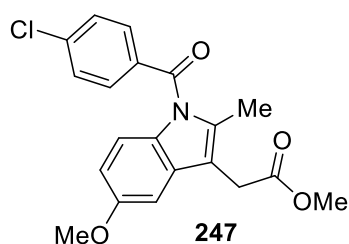
LCMS (ESI): m/z (%) = 312.100 (100) [M+Na]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7^{Indol}), 7.57 (s, 1H, H-2^{Indol}), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4^{Indol}), 7.33 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, H-6^{Indol}), 7.25 (td, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 1H, H-5^{Indol}), 3.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, H-2), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 1.67 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.7 (C-1, C=O), 149.7 (C=O^{Boc}), 135.5 (C-7a^{Indol}), 130.2 (C-3a^{Indol}), 124.7 (C-6^{Indol}), 124.6 (C-2^{Indol}), 122.8 (C-5^{Indol}), 119.1 (C-4^{Indol}), 115.4 (C-7^{Indol}), 113.2 (C-3^{Indol}), 83.8 (C-q.^{Boc}), 52.3 (CO₂Me), 31.07 (C-2), 28.3 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2979, 1733, 1453, 1369, 1256, 1156, 1084, 1018, 768, 746.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[285]

Indometacinmethylester (247)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Hess *et al.* synthetisiert.^[287]

Indometacin (1.00 g, 2.79 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (18 mL) suspendiert und 0.10 mL SOCl₂ wurden hinzugegeben. Die Suspension wurde für 18 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und in Methanol rekristallisiert. Das Produkt **247** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.73 g (1.96 mmol, 70 %).

R_f: 0.39 (cHex/EtOAc, 3:1).

Schmelzbereich: 87.5–92.3 °C (MeOH), Lit.: 91.3 °C.^[287]

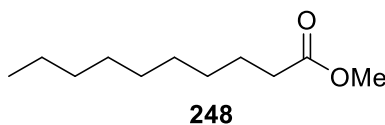
LCMS (ESI): m/z (%) = 372.100 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 – 7.63 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.51 – 7.44 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4^{Indol}), 6.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-7^{Indol}), 6.67 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-6^{Indol}), 3.84 (s, 3H, C-5^{Indol}-OMe), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.67 (s, 2H, H-2), 2.39 (s, 3H, C-2^{Indol}-Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.5 (C-1, C=O, CO₂Me), 168.4 (N^{Indol}-C=O), 156.17 (C-5^{Indol}), 139.4 (C-4^{Ar}), 136.1 (C-2^{Indol}), 134.0 (C-1^{Ar}), 131.3 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 130.9 (C-7a^{Indol}), 130.8 (C-3a^{Indol}), 129.2 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 115.1 (C-7^{Indol}), 112.6 (C-3^{Indol}), 111.7 (C-6^{Indol}), 101.4 (C-4^{Indol}), 55.8 (C-5^{Indol}-OMe), 52.30 (CO₂Me), 30.26 (C-2), 13.46 (C-2^{Indol}-Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 1736, 1680, 1590, 1477, 1314, 1221, 1165, 833, 754.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[287]

Decansäuremethylester (248)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Ramakrishna *et al.* synthetisiert.^[288]

Decansäure (3.00 g, 17.41 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit MeOH (1.12 g, 34.82 mmol, 2.00 Äq.), ACN (2.85 g, 69.64 mmol, 4.00 Äq.) und konz. H₂SO₄ (1.87 g, 19.15 mmol, 1.10 Äq.) über Nacht bei 80 °C gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde auf 50 mL ges. NaCO₃-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser (80 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt um das Produkt **248** als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

Ausbeute: 3.24 g (17.4 mmol, quant.).

R_f: 0.62 (cHex/EtOAc, 3:1).

LCMS (ESI): m/z (%) = 187.150 (100) [M+H]⁺.

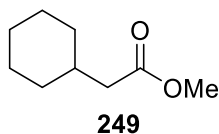
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-2), 1.67 – 1.54 (m, 2H, H-3), 1.26 (q, J = 4.5 Hz, 12H, H-4,5,6,7,8,9), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-10).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 174.5 (C-1, C=O), 51.6 (CO₂Me), 34.3 (C-2), 32.0 (C^{Alkyl}), 29.5 (C^{Alkyl}), 29.4 (C^{Alkyl}), 29.3 (C^{Alkyl}), 25.1 (C-3), 22.8 (C^{Alkyl}), 14.2 (C-10).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2854, 1740, 1459, 1435, 1246, 1197, 1166, 1111, 723.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[288]

2-Cyclohexanessigsäuremethylester (**249**)



2-Cyclohexanessigsäuremethylester (**249**) wurde aus 2-Cyclohexyllessigsäure (2.00 g, 14.1 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (10 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **249** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.02 g (12.93 mmol, 92 %).

R_f: 0.58 (cHex/EtOAc, 3:1).

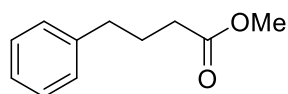
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 2.18 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-2), 1.80 – 1.59 (m, 6H, H^{Cyclohex}), 1.34 – 0.86 (m, 5H, H^{Cyclohex}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 173.8 (C-1, C=O), 51.5 (CO₂Me), 42.1 (C-2), 35.0 (C-1^{cHex}), 33.2 (C-2^{cHex}, C-6^{cHex}), 26.3 (C-4^{cHex}), 26.2 (C-3^{cHex}, C-5^{cHex}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923, 2851, 1737, 1447, 1356, 1288, 1261, 1189, 1074, 939.

Die Produktmasse konnte weder mittels LCMS noch auf der HRMS-ESI nachgewiesen werden.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[289]

4-Phenylbutansäuremethylester (250)**250**

4-Phenylbutansäuremethylester (**250**) wurde aus 4-Phenylbutansäure (1.00 g, 6.09 mmol, 1.00 Äq.) und Methanol (10 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **250** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.08 g (6.06 mmol, 99 %).

R_f: 0.61 (cHex/EtOAc, 3:1).

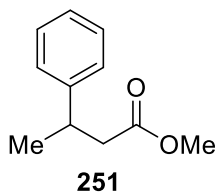
LCMS (ESI): m/z (%) = 179.050 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 7.32 – 7.25 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.22 – 7.14 (m, 3H, H-3^{Ar}, H-4^{Ar}, H-5^{Ar}), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-4), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.03 – 1.90 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ /ppm = 174.1 (C-1, C=O), 141.5 (C-1^{Ar}), 128.6 (C-3^{Ar}; C-5^{Ar}), 128.5 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 126.1 (C-4^{Ar}), 51.7 (CO₂Me), 35.3 (C-4), 33.5 (C-2), 26.6 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3027, 2950, 1736, 1496, 1453, 1436, 1247, 1203, 746, 700.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[290]

3-Phenylbutansäuremethylester (251)

3-Phenylbutansäuremethylester (**251**) wurde aus 3-Phenylbutansäure (0.66 g, 4.03 mmol, 1.00 Äq) und Methanol (10 mL) gemäß der allgemeinen Vorschrift A hergestellt. Das Produkt **251** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 0.63 g (3.54 mmol, 88 %).

R_f: 0.49 (cHex/EtOAc, 4:1).

LCMS (ESI): m/z (%) = 179.050 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.35 – 7.27 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 7.25 – 7.16 (m, 3H, H-2^{Ar}, H-4^{Ar}, H-6^{Ar}), 3.62 (s, 3H, CO₂Me), 3.28 (dt, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 1H, H-3), 2.70 – 2.47 (m, 2H, H-2), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-4, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.02 (C-1), 145.84 (C-1^{Ar}), 128.66 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 126.85 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 126.56 (C-4^{Ar}), 51.66 (CO₂Me), 42.88 (C-2), 36.56 (C-3), 21.92 (C-4).

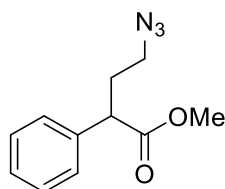
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3028, 2965, 1737, 1494, 1436, 1268, 1167, 1021, 763, 700.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[290]

Allgemeine Vorschrift B: α -Alkylierung

Der Ester (0.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. LHMDs (1 M in THF, 0.55 mmol, 1.10 Äq.) wurde langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h gerührt. Das Azidotriflat **157** oder **227** (0.60 mmol, 1.20 Äq.) in THF (0.30 mL) gelöst wurde hinzugegeben und nach weiteren 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde das Trockeneisbad entfernt und die Reaktionslösung für weitere 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) gestoppt und die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um den Azidoester als Rohprodukt zu erhalten.^[24,291–293]

4-Azido-2-phenylbutansäuremethylester (**231**)



231

4-Azido-2-phenylbutansäuremethylester (**231**) wurde nach der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Phenyllessigsäuremethylester (**230**, 75.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Azidotriflat **157** (0.13 g, 0.06 mmol, 1.20 Äq.) hergestellt. Die Reinsubstanz von Produkt **231** wurde durch Umkehrphasenchromatographie (ACN/Wasser, 1:9 \rightarrow ACN/Wasser, 9:1) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.83 g (0.38 mmol, 76 %).

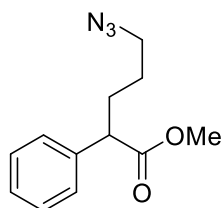
R_f: 0.78 (Toluol/EtOH, 5:1).

HRMS (ESI): (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}^+]$: 242.0900, gefunden: 242.0891.

$^1\text{H-NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 7.40 – 7.23 (m, 5H, H^{Ar}), 3.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-2), 3.67 (s, 3H, CO_2Me), 3.38 – 3.12 (m, 2H, H-4), 2.44 – 2.26 (m, 1H, H-3), 2.12 – 1.94 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 173.8 (C-1, C=O), 137.9 (C-1^{Ar}), 129.0 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.1 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 127.8 (C-4^{Ar}), 52.4 (CO_2Me), 49.3 (C-4), 48.4 (C-2), 32.5 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952, 2098, 1734, 1455, 1436, 1268, 1164, 736, 700, 511.

5-Azido-2-phenylpentansäuremethylester (232)**232**

5-Azido-2-phenylpentansäuremethylester (**232**) wurde nach der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von Phenyllessigsäuremethylester (**230**, 75.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und 3-Azidotriflat **227** (0.14 g, 0.06 mmol, 1.20 Äq.) hergestellt. Die Reinsubstanz wurde durch Umkehrphasenchromatographie (ACN/Wasser, 1:9 → ACN/Wasser, 9:1) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.76 g (0.33 mmol, 65 %).

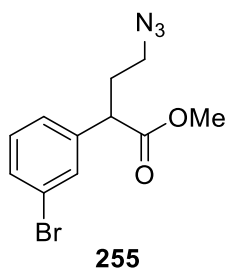
R_f: 0.88 (Toluol/EtOH, 5:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₅N₃O₂Na]⁺: 256.1056, gefunden: 256.1052.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.38 – 7.23 (m, 5H, H^{Ar}), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-2), 3.33 – 3.20 (m, 2H, H-5), 2.23 – 2.07 (m, 1H, H-3), 1.94 – 1.79 (m, 1H, H-3), 1.66 – 1.43 (m, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 174.2 (C-1, C=O), 138.7 (C-1^{Ar}), 128.9 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.0 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 127.6 (C-4^{Ar}), 52.2 (CO₂Me), 51.2 (C-2 oder C-5), 51.2 (C-2 oder C-5), 30.7 (C-3), 27.0 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2952, 2870, 2095, 1733, 1453, 1434, 1252, 1159, 734, 699.

4-Azido-2-(*m*-bromphenyl)-butansäuremethylester (255)


4-Azido-2-(*m*-bromphenyl)-butansäuremethylester (**255**) wurde nach der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 2-(*m*-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**, 0.11 g, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Azidoethyltriflat **157** (0.13 g, 0.60 mmol, 1.20 Äq.) Die Reinsubstanz wurde durch Umkehrphasenchromatographie (ACN/Wasser, 1:9 → ACN/Wasser, 9:1) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 46 mg (0.15 mmol, 31 %).

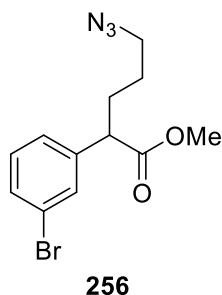
R_f: 0.35 (cHex/EtOAc, 8:1).

HRMS (ESI): Masse des Produktes konnte auf der HRMS nicht nachgewiesen werden.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.59 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H^{Ar}-2), 7.36 – 7.24 (m, 2H, H^{Ar}-5, H^{Ar}-6), 7.21 – 7.07 (m, 1H, H^{Ar}-4), 4.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, -OMe), 3.30 (td, J = 6.7, 4.2 Hz, 2H, H-4), 2.44 – 2.26 (m, 1H, H-3), 2.13 – 1.93 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.2 (C-1), 137.9 (C^{Ar}-1), 133.4 (C^{Ar}-2), 129.1 (C^{Ar}-4), 128.9 (C^{Ar}-5), 128.1 (C^{Ar}-6), 124.2 (C^{Ar}-3), 52.5 (-OMe), 49.2 (C-4), 47.3 (C-2), 32.1 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 2096, 1734, 1471, 1435, 1258, 1227, 1169, 1023, 750.

5-Azido-2-(*m*-bromphenyl)-pentansäuremethylester (256)

5-Azido-2-(*m*-bromphenyl)-pentansäuremethylester (**256**) wurde nach der allgemeinen Vorschrift B ausgehend von 2-(*m*-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**, 0.11 g, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und 3-Azidopropyltriflat **227** (0.14 g, 0.60 mmol, 1.20 Äq.) Die Reinsubstanz wurde durch Umkehrphasenchromatographie (ACN/Wasser, 1:9 → ACN/Wasser, 9:1) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 51 mg (0.16 mmol, 32 %).

R_f: 0.34 (cHex/EtOAc, 8:1).

HRMS (ESI): Masse des Produktes konnte auf der HRMS nicht nachgewiesen werden.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}-2), 7.37 – 7.26 (m, 2H, H^{Ar}-5, H^{Ar}-6), 7.12 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 2.1 Hz, 1H, H^{Ar}-4), 4.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.33 – 3.22 (m, 2H, H-5), 2.20 – 2.04 (m, 1H, H-3), 1.91 – 1.78 (m, 1H, H-3), 1.72 – 1.44 (m, 2H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.6 (C-1), 138.3 (C^{Ar}-1), 133.2 (C^{Ar}-2), 128.9 (C^{Ar}-4), 128.6 (C^{Ar}-5), 128.0 (C^{Ar}-6), 124.9 (C^{Ar}-3), 52.3 (-OMe), 51.8 (C-5), 49.4 (C-2), 30.3 (C-3), 26.8 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 2095, 1734, 1470, 1435, 1251, 1211, 1163, 1023, 751.

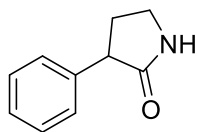
Allgemeine Vorschrift C: H-Cube® Reduktion und Ringschluss

Der nach Vorschrift B hergestellte Azidoester (Rohmaterial) (0.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (20 mL) gelöst und die Lösung über einen H-Cube® Mini mit einer Pd/C (10 %) Kartusche gepumpt. Dabei wurden die Parameter bei einer Fließrate von 0.5 mL/min, einer Temperatur von 25 °C und einem Druck von 1 bar gehalten. Das dabei generierte primäre Amin wurde in einem Kolben aufgefangen und die Lösung wurde anschließend über Nacht (16 h) unter Rühren auf 60 °C geheizt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das entstandene Lactam durch Umkehrphasenchromatographie (ACN/Wasser, 1:9 → ACN/Wasser, 9:1) isoliert.

Allgemeine Vorschrift D: Staudinger Reduktion und Ringschluss

Der nach Vorschrift B hergestellte Azidoester (Rohmaterial) (0.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Mischung aus THF (5 mL) und Wasser (0.5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde PPh₃ (0.14 g, 0.55 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch unter Rühren über Nacht (16 h) auf 60°C geheizt. Die Lösungsmittel wurden in Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc (10 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase anschließend mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das entstandene Lactam durch Umkehrphasenchromatographie (ACN/Wasser, 1:9 → ACN/Wasser, 9:1) isoliert.^[184–186]

3-Phenylpyrrolidin-2-on (234)



234

3-Phenylpyrrolidin-2-on (**234**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-Phenylelessigsäuremethylester (**230**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 42 mg (0.26 mmol, 53 %).

R_f: 0.51 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 84.1–88.1 °C (EtOAc), Lit.: 84–85 °C.^[294]

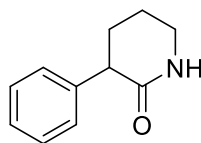
HRMS (ESI): (m/z): [M+K]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₁NOK]⁺: 200.0472, gefunden: 200.0471.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.47 (s, 1H, NH, H-1), 7.39 – 7.23 (m, 5H, H^{Ar}), 3.62 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.50 – 3.37 (m, 2H, H-5), 2.58 (dddd, J = 12.9, 9.0, 6.9, 3.9 Hz, 1H, H-4), 2.31 – 2.15 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 179.3 (C-2, C=O), 139.5 (C-1^{Ar}), 128.9 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.1 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 127.2 (C-4^{Ar}), 47.8 (C-3), 40.8 (C-5), 30.8 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3201, 3088, 2885, 1693, 1603, 1495, 1454, 1377, 1281, 1251.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[294]

3-Phenylpiperidin-2-on (259)**259**

3-Phenylpiperidin-2-on (**259**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-Phenyllessigsäuremethylester (**230**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 52 mg (0.30 mmol, 59 %).

R_f: 0.48 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 169.4–171.1 °C, Lit.:166–168 °C.^[294]

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₄NO⁺]: 176.1070, gefunden: 176.1071.

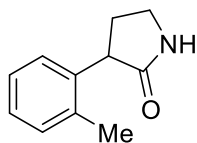
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.38 – 7.17 (m, 5H, H^{Ar}), 6.88 (s, 1H, NH, H-1), 3.64 (dd, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 1H, H-3), 3.49 – 3.33 (m, 2H, H-6), 2.26 – 2.11 (m, 1H, H-4), 2.02 – 1.68 (m, 3H, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.5 (C-2, C=O), 141.4 (C_{Ar}-1), 128.6 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.4 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}) 126.8 (C-4^{Ar}), 48.4 (C-3), 42.7 (C-6), 30.7 (C-4), 20.8 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3192, 3065, 2938, 1652, 1488, 1449, 1414, 1356, 1317, 1297.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[294]

3-(*o*-Tolyl)pyrrolidin-2-on (**266**)



266

3-(*o*-Tolyl)pyrrolidin-2-on (**266**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(*o*-Tolyl)essigsäuremethylester und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 48 mg (0.28 mmol, 55 %).

R_f: 0.33 (DCM/MeOH, 95:5).

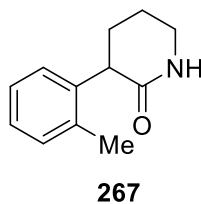
Schmelzbereich: 118.4 – 126.8 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₃NONa⁺]: 199.0921, gefunden: 199.0922.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.26 (s, 1H, NH, H-1), 7.22 – 7.14 (m, 4H, H^{Ar}), 3.85 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.50 – 3.37 (m, 2H, H-5), 2.59 (dddd, *J* = 12.8, 9.2, 6.4, 4.6 Hz, 1H, H-4), 2.37 (s, 3H, Me^{Ar}), 2.18 – 2.02 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 179.5 (C-2, C=O), 138.0 (C-1^{Ar}), 136.48 (C-2^{Ar}), 130.6 C-3^{Ar}), 127.3 (C-4^{Ar}), 127.0 (C-5^{Ar}), 126.5 (C-6^{Ar}), 44.65 (C-3), 40.6 (C-5), 30.3 (C-4), 19.7 (Me^{Ar}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3245, 2946, 2869, 1695, 14923, 1459, 1280, 1110, 753, 725.

3-(*o*-Tolyl)piperidin-2-on (267)

3-(*o*-Tolyl)piperidin-2-on (**267**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(*o*-Tolyl)essigsäuremethylester und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 53.0 mg (0.28 mmol, 55 %).

R_f: 0.23 (Toluol/EtOH, 10:1).

Schmelzbereich: 133 – 148.2 °C.

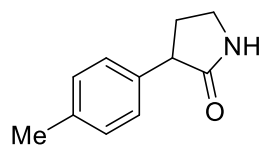
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₅NONa⁺]: 212.1046, gefunden: 212.1045.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.20 – 7.10 (m, 5H, H^{Ar}, NH, H-1), 3.85 – 3.77 (m, 1H, H-3), 3.50 – 3.32 (m, 2H, H-6), 2.35 (s, 3H, Me^{Ar}), 2.20 – 2.04 (m, 1H, H-4), 1.96 – 1.71 (m, 3H, H-4; H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.8 (C-2), 139.9 (C-1^{Ar}), 135.9 (C-2^{Ar}), 130.8 (C-3^{Ar}), 128.4 (C-6^{Ar}), 126.9 (C-4^{Ar}), 126.3 (C-5^{Ar}), 45.6 (C-3), 42.8 (C-6), 29.2 (C-4), 21.0 (C-5), 19.6 (Me^{Ar}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3197, 2938, 1653, 1489, 1460, 1412, 1351, 1316, 754, 725.

3-(*p*-Tolyl)pyrrolidin-2-on (**268**)



268

3-(*p*-Tolyl)pyrrolidin-2-on (**268**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(*p*-Tolyl)essigsäuremethylester (**237**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 22.7 mg (0.13 mmol, 26 %).

R_f: 0.46 (DCM/MeOH, 95:5).

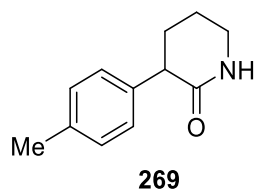
Schmelzbereich: 137.6–140.4 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₃NONa⁺]: 198.0889, gefunden: 198.0882.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.33 (s, 1H, NH, H-1), 7.17 (s, 4H, H^{Ar}), 3.58 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.50 – 3.35 (m, 2H, H-5), 2.57 (dddd, *J* = 12.9, 8.9, 7.0, 3.8 Hz, 1H, H-4), 2.33 (s, 3H, Me^{Ar}), 2.29 – 2.15 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 179.5 (C-2, C=O), 136.8 (C-4^{Ar}), 136.5 (C-1^{Ar}), 129.6 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.0 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 47.4 (C-3), 40.8 (C-5), 30.84 (C-4), 21.2 (Me^{Ar}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3204, 3093, 2946, 1692, 1516, 1375, 1280, 1060, 802, 544.

3-(*p*-Tolyl)piperidin-2-on (269)

3-(*p*-Tolyl)piperidin-2-on (**269**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(*p*-Tolyl)essigsäuremethylester (**237**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 37.8 mg (0.21 mmol, 40 %).

R_f: 0.48 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 171.2–174.0 °C.

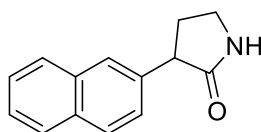
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₆NO⁺]: 190.1226, gefunden: 190.1218.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.13 (s, 4H, H_{Ar}), 3.59 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H, H-3), 3.47 – 3.27 (m, 2H, H-6), 2.32 (s, 3H, Me^{Ar}), 2.23 – 2.07 (m, 1H, H-4), 1.99 – 1.81 (m, 2H, H-4, H-5), 1.81 – 1.68 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.6 (C-2, C=O), 138.4 (C-1^{Ar}), 136.3 (C-4^{Ar}), 129.3 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.2 (C-2^{Ar}, C-5^{Ar}), 48.0 (C-3), 42.7 (C-6), 30.7 (C-4), 21.1 (C-5), 20.8 (Me^{Ar}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3185, 3050, 2932, 1655, 1491, 1421, 1325, 1113, 809, 548.

3-(Naphthalen-2-yl)pyrrolidin-2-on (**282**)



282

3-(Naphthalen-2-yl)pyrrolidin-2-on (**282**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(2-Naphthyl)essigsäuremethylester (**238**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 52.8 mg (0.25 mmol, 50 %).

R_f: 0.34 (DCM/MeOH, 95:5).

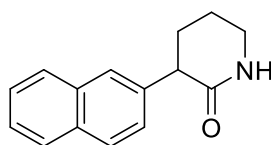
Schmelzbereich: 147.9–151.8 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₄H₁₄NO⁺]: 212.1070, gefunden: 212.1068.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.88 – 7.79 (m, 3H, H-4^{Naph}, H-6^{Naph}, H-7^{Naph}), 7.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1^{Naph}), 7.59 (brs, 1H, NH, H-1), 7.51 – 7.39 (m, 3H, H-3^{Naph}, H-5^{Naph}, H-8^{Naph}), 3.80 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.55 – 3.38 (m, 2H, H-5), 2.71 – 2.55 (m, 1H, H-4), 2.41 – 2.24 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 179.29 (C-2, C=O), 136.92 (C-2^{Naph}), 133.6 (C-8a^{Naph}), 132.66 (C-4a^{Naph}), 128.71 (C-4^{Naph}), 127.84 (C-8^{Naph}), 127.70 (C-5^{Naph}), 127.02 (C-3^{Naph}), 126.19 (C-1^{Naph}), 126.03 (C-6^{Naph}), 125.83 (C-7^{Naph}), 47.97 (C-3), 40.86 (C-5), 30.72 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3220, 3053, 2981, 2883, 1690, 1365, 1279, 816, 746, 477.

3-(Naphthalen-2-yl)piperidin-2-on (283)**283**

3-(3-(Naphthalen-2-yl)piperidin-2-on (**283**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(2-Naphthyl)essigsäuremethylester (**238**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 42.4 mg (0.19 mmol, 38 %).

R_f: 0.22 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 169.1–174.9 °C.

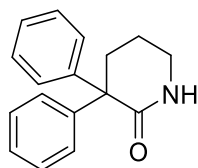
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₅H₁₆NO⁺]: 226.1226, gefunden: 226.1221.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.81 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 3H, H-4^{Naph}, H-6^{Naph}, H-7^{Naph}), 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C-1^{Naph}), 7.52 – 7.31 (m, 3H, H-3^{Naph}, H-5^{Naph}, H-8^{Naph}), 7.24 (s, 1H, NH, H-1), 3.80 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H, H-3), 3.48 – 3.35 (m, 2H, H-6), 2.28 – 2.16 (m, 1H, H-4), 2.09 – 1.97 (m, 1H, H-4), 1.97 – 1.65 (m, 2H, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.4 (C-2, C=O), 138.8 (C-2^{Naph}), 133.6 (C-8a^{Naph}), 132.5 (C-4a^{Naph}), 128.4 (C-4^{Naph}), 127.8 (C-8^{Naph}), 127.7 (C-5^{Naph}), 127.1 (C-3^{Naph}), 126.6 (C-1^{Naph}), 126.1 (C-6^{Naph}), 125.7 (C-7^{Naph}), 48.6 (C-3), 42.8 (C-6), 30.6 (C-4), 20.9 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3198, 3051, 2935, 2869, 1655, 1490, 1352, 816, 726, 479.

3,3-Diphenylpiperidin-2-on (281)



281

3,3-Diphenylpiperidin-2-on (**281**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2,2-Diphenylacessäuremethylester (**239**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 72.8 mg (0.29 mmol, 58 %).

R_f: 0.29 (DCM/MeOH, 98:2).

Schmelzbereich: 176.6–184.9 °C, Lit.: 189.5–191.0 °C.^[294]

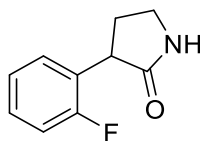
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₇H₁₈NO⁺]: 252.1383, gefunden: 252.1375.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.40 – 7.20 (m, 10H, H^{Ar}), 7.14 (s, 1H, NH, H-1), 3.34 (td, *J* = 6.4, 2.2 Hz, 2H, H-6), 2.64 – 2.54 (m, 2H, H-4), 1.82 – 1.63 (m, 2H, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 174.3 (C-2, C=O), 144.0 (C-1,1^{Ar}), 128.6 (C-3,3^{Ar}, C-5,5^{Ar}), 128.0 (C-2,2^{Ar}, C-6,6^{Ar}), 126.6 (C-3), 42.5 (C-6), 34.8 (C-4), 18.9 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3195, 3060, 2965, 2868, 1656, 1492, 1214, 698, 556.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[294]

3-(2-Fluorphenyl)pyrrolidin-2-on (270)**270**

3-(2-Fluorphenyl)pyrrolidin-2-on (**270**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(2-Fluorphenyl)essigsäuremethylester (**241**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 69.8 mg (0.39 mmol, 78 %).

R_f: 0.36 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 105.8–109.4 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₁FNO⁺]: 180,0819, gefunden: 180.0820.

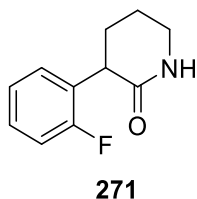
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.63 (s, 1H, NH, H-1), 7.32 – 7.21 (m, 2H, H-4^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.13 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-5^{Ar}), 7.10 – 7.03 (m, 1H, H-3^{Ar}), 3.89 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 3.52 – 3.37 (m, 2H, H-5), 2.65 – 2.52 (m, 1H, H-4), 2.29 – 2.11 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 178.5, 161.2 (d, *J* = 246.2 Hz, C-2^{Ar}), 130.0 (d, *J* = 4.1 Hz, C-6^{Ar}), 128.9 (*J* = 8.5 Hz, C-4^{Ar}), 126.7 (d, *J* = 14.6 Hz, C-1^{Ar}), 124.5 (d, *J* = 3.6 Hz, C-5^{Ar}), 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, C-3^{Ar}), 42.3 (C-3), 40.8 (C-5), 30.0 (C-4).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –117.69 (m, 1F).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3227, 2888, 1694, 1492, 1455, 1376, 1281, 1230, 816, 756.

3-(2-Fluorphenyl)piperidin-2-on (**271**)



3-(2-Fluorphenyl)piperidin-2-on (**271**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(2-Fluorphenyl)essigsäuremethylester (**241**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 60.8 mg (0.32 mmol, 63 %).

R_f: 0.1 (cHex/EtOAc, 1:2).

Schmelzbereich: 176.8–182.2 °C.

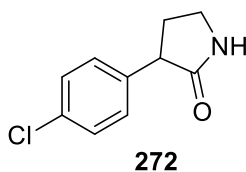
HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₂FNONa⁺]: 216.0795; gefunden: 216.0790.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.30 (s, 1H, NH, H-1), 7.26 – 7.17 (m, 2H, H-4^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.13 – 6.99 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 3.79 (dd, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 1H, H-3), 3.46 – 3.30 (m, 2H, H-6), 2.19 – 2.06 (m, 1H, H-4), 2.00 – 1.73 (m, 3H, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.6 (C-2, C=O), 160.8 (d, *J* = 245.9 Hz, C-2^{Ar}), 130.4 (d, *J* = 4.4 Hz, C-6^{Ar}), 128.7 (d, *J* = 15 Hz, C-1^{Ar}), 128.6 (d, *J* = 8.3 Hz, C-4^{Ar}), 124.2 (d, *J* = 3.6 Hz, C-5^{Ar}), 115.7 (d, *J* = 21.7 Hz, C-3^{Ar}), 43.2 (C-3), 42.6 (C-6), 29.3 (C-4), 21.5 (C-5).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –117.57 (m, 1F).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3189, 3073, 2945, 1656, 1491, 1323, 1222, 1110, 858, 756.

3-(4-Chlorphenyl)pyrrolidin-2-on (272)

3-(4-Chlorphenyl)pyrrolidin-2-on (**272**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-Chlorphenyl)essigsäuremethylester und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 52.6 mg (0.27 mmol, 54 %).

R_f: 0.38 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 119.8–126.0 °C, Lit.: 124.5–125.5 °C.^[295]

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₁ClNO⁺]: 196.0524, gefunden: 196.0523.

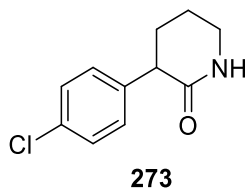
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.38 – 7.17 (m, 4H, H^{Ar}), 6.85 (s, 1H, NH, H-1), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H, H-5), 2.69 – 2.59 (m, 1H, H-4), 2.30 – 2.18 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 178.48 (C-2, C=O), 137.84 (C-1^{Ar}), 133.13 (C-4^{Ar}), 129.54 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 129.04 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 46.99 (C-3), 40.61 (C-5), 30.74 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3236, 2880, 1693, 1492, 1281, 1091, 1059, 1015, 822, 730.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[295]

3-(4-Chlorphenyl)piperidin-2-on (**273**)



3-(4-Chlorphenyl)piperidin-2-on (**273**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-Chlorphenyl)essigsäuremethylester und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 42.0 mg (0.21 mmol, 40 %).

R_f: 0.37 (DCM/MeOH, 95:5).

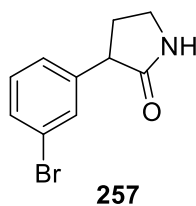
Schmelzbereich: 151.2–154.4 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₃ClNO]⁺: 210.0680, gefunden: 210.0680.

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 6.78 (s, 1H, NH. H-1), 3.60 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.46 – 3.34 (m, 2H, H-6), 2.21 – 2.12 (m, 1H, H-4), 1.95 – 1.84 (m, 2H, H-5), 1.83 – 1.74 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.9 (C-2, C=O), 139.8 (C-1^{Ar}), 132.7 (C-4^{Ar}), 129.8 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 128.8 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 47.9 (C-3), 42.8 (C-6), 30.5 (C-4), 21.0 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3186, 3067, 2938, 1653, 1492, 1421, 1360, 1322, 1091, 818.

3-(3-Bromphenyl)pyrrolidin-2-on (257)

3-(3-Bromphenyl)pyrrolidin-2-on (**257**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und D (Staudinger Reduktion) ausgehend von 2-(3-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als gelblichen Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 69.3 mg (0.29 mmol, 58 %).

R_f: 0.43 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 124.8–127.3 °C.

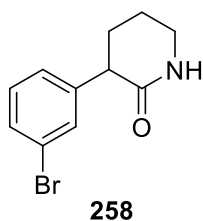
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₁BrNO⁺]: 240.0019, gefunden: 240.0009.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.60 – 7.53 (m, 2H, NH, H-1, H-4^{Ar}), 7.35 – 7.24 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 6.6, 2.4 Hz, 1H, H-5^{Ar}), 4.13 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.51 – 3.37 (m, 2H, H-5), 2.75 – 2.61 (m, 1H, H-4), 2.14 – 1.95 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 178.6 (C-2, C=O), 139.2 (C-1^{Ar}), 133.1 (C-4^{Ar}), 129.3 (C-6^{Ar}), 128.7 (C-5^{Ar}), 128.1 (C-2^{Ar}), 125.1 (C-3^{Ar}), 47.9 (C-3), 40.6 (C-5), 30.4 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3234, 1692, 1473, 1437, 1279, 1022, 752, 559.

3-(3-Bromphenyl)piperidin-2-on (258)



3-(3-Bromophenyl)piperidin-2-on (**258**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und D (Staudinger Reduktion) ausgehend von 2-(3-Bromphenyl)essigsäuremethylester (**240**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als gelblichen Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 55.6 mg (0.22 mmol, 44 %).

R_f: 0.43 (DCM/MeOH, 95:5).

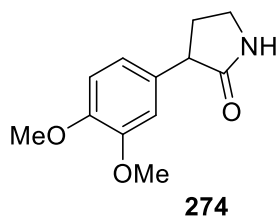
Schmelzbereich: 174.3–176.8 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+Na]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₂BrNONa⁺]: 275.9994, gefunden: 275.9993.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 7.32 – 7.20 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 2.1 Hz, 1H, H-5^{Ar}), 6.88 (s, 1H, NH, H-1), 4.03 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.51 – 3.34 (m, 2H, H-6), 2.25 – 2.08 (m, 1H, H-4), 2.01 – 1.71 (m, 3H, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.7 (C-2, C=O), 140.8 (C-1^{Ar}), 133.2 (C-4^{Ar}), 130.2 (C-6^{Ar}), 128.2 (C-5^{Ar}), 127.7 (C-2^{Ar}), 124.4 (C-3^{Ar}), 48.5 (C-3), 42.7 (C-6), 28.9 (C-4), 21.2 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3207, 2939, 1658, 1489, 1470, 1354, 1320, 1197, 1023, 751.

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrrolidin-2-on (274)

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)pyrrolidin-2-on (**274**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäuremethylester (**242**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 64.1 mg (0.29 mmol, 58 %).

R_f: 0.54 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 146.9–149.6 °C.

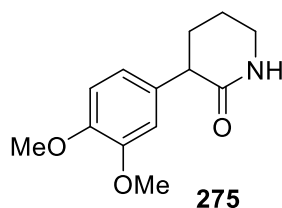
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₆NO₃]⁺: 222.1125, gefunden: 222.1122.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.26 (s, 1H, NH, H-1), 6.89 – 6.73 (m, 3H, H-2^{Ar}, H-5^{Ar}, H-6^{Ar}), 3.87 (s, 3H, 3-OMe oder 4-OMe), 3.85 (s, 3H, 3-OMe oder 4-OMe), 3.56 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 2.57 (dddd, *J* = 12.7, 9.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 1H).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 179.2 (C-2, C=O), 149.2 (C-3^{Ar} oder C-4^{Ar}), 148.3 (C-3^{Ar} oder C-4^{Ar}), 131.9 (C-1^{Ar}), 120.2 (C-6^{Ar}), 111.6 (C-5^{Ar}), 111.3 (C-2^{Ar}), 56.1 (3-OMe oder 4-OMe), 56.0 (3-OMe oder 4-OMe), 47.3 (C-3), 40.7 (C-5), 30.9 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3234, 2931, 1691, 1515, 1462, 1253, 1231, 1142, 1025, 728.

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperidin-2-on (275)



3-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperidin-2-on (**275**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)essigsäuremethylester (**242**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 35.3 mg (0.15 mmol, 30 %).

R_f: 0.60 (DCM/MeOH, 95:5).

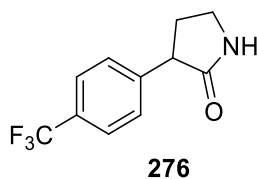
Schmelzbereich: 126.3–130.4 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₃H₁₈NO₃]⁺: 236.1281, gefunden: 236.1277.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.14 (s, 1H, NH, H-1), 6.85 – 6.70 (m, 3H, H-2^{Ar}, H-5^{Ar}, H-6^{Ar}), 3.85 (s, 3H, 3-OMe oder 4-OMe), 3.83 (s, 3H, 3-OMe oder 4-OMe), 3.54 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.44 – 3.29 (m, 2H, H-6), 2.14 (ddt, *J* = 15.3, 8.8, 4.0 Hz, 1H, H-4), 1.99 – 1.79 (m, 1H, H-4), 1.80 – 1.65 (m, 2H, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.6 (C-2; C=O), 148.9 (C-3^{Ar} oder C-4^{Ar}), 147.9 (C-3^{Ar} oder C-4^{Ar}), 133.8 (C-1^{Ar}), 120.4 (C-6^{Ar}), 111.7 (C-5^{Ar}), 111.3 (C-2^{Ar}), 55.9 (3-OMe oder 4-OMe), 55.9 (3-OMe oder 4-OMe), 48.0 (C-3), 42.7 (C-6), 30.6 (C-4), 20.9 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3209, 2938, 2252, 1657, 1514, 1247, 1226, 1141, 1025, 726.

3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)pyrrolidin-2-on (276)

3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)pyrrolidin-2-on (**276**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)essigsäuremethylester (**244**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 76.7 mg (0.34 mmol, 67 %).

R_f: 0.39 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 125.9–128.9 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₁F₃NO⁺]: 230.0787, gefunden: 230.0785.

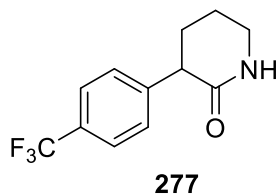
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 (s, 1H, NH, H-1), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 3.69 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.52 – 3.34 (m, 2H, H-5), 2.60 (dddd, *J* = 12.9, 9.0, 6.4, 3.9 Hz, 1H, H-4), 2.31 – 2.14 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 178.6 (C-2, C=O), 143.5 (C-1^{Ar}), 129.5 (q, *J* = 32.5 Hz, C-4^{Ar}), 128.6 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz, C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 125.1 (q, *J* = 272.0 Hz, CF₃), 47.7 (C-3), 40.8 (C-5), 30.6 (C-4).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –62.49 (s, 3F, CF₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3237, 1692, 1619, 1420, 1324, 1281, 1162, 1112, 1067, 945.

3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)piperidin-2-on (277)



3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)piperidin-2-on (**277**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-(Trifluormethyl)phenyl)essigsäuremethylester (**244**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 68.0 mg (0.28 mmol, 56 %).

R_f: 0.35 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 126.2–129.1 °C.

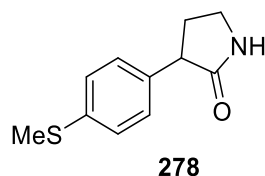
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₃F₃NO⁺]: 244.0944, gefunden: 244.0945.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.24 (s, 1H, NH, H-1), 3.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.46 – 3.33 (m, 2H, H-6), 2.26 – 2.11 (m, 1H, H-4), 1.97 – 1.73 (m, 3H, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.7 (C-2, C=O), 145.4 (C-1^{Ar}), 129.6 (q, *J* = 34.7 Hz, C-4^{Ar}), 128.9 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 125.6 (q, *J* = 269.3 Hz, CF₃), 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz, C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 48.4 (C-3), 42.7 (C-6), 30.5 (C-4), 21.0 (C-5).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ/ppm = –62.55 (s, 3F).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3217, 2944, 1662, 1491, 1323, 1162, 1113, 1067, 988, 832.

3-(4-(Methylthio)phenyl)pyrrolidin-2-on (278)

3-(4-(Methylthio)phenyl)pyrrolidin-2-on (**288**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-(Methylthio)phenyl)essigsäuremethylester (**243**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als gelblicher Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 66.3 mg (0.32 mmol, 64 %).

R_f: 0.35 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 144.5–147.8 °C.

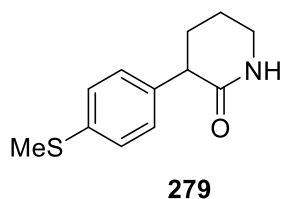
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₁₄NOS⁺]: 208,0791, gefunden: 208.0785.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.50 (s, 1H, NH, H-1), 7.32 – 7.16 (m, 4H, H^{Ar}), 3.60 (t, J = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.50 – 3.37 (m, 2H, H-5), 2.64 – 2.52 (m, 1H, H-4), 2.48 (s, 3H, SMe), 2.30 – 2.13 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 179.2 (C-2, C=O), 137.2 (C-4^{Ar}), 136.4 (C-1^{Ar}), 128.59 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 127.4 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 47.3 (C-3), 40.7 (C-5), 30.7 (C-4), 16.2 (SMe).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3212, 3092, 1678, 1493, 1438, 1375, 1278, 1094, 801, 560.

3-(4-(Methylthio)phenyl)piperidin-2-on (279)



3-(4-(Methylthio)phenyl)piperidin-2-on (**279**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-(Methylthio)phenyl)essigsäuremethylester (**243**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als gelblicher Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 32.3 mg (0.14 mmol, 29 %).

R_f: 0.28 (DCM/MeOH, 95:5).

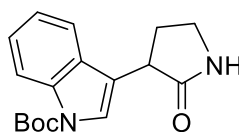
Schmelzbereich: 188.9–194.8 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₆NOS⁺]: 222.0947, gefunden: 222.0939.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 6.78 (s, 1H, NH, H-1), 3.59 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.45 – 3.36 (m, 2H, H-6), 2.46 (s, 3H, *SMe*), 2.24 – 2.10 (m, 1H, H-4), 1.97 – 1.73 (m, 3H, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 173.3 (C-2, C=O), 138.2 (C-1^{Ar}), 136.8 (C-4^{Ar}), 128.9 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 127.2 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 47.9 (C-3), 42.8 (C-6), 30.5 (C-4), 20.9 (C-5), 16.2 (*SMe*).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3186, 3069, 2946, 1667, 1599, 1494, 1417, 1089, 811, 514.

tert-Butyl 3-(2-oxopyrrolidin-3-yl)-1H-indol-1-carboxylat (284)**284**

tert-Butyl 3-(2-oxopyrrolidin-3-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**284**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von *tert*-Butyl 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**246**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als bräunliches Öl isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 75.1 mg (0.25 mmol, 50 %).

R_f: 0.10 (cHex/EtOAc, 1:1).

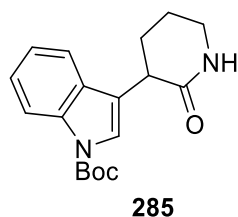
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₇H₂₁N₂O₃]⁺: 301.1547, gefunden: 301.1538.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7^{Indol}), 7.59 – 7.51 (m, 2H, H-2^{Indol}, H-5^{Indol}), 7.36 – 7.28 (m, 1H, H-6^{Indol}), 7.26 – 7.20 (m, 1H, H-4^{Indol}), 3.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.55 – 3.42 (m, 2H, H-5), 2.70 – 2.53 (m, 1H, H-4), 2.41 – 2.24 (m, 1H, H-4), 1.65 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 178.4 (C-2; C=O), 149.7 (C=O^{Boc}), 136.0 (C-7a^{Indol}), 129.5 (C-3a^{Indol}), 124.6 (C-6^{Indol}), 123.6 (C-2^{Indol}), 122.7 (C-4^{Indol}), 119.3 (C-5^{Indol}), 118.2 (C-3^{Indol}), 115.6 (C-7^{Indol}), 83.7 (C-q.^{Boc}), 40.8 (C-5), 39.1 (C-4), 29.1 (C-4), 28.3 (3 x Me^{Boc}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3225, 2979, 1729, 1695, 1476, 1369, 1275, 1219, 1043, 744.

***tert*-Butyl 3-(2-oxopiperidin-3-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (285)**



tert-Butyl 3-(2-oxopiperidin-3-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**285**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von *tert*-Butyl 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (**246**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als bräunliches Öl isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 54.9 mg (0.17 mmol, 35 %).

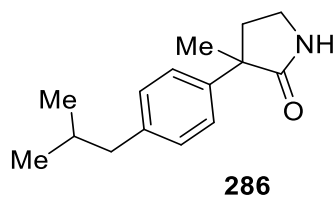
R_f: 0.10 (cHex/EtOAc, 1:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₈H₂₃N₂O₃]⁺: 315.1703, gefunden: 315.1695.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7^{Indol}), 7.53 – 7.43 (m, 2H, H-2^{Indol}, H-5^{Indol}), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H-6^{Indol}), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-4^{Indol}), 7.05 (s, 1H, NH,H-1), 3.85 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 1H, H-3), 3.49 – 3.34 (m, 2H, H-6), 2.23 – 2.00 (m, 2H, H-4), 2.00 – 1.74 (m, 2H, H-5), 1.65 (s, 9H, 3 x Me^{Boc}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.7 (C-2, C=O), 149.7 (C=O^{Boc}), 135.8 (C-7a^{Indol}), 129.4 (C-3a^{Indol}), 124.5 (C-6^{Indol}), 123.7 (C-2^{Indol}), 122.5 (C-4^{Indol}), 120.1 (C-3^{Indol}), 119.3 (C-5^{Indol}), 115.5 (C-7^{Indol}), 83.6 (C-q.^{Boc}), 42.7 (C-6), 39.7 (C-3), 28.4 (C-4), 28.3 (3 x Me^{Boc}), 21.2 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2977, 2940, 2869, 1728, 1661, 1452, 1369, 1250, 1156, 1090.

3-(4-Isobutylphenyl)-3-methylpyrrolidin-2-on (286)

3-(4-Isobutylphenyl)-3-methylpyrrolidin-2-on (**286**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-Isobutylphenyl)propansäuremethylester und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 17.7 mg (0.08 mmol, 15 %).

R_f: 0.53 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 89.2–95.5 °C.

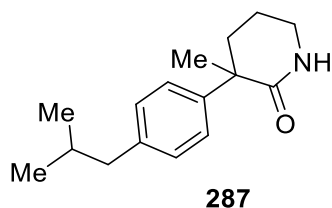
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₅H₂₂NO]⁺: 232.1696, gefunden: 232.1690.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.35 – 7.29 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.13 – 7.08 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 6.63 (s, 1H, NH, H-1), 3.42 – 3.26 (m, 2H, H-5), 2.57 – 2.46 (m, 1H, H-4), 2.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂CH(Me)₂), 2.29 – 2.16 (m, 1H, H-4), 1.92 – 1.76 (m, 1H, -CH₂CH(Me)₂), 1.55 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, -CH₂CH(Me)₂), 0.88 (s, 3H, -CH₂CH(Me)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 181.7 (C-2, C=O), 140.6 (C-1^{Ar}), 140.3 (C-4^{Ar}), 129.4 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 125.9 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 47.6 (C-4), 45.1 (-CH₂CH(Me)₂), 39.2 (C-5), 38.1 (C-4), 30.3 (-CH₂CH(Me)₂), 24.7 (Me), 22.5 (-CH₂CH(Me)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3214, 2953, 2868, 1692, 1511, 1461, 1382, 1278, 1094, 794.

3-(4-Isobutylphenyl)-3-methylpiperidin-2-on (**287**)



3-(4-Isobutylphenyl)-3-methylpiperidin-2-on (**287**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-(4-Isobutylphenyl)propansäuremethylester und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 23.5 mg (0.10 mmol, 19 %).

R_f: 0.53 (DCM/MeOH, 95:5).

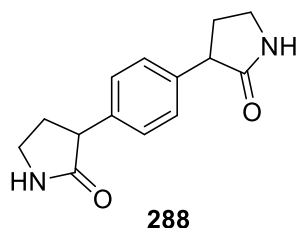
Schmelzbereich: 84.2–89.1 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₆H₂₄NO]⁺: 246.1852, gefunden: 246.1842.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 6.43 (s, 1H, NH, H-1), 3.37–3.29 (m, 2H, H-6), 2.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH₂CH(Me)₂), 2.24–2.14 (m, 1H, H-4), 1.94–1.76 (m, 2H, H-4, -CH₂CH(Me)₂), 1.72–1.61 (m, 2H, H-5), 1.57 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, -CH₂CH(Me)₂), 0.88 (s, 3H, -CH₂CH(Me)₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 176.7 (C-2, C=O), 142.5 (C-1^{Ar}), 139.8 (C-4^{Ar}), 129.2 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 126.0 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 47.2 (C-3), 45.0 (-CH₂CH(Me)₂), 42.9 (C-6), 36.8 (C-4), 30.3 (-CH₂CH(Me)₂), 27.2 (Me), 22.5 (-CH₂CH(Me)₂), 19.1 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3205, 2951, 2867, 1659, 1509, 1492, 1349, 1278, 843, 802.

3,3'-(1,4-Phenylen)bis(pyrrolidin-2-on) (288)

3,3'-(1,4-Phenylen)bis(pyrrolidin-2-on) (**288**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2,2'-(1,4-Phenylen)diessigsäuremethylester (**245**) und Azidotriflat **157** (2.20 Äq.) und unter der Verwendung von 2.10 Äq. LHMDs hergestellt und als farblose ölige Substanz isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 30.5 mg (0.13 mmol, 25 %).

R_f: 0.06 (DCM/MeOH, 95:5).

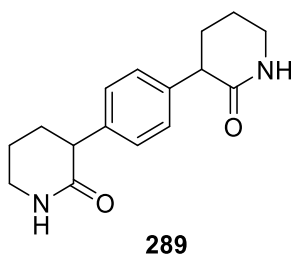
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₄H₁₇N₂O₂]⁺: 245.1285, gefunden: 245.1282.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, MeOD-d₄): δ/ppm = 7.37 – 7.29 (m, 1H, H^{Ar}), 7.21 – 7.15 (m, 3H, H^{Ar}), 3.68 (td, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 2H, H-3, H-3'), 3.52 – 3.42 (m, 4H, H-5, H-5'), 2.68 – 2.55 (m, 2H, H-4, H-4'), 2.27 – 2.11 (m, 2H, H-4, H-4').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-d₄): δ/ppm = 181.0 (C-2, C-2'), 141.7 (C^{Ar}, q.), 130.0 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 127.9 (C^{Ar}), 127.8 (C^{Ar}), 49.2 (C-3, C-3'), 41.7 (C-5, C-5'), 32.1 (C-4 oder C-4'), 32.0 (C-4 oder C-4').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 2884, 2405, 1679, 1488, 1455, 1410, 1288, 1186, 706.

3,3'-(1,4-Phenylen)bis(piperidin-2-on) (289)



3,3'-(1,4-Phenylen)bis(piperidin-2-on) (**289**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2,2'-(1,4-Phenylen)diessigsäuremethylester (**245**) und Azidotriflat **227** (2.20 Äq.) und unter der Verwendung von 2.10 Äq. LHMDS hergestellt und als farblose ölige Substanz isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 40.9 mg (0.15 mmol, 30 %) (Gemisch aus Diastereomeren).

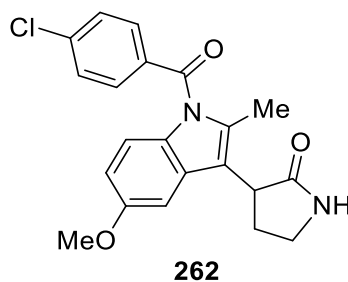
R_f: 0.19 (DCM/MeOH, 95:5).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₆H₂₁N₂O₂]⁺: 273.1598, gefunden: 273.1590.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, MeOD-d₄): δ/ppm = 7.33 – 7.23 (m, 1H, H^{Ar}), 7.20 – 7.07 (m, 3H, H^{Ar}), 3.69 – 3.59 (m, 4H), 3.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.27 – 2.05 (m, 2H, H-4, H-4'), 2.01 – 1.62 (m, 6H, H-4, H-4', H-5, H-5').

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-d₄): δ/ppm = 175.4 (C-2, C=O), 143.2 (C^{Ar}, q.), 130.5 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 128.2 (C^{Ar}), 127.76 (C^{Ar}), 52.4, 43.3, 41.7 (C-3, C-3'), 31.8, 31.7 (C-4, C-4'), 21.4 (C-5, C-5').

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2946, 2864, 2366, 1734, 1637, 1487, 1487, 1438, 1355, 1262.

3-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidin-2-on (262)


3-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrrolidin-2-on (**262**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und D (Staudinger Reduktion) ausgehend von Indometacinmethylester (**247**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 57.4 mg (0.15 mmol, 30 %).

R_f: 0.47 (DCM/MeOH, 95:5).

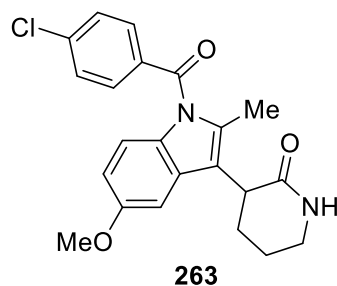
Schmelzbereich: 184.9–188.5 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₁H₂₀ClN₂O₃]⁺: 383.1157, gefunden: 383.1152.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.73 – 7.65 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.51 – 7.41 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 7.21 (s, 1H, NH, H-1), 6.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4^{Indol}), 6.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-7^{Indol}), 6.65 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H, H-6^{Indol}), 3.87 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, C-5^{Indol}-OMe), 3.64 – 3.44 (m, 2H, H-5), 2.59 – 2.42 (m, 1H, H-4), 2.39 (s, 3H, C-2^{Indol}-Me), 2.36 – 2.30 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 178.4 (C-2, C=O), 168.4 (N^{Indol}-C=O), 155.8 (C-5^{Indol}), 139.4 (C-4^{Ar}), 136.2 (C-2^{Indol}), 134.0 (C-1^{Ar}), 131.4 (C-3a^{Indol}), 131.4 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 129.3 (C-7a^{Indol}), 129.22 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 116.6 (C-3^{Indol}), 115.2 (C-7^{Indol}), 110.9 (C-6^{Indol}), 102.4 (C-4^{Indol}), 55.8 (C-5^{Indol}-OMe), 40.8 (C-5), 38.7 (C-3), 28.4 (C-4), 13.5 (C-2^{Indol}-Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3224, 1931, 1686, 1590, 1476, 1399, 1322, 908, 755, 730.

3-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)piperidin-2-on (263)

3-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)piperidin-2-on (**263**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und D (Staudinger Reduktion) ausgehend von Indometacinmethylester (**247**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als braunes Öl isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 41.6 mg (0.11 mmol, 21 %).

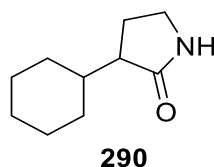
R_f: 0.47 (DCM/MeOH, 95:5).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₂H₂₂ClN₂O₃]⁺: 397.1313, gefunden: 397.1306.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.71 – 7.63 (m, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.48 – 7.41 (m, 2H, H-3^{Ar}, H-5^{Ar}), 6.89 (s, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 2H H-4^{Indol}, H-7^{Indol}), 6.63 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-6^{Indol}), 3.78 (s, 3H, C-5^{Indol}-OMe), 3.76 – 3.67 (m, 1H, H-3), 3.58 – 3.40 (m, 2H, H-6), 2.35 (s, 3H, C-2^{Indol}-Me), 2.15 – 1.85 (m, 4H, H-4, H-5).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 172.6 (C-2, C=O), 168.4 (N^{Indol}-C=O), 155.8 (C-5^{Indol}), 139.3 (C-4^{Ar}), 135.3 (C-2^{Indol}), 134.2 (C-1^{Ar}), 131.3 (C-3a^{Indol}, C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 129.6 (C-7a^{Indol}), 129.2 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 119.0 (C-3^{Indol}), 115.2 (C-7^{Indol}), 110.6 (C-6^{Indol}), 102.5 (C-4^{Indol}), 55.9 (C-5^{Indol}-OMe), 43.1 (C-6), 39.3 (C-3), 28.6 (C-4), 22.7 (C-5), 13.7 (C-2^{Indol}-Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3206, 1660, 1590, 1475, 1399, 1260, 1149, 949, 752, 727.

3-Cyclohexylpyrrolidin-2-on (290)

3-Cyclohexylpyrrolidin-2-on (**290**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-Cyclohexanessigsäuremethylester (**249**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 35.9 mg (0.22 mmol, 43 %).

R_f: 0.53 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 88.9–93.9 °C.

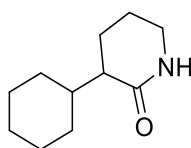
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₀H₁₈NO]⁺: 168.1383, gefunden: 168.1374.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.90 (s, 1H, NH, H-1), 3.27 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 2H, H-5), 2.29 (td, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, H-3), 2.17 – 1.99 (m, 1H, H-4), 2.00 – 1.85 (m, 1H, H-4), 1.85 – 1.50 (m, 6H, H^{cHex}), 1.36 – 1.17 (m, 2H, H^{cHex}), 1.17 – 0.98 (m, 3H, H^{cHex}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 180.5 (C-2, C=O), 46.4 (C-3), 40.9 (C-5), 38.1 (C-1^{cHex}), 31.4 (C^{cHex}), 28.0 (C^{cHex}), 26.6 (C^{cHex}), 26.4 (C^{cHex}), 26.3 (C^{cHex}), 23.1 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3217, 2920, 2850, 1688, 1492, 1448, 1377, 1313, 1283, 1061.

3-Cyclohexylpiperidin-2-on (**291**)



291

3-Cyclohexylpiperidin-2-on (**291**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 2-Cyclohexanessigsäuremethylester (**249**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 30.5 mg (0.17 mmol, 34 %).

R_f: 0.53 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 112.5–117.9 °C.

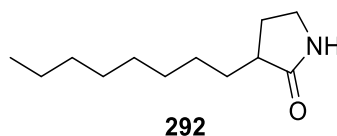
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₁H₂₀NO]⁺: 182.1539, gefunden: 182.1537.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.47 (s, 1H, NH, H-1), 3.33 – 3.15 (m, 2H, H-6), 2.27 – 2.05 (m, 2H, H-3, H-1^{cHex}), 1.91 – 1.46 (m, 9H, H-4, H-5, H^{cHex}), 1.41 – 0.97 (m, 5H, H^{cHex}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 174.7 (C-2, C=O), 46.7 (C-3), 42.5 (C-6), 38.7 (C-1^{cHex}), 31.0 (C^{cHex}), 28.2 (C^{cHex}), 26.9 (C^{cHex}), 26.6 (C^{cHex}), 26.5 (C^{cHex}), 22.4 (C-4), 22.0 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3200, 2922, 2850, 1649, 1492, 1448, 1415, 1269, 1201, 844.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[296]

3-Octylpyrrolidin-2-on (292)

3-Octylpyrrolidin-2-on (**292**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von Decansäuremethylester (**248**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 32.5 mg (0.17 mmol, 33 %).

R_f: 0.46 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 76.2–80.9 °C,

Lit: 80–81 °C.^[297]

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₂₄NO]⁺: 198.1852, gefunden: 198.1849.

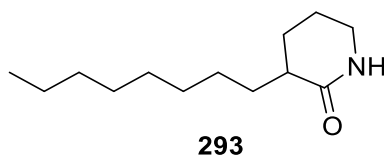
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.47 (s, 1H, NH, H-1), 3.35 – 3.25 (m, 2H, H-5), 2.38 – 2.19 (m, 2H, H-3, H-4), 1.91 – 1.67 (m, 2H, H-4, H-1^{Octyl}), 1.35 – 1.22 (m, 13H, H-1^{Octyl}, H^{Octyl}), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me^{Octyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 181.1 (C-2, C=O), 41.1 (C-3), 40.5 (C-5), 32.0 (C^{Octyl}), 31.0 (C-1^{Octyl}), 29.7 (C^{Octyl}), 29.6 (C^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 27.6 (C-4), 27.4 (C^{Octyl}), 22.8 (C^{Octyl}), 14.2 (Me^{Octyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3203, 3092, 2918, 1851, 1693, 1586, 1379, 1264, 1109, 776.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[298]

3-Octylpiperidin-2-on (**293**)



3-Octylpiperidin-2-on (**293**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von Decansäuremethylester (**248**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 24.4 mg (0.12 mmol, 28 %).

R_f: 0.41 (DCM/MeOH, 95:5).

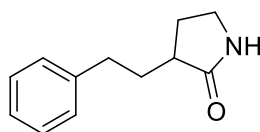
Schmelzbereich: 64.6–68.1 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₃H₂₆NO]⁺: 212.2009, gefunden: 212.2002.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.36 (s, 1H, NH, H-1), 3.32 – 3.20 (m, 2H, H-6), 2.31 – 2.15 (m, 1H, H-3), 1.99 – 1.75 (m, 3H, H-4, H-5), 1.76 – 1.59 (m, 1H, H-5), 1.56 – 1.38 (m, 2H, H-4), 1.34 – 1.18 (m, 12H, H^{Octyl}), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me^{Octyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 175.5 (C-2, C=O), 42.5 (C-6), 41.1 (C-3), 32.0 (C^{Octyl}), 31.6 (C-1^{Octyl}), 29.8 (C^{Octyl}), 29.6 (C^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 27.1 (C^{Octyl}), 26.1 (C-4), 22.8 (C^{Octyl}), 21.4 (C-5), 14.2 (Me^{Octyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 2853, 2015, 1671, 1646, 1544, 1492, 1333, 1206, 1113.

3-Phenethylpyrrolidin-2-on (294)**294**

3-Phenethylpyrrolidin-2-on (**294**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 4-Phenylbutansäuremethylester (**250**) und Azidotriflat **157** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 15.2 mg (0.08 mmol, 16 %).

R_f: 0.28 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 78.2–81.9 °C.

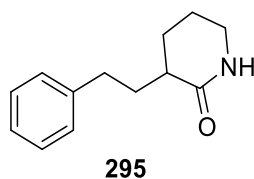
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₁₆NO]⁺: 190.1226, gefunden: 190.1221.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.31 – 7.15 (m, 5H, H^{Ar}), 6.42 (s, 1H, NH, H-1), 3.41 – 3.26 (m, 2H, H-5), 2.85 – 2.61 (m, 2H, -CH₂CH₂Ph), 2.42 – 2.09 (m, 3H, H-3, H-4, -CH₂CH₂Ph), 1.86 – 1.75 (m, 1H, H-4), 1.74 – 1.59 (m, 1H, -CH₂CH₂Ph).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 180.6 (C-2, C=O), 141.6 (C-1^{Ar}), 128.6 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar} oder C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.5 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar} oder C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 126.1 (C-4^{Ar}), 40.5 (C-5), 40.3 (C-3), 33.6 (-CH₂CH₂Ph), 32.7(-CH₂CH₂Ph), 27.8 (C-4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3220, 2939, 2861, 1690, 1602, 1494, 1454, 1276, 749, 700.

3-Phenethylpiperidin-2-on (295)



3-Phenethylpiperidin-2-on (**295**) wurde nach den allgemeinen Vorschriften B und C ausgehend von 4-Phenylbutansäuremethylester (**250**) und Azidotriflat **227** hergestellt und als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (3 Stufen): 17.3 mg (0.09 mmol, 17 %).

R_f: 0.28 (DCM/MeOH, 95:5).

Schmelzbereich: 95.2–99.5 °C,

Lit: 99–100 °C.^[299]

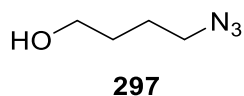
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₃H₁₈NO]⁺: 204.1383, gefunden: 204.1377.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.32 – 7.13 (m, 5H, H^{Ar}), 6.28 (s, 1H, NH, H-1), 3.36 – 3.24 (m, 2H, H-6), 2.83 – 2.59 (m, 2H, -CH₂CH₂Ph), 2.38 – 2.21 (m, 2H, H-3, -CH₂CH₂Ph), 2.09 – 1.94 (m, 1H, H-4), 1.94 – 1.82 (m, 1H, H-5), 1.82 – 1.66 (m, 2H, H-5, -CH₂CH₂Ph), 1.66 – 1.50 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 175.1 (C-2, C=O), 142.0 (C-1^{Ar}), 128.6 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar} oder C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 128.5 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar} oder C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 126.0 (C-4^{Ar}), 42.5 (C-6), 40.5 (C-3), 33.4 (-CH₂CH₂Ph), 33.3 (-CH₂CH₂Ph), 26.4 (C-4), 21.5 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3196, 3026, 2946, 2860, 1648, 1494, 1453, 1303, 751, 700.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[299]

4-Azidobutan-1-ol (297)

Wurde nach Vorbild der Vorschrift von Van Aerschot *et al.* synthetisiert.^[128]

4-Chlor-1-butanol (**296**, frisch destilliert, 1.00 g, 9.20 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Natriumazid (1.80 g, 27.60 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (20 mL) gelöst und unter Rühren für 18 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das wässrige Reaktionsgemisch mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert und die Etherphase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und der Ether vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt, um das Produkt **297** als klares Öl zu erhalten.

Ausbeute: 0.52 g (4.52 mmol, 49 %, mit Edukt verunreinigt)

R_f: 0.66 (cHex/EtOAc, 1:1).

LCMS (ESI): m/z (%) = 138.100 (100) [M+Na]⁺.

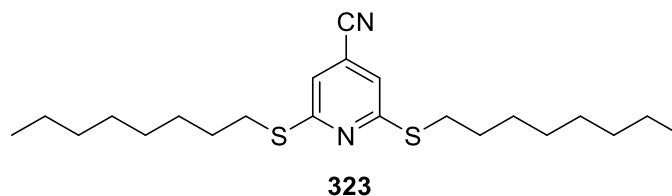
¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-4), 3.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 1.74 – 1.59 (m, 5H, H-2, H-3, OH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 62.4 (C-4), 51.4 (C-1), 29.9 (C-2), 25.5 (C-3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3338, 2940, 2871, 2088, 1450, 1351, 1249, 1057, 1033, 991.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[300]

7.2.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 6

2,6-Bis(octylthio)isonicotinonitril (**323**)

Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Testaferri *et al.* synthetisiert.^[231]

Natriumhydrid (60 %ig in Paraffine, 0.29 g, 7.20 mmol, 2.50 Äq.) wurde in DMF (15 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Octanthiol (1.05 g, 7.20 mmol, 2.50 Äq.) wurde langsam zugetropft und die Mischung anschließend 30 min gerührt. Das 2,6-Dichlorisonicotinonitril (**322**, 0.50 g, 2.85 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 4 mL DMF gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde ges. NH₄Cl-Lösung (50 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (60 mL) extrahiert. Die Etherphase wurde mit Wasser (3 x 40 mL) und ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. Es wurde das gewünschte Produkt 2,6-Bis(octylthio)isonicotinonitril (**323**) (gelber Feststoff) und als Nebenprodukt 2,6-Bis(octylthio)isonicotinamid (**324**) (farbloser Feststoff) isoliert.

Ausbeute: 0.58 g (1.48 mmol, 52 %).

R_f: 0.81 (cHex/EtOAc, 4:1).

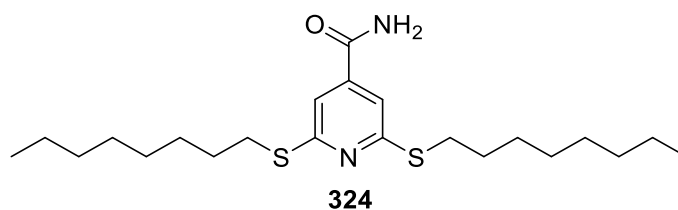
Schmelzbereich: 42.9–45.0 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₂H₃₇N₂S₂]⁺: 393.2393, gefunden: 393.2398.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.99 (s, 2H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 3.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H, H-1^{Octyl}), 1.77 – 1.64 (m, 4H, H-2^{Octyl}), 1.49 – 1.37 (m, 4H, H-3^{Octyl}), 1.35 – 1.23 (m, 16H, H^{Octyl}), 0.92 – 0.84 (m, 6H, 2 x Me^{Octyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 161.3 (C-2^{Py}, C-6^{Py}), 120.1 (C-4^{Py}), 118.2 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 116.5 (CN), 31.9 (C^{Octyl}), 30.3 (C-1^{Octyl}), 29.5 (C-2^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 29.2 (C-3^{Octyl}), 22.8 (C^{Octyl}), 14.2 (2 x Me^{Octyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954, 2925, 2853, 1571, 1523, 1462, 1359, 1234, 1146, 880.

2,6-Bis(octylthio)isonicotinamid (324) (Nebenprodukt)

Ausbeute: 0.41 g (0.99 mmol, 35 %).

R_f: 0.13 (cHex/EtOAc, 4:1).

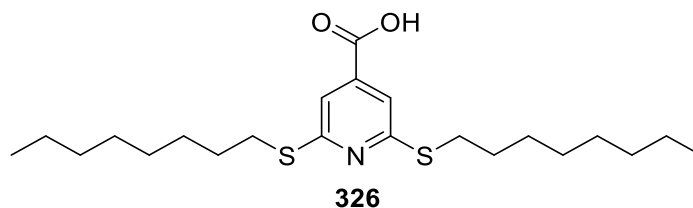
Schmelzbereich: 114.3–118.8 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₂H₃₉N₂OS₂]⁺: 411.2498, gefunden: 411.2498.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.13 (s, 2H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 5.95 (d, *J* = 63.3 Hz, 2H, CONH₂), 3.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, H-1^{Octyl}), 1.78 – 1.62 (m, 4H, H-2^{Octyl}), 1.50 – 1.37 (m, 4H, H-3^{Octyl}), 1.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 16H, H^{Octyl}), 0.94 – 0.82 (m, 6H, 2 x Me^{Octyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 167.3 (CONH₂), 160.6 (C-2^{Py}, C-6^{Py}), 140.7 (C-4^{Py}), 114.9 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 32.0 (C^{Octyl}), 30.3 (C-1^{Octyl}), 29.7 (C-2^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 29.2 (C-3^{Octyl}), 22.8 (C^{Octyl}), 14.2 (2 x Me^{Octyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3364, 3171, 2922, 2851, 1653, 1625, 1577, 1422, 1357, 1150.

2,6-Bis(octylthio)isonicotinsäure (326)

Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Denny *et al.* synthetisiert.^[232]

Natriumhydrid (60 %ig in Paraffine, 1.56 g, 39.0 mmol, 2.50 Äq.) wurde in DMF (40 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Octanthiol (5.71 g, 39.0 mmol, 2.50 Äq.) wurde langsam zugetropft und die Mischung anschließend 15 min gerührt. Das 2,6-Dichlorisonicotinsäure (**325**, 3.00 g, 15.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 15 mL DMF gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wurde Kühlung entfernt und das Gemisch über Nacht bei 150 °C gerührt. Da die Reaktion noch unvollständig war wurden am nächsten Tag weitere 2.28 g Natriumhydrid hinzugefügt und weitere 24 h bei 150 °C gerührt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt (100 mL) und mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Der dabei entstehende Feststoff wurde abgesaugt und mit etwas Wasser gewaschen. Der getrocknete Feststoff wurde in Ethanol umkristallisiert, abgesaugt und mit kaltem Ethanol gewaschen. Das Produkt **326** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.34 g (13.0 mmol, 83 %, 2 Kristallisationen).

R_f: 0.38 (cHex/EtOAc, 1:1).

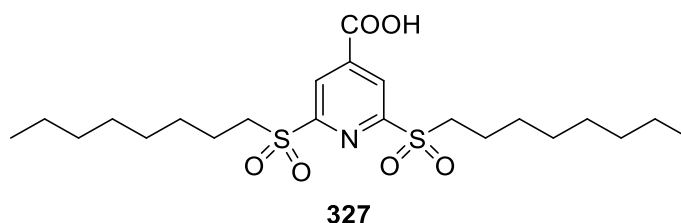
Schmelzbereich: 99.6–103.8 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₂H₃₈NO]⁺: 412.2338, gefunden: 412.2333.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.41 (s, 2H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 4H, H-1^{Octyl}), 1.79 – 1.65 (m, 4H, H-2^{Octyl}), 1.43 (q, J = 7.0 Hz, 4H, H-3^{Octyl}), 1.29 (qt, J = 6.2, 2.9 Hz, 16H, H^{Octyl}), 0.94 – 0.81 (m, 6H, C-8^{Octyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 169.9 (COOH), 160.8 (C-2^{Py}, C-6^{Py} C-, 136.5 (C-4^{Py}), 116.9 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 32.0 (C^{Octyl}), 30.4 (C-1^{Octyl}), 29.6 (C-2^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 29.2 (C-3^{Octyl}), 22.8 (C^{Octyl}), 14.2 (C-8^{Octyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2956, 2920, 2851, 1698, 1538, 1421, 1356, 1275, 1139, 698.

2,6-Bis(octylsulfonyl)isonicotinsäure (327)


Wurde nach der Vorschrift von Kettle *et al.* synthetisiert.^[233]

Die 2,6-Bis(octylthio)isonicotinsäure (**326**, 1.00 g, 2.43 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 100 mL DCM suspendiert und es wurde *m*CPBA (3.60 g, 14.60 mmol, 6.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 80 mL DCM versetzt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 100 mL), Wasser (2 x 100 mL) ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **327** wurde durch Umkristallisation in EtOH als weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.48 g (1.02 mmol, 42 %).

R_f: 0.14 (DCM/MeOH, 95:5).

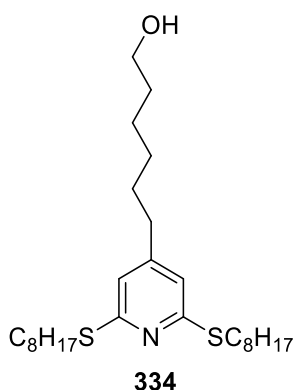
Schmelzbereich: 144.8–147.3 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₂H₃₆NO₆S₂]⁺: 474.1990, gefunden: 474.1973.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.85 (s, 2H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 3.52 – 3.40 (m, 4H, H-1^{Octyl}), 1.80 (tt, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 4H, H-2^{Octyl}), 1.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H-3^{Octyl}), 1.26 (dt, *J* = 7.4, 4.7 Hz, 16H, H^{Octyl}), 0.94 – 0.79 (m, 6H, H-8^{Octyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 164.7 (COOH), 159.5 (C-2^{Py}, C-6^{Py}), 142.4 (C-4^{Py}), 125.2 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 52.2 (C-1^{Octyl}), 31.8 (C^{Octyl}), 29.1 (C^{Octyl}), 29.0 (C^{Octyl}), 28.5 (C-3^{Octyl}), 22.7 (C^{Octyl}), 22.1 (C-2^{Octyl}), 14.2 (C-8^{Octyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3568, 3072, 2920, 2851, 1697, 1304, 1247, 1128, 773, 531.

6-(2,6-Bis(octylthio)pyridin-4-yl)hexan-1-ol (334)

Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Nystrom *et al.* und Denny *et al.* synthetisiert.^[232,242]

Der 6-(2,6-dichlorpyridin-4-yl)hexansäuremethylester (**333**, 0.69 g, 2.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 40 mL THF gelöst und unter Rühre auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde LAH (0.20 g, 5.26 mmol, 2.10 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 1.5 h bei 0°C rühren, anschließend über Nacht bei RT rühren. Dann wurden 0.2 g Wasser, 0.4 g 1 N wässrige NaOH und anschließend 0.6 g Wasser hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min refluxiert. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und mit THF nachgewaschen. Das THF wurde im Vakuum reduziert und der Rückstand mit EtOAc und Wasser wurden hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Der entsprechende Alkohol wurde als farbloses Öl (0.61 g, 2.47 mmol, 98 %) erhalten und direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

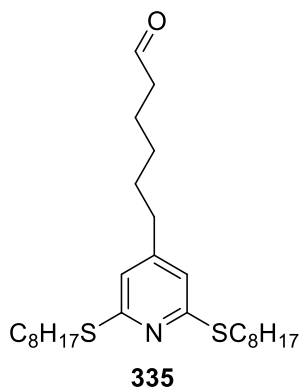
Natriumhydrid (60 %ig in Paraffine, 0.25 g, 6.44 mmol, 4.00 Äq.) wurde in DMF (7 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Octanthiol (0.94 g, 6.44 mmol, 4.00 Äq.) wurde langsam zugetropft und die Mischung anschließend 15 min gerührt. Ein Teil des zuvor hergestellten 6-(2,6-Dichlorpyridin-4-yl)hexan-1-ol (0.40 g, 1.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde in 2 mL DMF gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wurde Kühlung entfernt und das Gemisch über Nacht bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die Etherphase anschließend mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie gereinigt. Das Produkt **334** wurde als gelbliches Öl (0.28 g, 0.59 mmol, 37%) erhalten.

R_f: 0.31 (cHex/EtOAc, 3:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₇H₅₀NOS₂]⁺: 468.3328, gefunden: 468.3323.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.67 (s, 2H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1), 3.19 – 3.10 (m, 4H, H-1^{Octyl}), 2.43 (dd, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 2H, H-6), 1.77 – 1.63 (m, 4H, H-2^{Octyl}), 1.63 – 1.49 (m, 4H, H-2, H-5), 1.41 (dt, *J* = 11.1, 6.7 Hz, 4H, H-3^{Octyl}), 1.35 (s, 20H, H-3, H-4H^{Octyl}), 0.98 – 0.79 (m, 6H, H-8^{Octyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 158.5 (C-2^{Py}, C-6^{Py}), 151.8 (C-4^{Py}), 117.8 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 62.98 (C-1), 35.0 (C-6), 32.7 (C-2), 32.0 (C^{Octyl}), 30.1(C-5), 29.9 (C-1^{Octyl}), 29.4 (C-2^{Octyl}), 29.4(C^{Octyl}), 29.2(C-3^{Octyl}), 29.0(C-4), 25.6(C-3), 22.8 (C^{Octyl}), 14.2 (C-8^{Octyl}, Me).

6-(2,6-Bis(octylthio)pyridin-4-yl)hexanal (335)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Hallinan *et al.* synthetisiert.^[77]

6-(2,6-Bis(octylthio)pyridin-4-yl)hexan-1-ol (**334**, 0.25 g, 0.53 mmol, 1.00 Äq.) wurden in DCM (5 mL) gelöst und mit DIPEA (0.14 g, 1.07 mmol, 2.00) versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren wurde der Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (0.17 g, 1.07 mmol, 2.00) gelöst in DMSO (5 mL) langsam über ca. 10 min hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt und anschließend in eisgekühlte ges. NaCl-Lösung (60 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gekühlter 1 M KHSO₄-Lösung (20 mL), gekühltem Wasser (2 x 20 mL) und gekühlter ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Der Aldehyd **335** wurde als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 196.00 mg (0.42 mmol, 80 %).

R_f: 0.52 (cHex/EtOAc, 8:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₇H₄₈NOS₂]⁺: 466.3172, gefunden: 466.3166.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-1), 6.69 (s, 2H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 3.20 – 3.11 (m, 4H, H-1^{Octyl}), 2.51 – 2.39 (m, 4H, H-6, H-2), 1.77 – 1.53 (m, 8H, H-3, H-5, H-2^{Octyl}), 1.49 – 1.35 (m, 4H, H-3^{Octyl}), 1.35 – 1.18 (m, 18H, H-4, H^{Octyl}), 0.93 – 0.82 (m, 6H, H-8^{Octyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 202.5(C-1), 158.7(C-2^{Py}, C-6^{Py}), 152.4(C-4^{Py}), 117.8 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 43.8 (C-2), 35.0 (C-6), 32.0(C^{Octyl}), 30.5 (C-1^{Octyl}), 29.9 (C-5), 29.7 (C-2^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 29.4 (C^{Octyl}), 29.2 (C-3^{Octyl}), 28.8 (C-4), 22.8 (C^{Octyl}), 21.9 (C-3), 14.2 (C-8^{Octyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2854, 2361, 1727, 1578, 1535, 1461, 1376, 1153, 1112.

4-(Bis(6-(2,6-bis(octylthio)pyridin-4-yl)hexyl)amino)butan-1-ol (337, Lipid a)


Wurde nach Vorbild der Vorschrift in dem Patent WO 2018/081480 A1 durchgeführt.^[243]

6-(2,6-Bis(octylthio)pyridin-4-yl)hexanal (**335**, 0.10 g, 0.21 mmol, 2.05 Äq.) wurde in DCM (1 mL) gelöst und es wurde eine Lösung aus 4-Amino-1-butanol (**336**, 9.30 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (0.5 mL) und STAB (0.05 g, 0.23 mmol, 2.20 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde das STAB von der Wandung des Reaktionsgefäßes mit DCM (0.5 mL) in die Reaktionslösung gespült. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT gerührt und nach sechs Stunden weiteres STAB (0.023 g, 0.11 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt direkt mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 95:5) gereinigt. Das Produkt **337** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 32.1 mg (0.03 mmol, 31 %).

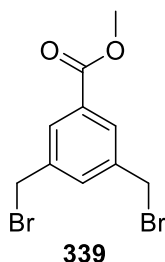
R_f: 0.12 (DCM/MeOH, 95:5).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₅₈H₁₀₆N₃OS₄]⁺: 988.7213, gefunden: 988.7210.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 6.64 (s, 4H, H-3^{Py}, H-5^{Py}), 3.64 (t, J = 5.3 Hz, 2H, H-1), 3.18 – 3.08 (m, 8H, H-1^{Octyl}), 2.92 – 2.68 (m, 6H, H-1^{Hexyl}, H-4), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 4H, H-6^{Hexyl}), 1.87 – 1.75 (m, 2H, H-3), 1.75 – 1.59 (m, 14H, H-2, H^{Alkyl}), 1.59 – 1.49 (m, 4H, H^{Alkyl}), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 8H, H^{Alkyl}), 1.28 (dd, J = 14.6, 8.2 Hz, 40H, H^{Alkyl}), 0.92 – 0.80 (m, 12H, H-8^{Octyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 158.6 (C-2^{Py}, C-6^{Py}), 151.3 (C-4^{Py}), 117.7 (C-3^{Py}, C-5^{Py}), 61.9 (C-1), 53.3 (C-4), 52.8 (C-1^{Hexyl}), 34.9 (C-6^{Hexyl}), 32.0 (C^{Alkyl}), 30.0 (C^{Alkyl}), 30.0 (C^{Alkyl}), 29.8 (C^{Alkyl}), 29.4 (C^{Alkyl}), 29.4 (C^{Alkyl}), 29.3 (C^{Alkyl}), 28.8 (C^{Alkyl}), 27.0 (C^{Alkyl}), 24.1 (C^{Alkyl}), 22.8 (C^{Octyl}), 14.2 (C-8^{Octyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 2852, 1578, 1532, 1463, 1376, 1153, 1112, 820, 724.

3,5-Bis(bromomethyl)benzoesäuremethylester (339)

Die Synthese wurde nach dem Vorbild des Patents CN104387332 durchgeführt.^[244]

3,5-Dimethylbenzoesäuremethylester (**338**, 3.00 g, 18.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in ACN (20 mL) gelöst und NBS (6.50 g, 36.5 mmol, 2.00 Äq.) wurde portionsweise hinzugefügt. AIBN (0.02 g, kat.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 3 h unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und das ACN unter vermindertem Druck reduziert. Der Rückstand wurde in DCM (80 mL) gelöst und mit ges. Na₂SO₃-Lösung (2 x 50 mL), ges. NaHCO₃-Lösung (50 mL), ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mehrfach aus EtOH kristallisiert. Das Produkt **339** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.53 g (7.85 mmol, 43 %).

R_f: 0.36 (cHex/EtOAc, 4:1).

Schmelzbereich: 99.5–101.8 °C, Lit: 95–97 °C.^[301]

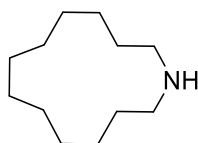
LCMS (ESI): m/z (%) = 322.900 (88.0) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 4.50 (s, 4H, 2 x CH₂Br), 3.94 (s, 3H, CO₂Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.1 (CO₂Me, C=O), 139.1 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 134.0 (C-4^{Ar}), 131.6 (C-1^{Ar}), 130.2 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 52.6 (CO₂Me), 32.0 (2 x CH₂Br).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 1723, 1605, 1435, 1391, 1225, 1108, 906, 771, 555.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[301]

Azacyclotridecan (345)**345**

Wurde nach der Vorschrift von Andersen *et al.* synthetisiert.^[248]

12-Aminododecanolactam (**344**, 5.00 g, 25.3 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (150 mL) gelöst und bei RT gerührt. LAH (1.92 g, 50.7 mmol, 2.00 Äq.) wurde portionsweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rühren auf 70 °C geheizt. Nach Abkühlen auf RT wurde langsam unter Rühren Wasser hinzugegeben, der dabei entstehende weiße Feststoff über Celite abfiltriert und das Filtrat mit 2 M HCl auf einen pH-Wert von 2 gebracht und anschließend im Vakuum konzentriert. Zu dem dabei erhaltenen Öl wurde Wasser (50 mL), die wässrige Phase wurde mit 1 N NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 12 gebracht und mit Diethylether (3 x 150 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt um das Produkt **345** als farbloses Öl zu erhalten.

Ausbeute: 3.82 g (20.77 mmol, 82 %).

R_f: 0.40 (cHex/EtOAc, 4:1).

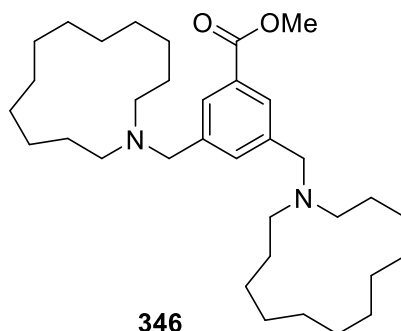
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₂H₂₆N]⁺: 184.2060, gefunden: 184.2059.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 2.70 – 2.56 (m, 4H, H-1, H-12), 1.49 (m, 4H, H-2, H-11), 1.35 (m, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 48.0 (C-1, C-12), 27.9 (C-2, C-11), 26.6 (C^{Alkyl}), 26.1 (C^{Alkyl}), 25.5 (C^{Alkyl}), 24.7 (C^{Alkyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2921, 2851, 1459, 1344, 1132, 699.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[248]

3,5-Bis((azacyclotridecan-1-yl)methyl)benzoesäuremethylester (346)

3,5-Bis(bromomethyl)benzoesäuremethylester (**339**, 0.30 g, 0.93 mmol, 1.00 Äq.) wurden in DMF (0.5 mL) gelöst und es wurden K_2CO_3 (0.65 g, 4.68 mmol, 5.00 Äq.), NaI (kat.) hinzugegeben. Das Azacyclotridecan (**345**, 0.43 g, 2.34 mmol, 2.50 Äq.) wurde in DMF (3 mL) gelöst und zu der Mischung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser (50 mL) hinzugefügt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 5 %iger LiOH-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Flashsäulenchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Das Produkt **346** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.43 g (0.83 mmol, 89 %).

R_f: 0.61 (cHex/EtOAc, 4:1).

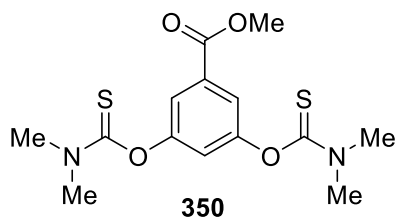
Schmelzbereich: 104.5–109.2 °C.

HRMS (ESI): (m/z): $[M+H]^+$, berechnet für $[C_{34}H_{59}N_2O_2]^+$: 527.4571, gefunden: 527.4576.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 7.90$ (s, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.53 (s, 1H, H-4^{Ar}), 3.90 (s, 3H, CO_2Me), 3.49 (s, 4H, 2 x CH_2), 2.36 (s, 8H, H-1^{Azacyclotridecanyl}, H-12^{Azacyclotridecanyl}), 1.52 – 1.32 (m, 40H, H^{Azacyclotridecanyl}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta/ppm = 167.7$ (C=O), 140.7 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 135.0 (C-4^{Ar}), 129.7 (C-1^{Ar}), 129.0 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 58.9 (2 x CH_2), 53.8 (C-1^{Azacyclotridecanyl}, C-12^{Azacyclotridecanyl}), 52.1 (CO_2Me), 29.9 (C^{Azacyclotridecanyl}), 26.3 (C^{Azacyclotridecanyl}), 26.3 (C^{Azacyclotridecanyl}), 25.6 (C^{Azacyclotridecanyl}), 25.5 (C^{Azacyclotridecanyl}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923, 2853, 2796, 1726, 1454, 1304, 1211, 1112, 1006, 767.

3,5-Bis((dimethylcarbamothioyl)oxy)benzoesäuremethylester (350)


Wurde nach der Vorschrift von Corbett *et al.* synthetisiert.^[250]

3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**349**, 3.00 g, 17.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem DMF (12 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und DABCO (7.98 g, 71.3 mmol, 4.00 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben. Zu der entstandenen Suspension wurde Dimethylcarbamoylchlorid (8.82 g, 71.3 mmol, 4.00 Äq.), gelöst in DMF (12 mL), langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 20 h gerührt und anschließend in Wasser (120 mL) gegeben. Der klebrige Feststoff wurde abfiltriert und anschließend in DCM (200 mL) gelöst und mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethanol kristallisiert. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Produkt **350** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.51 g (13.19 mmol, 74 %).

R_f: 0.40 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 131.1–134.2 °C, Lit.: 135–136 °C.^[250]

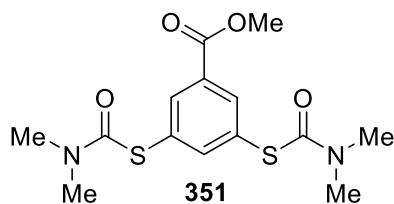
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₄H₁₉N₂O₄S₂]⁺: 343.0781, gefunden: 343.0783.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.06 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 3.89 (s, 3H, CO₂Me), 3.44 (s, 6H, NMe₂), 3.34 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 187.0 (C=S), 165.5 (CO₂Me), 154.0 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 131.7 (C-1^{Ar}), 123.0 (C-4^{Ar}), 121.8 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 52.5 (CO₂Me), 43.5 (NMe₂), 39.0 (NMe₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2949, 1722, 1536, 1393, 1318, 1271, 1236, 1137, 1109, 1012.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[250]

3,5-Bis((dimethylcarbamoyl)thio)benzoesäuremethylester (351)

Wurde nach der Vorschrift von Corbett *et al.* synthetisiert.^[250]

3,5-Bis((dimethylcarbamothioyl)oxy)benzoesäuremethylester (**350**, 4.30 g, 12.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Diphenylether (40 mL) suspendiert und für 18 h unter Rühren auf eine Temperatur von 230 - 240 °C geheizt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40 °C abgekühlt und in Hexan (80 mL) gegeben. Die Mischung wurde zum Sieden erhitzt und zur Kristallisation auf 8 °C gekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Das Produkt **351** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.09 g (9.03 mmol, 72 %).

R_f: 0.17 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 132.3–137.5 °C, Lit.: 140–141.5 °C.^[250]

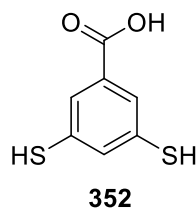
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₁₄H₁₉N₂O₄S₂]⁺: 343.0781, gefunden: 343.0775.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.82 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 3.89 (s, 3H, CO₂Me), 3.14 – 2.96 (2 s, 12H, 2 x NMe₂).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.0 (C=O), 165.7 (C=O, CO₂Me), 146.5 (C-4^{Ar}), 137.4 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 131.5 (C-1^{Ar}), 130.3 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 52.5 (CO₂Me), 37.1 (NMe₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 1723, 1669, 1566, 1438, 1362, 1272, 1141, 1094.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[250]

3,5-Dimercaptobenzoessäure (352)


Wurde nach der Vorschrift von Corbett *et al.* synthetisiert.^[250]

3,5-Bis((dimethylcarbamoyl)thio)benzoensäuremethylester (**351**, 2.50 g, 7.30 mmol, 1.00) wurde in einer entgasten 1.75 M Lösung von KOH in Diethylenglykol (25 mL) suspendiert und für 30 min unter Rühren auf 105 °C geheizt. Nach Abkühlung auf RT wurde die Reaktionsmischung in entgastes Wasser (180 mL) gegeben und es wurde 2 N HCl (20 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt, für 15 min gerührt und anschließend der entstandene Feststoff abfiltriert und mit etwas Wasser gewaschen. Das Produkt **252** wurde als leicht gelbliche Feststoff erhalten und getrocknet.

Ausbeute: 1.13 g (6.06 mmol, 83 %).

R_f: 0.15 (cHex/EtOAc, 4:1).

Schmelzbereich: 195–209 °C,

Lit.: 221–223 °C.^[250]

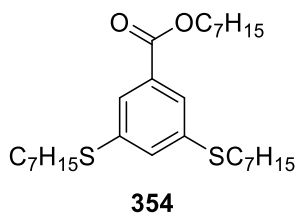
LCMS (ESI): m/z (%) = 187.000 (100) [M+H]⁺.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, MeOD-d₄): δ/ppm = 7.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.41 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, MeOD-d₄): δ/ppm = 168.5 (C=O), 135.3 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 133.4 (C-1^{Ar}), 133.0 (C-4^{Ar}), 127.3 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2806, 2646, 2555, 1685, 1567, 1442, 1405, 1298, 1258, 710.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[250]

3,5-Bis(heptylthio)benzoesäureheptylester (354)

Wurde nach der Vorschrift von Murray *et al.* synthetisiert.^[251]

3,5-Dimercaptobenzoessäure (**352**, 0.50 g, 2.69 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (10 mL) gelöst und es wurden K_2CO_3 (1.48 g, 10.75 mmol, 4.00 Äq.), KI (25.00 mg, 0.15 mmol, 0.10 Äq.), sowie 1-Bromheptan (1.15 g, 6.45 mmol, 2.40 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wurde über Nacht bei 100 °C gerührt und nach dem Abkühlen mit Wasser (30 mL) versetzt und mit Chloroform (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (3x 30 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **354** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.51 g (1.12 mmol, 41 %).

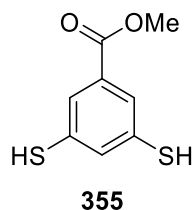
R_f: 0.71(cHex/EtOAc, 1:1).

HRMS (ESI): (m/z): $[M+H]^+$, berechnet für $[C_{28}H_{49}O_2S_2]^+$: 481.3168, gefunden: 481.3174.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 7.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.37 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4^{Ar}), 4.30 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-1^{Heptylester}), 2.94 (dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz, 4H, H-1^{Heptyl}), 1.82 – 1.70 (m, 2H, H-2^{Heptylester}), 1.69 – 1.59 (m, 4H, H-2^{Heptyl}), 1.50 – 1.36 (m, 6H, H-3^{Heptyl}, H-3^{Heptylester}), 1.36 – 1.20 (m, 18H, H^{Heptyl}, H^{Heptylester}), 0.88 (td, $J = 6.8, 4.2$ Hz, 9H, H-7^{Heptyl}, H-7^{Heptylester}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 166.1 (C=O), 138.8 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 131.8 (C-4^{Ar}), 131.7 (C-1^{Ar}), 126.3 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 65.6 (C-1^{Heptylester}), 33.4 (C-1^{Heptyl}), 31.9 (C^{Alkyl}), 31.8 (C^{Alkyl}), 29.1 (C^{Alkyl}), 29.0 (C^{Alkyl}), 28.9 (C^{Alkyl}), 28.8 (C^{Alkyl}), 26.1 (C^{Alkyl}), 22.7 (C^{Alkyl}), 14.2 (C-7^{Heptyl}, C-7^{Heptylester}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2854, 1721, 1564, 1464, 1378, 1261, 1140, 1108, 764.

3,5-Dimercaptobenzoessäuremethylester (355)

Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von de Fátima *et al.* hergestellt.^[302]

3,5-Dimercaptobenzoessäure (**352**, 2.70 g, 14.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (50 mL) gelöst und mit einer katalytischen Menge H₂SO₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren für 18 h zum Reflux erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das MeOH unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt **355** erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 2.12 g (10.6 mmol, 73 %, Edukt war noch nicht ganz trocken)

R_f: 0.51 (cHex/EtOAc, 4:1, Essigsäure).

Schmelzbereich: 59.3–68.9 °C

Lit.: 61–62 °C.^[303]

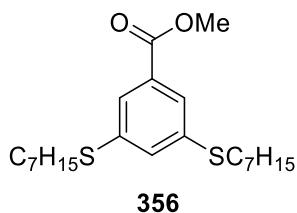
HRMS (APCI): (m/z): [M-H]⁻; berechnet für [C₈H₇O₂S₂]⁻: 199.9921, gefunden: 199.9932.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 3.90 (s, 3H), 3.53 (s, 2H, SH).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 165.9 (C=O), 133.0 (C-4^{Ar}), 131.8 (C-1^{Ar}, C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 127.4 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 52.6 (CO₂Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2949, 2556, 1714, 1656, 1568, 1438, 1276, 1147, 1110, 763.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[303]

3,5-Bis(heptylthio)benzoesäuremethylester (356)

Wurde nach der Vorschrift von Murray *et al.* synthetisiert.^[251]

3,5-Dimercaptobenzoic acid methyl ester (**355**, 0.30 g, 1.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (5 mL) gelöst und es wurde K_2CO_3 (0.83 g, 6.04 mmol, 4.00 Äq.), KI (25.00 mg, 0.15 mmol, 0.10 Äq.), sowie 1-Bromheptan (0.65 g, 3.63 mmol, 2.40 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wurde über Nacht bei 100 °C gerührt und nach dem Abkühlen mit Wasser (30 mL) versetzt und mit Chloroform (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 x 30 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **356** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.49 g (1.22 mmol, 81 %).

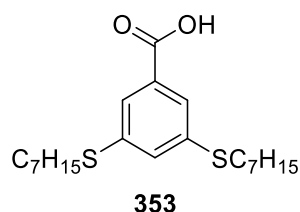
R_f: 0.71 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für $[C_{22}H_{37}O_2S_2]^+$: 397.2229, gefunden: 397.2224.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 3.89 (s, 3H, CO₂Me), 2.93 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 4H, H-1^{Heptyl}), 1.72 – 1.57 (m, 4H, H-2^{Heptyl}), 1.47 – 1.34 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.32 – 1.23 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.91 – 0.81 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm = 166.4 (C=O), 138.8 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 131.8 (C-4^{Ar}), 131.2 (C-1^{Ar}), 126.2 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 52.4 (CO₂Me), 33.3 (C-1^{Heptyl}), 31.8 (C^{Heptyl}), 29.0 (C^{Heptyl}), 28.9 (C^{Heptyl}), 28.9 (C^{Heptyl}), 22.7 (C^{Heptyl}), 14.2 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2854, 1729, 1564, 1436, 1267, 1192, 1139, 988, 765.

3,5-Bis(heptylthio)benzoesäure (353)


Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Xu *et al.* synthetisiert.^[304]

3,5-Bis(heptylthio)benzoesäuremethylester (**356**, 0.47 g, 1.19 mmol, 1.00 Äq.) wurde in einer Mischung aus Ethanol (20 mL) und 2 N wässriger NaOH (20 mL) suspendiert und über Nacht unter Rühren auf refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 2 N HCl auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Um das Produkt **353** als weißen Feststoff zu erhalten wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 0.45 g (1.16 mmol, 98 %).

R_f: 0.47 (cHex/EtOAc, 1:1).

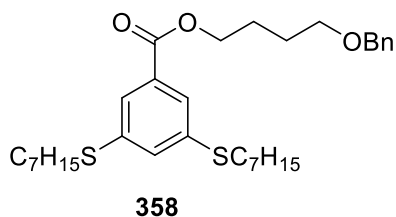
Schmelzbereich: 48.9–52.4 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M-H]⁻, berechnet für [C₂₁H₃₃O₂S₂]⁻:381.1927, gefunden: 381.1929.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 11.45 (s, 1H, COOH), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.42 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 3.01 – 2.90 (m, 4H, H-1^{Heptyl}), 1.74 – 1.60 (m, 4H, H-2^{Heptyl}), 1.43 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.30 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.93 – 0.83 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 171.7 (C=O), 139.2 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 132.5 (C-4^{Ar}), 130.4 (C-1^{Ar}), 126.5 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 33.3 (C-1^{Heptyl}), 31.8 (C^{Heptyl}), 29.0 (C^{Heptyl}), 29.0 (C^{Heptyl}), 28.9 (C^{Heptyl}), 22.7 (C^{Heptyl}), 14.2 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2953, 2925, 2854, 1692, 1563, 1435, 1392, 1284, 804, 767.

4-(Benzyloxy)butyl 3,5-bis(heptylthio)benzoat (358)

Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift von Shen *et al.* synthetisiert.^[305]

3,5-Bis(heptylthio)benzoesäure (**353**, 0.25 g, 0.65 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (8 mL) gelöst und es wurden 4-(Benzyloxy)butan-1-ol (**357**, 0.15 g, 0.85 mmol, 1.30 Äq.), EDC*HCl (0.19 g, 0.98 mmol, 1.50 Äq.) und DMAP (12.00 mg, 0.10 mmol, 0.15 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N HCl versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt und das Produkt **358** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.29 g (0.54 mmol, 83 %).

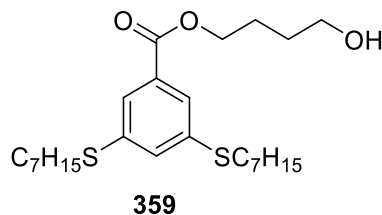
R_f: 0.61 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M-H]⁺, berechnet für [C₃₂H₄₉O₃S₂]⁺: 545.3118, gefunden: 545.3112.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.37 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 7.36 – 7.27 (m, 5H, H^{Bn}), 4.52 (s, 2H, CH₂^{Bn}), 4.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1^{Butyl}), 3.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4^{Butyl}), 2.99 – 2.90 (m, 4H, H-1^{Heptyl}), 1.94 – 1.82 (m, 2H, H-2^{Butyl}), 1.82 – 1.73 (m, 2H, H-3^{Butyl}), 1.72 – 1.59 (m, 4H, H-2^{Heptyl}), 1.42 (p, *J* = 6.6 Hz, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.36 – 1.21 (m, 14H, H^{Heptyl}), 0.93 – 0.83 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.0 (C=O), 138.8 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 138.6 (C-1^{Bn}), 131.9 (C-4^{Ar}), 131.6 (C-1^{Ar}), 128.5 (C^{Bn}), 127.8 (C^{Bn}), 127.7 (C^{Bn}), 126.4 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 73.1 (CH₂^{Bn}), 69.8 (C-4^{Butyl}), 65.3 (C-1^{Butyl}), 33.4 (C-1^{Heptyl}), 31.8 (C^{Heptyl}), 29.1 (C^{Heptyl}), 29.0 (C^{Heptyl}), 28.9 (C^{Heptyl}), 26.5 (C-3^{Butyl}), 25.8 (C-1^{Butyl}), 22.7 (C^{Heptyl}), 14.2 (C-7^{Butyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2854, 1721, 1564, 1454, 1264, 1142, 1107, 801, 765.

4-Hydroxybutyl-3,5-bis(heptylthio)benzoat (359)


Wurde nach einer leicht angepassten Vorschrift von Hendrix *et al.* hergestellt.^[254]

4-(Benzyloxy)butyl-3,5-bis(heptylthio)benzoat (**358**, 0.75 g, 1.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (40 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde langsam BBr₃ (1 N in DCM, 1.37 mL, 1.37 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 25 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (2 mL) beendet und auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **359** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.45 g (1.00 mmol, 73 %).

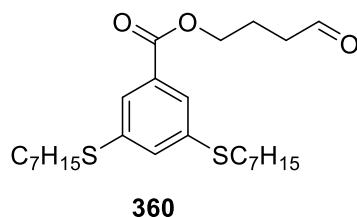
R_f: 0.21 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₅H₄₃O₃S₂]⁺: 455.2648, gefunden: 455.2648.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.36 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 4.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1^{Butyl}), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-4^{Butyl}), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, H-1^{Heptyl}), 1.93 – 1.79 (m, 2H, H-2^{Butyl}), 1.78 – 1.57 (m, 7H, H-3^{Butyl}, H-2^{Heptyl}, OH), 1.49 – 1.35 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.36 – 1.21 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.92 – 0.81 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 166.0 (C=O), 138.8 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 131.8 (C-4^{Ar}), 131.4 (C-1^{Ar}), 126.2 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 65.2 (C-1^{Butyl}), 62.4 (C-4^{Butyl}), 33.3 (C-1^{Heptyl}), 31.8 (C^{Heptyl}), 29.2 (C^{Heptyl} oder C-3^{Butyl}), 29.0 (C^{Heptyl} oder C-3^{Butyl}), 28.9 (C^{Heptyl} oder C-3^{Butyl}), 28.9 (C^{Heptyl} oder C-3^{Butyl}), 25.3 (C-2^{Butyl}), 22.7 (C^{Heptyl}), 14.2 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2854, 1720, 1564, 1463, 1431, 1263, 1142, 1108, 765.

4-Oxobutyl 3,5-bis(heptylthio)benzoat (360)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Hallinan *et al.* synthetisiert.^[77]

4-Hydroxybutyl-3,5-bis(heptylthio)benzoat (**359**, 0.46 g, 1.01 mmol, 1.00 Äq.) wurden in DCM (10 mL) gelöst und mit DIPEA (0.26 g, 2.03 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren wurde der Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (0.32 g, 2.03 mmol, 2.00 Äq.) gelöst in DMSO (10 mL) langsam über 10 min hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt und anschließend in eisgekühlte ges. NaCl-Lösung (50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gekühlter 1 M KHSO₄-Lösung (40 mL), gekühltem Wasser (2 x 40 mL) und gekühlter ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Der Aldehyd **360** wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.27 g (0.59 mmol, 59 %).

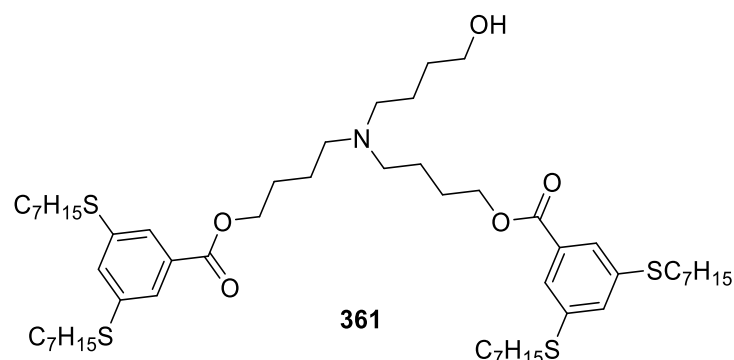
R_f: 0.71 (cHex/EtOAc, 1:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M-H]⁺, berechnet für [C₂₅H₄₁O₃S₂]⁺: 453.2492, gefunden: 453.2499.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.84 (s, 1H, H-4^{Butyl}), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.37 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 4.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-1^{Butyl}), 2.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H, H-1^{Heptyl}), 2.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-3^{Butyl}), 2.11 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2^{Butyl}), 1.72 – 1.59 (m, 4H, H-2^{Heptyl}), 1.48 – 1.37 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.36 – 1.23 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.92 – 0.83 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 201.1 (C-4^{Butyl}, C=O^{Aldehyd}), 165.9 (C=O), 139.0 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 131.9 (C-4^{Ar}), 131.2 (C-1^{Ar}), 126.2 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 64.4 (C-1^{Butyl}), 40.7 (C-3^{Butyl}), 33.4 (C-1^{Heptyl}), 31.8 (C^{Heptyl}), 29.0 (C^{Heptyl}), 29.0 (C^{Heptyl}), 28.9 (C^{Heptyl}), 22.7 (C^{Heptyl}), 21.5 (C-2^{Butyl}), 14.2 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2953, 2927, 2855, 1722, 1564, 1465, 1264, 1142, 1110, 765.

((4-Hydroxybutyl)azanediyl)bis(butane-4,1-diyl) bis(3,5-bis(heptylthio)benzoat) (361, Lipid b)

Wurde nach Vorbild der Vorschrift in dem Patent WO 2018/081480 A1 durchgeführt.^[243]

4-Oxobutyl 3,5-bis(heptylthio)benzoat (**360**, 0.26 g, 0.57 mmol, 2.00 Äq.) wurde in DCM (11 mL) gelöst. 4-Amino-1-butanol (**336**, 25.6 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äq.) und STAB (>80%) (0.26 g, 1.01 mmol, 3.50 Äq.) wurden zu der Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Kieselgel wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 9:1) gereinigt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde wurde der Rückstand in DCM (30 mL) gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt, um das Produkt **361** als farbloses Öl zu erhalten.

Ausbeute: 98 mg (0.10 mmol, 36 %).

R_f: 0.52 (DCM/MeOH, 9:1).

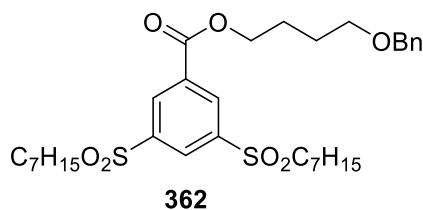
HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₅₄H₉₂NO₅S₄]⁺: 962.5853, gefunden: 962.5853.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 7.35 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-4^{Ar}), 4.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H-1^{Butyl}), 3.55 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-4^{Butanol}), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 8H, H-1^{Heptyl}), 2.59 – 2.49 (m, 4H, H-4^{Butyl}), 2.48 – 2.34 (m, 2H; H-1^{Butanol}), 1.84 – 1.70 (m, 4H, H-2^{Butyl}), 1.71 – 1.55 (m, 16H, H-2^{Butanol}, H-3^{Butanol}, H-3^{Butyl}, H-2^{Heptyl}), 1.51 – 1.35 (m, 8H, H^{Alkyl}), 1.33 – 1.17 (m, 24H, H^{Alkyl}), 0.96 – 0.77 (m, 12H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 165.9 (C=O), 138.8 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 131.7 (C-4^{Ar}), 131.4 (C-1^{Ar}), 126.3 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 65.1 (C-1^{Butyl}), 62.8 (C-4^{Butanol}), 54.7 (C-1^{Butanol}), 53.4 (C-4^{Butyl}), 33.3

(C-1^{Heptyl}), 32.5 (C^{Alkyl}), 31.8 (C^{Alkyl}), 29.0 (C^{Alkyl}), 28.9 (C^{Alkyl}), 28.9 (C^{Alkyl}), 26.9 (C-2^{Butyl}), 26.0 (C^{Alkyl}),
22.8 (C^{Alkyl}), 22.7 (C^{Alkyl}), 14.1 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2854, 1720, 1564, 1461, 1263, 1141, 801, 765, 674.

4-(Benzyloxy)butyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (362)

Wurde nach der Vorschrift von Kettle *et al.* synthetisiert.^[233]

4-(Benzyloxy)butyl 3,5-bis(heptylthio)benzoat (**358**, 0.58 g, 1.07 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (20 mL) gelöst und es wurde *m*CPBA (77 w%, 1.20 g, 5.37 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit DCM (50 mL) versetzt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 x 50 mL), Wasser (2 x 50 mL) ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **362** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.49 g (0.80 mmol, 75 %).

R_f: 0.28 (cHex/EtOAc, 4:1).

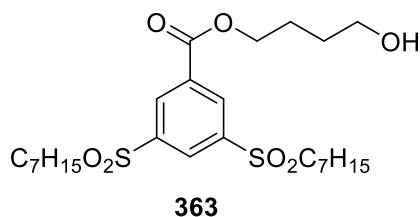
Schmelzbereich: 80.8–83.3 °C.

HRMS (ESI): (m/z): [M-Na]⁺, berechnet für [C₃₂H₄₈NaO₇S₂]⁺: 631.2734, gefunden: 631.2735.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 8.59 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 7.42 – 7.28 (m, 5H, H^{Bn}), 4.52 (s, 2H, CH₂^{Bn}), 4.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1^{Butyl}), 3.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4^{Butyl}), 3.22 – 3.10 (m, 4H, H-1^{Heptyl}), 2.00 – 1.87 (m, 2H, H-2^{Butyl}), 1.83 – 1.66 (m, 6H, H-3^{Butyl}, H-2^{Heptyl}), 1.46 – 1.32 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.31 – 1.18 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.94 – 0.77 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 163.4 (C=O), 142.0 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 138.4 (C-1^{Bn}), 133.7 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 133.6 (C-1^{Ar}), 131.5 (C-4^{Ar}), 128.6 (C^{Bn}), 127.8 (C^{Bn}), 73.2 (CH₂^{Bn}), 69.7 (C-4^{Butyl}), 66.7 (C-1^{Butyl}), 56.4 (C-1^{Heptyl}), 31.5 (C^{Heptyl}), 28.7 (C^{Heptyl}), 28.3 (C-3^{Heptyl}), 26.4 (C-3^{Butyl}), 25.8 (C-2^{Butyl}), 22.6 (C-2^{Heptyl}), 22.6 (C^{Heptyl}), 14.1 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2856, 1726, 1455, 1320, 1281, 1166, 1138, 834, 531.

4-Hydroxybutyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (363)

A: Wurde nach dem Vorbild einer Vorschrift aus dem Patent US9994581B2 synthetisiert.^[306]

4-(Benzyloxy)butyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (**362**, 0.20 g, 0.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOAc (5 mL) und EtOH (5 mL) gelöst. Zu der Lösung wurde Pd/C(10%) (0.02 g, 0.02 mmol, 0.05 Äq.) gegeben und Wasserstoff (1 atm) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde was Pd/C(10%) über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **363** als farbloses Öl (0.05 g, 0.10 mmol, 30 %) erhalten.

B: Wurde nach einer leicht angepassten Vorschrift von Hendrix *et al.* hergestellt.^[254]

4-(Benzyloxy)butyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (**362**, 0.42 g, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (20 mL) gelöst und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde langsam BBr₃ (1 N in DCM, 0.69 mL, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 25 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (1 mL) beendet und auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt und das Produkt **363** als farbloses Öl (0.28 g, 0.54 mmol, 78 %) erhalten

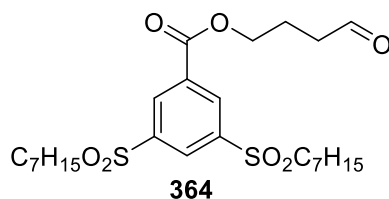
R_f: 0.38 (cHex/EtOAc, 1:1).

HRMS (APCI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₂₅H₄₃O₇S₂]⁺: 519.2445, gefunden: 519.2441.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 8.57 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 4.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1^{Butyl}), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-4^{Butyl}), 3.21 – 3.08 (m, 4H, H 1^{Heptyl}), 1.97 – 1.84 (m, 2H, H-2^{Butyl}), 1.83 – 1.62 (m, 7H, H-3^{Butyl}, H-2^{Heptyl}, OH), 1.45 – 1.30 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.30 – 1.10 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.88 – 0.77 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm = 163.4 (C=O), 141.9 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 133.7 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 133.5 (C-1^{Ar}), 131.5 (C-4^{Ar}), 66.5 (C-1^{Butyl}), 62.2 (C-4^{Butyl}), 56.2 (C-1^{Heptyl}), 31.5 (C^{Heptyl}), 29.0 (C-3^{Butyl}), 28.7 (C^{Heptyl}), 28.2 (C-3^{Heptyl}), 25.2 (C-2^{Butyl}), 22.5 (H-2^{Heptyl}), 22.5 (C^{Heptyl}), 14.0 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925, 2856, 1726, 1463, 1317, 1281, 1163, 1135, 832, 529.

4-Oxobutyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (364)

Wurde unter Verwendung der Vorschrift von Hallinan *et al.* synthetisiert.^[77]

4-Hydroxybutyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (**363**, 0.28 g, 0.54 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (6 mL) gelöst und mit DIPEA (0.14 g, 1.08 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren wurde der Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (0.17 g, 1.08 mmol, 2.00 Äq.) gelöst in DMSO (6 mL) langsam über 10 min hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt und anschließend in eisgekühlte ges. NaCl-Lösung (50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gekühlter 1 M KHSO₄-Lösung (30 mL), gekühltem Wasser (2 x 30 mL) und gekühlter ges. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (cHex/EtOAc) gereinigt. Der Aldehyd **364** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.25 g (0.49 mmol, 91 %).

R_f: 0.59 (cHex/EtOAc, 1:1).

Schmelzbereich: 86.4–88.3 °C.

