

Methodische Erweiterung der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz*

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Boris O. A. Tasch

aus Düsseldorf

Düsseldorf, Dezember 2012

Aus dem Institut für Organische und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
Koreferent: Prof. Dr. Jörg Pietruszka

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 2013

Die hier vorgelegte Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 10. Dezember 2012

(Boris O. A. Tasch)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom September 2009 bis Dezember 2012 am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. T. J. J. Müller angefertigt und durch das Chemiefonds-Stipendium des *Fonds der Chemischen Industrie* (FCI) unterstützt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert, beziehungsweise zur Publikation eingereicht, oder durch Vorträge und Poster bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert:

Publikationen in Fachzeitschriften

- [1] B. O. A. Tasch, E. Merkul, W. Frank, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2010**, *13*, 2139-2146. „New Three-Component Glyoxylation-Decarbonylative Stille Coupling Sequence to Acyl Heterocycles under Mild Conditions”.
- [2] B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *24*, 4532-4535. „One-Pot Synthesis of Diazine-Bridged Bisindoles and Concise Synthesis of the Marine Alkaloid *Hyrtinadine A*”.
- [3] B. O. A. Tasch, D. Antovic, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *Manuskript akzeptiert*.
- [4] B. O. A. Tasch, L. Bensch, D. Antovic, T. J. J. Müller, **2012**, *Manuskript in Vorbereitung*.

Vortrag auf Fachtagung

“Sequentially Palladium-catalyzed Formation of Polyene-Systems in a One-Pot-Fashion”; 10. Ferrocene Colloquium, 15.-17. Februar **2012**, Braunschweig, Deutschland.

Posterpräsentationen auf Fachtagungen

- [1] B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller. „One-Pot Synthesis of Diazine-Bridged Bisindoles - Concise Synthesis of Marine Alkaloid *Hyrtinadine A*”; XIX. *EuCheMS International Conference on Organometallic Chemistry* (EuCOMC); 03.-07. Juli **2011**, Toulouse, Frankreich.
- [2] B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller. „Concise Total Synthesis of Natural Product *Hyrtinadine A* and Analogues by One-Pot *Masuda* Borylation - *Suzuki* Coupling Sequence”; 17th *European Symposium on Organic Chemistry* (ESOC); 10.-15. Juli **2011**, Hersonissos, Griechenland (Kreta).
- [3] B. O. A. Tasch, T. J. J. Müller. „Concise Total Synthesis of Natural Product *Hyrtinadine A* and Analogues by One-Pot *Masuda* Borylation - *Suzuki* Coupling Sequence”; *Heidelberg Forum of Molecular Catalysis* (HFMC); 22. Juli **2011**, Heidelberg, Deutschland.
- [4] B. O. A. Tasch, T. J. J. Müller. „Sequentially Palladium-catalyzed Formation of Polyene-Systems in a One-Pot-Fashion”; 7th *Challenges in Organic Chemistry and Chemical Biology* (ISACS); 12.-15. Juni **2012**, Edinburgh, Vereinigtes Königreich.

Mein Dank gilt...

Herrn Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* für die interessante und herausfordernde Themenstellung und die Betreuung dieser Arbeit. Die freundliche Arbeitsatmosphäre und seine Bereitschaft sich immer Zeit zu nehmen für Diskussionen und Fragen haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Außerdem möchte ich ihm für das große Maß an Freiheit und Vertrauen bei der Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* für die Begutachtung dieser Arbeit.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* (FCI) für die Unterstützung dieser Arbeit durch das Chemiefonds-Stipendium, wodurch mir zudem die Teilnahme an zahlreichen internationalen Tagungen ermöglicht wurde.

Meinen Laborkollegen *Jesco Panther*, Dr. *Iani S. Perețeanu* und *Dragutin Antovic* für die herausragende Arbeitsatmosphäre, den vielen Spaß den wir hatten und die gemeinsame Arbeit im Labor. *Lisa Bensch* und *Marcus Brauns*, die diese Arbeit im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten mit viel Enthusiasmus unterstützt haben.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises für die gute Aufnahme und Arbeitsatmosphäre. Insbesondere *Sarah Bay*, *Christina Boersch* und *Charlotte Gers* für die Korrektur dieser Arbeit sowie *Marco Teiber* und *Dominik Urselmann* für die stets hilfreichen Diskussionen. Allen Festangestellten des Arbeitskreises und dem technischen Personal, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre. Besonderer Dank gilt hierbei Dr. *Stefan Beutner*, Dr. *Bernhard Mayer* und *Heidi Webers*, welche immer ansprechbar waren und Probleme meist lösen konnten bevor sie wirklich auftraten.

Dr. *Dieter Dorsch* (*Merck Serono*) und Dr. *Christian Sirrenberg* (*Merck Serono*) sowie Dr. *Eugen Merkul* für die biologischen Tests und die Zusammenarbeit bei der Arbeit am *Hyrtinadin A*-Thema.

Meinem Vater für die beständige Unterstützung und den auch nach drei Jahren Promotionsstudium noch unerschütterlichen Glauben daran, dass das Ganze doch zu etwas gut ist...

...wahrscheinlich hat er recht.

Meinen Eltern gewidmet.

Sometimes I think we're alone. Sometimes I think we're not. In either case, the thought is staggering.

Buckminster Fuller

Sie haben mich irgendwann gefragt, was die Größe des Menschen ausmacht. Ist es der Umstand, dass er sich die Natur zu eigen gemacht hat? Dass er nahezu kosmische Kräfte in Bewegung gesetzt hat? Dass er in verschwindend kurzer Zeit seinen Heimatplaneten erobert und ein Fenster ins Universum geschlagen hat? Nein, mein Lieber! Nicht das stellt seine Größe dar, sondern die Tatsache, dass er bei alledem mit dem Leben davongekommen ist und die Absicht hat, das auch weiterhin zu tun.

Dr. Valentin Pillman in *Picknick am Wegesrand* von Arkadi und Boris Strugatzki.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	V
2	Zusammenfassung	1
3	Abstract	4
4	Einleitung und Aufgabenstellung	6
4.1	Einleitung.....	6
4.1.1	Die ideale Synthese.....	6
4.1.2	Katalyse.....	9
4.1.3	Naturstoffe und Heterocyclen.....	9
4.2	Aufgabenstellung.....	11
5	Allgemeiner Teil	12
5.1.1	Die <i>Suzuki</i> -Kupplung.....	12
5.1.2	Die <i>Masuda</i> -Borylierung.....	14
5.1.3	Die <i>Masuda</i> -Borylierungs- <i>Suzuki</i> -Kupplungs-Sequenz.....	17
5.2	Allgemeine Einleitung zu Indol-Alkaloiden.....	20
5.3	Diazin-verbrückte Bisindole und <i>Hyrtinadin A</i> -Analoga.....	23
5.3.1	Literaturübersicht zu verbrückten Bisindolen.....	23
5.3.2	Synthese der verbrückten Bisindole und ihrer Analoga.....	30
5.3.3	Struktur und Eigenschaften der verbrückten Bisindole.....	41
5.3.4	Fazit zur Synthese von verbrückten Bisindolen.....	46
5.4	<i>Camalexin</i> und Analoga.....	47
5.4.1	Literaturübersicht zu <i>Camalexin</i>	47
5.4.2	Synthese der <i>Camalexin</i> -Typ-Indole.....	56
5.4.3	Struktur und Eigenschaften der <i>Camalexin</i> -Typ-Indole.....	66
5.4.4	Fazit zu <i>Camalexin</i> -Typ-Indolen.....	73
5.5	3,3'-Biindol-Systeme.....	74
5.5.1	Literaturübersicht zu 3,3'-Biindole.....	74
5.5.2	Synthese der Biindolsysteme.....	81
5.5.3	Struktur und Eigenschaften der Biindolylsysteme.....	88

5.5.4	Fazit zu den Biindolen	92
5.6	Aufbau von Polyensystemen.....	94
5.6.1	Literaturübersicht zu Polyensystemen.....	95
5.6.2	Synthese der Polyensysteme	101
5.6.3	Struktur und Eigenschaften der Polyensysteme	111
5.6.4	Fazit zu den Polyensystemen.....	112
5.7	Entwicklung von Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der MBSK-Sequenz	113
5.7.1	Literaturübersicht zu 3,4-substituierten Pyrazolen	114
5.7.2	Synthese der Pyrazole.....	117
5.7.3	Struktur und Eigenschaften der Zimtaldehyde	126
5.7.4	Struktur und Eigenschaften der Pyrazole	126
5.7.5	Fazit zur Pyrazolsynthese auf Basis der MBSK-Sequenz.....	131
5.8	Aufbau von Oligothiophensystemen	132
5.8.1	Literaturübersicht	132
5.8.2	Synthese der Oligothiophene	137
5.8.3	Struktur und Eigenschaften der Oligoheteroarylsysteme	144
5.8.4	Fazit zur Synthese der Oligothiophene	144
6	Schlussfolgerung und Ausblick	145
6.1	Kupplungen von Indolen	145
6.2	Pyrazol-Synthese über MBSC-Sequenz.....	147
6.3	Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der MBSC-Sequenz	148
7	Anhang	149
7.1	Arbeiten zur Glyoxylierungs- <i>Stille</i> -Kupplungs-Sequenz	149
7.1.1	Stand der Arbeiten nach der Diplomarbeit	149
7.1.2	Abschließende Synthesen.....	150
7.1.3	Anschluss einer Pyrazolinsynthese	153
7.1.4	Struktur und Eigenschaften der Verbindungen	155
7.2	Fazit zur Glyoxylierungs- <i>Stille</i> -Kupplungs-Sequenz	156
8	Experimenteller Teil.....	158
8.1	Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik.....	158

8.2	Eduktsynthesen.....	160
8.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Iodierung und Boc-Schützung der Indole	160
8.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Iodierung und Tosylierung der Indolen	168
8.2.3	Arbeitsvorschrift für die Synthese von 5-Brom-2-iodpyrimidin	175
8.2.4	Arbeitsvorschrift für die Synthese von 4(5)-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -imidazol	176
8.2.5	Arbeitsvorschrift für die Synthese von Ethyl-2-bromacrylat.....	177
8.3	Kupplung von Indolen	178
8.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Bisindole	178
8.3.2	3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(1 <i>H</i> -indol-5-ol) (<i>Hyrtinadin A</i>).....	194
8.3.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der <i>Camalexin</i> -Analoge	196
8.3.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese verbrückter <i>Camalexin</i> -Analoge	205
8.3.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Biindolye	209
8.4	Kupplung der Thiophene und Fünfringsysteme	217
8.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Fünfringsysteme	217
8.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Fünfring-Triheteroarylsysteme	221
8.5	Kupplung von Vinylhalogeniden.....	226
8.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Kupplung von Vinylhalogeniden	226
8.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese substituierter Zimtaldehyde	234
8.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Pyrazole	239
8.7	Anhang	249
8.7.1	Arbeitsvorschrift für die Synthese der Stannane	249
8.7.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Glyoxylierungs- <i>Stille</i> -Kupplungs-Sequenz	252
8.8	Arbeitsvorschrift für die Synthese des Pyrazolins.....	257
9	Molekülverzeichnis.....	259
9.1	Verwendete sterisch anspruchsvolle Phosphanliganden	268
10	Literaturverzeichnis.....	269

1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
abs.	absolut
Ac	Acetat (Substituent)
Alox	Aluminiumoxid
aq.	wässrige Lösung
Ar	Aryl (Substituent)
atm	Atmosphäre
Bn	Benzyl (Substituent)
Boc	^t Butoxycarbonyl-Schutzgruppe
cm ⁻¹	Wellenzahl
COSY	(engl.) Nucleus/Nucleus-Correlated Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl (Substituent)
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DE	Diethylether
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPM	3,4-Dimethoxybenzyl-Schutzgruppe
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPE	Diphenylether
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphan)ferrocen (Ligand)
EA	Elementaranalyse

Abkürzungsverzeichnis

EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EI	Electron Impact (Ionisationsmethode)
eq.	(engl.) equivalent, Äquivalent
equiv	(engl.) equivalent, Äquivalent
ESI	(engl.) Electron Spray Ionization (Ionisationsmethode)
Et	Ethyl (Substituent)
g	Gramm
gef.	gefunden
h	(lat.) Hora, die Stunde
Hal	Halogen(atom)
HBpin	Pinakolboran
Het	Hetero
HMBC	(engl.) Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy
HSQC	(engl.) Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy
Hz	Hertz
IC ₅₀	Konzentration, bei der die Vermehrung um 50 % vermindert wird
ⁱ Pr	Isopropyl (Substituent)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytische Menge
L	Ligand
<i>m</i> -	<i>meta</i>
MALDI	(engl.) Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization
MCR	(engl.) Multi-Component-Reaction
Me	Methyl (Substituent)
min	Minute
VI	

mol %	Molprozent
MS	Massenspektrum
MW	Mikrowellenreaktor, Mikrowellenstrahlung
<i>N</i>	normal, molar ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
n. i.	nicht isoliert
NBS	<i>N</i> -Brom-Succinimid
ⁿ Hex	<i>n</i> -Hexyl (Substituent)
NIS	<i>N</i> -Iod-Succinimid
NMR	(engl.) Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	(engl.) Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
<i>o</i> -	<i>ortho</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>
Ph	Phenyl (Substituent)
PMB	<i>p</i> -Methoxyphenyl-Schutzgruppe
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
quat	quaternär
Reflux	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
SEM	Trimethylsilylethoxymethyl-Schutzgruppe
<i>T</i>	Temperatur
<i>t</i>	Zeit
TBAF	^t Butylammoniumfluorid
TBS	^t Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl (Substituent)
TES	Triethylsilyl-Schutzgruppe
THF	Tetrahydrofuran

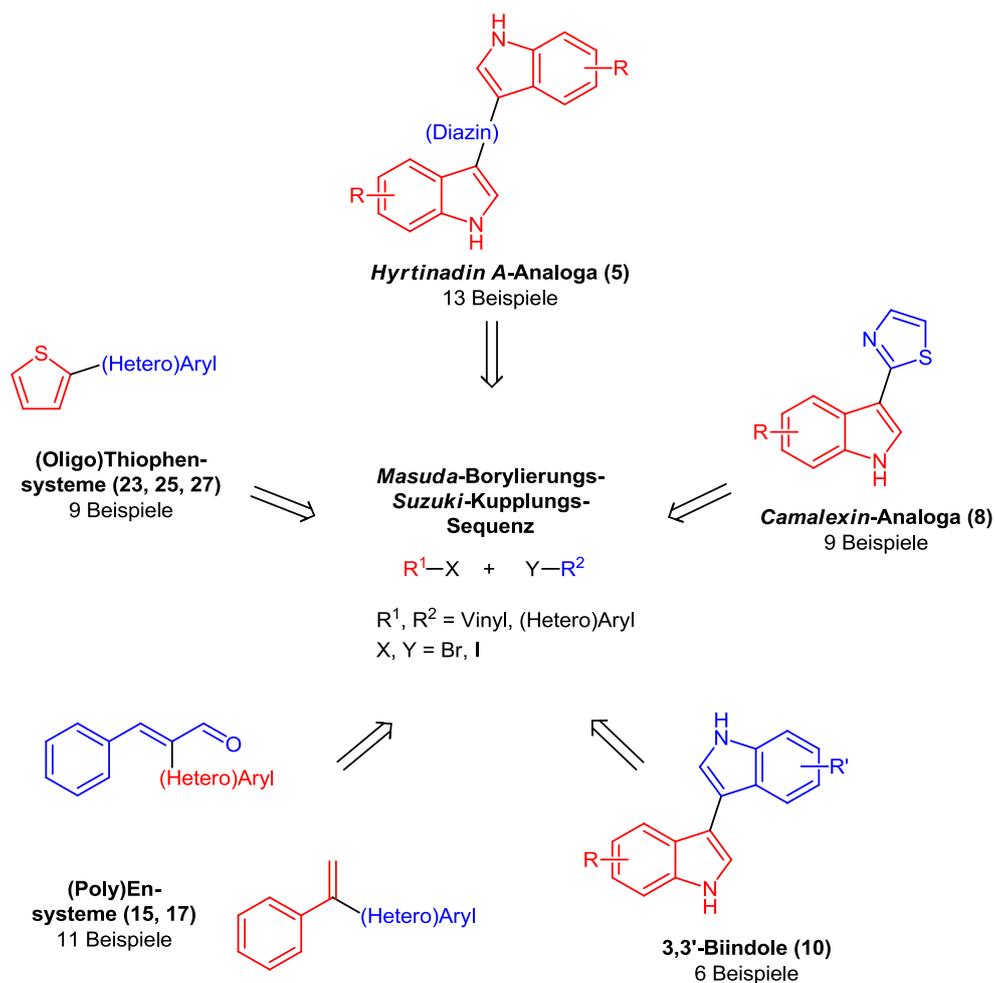
Abkürzungsverzeichnis

TIPS	Triisopropylsilyl-Schutzgruppe
Ts	Tosyl-Schutzgruppe
UV	Ultraviolett
δ	chemische Verschiebung



2 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen eine sequentiell Palladium-katalysierte Reaktionsfolge aus *Masuda*-Borylierung und *Suzuki*-Kupplung (MBSK) zum Aufbau strukturell hochdiverser Stoffklassen im Ein-Topf-Verfahren zu verwenden, was vorher unter Verwendung dieser Methodik in vergleichbarer synthetischer Breite nicht möglich war (**Schema 1**).

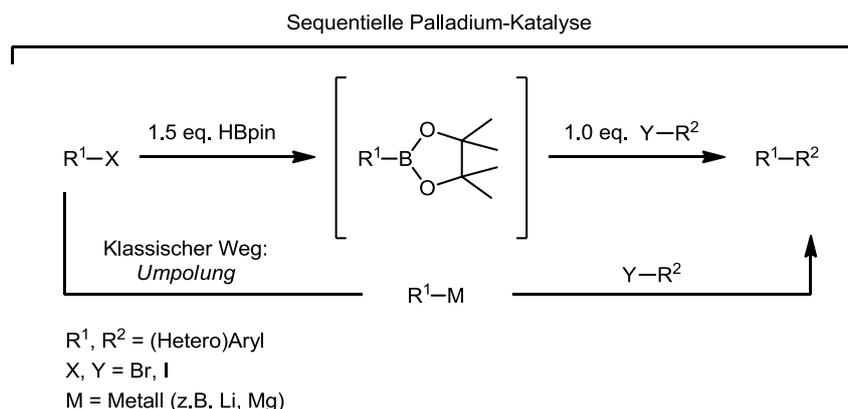


Schema 1: Erreichbarer Strukturraum durch die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz (MBSK).

Der synthetisch erreichbare Strukturraum reicht von Diazin-verbrückten Bisindolen über *Camalexine* und unsymmetrisch substituierte 3,3'-Biindole bis hin zu (Poly)Ensystemen und (Oligo)Thiophenen. Für alle Synthesen wurden die Reaktionsbedingungen umfangreich untersucht und optimiert. Benötigte Schutzgruppen werden ebenfalls im Ein-Topf-Verfahren entfernt, um die Syntheserouten kurz zu halten. Die Startmaterialien sind zumeist kommerziell erhältlich oder einfach zugänglich.

2 Zusammenfassung

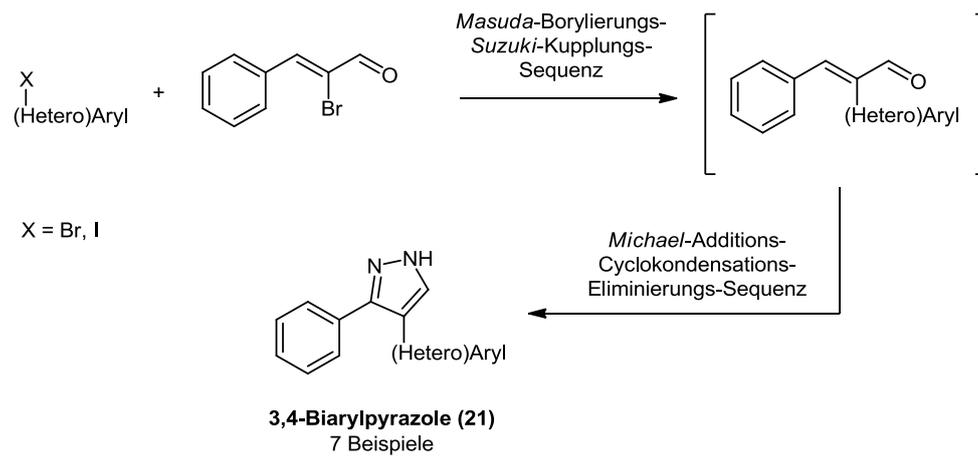
Konzeptionell betrachtet dient die *Masuda*-Borylierung dabei als milde Umpolungs-Methode um C-C-Knüpfungen durch die anschließende *Suzuki*-Kupplung zu ermöglichen (**Schema 2**). Allen Reaktionen gemeinsam sind der äquimolare Einsatz von Reaktanden, sowie die sequentielle Katalyse, welche die Sequenz häufig ökonomischer und effizienter als herkömmlichen Methoden macht. Aufgrund ihrer enormen Bedeutung als Wirkstoffe und Materialien war die Kupplung von Heterocyclen mit den entsprechenden borylierten Intermediaten Schwerpunkt aller durchgeführten Synthesen.



Schema 2: Konzept der sequentiell Palladium-katalysierten *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

Die synthetische Breite der Reaktions-Sequenz konnte mit den kurzen und effizienten Totalsynthesen des marinen Alkaloids *Hyrtinadin A*, der Phytoalexine *Camalexin* und 6-*Methoxycamalexin*, sowie dem aus einem Pilz isolierten Alkaloid 3,3'-Biindol demonstriert werden. Alle Naturstoffe sind aufgrund ihrer spezifischen biologischen Aktivität gegenüber unterschiedlichen Targets bekannt. *Hyrtinadin A* und ausgewählte Analoga wurden zudem bei *Merck Serono* (Darmstadt) hinsichtlich ihrer cytotoxischen Aktivität gegenüber menschlichen Krebszelllinien und ihrer Aktivität gegenüber einer Auswahl von Kinasen hin untersucht.

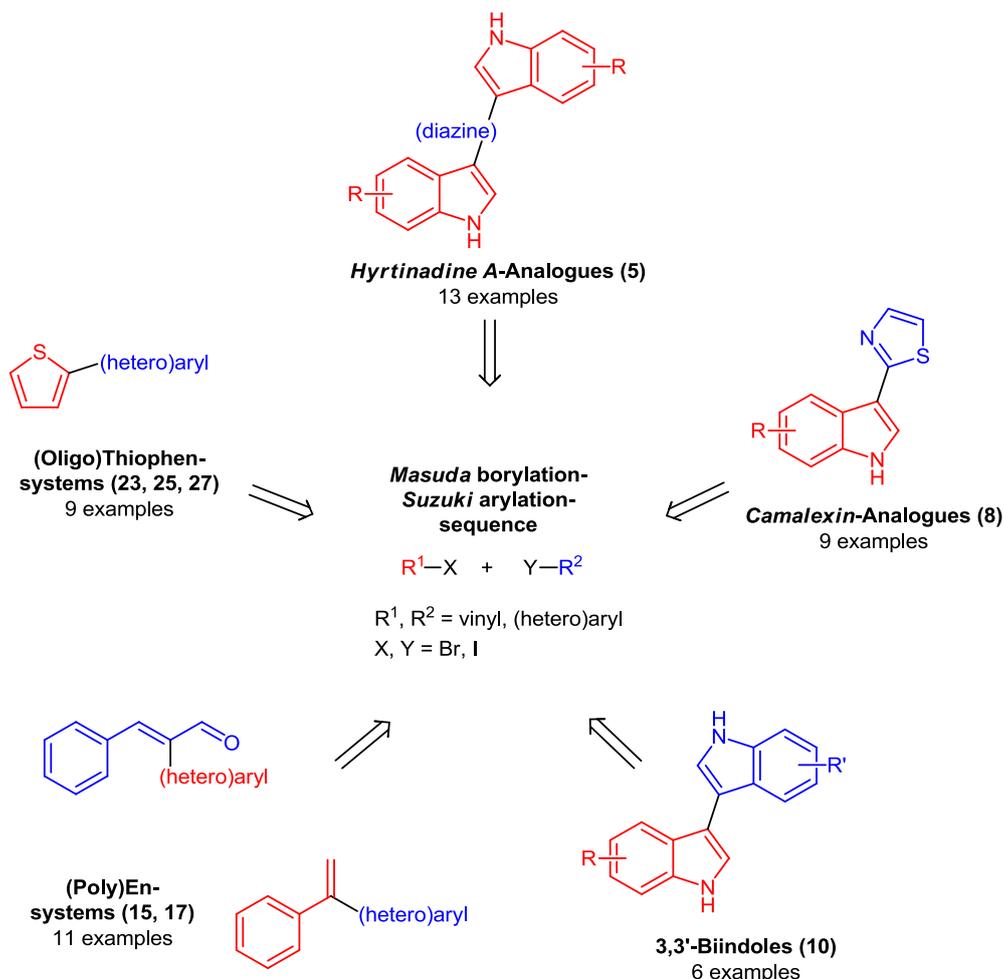
Ausgehend von den Arbeiten zu (Poly)Ensystemen konnte eine neuartige 3-Komponenten-Pyrazol-Ein-Topf-Synthese entwickelt werden, die sich komplementär zu bisherigen Ein-Topf-Synthesen verhält (**Schema 3**).



Schema 3: Neuartige drei-Komponenten-Pyrazol-Ein-Topf-Synthese auf Basis der MBSK-Sequenz.

3 Abstract

Within this work a sequentially palladium catalyzed reaction sequence of *Masuda* borylation and *Suzuki* arylation (MBSA) was used for the rapid access to highly diverse substance classes in a one-pot-fashion, which cannot be achieved in a comparable scope with previously developed MBSA methods (**Scheme 1**).

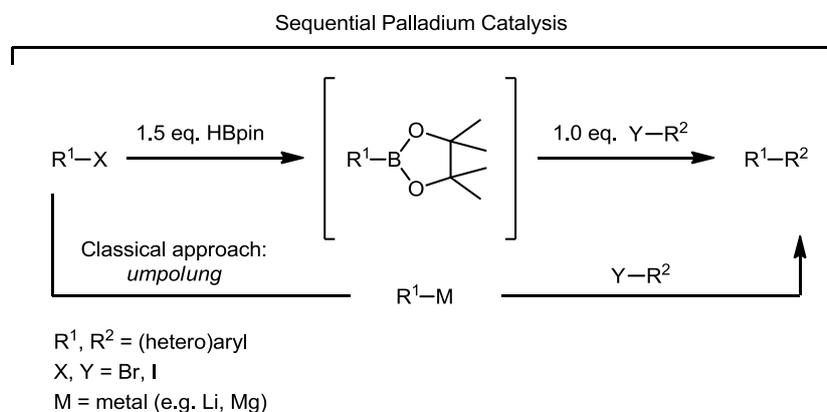


Scheme 1: Structural range accessible through the *Masuda* borylation-*Suzuki* arylation (MBSA) sequence.

The accessible structures range from diazine-bridged bisindoles, *camalexins* and unsymmetrically substituted 3,3'-biindoles to (poly)enesystems and (oligo)thiophenes. The reaction conditions for all syntheses were carefully studied and optimized. Necessary protecting groups could be removed in a one-pot-fashion as well to keep the synthesis routes short. The starting materials are frequently commercially available or can be easily obtained.

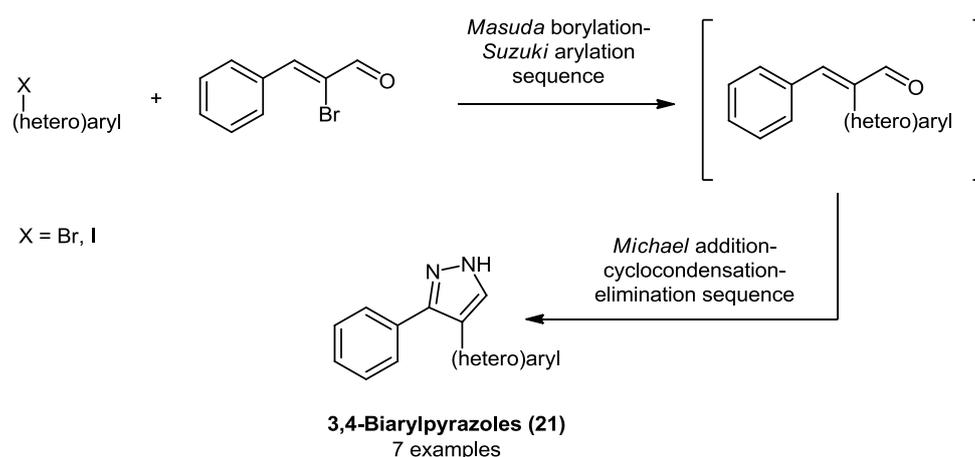
Conceptionally, the *Masuda* borylation acts as a mild umpolung methodology to enable the formation of a C-C-bond through the subsequent *Suzuki* arylation (**Scheme 2**). Common to all reactions is the equimolar ratio of the reactants which renders the sequence together with

the sequential catalysis more economic and efficient than conventional methodologies. In all syntheses special focus was on the coupling of the borylated intermediates with heterocycles due to their tremendous importance as active agents and materials.



Scheme 2: Concept of the sequentially palladium catalyzed *Masuda* borylation-*Suzuki* arylation sequence.

The synthetic scope of the methodology could be demonstrated with the short and efficient total syntheses of the marine alkaloid *hyrtinadine A*, the phytoalexins *camalexin* and *6-methoxycamalexin*, as well as the alkaloid 3,3'-biindole isolated from a terrestrial fungus. All these natural products are known for their specific biological activity against different targets. *Hyrtinadine A* and several selected analogues were tested at *Merck Serono* (Darmstadt) for their cytotoxicity against human cancer cell lines and their inhibition of a number of kinases. Based on the work with (poly)enesystems, a new three-component one-pot synthesis of pyrazoles could be developed which is complementary to existing methodologies (**Scheme 3**).



Scheme 3: New three-component one-pot synthesis of pyrazoles based upon the MBSA sequence.

4 Einleitung und Aufgabenstellung

4.1 Einleitung

Der Wechsel in das 21. Jahrhundert ist weltweit stark geprägt vom zunehmenden technologischen Fortschritt und wissenschaftlichen Verständnis. Durch diese rasch voranschreitende Entwicklung steigt der Bedarf an medizinischen und biologisch aktiven Wirkstoffen sowie funktionalen Materialien mit definierter Struktur enorm. Die nach wie vor wachsende Weltbevölkerung, immer höheres Lebensalter, steigender Energiebedarf und gleichbleibende, beziehungsweise zum Teil erschöpfbare Ressourcen stehen dieser Entwicklung dabei entgegen. Die Aufgabe der Organischen Chemie als synthetische Wissenschaft diesem Bedarf nachzukommen und die Verantwortung gegenüber zukünftigen Generationen ökonomisch und ökologisch nachhaltig zu arbeiten, hat in den letzten Jahrzehnten das konzeptionelle Denken in der Organischen Chemie revolutioniert.

4.1.1 Die ideale Synthese

Die Notwendigkeit diesen Herausforderungen in der Organischen Synthese begegnen zu können führte zwangsläufig zur Definition der "Idealen Synthese". Seit durch *Hendrickson*^[1] 1975 diese Formulierung geprägt wurde, ist die Definition laufend angepasst und verfeinert worden.^[2]

Durch die benötigten, komplizierten Produkte, seien es Naturstoffe und deren Derivate oder dichtfunktionalisierte Materialien, muss eine moderne Synthese mehr erfüllen als bloß eine Aneinanderreihung einzeln auf Chemo-, Regio- und Stereoselektivität optimierter Schritte zu sein. Neben einfach zugänglichen Startmaterialien muss die strukturelle und funktionelle Komplexität hierbei möglichst stark pro Syntheseschritt zunehmen. Dennoch darf die Durchführbarkeit der Arbeit nicht zu anspruchsvoll werden, etwa durch schwer zu handhabende Reaktanden oder komplizierte Verfahrensweisen, um eine Synthese auch ökonomisch verwirklichen zu können. Es wird bereits an dieser Stelle offensichtlich, dass die "Ideale Synthese" daher nie wirklich erreicht werden kann, da in der Syntheseplanung irgendwann Kompromisse eingegangen werden müssen.

Nichtsdestotrotz ist das Konzept der "Idealen Synthese" sinnvoll, um neuartige Synthesen daran zu messen. Denn bereits die Annäherung an dieses Ideal durch eine elegante Syntheseführung stellt eine höchst anspruchsvolle Aufgabe dar. (**Abbildung 1**).^[3]

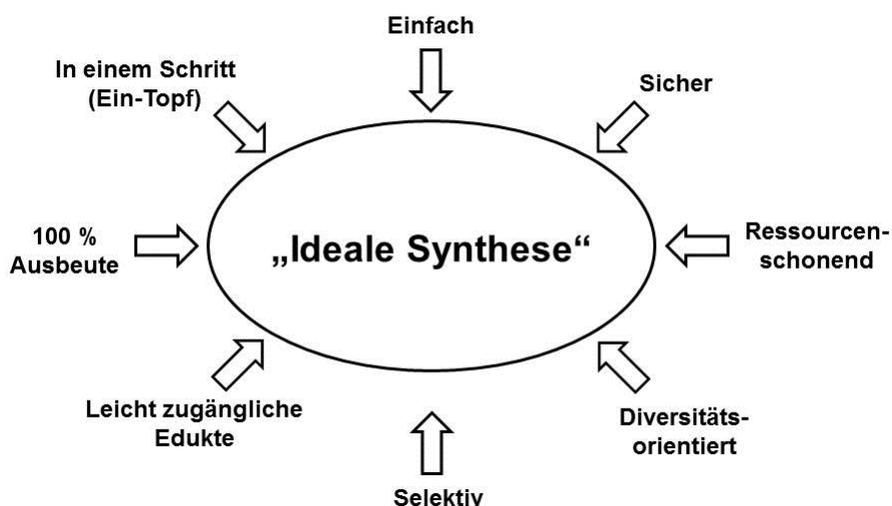


Abbildung 1: Das Konzept der "Idealen Synthese".^[3]

Im Rahmen des Strebens nach der "Idealen Synthese" sind zahlreiche, zum Teil schon lange bekannte Verfahren als Konzept erkannt und eingesetzt worden. Sicherlich sehr wichtige Konzepte stellen hierbei Multikomponenten-Reaktionen,^[4] Ein-Topf-Reaktionen^[5] und Katalyse^[6] dar.

Multikomponenten-Reaktionen (MCR) bieten den großen Vorteil, dass aus einfachen, häufig leicht verfügbaren Bausteinen schnell und konvergent komplexe Strukturen aufgebaut werden können. Sie werden daher als Reaktionen, bei denen drei oder mehr Reaktanden so miteinander reagieren, dass das Produkt signifikante Teile von jedem Reaktanden enthält, definiert (**Abbildung 2**).^[7]

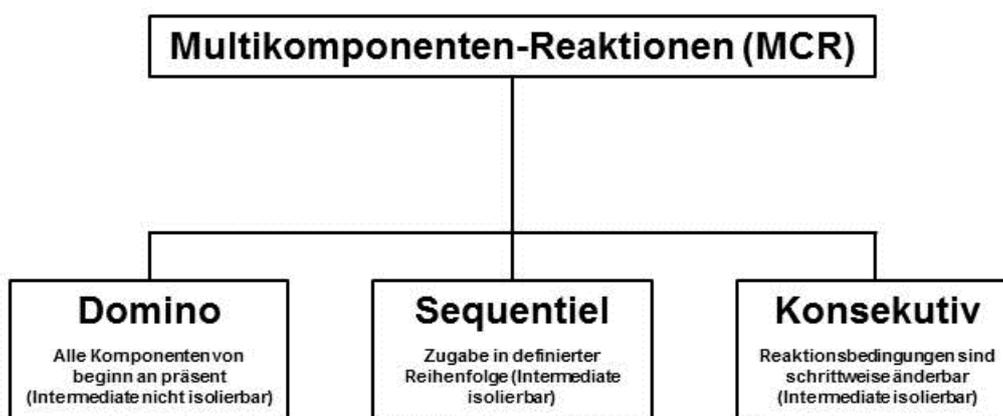


Abbildung 2: Klassifizierung von Multikomponenten-Reaktionen (MCR).^[3]

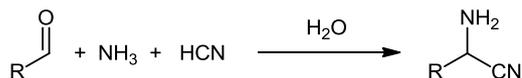
Multikomponentenreaktionen gehören zudem zu den Ein-Topf-Reaktionen. Diese bilden den Überbegriff für Domino-, Multikomponenten- und Konsekutivreaktionen.^[3] Der sicherlich größte Vorteil des Ein-Topf-Konzeptes liegt in der Möglichkeit immer wieder eine reaktive Funktionalität zu generieren, die dann in programmierter Weise weiterreagieren kann.

4 Einleitung und Aufgabenstellung

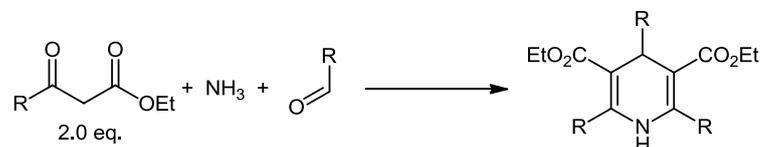
Hinzu kommt die enorme Vereinfachung der Durchführung. Die häufig zeit- und kostenaufwändige Aufreinigung der gewünschten Produkte muss nicht nach jedem Schritt einzeln durchgeführt werden, sondern nur einmal am Ende der Reaktionssequenz.

Dass diese Konzepte nicht neu sind, beweisen klassische Beispiele, wie die *Strecker*-Synthese von α -Aminonitrilen (1850),^[8] die *Hantzsch* Pyridin-^[9] und Pyrrol-Synthesen (1882 und 1890),^[10] so wie die *Ugi*-Reaktion (1959).^[11]

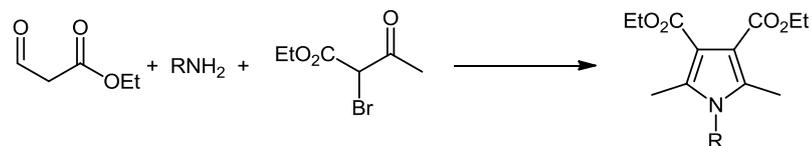
Strecker-Reaktion (3CR):



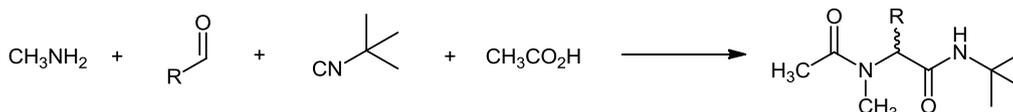
Hantzsch Pyridin-Synthese (Pseudo-4CR):



Hantzsch Pyrrol-Synthese (3CR):



Ugi-Reaktion (4CR):



Schema 4: Eine Auswahl klassischer Beispiele zu Multikomponenten-Reaktionen.^[8,10,11]

Im Idealfall führt die Kombination dieser Konzepte zu einer hohen Modularität in der Synthese. Dadurch kann eine Synthese nicht nur ein spezifisches Produkt ergeben, sondern auch Zugang zu strukturellen Analoga dieses Produktes. Durch diese Diversitätsorientierung können elektronische und sterische Eigenschaften der Produkte gezielt verändert und untersucht werden, um das entstehende Produkt seiner praktischen Verwendung anzupassen.

4.1.2 Katalyse

Beim Streben nach einer "Idealen Synthese" ist schließlich die Katalyse ein weiteres unverzichtbares Schlüsselkonzept. Gerade bei den in der Organischen Chemie so wichtigen C-C-Bindungsknüpfungen hat sich die Metall-Katalyse zu einem extrem wichtigen Werkzeug entwickelt.^[12] Dabei liegen die Vorteile von Palladium-katalysierten Reaktionen wie *Stille*-, *Sonogashira*- oder *Suzuki*-Kupplung auf der Hand.^[13] Die hohe Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen und die oft milden Reaktionsbedingungen ermöglichen den Einsatz der Kreuzkupplungsreaktionen an Schlüsselstellen der Synthese.

Durch die gegenseitige Beeinflussung all dieser genannten Konzepte wurden Übergangsmetallkatalysierte Reaktionssequenzen entwickelt, welche durch gezielten, multiplen Einsatz von Elementarreaktionen die strukturelle Komplexität des entstehenden Produktes enorm erhöhen können. Konzeptionell leitet sich dieser Grundgedanke letztlich von der Natur ab, die in vielen Fällen meisterhaft vorführt, wie durch verhältnismäßig einfache Reaktionen in wenigen Schritten komplexe Strukturen aufgebaut werden können.^[14]

Die Erweiterung der methodischen Breite, nachhaltiger Reaktionsplanung und signifikanter Verkürzung von Syntheserouten hat zunehmend zur Konzeption sequenziell katalysierter Synthesestrategien geführt. Hierbei nimmt Palladium, aufgrund seiner etablierten Chemie, eine dominierende Rolle ein.^[3,4d,12]

4.1.3 Naturstoffe und Heterocyclen

Die Evolution hat in den zurückliegenden Jahrmilliarden durch ständige Konkurrenz der Lebewesen untereinander eine Vielzahl strukturell extrem diverser Verbindungen hervorgebracht. In der Geschichte lernte der Mensch bereits früh die häufig hohe biologische Aktivität derartiger Naturstoffe für seinen Vorteil zu nutzen. Nicht überraschend ist es daher, dass heutzutage eine Vielzahl an Leitstrukturen für biologisch aktive Moleküle sich direkt oder indirekt auf Naturstoffe zurückführen lassen.^[15] Für einen qualitativen Überblick sei hier die Gesamtzahl der neuen bioaktiven „Small Molecules“ zwischen 1981-2002 aufgeführt (**Abbildung 3**). Von diesen auch als New Chemical Entities (NCE) bezeichneten Strukturen sind etwa 39 % rein synthetischen Ursprungs (**S**). Neben 6 % Naturstoffen (**N**) leiten sich 27 % direkt durch Derivatisierung von Naturstoffen (**ND**) ab. Der Rest besteht aus synthetischen Molekülen, deren Pharmakophor aus einem Naturstoff stammt (**S***), oder einen Naturstoff nachahmenden Mimics (**S*/NM** und **S/NM**).

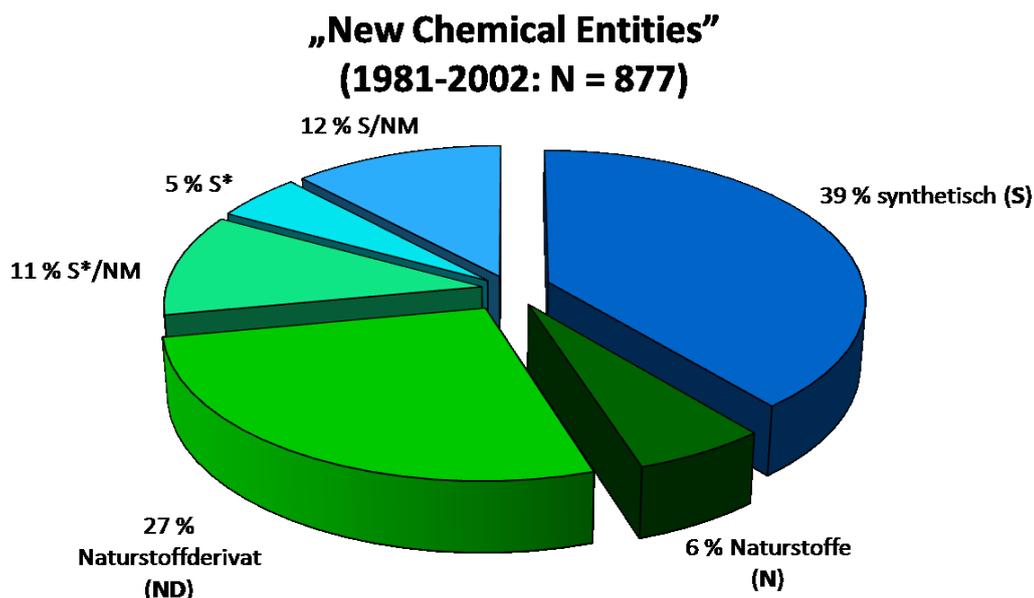


Abbildung 3: Herkunft neuer bioaktiver „Small Molecules“ zwischen 1981 und 2002.^[16]

Um daher auf der Suche nach neuen Leitstrukturen mit biologischer Aktivität zusätzliche Diversität zu erreichen, wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten große Anstrengungen unternommen. Resultat waren das Konzept der diversitätsorientierten Synthese und Hoch-Durchsatz-Screening-Verfahren. Ergebnis dieser Verfahren war jedoch in erster Linie die gewaltige Zunahme an Daten, ohne jedoch die Auffindung neuer Leitstrukturen wesentlich zu beschleunigen.^[15a] Dennoch bietet die Natur weiterhin gerade durch die reichhaltige Biochemie von marinen Lebensformen, Mikroben, Pflanzen und Pilzen die größte Quelle an potentiellen Leitstrukturen.

Die Mehrheit der pharmakologisch und biologisch aktiven Verbindungen besitzt ein heterocyclisches Grundgerüst.^[17] Hierbei finden sich besonders häufig stickstoffhaltige Verbindungen als Strukturelement. Durch ihre häufig dichte Funktionalisierung und aufgrund der Heteroatome schwer einschätzbaren elektronischen Eigenschaften bietet ihre selektive Herstellung eine große Herausforderung für die Organische Synthese.

4.2 Aufgabenstellung

Aufgrund der diskutierten Konzepte war es Ziel dieser Arbeit den erreichbaren Strukturraum der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz auszudehnen und das volle Potential dieser sequentiell katalysierten Reaktionsfolge zu demonstrieren. Teilziele waren hierbei:

Allgemeine Untersuchungen zur MBSK-Sequenz:

Durchführung der Sequenz unter dielektrischem Heizen

Untersuchung und Optimierung der Reaktionsbedingungen

Kupplungen von Indolen:

Einführung von Fünfring-Heterocyclen in 3-Position

Direkte Kupplung von Indolen an Indole

Nutzung der modularen Methodik in der Synthese von Naturstoffen

Kupplungen anderer Substrate:

Einsatz von Vinylhalogeniden als Startmaterialien

Verallgemeinerung der Kupplung von Heterocyclen

Aufbau reaktiver Zwischenstufen über die MBSK-Sequenz

Entwicklung von Ein-Topf-Reaktionen auf Basis der MBSK-Sequenz:

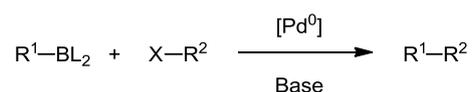
Verwendung der Zwischenstufen zum Aufbau von Heterocyclen

5 Allgemeiner Teil

Im Folgenden wird zunächst ein allgemeiner Literaturüberblick über den Kenntnistand zu den verwendeten Reaktionen sowie über die Stoffklasse der Indole gegeben. Detailliertere Literaturübersichten zu den einzelnen Stoffklassen finden sich vor den entsprechenden Kapiteln.

5.1.1 Die *Suzuki*-Kupplung

Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen sind seit je her in der Organischen Chemie von besonderem Interesse. Gerade in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts wurden hierfür zahlreiche Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen entwickelt.^[18] Eine der heute wichtigsten Reaktionen hierbei ist die 1981 von *Suzuki* beschriebene Umsetzung eines aromatischen Bororganyls mit einem Arylhalogenid in Anwesenheit eines Palladium(0)-Komplexes und einer Base zu einem Biarylsystem (**Schema 5**).^[19]



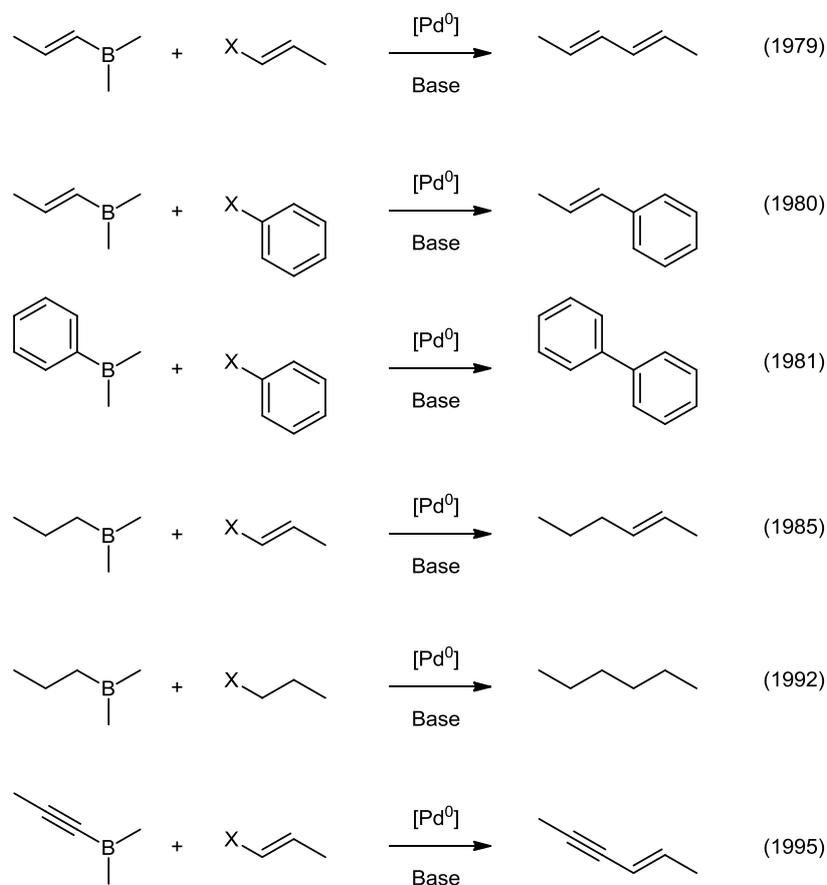
Schema 5: Prinzip der *Suzuki*-Kupplung.

Einzig wirkliche Problematik der Reaktion stellt die Wahl der Basen dar, die zudem noch durch das Lösemittel beeinflusst wird. Dem entgegen stehen allerdings die großen Vorteile der Methodik:

- Leicht verfügbare Reaktanden
- Milde Reaktionsbedingungen
- Hohe Toleranz gegenüber vielen Funktionalitäten
- Dadurch verwendbar in Ein-Topf-Verfahren
- Hohe Stereo- und Regioselektivität
- Geringer Einfluss sterischer Hinderung
- Kompatibilität mit Wasser als Lösemittel
- Leichte Abtrennung der ungiftigen anorganischen Borverbindungen

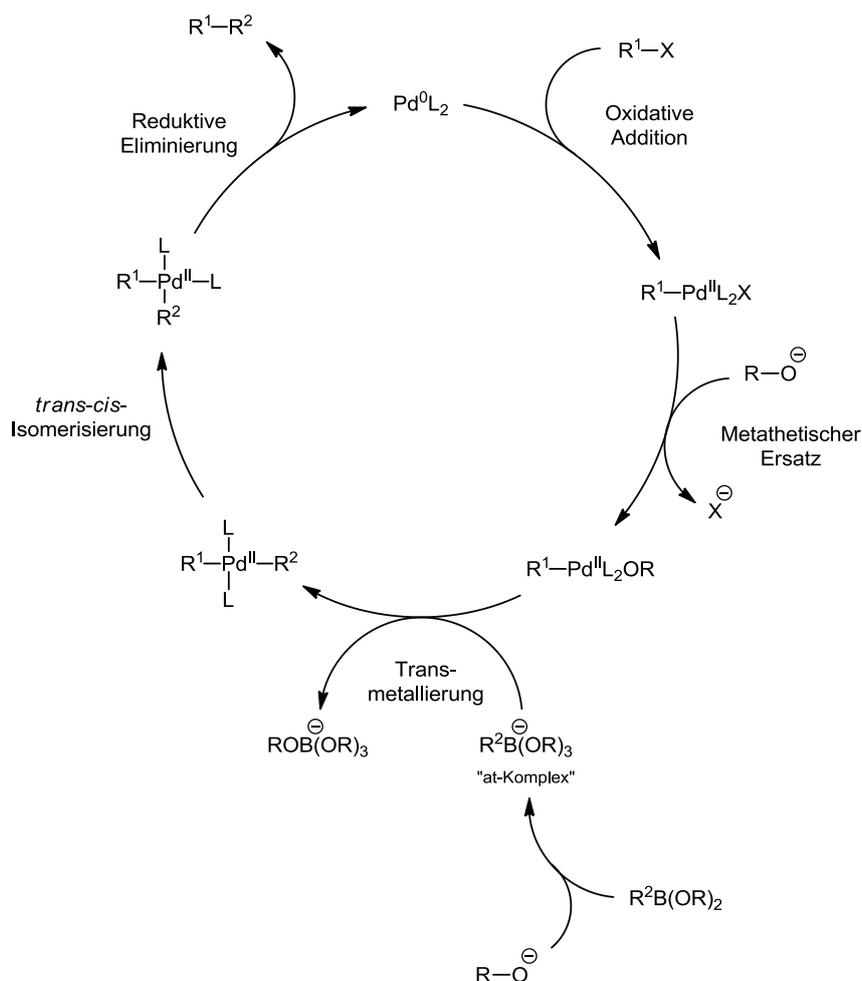
Ursprünglich nur für die Kupplung von sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffzentren gedacht, wurde das Substratspektrum inzwischen auf sp - und sp^3 -hybridisierte Zentren ausgedehnt (**Schema 6**). Dennoch überwiegen sp^2 - sp^2 -Kupplungen bei weitem, so dass die *Suzuki*-Kupplung als präferiertes Werkzeug zur wichtigen Biaryl-Synthese^[20] gilt. Die Bedeutung der vor allem auch durch industrielle Durchführung etablierten Methode wurde daher 2010 mit

dem Nobelpreis für *Suzuki* (zusammen mit *Heck* und *Negishi* für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen) anerkannt.



Schema 6: Historische Entwicklung der Palladium-vermittelten Kupplung von Organoborspezies.^[19b]

Der Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung folgt dem allgemeinen mechanistischen Bild für Kreuzkupplungsreaktionen^[21] und ist in seinen Grundzügen schon lange bekannt (**Schema 7**), allerdings in seiner vollen Komplexität immer noch unzureichend verstanden. Dadurch kommt es in der Anwendung immer wieder dazu, dass sowohl Oxidative Addition oder Transmetallierung, als auch Reduktive Eliminierung je nach vorliegendem Fall zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt werden.^[22] Ebenso stellen die Kupplung von Heterocyclen oder Verbindungen mit labilen H-Atomen nach wie vor eine Herausforderung dar. Lösungen hierfür bieten genaue Abstimmung der Reaktionsbedingungen auf die Substrate, sowie komplizierte Katalysatorsysteme. Diese benötigen häufig sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden, welche die Oxidative Addition durch die Bildung koordinativ ungesättigter Palladiumspezies erleichtern.

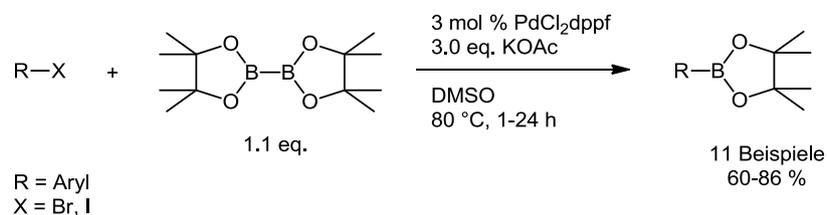


Schema 7: Vereinfacht dargestellter Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung.

5.1.2 Die *Masuda-Borylierung*

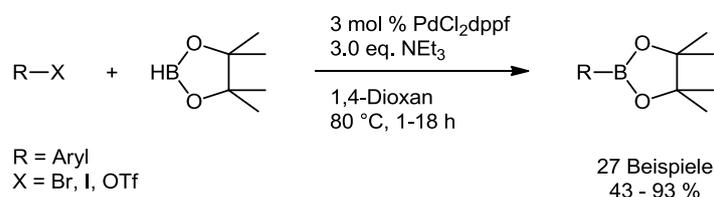
Nicht zuletzt durch die Bedeutung der *Suzuki*-Kupplung bei der Biarylsynthese ist der einfache Zugang zu hochfunktionalisierten Organoborverbindungen vor einigen Jahren in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt.^[19,23] Viele Boronsäuren und Boronsäureester sind allerdings kommerziell nicht erhältlich und zudem empfindlich gegenüber Luftfeuchtigkeit und chromatographischer Aufreinigung. Ihre Darstellung erweist sich zudem vor allem in Anwesenheit von polaren funktionellen Gruppen (Carbonyl-, Hydroxy- oder Aminogruppen) häufig als schwierig. Klassische Methoden gehen von Transmetallierungen zwischen Arylmagnesium- bzw. Aryllithium-Reagenzien und Borverbindungen mit guten Abgangsgruppen aus.^[24] Motiviert durch diese Problematik werden daher aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit in den letzten Jahren zunehmend Arylhalogen- oder Pseudohalogenverbindungen zur Herstellung der entsprechenden Arylboronsäureester zu verwenden.

Da sie unempfindlich gegenüber Luftsauerstoff, sowie Feuchtigkeit sind und sich chromatographisch aufreinigen lassen, sind gerade Pinakolboronsäureester bestens als Edukte für *Suzuki*-Kupplungen geeignet.^[25] 1995 wurde von *Miyaura* daher eine Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden unter Verwendung von Bispinakolatodibor vorgestellt (**Schema 8**).^[26]



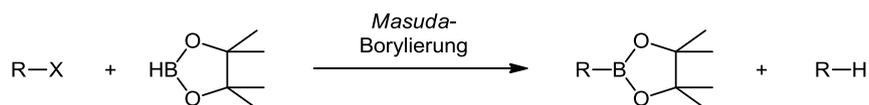
Schema 8: Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden nach *Miyaura*.^[26]

Als großer Vorteil der Palladium-Katalyse stellte sich die hohe Toleranz gegenüber polaren funktionellen Gruppen heraus. Nachteilig ist jedoch der überstöchiometrische Einsatz des teuren Alkoxyborats. Mit elektronenreichen Arylhalogeniden verläuft die Reaktion zudem in schlechteren Ausbeuten. Kurze Zeit später wurde daher von *Masuda*^[27] über eine vor allem ökonomisch verbesserte Methode berichtet, welche Pinakolboran anstelle von Bispinakolatodibor verwendet (**Schema 9**).



Schema 9: Verbesserte Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden nach *Masuda*.^[27]

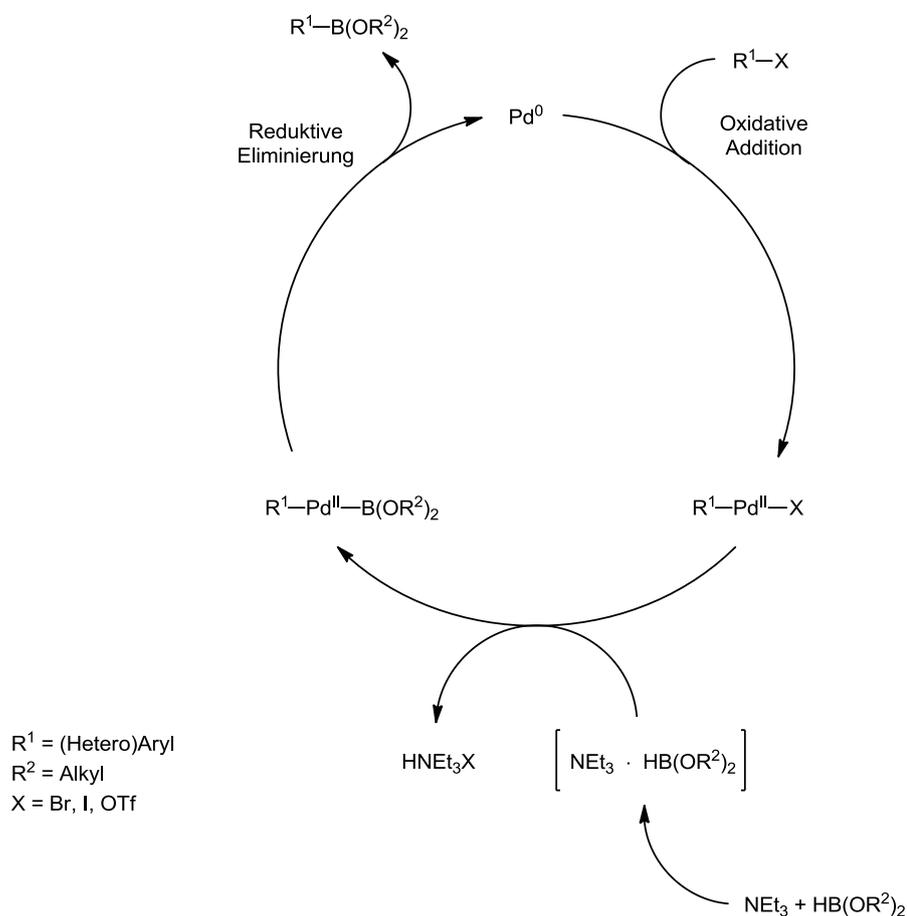
Die *Masuda*-Borylierung erweist sich im direkten Vergleich mit der *Miyaura*-Borylierung durch die Verwendung von Pinakolboran im Hinblick auf die Nutzung der Boratome als atomökonomischer. Dialkoxyborane wie Pinakolboran sind zudem deutlich preiswerter erhältlich und leichter zugänglich als die entsprechenden Diborverbindungen. Ausbeute und Selektivität der Reaktion sind annähernd unabhängig vom sterischen Anspruch des Arylhalogenids. Heteroarylhalogenide können ebenfalls in guten Ausbeuten boryliert werden. Ähnlich wie andere Metallhydride (z.B. Bu_3SnH , Et_3SiH oder NaBH_4) kann Pinakolboran in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators auch als Hydridquelle reagieren. Als Nebenprodukt trat daher der dehalogenierte Aromat ebenfalls auf (**Schema 10**). Welches Produkt überwiegt, ist stark von der verwendeten Base abhängig. Erst durch den Wechsel zu Triethylamin als Base konnte die Nebenreaktion wirkungsvoll unterdrückt werden.



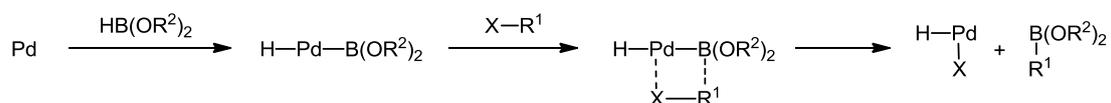
Schema 10: Die Dehalogenierung des Aromaten als unerwünschte Nebenreaktion bei der *Masuda*-Borylierung.

Interessanterweise verläuft die Reaktion in besonders guten Ausbeuten mit elektronenreichen Arylhalogeniden, was zusammen mit der Rolle der Base vermuten lässt, dass sich der Mechanismus der *Masuda*-Borylierung vom üblichen mechanistischen Bild der Kreuzkupplungsreaktionen unterscheidet. Dabei ist der genaue Mechanismus, durch den Triethylamin die Hydrogenolyse des Arylhalogenids verhindert, bisher nicht vollständig geklärt (**Schema 11**).

Mechanismus I:



Mechanismus II:



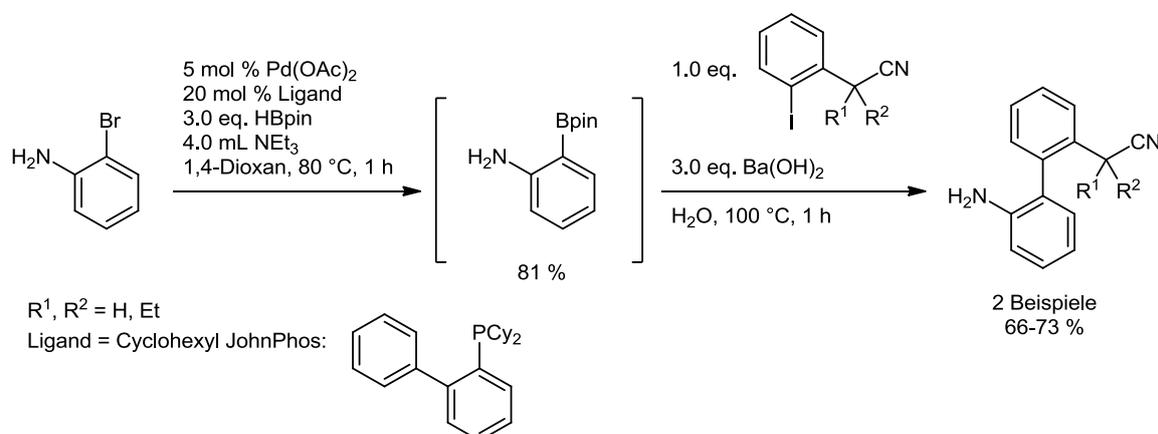
Schema 11: Mechanistische Betrachtung der *Masuda*-Borylierung.^[27a]

Da Triethylamin anscheinend auch die Bildung der B-C-Bindung erleichtert, postulierte *Masuda* eine Adduktbildung der Base Triethylamin mit dem Pinakolboran (**Schema 11, Mechanismus I**). Allerdings hält er einen Mechanismus über eine Oxidative Addition des Pinakolborans an den Palladium(0)komplex, gefolgt von einer σ -Bindungsmetathese ebenfalls für denkbar (**Schema 11, Mechanismus II**).

5.1.3 Die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz

Da sowohl die *Suzuki*-Kupplung, als auch die *Masuda*-Borylierung nicht nur beide Palladium-katalysiert verlaufen, sondern auch in ihren Reaktionsbedingungen (z.B. Lösemittel) kompatibel sind, ist es naheliegend beide Reaktionen im Ein-Topf-Verfahren miteinander zu verbinden. Eine derartige *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz lässt sich zudem sequentiell katalysiert durchführen, wodurch sie zu einer sehr interessanten Methode zur Biarylverknüpfung wird, da sie ausgehend von leicht verfügbaren Arylhalogeniden durchgeführt werden kann. Es werden dadurch sowohl Katalysator, als auch Material zur Aufarbeitung und vor allem Zeit gespart.

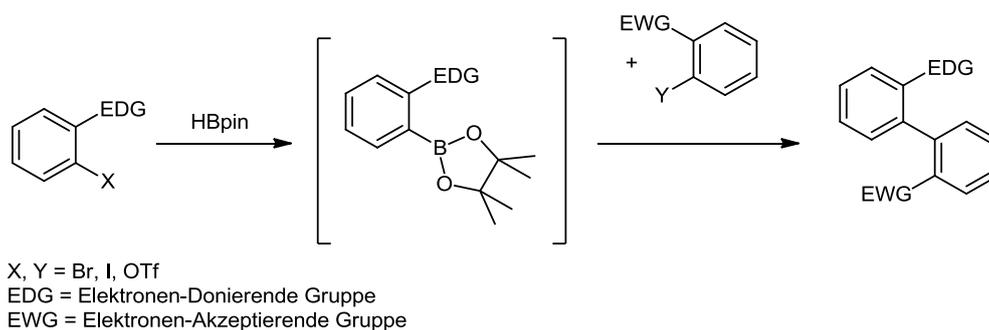
Im Rahmen der Entwicklung einer Synthese für antimetabolische (-)-*Rhazinilam*-Analoge wurde im Jahr 2000 von *Baudoin* eine erste sequentiell katalysierte Verknüpfung von *Masuda*-Borylierung und *Suzuki*-Kupplung vorgestellt (**Schema 12**).^[28]



Schema 12: *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz nach *Baudoin*.^[28]

Der Schwerpunkt der Arbeit konzentrierte sich allerdings auf die Borylierung von *ortho*-substituierten Bromiden, wobei heterocyclische Substrate nicht untersucht wurden. Die Sequenz aus *Masuda*-Borylierung und angeschlossener *Suzuki*-Kupplung wurde lediglich anhand von zwei Beispielen demonstriert. Die Borylierung der *ortho*-substituierten Arylhalogenide konnte zudem nur unter Einsatz von 20 mol % eines sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden^[29] durchgeführt werden. Mit einfachen Katalysatorsystemen, wie Pd(PPh₃)₄, PdBnCl(PPh₃)₂ und Pd₂dba₃ lief die Reaktion nicht ab. Wie bereits bei *Masuda*^[27] stellte sich heraus, dass elektronenreiche Arylhalogenide in der

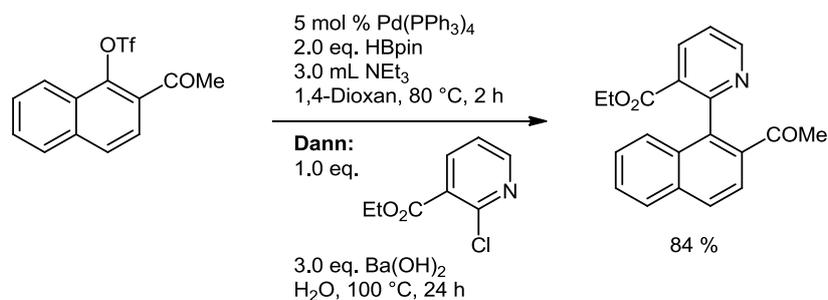
Borylierung höhere Ausbeuten liefern als elektronenarme, was die Reihenfolge des Einsatzes in der Sequenz laut *Baudoin* festlegt (**Schema 13**).^[30]



Schema 13: Konzeptionelle Beschreibung der elektronischen Voraussetzungen der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz nach *Baudoin*.^[30]

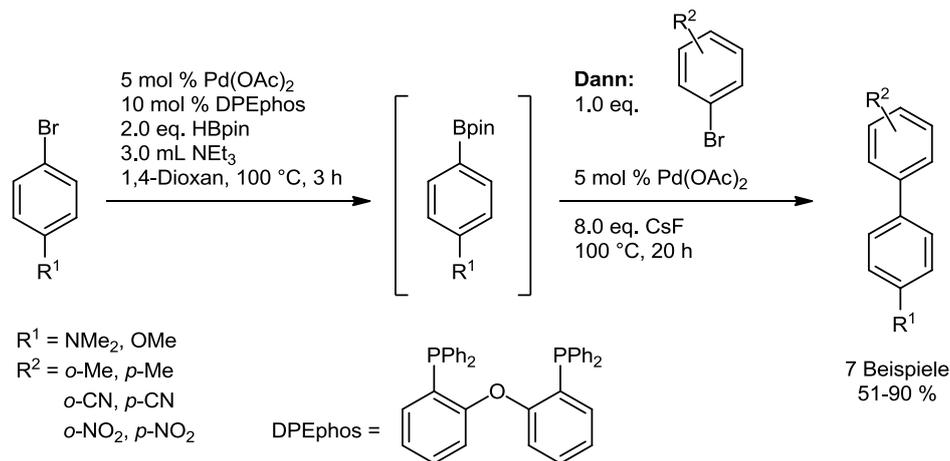
Neben dem bisher eingesetzten dreifachen Überschuss an Pinakolboran, musste *Baudoin* auf dem Weg zur Totalsynthese von *Paullon* zusätzlich den zweifachen Überschuss des *in situ* borylierten Arylhalogenides verwenden, worunter die Atomökonomie der Sequenz stark leidet.^[30]

Levacher griff diese Ein-Topf-Methodik 2003 für die Synthese eines 2-Naphthylpyridins auf (**Schema 14**).^[31] Obwohl damit erstmals ein Heterocyclus in dieser Sequenz eingesetzt wurde und das Katalysatorsystem mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wieder deutlich vereinfacht werden konnte, sind vertiefende Studien in Hinblick auf die synthetische Breite auch hier nicht durchgeführt worden.



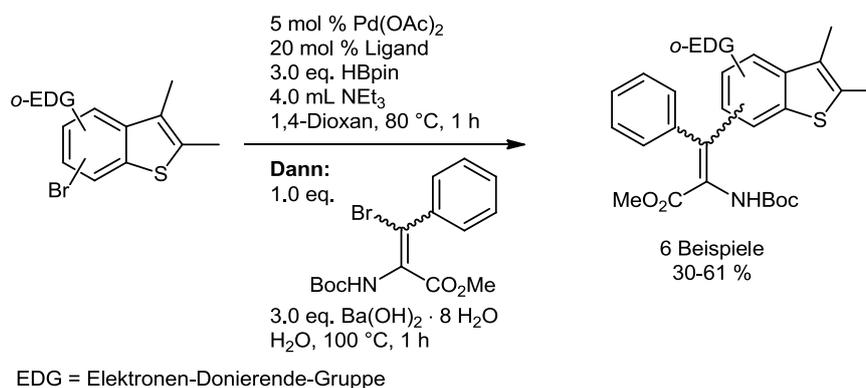
Schema 14: Kupplung eines Heterocyclus mittels der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz nach *Levacher*.^[31]

2004 wurden von *Colobert* weitere Untersuchungen zur Synthese unsymmetrischer Biaryle mit der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz vorgestellt (**Schema 15**).^[32] Hierbei wurden vor allem die sterischen und elektronischen Einflüsse auf die Reaktion systematisch durch den Vergleich verschiedener *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierter Arylbromide untersucht. Eine weitergehende Generalisierung der Methodik, sowie eine Nutzung von heterocyclischen Startmaterialien blieben allerdings erneut aus.



Schema 15: Unsymmetrische Kupplungen zu di-*ortho*-substituierten Biarylen durch eine *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* nach *Colobert*.^[32]

Queiroz konnte die Bedingungen von *Baudoin* schließlich 2005 zur Substitution von Benzothiophenen in mäßigen Ausbeuten nutzen (**Schema 16**).^[33]



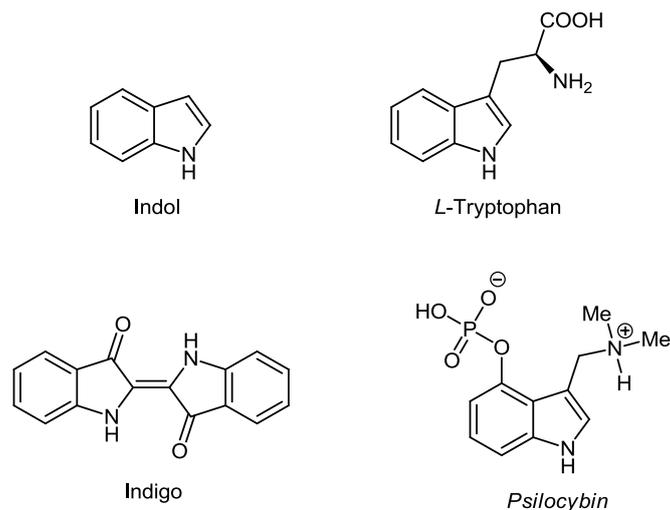
Schema 16: Substitution von Benzothiophenen durch eine *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* nach *Queiroz*.^[33]

Einige weitere Anwendungen der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* in der Synthese von *Meridianinen* und Biindolylen werden getrennt vor den jeweiligen Kapiteln behandelt. Es lässt sich allerdings zusammenfassend sagen, dass die Möglichkeiten der Sequenz vor allem in Hinblick auf das generelle Konzept einer Ein-Topf-Kupplung zweier durch Halogenierung aktivierten Spezies bei weitem noch nicht erschöpfend untersucht wurden.

5.2 Allgemeine Einleitung zu Indol-Alkaloiden

Von den mehr als 20 Millionen bekannten chemischen Verbindungen sind etwa die Hälfte originär heterocyclische Verbindungen.^[34] Aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens in der Natur und dem Stoffwechsel aller Lebewesen, sowie nicht zuletzt aufgrund der biologischen Aktivität vieler Heterocyclen sind sie in der Chemie von herausragender Bedeutung.

Ein besonders wichtiger und häufig in Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen vorkommender Heterocyclus ist Indol (**Schema 17**).



Schema 17: Indol und historisch wichtige Derivate.

Indol ist ein farbloser Feststoff der blättchenförmig auskristallisiert.^[34] Indol sowie auch einfache, substituierte Derivate fallen durch ihren unangenehmen fäkalienartigen Geruch auf. In geringen Mengen vermittelt Indol jedoch den typischen Blütenduft und findet sich daher auch als Parfümzusatz. Natürlich kommt Indol im Steinkohleteer vor und wird aus diesem auch großtechnisch isoliert. Es existieren allerdings ebenfalls Synthesen ausgehend von Edukten, wie Anilin und Ethylenglycol, *N*-Ethylanilin oder 2-Ethylanilin, welche in industriellem Maßstab durchgeführt werden.^[35]

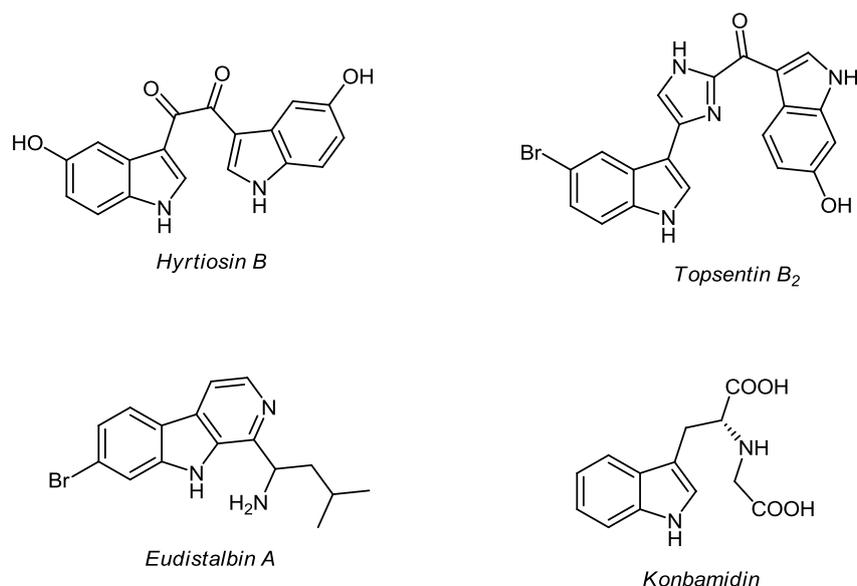
Von der ersten Synthese des Indols wurde 1883 durch *Fischer* berichtet. Seine Syntheseroute war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.^[36] Seitdem wurden zahlreiche neue Wege erschlossen, Indole sowohl auf klassischem (z.B. *Reissert*- und *Bischler*-Synthesen), als auch auf modernem katalytischem Weg (z.B. *Cacchi*-Synthese) aufzubauen.^[37] Für das seit über einem Jahrhundert gleichbleibend hohe wissenschaftliche Interesse an der Synthese und Reaktivität von Indolderivaten sorgt die hohe biologische Aktivität vieler Indolderivate.

In geringer Menge kommt *L*(-)-Tryptophan als Aminosäure in fast allen Proteinen vor.^[38] Obwohl die genauen Mechanismen des Aufbaus hochsubstituierter Indolderivate in

Organismen weitgehend unerforscht sind, lassen sich Indole biosynthetisch zumeist auf Tryptophan zurückführen. Gerade in Mikroben, Pilzen und Pflanzen finden sich aufgrund reichhaltiger Sekundärmetabolismen interessante Indolderivate.^[50a] Die Sekundärmetabolite dienen anders als Primärmetabolite nicht zur Energiegewinnung oder dem Aufbau unmittelbar zum Überleben wichtiger Strukturen. Sie sind in ihrer Struktur meist deutlich diverser und dienen zum Beispiel zur Kommunikation oder Abwehr von Fraßfeinden. Häufig werden die Sekundärmetabolismen an schnell verändernde äußere Einflüsse angepasst. Während Primärmetabolismen oft bei unterschiedlichen Arten in einem Reich verbreitet sind, kommen bestimmte Sekundärmetabolite meist nur bei einzelnen Organismen vor. Man kann also sagen, dass Sekundärmetabolite Organismen die Existenz in ökologischen Nischen ermöglichen.

Unter den Sekundärmetaboliten haben Alkaloide als stickstoffhaltige Klasse von Naturstoffen, durch ihre zugrundeliegenden heterocyclischen Ringsysteme eine besondere Bedeutung. Neben den Isochinolin-Alkaloiden bilden hierbei die Indol-Alkaloide die größte Untergruppe.

Da die Ozeane als Lebensraum nicht nur 70 % der Erdoberfläche bedecken und etwa 95 % der Biosphäre in den tropischen Meeren 34 von 36 Phyla des Lebens repräsentieren, ist es nicht überraschend hier die Hauptquelle an Indolalkaloiden von hochdiverser Struktur zu finden.^[39] Durch die oft extreme räumliche Nähe einer Vielzahl von verschiedenen Spezies und den dadurch hohen Selektivitätsdruck, sind die Diversität der Sekundärstoffmetabolite und die biologische Aktivität bei marinen Organismen außerordentlich hoch (**Schema 18**).



Schema 18: Ausgewählte Beispiele für die strukturelle Diversität mariner Indolderivate mit cytotoxischer Aktivität.^[39]

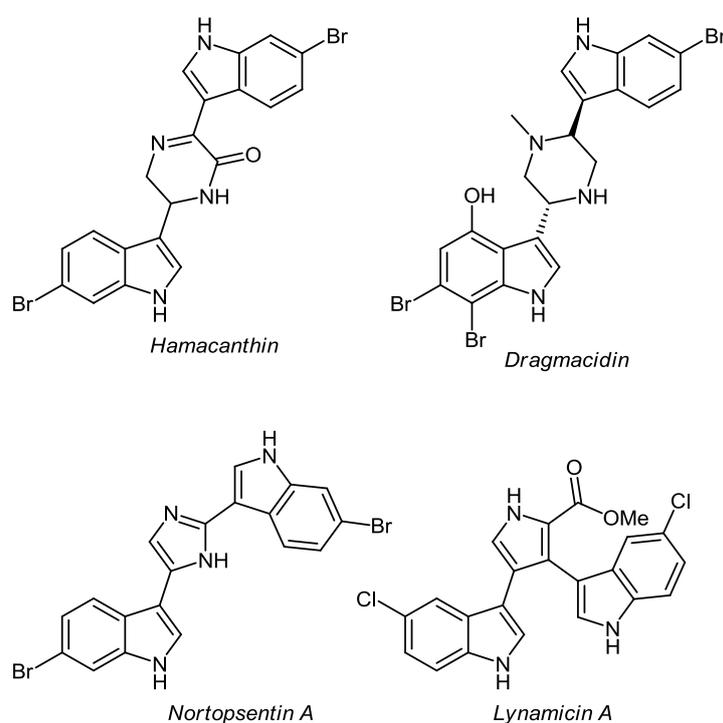
Gerade in den letzten Jahrzehnten wurden, motiviert durch die Suche nach Krebstherapeutika, zahlreiche marine Indolalkaloide zum Teil mit großem Erfolg untersucht. Ihre spezifische biologische Aktivität beschränkt sich jedoch nicht nur auf Cytotoxizität (z.B. *Hyrtiosin B*,^[40] *Topsentin B₂*,^[41] *Eudistalbin A*^[42] und *Konbamidin*^[43]). Es konnte ebenso antivirale,^[44] antiparasitäre^[45] und entzündungshemmende Wirkung^[46] bei Indolalkaloiden festgestellt werden. Zudem konnten *Serotonin*-^[47] und *Calmodulin*-Antagonisten^[48] und Calciumkanalöffner^[49] gefunden werden.

Obwohl sie vielversprechende Leitstrukturen für Pharmazeutika bieten, bleibt ihre zumeist geringe Verfügbarkeit ein Problem. Durch den notwendigen Schutz der Ökosphäre in den Ozeanen und das seltene Vorkommen der Organismen, bietet hier die Organische Synthese eine Lösung. Durch ihre komplizierte Dekoration, häufig durch Annulierung weiterer Ringe, Alkylierung, Halogenierung oder Hydroxylierung am Indolkern, stellen Indolalkaloide für den Synthetiker eine große Herausforderung dar.

5.3 Diazin-verbrückte Bisindole und *Hyrtinadin A*-Analoge

5.3.1 Literaturübersicht zu verbrückten Bisindolen

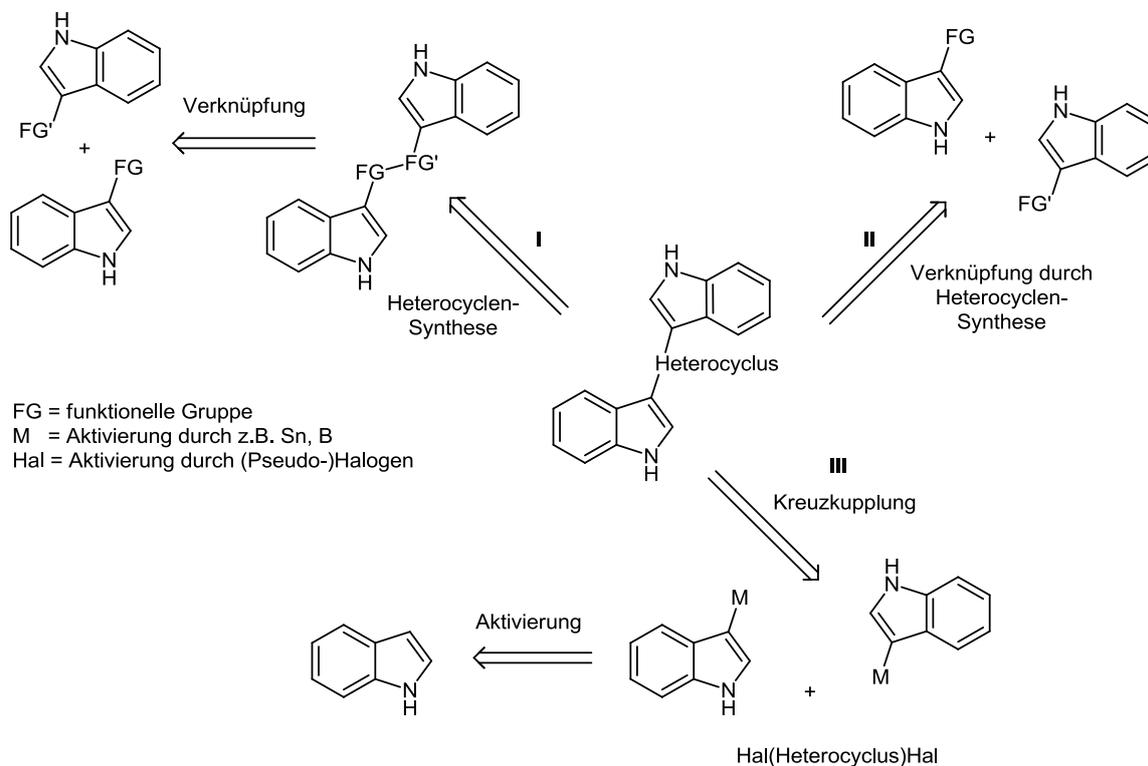
Durch eine Diazin-Brücke miteinander verknüpfte, symmetrisch substituierte Bisindolsysteme sind häufig in Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Molekülen vorkommende Grundgerüste.^[50] In den letzten Jahren haben hierbei die Naturstoffklassen der *Hamacanthine*,^[51] *Dragmacidine*,^[52] *Nortopsentine*^[53] und *Lynamicine*^[54] das besondere Interesse organischer Synthetiker auf sich gezogen (**Schema 19**). Die meisten dieser vor allem in maritimen Lebewesen vorkommenden Naturstoffe zeigen sich als biologisch hochaktiv gegenüber verschiedenen Krebszelllinien, Pilzen und Bakterien.



Schema 19: Ausgewählte Naturstoffe auf Basis von Heterocyclus-verbrückten Bisindolen.

