

**Diversitätsorientierte Synthese neuer
7-Azaindol-Derivate gegen
Therapie-resistente Tumore und Infektionen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Daniel Drießen

aus Dinslaken

Düsseldorf, März 2020

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

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

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Pietruszka

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Mai 2020

Meinem Bruder und meinen Eltern gewidmet.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit aus dem Fachbereich Organische Chemie am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zeitraum vom 04.10.2016 bis 04.03.2020 unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller selbständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (**DFG**) und das Graduiertenkolleg 2158 (**GRK2158**) unterstützt. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Bisher habe ich keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf, den 04.03.2020

Daniel Drießen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert und durch Vorträge oder Poster auf wissenschaftlichen Fachtagungen präsentiert:

Publikationen:

D. Drießen, F. Stuhldreier, A. Frank, H. Stark, S. Wesselborg, B. Stork, T. J. J. Müller, *Novel meriolin derivatives as rapid apoptosis inducers. Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 3463-3468.

D. Drießen, Lukas Biesen, T. J. J. Müller, *Sequentially Catalyzed Three-Component Masuda–Suzuki–Sonogashira Synthesis of Fluorescent 2-Alkynyl-4-(7-azaindol-3-yl)pyrimidines: Three Palladium-Catalyzed Processes in a One-Pot Fashion. Synlett* **2020**, 31, A-F. Manuskript zur Publikation akzeptiert.

N. Rehberg, G. A. Sommer, D. Drießen, M. Kruppa, E. T. Adeniyi, W. Lin, K. Wolf, B. O. A. Tasch, K. Zhu, T. J. J. Müller, R. Kalscheuer, *Nature-inspired (Di)Azine-bridged Bisindole Alkaloids with Potent Antibacterial In Vitro and In Vivo Efficacy Against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J. Med. Chem.* **2020**. Manuskript zur Publikation eingereicht.

Vorträge auf Fachtagungen:

- [1] „Meriolin Derivatives via One-Pot Masuda Borylation-Suzuki Coupling Sequence.” Mini Symposium Novartis, 5. Juni **2019**, Basel, Schweiz.
- [2] „Diversity-oriented One-pot Synthesis of Novel Active Agents Against Therapy Resistant Tumors and Infections.” Symposium GRK 2158, 17.-21. September **2018**, Beijing, China.
- [3] „Diversity-oriented One-pot Synthesis of Novel Active Agents Against Therapy Resistant Tumors and Infections.” Symposium GRK 2158, 20.-22. September **2017**, Düsseldorf, Deutschland.

Poster auf Fachtagungen:

- [1] „Novel Meriolin Derivatives as Rapid Apoptosis Inducers” Symposium GRK 2158, 27.-28. Mai **2019**, Düsseldorf, Deutschland.
- [2] „Synthesis of Meriolin Derivatives via Masuda-Suzuki Sequence” MCR Konferenz, 26.-31. August **2018**, Düsseldorf, Deutschland.

- [3] „Synthesis of Meriolin Derivatives via Masuda-Suzuki Sequence” DECHEMA, 30.-31. Januar **2018**, Frankfurt, Deutschland.
- [4] „Diversity-oriented One-pot Synthesis of Novel Active Agents Against Therapy Resistant Tumors and Infections.” Symposium GRK 2158, 20.-22. September **2017**, Düsseldorf, Deutschland.

Eigenbeteiligung

Große Teile der Ergebnisse des Kapitels **4.2 Neuartige Meriolin-Derivate via Masuda-Suzuki-Sequenz** wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (D. Drießen, F. Stuhldreier, A. Frank, H. Stark, S. Wesselborg, B. Stork, T. J. J. Müller, *Novel meriolin derivatives as rapid apoptosis inducers. Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3463-3468.). Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat das thematische Grundkonzept ausgearbeitet und die Forschung thematisch betreut. Die durchgeführten Synthesen, deren Auswertung und Deutung sowie der erste Entwurf des Manuskripts erfolgten durch mich. Die Koordination der Kooperationen mit den beteiligten Arbeitsgruppen *Wesselborg*, *Stork* und *Stark* erfolgte ebenfalls durch mich. Die biologischen Messungen wurden von *Annika Frank* und *Fabian Stuhldreier* durchgeführt. Diskussion und Auswertung der Messergebnisse erfolgte gemeinschaftlich. Die folgenden Abbildungen und Tabellen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht, wurden allerdings für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

Abbildungen: 4.10, 4.13, 4.14

Tabellen: 4.3

Die folgenden Abbildungen wurden in Zusammenarbeit mit *Annika Frank* (A. F.) und *Fabian Stuhldreier* (F. S.) erstellt und sind bisher unveröffentlicht:

Abbildungen: 4.15 (F. S.), 4.17 (F. S.), 4.19 (A. F.)

Das Kapitel **4.3 Methodische Erweiterung der Masuda-Suzuki-Sequenz** wurde bereits zur Publikation in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift akzeptiert (D. Drießen, Lukas Biesen, T. J. J. Müller, *Sequentially Catalyzed Three-Component Masuda–Suzuki–Sonogashira Synthesis of Fluorescent 2-Alkynyl-4-(7-azaindol-3-yl)pyrimidines: Three Palladium-Catalyzed Processes in a One-Pot Fashion. Synlett* **2020**, *31*, A-F.). Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat das thematische Grundkonzept ausgearbeitet und die Forschung thematisch betreut. Die durchgeführten Synthesen, deren Auswertung und Deutung sowie der erste Entwurf des Manuskripts erfolgten durch mich. Die photophysikalischen Untersuchungen erfolgten ebenfalls durch mich. Die quantenchemischen Berechnungen wurden in

Kooperation mit *Lukas Biesen* (Mitglied der Arbeitsgruppe *Müller*) durchgeführt (**Abb. 4.30**, unveröffentlicht). Alle weiteren Schemata, Abbildungen und Tabellen sind bisher unveröffentlicht und wurden eigenständig erstellt.

Teile des Kapitels **4.4 (Di)Azin-verbrückte 3,3'-Bis(7-Aza)indole via Masuda-Suzuki-Suzuki-Sequenz** wurden bereits zur Publikation in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift eingereicht (N. Rehberg, G. A. Sommer, D. Drießen, M. Kruppa, E. T. Adeniyi, W. Lin, K. Wolf, B. O. A. Tasch, K. Zhu, T. J. J. Müller, R. Kalscheuer, *Nature-inspired (Di)Azine-bridged Bisindole Alkaloids with Potent Antibacterial In Vitro and In Vivo Efficacy Against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *J. Med. Chem.* **2020**.). Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* hat das thematische Grundkonzept der chemischen Aspekte ausgearbeitet und die Forschung thematisch betreut. Die in dieser Dissertation genannten Synthesen und Optimierungsstudien erfolgten durch mich. Die biologischen Testreihen wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Kalscheuer* sowie durch die Arbeitsgruppe *Zhu* (Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, No. 2 Yuanmingyuan West Road, Beijing 100193, China) durchgeführt. Alle Schemata, Abbildungen und Tabellen sind bisher unveröffentlicht und wurden eigenständig erstellt. Ausgenommen sind die **Abb. 4.34, 4.35** und **4.36**, die von der Arbeitsgruppe *Zhu* (Kooperationspartner der Arbeitsgruppe *Kalscheuer*) angefertigt, allerdings für die Verwendung in dieser Arbeit in die deutsche Sprache übersetzt und teilweise erheblich verändert wurden.

Anleitung eines Bachelorstudierenden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Bachelorstudierende *Marco Kruppa* von mir bei seiner praktischen Arbeit betreut und seine Ergebnisse in Zusammenarbeit interpretiert. Die Ergebnisse wurden daher zum Teil in diese Arbeit übernommen. Die finale Reinigung und/oder Teile der analytischen Charakterisierung aller übernommener Substanzen erfolgten durch mich. Die Verbindungen wurden aus diesem Grund zum Teil in diese Arbeit übernommen und sind untenstehend kenntlich gemacht.

M. Kruppa, Bachelorarbeit, *Neuartige Ein-Topf-Synthesen von Meriolinen*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2017**.

Verbindung **5l**, **5m** (Nachsynthese) und **5q**.

Des Weiteren wurden Laborrotationen als Teil des Qualifizierungsprogramms des **GRK2158** betreut. Während der Durchführung der Arbeiten wurden Experimente von mir geplant, die praktische Arbeit angeleitet und die Resultate in Zusammenarbeit ausgewertet. Eine Verbindung wurde daher in diese Arbeit übernommen und ist untenstehend kenntlich gemacht.

Annika Frank, **2017**.

Keine Ergebnisse übernommen

Marc Pflieger, **2018**.

Verbindung **2f**

Yodita Asfaha, **2018**.

Keine Ergebnisse übernommen

**“You have to think it before you can do it.
The mind is what makes it all possible.”**

Kai Greene

**“Experience is the name
we give to our mistakes.”**

Oscar Wilde

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Abstract	4
3. Einleitung und Aufgabenstellung	7
3.1 Einleitung.....	7
3.1.1 Krebserkrankungen und Antibiotika-resistente Infektionen.....	7
3.1.2 Die ideale Synthese.....	9
3.1.3 Katalyse.....	12
3.1.4 Heterocyclen.....	12
3.1.5 Indole und Azaindole.....	14
3.2 Aufgabenstellung.....	21
4. Allgemeiner Teil	23
4.1 Methoden.....	23
4.1.1 Die <i>Suzuki</i> -Kupplung.....	23
4.1.2 Die <i>Miyaura</i> - und die <i>Masuda</i> -Borylierung.....	29
4.1.3 Die <i>Masuda-Suzuki</i> -Kupplungs-Sequenz.....	36
4.1.4 Die <i>Sonogashira</i> -Kupplung.....	42
4.2 Neuartige Meriolin-Derivate via <i>Masuda-Suzuki</i> -Sequenz.....	51
4.2.1 Allgemeine Übersicht zu Meriolinen.....	51
4.2.2 Synthese der Startmaterialien.....	59
4.2.3 Optimierung der <i>Masuda-Suzuki</i> -Sequenz.....	62
4.2.4 Synthese von Meriolin-Derivaten.....	67
4.2.5 Spektroskopische Charakterisierung der Merioline.....	71
4.2.6 Biologische Untersuchung von ausgewählten Meriolin-Derivaten.....	75
4.3 Methodische Erweiterung der <i>Masuda-Suzuki</i> -Sequenz.....	86
4.3.1 Entwicklung einer dreistufigen Palladium-katalysierten Ein-Topf-Reaktion.....	86
4.3.2 Entwicklung der <i>Masuda-Suzuki-Sonogashira</i> -Sequenz.....	100
4.3.3 Synthese von Alkin-substituierten Meriolin-Derivaten via <i>Masuda-Suzuki-Sonogashira</i> -Sequenz.....	103
4.3.4 Spektroskopische Charakterisierung der Derivate.....	107
4.3.5 Photophysikalische Eigenschaften der Alkin-substituierten Derivate.....	111
4.4 (Di)Azin-verbrückte 3,3'-Bis(7-aza)indole via <i>Masuda-Suzuki-Suzuki</i> -Sequenz.....	116
4.4.1 Allgemeine Literaturübersicht zu (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indolen....	116
4.4.2 Weiterentwicklung der <i>Masuda-Suzuki-Suzuki</i> -Sequenz.....	123
4.4.3 Synthese von (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indolen.....	127

4.4.4 Spektroskopische Charakterisierung der (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indole.....	130
4.4.5 Biologische Testung ausgewählter (Di)Azin-verbrückter 3,3'-Bis(7-aza)indole ...	132
5. Schlussfolgerung und Ausblick	138
5.1 Masuda-Suzuki-Sequenz.....	138
5.2 Masuda-Suzuki-Sonogashira-Sequenz	140
5.3 Masuda-Suzuki-Suzuki-Sequenz.....	141
6. Experimenteller Teil	143
6.1 Angaben zur Analytik.....	143
6.2 Eduktsynthesen	146
6.2.1 Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (2a)	146
6.2.2 Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	148
6.2.3 Synthese von <i>tert</i> -Butyl-3-iod-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-1-carboxylat (2c).....	149
6.2.4 Synthese von 1-Benzyl-3-iod-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (2d).....	151
6.2.5 Synthese von 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2e).....	152
6.2.6 Synthese von 5-Brom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (2f)	154
6.2.7 Synthese von 3-Iod-4-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (2g)	155
6.3 Produktsynthesen	157
6.3.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AVI) zur Synthese von Meriolin-Derivaten 5 über die Masuda-Suzuki-Sequenz	157
6.3.1.1 Synthese von 4-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (5a).....	163
6.3.1.2 Synthese von 5-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (5b)	164
6.3.1.3 Synthese von 4-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (5c).....	166
6.3.1.4 Synthese von <i>N</i> -Benzyl-5-(1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (5d) ...	167
6.3.1.5 Synthese von 3-(4-Methoxypyrimidin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (5e)	169
6.3.1.6 Synthese von 4-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2,6-diamin (5f).....	171
6.3.1.7 Synthese von 5-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (5g).....	172
6.3.1.8 Synthese von 3-(2-(Methylthio)pyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (5h) ...	173
6.3.1.9 Synthese von 4-Methoxy-6-(1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (5i)	174
6.3.1.10 Synthese von 6-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (5j)	175
6.3.1.11 Synthese von <i>N</i> -Benzyl-4-(1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (5k) .	176
6.3.1.12 Synthese von 2-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin (5l).....	178
6.3.1.13 Synthese von 5-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)isochinolin (5m)	179
6.3.1.14 Synthese von 4-(1-Benzyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (5n)	181
6.3.1.15 Synthese von 4-(1-Benzyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (5o)..	182
6.3.1.16 Synthese von 4-(4-Methoxy-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2,6-diamin (5p).....	183

6.3.1.17	Synthese von 6-(1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (5q).....	184
6.3.2	Synthese von 3-(2-Chlorpyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (5r)	185
6.3.3	Synthese von 3-(2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (5s).....	187
6.3.4	Synthese von 3-(2-Methoxypyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (5e')	189
6.3.5	Synthese von 3-(2-Chlorpyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (6b).....	191
6.3.6	Allgemeine Synthesevorschrift (AVII) zur Synthese von Alkin-substituierten Meriolin-Derivaten 8 über die <i>Masuda-Suzuki-Sonogashira</i> -Sequenz	193
6.3.6.1	Synthese von 3-(2-(Phenylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8a).....	199
6.3.6.2	Synthese von 3-(2-(3-(1 <i>H</i> -Indol-1-yl)prop-1-in-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8b).....	201
6.3.6.3	Synthese von 3-(2-(Cyclopropylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8c)	203
6.3.6.4	Synthese von 3-(2-(<i>p</i> -Tolyethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8d).....	205
6.3.6.5	Synthese von 3-(2-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8e).....	207
6.3.6.6	Synthese von 3-(2-((2,4-Dimethylphenyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8f).....	209
6.3.6.7	Synthese von <i>N,N</i> -Dimethyl-4-((4-(1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)ethynyl)anilin (8g).....	211
6.3.6.8	Synthese von 6-(4-(1-Tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)hex-5-in-1-ol (8h).....	213
6.3.6.9	Synthese von 3-(2-(Cyclohexylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8i)	215
6.3.6.10	Synthese von 3-(2-(Pent-1-in-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8j)	217
6.3.6.11	Synthese von 3-(2-(Hex-1-in-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8k).....	219
6.3.6.12	Synthese von 1-Tosyl-3-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8l).....	221
6.3.6.13	Synthese von 3-(2-((4-Fluorphenyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8m).....	223
6.3.6.14	Synthese von 4-Methoxy-1-tosyl-3-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin (8n).....	225
6.3.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AVIII) zur Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bis(7-aza)indolen 9	227
6.3.7.1	Synthese von 2,6-Bis(5-chlor-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyridin (9a)	229
6.3.7.2	Synthese von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1 <i>H</i> -indol) (9b)	230
6.3.7.3	Synthese von 2,6-Bis(1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl)pyridin (9c)	232
6.3.8	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AVIV) zur Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen 9	233

Inhaltsverzeichnis

6.3.8.1 Synthese von 2,6-Bis(5-chlor-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyridin (9a)	235
6.3.8.2 Synthese von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1 <i>H</i> -indol) (9b)	236
6.3.8.3 Synthese von 3,3'-(Pyrimidin-2,4-diyl)bis(5-chlor-1 <i>H</i> -indol) (9d)	237
7. Molekülverzeichnis	238
8. Literaturverzeichnis	244
9. Anhang	261
9.1 Spektren	261
9.2 Konkordanzliste	289
Danksagung	X

Abkürzungsverzeichnis

A	<u>A</u> cton
Allg.	<u>a</u> llgemein(e)
Äq.	<u>Ä</u> quivalente
Ar	<u>A</u> ryl
Boc	<i>tert</i> - <u>B</u> utoxy <u>c</u> arbonyl
CDK	(engl.) <u>C</u> yclin- <u>d</u> eveloping <u>K</u> inase
COSY	(engl.) Nucleus/Nucleus- <u>C</u> orrelated <u>S</u> pectroscopy
Cy	<u>C</u> yclohexyl (Substituent)
CyJohnPhos	(2-Biphenyl)dicyclohexylphosphan (Ligand)
dba	<u>D</u> ibenzyliden <u>a</u> cton
DCM	<u>D</u> ichlormethan
DEPT	(engl.) <u>D</u> istortionless <u>E</u> nhancement by <u>P</u> olarization <u>T</u> ransfer
DFG	<u>D</u> eutsche <u>F</u> orschungsgemeinschaft
DMAP	4-(<u>D</u> imethyl <u>a</u> mino)-pyridin
DME	1,2- <u>D</u> imethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> - <u>D</u> imethylformamid
DMSO	<u>D</u> imethylsulfoxid
DNO	<u>D</u> aunorubicin
EA	<u>E</u> lementar <u>a</u> nalyse
EE	<u>E</u> ssigsäureethylester
EI	(engl.) <u>E</u> lectron <u>I</u> mpact (Ionisationsmethode)
ESI	(engl.) <u>E</u> lectron <u>S</u> pray <u>I</u> onization (Ionisationsmethode)
gef.	<u>G</u> efunden
GRK2158	<u>G</u> raduierten <u>k</u> olleg <u>2158</u>

H	<i>n</i> -Hexan
hν	Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge
Hal	<u>H</u> alogenatom-Substituent
HBpin	Pinakolboran
Het	<u>H</u> etero
HPLC	(engl.) <u>H</u> igh <u>P</u> erformance <u>L</u> iquid <u>C</u> hromatography
HRMS	(engl.) <u>H</u> igh <u>R</u> esolution <u>M</u> ass <u>S</u> pectroscopy
HSQC	(engl.) <u>H</u> eteronuclear <u>S</u> ingle <u>Q</u> uantum <u>C</u> oherence
IC ₅₀	Konzentration, bei der die Vermehrung um 50 % vermindert wird
IR	<u>I</u> nfrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	<u>k</u> atalytische Menge
L	<u>L</u> igand
<i>m</i> -	<i>meta</i>
MBSK	<u>M</u> asuda- <u>B</u> orylierungs- <u>S</u> uzuki- <u>K</u> upplungs-Sequenz
MCR	(engl.) <u>M</u> ulti <u>c</u> omponent <u>R</u> eaction
MIC	(engl.) <u>M</u> inimum <u>I</u> nhibitory <u>C</u> oncentration
MRSA	<u>M</u> ethicillin- <u>r</u> esistente <u>S</u> taphylococcus <u>a</u> ureus
MS	<u>M</u> assenspektrometrie
NMR	<u>N</u> uclear <u>M</u> agnetic <u>R</u> esonanz
n. b.	<u>n</u> icht <u>b</u> estimmt
NBS	<u>N</u> - <u>B</u> rom <u>s</u> uccinimid
n. i.	<u>n</u> icht <u>i</u> soliert
NMR	(engl.) <u>N</u> uclear <u>M</u> agnetic <u>R</u> esonance
NOESY	(engl.) <u>N</u> uclear <u>O</u> verhauser <u>E</u> nhancement <u>S</u> pectroscopy
<i>o</i> -	<i>ortho</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>

PPh ₃	Triphenylphosphan (Ligand)
PRSP	<u>P</u> enicillin- <u>r</u> esistente <u>S</u> treptococcus <u>p</u> neumoniae
Rfl.	Rückfluss
ROESY	(engl.) <u>R</u> otating frame <u>O</u> verhauser <u>E</u> nhancement <u>S</u> pectroscopy
RT	<u>R</u> aum <u>t</u> emperatur
Sdp.	<u>S</u> ied <u>e</u> punkt
sek.	<u>S</u> ekundär
SEM	β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (Schutzgruppe)
SK1/2	Sphingosinkinase 1/2
Smb.	<u>S</u> chmelz <u>b</u> ereich
STS	Staurosporin
T	<u>T</u> emperatur
t	Zeit (<i>time</i>)
TIPS	<u>T</u> riisopropylsilyl (Schutzgruppe)
^t Bu	<u>t</u> ert- <u>B</u> utyl (Substituent)
THF	<u>T</u> etrahydro <u>f</u> uran
TMS	<u>T</u> rimethylsilyl
Tosyl	<i>p</i> - <u>T</u> osylsulfon <u>y</u> l (Schutzgruppe)
UV	<u>U</u> ltraviolett
VRE	<u>V</u> ancomycin- <u>r</u> esistente <u>E</u> nterokokken
Z	<u>Z</u> ersetzung
δ	chemische Verschiebung

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit demonstriert die Anwendung der *Masuda-Borylierungs-Suzuki*-Kupplungs-Sequenz (MBSK) zur Synthese neuartiger Naturstoffanaloga über ein Ein-Topf-Verfahren (**Abbildung 1.1**). Mit Hilfe ausführlich optimierter Reaktionsbedingungen gelang die Synthese hochdivers substituierter Meriolin-Derivate **5** und (Di)Azin-verbrückter Bis(7-aza)indole **9** über eine sequenzielle Palladiumkatalyse. Es konnte gezeigt werden, dass die Sequenz einen modularen Charakter aufweist, welcher sich auf die Synthese einzelner Wirkstoffklassen anpassen lässt. Hierdurch konnten biologische hoch aktive Substanzen in fast quantitativem Maßstab synthetisiert werden. Die hohe Diversität basiert auf den milden Bedingungen und der außerordentlich hohen Toleranz der *Suzuki*-Kupplung bezüglich funktioneller Gruppen. Über einen Austausch der eingesetzten Halogenide kann ein komplett neues Wirkstoffspektrum schnell zugänglich gemacht werden.

Im Rahmen interdisziplinärer Kooperationen mit den Arbeitsgruppen *Stark*, *Wesselborg* und *Kalscheuer* konnte das Potenzial der dargestellten Substanzbibliotheken als potenzielle Wirkstoffe gegen Therapie-resistente Tumore und Mikroorganismen nachgewiesen werden. Während die Meriolin-Derivate **5** eine herausragende Aktivität gegenüber Krebszelllinien im unteren nanomolaren Konzentrationsbereich zeigen (0.04-6.00 μM), eignen sich Bisindole **9** als effiziente Wirkstoffe gegen multiresistente Keime (0.73-6.25 μM).

1. Zusammenfassung

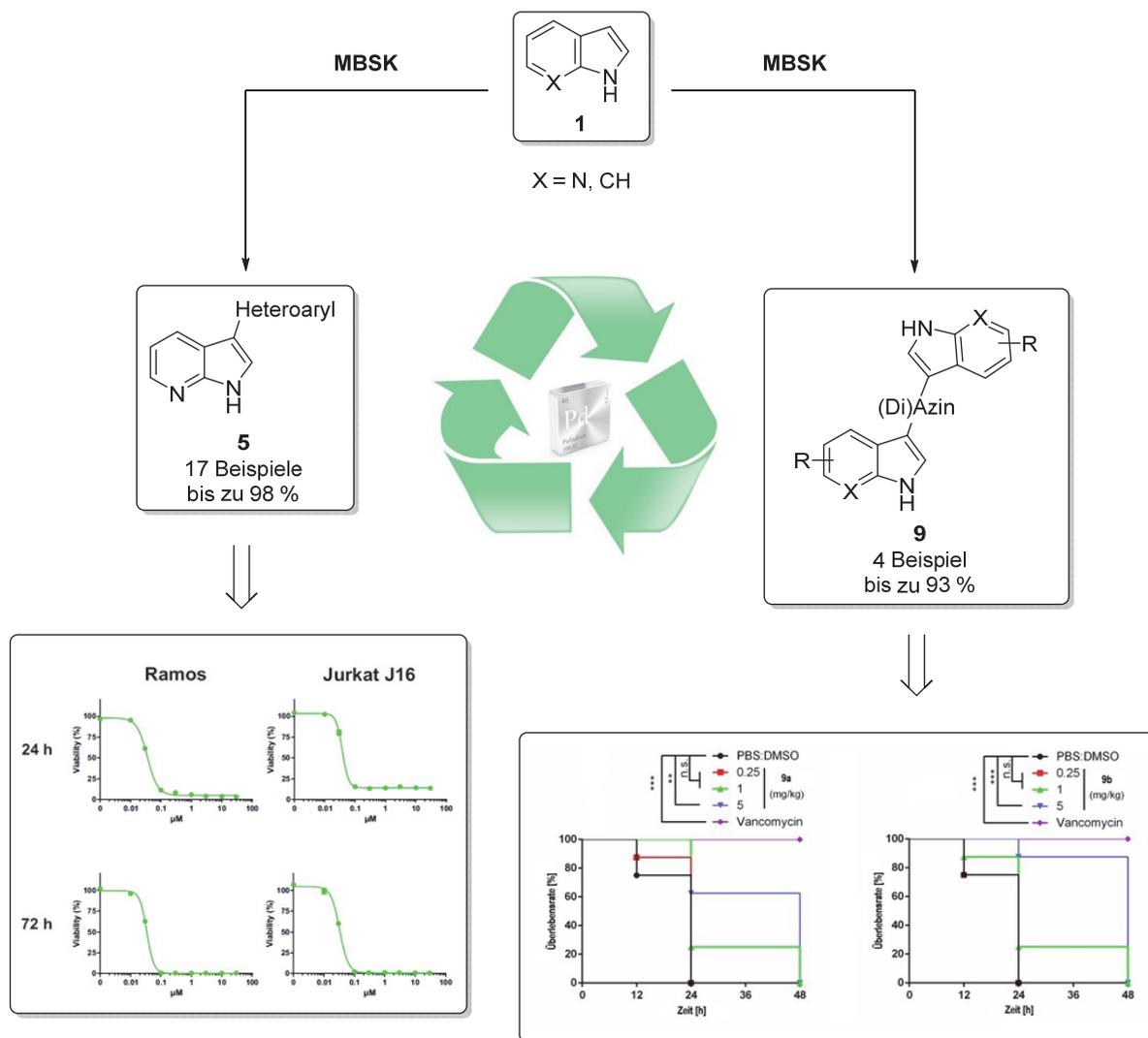
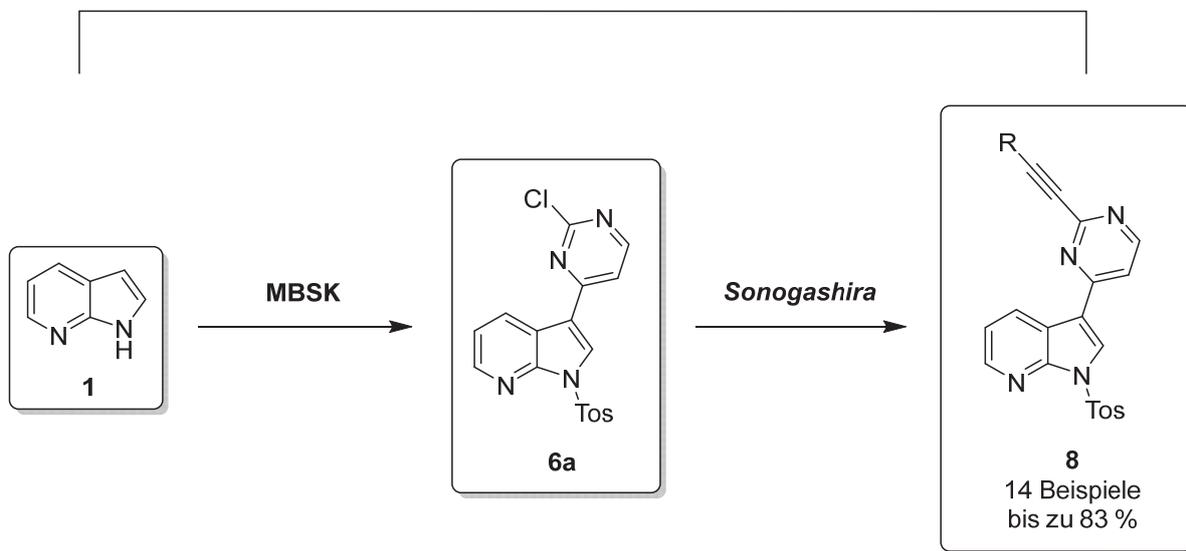


Abb. 1.1: Synthese von Substanzbibliotheken über die MBSK-Sequenz zur Untersuchung neuer Wirkstoffstrukturen zur Testung gegen Tumore und Mikroorganismen.

Über die bereits genannten Resultate hinaus konnte das Synthesepotenzial der MBSK-Sequenz erfolgreich erweitert werden. Die Verkettung der Sequenz mit einem weiteren Pd-katalysierten Syntheseschritt (*Sonogashira*-Kupplung) im Ein-Topf-Verfahren erweitert die Komplexität der Zielmoleküle effizient (**Schema 1.1**). Die Ausbeuten der Drei-Komponenten-Ein-Topf-Synthese liegen im Durchschnitt bei 70 %. Neben der synthetischen Eleganz der *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz durch Nutzung eines Palladiumkatalysators für drei Reaktionsschritte konnten erste vielversprechende photophysikalische Eigenschaften der Produkte **8** charakterisiert werden. Durch starke Donoren kann die Absorption bathochrom verschoben und eine räumliche Trennung der beteiligten Grenzorbitale realisiert werden.



Ein-Topf-Verfahren

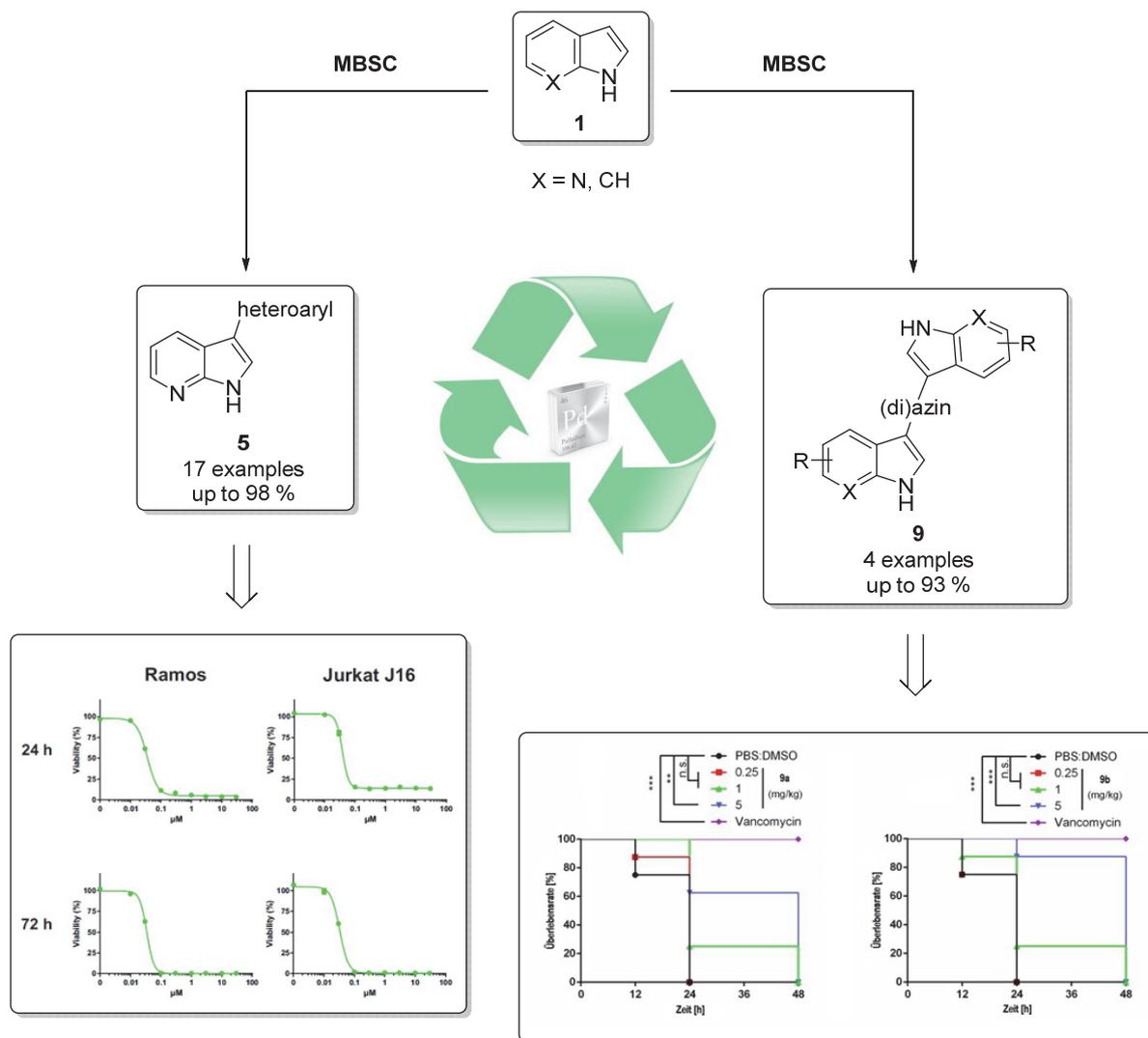


Schema 1.1: Neuartige Drei-Komponenten-Ein-Topf-Synthese auf Basis der MBSK-Sequenz zur Synthese von Alkynyl-substituierten Meriolin-Derivaten **8**.

2. Abstract

The present work demonstrates the application of the *Masuda* borylation-*Suzuki* coupling sequence (MBSC) for the synthesis of novel natural product analogues in a one-pot fashion (**Scheme 2.1**). By facilitating extensively optimized reaction conditions, the synthesis of highly diverse substituted meriolin derivatives **5** and (di)azine-bridged bis(7-aza)indoles **9** was achieved via a sequential palladium catalysis. It could be shown that the sequence has a modular character that can be fine-tuned for the synthesis of individual classes of active agents. Yields of highly biological active substances could be achieved on an almost quantitative scale. The high diversity is based on the mild reaction conditions and the extraordinarily high tolerance of the *Suzuki* coupling towards functional groups. By simply changing the halides used, a completely new spectrum of active substances can be made quickly accessible.

In the context of interdisciplinary cooperations with the *Stark*, *Wesselborg* and *Kalscheuer* working groups, the potential of the substance libraries shown could be proven as potential active substances against therapy-resistant tumors and microorganisms. While the meriolin derivatives **5** show outstanding activity against cancer cell lines in the lower nanomolar concentration range (0.04-6.00 μM), bisindoles **9** are suitable as active agents against multi-resistant microorganisms (0.73-6.25 μM).

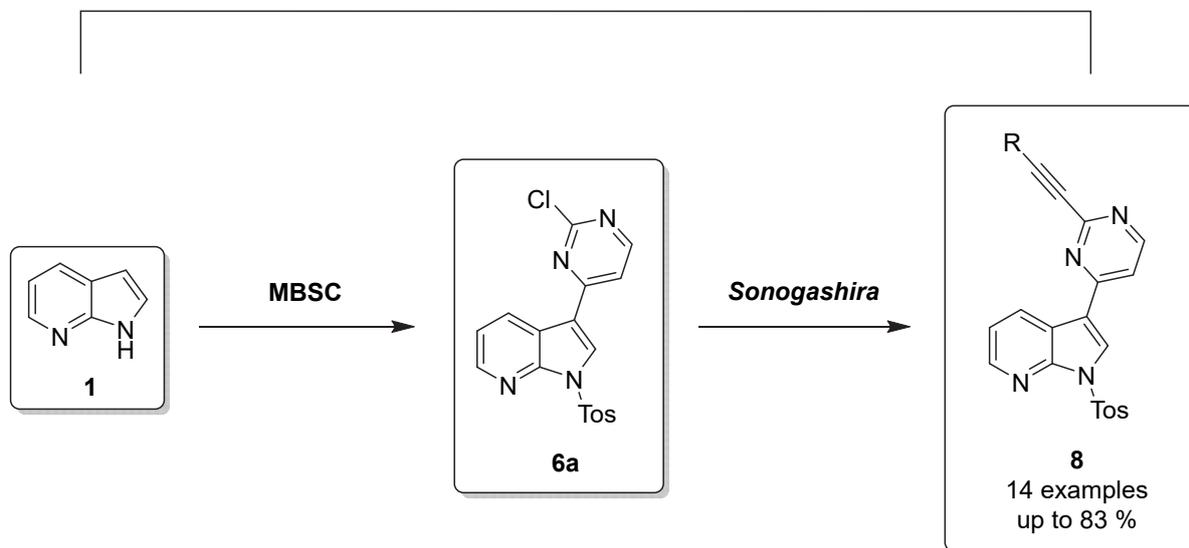


Scheme 2.1: Synthesis of substance libraries via MBSC sequence for the development of new drug structures against therapy-resistant tumors and infections.

Moreover, the synthetic spectrum of the MBSC sequence was successfully expanded. Linking the sequence to another Pd-catalyzed step (*Sonogashira* coupling) in a one-pot fashion efficiently expands the accessible complexity of the product molecules (**Scheme 2.2**). The yields of this three-component one-pot synthesis are on average 70%. In addition to the synthetic elegance of the *Masuda-Suzuki-Sonogashira* sequence by using one palladium catalyst for three reaction steps, first promising photophysical properties can be characterized. With strong donors the absorption can be shifted bathochromically and a separation of the orbitals involved can be realized.



one-pot fashion



Scheme 2.2: Novel three-component one-pot synthesis based on the MBSC sequence for the synthesis of alkynyl-substituted meriolin derivatives **8**.

3. Einleitung und Aufgabenstellung

3.1 Einleitung

In der modernen Zeit sind neben Hunger, Kälte und Armut weitere Gefahren für den Menschen relevant. Aktuelle Probleme wie Krieg, Naturkatastrophen und Krankheiten haben sich zu primären Gefährdungen für das menschliche Leben entwickelt. Neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen vor allem Krebserkrankungen die Liste der Krankheiten mit der schlechtesten Heilungsprognose an.^[1] Dies führte zu einer starken Fokussierung der Pharmaindustrie und der akademischen Wirkstoffforschung auf neue und alternative Ansätze zur Krebstherapie.^[2-4] Gleichzeitig entwickeln immer mehr Mikroorganismen Resistenzen gegen die bestehende Palette der Antibiotika.^[5, 6] Eine Vielzahl von Wirkstoffen gegen Tumore und resistente Keime leitet sich heutzutage von Naturstoffen und deren Derivaten ab. Durch ihre Erfahrung in der Organischen Synthese fällt Chemikern die Aufgabe zu, einen effizienten und ökologisch nachhaltigen Zugang zu eben diesen Substanzen zu ermöglichen. Um dies zu fördern wurde an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Jahr 2016 das Graduiertenkolleg 2158 (**GRK2158**) gegründet. Ziel dieses GRKs ist der interdisziplinäre Austausch zur Identifizierung von Naturstoffen und Synthese derer Analoga als potenzielle Wirkstoffe gegen Therapie-resistente Tumore und Mikroorganismen.

3.1.1 Krebserkrankungen und Antibiotika-resistente Infektionen

Im Jahr 2015 waren Krebserkrankungen in 48 Ländern der Ersten Welt die Haupttodesursache bei den unter Siebzigjährigen. Weltweit betrachtet ist Krebs die erst- oder zweithäufigste Todesursache in über 100 Ländern. Im Jahr 2018 wurde die Anzahl der Neuerkrankungen auf 18.1 Millionen Fälle weltweit geschätzt. Die daraus resultierenden Todesfälle im selben Jahr wurden mit 9.6 Millionen Toten beziffert (**Abbildung 3.1**).^[1] Die außerordentliche Vielfalt an Tumoren, die hohe Anzahl an Neuerkrankungen und die Sterblichkeitsrate von über 50 % weltweit unterstreichen die Notwendigkeit, effektivere Wirkstoffe und Behandlungsmethoden zu etablieren. Die häufigsten Neudiagnosen treten in Asien auf und sind durch die große Bevölkerung bedingt. Auf Platz zwei befindet sich Europa, obwohl es nur 9 % der Weltbevölkerung darstellt. Es folgt Amerika auf Platz 3. Im Vergleich zu den übrigen Regionen ist in Afrika und Asien die Sterberate höher als der prozentuale Anteil an Neuerkrankungen.^[1]

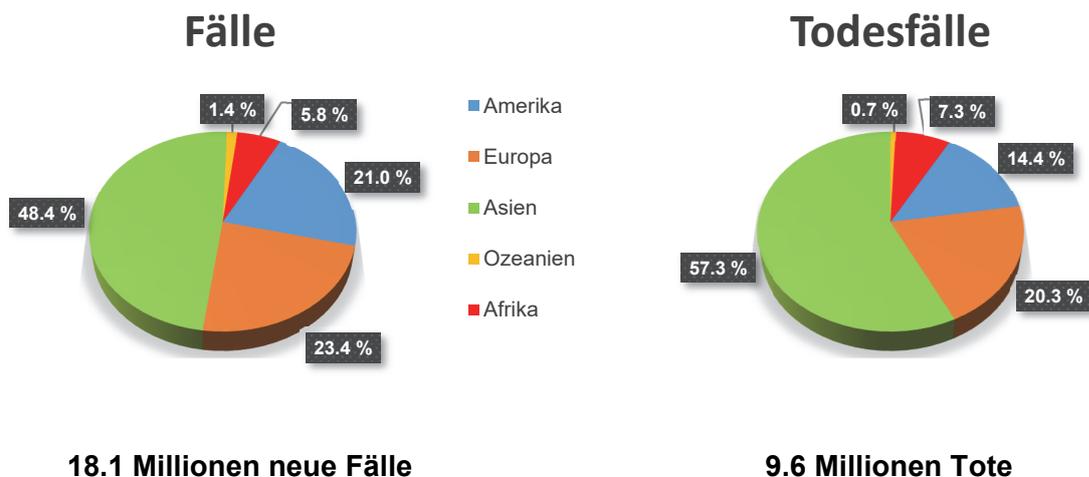


Abb. 3.1: Weltweit geschätzte Neuerkrankungen an Krebs und Todesfälle im Jahr 2018 sowie deren prozentuale Verteilung auf die Kontinente.^[1]

Abseits von der Gefahr an Krebs zu erkranken hat sich seit den 50iger Jahren eine weitere Bedrohung für die menschliche Gesundheit entwickelt. Antimikrobielle Resistenzen bilden mittlerweile eine weitere Herausforderung für das Gesundheitswesen.^[7] Nach der Entdeckung des Penicillins durch *Alexander Fleming*^[8] erfuhren Antibiotika eine regelrechte Blütezeit.^[9] Es begann ein Zeitalter in dem die Menschheit sich des Erfolges über eine Vielzahl an Pathogenen wähnte. Durch die Anwendung von Antibiotika konnten Millionen von Patienten gerettet und die Mortalitätsrate maßgeblich gesenkt werden.^[10] Dies führte zu einem unüberlegten Einsatz von Antibiotika.^[9] Resultierend aus der übermäßigen Anwendung, zu kurzen Einnahmezeiten seitens der Patienten und mangelnder Aufklärung entwickelten die bekämpften Mikroorganismen sehr schnell Resistenzen.^[5, 6] Die Antibiotikaentwicklung konnte nur sehr schwierig auf die Entstehung dieser Resistenzen reagieren.^[6] Als Resultat stehen wir heute vor dem Problem der multiresistenten Erreger. Die aktuell am häufigsten auftretenden Erreger, welche Multiresistenzen aufweisen, lauten Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA),^[11, 12] Vancomycin-resistente *Enterokokken* (VRE)^[13] und Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* (PRSP).^[14] Verglichen mit resistenten Gram-negativen Erregern stellen Gram-positive Erreger wie der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* die weniger bedrohliche Gefahr dar. MRSA, allgemein bekannt als „Krankenhauskeim“, bildet zwar ein globales Problem, ist jedoch weiterhin durch einige Medikamente behandelbar.^[5] Aktuelle Prognosen sagen voraus, dass im Jahr 2050 die jährliche Infektionsrate mit multiresistenten Erregern bei 440 Millionen

liegen werde.^[7, 15] Diese Prognose beinhaltet ebenfalls einen Anstieg der tödlichen Krankheitsverläufe auf 10 Millionen Tote jährlich und daraus resultierende Behandlungskosten von über 100 Billionen US Dollar pro Jahr.^[7, 15] Die Anzahl der Neuinfektionen überstiege somit die der Krebserkrankungen. Dem steht gegenüber, dass seit dem Jahr 2000 gerade einmal 12 neue Antibiotika eine Marktfreigabe erhielten. Trotz der großen Bedrohung durch resistente Erreger ist die Forschung und Entwicklung neuer Wirkstoffe für Pharmakonzerne wirtschaftlich uninteressant.^[15] Gerade deshalb werden dringend verbesserte Methoden benötigt, um schnell und effizient Wirkstoffklassen zu erschließen und zu erforschen.

3.1.2 Die ideale Synthese

Um den angeführten Herausforderungen der Zukunft gerecht zu werden, wird eine ideale Synthesestrategie benötigt. Tatsächlich formulierte *Hendrikson* bereits 1975 die Definition der „Idealen Synthese“ (**Abbildung 3.2**).^[16] Als Leitbild stellt die „Ideale Synthese“ ein Konzept dar, welches das oberste Ziel jeder Synthese darstellen sollte. Das erste Prinzip ist eine sichere und einfache Reaktionsführung. Gleichzeitig sollten leicht zugängliche Ausgangsstoffe und eine ressourcenschonende Herangehensweise die Basis jeder Syntheseplanung bilden. Darüber hinaus gilt es, eine sehr hohe Regio- und Stereoselektivität zu gewährleisten. Für die Entdeckung neuer Wirkstoffe sollte eine große Diversität und eine hohe Komplexität der Zielmoleküle möglich sein. Schlussendlich ist eine quantitative Ausbeute von fast 100 % wünschenswert. Im Laufe der Jahre wurde das Konzept der „Idealen Synthese“ kontinuierlich verfeinert.^[17] Noch heute gilt sie als ideologisches Gebot organischer Synthesen. Auch wenn die Wirksamkeit von Effektstoffen die Effizienz einer Synthese teilweise relativiert, sollte dennoch eine Annäherung an dieses Konzept angestrebt werden.

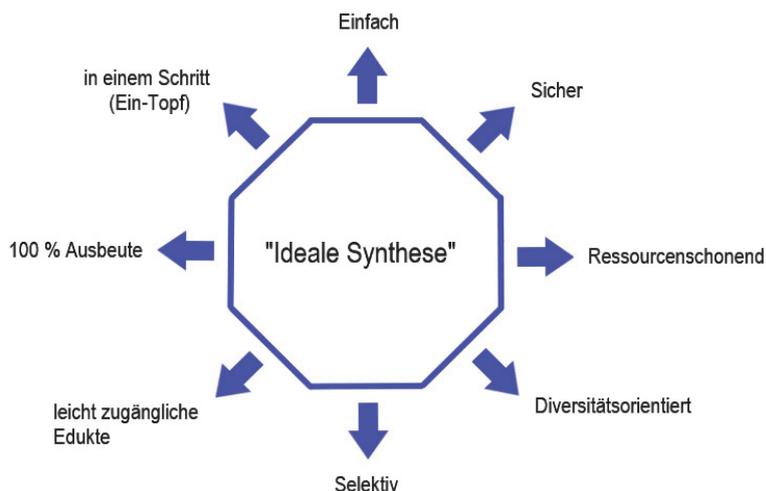
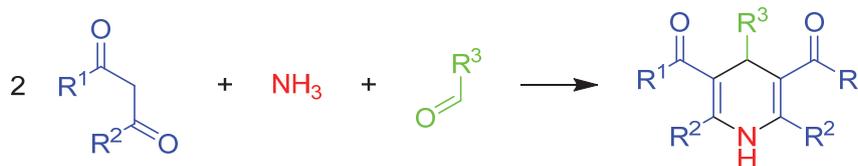


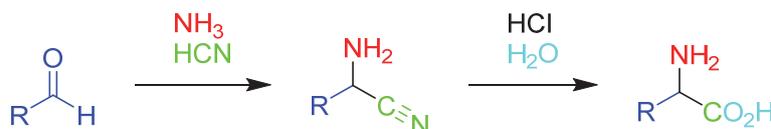
Abb. 3.2: Konzept der „Idealen Synthese“.^[16]

Zum Erreichen der „Idealen Synthese“ haben sich Ein-Topf-Synthesen,^[18] Multikomponentenreaktionen (MCR)^[19-25] und Katalyse^[26-30] als hilfreiche Werkzeuge herausgestellt. Mit der Pyridinsynthese nach *Hantzsch*^[31] oder der Aminosäuresynthese nach *Strecker*^[32, 33] sind nur einige prominente Beispiele für Multikomponentenreaktionen genannt (**Schema 3.1**). Obwohl lange Zeit nicht mit genügend Aufmerksamkeit bedacht, rückten Multikomponentenreaktionen erneut in den Fokus der Forschung, nachdem ihr enormes Potential erkannt wurde.