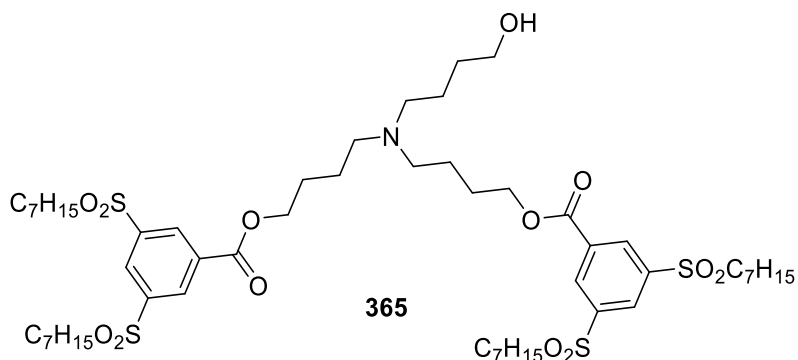
HRMS (ESI): (m/z): [M-Na]⁺, berechnet für [C₂₅H₄₀NaO₇S₂]⁺: 534.2554, gefunden: 534.2563.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 9.84 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-4^{Butyl}), 8.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 8.60 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4^{Ar}), 4.45 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1^{Butyl}), 3.23 – 3.10 (m, 4H, H-1^{Heptyl}), 2.66 (td, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 2H, H-3^{Butyl}), 2.16 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2^{Butyl}), 1.81 – 1.65 (m, 4H, H-2^{Heptyl}), 1.46 – 1.33 (m, 4H, H-3^{Heptyl}), 1.31 – 1.19 (m, 12H, H^{Heptyl}), 0.91 – 0.81 (m, 6H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 200.7 (C-4^{Butyl}, C=O^{Aldehyd}), 163.3 (C=O), 142.1 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 133.7 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 133.2 (C-1^{Ar}), 131.6 (C-4^{Ar}), 65.7 (C-1^{Butyl}), 56.3 (C-1^{Heptyl}), 40.5 (C-

3^{Butyl}), 31.5 (C^{Heptyl}), 28.7 (C^{Heptyl}), 28.3 (C-3^{Heptyl}), 22.6 (C^{Heptyl}), 22.5 (C-2^{Heptyl}), 21.3 (C-2^{Butyl}), 14.1 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2856, 1728, 1468, 1317, 1297, 1162, 1136, 1098, 837.

((4-Hydroxybutyl)azanediy)bis(butane-4,1-diyl) bis(3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat) (365, Lipid c)

Wurde nach Vorbild der Vorschrift in dem Patent WO 2018/081480 A1 durchgeführt.^[243]

4-Oxobutyl 3,5-bis(heptylsulfonyl)benzoat (**364**, 0.23 g, 0.45 mmol, 2.00 Äq.) wurde in DCM (10 mL) gelöst. 4-Amino-1-butanol (**336**, 20.3 mg, 0.23 mmol, 1.00 Äq.) und STAB (>80 %) (0.21 g, 0.80 mmol, 3.50 Äq.) wurden zu der Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Kieselgel wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Lösungsmittel wurde entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 9:1) gereinigt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde wurde der Rückstand in DCM (30 mL) gelöst und mit ges. NaHCO₃-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt um das Produkt **365** als farbloses Öl zu erhalten.

Ausbeute: 65.0 mg (0.06 mmol, 26 %).

R_f: 0.55 (cHex/EtOAc, 4:1).

HRMS (ESI): (m/z): [M+H]⁺, berechnet für [C₅₄H₉₂NO₁₃S₄]⁺: 1090.5446, gefunden: 1090.5447.

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H, H-2^{Ar}, H-6^{Ar}), 8.55 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-4^{Ar}), 4.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, H-1^{Butyl}), 3.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H, H-4^{Butanol}), 3.25 – 3.04 (m, 8H, H-1^{Heptyl}), 2.65 – 2.44 (m, 6H, H-1^{Butanol}, H-4^{Butyl}), 1.94 – 1.76 (m, 4H, H-2^{Butyl}), 1.75 – 1.54 (m, 16H, H-2^{Butanol}, H-3^{Butanol}, H-3^{Butyl}, H-2^{Heptyl}), 1.42 – 1.29 (m, 8H, H^{Alkyl}), 1.28 – 1.13 (m, 24H, H^{Alkyl}), 0.87 – 0.75 (m, 12H, H-7^{Heptyl}, Me).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 163.3 (C=O), 141.9 (C-3^{Ar}, C-5^{Ar}), 133.6 (C-2^{Ar}, C-6^{Ar}), 133.4 (C-1^{Ar}), 131.4 (C-1^{Ar}), 66.3 (C-1^{Butyl}), 62.6 (C-4^{Butanol}), 56.1 (C-1^{Heptyl}), 54.4 (C-1^{Butanol}), 53.2

(C-4^{Butyl}), 32.0 (C^{Alkyl}), 31.4 (C^{Alkyl}), 28.6 (C^{Alkyl}), 28.2 (C^{Alkyl}), 26.6 (C-2^{Butyl}), 25.3 (C^{Alkyl}), 22.7 (C^{Alkyl}), 22.5 (C^{Alkyl}), 22.4 (C^{Alkyl}), 14.0 (C-7^{Heptyl}, Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2857, 1726, 1465, 1321, 1280, 1165, 1137, 1096, 729.

8 Literaturverzeichnis

- [1] <https://www.vcu.edu/medicines4all/> (aufgerufen am 11.08.2025).
- [2] <https://www.imm.fraunhofer.de/de/presse-publikationen/kiwi-konsortium.html> (aufgerufen am 11.08.2025).
- [3] <https://www.bundeswirtschaftsministerium.de/Redaktion/DE/Dossier/Speziallipide/Best-Practice-Bsp-Speziallipide/02-speziallipide-best-practice-kiwi-fue.html> (aufgerufen am 11.08.2025).
- [4] J. Chen, X. Luo, H. Qiu, V. Mackey, L. Sun, X. Ouyang, *Am. J. Transl. Res.* **2018**, *10*, 4302–4312.
- [5] R. C. Mohs, N. H. Greig, *Alzheimer's Dement.: Transl. Res. Clin. Interv.* **2017**, *3*, 651–657.
- [6] V. S. Rao, K. Srinivas, *J. Bioinform. Seq. Anal.* **2011**, *2*, 89–94.
- [7] A. B. Deore, J. R. Dhumane, R. Wagh, R. Sonawane, *Asian J. Pharm. Res. Dev.* **2019**, *7*, 62–67.
- [8] K.-K. Mak, M. R. Pichika, *Drug Discov. Today* **2019**, *24*, 773–780.
- [9] S. Sinha, D. Vohora, in *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, Elsevier, **2018**, pp. 19–32.
- [10] S. Khot, S. Naykude, P. Adnaik, *J. Pharma Insights Res.* **2023**, *01*, 67–74.
- [11] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- [12] M. P. Pollastri, *Curr. Protoc. Pharmacol.* **2010**, *49* (1).
- [13] C. A. Lipinski, *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, *1*, 337–341.
- [14] V. Ivanović, M. Rančić, B. Arsić, A. Pavlović, *Chemia Naissensis* **2020**, *3*, 171–181.
- [15] M. Haritha, M. Sreerag, C. H. Suresh, *New J. Chem.* **2024**, *48*, 4896–4908.
- [16] D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.
- [17] Ajay, G. W. Bemis, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4942–4951.
- [18] M. Congreve, R. Carr, C. Murray, H. Jhoti, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 876–877.
- [19] M. J. Taghizadeh, G. reza malakpouri, A. Javidan, *J. Iran. Chem. Soc.* **2019**, *16*, 785–794.

- [20] M. J. Taghizadeh, E. Chahardoli, G. R. Malakpouri, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.* **2022**, *41*, 853–865.
- [21] R. I. Fryer, A. Walser, **1976**, DE Patent DE2540522.
- [22] A. Walser, L. E. Benjamin, T. Flynn, C. Mason, R. Schwartz, R. I. Fryer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 936–944.
- [23] Y. Q. Wang, W. T. Chen, X. Liu, H. Zhu, X. Qiao, Y. Wang, X. Ma, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 2374–2384.
- [24] L. Brunotte, L. Beckmann, M. Ljiljanic, T. Opatz, *Arkivoc* **2024**, *2024*, 1–16.
- [25] L. Junkes, M. V. Mendlowicz, R. Shader, A. E. Nardi, *Pharmacol. Res.* **2024**, *207*, 107310.
- [26] J. Y. Wick, *Consult. Pharma.* **2013**, *28*, 538–548.
- [27] M. Gerecke, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1983**, *16*, 11S–16S.
- [28] H. Möhler, T. Okada, *Science* **1977**, *198*, 849–851.
- [29] F. I. F. Gomes, M. G. B. Aragão, M. M. Bezerra, H. V. Chaves, *Braz. J. Biol. Sci.* **2019**, *6*, 9–16.
- [30] S. P. Nordt, R. F. Clark, *J. Emerg. Med.* **1997**, *15*, 357–365.
- [31] N. Singewald, S. B. Sartori, A. Reif, A. Holmes, *Neuropharmacology* **2023**, *226*, 109418.
- [32] T. C. Jacob, S. J. Moss, R. Jurd, *Nat. Rev. Neurosci.* **2008**, *9*, 331–343.
- [33] C. E. Griffin, A. M. Kaye, F. R. Bueno, A. D. Kaye, *Ochsner J.* **2013**, *13*, 214–23.
- [34] J. U. Peter, P. Dieudonné, O. Zolk, *Pharmaceuticals* **2024**, *17*, 473.
- [35] J. Riss, J. Cloyd, J. Gates, S. Collins, *Acta Neurol. Scand.* **2008**, *118*, 69–86.
- [36] A. R. Towne, R. J. DeLorenzo, *J. Emerg. Med.* **1999**, *17*, 323–328.
- [37] I. Zaporowska-Stachowiak, K. Szymański, M.-T. Oduah, K. Stachowiak-Szymczak, J. Łuczak, M. Sopata, *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *114*, 108838.
- [38] C. E. Mancuso, M. G. Tanzi, M. Gabay, *Pharmacotherapy* **2004**, *24*, 1177–1185.
- [39] C. Wandel, R. Böcker, H. Böhrer, A. Browne, E. Rügheimer, E. Martin, *Br. J. Anaesth.* **1994**, *73*, 658–661.
- [40] M. F. Paine, D. D. Shen, K. L. Kunze, J. D. Perkins, C. L. Marsh, J. P. McVicar, D. M. Barr, B. S. Gillies, K. E. Thummel, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1996**, *60*, 14–24.

- [41] R. Amrein, W. Hetzel, *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* **1990**, *92*, 6–15; discussion 47.
- [42] L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy, A. Stempel, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3788–3796.
- [43] R. I. Fryer, J. V. Earley, N. W. Gilman, W. Zally, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 433–437.
- [44] A. Walser, R. I. Fryer, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 551–558.
- [45] A. Castellin, M. Maggini, P. Donnola, **2011**, US2011275799A1.
- [46] S. Krivonos, Y. Sery, **2009**, US2009069306A1.
- [47] A. Walser, R. I. Fryer, **1981**, US4280957A.
- [48] C. Del Pozo, A. Macías, E. Alonso, J. González, *Synthesis* **2004**, 2697–2703.
- [49] B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [50] L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, G. Sach, A. Stempel, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3781–3788.
- [51] M. Aidene, F. Belkessam, J. Soulé, H. Doucet, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1583–1590.
- [52] T. Sugawara, T. Toyoda, M. Adachi, K. Sasakura, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4842–4852.
- [53] A. W. Douglas, N. L. Abramson, I. N. Houpis, S. Karady, A. Molina, L. C. Xavier, N. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6807–6810.
- [54] K. Prasad, G. T. Lee, A. Chaudhary, M. J. Girgis, J. W. Streemke, O. Repič, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 723–732.
- [55] Z. Wang, **2016**, WO2016/146049 A1.
- [56] D. O. Spry, H. S. Aaron, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3838–3839.
- [57] B. Gabrielsen, M. J. Phelan, L. Barthel-Rosa, C. See, J. W. Huggins, D. F. Kefauver, T. P. Monath, M. A. Ussery, G. N. Chmurny, E. M. Schubert, K. Upadhy, C. Kwong, D. A. Carter, J. A. S. Iii, J. J. Kirsj, W. M. Shannon, R. W. Sidwell, G. D. Kini, R. K. Robins, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3231–3238.
- [58] J. W. Hull, K. Otterson, D. Rhubright, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 520–522.
- [59] L. Decuyper, S. Deketelaere, L. Vanparys, M. Jukič, I. Sosič, E. Sauvage, A. M. Amoroso, O. Verlaine, B. Joris, S. Gobec, M. D’hooghe, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15254–15266.

- [60] T. Rizk, E. J. -F. Bilodeau, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8325–8327.
- [61] T. Oost, M. Kalesse, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8421–8438.
- [62] K. Gottschling, G. Savasci, H. Vignolo-González, S. Schmidt, P. Mauker, T. Banerjee, P. Rovó, C. Ochsenfeld, B. V. Lotsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12146–12156.
- [63] J. Wu, R. Mu, M. Sun, N. Zhao, M. Pan, H. Li, Y. Dong, Z. Sun, J. Bai, M. Hu, C. F. Nathan, B. Javid, G. Liu, *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1087–1104.
- [64] X. Yan, Y. Yu, P. Ji, H. He, C. Qiao, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 180–187.
- [65] M. A. Ashwell, W. R. Solvibile, S. Han, E. Largis, R. Mulvey, J. Tillet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3123–3127.
- [66] P.-A. Jaques, V. Artero, M. Fontecave, A. Leyris, M. Matheron, **2011**, US2011257406A1.
- [67] D. B. Rubinov, T. A. Zheldakova, I. L. Rubinova, F. A. Lakhvich, *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1024–1030.
- [68] G. Capozzi, C. Caristi, M. Gattuso, *J. Chem. Soc. Perkin. 1* **1984**, 255.
- [69] R. R. Sauers, S. D. Van Arnum, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5797–5800.
- [70] C. M. Nunes, I. Reva, R. Fausto, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10657–10665.
- [71] J. H. Kweon, E. S. Kim, S. B. Song, S. A. Lee, J. Y. Lee, K. Do Choi, Y. J. Park, **2014**, WO2015005615A1.
- [72] K. Wimalasena, S. W. May, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4036–4046.
- [73] V. M. Berestovitskaya, S. V. Makarenko, I. S. Bushmarinov, K. A. Lyssenko, A. S. Smirnov, E. V. Stukan', *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1023–1033.
- [74] M.-C. Yan, Z. Tu, C. Lin, S. Ko, J. Hsu, C.-F. Yao, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1565–1570.
- [75] J.-M. Becht, O. Meyer, G. Helmchen, *Synthesis* **2003**, 2805–2810.
- [76] G. Zhang, R. Huang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 6768–6771.
- [77] E. Ann Hallinan, S. W. Kramer, S. C. Houdek, W. M. Moore, G. M. Jerome, D. P. Spangler, A. M. Stevens, H. S. Shieh, P. T. Manning, B. S. Pitzele, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3527–3534.
- [78] J. F. Hooper, S. Seo, F. R. Truscott, J. D. Neuhaus, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1630–1634.

- [79] S. Fioravanti, F. Marchetti, L. Pellacani, L. Ranieri, P. A. Tardella, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 231–236.
- [80] L. Ghisu, N. Melis, F. Secci, A. Frongia, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6409–6412.
- [81] M. G. Kallitsakis, P. D. Tancini, M. Dixit, G. Mpourmpakis, I. N. Lykakis, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1176–1184.
- [82] G. Choudhary, R. K. Peddinti, *Green Chem.* **2011**, *13*, 276–282.
- [83] X.-T. Guo, J. Shen, F. Sha, X.-Y. Wu, *Synthesis* **2015**, *47*, 2063–2072.
- [84] T. Hostmann, J. J. Molloy, K. Bussmann, R. Gilmour, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10164–10168.
- [85] D. Cruz Cruz, R. Mose, C. Villegas Gómez, S. V. Torbensen, M. S. Larsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11331–11335.
- [86] H. Kawai, T. Kitayama, E. Tokunaga, T. Matsumoto, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4067.
- [87] Y.-F. Zhang, X.-Y. Dong, J.-T. Cheng, N.-Y. Yang, L.-L. Wang, F.-L. Wang, C. Luan, J. Liu, Z.-L. Li, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15413–15419.
- [88] R. P. Joyce, V. W. Hu, J. Wang, *Med. Chem. Res.* **2022**, *31*, 1637–1646.
- [89] L.-M. Weng, X. Su, X.-Q. Wang, *J. Pain Res.* **2021**, *14*, 147–159.
- [90] M. Marzi, M. K. Vakil, M. Bahmanyar, E. Zarenezhad, *Biomed. Res. Int.* **2022**, *2022*, 1-16.
- [91] M. Bárcena, G. T. Oostergetel, W. Bartelink, F. G. A. Faas, A. Verkleij, P. J. M. Rottier, A. J. Koster, B. J. Bosch, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 582–587.
- [92] Y. A. Malik, *Malays. J. Pathol.* **2020**, *42*, 3–11.
- [93] X. Li, M. Geng, Y. Peng, L. Meng, S. Lu, *J. Pharm. Anal.* **2020**, *10*, 102–108.
- [94] C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, H. Choe, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2022**, *23*, 3–20.
- [95] B. Malone, N. Urakova, E. J. Snijder, E. A. Campbell, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2022**, *23*, 21–39.
- [96] M. L. DeDiego, E. Álvarez, F. Almazán, M. T. Rejas, E. Lamirande, A. Roberts, W.-J. Shieh, S. R. Zaki, K. Subbarao, L. Enjuanes, *J. Virol.* **2007**, *81*, 1701–1713.
- [97] K.-H. Liang, Y.-C. Teng, Y.-T. Liao, A. A. Yarmishyn, S.-H. Chiang, W.-C. Hung, C.-Y. Hsiao, E.-T. Tsai, T.-J. Chang, D.-M. Yang, M.-L. Wang, *Int. J. Transl. Med.* **2024**, *4*, 72–86.

- [98] A. I. Francis, S. Ghany, T. Gilkes, S. Umakanthan, *Postgrad. Med. J.* **2022**, *98*, 389–394.
- [99] D. V. Parums, *Med. Sci. Monit.* **2022**, *28*, e935952.
- [100] M. Galli, F. Migliano, V. Fasano, A. Silvani, D. Passarella, A. Citarella, *Processes* **2024**, *12*, 1242.
- [101] X. Yao, R. F. Henry, G. G. Z. Zhang, *J. Pharm. Sci.* **2023**, *112*, 237–242.
- [102] N. W. Lange, D. M. Salerno, D. L. Jennings, J. Choe, J. Hedvat, D. (Bley) Kovac, J. Scheffert, T. Shertel, L. E. Ratner, R. S. Brown, M. R. Pereira, *Am. J. Transplant.* **2022**, *22*, 1925–1926.
- [103] S. M. R. Hashemian, A. Sheida, M. Taghizadieh, M. Y. Memar, M. R. Hamblin, H. Bannazadeh Baghi, J. Sadri Nahand, Z. Asemi, H. Mirzaei, *Biomed. Pharmacother.* **2023**, *162*, 114367.
- [104] H. Eng, A. L. Dantonio, E. P. Kadar, R. S. Obach, L. Di, J. Lin, N. C. Patel, B. Boras, G. S. Walker, J. J. Novak, E. Kimoto, R. S. P. Singh, A. S. Kalgutkar, *Drug Metab. Dispos.* **2022**, *50*, 576–590.
- [105] D. R. Owen, M. Y. Pettersson, M. R. Reese, M. F. Sammons, J. B. Tuttle, P. R. Verhoest, L. Wei, Q. Yang, **2021**, WO2021/250648 A1.
- [106] H. Bernard, G. Bülow, U. E. Lange, H. Mack, T. Pfeiffer, B. Schäfer, W. Seitz, T. Zierke, *Synthesis* **2004**, *2004*, 2367–2375.
- [107] R. F. Algera, C. Allais, A. F. Baldwin, T. Busch, F. Colombo, M. Colombo, C. Depretz, Y. R. Dumond, A. R. Faria Quintero, M. Heredia, J. Jung, A. Lall, T. Lee, Y. Liu, S. Mandelli, M. Mantel, R. Morris, J. Mustakis, B. Nguyen, R. Pearson, J. L. Piper, J. A. Ragan, B. Ruffin, C. Talicska, S. Tcyrulnikov, C. Uyeda, R. M. Weekly, M. Zeng, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 2260–2270.
- [108] R. F. Algera, C. Allais, A. F. Baldwin, H. Becirovic, P. Bowles, A. R. Brown, J. M. Buske, H. J. Clarke, N. M. Do, K. Doyle, J. Fifer, K. Gray, A. Happe, M. Hardink, A. K. Hubbell, C. James, H. P. Khadamkar, J. Magano, E. L. McInturff, J. Mustakis, G. Ozbuyukkaya, J. L. Piper, D. W. Place, J. A. Ragan, B. Rauschenberger, G. Reyes, R. Shehadeh, C. Stanchina, M. Stanley, R. M. Weekly, E. Weinstein, G. A. Weisenburger, E. Wood, H. G. Yayla, S. Yu, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 2240–2249.
- [109] R. F. Algera, C. Allais, H. Becirovic, A. R. Brown, B. Chen, H. J. Clarke, P. E. Concannon, Y. Du, W. Georgian, J. W. Lee, T. Lee, J. Magano, C. Perez Mandry, R. Mehta, E. Mull, R. Pearson, Z. Peng, J. L. Piper, J. A. Ragan, G. Reyes, H. Shen, D. W. Ward, R. M. Weekly, G. A. Weisenburger, P. Xu, H. G. Yayla, M. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 2271–2279.

- [110] C. Allais, C. G. Connor, N. M. Do, S. Kulkarni, J. W. Lee, T. Lee, E. McInturff, J. Piper, D. W. Place, J. A. Ragan, R. M. Weekly, *ACS Cent. Sci.* **2023**, *9*, 849–857.
- [111] H. D. Preschel, R. T. Otte, Y. Zhuo, R. E. Ruscoe, A. J. Burke, R. Kellerhals, B. Horst, S. Hennig, E. Janssen, A. P. Green, N. J. Turner, E. Ruijter, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 12565–12571.
- [112] J. R. A. Kincaid, J. C. Caravez, K. S. Iyer, R. D. Kavthe, N. Fleck, D. H. Aue, B. H. Lipshutz, *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 156.
- [113] K. Veeramani, M. Shinde, V. V. R. Eda, B. C. Darapaneni, R. M. Hindupur, S. R. Madarapu, S. Sen, S. Oruganti, *Tetrahedron Lett.* **2023**, *116*, 154344.
- [114] K. Goswami, S. Paul, S. T. Bugde, S. Sinha, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 280–286.
- [115] S. Hanessian, R. Margarita, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887–5890.
- [116] S. Hanessian, R. Schaum, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 163–166.
- [117] F. Beltran, I. Fabre, I. Ciofini, L. Miesch, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5042–5045.
- [118] S. Yang, S.-J. Chen, M.-F. Hsu, J.-D. Wu, C.-T. K. Tseng, Y.-F. Liu, H.-C. Chen, C.-W. Kuo, C.-S. Wu, L.-W. Chang, W.-C. Chen, S.-Y. Liao, T.-Y. Chang, H.-H. Hung, H.-L. Shr, C.-Y. Liu, Y.-A. Huang, L.-Y. Chang, J.-C. Hsu, C. J. Peters, A. H.-J. Wang, M.-C. Hsu, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4971–4980.
- [119] T. Krchová, J. Kotek, D. Jiráček, J. Havlíčková, I. Císařová, P. Hermann, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 15735.
- [120] M. Calmes, E. Juan, M. Rolland, J. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 849–852.
- [121] S. Bhunia, S. Ghosh, D. Dey, A. Bisai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2426–2429.
- [122] D. O. Koltun, T. M. Zilbershtein, V. A. Migulin, N. I. Vasilevich, E. Q. Parkhill, A. I. Glushkov, M. J. McGregor, S. A. Brunn, N. Chu, J. Hao, N. Mollova, K. Leung, J. W. Chisholm, J. Zablocki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4070–4074.
- [123] L. Grehn, M. Lurdes, S. Almeida, U. Ragnarsson, *Synthesis* **1988**, *1988*, 992–994.
- [124] G. Morini, C. Pozzoli, M. Adami, E. Poli, G. Coruzzi, *Il Farmaco* **1999**, *54*, 740–746.
- [125] S. Porcu, S. Demuro, A. Luridiana, A. Cocco, A. Frongia, D. J. Aitken, F. Charnay-Pouget, R. Guillot, G. Sarais, F. Secci, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7699–7702.
- [126] K. Brömmel, C. P. Konken, F. Börgel, H. Obeng-Darko, S. Schelhaas, E. Bulk, T. Budde, A. Schwab, M. Schäfers, B. Wunsch, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 30295–30304.

- [127] A. Sharma, K. Liaw, R. Sharma, A. G. Thomas, B. S. Slusher, S. Kannan, R. M. Kannan, *Biomacromolecules* **2020**, *21*, 3909–3922.
- [128] D. De Ruyscher, L. Pang, C. A. Mattelaer, M. Nautiyal, S. De Graef, J. Rozenski, S. V. Strelkov, E. Lescrier, S. D. Weeks, A. Van Aerschot, *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115580.
- [129] H. Choi, H. J. Shirley, P. A. Hume, M. A. Brimble, D. P. Furkert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7420–7424.
- [130] F. Macleod, S. Lang, J. A. Murphy, *Synlett* **2010**, 529–534.
- [131] A. Barosi, A. Berisha, C. Mangeney, J. Pinson, H. Dhimane, P. I. Dalko, *Mater Adv.* **2021**, *2*, 2358–2365.
- [132] Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406.
- [133] V. Kumar, P. S. Pallan, Meena, K. N. Ganesh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1269–1272.
- [134] L. Hu, H. Albanyan, J. Yang, X. Tan, Y. Wang, M. Yang, X. Zhong, M. D. Ward, A. Sahota, *Med. Chem. Res.* **2024**, *33*, 1408–1409.
- [135] H. Liu, S. Jiang, W. Dai, L. Lu, J. Peng, S. Xia, J. Wang, J. Li, H. Jiang, K. Chen, **2021**, EP3835296A1.
- [136] M. R. Witten, L. Wu, C.-T. Lai, K. Kapilashrami, M. Pusey, K. Gallagher, Y. Chen, W. Yao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *55*, 128452.
- [137] C. F. Araujo-Lima, R. de Cassia Castro Carvalho, S. L. Rosario, D. I. Leite, A. C. C. Aguiar, L. V. de Souza Santos, J. S. de Araujo, K. Salomão, C. R. Kaiser, A. U. Krettli, M. M. Bastos, C. A. F. Aiub, M. de Nazaré Correia Soeiro, N. Boechat, I. Felzenszwalb, *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 782.
- [138] I. H. Kim, K. D. Combrink, Z. Ma, K. Chapo, D. Yan, P. Renick, T. W. Morris, M. Pulse, J. W. Simecka, C. Z. Ding, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1181–1184.
- [139] G. Hayes, M. Laurel, D. MacKinnon, T. Zhao, H. A. Houck, C. R. Becer, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 2609–2734.
- [140] A. Albrecht, Ł. Albrecht, T. Janecki, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747–2766.
- [141] L. W. Ye, C. Shu, F. Gagosz, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1833–1845.
- [142] R. Fernandes, P. Amador, C. Prudêncio, *Rev. Med. Microbiol.* **2013**, *24*, 7–17.
- [143] A. Fleming, *J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.

- [144] R. L. Thompsen, *Mayo Clin. Proc.* **1987**, *62*, 821–834.
- [145] A. Dalhoff, N. Janjic, R. Echols, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1085–1095.
- [146] J. Caruano, G. G. Muccioli, R. Robiette, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134–10156.
- [147] J. E. Baldwin, C. Lowe, C. J. Schofield, E. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3461–3464.
- [148] N. E. Allen, D. B. Boyd, J. B. Campbell, J. B. Deeter, T. K. Elzey, B. J. Foster, L. D. Hatfield, J. N. Hobbs, W. J. Hornback, D. C. Hunden, N. D. Jones, M. D. Kinnick, J. M. Morin, J. E. Munroe, J. K. Swartzendruber, D. G. Vogt, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1905–1928.
- [149] I. J. Contreras-García, N. Cárdenas-Rodríguez, A. Romo-Mancillas, C. Bandala, S. R. Zamudio, S. Gómez-Manzo, B. Hernández-Ochoa, J. G. Mendoza-Torreblanca, L. A. Pichardo-Macías, *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 475.
- [150] W. Fenical, P. R. Jensen, M. A. Palladino, K. S. Lam, G. K. Lloyd, B. C. Potts, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2175–2180.
- [151] Y.-C. Shen, Y.-S. Lin, Y.-H. Kuo, Y.-B. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7893–7897.
- [152] E. Turos, J. E. Audia, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231–8236.
- [153] T. Naito, Y. Honda, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles* **1991**, *32*, 2319–2322.
- [154] T. Naito, Y. Honda, O. Miyata, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 217–219.
- [155] R. Mylavarapu, R. V. Anand, G. C. M. Kondaiah, L. A. Reddy, G. S. Reddy, A. Roy, A. Bhattacharya, K. Mukkanti, R. Bandichhor, *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 225–230.
- [156] C. W. G. Fishwick, R. J. Foster, R. E. Carr, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3915–3918.
- [157] C. H. Yoon, A. Nagle, C. Chen, D. Gandhi, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2259–2262.
- [158] M. Grohmann, S. Buck, L. Schäffler, G. Maas, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2203–2211.
- [159] D. Craig, C. J. T. Hyland, S. E. Ward, *Chem. Commun.* **2005**, 3439.
- [160] D. Basavaiah, J. Srivardhana Rao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1621–1625.
- [161] M. Khoukhi, M. Vaultier, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1031–1034.
- [162] N. Khoukhi, M. Vaultier, R. Carrié, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1811–1822.
- [163] M. Freis, M. Balkenhohl, D. M. Fischer, T. Georgiev, R. C. Sarott, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6380–6384.

- [164] S. G. Pharande, *Synthesis* **2021**, *53*, 418–446.
- [165] W. J. Zhou, X. Yu, C. Chen, W. Lan, G. Zhan, J. Zhou, Q. Liu, W. Huang, Q. Q. Yang, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13427–13439.
- [166] C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG. Polynucleotides Having Promoter Activity, **2011**, WO2011/161128 A1.
- [167] S. Bauer, *J. Appl. Phys.* **1996**, *80*, 5531–5558.
- [168] P. von Tiedemann, S. Anwar, U. Kemmer-Jonas, K. Asadi, H. Frey, *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221*, 1900468.
- [169] R. C. G. Naber, K. Asadi, P. W. M. Blom, D. M. de Leeuw, B. de Boer, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 933–945.
- [170] M. Cushman, E. J. Madaj, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 907–915.
- [171] J. L. Ramiro, S. Martínez-Caballero, A. G. Neo, J. Díaz, C. F. Marcos, *Molecules* **2023**, *28*, 2654.
- [172] G. C. B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591–5594.
- [173] M. Jida, S. Malaquin, R. Deprez-Poulain, G. Laconde, B. Deprez, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5109–5111.
- [174] L. Ye, X. Liu, K. B. Beckett, J. O. Rothbaum, C. Lincoln, L. J. Broadbelt, Y. Kratish, T. J. Marks, *Chem.* **2024**, *10*, 172–189.
- [175] R. Kumar, S. Shah, P. Paramita Das, G. G. K. Bhagavanbhai, A. Al Fatesh, B. Chowdhury, *Catal. Rev.* **2019**, *61*, 516–594.
- [176] S. C. Wenzel, H. Hoffmann, J. Zhang, L. Debussche, S. Haag-Richter, M. Kurz, F. Nardi, P. Lukat, I. Kochems, H. Tietgen, D. Schummer, J. Nicolas, L. Calvet, V. Czepczor, P. Vrignaud, A. Mühlenweg, S. Pelzer, R. Müller, M. Brönstrup, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15781–15785.
- [177] A. Bhardwaj, S. Jaiswal, K. Bhardwaj, D. Arora, S. Jain, J. Dwivedi, S. Sharma, *Org. Prep. Proced. Int.* **2025**, *57*, 189–217.
- [178] C. Krüger, *Cardiovasc. Res.* **2000**, *45*, 900–912.
- [179] V. P. Mehta, S. G. Modha, E. Ruijter, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, C. Pannecouque, J. Balzarini, R. V. A. Orru, E. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828–2839.
- [180] G. Revelant, S. Dunand, S. Hesse, G. Kirsch, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2935–2940.

- [181] W. T. Jorgensen, D. W. Gulliver, T. A. Katte, E. L. Werry, T. A. Reekie, M. Connor, M. Kassiou, *Eur J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1644–1656.
- [182] S.-K. Lee, K.-Y. Yi, B.-H. Lee, K.-S. Oh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1147–1153.
- [183] S. Lucas, *Headache* **2016**, *56*, 436–446.
- [184] T. Buyck, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12714–12718.
- [185] M. Steinmann, M. Wagner, F. R. Wurm, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17329–17338.
- [186] A. E. Machulkin, R. R. Shafikov, A. A. Uspenskaya, S. A. Petrov, A. P. Ber, D. A. Skvortsov, E. A. Nimenko, N. U. Zyk, G. B. Smirnova, V. S. Pokrovsky, M. A. Abakumov, I. V. Saltykova, R. T. Akhmirov, A. S. Garanina, V. I. Polshakov, O. Y. Saveliev, Y. A. Ivanenkov, A. V. Aladinskaya, A. V. Finko, E. U. Yamansarov, O. O. Krasnovskaya, A. S. Erofeev, P. V. Gorelkin, O. A. Dontsova, E. K. Beloglazkina, N. V. Zyk, E. S. Khazanova, A. G. Majouga, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 4532–4552.
- [187] A. Joosten, É. Lambert, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5128–5131.
- [188] G. B. Jones, J. M. Wright, G. W. Plourde, G. Hynd, R. S. Huber, J. E. Mathews, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1937–1944.
- [189] T. Maruyama, Y. Yamamoto, Y. Kano, M. Kurazono, E. Matsuhisa, H. Takata, T. Takata, K. Atsumi, K. Iwamatsu, E. Shitara, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6379–6387.
- [190] S. Asokapandian, S. Sreelakshmi, G. Rajamanickam, in *Food Biopolymers: Structural, Functional and Nutraceutical Properties*, Springer International Publishing, Cham, **2021**, pp. 389–411.
- [191] E. Fahy, S. Subramaniam, R. C. Murphy, M. Nishijima, C. R. H. Raetz, T. Shimizu, F. Spener, G. van Meer, M. J. O. Wakelam, E. A. Dennis, *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, S9–S14.
- [192] E. Fahy, S. Subramaniam, H. A. Brown, C. K. Glass, A. H. Merrill, R. C. Murphy, C. R. H. Raetz, D. W. Russell, Y. Seyama, W. Shaw, T. Shimizu, F. Spener, G. van Meer, M. S. VanNieuwenhze, S. H. White, J. L. Witztum, E. A. Dennis, *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 839–861.
- [193] D. A. Mannock, R. N. A. H. Lewis, T. P. W. McMullen, R. N. McElhaney, *Chem. Phys. Lipids* **2010**, *163*, 403–448.
- [194] S. Wang, K. G. Soni, M. Semache, S. Casavant, M. Fortier, L. Pan, G. A. Mitchell, *Mol. Genet. Metab.* **2008**, *95*, 117–126.

- [195] P. Arner, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *19*, 471–482.
- [196] C. Hald Albertsen, J. A. Kulkarni, D. Witzigmann, M. Lind, K. Petersson, J. B. Simonsen, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2022**, *188*, 114416.
- [197] X. Hou, T. Zaks, R. Langer, Y. Dong, *Nat. Rev. Mater.* **2021**, *6*, 1078–1094.
- [198] L. Xu, X. Wang, Y. Liu, G. Yang, R. J. Falconer, C.-X. Zhao, *Adv. Nanobiomed. Res.* **2022**, *2*, 2100109.
- [199] P. Ratajczak, Z. Banach, D. Kopciuch, A. Paczkowska, T. Zaprutko, J. Krawczyk, B. Maciuszek-Bartkowska, K. Kus, *Healthcare* **2023**, *11*, 1532.
- [200] N. Khehra, I. Padda, U. Jaferi, H. Atwal, S. Narain, M. S. Parmar, *AAPS PharmSciTech* **2021**, *22*, 172.
- [201] Y. Wang, Z. Zhang, J. Luo, X. Han, Y. Wei, X. Wei, *Mol. Cancer* **2021**, *20*, 33.
- [202] U. Sahin, K. Karikó, Ö. Türeci, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 759–780.
- [203] H. Tanaka, N. Takata, Y. Sakurai, T. Yoshida, T. Inoue, S. Tamagawa, Y. Nakai, K. Tange, H. Yoshioka, M. Maeki, M. Tokeshi, H. Akita, *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 544.
- [204] K. Gokita, J. Inoue, H. Ishihara, K. Kojima, J. Inazawa, *Mol. Ther. Nucleic Acids* **2020**, *19*, 330–338.
- [205] J. A. Kulkarni, J. L. Myhre, S. Chen, Y. Y. C. Tam, A. Danescu, J. M. Richman, P. R. Cullis, *Nanomedicine* **2017**, *13*, 1377–1387.
- [206] L. Schoenmaker, D. Witzigmann, J. A. Kulkarni, R. Verbeke, G. Kersten, W. Jiskoot, D. J. A. Crommelin, *Int. J. Pharm.* **2021**, *601*, 120586.
- [207] J. A. Kulkarni, P. R. Cullis, R. van der Meel, *Nucleic Acid Ther.* **2018**, *28*, 146–157.
- [208] M. Jayaraman, S. M. Ansell, B. L. Mui, Y. K. Tam, J. Chen, X. Du, D. Butler, L. Eltepu, S. Matsuda, J. K. Narayanannair, K. G. Rajeev, I. M. Hafez, A. Akinc, M. A. Maier, M. A. Tracy, P. R. Cullis, T. D. Madden, M. Manoharan, M. J. Hope, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8529–8533.
- [209] M. J. Carrasco, S. Alishetty, M.-G. Alameh, H. Said, L. Wright, M. Paige, O. Soliman, D. Weissman, T. E. Cleveland, A. Grishaev, M. D. Buschmann, *Commun. Biol.* **2021**, *4*, 956.

- [210] K. A. Whitehead, J. R. Dorkin, A. J. Vegas, P. H. Chang, O. Veiseh, J. Matthews, O. S. Fenton, Y. Zhang, K. T. Olejnik, V. Yesilyurt, D. Chen, S. Barros, B. Klebanov, T. Novobrantsseva, R. Langer, D. G. Anderson, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4277.
- [211] A. K. K. Leung, I. M. Hafez, S. Baoukina, N. M. Belliveau, I. V. Zhigaltsev, E. Afshinmanesh, D. P. Tieleman, C. L. Hansen, M. J. Hope, P. R. Cullis, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 18440–18450.
- [212] A. K. K. Leung, Y. Y. C. Tam, S. Chen, I. M. Hafez, P. R. Cullis, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 8698–8706.
- [213] T. Suzuki, Y. Suzuki, T. Hihara, K. Kubara, K. Kondo, K. Hyodo, K. Yamazaki, T. Ishida, H. Ishihara, *Int. J. Pharm.* **2020**, *588*, 119792.
- [214] M. Berger, M. Degey, J. Leblond Chain, E. Maquoui, B. Evrard, A. Lechanteur, G. Piel, *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 597.
- [215] J. W. Holland, C. Hui, P. R. Cullis, T. D. Madden, *Biochem.* **1996**, *35*, 2618–2624.
- [216] B. L. Mui, Y. K. Tam, M. Jayaraman, S. M. Ansell, X. Du, Y. Y. C. Tam, P. J. Lin, S. Chen, J. K. Narayanannair, K. G. Rajeev, M. Manoharan, A. Akinc, M. A. Maier, P. Cullis, T. D. Madden, M. J. Hope, *Mol. Ther. Nucleic Acids* **2013**, *2*, e139.
- [217] X. Cheng, R. J. Lee, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *99*, 129–137.
- [218] M. R. Krause, S. L. Regen, *Acc Chem. Res.* **2014**, *47*, 3512–3521.
- [219] J. A. Kulkarni, M. M. Darjuan, J. E. Mercer, S. Chen, R. van der Meel, J. L. Thewalt, Y. Y. C. Tam, P. R. Cullis, *ACS Nano* **2018**, *12*, 4787–4795.
- [220] F. Sebastiani, M. Yanez Arteta, M. Lerche, L. Porcar, C. Lang, R. A. Bragg, C. S. Elmore, V. R. Krishnamurthy, R. A. Russell, T. Darwish, H. Pichler, S. Waldie, M. Moulin, M. Haertlein, V. T. Forsyth, L. Lindfors, M. Cárdenas, *ACS Nano* **2021**, *15*, 6709–6722.
- [221] J. Viger-Gravel, A. Schantz, A. C. Pinon, A. J. Rossini, S. Schantz, L. Emsley, *J. Phys. Chem. B* **2018**, *122*, 2073–2081.
- [222] K. Y. Leong, S. K. Tham, C. L. Poh, *Virology* **2025**, *22*, 71.
- [223] A. J. Pollard, E. M. Bijker, *Nat. Rev. Immunol.* **2021**, *21*, 83–100.
- [224] V. Vetter, G. Denizer, L. R. Friedland, J. Krishnan, M. Shapiro, *Ann. Med.* **2018**, *50*, 110–120.
- [225] B. L. Bartlett, A. J. Pellicane, S. K. Tying, *Dermatol. Ther.* **2009**, *22*, 104–109.
- [226] R. Strugnell, F. Zepp, A. Cunningham, T. Tantawichien, *Perspect. Vaccinol.* **2011**, *1*, 61–88.

- [227] V. Gote, P. K. Bolla, N. Kommineni, A. Butreddy, P. K. Nukala, S. S. Palakurthi, W. Khan, *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 2700.
- [228] J. A. Wolff, R. W. Malone, P. Williams, W. Chong, G. Acsadi, A. Jani, P. L. Felgner, *Science* **1990**, *247*, 1465–1468.
- [229] G. F. Jirikowski, P. P. Sanna, D. Maciejewski-Lenoir, F. E. Bloom, *Science* **1992**, *255*, 996–998.
- [230] E. Bettini, M. Locci, *Vaccines* **2021**, *9*, 147.
- [231] L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, D. Bartoli, A. Massoli, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1373–1384.
- [232] H. S. Sutherland, A. S. T. Tong, P. J. Choi, A. Blaser, D. Conole, S. G. Franzblau, M. U. Lotlikar, C. B. Cooper, A. M. Upton, W. A. Denny, B. D. Palmer, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 1292–1307.
- [233] J. G. Kettle, H. Alwan, M. Bista, J. Breed, N. L. Davies, K. Eckersley, S. Fillery, K. M. Foote, L. Goodwin, D. R. Jones, H. Käck, A. Lau, J. W. M. Nissink, J. Read, J. S. Scott, B. Taylor, G. Walker, L. Wissler, M. Wylot, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2346–2361.
- [234] J. Wang, G. Hong, G. Li, W. Wang, T. Liu, *Molecules* **2019**, *24*, 4505.
- [235] L. A. Harrison, S. J. Atkinson, A. Bassil, C. Chung, P. Grandi, J. R. J. Gray, E. Levernier, A. Lewis, D. Lugo, C. Messenger, A.-M. Michon, D. J. Mitchell, A. Preston, R. K. Prinjha, I. Rioja, J. T. Seal, S. Taylor, I. D. Wall, R. J. Watson, J. M. Woolven, E. H. Demont, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 10742–10771.
- [236] S. D. Cowen, D. Russell, L. A. Dakin, H. Chen, N. A. Larsen, R. Godin, S. Throner, X. Zheng, A. Molina, J. Wu, T. Cheung, T. Howard, R. Garcia-Arenas, N. Keen, C. S. Pendleton, J. A. Pietenpol, A. D. Ferguson, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 11079–11097.
- [237] N. J. O'Brien, M. Brzozowski, D. J. D. Wilson, L. W. Deady, B. M. Abbott, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4947–4956.
- [238] P. G. Steel, C. W. T. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8977–8980.
- [239] F. Chevallier, M. Charlot, F. Mongin, B. Champagne, E. Franz, K. Clays, M. Blanchard-Desce, *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 4090–4101.
- [240] J. Hübscher, W. Seichter, T. Gruber, J. Kortus, E. Weber, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1062–1074.

- [241] C. Doebelin, P. Wagner, I. Bertin, F. Simonin, M. Schmitt, F. Bihel, J.-J. Bourguignon, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10296.
- [242] R. F. Nystrom, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197–1199.
- [243] M. J. Hope, B. Mui, J. C. Lin, C. Barbosa, T. Madden, S. M. Ansell, X. Du, **2018**, WO 2018/081480 A1.
- [244] H. S. H. Juan, **2015**, CN104387332 A.
- [245] T. J. Kucharski, Z. Huang, Q. Yang, Y. Tian, N. C. Rubin, C. D. Concepcion, R. Boulatov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7040–7043.
- [246] A. C. Gehrold, T. Bruhn, H. Schneider, U. Radius, G. Bringmann, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 210–213.
- [247] A. T. Ślósarczyk, L. Baltzer, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7697.
- [248] D. E. Williams, K. S. Craig, B. Patrick, L. M. McHardy, R. Van Soest, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 245–258.
- [249] N. Du Kim, Y. G. Jung, J. H. Kim, H. J. Choi, M. H. Choi, **2022**, KR20220066645A.
- [250] P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2153–2166.
- [251] B. T. Diroll, D. Jishkariani, M. Cargnello, C. B. Murray, B. Donnio, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10508–10515.
- [252] P. Jeschke, M. Füsslein, H.-G. Schwarz, J. Telsler, Y. Cancho Grande, A. Arlt, S. Müller, U. Ebbinghaus-Kintscher, P. Lösel, M. Linka, A. J. Damijon-Aitis, I. Heisler, A. Turberg, O. Mandzhulo, **2021**, WO2021/224323 A1.
- [253] C. H. Bartholomew, P. K. Agrawal, J. R. Katzer in *Advances in Catalysis (Volume 31)*, Elsevier Inc. **1982**, pp. 135–242.
- [254] J. A. Hendrix, S. J. Shimshock, G. M. Shutske, J. D. Tomer IV, K. J. Kapples, M. G. Palermo, T. J. (Roy) Corbett, H. M. Vargas, S. Kafka, K. M. Brooks, L. Laws-Ricker, D. K. H. Lee, I. de Lannoy, M. Bordeleau, G. Rizkalla, J. Owolabi, R. K. Kamboj, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 999–1009.
- [255] N. Louis, C. Eveleigh, F. L. Graham, *Virology* **1997**, *233*, 423–429.
- [256] D. P. Aden, A. Fogel, S. Plotkin, I. Damjanov, B. B. Knowles, *Nature* **1979**, *282*, 615–616.
- [257] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [258] J. Chen, L. Ye, W. Su, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8204–8211.

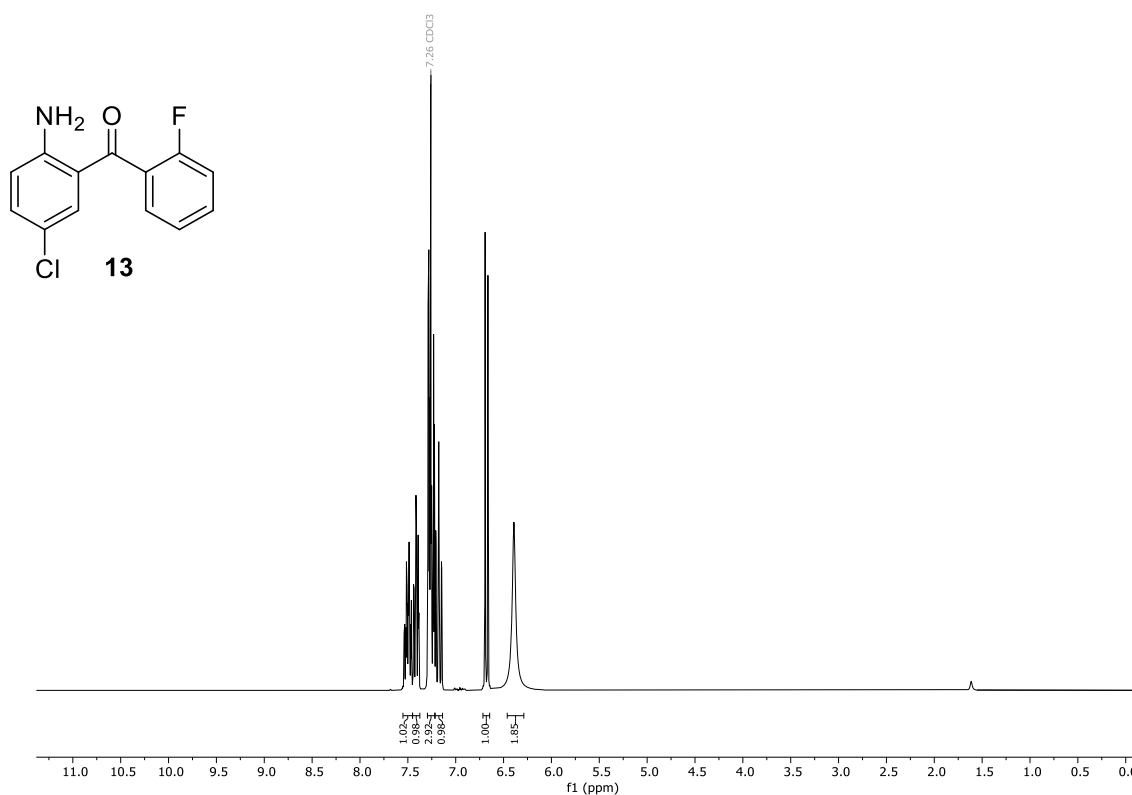
- [259] S. Kotsovolou, A. Chiou, R. Verger, G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 962–967.
- [260] A. Veerendhar, S. Cohen, J. Frant, C. T. Supuran, R. Reich, E. Breuer, *Heteroat. Chem.* **2015**, *26*, 257–269.
- [261] A. P. Treder, R. Andruszkiewicz, W. Zgoda, C. Ford, A. L. Hudson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1009–1011.
- [262] L. F. Weigel, C. Nitsche, D. Graf, R. Bartenschlager, C. D. Klein, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7719–7733.
- [263] A. J. Boddy, A. K. Sahay, E. L. Rivers, A. J. P. White, A. C. Spivey, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 2079–2084.
- [264] H. Wu, Y. Zhang, Y. Li, J. Xu, Y. Wang, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7808–7818.
- [265] S. Krieg, J. Grimmer, P. Kramer, M. Bolte, H. Kelm, G. Manolikakes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23667–23671.
- [266] X. Feng, G. Du, T. Hou, X. Liu, R. Chao, *Pharmazie* **2017**, *72*, 73–80.
- [267] V. S. Cherepakhin, K. V. Zaitsev, Y. F. Oprunenko, A. V. Churakov, E. K. Lermontova, G. S. Zaitseva, S. S. Karlov, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 5903–5912.
- [268] F. M. Dato, J.-M. Neudörfl, M. Gütschow, B. Goldfuss, M. Pietsch, *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103352.
- [269] S. V. Shelar, N. P. Argade, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6160–6169.
- [270] R. Milcent, M. Guevrekian-Soghomoniantz, G. Barbier, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1845–1848.
- [271] J. Adam Hendricks, R. N. Hanson, M. Amolins, J. M. Mihelcic, B. S. Blagg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3635–3639.
- [272] H. Qin, C. Jin, A. Odilov, E. Mintah Bonku, F. Zhu, Q. Liu, J. Shen, H. A. Aisa, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 78–83.
- [273] Y. Wang, F.-E. Chen, Y. Shi, W.-S. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5928–5930.
- [274] Y. Zhai, X. Zhao, Z. Cui, M. Wang, Y. Wang, L. Li, Q. Sun, X. Yang, D. Zeng, Y. Liu, Y. Sun, Z. Lou, L. Shang, Z. Yin, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9414–9420.
- [275] N. Wolf, L. Kersting, C. Herok, C. Mihm, J. Seibel, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9751–9760.

- [276] Y. Ma, C. Shang, P. Yang, L. Li, Y. Zhai, Z. Yin, B. Wang, L. Shang, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10333–10339.
- [277] R. Sole, S. Toldo, M. Bortoluzzi, V. Beghetto, *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 4561–4571.
- [278] Y. Tsukamoto, S. Itoh, M. Kobayashi, Y. Obora, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3299–3303.
- [279] A. Mastitski, E. Vellemäe, V. Smorodina, A. Konist, J. Järv, *Org. Prep. Proced. Int.* **2023**, *55*, 458–468.
- [280] D. Łazewska, R. Kurczab, M. Więcek, K. Kamińska, G. Satała, M. Jastrzębska-Więsek, A. Partyka, A. J. Bojarski, A. Wesołowska, K. Kieć-Kononowicz, J. Handzlik, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *135*, 117–124.
- [281] B. Hurysz, B. A. Evans, R. N. Laryea, B. E. Boyer, T. E. Coburn, M. S. Dexter, M. A. Edwards, G. V. Faulkner, R. L. Huss, M. M. Lafferty, M. Manning, M. McNulty, S. J. Melvin, C. M. Mitrow, R. R. Patel, K. Pierce, J. Russo, A. M. Seminer, K. A. Sockett, N. R. Webster, K. E. Cole, P. Mowery, E. T. Pelkey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2023**, *90*, 129347.
- [282] M. Shigeno, I. Tohara, K. Sasaki, K. Nozawa-Kumada, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4825–4830.
- [283] E. W. Webb, J. B. Park, E. L. Cole, D. J. Donnelly, S. J. Bonacorsi, W. R. Ewing, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9493–9500.
- [284] J. Zhang, K. Suzuki, K. Ohmori, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 9036–9040.
- [285] S. Gai, Q. Zhang, X. Hu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2111–2114.
- [286] Y. Gwon, M. Lee, D. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1088–1093.
- [287] S. Hess, U. Teubert, J. Ortwein, K. Eger, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *14*, 301–311.
- [288] P. Dawar, M. B. Raju, R. A. Ramakrishna, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 836–846.
- [289] M. K. Wong, N. W. Chung, L. He, X. C. Wang, Z. Yan, Y. C. Tang, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6321–6328.
- [290] Y. Yu, J. Lin, A. Qin, H. Wang, J. Wang, W. Wang, G. Wu, Q. Zhang, H. Qian, S. Ma, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 3469–3474.
- [291] B. Liu, B.-F. Shi, *Synlett* **2016**, *27*, 2396–2400.
- [292] S. Nunokawa, M. Minamisawa, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Synlett* **2015**, *26*, 2301–2305.

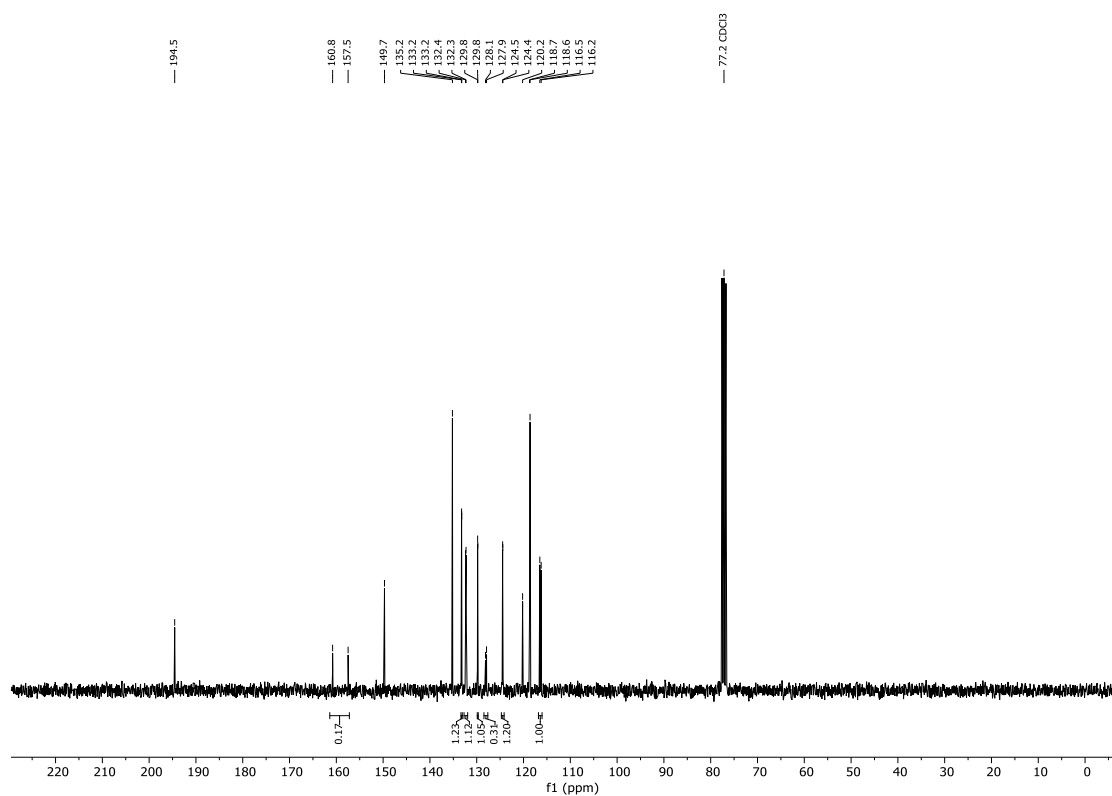
- [293] A.-M. Dechert-Schmitt, S. Cabral, D. Kung, *Synlett* **2016**, 27, 2611–2615.
- [294] J. P. Michael, C. B. De Koning, C. W. Van der Westhuyzen, M. A. Fernandes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1, 2055–2062.
- [295] G. M. Wall, J. K. Baker, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1340–1348.
- [296] M. Dressel, T. Aechtner, T. Bach, *Synthesis* **2006**, 2206–2214.
- [297] G. I. Nikishin, R. I. Mustafaev, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1964**, 13, 1745–1748.
- [298] X. Wu, J. Qu, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 15654–15660.
- [299] A. Padwa, L. S. Beall, T. M. Heidelbaugh, B. Liu, S. M. Sheehan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2684–2695.
- [300] A. J. C. Wahart, L. N. D. Beardmore, R. A. Field, S. C. Cosgrove, G. J. Miller, *Org. Lett.* **2024**, 26, 6642–6646.
- [301] P. Liu, Y. Chen, J. Deng, Y. Tu, *Synthesis* **2001**, 2078–2080.
- [302] Y. Rego, Â. de Fátima, *J. Braz. Chem. Soc.* **2024**, 35, 7, e-20240005.
- [303] H. Miki, T. Nakahama, S. Yokoyama, S. Mashiko, **2003**, US6630578B2.
- [304] W.-R. Xian, Y. He, Y. Diao, Y.-L. Wong, H.-Q. Zhou, S.-L. Zheng, W.-M. Liao, Z. Xu, J. He, *Inorg. Chem.* **2020**, 59, 7097–7102.
- [305] T. Xie, L. Chen, Z. Shen, S. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202300199.
- [306] L. Wang, R. R. Frey, T. M. Hansen, D. Liu, W. J. McClellan, K. F. McDaniel, J. K. Pratt, C. K. Wada, **2018**, US9994581B2.

9 Spektrenanhang

9.1 NMR-Spektren zu Kapitel 3



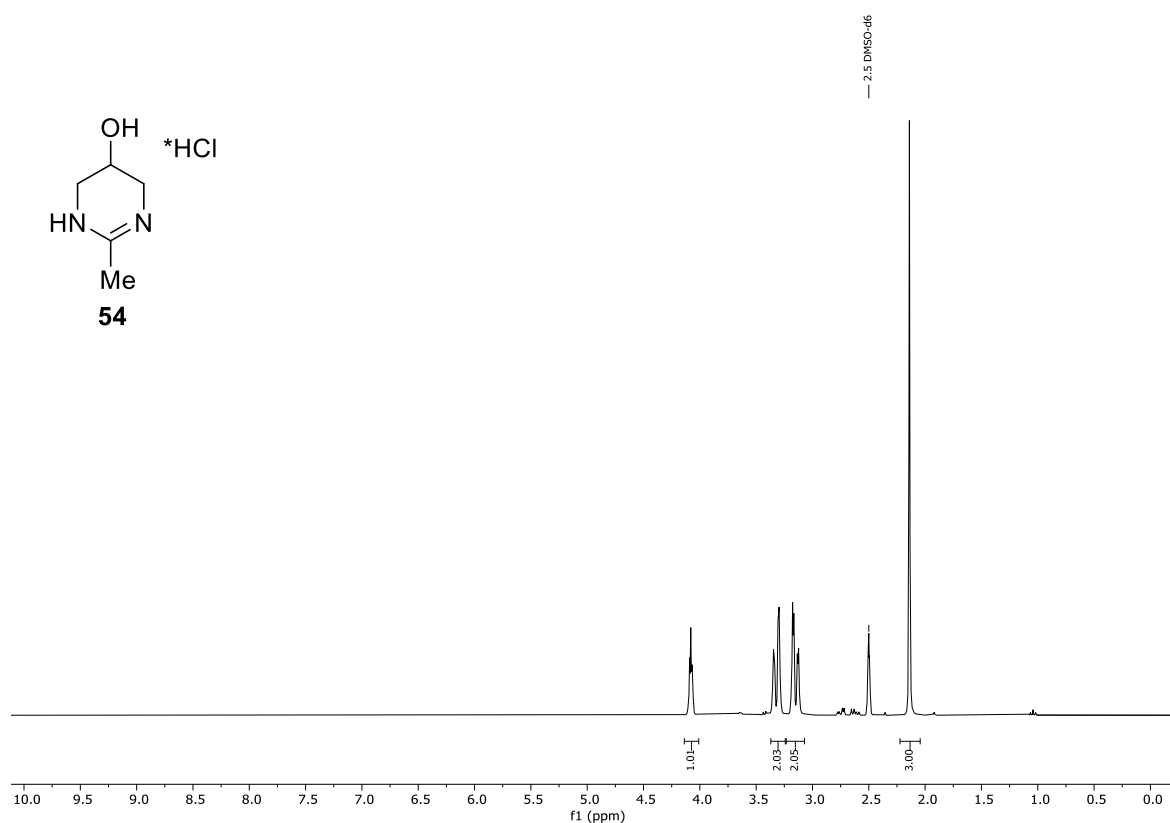
Spektrum 9.1-1: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **13**.



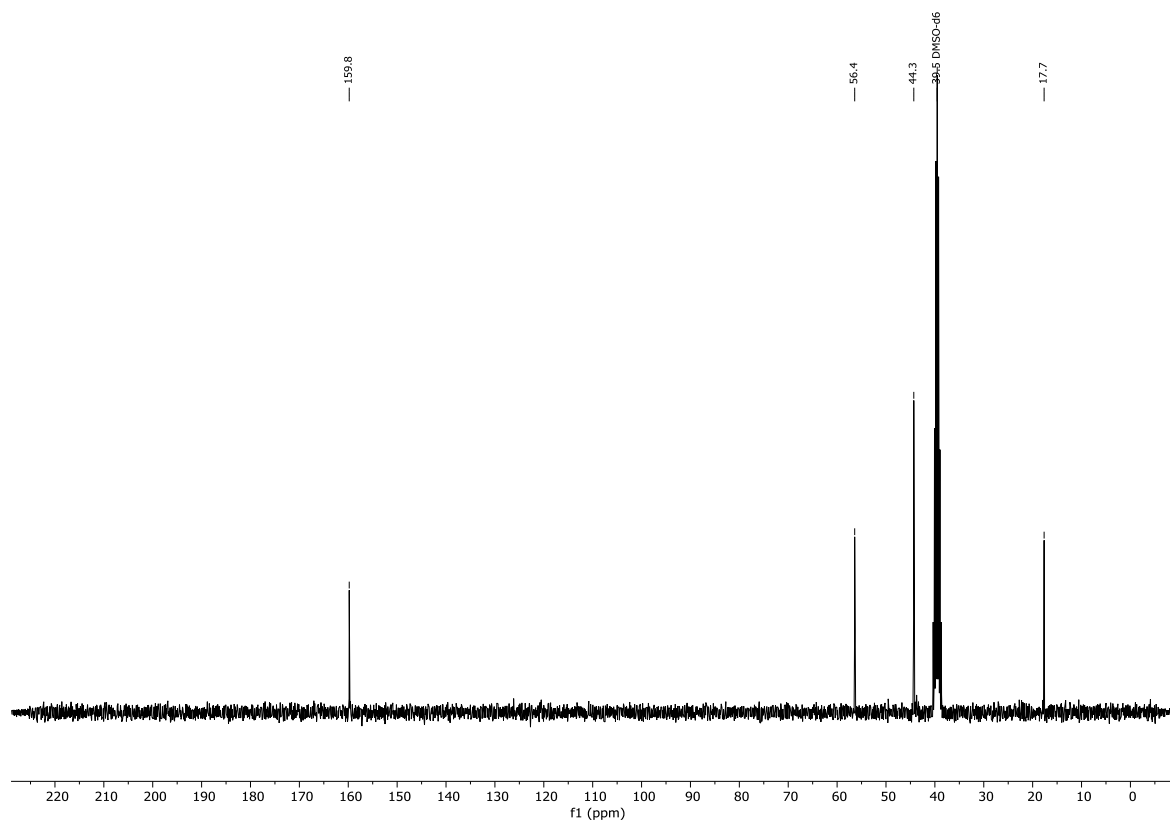
Spektrum 9.1-2: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **13**.



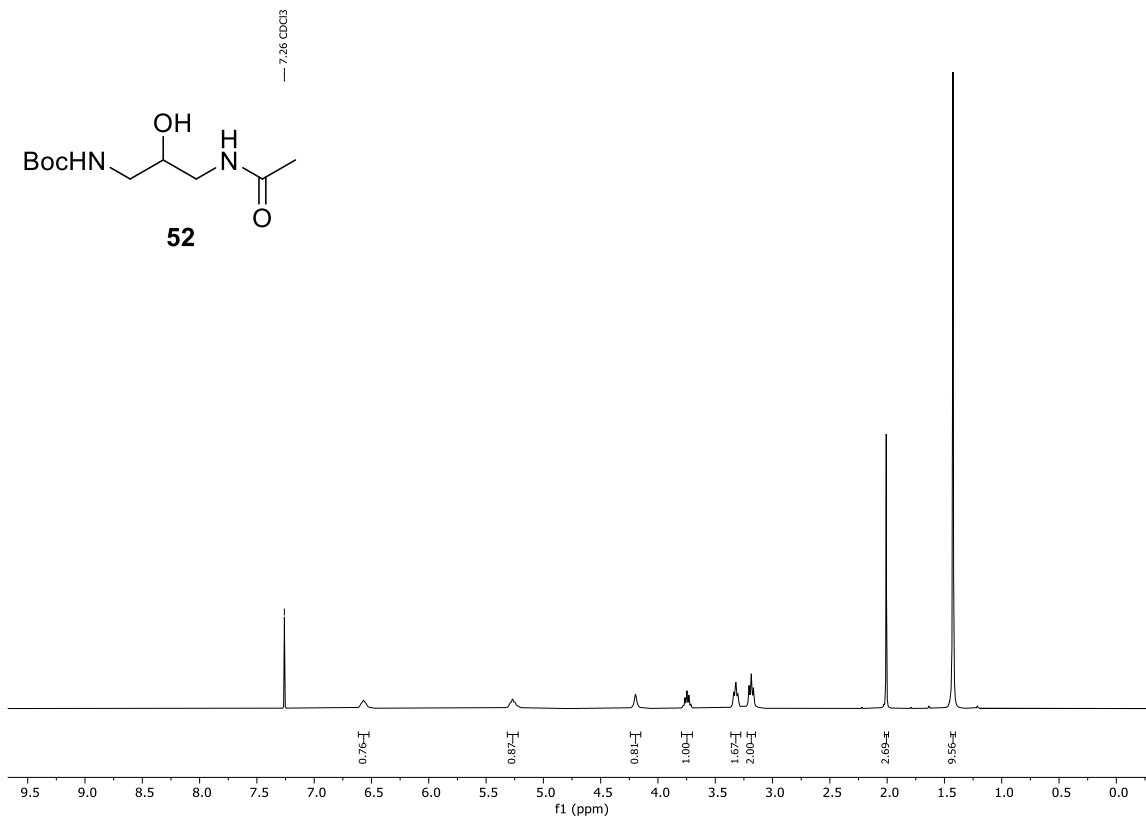
Spektrum 9.1-3: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **13**.



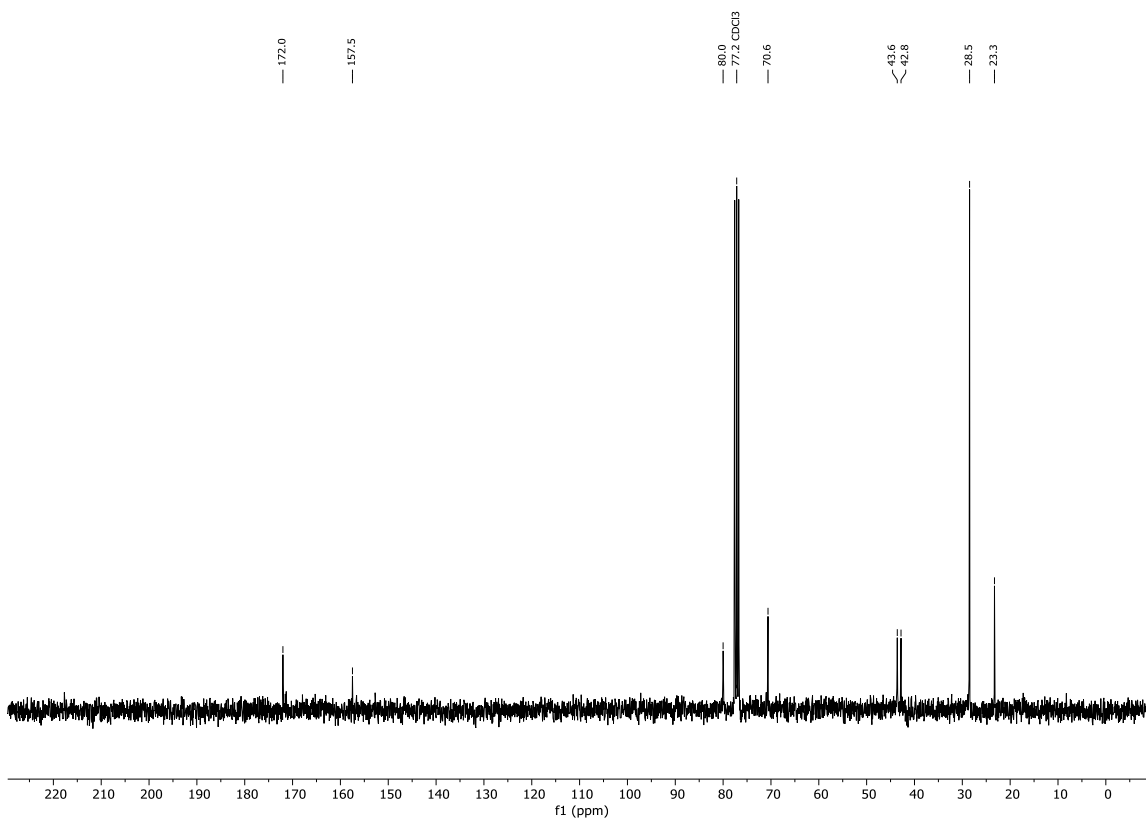
Spektrum 9.1-4: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung 54.



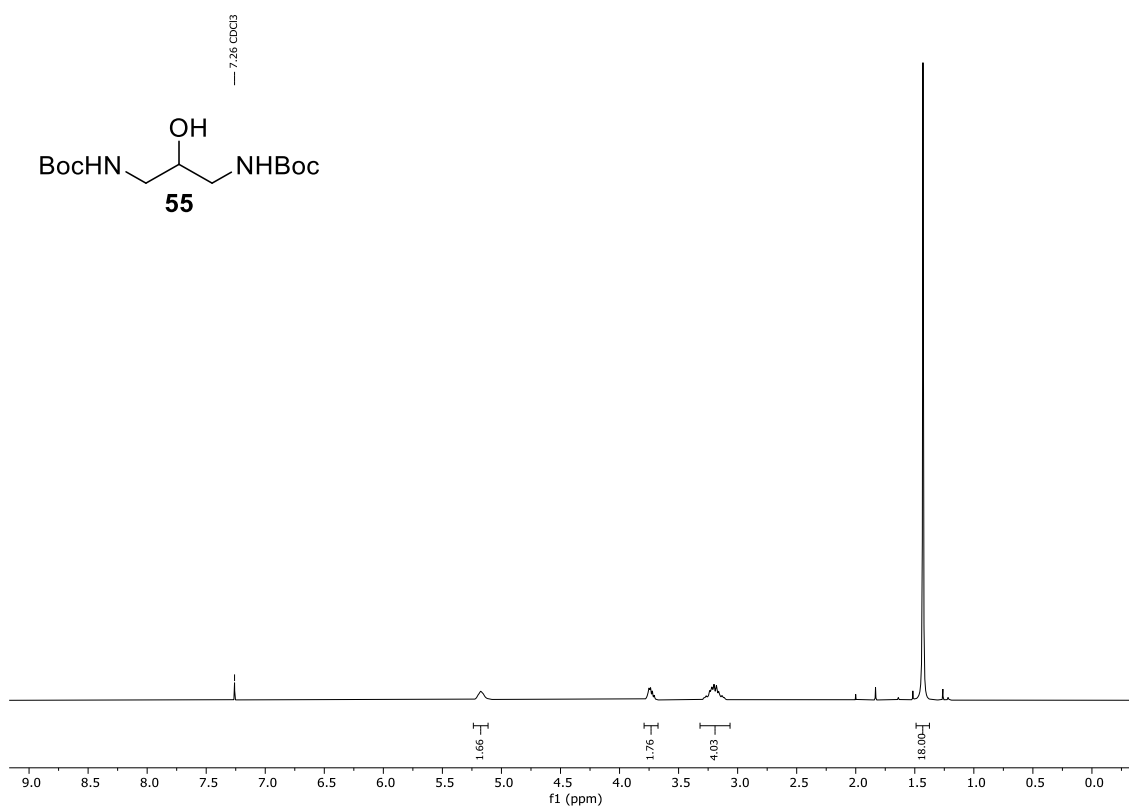
Spektrum 9.1-5: ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung 54.



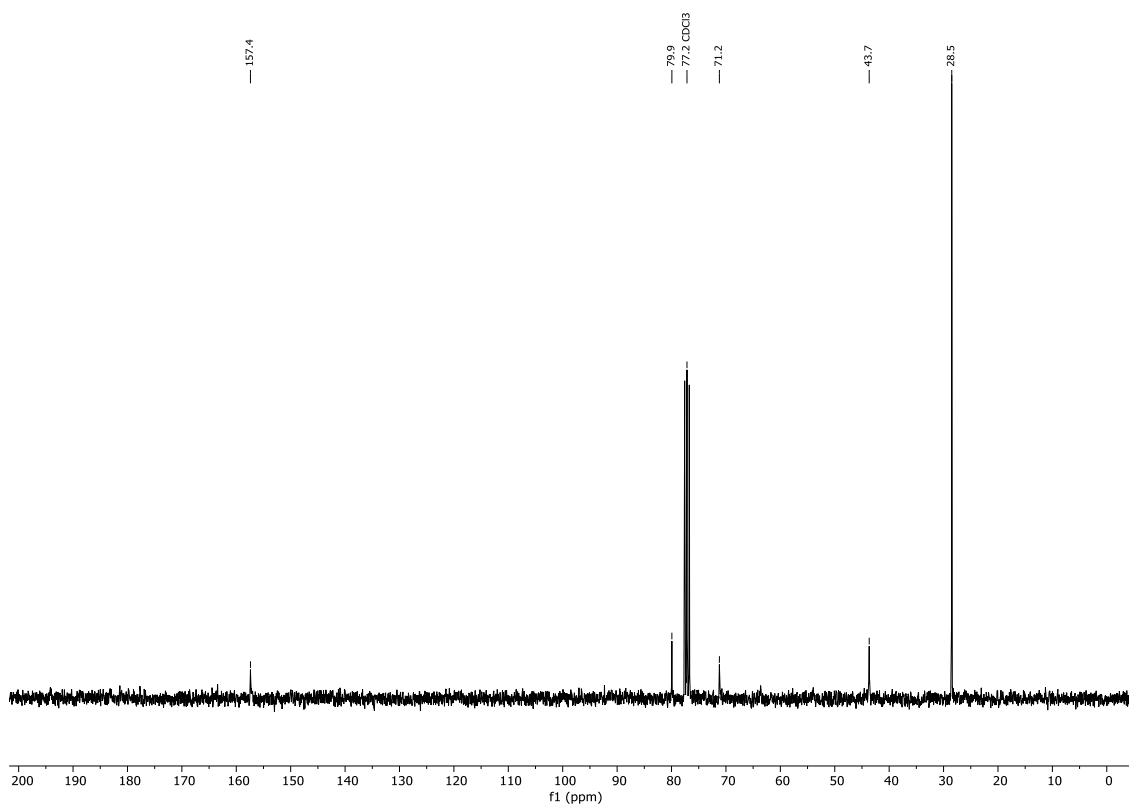
Spektrum 9.1-6: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **52**.



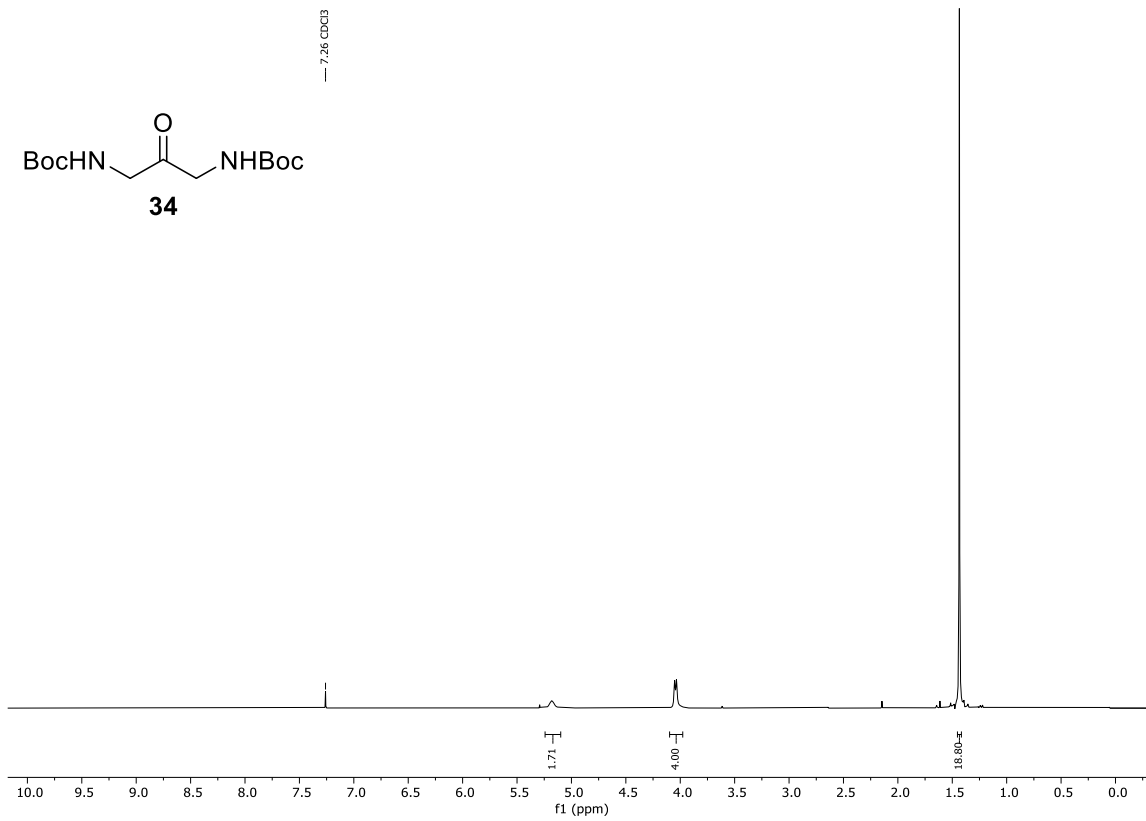
Spektrum 9.1-7: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **52**.



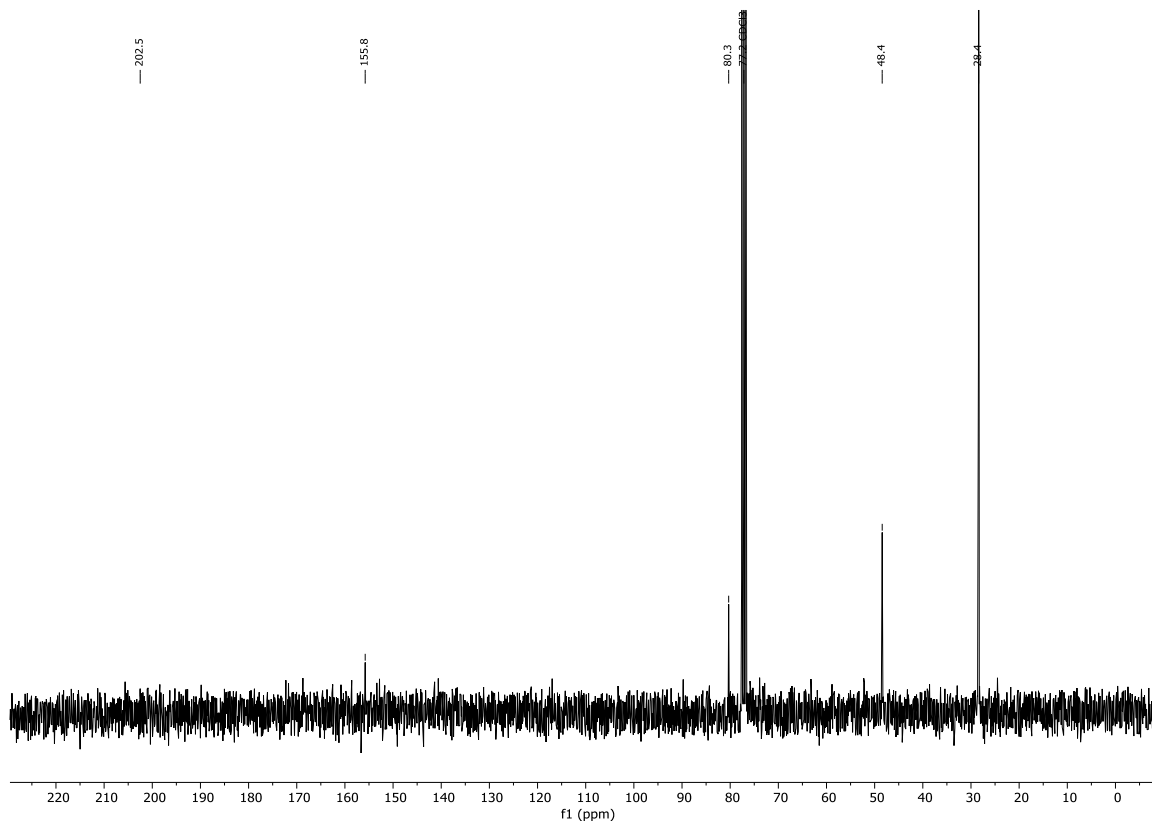
Spektrum 9.1-8: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **55**.



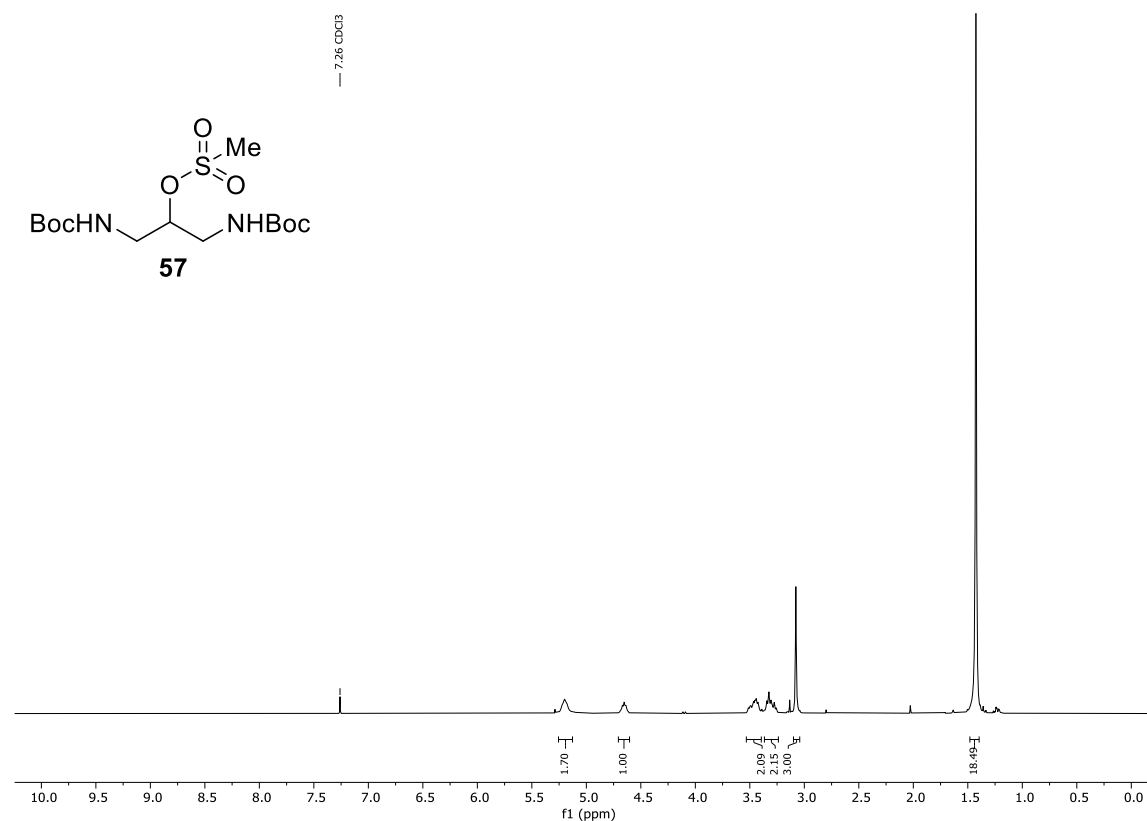
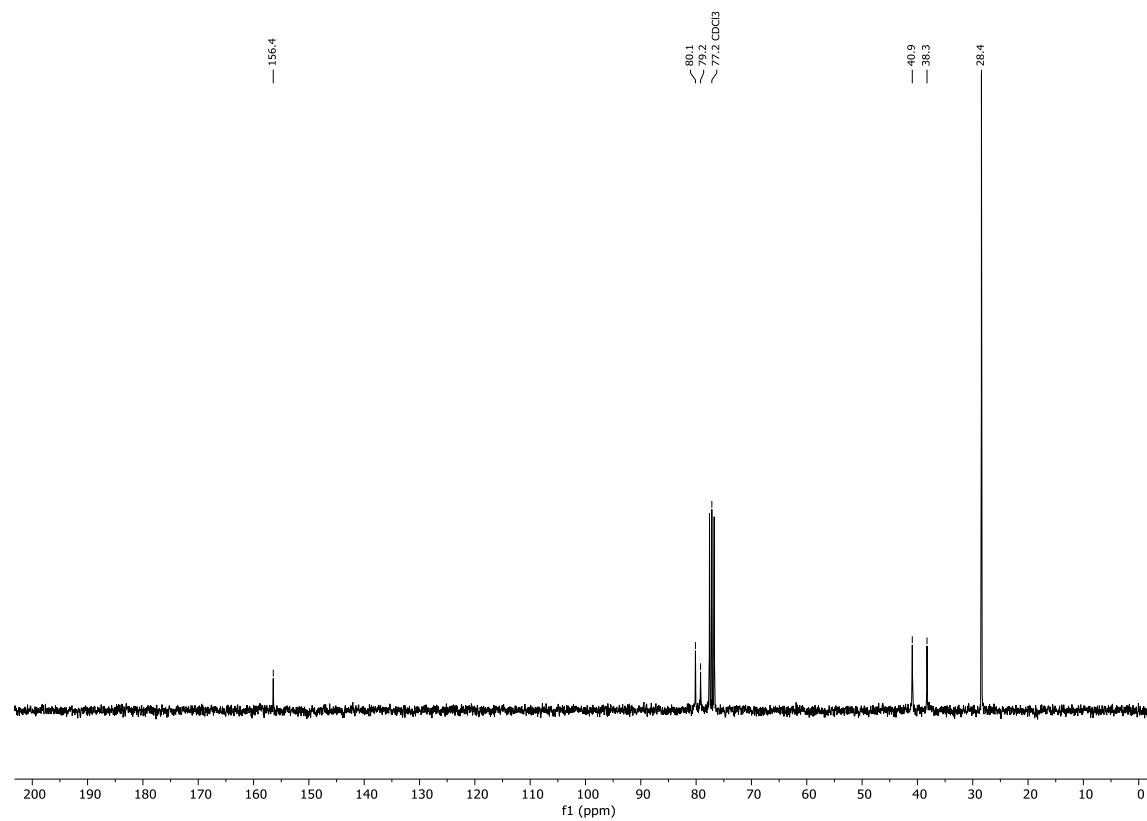
Spektrum 9.1-9: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **55**.

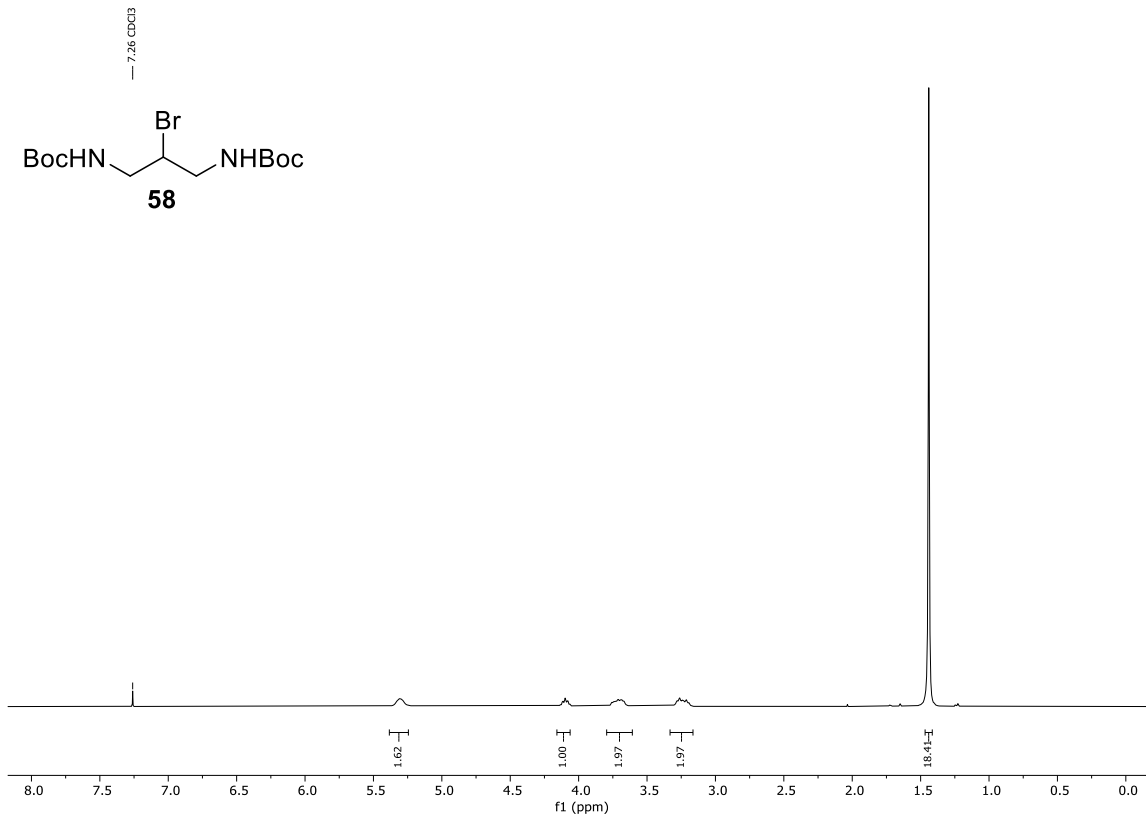


Spektrum 9.1-10: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **34**.

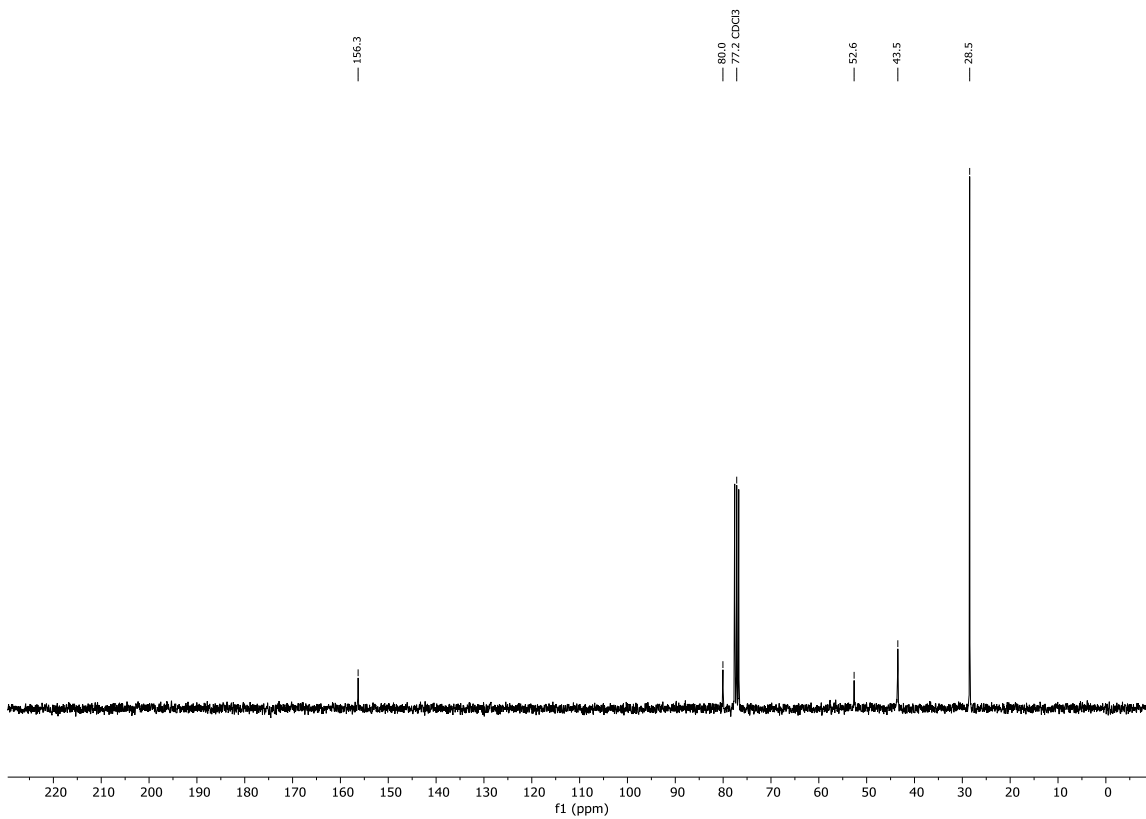


Spektrum 9.1-11: ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **34**.

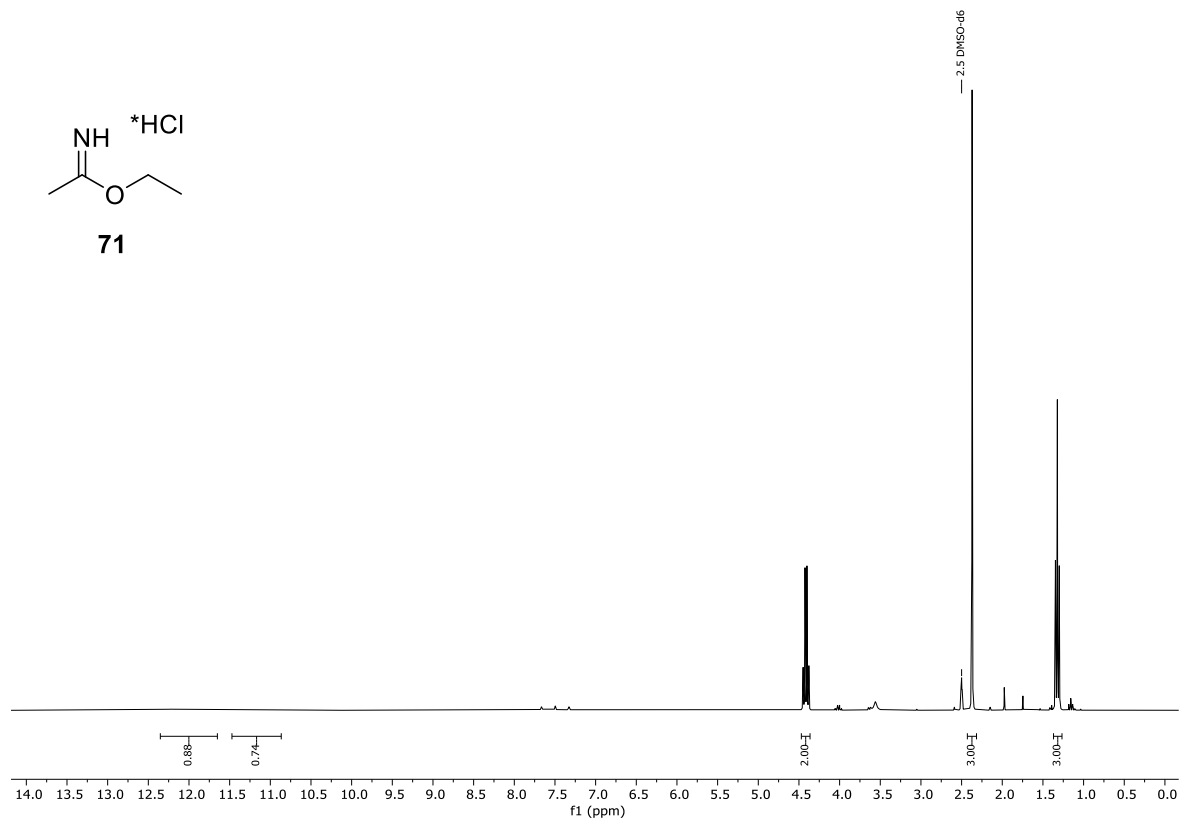
Spektrum 9.1-12: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **57**.Spektrum 9.1-13: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **57**.



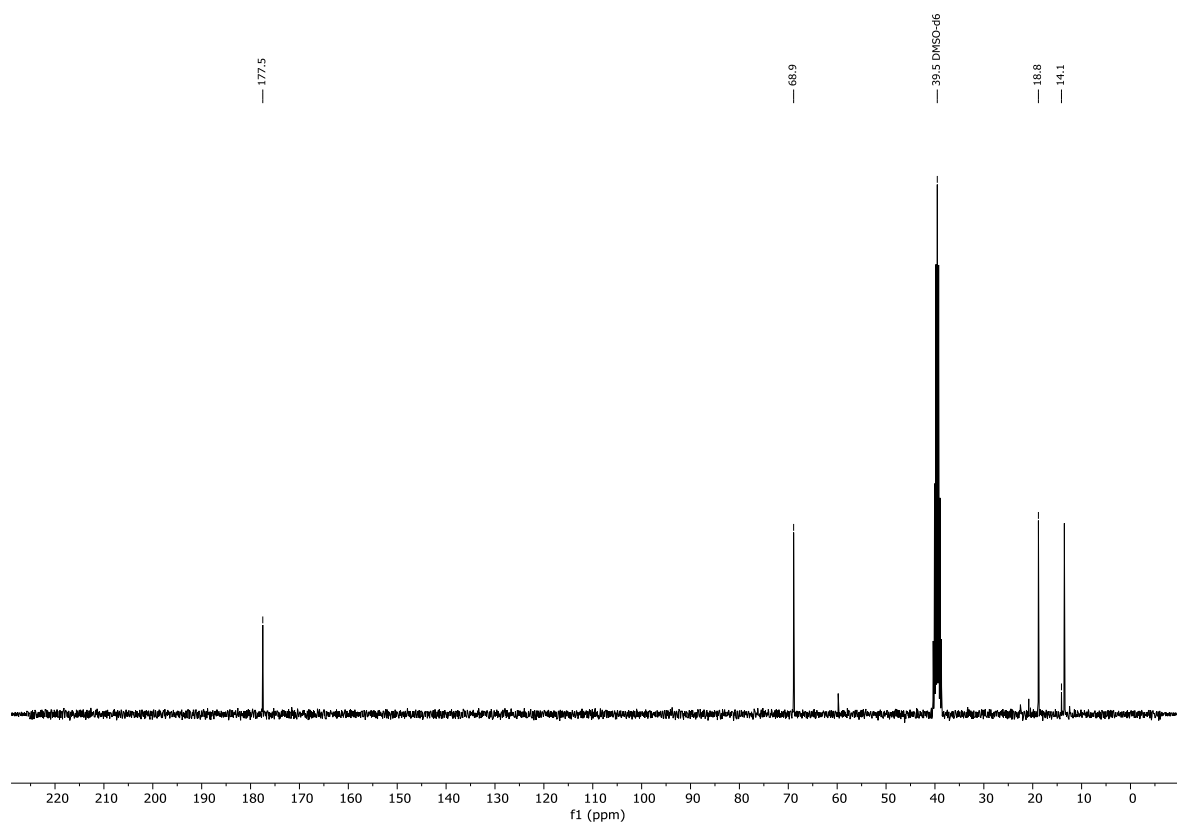
Spektrum 9.1-14: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **58**.



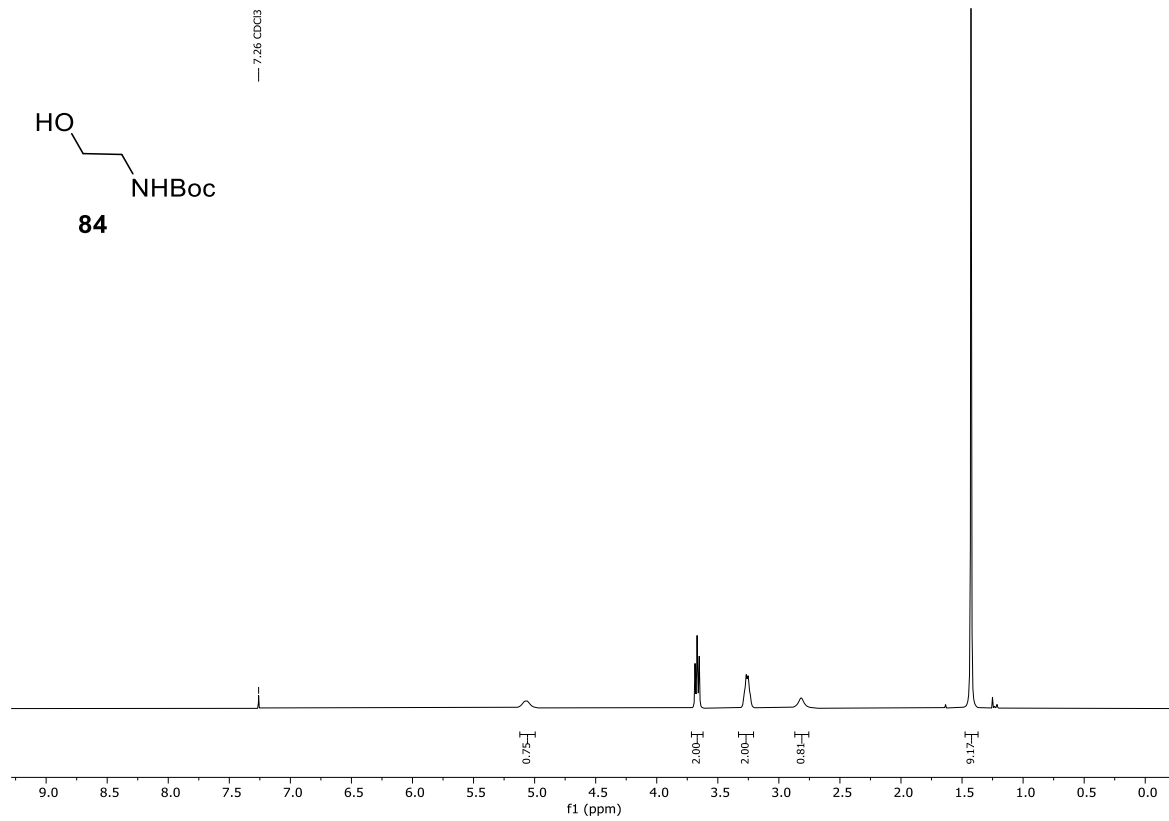
Spektrum 9.1-15: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **58**.



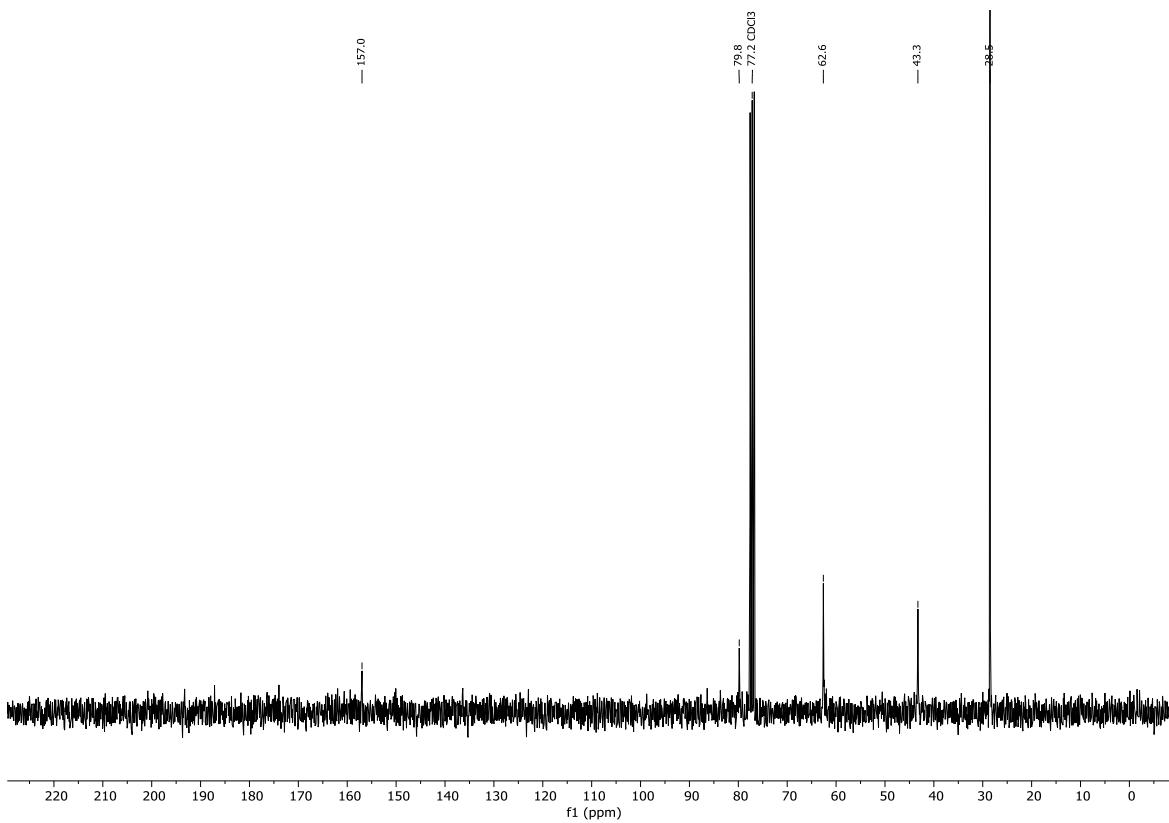
Spektrum 9.1-16: ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) von Verbindung **71**.



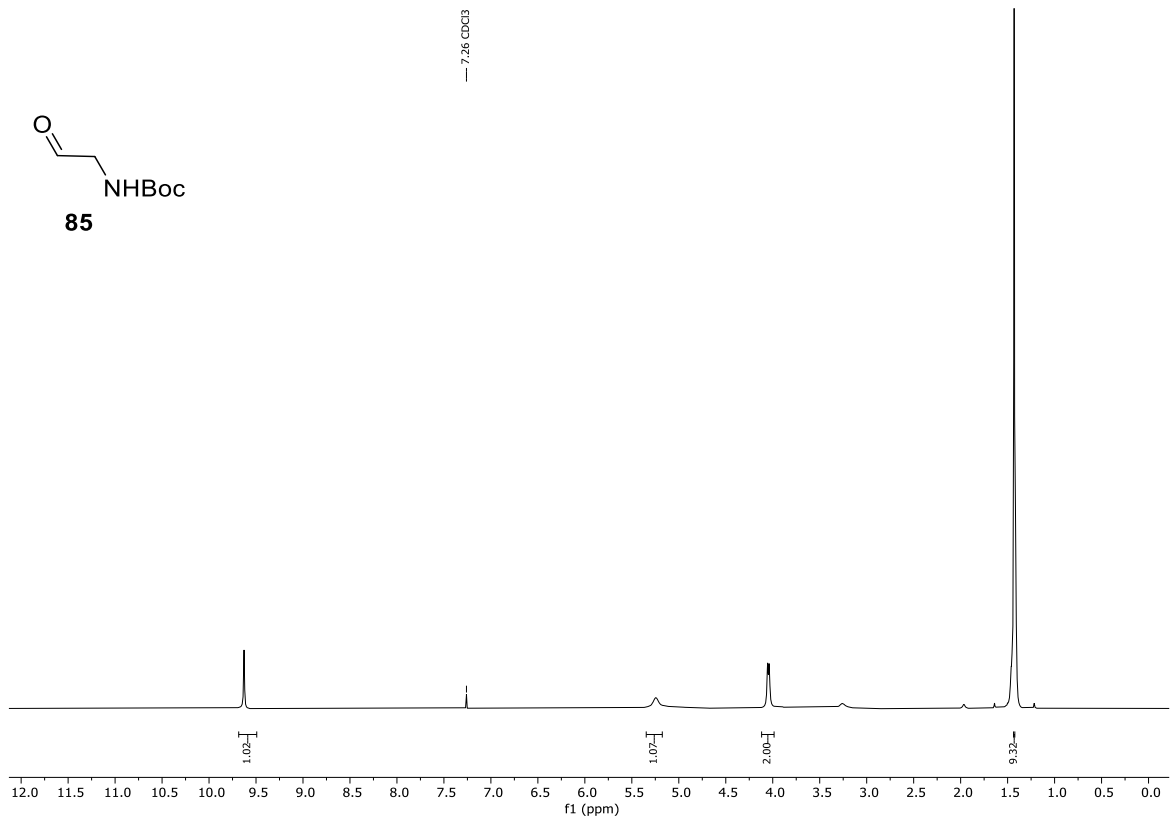
Spektrum 9.1-17: ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) von Verbindung **71**.



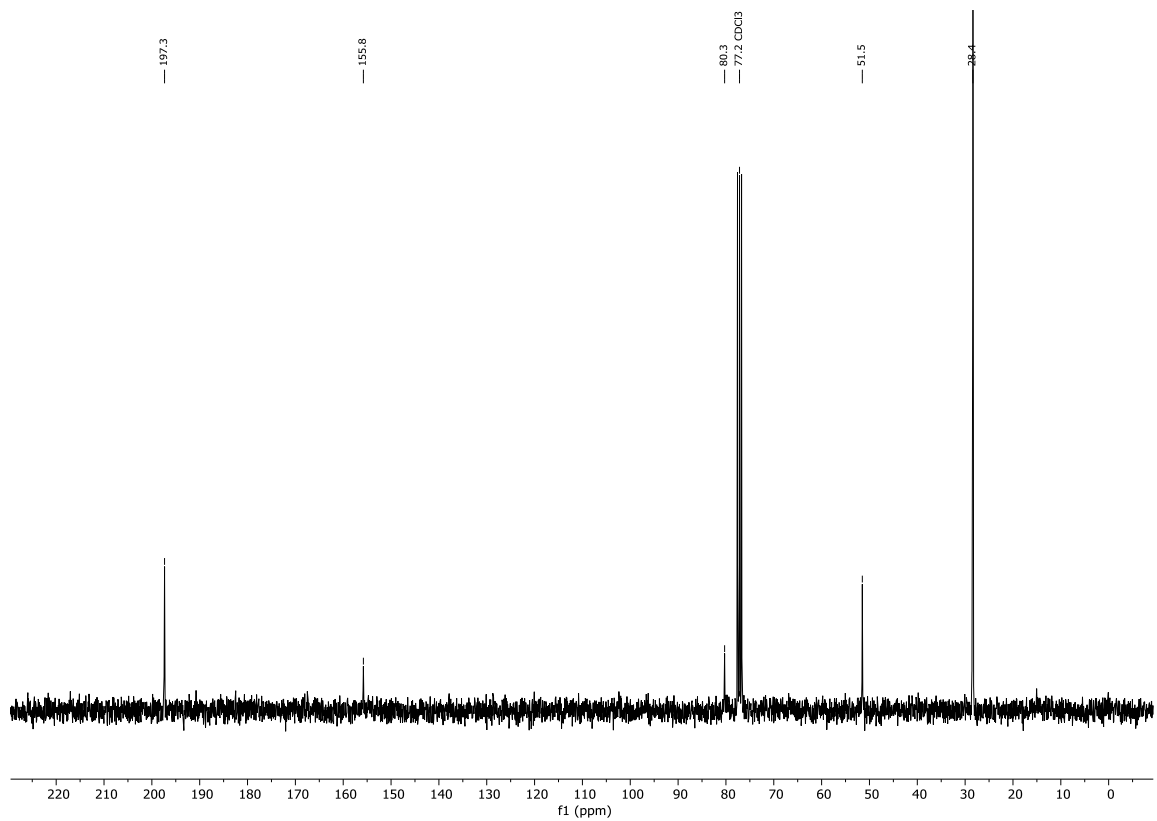
Spektrum 9.1-18: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **84**.



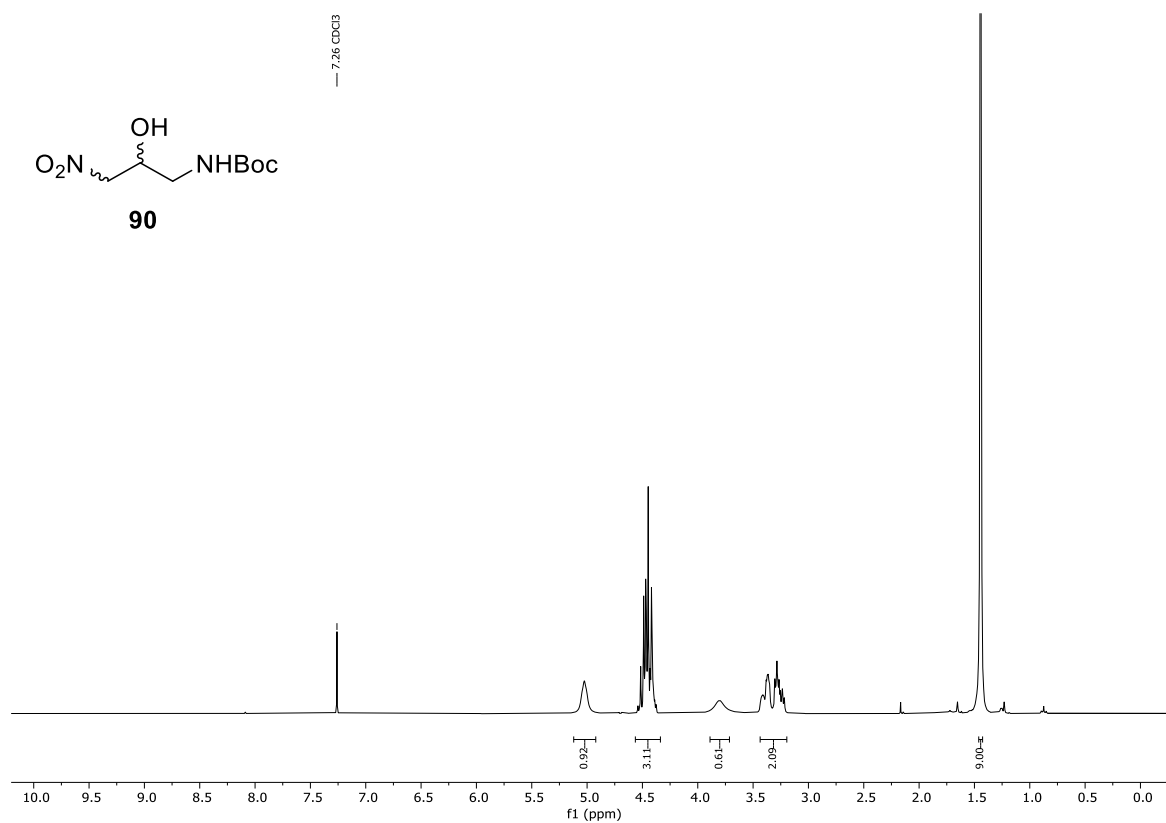
Spektrum 9.1-19: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **84**.



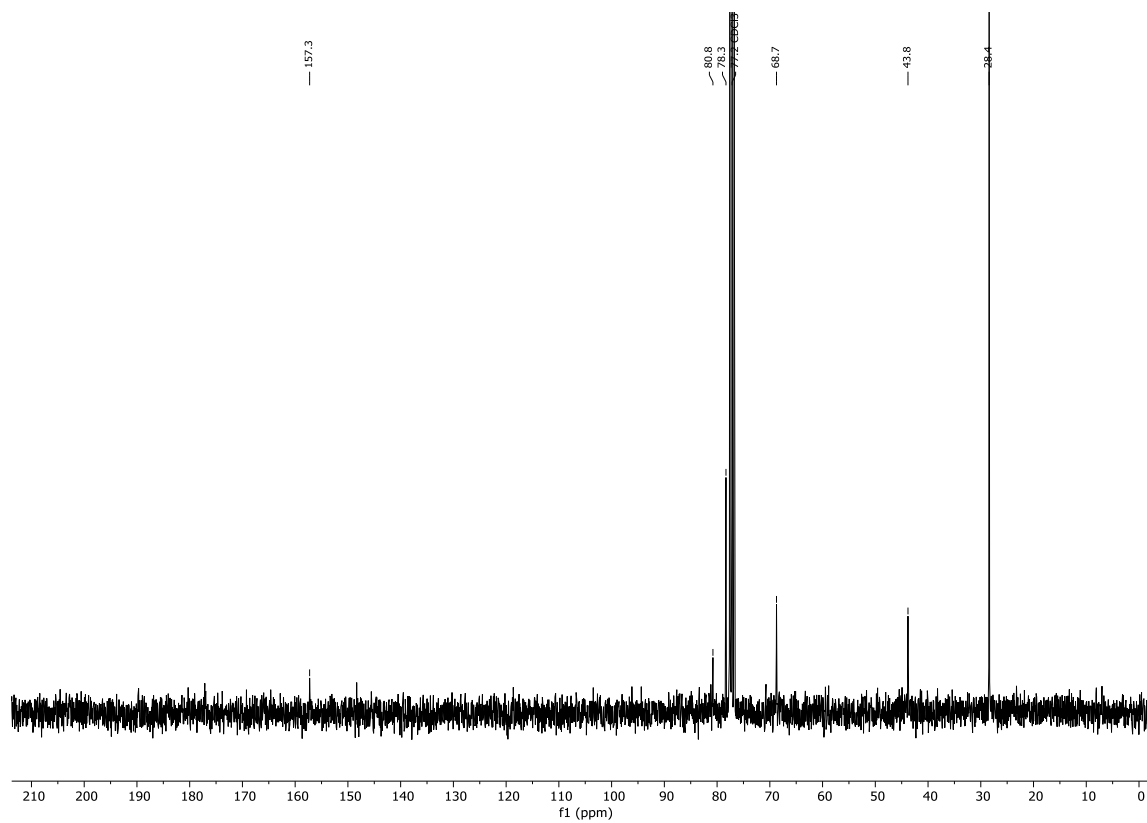
Spektrum 9.1-20: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **85**.



