

Synthese von Pyridin-verbrückten Bisindolen

Bachelorarbeit

Durchgeführt am

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie

Im Arbeitskreis von

Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

vorgelegt von

Felix Krickl

Juli 2020

Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbstständig im Zeitraum vom 06.05.2020 bis zum 15.07.2020 angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen und bei Zitaten kenntlich gemachten Quellen und Hilfsmittel benutzt und die vorliegende Arbeit an keiner anderen Stelle zur Erlangung eines Abschlusses vorgelegt zu haben.

Düsseldorf, den

Felix Krickl

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn *Prof. Dr. Thomas J. J. Müller* für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Bachelorarbeit absolvieren zu können, sowie insbesondere für den spannenden Themenvorschlag. Da Indolalkaloide schon lange ein sehr großes Themengebiet in der Chemie sind, ist es nicht verwunderlich, dass mir bereits vor Beginn meines Studiums der Chemie diese Substanzklasse aus Lehrbüchern sowie aufgrund meines Interesses für Pflanzenfamilien und deren Sekundärmetaboliten bekannt war und mein Interesse am Fach Chemie weckten. Durch die vorliegende Arbeit war es mir möglich, mich erstmals mit den synthetischen Details speziell dieser Stoffklasse zu beschäftigen, sowie meine handwerklichen Fähigkeiten in der Organischen Synthese zu festigen und meinen Kenntnisstand diesbezüglich auszuweiten.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn *Prof. Dr. Jörg Pietruszka* für die Übernahme des Zweitgutachtens zu dieser Arbeit, sowie Herrn *Dr. Stefan Beutner* für die Organisatorische Beratung.

Besonders bedanke ich mich bei meinem Betreuer M. Sc. *Marco Kruppa* für die geduldige Betreuung dieser Arbeit auch in Krisenzeiten und Zeiten des Schichtbetriebs im Labor, sowie bei allen weiteren Mitgliedern des Arbeitskreises (inklusive meines Betreuers) für anregende Gespräche und eine schöne Zeit. Auch bedanke mich bei meinem Betreuer, die Möglichkeit gehabt zu haben, in einigen Beispielen auch meine eigenen Ideen zur Synthese und zu Struktureinheiten einbringen zu können. Meinen Laborkollegen M. Sc. *Lukas Biesen*, M. Sc. *Laura Kloeters* und M. Sc. *Jonas Niedballa* danke ich außerdem für die Betreuung bei Verhindertheit meines Betreuers.

Den Angestellten des Arbeitskreises *Mohanad Aian* (hier auch PD *Dr. Klaus Schaper*), *Dagmar Koschel*, *Ralf Bürgel* (hier auch Herrn *Dr. Peter Tommes*) danke ich für die zuverlässige und schnelle Aufnahme der NMR-Spektren, IR-Spektren und Massen-Spektren.

Auch meinen Freunden danke ich, wobei durch Bezug zum Fachlichen, Organisatorischen und der Gestaltung durch EDV in besonderem Maße B. Sc. *Françoise Aouane*, *Jan Folkerts* und B. Sc. *Юрий Кучеренко* hervorzuheben sind. Für die langjährige Freundschaft, die uns schon seit Kindertagen und bis ins Studium hinein begleitet danke ich *Lisa Neubauer*. Für konstruktive Zusammenarbeit in den Praktika und Übungen des Bachelorstudiums sowie so manchem geselligen Abend danke ich weiterhin meinen Kommilitonen B. Sc. *Timm Baranski*, *Tu Chu*, *Esther Dittmann*, *Leonie Dittmann*, *Patrick O. Peterson*, *Людия Сабаява*, *Felix Schäfer* und *Joy-Josefin Schiffer*. Für die gute Zusammenarbeit danke ich auch meinen Kollegen vom Arbeitskreis von Herrn *Prof. Dr. Rainer Weinkauff*; *Esra-Merve Kirdanoglu*, *Karol Mzyk* und M. Sc. *Bernd Kasper*.

Herrn *Dr. Dipl.-Chem. Patrick Liptau* (Bayer) danke ich für die Inspiration im Bereich Hobbyelektronik und der Chemie. Von ihm erhielt ich eine Ausgabe des Buches „Chemical Creativity – Ideas from the Work of Woodward, Hückel, Meerwein and Others“, welches auf leicht verständlichem Niveau einen geschichtlichen Überblick über die Entwicklung von Kernelementen der Organischen Chemie gibt. Ich danke überdies Herrn *Dr. Jens Hoekstra* (HMR-Consulting) neben der Jahrzehnte langen Freundschaft zu meiner Familie und vieler gemeinsamer Erinnerungen auch für das Spendieren eines PCs nach einem Schulpraktikum in dessen Firma, welchen ich bis zum heutigen Tag in Benutzung habe. Schlussendlich gilt mein Dank meiner Familie für die Unterstützung auf dem Weg zur akademischen Bildung und die Unterstützung im Studium selbst und allen Weiteren, die mich auf meinem Weg begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
2	Einleitung und Aufgabenstellung	5
2.1	Einleitung	5
2.1.1	Ideale Synthese	5
2.1.2	Antibiotikaresistenzen und Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6
2.2	Aufgabenstellung	8
3	Allgemeiner Teil	9
3.1	Kenntnisstand und Literaturübersicht	9
3.1.1	<i>Suzuki</i> -Kupplung	9
3.1.2	<i>Masuda</i> -Borylierung	12
3.1.3	<i>Masuda</i> -Borylierungs- <i>Suzuki</i> -Kupplungs-Sequenz (MBSK-Sequenz)	15
3.1.4	Proteinaffinitätschromatographie	19
3.1.5	<i>Scalaridin A</i>	21
3.2	Ergebnisse und Diskussion	25
3.2.1	Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-Derivaten	25
3.2.2	Synthese des Linkers	26
3.2.3	Optimierung der Linkersynthese	29
3.2.4	Strukturaufklärung des Linkers 2,6-Dibromo-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (9)	32
3.2.5	Synthese von Pyridin-verbrückten Bisindolen ohne Substituent an der Pyridineinheit	35
3.2.6	Synthese von Pyridin-verbrückten Bisindolen mit Alkylsubstituent an der Pyridineinheit	37
3.2.7	Strukturaufklärung des Bisindols 11c	39
3.2.8	Synthese des Naturstoffs <i>Scalaridin A</i> mit der MBSK-Sequenz	42
4	Ausblick	43
5	Experimenteller Teil	45
5.1	Materialien und Methoden	45
5.2	Eduktsynthesen	47
5.2.1	Synthesen der 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-Derivate 2	47
5.2.1.1	Allgemeine Synthesevorschrift AS1 ^[57,69]	47
5.2.1.2	3-Iod-1-tosyl- <i>H</i> -indol (2a) ^[57,69]	48
5.2.1.3	3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b) ^[57,69]	49
5.2.1.4	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c) ^[57,69]	50
5.2.2	Synthese von 2,6-Dibrompyridin- <i>N</i> -oxid (4) ^[70,71]	51
5.2.3	Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin- <i>N</i> -oxid (5) ^[70,71]	52
5.2.4	Synthese von 4-Amino-2,6-dibrompyridin (10) ^[75]	53

5.2.5	Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (6a) ^[71]	54
5.2.6	Synthese von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (8) ^[72]	55
5.2.7	Synthese von 2,6-Dibrom-4-((6-(triisopropylsilyl)-hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (9) ^[73]	56
5.3	Produktsynthesen	57
5.3.1	Synthese der Pyridin-verbrückten Bisindole 11a-d	57
5.3.1.1	Allgemeine Synthesevorschrift AS2 ^[29]	57
5.3.1.2	2,6-Di(1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyridin (11a) ^[29]	59
5.3.1.3	3,5-Bis(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyridin (11b) ^[29]	60
5.3.1.4	2,6-Di(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (11c) ^[29]	61
5.3.1.5	3,3'-(4-((6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin)bis(5-methoxy- 1 <i>H</i> -indol) (11d) ^[29]	62
5.3.2	Synthese von 3,5-Bis(5-hydroxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyridin, Scalaridin A (11e) ^[80]	64
6	Molekülverzeichnis	66
7	NMR-Spektren	67
8	Literaturverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

atm	Atmosphäre(n)
BOC	tert-butyloxy-carbonyl-
bp	biphenyl
BT	Badtemperatur
CuAAZ coupling)	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung (copper-catalyzed azide-alkyne
Cy	Cyclohexyl
DCM	Dichlormethan
DE	Diethylether
DPEphos	Bis-[(2-diphenylphosphanyl)phenyl]-ether
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocen
EDG	elektronenschiebende Gruppe (electron donating group)
EI	electron impact (-ionization)
ESI	electron spray ionization
EWG	elektronenziehende Gruppe (electron withdrawing group)
HBpin	Pinakolboran
HV	Hochvakuum
IR	Infrarot (-Spektroskopie)
konz.	konzentriert(e)
LukAB	Leukocidin AB
m	Bande mittlerer Intensität (IR, middle)

MBSK-Sequenz	Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungssequenz
MCR	Multikomponentenreaktion (multi-component reaction)
MIC	Minimale hemmende Konzentration (minimal inhibitory concentration)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
n.i.	nicht isoliert
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
phen	Phenanthrolin
<i>p</i>-Tos-OH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
s	Bande hoher Intensität (IR, strong)
TEA	Triethylamin
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
<i>p</i>-Tos	<i>p</i> -Tosyl-
w	Bande geringer Intensität (IR, weak)

1 Zusammenfassung

Von der Struktur des natürlich vorkommenden, marinen Indolalkaloids *Scalaridin A* inspiriert wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit vier Pyridin-verbrückte Bisindole hergestellt (Abbildung 1). Eines der Produkte konnte in einer Demethylierungsreaktion zum Naturstoff *Scalaridin A* umgesetzt werden. Zur Synthese dieser Produkte wurde die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz (MBSK-Sequenz) bemüht, welche eine etablierte und effiziente Ein-Topf-Synthese zur Kupplung von Arylhalogeniden ist. Durch die MBSK-Sequenz war es möglich, die Bisindole **11a-d** mit Ausbeuten von 51 bis 84 % zu gewinnen. Für die Synthese

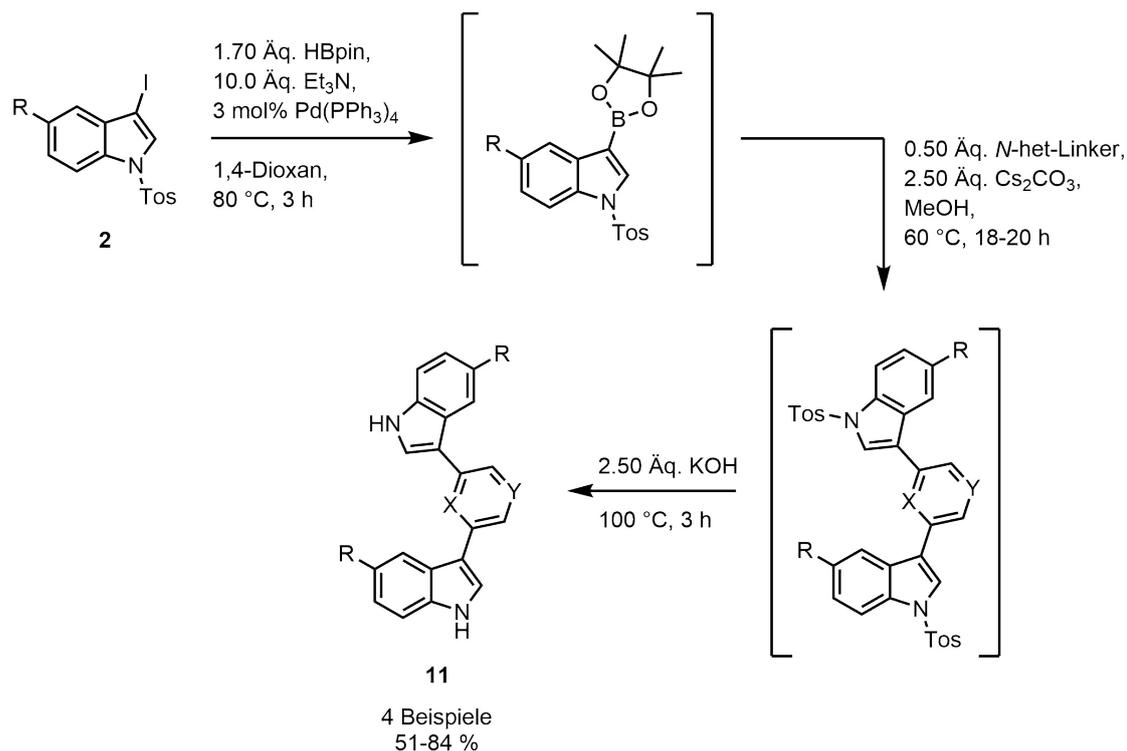
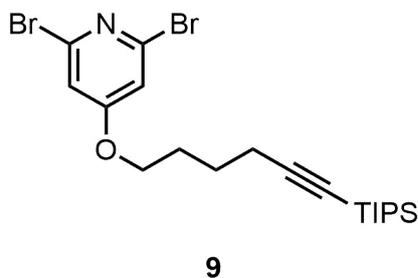


Abbildung 1: Allgemeine Syntheseroute der Bisindole mittels MBSK-Sequenz.

der Bisindole **11c** und **11d** wurde ein vom Pyridin abgeleiteter *N*-heterocyclischer Linker hergestellt (Abbildung 2). Dieser wurde in einer Gesamtausbeute von 39 % erhalten. Zu Teilschritten der Linkersynthese wurden Versuche zur Optimierung unternommen.



9
39 % (über 4 lineare Schritte)

Abbildung 2: Der *N*-heterocyclische Linker **9**.

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

2.1.1 Ideale Synthese

Die Synthese von Verbindungen ist Kern der Organischen Chemie. Es ist daher naheliegend, die Synthese möglichst weit und umfassend zu optimieren. Um dies zu umreißen definierte *Hendrikson* 1975 den Begriff der „Idealen Synthese“.^[1] Hierunter verstand er eine Synthese ausgehend von möglichst einfachen, kleinen, wohlfeilen und bereits richtig funktionalisierten Startmaterialien, die möglichst direkt, also etwa ohne Umfunktionalisierungsschritte in bindungsknüpfenden Reaktionen zu einem komplexeren Molekül zusammengesetzt werden. Eine Syntheseführung nach diesem System versprach insbesondere Atom- und Reaktionsschrittökonomie. Heutzutage werden mit der Idealen Synthese zunehmend auch Dinge wie der Schutz der Umwelt und der Arbeiter, die Diversität, die Selektivität, die Höhe der Ausbeute und damit auch die Wirtschaftlichkeit der Synthese assoziiert. Gaich führte 2010 ein einfaches Konzept des Idealitäts-Grades $id\%$ ein, welches sich nach den Anzahlen bestimmter Reaktionstypen pro Gesamtanzahl aller Reaktionen in einer Synthese berechnet:^[2]

$$id\% = \frac{n(\text{bindungsknuepfende Reaktionen}) + n(\text{strategische Redoxreaktionen})}{n(\text{alle Reaktionsschritte})} \cdot 100 \quad (1)$$

Hiernach lässt sich eine Synthese schnell grob danach beurteilen, wie ideal diese ist. Um der Idealen Synthese komplexerer Moleküle näher zu kommen haben sich im Wesentlichen drei Konzepte bewährt: Die Katalyse einzelner Reaktionsschritte,^[3] die Reaktionsführung im Sinne einer Ein-Topf-Synthese^[4] und die Reaktionsführung als Multikomponentenreaktion (MCR).^[5] Die meisten industriechemischen Prozesse laufen heute mittels Katalysator ab.^[6] Dies sind zum Einen anorganisch-chemische Synthesen, wie etwa die Erzeugung von Ammoniak am Eisen-Aluminiumoxid-Katalysator^[7] oder die Gewinnung von Schwefelsäure am Vanadiumoxid-Katalysator,^[8] zum Anderen aber auch die Verknüpfung von Kohlenstoffatomen wie etwa im Ziegler-Natta-Verfahren zur Polymerisierung von Ethen.^[9] Zahlreiche Naturwissenschaftler erhielten im Bereich der Katalyse Nobelpreise; von besonderer Bedeutung für die Organische Chemie sind die Arbeiten von *Heck*, *Negishi* und *Suzuki*, welche für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in der Organischen Chemie 2010 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden.^[10]

MCRs sind ihrer Definition nach chemische Prozesse, welche konvergent verlaufen, in denen drei oder mehr Reaktanden so kombiniert werden, dass im Endprodukt signifikante Teile der Edukte noch vorhanden sind.^[11] MCRs finden vermehrt in der Forschung Anwendung, da durch Variation der Reaktanden in kurzem Zeitraum und auf experimentell einfachem Weg eine große Vielzahl an Derivaten erzeugbar sind und diese Art der Reaktionsführung auch den hohen Anforderungen wie der Reaktionsschritt- und Atomökonomie gerecht wird. Schon in den Anfangszeiten der industriellen Chemie wurde mit der Reaktionsführung im Sinne einer MCR experimentiert; Beispiel ist die Strecker-Synthese von Aminosäuren.^[12] Weitere MCRs sind die Blanc-Reaktion und die Leuckart-Wallach-Reaktion^[12] (Abbildung 4).

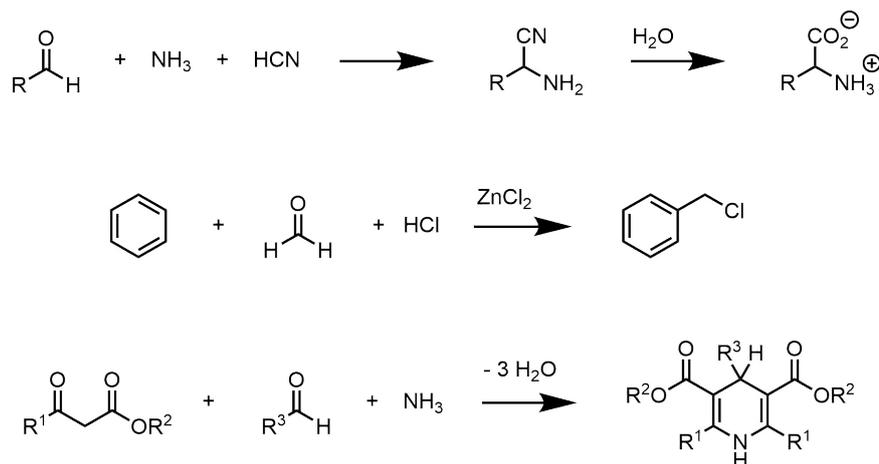


Abbildung 4: Von oben nach unten: Strecker-Synthese von Aminosäuren;^[13] Blanc-Reaktion zur Chlormethylierung von Aromaten;^[14] Pyridinsynthese nach Hantzsch.^[15]

2.1.2 Antibiotikaresistenzen und Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Schon seit den Zeiten des zweiten Weltkriegs werden Antibiotika eingesetzt, um durch Bakterien ausgelösten Krankheiten entgegen zu wirken. Es wird in solche Antibiotika unterschieden, die das Wachstum der Bakterien behindern (zytostatische Wirkung) und solche, die Bakterien vollständig abtöten (zytotoxische Wirkung).^[16] Entscheidend war hierzu die Entdeckung des Penicillins, eines aus *Penicillium rubrum* (und weiteren *Penicillium* Arten) abgesonderten Stoffes, der bereits 1929 von *Fleming* beschrieben wurde.^[17] Es sind mehrere Penicillinderivate in der Literatur beschrieben; therapeutisch genutzt wird in der Regel Benzylpenicillin (Penicillin G, Abbildung 5) als Natrium- oder Kaliumsalz.^[18]

Der Einsatz dieser neuartigen Medizin, sowie die Erforschung weiterer Antibiotika führte zu einer starken Senkung der Mortalitätsrate bakterieller Infektionskrankheiten.^[19] Allerdings wirken Antibiotika nicht notwendigerweise unendlich lange. Durch verschiedene Mutationsmechanismen sind Bakterien oft imstande, sich so anzupassen, dass Antibiotika gegen diese unwirksam werden (Resistenzbildung), oder dass Antibiotika, die zunächst zytotoxische Wirkung zeigten später nur noch zytostatisch wirken. Mutationen laufen bei Bakterien aufgrund ihrer geringen Komplexität und der kleinen Regenerationsrate schnell ab, sodass Resistenzen sich bereits nach wenigen Wochen der klinischen Nutzung ausbilden können. Zudem existieren bei Bakterien viele Mechanismen der Mutation, die nicht zu einer Beeinträchtigung des Organismus führen, sodass Mutationen über Generationen hinweg erhalten bleiben. Zu nennen ist etwa der horizontale Gentransfer oder die Mutation durch Einschleppen eines Transposons oder eines Plasmids in die bakterielle DNA. Letzteres wurde zum Beispiel bei Stämmen von *Staphylococcus aureus* gefunden.^[20] Begünstigt werden Resistenzen außerdem durch unsachgemäßen Gebrauch von Antibiotika.^[19]

Bei *Staphylococcus aureus* (von altgriechisch: Staphyle: Weintraube, Kokkos: Korn) handelt es sich um eine Bakterienart, welche grampositiv ist und auf Agarplatten eine orange-gelbe Farbe zeigt.^[21] Die Art kann gesunde Individuen asymptomatisch kolonisieren und war ursprünglich anfällig für nahezu jedes Antibiotikum. Kommt es jedoch zu einer Infektion mit *Staphylococcus aureus*, so kann dies schwere Erkrankungen auslösen; Nekrotisierende Faszitis

oder Nektrotisierende Pneumonie können auftreten.^[22] Laut ECDC ist das *Staphylococcus aureus* Bakterium das am häufigsten allein auftretende Bakterium innerhalb der europäischen Union.^[23] Besonders wahrscheinlich sind durch das Bakterium ausgelöste Krankheiten bei immunsupprimierten Individuen, welche sich über einen langen Zeitraum im Krankenhaus aufhalten.^[19]

Gegen das 1960 eingeführte Methicillin^[24] (Abbildung 5) wurde bereits ein Jahr später der erste resistente *Staphylococcus aureus*-Stamm entdeckt. Hier etablierte sich ebenfalls die Bezeichnung der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämme als MRSA. Neben den Methicillin-resistenten Stämmen sind auch Vancomycin-resistente (Abbildung 5) Stämme charakterisiert.^[22]

Die körpereigene Abwehr gegen MRSA ist durch einige Faktoren erschwert; MRSA zerstört Leukozyten, inhibiert antimicrobiale Peptide und produziert Toxine wie LukAB, einem Polypeptid-Heterodimer,^[25] welches gegen Macrophagen wirkt.^[26] Aufgrund der Resistenzbildung ist es notwendig, dauerhaft neue Antibiotika zu finden. Dabei gelingt die Forschung zur Entdeckung und Verbesserung solcher neuer Antibiotika schneller, wenn der Wirkmechanismus bekannt ist.^[27]

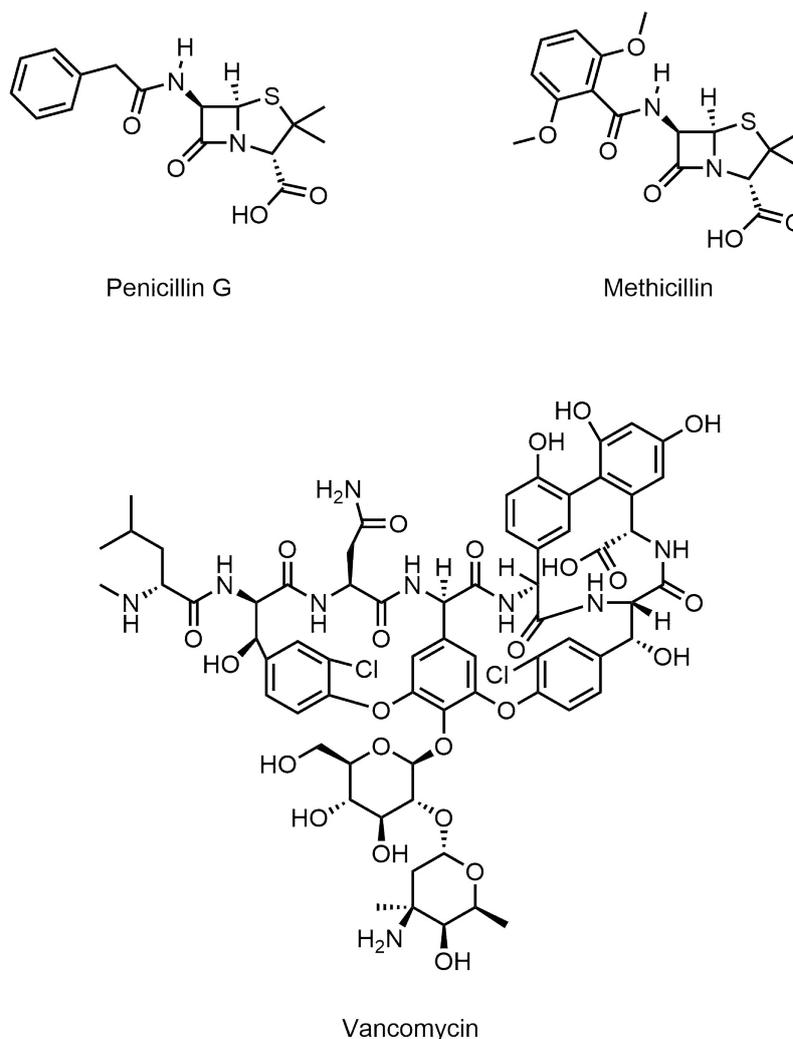


Abbildung 5: Die intensiv erforschten Antibiotika Penicillin G, Methicillin und Vancomycin.

2.2 Aufgabenstellung

Derivate des Naturstoffs *Scalaridin A* haben sich als wirksam gegen MRSA-Stämme gezeigt. Dabei weisen diese Derivate mitunter sehr geringe minimale hemmende Konzentrationen (MIC) bis unter $0.78 \mu\text{M}$ auf.^[28] Jedoch ist der Wirkmechanismus dieser Antibiotika bis jetzt ungeklärt. Ziel dieser Arbeit war daher, *Scalaridin A* Derivate zu synthetisieren, welche mittels eines terminalen Alkins, das über eine Alkylkette an den zentralen Heterozyklus gebunden ist, über Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung (CuAAC) an Biotin gebunden werden und so in der Proteinaffinitätschromatographie (Abschnitt 3.1.4) eingesetzt werden können. Anders als im natürlichen *Scalaridin A* sollten hierbei die Indoleinheiten nicht in der 3- und 5-Position des zentralen Heterozyklus stehen, sondern in der 2- und 6-Position (Analog zu den im Arbeitskreis *Kalscheuer* getesteten und von *Kruppa* synthetisierten Derivate aus dem Jahr 2019). Die Produktsynthese sollte wie von *Tasch* gezeigt und von *Kruppa* fortgesetzt über eine *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungssequenz (MBSK-Sequenz) geführt werden (Abbildung 6).^[29,30] Der für die MBSK-Sequenz benötigte Linker (Abbildung 6) sollte ebenfalls synthetisiert und die Linkersynthese optimiert werden.