Hantzsche Pyridinsynthese:

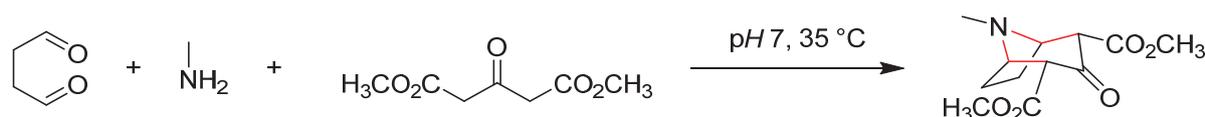


Strecker-Synthese:



Schema 3.1: *Hantzsch* Pyridinsynthese und Aminosäuresynthese nach *Strecker*.^[31-33]

Die Einteilung von Multikomponentenreaktionen erfolgt in drei Klassen. Bei einer Dominoreaktion befinden sich alle Reaktanten von Anfang an im Reaktionsmedium. Die Reaktionsbedingungen bleiben während der gesamten Reaktion unverändert. Durch die Thermodynamik vorgegeben reagieren zwei Reaktanten zu einem Intermediat, welches durch die Bildung einer neuen reaktiven Funktionalität eine weitere Reaktion eingeht. Hierdurch ergibt sich, dass die Intermediate nicht isoliert werden können. Ein Beispiel für eine Domino-Multikomponentenreaktion ist die *Robinson-Schöpf-Tropinon-Synthese* (**Schema 3.2**).^[34] Im Vergleich zur Dominoreaktion werden bei einer sequenziellen Multikomponentenreaktion die Reaktanten schrittweise hinzugegeben. Bei gleichzeitiger Zugabe aller Reaktanten kann das Auftreten von Nebenreaktionen nicht vermieden werden. Abermals sind die Reaktionsbedingungen über die komplette Reaktionsdauer identisch. Zwischenstufen sind bei einer sequenziellen Reaktionsführung theoretisch isolierbar. Werden die Reaktanten schrittweise hinzugegeben und die Reaktionsbedingungen während der Sequenz angepasst, spricht man von einer konsekutiven Multikomponentenreaktion.



Schema 3.2: Robinson-Schöpf-Tropinon-Synthese über eine Domino-Multikomponentenreaktion.^[34]

Multikomponentenreaktionen stellen bereits eine sehr gute Annäherung an das Prinzip der „Idealen Synthese“ dar. Als Herausforderung resultiert jedoch die Notwendigkeit die einzelnen Reaktionsschritte aufeinander abzustimmen. Im Vergleich zur traditionellen Reaktionsführung müssen sich die verwendeten Reaktivitäten und Reaktionsbedingungen untereinander tolerieren und gegebenenfalls feinoptimiert werden. Wird der Mehraufwand bei der Syntheseentwicklung jedoch geleistet, stellen MCRs häufig modulare Synthesen bereit. Charakteristisch für Multikomponentenreaktionen ist, dass drei oder mehr Edukte gleichzeitig im Reaktionsgefäß sind, um ein Produkt zu bilden. Ein-Topf-Reaktionen hingegen zeichnen sich dadurch aus, dass die komplette Reaktionsführung in einem Reaktionsgefäß abläuft. Einzelne Edukte können in diesem Fall auch nacheinander zugegeben werden. Ausschlaggebend ist, dass das Reaktionsprodukt erst am Ende aller Reaktionsschritte isoliert wird. Auf diese Weise lassen sich ohne Isolierung von Zwischenstufen in kürzester Zeit mehrere Reaktionsschritte durchführen. Gleichzeitig werden Ressourcen und Material gespart.

3.1.3 Katalyse

Ein Stoff, welcher die Aktivierungsenergie einer Reaktion herabsetzt und damit die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht, ist laut der Definition von *Ostwald* ein Katalysator.^[35] Er nimmt folglich keinen Einfluss auf das Reaktionsgleichgewicht. Durch die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und das Herabsetzen der Aktivierungsenergie werden neue Reaktionswege beschleunigt oder erst ermöglicht. Als Resultat werden einige Reaktion erst durch die Katalyse für die Industrie interessant. Besonders die Knüpfung von C-C-Bindungen ist in komplexeren Strukturen mit klassischen organometallischen Methoden nur schwierig oder überhaupt nicht möglich. Da ein Katalysator während der Reaktion nicht verbraucht wird und nicht im Produkt wiederzufinden ist, reichen häufig unterstöchiometrische Mengen des Katalysators aus. Dies hat einen positiven Einfluss auf die Atomökonomie. Gleichzeitig kann im Sinne der „Idealen Synthese“ ein Katalysator für mehrere Bindungsknüpfungen genutzt werden. Verbunden mit dem Konzept der Multikomponentenreaktion könnte ein Katalysator mehrere Reaktionsschritte in Folge unterstützen.^[36] In diesem Fall spricht man von einer sequenziellen Katalyse.

Seit über 70 Jahren ist die Katalyse mit Übergangsmetallen prominent in der Organischen Synthese.^[37, 38] Als erste Vertreter für Palladium-katalysierte Reaktionen sind hier *Stille*-,^[39-42] *Negishi*-^[43] oder *Suzuki*-Kupplung^[44] zu nennen. Dank der fortwährenden Weiterentwicklung sind die Anwendungsmöglichkeiten dieser Katalysen enorm gestiegen. Durch speziell designte Liganden, wie zum Beispiel Phos-Liganden, können Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsmethoden gezielt an einzelne Reaktanten angepasst werden.^[45-47] Die selektive Knüpfungen von C-C-, C-O- und C-N-Bindungen ist mittlerweile auch in komplexen Molekülen leicht realisierbar. Selbst in der Polymerchemie haben sich Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen etabliert.^[48-50] Neben Palladium haben sich eine Vielzahl weiterer Übergangsmetalle in der Katalyse bewährt. Beispielhaft sollen hier die Eisenkatalyse nach *Fürstner*^[51, 52] und die *Ullmann*-Aminierung^[53] mit Kupfer genannt werden.

3.1.4 Heterocyclen

Als Heterocyclen werden cyclische Kohlenwasserstoffe mit mindestens einem Heteroatom im Ringgerüst bezeichnet. Durch die Substitution eines Kohlenstoffatoms im Ring durch ein

Heteroatom ergeben sich neue strukturelle und elektronische Eigenschaften. Heterocyclen sind präsent in einer Vielzahl von Naturstoffen und deren Analoga.^[54-58] Da viele Wirkstoffe von Naturstoffen abgeleitet sind, sind Heterocyclen enorm wichtige Strukturelemente in der Entwicklung neuer aktiver Substanzen. Generell sind Heterocyclen heutzutage häufige Strukturelemente in der Organischen Synthese.^[58-60] Durch ihre häufig dichte Funktionalisierung neigen Heterocyclen zur Komplexbildung, bilden oder akzeptieren Wasserstoffbrückenbindungen und treten als Brønsted- oder Lewis-Basen auf.^[61] Als Beispiele für einige der wichtigsten Heterocyclen für das Leben auf dieser Erde wären die Nukleinbasen Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin und Uracil zu nennen (**Abbildung 3.3**).^[62] Sie bilden als Bestandteile von DNA und RNA die Grundlage des Genoms und der Expression genetischer Informationen. Als Resultat müssen Heterocyclen die Grundlage für die Entwicklung neuer potenter Wirkstoffe bilden.

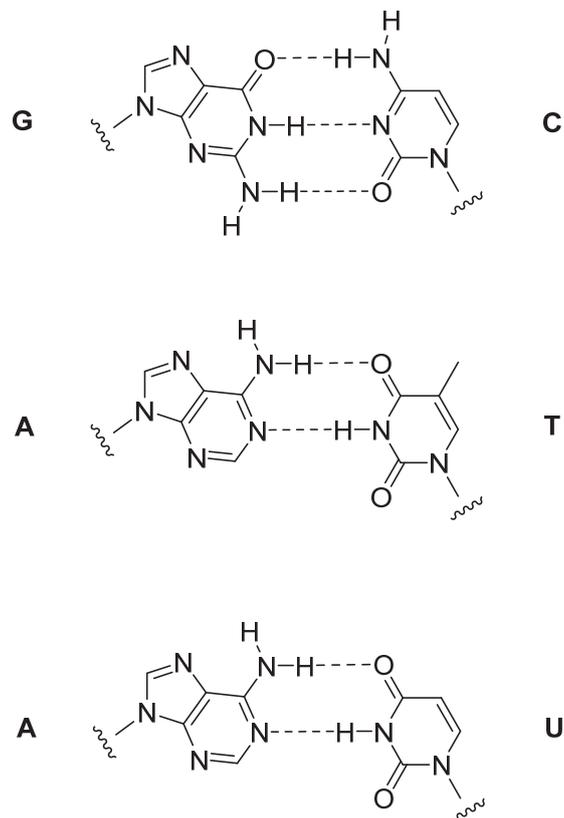
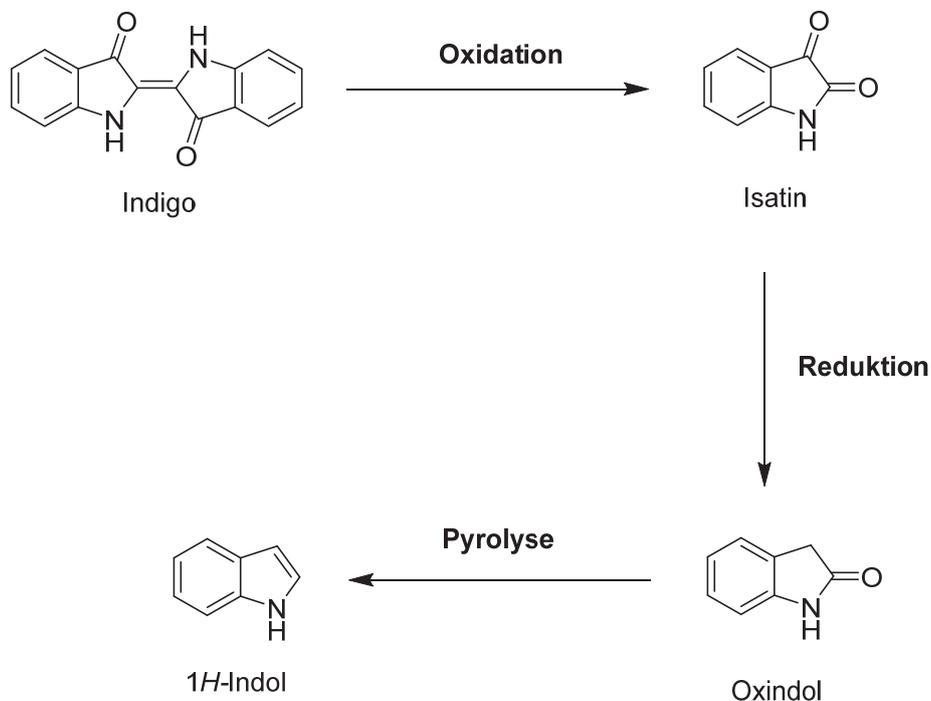


Abb. 3.3: Wasserstoffbrückenbindungen zwischen komplementären Basenpaaren (**A:** Adenin, **G:** Guanin, **C:** Cytosin, **T:** Thymin, **U:** Uracil).

3.1.5 Indole und Azaindole

Indole und Azaindole gehören zur Klasse der anellierten Heterocyclen. Als solche verfügen sie über ein sehr breites Anwendungsspektrum. Indole sind aufgebaut aus einem Benzolring, der an einem Pyrrolring anelliert ist.^[63] Die älteste dokumentierte Anwendung von Indol-Derivaten ist der Indigo,^[64] welcher auf 6000 Jahren alten Baumwollstoffen der peruanischen Urbevölkerung nachgewiesen werden konnte.^[65] Durch die pyrolytische Oxidation von Oxindol mit Zinkstaub gelang *Adolf von Baeyer* 1866 erstmalig die Synthese von Indol.^[66] Das Oxindol wurde dabei durch eine Reduktion von Isatin erhalten, das wiederum durch eine Oxidation des natürlichen Farbstoffes Indigo hergestellt werden konnte (**Schema 3.3**).



Schema 3.3: Erstmalige Synthese von Indol durch *Baeyer*.^[66]

Drei Jahre später folgte die Strukturaufklärung und die Veröffentlichung weiterer Synthesemöglichkeiten.^[63] Der Grundstein der modernen Indolforschung wurde folglich bereits vor über 150 Jahren gelegt.^[63, 66] Heutzutage ist das Interesse an Indolen und ihren Derivaten ungebrochen. Dies liegt unter anderem an prominenten Vertretern dieser Substanzklasse. Als Aminosäure ist Tryptophan Bestandteil von Proteinen.^[67, 68] Gleichzeitig bildet es den Ausgangsstoff der essenziellen Neurotransmitter Serotonin^[69] und Melatonin.^[70] In Pflanzen konnte Indol als Teil des Botenstoffes Auxin identifiziert werden.^[71] Neben den

bereits genannten Vorkommen sind Indole ebenfalls Bestandteil vieler Naturstoffe^[72-74] und pharmazeutisch aktiver Substanzen.^[75-77] In allen Bereichen der modernen Chemie sind Indole nicht mehr wegzudenken.^[78]

Artverwandt zu den Indolen sind die Pyrrolopyridine (bzw. Azaindole), welche statt des Benzolrings einen Pyridinring anelliert an das Pyrrol vorweisen. Die Position des Stickstoffatoms im Pyridinring ergibt bei der Anellierung vier mögliche Regioisomere des Azaindols. Die erste strukturelle Nennung des 7-Azaindols erfolgte im Jahr 1912 durch *Perkin* und *Robinson*.^[79] In **Abbildung 3.4** sind das Indol und die vier Regioisomere des Azaindols vergleichend dargestellt.

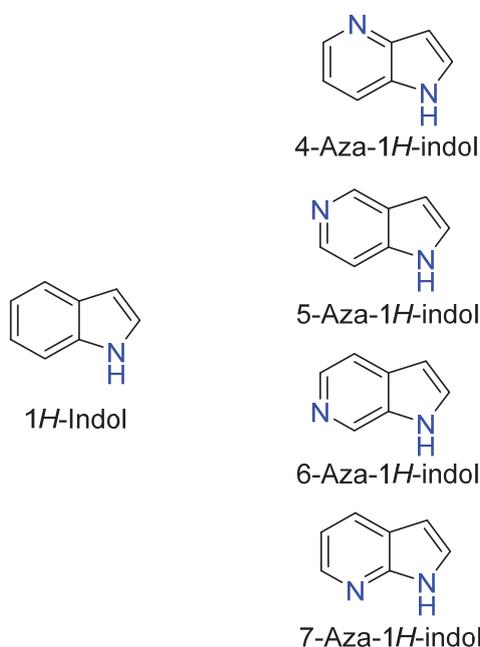
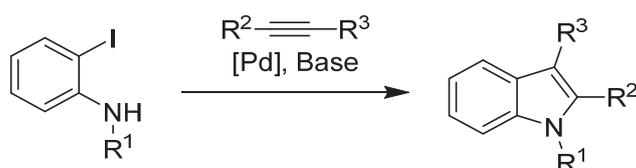


Abb. 3.4: Strukturen des Indols und der vier Azaindol-Derivate.

Azaindole sind in der Natur deutlich seltener vertreten. In der Literatur finden sie Nennung als Teilstrukturen der Varioline.^[80, 81] Aus dem surinamischen Regenwald stammend wurde ein Azaindol-haltiges Alkaloide namens Cryptolepin isoliert.^[82, 83] Des Weiteren konnten 7-Azaindolstrukturen als Teile der α -Carbolineinheiten in Grossularin 1 und 2 nachgewiesen werden.^[84] Generell zeichnet sich ab, dass Azaindole häufiger in marinen Organismen auftreten.^[80, 81, 84] Überdies wurde von lumineszenten^[85] und komplexierenden Eigenschaften berichtet.^[85-87] Besonders beachtlich ist das breite Spektrum der biologischen Aktivitäten der Azaindole. Neben antiviralen,^[81] antibakteriellen,^[88-90] antifungalen^[88-90] und antiparasitären^[91]

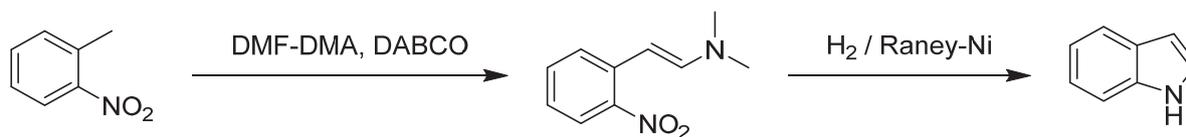
Eigenschaften konnten zum Teil starke Zytotoxizitäten gegen Krebszelllinien nachgewiesen werden.^[36, 92] Die Eigenschaften der Azaindole korrelieren mit ihrer Fähigkeit eine Vielzahl von Kinasen effektiv zu inhibieren.^[36, 92] Kinasen haben eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel. Durch die Übertragung von Phosphatresten können intrazelluläre Stoffwechselprozesse gesteuert werden.^[93] Als Phosphatquelle dient in der Regel Adenosintriphosphat (ATP). An der Bindestelle des ATPs, auch *Hinge*-Region genannt, binden 7-Azaindole über Wasserstoffbrückenbindungen und π -Stacking.^[94-96] Diese Eigenschaften sind stark verknüpft mit der Struktur und dem Substitutionsmuster. Die biologischen Eigenschaften der Azaindole erhöhten das Interesse der Forschung an dieser Substanzklasse enorm.

Aufgrund ihrer über 150 Jahre zurückreichenden Historie wurden für Indole eine Vielzahl von Synthesen publiziert und fortlaufend weiterentwickelt.^[63] Nach der Erstsynthese und Strukturaufklärung durch *Adolf von Baeyer*^[63, 66] etablierten sich die *Fischer*-^[97, 98] und die *Madelung*-Indolsynthesen.^[99] Bei diesen Synthesemethoden zeigte sich bereits eine hohe Toleranz bezüglich verschiedener funktioneller Gruppen.^[100] Bedingt durch das große Interesse an Indol-Derivaten wurden die bekannten Synthesemethoden durchgehend verbessert. Ende des 20. Jahrhunderts wurde die *Larock*-Synthese publiziert,^[101] welche auf einer Palladium-katalysierten Heteroanellierung als Schlüsselschritt beruht. Hierbei entstehen 2,3-disubstituierte Indole aus *o*-Iodanilinen und disubstituierten Alkinen (**Schema 3.4**).



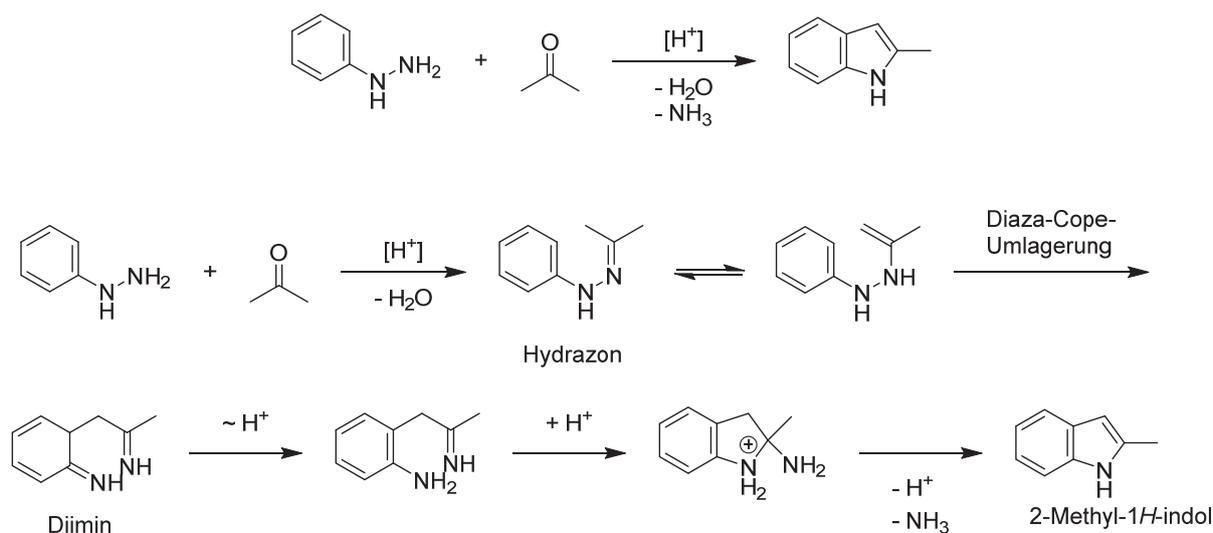
Schema 3.4: *Larock*-Synthese zur Darstellung 2,3-disubstituierter Indole.^[101]

Es folgte die *Leimgruber*-Synthese,^[102] welche über einen reduktiven Ringschluss zu den gewünschten Indolen führt (**Schema 3.5**). Als Ausgangsstoffe dienen *o*-Nitrotoluol und Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA). Über die zweistufige Reaktion kann unsubstituiertes Indol erhalten werden.



Schema 3.5: Leimgruber-Synthese zur Darstellung unsubstituierter Indole.^[102]

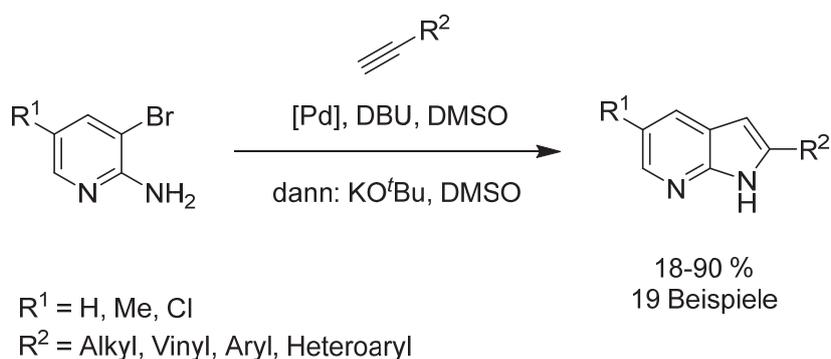
Nichts desto trotz blieb die *Fischer-Indolsynthese*^[97, 98, 100] für über 100 Jahre die Standardsynthesemethode von Indolen (**Schema 3.6**). Die *Fischer-Indolsynthese* basiert auf der Kondensation eines Arylhydrazins mit einem enolisierbaren Keton oder Aldehyd unter saurer Katalyse. Nach Bildung des Hydrazons erfolgt eine Diaza-Cope-Umlagerung ([3,3']-sigmatrope Umlagerung) zu einem Diimin. Über eine Tautomerisierung und anschließende Cyclokondensation kann unter Aromatisierung das gewünschte Indol erhalten werden.^[97, 98, 100]



Schema 3.6: Schematische Darstellung der *Fischer-Indolsynthese* am Beispiel von 2-Methyl-1*H*-indol.^[97, 98, 100]

Während für die Synthese von Indolen eine Vielzahl historischer und moderner Synthesemethoden etabliert sind,^[97-103] stellt sich deren Übertragung auf Azaindole als deutlich schwieriger heraus. Bedingt durch die Anwesenheit eines weiteren Heteroatoms versagen viele Indolsynthesen bei der Synthese von Azaindolen oder liefern keine zufriedenstellenden Ergebnisse.^[104-107] Gemäß einiger Studien beruht dies auf dem ambidenten Charakter des Azaindols. Im Vergleich zu Indolen weisen Azaindole eine stark abweichende elektronische Struktur auf.^[108-110] Gerade aufgrund ihrer vielversprechenden

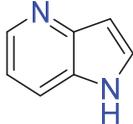
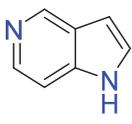
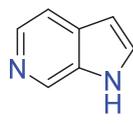
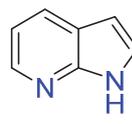
pharmakologischen Eigenschaften^[36, 92, 107] werden neue Synthesemethoden gesucht. In den letzten Jahren zeichnete sich ab, dass eine Route ausgehend von 3-Halo-2-aminopyridinen über eine *Sonogashira*-Kupplung mit anschließender Cyclisierung einen eleganten Zugang bietet.^[106, 111-113] Eine beispielhafte Synthese von 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen unter Verwendung von verschiedenen Alkinen ist in **Schema 3.7** abgebildet.



Schema 3.7: Beispielhafte Synthese von 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen über *Sonogashira*-Kupplung mit anschließender Cyclisierung zum Pyrrol als Schlüsselschritt.^[111]

Obwohl Azaindole in der Natur seltener vorkommen als Indole, bilden sie als Grundgerüst von Naturstoffanaloga und Hybridstrukturen das Rückgrat für potente Kinaseinhibitoren.^[36, 92, 107] Vor allem 7-Azaindole haben sich als *Hinge*-Binder (siehe **4.2.1 Allgemeine Übersicht zu Meriolinen**) etabliert und zeigen Eigenschaften von Multikinaseinhibitoren.^[36, 92] Das 7-Azaindol hat sich zum populärsten Isomer der Azaindole entwickelt. Die Zahl an publizierten und kommerziell verfügbaren Strukturen übersteigt die der anderen Isomere mittlerweile erheblich (**Tabelle 3.1**).^[107]

Tab. 3.1: Statistische Erhebung für Azaindol-Einheiten in der chemischen Literatur.

Isomere	4-Azaindol	5-Azaindol	6-Azaindol	7-Azaindol
Grundstruktur ¹				
Chemische Strukturen	39629	33335	60443	173626
Kommerzielle Verbindungen	10090	9805	13850	51987
Referenzen	3717	3599	7161	18226

¹Abgerufen am 08.09.2019 um 12:40 Uhr via SciFinder Strukturanalyse.

Unterstrichen wird dies durch die Markteinführung erster Medikamente mit einem 7-Azaindol im Wirkstoffmolekül (**Abb. 3.5**). Zu nennen wären hier Vemurafenib, das als Proteinkinaseinhibitor zur Behandlung von malignen Melanomen zugelassen ist.^[114, 115] Ein weiteres 3-Pyrimidyl-substituiertes 7-Azaindol (Decernotinib) befindet sich aktuell am Ende der klinischen Studie und steht kurz vor der Zulassung.^[116] Venetoclax hingegen ist ein Beispiel für einen oral verfügbaren Wirkstoff gegen chronisch lymphatische Leukämie.^[117]

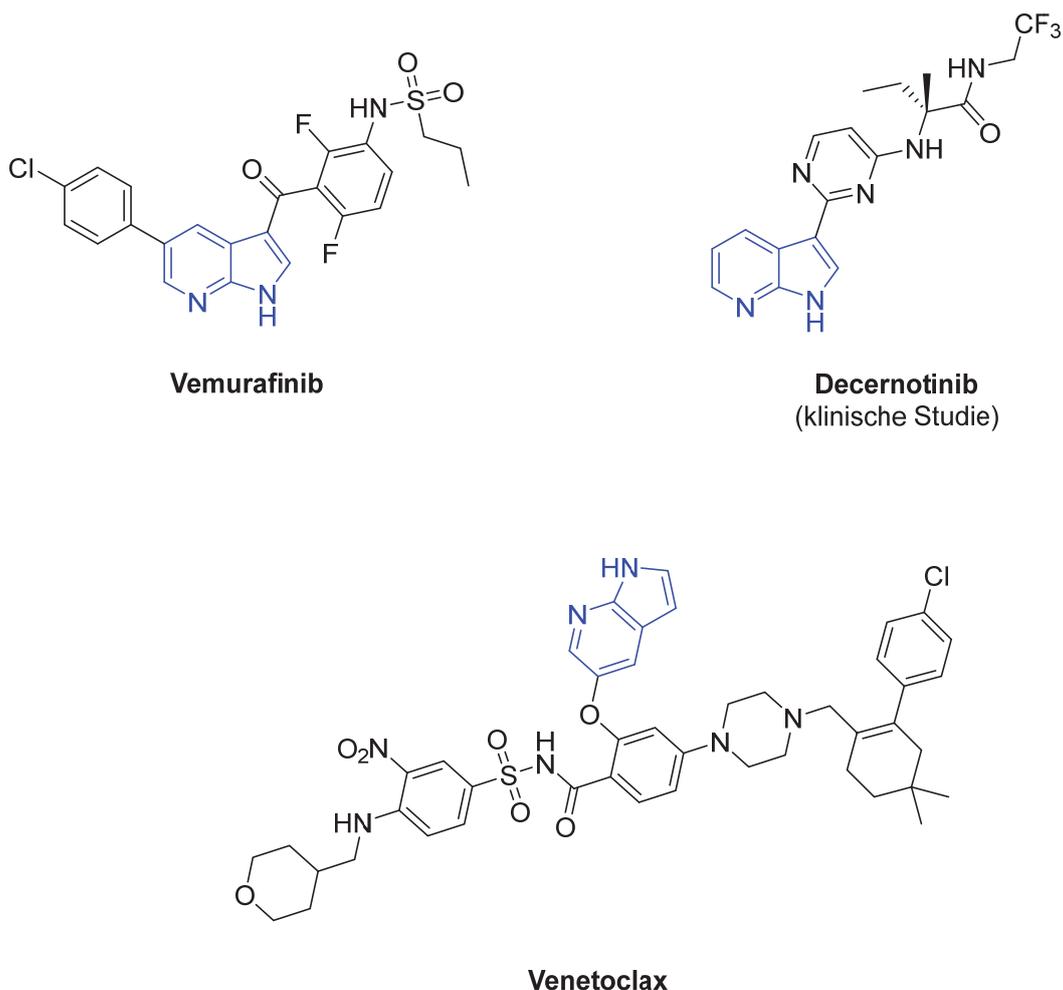


Abb. 3.5: Aktuelle zugelassene Wirkstoffe, die ein 7-Azaindol (blau) aufweisen.^[114-117]

Die vorangegangene Betrachtung der Indole und Azaindole konkretisiert ihre enorme Relevanz für die Forschung. Im Rahmen dieser Arbeit werden in den folgenden Kapiteln einige Naturstoffe und deren Analoga detailliert diskutiert. Darüber hinaus werden neuartige Ein-Topf-Synthesen zur effizienten und diversitätsorientierten Darstellung dieser Verbindungen vorgestellt. Unter der Moralität der „Idealen Synthese“ eröffnen sich hierdurch Zugänge zu potenziellen Wirkstoffen gegen Therapie-resistente Tumore und Infektionen.

3.2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Optimierung der *Masuda-Suzuki*-Sequenz zur effizienten und diversitätsorientierten Synthese von Meriolin-Derivaten über ein Ein-Topf-Verfahren. Um einen schnellen Zugang zur Substanzklasse der Merioline zu ermöglichen, musste zuerst eine zuverlässige Methode für die Iodierung und *N*-Schützung der (7-Aza)Indole etabliert werden. Anschließend sollte mit Hilfe der *N*-geschützten 3-Iod-(7-Aza)Indole eine Substanzbibliothek aus 3-Pyrimidyl- und 3-Pyridyl-Derivaten aufgebaut werden. Darüber hinaus sollten die gewonnenen Erkenntnisse zur abschließenden Optimierung der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz genutzt werden. Die dadurch erschlossene Substanzklasse der (Di)Azin-verbrückten Bisindole stellt eine besondere Gruppe der Naturstoffanaloga dar, welche effektiv in der Behandlung von Antibiotika-resistenten Infektionen sind. Im Rahmen des **GRK2158** sollten die Substanzen von Kooperationspartnern auf ihre biologische Aktivität evaluiert werden. Durch geschickte Wahl des Substitutionsmuster sollte eine anfängliche Struktur-Aktivität-Beziehung aufgeklärt werden, um neue Leitstrukturen für die zweite Phase des Graduiertenkollegs zu entwickeln (**Abbildung 3.6**).

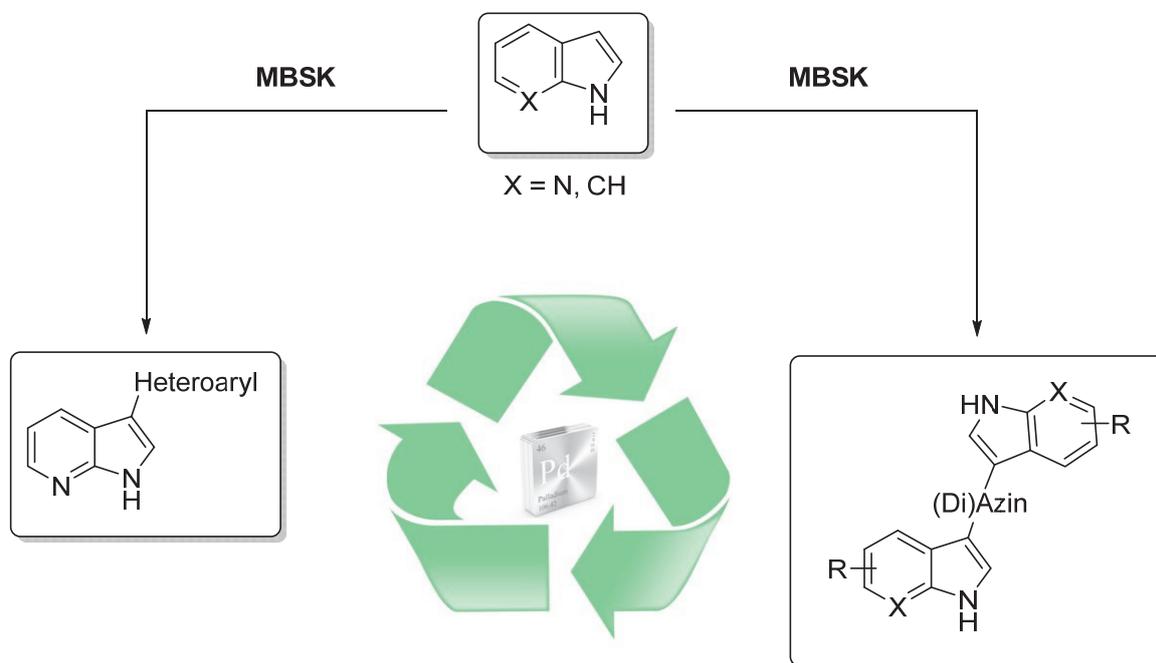


Abb. 3.6: Syntheseentwurf zur Darstellung von Meriolin-Derivaten und (Di)Azin-verbrückten Bisindolen über eine sequenzielle Palladium-Katalyse.

Des Weiteren sollte die MBSK-Sequenz um einen zusätzlichen Palladium-katalysierten Kupplungsschritt erweitert werden. Hierfür war die Abstimmung der einzelnen Reaktionsschritte und Bedingungen notwendig. Nach erfolgter Entwicklung sollte eine weitere Substanzbibliothek zur Etablierung und anschließender Untersuchung synthetisiert werden. Durch die gesteigerte Komplexität dieser Meriolin-Derivate könnten neue Eigenschaften als Wirk- und Effektstoffe auftreten.

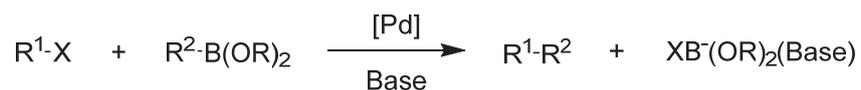
4. Allgemeiner Teil

4.1 Methoden

Vor dem Hintergrund der „Idealen Synthese“ wurden etablierte Methoden der Palladium-Katalyse aufeinander abgestimmt und die resultierenden Reaktionssequenzen optimiert. Im Folgenden werden die verwendeten katalytischen Methoden vorgestellt und mechanistisch diskutiert.

4.1.1 Die *Suzuki*-Kupplung

Für die Anwendung in der Organischen Chemie sind Palladium-katalysierte Reaktionen (Kreuzkupplungen) von herausragender Bedeutung für die Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. In den vergangenen 50 Jahren waren die bedeutendsten Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung Übergangsmetall-vermittelt.^[118, 119] Aus den 80 Metallen des Periodensystems hat sich Palladium zu dem dominantesten Vertreter in der Katalyse etabliert.^[120] Als Weiterentwicklung der *Stille*-^[42] und der *Kumada*-Kupplung^[121] veröffentlichten *Akira Suzuki* und *Norio Miyaura* die *Suzuki*-Kupplung.^[122] Durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion war erstmalig die Verknüpfung eines Arylhalogenides mit einer organischen Borverbindung möglich (**Schema 4.1**). Im Gegensatz zu den Vorarbeiten kann auf giftige Stannane oder empfindliche Grignard-Organyle verzichtet werden. Die *Suzuki*-Kupplung entwickelte sich zurecht zur Schlüsselmethode für die C-C-Bindungsknüpfung zwischen sp^2 - sp , sp^2 - sp^2 und sp^2 - sp^3 hybridisierten Kohlenstoffatomen.^[118, 119, 123, 124] Für seine Erfolge in der Palladium-Katalyse wurde *Akira Suzuki* im Jahr 2010 neben *Richard F. Heck* und *Ei-ichi Negishi* mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.^[125, 126]



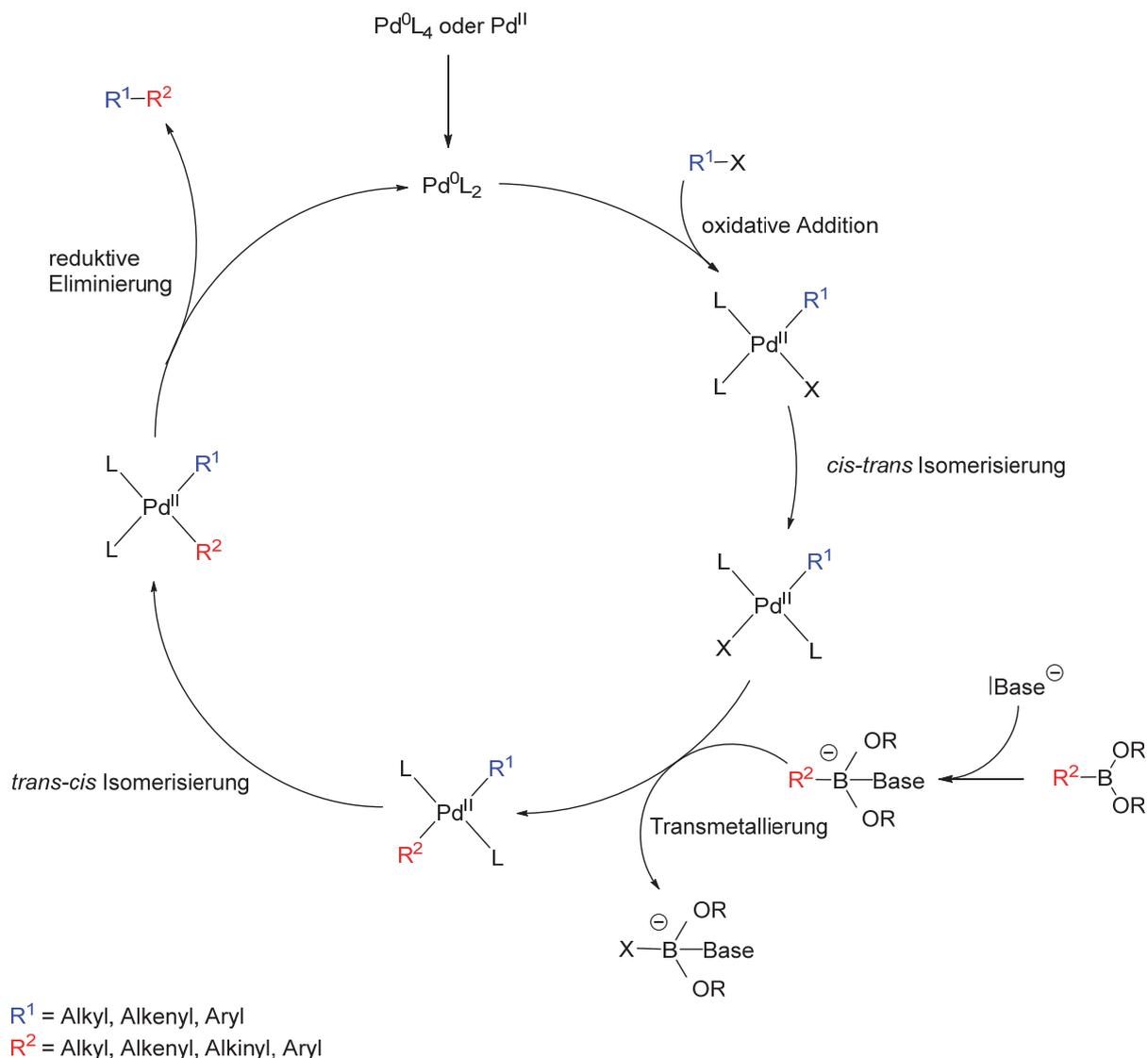
R^1 = Alkyl, Alkenyl, Aryl

R^2 = Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl

Schema 4.1: Allgemeine Reaktionsgleichung *Suzuki*-Kupplung.^[122]

Methodisch betrachtet folgt die *Suzuki*-Kupplung dem allgemein akzeptierten Mechanismus von Kreuzkupplungsreaktionen.^[127-130] Dies wird durch die Fähigkeit von Palladiumkomplexen zum umfassenden Wechselspiel von oxidativer Addition und reduktiver Eliminierung ermöglicht (**Schema 4.2**).^[44, 131] Als aktive Spezies fungiert häufig ein Palladiumkomplex mit 14 Valenzelektronen, da für den Start des Katalysezyklus zwei freie Koordinationsstellen benötigt werden. Bei Verwendung eines Pd(0)-Precursors bildet sich diese Spezies durch die Dissoziation von zwei Liganden. Wird stattdessen ein Pd(II)-Vorläufer eingesetzt, muss zuerst eine Reduktion erfolgen. In der Regel kann dies durch doppelte Transmetallierung und anschließende reduktive Eliminierung geschehen. Eine Reduktion durch anwesende Phosphanliganden unter Bildung von Phosphanoxid ist ebenfalls möglich. Den Startpunkt der *Suzuki*-Kupplung bildet die oxidative Addition des Halogenides. Dies geschieht in einer *cis*-Addition und verläuft unter Retention der Konfiguration. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird in diesem Schritt durch elektronenreiche Liganden erhöht. Bei der oxidativen Addition ist die energetische Lage der beteiligten Orbitale ausschlaggebend für die Reaktivität der Halogenide.^[44] Folglich sollte sich das antibindende σ^* -Orbital der Kohlenstoff-Halogen-Bindung auf einem ähnlichen Niveau der d-Orbitale des Palladiums befinden. Hieraus resultiert, dass Iodide und Triflate am reaktivsten sind. Bromide zeigen sich bereits weniger reaktiv, während Chloride meist die stärkste Aktivierung benötigen. Fluorverbindungen sind in der Regel nicht für *Suzuki*-Kupplungen geeignet. Nach der oxidativen Addition erfolgt eine *cis-trans*-Isomerisierung. An dieser Stelle kann ein metathetischer Ersatz des Halogens durch die Base erfolgen, um die Reaktionsgeschwindigkeit in der folgenden Transmetallierung zu erhöhen (nicht im **Schema 4.2** abgebildet). In diesem Fall wird ein zweites Äquivalent Base benötigt. Vor der Transmetallierung ist es jedoch zwingend notwendig, dass der verwendete Boronsäureester (oder die verwendete Boronsäure) zuerst durch Addition der Base als *at*-Komplex aktiviert wird. Hierdurch wird die Bor-Kohlenstoff-Bindung zunehmend antibindend, da Borverbindungen normalerweise zu den Elektronenmangelverbindungen gehören. Bedingt durch die thermodynamische Triebkraft wird vom unedleren auf das edlere Metall transmetalliert. Die Transmetallierung selbst verläuft stereochemisch unter Retention und bildet häufig den geschwindigkeits-

bestimmenden Schritt einer *Suzuki*-Kupplung.^[44] Die freigesetzten Borate hydrolysieren zur unbedenklichen Borsäure. Zur Vorbereitung der reduktiven Eliminierung müssen die beiden organischen Reste am Palladium in direkte räumliche Nähe gebracht werden. Dies geschieht durch die *trans-cis*-Isomerisierung. Durch die reduktive Eliminierung wird im letzten Schritt die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft und der Katalysator für den nächsten Zyklus bereitgestellt.^[44]



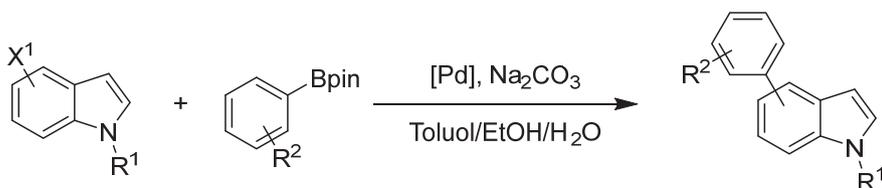
Schema 4.2: Katalytischer Zyklus der *Suzuki-Miyaura*-Kupplung.^[131]

Die *Suzuki*-Kupplung hat sich in der Vergangenheit als äußerst vielseitig und robust herausgestellt. Dies beruht auf den vielen Vorteilen der Kupplungsreaktion.^[120] Eine Vielzahl an Arylhalogeniden und Organoboronsäureestern ist stabil und mittlerweile kommerziell erhältlich. Neben milden Reaktionsbedingungen ist Wasser als Reaktionsmedium

möglich.^[120] Die Toleranz einer Vielzahl an funktionellen Gruppen bietet die Gelegenheit, hoch substituierte Reaktanten ohne Verwendung von orthogonalen Schutzgruppen einzusetzen.^[120] Dies wird durch den geringen Einfluss von sterisch anspruchsvollen Reaktanten auf die Reaktion weiter unterstrichen. Darüber hinaus ist die Regio- und Stereoselektivität während der Kupplungsreaktion gewährleistet.^[120] Die Wahl der Base ist essenziell für den Erfolg der *Suzuki*-Kupplung. Abhängig vom Lösemittel haben sich Hydroxide, Carbonate und Fluoride etabliert.^[120, 131] Heterocyclen können problematisch als Edukte in der *Suzuki*-Kupplung sein, da sie zur Koordination an den Katalysator fähig sind.^[132]

Durch fortwährende Entwicklung konnte die chemische Bandbreite der *Suzuki*-Kupplung deutlich erweitert werden. Anfängliche Untersuchungen am Beispiel von Indolen und verschiedenen Anisolen zeigten, dass die Verwendung von Schutzgruppen am Indol notwendig ist (**Schema 4.3**).^[131] Die Organoborverbindung konnte als Boronsäure und -ester eingesetzt werden. Die Ausbeuten fielen allerdings höher aus, wenn das Indol die Rolle des Halogenids einnahm. In allen Fällen war die Tosyl-Schutzgruppe auf Grund ihres elektronenziehenden Charakters und ihrer Stabilität der Boc-Schutzgruppe überlegen.^[131] Durch einen Wechsel des Liganden von Triphenylphosphan auf Tricyclohexylphosphan konnten Pyridine, Pyrimidine, Pyrazole und Indole mit meist guten bis sehr guten Ausbeuten in der *Suzuki*-Kupplung eingesetzt werden.^[133, 134] Abermals mussten freie NH-Funktionalitäten im Heterocyclen geschützt werden.^[133, 134]

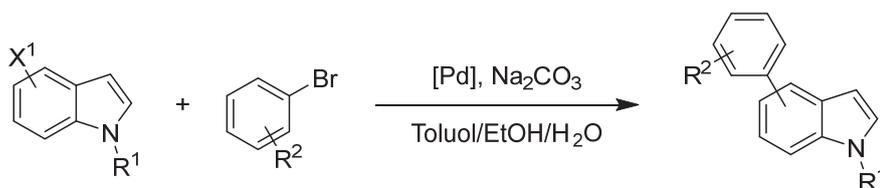
4. Allgemeiner Teil



$X^1 = 5\text{-Br}, 6\text{-Br}$
 $R^1 = \text{H}, \text{Boc}, \text{Tos}$

$R^2 = 2\text{-OMe}, 4\text{-OMe}$

Indol-5-yl, $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-OMe}$, <1 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{H}, R^2 = 2\text{-OMe}$, <1 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-OMe}$, <1 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 22 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 8 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 19 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 34 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 62 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 45 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 55 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 40 %



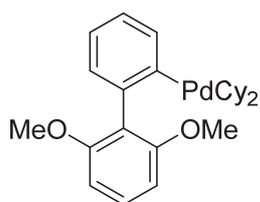
$X^1 = 5\text{-Bpin}, 6\text{-Bpin}$
 $R^1 = \text{H}, \text{Boc}, \text{Tos}$

$R^2 = 2\text{-OMe}, 4\text{-OMe}$

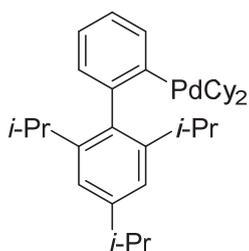
Indol-5-yl, $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-OMe}$, <1 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{H}, R^2 = 2\text{-OMe}$, <1 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-OMe}$, <1 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 36 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 16 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 39 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Boc}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 30 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 43 %
 Indol-5-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 24 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 4\text{-OMe}$, 62 %
 Indol-6-yl, $R^1 = \text{Tos}, R^2 = 2\text{-OMe}$, 42 %

Schema 4.3: Arylboronsäuren und -ester in der *Suzuki*-Kupplung zur Synthese von Anisol-substituierten Indolen.^[131]

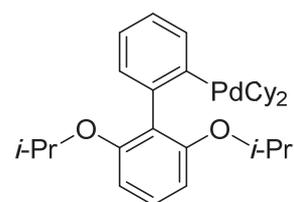
Es kristallisierte sich jedoch heraus, dass durch geschickte Modifikation des Ligandensystems die Verwendung von Heterocyclen optimiert werden kann. Den Durchbruch erzielten die Phos-Liganden (**Abbildung 4.1**).^[135-138]



SPhos



XPhos



RuPhos

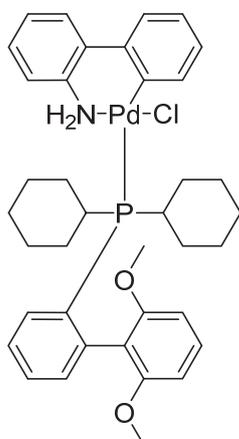
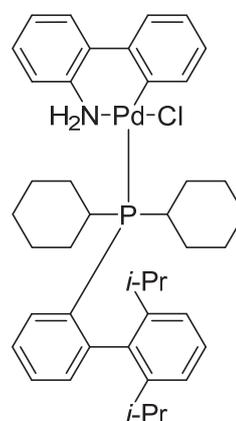
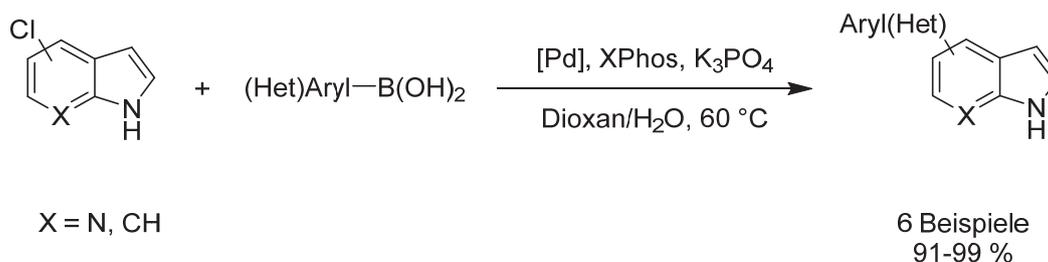
SPhos-Pd-G3
(Buchwald-Prekatalysator)XPhos-Pd-G3
(Buchwald-Prekatalysator)

Abb. 4.1: Exemplarische Abbildung einiger Phos Liganden und der kommerziell verfügbaren *Buchwald-Prekatalysatoren*.^[135-138]

Durch die Einführung der Phos-Liganden konnte das Anwendungsspektrum der *Suzuki-Kupplung* massiv erweitert werden.^[137] Neue Ligandensysteme öffneten die *Suzuki-Kupplung* für inaktivierte Chloride und Alkylboronate.^[137] Unter Verwendung von Phos-Liganden und Palladium(II)acetat oder anderen kommerziell verfügbaren Prekatalysatoren können Indole, Azaindole und Oxindole ungeschützt und in fast quantitativen Ausbeuten mit einer Boronsäure reagieren.^[138] Eine Katalysatorladung von 1.0-1.5 mol% ist hierbei ausreichend.^[138] Es ist anzumerken, dass die verwendeten Halogenide trotz der für gewöhnlich geringeren Reaktivität als Chloride eingesetzt wurden (**Schema 4.4**).