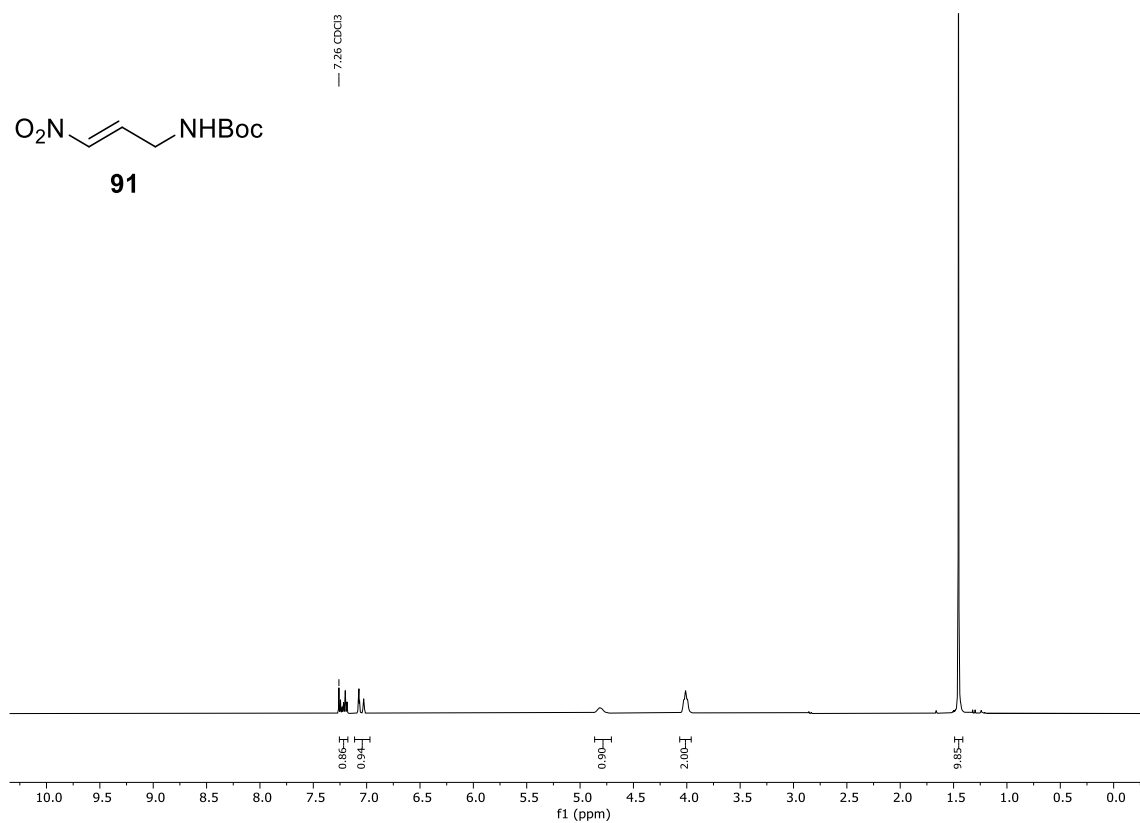
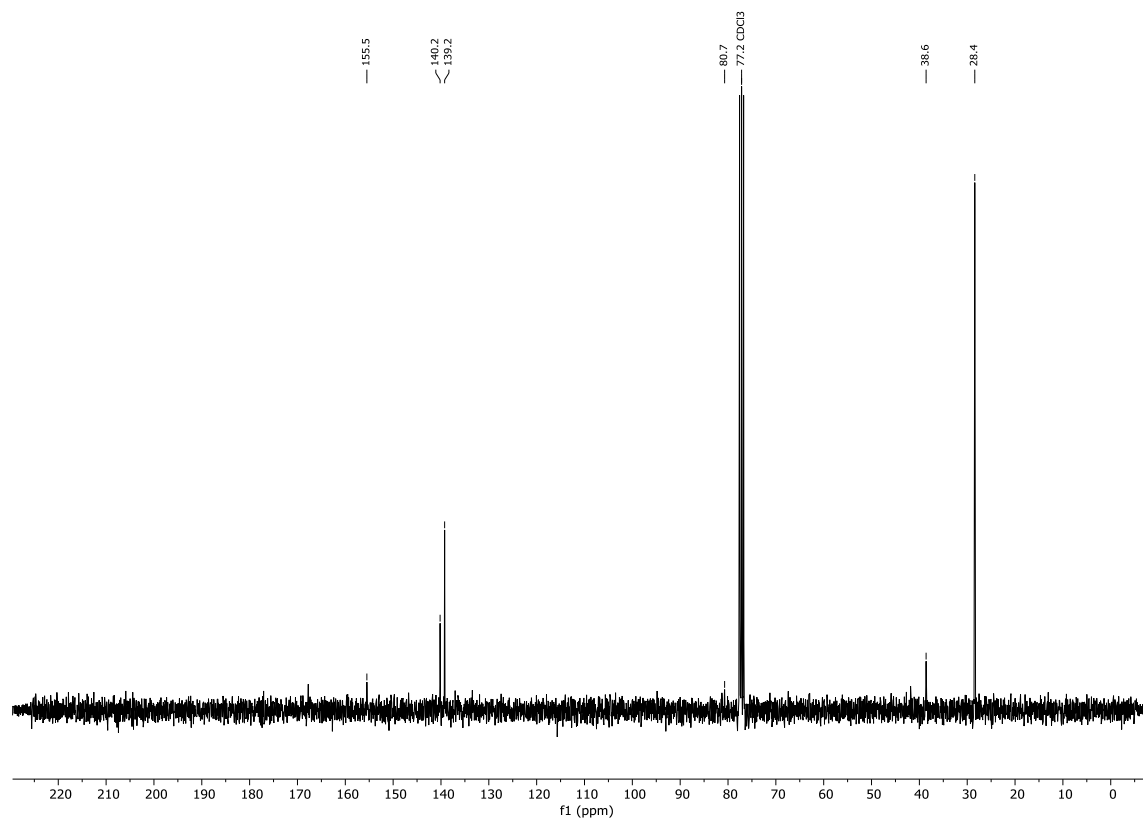
Spektrum 9.1-21: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **85**.

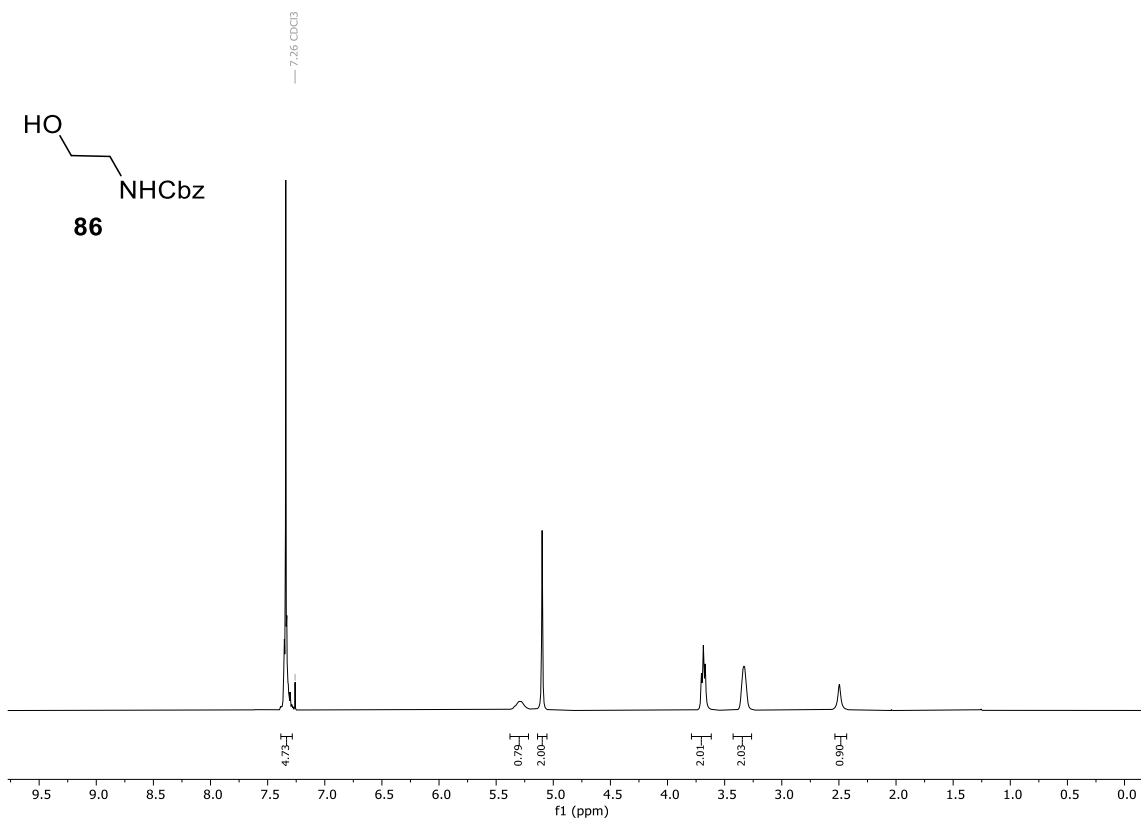


Spektrum 9.1-22: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **90**.

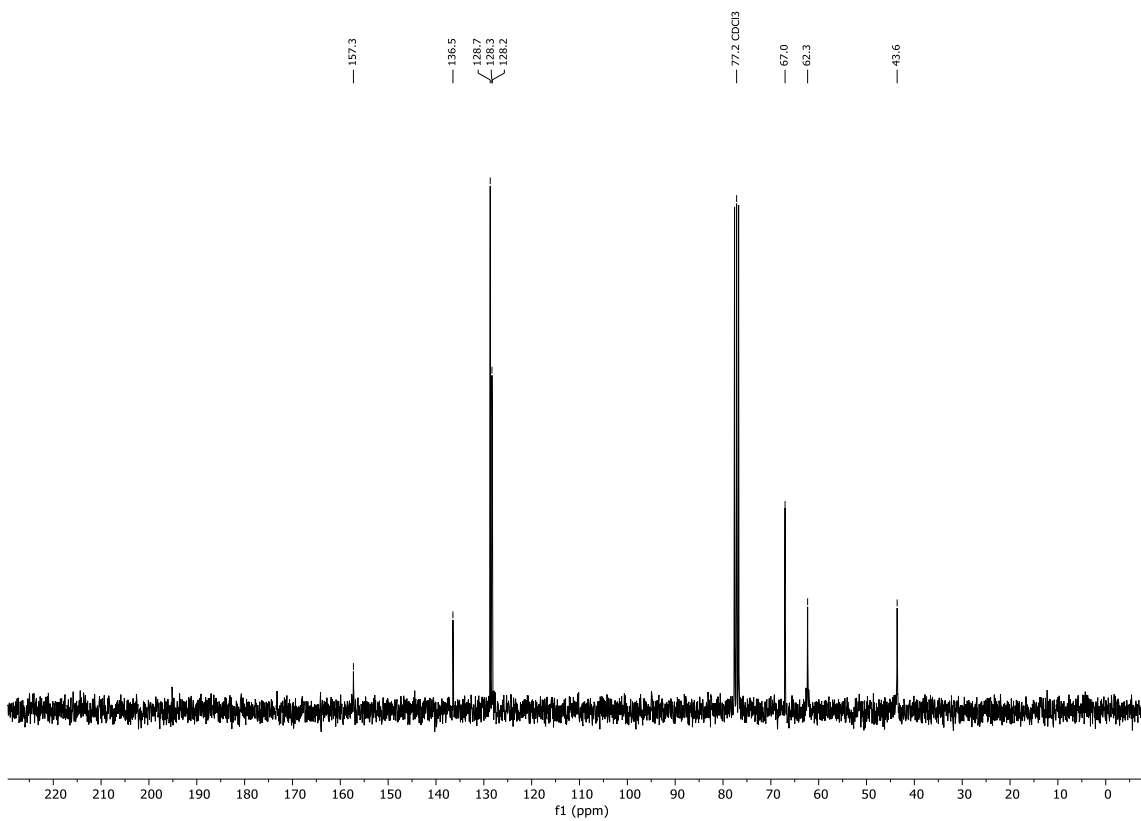


Spektrum 9.1-23: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **90**.

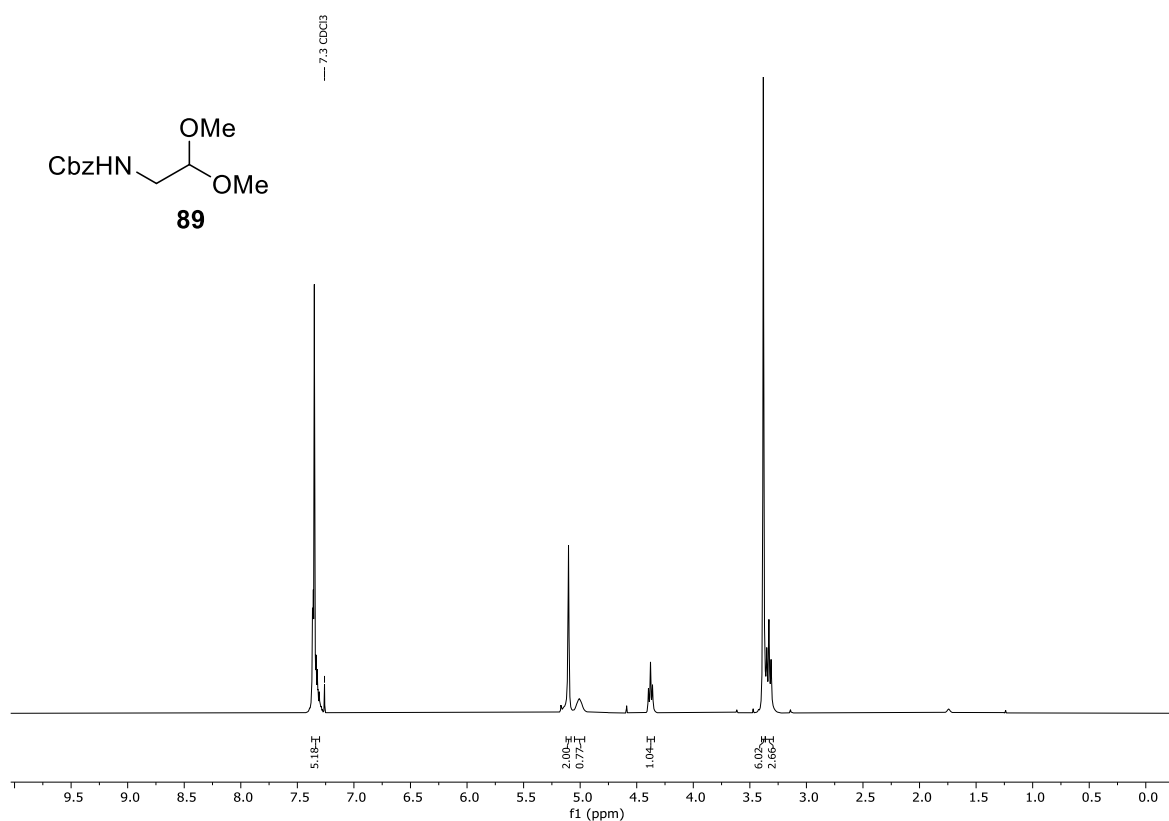
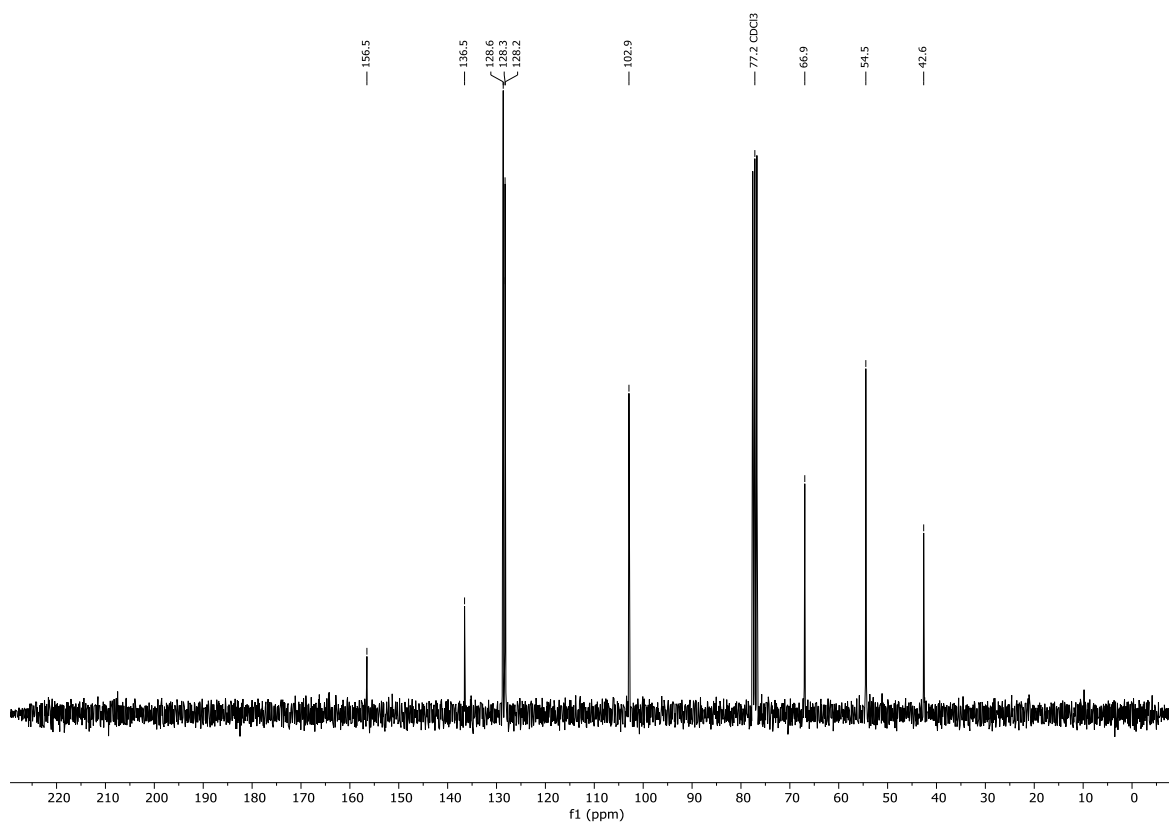
Spektrum 9.1-24: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **91**.Spektrum 9.1-25: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **91**.

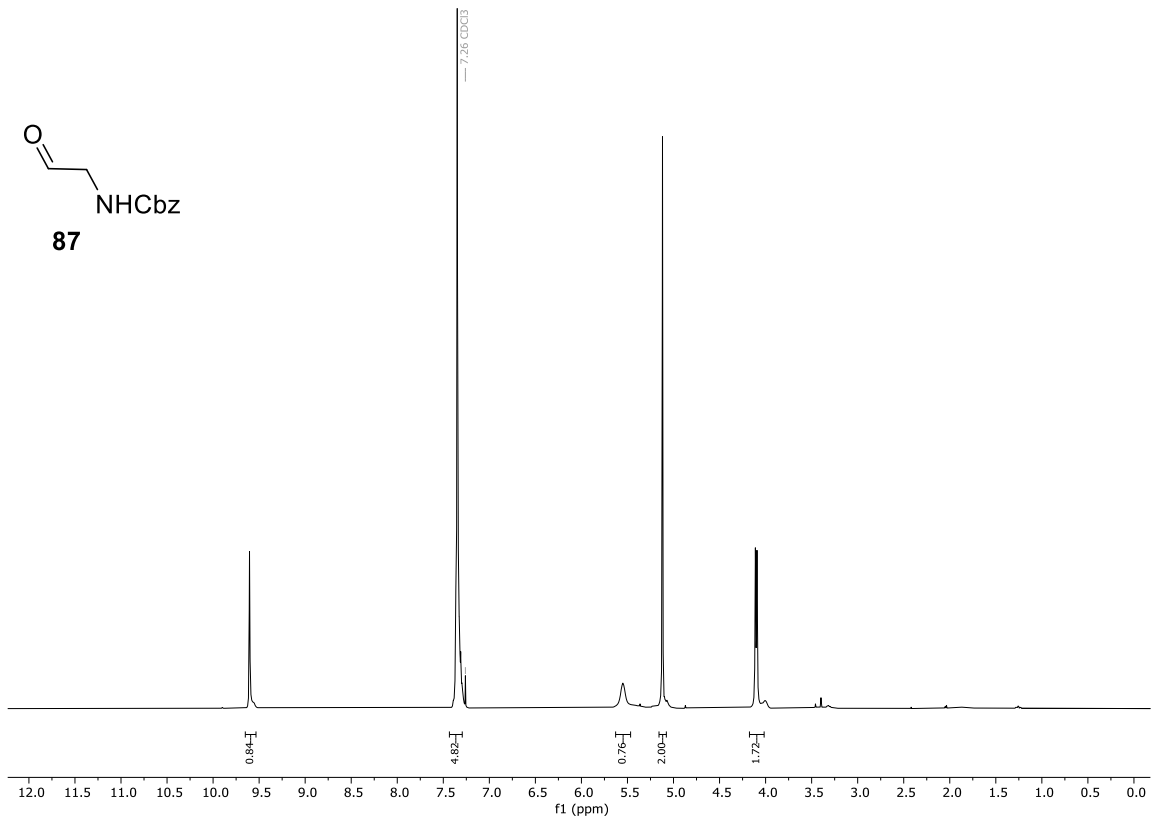


Spektrum 9.1-26: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **86**.

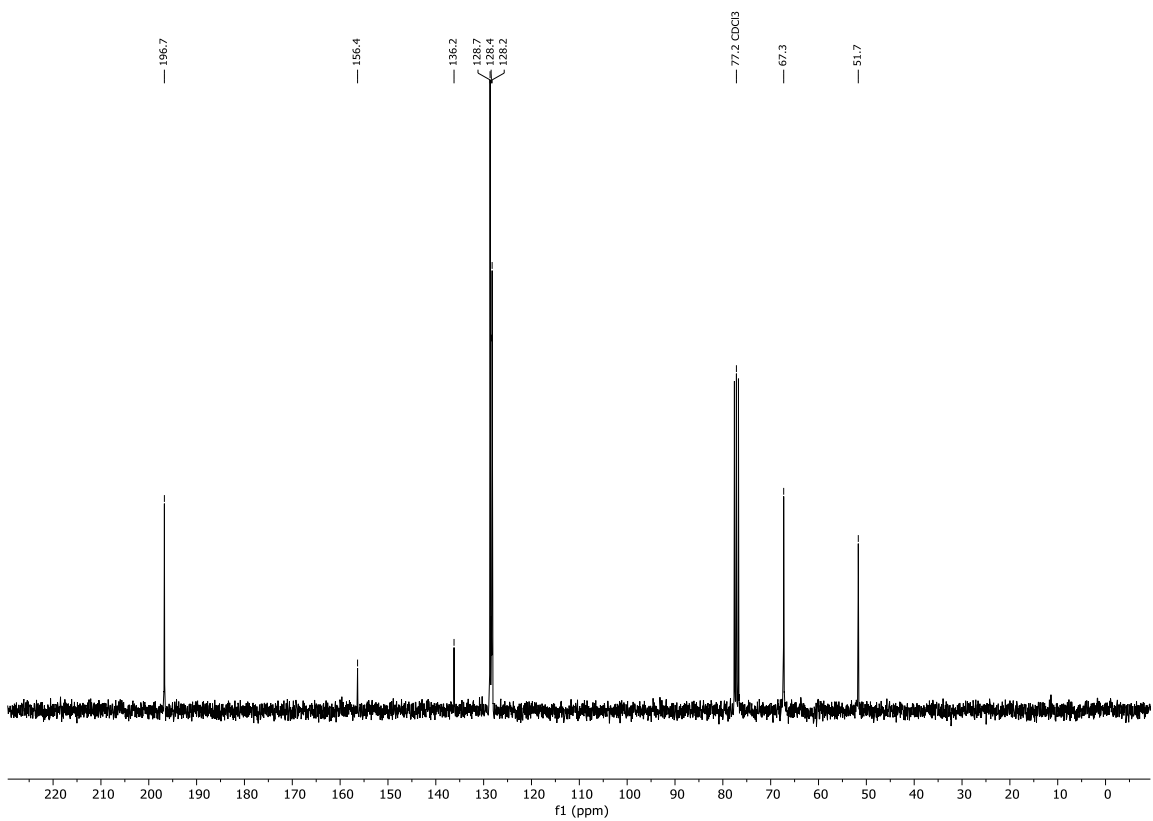


Spektrum 9.1-27: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **86**.

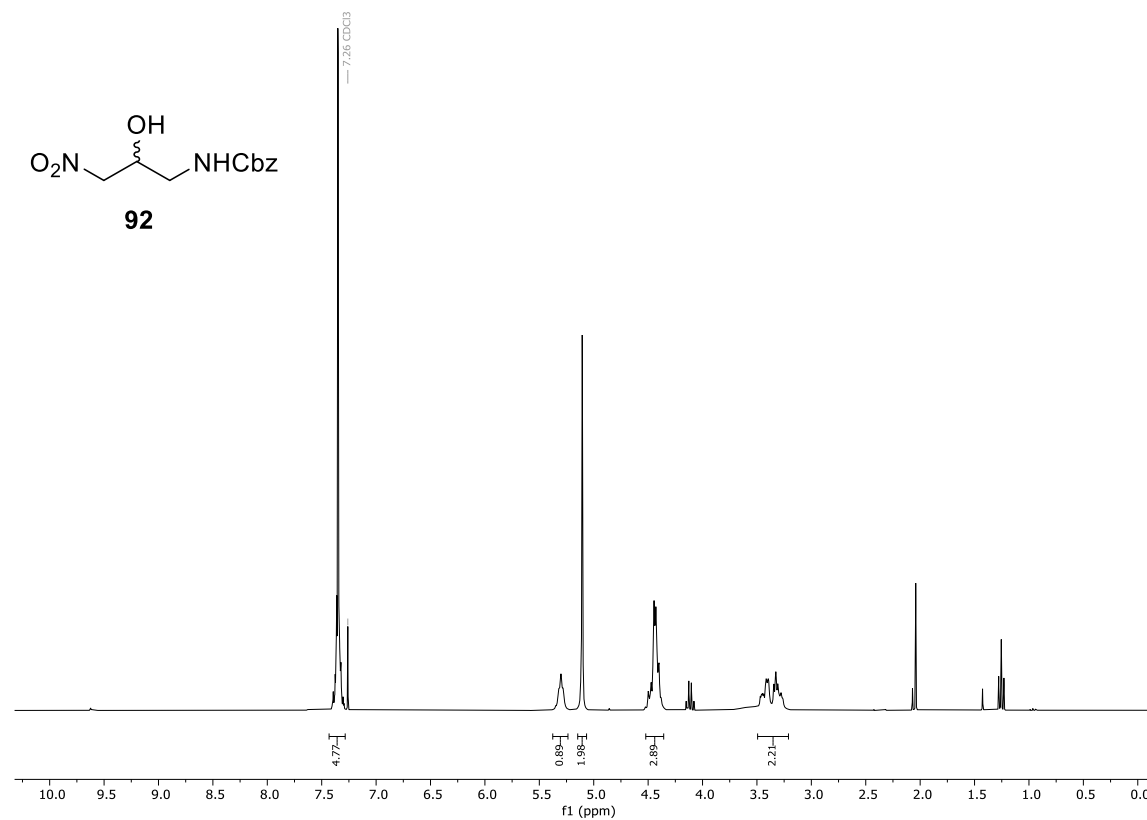
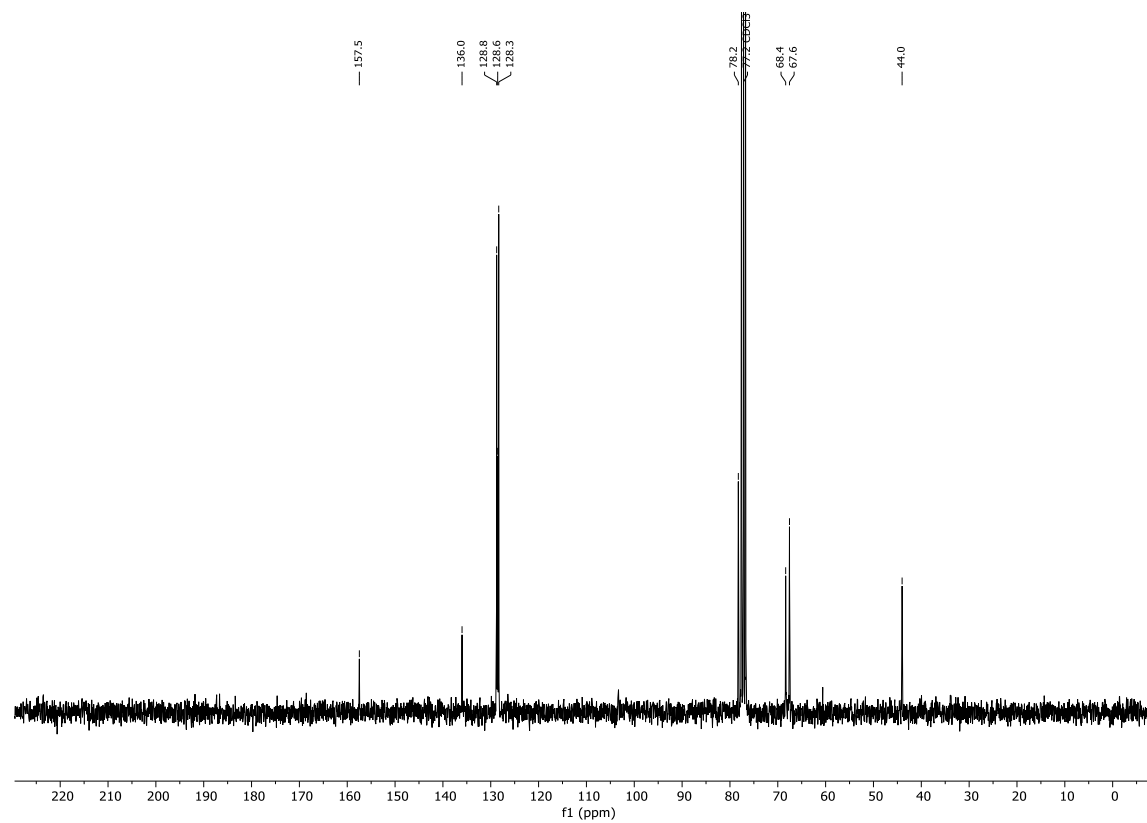
Spektrum 9.1-28: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **89**.Spektrum 9.1-29: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **89**.

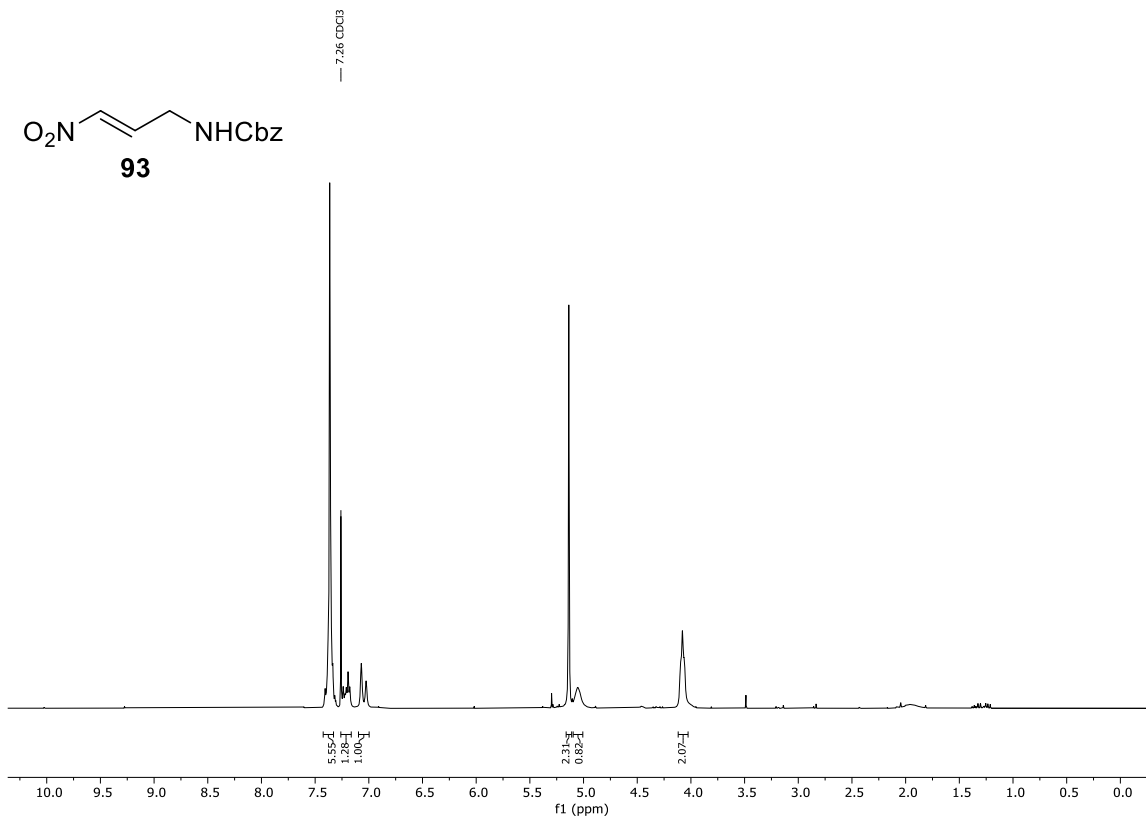


Spektrum 9.1-30: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **87**.

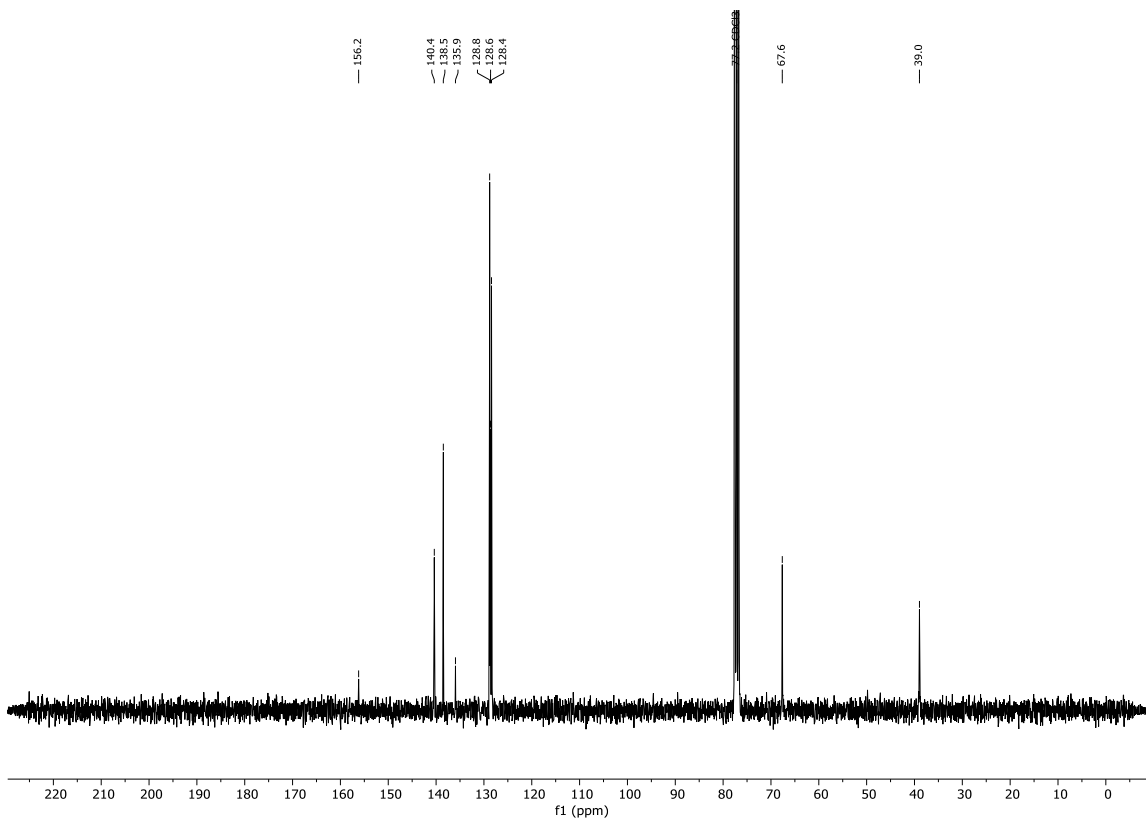


Spektrum 9.1-31: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **87**.

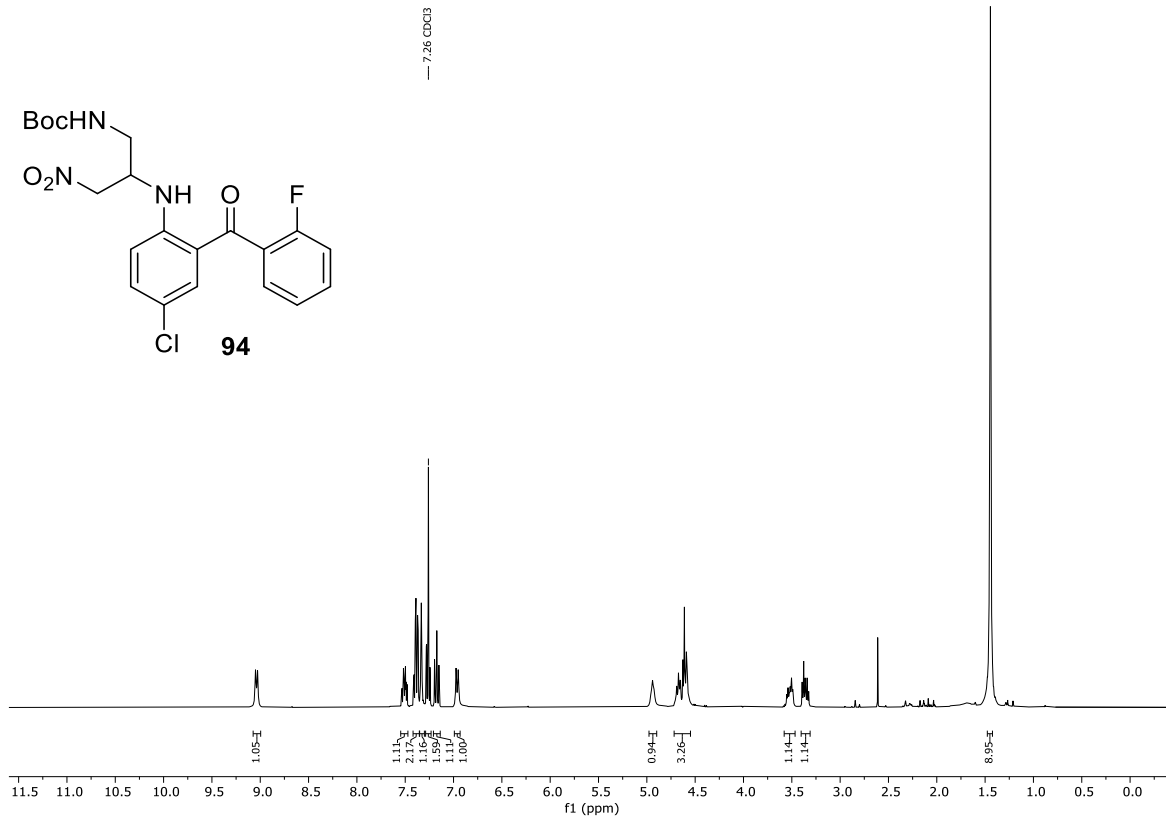
Spektrum 9.1-32: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **92**.Spektrum 9.1-33: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **92**.



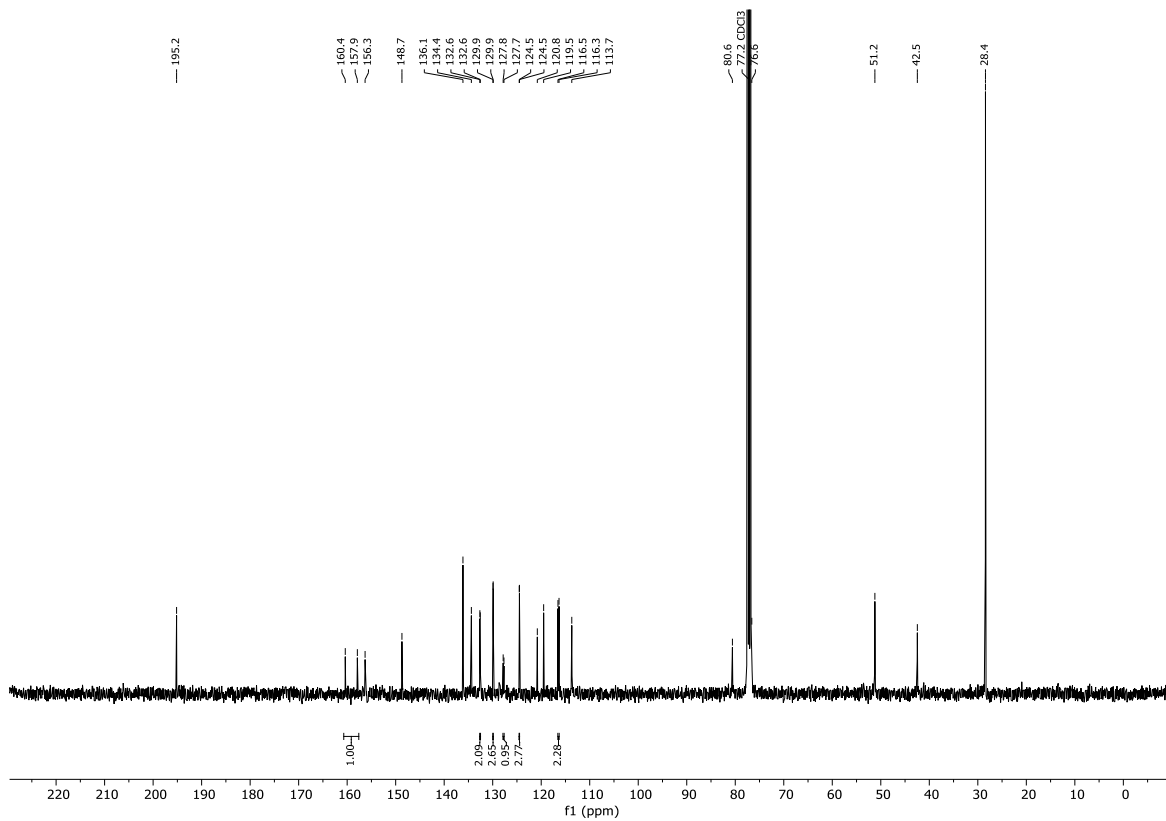
Spektrum 9.1-34: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **93**.



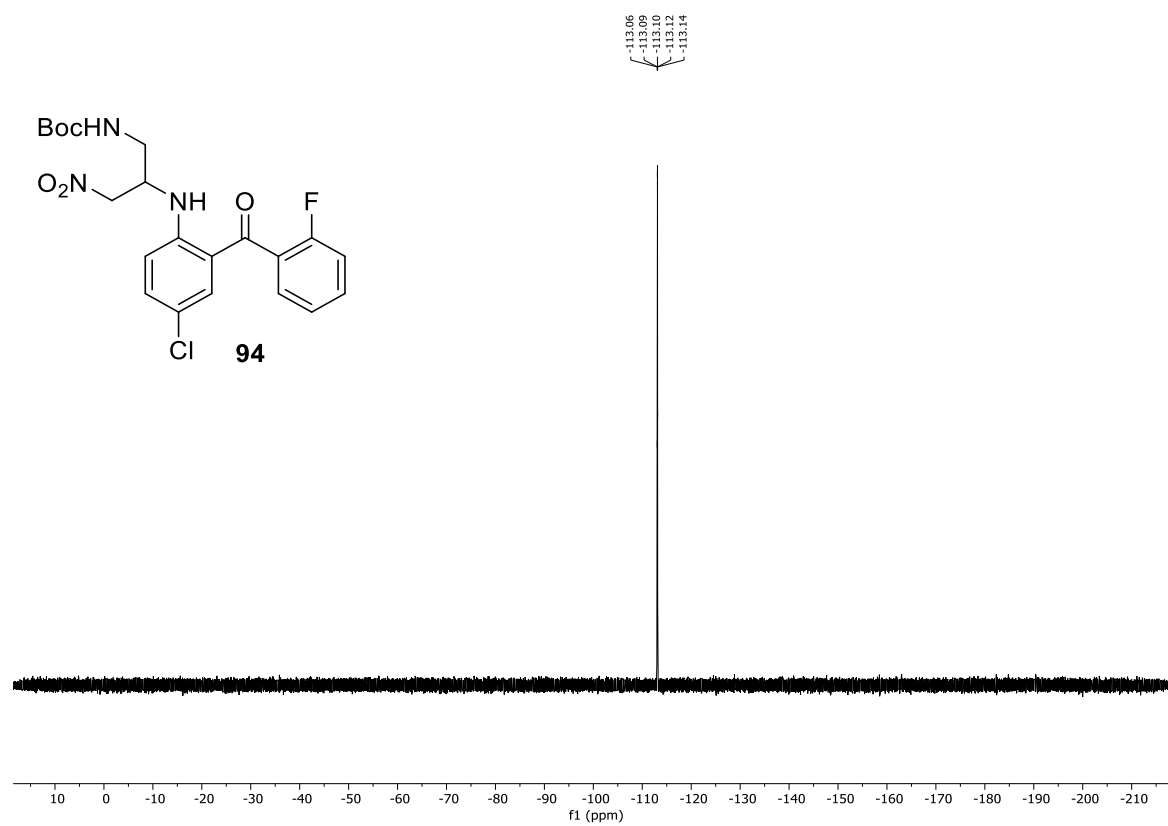
Spektrum 9.1-35: ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **93**.



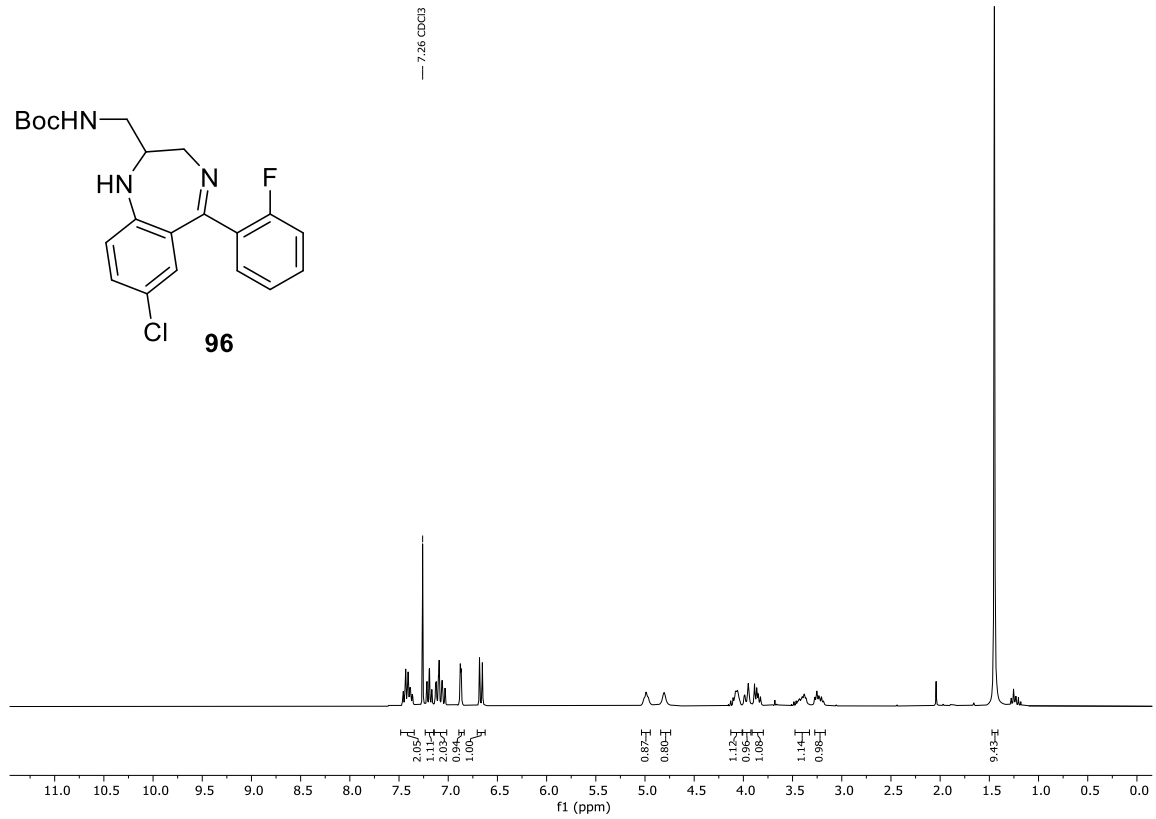
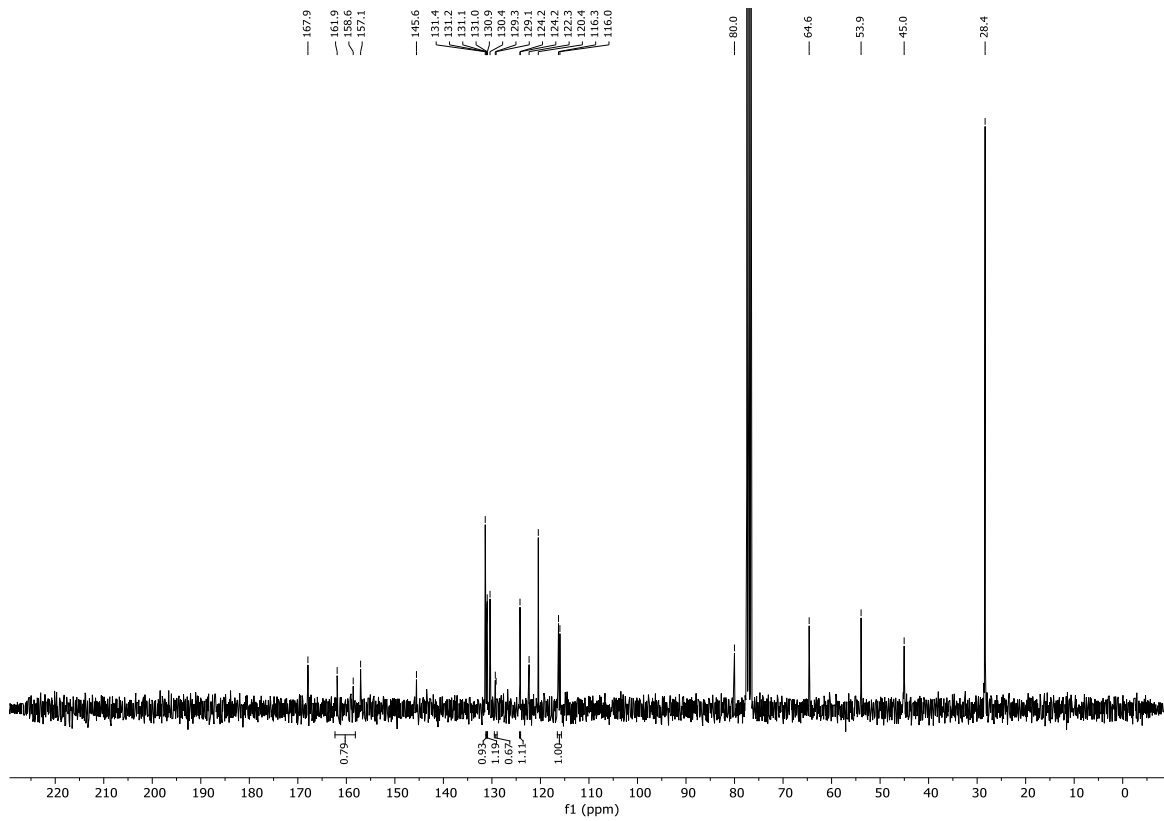
Spektrum 9.1-36: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **94**.



Spektrum 9.1-37: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **94**.

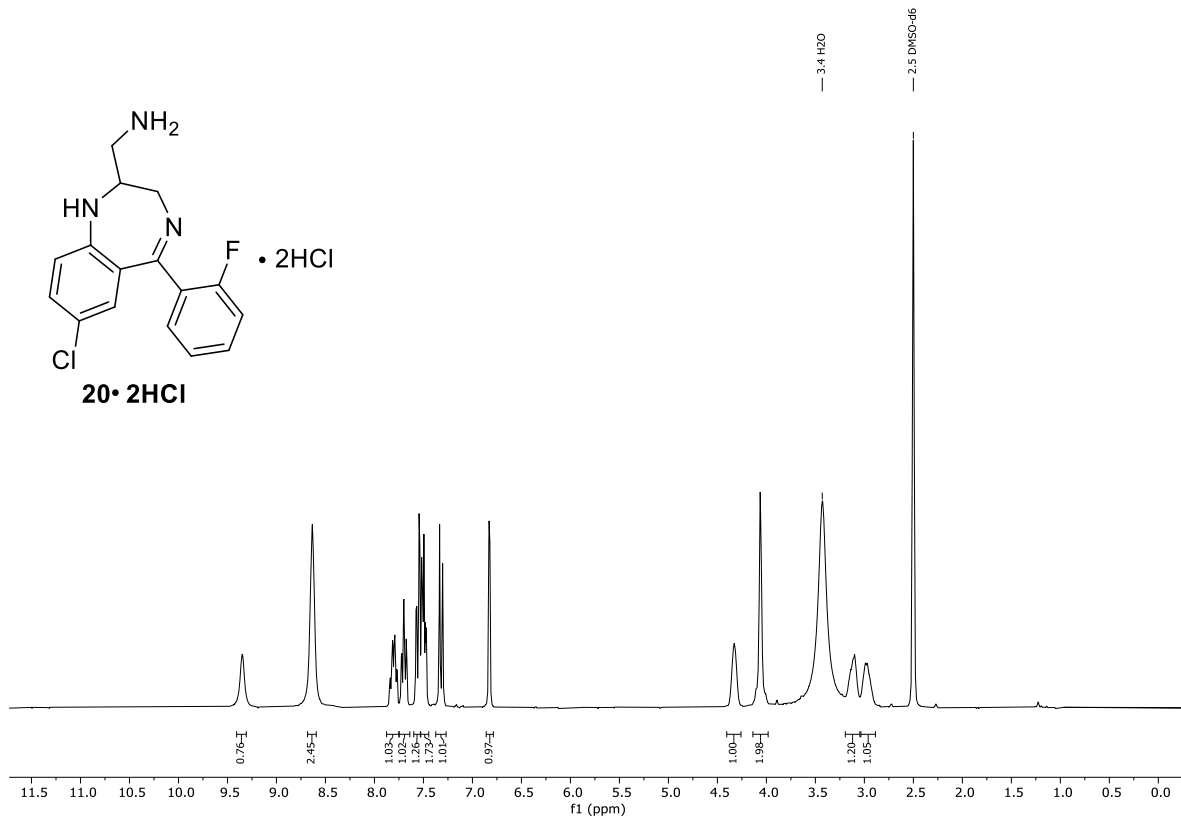


Spektrum 9.1-38: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **94**.

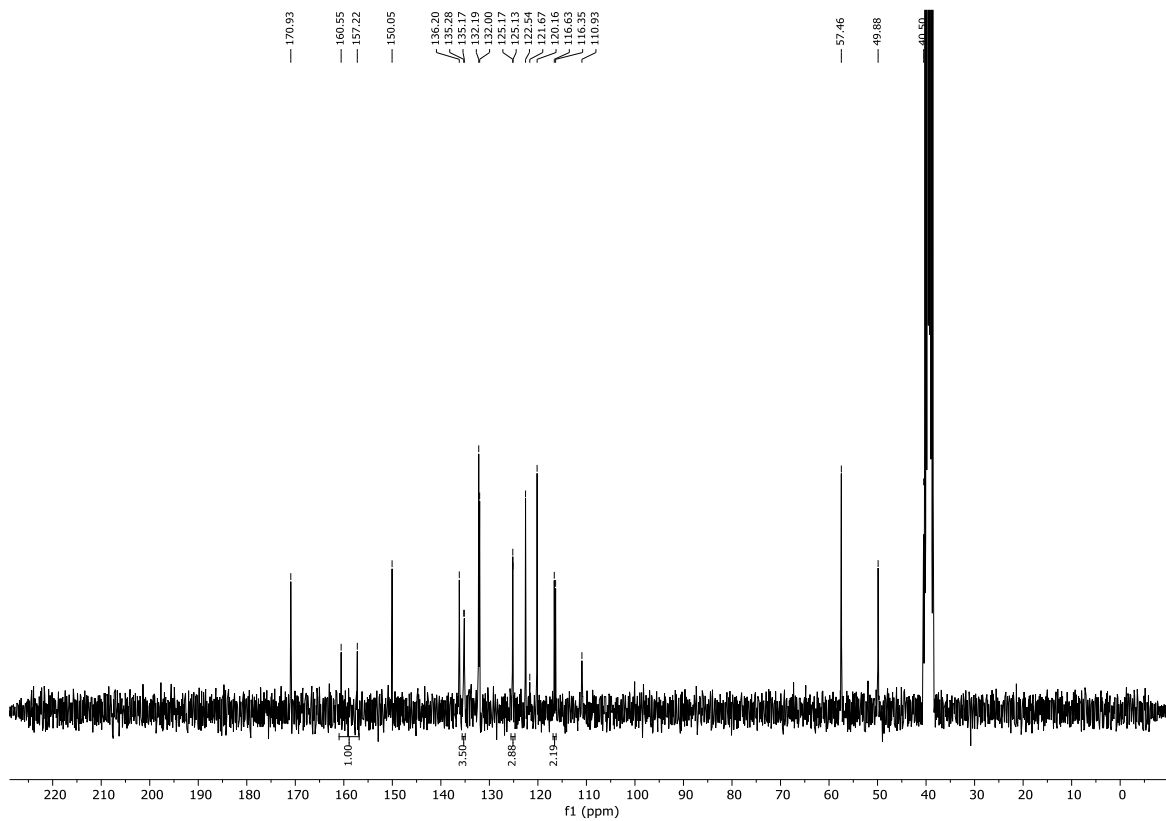
Spektrum 9.1-39: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 96.Spektrum 9.1-40: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 96.



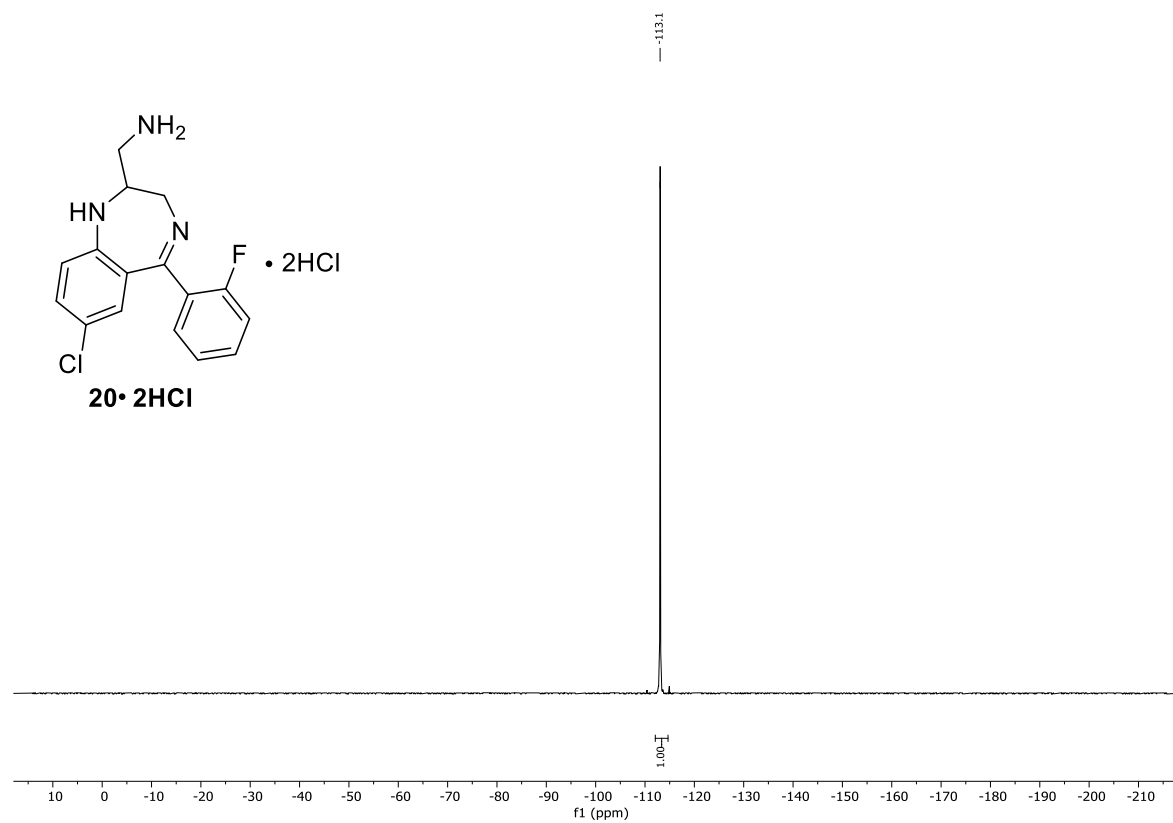
Spektrum 9.1-41: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **96**.



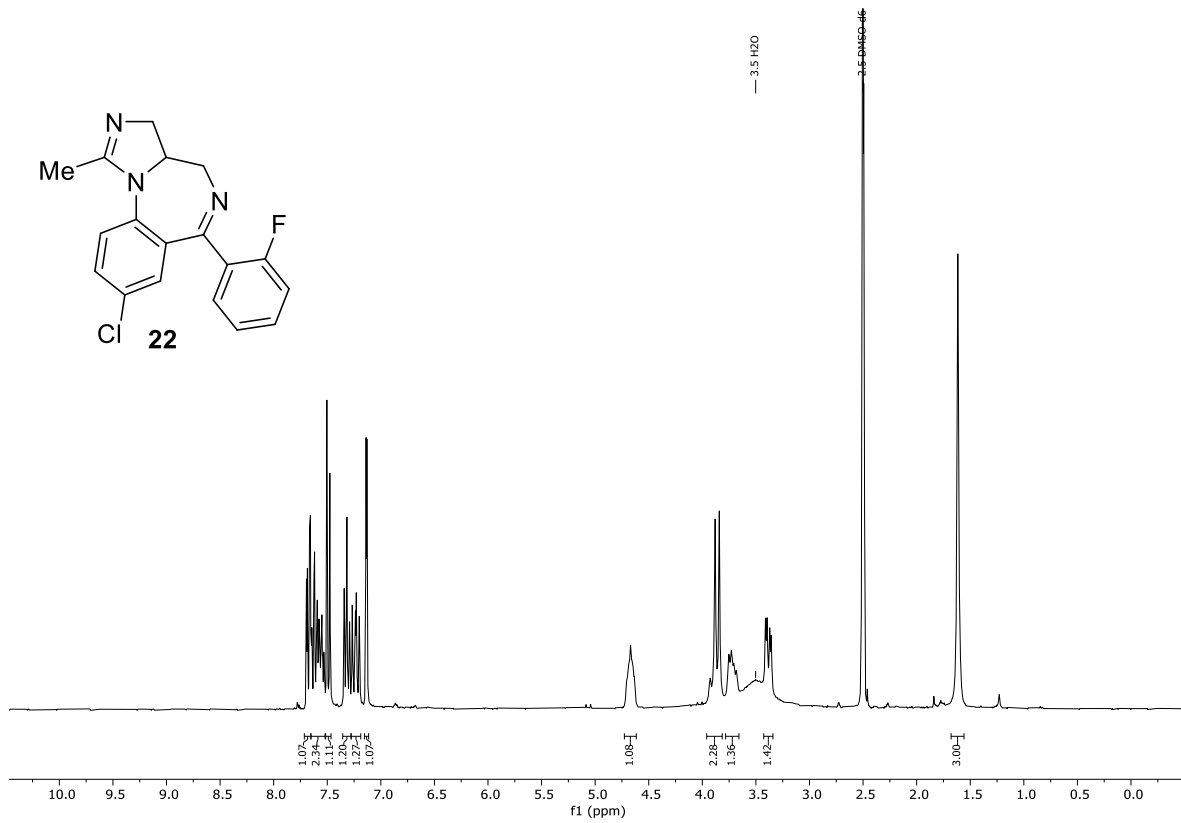
Spektrum 9.1-42: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung **20·2HCl**.



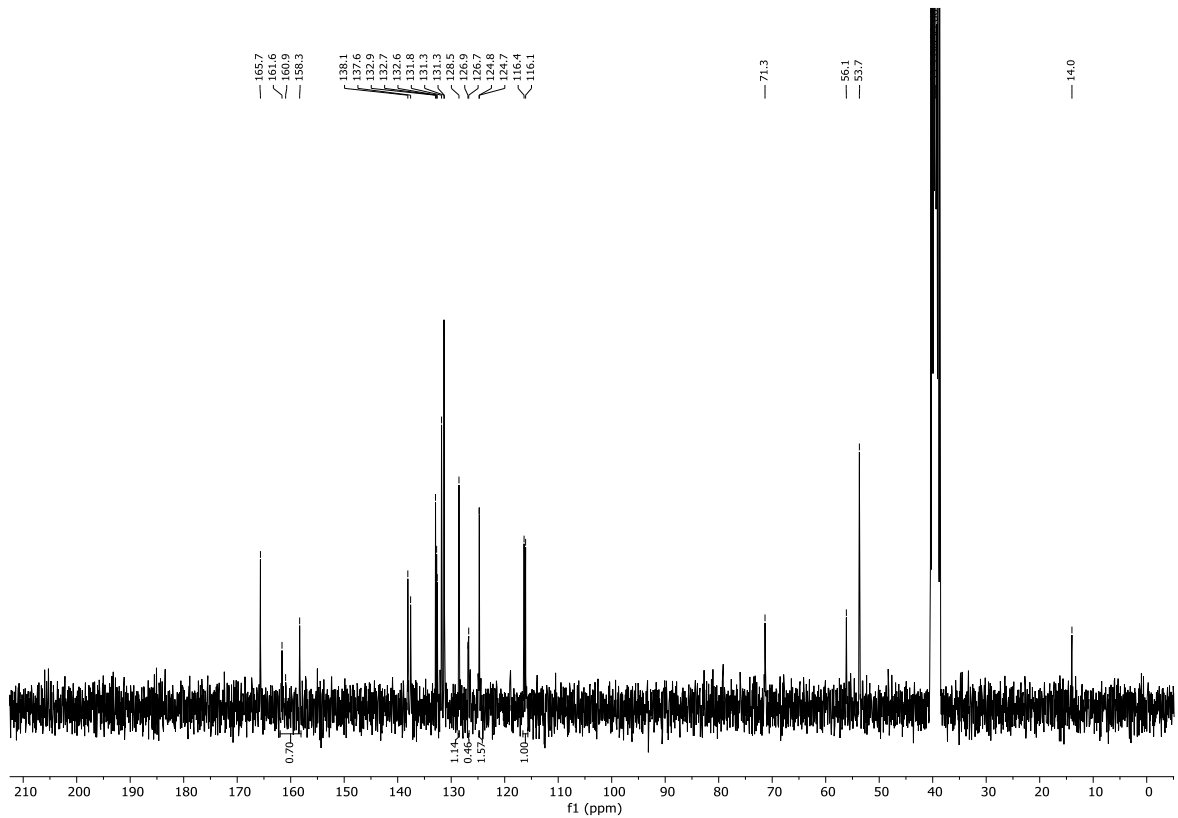
Spektrum 9.1-43: ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung **20·2HCl**.



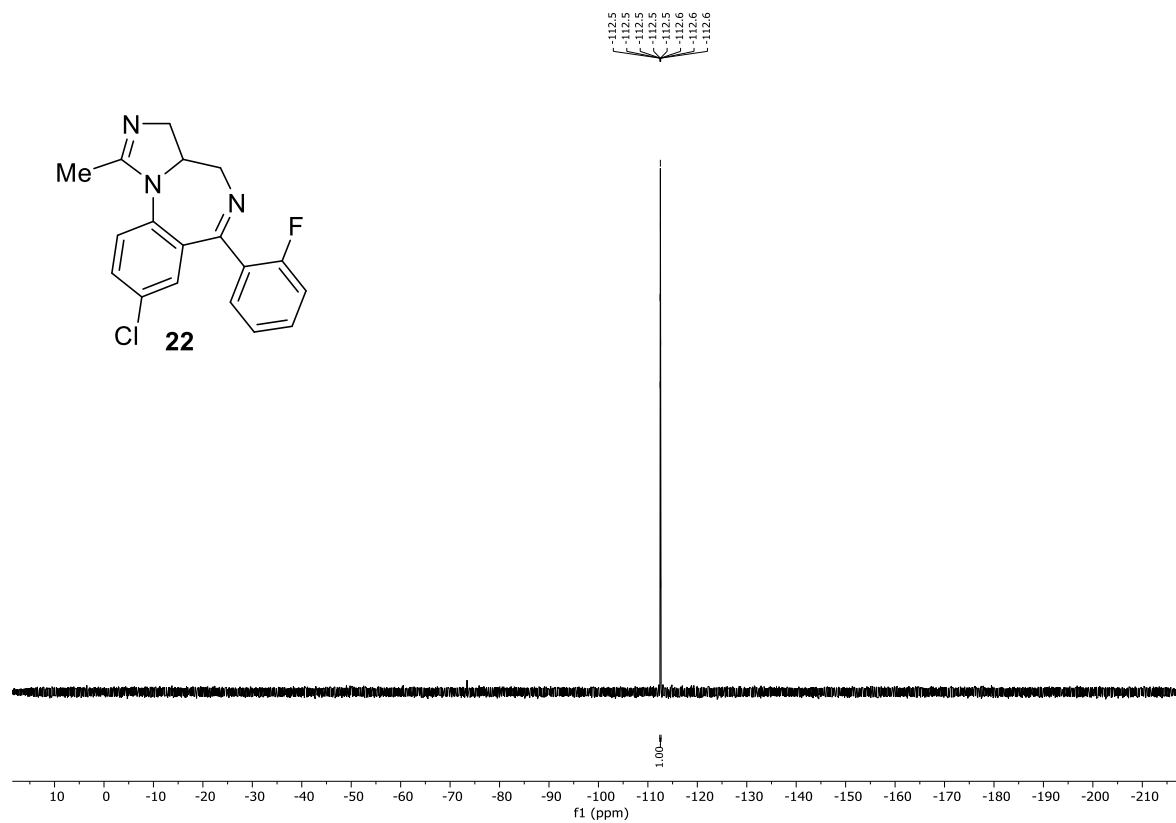
Spektrum 9.1-44: ^{19}F -NMR (282 MHz, DMSO-d_6) von Verbindung **20·2HCl**.



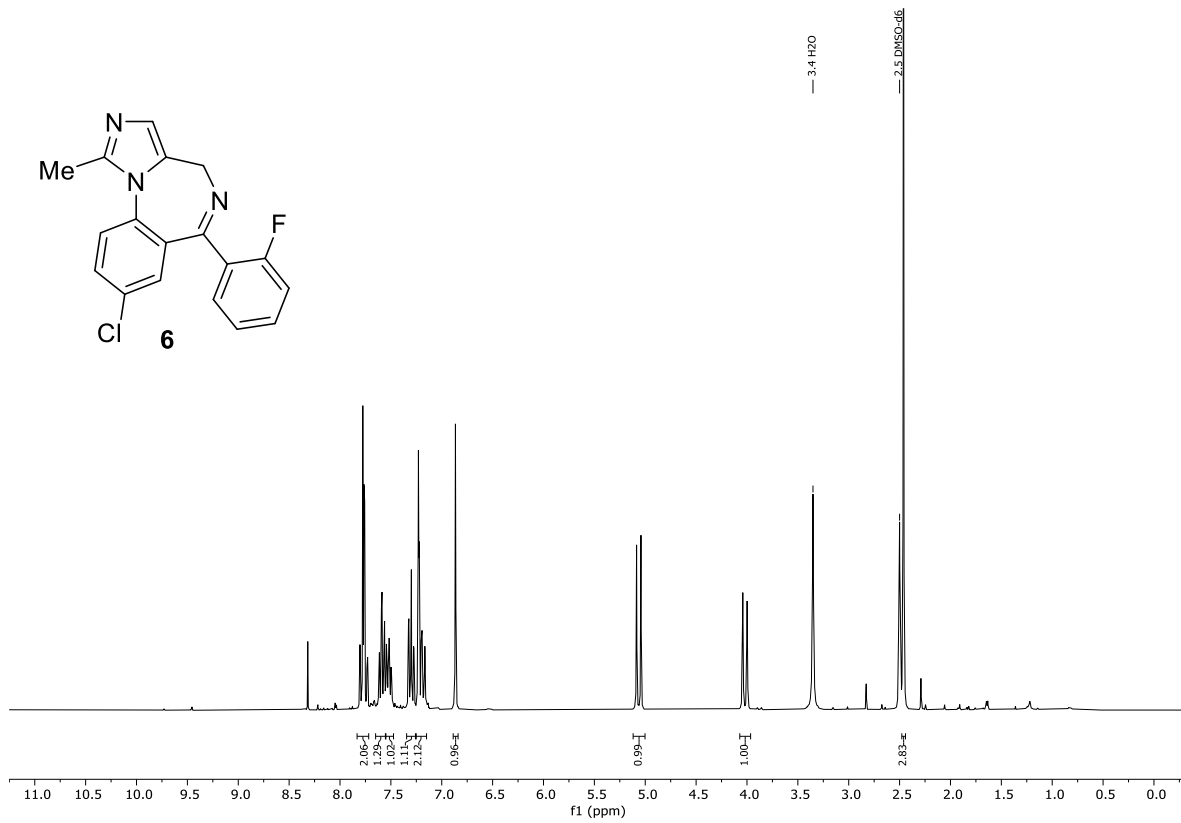
Spektrum 9.1-45: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung 22.



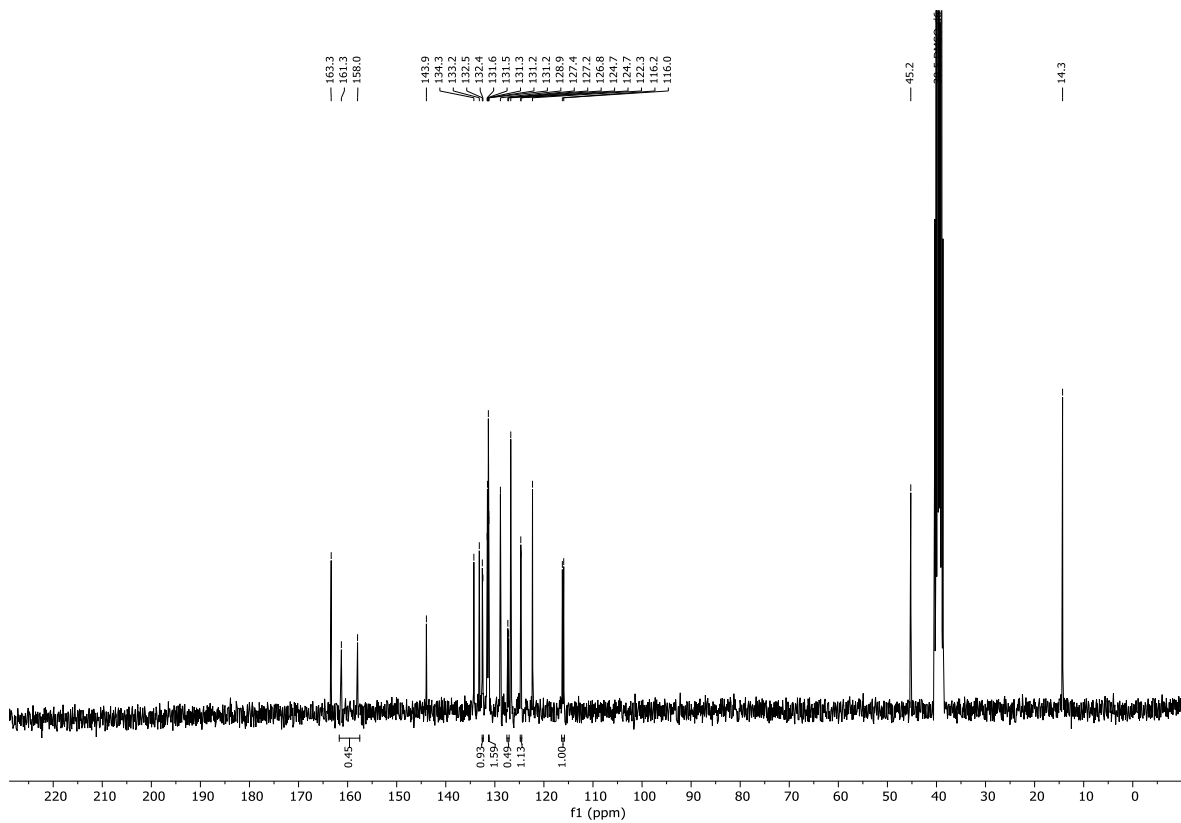
Spektrum 9.1-46: ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung 22.



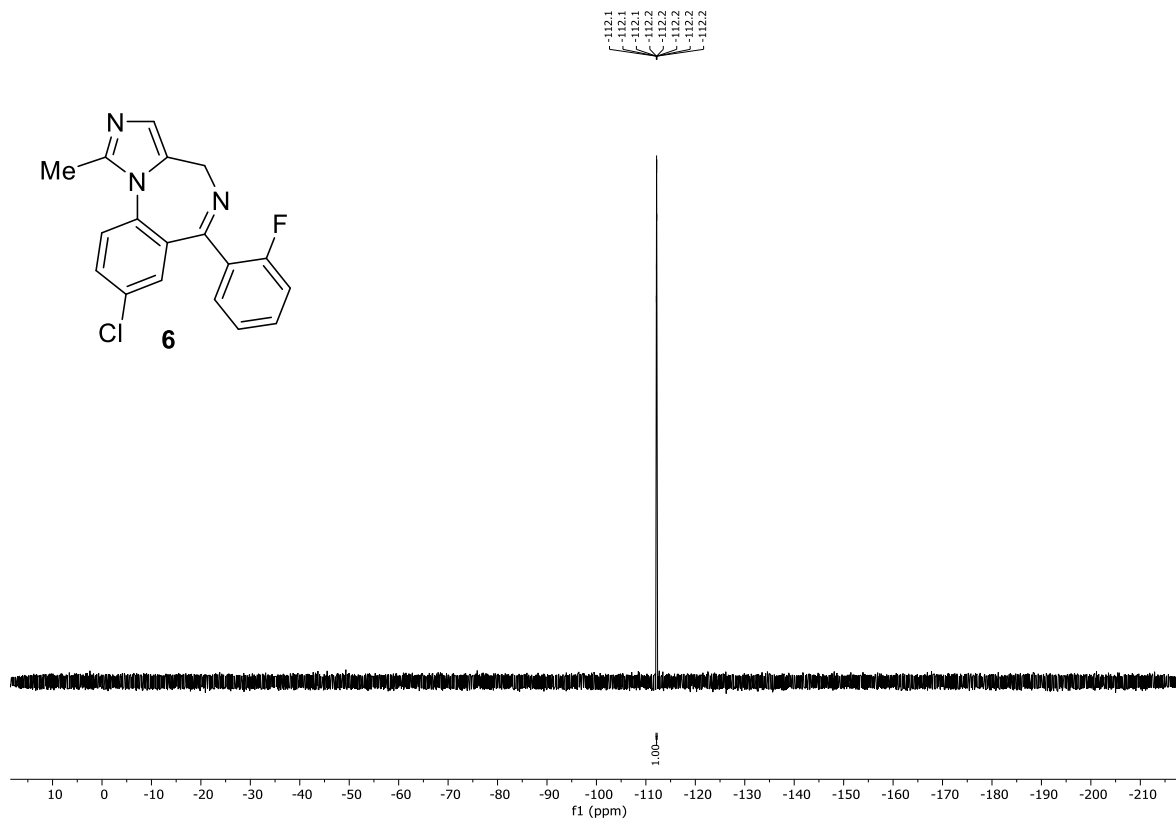
Spektrum 9.1-47: ^{19}F -NMR 282 MHz, DMSO- d_6) von Verbindung **22**.



Spektrum 9.1-48: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung 6.



Spektrum 9.1-49: ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung 6.



Spektrum 9.1-50: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung 6.

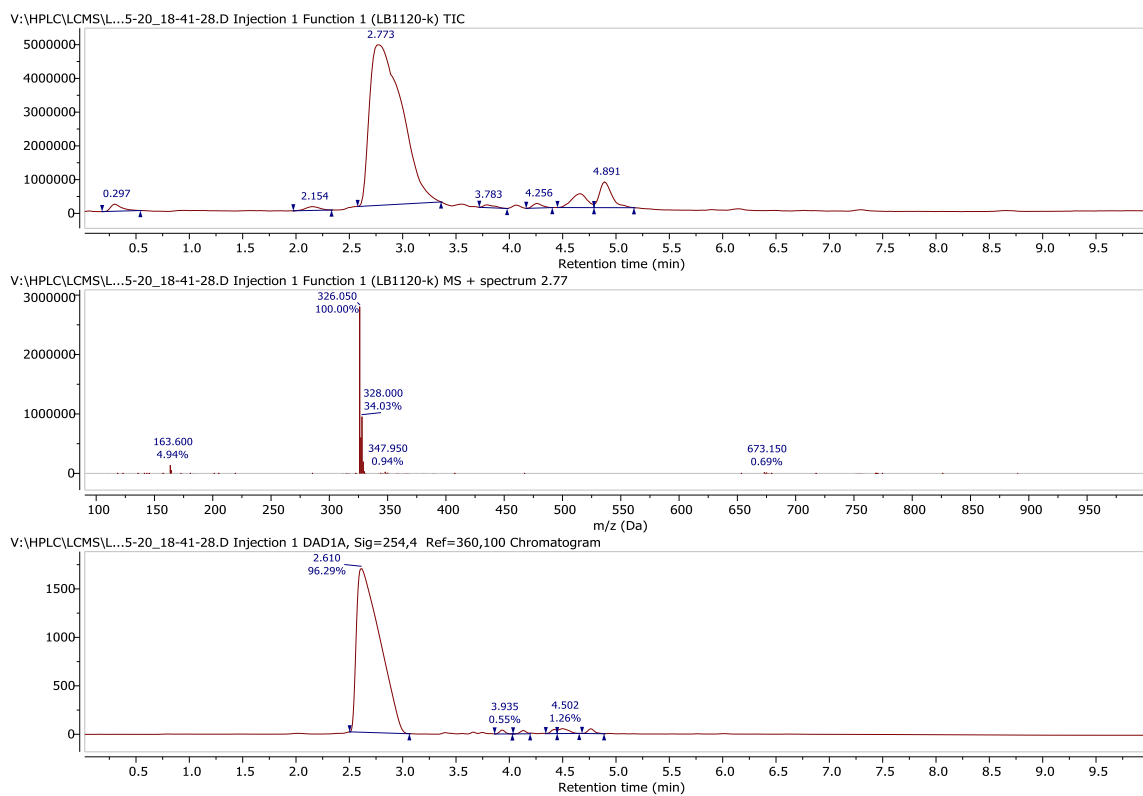
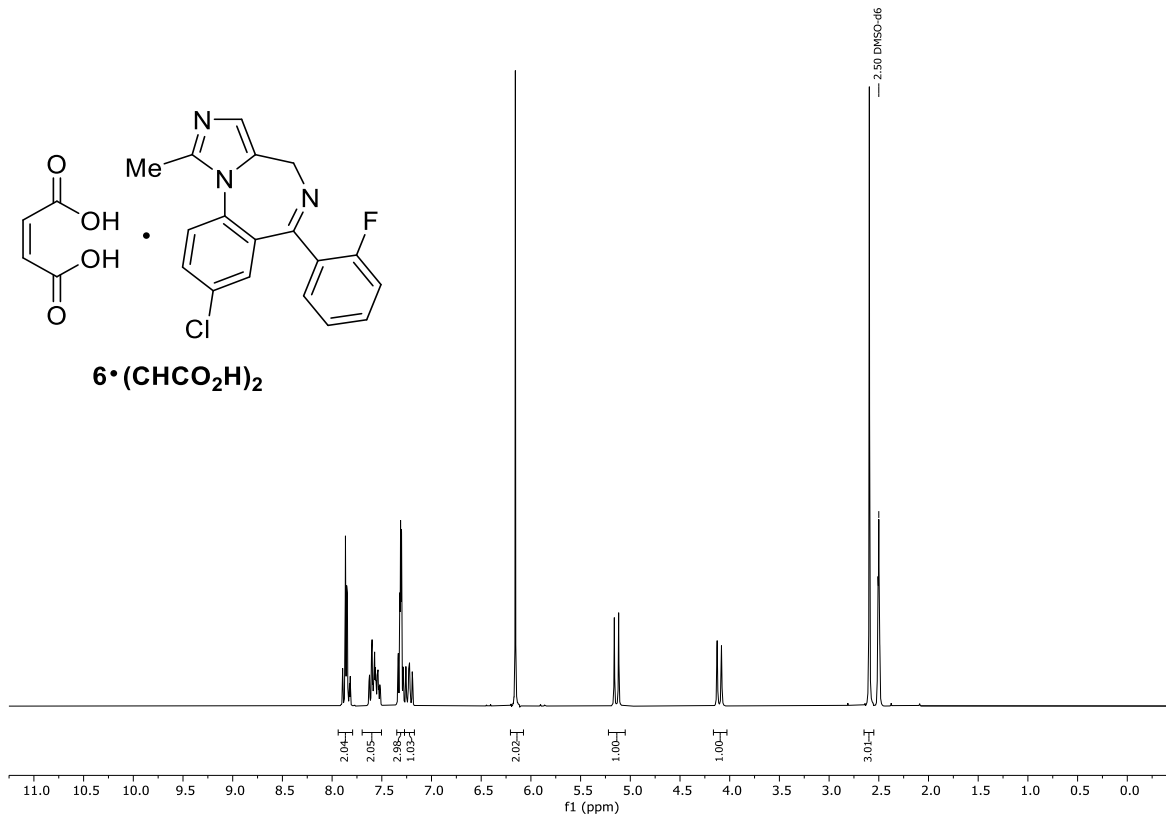
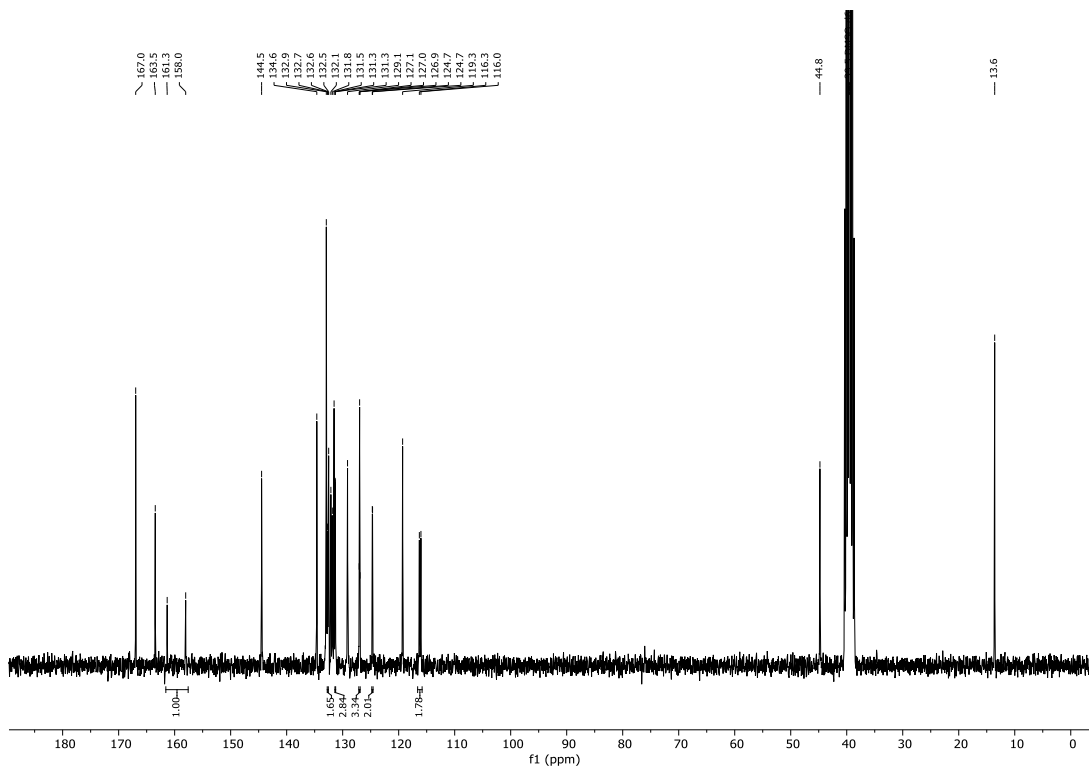


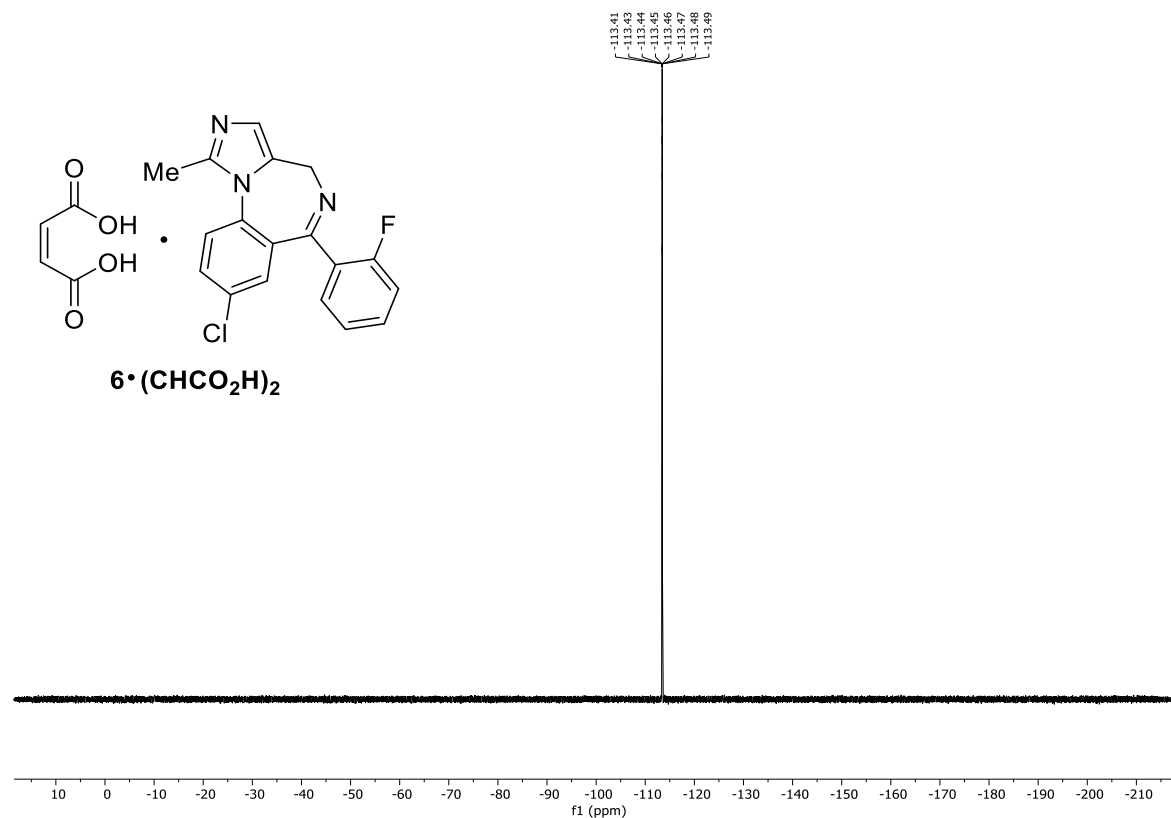
Abbildung 9.1-1: LCMS-Spur von Midazolam (6).



Spektrum 9.1-51: ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung **6·(CHCO₂H)₂**.



Spektrum 9.1-52: ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) von Verbindung **6·(CHCO₂H)₂**.



Spektrum 9.1-53: ^{19}F -NMR (282 MHz, DMSO- d_6) von Verbindung 6 · $(\text{CHCO}_2\text{H})_2$.

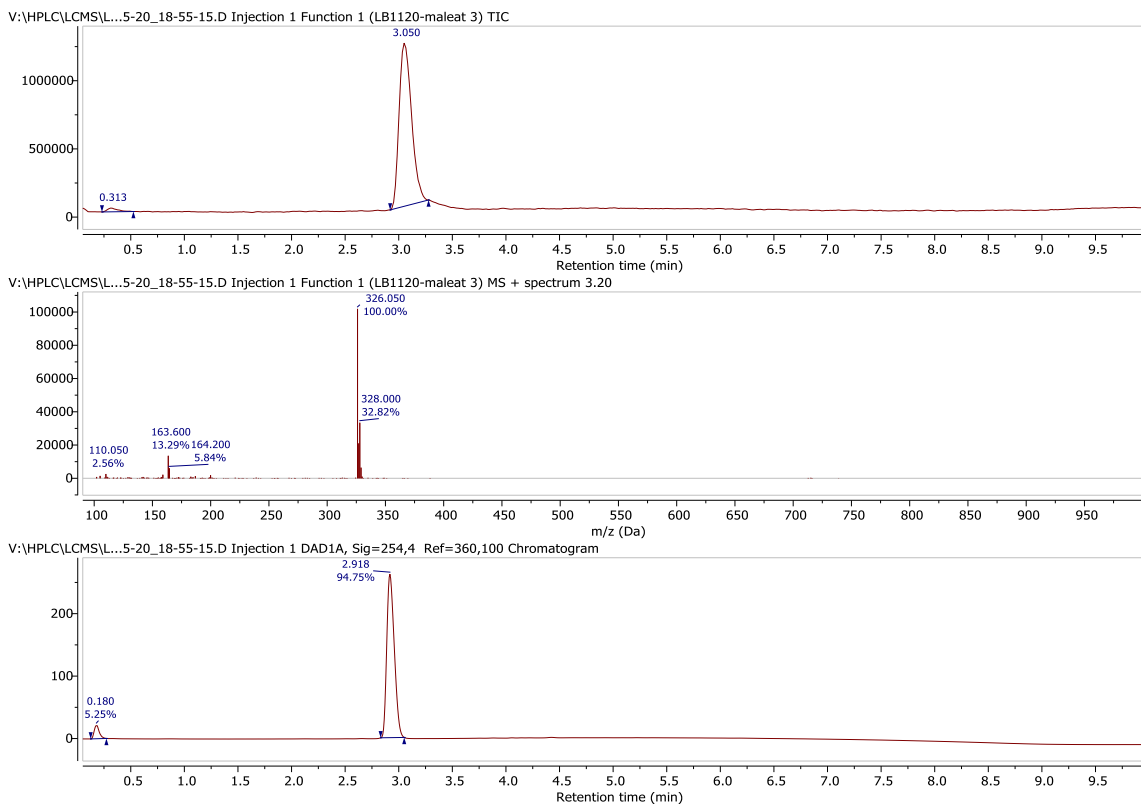
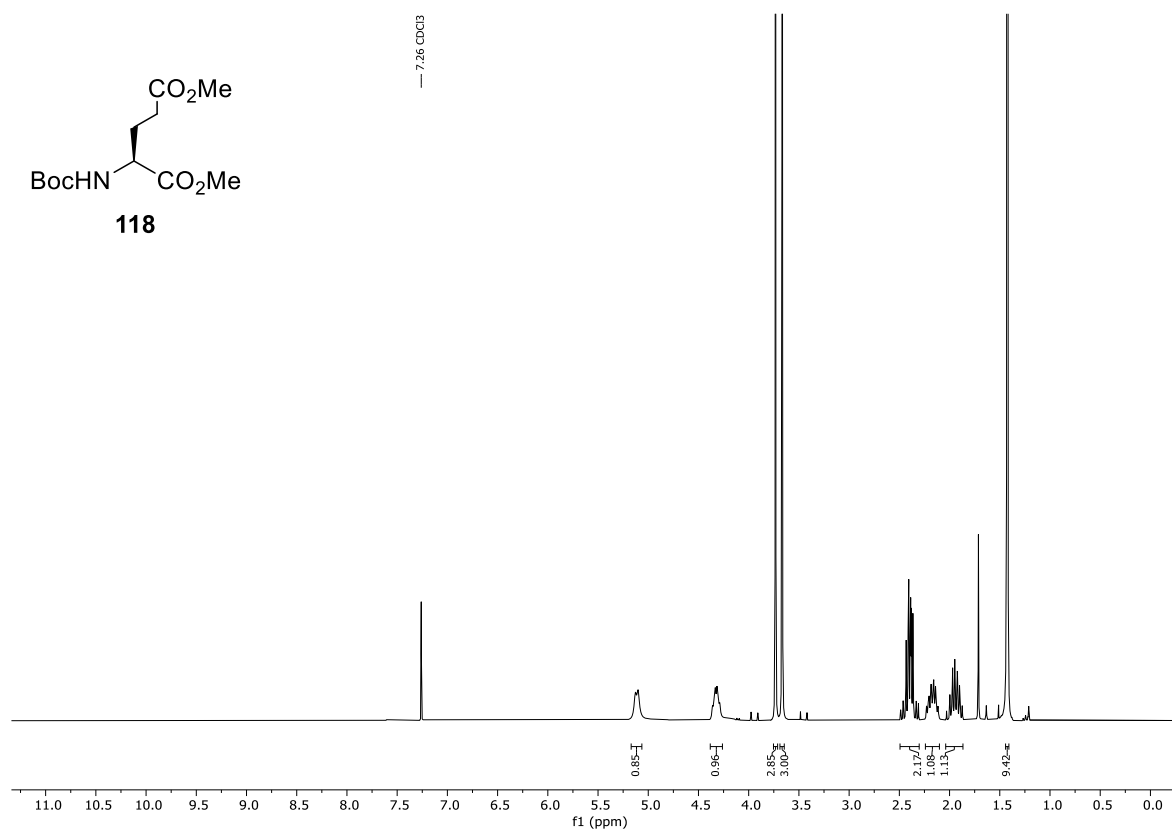
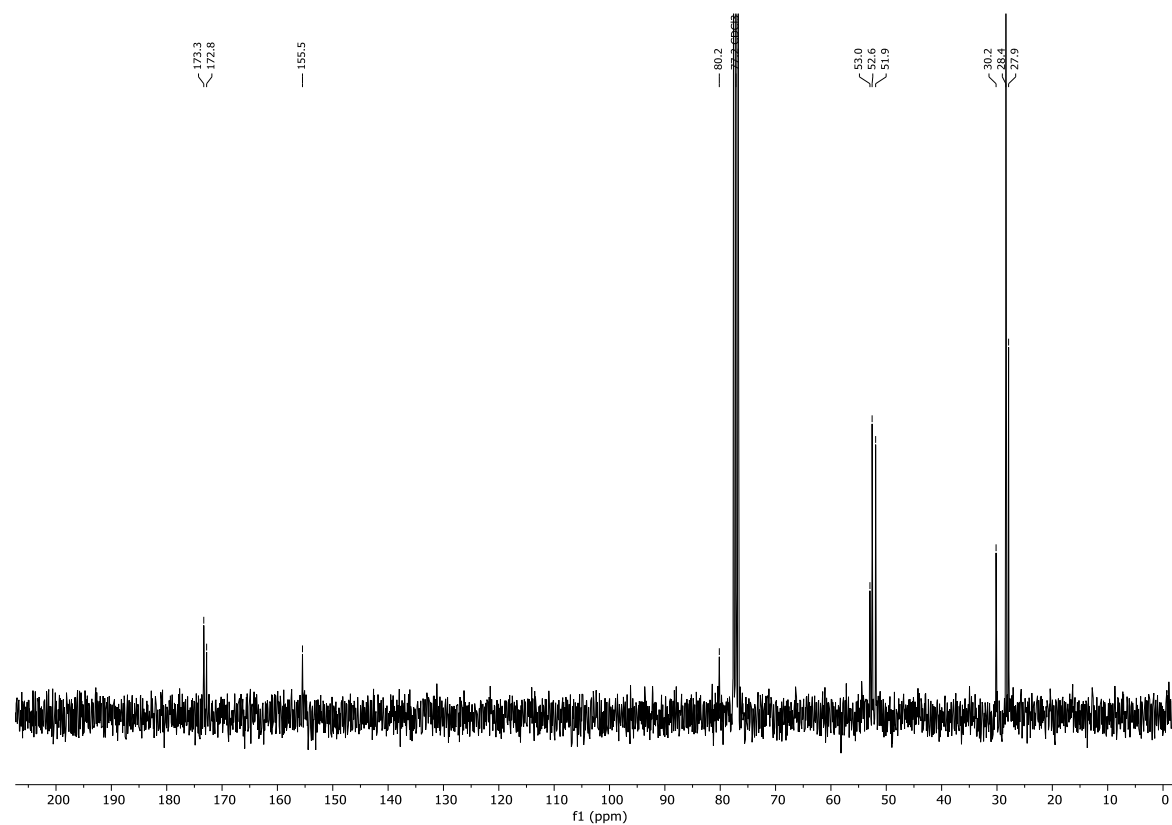
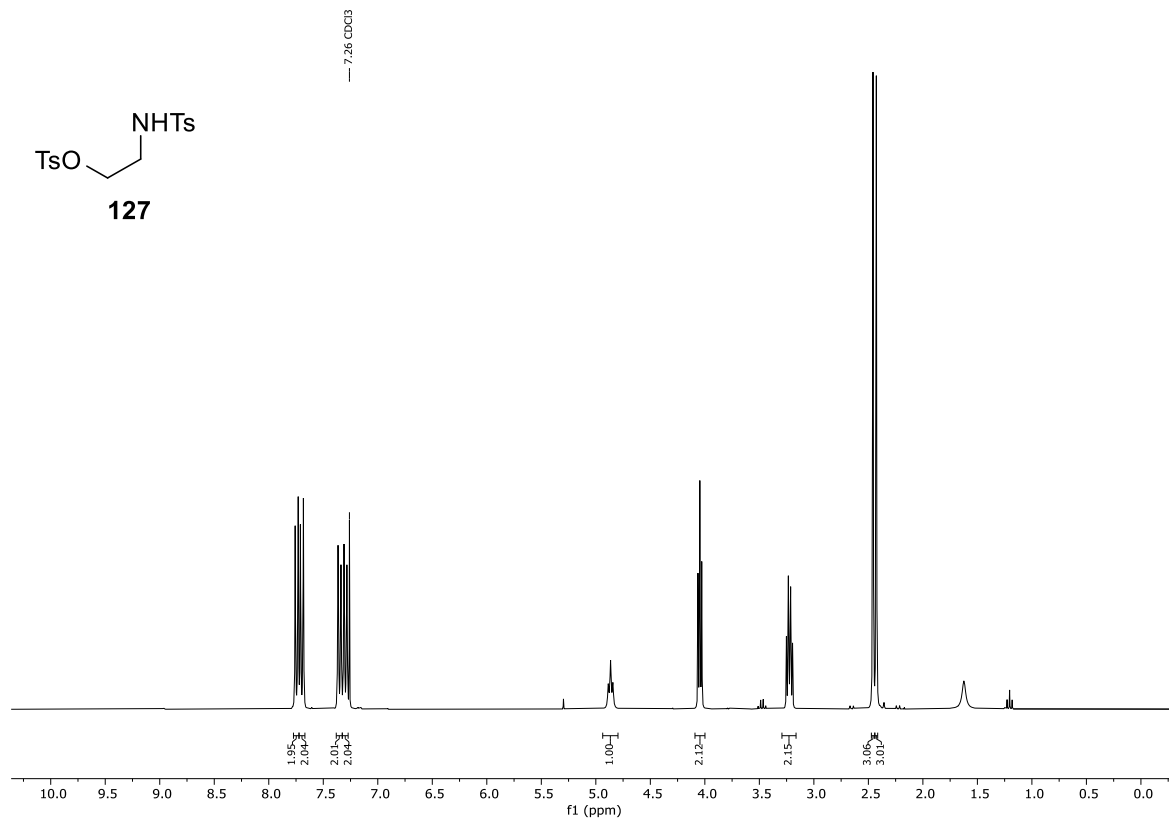


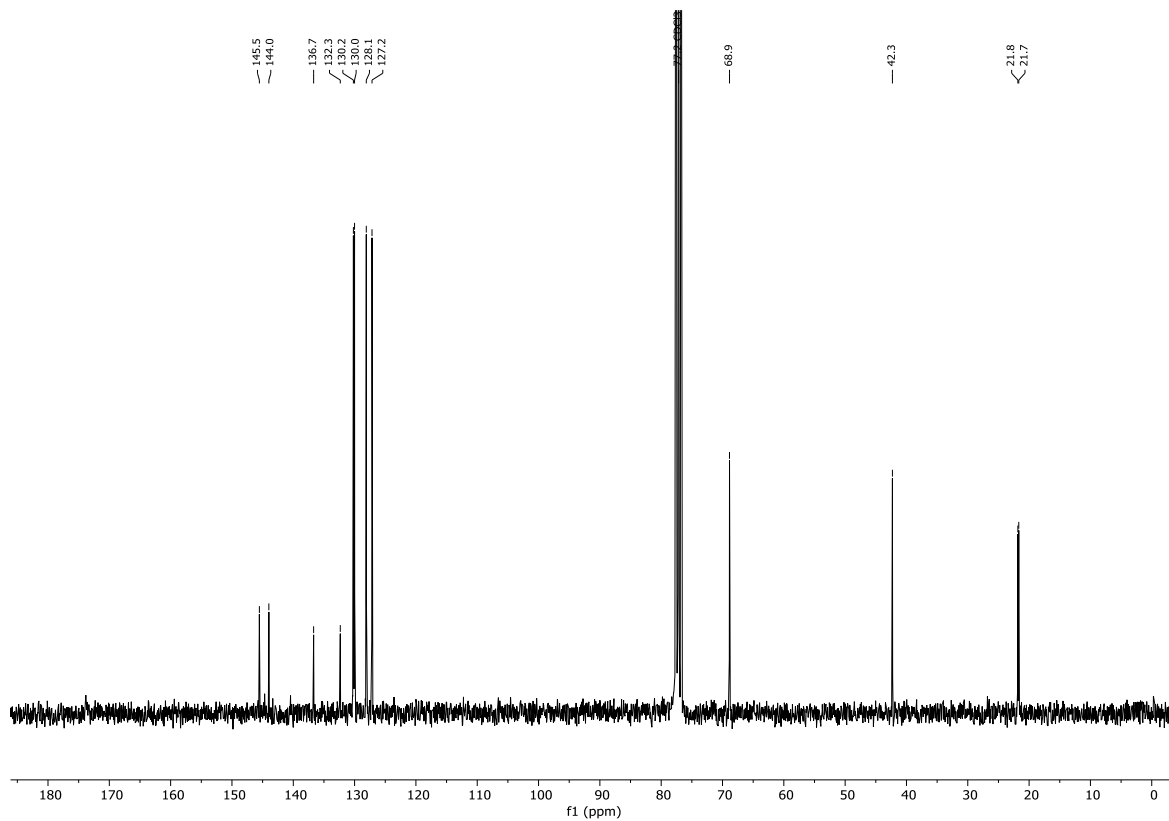
Abbildung 9.1-2: LCMS-Spur von Verbindung 6 · $(\text{CHCO}_2\text{H})_2$.

9.2 NMR-Spektren zu Kapitel 4

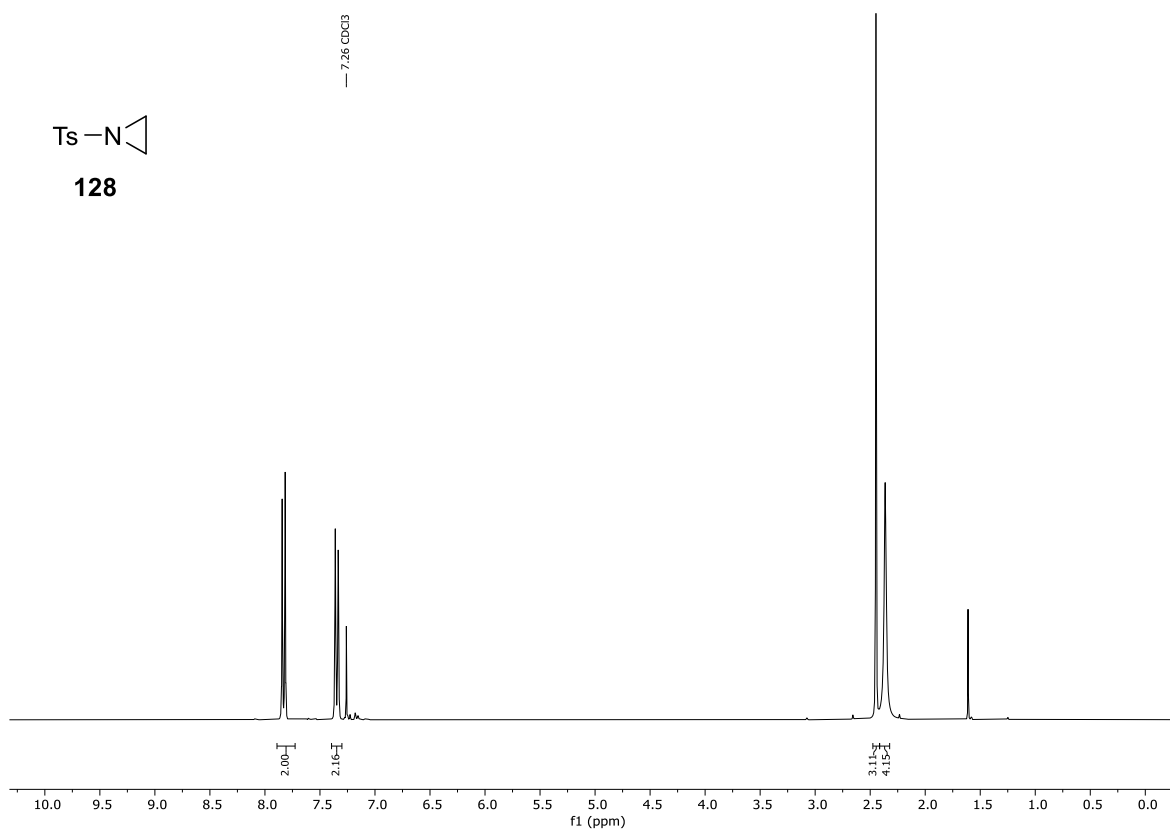
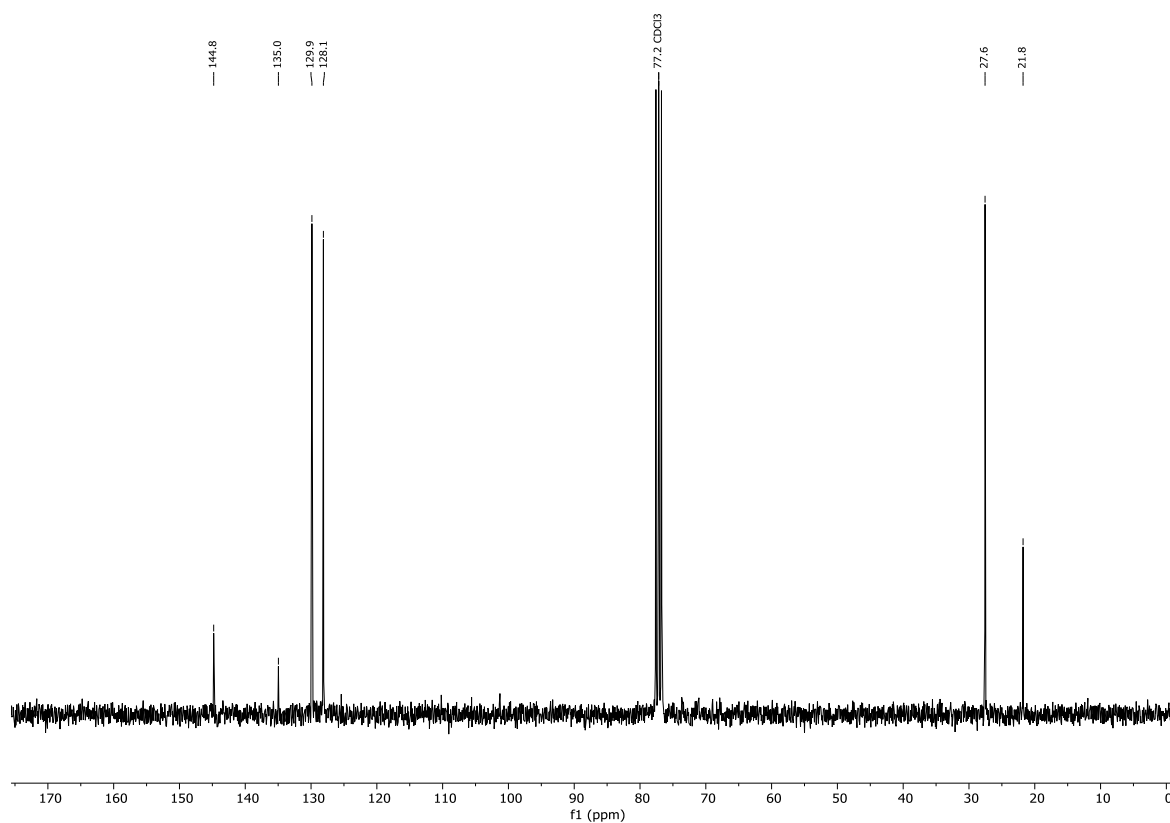
Spektrum 9.2-1: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **118**.Spektrum 9.2-2: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **118**.

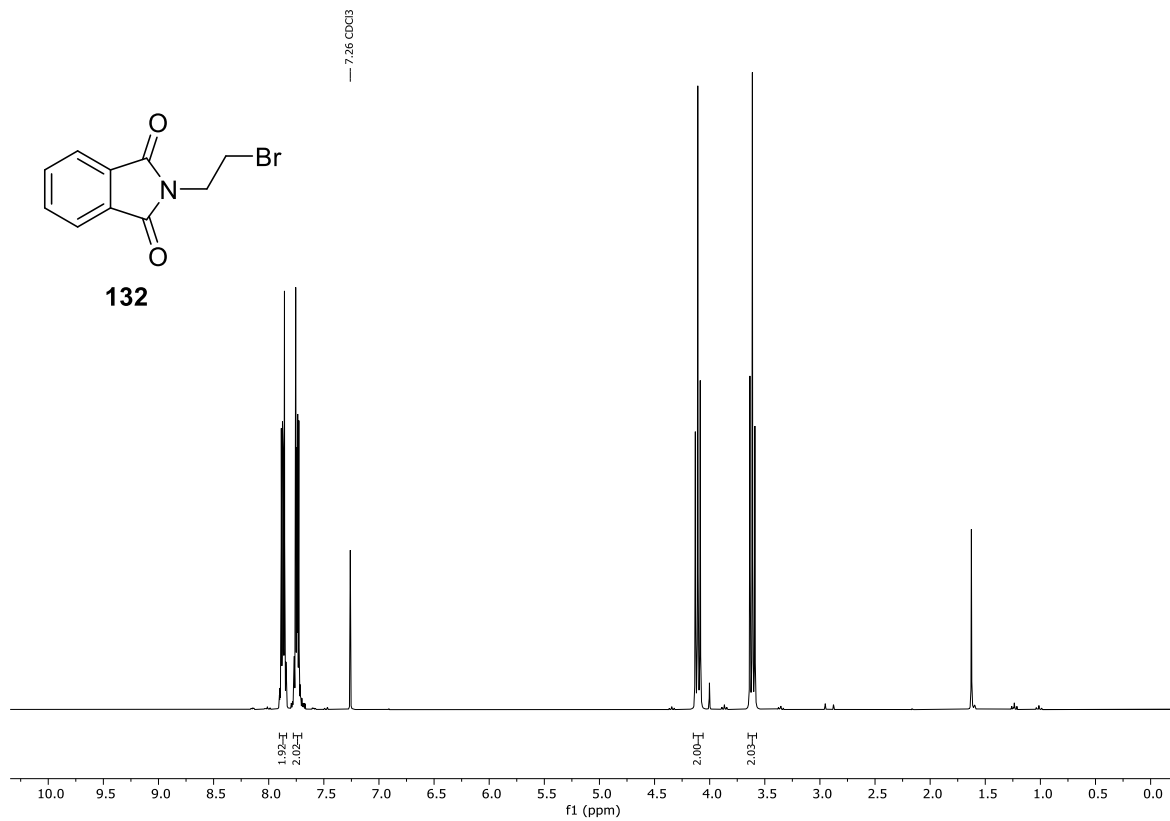


Spektrum 9.2-3: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **127**.

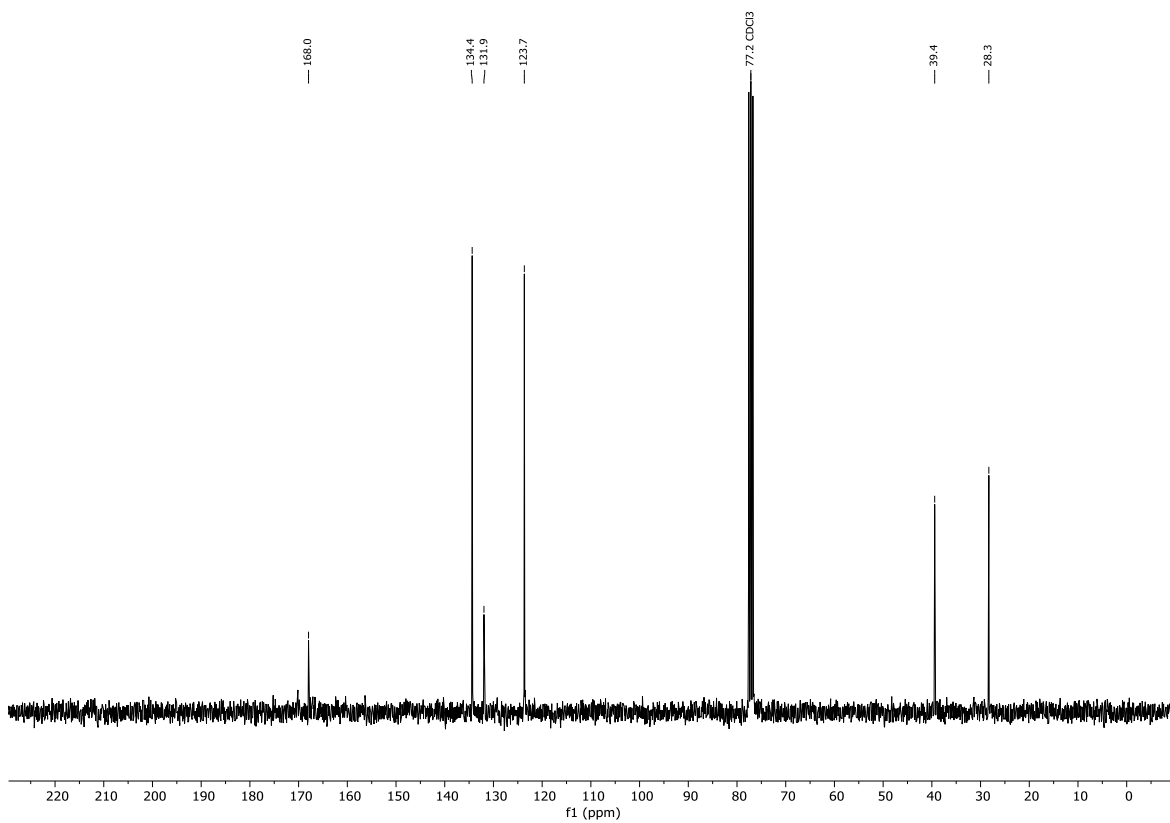


Spektrum 9.2-4: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **127**.