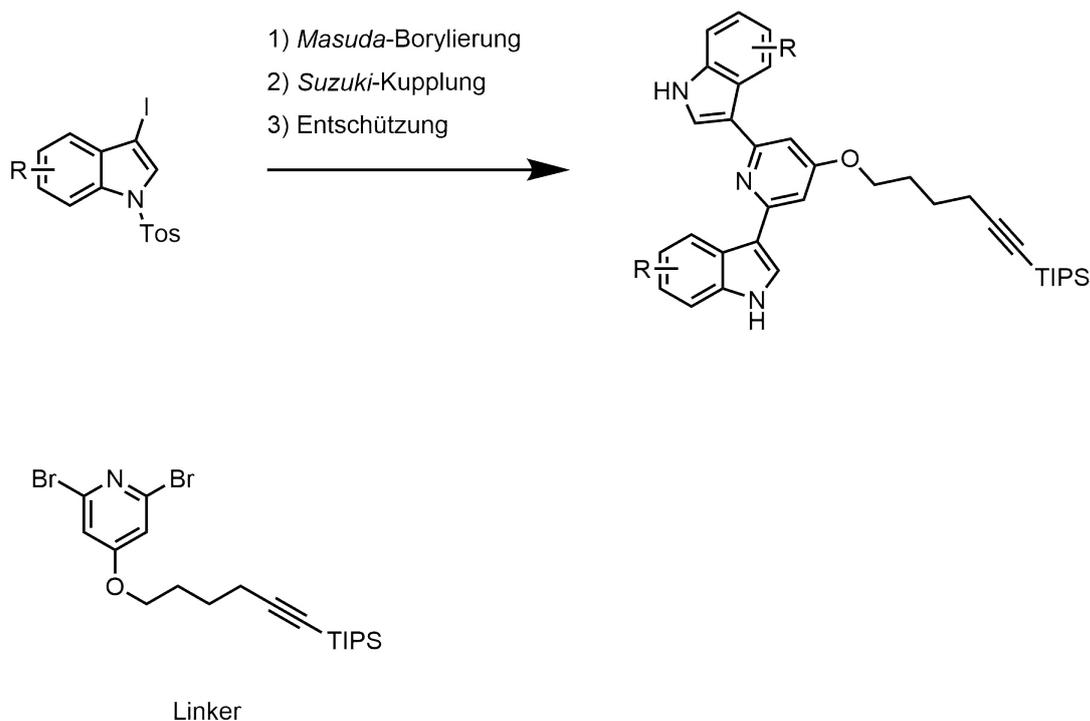


Abbildung 6: Allgemeine Syntheseroute zur Herstellung der Bisindole und Schema des verwendeten Linkers als späterer zentraler Heterocycclus im Produkt.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

3.1.1 Suzuki-Kupplung

Allgemeines

Die *Suzuki*-Kupplung ist eine Pd(0)-vermittelte Kreuzkupplungsreaktion zwischen Aryl- oder Vinyl-Boronsäuren und Aryl- oder Vinyl-Halogeniden oder ähnlichen Reagenzien. Zielmoleküle sind vor allem (Poly-)Olefine, Styrole und substituierte Biphenyle. Statt Boronsäuren können auch Organotrifluoroboratsalze angewendet werden. Abbildung 7 zeigt, wie die Suzuki Kupplung als Reaktion allgemein abläuft. Ob der Rest X am Reaktionsprodukt der Borverbindung ein Halogen bzw. Triflat, oder ein Basenrest ist, hängt davon ab, wie viel Äquivalente der Base eingesetzt werden.

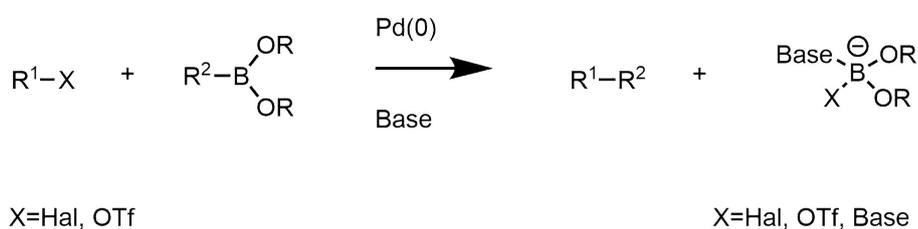


Abbildung 7: Allgemeines Reaktionsschema *Suzuki*-Kupplung.^[31]

Vorteile

Von vergleichbaren Reaktionen wie der *Stille*-Kupplung^[32] oder der *Heck*-Reaktion^[33] unterscheidet sich die *Suzuki*-Kupplung etwa durch die gute Verfügbarkeit von verschiedensten Boronsäuren und die leichtere Entsorgung der entstehenden Nebenprodukte im Vergleich zu durch andere Organometallverbindungen entstehenden Nebenprodukten, sowie die milderen Reaktionsbedingungen.^[34] Auch ist die *Suzuki*-Kupplung aufgrund der Möglichkeit zur unsymmetrischen Biarylsynthese diverser als Kupfer-katalysierte Reaktionen wie die *Ullmann*-Kupplung.^[35] Faktoren wie die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen,^[36] die Möglichkeit der Reaktionsführung in wässrigen und nicht-wässrigen Systemen,^[37] sowie als Ein-Topf-Synthese^[38] führen dazu, dass die *Suzuki*-Kupplung sowohl auf den Labormaßstab, als auch auf die chemische Industrie skaliert werden kann.^[31]

Mechanismus

Abbildung 8 zeigt einen vereinfachten Reaktionszyklus, wie er in der Suzuki-Kupplung abläuft. Unter Vernachlässigung der Lösungsmittel- und Katalysatorliganden geschieht am Palladiumzentrum Folgendes:

1. Die Organohalogenverbindung addiert oxidativ an das Pd(0)-Zentrum, wobei ein Pd(II)-Komplex entsteht. Ist genügend Base vorhanden, so kann
2. ein Austausch bzw. metathetischer Ersatz von X^- durch die Base erfolgen (hier: RO^-).
3. Die Boronsäure, welche mit der Base einen *at*-Komplex gebildet hat, reagiert nun im Sinne einer Transmetallierung mit dem Pd(II)-Komplex. Dabei entsteht das Borat-Nebenprodukt und ein neuer Pd(II)-Komplex, welcher bereits beide organischen Reste als Liganden trägt.
4. Dieser Komplex eliminiert reaktiv und unter C-C-Bindungsknüpfung das Produkt und regeneriert dabei den Katalysator (Pd(0)).

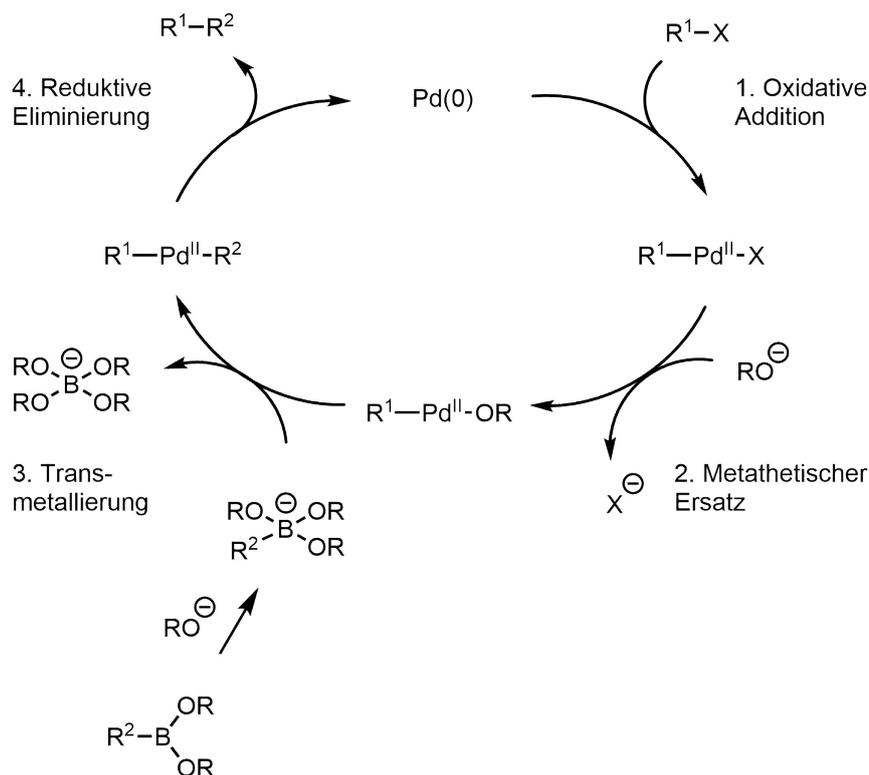


Abbildung 8: Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung.^[34]

Dass in der Suzuki Kupplung Basen wie etwa Hydroxide, Carbonate, Phosphate und Methanolate eingesetzt werden,^[39] liegt daran, dass durch den Ersatz des Halogenids oder Triflats durch den Basenrest die Elektrophilie des im ersten Schritt gebildeten Pd(II)-Komplexes, sowie die Nucleophilie der Boronsäure erhöht werden. Die Zugabe der Base sorgt also dafür, dass die Reaktionspartner besser zur Reaktion gebracht werden können.^[40]

Anwendung

Zu den Anwendungsgebieten der *Suzuki*-Kupplung gehören klassischerweise die Synthese von Herbiziden,^[41] Pharmazeutika^[42] und sonstigen bioaktiven Substanzen,^[43] allerdings auch Stoffe für technische Zwecke, wie etwa leitfähige Polymere^[44] oder molekulare Drähte.^[45] Verbindungen, die mithilfe der *Suzuki*-Kupplung synthetisiert werden konnten, sind zum Beispiel *Adragmacidin F*, *Fenbufen*, *Difunisal*, *Oximidin II*, *Nemertellin*, *Gymnocin A*, *Palytoxin*, *Michellamin*, *Halenachinon* und *Brevetoxin*.^[34] Wenngleich die *Suzuki*-Kupplung meist zur Verknüpfung von Aryl-Systemen angewendet wird, sind Kupplungen mit Organoborverbindungen aller Hybridisierungen am *ipso*-Kohlenstoffatom bekannt.^[40]

3.1.2 Masuda-Borylierung

Allgemeines

Obwohl diverse Boronsäuren gut verfügbar sind, ist eine einfache und universelle Methode zur Borylierung im Labormaßstab erstrebenswert, da so das Einfügen einer Borylierung in eine Ein-Topf-Synthese ausgehend von kommerziell nicht erhältlichen Boronsäuren ermöglicht wird. Weniger empfindlich sind hingegen organische Boronsäureester, welche bei Bedarf auch leicht für die spätere Verwendung isoliert werden können.^[46] Es wurde daher an katalytischen Borylierungen, insbesondere mit Hinblick auf anschließende *Suzuki*-Kupplung geforscht. Die *Masuda*-Borylierung kann als Vereinigung der Konzepte Metallierung durch Metallhydride und katalytische Borylierung durch Pinakolatobor-Verbindungen gesehen werden. Dies bezieht sich auf die Beobachtung von *Kunai*, dass Alkyljodide mit Diethylsilan unter Palladium-Katalyse silyliert werden können^[47] und auf die Borylierung nach *Miyaura*, welche mittels Palladiumkatalysator und Bispinakolatodibor ausgehend von Arylhalogeniden abläuft.^[48] Anders als bei *Miyaura* verwendete *Masuda* Pinakolboran, was einen atomökonomischeren Ansatz darstellt.^[46] Die *Masuda*-Borylierung ist weiterhin gegenüber vielen funktionellen Gruppen tolerant und liefert gute Ausbeuten. Zum Gelingen der Reaktion zwingend notwendig ist eine Base. Hier hat sich Triethylamin bewährt. Abbildung 9 stellt die Borylierungen nach *Miyaura* und *Masuda* gegenüber.

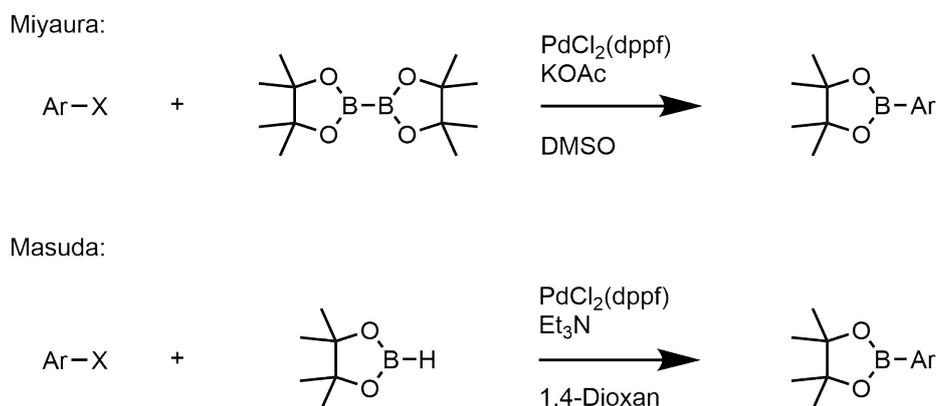


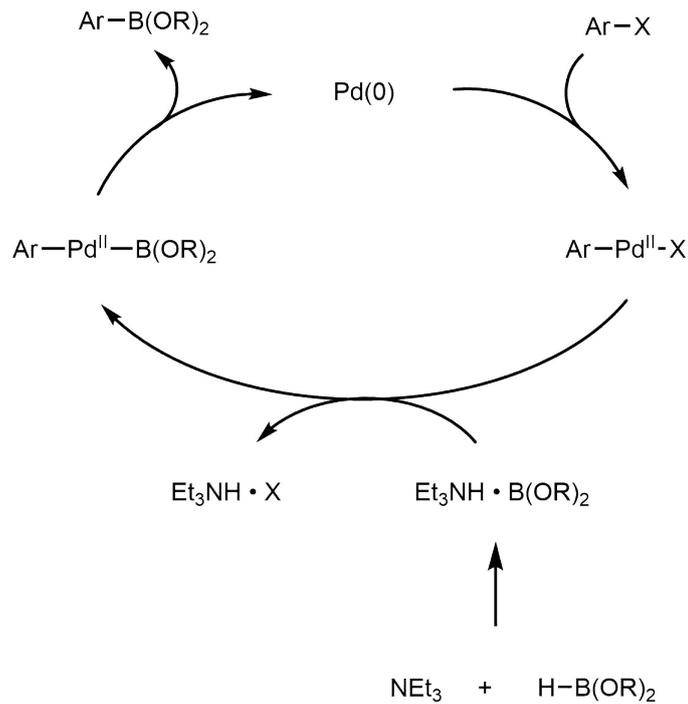
Abbildung 9: Die Borylierung von Arylhalogeniden nach Miyaura und Masuda.

Mechanismus

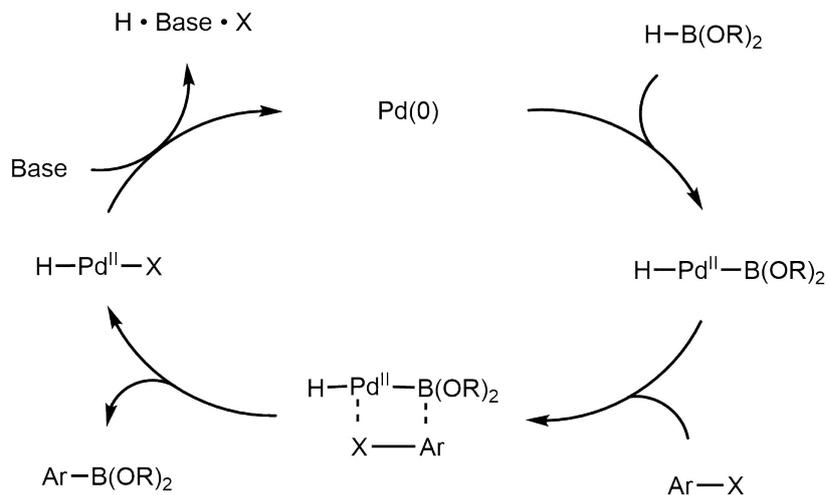
Masuda schlug im Jahr 2000 vor, dass die Borylierung von Arylhalogeniden mit Pinakolboran über folgende Schritte abläuft (Abbildung 10):

1. Oxidative Addition des Arylhalogenids an den Pd(0)-Komplex zum Pd(II)-Komplex,
2. Anionenmetathese des Borans, ergebend einen Pd(II)-Komplex mit Aryl- und Borylligand,
3. Reduktive Eliminierung des borylierten Aryls unter Regeneration des Katalysators (Pd(0)).

Dieser Mechanismusvorschlag ist an die bekannten Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen angelehnt, in denen Halogenide mit organometallischen Reagenzien umgesetzt werden.

Abbildung 10: Erster von *Masuda* vorgeschlagener Mechanismus.^[49]

Masuda konnte jedoch nicht ausschließen, dass stattdessen das Boranreagenz zuerst oxidativ an den Katalysator addiert, dann eine Metathese mit dem Arylhalogenid stattfindet, wobei das Produkt entsteht und der Katalysator erst durch HX-Eliminierung zurückgebildet wird (Abbildung 11). Diese Überlegung folgte daraus, dass ein vergleichbarer Mechanismus bei der Silylierung am Palladiumkatalysator mit Hydrosilanen postuliert wurde.^[49]

Abbildung 11: Zweiter, von *Masuda* vorgeschlagener Mechanismus.^[49]

Eine jüngere Untersuchung durch *Lin* mittels dichtefunktionaltheoretischer Rechnungen suggeriert einen vom erstgenannten, von *Masuda* vorgeschlagenen etwas abweichenden Mechanismus nachdem sich kein Boranion bildet, sondern die Base noch vor der Reaktion des Pd(II)-Komplexes mit dem Boran den Pd(II)-Komplex ionisiert, wonach eine Metathese mit dem freien Boranreagenz unter direkter Produktbildung stattfinden kann und die Base den Katalysator durch Deprotonierung des noch ionischen Pd(II)-Komplexes zurückbildet (Abbildung 12). Die Bildung eines Boranions durch Deprotonierung des Boranreagenzes durch die Base, wie von *Masuda* vorgeschlagen, stellt *Lin* als unmöglich dar, weil das Wasserstoffatom im Boranreagenz hydridischen Charakter hat.^[50]

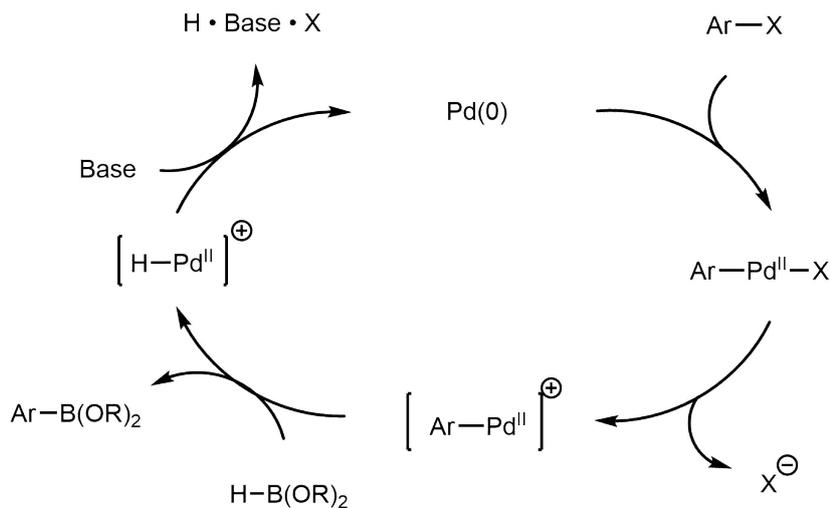


Abbildung 12: Mechanismus der *Masuda* Borylierung nach DFT Berechnungen von *Lin*.^[50]

3.1.3 Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz (MBSK-Sequenz)

Entwicklung der MBSK – Sequenz

Dadurch, dass die *Masuda*-Borylierung und die *Suzuki*-Kupplung unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ablaufen können (Palladium(0)-Katalyse, 1,4-Dioxan als Lösungsmittel etc.) ist es möglich, diese Schritte in einer Ein-Topf-Synthese zu verknüpfen. Dies schafft eine Möglichkeit, schnell und einfach eine Vielzahl verschiedener Biaryl-Systeme mit hohen Ausbeuten aufzubauen. Die erste MBSK-Sequenz wurde im Jahr 2000 von *Baudoin* veröffentlicht.^[51] Er zeigte die Synthese *ortho*-disubstituierter Biphenylsysteme, welche analog zu einem (-)-*Rhazinilam* Vorläufer sind (siehe Abbildung 13). Es war hierbei nötig, im Verlauf der Synthese große Mengen des Liganden Dicyclohexyl(phosphanyl)biphenyl zuzugeben. Mit Bariumhydroxid als Base im Kupplungsschritt wurden in dieser Sequenz die höchsten Ausbeuten erzielt.

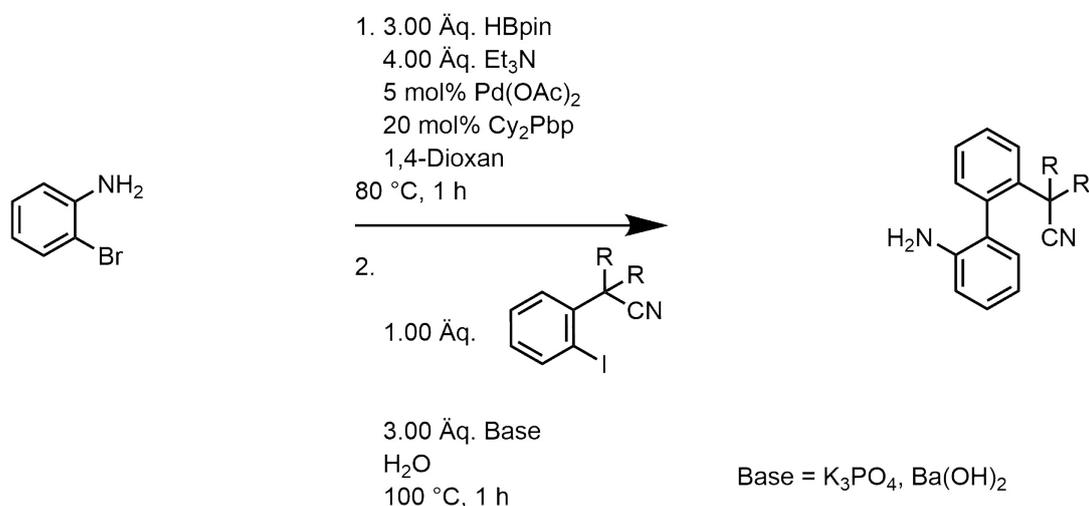


Abbildung 13: Allgemeiner Ablauf der MBSK-Sequenz und Bedingungen nach Baudoin.^[51,52]

Baudoin zeigte auch, dass der Einsatz elektronenreicher Aryle im Borylierungsschritt in Kombination mit elektronenarmen Arylen im Kupplungsschritt allgemein die Ausbeute der Sequenz verbessert^[52] (Abbildung 14). Auf diese Weise war es möglich, bei einigen Beispielen vollständigen Umsatz zu erreichen.



Abbildung 14: Optimale Verteilung der Elektronendichte auf die Komponenten der MBSK-Sequenz nach Baudoin.^[51,52]

Dass sich auch Heterocyclus über die MBSK-Sequenz darstellen lassen, konnte *Baudoin* in derselben Veröffentlichung von 2002 bereits zeigen. Hier verknüpfte er ein Indolderivat mit einem *ortho*-Aminophenylhalogenid (Abbildung 15). Der Naturstoff *Paullon* konnte auf diesem Weg hergestellt werden.

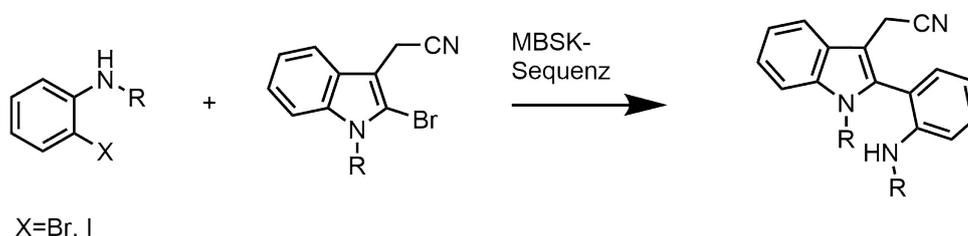


Abbildung 15: MBSK-Sequenz nach Baudoin mit Heterocycus.^[51,52]

Levacher nutzte die MBSK-Sequenz ebenfalls, um tricyclische Lactame mit Biphenylgrundgerüst darzustellen.^[53] Weiterhin erprobte er die Nutzung des Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium Katalysators in der Verknüpfung von Pyridinderivaten mit Naphthalinderivaten (Abbildung 16). Dies kann als Optimierung der Sequenz gesehen werden, da der Verzicht auf größere Mengen zusätzlichen Ligands einen Vorteil darstellt.

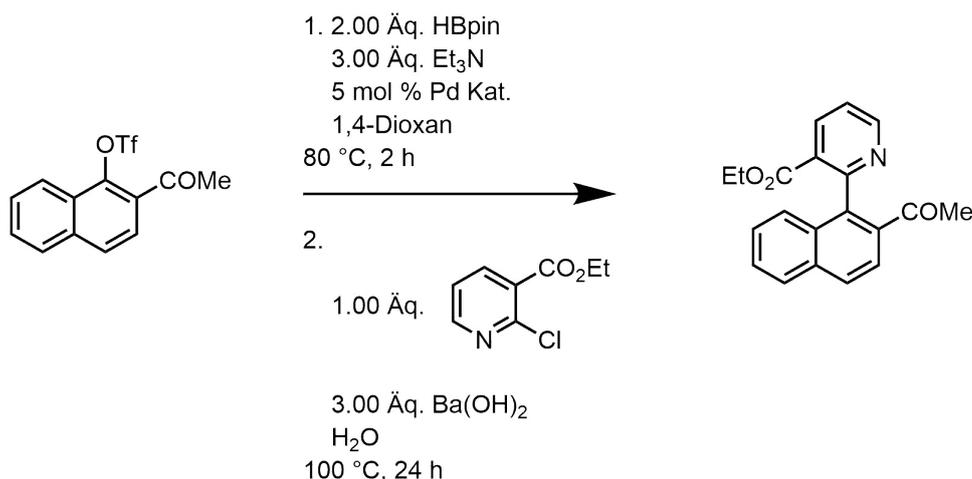


Abbildung 16: MBSK-Sequenz mit Pyridinderivat und verbessertem Katalysatorsystem.^[53]

Bezüglich der elektronischen Einflüsse auf die Ausbeute der MBSK-Sequenz sind die Veröffentlichungen von *Baudoin* nicht die einzige Quelle. *Colobert* betrachtete 2004 diese Einflüsse anhand des Substitutionsmusters einfacher Phenylkomponenten^[54] (Abbildung 17). Es stellte sich heraus, dass *para*-Substituenten in der Kupplungskomponente zu hohen, *ortho*-Substituenten jedoch zu niedrigen Ausbeuten führen. Dass elektronenziehende Substituenten in der Kupplungskomponente in Kombination mit elektronenschiebenden Substituenten in der Borylierungskomponente zu höheren Ausbeuten führen, konnte bestätigt werden. Allerdings ist der durchschnittliche Unterschied in den Ausbeuten im Vergleich zum Einsatz elektronenreicher Substituenten in beiden Komponenten gering. Auch schwankt die Ausbeute je nach Substitutionsmuster und Art der Substituenten stark.