Schema 4.4: Kupplung von (7-Aza)Indolchloriden mit Boronsäuren unter der Verwendung von XPhos.^[138]

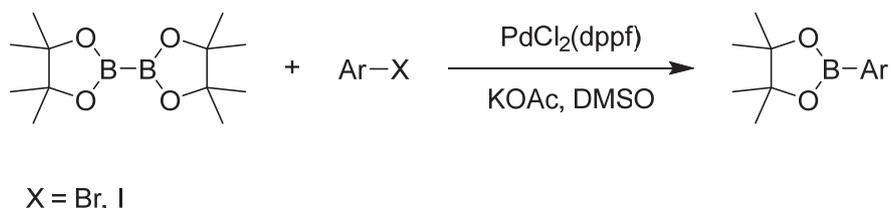
Durch die Verwendung von *N*-heterocyclischen Carbenen (NHC) als Liganden konnte der Katalysator der *Suzuki*-Kupplung erfolgreich immobilisiert werden.^[137] Die Palladium-Nanopartikel konnten in einer heterogenen Katalyse über drei Zyklen recycelt werden.^[137] Neue sehr aktive heterogene Pd-Spezies erreichen Umsatzzahlen von mehreren Milliarden pro Stunde.^[139] Durch die Verwendung von funktionalisierten Siliziumoxid-Nanopartikeln, die Palladium-NHCs enthalten, ist eine hocheffiziente Verwendung der *Suzuki*-Kupplung in Wasser möglich.^[140] Unter Beachtung der „Grünen Chemie“ kann ein breites Spektrum an Chloriden, Bromiden und Iodiden ohne die Verwendung von organischem Cosolvens in einer *Suzuki*-Kupplung umgesetzt werden. Die Katalysatorladung liegt hierbei weit unter 1.0 mol%.^[140]

Aufgrund ihrer Vielseitigkeit stellt die *Suzuki*-Kupplung eine ideale Methode als Schlüsselschritt in der Synthese von funktionellen Substanzen in Medizin und Technik dar.

4.1.2 Die *Miyaura*- und die *Masuda-Borylierung*

Durch den hohen Bedarf an funktionalisierten und diversen Boronsäuren und Boronsäureestern in der Übergangsmetallkatalyse entstand die Notwendigkeit effizienter Synthesemethoden. Klassische Synthesen beruhten auf der Transmetallierung von Magnesium- oder Lithiumorganylen auf Borverbindungen.^[118] Unter Berücksichtigung der guten Verfügbarkeit von Arylhalogeniden gelang über die *Miyaura*-Borylierung der Durchbruch in der Synthese von Organoboranen.

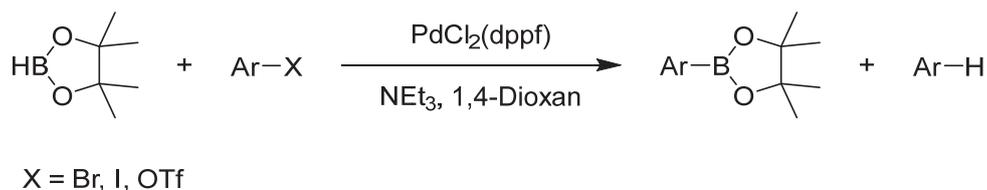
Im Jahr 1995 veröffentlichte *Miyaura* eine Methode, die eine Synthese von Arylboronsäureestern via Katalyse unter Verwendung von Pd(0)-Komplexen ermöglichte.^[141] Als Ausgangsstoffe dienten Arylhalogenide und Tetraalkoxydibor-Verbindungen (**Schema 4.5**). Die erhaltenen Boronsäureester sind thermisch- und luftstabil. Gleichzeitig sind sie per Säulenchromatographie isolierbar.



Schema 4.5: Allgemeine Reaktionsgleichung der *Miyaura*-Borylierung mit üblichen Reaktionsbedingungen.^[141]

Die Verwendung von polaren Lösemitteln stellte sich als besonders effizient heraus. DMSO und DMF erhöhten die Reaktivität am meisten, dicht gefolgt von 1,4-Dioxan. Generell schnitten elektronenreiche Arylhalogenide in der *Miyaura*-Borylierung schlechter ab als elektronenarme Halogenide. Die Wahl der Base ist essenziell, um die konkurrierende *Suzuki*-Kupplung effektiv zu unterdrücken. Schwache Basen wie Kaliumacetat eignen sich am besten.^[141] Bei Verwendung stärkerer Basen wurde die Bildung von Biaryl beobachtet, da die Transmetallierung des bereits gebildeten Boronsäureesters begünstigt wurde. In diesem Fall übertraf die Rate der Transmetallierung die Geschwindigkeit der Übertragung des Boranat-Anions.^[141] Verglichen mit der *Suzuki*-Kupplung verfügt auch die *Miyaura*-Borylierung über eine hohe Toleranz gegenüber funktioneller Gruppen am Arylhalogenid. Gleichzeitig zeigte die Verwendung von sterisch gehinderten oder heterocyclischen Halogeniden keinen negativen Einfluss auf die Ausbeuten.^[141]

Ein negativer Aspekt der *Miyaura*-Borylierung ist in der Atomökonomie erkennbar. Vom initial eingesetzten Tetraalkoxydibor findet sich nur ein Boratom im Zielmolekül wieder. Eine Lösung dieses Problems wurde durch die weiterentwickelte *Masuda*-Borylierung geschaffen (**Schema 4.6**).^[142]

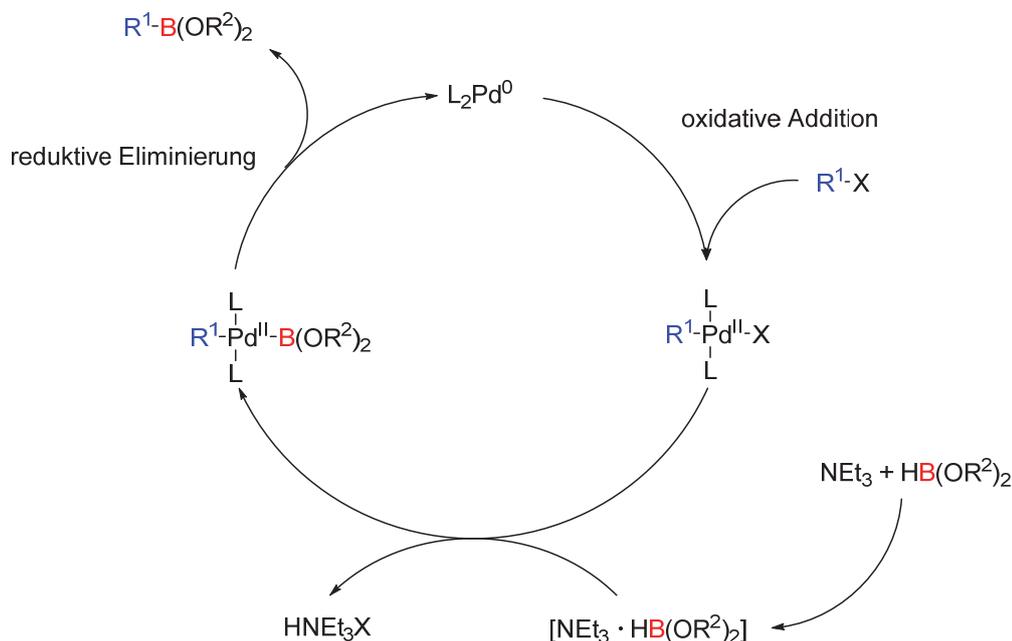


Schema 4.6: Allgemeine Reaktionsgleichung der *Masuda*-Borylierung.^[142]

Im direkten Vergleich zwischen beiden Borylierungsmethoden zeigt sich die verbesserte Atomökonomie durch Verwendung von Borhydriden statt Dibor-Verbindung. Durch die Wahl von Pinakolboran als Borquelle ergibt sich eine enorme Toleranz von funktionellen Gruppen auf Seiten des Halogenids. Gleichzeitig sind die erhaltenen Zielmolekül äußerst stabil.^[143, 144] Im Kontrast mit der *Miyaura*-Borylierung können auch elektronenreiche Halogenide ohne vorherige Aktivierung mit großem Erfolg eingesetzt werden. Iodide zeichnen sich ähnlich wie in den Kreuzkupplungsreaktionen als reaktivste Arylhalogenide aus. Für die Verwendung von Bromiden muss die Reaktionstemperatur von 80 auf 100 °C erhöht werden.^[142] Abermals skaliert die Reaktivität mit der Polarität des Lösemittels. Lediglich DMF sollte vermieden werden, da es die Diboranbildung begünstigt.^[145] Anstelle der Biaryl-Bildung wurde bei der *Masuda*-Borylierung die Dehydrohalogenierung des Halogenids als Konkurrenzreaktion beobachtet. Ähnliche Nebenreaktionen sind bereits bei der Verwendung von Tributylstannan durch *Stille* beobachtet worden.^[146] Ein überstöchiometrischer Einsatz von Triethylamin als Base verringert die Transmetallierung des Hydrides und somit die enthalogenierende Hydrogenolyse des Startmaterials.

Für die mechanistische Betrachtung wurden von *Masuda* zwei Plausibilitätsmechanismen formuliert (**Schema 4.7**).^[147]

Mechanismus I:

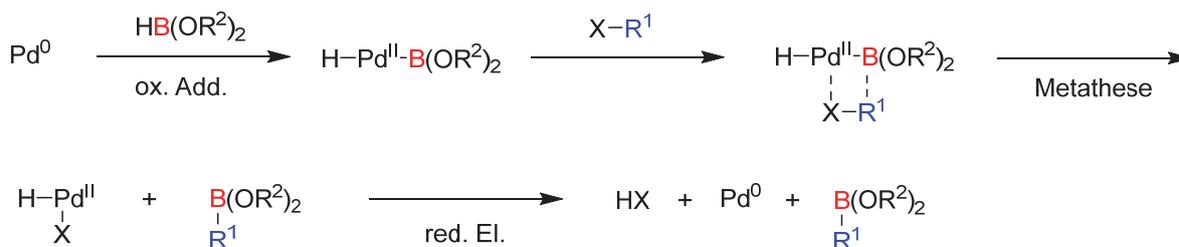


R^1 = (Hetero)Aryl

R^2 = Alkyl

X = Br, I, OTf

Mechanismus II:

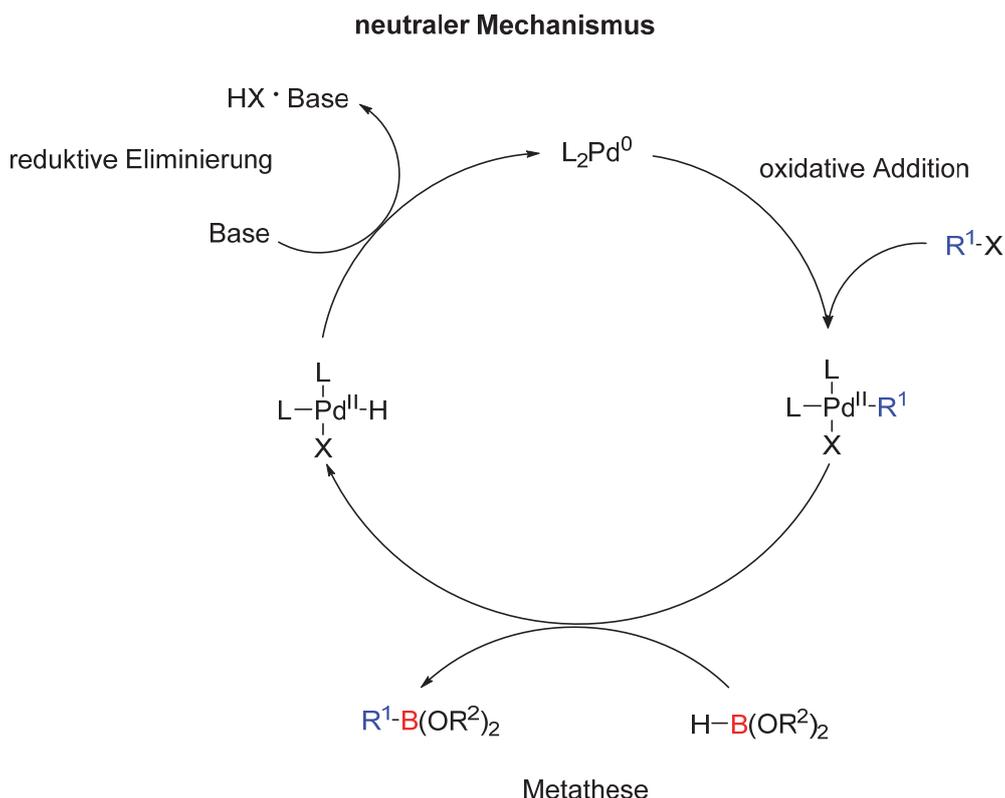


Schema 4.7: Plausibilitätsmechanismen der *Masuda*-Borylierung nach *Masuda*.^[147]

Mechanismus I folgt dem allgemeinen Konzept für Kreuzkupplungsreaktionen.^[127-130] Der Katalysezyklus startet wie gewohnt mit der oxidativen Addition des (Hetero)Arylhalogenids. Nach der Bildung eines Triethylamin-Dialkoxyboran-Addukts erfolgt die Übertragung eines Borylanions auf den Pd^{II}-Komplex unter Austausch des Halogenatoms. Die reductive Eliminierung resultiert schließlich in der Freisetzung des (Hetero)Arylboronsäureesters und der Regeneration des katalytischen Systems. Untermuert wird dieser Plausibilitäts-

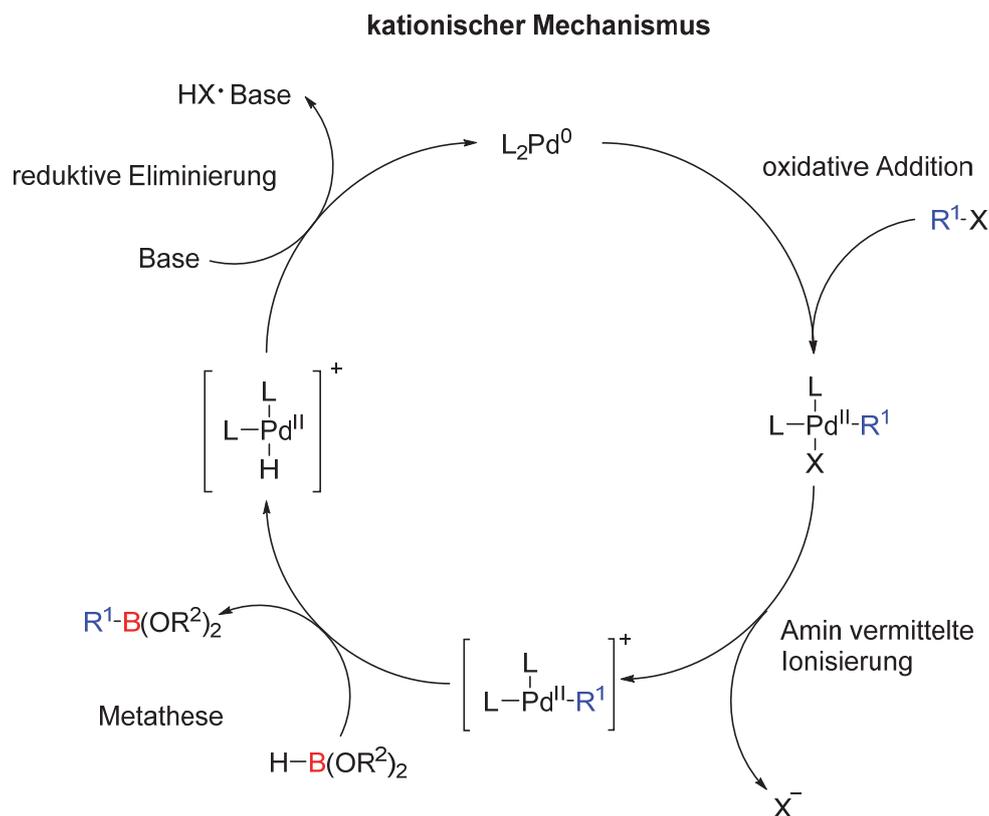
mechanismus durch die direkte Verwendung von Pd^{II}-Verbindungen, welche ebenfalls über Transmetallierung und reduktive Eliminierung Arylboronsäureester generieren.^[142] Die formulierte Bildung von Triethylamin-Hydroboran-Addukten konnte durch ähnliche Beobachtungen bei Triethylamin und Hydrosilanen plausibilisiert werden.^[148] Gleichzeitig ist jedoch **Mechanismus II** nicht auszuschließen. Es ist ebenfalls möglich, dass zuerst Pinakolboran oxidativ an den Pd⁰-Komplex addiert.^[149] In diesem Fall erfolgt die Bildung des (Hetero)Arylboronsäureesters über eine σ -Bindungsmetathese zwischen der Palladium-Bor-Bindung und der Halogen-Kohlenstoff-Bindung. Durch eine reduktive Eliminierung wird im finalen Schritt der Katalysator regeneriert.^[147] Beide Plausibilitätsmechanismen konnten bis heute nicht abschließend belegt werden, stellen jedoch einen guten Startpunkt für das mechanistische Verständnis der *Masuda*-Borylierung dar.

Weitergehende Untersuchungen wurden im Jahr 2010 veröffentlicht und basieren auf DFT-Rechnungen.^[150] Hierbei wurde die Annahme einer Adduktbildung zwischen Triethylamin und Pinakolboran widerlegt.^[147] Beim direkten Mischen von Triethylamin und Pinakolboran konnten keine Belege für eine Adduktbildung gefunden werden.^[151] Unterstützt wird dies durch den Hydridcharakter des Wasserstoffs in Pinakolboran. Gleichzeitig kann das Addukt nicht die transmetallierende Spezies darstellen, da die Protonierung von Triethylamin mit einem Energieunterschied von 540.91 kJ/mol stark endotherm wäre.^[150] Stattdessen wurden zwei neue Mechanismen formuliert. Der neutrale Mechanismus ist in **Schema 4.8** dargestellt.



Schema 4.8: Möglicher Mechanismus der *Masuda*-Borylierung nach *Marder* und *Lin*.^[150]

Der neutrale Mechanismus ist angelehnt an den zweiten Mechanismuvorschlag von *Masuda*^[147] und involviert ebenfalls eine σ -Bindungsmetathese als Produkt-bildenden Schlüsselschritt. In diesem Fall startet der Katalysezyklus jedoch mit der oxidativen Addition des Halogenids. Anschließend erfolgt eine σ -Bindungsmetathese zwischen der Wasserstoff-Bor-Bindung und der Palladium-Kohlenstoff-Bindung.^[150] Eine basenvermittelte reduktive Eliminierung des Halogenids gibt schließlich den Pd⁰-Komplex für einen neuen Katalysezyklus frei. Berechnungen zeigen jedoch, dass der neutrale Mechanismus unwahrscheinlich sei. Für die Koordination von Pinakolboran ist zuerst die Dissoziation eines Liganden notwendig. Hierfür müsse jedoch eine thermodynamische Senke von $\Delta E = 120.13 \text{ kJ/mol}$ durchlaufen werden.^[150] Dies sollte in einem Resting State resultieren, wodurch eine σ -Bindungsmetathese unwahrscheinlich wird. Basierend auf Röntgenstrukturanalysen von $[\text{PdMe}(\text{NEt}_3)(\eta^2\text{-dhpp})]^+$ -Komplexen wurde daher ein kationischer Mechanismus formuliert (**Schema 4.9**).^[152]



Schema 4.9: Möglicher Mechanismus der *Masuda-Borylierung Marder und Lin.*^[150]

Der kationische Mechanismus startet ebenfalls mit einer oxidativen Addition des Halogenids. Anstelle einer direkten Metathese im Anschluss an die oxidative Addition wird der Palladiumkomplex zuerst ionisiert. Unter Dissoziation des Halogenatoms entsteht ein positiv geladener Komplex. Dieser kann durch die Aminbase stabilisiert werden. Der berechnete energetische Unterschied zwischen neutraler und kationischer Spezies beträgt $\Delta E = 18.11 \text{ kJ/mol.}$ ^[153] Den Schlüsselschritt bildet auch beim kationischen Mechanismus eine σ -Bindungsmetathese. Nach der Freigabe des Boronsäureesters wird durch reduktive Eliminierung der Pd^0 -Katalysator regeneriert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt hat eine kalkulierte Aktivierungsenergie von $E_A = 86.94 \text{ kJ/mol.}$ ^[150] Die berechnete Aktivierungsenergie korreliert sehr gut mit einer Reaktionstemperatur von $80 \text{ }^\circ\text{C.}$ Die enthalogenierende Hydrogenolyse kann durch eine räumlich falsche Anordnung des Pinakolborans während der σ -Bindungsmetathese erklärt werden. Orientiert sich das Wasserstoffatom in Richtung des Aryls beträgt der Energieunterschied lediglich $\Delta E = 20.84 \text{ kJ/mol.}$ ^[150] Hierdurch kann die Bildung von enthalogenierten Nebenprodukten erklärt werden.

Der von *Masuda* formulierte Plausibilitätsmechanismus^[147] gilt somit als widerlegt. Die Polarisierung der Wasserstoff-Bor-Bindung widerspricht einer Adduktbildung. Gleichzeitig wäre die Reaktion sehr stark endotherm.^[150] Dies steht im Gegensatz zu Reaktionstemperaturen von 60-100 °C. Der kationische Mechanismus gilt aktuell als wahrscheinlichste Erklärung. Das Triethylamin nimmt in der Reaktion zwei Rollen ein. Es stabilisiert den kationischen Pd-Komplex und unterstützt die reduktive Eliminierung.

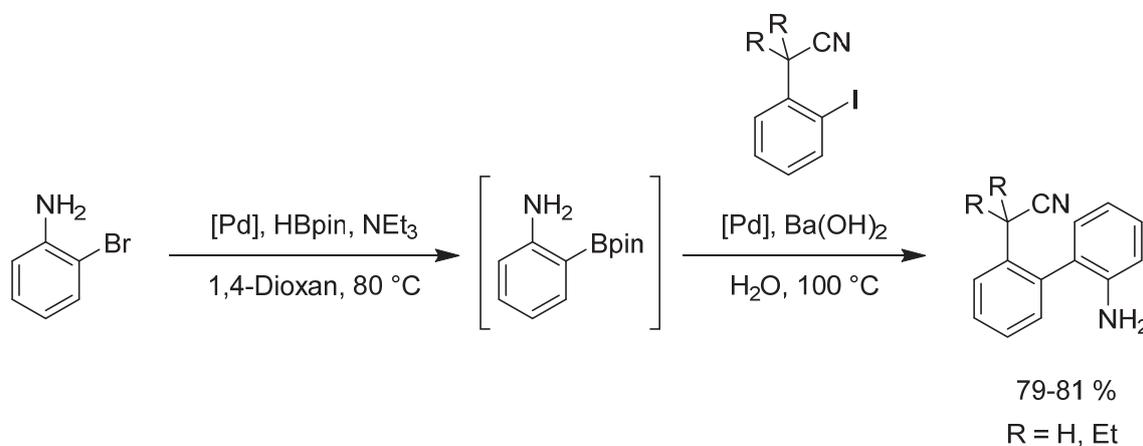
Die *Masuda*-Borylierung ist auch heute noch eine der zuverlässigsten Methoden zur Darstellung von Aryl-Bor-Verbindungen. Durch einen Vergleich der Gemeinsamkeiten von *Masuda*-Borylierungen und *Suzuki*-Kupplungen ist erkennbar, dass eine Applikation in einer Ein-Topf-Synthese möglich ist.

4.1.3 Die *Masuda-Suzuki*-Kupplungs-Sequenz

Basierend auf den Gemeinsamkeiten der *Masuda*-Borylierung und der *Suzuki*-Kupplung ist die *Masuda-Suzuki*-Kupplungs-Sequenz eine logische Konsequenz. Durch Entwicklung einer Ein-Topf-Synthese kann die direkte Verknüpfung zweier (Hetero)Arylhalogenide näher an das Prinzip der „Idealen Synthese“ angenähert werden. In einer Ein-Topf-Synthese kann Material und Zeit eingespart werden, da eine Isolierung von Zwischenstufen entfällt. Gleichzeitig kann dieser Aspekt die Gesamtausbeute steigern. Beide Reaktionen bevorzugen ähnliche Lösemittel. Sie werden durch Basen vermittelt und beruhen auf (Hetero)Arylhalogeniden als Ausgangsstoffe.^[44, 141] Im Folgenden wird die methodische Entwicklung der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz (MBSK) betrachtet.

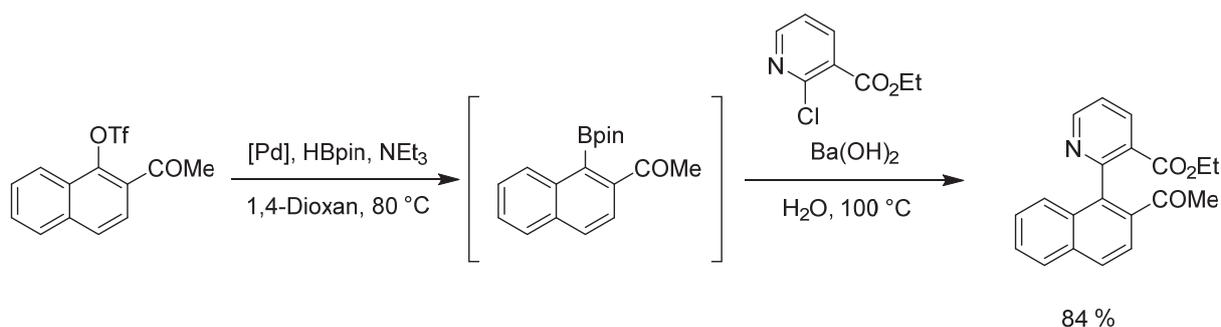
Die erste Erwähnung der *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz erfolgte durch *Baudoin* im Jahr 2000 (**Schema 4.10**).^[154] Die Kupplungssequenz fand Anwendung in der Totalsynthese von (-)-Rhazinilam. In der *Masuda*-Borylierung wurden vor allem *ortho*-substituierte Arylbromide eingesetzt. Für die Borylierung waren 3.0 Äquivalente Pinakolboran notwendig. Negativ fällt die Verwendung des sterisch anspruchsvollen Liganden CyJohnPhos auf.^[155-157] Für eine erfolgreiche Reaktion wurden 20 mol% Ligand benötigt. Typische Katalysatoren wie Pd(PPh₃)₄ und Pd₂(dba)₃ konnten nicht für eine erfolgreiche Sequenz genutzt werden.^[154] Bei der Verwendung beider Katalysatoren konnte auch nach verlängerter Reaktionszeit nur Startmaterial und dehalogeniertes Anilin isoliert werden. Für die *Masuda*-Borylierung stellten sich elektronenreiche Arylhalogenide als bevorzugte

Startmaterialien heraus.^[158] Die Untersuchung von *Baudoin* beschränkten sich jedoch ausschließlich auf *ortho*-substituierte Edukte.^[154] Heterocyclen wurden nicht untersucht.



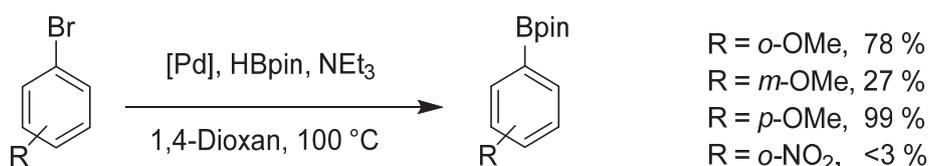
Schema 4.10: MBSK-Sequenz nach *Baudoin*.^[154, 158]

Eine erste Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte durch *Levacher* 2003 (**Schema 4.11**).^[159] Ein initiales Ligandenscreening für die *Masuda*-Borylierung zeigte, dass Pd(PPh₃)₄ zu fast quantitativem Umsatz zum Pinakolyester führte. Gleichzeitig konnte die Menge des eingesetzten Pinakolborans auf 2.0 Äquivalente gesenkt werden. Es ist zu beachten, dass im Vergleich zu *Baudoin*^[154] nicht mit freien Aminogruppen gearbeitet wurde. Diese können zu einer Desaktivierung des Katalysators führen.^[154] Für die *Suzuki*-Kupplung war keine erneute Zugabe an Katalysator notwendig. Die Konzentrationen sind äußerst wichtig, da die Sequenz sehr sensibel auf Veränderungen reagierte. Reproduzierbare Ergebnisse konnten nur mit Edukt-Konzentrationen unter 0.3-0.4 mol/L erhalten werden.^[159] Gleichzeitig führten höher konzentrierte Reaktionslösungen zu einer niedrigeren Ausbeute. Chloride stellten trotz ihrer für gewöhnlich geringeren Reaktivität keine Probleme während der *Suzuki*-Kupplung dar. Obwohl erstmalig der Einfluss von Heterocyclen untersucht wurde, fand deren Betrachtung lediglich am Rande statt.



Schema 4.11: Optimierte MBSK-Sequenz nach *Levacher*.^[159]

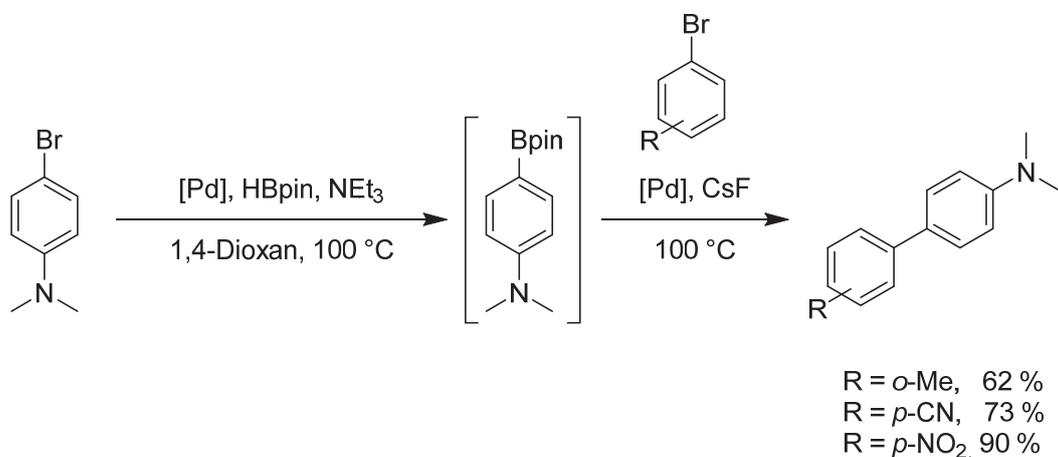
Der Einfluss sterischer und elektronischer Effekte wurde 2004 durch *Colobert* erforscht.^[160] Für die Untersuchung wurden verschieden substituierte Arylbromide in einer MBSK-Sequenz eingesetzt. Sowohl die Startmaterialien für die *Masuda*-Borylierung als auch die Halogenide der *Suzuki*-Kupplung wurden systematisch variiert. Für die initiale Optimierung wurde zuerst die *Masuda*-Borylierung als isolierte Reaktion betrachtet (**Schema 4.12**). Abermals stellte sich heraus, dass elektronenschiebende Substituenten in *ortho*- und *para*-Stellung zum Halogen förderlich für die *Masuda*-Borylierung sind (vgl. *Baudoin*^[154, 158]). Generell waren elektronenreiche Halogenide bevorzugt.^[158] Elektronenschiebende Substituenten in *meta*-Position resultierten hingegen in geringeren Ausbeuten. Dasgleiche galt für sterisch anspruchsvolle Substituenten in direkter Nachbarschaft (*ortho*-Position) zum Halogen. Bei elektronenziehenden Substituenten konnte die Produktbildung nicht oder nur in Spuren beobachtet werden.



Schema 4.12: Exemplarische Darstellung der Optimierung der *Masuda*-Borylierung als Bestandteil der MBSK-Sequenz nach *Colobert*.^[160]

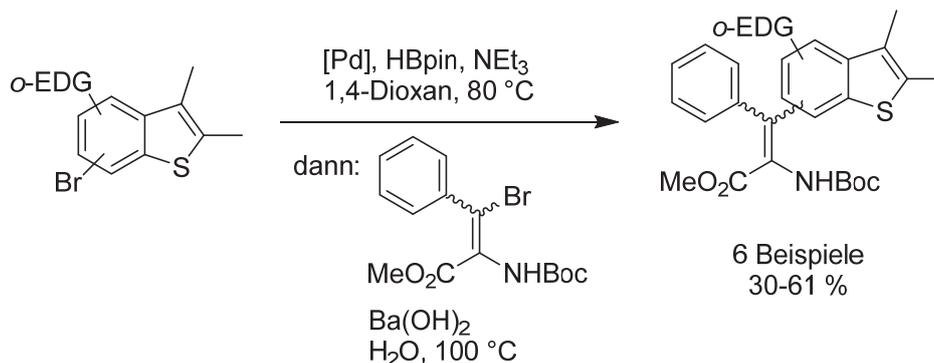
Nach der umfassenden Untersuchung der *Masuda*-Borylierung wurde für die folgende Sequenz der Einfluss des Arylhalogenids während der *Suzuki*-Kupplung betrachtet. Als Startpunkt wurde das 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin boryliert und anschließend mit verschiedenen Arylhalogeniden in einer *Suzuki*-Kupplung zu einem unsymmetrischen Biaryl umgesetzt (**Schema 4.13**). Es stellte sich heraus, dass elektronenarme Halogenide für die *Suzuki*-Kupplung am besten geeignet waren. Auf Grund erneuter Zugabe von Katalysator

vor dem *Suzuki*-Kupplungsschritt handelte es sich jedoch *de facto* um keine sequenzielle Katalyse.



Schema 4.13: Optimierung der MBSK-Sequenz nach *Colobert*.^[160]

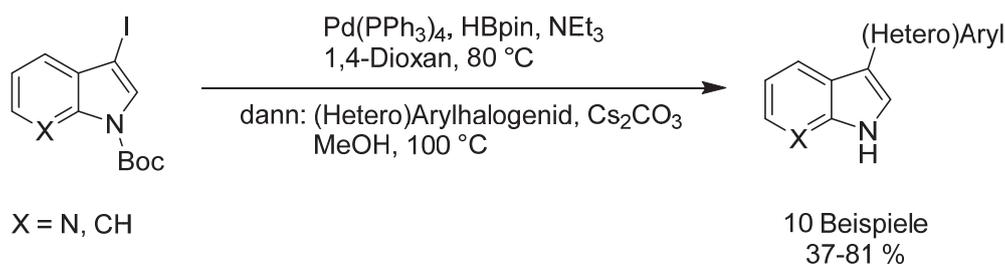
Die erste Arbeit, welche sich primär mit Heterocyclen beschäftigte, folgte ein Jahr später durch *Queiroz*.^[161] Als Bestandteil der Synthese von β -Benzo[*b*]thienyldehydrophenylalaninen wurden verschieden substituierte Benzo[*b*]thiophene in einer MBSK-Sequenz mit dem Methyl ester des *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)- β -brom-dehydrophenylalanin gekuppelt (**Schema 4.14**). Es konnten nur mäßige Ausbeuten erzielt werden. Als Nebenprodukt wurde immer das dehalogenierte Benzo[*b*]thiophen (25-50 %) isoliert.^[161] Obwohl alle vorangegangenen Ergebnisse berücksichtigt wurden, zeigte sich, dass Heterocyclen weiterer Optimierungen bedurften.



EDG: Elektronen-donierende Gruppe

Schema 4.14: Kreuzkupplung von Benzo[*b*]thiophenen und nicht aromatischen Bromiden in der MBSK-Sequenz nach *Queiroz*.^[161]

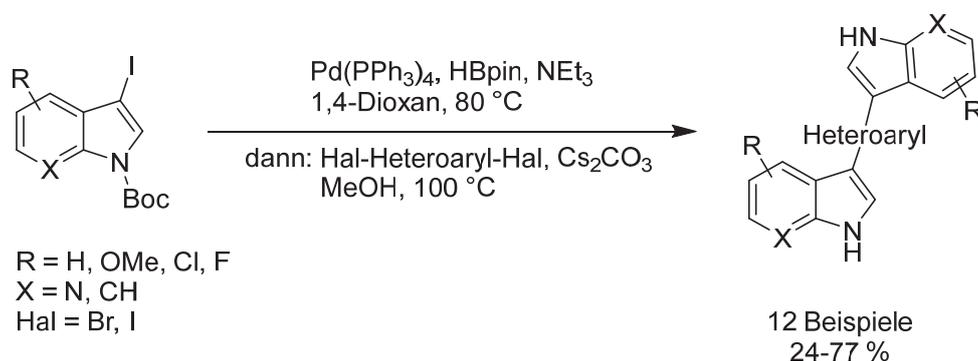
Im Jahr 2011 gelang es schließlich der Arbeitsgruppe *Müller* die MBSK-Sequenz für die Kupplung von Indolen und 7-Azaindolen mit diversen (Hetero)Arylhalogeniden zu verwenden (**Schema 4.15**).^[162] Für die Borylierung von Indolen und 7-Azaindolen ist eingangs eine Halogenierung in 3-Position des Indols und eine anschließende Schützung der heterocyclischen NH-Funktionalität notwendig gewesen. Iodide stellten sich erneut als beste Wahl für die *Masuda*-Borylierung heraus. Ein großer Überschuss an Triethylamin verhinderte die Dehalogenierung des Halogenids. Für die komplette Reaktion reichte eine Zugabe des Katalysators zu Beginn der Sequenz aus. Es wurden keine anspruchsvollen Liganden benötigt, da der Katalysator $Pd(PPh_3)_4$ die besten Resultate erzielte. Auch eine Zugabe von Triphenylphosphan vor der *Suzuki*-Kupplung führte zu keiner erhöhten Ausbeute. Für den *Suzuki*-Kupplungsschritt wurde schließlich eine äquimolare Menge an (Hetero)Arylhalogenid und eine Methanol/Carbonat-Mischung hinzugegeben. Aufgrund der besseren Löslichkeit hat sich Cäsiumcarbonat als Base etabliert. Da eine Boc-Schutzgruppe für die (Aza)Indole verwendet wurde, erfolgte die Entschützung durch Methanol unter den basischen Bedingungen bereits während der Sequenz. Die MBSK-Sequenz nach *Müller* ermöglichte somit eine effiziente und diversitätsorientierte Ein-Topf-Synthese für die Naturstoffklasse der Meridianine und die rational designten Merioline.^[162]



Schema 4.15: MBSK-Sequenz nach Müller zur Synthese von Meridianin- und Meriolin-Derivaten.^[162]

Durch eine Variation des Halogenids während der *Suzuki*-Kupplung konnte ein breites Spektrum an Derivaten erschlossen werden. Die anfängliche Untersuchung beruhte auf acht Meriolinen und zwei Meridianinen (einschließlich Meriolin 1 und Meridianin G).^[162] Darüber hinaus konnte die Kompatibilität mit Thiophenen, Furanen, Pyrrolen und Pyrazolen nachgewiesen werden. Während des *Suzuki*-Kupplungsschritts waren keine Schutzgruppen mehr nötig. Freie Alkohole und Amine zeigten keinen Einfluss auf die Effizienz der Sequenz.

Im gleichen Jahr konnte die Arbeitsgruppe Müller außerdem zeigen, dass sich die MBSK-Sequenz als Pseudo-Drei-Komponenten-Synthese eignet (**Schema 4.16**).^[163] Wenn anstelle von äquimolaren Mengen Halogenid für die Suzuki-Kupplung nur ein halbes Äquivalent eines dihalogenierten Heteroaryls verwendet wurde, konnte die Sequenz zur Synthese von Diazin-verbrückten Bisindolen genutzt werden.



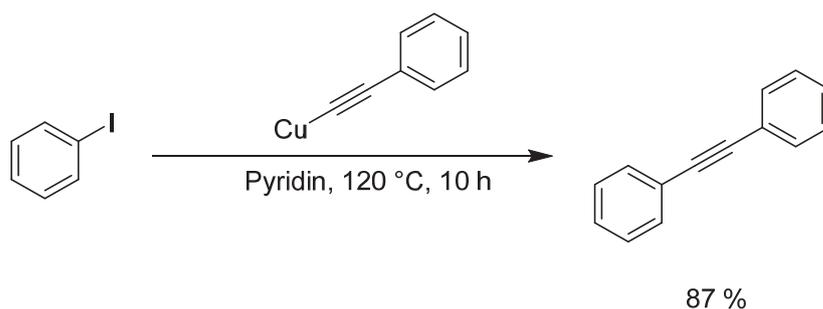
Schema 4.16: MBSK-Sequenz nach Müller zur Synthese von Diazin-verbrückten Bis(7-aza)indolen.^[163]

Betrachtet man die historische Entwicklung, so folgte aus den anfänglichen beiläufigen Beschreibungen aufwendiger und unökonomischer Reaktionsbedingungen ein immer tiefgreifenderes Verständnis. Aufgrund ihres immensen Potenzials in der Wirkstoffforschung wurden die Bedingungen erneut auf die Verwendung von Heterocyclen hin modifiziert.^[161] Durch *Müller* wurde letztlich ein Grundstein für eine zuverlässige Methode zur direkten Kupplung von zwei (Hetero)Arylhalogeniden gelegt.^[162, 163]

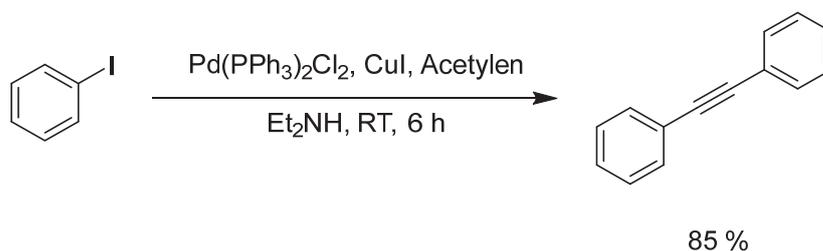
4.1.4 Die *Sonogashira*-Kupplung

Die *Sonogashira*-Kupplung wurde im Jahr 1975 von *Sonogashira* und *Hagihara* veröffentlicht.^[164] Thematisch betrachtet handelte es sich hierbei um eine Weiterentwicklung der *Stephens-Castro*-Kupplung (**Schema 4.17**).^[165] Die ursprüngliche Synthesemethode diente der C-C-Bindungsknüpfung zwischen sp^2 - und sp -hybridisierten Kohlenstoffatomen unter Anwesenheit von Palladium und Kupfer. Mit modernen *N*-heterocyclischen Carbenliganden ist mittlerweile auch eine Bindungsknüpfung zwischen sp^3 - und sp -hybridisierten Kohlenstoffatomen möglich.^[166] Im direkten Vergleich zur *Stephens-Castro*-Kupplung läuft die Reaktion bei mildereren Bedingungen ab. Gleichzeitig erfolgt die Bildung des zum Teil explosiven Kupferacetylids *in situ* (**Schema 4.17**).