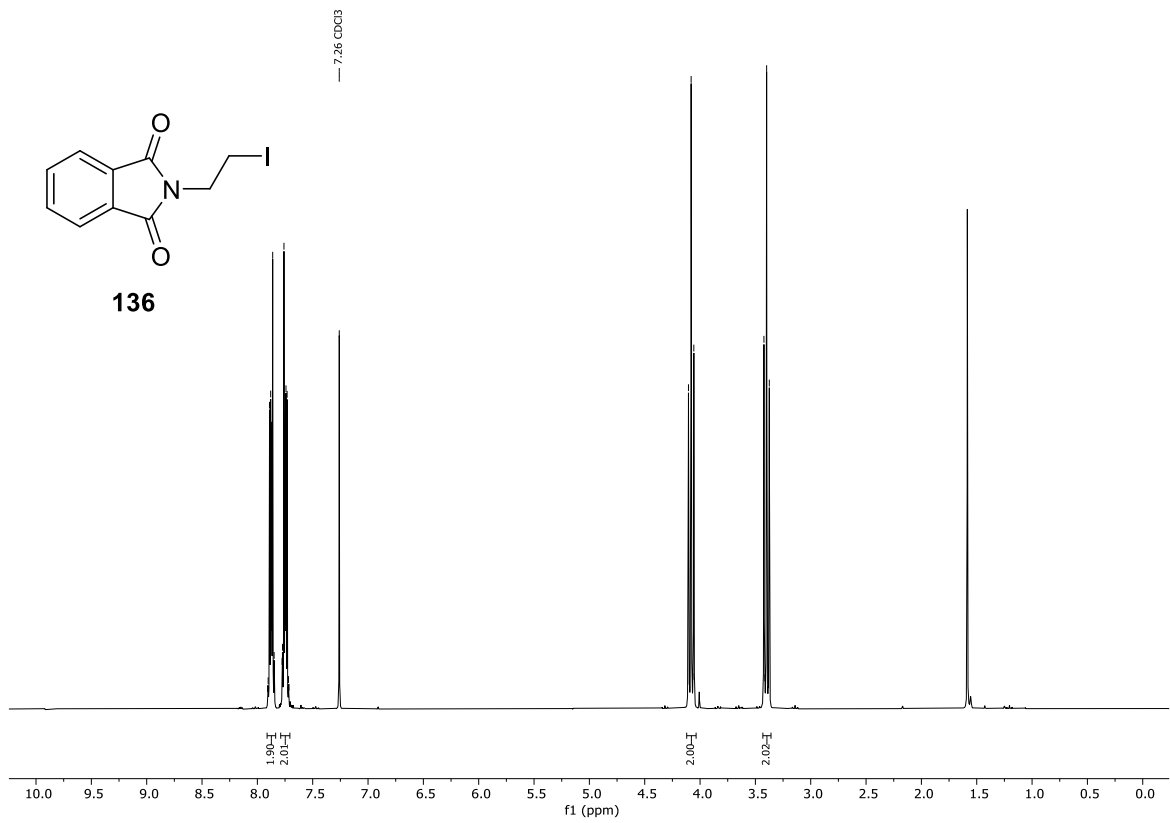
Spektrum 9.2-5: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **128**.Spektrum 9.2-6: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **128**.



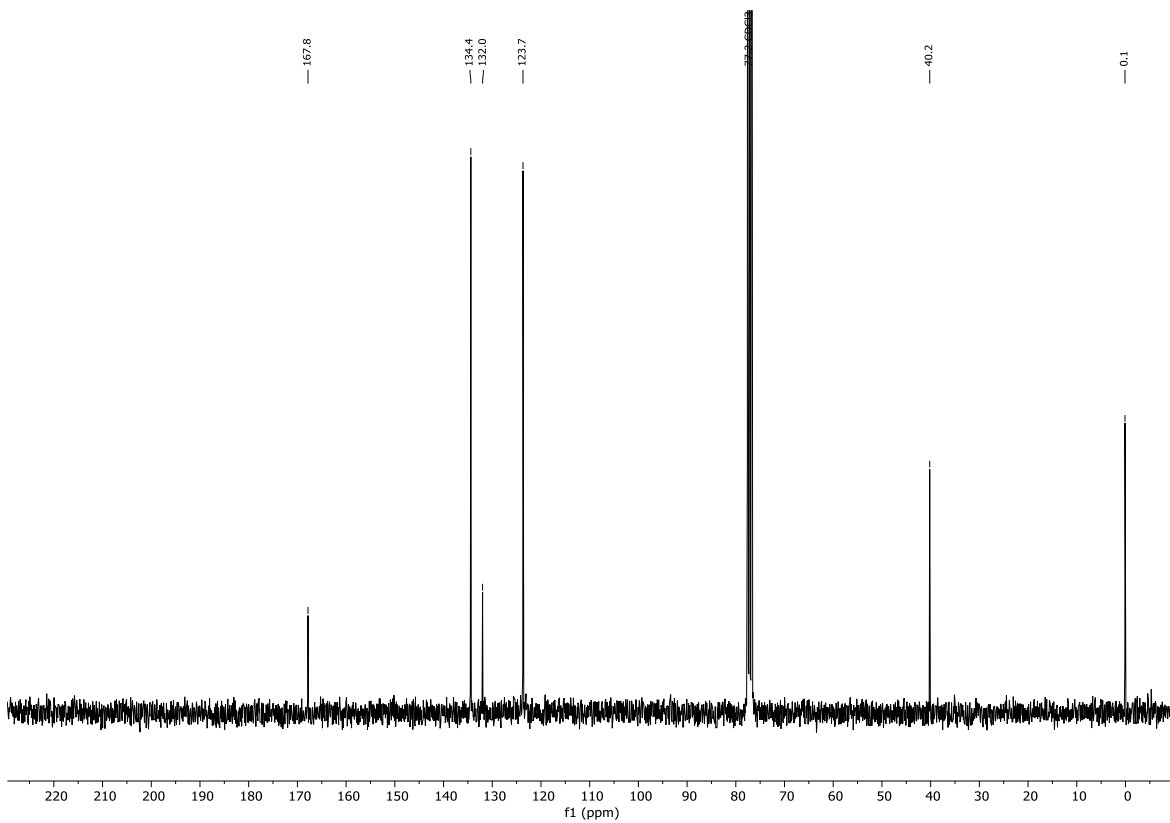
Spektrum 9.2-7: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **132**.



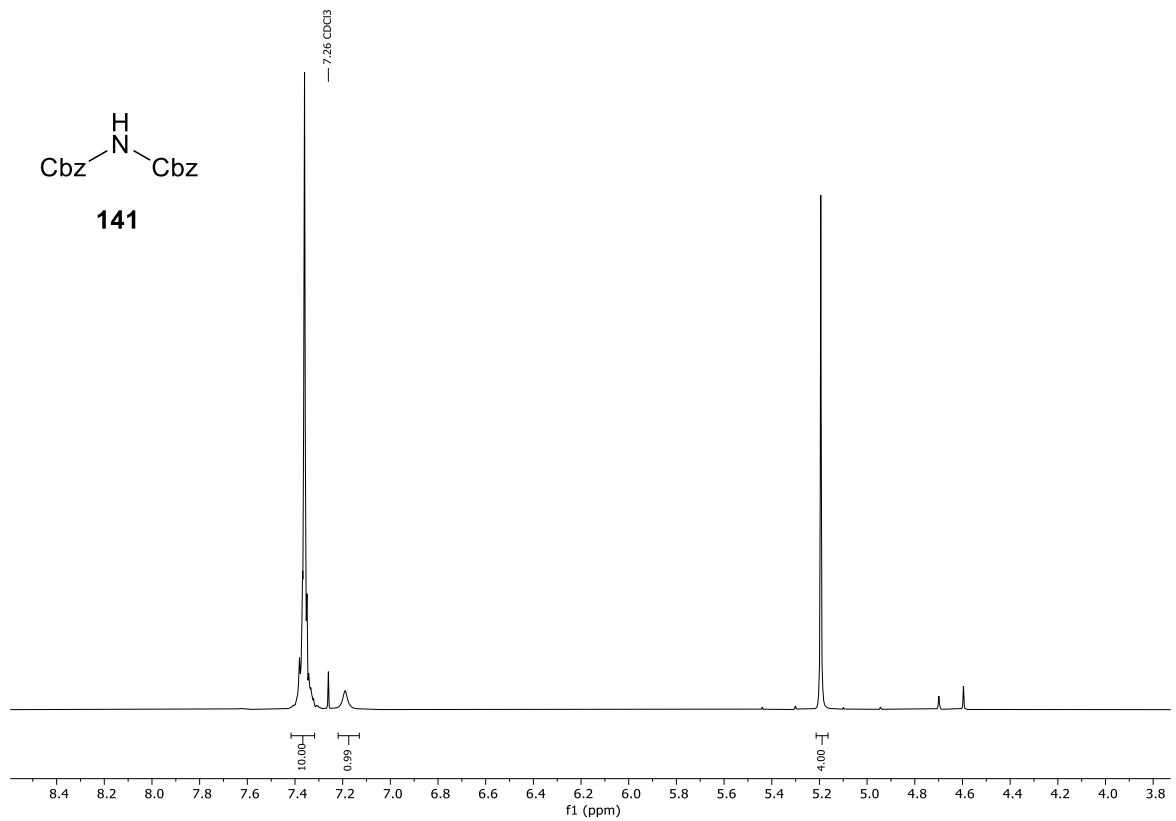
Spektrum 9.2-8: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **132**.



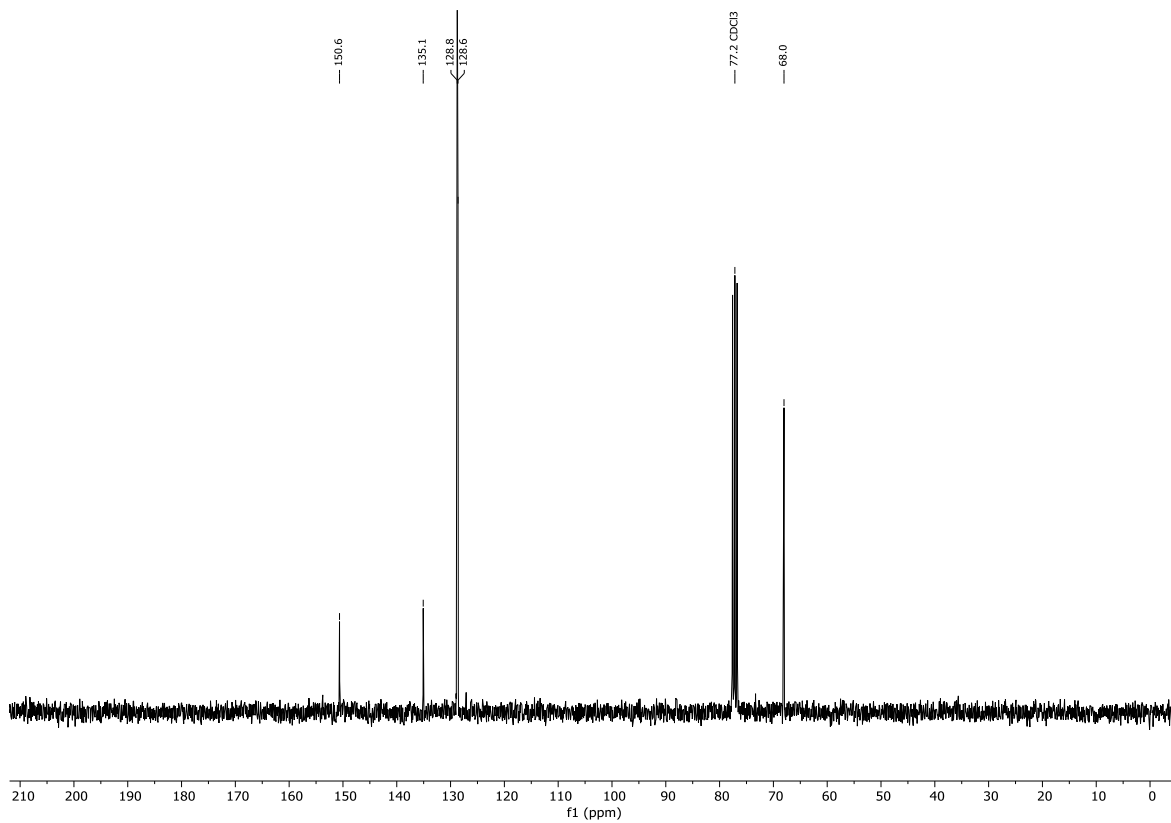
Spektrum 9.2-9: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 136.



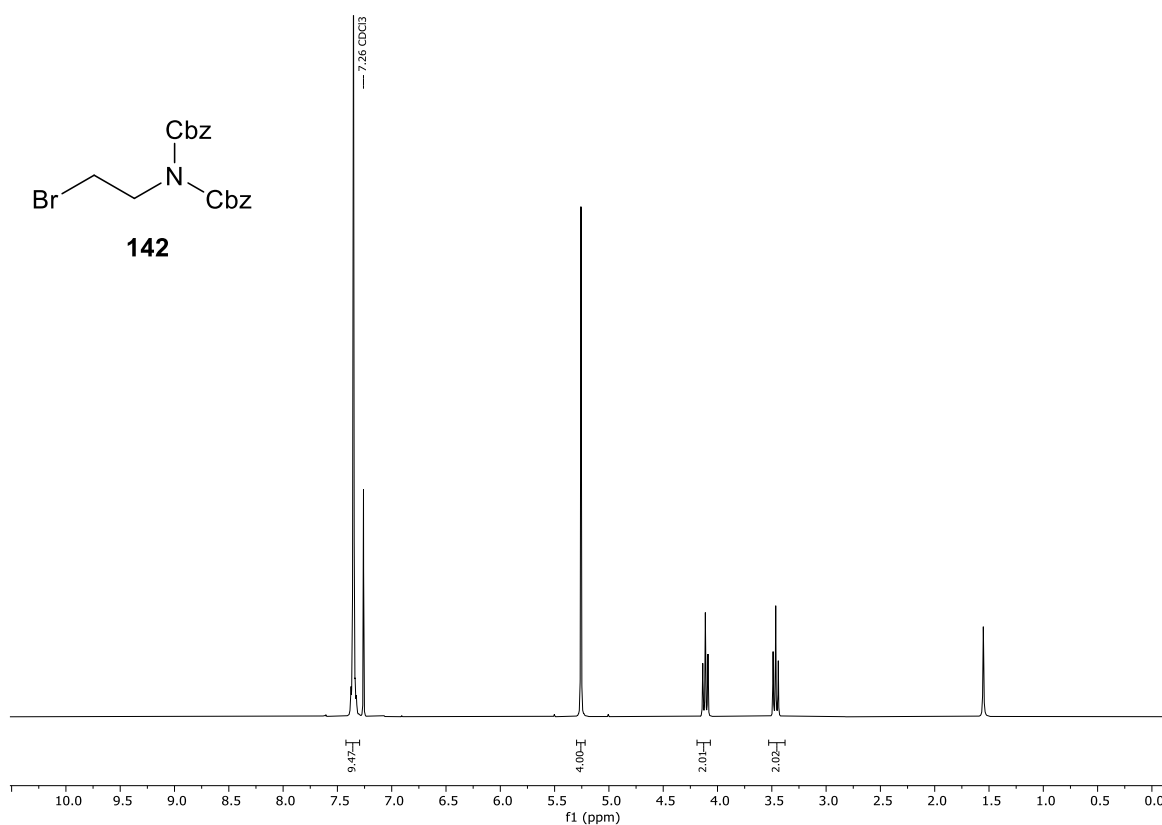
Spektrum 9.2-10: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 136.



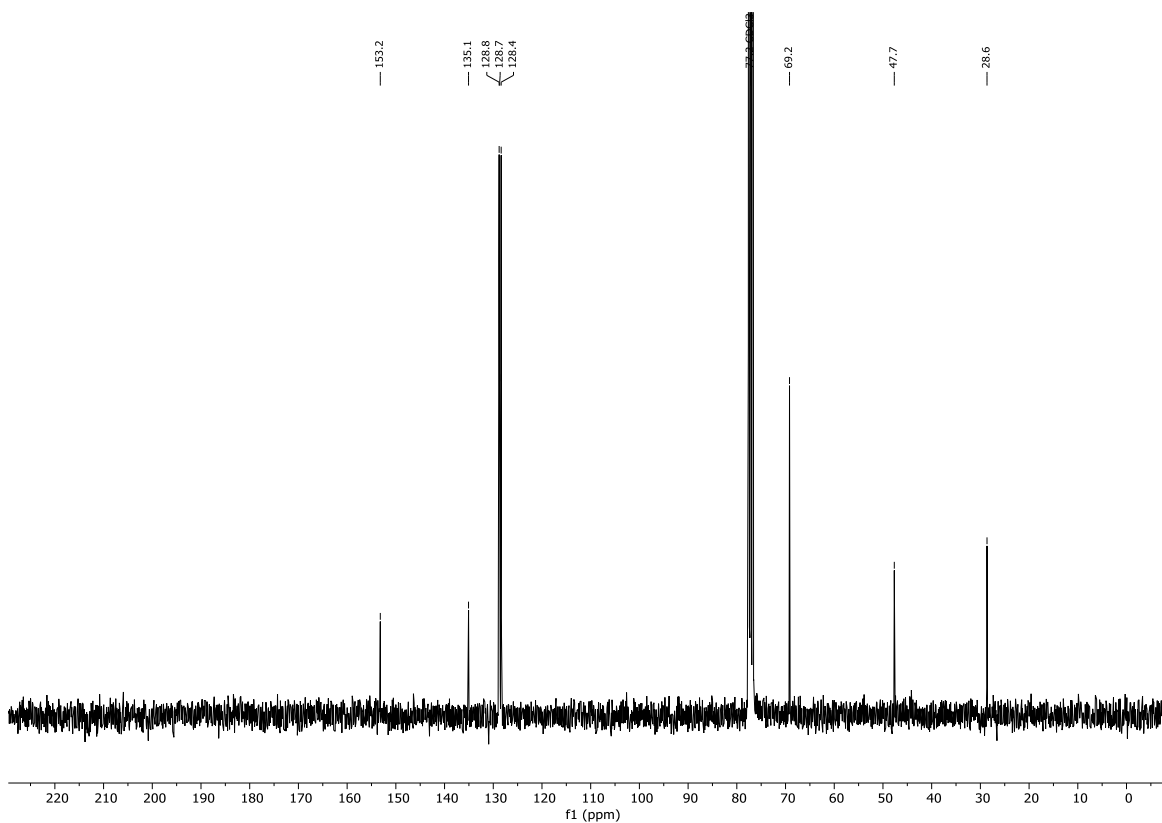
Spektrum 9.2-11: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **141**.



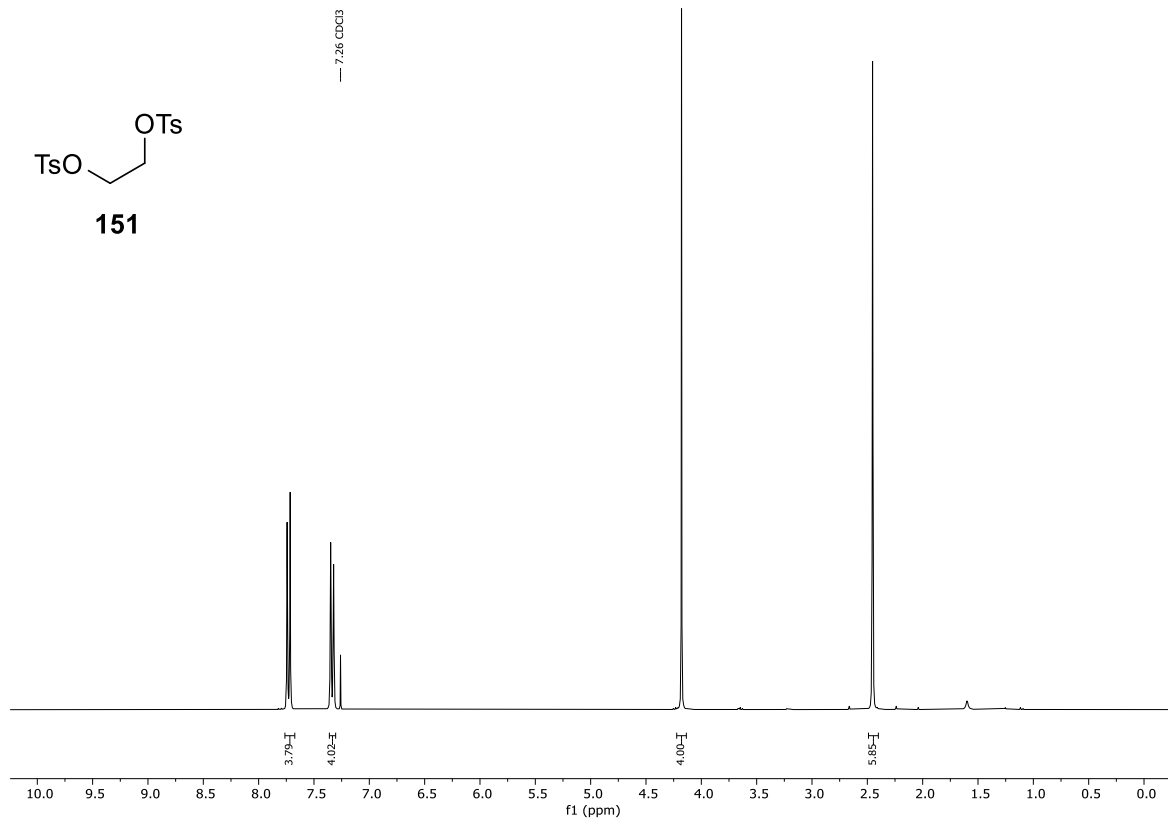
Spektrum 9.2-12: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **141**.



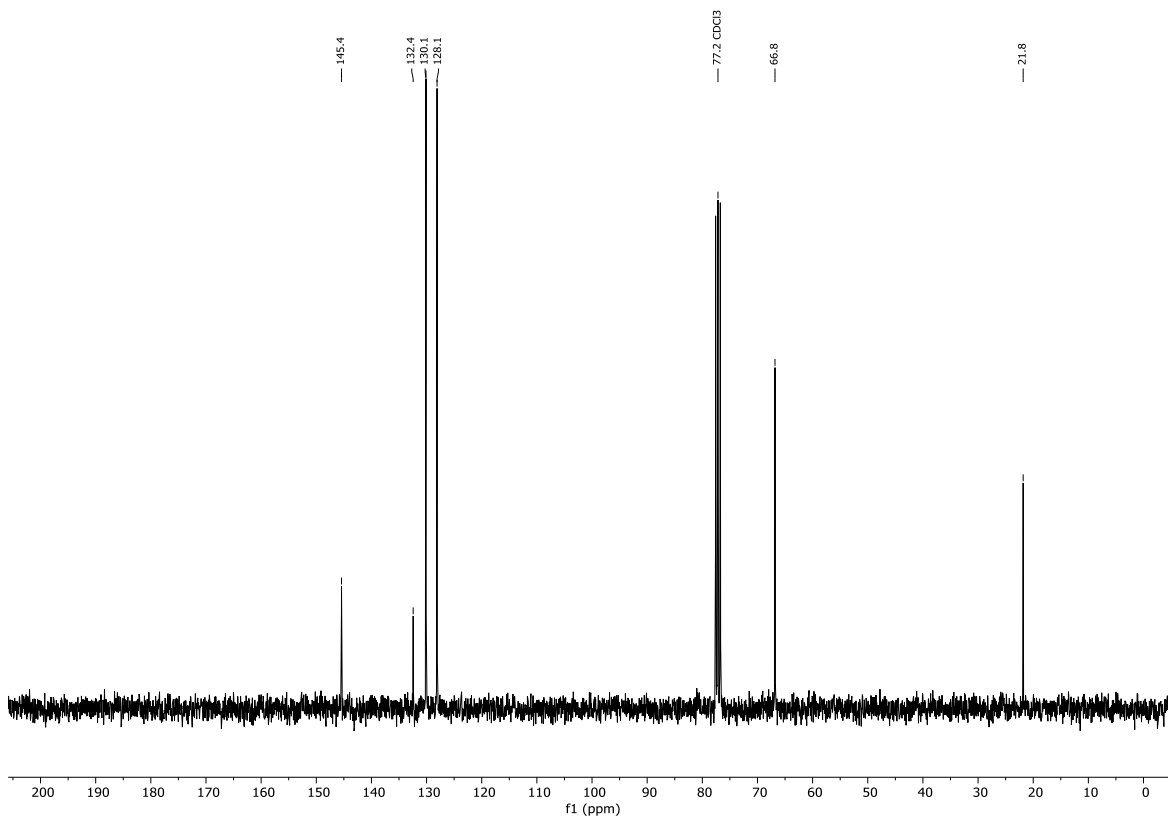
Spektrum 9.2-13: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **142**.



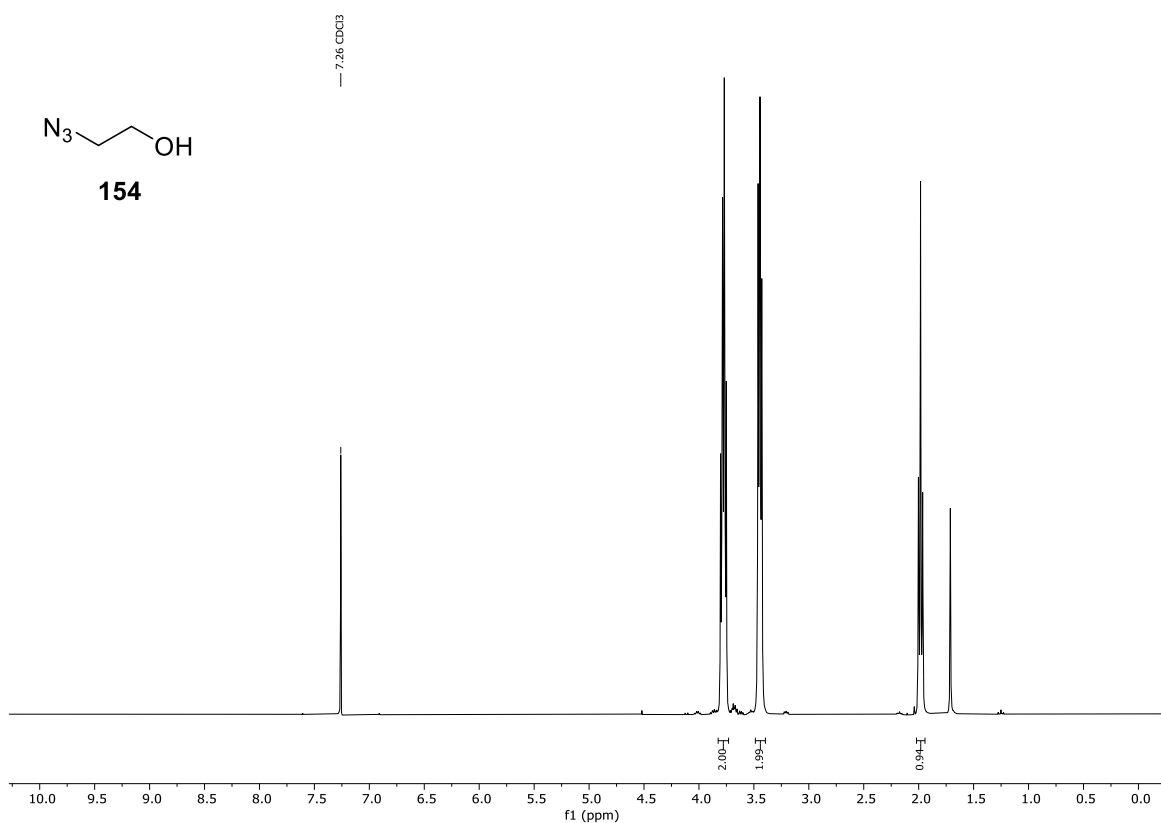
Spektrum 9.2-14: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **142**.



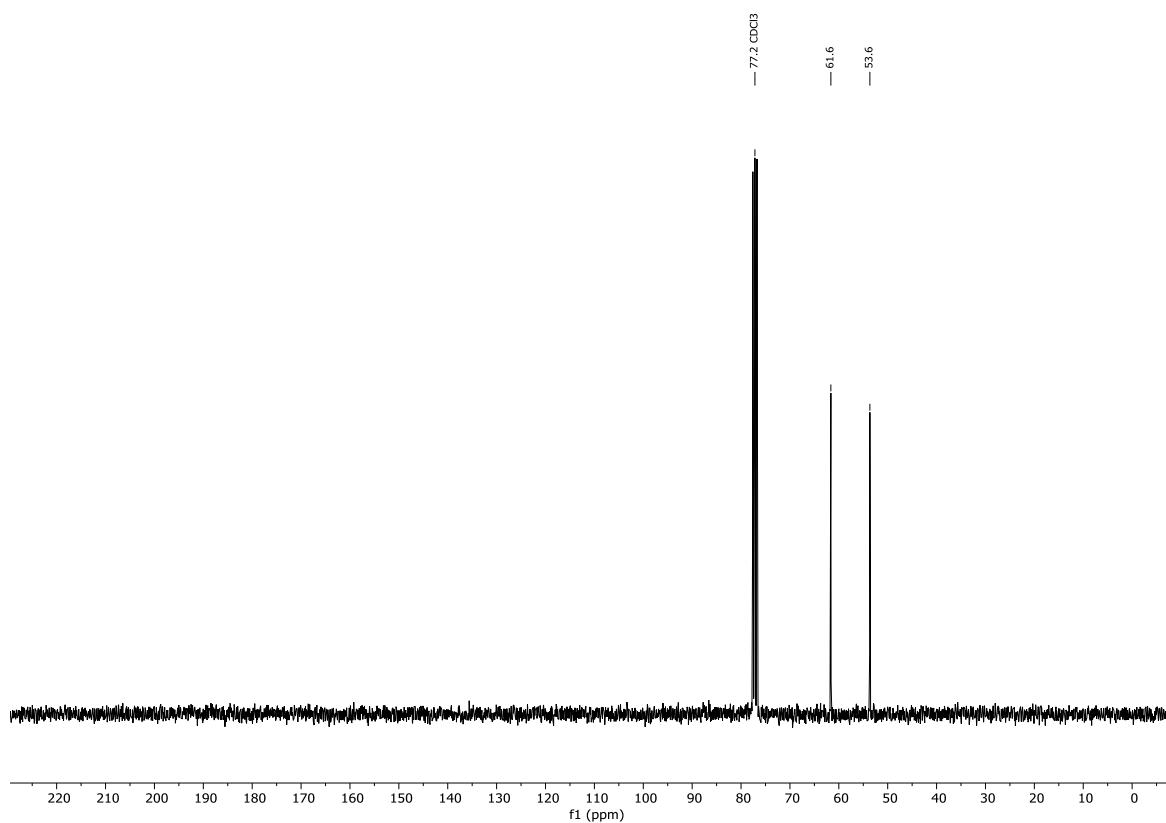
Spektrum 9.2-15: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **151**.



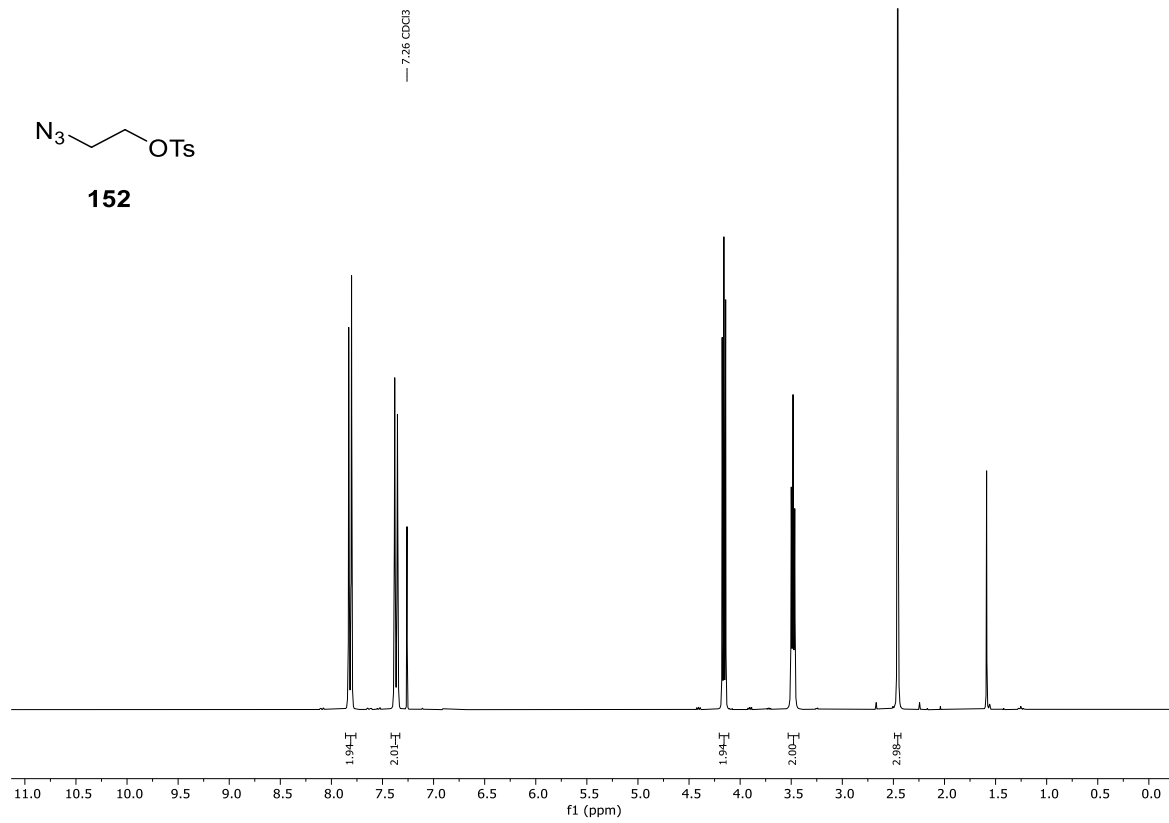
Spektrum 9.2-16: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **151**.



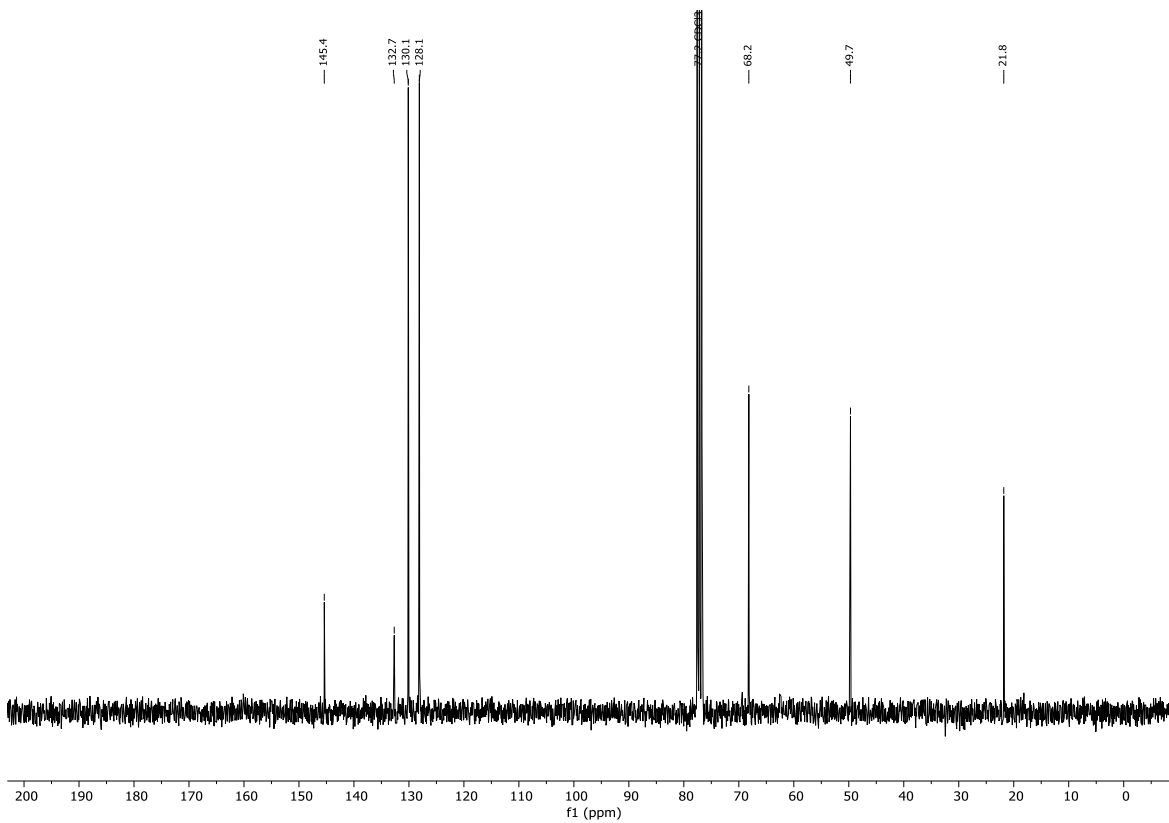
Spektrum 9.2-17: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **154**.



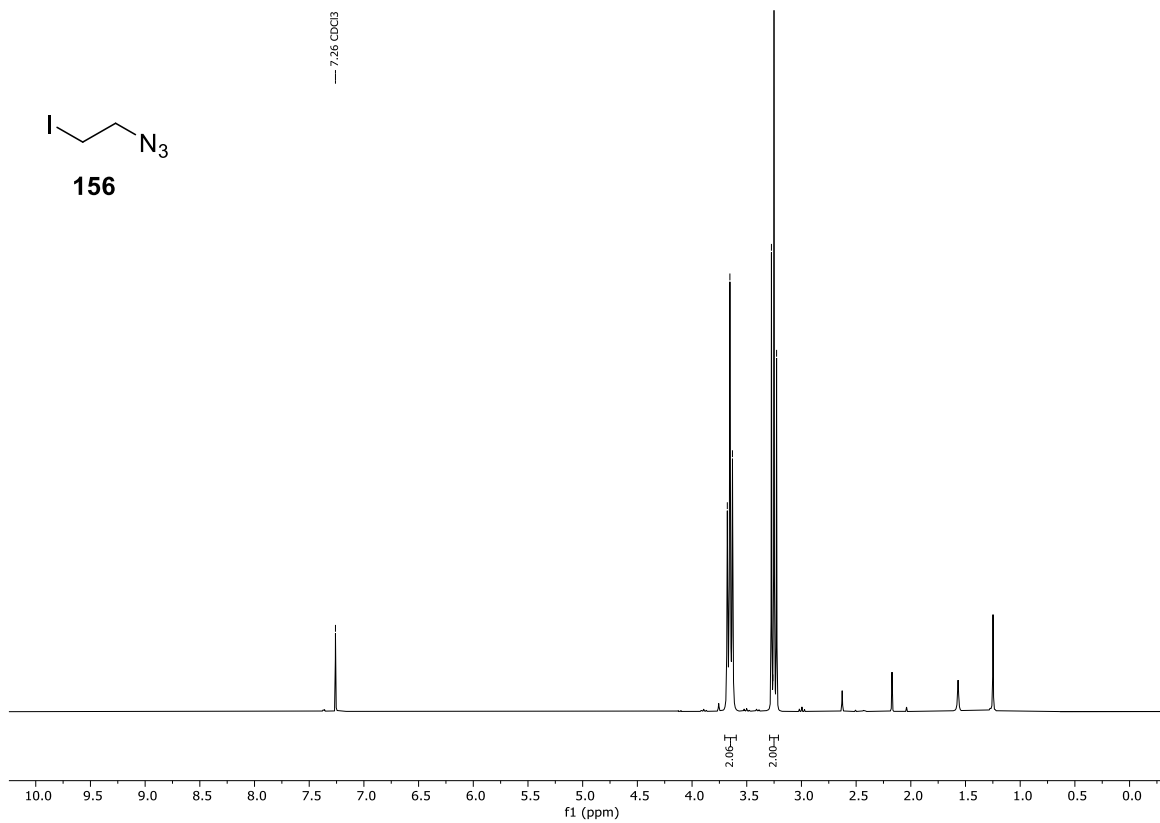
Spektrum 9.2-18: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **154**.



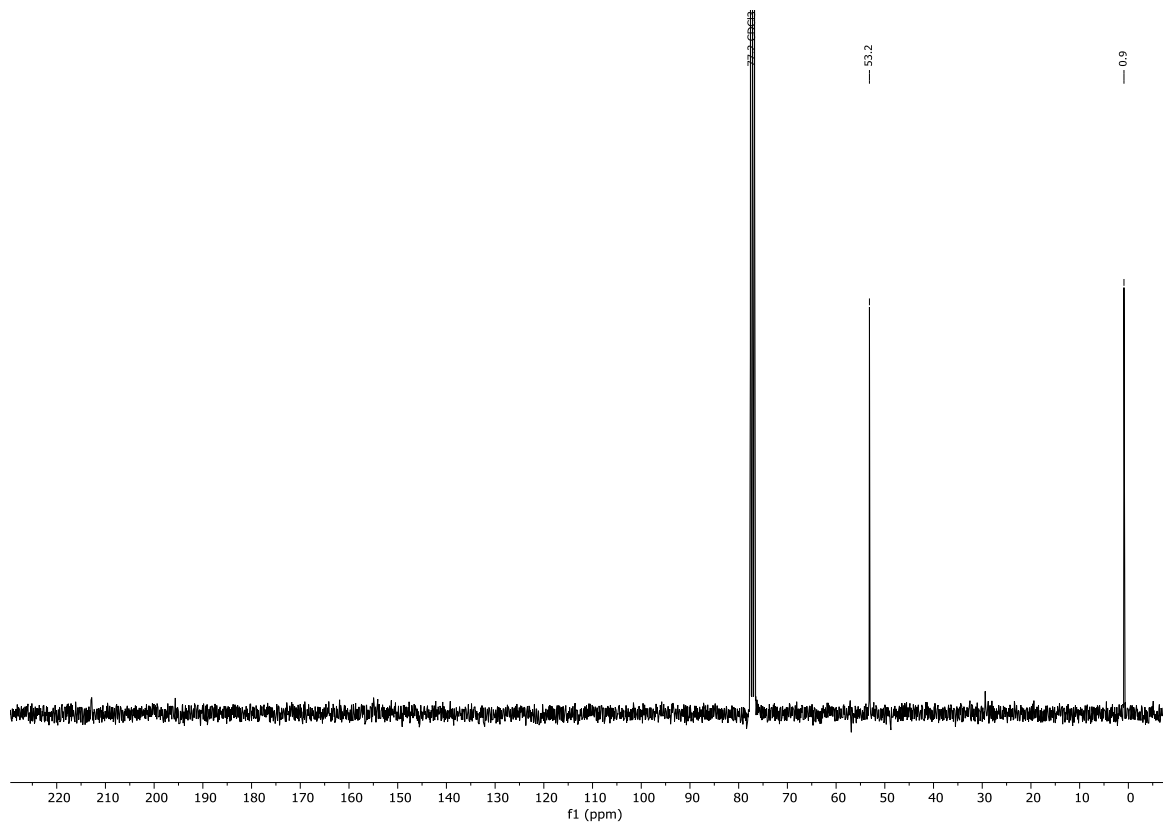
Spektrum 9.2-19: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **152**.



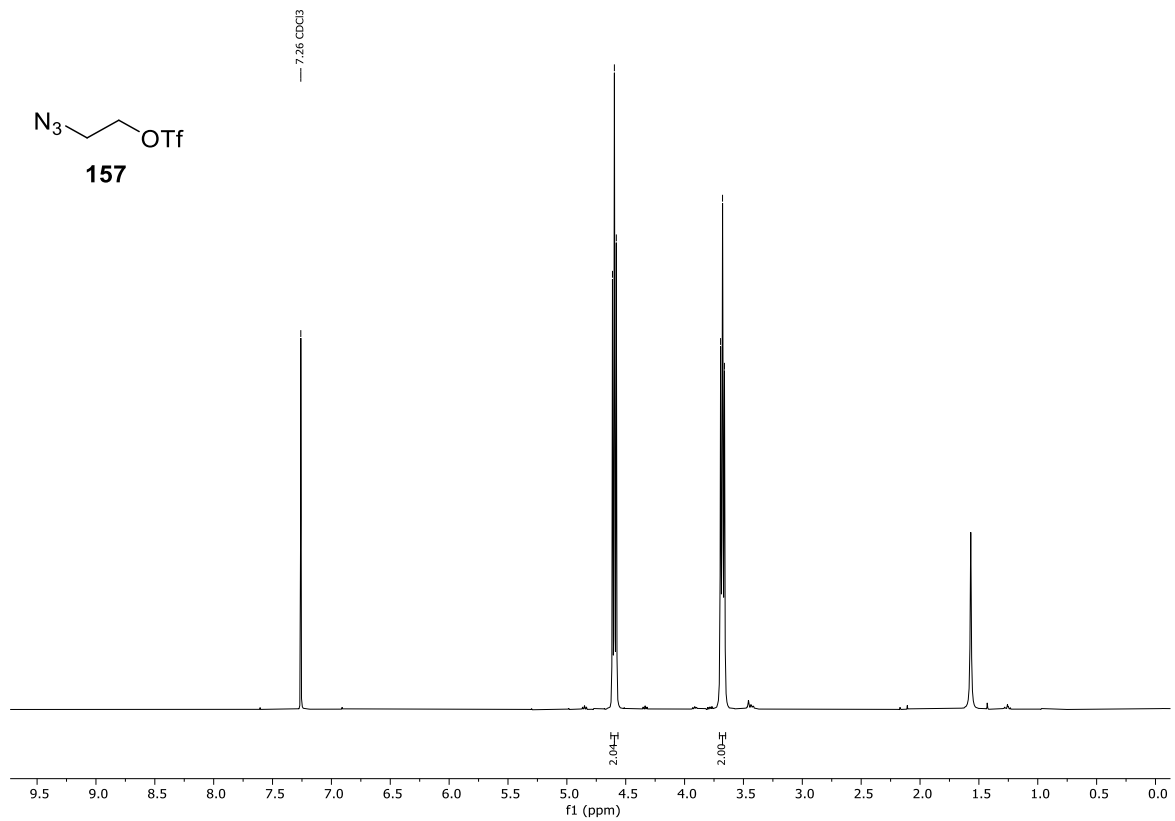
Spektrum 9.2-20: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **152**.



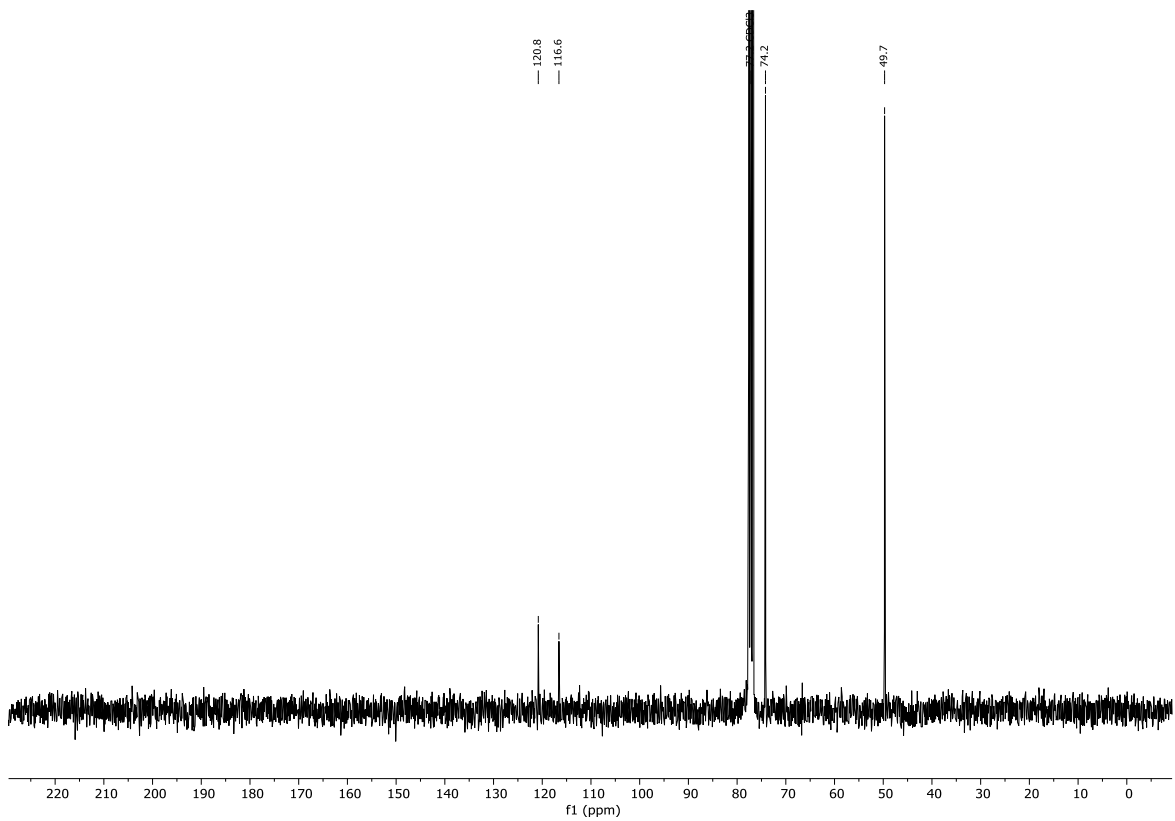
Spektrum 9.2-21: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **156**.



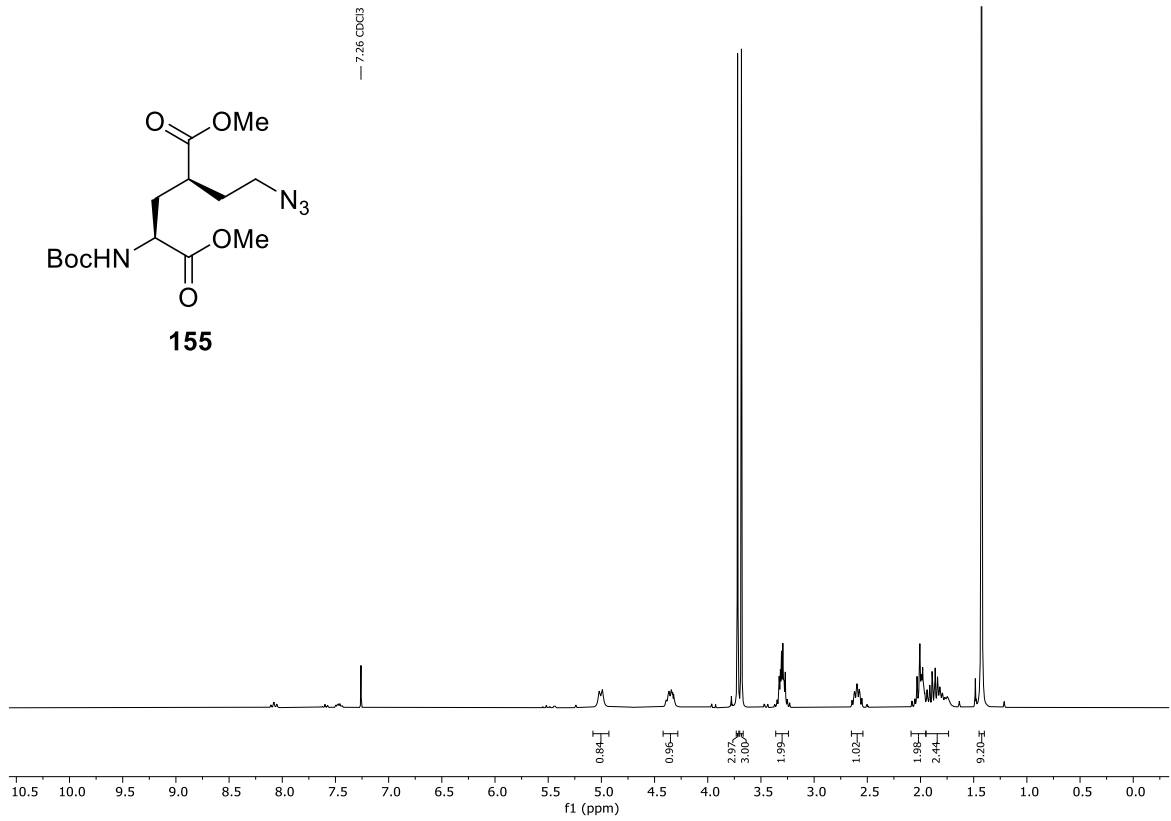
Spektrum 9.2-22: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **156**.



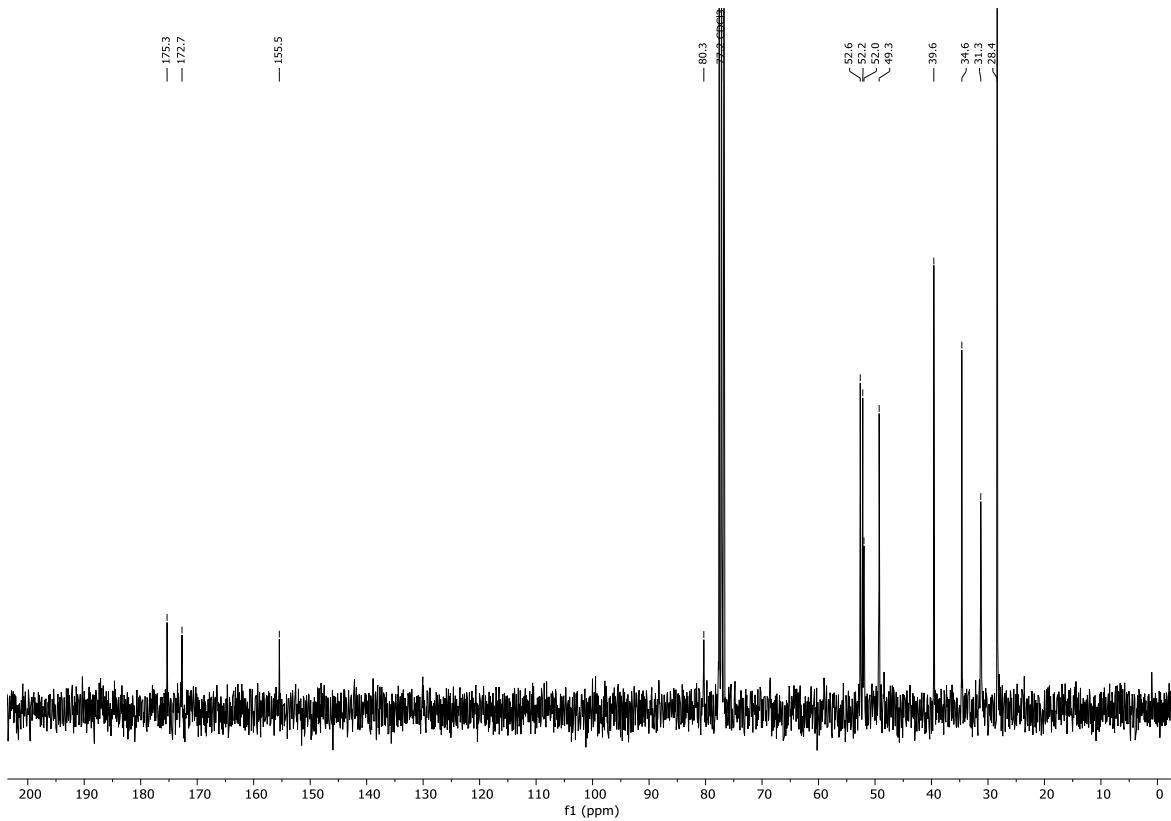
Spektrum 9.2-23: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **157**.



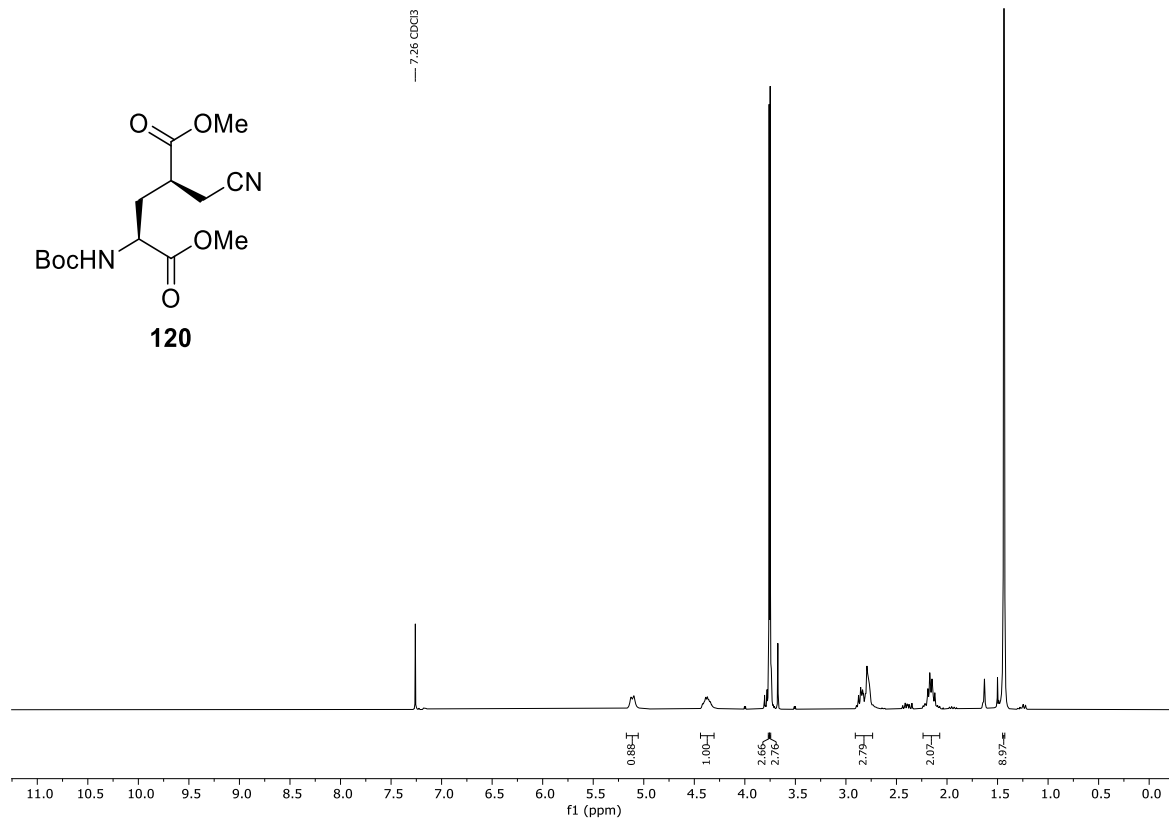
Spektrum 9.2-24: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **157**.



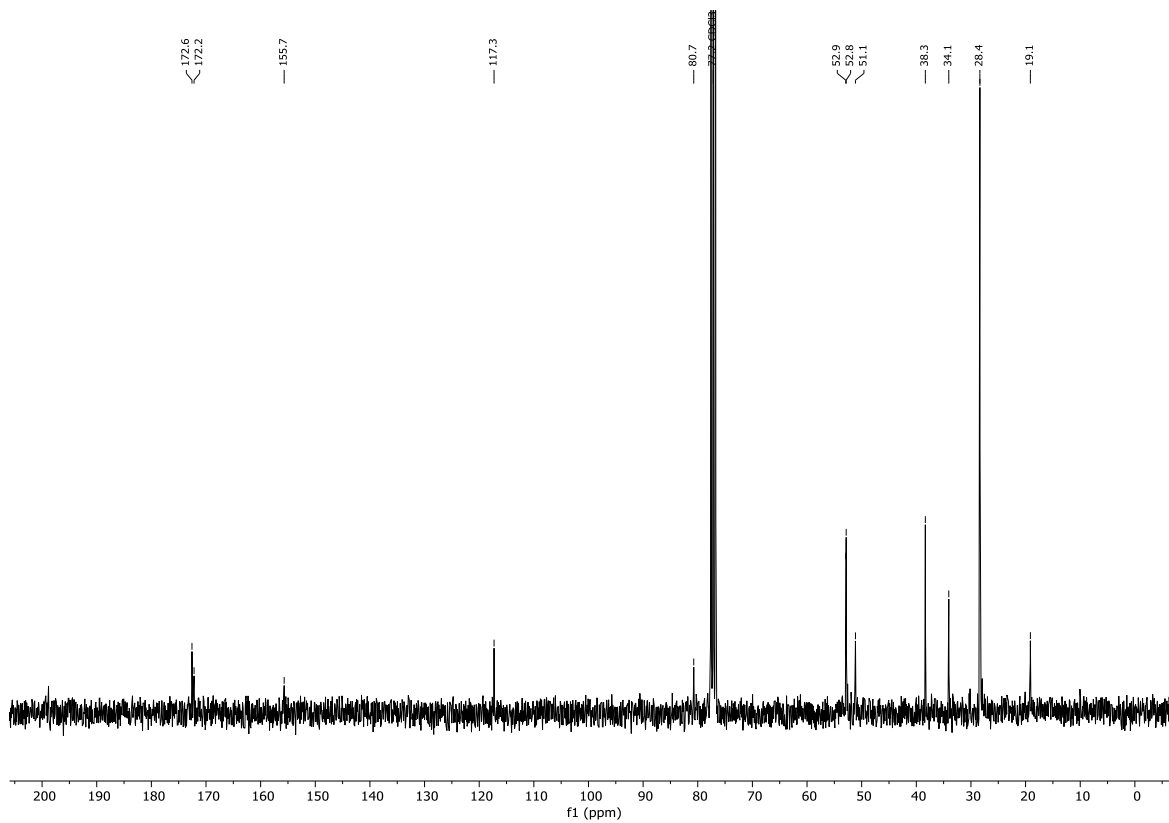
Spektrum 9.2-25: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **155**.



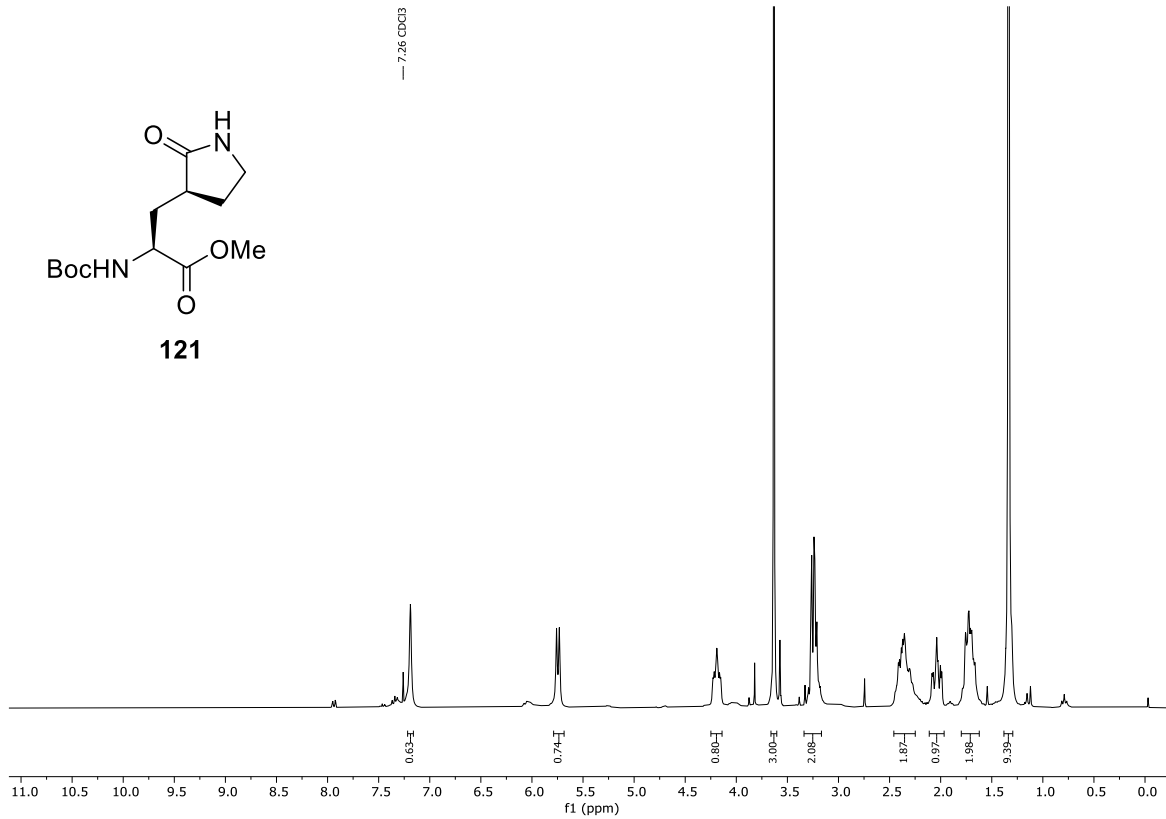
Spektrum 9.2-26: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **155**.



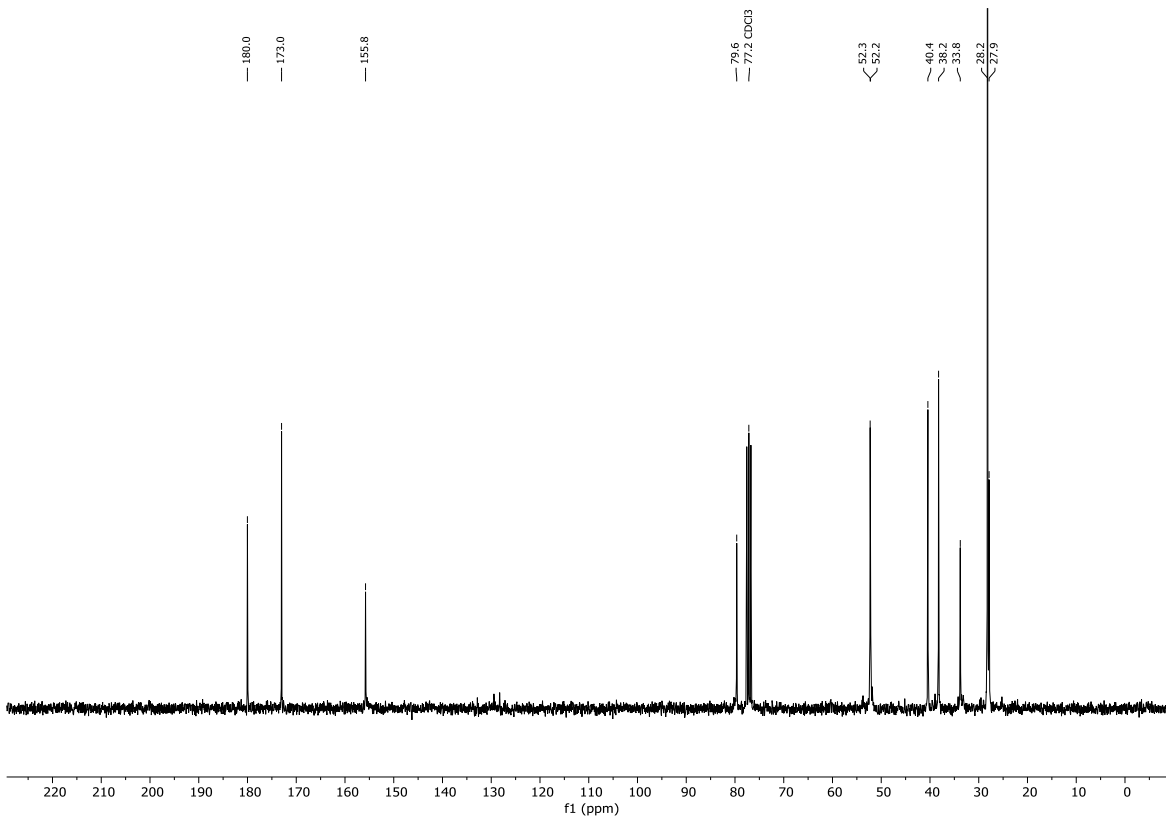
Spektrum 9.2-27: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **120**.



Spektrum 9.2-28: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **120**.

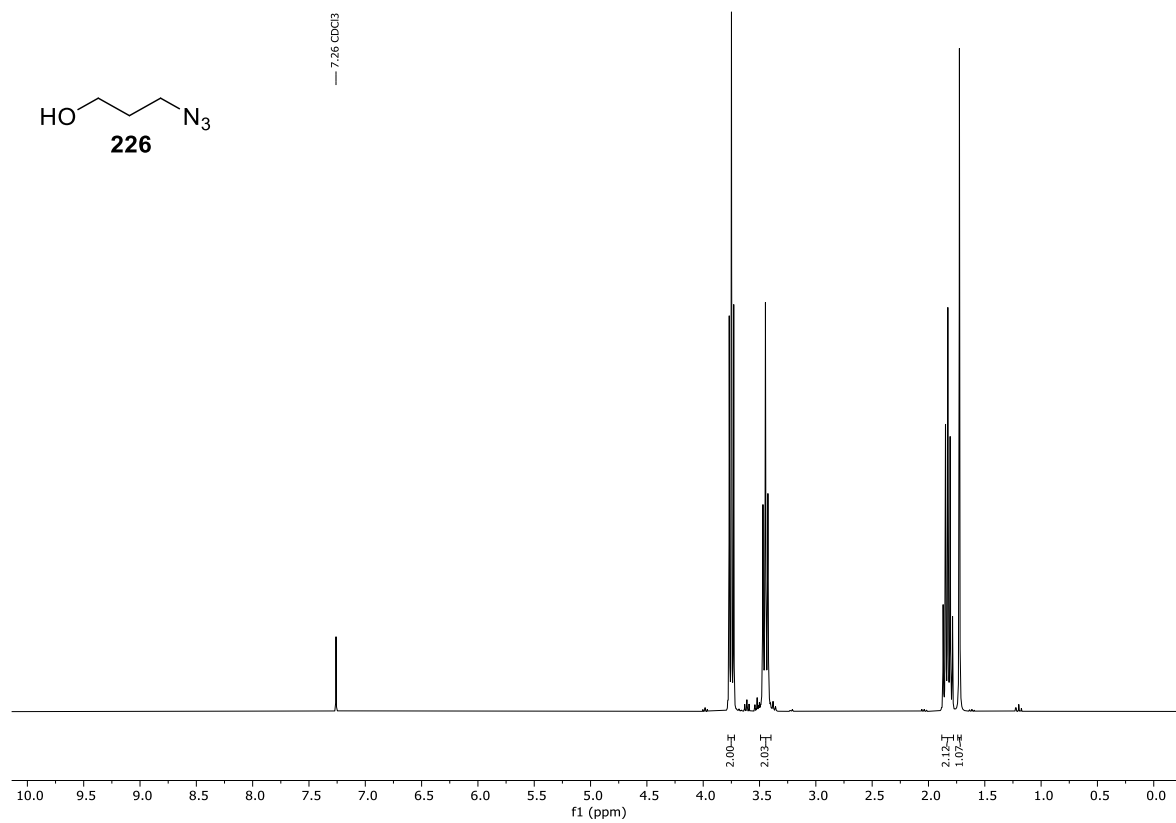


Spektrum 9.2-29: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **121**.

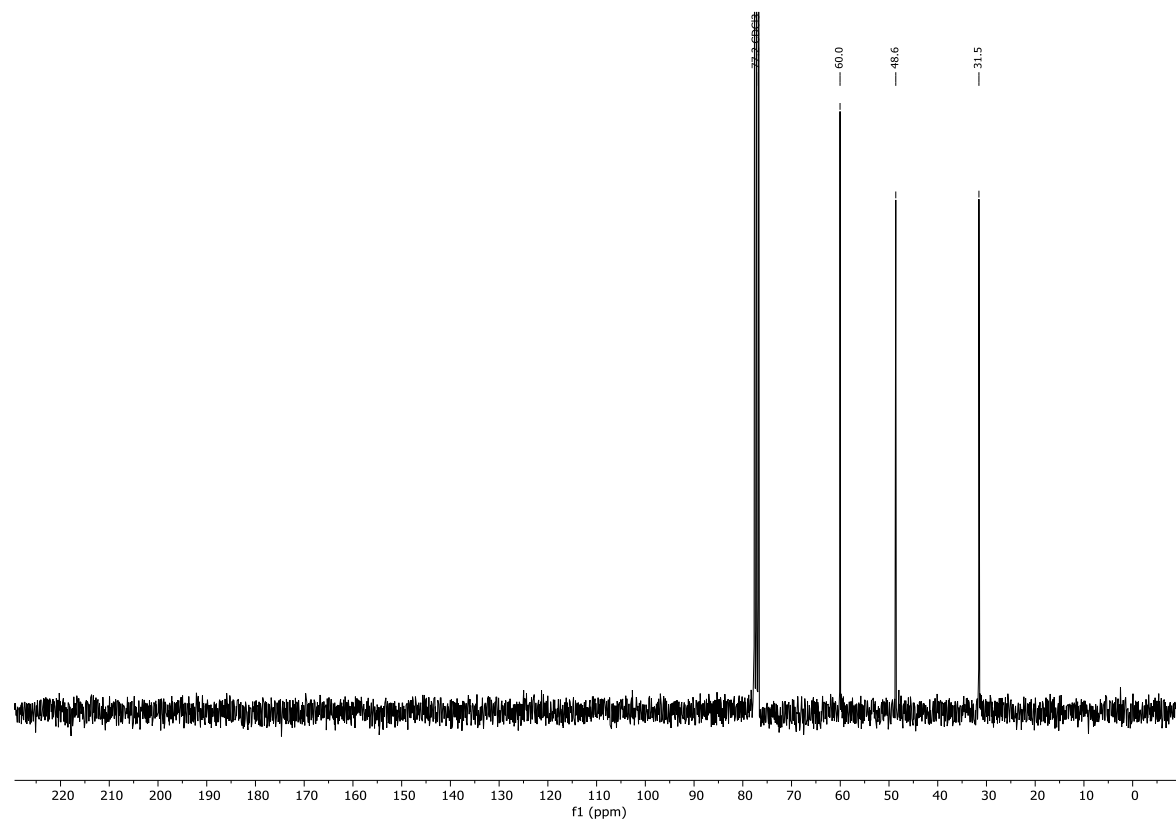


Spektrum 9.2-30: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **121**.

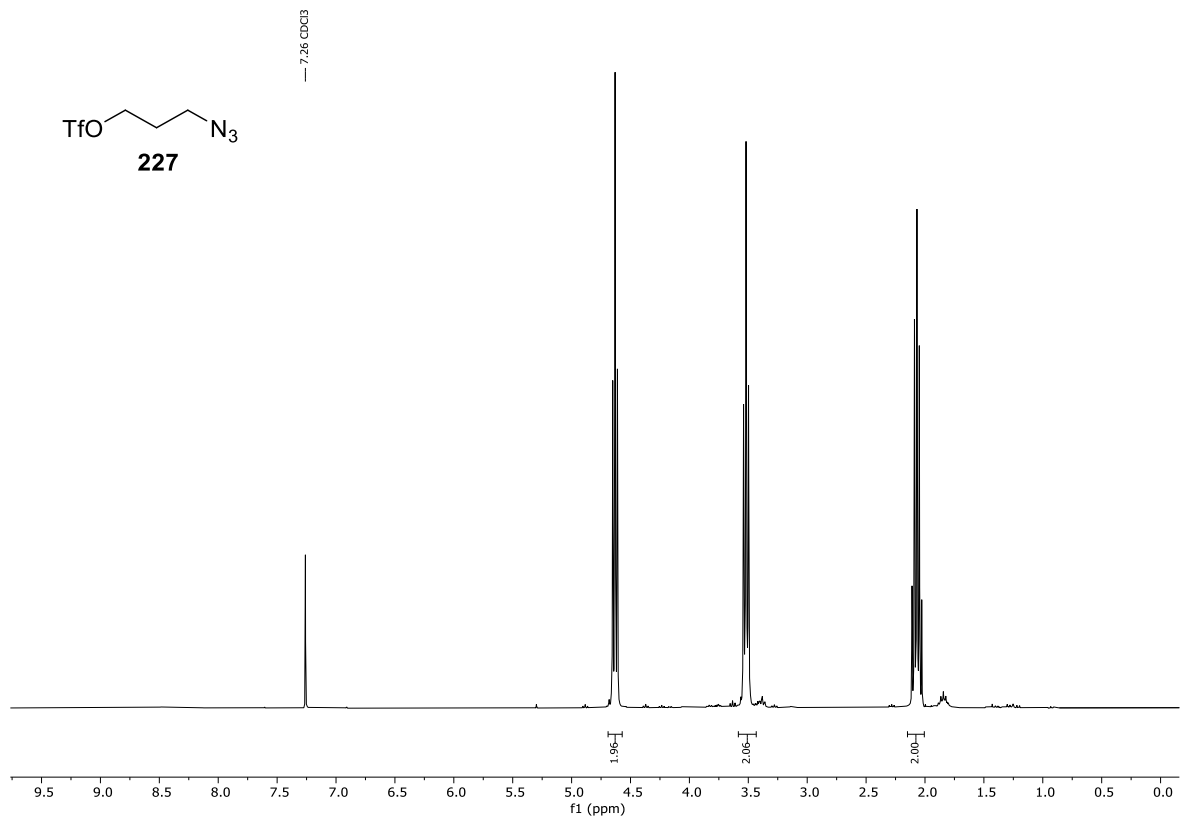
9.3 NMR-Spektren zu Kapitel 5



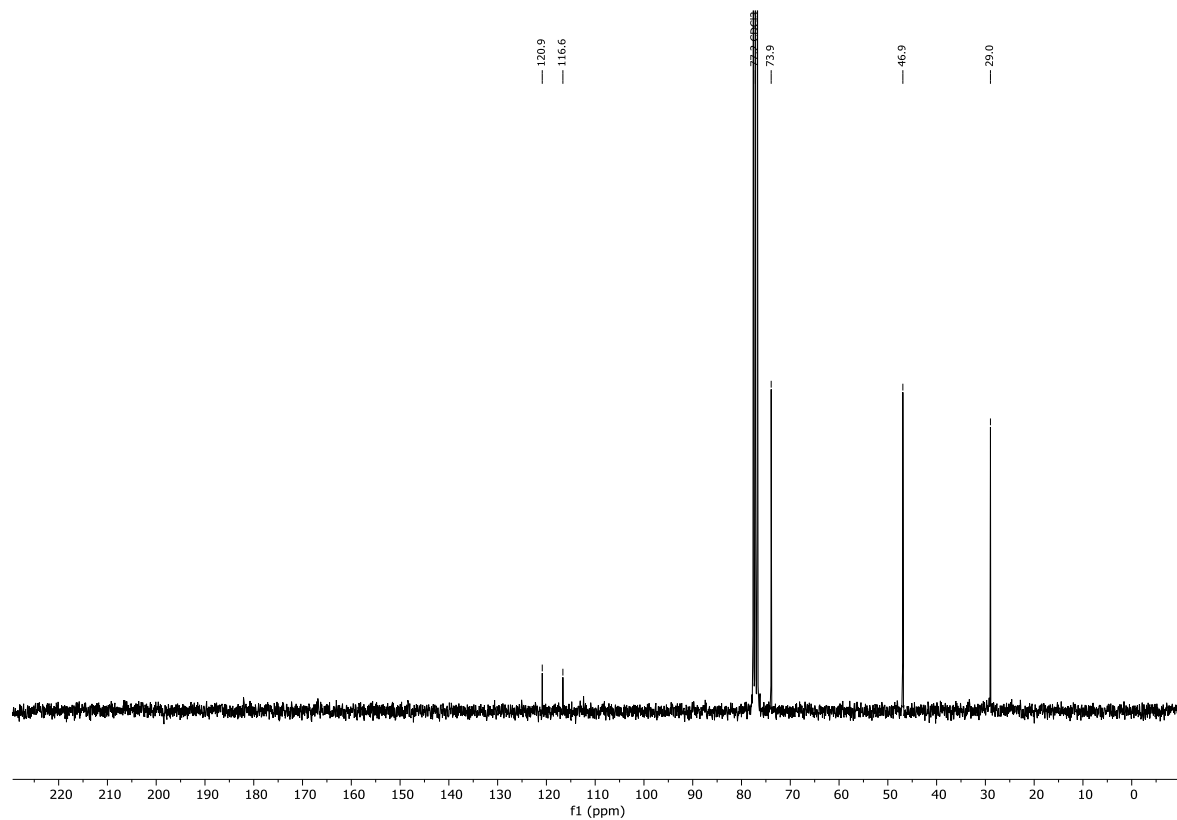
Spektrum 9.3-1: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 226.



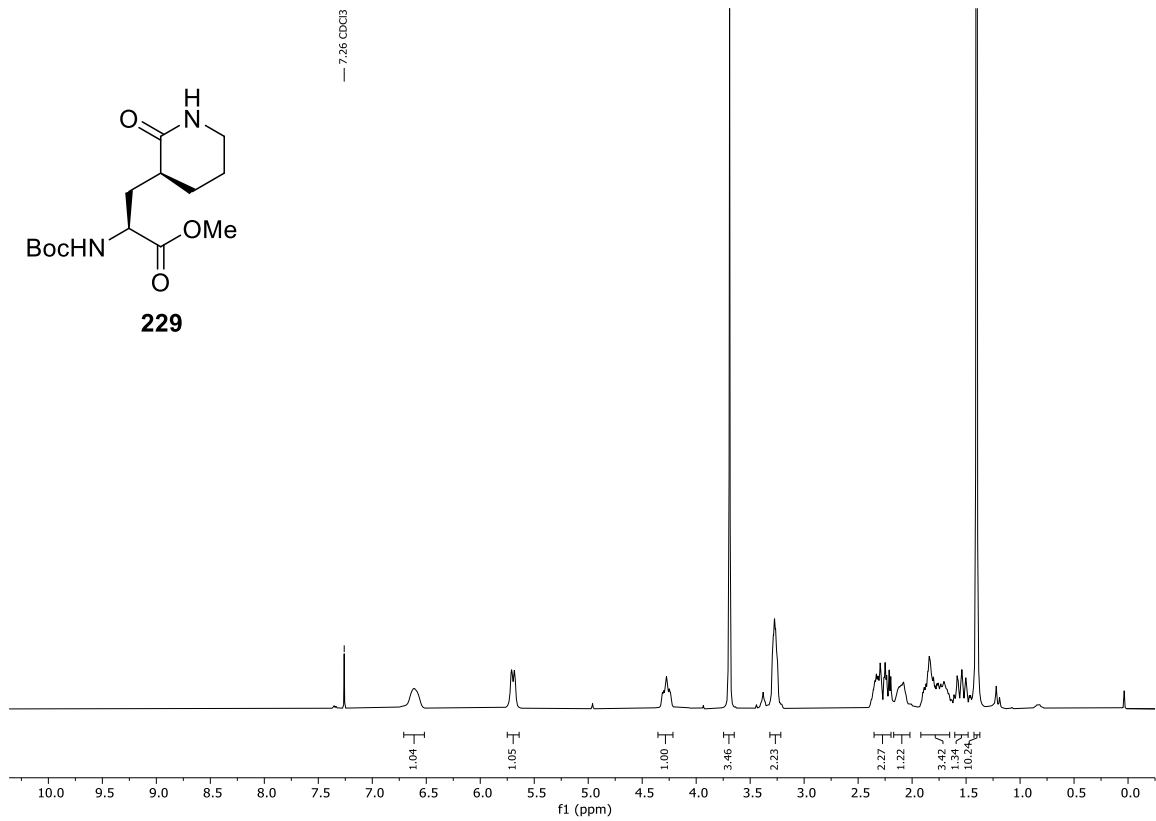
Spektrum 9.3-2: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 226.



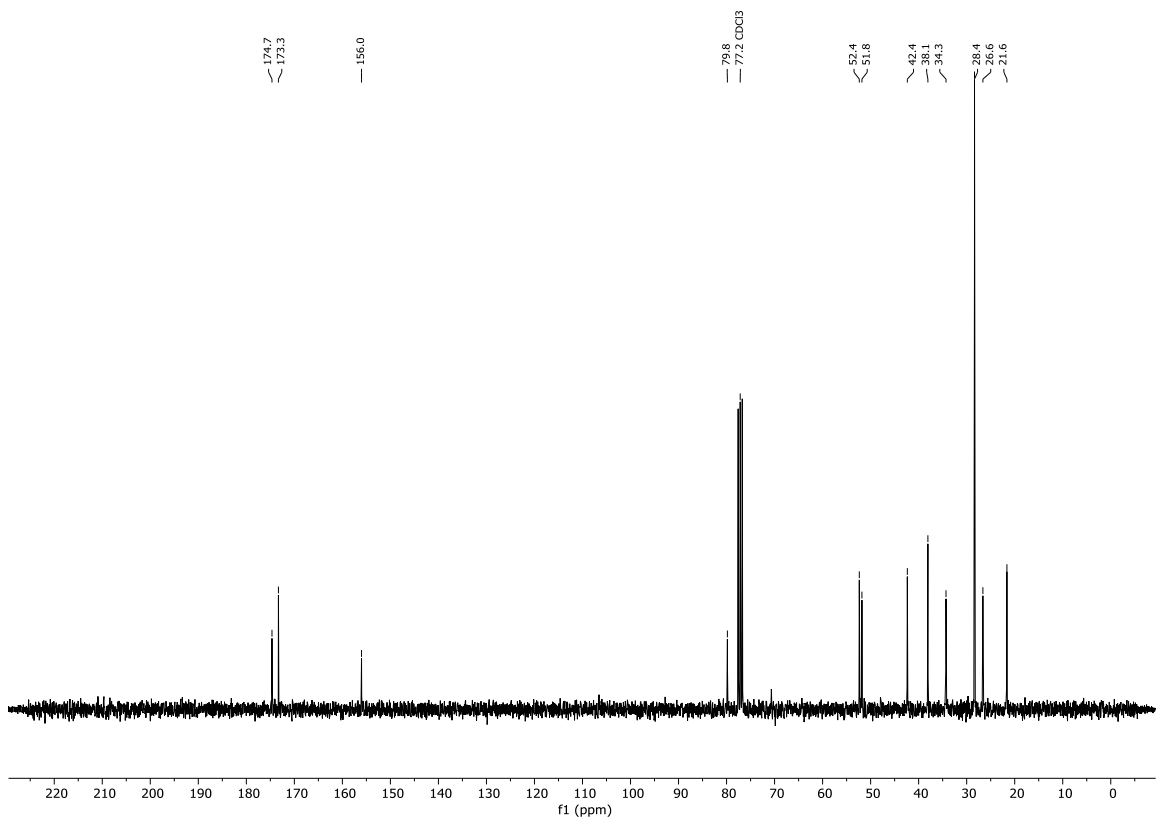
Spektrum 9.3-3: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **227**.



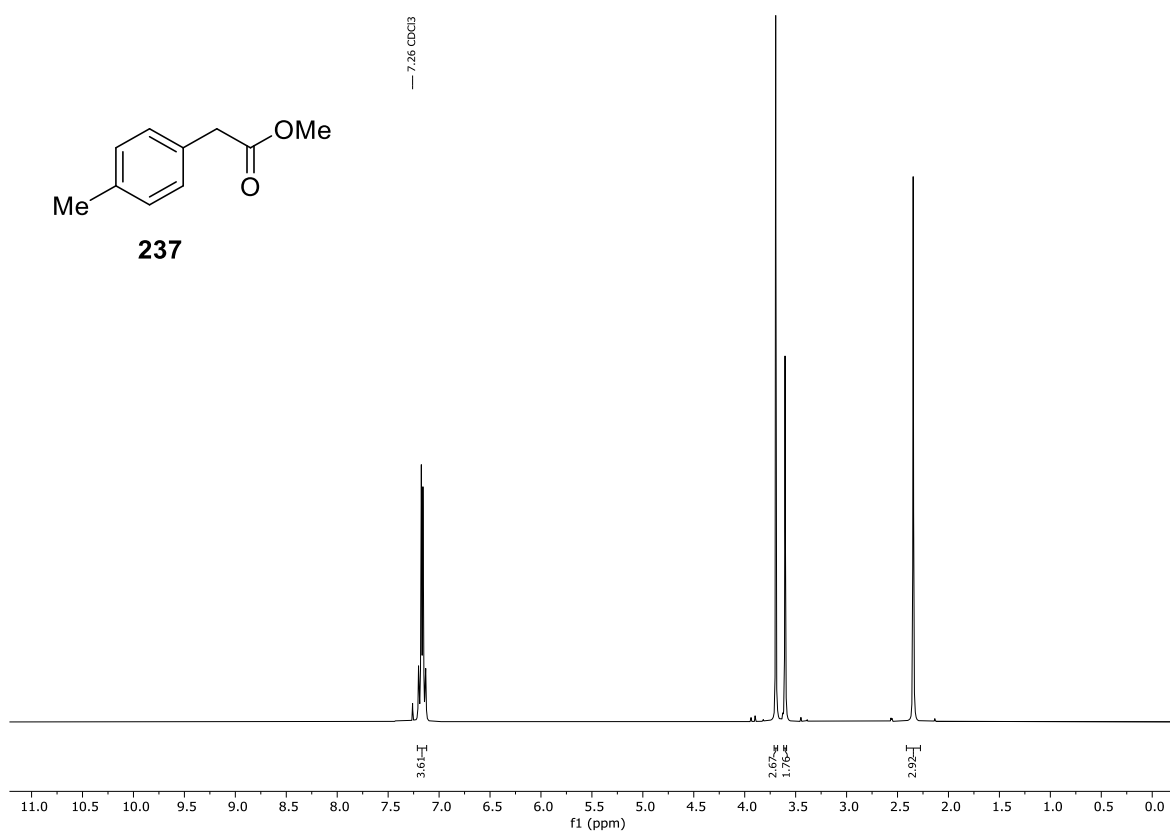
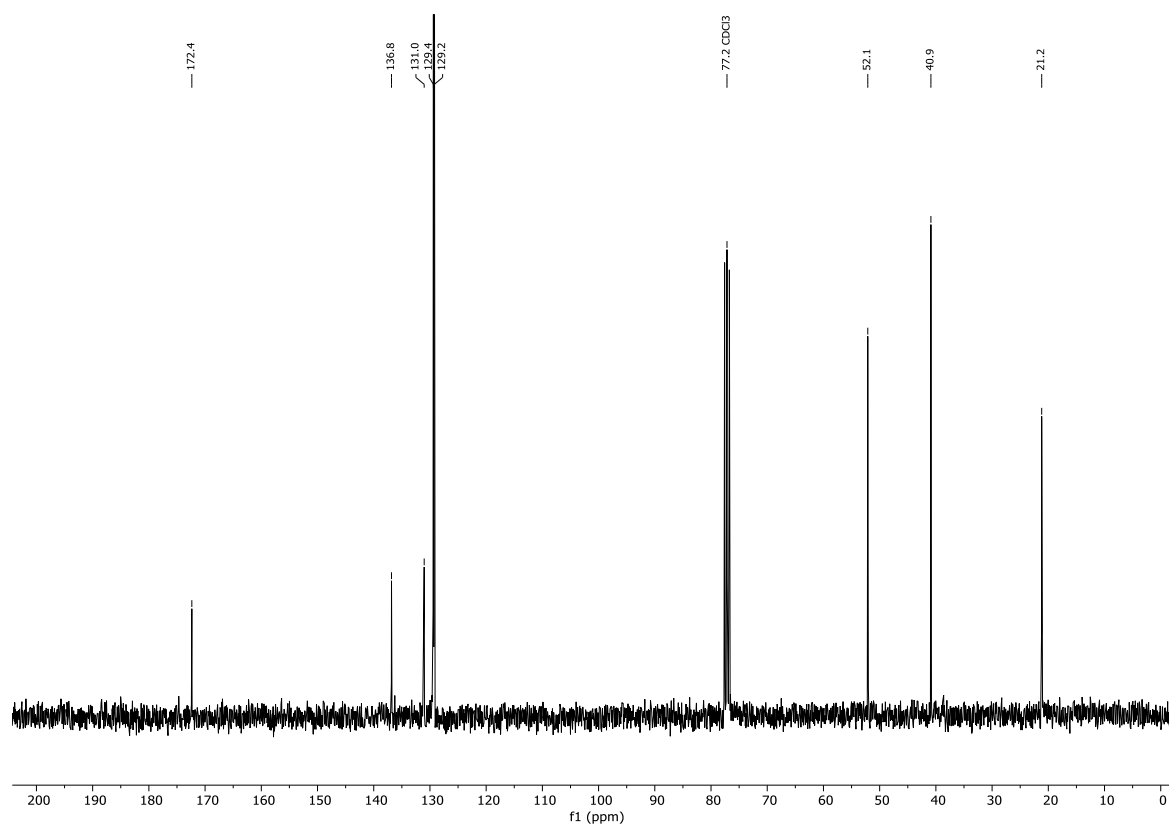
Spektrum 9.3-4: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **227**.

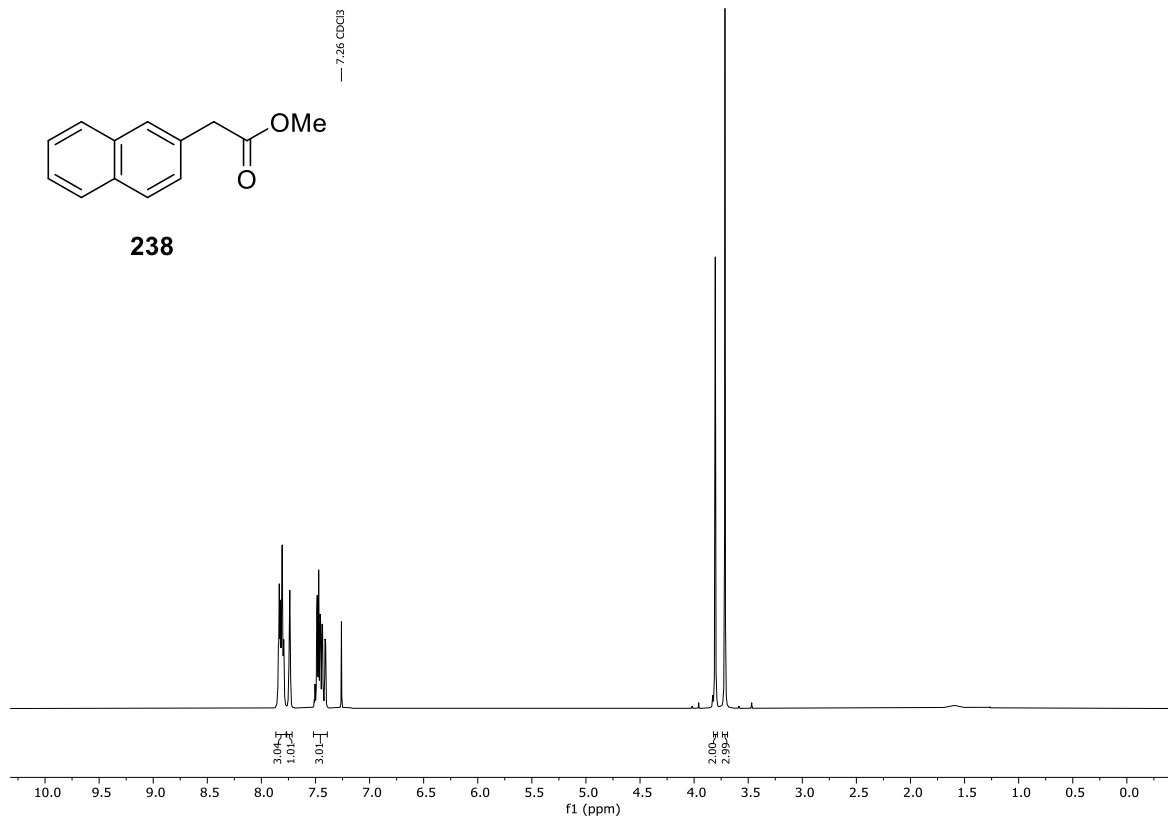


Spektrum 9.3-5: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 229.

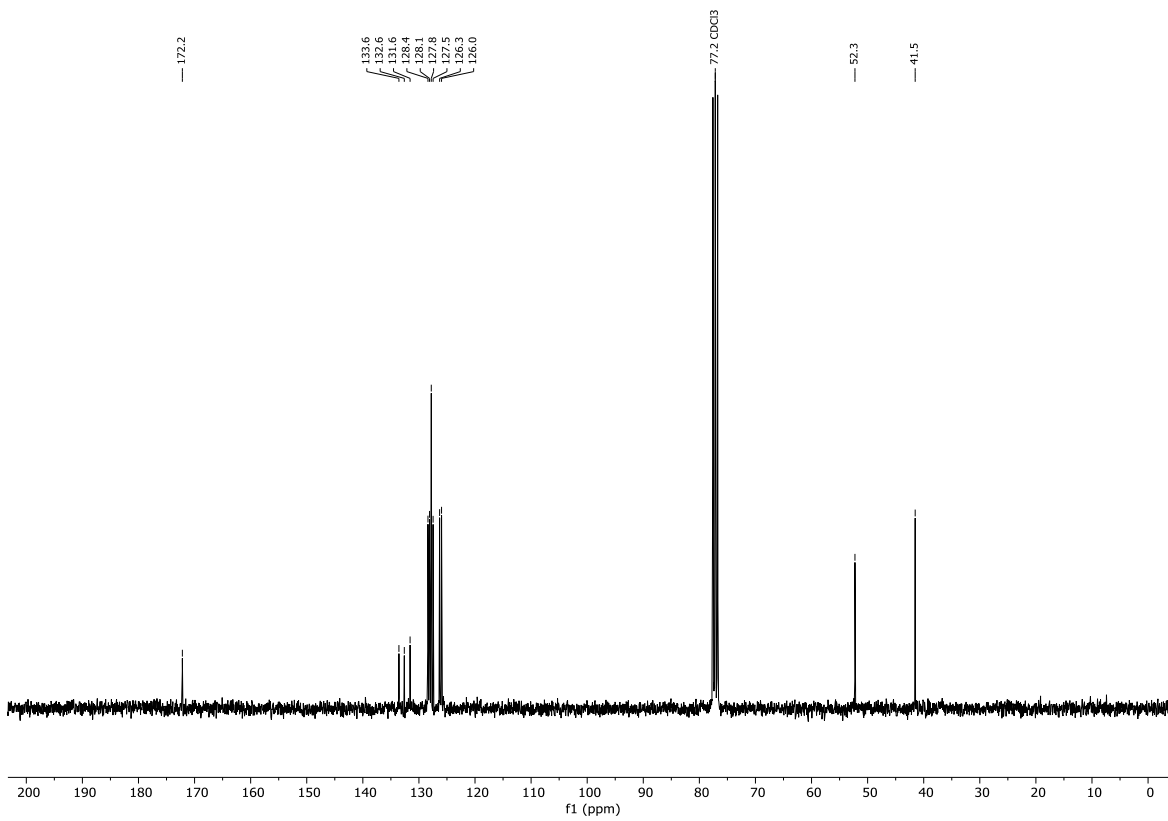


Spektrum 9.3-6: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 229.

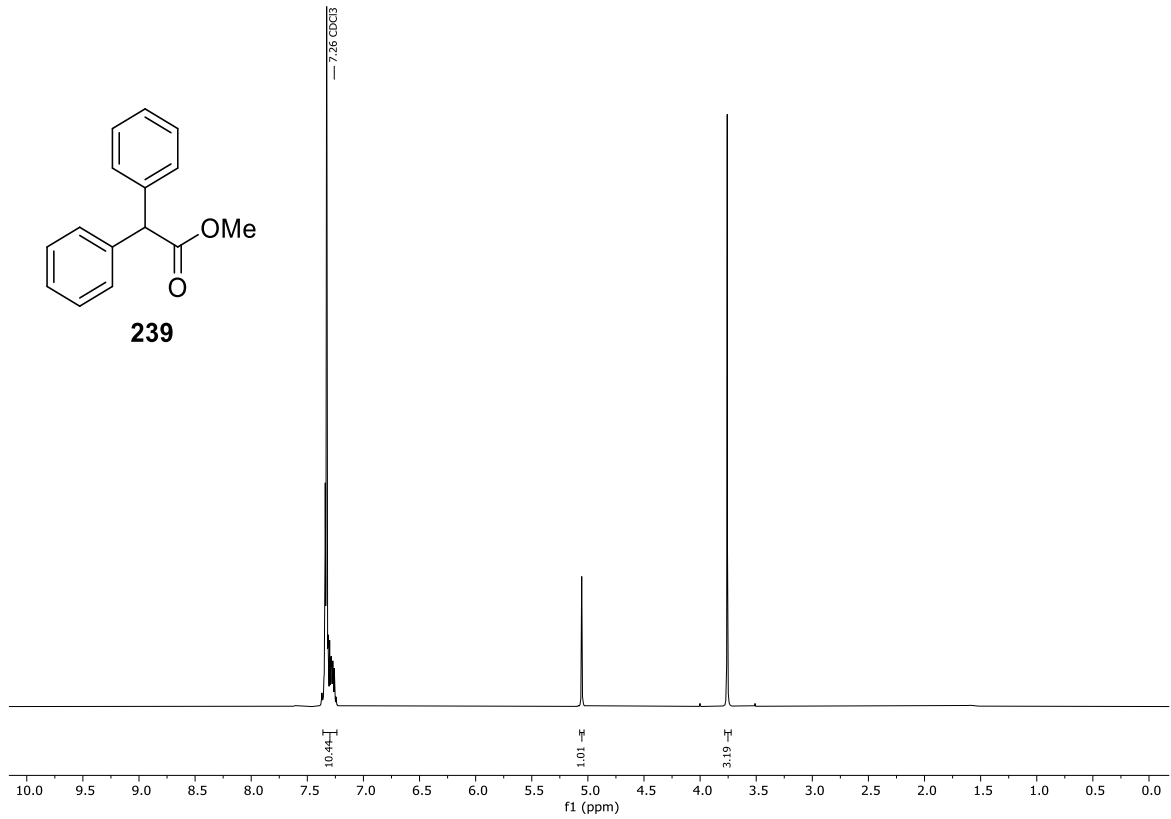
Spektrum 9.3-7: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 237.Spektrum 9.3-8: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 237.



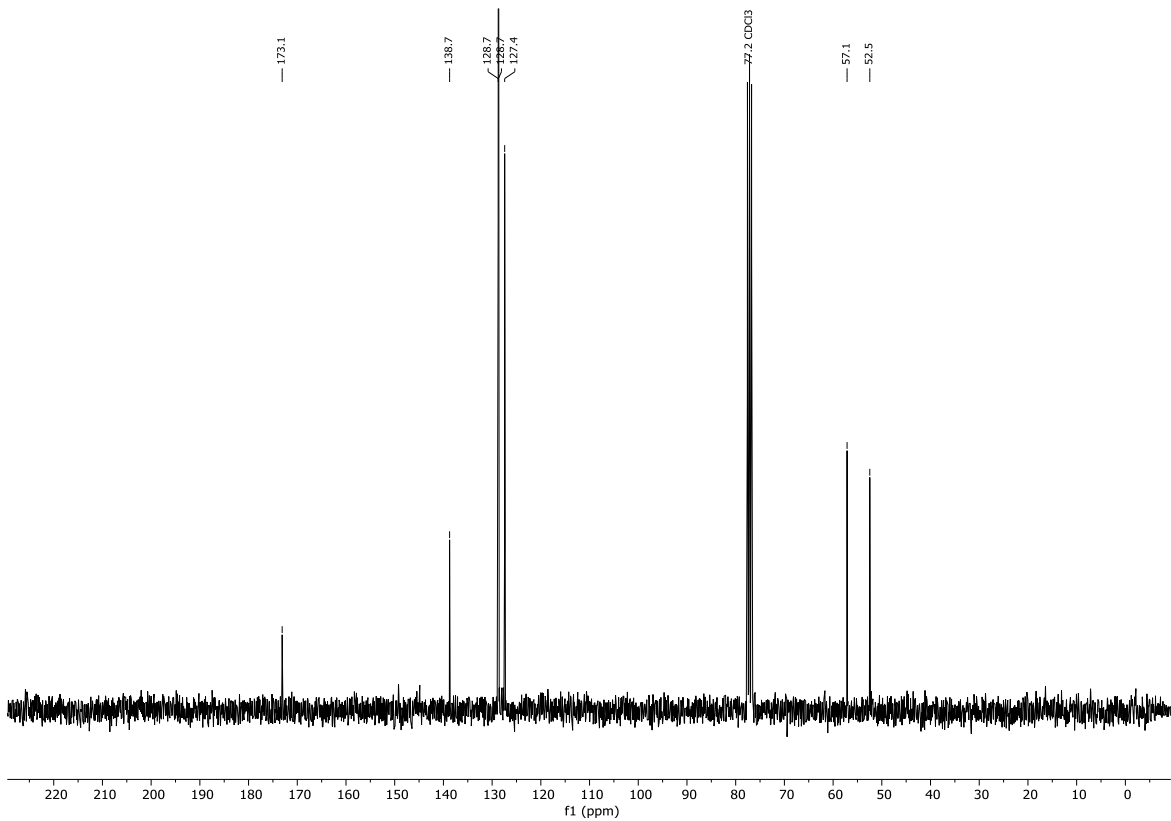
Spektrum 9.3-9: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 238.



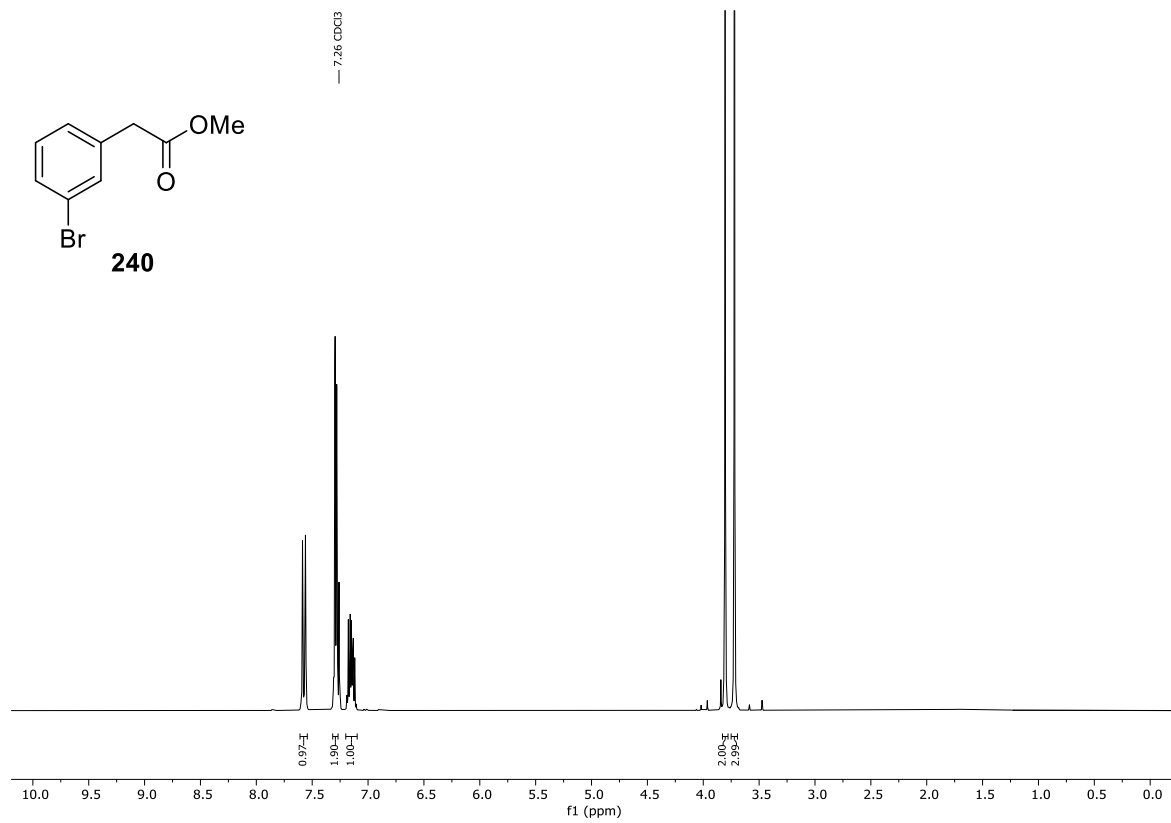
Spektrum 9.3-10: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 238.



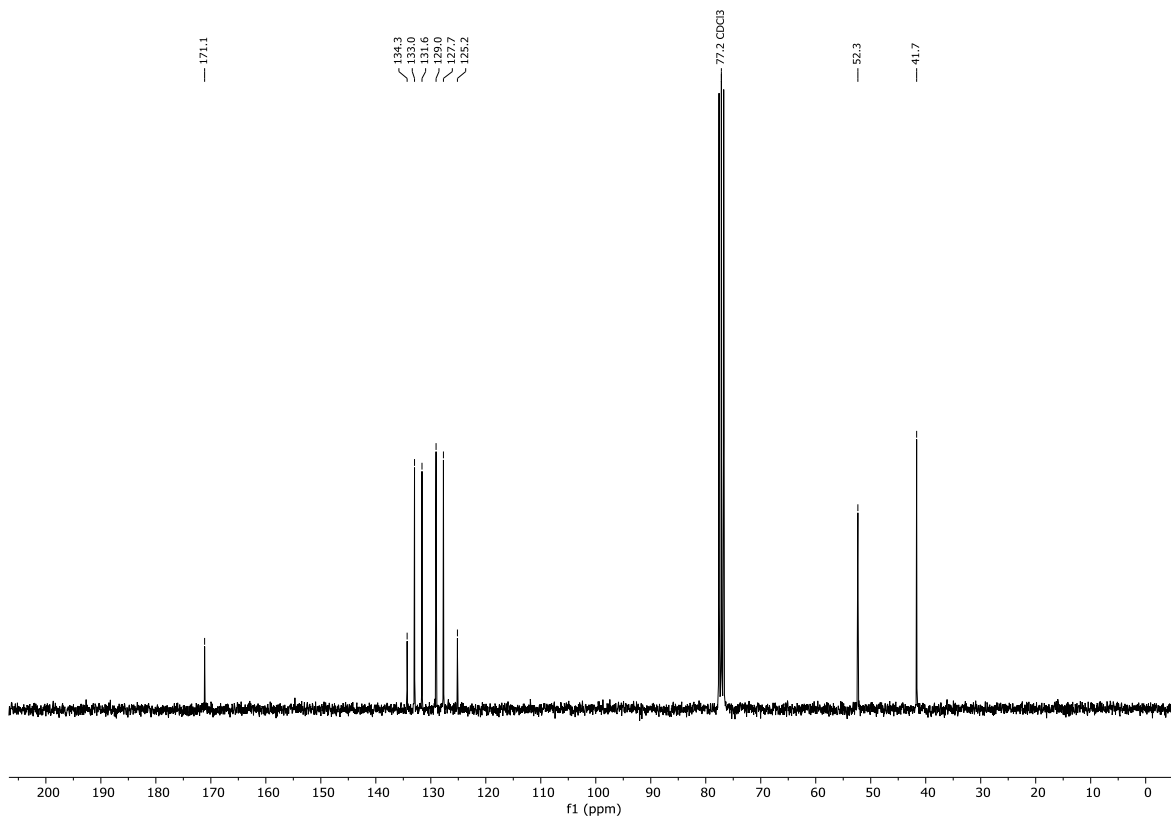
Spektrum 9.3-11: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **239**.



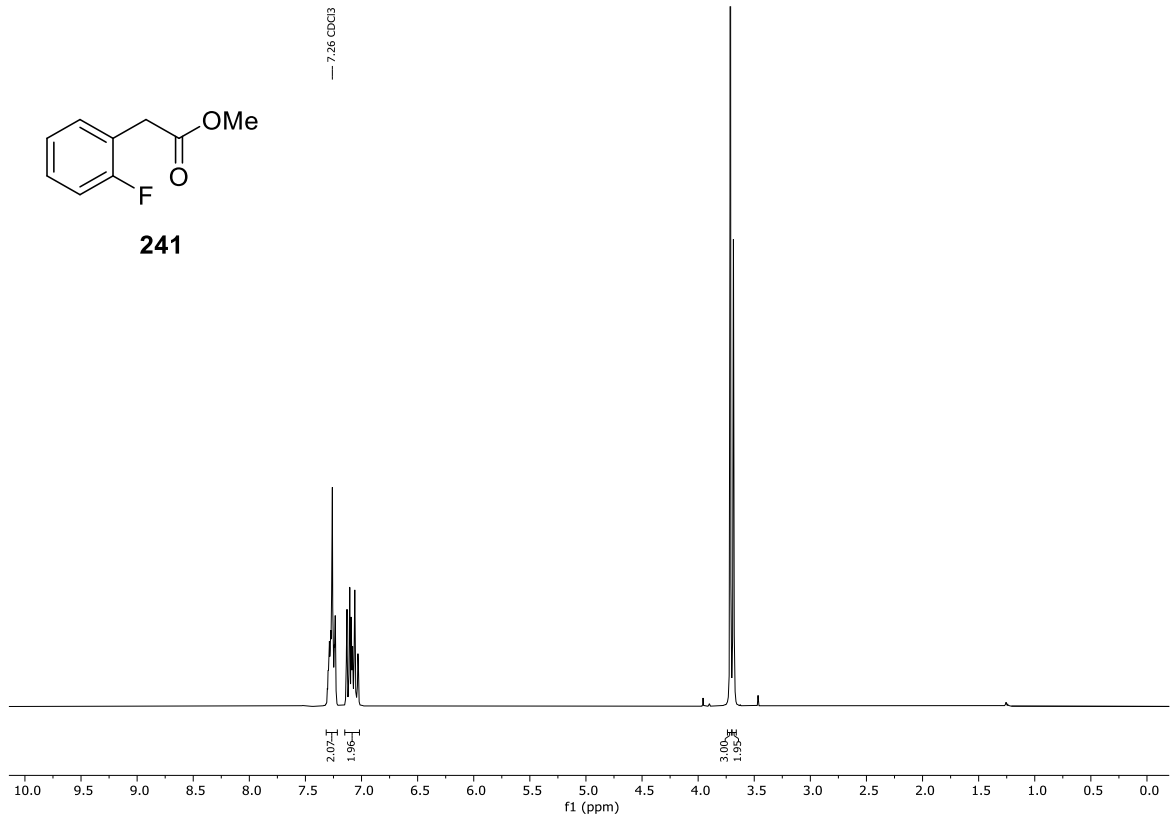
Spektrum 9.3-12: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **239**.



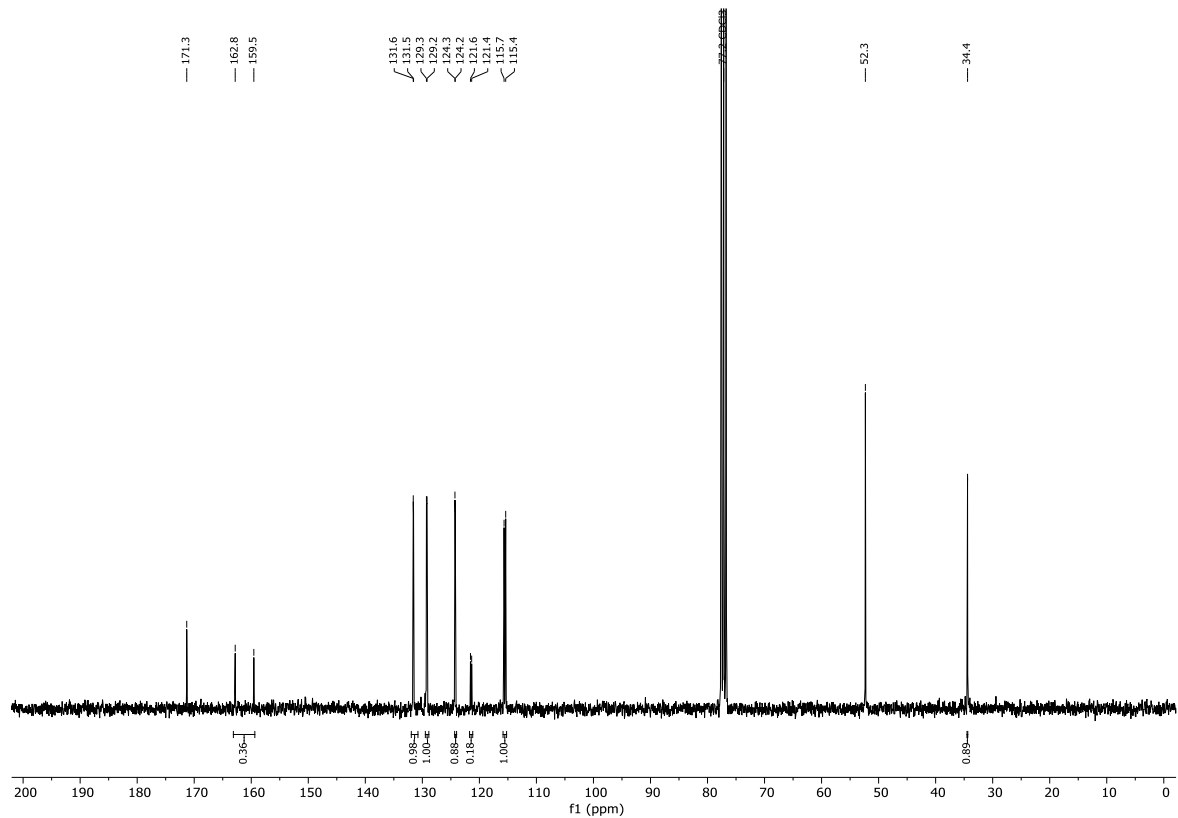
Spektrum 9.3-13: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 240.