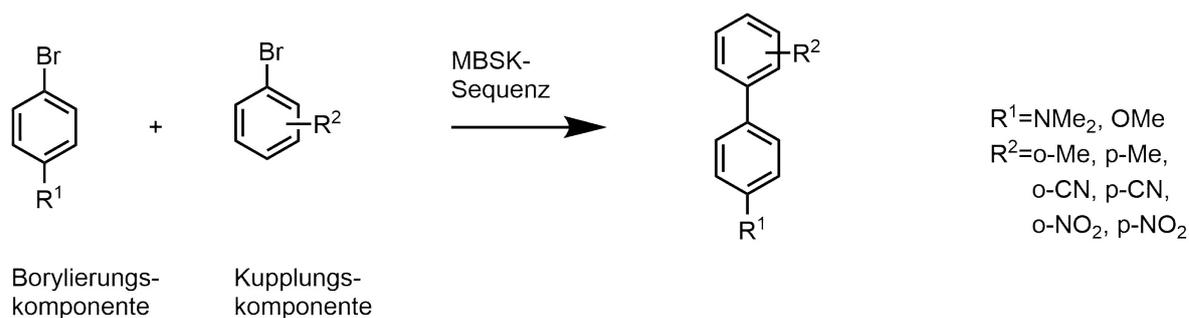


Abbildung 17: Testreaktion zur Untersuchung des Einflusses der Substituenten auf die Ausbeute der MBSK-Sequenz.^[54]

Ein neuer Aspekt der MBSK-Sequenz wurde von *Queiroz* 2005 entdeckt. Dieser konnte nichtaromatische Bromide als Kupplungskomponente einsetzen.^[55] Auf diese Weise war die stereoselektive Synthese verschiedener β -Benzo[b]thienyldehydrophenylalanin-Derivate möglich (Abbildung 18). Es kamen die Bedingungen nach *Baudoïn* zum Einsatz.

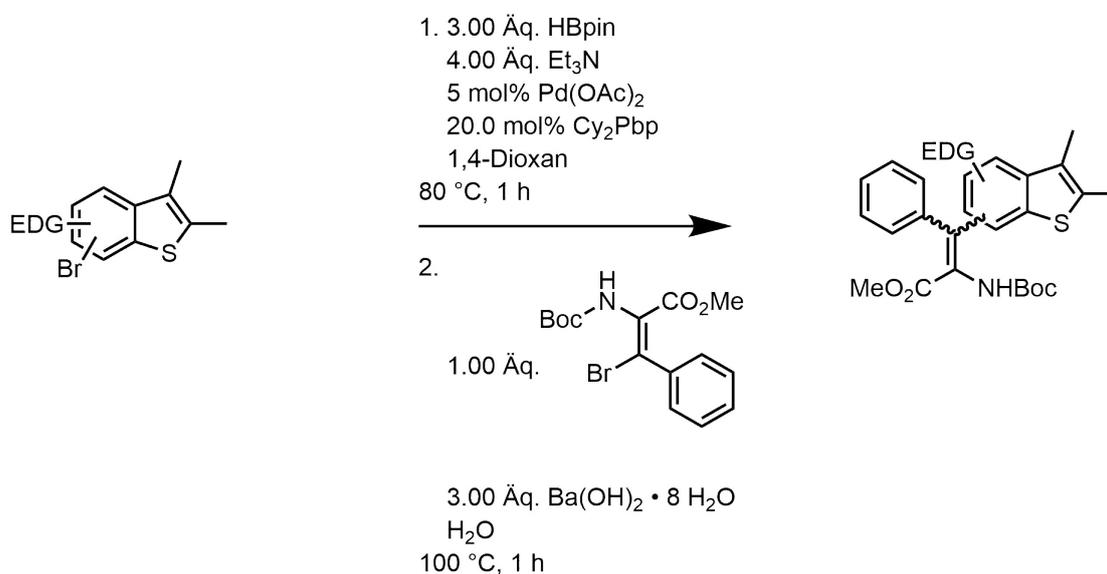


Abbildung 18: Anwendung der MBSK-Sequenz auf Thienylkomponenten^[55]

Das Aufmerksamwerden des Arbeitskreises *Müller* auf die MBSK-Sequenz führte ab 2011 zur Erstellung einer Bibliothek aus diversen *N*- und *O*-heterocyclischen Systemen, die sich maßgeblich von marinen Naturstoffen ableiten. So konnte durch den Arbeitskreis erstmals die große Bandbreite der MBSK-Sequenz demonstriert werden.^[29,56–58] Hierbei wurde mit dem einfacheren Katalysatorsystem von *Levacher* gearbeitet. Dieses konnte dahingehend noch optimiert werden, dass weniger Katalysator und weniger Pinakolboran eingesetzt werden. Im Gegenzug wurde allerdings eine höheren Anzahl Äquivalente Triethylamin benötigt. Weiterhin wurde die Base im Kupplungsschritt zu Cäsiumcarbonat ausgewechselt und statt Wasser Methanol eingesetzt (Abbildung 19). Mit diesen Bedingungen konnten zum Teil Ausbeuten knapp unter 100 % erreicht werden.

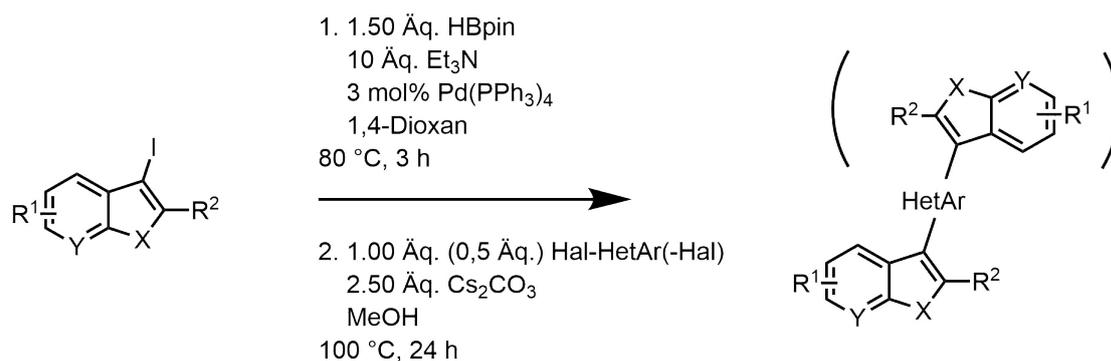


Abbildung 19: MBSK-Sequenz mit den Bedingungen nach *Müller* am Beispiel multicyclischer Systeme, mit den Heteroatomen Sauerstoff und Stickstoff.^[29]

Zusammenfassung

Die MBSK-Sequenz hat sich in vielen Beispielen von sowohl heterocyclischen als auch nicht-heterocyclischen Biaryl- und Triarylsystemen sowie beim Einsatz konjugierter Olefine als einfache, hohe Ausbeuten erzielende Synthesestrategie etabliert. Durch die Wahl geeigneter Katalysatorsysteme, Basen und Lösungsmittel kann die MBSK-Sequenz auf eine große Bandbreite an Produkten angepasst werden. Die Vorteile der einzelnen Schritte (gezeigt in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2) werden durch die MBSK-Sequenz in einer Ein-Topf-Synthese vereint und sind damit insbesondere für weitere Forschung auf dem Gebiet der Wirkstoffe und Naturstoffe anwendbar.

3.1.4 Proteinaffinitätschromatographie

Die Proteinaffinitätschromatographie ist eine Methode, mit deren Hilfe spezifische Proteine aus einem Gemisch aufgrund der Wechselwirkungen zwischen Proteinen und anderen Molekülen (oft kleinere Wirkstoffmoleküle) abgetrennt werden können. Es existiert eine Vielzahl von Ansätzen und Varianten der Proteinaffinitätschromatographie, welche sich in ihren Prinzipien und Anwendungen stark unterscheiden. Typisches Anwendungsgebiet ist hierbei die Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen anhand einer Reihe von Derivaten des Wirkstoffs, welche an bestimmte Zielmoleküle eines Organismus assoziieren.^[59] Aufgrund der so gefundenen Daten kann ein Wirkstoff weiter im Hinblick auf möglichst starke und möglichst spezifische Assoziation an das entsprechende Zielmolekül angepasst und somit die Wirksamkeit erhöht werden.^[60] Dennoch ist eine hohe Assoziationskonstante und Spezifität der Assoziation nicht der einzig bedeutsame Faktor, der bei der Evaluierung neuer Wirkstoffe oder Pharmazeutika beachtet werden muss. Grund hierfür ist etwa, dass die Proteinaffinitätschromatographie nicht den realen Organismus darstellt, sondern eine isolierte Wechselwirkung von ausgesuchten Biomolekülen betrachtet (*in vitro*). Nebenwirkungen oder möglicherweise kontraindizierende Effekte (*off-target*-Effekte), die nur *in vivo* auftreten, können durch diese Methode nicht beobachtet werden.^[61] Die Proteinaffinitätschromatographie wird daher typischerweise in den frühen Entwicklungsstufen neuer Wirkstoffe angewendet, um für die spätere Entwicklung eine möglichst solide Diskussionsgrundlage zu schaffen.

Unter den existierenden Varianten der Methode sticht das Biotin-Avidin-System als ein besonders häufig angewendetes System heraus.^[62] Bereits 1965 konnte gezeigt werden, dass das Vitamin D-Biotin stark an das Protein Avidin assoziiert ($K_a = 10^{15} \text{ M}^{-1}$).^[63] Da es unpraktikabel ist, Wirkstoffe direkt an die stationäre Phase zu binden (sterische Hinderung könnte zur Verfälschung der Ergebnisse führen; Funktionalisierung des Wirkstoffs zur Bindung an die stationäre Phase erfordert erhöhten synthetischen Aufwand) besteht außerdem ein Bedarf für eine allgemein anwendbare Methode, eine Bindung des Wirkstoffs an die stationäre Phase herzustellen. Das Biotin-Avidin-System kommt diesem Bedarf nach, da eine Vielzahl von Biotin-Derivaten kommerziell verfügbar sind und sich die Funktionalisierung des Biotins nur unwesentlich auf dessen Assoziationskonstante auswirkt.^[63] Werden also Wirkstoffe mit einem Biotin-Derivat kovalent verbunden und über eine Säule mit avidinylierter stationärer Phase geleitet, so besteht eine bekannte Wechselwirkung des Wirkstoffs mit der stationäre Phase über den vermittelnden Biotin-Avidin-Komplex. Eine Lösung aus verschiedenen, zu untersuchenden Zielmolekülen und dem biotinylierten Wirkstoff können somit als mobile Phase verwendet werden (Abbildung 20).

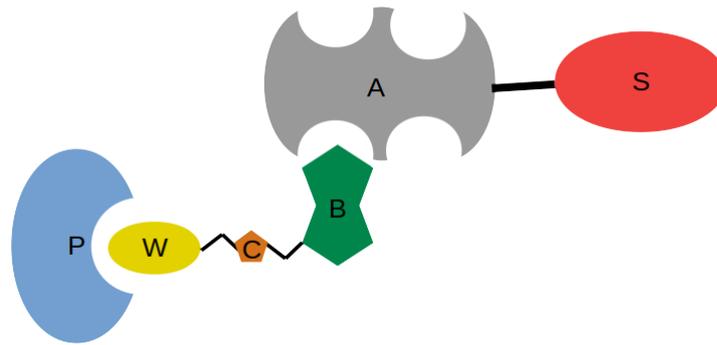


Abbildung 20: Eine Schematische Darstellung des Biotin-Avidin-Systems. A: Avidin; B: Biotin-Derivat, C: Verbindungsstelle zwischen Biotin-Derivat und Wirkstoff (z.B.: Triazol); P: Protein oder sonstiges Zielmolekül; S: stationäre Phase; W: Wirkstoff-Derivat, das mit dem Biotin-Derivat verbunden ist.^[62]

3.1.5 *Scalaridin A*

Scalaridin A (3,5-Di(5-methoxy-1*H*-indol)pyridin) ist ein natürlich vorkommendes Indolalkaloid, welches 2011 aus Proben von *Scalarispongia sp.* (gefunden an der Küste der Dokdo-Insel der Republik Korea) neben 2 anderen, neuen Indolalkaloiden und 7 bekannten Indolalkaloiden isoliert wurde.^[64] Es ist das erste natürlich vorkommende Bisindol, welches eine Pyridinverbrückung aufweist und könnte als solches als Beispiel einer neuen Untersubstanzklasse innerhalb der *N*-heterocyclisch verbrückten Bisindole gesehen werden. Bisher waren natürlich vorkommende Bisindole mit einer Pyrimidin-, Piperazin-, Imidazol- und Pyrrolverknüpfung bekannt.^[64] Für die weitere Untersuchung interessant ist *Scalaridin A* aufgrund seiner Zytotoxischen Aktivität gegen menschliche Leukämiezellen (K562)^[64] sowie der Wirksamkeit dessen Derivate (insbesondere solcher mit 5-Chlor-1*H*-substituierten Indoleinheiten; Abbildung 21) gegen MRSA.^[28,65]

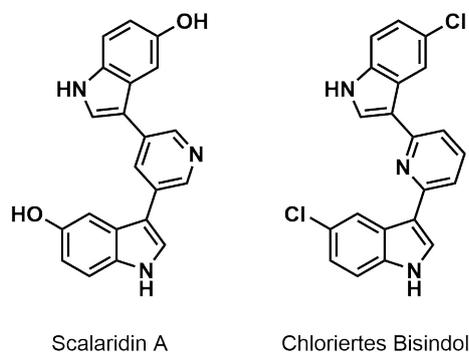


Abbildung 21: *Scalaridin A* und chlorhaltiges Bisindol als besonders wirksames Derivat gegen MRSA-Stämme.

Synthese

Seit dessen Entdeckung in *Scalarispongia sp.* kamen verschiedene Routen zur Totalsynthese von *Scalaridin A* auf. Bereits im selben Jahr, in dem das natürliche Vorkommen von *Scalaridin A* entdeckt wurde, veröffentlichte *Tasch* die Synthese eines analogen Bisindols mit 2,6-Verbrückung. Diese Totalsynthese bediente sich der MBSK-Sequenz mit optimierten Bedingungen (Abbildung 22).^[29]

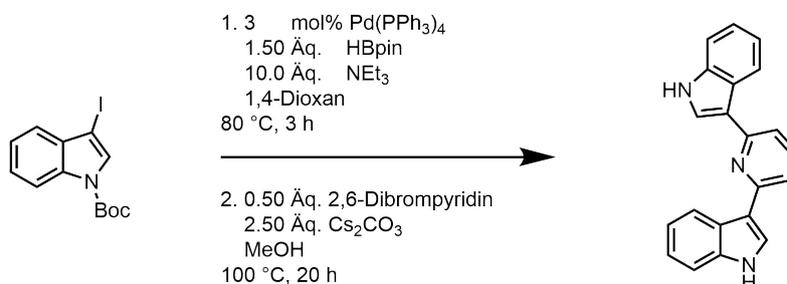


Abbildung 22: Synthese eines *Scalaridin*analogons nach *Tasch* 2011^[29]

Es folgte 2015 die Totalsynthese des *Scalaridin A* selbst durch *Sperry* (Abbildung 23). Diese folgte prinzipiell der gleichen retrosynthetischen Zerlegung wie die Synthese des Analogons durch *Tasch*. Allerdings wurde hier mit einem zweiten Katalysatorsystem zur Borylierung gearbeitet und Bispinakolatodibor als Borylierungsagens verwendet, was weniger atomökonomisch ist, als die Nutzung der MBSK-Sequenz. Die Entschützung der Hydroxygruppen wurde mit Bortribromid durchgeführt.^[66]

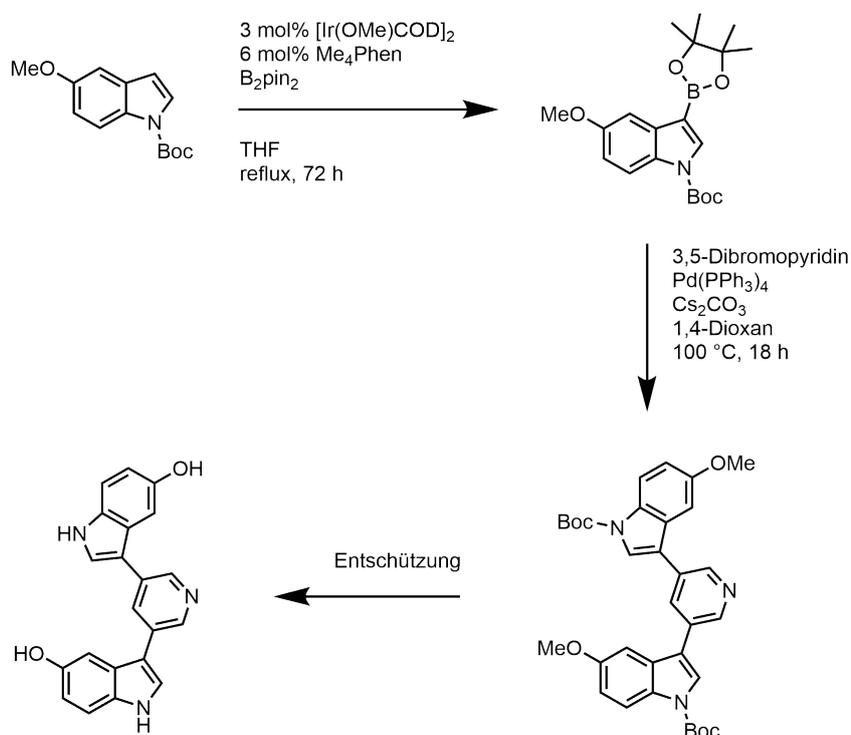


Abbildung 23: Totalsynthese von *Scalaridin A* nach Sperry 2015^[66]

Auch eine Totalsynthese, die nicht von Indolderivaten ausgeht, ist bekannt.^[67] Diese Syntheseroute, die 2017 von *Söderberg* gezeigt wurde, umfasst die Hydrometallierung eines Alkinylnitridins und einen katalytischen Ringschluss nach Substitution des Metallrests durch einen Phenylrest, wobei die Indoleinheiten entstehen (Abbildung 24). Diese Variante erfordert zwar nicht den Einsatz verschiedener Basen, jedoch wird in jedem Schritt ein anderes Katalysatorsystem benötigt. Die Nutzung von Gastechnik (Kohlenmonoxid und Wasserstoff) und Tributylstannan machen die Syntheseroute für die Laboranwendung unattraktiv. Sofern auf Indolderivate als Ausgangsstoffe verzichtet werden soll, besitzt die Synthese nach *Söderberg* jedoch ein Alleinstellungsmerkmal.

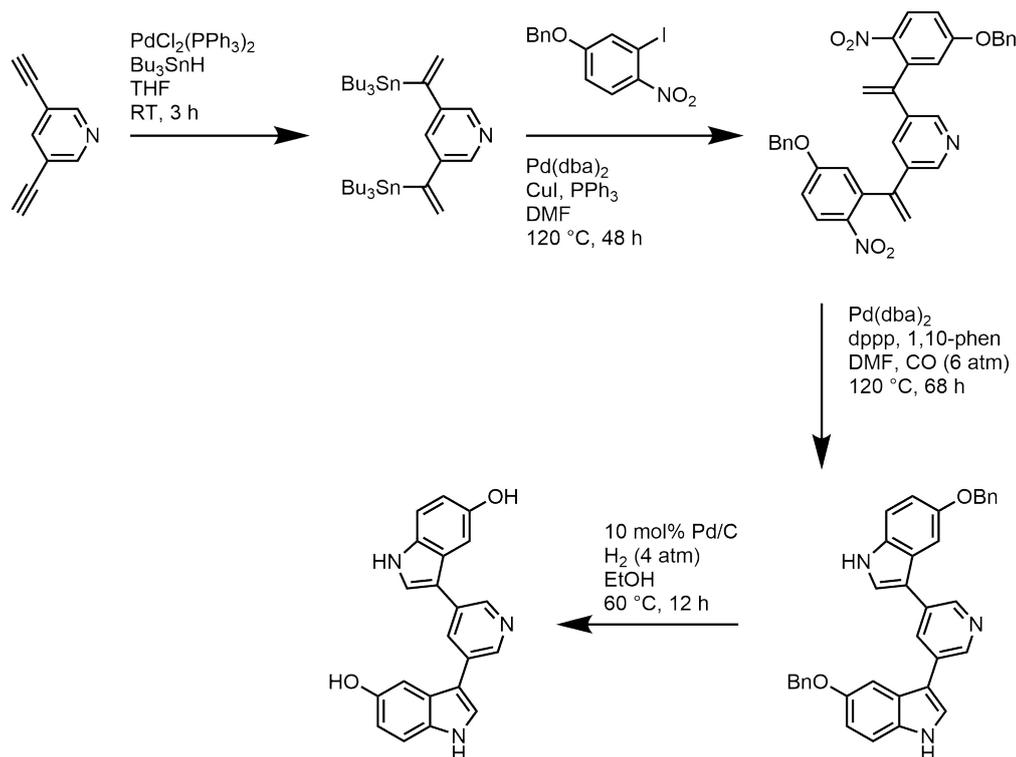


Abbildung 24: Totalsynthese von *Scalaridin A* nach *Söderberg* 2017^[67]

Auch wurde durch Nagarajan^[68] gezeigt, dass die zum *Scalaridin A* führende *Suzuki-Miyaura*-Kupplung nicht nur unter Palladium-, sondern auch unter Kupferkatalyse ablaufen kann. Dies setzt allerdings das Existieren des geschützten und borylierten Indols bereits voraus (Abbildung 25). Das Verzichten auf trockene organische Basen und Liganden und die vergleichsweise kurze Reaktionszeit sind Vorteile dieser Syntheseroute.

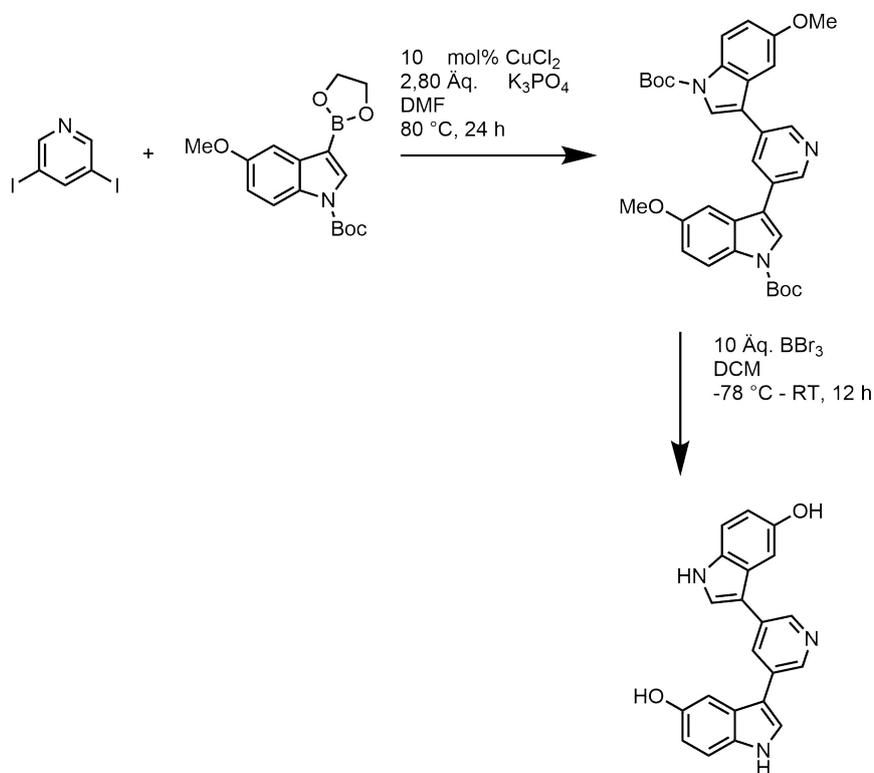


Abbildung 25: Totalsynthese von *Scalaridin A* nach Nagarajan 2017.^[68]

3.2 Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol-Derivaten

Als Edukte der MBSK-Sequenz zur Synthese der Pyridin-verbrückten Bisindole wurden 1*H*-Indol-Derivate in einer Ein-Topf-Synthese nach Lautens^[69]/Sommer^[65] in der 1-Position tosyliert und in der 3-Position iodiert. Die Tosylschutzgruppe ist hierbei nötig, da die Acidität des 1*H*-Indols den Borylierungsschritt der MBSK-Sequenz behindern würde. Eine Iodierung dient der Aktivierung der 3-Position, sodass das gebildete Indolyliodid an den Katalysator addieren kann. Bei der Synthese wird dabei die Iodierung zuerst vorgenommen, nachdem durch Deprotonierung in 1-Position eine Ladungsverschiebung zur 3-Position stattgefunden hat. Das *in situ* erzeugte Indolanion reagiert somit in einer elektrophilen, aromatischen Substitution mit dem Iod. In einem zweiten Schritt zugetropftes *p*-Tos-Cl dient als weiteres Elektrophil, welches vom Stickstoffatom des intermediären Indolyliodids nucleophil angegriffen wird. Die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen. Auf diesem Weg wurden die Indole **2a-c** in Ausbeuten von 34 bis 85 % erhalten. Weitere Reinigungsschritte sind im experimentellen Teil aufgeführt. Die besprochene Ein-Topf-Synthese ist in Abbildung 26 dargestellt. Tabelle 1 zeigt die eingesetzten Edukte, die gewonnenen Produkte und die entsprechenden Ausbeuten.