Stephens-Castro-Bedingungen (direkter Einsatz von Cu-Acetylenen):

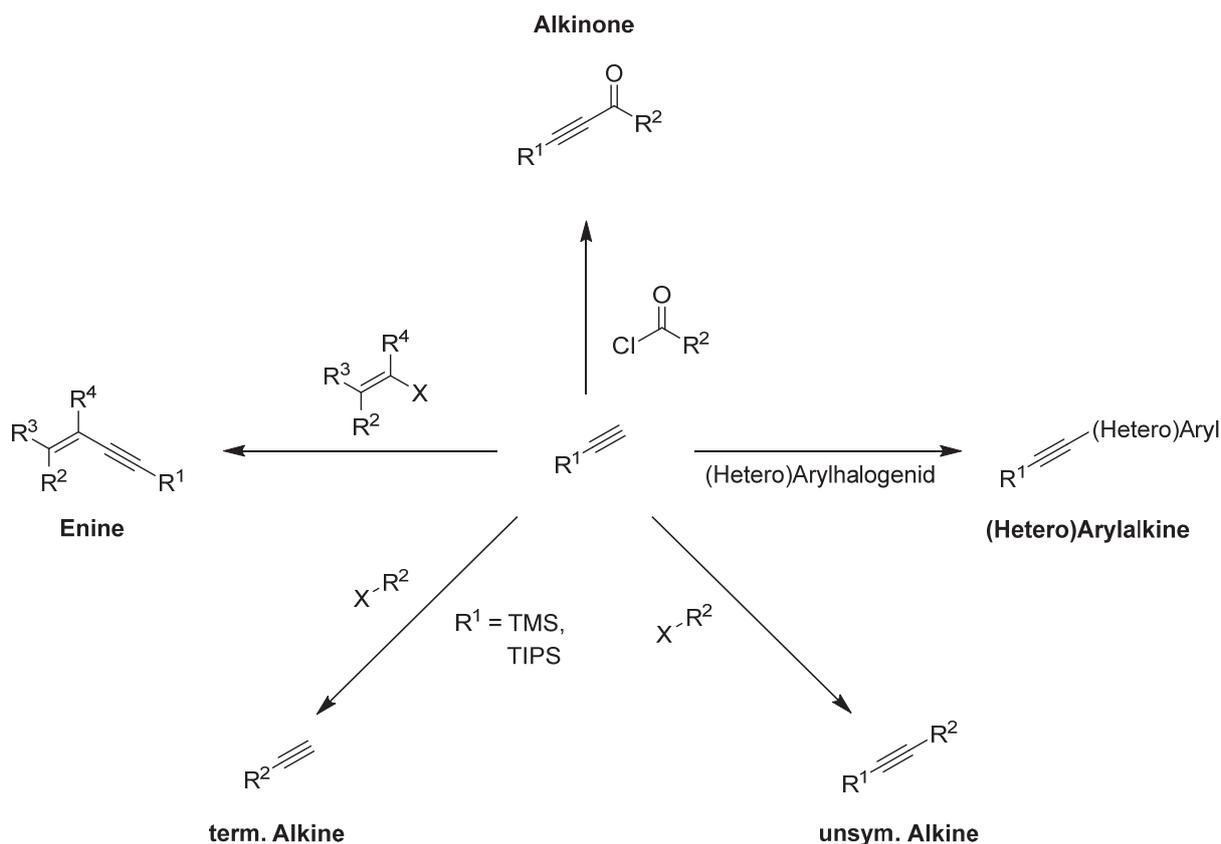


Sonogashira-Bedingungen (*in situ* Generierung von Cu-Acetylenen):



Schema 4.17: Vergleich der *Sonogashira*- und *Stephens-Castro*-Bedingungen.^[164, 165]

Durch die *Sonogashira*-Kupplung konnte ein enorm großes Produktspektrum erschlossen werden (**Schema 4.18**).^[167, 168] Neben der klassischen Bildung von symmetrisch und unsymmetrisch bisubstituierten Alkinen werden durch Verwendung von Heteroarylhalogeniden heterocyclische Arylalkine möglich. Über Vinylhalogenide können konjugierte Enine zugänglich gemacht werden. Ein weiterer Anwendungsbereich ist die Kupplung von Säurechloriden mit terminalen Alkinen zur Synthese von Alkinonen. Zuletzt kann die *Sonogashira*-Kupplung selbst zur Synthese von terminalen Alkinen genutzt werden. Hierfür dienen Silyl-Schutzgruppen, häufig Trimethylsilyl oder Triisopropylsilyl. Durch die Desilylierung nach erfolgreicher Synthese lässt sich das Spektrum an terminalen Alkinen erweitern. Die Vielzahl an Funktionalitäten, welche über die *Sonogashira*-Kupplung zugänglich sind, ermöglicht weitere Modifikationen der Produkte. Die Reaktivität der eingesetzten Halogenide korreliert abermals, wie bei der *Suzuki*-Kupplung, mit den eingesetzten Halogeniden ($\text{I} \approx \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$).^[167, 168]



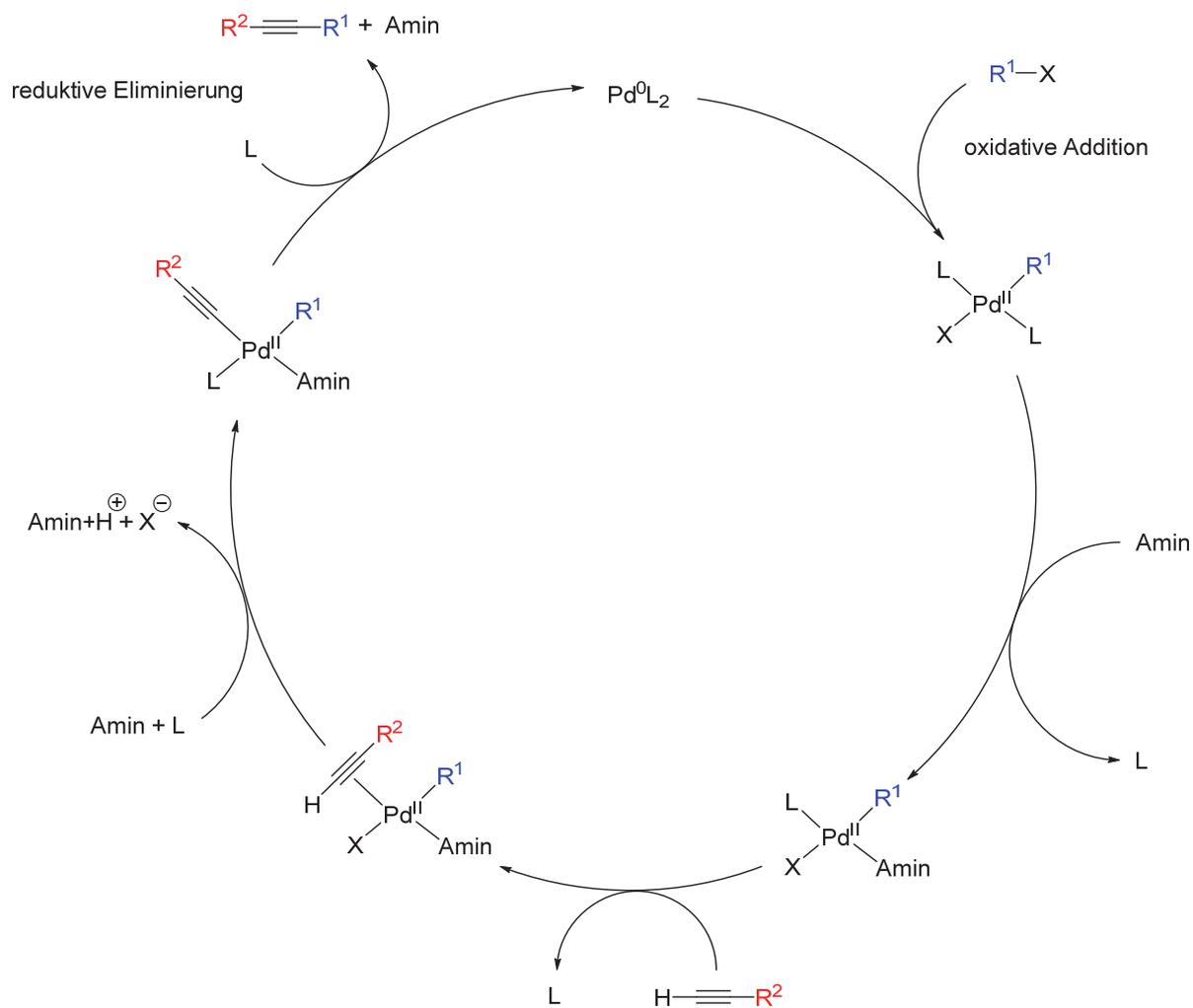
Schema 4.18: Ausgewählte Beispiele des synthetischen Spektrums der *Sonogashira*-Kupplung.^[167, 168]

Der Mechanismus der *Sonogashira*-Kupplung besteht aus einem Kupfer-cokatalysierten Palladium-Zyklus (**Schema 4.19**).^[169-171] Beide Zyklen greifen ineinander und werden im Folgenden einzelnen betrachtet. Der exakte Mechanismus ist jedoch nicht abschließend geklärt, da unter anderem Kupfer-freie Varianten entwickelt wurden.^[172, 173] Die aktive Spezies bildet in der Regel einen Palladiumkomplex, der über 14 Valenzelektronen verfügt. Gebildet wird diese Spezies entweder durch Dissoziation von Liganden, wenn ein Pd⁰-Komplex verwendet wird, oder durch die Reduktion eines Präkatalysators. Anschließend startet der Katalysezyklus mit der oxidativen Addition eines Aryl- oder Vinylhalogenids. Die Geschwindigkeit der oxidativen Addition ist abhängig von der Art des verwendeten Halogenids. Iodide und Triflate reagieren am schnellsten, gefolgt von Bromiden. Chloride sind nur bedingt einsetzbar. Generell kann die Geschwindigkeit der oxidativen Addition durch elektronische Einflüsse begünstigt oder benachteiligt werden. Beispielhaft sind Substitutionen mit elektronenschiebenden oder -ziehenden Gruppen und die Anwesenheit von Heteroatomen im aromatischen System (Heteroarylhalogenide). Zeitgleich zur oxidativen Addition erfolgt über den Kupferzyklus *in situ* die Bildung des Kupferacetyls. Zuerst bildet sich zwischen Kupferatom und terminalem Alkin ein η^2 -Komplex. Durch diese Komplexierung

wird die Azidität des Alkins erhöht, sodass durch Deprotonierung das Kupferacetylid gebildet werden kann. Das Kupfer überträgt anschließend in einer Transmetallierung das Acetylid auf den Palladiumkomplex. In der Regel ist dieser Schritt bestimmend für die Reaktionsgeschwindigkeit. Durch eine *trans-cis*-Isomerisierung werden die beide organischen Reste in räumliche Nähe gebracht und durch reduktive Eliminierung verknüpft. Dieser Schritt regeneriert den Palladiumkatalysator für einen erneuten Zyklus. Wie bereits angemerkt, ist der Mechanismus noch Bestandteil von Diskussionen. Für eine direkte Deprotonierung des Alkins sind Aminbasen nicht basisch genug. Für den Kupferzyklus und die Bildung eines Kupferacetylids gibt es keinen konkreten Beleg. *Berger* konnte $\text{Ag-}\eta^2\text{-}$ Komplexe spektroskopisch nachweisen,^[174] jedoch ist der experimentelle Nachweis der entsprechenden Cu-Analoga deutlich schwieriger.^[175]

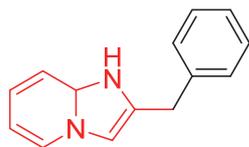
finden auch häufig DMSO, 1,4-Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan Anwendung. Deutlich relevanter ist die Wahl des Katalysatorsystems. Besonders bei unreaktiven Halogeniden wie Chloriden kann der Erfolg einer Reaktion durch den richtigen Liganden bedingt sein.^[177, 178] Sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Liganden sind prinzipiell vorteilhaft.^[179] Palladium hat sich als üblichstes Übergangsmetall für die *Sonogashira*-Kupplung etabliert.^[179]

Weiterentwickelt hat sich die *Sonogashira*-Kupplung im Bereich der Kupfer-Cokatalyse. Bei der Cu-freien Variante ist die Vermeidung von Glaser-Produkten vorteilhaft. Unter Anwesenheit von Sauerstoff oder Oxidationsmitteln können über einen alternativen Cu-Zyklus Diene entstehen.^[180] Der Mechanismus der Cu-freien *Sonogashira*-Kupplung erinnert an die *Heck*-Kupplung (**Schema 4.20**). Wie bei der Cu-cokatalysierten Variante erfolgt zuerst die oxidative Addition des (Hetero)Arylhalogenids an den Pd-Katalysator.^[181-187] Anschließend wird ein Ligand durch die Aminbase ausgetauscht. Dies erhöht die Elektrophilie des Palladiumkomplexes. Zwischen Alkin und Palladium bildet sich unter Dissoziation eines weiteren Liganden aus der Koordinationssphäre des Palladiums ein η^2 -Komplex.^[186] Die Deprotonierung des Alkins erfolgt durch ein weiteres Äquivalent Base und ist aktiviert über die η^2 -Komplexierung.^[186] Hierdurch ändert sich die Komplexierung des Palladiums von einer η^2 - zu einer end-on-Orientierung. Ein Überschuss an Amin ist notwendig, da ein Äquivalent entweder als Base oder Ligand fungiert. Auf die Deprotonierung des Alkins folgt im finalen Schritt die reduktive Eliminierung unter C-C-Bindungsknüpfung. Das Amin im Palladiumkomplex wird durch einen freien Liganden ersetzt, sodass die ursprüngliche aktive Spezies für den nächsten Katalysezyklus bereitsteht. Es ist anzumerken, dass abhängig von der elektronischen Struktur die Koordination des Alkins auch vor der oxidativen Addition stattfinden kann.^[183]

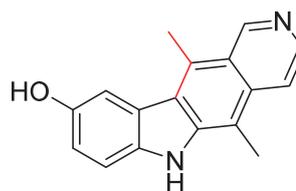


Schema 4.20: Postulierter alternativer Cu-freier Mechanismus der *Sonogashira*-Kupplung.^[181-187]

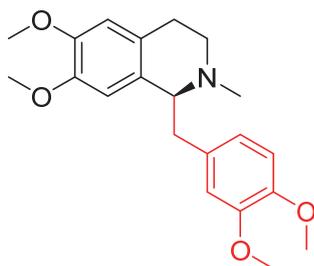
Die Bedeutung der *Sonogashira*-Kupplung zeigt sich in ihrer vielfältigen Anwendung in der Synthese von Wirk- und Effektstoffen. Gerade in der Pharmazie und der Naturstoffsynthese enthalten viele Wirkstoffe Alkynyl-Einheiten oder wurden aus diesen abgeleitet. Bei der Synthese der Leitstrukturen der 2-Benzylimidazo[1,2-a]pyridine,^[188] der Ellipticine^[189] und der Opiumalkaloide (+)-(*S*)-Laudanosin sowie (-)-(*S*)-Xylopinin^[190] ist die *Sonogashira*-Kupplung ein Schlüsselschritt (**Abbildung 4.2**). Das Wirkungsspektrum dieser Verbindungen reicht von antiviral,^[191] antiprotozoisch,^[192, 193] herbizid,^[194] zu Anti-Krebs-^[195] und Anti-HIV-Aktivität.^[196]



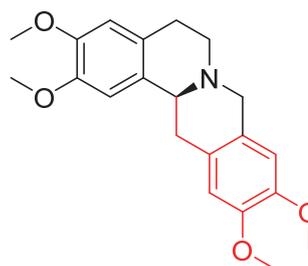
2-Benzylimidazo-[1,2-a]pyridin



Ellipticin



(+)-(S)-Laudanosin

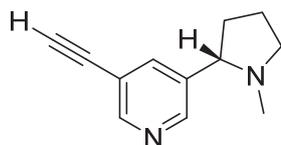


(-)-(S)-Xylopinin

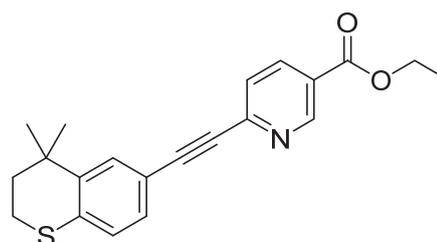
Abb. 4.2: Aktive Wirkstoffe und Naturstoffe mit einer *Sonogashira*-Kupplung als Schlüsselschritt in der Totalsynthese.

Die Strukturelemente aus Alkinen sind rot markiert.^[188-190]

In weiteren Substanzen, wie Derivate des Nikotins^[197, 198] und des Wirkstoffes Tazaroten,^[199] ist die Alkynyl-Einheit im finalen Produkt enthalten (**Abbildung 4.3**). Die Derivate des Nikotins scheinen vielversprechende Kandidaten in der Behandlung von neuronalen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer zu sein.^[198] Tazaroten hingegen ist als Tazorol von der Firma Allergan Inc. patentiert und wird als Wirkstoff gegen Akne und Schuppenflechte vermarktet.^[199]



(S)-3-Ethynyl-5-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridin



Tazaroten

Abb. 4.3: Biologisch aktive Substanzen mit Alkynyl-Einheit im Zielmolekül.^[197-199]

Darüber hinaus ist die Substitution mit terminalen Alkinen an biologisch aktiven Substanzen essenziell für die Identifizierung von Zielproteinen.^[200] Über Cu-Click-Chemie können Wirkstoffe immobilisiert werden, um über Affinitätschromatographie Zielproteine aus dem Zell-Lysat zu extrahieren.^[200] Gleichzeitig kann über die Bildung eines Triazol-Linkers der Wirkstoff mit einem Farbstoff (z.B. Rhodamin) markiert werden, um zelluläre Vorgänge *in vivo* zu verfolgen.^[200] Die *Sonogashira*-Kupplung ist also eine vielseitige und effiziente Methode, die aus der modernen Forschung nach Wirk- und Effektstoffen nicht mehr wegzudenken ist.

4.2 Neuartige Meriolin-Derivate via *Masuda-Suzuki-Sequenz*

4.2.1 Allgemeine Übersicht zu Meriolinen

Merioline sind keine natürlich vorkommenden Substanzen. Die biologische Aktivität von natürlichen Indol- und Bisindolalkaloiden ist wissenschaftlich dokumentiert.^[201-207] Um die Entwicklung der Merioline nachzuvollziehen, müssen zuerst die Stoffklassen der Meridianine^[208, 209] und der Varioline^[80, 81, 210] betrachtet werden. Die Substanzklasse der Meridianine wurde aus dem *Aplidium meridianum*, einem Tunikat aus dem Südatlantik, isoliert.^[208, 209] Die verschiedenen Derivate natürlichen Ursprungs zeigten inhibitorische Eigenschaften gegen einige Proteinkinasen mit IC₅₀-Werten im mikromolekularen Bereich.^[208, 209] Varioline, ebenfalls marinen Ursprungs, wurden aus dem seltenen antarktischen Schwamm *Kirkpatricka variolosa* isoliert.^[80, 81, 210] Varioline zeigten sich als vielversprechend in der Behandlung von Tumoren und viralen Infektionen.^[80, 81, 210] Basierend auf den außerordentlichen pharmakologischen Eigenschaften wurden die Merioline als Hybridstrukturen beider Naturstoffe entworfen (**Abbildung 4.4**). Das Meriolin 1 erhielt hierbei das 7-Azaindol aus dem Grundkörper des Variolins. Gleichzeitig stammt die 3-Pyrimidylsubstitution des Meriolins aus den Meridianinen. Anfängliche Untersuchungen zeigten, dass die pharmakologischen Eigenschaften der Merioline weit über dem Potenzial ihrer Kongenere lagen. Es offenbarte sich eine starke Aktivität als Kinaseinhibitoren, ein massiver Eingriff in den Zellzyklus und eine daraus resultierende Apoptose.^[92, 211]

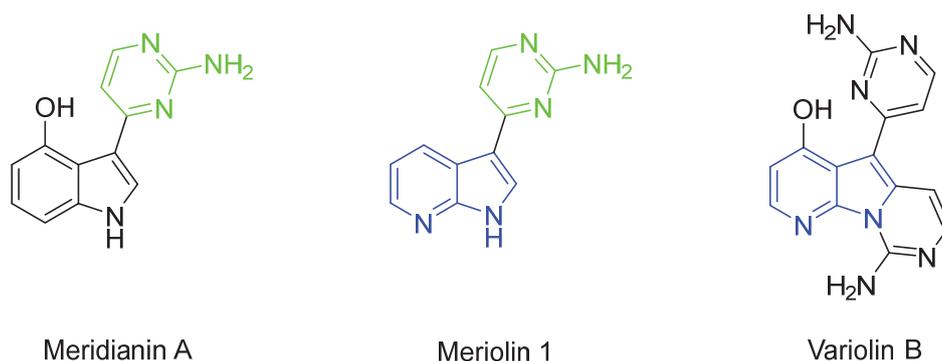


Abb. 4.4: Gemeinsamkeiten ausgewählter Vertreter der Meridianine, Merioline und Varioline. Strukturelle Ähnlichkeiten farbig hervorgehoben (grün: Meridianin, blau: Variolin).^[92, 211]

Erste Struktur-Aktivitäts-Relationen beschäftigten sich hauptsächlich mit dem Einfluss der Substitution in 4-Position des 7-Azaindols (**Abbildung 4.5**).^[211] Das 2-Aminopyrimidin, welches ursprünglich im Meridianin vorzufinden war, wurde nicht verändert. Es zeigte sich,

dass elektronenreiche Substituenten in 4-Position des 7-Azaindols die biologische Aktivität steigern.^[211]

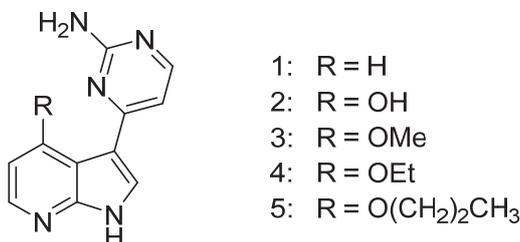
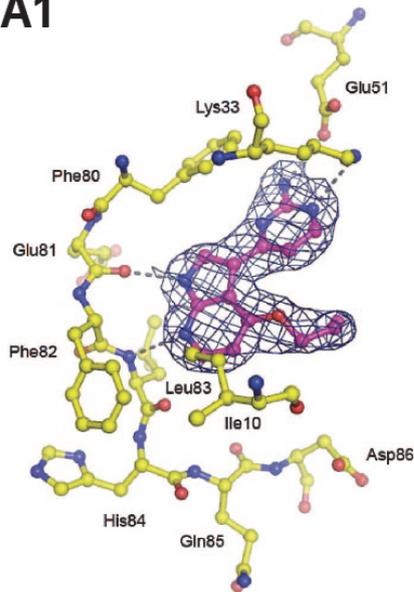


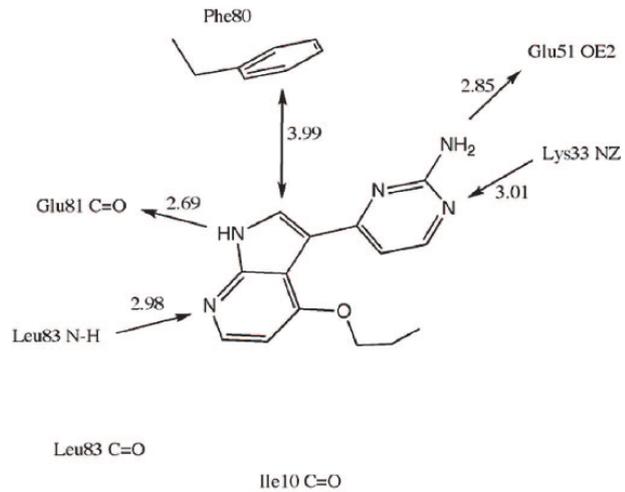
Abb. 4.5: Struktur der Meriolin-Derivate der ersten Generation.^[211]

Tatsächlich beruht die erhöhte Aktivität der Merioline auf einer geänderten Bindungsmodalität an die ATP-Bindestelle der inhibierten Kinasen (*Hinge*-Region).^[94-96] Im Gegensatz zu den Meridianinen und den Variolinen bilden die Merioline nicht über das 2-Aminopyrimidin Wasserstoffbrückenbindungen zu den Aminosäuren der *Hinge*-Region aus. Stattdessen findet die Bindung über das 7-Azaindol statt.^[94-96] Durch diese vergleichsweise stärkere Wasserstoffbrückenbindung an die ATP-Bindestelle resultiert eine potente Inhibierung diverser Kinasen wie PI3K α ,^[94] SGK1^[95], PDK1^[212] und GSK-3 β .^[96] Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC₅₀) liegt häufig im unteren nanomolaren Bereich.^[94-96, 213] Durch diese Eigenschaften wird den Meriولين ein großes Potenzial in der Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten,^[96] bipolaren Störungen,^[96] Schlaganfällen,^[96] Tumoren^[92, 211] und chronischen Entzündungen zugesprochen.^[214, 215] Besonders die antiproliferativen Eigenschaften der Merioline sind von großer Bedeutung für die Behandlung von Krebserkrankungen. Unter den bekannten 518 Kinasen des Menschen spielen Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) eine große Rolle. Trotz ihrer Eigenschaften als Multikinaseinhibitoren zeigen Merioline eine große Affinität gegenüber CDKs.^[92] Die IC₅₀-Werte gegenüber CDKs liegen meist unter 20 nM.^[92] Eine Cokristall-Strukturanalyse des Meriolin 5 und der CDK2 verdeutlicht den unterschiedlichen Bindungsmodus im Vergleich zum weniger potenten Variolin B (**Abbildung 4.6**).^[92] Die kurzen Bindungsabstände von 2.69 Å zwischen 1-H-N und Glu81, sowie 2.98 Å zwischen 7-N und Leu83 unterstreichen die starke Wasserstoffbrückenbindung im aktiven Zentrum des Enzyms.

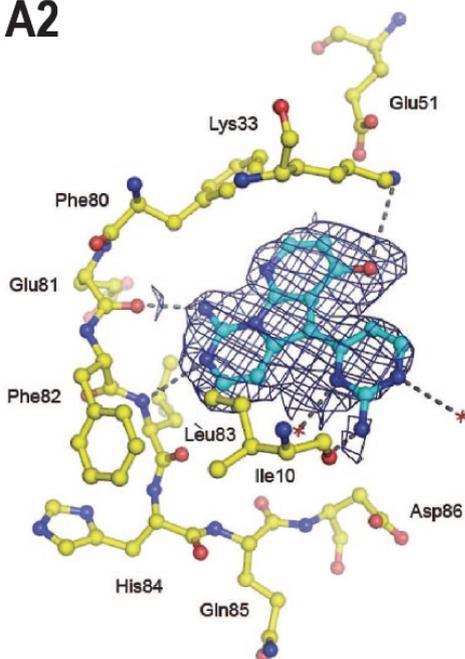
A1



B1



A2



B2

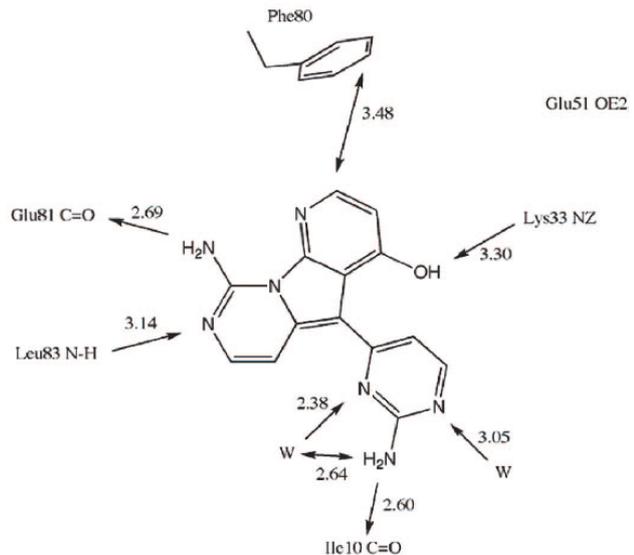


Abb. 4.6: Cokristall-Strukturanalyse des Meriolin 5 (A1 und B1) und des Variolin B (A2 und B2) gebunden an dem CKD2/Cyclin A-Komplex. Reprinted with permission from A. Echalié, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clement, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. A. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, Meriolins (3-(pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles): synthesis, kinase inhibitory activity, cellular effects, and structure of a CDK2/cyclin A/meriolin complex. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 737-751. <https://doi.org/10.1021/jm700940h>. Copyright 2019 American Chemical Society.^[92]

Durch ihre ausgeprägte Aktivität und Selektivität gegenüber Cyclin-abhängigen Kinasen zählen Merioline zu Zelltod-induzierenden Kinaseinhibitoren.^[92, 211] Die antiproliferative und proapoptische Wirkung ist eng verknüpft mit der Inhibierung der CDK1, 2 und 9.^[211, 216, 217] Es ist nicht abschließend geklärt, ob eine der drei Kinasen ausschlaggebend für die Wirkung ist. Denkbar ist auch, dass das Zusammenspiel aller drei Kinasen zur Einleitung der Apoptose führe. Auf Grund dessen wurde ein Plausibilitätsmechanismus für den selbstinduzierten Zelltod definiert.^[211] Vor der Zellteilung (Mitose-Phase) durchlaufen Zellen die Interphasen G₁, S und G₂. In der G₁-Phase werden Zellbestandteile erneuert und Replikationsenzyme synthetisiert. Während der S-Phase erfolgt die Replikation der DNA. In der G₂-Phase werden schließlich die notwendigen zellteilungsspezifischen Proteine hergestellt, um den Übergang in die Mitose zu ermöglichen. Die CDK1 ist ein Schlüsselfaktor für den Übergang einer Zelle von der G₁- in die S-Phase.^[218] Ihre Aufgabe ist die Phosphorylierung der RNA-Polymerase II. In der S-Phase nimmt die CDK2 eine essenzielle Rolle ein. Durch Phosphorylierung von Replikationsinhibitoren wird die DNA-Synthese eingeleitet.^[219] Die direkte Involvierung der CDK1 und 2 im Zellzyklus inhibiert die Übergänge G₁-S und G₂-M.^[220] Dies resultiert in einem Verbleib der Zelle in der G₁-Phase.^[220] Eine Unterbrechung des Zellzyklus führt zu einer E2F-1 induzierten Apoptose.^[218] Die CDK9 ist nicht direkt im Zellzyklus involviert, nimmt aber eine unterstützende Rolle im vorangegangenen Mechanismus ein.^[218] Durch ihre Inhibierung wird gleichzeitig die Aktivität der mRNA-Polymerase II herabgesetzt. Dies wiederum resultiert in einem intrazellularen Mangel an wichtigen Enzymen.^[221] Besonders stark fällt dieser Effekt bei Proteinen mit einer kurzen Halbwertszeit ins Gewicht. Zu nennen wäre hier das Mcl-1, welches eine Halbwertszeit von 2-4 h aufweist.^[222, 223] Da dieses Enzym als antiapoptisches Regulatorprotein fungiert, resultiert der Abfall der zellularen Konzentration im Ausbleiben der apoptotischen Kontrollmechanismen.^[222]

Selbst aktuellere Studien können nicht belegen, welche CDK ausschlaggebend für die Wirkung der Meriolin-Derivate ist.^[216] Es ist anzunehmen, dass die Inhibierung mehrerer Kinasen für die Induktion der Apoptose notwendig ist. Wichtig bleibt jedoch, dass auf jeden Fall die CDK1 inhibiert wird.^[216] Dem gegenüber steht allerdings, dass Tumore eine hohe Konzentration an Mcl-1 aufweisen.^[211] Durch diesen antiapoptischen Regulator könnte auch eine Inhibierung der CDK9 eine essenzielle Rolle einnehmen.

Um Aktivität und Selektivität von Meriolinen gegenüber Kinasen weiter zu erhöhen, kann aus der Literatur eine erste Struktur-Aktivitäts-Relation erstellt werden (**Abbildung 4.7**).

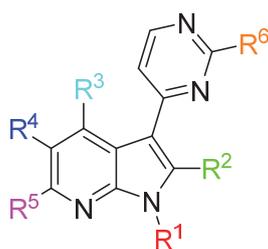
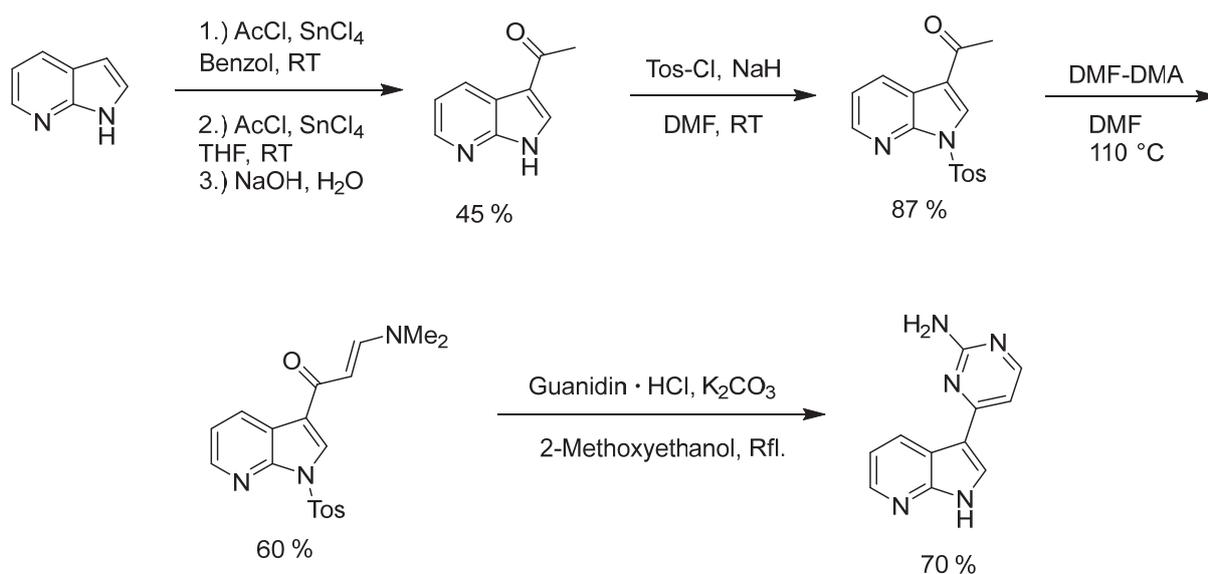


Abb. 4.7: Struktur-Aktivitäts-Relation von Meriolin-Derivaten basierend auf einer Literaturübersicht.^[92, 94, 95, 211, 212, 216, 217, 224]

Aufgrund der Bindungsmodalität der Merioline an die *Hinge*-Region, ist eine Funktionalisierung an **R¹** nicht wünschenswert.^[92, 217] Da das 1-NH als Wasserstoffbrückendonator fungiert, kann in dieser Position keine Aktivitätserhöhung stattfinden. Über die Position **R²** ist bisher wenig bekannt. *Huang* stellte fest, dass eine Methylgruppe die biologische Aktivität leicht erhöht.^[224] Frühe Derivate der ersten Generation fokussierten sich auf Alkoxygruppen für **R³**.^[92, 211] Besonders Methoxy- und Propoxy-Reste führten zu einer deutlich stärkeren Inhibierung diverser CDKs. Neueste Ergebnisse zeigen, dass eine Benzyloxy-Substitution in dieser Position die inhibitorischen Eigenschaften weiter verbessert.^[216] Für **R⁴** und **R⁵** liegen bisher weniger Daten vor. Einige Untersuchungen ergaben einen positiven Einfluss von arylischen Resten für **R⁴**.^[94, 95] Bei den Studien wurde allerdings auch der Substituent in 3-Position des 7-Azaindols geändert, sodass eine direkte Korrelation schwierig ist. Eine Studie bezüglich PDK1 Inhibitoren ergab eine Verbesserung der Aktivität, wenn **R⁴** ein Pyrazolyl-Substituent ist.^[212] Die Aktivität gegenüber CDKs lässt sich erhöhen, indem 4-Fluorphenyl als **R⁴** gewählt wird.^[217] Eine Bromierung des 7-Azaindols (**R⁵**) resultiert in einem Verlust jeglicher biologischer Aktivität.^[92] Maßgeblich ist jedoch die Substitution am Pyrimidyl-Substituenten.^[92, 217, 224] Ist **R⁶** kein primäres oder sekundäres Amin resultiert dies in einem Verlust jeglicher inhibitorischen Aktivität. Durch die Synthese von sekundären Biarylaminen kann die Aktivität jedoch enorm gesteigert werden.^[224] Bei der Literaturübersicht fällt auf, dass eine Variation des 2-Aminopyrimidyl-Substituenten bisher nicht gezielt untersucht wurde. Obwohl viele Heterocyclen für ihre biologische Aktivität bekannt sind, wurde weiterhin an dieser Substruktur der Meridianine festgehalten.

Der Ursprung der Stoffklasse der Merioline als chemische Hybridstruktur bedingt die Notwendigkeit von effizienten und diversitätsorientierten Synthesemethoden. Da keine Isolation aus Organismen möglich ist, dienten erste Synthese eher der Zweckmäßigkeit. Die Erstsynthese erfolgte durch *Fresneda* und *Molina* im Jahr 2001 (**Schema 4.21**).^[225] Damals

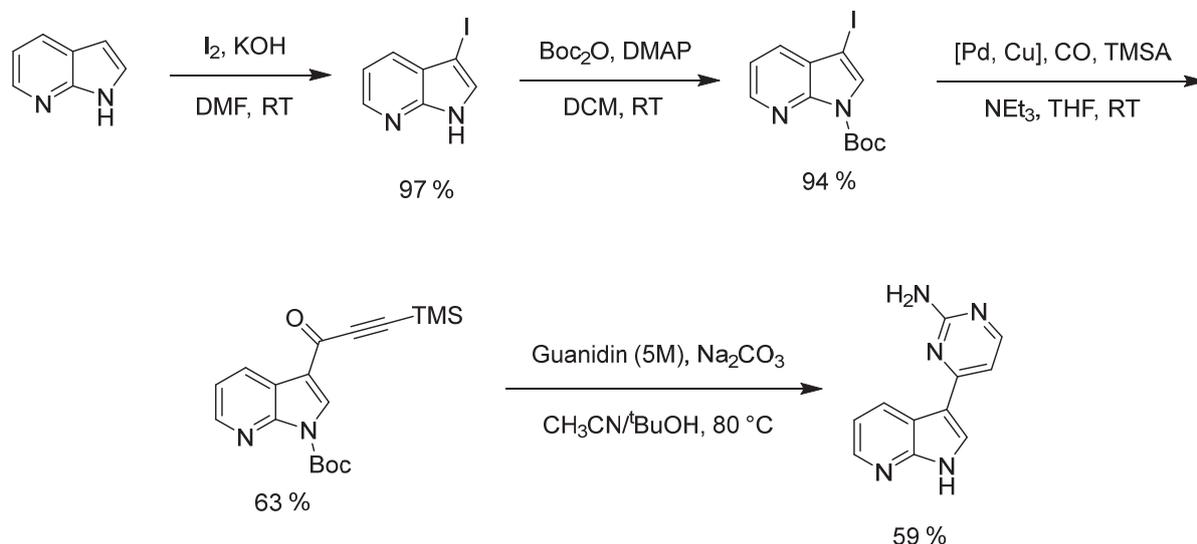
war die Bezeichnung als Merioline noch nicht etabliert. Das Hauptaugenmerk lag auf der Synthese von Meridianinen, sodass die Synthese des Meriolin 1 nur als Randnotiz erfolgte. Die Gesamtausbeute ausgehend vom 7-Azaindol fiel über 4 Stufen mit 16 % schlecht aus. Die Friedel-Craft-Acylierung in 3-Position stellte sich als äußerst problematisch heraus, weil durch die geänderte elektronische Struktur im Vergleich zum Indol eine *N*-Acylierung als Hauptreaktion auftrat. Durch eine weitere Acylierung und anschließender Spaltung des Amids konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 45 % erhalten werden. Das 3-Acetyl-7-azaindol konnte schließlich mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid *N*-geschützt werden (87 % Ausbeute). Die Bildung des Enaminons mit Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA) verlief ebenfalls schlechter als bei der Synthese von Meridianin-Derivaten. Anstelle von 82-83 % konnten nur 60 % Produkt isoliert werden. Die gewünschte Zielverbindung konnte schließlich über eine Cyclokondensation mit Guanidin Hydrochlorid unter coinduzierter *N*-Entschützung erhalten werden (70 % Ausbeute).



Schema 4.21: Erstmalige Synthese des Meriolin 1 nach *Fresneda* und *Molina*.^[225]

Durch die Arbeitsgruppe *Müller*^[226, 227] wurde 2005 ein effizienterer Zugang zu Meriolen publiziert (**Schema 4.22**). Auffallend ist, dass es sich abermals im eigentlichen Sinne um eine Synthesemethode für Meridianine handelt. Als Startpunkt diente erneut das 7-Azaindol. Zu Beginn wurde in 3-Position iodiert (97 % Ausbeute) und das arylische Stickstoffatom (1-N) mit einer Boc-Schutzgruppe versehen (94 % Ausbeute). Der Aufbau eines TMS-Alkinons erfolgte dann über eine carbonylierende Alkinylierung mit einer Ausbeute von 63 %. Das TMS-Alkinon konnte im finalen Schritt mit Guanidin in einer Cyclokondensation zum korrespondierenden Meriolin 1 umgesetzt werden. Die Ausbeute von 59 % ist erneut

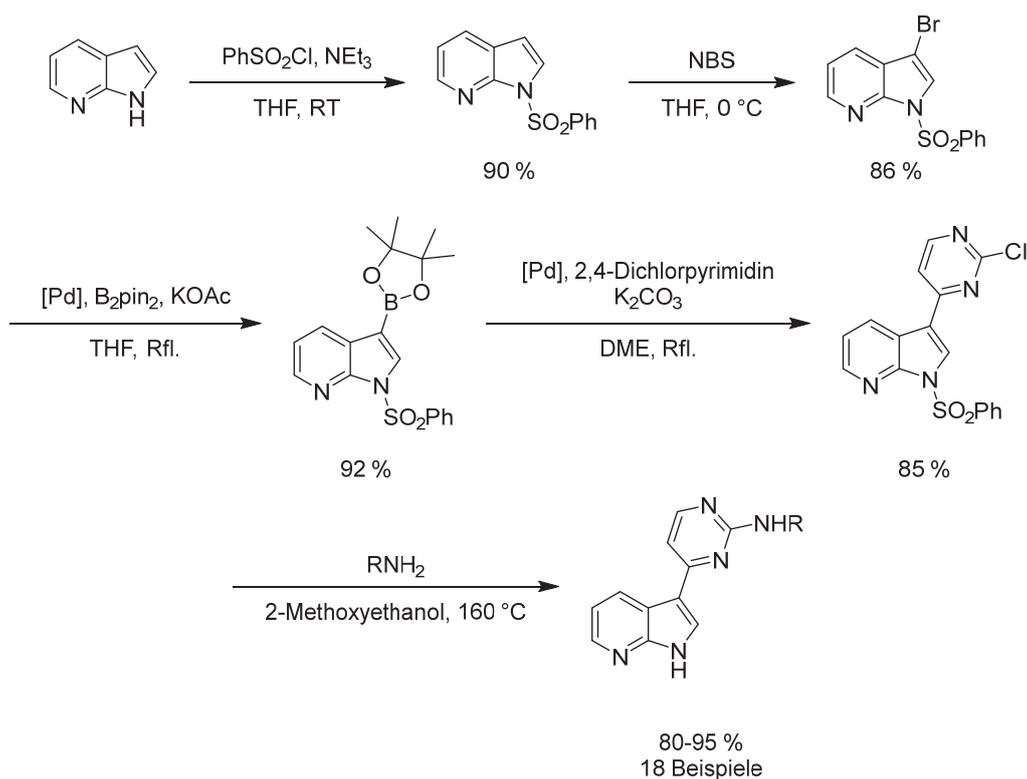
geringer als bei der Synthese der Meridianin-Analoga (66-78 %). Mit einer Gesamtausbeute von 34 % konnte die Menge des erhaltenen Meriolin 1 im Vergleich zu *Fresneda* und *Molina*^[225] jedoch mehr als verdoppelt werden. Ausschlaggebend war, dass die Substitution des 7-Azaindols effizienter ausfiel.



Schema 4.22: Meriolin-Synthese durch carbonylierende Alkinylierung.^[226, 227]

Huang gelang es schließlich, die Gesamtausbeute auf 48-57 % zu erhöhen (**Schema 4.23**).^[224] Die Schlüsseltransformationen der Syntheseroute bestanden aus einer *Miyaura*-Borylierung und einer *Suzuki*-Kupplung. Dazu musste zuerst das 1-N des 7-Azaindols geschützt und anschließend in 3-Position bromiert werden. Beide Reaktionsschritte lieferten gute Ausbeuten. Die Verwendung einer Phenylsulfonyl-Schutzgruppe stellte sich als unabdingbar heraus, da eine Boc-Schutzgruppe sich in der folgenden Sequenz als zu labil erwies.^[224] Das Bromid wurde anschließend in einer *Miyaura*-Borylierung zum korrespondierenden Pinakolyester umgesetzt (92 % Ausbeute). Bei der *Suzuki*-Kupplung konnte das Boranat regioselektiv mit der 4-Position des eingesetzten 2,4-Dichlorpyrimidins verknüpft werden (85 % Ausbeute). Die Darstellung des gewünschten Biarylamins erfolgte durch die nukleophile aromatische Substitution des Chlorids durch diverse Amine mit guten bis sehr guten Ausbeuten von 80-95 %. Für den letzten Reaktionsschritt wurden jedoch zwei Äquivalente von zum Teil hochgiftigen Anilin-Derivaten verwendet, weil ein Äquivalent für die Abspaltung der Schutzgruppe verbraucht wurde. Gleichzeitig gilt 2-Methoxyethanol als hochgiftig und teratogen. Der letzte Reaktionsschritt erfolgte bei 160 °C.

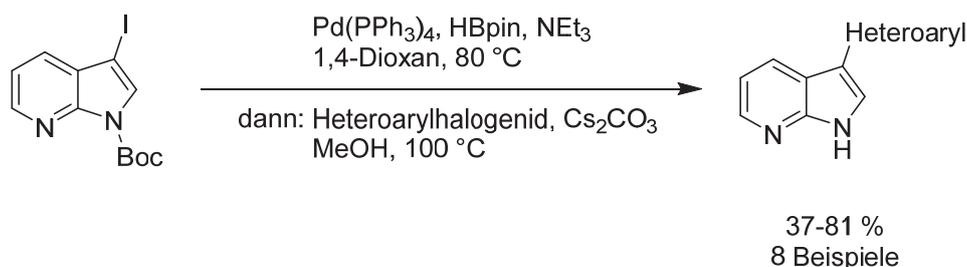
4. Allgemeiner Teil



R = Alkyl, Aryl

Schema 4.23: Synthese von Meriolinen mit Aminsubstitution am Pyrimidinring nach *Huang*.^[224]

Der Durchbruch in Bezug auf eine einfache und diversitätsorientierte Synthese von Meriolin-Derivaten gelang schließlich im Jahr 2011 durch die Arbeitsgruppe *Müller* (**Schema 4.24**).^[162] Durch eine Ein-Topf-Synthese unter Anwendung der *Masuda-Suzuki*-Sequenz konnten acht Merioline dargestellt werden. Die Gesamtausbeute betrug ausgehend vom 7-Azaindol und abhängig vom eingesetzten Heteroarylhalogenid 34-74 %. Im Vergleich zu der Meriolin-Synthese durch carbonylierende Alkinylierung (vgl. **Schema 4.22**) eröffnet sich durch die mögliche Variation des Heteroarylhalogenids in der *Suzuki*-Kupplung ein breiteres Produktspektrum. Auf die Verwendung der deutlich stabileren Tosyl-Schutzgruppe wurde verzichtet, um eine Abspaltung während dem *Suzuki*-Kupplungsschritt zu ermöglichen.