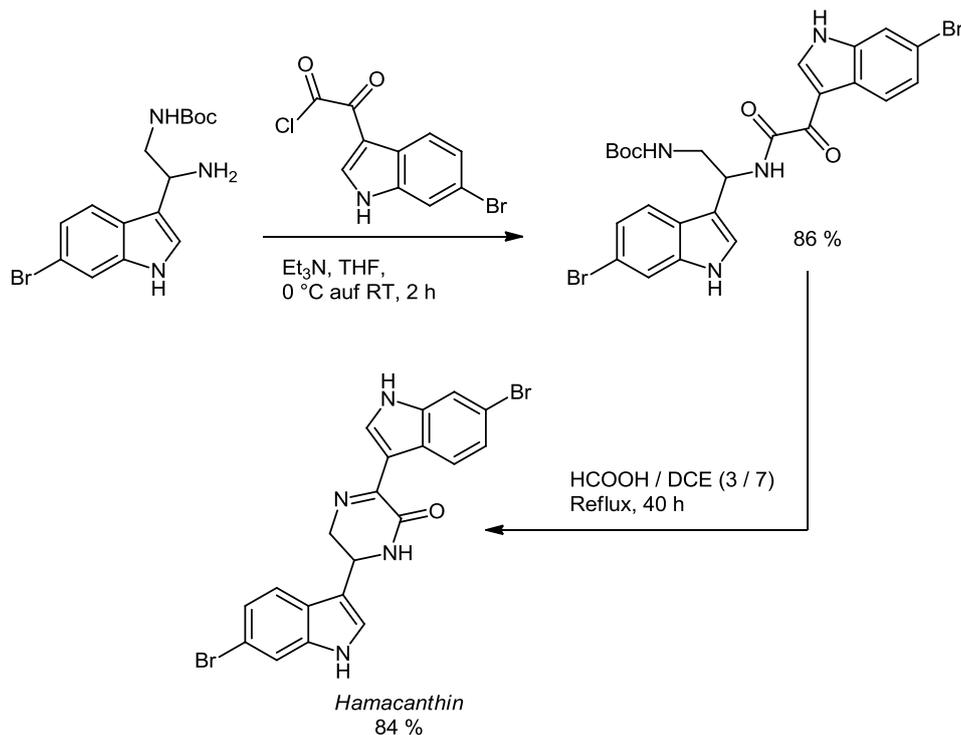
Über ihre Biosynthese ist, abgesehen von einigen wenigen Fällen, kaum etwas bekannt, außer dass sie aus zwei *L*-Tryptophan-Einheiten aufgebaut werden. Sehr häufig wird das verbrückte Bisindolgrundgerüst allerdings weiter "dekoriert", wie etwa durch Hydroxylierung oder Halogenierung.^[50a] Synthetisch betrachtet lassen sich derartige Heterocyclus-verbrückte Systeme auf zweierlei Weise aufbauen (**Schema 20**). Zum einen kann, ausgehend von einem Indolkern, der zweite Indolteil über eine funktionalisierte Brücke angeknüpft werden, woraufhin dann über eine meist klassische Synthese der verbrückende Heterocyclus aufgebaut wird (**Schema 20, I und II**), oder es wird eine moderne Kreuzkupplung zwischen den beiden Indolkörpern und dem verbrückenden Heterocyclus durchgeführt (**Schema 20,**

III). In beiden Fällen werden die Synthesewege zumeist durch Vorfunktionalisierung, beziehungsweise Aktivierung am Indol und Einsatz von Schutzgruppen verlängert.



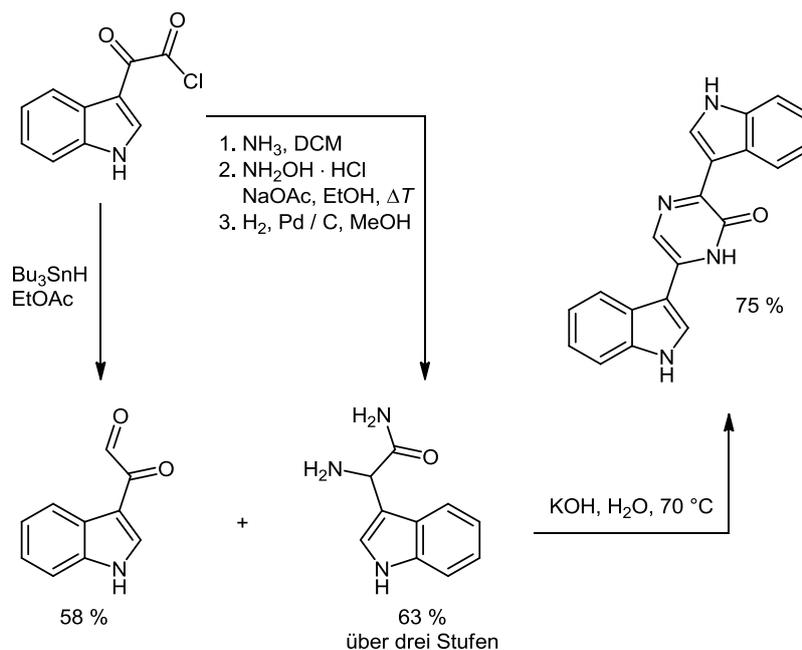
Schema 20: Grundsätzliche Synthesestrategien für Heterocyclen-verbrückte Bisindole.

Ein Beispiel für den Einsatz klassischer Heterocyclenchemie (**Schema 20, II**) zum Aufbau des verbrückten Bisindolsystems stellt die *Hamacanthin*-Synthese durch *Denis* dar (**Schema 21**).^[51a] Ausgehend von einem Diaminoethan-substituierten Indol wird das zweite glyoxylierte Indol zunächst durch Kondensation angefügt. Die entstandene funktionalisierte Brücke wird daraufhin entschützt und cyclisiert innerhalb von 40 Stunden bei Erhitzen unter Rückfluss zum gewünschten Linker. Nachteilig ist die mangelnde Stereokontrolle der Reaktion, die zur Mischung von (+)-*Hamacanthin* und (-)-*Hamacanthin* führt. Unter den Reaktionsbedingungen ist eine Schützung des Indolstickstoffatoms nicht nötig. Die Syntheseroute toleriert zudem einige Substituenten am Indolteil und erlaubt auch den Aufbau unsymmetrischer Analoga. Des Weiteren lassen sich durch Variation der Indole auch (±)-*Spongintine* und *Topsentine* aufbauen.

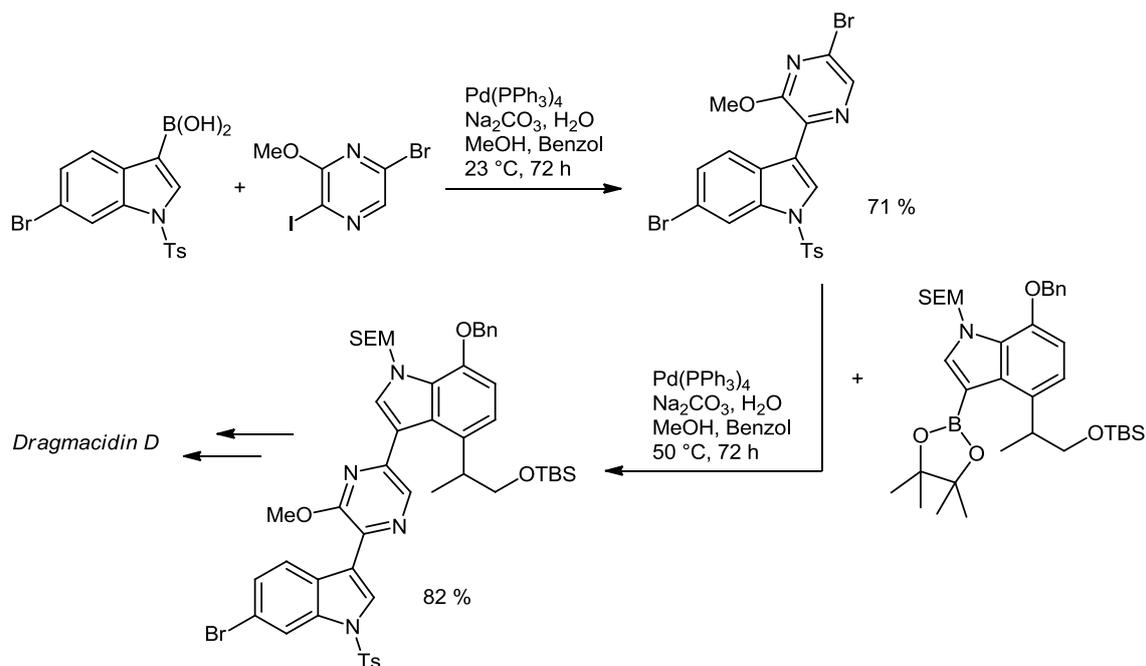


Schema 21: Hamacanthin-Synthese nach Denis.^[51a]

Die Arbeiten von *Stolz* zur Totalsynthese von *Dragmacidin D* dienen als Beispiel für die Syntheserouten II und III (**Schema 22**).^[55] Die an einem einfachen Modellsystem erfolgreich erprobte verbrückende Cyclocondensation zu einem Pyrazinon toleriert jedoch keine dicht funktionalisierten Indole. Eine Lösung für das Problem bot daraufhin eine sequentielle *Suzuki*-Kupplung von substituierten Indolen an einen durch Halogenierung aktivierten Linker (**Schema 23**). Bei dieser Methodik ist jedoch eine präzise Temperaturkontrolle für eine chemoselektive Reaktion (I reagiert vor Br) von großer Bedeutung. Es werden auf diesem Weg dicht funktionalisierte Indole toleriert und die Synthese unsymmetrisch substituierter Analoga ermöglicht. Der mehrstufige Aufbau der aktivierten Indole ist zwar für die Gesamtausbeute nicht hilfreich, aber durch die konvergente Syntheseführung akzeptabel. Die weitere Einführung von Bausteinen in der Peripherie des Moleküls sowie das Entfernen der Schutzgruppen führen allerdings dazu, dass insgesamt 17 lineare Schritte notwendig sind, um *Dragmacidin D* aufzubauen.



Schema 22: Modellsystem von *Stolz* zur Pyrazinon-Synthese durch Cyclokondensation.

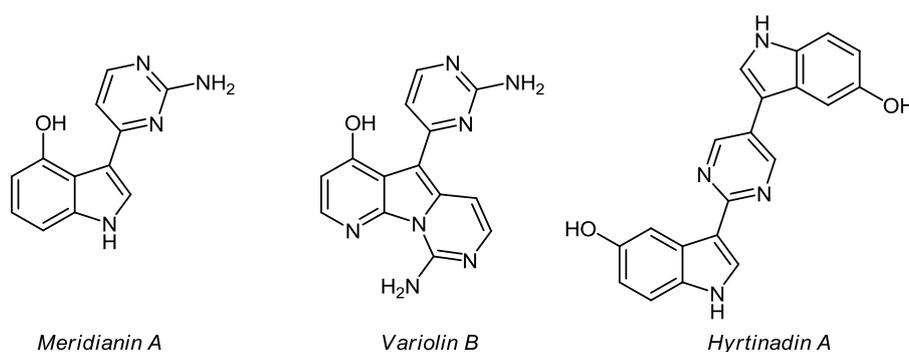


Schema 23: Mehrfache *Suzuki*-Kupplung zum Aufbau des *Drarmacidin*-Gerüsts nach *Stolz*.^[55]

Um neue Wirkstoffe zu finden reicht es jedoch nicht aus, nur die bekannten Naturstoffe zu synthetisieren. Vielmehr sollte eine elegante Synthese die einfache Herstellung von Analoga ermöglichen, um bei biologischen Tests unter anderem auch Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersuchen zu können. Diese Diversitätsorientierung stellt somit höchste Ansprüche an eine Synthese. Im Falle der verbrückten Bisindolsysteme bedeutet das nicht nur, dass verschiedene Linker, sondern auch, dass beide Indolteile im Idealfall unsymmetrisch substituiert zugänglich sein sollten. Erschwerend kommt hinzu, dass eine

derartige Synthese kurz gehalten werden sollte um schnell Substanzbibliotheken aufbauen zu können.

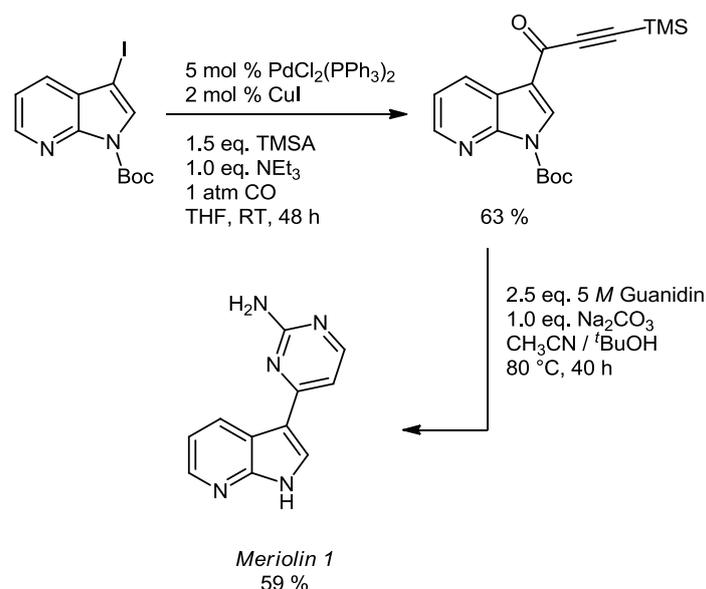
Durch Vorarbeiten zur Synthese von marinen Alkaloiden der *Meridianin*- und *Variolin*-Familie^[56,57] inspiriert, wurde der erst kürzlich entdeckte Naturstoff *Hyrtinadin A*^[58] als Zielmolekül festgelegt, um die synthetische Breite der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zu demonstrieren (**Schema 24**).



Schema 24: Strukturelle Verwandtschaft zwischen *Meridianinen*, *Variolinen* und *Hyrtinadin A*.

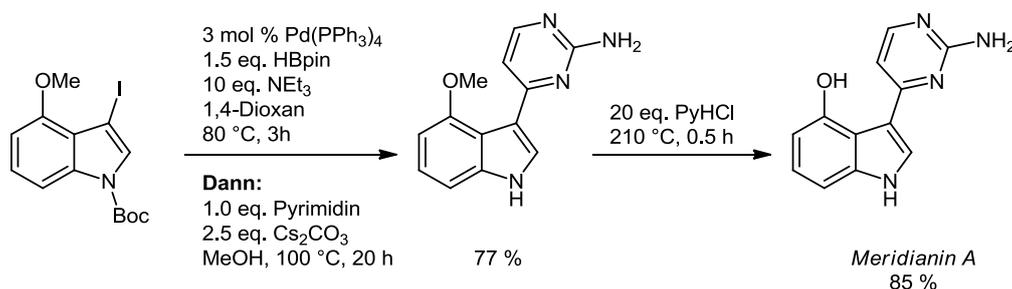
Von *Blunt* und *Munro* zuerst 1994 aus dem antarktischen Schwamm *Kirkpatrickia variolosa* isoliert,^[59] zeigte *Variolin B* in ersten Tests schnell interessante antivirale Aktivität und cytotoxische Aktivität gegenüber verschiedenen Krebszelllinien. Durch ihr tricyclisches Grundgerüst stellen *Varioline* synthetisch durchaus eine Herausforderung dar. Es wurden in der Vergangenheit vier Totalsynthesen von verschiedenen Gruppen entwickelt. Die erste Totalsynthese von 2001 durch *Morris*^[60] nutzt geschickt die interne Symmetrie einer Vorstufe zum Aufbau des Gerüsts. *Vaquero*^[61] verwendet wiederum verschiedene Palladium-katalysierte Kupplungen, um an das halogenierte tricyclische Grundgerüst die verschiedenen Substituenten zu knüpfen.

Die *Meridianine A-E* wurden von *Franco* und *Palermo* 1998 aus dem Manteltier *Aplidium meridianum* isoliert.^[62] 2007 folgte die Entdeckung der *Meridianine F* und *G*.^[63] Die *Meridianine* besitzen ähnlich wie *Varioline* einen Pyrimidyl-substituierten, bromierten oder hydroxylierten Indolgrundkörper (Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c]pyrimidin-Gerüst im Falle der *Varioline*). Durch die strukturellen Gemeinsamkeiten inspiriert, wurden Pyrimidyl-substituierte Indole und 7-Azaindole zunächst von *Molina* und *Fresneda* und später durch *Müller* (**Schema 25**) hergestellt.^[64,57] Durch den 7-Azaindolgrundkörper stellen die später als *Merioline*^[65] bezeichneten Hybridmoleküle aus *Meridianinen* und *Variolinen* potentielle Hingebinder und somit Kinase-Inhibitoren dar.



Schema 25: Synthese der *Merioline* nach Müller.^[57]

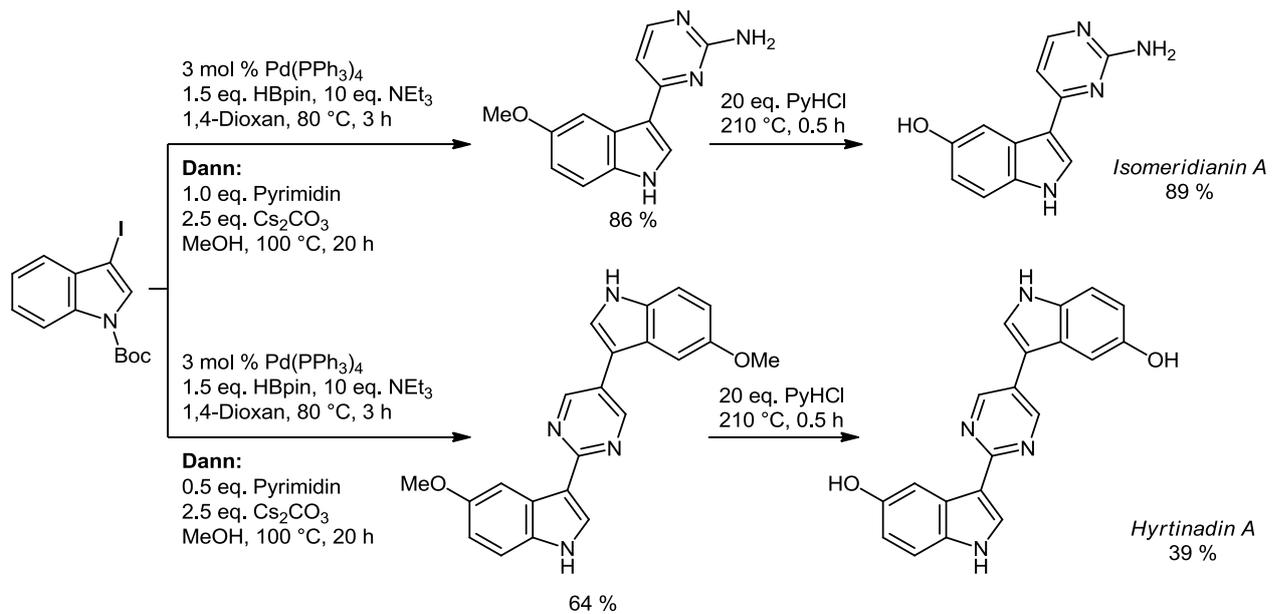
Für die Synthese von *Meridianin A* und *G*, sowie zahlreicher Analoga, wurde dann 2011 von Müller eine Sequenz aus *Masuda-Borylierung* und *Suzuki-Kupplung* eingesetzt (**Schema 26**).^[66]



Schema 26: *Meridianin*-Synthese nach Müller.^[66]

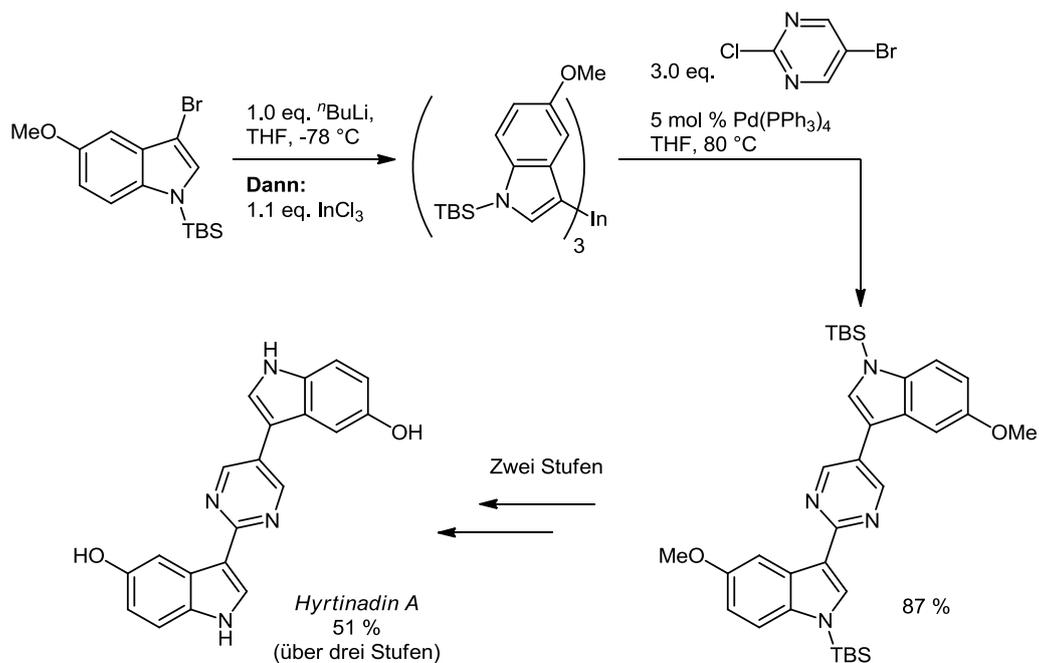
Die Methode lässt sich zur Kupplung einer Vielzahl von Indol- und 7-Azaindol-Derivaten einsetzen und einzelne Beispiele für Pyrazole, Pyrrole, Thiophene und Furane deuten die breite Nutzbarkeit in der Synthese an. Bemerkenswert ist die während des *Suzuki*-Kupplungsschrittes durchgeführte Entschützung des Indol-Stickstoffs, die dazu beiträgt, dass die Methodik eine sehr kurze und auf leicht zugänglichen Edukten beruhende Syntheseroute zu 3-Aryl-substituierten Indolen darstellt. Die Methoxygruppe wird schließlich nach einer Methode von *Prey* in geschmolzenem Pyridiniumhydrochlorid in hoher Ausbeute zur freien Hydroxygruppe entschützt.^[67]

Später wurde die Methode dann zur Synthese des bisher literaturunbekannten *Isomeridianin A* eingesetzt und auf den bismethoxylierten *Hyrtinadin A*-Vorläufer übertragen,^[68] welcher ebenfalls nach *Preys* Methode entschützt werden konnte (**Schema 27**).



Schema 27: Vorarbeiten durch Merkul zur Synthese von Bisindolsystemen am Beispiel *Isomeridianin A* und *Hyrtinadin A*.^[68]

Hyrtinadin A wurde 2007 von *Kobayashi* aus einem vor Okinawa gefundenen Schwamm der Gattung *Hyrtios* isoliert und erwies sich in ersten Tests als stark cytotoxisch gegenüber L1210- (Leukämie, Maus) und KB- (Hautkrebs, Mensch) Zelllinien. Die erste Totalsynthese von *Hyrtinadin A* wurde 2008 von *Sarandeses* durch Palladium-katalysierte Kupplung von Indiumorganen realisiert (**Schema 28**).^[69]



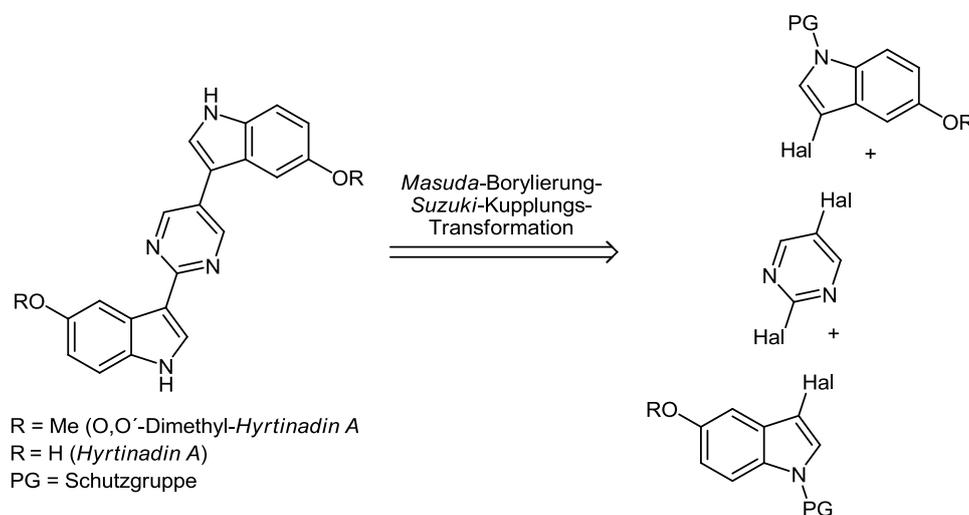
Schema 28: Totalsynthese von *Hyrtinadin A* durch Palladium-vermittelte Kupplung von Organoindiumverbindungen und Arylhaliden nach *Sarandeses*.

Obwohl die Methode eine zweifache Kreuzkupplung von heterocyclischen Substraten erlaubt und sogar eine unsymmetrische Substitution des Pyrimidin-Linkers ermöglicht, sind einige Nachteile nicht von der Hand zu weisen. Hauptproblem ist der überstöchiometrische Einsatz des Indolylorganoindium-Reagenzes, dessen Herstellung zudem den Einsatz von Lithium- oder Magnesium-Organyle erfordert. Diese schränken aufgrund ihrer geringen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen die Substitution des Indolteils stark ein. Zudem leidet die Gesamtausbeute unter den beiden zusätzlichen Stufen zur Entschützung der Methoxygruppen und des Indolstickstoffatoms.

5.3.2 Synthese der verbrückten Bisindole und ihrer Analoga (5)

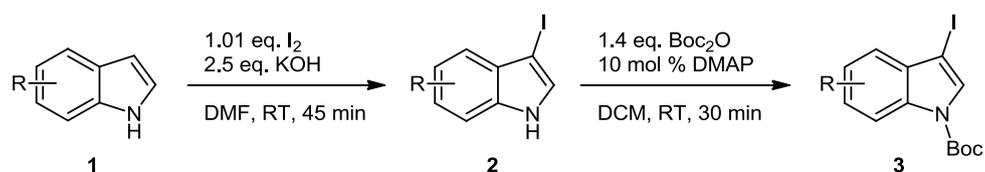
5.3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der Edukte

Eine retrosynthetische Analyse des durch einen Pyrimidin-Linker verbrückten Bisindols *Hyrtinadin A* zeigt, dass die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* sich als Schlüsselschritt zum ökonomischen Aufbau des Molekülgerüsts ideal anbietet (**Schema 29**). Das freie Indol-Stickstoffatom muss allerdings vorher geschützt werden. Die Synthesestrategie ermöglicht nicht nur die Variation des Indolteils, sondern auch den Einsatz verschiedener Linker.



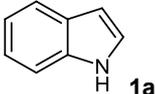
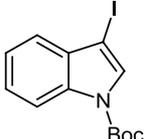
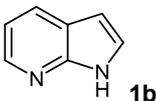
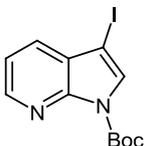
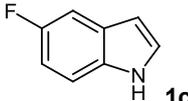
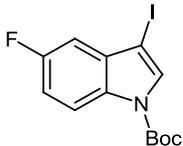
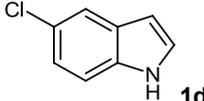
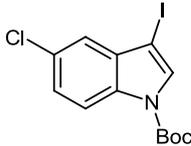
Schema 29: Retrosynthetische Analyse von *Hyrtinadin A*.

Als Edukte werden demnach *N*-Boc-3-iod-indole und 5-Brom-2-iodpyrimidin bzw. andere kommerziell erhältliche Linker als elektrophile Kupplungspartner verwendet. Für die Synthese der Bisindole wurden zunächst einige Indolderivate **1** nach einer Methode von *Witulski*^[70] iodiert und darauf folgend mit einer Boc-Schutzgruppe versehen (**Schema 30**).

**Schema 30:** Iodierung und Boc-Schützung von Indolen.

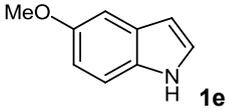
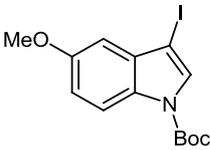
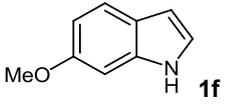
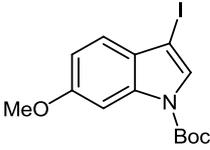
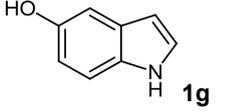
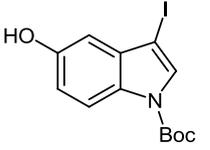
Die durchgeführten Synthesen sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Der Versuch 5-Hydroxyindol (**1g**) (**Tabelle 1**, Eintrag 7) ohne vorheriges Schützen der OH-Gruppe zu iodieren, um die spätere Entschützung des *Hyrtinadin A*-Vorläufers überflüssig zu machen, schlug allerdings fehl.

Tabelle 1: Iodierung und Boc-Schützung der Indole **3a-f**.

Eintrag	Indol 1	3-Iodindol 2 (Isolierte Ausbeute)	N-Boc 3-Iodindol 3 (Isolierte Ausbeute)
1	 1a	2a (79 %)	 3a (80 %) Gesamtausbeute: 63 %
2	 1b	2b (97 %)	 3b (94 %) Gesamtausbeute: 91 %
3	 1c	2c (58 %)	 3c (quant.) Gesamtausbeute: 58 %
4	 1d	2d (62 %)	 3d (99 %) Gesamtausbeute: 61 %

5 Allgemeiner Teil

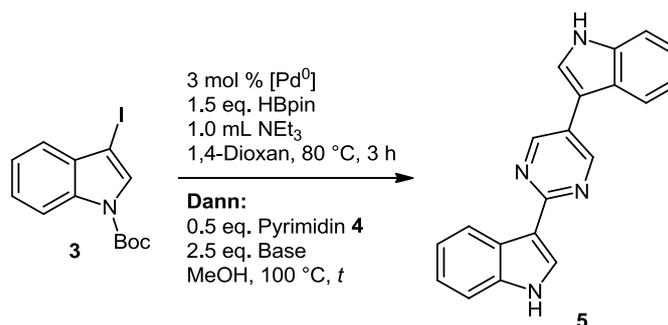
Fortsetzung von **Tabelle 1**: Iodierung und Boc-Schützung der Indole **3a-f**.

Eintrag	Indol 1	3-Iodindol 2 (Isolierte Ausbeute)	N-Boc 3-Iodindol 3 (Isolierte Ausbeute)
5	 1e	2e (94 %)	 3e (97 %) Gesamtausbeute: 91 %
6	 1f	2f (86 %)	 3f (94 %) Gesamtausbeute: 81 %
7	 1g	n. i.	 n. i.

Generell gilt, dass die Boc-Schützung der 3-Iodindole **1** die Stabilität gegenüber Licht und Luft erhöht. Vor allem die bei Raumtemperatur öligen Indole **3a** und **3b** (**Tabelle 1**, Einträge 1 und 2) zersetzen sich mit der Zeit auch bei Lagerung unter Schutzgas im Kühlschrank (bei 2-8 °C) unter Verlust des Iodatoms.

5.3.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Basierend auf den Vorarbeiten^[68] an der *Masuda*-Borylierung-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zur Synthese von *Meridianinen* wurde eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese von Diazin-verbrückten Bisindolen **5** durchgeführt. Hierfür wurde die Borylierung von *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**3a**) mit anschließender *Suzuki*-Kupplung mit 5-Brom-2-iodpyrimidin (**4a**) unter Abspaltung der Boc-Schutzgruppe verwendet (**Schema 31**).



Schema 31: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese der verbrückten Bisindole **5**.

Die Bedingungen der *Masuda*-Borylierung wurden nicht variiert. Triethylamin wurde als Base im Überschuss (etwa 10 Äquivalente) eingesetzt. Die bisher für die *Suzuki*-Kupplung im zweiten Schritt verwendete Base war das verhältnismäßig teure Cäsiumcarbonat. Als Katalysator wurde Pd(PPh₃)₄ verwendet. Die Optimierung beschränkte sich im Folgenden darauf verschiedene Kombinationen von Carbonatbasen und Palladiumquellen zu verwenden (**Tabelle 2**).

Zunächst wurde untersucht, ob der leichter zu handhabende PdCl₂(PPh₃)₂-Komplex als Palladiumquelle dienen kann (**Tabelle 2**, Eintrag 1 bis 3). Cäsiumcarbonat scheint gegenüber Kaliumcarbonat die für die Kupplung vorteilhaftere Base zu sein, was wahrscheinlich auf die höhere Löslichkeit in organischen Lösemitteln zurückzuführen ist (**Tabelle 2**, Einträge 1 und 3). Mit Natriumcarbonat ließ sich die Bildung des Produktes durch DC-Kontrolle nicht beobachten (**Tabelle 2**, Eintrag 2). Der Vergleich von PdCl₂(PPh₃)₂ und Pd(PPh₃)₄ mit Kaliumcarbonat als Base zeigt deutlich, dass Pd(PPh₃)₄ höhere Ausbeuten liefert (**Tabelle 2**, Einträge 3 und 4). Der Wechsel zu Pd(dba)₂·CHCl₃ und PPh₃ als Katalysatorsystem brachte hingegen keine verbesserten Ausbeuten. Die ursprünglichen Bedingungen lieferten also die höchste Ausbeute. Einen signifikanten Unterschied ergibt allerdings die Verwendung von trockenem, sauerstofffreiem Methanol als Lösungsmittel in der zweiten Stufe. Bisher wurde lediglich Methanol (p. a.), das bis zu 20 min. mit Argon entgast wurde, in der Optimierung eingesetzt. Der Wechsel zu käuflichem, unter Schutzgas durch ein Septum entnommenem Methanol steigerte die Ausbeute auf 77 % (**Tabelle 2**,

5 Allgemeiner Teil

Eintrag 6), wobei allerdings Cäsiumcarbonat weiterhin gegenüber Kaliumcarbonat vorzuziehen ist (**Tabelle 2**, Eintrag 7). Abschließend wurde noch der Versuch unternommen, die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung zu verkürzen (**Tabelle 2**, Eintrag 8). Nach zwei Stunden ließ sich mittels DC-Kontrolle allerdings kein Produkt nachweisen. Auf den Einsatz der Mikrowelle wurde bewusst verzichtet, nachdem sich die Sensibilität der Reaktion gegenüber Sauerstoff herausgestellt hatte. Der apparative Aufwand hierfür rigoros unter Schutzgas in der Mikrowelle zu arbeiten wird als unverhältnismäßig eingeschätzt.

Tabelle 2: Optimierung der Reaktionsbedingungen der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zur Synthese der Bisindole.

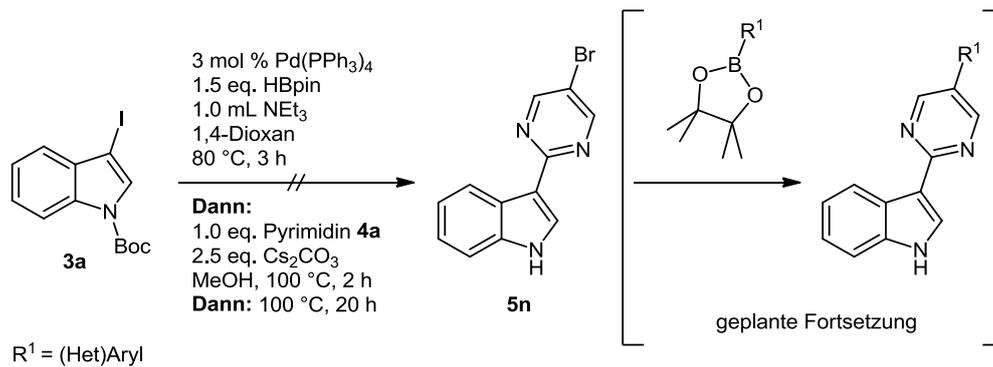
Eintrag	Reaktionsbedingungen <i>Masuda</i> -Borylierung	Reaktionsbedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis 5a (Isolierte Ausbeute)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3 mol%)	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , 20 h	59 %
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3 mol%)	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ , 20 h	n. i. ¹
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (3 mol%)	2.5 eq. K ₂ CO ₃ , 20 h	57 %
4	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mol%)	2.5 eq. K ₂ CO ₃ , 20 h	68 %
5	Pd(dba) ₂ ·CHCl ₃ (3 mol%), PPh ₃ (6 mol%)	2.5 eq. K ₂ CO ₃ , 20 h	39 %
6	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mol%)	2.5 eq. K ₂ CO ₃ , 20 h, MeOH ²	73 %
7	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mol%)	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , 2 h, MeOH ²	n. i. ¹
8	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mol%)	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , 20 h, MeOH ²	77 %

¹ Kein Produkt entstanden (DC-Kontrolle).

² Trocken; unter Argon aufbewahrt und mit Spritze durch Septum entnommen.

Des Weiteren wurde untersucht, ob nach Kupplung von einem Äquivalent des Indols **3a** mit einem Äquivalent 5-Brom-2-iodpyrimidin (**4a**) das entstehende Zwischenprodukt **5n** anschließend noch eine weitere *Suzuki*-Kupplung mit einem z.B. käuflich erhältlichen Pinakolboronsäureester konsekutiv eingehen kann (**Schema 32**). Ein ähnlicher Ansatz für sequentielle *Suzuki*-Kupplungen an Pyrazinen wurde bereits von *Stolz* verfolgt.^[55] Da bekannt ist, dass eine präzise Temperaturkontrolle wichtig für selektive Kupplungen an

bifunktionalisierten Linkern ist, wurde zunächst versucht das Produkt der einseitigen Kupplung von Pyrimidin-Linker **4a** mit dem Indol **3a** zu isolieren.

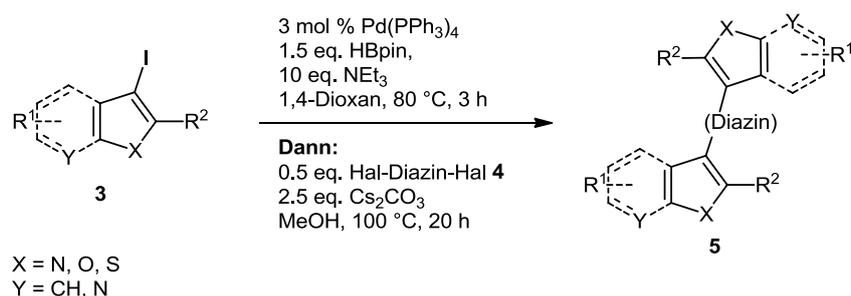


Schema 32: Geplante *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

Dieses Zwischenprodukt **5n** konnte jedoch auch nach 20 Stunden Reaktionszeit nicht erhalten werden. Ein Problem wird hierbei der Zeitpunkt der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe sein, nach der die *Suzuki*-Kupplung nicht mehr abläuft. Es ist auch möglich, dass bei 100 °C die *Suzuki*-Kupplung des borylierten Indols mit dem Linker nicht selektiv am Iodid erfolgt und dadurch bereits ein Produktgemisch entsteht. Da das Auftreten des Zwischenproduktes nicht nachzuweisen war, wurde der Gedanke einer *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz nicht weiterverfolgt.

5.3.2.3 Synthese der verbrückten Bisindole

Im Anschluss an die Untersuchungen zu den Reaktionsbedingungen wurde die Sequenz dann als pseudo-drei-Komponenten-Reaktion zur Synthese zahlreicher Beispiele angewandt (**Schema 33**). Hierbei wurde das Substitutionsmuster des 3-Iodindolteils variiert. Es konnten zudem erfolgreich ein Pyrrol und ein Furan als Startmaterialien für die *Masuda*-Borylierung eingesetzt, sowie eine Vielzahl von Diazin-Linkern in der *Suzuki*-Kupplung verwendet werden. Dadurch gelang es zahlreiche Beispiele im Ein-Topf-Verfahren in zufriedenstellenden Ausbeuten zu erhalten.



Schema 33: Synthese der diazinverbrückten Bisindolsysteme.

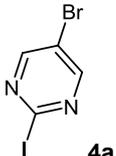
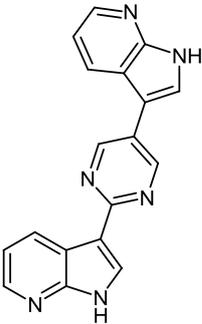
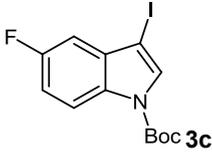
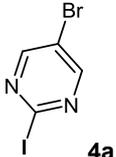
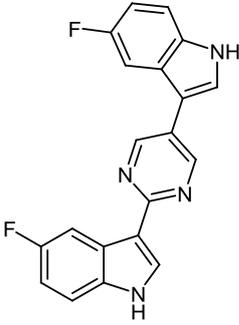
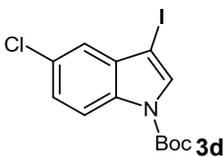
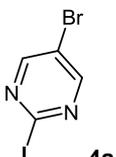
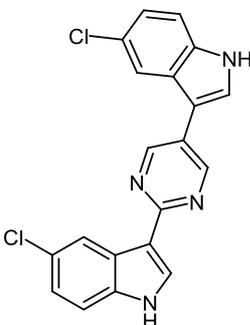
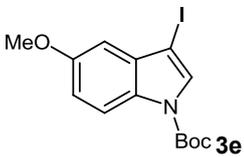
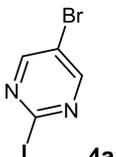
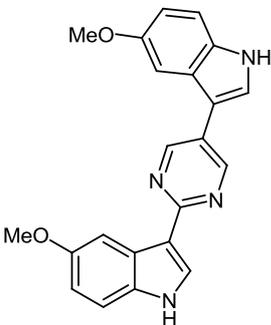
Die durchgeführten Synthesen sind in **Tabelle 3** mit Startmaterialien, Linkern und Ausbeuten aufgeführt.

Ausgehend von 3-Iod-substituierten Heterocyclen **3**, wie Indolen (**Tabelle 3**, Einträge 1, 3-6, und 9-13), 7-Azaindolen (**Tabelle 3**, Eintrag 2), 2-Ethyl-5-thien-2-yl-furan und 5-(*p*-Anisyl)pyrrol können verschiedene bisheteroaryl-substituierte Diazine **5** in vergleichsweise guten Ausbeuten hergestellt werden.

Tabelle 3: Synthese der Bisindole und ihrer Analoga **5a-m**.

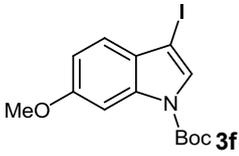
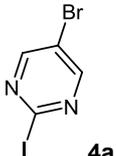
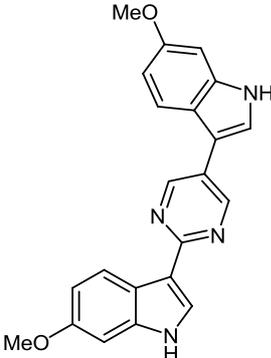
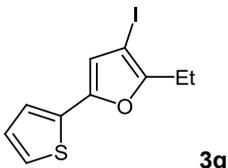
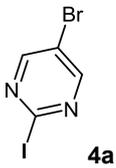
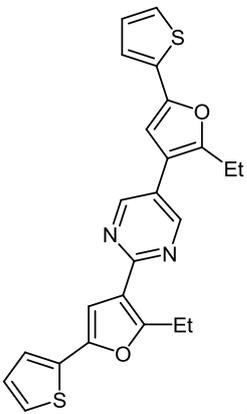
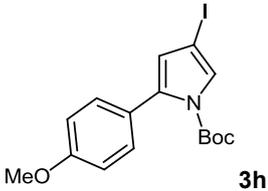
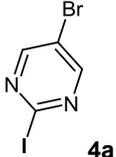
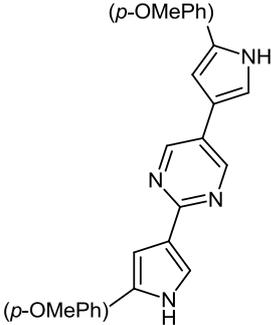
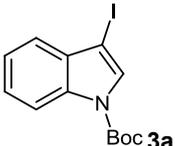
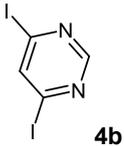
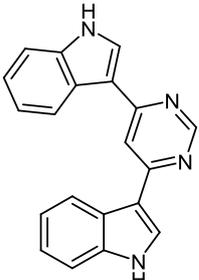
Eintrag	Substrat 3	Linker 4	Bisindol 5 (Isolierte Ausbeute)
1			 5a (77 %)

Fortsetzung von **Tabelle 3**: Synthese der Bisindole und ihrer Analoga **5a-m**.

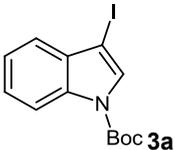
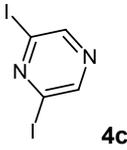
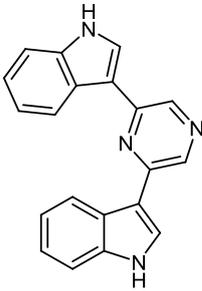
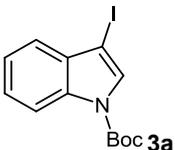
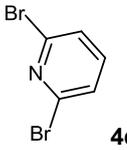
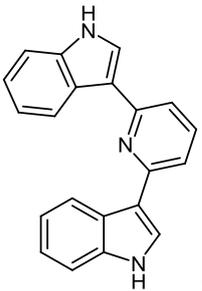
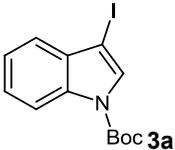
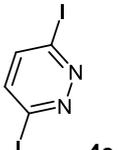
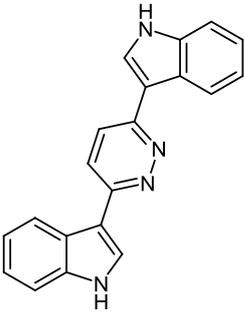
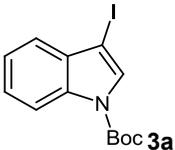
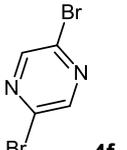
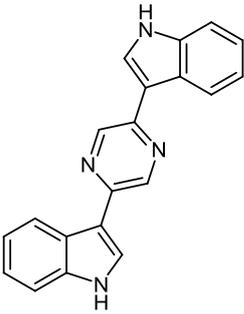
Eintrag	Substrat 3	Linker 4	Bisindol 5 (Isolierte Ausbeute)
2	 3b	 4a	 5b (77 %)
3	 3c	 4a	 5c (40 %)
4	 3d	 4a	 5d (41 %)
5	 3e	 4a	 5e (64 %)

5 Allgemeiner Teil

Fortsetzung von **Tabelle 3**: Synthese der Bisindole und ihrer Analoga **5a-m**.

Eintrag	Substrat 3	Linker 4	Bisindol 5 (Isolierte Ausbeute)
6			 5f (54 %)
7			 5g (56 %)
8			 5h (51 %)
9			 5i (24 %)

Fortsetzung von **Tabelle 3**: Synthese der Bisindole und ihrer Analoga **5a-m**.

Eintrag	Substrat 3	Linker 4	Bisindol 5 (Isolierte Ausbeute)
10			 5j (76 %)
11			 5k (67 %)
12			 5l (48 %)
13			 5m (39 %)

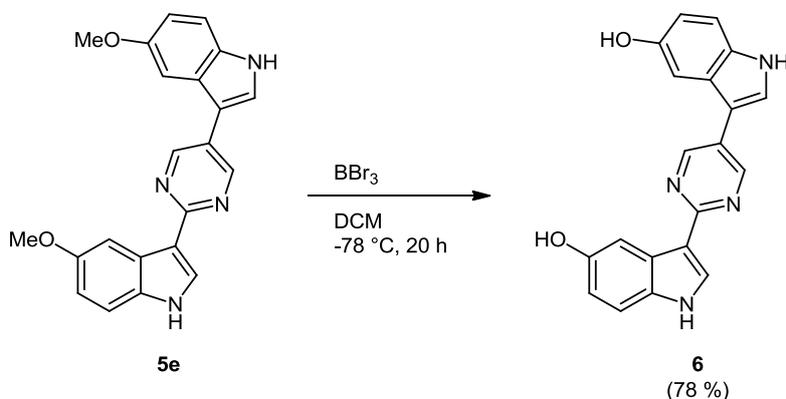
Die Ausbeuten sind hinsichtlich der zwei *Masuda*-Borylierungs-, zwei *Suzuki*-Kupplungs- und zwei Boc-Entschützungs-Schritte pro Diazin-verbrückten Bisheteroaryl als akzeptabel anzusehen. So entsprächen 54 % Ausbeute der Sequenz wie im Falle des 6-methoxylierten Bisindols **5f** etwa 90 % Ausbeute pro Teilschritt. Unter den synthetisierten Beispielen findet sich auch der unmittelbare Vorläufer für *Hyrtinadin A* **5e** (**Tabelle 3**, Eintrag 5), welcher im

Anschluss für die Optimierung der Entschützung und Isolierung des Naturstoffs verwendet wurde. Beim direkten Vergleich der 5-substituierten Indole (**Tabelle 3**, Einträge 3-6) entsteht der Eindruck, dass elektronenziehende Substituenten zu etwas niedrigeren Ausbeuten als elektronendonierende Substituenten in der Sequenz führen. Da die isolierten Ausbeuten dennoch recht nahe beieinander liegen, ist diese Aussage nur als relativer Trend anzusehen.

Interessant ist, dass die Art der Aufarbeitung die isolierte Ausbeute zum Teil erheblich beeinflusst. Im Falle des 7-Azaindol-Beispiels **5b** (**Tabelle 3**, Eintrag 2) konnte die isolierte Ausbeute von 43 % auf 77 % gesteigert werden. Die Reaktionsmischung wurde nicht wie bei allen anderen Beispielen direkt auf Celite[®] adsorbiert, sondern zunächst mit 0.1 N HCL versetzt und mit Dichlormethan extrahiert, wobei ein Feststoff in der organischen Phase ausfällt. Dieser Niederschlag ist das gewünschte Produkt, welches abfiltriert, mit Dichlormethan und Wasser nachgewaschen und anschließend getrocknet wurde. Bei einer säulenchromatographischen Aufreinigung wäre das Produkt, welches schwerlöslich im verwendeten Laufmittel Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser ist, nicht in der vollen Ausbeute erhalten worden.

5.3.2.4 Entschützung der Vorstufe zu *Hyrtinadin A*

Da die Entschützung von *Hyrtinadin A* und *Isomeridianin A* durch Erhitzen des methoxylierten Vorläufers in Pyridiniumhydrochlorid mit der Methode nach *Prey*^[67] nur zu unbefriedigenden Ausbeuten führte, wurde die Entschützung mit einer Methode nach *Bergman* durchgeführt.^[71] Es zeigte sich schnell durch DC-Kontrolle, dass die Entschützung der Methoxygruppen mit BBr_3 nahezu quantitativ verläuft (**Schema 34**). Eine erste Isolierung führte allerdings nur in 31 % Ausbeute zum gewünschten Produkt *Hyrtinadin A* (**6**). Das Hauptproblem lag daher nicht in der vergleichsweise milden Entschützung sondern in der Isolierung.



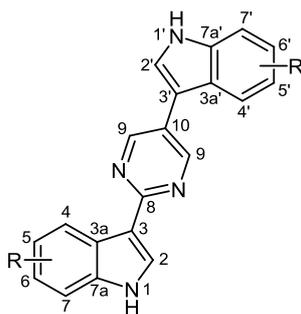
Schema 34: Entschützung des *Hyrtinadin A*-Vorläufers **5e**.

Während der wässrigen Aufarbeitung wurde ein orange-gelber Niederschlag beobachtet. In einem erneuten Versuch wurde das anscheinend direkt bei Wasserzugabe ausfallende orange-gelbe Produkt ohne Säulenchromatographie direkt nach Waschen mit Wasser und Dichlormethan und anschließendem Trocknen erhalten. Es konnten daraufhin zwar 84 % Ausbeute isoliert werden, jedoch zeigte die Analytik (MS und NMR), dass es sich um das Hydrobromid der Verbindung handelt, welches zudem nicht elementaranalysenrein vorlag. Daher wurde die Reaktion wiederholt, und nun mit wässriger Kaliumcarbonatlösung pH 6-7 (pH-Indikatorpapier) eingestellt, bevor der ausfallende Niederschlag abfiltriert und getrocknet wurde. Nachdem die Elementaranalyse erneut zeigte, dass das erhaltene *Hyrtinadin A* nicht sauber isoliert wurde, wurde der verbliebene Rest doch säulenchromatographisch gereinigt, woraufhin *Hyrtinadin A* nun elementaranalysenrein in 78 % Ausbeute erhalten werden konnte. Trotz Trocknens im Hochvakuum verbleibt ein Äquivalent Methanol im Produkt. Dieses wurde in die Ausbeute entsprechend einberechnet. Unerwartet ist, dass das entschützte *Hyrtinadin A* im Gegensatz zu seinem methoxylierten Vorläufers deutlich labiler gegenüber Licht und Wärme ist. Es verfärbt sich bereits nach einigen Minuten bei etwa 40 °C an der Raumluft von orange-gelb zu gelb-grün.

Mit der optimierten Entschützung konnten die Arbeiten an Diazin-verbrückten Bisindolen abgeschlossen werden.

5.3.3 Struktur und Eigenschaften der verbrückten Bisindole

Die Strukturen der Bisindole **5** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. Alle Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als schwerlösliche Feststoffe mit hohem Schmelzpunkt vor. Zahlreiche Beispiele kristallisieren bereits aus dem Chromatographie-Eluenten kurz nach der säulenchromatographischen Reinigung elementaranalysenrein aus. Verbindung **5g** ist in den üblichen NMR-Lösemitteln sogar so schlecht löslich, dass auf NMR-spektroskopische Charakterisierung verzichtet wurde. Der Lokantensatz der Indole **5a-f** sowie die wichtigen Daten der ^1H -NMR-Spektren sind in **Schema 35** und **Tabelle 4** zusammengefasst. Die quartären Kohlenstoffatome, Methyl- und Methylengruppen wurden durch Auswertung von ^{13}C -DEPT-Spektren zugeordnet.



Schema 35: Lokantensatz der Bisindole **5a-f** für die Diskussion der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.

In den ^1H -NMR-Spektren der Pyrimidin-verknüpften Bisindole **5a-f** lassen sich nur die Signale der Protonen am Indolstickstoffatom (H_1 und $\text{H}_{1'}$), sowie die Signale der beiden Protonen am Pyrimidin-Linker (H_9) mit Sicherheit zuordnen. Die Signale der anderen Protonen am Indol, überlagern sich jeweils mit denen am zweiten Indol, da das Molekül durch die beiden Pyrimidinstickstoffatome unsymmetrisch wird, und lassen sich dadurch nicht eindeutig zuordnen.

Tabelle 4: ^1H -NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten ausgewählter Protonen Pyrimidin-verknüpfter Bisindole **5a-f** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 500 MHz, 20 °C).

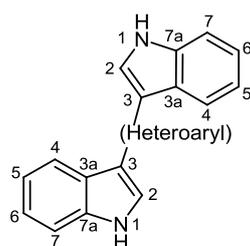
Eintrag	Verbindung	H_1 [δ]	$\text{H}_{1'}$ [δ]	H_9 [δ]
1	5a	11.7 (brs)	11.6 (brs)	9.14 (s)
2	5b	12.3 (brs)	12.2 (brs)	9.21 (s)
3	5c (5-Fluor)	11.78 (s)	11.70 (s)	9.12 (s)
4	5d (5-Chlor)	11.86 (s)	11.80 (s)	9.13 (d) $^5J = 0.8$ Hz
5	5e (5-OMe)	11.56 (d) $^3J = 2.2$ Hz	11.46 (d) $^3J = 2.2$ Hz	9.14 (s)
6	5f (6-OMe)	11.43-11.45 (m)	11.36-11.38 (m)	9.07 (s)

Da selbst bei sehr ähnlichen Substituentenmustern, wie im Falle der 5-Fluor-, 5-Chlor- und 5-Methoxy-substituierten Beispiele **5c-f** (**Tabelle 4**, Einträge 3-6), die Verschiebungen der Signale im ^1H -NMR stark variieren, ist ein tiefer gehender Vergleich ohne weiterführende NMR-Experimente unmöglich. Allerdings lässt sich ein starker elektronischer Einfluss der Substituenten auf den Indolteil erkennen. Eventuell erklärt dieser Effekt auch die etwas geringeren Ausbeuten bei elektronenziehenden Substituenten am Indol.

Anhand der spezifischen Kopplung der Signale von ^{19}F - und ^{13}C -Kernen lässt sich für das fluorierte Bisindol **5c** das ^{13}C -NMR-Spektrum genau analysieren (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: ^{13}C -NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der Kohlenstoffkerne des fluorierten Bisindols **5c** (aufgenommen in DMSO- d_6 , 125 MHz, 20 °C).

Eintrag	Lokant	Chemische Verschiebung [δ]	Multiplizität	Kopplungskonstante
1	C ₂	130.5 (CH)	s	
2	C _{2'}	126.3 (CH)	s	
3	C ₃	115.1 (C _{quat})	d	$^4J = 4.5$ Hz
4	C _{3'}	110.4 (C _{quat})	d	$^4J = 4.0$ Hz
5	C _{3a}	126.1 (C _{quat})	d	$^3J = 11.1$ Hz
6	C _{3a'}	124.9-125.1 (C _{quat})	m	
7	C ₄	106.8 (CH)	d	$^2J = 24.5$ Hz
8	C _{4'}	104.3 (CH)	d	$^2J = 24.1$ Hz
9	C ₅	158.0 (C _{quat})	d	$^1J = 232.3$ Hz
10	C _{5'}	157.8 (C _{quat})	d	$^1J = 232.4$ Hz
11	C ₆	110.1 (CH)	d	$^2J = 32.1$ Hz
12	C _{6'}	110.0 (CH)	d	$^2J = 32.5$ Hz
13	C ₇	113.2-113.4 (CH)	m	
14	C _{7'}	113.2-113.4 (CH)	m	
15	C _{7a}	133.9 (C _{quat})	s	
16	C _{7a'}	133.7 (C _{quat})	s	
17	C ₈	160.6 (C _{quat})	s	
18	C ₉	154.1 (CH)	s	
19	C ₁₀	124.9-125.1	m	



Schema 36: Lokantensatz der symmetrischen Bisindole **5i-m** für die Diskussion der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

Bei den symmetrischen Beispielen **5i-m** lassen sich die Signale der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum relativ gut anhand der chemischen Verschiebung, ihrer Aufspaltung und des Vergleichs mit den Spektren literaturbekannter 3-substituierter Indole zuordnen. Die Resonanzen der NH-Protonen (H_1) zeigen sich bei allen Verbindungen in einem breiten, stark tieffeldverschobenen Singulett bei einer chemischen Verschiebung von etwa δ 11-12. Die Signale der Protonen an 2-Position des Indols (H_2) sind zumeist als Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.5-8.5 mit einer Kopplungskonstante von etwa 2.7 Hz aufzufinden. Charakteristisch ist auch, dass die Resonanzen der Indolprotonen H_4 und H_7 jeweils als Signale im aromatischen Bereich bei etwa δ 7.5 und 8.5 aufzufinden sind. Sie liegen typischerweise als Dubletts mit Kopplungskonstanten von 7.8 Hz vor. Die Resonanzen der letzten beiden Protonen H_5 und H_6 finden sich in einem Multiplett bei einer chemischen Verschiebung bei etwa δ 7.2. Auffällig ist, dass alle Signale bei Verbindung **5m** um etwa ein ppm hochfeldverschoben liegen.

Tabelle 6: $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten ausgewählter Protonen der symmetrischen Bisindole **5i-m** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 500 MHz, 20 °C).

Eintrag	Verbindung	H_1 [δ]	H_2 [δ]	H_4 [δ]	H_5 / H_6 [δ]	H_7 [δ]
1	5i	11.82 (s)	7.47-7.52 (m)	8.48 (d) $^3J = 7.3$ Hz	7.13-7.25 (m)	8.59 (d) $^3J = 8.2$ Hz
2	5j	11.72 (s)	8.31 (d) $^5J = 2.7$ Hz	8.54 (d) $^3J = 7.8$ Hz	7.16-7.25 (m)	7.53 (d) $^3J = 7.8$ Hz
3	5k	11.52 (s)	8.14 (d) $^5J = 2.6$ Hz	8.54 (d) $^3J = 7.9$ Hz	7.12-7.24 (m)	7.51 (d) $^3J = 7.9$ Hz
4	5l	11.66 (s)	8.25 (d) $^5J = 2.8$ Hz	8.59-8.63 (m)	7.17-7.24 (m)	7.47-7.51 (m)
5	5m	10.77 (s)	7.38 (d) $^5J = 2.7$ Hz	7.59 (d) $^3J = 7.8$ Hz	6.27-6.36 (m)	6.62 (d) $^3J = 7.8$ Hz

Von den ursprünglich von *Kobayashi* durchgeführten Untersuchungen zur biologischen Aktivität von *Hyrtinadin A* ist lediglich bekannt, dass die Verbindung als cytotoxisch gegenüber murinen Leukämie L1210-Zellen (IC_{50} 1 $\mu\text{g/mL}$) und menschlichen Hautkrebs KB-Zellen (IC_{50} 3 $\mu\text{g/mL}$) getestet wurde.^[58] Genauere Daten, auch zur verwendeten Testmethode, wurden bisher nicht veröffentlicht. Daher wurden von *Merck Serono* (Darmstadt) *Hyrtinadin A* (**6**) und einige ausgewählte Beispiele der Analoga auf Kinaseinhibition und Cytotoxizität gegenüber zwei Krebszelllinien getestet (**Tabelle 7**).^[72] Die beiden Krebszelllinien sind eine menschliche Darmkrebszelllinie (HCT116) und eine menschliche Eierstockkrebszelllinie (A2780).

Tabelle 7: Biologische Daten ausgewählter Verbindungen.

Eintrag	Verbindung	> 50 % Inhibierung bei 1 μM / getestete Kinasen ¹	IC_{50} (HCT116) ² [μm]	IC_{50} (A2780) ² [μm]
1	5a	0 / 110	> 10	> 10
2	5b	8 / 110	> 10	> 10
3	5d (5-Chlor)	1 / 121	5.3	0.9
4	5e (5-OMe)	0 / 110	3.7	4.5
5	5l	0 / 121	> 10	3.3
6	6	3 / 121	> 10	> 10

¹ Anzahl der Kinasen mit mehr als 50 % Inhibierung / Gesamtzahl der getesteten Kinasen.

² IC_{50} : Konzentration bei der die Vermehrung der Zellen um 50 % vermindert wird.

Für die Daten zur Kinaseinhibition wurde gegen eine breite Auswahl von 102-121 Kinasen getestet. Die Hälfte der hier aufgeführten Analoga inhibiert keine der getesteten Kinasen. Das 7-Azaindolbeispiel **5b** inhibiert 8 der getesteten Kinasen (**Tabelle 7**, Eintrag 2). Das 5-Chlor-substituierte Beispiel **5d** (**Tabelle 7**, Eintrag 3) und *Hyrtinadin A* (**6**) (**Tabelle 7**, Eintrag 6) scheinen selektiv nur eine, beziehungsweise drei der Kinasen zu mehr als 50 Prozent zu inhibieren. Verglichen mit verwandten Strukturen, wie *Meridianinen* sind die Verbindungen keine wirkungsvollen Kinaseinhibitoren.

Dennoch erweisen sich gerade das 5-Chlor-Beispiel **5d** und der unmittelbare *Hyrtinadin A*-Vorläufer **5e** (**Tabelle 7**, Eintrag 4) als recht cytotoxisch gegenüber den beiden getesteten Zelllinien. Das Methoxy-*Hyrtinadin A* (**5e**) ist zudem deutlich cytotoxischer als der Naturstoff *Hyrtinadin A* (**6**) selbst. Das symmetrische Beispiel **5l** zeigt nur gegenüber A2780 cytotoxische Aktivität. Alle anderen Verbindungen erweisen sich als so schwach cytotoxisch

($IC_{50} > 10 \mu\text{m}$), dass eine genaue Aussage aufgrund des häufig großen Messfehlers bei biologischen Daten nicht möglich ist.

Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass die Bisindole zwar cytotoxisch gegenüber den getesteten Zelllinien sind, dies allerdings nicht wie bei *Meridianinen* mit Kinaseinhibition korreliert.

5.3.4 Fazit zur Synthese von verbrückten Bisindolen

Die Arbeiten zu den verbrückten Bisindolen **5** zeigen wie zuverlässig die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* in der Synthese von Diazin-verbrückten Indolalkaloiden angewendet werden kann. Die Möglichkeit sowohl verschiedene Heterocyclen als Startmaterialien für die Borylierung zu verwenden, als auch den Linker **4** strukturell zu variieren machen die Sequenz zu einem sehr leistungsfähigen Werkzeug. Bisherigen Synthesen ist sie vor allem durch ihren "Baustein"-Charakter und das Ein-Topf-Verfahren überlegen. Die Verwendung eines leicht zugänglichen und verhältnismäßig preiswerten Katalysatorsystems sowie seine sequentielle Verwendung machen die Reaktionssequenz wirtschaftlich. Es wird kein komplizierter Ligand benötigt, was bei der Borylierung und Kupplung von Heterocyclen heutzutage eher ungewöhnlich ist.

Der sicherlich größte Vorteil der Methode ist der Verzicht auf überstöchiometrischen Einsatz der Edukte. Dies gleicht aus, dass die dihalogenierten Diazin-Linker zwar kommerziell erhältlich, aber aufgrund mehrstufiger Präparation eher teuer sind.

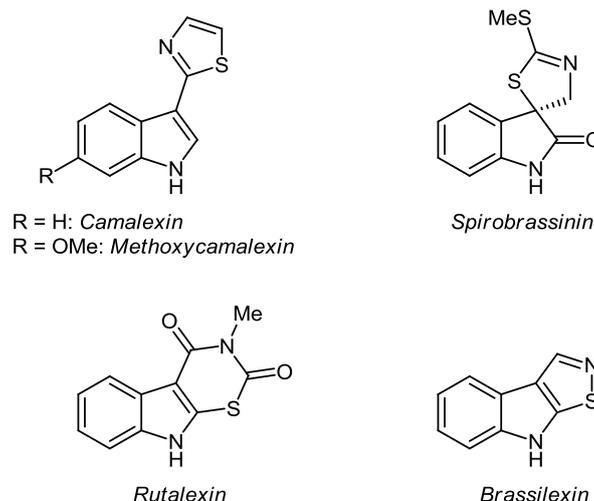
Die *in situ* durchgeführte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe stellt zum einen einen Vorteil dar, schränkt allerdings auch die Sequenz hinsichtlich der Substrate ein. Wie problematisch diese Entschützung für die Kupplung von Fünfring-Heterocyclen werden sollte, zeigte sich erst bei den Folgearbeiten zu den *Camalexin*-Analoga **8**.

Die biologischen Daten, die in Kooperation mit *Merck Serono* (Darmstadt) erhoben wurden, zeigten schnell, dass es sich bei den hergestellten *Hyrtinadin A*-Analoga **5** nicht um Kinase-Inhibitoren handelt. Allerdings wiesen einige Beispiele interessante cytotoxische Aktivität auf, die in Zukunft sicherlich Gegenstand weiterer Untersuchungen sein wird.

5.4 Camalexin und Analoga

5.4.1 Literaturübersicht zu Camalexin

Weltweit sind durch Pathogene wie Bakterien, Pilze oder Viren verursachte Ernteauffälle bei Nutzpflanzen ein ernst zu nehmendes Problem in der Landwirtschaft. Da Pflanzen in der Umwelt ständig dem Angriff durch Pathogene ausgesetzt sind, verfügen viele von ihnen über komplizierte Abwehrmechanismen. So werden häufig als Reaktion auf Stress, zum Beispiel durch bakterielle oder Pilz-Infektion, Hitze, Schwermetallsalze und UV-Strahlung antimikrobielle Verbindungen mit niedriger Molmasse produziert. Für diese Verbindungen wurde erstmals 1940 von Müller und Börger der Name Phytoalexine vorgeschlagen.^[73] Inzwischen konnten zahlreiche Verbindungen isoliert werden. Um neu gefundene Sekundärmetabolite von Pflanzen als Phytoalexine zu klassifizieren, muss eine antimikrobielle Wirkung nachgewiesen werden. Es zeigt sich, dass Phytoalexine eine große strukturelle Diversität aufweisen und zumeist spezifisch für bestimmte Pflanzenarten sind (**Schema 37**).^[74]



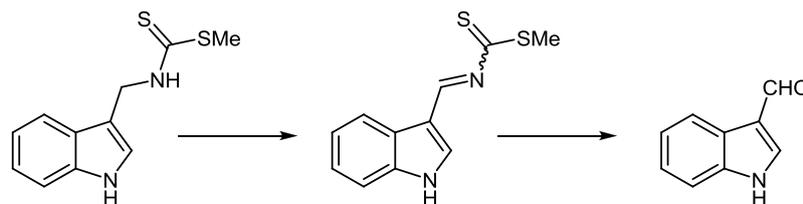
Schema 37: Eine Auswahl wichtiger Phytoalexine aus Pflanzen der Familie *Brassicaceae*.

Ökonomisch wichtig sind vor allem Pflanzen der Familie *Brassicaceae* (*Cruciferae*, Kreuzblütlergewächse), zu denen Nutzpflanzen wie Rüben, Raps und Kohl gehören. Ihre Phytoalexine basieren auf einem Indolgerüst, welches sich biosynthetisch auf Tryptophan zurückführen lässt, und besitzen zumeist ein Schwefelatom, das häufig aus Cystein stammt. Interessanterweise zeigen einige Phytoalexine von Kreuzblütlergewächsen nicht nur ihre biologisch zu erwartende Wirkung gegenüber Pflanzenpathogenen, sondern auch Aktivität gegenüber verschiedenen menschlichen Krebszelllinien.^[74b]

Die Biosynthese der Phytoalexine wird in der gesunden Pflanze normalerweise nicht ausgelöst. Es muss zunächst zu einer durch abiotischen Stress, beziehungsweise das

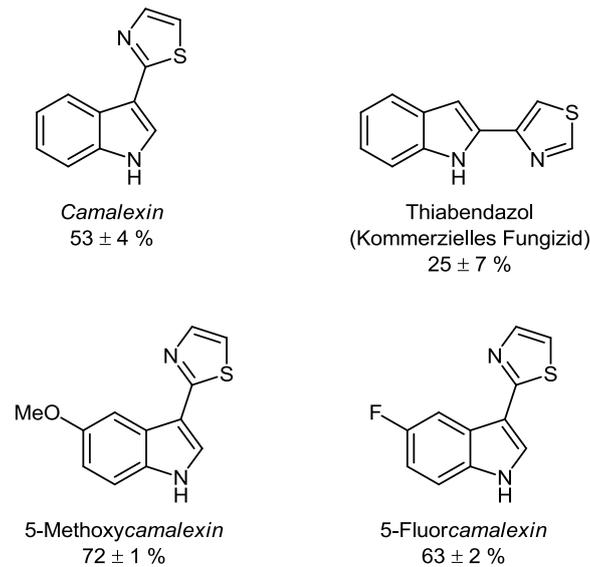
Pathogen, hervorgerufenen "Elicitation" (engl. Herauslockung) kommen. Zu abiotischen Stress können auch UV-Strahlung oder Metallsalze (wie CuCl_2) führen. Neben den eigentlichen Phytoalexinen, sind die "Elicitors" auch Gegenstand ausgiebiger Untersuchungen, da sie ebenfalls zum Pflanzenschutz genutzt werden können.

Obwohl die Pflanzen der Familie *Brassicaceae* über ausgefeilte Verteidigungsmechanismen gegen die mikrobiellen Pathogene verfügen sind sie dennoch anfällig gegenüber Pilzinfektionen. Hauptursache hierfür ist, das zahlreiche Pathogene inzwischen in der Lage sind Phytoalexine der Pflanzen zu metabolisieren und somit unschädlich zu machen. Für das ebenfalls auf einem Indolgerüst basierende Phytoalexin *Brassinin* (**Schema 38**) wurde der Mechanismus der Detoxifizierung durch den pathogenen Pilz *Leptosphaeria maculans* bereits hinreichend aufgeklärt. *Brassinin* zeigt nicht nur selbst antimikrobielle Wirkung, sondern ist zugleich biosynthetischer Vorläufer zahlreicher anderer Phytoalexine. Untersuchungen ergaben, dass die Dithiocarbamatgruppe des *Brassinin* verantwortlich für die Toxizität ist.^[75,79]



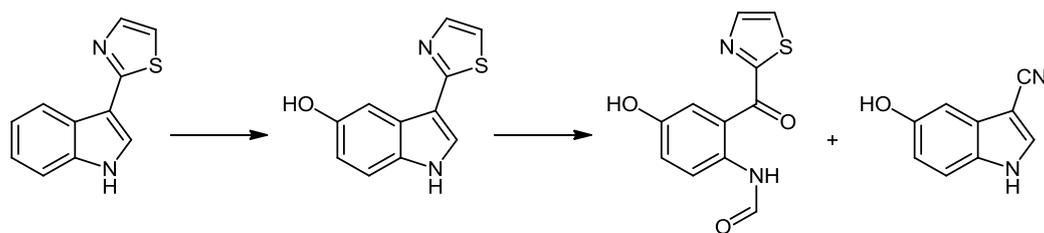
Schema 38: *Brassinin* und seine Detoxifizierung durch das Pathogen *Leptosphaeria maculans*.^[79]

In der Vergangenheit wurden zur Metabolisierung von *Brassinin* zahlreiche Studien betrieben, die unter anderem zeigten, dass der oxidative Abbau durch die *Brassinin* Oxidase zum entsprechenden Indol-3-carboxaldehyd, welcher nicht toxisch für Pilze ist, eines der Hauptprobleme für die Pflanze darstellt. Die Isolierung der *Brassinin*-Oxidase ermöglichte das Design spezifischer Inhibitoren für das Enzym, um die Detoxifizierung von *Brassinin* in infizierten Pflanzen zu verhindern.^[76] Die Gruppe *Pedras* führte hierzu das Konzept der Paldoxine (**Phytoalexin Detoxifizierungs Inhibitoren**) ein.^[79] Untersuchungen in Form von Behandlung von Pilzkulturen und Enzymtests mit etwa 80 Paldoxinen haben gezeigt, dass zwei Phytoalexine und zwei synthetische Verbindungen einen hinreichenden inhibitorischen Effekt aufweisen. *Camalexin* war hierbei der stärkste Inhibitor (53 % Inhibierung bei 0.30 mM). In der daraufhin durchgeführten Studie wurden *Camalexin* sowie 15 Analoga und zum *Camalexin* strukturell verwandte Moleküle getestet, wobei sich 5-Methoxycamalexin und 5-Fluorcamalexin als am stärksten inhibierend zeigten (**Schema 39**).



Schema 39: Biologische Aktivität verschiedener Verbindungen gegen *Brassinin*-Oxidase (bei 0.30 mM Inhibitor).^[79]

Camalexin^[77] wurde erstmals 1991 zusammen mit *Methoxycamalexin* von *Browne* aus den Blättern des Leindotters, *Camelina sativa*, welcher mit *Alternaria brassicae* (Kohlschwärze) infiziert war, isoliert.^[78] Wenig später konnte es auch aus anderen *Cruciferae* isoliert werden.^[78b-d] Dass *Camalexin* auch aus *Arabidopsis thaliana*, welche *Pseudomonas syringae* ausgesetzt war, isoliert werden konnte,^[78b] ist für die genaue Untersuchung der biologischen Funktion sehr hilfreich gewesen. Durch die große Anzahl von Mutanten bei *A. thaliana* ist die physiologische Wirkung von *Camalexin* heute besser untersucht als bei den meisten anderen Phytoalexinen von Kreuzblütlergewächsen.^[74a] Wird *A. thaliana* von biotrophischen oder nekrotrophischen Pathogenen befallen, beginnt die Pflanze mit der Herstellung und Ausschüttung von *Camalexin*. Es konnte von verschiedenen Gruppen gezeigt werden, dass zu diesen Pathogenen sowohl Pilze, als auch Viren und *Oomyceten* (Eipilze) gehören. Obwohl es zunächst aus den Blättern isoliert wurde, wird *Camalexin* unter anderem auch in der Wurzel produziert und angereichert. Abiotische Auslöser, vor allem jene welche reaktive Sauerstoffspezies (ROS, reactive oxygen species) erzeugen, lösen ebenso die *Camalexin*-Produktion aus. Obwohl die Produktion von einer Vielzahl von Pathogenen ausgelöst werden kann, ist die Anzahl der Pathogene, welche letztendlich durch *Camalexin* am Wachstum gehindert werden deutlich kleiner. Bei einigen Pilzen wurde inzwischen herausgefunden, dass sie *Camalexin* wie andere Phytoalexine metabolisieren und detoxifizieren können (**Schema 40**).



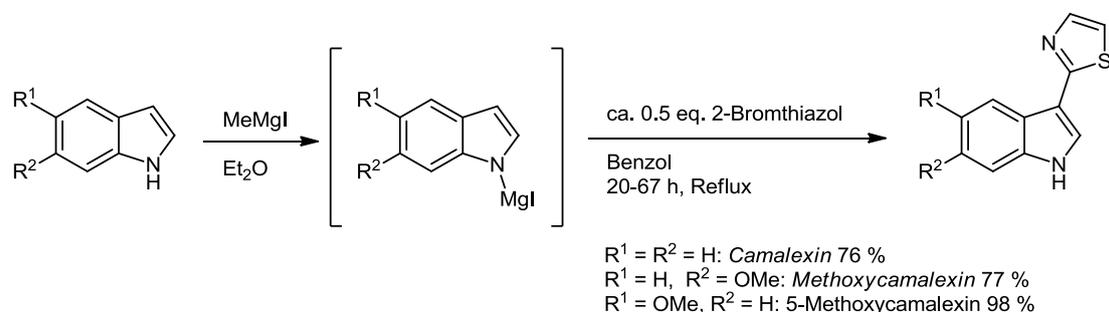
Schema 40: Detoxifizierung von *Camalexin* durch den Pilz *Rhizoctonia solani*.^[74a]

Dennoch zeigte *Camalexin* unter anderem stark antifungielle Wirkung.^[79] Interessant ist, dass *Camalexin* auch für die Pflanze toxisch ist. Bei einer Konzentration von 100 $\mu\text{g/mL}$ induziert es den Zelltod von Pflanzenzellen in Kultur.

Neuere Untersuchungen zeigen zudem vielversprechende Ergebnisse für die Verwendung als Krebstherapeutikum. Es ist bereits seit einiger Zeit bekannt, dass *Camalexin* cytotoxische Wirkung gegenüber der menschlichen Brustkrebszelllinie SKBr3 zeigt.^[80] Jüngst wurde von *Mezencev* cytotoxische Aktivität auch gegenüber menschlichen Jurkat-Zellen (T-Zell-Leukämie) und GM 15851 Lymphoblast, sowie menschlichen Haut Fibroblast-Zellen festgestellt.^[81] Systematische Nachforschungen ergaben, dass *Camalexin* Apoptose bei Jurkat-Zellen einleitet. Zunächst kommt es zum Anstieg der ROS in der Zelle, dann werden die Membranen der Mitochondrien abgebaut und schließlich wird die Apoptose eingeleitet.

Camalexin nimmt daher nicht nur eine wichtige Rolle beim Verständnis der Verteidigungsmechanismen von Pflanzen gegenüber Pathogenen ein, sondern besitzt auch potentiell interessante Anwendungsmöglichkeiten als Fungizid und in der Krebstherapie. Es ist daher wenig verwunderlich, dass seit seiner Isolierung mehrere Totalsynthesen entwickelt wurden.

Die erste Totalsynthese von *Camalexin* und einiger Analoga wurde 1992 kurz nach der ersten Isolierung von *Ayer* veröffentlicht.^[82] Die Syntheseroute basiert auf der Reaktion eines Indolylmagnesiumhalogenids mit 2-Bromthiazol (**Schema 41**).

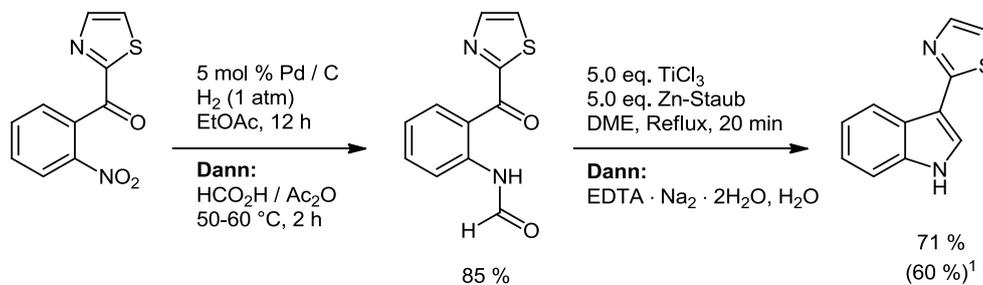


Schema 41: Synthese von *Camalexin* durch *Ayer*.^[82]

Die Reaktion liefert *Camalexin* zwar in akzeptabler Ausbeute (68-76 % bezogen auf 2-Bromthiazol) erfordert aber den überstöchiometrischen Einsatz des Indols und toleriert

polare Funktionalitäten nur in geschützter Form. Bei äquimolarem Zusatz des Indolylmagnesiumiodids erhielt man nur eine Ausbeute von 44 %.

Ein weiterer Weg *Camalexin* herzustellen ist der Aufbau des Indolkerns. *Fürstner* zeigte 1995, dass *Camalexin* über eine Titan-vermittelte reduktive Cyclisierung einfach zugänglich ist.^[83] (**Schema 42**).

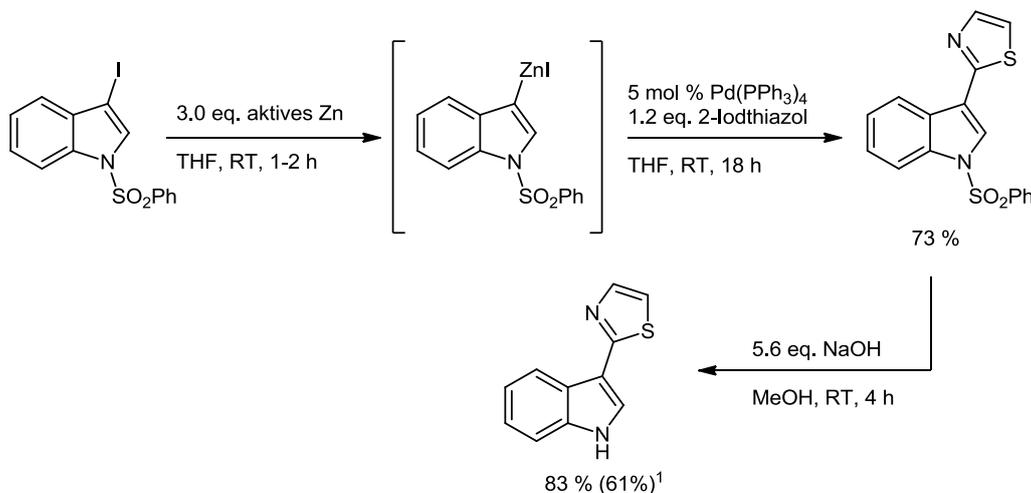


Schema 42: Aufbau des Indolkerns von *Camalexin* über die *Fürstner*-Indolsynthese.^[83]

¹ Gesamtausbeute bezogen auf die hier gezeigten Schritte.

Die reduktive Cyclisierung des Oxoamids zum Indol, auch als *Fürstner*-Indolsynthese bekannt, bietet synthetisch einige Vorteile, besonders da am Indol in 2-Position ebenfalls Substituenten eingeführt werden können. Dennoch leidet die Synthese unter der vergleichsweise hohen Anzahl an Stufen und der daraus resultierenden niedrigen Gesamtausbeute (etwa 43 % ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Bromthiazol).

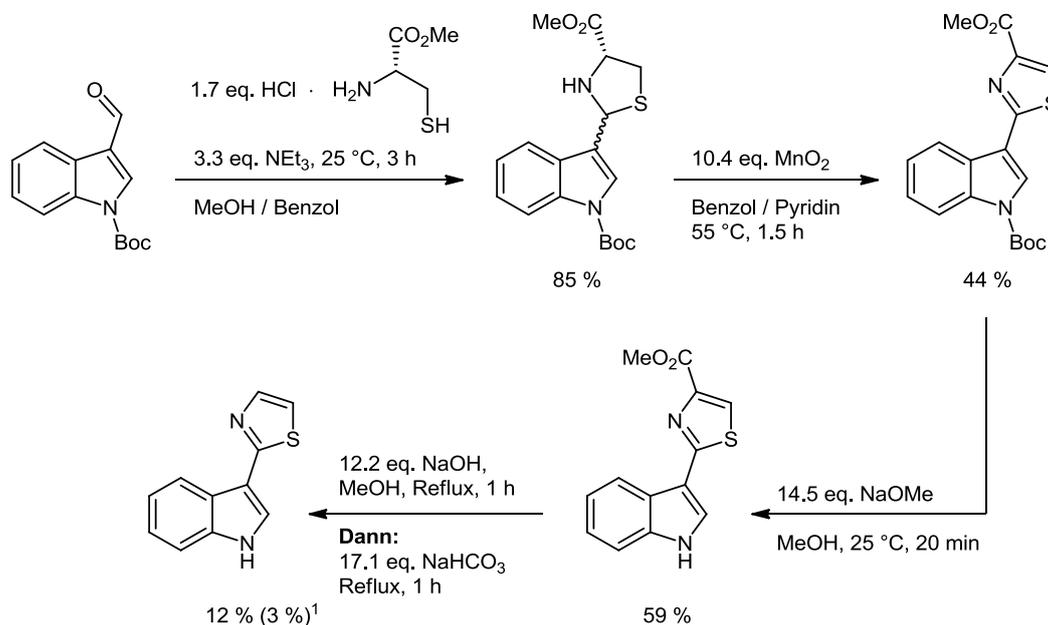
Eine Palladium-katalysierte Route zu *Camalexin* wurde von *Sakamoto* ausgearbeitet (**Schema 43**).^[84] In der zweistufigen Synthese lässt sich das gewünschte Produkt in 61 % Gesamtausbeute, bezogen auf das iodidierte und *N*-geschützte Indol, darstellen. Problematisch ist hierbei allerdings die Herstellung des für die *Negishi*-Kupplung notwendigen Zink-Organyls.



Schema 43: *Camalexin*-Synthese nach *Sakamoto* via *Negishi*-Kupplung.^[84]

¹ Gesamtausbeute bezogen auf die hier gezeigten Schritte.

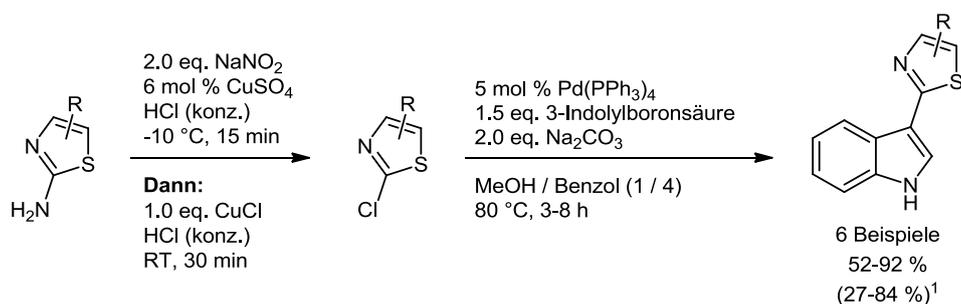
Über eine als biomimetisch vorgestellte Synthese wurde 2001 von *Dzurilla* berichtet.^[85] Die Synthese liefert allerdings über vier lineare Stufen gerade 3 % Ausbeute und ist daher zur Erstellung von Analoga-Bibliotheken unbrauchbar (**Schema 44**).



Schema 44: Biomimetische Synthese nach *Dzurilla*.^[85]

¹ Gesamtausbeute bezogen auf die hier gezeigten Schritte.