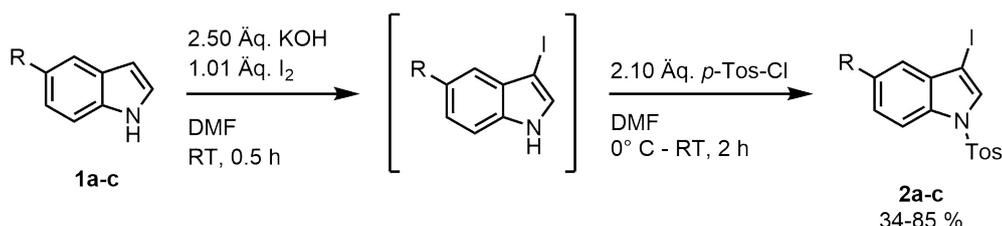


Abbildung 26: Schema der Ein-Topf-Synthese von in 5-Position substituierten 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol-Derivaten^[65,69]

Tabelle 1: Übersicht der hergestellten 3-Iod-1-tosyl-*H*-indol-Derivate

Eintrag	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
1			34
2			80
3			85

3.2.2 Synthese des Linkers

Zur Synthese des in des Linkers **9** wurde sich der von *Kruppa* ausgearbeiteten Syntheseroute bedient.^[30] Diese Syntheseroute geht von 2,6-Dibrompyridin (**3a**) als Edukt aus, welches in 4-Position substituiert werden muss. Da der Alkoxyrest in einer nucleophilen aromatischen Substitution angebracht werden soll, musste zunächst eine funktionelle Gruppe eingeführt werden, die im letzten Schritt als Austrittsgruppe diene. Hier wurde die Nitrogruppe gewählt, welche eine Regioselektivität der Substitution begünstigt, da eine funktionelle Unterscheidung in den verschiedenen Positionen des Pyridinrings somit bereits vorliegt. Um diese einzuführen musste das Edukt zunächst durch Oxidation am Stickstoffzentrum aktiviert werden. Dies folgt aus einer Überlegung der mesomeren Grenzstrukturen des Pyridinrings. Im unsubstituierten Pyridinring liegt positive Polarisierung in den Positionen 2, 4 und 6 vor, sodass eine elektrophile aromatische Substitution in diesen Positionen kaum stattfinden kann. Durch das Erzeugen des *N*-Oxids sind die elektronischen Eigenschaften des Rings jedoch dahingehend verändert, dass negative Partialladungen in den Position 2, 4 und 6 mesomeriestabilisiert sind (Abbildung 27 und 28). Somit ist die natürliche Reaktivität des Pyridinrings den Bedingungen der Syntheseroute entsprechend umgepolt und die Nitrierung in der 4-Position wird ermöglicht.

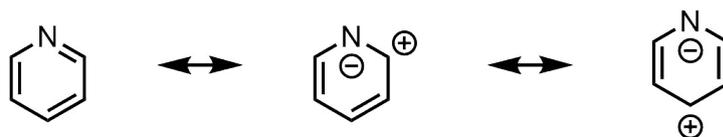


Abbildung 27: Mesomere Grenzstrukturen von Pyridin als freie Base unter Vernachlässigung weitere Substituenteneffekte

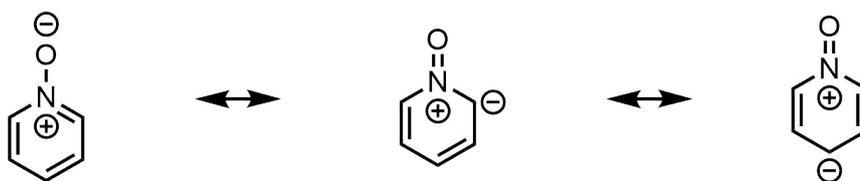
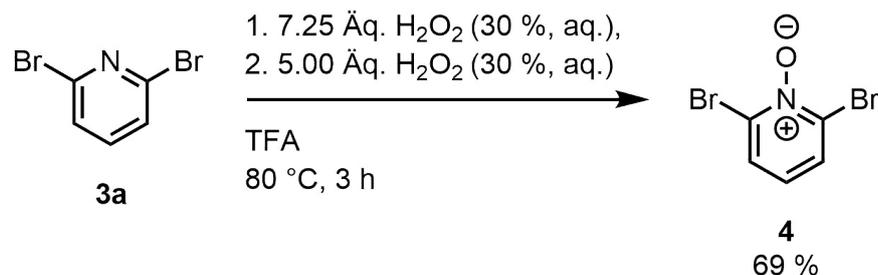
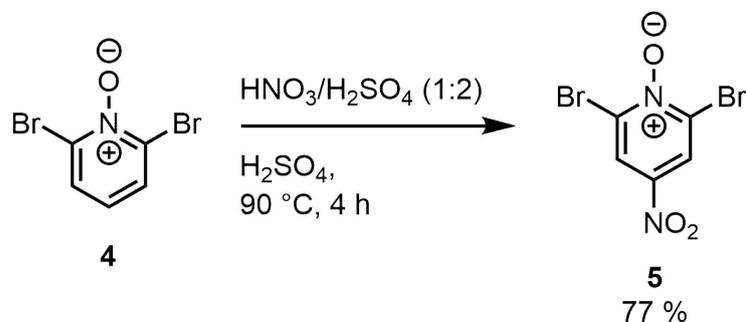


Abbildung 28: Mesomere Grenzstrukturen von Pyridin-*N*-oxid unter Vernachlässigung weitere Substituenteneffekte

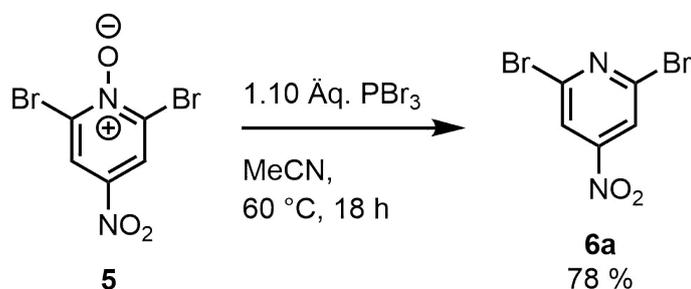
Die Oxidation wurde mit *in situ* erzeugter Trifluorperessigsäure durchgeführt und führte zum Pyridin-*N*-oxid (**4**, siehe Abbildung 29). Es wurde wässrig aufgearbeitet. Da sich das Edukt in Wasser nicht löste, das Produkt jedoch schon, wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert um das Produkt zu erhalten. Nach Trocknung lieferte dies **4** mit einer Ausbeute von 69 %.

Abbildung 29: Erzeugung des *N*-oxids am Edukt 2,6-Dibrompyridin.^[70,71]

Im zweiten Schritt konnte mit Nitriersäure selektiv in einer elektrophilen, aromatischen Substitution in der *para*-Position nitriert werden. Die Selektivität war hierbei durch die Besetzung der beiden *ortho*-Positionen mit Bromatomen gegeben. Auch das hierbei entstandene Produkt 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**5**) konnte wässrig aufgearbeitet werden (Abbildung 30). Die Ausbeute dieses Schrittes betrug 77 %.

Abbildung 30: Nitrierung von 2,6-Dibrompyridin-*N*-oxid.^[70,71]

Bevor die Substitution durchgeführt wurde sollte das 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**5**) wieder reduziert werden. Dies erfolgte durch das Reduktionsmittel Phosphortribromid. Das Phosphortribromid reagierte dabei zum Phosphoroxytribromid und das Produkt 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**6a**) entstand. Bei diesem Schritt kam es zur Bildung von 2,4,6-Tribrompyridin (**6b**) als Nebenprodukt, welches säulenchromatographisch abgetrennt werden musste, da alle drei Komponenten (Edukt **5**, Hauptprodukt **6a**, Nebenprodukt **6b**) wasserunlöslich sind (Abbildung 31). Es konnte so eine Ausbeute von 78 % erreicht werden.

Abbildung 31: Reduktion des *N*-oxids.^[71]

Vor dem letzten Schritt musste die Substitutionskomponente, das 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (**8**) durch die Schützung der Alkinfunktionalität in Hex-5-in-1-ol (**7**) hergestellt werden. Dies gelang durch den Einsatz von Ethylmagnesiumbromid als komplexierende Base und Silylierung mittels Triisopropylsilylchlorid. Zur Aufarbeitung wurde die mit Salzsäure neutralisierte Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert. Eine Vakuumdestillation wurde angeschlossen (Abbildung 32).

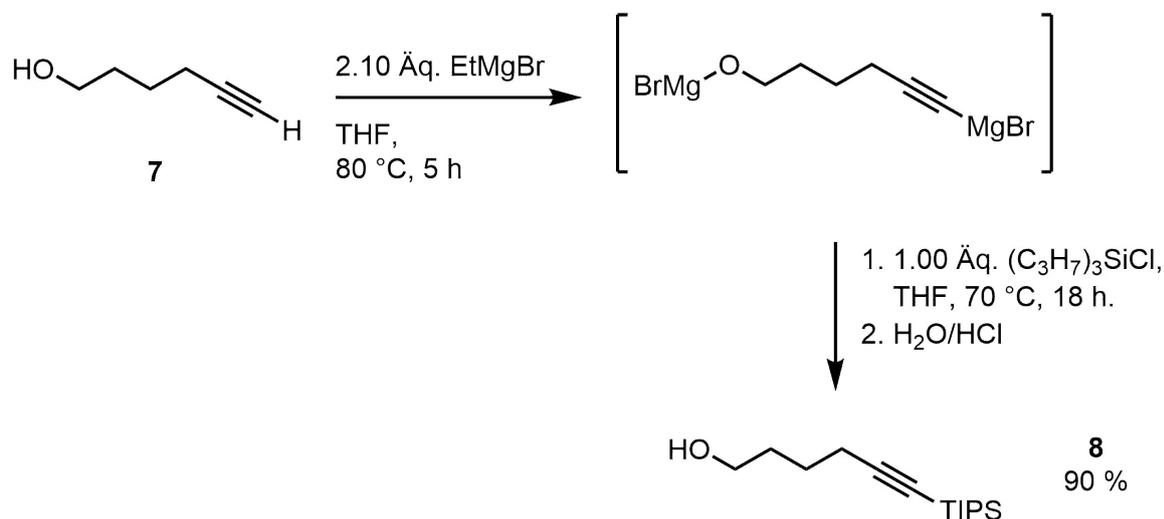


Abbildung 32: Schützung von Hex-5-in-1-ol (**7**) mit der TIPS-Schutzgruppe.^[72]

Als letzter Schritt wurde das geschützte Hexinol **8** mit Natriumhydroxid deprotoniert und in einer nucleophilen aromatischen Substitution mit dem 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**6a**) umgesetzt. In siedendem THF genügte hierzu 2 h Reaktionszeit. Der Linker **9** wurde säulenchromatographisch isoliert und durch Vakuumdestillation weiter gereinigt (Abbildung 33).

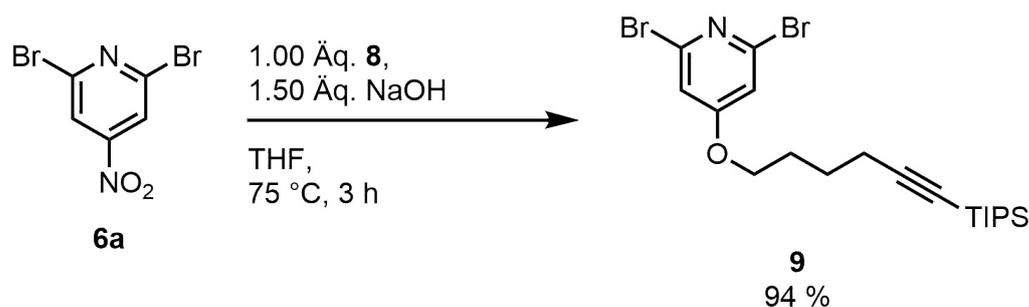


Abbildung 33: Letzter Schritt zur Synthese des Linkers.^[73]

3.2.3 Optimierung der Linkersynthese

Da es bei der Reduktion des *N*-Oxids **5** zu 2,6-Dibrom-nitropyridin (**6a**) teilweise zur *para*-Bromierung als Nebenreaktion kam, sollte eine Optimierung der Synthese vorgenommen werden. Hierzu gab es verschiedene Ansätze:

1. Das Tauschen der Reaktionsschritte in der Linkersynthese,
2. Eine T,t-Optimierung des Reduktionsschrittes zur Minimierung des Entstehens an Nebenprodukt und Maximierung der Ausbeute des Hauptprodukts,
3. Die Verwendung alternativer Reduktionsreagenzien.

Diese Ansätze sollen im Folgenden besprochen werden.

1. Tauschen der Schritte

Da angenommen wurde, dass ein Pyridinderivat, welches in *para*-Position bereits den Alkoxyrest trägt nicht mehr unter den hier gezeigten Reduktionsbedingungen (Abbildung 31) zum *para*-Bromanalogon umgesetzt werden kann, wurde ein Versuch unternommen, den Substitutionsschritt vor dem Reduktionsschritt anzusetzen. Das *N*-Oxid **5** sollte also unter analogen Bedingungen zu denen der Substitution mit dem Hexinol **8** umgesetzt werden, um ein Analogon des Linkers zu erhalten, welches ein *N*-Oxid enthält (Abbildung 33). Dieses *para*-Alkoxy-Pyridinderivat sollte dann als neuer letzter Schritt zum Linker reduziert werden (Abbildung 34).

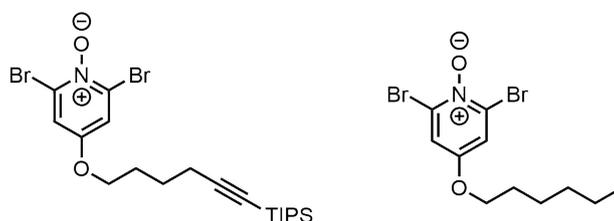


Abbildung 34: Links: Vorläufige Zielverbindung (*N*-Oxid-Form des Linkers) für eine alternative Linkersyntheseroute. Rechts: Analogon dieser Zielverbindung als leichter zu erhaltende Testzielverbindung.

Um diese Idee auf ihre Praktikabilität hin zu überprüfen wurde eine Testreaktion mit 2,6-Dibromo-4-nitropyridin-*N*-oxid und Hexanol als synthetisches Analogon zum TIPS-geschützten Hexinol (**8**) durchgeführt (Abbildung 35).

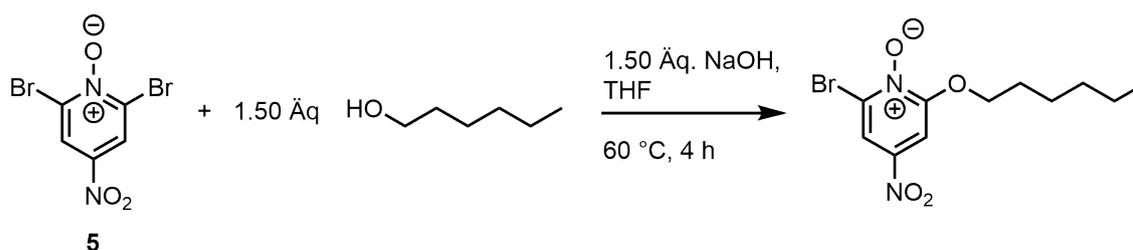


Abbildung 35: Durchgeführte Testreaktion zur Substitution von 2,6-Dibromo-4-nitropyridin-*N*-oxid mit Hexanol.^[73]

Die Daten des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und des Massenspektrums des Produktes der Testreaktion deuteten allerdings darauf hin, dass die Substitution nicht in der *para*-Position, sondern in der *ortho*-Position stattfand (Substitution von Bromid statt Nitrit). Wesentlicher Indikator für diese Vermutung war zum Einen das Nicht-Vorhandensein eines Brom-Tripletts mit der entsprechenden Intensitätsverteilung im Massenspektrum, welches typischerweise bei allen Verbindungen, welche genau zwei Bromatome beinhalten aufgrund der natürlichen Isotopenverteilung von Brom auftritt. Zum Anderen trat im aromatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht wie für die gewünschte Verbindung (Abbildung 34 rechts) erwartet ein einzelnes Singulett mit einem Integral von 2 auf, sondern zwei Dubletts mit einem Integral von jeweils 1 und einer identischen Kopplungskonstante von 3.0 Hz, was im oberen Bereich von $^4J_{\text{HH}}$ Kopplungen liegt.^[74] An dem Ansatz, die Reaktionsschritte zu tauschen, wurde nach der Durchführung der oben gezeigten Testreaktion nicht weitergearbeitet.

2. *T, t* – Optimierung

Die Reduktion des *N*-Oxids **5** mit Phosphortribromid (siehe Abbildung 36) wurde bei einigen verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten durchgeführt. Bedingungen, unter denen

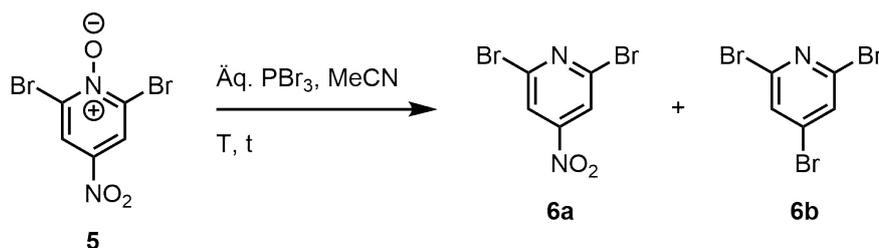


Abbildung 36: Allgemeines Schema des Reduktionsschrittes mit Phosphortribromid.

weder Edukt noch Nebenprodukt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennen waren, konnten dabei nicht gefunden werden. Bei 40 °C Reaktionstemperatur und einwöchigem Rühren waren Edukt und Nebenprodukt zwar nur in Spuren vorhanden, allerdings macht die lange Reaktionszeit diese Bedingungen unpraktikabel. Die höchste Ausbeute des Hauptprodukts **6a** wurde bei 60 °C Reaktionstemperatur erreicht. Hier war die Isolierung mittels Säulenchromatographie nötig. Die Ergebnisse der *T, t*-Optimierungsreihe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ergebnisse der *T, t*-Optimierung der Reduktion des *N*-Oxids **5** mit PBr_3 . Alle Ausbeuten nach einmaliger Säulenchromatographie und Trocknung im HV.

Eintrag	T [°C]	t [h]	Äq. PBr_3	Ausbeute 6a [%]	Ausbeute 6b [%]	Ausbeute 5 [%]
1	90	18	1.00	35	19	Spuren
2	40	18	1.10	46	n.i.	26
3	40	168	1.10	75	n.i.	n.i.
4	50	68	1.10	61	6	8
5	60	18	1.10	78	3	9

3. Wahl eines alternativen Reduktionsreagenz

Aufgrund der oben beschriebenen Nebenproduktbildung im Reduktionsschritt wurde nach alternativen Möglichkeiten zur Reduktion pyridinischer *N*-Oxide recherchiert. Als vielversprechendste Methode fiel hierbei die Verwendung von Eisenpulver in Essigsäure auf.^[75] Diese wurde unter den in Abbildung 37 gezeigten Bedingungen anhand von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**5**) getestet. Das *N*-Oxid **5** konnte unter diesen Bedingungen mit einer Ausbeute von 17 % reduziert werden; allerdings konnte nur eine geringe Ausbeute erzielt werden. Die Nitrogruppe wurde zudem unter diesen Bedingungen ebenfalls reduziert. Diese Unselektivität führt dazu, dass die Reduktion mit Eisenpulver in Essigsäure im Rahmen der Linkersynthese nach *Kruppa* nicht ohne Weiteres eingesetzt werden kann.

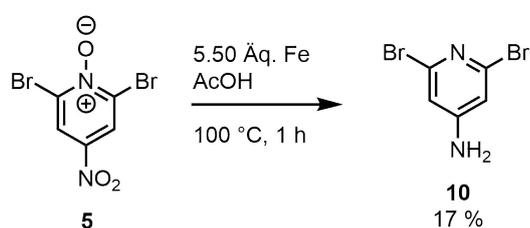


Abbildung 37: Reduktion von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid mit Eisenpulver als alternativem Reduktionsmittel.^[75]

3.2.4 Strukturaufklärung des Linkers

2,6-Dibromo-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (**9**)

Die Strukturaufklärung des nach den Angaben in Abschnitt 3.2.2 und 3.2.3 synthetisierten Linkers sei anhand der Daten aus dem ^1H -, ^{13}C - und DEPT-135-NMR-Spektrum erläutert. In Abbildung 38 ist der Lokantensatz des Linkers auf dem ^1H -NMR-Spektrum des Linkers zu sehen. Beginnend mit den Signalen kleinster Verschiebung wird ein Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 0.98 - 1.11 beobachtet, welches aufgrund der Hochfeldverschiebung und des Integrals von 21 H den Isopropylresten der TIPS-Schutzgruppe zugeordnet wird. Es folgen zwei Multipletts bei den chemischen Verschiebungen δ 1.66 - 1.78 und 1.91 - 2.03, welche den Wasserstoffkernen H^{11} und H^{12} zugeordnet werden. Dies wird dadurch begründet, dass diese Signale abgesehen von denen der Schutzgruppe am stärksten abgeschirmt sind, was mit der Lokalisierung der entsprechenden Kerne einhergeht, da diese aliphatische Kerne sind, welche von allen nicht bereits zugeordneten Kernen am weitesten von elektronenziehenden Gruppen entfernt sind. Die Signale bei den chemischen Verschiebungen δ 2.39 und 4.26, beides Triplets, werden aufgrund ihrer Multiplizität den Wasserstoffkernen H^{10} und H^{13} zugeordnet. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Triplet bei höherer chemischer Verschiebung von den Wasserstoffkernen der Methylengruppe am Sauerstoffatom verursacht wird, da dieses (auch aufgrund der Nachbarschaft des Pyridinrings, in welchen die Elektronen des Sauerstoffatoms delokalisieren können) einen stärkeren elektronenziehenden Effekt auf die Methylengruppe ausüben, als die Alkinfunktionalität am anderen Ende der Alkylkette, zumal diese in Nachbarschaft zur TIPS-Schutzgruppe steht, welchen einen starken +I-Effekt auf die Alkinfunktionalität ausübt.

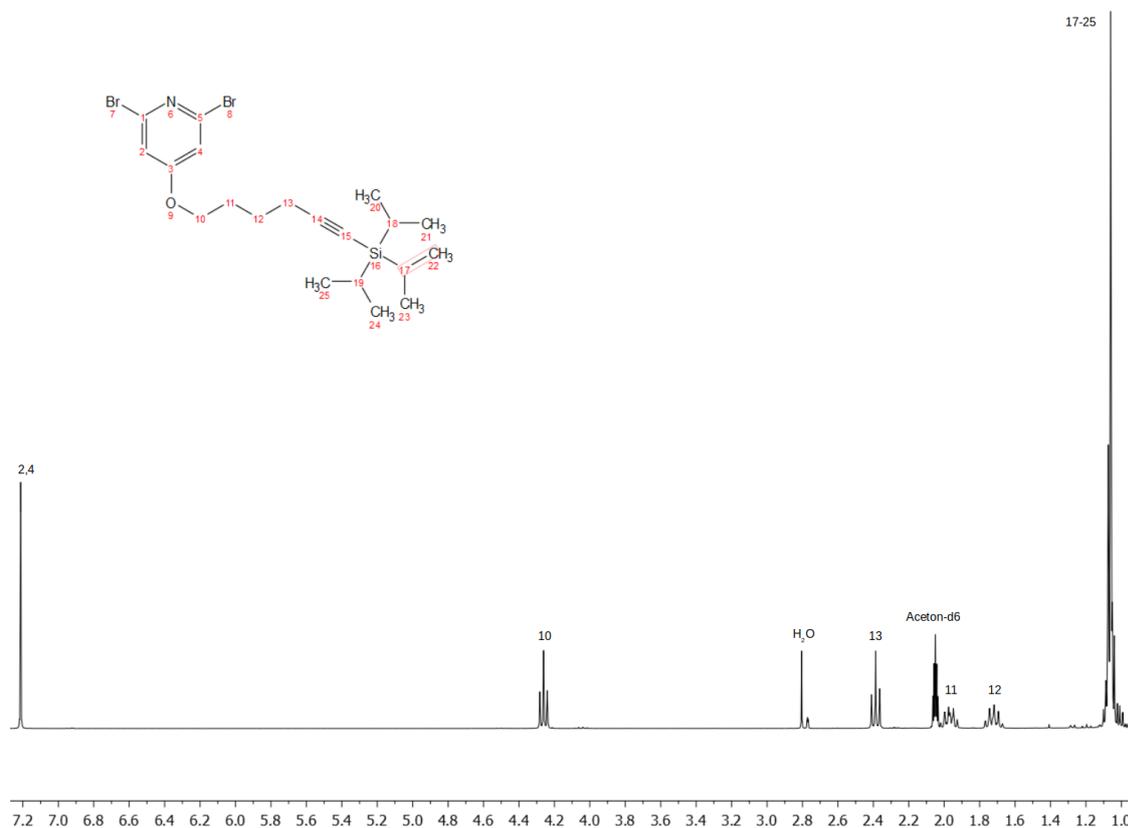


Abbildung 38: ^1H -NMR-Spektrum des Linkers **9**, aufgenommen in Aceton-d_6 bei 298 K und 600 MHz.

Das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.21 wird den Wasserstoffkernen des Pyridinrings H² und H⁴ zugeordnet, da die Äquivalenz der beiden Kerne die Multiplizität des Singuletts zur Folge hat und das Signal im für Aromaten typischen Bereich auftritt. Eine Verwechslungsgefahr ist weiterhin ausgeschlossen, da das letzte besprochene Signal als einziges mit der Singulett-Multiplizität beobachtet wird.

Im Folgenden wird die Struktur anhand des ¹³C-NMR-Spektrums weiter bestätigt. Die Zuordnung wurde mithilfe des DEPT-135-NMR-Spektrums aufgestellt, welches hier nicht explizit angeführt wurde. Der Lokantensatz und das ¹³C-NMR-Spektrum sind in Abbildung 39 gezeigt. Das elektropositivste Atom im Linkermolekül ist das Siliciumatom. Unmittelbar angrenzend finden sich die Methingruppen der Isopropylreste, denen aufgrund der direkten Nachbarschaft zum Siliciumatom das Signal mit der kleinsten chemischen Verschiebung von δ 12.00 zugeordnet wird. Umgekehrt wird davon ausgegangen, dass das Signal bei der größten chemischen Verschiebung δ 168.43 auf den quartären Kohlenstoffkern in direkter Nachbarschaft zum Sauerstoffatom (dem elektronegativsten Atom des Moleküls) zurückzuführen ist. Außerdem stark tieffeldverschoben erwartet werden die Kohlenstoffkerne des Pyridinrings C¹ und C⁵, welchen das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 141.48 zugeordnet wird, sowie C² und C⁴, denen im Vergleich mit dem DEPT-135-Spektrum das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 114.85 zugeordnet wird. Da der Linker nur vier quartäre Kohlenstoffkerne besitzt, müssen die übrigen Signale, die im DEPT-135-Spektrum fehlen, zu den Kohlenstoffkernen der Alkylgruppe gehören. Aufgrund der Umgebung wird dem Kohlenstoffkern C¹⁴ das Signal bei der chemischen Verschiebung δ 109.77 und dem Kohlenstoffkern C¹⁵ das Signal bei der chemischen Verschiebung δ 80.85 zugeordnet.