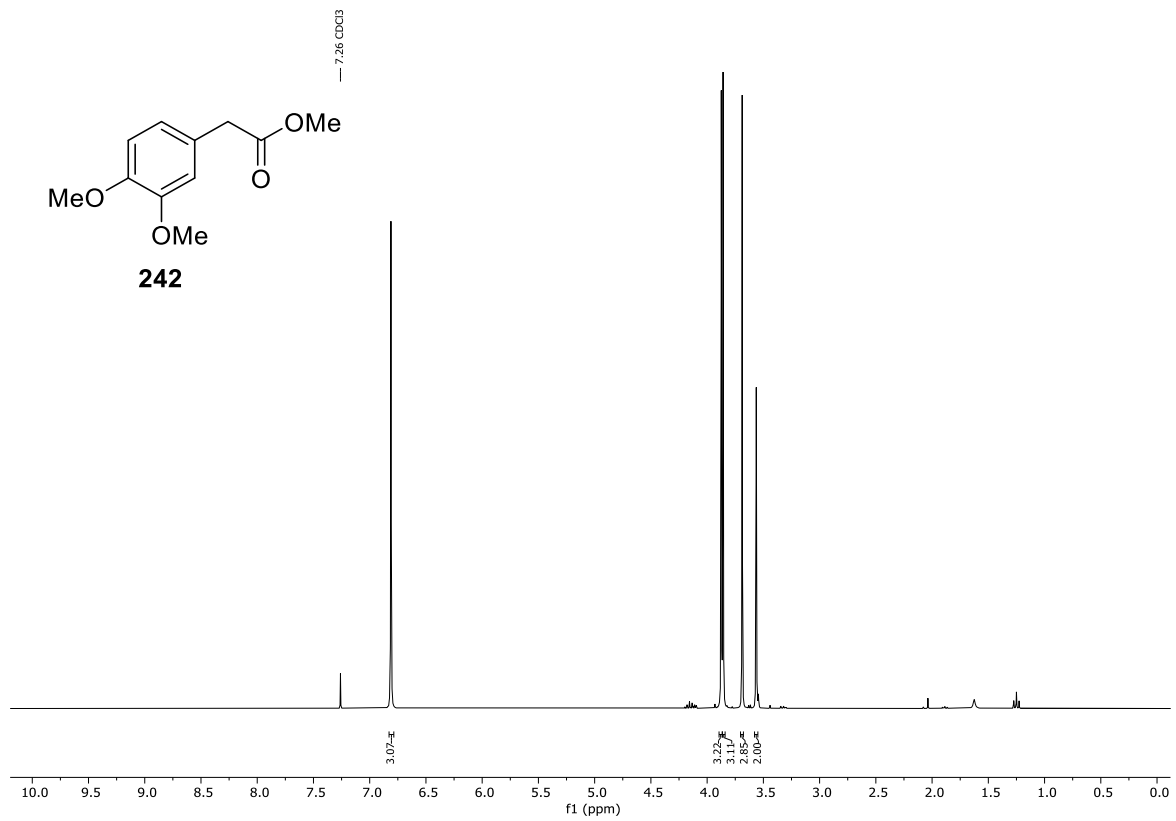
Spektrum 9.3-14: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 240.



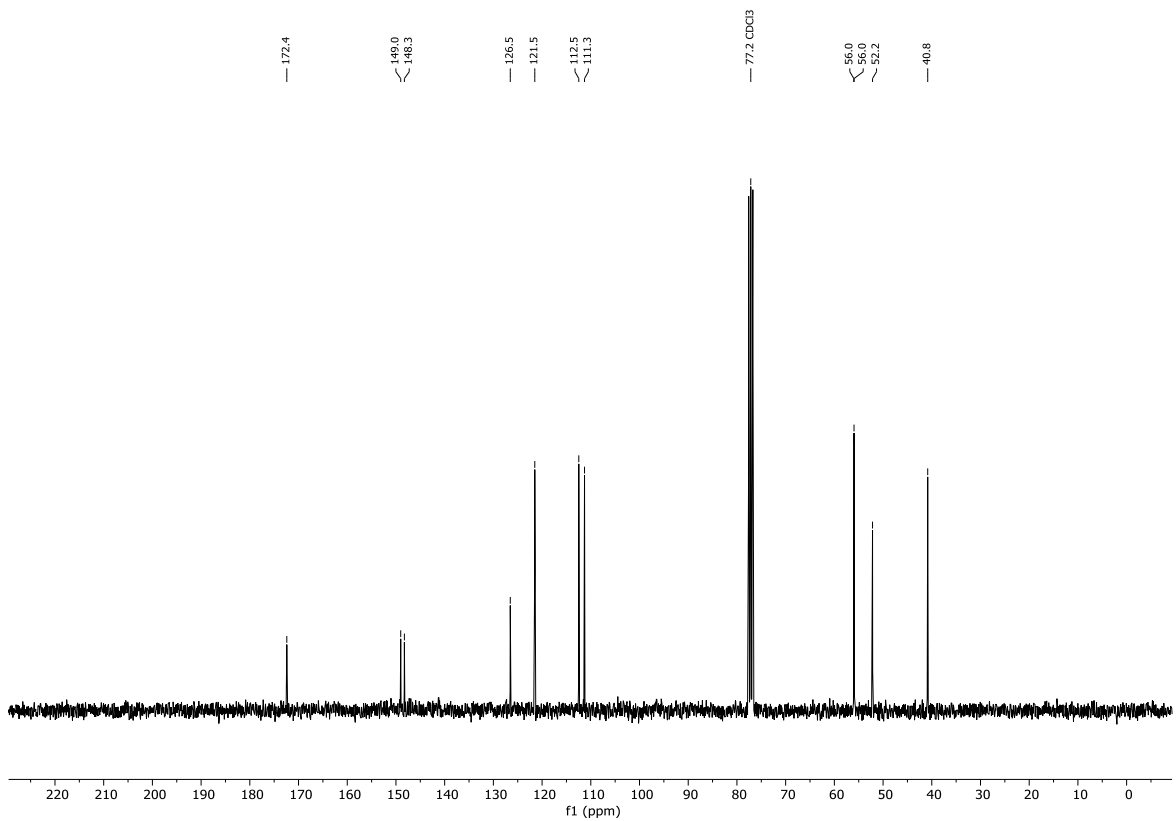
Spektrum 9.3-15: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **241**.



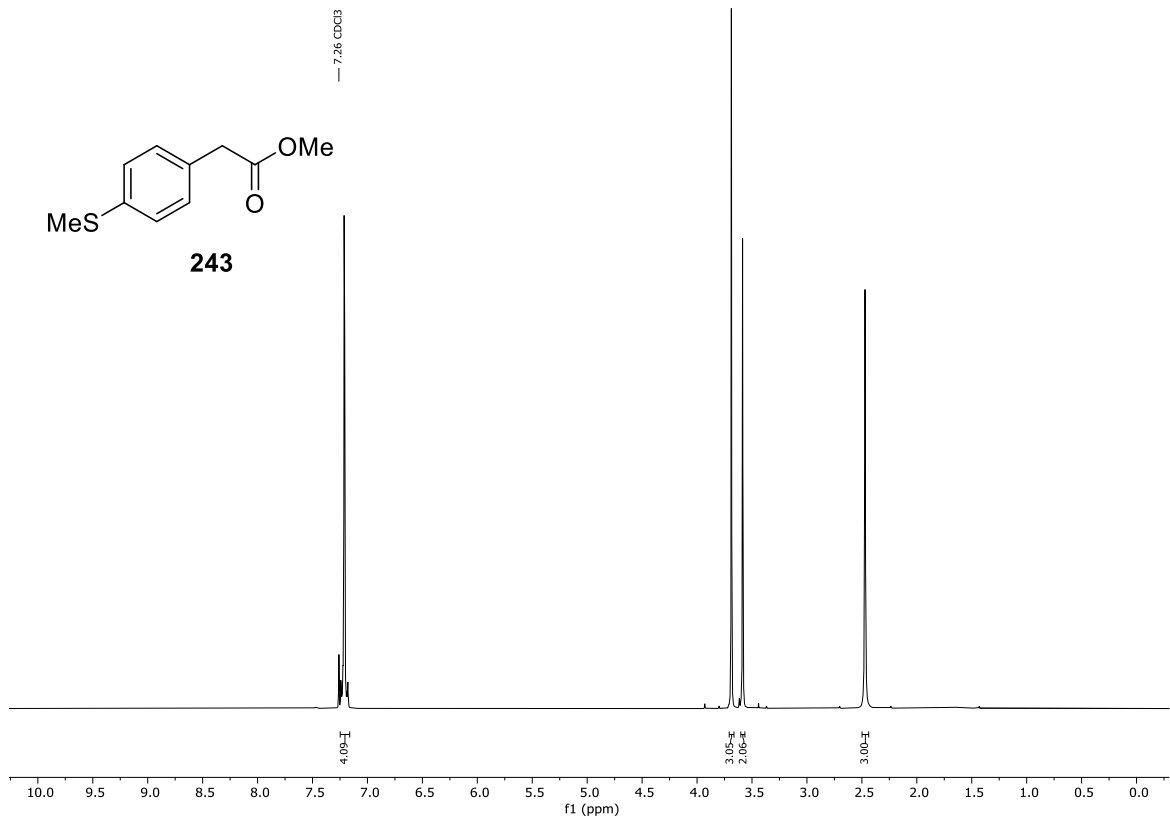
Spektrum 9.3-16: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **241**.



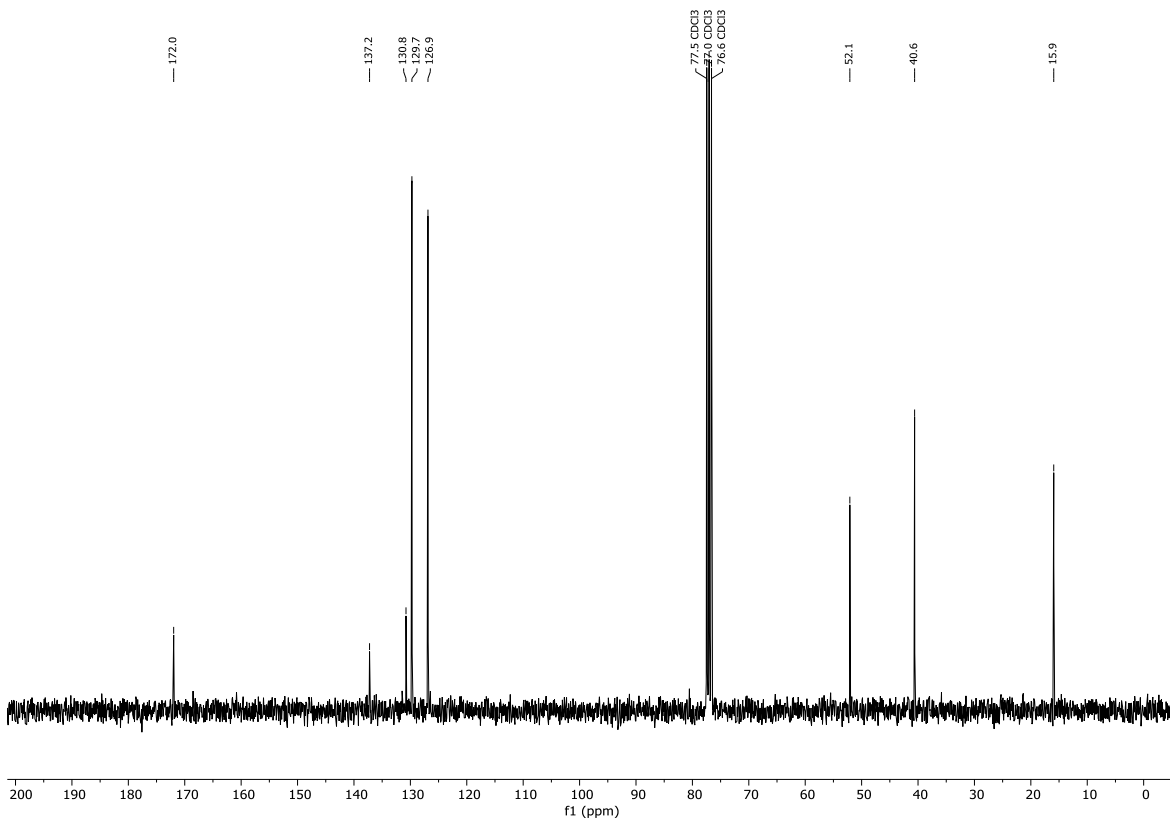
Spektrum 9.3-17: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **242**.



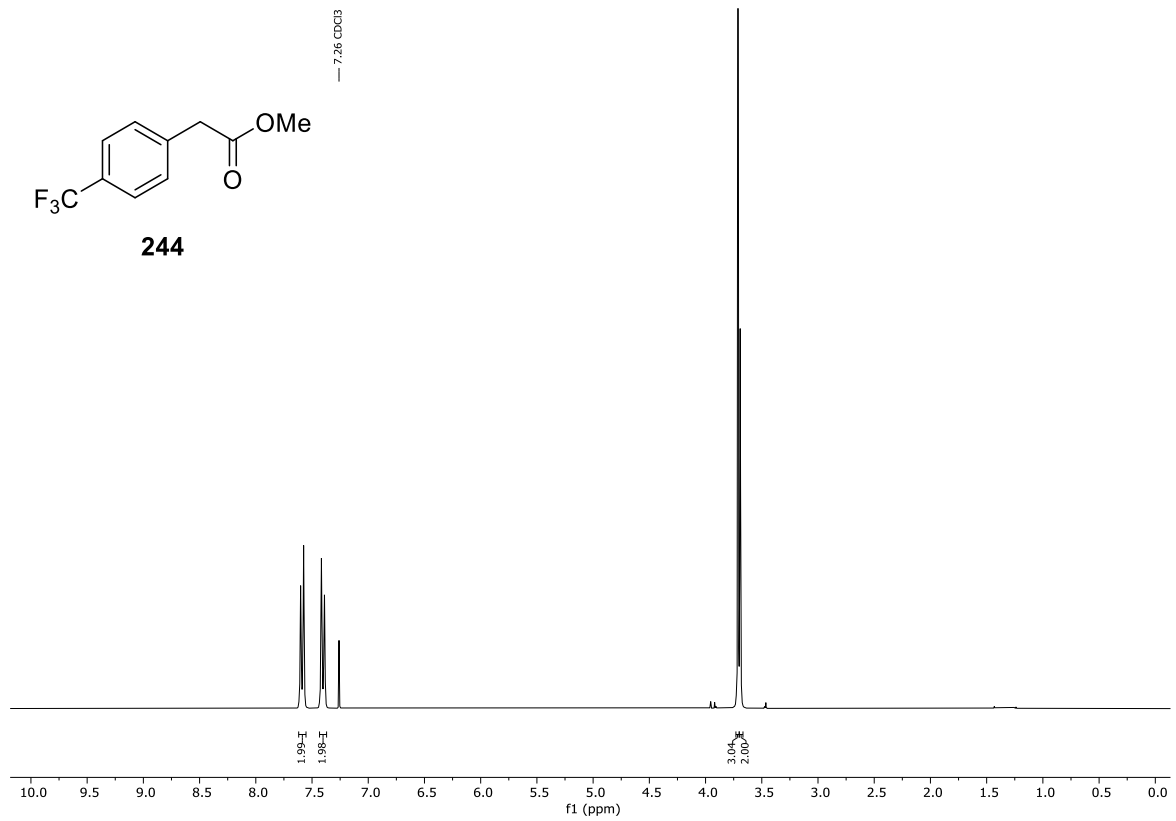
Spektrum 9.3-18: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **242**.



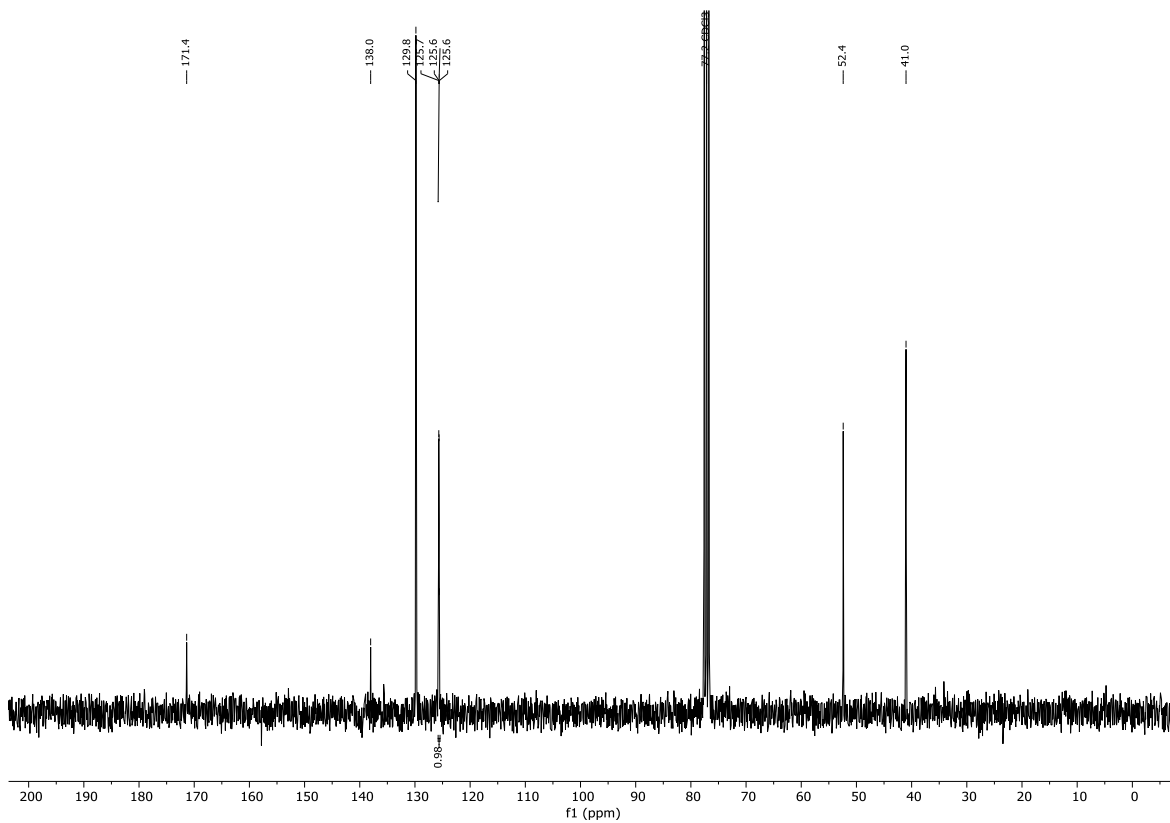
Spektrum 9.3-19: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 243.



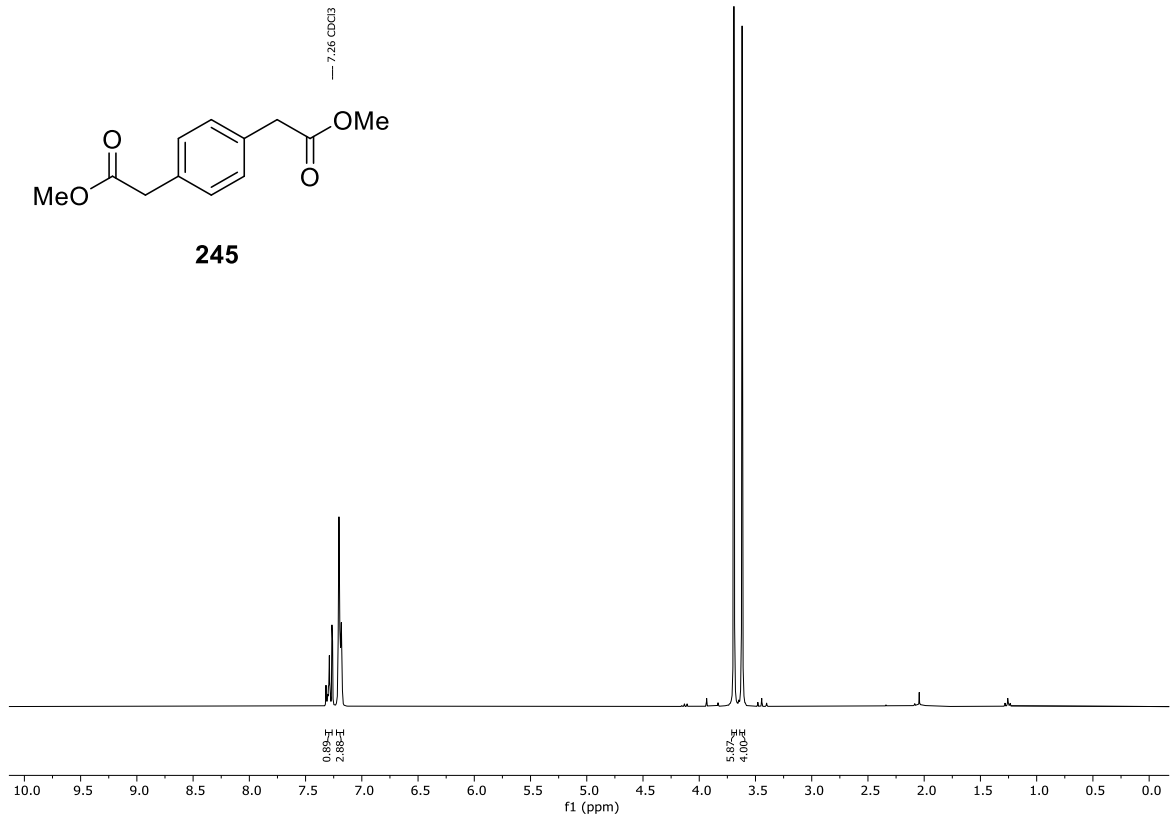
Spektrum 9.3-20: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 243.



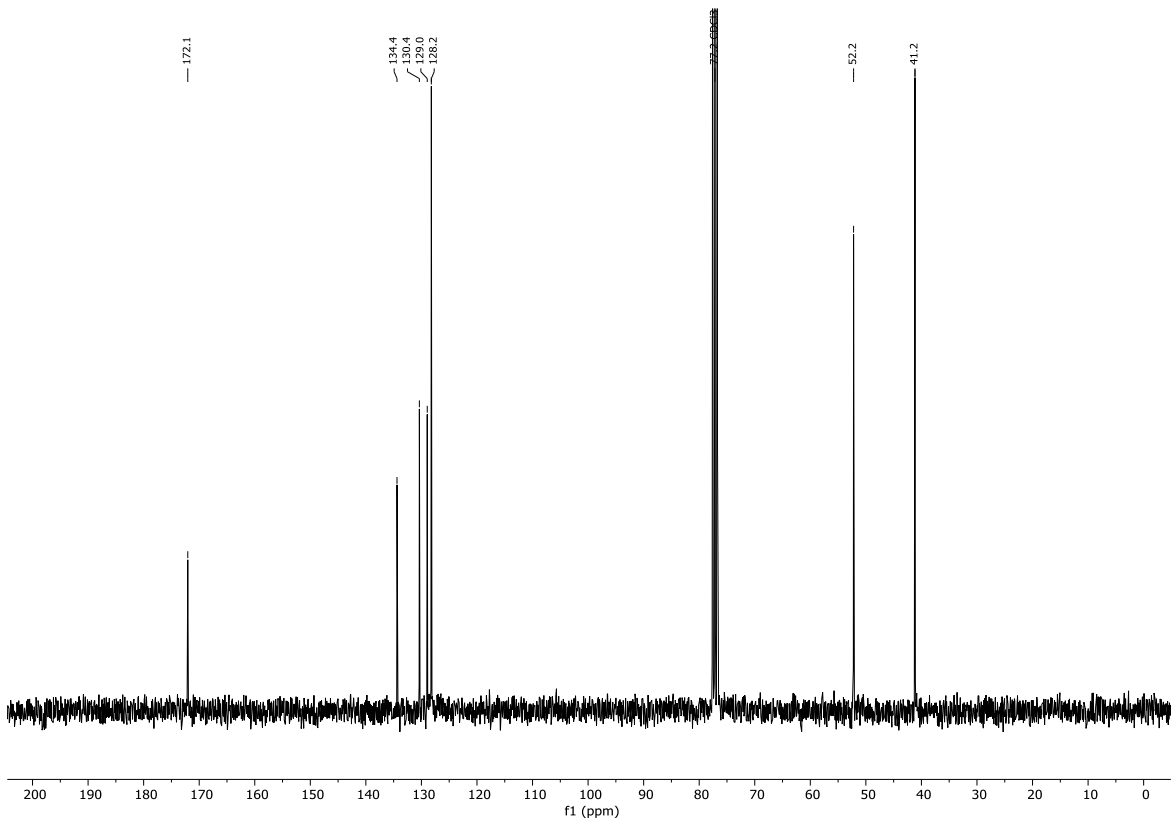
Spektrum 9.3-21: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **244**.



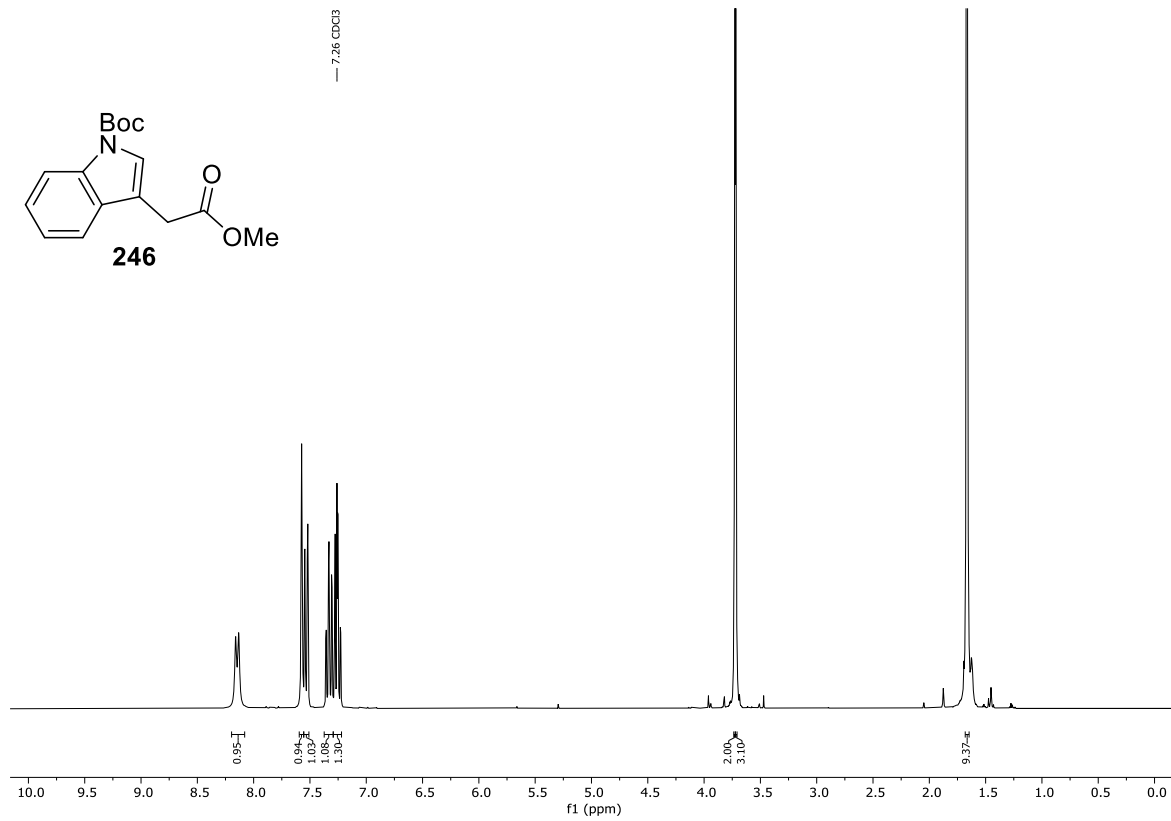
Spektrum 9.3-22: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **244**.



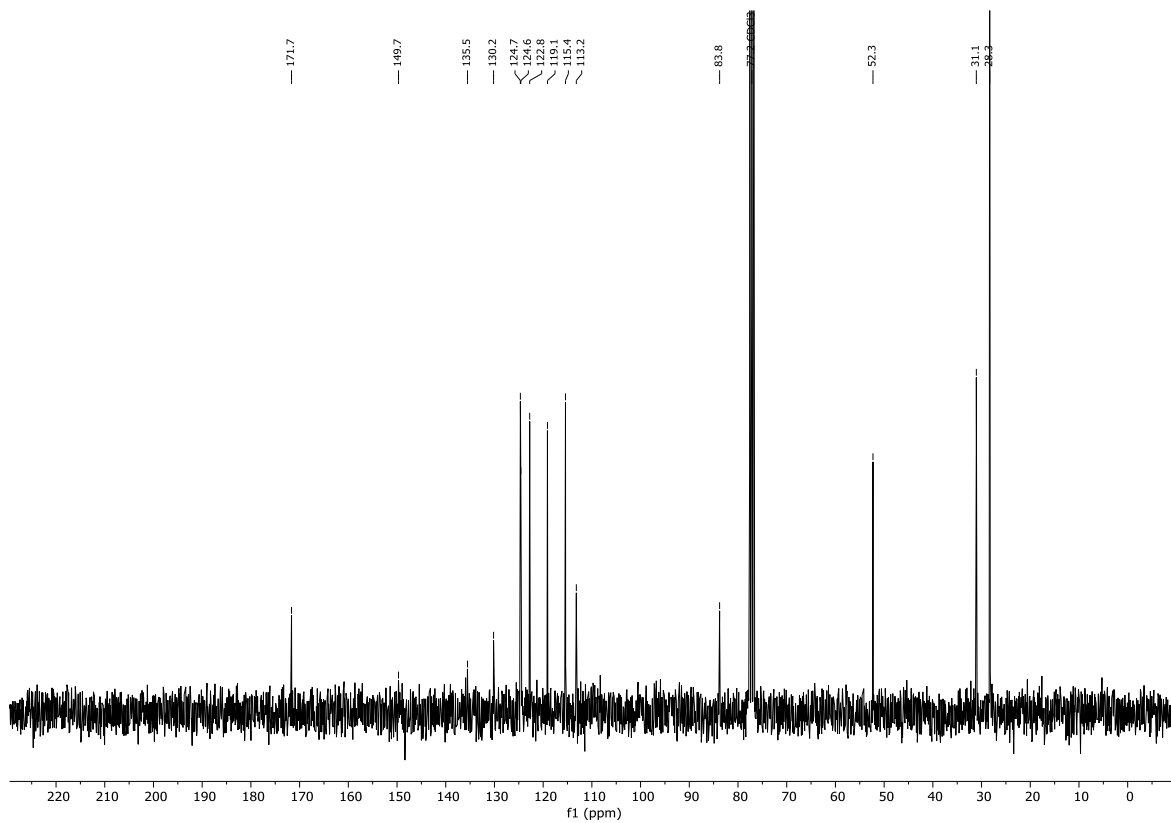
Spektrum 9.3-23: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **245**.



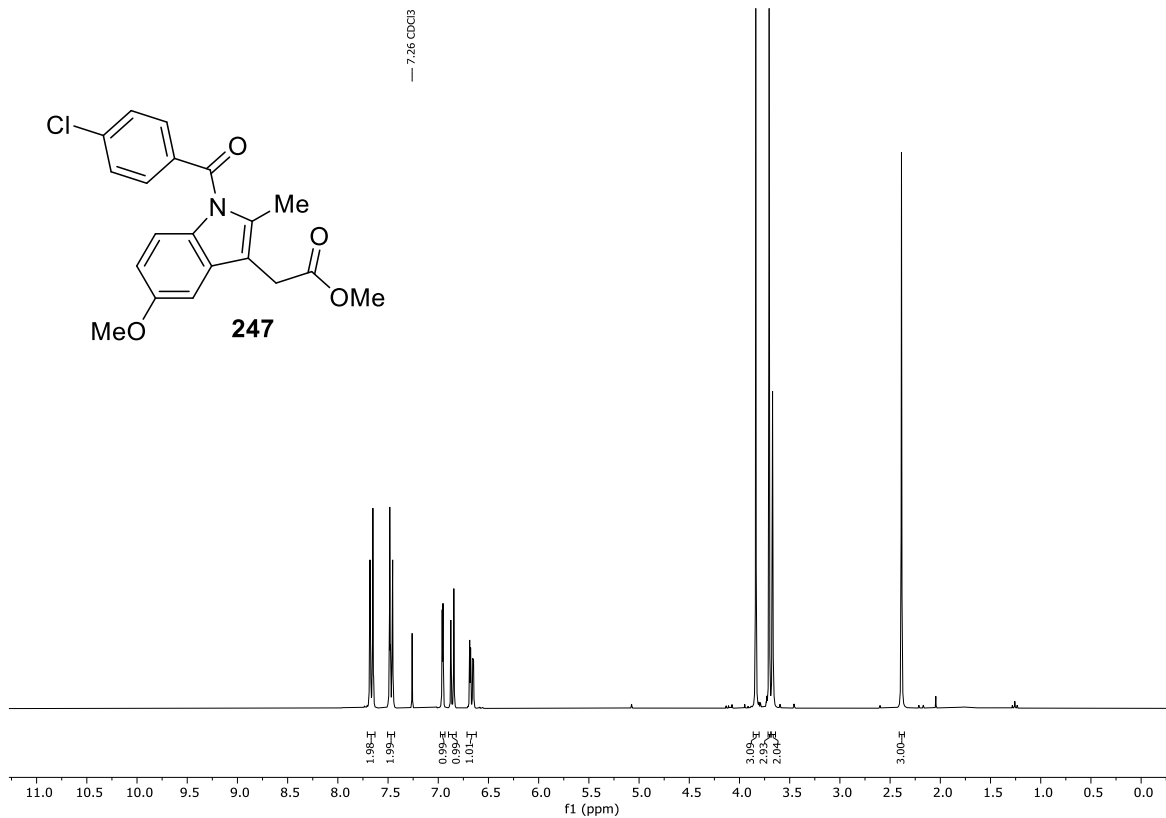
Spektrum 9.3-24: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **245**.



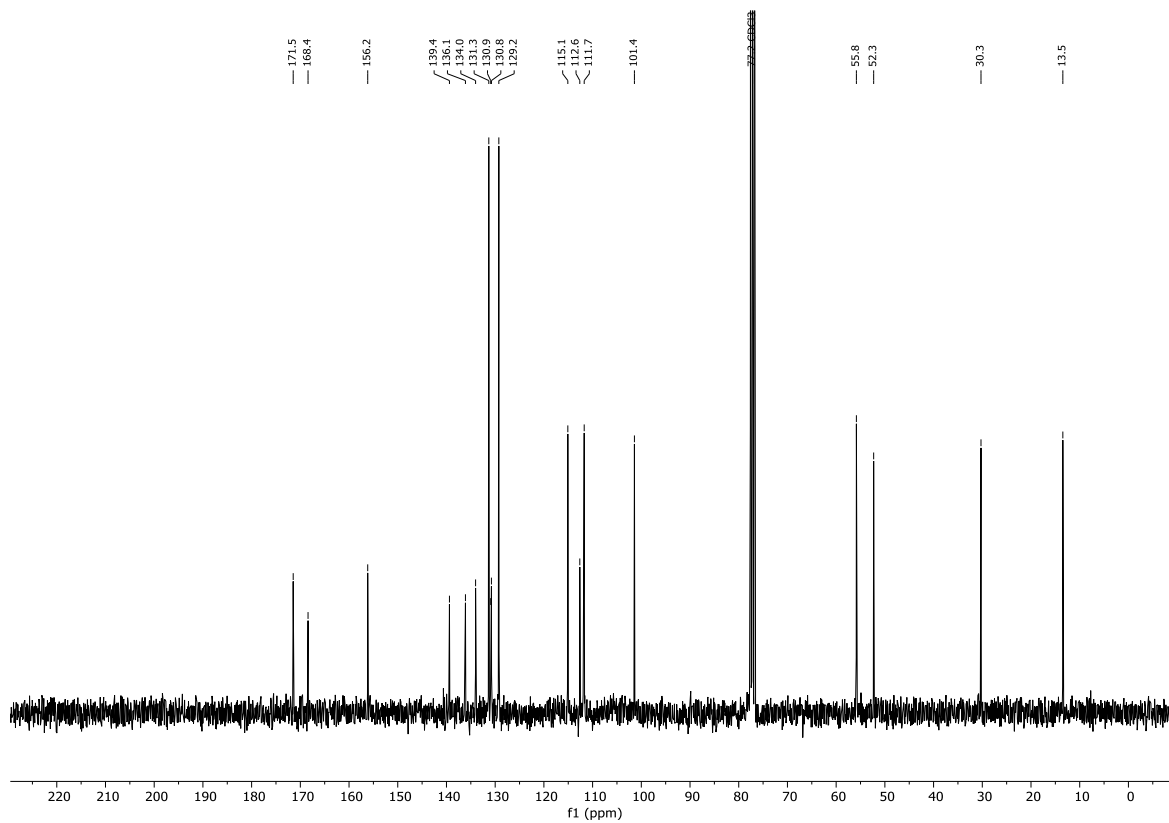
Spektrum 9.3-25: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **246**.



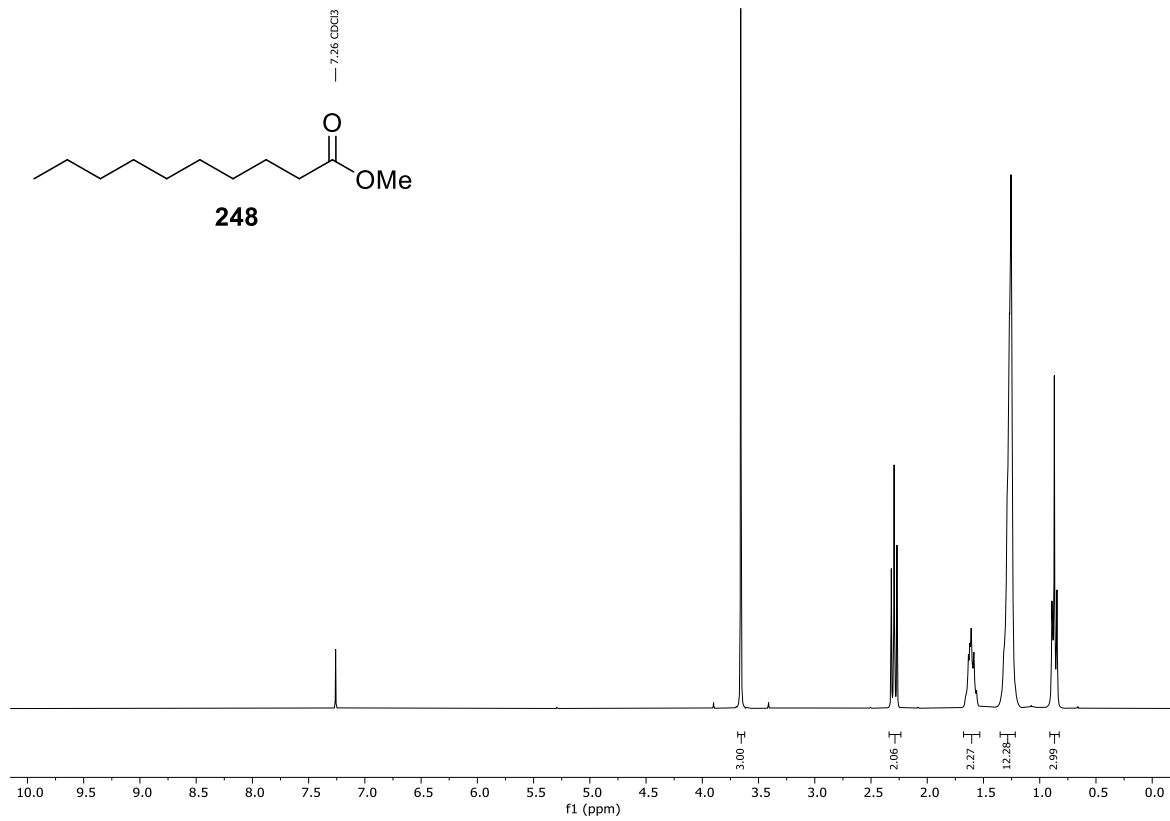
Spektrum 9.3-26: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **246**.



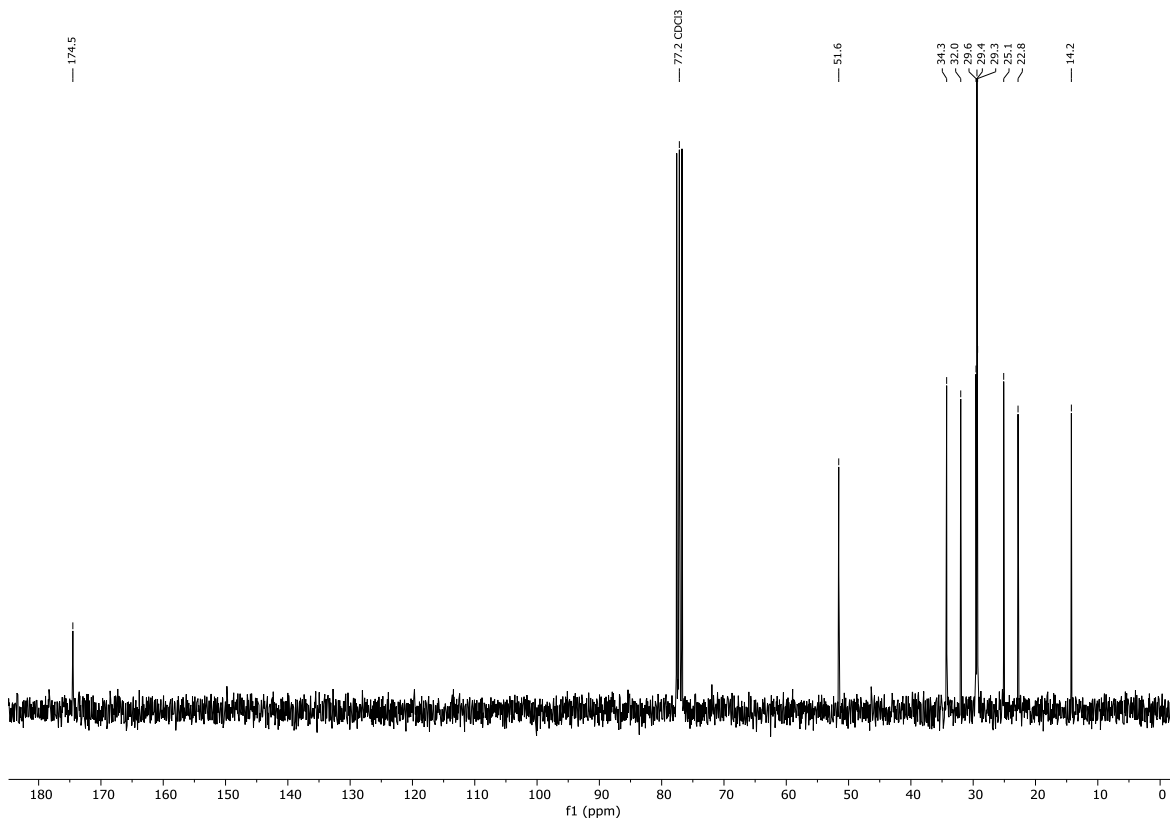
Spektrum 9.3-27: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **247**.



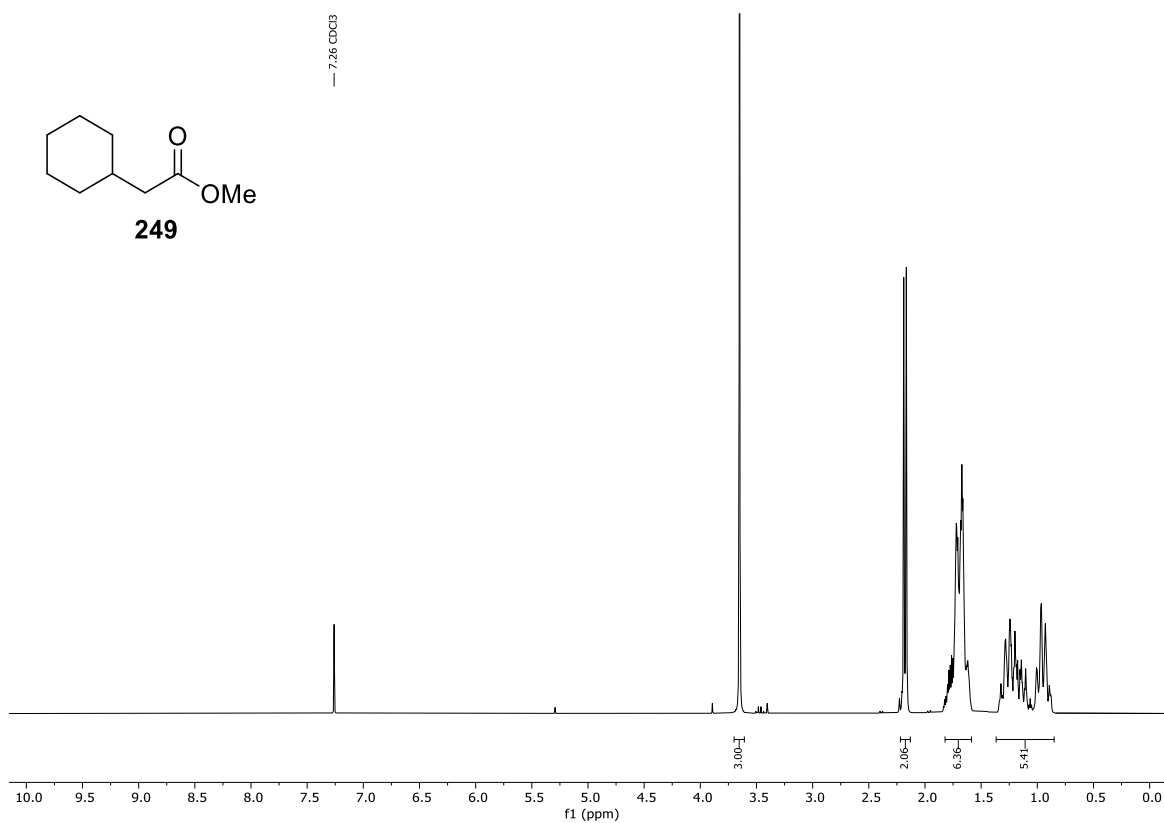
Spektrum 9.3-28: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **247**.



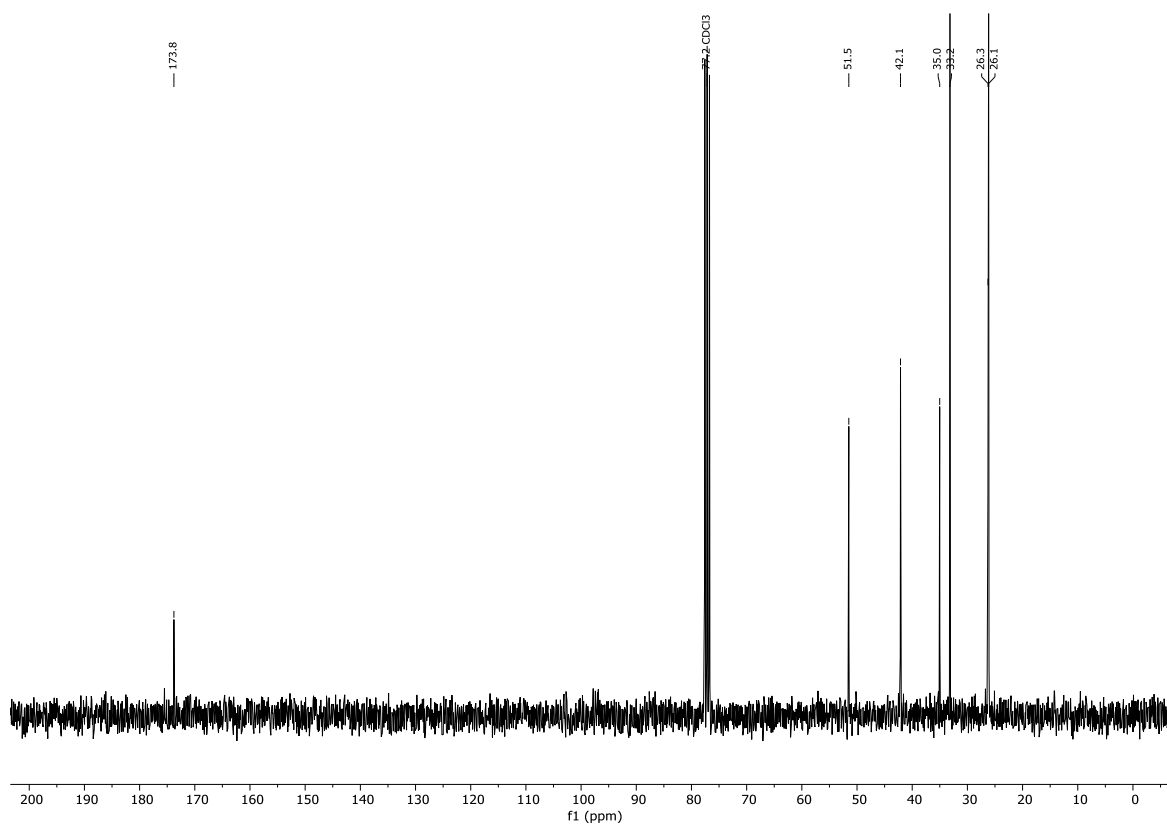
Spektrum 9.3-29: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 248.



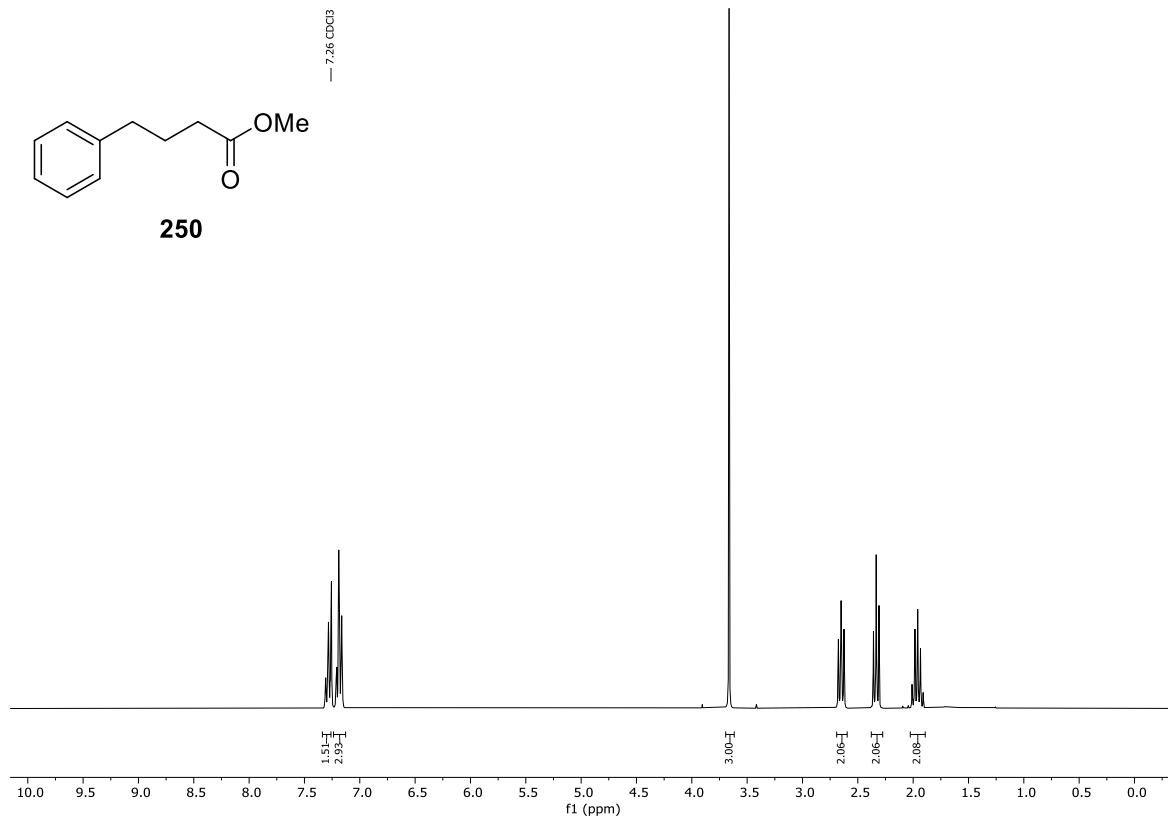
Spektrum 9.3-30: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 248.



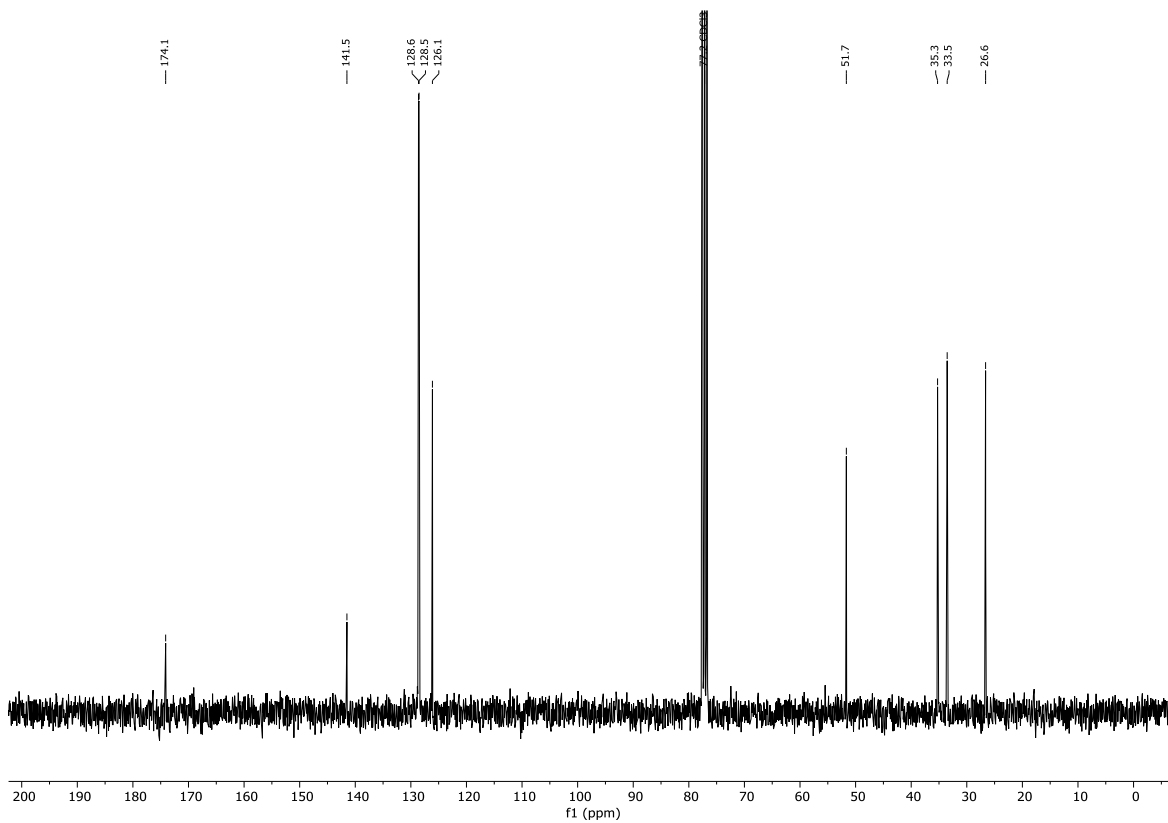
Spektrum 9.3-31: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **249**.



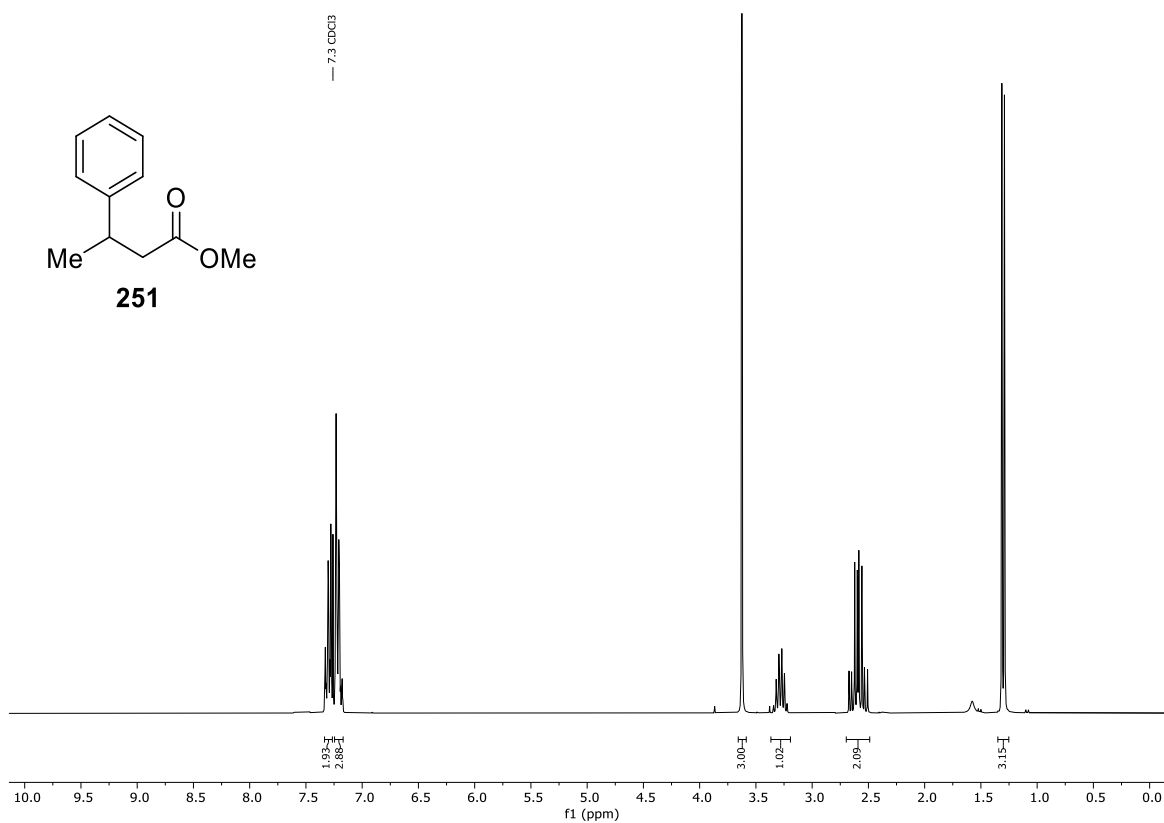
Spektrum 9.3-32: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **249**.



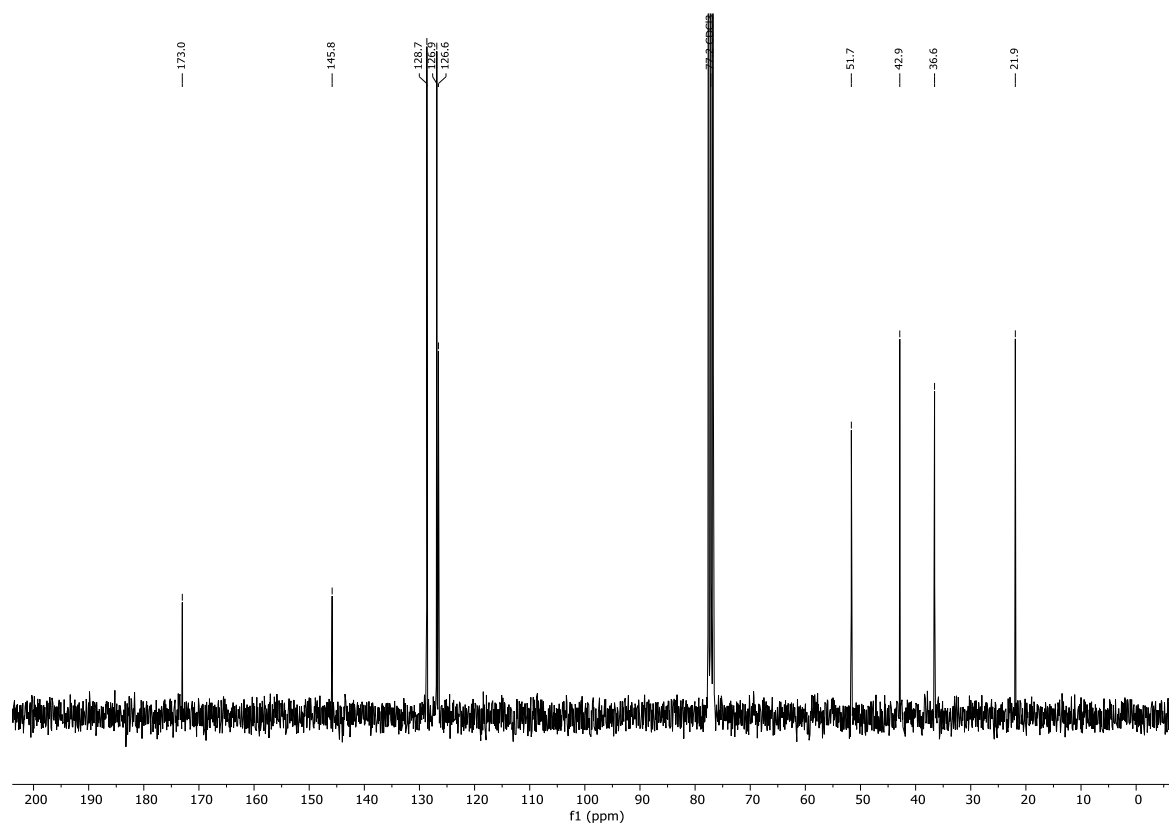
Spektrum 9.3-33: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 250.



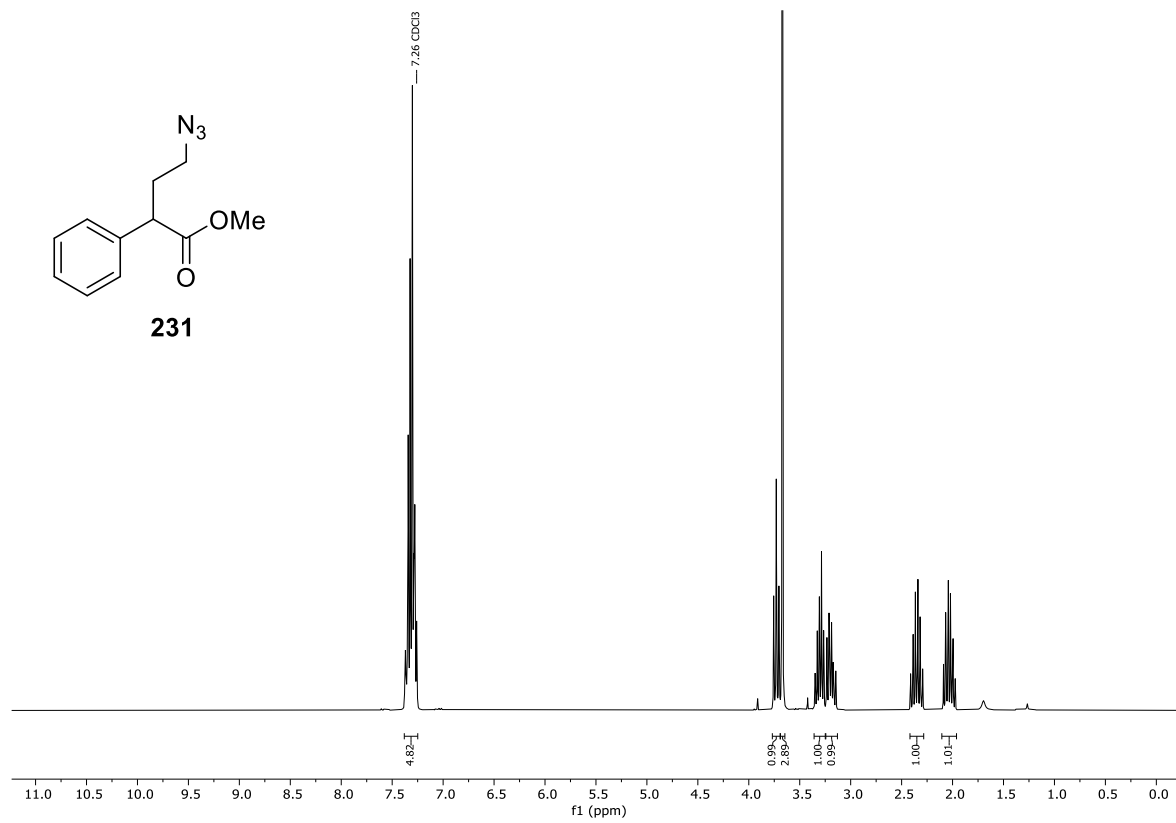
Spektrum 9.3-34: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 250.



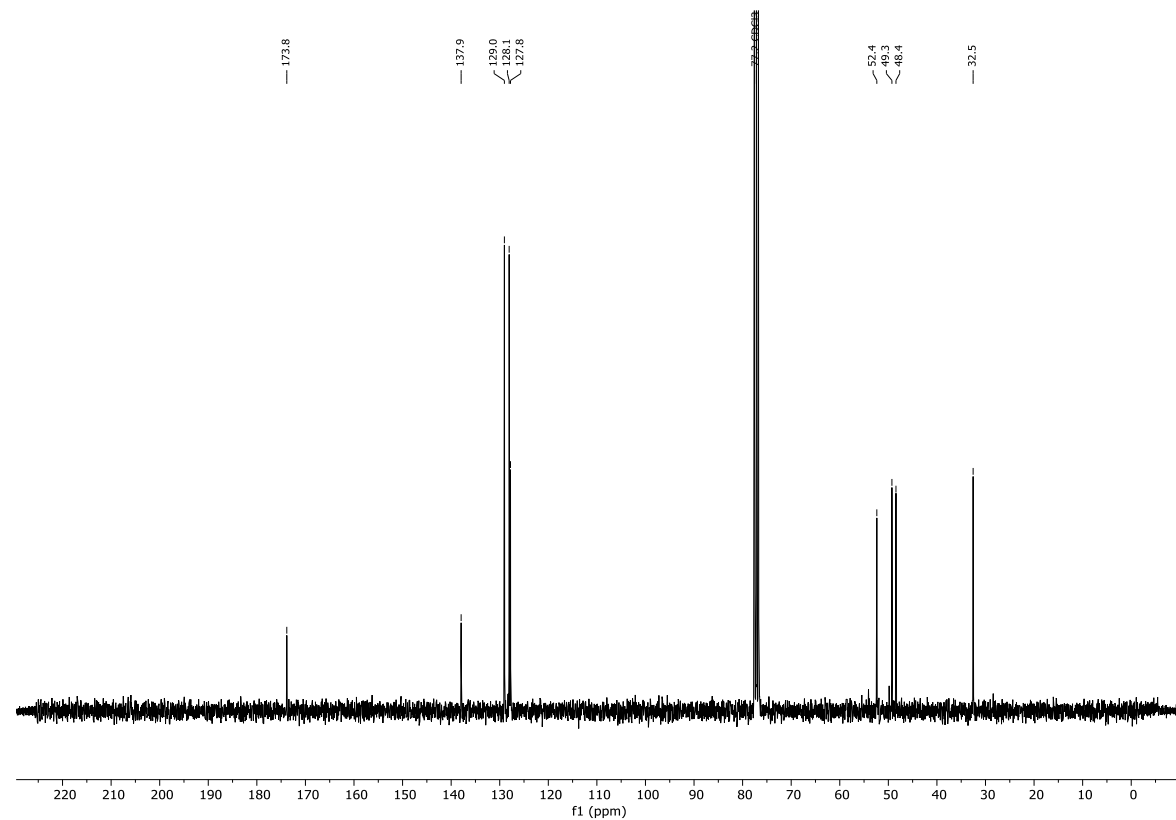
Spektrum 9.3-35: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 251.



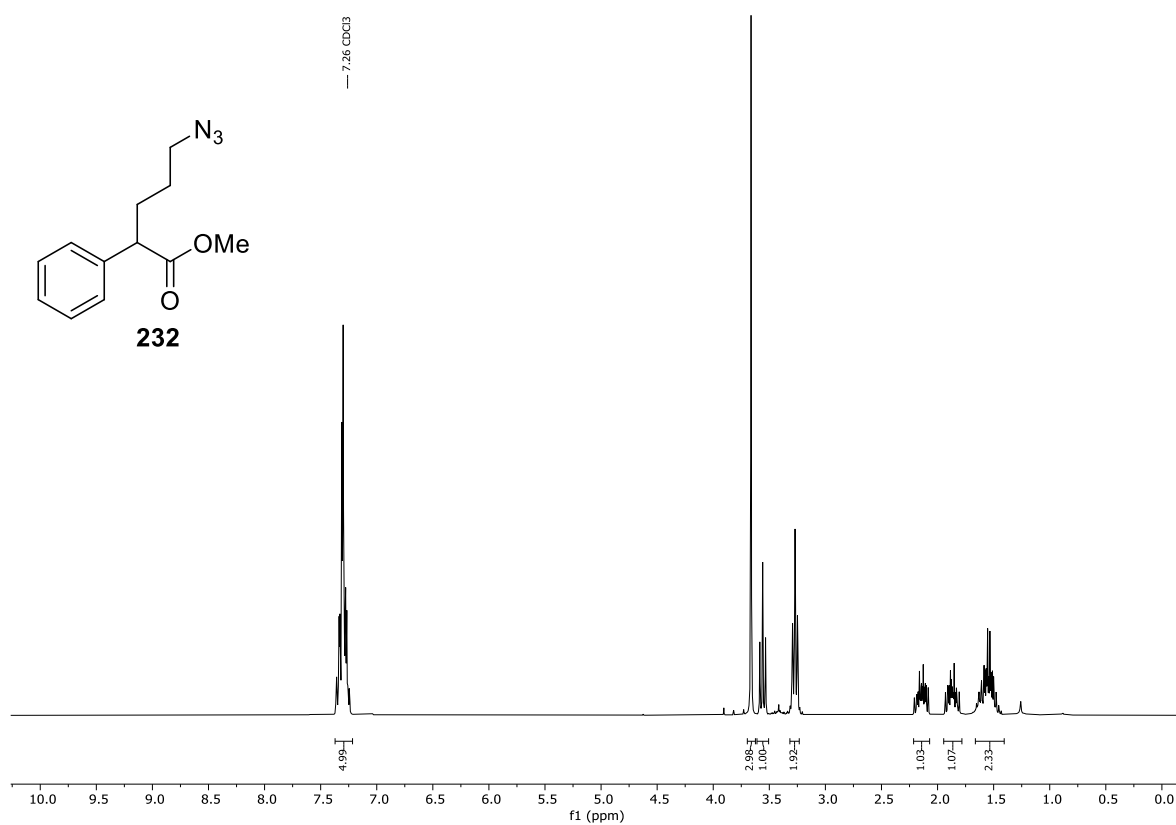
Spektrum 9.3-36: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 251.



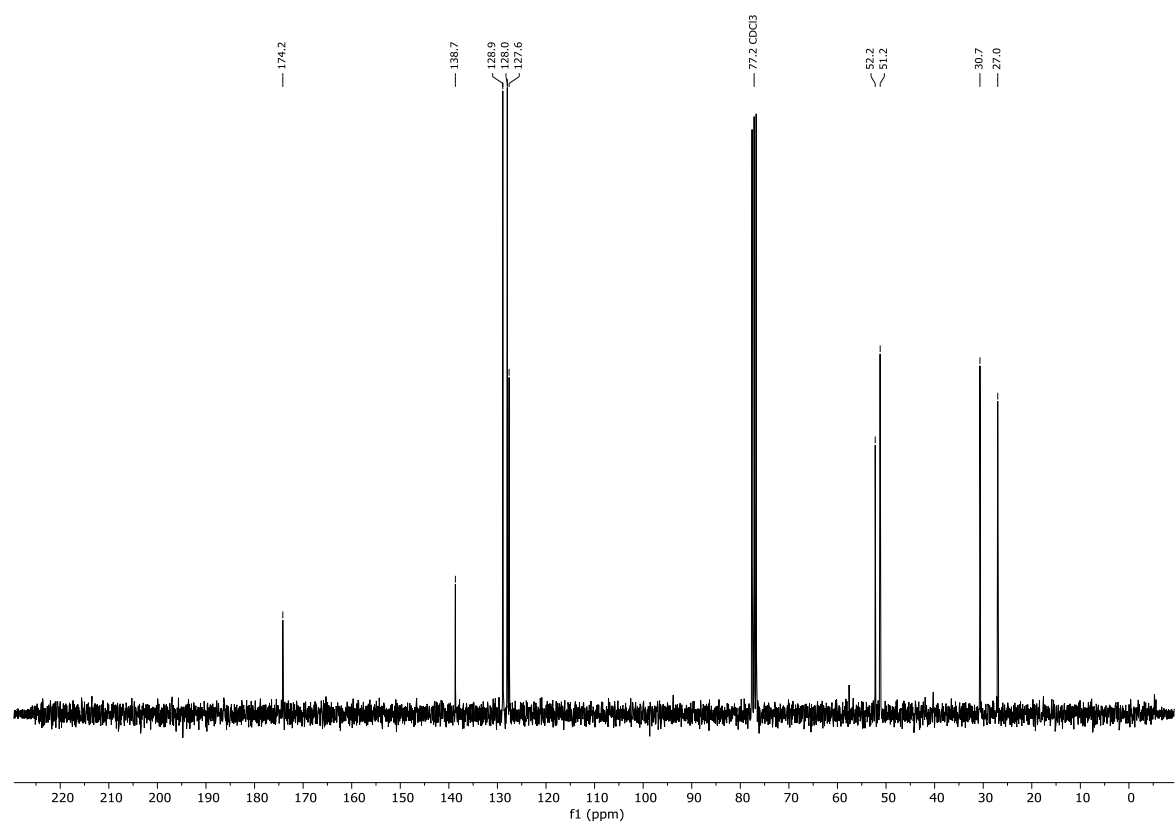
Spektrum 9.3-37: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **231**.



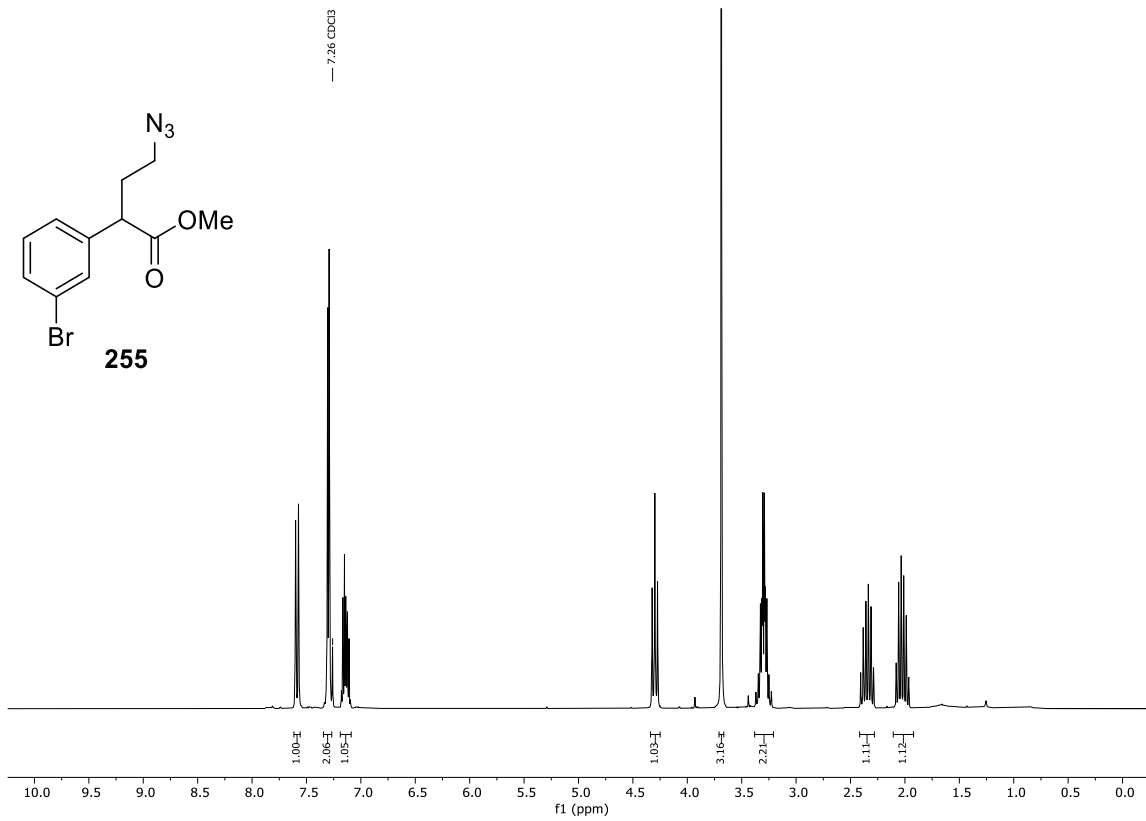
Spektrum 9.3-38: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **231**.



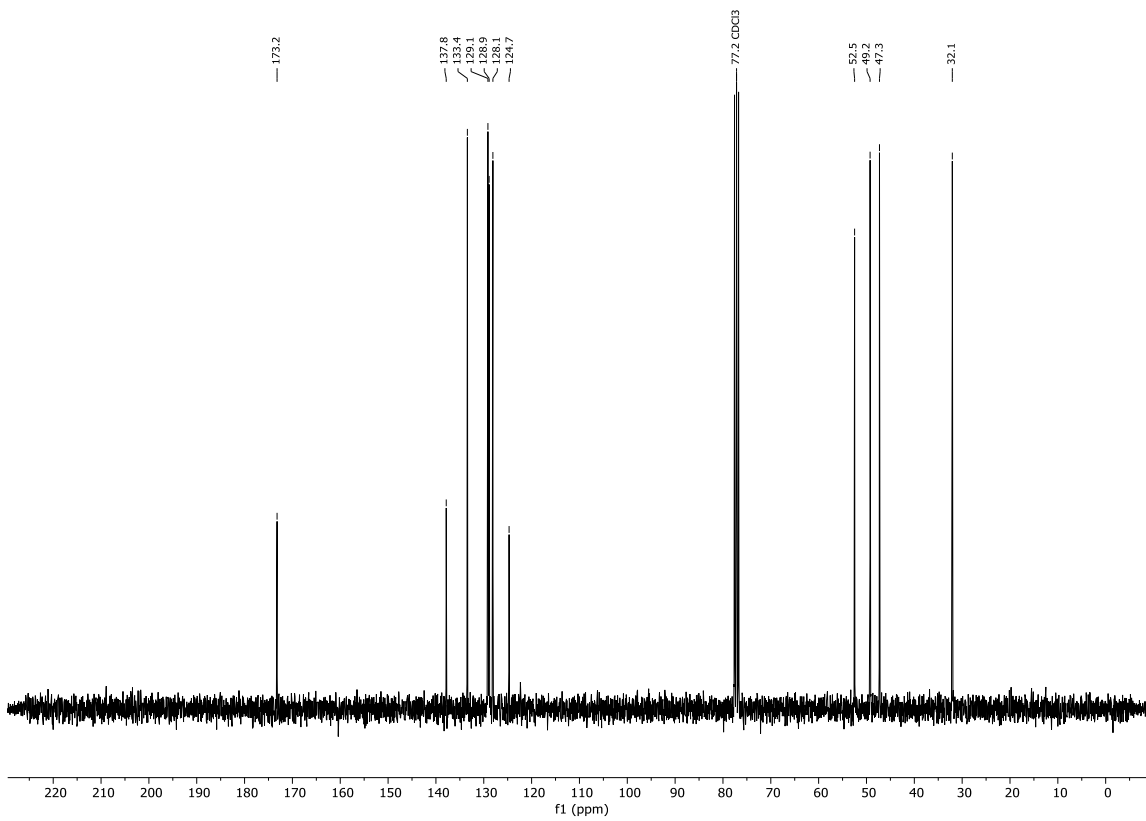
Spektrum 9.3-39: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **232**.



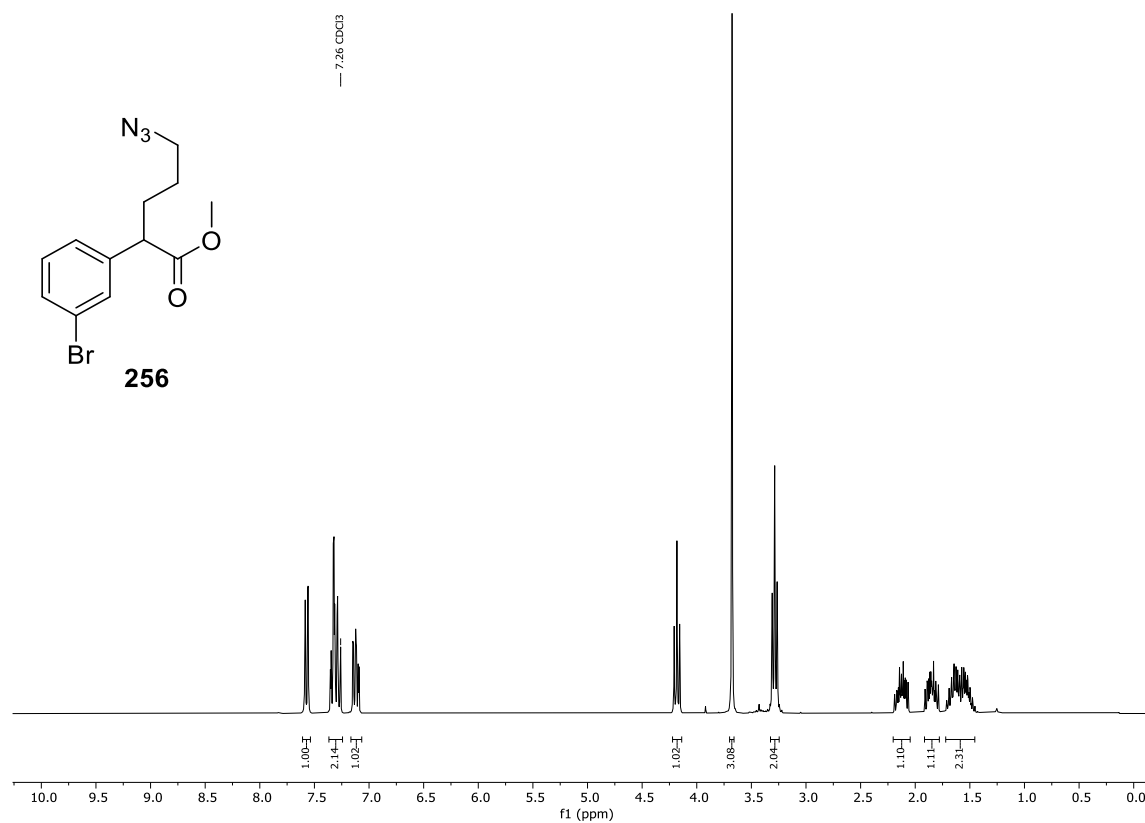
Spektrum 9.3-40: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **232**.



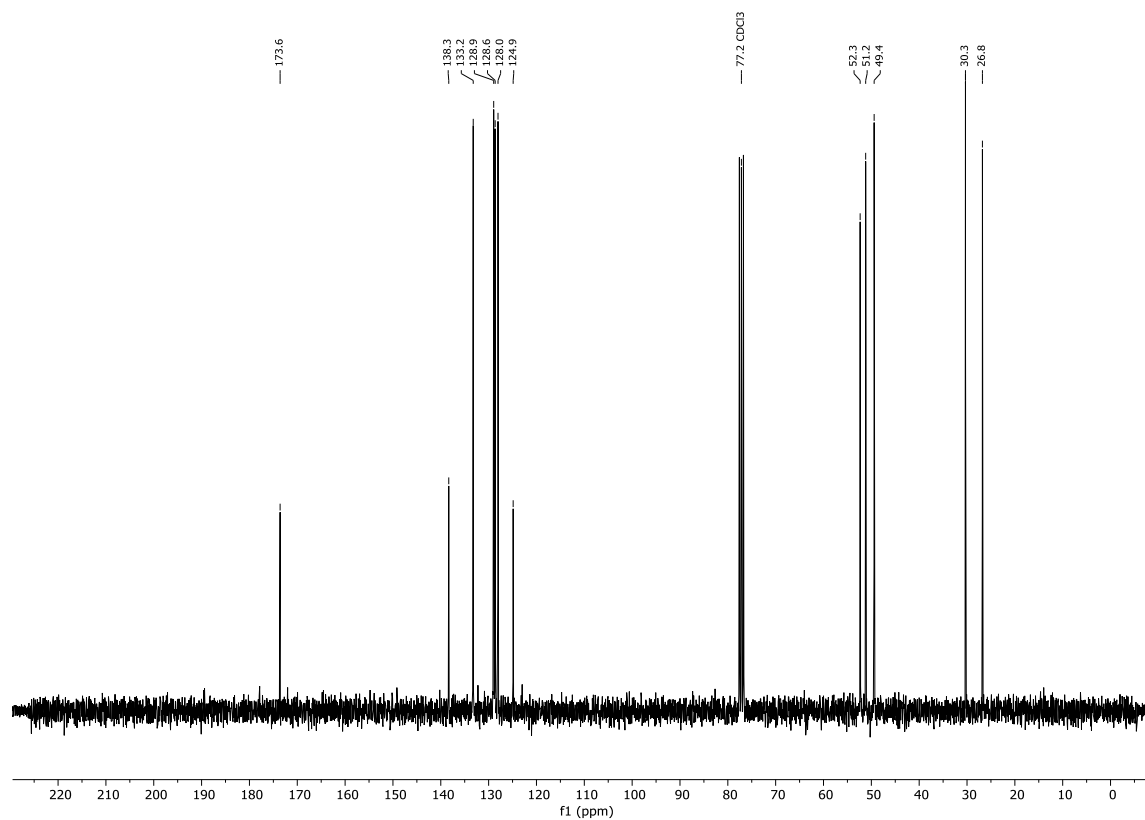
Spektrum 9.3-41: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 255.



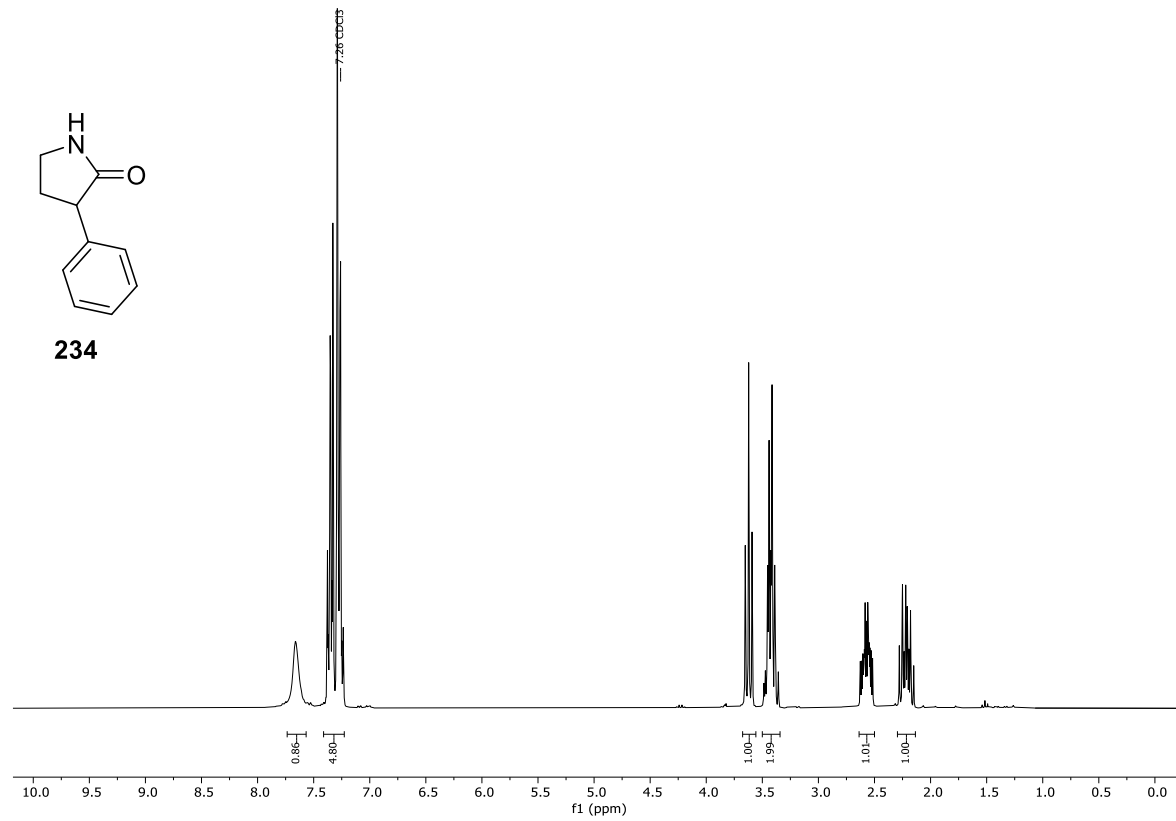
Spektrum 9.3-42: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 255.



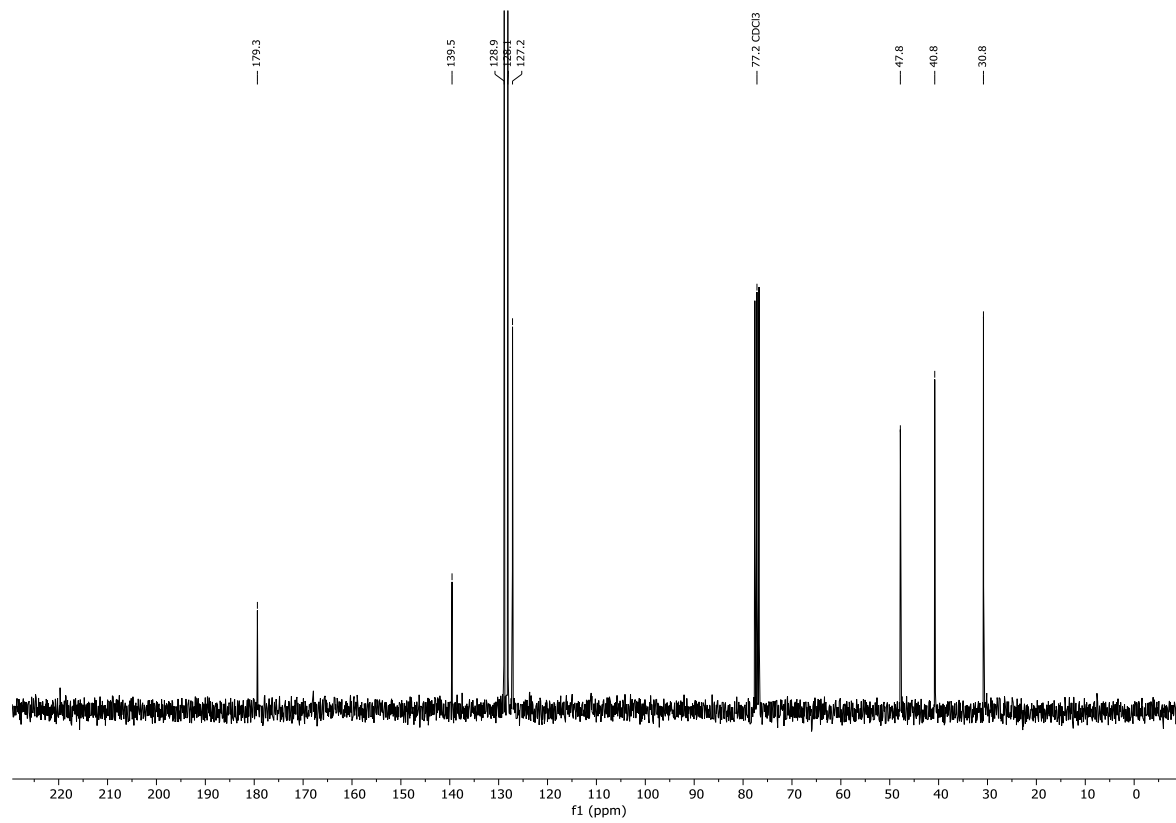
Spektrum 9.3-43: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 256.



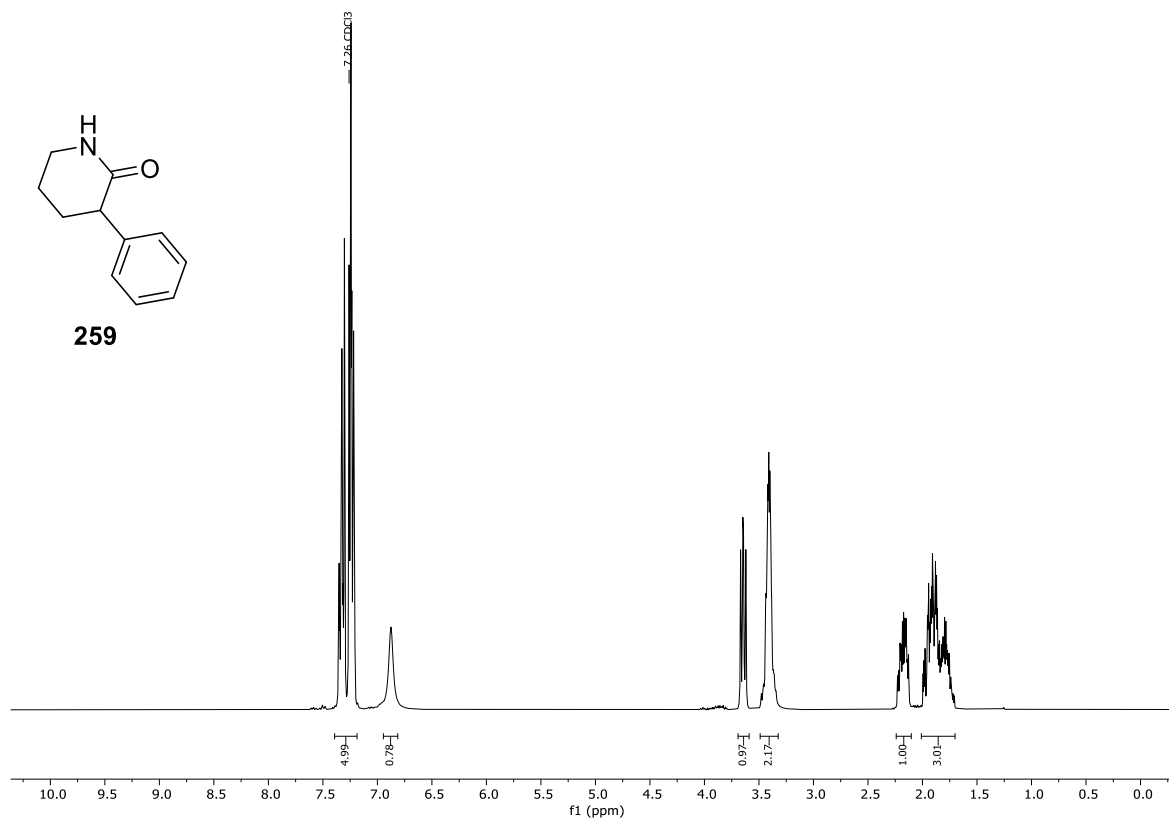
Spektrum 9.3-44: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 256.



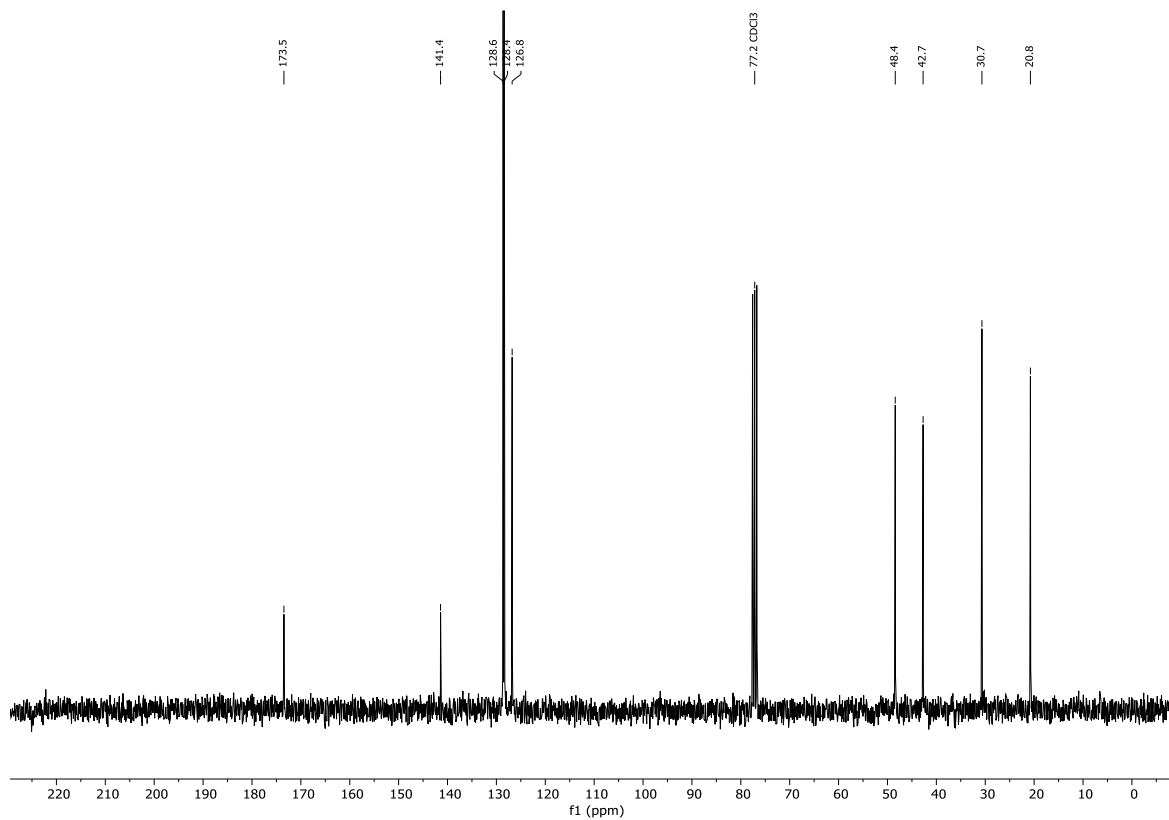
Spektrum 9.3-45: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **234**.



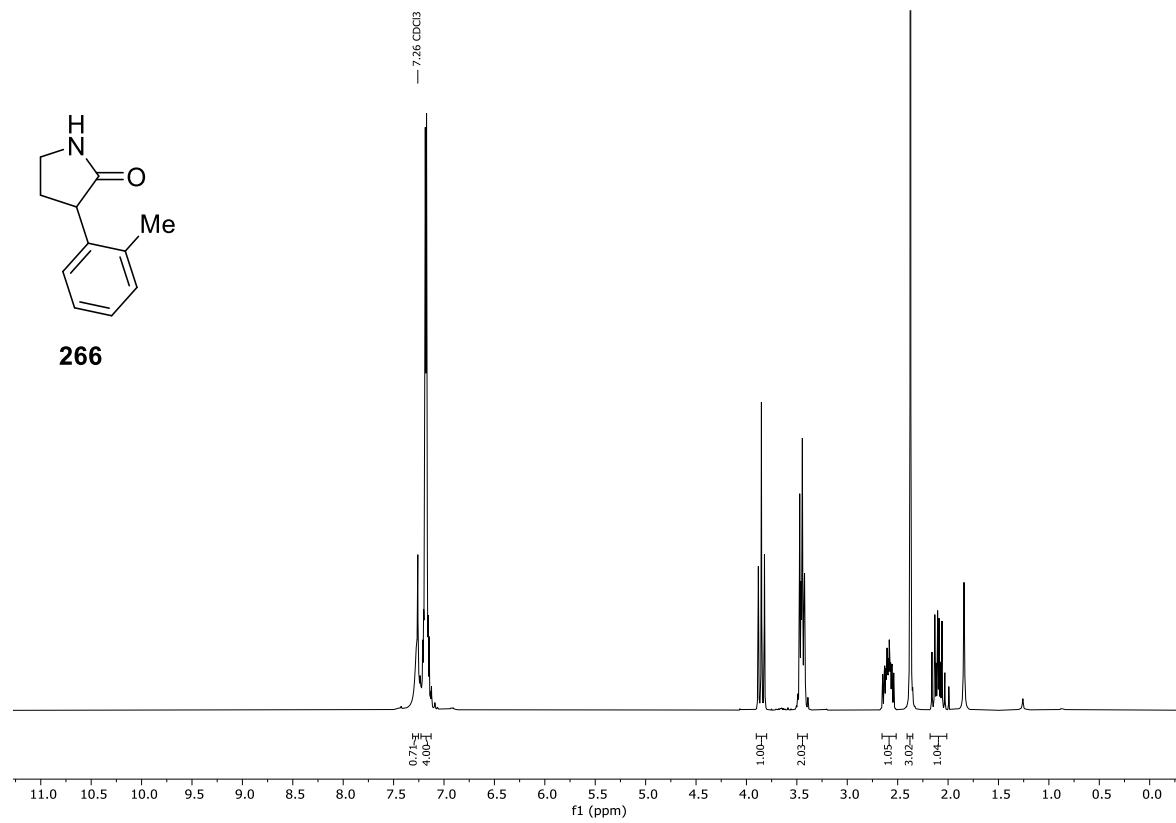
Spektrum 9.3-46: ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **234**.



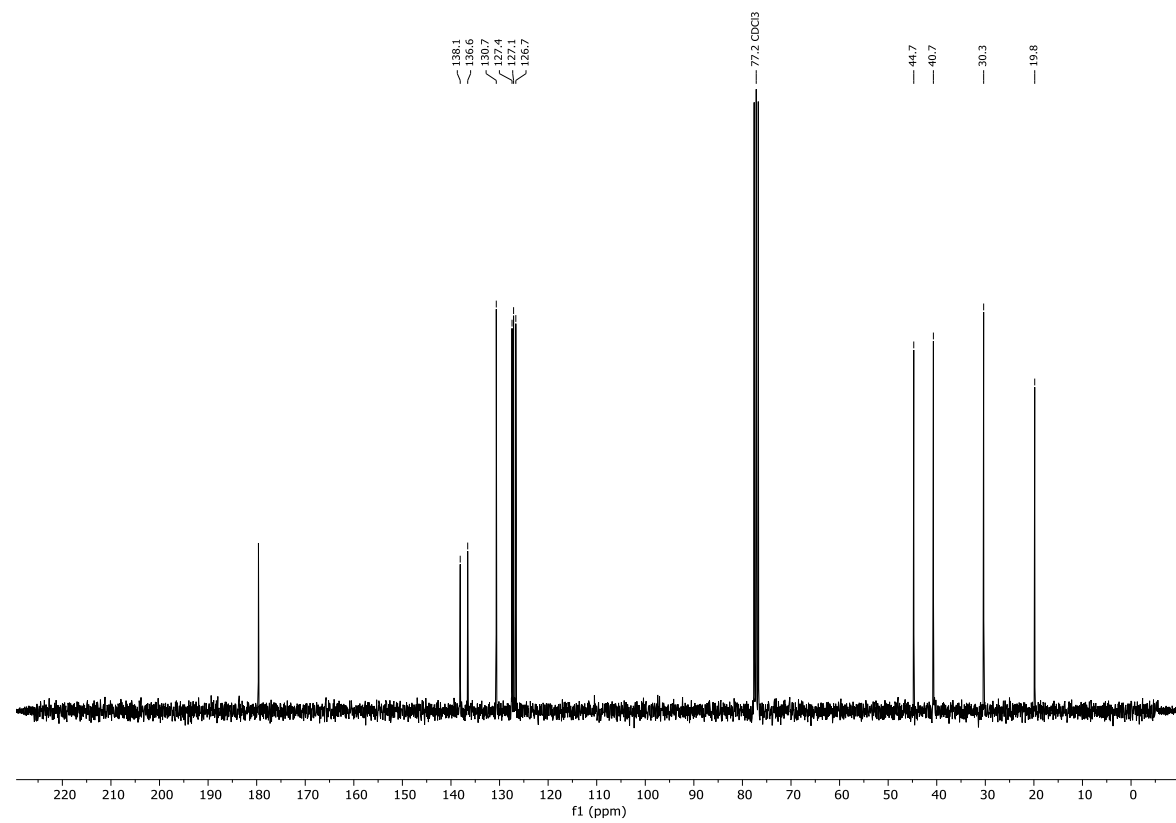
Spektrum 9.3-47: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 259.



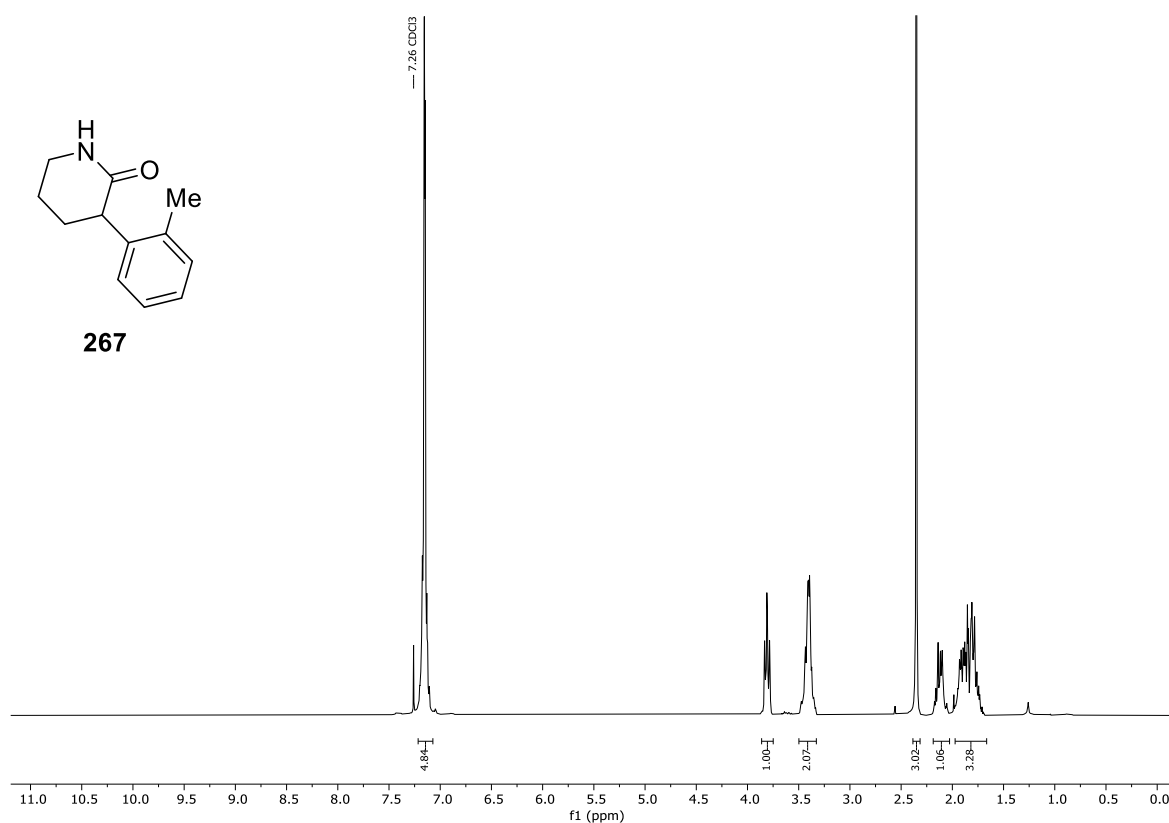
Spektrum 9.3-48: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 259.



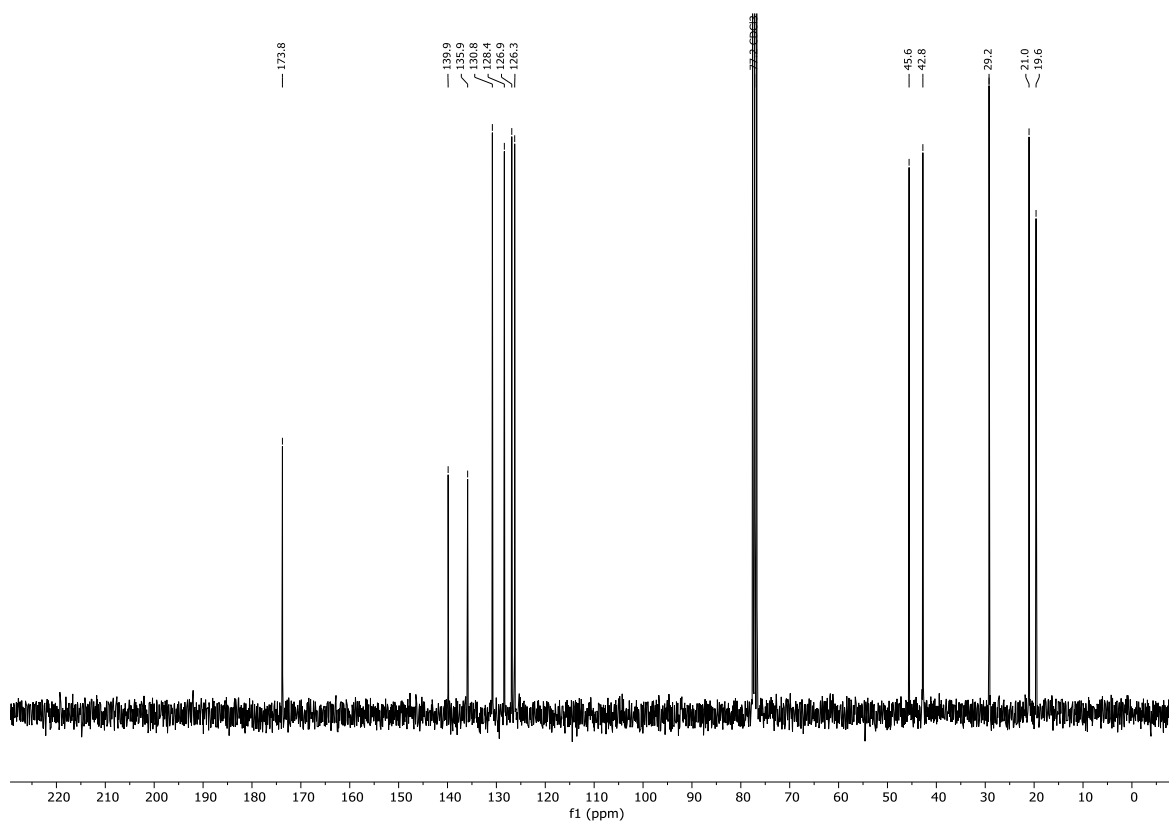
Spektrum 9.3-49: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 266.



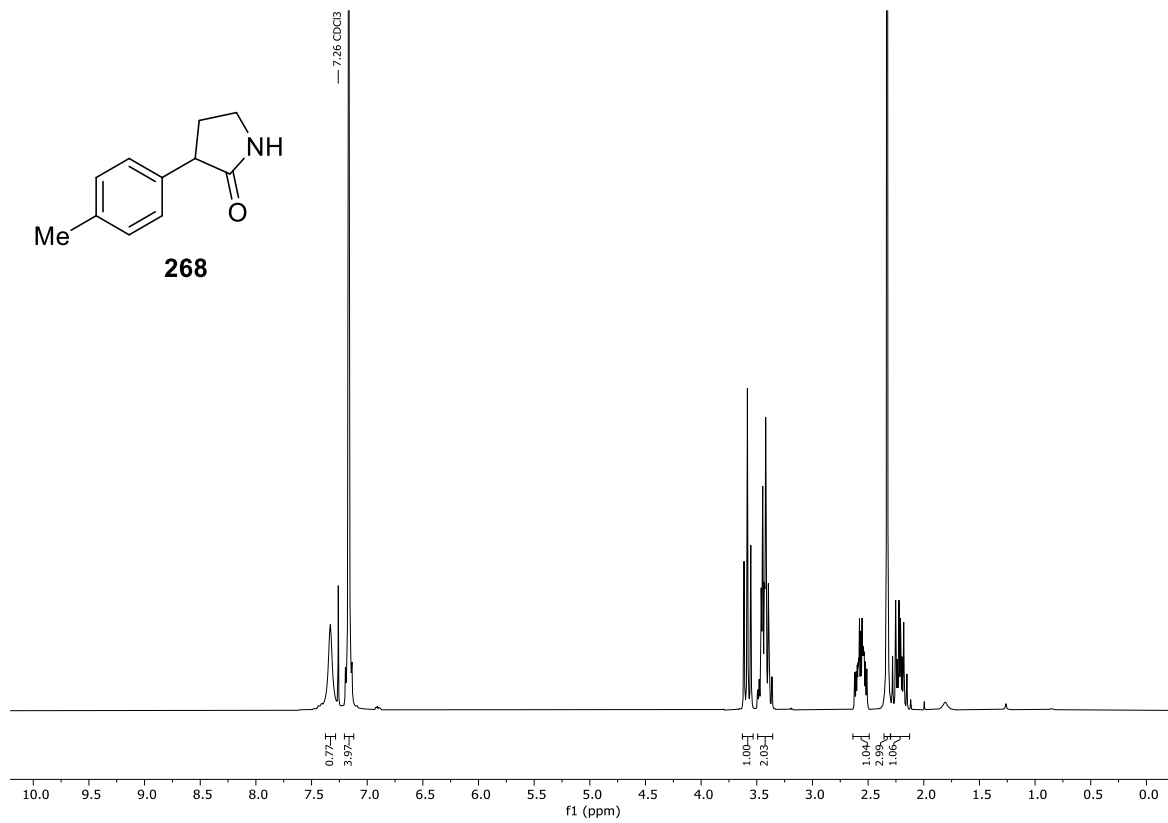
Spektrum 9.3-50: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 266.



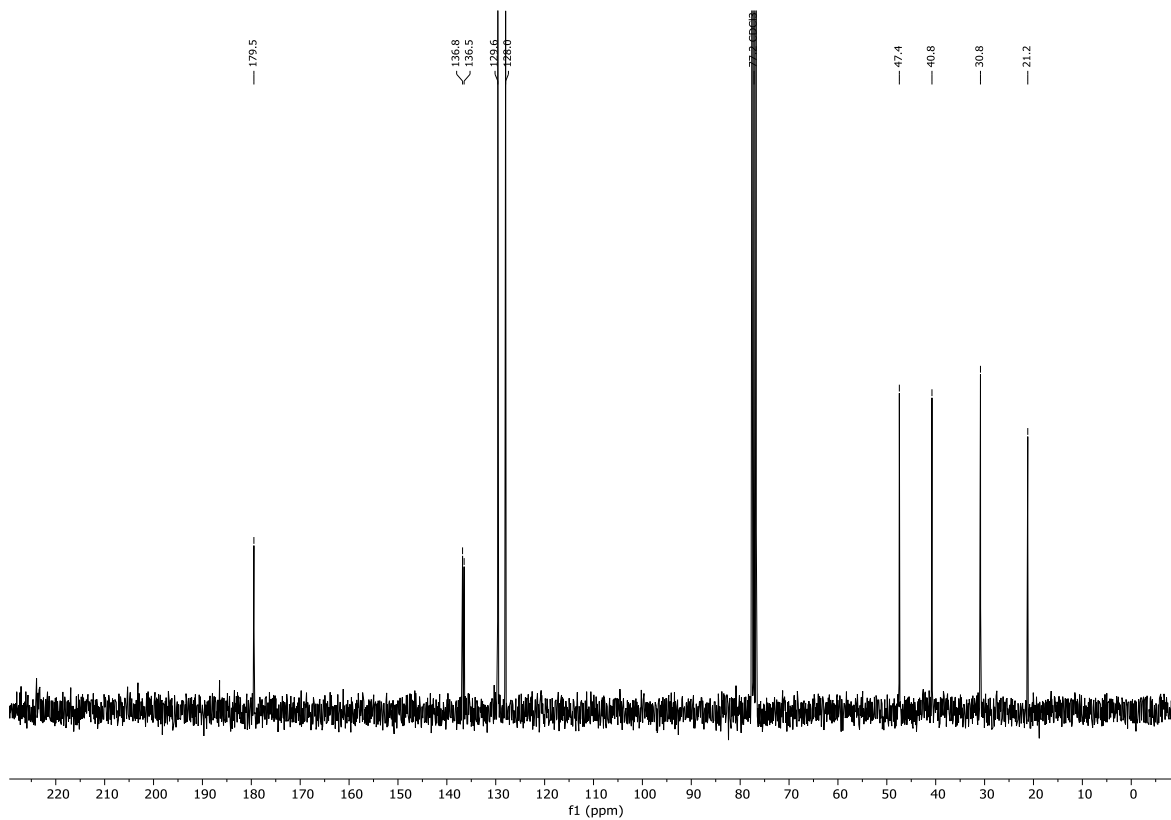
Spektrum 9.3-51: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 267.



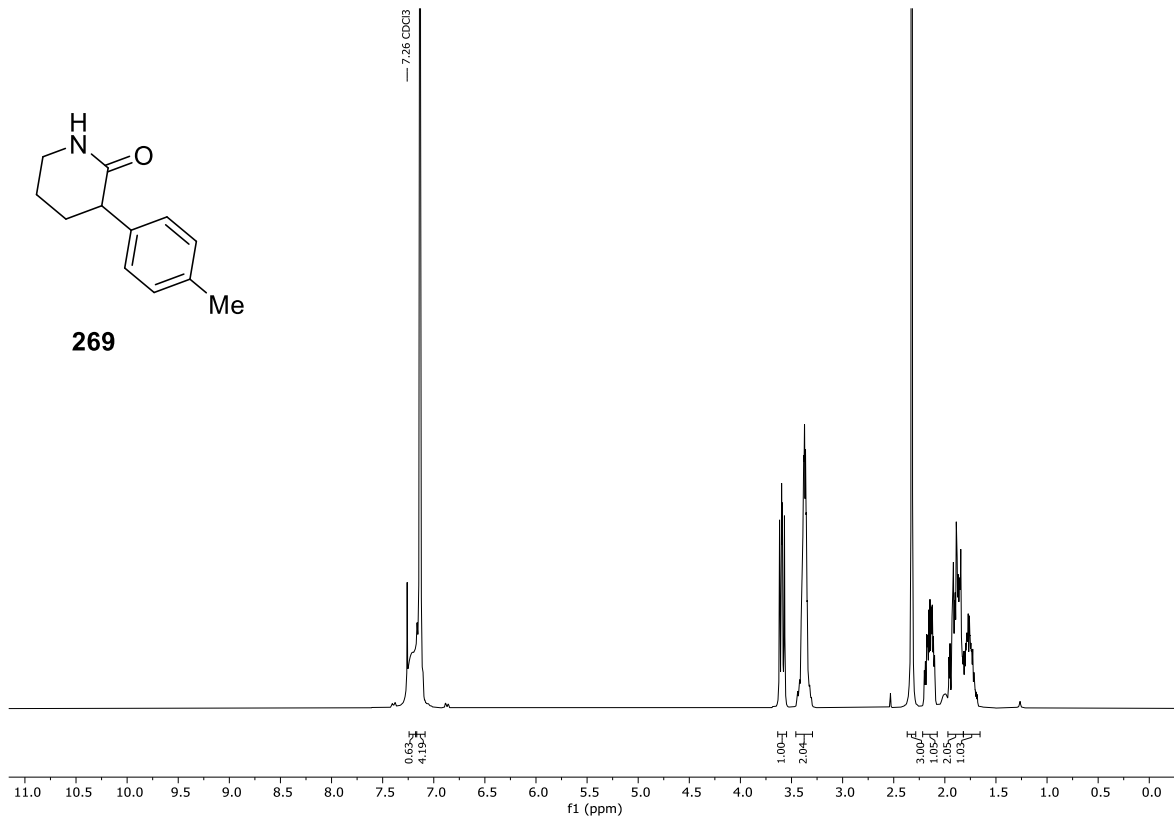
Spektrum 9.3-52: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 267.