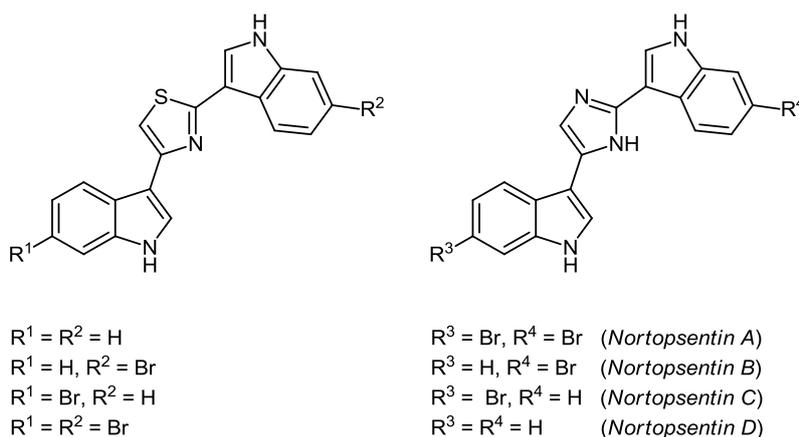
Eine *Suzuki*-Kupplung wurde bisher noch nicht für die Synthese von *Camalexin* eingesetzt. Einige Analoga wurden allerdings in einem kombinatorischen Ansatz von *Jiang* 2003 über eine Palladium-vermittelte Kupplung von 2-Chlorthiazolen mit *N*-Tosyl-indolylboronsäuren in moderaten Ausbeuten dargestellt (**Schema 45**).^[86]



Schema 45: Kombinatorische *Camalexin*-Analoga-Synthese mittels *Suzuki*-Kupplung nach *Jiang*.^[86]

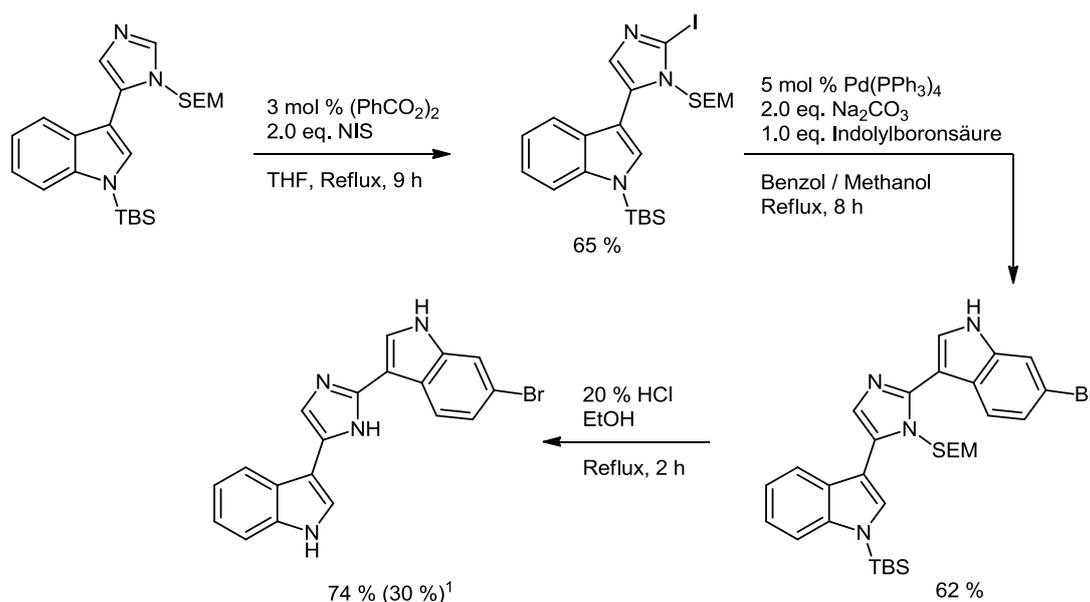
¹ Gesamtausbeute bezogen auf die hier gezeigten Schritte.

Eine strukturelle Verwandtschaft der *Camalexine* zu den bereits hergestellten Bisindolen zeigt sich, wenn der Thiazolteil auf beiden Seiten mit einem Indol substituiert wird (**Schema 46**). Es entstehen Thiazol-verbrückte Analoga für die biologisch hochaktiven *Nortopsentine*.^[53,87]



Schema 46: Thiazol-verbrückte Bisindole als *Nortopsentin*-Analoga.

Die *Nortopsentine A-C* wurden erstmals 1991 von *Sun* aus dem schwer zugänglichen Tiefseeschwamm *Spongosorites ruetzleri* isoliert und weisen ein einzigartiges Imidazol-verbrücktes Bisindolgerüst auf.^[88] Das Extrakt der Verbindungen in Methanol zeigte in ersten Tests *in vitro* Toxizität gegenüber P388-Krebszellen, antivirale Wirkung gegenüber HSV-1 und ebenfalls antifungielle Aktivität gegenüber *Candida albicans*. Die methylierten Derivate zeigten interessanterweise eine starke Zunahme der Aktivität gegen P388-Zellen (IC_{50} : 0.34 bis 7.6 $\mu\text{g/mL}$). Die erste Totalsynthese von *Nortopsentin D* wurde 1994 von *Ohta* durchgeführt.^[89] Als Schlüsselschritt wurde eine Palladium-vermittelte Kupplung zwischen einem Imidazol-substituierten Indol und einem Organometallreagenz verwendet. Gegenüber Zink- und *Grignard*reagenzien erwies sich eine *Suzuki*-Kupplung mit einer Indolboronsäure als vorteilhaft. Die gleiche Strategie ermöglichte *Ohta* daraufhin ebenfalls den Zugang zu den *Nortopsentinen A-C* (**Schema 47**).^[90]

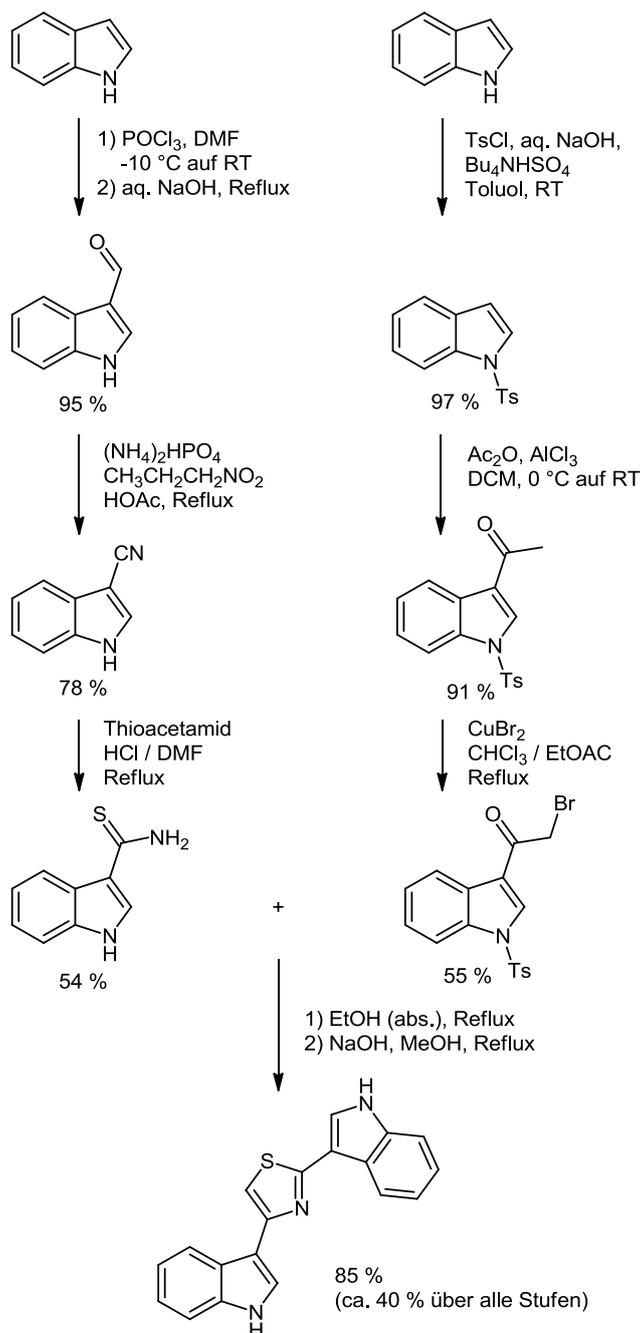


Schema 47: Synthese von *Nortopsentin B* nach *Ohta*.^[90]

¹ Gesamtausbeute bezogen auf die hier gezeigten Schritte.

Seit dem wurden von *Moody*, sowie von *Molina* und *Fresneda* weitere Synthesen von einzelnen *Nortopsentinen* veröffentlicht, bei denen der verbrückende Imidazolring aufgebaut wird.^[91]

Thiazolanaloga zu den *Nortopsentinen* wurden bereits 1999 von der Gruppe *Jiang* über eine zwar konvergente Route synthetisiert, allerdings laufen gerade die beiden vorletzten Schritte mit mäßigen Ausbeuten ab, welche die Gesamtausbeute der Synthese empfindlich verringern (**Schema 48**).^[87]



Schema 48: Synthese Thiazol-verbrückter Bisindole nach *Jiang*.^[87]

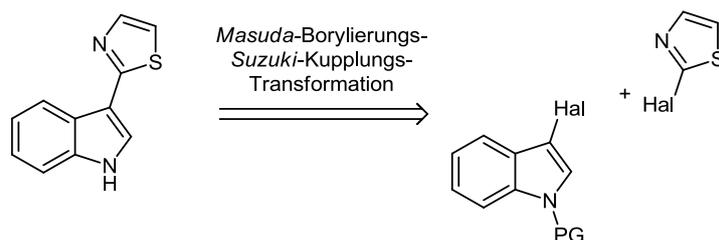
Auch die Thiazolanaloge der *Nortopsentine* zeigten in Tests interessante biologische Aktivität gegenüber einer Auswahl von menschlichen Krebszelllinien. So inhibiert das gezeigte Beispiel (**Schema 48**) unter anderem die Zelllinien K-562 (bei GI_{50} : 3.27 μ M), MOLT-4 (bei GI_{50} : 5.31 μ M) und SR (bei GI_{50} : 1.77 μ M).

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass Thiazol-substituierte beziehungsweise verbrückte Indole zwar kein häufiges Strukturthema in der Natur sein mögen, allerdings durch die Vielzahl von potentiellen Anwendungsmöglichkeiten aufgrund ihrer hohen biologischen Aktivität von großem Interesse sind. Durch ihre eher geringe Konzentration in Pflanzen sind die *Camalexin*-basierenden Phytoalexine sicherlich synthetisch deutlich leichter zugänglich, als durch Isolierung. Gleiches gilt ebenso für die aus schwer zugänglichen, marinen Organismen stammenden Fünfring-verbrückten Bisindole. Modular orientierte Synthesen bieten zudem den großen Vorteil, dass Analoga, wie etwa die Thiazol-verbrückten Bisindole ebenso zugänglich sind. Viele der bekannten Synthesen weisen allerdings gerade hier Defizite hinsichtlich der Diversität der möglichen Produkte auf.

5.4.2 Synthese der *Camalexin*-Typ-Indole (8)

5.4.2.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der Edukte

Eine retrosynthetische Betrachtung zeigt, dass die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz einen einfachen Zugang zum *Camalexin*-Gerüst ermöglicht (**Schema 49**). Die bereits für *Meridianine* und Diazin-verbrückte Bisindole **5** etablierten Methode erwies sich jedoch zunächst nicht als ausreichend die gewünschten Produkte in hohen Ausbeuten zu erzielen. Daher war eine entsprechende Anpassung der Reaktionssequenz nötig.



Schema 49: Retrosynthetische Analyse von *Camalexin*.

Die zum Aufbau der *Camalexine* verwendeten Indole sind erneut über den bereits beschriebenen Weg^[70] der Iodierung und Schützung mit einer Boc-Schutzgruppe einfach zugänglich, während die halogenierten Fünfringheterocyclen als Kupplungspartner zumeist käuflich erhältlich sind. Heterocyclen mit freien NH-Gruppen müssen allerdings vorher mit einer Schutzgruppe versehen werden, wie sich später herausstellte.

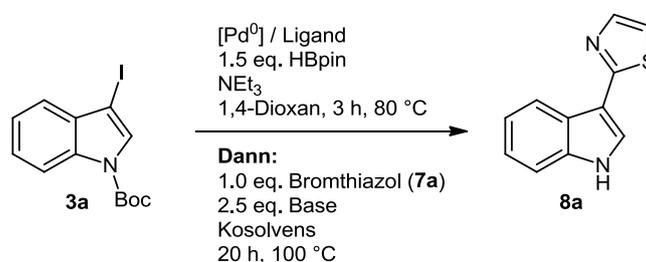
5.4.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Bei der Verwendung der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zur Kupplung von Fünfringheterocyclen hatten sich in der Vergangenheit wiederholt Probleme^[92] ergeben. Allgemein niedrige und bei unterschiedlichen Heterocyclen stark abweichende Ausbeuten führten dazu, dass die Sequenz bisher nicht als allgemein anwendbar für die Kupplung von Fünfringheterocyclen angesehen wurde.

Grundlegendes Problem bei Fünfringheterocyclen mit einem oder mehreren Heteroatomen ist der im Vergleich zu Sechsringheterocyclen größere Unterschied in den elektronischen Eigenschaften. Dies erschwert die Optimierung von Reaktionsbedingungen, die mit einer verhältnismäßig großen synthetischen Breite als allgemein anwendbar gelten können. Hinzu kommt, dass zum Beispiel Thiazole in *Suzuki*-Kupplungen generell eher drastischere Bedingungen, wie hohe Temperaturen und Kosolventien für die bessere Löslichkeit der verwendeten Base, erfordern. Aus den bereits durchgeführten Arbeiten zur *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zur Synthese von Bisindolen war bereits bekannt, dass starke Carbonatbasen in Verbindung mit Methanol als Kosolvens im *Suzuki*-

Kupplungsschritt die Boc-Schutzgruppe sehr schnell entschützen können. Ist der *in situ* generierte Indolylboronsäureester erst einmal entschützt, reagiert er allerdings nicht mehr in der *Suzuki*-Kupplung. Da Pd(PPh₃)₄ sich als ideales Katalysatorsystem zur Borylierung von Indolen herausgestellt hatte, erschien eine Optimierung der *Suzuki*-Kupplungs-Bedingungen hinsichtlich der Base als beste Option um höhere Ausbeuten zu erhalten.

Ausgehend von den bekannten Bedingungen für die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz wurde die Optimierung der Reaktionsbedingungen des *Suzuki*-Kupplungs-Schritts durchgeführt (**Schema 50**). Hierbei stellte sich vor allem die säulenchromatographische Aufreinigung des Produktes erneut als problematisch dar. Dies ist allerdings ein aufgrund der Komplexität des Reaktionsgemisches bekanntes Problem der Sequenz. Bei den Boc-geschützten Indolen **3** wird dies zusätzlich durch die Entschützung verstärkt.



Schema 50: Optimierung der Reaktionsbedingungen für *Camalexin* (**8a**)

Die zur Optimierung durchgeführten Versuche sind in **Tabelle 8** aufgeführt. Bedingt durch die Isolierungsproblematik werden verschiedene Wege der Aufarbeitung ebenso aufgeführt. Hauptproblem hierbei ist ein Nebenprodukt, welches bei der säulenchromatographischen Aufreinigung meist sehr dicht auf das gewünschte Produkt **8a** folgt und die saubere Trennung und Isolierung stellenweise unmöglich macht.

Während der Optimierung der Reaktionsbedingungen erwies sich 2-Bromthiazol (**7a**) als Kupplungspartner in der *Suzuki*-Kupplung als deutlich weniger reaktiv als die Diazine **4**, welche bei der Bisindolsynthese eingesetzt wurden. Die Verwendung des stabileren Präkatalysators PdCl₂(PPh₃)₂ zeigte im Gegensatz zu den Kupplungen der Thiophene **23** keine Vorteile (**Tabelle 8**, Eintrag 1). Der Wechsel der Base zu Natriumcarbonat steigerte allerdings die Ausbeute um das Dreifache (**Tabelle 8**, Eintrag 2). Aufgrund der geringeren Reaktivität von 2-Bromthiazol (**7a**), scheint die zu schnelle Entschützung des Indols zum eigentlichen Problem zu werden. Diese führt letztendlich dazu, dass der Boronsäureester abgespalten wird und das Indol als unreaktives Nebenprodukt anfällt.

5 Allgemeiner Teil

Tabelle 8: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese von *Camalexin* (**8a**).

Eintrag	Bedingungen <i>Masuda</i> - Borylierung	Bedingungen <i>Suzuki</i> - Kupplung	Ergebnis 8a (Isolierte Ausbeute %)
1	3 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 1.0 mL NEt ₃	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ MeOH	10 %
2	3 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ MeOH	29 %
3	3 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. CsF MeOH	20 %
4	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ H ₂ O	65 % ¹
5	3 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ H ₂ O	Gleicht Eintrag 4 (DC-Kontrolle), n. i.
6	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 6 mol % PPh ₃ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ H ₂ O	39 %
7	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ 6 mol % PPh ₃ H ₂ O	25 % ²
8	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ 6 mol % PPh ₃ H ₂ O	ca. 90 % ¹
9	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ 6 mol % PPh ₃ H ₂ O	74 % ³
10	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ H ₂ O	Produkt nicht entstanden (DC-Kontrolle, GCMS), n. i.
11	3 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 12 mol % SPhos 0.5 mL NEt ₃	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ H ₂ O Dann: 24 h bei 110 °C	Produkt entsteht nur in Spuren, Indol scheint nach einiger Zeit dehalogeniert und/oder deboriert vorzuliegen (DC-Kontrolle)

¹ Mit Nebenprodukt verunreinigt (DC-Kontrolle).

² Ansatz wurde in einem kleineren Reaktionsgefäß durchgeführt.

³ Wiederholung von Eintrag 8, anderes Eluent für Säulenchromatographie.

Anscheinend verlangsamt der Wechsel zu Natriumcarbonat die Entschützung der Boc-Schutzgruppe so stark, dass mehr Zeit für die *Suzuki*-Kupplung bleibt. Daher steigerte die Verwendung von Wasser als Kosolvens für die *Suzuki*-Kupplung die Ausbeute weiter, da es unter den basischen Bedingungen weniger nukleophil als Methanol ist und die Entschützung des Indols zusätzlich verlangsamt (**Tabelle 8**, Eintrag 4). Gleichzeitig lässt Wasser das überschüssige Pinakolboran aus der *Masuda*-Borylierung abreagieren.

Die Verwendung des aktiveren Präkatalysators Pd(PPh₃)₄ wird allerdings durch die Verwendung von Wasser erschwert, da der nicht luftstabile Komplex nach 20 h Reaktionszeit zu einem Palladium(0)-Niederschlag an der Innenseite des Reaktionsgefäßes führt. Daher wurde untersucht, ob der Zusatz von weiterem Triphenylphosphan die Oxidation des Liganden vermindern kann (**Tabelle 8**, Einträge 6 bis 9). Hierbei zeigte sich, dass eine Zugabe von Triphenylphosphan im ersten Schritt, der *Masuda*-Borylierung, die Gesamtausbeute stark senkt (**Tabelle 8**, Eintrag 6). Wird Triphenylphosphan allerdings erst in der *Suzuki*-Kupplung zugegeben, so steigt die Ausbeute der Sequenz auf etwa 90 % (**Tabelle 8**, Eintrag 8). Die Verbindung konnte jedoch nicht sauber isoliert werden.

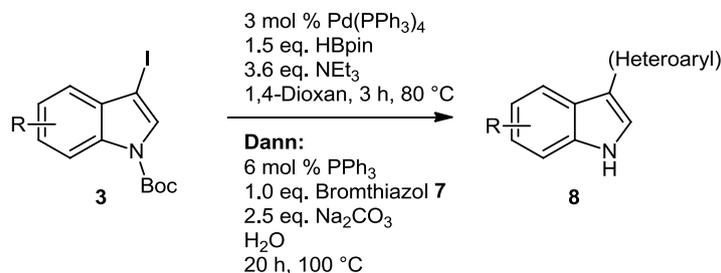
Die als Vergleich zwischen großem und kleinem Schlenkrohr (130 mL und 40 mL Maximalinhalt) durchgeführten Reaktionen (**Tabelle 8**, Einträge 7 und 8), zeigten, dass die anscheinend schlechtere Durchmischung im kleinen Schlenkrohr die Ausbeute stark negativ beeinflusst.

Die idealen Kupplungsbedingungen (**Tabelle 8**, Eintrag 9) führten dann nach Wechsel des Eluenten für die Säulenchromatographie von Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser zu *n*-Hexan/Ethylacetat zur Isolierung von *Camalexin* (**8a**) in 74 % Ausbeute.

Nach Einführung eines neuen Katalysatorsystems für die Kupplung von Vinylhalogeniden wurde dieses System mit cataCXium® AHI als Ligand für die *Camalexin*-Synthese ebenfalls getestet (**Tabelle 8**, Eintrag 10). Erstaunlicherweise zeigte bereits die DC-Kontrolle, dass *Camalexin* (**8a**) nicht entstanden ist. Eine mögliche Erklärung hierzu wird im Kapitel zu der Kupplung von Vinylhalogeniden diskutiert. Die Verwendung der *Buchwald*-Bedingungen^[120] mit SPhos als Ligand führte ebenfalls nicht zur Produktbildung (**Tabelle 8**, Eintrag 11).

5.4.2.3 Synthese

Mit den optimalen Reaktionsbedingungen (**Schema 51**) für die Synthese von *Camalexin* (**8a**) wurde eine Auswahl von Derivaten synthetisiert. Zunächst wurde hierzu der Thiazolsubstituent **7** variiert, gefolgt von unterschiedlichen Substituenten am Indolkern **3**.

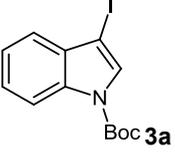
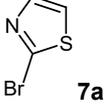
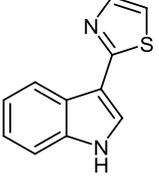
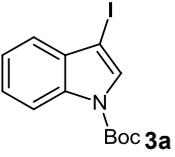
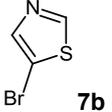
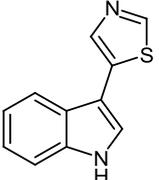
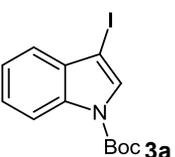
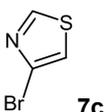
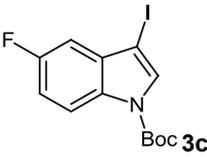
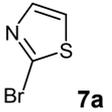
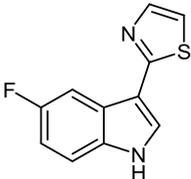
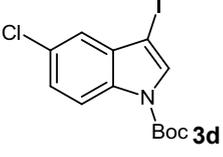
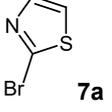
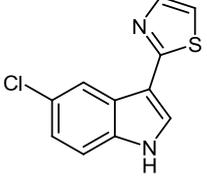
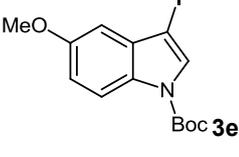
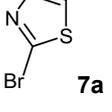
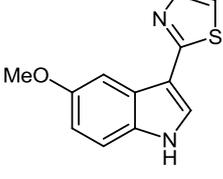


Schema 51: Optimierte Reaktionsbedingungen zur Synthese von *Camalexin* (**8a**).

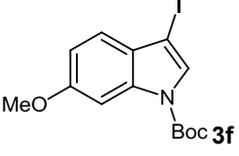
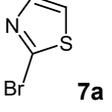
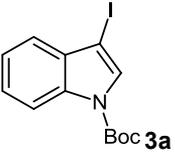
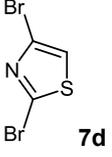
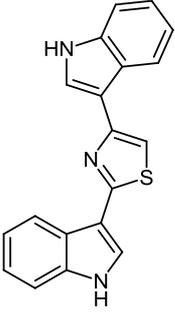
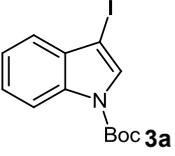
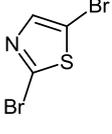
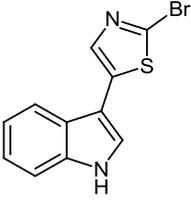
Die durchgeführten Synthesen sind in **Tabelle 9** mit Startmaterialien, Kupplungspartnern und Ausbeuten aufgeführt. *Camalexin* (**8a**), sein 4-Thiazolyl-substituiertes Isomer **8b** und das bisher unbekannte 5-Thiazolyl-Isomer **8c** ließen sich in vergleichbar guten Ausbeuten isolieren (**Tabelle 9**, Einträge 1 bis 3). 5-Fluor*camalexin* (**8d**) konnte ebenfalls in hoher Ausbeute durch das Ein-Topf-Verfahren dargestellt werden (**Tabelle 9**, Eintrag 4). Das bisher gleichsam unbekannte 5-Chloranalogon **8e** (**Tabelle 9**, Eintrag 5) entsteht allerdings mit 31 % in deutlich geringerer Ausbeute, was allerdings vergleichbar zum 5-Chlor-substituierten *Hyrtinadin*-Analogon **5d** ist. Der Naturstoff 6-Methoxycamalexin (**8g**) und sein 5-Methoxyanalogon **8f** konnte ebenso in akzeptabler Ausbeute erhalten werden (**Tabelle 9**, Einträge 6 und 7). Das 5-Methoxycamalexin (**8f**) ließ sich jedoch als Öl nicht elementaranalysenrein erhalten. Interessant ist, dass die Ausbeute des *Nortopsentin*-Analogons **8h** (**Tabelle 9**, Eintrag 8) ungefähr dem Produkt der entsprechenden Einzelausbeuten von **8a** und **8c** (**Tabelle 9**, Einträge 1 und 2) entspricht.

Der Versuch auch *N*-Boc-geschützte 7-Azaindole erfolgreich für die Sequenz mit Fünfringen einzusetzen, erwies sich als nicht erfolgreich.

Tabelle 9: Synthese der Isomere und Analoga zu *Camalexin* **8a-i**.

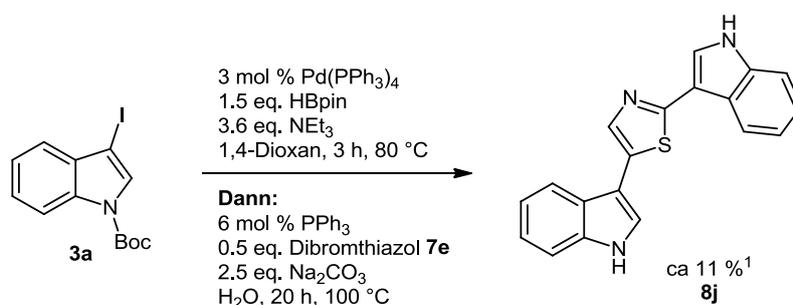
Eintrag	Substrat <i>Masuda</i> -Borylierung 3	Substrat <i>Suzuki</i> -Kupplung 7	Produkt 8 (Isolierte Ausbeute %)
1	 3a	 7a	 8a (74 %)
2	 3a	 7b	 8b (75 %)
3	 3a	 7c	 8c (65 %)
4	 3c	 7a	 8d (69 %)
5	 3d	 7a	 8e (31 %)
6	 3e	 7a	 8f (51 %)

Fortsetzung von **Tabelle 9**: Synthese der Isomere und Analoga zu *Camalexin 8a-i*.

Eintrag	Substrat <i>Masuda</i> -Borylierung 3	Substrat <i>Suzuki</i> -Kupplung 7	Produkt 8 (Isolierte Ausbeute %)
7			 8g (62 %)
8 ¹			 8h (52 %)
9 ¹			 8i (69 %) ²

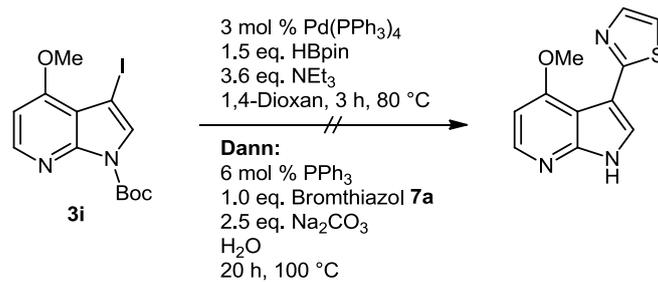
¹ Die Reaktionen wurden mit 1.0 eq. Indol und 0.5 eq. des Dibromthiazols durchgeführt.² Das gewünschte Produkt, das entsprechende Thiazol-verbrückte Bisindol **8j** entsteht nur in Spuren (ca. 11 %).

Das Isomer **8j** (**Tabelle 9**, Eintrag 9) lässt sich in ca. 11 % als braunes Öl isolieren. Im HRMS findet sich zwar die Produktmasse, das Hauptprodukt der Reaktion mit 69 % Ausbeute ist allerdings das entsprechende nur einfach gekuppelte Bromthiazol-substituierte Indol **8i**.

**Schema 52**: Syntheseversuch zur Darstellung des Thiazol-verbrückten Bisindols **8j**.¹ Produkt konnte nicht elementaranalysenrein isoliert werden.

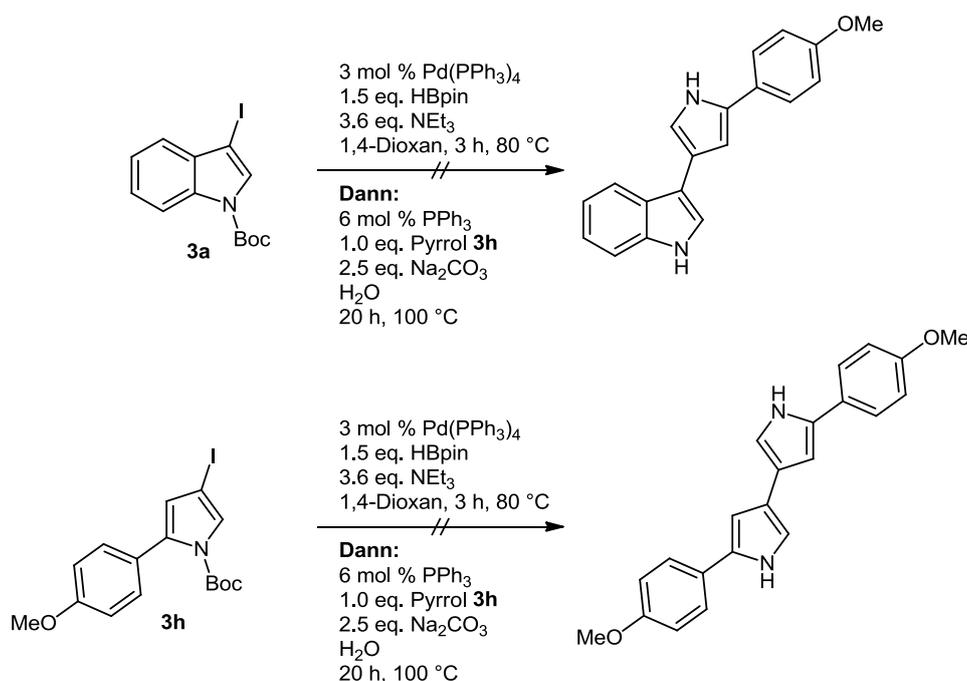
5.4.2.4 Versuche zur Synthese der Nortopsentine

Zusätzlich zu den in **Tabelle 9** gezeigten Beispielen wurden weitere, allerdings erfolglose, Versuche zur Synthese von *Camalexin*- und *Nortopsentin*-Analoga mit den optimierten Reaktionsbedingungen unternommen. Eingesetzt wurden größtenteils kommerziell erhältliche, ein- oder zweifach halogenierte, stickstoffhaltige Heterocyclen. Die optimierten Reaktionsbedingungen für die Synthese der *Camalexin*-Typ-Indole **8** lassen den Einsatz von 7-Azaindolen als Startmaterialien überraschenderweise nicht zu (**Schema 53**).



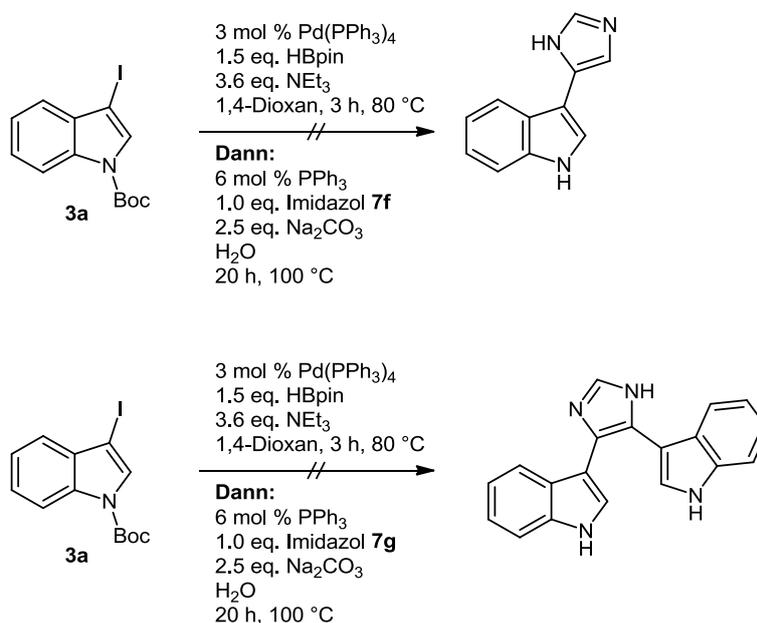
Schema 53: Erfolgreicher Versuch Boc-geschützte 7-Azaindole unter den milderen Bedingungen einzusetzen.

Ebenfalls problematisch ist der Einsatz von ungeschützten, stickstoffhaltigen Heterocyclen im *Suzuki*-Kupplungsschritt. Durch den Erfolg der milderen Bedingungen motiviert, wurde die Sequenz mit Boc-geschützten Pyrrolen durchgeführt. Sowohl bei der Verwendung als Startmaterial in der Borylierung, als auch als *Suzuki*-Kupplungspartner konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden (**Schema 54**).



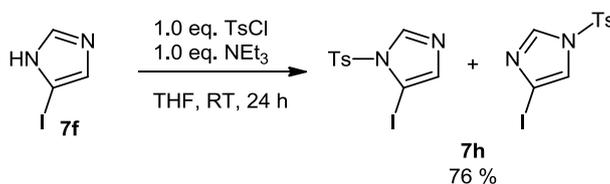
Schema 54: Versuch Boc-geschützte Pyrrole in der Sequenz einzusetzen.

Dass Heterocyclen mit freiem NH nicht eingesetzt werden können, zeigte sich erneut bei iodierten Imidazolen.



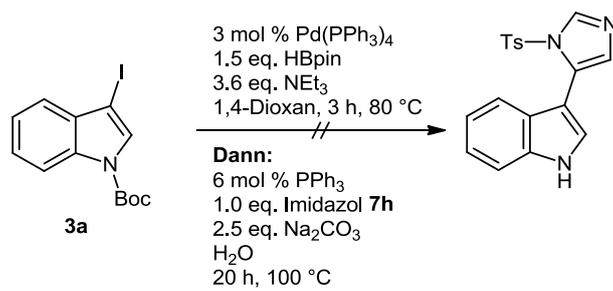
Schema 55: Kupplungsversuch mit Imidazol.

Um dennoch einen Zugang zu *Nortopsentinen* zu erhalten, wurde daraufhin 5-Iod-1*H*-imidazol (**7f**) mit einer Tosylgruppe geschützt (**Schema 56**). Die deutlich stabilere Tosylschutzgruppe sollte sich unter den gewählten Bedingungen der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz nicht abspalten lassen.



Schema 56: Tosylierung des Imidazols **7h**.^[93]

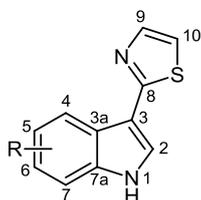
Bei der Reaktion entsteht aufgrund der Wanderung des H-Atoms zwischen beiden Imidazol-Stickstoffatomen eine Produktmischung aus zwei Isomeren **9**. Nach Umsetzung mit dem iodierten Indol in der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe, sollte allerdings wieder ein Produkt als Tautomerengemisch vorliegen. Überraschenderweise ließ sich jedoch das tosylierte Imidazol **9** ebenfalls nicht in der Sequenz einsetzen (**Schema 57**).



Schema 57: Versuch der Kupplung des Boc-geschützten Indols **3a** mit dem tosylierten Imidazol **7h**.

5.4.3 Struktur und Eigenschaften der *Camalexin*-Typ-Indole

Die Strukturen der *Camalexin*-Typ-Indole **8** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. Die meisten Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als Feststoffe mit hohem Schmelzpunkt vor. Verbindung **8f** liegt allerdings als Öl vor und konnte nicht elementaranalysenrein isoliert werden. Stattdessen wurde ein HRMS-ESI-Spektrum aufgenommen. Der Lokantensatz für *Camalexin* (**8a**) und die Analoga **8d-g**, sowie die wichtigen Daten der ^1H -NMR-Spektren sind in **Schema 35** und **Tabelle 10** zusammengefasst. Die quartären Kohlenstoffatome, Methyl- und Methylengruppen wurden durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren zugeordnet.



Schema 58: Lokantensatz für *Camalexin* (**8a**) und die Analoga **8d-g** für die Diskussion der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.

Vergleicht man die ^1H -NMR-Daten von *Camalexin* (**8a**) und den Verbindungen **8d-g**, so lassen sich prinzipiell alle Signale eindeutig den jeweiligen Protonen zuordnen. Charakteristisch sind die Resonanzen der NH-Protonen des Indolteils, welche stark tieffeldverschoben als Singulets in einem Bereich von δ 9.02-11.80 auftreten. Die Wasserstoffkerne an 2-Position ergeben bei δ 7.88-8.14 Dubletts, welche typische 5J -Kopplungskonstanten von 2.6-2.9 Hz aufweisen. Die Signale der Protonen am Benzolring des Indols (4- und 7-Position) lassen sich durch ihre charakteristischen Aufspaltungen ebenfalls leicht zuordnen. Bei den 5-substituierten Analoga **8d-f** (**Tabelle 10**, Einträge 2 bis 4) und *6-Methoxycamalexin* (**8g**) (**Tabelle 10**, Eintrag 5) wird die Zuordnung durch den Substituenten weiter vereinfacht, da jeweils nur eine 3J -Kopplung vorkommt. Im Falle des 5-methoxysubstituierten Beispiels **8f** (**Tabelle 10**, Eintrag 4) lassen sich allerdings nicht alle Signale zuordnen, da nur Kopplungskonstanten von 2.4-3.3 Hz auftreten. Hier lässt sich nicht genau sagen, ob es sich um 5J -Kopplungen am Aromaten handelt oder um die vergleichbar großen 3J -Kopplungen zwischen den Wasserstoffkernen am Thiazolring. Interessanterweise treten die Signale der Thiazolprotonen immer in den Bereichen von δ 7.47-7.54 und δ 7.74-7.78 als Dubletts mit Kopplungskonstanten von etwa 3.3 Hz auf. Da der elektronische Einfluss des Indolteils auf das Thiazol relativ gering ist, ließen sich die Signale durch Vergleich mit den Spektren der *Camalexin*-Isomere **8b** und **8c** zuordnen. Die Signale fehlen in den dortigen Spektren je nach Substitutionsmuster jeweils.

Tabelle 10: ^1H -NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten von *Camalexin* (**8a**) und den Analoga **8d-g** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 500 MHz, 20 °C).

Verb.	H ₁ [δ]	H ₂ [δ]	H ₄ [δ]	H ₅ [δ]	H ₆ [δ]	H ₇ [δ]	H ₉ [δ]	H ₁₀ [δ]
8a	11.68 (s)	8.04 (d) $^5J = 2.8$ Hz	8.16 (d) $^3J = 7.4$ Hz	7.13-7.21 (m)		7.45 (d) $^3J = 7.3$ Hz	7.78 (d) $^3J = 3.3$ Hz	7.51 (d) $^3J = 3.3$ Hz
8d (5-Fluor)	11.80 (brs)	8.13 (d) $^5J = 2.9$ Hz	7.89 (dd) $^3J = 10.1$ Hz $^5J = 2.5$ Hz	-	7.05 (td) $^3J = 9.1$ Hz $^5J = 2.6$ Hz	7.47 (dd) $^3J = 8.8$ Hz	7.80 (d) $^3J = 3.4$ Hz	7.53 (d) $^3J = 3.3$ Hz
8e (5-Chlor)	11.87 (brs)	8.14 (d) $^5J = 2.6$ Hz	8.21-8.23 (m)	-	7.20 (dd) $^5J = 8.6$ Hz $^5J = 2.0$ Hz	7.48 (d) $^3J = 8.6$ Hz	7.81 (d) $^3J = 3.2$ Hz	7.54 (d) $^3J = 3.2$ Hz
8f (5-OMe) ¹	9.02 (s)	n. z. ²	n. z. ²	-	6.84 (d) $^3J = 8.1$ Hz $^5J = 2.4$ Hz	n. z. ²	n. z. ²	n. z. ²
8g (6-OMe)	11.43 (brs)	7.88 (d) $^5J = 2.7$ Hz	8.00 (d) $^3J = 8.7$ Hz	6.79 (dd) $^3J = 8.7$ Hz $^5J = 2.3$ Hz	-		6.93 (d) $^5J = 2.2$ Hz	7.74 (d) $^3J = 3.3$ Hz

¹ Aufgenommen in CDCl_3 , 600 MHz, 20 °C.² Signal lässt sich nicht eindeutig zuordnen.

Gleichermaßen sind die ^{13}C -NMR-Spektren für die Verbindungen charakteristisch. Durch die unterschiedlichen Substituenten und mit Hilfe von Inkrementrechnungen lassen sich die Signale der Kohlenstoffkerne von *Camalexin* (**8a**) und den Verbindungen **8d-g** eindeutig zuordnen. Die Zuordnung der Signale findet sich in **Tabelle 11**.

Wie auch in den ^1H -NMR-Spektren zu erkennen ist, scheint der elektronische Einfluss des Substituenten am Indolring auf den Thiazolring gering zu sein. Die Signale des Thiazolrings konnten durch Vergleich mit den Spektren der Verbindungen **8b** und **8c** zugeordnet werden. Die Resonanzen der Kohlenstoffkerne am Thiazolring liegen typischerweise im Bereich von δ 162.4-163.9 (C_8), δ 125.0-128.3 (C_9) und δ 115.8-116.5 (C_{10}). Ebenfalls charakteristisch ist die Resonanz von C_2 , welche normalerweise bei δ 142.4-142.7 auftritt. Die Signale der

5 Allgemeiner Teil

Kohlenstoffkerne am Phenylring des Indolteils werden, wie zu erwarten, stärker vom elektronischen Einfluss des Substituenten affektiert und weisen zudem im Falle des fluorierten Beispiels **8d** die Kopplung mit dem Fluoratom auf. Anhand der Kopplungskonstanten der Kohlenstoff-Fluor-Kopplung und der Beschaffenheit der Signale im 135-DEPT-Spektrum ließen sich die Kerne gut zu den jeweiligen Signalen zuordnen.

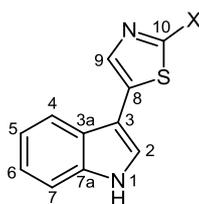
Tabelle 11: ¹³C-NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten von *Camalexin* (**8a**) und den Analoga **8d-g** (aufgenommen in DMSO-d₆, 125 MHz, 20 °C).

Verb.	8a	8d (5-Fluor)	8e (5-Chlor)	8f (5-OMe) ¹	8g (6-OMe)
C ₂ [δ]	142.6 (CH)	142.6 (CH)	142.7 (CH)	142.4 (CH)	142.5 (CH)
C ₃ [δ]	110.6 (C _{quat})	110.8 (C _{quat})	110.3 (C _{quat})	112.1 (C _{quat})	110.6 (C _{quat})
C _{3a} [δ]	124.2 (C _{quat})	124.6 (d) (C _{quat}) ³ J = 10.9 Hz	125.27 (C _{quat})	125.4 (C _{quat})	118.5 (C _{quat})
C ₄ [δ]	120.6 (CH) ²	105.1 (d) (CH) ² J = 24.3 Hz	119.6 (CH) ²	102.4 (CH)	110.8 (CH)
C ₅ [δ]	116.2 (CH) ²	157.9 (d) (C _{quat}) ¹ J = 233.2 Hz	125.35 (C _{quat})	155.8 (C _{quat})	120.9 (CH)
C ₆ [δ]	120.2 (CH) ²	110.6 (d) CH ² J = 24.3 Hz	122.4 (CH) ²	113.6 (CH) ²	156.2 (C _{quat})
C ₇ [δ]	112.2 (CH)	113.3 (d) (CH) ³ J = 9.9 Hz	113.8 (CH)	112.7 (CH) ²	95.0 (CH)
C _{7a} [δ]	136.6 (C _{quat})	133.2 (C _{quat})	135.0 (C _{quat})	131.7 (C _{quat})	137.4 (C _{quat})
C ₈ [δ]	162.9 (C _{quat})	162.6 (C _{quat})	162.4 (C _{quat})	163.9 (C _{quat})	163.0 (C _{quat})
C ₉ [δ]	126.4 (CH)	128.3 (CH)	128.1 (CH)	125.6 (CH)	125.0 (CH)
C ₁₀ [δ]	116.2 (CH)	116.3 (CH)	116.5 (CH)	115.8 (CH)	116.1 (CH)

¹ Aufgenommen in CDCl₃, 600 MHz, 20 °C.

² Signal wurde nur über Vergleich mit Inkrementrechnung zugeordnet.

Etwas schwieriger gestaltete sich die eindeutige Zuordnung der Signale in den ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren des einfach bromierten *Camalexin*-Analogons **8i**. Um die Struktur vollständig aufzuklären, mussten zusätzlich zur Aufnahme der üblichen Spektren noch ein HMBC-Experiment und ein HSQC-Experiment durchgeführt werden, da ein 2-verknüpftes Isomer denkbar wäre. Für die Diskussion der NMR-Spektren wird die Verbindung zudem mit dem *Camalexin*-Isomer **8b** verglichen (**Schema 59, Tabelle 12**).



X = H (**8b**)
X = Br (**8i**)

Schema 59: Lokantensatz der *Camalexin*-Analoge **8b** und **8i** für die Diskussion der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.

Im ^1H -NMR-Spektrum des *Camalexin*-Isomers **8b** lassen sich die Signale der Protonen an 4-, 5- und 6-Position des Phenylrings, sowie an 9-Position nicht eindeutig zuordnen, da sie in zwei Multipletts bei δ 7.09-7.18 und δ 7.77-7.82 auftreten. Beim bromierten Analogon **8i** lassen sich die Resonanzen der Protonen an 5- und 6-Position aufgrund der Kopplungen mit weiteren Protonen am Phenylring ebenso nur einem Multiplett bei δ 7.21-7.26 zuordnen.

Tabelle 12: ^1H -NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der *Camalexin*-Analoge **8b** und **8i** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 600 MHz, 20 °C).

Verbindung	H ₁ [δ]	H ₂ [δ]	H ₄ [δ]	H ₅ [δ]	H ₆ [δ]	H ₇ [δ]	H ₉ [δ]	H ₁₀ [δ]
8b	11.53 (brs)	8.14 (s)	n. z. ²	n. z. ²	n. z. ²	7.42 (d) ³ J = 8.0 Hz	n. z. ²	8.93 (s)
8i	11.87 (brs)	8.17 (d) ⁵ J = 2.9 Hz	8.09-8.11 (m)	7.21-7.26 (m)		7.50-7.52 (m)	7.63 (s)	-

¹ Spektrum wurde bei 500 MHz aufgenommen.

² Diese Signale lassen sich nicht eindeutig zuordnen, da zwei Multipletts mit jeweils der Intensität 2 auftreten.

Mit Hilfe eines HSQC-Experimentes konnten die Protonen beim bromierten Analogon **8i** eindeutig den jeweiligen Kohlenstoffatomen zugeordnet werden (**Abbildung 4**). Die Zuordnung der anderen Kohlenstoffatome wurde durch Vergleich mit den Spektren der anderen *Camalexin*-Analoge **8** durchgeführt (**Tabelle 13**).

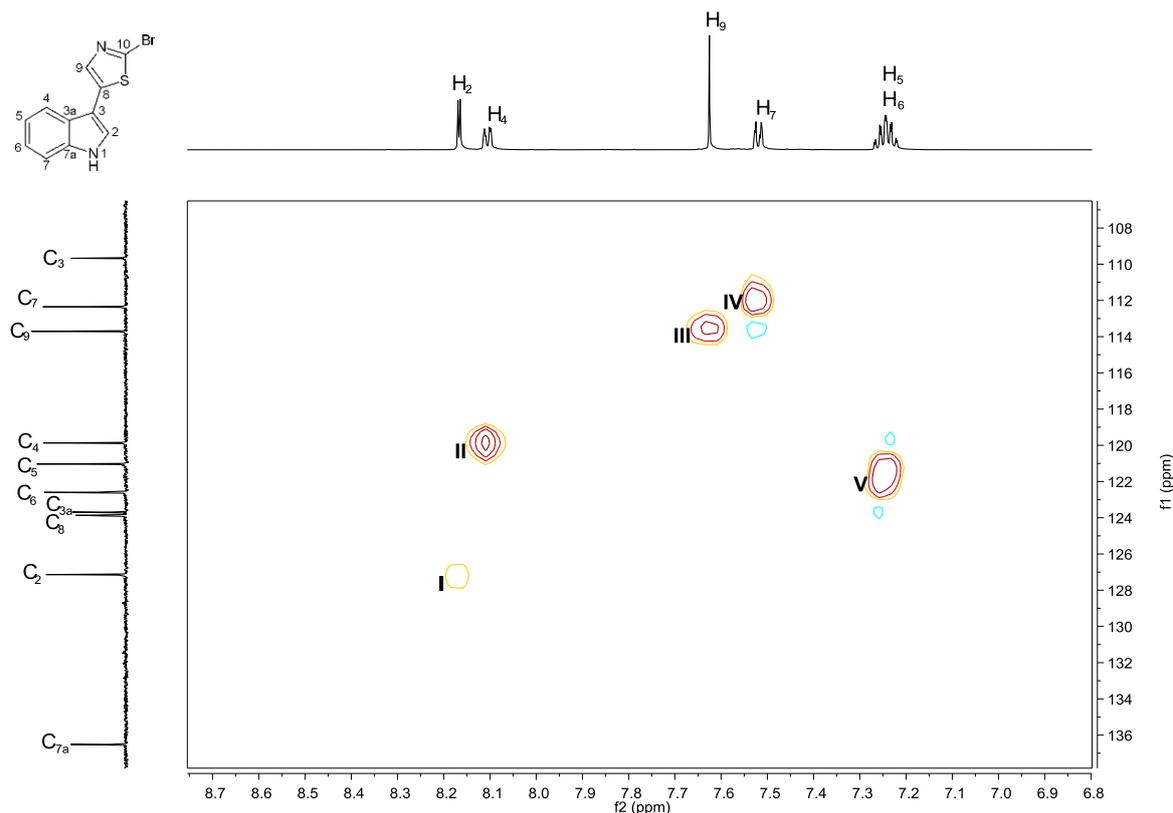


Abbildung 4: Ausschnitt aus der HSQC-Aufnahme von Verbindung **8i** (aufgenommen in DMSO- d_6 , 600 MHz, 20 °C).

Leicht lassen sich aus dem Spektrum des HSQC-Experiments die charakteristischen Resonanzen von H_2 und C_2 auffinden und durch das Korrelationssignal **I** zuordnen. Korrelationssignal **II** zeigt die Verknüpfung von H_4 und ermöglicht die Zuordnung des entsprechenden Kohlenstoffkerns. Erst die HSQC-Aufnahme ermöglicht die sichere Zuordnung der Signale von H_9 und C_9 , welche am Thiazolring lokalisiert sind. Die Korrelationssignale **IV** und **V** zeigen schließlich die Verknüpfung der übrigen Protonen und Kohlenstoffkerne am Benzolring an, wobei C_5 und C_6 lediglich über ihre chemische Verschiebung zuzuordnen sind.

Tabelle 13: ^{13}C -NMR-Verschiebungen der *Camalexin*-Analoge **8b** und **8i** (aufgenommen in DMSO- d_6 , 600 MHz, 20 °C).

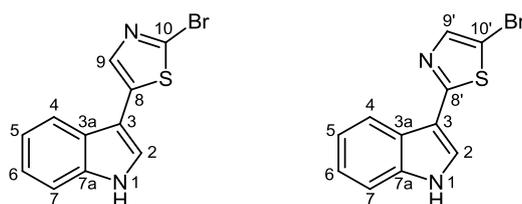
Verb.	8b ¹	8i
C ₂ [δ]	124.7 (CH)	127.2 (CH)
C ₃ [δ]	105.9 (C _{quat})	109.7 (C _{quat})
C _{3a} [δ]	127.9 (C _{quat})	123.7 (C _{quat}) ³
C ₄ [δ]	118.8 (CH) ²	119.9 (CH)
C ₅ [δ]	120.1 (CH) ²	121.0 (CH) ²
C ₆ [δ]	122.1 (CH) ²	122.6 (CH) ²
C ₇ [δ]	112.2 (CH)	112.3 (CH)
C _{7a} [δ]	136.6 (C _{quat})	136.5 (C _{quat})
C ₈ [δ]	132.8 (C _{quat}) ²	123.9 (C _{quat}) ³
C ₉ [δ]	137.2 (CH) ²	113.7 (CH)
C ₁₀ [δ]	154.5 (CH)	164.3 (C _{quat})

¹ Aufgenommen in DMSO- d_6 , 500 MHz, 20 °C.

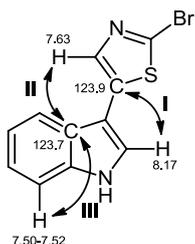
² Signal wurde nur über Vergleich mit Inkrementrechnung zugeordnet.

³ Die Zuordnung dieses Signals wurde erst über ein HMBC-Experiment möglich.

Es finden sich bei Verbindung **8i**, wie auch bei den bereits diskutierten Spektren der *Camalexine*, die typischen Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum. Besonders hervorzuheben sind die Resonanzen der beiden Kohlenstoffkerne bei δ 123.7 und δ 123.9. Beide Signale lassen sich nach erfolgreicher Zuordnung der anderen Resonanzen nur zuordnen, wenn ein HMBC-Experiment zur Hilfe genommen wird. Problematisch ist bei der Strukturaufklärung von Verbindung **8i**, dass durch die einseitige Kupplung des Indols **3a** an das Thiazol **7e** prinzipiell zwei Isomere aufgebaut werden können. Die Strukturen der beiden denkbaren Isomere sind in **Schema 60** gezeigt.

**Schema 60:** Lokantensatz von Verbindung **8i** und dem denkbaren Isomer.

Durch das HMBC-Experiment zeigt sich, dass eine 3J -Kopplung von H₂ und C₈ beobachtet werden kann (I) (**Schema 61, Abbildung 5**). C_{3a} wiederum weist eine schwächere 4J -Kopplung zu H₉ (II) und eine 3J -Kopplung zu H₇ (III) auf. In **Schema 61** nicht aufgezeichnet ist die letzte sichtbare Kopplung (IV in **Abbildung 5**). Das Korrelationssignal kommt durch eine 3J - oder 4J -Kopplung zu den Protonen an 5- beziehungsweise 6-Position zustande. Dadurch lassen sich die beiden im ^{13}C -NMR-Spektrum nahe beieinanderliegenden Signale von C_{3a} und C₉ eindeutig identifizieren wodurch zudem die Struktur von Verbindung **8i** aufgeklärt werden kann.



Schema 61: Korrelation im HMBC-Experiment bei Verbindung **8i**.

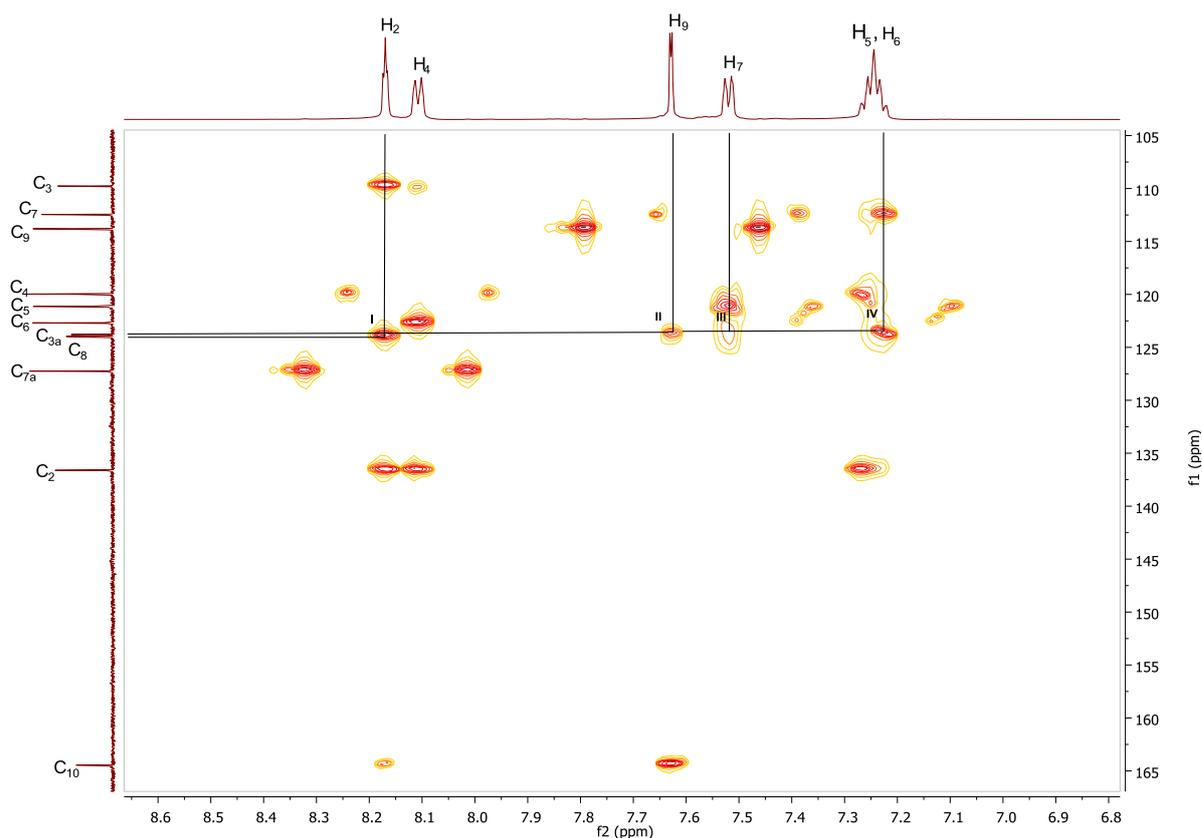


Abbildung 5: Ausschnitt aus der HMBC-Aufnahme von Verbindung **8i** (aufgenommen in DMSO-d₆, 600 MHz, 20 °C).

5.4.4 Fazit zu *Camalexin*-Typ-Indolen

Aufgrund ihres häufigen Vorkommens in biologisch aktiven Naturstoffen, sowie materialwissenschaftlich interessanten Strukturen und dem daraus resultierenden hohen Interesse an Fünfring-Heterocyclen, bietet die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs*-Sequenz einen neuen, eleganten Zugang zum Einführen von Fünfring-Heterocyclen. Über die Sequenz konnten nicht nur die Naturstoffe *Camalexin* (**8a**) und *Methoxycamalexin* (**8g**) in hohen Ausbeuten dargestellt werden, sondern neben einigen bereits literaturbekannten Analoga, auch bisher unbekannte Beispiele. Das Bausteinprinzip der Syntheseroute sowie ihre einfache Durchführung im Ein-Topf-Verfahren ermöglichen einen für den Anwender leicht zu nutzenden unkomplizierten Zugang zur Substanzklasse der *Camalexine*. Abgesehen vom überstöchiometrischen Einsatz des Pinakolborans, verwendet die Methode nur äquimolare Mengen an Reaktanden und benötigt weder einen komplizierten Liganden, noch eine ungewöhnliche Palladiumquelle. Die Problematik der Schutzgruppenabspaltung am Indol konnte durch mildere Bedingungen zuverlässig gelöst werden. Es wurde zwar ebenso versucht andere NH-Heterocyclen als Kupplungspartner einzusetzen und ebenfalls Indole mit Indolen direkt zu kuppeln, jedoch führte die für *Camalexin* (**8a**) beschriebene Vorgehensweise hier nicht zum Ziel. Daher sind die neuen, angepassten Bedingungen des *Suzuki*-Schrittes nur eine mögliche Herangehensweise. Eine weitere, deutlich generellere Lösung wird im nächsten Kapitel besprochen werden.

Die Versuche die Thiazol-verbrückten Bisindole **8h** und **8j** aufzubauen, zeigen dass zwar die Kupplung bei einem Beispiel problemlos abläuft, bei einem anderen allerdings überhaupt nicht. Vermutlich funktionierte diese Kupplung unter drastischeren Bedingungen, wobei hier allerdings die Boc-Schutzgruppe nicht mehr verwendet werden kann.

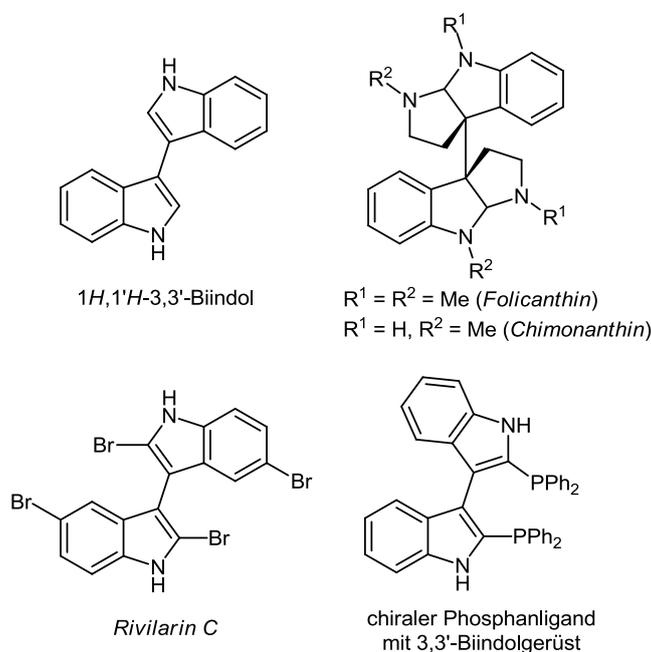
Abschließend bleibt festzuhalten, dass keine der Literatursynthesen von *Camalexin* gleichzeitig vergleichbar kurz und tolerant gegenüber Funktionalitäten ist. So ist die Syntheseroute von *Ayer* zwar ausgehen von Indol kürzer (eine Stufe), durch die Verwendung von Magnesiumorganylen allerdings verhältnismäßig intolerant gegenüber polaren Funktionalitäten. *Fürstners* Synthese wiederum erfordert den Aufbau des Eduktes für die Cyclisierung und *Sakamotos* Syntheseroute erfordert eine Abspaltung der Schutzgruppe nach Isolierung des *Negishi*-Kupplungsproduktes.

5.5 3,3'-Biindol-Systeme

Die Ausdehnung des Substratspektrums für die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz auf fünfgliedrige Heterocyclen, ermöglicht es die Sequenz zum Aufbau unsymmetrisch 3,3'-verknüpfter Biindole zu verwenden.

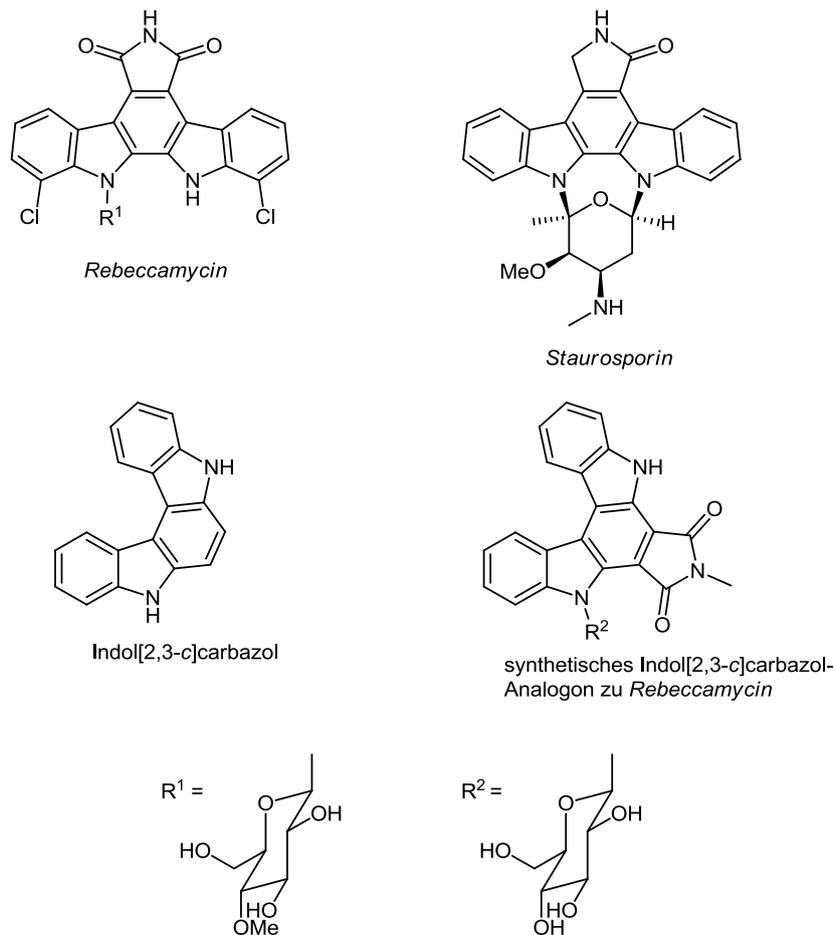
5.5.1 Literaturübersicht zu 3,3'-Biindole

3,3'-Biindole kommen als Grundstruktur in zahlreichen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen wie *Folicanthin*, *Chimonanthin*^[94] und *Rivilarin C*^[95] vor (**Schema 62**). Das System ist außerdem als chiraler Ligand bekannt und dient als reaktives Dien zum Aufbau von Indolo[2,3-*c*]carbazolen, welche ein analoges Strukturmotiv zu dem in *Rebeccamycin*^[96] und *Staurosporin*^[97] vorkommenden Indolo[2,3-*a*]carbazol-Gerüst darstellen (**Schema 63**).



Schema 62: Ausgewählte Beispiele zu 3,3'-Biindolen.

Rebeccamycin-Analoge auf Basis des Indolo[2,3-*c*]carbazol-Gerüsts wurden für Struktur-Wirkungs-Studien verwendet.^[98] *Rebeccamycin* und seine synthetischen Derivate wirken hauptsächlich als Topoisomerase I Inhibitoren. *Staurosporine* wiederum sind potente Protein Kinase C (PKC) Inhibitoren.

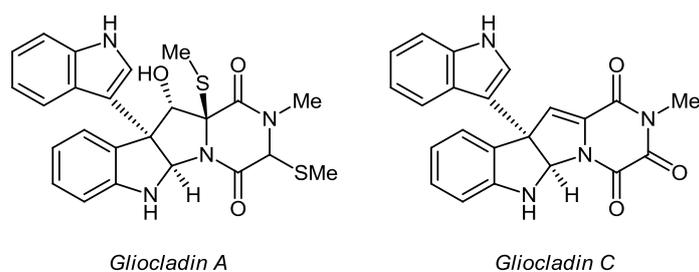


Schema 63: Strukturelle Verwandtschaft von natürlich vorkommenden Indolo[2,3-a]carbazolen und synthetisch hergestellten Indolo[2,3-c]carbazolen.^[98,97]

Durch seine Bedeutung als Zwischenstufe ist 1*H*,1'*H*-3,3'-Biindol bereits seit geraumer Zeit als synthetisches Produkt bekannt. 2010 konnte das 3,3'-Biindol jedoch als Sekundärmetabolit aus dem im Boden vorkommenden Pilz *Gliocladium catenulatum* isoliert werden.^[99] *Gliocladium* ist dafür bekannt eine Vielzahl biologisch aktiver Sekundärmetabolite wie Terpene, schwefelhaltige Diketopiperazine und Polyketide zu produzieren. Erste Tests des isolierten 3,3'-Biindols zeigten eine spezifische biologische Aktivität gegen das Bakterium *Paenibacillus larvae*, welches für die bei Bienen vorkommende amerikanische Faulbrut verantwortlich ist. Dieses Pathogen befällt sowohl die Larven als auch die Puppen der Honigbiene *Apis mellifera* und bedroht dadurch die ohnehin schon durch Insektizide sowie Umwelt- und Klimaveränderungen bedrohten Bienenvölker. Nicht nur durch den Wegfall der Honigproduktion, sondern auch aufgrund der wichtigen Rolle bei der Befruchtung von Blütenpflanzen wäre dies ein nicht zu unterschätzender ökologischer wie auch ökonomischer Verlust. Zwar können Imker gegen die Faulbrut Antibiotika einsetzen, doch fehlt es an speziell für Bienen zugelassenen und vor allem effektiven Pharmazeutika. Die verwendeten Mittel leiden zudem unter schneller Resistenzbildung beim Erreger und der

Anreicherung der Antibiotika im Honig. Daher wird seit einiger Zeit vor allem in Pilzkulturen nach unbekanntem, spezifisch gegen *P. larvae* aktiven Sekundärmetaboliten gesucht.

Interessant ist, dass 3,3'-Biindol zusammen mit den bereits bekannten *Glioclادين A* und *C* isoliert wurde. Beide Verbindungen enthalten ebenfalls ein 3,3'-verknüpftes Biindol als Strukturmerkmal und erwiesen sich in Tests als cytotoxisch gegenüber murinen Leukämie P388-Zellen (**Schema 64**).

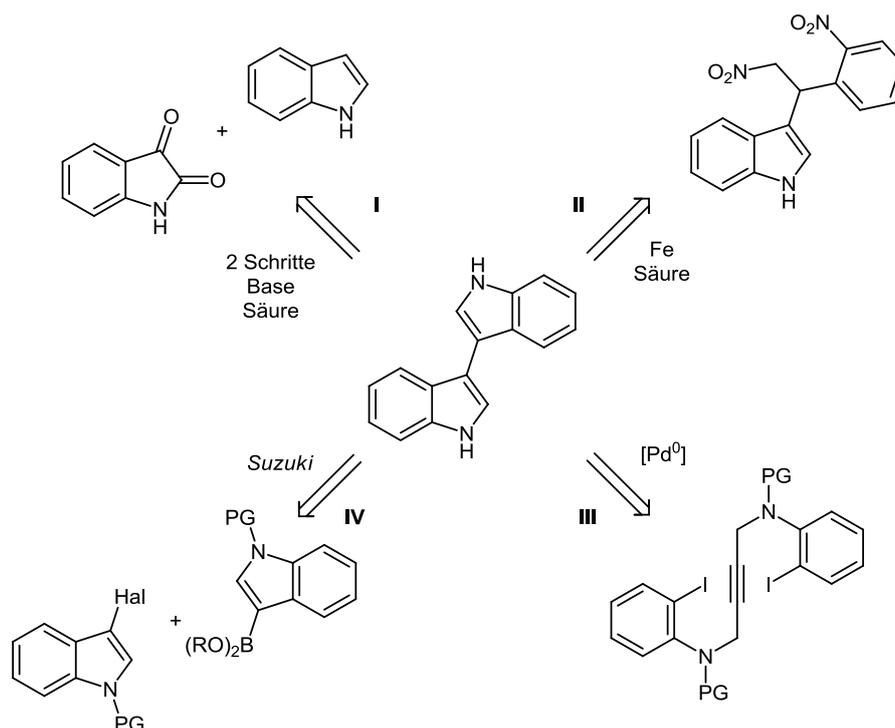


Schema 64: Ebenfalls aus *Gliocladium catenulatum* isolierte Biindolsysteme.^[99]

Weitere halogenierte 3,3'-Biindole wurden aus dem Cyanobakterium *Rivularia firma*^[100] und der Roten Bete *Beta vulgaris*^[101] isoliert.

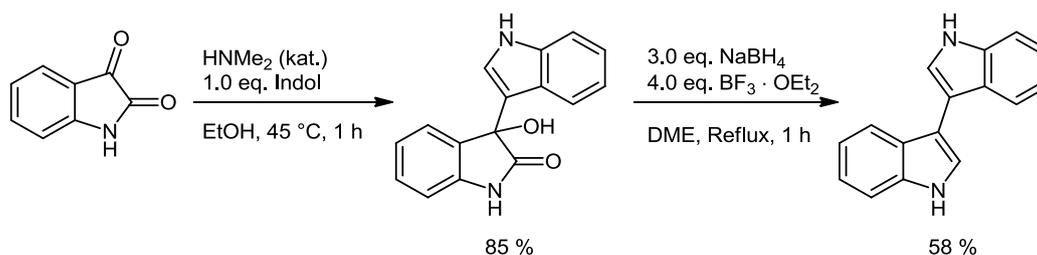
Unsymmetrisch substituierte 3,3'-Biindole wurden zudem 2006 von der *Queen's University, Kingston* aufgrund ihrer biologischen Aktivität patentiert.^[102] Es konnten detaillierte klinische Studien an Patienten zur Wirkung gegen Proteinfehlfaltungskrankheiten wie Alzheimer, Demenz, der *Huntington'schen* Krankheit, Parkinson und der *Creutzfeldt-Jakob-Krankheit* durchgeführt werden. Die getesteten Verbindungen weisen zumeist Hydroxy-, Methoxy- oder Carboxygruppen als Substituenten am Indol auf.

Durch die Bedeutung des Grundgerüsts für biologische und pharmakologische Anwendung, wurde in den letzten Jahren erheblicher Aufwand getrieben sowohl 2,2'- als auch 2,3'-verknüpfte Biindole aufzubauen.^[103] Weniger Arbeiten beschreiben die Synthese von 3,3'-Biindolen. Im Prinzip existieren zurzeit vier Wege 3,3'-Biindolderivate schnell aufzubauen (**Schema 65**).



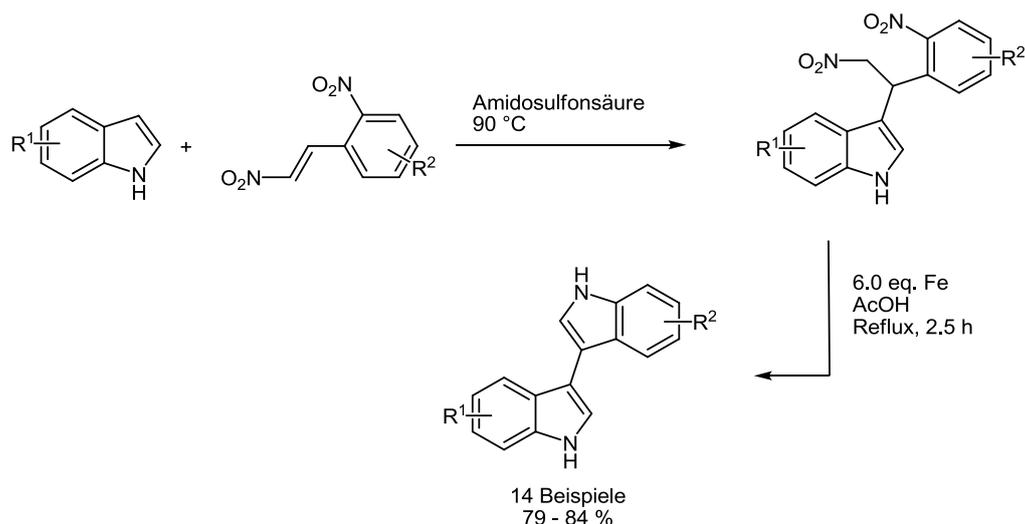
Schema 65: Retrosyntheseschema zur Darstellung von 3,3'-verküpften Biindolen.

Der in der Vergangenheit am häufigsten verwendete Weg zu 3,3'-Biindolderivaten ist die Syntheseroute über Isatin (**Schema 65, I**).^[98,104] Hierbei wird Isatin zunächst in Anwesenheit geringer Mengen an Dimethylamin mit Indol zu einem Hydroxyintermediat umgesetzt, welches anschließend in Gegenwart einer Lewis-Säure zum 3,3'-Biindol reagiert. Nachteil der Methode ist die Aufarbeitung des Hydroxyintermediats, sowie die zum Teil niedrigen Ausbeuten bei substituierten Indolen (**Schema 66**).



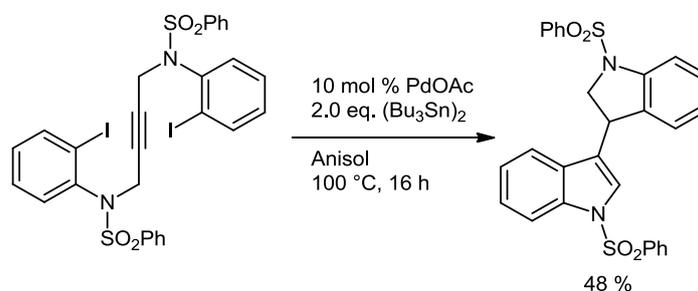
Schema 66: Synthese von 3,3'-Biindol über Isatin nach *Bergman*.^[104a]

Ein weiterer Weg, der zu unsymmetrischen 3,3'-Biindolen führt, ist eine 2010 von Yao eingeführte, durch Eisen und Essigsäure vermittelte, reduktive Cyclisierung von 3-[2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethyl]-1H-indolen (**Schema 65, II**).^[105] Trotz der hohen Ausbeuten bei der Cyclisierung sind die Zugänglichkeit hochsubstituierter Edukte, sowie der Aufbau des Intermediats zur Cyclisierung, Probleme der Methode (**Schema 67**). Obwohl Eisen nicht übermäßig teuer ist, sollte der überstöchiometrische Einsatz von 6.0 Äquivalenten hier ebenso erwähnt werden.



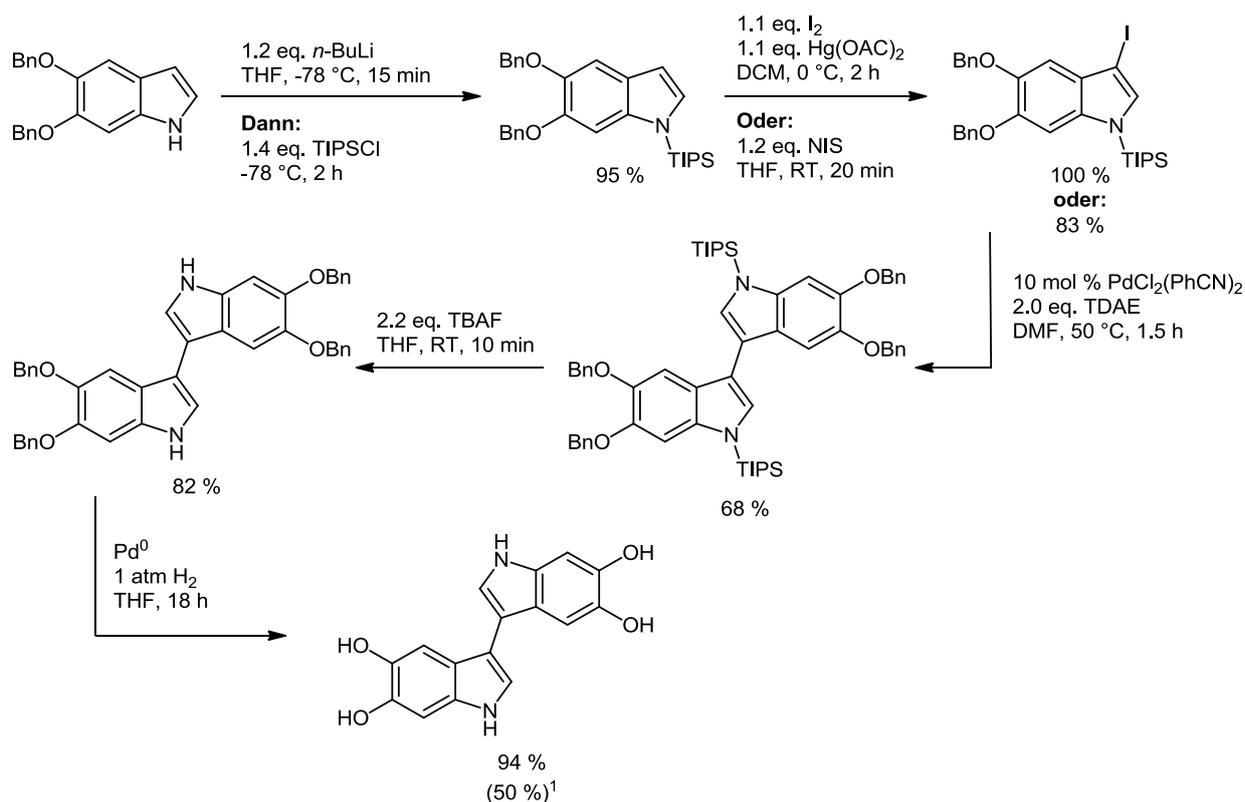
Schema 67: Eisen-vermittelte reduktive Cyclisierung zu 3,3'-Biindolen nach Yao.^[105]

Wie bei vielen ähnlichen Aryl-Aryl-Verknüpfungen bietet sich hier ebenfalls die große Bandbreite Palladium-katalysierter Reaktionen an (**Schema 65, III und IV**). Sowohl die *Stille*-Kupplung, als auch Palladium-katalysierte Cyclisierungen von Arylhaliden und Dimerisierungen von Arylhalogeniden (**Schema 69**) wurden bereits erfolgreich in der Synthese von 3,3'-Biindolen eingesetzt.^[106] Die von *Grigg* 1991 durchgeführte Synthese eines 3,3'-Biindolsystems wurde nur als Testsystem für eine *Hippadin*-Synthese verwendet und erfordert eine anschließende Oxidation zum 3,3'-Biindol (**Schema 68**).^[106b]



Schema 68: Palladium-katalysierte Cyclisierung als Zugang zu einem 3,3'-Biindolsystem nach *Grigg*.^[106b]

Baldwin nutzte 2004 ebenfalls eine Palladium-vermittelte Kupplung zum Aufbau eines 3,3'-Biindols.^[106a] Seine Synthese des aus der Roten Beete (*Beta vulgaris*) isolierten 5,5',6,6'-Tetrahydroxy-3,3'-biindols zeigte jedoch, dass sich die spektroskopischen Daten der synthetischen Verbindung von denen des isolierten Naturstoffs unterschieden (**Schema 69**). Während der Synthesversuche ergab sich an einem Modellsystem zudem, dass eine *Stille*-Kupplung aufgrund von unerwünschten Nebenprodukten nicht einsetzbar ist.

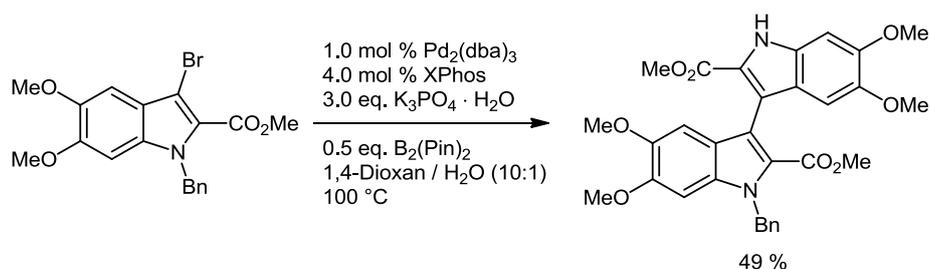


Schema 69: Palladium-vermittelter Aufbau eines symmetrischen 3,3'-Biindols nach *Baldwin*.^[106a]

¹ Gesamtausbeute bezogen auf die hier gezeigten Schritte.

Nachteil dieser auf Palladiumkatalyse basierenden Synthesen ist allerdings die notwendige Herstellung komplexer Startmaterialien über mehrere Stufen hinweg, einschließlich ihrer Aktivierung durch Halogenierung.

Durch ihre große Bedeutung bei der Knüpfung von Aryl-Aryl-Bindungen wurde ebenfalls die *Suzuki*-Kupplung zum Aufbau von Biindolen verwendet (**Schema 65, IV**). Interessanterweise führten *Huleatt* und *Chai* bereits 2008 Untersuchungen zur Entwicklung einer Sequenz aus *Masuda*- oder *Miyaura*-Borylierung und *Suzuki*-Kupplung zur direkten Verknüpfung von Indolen durch.^[107] Nachteile der von ihnen verwendeten Bedingungen sind allerdings der unökonomische, überstöchiometrische Einsatz des teuren Pinakolborans, sowie die erneute Zugabe des Palladium-Katalysators in der zweiten Stufe der Ein-Topf-Sequenz, wodurch es sich nicht um sequentielle Katalyse handelt. Als Katalysatorsystem wurde eine Palladiumquelle mit *Buchwald*-Typ-Liganden, wie XPhos, angegeben. Zum Aufbau eines einzigen symmetrischen 3,3'-Biindols, welches zudem noch Benzylschutzgruppen am Indolstickstoffatom trägt, wurde dagegen eine Dimerisierung mit Bispinacolboran anstelle von Pinacolboran verwendet (**Schema 70**).



Schema 70: Dimerisierung eines 3,3'-Biindols nach *Huleatt* und *Chai*.^[107]

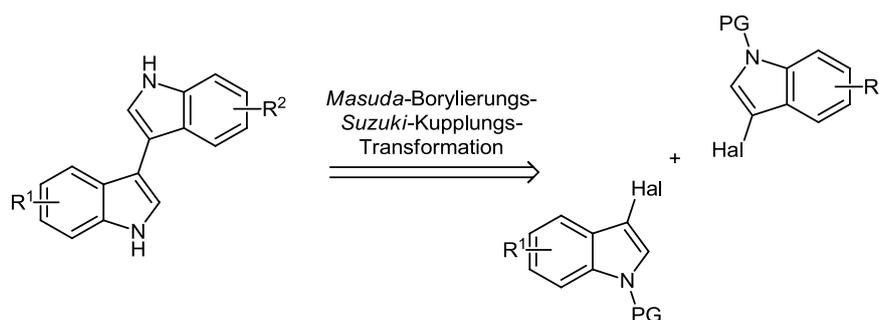
Interessant ist zudem, dass die Ausbeuten bei allen Synthesen, die Palladium-katalysierten Reaktionen verwenden, grundsätzlich zwischen 50-60 % liegen. Zudem weisen einige Veröffentlichungen darauf hin, dass es zur Bildung von Nebenprodukten in nicht unerheblicher Menge kommt. Ebenfalls sind die meisten Beispiele für den Palladium-katalysierten Aufbau von 3,3'-Biindolen symmetrisch.

Daher ist ein neuer, auf Palladium-Katalyse basierender Zugang zu substituierten 3,3'-Biindolen durchaus wünschenswert. Der Schwerpunkt sollte hierbei allerdings auf unsymmetrisch substituierten Systemen liegen.

5.5.2 Synthese der Biindolsysteme (10)

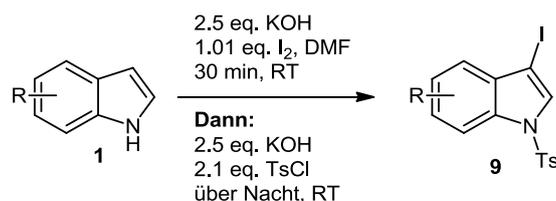
5.5.2.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der Edukte

Die retrosynthetische Analyse des 3,3'-Biindolgerüsts zeigt, dass die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz die direkte und unsymmetrische Verknüpfung von zwei durch Iodierung aktivierten Indolen ermöglicht (**Schema 71**).



Schema 71: Retrosynthetische Analyse der 3,3'-Biindole.

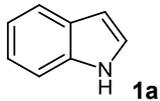
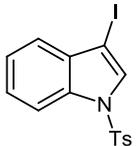
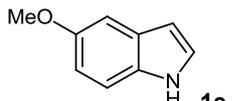
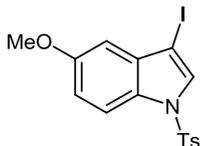
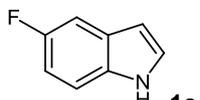
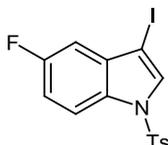
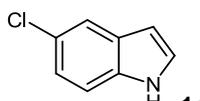
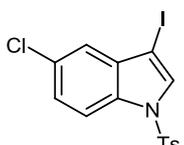
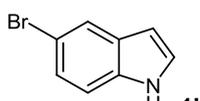
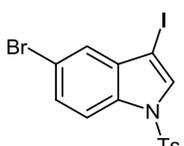
Die Edukte sind erneut über den bereits beschriebenen Weg der Iodierung und anschließenden Schützung des freien NH-Stickstoffs zugänglich. Erfahrungen aus den Kupplungen von Indolen mit Fünfringheterocyclen zeigten, dass ein Wechsel zu der stabileren Tosylschutzgruppe notwendig ist. Das Schützen mit einer Tosylgruppe lässt sich im Ein-Topf-Verfahren direkt an die Iodierung anschließen.^[108] Die entstehenden *N*-Tosyl-3-iodindole **9** sind zudem häufig Feststoffe und gegenüber Licht und Luft weniger empfindlich als die entsprechenden Boc-geschützten Indole **3**.



Schema 72: Synthese der Indole **9** durch Iodierung und Tosyl-Schützung.

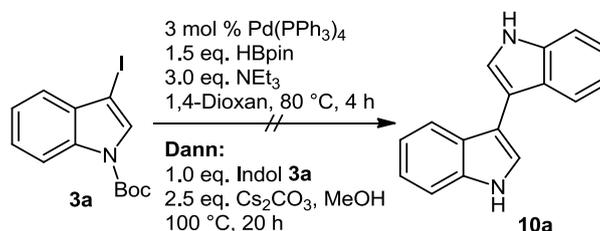
Die durchgeführten Eduktsynthesen sind in **Tabelle 14** aufgeführt. In den meisten Fällen lässt sich das gewünschte Produkt nach Beenden der Reaktion mit Wasser ausfällen, woraufhin Waschen mit *n*-Pentan und Wasser ausreicht, um die Verbindung elementaranalysenrein zu erhalten.

Tabelle 14: Synthese der Indole **9**.