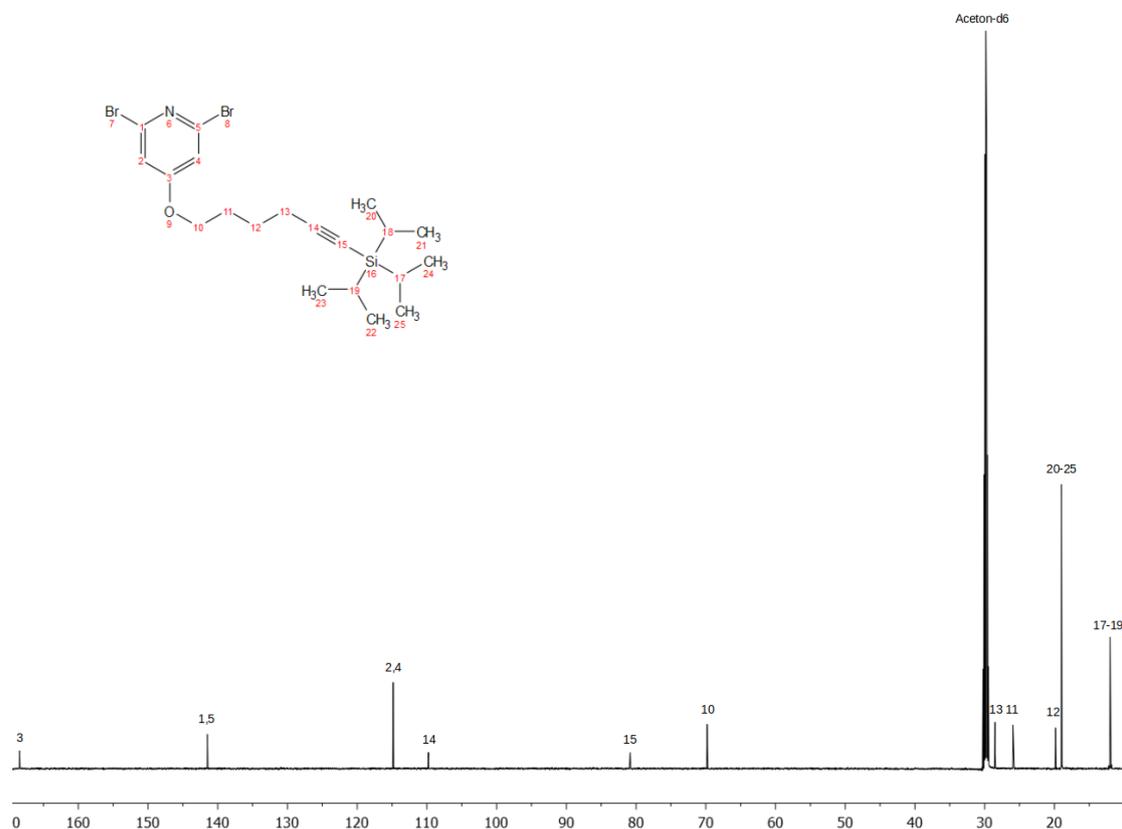


Abbildung 39: ¹³C-NMR-Spektrum des Linkers **9**, aufgenommen in Aceton-d₆ bei 298 K und 150 MHz.

Eine Abgrenzung der Methylgruppen der Alkylkette gegenüber allen anderen Kohlenstoffkernen in der Verbindung ist wiederum aufgrund des DEPT-135-Spektrums möglich. Aus den elektronischen Eigenschaften der Atome in der Umgebung folgen somit die Zuordnungen C¹⁰ zu δ 69.80, C¹³ zu δ 28.51, C¹¹ zu δ 25.93 und C¹² zu δ 19.83. Das elektropositivste Atom im Linkermolekül ist das Siliciumatom. Das Signal bei der chemischen Verschiebung δ 18.98 wird den Kohlenstoffkernen der Methylgruppen zugeordnet, also C²⁰-C²⁵, da aufgrund der entfernten Nachbarschaft zum Siliciumatom angenommen werden kann, dass die Methylgruppen das Signal mit der zweitkleinsten chemischen Verschiebung auslösen. Unmittelbar angrenzend an das Siliciumatom finden sich die Methingruppen der Isopropylreste, denen aufgrund der direkten Nachbarschaft zum Siliciumatom das Signal mit der kleinsten chemischen Verschiebung von δ 12.00 zugeordnet wird.

3.2.5 Synthese von Pyridin-verbrückten Bisindolen ohne Substituent an der Pyridineinheit

Es wurden zwei Beispiele synthetisiert, bei denen die Linker **3a** und **3b** zum Einsatz kamen. Das erste so synthetisierte Bisindol (**11a**) diente vorrangig des Einübens der Abläufe der genutzten Ein-Topf-Synthese, der MBSK-Sequenz. Das zweite so synthetisierte Bisindol (**11b**) konnte in einer weiteren Reaktion zum Naturstoff *Scalaridin A*, dem Strukturmotiv der vorliegenden Arbeit umgesetzt werden (siehe Abschnitt 3.2.8). Als Edukte für die Bisindole **11a** und **11b** dienten 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2a**) und 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1*H*-indol (**2b**). Als *N*-heterocyclische Linker **3** wurden hier die Pyridindihalogenide 2,6-Dibrompyridin (Bisindol **11a**) und 3,5-Dibrompyridin (Bisindol **11b**) eingesetzt. Die 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indolderivate wurden dabei in einem ersten Schritt mit Pinakolboran in 1,4-Dioxan unter Verwendung von TEA als Base und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator in einer *Masuda-Borylierung* in 3-Position boryliert und in einem zweiten Schritt mit dem entsprechenden Dihalogenid unter Verwendung von Cäsiumcarbonat als Base in einer *Suzuki-Kupplung* zum entsprechenden ditosylierten Bisindol umgesetzt. Ein letzter Schritt bestand aus der Entschützung der Stickstoffatome in den Indoleinheiten mittels Kaliumhydroxid als Base. Da die Reaktionssequenz als Ein-Topf-Synthese geführt wurde, sind weder die Borylspezies, noch die Tosyl-geschützten Bisindole isoliert worden (Abbildung 40). Die Ergebnisse der Synthese der zwei oben genannten Bisindole **11a** und **11b** sind in Tabelle 3 dargestellt.

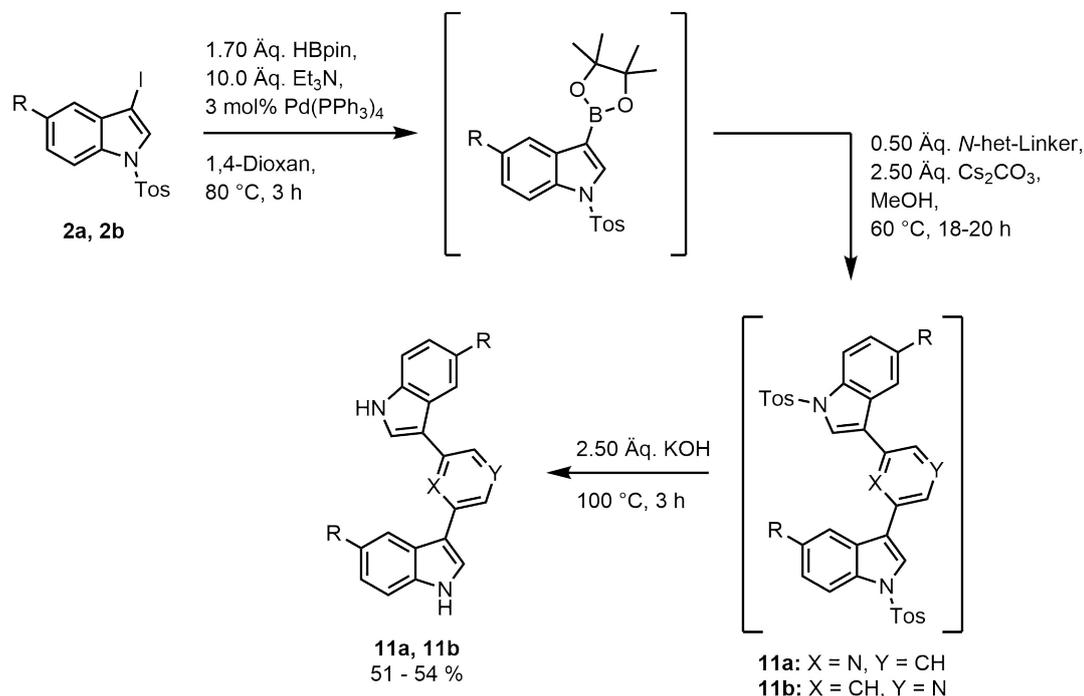
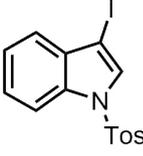
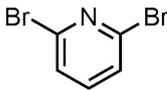
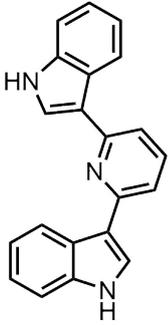
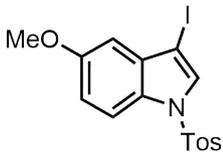
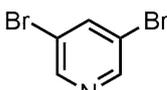
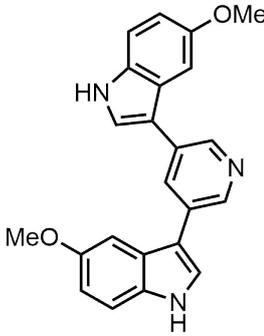


Abbildung 40: Ein-Topf-Synthese der Bisindole **11a** und **11b** über die MBSK-Sequenz.^[29,58]

Tabelle 3: Zusammenfassung der eingesetzten Linker zur Synthese der Bisindole **11a** und **11b** und Ausbeuten. Die Ausbeuten sind auf die Stoffmengen nach säulenchromatographischer Isolierung bezogen.

Eintrag	Indol 2	N-heterocyclischer Linker 3	Bisindol 11	Ausbeute [%]
1	 2a	 3a	 11a	51
2	 2b	 3b	 11b	54

3.2.6 Synthese von Pyridin-verbrückten Bisindolen mit Alkylsubstituent an der Pyridineinheit

Neben den in Abschnitt 3.2.5 gezeigten Bisindolen wurden auch Bisindole ausgehend von dem in der Aufgabenstellung gezeigten Linker **9** hergestellt. Hierzu dienten die gleichen Indol-Derivate wie in Abschnitt 3.2.5 als Edukte. Die beiden so verfolgten Zielmoleküle **11c** und **11d** wurden analog der in Abschnitt 3.2.5 erläuterten Ein-Topf-Synthese dargestellt, mit dem einzigen Unterschied, dass statt eines unsubstituierten Dibrompyridins der Linker **9** verwendet wurde. Die Reaktionssequenz ist in Abbildung 41 schematisch dargestellt. Die Ergebnisse der Synthese der zwei oben genannten Bisindole sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

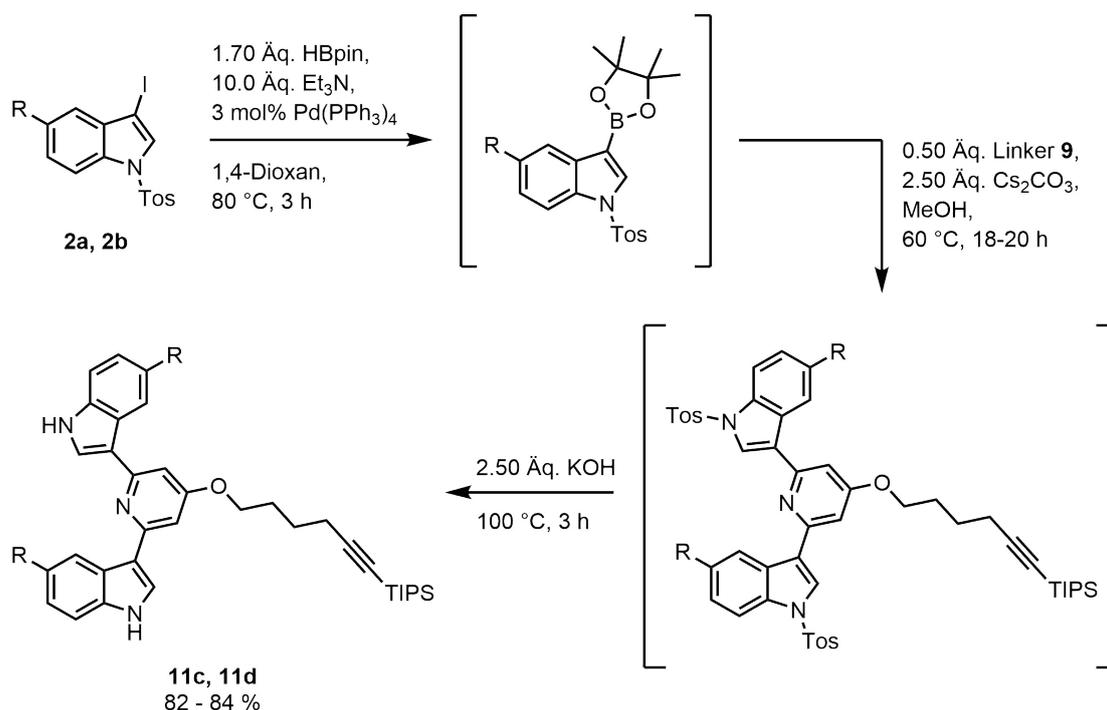
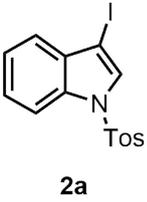
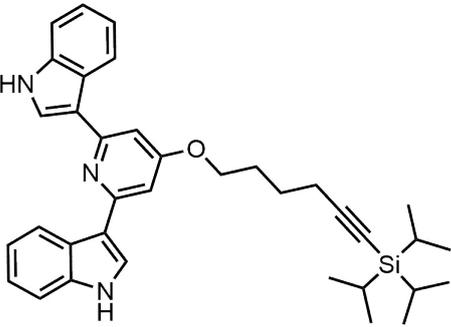
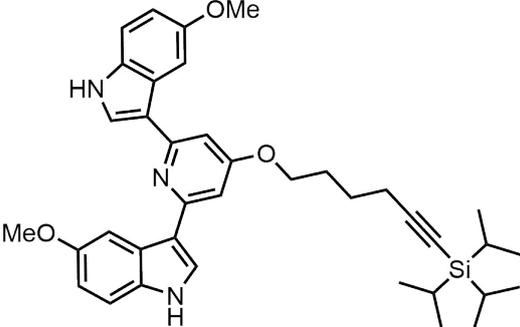


Abbildung 41: Ein-Topf-Synthese der Bisindole **11c** und **11d** im Sinne der MBSK-Sequenz.^[29,58]

Tabelle 4: Zusammenfassung der eingesetzten Indol-Derivate zur Synthese der Bisindole **11c** und **11d** unter Verwendung des Linkers **9** und Ausbeuten. Die Ausbeuten sind auf die Stoffmengen nach säulenchromatographischer Isolierung bezogen.

Eintrag	Indol 2	Bisindol 11	Ausbeute [%]
1	 2a	 11c	84
2	 2b	 11d	82

3.2.7 Strukturaufklärung des Bisindols 11c

Die Struktur des literaturunbekannten Bisindols **11c** soll unter Zuhilfenahme der Strukturaufklärung des Linkers **9** (Abschnitt 3.2.4) anhand des ^1H -, ^{13}C - und DEPT-135-NMR-Spektrums aufgeklärt werden. Der Lokantensatz und das ^1H -NMR-Spektrum des Bisindols **11c** sind in Abbildung 42 gezeigt. Die Zuordnungen H^{33} - H^{41} zum Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 1.01, H^{20} zum Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 1.70, H^{19} zum Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 1.93, H^{21} zum Triplet bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.40 und H^{18} zum Triplet bei einer chemischen Verschiebung von δ 4.24 folgen aus dem Vergleich mit dem Spektrum des Linkers **9**. Außerdem unzweifelhaft ist die Zuordnung des Dubletts bei der chemischen Verschiebung δ 11.48 zu den Wasserstoffkernen H^7 und H^{27} , da diese Wasserstoffkerne als einzige in der Struktur in direkter Nachbarschaft zu dem elektronegativen Stickstoffatomen der Indoleinheiten stehen. Die letztgenannten Kerne koppeln jeweils mit H^8 bzw. H^{28} . Aufgrund der identischen Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz kann daher das Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.13 den Wasserstoffkernen H^8 und H^{28} zugeordnet werden. Da die Wasserstoffkerne H^{11} und H^{13} chemisch und magnetisch äquivalent sind, wird ihnen das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.16 zugeordnet. Die noch nicht zugeordneten Kerne sind die Wasserstoffkerne der anellierten Benzolringe der Indoleinheiten. Hier werden im Vergleich mit den Eduktspektren und Inkrementrechnungen folgende Zuordnungen getroffen: H^1 bzw. H^{30} zum Dublett von Dublett bei der chemischen Verschiebung δ 7.11, H^2 bzw. H^{31} zum Dublett von Dublett von Dublett bei der chemischen Verschiebung δ 7.15, H^3 bzw. H^{32} zum Dublett von Triplet bei der chemischen Verschiebung δ 7.47 und H^6 bzw. H^{29} zum Dublett bei der chemischen Verschiebung δ 8.50. Diese Zuordnungen werden durch die Kopplungskonstanten der vier Signale unterstützt. Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten liegen im Benzolring der Indoleinheiten bei rund 8 Hz, die $^4J_{\text{HH}}$ -Kopplungen bei rund 1 Hz.

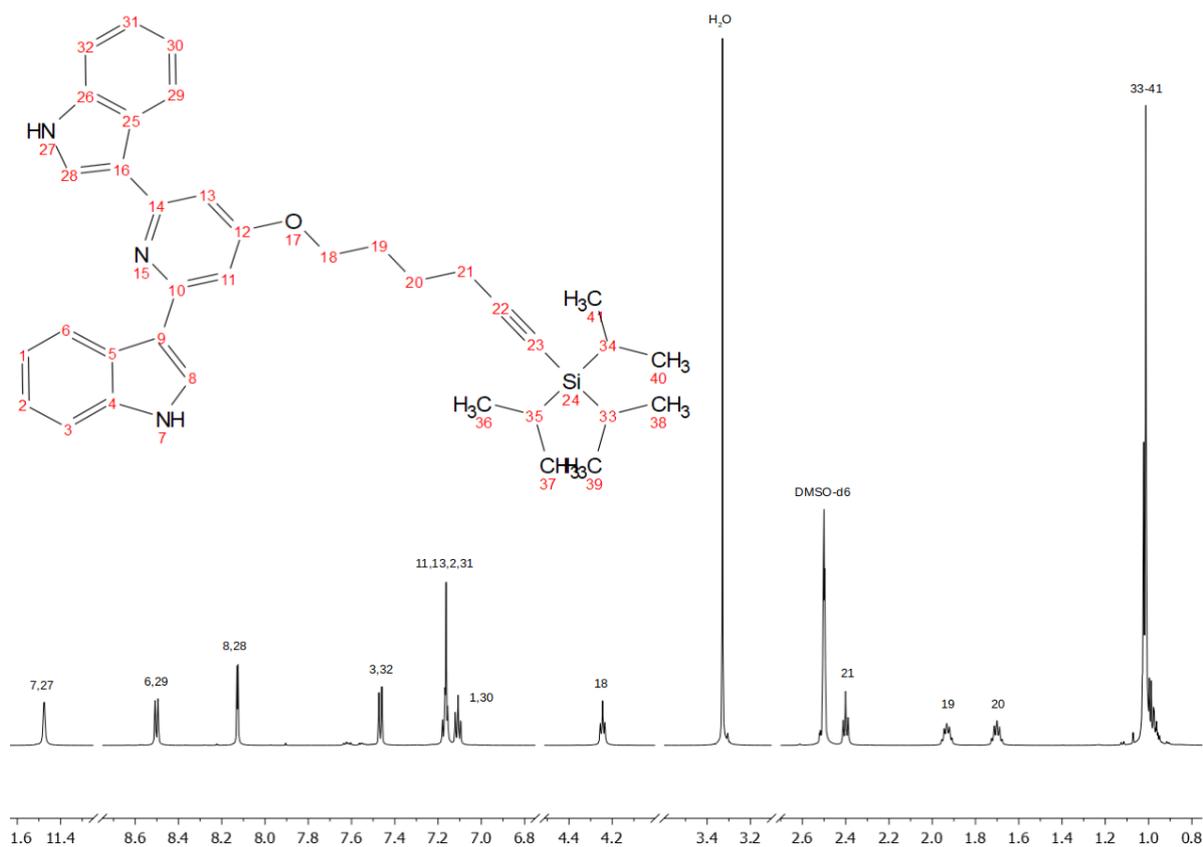


Abbildung 42: ^1H -NMR-Spektrum des Bisindols **11c**, aufgenommen in DMSO-d_6 bei 298 K und 600 MHz.

Abbildung 43 zeigt den Lokantensatz und das ^{13}C -NMR-Spektrum des Bisindols **11c**. Im ^{13}C -NMR-Spektrum lassen sich nahezu alle Kohlenstoffkerne, welche zum Linkeranteil des Moleküls gehören eindeutig zuordnen. Da nur der Linkeranteil Signale im aliphatischen Bereich erzeugt, können die folgenden Zuordnungen vorab getroffen werden: C^{33} - C^{35} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 10.7, C^{36} - C^{41} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 18.5, C^{20} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 18.9, C^{19} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 25.1, C^{21} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 27.7, C^{18} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 66.8, C^{23} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 79.8 und C^{22} zum Signal bei der chemischen Verschiebung δ 109.3. Da der Kohlenstoffkern C^{12} direkt an das elektronegativste Heteroatom gebunden ist, wird diesem das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 165.3 zugeordnet. Der Abstufung folgend entstehen die Zuordnungen C^{10} und C^{14} zu dem Signal bei der chemischen Verschiebung δ 156.1 sowie C^4 und C^{26} zu dem Signal bei der chemischen Verschiebung δ 137.0. Die Kohlenstoffkerne C^1 bzw. C^{30} , C^2 bzw. C^{31} , C^3 bzw. C^{32} , C^5 bzw. C^{25} , C^6 bzw. C^{29} , C^8 bzw. C^{28} , C^9 bzw. C^{16} können aufgrund der bestehenden Datenlage nicht eindeutig zugeordnet werden. Festgehalten werden kann nur, dass im Vergleich mit dem DEPT-135-Spektrum die quartären Kohlenstoffkerne C^5 bzw. C^{25} und C^9 bzw. C^{16} zu den Signalen bei den chemischen Verschiebungen δ 116.4 und 125.4 gehören und die Kohlenstoffkerne C^1 bzw. C^{30} , C^2 bzw. C^{31} , C^3 bzw. C^{32} , C^6 bzw. C^{29} und C^8 bzw. C^{28} zu den Signalen bei den chemischen Verschiebungen δ 111.8, 121.5 und 125.9.

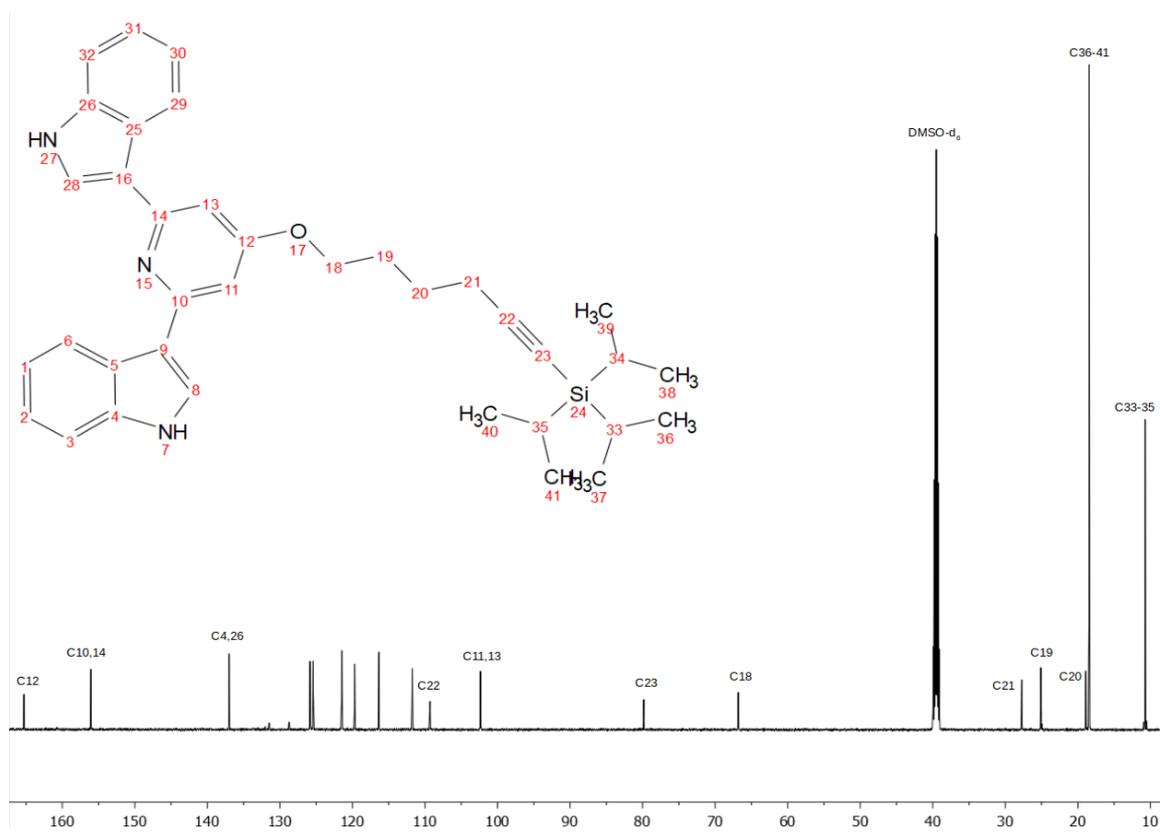


Abbildung 43: ^{13}C -NMR-Spektrum des Bisindols **11c**, aufgenommen in DMSO-d₆ bei 298 K und 150 MHz.