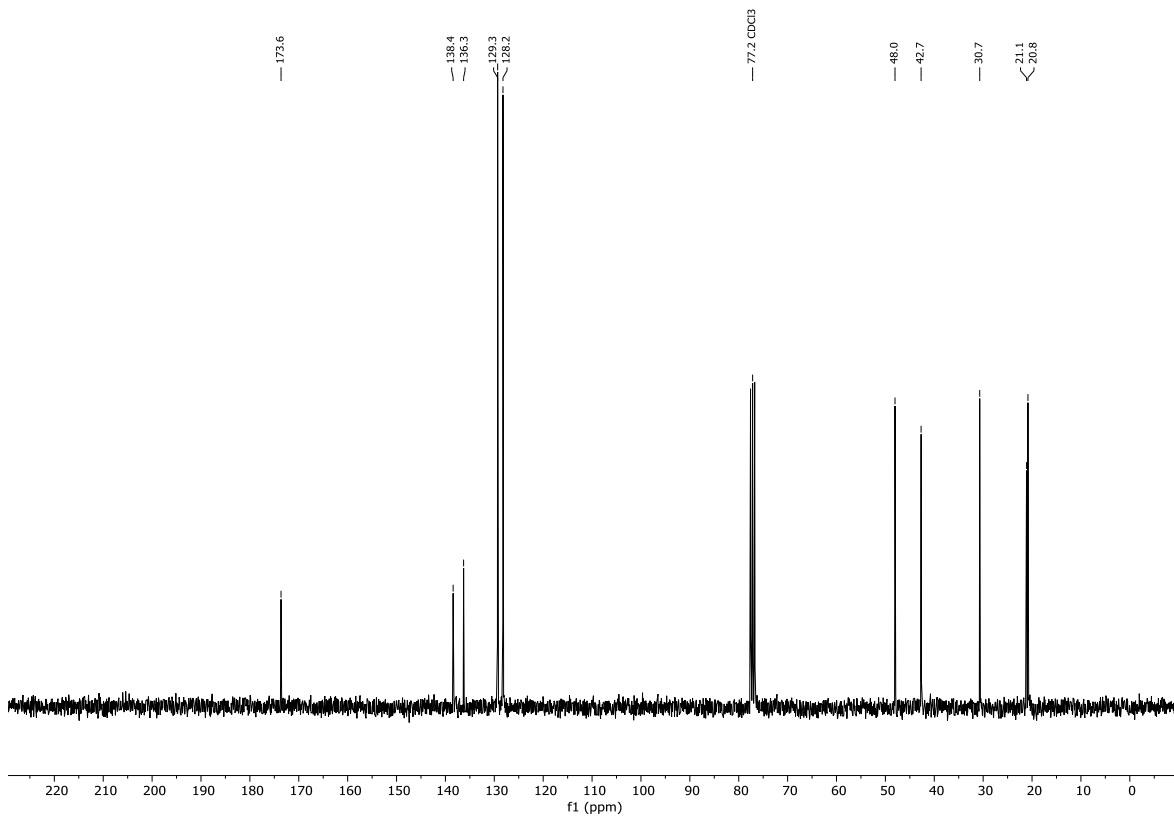
Spektrum 9.3-53: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 268.



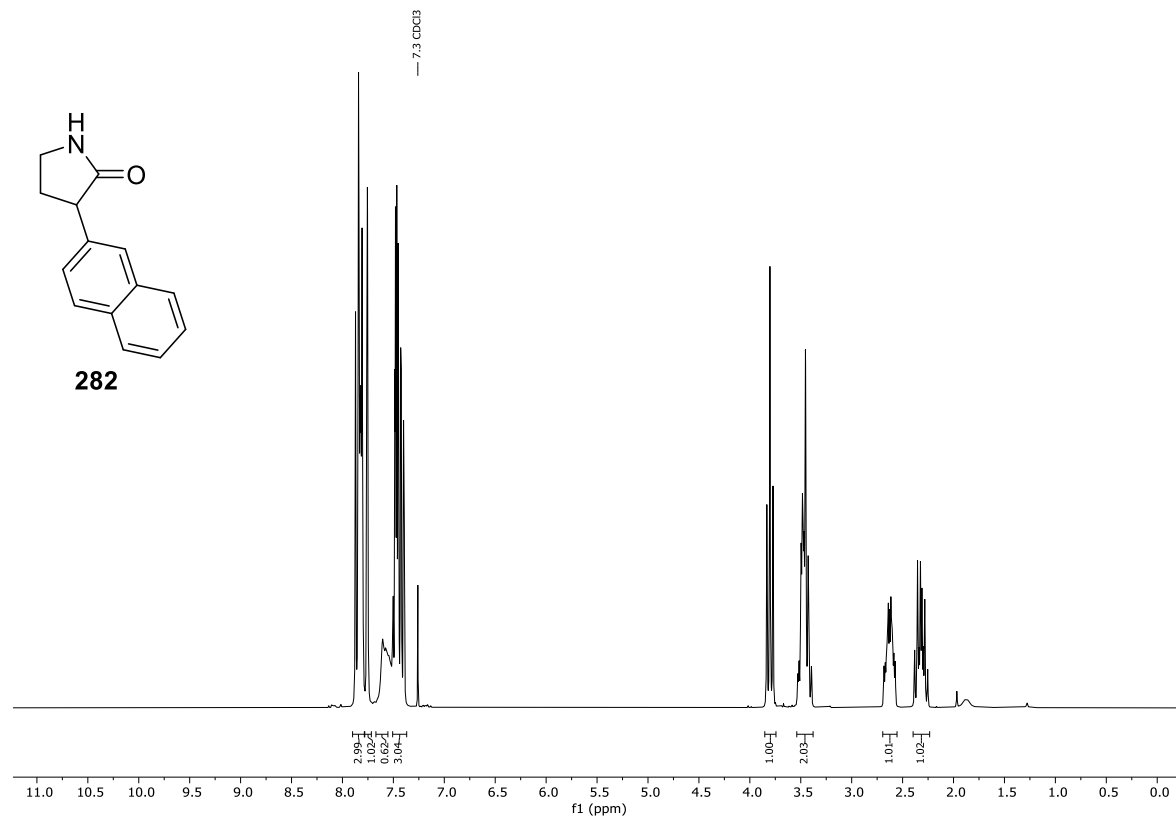
Spektrum 9.3-54: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 268.



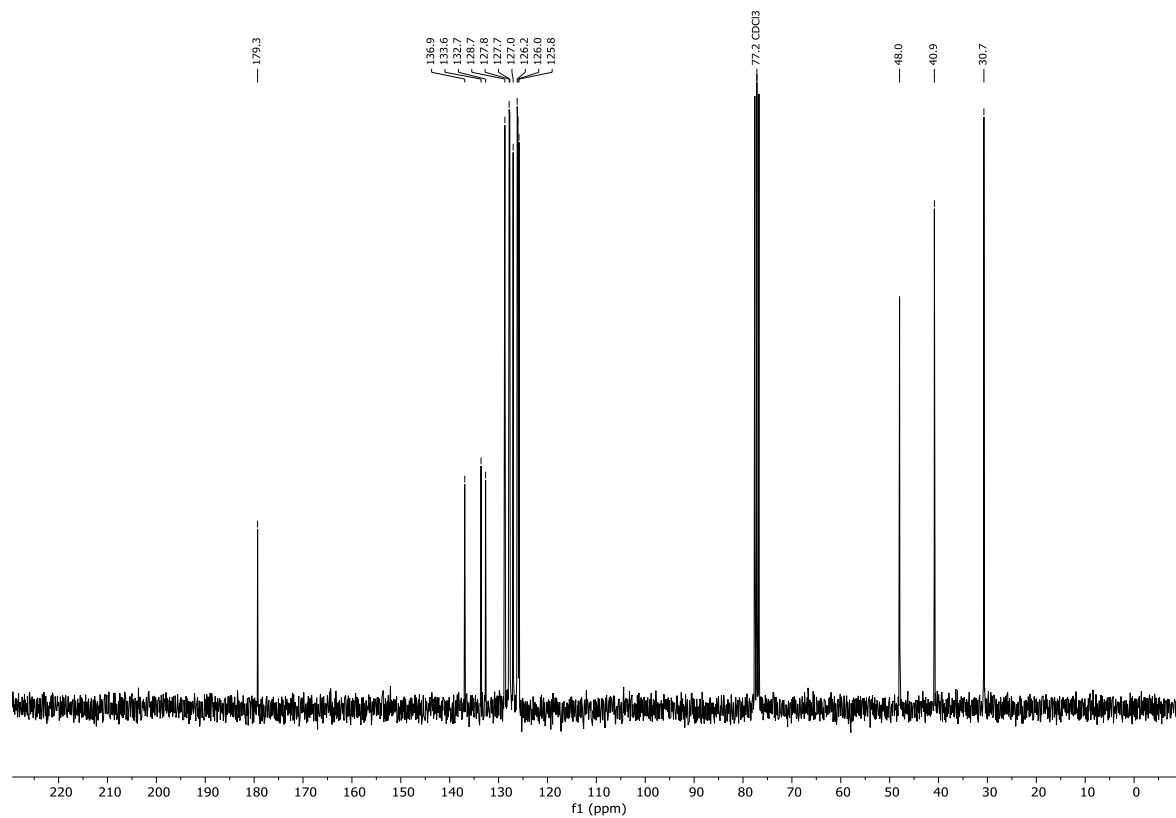
Spektrum 9.3-55: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 269.



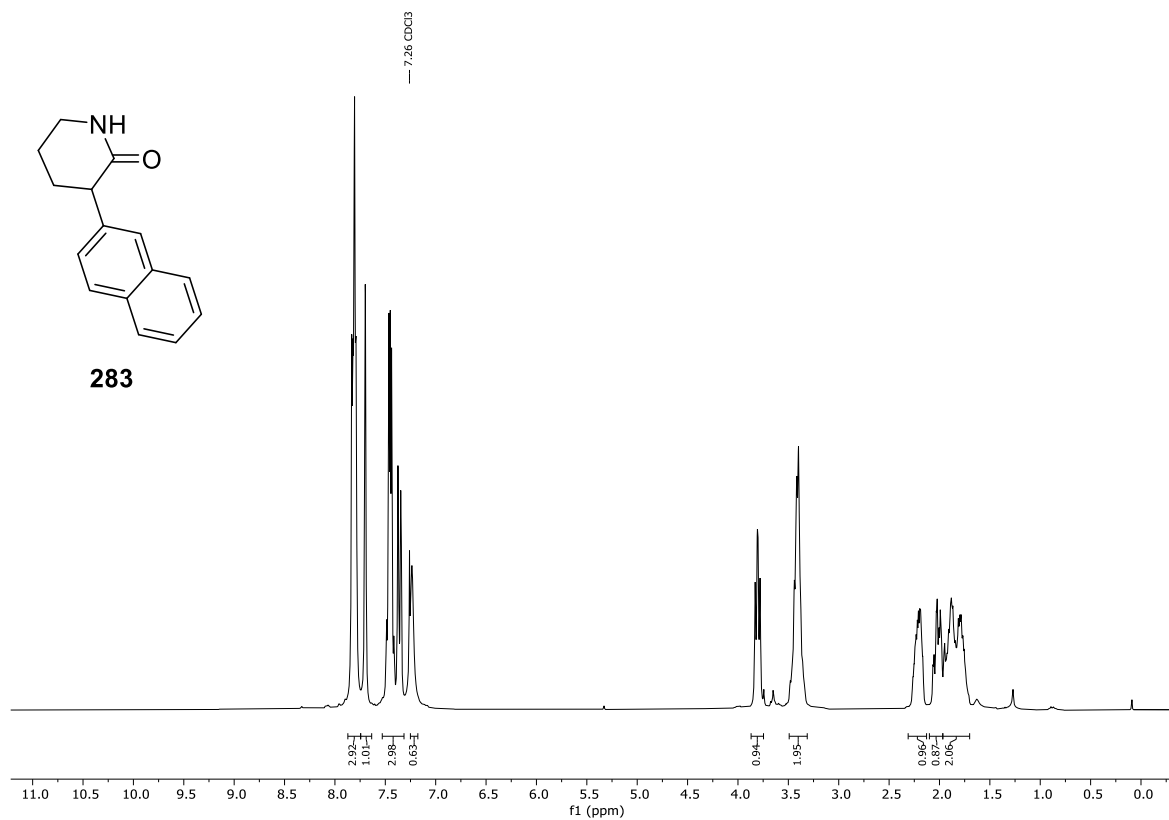
Spektrum 9.3-56: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 269.



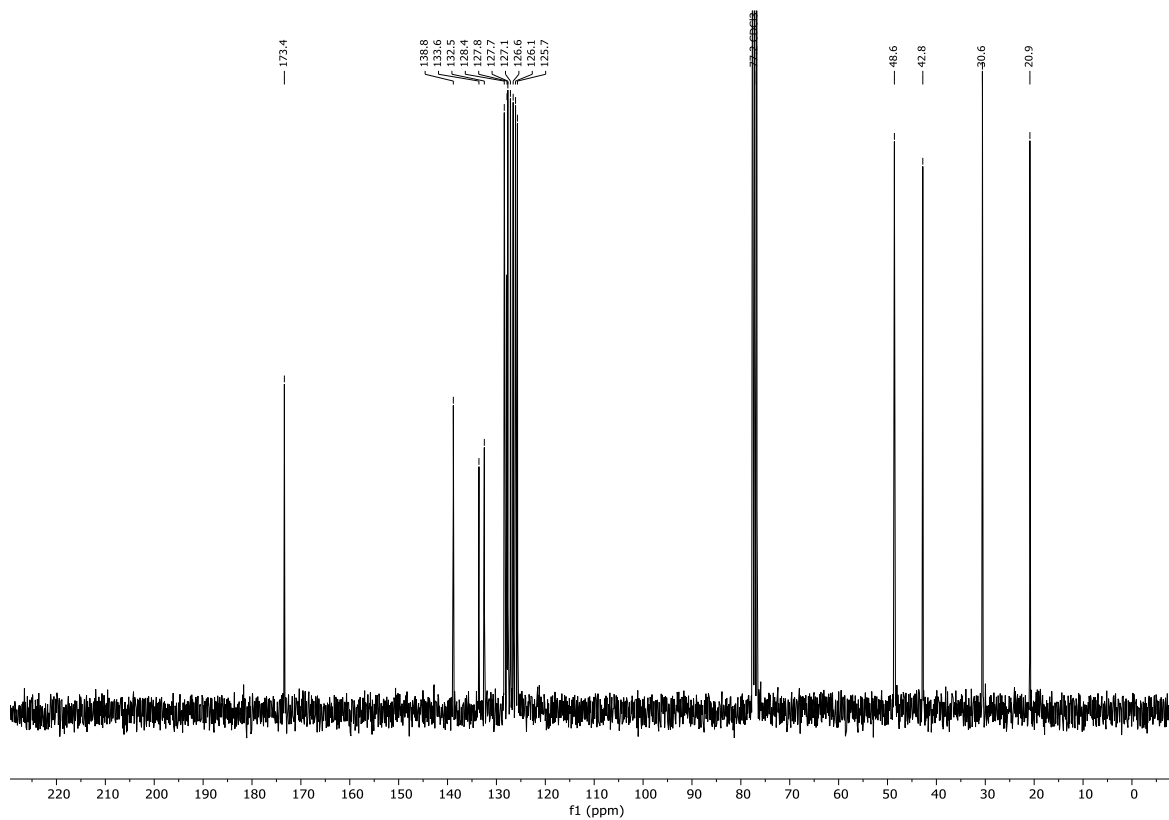
Spektrum 9.3-57: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 282.



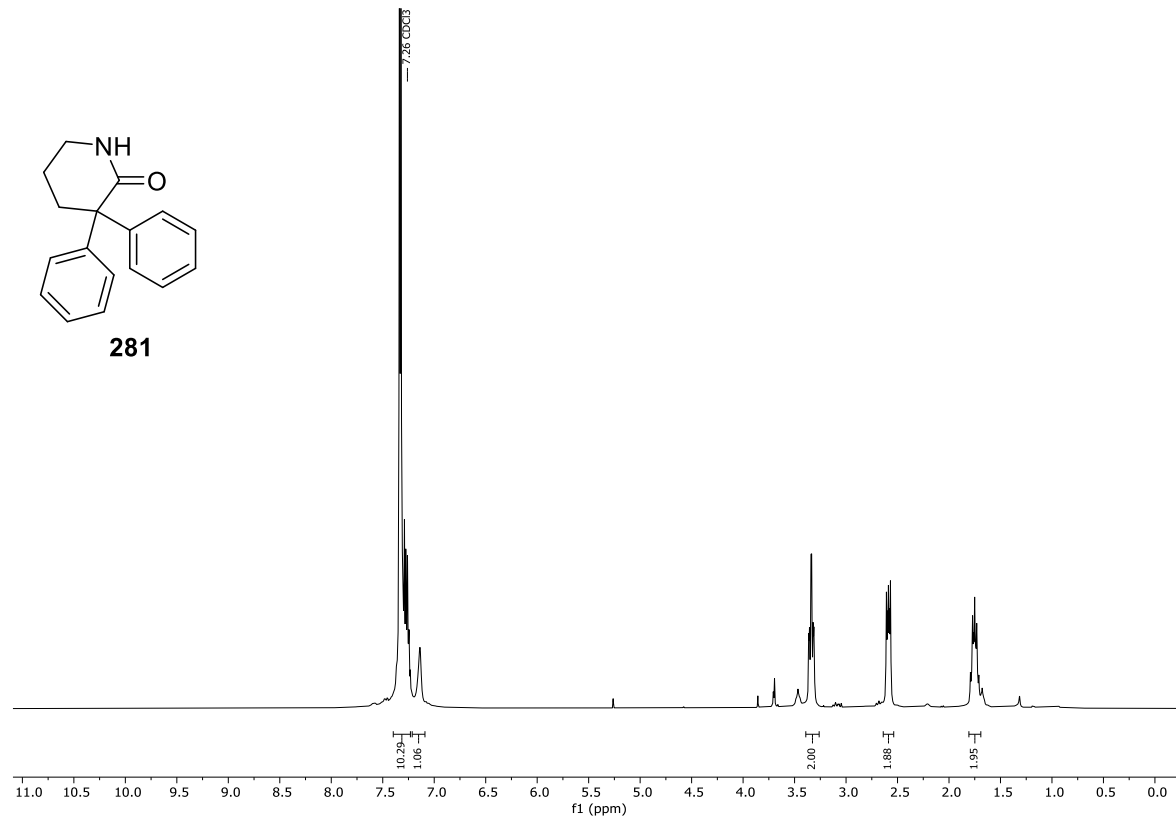
Spektrum 9.3-58: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 282.



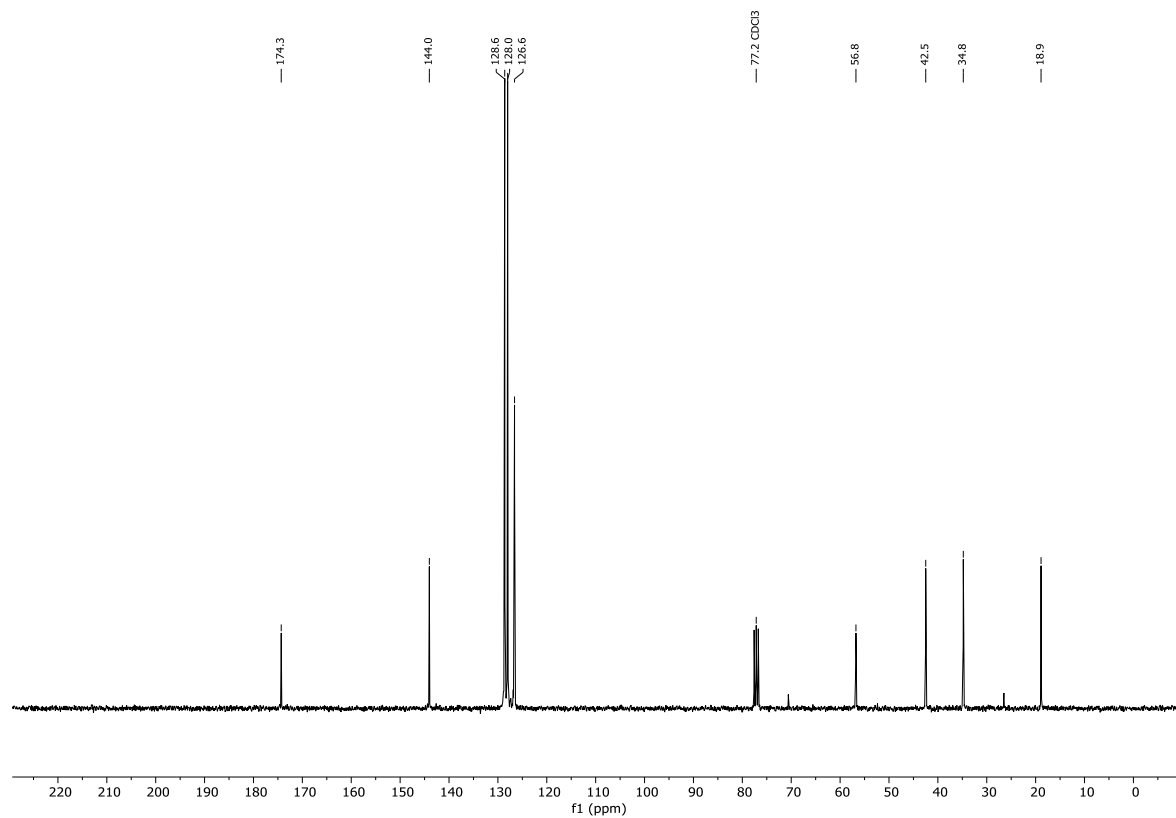
Spektrum 9.3-59: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 283.



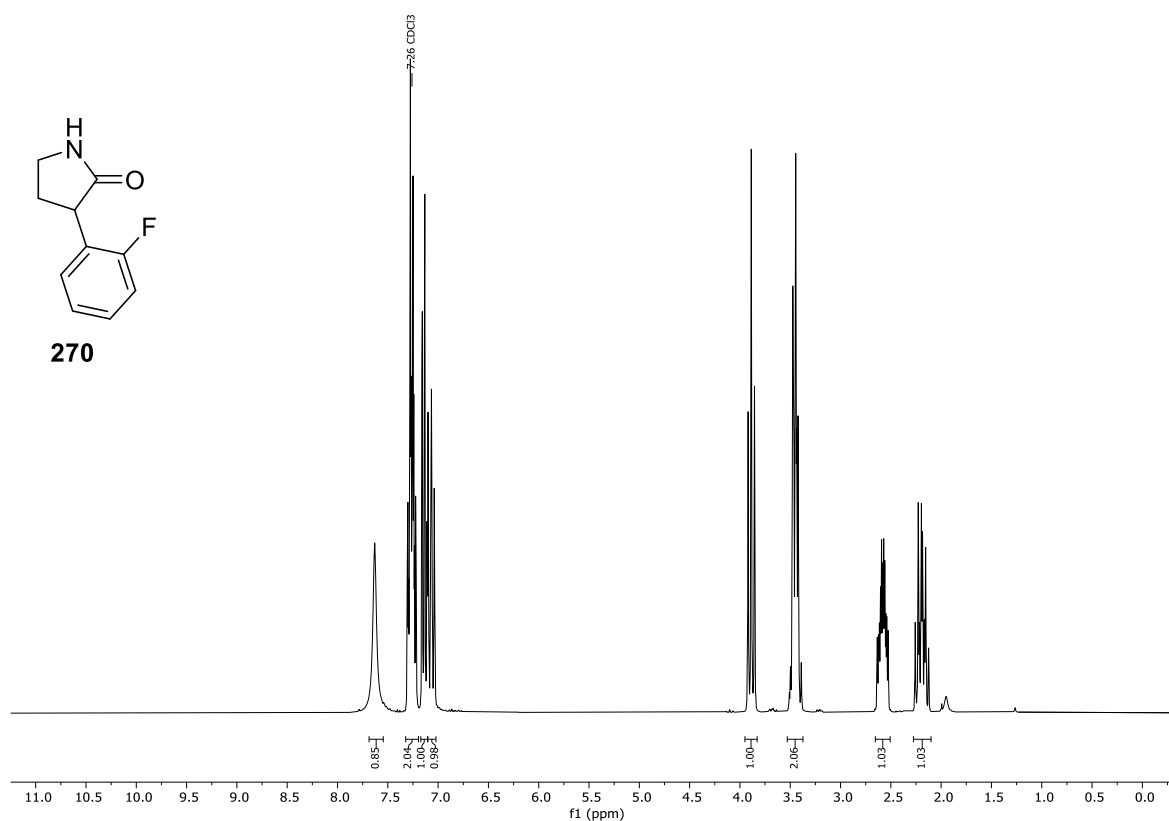
Spektrum 9.3-60: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 283.



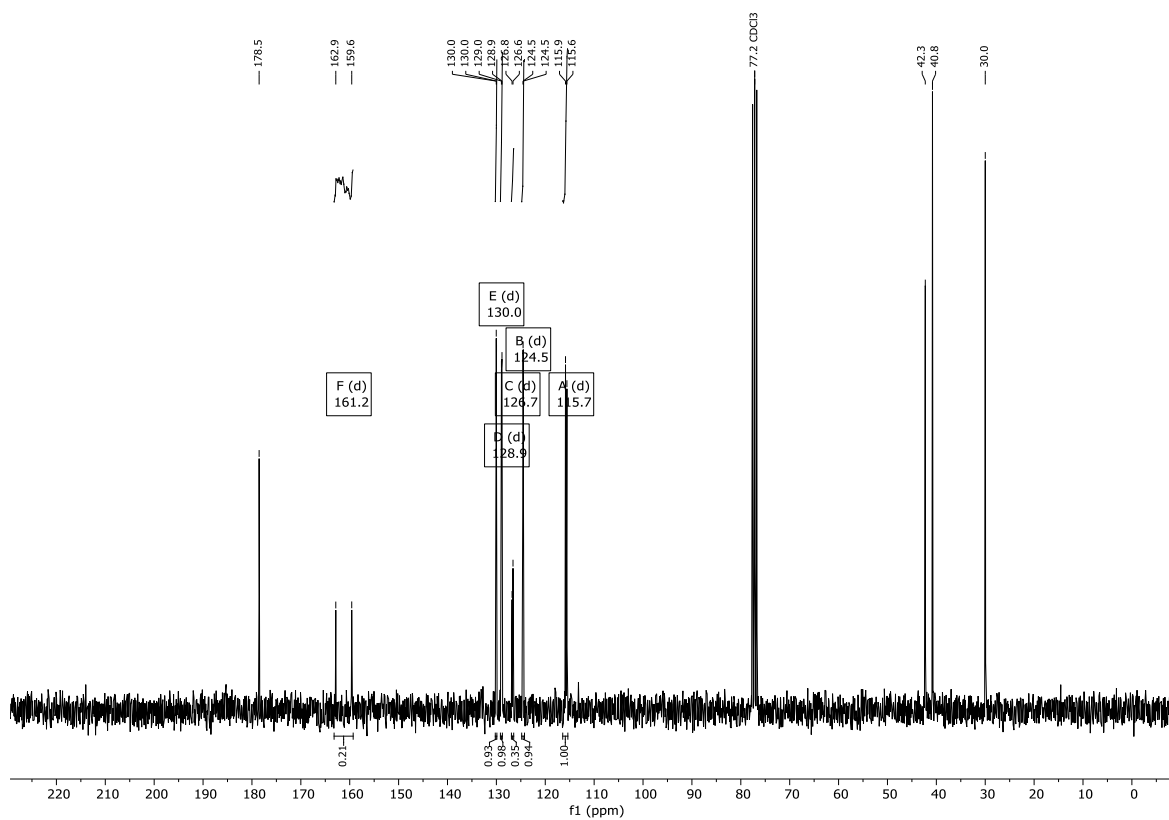
Spektrum 9.3-61: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **281**.



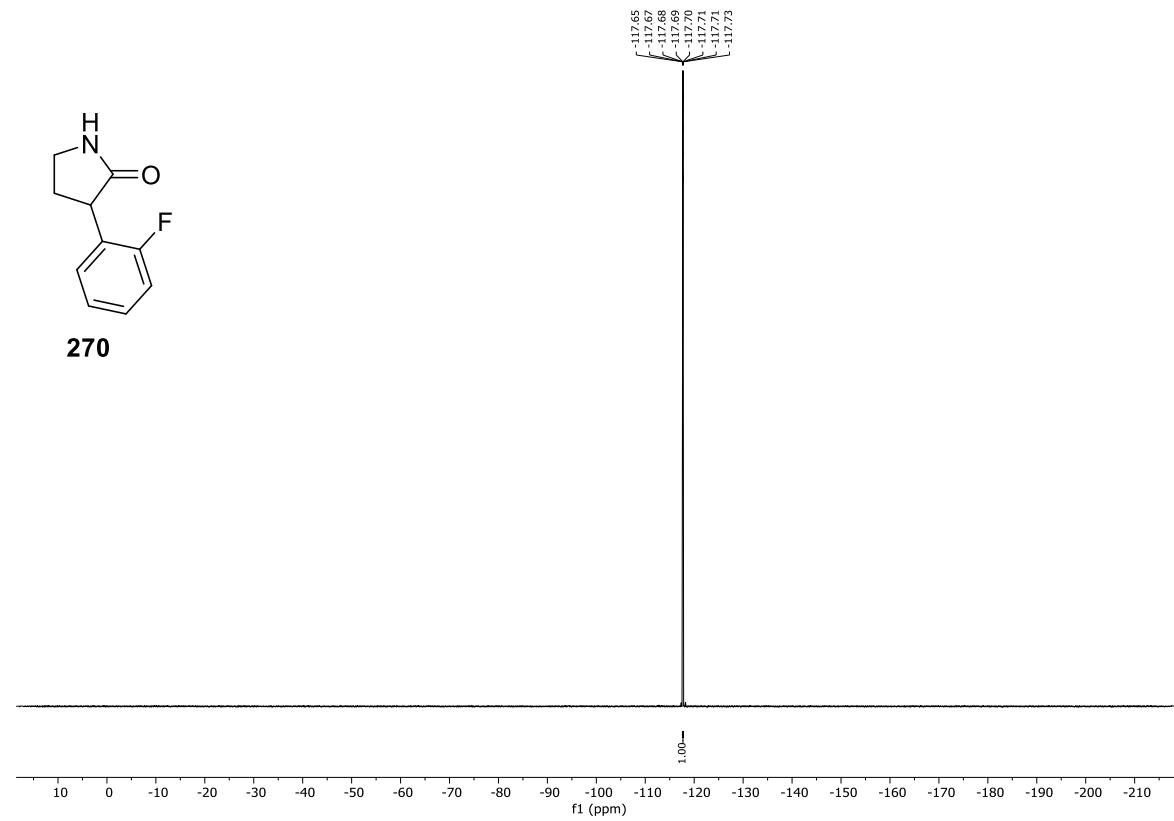
Spektrum 9.3-62: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **281**.



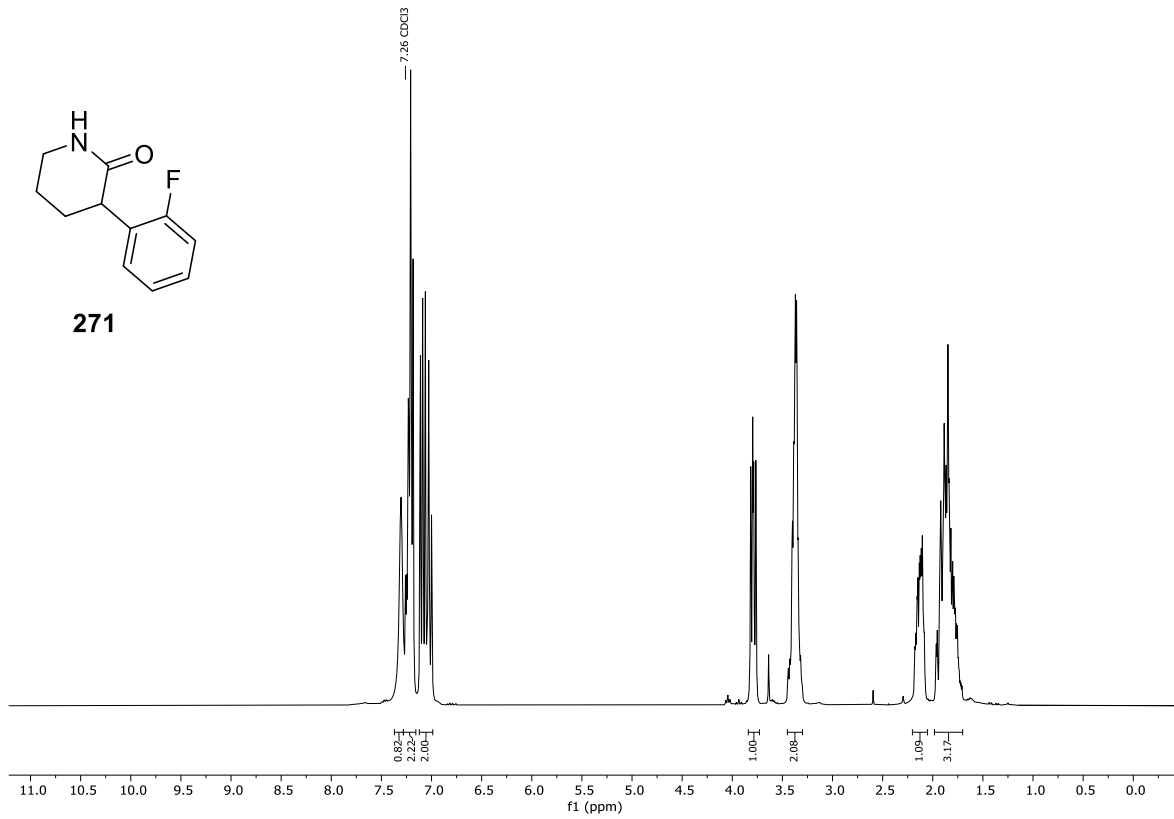
Spektrum 9.3-63: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 270.



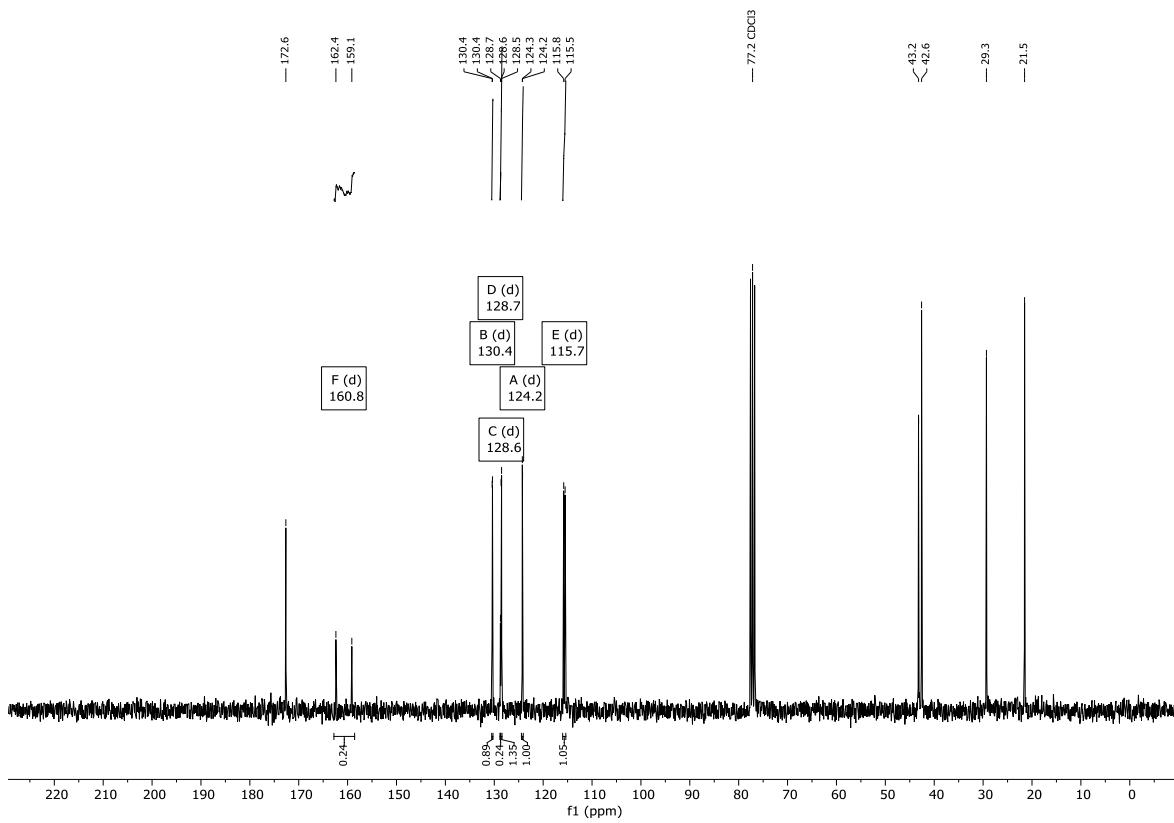
Spektrum 9.3-64: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 270.



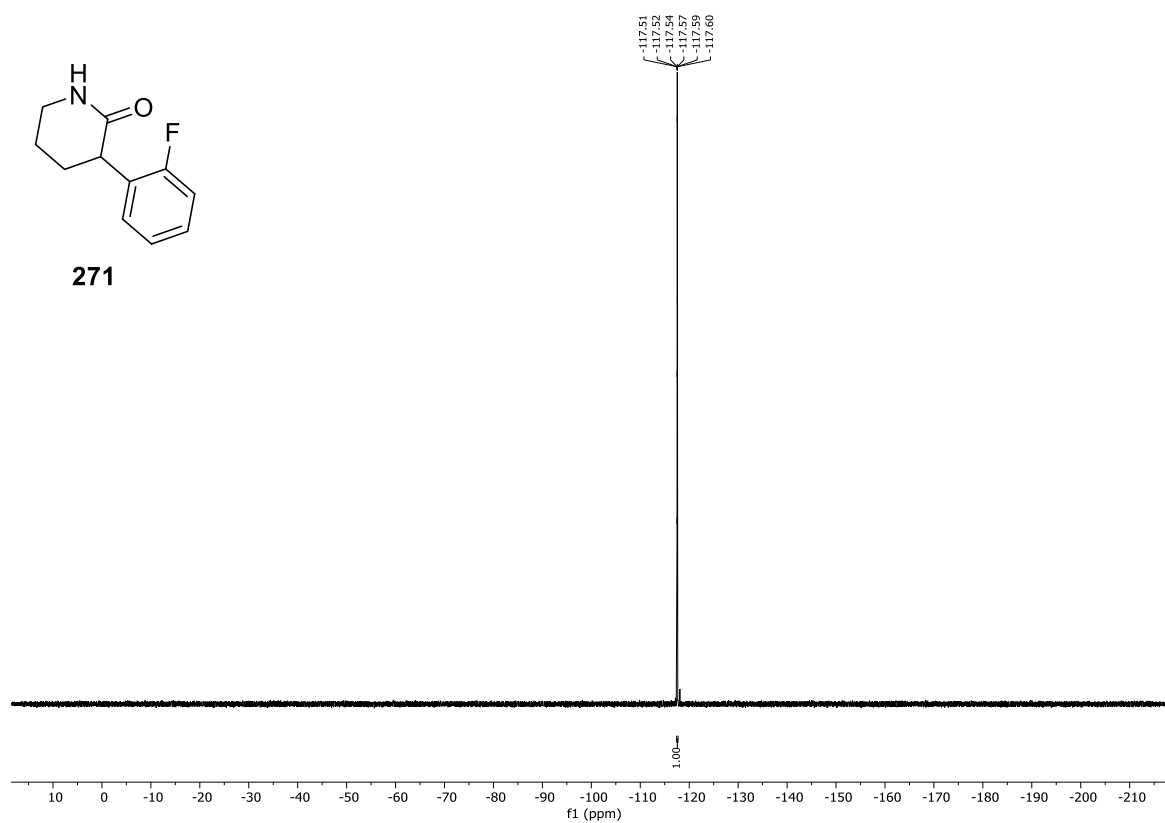
Spektrum 9.3-65: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **270**.



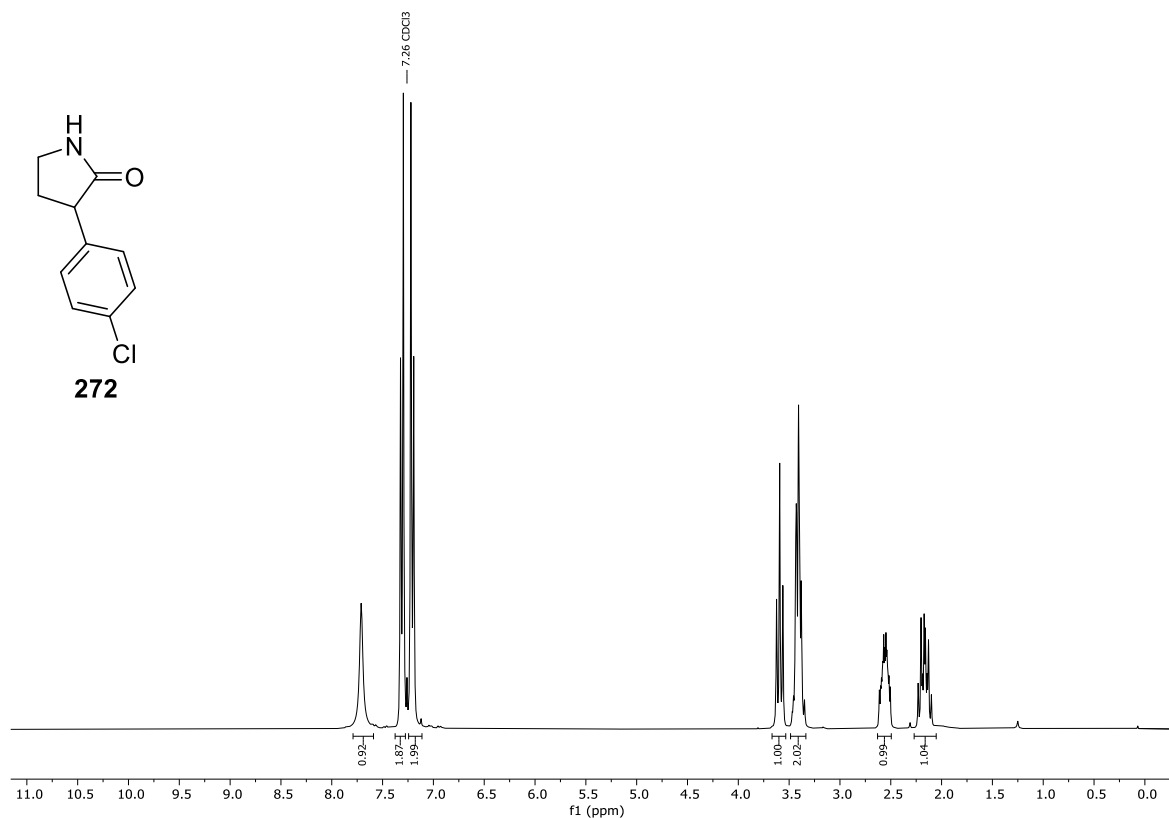
Spektrum 9.3-66: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **271**.



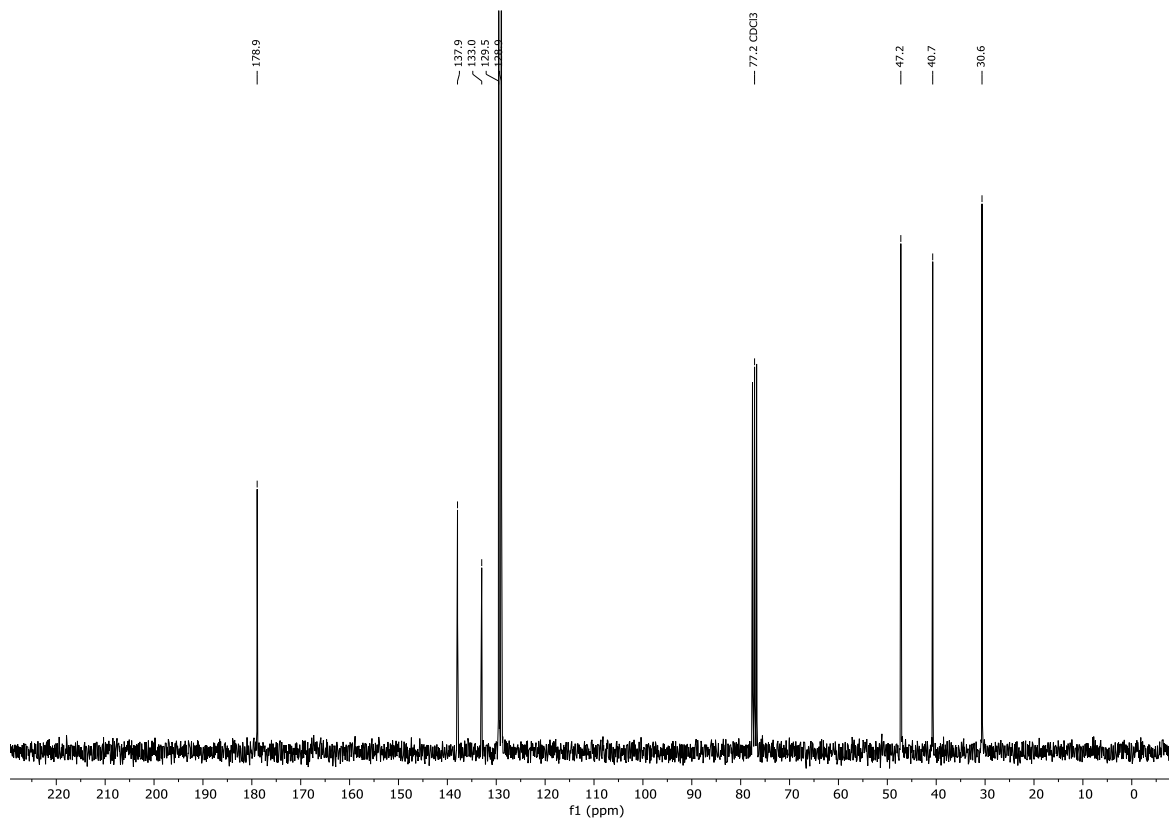
Spektrum 9.3-67: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **271**.



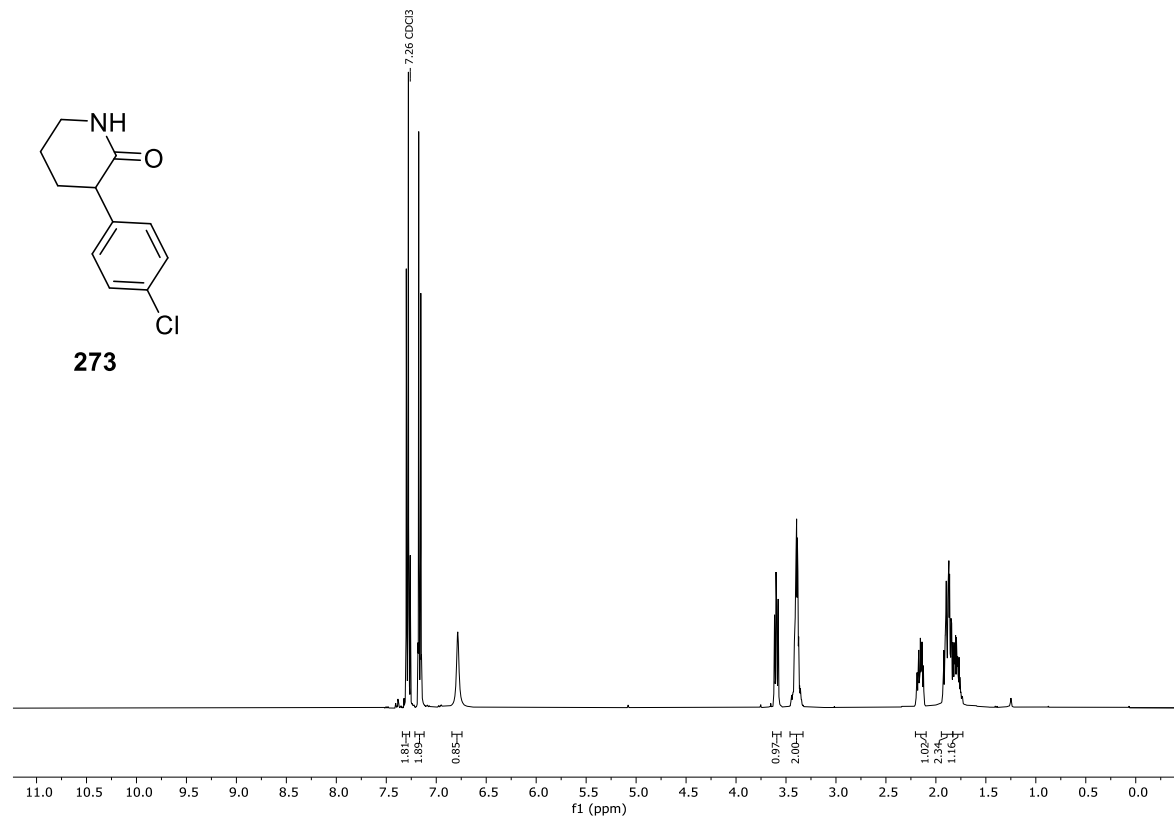
Spektrum 9.3-68: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **271**.



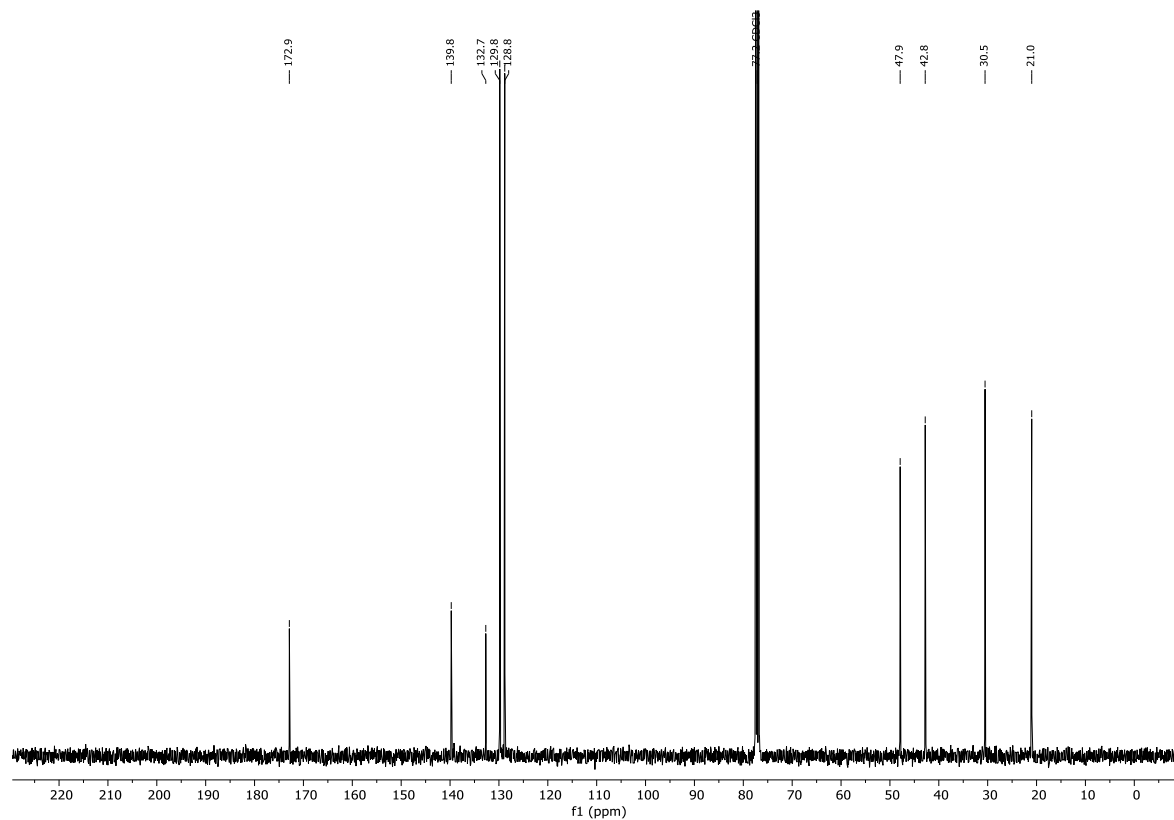
Spektrum 9.3-69: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **272**.



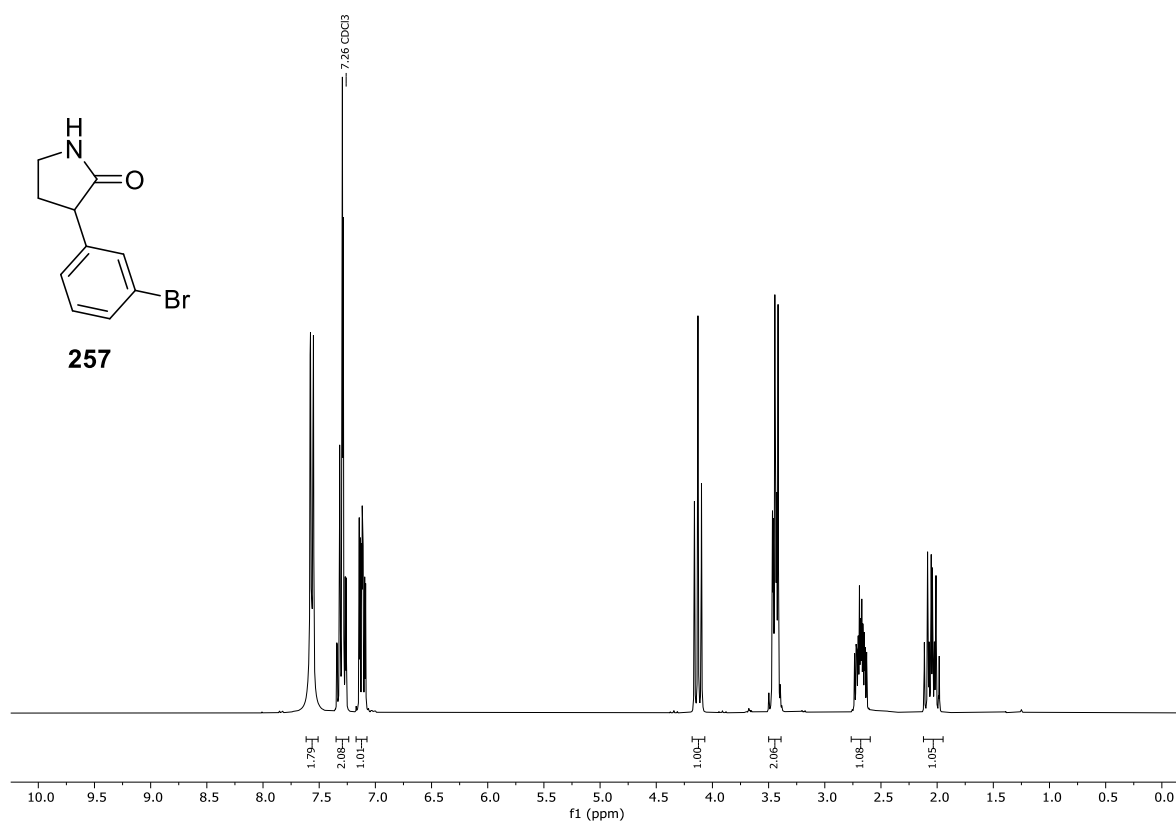
Spektrum 9.3-70: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **272**.



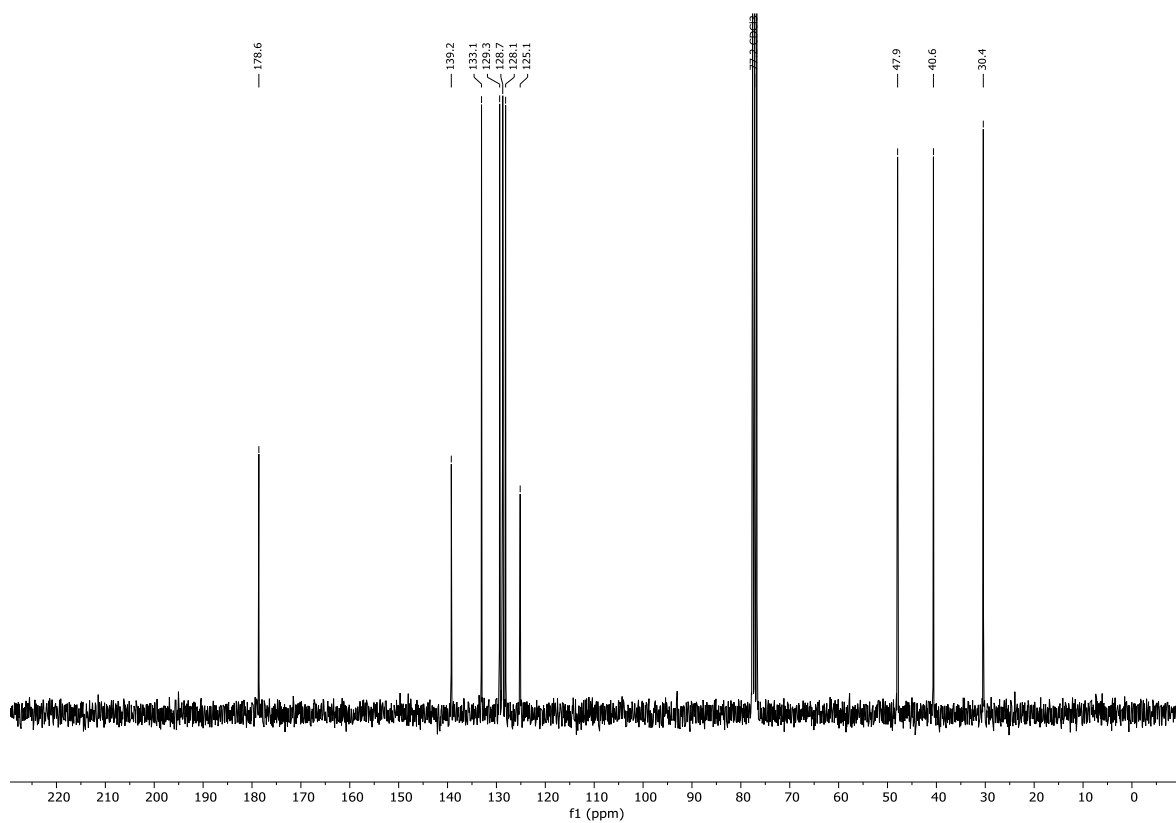
Spektrum 9.3-71: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von Verbindung **273**.



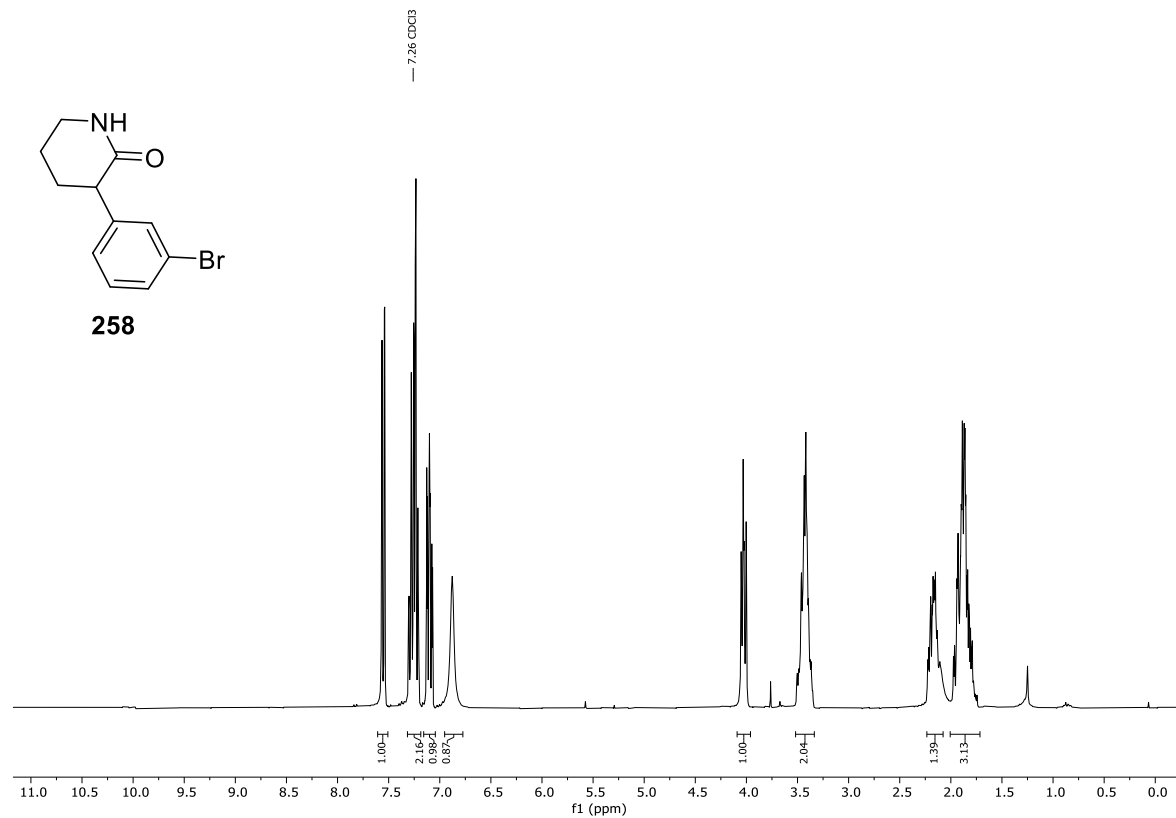
Spektrum 9.3-72: ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) von Verbindung **273**.



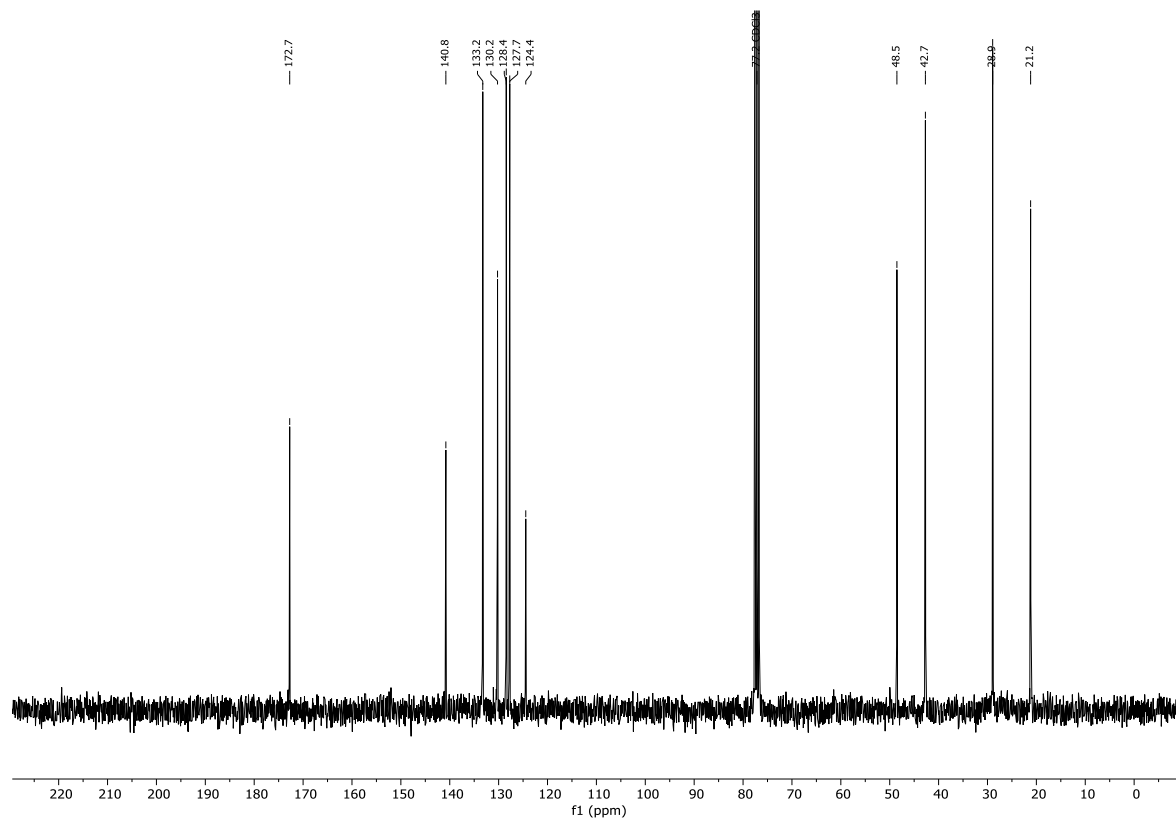
Spektrum 9.3-73: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 257.



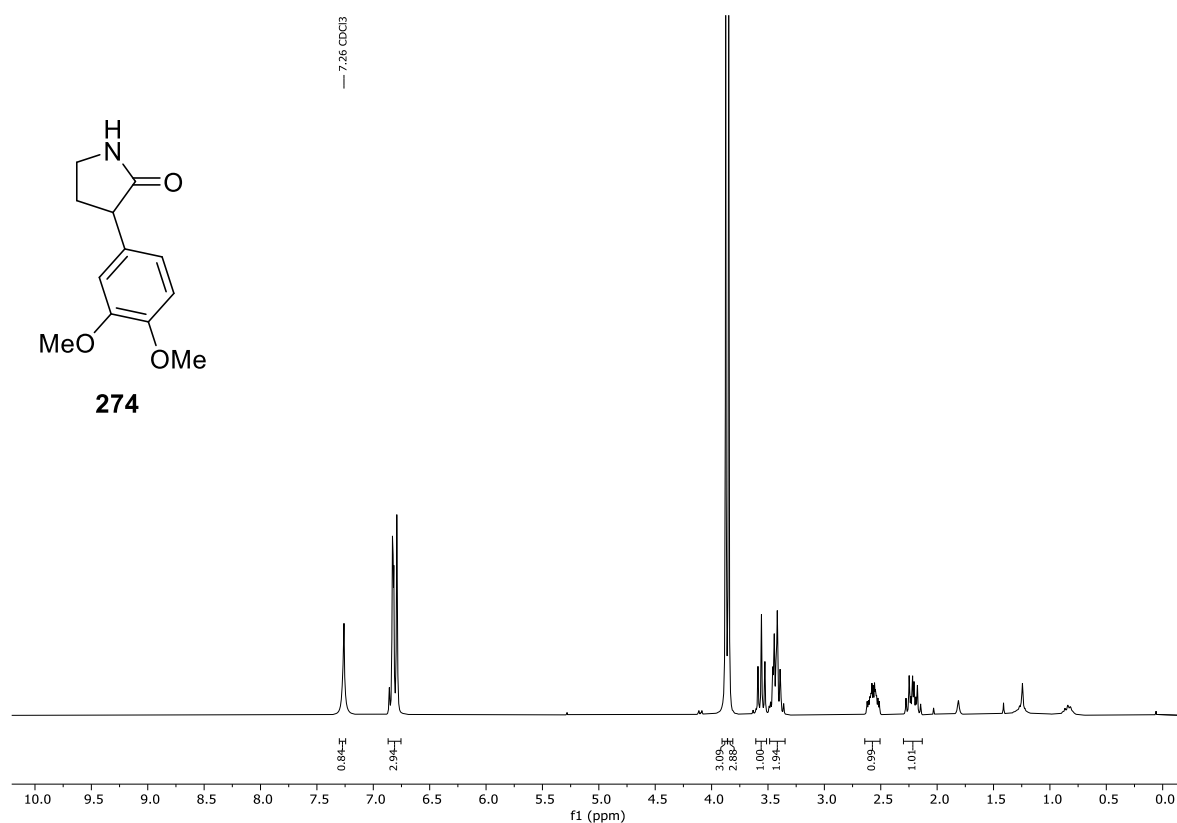
Spektrum 9.3-74: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 257.



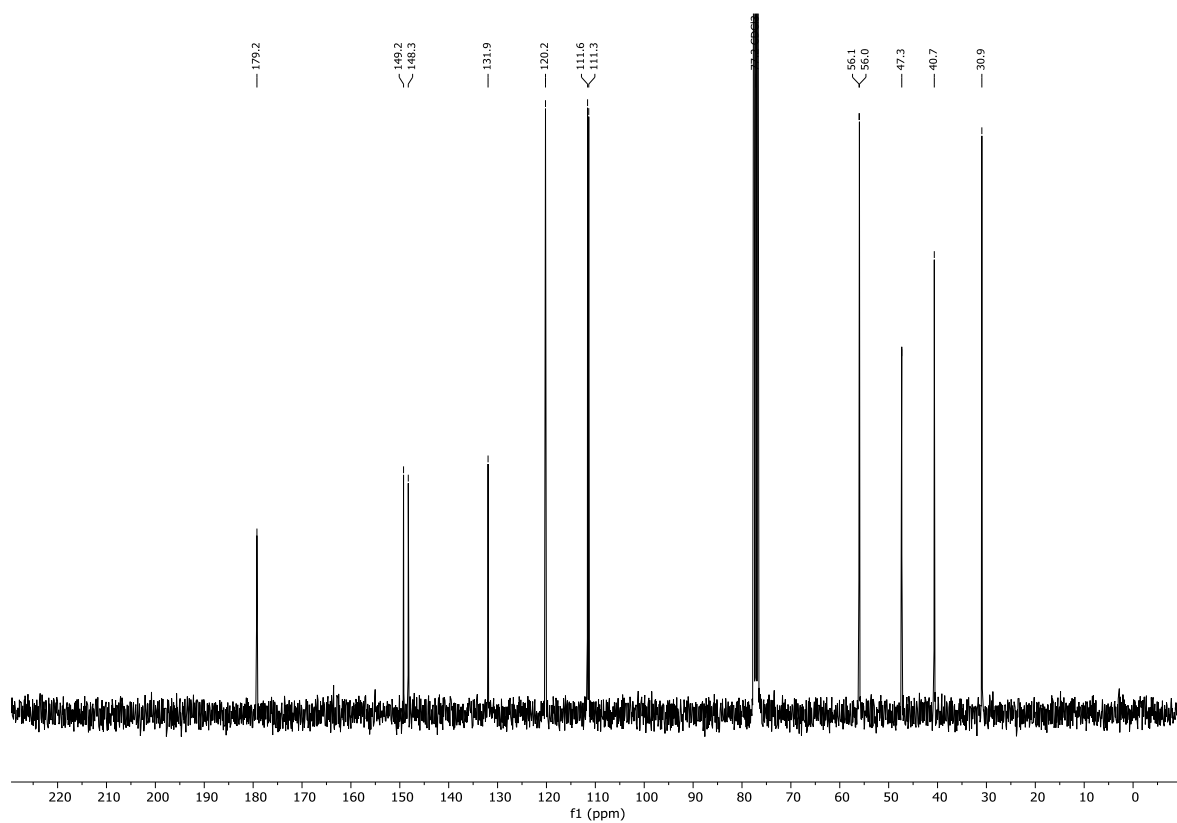
Spektrum 9.3-75: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 258.



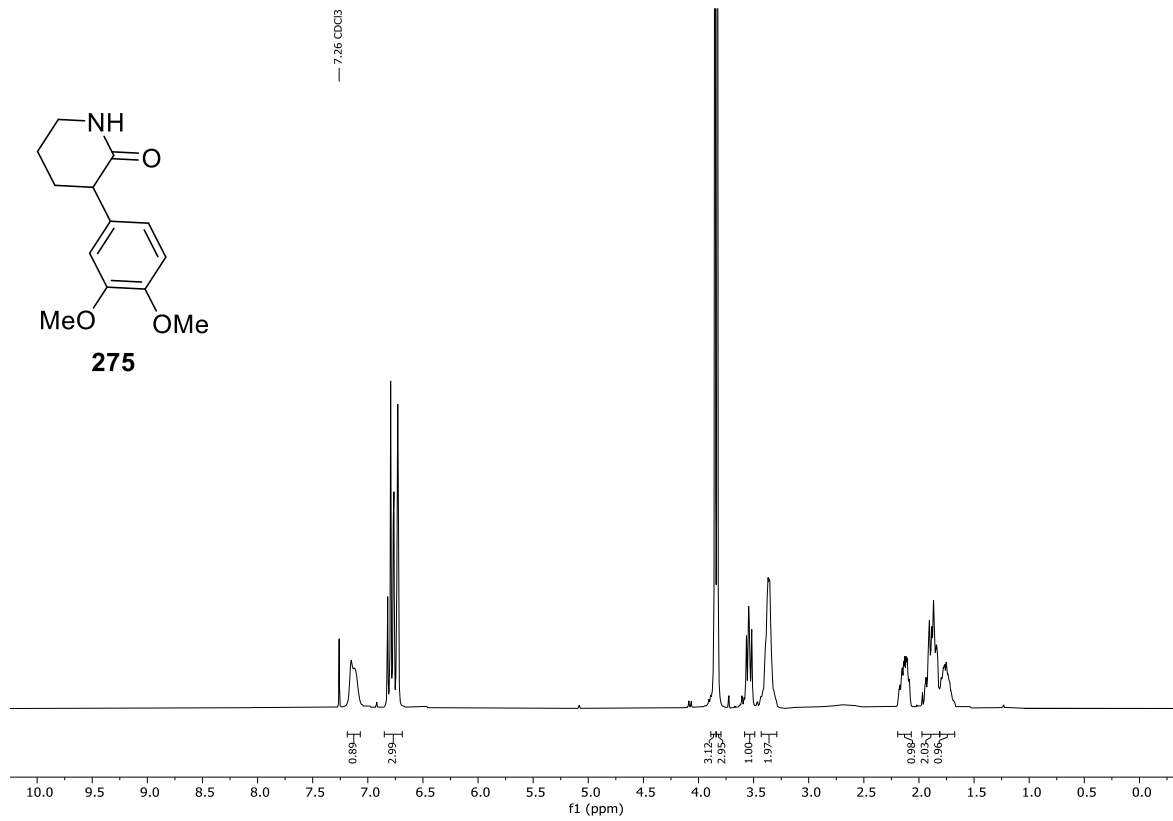
Spektrum 9.3-76: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 258.



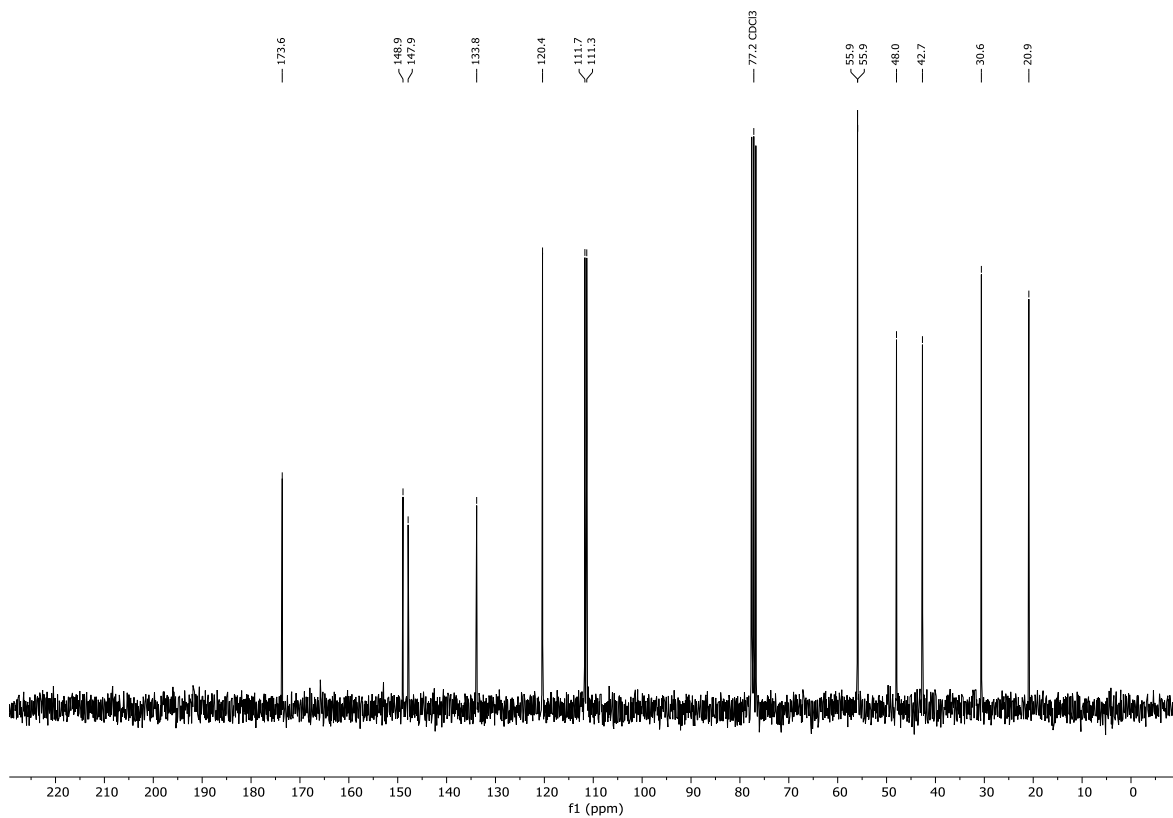
Spektrum 9.3-77: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 274.



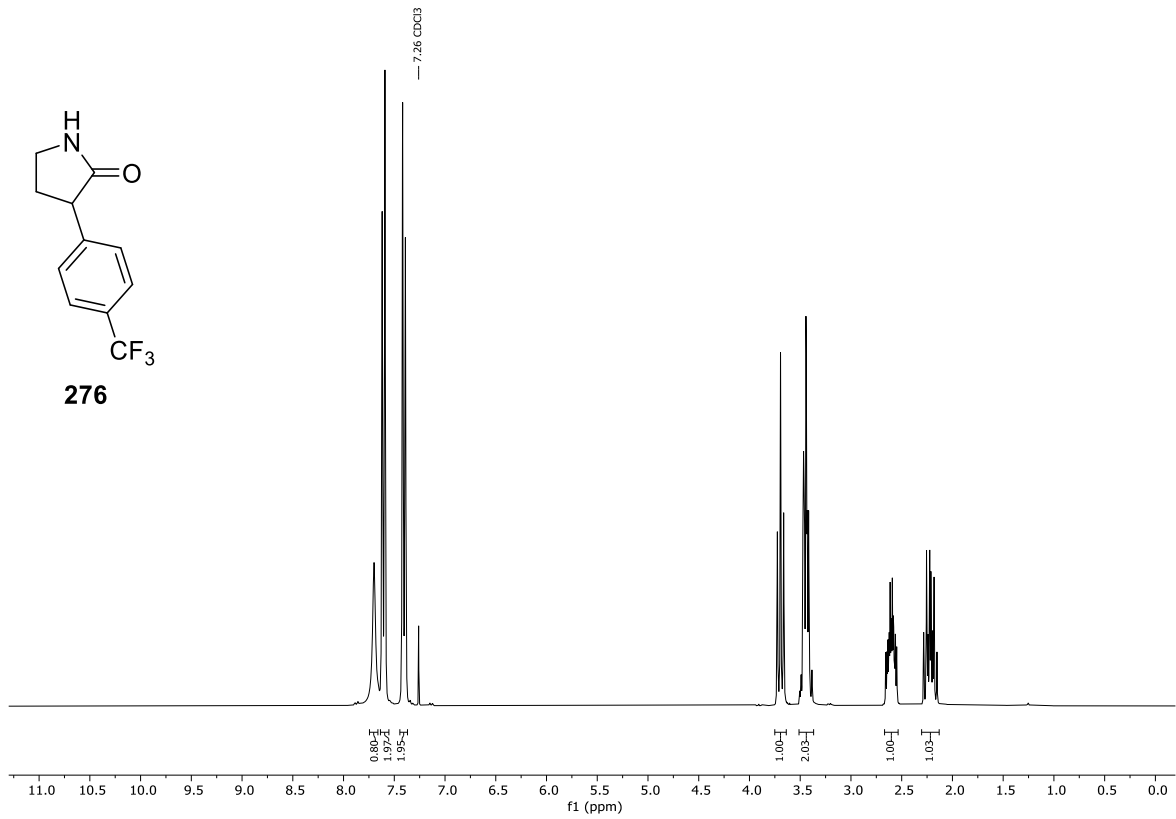
Spektrum 9.3-78: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 274.



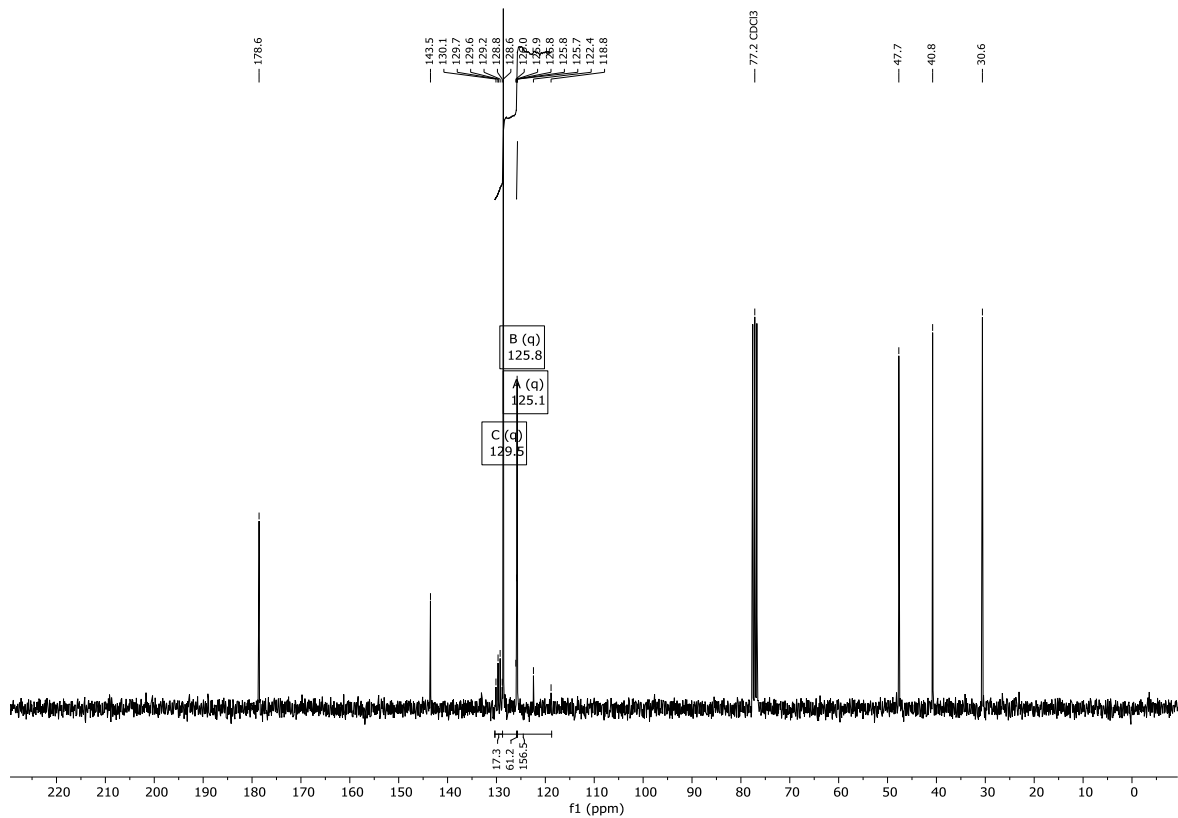
Spektrum 9.3-79: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **275**.



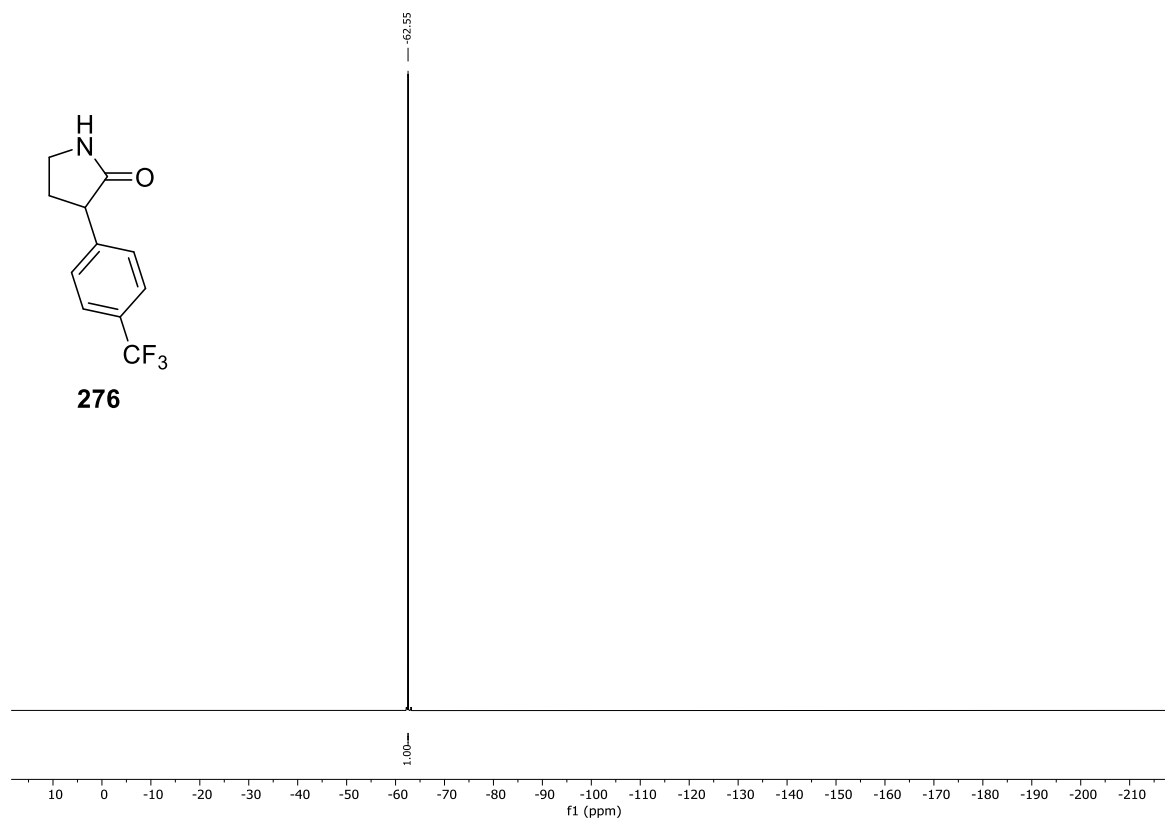
Spektrum 9.3-80: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **275**.



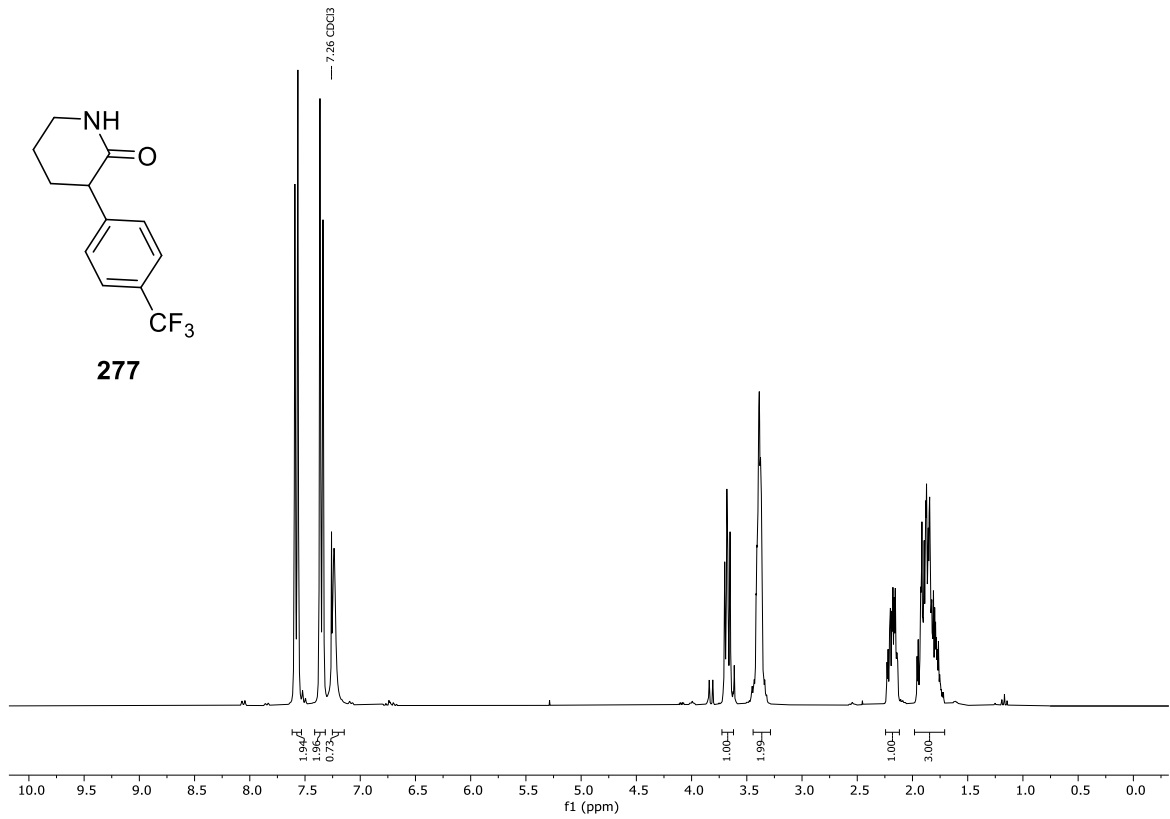
Spektrum 9.3-81: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 276.



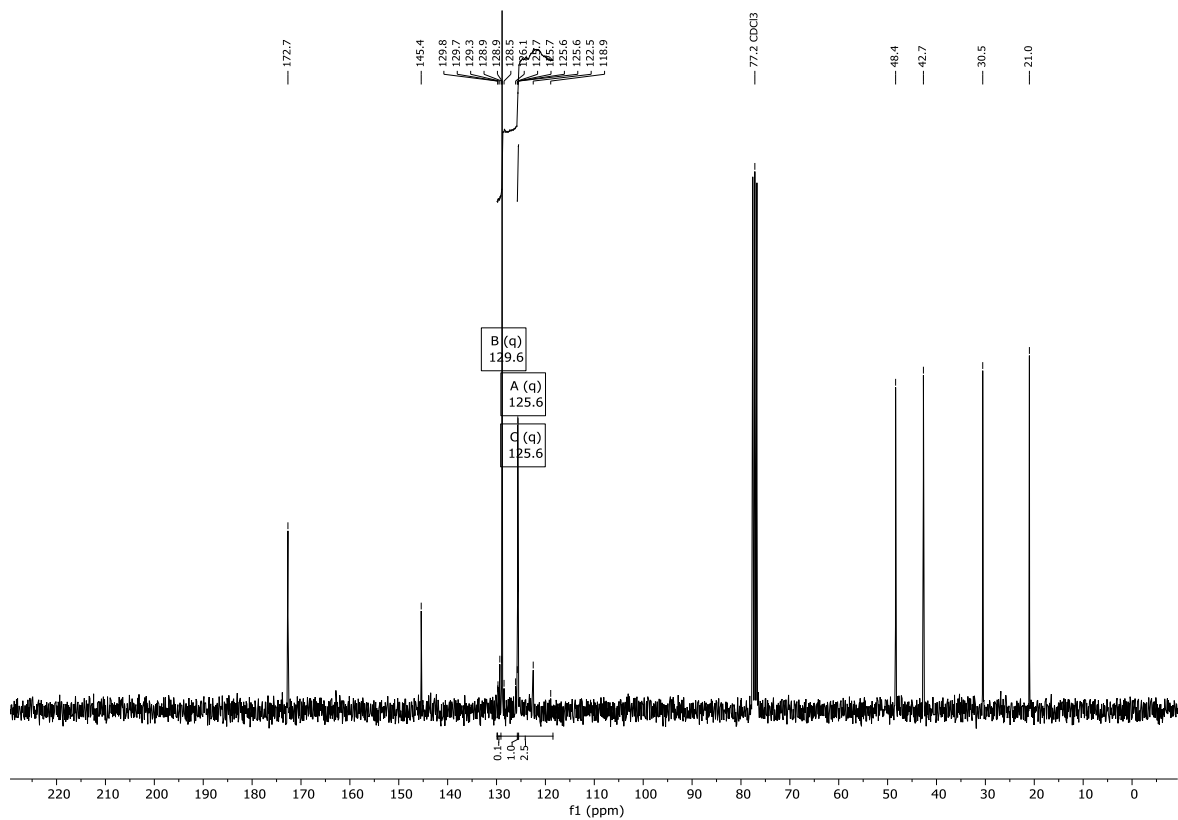
Spektrum 9.3-82: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 276.



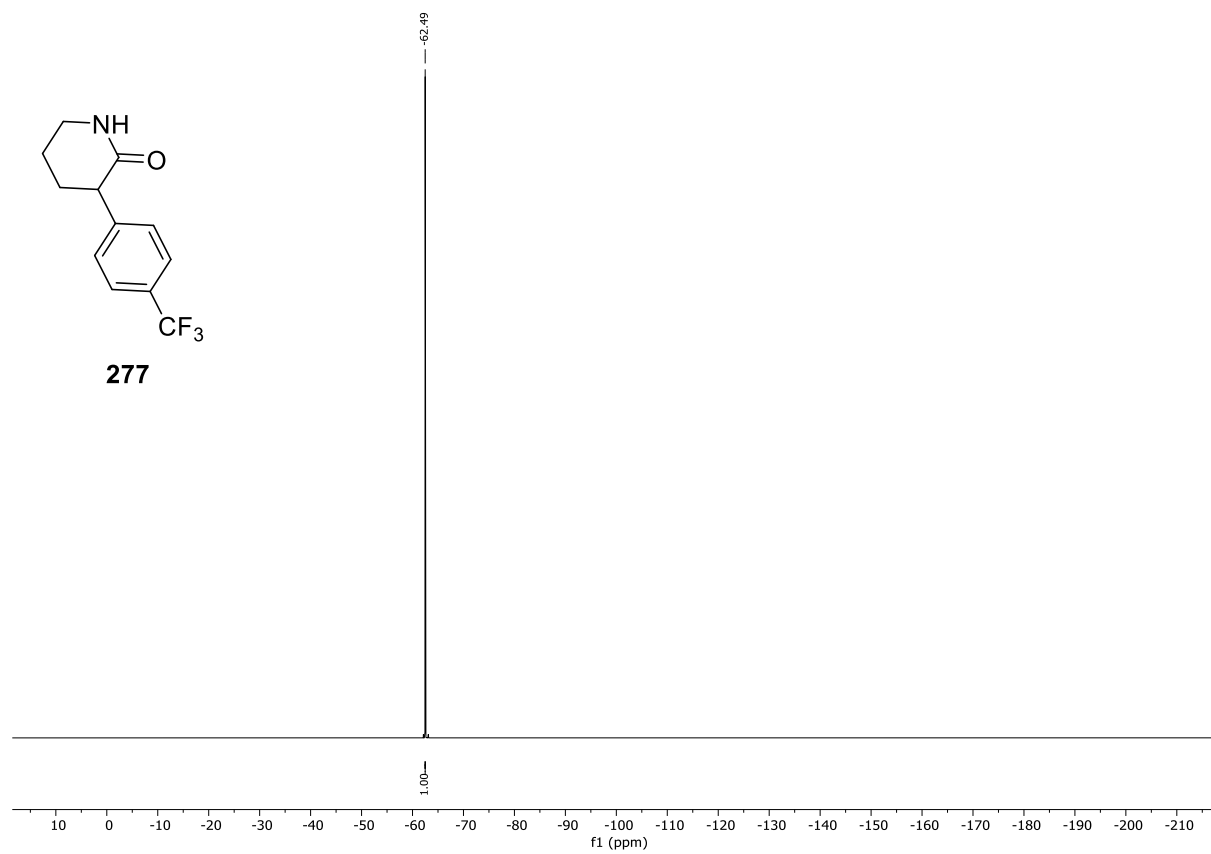
Spektrum 9.3-83: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **276**.



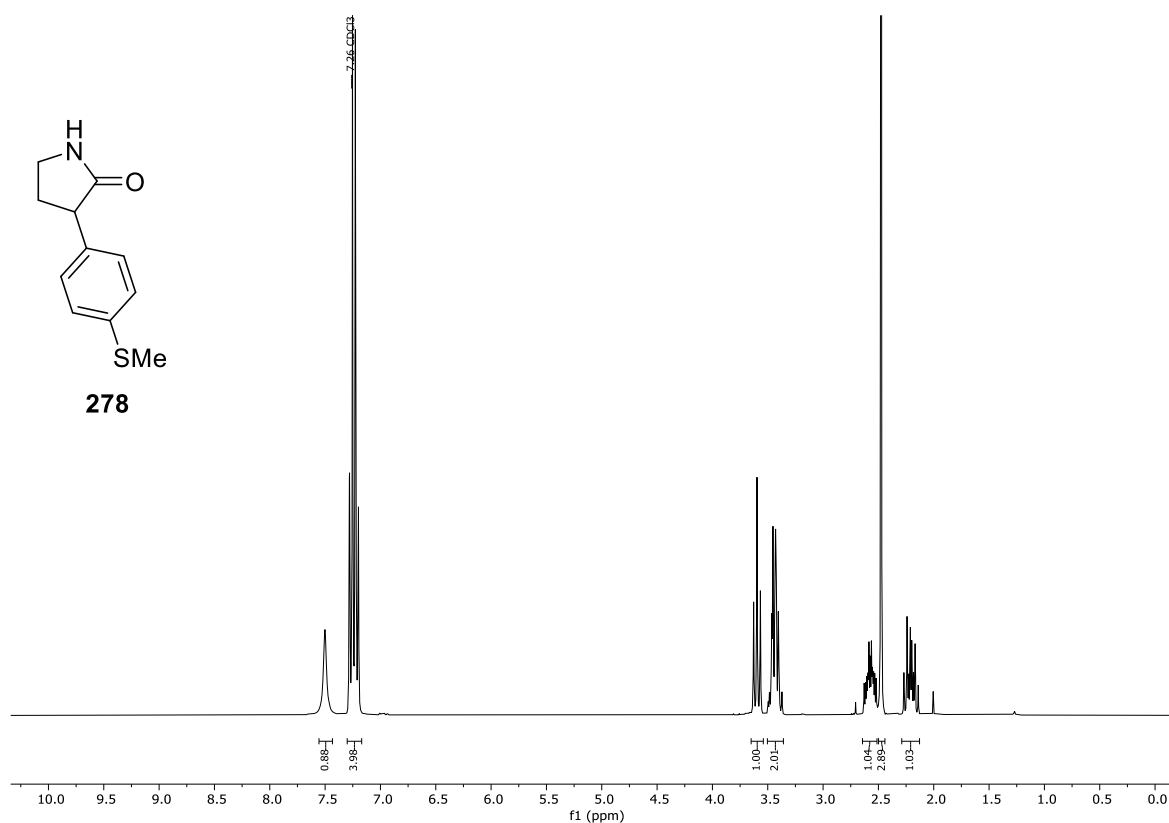
Spektrum 9.3-84: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **277**.



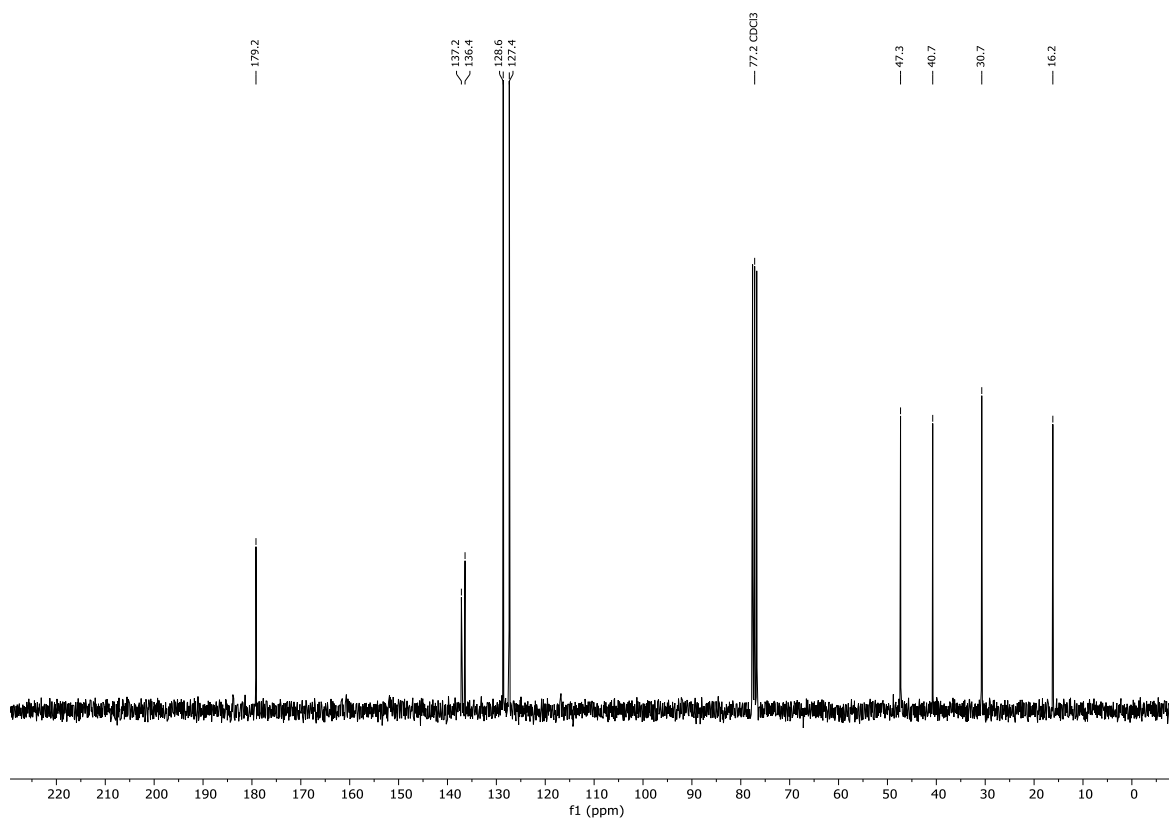
Spektrum 9.3-85: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **277**.



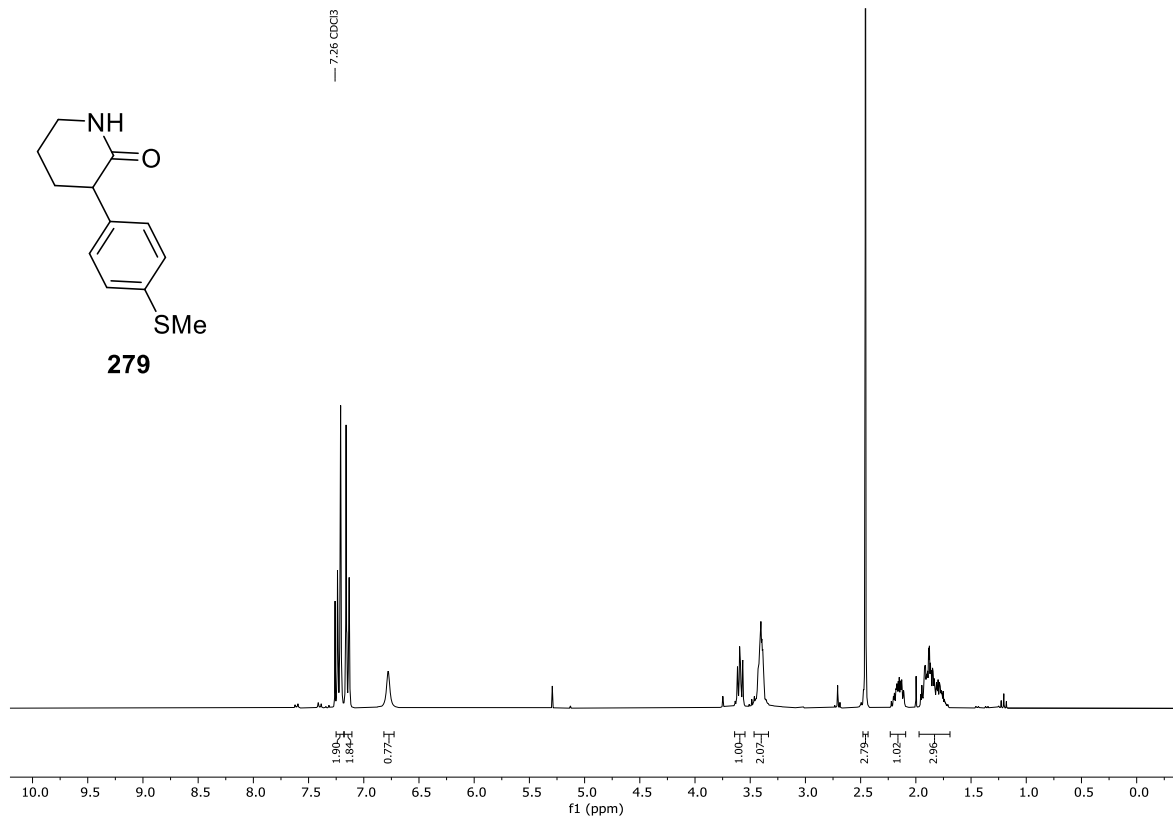
Spektrum 9.3-86: ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) von Verbindung **277**.



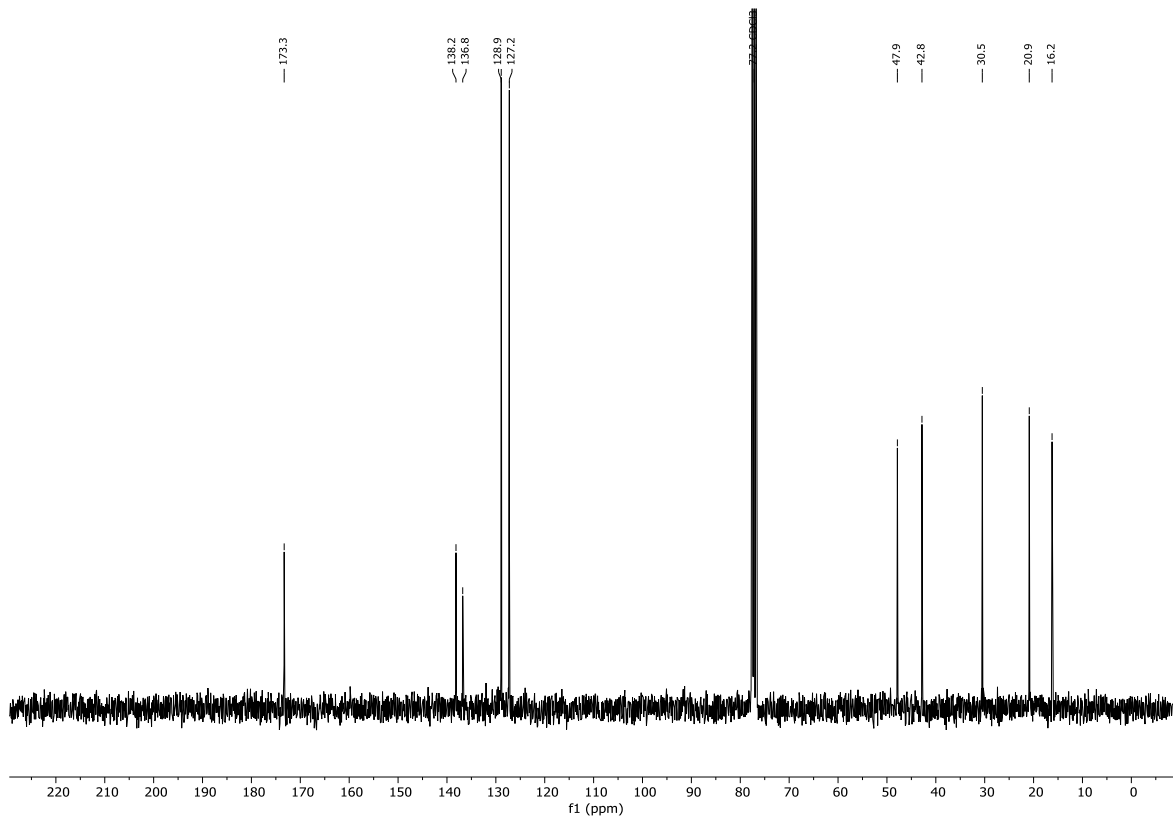
Spektrum 9.3-87: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 278.



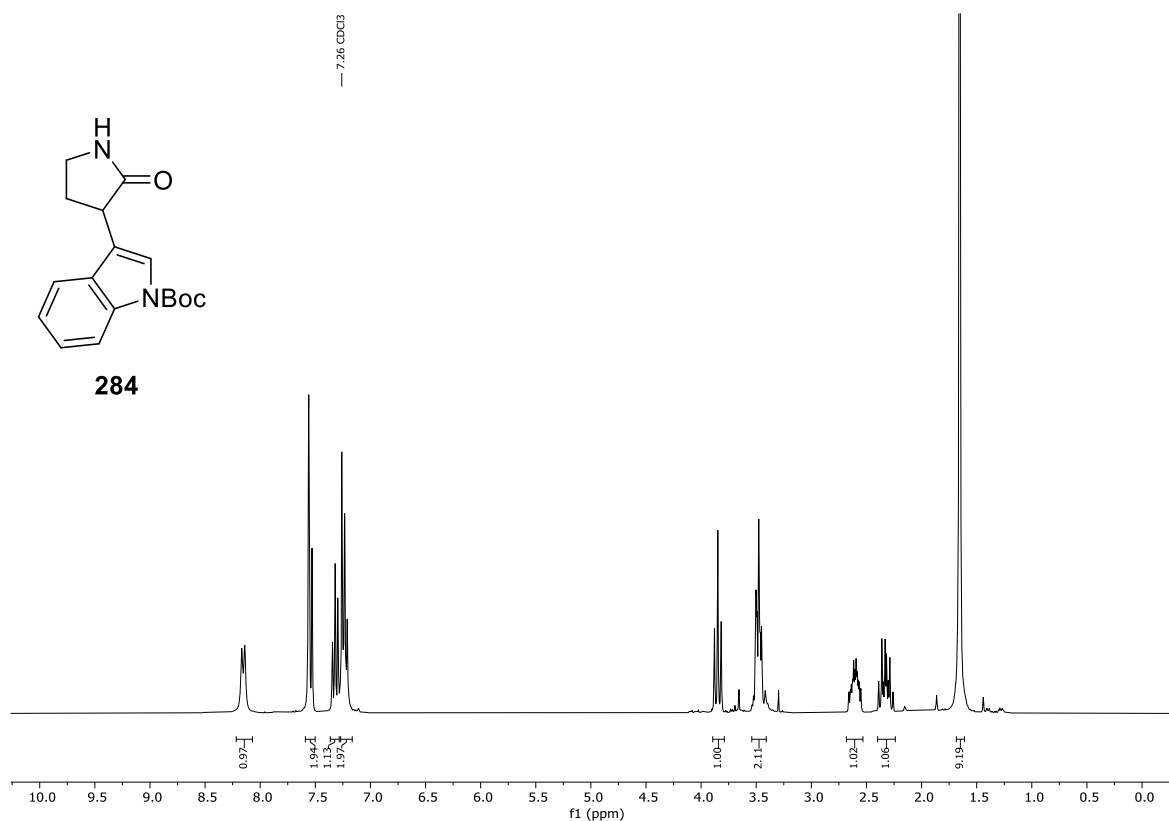
Spektrum 9.3-88: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 278.



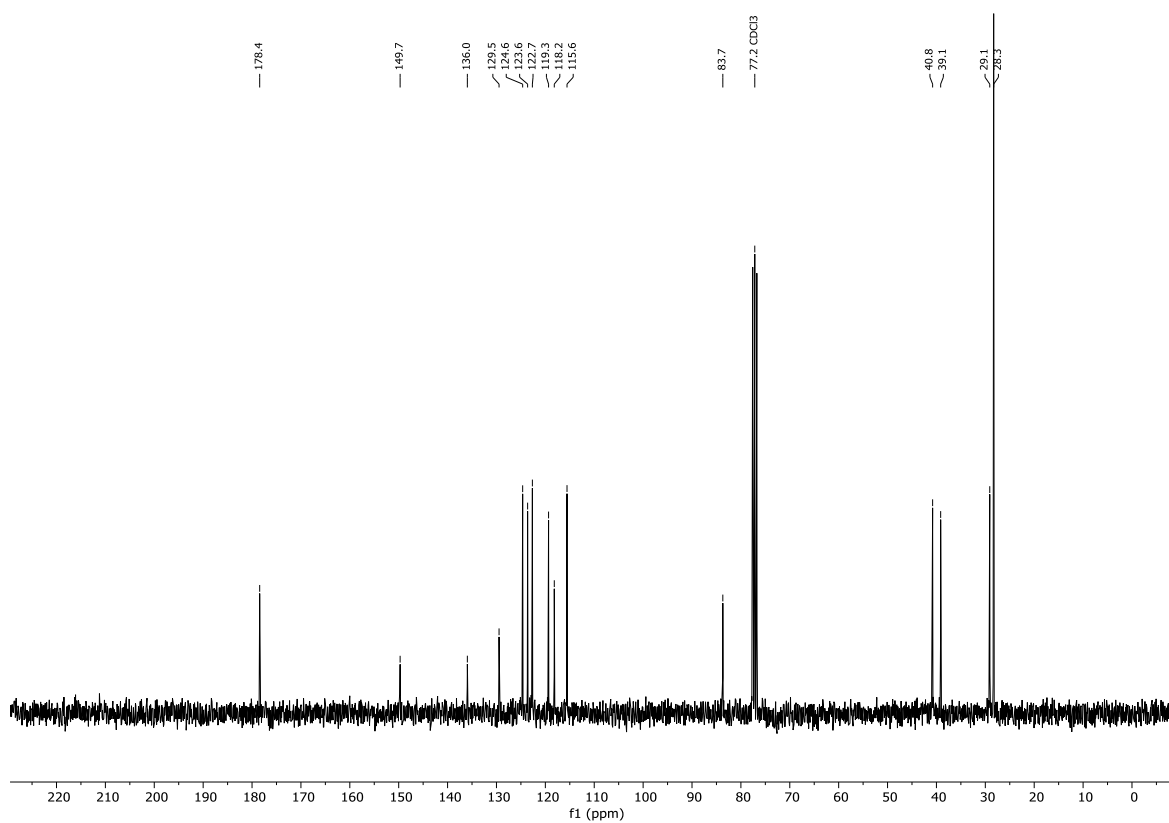
Spektrum 9.3-89: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 279.



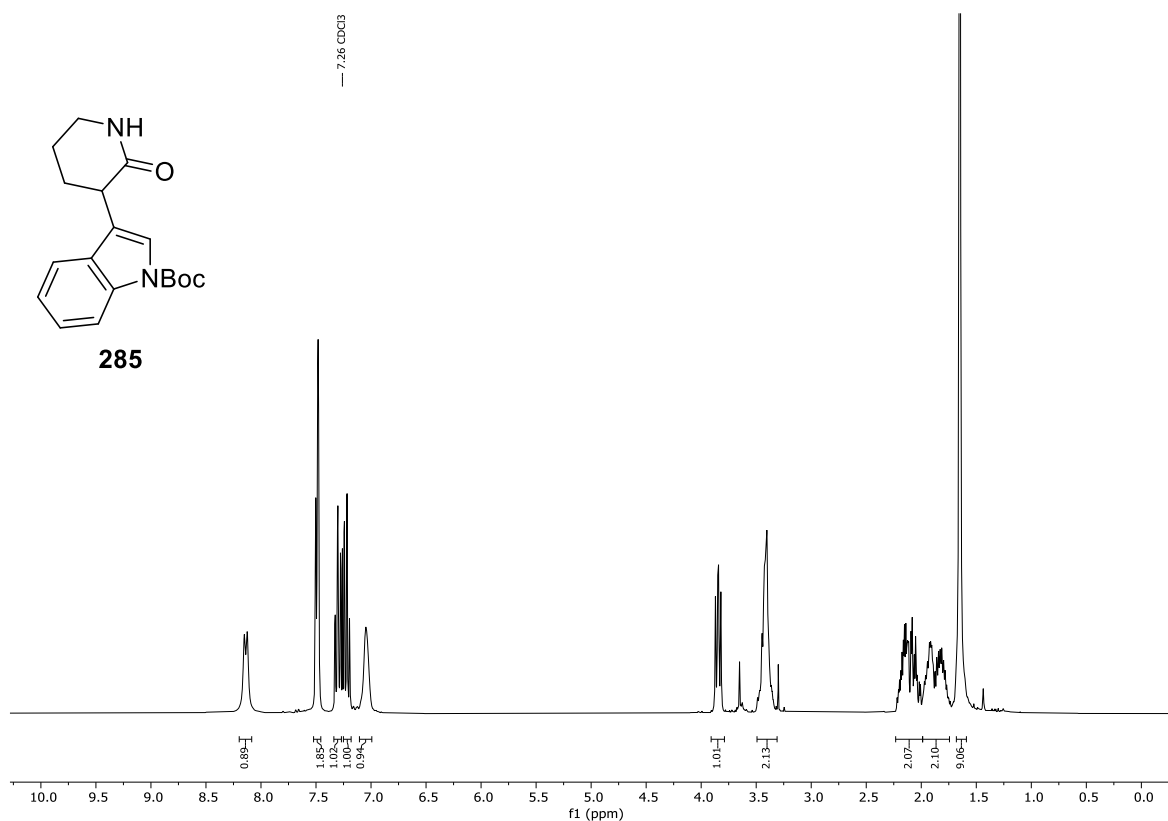
Spektrum 9.3-90: ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 279.