Eintrag	Indol 1	<i>N</i> -Tosyl-3-Iodindol 9 (Isolierte Ausbeute)
1	 1a	 9a (53 %)
2	 1e	 9b (62 %)
3	 1c	 9c (47 %)
4	 1d	 9d (73 %)
5	 1h	 9e (85 %)

5.5.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

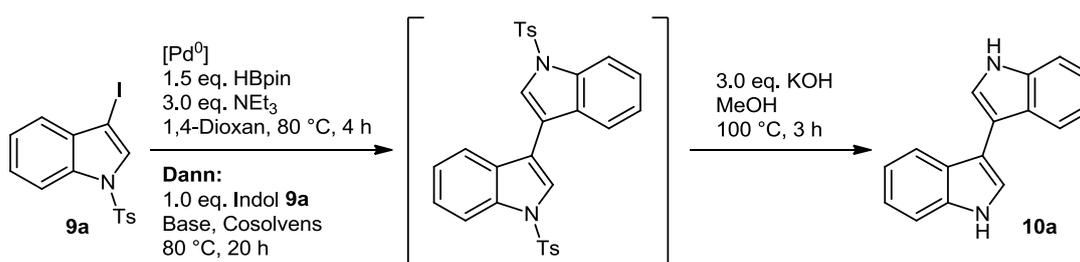
Die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese der 3,3'-Biindole wurde zunächst am symmetrischen 1*H*,1'*H*-3,3'-Biindol (**10a**) durchgeführt. Der erste Versuch das *N*-Boc-3-iodindol (**3a**) einzusetzen führte nicht zum gewünschten Produkt (**Schema 73**).



Schema 73: Versuch der Synthese von 3,3'-Biindol (**10a**) durch direkte Kupplung von *N*-Boc-3-iodindol (**3a**).

Dieser Befund deckt sich mit den bei der Kupplung von Fünfringheterocyclen gefundenen Erkenntnissen. Problematisch erweist sich erneut der Einsatz der Boc-Schutzgruppe. Wenn die Boc-Gruppe schneller abgespalten wird als die *Suzuki*-Kupplung erfolgen kann, so kommt es nicht mehr zur Kupplung. Erschwerend kommt hinzu, dass die iodierten Indole unter den harschen Reaktionsbedingungen der *Suzuki*-Kupplung auch leicht dehalogeniert werden können, womit sie ebenfalls nicht länger für eine Kupplung in Frage kommen.

Durch den Einsatz der stabileren Tosyl-Schutzgruppe ließ sich dieses Problem jedoch auf Kosten eines neuen dritten Reaktionsschrittes zur anschließenden Entschützung lösen. Die weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte nun ausschließlich mit dem tosyliertem Indol **9a** (**Schema 74**).



Schema 74: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese von 3,3'-Biindolen **10**.

Durch parallel durchgeführte Arbeiten zur Kupplung von Vinylhalogeniden inspiriert, wurde als Katalysatorsystem zunächst Palladiumchlorid mit dem Beller-Liganden cataCXium® AH1 eingesetzt. GCMS-Spektren zeigten, dass unter den Standardbedingungen die Borylierung des Indols **9a** zwar funktionierte, aber keine Kupplung zu beobachten war (**Tabelle 15**, Eintrag 1). Auch der Wechsel zu den für Fünfringkupplungen angepassten milderen Bedingungen mit Natriumcarbonat/Wasser änderte daran nichts (**Tabelle 15**, Eintrag 2). Der Einsatz verschiedener Basen (**Tabelle 15**, Einträge 3-6) führte auch nicht zu einer

erfolgreichen Kupplung des borylierten Indols mit dem zugesetzten Iodindol. Mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysatorvorläufer ließ sich das Produkt **10a** dann erstmals im GCMS-Spektrum nachweisen (**Tabelle 15**, Eintrag 7). Von nun an stellte sich die Isolierung der schwerlöslichen Verbindung als Hauptproblem dar. Zwar konnten zunächst Kristalle ausgefällt und gereinigt werden, allerdings war diese Methode nicht reproduzierbar. Daher wurde nun das Produkt aus der Reaktionsmischung durch Zugabe von Wasser ausgefällt, abfiltriert und säulenchromatographisch gereinigt (**Tabelle 15**, Eintrag 8). Ausfällen und Umkristallisation führte zu einer geringfügigen Steigerung der Ausbeute auf 65 % (**Tabelle 15**, Eintrag 9). Eine saure Extraktion (0.1 N HCl) der Reaktionsmischung und anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel führte zu 83 % Ausbeute (**Tabelle 15**, Eintrag 10). Mit dieser zufriedenstellenden Ausbeute wurde die Optimierung der Reaktionsbedingungen abgeschlossen.

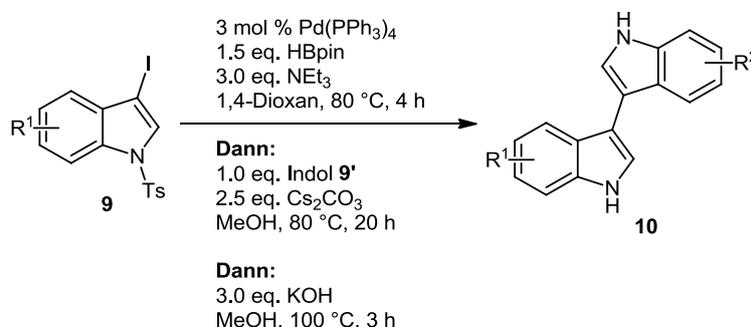
Tabelle 15: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese von 3,3'-Biindolen **10**.

Eintrag	Bedingungen <i>Masuda-Borylierung</i>	Bedingungen <i>Suzuki-Kupplung</i>	Ergebnis 10a (Isolierte Ausbeute %)
1	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 60 °C, 4 h	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ MeOH, 80 °C, 20 h	n. i. ¹
2	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	2.5 eq. Na ₂ CO ₃ H ₂ O, 80 °C, 20 h	n. i. ¹
3	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	2.0 eq. Ag ₂ O MeOH, 80 °C, 20 h	n. i. ¹
4	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	2.0 eq. CsF MeOH, 80 °C, 20 h	n. i. ¹
5	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	2.0 eq. KF MeOH, 80 °C, 20 h	n. i. ¹
6	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	2.0 eq. K ₃ PO ₄ MeOH, 80 °C, 20 h	n. i. ¹
7	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 80 °C, 4 h	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ MeOH, 80 °C, 20 h	Produkt entstanden (GCMS), entschützt, Kristalle isoliert (EA), Ausbeute nicht bestimmbar
8	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 80 °C, 4 h	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ MeOH, 80 °C, 20 h	säulenchromatographisch gereinigt, 52 %
9	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 80 °C, 4 h	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ MeOH, 80 °C, 20 h	ausgefällt und umkristallisiert, 65 %
10	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 80 °C, 4 h	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ MeOH, 80 °C, 20 h	sauer aufgearbeitet und säulenchromatographisch gereinigt, 83 %

¹ Produkt nach *Suzuki*-Kupplung nicht entstanden (GCMS); Entschützung nicht durchgeführt.

5.5.2.3 Synthese

Ausgehend von *N*-Tosyl-3-Iodindol **9a** wurden nun unsymmetrische Derivate der 3,3'-Biindole **10** mit der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Entschützungs-Sequenz hergestellt (**Schema 75**).



Schema 75: Synthese der 3,3'-Biindole **10** mit den optimierten Reaktionsbedingungen.

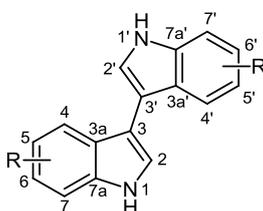
Die durchgeführten Synthesen sind in **Tabelle 16** beschrieben. Zunächst wurde *N*-Tosyl-3-Iodindol **9a** als Startmaterial für die *Masuda*-Borylierung verwendet. Auffällig ist, dass die Ausbeuten außer im symmetrischen Fall **10a** (**Tabelle 16**, Eintrag 1), bei den unsymmetrischen Beispielen bei etwa 50 % liegen (**Tabelle 16**, Einträge 2-5). Im Falle des unsymmetrisch halogenierten Biindols **10g** (**Tabelle 16**, Eintrag 7) sinkt die Ausbeute sogar auf 33 %. Dennoch zeigt sich die gute Anwendbarkeit der Methodik als "Baukasten"-Synthese. Durch die Verwendung der Tosyl-Schutzgruppe sind sowohl das Edukt für die *Masuda*-Borylierung, als auch der Kupplungspartner in der *Suzuki*-Kupplung frei wählbar. Die variierenden Ausbeuten lassen sich teilweise auch durch die schwierige Aufarbeitung erklären. Die meisten Vertreter der 3,3'-Biindole **10** sind in vielen organischen Lösungsmitteln eher schlecht lösliche Verbindungen. Die saure, wässrige Aufarbeitung nach Beenden der Reaktion führt häufig zum Ausfallen des Produktes. Der Niederschlag löst sich allerdings nur langsam bei der Extraktion mit Dichlormethan wieder in der organischen Phase. Es zeigte sich allerdings, dass eine anschließende säulenchromatographische Aufreinigung notwendig ist, um die Verbindungen elementaranalysenrein zu erhalten.

Tabelle 16: Synthese der 3,3'-Biindole 10.

Eintrag	Substrat 9	Kupplungspartner 9'	Biindol 10 (Isolierte Ausbeute)
1			 10a (83 %)
2			 10b (56 %)
3			 10c (58 %)
4			 10d (55 %)
5			 10e (50 %)
6			 10f (33 %)

5.5.3 Struktur und Eigenschaften der Biindolylsysteme

Die Strukturen der Biindole **10** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. Die Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als farblose Feststoffe mit hohem Schmelzpunkt vor. Verbindungen **10e** und **10f** konnten nicht elementaranalysenrein isoliert werden. Stattdessen wurden HRMS-ESI-Spektren aufgenommen. Der Lokantensatz für die Biindole **10**, sowie die wichtigen Daten der ^1H -NMR-Spektren sind in **Schema 76** und **Tabelle 17** zusammengefasst. Die quartären Kohlenstoffatome, Methyl- und Methylengruppen wurden durch Auswertung von $^{135}\text{DEPT}$ -Spektren zugeordnet.



Schema 76: Lokantensatz für die 3,3'-verküpfte Biindole **10** für die Diskussion der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.

Die ^1H -NMR-Daten der Biindole **10** lassen sich anhand der charakteristischen Signale wie bei den anderen auf Indolen basierenden Verbindungen zuverlässig interpretieren. So finden sich die Resonanzen der NH-Protonen des Indolteils, welche stark tieffeldverschoben auftreten, als zum Teil breite Singulets in einem Bereich von δ 11.00-11.42. Die Signale der Protonen an 2-Position lassen sich leicht über ihre 5J -Kopplung von 2.3-2.5 Hz zuordnen. Beim fluorierten Beispiel **10c** findet sich diese Kopplung nicht und die Signale treten als Singulets auf. Die Resonanzen der Wasserstoffkerne am Benzolring des Indols lassen sich nicht nur durch Vergleich mit Inkrementrechnungen den Protonen zuordnen, sondern ebenfalls durch ihre typischen Kopplungen. Am unsubstituierten Benzolring fallen vor allem die Signale der beiden Protonen an 5- und 6-Position durch ihre Aufspaltung zu Triplets mit 3J -Kopplungskonstanten von etwa 7.5 Hz auf. Die Protonen an 4- und 7-Position dagegen verursachen Dubletts mit typischen 3J -Kopplungen, welche sich durch den Vergleich mit Inkrementrechnungen anhand ihrer chemischen Verschiebung zuordnen lassen. Am substituierten Benzolring des zweiten Indolteils erweist sich vor allem das Signal des Protons an 6'-Position durch seine kompliziertere Aufspaltung als charakteristisch. Zu erwarten ist hier ein Dublett eines Dubletts durch die 3J -Kopplung mit dem benachbarten Proton in 7'-Position und die 5J -Long-Range-Kopplung mit dem Proton an 4'-Position. Verkompliziert wird dieses Signalmuster durch die Einführung eines Fluor-Substituenten in 5'-Position (Verbindung **10c** und **10f**).

Für die Interpretation des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der zweifach halogenierten Verbindung **10f** war es besonders hilfreich, dass die Verbindungen **10c** und **10e** jeweils einen der Halogensubstituenten aufweisen. Durch den Vergleich der Spektren wurde die Zuordnung der Resonanzen zu den jeweiligen Protonen enorm erleichtert.

Tabelle 17: $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der 3,3'-Biindole **10** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 600 MHz, 20 °C).

Eintrag	Kern/Verb.	10a ¹	10b (5'-OMe)	10c (5'-Fluor)	10d (5'-Chlor)	10e (5'-Brom)	10f (5-Br-5'-F)
1	H ₁ [δ]	11.15 (brs) 2 H	11.12 (brs) 1 H	11.27 (brs) 1 H ²	11.20 (brs) 1 H	11.19 (brs) 1 H	11.31 (s) 1 H
2	H _{1'} [δ]		11.00 (brs) 1 H	11.18 (brs) 1 H ²	11.38 (brs) 1 H	11.39 (brs) 1 H	11.42 (s) 1 H
3	H ₂ [δ]	7.64 (d) ⁵ J = 2.4 2 H	7.64 (d) ⁵ J = 2.3 Hz 1 H	7.73 (s) 1 H	7.68 (d) ⁵ J = 2.4 Hz 1 H	7.66 (d) ⁵ J = 2.4 Hz 1 H	7.73 (d) ⁵ J = 2.5 Hz 1 H
4	H _{2'} [δ]		7.59 (d) ⁵ J = 2.3 Hz 1 H	7.66 (s) 1 H	7.72 (d) ⁵ J = 2.4 Hz 1 H	7.70 (d) ⁵ J = 2.4 Hz 1 H	7.76 (d) ⁵ J = 2.5 Hz 1 H
5	H ₄ [δ]	7.79 (d) ³ J = 7.8 Hz 2 H	7.77 (d) ³ J = 7.9 Hz 1 H	7.77 (d) ³ J = 7.7 Hz 1 H	n. z. ³	7.74 (d) ³ J = 7.9 Hz 1 H	7.87 (d) ⁵ J = 1.9 Hz 1 H
6	H _{4'} [δ]		7.22 (d) ⁵ J = 2.2 Hz 1 H	7.48 (d) ³ J = 10.0 Hz 1 H	n. z. ³	7.87 (d) ⁵ J = 1.8 Hz 1 H	n. z. ³
7	H ₅ [δ]	6.99-7.22 (m) 4 H	7.15 (t) ³ J = 7.2 Hz 1 H	7.15 (t) ³ J = 7.4 Hz 1 H	7.05-7.09 (m) 1 H	7.17-7.13 (m) 1 H	-
8	H _{5'} [δ]		-	-	-	-	-
9	H ₆ [δ]		7.06 (t) ³ J = 7.1 Hz 1 H	7.06 (t) ³ J = 7.3 Hz 1 H	n. z. ³	7.09-7.05 (m) 1 H	7.26 (dd) ³ J = 8.6 Hz ⁵ J = 1.9 Hz 1 H

5 Allgemeiner Teil

Fortsetzung von **Tabelle 17**: $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der 3,3'-Biindole **10** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 600 MHz, 20 °C).

Eintrag	Kern/Verb.	10a ¹	10b (5'-OMe)	10c (5'-Fluor)	10d (5'-Chlor)	10e (5'-Brom)	10f (5-Br-5'-F)
10	H ₆ [δ]		6.81 (dd) ³ J = 8.7 Hz ⁵ J = 2.4 Hz 1 H	6.99 (t) ³ J = 8.8 Hz 1 H	n. z. ³	7.26 (dd) ³ J = 8.6 Hz ⁵ J = 1.9 Hz 1 H	7.00 (td) ³ J = 9.2 Hz ⁵ J = 2.5 Hz 1 H ²
11	H ₇ [δ]	7.45 (d) ³ J = 8.0 Hz 2 H	7.46 (d) ³ J = 8.1 Hz 1 H ²	7.42-7.46 (m) 2 H	n. z. ³	7.45 (d) ³ J = 8.0 Hz 1 H	n. z. ³
12	H ₇ [δ]		7.35 (d) ³ J = 8.7 Hz 1 H ²		n. z. ³	7.42 (d) ³ J = 8.6 Hz 1 H	n. z. ³

¹ Aufgenommen in DMSO-d_6 , 300 MHz, 20 °C.

² Signal wurde durch Inkrementrechnung zugeordnet.

³ Diese Signale lassen sich nicht eindeutig zuordnen.

Bei den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der 3,3'-Biindole **10** können die Signale durch den Vergleich der unterschiedlich substituierten Verbindungen, sowie mit Hilfe von Inkrementrechnungen und 135-DEPT-Spektren eindeutig zugeordnet werden. Die Zuordnung der Signale findet sich in **Tabelle 18**. Problematisch gestaltet sich allerdings häufig die Resonanzen der Kohlenstoffkerne des Benzolrings eindeutig einzelnen Kernen zuzuordnen. Gerade die Signale der Kerne an 5- und 6-Position unterscheiden sich kaum hinsichtlich ihrer chemischen Verschiebung. Bei der zweifach halogenierten Verbindung **10f** erwies sich der Vergleich mit den jeweils einzeln halogenierten Verbindungen **10c** und **10e** erneut als hilfreich für die Zuordnung der Signale. An charakteristischen Signalen finden sich die Resonanzen der Kerne an 2- und 2'-Position, welche bei δ 121.1-121.6 (C_2) und δ 122.2-124.3 (C_2') zu finden sind. Hier zeigt sich auch der elektronische Einfluss des Fluor-Substituenten, der zu einer Tieffeldverschiebung nach δ 123.9, beziehungsweise δ 124.3 führt.

Die Signale der verbrückenden Kohlenstoffkerne an C_3 und C_3' , sowie die benachbarten quartären Kerne C_{3a} und C_{3a}' sind ebenfalls typischerweise bei einer chemischen Verschiebung von etwa δ 109 beziehungsweise etwa δ 125-130 aufzufinden. Im Falle der fluorierten Verbindungen **10c** und **10f** lassen die unterschiedlichen Kopplungskonstanten die präzise Zuordnung zu. Da der elektronische Einfluss der Substituenten hier verhältnismäßig gering ist, macht es Sinn diese Signale bei allen Beispielen den oben genannten Positionen zuzuordnen. Die Resonanzen der Kohlenstoffkerne, welche den Substituenten tragen (C_5

und bei x C₅) lassen sich eindeutig über ihre chemische Verschiebung identifizieren, welche durch den elektronischen Einfluss des Substituenten hervorgerufen wird. Bei den fluorierten Verbindungen **10c** und **10f** fällt hier zudem die typische ¹J-Kopplung des Kohlenstoffkerns und des Fluorkerns mit einer Konstante von 231 Hz auf.

Die Signale der Kerne in 7- und 7'-Position sind ebenfalls aufgrund ihrer großen Tieffeldverschiebung, normalerweise in einem Bereich von δ 133-136, leicht zu identifizieren. Alle anderen Kerne können nur durch Vergleich mit Inkrementrechnungen oder durch Kopplungen mit Fluorkernen den Signalen zugeordnet werden.

Tabelle 18: ¹³C-NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der 3,3'-Biindole **10** (aufgenommen in DMSO-d₆, 151 MHz, 20 °C).

Eintrag	Kern	10a ¹	10b (5'-OMe)	10c (5'-Fluor)	10d (5'-Chlor)	10e (5'-Brom)	10f (5-Br-5'-F)
1	C ₂ [δ]	121.2 (CH)	121.1 (CH)	121.2 (CH)	121.3 (CH) ²	121.6 (CH) ²	121.5 (CH)
2	C _{2'} [δ]		122.6 (CH)	123.9 (CH)	122.2 (CH)	122.2 (CH)	124.3 (CH)
3	C ₃ [δ]	109.7 (C _{quat})	109.8 (C _{quat}) ²	109.2 (C _{quat})	108.9 (C _{quat})	108.8 (C _{quat})	109.0 (C _{quat})
4	C _{3'} [δ]		109.5 (C _{quat}) ²	110.1 (d) ⁴ J = 4.6 Hz (C _{quat})	109.6 (C _{quat})	109.5 (C _{quat})	109.2 (d) ⁴ J = 4.7 Hz (C _{quat})
5	C _{3a} [δ]	126.1 (C _{quat})	126.1 (C _{quat}) ²	125.9 (C _{quat})	125.9 (C _{quat})	125.9 (C _{quat})	127.7 (C _{quat})
6	C _{3a'} [δ]		131.5 (C _{quat}) ²	126.1 (d) ³ J = 9.7 Hz (C _{quat})	127.1 (C _{quat})	127.8 (C _{quat})	126.0 (d) ³ J = 9.7 Hz (C _{quat})
7	C ₄ [δ]	118.8 (CH)	118.8 (CH)	118.9 (CH)	118.6 (CH)	118.9 (CH)	123.6 (CH) ³
8	C _{4'} [δ]		101.4 (CH)	104.1 (d) ² J = 23.4 Hz (CH) ²	118.9 (CH)	123.5 (CH) ³	104.0 (d) ² J = 23.4 Hz (CH)
9	C ₅ [δ]	119.6 (CH) ²	119.6(CH) ²	119.4 (CH) ²	119.4 (CH)	119.3 (CH)	111.6 (C _{quat})
10	C _{5'} [δ]		153.4 (C _{quat})	157.1 (d) ¹ J = 231.1 Hz (C _{quat})	123.5 (C _{quat})	111.5 (C _{quat})	157.2 (d) ¹ J = 231.3 Hz (C _{quat})

5 Allgemeiner Teil

Fortsetzung von **Tabelle 18**: ^{13}C -NMR-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der 3,3'-Biindole **10** (aufgenommen in DMSO- d_6 , 151 MHz, 20 °C).

Eintrag	Kern	10a ¹	10b (5'-OMe)	10c (5'-Fluor)	10d (5'-Chlor)	10e (5'-Brom)	10f (5-Br-5'-F)
11	C ₆ [δ]	121.8 (CH)	121.7 (CH) ²	121.8 (CH) ²	121.2 (CH)	121.3 (CH)	123.8 (CH)
12	C _{6'} [δ]		111.3 (CH)	109.3 (d) ² J = 26.0 Hz (CH) ²	123.7 (CH)	123.7 (CH)	109.5 (d) ² J = 26.1 Hz (CH)
13	C ₇ [δ]	111.5 (CH)	111.6 (CH)	111.6 (CH)	111.6 (CH)	111.6 (CH)	113.6 (CH)
14	C _{7'} [δ]		112.2 (CH) ²	112.5 (d) ³ J = 9.8 Hz (CH)	113.1 (CH)	113.6 (CH)	112.6 (d) ³ J = 9.8 Hz (CH)
15	C _{7a} [δ]	136.4 (C _{quat})	136.4 (C _{quat})	136.4 (C _{quat})	136.4 (C _{quat})	136.4 (C _{quat})	135.1 (C _{quat})
16	C _{7a'} [δ]		126.4 (C _{quat})	133.0 (C _{quat})	134.8 (C _{quat})	135.0 (C _{quat})	133.1 (C _{quat})

¹ Aufgenommen in DMSO- d_6 , 300 MHz, 20 °C.

² Signal wurde durch Inkrementrechnung zugeordnet.

³ Signalzuordnung nicht eindeutig.

5.5.4 Fazit zu den Biindolen

Mit dem Wechsel von der Boc-Schutzgruppe hin zur Tosyl-Schutzgruppe am Indol konnte neben den milderen Bedingungen bei der Synthese der *Camalexin*-Analoge **8** eine weitere Lösung gefunden werden Kupplungen zu ermöglichen, welche unter den Standardbedingungen nicht ablaufen. Die Abspaltung der Schutzgruppe muss nun zwar in einer weiteren Stufe durchgeführt werden, welche aber mit dem Ein-Topf-Verfahren kompatibel ist. Die deutlich höhere Stabilität der Tosyl-Schutzgruppe verbessert zudem die Handhabbarkeit der Edukte.

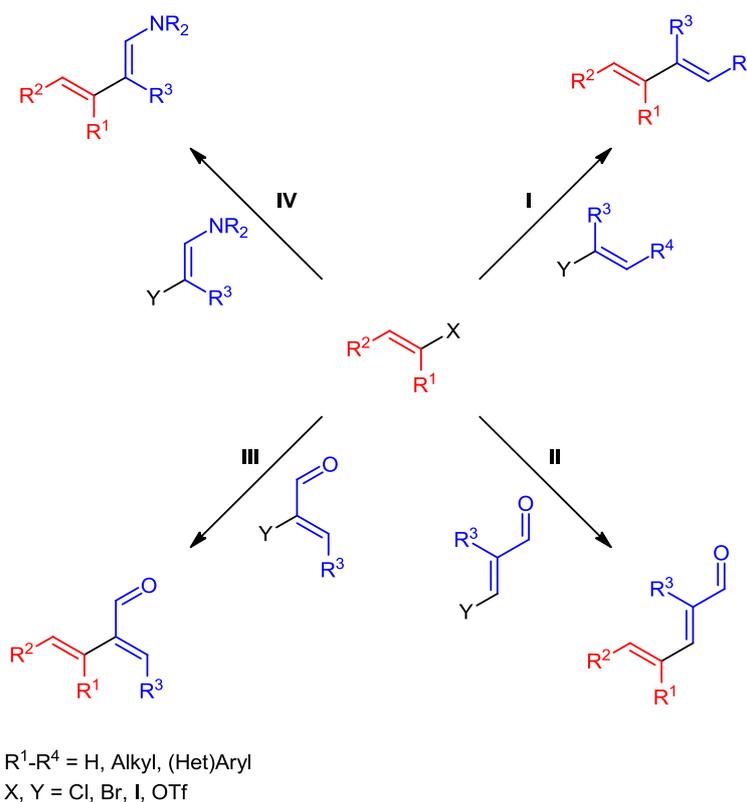
Die *Masuda-Borylierungs-Suzuki*-Kupplungs-Sequenz bietet durch ihre Fähigkeit zwei halogenierte Arylsysteme direkt im Ein-Topf-Verfahren miteinander zu verknüpfen sicherlich den effizientesten Zugang zu den 3,3'-Biindolen **10**. Im Vergleich mit den anderen bekannten Palladium-katalysierten Biindolsynthesen ist es wichtig festzuhalten, dass es sich nicht um eine Dimerisierung symmetrischer Indole handelt. Es lassen sich stattdessen nach dem "Baukasten"-Prinzip beliebige, substituierte Indole unsymmetrisch miteinander verbinden. Die einzige andere Synthese bei der dies ebenfalls gezeigt wurde ist Yao's Eisen-vermittelte reduktive Cyclisierung.^[105] Durch die einfache und milde Synthese der tosylierten und

iodierten Indole dürften allerdings deutlich mehr Edukte zugänglich sein als durch die bei Yao benötigte Nitrierung.

Somit lässt sich zusammenfassen, dass die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* einen enorm schnellen, leicht handhabbaren und einfachen Zugang zu unsymmetrischen Biindolen im Ein-Topf-Verfahren bietet.

5.6 Aufbau von Polyensystemen

Vinylhalogenide stellen aufgrund des sp^2 -Charakters ihrer Kohlenstoffatome mögliche Kupplungspartner in *Suzuki*-Kupplungen dar. Die aus der Kupplung resultierenden Produkte sind meist sehr reaktiv und können somit als wichtige Intermediate in der organischen Synthese betrachtet werden (**Schema 77**). Je nach Substitutionsmuster der Doppelbindung und dem verwendeten Kupplungspartner sind Reaktionen angefangen bei *Diels-Alder*-Reaktionen, über *Michael*-Additionen bis hin zu Cyclisierungen mit Nucleophilen als Folgereaktionen denkbar.



Schema 77: Ausschnitt aus dem theoretisch zugänglichen Produktspektrum der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz ausgehend von Vinylhalogeniden.

Nach erfolgreicher Borylierung eines Vinylhalogenids sollte die Kupplung mit einem weiteren Vinylhalogenid zu unsymmetrisch substituierten Polyensystemen führen (**Schema 77, I**). Da ungeschützte Aldehyde unter den Bedingungen der *Masuda*-Borylierung nicht toleriert werden, lassen sie sich nur im *Suzuki*-Kupplungsschritt einsetzen.^[109] Je nach Position des Halogenatoms am *Michael*-System, lassen sich mit der Methodik Substituenten theoretisch sowohl in α -Position als auch in β -Position einführen, ohne die Reaktivität der α,β -ungesättigten Carbonylgruppe auszunutzen (**Schema 77, II und III**). Ein-Topf-Folgereaktionen sind damit weiterhin möglich. Kupplungen mit vergleichbaren Funktionalitäten wie halogenierten Enaminen sind ebenfalls denkbar (**Schema 77, IV**).

Gerade die Möglichkeiten dieser reichhaltigen Folgechemie führten zum Einsatz von Vinylhalogeniden in der Sequenz.

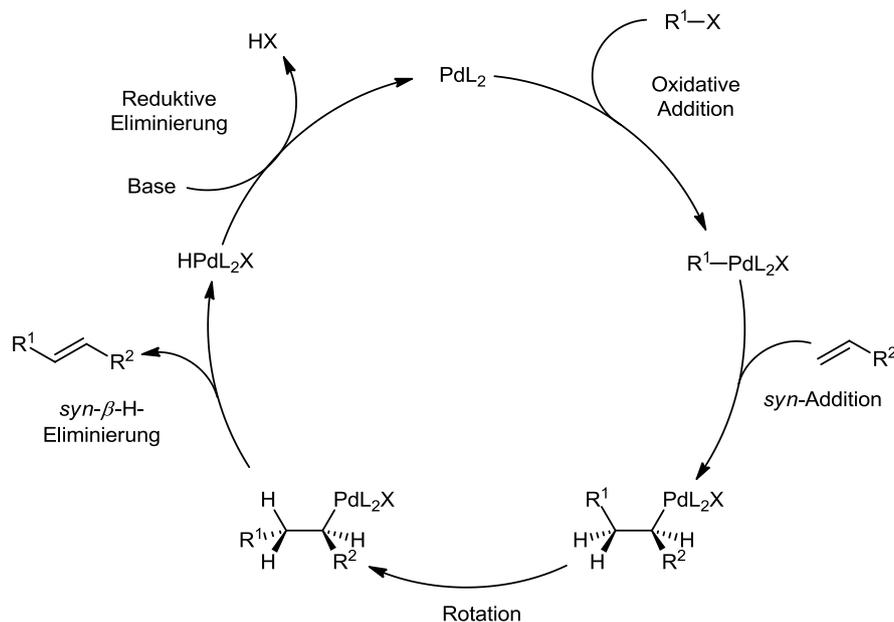
5.6.1 Literaturübersicht zu Polyensystemen

Der Palladium-katalysierte Aufbau von Polyensystemen wird klassischerweise über die *Heck*-Reaktion erreicht. Bei der *Heck*-Reaktion handelt es sich um eine Palladium-vermittelte Kupplung von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Alkenen, welche 1971 nahezu zeitgleich von *Mizoroki* und *Heck* entdeckt wurde (**Schema 78**).^[110]



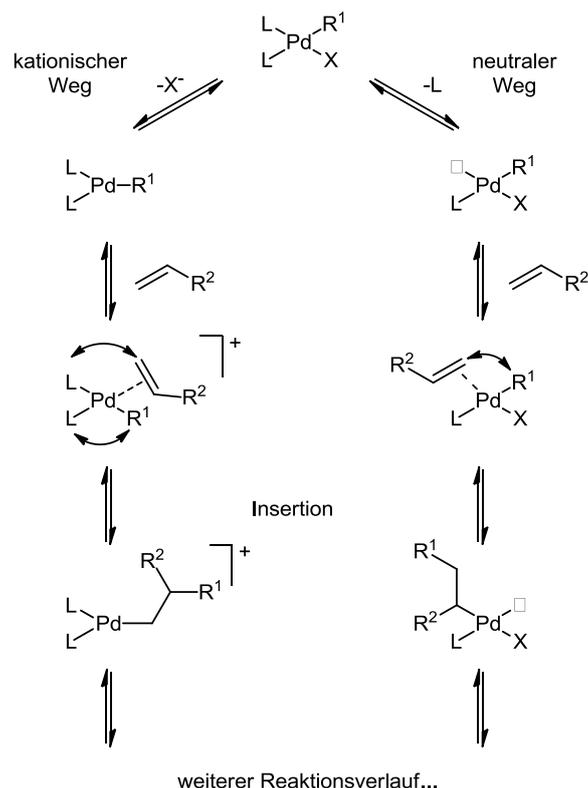
Schema 78: Grundsätzliches Prinzip der *Heck*-Reaktion.

Die *Heck*-Reaktion hat sich seit damals zu einem wichtigen Werkzeug in der Organischen Synthese entwickelt. Bedingt durch ihren Mechanismus verläuft die *Heck*-Reaktion allgemein selektiv zum thermodynamisch stabileren *E*-Alken (**Schema 79**).



Schema 79: Mechanismus der *Heck*-Reaktion.^[110a]

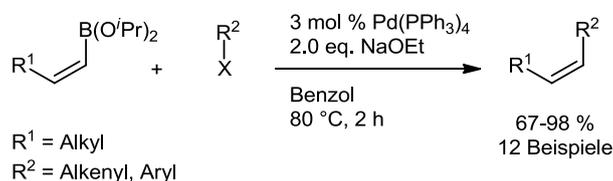
Die Regiochemie ist stark abhängig vom Reaktionsweg.^[111] Bei einem neutralen Reaktionsweg wird der Substituent R¹ an das weniger substituierte C-Atom positioniert. Im Falle des kationischen Reaktionsweges wird R¹ dagegen an das höher substituierte C-Atom positioniert (**Schema 80**).



Schema 80: Regioselektivität der *Heck*-Reaktion.^[111]

Dadurch leidet die *Heck*-Reaktion je nach Substrat, Reaktionsbedingungen und Katalysatorsystem mehr oder weniger stark unter der Bildung von Nebenprodukten. Entgegen dieser Mechanismus-bedingten 1,2-Verknüpfung der Substituenten bei der *Heck*-Reaktion, ist durch die *Suzuki*-Kupplung mit Vinylhalogeniden sowohl eine 1,2- als auch eine 1,1-Verknüpfung regiospezifisch möglich.

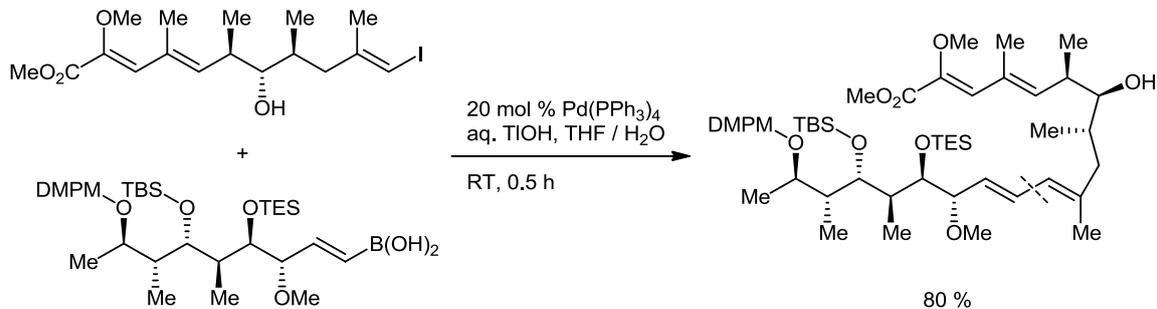
Obwohl die *Suzuki*-Kupplung heute vor allem als wertvolles Werkzeug zur Aryl-Aryl-Kupplung in der Organischen Synthese verstanden wird, wurden die ersten Studien zur Entwicklung der Kupplung von *Suzuki* anhand von Vinyl-Vinyl-Verknüpfungen durchgeführt (**Schema 81**).^[112]



Schema 81: Untersuchungen zur Alkenyl-Alkenyl-Verknüpfung nach *Suzuki*.^[112]

Der größte Teil der Arbeiten beschäftigt sich mit dem selektiven Aufbau 1,2-verknüpfter *E*- oder *Z*-Diene.^[113] Zudem sind systematische Untersuchungen zu *Suzuki*-Kupplungen von Vinylhalogeniden mit Aryl- oder Vinylborverbindungen in der Literatur generell deutlich seltener zu finden als zu Aryl-Aryl-Verknüpfungen. Grund hierfür mögen die zum Teil

erforderlichen, drastischeren Bedingungen sein. Häufig sind starke Basen wie etwa das giftige Thalliumhydroxid notwendig, um die Kupplungen überhaupt zu ermöglichen. Ein Beispiel für den Einsatz von Thalliumhydroxid ist die Totalsynthese von *Bafilomycin A*, einem ATPase Inhibitor, durch *Roush*.^[114] Seine Syntheseroute verwendet als Schlüsselschritt unter anderem eine *Suzuki*-Kupplung zur Verknüpfung zweier großer Polyenfragmente (**Schema 82**).

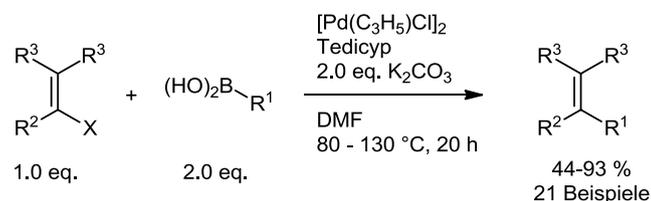
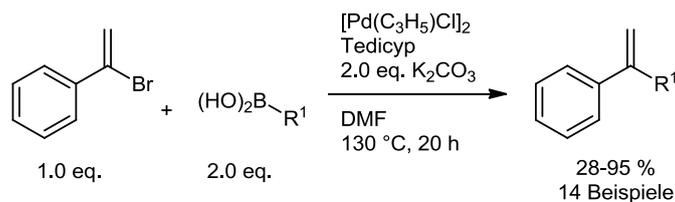


Schema 82: Verwendung einer *Suzuki*-Kupplung in der Totalsynthese von *Bafilomycin A*.^[114]

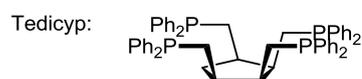
Paradebeispiele sind ebenso die bekannten Totalsynthesen der komplizierten Naturstoffe *Palytoxin*^[115] und *Lucilactaen*,^[116] bei denen die Palladium-vermittelte Kupplung einer Vinylborverbindung mit einem Vinylhalogenid einen Schlüsselschritt in der Synthese darstellt.

Dennoch weisen viele Vinylhalogenidkupplungen Gemeinsamkeiten auf. Häufig muss auf die reaktiveren Boronsäuren anstelle von stabileren Boronsäureestern zurückgegriffen werden. Wie bereits erwähnt, werden starke Basen benötigt, da sonst bei Vinylboronaten die Transmetallierung schlecht verläuft. Außerdem sind die Reaktionsbedingungen verglichen mit klassischen *Suzuki*-Kupplungen aufgrund längerer Reaktionszeiten und höherer Temperaturen deutlich weniger tolerant gegenüber funktionellen Gruppen.

Als Alternativen hierzu wurden in der Vergangenheit zum Beispiel komplizierte Ligandensysteme (**Schema 83**) eingesetzt oder andere Organoborverbindungen wie Kaliumboronate als Startmaterialien verwendet (**Schema 84**).

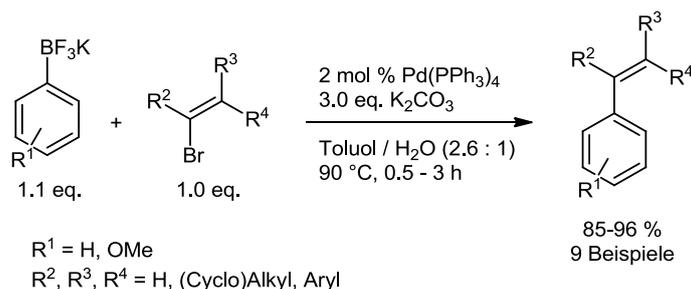


R^1 = (Het)Aryl
 R^2 = H, Me, Et, CO_2Et
 R^3 = H, Me
 X = Cl, Br



Schema 83: Suzuki-Kupplungen von Vinylhalogeniden nach *Doucet* und *Santelli* unter Verwendung des Tedicyp-Liganden.^[117]

2003 zeigten *Doucet* und *Santelli*, dass der Einsatz des Tedicyp-Liganden, der als besonders temperaturstabil gilt, in sehr geringen Mengen (zum Teil nur 0.001 mol % Palladium/Ligand) zur gewünschten Kupplung von α -Bromstyrol mit Aryl- und Heteroarylhalogeniden in guten Ausbeuten führt.^[117] Dennoch stellen die hohe Reaktionstemperatur und der überstöchiometrische Einsatz der Boronsäure ungelöste Probleme hinsichtlich einer breiten Anwendung dar.



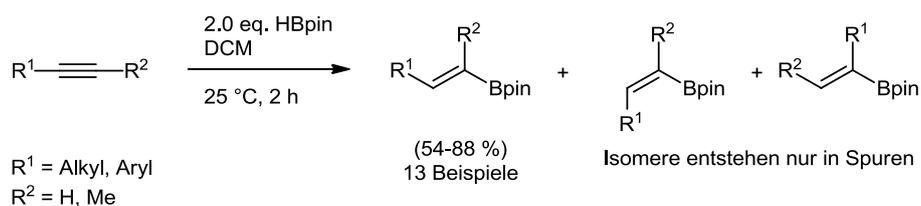
Schema 84: Kupplung von Kaliumboronaten nach *Molander*.^[118]

Molander konnte 2006 erfolgreich Aryl- und Heteroaryltrifluorborate mit Vinylhalogeniden in einer *Suzuki*-Kupplung einsetzen.^[118] Die Trifluorborate sind gegenüber den empfindlichen Boronsäuren deutlich stabiler und, verglichen mit Boronsäureestern, preiswerter.

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass die *Suzuki*-Kupplung von Vinylhalogeniden zwar nicht im Fokus der Forschung steht, allerdings hinreichend etabliert ist, um sie

anwenden zu können. Die Vinylhalogenide sind zudem keine problemlosen Substrate in der Reaktion und bedürfen zumeist einiger Anpassung der Reaktionsbedingungen.

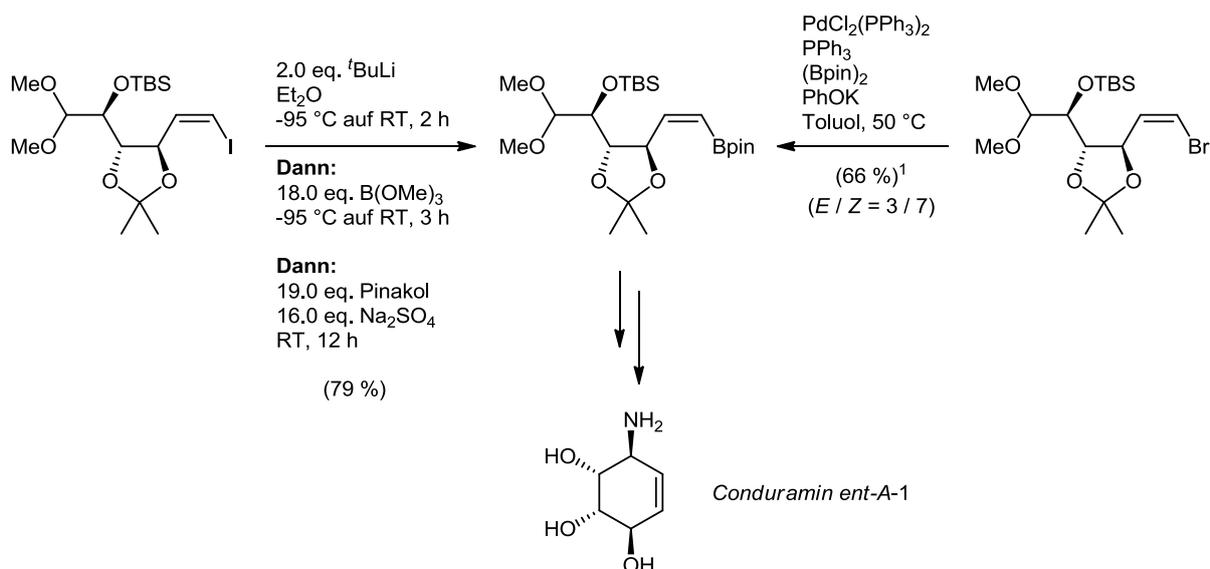
Arbeiten über *Masuda*-Borylierungen von Vinylhalogeniden sind noch schwerer aufzufinden, was sicherlich auch daran liegen mag, dass Vinylboronsäureester zumeist ausgehend von Alkinen durch Hydroborierung oder bei Vinylhalogeniden über Halogen-Lithium-Austausch hergestellt werden. Exemplarisch für die Hydroborierung von Alkinen sei hier die Umsetzung von unsymmetrisch substituierten Alkinen mit Pinakolboran zu Vinylboronsäureestern unter milden Bedingungen nach *Knochel* genannt.^[25]



Schema 85: Stereoselektive Hydroborierung unter milden Bedingungen nach Knochel.^[25]

Mit Pinakolboran und terminalen Alkinen verläuft die Hydroborierung deutlich stereoselektiver als mit Catecholboran. Die entstehenden Pinakolboronsäureester sind zudem deutlich stabiler gegenüber Luftfeuchtigkeit und können chromatographisch aufgearbeitet werden. Auffällig ist jedoch die bereits bei Methylierung am terminalen Ende des Alkins rasch abnehmende Stereoselektivität der Reaktion.

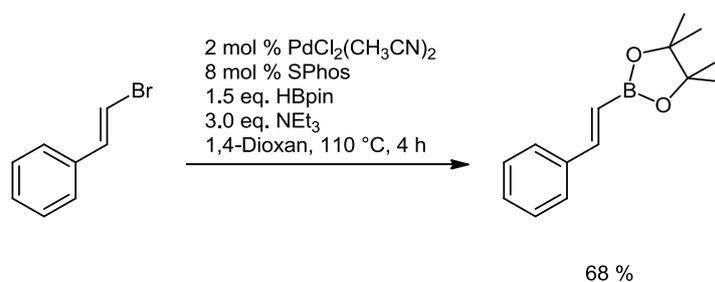
Der andere weit häufiger verwendete Weg zu Vinylpinakolboronsäureestern ist daher auch der Halogen-Lithium-Austausch gefolgt vom Abfangen durch Pinakolboran. Beispielhaft sei an dieser Stelle die erst kürzlich von *Norsikian* und *Beau* veröffentlichte *Conduramin*-Synthese durch eine intramolekulare Boron-*Mannich*-Reaktion genannt.^[119] Die hierfür benötigten Boronsäureester wurden zudem ebenfalls über eine Palladium-vermittelte *Miyaura*-Borylierung hergestellt, so dass sich ein interessanter Vergleich der Methoden ergibt (**Schema 86**). Es zeigt sich, dass im vorliegenden Fall jedoch trotz des immensen überstöchiometrischen Einsatzes an Trimethylborat und Pinakolboran, die Route über Halogen-Lithium-Austausch bevorzugt wurde. Die Palladium-katalysierte *Miyaura*-Borylierung verlief nicht stereoselektiv und lieferte das gewünschte Produkt als 30:70 Mischung der *E/Z*-Isomere.



Schema 86: Vergleich der Halogen-Lithium-Austausch-Route und der *Miyaura*-Borylierung¹ am Beispiel eines Intermediats der Synthese von *Conduramin ent-A-4*.^[119]

¹ Nähere Angaben zu den Bedingungen der *Miyaura*-Borylierung werden nicht genannt.

Dass die Synthese von Vinylboronsäureestern über eine *Masuda*-Borylierung prinzipiell möglich ist, konnte *Buchwald* 2008 im Rahmen seiner Studien zu sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden in Kreuzkupplungen anhand eines Beispiels demonstrieren.^[120] Im Falle von β -Bromstyrol (**Schema 87**) und Chlorcyclopenten gelang mit ihrem Katalysatorsystem unter Verwendung von SPhos als Ligand in mäßigen Ausbeuten die Borylierung mit Pinakolboran.



Schema 87: Borylierung von β -Bromstyrol nach *Buchwald*.^[120]

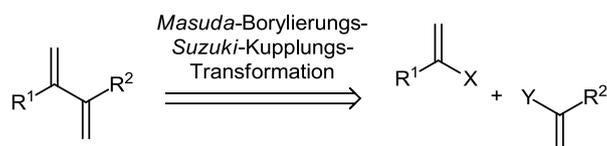
Chlorcyclopenten benötigte dagegen bereits 24 Stunden Reaktionszeit und zudem eine höhere Katalysatorbeladung.

Daher lässt sich zusammenfassen, dass *Masuda*-Borylierungen von Vinylhalogeniden mit Pinakolboran bisher eher unzulänglich untersucht wurden. Die Anpassung der sequentiell Palladium-katalysierten Sequenz ausgehend von der Borylierung von Vinylhalogeniden und anschließender Kupplung mit Vinylhalogeniden ist also durchaus erstrebenswert.

5.6.2 Synthese der Polyensysteme (15)

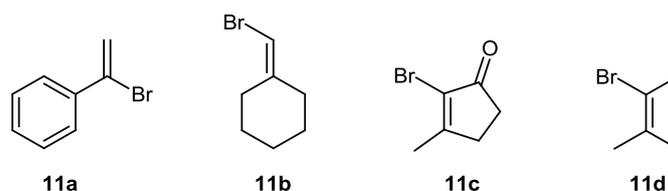
5.6.2.1 Retrosynthetische Betrachtung und Synthese der Edukte

Die retrosynthetische Analyse der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* zeigt, dass ein einfacher, effizienter Zugang zu einer Anzahl von unterschiedlich substituierten Vinylhalogeniden nötig ist (**Schema 88**).



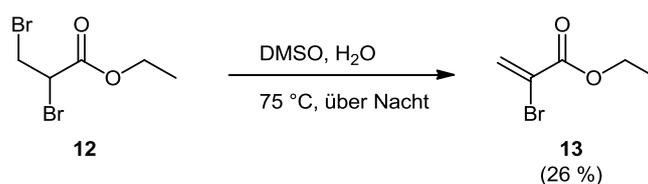
Schema 88: Retrosynthetische Analyse für die Kupplung von Vinylhalogeniden.

Kommerziell erhältlich ist neben α -Bromstyrol (**11a**), welches zur Optimierung der Reaktionsbedingungen verwendet wurde, eine kleine Anzahl alkyli substituierter Vinylhalogenide (**Schema 89**).



Schema 89: Kommerziell verfügbare, einfache Vinylhalogenide **11**.

Um ein reaktives *Michael*-System ebenfalls einsetzen zu können wurde Ethyl-2-bromacrylat (**13**) ausgehend von Ethyl-2,3-dibrompropanoat (**12**) nach *Li* durch eine Eliminierung hergestellt (**Schema 90**).^[121]



Schema 90: Synthese von Ethyl-2-bromacrylat (**13**).^[121]

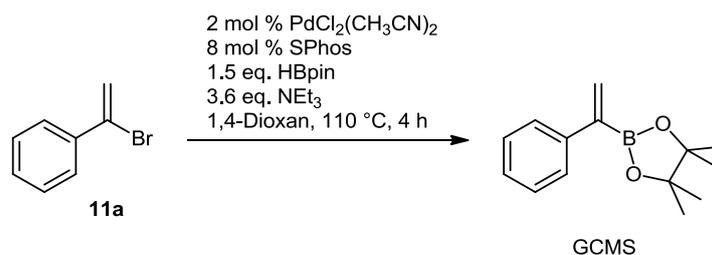
Die enorme Tendenz des Acrylats zu polymerisieren führte allerdings zu erheblichen Problemen in der Aufarbeitung und Lagerung. DMSO als Lösemittel bei der Reaktion erwies sich als schwer zu entfernen, weshalb es schließlich weitgehend durch Extraktion mit Wasser entfernt wurde. Säulenchromatographisch konnte die Reaktionsmischung nicht aufgereinigt werden, da das Produkt trotz wiederholter Versuche nicht rein zu isolieren war. Letztendlich wurde das Produkt daher destillativ aus der organischen Phase unter vermindertem Druck erhalten. Ein erster Versuch Ethyl-2-bromacrylat (**13**) zu lagern, zeigte allerdings, dass das Acrylat auch unter Schutzgasatmosphäre und Lichtausschluss bei 4-8

°C langsam über mehrere Tage hinweg polymerisierte. Daher wurde eine Maßlösung in Dioxan hergestellt, später jedoch aufgrund der problematischen Handhabung nicht mehr eingesetzt. Da die Optimierung der Reaktionsbedingungen größere Mengen eines Vinylhalogenides erforderten, wurde auf α -Bromstyrol (**11a**) zurückgegriffen. Dadurch ließ sich die Optimierung zudem leicht durch GCMS kontrollieren, was im Verlauf der Arbeiten sehr hilfreich wurde.

5.6.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

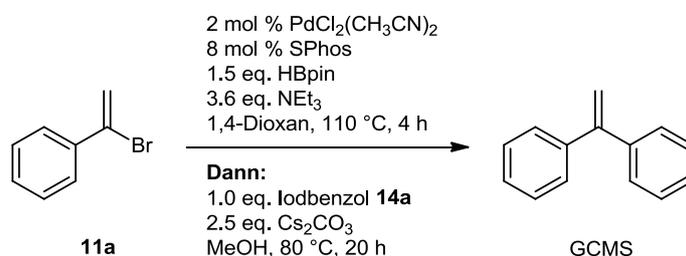
Aus der Literatur und ersten Versuchen war schnell offensichtlich, dass bei der Borylierung von Vinylhalogeniden die Grenzen des bisherigen Katalysatorsystems Pd(PPh₃)₄ erreicht waren. Die Neigung der Vinylhalogenide zu polymerisieren und die in der Literatur verwendeten Bedingungen zur *Suzuki*-Kupplung, wie höhere Temperatur und längere Reaktionszeit, erforderten den Einsatz eines deutlich reaktiveren Katalysatorsystems. Daher sollte ein möglichst aktives Katalysatorsystem basierend auf *Buchwald*- oder *Beller*-Typ-Liganden zum Einsatz kommen, welches sowohl die *Masuda*-Borylierung, als auch die *Suzuki*-Kupplung so stark beschleunigt, dass es kaum zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen kann. Zudem stellte die bekannte Dehalogenierung als Nebenreaktion der *Masuda*-Borylierung, die im Falle von α -Bromstyrol zu einer möglichen *Heck*-Reaktion führen kann, ein weiteres Problem dar. Das *Heck*-Kupplungsprodukt, ohne CH₂-Gruppe, sollte aber gut durch NMR-Spektroskopie vom gewünschten α -Kupplungsprodukt der *Suzuki*-Kupplung zu unterscheiden sein. Das letzte zu erwartende Problem war schließlich die vermutlich komplizierte Trennung der Produktmischung. In allen bisher durchgeführten Reaktionen war die Aufreinigung ein nicht zu unterschätzendes Problem. Die niedrige Polarität der Startmaterialien, Produkte und Nebenprodukte erschwerte die Isolierung des Zielmoleküls bei der Aufreinigung der Reaktionsgemische.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde basierend auf den *Buchwald*-Bedingungen^[120] für die *Masuda*-Borylierung begonnen. Als Modellsystem wurde das symmetrische Ethen-1,1-diylidibenzol (**15a**) gewählt. Hierbei wurde zunächst untersucht ob die Borylierung überhaupt mit dem *Buchwald*-Liganden SPhos abläuft (**Schema 91**). Die Reaktion verlief auch nach 24 h nicht vollständig (DC-Kontrolle). Ein GCMS der Rohmischung zeigte jedoch die erwartete Masse des entstandenen Boronsäureesters.



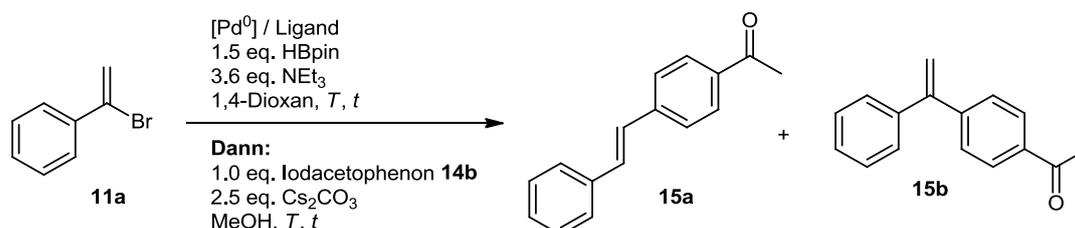
Schema 91: Versuch der Borylierung von α -Bromstyrol (**11a**).

Im Folgenden wurde nun die anschließende Kupplung mit Iodbenzol (**14a**) versucht (**Schema 92**). Die geringen isolierten Substanzmengen, etwa 18-20 mg, verhinderten auch hier das andere Analysedaten außer GCMS zugänglich wurden. Das Produkt konnte zudem nicht rein isoliert werden. So zeigten sich unter anderem das dehalogenierte Styrol, nicht abreagiertes Iodbenzol und zwei Isomere mit der richtigen Produktmasse in den Spektren.



Schema 92: Versuch der *Masuda*-Borylierung von α -Bromstyrol (**11a**) und anschließende *Suzuki*-Kupplung mit Iodbenzol (**14a**).

Um die Isolierung zu vereinfachen und zudem durch Desymmetrisierung des Produktes andere Reaktionswege (etwa Dimerisierungen) auszuschließen, wurde von nun an *p*-Iodacetophenon (**14b**) als *Suzuki*-Kupplungspartner verwendet, da das nun etwas polarere Produkt **15b** sich leichter säulenchromatographisch aufreinigen ließ (**Schema 93**).



Schema 93: *Masuda*-Borylierung von α -Bromstyrol (**11a**) und anschließende *Suzuki*-Kupplung mit *p*-Iodacetophenon (**14b**).

Ausgehend von *Buchwalds* Bedingungen für die Borylierung wurde nun, unterstützt durch GCMS-Analytik, eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen in Hinblick auf das Katalysatorsystem durchgeführt (**Schema 93**, **Tabelle 19**). Grundsätzlich wurde von den Ansätzen eine GCMS-Probe aus der Reaktionsmischung entnommen, wodurch sich bereits mit den ersten Ansätzen zeigte, dass zwei Isomere (mit unterschiedlichen Retentionszeiten

5 Allgemeiner Teil

bei der GC) mit der passenden Produktmasse entstanden. Daher rückte eine Isolierung eines dieser Isomere in den Fokus, um die Struktur zu bestimmen.

Tabelle 19: Optimierung der Reaktionsbedingungen für Vinylhalogenide.¹

Eintrag	Bedingungen <i>Masuda</i> -Borylierung	Bedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis (Isolierte Ausbeute %)
1	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % SPhos 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	zwei Isomere ²
2	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % JohnPhos 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	zwei Isomere ²
3	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % cataCXium® 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	überwiegend MBSK-Produkt 15b (42 %)
4	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ ligandenfrei 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	überwiegend <i>Heck</i> -Produkt (62 %)
5	3 mol % Pd(PPh ₃) ₄ 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	überwiegend <i>Heck</i> -Produkt ²
6	3 mol % PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	überwiegend <i>Heck</i> -Produkt ²
7	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % Fu-Salz 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK- Produkt ²
8	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % dppf 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK- Produkt ²
9	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % XPhos 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	<i>Heck</i> - und MBSK-Produkt ²
10	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % XantPhos 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK- Produkt ²

Fortsetzung von **Tabelle 19**: Optimierung der Reaktionsbedingungen für Vinylhalogenide.¹

Eintrag	Bedingungen <i>Masuda</i> -Borylierung	Bedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis (Isolierte Ausbeute %)
11	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % <i>tert</i> -Butyl XPhos 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK-Produkt ²
12	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % cataCXium® AHI 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (52 %)
13	2 mol % PdCl ₂ 8 mol % cataCXium® AHI 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (71 %)
14	2 mol % PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ 8 mol % cataCXium® ABn (als Bromid) 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK-Produkt ²
15	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (83 %)
16	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 6 eq. TEA 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (61 %)
17	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (83 %)
18	5 mol % PdCl ₂ 10 mol % cataCXium® AHI 110 °C, 4 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (83 %)
19	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 4 h	60 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (78 %)
20	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 80 °C, 1 h	100 °C, 20 h	MBSK-Produkt 15b (78 %)

5 Allgemeiner Teil

Fortsetzung von **Tabelle 19**: Optimierung der Reaktionsbedingungen für Vinylhalogenide.¹

Eintrag	Bedingungen <i>Masuda</i> -Borylierung	Bedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis (Isolierte Ausbeute %)
21	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI 60 °C, 4 h	60 °C, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK- Produkt ³
22	2 mol % PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI RT, 4 h	RT, 20 h	weder <i>Heck</i> - noch MBSK- Produkt ³

¹ Die verwendeten Liganden werden mit Struktur in **Schema 94** gezeigt.

³ GCMS von Rohmischung aufgenommen.

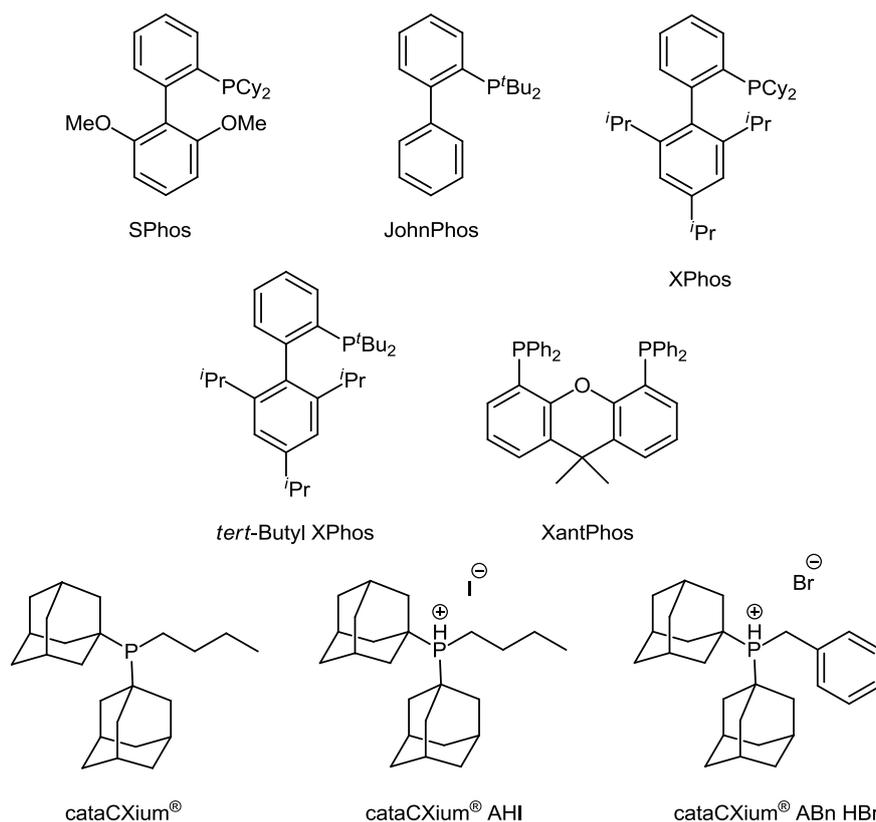
³ DC-Kontrolle.

Während der Optimierung zeigte sich, wie wichtig die Anwesenheit sterisch anspruchsvoller Phosphanliganden für die erfolgreiche Borylierung von Vinylhalogeniden ist. Dadurch, dass zu Beginn der Optimierungsstudie die beiden auftretenden isomeren Produkte der Sequenz einzeln isoliert werden konnten (**Tabelle 19**, Einträge 3 und 4), zeigte sich, dass es ohne entsprechende Liganden zur Dehalogenierung anstelle der Borylierung kommt. Ohne sterisch anspruchsvolle Liganden, unter den für Indole etablierten Bedingungen läuft die *Masuda*-Borylierung nicht ab und es kommt quantitativ zur Dehalogenierung. Das entstehende Styrol dient dann anscheinend als Kupplungspartner für eine *Heck*-Kupplung, deren Regioselektivität das β -Kupplungsprodukt ergibt. Das gewünschte α -Kupplungsprodukt **15b** lässt sich im ¹³C-NMR leicht durch das Vorhandensein einer CH₂-Gruppe vom Produkt der *Heck*-Kupplung unterscheiden. Nach der Identifizierung der beiden Produkte, welche unterschiedliche Retentionszeiten bei der GC aufweisen, ließ sich die Optimierung erheblich verkürzen, da nur noch Ansätze aufgereinigt wurden, in deren Reaktionsmischung laut GCMS ein deutlicher Überschuss des Produkts der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zu erkennen war.

Es stellte sich heraus, dass *Beller*-Liganden vom cataCXium®-Typ den *Buchwald*-Liganden für die *Masuda*-Borylierung grundsätzlich überlegen sind. Die *Beller*-Liganden scheinen die Dehalogenierung als Nebenreaktion wirkungsvoll zu unterdrücken, wodurch das gewünschte Produkt überwiegend erhalten werden kann. Besonders cataCXium® AHI, welcher als Iodid vorliegt, führt zu hohen Ausbeuten (**Tabelle 19**, Eintrag 12). Der Wechsel des Palladium-Precursors, sowie die Anpassung des Verhältnisses von Palladium zum Liganden schloss dann die Optimierung weitgehend ab (**Tabelle 19**, Einträge 13 und 15). Hohe Temperaturen von 110 °C, welche von den ursprünglichen *Buchwald*-Bedingungen^[120] herrührten, sind offensichtlich nicht für die *Masuda*-Borylierung nötig. Sie verläuft bei gleichbleibenden Ausbeuten auch bei 80 °C (**Tabelle 19**, Einträge 17 und 18). Ein weiteres Senken der

Reaktionstemperatur während der *Suzuki*-Kupplung führt jedoch zur Abnahme der Ausbeute (**Tabelle 19**, Einträge 19 und 20), bis schließlich kein Umsatz mehr beobachtet werden kann (**Tabelle 19**, Einträge 21 und 22). Ebenfalls bringt der Einsatz der doppelten Menge des Katalysatorsystems keine weiteren Ausbeutenverbesserungen (**Tabelle 19**, Eintrag 18).

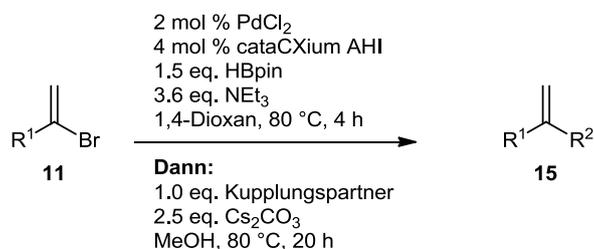
Interessant ist, dass die Verwendung des strukturell ähnlichen Liganden cataCXium® HBn keines der beiden Produkte ergibt. *Beller* berichtete allerdings bereits über Probleme dieses Liganden bei *Suzuki*-Kupplungen.^[122] Ebenfalls scheint das richtige Verhältnis von Palladium zu Ligand wichtig zu sein, was allerdings auch mit *Bellers* Ergebnissen übereinstimmt. Die Erhöhung der Menge an Triethylamin, welche bei *Masuda* zur fast vollständigen Unterdrückung der Dehalogenierung als Nebenreaktion führte,^[27] senkt hingegen die Ausbeuten (**Tabelle 19**, Eintrag 16). Vielleicht deprotoniert der Überschuss Triethylamin den als Phosphoniumiodid eingesetzten Liganden zu schnell, woraufhin eine größere Menge Ligand freigesetzt wird. Ein Indiz hierfür könnte sein, dass die doppelte Menge an Ligand niedrigere Ausbeuten ergab (**Tabelle 19**, Eintrag 13).



Schema 94: Strukturen der verwendeten *Buchwald*- und *Beller*-Typ-Phosphanliganden.

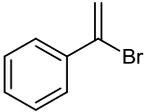
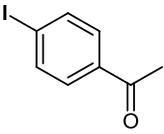
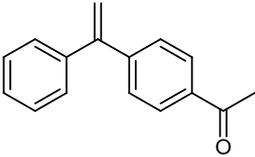
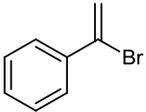
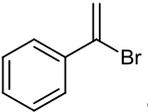
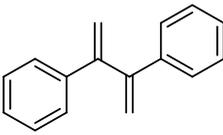
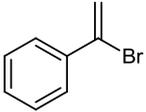
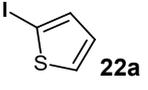
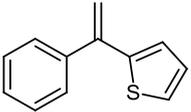
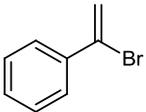
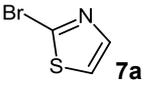
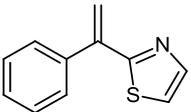
5.6.2.3 Synthese

Die so optimierten Bedingungen der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* für Vinylhalogenide (**Schema 95**) wurden nun eingesetzt, um ausgehend von α -Bromstyrol (**11a**) oder einfachen, aliphatisch substituierten Vinylhalogeniden **11** erste Beispiele darzustellen (**Tabelle 20**).

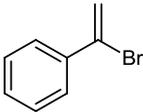
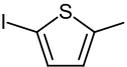
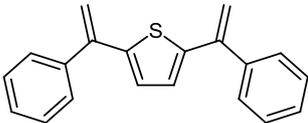
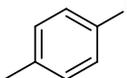
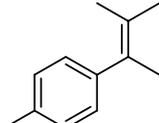
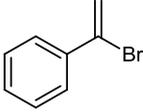
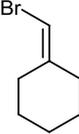
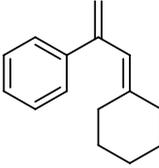
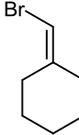
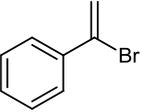
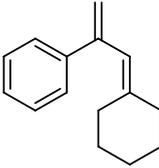
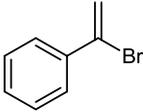
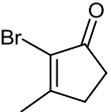
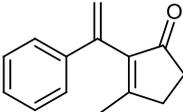
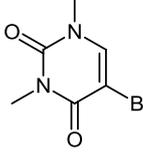
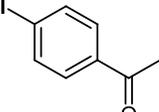
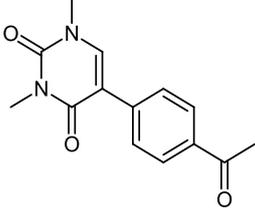


Schema 95: Optimierte Bedingungen für die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* für Vinylhalogenide **11** zur Synthese der (Poly)Ensembles **15**.

Tabelle 20: Versuche zur Kupplung von Vinylhalogeniden.

Eintrag	Substrat 11	Kupplungspartner	Produkt 15 (Isolierte Ausbeute %)
1	 11a	 14b	 15b (83 %)
2	 11a	 11a	 15c (75 %)
3	 11a	 22a	 15d (75 %)
4	 11a	 7a	 15e (62 %)

Fortsetzung von **Tabelle 20**: Versuche zur Kupplung von Vinylhalogeniden.

Eintrag	Substrat 11	Kupplungspartner	Produkt 15 (Isolierte Ausbeute %)
5 ¹	 11a	 22d	 15f (35 %)
6	 14c	 11d	 15g (68 %) ²
7	 11a	 11b	 n. i. ³
8	 11b	 11a	 n. i. ³
9	 11a	 11c	 15h (ca. 16) ²
10	 11e	 14b	 n. i. ⁴

¹ Die Reaktion wurde mit 1.0 eq. α -Bromstyrol (**11a**) und 0.5 eq. 2,5-Diodothiophen (**22d**) durchgeföhrt.² Produkt konnte nicht elementaranalysenrein isoliert werden.³ Produktmasse konnte in Reaktionsmischung nachgewiesen werden (GCMS-Kontrolle).⁴ Anstelle des gewünschten Produktes wurde Dimethyluracil in 61 % Ausbeute isoliert.

Als Kupplungspartner in der *Suzuki*-Kupplung wurden sowohl Aryl- und Heteroarylhalogenide, als auch α -Bromstyrol (**11a**) eingesetzt. Versuche aliphatisch substituierte Vinylhalogenide zu verwenden scheiterten zumeist an der Isolierung des Produktes, das zumindest in kleinen Mengen in der Reaktionsmischung durch GCMS nachgewiesen werden konnte.

Die in **Tabelle 20** gezeigten Ergebnisse spiegeln die Schwierigkeiten der Sequenz bei der Kupplung von Vinylhalogeniden wider. Ausgehend von der Borylierung von α -Bromstyrol (**11a**) lassen sich erfolgreich Arylhalogenide und verschiedene Heteroarylhalogenide, sowie ein weiteres α -Bromstyrol (**11a**) kuppeln (**Tabelle 20**, Einträge 1 bis 5). Allerdings ließ sich in der *Suzuki*-Kupplung nur 2-Brom-3-dimethylbut-2-en (**11d**) mit Erfolg einsetzen, wobei das gewünschte Produkt in guter Ausbeute isoliert werden konnte. Versuche (Brommethyl)cyclohexan (**11b**) oder 2-Brom-3-methylcyclopent-2-enon (**11c**) zu verwenden scheiterten an der Isolierung (**Tabelle 20**, Einträge 7 bis 9). Während der Synthese der Verbindungen stellte sich zudem schnell heraus, dass die Heteroaryl-substituierten Styrole **15d-f** empfindlich gegenüber Licht und Luft sind. Die gewöhnlich als gelbliche Öle vorliegenden Verbindungen verfärbten sich rasch dunkel und müssen für korrekte Elementaranalysen und NMR-Spektren erneut kurz vor der Messung durch Kieselgel filtriert und getrocknet werden.

Obwohl bekannt war, dass cataCXium® AHI Probleme mit elektronenreichen Substraten bei *Suzuki*-Kupplungen hat und die Ausbeuten niedrig sind,^[122] wurde versucht bromiertes Dimethyluracil **11e** als Substrat für die Borylierung einzusetzen (**Tabelle 20**, Eintrag 10). Anscheinend kommt es hier unter den Bedingungen der *Masuda*-Borylierung zu einer Debromierung des Uracils, welche eine Kupplung unmöglich macht. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass cataCXium® AHI bei *Masuda*-Borylierungen anscheinend ebenso wenig für elektronenreiche Substrate geeignet ist. Ob ein Wechsel zu den ebenfalls von *Beller* entwickelten Phosphan-substituierten *N*-Aryl Pyrrolen^[123] dieses Problem lösen kann, ist ungewiss und wurde mangels Verfügbarkeit der Liganden nicht weiter untersucht. Die gesammelten Erkenntnisse zum Katalysatorsystem und den Vinylhalogeniden waren jedoch Voraussetzung für die späteren Arbeiten zur Entwicklung weiterer Ein-Topf-Reaktionen auf Basis der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

5.6.3 Struktur und Eigenschaften der Polyensysteme

Die Strukturen der Polyensysteme **15** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. Die Verbindungen liegen bei Raumtemperatur zumeist als farblose bis leicht gelbliche Öle vor, welche sich unter Licht und an der Luft über Nacht dunkel färben. Die Verbindungen müssen direkt vor Messung der Analytik aufgereinigt werden. Von Verbindung **15f** konnte daher aus technischen Gründen kein NMR-Spektrum aufgenommen werden.

Charakteristisch für die Verbindungen **15d-f** sind im ^1H -NMR-Spektrum die Resonanzen der olefinischen Protonen an der Doppelbindung. Ebenso lässt sich das Signal der CH_2 -Gruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum leicht unter Zuhilfenahme eines 135-DEPT-Spektrums identifizieren. Im Falle des Thiophen-substituierten Beispiels **15d** finden sich im ^1H -NMR-Spektrum die für das Thiophengerüst zu erwartenden Signalmuster (**Abbildung 6**). Deutlich im Spektrum erkennbar sind die 3J -Kopplungen von H_8 und H_{10} zu H_9 , welche zu einer Aufspaltung der Resonanz von H_9 zu einem Dublett von Dubletts führt. Die Signale von H_8 und H_{10} wiederum spalten durch die 4J -Long-Range-Kopplung miteinander ebenfalls zu Dubletts von Dubletts auf. Die chemisch nicht äquivalenten Protonen an C_6 führen zu zwei deutlich unterscheidbaren Singulets bei δ 5.27 und 5.58 und lassen sich anhand ihrer chemischen Verschiebung zuordnen.

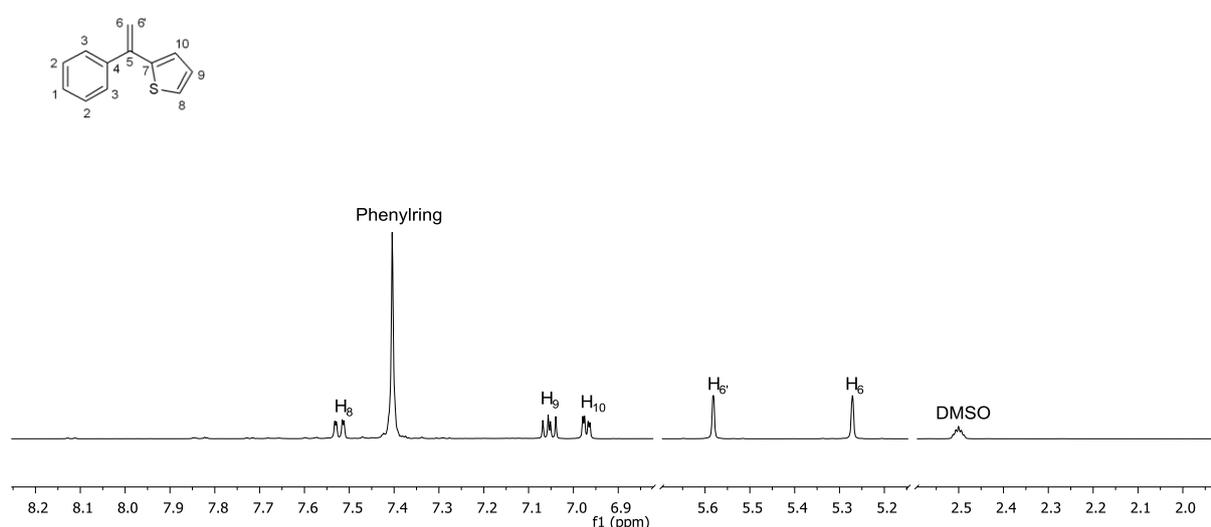


Abbildung 6: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **15d** (aufgenommen in DMSO-d_6 , 300 MHz, 20°C).

Das Thiazol-substituierte Beispiel **15e** zeigt ein ebenso typisches Signalmuster im ^1H -NMR-Spektrum für den Thiazolring (**Abbildung 7**). Die beiden Resonanzen der Protonen H_8 und H_9 am Thiazolring erscheinen im Spektrum als Dubletts mit einer typischen 3J -

Kopplungskonstante von 3.3 Hz. Wie am Thiophenring von Verbindung **15d** erscheinen die Signale der Protonen an C₆ erneut als deutlich erkennbare Singulets im Bereich olefinischer Protonen.

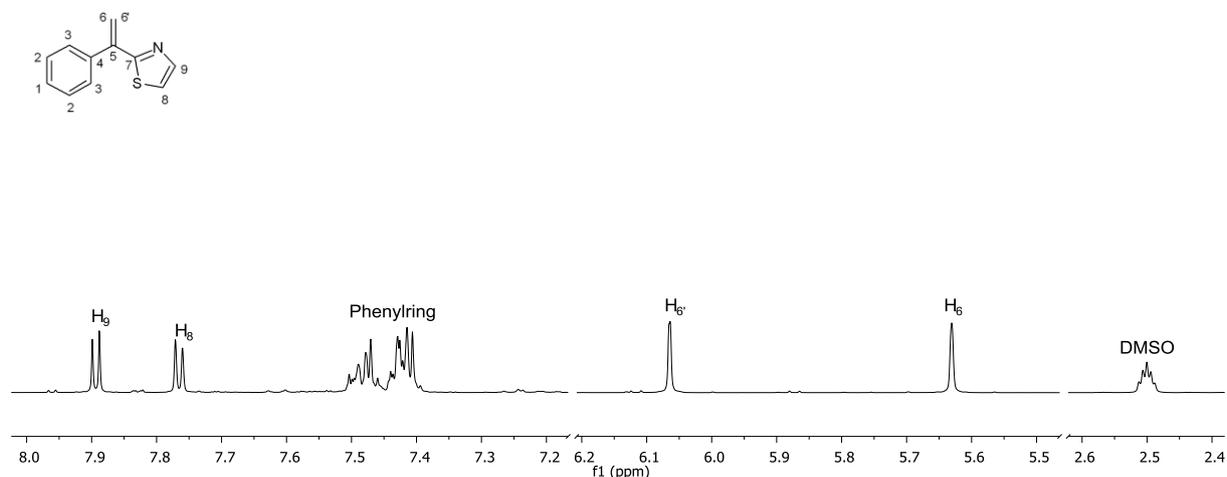


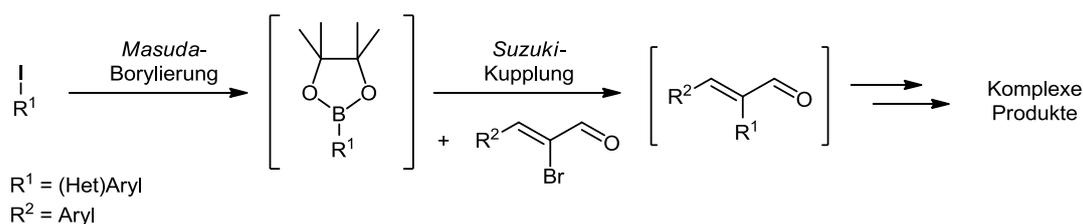
Abbildung 7: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **15e** (aufgenommen in DMSO-d₆, 300 MHz, 20 °C).

5.6.4 Fazit zu den Polyensystemen

Ein neues Katalysatorsystem basierend auf einer einfachen Palladiumquelle und einem *Beller*-Typ-Phosphanliganden ermöglicht die *Masuda*-Borylierung von α -Bromstyrol (**11a**) in hohen Ausbeuten, sowie die anschließende, regioselektive *Suzuki*-Kupplung mit einigen Vinylhalogeniden oder Aromaten sowie Heteroaromaten in guten Ausbeuten. Alkylsubstituierte Vinylhalogenide stellen jedoch sowohl als Substrat für die Borylierung, als auch als Kupplungspartner in der *Suzuki*-Kupplung nach wie vor eine Herausforderung dar. Die während der Optimierung der Reaktionsbedingungen beobachtete *Heck*-Kupplung zwischen dem Arylhalogenid und der Vinylverbindung konnte erfolgreich unterdrückt werden. Gerade die Möglichkeit auch Heterocyclen an die Doppelbindung des Vinylhalogenids kuppeln zu können eröffnet neue Möglichkeiten für Ein-Topf-Folgereaktionen.

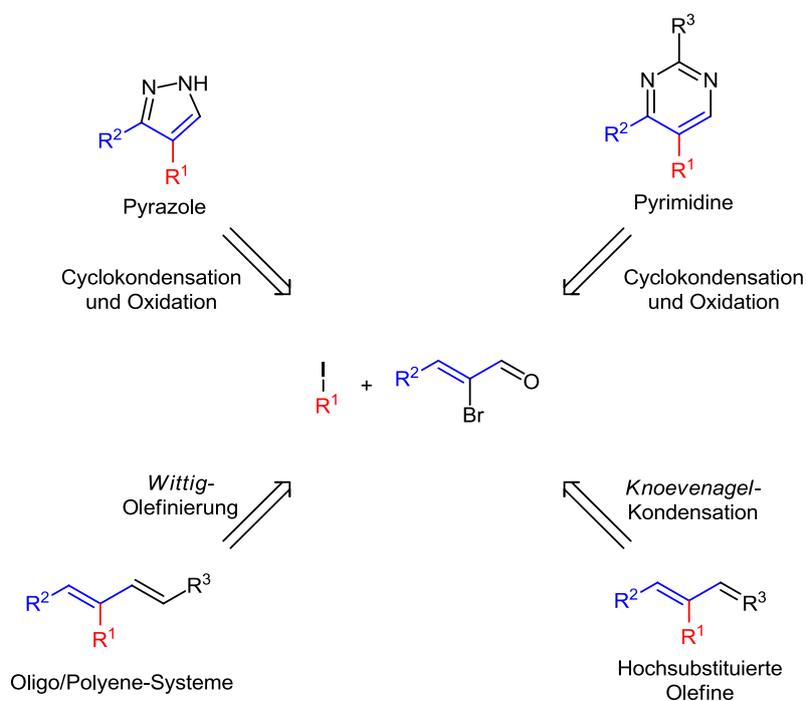
5.7 Entwicklung von Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der MBSK-Sequenz

Durch die bei der Kupplung der Vinylhalogenide gewonnenen neuen Erkenntnisse motiviert, wurde eine Erweiterung der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* um weitere Reaktionen im Ein-Topf-Verfahren in Erwägung gezogen. Die vergleichsweise hohe Toleranz der Palladium-katalysierten Sequenz gegenüber vielen Funktionalitäten erlaubt die Verknüpfung hochfunktionalisierter Bausteine, die zu weiteren Reaktionen verwendet werden können. Ein kommerziell verfügbares Beispiel für einen solchen Baustein stellt (Z)-2-Brom-3-phenylacrylaldehyd (**16**) dar (**Schema 96**).



Schema 96: Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz*.

Zunächst wurde dieser Bromzimtaldehyd als *Suzuki-Kupplungspartner* analog zu den Arbeiten zu Vinylhalogeniden eingesetzt. Das *Michael-System* bleibt nach Kupplung mit einem vorher *in situ* borylierten Arylhalogenid erhalten und kann in weiteren Folgereaktionen im Ein-Topf-Verfahren adressiert werden.

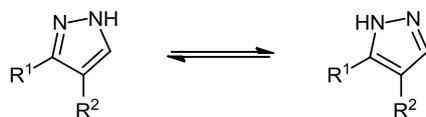


Schema 97: Retrosynthetische Betrachtung der Entwicklung von Ein-Topf-Sequenzen basierend auf der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz*.

Durch die Möglichkeit sowohl das *Michael*-System als auch die Carbonylfunktion in unterschiedlichen Reaktionen nutzen zu können, ergeben sich interessante Wege verschiedene Stoffklassen einfach aufbauen zu können (**Schema 97**). Im Folgenden konnte am Beispiel einer neuartigen Pyrazol-Synthese gezeigt werden, dass eine derartige Verknüpfung von weiteren Reaktionen mit der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs*-Sequenz möglich ist. Im Ausblick wird zudem noch auf Versuche zur anschließenden *Wittig*-Olefinierung und *Knoevenagel*-Kondensation eingegangen.

5.7.1 Literaturübersicht zu 3,4-substituierten Pyrazolen

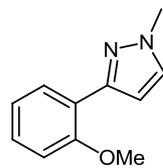
Obwohl sie als Grundstruktur in der Natur bei weitem nicht so geläufig sind wie etwa Indole, sind Pyrazole^[124] nicht zuletzt aufgrund ihrer häufig hohen biologischen und pharmakologischen Aktivität Gegenstand intensiver Forschung. Das seltene Vorkommen in der Natur wird dabei auf die geringe Anzahl von Enzymen, welche in der Lage sind eine N-N-Bindung zu knüpfen, zurückgeführt. 1,2-unsubstituierte Pyrazole weisen einige Besonderheiten im Vergleich zu Heterocyclen, wie Indol, auf. In Lösung kommt es zu einer raschen Tautomerie (**Schema 98**), bei der das Proton zwischen beiden Stickstoffatomen wechselt. Die durch unterschiedliche Substituenten hervorgerufenen beiden Tautomere können unter Umständen in der NMR-Spektroskopie beobachtet werden.



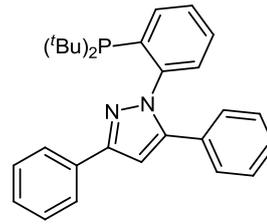
Schema 98: Tautomerie bei Pyrazolen in Lösung.

In der Anwendung, zum Beispiel der Koordination in einer Bindetasche eines Enzyms, wird das energetisch bevorzugte Tautomer vorliegen, weshalb die Tautomerie hierbei kein Problem darstellt. Über beide Stickstoffatome und das Proton können zudem Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden, was zur Bildung von Dimeren führen kann.

Neben der Verwendung als Liganden in der Koordinationschemie,^[125] der Nutzung ihrer oft intensiven Fluoreszenz (z. B. als optische Aufheller)^[126] und ihrer Bedeutung beim Einbau in funktionelle Materialien (z. B. als UV-Stabilisatoren oder für photoinduzierte Elektronentransferprozesse)^[127] zeigen Pyrazole zahlreiche weitere interessante Anwendungen (**Schema 99**).