3.2.8 Synthese des Naturstoffs *Scalaridin A* mit der MBSK-Sequenz

Wie in Abschnitt 3.2.5 angesprochen konnte das Bisindol **11b** durch Demethylierung zum Naturstoff *Scalaridin A* (**11e**) umgesetzt werden. Es wurde sich hierzu an den Bedingungen orientiert, die bereits von *Sperry* zur Synthese von *Alocasin A* eingesetzt wurden: Das Bisindol **11b** wurde in Essigsäure aufgelöst und durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure demethyliert.^[66] Das Produkt wurde nach Entfernen der flüchtigen Komponenten ammoniakalkalisch aufgearbeitet um die freie Base zu isolieren. Es wurde säulenchromatographisch mit reinem Essigsäureethylester isoliert und im HV getrocknet. *Scalaridin* konnte so mit einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Abbildung 44). Der Umweg über die Methoxyform ist bei Einsatz der MBSK-Sequenz unabdingbar, da der protische Charakter eines 5-Hydroxyindol-Derivats zur Zersetzung und damit Inaktivierung des Pinakolborans führen würde.

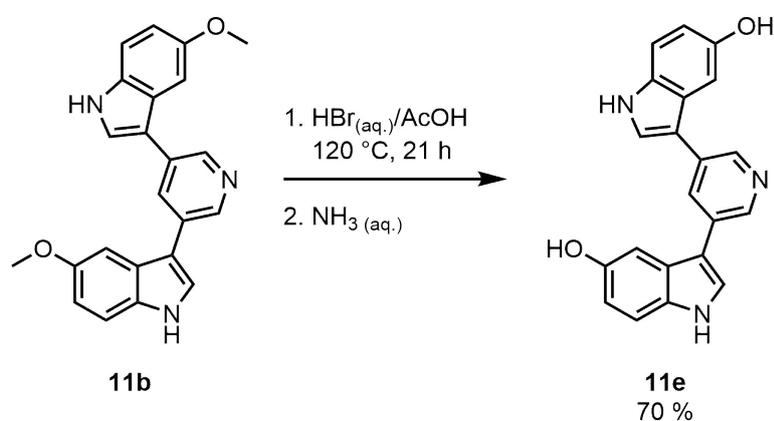


Abbildung 44: Demethylierung von Bisindol **11b** zum *Scalaridin A* (**11e**).^[65]

4 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnten zwei Bisindole mit Ausbeuten von 82 und 84 % synthetisiert werden, bei denen der Linker **9** eingesetzt wurde und die somit für die Proteinaffinitätschromatographie zugänglich sind. Als weiteres Zielmolekül in diesem Rahmen von größerem Interesse ist das entsprechende Bisindol, welches in der 5-Position der Indoleinheiten Chloratome trägt (Abbildung 45, links). Dies hat den Hintergrund, dass unter den *Scalaridin A*-Derivaten die Pyridin-2,6-diyl-verbrückten Bisindole mit entsprechendem Chlorsubstituentenmuster mit besonders niedrigen MIC-Werten gegenüber MRSA-Stämmen auffielen.^[28] Auch könnte 2,6-Dibrompyridin-*N*-oxid als *N*-heterocyclischer Linker in der MBSK-Sequenz eingesetzt und die so entstehenden Bisindole auf ihre Wirksamkeit gegen MRSA-Stämme getestet werden. Hier würde sich aus oben geschilderten Gründen der Einsatz des 5-Chlorindol-Derivats anbieten (Abbildung 45).

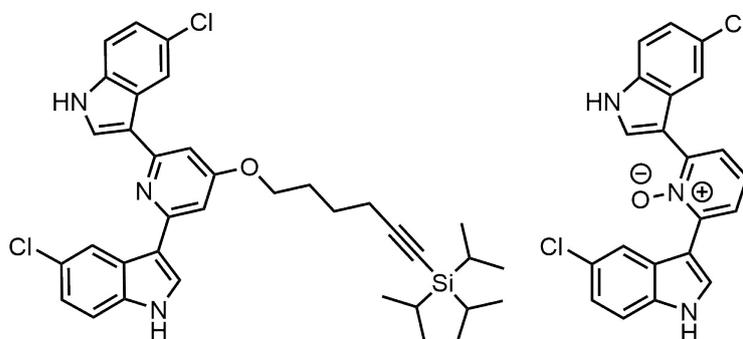


Abbildung 45: Weitere Zielmoleküle, deren Synthese im Rahmen dieser Arbeit nicht gelang.

Weiterhin sind unter Verwendung des Aminopyridinderivats **10**, welches im Rahmen der Linkersynthese synthetisiert wurde weitere Produkte vorstellbar. Der Einsatz als alternativer *N*-heterocyclischer Linker würde etwa zu einem bisher literaturunbekannten Bisindol führen (Abbildung 46), welches auf seine antibakteriellen Eigenschaften hin untersucht werden könnte. Würde das Aminopyridinderivat **10** in einer Paal-Knorr-Synthese zum entsprechenden Pyrrol umgesetzt werden,^[76] bestünde mit dem so geformten Produkt eine weitere *N*-heterocyclische Linkereinheit, welche die Substanzbibliothek erweitern und die Erforschung der Struktur-Wirkungsbeziehungen im betrachteten System bereichern könnte (Abbildung 46).

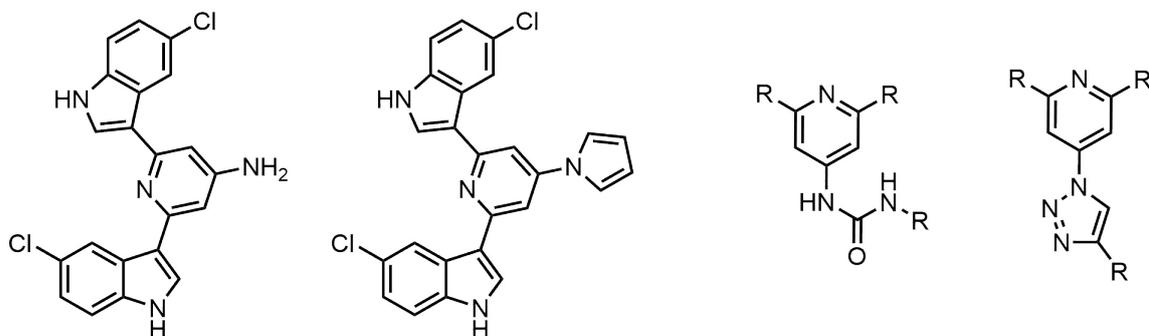


Abbildung 46: Weitere Zielmoleküle, die unter Verwendung von 4-Amino-2,6-dibrompyridin verfolgt werden könnten.

Auch besteht die Möglichkeit, andere Verbindungsstellen zum Proteinaffinitätschromatographie-System (etwa Biotin-Avidin) mithilfe des Aminopyridinderivats **10** zu realisieren, indem dieses etwa mit Isocyanaten zum Harnstoff umgesetzt würde, oder durch Diazotierung und Umsetzen mit Natriumazid auf Seiten des Bisindols ein Azid zu erzeugen, welches wiederum für die Click-Chemie zugänglich wäre.^[77] Die Synthese der analogen Phenylen-verbrückten Bisindole unter Einsatz von Dibrombenzolen (Abbildung 47) als Linker in der MBSK-Sequenz würde die Diversität der MBSK-Sequenz weiter unter Beweis stellen. Mithilfe solcher Bisindole wäre es möglich, die Struktur-Wirkungsbeziehungen im Hinblick auf das Heteroatom-Substitutionsmuster der Verbrückung der Bisindole weiter zu untersuchen.

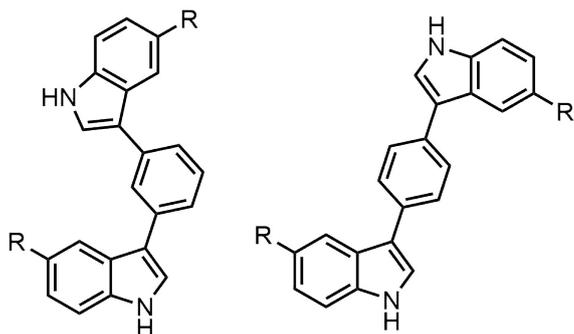


Abbildung 47: Beispiele für Phenylen-verbrückte Bisindole.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien und Methoden

Die verwendeten Lösungsmittel wurden der Lösungsmitteltrocknungsanlage *MB-SPS-800* der Firma *MBraun Inertgas-Systeme GmbH* entnommen. Reaktionsansätze bei tiefen Temperaturen wurden in Kühlbädern (Eis/Wasser) durchgeführt. Die verwendeten, nicht selbst hergestellten Chemikalien wurden von den Herstellern *Acros Organics BVBA*, *Alfa Aesar GmbH & Co. KG*, *AppliChem GmbH*, *BLD Pharmatec Ltd.*, *Carbolution Chemicals GmbH*, *Carl Roth GmbH*, *Fisher Scientific GmbH*, *Grüssing GmbH*, *J&K Scientific Ltd.*, *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG* *Merck KGaA*, *Sigma-Aldrich Chemie GmbH*, *Th. Geyer GmbH & Co. KG* *Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.*, *VWR* bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Reaktionsansätze bei erhöhten Temperaturen wurden in Ölbädern durchgeführt.

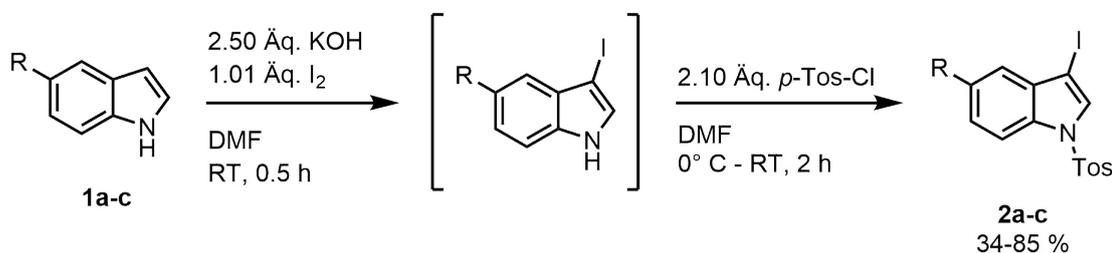
Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit Kieselgel M60 (Korngröße 0.040 - 0.063 nm) der Firma *Macherey-Nagel*. Hierzu wurde das Rohprodukt an Celite[®]545 der Firma *Carl Roth GmbH* adsorbiert, auf das aufgeschlämmte Kieselgel aufgetragen und mit einem Überdruck von 1.5-2.0 bar Druckluft, unter Verwendung der Flash-Technik, gereinigt. Als Elutionsmittel wurden Lösungsmittelgemische aus destillierten Lösungsmitteln wie *n*-Hexan, Essigsäureethylester und Dichlormethan verwendet. Die Kontrolle des Reaktionsfortschritts erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie mit Aluminiumfolien F₂₅₄, beschichtet mit Kieselgel 60 der Firma *Macherey-Nagel*. Die Detektion wurde unter Verwendung von UV-Licht (254 bzw. 360 nm) durchgeführt.

Die (unkorrigierten) Schmelzpunkte wurden mit dem *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* nach der Methode von *Kofler* gemessen.^[78] ¹H-, ¹³C- und DEPT-135-Spektren wurden bei einer Temperatur von T = 298 K auf einem *Avance III - 300*, einem *Avance III - 500* und einem *Avance III - 600* der Firma *Bruker* aufgenommen. Als interner Standard wurde das deuterierte Lösungsmittel verwendet. Eingesetzt wurden Chloroform-d (δ_H 7.24, δ_C 77.0), Aceton-d₆ (δ_H 2.05, δ_C 29.8, δ_C 206.3) und DMSO-d₆ (δ_H 2.50, δ_C 39.5). Zur Charakterisierung der Signale wurden die Verschiebung δ in ppm, die Multiplizität *m* und die Kopplungskonstante *J* in Hertz angegeben. Die Multiplizitäten wurden im Folgenden abgekürzt mit: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, td = Triplett von Dublett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett und m = Multipllett. Die Zuordnung der ¹³C-Kohlenstoffatome erfolgte mithilfe der 135-DEPT Spektren. In diesem Zusammenhang wurden primäre Kohlenstoffkerne mit CH₃, sekundäre Kohlenstoffkerne mit CH₂, tertiäre Kohlenstoffkerne mit CH und quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart} abgekürzt.

Sämtliche Massenspektren wurden in der Abteilung für Massenspektrometrie der Universität Düsseldorf (HHUCeMSA) durchgeführt. EI-Massenspektren wurden auf dem Triple-Quadrupol-Gerät *TSQ 7000* der Firma *Finnigan MAT* aufgenommen. ESI-Massenspektren wurden auf dem Gerät *UHR-QTOF maXis 4G* der Firma *Bruker Daltonics* gemessen. Die IR-Spektren wurden auf dem Gerät *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* aufgenommen unter

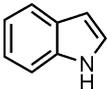
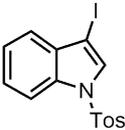
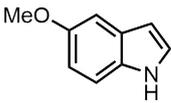
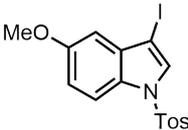
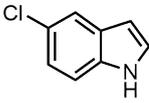
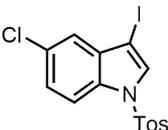
Anwendung der abgeschwächten Totalreflexion (ATR). Die Intensitäten der erhaltenen IR-Absorptionsbanden wurden eingeteilt in s = stark, m = mittel und w = schwach. Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät *Perkin Elmer Series II Analyser 2400* oder einem *Vario Micro Cube* der Firma *Analysensysteme GmbH* am Mikroanalytischen Labor des Institutes für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Universität Düsseldorf durchgeführt.

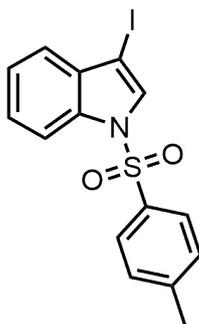
5.2 Eduktsynthesen

5.2.1 Synthesen der 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol-Derivate **2**5.2.1.1 Allgemeine Synthesevorschrift AS1^[57,69]Abbildung 48: Synthese der 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol-Derivate **2**^[65,69]

In einem 2000 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden das Indol **2** (20.0 mmol, 1.00 Äq.) und 2.81 g Kaliumhydroxid (50.0 mmol, 2.50 Äq.) in 35 mL DMF gelöst. Über den Tropftrichter wurden 5.13 g Iod (20.2 mmol, 1.01 Äq.) in 35 mL DMF über 15 min zugetropft. Es wurde 30 min lang gerührt. Über einen zweiten Tropftrichter wurden 8.01 g (42.0 mmol, 2.10 Äq.) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in 35 mL DMF über 15 min unter Eisbadkühlung zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und 2 h lang bei RT gerührt. Zu der Reaktionslösung wurden unter Eisbadkühlung und starkem Rühren 400 mL kaltes Wasser getropft und der ausgefallene Feststoff am Büchnertrichter abfiltriert. Es wurde mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde in 250 mL *n*-Hexan suspendiert und 1 h lang unter Rühren refluxiert. Die Suspension wurde am Büchnertrichter filtriert und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die eingesetzten Indol-Derivate und die Ausbeuten der einzelnen Synthesen.

Tabelle 5: Experimentelle Details zur Synthese der 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol-Derivate **2**

Eintrag	Indol 1 [Einwaage]	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> - indol 2	Ausbeute
1	 1a [3.97 g, 10.0 mmol]	 2a	34 % [1.55 g, 3.4 mmol]
2	 1b [4.27 g, 10.0 mmol]	 2b	80 % [3.41 g, 8.00 mmol]
3	 1c [8.63 g, 20.0 mmol]	 2c	85 % [7.28 g, 16.9 mmol]

5.2.1.2 3-Iod-1-tosyl-*H*-indol (2a)^[57,69]**2a**

[397.23]

C₁₅H₁₂INO₂S

Die Synthese verlief analog zur **AS1**, ausgehend von 1*H*-Indol (10.0 mmol). Das ergab 1.55 g (3.40 mmol, 34 %) eines moosgrünen Feststoffs.

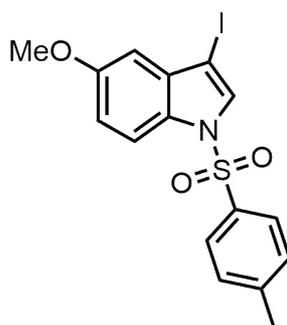
Schmelzpunkt: 126 °C. Literatur: 131-133 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.31 (s, 3 H), 7.29 - 7.41 (m, 4 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 3 H), 8.06 (s, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 21.0 (CH₃), 68.5 (C_{quart}), 113.2 (CH), 121.7 (CH), 124.2 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 132.1 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 654 (s), 687 (s), 745 (s), 799 (w), 814 (w), 924 (w), 1013 (m), 1022 (m), 1086 (m), 1109 (m), 1126 (m), 1153 (w), 1171 (m), 1267 (w), 1369 (m), 1437 (w), 1593 (w), 2853 (w), 2918 (w), 3121 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 398 ([¹³CM]⁺, 11), 397 ([M]⁺, 72), 243 ([C₈H₆IN]⁺, 11), 242 ([C₈H₅IN]⁺, 100), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 58), 139 ([C₇H₇OS]⁺, 16), 115 ([C₈H₅N]⁺, 56), 114 (18), 91 (55), 89 (12), 88 (17), 65 (16).

5.2.1.3 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1*H*-indol (**2b**)^[57,69]**2b**

[427.26]

C₁₆H₁₄I₁NO₃S

Die Synthese verlief analog zur **AS1**, ausgehend von 5-Methoxy-1*H*-indol (10.0 mmol). Das ergab 3.41 g (8.00 mmol, 80 %) eines braungrünen Feststoffs.

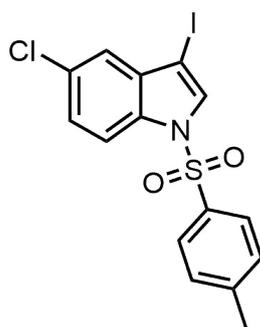
Schmelzpunkt: 156-160 °C. Literatur: 175-176 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.32 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.75 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.5 Hz, 1 H), 7.02 (dd, ³*J*_{HH} = 9.0, ⁴*J*_{HH} = 2.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.85 (t, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, 3 H), 8.00 (s, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 21.0 (CH₃), 55.5 (CH₃), 68.6 (quart), 103.7 (CH), 114.3 (CH), 114.9 (CH), 126.8 (CH), 128.2 (quart), 130.3 (CH), 130.9 (CH), 133.3 (quart), 133.8 (quart), 145.7 (quart), 156.7 (quart).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 623 (w), 673 (s), 702 (m), 764 (m), 775 (m), 802 (m), 816 (m), 827 (m), 918 (w), 959 (m), 1015 (m), 1034 (m), 1090 (m), 1105 (m), 1123 (m), 1140 (m), 1157 (s), 1173 (m), 1211 (m), 1287 (w), 1304 (m), 1362 (m), 1400 (w), 1435 (m), 1441 (m), 1472 (m), 1595 (w), 1609 (w), 2835 (w), 2880 (w), 2914 (w), 2945 (w), 2961 (w), 3009 (w), 3055 (w), 3140 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 427 ([M]⁺, 45), 273 ([C₉H₇NOI + H]⁺, 13), 272 ([C₉H₇NOI]⁺, 100), 236 (19), 229 (23), 147 ([C₉H₉NO]⁺, 12), 139 ([CI]⁺, 18), 127 ([I]⁺, 19), 117 (13), 102 (12), 91 ([C₆H₅N]⁺, 30), 65 (12).

5.2.1.4 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2c**)^[57,69]**2c**

[431.67]

C₁₅H₁₁ClINO₂S

Die Synthese verlief analog zur **AS1**, ausgehend von 5-Chlor-1*H*-indol (20.0 mmol). Das ergab 7.28 g (16.9 mmol, 85 %) eines braunen Feststoffs.

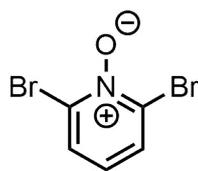
Schmelzpunkt: 118-119 °C. Literatur: 132-133 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.32 (s, 3 H), 7.35 (dd, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$; $^5J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz; 1 H), 7.41 (dd, 2 H), 7.45 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$; $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz; 1 H), 7.92 (dt, 2 H), 7.97 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$; $^5J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz; 1 H), 8.16 (s, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 21.1 (CH₃), 67.3 (C_{quart}), 114.9 (CH), 121.0 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 129.0 (C_{quart}), 130.4 (CH), 131.9 (CH), 132.3 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 619 (w), 667 (s), 702 (m), 745 (m), 777 (m), 789 (s), 812 (m), 849 (w), 864 (m), 905 (w), 934 (w), 982 (w), 1015 (m), 1026 (m), 1072 (m), 1090 (m), 1113 (m), 1142 (s), 1167 (m), 1211 (w), 1246 (w), 1285 (w), 1310 (w), 1360 (m), 1373 (m), 1399 (w), 1431 (w), 1439 (m), 1595 (w), 2868 (w), 2911 (w), 2961 (w), 2988 (w), 3040 (w), 3055 (w), 3100 (w), 3123 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 433 ([³⁷ClM]⁺, 12), 431 ([³⁵ClM]⁺, 37), 278 ([C₈H₄³⁷ClIN]⁺, 10), 276 ([C₈H₄³⁵ClIN]⁺, 29), 273 (24), 254 (13), 223 (11), 205 (11), 155 ([C₇H₇SO₂]⁺, 100), 151 ([C₈H₆³⁵ClN]⁺, 25), 149 ([C₈H₄³⁵ClN]⁺, 25), 139 ([C₇H₇SO₂]⁺, 16), 127 ([I]⁺, 11), 114 ([C₈H₄N]⁺, 47), 91 ([C₇H₇]⁺, 85), 89 (15), 87 (14), 65 (23).

5.2.2 Synthese von 2,6-Dibrompyridin-*N*-oxid (**4**)^[70,71]**4**

[252.89]

C₅H₃Br₂NO

In einem 250 mL-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wurden 11,85 g (50.0 mmol, 1.00 Äq.) **3a** vorgelegt und unter Kühlung in 75 mL Trifluoressigsäure gelöst. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C BT gerührt. Es wurden über 10 min 37 mL H₂O₂ (30 % in wässriger Lösung, 363 mmol, 7.25 Äq.) durch das Septum zugetropft. Während des Zutropfens bildete sich temporär ein farbloser Feststoff. Die Reaktionslösung wurde 1 h lang bei 80 °C BT gerührt. Es wurden weitere 25.5 mL H₂O₂ (30 % in wässriger Lösung, 250 mmol, 5.00 Äq.) durch das Septum hinzugegetropft. Es wurde weitere 2 h lang gerührt. Die nun gelbliche, abgekühlte Reaktionslösung wurde auf 200 mL Eiswasser gegeben und der ausgefallene Feststoff über einen Büchnertrichter abfiltriert. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mit Dichlormethan (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückgebliebene Feststoff wurde unter vermindertem Druck im Stickstoffgegenstrom getrocknet. Das ergab 8.68 g (34.3 mmol, 69 %) eines grünlichen Feststoffs.

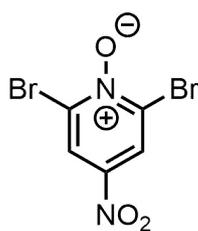
Schmelzpunkt: 183-185 °C. Literatur: 186.5-188.5 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.01 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 126.7 (CH), 130.2 (CH), 134.8 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 700 (s), 746 (s), 766 (s), 779 (m), 841 (m), 968 (m), 1028 (m), 1047 (m), 1074 (m), 1109 (m), 1153 (s), 1213 (m), 1254 (m), 1294 (w), 1356 (m), 1423 (w), 1437 (m), 1526 (w), 1539 (w), 1778 (m), 1865 (w), 2498 (w), 2886 (w), 2972 (w), 3082 (w), 3105 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 300 ([⁸¹Br₂M]⁺, 47), 298 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 100), 296 ([⁷⁹Br₂M]⁺, 52), 270 ([C₅H₄⁸¹Br₂NO₂]⁺, 27), 268 ([C₅H₄⁸¹Br⁷⁹BrNO₂]⁺, 55), 266 ([C₅H₄⁷⁹Br₂NO₂]⁺, 28), 164 ([C₃H⁸¹BrNO₂]⁺, 32), 162 ([C₃H⁷⁹BrNO₂]⁺, 34), 143 ([C₅H₂⁸¹Br]⁺, 80), 142 (21), 141 ([C₅H₂⁷⁹Br]⁺, 82), 140 (13), 135 ([C₂⁸¹BrNO]⁺, 12), 134 (12), 133 ([C₂⁷⁹BrNO]⁺, 27), 132 (15), 131 (29), 129 (15), 119 (31), 117 (30), 106 (14), 104 (10), 92 (45), 81 (10), 80 (14), 79 (10), 76 (32), 75 (41), 64 (44), 62 (53), 61 (30), 50 (38), 49 (15), 46 (23).

5.2.3 Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**5**)^[70,71]

5
[297.89]
C₅H₂Br₂N₂O₃

In einem 250 mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 8.68 g (34.3 mmol, 1.00 Äq.) 2,6-Dibrompyridin-*N*-oxid (**4**) unter Eisbadkühlung in 46 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Es wurde Nitriersäure (bestehend aus 23 mL Salpetersäure, 65 %ig in wässriger Lösung und 23 mL konzentrierter Schwefelsäure) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei 90 °C BT 4 h lang unter Rückfluss erhitzt. Die auf RT abgekühlte Reaktionslösung wurde auf 400 mL Eiswasser gegeben und ausgefallener Feststoff am Büchnertrichter abfiltriert. Der Feststoff wurde im HV getrocknet. Das ergab 7.87 g (26.4 mmol, 77 %) eines gelb-grünlichen, feinkristallinen Feststoffs.

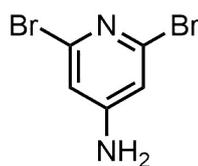
Schmelzpunkt: 198-202 °C. Literatur: 222-224 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.50 (s, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 123.7 (CH), 134.1 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 608 (m), 677 (m), 708 (s), 735 (s), 750 (m), 764 (m), 797 (w), 831 (m), 883 (s), 912 (m), 953 (w), 1016 (m), 1043 (m), 1074 (m), 1109 (m), 1138 (m), 1152 (s), 1182 (m), 1221 (m), 1254 (m), 1277 (m), 1325 (s), 1408 (m), 1437 (w), 1472 (w), 1501 (m), 1514 (m), 2841 (w), 2988 (w), 3088 (w), 3107 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 300 ([⁸¹Br₂M]⁺, 47), 298 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 100), 296 ([⁷⁹Br₂M]⁺, 52), 270 ([C₅H₄⁸¹Br₂NO₂]⁺, 27), 268 ([C₅H₄⁸¹Br⁷⁹BrNO₂]⁺, 55), 266 ([C₅H₄⁷⁹Br₂NO₂]⁺, 28), 164 ([C₃H⁸¹BrNO₂]⁺, 32), 162 ([C₃H⁷⁹BrNO₂]⁺, 34), 143 ([C₅H₂⁸¹Br]⁺, 80), 142 (21), 141 ([C₅H₂⁷⁹Br]⁺, 82), 140 (13), 135 ([C₂⁸¹BrNO]⁺, 12), 134 (12), 133 ([C₂⁷⁹BrNO]⁺, 27), 132 (15), 131 (29), 129 (15), 119 (31), 117 (30), 106 (14), 104 (10), 92 (45), 81 (10), 80 (14), 79 (10), 76 (32), 75 (41), 64 (44), 62 (53), 61 (30), 50 (38), 49 (15), 46 (23).