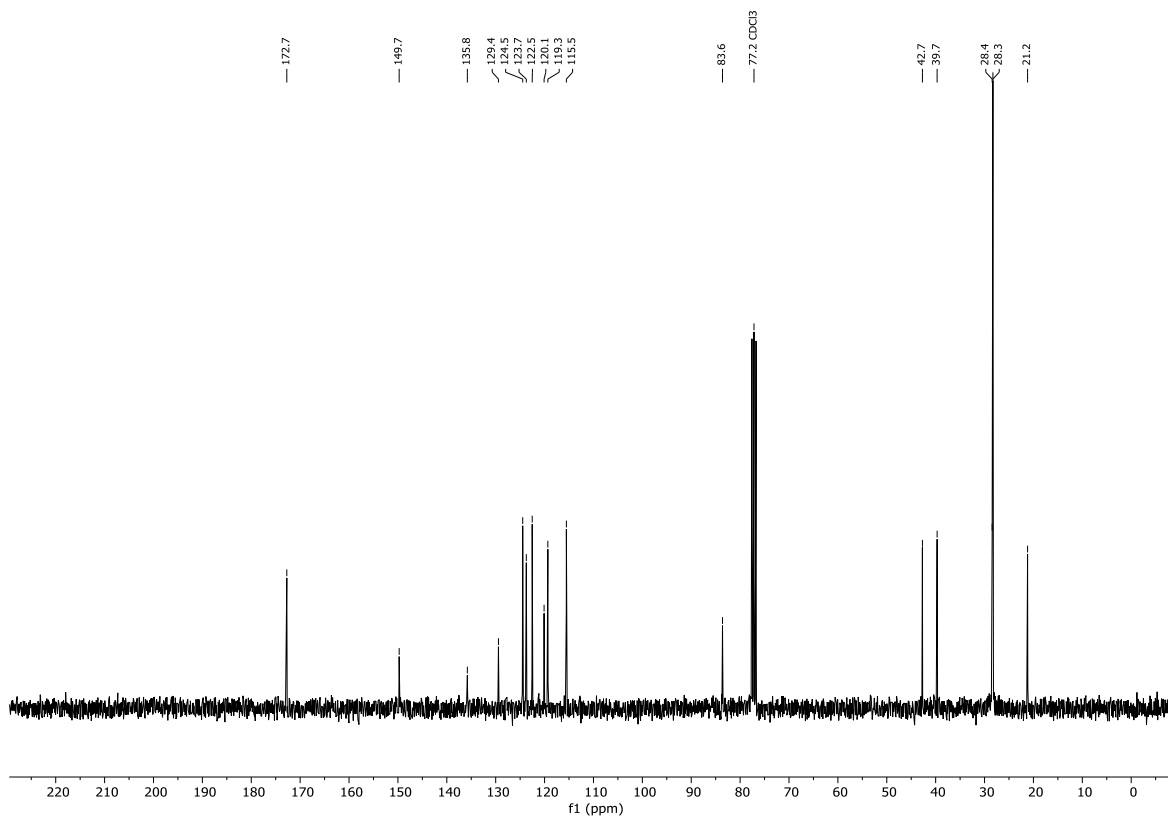
Spektrum 9.3-91: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **284**.



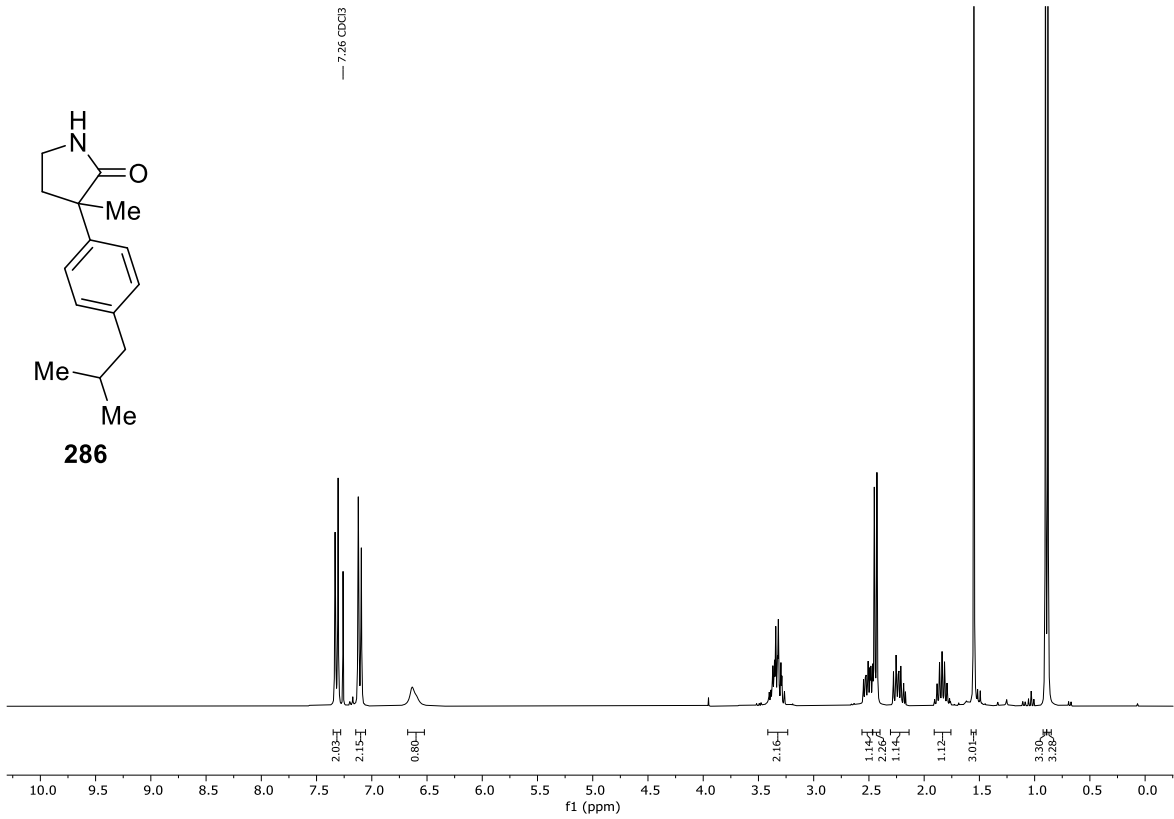
Spektrum 9.3-92: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **284**.



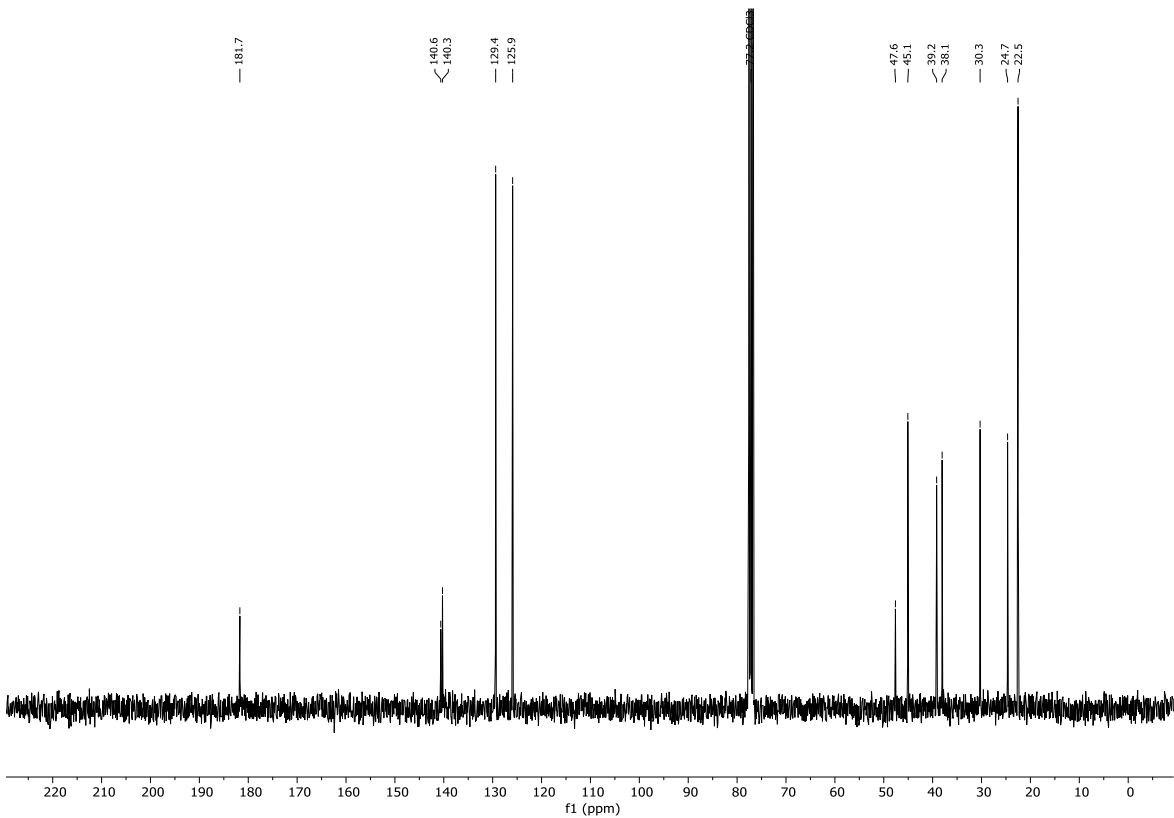
Spektrum 9.3-93: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung 285.



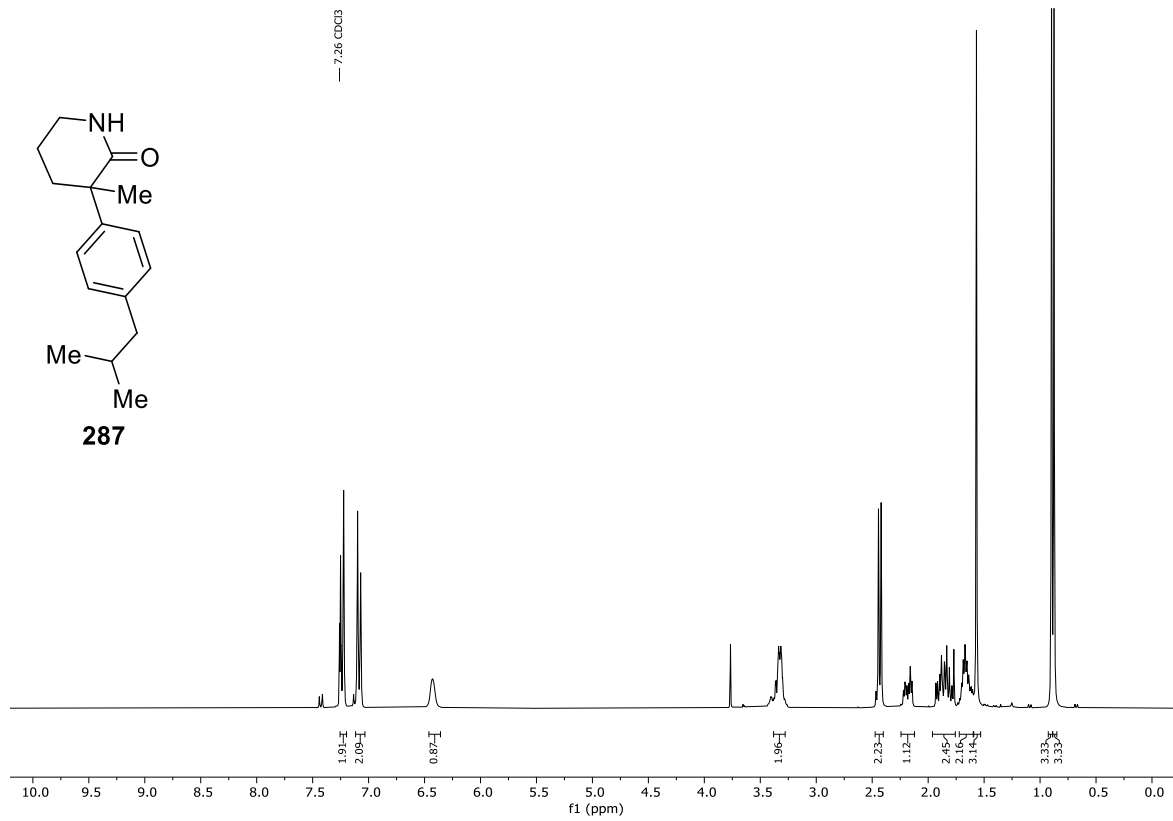
Spektrum 9.3-94: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung 285.



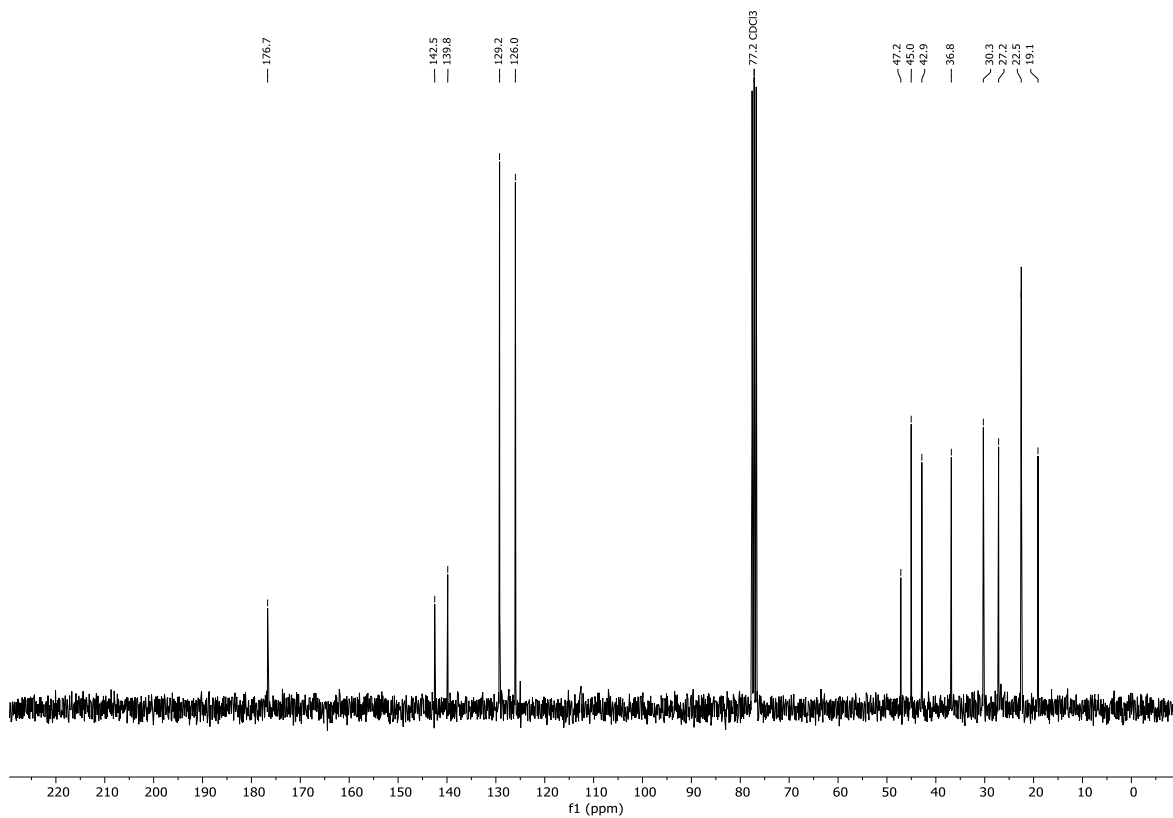
Spektrum 9.3-95: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 286.



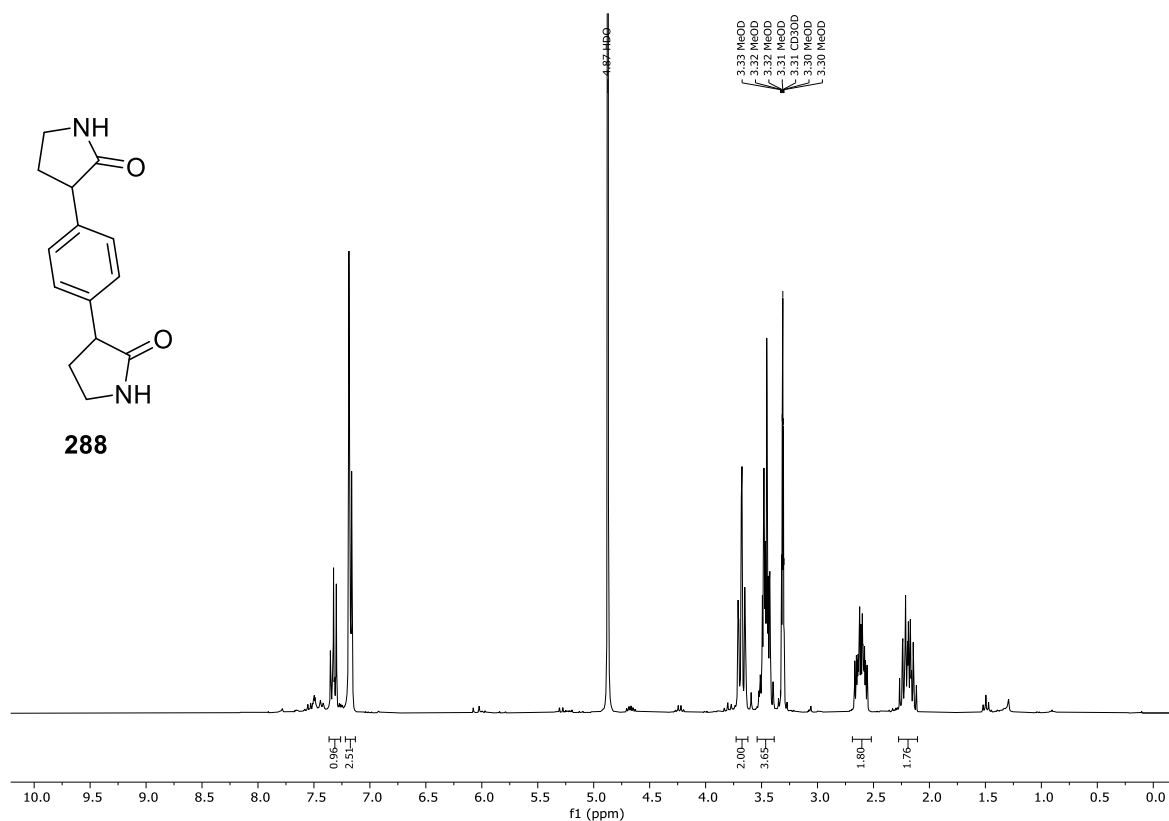
Spektrum 9.3-96: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 286.



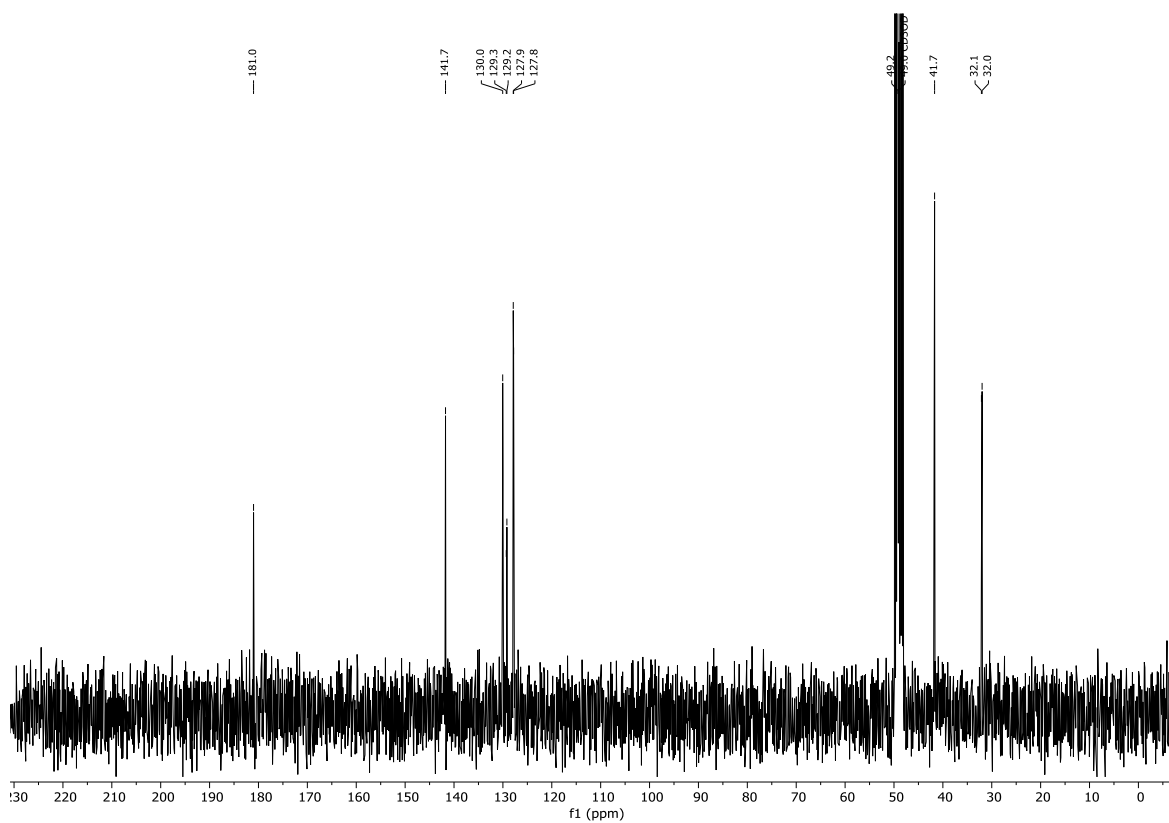
Spektrum 9.3-97: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **287**.



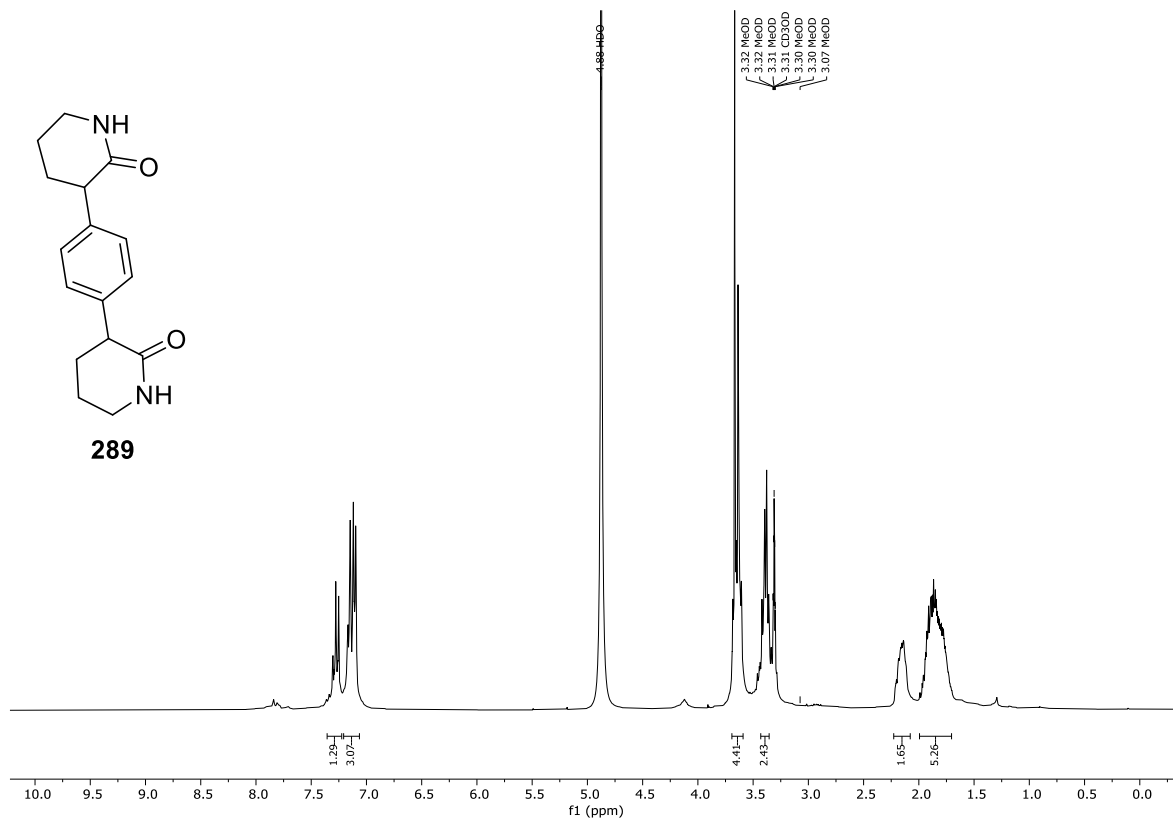
Spektrum 9.3-98: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **287**.



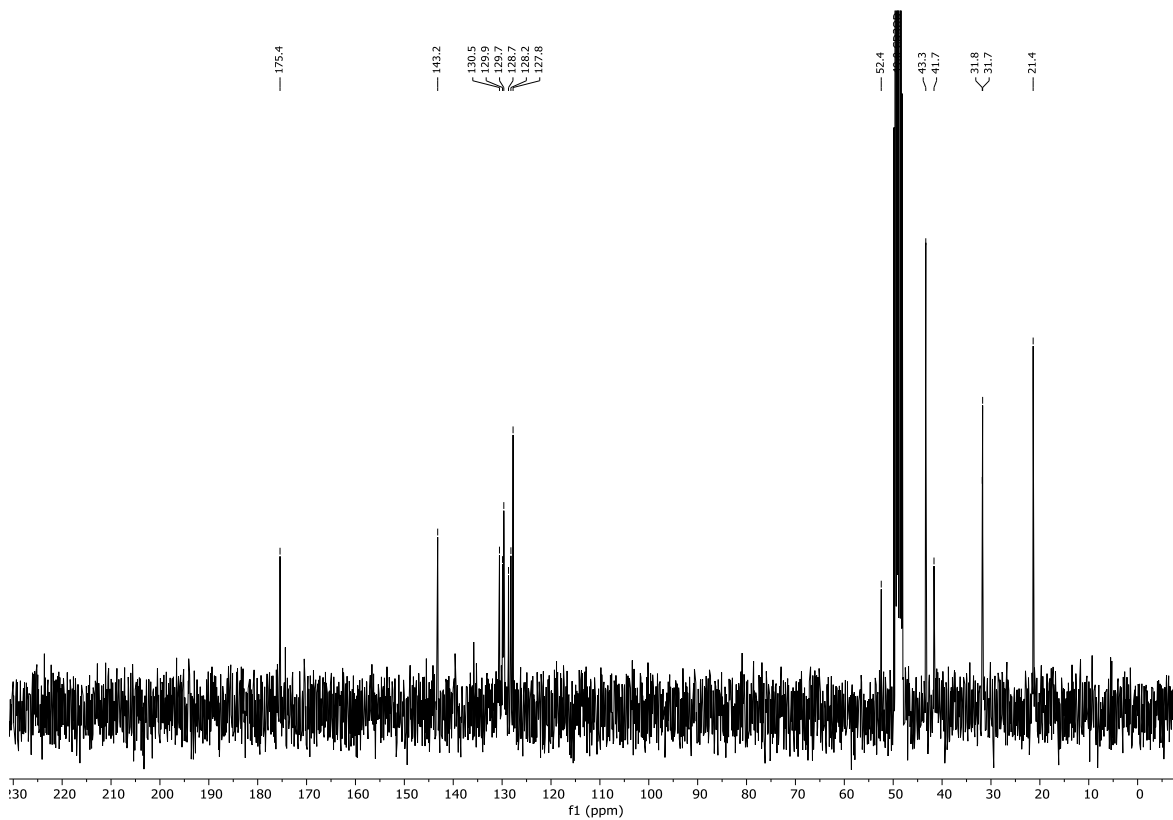
Spektrum 9.3-99: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD- d_4) von Verbindung 288.



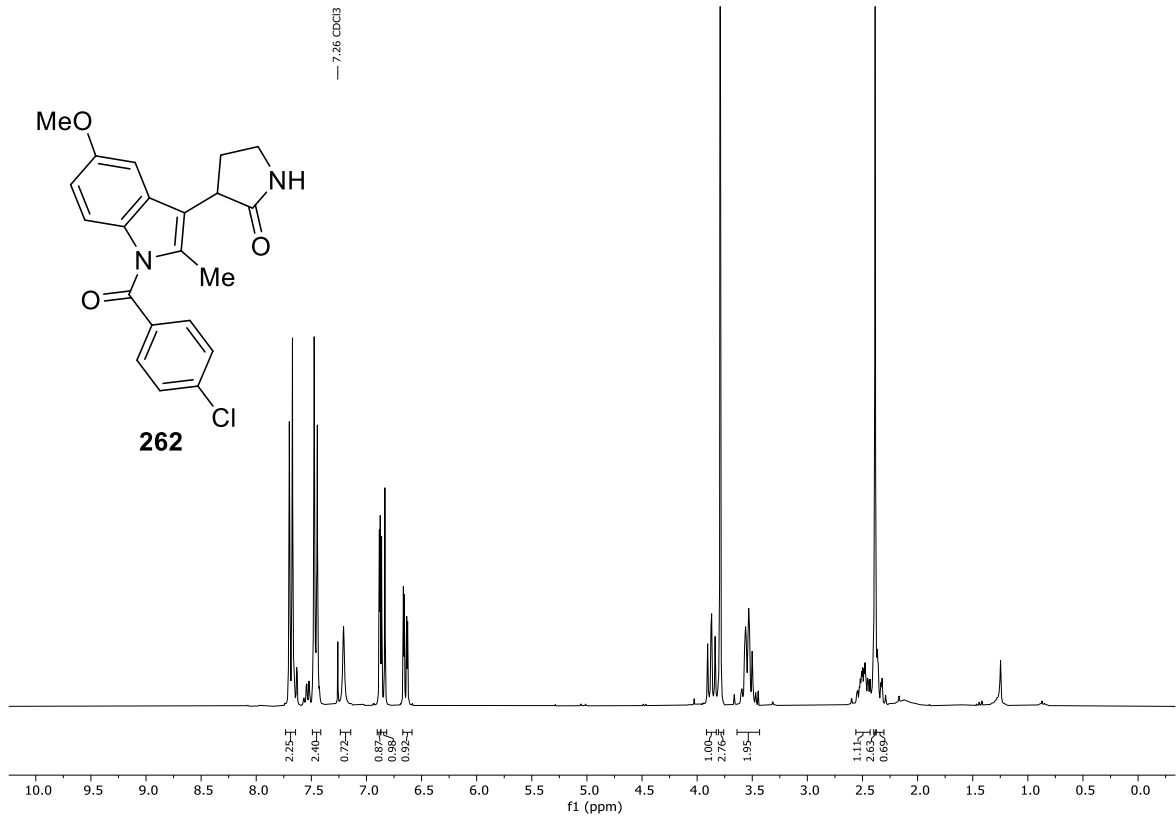
Spektrum 9.3-100: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD- d_4) von Verbindung 288.



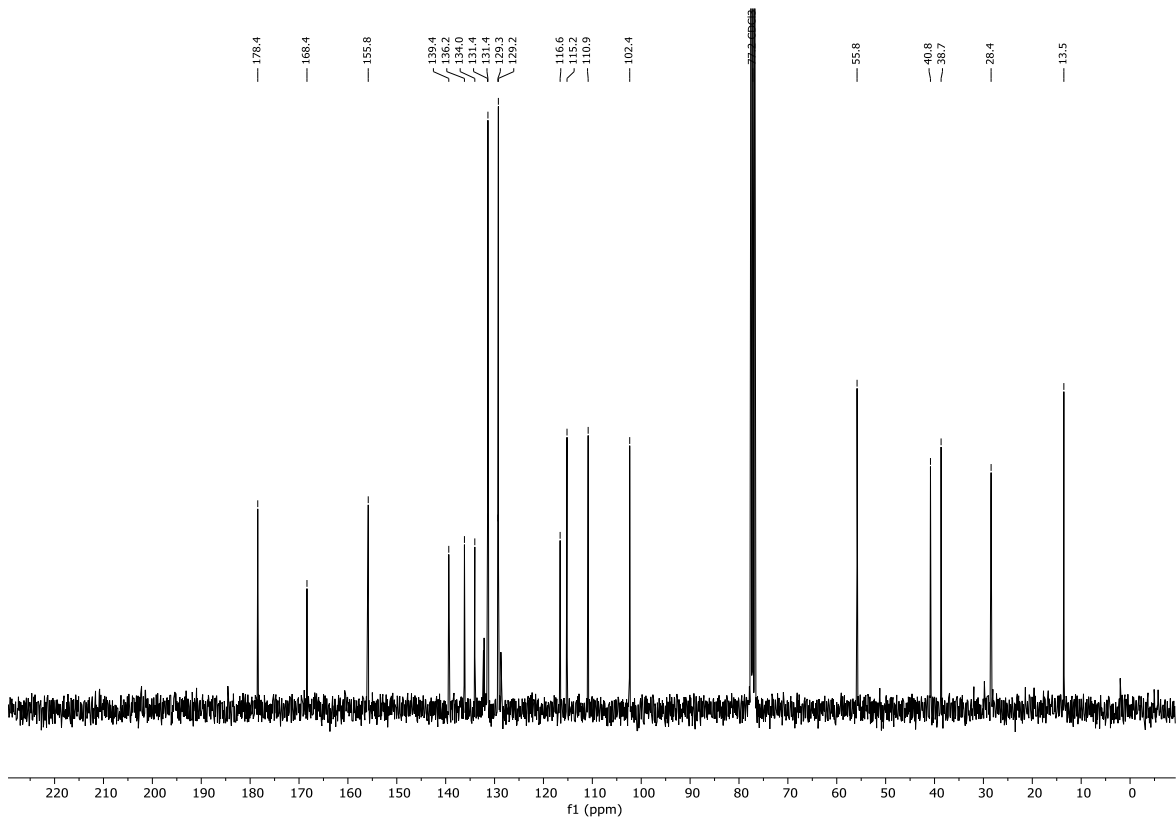
Spektrum 9.3-101: ¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) von Verbindung 289.



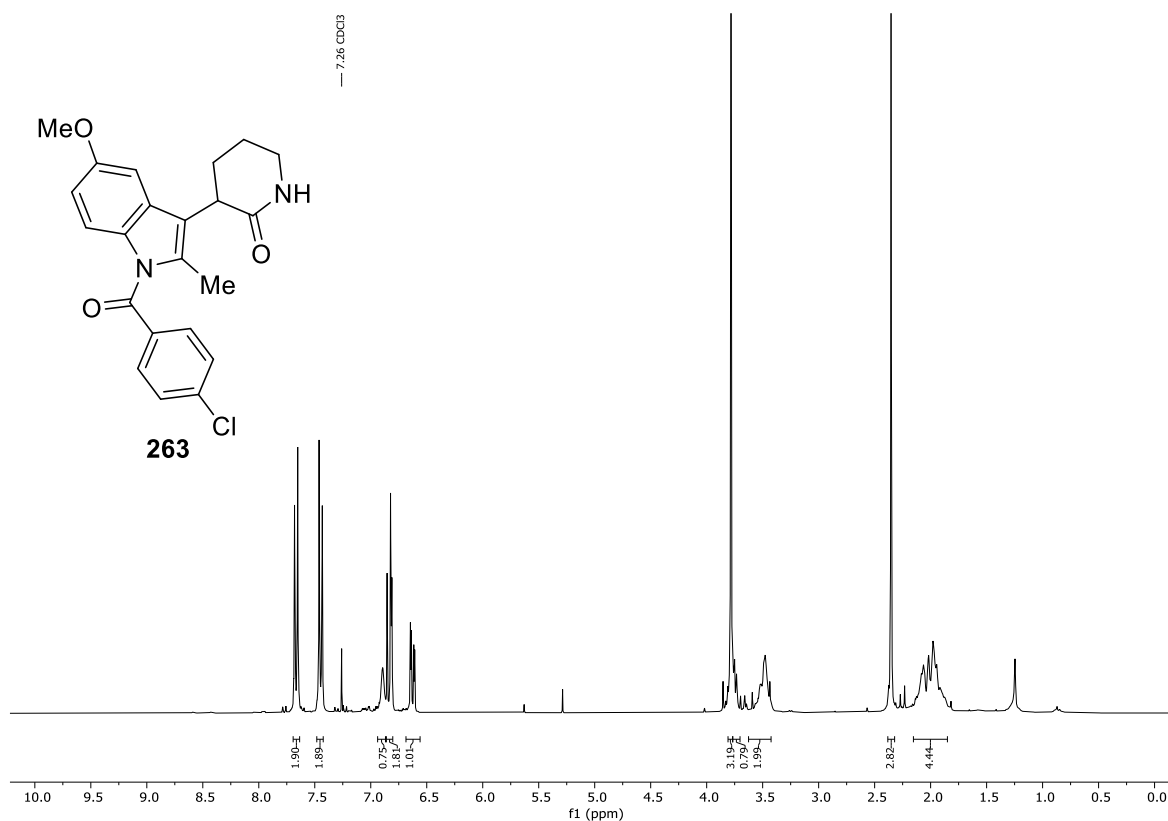
Spektrum 9.3-102: ¹³C-NMR (75 MHz, MeOD-d₄) von Verbindung 289.



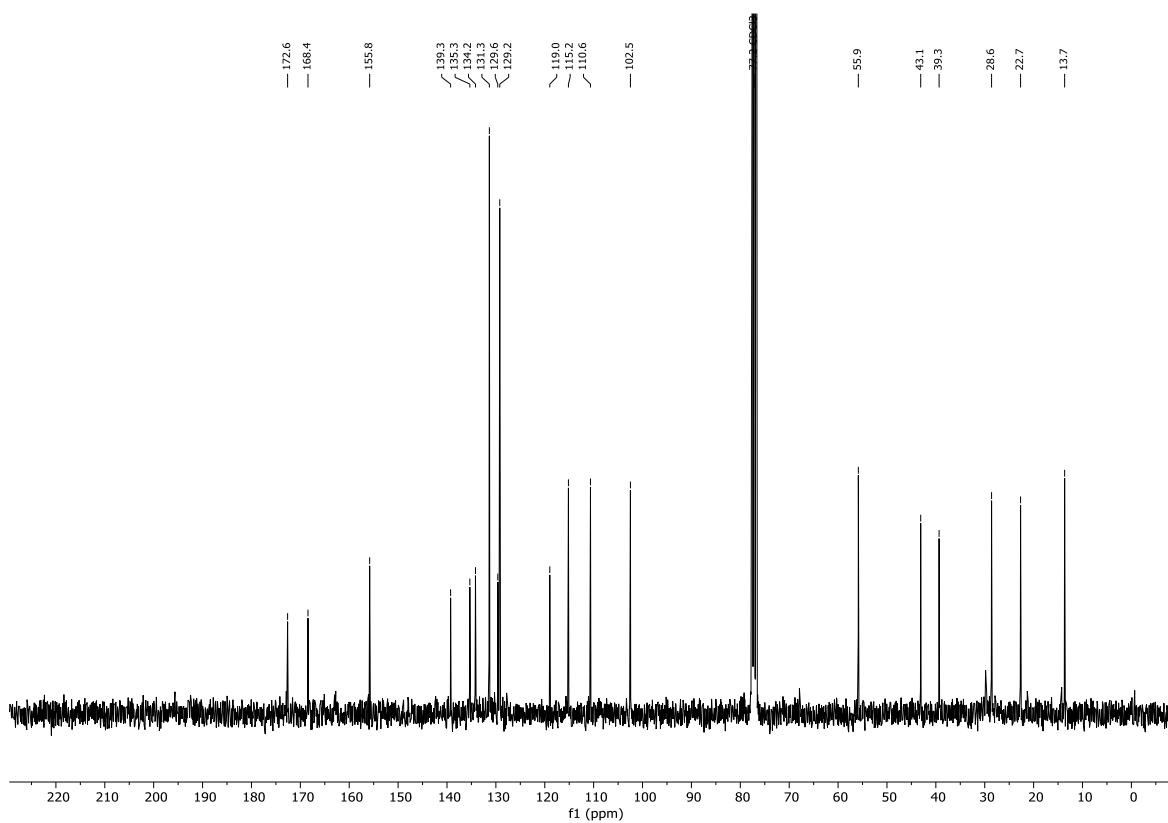
Spektrum 9.3-103: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 262.



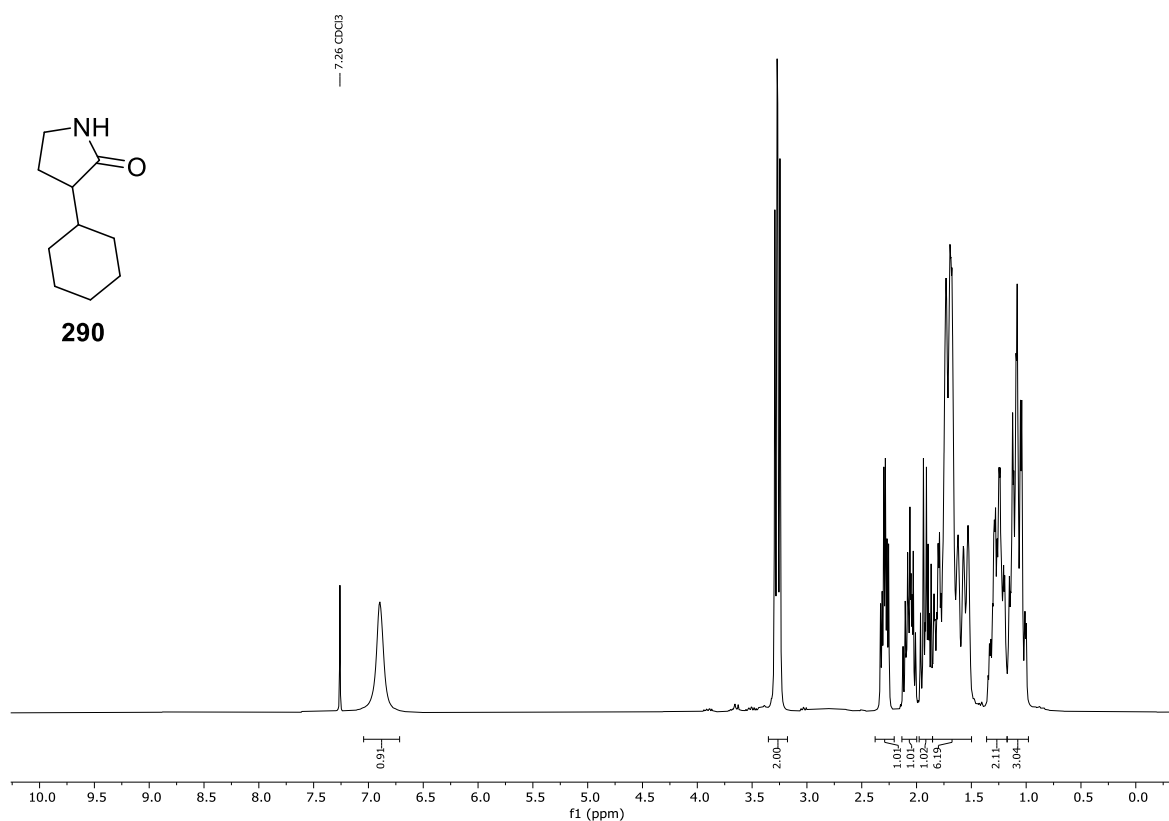
Spektrum 9.3-104: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 262.



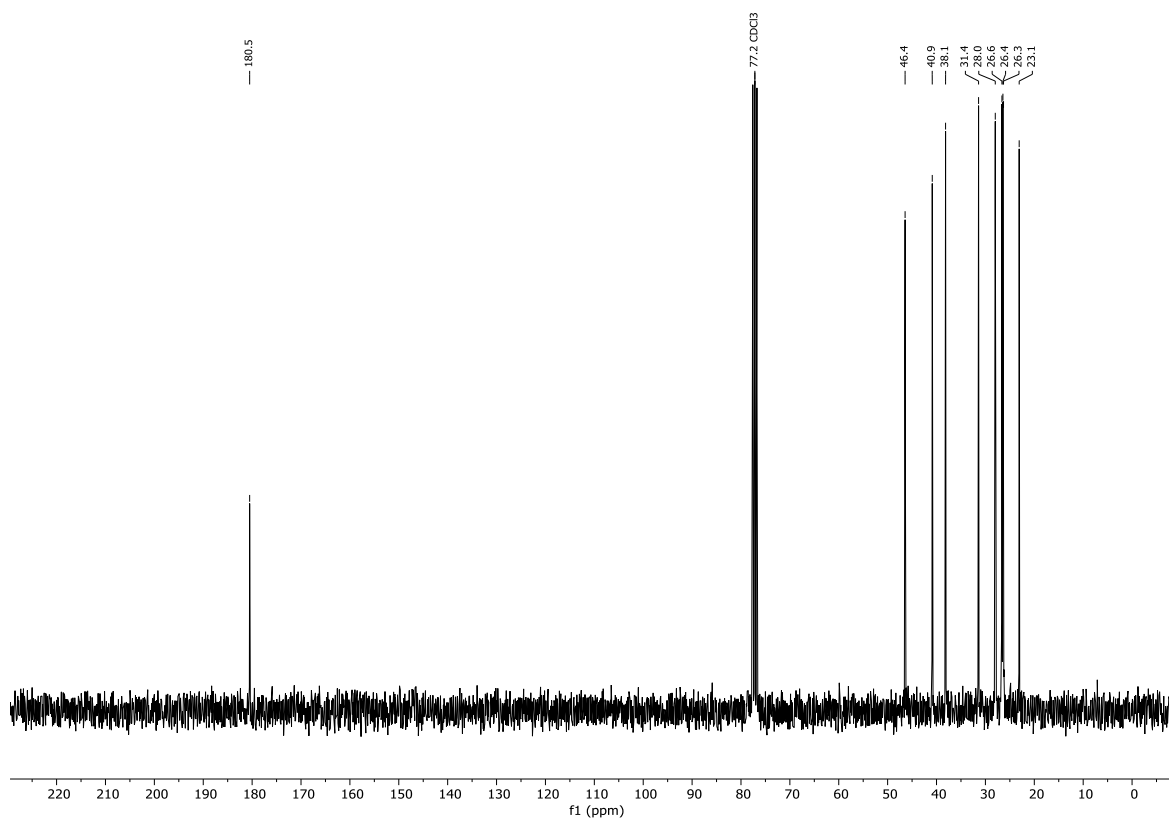
Spektrum 9.3-105: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 263.



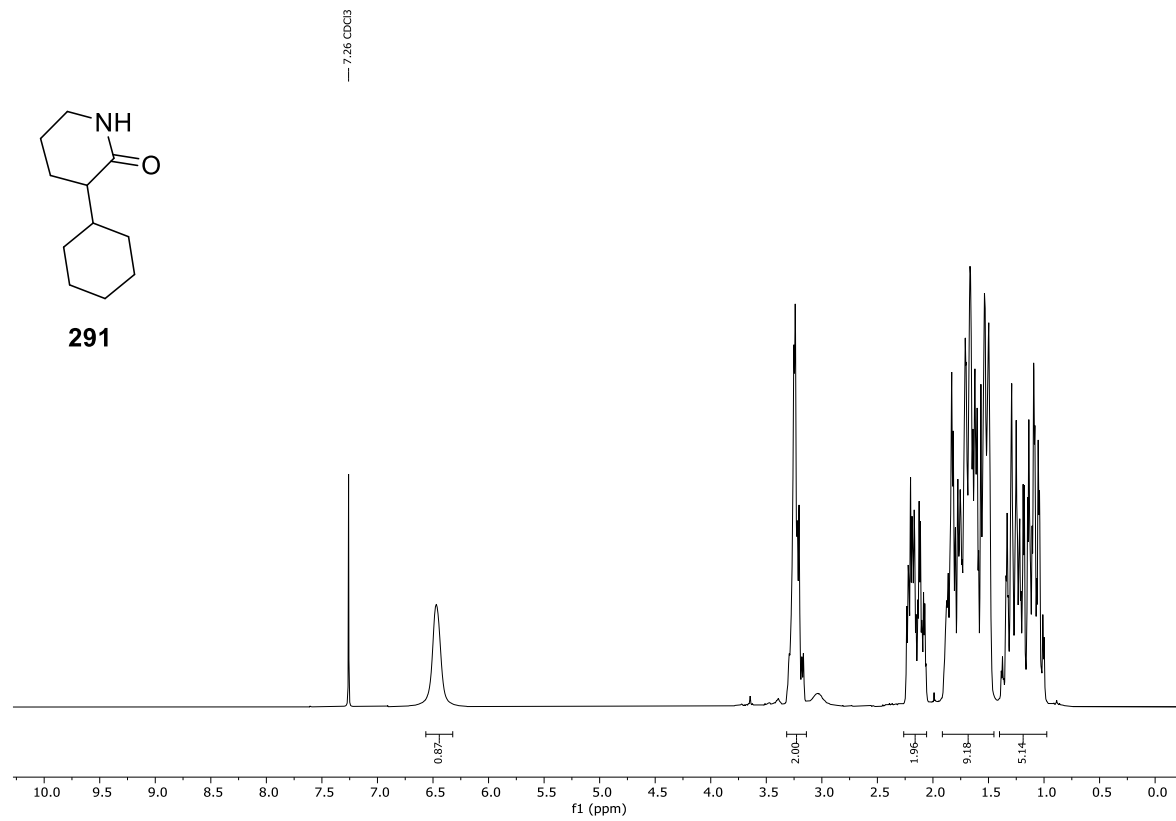
Spektrum 9.3-106: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 263.



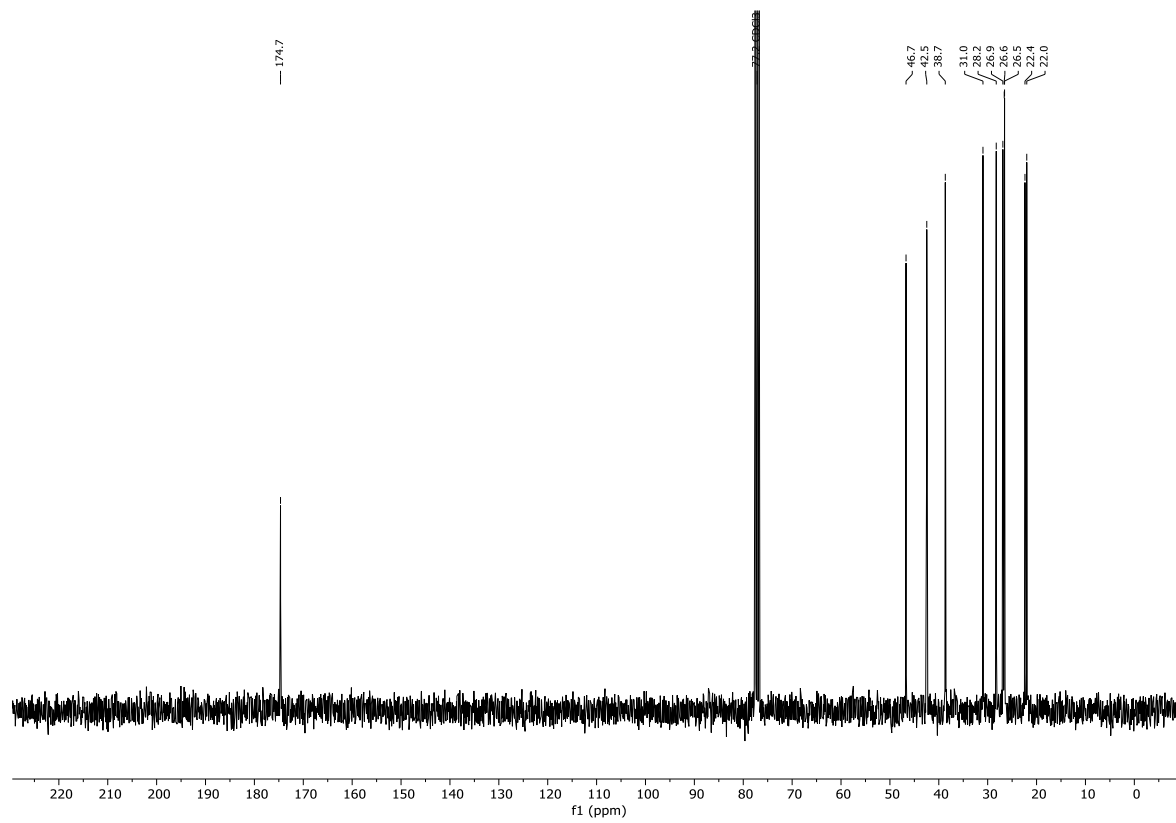
Spektrum 9.3-107: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 290.



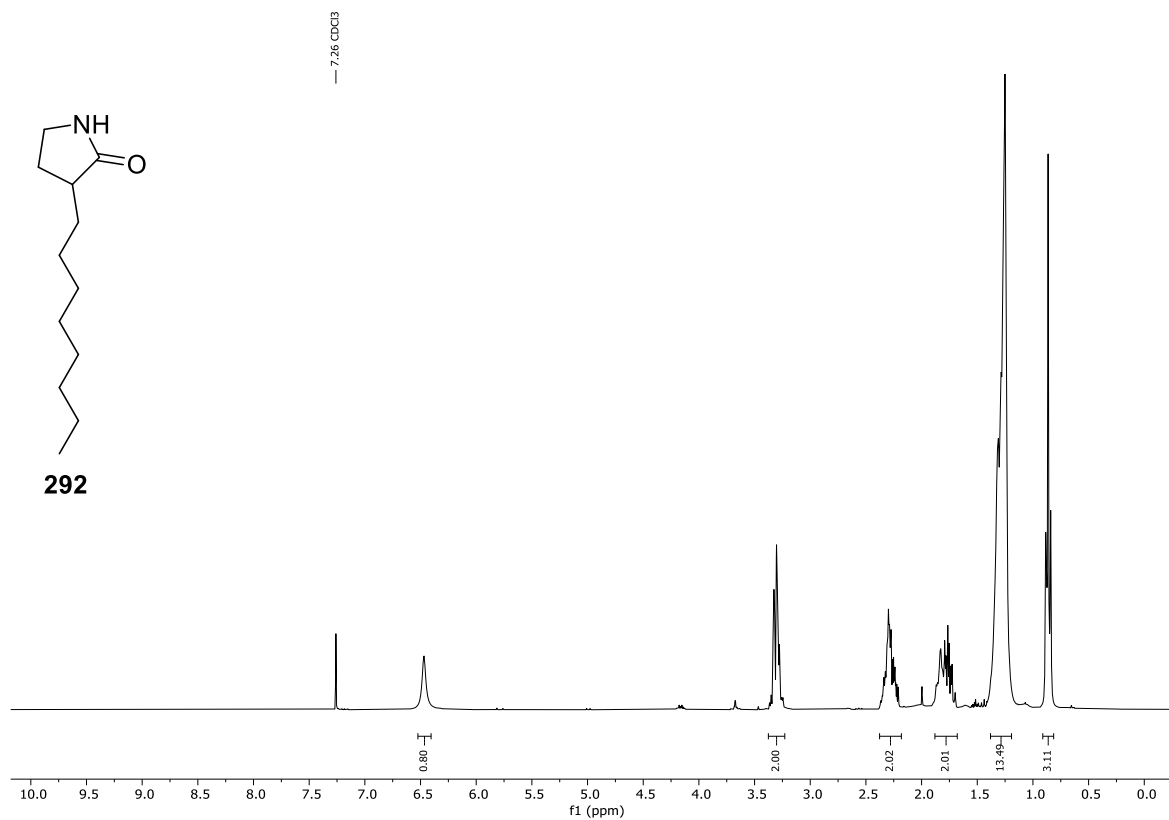
Spektrum 9.3-108: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 290.



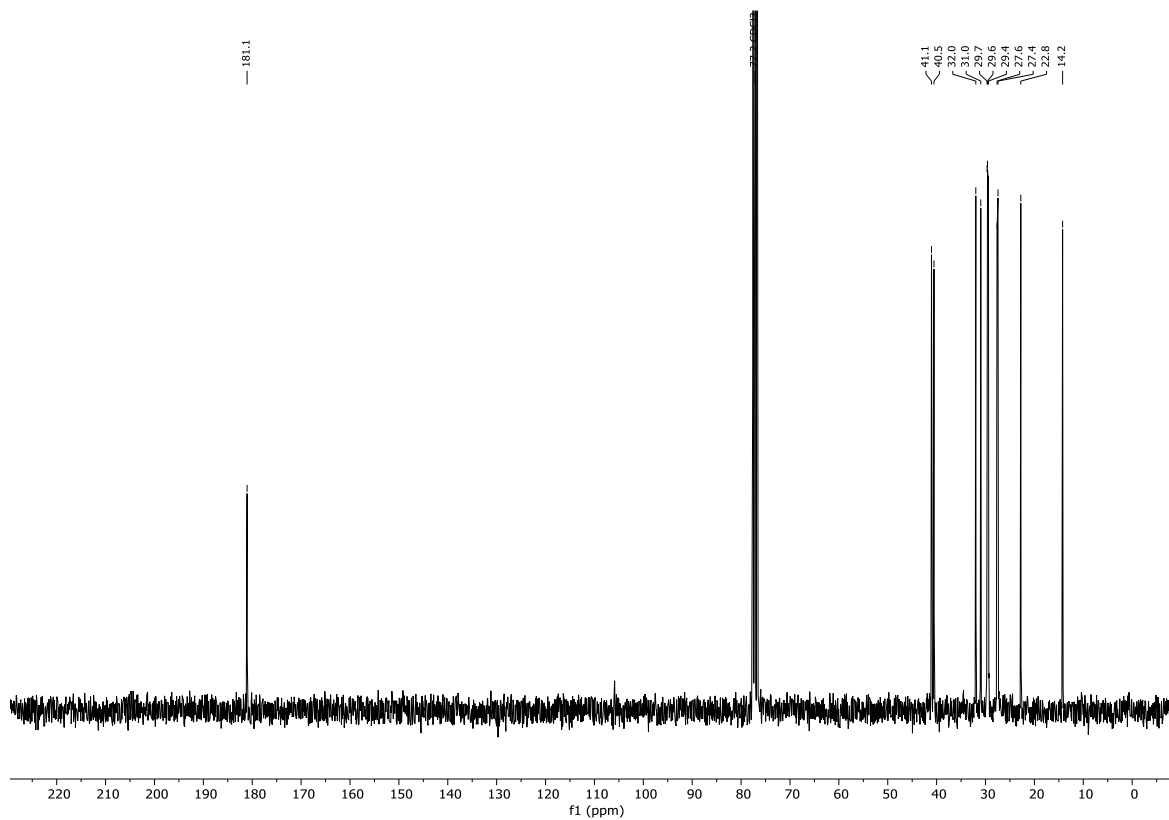
Spektrum 9.3-109: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 291.



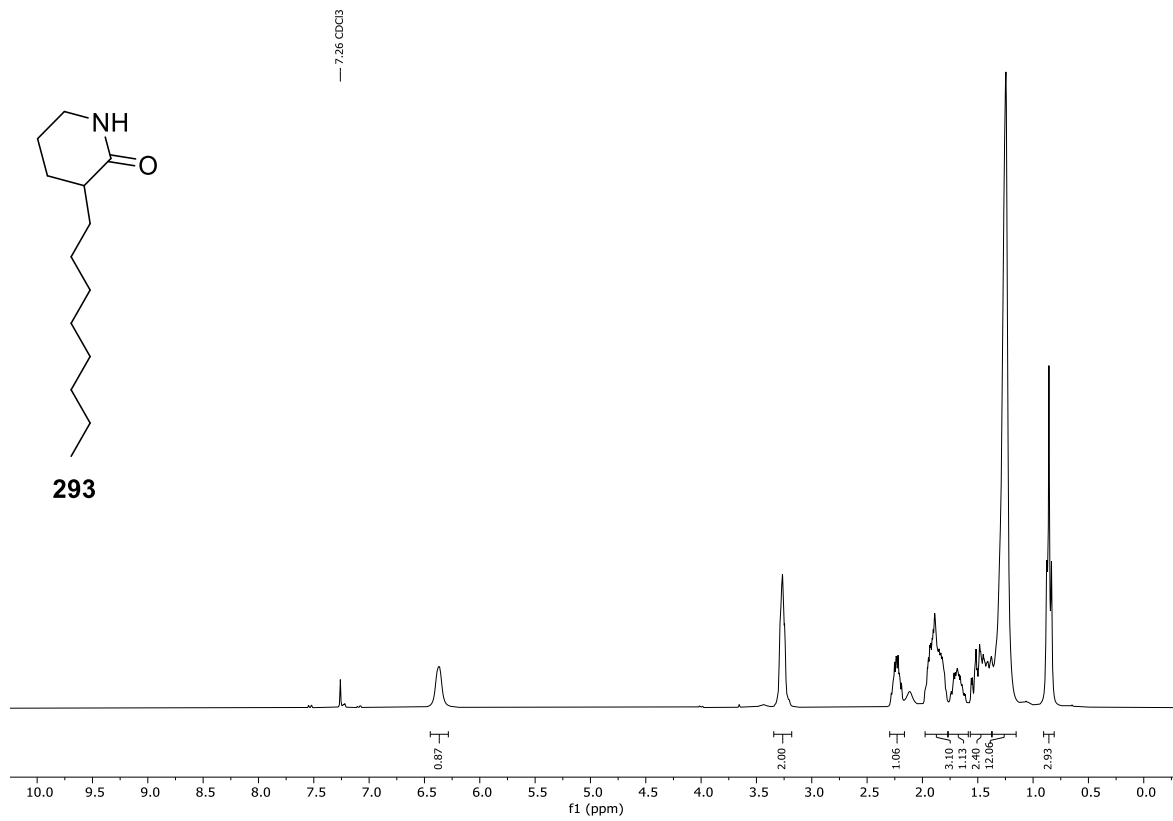
Spektrum 9.3-110: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 291.



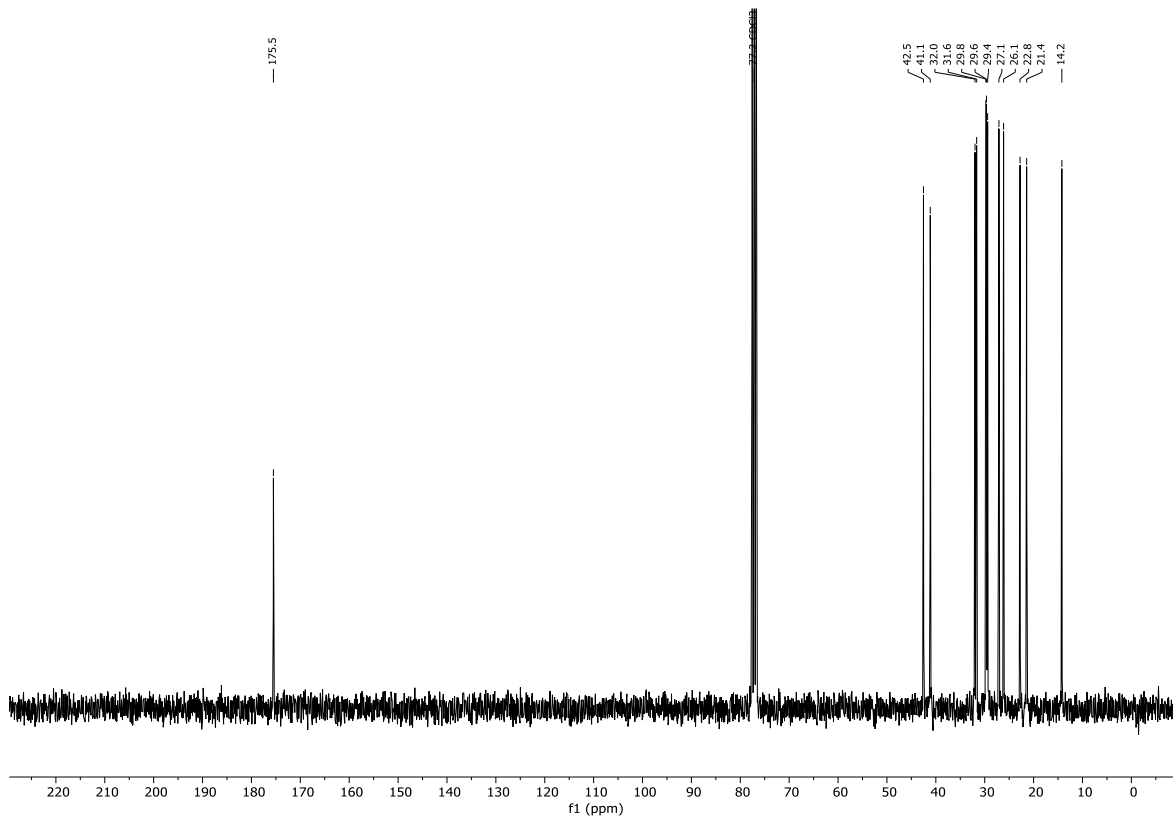
Spektrum 9.3-111: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 292.



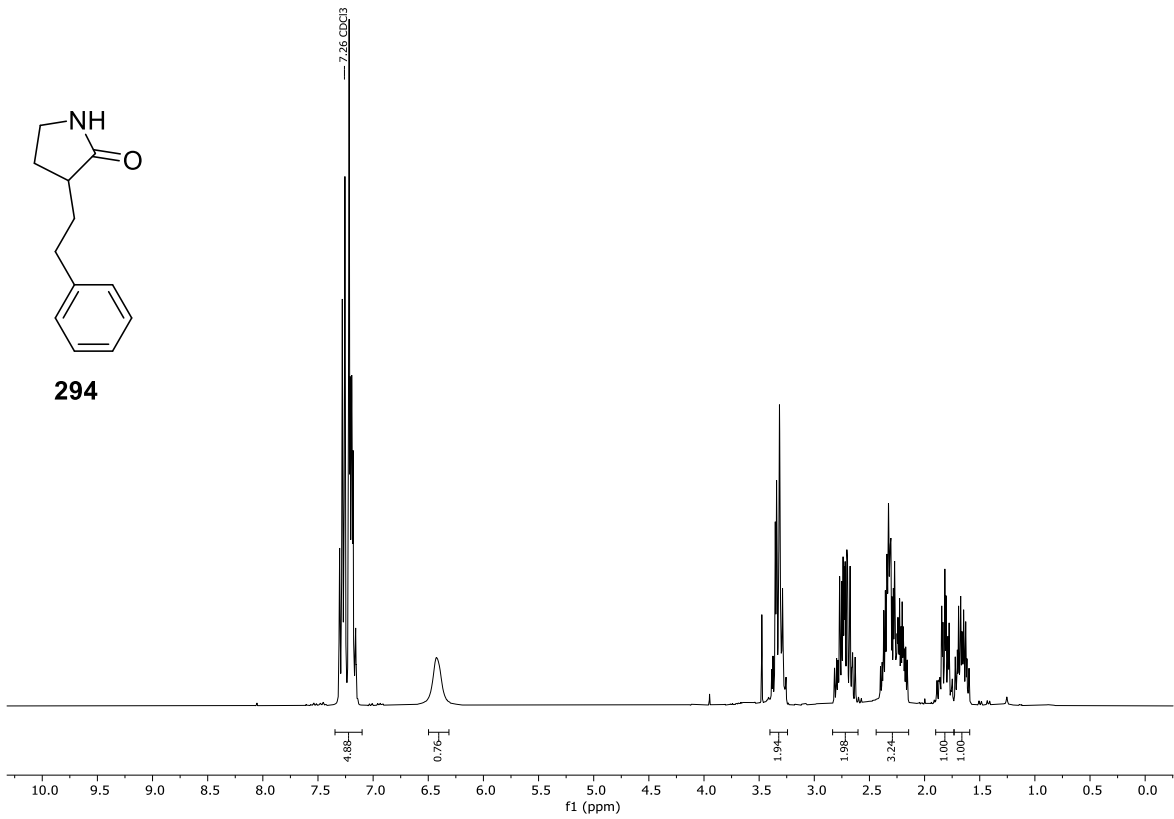
Spektrum 9.3-112: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 292.



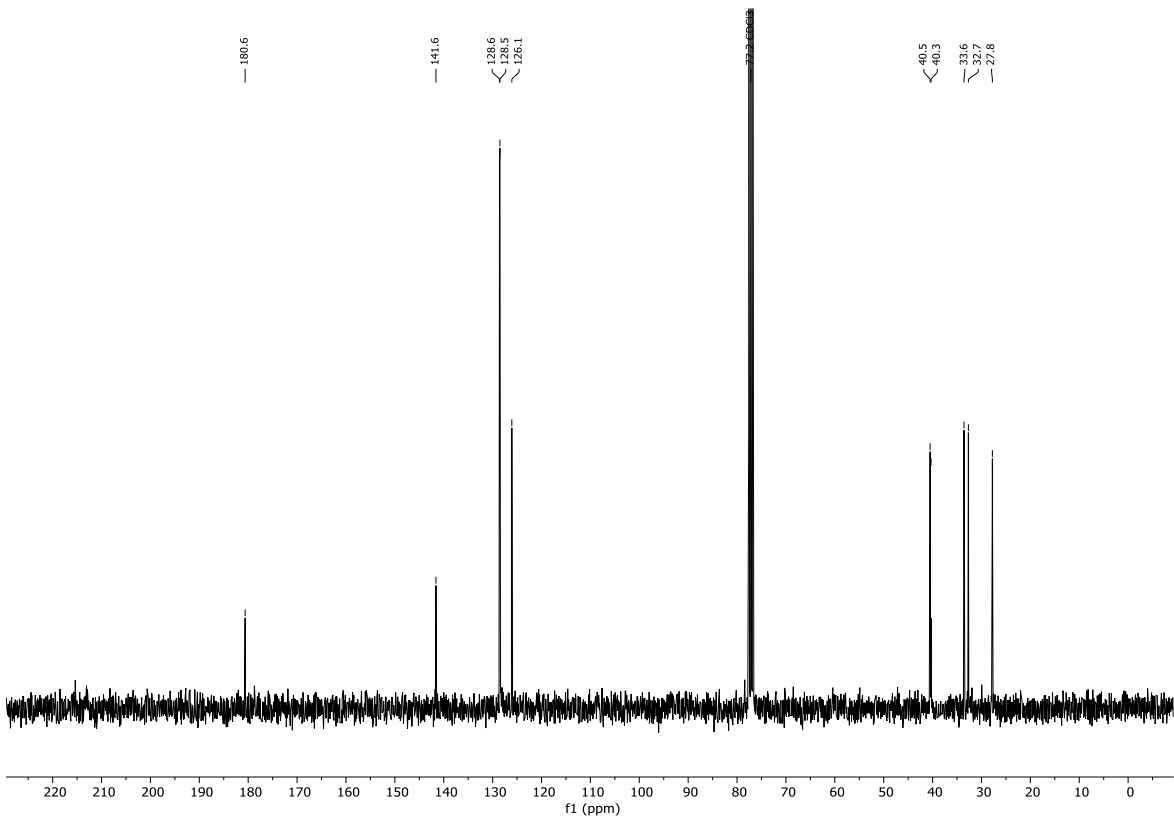
Spektrum 9.3-113: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 293.



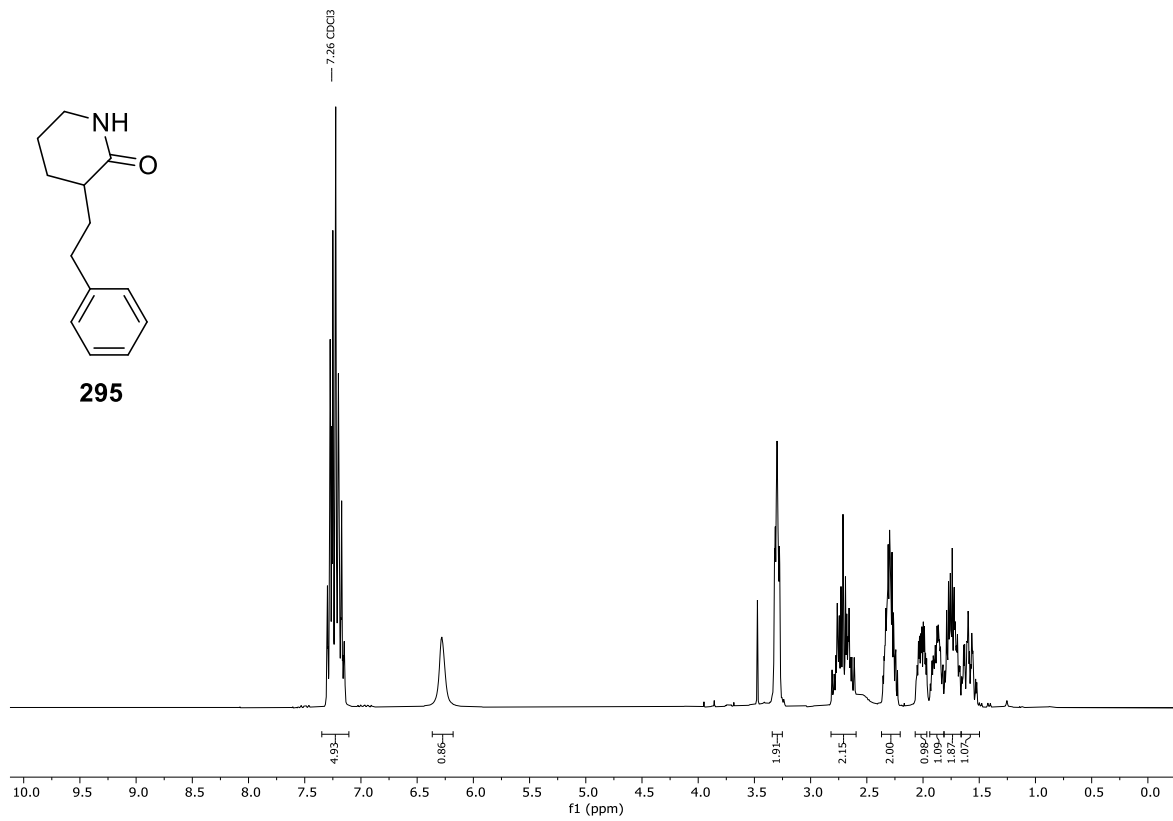
Spektrum 9.3-114: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 293.



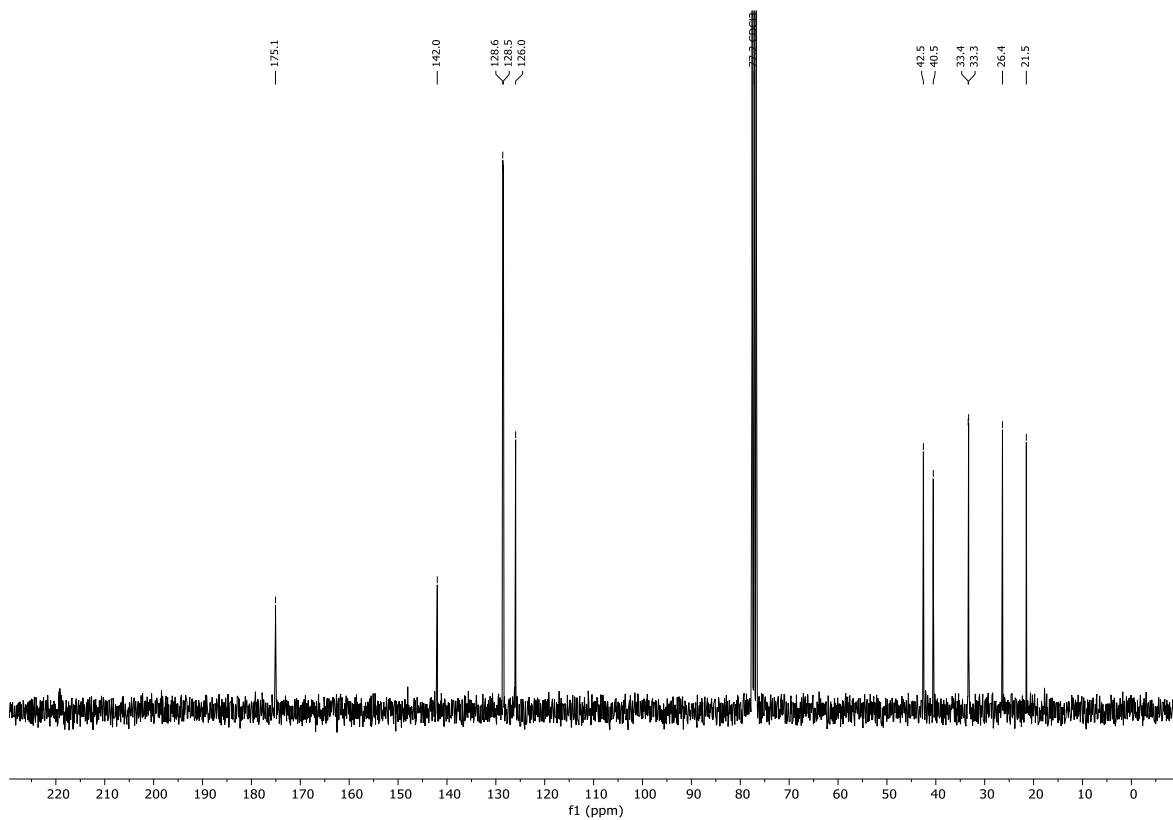
Spektrum 9.3-115: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **294**.



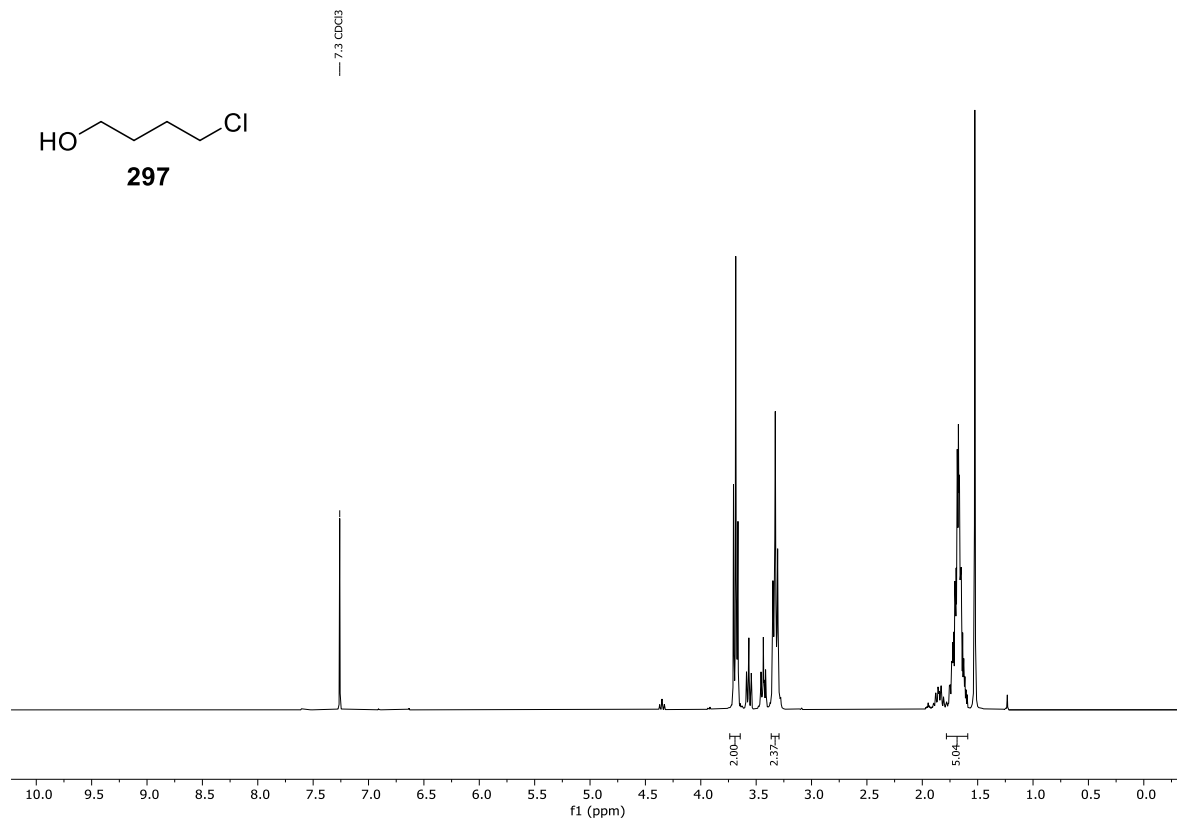
Spektrum 9.3-116: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **294**.



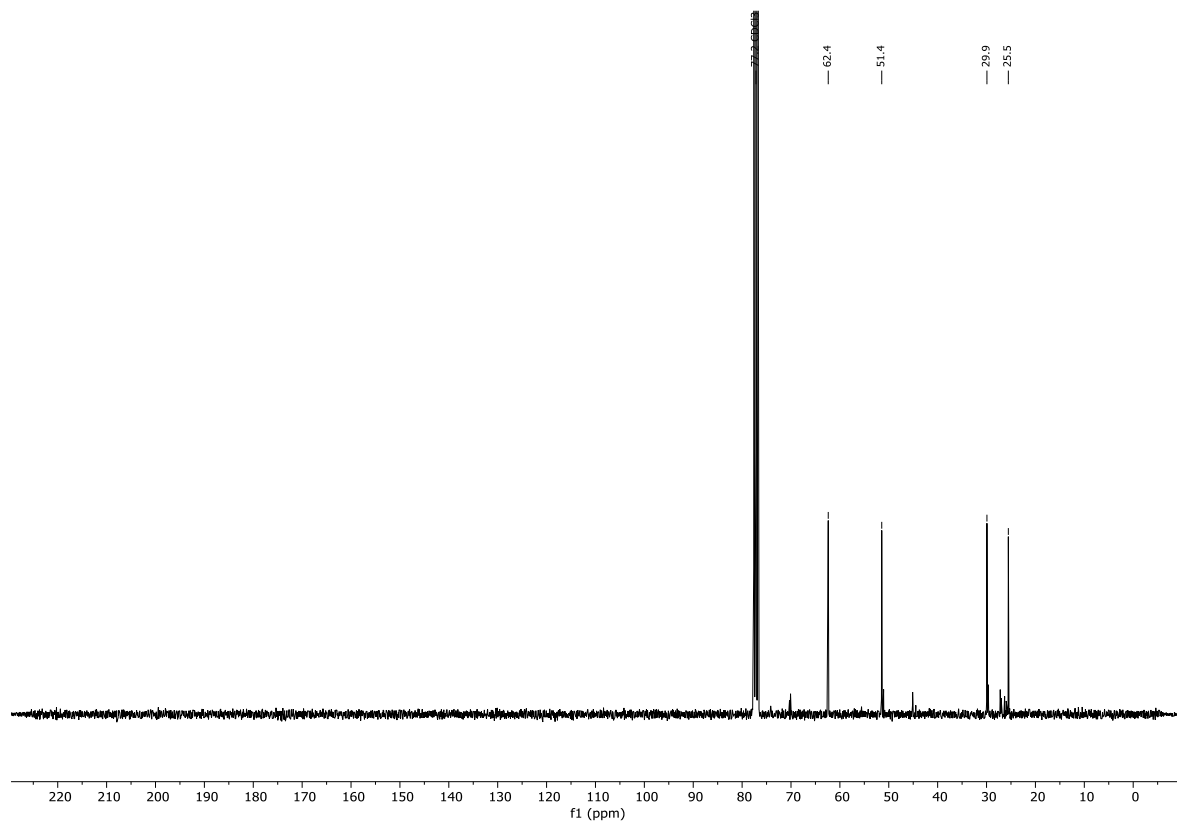
Spektrum 9.3-117: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 295.



Spektrum 9.3-118: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 295.

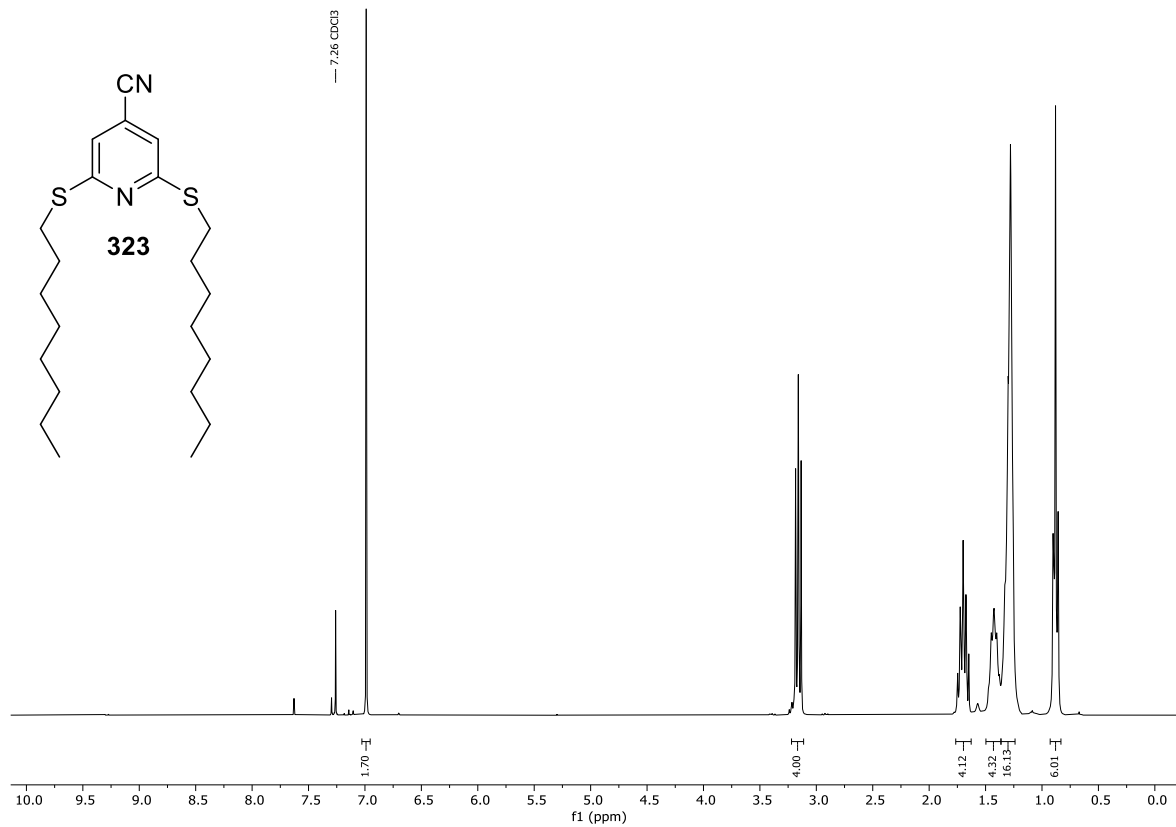


Spektrum 9.3-119: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **297**.

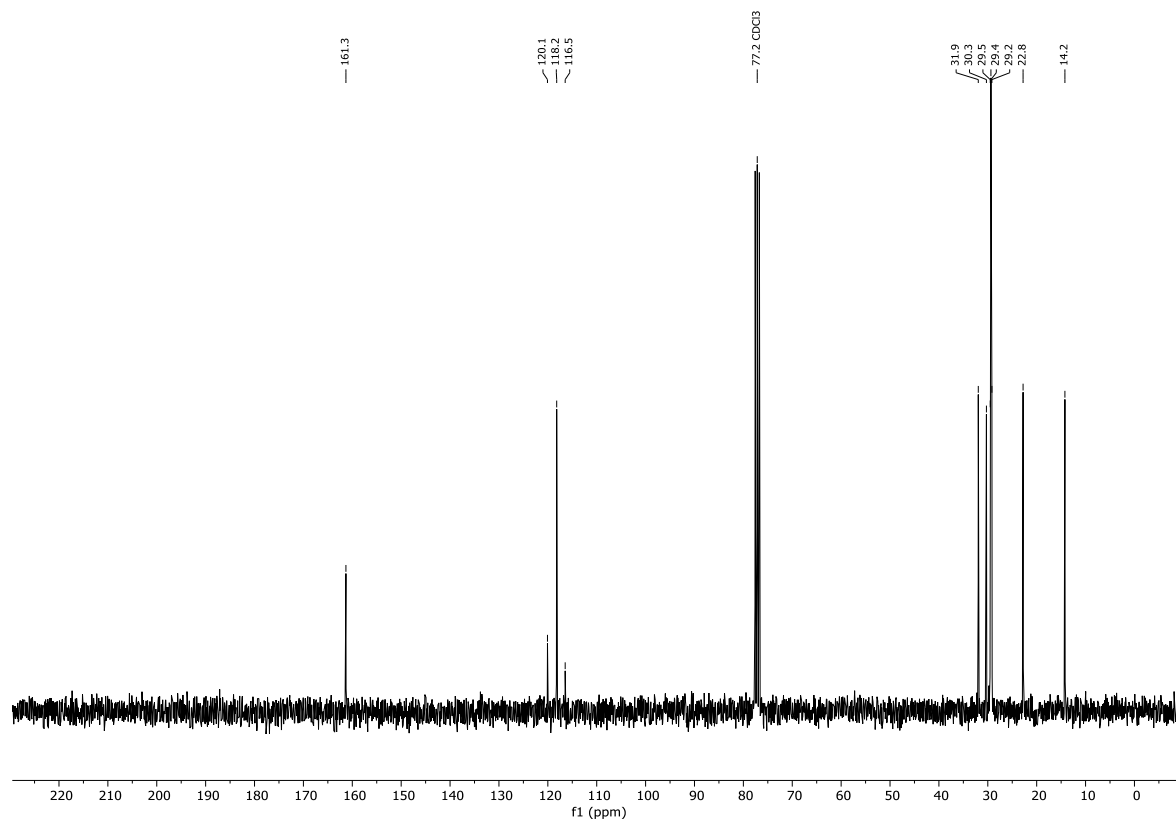


Spektrum 9.3-120: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **297**.

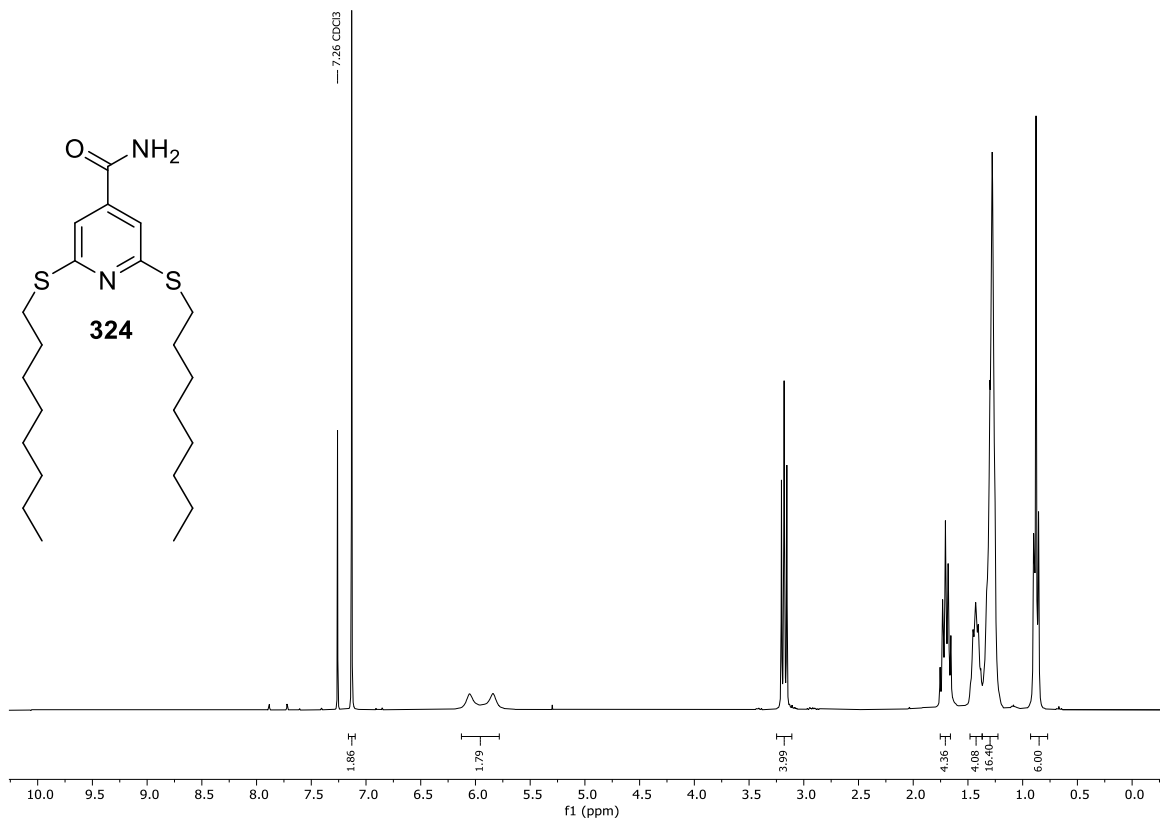
9.4 NMR-Spektren zu Kapitel 6



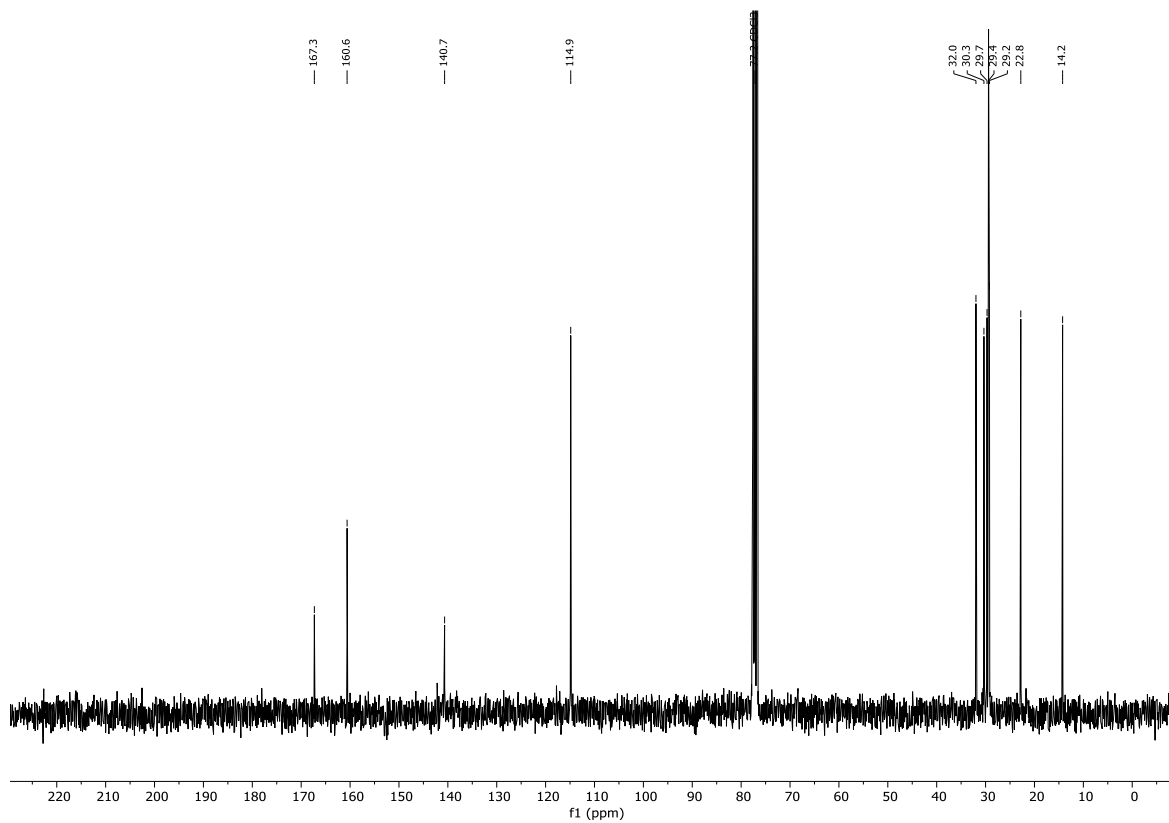
Spektrum 9.4-1: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **323**.



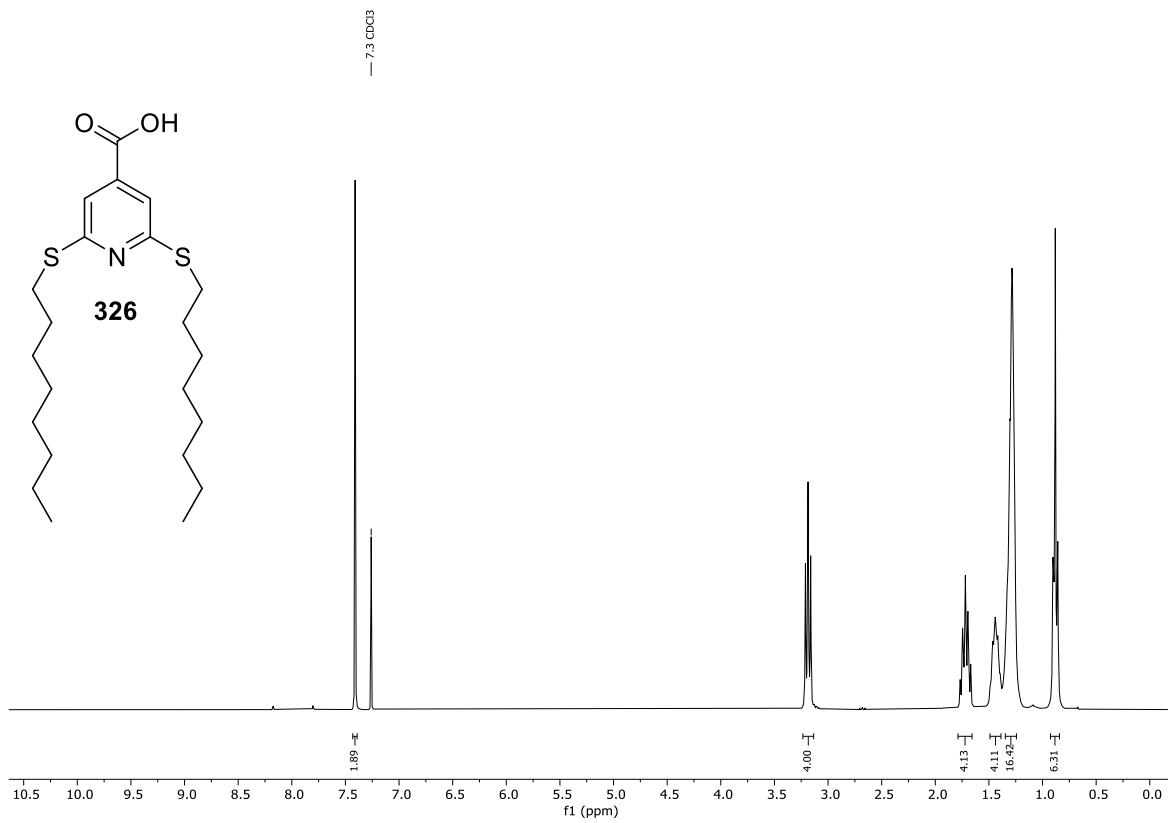
Spektrum 9.4-2: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **323**.



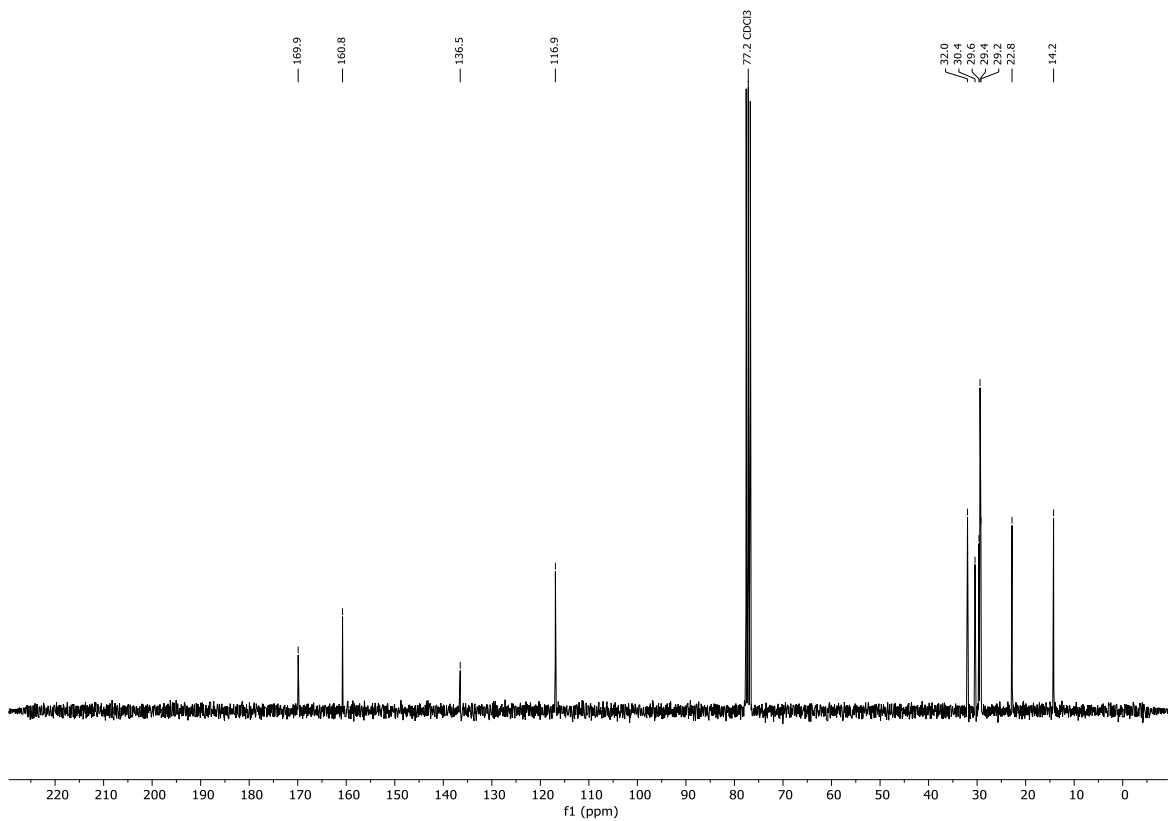
Spektrum 9.4-3: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **324**.



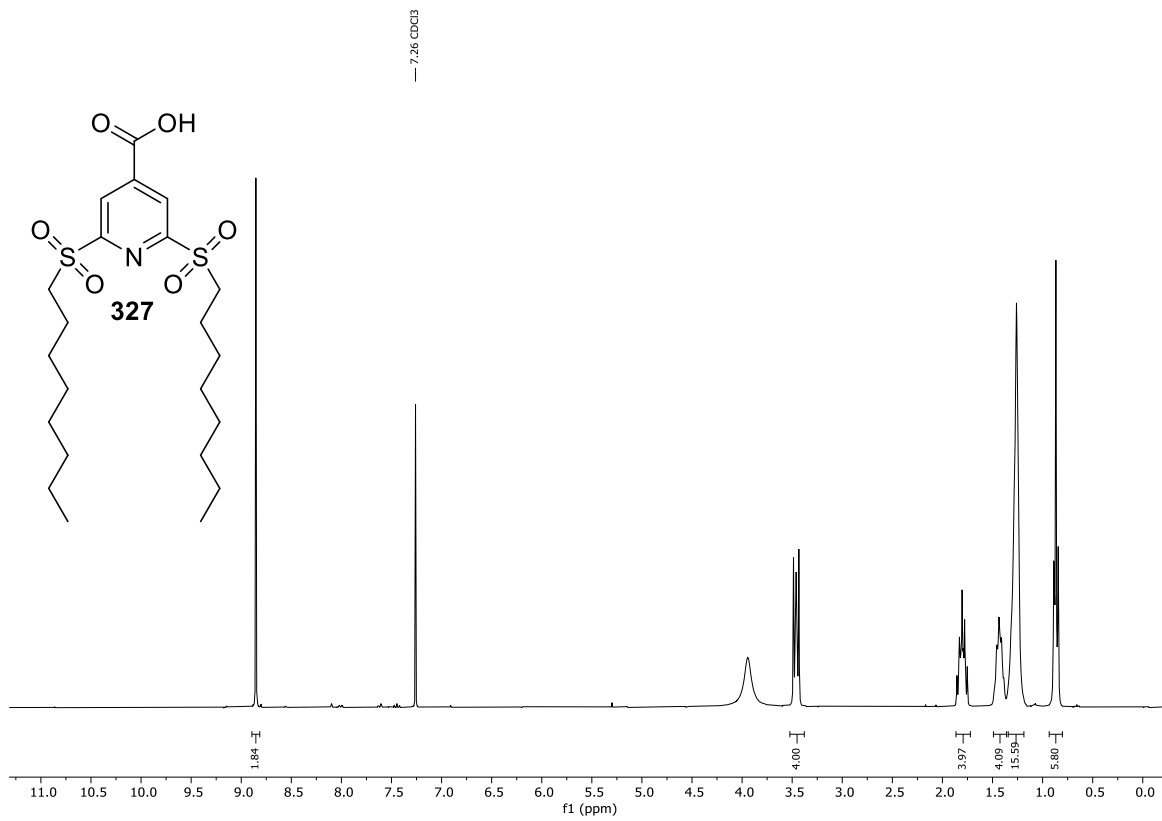
Spektrum 9.4-4: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **324**.



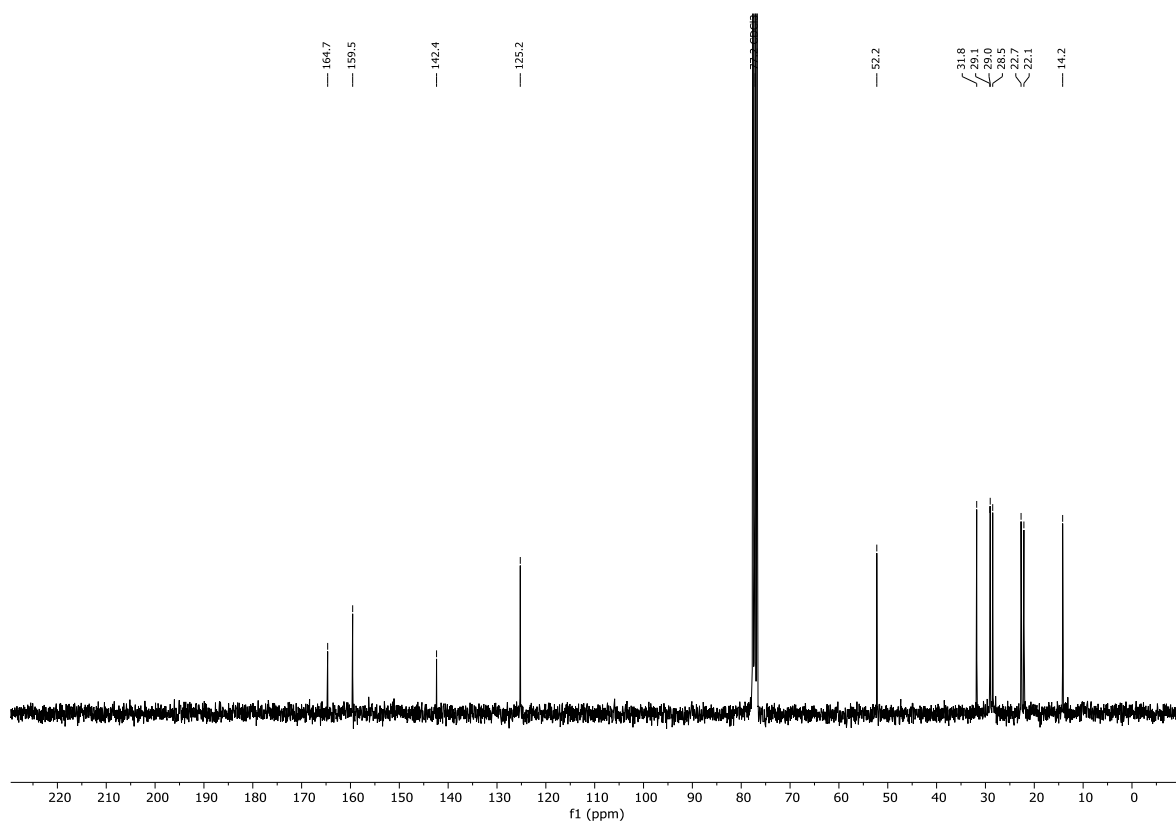
Spektrum 9.4-5: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **326**.



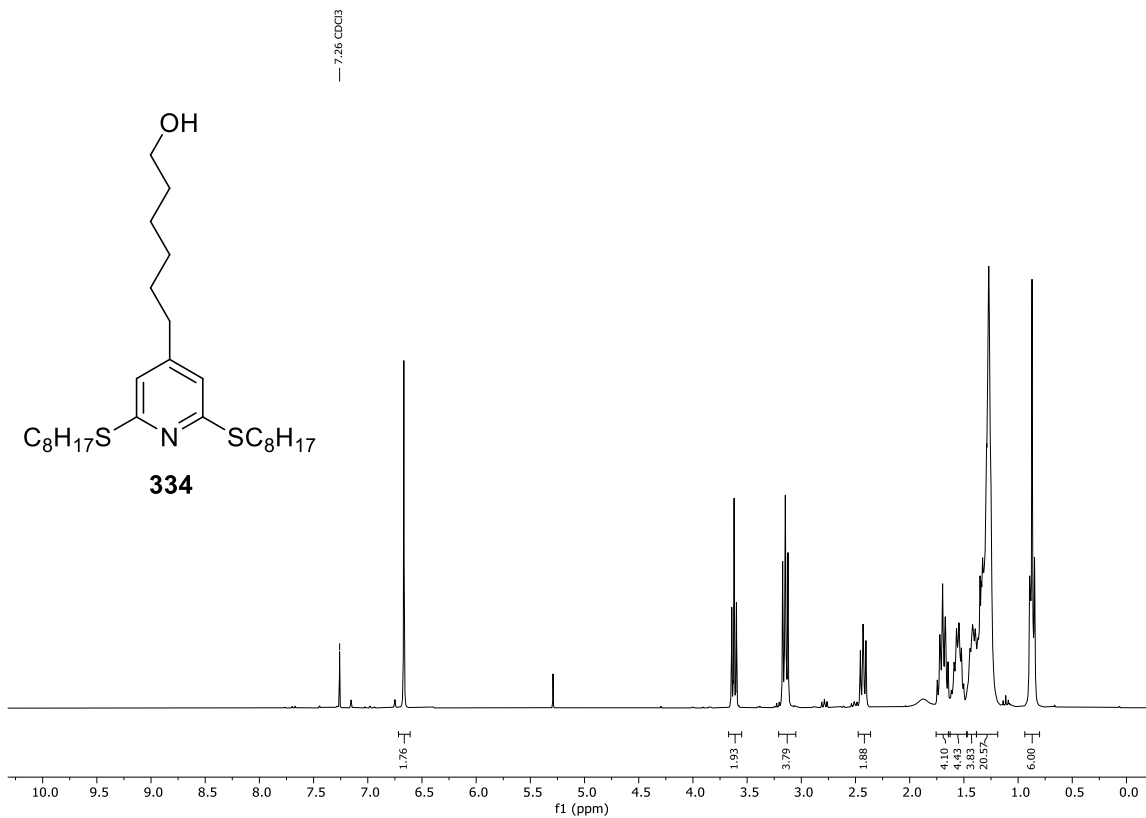
Spektrum 9.4-6: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **326**.



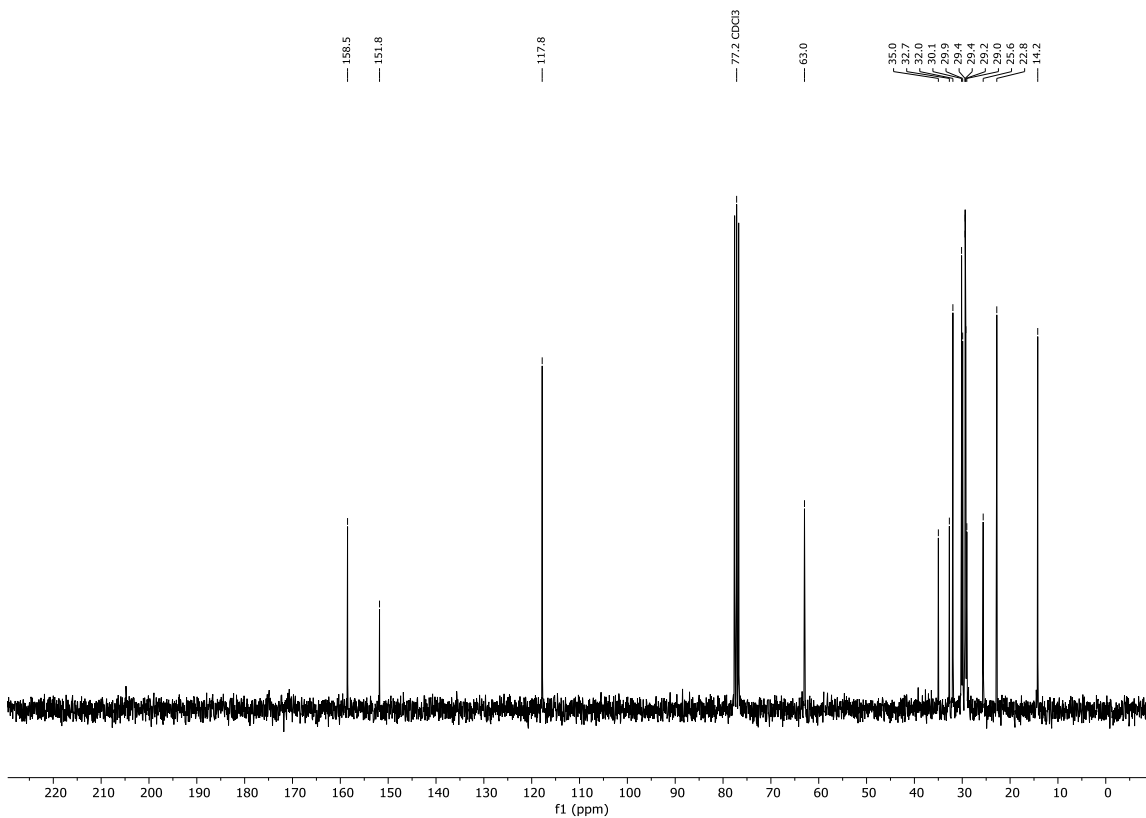
Spektrum 9.4-7: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **327**.



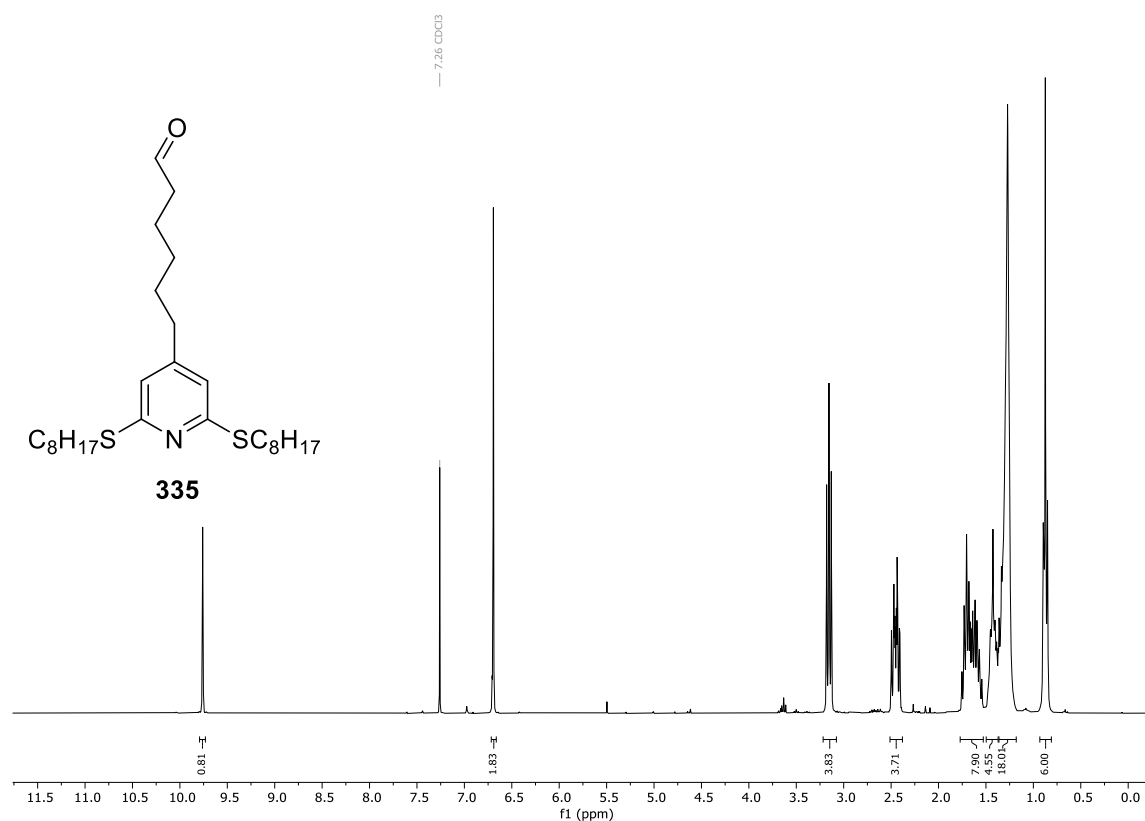
Spektrum 9.4-8: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **327**.