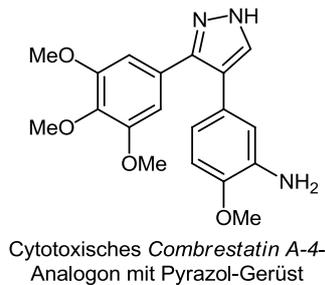
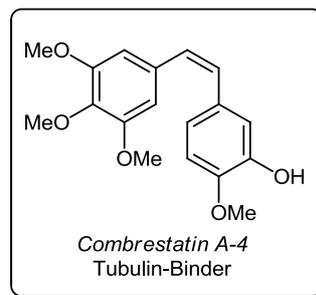
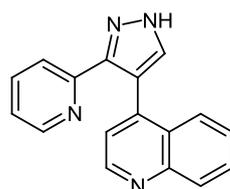
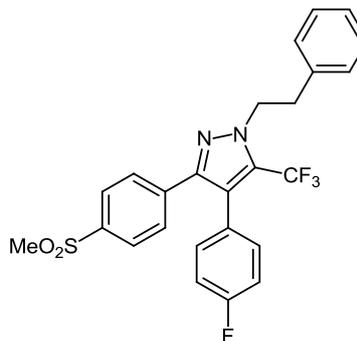
Optischer Aufheller



Pyrazolophosphanligand

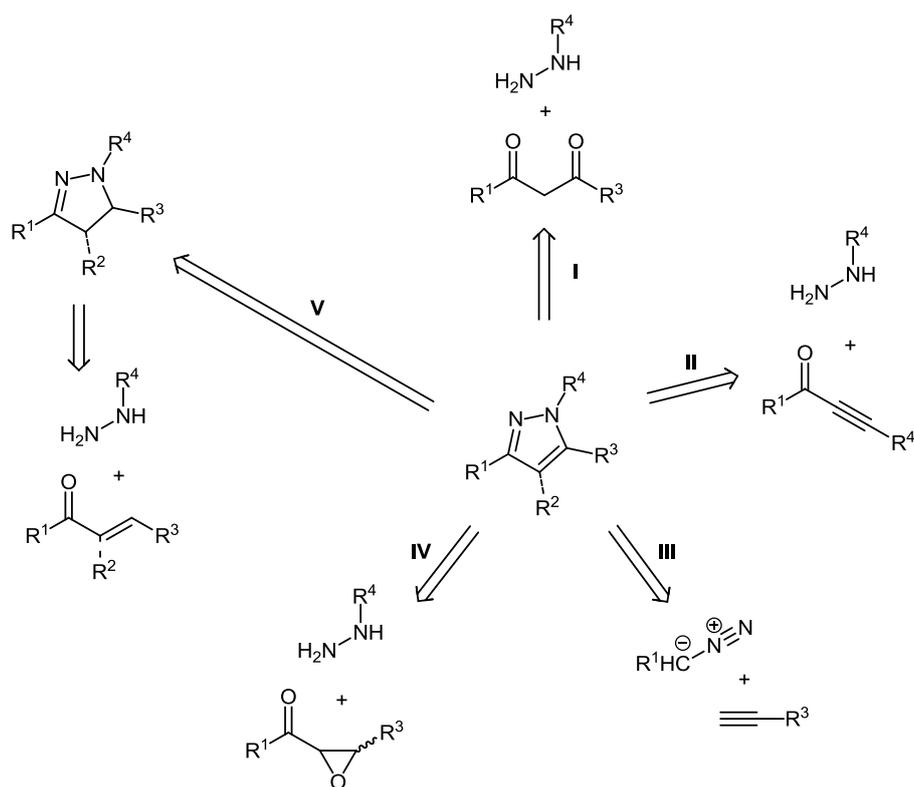
Schema 99: Beispiele für die Verwendung von Pyrazolen als funktionelle Materialien oder Liganden.^[126,128]

Vor allem durch ihre vielseitige biologische und pharmakologische Aktivität zeichnen sich die 1H-Pyrazole als besonders faszinierend aus. Angefangen bei anti-psychotischer,^[129] analgetischer,^[130] anti-inflammatorischer,^[131] antitumor^[132] und antimikrobieller Wirkung, bis hin zum Einsatz als Herbizide^[133] zeigen sich zahlreiche potentielle Verwendungsmöglichkeiten (**Schema 100**).

Cytotoxisches *Combrestatin A-4*-Analogon mit Pyrazol-Gerüst*Combrestatin A-4*
Tubulin-BinderLY-364947
Typ I (ALK5)
kommerziell erhältlicher
RezeptorkinaseinhibitorSelektiver
COX-2-Inhibitor

Schema 100: Ausgewählte Beispiele für biologisch aktive Pyrazole.^[134]

In der Vergangenheit wurden daher zahlreiche Syntheserouten entwickelt um verschieden substituierte Pyrazole schnell und einfach darstellen zu können (**Schema 101**).



Schema 101: Retrosyntheseschema zur Darstellung von hochsubstituierten Pyrazolen.

Die sicherlich am häufigsten verwendete Syntheseroute ist die Cyclokondensation von 1,3-Diketonen und Hydrazin (**Schema 101, I**).^[124] Wird allerdings ein unsymmetrisches Diketon eingesetzt, so kommt es durch die mangelhafte Regioselektivität der Reaktion zur Bildung von Strukturisomeren.^[135] Eine ebenfalls oft verwendete und gut etablierte Variante stellt eine *Michael*-Additions-Cyclokondensation-Sequenz von Alkinonen und Hydrazinen dar, welche den regioselektiven Aufbau von unsymmetrisch substituierten Pyrazolen ermöglicht (**Schema 101, II**).^[136] Das auch substituierte Hydrazine regioselektiv umgesetzt werden können, liegt am sogenannten α -Effekt, resultierend aus der α -Stellung der benachbarten Heteroatome. Wird eines der beiden Heteroatome substituiert, so verändert sich die Nukleophilie nachhaltig und wird bei einem der beiden Heteroatome deutlich erhöht. Begründen lässt sich diese Veränderung mit der unvermeidlichen Orbitalüberlappung der freien Elektronenpaare am nukleophilen Zentrum und dem α -ständigen Nachbaratom. Durch diese "Aktivierung" reagiert das nukleophilere Heteroatom bevorzugt im Sinne der *Michael*-Addition.^[137]

Die 1,3-dipolare Cycloaddition eines Diazoalkans an ein Alkin führt über eine konzertierte [3+2]-Cycloaddition zu 3*H*-Pyrazolen, welche anschließend zu Pyrazolen isomerisieren (**Schema 101, III**).^[124,138]

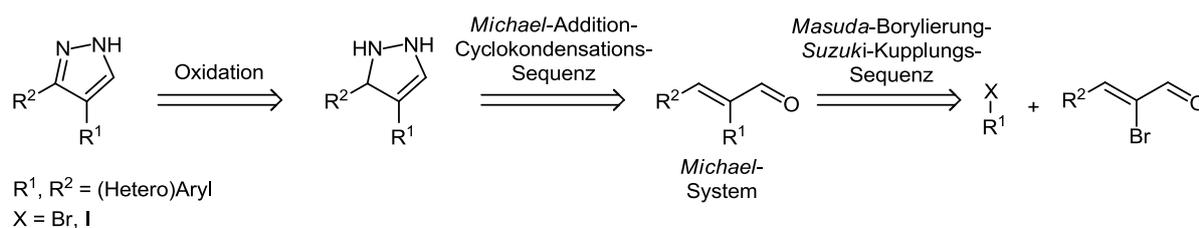
Interessant ist auch der Weg über eine Epoxid-Ringöffnung, wobei das Epoxid hier als synthetisches Äquivalent für ein Keton oder Alkin verwendet wird (**Schema 101, IV**).^[139]

In Hinblick auf die hier vorgestellte Pyrazol-Synthese auf Basis der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz gilt besondere Aufmerksamkeit der Umsetzung von α,β -ungesättigten Ketonen und Hydrazinen (**Schema 101, V**).^[140] Die *Michael*-Additions-Cyclokondensations-Sequenz führt zunächst zur Bildung von Pyrazolinen, welche allerdings weiter zu Pyrazolen oxidiert werden können. Großer Vorteil ist die Möglichkeit in 4-Position des Pyrazols direkt einen Substituenten einführen zu können, was am Alkin schlicht unmöglich ist und spätere Aktivierung des Pyrazols durch beispielsweise Halogenierung erfordert. Dadurch stellt dieser Weg einen guten Zugang zu den pharmakologisch interessanten 3,4-biarylsubstituierten Pyrazolen dar. In den letzten Jahren hat gerade dieses Strukturmuster die Aufmerksamkeit zahlreicher großer Pharmaunternehmen auf sich gezogen, was die hohe Anzahl an Patenten zu 3,4-biarylsubstituierten Pyrazolen unterstreicht.^[141]

5.7.2 Synthese der Pyrazole (21)

5.7.2.1 Retrosynthetische Betrachtung und Wahl der Edukte

Um Pyrazole durch eine Additions-Cyclokondensations-Sequenz aufbauen zu können, ist zunächst ein *Michael*-System nötig. Retrosynthetisch betrachtet werden Pyrazoline nach erfolgter *Masuda*-Borylierung und *Suzuki*-Kupplung an einem halogenierten Zimtaldehyd durch anschließende *Michael*-Additions-Cyclokondensations-Sequenz aufgebaut (**Schema 102**). Die Pyrazole aus den Pyrazolinen zu erhalten erwies sich dann als eigentliches Problem der Syntheseroute.



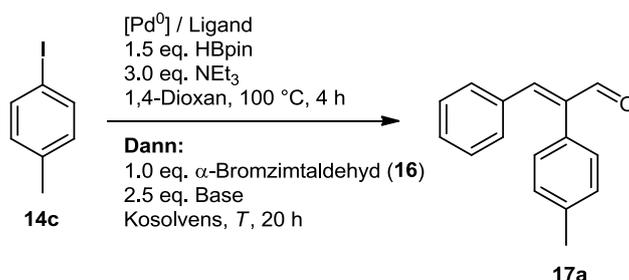
Schema 102: Retrosynthetische Analyse der Pyrazol-Synthese über die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz.

Da Aldehyde als Substrate nicht ungeschützt in der *Masuda*-Borylierung eingesetzt werden können, wurde die Sequenz mit der Borylierung eines Arylhalogenids und *Suzuki*-Kupplung mit α -Bromzimtaldehyd (**16**) begonnen.

5.7.2.2 Synthese der Zimtaldehyde

5.7.2.2.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Zunächst wurden anhand der Kupplung von *p*-Iodtoluol (**14c**) und α -Bromzimtaldehyd (**16**) die Reaktionsbedingungen der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz angepasst (**Schema 103**, **Tabelle 21**).



Schema 103: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Kupplung von *p*-Iodtoluol (**14c**) und α -Bromzimtaldehyd (**16**).

Da kein Vinylhalogenid boryliert werden musste, wurde versucht wieder auf Pd(PPh₃)₄ als Katalysatorsystem zu wechseln. Dies erwies sich jedoch als nicht erfolgreich. Schnell stellte sich heraus, dass bei Verwendung eines nukleophilen Lösemittels, wie Methanol, im *Suzuki*-Kupplungs-Schritt das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte (**Tabelle 21**, Eintrag 1). Wahrscheinlich wird unter basischen Bedingungen das *Michael*-System angegriffen, weshalb fortan Wasser als Kosolvens im *Suzuki*-Schritt verwendet wurde. Die Verwendung des sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden cataCXium® in Kombination mit Palladiumchlorid als Palladiumquelle stellte sich auch hier als vorteilhaft heraus. Schließlich konnte das gewünschte Kupplungsprodukt in 80 % Ausbeute isoliert werden (**Tabelle 21**, Eintrag 5).

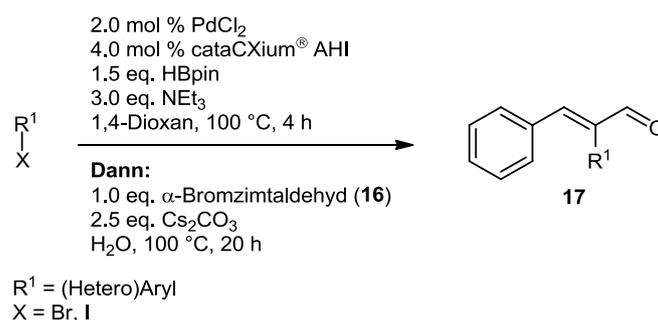
Tabelle 21: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Kupplung von *p*-Iodtoluol (**14c**) und α -Bromzimaldehyd (**16**).

Eintrag	Palladiumquelle / Ligand	Bedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis 17a (Isolierte Ausbeute %)
1	3 mol% Pd(PPh ₃) ₄	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , MeOH, 100 °C	n. i. ¹
2	3 mol% Pd(PPh ₃) ₄	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O, 100 °C	(49 %)
3	3 mol% Pd(PPh ₃) ₄	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O, 110 °C	(45 %)
4	2 mol% PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI	2.5 eq. K ₂ CO ₃ , H ₂ O, 100 °C	(48 %)
5	2 mol% PdCl ₂ 4 mol % cataCXium® AHI	2.5 eq. Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O, 100 °C	(80 %)

¹ Produktbildung konnte nicht beobachtet werden (GCMS-Kontrolle).

5.7.2.2.2 Synthese der Zimaldehyde

Mit den angepassten Bedingungen wurde nun ausgehend von einigen Aryl- und Heteroarylhalogeniden die Anwendbarkeit der Sequenz in der Synthese von substituierten Zimaldehyden getestet (**Schema 104, Tabelle 22**).

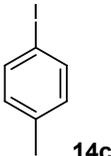
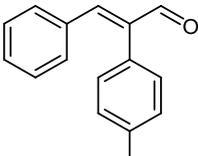
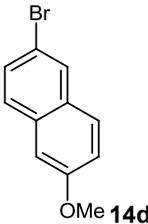
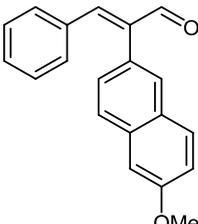
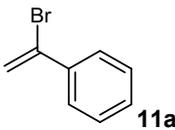
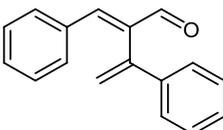
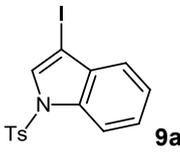
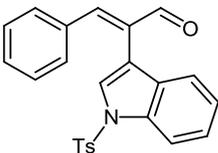


Schema 104: Synthese der Zimaldehyde **17** mit den optimierten Bedingungen.

Es stellte sich heraus, dass Arylhalogenide und ebenfalls α -Bromstyrol (**11a**) im Prinzip problemlos eingesetzt werden können (**Tabelle 22**, Einträge 1 bis 3). Die Verwendung von *N*-Tosyl-3-iodindol (**9a**) als Beispiel für einen Heterocyclus ergibt gleichfalls das gewünschte Kupplungsprodukt **17** in hoher Ausbeute (**Tabelle 22**, Eintrag 4). Mehrere Versuche Brompyridine einzusetzen waren hingegen nicht erfolgreich.

5 Allgemeiner Teil

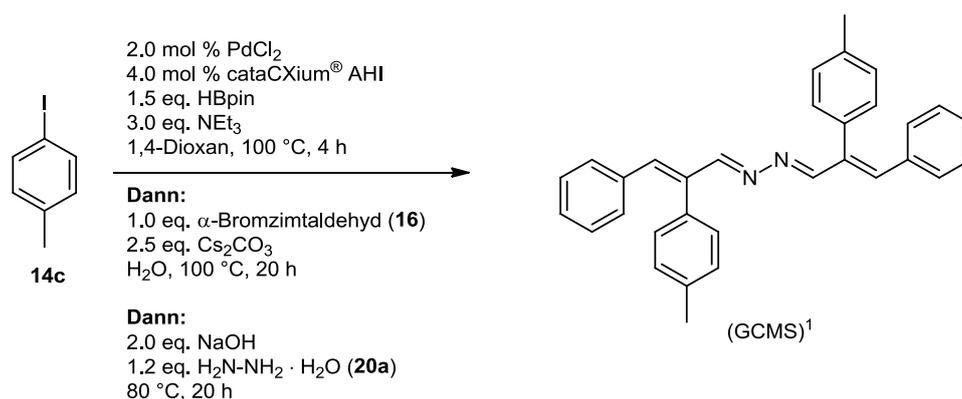
Tabelle 22: Synthese der substituierten Zimtaldehyde **17** mit den optimierten Bedingungen.

Eintrag	Edukt <i>Masuda</i> -Borylierung	Zimtaldehyd 17 (Isolierte Ausbeute)
1	 14c	 17a (80 %)
2	 14d	 17b (65 %)
3	 11a	 17c (56 %)
4	 9a	 17d (82 %)

5.7.2.3 Synthese der Pyrazole

5.7.2.3.1 Entwicklung der Pyrazolsynthese

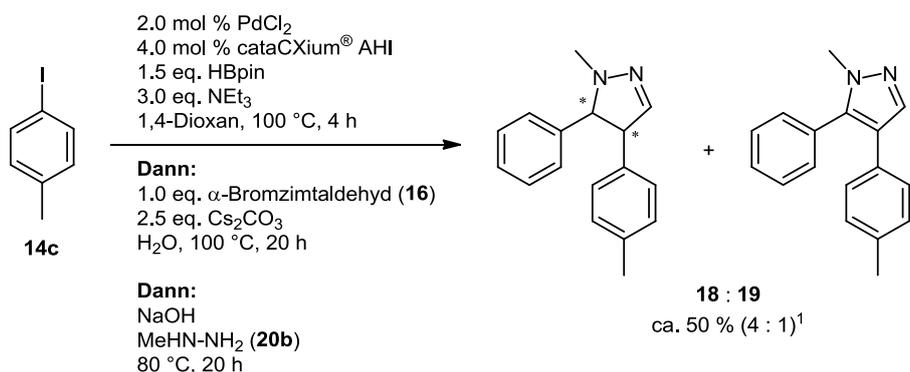
Aufbauend auf der optimierten *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* von *p*-Iodtoluol (**14c**) mit α -Bromzimaldehyd (**16**) wurde die Cyclokondensation zunächst mit Hydrazin-Hydrat (**20a**) versucht (**Schema 105**). Nach Isolierung des Hauptreaktionsproduktes ergab sich durch GCMS, dass es sich wahrscheinlich um das entsprechende Hydrazon handelt.



Schema 105: Cyclokondensation des *in situ* erzeugten *Michael*-Systems mit Hydrazin-Hydrat (**20a**) führt zur Bildung des Hydrazons.

¹ Die Masse des Hydrazons konnte im GCMS-Spektrum nachgewiesen werden. Eine Ausbeute wurde nicht bestimmt.

Anschließend wurde versucht, in Analogie zu den von *Müller* mit Alkinonen durchgeführten Pyrazolsynthesen,^[142] durch Cyclokondensation mit Methylhydrazin (**20b**) das Pyrazolin **18** aufzubauen (**Schema 106**).



Schema 106: Cyclokondensation des *in situ* erzeugten *Michael*-Systems mit Methylhydrazin (**20b**) zum Pyrazolin **18** und dem Methylpyrazol **19**.

Als Hauptprodukt mit etwa 50 % Ausbeute erhält man eine Mischung des Pyrazolins und des gewünschten Pyrazols **19** in einem Verhältnis von etwa 4:1. Das Pyrazolin **18** wird zudem nicht stereoselektiv gebildet, wodurch hier weitere Isomere vorliegen. Interessant ist, dass

das aromatische Pyrazol **19** überhaupt gebildet wird. Dies deutet auf einen zweiten Reaktionsweg hin, der zum thermodynamisch sicherlich stabileren Pyrazol **19** führt. Die anschließende vollständige Oxidation des Pyrazolins **18** zum Pyrazol **19** sollte dieses Problem jedoch lösen.

Verschiedene Standardmethoden zur Oxidation von Pyrazolinen zu Pyrazolen wurden untersucht (**Tabelle 23**). Obwohl das gewünschte aromatische Pyrazol bereits als Nebenprodukt entsteht, lässt sich das Verhältnis von Pyrazolin zu Pyrazol nicht durch Variation der Hydrazinmenge beeinflussen (**Tabelle 23**, Einträge 1 bis 3). Auch mit großem Überschuss an Oxidationsmitteln verändert sich dieses Verhältnis nicht (**Tabelle 23**, Einträge 4 bis 10). Problematisch ist sicherlich die nach der dreistufigen *Masuda-Borylierungs-Suzuki*-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz komplizierte Zusammen-setzung der Reaktionsmischung. Wahrscheinlich werden zunächst Nebenprodukte oxidiert, so dass das Oxidationsmittel abreagiert, bevor das Pyrazolin **18** oxidiert werden kann. Die Hoffnung eine katalytisch verlaufende Oxidation mit Luftsauerstoff und Kupfer(II)-Salzen nutzen zu können bestätigte sich nicht (**Tabelle 23**, Eintrag 5 und 6). Auch ein Ansäuern des Reaktionsmediums nach erfolgter Cyclokondensation änderte nichts am Produktverhältnis (**Tabelle 23**, Einträge 11 und 12).

Tabelle 23: Versuche zur Oxidation des Pyrazolins **18** im Ein-Topf-Verfahren.

Eintrag	Bedingungen für die Cyclokondensation	Bedingungen für die anschließenden Oxidation	Produkte (Isolierte Ausbeuten)
1	1.5 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	-	18 (44 %) (3 : 1) 19 (15 %)
2	1.5 eq. NaOH 1.5 eq. Methylhydrazin (20b)	-	18 (42 %) (3 : 1) 19 (13 %)
3	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	-	18 (46 %) (3 : 1) 19 (17 %)
4	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	O ₂ ¹ RT, 48 h	18 (43 %) (2 : 1) 19 (19 %)
5	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	1.0 eq. DDQ RT, 48 h	Verhältnis unverändert ²
6	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	1.0 eq. Cu(OAc) ₂ , O ₂ ¹ RT, 24 h	Verhältnis unverändert ²
7	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	1.0 eq. CuSO ₄ , O ₂ ¹ RT, 24 h	18 (44 %) (2.5 : 1) 19 (17 %)

Fortsetzung von **Tabelle 23**: Versuche zur Oxidation des Pyrazolins **18** im Ein-Topf-Verfahren.

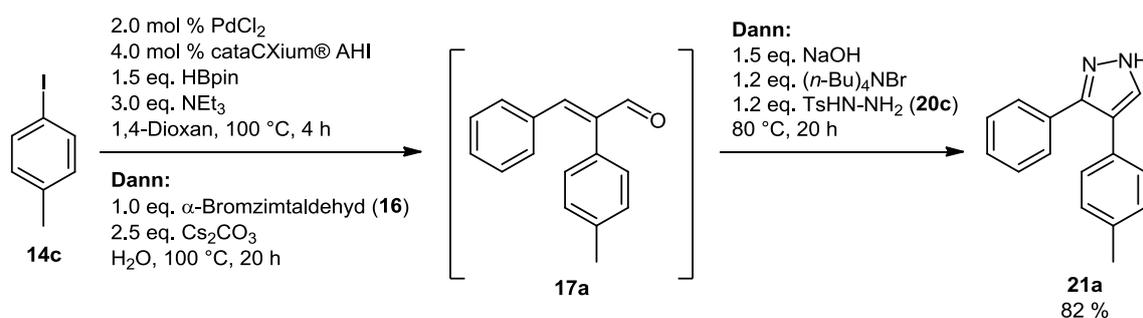
Eintrag	Bedingungen für die Cyclokondensation	Bedingungen für die anschließenden Oxidation	Produkte (Isolierte Ausbeuten)
8	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	10.0 eq. MnO ₂ , RT, 7 h, Dann: 80 °C, 16 h	Verhältnis unverändert ² 19 (25 %)
9	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	5.0 eq. 1,4-Benzochinon RT, 8 h, Dann: 100 °C, 17 h	Verhältnis unverändert ²
10	2.0 eq. NaOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	5.0 eq. KMnO ₄ RT, 4 h, Dann: 100 °C, 2 h	Verhältnis unverändert ²
11	17.1 eq. (1.0 mL) AcOH 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	-	18 (41 %) ³
12	6.1 eq. (0.5 mL) HCl 1.2 eq. Methylhydrazin (20b)	-	Kein Hauptprodukt entstanden

¹ Im offenen Schlenkrohr an Raumluft gerührt.

² Verhältnis über GCMS und DC-Kontrolle bestimmt.

³ GCMS zeigte keine Pyrazolbildung.

Nach diesen erfolglosen Versuchen *N*-substituierte Pyrazole **19** in einer Multikomponentenreaktion durch die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz aufzubauen, wurde eine Methode von Yu^[143] zum Aufbau von Pyrazolen aus Tosylhydrazid (**20c**) und Zimtaldehyden verwendet (**Schema 107**).

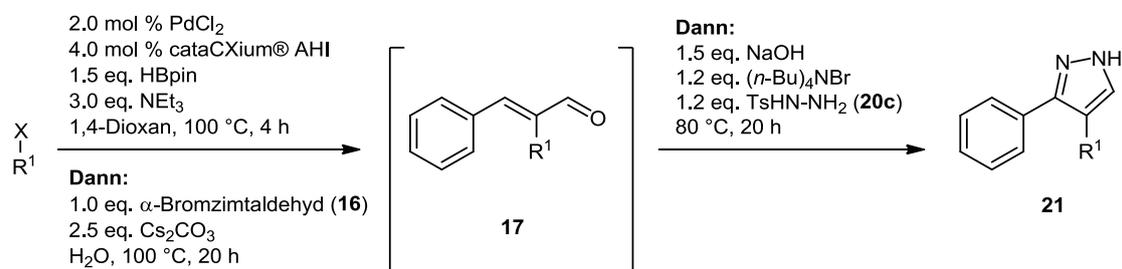


Schema 107: Aufbau des Pyrazols **21a** durch Abfangen des *Michael*-Systems mit Tosylhydrazid (**20c**) und anschließender Eliminierung des Tosylats.

Vergleicht man die isolierten Ausbeuten des Produktes **17a** der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz von *p*-Iodtoluol (**14c**) mit α -Bromzimaldehyd (**16**) mit der Ausbeute der angeschlossenen Pyrazolsynthese (**Schema 107**) so scheint diese nahezu quantitativ abzulaufen. Mit dieser eleganten und effizienten Methodik in der Hand wurden nun durch Variation der Startmaterialien für die Borylierung verschieden 3,4-Aryl-substituierte Pyrazole hergestellt.

5.7.2.3.2 Synthese der Pyrazole

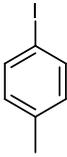
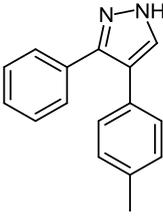
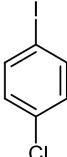
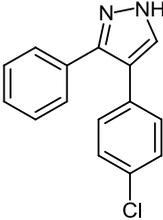
Mit den optimierten Bedingungen konnten Pyrazole mit verschiedenen Aryl- und Heteroarylsubstituenten in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (**Schema 108**, **Tabelle 24**).



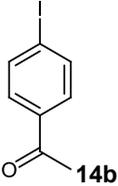
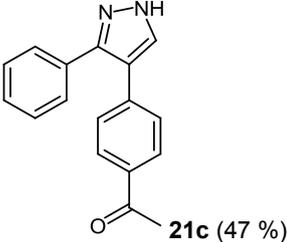
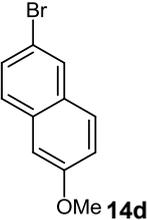
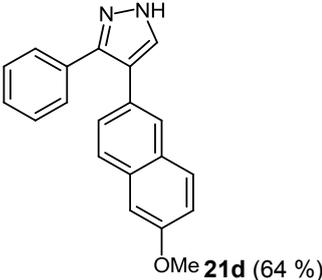
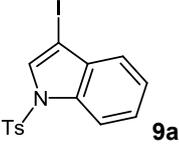
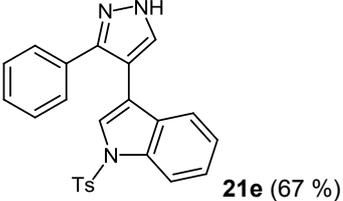
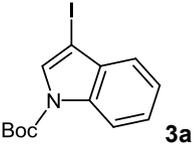
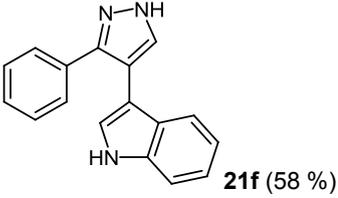
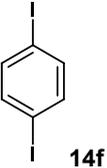
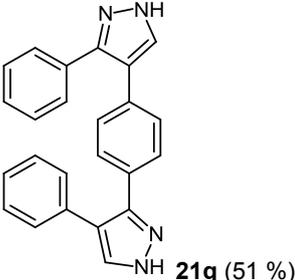
Schema 108: Allgemeine optimierte Bedingungen für die Ein-Topf-Synthese der Pyrazole **21**.

Der Zimaldehyd **16** wurde nicht variiert. Am Arylrest werden sowohl elektronenziehende Substituenten als auch elektronenschiebende Substituenten in der Sequenz toleriert (**Tabelle 24**, Einträge 1 bis 3). Ausgehend vom 3-Iodo-1-tosyl-1*H*-indol (**9a**) wird die Tosylgruppe selbst mit großem Überschuss an Base nicht vom Indol-Stickstoff abgespalten. Setzt man stattdessen *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**3a**) ein, so wird die Boc-Gruppe während der *Suzuki*-Kupplung abgespalten und das korrespondierende entschützte Indol zugänglich (**Tabelle 24**, Einträge 5 und 6). Die Herstellung von verbrückten Pyrazolen ist ebenso möglich (**Tabelle 24**, Eintrag 7).

Tabelle 24: Synthese der Pyrazole **21** durch *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Cyclokonstitutions-Sequenz.

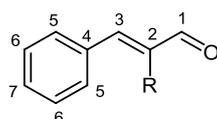
Eintrag	Substrat in der <i>Masuda</i> -Borylierung	Produkt 21 (Isolierte Ausbeute)
1	 14c	 21a (82 %)
2	 14e	 21b (65 %)

Fortsetzung von **Tabelle 24**: Synthese der Pyrazole **21** durch *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Cyclocondensations-Sequenz.

Eintrag	Substrat in der <i>Masuda</i> -Borylierung	Produkt 21 (Isolierte Ausbeute)
3	 14b	 21c (47 %)
4	 14d	 21d (64 %)
5	 9a	 21e (67 %)
6	 3a	 21f (58 %)
7	 14f	 21g (51 %)

5.7.3 Struktur und Eigenschaften der Zimtaldehyde

Die Strukturen der substituierten Zimtaldehyde **17** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. Bei Raumtemperatur liegen die Verbindungen als gelbe Feststoffe vor. Der Lokantensatz der substituierten Zimtaldehyde **17** für die Diskussion der NMR-Spektren ist in **Schema 109** abgebildet. Die quartären Kohlenstoffatome, Methyl- und Methylengruppen wurden durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren zugeordnet.



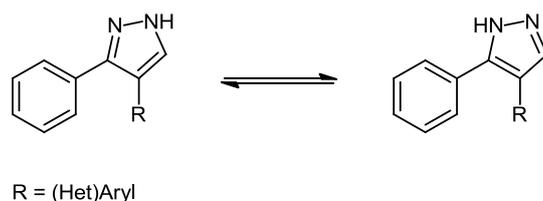
Schema 109: Lokantensatz der Zimtaldehyde **17** für die Diskussion der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.

Charakteristisch für die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen sind die Resonanzen des olefinischen Protons an 3-Position (δ 7.35-7.79) und des Aldehyd-Protons an 1-Position (δ 9.71-9.82). Beide Signale treten jeweils als scharfe Singulets auf. Die geringen Unterschiede in der chemischen Verschiebung der Signale deuten auf einen eher geringen elektronischen Einfluss des Substituenten R auf das *Michael*-System hin. Die Signale der aromatischen Protonen überlagern sich im Spektrum und können daher ohne weitere NMR-Experimente nicht sicher zugeordnet werden.

Im ^{13}C -NMR sind die Signale beider olefinischer Kohlenstoffkerne an C_2 (δ 141.4-145.6) und C_3 (δ 150.1-151.8), sowie die Resonanz des Aldehyd-Kohlenstoffkerns C_1 (δ 193.6-194.5) leicht zu finden.

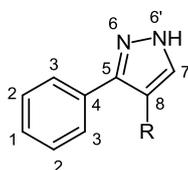
5.7.4 Struktur und Eigenschaften der Pyrazole

Die Strukturen der Pyrazole **21** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, hochaufgelöste Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt. Die meisten Verbindungen liegen bei Raumtemperatur als Öle von harzartiger Konsistenz vor. Auch durch längeres Trocknen unter reduziertem Druck ließen sich Lösemittelreste nicht vollständig entfernen. Korrekte Elementaranalysen konnten daher nicht erhalten werden. Alle hergestellten Pyrazole liegen zudem durch die Wanderung des Protons zwischen beiden Stickstoffatomen als Tautomerengemisch vor, was die Auswertung der NMR-Spektren erschwert (**Schema 110**). Die quartären Kohlenstoffkerne, Methyl- und Methylengruppen wurden durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren zugeordnet.



Schema 110: Tautomerie der hergestellten Pyrazole **21**.

Auffällig wurde die Tautomerie durch das Fehlen einiger Signale im ^{13}C -Spektrum, gemessen in DMSO-d_6 . Die ^1H -NMR-Spektren zeigen dagegen den zu erwartenden Signalsatz. Interessant ist der Vergleich der in DMSO-d_6 und CDCl_3 aufgenommenen NMR-Spektren. Der Lokantensatz für die Pyrazole **21**, sowie die wichtigen Daten der ^1H -NMR-Spektren sind in **Schema 111** und **Tabelle 25** zusammengefasst.



Schema 111: Lokantensatz der Pyrazole **21** für die Diskussion der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren.

Charakteristisch für die Pyrazole **21** ist offensichtlich die starke Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Tautomerisierung vom Substituentenmuster und dem verwendeten NMR-Lösungsmittel. Typischerweise finden sich neben den als Multipletts auftretenden Resonanzen der aromatischen Protonen zwei Signale. So findet sich für das Pyrazol-Proton H_7 ein scharfes Singulett, welches in DMSO-d_6 normalerweise deutlich stärker tieffeldverschoben bei δ 7.57-8.04 auftritt als bei Messungen in CDCl_3 , wo es sich zwischen δ 5.29 und 7.73 befindet. Noch auffälliger ist dagegen die Position und Aufspaltung der Signale der NH-Protonen (H_6 und $\text{H}_{6'}$) des Pyrazols. Für die Toly- und Tosylindolyl-substituierten Beispiele **21a** und **21e** finden sich die Resonanzen dieser Protonen als extrem breite, stark tieffeldverschobene Singulett in DMSO-d_6 .

5 Allgemeiner Teil

Tabelle 25: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen und Signalmultiplizitäten ausgewählter Protonen der Pyrazole **21** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (aufgenommen in DMSO-d_6 und CDCl_3 , 600 MHz, 20 °C).

Eintrag	R (Verbindung)	$\text{H}_6 / 6'$ [δ]	H_7 [δ]
1	<i>p</i> -Tolyl (21a) in DMSO-d_6	12.1-14.0 (brs)	7.79 (s)
	<i>p</i> -Tolyl (21a) in CDCl_3	7.64 (s)	5.29 (s)
2	6-Methoxynaphthyl (21d) in DMSO-d_6	13.10 (s, 0.5 H) 13.25 (s, 0.5 H)	8.04 (s)
	6-Methoxynaphthyl (21d) in CDCl_3	10.7-12.7 (brs)	7.73 (s)
3	3-Tosylindolyl (21e) in DMSO-d_6	12.9-13.9 (brs)	7.57 (s) ¹
	3-Tosylindolyl (21e) in CDCl_3	8.01-8.04 (m)	5.29 (s)

¹ Signaluordnung nicht sicher.

Diese Signale verschwinden zudem in der Basislinie und sind nur bei stark vergrößerter Darstellung der Intensität im Spektrum zu finden. Wird das Spektrum hingegen in CDCl_3 aufgenommen, so treten diese Signale hochfeldverschoben und deutlich schärfer bei δ 5.29 beziehungsweise δ 7.73 auf. Eine Besonderheit stellt die Naphthyl-substituierte Verbindung **21d** dar. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in DMSO-d_6 treten zwei deutlich getrennte Singulets mit einer Intensität von jeweils 0.5 auf. Anscheinend liegt diese Verbindung bei Raumtemperatur in DMSO als 1:1-Gemisch ihrer beiden Tautomere vor. Bei Messung in CDCl_3 ergibt sich wieder ein breites Singulett für die Resonanz der NH-Protonen (**Abbildung 8**).

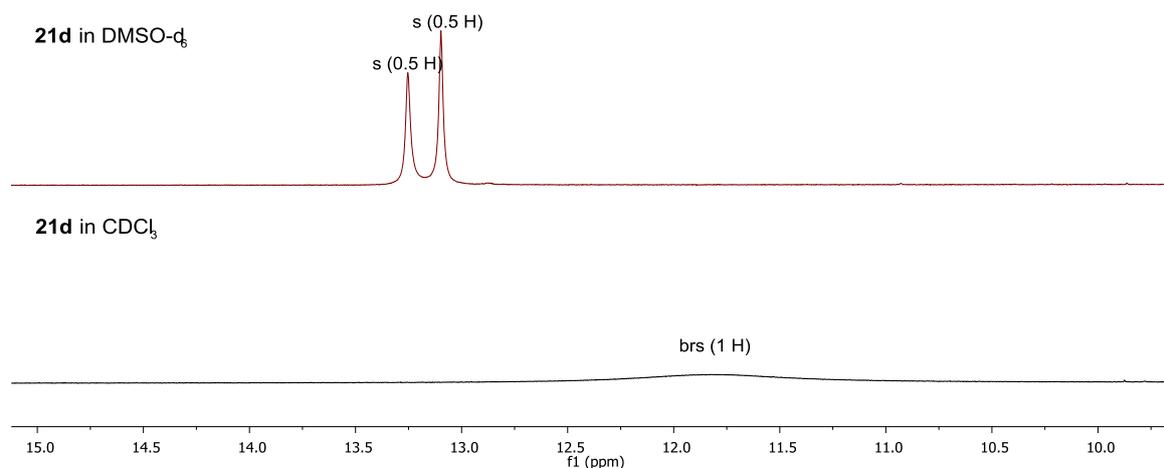


Abbildung 8: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Pyrazol **21d** (aufgenommen in DMSO-d_6 und in CDCl_3 , 600 MHz, 20 °C).

Da die Vergleichsmessungen in DMSO-d₆ und CDCl₃ zeigten, dass die Spektren in Chloroform schärfere Signale lieferten, wurden die NMR-Spektren der Pyrazole von hier an in CDCl₃ aufgenommen. Messungen bei erhöhten Temperaturen (40 und 60 °C in DMSO-d₆) verbesserten die Spektren nicht weiter. Eine Auflistung zum direkten Vergleich der Pyrazole findet sich in **Tabelle 26**.

Tabelle 26: ¹H-NMR-Verschiebungen und Signalmultiplizitäten ausgewählter Protonen der Pyrazole **21** (aufgenommen in CDCl₃, 600 MHz, 20 °C).

Eintrag	R (Verbindung)	H _{6/6'} [δ]	H ₇ [δ]
1	<i>p</i> -Tolyl (21a)	7.64 (s)	5.29 (s)
2	<i>p</i> -Chlorphenyl (21b)	11-12 (brs)	7.61-7.65 (m)
3	<i>p</i> -Acetophenyl (21c)	11 (brs)	7.70-7.74 (m)
4	6-Methoxynaphthyl (21d)	10.7-12.7 (brs)	7.73 (s)
5	3-Tosylindolyl (21e)	8.01-8.04 (m)	5.29 (s)
6	3-Indolyl (21f)	8.27 (brs)	7.76 (s)

Die sichere Zuordnung der Signale in den ¹³C-Spektren der Pyrazole gestaltet sich als sehr schwierig. Durch die Tautomerie fehlen häufig die Signale einiger Kohlenstoffkerne in den Spektren. Dadurch, dass einige Spektren in DMSO-d₆ aufgenommen wurden und in CDCl₃ lassen sich einige Aussagen hierzu machen: Bei Messungen in DMSO-d₆ fehlen zumeist die Resonanzen der Kohlenstoffkerne in 4- und 5-Position am Pyrazolring. Dies konnte durch HMBC- und HSQC-Experimente überprüft werden. Diese Experimente gestalten sich jedoch aufgrund der fehlenden Signale ebenfalls als recht schwierig. Werden ¹³C-NMR-Spektren in CDCl₃ aufgenommen, so erscheinen häufig einige Signale stark verbreitert (**Abbildung 9, I**). Zudem ist die Anzahl aller Signale, wenn die verbreiterten Resonanzen mitgezählt werden häufig höher als die Anzahl an zu erwartenden Signalen für die Kohlenstoffkerne der Verbindung (**Abbildung 9, II**). Dieses Problem ist allerdings zumindest bei Pyrazol **21b** literaturbekannt.^[144]

5 Allgemeiner Teil

21a in DMSO-d₆

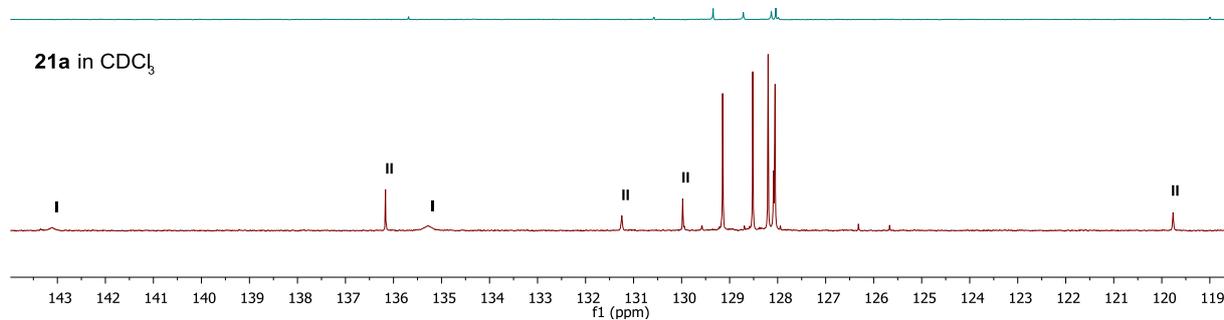
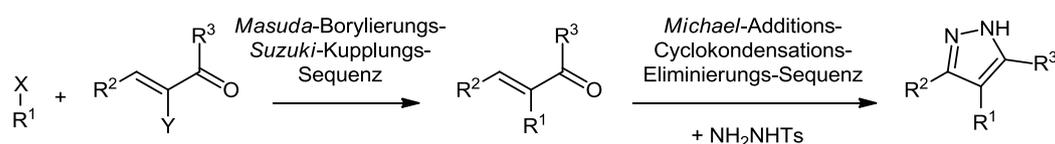


Abbildung 9: Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum von Pyrazol **21a** (aufgenommen in DMSO-d₆ und in CDCl₃, 600 MHz, 20 °C).

5.7.5 Fazit zur Pyrazolsynthese auf Basis der MBSK-Sequenz

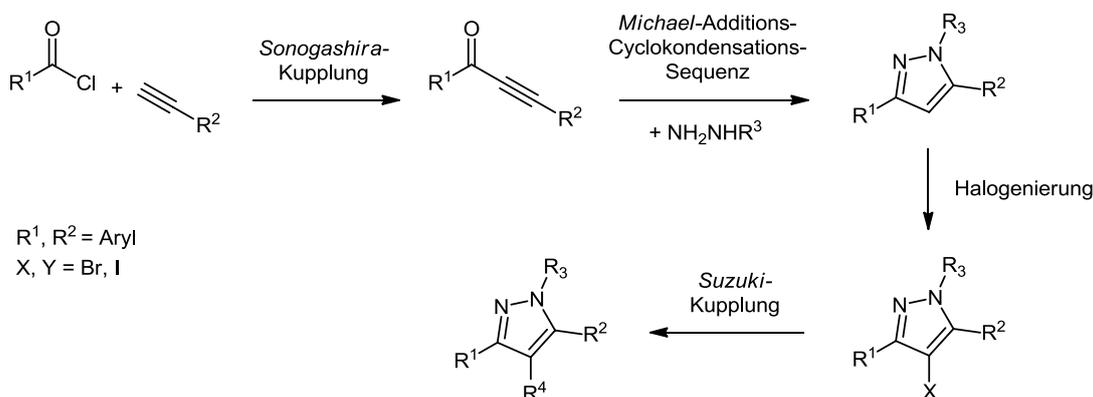
Mit der Entwicklung einer neuartigen Pyrazol-Synthese auf Basis der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz kann demonstriert werden, dass sich die Sequenz durchaus erfolgreich um weitere Schritte im Ein-Topf-Verfahren erweitern lässt. Verschiedene elektronenreiche und -arme Arylsubstituenten und Indole als Startmaterialien sowie die durchweg guten Ausbeuten demonstrieren das Potential der 5-Schritte-Ein-Topf-Methodik. Durch die *Suzuki*-Kupplung an einem halogenierten, α,β -ungesättigten Keton kann ein Substituent in 4-Position noch vor der eigentlichen Pyrazolsynthese eingeführt werden. Die zusätzliche Aktivierung der Pyrazole in 4-Position durch Halogenierung ist somit nicht notwendig, was die Sequenz zu einer Alternativroute macht, wenn die Halogenierung am Pyrazol nicht durchführbar ist. Damit ist die Sequenz komplementär zum Aufbau von Pyrazolen aus Alkinonen (**Schema 112**).^[142]

MBSK-Pyrazol-Synthese:



$R^1, R^2 = (\text{Hetero})\text{Aryl}$
 $X, Y = \text{Br, I}$

4-Komponenten-Alkinon-Pyrazol-Synthese:^[141]



$R^1, R^2 = \text{Aryl}$
 $X, Y = \text{Br, I}$

Schema 112: Potential der zum Alkinon-Weg komplementären MBSK-Pyrazol-Synthese.

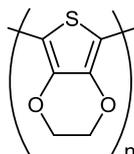
Vorteilhaft wird dies wahrscheinlich bei der Einführung von Substituenten, welche leichter halogeniert werden als die 4-Position des Pyrazols, wie etwa weitere Pyrazolsubstituenten in 2- oder 5-Position. Erkauft wird dieser Vorteil allerdings durch die schwerer zugänglichen Edukte, wie etwa der substituierten Zimtaldehyde. Dennoch wird die MBSK-Pyrazol-Synthese durch ihren vergleichbar modularen Aufbau, gerade zur Synthese Heteroaryl-substituierter Pyrazole zum attraktiven Werkzeug.

5.8 Aufbau von Oligothiophensystemen

5.8.1 Literaturübersicht

5.8.1.1 Literaturübersicht zu Oligothiophenen

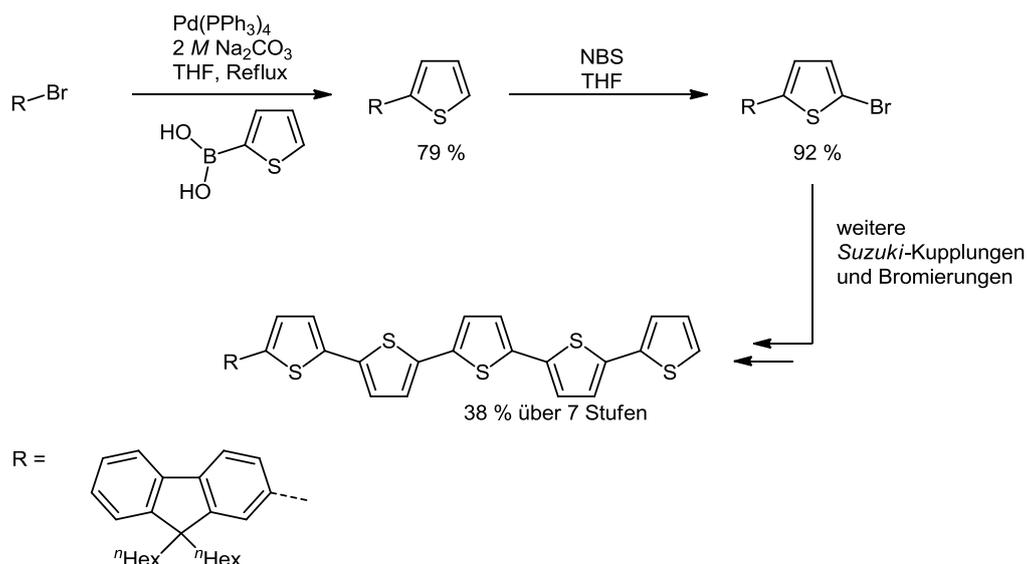
Das Interesse an aus Heterocyclen aufgebauten Polymeren und Oligomeren definierter Länge ist in den vergangenen zwei Jahrzehnten in der materialwissenschaftlichen Forschung stets groß gewesen.^[145] Die möglichen Anwendungen, wie auch die strukturelle Diversität der Oligomere sind extrem vielfältig. Aufgrund seiner elektronischen Eigenschaften ist Thiophen ein häufig genutzter Heterocyclus in Oligomeren. Zum einen sind diese besonders elektronenreichen Oligomere leicht oxidierbar, zum anderen kommt es bei Oligomeren häufig durch π -Stacking zur Selbstorganisation der Moleküle. Beide Eigenschaften ermöglichen zum Beispiel nach gezielter Dotierung den Einsatz von Oligothiophenen als Lochtransportmaterialien in molekularer Elektronik. Bekanntestes Beispiel hierfür ist sicherlich PEDOT (Poly(3,4-ethyldioxythiophen)) (**Schema 113**).



Schema 113: Ausschnitt PEDOT.

In der Literatur finden sich zudem zahlreiche Anwendungsbeispiele für leitfähige Polymere,^[146] organische Photovoltaik,^[147] nichtlinear optische^[148] und elektrolumineszente^[149] Bauteile auf Thiophenbasis. Ebenfalls wird der Aufbau von OFETs^[150] und OLEDs^[151] auf Oligothiophenbasis untersucht. Zudem werden sie durch neuere Synthesemethoden interessant für Einzelmolekülanwendungen,^[152] in chemischen Sensoren^[153] und als Brücken in konjugierten Donor-Akzeptorsystemen.^[154,153b]

Als robuste Methode zur Verknüpfung von Arylsystemen wurde die *Suzuki*-Kupplung in der Vergangenheit häufig zum Aufbau von Thiophenoligomeren eingesetzt (**Schema 114**).^[155] Zumeist wird der Thiophengrundkörper zunächst durch Iodierung aktiviert und dann in einer weiteren Reaktion mit einer Thienylboronsäure oder einem entsprechenden Thienylboronsäureester Palladium-katalysiert gekuppelt. Durch Wiederholung dieser Reaktionsfolge lässt sich stufenweise die Thiophenkette verlängern. Dennoch sind auch Synthesen, welche größere Thiophenfragmente mittels Kreuzkupplungen miteinander verbinden, bekannt.



Schema 114: Beispiel für den selektiven Aufbau von Oligothiophenen durch *Suzuki*-Kupplung.^[155b]

Neben den klassischen Borylierungen von Thiophenen mittels Lithiumorganyle, sind ebenfalls *Miyaura*- und *Masuda*-Borylierungen bekannt. Sowohl in den Arbeiten von *Masuda*^[27] als auch bei *Buchwald*^[120] findet sich unter den Beispielen für die Palladium-katalysierte Borylierung mit Pinakolboran 2-Iod- beziehungsweise 2-Chlorthiophen.

5.8.1.2 Literaturübersicht zu mikrowellengestützter Synthese

In den vergangenen Jahren ist die Verwendung von Mikrowellengeräten in der organischen Synthese zu einer Alternative gegenüber dem klassischen Heizen mit Ölbad oder Heizpilz geworden.^[156] Obwohl die Mikrowellentechnologie in den frühen 90er Jahren des letzten Jahrhunderts in Laboratorien zunächst nur langsam aufgenommen wurde, hat sich dies vor allem durch die Forderung nach mehr Nachhaltigkeit in der Synthese zunehmend geändert. Durch neue Druck- und Temperaturmesstechniken konnten kommerzielle Mikrowellengeräte speziell für die Synthese entwickelt werden und haben seit ihrer Einführung weite Verbreitung gefunden. Die ersten Mikrowellengeräte gingen nach Ende des zweiten Weltkriegs aus der militärischen Entwicklung der Radartechnik hervor und wurden schnell im zivilen Leben zum Erhitzen von Nahrungsmitteln verbreitet. Ebenfalls fanden Mikrowellengeräte Anwendung in der großtechnischen Produktion. So wird Mikrowellenstrahlung industriell unter anderem zum Verkürzen der Aushärtezeit von Klebstoffen eingesetzt.^[157] Im Labor werden Mikrowellengeräte erfolgreich zum dielektrischen Erhitzen von Reaktionsmedien verwendet. Die hierfür verwendete Mikrowellenstrahlung ist elektromagnetische Strahlung im Wellenlängenbereich von 1 mm bis 1 m, beziehungsweise einem Frequenzbereich von 0.3 bis 300 GHz. Sie liegt im Spektrum der elektromagnetischen Strahlung demnach zwischen Infrarotstrahlung und ultrakurzen Radiowellen (**Abbildung 10**).

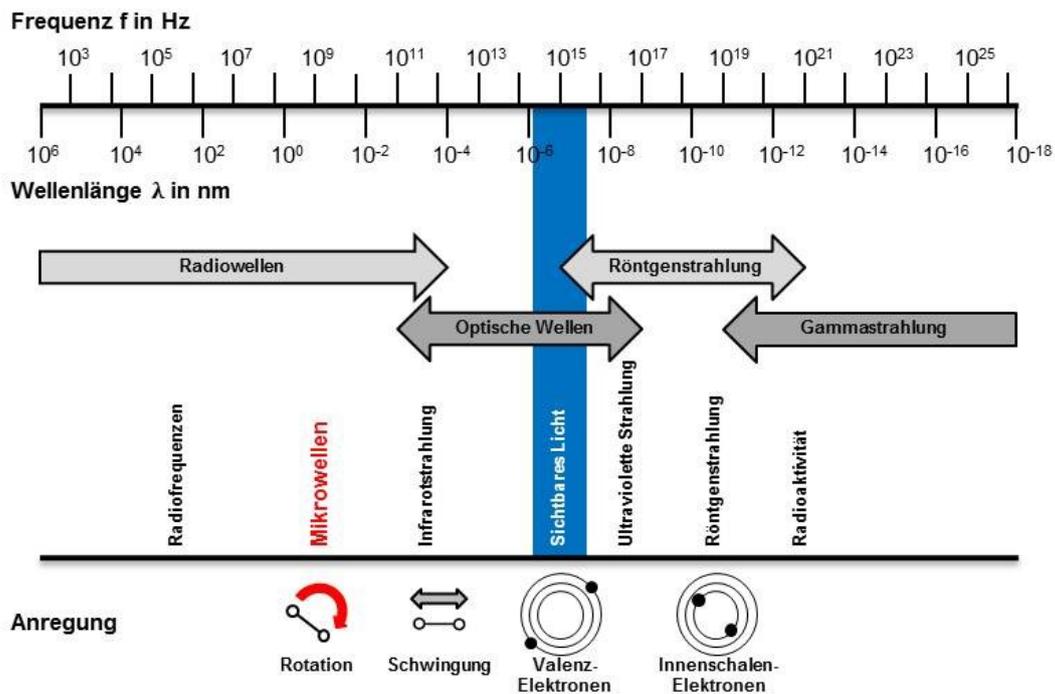


Abbildung 10: Das elektromagnetische Spektrum.^[158]

Um Interferenzen mit anderen technischen Geräten, welche Mikrowellenstrahlung einsetzen, wie etwa Mobiltelefone, auszuschließen werden Mikrowellengeräte mit einer festen Frequenz von 2.45 GHz betrieben. Energetisch bedeutet dies, dass die emittierte Mikrowellenstrahlung nicht genug Energie besitzt, um chemische Bindungen zu brechen oder Elektronen anzuregen. Selbst Molekül-Schwingungen können nicht angeregt werden. Die Energie reicht allerdings aus um Rotationen anzuregen. Dadurch kann Mikrowellenstrahlung keine chemischen Reaktionen induzieren.^[156c]

Das Anlegen eines elektrischen Feldes an ein Molekül, welches ein Dipolmoment besitzt, führt zur Ausrichtung dieses Dipols (**Abbildung 11**). Durch ständige Umpolung des elektrischen Feldes wird das Molekül gezwungen sich neu zu orientieren. Ist das Molekül nun nicht isoliert, sondern in Lösung von anderen Molekülen umgeben, so wird diese Rotation durch Nachbarmoleküle behindert. Die Hinderung und Bewegung von Ionen in dem elektrischen Wechselfeld führen zu einer erhöhten Anzahl von Stößen zwischen den Molekülen. Die hierbei entstehende Reibung führt zur Erwärmung des Mediums. Festkörper wiederum besitzen ein Kristallgitter, welches bei einer Frequenz von 2.45 GHz diesen Effekt von Beginn an weitgehend verhindert.

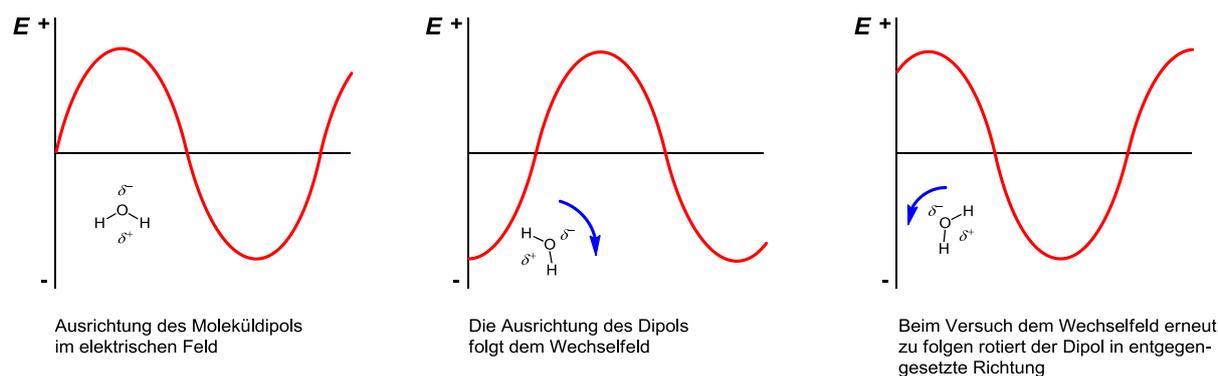


Abbildung 11: Dipol im elektrischen Wechselfeld.^[159]

Durch Notwendigkeit elektromagnetische Strahlung absorbieren zu können, wird unter anderem die Wahl des Lösemittels entscheidend für eine synthetische Anwendung. Lösemittel mit großem Dipolmoment lassen sich entsprechend gut durch Mikrowellenstrahlung aufheizen. Dioxan, Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff sind im Prinzip transparent für Mikrowellenstrahlung. Einige Lösemittel zeigen Effekte, welche im Ölbad gewöhnlich nicht zu beobachten sind. Wasser beispielsweise verhält sich bei hohem Druck und hoher Temperatur deutlich unpolarer und löst organische Verbindungen ähnlich wie organische Lösemittel. Wasser wurde erfolgreich von *Leadbeater* zur Durchführung von *Suzuki*-Kupplungen unter dielektrischem Heizen verwendet.^[160]

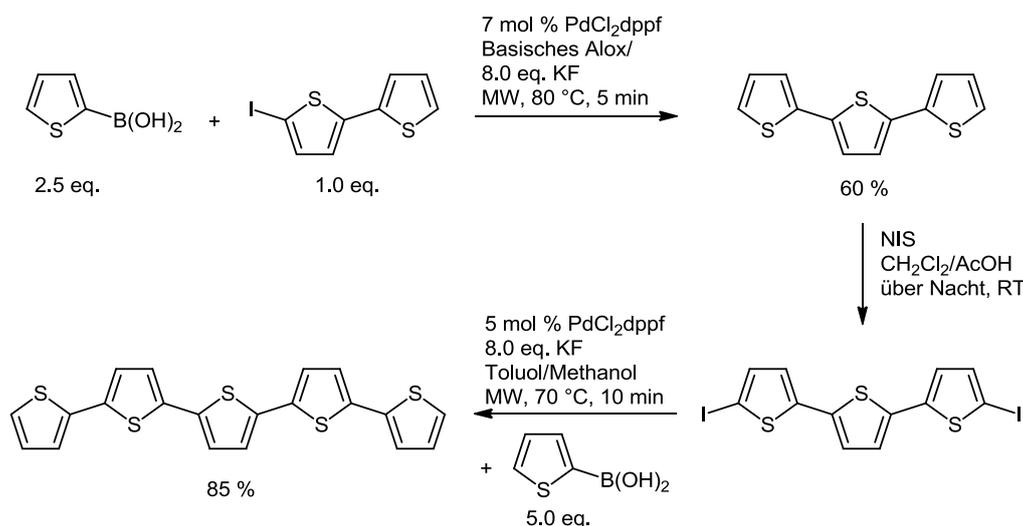
Durch solche Effekte bringt die Verwendung von Mikrowellengeräten im Labor synthetisch einige Vorteile gegenüber Heizbädern oder -pilzen. So ist das Aufheizverhalten völlig unterschiedlich. Während sich im klassischen Ölbad ein abnehmender Temperaturgradient von der Gefäßinnenwand zum Zentrum des Reaktionsgemisches hin aufbaut, heizt ein Mikrowellengerät das Reaktionsgefäß homogen auf, sofern die Eindringtiefe der Strahlung nicht zu hoch ist.^[156c-d]

Polare Verbindungen, wie etwa Katalysatoren können durch die eingestrahlte Mikrowellenstrahlung direkt erhitzt werden, wodurch die Energie direkt am „reaktiven Zentrum“ zur Verfügung gestellt wird.^[161] Dies kann durch das „heating-while-cooling“-Verfahren noch verstärkt werden. Hierbei wird durch permanente Kühlung und bei ständiger Einstrahlung der Mikrowellenstrahlung bei voller Geräteleistung ein Aufheizen des Reaktionsmediums verhindert. Somit kann die benötigte Energie auch bei temperatursensitiven Reaktanden zur Verfügung gestellt werden.

Nachteilig ist jedoch das erschwerte Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre, bei Reaktionen, wo ein einfaches Entgasen des Lösemittels nicht ausreicht. Wirklich wasserfreie Bedingungen zu erreichen ist meist nur mit umfangreicher Zusatzausstattung möglich.

Suzuki-Kupplungen unter dielektrischem Heizen durchzuführen kann angesichts zahlreicher Veröffentlichungen inzwischen als Standardverfahren angesehen werden.^[156e] Besonders die bereits erwähnte Verwendung von Wasser als Lösemittel macht die Verwendung von Mikrowellengeräten für *Suzuki*-Kupplungen interessant.^[160]

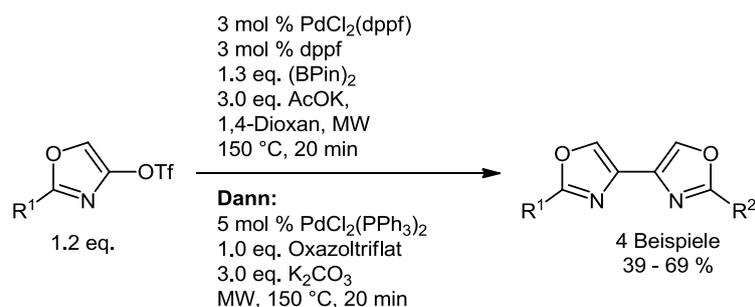
An dieser Stelle sei exemplarisch die Mikrowellen-unterstützte Oligothiophensynthese von *Barbarella* erwähnt (**Schema 115**).^[162]



Schema 115: Mikrowellen-gestützte Oligothiophensynthese nach *Barbarella*.^[162]

Ebenfalls verwendet *Barbarella* eine Mikrowellen-gestützte *Miyaura*-Borylierung zum Aufbau größerer Oligothiophene. *Miyaura*-Borylierungen konnten in der Vergangenheit ebenso von verschiedenen Gruppen erfolgreich in hohen Ausbeuten Mikrowellen-unterstützt durchgeführt werden.^[163] So berichtete *Fürstner* 2002 über eine Borylierung von elektronenarmen Arylchloriden mit Bis(pinakolato)diboran unter dielektrischem Heizen.^[163c] Später folgte *Dehaen* mit der Borylierung von elektronenreichen Arylbromiden^[163b] und *Kappe* mit der Borylierung von Thionen.^[163a] Im Gegensatz dazu wurde die *Masuda*-Borylierung bisher anscheinend nicht unter Einsatz von Mikrowellen-Unterstützung durchgeführt.

Greaney^[164] entwickelte 2006 eine Ein-Topf-Sequenz aus *Miyaura*-Borylierung und *Suzuki*-Kupplung zum Aufbau von 4,4-verknüpften Oxazol-Dimeren. Die *Suzuki*-Kupplung erfordert allerdings den Wechsel des Katalysatorsystems und das einzige hergestellte unsymmetrische Dimer zeigt die geringste Ausbeute (**Schema 116**), wodurch die Anwendbarkeit relativ eingeschränkt ist.



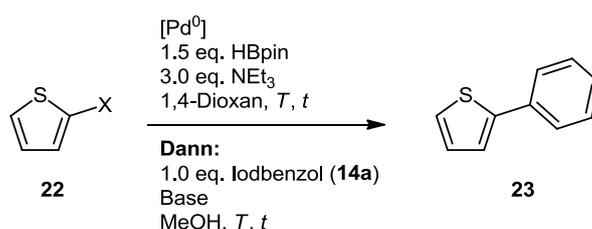
Schema 116: Sequenz aus *Miyaura*-Borylierung und *Suzuki*-Kupplung in der Mikrowelle nach *Greaney*.

5.8.2 Synthese der Oligothiophene (23, 25, 27)

Bevor die Sequenz für Oligothiophene getestet werden konnte, wurden zunächst die Reaktionsbedingungen an Thiophen als Substrat angepasst und zusätzlich die Verwendung von dielektrischem Heizen durch Mikrowellenstrahlung untersucht.

5.8.2.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Ausgehend von den bei der Synthese der Diazin-verbrückten Bisindole gewonnenen Erkenntnissen, wurden die Reaktionsbedingungen für die *Masuda*-Borylierung und anschließende *Suzuki*-Kupplung von Thiophenen genauer untersucht. Als Optimierungssystem wurde zunächst die Reaktion von kommerziell erhältlichen 2-halogenierten Thiophenen **22** verwendet (**Schema 117**, **Tabelle 27**). Durch seine elektronische und sterische Ähnlichkeit zu Benzol verhält sich Thiophen entsprechend ähnlich in der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.



Schema 117: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Kupplung von Thiophenen.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde zunächst mit den optimierten Bedingungen zum Aufbau von verbrückten Bisindolen **5** (**Schema 33**) begonnen (**Tabelle 27**, Eintrag 1). Das entstandene Produkt **23** (DC-Kontrolle) konnte nicht isoliert werden. Da bekannt ist, dass Oligothiophene zum Teil stark an Celite[®] adsorbieren und sich später bei der säulenchromatographischen Aufreinigung nicht mehr herauslösen lassen, wurden die gekuppelten Thiophene für die Säulenchromatographie nicht mehr an Celite[®] sondern an grobem Kieselgel adsorbiert. Ein Wechsel des Präkatalysators hin zum kostengünstigeren

5 Allgemeiner Teil

und leichter unter Luftsauerstoff handhabbaren $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ wurde ebenfalls vorgenommen, woraufhin das Produkt in 78 % Ausbeute isoliert werden konnte (**Tabelle 27**, Eintrag 2). Die Variation der Carbonatbase für die *Suzuki*-Kupplung führte nicht zu besseren Ausbeuten (**Tabelle 27**, Einträge 3 und 4). Höhere Temperatur und längere Reaktionszeit für die *Masuda*-Borylierung führten ebenfalls nicht zu höheren Ausbeuten (**Tabelle 27**, Einträge 5 und 6). Der Einsatz des weniger reaktiven 2-Bromthiophens (**22b**) ergab nur eine mäßige Ausbeute von 33 % (**Tabelle 27**, Eintrag 7), woran auch der Versuch eine *Finkelstein*-Reaktion zur *in situ* Herstellung des Iodthiophens (**22a**) zu verwenden nichts änderte (**Tabelle 27**, Eintrag 8).

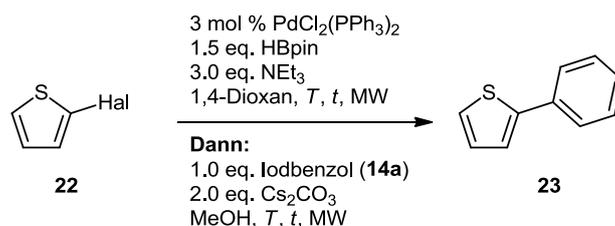
Tabelle 27: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Kupplung von Thiophenen.

Eintrag	Halogensubstituent	Reaktionsbedingungen <i>Masuda</i> -Borylierung	Reaktionsbedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis 23 (Isolierte Ausbeute)
1	-I (22a)	3 mol % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 3 h, 80 °C	2.5 eq. Cs_2CO_3 100 °C, 20 h	n. i. ¹
2	-I (22a)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 4 h, 80 °C	2.0 eq. Cs_2CO_3 100 °C, 20 h	78 %
3	-I (22a)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 4 h, 80 °C	2.0 eq. Na_2CO_3 100 °C, 20 h	n. i. ¹
4	-I (22a)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 4 h, 80 °C	2.0 eq. K_2CO_3 100 °C, 20 h	59 %
5	-I (22a)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 4 h, 100 °C	2.0 eq. Cs_2CO_3 100 °C, 20 h	56 %
6	-I (22a)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 24 h, 100 °C	2.0 eq. Cs_2CO_3 100 °C, 20 h	62 %
7	-Br (22b)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 4 h, 80 °C	2.0 eq. Cs_2CO_3 100 °C, 20 h	33 %
8	-Br ² (22b)	3 mol % $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 4 h, 80 °C	2.0 eq. Cs_2CO_3 100 °C, 20 h	> 7 %

¹ Isolierung fehlgeschlagen.

² *In situ* Aktivierung durch *Finkelstein*-Reaktion vor Borylierung: 5 mol % Kupferiodid, 2.0 eq. Natriumiodid, Dioxan und 10 mol % *N1,N2*-Dimethylethan-1,2-diamin, 24 h, 100 °C.

Im Anschluss wurde nun untersucht, in wie weit sich die optimierten Bedingungen (**Tabelle 27**, Eintrag 2) auf eine mikrowellengestützte Synthese übertragen lassen (**Schema 118**, **Tabelle 28**).



Schema 118: Versuche zur Verwendung von Mikrowellenunterstützung in der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

Für die Versuche zur mikrowellengestützten *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz wurde die Standardansatzgröße aufgrund der kleineren Mikrowellengefäße von 1.0 mmol auf 0.5 mmol halbiert. Bedingt durch die feuchtigkeitsempfindliche *Masuda*-Borylierung, wurden die Ansätze zudem unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt, was apparativ mit der verwendeten Technik schwer durchzuführen ist. Zunächst wurde das weniger reaktive 2-Bromthiophen (**22b**) verwendet. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur von im Ölbad standardmäßig verwendeten 80 °C für Thiophene auf 120 °C ermöglichte eine Reaktionszeit von 1 h bei vergleichbaren Ausbeuten (**Tabelle 28**, Eintrag 1). Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur führte allerdings zu einer deutlich niedrigeren Ausbeute, wahrscheinlich verursacht durch das Verdampfen des Pinakolborans (42-43 °C / 50 mmHg) und die dadurch niedrigere Konzentration in der Reaktionsmischung (**Tabelle 28**, Eintrag 2). Weder die Verlängerung der Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung, noch die Verwendung des Iodids als Substrat veränderten die Ausbeuten (**Tabelle 28**, Einträge 3 und 4). Mehrfaches Hochheizen und Abkühlen scheint ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbeuten der Sequenz zu haben (**Tabelle 28**, Eintrag 5).

Tabelle 28: Versuche zur Verwendung von Mikrowellenunterstützung in der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

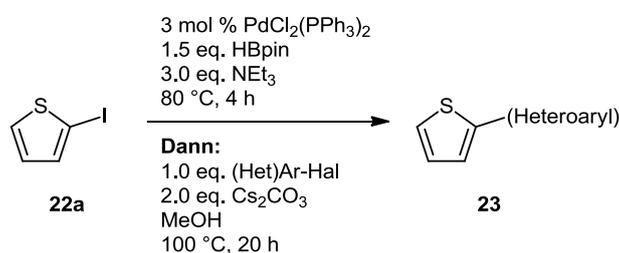
Eintrag	Halogensubstituent	Reaktionsbedingungen <i>Masuda</i> -Borylierung	Reaktionsbedingungen <i>Suzuki</i> -Kupplung	Ergebnis 23 (Isolierte Ausbeute)
1	-Br (22b)	120 °C, 1 h, 300 W	150 °C, 2 h, 300 W	61 %
2	-Br (22b)	130 °C, 1 h, 300 W	150 °C, 2 h, 300 W	25 %
3	-Br (22b)	120 °C, 1 h, 300 W	150 °C, 3 h, 300 W	59 %
4	-I (22a)	120 °C, 1 h, 300 W	150 °C, 2 h, 300 W	60 %
5	-Br (22b)	120 °C, 1 h, 300 W ¹	150 °C, 2 h, 300 W	52 %

¹ Viermal hintereinander hochgeheizt

Abschließend zeigen sich durch die Mikrowellenunterstützung keinerlei Vorteile für die Durchführung der *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* gegenüber der klassischen Verfahrensweise mit Heizen im Ölbad. Ein "Mikrowelleneffekt" lässt sich nicht feststellen. Die erschwerte apparative Durchführung durch Verwenden der Mikrowellengefäße sorgte dafür, dass im Verlauf der weiteren Arbeiten mit der Sequenz Abstand von mikrowellengestützter Synthese genommen wurde.

5.8.2.2 Synthese von Bi- und Triheteroarylsystemen

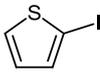
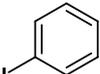
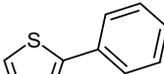
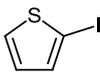
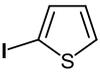
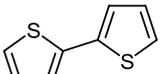
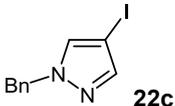
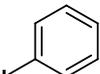
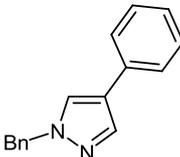
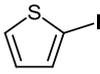
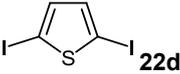
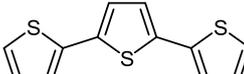
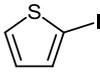
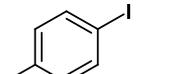
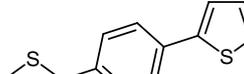
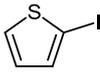
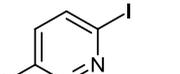
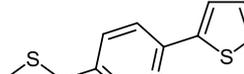
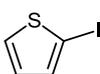
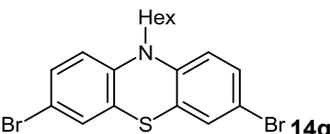
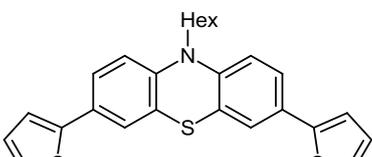
Die angepassten Bedingungen wurden zur Synthese von verschiedenen Beispielen verwendet (**Schema 119**, **Tabelle 29**). Bis auf das verwendete Pyrazol (**Tabelle 29**, Eintrag 3) wurde 2-Iodthiophen (**22a**) als Startmaterial für die Sequenz verwendet.



Schema 119: Modifizierte Methode für die Kupplung von Fünfring-Heterocyclen.

Es konnten erfolgreich verschiedene Heterocyclen an Thiophen im Ein-Topf-Verfahren in guten bis mäßigen Ausbeuten angeknüpft werden. Unter anderem konnten das Bisthiophen (**23b**) (**Tabelle 29**, Eintrag 2) und Terthiophen (**23d**) (**Tabelle 29**, Eintrag 4) isoliert werden. Interessant ist auch der Einsatz des Dibrom-Phenothiazins **14g** (**Tabelle 29**, Eintrag 7) als Linker. Allerdings verlief die *Suzuki-Kupplung* mit dem Phenothiazin nicht vollständig, wodurch sowohl das zweifach gekuppelte, als auch das nur einfach gekuppelte Phenothiazin isoliert werden konnten. Auf eine weitergehende Optimierung der Selektivität der Reaktion wurde jedoch verzichtet.

Tabelle 29: Synthese von Di- und Triheteroarylsystemen durch die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

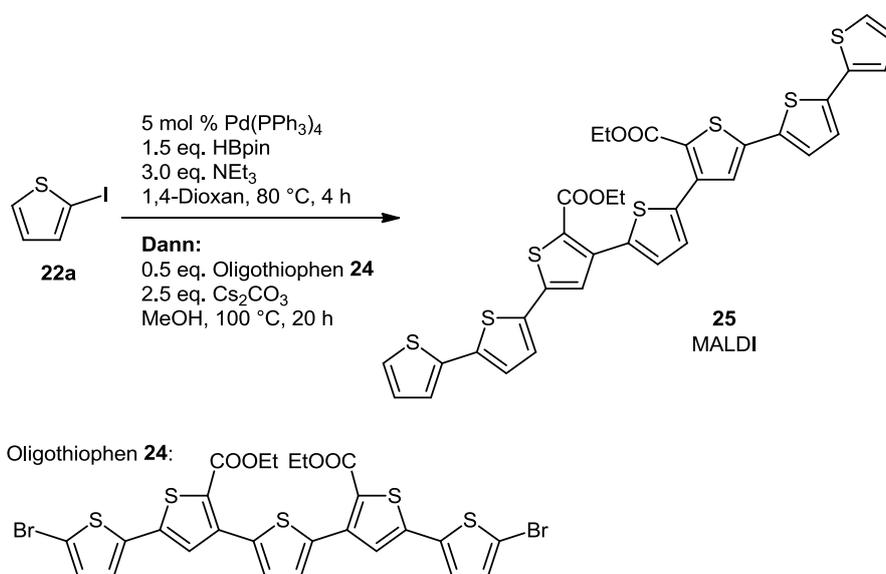
Eintrag	Substrat <i>Masuda</i> - Borylierung	Substrat <i>Suzuki</i> -Kupplung	Produkt 23 (Isolierte Ausbeute %)
1	 22a	 14a	 23a (78 %)
2	 22a	 22a	 23b (70 %)
3	 22c	 14a	 23c (54 %)
4	 22a	 22d	 23d (34 %)
5	 22a	 14f	 23e (60 %)
6	 22a	 4e	 23f (51 %)
7	 22a	 14g	 23g (23 %) ¹

¹ Das monogekuppelte Produkt, Bromphenothiazin **23h** wurde in 35 % Ausbeute als Hauptprodukt isoliert.

Die durchgeführten Arbeiten zeigen, dass eine *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz mit Thiophenen problemlos durchführbar ist. Allerdings müssen die Reaktionsbedingungen für die einzelnen Systeme unter Umständen angepasst werden. In Einzelfällen, wie der Terthiophen-Synthese (**Tabelle 29**, Eintrag 4) wurde beobachtet, dass die Ausbeuten unverständlicherweise stark sinken. Bei anderen nicht erfolgreichen Versuchen zeigte sich Ähnliches für 2,5-Diiodothiophen (**22d**) als Linker.

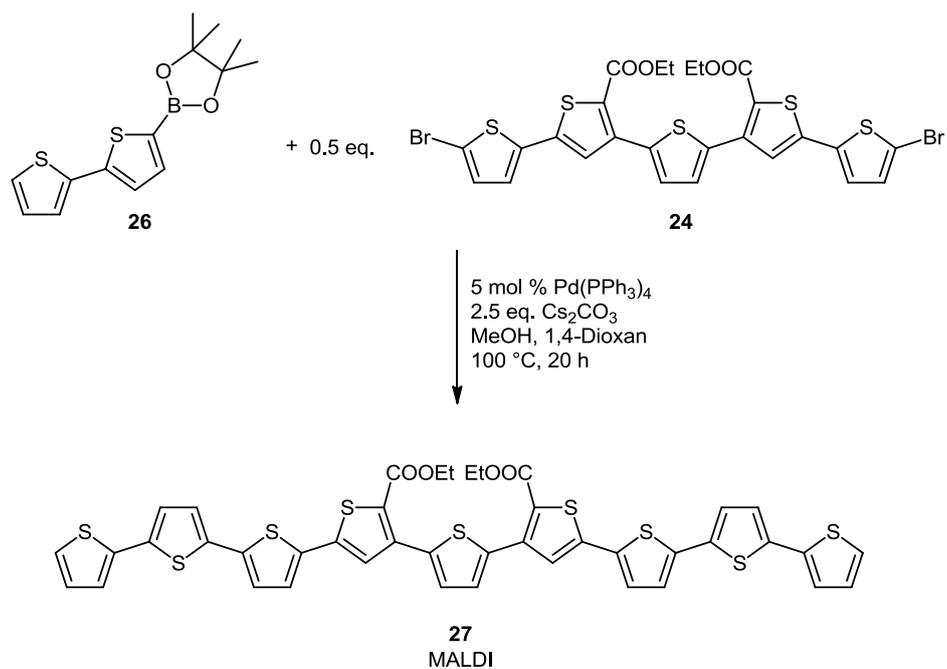
5.8.2.3 Versuche zum Aufbau von Oligothiophenen

Um die Methode zum Aufbau von Oligothiophenen spezifischer Länge für materialwissenschaftliche Anwendungen nutzen zu können, wurde die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* für die Kettenverlängerung von kürzlich bereitgestellten halogenierten Oligothiophenen^[165] verwendet. Als Katalysatorsystem wurde allerdings auf den leicht aktiveren Pd(PPh₃)₄-Vorläufer zurückgegriffen. Erste Versuche hierzu konnten erfolgreich durchgeführt werden und zeigen durchaus das Potential der Methodik (**Schema 120, Schema 121**).



Schema 120: Synthese des Hepta-Thiophens **25** mittels *Masuda-Borylierung-Suzuki-Kupplungs-Sequenz*.

Es war jedoch nicht möglich die beiden Produkte sauber zu isolieren, da die extrem großen Moleküle in nahezu allen verwendeten Lösemitteln unlöslich sind. Versuche der säulenchromatographischen Aufreinigung und Umkristallisation aus verschiedenen Lösemitteln schlugen fehl. Die Isolierung der Oligothiophene wird zudem dadurch erschwert, dass bei der *Suzuki-Kupplung* in Methanol mit starker Carbonatbase die Estergruppen, welche die Löslichkeit der Moleküle ermöglichen sollen, teilweise abgespalten werden (MALDI). Ob es in Folge dessen zur Decarboxylierung kommt und damit das unsubstituierte Thiophengerüst vorliegt, ließ sich jedoch nicht feststellen. Die Aufnahme eines HRMS-Spektrums von **27** scheiterte an der zu geringen Löslichkeit in den verwendeten Lösemitteln (Acetonitril/Dioxan). Das MALDI-Spektrum belegt jedoch, dass die gewünschten Oligothiophene entstehen. Aufgrund der erheblichen Isolierungsprobleme wurde die Thematik nicht weiter bearbeitet.



Schema 121: Synthese des Nona-Thiophens **27** durch *Suzuki*-Kupplung.

5.8.3 Struktur und Eigenschaften der Oligoheteroarylsysteme

Die Strukturen der Oligoheteroarylsysteme **23** wurden eindeutig durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. In den NMR-Spektren wurden quartäre Kohlenstoffatome, Methyl- und Methylengruppen durch Auswertung von 135-DEPT-Spektren zugeordnet.

Die Strukturen der Oligothiophene **25** und **27** konnten aufgrund der schlechten Löslichkeit der Verbindungen lediglich über MALDI-Spektren nachgewiesen werden. Es ist hierbei unklar, ob die Estergruppen während der Reaktion abgespalten werden oder in Folge der MALDI-Messung abgespalten werden können und es unter Umständen noch zur Decarboxylierung der Carbonsäuren kommt, wodurch sich neben der Produktmasse auch die Massen der ein-, beziehungsweise zweifach decarboxylierten Produkte finden.

5.8.4 Fazit zur Synthese der Oligothiophene

Die Arbeiten zur Borylierung und Kupplung von Thiophenen zeigen, dass die *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz* inzwischen an eine Vielzahl von Substraten und Kupplungspartnern angepasst werden kann. Die auf die Borylierung von Thiophenen hin optimierten Bedingungen ließen sich ebenfalls erfolgreich auf andere Heterocyclen wie das Pyrazol **22c** und das Phenothiazin **14g** ausdehnen und erlauben den Aufbau des Oligothiophens **25**. Problematisch gestaltet sich jedoch die Aufarbeitung derartiger Kupplungsprodukte, da unter den gewählten Bedingungen nicht auszuschließen ist, dass die zur Erhöhung der Löslichkeit angebrachten Ester verseift und eventuell noch decarboxyliert werden. Sollten sich diese Probleme lösen lassen, so ist die Sequenz hier sicherlich eine sinnvolle Erweiterung für Synthesen.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte das Substrat-Spektrum der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz deutlich ausgedehnt werden. Durch sorgfältige Anpassung der Bedingungen lassen sich inzwischen nicht nur Fünfring-Heterocyclen und Indole, sondern auch Vinylhalogenide, sowohl als Substrat in der Borylierung als auch als *Suzuki*-Kupplungs-Partner, einsetzen.

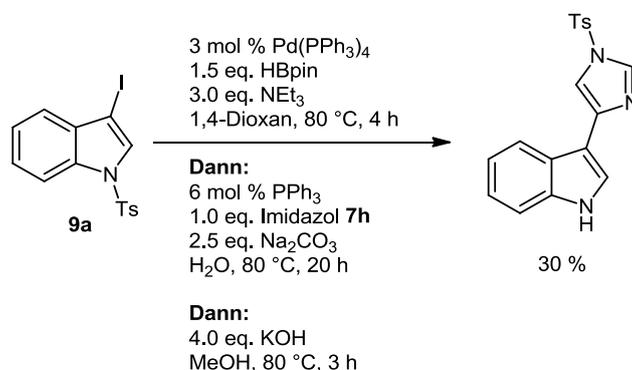
Bei den Indolen erwies sich zudem gerade die Wahl der richtigen Schutzgruppe als entscheidend für erfolgreiche Kupplungen. Die Methodik erlaubt dadurch den schnellen und vorteilhaften Zugang zu verschiedenen pharmakologisch wichtigen Naturstoffklassen mit Indolen als Strukturelement.

Beim Einsatz von Vinylhalogeniden als Substrat für die Sequenz musste auf sterisch anspruchsvolle Phosphanliganden zurückgegriffen werden, um eine Borylierung überhaupt erst zu ermöglichen. Sowohl durch Verfügbarkeit, als auch durch Stabilität der Vinylhalogenide eingeschränkt, führten diese Untersuchungen jedoch zu einer neuartigen Pyrazolsynthese, welche komplementär zu Pyrazolsynthesen auf Basis von Alkinonen ist.

Alle diese Synthesen zeichnen sich vor allem durch ihren modularen Charakter und ihre hohe Toleranz Substituenten gegenüber aus. Die äquimolare Verwendung von Reaktanden und Möglichkeit Schutzgruppen häufig im Ein-Topf-Verfahren *in situ* zu entfernen, machen die Sequenz zu einer effizienten und verhältnismäßig wirtschaftlichen Methode.

6.1 Kupplungen von Indolen

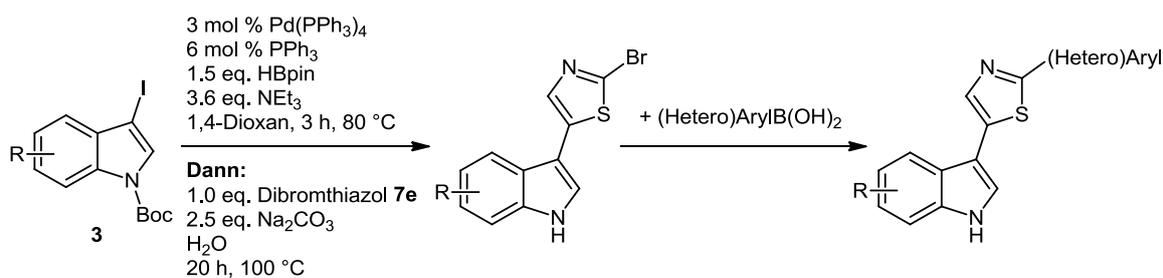
Bei der Arbeit mit den Indolen bleiben im Wesentlichen zwei interessante Fragestellungen offen. So zeigte sich gegen Ende der Arbeit, dass *N*-Tosylimidazole zwar nicht mit borylierten, Boc-geschützten Indolen umgesetzt werden können, allerdings sehr wohl mit den tosylierten Indolen **9** (**Schema 122**).



Schema 122: Erfolgreicher Versuch der Kupplung des *N*-Tosylindols **9a** mit einem *N*-Tosylimidazol.