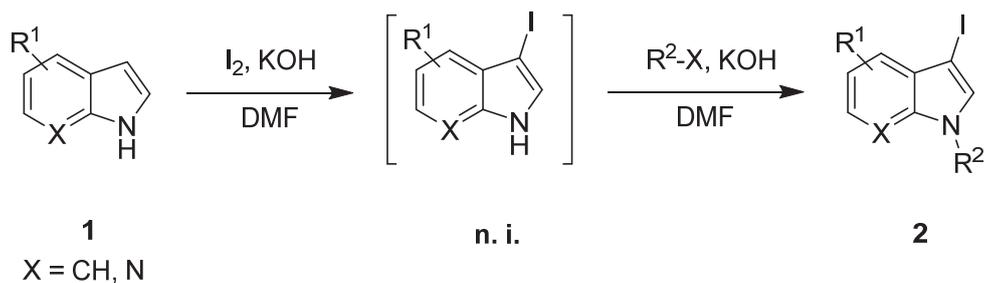


Schema 4.24: Synthese von Meriolin-Derivaten über die *Masuda-Suzuki*-Sequenz nach Müller.^[162]

Durch dieses Syntheseprotokoll wurde der Zugang zu Meriolinen revolutioniert. Über eine Variation des verwendeten Halogenids konnten erstmalig neue Derivate mit unterschiedlicher Substitution in 3-Position des 7-Azaindols dargestellt werden. Hohe Diversität und kurze Reaktionszeit in einem Ein-Topf-Verfahren legten den Grundstein für die Meriolin-Forschung. Allerdings wurden die Synthesen nicht auf die Darstellung von Meriolinen hin optimiert. Darüber hinaus fehlen pharmakologische Daten bezüglich der dargestellten Derivate.^[162]

4.2.2 Synthese der Startmaterialien

Für die Verwendung in der MBSK-Sequenz wurde das 7-Azaindol (**1a**) als Startpunkt gewählt. Eine initiale Iodierung in 3-Position ist notwendig, um die benötigte Funktionalität für die Borylierung zu erzeugen. Gleichzeitig setzt die Empfindlichkeit des Pinakolborans gegenüber aciden Protonen eine Schützung des heterocyclischen Amins voraus. Als Schutzgruppe wurde die Tosylgruppe gewählt (Verbindung **2a**). Im Vergleich zur Boc-Schutzgruppe (Verbindung **2c**) ist die Tosyl-Schutzgruppe während der gewählten Reaktionsbedingungen der MBSK-Sequenz stabil und kann im Anschluss an diese gezielt abgespalten werden (siehe **4.2.3 Optimierung der Masuda-Suzuki-Sequenz**). Um einen möglichst effizienten Zugang zu den benötigten 3-Iod-(7-aza)indolen **2** zu ermöglichen, wurde eine Iodierungs-Tosylierungs-Sequenz verwendet (**Schema 4.25**).^[228]



Schema 4.25: Iodierungs-Tosylierungs-Sequenz zur Vorbereitung der (Aza)Indolgrundkörper **2**.

Für die selektive Iodierung in 3-Position ist eine hohe Menge an Base notwendig. Ohne vorherige Deprotonierung des Amins ist die Iodierung in 2-Position bevorzugt. Nach der Deprotonierung erhöht sich über die Delokalisierung der negativen Ladung die Elektronendichte in der 3-Position, sodass eine regioselektive, quantitative Iodierung möglich wird (**Abbildung 4.8**). Kaliumhydroxid erweist sich als vorteilhaft. Gleichzeitig sollte die Menge an Iod äquimolar gewählt werden, um eine weitere Iodierung zu vermeiden.

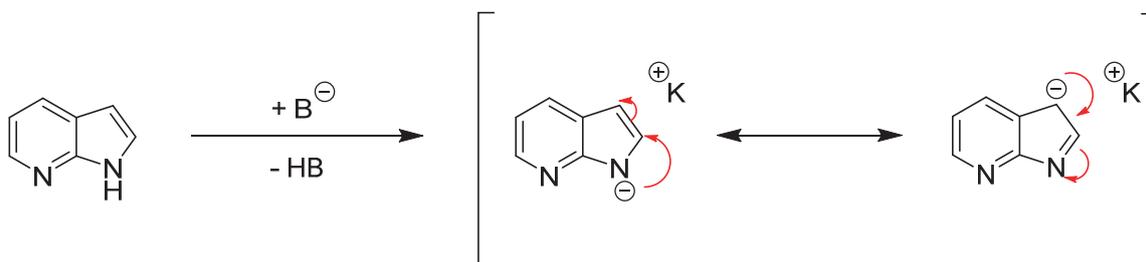
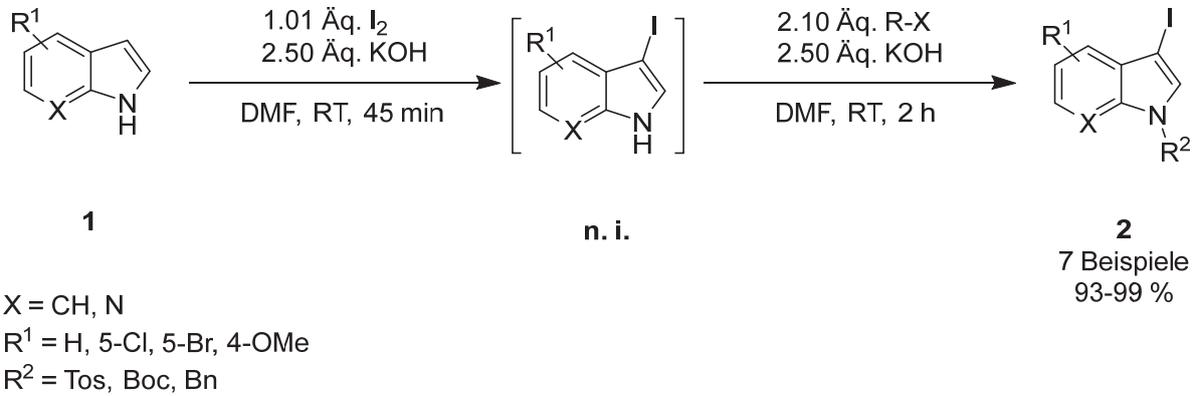


Abb. 4.8: Delokalisierung der Ladung nach Deprotonierung des Azaindols.

Nach erfolgreicher Iodierung kann die Schützung des Amins im Ein-Top-Verfahren angeschlossen werden. Hierfür wird lediglich eine erneute Gabe an Base und das gewünschte Halogenid zugegeben. Die gesamte Sequenz lässt sich innerhalb von 3 h Reaktionszeit ohne Verwendung von Inertgas-Atmosphäre durchführen. Zur Isolierung des Produkts **2** kann die Reaktionslösung mit Eiswasser versetzt werden. Die gewünschten Verbindungen **2** fallen analysenrein aus der Reaktionslösung aus und können abfiltriert werden. Für quantitative Ausbeuten ist jedoch eine exakte Wahl der Lösemittelmengen notwendig. Am Beispiel des 7-Azaindols (**1a**) wurde eine optimale Konzentration der Reaktionslösung von 0.1 mmol/mL bestimmt. Es zeigte sich, dass eine starke Verdünnung

der Reaktionslösung durch größere Mengen DMF sinnvoll ist. Die finalen Bedingungen sind in **Schema 4.26** dargestellt.



Schema 4.26: Optimierte Bedingungen für die Vorbereitung der (7-Aza)Indole **1**.

Über diese Bedingungen konnten 7 Beispiele **2** mit sehr guten bis fast quantitativen Ausbeuten dargestellt werden (**Abbildung 4.9**). Lediglich bei der Einführung einer Boc-Schutzgruppe wurde die Sequenz nicht im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt.

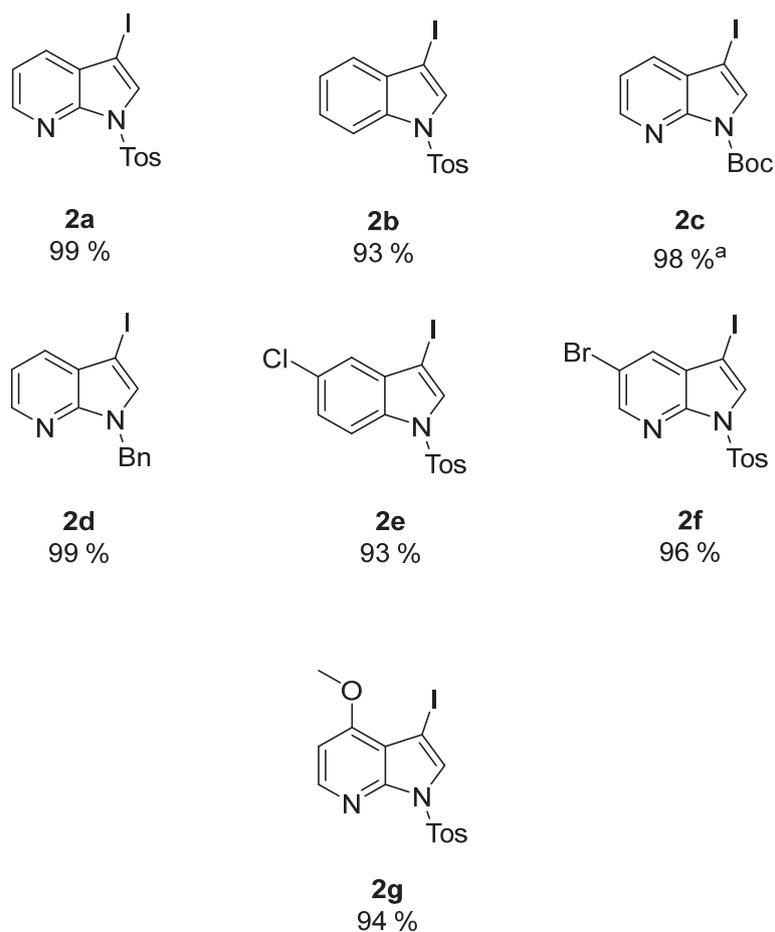


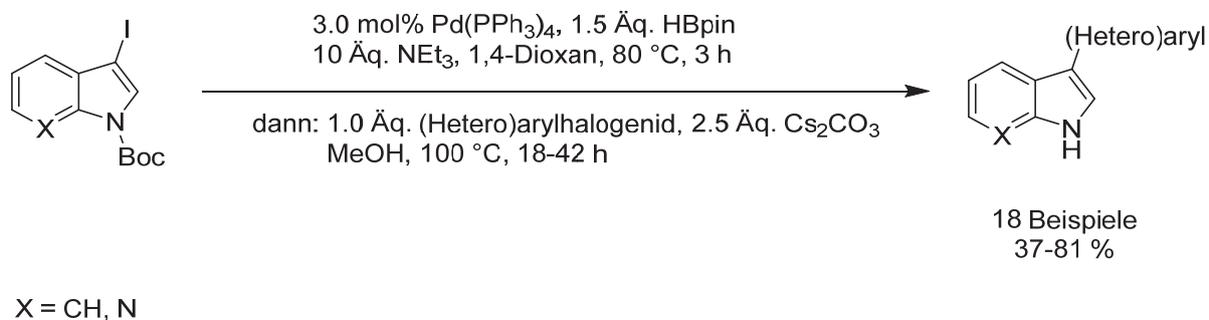
Abb. 4.9: Dargestellte Azaindole **2** zur Verwendung in der MBSK-Sequenz. ^a Keine Ein-Topf-Synthese, zweite Stufe in Dichlormethan durchgeführt.

Für die geplante MBSK-Sequenz bietet die entwickelte Iodierungs-Schützungs-Sequenz einen idealen Einstieg. Verschiedene Schutzgruppen konnten am 1-N des 7-Azaindols (**1a**) eingeführt werden. Darüber hinaus bietet die Synthese von verschiedenen halogenierten Derivaten interessante Anwendungsbereiche in möglichen Folgesynthesen.

4.2.3 Optimierung der *Masuda-Suzuki*-Sequenz

Als Grundlage für die Optimierungsstudie wurde die im Arbeitskreis *Müller* entwickelte *Masuda-Suzuki*-Sequenz verwendet.^[162, 163, 229] Im Rahmen der Vorarbeiten wurde die Sequenz für die Synthese von Meridianinen und Meriolinen genutzt (**Schema 4.27**). Als Katalysator eignete sich Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) am besten.^[162] Höhere Katalysatorladungen als 3.0 mol% oder komplexere Katalysatorsysteme lieferten keine verbesserten Ausbeuten.^[162] Für die *Masuda*-Borylierung wurden Pinakolboran und ein

großer Überschuss Triethylamin verwendet. 1,4-Dioxan ist ein etabliertes Lösemittel bei Borylierungen nach *Masuda*. Um die *Suzuki*-Kupplung als Konkurrenzreaktion während der Borylierung zu verhindern, wurde die Reaktionstemperatur auf 80 °C beschränkt.

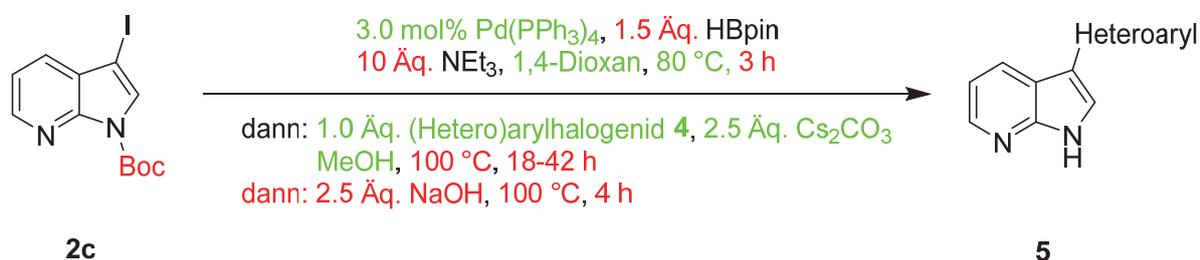


Schema 4.27: Allgemeines Syntheschema der MBSK-Sequenz nach *Müller*.^[162, 228]

Für die *Suzuki*-Kupplung muss ein protisches Lösemittel gewählt werden, um den Überschuss an Pinakolboran zu entfernen. Als ideale Bedingungen für die *Suzuki*-Kupplung eignet sich eine Methanol/Carbonat-Mischung.^[230] Bedingt durch das Ein-Topf-Verfahren musste Cäsiumcarbonat gewählt werden. Die Löslichkeit anderer Carbonate war durch das Cosolvens 1,4-Dioxan ansonsten zu gering.^[162] Für die *Suzuki*-Kupplung wurde eine Reaktionstemperatur von 100 °C gewählt. Bereits bei der Synthese von Camalexinen und Derivaten fiel auf, dass die allgemeinen Bedingungen zum Teil auf einzelne Reaktanten angepasst werden mussten.^[228] Für einen größeren Umsatz wurde das Cosolvens für die *Suzuki*-Kupplung zu Wasser gewechselt. Gleichzeitig fiel die Notwendigkeit weg, das deutlich teurere Cäsiumcarbonat zu verwenden. Natriumcarbonat lieferte vergleichbare Ausbeuten.^[228] Für alle Synthesen wurden Boc-geschützte (7-Aza)indole verwendet, sodass eine Entschützung bereits während der *Suzuki*-Kupplung erfolgte. Die Synthese von 3,3'-Biindolen zeigte jedoch, dass die Boc-Schutzgruppe zum Teil zu früh entschützt wird. Die resultierende Desaktivierung des Katalysators ergab, dass eine stabilere Schutzgruppe notwendig war.^[228] Nach Verwendung der Tosyl-Schutzgruppe konnte das 3,3'-Biindol mit guter Ausbeute (83 %) erhalten werden. Bei der Synthese von unsymmetrischen Derivaten sanken die Ausbeute deutlich (5 Beispiele, 33-58 %).^[228]

Die vorangegangene Betrachtung der Vorarbeiten verdeutlicht, dass die *Masuda*-Borylierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz ein vielseitiges Synthesewerkzeug darstellt. Allerdings bilden Ein-Topf-Sequenzen zum Teil hoch empfindliche Konstrukte, welche für

einzelne Substanzklassen optimiert und variiert werden müssen. Als Startpunkt wurden die Vorarbeiten von *Merkul* gewählt (**Schema 4.28**).^[162]

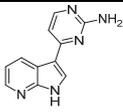
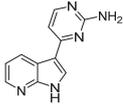
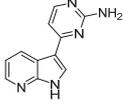
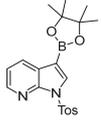
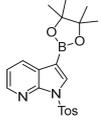
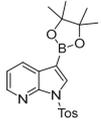
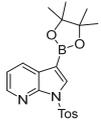
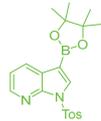
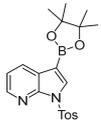


Schema 4.28: Grundlage der Optimierungsstudie der MBSK-Sequenz zur Synthese von Meriolin-Derivaten **5** (grün: bereits in den Vorarbeiten optimiert; rot: bisher nicht optimiert).

Für die Entwicklung der Reaktionssequenz wurden bereits verschiedene Katalysatoren (inkl. Mengen), die eingesetzten Lösemittel und das Gegenion des Carbonats optimiert.^[162, 231] Höhere Mengen an Halogenid **4** lieferten ebenfalls keine besseren Ausbeuten und würden somit lediglich die Ökonomie negativ beeinflussen. Bereits zu Beginn der Optimierungsstudie wurde auf die stabilere Tosyl-Schutzgruppe gewechselt. Hierdurch ergibt sich ein zusätzlicher Entschützungs-schritt, welcher sich unproblematisch an die Sequenz anschließen lässt. Durch Natriumhydroxid und weitere 4 h Reaktionszeit bei 100 °C kann das Sulfonamid im Ein-Topf-Verfahren vollständig gespalten werden. Die Menge des Pinakolborans wurde bezüglich einer Verringerung untersucht. Ein geringerer Überschuss könnte die Notwendigkeit von protischen Lösemitteln relativieren und einen breiteren Optimierungsspielraum schaffen. Gleichzeitig wurde der immense Überschuss an Triethylamin untersucht. Durch die elektronenziehende Wirkung des Tosyls wird die Elektronendichte des Iodids herabgesetzt. Um eine potenziell langsamere Borylierung zu kompensieren, wurde ebenfalls die Reaktionszeit für die Bildung des Pinakolyesters **3** variiert. Im *Suzuki*-Kupplungsschritt wurden Reaktionszeiten und -temperaturen überprüft. Als Modellmolekül diente das Meriolin 1 (**5a**). Die Ergebnisse der Optimierung sind in **Tabelle 4.1** aufgelistet. Die Sequenz wurde sowohl als Ganzes, als auch in Einzelschritten betrachtet.

4. Allgemeiner Teil

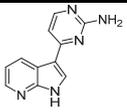
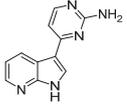
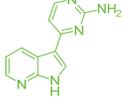
Tab. 4.1: Experimentelle Daten der Optimierung der MBSK-Sequenz am Beispiel des Meriolin 1 (**5a**). (Abkürzungen: MB = *Masuda*-Borylierung, SK = *Suzuki*-Kupplung).

Eintrag	HBpin [Äq.]	NEt ₃ [Äq.]	Bedingungen MB	Bedingungen SK	Produkt	Ausbeute [%]
1 ^a	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	MeOH (5.0 mL), 100 °C, 20 h	 5a	42 %
2 ^a	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 3 h	MeOH (5.0 mL), 100 °C, 20 h	 5a	35 %
3 ^a	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	MeOH (5.0 mL), 100 °C, 42 h	 5a	81 %
4	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 3 h	-	 3	72 %
5	1.1	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 3 h	-	 3	60 %
6	1.5	3	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 3 h	-	 3	52 %
7	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	-	 3	83 %
8	1.7	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	-	 3	96 %
9 ^b	1.7	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	-	 3	90 %

^a Bedingungen während der Masterarbeit überprüft. ^[232] ^b Pd(OAc)₂ und SPhos als Katalysatorsystem verwendet.

Tab. 4.1 (Fortsetzung): Experimentelle Daten zur Optimierung der MBSK-Sequenz am Beispiel des Meriolin 1 (**5a**).

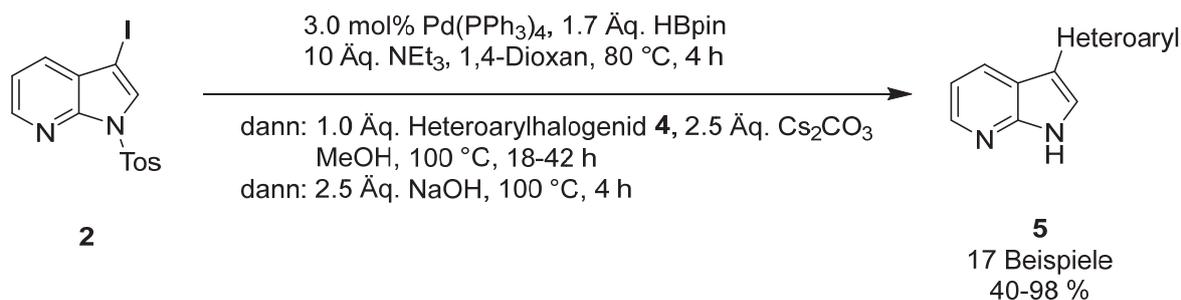
(Abkürzungen: MB = *Masuda*-Borylierung, SK = *Suzuki*-Kupplung).

Eintrag	HBpin [Äq.]	NEt ₃ [Äq.]	Bedingungen MB	Bedingungen SK	Produkt	Ausbeute [%]
10	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	MeOH (5.0 mL), 80 °C, 18 h	 5a	61 %
11	1.5	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	MeOH (5.0 mL), 100 °C, 18 h	 5a	88 %
12	1.7	10	1,4-Dioxan (5.0 mL) 80 °C, 4 h	MeOH (5.0 mL), 100 °C, 18 h	 5a	90 %

Eine initiale Optimierung, die bereits im Rahmen der Masterarbeit^[232] durchgeführt wurde, zeigte, dass eine Erhöhung der Reaktionszeiten sowohl für die *Masuda*-Borylierung, als auch für die *Suzuki*-Kupplung sinnvoll ist (Eintrag 1-3). Nach dieser kurzen anfänglichen Betrachtung wurde zuerst die *Masuda*-Borylierung isoliert untersucht. Eine Verringerung der Äquivalente Pinakolboran und Triethylamin stellen sich als kontraproduktiv heraus (Eintrag 4-6). Mit einer leichten Erhöhung der Menge des Pinakolborans auf 1.7 Äquivalente und der Reaktionszeit auf 4 h konnten optimale Ausbeuten von 96 % erhalten werden (Eintrag 7-9). Ein Katalysatorsystem bestehend aus Palladiumacetat und SPhos (Eintrag 9) lieferte ebenfalls sehr gute Ausbeuten von 90 %. Im Anschluss wurden die Bedingungen der *Masuda*-Borylierung im Zusammenspiel mit der *Suzuki*-Kupplung im Ein-Topf-Verfahren untersucht. Wird die *Suzuki*-Kupplung bei 80 °C durchgeführt, sinkt die Ausbeute auf 61 % (Eintrag 10). Wird die Reaktionstemperatur auf 100 °C gesetzt, konnten nach einer Kupplungszeit von 18 h das gewünschte Meriolin 1 (**5a**) in 90 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 12). Die benötigten 42 h aus Eintrag 3 sind somit nicht zwingend notwendig. Zu beachten ist jedoch, dass während der Masterarbeit die *Masuda*-Borylierung noch nicht vollständig optimiert war.^[232]

4.2.4 Synthese von Meriolin-Derivaten

Nach erfolgreicher Optimierung der MBSK-Sequenz konnte eine Substanzbibliothek von 17 Meriolin-Derivaten **5** aufgebaut werden. Die finalen Reaktionsbedingungen sind in **Schema 4.29** dargestellt.



Schema 4.29: Synthese neuartiger Meriolin-Derivate **5** über optimierte MBSK-Bedingungen.

Mit den optimierten Bedingungen konnten 17 Merioline **5** dargestellt werden. Die Ausbeute des Meriolin 1 (**5a**) betrug hierbei 90 %. Die Synthesevorschrift ist somit ein bisher einzigartiges Beispiel in der Synthese eines marinen Naturstoffanalogons in einem Gesamtzeitraum von 26 h mit sehr guter Ausbeute. Durch einen einfachen, kommerziell verfügbaren Katalysator können potenzielle Wirkstoffkandidaten in kürzester Zeit hocheffizient hergestellt werden. In **Abbildung 4.10** sind alle synthetisierten Derivate **5** dargestellt.

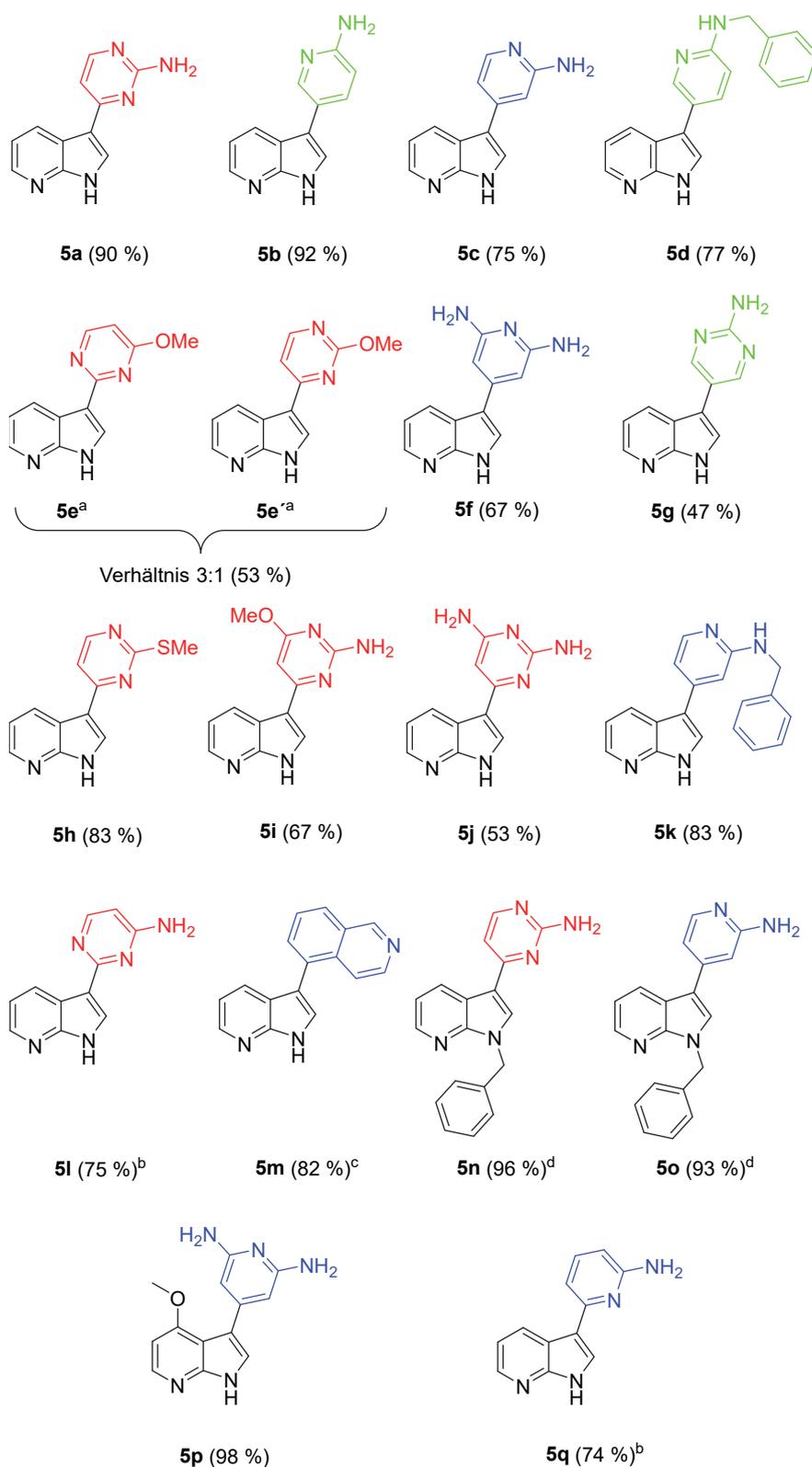
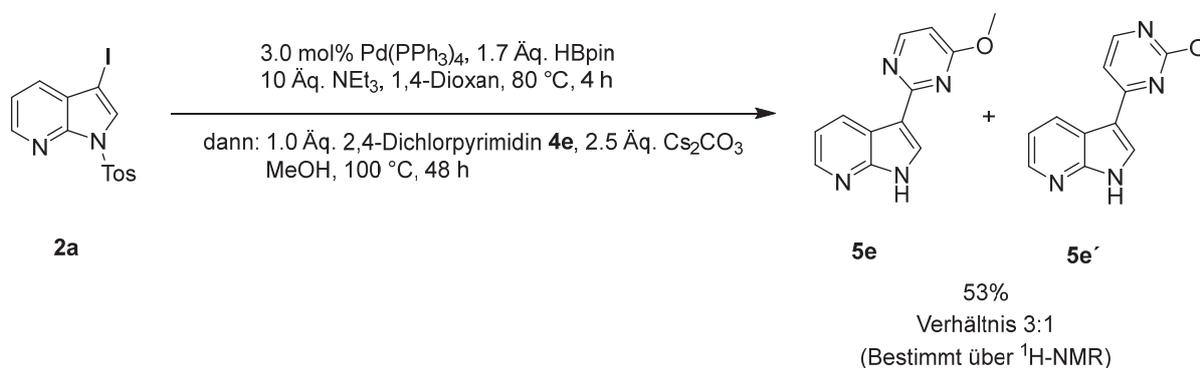


Abb. 4.10: Dargestellte Meriolin-Derivate **5** (Farbcode: rot = Chlorid, blau = Bromid, grün = Iodid). ^a Beide Regioisomere gebildet. Trennung nicht möglich, Verhältnis aus ¹H-NMR bestimmt. ^b Synthese durch *Marco Kruppa* während seiner Bachelorarbeit. ^c DME/Wasser als Lösemittel während der *Suzuki*-Kupplung. ^d Keine Entschützung nach der *Suzuki*-Kupplung.^[36]

Elf Derivate **5** konnten mit exzellenten Ausbeuten von über 75 % isoliert werden. Bei fünf Derivaten **5** lagen die Ausbeuten über 90 %. Unter Berücksichtigung von drei Reaktionsschritten in einem Reaktionsgefäß betrüge die Ausbeute pro Einzelschritt 91 % (kalkuliert von einer Gesamtausbeute von 75 %). Eine hocheffiziente Anwendung der Sequenz für die Synthese von Meriolin-Derivaten **5** ist somit belegt. Lediglich bei der Synthese von Verbindung **5e** bildeten sich zwei Regioisomere, welche sich nicht über Säulenchromatographie trennen ließen. Zwischen verschiedenen Halogeniden **4** kann kein Unterschied in der Reaktivität festgestellt werden. Chloride, Bromide und Iodide konnten problemlos als Startmaterialien eingesetzt werden. Die Ausbeuten sind stärker durch die Substitution der Pyrimidine und Pyridine beeinflusst. Halogenierung in 5-Position, Methoxyether oder stark chelatisierende Diamine senken die Ausbeuten geringfügig. Besonders elektronenreiche 7-Azaindole **5n-p** scheinen ideale Startmaterialien für die MBSK-Sequenz darzustellen und liefern fast quantitative Ausbeuten.

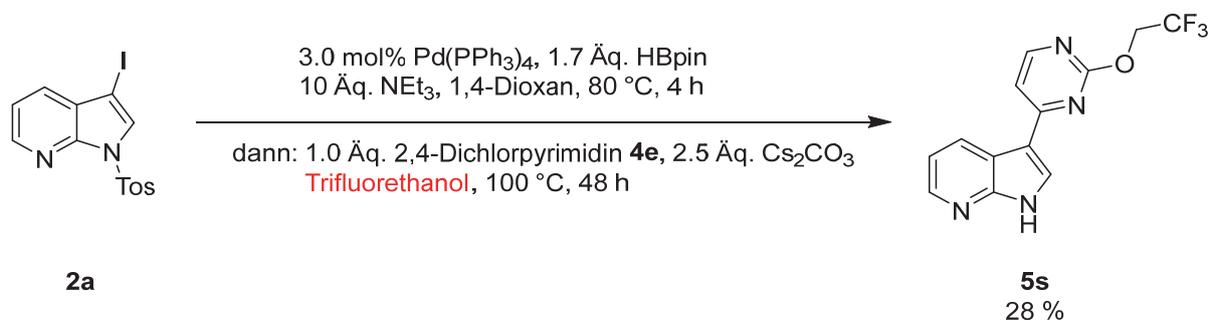
Besondere Aufmerksamkeit bedarf die Synthese des Meriolins **5e** (Schema 4.30).



Schema 4.30: Synthese des Meriolins **5e** über MBSK-Sequenz.

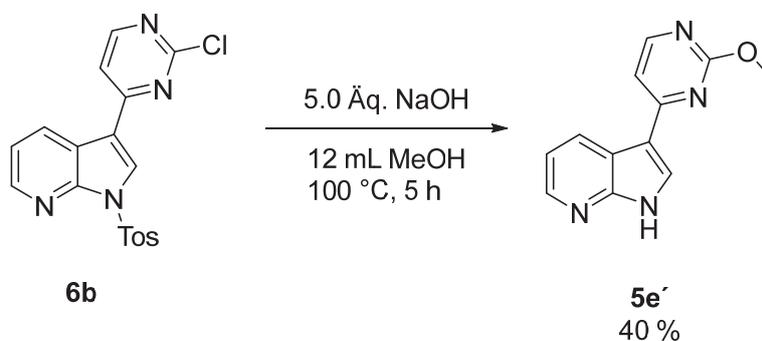
Bei der Synthese wurde 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) eingesetzt, da eigentlich ein chloriertes Pyrimidyl-Derivat (**5r**) (siehe Abschnitt **4.3.1 Entwicklung einer dreistufigen Palladium-katalysierten Ein-Topf-Reaktion**) synthetisiert werden sollte. Die Nucleophilie des Methanols bei der Anwesenheit von Carbonat ist hoch genug, um beide gebildeten Regioisomere anzugreifen. Darüber hinaus war nach einer Reaktionszeit von 48 h das Sulfonamid bereits vollständig gespalten. Beide Derivate wiesen keine Tosyl-Schutzgruppe mehr auf. Eine Trennung beider Regioisomere konnte über Säulenchromatographie nicht erreicht werden. Gleiche Resultate treten bei der Verwendung von weniger nucleophilen Alkoholen auf (Schema 4.31). Durch einen Wechsel auf Trifluorethanol als Lösemittel wurde

nur ein Regioisomer gebildet. Die Schutzgruppe wurde allerdings abermals ohne zusätzlichen Entschützungsschritt abgespalten. Auf Grund des geänderten Cosolvens fällt die Ausbeute niedriger aus. Selbst nach 48 h Reaktionszeit konnte noch nicht reagierter Pinakolylester isoliert werden.



Schema 4.31: Alternativer Syntheseansatz mit Trifluorethanol als Cosolvens.

Das Meriolin **5e'** kann alternativ selektiv durch nukleophile aromatische Substitution des chlorierten Meriolin-Derivates **6b** (siehe Abschnitt **4.3.1 Entwicklung einer dreistufigen Palladium-katalysierten Ein-Topf-Reaktion**) mit Methanol erhalten werden (**Schema 4.32**).



Schema 4.32: Selektive Synthese von Meriolin **5e'**.

Auf die Synthese des chlorierten Meriolin-Derivates **6b** wird in Abschnitt **4.3 Methodische Erweiterung der Masuda-Suzuki-Sequenz** detailliert eingegangen. Die bereits diskutierten Ergebnisse verdeutlichen jedoch, dass die MBSK-Sequenz in ihrem Eduktspektrum durch die Nukleophilie des Lösemittels limitiert wird. Besonders elektronenarme dihalogenierte Heterocyclen reagieren in einer nukleophilen aromatischen Substitution als Konkurrenzreaktion.

4.2.5 Spektroskopische Charakterisierung der Merioline

Sämtliche Merioline **5** wurden über ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie eindeutig identifiziert. Für alle Derivate **5** wurde die Reinheit mittels Elementaranalyse belegt. Die Schmelzpunkte der Substanzen **5** sind sehr hoch und liegen meist deutlich über $200\text{ }^\circ\text{C}$. Die quartären Kohlenstoffkerne, Methyl- und Methylengruppen wurden unter Zuhilfenahme von 135-DEPT-Spektren identifiziert. Für das Meriolin **1 (5a)** wurden darüber hinaus HSQC- und ROESY-Spektren aufgenommen, um die räumliche Verknüpfung zweifelsfrei zu belegen.

In **Abbildung 4.11** sind der Lokantensatz und das ^1H -NMR-Spektrum des Meriolin **1 (5a)** dargestellt. Das Protonen H^1 des 7-Azaindols ist am weitesten tieffeldverschoben bei $\delta 12.18$. Das Signal ist ein Singulett, obwohl das Proton H^2 ($\delta 8.33$) als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 2.3\text{ Hz}$ gefunden wird. Die übrigen Protonen des 7-Azaindols H^4 , H^5 und H^6 weisen das charakteristische Kopplungsmuster für Azaindole auf und können somit eindeutig zugeordnet werden.^[233] Der Wasserstoffkern H^4 erscheint bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.91$ und bildet ein Dublett eines Dubletts. Die Kopplungskonstanten betragen $^3J_{\text{HH}} = 7.9\text{ Hz}$ (H^5) und $^4J_{\text{HH}} = 1.6\text{ Hz}$ (H^6). Das Proton H^5 ist bei $\delta 7.18$ zu finden und koppelt ebenfalls mit den Kernen H^4 ($^3J_{\text{HH}} = 7.9\text{ Hz}$) und H^6 ($^3J_{\text{HH}} = 4.7\text{ Hz}$). Das Signal für das letzte Proton H^6 des 7-Azaindols befindet sich bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.28$. Durch die direkte Nähe zum heterocyclischen Stickstoffatom N^7 sind die Kopplungskonstanten zu den Protonen H^5 ($^3J_{\text{HH}} = 4.7\text{ Hz}$) und H^4 ($^4J_{\text{HH}} = 1.6\text{ Hz}$) verhältnismäßig geringer.^[233] Die Protonen des Pyrimidyl-Substituenten können ebenfalls eindeutig zugeordnet werden. Beide Signale werden als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 5.3\text{ Hz}$ gefunden. Das Proton H^{10} ($\delta 8.13$) ist auf Grund seiner Nähe zum Stickstoffatom weiter tieffeldverschoben als das Signal für H^9 ($\delta 7.05$). Das letzte Signal für die Protonen des Amins N^{14} kann bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 6.48$ gefunden werden.

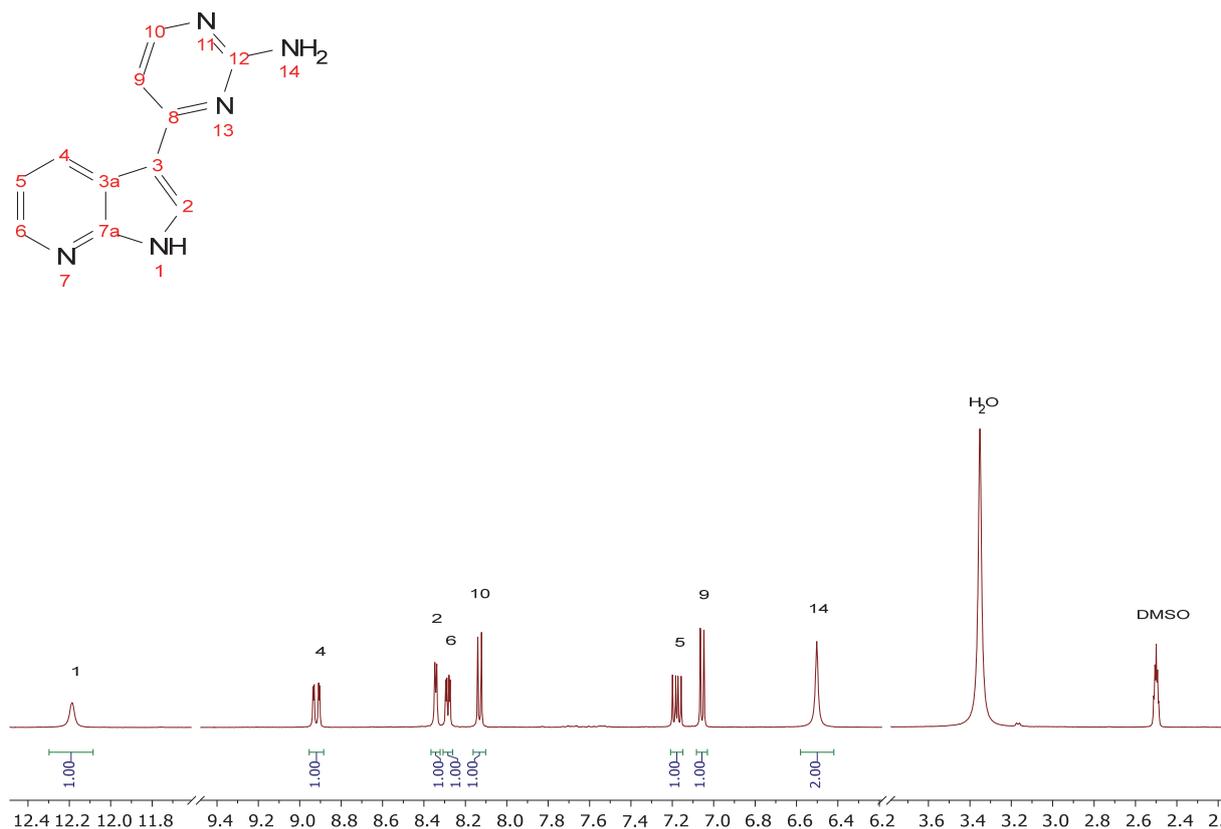


Abb. 4.11: Lokantensatz und Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **5a** in DMSO-d_6 (gemessen bei 600 MHz, 298 K).

In **Tabelle 4.2** sind die $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten ausgewählter Protonen der Meriolin-Derivate **5** vergleichend dargestellt. Erwartungsgemäß werden die Wasserstoffkerne H^5 und H^6 von der variierenden Substitution in der 3-Position des 7-Azaindols kaum beeinflusst. Die chemische Verschiebung der Signale ändert sich wenig. Die Signale bewegen sich in einem Bereich von $\delta 7.09\text{--}7.25$ (H^5) und respektiv $\delta 8.11\text{--}8.36$ (H^6). Das Proton H^4 hingegen ist in einem breiten Bereich von $\delta 7.80\text{--}8.93$ verschoben. Besonders Pyrimidyl-Substituenten scheinen zu einer stärkeren Entschirmung und somit einer weiteren Tieffeldverschiebung zu führen. Hierbei ist es unwichtig ob das Pyrimidin über die 2- oder 4-Position verknüpft ist (vgl. **5a** und **5l**). Pyridyl-Substituenten hingegen führen zu einer Hochfeldverschiebung des Signals H^4 . Sind die Pyrimidyl- und Pyridyl-Substituenten über die 5-Position an das 7-Azaindol gebunden, so wird das Signal H^4 ebenfalls weiter hochfeldverschoben. Der Einfluss der funktionellen Gruppen am Substituenten auf das Proton H^4 fällt eher gering aus. Auch die Wasserstoffkerne H^1 und H^2 werden durch die Substituenten deutlich beeinflusst. Abermals führen Pyrimidyl-Einheiten zu einer stärkeren Entschirmung als die korrespondierenden Pyridine. Erneut scheint eine Verknüpfung über die 5-Position der Heterocyclen diesen Effekt

abzuschwächen. Meriolin **5p** nimmt eine Sonderposition innerhalb der Derivate **5** ein, da bei diesem Molekül eine Methoxy-Gruppe in 4-Position des 7-Azaindols eingeführt wurde. Aus diesem Grund sind alle Signale des 7-Azaindols deutlich hochfeldverschoben. Zusammenfassend lässt sich ein starker elektronischer Einfluss durch die verschiedenen Heterocyclen in 3-Position des 7-Azaindols erkennen.

Tab. 4.2: ¹H-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen des 7-Azaindols von allen Meriolin-Derivaten **5**.

Eintrag	Verbindung	H ¹ [δ]	H ² [δ]	H ⁴ [δ]	H ⁵ [δ]	H ⁶ [δ]
1	5a	12.18 (s)	8.33 (d) ³ J _{HH} = 2.3 Hz	8.91 (dd) ³ J _{HH} = 7.9 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.6 Hz	7.18 (dd) ³ J _{HH} = 4.7, 7.9 Hz	8.28 (dd) ³ J _{HH} = 4.7 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.6 Hz
2	5b	11.73 (s)	8.26 (d) ³ J _{HH} = 1.9 Hz	8.16 (d) ³ J _{HH} = 7.9 Hz	7.10 (dd) ³ J _{HH} = 4.6, 7.9 Hz	8.23 (m)
3	5c	12.05 (s)	7.99 (d) ³ J _{HH} = 2.1 Hz	8.32 (dd) ³ J _{HH} = 8.0 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.4 Hz	7.19 (dd) ³ J _{HH} = 4.6, 8.0 Hz	8.29 (dd) ³ J _{HH} = 4.6 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.4 Hz
4	5d	11.73 (s)	8.33 (d) ³ J _{HH} = 2.1 Hz	8.17 (m)	7.09 (dd) ³ J _{HH} = 4.6, 7.9 Hz	8.23 (dd) ³ J _{HH} = 4.6 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz
5	5e'	12.40 (s)	8.56 (s)	8.81 (m)	7.25 (dd) ³ J _{HH} = 4.6, 7.9 Hz	8.32 (d) ³ J _{HH} = 4.6 Hz
6	5f	11.88 (s)	7.74 (d) ³ J _{HH} = 2.5 Hz	8.25 (m)	7.25 (dd) ³ J _{HH} = 4.7, 7.9 Hz	8.25 (m)
7	5g	11.85 (s)	7.79 (d) ³ J _{HH} = 2.6 Hz	8.19 (dd) ³ J _{HH} = 8.0 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz	7.12 (dd) ³ J _{HH} = 4.7, 8.0 Hz	8.26 (dd) ³ J _{HH} = 4.7 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz
8	5h	12.44 (s)	8.57 (d) ³ J _{HH} = 3.0 Hz	8.76 (dd) ³ J _{HH} = 8.0 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz	7.26 (dd) ³ J _{HH} = 4.7, 8.0 Hz	8.33 (dd) ³ J _{HH} = 4.7 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz
9	5i	12.08 (s)	8.27 (s)	8.86 (dd) ³ J _{HH} = 8.0 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz	7.15 (dd) ³ J _{HH} = 4.7, 7.9 Hz	8.25 (dd) ³ J _{HH} = 4.7 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz

Tab. 4.2 (Fortsetzung): ^1H -Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen des 7-Azaindols von allen Meriolin-Derivaten **5**.

Eintrag	Verbindung	H^1 [δ]	H^2 [δ]	H^4 [δ]	H^5 [δ]	H^6 [δ]
10	5j	11.94 (s)	7.97 (d) $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz	8.68 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz	7.14 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7, 8.0$ Hz	8.25 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz
11	5k	12.05 (s)	7.99 (d) $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz	8.20 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz	7.15 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7, 8.0$ Hz	8.28 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz
12	5l	11.98 (s)	8.09 (d) $^3J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz	8.86 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz	7.16 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7, 8.0$ Hz	8.25 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz
13	5m	12.11 (s)	9.39 (d) $^3J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz	7.80 (m)	7.13 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.6, 7.9$ Hz	8.32 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz
14	5n	-	8.51 (s)	8.93 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz	7.13 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7, 7.9$ Hz	8.35 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz
15	5o	-	8.19	8.36 (m)	7.25 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.8, 7.9$ Hz	8.36 (m)
16	5p	11.73 (s)	7.39 (s)	-	6.69 (d) $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz	8.11 (d) $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz
17	5q	11.84 (s)	8.04 (d) $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz	8.85 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz	7.12 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.7, 7.9$ Hz	8.24 (dd) $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz

In **Abbildung 4.12** ist das ^{13}C -NMR des Meriolin 1 (**5a**) samt Lokantensatz abgebildet. Alle tertiären Kohlenstoffkerne können aus der Kopplung zum korrespondierenden Wasserstoffkern im HSQC-Spektrum eindeutig zugeordnet werden. Am weitesten hochfeldverschoben ist das Signal für C^9 bei $\delta 104.9$. Der zweite Kohlenstoffkern des Pyrimidins, welcher ein Proton trägt, wird bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 157.1$ gefunden. Die tertiären Kohlenstoffkerne des 7-Azaindolgrundkörpers können bei $\delta 116.7$ (C^5), $\delta 128.4$ (C^2), $\delta 130.7$ (C^4) und $\delta 143.4$ (C^6) detektiert werden. Mit Hilfe des ^{13}C -Eduktspektrums von **4a** lassen sich die quartären Kohlenstoffkerne des Pyrimidins den Signalen bei $\delta 162.1$ (C^8) und $\delta 163.4$ (C^{12}) zuordnen. Für die quartären Kohlenstoffkerne des 7-Azaindols lässt sich keine eindeutige Zuordnung bestimmen. Die Signale für

C^3 (δ 112.4), C^{3a} (δ 117.8) und C^{7a} (δ 149.2) wurden über Inkrementrechnung näherungsweise zugeteilt.