5.2.4 Synthese von 4-Amino-2,6-dibrompyridin (**10**)^[75]

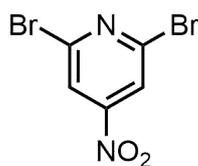
10
[251.91]
C₅H₄Br₂N₂

In einem 100 mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 596 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**5**) und 664 mg Eisenpulver (12.0 mmol, 6.00 Äq.) in 20 mL Essigsäure vorgelegt. Es wurde 1 h lang bei 100 °C BT gerührt. Es wurden 170 mL gesättigte Natriumbicarbonat Lösung langsam in die abgekühlte Reaktionslösung getropft. Die Lauge wurde zweimal über einen Büchnertrichter filtriert. Das Produkt wurde aus der Lauge mit Diethylether extrahiert (3 x 250 mL). Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gelbliche Rückstand wurde mit *n*-Hexan überschichtet und 10 min lang mit Ultraschall behandelt. Das Produkt wurde in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten. Ausbeute: 55.5 mg (0.22 mmol, 11 %).

Schmelzpunkt: 200 °C. Literatur: 212-213 °C.^[79]

¹H NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 6.13 (s, 2 H), 6.81 (s, 2 H).

MS (EI, *m/z*(%)): 254 ([⁸¹Br₂M]⁺, 50), 252 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 100), 250 ([⁷⁹Br₂M]⁺, 54), 173 ([C₅H₄⁸¹BrN₂]⁺, 75), 171 ([C₅H₄⁷⁹BrN₂]⁺, 73), 92 ([C₅H₄N₂]⁺, 22), 91 ([C₅H₃N₂]⁺, 43), 81 ([Br]⁺, 10), 79 ([Br]⁺, 14), 66 (11), 65 (12), 64 (17), 52 (16).

5.2.5 Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**6a**)^[71]**6a**

[281.89]

C₅H₂Br₂N₂O₂

In einem 100 mL-Schlenkrohr wurden 2.91 g (9.80 mmol, 1.00 Äq.) 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**5**) in 13 mL Acetonitril suspendiert. Es wurden 1.02 mL (10.8 mmol, 1.10 Äq.) Phosphortribromid hinzugefügt und 19 h lang bei 60 °C BT gerührt. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und auf 400 mL Eiswasser getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde über einen Büchnertrichter abfiltriert. Der Feststoff wurde an Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch isoliert (Hex:EE 9:1, 1 L; dann Hex:EE 1:1, 1 L). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das ergab 2.15 g (7.60 mmol, 78 %) eines schwach lachsfarbenen Feststoffs, der in Nadeln kristallisierte.

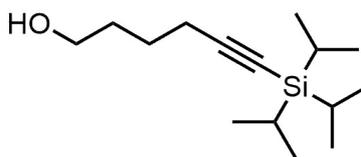
Schmelzpunkt: 133-136 °C. Literatur: 123 °C.^[30]

¹H NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 8.39 (s, 2 H).

¹³C NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 142.4 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 122.0 (CH).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 700 (w), 712 (m), 731 (s), 768 (m), 797 (w), 847 (w), 874 (w), 883 (m), 984 (w), 1059 (w), 1086 (w), 1142 (m), 1157 (w), 1171 (w), 1225 (w), 1290 (w), 1342 (s), 1491 (w), 1533 (m), 1558 (m), 2841 (w), 2876 (w), 3084 (w), 3105 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 284 ([⁸¹Br₂M]⁺, 49), 282 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 100), 280 ([⁷⁹Br₂M]⁺, 50), 238 ([C₅H₂⁸¹Br₂N]⁺, 21), 236 ([C₅H₂⁸¹Br⁷⁹BrN]⁺, 43), 234 ([C₅H₂⁷⁹Br₂N]⁺, 22), 224 ([C₄H₂⁸¹Br⁷⁹BrN]⁺, 11), 156 (33), 154 (33), 131 (43), 129 (45), 106 (11), 76 (44), 75 (44), 50 (44), 49 (13), 46 (12).

5.2.6 Synthese von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (**8**)^[72]

8
[254.48]
C₁₅H₃₀OSi

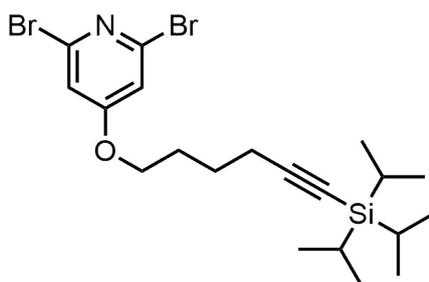
In einem sekurierten 100 mL-Schlenkrohr wurden 1.1 mL 5-Hexin-1-ol (10 mmol, 1.0 Äq.) in 17 mL THF vorgelegt. Im Stickstoffgegenstrom wurden über 1.5 h mit einer Spritzenpumpe 21 mL Ethylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 21 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben. Es wurde 5 h lang bei 80 °C BT unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 2.1 mL Triisopropylsilylchlorid langsam im Stickstoffgegenstrom zugetropft. Bei 60 °C BT wurde 18 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung auf 50 mL 10%ige, kalte Salzsäure gegeben. Das Produkt wurde mit Diethylether (3 x 150 mL) aus der wässrigen Phase extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der gelbe, ölige Rückstand wurde bei 150 °C und 1.8 mbar im Kugelrohrföfen destilliert. So wurden 2.29 g (9.00 mmol, 90 %) eines schwach gelblichen Öls erhalten.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.95 - 1.16 (m, 21 H), 1.42 (s, 1 H), 1.55 - 1.77 (m, 4 H), 2.30 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2 H), 3.68 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 11.4 (CH), 18.8 (CH₃), 19.8 (CH₂), 25.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 62.6 (CH₂), 80.7 (C_{quart}), 108.9 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 608 (m), 677 (m), 708 (s), 735 (s), 750 (m), 764 (m), 797 (w), 831 (m), 883 (s), 912 (m), 953 (w), 1016 (m), 1043 (m), 1074 (m), 1109 (m), 1138 (m), 1152 (s), 1182 (m), 1221 (m), 1254 (m), 1277 (m), 1325 (s), 1408 (m), 1437 (w), 1472 (w), 1501 (m), 1514 (m), 2841 (w), 2988 (w), 3088 (w), 3107 (w).

MS (ESI in Aceton, *m/z*(%)): 255 ([M]⁺, 100).

5.2.7 Synthese von 2,6-Dibrom-4-((6-(triisopropylsilyl)-hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (**9**)^[73]

9
[489.37]
C₂₀H₃₁Br₂NOSi

In einem 100 mL-Schlenkrohr wurden 398 mg Natriumhydroxid (10.0 mmol, 1.54 Äq.) und 1.66 g (6.50 mmol, 1.00 Äq.) 6-(Triisopropylsilyl)-hex-5-in-1-ol (**8**) in 13 mL THF gelöst. Es wurden 1.84 g (6.50 mmol, 1.00 Äq.) 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**6a**) zugefügt und der Ansatz 3 h lang bei 75 °C BT gerührt. Die Reaktionslösung wurde an Celite[®] adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch (Hex:EE 9:1) isoliert. Dies ergab 2.96 g (6.10 mmol, 94 %) eines gelben Öls. Das Produkt wurde durch Destillation im Kugelrohrföfen bei 170 °C und 1.7 mbar weiter gereinigt.

¹H NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 0.98 - 1.11 (m, 21 H), 1.66 - 1.78 (m, 2 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.39 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2 H), 4.26 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2 H), 7.21 (s, 2 H).

¹³C NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 12.0 (CH), 19.0 (CH), 19.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 69.8 (CH₂), 80.9 (C_{quart}), 109.8 (C_{quart}), 114.9 (CH), 141.5 (C_{quart}), 168.4 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 615 (m), 631 (m), 660 (m), 677 (m), 708 (w), 764 (s), 833 (w), 851 (m), 883 (m), 908 (w), 978 (m), 995 (m), 1016 (m), 1038 (m), 1069 (m), 1153 (m), 1215 (w), 1238 (w), 1285 (m), 1342 (w), 1373 (m), 1427 (m), 1462 (w), 1533 (s), 1572 (s), 2170 (w), 2862 (m), 2889 (w), 2941 (w).

MS (ESI in Aceton, m/z(%)): 607 ([⁸¹Br⁷⁹BrMH · 2 C₃H₆O]⁺, 16), 551 (11), 522 (14), 493 (14), 492 ([⁸¹Br₂M]⁺, 56), 491 (25), 490 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 100), 489 (15), 488 ([⁷⁹Br₂M]⁺, 47), 256 (27), 254 (54), 252 (30).

5.3 Produktsynthesen

5.3.1 Synthese der Pyridin-verbrückten Bisindole 11a-d

5.3.1.1 Allgemeine Synthesevorschrift AS2^[29]

In einem sekurierten Schlenkrohr wurde das entsprechende 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol **2** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 50 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (5 mol%, 0.05 Äq.) in 5 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst. Die Lösung wurde 10 min mit Stickstoff entgast. Es wurden 1.4 mL trockenes Triethylamin (10 mmol, 10 Äq.) und 0.25 mL Pinakolboran (1.70 mmol, 1.70 Äq.) im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 3 h lang bei 80 °C BT gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 7 mL Methanol, 814 mg Cäsiumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und das entsprechende Dihalogenuid **3a**, **3b** oder **9** (Tabelle 6) (0.50 mmol, 0.50 Äq.) im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 19-20 h lang bei 60 °C BT gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 140 mg Kaliumhydroxid (2.50 mmol, 2.50 Äq.) im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 3 h lang bei 100 °C BT gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung an Celite[®] adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (DCM:MeOH:NH₃ (aq.) 100:1:1). Das Rohprodukt wurde in 50 mL *n*-Hexan suspendiert und mit Ultraschall behandelt. Das *n*-Hexan wurde abdekantiert und das Produkt im HV getrocknet. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die eingesetzten Edukte und die Ausbeuten der Synthesen.

Tabelle 6: Experimentelle Details zur Synthese der Produkte **2a-d**.

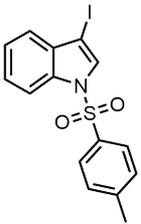
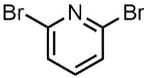
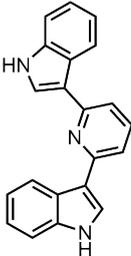
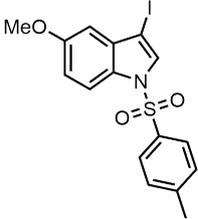
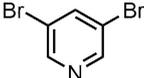
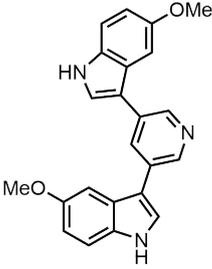
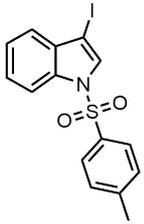
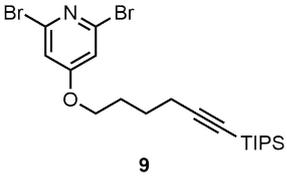
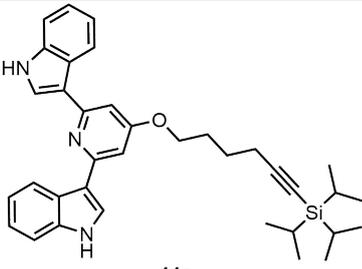
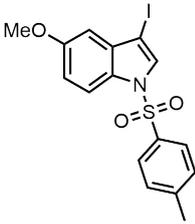
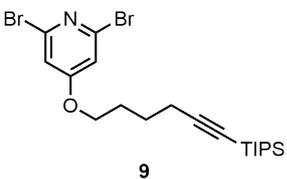
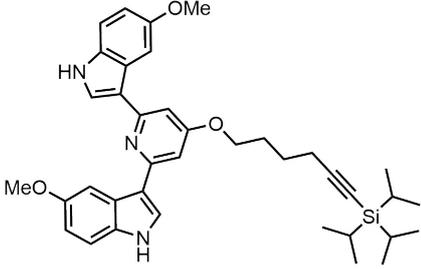
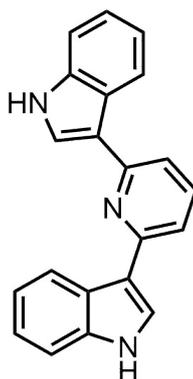
Eintrag	Indol 2 [Einwaage]	<i>N</i> -heterocyclischer Linker	Produkte 11 Ausbeute
1	 2a [397 mg]	 3a	 11a 51 %
2	 2b [427 mg]	 3b	 11b 54 %

Tabelle 6: (Fortsetzung)

Eintrag	Indol 2 [Einwaage]	N-heterocyclischer Linker	Produkte 11 Ausbeute
3	 2a [397 mg]	 9	 11c 84 %
4	 2b [427 mg]	 9	 11d 82 %

5.3.1.2 2,6-Di(1*H*-indol-3-yl)pyridin (**11a**)^[29]

11a
[309.37]
C₂₁H₁₅N₃

Die Synthese verlief analog zur **AS2**, ausgehend von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2a**). Die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 78 mg (0.25 mmol, 51 %) eines rötlichen Feststoffs.

Schmelzpunkt: 245-246 °C. Literatur: 297-298 °C.

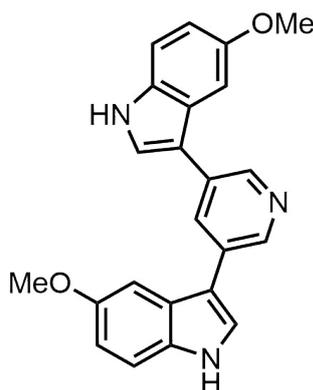
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7.15 (m, 4 H), 7.48 (d, ³*J*_{HH} = 8.2 Hz, 2 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.75 (dd, ³*J*_{HH} = 8.4, ⁴*J*_{HH} = 7.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, ³*J*_{HH} = 2.7 Hz, 2 H), 8.44 - 8.58 (m, 2 H), 11.49 (s, 2 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 111.8 (CH), 115.8 (CH), 116.2 (C_{quart}), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 121.6 (CH), 125.3 (CH), 125.8 (C_{quart}), 136.6 (CH), 137.1 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 640 (w), 692 (w), 723 (w), 743 (s), 800 (s), 1011 (w), 1070 (w), 1094 (m), 1119 (w), 1144 (w), 1171 (w), 1242 (w), 1263 (w), 1312 (w), 1335 (w), 1393 (w), 1420 (w), 1437 (w), 1452 (m), 1547 (m), 1564 (w), 1593 (w), 2847 (w), 2959 (w), 3053 (w), 3387 (m),

MS (EI, *m/z*(%)): 310 ([¹³CM]⁺, 22), 309 ([M]⁺, 100), 308 (42), 262 (19), 183 ([C₁₂H₁₁N₂]⁺, 27), 140 (15), 139 (11).

Analyse ber. für C₂₁H₁₅N₃ [309,4]: C 81.53, H 4.89, N 13.58; **gef.:** C 76.75, H 4.93, N 10.89.

5.3.1.3 3,5-Bis(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**11b**)^[29]

11b
[369.42]
C₂₃H₁₉N₃O₂

Die Synthese verlief analog zur **AS2**, ausgehend von 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1*H*-indol (**2b**). Die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug 19,5 h. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 101 mg (0.27 mmol, 54 %) in Form eines beigeen Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: 222-225 °C. Literatur: 218-219 °C.^[30]

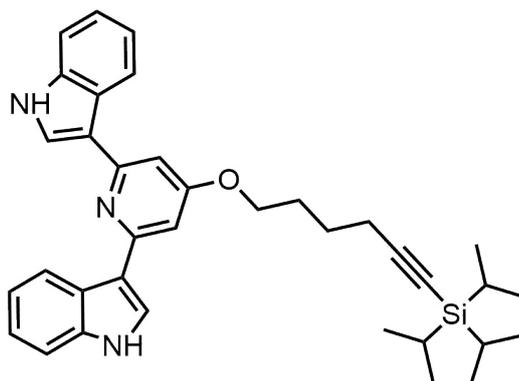
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 3.82 (s, 6 H), 6.86 (dd, ³*J*_{HH} = 8.8, ⁴*J*_{HH} = 2.4 Hz, 2 H), 7.38 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.4 Hz, 2 H), 7.40 (d, ³*J*_{HH} = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (d, ³*J*_{HH} = 2.7 Hz, 2 H), 8.24 (t, ⁴*J*_{HH} = 2.1 Hz, 1 H), 8.77 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.1 Hz, 2 H), 11.40 (s, 2 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 55.5 (CH₃), 73.5 (C_{quart}), 100.9 (CH), 111.6 (CH), 112.7 (CH), 124.9 (CH), 125.2 (C_{quart}), 130.2 (CH), 131.7 (C_{quart}), 132.0 (C_{quart}), 143.9 (CH), 154.1 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 613 (w), 625 (m), 642 (m), 710 (m), 731 (m), 789 (s), 831 (m), 872 (w), 910 (m), 966 (m), 1030 (m), 1096 (w), 1117 (m), 1128 (m), 1165 (m), 1177 (w), 1211 (s), 1246 (w), 1265 (m), 1281 (w), 1333 (w), 1439 (m), 1456 (m), 1485 (m), 1530 (w), 1545 (w), 1593 (m), 1626 (w), 2725 (w), 2833 (w), 2893 (w), 2936 (w), 2988 (w), 3036 (w), 3414 (w).

MS (EI, *m/z*(%)): 370 ([¹³CM]⁺, 22), 369 ([M]⁺, 100), 326 ([C₂₁H₁₆N₃O]⁺, 11), 142 ([C₉H₆N₂]⁺, 14).

Analyse ber. für C₂₃H₁₉N₃O₂ [369,4]: C 74.78, H 5.18, N 11.37; **gef.:** C 72.84, H 5.06, N 10.77.

5.3.1.4 2,6-Di(1*H*-Indol-3-yl)-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (**11c**)^[29]

11c
[561.85]
C₃₆H₄₃N₃OSi

Die Synthese verlief analog zur **AS2**, ausgehend von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2a**). Die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug 19 h. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 237 mg (0.42 mmol, 84 %) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: 175-178 °C.

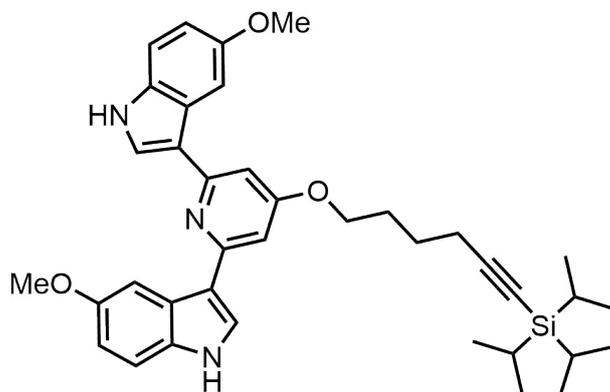
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 0.97 - 1.05 (m, 21 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.87 - 1.99 (m, 2 H), 2.40 (t, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, 2 H), 4.24 (t, ³*J*_{HH} = 6.4 Hz, 2 H), 7.11 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.0, ³*J*_{HH} = 6.9, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 2 H), 7.14 - 7.19 (m, 4 H), 7.47 (dt, ³*J*_{HH} = 8.1, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 2 H), 8.13 (d, ³*J*_{HH} = 2.7 Hz, 2 H), 8.50 (d, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 2 H), 11.48 (d, ³*J*_{HH} = 2.7 Hz, 2 H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz): δ 10.7 (CH), 18.5 (CH₃), 18.9 (CH₂), 25.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 66.8 (CH₂), 79.8 (C_{quart}), 102.4 (CH), 109.3 (C_{quart}), 111.8 (CH), 116.4 (C_{quart}), 119.7 (CH), 121.5 (CH), 125.4 (C_{quart}), 125.9 (CH), 137.0 (C_{quart}), 156.1 (C_{quart}), 165.3 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 615 (m), 629 (w), 658 (m), 675 (m), 737 (s), 762 (w), 822 (w), 835 (w), 883 (w), 966 (w), 988 (w), 1009 (w), 1043 (w), 1063 (w), 1103 (w), 1125 (m), 1136 (w), 1171 (w), 1227 (m), 1240 (w), 1277 (w), 1317 (w), 1368 (w), 1377 (w), 1395 (w), 1414 (w), 1431 (w), 1456 (m), 1491 (w), 1533 (m), 1558 (s), 1597 (m), 2170 (w), 2862 (w), 2889 (w), 2918 (w), 2940 (w), 3036 (w), 3061 (w), 3090 (w),

MS (EI, *m/z*(%)): 563 ([¹³CM]⁺, 10), 562 ([M]⁺, 36), 561 (86), 520 ([M-C₃H₇+2H]⁺, 23), 519 ([M-C₃H₇+H]⁺, 71), 518 ([M-C₃H₇]⁺, 100), 438 (11), 326 ([C₂₁H₁₆N₃O]⁺, 33), 325 ([C₂₁H₁₅N₃O]⁺, 49), 309 ([C₂₁H₁₅N₃]⁺, 20), 297 ([C₂₀H₁₅N₃]⁺, 24), 296 ([C₂₀H₁₄N₃]⁺, 11), 194 (11), 191 (16), 184 (13), 177 (10), 166 (17), 154 (17), 142 (12), 139 (16), 123 (13), 109 (11).

Analyse ber. für C₃₆H₄₃N₃OSi [561,8]: C 76.96, H 7.71, N 7.48; **gef.:** C 76.74, H 7.57, N 7.36.

5.3.1.5 3,3'-(4-((6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin)bis(5-methoxy-1H-indol) (11d)^[29]


11d
[621.90]
C₃₈H₄₇N₃O₃Si

Die Synthese verlief analog zur **AS2**, ausgehend von 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1*H*-indol (**2d**). Die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug 19 h. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 253 mg (0.41 mmol, 82 %) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Schmelzpunkt: 108-114 °C. Literatur: 87 °C.^[30]

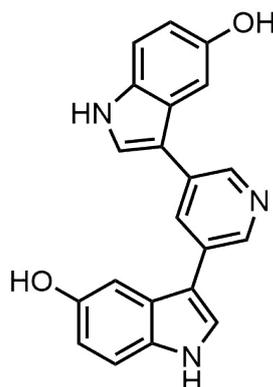
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.01 (m, 21 H), 1.70 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 2.39 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2 H), 3.65 (s, 6 H), 4.23 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2 H), 6.81 (dd, ³J_{HH} = 8.8, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 2 H), 7.12 (s, 2 H), 7.34 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2 H), 8.07 (d, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, 2 H), 8.09 (d, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 2 H), 11.34 (d, ³J_{HH} = 2.8 Hz, 2 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz): δ 10.7 (CH), 18.5 (CH₃), 18.9 (CH₂), 25.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 54.9 (CH₃), 66.8 (CH₂), 79.8 (C_{quart}), 102.0 (CH), 103.7 (CH), 109.3 (C_{quart}), 111.5 (CH), 112.2 (CH), 116.1 (C_{quart}), 126.0 (C_{quart}), 126.1 (CH), 132.0 (C_{quart}), 153.9 (C_{quart}), 156.2 (C_{quart}), 165.2 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 662 (s), 673 (s), 702 (w), 731 (m), 750 (m), 770 (m), 791 (m), 804 (s), 827 (m), 854 (m), 883 (m), 918 (m), 961 (m), 961 (w), 976 (w), 986 (m), 1016 (m), 1036 (m), 1092 (m), 1105 (m), 1123 (m), 1134 (m), 1152 (s), 1175 (m), 1211 (s), 1254 (m), 1287 (w), 1304 (w), 1339 (m), 1364 (w), 1375 (m), 1400 (w), 1439 (m), 1483 (m), 1535 (m), 1555 (m), 1584 (m), 1593 (m), 2135 (w), 2145 (w), 2152 (w), 2160 (w), 2168 (w), 2173 (w), 2835 (w), 2862 (w), 2891 (w), 2940 (w),

MS (EI, *m/z*(%)): 624 ([¹³C₂M]⁺, 10), 623 ([¹³CM]⁺, 32), 621 ([M]⁺, 100), 579 ([C₃₅H₄₁N₃O₃Si]⁺, 27), 578 ([C₃₅H₄₀N₃O₃Si]⁺, 52), 549 ([C₃₃H₃₅N₃O₃Si]⁺, 13), 548 ([C₃₃H₃₄N₃O₃Si]⁺, 35), 386 ([C₂₃H₂₀N₃O₃]⁺, 16), 385 ([C₂₃H₁₉N₃O₃]⁺, 31), 384 ([C₂₃H₁₈N₃O₃]⁺, 12), 357 ([C₂₂H₁₉N₃O₂]⁺, 11), 289 (14), 278 (10), 277 (29), 199 (20), 183 (14), 123 (10).

Analyse ber. für $C_{38}H_{47}N_3O_3Si$ [621,9]: C 73.39, H 7.62, N 6.76; gef.: C 73.27, H 7.57, N 6.58.

5.3.2 Synthese von 3,5-Bis(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin, Scalaridin A (11e)^[80]

11e
[341.37]
C₂₁H₁₅N₃O₂

In einem 50 mL-Schlenkrohr wurden 100 mg (0.27 mmol, 1.00 Äq.) **11b** in 5 mL Essigsäure gelöst und mit 3 mL Bromwasserstoff (48 wt.% in wässriger Lösung) versetzt. Der Ansatz wurde 21 h lang bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 20 mL Ammoniaklösung (25 wt.% in Wasser) überschichtet und mit Ultraschall behandelt. Die graue Suspension wurde mit 50 ml Essigsäureethylester überschichtet und 10 min lang stark gerührt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde an Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch isoliert (Laufmittel: Essigsäureethylester). Das Laufmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Das ergab 65 mg (0.19 mmol, 70 %) in Form eines gelben Feststoffs.