In einem ersten Versuch gelang die vollständige *in situ* Entschützung der beiden Tosylgruppen jedoch nicht, wodurch eine Tosylgruppe, wahrscheinlich am Imidazolring, verbleibt. Die Problematik beide Tosylschutzgruppen gleichzeitig zu entschützen sowie die Ausbeute der Reaktion entsprechend zu steigern, sollte allerdings zu bewältigen sein. Mit höheren Ausbeuten erscheint dann auch eine entsprechende Synthese Imidazol-verbrückter Bisindole in Richtung der *Nortopsentine* machbar.

Die zweite offene Fragestellung bleibt die Desymmetrisierung der verbrückten Bisindolsysteme. Obwohl dies im Falle der Diazin-verbrückten *Hyrtinadin A*-Analoge nicht möglich war, so bietet die Synthese des bromierten *Camalexin*-Analogons **8i** hier jedoch einen Ansatzpunkt. Ebenfalls erst gegen Ende der Arbeit wurde offensichtlich, dass im Falle des Dibromthiazols **7e** die *Suzuki*-Kupplung selektiv nur auf einer Seite erfolgt. Dies sollte sich im Sinne einer sequentiell katalysierten 3-Komponenten-*Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zum Aufbau von unsymmetrisch substituierten Thiazolen ausnutzen lassen können (**Schema 123**).

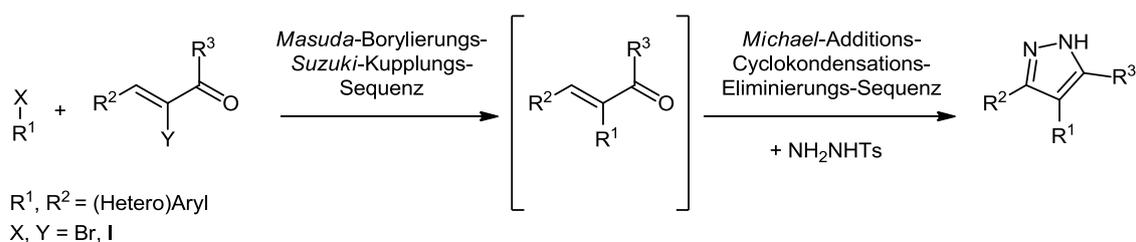


Schema 123: Mögliche 3-Komponenten-*Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zu unsymmetrisch substituierten Thiazolen.

Sinnvoll erscheint es die Reaktionssequenz zunächst um eine *Suzuki*-Kupplung mit einer einfachen Arylboronsäure zu erweitern. Kann dies erfolgreich durchgeführt werden, so zeichnet sich mit der Methodik bei Verwendung von Imidazolen als Linker ein schneller Zugang zu unsymmetrisch substituierten *Nortopsentin*-Analoge ab.

6.2 Pyrazol-Synthese über MBSC-Sequenz

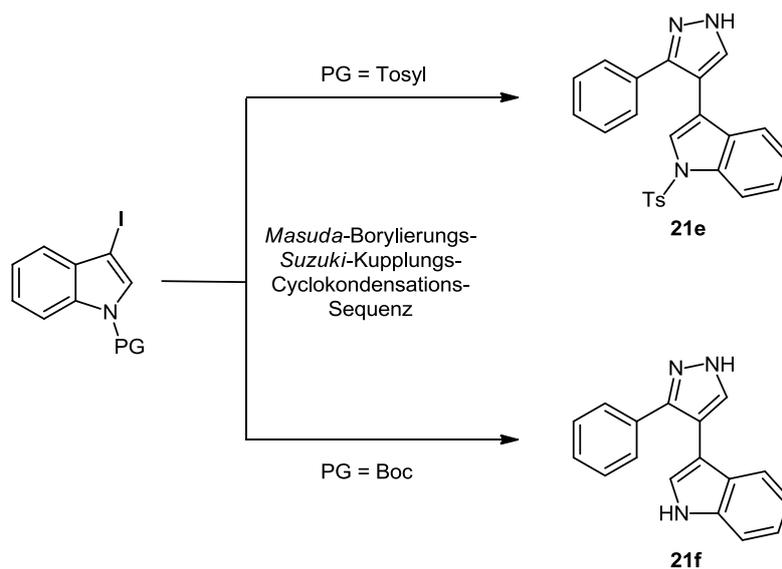
Die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz sollte prinzipiell den Aufbau hochsubstituierter Pyrazole im Ein-Topf-Verfahren zulassen. Durch die umfangreiche Anpassung der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz an die Kupplung von Heterocyclen sollte sich dieser Vorteil auf entsprechend substituierte Pyrazole übertragen lassen (**Schema 124**).



Schema 124: Mögliches Potential der Pyrazolsynthese auf Basis der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz.

Hauptproblem wird die Bereitstellung der Zimtaldehyde, welche nicht nur entsprechende Substituenten tragen müssen, sondern auch noch durch regioselektive Halogenierung aktiviert werden müssen. Eine Substitution des Pyrazol-Stickstoff-Atoms zur Vervollständigung dieser Substituenten-Dekoration wäre ebenfalls denkbar.

Bemerkenswert ist zudem, dass sich je nach Einsatz des Boc- oder Tosyl-Indols entschützte oder geschützte Indol-Pyrazole aufbauen lassen (**Schema 125**).

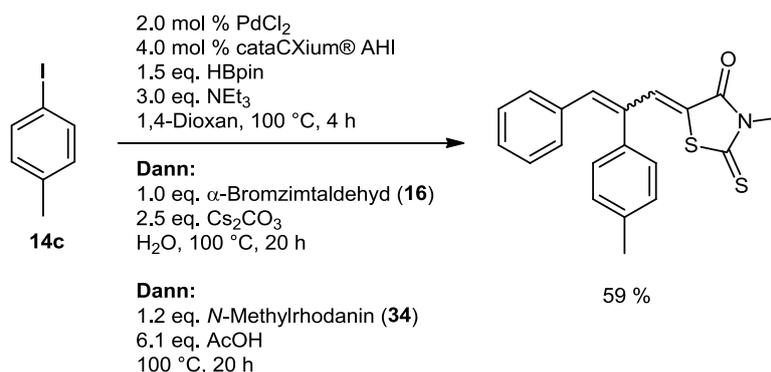


Schema 125: Verhalten verschiedener Schutzgruppen in der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz.

Dieser Effekt könnte sich eventuell für weitere sequentiell Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen im Ein-Topf-Verfahren nutzen lassen.

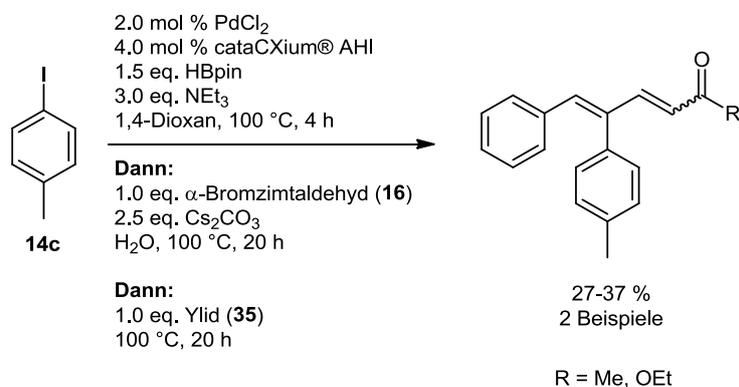
6.3 Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der MBSC-Sequenz

Ermutigt durch die Ergebnisse bei der Pyrazolsynthese wurden einige weiterführende Versuche unternommen eine *Knoevenagel*-Kondensation und eine *Wittig*-Olefinierung an die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz im Ein-Topf-Verfahren anzuhängen.^[166] Das Prinzip konnte erfolgreich demonstriert werden (**Schema 126**, **Schema 127**), eine entsprechende eingehendere Untersuchung und Optimierung ist allerdings notwendig.



Schema 126: Versuch zur MBSC-*Knoevenagel*-Kondensations-Sequenz.

Bei der *Knoevenagel*-Kondensation besteht bezüglich der Stereoselektivität an der Doppelbindung Klärungsbedarf. Die Reaktion erscheint allerdings prinzipiell durchführbar und bietet ein interessantes Produktspektrum.



Schema 127: Versuche zur MBSC-*Wittig*-Olefinierungs-Sequenz.

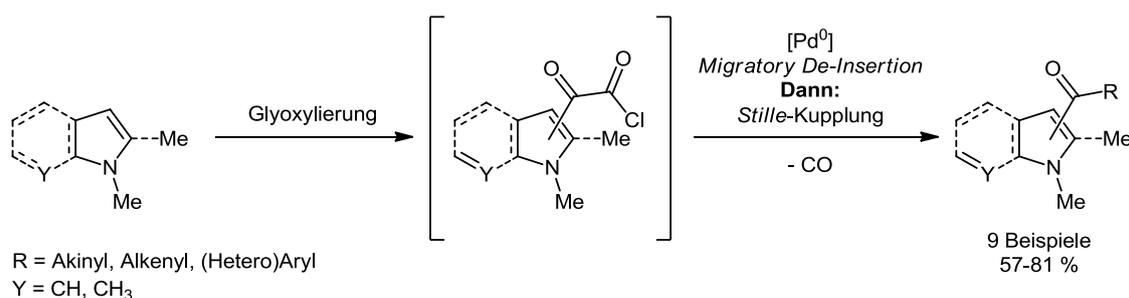
Die Erweiterung der Sequenz um eine *Wittig*-Olefinierung gestaltet sich dagegen als schwieriger durchzuführen. Als Hauptproblem stellte sich hierbei die mangelhafte Stereoselektivität der Reaktion heraus, die wiederholt zu Isomeren-Gemischen führte. Hier müssen daher entsprechende Bedingungen für die *Wittig*-Olefinierung gefunden werden.

7 Anhang

7.1 Arbeiten zur Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz

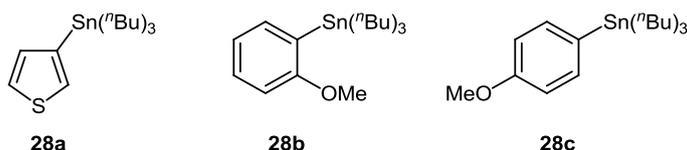
7.1.1 Stand der Arbeiten nach der Diplomarbeit

In der Diplomarbeit^[167] war es gelungen die kürzlich beschriebene decarbonylierende *Sonogashira*-Kupplung^[168] auf eine entsprechende *Stille*-Kupplung zu übertragen und für Indole und Pyrrole allgemein anwendbare Reaktionsbedingungen zu finden. Die Reaktionssequenz vermeidet die Verwendung von giftigem Kohlenmonoxid durch den Einsatz von Oxalylchlorid als CO-Baustein. Nach der Glyoxylierung eines elektronenreichen Heterocyclus und der Zugabe des Palladiumkatalysators kommt es zur Decarbonylierung im Sinne einer *Migratory De-insertion* und anschließender Eliminierung von einem Äquivalent Kohlenmonoxid. Dadurch wird das erzeugte Glyoxylchlorid im Prinzip als Ersatz für ein Säurechlorid, welches im Falle der Indole nicht zugänglich ist, verwendet (**Schema 128**).



Schema 128: Prinzip der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz.

Die Methode stellt damit einen schnellen Zugang zu unsymmetrisch substituierten, heterocyclischen Ketonen dar. Die synthetische Breite der Methode konnte anhand von elektronenreichen Heterocyclen, wie 1-Methyl-1*H*-indol oder *N*-substituierte Pyrrole als Startmaterialien für die Glyoxylierung und Alkynyl-, Alkenyl- und (Hetero)Aryl-substituierten Stannanen in der *Stille*-Kupplung, demonstriert werden. Andere decarbonylierende Kreuzkupplungen, wie *Heck*-Reaktion oder *Suzuki*-Kupplung wurden zwar untersucht, konnten jedoch nicht erfolgreich an die Glyoxylierung angeschlossen werden. Aufgrund der höheren Ausbeuten bei heterocyclischen gegenüber Aryl-substituierten Stannanen im *Stille*-Kupplung-Schritt, wurde über einen Heteroatomeffekt, zum Beispiel durch eine erleichterte Vorkoordination am Palladiumkatalysator, spekuliert. Hierzu wurden einige Reaktionen geplant, um Klarheit zu erlangen (**Schema 129**). Da die zu verwendenden Stannane kommerziell nicht erhältlich waren, wurden diese Pläne allerdings nicht mehr während der Diplomarbeit umgesetzt.



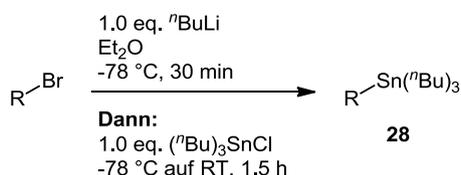
Schema 129: Geplante nicht kommerziell erhältliche Stannane **28** als Testsystem für den Heteroatomeffekt.

7.1.2 Abschließende Synthesen

Zu Beginn der Dissertation wurden die noch offenen Fragestellungen aus der Diplomarbeit bearbeitet. Hierzu wurde zunächst versucht einige nicht kommerziell erhältliche Stannane zu synthetisieren und dann in der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz einzusetzen. Ebenfalls wurden einige neue Heterocyclen für die Glyoxylierung verwendet. Abgeschlossen wurde das Thema schließlich mit der Entwicklung einer Pyrazolin-Synthese auf Basis der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz.

7.1.2.1 Synthese der Stannane (28)

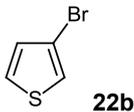
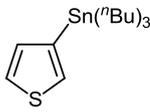
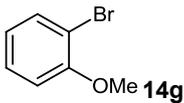
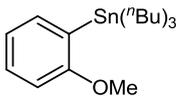
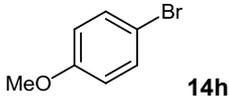
Die nicht kommerziell erhältlichen Stannane **28** sind durch Umsetzung des entsprechenden bromierten Aromaten mit *n*-Butyllithium und anschließendem Abfangen mit Tributylstannylchlorid zugänglich (**Schema 130**).^[169] Die Verbindungen wurden dann destillativ unter reduziertem Druck aufgereinigt.



Schema 130: Synthese der Stannane **28** durch Halogen-Metall-Austausch und Abfangen mit Tri-*n*-butylstannylchlorid.

Es konnten erfolgreich zwei Stannane synthetisiert werden, die in der Folge in der Sequenz eingesetzt wurden (**Tabelle 30**). Im Falle des *p*-Methoxy-substituierten Beispiels **28c** konnte das gewünschte Produkt wiederholt nur in Spuren isoliert werden.

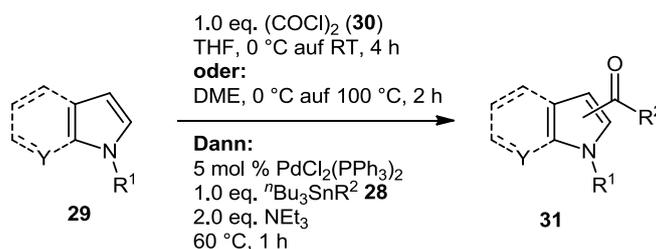
Tabelle 30: Synthese der Stannane **28** durch Halogen-Metall-Austausch und Abfangen mit Tri-*n*-butylstannylchlorid.

Eintrag	Bromid	Produkt 28 (Isolierte Ausbeute %)
1	 22b	 28a (88 %)
2	 14g	 28b (36 %)
3	 14h	n. i. ¹

¹ Das gewünschte Produkt ist nicht entstanden (DC-Kontrolle).

7.1.2.2 Synthese weiterer Beispiele (31)

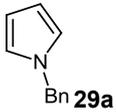
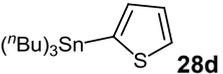
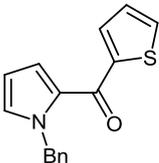
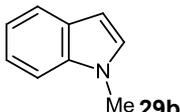
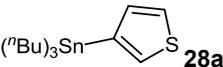
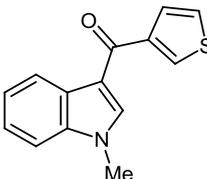
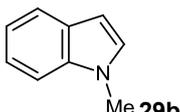
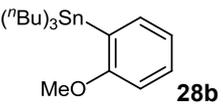
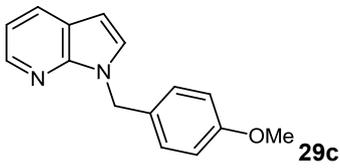
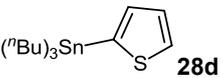
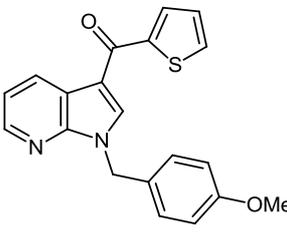
Abschließend zu den Ergebnissen der Diplomarbeit wurden weitere Verbindungen ausgehend von der Glyoxylierung eines Benzyl-geschützten Pyrrols **29a** und eines PMB-geschützten 7-Azaindols **29c** mit den bereits etablierten Reaktionsbedingungen hergestellt. Zusätzlich konnte das 3-Thiophenylstannan **28a** erfolgreich in der *Stille*-Kupplung eingesetzt werden. Die durchgeführten Reaktionen sind in **Schema 131** und **Tabelle 31** beschrieben.



Schema 131: Drei-Komponenten-Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz zur Synthese der unsymmetrisch (Hetero)Aryl-substituierten Ketone **31**.

Bei der *Stille*-Kupplung mit dem *o*-Methoxy-substituierten Stannan **28b** konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden.

Tabelle 31: Drei-Komponenten-Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz zur Synthese der unsymmetrisch, (Hetero)Aryl-substituierten Ketone **31**.

Eintrag	Substrat 29	Kupplungspartner 28	Produkt 31 (Isolierte Ausbeute %)
1	 29a	 28d	 31a (81 %)
2	 29b	 28a	 31b (66 %)
3	 29b	 28b	n. i.
4	 29c	 28d	 31c (62 %) ¹

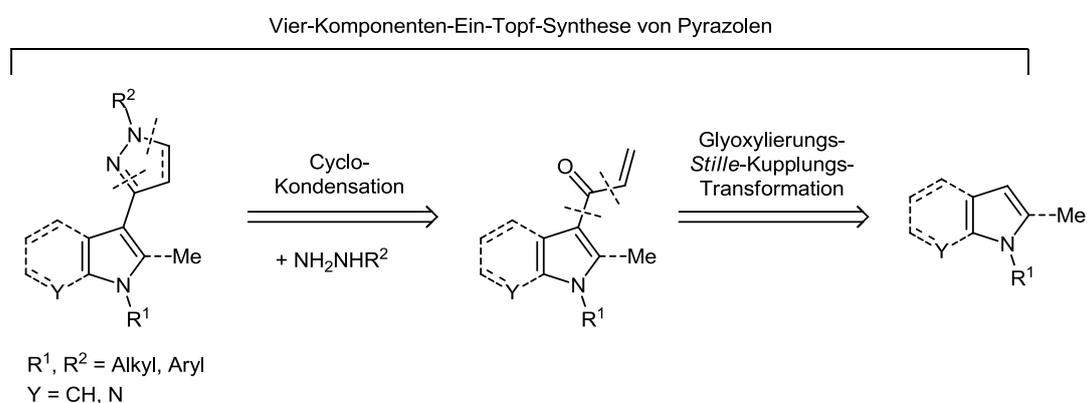
¹ Die Glyoxylierung wurde in DME durchgeführt bei 100 °C für 2 h.

7.1.3 Anschluss einer Pyrazolinsynthese

Ermutigt durch die Vielseitigkeit der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz wurde eine Heterocyclensynthese ausgehend von den während der Diplomarbeit hergestellten hochreaktiven *Michael*-Systemen im Ein-Topf-Verfahren angeschlossen.

7.1.3.1 Retrosynthetische Analyse der Heterocyclensynthese

Die in der Diplomarbeit hergestellten Enon-Systemen können durch Cyclokondensation mit Binukleophilen zum Aufbau von Heterocyclen verwendet werden. Exemplarisch wurde hierfür eine Pyrazol-Synthese durch Abfangen mit Hydrazinen angedacht (**Schema 132**).

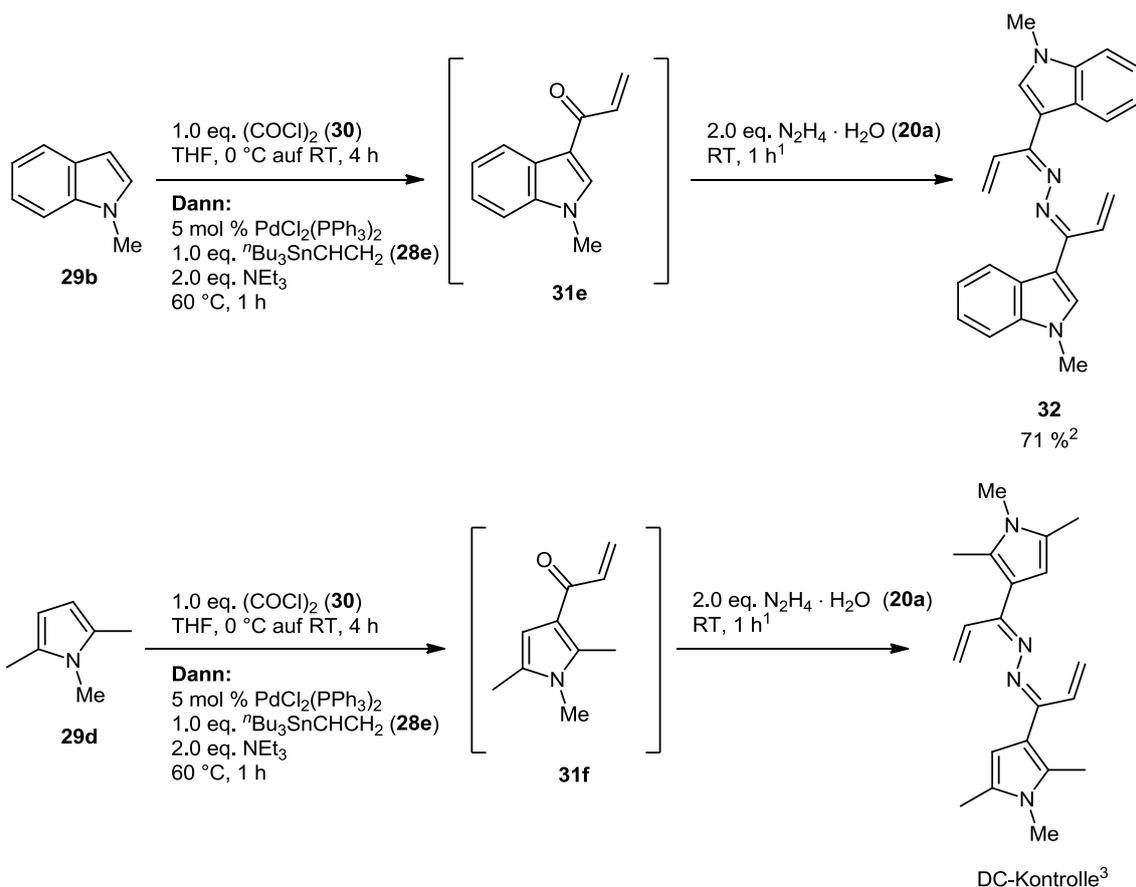


Schema 132: Retrosynthetische Analyse der Pyrazol-Synthese mittels Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz.

Die durch Glyoxylierung verschiedener Substrate, wie Indol, 7-Azaindol oder Pyrrol, und anschließender decarbonylierende *Stille*-Kupplung erhaltenen Enone, sollten mit Hydrazinen zu 1,3-substituierten Pyrazolen oder Pyrazolinen reagieren. Später wäre eine Erweiterung in Hinblick auf eine Substitution an 5-Position ebenso denkbar gewesen.

7.1.3.2 Synthese des Pyrazolins

Ausgehend von der optimierten Synthese des Enons **31e**, wurde versucht die Cyclokondensation am *Michael*-System mit einem Überschuss an Hydrazin-Hydrat (**20a**) durchzuführen (**Schema 133**). Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur für die Cyclokondensation konnte kein Umsatz festgestellt werden (DC-Kontrolle). Nachdem ein weiteres Äquivalent Hydrazin-Hydrat zugegeben wurde, konnte nach 30 Minuten fast vollständiger Umsatz des Edukts **31e** beziehungsweise **31f** beobachtet werden. Nach weiteren 30 Minuten wurde die Reaktion beendet.



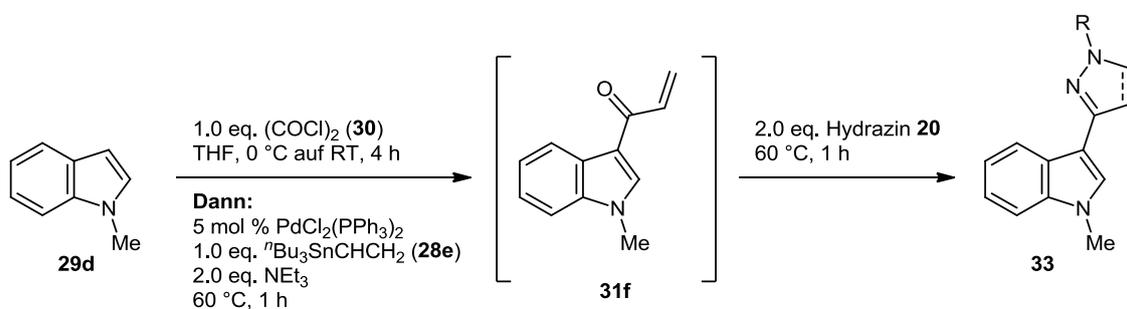
Schema 133: Versuch der Vier-Komponenten-Synthese von Pyrazolen mit Hydrazin-Hydrat (**20a**).

¹ Nach 1 h Zugabe von 1.0 eq. N₂H₄ · H₂O.

² Ausbeute bezogen auf 1-Methyl-1*H*-indol (**29b**).

³ Produkt wurde nicht isoliert.

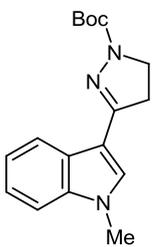
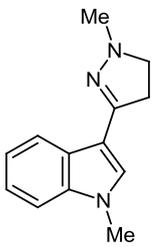
Statt den erwarteten Pyrazolen oder Pyrazolinen konnten jedoch die entsprechenden dimeren Hydrazone isoliert oder nachgewiesen werden. In der Folge wurde nun versucht substituierte Hydrazine einzusetzen (**Schema 134** und **Tabelle 32**). Bei 60 °C wurden *N*-Boc-Hydrazin (**20d**), Phenylhydrazin (**20e**) und Methylhydrazin (**20b**) im Cyclokondensationsschritt eingesetzt.



Schema 134: Versuche zur Vier-Komponenten-Synthese der Pyrazole/Pyrazoline **33** mit substituierten Hydrazinen **20**.

Im Falle des Boc-substituierten Hydrazins **20d** konnte das gewünschte Produkt nicht sauber isoliert werden. Die Umsetzung mit Phenylhydrazin (**20e**) ergab eine komplizierte Produktmischung, die nicht aufgearbeitet wurde. Mit Methylhydrazin (**20b**) konnte das gewünschte Produkt **33b** allerdings elementaranalysenrein in 66 % Ausbeute isoliert werden. Die Ausbeute liegt damit sogar höher, als die isolierte Ausbeute des Zwischenproduktes **31e** (58 %), was den Vorteil der Ein-Topf-Methodik noch unterstreicht. Es kommt unter den gewählten Reaktionsbedingungen zudem nicht zur Oxidation des entstehenden Pyrazolins **33b** zum Pyrazol.

Tabelle 32: Ergebnisse der Versuche zur Vier-Komponenten-Synthese der Pyrazole/Pyrazoline **33** mit substituierten Hydrazinen **20**.

Eintrag	Hydrazin 20	Produkt 33 (Isolierte Ausbeute %)
1	NH ₂ NHBoc (20d)	 33a (ca. 42 %) ¹
2	NH ₂ NHPh (20e)	n. i.
3	NH ₂ NHMe (20b)	 33b (66 %)

¹ Das gewünschte Produkt konnte nicht elementaranalysenrein erhalten werden und wurde nur mittels GCMS nachgewiesen.

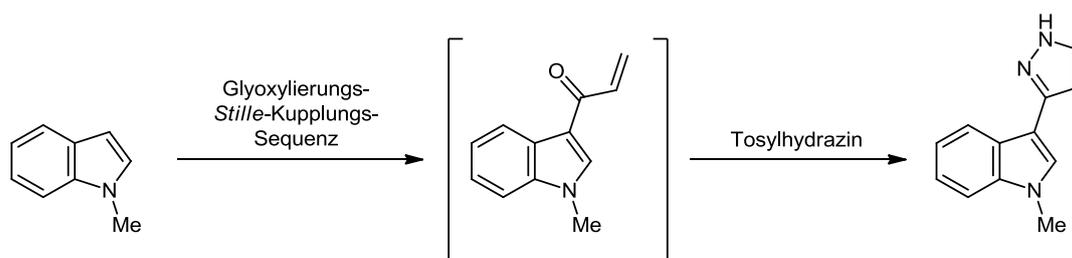
7.1.4 Struktur und Eigenschaften der Verbindungen

Die Strukturen der Stannane **28**, Ketone **31**, des Pyrazolins **33b** und die Regioselektivität der Cyclokondensation wurden eindeutig durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie belegt. Weiterhin wurden Schmelzpunkte bestimmt, sowie die Reinheit mittels Elementaranalyse überprüft. Wie in der Diplomarbeit beschrieben mussten die Organozinnreste nach der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz durch Zugabe von Methanol und Kaliumhydroxid und anschließendes Rühren über Nacht bei Raumtemperatur entfernt werden, um korrekte Elementaranalysen zu erhalten.

7.2 Fazit zur Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz

Die abschließenden Synthesen zur Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz beantworten einige der offenen Fragen der Diplomarbeit. Der postulierte Heteroatomeffekt tritt in der *Stille*-Kupplung anscheinend tatsächlich auf. Die höhere Ausbeute (81 %) im Falle des 2-Thienylstannans (**28d**) gegenüber dem 3-Thienylstannan (**28a**) bestärkt zumindest diese These. Da von den geplanten Anisylstannanen allerdings nur das *o*-Anisylstannan (**28b**) hergestellt werden konnte und die Glyoxylierungs-*Stille*-Sequenz daraufhin kein Produkt lieferte kann der Vergleich mit allen drei denkbaren Isomeren nicht durchgeführt werden. Da später der Schwerpunkt der Arbeit auf die Entwicklung der Pyrazol- beziehungsweise Pyrazolin-Synthese gelegt wurde, wurden diese Untersuchungen nicht weiter fortgeführt.

Obwohl nur ein Pyrazolin in guter Ausbeute und sauber isoliert werden konnte, zeigt sich hier wie robust die Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz ist. Ähnlich wie bei den zu späterem Zeitpunkt durchgeführten Arbeiten zur Pyrazolsynthese auf Basis der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz erwies sich der Aufbau der Pyrazole durch Cyclokondensation eines Enon-Systems mit Hydrazinen als schwierig. Häufig kommt es zu Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, wie dem Hydrazon-Dimer **32**. Problematisch ist ebenfalls, dass die Aromatisierung zum Pyrazol nicht abläuft. Im hier diskutierten Fall kommt es aufgrund der eindeutigen Regioselektivität der Cyclokondensation jedoch nicht zur Bildung von Stereoisomeren. Sehr wahrscheinlich löst der Einsatz von Tosylhydrazin (**20c**) wie bei der Synthese der Pyrazole **21** gezeigt diese Probleme. Allerdings wird so nur die Herstellung von Pyrazolen ermöglicht, welche an 1-Position keinen Substituenten tragen (**Schema 135**).

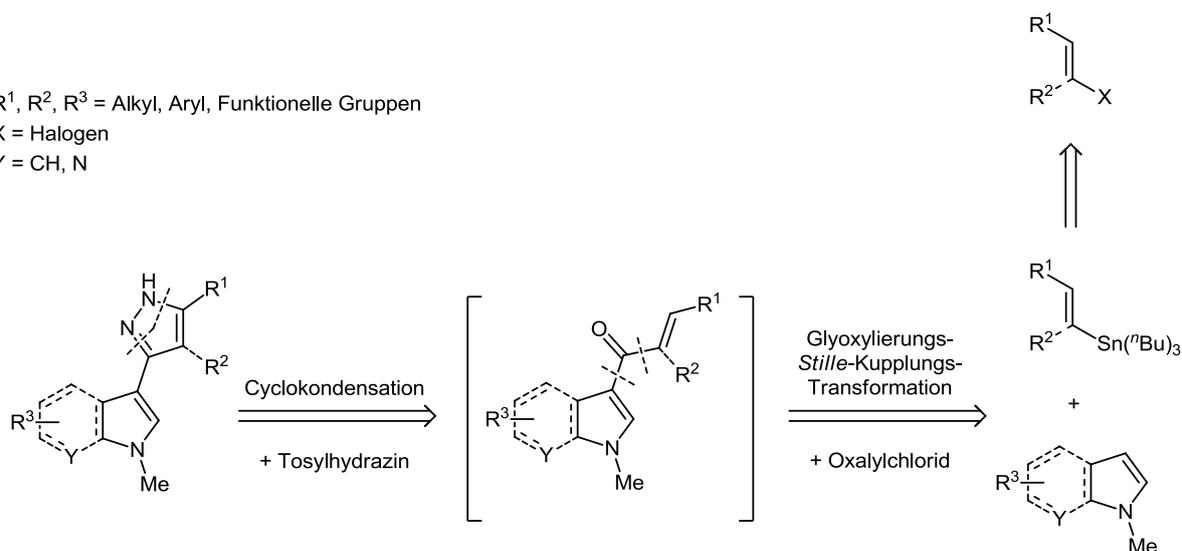


Schema 135: Denkbare Ansatz um Pyrazole auf Basis der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz zu synthetisieren.

Durch die Darstellung entsprechender Stannane ist eine Substitution in 5-Position des Pyrazols ebenfalls denkbar (R^1 in **Schema 136**). Ein derartiges Substitutionsmuster liefert allerdings auch die Synthese von Pyrazolen ausgehend von Alkinonen. Die hierbei verwendeten Alkine sind zudem nicht toxisch und deutlich leichter mit verschiedensten terminalen Substituenten zugänglich. Daher wird die Pyrazolsynthese auf Basis der Glyoxylierungs-*Stille*-Kupplungs-Sequenz nur interessant, wenn die Einführung von

Substituenten in 4-Position (R^2 in **Schema 136**) des Pyrazols oder gleich in 3-, 4-, 5-Position möglich ist.

R^1, R^2, R^3 = Alkyl, Aryl, Funktionelle Gruppen
 X = Halogen
 Y = CH, N



Schema 136: Retrosynthetische Überlegungen zur Pyrazol-Synthese auf Basis der Vier-Komponenten-Glyoxylierungs-Stille-Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz.

Da die Herstellung derartiger Stannane allerdings neue Probleme aufwirft, wurden diese Gedanken nicht weiter verfolgt. Das Projekt zur Glyoxylierungs-Stille-Kupplungs-Sequenz wurde nach Entwicklung der Vier-Komponenten-Pyrazol-Synthese mit der Veröffentlichung der Ergebnisse beendet.^[170]

8 Experimenteller Teil

8.1 Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik

Sämtliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, mittels Schlenk-, Septum- und Kanülentechnik unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Für Reaktionsansätze wurden Lösungsmittel, die mithilfe einer Lösemitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *MBraun* (Garching) getrocknet worden waren, verwendet. Triethylamin wurde über Ketylnatrium getrocknet, destilliert und unter Stickstoffatmosphäre über Kaliumhydroxid in einem Schlenkkolben aufbewahrt.

Die verwendeten, nicht selbst hergestellten Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR GmbH & Co. KG* (Karlsruhe), *Acros Organics* (Geel), *Aldrich Chemie GmbH* (St. Louis), *Fluka AG* (Steinheim), *Merck KGaA* (Darmstadt) und *Synthonix* (Wake Forest) erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60, (Korngröße 0.015 - 0.040 mm) der Firmen *Fluka* (Steinheim), *Macherey Nagel* (Düren) und *Merck KGaA* (Darmstadt). Die Rohprodukte wurden vorher auf Celite[®] 545, (Korngröße 0.02-0.1 mm) der Firma *Merck KGaA* (Darmstadt) adsorbiert. Für die säulenchromatographischen Trennungen wurde die Flashtechnik bei einem Überdruck von 2.0 bar Druckluft und vereinzelt auch das SP-1 Flash Purification System der Firma *Biotage* (Uppsala) mit unterschiedlichen Säulengrößen (meist SP-SNAP 340 g, SP-SNAP 100 g und SP-SNAP 50 g) unter Verwendung des oben genannten Kieselgels und Celites[®] verwendet.

Der Reaktionsfortschritt wurde durch Dünnschichtchromatographie qualitativ bei allen Reaktionen verfolgt. Verwendet wurden Aluminiumfertigfolien F₂₅₄ (Kieselgel 60) der Firma *Merck KGaA* (Darmstadt). Zur Detektion wurde mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm bestrahlt und in wässriger Kaliumpermanganatlösung entwickelt. Als Eluent für die Säulenchromatographie und die Dünnschichtchromatographie wurden verschiedene Mischungen aus *n*-Hexan/Ethylacetat und Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser verwendet.

¹H-, ¹³C-, und 135-DEPT-NMR-Spektren wurde auf den Geräten Avance III - 600, Avance DRX 500 und Avance III - 300 der Firma *Bruker* (Karlsruhe) gemessen. Als Lösungsmittel wurden CDCl₃ und DMSO-d₆ verwendet. Für CDCl₃ wurde entweder die Resonanz von Tetramethylsilan (δ = 0.0) oder die des Lösemittels (δ = 7.24 für ¹H-NMR und δ = 77.23 für ¹³C-NMR) als interner Standard gelockt. Für die Spektren in DMSO-d₆ wurde entweder die Resonanz von Tetramethylsilan (δ = 0.0) oder die des Lösemittels (δ = 2.50 für ¹H-NMR und δ = 39.51 für ¹³C-NMR) als Standart gelockt. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt

abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartett; quint: Quintett; sext: Sextett, dd: Dublett eines Dubletts, dt: Dublett eines Triplets, m: Multipllett und br: breites Signal. Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffatome, Methin-, Methylen- und Methylgruppen wurde unter Zuhilfenahme von 135-DEPT-Spektren (erstes Signal der Verbindung im ^{13}C -NMR als Standard gelockt) vorgenommen. Bei der Beschreibung der ^{13}C -NMR-Spektren wurden primäre Kohlenstoffatome mit CH_3 , sekundäre mit CH_2 , tertiäre mit CH und quartäre mit C_{quat} bezeichnet.

Massenspektren wurden auf den Geräten *Varian MAT 311 A*, *Finnigan MAT 8200*, *Finnigan TSQ 7000* und dem Gaschromatograph *Shimadzu GC 2010* mit dem Massenspektrometer *GCMS-QP20105* gemessen. Als Ionisationsmethode wurde EI (Electron Impact) verwendet. MALDI-Spektren wurden auf einem *Bruker Ultraflex* und HRMS-Spektren auf einem *Bruker MaXis 4G* aufgenommen.

Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die IR-Spektren wurden auf dem Gerät *Vector 22 FT-IR* der Firma *Bruker* (Karlsruhe) (Feststoffe wurden als Kaliumbromid-Presslinge und Flüssigkeiten als Film auf Kaliumbromid-Platten gemessen) und *IR-Affinity-1* der Firma *Shimadzu* (Kyoto) (Verbindungen wurden direkt gemessen) aufgenommen. Die Intensität der Banden wird im Folgenden mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Nicht korrigierte Schmelzpunkte wurden auf einem Thermovar der Firma *Reichert-Jung* (Depew) bestimmt.

8.2 Eduktsynthesen

8.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Iodierung und Boc-Schätzung der Indole **3** ^[70]

Iod (5.14 g, 20.20 mmol, 1.01 equiv) wurde in 30 mL DMF gelöst und zu einer Lösung von 5-Methoxy-1*H*-indol (**1e**) (2.97 g, 20.00 mmol) und Kaliumhydroxid (3.30 g, 50.00 mmol, 2.5 equiv, gemörserte Plätzchen) in 30 mL DMF getropft. Die Mischung wurde dann 45 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 400 mL Eiswasser gegeben, welches 0.5 % wässrige Ammoniaklösung und 0.1 % Natriumdisulfit enthielt. Die Mischung wurde zur vollständigen Fällung des Produktes ca. 30 min lang im Kühlschrank aufbewahrt. Anschließend wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit 200 mL Eiswasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 5.12 g (18.80 mmol, 94 % Ausbeute) eines beigen Feststoffes erhalten und im nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

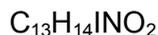
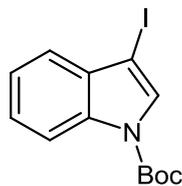
Der Feststoff wurde in 35 mL Dichlormethan suspendiert. 4-Dimethylaminopyridin (231 mg, 1.88 mmol, 10 mol %) und Di-*tert*-butyl dicarbonat (6.33 g, 28.10 mmol, 1.5 equiv) wurden in 35 mL Dichlormethan gelöst, zur Lösung des iodierten Indols zugegeben und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde dann mit 35 mL 0.1 *N* HCl gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 35 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden mit Natriumsulfat getrocknet, unter reduziertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an feinem Kieselgel mit *n*-Hexan/Ethylacetat (He/EtOAc = 50:1) gereinigt. Es wurden 6.79 g (18.20 mmol, 97 % Ausbeute, 91 % Gesamtausbeute über zwei Stufen) des Indols **3e** als farbloser Feststoff erhalten.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 33** aufgeführt.

Tabelle 33: Iodierung und Boc-Schützung der Indole **3**.

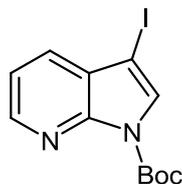
Eintrag	Indol 1	3-Iod-1 <i>H</i> -indol 2	<i>N</i> -Boc 3-Iodindol 3 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R _f (Eluent)
1	1 <i>H</i> -Indol (1a) (Acros) 20.0 g (171.0 mmol)	(2a) Gelber Feststoff 32.8 g (135.0 mmol, 79 %)	(3a) Rotbraunes Öl 11.3 g (32.9 mmol, 80 %) Gesamtausbeute: 63 %	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 50:1 R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.38
2	1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (7-Azaindol) (1b) (ABCR) 12.1 g (100.0 mmol)	(2b) Gelber Feststoff 23.7 g (97.1 mmol, 97 %)	(3b) Oranges Öl 31.6 g (91.8 mmol, 94 %) Gesamtausbeute: 91 %	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 5:1 R _f (He/EtOAc = 20:1): 0.14
3	5-Fluor-1 <i>H</i> -indol (1c) (Aldrich) 0.82 g (6.00 mmol)	(2c) Gelber Feststoff 0.91 g (3.47 mmol, 58 %)	(3c) Farbloser Feststoff 1.25 g (3.47 mmol, quant.) Gesamtausbeute: 58 %	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 50:1 R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.41
4	5-Chlor-1 <i>H</i> -indol (1d) (Aldrich) 0.93 g (6.00 mmol)	(2d) Gelber Feststoff 1.04 g (3.74 mmol, 62 %)	(3d) Farbloser Feststoff 1.39 g (3.67 mmol, 99 %) Gesamtausbeute: 61 %	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 50:1 R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.41
5	5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol (1e) (ABCR) 2.97 g (20.00 mmol)	(2e) Beiger Feststoff 5.12 g (18.80 mmol, 94 %)	(3e) Farbloser Feststoff 6.79 g (18.20 mmol, 97 %) Gesamtausbeute: 91 %	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 50:1 R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.27
6	6-Methoxy-1 <i>H</i> -indol (1f) (Merck) ¹ 0.80 g (5.40 mmol)	(2f) Gelber Feststoff 1.27 g (4.67 mmol, 86 %)	(3f) Hellgelber Feststoff 1.61 g (4.32 mmol, 94 %) Gesamtausbeute: 81 %	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 20:1 R _f (He/EtOAc = 20:1): 0.38

¹ 6-Methoxy-1*H*-indol (**1f**) wurde von Merck Serono KGaA (Darmstadt) zur Verfügung gestellt und vor Gebrauch säulenchromatographisch an feinem Kieselgel mit *n*-Hexan/Ethylacetat (He/EtOAc = 1:1) gereinigt.

8.2.1.1 tert-Butyl-3-iod-1H-indol-1-carboxylat (3a)

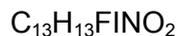
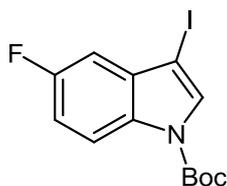
343.16

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 11.3 g (32.9 mmol, 63 % Ausbeute über zwei Stufen) als rotbraunes Öl erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.66 (s, 9 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 28.1 (CH_3), 65.4 (C_{quat}), 84.2 (C_{quat}), 115.0 (CH), 121.4 (CH), 123.3 (CH), 125.3 (CH), 130.0 (CH), 132.0 (C_{quat}), 134.8 (C_{quat}), 148.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 343 (M^+ , 14), 287 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H})^+$, 59), 270 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}+\text{H})^+$, 6), 243 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2+\text{H})^+$, 79), 116 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{N}^+$, 30), 115 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{N}^+$, 22), 88 (10), 57 (C_4H_9^+ , 100), 41 (13). IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3151 (w), 3052 (w), 2979 (m), 2932 (w), 1747 (s), 1731 (s), 1606 (w), 1528 (w), 1476 (m), 1449 (s), 1375 (s), 1358 (s), 1336 (m), 1311 (m), 1249 (m), 1211 (m), 1148 (m), 1112 (m), 1054 (m), 1016 (w), 938 (w), 854 (w), 800 (w), 769 (m), 745 (m), 672 (w), 589 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{INO}_2$ (343.2): C 45.50, H 4.11, N 4.08. Gef.: C 45.24, H 4.30, N 3.89.

8.2.1.2 tert-Butyl-3-iod-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (3b)

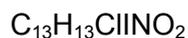
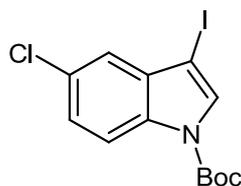
344.15

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 31.6 g (91.8 mmol, 92 % Ausbeute über zwei Stufen) als oranges Öl erhalten (kristallisierte bei Lagerung im Kühlschrank). Schmp.: 79 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.66 (s, 9 H), 7.22 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.50 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 27.4 (CH_3), 61.3 (C_{quat}), 83.8 (C_{quat}), 118.5 (CH), 124.3 (C_{quat}), 128.9 (CH), 129.9 (CH), 145.3 (CH), 146.0 (C_{quat}), 146.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 344 (M^+ , 4), 245 (8), 244 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2+\text{H})^+$, 100), 117 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2^+$, 23), 116 ($\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2^+$, 10), 90 (10), 57 (C_4H_9^+ , 26).

8.2.1.3 tert-Butyl-5-fluor-3-iod-1H-indol-1-carboxylat (3c)

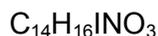
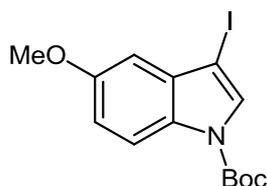
361.15

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.25 g (3.47 mmol, 58 % Ausbeute über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 76 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.66 (s, 9 H), 7.05-7.10 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 8.09 (br, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 28.1 (CH_3), 64.4 (d, $J = 4.1$ Hz, C_{quat}), 84.6 (C_{quat}), 107.2 (d, $J = 24.9$ Hz, CH), 113.3 (d, $J = 25.1$ Hz, CH), 116.3 (d, $J = 9.0$ Hz, CH), 131.2 (C_{quat}), 131.6 (CH), 133.3 (d, $J = 10.1$ Hz, C_{quat}), 148.4 (C_{quat}), 159.9 (d, $J = 240.6$ Hz, C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 361 (M^+ , 10), 305 (32), 261 (51), 134 (24), 133 (21), 57 (C_4H_9^+ , 100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2980 (m), 2887 (w), 2357 (w), 2332 (w), 1730 (m), 1603 (w), 1589 (w), 1472 (m), 1456 (w), 1441 (m), 1396 (w), 1366 (s), 1348 (m), 1337 (w), 1308 (w), 1252 (s), 1240 (m), 1202 (m), 1148 (s), 1105 (m), 1072 (w), 1053 (m), 1036 (m), 972 (m), 945 (w), 843 (s), 812 (m), 795 (s), 758 (m), 744 (m), 698 (w), 685 (w), 662 (m), 648 (w), 611 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FINO}_2$ (361.2): C 43.23, H 3.63, N 3.88. Gef.: C 43.15, H 3.82, N 3.78.

8.2.1.4 tert-Butyl-5-chlor-3-iod-1H-indol-1-carboxylat (3d)

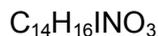
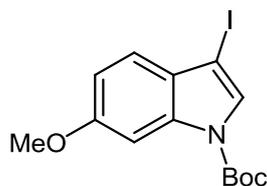
377.61

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.39 g (3.67 mmol, 61 % Ausbeute über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 106 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.66 (s, 9 H), 7.31 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.03-8.08 (m, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 28.1 (CH_3), 64.0 (C_{quat}), 84.8 (C_{quat}), 116.2 (CH), 121.2 (CH), 125.6 (CH), 129.2 (C_{quat}), 131.3 (CH), 133.3 (C_{quat}), 133.4 (C_{quat}), 148.3 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 379 ($\text{M}^{(37}\text{Cl})^+$, 2), 377 ($\text{M}^{(35}\text{Cl})^+$, 8), 320 (29), 279 (14), 277 (43), 150 (16), 114 (20), 57 (C_4H_9^+ , 100), 41 (15). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3001 (w), 2970 (w), 2932 (w), 2916 (w), 2866 (w), 1749 (w), 1732 (s), 1475 (w), 1460 (w), 1445 (m), 1394 (w), 1358 (s), 1339 (w), 1308 (w), 1267 (m), 1248 (s), 1203 (m), 1151 (s), 1121 (m), 1053 (s), 1038 (m), 953 (m), 937 (w), 856 (m), 839 (w), 810 (w), 793 (s), 760 (m), 721 (m), 633 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClINO}_2$ (377.6): C 41.35, H 3.47, N 3.71. Gef.: C 41.49, H 3.57, N 3.64.

8.2.1.5 tert-Butyl-3-iod-5-methoxy-1H-indol-1-carboxylat (3e)

373.19

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 6.79 g (18.2 mmol, 91 % Ausbeute über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 114 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.65 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 6.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.0 (br, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 28.1 (CH_3), 55.7 (CH_3), 65.1 (C_{quat}), 84.1 (C_{quat}), 103.6 (CH), 114.5 (CH), 116.0 (CH), 129.4 (C_{quat}), 130.5 (CH), 132.9 (C_{quat}), 148.6 (C_{quat}), 156.5 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 373 (M^+ , 41), 317 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H})^+$, 100), 273 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2+\text{H})^+$, 65), 258 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2-\text{CH}_3+\text{H})^+$, 22), 57 (C_4H_9^+ , 72). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3158 (w), 3003 (w), 2978 (w), 2934 (w), 2836 (w), 1855 (w), 1729 (w), 1656 (w), 1622 (w), 1579 (w), 1528 (w), 1482 (m), 1439 (m), 1372 (s), 1280 (m), 1250 (s), 1204 (m), 1161 (s), 1120 (m), 1054 (m), 1028 (m), 959 (w), 931 (w), 845 (m), 802 (m), 783 (m), 753 (m), 669 (m), 626 (w), 558 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}_3$ (373.2): C 45.06, H 4.32, N 3.75. Gef.: C 45.20, H 4.43, N 4.00.

8.2.1.6 *tert*-Butyl-3-iod-6-methoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (3f)

373.19

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.61 g (4.32 mmol, 81 % Ausbeute über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 135 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.66 (s, 9 H), 3.88 (s, 3 H), 6.93 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.25-7.26 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.73 (br, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 28.1 (CH_3), 55.7 (CH_3), 65.2 (C_{quat}), 84.1 (C_{quat}), 98.2 (CH), 112.8 (CH), 122.0 (CH), 125.9 (C_{quat}), 128.7 (CH), 135.7 (C_{quat}), 148.8 (C_{quat}), 158.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 373 (M^+ , 14), 318 (10), 317 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H})^+$, 100), 273 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2+\text{H})^+$, 67), 272 (12), 258 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2-\text{CH}_3+\text{H})^+$, 51), 57 (C_4H_9^+ , 72). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3165 (w), 3009 (w), 2988 (w), 2968 (w), 2930 (w), 2905 (w), 2887 (w), 2831 (w), 1726 (s), 1618 (w), 1541 (w), 1526 (w), 1487 (m), 1456 (w), 1441 (m), 1369 (s), 1327 (s), 1306 (w), 1288 (w), 1259 (m), 1223 (s), 1159 (s), 1148 (s), 1136 (m), 1105 (m), 1049 (m), 1032 (s), 960 (m), 924 (w), 887 (w), 858 (w), 833 (m), 797 (m), 762 (m), 735 (w), 633 (w), 623 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}_3$ (373.2): C 45.06, H 4.32, N 3.75. Gef.: C 45.07, H 4.56, N 3.57.

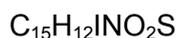
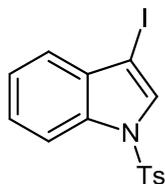
8.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Iodierung und Tosylierung der Indolen **9**^[108]

Iod (28.0 g, 111 mmol, 1.01 equiv) wurde in 193 mL DMF gelöst und zu einer Lösung von 1*H*-Indol (**1a**) (13.0 g, 110.0 mmol) und Kaliumhydroxid (18.2 g, 275.0 mmol, 2.5 equiv, gemörserte Plätzchen) in 193 mL DMF getropft. Die Mischung wurde dann 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden zur Reaktionsmischung erneut Kaliumhydroxid (18.2 g, 275.0 mmol, 2.5 equiv, gemörserte Plätzchen), sowie Tosylchlorid (44.5 g, 231.0 mmol, 2.1 equiv) gegeben und 3 h lang weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf 400 mL Wasser gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit 150 mL Wasser, sowie 100 mL *n*-Hexan gewaschen und unter reduziertem Druck getrocknet. Es wurden 23.0 g (57.9 mmol, 53 % Ausbeute) des tosylierten Indols (**9a**) als farbloser Feststoff erhalten.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 34** aufgeführt.

Tabelle 34: Iodierung und Tosyl-Schützung der Indole **9**.

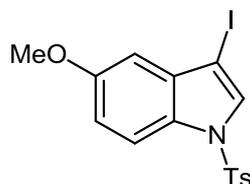
Eintrag	Indol 1	<i>N</i> -Tosyl-3-Iodindol 9 (Isolierte Ausbeute)	Aufarbeitung R _f (Eluent)
1	1 <i>H</i> -Indol (1a) (Acros) 13.0 g (117.0 mmol)	(9a) Farbloser Feststoff 23.0 g (57.9 mmol, 53 %)	R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.21
2	5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol (1e) (ABCR) 2.91 g (20.00 mmol)	(9b) Farbloser Feststoff 5.30 g (12.40 mmol, 62 %)	R _f (He/EtOAc = 20:1): 0.31
3	5-Fluor-1 <i>H</i> -indol (1c) (Aldrich) 1.02 g (7.40 mmol)	(9c) Farbloser Feststoff 1.44 g (3.50 mmol, 47 %)	Filtration nicht möglich; Daher Extraktion mit Diethylether (4 x 200 mL); Nach Trocknen mit <i>n</i> -Hexan (3 x 10 mL) und <i>i</i> PrOH (2 x 10 mL) gespült. R _f (He/EtOAc = 5:1): 0.43
4	5-Chlor-1 <i>H</i> -indol (1d) (Aldrich) 1.02 g (6.60 mmol)	(9d) Farbloser Feststoff 2.08 g (4.80 mmol, 73 %)	Filtration nicht möglich; Daher Extraktion mit Diethylether (5 x 200 mL); Nach Trocknen mit <i>i</i> PrOH (ca. 100 mL) gespült.
5	5-Brom-1 <i>H</i> -indol (1h) (Aldrich) 2.52 g (12.70 mmol)	(9e) Farbloser Feststoff 5.17 g (10.80 mmol, 85 %)	Kristalle nach Ausfällen und Trocknen mit Wasser (ca. 50 mL) und <i>n</i> -Hexan (2 x 10 mL) gespült.

8.2.2.1 3-Iod-1-tosyl-1H-indol (9a)

397.23

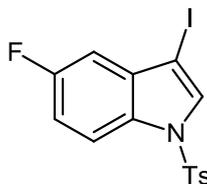
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 23.0 g (57.9 mmol, 53 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 129-131 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.30 (s, 3 H), 7.31-7.47 (m, 5 H), 7.87-7.97 (m, 3 H), 8.06 (s, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 21.0 (CH₃), 68.5 (C_{quat}), 113.2 (CH), 121.7 (CH), 124.2 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (CH), 130.2 (CH), 130.4 (CH), 132.2 (C_{quat}), 133.7 (C_{quat}), 133.8 (C_{quat}), 145.8 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 399 (6), 398 (16), 397 (M⁺, 97), 244 (2), 243 (31), 242 ((M-C₇H₇O₂S)⁺, 100), 155 (3), 155 (C₇H₇O₂S⁺, 40), 116 (13), 115 ((M-C₇H₇O₂S-I)⁺, 34), 90 (46). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3152 (w), 3121 (w), 3030 (w), 2918 (w), 2857 (w), 1921 (w), 1593 (w), 1439 (m), 1400 (w), 1369 (s), 1267 (m), 1188 (m), 1171 (s), 1153 (m), 1126 (s), 1109 (m), 1086 (s), 1022 (s), 1013 (s), 972 (w), 924 (m), 814 (m), 798 (m), 744 (s), 702 (s), 687 (s), 654 (s) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₅H₁₂INO₂S (397.2): C 45.35, H 3.04, N 3.53. Gef.: C 45.48, H 3.02, N 3.53.

8.2.2.2 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1H-indol (9b)



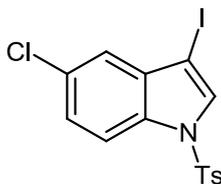
427.26

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 5.30 g (12.4 mmol, 62 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 175-176 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.13 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.82-7.89 (m, 3 H), 8.01 (s, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 21.0 (CH₃), 55.5 (CH₃), 68.6 (C_{quat}), 103.7 (CH), 114.3 (CH), 114.9 (CH), 126.8 (CH), 128.2 (C_{quat}), 130.3 (CH), 130.9 (CH), 133.3 (C_{quat}), 133.7 (C_{quat}), 145.7 (C_{quat}), 156.7 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 429 (3), 428 (9), 427 (M⁺, 49), 273 (9), 272 ((M-C₇H₇O₂S)⁺, 100), 257 (20), 236 (9), 229 (21), 156 (1), 155 (C₇H₇O₂S⁺, 14), 145 ((M-C₇H₇O₂S-I)⁺, 6), 139 (22), 130 (13), 117 (20), 91 (99). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1584 (w), 1551 (w), 1470 (m), 1435 (w), 1362 (m), 1304 (w), 1286 (w), 1211 (m), 1173 (s), 1157 (s), 1140 (s), 1123 (w), 1105 (w), 1090 (m), 1034 (m), 1015 (w), 995 (w), 959 (w), 935 (w), 827 (m), 816 (m), 802 (m), 775 (m), 764 (w), 702 (m), 673 (s), 640 (w), 621 (w) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₆H₁₄INO₃S (427.3): C 44.98, H 3.30, N 3.28. Gef.: C 44.97, H 3.31, N 3.38.

8.2.2.3 5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1H-indol (9c)

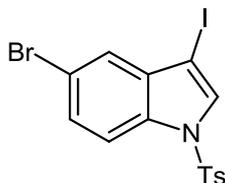
415.22

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.44 g (3.5 mmol, 47 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 107-109 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 2.32 (s, 3 H), 7.12 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.28 (dt, $J = 9.1$ Hz, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.90-7.93 (m, 2 H), 7.97 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 21.0 (CH_3), 67.7 (d, $J = 4.0$ Hz, C_{quat}), 107.3 (d, $J = 24.9$ Hz, CH), 113.8 (d, $J = 25.6$ Hz, CH), 114.9 (d, $J = 9.5$ Hz, CH), 126.9 (CH), 130.2 (C_{quat}), 130.4 (CH), 132.2 (CH), 133.6-133.7 (m, 2 C_{quat}), 146.0 (C_{quat}), 159.4 (d, $J = 240.0$ Hz, C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 415 (M^+ , 8), 259 ($(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S})^+$, 10), 155 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$, 25), 133 ($(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}-\text{I})^+$, 26), 106 (13), 90 (100), 89 (10), 65 (44), 63 (11). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3146 (w), 3078 (w), 3034 (w), 2980 (w), 2926 (w), 1611 (w), 1591 (w), 1491 (w), 1462 (m), 1443 (m), 1400 (w), 1371 (s), 1339 (w), 1302 (w), 1283 (w), 1190 (m), 1169 (s), 1138 (s), 1119 (m), 1105 (m), 1088 (m), 1024 (m), 1015 (m), 968 (w), 924 (w), 852 (m), 831 (s), 814 (s), 798 (s), 768 (w), 704 (m), 675 (s), 642 (m), 611 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FINO}_2\text{S}$ (415.2): C 43.39, H 2.67, N 3.37. Gef.: C 43.45, H 2.77, N 3.31.

8.2.2.4 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (9d)

431.68

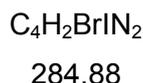
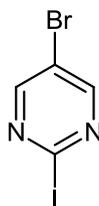
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 2.08 g (4.8 mmol, 73 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 132-133 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 2.30 (s, 3 H), 7.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.37-7.39 (m, 2 H), 7.44 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.89-7.92 (m, 2 H), 7.95-7.97 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 21.0 (CH_3), 67.3 (C_{quat}), 114.9 (CH), 121.0 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 129.0 (C_{quat}), 130.4 (CH), 131.9 (CH), 132.3 (C_{quat}), 133.6 (C_{quat}), 133.7 (C_{quat}), 146.0 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 433 ($\text{M}^{(37}\text{Cl})^+$, 5), 432 (2), 431 ($\text{M}^{(35}\text{Cl})^+$, 12), 278 ($(\text{M}^{(37}\text{Cl})-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S})^+$, 3), 276 ($(\text{M}^{(35}\text{Cl})-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S})^+$, 9), 155 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$, 31), 149 ($(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}-\text{I})^+$, 9), 114 (27), 91 (100), 89 (11), 87 (11), 65 (40). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3123 (w), 2959 (w), 2911 (w), 2363 (w), 1595 (w), 1568 (w), 1439 (s), 1373 (s), 1285 (m), 1246 (w), 1169 (s), 1142 (s), 1113 (s), 1090 (m), 1026 (s), 1015 (m), 984 (w), 941 (w), 849 (w), 789 (s), 777 (s), 744 (s), 702 (m), 667 (s) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClINO}_2\text{S}$ (431.7): C 41.74, H 2.57, N 3.24. Gef.: C 41.80, H 2.36, N 3.07.

8.2.2.5 5-Brom-3-iod-1-tosyl-1H-indol (9e)

476.13

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 5.17 g (10.8 mmol, 85 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Schmp.: 133-135 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 2.31 (s, 3 H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 3 H), 8.13 (s, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 21.0 (CH₃), 67.2 (C_{quat}), 115.2 (CH), 116.9 (C_{quat}), 124.0 (CH), 126.9 (CH), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 131.7 (CH), 132.7 (C_{quat}), 133.5 (C_{quat}), 134.1 (C_{quat}), 146.1 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 478 (2), 477 (M(^{81}Br)⁺, 11), 476 (2), 475 (M(^{79}Br)⁺, 11), 475 (11), 322 ((M(^{81}Br)-C₇H₇O₂S)⁺, 7), 320 ((M(^{79}Br)-C₇H₇O₂S)⁺, 7), 195 (4), 193 ((M-C₇H₇O₂S-I)⁺, 4), 155 (C₇H₇O₂S⁺, 53), 114 (C₈H₄N⁺, 34), 91 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3123 (w), 2959 (w), 2909 (w), 2882 (w), 2849 (w), 2361 (w), 2330 (w), 1593 (w), 1439 (m), 1371 (m), 1283 (w), 1246 (w), 1167 (s), 1142 (s), 1111 (m), 1090 (m), 1057 (w), 1026 (m), 1015 (m), 953 (w), 933 (w), 847 (w), 814 (w), 789 (s), 771 (m), 729 (s), 702 (m), 665 (s) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₅H₁₁BrINO₂S (476.1): C 37.84, H 2.33, N 2.94. Gef.: C 37.64, H 2.51, N 3.13.

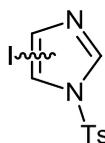
8.2.3 Arbeitsvorschrift für die Synthese von 5-Brom-2-iodpyrimidin (4a)



Die folgende Reaktion wurde nicht unter Schutzgas durchgeführt. 5-Brom-2-chlorpyrimidin (20.0 g, 103.0 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem 250 mL Rundkolben mit Tropftrichter in 70 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt (Wasser/Eis-Bad). Dann wurde Iodwasserstoffsäure (70 mL, 532.0 mmol, 5.16 equiv, 57 %ige wässrige Lösung) über 1.5 h lang zugetropft und weitere 6 h lang bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei 0 °C in ein Becherglas überführt und vorsichtig durch Zugabe von Kaliumcarbonat neutralisiert (pH-Indikatorpapier). Die Lösung wurde daraufhin mit Natriumbisulfit versetzt, bis sie sich entfärbte. Anschließend wurden 100 mL dest. Wasser zugesetzt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 100 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde dann aus 115 mL *n*-Hexan umkristallisiert und nach Filtration mit *n*-Hexan (2 x 100 mL) nachgewaschen.

Es wurden 19.05 g (66.8 mmol, 65 % Ausbeute) 5-Brom-2-iodpyrimidin (**4a**) als lange, nadelförmige und farblose Kristalle erhalten. Schmp.: 96-97 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.78 (s, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 120.9 (CH), 127.8 (CH), 159.8 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 286 ($M(^{81}Br)^+$, 98), 284 ($M(^{79}Br)^+$, 100), 178 (15), 159 ($(M(^{81}Br)-I)^+$, 88), 157 ($(M(^{79}Br)-I)^+$, 90), 127 (15), 53 (16). IR: $\tilde{\nu}$ 3061 (w), 3020 (w), 3003 (w), 2668 (w), 2652 (w), 2369 (w), 1958 (w), 1906 (w), 1514 (s), 1456 (w), 1389 (m), 1371 (s), 1354 (s), 1229 (m), 1202 (w), 1153 (m), 1126 (s), 1096 (s), 1082 (m), 1003 (s), 947 (m), 926 (s), 824 (w), 800 (w), 777 (w), 746 (s), 700 (w), 658 (w), 623 (s) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_4H_2BrIN_2$ (284.9): C 16.86, H 0.71, N 9.83. Gef.: C 17.03, H 0.70, N 9.79.

8.2.4 Arbeitsvorschrift für die Synthese von 4(5)-Iod-1-tosyl-1H-imidazol (7h)



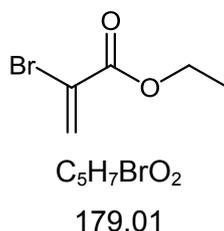
348.16

Die folgende Reaktion wurde nicht unter Schutzgas durchgeführt. 4-Iod-1H-Imidazol (**7f**) (2.04 g, 10.30 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem Rundkolben in 40 mL THF vorgelegt. Es folgte die Zugabe von Tosylchlorid (1.98 g, 10.30 mmol, 1.0 equiv) und Triethylamin (1.4 mL, 10.30 mmol, 1.0 equiv). Die Reaktionsmischung wurde 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 50 mL dest. Wasser zugesetzt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 30 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde dann aus 12 mL Ethanol umkristallisiert.

Es wurden 2.74 g (7.86 mmol, 76 % Ausbeute) 4(5)-Iod-1-tosyl-1H-imidazol (**7h**) als farblose Kristalle erhalten. Schmp.: 146-148 °C. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren zeigen eine Mischung beider möglicher Isomere.¹ GCMS (EI) (*m/z* (%)): 348 (*M*⁺, 8), 155 (28), 91 (100), 89 (10). IR: $\tilde{\nu}$ 3132 (w), 3051 (w), 2978 (w), 2911 (w), 1593 (m), 1493 (m), 1454 (m), 1373 (s), 1360 (m), 1319 (m), 1213 (m), 1190 (m), 1167 (s), 1153 (s), 1142 (s), 1123 (s), 1088 (s), 1063 (s), 1034 (s), 1009 (m), 997 (m), 978 (m), 959 (m), 920 (s), 835 (s), 814 (s), 798 (m), 762 (s), 702 (s), 673 (s), 652 (s), 604 (s). cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₀H₉IN₂NO₂S (348.2): C 34.50, H 2.61, N 8.05. Gef.: C 34.46, H 2.87, N 8.04.

¹ Das Produkt wurde als Isomerengemisch weiter umgesetzt.

8.2.5 Arbeitsvorschrift für die Synthese von Ethyl-2-bromacrylat (13)^[121]



Die folgende Reaktion wurde nicht unter Schutzgas durchgeführt. Ethyl-2,3-dibrompropanoat (**12**) (13.5 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem Rundkolben in 150 mL DMSO gelöst und mit 16 mL dest. Wasser versetzt. Die Mischung wurde dann 8 h lang bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 100 mL dest. Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit dest. Wasser (2 x 100 mL) extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die Lösung wurde dann mit unter reduziertem Druck destilliert (44 °C Übergangstemperatur bei 10 mbar). Es wurden 3.10 g (17.6 mmol, 35 % Ausbeute) Ethyl-2-bromacrylat (**13**) als gelbes Öl erhalten.

Da das Produkt stark zur Polymerisation neigt, wurde zur Lagerung eine 1 N Lösung in trockenem 1,4-Dioxan hergestellt, welche unter Stickstoffatmosphäre bei 6 °C aufbewahrt wurde.

Gemäß den Reaktionsbedingungen wurden 3.10 g (17.6 mmol, 35 %) als gelbes Öl erhalten; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ 14.3 (CH_3), 62.9 (CH_2), 121.8 (C_{quat}), 130.6 (CH_2), 162.1 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 181 (10), 180 ($M(^{81}Br)^+$, 34), 179 (12), 178 ($M(^{79}Br)^+$, 35), 162 (15), 160 (21), 152 (60), 151 (10), 150 (61), 136 (10), 135 (99), 134 (11), 133 (100), 108 (23), 107 (52), 106 (24), 105 (52), 99 (46).

8.3 Kupplung von Indolen

8.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Bisindole 5

Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.03 mmol, 3 mol%) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon vorgelegt. *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**3a**) (686 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) oder *tert*-Butyl-4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (**3h**) (798 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem Schnappdeckelglas eingewogen und in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst in das Schlenkrohr gegeben. Nun wurde 5 min lang mit Argon entgast. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (1.0 mL) und Pinakolboran (0.45 mL, 3.00 mmol, 1.5 equiv). Dann wurde 3 h lang bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit trockenem Methanol (10.0 mL), Cs₂CO₃ (1.631 g, 5.00 mmol, 2.5 equiv) und dem Linker **4** (1.00 mmol, 0.5 equiv) versetzt. Es wurde dann 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad), unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und das durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser) auf feinem Kieselgel gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 35** aufgeführt.

Tabelle 35: Synthese der Bisindole 5.

Eintrag	Substrat 3	Linker 4	Bisindol 5 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent)
1	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a) 686 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5a) Hellgelber Feststoff 240 mg (0.77 mmol, 77 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1 → 100:2:1 HT-LC-MS: 100 % ¹
2	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-1-carboxylat (3b) 688 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5b) Hellgelber Feststoff 134 mg (0.77 mmol, 77 %) ²	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1 → 100:2:1 → 100:3:1 → 100:4:1 → 100:5:1 → 100:6:1 → 100:7:1
3	<i>tert</i> -Butyl-5-fluor-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3c) 722 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5c) Gelber Feststoff 137 mg (0.40 mmol, 40 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
4	<i>tert</i> -Butyl-5-chlor-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3d) 755 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5d) Gelber Feststoff 155 mg (0.41 mmol, 41 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
5	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3e) 1.49 mg (4.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5e) Gelber Feststoff 629 mg (1.70 mmol, 64 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1 → 100:2:1 HT-LC-MS: 100 % ¹
6	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3f) 746 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5f) Hellgelber Feststoff 201 mg (0.54 mmol, 54 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1 HT-LC-MS: 100% ¹
7	2-Ethyl-3-iod-5-(thiophen-2-yl)furan (3g), 608 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5g) Gelber Feststoff 242 mg (0.56 mmol, 56 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1

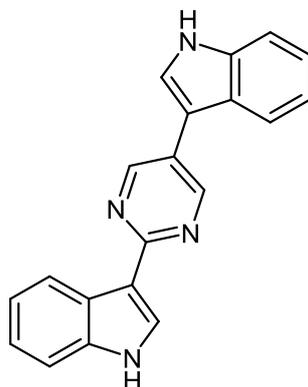
8 Experimenteller Teil

Fortsetzung von **Tabelle 35**: Synthese der Bisindole **5**.

Eintrag	Substrat 3	Linker 4	Bisindol 5 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent)
8	<i>tert</i> -Butyl 4-iod-2-(4-methoxyphenyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-carboxylat (3h) 798 mg (2.00 mmol)	5-Brom-2-iodpyrimidin (4a) (<i>Jiangsu</i>) 289 mg (1.00 mmol)	(5h) Hellroter Feststoff 215 mg (0.51 mmol, 51 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
9	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	4,6-Diiodpyrimidin (4b) (<i>Synthonix</i>) 339 mg (1.00 mmol)	(5i) Hellgelber Feststoff 75 mg (0.24 mmol, 24 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
10	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	2,6-Diiodpyrazin (4c) (<i>Synthonix</i>) 342 mg (1.00 mmol)	(5j) Gelber Feststoff 237 mg (0.76 mmol, 76 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
11	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	2,6-Dibrompyridin (4d) (<i>Alfa Aesar</i>) 242 mg (1.00 mmol)	(5k) Gelber Feststoff 207 mg (0.67 mmol, 67 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
12	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	3,6-Diiodpyridazin (4e) (<i>Aldrich</i>) 342 mg (1.00 mmol)	(5l) Gelber Feststoff 150 mg (0.48 mmol, 48 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1
13	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	2,5-Dibrompyrazin (4f) (<i>Synthonix</i>) 245 mg (1.00 mmol)	(5m) Gelber Feststoff 120 mg (0.39 mmol, 39 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100:1:1

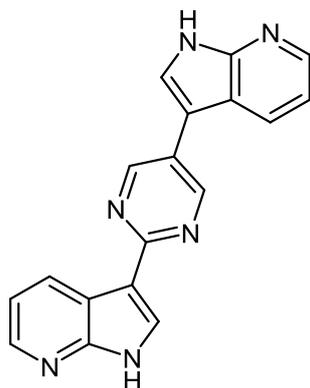
¹ Die Reinheit der isolierten Verbindungen wurde mittels HT-LC-MS vor den biologischen Tests bei *Merck Serono* KGaA (Darmstadt) überprüft.

² Als Katalysatorsystem wurden 2 mol % PdCl₂ und 4 mol % CataCXium[®] verwendet. Die Aufarbeitung wurde folgendermaßen abgeändert: Die Reaktionsmischung wurde mit 30 mL 0.1 N HCl versetzt. Das ausfallende Produkt wurde abfiltriert und mit 30 mL Dichlormethan, sowie 30 mL 0.1 N HCl nachgewaschen. Der Feststoff wurde dann bei Normaldruck und 100 °C getrocknet. Um die Verbindung elementaranalysenrein zu erhalten, wurde der erhaltene Feststoff noch säulenchromatographisch aufgereinigt.

8.3.1.1 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(1H-indol) (5a) $C_{20}H_{14}N_4$

310.35

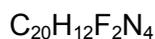
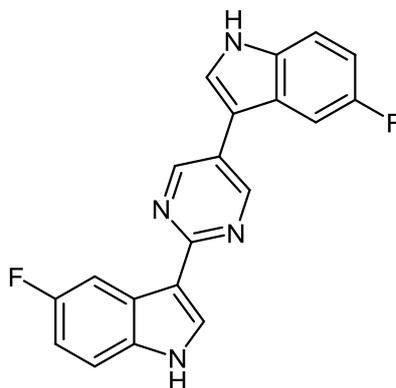
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 240 mg (0.77 mmol, 77 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Schmp.: 318 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.13-7.25 (m, 4 H), 7.46-7.55 (m, 2 H), 7.90-8.00 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.60-8.63 (m, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 11.6 (brs, 1 H, NH), 11.7 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 109.4 (C_{quat}), 111.9 (CH), 112.1 (CH), 114.9 (C_{quat}), 119.0 (CH), 120.1 (CH), 120.3 (CH), 121.8 (CH), 121.9 (CH), 121.9 (CH), 124.0 (CH), 124.7 (C_{quat}), 125.1 (C_{quat}), 125.5 (C_{quat}), 128.6 (CH), 136.8 (C_{quat}), 137.1 (C_{quat}), 153.9 (CH), 160.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 310 (M^+ , 80), 204 (8), 155 (15), 141 (23), 97 (10), 85 (10), 71 (14), 57 (24), 55 (11), 44 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3389 (s), 1614 (w), 1546 (m), 1454 (m), 1326 (w), 1229 (w), 1178 (w), 1118 (w), 1092 (w), 801 (w), 745 (m), 590 (w), 546 (w), 515 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{20}H_{14}N_4$ (346.3): C 77.40, H 4.55, N 18.05. Gef.: C 77.22, H 4.47, N 18.02.

8.3.1.2 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin) (5b) $C_{18}H_{12}N_6$

312.33

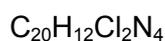
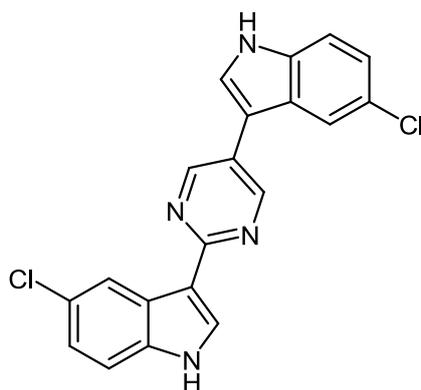
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 239 mg (0.77 mmol, 77 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Schmp.: >370 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7.22 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.33-8.36 (m, 3 H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.87 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H), 9.21 (s, 2 H), 12.2 (brs, 1 H, NH), 12.3 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 108.0 (C_{quat}), 113.5 (C_{quat}), 116.3 (CH), 116.8 (CH), 116.9 (C_{quat}), 117.9 (C_{quat}), 124.5 (CH), 124.9 (C_{quat}), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 129.9 (CH), 143.3 (CH), 143.3 (CH), 149.0 (C_{quat}), 149.2 (C_{quat}), 153.8 (CH), 160.1 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 313 (23), 312 (M^+ , 100), 156 (14), 143 (18), 142 (79), 115 (14). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3448 (w), 3141 (m), 3090 (m), 3039 (m), 2883 (m), 2823 (m), 1585 (w), 1537 (s), 1498 (m), 1468 (m), 1436 (w), 1415 (w), 1368 (w), 1335 (w), 1314 (w), 1277 (s), 1188 (w), 1130 (w), 1034 (w), 992 (m), 956 (w), 926 (w), 896 (m), 795 (m), 768 (s), 659 (w), 632 (w), 586 (w), 513 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{18}H_{12}N_6$ (312.3): C 68.24, H 3.98, N 26.53. Gef.: C 68.01, H 3.99, N 26.45.

8.3.1.3 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-fluor-1H-indol) (5c)



346.33

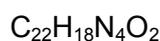
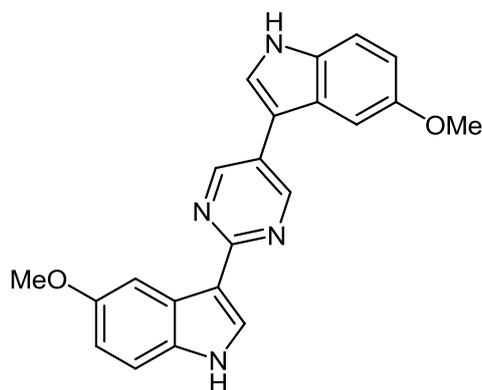
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 137 mg (0.40 mmol, 40 % Ausbeute über zwei Stufen) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 288-289 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.72 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 8.26-8.32 (m, 2 H), 9.12 (s, 2 H), 11.70 (s, 1 H, NH), 11.78 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 104.3 (d, $J = 24.1$ Hz, CH), 106.8 (d, $J = 24.5$ Hz, CH), 110.0 (d, $J = 32.5$ Hz, CH), 110.1 (d, $J = 32.1$ Hz, CH), 110.4 (d, $J = 4.0$ Hz, C_{quat}), 113.2-113.4 (m, 2 CH), 115.1 (d, $J = 4.5$ Hz, C_{quat}), 124.9-125.1 (m, 2 C_{quat}), 126.1 (d, $J = 11.1$ Hz, C_{quat}), 126.3 (CH), 130.5 (CH), 133.7 (C_{quat}), 133.9 (C_{quat}), 154.1 (CH), 157.8 (d, $J = 232.4$ Hz, C_{quat}), 158.0 (d, $J = 232.3$ Hz, C_{quat}), 160.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 347 (23), 346 (M^+ , 100), 173 (24), 160 (20), 159 (76), 158 (32), 133 (10), 132 (19). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3447 (m), 3288 (w), 3115 (w), 2357 (w), 2336 (w), 1844 (w), 1626 (w), 1582 (w), 1545 (s), 1522 (w), 1487 (m), 1448 (s), 1383 (w), 1331 (w), 1306 (w), 1263 (m), 1221 (w), 1176 (w), 1159 (w), 1144 (s), 1123 (m), 1090 (w), 1036 (w), 995 (w), 974 (w), 930 (s), 920 (s), 878 (m), 835 (s), 789 (s), 746 (s), 669 (w), 636 (s), 621 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4$ (346.3): C 69.36, H 3.49, N 16.18. Gef.: C 69.13, H 3.68, N 16.07.

8.3.1.4 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (5d)

379.24

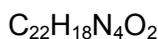
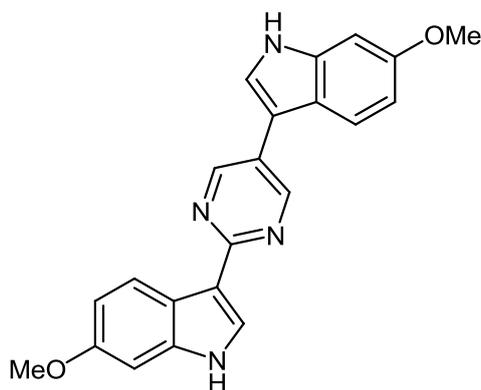
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 155 mg (0.41 mmol, 41 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 265-268 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7.15-7.25 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.61-8.62 (m, 1 H), 9.13 (d, J = 0.8 Hz, 2 H), 11.80 (s, 1 NH), 11.86 (s, 1 NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 109.6 (C_{quat}), 113.8 (CH), 113.9 (CH), 114.7 (C_{quat}), 118.6 (CH), 121.3 (CH), 122.1 (CH), 122.2 (CH), 124.9 (C_{quat}), 125.1 (C_{quat}), 125.3 (C_{quat}), 125.9 (C_{quat}), 126.1 (CH), 126.8 (C_{quat}), 130.3 (CH), 135.5 (C_{quat}), 135.8 (C_{quat}), 154.3 (CH), 160.5 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 380 ($\text{M}^{(37}\text{Cl})^+$, 66), 379 (25), 378 ($\text{M}^{(35}\text{Cl})^+$, 100), 337 (19), 277 (22), 176 (34), 175 (72), 149 (51), 140 (49). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2361 (w), 2332 (w), 1543 (s), 1520 (m), 1447 (s), 1420 (w), 1379 (w), 1362 (w), 1302 (m), 1223 (w), 1179 (w), 1157 (w), 1132 (m), 1099 (m), 1072 (w), 1036 (w), 995 (w), 930 (w), 889 (m), 879 (m), 845 (m), 787 (s), 748 (w), 714 (w), 619 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (379.2): C 63.34, H 3.19, N 14.77. Gef.: C 63.50, H 3.46, N 14.51.

8.3.1.5 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-methoxy-1H-indol) (5e)



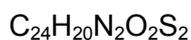
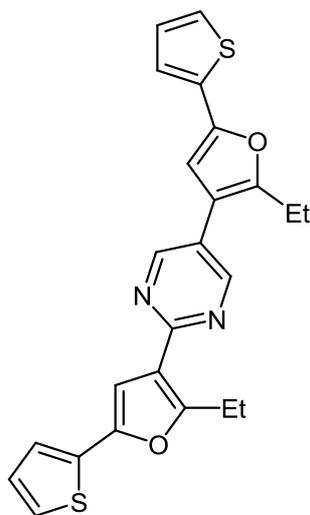
370.40

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 238 mg (0.64 mmol, 64 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 220 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.85 (s, 6 H), 6.85-6.86 (m, 1 H), 6.86-6.88 (m, 1 H), 7.38-7.40 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 11.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, NH), 11.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 55.3 (CH₃), 55.3 (CH₃), 100.5 (CH), 103.8 (CH), 109.3 (C_{quat}), 111.7 (CH), 112.1 (CH), 112.5 (CH), 112.7 (CH), 114.6 (C_{quat}), 124.5 (CH), 124.9 (C_{quat}), 125.0 (C_{quat}), 126.0 (C_{quat}), 128.9 (CH), 131.8 (C_{quat}), 132.1 (C_{quat}), 153.7 (CH), 154.2 (C_{quat}), 154.3 (C_{quat}), 160.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 370 (M⁺, 100), 369 ((M-H)⁺, 12), 355 ((M-CH₃)⁺, 9), 327 (16), 240 (20), 185 (19), 163 (14), 156 (17), 142 (25), 128 (14). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3291 (m), 1624 (m), 1585 (m), 1544 (s), 1487 (s), 1447 (s), 1367 (w), 1327 (w), 1306 (w), 1281 (m), 1259 (w), 1212 (m), 1156 (m), 1131 (w), 1031 (m), 993 (w), 919 (m), 861 (w), 798 (m), 735 (w), 641 (w), 526 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für C₂₂H₁₈N₄O₂ (370.4): C 71.34, H 4.90, N 15.13. Gef.: C 71.19, H 5.03, N 15.20.

8.3.1.6 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(6-methoxy-1H-indol) (5f)

370.40

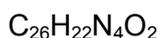
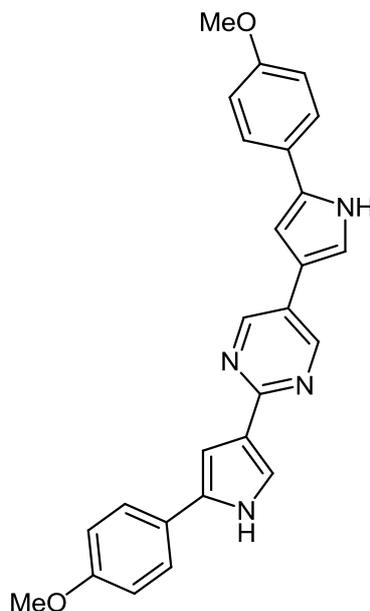
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 201 mg (0.54 mmol, 54 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Schmp.: 291-293°C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 3.80 (s, 6 H), 6.79 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.96-6.98 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 9.07 (s, 2 H), 11.36-11.38 (m, 1 H, NH), 11.43-11.45 (m, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 55.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 95.0 (CH), 95.2 (CH), 109.6 (C_{quat}), 110.4 (CH), 110.5 (CH), 115.1 (C_{quat}), 119.1 (C_{quat}), 119.9 (C_{quat}), 120.0 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (CH), 125.3 (C_{quat}), 127.5 (CH), 138.0 (C_{quat}), 138.04 (C_{quat}), 153.8 (CH), 156.1 (C_{quat}), 160.7 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 371 (25), 370 (M⁺, 100), 355 ((M-CH₃)⁺, 38), 185 (18), 177 (14), 170 (11), 156 (16), 142 (17). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3530 (w), 3381 (m), 2963 (w), 2885 (w), 2831 (w), 2324 (w), 1622 (m), 1541 (s), 1499 (m), 1450 (m), 1435 (m), 1412 (w), 1352 (m), 1327 (m), 1288 (m), 1263 (m), 1232 (m), 1200 (s), 1165 (m), 1149 (s), 1119 (s), 1090 (m), 1024 (s), 991 (m), 939 (s), 874 (w), 858 (w), 808 (s), 752 (w), 729 (w), 702 (m), 642 (m), 617 (m) cm⁻¹. Analyse ber. für C₂₂H₁₈N₄O₂ (370.4): C 71.34, H 4.90, N 15.13. Gef.: C 71.43, H 5.15, N 15.37.