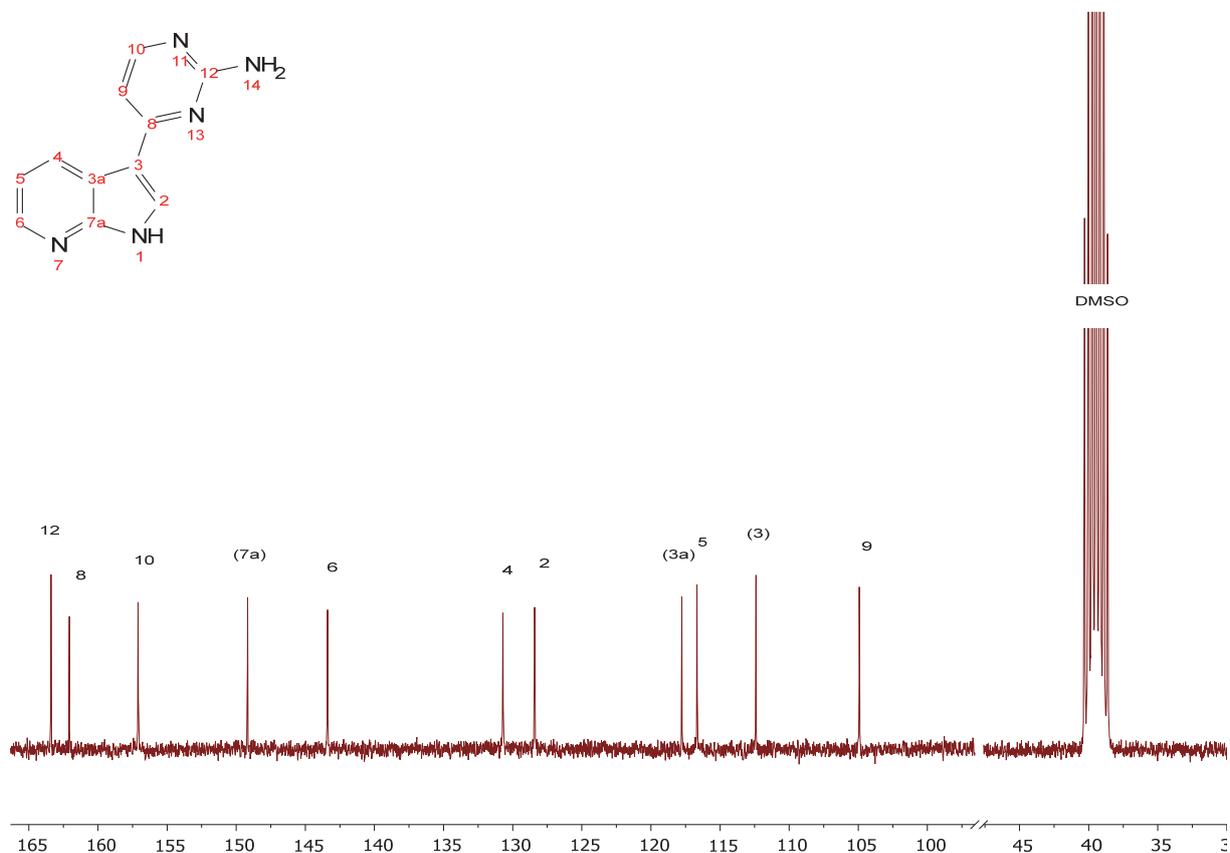


Abb. 4.12: Lokantensatz und Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von **5a** in DMSO-d_6 (gemessen bei 151 MHz, 298 K).

Die Spektren der übrigen Meriolin-Derivate **5** ähneln den Spektren von **5a** weitestgehend. Die wechselnde Substitution des 7-Azaindols durch verschiedene Pyrimidyl- und Pyridyl-Substituenten übt keinen merklichen Einfluss auf die chemische Verschiebung der Kohlenstoffkerne aus.

4.2.6 Biologische Untersuchung von ausgewählten Meriolin-Derivaten

Wie bereits eingehend erwähnt nimmt die Stoffklasse der Merioline **5** eine herausragende Position als Kinaseinhibitoren ein.^[92, 211] Im Gegensatz zu den Meridianinen und den Variolininen bilden Merioline nicht über das 2-Aminopyrimidin Wasserstoffbrückenbindungen zu Aminosäuren der Enzyme aus. Stattdessen findet die Bindung an die *Hinge*-Region über

das 7-Azaindol statt.^[94-96] Durch diese starke Wasserstoffbrückenbindungen an die ATP-Bindestelle resultiert eine potente Inhibierung diverser Kinasen wie PI3K α ,^[94] SGK1,^[95] PDK1^[212] und GSK-3 β .^[96] Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC₅₀) lag im unteren nanomolaren Bereich.^[94-96, 213] Basierend auf dem abweichenden Bindungsmodus der Merioline fokussierten sich anfängliche Untersuchungen auf unterschiedlich substituierte 7-Azaindole.^[92, 211] Gleichzeitig sind Merioline dafür bekannt, hoch zytotoxisch gegenüber Krebszelllinien zu sein.^[234] Die synthetisierte Substanzbibliothek berücksichtigt diesen Umstand. Aus diesem Grund wurde das Hauptaugenmerk auf die Substitution des 7-Azaindols in 3-Position gelegt, um ein tiefgreifenderes Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu erhalten. Dreizehn Derivate **5** wurden in der Arbeitsgruppe *Wesselborg* durch *Fabian Stuhldreier* im Rahmen einer **GRK2158** Kooperation untersucht. Getestet wurde gegen die T-Zelllinie Jurkat J16 (Nr. ACC-282) und die B-Zelllinie Ramos (Nr. ACC-603).^[36]

Die Jurkat J16 Zelllinie entstammt dem peripheren Blut eines Menschen mit T-Zellen-Non-Hodgkins-Leukämie.^[235] Verschiedene Derivate der Zelllinie wurden durch Mutation erhalten, sodass unterschiedliche Gene betrachtet werden können. Die Ramos Zelllinie entstammt dem menschlichen B-Zellen-Non-Hodgkins-Lymphom.^[236] Dieses Lymphom, auch Burkitt's-Lymphom genannt, unterteilt sich in drei Klassen. Bei dem endemischen Lymphom (Typ I), das im tropischen Afrika auftritt, ist eine Manifestierung im Oberkiefer typisch. Der Typ II wird als sporadisches Lymphom bezeichnet, das häufig in den gemäßigten Klimazonen auftritt und sich in den Lymphknoten im Bauchraum manifestiert. Die untersuchte Ramos Zelllinie entstammt dem Typ II. Typ III bezieht sich auf HIV-assoziierte Lymphome.^[237]

Um die Zytotoxizität zu charakterisieren wurde die Überlebensrate von Leukämie- und Lymphomzellen nach der Behandlung mit den Derivaten **5** der Substanzbibliothek bestimmt. Von dreizehn Derivaten zeigten sechs Moleküle **5** eine herausragende Zytotoxizität gegenüber den Krebszelllinien (**Abb. 4.13, Tab. 4.3**). Die gemessenen IC₅₀-Werte lagen zwischen 0.06-6.00 μ M. Die übrigen Derivate zeigten geringe Aktivität von über 10.0 μ M oder waren inaktiv. Das Meriolin **5f** zeigte die höchste Aktivität gegen beide Zelllinien. Verglichen mit dem Meriolin 1 (**5a**) zeigt Verbindung **5f** eine 50-fach erhöhte Zytotoxizität. Durch das breite Substitutionsspektrum der getesteten Derivate **5** kann eine erste Abschätzung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung formuliert werden. Eine Aminogruppe in 2-Position des Azin-Substituenten ist ausschlaggebend für die Aktivität der Verbindungen **5**. Gleichzeitig kann die Zytotoxizität durch den Wechsel der Pyrimidyl- in eine Pyridyl-Einheit weiter erhöht werden. Eine zusätzliche Amin-Funktionalität in 6-Position des Azins scheint zu einer weiteren Erhöhung der inhibitorischen Eigenschaften zu führen.

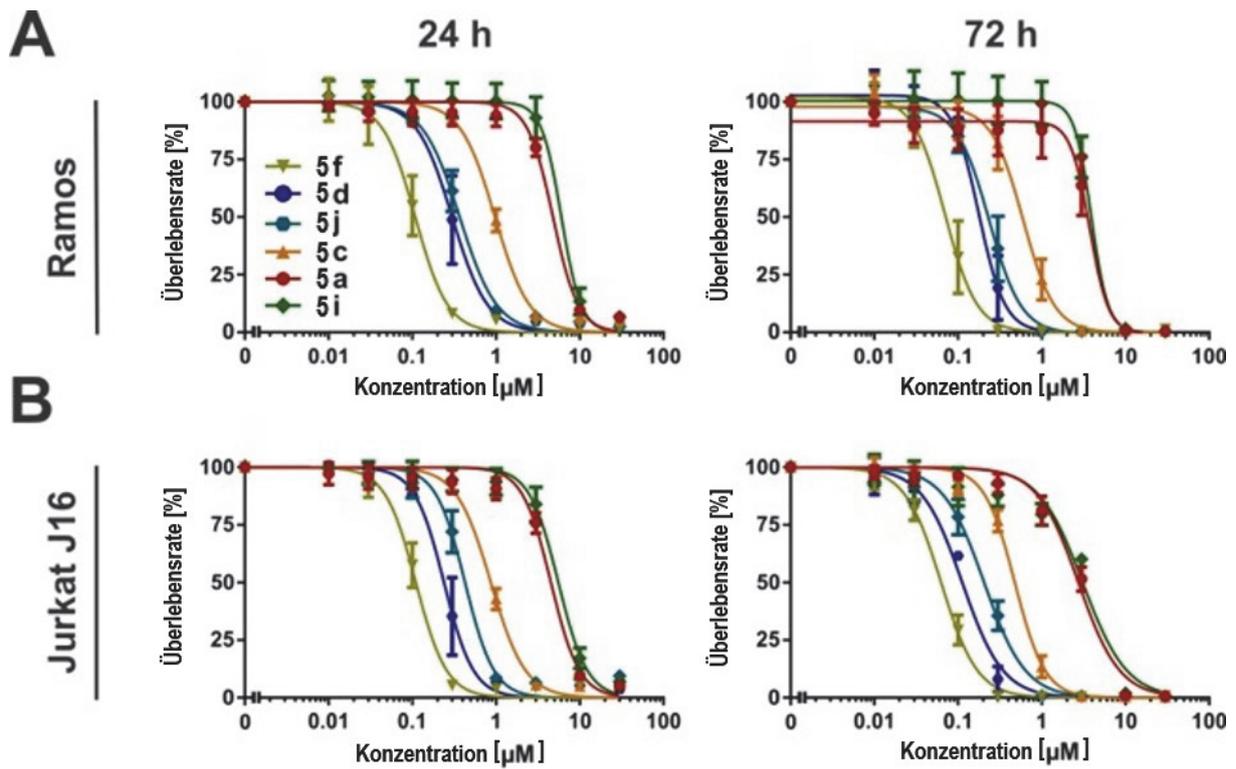


Abb. 4.13: Darstellung der Zytotoxizität ausgewählter Meriolin-Derivate **5** mit hoher Aktivität. (A) Ramos (Burkitt's-Lymphom) und (B) Jurkat J16 (akute T-Zellen-Leukämie) wurden für 24 oder 72 h lang mit steigenden Konzentrationen der Meriolin-Derivate **5** inkubiert. Die abgebildeten Daten zeigen den Mittelwert aus drei unabhängigen Experimenten.^[36]

Tab. 4.3: Zytotoxizität der Meriolin-Derivate **5** gegenüber Leukämie- und Lymphomzellen.^[36]

Verbindung	Ramos 24 h	Ramos 72 h	Jurkat J16 24 h	Jurkat J16 72 h
	[μM]	[μM]	[μM]	[μM]
5a	4.80 [4.28-5.37]	3.73 [2.63-5.28]	4.53 [4.00-5.13]	2.74 [2.42-3.11]
5c	0.97 [0.91-1.05]	0.60 [0.50-0.71]	0.87 [0.81-0.93]	0.48 [0.44-0.51]
5d	0.30 [0.26-0.34]	0.18 [0.16-0.20]	0.24 [0.21-0.27]	0.11 [0.10-0.13]
5f	0.11 [0.10-0.11]	0.07 [0.06-0.08]	0.11 [0.10-0.11]	0.06 [0.06-0.07]
5i	6.04 [5.15-7.08]	3.90 [2.67-5.72]	5.56 [4.93-6.26]	3.08 [2.51-3.78]
5j	0.37 [0.34-0.40]	0.24 [0.21-0.27]	0.43 [0.37-0.49]	0.21 [0.19-0.23]

Um die Zytotoxizität eindeutig einer induzierten Apoptose zuordnen zu können, wurde ein Caspase-3 Assay durchgeführt. Dabei wurden die sechs aktivsten Substanzen (**5a**, **5b**, **5d**, **5f**, **5i** und **5j**) mit zwei verschiedenen Konzentrationen vermessen. Die untersuchten Konzentrationen wurde hierbei gemäß der IC_{50} -Werte gewählt. Alle Substanzen **5** zeigten eine Apoptoseinduktion innerhalb von 3-4 h (**Abbildung 4.14**). Das Meriolin **5f** induzierte eine deutlich stärkere Aktivierung der Caspase-3, obwohl der bekannte Multikinaseinhibitor Staurosporin (STS) als Referenz in höheren Dosen (2.5 μ M vs. 0.1 μ M) eingesetzt wurde. Folglich ist das Meriolin **5f** mindestens 25-fach potenter als der aktuelle Standard STS.

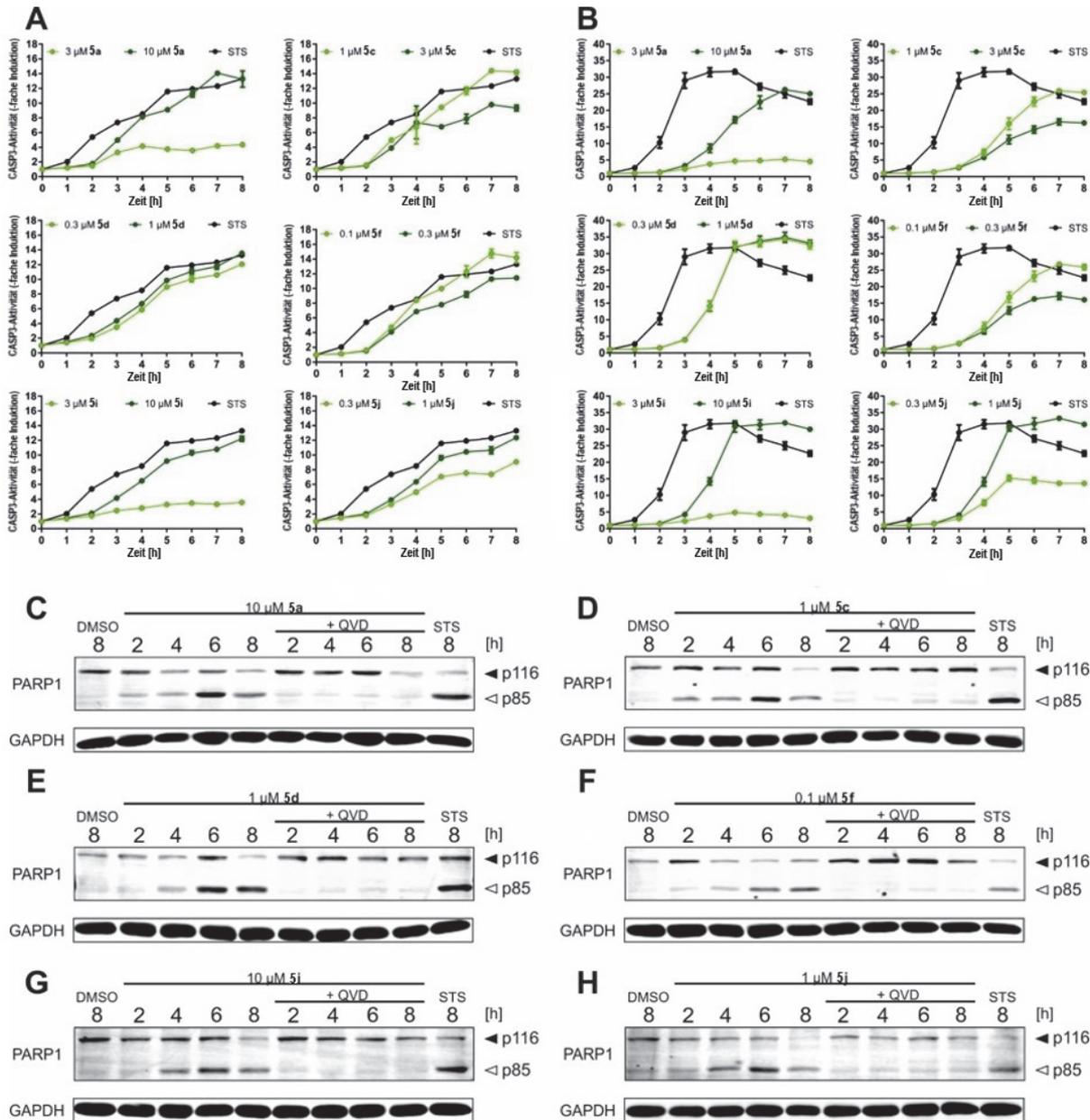


Abb. 4.14: Bestimmung der Caspase-3 Aktivität nach Behandlung von Ramos (**A**) und Jurkat J16 (**B**) mit ausgewählten Meriolinen **5** über einen Zeitraum von 8 h. Weiterer Nachweis der Capase-3 Aktivität in der Ramos Zelllinie durch Immunoblotting (**C-H**).^[36]

Für einen zusätzlichen Nachweis der Apoptose wurde die Spaltung des Capase-3 Substrats PARP1 via Immunoblotting untersucht (**Abbildung 4.14**). Hierfür wurde ein Teil der Zellkultur nach 2, 4, 6, und 8 h entnommen und die Spaltung mittels Immunoblotting untersucht. Als Negativkontrolle diente eine Zellkultur mit reinem DMSO. Für die Positivkontrolle wurde abermals STS verwendet, das in denselben Zeitintervallen untersucht wurde. Erneut zeigten alle getesteten Substanzen **5** eine beachtlich schnelle Induktion der Apoptose. Die

Ergebnisse des Caspase-3 Assays konnten somit über ein weiteres unabhängiges Experiment verifiziert werden.

Apoptose stellt einen Hauptweg des kontrollierten, programmierten Zelltods dar und grenzt sich somit von der Nekrose ab.^[238] Unterschieden werden muss zwischen dem intrinsischen Signalweg (ausgehend von den Mitochondrien) und dem extrinsischen Signalweg (ausgehend von Ligandbindung an Rezeptoren auf der Zellmembran). Naturprodukte und Derivate lösen meist den intrinsischen Signalweg aus. Unabhängig von der Art des Signalwegs werden diverse Caspasen aktiviert. Erst durch Einsetzen der Apoptose werden diese aus ihren Precursoren in die aktive Form überführt. Die sogenannten Effektorcaspasen spalten andere Proteine (z.B. PARP1) und resultieren schließlich in einem apoptotischen Zelltod.^[238]

Durch die vorliegenden Daten kann somit eine Induktion der Apoptose einwandfrei nachgewiesen werden. Neben der geringen notwendigen Konzentration der verwendeten Derivate **5** zeichnen sich diese auch durch eine sehr schnelle Induktion aus. Zum weiteren Verständnis wurden die vier bisher aktivsten Derivate **5c**, **5f**, **5j** und **5k** gegen Caspase-9 defizienten Zelllinien Jurkat C9 rec. und Jurkat C9 R56A getestet. Der Stamm Jurkat C9 verfügt über keine Caspase-9, sodass eine intrinsisch induzierte Apoptose nicht möglich ist. Im Falle von Jurkat C9 rec. wurde eine Wildtyp Caspase-9 über Rekombination wieder in die Zelllinie eingeführt, sodass wie gewohnt eine Spaltung des Substrats PARP1 über Immunoblotting nachgewiesen werden sollte. Wie erwartet zeigten alle Derivate **5** erneut eine starke apoptotische Wirkung. Bei Jurkat C9 R56A wurde stattdessen eine mutierte Caspase-9 eingebracht. Normale Induktoren der intrinsischen Apoptose können in dieser Zelllinie für gewöhnlich keine PARP-Spaltung induzieren. Als positive Kontrollgruppe dient Staurosporin (STS), für die negative Kontrolle wurde Daunorubicin (DNO) verwendet. Daunorubicin ist nicht in der Lage eine PARP-Spaltung hervorzurufen. Allerdings gelingt es allen vier Derivaten **5**, wenn auch im geringeren Maße, eine PARP-Spaltung zu bewirken. Die vorliegende Messung zeigt somit, dass Meriolin-Derivate **5** bedingt durch ihre Eigenschaften als Multikinaseinhibitoren in der Lage sind bisher resistente Krebszellen in den kontrollierten Zelltod zu führen (**Abbildung 4.15**).

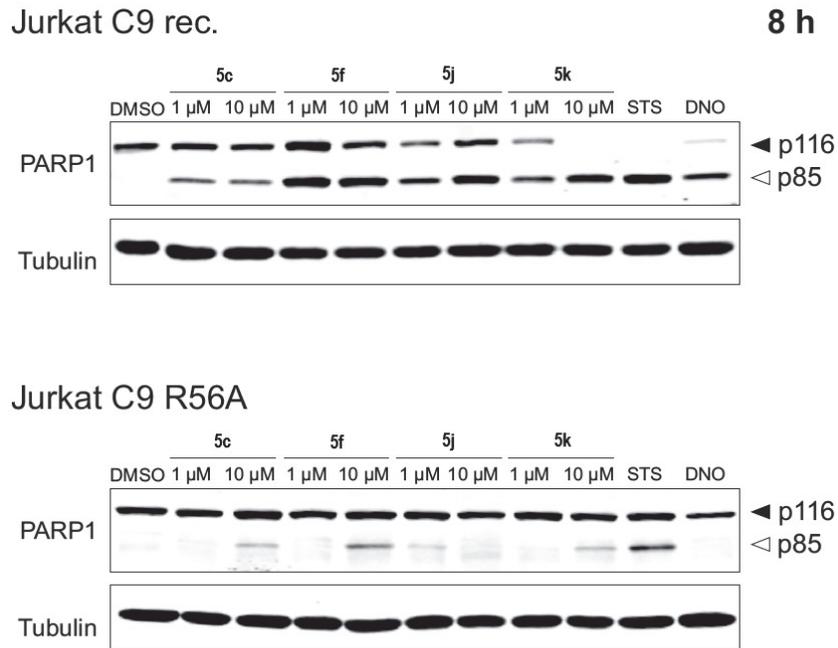


Abb. 4.15: Nachweis der intrinsischen Induktion der Apoptose in Caspase-9 defizienten Stämmen. Gemessen wurde nach 8 h mit jeweils zwei signifikanten Konzentrationen. Als positive Kontrollgruppe dient Staurosporin (STS, 2.5 µM), für die negative Kontrolle wurde Daunorubicin (DNO, 10 µM) verwendet.

Durch die vorliegenden herausragenden Ergebnisse motiviert wurde schließlich das Meriolin **5p** synthetisiert, um die erhaltenen Resultate mit den Erkenntnissen von *Meijer*^[92, 211, 216] zu verknüpfen (**Abbildung 4.16**). Die Studien von *Meijer*^[92, 211, 216] ergaben, dass eine 4-Methoxy-Substitution am 7-Azaindol förderlich für die biologische Aktivität ist. Dank der hochdiversen und zuverlässigen MBSK-Sequenz konnte die Synthese ausgehend vom 4-Methoxy-7-azaindol (**1e**) innerhalb von vier Tagen erfolgen.

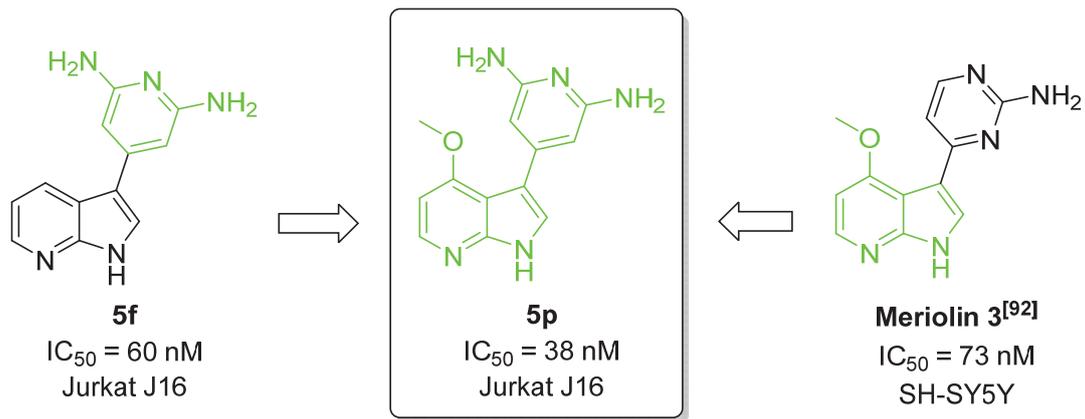


Abb. 4.16: Verknüpfung des biologisch aktivsten Substituenten **5f** mit einem 4-Methoxy-7-azaindol (**1e**).

Die Nachmessung der neu designten Substanz **5p** ergab ebenfalls beachtliche Aktivität gegen die Zelllinien Jurkat J16 und Ramos (**Abbildung 4.17**). Die gemessenen IC_{50} -Werte betragen 38 nM (Jurkat J16) und 36 nM (Ramos) nach 24 h. Verglichen mit Meriolin **5f** konnte die Aktivität somit weiter gesteigert und der synergetische Effekt mit den Resultaten von *Meijer*^[92, 211, 216] belegt werden. Darüber hinaus entfaltet das neue Derivat **5p** bereits nach 24 statt 72 h sein volles Potenzial.

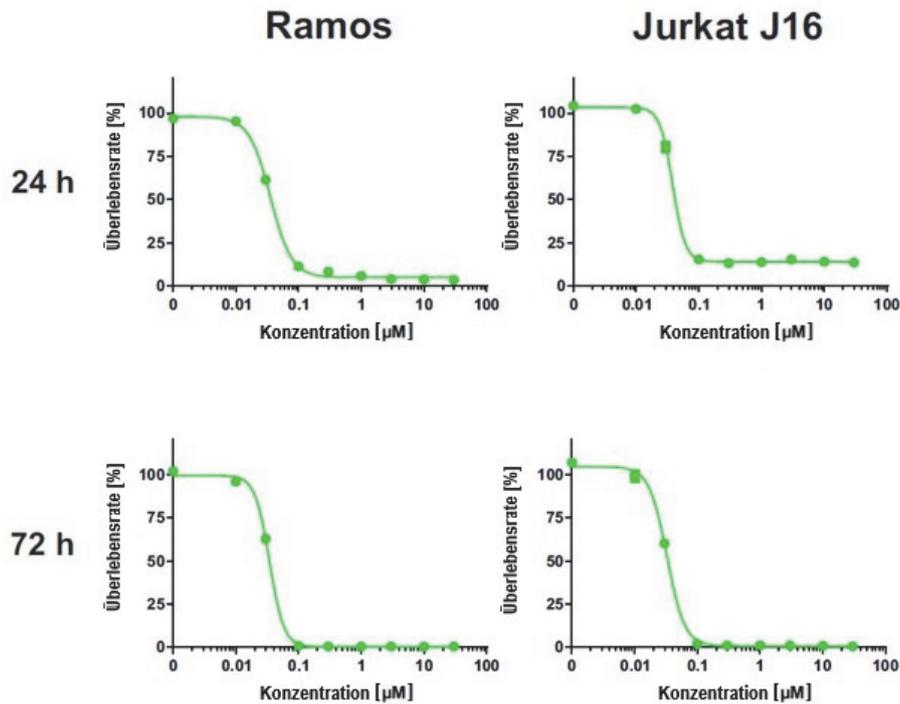
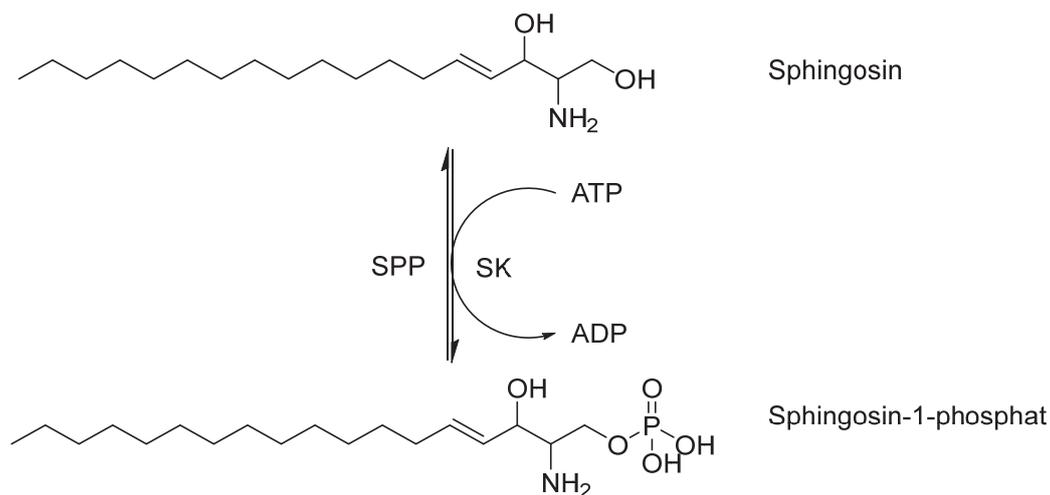


Abb. 4.17: Darstellung der Zytotoxizität des Meriolin **5p** mit hoher Aktivität. Ramos (Burkitt's-Lymphom) und Jurkat J16 (akute T-Zellen-Leukämie) wurden für 24 oder 72 h lang mit steigenden Konzentrationen des Meriolin **5p** inkubiert. Die abgebildeten Daten zeigen den Mittelwert aus drei unabhängigen Experimenten.

Um die Eigenschaft als Multikinaseinhibitoren zu belegen, wurden die Substanzen **5a**, **5c** und **5f** darüber hinaus gegen die Sphingosinkinasen 1 und 2 (SK1 und SK2) getestet.^[36] Die Messungen wurden im Rahmen einer Laborrotation des **GRK2158** zusammen mit Dr. *Annika Frank* in der Arbeitsgruppe *Stark* durchgeführt. In der Forschung erhält die Sphingosinkinase 1 deutlich mehr Aufmerksamkeit als die Sphingosinkinase 2.^[239] Die Sphingosinkinase 1 befindet sich im Cytosol von eukaryotischen Zellen und migriert bei Aktivierung in die Zellmembran. Abweichend dazu ist die Sphingosinkinase 2 im Nukleus lokalisiert. Während bekannt ist, dass eine Inhibierung der Sphingosinkinase 2 die Zellteilung unterbricht und eine proapoptotische Wirkung zeigt, sind viele Signalwege noch nicht abschließend untersucht.^[240] Beide Kinasen katalysieren die Phosphorylierung von Sphingosin zu Sphingosin-1-phosphat (**Schema 4.33**).



Schema 4.33: Phosphorylierung von Sphingosin durch die Sphingosinkinasen.

Für die Sphingosinkinase 1 ist bereits ein Präparat PF-543 von Pfizer auf dem Markt, das jedoch keine Wirkung gegen die Sphingosinkinase 2 zeigt.^[241] In der Arbeitsgruppe *Stark* wurde die Verbindung ST-1803 synthetisiert. Zum Zeitpunkt der Messungen stellte diese Verbindung den potentesten Inhibitor der Arbeitsgruppe *Stark* dar. In **Abbildung 4.18** sind beide Verbindungen dargestellt.^[241]

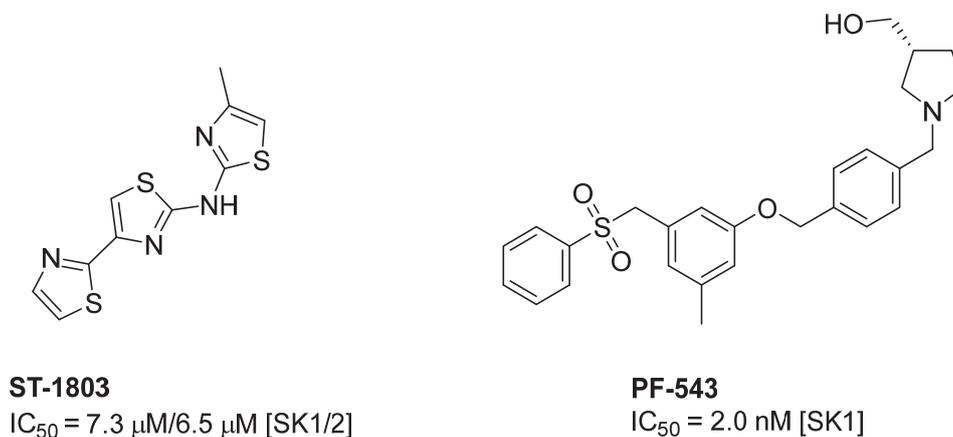


Abb. 4.18: Referenzsubstanzen der Arbeitsgruppe *Stark*.^[241]

Die Inhibierung wurde mit einem Transcreeper® ADP² FI Assay gemessen.^[241] Im Vergleich zu den Referenzsubstanzen zeigen die Meriolin-Derivate **5** keine nennenswerte Inhibierung der Sphingosinkinase 1. Gleichzeitig weisen jedoch alle drei untersuchten Verbindungen **5** eine herausragende Aktivität gegenüber der Sphingosinkinase 2 auf. Durch die identischen Messbindungen für beide Isoenzyme kann die Aktivität der Verbindungen **5a** und **5f**

eindeutig auf biologische Aktivität und nicht auf physikochemische Prozesse zurückgeführt werden (**Abbildung 4.19**).^[36]

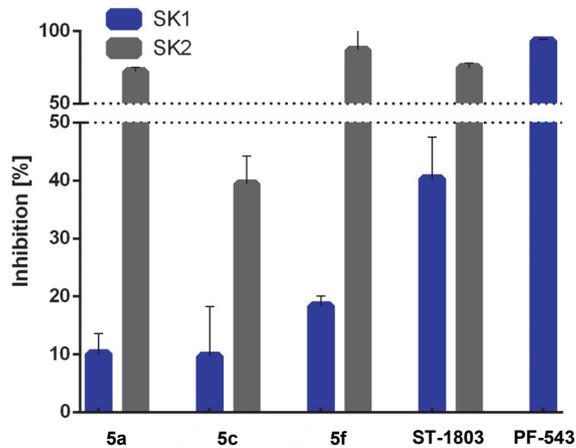
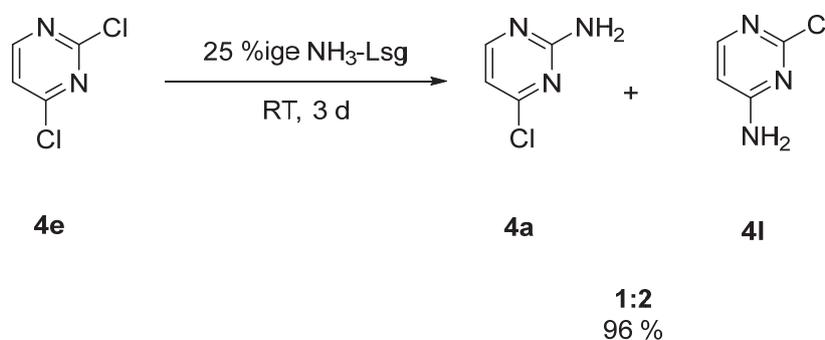


Abb. 4.19: Bestimmung der biologischen Aktivität einiger Meriolin-Derivate **5** gegenüber den Sphingosinkinasen 1/2. Gemessen wurde bei einer Stoffmengenkonzentration von 10 μM . Die Substanzen ST-1803 und PF-543 sind Referenzverbindungen der Arbeitsgruppe *Stark*.

Neuere Publikationen verdeutlichen, dass eine Inhibierung der SK2 zu einer TRAIL-abhängigen Spaltung der Caspase-3 führen kann und somit die Resistenz von Lungenkrebszellen überwindet.^[242]

4.3 Methodische Erweiterung der *Masuda-Suzuki*-Sequenz

Die Synthese des 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolin-Derivates **6b** ist über die ursprüngliche MBSK-Sequenz nicht möglich, da 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) über eine nukleophile aromatische Substitution mit dem Lösemittel reagiert. Die ausgesprochen starke Elektrophilie des 2,4-Dichlorpyrimidins (**4e**) ist bereits von der Synthese des 2-Amino-4-chlorpyrimidins (**4a**) bekannt (**Schema 4.34**). Durch Suspendieren in einer wässrigen Ammoniaklösung (25 %ig) erhält man das gewünschte Amin **4a**. Die Bildung beider Regioisomere ist charakteristisch für die Reaktivität des Pyrimidins. Für gewöhnlich liegt das Verhältnis bei 1:2.



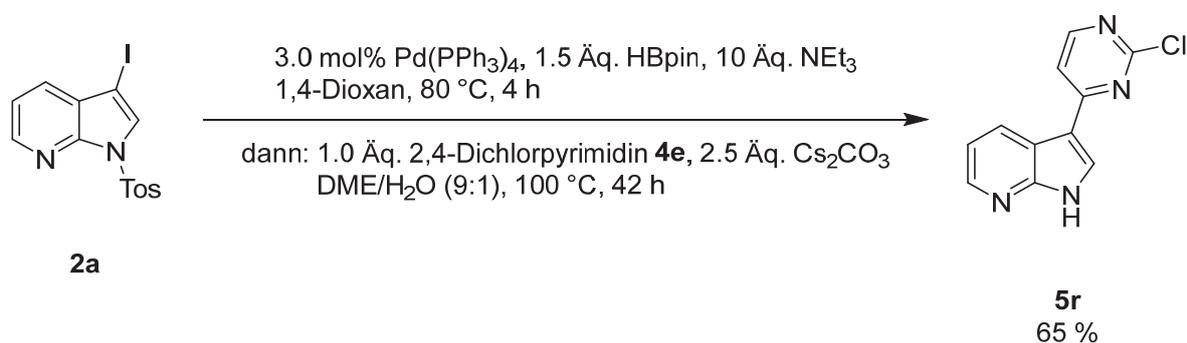
Schema 4.34: Synthese des 2-Amino-4-chlorpyrimidins (**4a**) mit charakteristischer Bildung beider Regioisomere.

Die hohe Elektrophilie des 2,4-Dichlorpyrimidins (**4e**) lässt schlussfolgern, dass eine zweifache oxidative Addition an ein Übergangsmetall prinzipiell möglich ist. Um dies zu realisieren, muss eine regioselektive MBSK-Sequenz an einem Chloratom erfolgen.

4.3.1 Entwicklung einer dreistufigen Palladium-katalysierten Ein-Topf-Reaktion

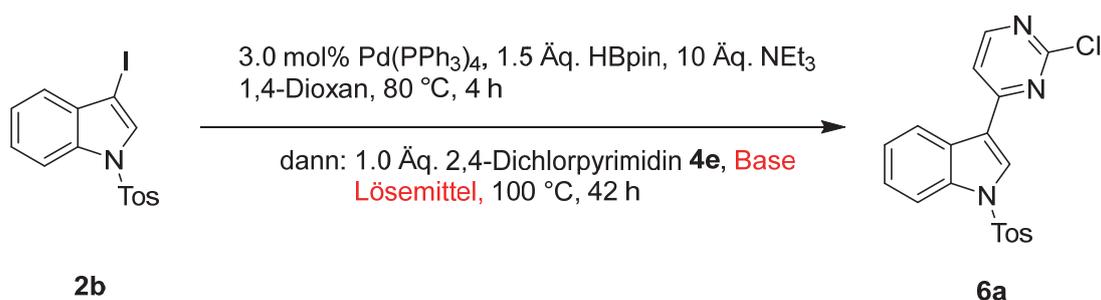
Vorangegangene Ergebnisse verdeutlichen, dass für eine dreistufige Palladium-katalysierte Ein-Topf-Reaktion ein Austausch des Methanols als Lösemittel notwendig ist. Basierend auf einer Vorarbeit von *Huang*^[224] wurde ein Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan (DME) und destilliertem Wasser als Lösungsmittel für die *Suzuki*-Kupplung gewählt. In der Publikation wurden 2-Amino-4-(7-azaindol-3-yl)pyrimidine über eine mehrstufige Syntheseroute dargestellt (vgl. **Schema 4.23**). Einen Schlüsselschritt bildete die *Suzuki*-Kupplung eines

Azaindolpinakolylestern mit 2,4-Dichlorpyrimidin in DME/Wasser.^[224] Diese Bedingungen konnten bereits während der Masterarbeit^[232] zur erfolgreichen Synthese des Meriolins **5r** über die MBSK-Sequenz genutzt werden (**Schema 4.35**). Nach 42 h Reaktionszeit konnten 65 % des entschützten Produkts **5r** isoliert werden. Gleichzeitig bilden sich unter den Reaktionsbedingungen jedoch diverse Nebenprodukte. Dennoch muss positiv berücksichtigt werden, dass die erstmalige Synthese des 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolins (**5r**) über eine Ein-Topf-Sequenz realisiert wurde. Die dargestellten Bedingungen dienen als Diskussionsgrundlage für die weitergehende Entwicklung einer Ein-Topf-Sequenz.^[232]



Schema 4.35: Synthese des 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolins **5r** während der Masterarbeit.^[232]

Für einen weiteren Palladium-katalysierten Reaktionsschritt im direkten Anschluss an die MBSK-Sequenz sind jedoch zwei Aspekte von Bedeutung. Die Tosyl-Schutzgruppe muss während der Sequenz intakt bleiben. Gleichzeitig sollte die Ausbeute erhöht werden. Aus diesem Grund wurde auf Basis der bisherigen Erkenntnisse eine tiefgreifendere Untersuchung der Sequenz durchgeführt. Für die initiale Untersuchung wurde als Musterreaktion eine MBSK-Sequenz mit 3-Iod-1-tosylindol (**2b**) und 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) gewählt (**Schema 4.36**). Die Bedingungen für die *Masuda*-Borylierung wurden aus der ursprünglichen Sequenz^[232] zunächst unverändert übernommen. Für die anschließende Kreuzkupplung wurde abermals 1.0 Äquivalent 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) eingesetzt. Variiert wurden Basen und Lösemittel (inkl. der Volumina und Mischungsverhältnisse).



Schema 4.36: Untersuchung der MBSK-Sequenz am Beispiel eines Indols **2b**.

Die Resultate der Reaktionsoptimierung sind in **Tabelle 4.4** aufgelistet. Die erste Testreaktion stellte sich bereits als sehr erfolgreich heraus (Eintrag 1). Ein Gemisch aus DME:H₂O bildet anscheinend ein komplementäres Reaktionsmedium für die Sequenz. Die Verwendung von Wasser reagiert den Überschuss an Pinakolboran erfolgreich ab. Gleichzeitig ist die Löslichkeit des Carbonats erhöht, sodass zum kostengünstigen Natriumcarbonat gewechselt werden kann. Ein Mischungsverhältnis vom 9:1 (DME:H₂O) ist optimal. Eine Erhöhung des Lösemittelvolumens hat keinen Einfluss auf den Umsatz. Wird die Reaktion nur in Wasser oder DME durchgeführt bleibt die Produktbildung vollständig aus (Eintrag 2 und 3). Interessant ist jedoch, dass bei der ausschließlichen Verwendung von Wasser das Pyrimidyl-verbrückte Bisindol isoliert werden kann (Eintrag 2). *tert*-Butanol eignet sich zwar als Lösemittel, jedoch sinkt die Ausbeute auf 52 % (Eintrag 4). Cäsiumfluorid, eine übliche Base für *Suzuki*-Kupplungen,^[120, 131] verringerte die Ausbeute ebenfalls (Eintrag 5). Die besten Resultate erzielte Cäsiumcarbonat (Eintrag 6), obwohl die Ausbeute nur marginal höher lag als bei der Verwendung von Natriumcarbonat.

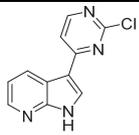
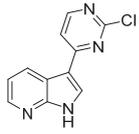
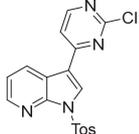
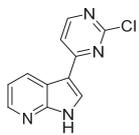
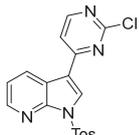
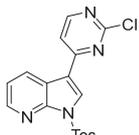
Tab. 4.4: Entwicklung und Optimierung einer alternativen MBSK-Sequenz zur Synthese des 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meridianin-Derivates **6a**.

Eintrag	Base	Lösemittel	Mischungsverhältnis	Ausbeute ^b
1	Na ₂ CO ₃	DME:H ₂ O	9:1	70 %
2	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	-	0 % ^a
3	NaCO ₃	DME	-	0 %
4	Na ₂ CO ₃	HO ^t Bu	-	52 %
5	CsF	DME:H ₂ O	9:1	55 %
6	Cs ₂ CO ₃	DME:H ₂ O	9:1	74 %

^a Isoliert wurden 35 % des Pyrimidyl-verbrückten Bisindols. ^b Isoliert nach säulenchromatographischer Reinigung.

Es ergibt sich folglich, dass die Reaktionsbedingungen aus der Masterarbeit^[232] bei der Verwendung von Indol **2b** als Startmaterial in einem weiterhin geschützten Produkt **6a** resultieren. Durch das zusätzliche Heteroatom bei 7-Azaindolen ändert sich die Reaktivität maßgeblich, sodass identische Reaktionsbedingungen zum entschützten Produkt **5r** führen (vgl. **Schema 4.35**). Aufgrund dessen muss die Optimierung am Beispiel von 7-Azaindolen erfolgen (**Tabelle 4.5**). Vorab ist anzumerken, dass es sich bei allen Untersuchungen um isolierte Ausbeuten handelt. Aus diesem Grund wurde immer das Hauptprodukt isoliert, wobei es sich hierbei um das geschützte oder das entschützte Meriolin handelte. Die initialen Bedingungen mit Cäsiumcarbonat als Base ergaben 65 % des entschützten Produktes **5r** (siehe **Schema 4.35** und Eintrag 1). Ein Wechsel auf Natriumcarbonat verringerte den Anteil auf 30 % (Eintrag 2). Wurde die Menge der Base erhöht, können 50 % des geschützten Produktes **6b** als Hauptprodukt erhalten werden (Eintrag 3). Als Nebenprodukt wurde weiterhin die entschützte Form **5r** nachgewiesen (DC-Kontrolle). Eine stärkere Base wie Natriumhydroxid (6.0 Äq.) unterstützt wiederum die Detosylierung (Eintrag 4). Nachdem Cäsiumcarbonat in Hinblick auf die Effizienz der *Suzuki*-Kupplung am sinnvollsten erscheint, wurden die Bedingungen aus Eintrag 1 wiederholt, um die Bildung des geschützten Meriolins **6b** eindeutig zu quantifizieren. Bei dieser Reaktion wurden 44 % des geschützten Produktes **6b** isoliert (Eintrag 5). Ein Vergleich beider Reaktionen ergibt, dass der Umsatz quantitativ ist, während bei der Kreuzkupplung aber ein Großteil der Schutzgruppe abgespalten wird. Für die weitere Untersuchung mussten daher die Reaktionsbedingungen angepasst werden, um die Stabilität zu erhöhen. Eine Erhöhung der Konzentration (durch halbierte Lösemittelzugabe bei der *Suzuki*-Kupplung) verhinderte die *Suzuki*-Kupplung komplett (Eintrag 6). Der Wechsel von Pd(PPh₃)₄ auf Pd(OAc)₂ und SPhos (Eintrag 7) führte ebenfalls zu keiner Verbesserung (Eintrag 7).^[46, 47]

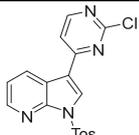
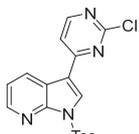
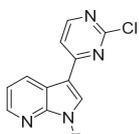
Tab. 4.5: Optimierung der alternativen MBSK-Sequenz zur Synthese von 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolin-Derivaten **6**.

Eintrag	Base [Äq.]	Lösemittel [mL]	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Produkt [%]
1	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	100	42	 5r 65 % ^a
2	Na ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	100	42	 5r 30 %
3	Na ₂ CO ₃ (4.0 Äq.)	DME:H ₂ O (9:2)	100	42	 6a 50 %
4	NaOH (6.0 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	100	42	 5r 44 % ^b
5	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	100	42	 6b 44 %
6	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	100	42	0 %
7	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	100	42	 6b 47 % ^c

^a Durchgeführt während der Masterarbeit.^[232] ^b Verunreinigt durch OPPh₃. ^c Als Katalysator wurde Pd(OAc)₂ (4.0 mol%) und SPhos (8.0 mol%) verwendet.