Zersetzungstemperatur: 320 °C. Literatur: 321 °C.^[67]

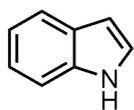
¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 6.70 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, 2 H), 7.29 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2 H), 7.77 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2 H), 8.18 (t, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H), 8.68 (d, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 2 H), 8.81 (s, 2 H), 11.26 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 2 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz): δ 102.6 (CH), 111.5 (C_{quart}), 112.0 (CH), 112.6 (CH), 124.5 (CH), 125.7 (C_{quart}), 130.0 (CH), 131.4 (C_{quart}), 132.0 (C_{quart}), 143.7 (CH), 151.6 (C_{quart}).

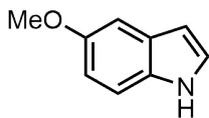
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 621 (m), 640 (m), 658 (m), 681 (m), 710 (m), 737 (m), 760 (m), 773 (m), 793 (s), 856 (w), 880 (w), 910 (w), 935 (m), 974 (m), 1003 (m), 1018 (m), 1055 (m), 1096 (m), 1119 (m), 1194 (m), 1207 (m), 1260 (m), 1310 (w), 1337 (w), 1364 (w), 1391 (w), 1420 (w), 1447 (w), 1533 (w), 1593 (m), 1653 (w), 1734 (w), 2853 (w), 2924 (w), 2961 (w), 3032 (w),

MS (EI, m/z (%)): 342 ($[^{13}\text{C}]\text{M}^+$, 22), 341 ($[\text{M}]^+$, 100), 312 ($[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}]^+$, 12), 221 ($[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$, 16), 57 (11).

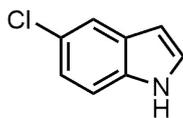
6 Molekülverzeichnis



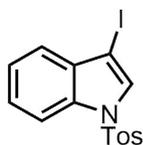
1a



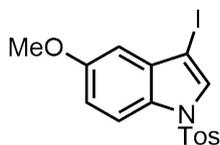
1b



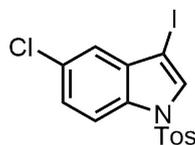
1c



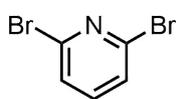
2a, FK8



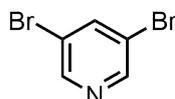
2b, FK27



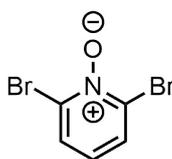
2c, FK20



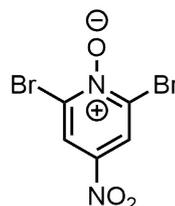
3a



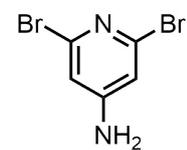
3b



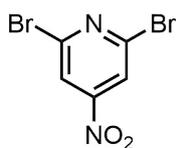
4, FK22



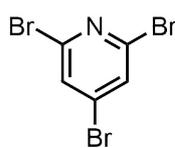
5, FK24



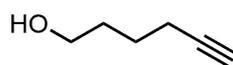
10, FK5



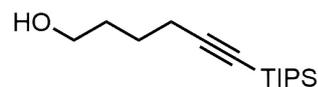
6a, FK18



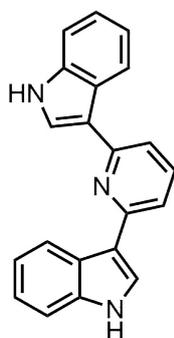
6b



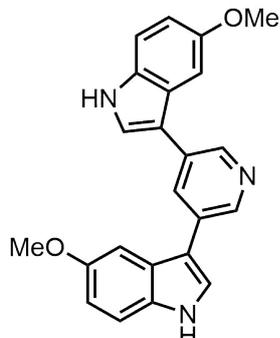
7



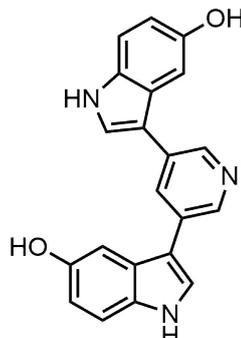
8, FK2



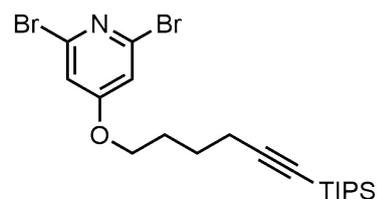
11a, FK11



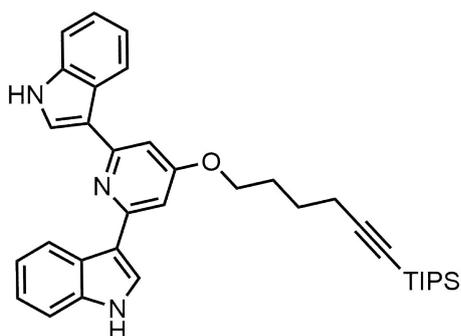
11b, FK19



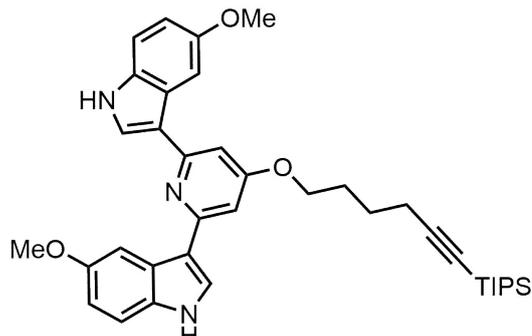
11e, FK32



9, FK21



11c, FK23

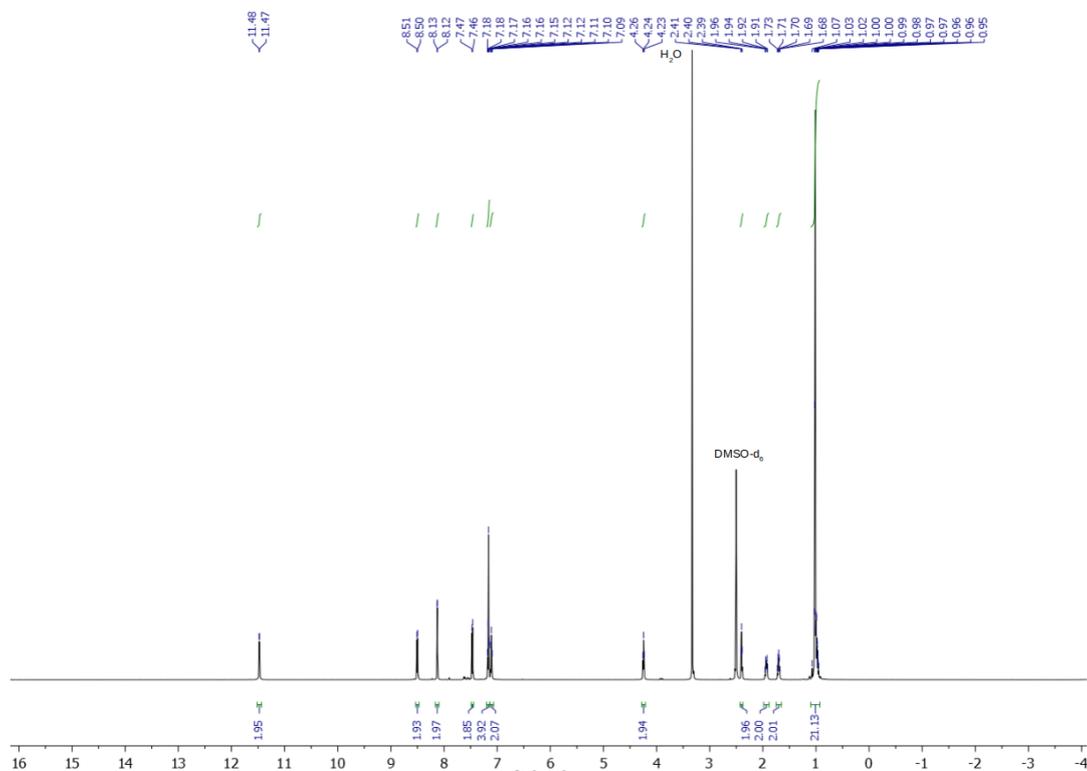


11d, FK25

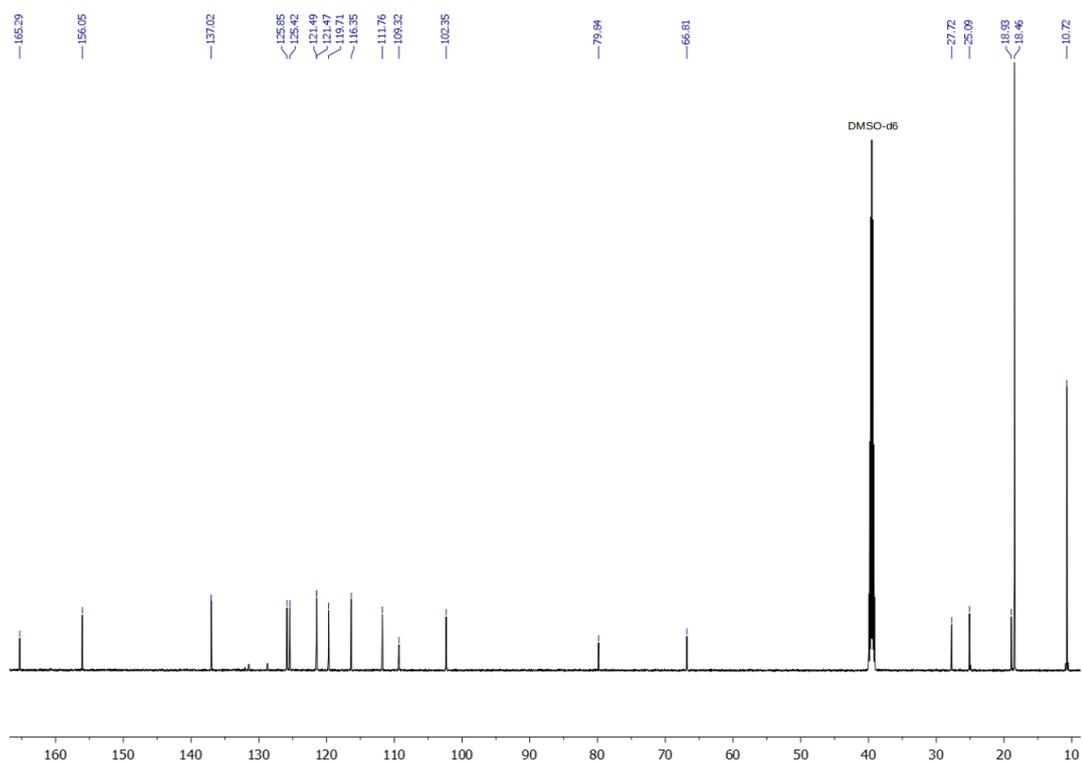
7 NMR-Spektren

2,6-Di(1*H*-indol-3-yl)-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (11c)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 298 K)



¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150 MHz, 298 K)



8 Literaturverzeichnis

- [1] J. B. Hendrickson, *Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions*, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784–5800, DOI: 10.1021/ja00853a023.
- [2] T. Gaich, P. S. Baran, *Aiming for the ideal synthesis*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657–4673, DOI: 10.1021/jo1006812.
- [3] G. Centi, S. Perathoner, *Catalysis and sustainable (green) chemistry*, *Catal. Today* **2003**, *77*, 287–297, DOI: 10.1016/S0920-5861(02)00374-7.
- [4] L. F. Tietze, *Domino reactions in organic synthesis*, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136, DOI: 10.1021/cr950027e.
- [5] D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis*, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095–1108, DOI: 10.1039/B608235C.
- [6] F. Cavani, G. Centi, S. Perathoner, F. Trifirò, *Sustainable industrial chemistry: Principles, tools and industrial examples*, John Wiley & Sons, **2009**, S. 8.
- [7] A. Ozaki, K. Aika, A. Furuta, A. Okagami, *Ammonia synthesis catalyst*, US Patent 3,770,658, **1973**.
- [8] DE 291 792, **1913**.
- [9] K. Ziegler, H. Breil, E. Holzkamp, H. Martin, *Verfahren zur Herstellung von hochmolekularen Polyäthylenen*, DBP 973626, **1960**.
- [10] *The Nobel Prize in Chemistry 2010 - NobelPrize.org*, en, Nobel Media AB, **2010**, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/> (besucht am 09.07.2020).
- [11] V. Estevez, M. Villacampa, J. C. Menendez, *Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles*, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402–4421, DOI: 10.1039/B917644F.
- [12] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, Teubner Verlag, Wiesbaden, 4. Auflage, **2004**.
- [13] A. Strecker, *Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper*, *Liebigs Ann.* **1850**, *75*, 27–45.
- [14] G. Blanc, *Preparation of aromatic chloromethylenic derivatives*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1923**, *33*, 313–319.
- [15] A. Hantzsch, *Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigäther und aldehydammoniak*, *Liebigs Ann.* **1882**, *215*, 1–82.
- [16] S. Rachakonda, L. Cartee, *Challenges in antimicrobial drug discovery and the potential of nucleoside antibiotics*, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 775–793, DOI: 10.2174/0929867043455774.
- [17] A. Fleming, *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- [18] *ChemIDplus - 61-33-6 - JGSARLDLIJGVTE-MBNYWOFBSA-N - Benzylpenicillin [INN:BAN] - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information.* en, U.S. National Library of Medicine,

<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/61-33-6> (besucht am 09.07.2020).

- [19] W. H. Organization, *Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide*, Techn. Ber., Geneva, Schweiz: World Health Organization, **2002**.
- [20] C. Walsh, *Antibiotics: actions, origins, resistance*. American Society for Microbiology (ASM), Washington, **2003**.
- [21] G. Poeggel, *Kurzlehrbuch Biologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, **2013**.
- [22] H. F. Chambers, F. R. DeLeo, *Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era*, *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 629–641, DOI: 10.1038/nrmicro2200.
- [23] P. Zarb, B. Coignard, J. Griskeviciene, A. Muller, V. Vankerckhoven, K. Weist, M. M. Goossens, S. Vaerenberg, S. Hopkins, B. Catry, D. L. Monnet, H. Goossens, C. Suetens, *The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use*, *Euro Surveill.* **2012**, *17*, 1–16.
- [24] B. C. Walker, S. R. Walker, *Trends and Changes in Drug Research and Development*, Kluwer Academic Publishers, Lancaster, **1988**, Kapitel 8, S. 109, DOI: 10.1007/978-94-009-2659-2.
- [25] S. Kailasan, T. Kort, I. Mukherjee, G. C. Liao, T. Kanipakala, N. Williston, N. Ganjibaksh, A. Venkatasubramaniam, F. W. Holtsberg, R. P. Karauzum, Hatice Adhikari, M. J. Aman, *Rational design of toxoid vaccine candidates for Staphylococcus aureus leukocidin AB (LukAB)*, *Toxins* **2019**, *11*, 1–21, DOI: 10.3390/toxins11060339.
- [26] R. S. Flannagan, B. Heit, D. E. Heinrichs, *Intracellular replication of Staphylococcus aureus in mature phagolysosomes in macrophages precedes host cell death, and bacterial escape and dissemination*, *Cell. Microbiol.* **2016**, *18*, 514–535, DOI: 10.1111/cmi.12527.
- [27] R. J. Fair, Y. Tor, *Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century*, *Perspect. Medicin. Chem.* **2014**, *6*, 25–64, DOI: 10.4137/PMC.S14459.
- [28] T. J. J. Müller, G. Sommer, B. O. A. Tasch, R. Kalscheuer, N. Rehberg, *BIS-INDOLE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS*, EP 3 301 096 A1, **2018**.
- [29] B. O. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *One-Pot Synthesis of Diazine-Bridged Bisindoles and Concise Synthesis of the Marine Alkaloid Hyrtinadine A*, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4532–4535, DOI: 10.1002/ejoc.201100680.
- [30] M. Kruppa, *Synthese neuartiger Scalaridin A-Derivate*, Masterarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2019**.
- [31] N. Miyaoura, A. Suzuki, *Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds*, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [32] J. K. Stille, *Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen organischer Elektrophile mit Organozinn-Verbindungen*, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519, DOI: 10.1002/ange.19860980605; *Angew. Chem., Int. Ed.*, *25*, 508–524, DOI: 10.1002/anie.198605081

- [33] H. Dieck, R.-F. Heck, *Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions*, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133–1136.
- [34] S. S. Gujral, S. Khatri, P. Riyal, V. Gahlot, *Suzuki cross coupling reaction-a review*, *Indo Glob. J. Pharm. Sci* **2012**, *2*, 351–367.
- [35] J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction*, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470, DOI: 10.1021/cr000664r.
- [36] A. Suzuki, *Carbon-carbon bonding made easy*, *Chem. Commun.* **2005**, 4759–4763, DOI: 10.1039/B507375H.
- [37] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis*, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- [38] A. Suzuki, *Cross-coupling reactions via organoboranes*, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83–90, DOI: 10.1016/S0022-328X(02)01269-X.
- [39] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Die B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: Entwicklung, Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungen in der Naturstoffsynthese*, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676–4701, DOI: 10.1002/1521-3757(20011217)113:24<4676::AID-ANGE4676>3.0.CO;2-B; *Angew. Chem., Int. Ed.*, *40*, 4544–4568, DOI: 10.1002/1521-3773 (20011217)40:24<4544::AID-ANIE4544>3.0.CO;2-N
- [40] A. Suzuki, *Kreuzkupplungen von Organoborane: ein einfacher Weg zum Aufbau von C-C-Bindungen (Nobel-Aufsatz)*, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854–6869, DOI: 10.1002/ange.201101379; *Angew. Chem., Int. Ed.*, *50*, 6722–6737, DOI: 10.1002/anie.201101379
- [41] T. M. Stevenson, B. A. Crouse, T. V. Thieu, C. Gebreysus, B. L. Finkelstein, M. R. Sethuraman, C. M. Dubas-Cordery, D. L. Piotrowski, *Application of cross-coupling and metalation chemistry of 3 (2H)-pyridazinones to fungicide and herbicide discovery*, *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 427–435.
- [42] M. Beller, W. Maegerlein, A. F. Indolese, C. Fischer, *Efficient Palladium-Catalyzed Alkoxyacylation of N-Heteroaryl Chlorides-A Practical Synthesis of Building Blocks for Pharmaceuticals and Herbicides*, *Synthesis* **2001**, 1098–1109.
- [43] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *Mechanistic studies of the Suzuki cross-coupling reaction*, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- [44] A.-D. Schlüter, G. Wegner, *Palladium and nickel catalyzed polycondensation-The key to structurally defined polyarylenes and other aromatic polymers*, *Acta Polym.* **1993**, *44*, 59–69, DOI: 10.1002/actp.1993.010440201.
- [45] D. K. James, J. M. Tour in *Molecular Wires and Electronics*, Springer, Houston, **2005**, S. 33–62.
- [46] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Novel palladium (0)-catalyzed coupling reaction of dialkoxyborane with aryl halides: convenient synthetic route to arylboronates*, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459, DOI: 10.1021/jo970963p.

-
- [47] A. Kunai, T. Sakurai, E. Toyoda, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, *Versatile method for the synthesis of iodosilanes*, *Organometallics* **1994**, *13*, 3233–3236.
- [48] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *Palladium (0)-catalyzed cross-coupling reaction of alkoxydiboron with haloarenes: a direct procedure for arylboronic esters*, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510, DOI: 10.1021/jo00128a024.
- [49] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Palladium-catalyzed borylation of aryl halides or triflates with dialkoxyborane: A novel and facile synthetic route to arylboronates*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164–168, DOI: 10.1021/jo991337q.
- [50] K. C. Lam, T. B. Marder, Z. Lin, *Mechanism of the palladium-catalyzed borylation of aryl halides with pinacolborane*, *Organometallics* **2010**, *29*, 1849–1857, DOI: 10.1021/om9010802.
- [51] O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *Palladium-Catalyzed Borylation of Ortho-Substituted Phenyl Halides and Application to the One-Pot Synthesis of 2, 2'-Disubstituted Biphenyls*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268–9271, DOI: 10.1021/jo005663d.
- [52] O. Baudoin, M. Cesario, D. Guenard, F. Guéritte, *Application of the palladium-catalyzed borylation/Suzuki coupling (BSC) reaction to the synthesis of biologically active biaryl lactams*, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199–1207, DOI: 10.1021/jo0160726.
- [53] M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *Novel extension of Meyers' methodology: Stereo-selective construction of axially chiral 7, 5-fused bicyclic lactams*, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517–9520, DOI: 10.1021/jo035195i.
- [54] P.-E. Broutin, I. Čerňa, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Palladium-Catalyzed Borylation of Phenyl Bromides and Application in One-Pot Suzuki- Miyaura Biphenyl Synthesis*, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419–4422, DOI: 10.1021/ol048303b.
- [55] A. S. Abreu, P. M. Ferreira, M.-J. R. Queiroz, I. C. Ferreira, R. C. Calhella, L. M. Estevinho, *Synthesis of β -Benzo [b] thienyldehydrophenylalanine Derivatives by One-Pot Palladium-Catalyzed Borylation and Suzuki Coupling (BSC) and Metal-Assisted Intramolecular Cyclization—Studies of Fluorescence and Antimicrobial Activity*, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2951–2957, DOI: 10.1002/ejoc.200500040.
- [56] E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Rapid synthesis of bis (hetero) aryls by one-pot Masuda borylation–Suzuki coupling sequence and its application to concise total syntheses of meridianins A and G*, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3139–3141, DOI: 10.1039/C1OB05310H.
- [57] B. O. Tasch, D. Antovic, E. Merkul, T. J. J. Müller, *One-Pot Synthesis of Camalexins and 3, 3'-Biindoles by the Masuda Borylation–Suzuki Arylation (MBSA) Sequence*, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4564–4569, DOI: 10.1002/ejoc.201300133.
- [58] D. Driessen, F. Stuhldreier, A. Frank, H. Stark, S. Wesselborg, B. Stork, T. J. J. Müller, *Novel meriolin derivatives as rapid apoptosis inducers*, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3463–3468, DOI: 10.1016/j.bmc.2019.06.029.
- [59] M. Luzarowski, A. Skirycz, *Emerging strategies for the identification of protein–metabolite interactions*, *J. Exp. Bot.* **2019**, *70*, 4605–4618, DOI: 10.1093/jxb/erz228.
-

- [60] J. Veselý, L. Havlíček, M. Strnad, J. J. Blow, A. Donella-Deana, L. Pinna, D. S. Letham, J.-y. Kato, L. Detivaud, S. Leclerc, L. Meijer, *Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogues*, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *224*, 771–786, DOI: 10.1111/j.1432-1033.1994.00771.x.
- [61] S.-E. Ong, M. Schenone, A. A. Margolin, X. Li, K. Do, M. K. Doud, D. Mani, L. Kuai, X. Wang, J. L. Wood, N. J. Tolliday, A. N. Koehler, L. A. Marcaurelle, T. R. Golub, R. J. Gould, S. L. Schreiber, S. A. Carr, *Identifying the proteins to which small-molecule probes and drugs bind in cells*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.* **2009**, *106*, 4617–4622, DOI: 10.1073/pnas.0900191106.
- [62] M. Wilchek, E. A. Bayer in *Methods in enzymology*, Vol. 184, Elsevier, Rehovot, **1990**, S. 5–13.
- [63] D. B. McCormick, *Specific purification of avidin by column chromatography on biotin-cellulose*, *Anal. Biochem.* **1965**, *13*, 194–198, DOI: 10.1016/0003-2697(65)90189-2.
- [64] Y.-J. Lee, D.-G. Lee, H. S. Rho, V. B. Krasokhin, H. J. Shin, J. S. Lee, H.-S. Lee, *Cytotoxic 5-Hydroxyindole Alkaloids from the Marine Sponge *Scalarispongia* sp.* *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1400–1404, DOI: 10.1002/jhet.1599.
- [65] G. Sommer, *Masuda-Borylierung-Suzuki-Kupplung als effizientes Werkzeug zum Aufbau von Wirk- und Effektstoffen*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2018**.
- [66] S. H. Kim, J. Sperry, *Synthesis of scalaridine A*, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5914–5915, DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.033.
- [67] N. H. Ansari, *Synthesis of indoles, biindoles, indole alkaloids, pyrroloindoles and benzimidazoles from aromatic nitro compounds and a study of the chemoselectivity in the Kosugi-Migita-Stille coupling*, Dissertation, Eberly College of Arts und Sciences, **2017**, DOI: 10.33915/etd.5114.
- [68] G. Ranjani, R. Nagarajan, *Insight into Copper Catalysis: In Situ Formed Nano Cu₂O in Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Aryl/Indolyl Boronates*, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3974–3977, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01669.
- [69] K. Mitsudo, P. Thansandote, T. Wilhelm, B. Mariampillai, M. Lautens, *Selectively substituted thiophenes and indoles by a tandem palladium-catalyzed multicomponent reaction*, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3939–3942, DOI: 10.1021/ol061373t.
- [70] R. Evans, M. V. Ammers, H. D. Hertog, *A new synthesis of 2, 6-dibromopyridine-N-oxide*, *Rec. d. trav. chim. d. Pays-Bas.* **1959**, *78*, 408–411, DOI: 10.1002/recl.19590780604.
- [71] C. Riemer, E. Borroni, B. Levet-Trafit, J. R. Martin, S. Poli, R. H. P. Porter, M. Bös, *Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl) phenylamine, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1273–1276, DOI: 10.1021/jm021085c.
- [72] C. Chen, M. E. Layton, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *Synthesis of (+)-CP-263,114*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424–7425, DOI: 10.1021/ja001958x.

-
- [73] J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions*, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- [74] H. Meier, S. Bienz, L. Bigler, T. Fox, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2012**, Kapitel 3.3, S. 127–130.
- [75] H. Den Hertog, J. Overhoff, *Pyridine-N-oxide as an intermediate for the preparation of 2-and 4-substituted pyridines*, *Rec. d. trav. chim. d. Pays-Bas.* **1950**, *69*, 468–473, DOI: 10.1002/recl.19500690410.
- [76] C. D’Silva, D. A. Walker, *Acid- Base Catalysis in the Synthesis of Arylmethylene and Alkylmethine Pyrroles*, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6715–6718, DOI: 10.1021/jo971365d.
- [77] M. I. Mangione, R. A. Spanevello, M. Anzardi, *Efficient and straightforward click synthesis of structurally related dendritic triazoles*, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 47681–47688, DOI: 10.1039/C7RA09558A.
- [78] A. Kofler, J. Kolšek, *Beitrag zur mikroskopischen Identifizierung organischer Stoffe nach L. Kofler. IV*, *Microchim. Acta* **1970**, *58*, 1063–1088.
- [79] H. Den Hertog, *On the reactivity of the bromine atoms in brominated pyridines: The preparation of brominated 2-and 4-aminopyridines*, *Rec. d. trav. chim. d. Pays-Bas.* **1946**, *65*, 129–140.
- [80] S. H. Kim, J. Sperry, *Synthesis of Alocasin A*, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 3080–3082, DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00853.