8.3.1.7 2,5-Bis(2-ethyl-5-(thiophen-2-yl)furan-3-yl)pyrimidin (5g)

432.56

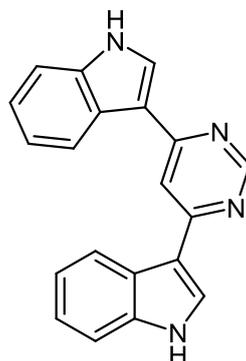
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 242 mg (0.56 mmol, 56 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 158-159 °C. EI + MS (m/z (%)): 432 (M^+ , 9), 262 (32), 255 ($(M-C_{10}H_9OS)^+$, 10), 254 (61), 240 (17), 239 (100), 230 (23), 201 (54), 183 (30), 178 (19), 172 (22), 163 (18), 152 (10), 149 (12). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2972 (w), 2932 (w), 2922 (w), 2855 (w), 2357 (w), 1568 (w), 1468 (m), 1427 (m), 1394 (m), 1362 (w), 1315 (w), 1256 (w), 1198 (m), 1119 (m), 1045 (m), 1016 (m), 989 (m), 928 (w), 847 (m), 800 (s), 685 (s), 646 (m), 633 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (432.6): C 66.64, H 4.66, N 6.48. Gef.: C 66.82, H 4.79, N 6.32.

Nach dem Trocknen war die Verbindung unlöslich in allen herkömmlichen deuterierten Lösemitteln.

8.3.1.8 2,5-Bis(5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl)pyrimidin (5h)

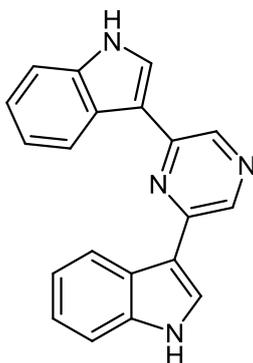
422.48

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 215 mg (0.51 mmol, 51 % Ausbeute) als roter Feststoff erhalten. Schmp.: 320-323 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 3.77 (m, 6 H), 6.90-7.00 (m, 6 H), 7.43-7.54 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 4 H), 8.92 (s, 2 H), 11.45-11.55 (m, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 55.29 (CH_3), 55.31 (CH_3), 101.7 (CH), 103.8 (CH), 114.41 (CH), 114.42 (CH), 116.5 (CH), 118.5 (C_{quat}), 120.7 (CH), 125.13 (CH), 125.15 (CH), 125.3 (C_{quat}), 125.46 (C_{quat}), 125.47 (C_{quat}), 125.51 (C_{quat}), 132.7 (C_{quat}), 133.1 (C_{quat}), 152.6 (CH), 157.94 (C_{quat}), 157.96 (C_{quat}), 159.7 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 423 (29), 422 (M^+ , 100), 407 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 27), 211 (17), 203 (13), 182 (13), 168 (12). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2962 (w), 2838 (w), 1719 (w), 1686 (w), 1655 (w), 1638 (w), 1609 (w), 1570 (m), 1534 (w), 1492 (s), 1459 (w), 1439 (m), 1396 (w), 1280 (m), 1248 (s), 1211 (w), 1181 (m), 1114 (m), 1024 (m), 941 (m), 924 (w), 830 (s), 807 (s), 667 (w), 640 (w), 620 (w), 553 (m), 518 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (422.5): C 73.92, H 5.25, N 13.26. Gef.: C 73.63, H 5.15, N 13.53.

8.3.1.9 4,6-Di(1*H*-indol-3-yl)pyrimidin (5i) $C_{20}H_{14}N_4$

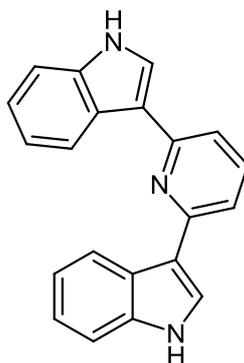
310.35

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 75 mg (0.24 mmol, 24 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 275-276 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7.13-7.25 (m, 4 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 9.07 (s, 1 H), 11.82 (s, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 109.8 (CH), 112.2 (CH), 113.8 (C_{quat}), 120.7 (CH), 122.2 (CH), 122.3 (CH), 125.5 (C_{quat}), 128.8 (CH), 137.3 (C_{quat}), 158.8 (CH), 161.3 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 311 (22), 310 (M^+ , 100), 309 (59), 282 (13), 194 ($(M-C_8H_6N)^+$, 11), 155 (23), 141 (23), 140 (19), 128 (13), 114 (18). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2284 (s), 3144 (w), 1655 (w), 1586 (s), 1541 (m), 1503 (m), 1432 (s), 1334 (w), 1290 (m), 1231 (m), 1209 (w), 1125 (m), 1009 (w), 991 (w), 869 (m), 772 (m), 749 (s), 617 (w), 598 (w), 586 (w), 569 (w), 534 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{20}H_{14}N_4$ (310.4): C 77.40, H 4.55, N 18.05. Gef.: C 77.31, H 4.80, N 18.16.

8.3.1.10 2,6-Di(1*H*-indol-3-yl)pyrazin (5j) $C_{20}H_{14}N_4$

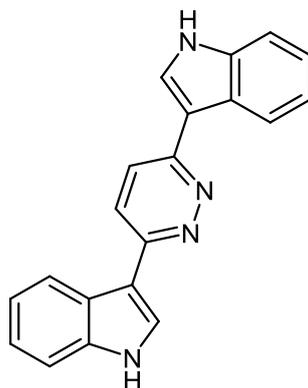
310.35

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 237 mg (0.76 mmol, 76 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 283-285 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7.16-7.25 (m, 4 H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 8.88 (s, 2 H), 11.72 (s, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 112.3 (CH), 113.2 (C_{quat}), 120.5 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 125.5 (C_{quat}), 126.9 (CH), 136.9 (CH), 137.3 (C_{quat}), 150.1 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 311 (25), 310 (M^+ , 100), 309 (26), 155 ($C_{10}H_7N_2^+$, 14), 141 ($C_{10}H_7N^+$, 32), 140 (22). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3089 (w), 1686 (w), 1655 (w), 1587 (w), 1541 (s), 1510 (s), 1491 (m), 1439 (s), 1407 (w), 1323 (w), 1302 (w), 1238 (m), 1141 (m), 1123 (m), 1039 (w), 1006 (w), 961 (w), 822 (w), 789 (w), 750 (m), 735 (m), 623 (w), 581 (m), 524 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{20}H_{14}N_4$ (310.4): C 77.40, H 4.55, N 18.05. Gef.: C 77.21, H 4.67, N 18.05.

8.3.1.11 2,6-Di(1*H*-indol-3-yl)pyridin (5k) $C_{21}H_{15}N_3$

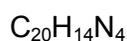
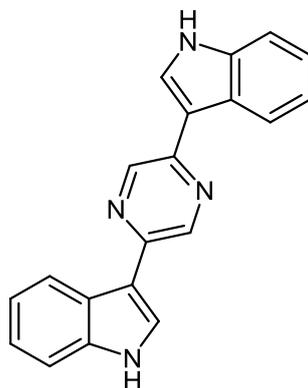
309.36

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 207 mg (0.67 mmol, 67 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 297-298 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7.12-7.24 (m, 4 H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 2 H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 11.52 (s, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 111.9 (CH), 115.8 (CH), 116.2 (C_{quat}), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 121.6 (CH), 125.3 (C_{quat}), 125.8 (CH), 136.6 (CH), 137.1 (C_{quat}), 154.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 310 (24), 309 (M^+ , 100), 308 (38), 154 (18), 141 (14), 140 (21), 127 (11), 126 (11). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3054 (w), 1787 (w), 1685 (w), 1655 (w), 1593 (m), 1563 (m), 1546 (m), 1484 (w), 1456 (m), 1420 (w), 1338 (w), 1333 (w), 1311 (w), 1263 (w), 1239 (m), 1157 (w), 1143 (w), 1118 (w), 1093 (s), 1011 (m), 939 (w), 852 (m), 801 (s), 742 (s), 662 (w), 640 (w), 616 (w), 589 (m), 527 (s) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{21}H_{15}N_3$ (309.4): C 81.53, H 4.89, N 13.58. Gef.: C 81.41, H 4.64, N 13.80.

8.3.1.12 3,6-Di(1*H*-indol-3-yl)pyridazin (5l) $C_{20}H_{14}N_4$

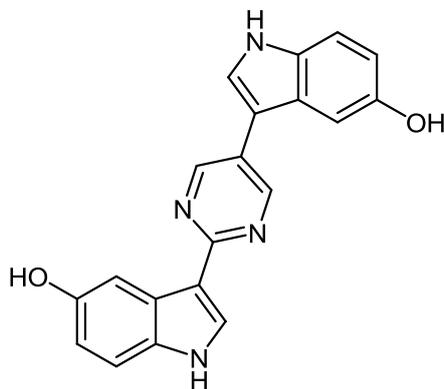
310.35

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 150 mg (0.48 mmol, 48 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: >300 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 7.17-7.24 (m, 4 H), 7.47-7.51 (m, 2 H), 8.07 (s, 2 H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 8.59-8.63 (m, 2 H), 11.66 (s, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 112.0 (CH), 113.1 (C_{quat}), 120.5 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 123.6 (CH), 125.2 (C_{quat}), 126.8 (CH), 137.4 (C_{quat}), 154.5 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 310 (M^+ , 7), 170 (37), 150 (12), 149 (100), 141 (15), 113 (13), 83 (11). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1614 (w), 1562 (m), 1537 (w), 1512 (w), 1454 (m), 1437 (m), 1366 (w), 1340 (m), 1325 (w), 1263 (m), 1234 (m), 1119 (m), 1084 (m), 1074 (m), 1040 (w), 1005 (m), 976 (m), 932 (w), 866 (m), 824 (m), 741 (s), 640 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{20}H_{14}N_4$ (310.4): C 77.40, H 4.55, N 18.05. Gef.: C 77.17, H 4.54, N 17.93.

8.3.1.13 2,5-Di(1*H*-indol-3-yl)pyrazin (5m)

310.35

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 120 mg (0.39 mmol, 39 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: >300 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 6.27-6.36 (m, 4 H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 8.28 (s, 2 H), 10.77 (s, 2 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ = 112.1 (CH), 112.9 (C_{quat}), 120.3 (CH), 121.6 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (CH), 125.4 (C_{quat}), 125.8 (CH), 137.1 (C_{quat}), 140.3 (CH), 146.8 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 311 (23), 310 (M^+ , 100), 309 (13), 155 (21), 141 (42), 140 (13). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1614 (w), 1545 (m), 1483 (w), 1456 (m), 1421 (m), 1340 (m), 1263 (w), 1232 (m), 1173 (m), 1142 (m), 1117 (m), 1099 (m), 1063 (w), 1028 (m), 1005 (w), 972 (m), 908 (w), 839 (m), 825 (m), 742 (s), 642 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (310.4): C 77.40, H 4.55, N 18.05. Gef.: C 77.25, H 4.55, N 17.80.

8.3.2 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(1*H*-indol-5-ol) (*Hyrtinadin A*) (6)

342.35

3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(6-methoxy-1*H*-indol) (**5e**) (185 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre in 15 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt. Die Suspension wurde auf -78 °C gekühlt (Trockeneis/Acetonbad). Dann wurde langsam Bortribromid (0.58 mL, 6.00 mmol, 12.0 equiv) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dann 20 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt (Wasser/Eisbad) mit 3 mL Wasser gefolgt von 30 mL gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung versetzt, woraufhin ein gelber Niederschlag ausfiel. Der Niederschlag wurde abfiltriert, unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser (Gradient von 100:7:1 → 100:8:1 → 100:9:1 → 100:10:1) auf feinem Kieselgel gereinigt. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck konnte *Hyrtinadin A* als gelber Feststoff (147 mg, 0.43 mmol, 78 % (enthält 1 Molekül MeOH) erhalten werden.

Gemäß den Reaktionsbedingungen wurden 147 mg (0.43 mmol, 78 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Schmp.: 296 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 6.68 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.84 (brs, 2 H), 8.98 (s, 2 H), 11.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, NH), 11.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 102.8 (CH), 106.4 (CH), 108.7 (C_{quat}), 112.2 (CH), 112.3 (CH), 112.4 (CH), 112.8 (CH), 114.9 (C_{quat}), 124.5 (CH), 125.2 (C_{quat}), 125.6 (C_{quat}), 126.6 (C_{quat}), 129.0 (CH), 131.5 (C_{quat}), 131.6 (C_{quat}), 151.9 (C_{quat}), 152.0 (C_{quat}), 153.7 (CH), 160.8 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 343 (23), 342 (M⁺, 100), 171 (18), 157 (29). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3387 (m), 3127 (w), 1715 (w), 1624 (m), 1582 (m), 1547 (s), 1535 (s), 1493 (m), 1468 (m), 1448 (s), 1369 (m), 1313 (w), 1283 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1203 (m), 1153 (m), 1128 (w), 1099 (w), 1045 (w), 993 (w), 978 (w), 922 (s), 860 (w), 822 (m), 791 (s), 764

(w), 742 (w), 696 (w), 681 (w), 663 (m), 625 (s), 607 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{MeOH}$ (342.4 + 32.0): C 67.37, H 4.85, N 14.96. Gef.: C 67.18, H 4.99, N 15.28.

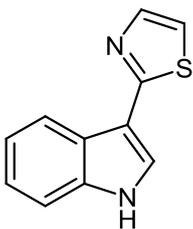
8.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der *Camalexin*-Analoge (8)

Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol, 3 mol%) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**3a**) (342 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem Schnappdeckelglas eingewogen und in 5.0 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst in das Schlenkrohr gegeben. Nun wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (0.5 mL) und Pinakolboran (0.22 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv). Dann wurde 3 h lang bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit dest. Wasser (5.0 mL), Na₂CO₃ (266 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv), Triphenylphosphan (16 mg, 0.06 mmol, 6 mol%) und dem Kupplungspartner **7** (1.00 mmol, 1.0 equiv) versetzt. Es wurde dann 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad), unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (mit verschiedenen Eluenten) auf feinem Kieselgel gereinigt.

Die experimentellen Details sind in **Tabelle 36** aufgeführt.

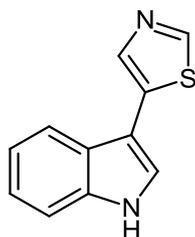
Tabelle 36: Synthese der *Camalexin*-Analoge 8.

Eintrag	Substrat 3	Kupplungspartner 7	<i>Camalexin</i> -Analogon 8 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R _f (Eluent)
1	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 342 mg (1.00 mmol)	2-Bromthiazol (7a) (ABCR) 0.090 mL (1.00 mmol)	(8a) Farbloser Feststoff 148 mg (0.74 mmol, 74 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 5/1 → 4/1 → 3/1 R _f (He/EtOAc = 2/1): 0.23
2	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 342 mg (1.00 mmol)	5-Bromthiazol (7b) (Aldrich) 0.089 mL (1.00 mmol)	(8b) Farbloser Feststoff 151 mg (0.75 mmol, 75 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100/0.5/1 R _f (DCM/MeOH/NH ₃ = 100/5/1): 0.38
3	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 342 mg (1.00 mmol)	4-Bromthiazol (7c) (Aldrich) 0.092 mL (1.00 mmol)	(8c) Farbloser Feststoff 130 mg (0.65 mmol, 65 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100/0.5/1 R _f (DCM/MeOH/NH ₃ = 100/5/1): 0.38
4	<i>tert</i> -Butyl-5-fluor-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3c) 361 mg (1.00 mmol)	2-Bromthiazol (7a) (ABCR) 0.090 mL (1.00 mmol)	(8d) Hellgelber Feststoff 151 mg (0.69 mmol, 69 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 4/1 → 3/1 → 2/1 R _f (He/EtOAc = 2/1): 0.16
5	<i>tert</i> -Butyl-5-chlor-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3d) 378 mg (1.00 mmol)	2-Bromthiazol (7a) (ABCR) 0.090 mL (1.00 mmol)	(8e) Hellgelber Feststoff 74 mg (0.31 mmol, 31 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 6/1 → 3/1 R _f (He/EtOAc = 2/1): 0.24
6	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3e) 373 mg (1.00 mmol)	2-Bromthiazol (7a) (ABCR) 0.090 mL (1.00 mmol)	(8f) Braunes Öl 118 mg (0.51 mmol, 51 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 4/1 R _f (He/EtOAc = 2/1): 0.18
7	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-6-methoxy-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3f) 373 mg (1.00 mmol)	2-Bromthiazol (7a) (ABCR) 0.090 mL (1.00 mmol)	(8g) Hellbrauner Feststoff 142 mg (0.62 mmol, 62 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 3/1 R _f (He/EtOAc = 2/1): 0.06

8.3.3.1 2-(1H-Indol-3-yl)thiazol (Camalexin) (8a) $C_{11}H_8N_2S$

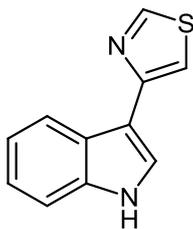
200.26

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 148 mg (0.74 mmol, 74 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 5/1 → 4/1 → 3/1 verwendet. Schmp.: 137-138 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.13-7.21 (m, 2 H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 11.68 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 110.6 (C_{quat}), 112.2 (CH), 116.2 (CH), 120.2 (CH), 120.6 (CH), 122.3 (CH), 124.2 (C_{quat}), 126.4 (CH), 136.6 (C_{quat}), 142.6 (CH), 162.9 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 201 (14), 200 (M^+ , 100), 142 (21), 58 (17), 43 (24). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1557 (m), 1450 (m), 1427 (w), 1342 (w), 1296 (w), 1242 (m), 1128 (m), 1097 (w), 1013 (w), 918 (m), 864 (m), 829 (w), 737 (s), 704 (s), 663 (w), 644 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{11}H_8N_2S$ (200.3): C 65.97, H 4.03, N 13.99. Gef.: C 66.16, H 4.08, N 14.15.

8.3.3.2 5-(1H-Indol-3-yl)thiazol (8b) $C_{11}H_8N_2S$

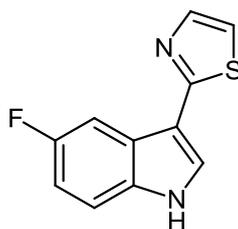
200.26

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 151 mg (0.75 mmol, 75 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser. 100/0.5/1 verwendet. Schmp.: 105-108 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.09-7.18 (m, 2 H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.77-7.82 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 11.53 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 105.9 (C_{quat}), 112.2 (CH), 118.8 (CH), 120.1 (CH), 122.1 (CH), 124.7 (CH), 127.9 (C_{quat}), 132.8 (C_{quat}), 136.6 (C_{quat}), 137.2 (CH), 154.5 (CH). EI + MS (m/z (%)): 200 (M^+ , 18), 168 (100), 114 (19). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3402 (m), 3165 (w), 3098 (w), 3071 (w), 3055 (w), 2912 (w), 2857 (w), 1555 (m), 1456 (m), 1423 (m), 1396 (w), 1333 (m), 1312 (w), 1242 (s), 1217 (w), 1099 (m), 1013 (m), 924 (m), 910 (m), 872 (m), 852 (m), 818 (s), 802 (m), 783 (m), 741 (s), 629 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{11}H_8N_2S$ (200.3): C 65.97, H 4.03, N 13.99. Gef.: C 65.87, H 4.12, N 13.82.

8.3.3.3 4-(1H-Indol-3-yl)thiazol (8c) $C_{11}H_8N_2S$

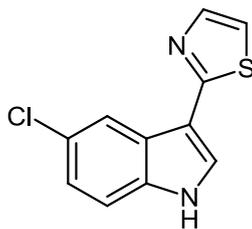
200.26

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 130 mg (0.65 mmol, 65 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser. 100/0.5/1 verwendet. Schmp.: 135-136 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.10-7.20 (m, 2 H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 9.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 11.38 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 109.5 (CH), 111.2 (C_{quat}), 112.1 (CH), 119.9 (CH), 120.2 (CH), 121.8 (CH), 124.8 (C_{quat}), 125.0 (CH), 136.8 (C_{quat}), 151.8 (C_{quat}), 153.4 (CH). EI + MS (m/z (%)): 201 (14), 200 (M^+ , 100), 173 (24), 172 (12), 129 (15). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1566 (w), 1418 (w), 1402 (w), 1333 (w), 1290 (w), 1252 (w), 1240 (w), 1204 (w), 1098 (w), 1047 (w), 1016 (w), 989 (w), 962 (w), 895 (w), 812 (m), 762 (w), 741 (s), 721 (w), 687 (w), 650 (w), 611 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{11}H_8N_2S$ (200.3): C 65.97, H 4.03, N 13.99. Gef.: C 65.88, H 4.05, N 13.83.

8.3.3.4 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)thiazol (8d)

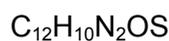
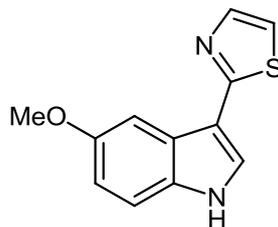
218.25

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 151 mg (0.69 mmol, 69 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 4/1→2/1 verwendet. Schmp.: 187-189 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.05 (td, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 11.80 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 105.1 (d, $J = 24.3$ Hz, CH), 110.6 (d, $J = 24.3$ Hz, CH), 110.8 (C_{quat}), 113.3 (d, $J = 9.9$ Hz, CH), 116.3 (CH), 124.6 (d, $J = 10.9$ Hz, C_{quat}), 128.3 (CH), 133.2 (C_{quat}), 142.6 (CH), 157.9 (d, $J = 233.2$ Hz, C_{quat}), 162.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 220 (5), 219 (13), 218 (M^+ , 100), 217 (3), 216 (1), 161 (3), 160 ($(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{S})^+$, 15), 134 (3), 133 (9), 132 (5), 58 (36). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2357 (w), 2343 (w), 2332 (w), 1583 (w), 1558 (w), 1543 (w), 1522 (w), 1497 (m), 1487 (w), 1470 (w), 1456 (w), 1441 (w), 1234 (w), 1134 (w), 912 (m), 870 (m), 825 (m), 804 (m), 783 (m), 764 (s), 750 (s), 710 (s), 694 (s), 673 (m), 648 (s) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{S}$ (218.3): C 60.54, H 3.23, N 12.84. Gef.: C 60.44, H 3.08, N 13.09.

8.3.3.5 4-2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)thiazol (8e) $C_{11}H_7ClN_2S$

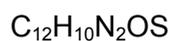
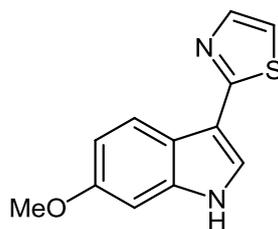
234.70

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 74 mg (0.31 mmol, 31 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 6/1→3/1 verwendet. Schmp.: 154-158 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.20 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 11.87 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 110.3 (C_{quat}), 113.8 (CH), 116.5 (CH), 119.6 (CH), 122.4 (CH), 125.27 (C_{quat}), 125.35 (C_{quat}), 128.1 (CH), 135.0 (C_{quat}), 142.7 (CH), 162.4 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 236 ($M(^{37}Cl)^+$, 22), 234 ($M(^{35}Cl)^+$, 59), 199 (2), 176 (7), 149 (7), 114 (6), 58 (22), 40 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2359 (w), 2320 (w), 1636 (w), 1585 (w), 1545 (w), 1497 (w), 1481 (w), 1456 (w), 1443 (w), 1394 (w), 1362 (w), 1290 (w), 1250 (m), 1203 (w), 1182 (w), 1165 (w), 1153 (w), 1072 (m), 1061 (m), 1038 (m), 1026 (m), 976 (w), 825 (w), 802 (m), 789 (w), 766 (s), 752 (s), 725 (w), 694 (s), 667 (m), 658 (m), 644 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{11}H_7ClN_2S$ (234.7): C 56.29, H 3.01, N 11.94. Gef.: C 56.33, H 3.01, N 11.74.

8.3.3.6 2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)thiazol (8f)

230.29

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 118 mg (0.51 mmol, 51 % Ausbeute) als braunes Öl erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1 verwendet. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.83 (s, 3 H), 6.84 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ 56.1 (CH_3), 102.4 (CH), 112.1 (C_{quat}), 112.7 (CH), 113.6 (CH), 115.8 (CH), 125.4 (C_{quat}), 125.6 (CH), 131.7 (C_{quat}), 142.4 (CH), 155.8 (C_{quat}), 163.9 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 231 (4), 230 (M^+ , 29), 229 (6), 187 (12), 146 ($(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_2\text{NS})^+$, 3), 103 (18), 85 ($\text{C}_3\text{H}_3\text{NS}^+$, 13), 59 (100). IR: $\tilde{\nu}$ 3389 (w), 3115 (w), 3046 (w), 2934 (w), 2830 (w), 2739 (w), 1867 (w), 1626 (w), 1585 (w), 1541 (m), 1474 (m), 1437 (m), 1418 (w), 1346 (w), 1323 (w), 1296 (m), 1256 (m), 1211 (s), 1178 (m), 1146 (m), 115 (m), 1076 (m), 1055 (m), 1026 (m), 957 (w), 932 (w), 910 (m), 866 (m), 798 (s), 760 (m), 744 (m), 712 (m), 648 (s), 627 (m) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}$: 231.05866. Gef.: 231.05882.

8.3.3.7 2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)thiazol (8g)

230.29

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 142 mg (0.62 mmol, 62 % Ausbeute) als hellbrauner Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1 verwendet. Schmp.: 150-151 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.75 (s, 3 H), 6.79 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 11.43 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 55.2 (CH₃), 95.0 (CH), 110.6 (C_{quat}), 110.8 (CH), 116.1 (CH), 118.5 (C_{quat}), 120.9 (CH), 125.0 (CH), 137.4 (C_{quat}), 142.5 (CH), 156.2 (C_{quat}), 163.0 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 231 (15), 230 (M⁺, 100), 216 (9), 215 ((M-CH₃)⁺, 70), 187 (22). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2361 (m), 2338 (w), 2156 (w), 1699 (w), 1636 (m), 1558 (s), 1487 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1418 (w), 1348 (w), 1339 (w), 1294 (w), 1257 (m), 1238 (w), 1194 (w), 1167 (m), 1153 (m), 1142 (w), 1121 (w), 1103 (s), 1074 (w), 1032 (s), 918 (w), 868 (w), 824 (m), 797 (s), 752 (m), 731 (w), 710 (s), 694 (m), 663 (m), 644 (m), 627 (w) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₂H₁₀N₂OS (230.3): C 62.59, H 4.38, N 12.16. Gef.: C 62.73, H 4.56, N 12.11.

8.3.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese verbrückter *Camalexin*-Analoga 8

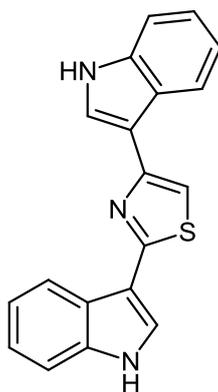
Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol, 3 mol%) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**3a**) (686 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem Schnappdeckelglas eingewogen und in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst in das Schlenkrohr gegeben. Nun wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (1.0 mL) und Pinakolboran (0.45 mL, 3.00 mmol, 1.5 equiv). Dann wurde 3 h lang bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit dest. Wasser (10 mL), Na₂CO₃ (532 mg, 5.00 mmol, 2.5 equiv), Triphenylphosphan (32 mg, 0.12 mmol, 6 mol%) und dem Kupplungspartner **7** (1.00 mmol, 0.5 equiv) versetzt. Es wurde dann 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad), unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (mit verschiedenen Eluenten) auf feinem Kieselgel gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 37** aufgeführt.

Tabelle 37: Synthese der verbrückten *Camalexin*-Analoga **8**.

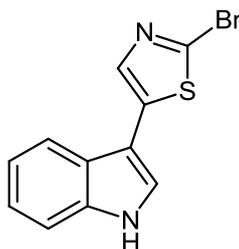
Eintrag	Substrat 3	Kupplungspartner 7	Verbrücktes <i>Camalexin</i> -Analogon 8 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R _f (Eluent)
1	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	2,4-Dibromthiazol (7d) (<i>Fluorochem</i>) 243 mg (1.00 mmol)	(8h) Grün-gelber Feststoff 165 mg (0.52 mmol, 52 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100/0.5/1 R _f (DCM/MeOH/NH ₃ = 100/7/1): 0.32
2	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	2,5-Dibromthiazol (7f) (<i>Fluorochem</i>) 243 mg (1.00 mmol)	(8i) Farbloser Feststoff ¹ 279 mg (0.69 mmol, 69 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 10/1 → 8/1 R _f (He/EtOAc = 10/1): 0.04
3	<i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -indol-1-carboxylat (3a), 686 mg (2.00 mmol)	2,5-Dibromthiazol (7f) (<i>Fluorochem</i>) 243 mg (1.00 mmol)	(8j) Braunes Öl ¹ 33 mg (0.11 mmol, 11 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 10/1 → 8/1 R _f (He/EtOAc = 2/1): 0.09

¹ Die Produkte **8i** und **8j** wurden beide aus der gleichen Reaktionsmischung isoliert. **8i** entsteht als Hauptprodukt.

8.3.4.1 2,4-Di(1*H*-indol-3-yl)thiazol (8h) $C_{19}H_{13}N_3S$

315.39

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 165 mg (0.52 mmol, 52 % Ausbeute) als grün-gelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser. 100/0.5/1 verwendet. Schmp.: 231-232 °C. 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.10-7.22 (m, 4 H), 7.42-7.48 (m, 2 H), 7.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 8.20-8.25 (m, 1 H), 11.49 (s, NH), 11.66 (s, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 106.5 (C_{quat}), 110.8 (C_{quat}), 112.1 (CH), 112.2 (CH), 119.1 (CH), 120.0 (CH), 120.4 (CH), 120.6 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 124.2 (CH), 124.3 (C_{quat}), 124.7 (C_{quat}), 125.9 (CH), 129.2 (C_{quat}), 136.5 (CH), 136.6 (2 C_{quat}), 159.1 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 317 (7), 316 (23), 315 (M^+ , 100), 314 (8), 174 (3), 173 (22), 172 (8), 130 (1), 129 (11), 128 (4). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2324 (w), 1717 (w), 1611 (w), 1560 (w), 1535 (w), 1489 (w), 1429 (m), 1420 (w), 1389 (w), 1350 (w), 1339 (w), 1232 (s), 1153 (w), 1107 (s), 1095 (s), 1082 (m), 1013 (w), 964 (w), 932 (m), 908 (w), 845 (w), 808 (m), 771 (m), 739 (s), 677 (m), 640 (m), 623 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{19}H_{13}N_3S$ (315.4): C 72.36, H 4.15, N 13.32. Gef.: C 72.13, H 4.35, N 13.25.

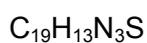
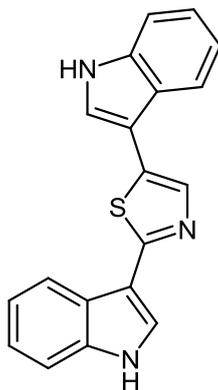
8.3.4.2 2-Brom-5-(1*H*-indol-3-yl)thiazol (8i)

279.16

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 279 mg (0.69 mmol, 69 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 10/1→8/1 verwendet. Schmp.: 155-158 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 7.21-7.26 (m, 2 H), 7.50-7.52 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.09-8.11 (m, 1 H), 8.17 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 11.87 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 109.7 (C_{quat}), 112.3 (CH), 113.7 (CH), 119.9 (CH), 121.0 (CH), 122.6 (CH), 123.7 (C_{quat}), 123.9 (C_{quat}), 127.2 (CH), 136.5 (C_{quat}), 164.3 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 281 (13), 280 ($\text{M}^{(81}\text{Br})^+$, 94), 279 (14), 278 ($\text{M}^{(79}\text{Br})^+$, 100), 199 ($(\text{M}-\text{Br})^+$, 20), 160 (14), 142 (25), 115 (10). IR: $\tilde{\nu}$ 3113 (w), 2965 (w), 2905 (w), 1734 (w), 1638 (w), 1578 (w), 1535 (s), 1499 (w), 1472 (m), 1456 (m), 1420 (m), 1350 (w), 1329 (m), 1315 (w), 1298 (w), 1246 (s), 1179 (w), 1123 (m), 1076 (m), 1016 (w), 1001 (w), 959 (w), 926 (w), 870 (s), 826 (m), 795 (w), 766 (w), 739 (s), 721 (m), 708 (m), 685 (m), 652 (m), 611 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$ (279.2): C 47.33, H 2.53, N 10.04. Gef.: C 47.61, H 2.69, N 9.78.

2,5-Di(1*H*-indol-3-yl)thiazol (**8j**) wurde als Nebenprodukt isoliert.

8.3.4.3 2,5-Di(1*H*-indol-3-yl)thiazol (**8j**)



315.39

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 33 mg (0.11 mmol, ca. 11 % Ausbeute) als braunes Öl erhalten.

ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$: 316.09029. Gef.: 316.09008. Weitere Analytik wurde nicht aufgenommen.

5-Brom-2-(1*H*-indol-3-yl)thiazol (**8i**) wurde als Hauptprodukt isoliert.

8.3.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Biindolye

10

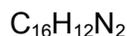
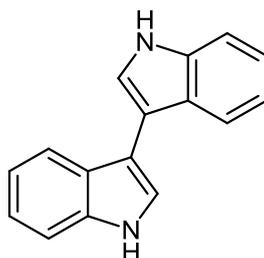
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol, 3 mol%) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**9a**) (397 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) wurde zusammen mit 2.0 mL trockenem 1,4-Dioxan in das Schlenkrohr gegeben. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (0.5 mL) und Pinakolboran (0.22 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv). Dann wurde für 4 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit trockenem Methanol (2.0 mL), Cs_2CO_3 (815 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv) und dem Kupplungspartner **9'** (1.00 mmol, 1.0 equiv) versetzt. Es wurde dann 20 h lang bei 80 °C gerührt. Danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit KOH (198 mg, 3.00 mmol, gemörsert, 3.0 equiv) und mit trockenem Methanol (2.0 mL) versetzt. Die Mischung wurde anschließend weitere 3 h lang bei 100 °C gerührt. Schließlich wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit 30 mL 0.1 N HCl versetzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 35 mL, DC-Kontrolle) extrahiert, bis der Feststoff vollständig gelöst war. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, unter reduziertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an feinem Kieselgel (mit verschiedenen Eluenten) gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 38** aufgeführt.

8 Experimenteller Teil

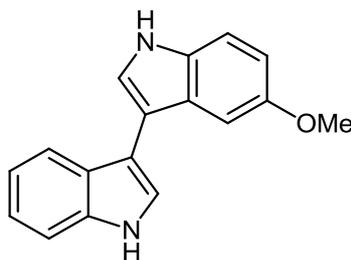
Tabelle 38: Synthese der Biindolye **10**.

Eintrag	Substrat 9	Kupplungspartner 9'	Biindolyl 10 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R _f (Eluent)
1	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a) 397 mg (1.00 mmol)	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a) 397 mg (1.00 mmol)	(10a) Farbloser Feststoff 194 mg (0.83 mmol, 83 %)	<i>n</i> -Hexan/THF = 5/1 → 4/1 R _f (He/THF = 5/1): 0.22
2	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a) 397 mg (1.00 mmol)	3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9b) 427 mg (1.00 mmol)	(10b) Farbloser Feststoff 146 mg (0.56 mmol, 56 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 5/1 → 3/1 R _f (He/EtOAc = 5/1): 0.14
3	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a) 397 mg (1.00 mmol)	5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9c) 415 mg (1.00 mmol)	(10c) Farbloser Feststoff 146 mg (0.58 mmol, 58 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 5/1 R _f (He/EtOAc = 3/1): 0.28
4	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a) 397 mg (1.00 mmol)	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9d) 432 mg (1.00 mmol)	(10d) Farbloser Feststoff 148 mg (0.55 mmol, 55 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 5/1 → 3/1 R _f (He/EtOAc = 5/1): 0.27
5	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a) 397 mg (1.00 mmol)	5-Brom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9e) 476 mg (1.00 mmol)	(10e) Farbloser Feststoff 156 mg (0.50 mmol, 50 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 6/1 R _f (He/EtOAc = 3/1): 0.27
6	5-Brom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9e) 476 mg (1.00 mmol)	5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9f) 415 mg (1.00 mmol)	(10f) Hellbrauner Feststoff 110 mg (0.33 mmol, 33 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 8/1 → 7/1 → 6/1 R _f (He/EtOAc = 3/1): 0.20

8.3.5.1 1*H*,1'*H*-3,3'-Biindol (10a)

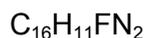
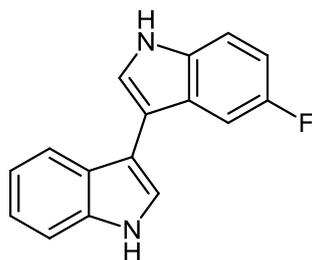
232.28

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 194 mg (0.83 mmol, 83 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Rohprodukt wurde nach Zugabe von 0.1 N HCl direkt abfiltriert, unter vermindertem Druck getrocknet und durch Säulenchromatographie auf feinem Kieselgel gereinigt. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Tetrahydrofuran-Gradient 5/1→4/1→0/1 verwendet. Schmp.: 273-275 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 6.99-7.22 (m, 4 H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 11.15 (brs, NH, 2 H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 109.7 (C_{quat}), 111.5 (CH), 118.8 (CH), 119.6 (CH), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 126.1 (C_{quat}), 136.4 (C_{quat}). GCMS (EI) (*m/z* (%)): 233 (17), 232 (M⁺, 100), 231 (46), 204 (15), 116 ((M-C₈H₆N)⁺, 13), 115 (C₈H₅N⁺, 20), 102 (11), 88 (14). IR: $\tilde{\nu}$ 3389 (m), 3057 (w), 3026 (w), 2826 (w), 2598 (w), 2544 (w), 2309 (w), 1915 (w), 1879 (w), 1614 (w), 1585 (w), 1454 (m), 1408 (m), 1348 (w), 1333 (m), 1288 (w), 1238 (m), 1165 (m), 1109 (m), 1076 (w), 1026 (w), 1011 (m), 908 (m), 876 (w), 839 (w), 779 (m), 735 (s), 692 (w), 611 (m) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₆H₁₂N₂ (232.3): C 82.73, H 5.21, N 12.06. Gef.: C 82.55, H 5.20, N 12.04.

8.3.5.2 5-Methoxy-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol (10b) $C_{17}H_{14}N_2O$

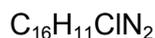
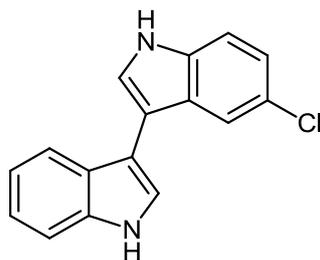
262.31

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 146 mg (0.56 mmol, 56 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 5/1→3/1 verwendet. Schmp.: 173-174 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 3.78 (s, 3 H), 6.81 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 11.00 (brs, 1 H, NH), 11.12 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 55.3 (CH₃), 101.4 (CH), 109.5 (C_{quat}), 109.8 (C_{quat}), 111.3 (CH), 111.6 (CH), 112.2 (CH), 118.8 (CH), 119.6 (CH), 121.2 (CH), 121.7 (CH), 122.6 (CH), 126.1 (C_{quat}), 126.4 (C_{quat}), 131.5 (C_{quat}), 136.4 (C_{quat}), 153.4 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 263 (19), 262 (M⁺, 100), 261 (10), 247 (14), 246 (14), 231 ((M-OCH₃)⁺, 6), 230 (27), 229 (11), 191 (11), 115 (C₈H₅N⁺, 15), 109 (12), 96 (18). IR: $\tilde{\nu}$ 3416 (m), 3368 (m), 3115 (w), 2947 (w), 2936 (w), 2826 (w), 2361 (w), 1622 (w), 1595 (w), 1574 (w), 1481 (m), 1454 (m), 1435 (w), 1404 (w), 1362 (w), 1339 (w), 1286 (w), 1256 (w), 1236 (w), 1211 (s), 1175 (w), 1163 (w), 1150 (w), 1117 (m), 1090 (w), 1069 (w), 1030 (m), 1013 (w), 968 (w), 937 (w), 905 (w), 831 (m), 800 (s), 764 (m), 743 (s), 704 (w), 644 (w), 633 (w), 608 (m) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₇H₁₄N₂O (262.3): C 77.84, H 5.38, N 10.68. Gef.: C 77.64, H 5.54, N 10.45.

8.3.5.3 5-Fluor-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol (10c)

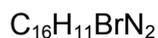
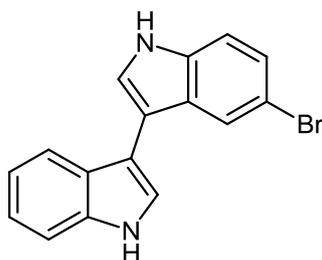
250.27

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 146 mg (0.58 mmol, 58 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 5/1 verwendet. Schmp.: 210-213 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.42-7.46 (m, 2 H), 7.48 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 11.18 (s, 1 H, NH), 11.27 (s, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 104.1 (d, $J = 23.4$ Hz, CH), 109.2 (C_{quat}), 109.3 (d, $J = 26.0$ Hz, CH), 110.1 (d, $J = 4.6$ Hz, C_{quat}), 111.6 (CH), 112.5 (d, $J = 9.8$ Hz, CH), 118.9 (CH), 119.4 (CH), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 123.9 (CH), 125.9 (C_{quat}), 126.1 (d, $J = 9.7$ Hz, C_{quat}), 133.0 (C_{quat}), 136.4 (C_{quat}), 157.1 (d, $J = 231.1$ Hz, C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 251 (17), 250 (M^+ , 100), 249 (53), 231 ($(\text{M}-\text{F})^+$, 11), 222 (13), 161 (24), 124 (11). IR: $\tilde{\nu}$ 3462 (w), 3393 (s), 2359 (w), 1589 (w), 1576 (w), 1481 (s), 1454 (s), 1410 (s), 1333 (m), 1277 (w), 1238 (m), 1180 (s), 1163 (m), 1105 (s), 1015 (m), 947 (m), 905 (m), 845 (m), 804 (s), 787 (s), 766 (s), 743 (s), 648 (m), 611 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2$ (250.3): C 76.79, H 4.43, N 11.19. Gef.: C 76.90, H 4.46, N 11.45.

8.3.5.4 5-Chlor-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol (10d)

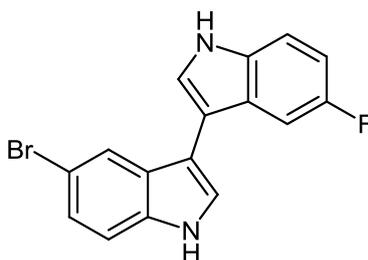
266.72

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 148 mg (0.55 mmol, 55 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 5/1→3/1 verwendet. Schmp.: 184-189 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 7.05-7.09 (m, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.44-7.48 (m, 2 H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.73-7.77 (m, 2 H), 11.20 (brs, 1 H, NH), 11.38 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 108.9 (C_{quat}), 109.6 (C_{quat}), 111.6 (CH), 113.1 (CH), 118.6 (CH), 118.9 (CH), 119.4 (CH), 121.2 (CH), 121.3 (CH), 122.2 (CH), 123.5 (C_{quat}), 123.7 (CH), 125.9 (C_{quat}), 127.1 (C_{quat}), 134.8 (C_{quat}), 136.4 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 268 ($\text{M}^{(37}\text{Cl})^+$, 33), 267 (30), 266 ($\text{M}^{(35}\text{Cl})^+$, 100), 265 (33), 231 ($(\text{M}-\text{Cl})^+$, 16), 230 (14), 204 (11), 203 (16), 176 (13), 150 ($(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_6\text{N})^+$, 4), 116 (6), 115 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{N}^+$, 41), 101 (15), 88 (31), 87 (10), 75 (13), 63 (10). IR: $\tilde{\nu}$ 3393 (m), 2359 (w), 2330 (w), 1954 (w), 1842 (w), 1589 (w), 1562 (w), 1454 (m), 1437 (w), 1408 (m), 1294 (w), 1269 (w), 1234 (m), 1167 (w), 1105 (m), 1088 (m), 1057 (w), 1013 (m), 918 (w), 889 (m), 851 (m), 795 (m), 779 (m), 750 (s), 706 (m), 689 (w), 621 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ (266.7): C 72.05, H 4.16, N 10.50. Gef.: C 71.80, H 4.46, N 10.20.

8.3.5.5 5-Brom-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol (10e)

311.18

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 156 mg (0.50 mmol, 50 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 6/1 verwendet. Schmp.: 194-195 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 7.09-7.05 (m, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 7.26 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 11.19 (brs, 1 H, NH), 11.39 (brs, 1 H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ 108.8 (C_{quat}), 109.5 (C_{quat}), 111.5 (C_{quat}), 111.6 (CH), 113.6 (CH), 118.9 (CH), 119.3 (CH), 121.3 (CH), 121.6 (CH), 122.2 (CH), 123.5 (CH), 123.7 (CH), 125.9 (C_{quat}), 127.8 (C_{quat}), 135.0 (C_{quat}), 136.4 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 313 (17), 312 ($\text{M}^{(81}\text{Br})^+$, 100), 311 (41), 310 ($\text{M}^{(79}\text{Br})^+$, 98), 309 (24), 231 ($(\text{M}-\text{Br})^+$, 29), 230 (42), 229 (24), 204 (29), 203 (40), 202 (16), 201 (11), 177 (10), 176 (21), 175 (13), 115 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{N}^+$, 93), 101 (41), 89 (11), 88 (61), 87 (18). IR: $\tilde{\nu}$ 3395 (m), 1738 (w), 1659 (w), 1614 (w), 1454 (m), 1406 (w), 1271 (w), 1234 (w), 1167 (w), 1111 (m), 1105 (m), 1078 (w), 1053 (w), 1013 (w), 987 (w), 916 (w), 881 (w), 851 (w), 818 (w), 777 (m), 750 (s), 735 (m), 690 (w), 619 (w) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2$: 309.00328. Gef.: 309.00314.

8.3.5.6 5-Brom-5'-fluor-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol (10f)

329.17

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 110 mg (0.33 mmol, 33 % Ausbeute) als hellbrauner Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 8/1→7/1→6/1 verwendet. Schmp.: 139-141 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 7.00 (td, *J* = 9.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 7.40-7.50 (m, 3 H), 7.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 11.31 (s, 1 H, NH), 11.42 (s, 1 H, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ 104.0 (d, *J* = 23.4 Hz, CH), 109.0 (C_{quat}), 109.2 (d, *J* = 4.7 Hz, C_{quat}), 109.5 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 111.6 (C_{quat}), 112.6 (d, *J* = 9.8 Hz, CH), 113.6 (CH), 121.5 (CH), 123.6 (CH), 123.8 (CH), 124.3 (CH), 126.0 (d, *J* = 9.7 Hz, C_{quat}), 127.7 (C_{quat}), 133.1 (C_{quat}), 135.1 (C_{quat}), 157.2 (d, *J* = 231.3 Hz, C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 331 (7), 330 (M(⁸¹Br)⁺, 41), 329 (17), 328 (M(⁷⁹Br)⁺, 41), 327 (11), 251 (17), 250 (100), 249 ((M-Br)⁺, 52), 248 (13), 247 (8), 223 (3), 222 (18), 221 (11), 124 (22). IR: $\tilde{\nu}$ 3402 (m), 2397 (w), 1923 (w), 1857 (w), 1801 (w), 1574 (w), 1556 (w), 1543 (w), 1481 (m), 1454 (m), 1402 (m), 1346 (w), 1333 (m), 1265 (m), 1231 (m), 1178 (m), 1159 (m), 1136 (w), 1121 (w), 1103 (m), 1070 (m), 1007 (w), 949 (m), 928 (w), 906 (m), 881 (m), 841 (m), 802 (s), 789 (s), 773 (s), 773 (s), 740 (m), 687 (m), 667 (w) cm⁻¹. ESI/HRMS *m/z* ber. für C₁₆H₁₁⁷⁹BrFN₂: 329.00842. Gef.: 329.00820.

8.4 Kupplung der Thiophene und Fünfringsysteme

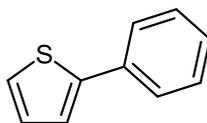
8.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Fünfringsysteme 23

PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 0.03 mmol, 3 mol%) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. 2-Iodthiophen (**22a**) (214 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) oder 1-Benzyl-4-phenyl-1*H*-pyrazol (**22c**) (284 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) wurde in einem Schnappdeckelglas eingewogen und in 5 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst in das Schlenkrohr gegeben. Dann wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (1.0 mL) und Pinakolboran (0.22 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv). Anschließend wurde 4 h lang bei 80 °C gerührt. Danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit Methanol (5 mL), Cs₂CO₃ (337 mg, 2.00 mmol, 2.0 equiv) sowie dem Kupplungspartner (1.00 mmol, 1.0 equiv) versetzt. Dann wurde 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad), unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (mit verschiedenen Eluenten) auf feinem Kieselgel gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 39** aufgeführt.

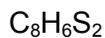
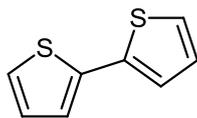
Tabelle 39: Synthese der Fünfringsysteme **23**.

Eintrag	Substrat	Kupplungspartner	Produkt 23 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R _f (Eluent)
1	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	Iodbenzol (22a) (Alfa Aesar) 212 mg (1.00 mmol)	(23a) Farbloser Feststoff 124 mg (0.77 mmol, 77 %)	<i>n</i> -Hexan = 1 R _f (He): 0.46
2	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	(23b) Blaßgelber Feststoff 116 mg (0.70 mmol, 70 %)	<i>n</i> -Hexan = 1 R _f (He): 0.48
3	(4-Iod-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)(phenyl)methanon (22c) (ABCR) 476 mg (1.00 mmol)	Iodbenzol (14a) (Alfa Aesar) 212 mg (1.00 mmol)	(23c) Farbloser Feststoff 135 mg (0.58 mmol, 58 %)	<i>n</i> -Hexan/Ethylacetat = 10/1 R _f (He/EtOAc = 6/1): 0.34

8.4.1.1 2-Phenylthiophen (23a)^[171] $C_{10}H_8S$

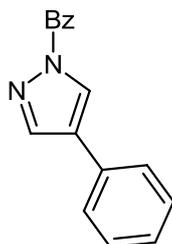
160.24

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 124 mg (0.77 mmol, 77 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. Schmp.: 35 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.07 (dd, *J* = 5.1, *J* = 3.6, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.30 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 123.5 (CH), 125.2 (CH), 126.4 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 129.3 (CH), 134.8 (C_{quat}), 144.9 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 160 (M⁺, 12), 159 (100), 128 (14), 116 (10), 115 (33). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3231 (s), 3032 (w), 1595 (w), 1528 (w), 1487 (m), 1447 (m), 1425 (m), 1386 (w), 1304 (s), 1256 (m), 1211 (m); 1186 (m), 1161 (m), 1074 (m), 1051 (m), 1022 (m), 999 (m), 955 (m), 937 (w), 907 (m), 851 (s), 824 (m), 752 (s), 737 (m), 687 (s), 644 (m), 611 (m). Analyse ber. für C₁₀H₈S (160.2): C 74.96, H 5.03. Gef. C 74.78, H 5.12.

8.4.1.2 2,2'-Bisthiophen (23b)^[172]

166.26

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 116 mg (0.70 mmol, 70 % Ausbeute) als blaßgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. Schmp.: 30-31°C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.01 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2 H), 7.17 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2 H), 7.20 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 124.2 (CH), 124.8 (CH), 128.2 (CH), 137.8 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 167 (33), 166 (11, M⁺), 149 (100), 71 (19), 70 (13), 57 (19). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3103 (w), 2270 (w), 1794 (w), 1719 (w), 1649 (w), 1599 (w), 1528 (w), 1497 (w), 1416 (m), 1350 (w), 1294 (w), 1261 (w), 1236 (w), 1207 (m), 1078 (m), 1049 (m), 893 (w), 816 (s), 743 (w), 689 (s), 637 (m), 621 (m). Analyse ber. für C₈H₆S₂ (166.3): C 57.79, H 3.64. Gef. C 57.67, H 3.55.

8.4.1.3 1-Benzyl-4-phenyl-1H-pyrazol (23c)^[173] $C_{16}H_{14}N_2$

234.30

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 135 mg (0.58 mmol, 58 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 10/1 verwendet. Schmp.: 173-177 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.20 (m, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 7.34 (m, 6H), 7.45 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 56.7 (CH₂), 123.9 (C_{quat}), 125.9 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 133.0 (C_{quat}), 136.8 (C_{quat}), 137.4 (CH). EI + MS (*m/z* (%)): 235 (13), 234 (76, M⁺), 233 (66), 158 (21), 157 (60), 130 (12), 97 (100), 65 (16). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3102 (w), 3059 (w), 3034 (w), 2930 (w), 2854 (w), 1944 (w), 1730 (w), 1605 (m), 1562 (m), 1496 (m), 1450 (m), 1429 (m), 1364 (m), 1302 (w), 1261 (w), 1225 (m), 1209 (m), 1188 (m), 1173 (m), 1069 (m), 1030 (m), 997 (m), 951 (m), 858 (m), 824 (m), 802 (w), 772 (m), 756 (s), 727 (s), 691 (s), 679 (m), 662 (m). Analyse ber. für C₁₆H₁₄N₂ (234.3): C 82.02, H 6.02, N 11.97. Gef. C 81.82, H 6.19, N 11.79.

8.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Fünfring-Triheteroarylsysteme 23

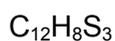
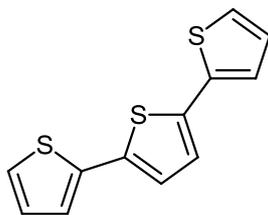
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (43 mg, 0.06 mmol, 3 mol%) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. 2-Iodthiophen (**22a**) (429 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) wurde in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan gelöst in das Schlenkrohr gegeben. Dann wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (2.0 mL) und Pinakolboran (0.45 mL, 3.00 mmol, 1.5 equiv). Anschließend wurde 4 h lang bei 80 °C gerührt. Danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit Methanol (10 mL), Cs_2CO_3 (674 mg, 4.00 mmol, 2.0 mmol) sowie dem Kupplungspartner (1.00 mmol, 0.5 equiv) versetzt. Dann wurde 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad), unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (mit verschiedenen Eluenten) auf feinem Kieselgel gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 40** aufgeführt.

Tabelle 40: Synthese der Triheteroarylsysteme **23**.

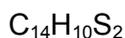
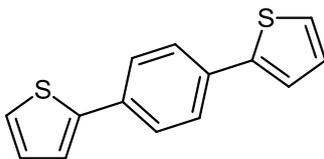
Eintrag	Substrat 22	Kupplungspartner	Produkt 23 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R_f (Eluent)
1	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	2,5-Diiodthiophen (22d) (Aldrich) (339 mg, 1.00 mmol)	(23d) Gelber Feststoff 85 mg (0.34 mmol, 34 %)	<i>n</i> -Hexan = 1 R_f (He): 0.5
2	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	1,4-Diiodbenzol (14f) (Aldrich) (336 mg, 1.00 mmol)	(23e) Farbloser Feststoff 123 mg (0.51 mmol, 51 %)	<i>n</i> -Hexan = 1 R_f (He): 0.28
3	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	3,6-Diiodpyridazin (4e) (342 mg, 1.00 mmol)	(23f) Farbloser Feststoff 124 mg (0.51 mmol, 51 %)	<i>n</i> -Hexan/ Ethylacetat = 100/1 R_f (He/EtOAc) = 100/1): 0.18
4	2-Iodthiophen (22a) (Aldrich) 214 mg (1.00 mmol)	3,7-Dibrom-10-hexyl- 10 <i>H</i> -phenothiazin (14g) mg (1.00 mmol)	(23g) Gelbes Öl 102 mg (0.23 mmol, 23 %) ¹	<i>n</i> -Hexan = 1 R_f (He): 0.09

¹ Das Monokupplungsprodukt **23h** konnte als Nebenprodukt in 35 % Ausbeute isoliert werden.

8.4.2.1 2,2':5',2''-Terthiophen (23d)^[174]

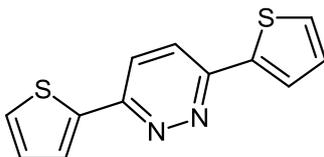
248.39

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 85 mg (0.34 mmol, 34 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. Schmp.: 92 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.01 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2 H), 7.06 (s, 2 H), 7.16 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2 H), 7.20 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 124.1 (CH), 124.7 (CH), 124.9 (CH), 128.3 (CH), 136.6 (C_{quat}), 137.5 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 250 (14), 248 (16, M⁺), 247 (100), 203 (11), 126 (11). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3100 (w), 3063 (w), 3042 (w), 1780 (w), 1636 (w), 1595 (w), 1493 (m), 1458 (w), 1422 (m), 1373 (w), 1346 (w), 1231 (w), 1180 (w), 1067 (m), 1047 (s), 831 (s), 818 (m), 795 (s), 741 (w), 685 (s), 673 (s). Analyse ber. für C₁₂H₈S₃ (248.4): C 58.03, H 3.25. Gef. C 57.88, H 3.35.

8.4.2.2 1,4-Di(thiophen-2-yl)benzol (23e)^[175]

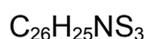
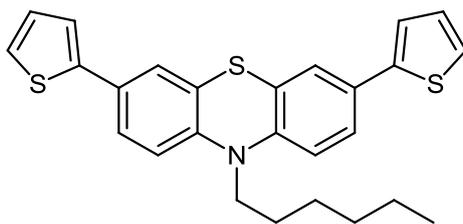
242.36

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 123 mg (0.51 mmol, 51 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. Schmp.: 191-194 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.16 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.7 Hz, 2 H), 7.57-7.58 (m, 4 H), 7.71 (s, 4 H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 124.2 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 129.0 (CH), 133.2 (C_{quat}), 143.1 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 244 (10), 243 (16), 242 (100, M⁺). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3103 (w), 3067 (w), 2359 (w), 2324 (w), 1904 (w), 1788 (w), 1541 (m), 1483 (m), 1427 (s), 1408 (m), 1342 (m), 1285 (w), 1265 (m), 1211 (m), 1130 (m), 1088 (m), 1051 (m), 1003 (w), 959 (m), 942 (w), 848 (s), 839 (s), 812 (s), 743 (m), 692 (s), 650 (m), 627 (m). Analyse ber. für C₁₄H₁₀S₂ (242.4): C 69.38, H 4.16. Gef. C 69.33, H 4.36.

8.4.2.3 3,6-Di(thiophen-2-yl)pyridazin (23f)^[176]

244.34

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 124 mg (0.51 mmol, 51 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 100/1 verwendet. Schmp.: 173-177 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.25 (m, 2 H), 7.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J* = 3.7 Hz), 8.27 (s, 2 H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 123.6 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 140.6 (C_{quat}), 153.6 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 245 (57, M⁺), 149 (12), 108 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3100 (w), 3005 (w), 2961 (w), 2926 (w), 1803 (w), 1587 (m), 1547 (m), 1437 (s), 1408 (m), 1395 (m), 1339 (m), 1294 (m), 1263 (w), 1234 (m), 1173 (w), 1121 (m), 1055 (m), 1026 (w), 982 (m), 951 (w), 847 (s), 829 (s), 745 (m), 689 (s), 669 (s). Analyse ber. für C₁₂H₈N₂S₂ (244.3): C 58.99, H 3.30, N 11.47. Gef. C 58.85, H 3.52 N, 11.38.

8.4.2.4 10-Hexyl-3,7-di(thiophen-2-yl)-10H-phenothiazin (23g)

447.68

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 102 mg (0.23 mmol, 23 % Ausbeute, 35 % des Monokupplungsproduktes **23h** wurden als Nebenprodukt isoliert) als gelbes Öl, welches nachträglich langsam auskristallisierte, erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. EI + MS (*m/z* (%)): 448 (14), 447 (45, M^+), 376 (12), 364 (16), 363 (24), 362 (100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1603 (w), 1549 (w), 1472 (s), 1427 (m), 1402 (m), 1366 (m), 1296 (w), 1261 (m), 1244 (m), 1209 (w), 1175 (w), 1142 (w), 1111 (w), 1078 (w), 1059 (w), 1045 (w), 1018 (w), 989 (w), 962 (w), 878 (w), 849 (m), 824 (w), 799 (s), 750 (m), 731 (w), 692 (s), 660 (w), 631 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NS}_3$ (447.7): C 69.76, H 5.63, N 3.13. Gef.: C 69.48, H 5.91, N 3.38.

8.5 Kupplung von Vinylhalogeniden

8.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Kupplung von Vinylhalogeniden 15

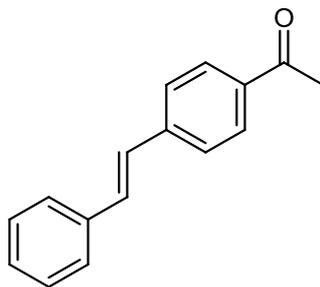
PdCl_2 (3.5 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) und cataCXium[®] AHI (19 mg, 0.04 mmol, 4 mol%) wurden in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. α -Bromstyrol (**11a**) (203 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) wurde in einer Spritze eingewogen und mit 2 mL trockenem 1,4-Dioxan in das Schlenkrohr gespritzt. Dann wurde 5 min lang mit Stickstoff entgast. Es folgte die Zugabe von trockenem Triethylamin (0.5 mL) und Pinakolboran (0.22 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv). Anschließend wurde 4 h lang bei 80 °C gerührt. Danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit Methanol (2 mL), Cs_2CO_3 (815 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv) sowie dem Kupplungspartner (1.00 mmol, 1.0 equiv) versetzt. Dann wurde 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad), unter vermindertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und durch Säulenchromatographie (mit verschiedenen Eluenten) auf feinem Kieselgel gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 41** aufgeführt.

Tabelle 41: Kupplung der Vinylhalogenide **15**.

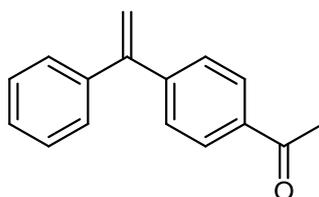
Eintrag	Kupplungspartner in <i>Suzuki</i> -Kupplung	Vinylhalogenid 15 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R_f (Eluent)
1	1-(4-Iodphenyl)ethanon (14b) (<i>Alfa Aesar</i>) 251 mg (1.00 mmol)	(15a) Farbloser Feststoff 78 mg (0.35 mmol, 35 %) ¹	He/EtOAc = 20/1 R_f (He/EtOAc = 20/1): 0.12
2	1-(4-Iodphenyl)ethanon (14b) (<i>Alfa Aesar</i>) 251 mg (1.00 mmol)	(15b) Gelbes Öl 184 mg (0.83 mmol, 83 %)	He/EtOAc = 20/1 R_f (He/EtOAc = 10/1): 0.33
3	(1-Bromvinyl)benzol (11a) (<i>Aldrich</i>) 203 mg (1.00 mmol)	(15c) Gelbes Öl 154 mg (0.75 mmol, 75 %)	He = 1 R_f (He = 1): 0.20
4	2-Iodthiophen (22a) (<i>Aldrich</i>) 163 mg (1.00 mmol)	(15d) Farbloses Öl 140 mg (0.75 mmol, 75 %)	He = 1 R_f (He): 0.48
5	2-Bromthiazol (7a) (<i>Aldrich</i>) 0.09 mL (1.00 mmol)	(15e) Gelbes Öl 117 mg (0.62 mmol, 62 %)	He/EtOAc = 70/1 R_f (He/EtOAc = 50/1): 0.20
6	2,5-Diiodthiophen (22d) (<i>Aldrich</i>) 342 mg (1.00 mmol)	(15f) Farbloses Öl 101 mg (0.35 mmol, 35 %) ¹	He = 1 R_f (He): 0.25

¹ Reaktion wurde mit PdCl₂ (7.0 mg, 0.04 mmol, 2.0 mol%), cataCXium® AHI (0.038 mg, 0.08 mmol, 4.0 mol%), α -Bromstyrol (**11a**) (406 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv), 4 mL Dioxan, 1.0 mL TEA, HBpin (0.44 mL, 3.00 mmol, 1.5 equiv), 4 mL MeOH, Cs₂CO₃ (1.63 g, 5.00 mmol, 2.5 equiv) durchgeführt.

8.5.1.1 (*E*)-1-(4-Styrylphenyl)ethanon (15a) $C_{16}H_{14}O$

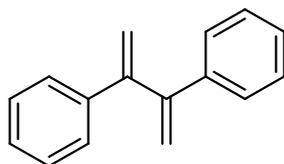
222.28

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 78 mg (0.35 mmol, 35 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 20/1 verwendet. Schmp.: 139-140 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.53 (s, 3 H), 7.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.19-7.25 (m, 1 H), 7.27-7.34 (m, 2 H), 7.43-7.53 (m, 4 H), 7.80-7.84 (m, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 26.7 (CH_3), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 131.6 (CH), 136.1 (C_{quat}), 136.8 (C_{quat}), 142.1 (C_{quat}), 197.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 224 (6), 223 (13), 222 (M^+ , 69), 209 (10), 208 (16), 207 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 100), 179 ($(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O})^+$, 19), 178 (58), 177 (8), 176 (10), 152 (11), 77 ($(\text{C}_6\text{H}_5)^+$, 5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 1724 (w), 1676 (s), 1593 (m), 1558 (w), 1491 (w), 1448 (w), 1410 (m), 1356 (m), 1261 (s), 1219 (w), 1178 (m), 1113 (w), 1074 (w), 999 (w), 964 (s), 955 (s), 914 (w), 868 (m), 820 (s), 754 (s), 712 (m), 688 (s), 609 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ (222.3): C 86.45, H 6.35. Gef.: C 86.33, H 6.61.

8.5.1.2 1-(4-(1-Phenylvinyl)phenyl)ethanon (15b)C₁₆H₁₄O

222.28

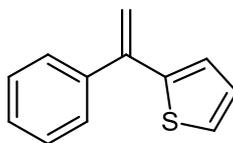
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 184 mg (0.83 mmol, 83 % Ausbeute) als gelbes Öl erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 20/1 verwendet. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2.54 (s, 3 H), 5.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 5.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.17-7.28 (m, 5 H), 7.33-7.38 (m, 2 H), 7.82-7.87 (m, 2 H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 26.8 (CH₃), 116.1 (CH₂), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 136.5 (C_{quat}), 136.9 (CH), 140.9 (C_{quat}), 146.4 (C_{quat}), 149.3 (C_{quat}), 197.8 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 223 (10), 222 (M⁺, 60), 208 ((M-CH₂)⁺, 17), 207 (100), 179 ((M-C₂H₃O)⁺, 12), 178 (55), 105 (12), 77 (10). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3080 (w), 2922 (w), 1811 (w), 1724 (w), 1680 (s), 1603 (m), 1558 (w), 1493 (w), 1445 (w), 1425 (w), 1402 (m), 1356 (m), 1327 (w), 1306 (w), 1265 (s), 1182 (w), 1149 (w), 1117 (w), 1065 (w), 1026 (w), 1015 (w), 957 (m), 905 (m), 849 (s), 835 (s), 777 (s), 750 (w), 702 (s), 663 (s), 644 (m), 625 (m) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₆H₁₄O (222.3): C 86.45, H 6.35. Gef.: C 86.16, H 6.44.

8.5.1.3 Buta-1,3-dien-2,3-diylidibenzol (15c)

206.28

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 154 mg (0.75 mmol, 75 % Ausbeute) als gelbes Öl, welches nach mehreren Tagen auskristallisierte, erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 5.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 5.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.12-7.25 (m, 6 H), 7.31-7.37 (m, 4 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 116.6 (CH_2), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 140.4 (C_{quat}), 150.0 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 206 (M^+ , 26), 205 (32), 204 (100), 203 (97), 202 (58), 201 (10), 200 (11), 100 (32), 91 (15), 89 (10). IR: $\tilde{\nu}$ 3092 (w), 3053 (w), 3030 (w), 2955 (w), 2926 (w), 2855 (w), 1888 (w), 1807 (w), 1726 (w), 1684 (w), 1574 (w), 1493 (m), 1443 (m), 1393 (w), 1362 (w), 1302 (w), 1286 (w), 1254 (w), 1229 (w), 1186 (w), 1070 (w), 1028 (m), 920 (m), 903 (s), 795 (w), 773 (s), 756 (m), 704 (s), 689 (s), 675 (s), 631 (w), 617 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$ (206.3): C 93.16, H 6.84. Gef.: C. 92.88, H 6.77.

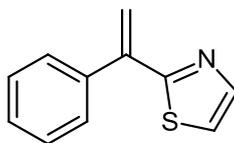
8.5.1.4 2-(1-Phenylvinyl)thiophen (15d)

 $C_{12}H_{10}S$

186.27

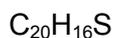
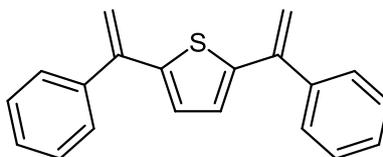
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 140 mg (0.75 mmol, 75 % Ausbeute als farbloses Öl, welches luft- und lichtempfindlich ist, erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 5.27 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 6.97 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.41 (brs, 5 H), 7.53 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 113.8 (CH_2), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 140.3 (C_{quat}), 142.6 (C_{quat}), 143.7 (C_{quat}). GCMS (EI) (m/z (%)): 188 (5), 187 (16), 186 (M^+ , 100), 185 (64), 184 (35), 171 (54), 153 (13), 152 (29), 141 (20), 139 (10), 115 (22), 92 (10), 77 (23), 76 (10), 75 (10), 69 (12), 65 (18), 63 (21), 58 (11), 51 (37), 50 (18). Analyse ber. für $C_{12}H_{10}S$ (186.3): C 77.37, H 5.41. Gef.: C. 77.22, H 5.32.

Da sich die Verbindung schnell zersetzte konnte ein IR-Spektrum nicht gemessen werden

8.5.1.5 2-(1-Phenylvinyl)thiazol (15e)C₁₁H₉NS

187.26

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 117 mg (0.62 mmol, 62 % Ausbeute als gelbes Öl, welches luft- und lichtempfindlich ist, erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 70/1 verwendet. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 5.63 (s, 1 H), 6.07 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 7.40-7.50 (m, 5 H), 7.77 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 118.5 (CH₂), 121.0 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 138.8 (C_{quat}), 142.2 (C_{quat}), 143.5 (CH), 167.4 (C_{quat}). MS + EI (*m/z* (%)): 188 (8), 187 (M⁺, 35), 186 (100). IR: $\tilde{\nu}$ 3109 (w), 3078 (w), 3055 (w), 3026 (w), 2930 (w), 2841 (w), 2359 (w), 1950 (w), 1643 (w), 1587 (m), 1556 (m), 1493 (m), 1447 (m), 1385 (w), 1356 (w), 1321 (w), 1286 (m), 1267 (w), 1238 (m), 1184 (s), 1165 (w), 1144 (w), 1105 (m), 1070 (m), 1057 (m), 1026 (m), 1011 (w), 993 (w), 966 (w), 910 (m), 862 (m), 851 (m), 835 (w), 798 (w), 775 (m), 756 (s), 712 (s), 696 (s), 683 (s), 667 (s), 652 (s), 619 (m) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₁H₉NS (187.3): C 70.55, H 4.84, N 7.48. Gef.: C. 70.30, H 5.02, N 7.28.

8.5.1.6 2,5-Bis(1-phenylvinyl)thiophen (15f)

288.41

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 101 mg (0.35 mmol, 35 % Ausbeute als farbloses Öl, welches luft- und lichtempfindlich ist, erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan verwendet. GCMS (EI) (*m/z* (%)): 290 (7), 289 (22), 288 (M^+ , 100), 287 (15), 273 (16), 272 (9), 271 (13), 185 ($(M-C_8H_7)^+$, 18), 152 (16), 139 (10), 128 (11), 115 (26), 103 ($(C_8H_7)^+$, 64), 102 (13), 89 (11), 78 (14), 77 ($(C_6H_5)^+$, 60), 63 (15), 51 (36). IR: $\tilde{\nu}$ 3055 (w), 3024 (w), 2953 (w), 2928 (w), 2361 (w), 2332 (w), 1730 (w), 1636 (w), 1597 (m), 1491 (m), 1443 (m), 1317 (w), 1288 (m), 1258 (w), 1221 (w), 1178 (w), 1157 (w), 1138 (w), 1072 (m), 1026 (m), 1001 (m), 966 (w), 887 (m), 866 (w), 845 (w), 808 (m), 771 (s), 760 (s), 696 (s), 669 (m), 635 (m), 615 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{S}$ (288.4): C 83.29, H 5.59. Gef.: C. 83.30, H 5.36.

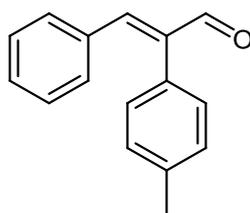
8.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese substituierter Zimtaldehyde 17

PdCl₂ (3.5 mg, 0.02 mmol, 2 mol %) und cataCXium® AHI (19 mg, 0.04 mmol, 4 mol %) wurden in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. Das Substrat (1.00 mmol, 1.0 equiv) wurde gefolgt von 2 mL trockenem 1,4-Dioxan, trockenem Triethylamin (0.5 mL) und Pinakolboran (0.22 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Anschließend wurde 4 h lang bei 100 °C gerührt. Danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit dest. Wasser (2 mL), Cs₂CO₃ (815 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv) sowie α-Bromzimtaldehyd (**16**) (215 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) versetzt. Dann wurde 20 h lang bei 100 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und anschließend mit 30 mL 0.1 N HCl versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 35 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, unter reduziertem Druck auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch an feinem Kieselgel (mit verschiedenen Eluenten) gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 42** aufgeführt.

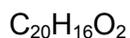
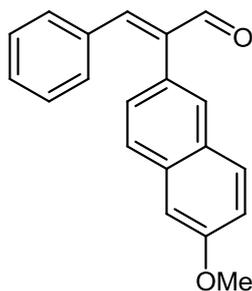
Tabelle 42: Synthese der substituierten Zimtaldehyde **17** gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Edukt <i>Masuda</i> -Borylierung	Zimtaldehyd 17 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R _f (Eluent)
1	220 mg (1.00 mmol) 4-Iodtoluol (14c) (<i>Aldrich</i>)	(17a) Hellgelber Feststoff 178 mg (0.80 mmol, 80 %)	He/EtOAc = 50/1 R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.10
2	242 mg (1.00 mmol) 2-Brom-6-methoxynaphthalin (14d) (<i>Alfa Aesar</i>)	(17b) Hellgelber Feststoff 187 mg (0.65 mmol, 65 %)	He/EtOAc = 10/1 R _f (He/EtOAc = 10:1): 0.19
3	203 mg (1.00 mmol) (1-Bromvinyl)benzol (11a) (<i>Aldrich</i>)	(17c) Hellgelber Feststoff 130 mg (0.56 mmol, 56 %)	He/EtOAc = 50/1 R _f (He/EtOAc = 50:1): 0.04
4	397 mg (1.00 mmol) 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a)	(17d) Gelber Feststoff 330 mg (0.82 mmol, 82 %)	He/EtOAc = 10/1 R _f (He/EtOAc = 10:1): 0.08

8.5.2.1 (*E*)-3-Phenyl-2-(*p*-tolyl)acrylaldehyd (17a)C₁₆H₁₄O

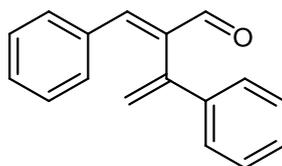
222.28

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 178 mg (0.80 mmol, 80 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 50/1 verwendet. Schmp.: 73-74 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.39 (s, 3 H), 7.05-7.11 (m, 2 H), 7.17-7.32 (m, 7 H), 7.35 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.6 (CH₃), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (C_{quat}), 130.9 (CH), 134.4 (C_{quat}), 138.3 (C_{quat}), 142.0 (C_{quat}), 150.1 (CH), 194.4 (CH). EI + MS (*m/z* (%)): 223 (16), 222 (M⁺, 94), 221 (43), 207 ((M-CH₃)⁺, 10), 193 ((M-CHO)⁺, 29), 191 (15), 189 (17), 180 (13), 179 (88), 178 ((M-CH₃-CHO)⁺, 100), 177 (12), 176 (16), 165 (25), 152 (27), 151 (10), 131 ((M-C₇H₇)⁺, 4), 130 (19), 116 (39), 115 (96), 102 (27), 92 (30), 91 (C₇H₇⁺, 39), 89 (33), 78 (16), 77 (C₆H₅⁺, 27), 76 (20), 75 (13), 65 (36), 63 (34), 52 (10), 51 (49), 50 (16). IR: $\tilde{\nu}$ 3298 (w), 3275 (w), 3028 (w), 2953 (w), 2924 (w), 2843 (w), 2727 (w), 1722 (w), 1661 (s), 1626 (w), 1607 (w), 1593 (w), 1574 (w), 1531 (w), 1512 (s), 1447 (m), 1414 (w), 1373 (w), 1341 (w), 1317 (w), 1302 (m), 1287 (w), 1223 (m), 1194 (w), 1175 (m), 1142 (w), 1107 (w), 1090 (m), 1067 (s), 1026 (w), 976 (w), 930 (w), 889 (w), 856 (w), 841 (w), 829 (w), 808 (w), 766 (m), 745 (s), 716 (w), 694 (s), 667 (s) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₆H₁₄O (222.3): C 86.45, H 6.35. Gef.: C 86.30, H 6.49.

8.5.2.2 (E)-2-(6-Methoxynaphthalin-2-yl)-3-phenylacrylaldehyd (17b)

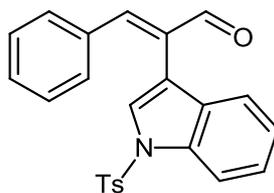
288.34

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 187 mg (0.65 mmol, 65 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 10/1 verwendet. Schmp.: 107-108 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.90 (s, 3 H), 7.18 (dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 7.23-7.35 (m, 5 H), 7.37 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.83 (t, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 9.82 (s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 55.3 (CH₃), 105.9 (CH), 118.9 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.47 (C_{quat}), 128.49 (C_{quat}), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (CH), 133.8 (C_{quat}), 134.1 (C_{quat}), 141.4 (C_{quat}), 150.3 (CH), 157.7 (C_{quat}), 194.5 (CH). EI + MS (m/z (%)): 289 (22), 288 (M⁺, 100), 287 (8), 260 (11), 259 ((M-CHO)⁺, 30), 245 (10), 244 (12), 228 (11), 226 (10), 216 (12), 215 (39), 202 (10), 182 ((M-C₆H₅-CHO)⁺, 6), 158 (24). IR: $\tilde{\nu}$ 2835 (w), 2820 (w), 1667 (s), 1628 (w), 1616 (w), 1597 (m), 1489 (m), 1464 (w), 1452 (w), 1418 (w), 1406 (w), 1391 (w), 1327 (w), 1294 (w), 1263 (m), 1227 (s), 1213 (w), 1184 (m), 1163 (m), 1125 (m), 1086 (w), 1069 (s), 1032 (s), 1005 (w), 974 (w), 935 (m), 924 (w), 901 (m), 858 (s), 845 (w), 808 (s), 762 (s), 737 (s), 696 (s), 664 (w), 611 (w) cm⁻¹. Analyse ber. für C₂₀H₁₆O₂ (288.3): C 83.31, H 5.59. Gef.: C 83.45, H 5.57.

8.5.2.3 (*E*)-2-Benzyliden-3-phenylbut-3-enal (17c)C₁₇H₁₄O

234.29

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 130 mg (0.56 mmol, 56 % Ausbeute als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 50/1 verwendet. Schmp.: 89-91 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 5.15 (s, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 7.27-7.37 (m, 6 H), 7.40-7.44 (m, 2 H), 7.65 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 116.4 (CH₂), 125.5 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 133.8 (C_{quat}), 137.1 (C_{quat}), 141.1 (C_{quat}), 141.6 (C_{quat}), 150.5 (CH), 194.2 (CH). EI + MS (*m/z* (%)): 235 (4), 234 (M⁺, 22), 206 (30), 205 ((M-CHO)⁺, 83), 204 (18), 203 (29), 202 (20), 191 (30), 190 (19), 189 (16), 178 (10), 165 (17), 129 (22), 128 ((M-C₆H₅-CHO)⁺, 60), 127 (30), 126 (12), 115 (18), 103 (15), 102 (33), 101 (15), 91 (C₇H₇⁺, 45), 89 (20), 78 (75), 77 (C₆H₅⁺, 100), 76 (28), 75 (17), 74 (13), 65 (18), 63 (32), 52 (28), 51 (C₄H₃⁺, 99), 50 (31). IR: $\tilde{\nu}$ 3082 (w), 3057 (w), 3028 (w), 2930 (w), 2818 (w), 2710 (w), 1753 (w), 1728 (w), 1680 (s), 1626 (m), 1597 (m), 1572 (w), 1493 (m), 1445 (m), 1418 (w), 1371 (w), 1325 (w), 1308 (w), 1290 (w), 1256 (w), 1213 (w), 1182 (w), 1146 (s), 1096 (m), 1074 (m), 1049 (w), 1028 (m), 1001 (w), 970 (w), 930 (w), 908 (m), 864 (w), 837 (w), 793 (s), 756 (s), 691 (s), 638 (m), 611 (m) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₇H₁₄O (234.3): C 87.15, H 6.02. Gef.: C 87.32, H 6.27.

8.5.2.4 (E)-2-(6-Methoxynaphthalin-2-yl)-3-phenylacrylaldehyd (17d) $C_{24}H_{19}NO_3S$

401.48

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 330 mg (0.82 mmol, 82 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 10/1 verwendet. Schmp.: 43-46 °C. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.36 (s, 3 H), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 7.26-7.35 (m, 2 H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 9.81 (s, 1 H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 21.0 (CH₃), 113.5 (CH), 114.9 (C_{quat}), 120.5 (CH), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (C_{quat}), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 132.0 (C_{quat}), 134.0 (C_{quat}), 134.1 (C_{quat}), 134.5 (C_{quat}), 145.6 (C_{quat}), 151.8 (CH), 193.6 (CH). EI + MS (m/z (%)): 403 (5), 402 (15), 401 (M⁺, 53), 247 (7), 246 ((M-Ts)⁺, 20), 219 (16), 218 (100), 217 ((M-Ts-CHO)⁺, 99), 216 (28), 189 (24), 155 (Ts⁺, 5), 140 (10), 115 (C₈H₅N⁺, 4), 91 (C₇H₇⁺, 23), 57 (10), 43 (13). IR: $\tilde{\nu}$ 2953 (w), 2924 (w), 2849 (w), 2718 (w), 1682 (s), 1634 (w), 1597 (w), 1543 (w), 1447 (m), 1398 (w), 1368 (s), 1294 (w), 1267 (w), 1173 (s), 1128 (s), 1109 (m), 1090 (s), 1040 (m), 1016 (w), 1001 (w), 953 (m), 930 (w), 897 (w), 812 (w), 777 (w), 746 (s), 735 (w), 718 (w), 691 (s), 664 (s), 637 (w) cm⁻¹. Analyse ber. für C₂₄H₁₉O₃S (401.5): C 71.80, H 4.77, N 3.49. Gef.: C 72.10, H 5.06, N 3.33.

8.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Pyrazole (21)

PdCl_2 (3.5 mg, 0.02 mmol, 2 mol %) und cataCXium[®] AHI (19.4 mg, 0.04 mmol, 4 mol %) wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Stickstoff vorgelegt. Das Substrat (1.00 mmol, 1.0 equiv) wurde gefolgt von 2 mL trockenem 1,4-Dioxan, trockenem Triethylamin (0.5 mL) und Pinakolboran (0.22 mL, 1.50 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Dann wurde 3 h lang bei 100 °C im vorgeheizten Ölbad gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad) und mit 2 mL dest. Wasser, Cs_2CO_3 (815 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv) und dem Zimtaldehyd **16** (215 mg, 1.00 mmol, 1.0 equiv) versetzt. Die Mischung wurde dann 20 h lang bei 100 °C im vorgeheizten Ölbad gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung erneut im Wasserbad auf Raumtemperatur abgekühlt (Wasserbad). Danach wurde Natriumhydroxid (60 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv), $(n\text{-Bu})_4\text{NBr}$ (493 mg, 1.20 mmol, 1.2 equiv) und das Tosylhydrazid (**20c**) (230 mg, 1.20 mmol, 1.2 equiv) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Anschluss 20 h lang bei 80 °C im vorgeheizten Ölbad gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 mL 0.1 N HCl beendet. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 35 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, unter reduziertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an feinem Kieselgel (mit verschiedenen Eluenten) gereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 43** aufgeführt.

8 Experimenteller Teil

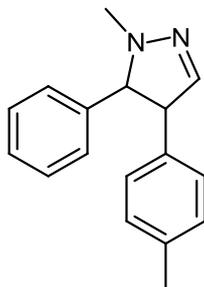
Tabelle 43: Synthese der Pyrazole **21** gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Edukt <i>Masuda</i> -Borylierung	Pyrazol (21) (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) R_f (Eluent)
1	220 mg (1.00 mmol) 4-Iodtoluol (14c) (<i>Aldrich</i>)	(18) Gelbes Öl 124 mg (0.49 mmol, 49 %) ¹	He/EtOAc = 20/1 → 15/1 → 10/1 R_f (He/EtOAc = 10:1): 0.27
2	220 mg (1.00 mmol) 4-Iodtoluol (14c) (<i>Aldrich</i>)	(21a) Hellgelber Feststoff 192 mg (0.82 mmol, 82 %)	He/EtOAc = 5/1 → 3/1 R_f (He/EtOAc = 5:1): 0.04
3	241 mg (1.00 mmol) 1-Chlor-4-iodobenzol (14e) (<i>Acros</i>)	(21b) Gelbes Öl 165 mg (0.65 mmol, 65 %)	He/EtOAc = 2/1 R_f (He/EtOAc = 2:1): 0.20
4	251 mg (1.00 mmol) 1-(4-Iodphenyl)ethanon (14b) (<i>Alfa Aesar</i>)	(21c) Gelbes Öl 123 mg (0.47 mmol, 47 %)	He/EtOAc = 2/1 R_f (He/EtOAc = 2:1): 0.10
5	242 mg (1.00 mmol) 2-Brom-6-methoxynaphthalin (14d) (<i>Alfa Aesar</i>)	(21d) Hellgelber Feststoff 193 mg (0.64 mmol, 64 %)	DCM/MeOH/NH ₃ = 100/1/1 R_f (DCM/MeOH/NH ₃ = 100/1/1): 0.04
6	397 mg (1.00 mmol) 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (9a)	(21e) Gelbes Öl 277 mg (0.67 mmol, 67 %) ²	He/EtOAc = 3/1 → 2/1 R_f (He/EtOAc = 1:1): 0.33
7	343 mg (1.00 mmol) <i>tert</i> -Butyl 3-iod-1 <i>H</i> -indol-1- carboxylat (3a)	(21f) Gelbes Öl 150 mg (0.58 mmol, 58 %)	He/EtOAc = 2/1 R_f (He/EtOAc = 2:1): 0.08
8	337 mg (1.00 mmol) 1,4-Diiodbenzol (14f) (<i>Alfa Aesar</i>)	(21g) Farbloser Feststoff 184 mg (0.51 mmol, 51 %) ³	DCM/MeOH/NH ₃ = 100/1/1 R_f (DCM/MeOH/NH ₃ = 100/1/1): 0.30

¹ Cyclokondensation mit Methylhydrazin (**20b**) (0.064 mL, 1.20 mmol) durchgeführt.

² Cyclokondensation mit NaOH (140 mg, 3.50 mmol) durchgeführt.

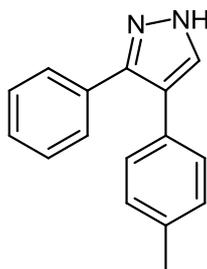
³ Reaktion mit PdCl₂ (0.007 mg, 0.04 mmol), cataCXium® AHI (0.038 mg, 0.08 mmol), 4 ml Dioxan, 1.0 mL NEt₃, HBpin (0.44 mL, 3.00 mmol), 4 mL H₂O, Cs₂CO₃ (1.63 g, 5.00 mmol), Zimtaldehyd **16** (430 mg, 2.00 mmol), NaOH (97 mg, 2.40 mmol), (*n*Bu)₄NBr (789 mg, 2.40 mmol), Tosylhydrazid (**20c**) (461 mg, 2.40 mmol) durchgeführt.