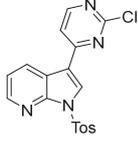
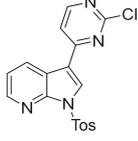
Wie sich herausstellte, scheinen lange Reaktionszeiten bei hohen Temperaturen zu einer *in situ* Entschützung zu führen. Betrachtet man die Einträge 8-12 wird ersichtlich, dass die Entschützung von der Reaktionstemperatur abhängt und bei 100 °C begünstigt zu sein scheint. Eine Reduzierung auf eine Badtemperatur von 80 °C über einen Zeitraum von 20 h steigert die Ausbeute an weiterhin tosyliertem Produkt **6b** auf 86 %. Sowohl längere (Eintrag 9) als auch kürzer Reaktionszeiten (Eintrag 10) führen zu keiner weiteren Verbesserung. Bei einer Verkürzung ist der Umsatz unvollständig. Wird die Reaktionszeit verlängert resultiert dies in einem höheren Grad an Detosylierung. Selbst eine zusätzliche Gabe Katalysator kann die Ausbeute nicht weiter steigern (Eintrag 11). Reaktionstemperaturen unter 80 °C (Eintrag 12) resultieren ebenfalls in einer niedrigeren Ausbeute.

Tab. 4.5 (Fortsetzung): Optimierung der alternativen MBSK-Sequenz zur Synthese von 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolin-Derivaten **6**.

Eintrag	Base [Äq.]	Lösemittel [mL]	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Produkt [%]
8	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	80	20	 6b 86 %
9	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	80	42	 6b 82 % ^d
10	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	80	16	 6b 70 %

^d Als Nebenprodukt wurde das Pyrimidyl-verbrückte Bis-7-azaindol gefunden.

Tab. 4.5 (Fortsetzung): Optimierung der alternativen MBSK-Sequenz zur Synthese von 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolin-Derivaten **6**.

Eintrag	Base [Äq.]	Lösemittel [mL]	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Produkt [%]
11	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	80	18	 6b 81 % ^e
12	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	60	20	 6b 70 %

^e Zusätzliche Gabe Pd(PPh₃)₄ (6.0 mol%) für die *Suzuki*-Kupplung.

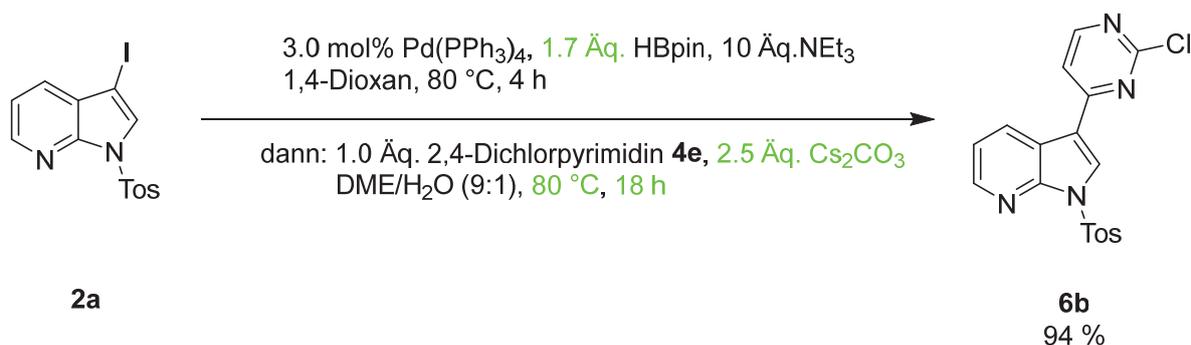
Die Verwendung von Diglyme statt DME erhöhte die Löslichkeit aller Intermediate, bereitete aber durch den hohen Siedepunkt Probleme bei der Aufarbeitung (Eintrag 13). Durch die Anpassung der *Masuda*-Borylierung an die ursprüngliche Sequenz (vgl. **Schema 4.29**) konnte durch eine Erhöhung der eingesetzten Menge des Pinakolborans das gewünschte Produkt **6b** schließlich mit einer Ausbeute von 94 % erhalten werden (Eintrag 15). Abermals liefert die Verwendung von Diglyme vergleichbare Resultate, jedoch rechtfertigt der erhöhte Arbeitsaufwand bei der Reinigung keinen Wechsel der Lösemittel (Eintrag 14).

Tab. 4.5 (Fortsetzung): Optimierung der alternativen MBSK-Sequenz zur Synthese von 2-Chlorpyrimidyl-substituierten Meriolin-Derivaten **6**.

Eintrag	Base [Äq.]	Lösemittel [mL]	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Produkt [%]
13	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	Diglyme:H ₂ O (9:1)	80	20	 6b 81 %
14	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	Diglyme:H ₂ O (9:1)	80	24	 6b 94 % ^f
15	Cs ₂ CO ₃ (2.5 Äq.)	DME:H ₂ O (9:1)	80	18	 6b 94 % ^f

^f 1.7 Äq. HBpin für die *Masuda*-Borylierung.

Die finalen Bedingungen sind in **Schema 4.37** festgehalten. Die Sequenz repräsentiert die erstmalige Synthese des Derivates **6b** über ein Ein-Topf-Verfahren. Die Ausbeute von 94 % ist sehr gut und ergibt eine kalkulierte Ausbeute von 97 % pro Einzelschritt. *Huang* synthetisierte 2006 ein ähnliches Derivat.^[224] Jedoch wurde eine Phenylsulfonyl-Schutzgruppe verwendet. Statt einer *Masuda*-Borylierung wurde auf die atomunökonomische *Miyaura*-Borylierung zurückgegriffen. Da keine Ein-Topf-Sequenz genutzt wurde, fiel die Gesamtausbeute deutlich niedriger aus (79 %). Abermals zeigt sich der immense Vorteil einer sequenziellen Ein-Topf-Katalyse.



Schema 4.37: Finale Reaktionsbedingungen der alternativen MBSK-Sequenz zur Synthese von **6b**.

Während der gesamten Reaktionsoptimierung konnte ausschließlich die Bildung eines Regioisomeres **6b** nachgewiesen werden (DC-Kontrolle). Die Literatur berichtet ebenfalls, dass die *Suzuki*-Kupplung regioselektiv in 4-Position des 2,4-Dichlorpyrimidins (**4e**) erfolgt.^[224] Da jedoch keine spektroskopischen Daten zur Untermauerung dieser Annahme veröffentlicht sind, wurde eine eindeutig Strukturaufklärung durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des entschützten und des geschützten Derivates verglichen. Da die arylischen Protonen der Tosyl-Schutzgruppe einige Signale des Meriolins überlagern, wird zuerst das Spektrum des entschützten Derivates **5r** diskutiert. Durch eine Zuordnung der Signale kann im Folgenden die Auswertung erleichtert werden. Für die Strukturaufklärung wird zunächst eine regioselektive Kupplung in 4-Position vorausgesetzt.

In **Abbildung 4.20** ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und der Lokantensatz von **5r** abgebildet. Detektiert werden 7 Signale. Das typische Singulett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 2.33$ für die Methylgruppe der *p*-Toluolsulfonylgruppe wird nicht detektiert, sodass eine Entschützung einwandfrei belegt ist. Stattdessen wird der Wasserstoffkern des Amins N^1 bei einer Tieffeldverschiebung von $\delta 12.60$ gefunden. Durch das freie Amin wird beim Kern H^2 ein Dublett detektiert. Das Signal wird bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.67$ gefunden und weist eine $^3J_{\text{HH}}$ Kopplungskonstante von 3.0 Hz auf. Die Protonen H^4 , H^5 und H^6 weisen charakteristische Dubletts eines Dubletts auf und lassen sich anhand ihrer Kopplungskonstanten verwechselungsfrei zuordnen.^[233] Am weitesten hochfeldverschoben ist der Wasserstoffkern H^5 bei $\delta 7.29$. Das Signal zeigt eine Kopplung mit $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz zum Kern H^4 und eine $^3J_{\text{HH}}$ Kopplung mit 4.7 Hz zum Kern H^6 . Als nächstes wird der Kern H^6 mit einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.35$ detektiert. Er weist Kopplungen zu H^5 ($^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz) und H^4 ($^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz) auf. Die verhältnismäßig niedrigen Kopplungskonstanten für die 3J - und 4J -Kopplung sind charakteristisch für Wasserstoffkerne in direkter

Nachbarschaft von heterocyclischen Stickstoffatomen. Am weitesten tieffeldverschoben ist das Signal des Wasserstoffkerns H⁴ (δ 8.72). Abermals als Dublett eines Dubletts detektiert weist er die Kopplungskonstanten ${}^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz (H⁵) und ${}^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz (H⁶) auf. Übrig bleiben die Wasserstoffkerne H⁹ und H¹⁰ des Pyrimidins. H¹⁰ ist auf Grund seiner Nähe zum Stickstoffatom weiter tieffeldverschoben (δ 8.59). Das Signal ist ein Dublett, da es eine 3J -Kopplung (${}^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz) zum Wasserstoffkern H⁹ aufweist. Der Kern H⁹ wird schließlich bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.98 mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz als Dublett gefunden.

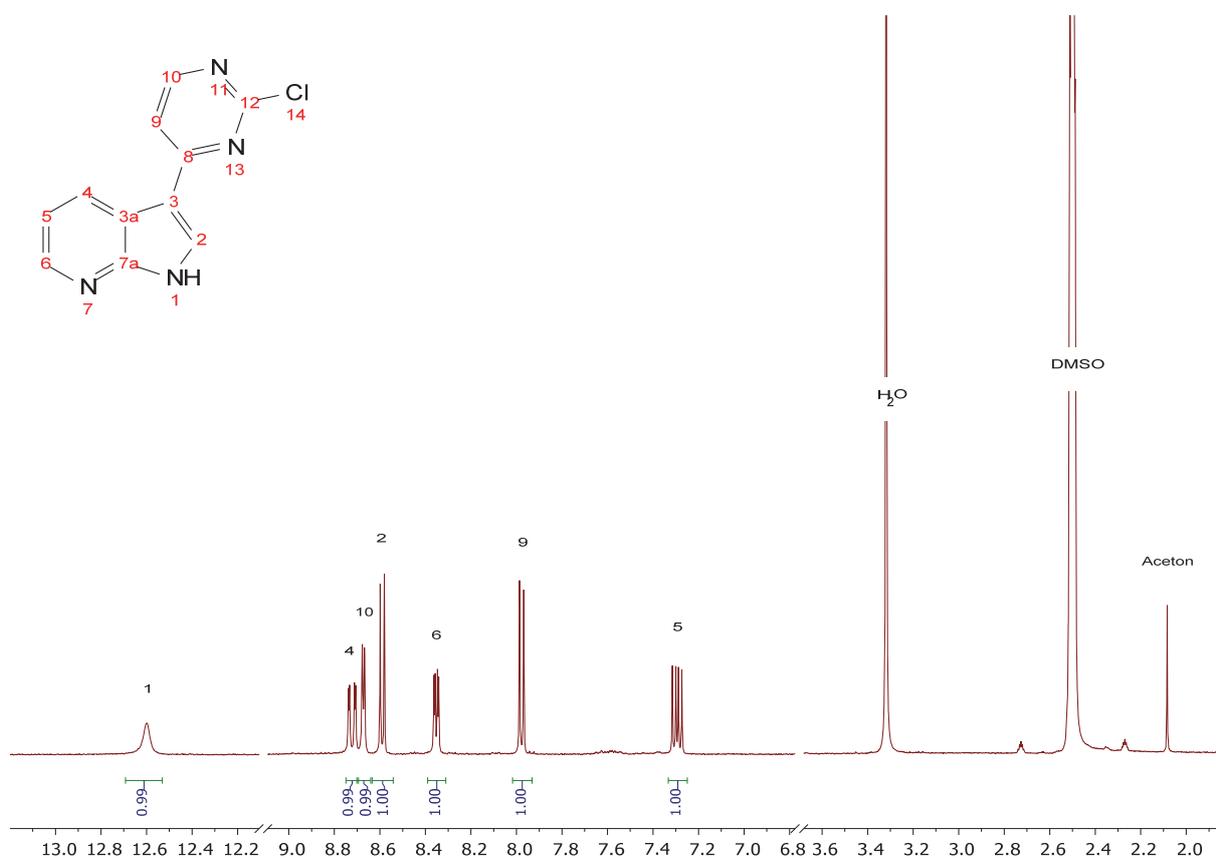


Abb. 4.20: Lokantensatz und Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von **5r** in DMSO-d₆ (gemessen bei 300 MHz, 298 K), für das ¹³C-NMR-Spektrum, siehe **Exp. Teil**.

Es folgt die Betrachtung des geschützten Derivates **6b**, welches für die Entwicklung einer dreistufigen Ein-Topf-Sequenz genutzt werden sollte. In **Abbildung 4.21** sind das ¹H-NMR-Spektrum mitsamt des zugehörigen Lokantensatzes abgebildet.

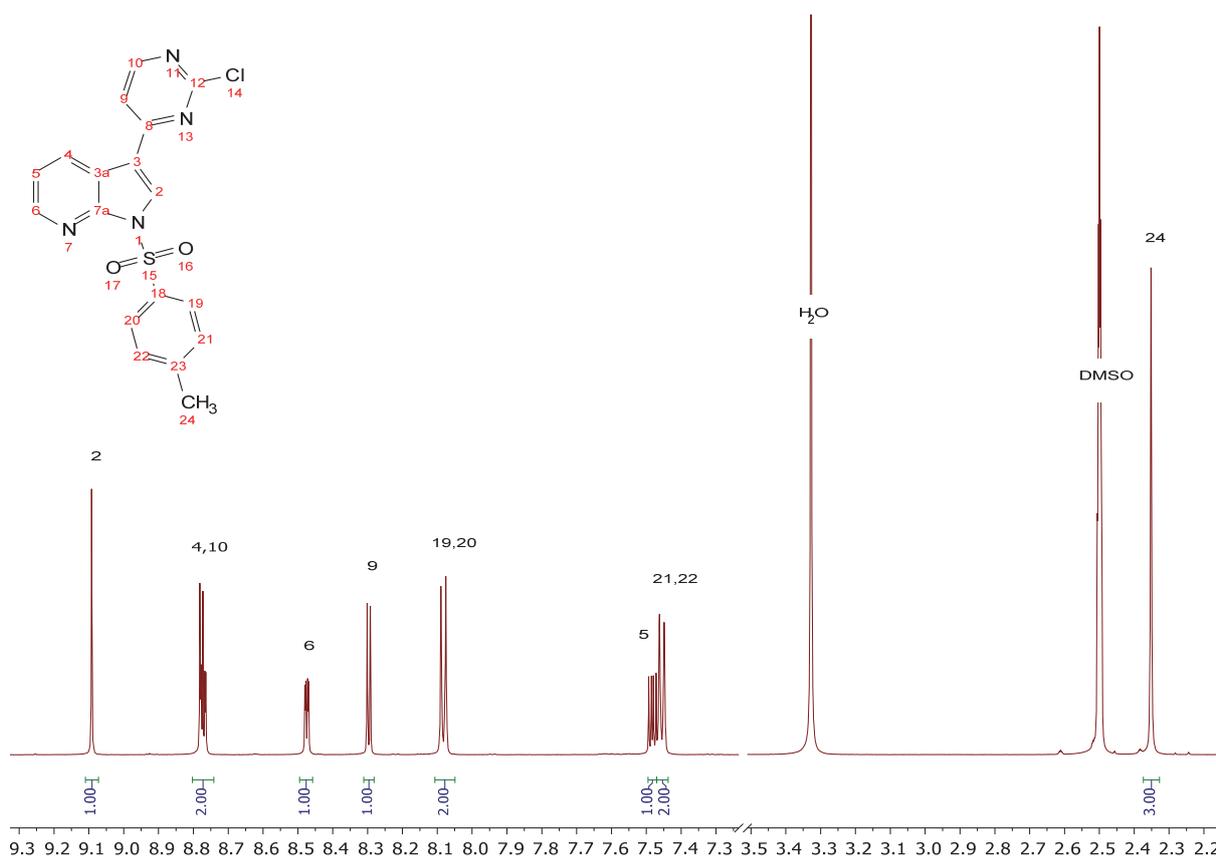


Abb. 4.21: Lokantensatz und Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums **6b** in DMSO-d_6 (gemessen bei 600 MHz, 298 K).

Bei dem geschützten Derivat **6b** befindet sich das Signal für das Proton H^2 am weitesten tieffeldverschoben. Auf Grund der starken Entschirmung durch die Tosyl-Schutzgruppe erscheint es als Singulett bei δ 9.09. Gleichzeitig können die Protonen H^{24} der Methylgruppe als Singulett bei δ 2.33 gefunden werden. Die restlichen Protonen der Tosylschutzgruppe werden als Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz gefunden. H^{22} und H^{21} sind chemisch äquivalent und werden bei δ 7.46 detektiert. Durch die Nähe zur Sulfonylgruppe erscheinen die Protonen H^{19} und H^{20} (ebenfalls chemisch äquivalent) weiter tieffeldverschoben (δ 8.08). Die Wasserstoffkerne H^4 , H^5 und H^6 zeigen abermals das charakteristische Meriolin-Verhalten bezüglich ihrer chemischen Verschiebungen und der Multiplizitäten. Detektiert wird H^4 bei δ 8.76, H^5 bei δ 8.47 und H^6 bei δ 7.48. Die Protonen H^9 (δ 8.30) und H^{10} (δ 8.78) spalten als Dubletts auf und zeigen untereinander die Kopplungskonstante $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz. Verglichen mit dem entschützten Derivat **5r** sind alle Protonen weiter tieffeldverschoben. Anstelle des freien Amins des 7-Azaindols werden die eindeutig zuordbaren Protonen der Tosyl-Schutzgruppe gefunden.

Zur einwandfreien Strukturaufklärung musste ein ROESY-Spektrum zu Rate gezogen werden (**Abb. 4.22**), da im NOESY-Spektrum keine Kopplungen über den Raum detektiert werden konnten.

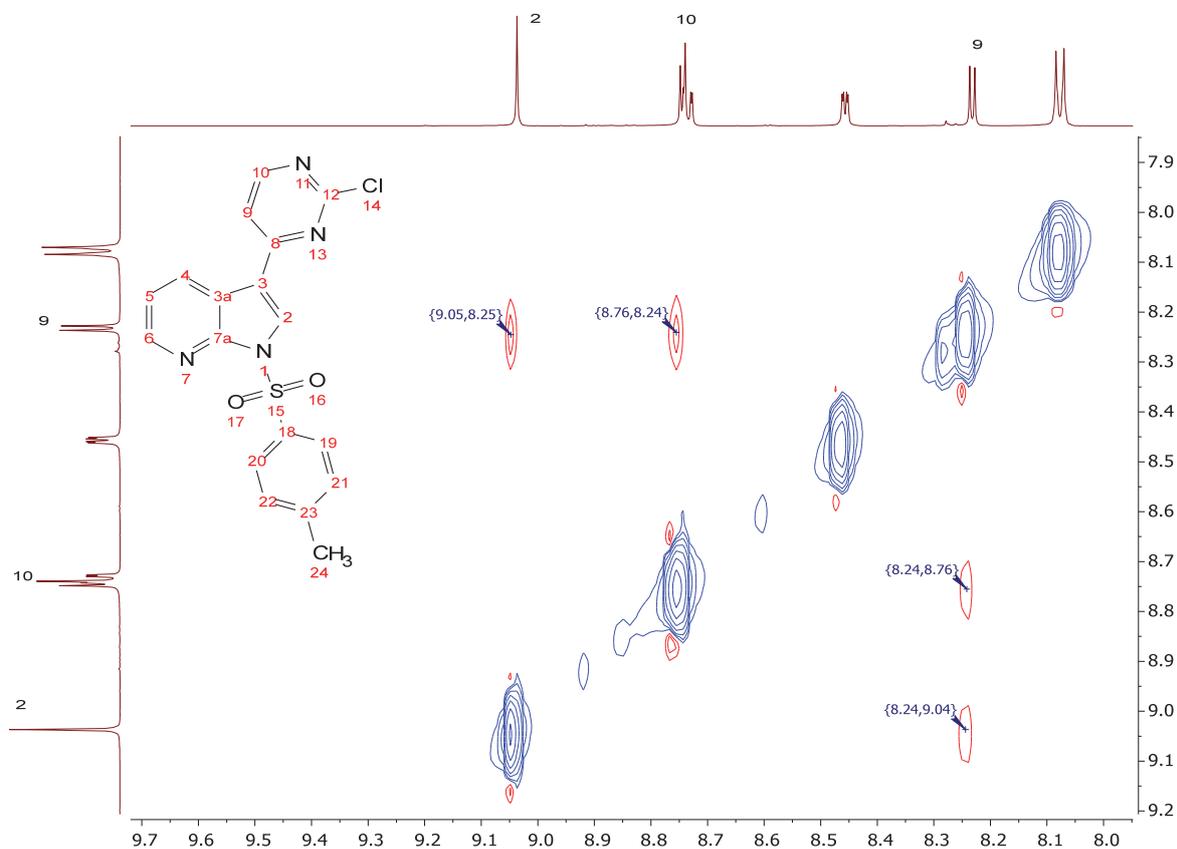


Abb. 4.22: Lokantensatz und Ausschnitt des ROESY-NMR-Spektrums von **6b** in DMSO- d_6 (gemessen bei 600 MHz, 298 K).

Der eindeutige Nachweis der räumlichen Struktur kann über die Kopplung der beiden Protonen H^2 und H^9 erfolgen. Bedingt durch die räumliche Nähe können die Signale der Dipol-Dipol-Interaktion bei δ 8.24, δ 9.05 und respektiv δ 9.05, δ 8.24 gefunden werden. Des Weiteren wurden Interaktionen bei δ 8.24, δ 8.76 (bzw. δ 8.76, δ 8.24) detektiert. Durch die ähnliche Verschiebung der Wasserstoffkerne H^{10} (Pyrimidin) und H^4 (7-Azaindol) kann nicht zweifelsfrei unterschieden werden, mit welchem weiteren Kern H^2 interagiert. Generell wären beide Kopplungen denkbar und würden den Strukturnachweis unterstützen. Die anfängliche Annahme einer regioselektiven *Suzuki*-Kupplung in 4-Position des 2,4-Dichlorpyrimidins (**4e**) kann somit belegt werden.

In **Abbildung 4.23** ist das ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **6b** in DMSO-d_6 samt Lokantensatz dargestellt. Die quartären Kohlenstoffkerne, Methyl- und Methylengruppen wurden unter Zuhilfenahme von 135-DEPT-Spektren identifiziert. Darüber hinaus wurde ein HSQC-Spektrum verwendet, um die Signale der Kohlenstoffkerne eindeutig zuordnen zu können. Für die Zuordnung der Kohlenstoffkerne wird im Hochfeld begonnen und chronologisch in das Tieffeld fortgeschritten. Am weitesten hochfeldverschoben befindet sich das Signal der Methylgruppe C^{24} bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 21.6$. Es folgen die Signale der quartären Kohlenstoffkerne C^{18} und C^{23} bei $\delta 115.2$ und $\delta 120.0$. Eine eindeutige Zuordnung ist nicht möglich, jedoch ist anzunehmen, dass der Kohlenstoffkern C^{18} prinzipiell weiter tieffeldverschoben ist. Der Grund hierfür ist die direkte Bindung zum Sulfonamid. Der Kohlenstoffkern C^9 ergibt ein Signal bei $\delta 116.7$ und kann eindeutig durch die Kopplung zum korrespondierenden Wasserstoffkern im HSQC-Spektrum identifiziert werden. Es folgt der Kern C^5 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 120.9$. Abermals kann das Signal über H-C-Kopplung identifiziert werden. Die Kohlenstoffkerne $\text{C}^{19,20}$ ($\delta 128.5$) und $\text{C}^{21,22}$ ($\delta 130.6$) sind chemisch äquivalent und können über das HSQC-Spektrum identifiziert werden. Charakteristisch ist auch die vergleichsweise hohe Intensität der beiden Signale. Der Kohlenstoffkern C^2 befindet sich zwischen den beiden Signalen der aromatischen Kohlenstoffkerne des Tosyls. Gefunden wird das Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 130.4$. Die Kopplung zum korrespondierendem Wasserstoffkern konnte ebenfalls nachgewiesen werden (HSQC). Es folgt das Signal des Kohlenstoffkerns C^4 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 131.9$, welches erneut mittels 2D-NMR identifiziert wurde. Für den quartären Kohlenstoffkern C^3 wird das Signal bei $\delta 134.3$ zugeordnet. Hierfür wurde ein Abgleich mit dem Eduktspektrum des 3-Iod-1-tosyl-7-azaindols (**2a**) vorgenommen. Deutlich weiter tieffeldverschoben ist das Signal $\delta 146.8$ des Kohlenstoffkerns C^6 . Seine Zuordnung wird über das HSQC-Spektrum belegt. Die Signale der quartären Kohlenstoffkerne C^{3a} und C^{7a} befinden sich bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 146.8$ und $\delta 147.2$. Eine eindeutige Unterscheidung ist an dieser Stelle nicht möglich. Es ist anzunehmen, dass der Kern C^{7a} durch seine direkte Nachbarschaft zu zwei heterocyclischen Stickstoffatomen stärker entschirmt ist. Am weitesten tieffeldverschoben werden die quartären Kohlenstoffkerne C^8 ($\delta 160.6$) und C^{12} ($\delta 162.9$) detektiert. Zur Zuordnung wurde das Eduktspektrum des 2,4-Dichlorpyrimidins (**4e**) genutzt. Inkrementrechnungen ergeben, dass C^{12} durch seine elektronische Umgebung sehr stark tieffeldverschoben ist. Der Kohlenstoffkern C^{10} konnte im ^{13}C -NMR- und im 135-DEPT-Spektrum nicht detektiert werden. Es ist anzunehmen, dass er durch ein anderes Signal verdeckt wird. Die Substanz **6b** verfügt außerdem über eine korrekte Elementaranalyse und zeigt einen zutreffenden Peak im Massenspektrum.

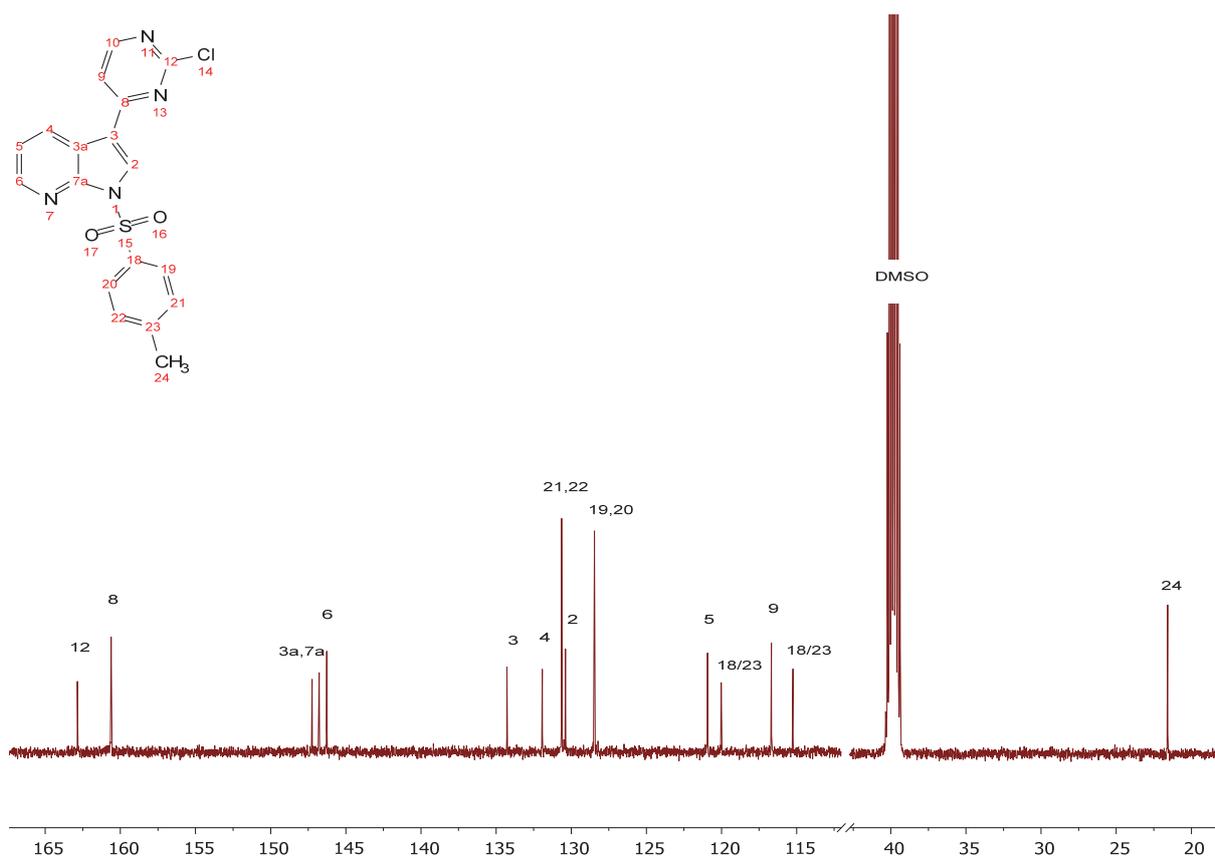
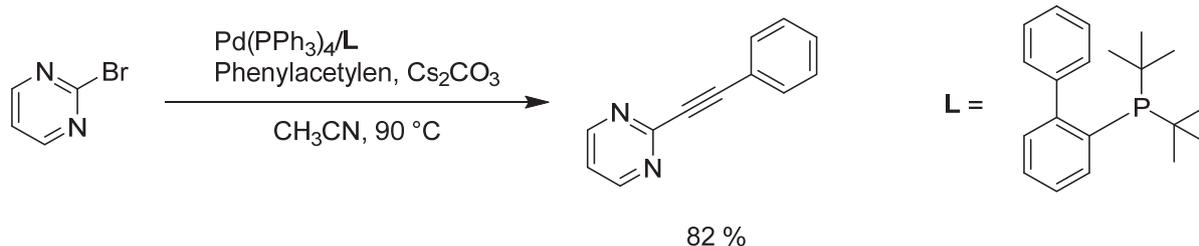


Abb. 4.23: Lokantensatz und Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von **6b** in DMSO-d_6 (gemessen bei 151 MHz, 298 K).

Nachdem die Synthese von **6b** über die MBSK-Sequenz mit ausgezeichneter Ausbeute realisiert wurde, kann ein weiterer Pd-katalysierter Syntheseschritt an die Ein-Topf-Sequenz angeschlossen werden. Hierfür wurde die *Sonogashira*-Kupplung gewählt, da die Synthese von terminalen Alkinen weitere Umsetzungen ermöglicht. Zum einen können terminale Alkine über etablierte Methoden der Click-Chemie für die Protein-Affinitätschromatographie genutzt werden.^[200] Gleichzeitig könnten die so erhaltenen Meriolin-Derivate **8** mit Farbstoffmolekülen verknüpft werden, um biologische Prozesse *in vivo* zu untersuchen. Zuletzt ist es denkbar das π -System der Meriolin-Derivate **8** über eine *Sonogashira*-Kupplung zu erweitern. Hierdurch könnten die photophysikalischen Eigenschaften der Merioline **8** modifiziert werden.

4.3.2 Entwicklung der *Masuda-Suzuki-Sonogashira-Sequenz*

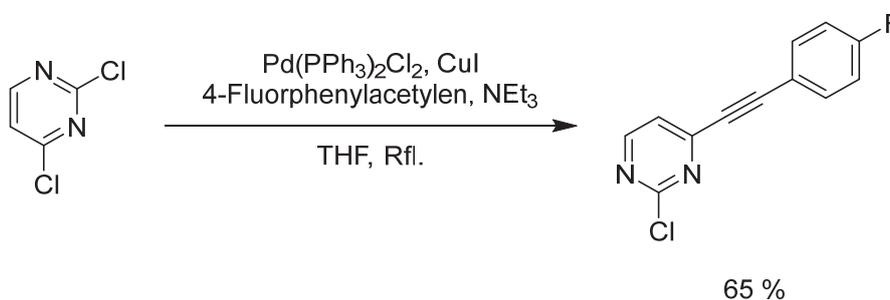
Zur Entwicklung einer *Masuda-Suzuki-Sonogashira-Sequenz* ist es zuerst sinnvoll die allgemeine Reaktivität von Pyrimidinhalogeniden in *Sonogashira*-Kupplungen zu betrachten. Hierfür erfolgt zunächst ein Blick in die Literatur. Der Aufbau von Pyrimidinen aus Alkinonen^[226, 227] und Enaminonen,^[243] die über *Sonogashira*-Kupplungen erhalten wurden, ist allgemein etabliert. Pyrimidinhalogenide in *Sonogashira*-Kupplungen einzusetzen ist hingegen eine größere Herausforderung. Durch die kinetische Hemmung der Pyrimidinhalogenide in 2-Position werden Bromide und Iodide bevorzugt.^[244] Für eine erfolgreiche Umsetzung waren darüber hinaus aufwendige Biaryl-Phos-Liganden und 90 °C Reaktionstemperatur notwendig (**Schema 4.38**).^[244] Viele niedermolekulare Alkine weisen niedrige Siedepunkte auf und tolerieren hohe Reaktionstemperaturen nur bedingt. Es muss darüber hinaus ebenfalls erwähnt werden, dass die Autoren relativ hohe Katalysatorladungen verwendeten.^[244]



Schema 4.38: Literaturbeispiel einer *Sonogashira*-Kupplung an 2-Brompyrimidin.^[244]

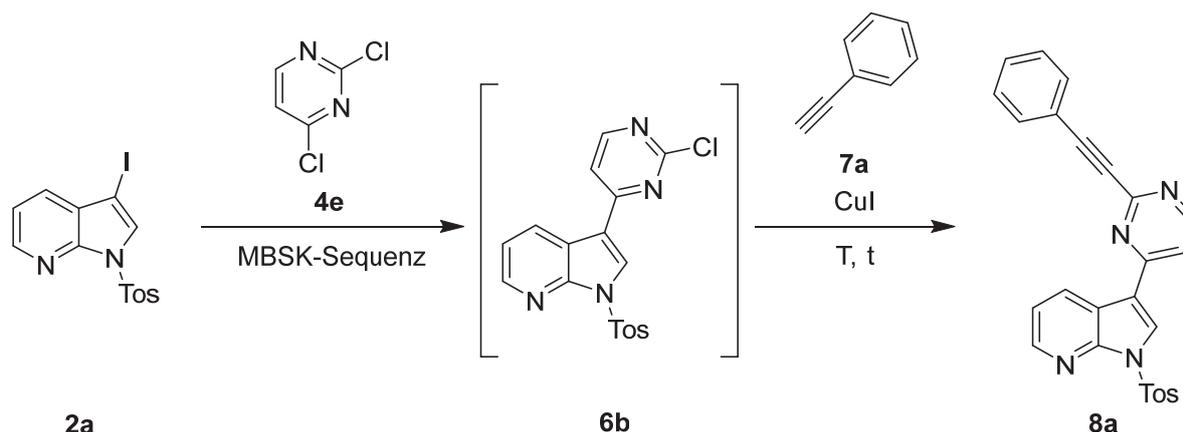
Für eine regioselektive Synthese an zweifach halogenierten Pyrimidinen ist eine deutlich unterschiedliche Reaktivität beider Halogenatome notwendig. Eine doppelte *Sonogashira*-Kupplung am 5-Brom-2-iodpyrimidin zeigte, dass zuerst die 2-Position reagiert.^[245] Durch Wahl der 2,5-Halogenierung und dem Reaktivitätsunterschied zwischen Bromiden und Iodiden gelang den Autoren eine selektive und unsymmetrische doppelte *Sonogashira*-Kupplung.^[245] Da in der geplanten Ein-Topf-Sequenz jedoch chlorierte Pyrimidine als Intermediat auftreten, ist es interessant, die Reaktivität des 2,4-Dichlorpyrimidins eingehender zu betrachten. 2,4-Dichlorpyrimidine scheinen in einer *Sonogashira*-Kupplung ebenfalls mit einer hohen Regioselektivität in der 4-Position zu reagieren (**Schema 4.39**).^[246] Mit einem Standardkatalysatorsystem bestehend aus Bis(triphenylphosphan)palladium(II)-dichlorid und Kupferiodid konnte das gewünschte Regioisomer mit einer Ausbeute von 65 % erhalten werden. Es ist anzumerken, dass die Autoren in THF und unter Siedehitze

arbeiteten.^[246] Trotz der verhältnismäßig hohen Temperatur für *Sonogashira*-Kupplungen schien die Reaktion in 2-Position deutlich benachteiligt.



Schema 4.39: Literaturbeispiel einer *Sonogashira*-Kupplung am 2,4-Dichlorpyrimidin.^[246]

Für die Entwicklung der Sequenz müssen daher folgende Aspekte berücksichtigt werden. Zuerst scheint die Kupplung von Alkinen in der 4-Position bevorzugt zu sein. Da diese bereits durch die MBSK-Sequenz regioselektiv substituiert wurde, sollte dieser Aspekt kein Problem darstellen. Darüber hinaus gilt die 2-Position generell als unreaktiv. Die Verwendung von Bromiden oder Iodiden würde sich als problematisch in der MBSK-Sequenz erweisen, da in diesem Fall die Regioselektivität möglicherweise geändert wird. Gleichzeitig wären die benötigten Edukte deutlich kostenintensiver. Die Reaktivität des Chlorids in 2-Position des Pyrimidins muss folglich über die Reaktionsbedingungen erhöht werden. Zuletzt wird für die Synthese der Verbindung **6b** Wasser während der *Suzuki*-Kupplung benötigt. Dies könnte in der Notwendigkeit Wasser-kompatibler Liganden für die *Sonogashira*-Kupplung resultieren.^[247] Unter Berücksichtigung aller Punkte wurde folgendes Sequenzprotokoll zur initialen Untersuchung entworfen (**Schema 4.40**).



Schema 4.40: Entwicklung der *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz.

Da durch die *Masuda*-Borylierung der vorangestellten Sequenz ein deutlicher Überschuss an Triethylamin (10 Äq.) in der Reaktionslösung anwesend ist, wird auf die erneute Zugabe einer Base verzichtet. Das Gleiche gilt für Lösemittel, weil bereits 1,4-Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan im Reaktionsgefäß vorliegen. Für die initiale Untersuchung wurden daher 10 mol% CuI und 1.1 Äquivalente Phenylacetylen (**7a**) verwendet. Die Wahl des Alkins fiel auf Phenylacetylen (**7a**), da es keine Donor- oder Akzeptoreinflüsse durch funktionelle Gruppen aufweist. Gleichzeitig sollte der Einfluss von silylierten Alkinen erst nach der Etablierung der Reaktionsbedingungen untersucht werden. Zu Beginn wurden daher nur Temperaturen und Reaktionszeiten variiert. Die experimentellen Daten und Resultate sind in **Tabelle 4.6** aufgelistet.

Tab. 4.6: Experimentelle Daten der Entwicklung einer *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz unter Betrachtung der Reaktionsbedingungen für die *Sonogashira*-Kupplung.

Eintrag	Lösemittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute 8a
1	DME/H ₂ O	100	24	51 %
2	Diglyme/H ₂ O	80	24	85 % ^a
3	Diglyme/H ₂ O	80	3	72 %
4	DME/H ₂ O	80	6	60 % ^b
5	DME/H ₂ O	80	18	68 % ^b

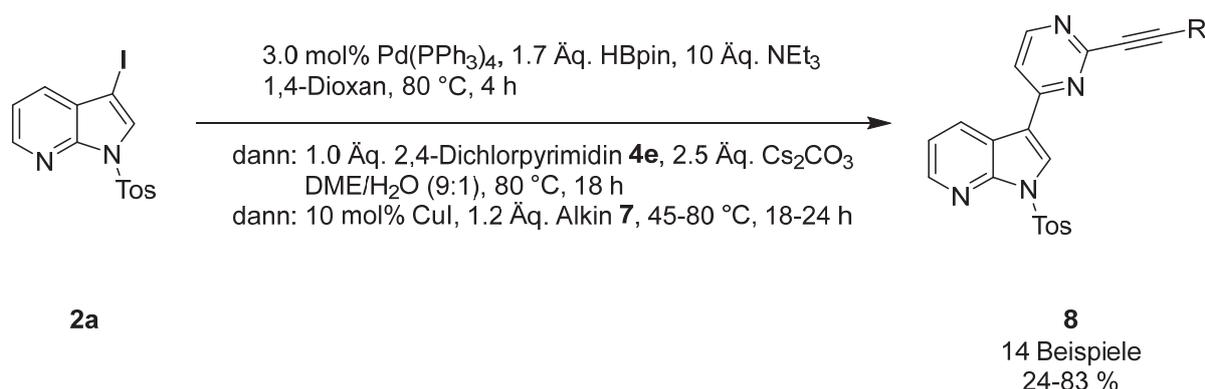
^a Enthält Triphenylphosphanoxid, ^b 1.2 Äq. Alkin eingesetzt.

Beim ersten Test der *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz erfolgte die Kupplung des Phenylacetylen (**7a**) 24 h lang bei einer Temperatur von 100 °C (Eintrag 1). Auf diese Weise sollte sichergestellt werden, dass dem verhältnismäßig unreaktiveren Chlorid in 2-Position der Pyrimidyl-Einheit genügend Zeit und Energie für eine oxidative Addition an den Pd-Katalysator zur Verfügung steht. Der initiale Test lieferte bereits 51 % des gewünschten Produkts **8a**. Jedoch fiel auf, dass sich nach der Zugabe des Alkins ein zweiphasiges Gemisch bildete, da der Wasseranteil in der Reaktionslösung eine homogene Mischung zu verhindern scheint. Aus diesem Grund wurde zu einem Lösemittelgemisch von Diglyme und Wasser gewechselt, da dieses in der vorherigen Optimierungsstudie (vgl. **Tabelle 4.6**) ebenfalls exzellente Resultate lieferte. Der erhöhte Arbeitsaufwand in der Aufarbeitung der Reaktionsansätze ist dieses Mal gerechtfertigt, da die Ausbeute nach einer kurzen Optimierung auf 84 % gesteigert werden kann (Eintrag 2). Während die Reaktionslösung unter Verwendung von Diglyme eine homogene Phase bildet, erschwerte das Auftreten hoher Mengen Triphenylphosphanoxid die Isolation des Produkts **8a**. Kürzere Reaktionszeiten und eine niedrigere Reaktionstemperatur von 80 °C ermöglichen dennoch eine erfolgreiche Synthese der gewünschten Verbindung **8a** (Eintrag 3). Abschließend wurde überprüft, ob niedrigere Temperaturen und kürzere Reaktionszeiten bei der Nutzung von DME:H₂O als Lösemittel ebenfalls zu einer erhöhten Ausbeute führen. Tatsächlich kann die isolierte Ausbeute auf 60 % gesteigert werden (Eintrag 4). Gleichzeitig fällt die Verunreinigung durch Triphenylphosphanoxid deutlich geringer aus. Die Überprüfung des Reaktionsfortschrittes (DC-Kontrolle) zeigte allerdings, dass die Reaktion nach 6 h nicht vollständig beendet ist (Eintrag 4). Eine weitere Reaktion wurde über Nacht (Eintrag 5, 18 h lang) durchgeführt. In diesem Fall konnten vergleichbare Ausbeuten wie bei der Verwendung von Diglyme erzielt werden (vgl. Eintrag 3 und 5). Da der Siedepunkt von Dimethoxyethan (84 °C) im Vergleich zu Diglyme (160 °C) deutlich niedriger ist, wurde erneut der Reaktionsführung in DME der Vorzug gewährt. Auf diese Weise kann nach einer erfolgreichen Reaktion das Lösemittel unter verminderten Druck entfernt, der Rückstand an Celite® adsorbiert und das Produkt **8a** säulenchromatographisch isoliert werden.

4.3.3 Synthese von Alkin-substituierten Meriolin-Derivaten via *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz

Nach erfolgreicher Optimierung war es möglich 14 verschiedene Derivate **8** herzustellen (**Schema 4.41**). Es zeigte sich jedoch relativ früh die Grenze der Optimierungsstudien. Während die Alkine **7a**, **7b** und **7e** mit hohen Siedepunkten die Reaktionstemperaturen von 80 °C sehr gut tolerierten, konnte bei den übrigen Alkinen **7** kein Umsatz detektiert werden.

Dies lag vermutlich daran, dass bei zu hoher Reaktionstemperatur die Alkine **7** vorzugsweise in der Gasphase vorliegen und dadurch eine erfolgreiche Bildung des Kupferacetylids verhindern. Aus diesem Grund wurde die allgemeine Arbeitsvorschrift offener formuliert. Bei Alkinen **7**, welche bei Raumtemperatur fest vorliegen und/oder einen Siedepunkt von über 80 °C aufweisen, wurde die *Sonogashira*-Kupplung bei 80 °C durchgeführt. Bei Alkinen mit einem Siedepunkt von unter 80 °C wurde die Reaktionstemperatur während der Alkinylierung auf 45 °C verringert.



Schema 4.41: Optimierte Bedingungen der *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz.

Über die *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz konnten 14 Derivate **8** erhalten werden (**Abbildung 4.24**). Die isolierten Ausbeuten liegen zum Großteil im Bereich von 60-70 %. Unter Berücksichtigung des Drei-Komponenten-Ein-Topf-Verfahrens ergeben sich Ausbeuten von 84-89 % pro Einzelschritt. Es gilt hervorzuheben, dass der Pd-Katalysator alle drei Reaktionsschritte katalysiert. Es wurde lediglich eine Menge von 3.0 mol% für eine regioselektive Drei-Komponenten-Reaktion eingesetzt. Gleichzeitig bietet die Synthese ein enormes Diversitätspotential. Durch den Austausch des verwendeten Alkins **7** kann ein weites Produktspektrum erschlossen werden. Im Rahmen der synthetisierten Beispiele können Donor-substituierte Alkine (**8e** und **8g**), Akzeptor-substituierte Alkine (**8m**) und heterocyclische Alkine (**8b**) erfolgreich eingeführt werden. Aliphatische Alkine (**8c** und **8i**) stellen ebenfalls keine Probleme dar. Die Verwendung von längeren Alkylketten ist möglich und liefert bis C₃-Ketten gute Ausbeuten (Verbindung **8j**). Am Beispiel des 1-Hexins (**7k**) zeigt sich jedoch die erste Grenze der Sequenz. Das verwendete Alkin **7k** ist äußerst hydrophob und liefert nach einer erschwerten Isolierung lediglich 41 % des gewünschten Produkts **8k**. Eine zusätzliche Hydroxy-Gruppe an der Alkylkette (Verbindung **8h**) behebt die vermeintlichen Löslichkeitsprobleme. Die eingangs erwähnte Synthese von Silyl-geschützten Derivaten ist ebenfalls möglich. Hierbei ist jedoch die Verwendung von Triisopropylsilyl-

geschütztem Acetylen **7l** notwendig, da Trimethylsilyl-Schutzgruppen bei der großen Menge an Triethylamin abgespalten werden. 4-Ethynylbenzonnitril (**7o**) und 4-Ethynylbenzoesäuremethylester (**7p**) konnten nicht erfolgreich in der Sequenz eingesetzt werden. Im Falle des Nitrils **7o** kann das Produkt **8o** nur in Spuren nachgewiesen werden. 4-Ethynylbenzoesäuremethylester (**7p**) wird unter den wässrigen basischen Bedingungen zum Teil hydrolysiert, sodass ein Gemisch aus Säure und Ester entsteht.