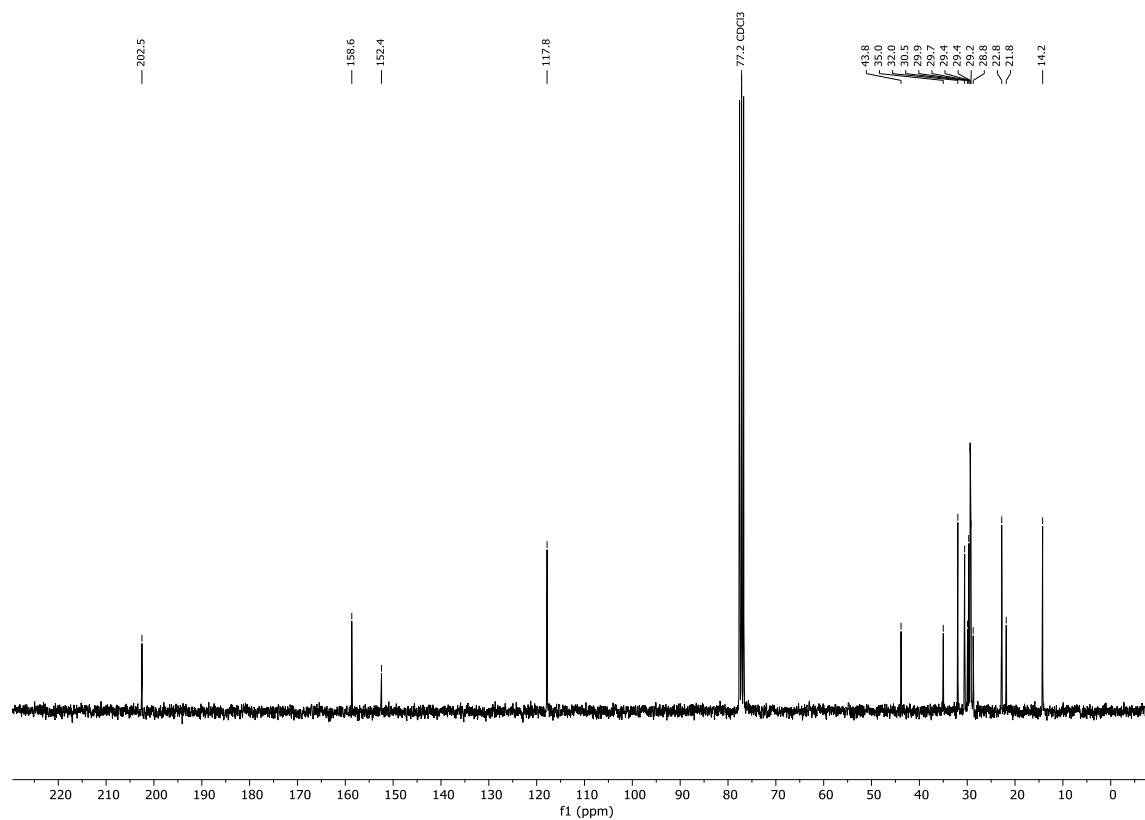
Spektrum 9.4-9: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **334**.



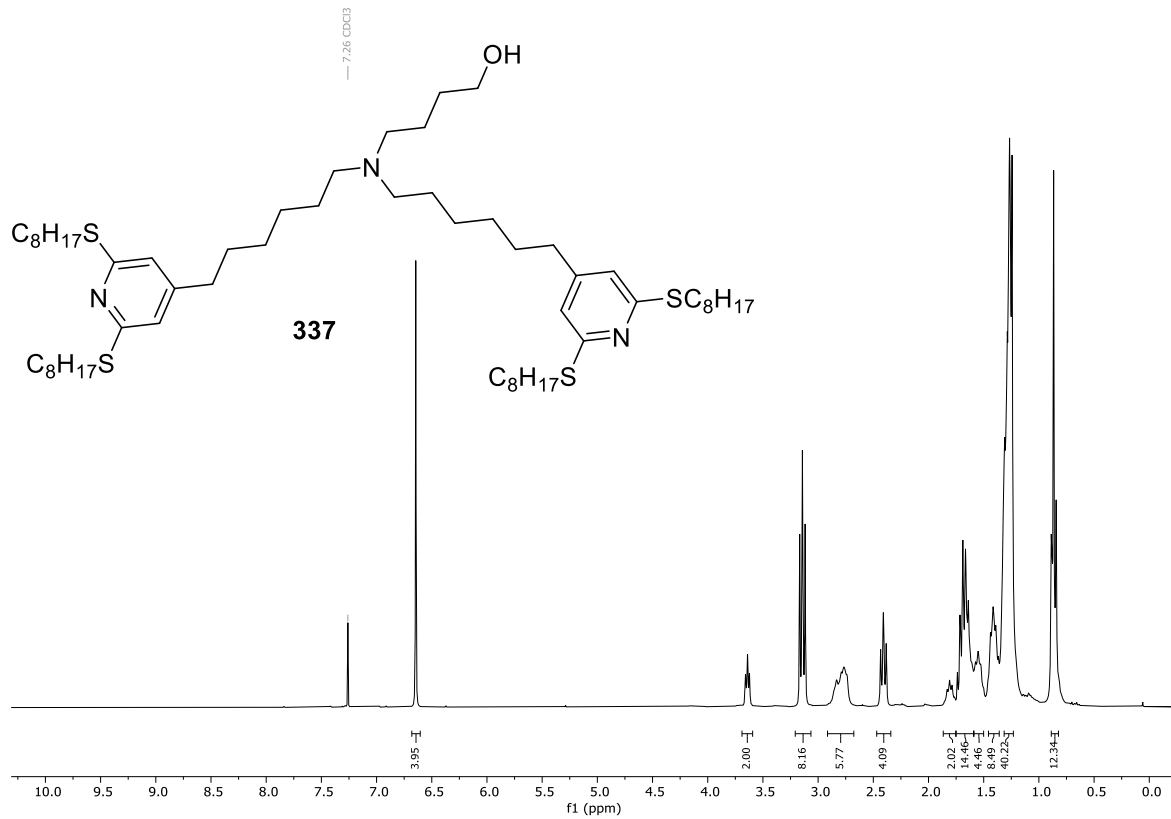
Spektrum 9.4-10: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **334**.



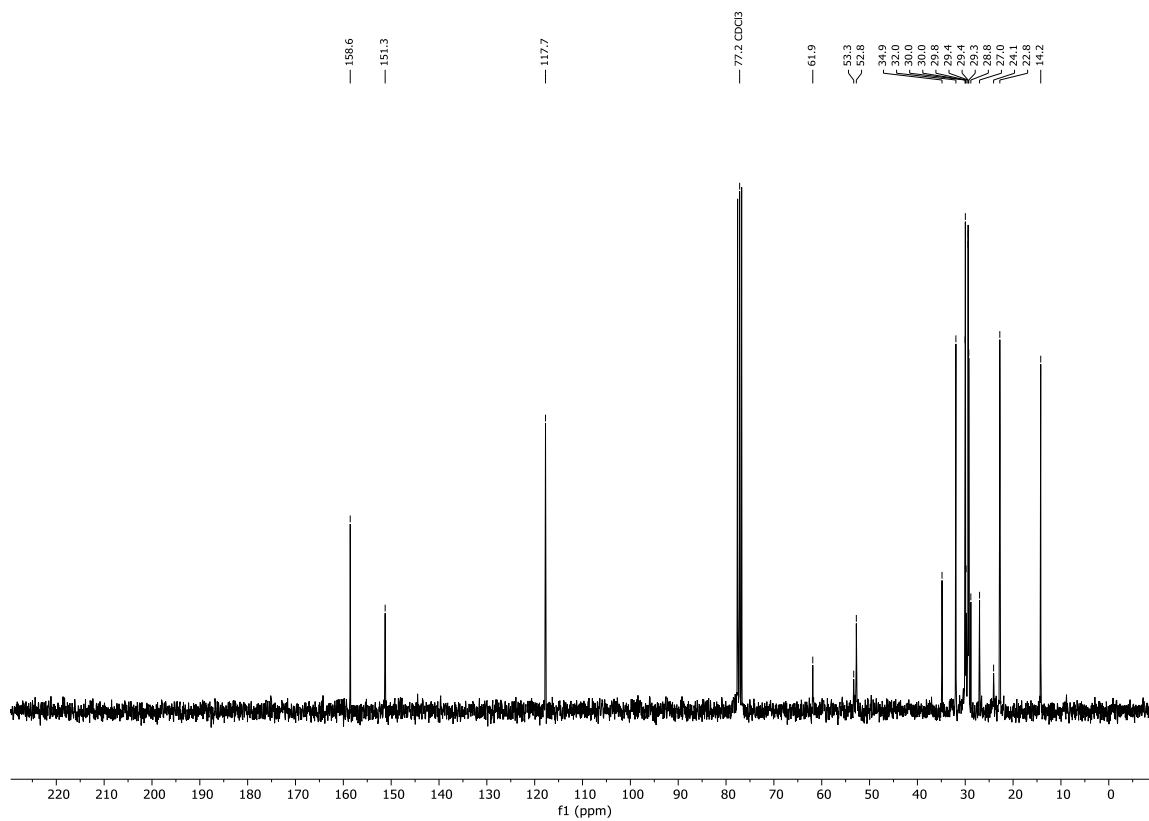
Spektrum 9.4-11: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **335**.



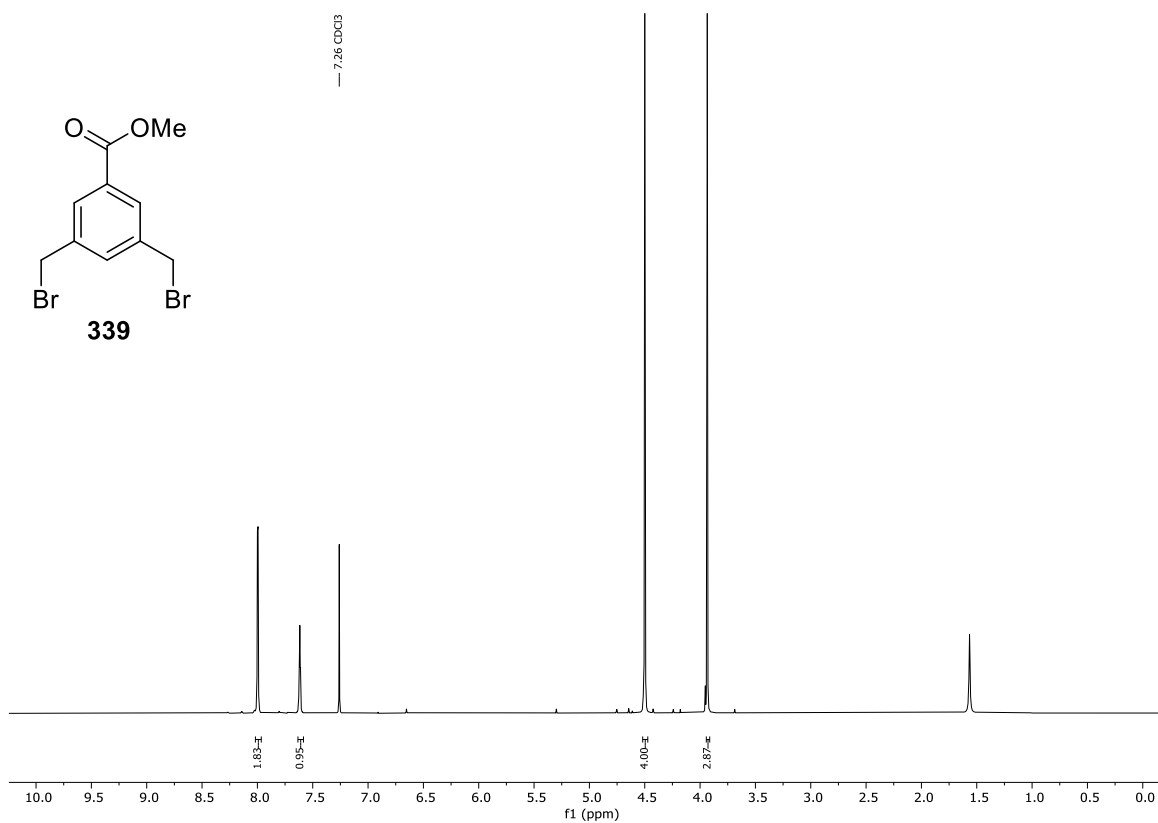
Spektrum 9.4-12: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **335**.



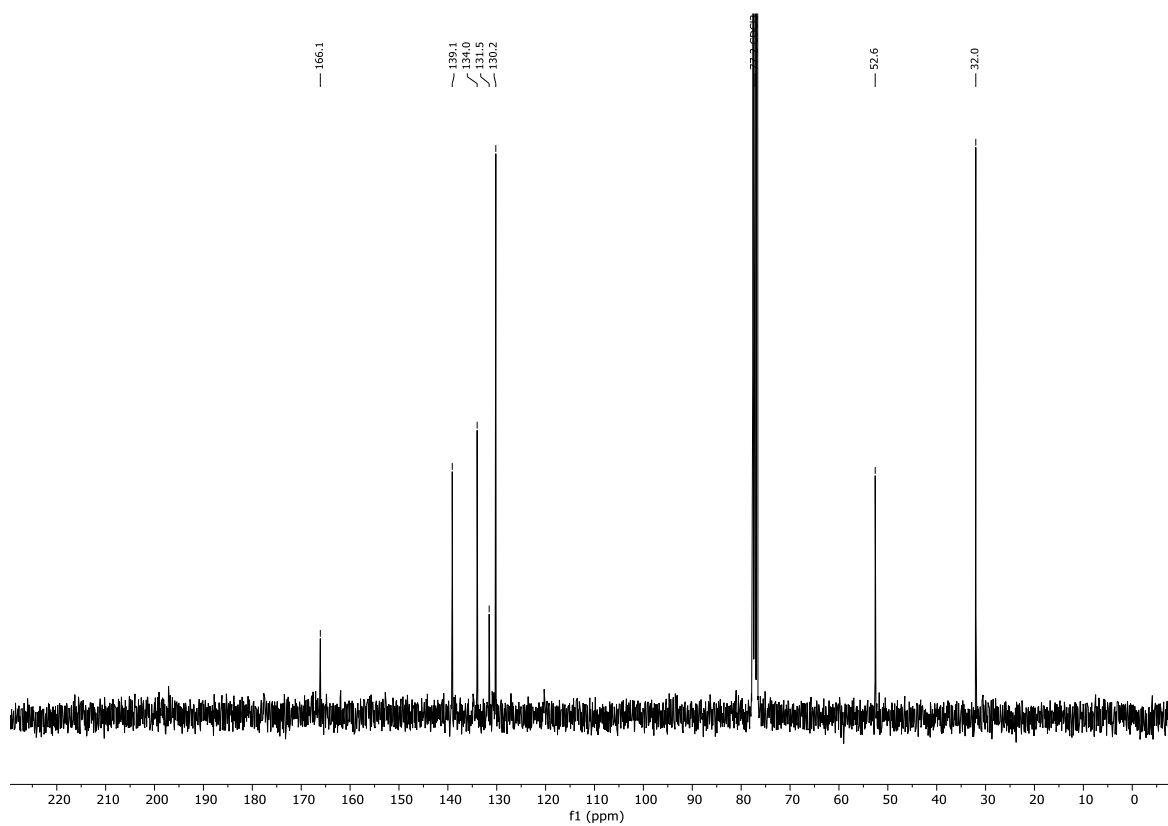
Spektrum 9.4-13: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **337**.



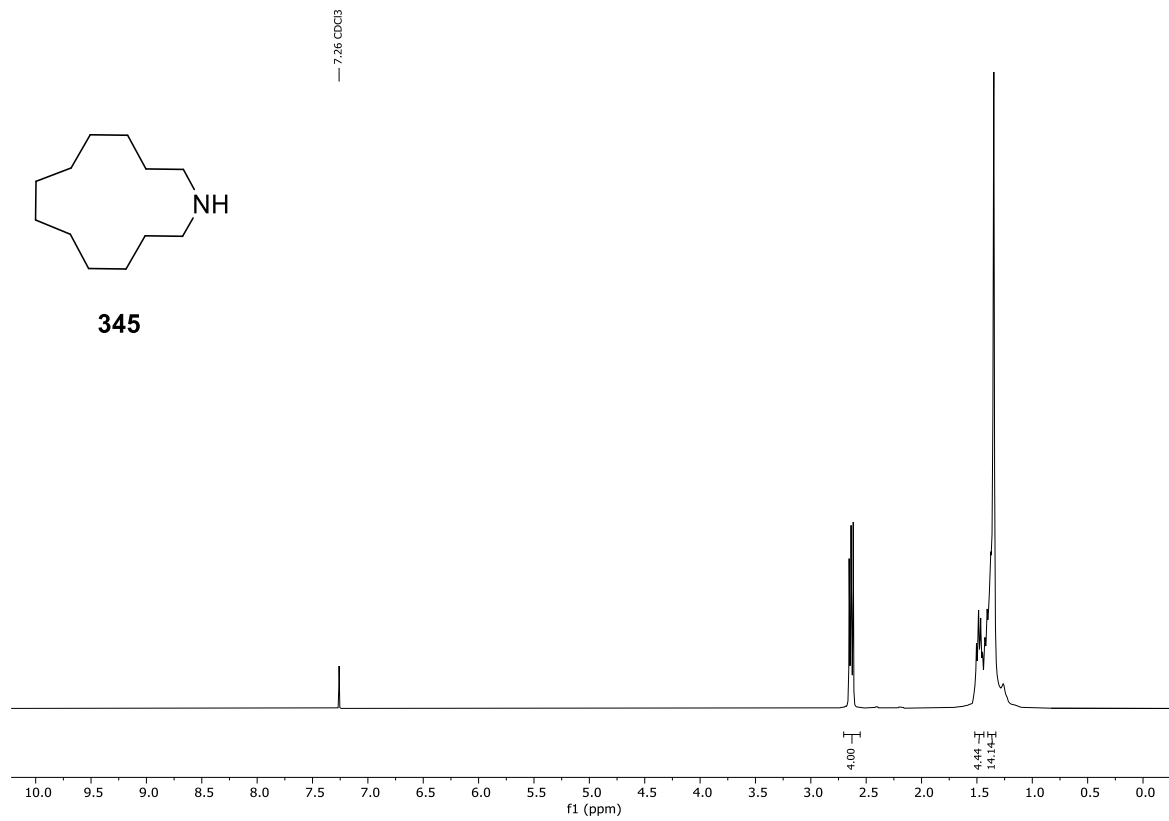
Spektrum 9.4-14: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **337**.



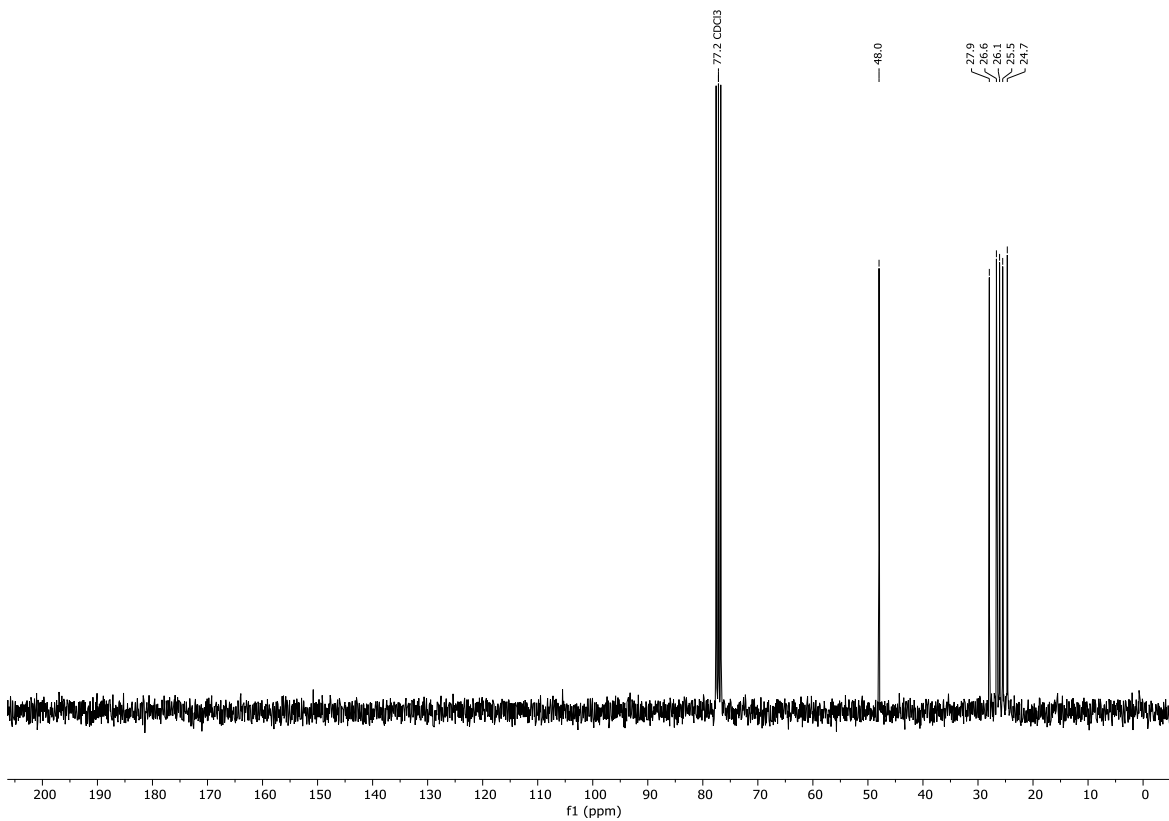
Spektrum 9.4-15: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 339.



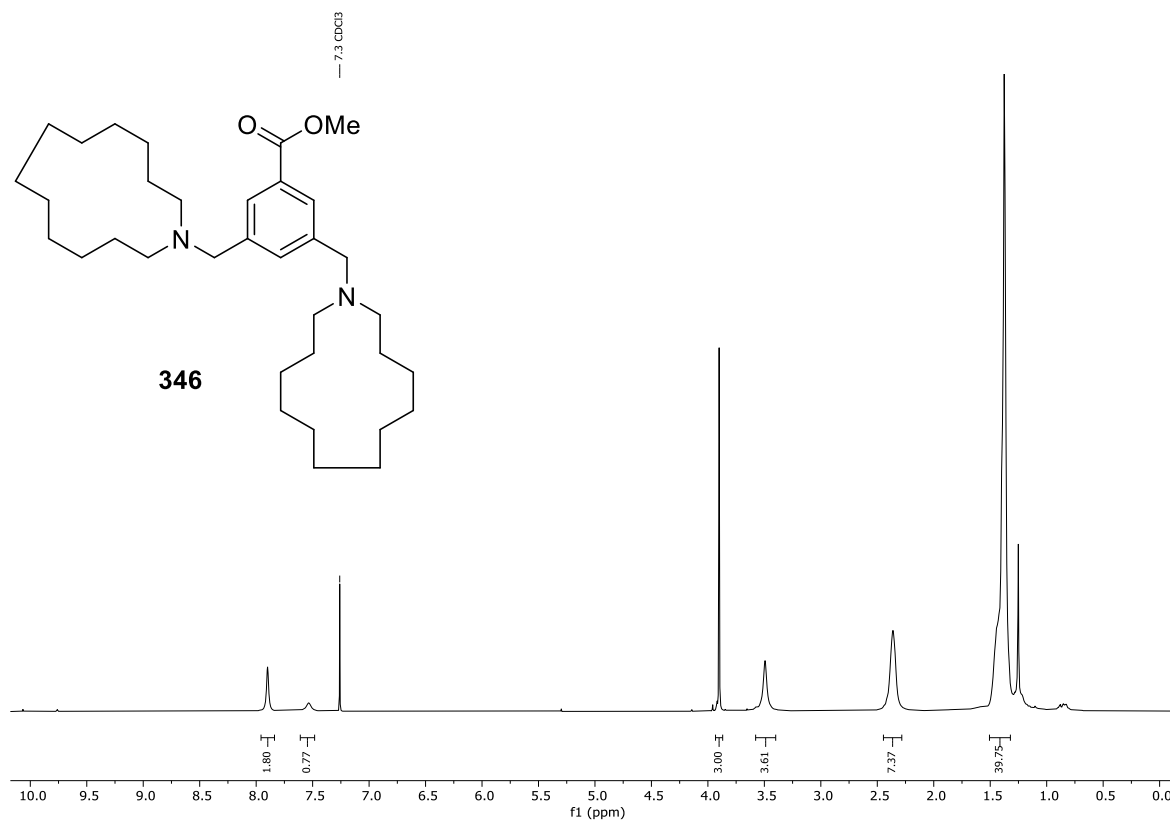
Spektrum 9.4-16: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 339.



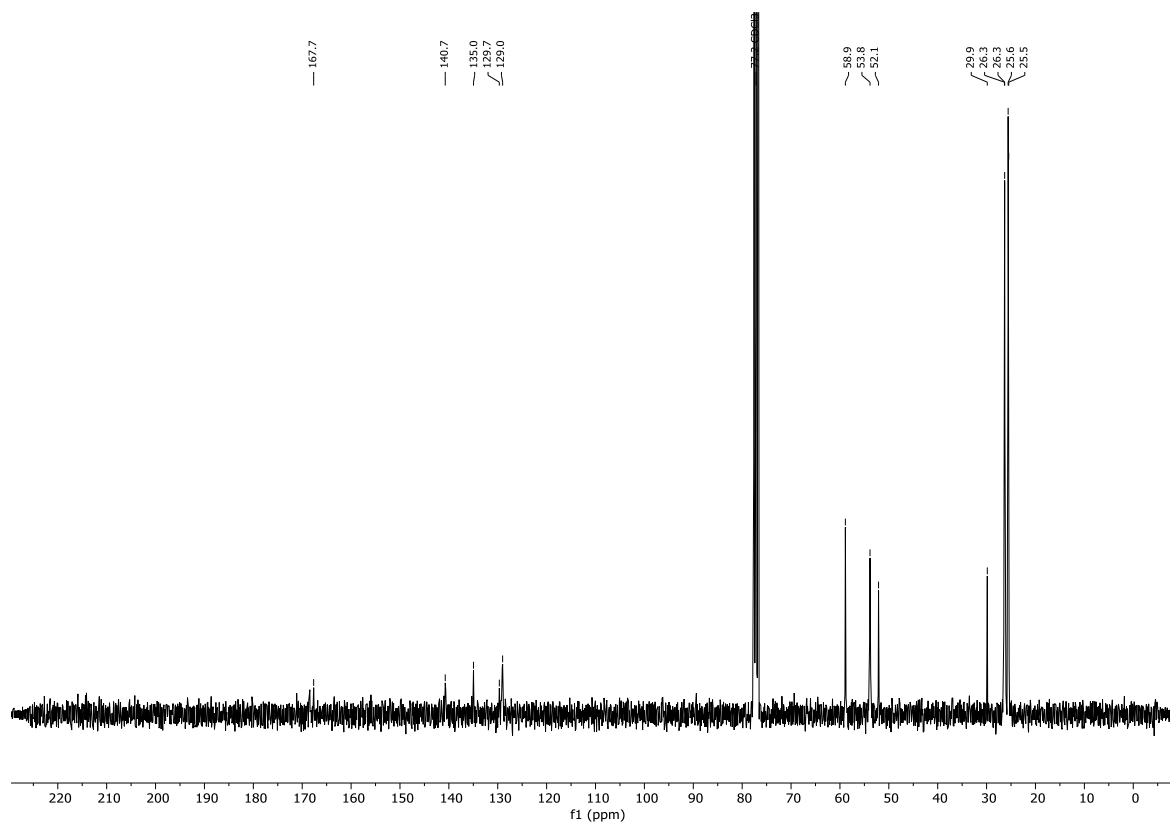
Spektrum 9.4-17: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 345.



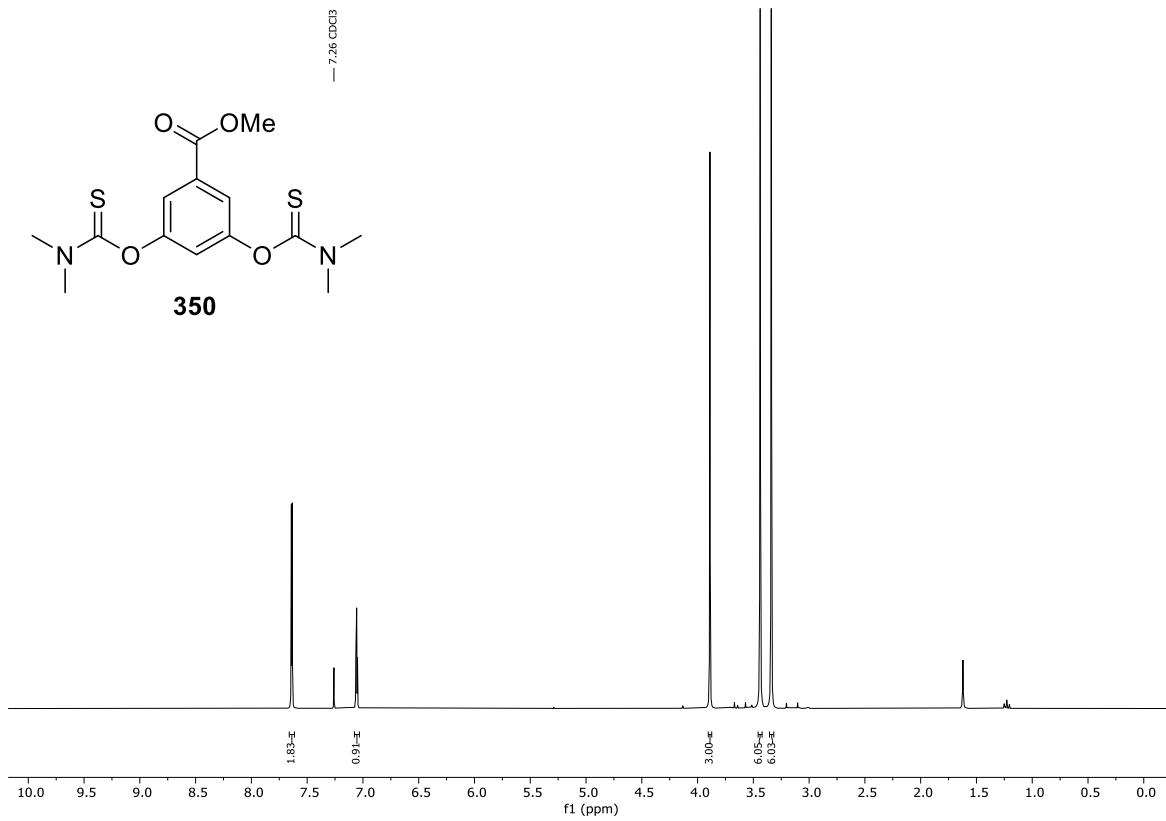
Spektrum 9.4-18: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 345.



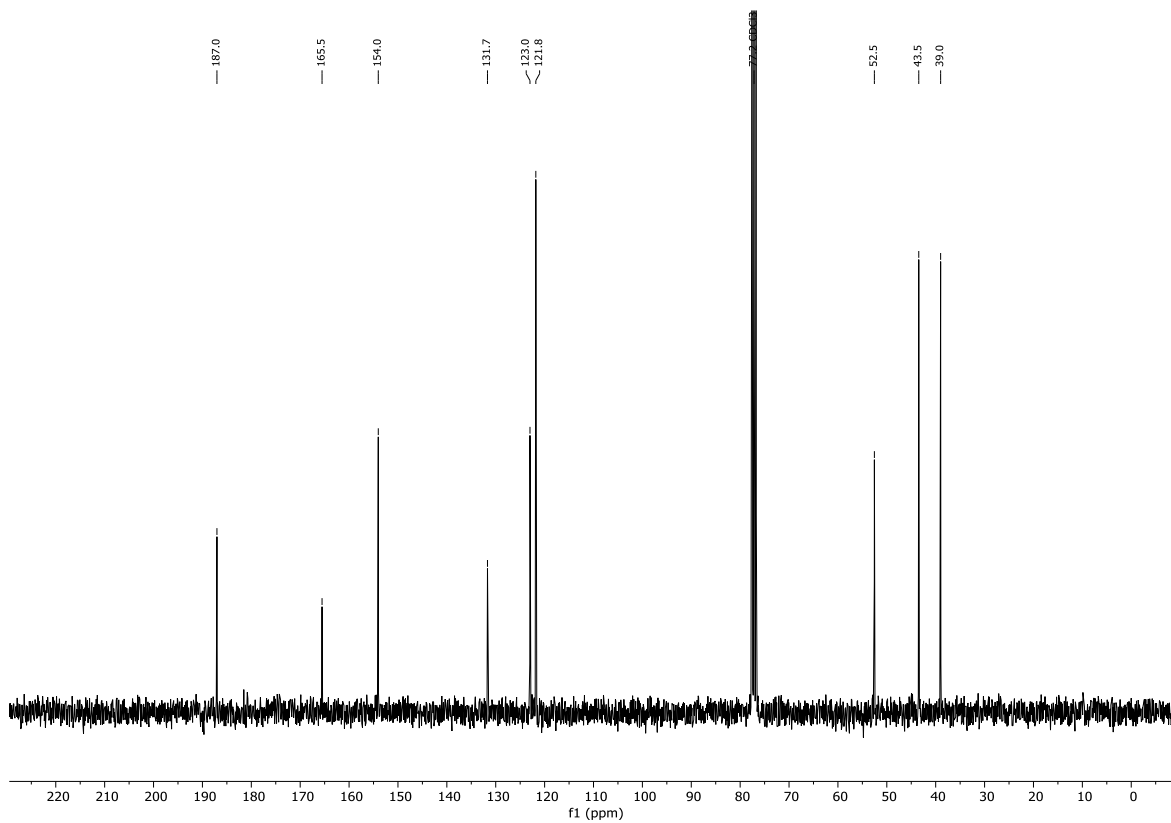
Spektrum 9.4-19: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **346**.



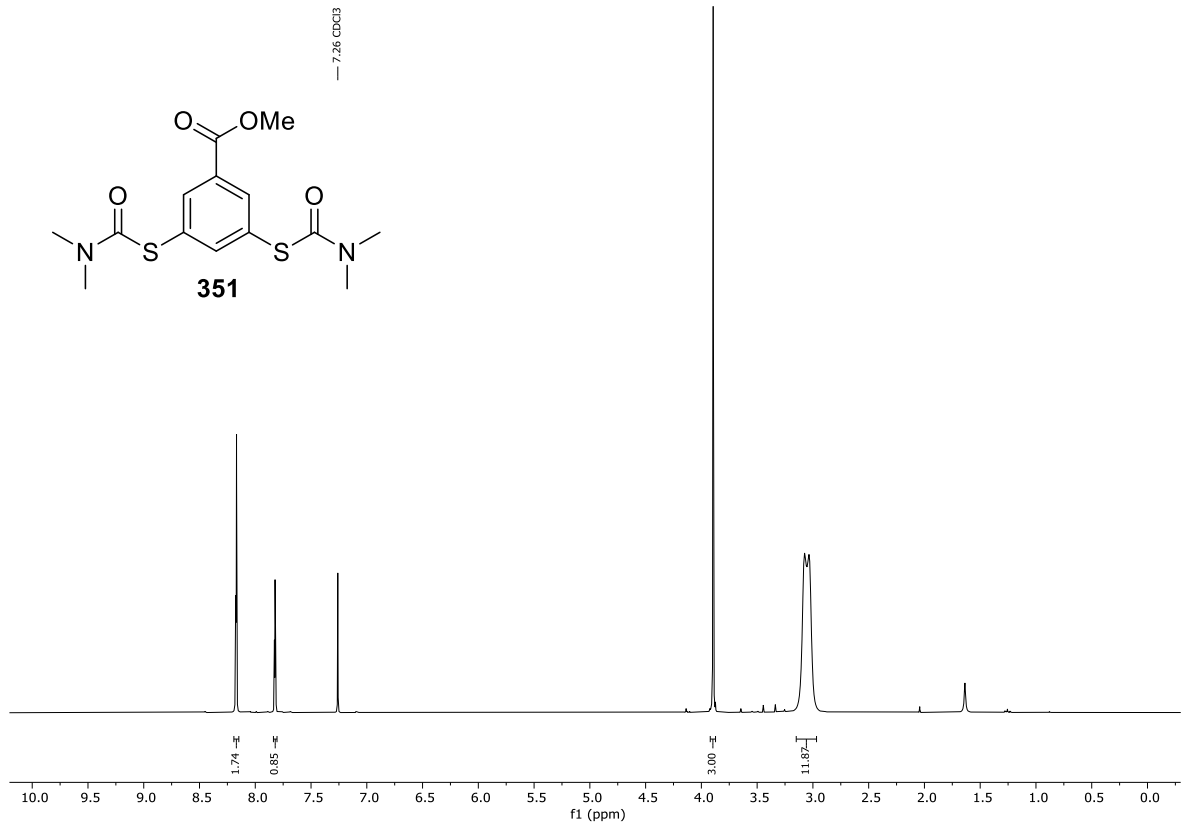
Spektrum 9.4-20: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **346**.



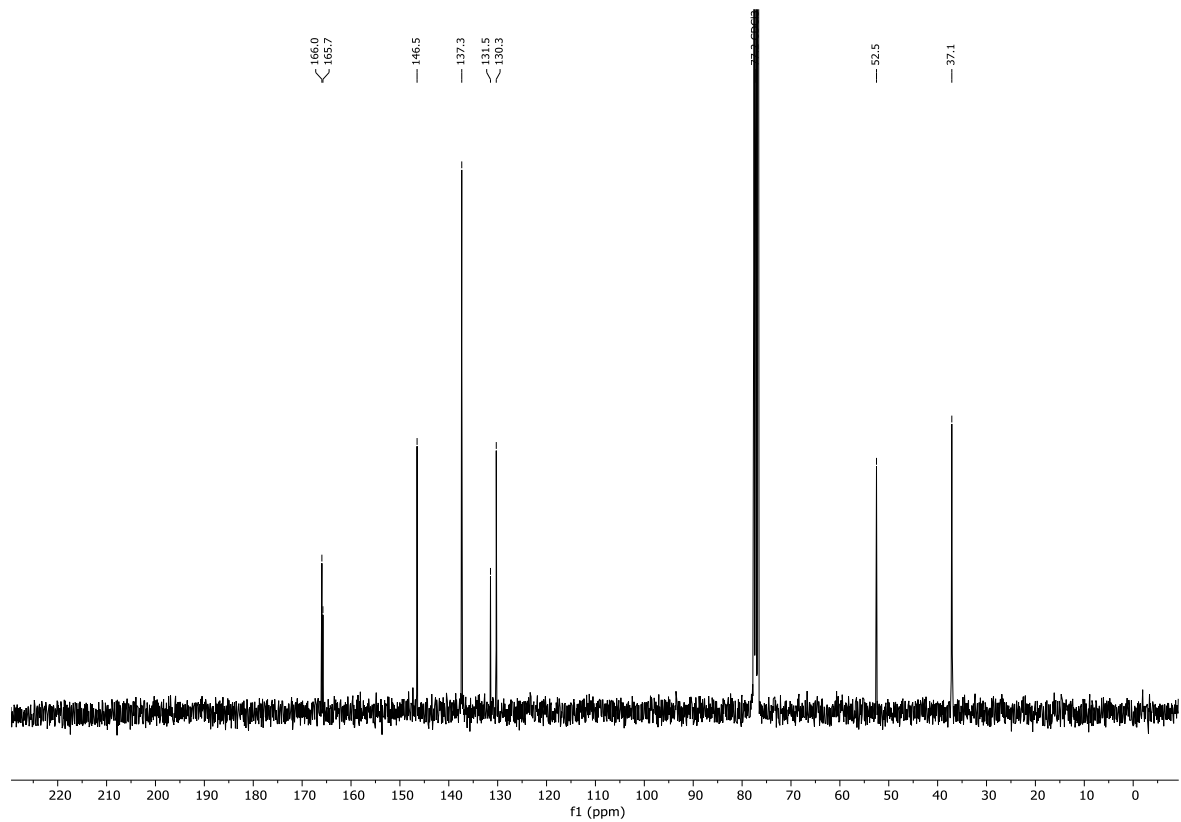
Spektrum 9.4-21: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 350.



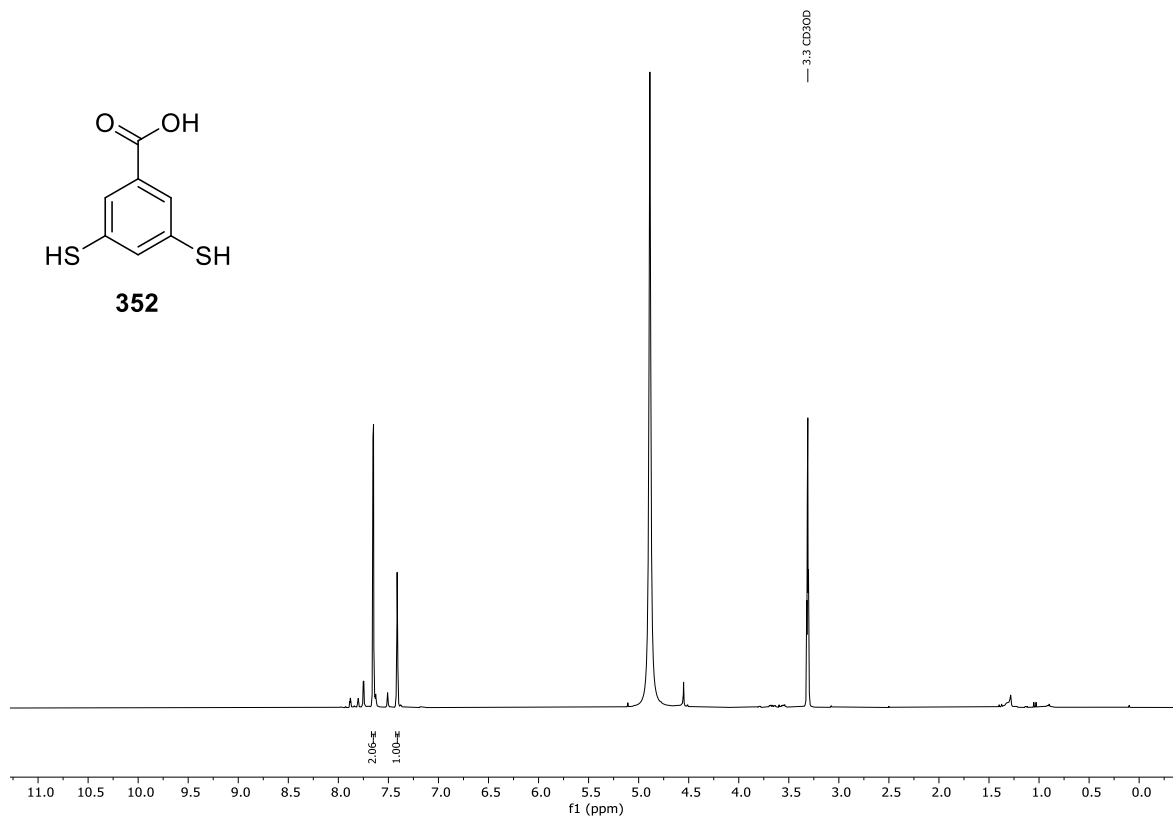
Spektrum 9.4-22: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 350.



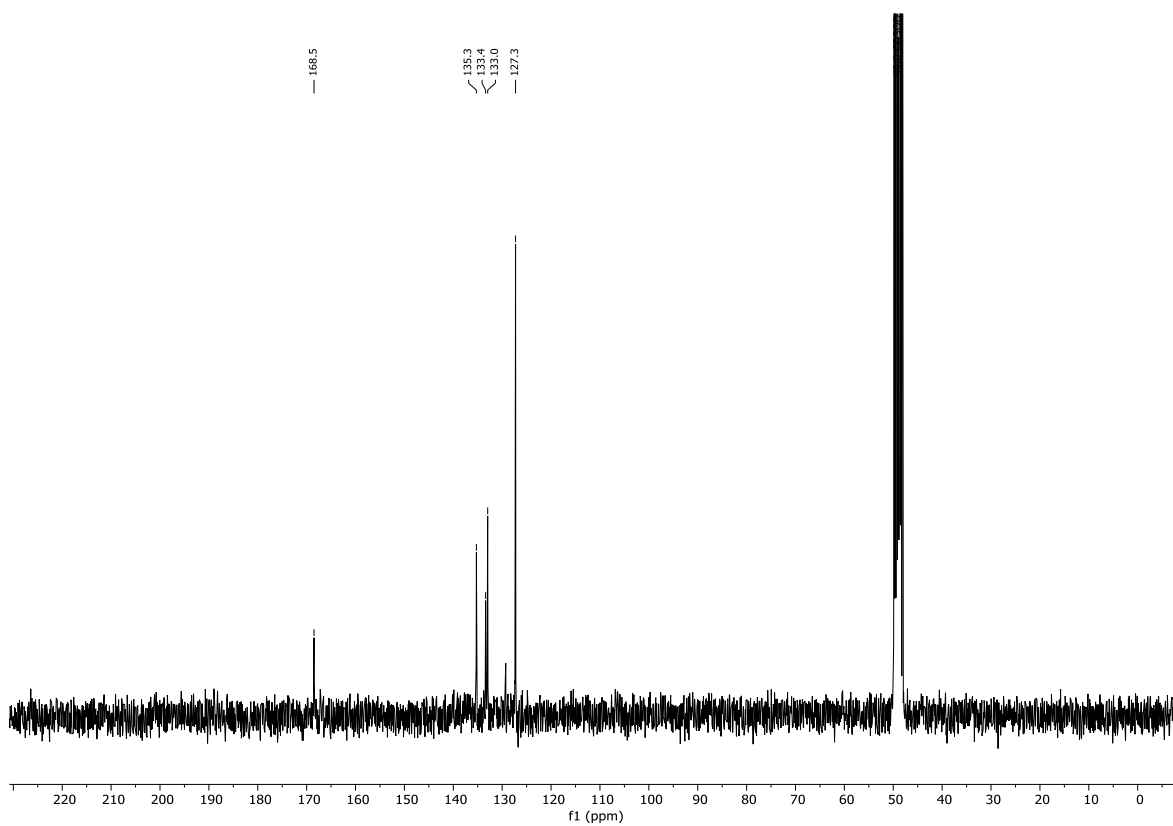
Spektrum 9.4-23: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **351**.



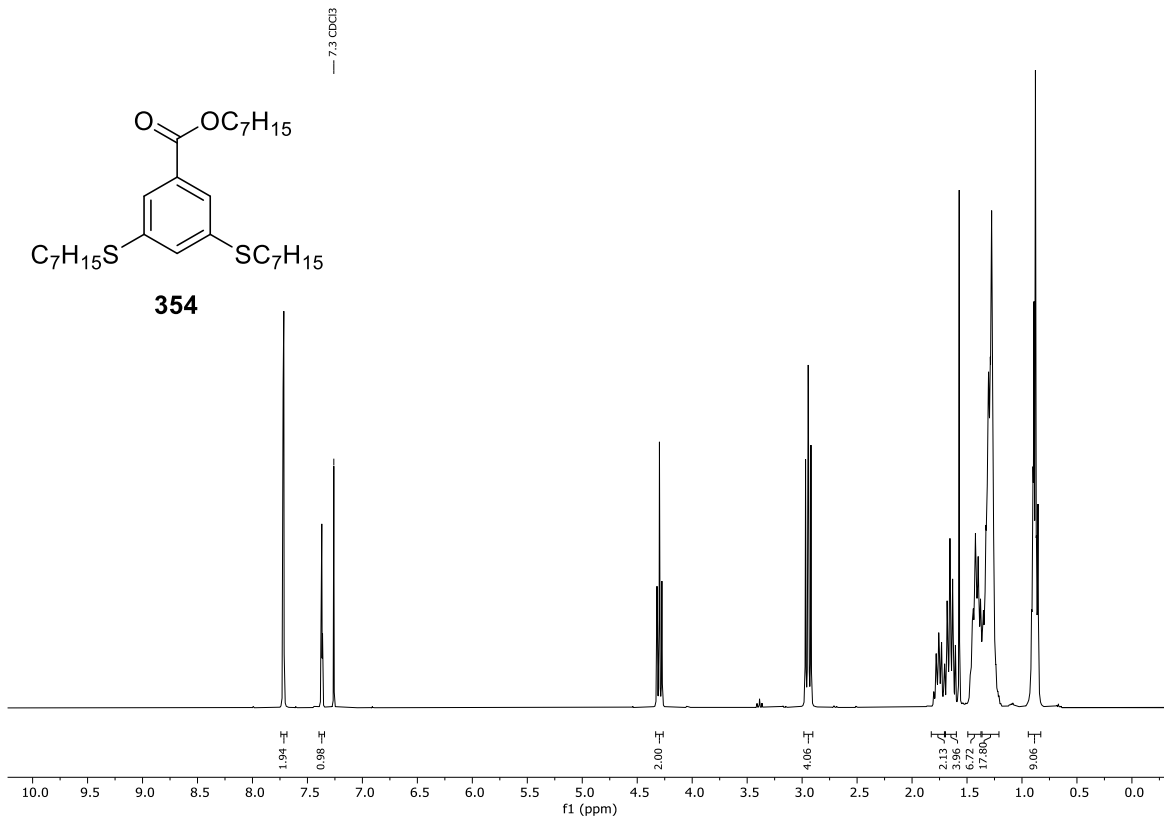
Spektrum 9.4-24: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **351**.



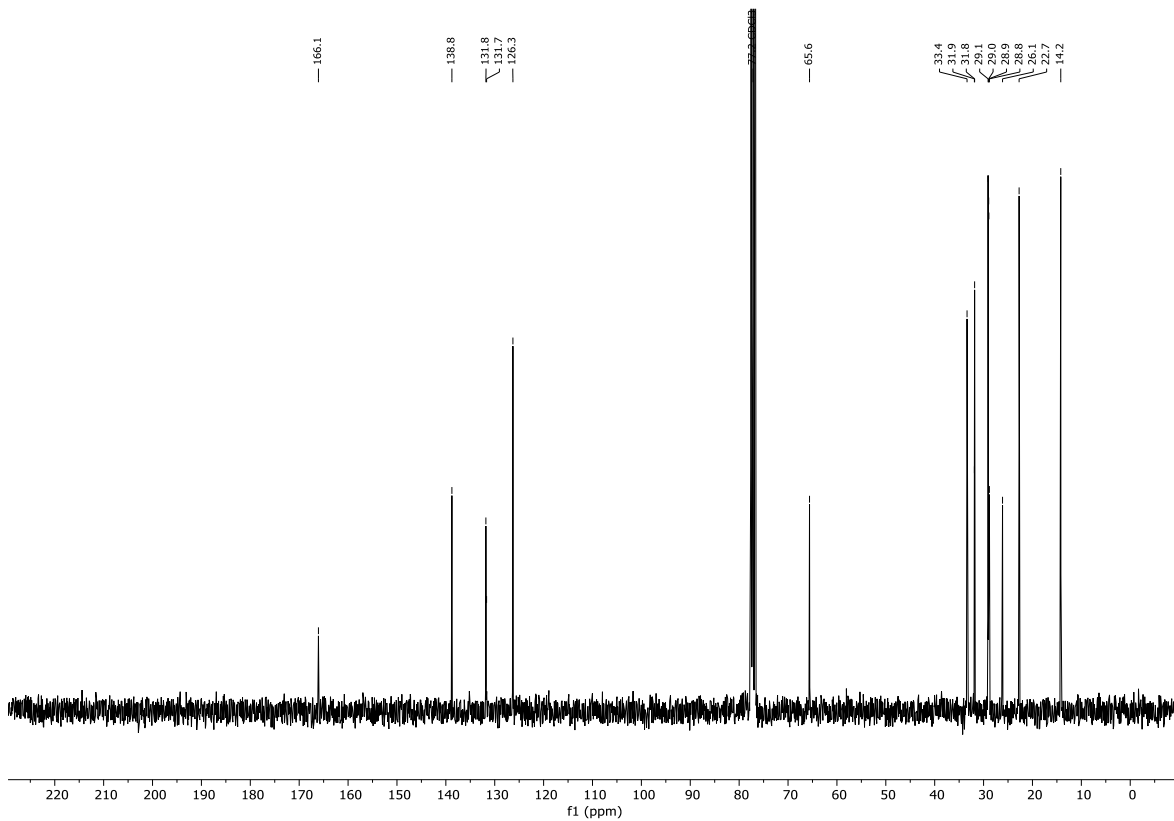
Spektrum 9.4-25: ^1H -NMR (300 MHz, MeOD- d_4) von Verbindung **352**.



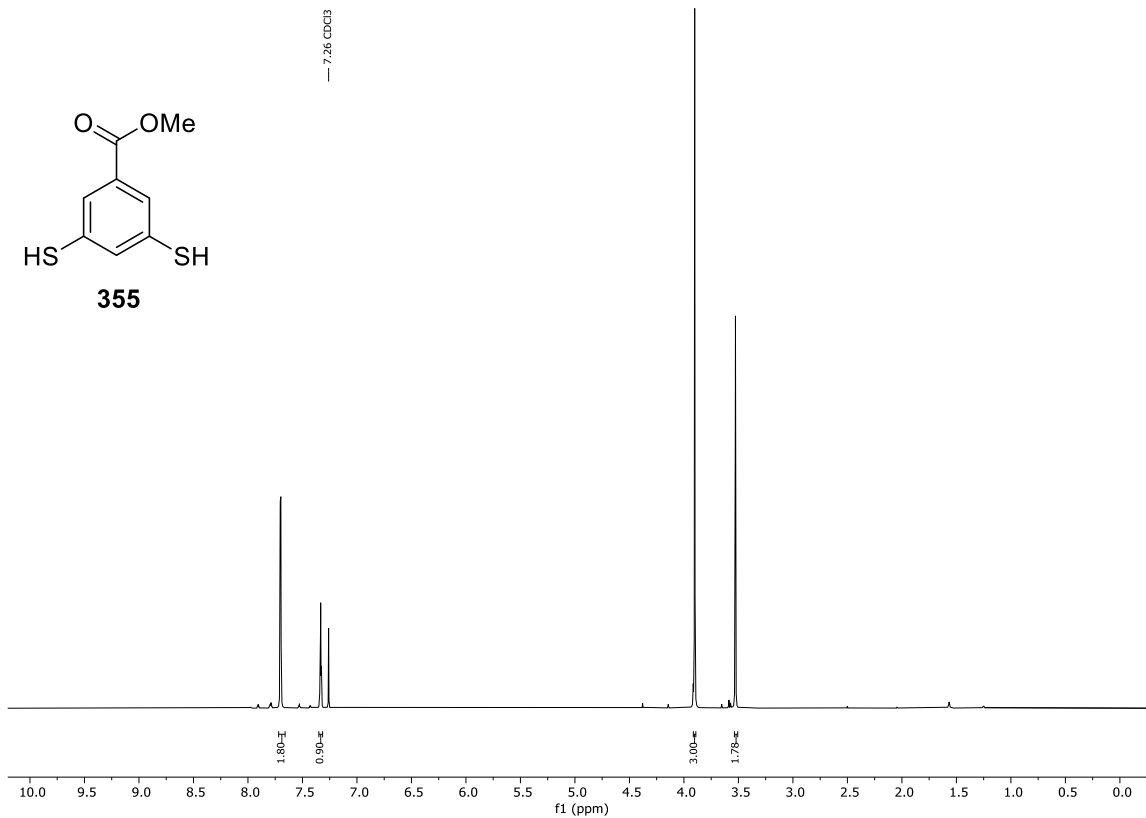
Spektrum 9.4-26: ^{13}C -NMR (75 MHz, MeOD- d_4) von Verbindung **352**.



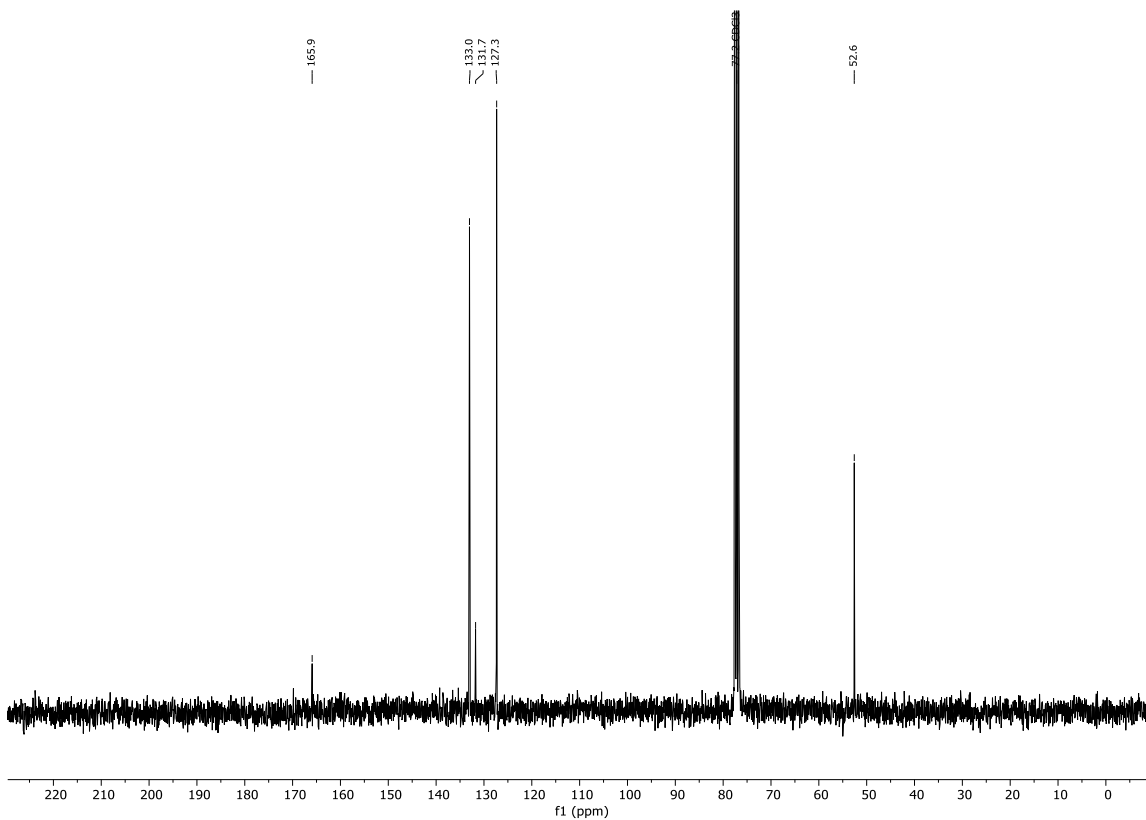
Spektrum 9.4-27: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **354**.



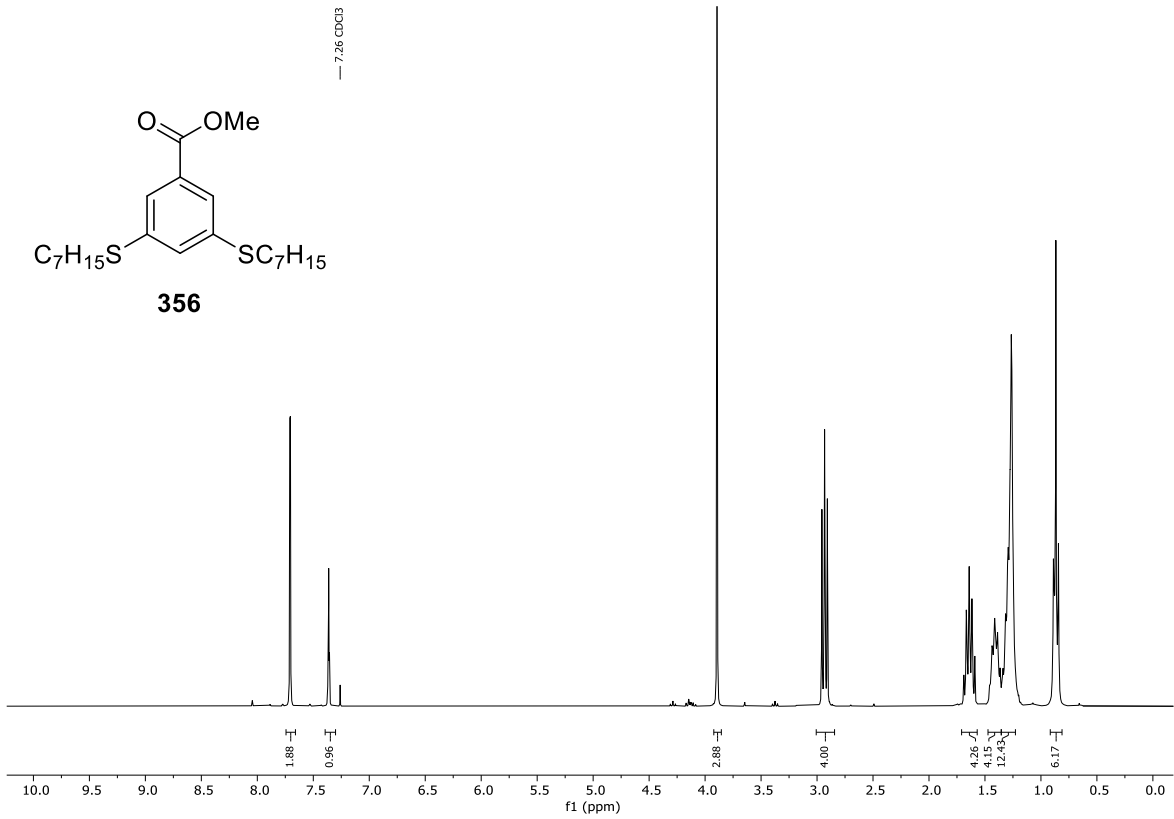
Spektrum 9.4-28: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **354**.



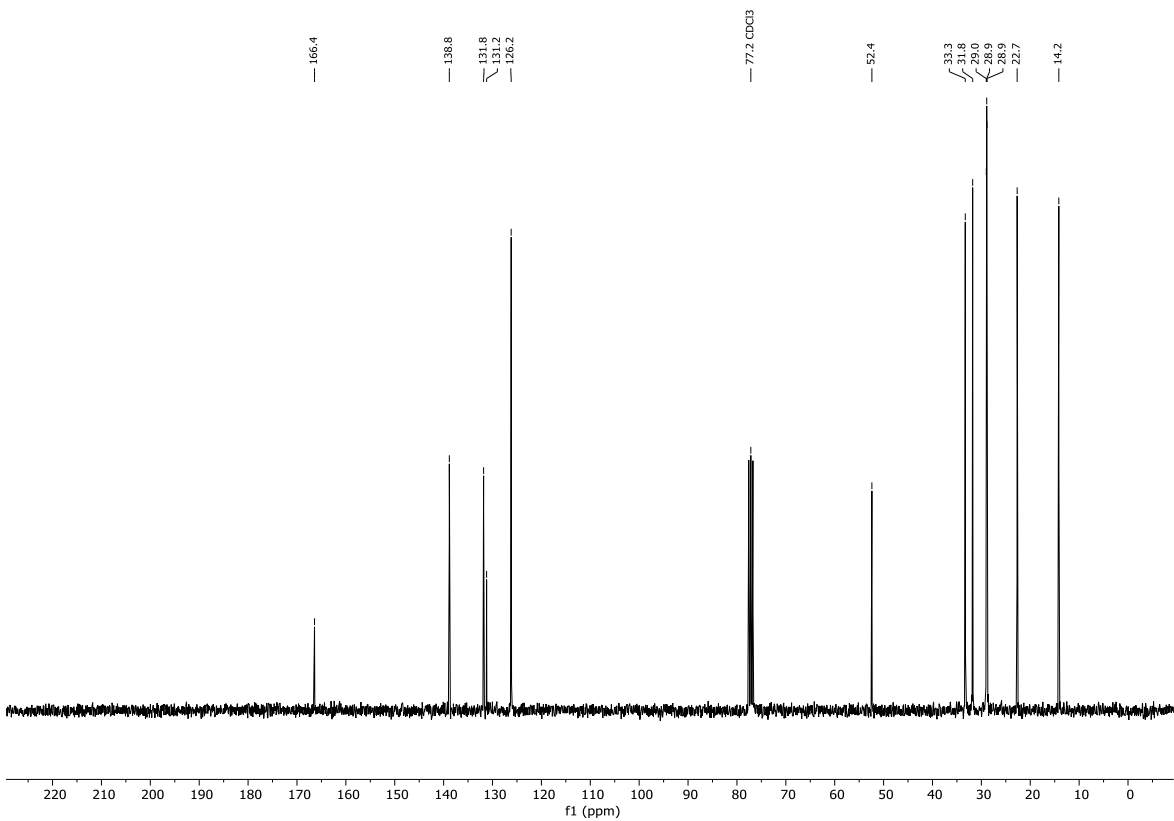
Spektrum 9.4-29: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **355**.



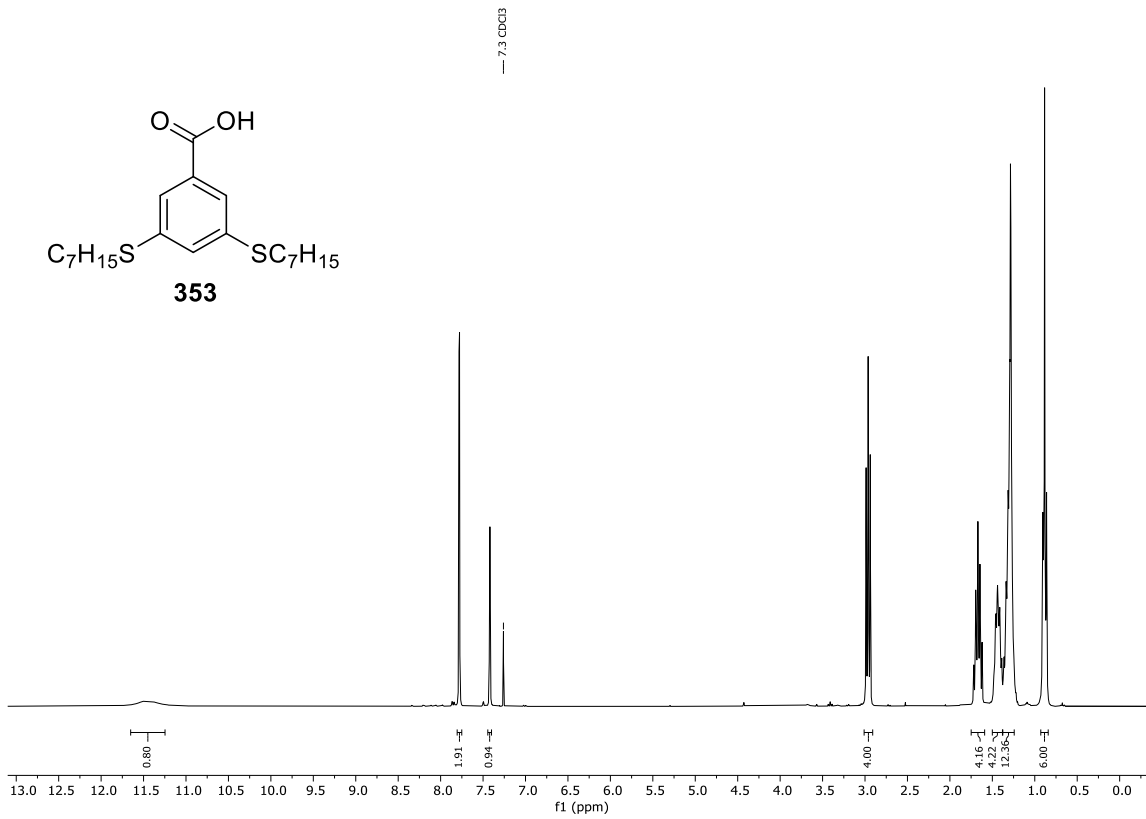
Spektrum 9.4-30: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **355**.



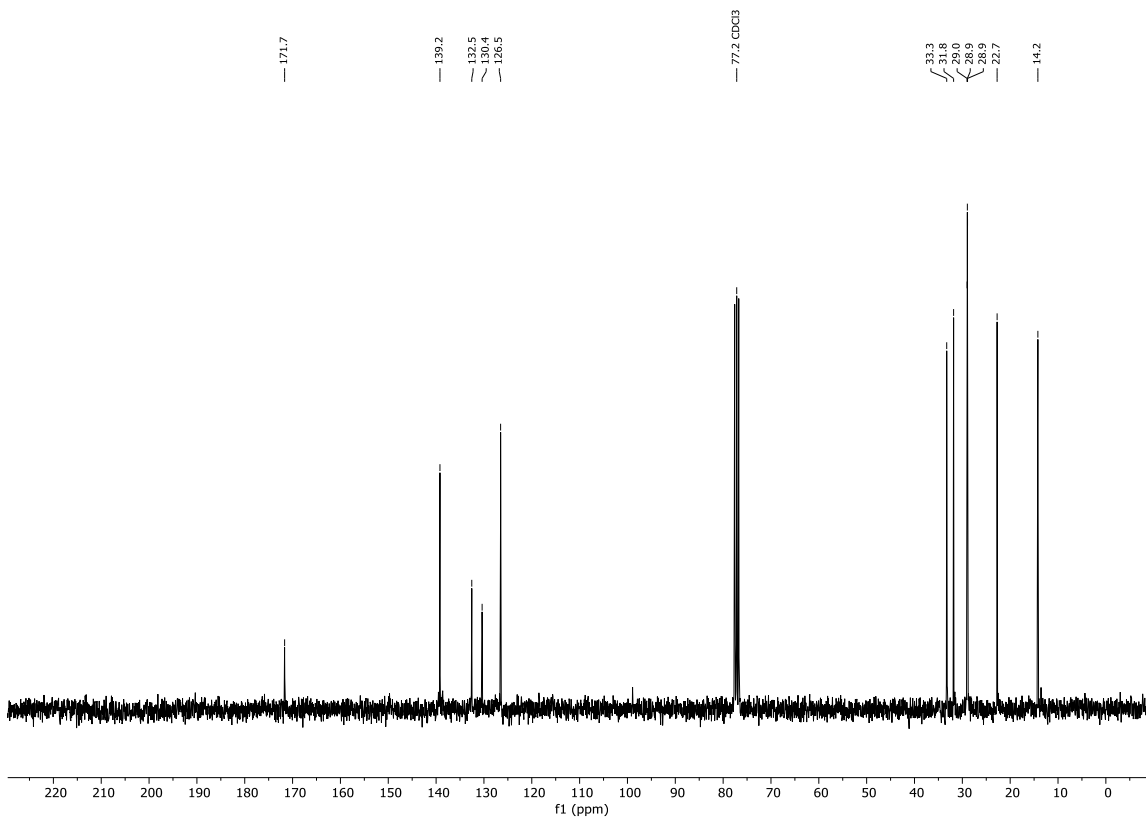
Spektrum 9.4-31: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **356**.



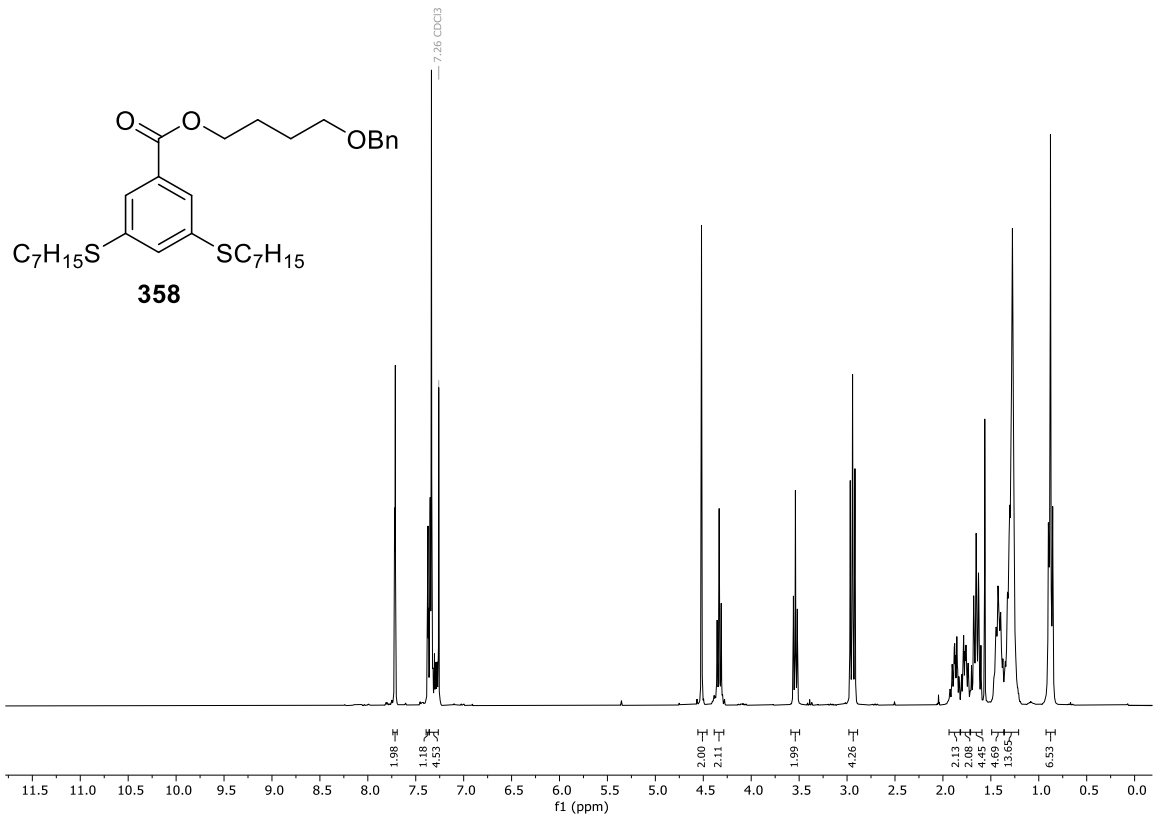
Spektrum 9.4-32: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **356**.



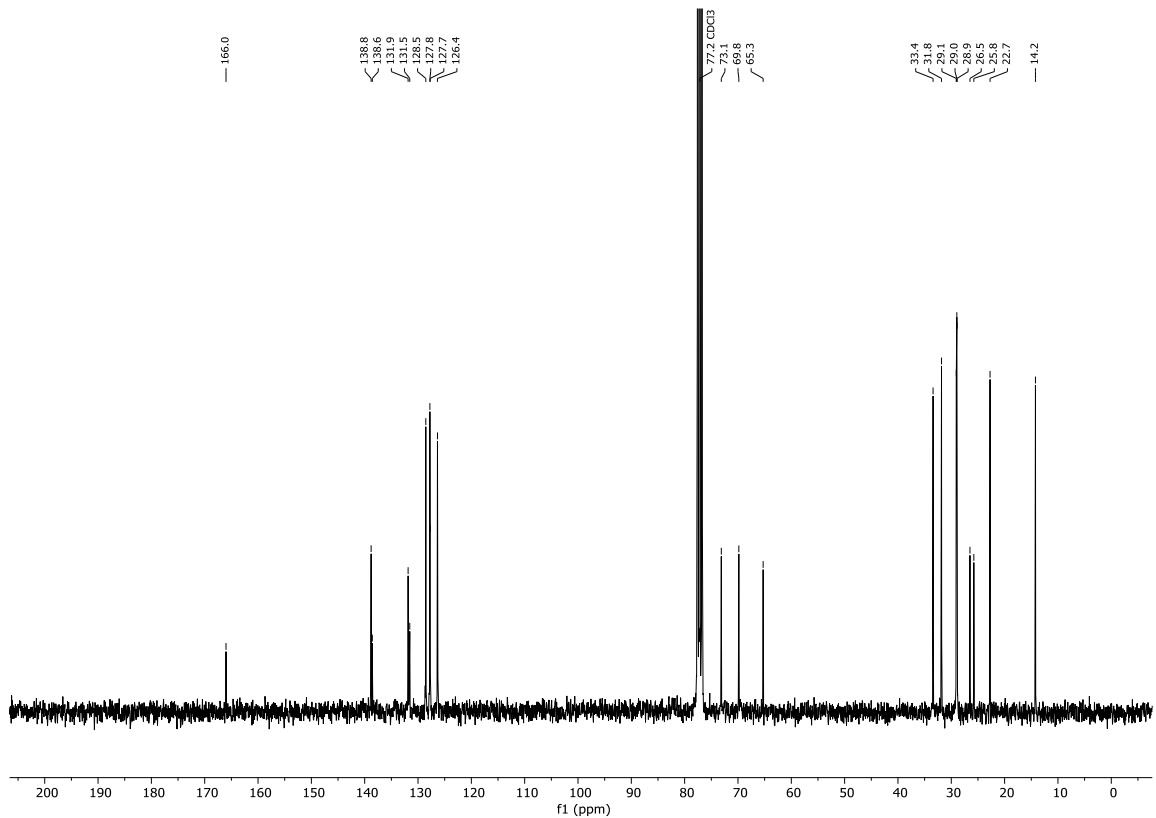
Spektrum 9.4-33: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **353**.



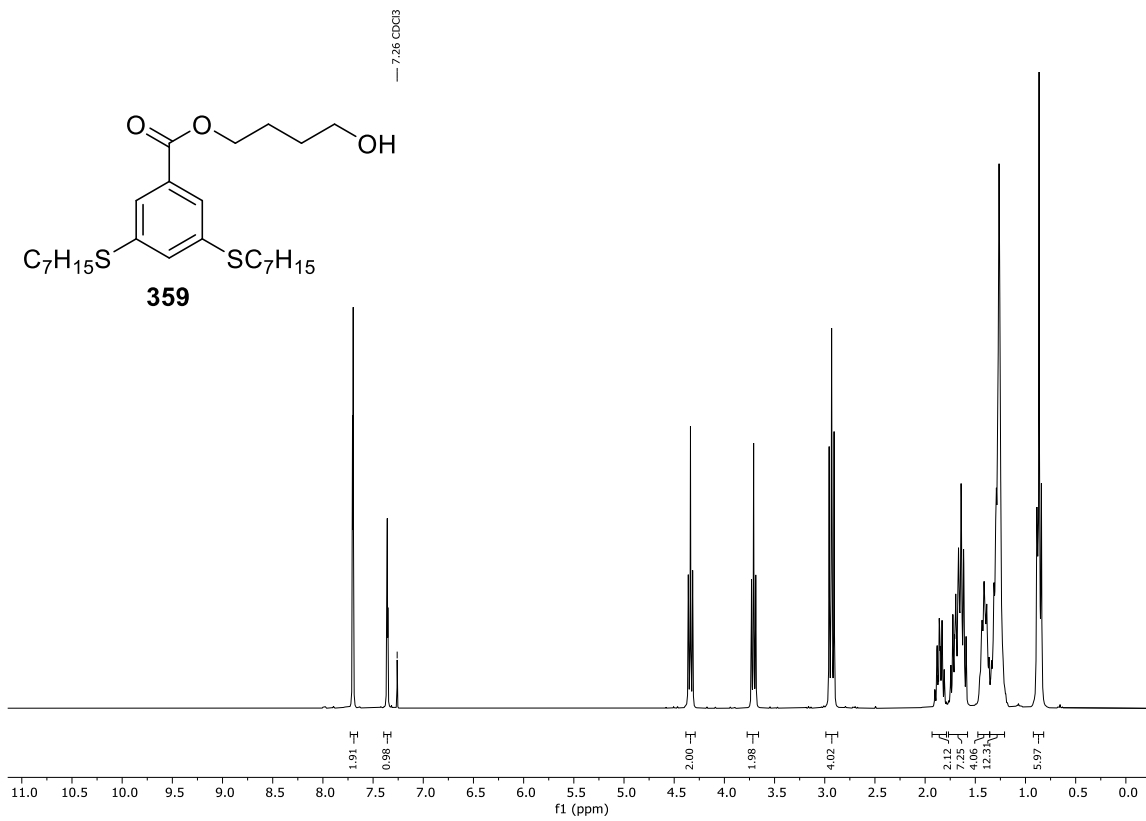
Spektrum 9.4-34: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **353**.



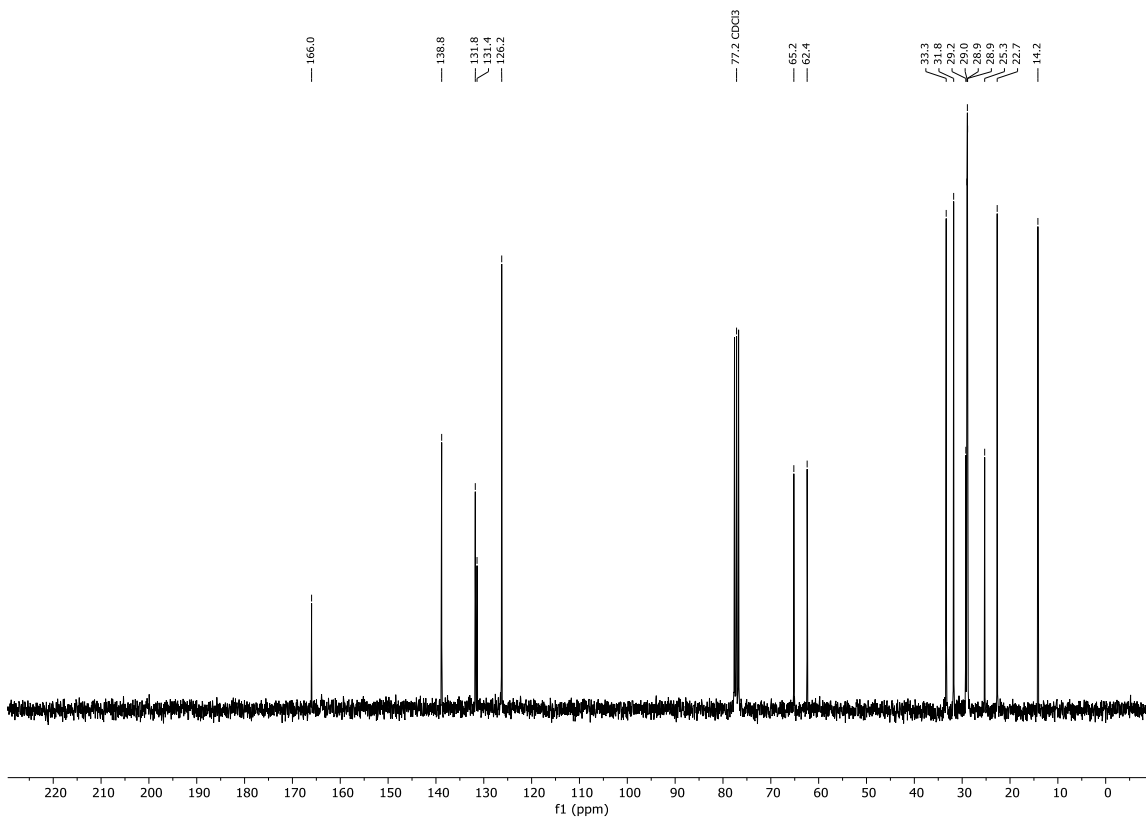
Spektrum 9.4-35: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 358.



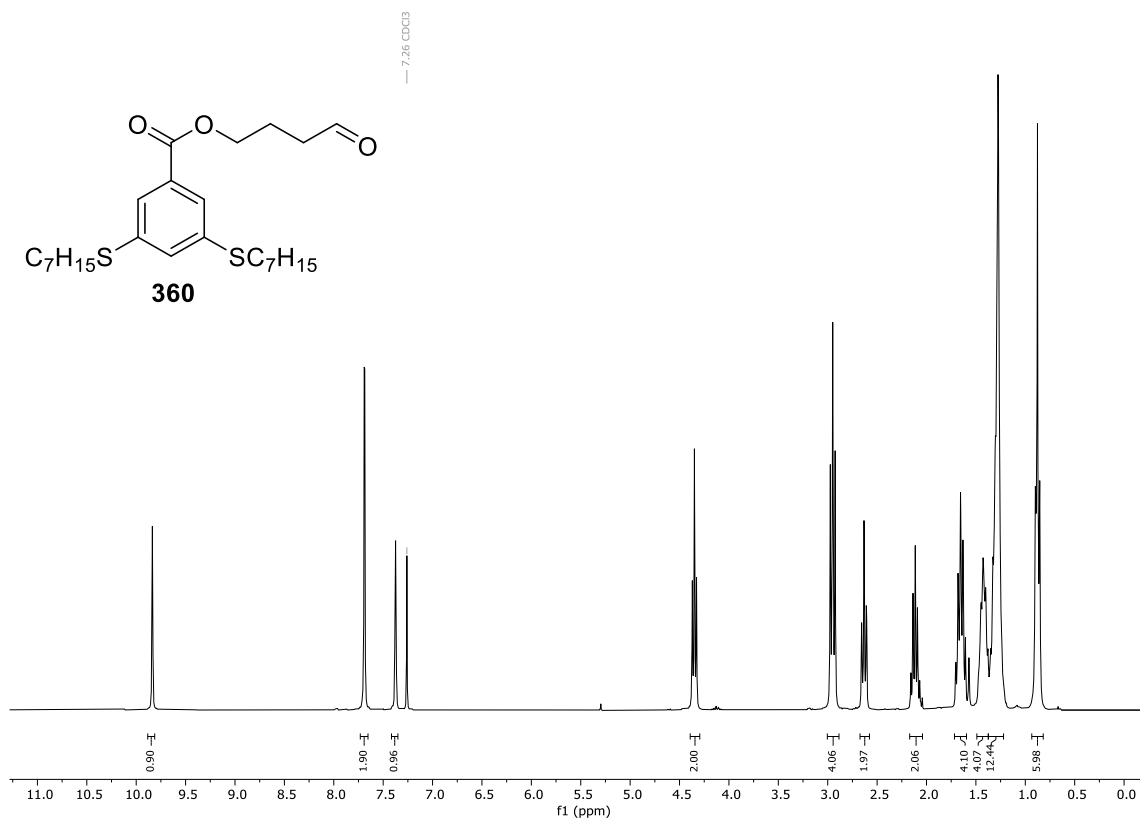
Spektrum 9.4-36: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 358.



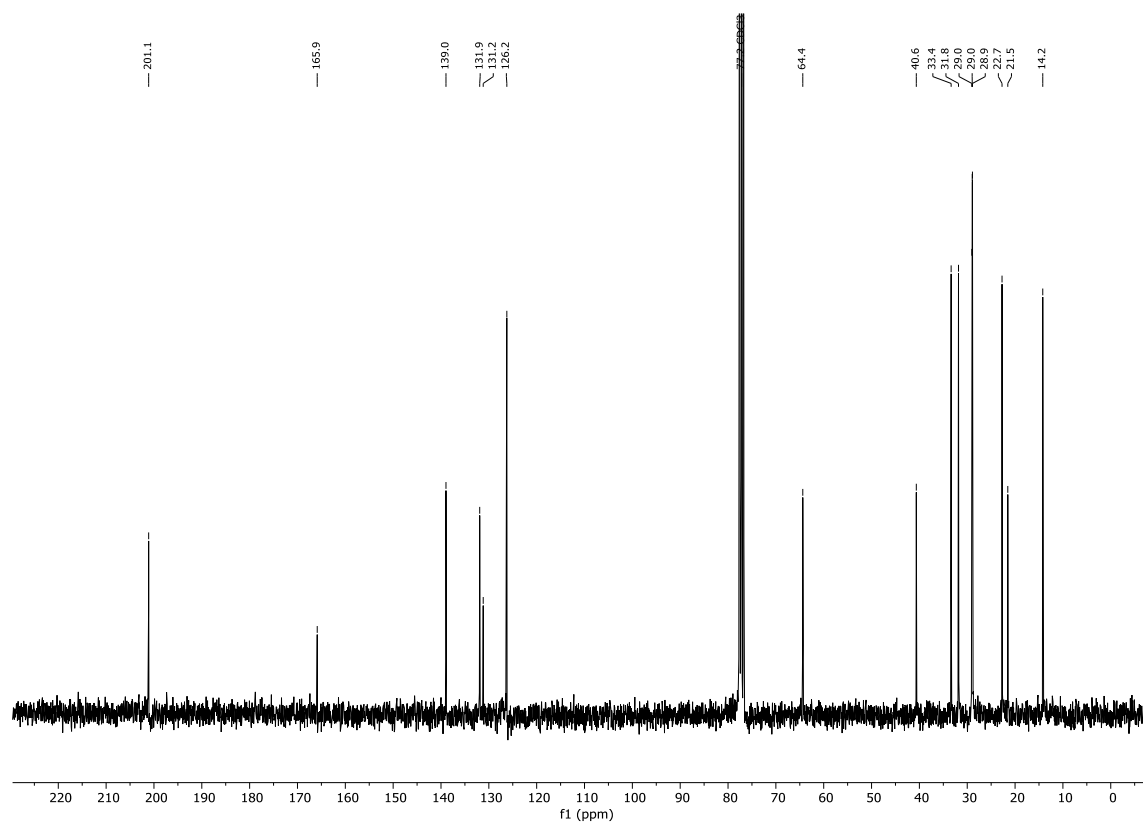
Spektrum 9.4-37: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 359.



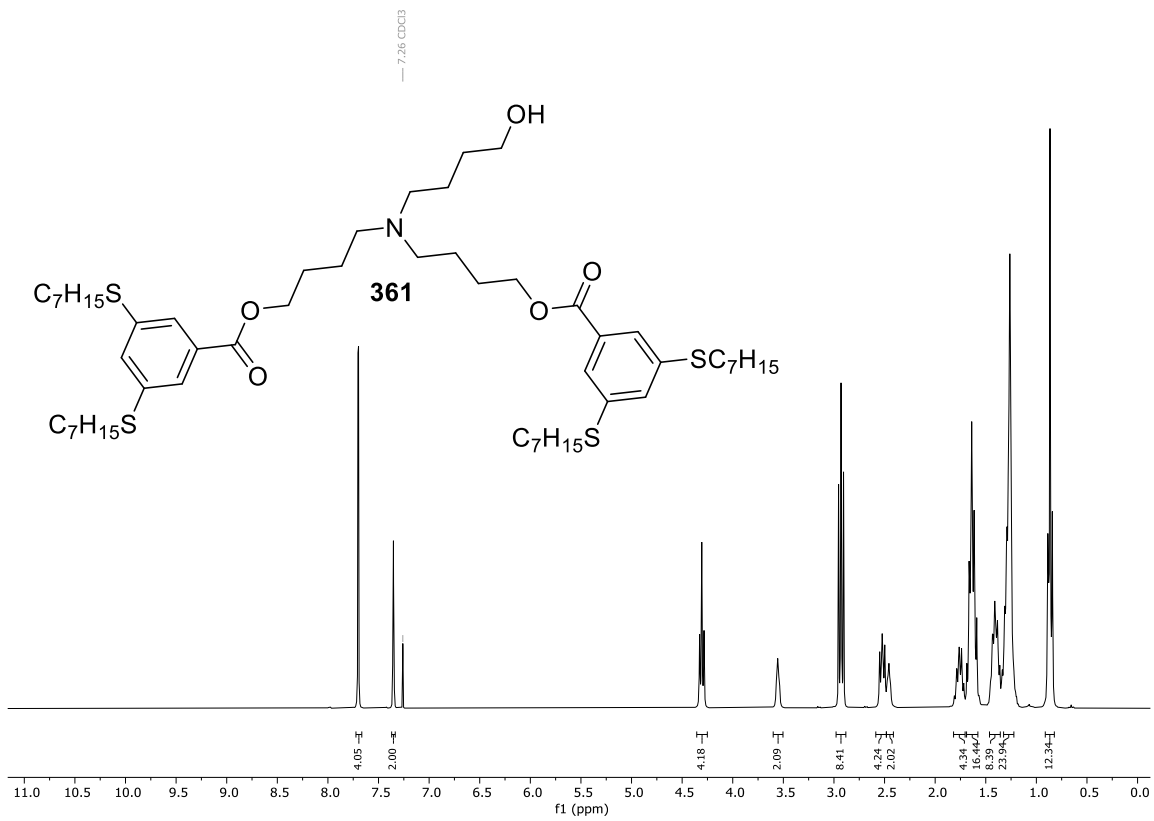
Spektrum 9.4-38: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung 359.



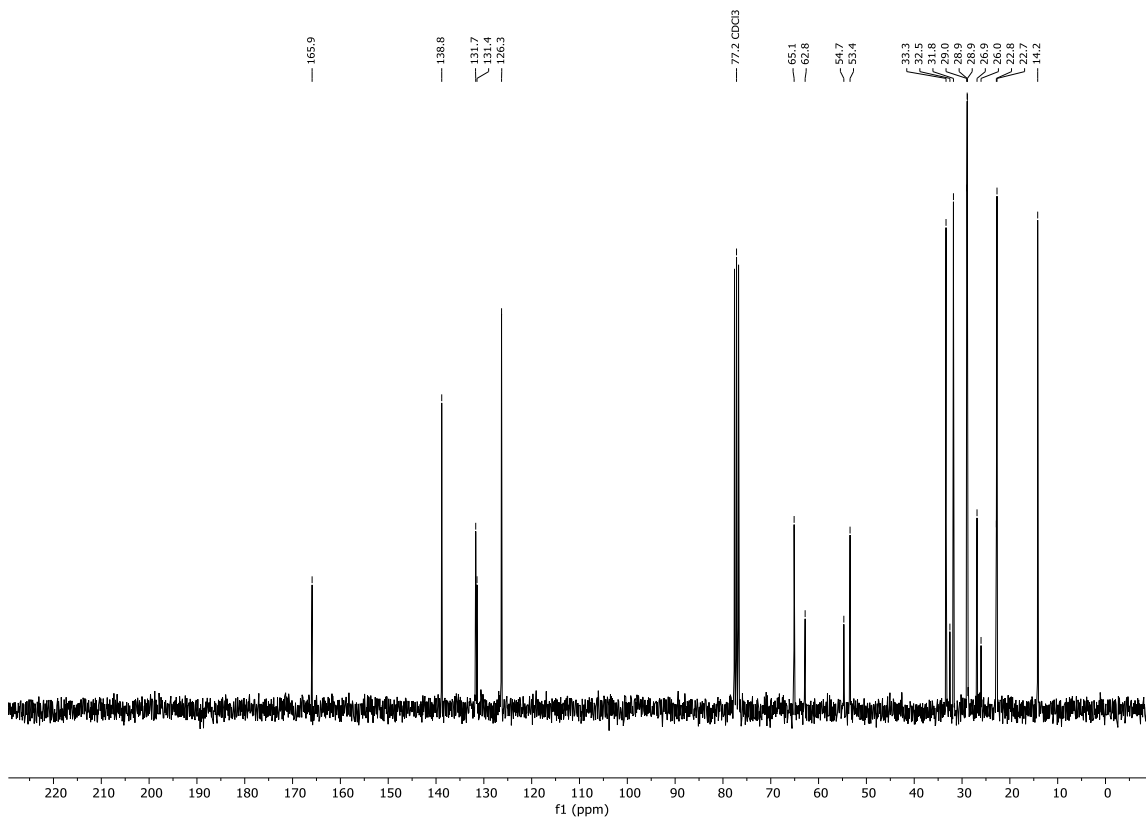
Spektrum 9.4-39: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **360**.



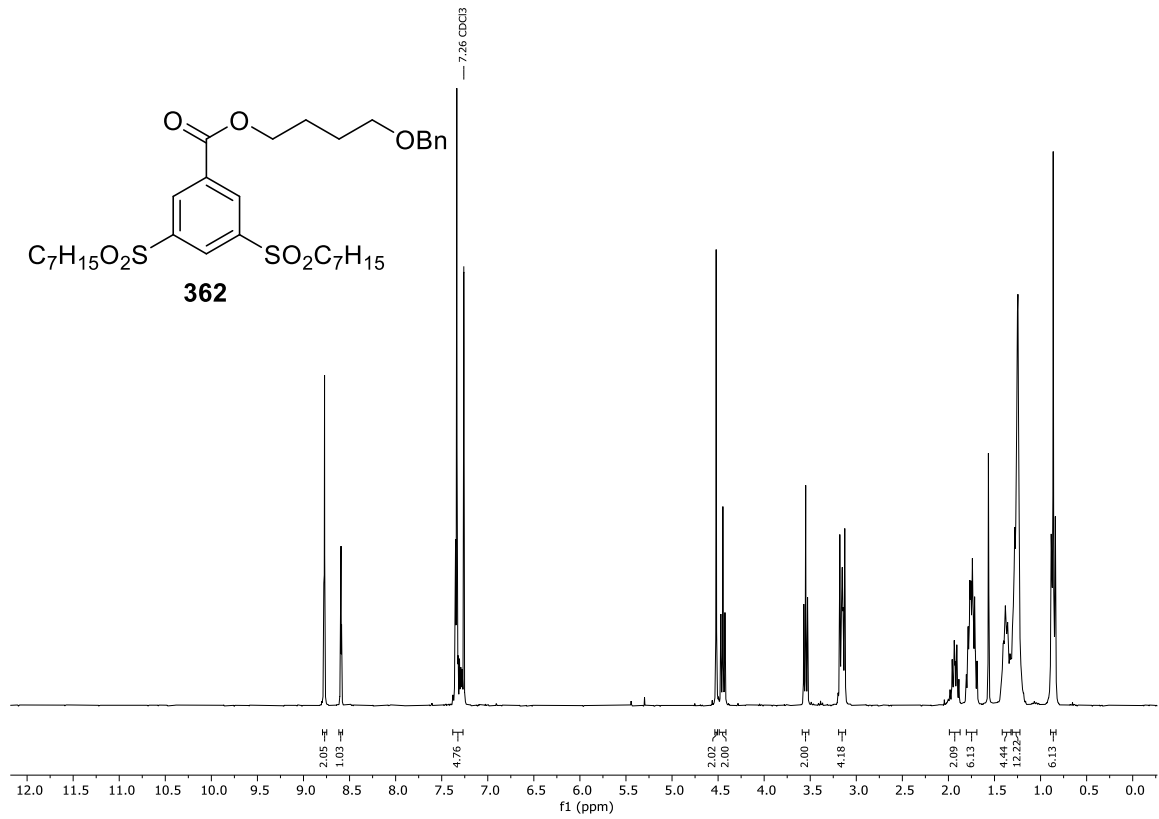
Spektrum 9.4-40: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **360**.



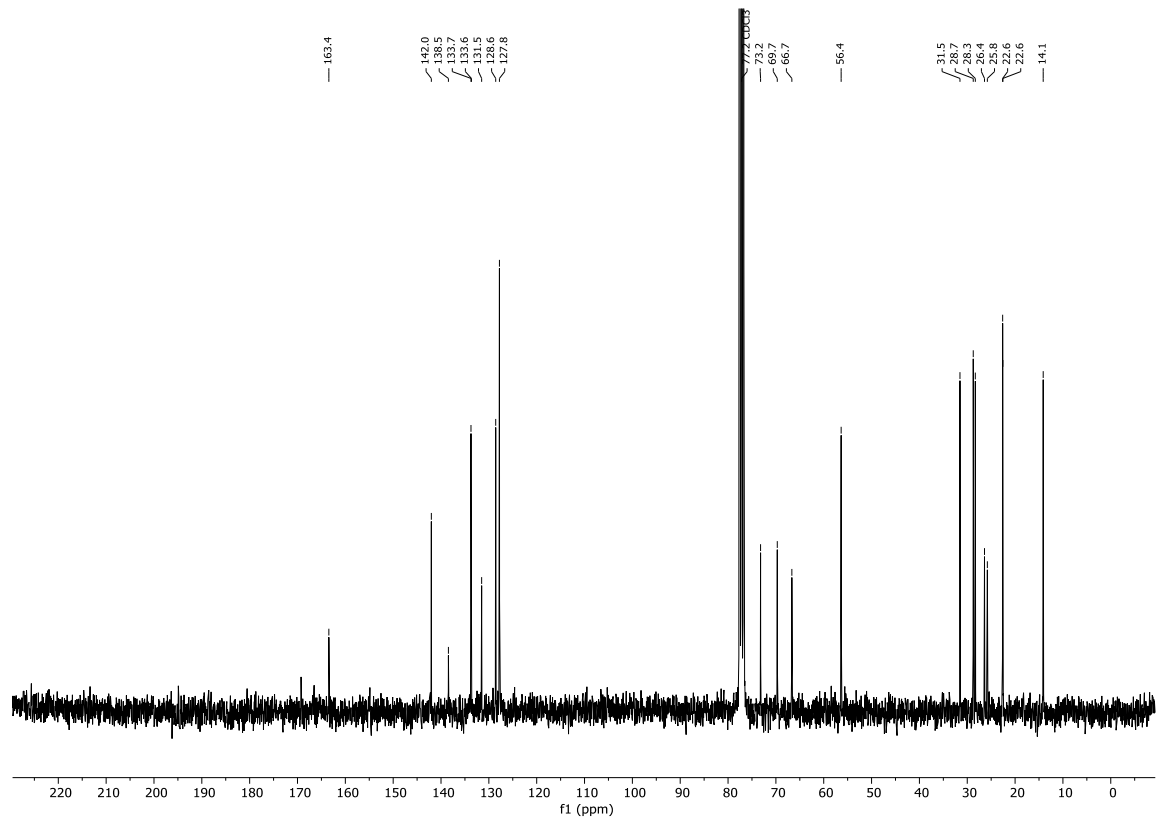
Spektrum 9.4-41: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **361**.



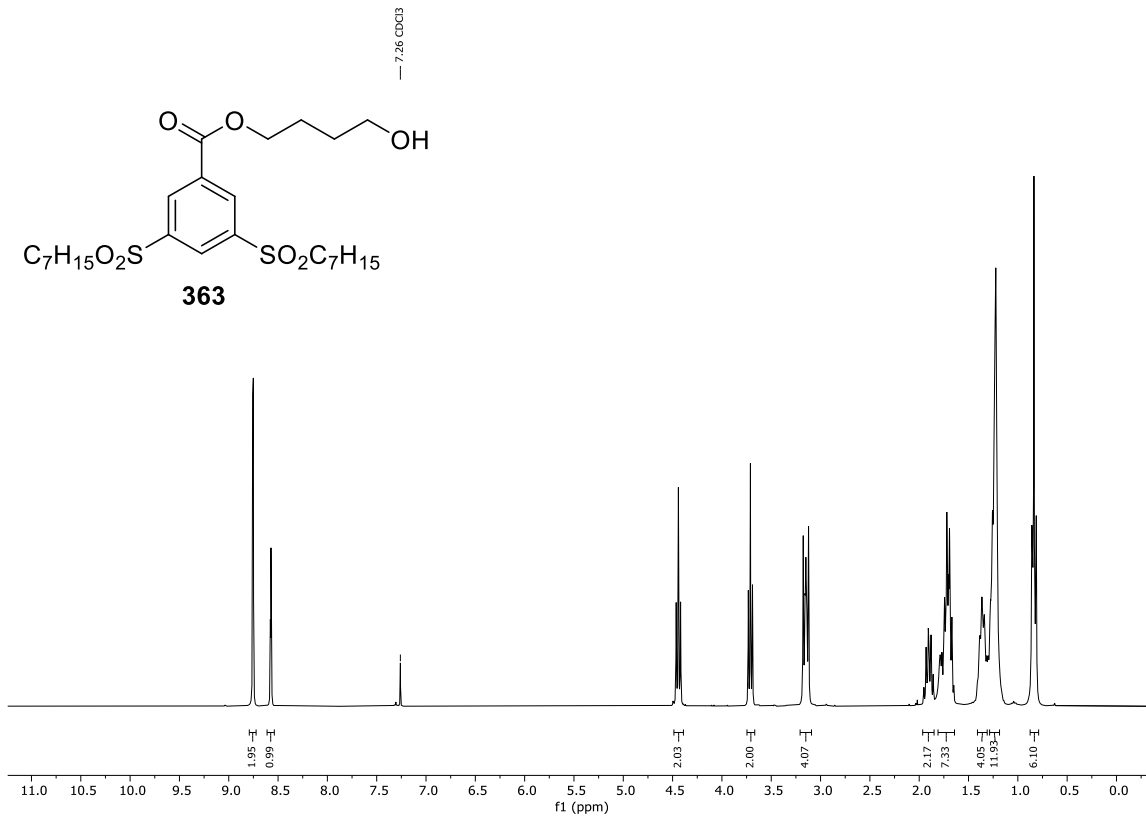
Spektrum 9.4-42: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **361**.



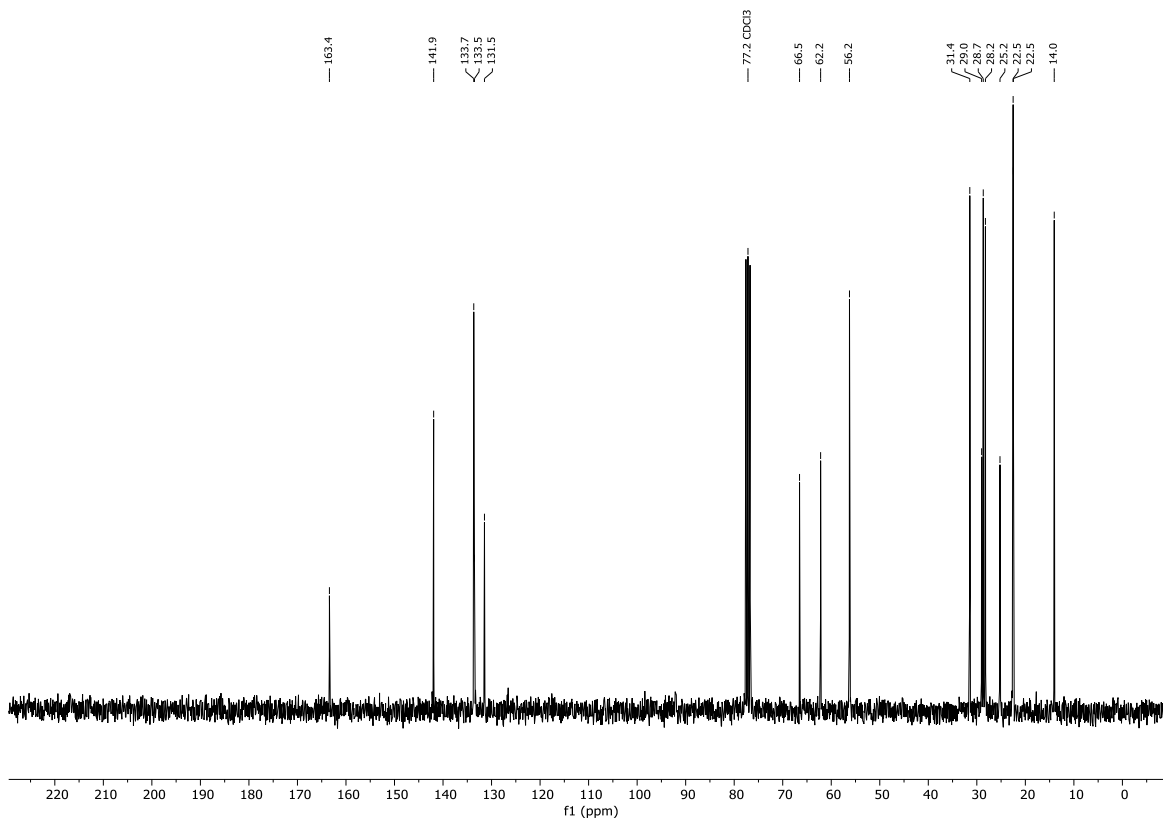
Spektrum 9.4-43: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **362**.



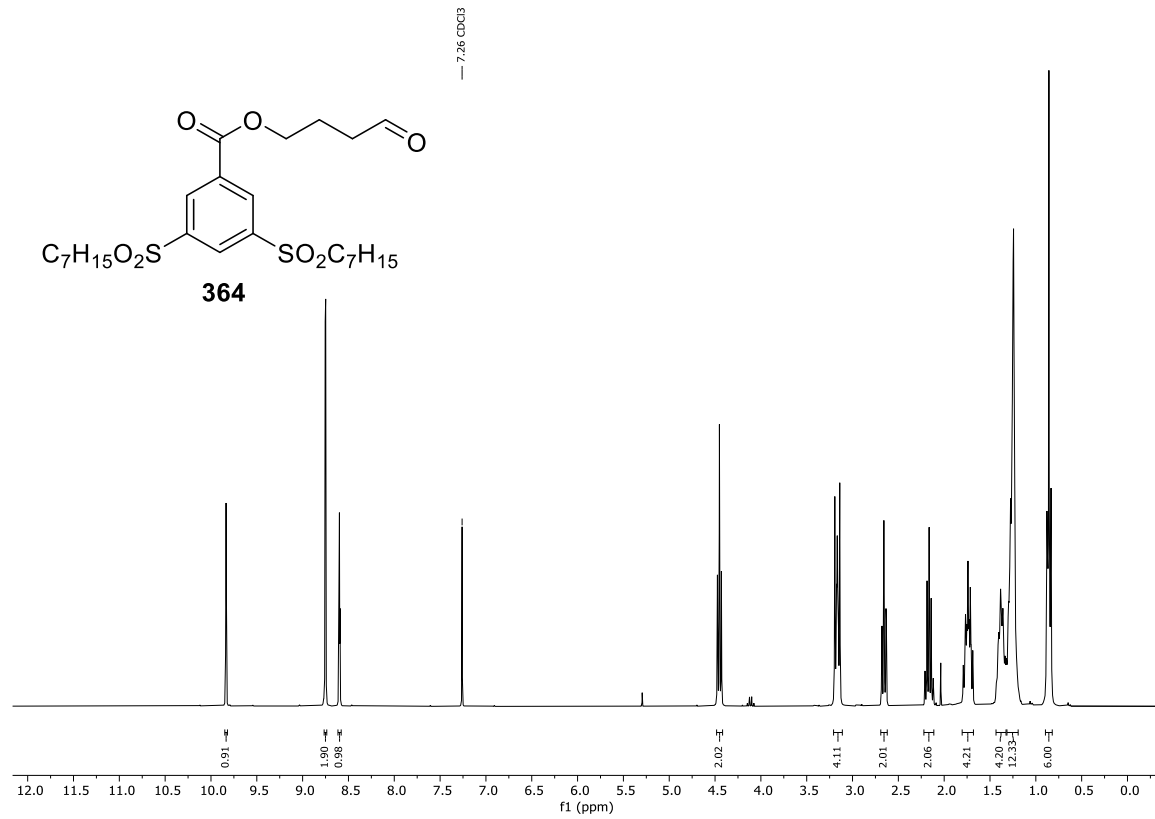
Spektrum 9.4-44: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **362**.



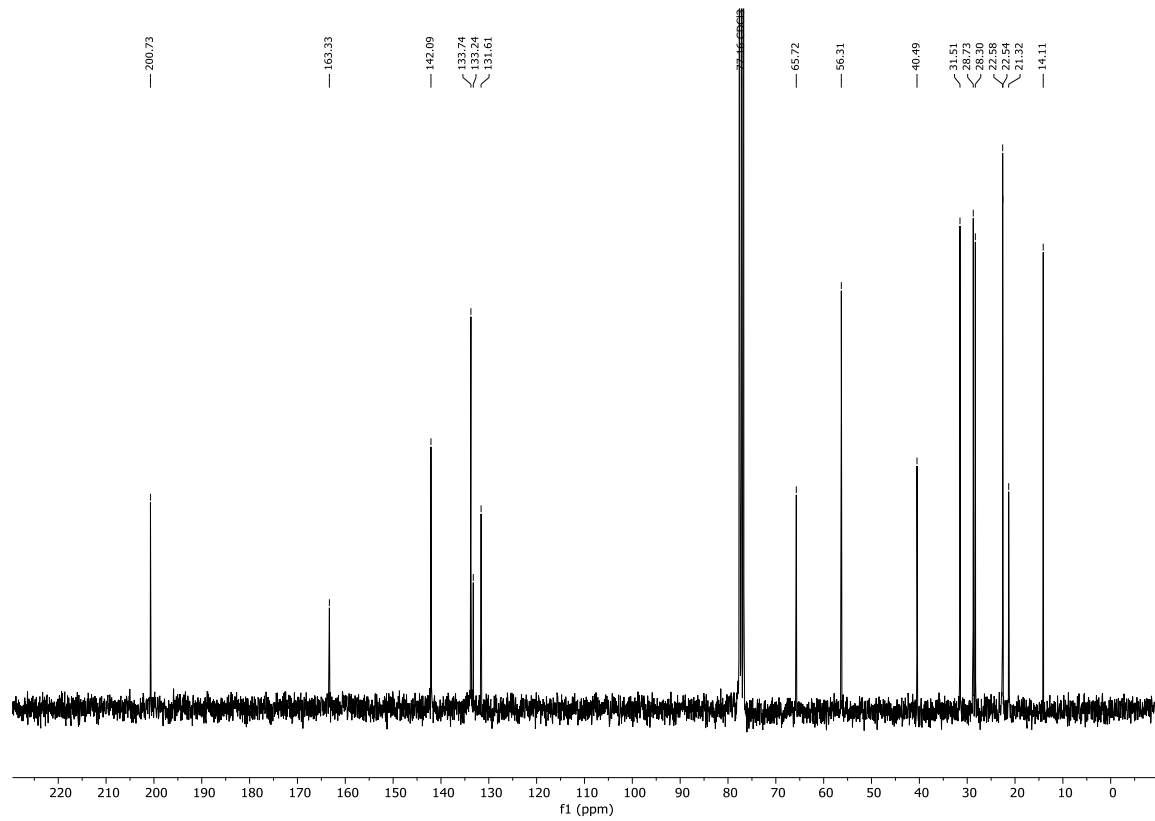
Spektrum 9.4-45: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) von Verbindung **363**.



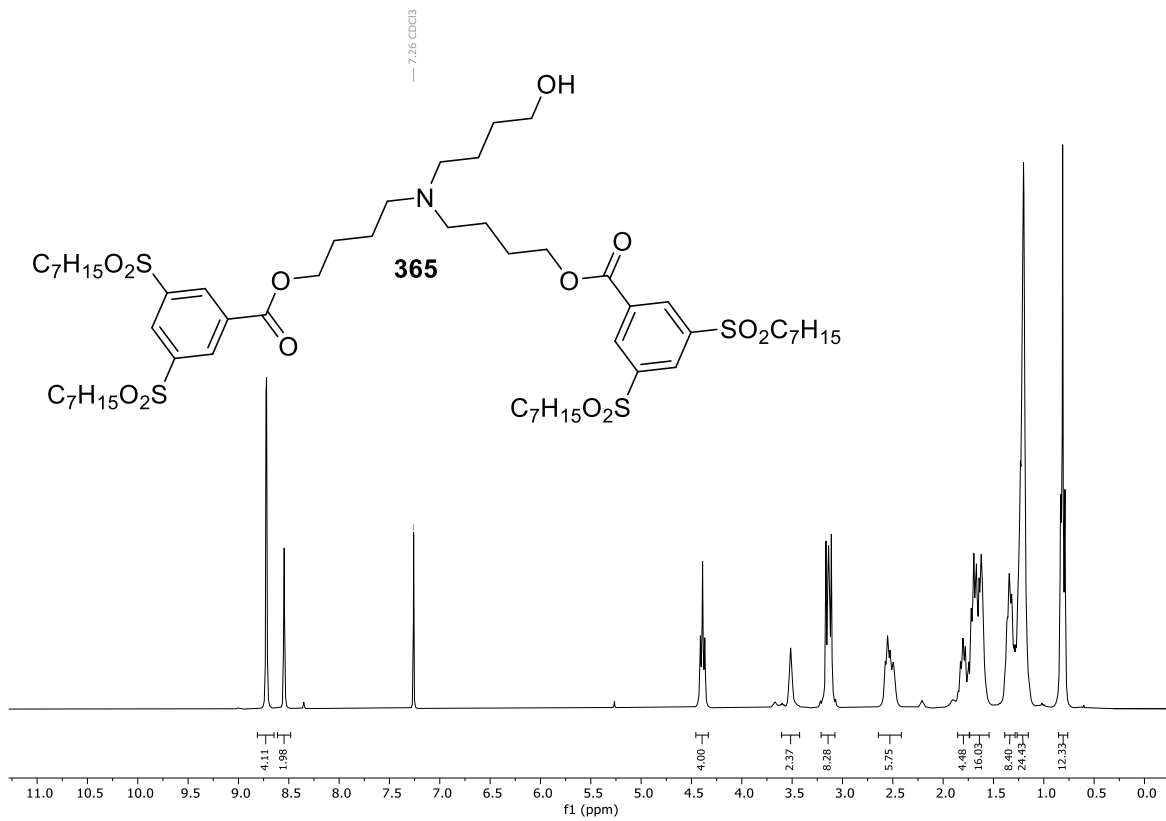
Spektrum 9.4-46: $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) von Verbindung **363**.



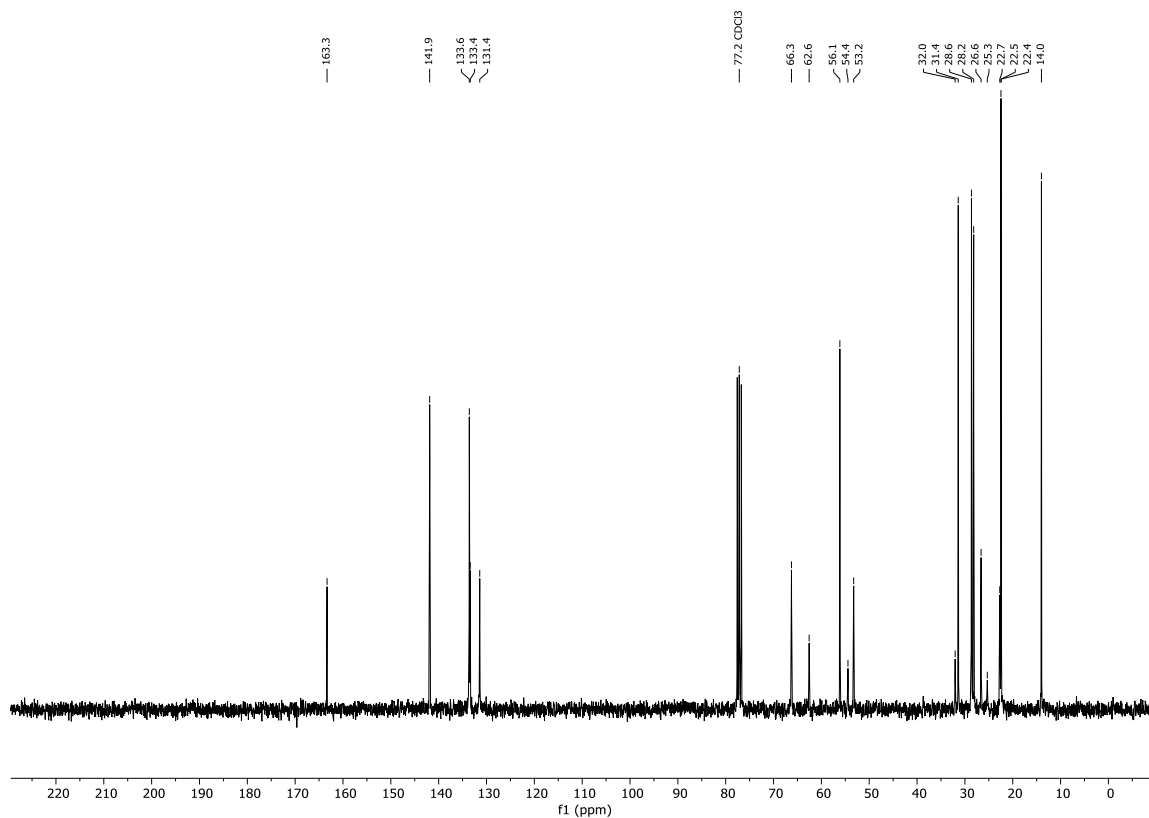
Spektrum 9.4-47: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung **364**.



Spektrum 9.4-48: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) von Verbindung **364**.



Spektrum 9.4-49: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 365.



Spektrum 9.4-50: ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) von Verbindung 365.

10 Nutzung von KI-Tools

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ChatGPT-4o genutzt um Literaturquellen in Form von Journal Artikeln oder *Reviews* von Englisch auf Deutsch zu übersetzen und zusammenfassen zu lassen. Alle Aussagen der Zusammenfassungen wurden anschließend im Originaltext überprüft.