8.6.1.1 1-Methyl-5-phenyl-4-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol (18)C₁₇H₁₈N₂

250.34

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 124 mg (0.49 mmol, 49 % Ausbeute) als gelbes Öl erhalten.¹ Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 20/1→15/1→10/1 verwendet. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 2.27 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.77 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.23-7.34 (m, 5 H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 20.6 (CH₃), 41.4 (CH₃), 61.7 (CH), 81.3 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 135.5 (C_{quat}), 136.3 (C_{quat}), 138.9 (C_{quat}), 143.6 (CH). EI + MS (*m/z* (%)): 251 (7), 250 (M⁺, 38), 249 (5), 207 ((M-HN₂)⁺, 29), 178 (11), 173 ((M-C₆H₅)⁺, 12), 131 (24), 130 (100), 129 (14), 120 (30), 118 (59), 116 (14), 115 (50), 105 (11), 104 (32), 103 (46), 102 (11), 91 (C₇H₇⁺, 50), 89 (22), 78 (61), 77 (C₆H₅⁺, 69), 76 (12), 65 (31), 63 (20), 56 (10), 52 (13), 51 (43), 50 (13). IR: $\tilde{\nu}$ 3026 (w), 2953 (w), 2920 (w), 2860 (w), 2837 (w), 2787 (w), 1574 (w), 1514 (m), 1491 (w), 1449 (m), 1418 (w), 1377 (w), 1358 (w), 1310 (w), 1290 (w), 1248 (w), 1213 (w), 1167 (m), 1125 (w), 1111 (w), 1076 (w), 1040 (w), 1022 (w), 1008 (w), 962 (m), 918 (w), 878 (m), 858 (m), 816 (s), 787 (s), 766 (s), 743 (s), 718 (w), 698 (s), 638 (w), 610 (w) cm⁻¹. Analyse ber. für C₁₇H₁₈N₂ (250.3): C 81.56, H 7.25, N 11.19. Gef.: C 81.29, H 7.13, N 11.00.

¹ Die Stereochemie der Verbindung wurde nicht genauer untersucht.

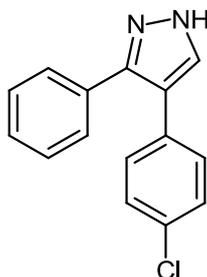
8.6.1.2 3-Phenyl-4-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol (21a)C₁₆H₁₄N₂

234.30

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 192 mg (0.82 mmol, 82 % Ausbeute als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 5/1→3/1 verwendet. Schmp.: 115-117 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.35 (s, 3 H), 5.29 (s, 1 H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.31-7.34 (m, 3 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 25.0 (CH₃), 125.9 (C_{quat}), 126.5 (C_{quat}), 128.27 (CH), 128.30 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (C_{quat}), 131.5 (C_{quat}), 136.4 (CH).¹ ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 20.7 (CH₃), 118.7 (C_{quat}), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 130.5 (C_{quat}), 135.4 (C_{quat}).² GCMS (EI) (*m/z* (%)): 235 (17), 234 (M⁺, 100), 233 (39), 219 ((M-CH₃)⁺, 34), 205 ((M-HN₂)⁺, 6), 165 (15), 130 (14), 116 ((M-C₇H₇-HN₂)⁺, 25), 115 (19), 104 (14), 103 (30), 102 (19), 91 (C₇H₇⁺, 8), 89 (19), 78 (20), 77 (C₆H₅⁺, 70), 76 (28), 75 (15), 74 (10), 65 (17), 63 (31), 52 (19), 51 (68), 50 (25). IR: $\tilde{\nu}$ 2835 (w), 1443 (m), 1339 (w), 1277 (w), 1242 (w), 1188 (w), 1175 (w), 1115 (m), 1107 (m), 1070 (w), 1030 (w), 970 (w), 953 (s), 912 (w), 870 (w), 812 (s), 766 (s), 696 (s), 683 (m), 644 (w) cm⁻¹. ESI/HRMS *m/z* ber. für C₁₆H₁₄N₂: 235.12297. Gef.: 235.12250.

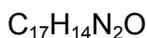
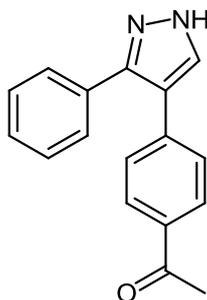
¹ Es fehlt aufgrund der Tautomerie im ¹³C-NMR-Spektrum ein Signal (1 C_{quat})

² Es fehlen aufgrund der Tautomerie im ¹³C-NMR-Spektrum drei Signale (2 C_{quat} und 1 CH).

8.6.1.3 4-(4-Chlorphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol (21b) $C_{15}H_{11}ClN_2$

254.71

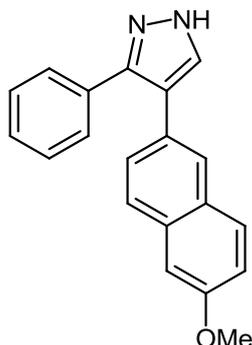
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 165 mg (0.65 mmol, 65 % Ausbeute als gelbes Öl, welches nach einiger Zeit teilweise auskristallisierte, erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 2/1 verwendet. 1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 7.17-7.37 (m, 7 H), 7.40-7.48 (m, 2 H), 7.61-7.65 (m, 1 H) 11-12 (brs, 1H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 151 MHz): δ 118.8 (C_{quat}), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 131.2 (C_{quat}) 131.7 (C_{quat}), 132.6 (C_{quat}), 133.2 (C_{quat}). IR: $\tilde{\nu}$ 3142 (w), 2936 (w), 1736 (w), 1720 (w), 1603 (w), 1518 (w), 1483 (w), 1443 (w), 1425 (w), 1398 (w), 1344 (w), 1329 (w), 1298 (w), 1234 (w), 1157 (w), 1113 (w), 1094 (m), 1072 (w), 1016 (w), 966 (w), 953 (m), 920 (w), 881 (w), 852 (w), 824 (s), 766 (m), 760 (m), 737 (w), 692 (s), 673 (w), 635 (w), 613 (w) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $C_{15}H_{12}^{35}ClN_2$: 255.06835. Gef.: 255.06841.

8.6.1.4 1-(4-(3-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethanon (21c)

262.31

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 123 mg (0.47 mmol, 47 % Ausbeute als gelbes Öl erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 2/1 verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 2.59 (s, 3 H), 7.30-7.48 (m, 7 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 11-12 (brs, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 26.7 (CH_3), 119.0 (C_{quat}), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 128.85 (CH), 128.94 (CH), 129.4 (CH), 131.0 (C_{quat}), 135.3 (C_{quat}), 138.3 (C_{quat}), 144.1 (C_{quat}), 197.9 (C_{quat}). IR: $\tilde{\nu}$ 3173 (w), 2955 (w), 2928 (w), 2872 (w), 2857 (w), 1722 (w), 1678 (m), 1605 (s), 1556 (w), 1522 (w), 1481 (w), 1464 (w), 1445 (w), 1427 (w), 1404 (w), 1356 (m), 1267 (s), 1184 (w), 1155 (w), 1121 (m), 1072 (m), 1040 (w), 1016 (w), 951 (m), 918 (w), 883 (w), 841 (m), 827 (m), 770 (m), 739 (m), 696 (s), 652 (w), 636 (w), 613 (m) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 263.11789. Gef.: 263.11826.

8.6.1.5 4-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol (21d)



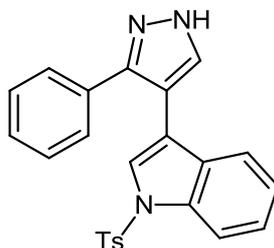
$$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$$

$$300.35$$

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 193 mg (0.64 mmol, 64 % Ausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lsg. 100/1/1 verwendet. Schmp.: 155-159 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.91 (s, 3 H), 7.08-7.16 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 4 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 10.74-12.77 (brs, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 55.5 (CH_3), 67.2 (C_{quat}), 105.8 (CH), 119.1 (CH), 120.1 (C_{quat}), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (C_{quat}), 128.8 (CH), 129.2 (C_{quat}), 129.5 (CH), 131.4 (C_{quat}), 133.4 (C_{quat}), 157.7 (C_{quat}).¹ GCMS (EI) (m/z (%)): 301 (8), 300 (M^+ , 33), 258 ($(\text{M}-\text{HN}_2)^+$, 3), 171 (42), 155 (30), 144 (100), 143 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2^+$, 13), 139 (11), 115 (14), 108 (11), 107 (17), 101 (18), 92 (12), 91 (C_7H_7^+ , 64), 89 (11), 86 (18), 84 (24), 77 (C_6H_5^+ , 13), 65 (16), 51 (14), 49 (23), 43 (13). IR: $\tilde{\nu}$ 3102 (w), 3055 (w), 3026 (w), 3001 (w), 2955 (w), 2934 (w), 2918 (w), 2843 (w), 1611 (s), 1499 (w), 1479 (m), 1456 (w), 1439 (m), 1391 (m), 1261 (m), 1242 (m), 1209 (m), 1163 (s), 1123 (s), 1076 (w), 1028 (s), 955 (s), 943 (m), 899 (s), 854 (s), 835 (m), 812 (s), 768 (s), 696 (s), 685 (s), 667 (s), 654 (m), 623 (w) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 301.13354. Gef.: 301.13384.

¹ Es fehlt aufgrund der Tautomerie im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein Signal (1 CH).

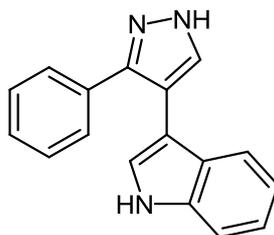
8.6.1.6 3-(3-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-tosyl-1H-indol (21e)



413.49

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 277 mg (0.67 mmol, 67 % Ausbeute als gelbes Öl, welches nach einiger Zeit auskristallisierte, erhalten. Als Eluent wurde ein *n*-Hexan/Ethylacetat-Gradient 3/1→2/1 verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 2.37 (s, 3 H), 5.29 (s, 1 H), 7.14-7.17 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 4 H), 7.30-7.34 (m, 3 H), 7.39-7.42 (m, 3 H), 7.71-7.75 (m, 3 H), 8.01-8.04 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ 21.7 (CH_3), 110.3 (CH), 113.9 (CH), 115.2 (C_{quat}), 120.7 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 125.0 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 130.0 (CH), 130.4 (C_{quat}), 131.1 (C_{quat}), 135.27 (C_{quat}), 135.30 (C_{quat}), 135.8 (C_{quat}), 145.1 (C_{quat}), 171.5 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 415 (4), 414 (14), 413 (M^+ , 50), 259 (21), 258 ($(\text{M-Ts})^+$, 100), 257 (26), 242 (15), 231 ($(\text{M-Ts-HN}_2)^+$, 16), 204 (10), 155 (Ts^+ , 3), 91 (C_7H_7^+ , 8). IR: $\tilde{\nu}$ 3130 (w), 3100 (w), 3028 (w), 2957 (w), 2924 (w), 2857 (w), 2357 (w), 1732 (w), 1597 (w), 1495 (w), 1445 (m), 1368 (m), 1306 (w), 1261 (m), 1173 (s), 1126 (s), 1109 (m), 1090 (s), 1043 (w), 1026 (m), 1018 (m), 989 (m), 953 (m), 908 (w), 854 (w), 812 (m), 762 (m), 745 (s), 704 (s), 696 (s), 683 (s), 660 (s), 633 (m) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 414.12707. Gef.: 414.12723.

8.6.1.7 3-(3-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol (21f)

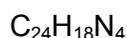
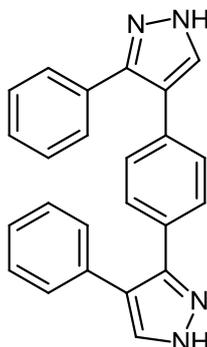
C₁₇H₁₃N₃

259.31

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 150 mg (0.58 mmol, 58 % Ausbeute) als gelbes Öl erhalten. Als Eluent wurde *n*-Hexan/Ethylacetat 2/1 verwendet. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.03-7.09 (m, 2 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.24-7.28 (m, 3 H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H).¹ ¹³C-NMR (CDCl₃, 151 MHz): δ 108.5 (C_{quat}), 111.3 (CH), 112.5 (C_{quat}), 120.0 (CH), 120.1 (CH), 122.3 (CH), 122.7 (C_{quat}), 127.1 (C_{quat}), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 136.2 (C_{quat}).² IR: $\tilde{\nu}$ 3406 (w), 3188 (w), 3057 (w), 2961 (w), 2872 (w), 1888 (w), 1728 (w), 1713 (w), 1688 (w), 1622 (w), 1605 (w), 1574 (w), 1489 (w), 1456 (m), 1447 (m), 1418 (w), 1371 (w), 1360 (w), 1335 (w), 1300 (w), 1259 (w), 1240 (m), 1177 (w), 1153 (m), 1097 (m), 1070 (m), 1045 (m), 1011 (m), 951 (m), 928 (m), 864 (w), 847 (w), 806 (m), 766 (m), 741 (s), 719 (m), 696 (s), 635 (m), 621 (m) cm⁻¹. ESI/HRMS *m/z* ber. für C₁₇H₁₄N₃: 260.11833. Gef.: 260.11822.

¹ Das Signal von einem Proton fehlt. Es handelt sich vermutlich um die Resonanz des Indol-NH.

² Es fehlt aufgrund der Tautomerie im ¹³C-NMR-Spektrum drei Signale (2 CH und 1 C_{quat}).

**8.6.1.8 3-Phenyl-4-(4-(4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol
(21g)**

362.43

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 184 mg (0.51 mmol, 51 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Die Aufarbeitung wick von der allgemeinen Arbeitsvorschrift wie folgt ab: Die Reaktionsmischung wurde nach Beenden des Erhitzens mit 30 mL 0.1 N HCl versetzt, woraufhin ein Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit 30 mL 0.1 N HCl nachgewaschen und in THF gelöst unter reduziertem Druck auf Celite adsorbiert. Es folgte eine säulenchromatographische Aufreinigung an feinem Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Wasser 100/1/1 als Eluent. Schmp.: > 316 °C. IR: $\tilde{\nu}$ 3140 (w), 3061 (w), 2978 (m), 2869 (w), 1555 (w), 1518 (w), 1495 (w), 1481 (w), 1445 (w), 1427 (w), 1396 (w), 1344 (w), 1298 (w), 1277 (w), 1238 (w), 1173 (w), 1119 (w), 1090 (w), 968 (m), 955 (m), 914 (w), 895 (w), 829 (m), 766 (m), 690 (s) cm^{-1} . ESI/HRMS m/z ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_4$: 363.16015. Gef.: 363.16042.

Nach dem Trocknen war die Verbindung unlöslich in allen herkömmlichen deuterierten Lösemitteln.

8.7 Anhang

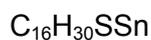
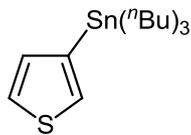
8.7.1 Arbeitsvorschrift für die Synthese der Stannane **28**^[169]

In einem 250 mL Dreihalskolben wurde *n*-Butyllithium (15.7 mL 15 %ige Lösung in Hexan, 25.00 mmol, 1.0 equiv) in 45 mL trockenem Diethylether unter Argon bei -78 °C vorgelegt. Unter Rühren wurde nun vorsichtig das Bromid (25.00 mmol, 1.0 equiv) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde noch 15 min lang bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde Tri-*n*-butylstannylchlorid (7.1 mL, 25.00 mmol, 1.0 equiv) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 1.5 h lang gerührt. Es entsteht eine farblose Emulsion. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 50 mL dest. Wasser beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL, DC-Kontrolle) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde unter reduziertem Druck destillativ aufgereinigt.

Experimentelle Details sind in **Tabelle 44** aufgeführt.

Tabelle 44: Synthese der Stannane **28**.

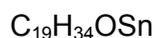
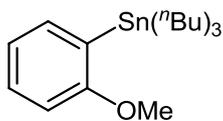
Eintrag	Bromid	Stannan 28 (Isolierte Ausbeute)
1	3-Bromthiophen (22b) (<i>Aldrich</i>) 2.42 mL (25.00 mmol)	(28a) Farbloses Öl 8.20 g (22.00 mmol, 88 %)
2	1-Brom-2-methoxybenzol (14g) (<i>Aldrich</i>) 3.16 mL (25.00 mmol)	(28b) Farbloses Öl 3.59 g (9.03 mmol, 36 %)

8.7.1.1 Tri-*n*-butyl(thiophen-3-yl)stannan (28a)

373.18

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 8.20 g (22.00 mmol, 88 % Ausbeute) als farbloses Öl erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 9 H), 1.03-1.07 (m, 6 H), 1.30-1.36 (m, 6 H), 1.51-1.57 (m, 6 H), 7.16 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 10.2 (CH_3), 13.8 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 125.1 (CH), 131.3 (CH), 133.2 (CH), 137.9 (C_{quat}). Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{SSn}$ (373.2): C 51.49, H 8.10. Gef.: C 52.53, H 8.83.¹

¹ Da die Stannane hochtoxisch sind und direkt weiter umgesetzt wurden, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

8.7.1.2 Tri-*n*-butyl(2-methoxyphenyl)stannan (28b)

397.18

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 3.59 g (9.03 mmol, 36 % Ausbeute) als farbloses Öl erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 9 H), 1.00-1.05 (m, 6 H), 1.29-1.34 (m, 6 H), 1.49-1.54 (m, 6 H), 3.76 (s, 3 H), 6.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.36 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 9.8 (CH_2), 13.7 (CH_3), 27.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 55.0 (CH_3), 108.9 (CH), 120.9 (CH), 129.6 (CH), 136.9 (CH), 163.8 (C_{quat}). Analyse ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{OSn}$ (397.2): C 57.46, H 8.63. Gef.: C 57.37, H 8.93.¹

¹ Da die Stannane hochtoxisch sind und direkt weiter umgesetzt wurden, wurde auf eine weitere Charakterisierung verzichtet.

8.7.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Glyoxylierungs-Stille-Kupplungs-Sequenz^[167]

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde ein *N*-substituiertes Pyrrol **29a**, 1-Methy-1*H*-indol (**29b**) oder *N*-substituiertes 7-Azaindol **29c** (5.0 mmol, 1.00 equiv) in 25 mL trockenem THF unter Argon vorgelegt. Die Lösung wurde 5 min lang mit Argon entgast. Dann wurde bei 0 °C (Wasser/Eis-Bad) Oxalylchlorid (**30**) (0.44 mL, 5.0 mmol, 1.00 equiv) zügig zugetropft und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Anschließend wurden unter Argon PdCl₂(PPh₃)₂ (177 mg, 0.25 mmol, 5 mol %), trockenes Triethylamin (1.39 mL, 10.00 mmol, 2.0 equiv) und Stannan **28** (5.00 mmol, 1.0 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h lang bei 60 °C im vorgeheizten Ölbad gerührt. Die Entwicklung von CO kann beobachtet werden. Dann wurde die Reaktionsmischung im Wasserbad auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 25 mL Methanol und Kaliumhydroxid (0.66 g, 10.00 mmol, 2.0 equiv) versetzt und 20 h lang gerührt. Zu der Mischung wurden anschließend 25 mL Wasser gegeben, woraufhin die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 50 mL, DC-Kontrolle) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, unter reduziertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an feinem Kieselgel (mit verschiedenen Eluenten) gereinigt.

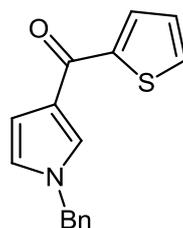
Experimentelle Details sind in **Tabelle 43** aufgeführt.

Tabelle 45: Synthese der Ketone **31** gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift.

Eintrag	Edukt Glyoxylierung 29	Kupplungspartner <i>Stille</i> -Kupplung 28	Keton 31 (Isolierte Ausbeute)	Säulenchromatographie (Eluent) ¹
1	810 mg (5.00 mmol) 1-Benzyl-1 <i>H</i> -pyrrol (29a) (Aldrich)	1.64 mL (5.00 mmol) Tri- <i>n</i> -butyl(thiophen- 2-yl)stannan (28d)	(31a) Milchiges, farbloses Öl 1.08 g (4.05 mmol, 81 %)	PE/EtOAc = 10/1
2	669 mg (5.00 mmol) 1-Methyl-1 <i>H</i> -indol (29b) (Aldrich)	1.86 mL (5.00 mmol) Tri- <i>n</i> -butyl(thiophen- 3-yl)stannan (28a)	(31b) Gelber Feststoff 1.86 g (3.32 mmol, 66 %)	PE/EtOAc = 10/1
3 ²	1.19 g (5.00 mmol) 1-(4-Methoxybenzyl)- 1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (29c)	1.64 mL (5.00 mmol) Tri- <i>n</i> -butyl(thiophen- 2-yl)stannan (28d)	(31c) Farbloser Feststoff 1.09 g (3.02 mmol, 62 %)	PE/EtOAc = 10/1

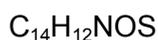
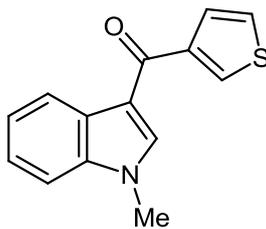
¹ Die säulenchromatographische Aufreinigung wurde mit dem SP-1 Flash Purification System der Firma Biotage (SP-SNAP 340 g) durchgeführt

² Die Glyoxylierung wurde in DME (25 mL) bei 100 °C für 2 h durchgeführt.

8.7.2.1 (1-Benzyl-1*H*-pyrrol-3-yl)(thiophen-2-yl)methanon (31a) $C_{16}H_{13}NOS$

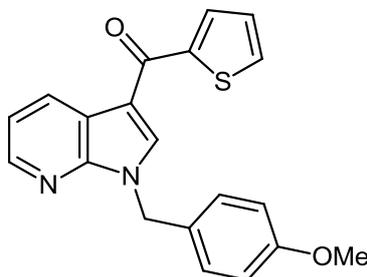
267.35

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.08 g (4.05 mmol, 81 % Ausbeute als milchiges, farbloses Öl erhalten. Als Eluent wurde Petrolether (40-60 °C)/Ethylacetat 10/1 verwendet. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 5.60 (s, 2 H), 6.24 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.98-7.01 (m, 1 H), 7.08 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.14-7.17 (m, 2 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.58 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 3.7$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 52.6 (CH_2), 109.3 (CH), 12.0 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 129.1 (CH), 130.3 (C_{quat}), 131.1 (CH), 132.5 (CH), 132.9 (CH), 138.6 (C_{quat}), 145.2 (C_{quat}), 177.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 267 (M^+ , 23), 156 ($(M-C_5H_3OS)^+$, 36), 111 ($C_5H_3OS^+$, 41), 91 ($C_7H_7^+$, 50), 83 ($C_4H_3S^+$, 48), 57 (C_2HS^+ , 100). IR (Film): $\tilde{\nu}$ 3105 (w), 3031 (w), 2927 (w), 1605 (s), 1524 (m), 1496 (w), 1462 (m), 1415 (m), 1354 (m), 1332 (m), 1246 (m), 1130 (w), 1085 (m), 1048 (m), 869 (w), 853 (w), 816 (s), 716 (s), 675 (m), 611 (m) cm^{-1} . Analyse ber. für $C_{16}H_{13}NOS$ (267.3): C 71.88, H 4.90, N 5.24. Gef.: C 71.96, H 5.11, N 5.02.

8.7.2.2 (1-Methyl-1H-indol-3-yl)(thiophen-3-yl)methanon (31b)

241.31

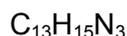
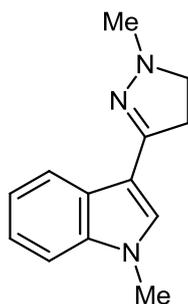
Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.86 g (3.32 mmol, 66 % Ausbeute) als gelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Petrolether (40-60 °C)/Ethylacetat 10/1 verwendet. Schmp.: 115 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.82 (s, 3 H), 7.30-7.37 (m, 4 H), 7.56 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 8.40-8.43 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 33.5 (CH_3), 109.6 (CH), 116.3 (C_{quat}), 122.6 (CH), 12.6 (CH), 123.6 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (C_{quat}), 128.1 (CH), 129.6 (CH), 136.8 (CH), 137.5 (C_{quat}), 143.7 (C_{quat}), 184.2 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 242 (10), 241 (M^+ , 58), 159 (11), 158 ($(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S})^+$, 100), 130 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$, 9), 111 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{OS}^+$, 6), 103 (9), 77 (11). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3129 (w), 3096 (m), 3050 (w), 2910 (w), 1799 (w), 1686 (w), 1606 (s), 1573 (m), 1526 (s), 1463 (s), 1413 (s), 1376 (s), 1359 (s), 1339 (m), 1262 (m), 1238 (s), 1200 (w), 1178 (w), 1151 (w), 1128 (s), 1080 (s), 1040 (w), 1009 (w), 936 (w), 866 (w), 839 (s), 820 (m), 800 (m), 756 (s), 646 (w), 619 (w), 591 (w), 579 (w), 562 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NOS}$ (241.3): C 69.68, H 4.59, N 5.80. Gef.: C 69.51, H 4.42, N 5.80.

8.7.2.3 (1-(4-Methoxybenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)(thiophen-2-yl)methanon (31)

348.42

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 1.09 g (3.02 mmol, 62 % Ausbeute) als farbloser Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Petrolether (40–60 °C)/Ethylacetat 10/1 verwendet. Schmp.: 106 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.78 (s, 3 H), 5.50 (s, 2 H), 6.84–6.89 (m, 2 H), 7.12–7.15 (m, 1 H), 7.22–7.31 (m, 3 H), 7.57–7.70 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 8.45–8.47 (m, 1 H), 8.64–8.67 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 48.4 (CH_2), 55.7 (CH_3), 114.7 (C_{quat}), 114.8 (CH), 119.2 (CH), 120.2 (C_{quat}), 128.1 (CH), 128.7 (C_{quat}), 129.7 (CH), 131.5 (CH), 131.7 (CH), 132.3 (CH), 134.7 (CH), 145.1 (C_{quat}), 145.4 (CH), 148.6 (C_{quat}), 159.9 (C_{quat}), 181.6 (C_{quat}). EI + MS (m/z (%)): 349 (2), 348 (M^+ , 11), 237 ($(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_3\text{OS})^+$, 9), 122 (9), 121 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}^+$, 100). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 2926 (w), 2833 (w), 1609 (s), 1573 (m), 1524 (s), 1509 (s), 1448 (m), 1428 (m), 1416 (m), 1396 (m), 1349 (w), 1306 (w), 1252 (w), 1245 (s), 1190 (m), 1175 (m), 1107 (w), 1036 (m), 871 (w), 828 (m), 809 (m), 769 (w), 735 (m), 710 (m), 648 (w), 584 (w), 537 (w), 510 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (348.4): C 68.94, H 4.63, N 8.04. Gef.: C 68.71, H 4.57, N 8.07.

8.8 Arbeitsvorschrift für die Synthese des Pyrazolins 33b



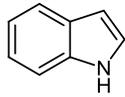
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde 1-Methyl-1*H*-indol (**29b**) (669 mg, 5.00 mmol, 1.0 equiv) in 25 mL trockenem THF unter Argon vorgelegt. Die Lösung wurde 5 min lang mit Argon entgast. Dann wurde bei 0 °C (Wasser/Eis-Bad) Oxalylchlorid (**30**) (0.44 mL, 5.00 mmol, 1.0 equiv) zügig zugetropft und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. Anschließend wurden unter Argon PdCl₂(PPh₃)₂ (177 mg, 0.25 mmol, 5 mol %), trockenes Triethylamin (1.39 mL, 10.00 mmol, 2.0 equiv) und Tri-*n*-butyl-vinylstannan (**28e**) (1.54 mL, 5.00 mmol, 1.0 equiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h lang bei 60 °C im vorgeheizten Ölbad gerührt. Die Entwicklung von CO kann beobachtet werden. Dann wurde erneut auf Raumtemperatur abgekühlt und Methylhydrazin (**20b**) (0.54 mL, 10.00 mmol, 2.0 equiv) zugesetzt und 1 h lang bei 60 °C weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung im Wasserbad auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 25 mL Methanol und Kaliumhydroxid (0.66 g, 10.00 mmol, 2.0 equiv) versetzt und 20 h lang gerührt. Zu der Mischung wurden anschließend 25 mL Wasser gegeben, woraufhin die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 50 mL, DC-Kontrolle) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, unter reduziertem Druck auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch an feinem Kieselgel (Petrolether (40-60 °C)/Ethylacetat 10/1) gereinigt. Anschließend wurde das Rohprodukt in *n*-Pentan im Ultraschallbad suspendiert, filtriert und getrocknet.

Gemäß den allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden 704 mg (3.30 mmol, 66 % Ausbeute als gelber Feststoff erhalten. Als Eluent wurde Petrolether (40-60 °C)/Ethylacetat 10/1 verwendet. Schmp.: 110-112 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.94 (s, 3 H), 3.00-3.12 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 7.18-7.34 (m, 4 H), 8.27 (m, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 33.0 (CH₃), 35.2 (CH₂), 44.3 (CH₃), 55.7 (CH₂), 109.1 (CH), 109.9 (C_{quat}), 120.6 (CH), 122.6 (CH), 122.7 (CH), 125.6 (C_{quat}), 128.9 (CH), 137.5 (C_{quat}), 149.2 (C_{quat}). EI + MS (*m/z* (%)): 213 (M⁺, 100), 212 (37), 211 (57), 210 (12), 170 ((M-C₂H₅N)⁺, 15), 156 ((M-C₂H₅N₂)⁺, 13), 155 (17), 144 (15), 128 (12), 106 (18), 105 (15). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3060 (w), 2945 (w), 2834 (m), 2803 (m),

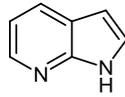
8 Experimenteller Teil

2776 (m), 1719 (w), 1655 (w), 1591 (m), 1543 (w), 1524 (m), 1473 (s), 1442 (m), 1422 (w), 1403 (m), 1367 (w), 1336 (m), 1293 (w), 1237 (m), 1167 (m), 1139 (m), 1113 (m), 1013 (m), 956 (m), 884 (w), 851 (w), 805 (w), 768 (w), 742 (s), 630 (w), 568 (m), 528 (w) cm^{-1} . Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (213.3): C 73.21, H 7.09, N 19.70. Gef.: C 73.41, H 6.87, N 19.53.

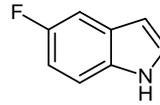
9 Molekülverzeichnis



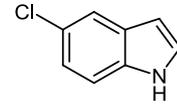
1a
C₈H₇N
117.15



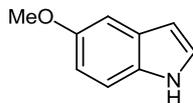
1b
C₇H₆N₂
118.14



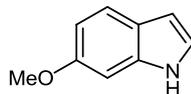
1c
C₈H₆FN
135.14



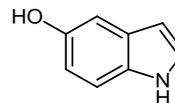
1d
C₈H₆ClN
151.59



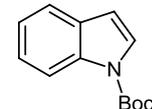
1e
C₉H₉NO
147.17



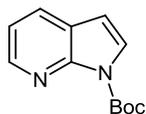
1f
C₉H₉NO
147.17



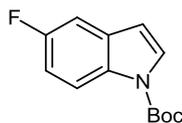
1g
C₈H₇NO
133.15



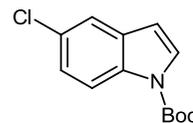
2a
C₁₃H₁₅NO₂
217.26



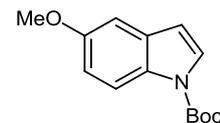
2b
C₁₂H₁₄N₂O₂
218.25



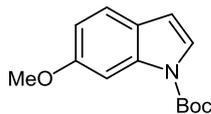
2c
C₁₃H₁₄FNO₂
235.25



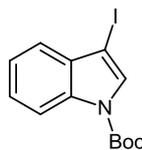
2d
C₁₃H₁₄ClNO₂
251.71



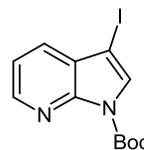
2e
C₁₄H₁₇NO₃
247.29



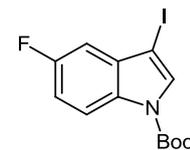
2f
C₁₄H₁₇NO₃
247.29



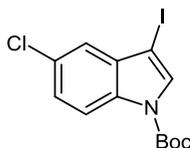
3a
C₁₃H₁₄INO₂
343.16



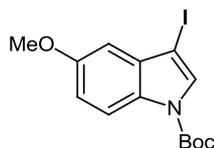
3b
C₁₂H₁₃IN₂O₂
344.15



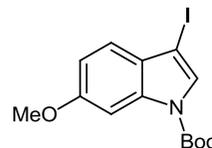
3c
C₁₃H₁₃FINO₂
361.15



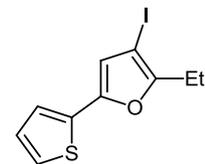
3d
C₁₃H₁₃ClINO₂
377.61



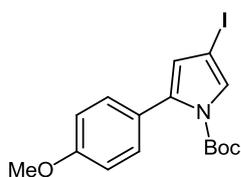
3e
C₁₄H₁₆INO₃
373.19



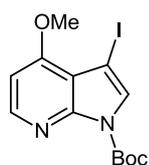
3f
C₁₄H₁₆INO₃
373.19



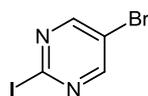
3g
C₁₀H₉IOS
304.15



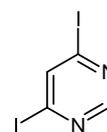
3h
 $C_{16}H_{18}INO_3$
399.2



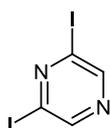
3i
 $C_{13}H_{15}IN_2O_3$
374.17



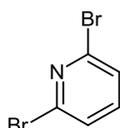
4a
 $C_4H_2BrIN_2$
284.88



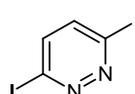
4b
 $C_4H_2I_2N_2$
331.88



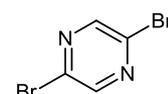
4c
 $C_4H_2I_2N_2$
331.88



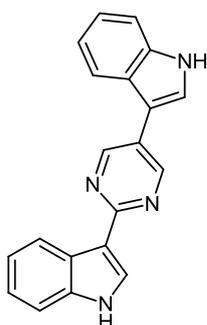
4d
 $C_5H_3Br_2N$
236.89



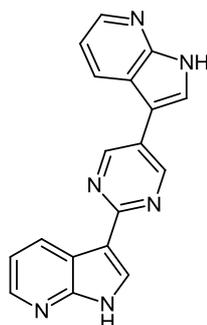
4e
 $C_4H_2I_2N_2$
331.88



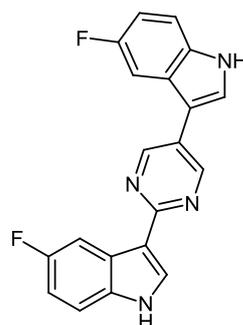
4f
 $C_4H_2Br_2N_2$
237.88



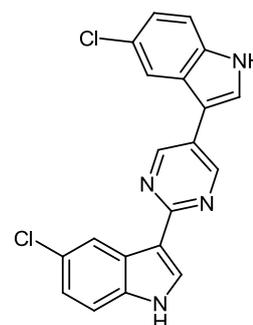
5a
 $C_{20}H_{14}N_4$
310.35



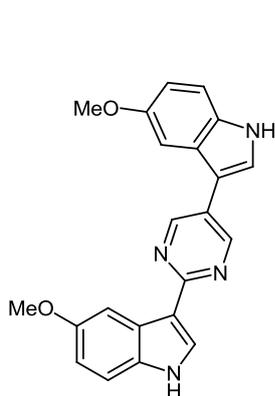
5b
 $C_{18}H_{12}N_6$
312.33



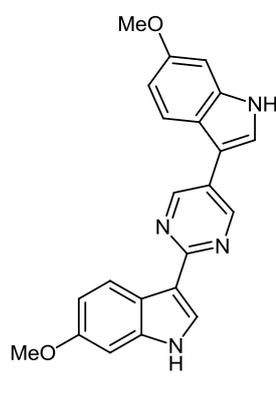
5c
 $C_{20}H_{12}F_2N_4$
346.33



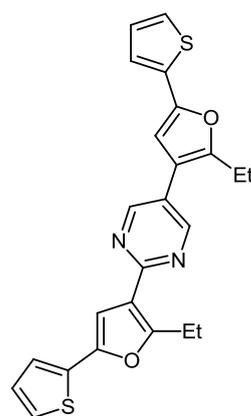
5d
 $C_{20}H_{12}Cl_2N_4$
379.24



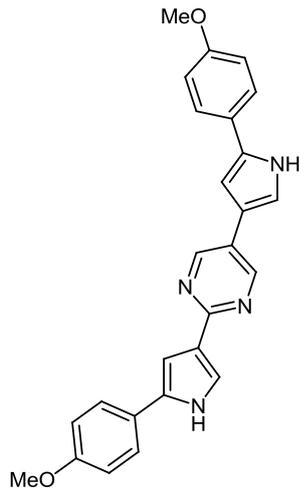
5e
 $C_{22}H_{18}N_4O_2$
370.40



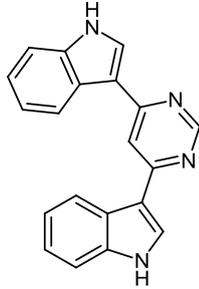
5f
 $C_{22}H_{18}N_4O_2$
370.40



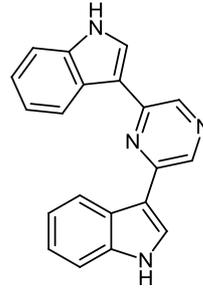
5g
 $C_{24}H_{20}N_2O_2S_2$
432.56



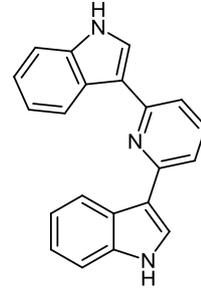
5h
 $C_{26}H_{22}N_4O_2$
 422.48



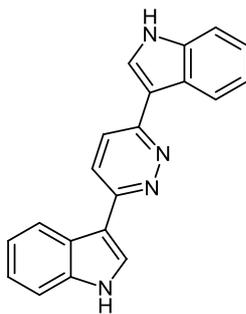
5i
 $C_{20}H_{14}N_4$
 310.35



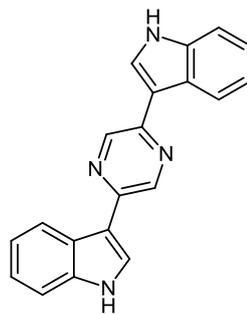
5j
 $C_{20}H_{14}N_4$
 310.35



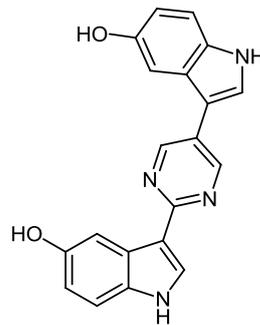
5k
 $C_{21}H_{15}N_3$
 309.36



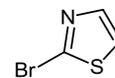
5l
 $C_{20}H_{14}N_4$
 310.35



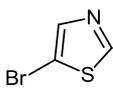
5m
 $C_{20}H_{14}N_4$
 310.35



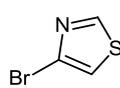
6 (Hyrtinadin A)
 $C_{20}H_{14}N_4O_2$
 342.35



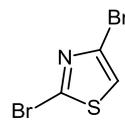
7a
 C_3H_2BrNS
 164.02



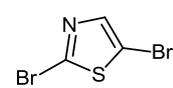
7b
 C_3H_2BrNS
 164.02



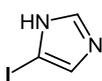
7c
 C_3H_2BrNS
 164.02



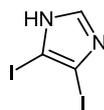
7d
 C_3HBr_2NS
 242.92



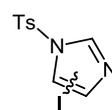
7e
 C_3HBr_2NS
 242.92



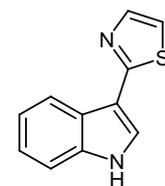
7f
 $C_3H_3IN_2$
 193.97



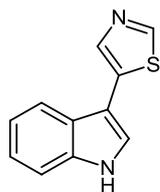
7g
 $C_3H_2I_2N_2$
 319.87



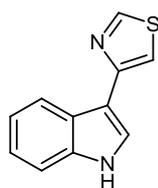
7h (Isomerengemisch)
 $C_{10}H_9IN_2O_2S$
 348.16



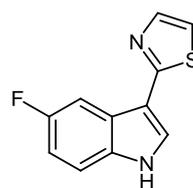
8a (Camalexin)
 $C_{11}H_8N_2S$
 200.26



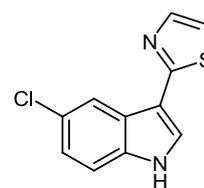
8b
 $C_{11}H_8N_2S$
200.26



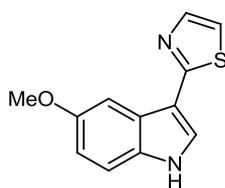
8c
 $C_{11}H_8N_2S$
200.26



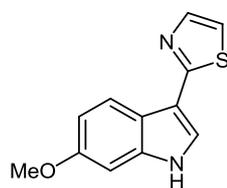
8d
 $C_{11}H_7FN_2S$
218.25



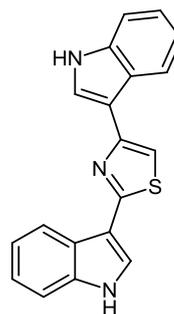
8e
 $C_{11}H_7ClN_2S$
234.70



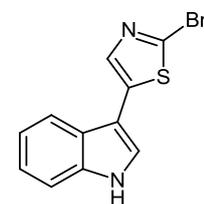
8f
 $C_{12}H_{10}N_2OS$
230.29



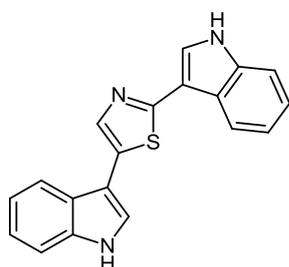
8g (*Methoxycamalexin*)
 $C_{12}H_{10}N_2OS$
230.29



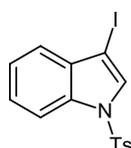
8h
 $C_{19}H_{13}N_3S$
315.39



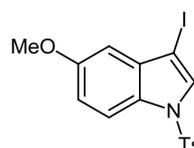
8i
 $C_{11}H_7BrN_2S$
279.16



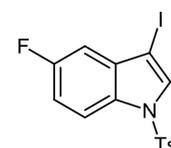
8j
 $C_{19}H_{13}N_3S$
315.39



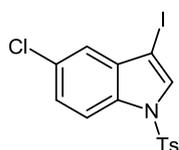
9a
 $C_{15}H_{12}INO_2S$
397.23



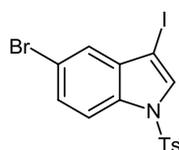
9b
 $C_{16}H_{14}INO_3S$
427.26



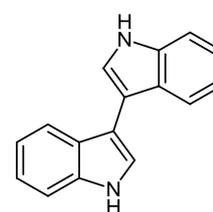
9c
 $C_{15}H_{11}FINO_2S$
415.22



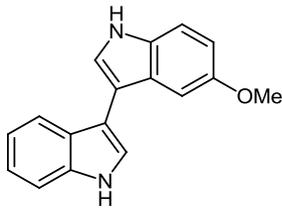
9d
 $C_{15}H_{11}ClINO_2S$
431.68



9e
 $C_{15}H_{11}BrINO_2S$
476.13



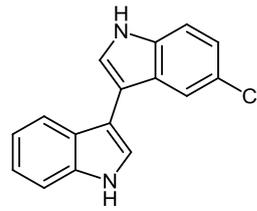
10a (*3,3'-Biindol*)
 $C_{16}H_{12}N_2$
232.28



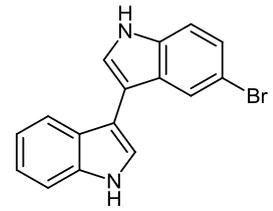
10b
 $C_{17}H_{14}N_2O$
 262.31



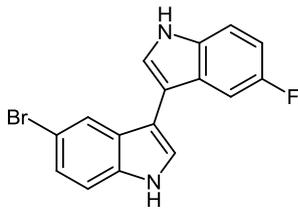
10c
 $C_{16}H_{11}FN_2$
 250.27



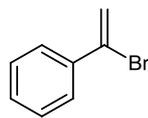
10d
 $C_{16}H_{11}ClN_2$
 266.72



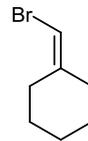
10e
 $C_{16}H_{11}BrN_2$
 311.18



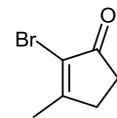
10f
 $C_{16}H_{10}BrFN_2$
 329.17



11a
 C_8H_7Br
 183.05



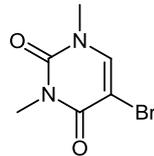
11b
 $C_7H_{11}Br$
 175.07



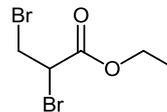
11c
 C_6H_7BrO
 175.02



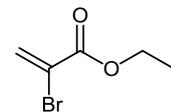
11d
 C_5H_9Br
 149.03



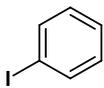
11e
 $C_6H_7BrN_2O_2$
 219.04



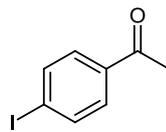
12
 $C_5H_8Br_2O_2$
 259.92



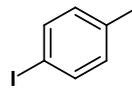
13
 $C_5H_7BrO_2$
 179.01



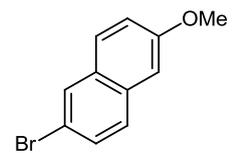
14a
 C_6H_5I
 204.01



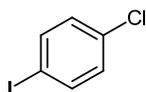
14b
 C_8H_7IO
 246.05



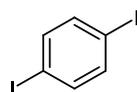
14c
 C_7H_7I
 218.03



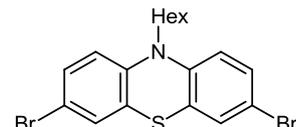
14d
 $C_{11}H_3BrO$
 237.09



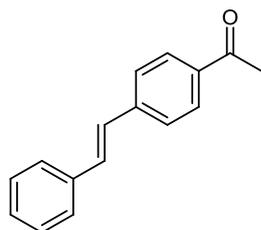
14e
 C_6H_4ClI
 238.45



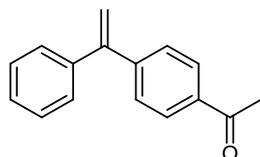
14f
 $C_6H_4I_2$
 329.90



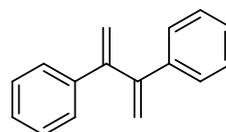
14g
 $C_{18}H_{19}Br_2NS$
 441.22



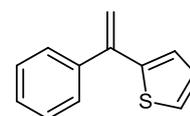
15a
C₁₆H₁₄O
222.28



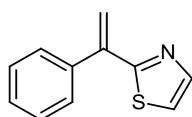
15b
C₁₆H₁₄O
222.28



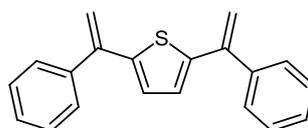
15c
C₁₆H₁₄
206.28



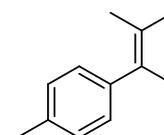
15d
C₁₂H₁₀S
186.27



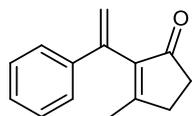
15e
C₁₁H₉NS
187.26



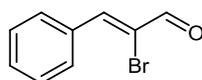
15f
C₂₀H₁₆S
28.41



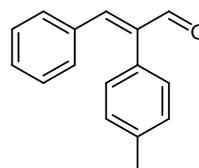
15g
C₁₂H₁₆
160.26



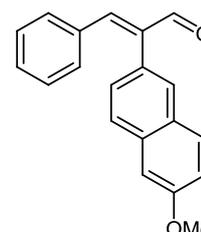
15h
C₁₄H₁₄O
198.26



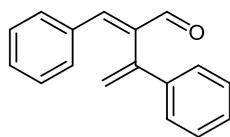
16
C₉H₇BrO
211.06



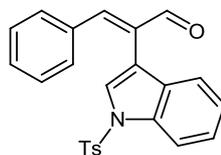
17a
C₁₆H₁₄O
222.28



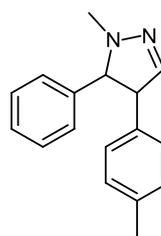
17b
C₂₀H₁₆O₂
288.34



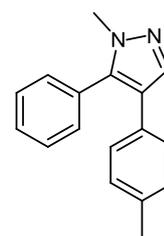
17c
C₁₇H₁₄O
234.29



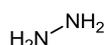
17d
C₂₄H₁₉NO₃S
401.48



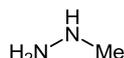
18 (Isomerengemisch)
C₁₇H₁₈N₂
250.34



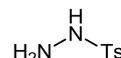
19
C₁₄H₁₆N
248.32



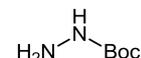
20a
H₄N₂
32.05



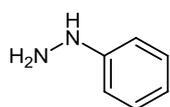
20b
CH₆N₂
46.07



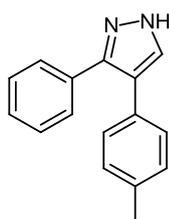
20c
C₇H₁₀N₂O₂S
186.23



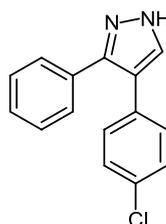
20d
C₅H₁₂N₂O₂
132.16



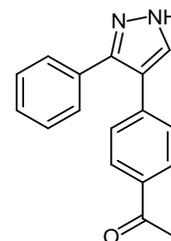
20e
C₆H₈N₂
108.14



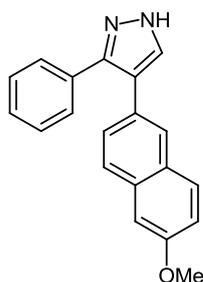
21a
C₁₆H₁₄N₂
234.30



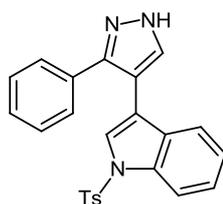
21b
C₁₅H₁₁ClN₂
254.71



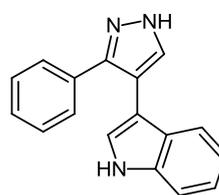
21c
C₁₇H₁₄N₂O
262.31



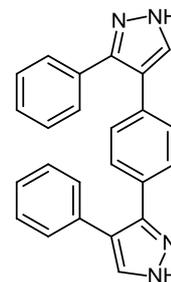
21d
C₂₀H₁₆N₂O
300.35



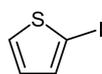
21e
C₂₄H₁₉N₃O₃S
413.49



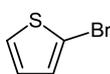
21f
C₁₇H₁₃N₃
259.31



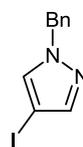
21g
C₂₄H₁₈N₄
362.43



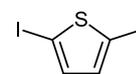
22a
C₄H₃IS
210.04



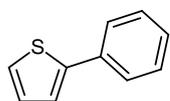
22b
C₄H₃BrS
163.04



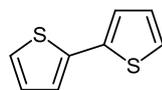
22c
C₁₀H₉IN₂
284.10



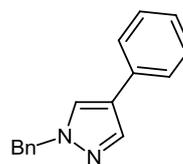
22d
C₄H₂I₂S
441.22



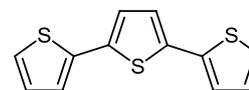
23a
C₁₀H₈S
160.24



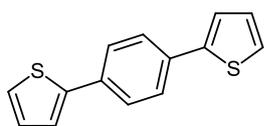
23b
C₈H₆S₂
166.26



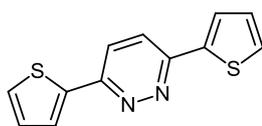
23c
C₁₆H₁₄N₂
234.30



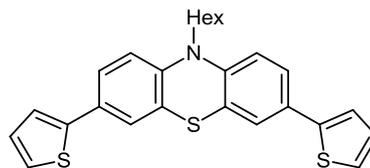
23d
C₁₂H₈S₃
248.39



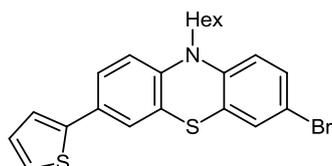
23e
 $C_{14}H_{10}S_2$
 242.36



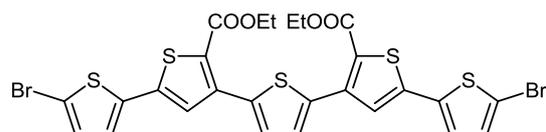
23f
 $C_{12}H_8N_2S_2$
 244.34



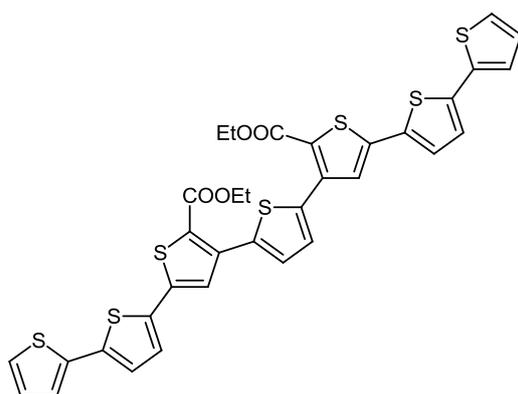
23g
 $C_{26}H_{25}NS_3$
 447.68



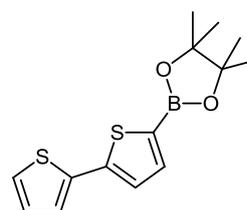
23h
 $C_{22}H_{22}BrNS_2$
 444.45



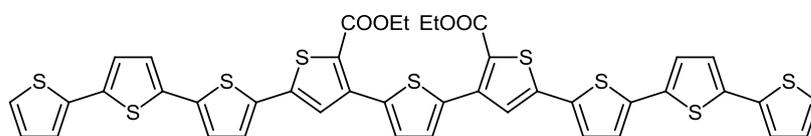
24
 $C_{26}H_{18}Br_2O_4S_5$
 714.55



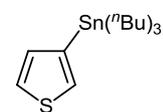
25
 $C_{34}H_{24}O_4S_7$
 721.01



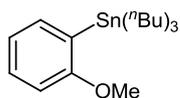
26
 $C_{14}H_{17}BO_2$
 292.22



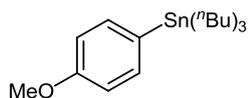
27
 $C_{42}H_{28}O_4S_9$
 885.25



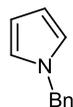
28a
 $C_{16}H_{30}SSn$
 373.18

**28b**C₁₉H₃₄OSn

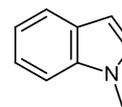
397.18

**28c**C₁₉H₃₄OSn

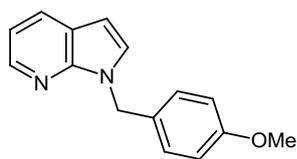
397.18

**29a**C₁₁H₁₁N

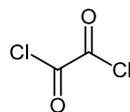
157.21

**29b**C₉H₉N

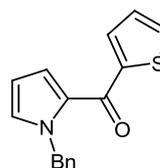
131.17

**29c**C₁₅H₁₄N₂O

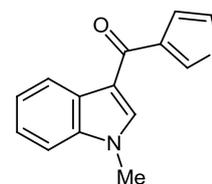
238.28

**30**C₂Cl₂O₂

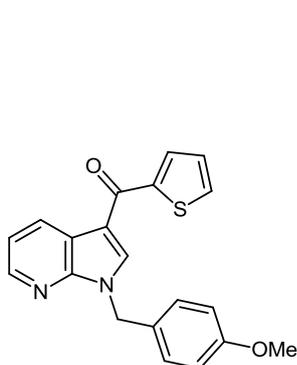
126.93

**31a**C₁₆H₁₃NO₃

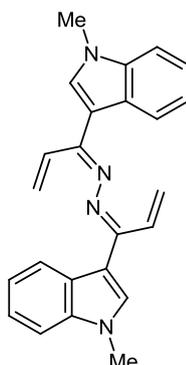
267.35

**31b**C₁₄H₁₁NOS

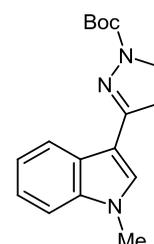
291.31

**31c**C₂₀H₁₆N₂O₂S

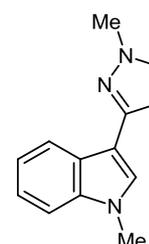
348.42

**32**C₂₄H₂₂N₄

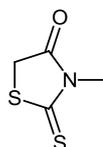
366.46

**33a**C₁₇H₂₁N₃O₂

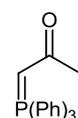
299.37

**33b**C₁₃H₁₅N₃

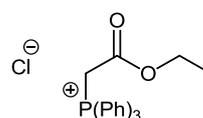
213.28

**34**C₄H₅NOS₂

147.22

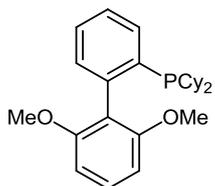
**35a**C₂₁H₁₉OP

318.35

**35b**C₂₂H₂₂ClO₂P

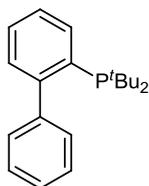
384.84

9.1 Verwendete sterisch anspruchsvolle Phosphanliganden



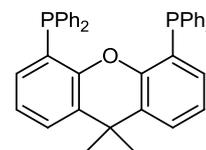
SPhos

2-Dicyclohexylphosphan-2',6'-dimethoxybiphenyl



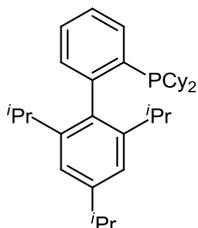
JohnPhos

2-(Di-*tert*-butylphosphan)biphenyl



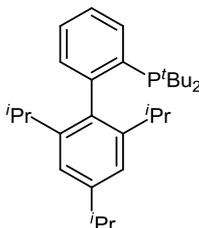
XantPhos

4,5-Bis(diphenylphosphan)-9,9'-dimethylxanthen



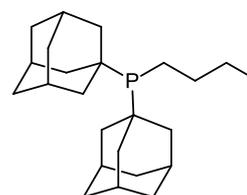
XPhos

2-(Dicyclohexylphosphan)-2',4',6'-Triisopropylbiphenyl



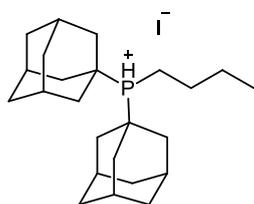
***tert*-Butyl XPhos**

2-(Di-*tert*-butylphosphan)-2',4',6'-Triisopropylbiphenyl



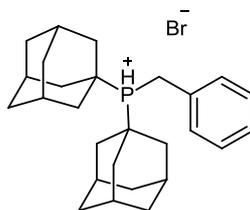
cataCXium[®]

Di(adamantan-1-yl) (*n*-butyl)phosphan



cataCXium[®] AHI

Di(adamantan-1-yl) (*n*-butyl)phosphoniumiodid



cataCXium[®] ABn HBr

Di(adamantan-1-yl) (*benzyl*)phosphoniumbromid

10 Literaturverzeichnis

- ¹ J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.
- ² Für umfassende, aktuelle Reviews, siehe: a) T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673. b) T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010-3021. c) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40-49. d) P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1-4.
- ³ Eigene Darstellung nach: T. J. J. Müller, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 25-94.
- ⁴ Für umfassende, aktuelle Reviews, siehe: a) H. Eckert, *Molecules* **2012**, *17*, 1074-1102. b) M. A. Mironov, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 423-431. c) J. Zhu (Hrsg.), H. Bienaymé (Hrsg.), *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. d) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108. e) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. f) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Odon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- ⁵ L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- ⁶ Für enorme Bedeutung von Katalyse, siehe: a) G. Centi, S. Perathoner, *Catal. Today* **2003**, *77*, 287-297. b) Für Reviews zur Enzymkatalyse, siehe: *Chem. Rev.* **2006**, *106*, gesamte Ausgabe 8. c) Für Reviews zur enantioselektiven Katalyse, siehe: *Chem. Rev.* **2003**, *103*, gesamte Ausgabe 8. d) Für eine Review zum Palladium-katalysierten Aufbau von Heterocyclen, siehe: G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101-4111.
- ⁷ V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402-4421.
- ⁸ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
- ⁹ A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
- ¹⁰ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1473-1474.
- ¹¹ I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- ¹² A. de Meijere (Hrsg.), F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ¹³ L. F. Tietze, I. Hiriyakkanavar, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.

- ¹⁴ Ein faszinierendes (wenn auch enzymkatalysiertes Beispiel) ist die Biosynthese von Lanosterin aus Squalen. K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2930-2952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812-2833.
- ¹⁵ Für umfangreiche Reviews, siehe: a) J. M. Rollinger, T. Langer, H. Stuppner, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1491-1507. b) M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *2*, 162-195. c) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 102-1037.
- ¹⁶ Eigene Darstellung nach: D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 102-1037.
- ¹⁷ Für Reviews zum Thema Heterocyclen, siehe: a) *Chem. Rev.* **2004**, *104*, gesamte Ausgabe 5. b) A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126.
- ¹⁸ Für eine umfassende Review zur Anwendung von Kreuzkupplung-Reaktionen in der Totalsynthese, siehe: K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564-4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- ¹⁹ Für die erste Publikation, siehe: a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519. Für umfangreiche Reviews hierzu, siehe: b) A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854-6869; *Angew. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. c) H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *12*, 2013-2030. d) N. Miyaura, A. de Meijere (Hrsg.), F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 41-123. e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ²⁰ P. J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgard, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443-3447.
- ²¹ N. Miyaura, A. de Meijere (Hrsg.), F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Seite 53.
- ²² M. Prieto, E. Zurita, E. Rosa, L. Muñoz, P. Lluyd-Williams, E. Giralt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812-6820.
- ²³ N. Miyaura, A. de Meijere (Hrsg.), F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 41-53.
- ²⁴ a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, **2004**, 3. korrigierter Nachdruck, 1214. b) N. Miyaura, A. de Meijere (Hrsg.), F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 44-45.
- ²⁵ C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482-3485.

- 26 a) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450.
b) T. Ishiyama, T. Ahiko, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892. c) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- 27 a) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164-168.
b) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459.
- 28 O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271.
- 29 a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570-2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416. b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
- 30 O. Baudoin, M. Cesario, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199-1207.
- 31 M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517-9520.
- 32 P.-E. Broutin, I. Čerňa, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419-4422.
- 33 A. S. Abreu, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, I. C. F. R. Ferreira, R. C. Calhelha, L. M. Estevinho, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2951-2957.
- 34 T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 99-110.
- 35 R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1976**.
- 36 D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, *25*, 607.
- 37 Für die Synthese von Indolen, siehe [35] und [36], sowie die dort zitierte Literatur.
- 38 W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 24. Überarb. Auflage, **2004**, 775-781.
- 39 Für eine interessante Review zu marinen Indolalkaloiden als Quelle für pharmakologische Anwendung, siehe: W. Gul, M. T. Hamann, *Life Sci.* **2005**, *78*, 442-453.
- 40 J. Kobayashi, T. Murayama, M. Ishibashi, S. Kosuge, M. Takamatsu, Y. Ohizumi, H. Kobayashi, T. Ohta, S. Nozoe, T. Sasaki, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7699-7702.
- 41 S. Tsujii, K. L. Rinehart, S. P. Gunasekera, Y. Kashman, S. S. Cross, M. S. Lui, S. A. Pomponi, M. C. Diaz, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5446-5453.
- 42 S. A. Adesanya, M. Chbani, M. Pais, C. Debitus, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 525-527.

- 43 H. Shinonaga, H. Shigemori, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1603-1605.
- 44 Für ein Beispiel zu anti-Influenza-Aktivität, siehe: a) M. S. Morales-Rios, O. R. Suarez-Castillo, J. J. Trujillo-Serrato, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1186-1192. Für ein Beispiel zu anti-HIV-Aktivität, siehe: b) H. R. Bokesch, L. K. Pannell, T. C. McKee, M. R. Boyd, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6305-6308.
- 45 A. E. Wright, S. A. Pomponi, S. S. Cross, P. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772-4775.
- 46 B. Jiang, J. M. Smallheer, C. Amaral-Ly, M. A. Wuonola, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6823-6827.
- 47 J. F. Hu, J. A. Schetz, M. Kelly, J. N. Peng, K. K. H. Ang, H. Flotow, C. Y. Leong, S. B. Ng, A. D. Buss, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 476-480.
- 48 J. Kobayashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1191-1194.
- 49 K. L. Rinehart, J. Kobayashi, G. C. Harbour, J. Gilmore, M. Mascal, T. G. Holt, L. S. Shield, F. Lafargue, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378-3387.
- 50 a) K. S. Ryan, C. S. Drennan, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 351-364. Für eine Review zu Bis- und Trisindolen, siehe: b) L. Gupta, A. Talwar, P. M. S. Chauhan, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1789-1803. Für Reviews zu Bisindolen, siehe: c) C.-G. Yang, H. Huang, B. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1691-1720. d) A. Aygün, U. Pindur, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1113-1127.
- 51 a) X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3761-3764. b) S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1437-1441.
- 52 Isolierung von Dragmacidin: S. Kohmoto, Y. Kashman, O. J. McConnell, K. L. Rinehart, Jr., A. Wright, F. J. Koehn, *Org. Chem.* **1988**, *53*, 3116-3118.
- 53 a) P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, A. Montalbano, A. Martorana, G. Dattolo, O. Gia, J. D. Via, G. Cirricione, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2342-2346. b) F. Y. Miyake, K. Jakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2121-2123.
- 54 K. A. McArthur, S. S. Mitchell, G. Tsueng, A. Rheingold, D. J. White, J. Grodberg, K. S. Lam, B. C. M. Potts, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1732-1737.
- 55 N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stolz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13179-13184.

- 56 Für eine aktuelle Review zu Variolinen und verwandten Alkaloiden, siehe: S. R. Walker, E. C. Carter, B. C. Huff, J. C. Morris, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080-3098.
- 57 Für die Synthese von Meridianinen durch carbonylierende *Sonogashira*-Kupplung, siehe: A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7112-7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956.
- 58 T. Endo, M. Tsuda, J. Fromont, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 423-424.
- 59 a) N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987-3992. b) G. Trimurtulu, D. J. Faulkner, N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993-4000.
- 60 a) R. J. Anderson, J. C. Morris, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8697-8699. b) R. J. Anderson, J. B. Hill, J. C. Morris, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6204-6212.
- 61 a) J. Mendiola, J. M. Minguez, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3253-3256. b) J. Mendiola, A. Baeza, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4974-4983. c) A. Baeza, J. Mendiola, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4879-4882.
- 62 L. H. Franco, E. Bal de Joffe, L. Puricelli, M. Tatian, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1130-1132.
- 63 A. M. Seldes, M. F. R. Brasco, L. H. Franco, J. A. Palermo, *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 555-563.
- 64 a) P. M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado, J. A. Bleda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4777-4780. b) P. M. Fresneda, P. Molina, J. A. Bleda, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2355-2363.
- 65 a) K. Bettayeb, O. M. Tirado, S. Marionneau-Lambot, Y. Ferandin, O. Lozach, J. C. Morris, S. Mateo-Lozano, P. Drückes, C. Schächtele, M. Kubbutat, F. Liger, B. Marquet, B. Joseph, A. Echalié, J. Endicott, V. Notario, L. Meijer, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8325-8334. b) A. Echalié, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clement, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 737-751.
- 66 E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3139-3141.
- 67 a) C. R. Schmidt, C. A. Beck, J. S. Cronin, M. A. Staszak, *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 670-673. b) V. Prey, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, *75*, 350-356. c) V. Prey, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1219-1225.

- 68 B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 24, 4532-4535.
- 69 Á. Mosquera, R. Riveiros, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3745-3748.
- 70 B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8473-8480.
- 71 BBr₃ wurde für eine Demethylierung in der Synthese von *Hyrtiosin B* eingesetzt. J. Bergman, T. Janosik, A.-L. Johnsson, *Synthesis* **1999**, 4, 580-582.
- 72 Die biologischen Tests wurden von Dr. *Dieter Dorsch* und Dr. *Christian Sirrenberg* (Merck Serono R&D, Merck KGaA Darmstadt) durchgeführt. Die Kinasetests wurden bei der Division of Signal Transduction Therapy (DSTT), University of Dundee, Vereinigtes Königreich, durchgeführt. Die eingesendeten Proben von Verbindung **5a**, **5b**, **5e** und **6** wurden von Dr. *Eugen Merkul* synthetisiert.
- 73 K. Müller, H. Börger, *Arb. Biol. Reichsanstalt. Land Forstwirtschaft.* **1940**, 23, 189-231.
- 74 Für aktuelle Reviews zu Phytoalexinen, siehe: a) M. S. C. Pedras, E. E. Yaya, E. Glawischnig, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 28, 1381-1405. b) I. Ahuja, R. Kissen, A. M. Bones, *Trends Plant Sci.* **2012**, 17, 1360-1385.
- 75 M. S. C. Pedras, *Chem. Rec.* **2008**, 8, 109-115.
- 76 M. S. C. Pedras, Z. Minic, M. Jha, *FEBS J.* **2008**, 275, 3691-3705.
- 77 Für allgemeine Reviews zu *Camalexin*, siehe: a) T. Rauhut, E. Glawischnig, *Phytochemistry* **2009**, 70, 1638-1644. b) E. Glawischnig, *Phytochemistry* **2007**, 68, 401-406.
- 78 a) L. M. Browne, K. L. Conn, W. A. Ayer, J. P. Tewari, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 3909-3914. b) J. Tsuji, E. P. Jackson, D. A. Gage, R. Hammerschmidt, S. C Somerville, *Plant Physiol.* **1992**, 98, 1304-1309. c) L. D. Jimenez, W. A. Ayer, J. P. Tewari, *Phytoprotection* **1997**, 78, 99-103. d) M. Zook, L. Leege, D. Jacobson, R. Hammerschmidt, *Phytochemistry* **1998**, 49, 2287-2289.
- 79 M. S. C. Pedras, Z. Minic, V. K. Sarma-Mamillapalle, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 2429-2435.
- 80 R. Mezencev, J. Mojzis, M. Pilatova, P. Kutschy, *Neoplasms* **2003**, 50, 239-245.
- 81 R. Mezencev, T. Updegrove, P. Kutschy, M. Repovská, J. F. McDonald, *J. Nat. Med.* **2011**, 65, 488-499.
- 82 W. A. Ayer, P. A. Craw, Y. Ma, S. Miao, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2919-2924.

- 83 A. Fürstner, A. Ernst, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 773-786.
- 84 T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Takazawa, H. Yamanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1927-1934.
- 85 M. Dzurilla, P. Kutschy, J. Zaletova, M. Ruzinsky, V. Kovacik, *Molecules* **2001**, *6*, 716-720.
- 86 N. Zou, J.-F. Liu, B. Jiang, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 754-755.
- 87 X.-H. Gu, X.-Z. Wan, B. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 569-572.
- 88 S. Sakemi, H. H. Sun, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304-4306.
- 89 I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, *18*, 2085-2086.
- 90 I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831.
- 91 Für weitere Synthesen von Nortopsentinen, siehe: a) C. J. Moody, J. R. A. Roffey, *Arkivoc* **2000**, *3*, 393-401. b) P. Fresneda, P. Molina, M. A. Sanz, *Synlett* **2001**, *2*, 218-221.
- 92 E. Merkul, Dissertation **2011**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 93 M. D. Cliff, S. G. Pyne, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2378-2383.
- 94 a) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3799-3802; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3725-3728. b) C.-L. Fang, S. Horne, N. Taylor, R. Rodrigo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9480-9486.
- 95 R. S. Norton, R. J. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3628-3635.
- 96 J. A. Bush, B. H. Long, J. J. Catino, W. T. Bradner, K. Tomita, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 668-678.
- 97 a) T. Tamaoki, H. Notomo, I. Takahashi, Y. Kato, M. Morimoto, F. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135*, 397-402. b) H. Kase, K. Iwahashi, Y. Matsuda, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1059-1065.
- 98 A. Voldoire, M. Sancelme, M. Prudhomme, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, S. Léonce, A. Lambel, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 357-365.
- 99 B. V. Bertinetti, M. A. Rodriguez, A. M. Godeas, G. M. Cabrera, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 681-683.
- 100 A. R. Hodder, R. J. Capon, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1661-1663.

- ¹⁰¹ T. Kujala, K. Klika, V. Ovcharenko, J. Loponen, M. Vienola; K. Pihlaja, *Z. Naturforsch.* **2001**, *56*, 714-718.
- ¹⁰² M. D. Carter, M. Hadden, D. F. Weaver, S. M. H. Jacobo, E. Lu, *Internationales Patent, EWO 125324 A1*, **2006**.
- ¹⁰³ Für Arbeiten zu 2,2'-verknüpften Indolen: a) N. R. Yepuri, R. Haritakul, P. A. Keller, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2501-2504. b) L. Pelli, P. Manini, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7191-7194. c) P. A. Keller, N. R. Yepuri, M. J. Kelso, M. Mariani, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7787-7795. d) T. Janosik, J. Bergman, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2371-2371. e) D. S. C. Black, A. J. Ivory, N. Kumar, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7003-7012. Für Arbeiten zu 2,3'-verknüpften Indolen: f) Z. Liang, J. Zhao, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 170-177. g) A. Pezzella, L. Panzella, A. Natangelo, M. Arzillo, A. Napolitano, M. d'Ischia, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9225-9230. h) L. Panzella, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1411-1414. i) M. d'Ischia, A. Napolitano, A. Pezzella, E. J. Land, C. A. Ramsden, P. A. Riley, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2005**, *89*, 1-63. j) J. T. Kuethe, A. Wong, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3721-3723.
- ¹⁰⁴ a) U. Berens, J. M. Brown, J. Long, R. Seike, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 285-292. b) J. Bergman, N. Eklund, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1445-1450. c) E. Desarbre, J. Bergman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2009-2016.
- ¹⁰⁵ C. Ramesh, V. Kavala, C.-W. Kuo, B. R. Raju, C.-F. Yao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *20*, 3796-3801.
- ¹⁰⁶ a) S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, A. Cowley, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3695-3712. b) R. Grigg, A. Teasdale, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3859-3862.
- ¹⁰⁷ H. A. Duong, S. Chua, P. B. Huleatt, C. L. L. Chai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9177-9180.
- ¹⁰⁸ K. Mitsudo, P. Thansandote, T. Wilhelm, B. Mariampillai, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3939-3942.
- ¹⁰⁹ C. S. Krämer, T. J. Zimmermann, M. Sailer, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2002**, *9*, 1163-1170.
- ¹¹⁰ Für eine Zusammenfassung zur Heck-Reaktion, siehe: a) S. Bräse, A. de Meijere, F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim,

- 1998**, 217-315. Für Originalliteratur, siehe: b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. c) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- ¹¹¹ S. Bräse, A. de Meijere, F. Diederich (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 217-315.
- ¹¹² N. Miyaura, M. Satoh, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3745-3748.
- ¹¹³ Beispiele hierfür sind: a) H.-P. Zhang, Y.-Z. Dai, X. Zhou, Huang Yu, *Synlett* **2012**, *23*, 1221-1224. b) M. Lüthy, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3444-3447. c) R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161-168. d) C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 827-830. e) J. Boukouvalas, N. Lachance, M. Oullet, M. Trudeau, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7665-7668. f) J.-P. Strachan, J. T. Sharp, S. Parsons, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1998**, *4*, 807-812. g) R. Rossi, F. Bellina, A. Carpita, *Synlett* **1996**, *4*, 356-358.
- ¹¹⁴ a) K. A. Scheidt, T. D. Bannister, A. Tasaka, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981-6990. b) K. A. Scheidt, A. Tasaka, T. D. Bannister, M. D. Wendt, W. R. Roush, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1760-1762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1652-1655.
- ¹¹⁵ Y. Kishi, R.W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-I. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525-7530.
- ¹¹⁶ R. S. Coleman, M. C. Walczak, E. L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16038-16039.
- ¹¹⁷ F. Berthiol, H. Doucet, M. Santelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *6*, 1091-1096.
- ¹¹⁸ G. A. Molander, T. Fumagalli, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5743-5747.
- ¹¹⁹ S. Norsikian, J.-F. Soulé, A. Cannillo, R. Guillot, M.-E. Tran Huu Dau, J.-M. Beau, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 544-547.
- ¹²⁰ K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589-5591.
- ¹²¹ W. Li, J. Li, Z.-K. Wan, J. Wu, W. Massefski, *Org. Lett.* **2007**, *22*, 4607-4610.
- ¹²² a) A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1086-1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056-1058. b) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth.*

- Catal.* **2002**, *344*, 209-217. c) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315-4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153-4155.
- ¹²³ A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, C. Fuhrmann, N. Shakih, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 36-39.
- ¹²⁴ Für eine aktuelle Review zu Pyrazolen, siehe: a) A. Schmidt, A. Dreger, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423-1463. b) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 179-184. Für umfassende Reviews zu Pyrazolen, siehe: c) J. Elguero, A. R. Katritzky (Hrsg.), C. W. Rees (Hrsg.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, UK, **1984**, 167-303. d) J. Elguero, A.R. Katritzky (Hrsg.), C. W. Rees (Hrsg.), E. F. V. Scriven (Hrsg.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Oxford, UK, **1996**, 1-75. e) A. N. Kost, I. I. Grandberg, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 347-429.
- ¹²⁵ Für Reviews, siehe: a) M. Viciano-Chumillas, S. Tanase, L. J. de Jongh, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *22*, 3403-3418. b) S. Trofimenko, *Polyhedron* **2004**, *23*, 197-203. c) M. D. Ward, J. A. McCleverty, J. C. Jeffrey, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 251-272. d) R. Mukherjee, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151-218. e) S. Trofimenko, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 497-509.
- ¹²⁶ A. Dolars, C.-W. Schellhammer, J. Schroeder, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 693-707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 665-679.
- ¹²⁷ Für UV-Stabilisatoren, siehe: a) J. Catalan, F. Fabero, R. M. Claramunt, M. D. Santa Maria, M. C. Foces-Foces, F. Hernandez Cano, M. Martinez-Ripoll, J. Elguero, R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5039-5048. Für photoinduzierten Elektronentransfer, siehe: b) Y.-P. Yen, T.-M. Huang, Y.-P. Tseng, H.-Y. Lin, C.-C. Lai, *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 393-398. c) T. Karatsu, N. Shiochi, T. Aono, N. Miyagawa, A. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1227-1231.
- ¹²⁸ R. A. Singer, S. Caron, R. E. McDermott, P. Arpin, N. M. Do, *Synthesis* **2003**, *11*, 1727-1731.
- ¹²⁹ L. D. Wise, D. E. Butler, H. A. DeWald, D. M. Lustgarten, I. C. Pattison, D. N. Schweiss, L. L. Coughenour, D. A. Downs, T. G. Heffner, T. A. Pugsley, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1807-1812.
- ¹³⁰ a) S. A. Gürsoy, G. Demirayak, K. Çapan, K. Erol, K. Vural, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 359-364. b) G. Menozzi, L. Mosti, P. Fossa, F. Mattioli, M. Ghia, *J. Heterocycl.*

- Chem.* **1997**, *34*, 963-968. c) G. Menozzi, P. L. Schenone, L. Mosti, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 997-1002.
- ¹³¹ a) E.-S. A. M. Badawey, I. M. El-Ashmawey, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349-361. b) K. Tsuji, N. Konishi, G. W. Spears, T. Ogino, K. Nakamura, T. Tojo, T. Ochi, F. Shimojo, H. Senoh, M. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1475-1481. c) L. V. G. Nargund, V. Hariprasad, G. R. N. Reddy, *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 892-894.
- ¹³² a) G. Daidone, B. Maggio, S. Plescia, D. Raffa, C. Musiu, C. Milia, G. Perra, M. E. Marongiu, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 375-882. b) E. C. Taylor, H. H. Patel, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8089-8100.
- ¹³³ B. L. Walworth, E. Klingsberg, *Deutsches Patent*, DE 2260485 19730628, **1973**.
- ¹³⁴ Für die *Combrestatin A-4*-Analoge, siehe a) K. Ohsumi, T. Hatanaka, K. Fujita, R. Nakagawa, Y. Fukuda, Y. Nihei, Y. Suga, Y. Morinaga, Y. Akiyama, T. Tsuji, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3153-3158. Für die selektiven COX-2-Inhibitoren, siehe: b) T. D. Penning, S. Kramer, L. F. Lee, P. W. Collins, C. M. Koboldt, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *16*, 2121-2124.
- ¹³⁵ G. Coispeau, J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2717-2736.
- ¹³⁶ Für exemplarische Synthesen, siehe: a) H. Garia, S. Iborra, M. A. Miranda, I. M. Morera, J. Primo, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1754-1755. b) L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 3664-3673.
- ¹³⁷ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2004**, 57-58.
- ¹³⁸ a) G. Manecke, H. U. Schenk, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 617-619. b) G. Manecke, H. U. Schenk, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2061-2063.
- ¹³⁹ Für Beispiele hierfür, siehe: a) J.-T. Li, Y. Yin, L. Li, M.-X. Sun, *Ultrasonics Sonochemistry* **2010**, *17*, 11-13. b) M. M. Ahlström, M. Ridderström, I. Zamora, K. Luthman, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4444-4452. c) H. Jörlander, *Chem Ber.* **1916**, *49*, 2782-2795.
- ¹⁴⁰ a) A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang, M. V. Voronkov, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6787-6791. b) Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2833-2836.
- ¹⁴¹ a) T.-A. Tran, J. B. Ibarra, Y.-J. Shin, B. Ullman, N. Zou, X. Zeng, *Internationales Patent*, 068242 A1, **2010**. b) T. Selby, J. F. Berezna, J. J. Bisaha, A. X. Ding, V.

- Gopalsamuthiram, M. A. Hanagan, J. K. Long, A. E. Taggi, *Internationales Patent*, 137538 A2, **2009**. c) P. R. Verhoest, D. J. Hoover, *United States Patent*, US 0176829 A1, **2009**. d) R. Bonjouklian, R. D. Dally, A. De Dios, M. F. Prado Catalina, C. Dominguez-Fernandez, C. Jaramillo Aguado, B. Lopez De Uralde-Garmendia, C. Montero Salgado, T. A. Shepherd, *Internationales Patent*, 080380 A1, **2005**.
- ¹⁴² B. Willy, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2082-2085.
- ¹⁴³ J. Wen, Y. Fu, R.-Y. Zhang, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2011**, 67, 9618-9621.
- ¹⁴⁴ D. L. Browne, M. D. Helm, A. Plant, J. P. A. Harrity, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8810-8812; *Angew. Chem.* **2007**, 46, 8656-8658.
- ¹⁴⁵ J. M. Tour, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 537-553.
- ¹⁴⁶ a) H. Nakanishi, N. Sumi, S. Ueno, K. Takimiya, Y. Aso, T. Otsubo, K. Komaguchi, M. Shiotani, N. Ohta, *Synth. Met.* **2001**, 119, 413-414. b) R. D McCullough, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 93-116.
- ¹⁴⁷ C. Rubeck, K. Müllen (Hrsg.), G. Wegner (Hrsg.), *Electronic Materials: The Oligomer Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 449-478.
- ¹⁴⁸ M. G. Harrison, R. H. Friend, K. Müllen (Hrsg.), G. Wegner (Hrsg.), *Electronic Materials: The Oligomer Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 515-558.
- ¹⁴⁹ a) U. Mitschke, P. Bäuerle, *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 1471-1507. b) Y. Shirota, *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 1-25.
- ¹⁵⁰ F. Garnier, K. Müllen (Hrsg.), G. Wegner (Hrsg.), *Electronic Materials, The Oligomer Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- ¹⁵¹ J. S. Cho, Y. Kojima, K. Yamamoto, *Polymers for Advanced Technologies* **2003**.
- ¹⁵² a) C. Joachim, J. K. Gimzewski, A. Aviram, *Nature* **2000**, 408, 541-548. b) R. M. Metzger, *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 2027-2036.
- ¹⁵³ a) V. Martina, K. Ionescu, L. Pigani, F. Terzi, A. Ulrici, C. Zanardi, R. Seeber, *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, 387, 2101-2110. b) J. Roncali, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 711-738.
- ¹⁵⁴ O. Tetsuo, A. Yoshio, T. Kazuo, *J. Mater. Chem.* **2002**, 12, 2565-2575.
- ¹⁵⁵ Für einige Beispiele hierzu, siehe: a) I. Imae, D. Tokita, Y. Ooyama, K. Komaguchi, J. Ohshita, Y. Harima, *J. Mater. Chem* **2012**, 22, 16407-16415. b) V. Promarak, A. Punkvuang, D. Meunmat, T. Sudyoadsuk, S. Saengsuwan, T. Keawin, *Tetrahedron*

- Letf.* **2007**, *48*, 919-923. c) M. Melucci, G. Barbarella, G. Sotgiu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8877-8884.
- ¹⁵⁶ Für aktuelle Reviews, siehe: a) F. A. Bassyouni, S. M. Abu-Bakr, M. A. Rehim, *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38*, 283-32. b) S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325-3355. c) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284. Für Lehrbücher zum Thema, siehe: d) C. O. Kappe (Hrsg.), A. Stadler (Hrsg.), *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley VCH, Weinheim, **2005**. e) J. P. Tierney (Hrsg.), P. Lidström (Hrsg.), *Microwave Assisted Organic Chemistry*, Taylor & Francis Group, Abingdon, **2004**.
- ¹⁵⁷ H. Will, P. Scholz, B. Ondruschka, *Chem. Ing. Tech.* **2002**, *74*, 1057-1067.
- ¹⁵⁸ Eigene Darstellung nach: B. Willy, *Dissertation* **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ¹⁵⁹ Eigene Darstellung nach: a) B. Willy, *Dissertation* **2008**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. b) B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, **2002**.
- ¹⁶⁰ a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660-5667. b) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1445-1447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407-1409. c) N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888-892. d) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973-2976.
- ¹⁶¹ a) X. Zhang, C. S.-M. Lee, D. M. P. Mingos, D. O. Hayward, *Cat. Lett.* **2003**, *88*, 129-139. b) X. Zhang, D. O. Hayward, D. M. P. Mingos, *Cat. Lett.* **2003**, *88*, 33-38.
- ¹⁶² M. Melucci, G. Barbarella, M. Zambianchi, P. Di Pietro, A. Bongini, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4821-4828.
- ¹⁶³ a) A. Lengar, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771-774. b) P. Appukkuttan, E. Van der Eycken, W. Dehaen, *Synlett* **2003**, *8*, 1204-1206. c) A. Fürstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-543.
- ¹⁶⁴ E. F. Flegeau, M. E. Popkin, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2495-2498.
- ¹⁶⁵ M. Teiber, *Persönliche Aufzeichnungen und Laborjournale*, Heinrich-Heine-Universität, **2010-2011**.
- ¹⁶⁶ Für die Analytik zu diesen Verbindungen, siehe: L. Bensch, *Bachelorarbeit* **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ¹⁶⁷ B. O. A. Tasch, *Diplomarbeit* **2009**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

- ¹⁶⁸ E. Merkul, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006-5011.
- ¹⁶⁹ a) M. Arnsward, W. P. Neumann, *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 7022-7028. b) M. J. Adam, T. J. Ruth, S. Jivan, B. D. Pate, *Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 329-337.
- ¹⁷⁰ B. O. A. Tasch, E. Merkul, W. Frank, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2010**, *13*, 2139-2146.
- ¹⁷¹ a) A. S. Demir, H. Findik, S. N. Tuna, N. Saygili, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1308-1312. b) S. Mohanty, D. Suresh, M. S. Balakrishna, J. T. Mague, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2114-2121. c) S. Kang, H. Ryu, S. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *610*, 38-41.
- ¹⁷² a) M. Yu, R. Tang, J. Li, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3409-3416. b) Y. Nishihara, K. Ikegashira, F. Toriyama, A. Mori, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 985-990.
- ¹⁷³ a) N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1304-1306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1282-1284. b) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907-1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876.
- ¹⁷⁴ a) J. Wang, K. Liu, Y. Liu, C. Song, Z. Shi, H. Zhang, X. Cao, J. Peng, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2563-2566. b) R. Rossi, A. Carpita, M. Ciofalo, J. L. Houben, *Gazzetta Chim. Ital.* **1990**, 793-803. c) D. Yron, A. Matharu, R. Wilson, G. Wright, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Tech., Sect. A: Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1995**, *265*, 61-76.
- ¹⁷⁵ a) D. A. Guthrie, J. D. Tovar, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4323-4326. b) S. Hotta, *J. Het. Chem.* **2001**, *38*, 923-928.
- ¹⁷⁶ a) K. Snegaroff, F. Chevallier, F. Mongin, S. Komagawa, M. Uchiyama, P. C. Gros, S. Golhen, T. Roisnel, *Chem. Euro. J.* **2010**, *16*, 8191-8201. b) G. Kossmehl, F. D. Hoppe, B. Hirsch, *Z. Naturforsch.; Chem. Sci.* **1993**, *48*, 826-843.