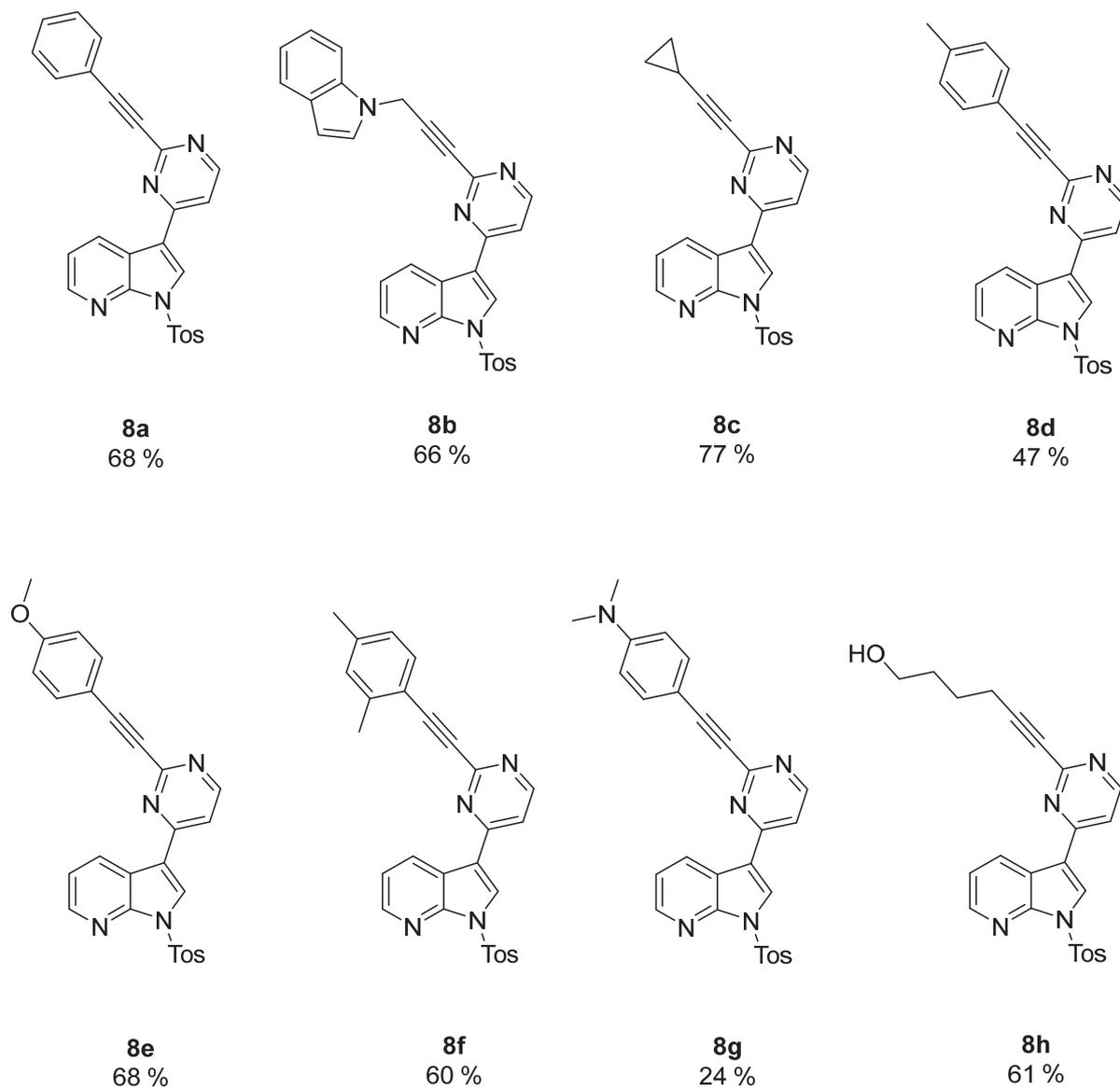


Abb. 4.24: Über Drei-Komponenten-Masuda-Suzuki-Sonogashira-Sequenz dargestellte Meriolin-Derivate **8**.

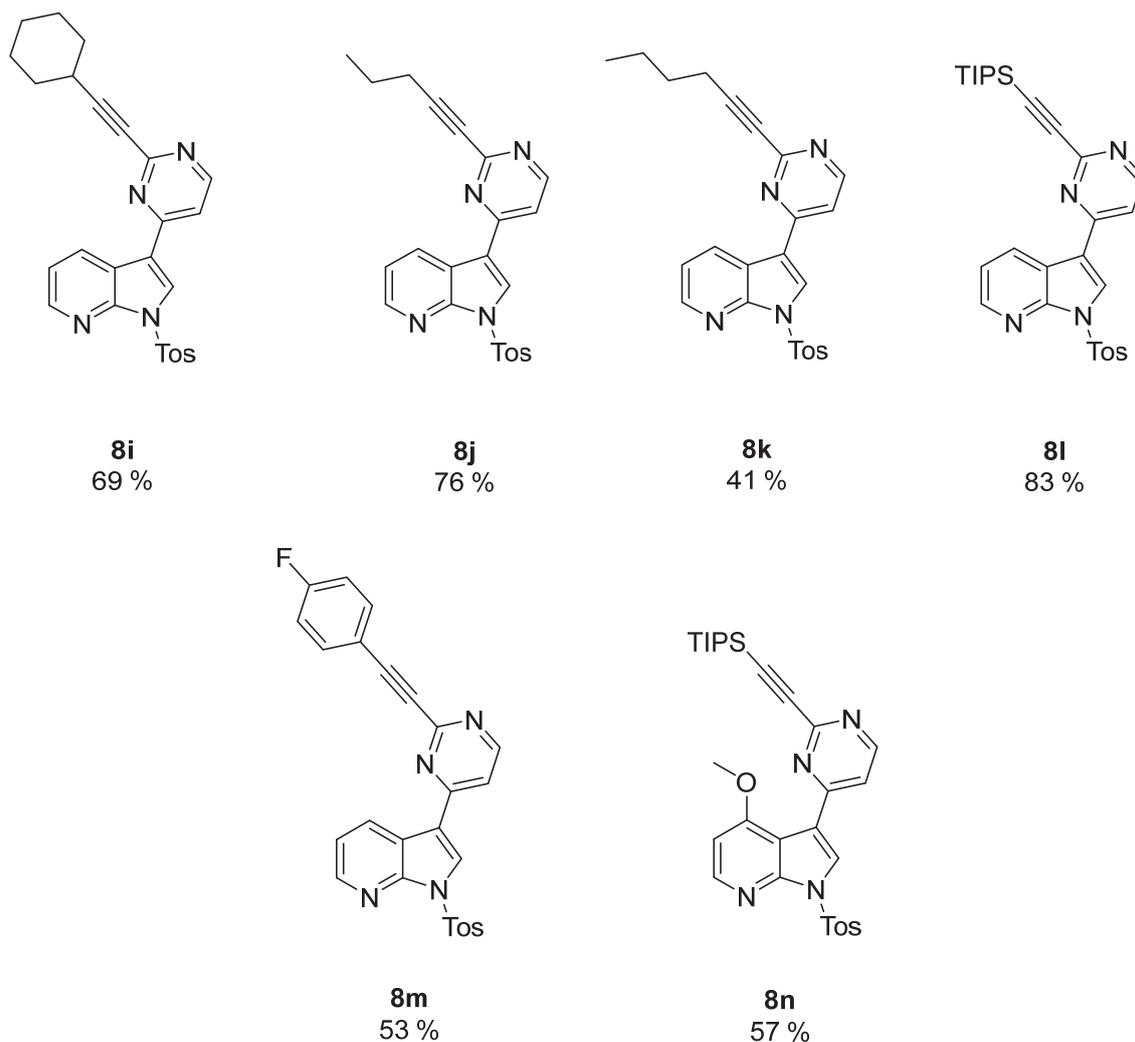
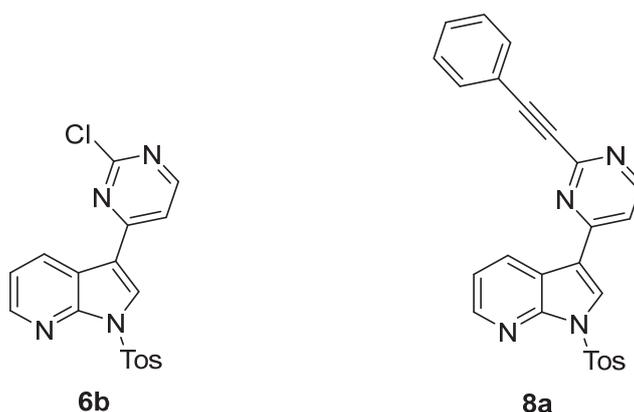


Abb. 4.24 (Fortsetzung): Über Drei-Komponenten-Masuda-Suzuki-Sonogashira-Sequenz dargestellte Meriolin-Derivate **8**.

Obwohl bei der Verwendung von elektronenziehenden Substituenten am Phenylacetylen und längeren Alkylketten die Grenzen der Sequenz aufgezeigt wurden, konnte ein breites Spektrum neuer Derivate dargestellt werden. Besonders die Vorläufer terminaler Alkine **8l** und **8n** können nach erfolgreicher Desilylierung über Cu-Click-Chemie weiter funktionalisiert werden. Auf diese Weise können die Substanzen zur tiefgreifenden Untersuchung molekularer Prozesse der biologischen Aktivität der Merioline in Krebszelllinien genutzt werden.

Die Verbindung **8a** und die Zwischenstufe **6b** wurden ebenfalls im Rahmen der pharmakologischen Untersuchung der Meriolin-Derivate **5** auf ihre biologische Aktivität getestet (**Abbildung 4.25**). Beide Derivate wurden gegen die Jurkat- und die Ramos-Zelllinie

eingesetzt und zeigen keine Aktivität unterhalb einer Wirkstoffkonzentration von 10.0 μM . Im Vergleich zu den aktiven Meriolin-Derivaten **5** verfügen beide Merioline (**6b** und **8a**) über keine Aminosubstituenten. Gleichzeitig sind die 7-Azaindole weiterhin mit einer Tosyl-Schutzgruppe versehen. Eine Entschützung führt zu einer deutlich erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff.



$\text{IC}_{50} > 10.0 \mu\text{M}$

Abb. 4.25: Ausgewählte Derivate, welche auf ihre biologische Aktivität gegen die Jurkat J16- und die Ramos-Zelllinie getestet wurden

Im Falle der Verwendung der Silyl-geschützten Verbindungen **8l** und **8n** für die Protein-Affinitätschromatographie oder das Molecular-Imaging mithilfe von Farbstoffmolekülen sollte eine Entschützung daher erst kurz vor der geplanten Untersuchung erfolgen. Darüber hinaus kann sich die Tosyl-Schutzgruppe in der weiteren Funktionalisierung für diese Verfahren als nützlich erweisen.

4.3.4 Spektroskopische Charakterisierung der Derivate

Sämtliche Merioline **8** wurden über ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie eindeutig identifiziert. Für alle Derivate **8** wurden die Reinheit mittels Elementaranalyse belegt. Die Schmelzpunkte der Substanzen **8** sind zum Großteil in einem Bereich von 100-200 $^\circ\text{C}$ verteilt. Substanzen **8** mit einem aromatischen Ring im eingesetzten Alkin **7** schmelzen unter Zersetzung. Die quartären Kohlenstoffkerne, Methyl- und Methylengruppen wurden unter Zuhilfenahme von 135-DEPT-Spektren identifiziert. Da die Struktur der Zwischenstufe **6b** bereits über 2D-NMR-Spektroskopie zweifelsfrei

nachgewiesen wurde, wurden keine weiteren Strukturaufklärungen bezüglich der Verknüpfung durchgeführt. Anstelle dessen wurden die photophysikalischen Eigenschaften einiger ausgewählter Moleküle **8** bestimmt.

In **Abbildung 4.26** ist der Lokantensatz und das ^1H -NMR-Spektrum des Derivates **8a** abgebildet. Wie bei der Zwischenstufe **6b** befinden sich die Protonen H^{31} der Methylgruppe des Tosyls wieder bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.35. Bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.50 ist ein breites Multiplett. Dieses resultiert aus der Überlagerung der Signale der Protonen H^5 , H^{18} , H^{19} , H^{20} , H^{28} und H^{29} . Da alle übrigen Protonen eindeutig zugeordnet werden können, kann zumindest zugeordnet werden, welche Protonen für die Multiplettüberlagerung verantwortlich sind. Eine genauere Auswertung ist auf Grund der Überlagerung nicht möglich. Es folgt das gemeinsame Signal der chemisch äquivalenten Protonen H^{17} und H^{21} bei δ 7.72. Diese spalten als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz auf. Da alle weiteren Protonen des Phenylrings höhere Multiplizitäten aufweisen würden, ist eine eindeutige Zuordnung möglich. Es folgt das Signal der arylischen Protonen H^{26} und H^{27} der Tosyl-Schutzgruppe bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.09. Verglichen mit der Zwischenstufe **6b** zeigt sich erneut ein Dublett mit $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz. Die übrigen Protonen des Pyrimidins und des 7-Azaindols gleichen in ihrer chemischen Verschiebung und den Kopplungskonstanten zu den benachbarten Wasserstoffkernen dem Spektrum des chlorierten Intermediates **6b**. Die Substitution mit dem Alkin scheint keinen großen Einfluss auf das ^1H -NMR-Spektrum zu haben. Zuerst wird der Wasserstoffkern H^9 als Dublett ($^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz) bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.23 detektiert. Es folgt das charakteristische Dublett eines Dubletts des Protons H^6 bei δ 8.48. Die Kopplungskonstanten zu H^5 und H^6 betragen $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz sowie $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz. Das zweite Proton H^{10} des Pyrimidyls ist erneut weiter tieffeldverschoben mit einer chemischen Verschiebung von δ 8.85 und koppelt ebenfalls mit $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz zum Wasserstoffkern H^9 . Im Falle des Alkin-Derivates ist das Protonen H^4 minimal weiter tieffeldverschoben als im Spektrum der Zwischenstufe **6b**, sodass keine Überlagerung mit dem Proton H^{10} mehr besteht. Das Signal H^4 wird als charakteristisches Dublett eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.88 mit $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz sowie $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz detektiert. Am weitesten tieffeldverschoben ist der Wasserstoffkern H^2 bei δ 9.04. Aufgrund der *N*-Tosylierung wird ein Singulett gefunden.

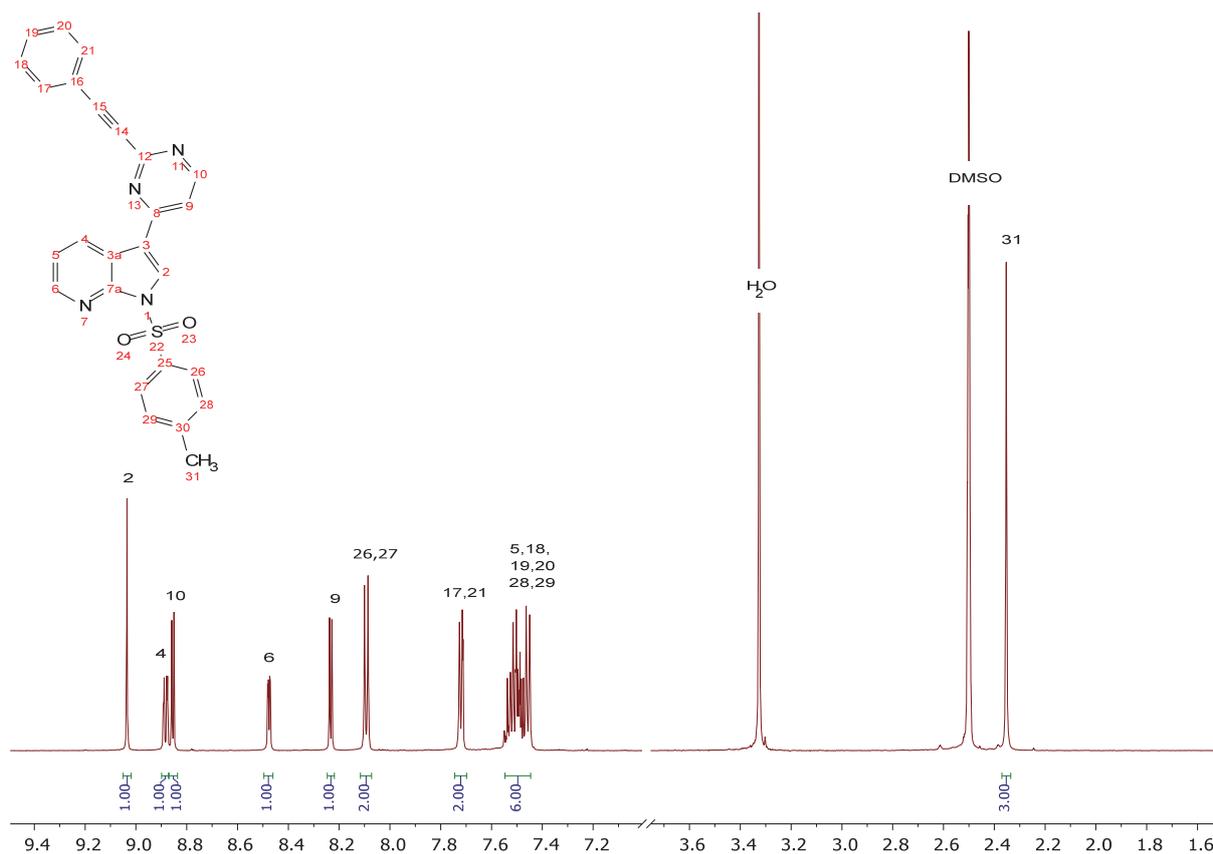


Abb. 4.26: Lokantensatz und Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von **8a** in DMSO-d₆ (gemessen bei 600 MHz, 298 K).

Zusammengefasst können alle Signale der Zwischenstufe **6b** auch im Produktspektrum nachgewiesen und zugeordnet werden. Durch die *Sonogashira*-Kupplung mit einem Alkin **7** haben sich Signale und Multiplizitäten kaum geändert. Da dies für alle Derivate **8** der Fall ist, befinden sich die Auflistung aller Signale im **Experimentellen Teil**.

In **Abbildung 4.27** ist der Lokantensatz und das ¹³C-NMR-Spektrum von **8a** abgebildet. Da das Spektrum der Zwischenstufe **6b** bereits ausführlich besprochen wurde und sich bis auf den Kohlenstoffkern C¹² keine großen Veränderungen zeigen, wird auf eine erneute Zuordnung aller Signale verzichtet. Neu hinzukommen sind die Signale der quartären Kohlenstoffkerne C¹⁴ und C²⁵ welche dem Alkin zugeordnet werden können. Der Kohlenstoffkern C¹⁴ entspricht hierbei dem weiter tieffeldverschobenen Signal δ 88.6. Bei δ 86.2 kann das Signal für C²⁵ gefunden werden. Für die Kohlenstoffkerne C²⁷ und C²⁸ sowie C²⁹ und C³⁰ bilden sich zwei Signalpaare mit hohen Intensitäten bei chemischen Verschiebungen von δ 129.0 (C²⁷, C²⁸) und δ 132.2 (C²⁹, C³⁰). Durch die Alkynyl-Substitution ist dieses Mal im Vergleich zum Spektrum der Zwischenstufe **6b** das Signal des

Kohlenstoffkerns C¹⁰ bei δ 130.1 sichtbar. Tatsächlich wird es weiterhin fast von dem Signal der Tosyl-Kohlenstoffkerne C²¹ und C²² verdeckt. Als letztes neues Signal wird der Kohlenstoffkern C³¹ gefunden, welcher bei einer hohen Tieffeldverschiebung von δ 157.8 detektiert wird. Das Signal des Kohlenstoffkerns C¹², der ehemals an das Chlorid gebunden war, ist als einziges in seiner chemischen Verschiebung beeinflusst. Es taucht deutlich weniger tieffeldverschoben bei δ 152.0 auf.

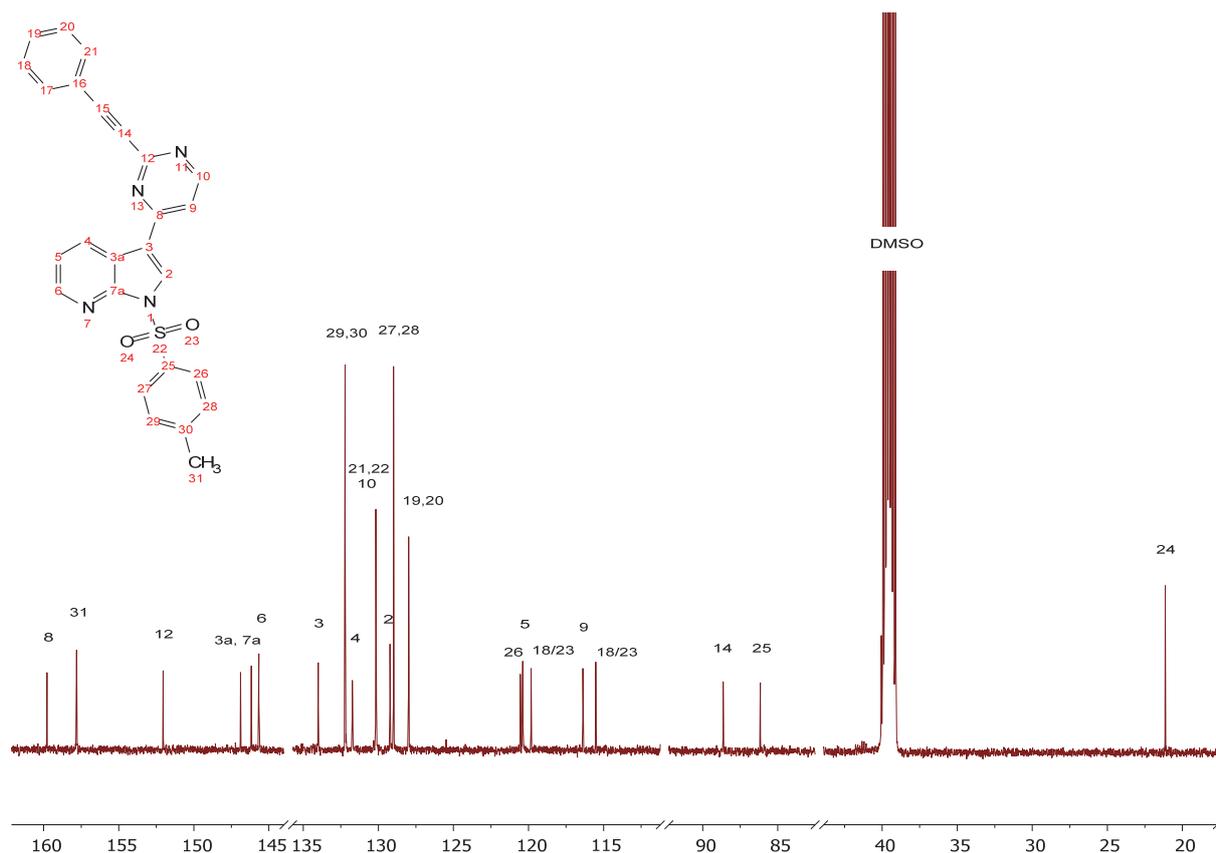


Abb. 4.27: Lokantensatz und Ausschnitt des ¹³C-NMR-Spektrums von **8a** in DMSO-d₆ (gemessen bei 151 MHz, 298 K).

Verglichen mit dem Spektrum der Zwischenstufe **6b** ist nur das Signal des C¹²-Kerns durch die weitere Funktionalisierung beeinflusst. Die zusätzlichen Signale des neuen Substituenten können nachgewiesen und zugeordnet werden. Da die Substituenten der Derivate **8** sich zum Teil grundlegend unterscheiden, wird auf eine tabellarische Aufstellung verzichtet. Die gemessenen Daten befinden sich im **Experimentellen Teil**.

4.3.5 Photophysikalische Eigenschaften der Alkin-substituierten Derivate

Ausgewählte Derivate **8** wurden auf ihre UV/Vis-Absorption und Emission hin untersucht. In **Tabelle 4.7** sind die Wellenlängen der längstwelligen Absorptionsmaxima, der Emissionsmaxima, die Stokes-Verschiebungen und die Extinktionskoeffizienten aufgelistet. Die Absorptionsmaxima liegen bei fast allen Verbindungen **8** zwischen 293-296 nm. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei zwei Substituenten ein bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima beobachtet wird (**8e** und **8g**). Auxochrome Substituenten wie Methoxy- und *N,N*-Dimethylamin resultieren in einer Rotverschiebung der Absorptionsmaxima. Dies könnte auf die Bildung eines Donor-Akzeptor-Systems durch die Substitution mit starken Donoren hindeuten. Die Substitution des Alkins **7** scheint lediglich bei vier Beispielen (**8g**, **8h**, **8i** und **8j**, siehe **Tabelle 4.8**, gelb hervorgehoben) Einfluss auf Emissionseigenschaften zu haben. Bei den übrigen Beispielen **8** liegt das Emissionsmaximum stets bei einer Wellenlänge von 447 nm. Die Stokes-Verschiebungen alle Verbindungen **8** liegen im Bereich von 9000-12000 cm^{-1} . Im Falle eines arylischen Substituenten am Alkin liegen die gemessenen Extinktionskoeffizienten zwischen 48000-77000 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Bei einem aliphatischen Substituenten verringern sich die Extinktionskoeffizienten auf 23000-33000 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Im Falle des TIPS-geschützten Alkins **8m** wurde ein Extinktionskoeffizient von 44000 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ bestimmt.

Tab. 4.7: Zusammenfassung der UV/Vis-absorptions- und emissionspezifischen Eigenschaften der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8** gemessen in Dichlormethan bei 293 K.

Verbindung ^a	Substituent 7	Wellenlänge $\lambda_{\max, \text{Abs.}}$ [nm]	Extinktions- koeffizient ϵ [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]	Wellenlänge ^b $\lambda_{\max, \text{Em.}}$ [nm]	Stokes- Verschiebung ^c [cm^{-1}]
8a		294.5	48850	447.0	11590
8b		292.5	27790	447.0	11820
8c		293.5	23090	447.0	11700
8d		294.5	48370	447.0	11640
8e		306.0	49920	447.0	10310
8f		294.0	63220	447.0	11640
8g		365.5	61670	525.0	8310
8h		296.0	25950	448.0	11460
8i		295.5	32840	430.0	10590
8j		296.0	24790	429.0	10470
8l		297.5	43920	447.0	11240
8m		292.5	76740	447.0	11880

^a $c = 10^{-5}$ M. ^b $\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max, Abs.}}$. ^c Stokes-Verschiebung: $\tilde{\nu}_s = |\tilde{\nu}_{\text{Em.}} - \tilde{\nu}_{\text{Abs.}}|$.

In **Abbildung 4.28** sind die normierten Absorptions- und Emissionsspektren beispielhafter Verbindungen **8** mit Donor- und Akzeptor-Substitution dargestellt. Die Absorptionsbanden des Donor-substituierten Derivates **8e** ist im Vergleich zum unsubstituierten Phenyl **8a** rotverschoben. Die Emissionsspektren aller vier Derivate sind kongruent. Dies deutet auf einen identischen angeregten Zustand hin.

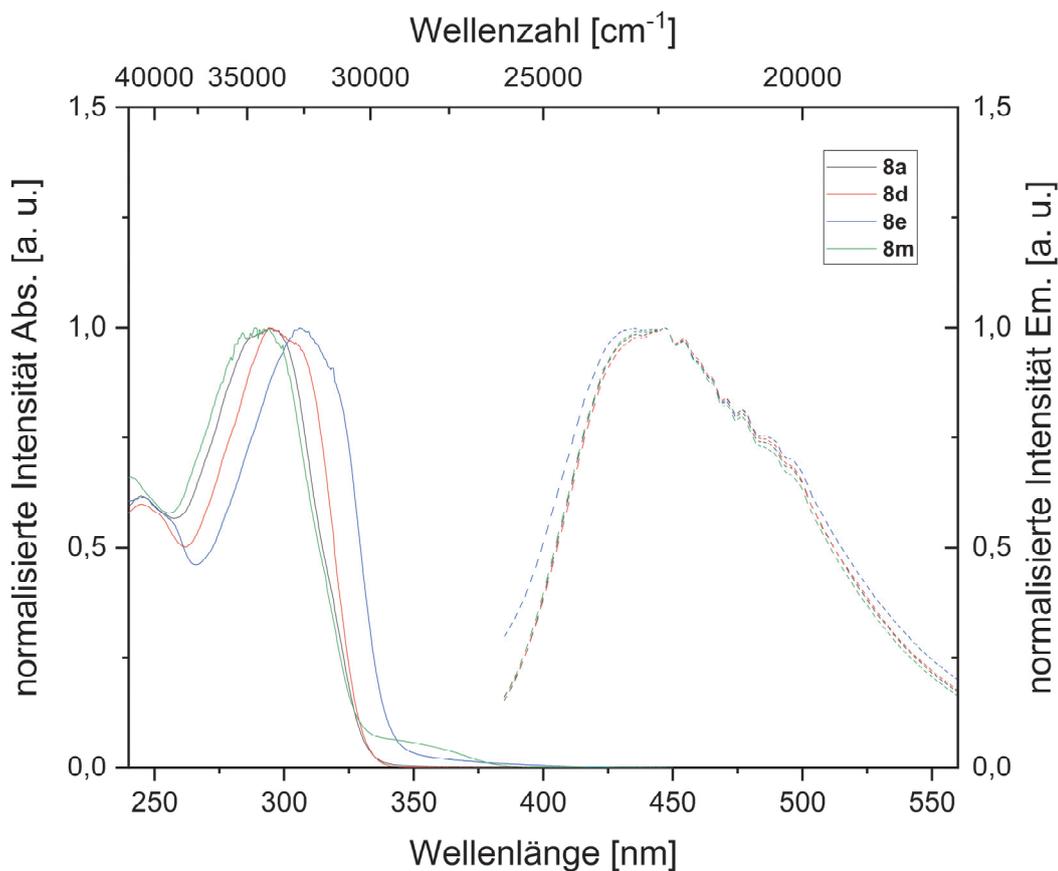


Abb. 4.28: Normierte Absorptions- und Emissionsspektren verschiedener Derivate **8** gemessen in Dichlormethan bei 293 K ($\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,Abs}}$). Emissionsspektren sind gestrichelt dargestellt.

Ein stärkerer Effekt der Alkinvariation kann bei den Derivaten **8g**, **8h**, **8i** und **8j** nachgewiesen werden (**Abbildung 4.29**). Das längstwellige Absorptionsmaximum liegt für alle drei Derivate bei 296 nm und ist im Vergleich zum Phenylacetylen-substituierten Meriolin **8a** kaum bathochrom verschoben. Die Hydroxygruppe am Hexin der Verbindung **8h** scheint darüber hinaus den angeregten Zustand zu beeinflussen. Vom besonderen Interesse ist jedoch Verbindung **8g**. Die Substitution des Phenylacetylen im Meriolin-Derivat **8g** mit einer *p*-*N,N*-Dimethylaminogruppe resultiert in einer starken bathochromen Verschiebung des längstwelligen Absorptionsmaximums. Neben den beiden Übergängen bei 245 nm und 287 nm wird ein Übergang bei 366 nm detektiert. Gleichzeitig ist das Emissionsspektrum deutlich in den längerwelligen Bereich verschoben. Es kann ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um eine isolierte Absorption des Substituenten handelt. *p*-*N,N*-Dimethylaminophenylacetylen verfügt über ein Absorptionsmaximum bei 288 nm.^[248] In diesem Fall liegt die Vermutung nahe, dass es sich um die Ausbildung eines Donor-Akzeptor-Konjugats und eine Anhebung des HOMOs durch den Substituenteneffekt handelt.

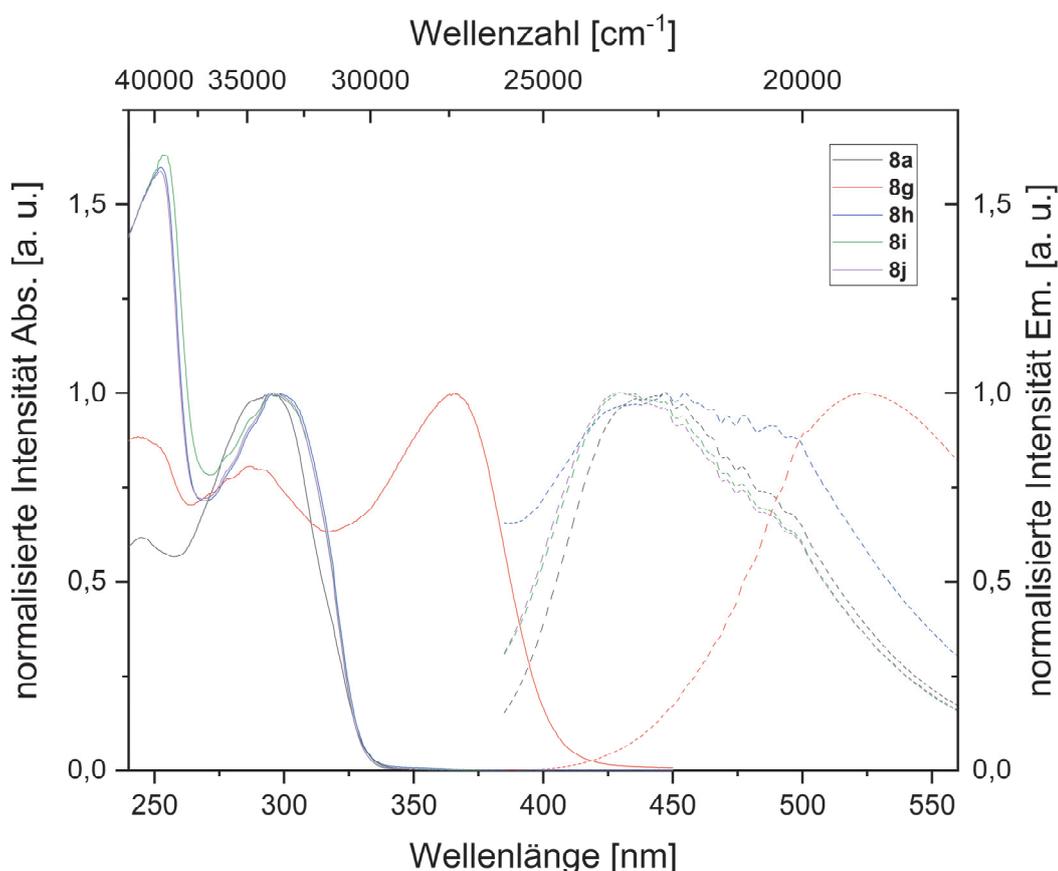


Abb. 4.29: Normierte Absorptions- und Emissionsspektren verschiedener Derivate **8** gemessen in Dichlormethan bei 293 K ($\lambda_{\text{exc}} = \lambda_{\text{max,Abs}}$). Emissionsspektren sind gestrichelt dargestellt.

Zum tieferen Verständnis wurden über DFT-Rechnungen mit dem PBE-Funktional und dem 6-31G** Basissatz^[249] die HOMO und LUMO der Verbindungen **8a** und **8g** berechnet (**Abbildung 4.30**). Im Falle des Phenylacetylen als Substituent am Pyrimidyl (**8a**) sind sowohl HOMO als auch LUMO hauptsächlich im Bereich des 2-(Phenylethynyl)pyrimidin-4-yl lokalisiert. Durch die Einführung eines starken Donors wie *p*-*N,N*-Dimethylphenylacetylen entsteht augenscheinlich ein Push-Pull-System (Verbindung **8g**). HOMO und LUMO sind jetzt räumlich voneinander getrennt und überlappen nur noch im Bereich des Pyrimidyls. Während das HOMO zum größten Teil auf dem *p*-*N,N*-Dimethylphenylacetyl lokalisiert ist, weist das LUMO eine Lokalisierung im Bereich des 3-Pyrimid-4-yl-7-azaindols auf. Durch die räumliche Trennung der beteiligten Grenzorbitale scheint es sich bei der längstwelligen Anregung des Derivates **8g** um einen Charge-Transfer-Übergang zu handeln. Dies wird

durch den starken bathochromen Effekt des Alkins unterstützt. Der hohe Extinktionskoeffizient von $62000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ liefert ein weiteres Indiz hierfür.

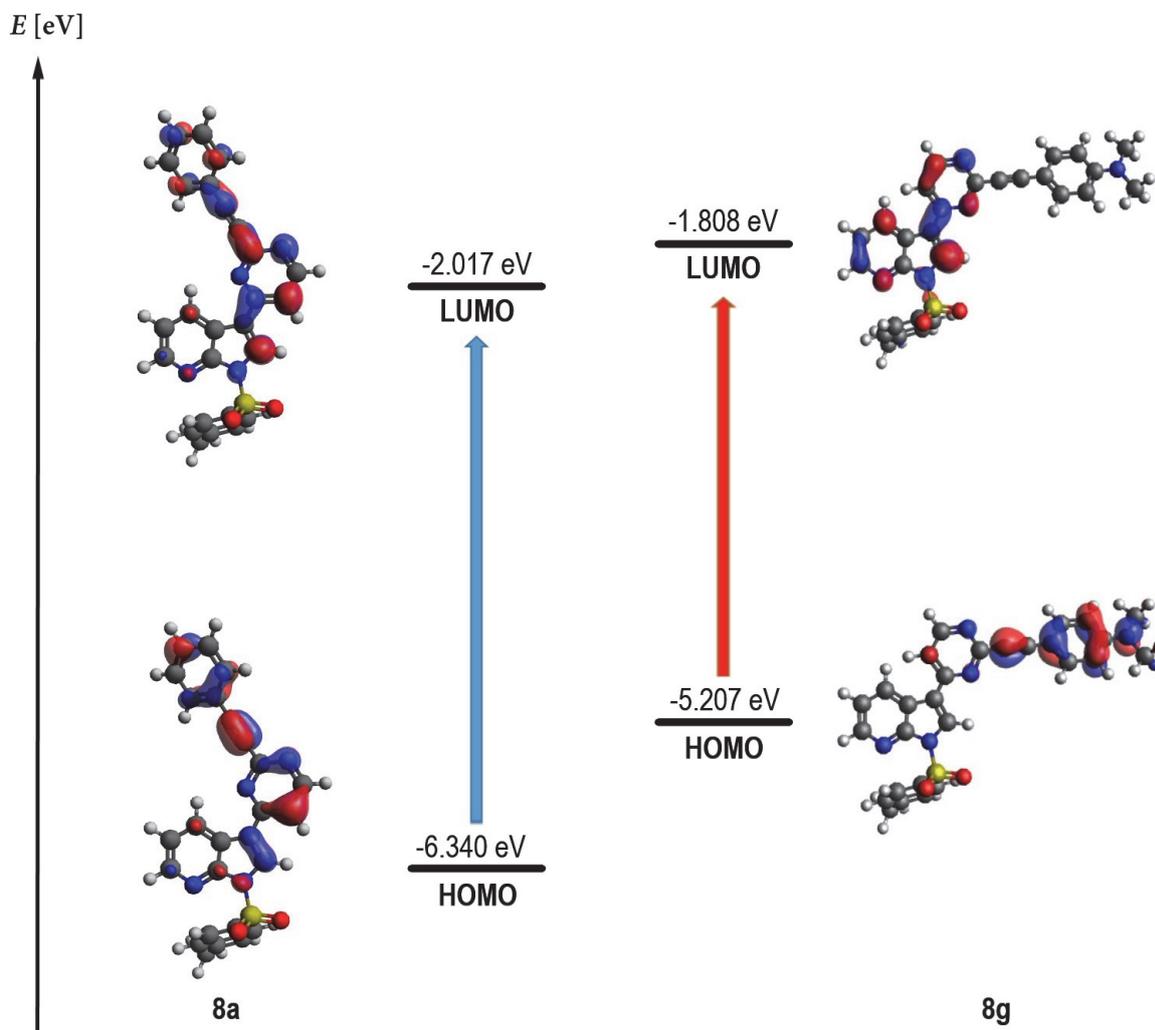


Abb. 4.30: Berechnung der HOMO und LUMO der Verbindungen **8a** und **8g** (PBE/6-31G^{**}; PCM DCM; Rechnungen durchgeführt von *Lukas Biesen*).

Die Untersuchung der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8** ermöglicht einen ersten Einblick in ihre photophysikalischen Eigenschaften. Die Absorption lässt sich über die geschickte Wahl der Alkine kaum beeinflussen. Durch starke Donoren scheint aber ein intensiver Charge-Transfer-Übergang induziert zu werden. Eventuell bietet sich aber unter Umständen die Fluoreszenz für das Bio-Imaging an.

4.4 (Di)Azin-verbrückte 3,3'-Bis(7-aza)indole via *Masuda-Suzuki-Suzuki-Sequenz*

Eine Vielzahl von Indolalkaloiden findet ihren Ursprung in natürlichen Quellen.^[201-210] Besonders der marine Lebensraum scheint auf Grund seines hohen Selektionsdrucks ein breites Spektrum an zum Teil biologisch hochaktiven Substanzen hervorzubringen.^[250, 251] Durch das pharmakologische Interesse sind neben der Isolierung und Strukturaufklärung von neuen Molekülen auch synthetische Methoden zu deren Darstellung von hoher Relevanz.

4.4.1 Allgemeine Literaturübersicht zu (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indolen

Den Beginn der Bisindolforschung stellt wahrscheinlich die Isolation des Violaceins 1935 dar (**Abbildung 4.31**).^[252] Früh wurde die antibiotische Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* entdeckt.^[253] Die Wirkung konnte ebenfalls gegenüber weiteren Gram-positiven Bakterien nachgewiesen werden. Es ist hervorzuheben, dass sogar leichte Aktivitäten gegen häufig problematische Gram-negative Bakterien beobachtet wurden.^[253] Als weitere frühe Vertreter der Bisindole sind überdies Nortopsentin A,^[254, 255] Dragmacidin B^[256-259] sowie Lynamycin A zu nennen.^[260] Viele Verbindungen eignen sich als potenzielle Wirkstoffe gegen Tumore,^[254-256] Viren,^[254-256] Bakterien^[260] und Entzündungsprozesse.^[254-256] Besonders Lynamycin A zeigt Aktivität gegenüber Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* und Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* im unteren micromolaren Bereich.^[260] Eine Betrachtung der einzelnen Strukturen zeigt, dass für eine hohe biologische Aktivität eine Hydroxy- oder Chlorfunktionalität in 5-Position des Indols förderlich ist. Ein Bromatom ist förderlich in 6-Position. Alle Indole sind über die 3-Position verbrückt. Obwohl die Biosynthese im Ursprungsorganismus nicht geklärt ist, wird eine enzymatische Synthese ausgehend von Tryptamin vermutet.^[250] Hierdurch ergäbe sich ebenfalls die strikte 3,3'-Verbrückung. Das Violacein verfügt über ein Alleinstellungsmerkmal, da es *de facto* aus einem Indol und einem Indolon besteht.

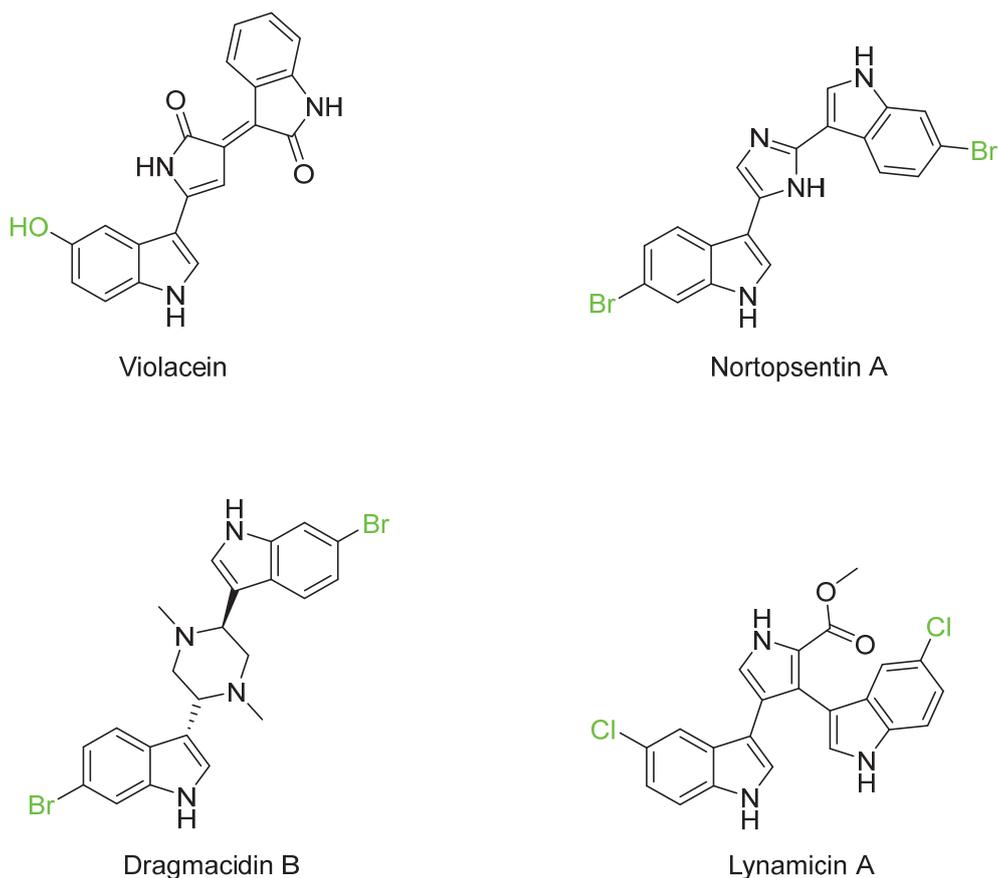
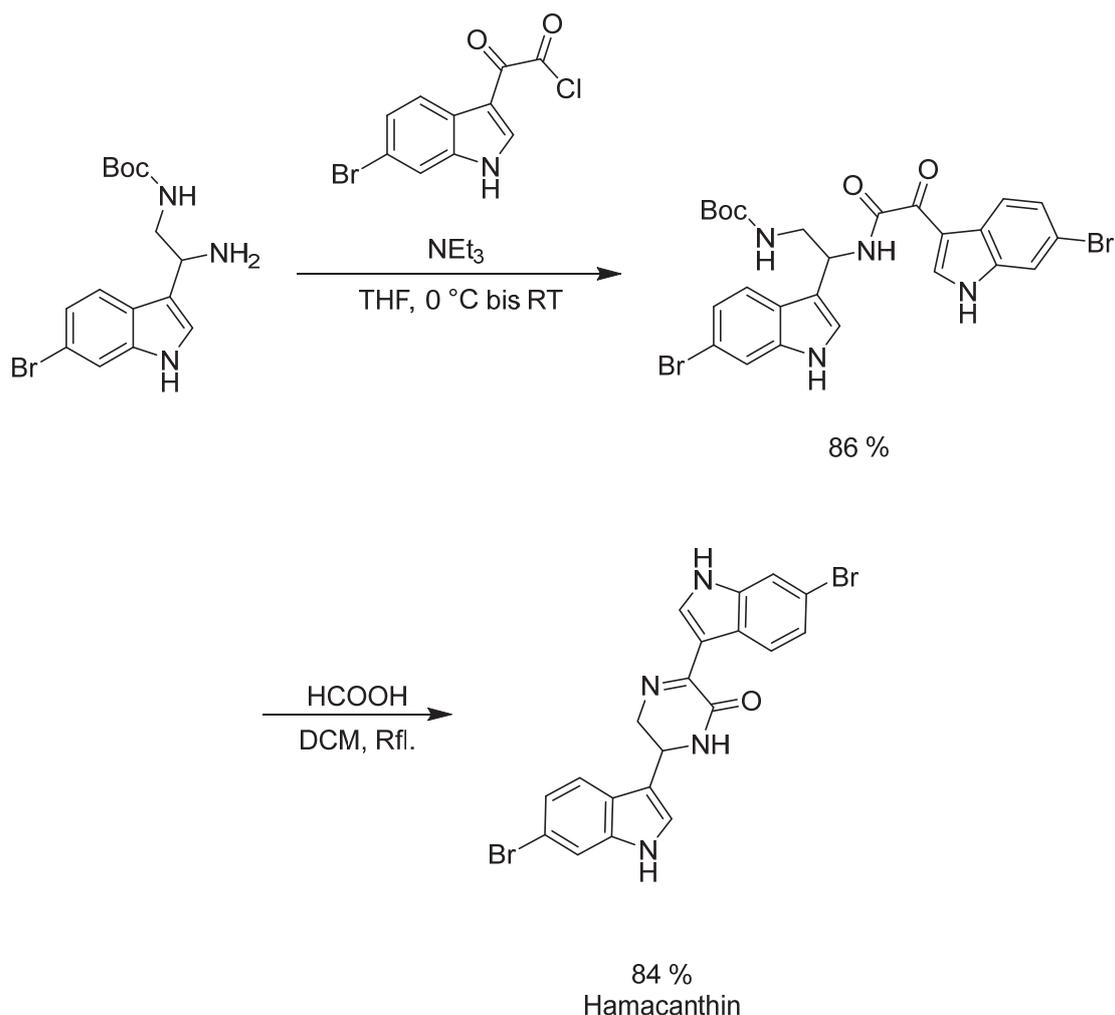


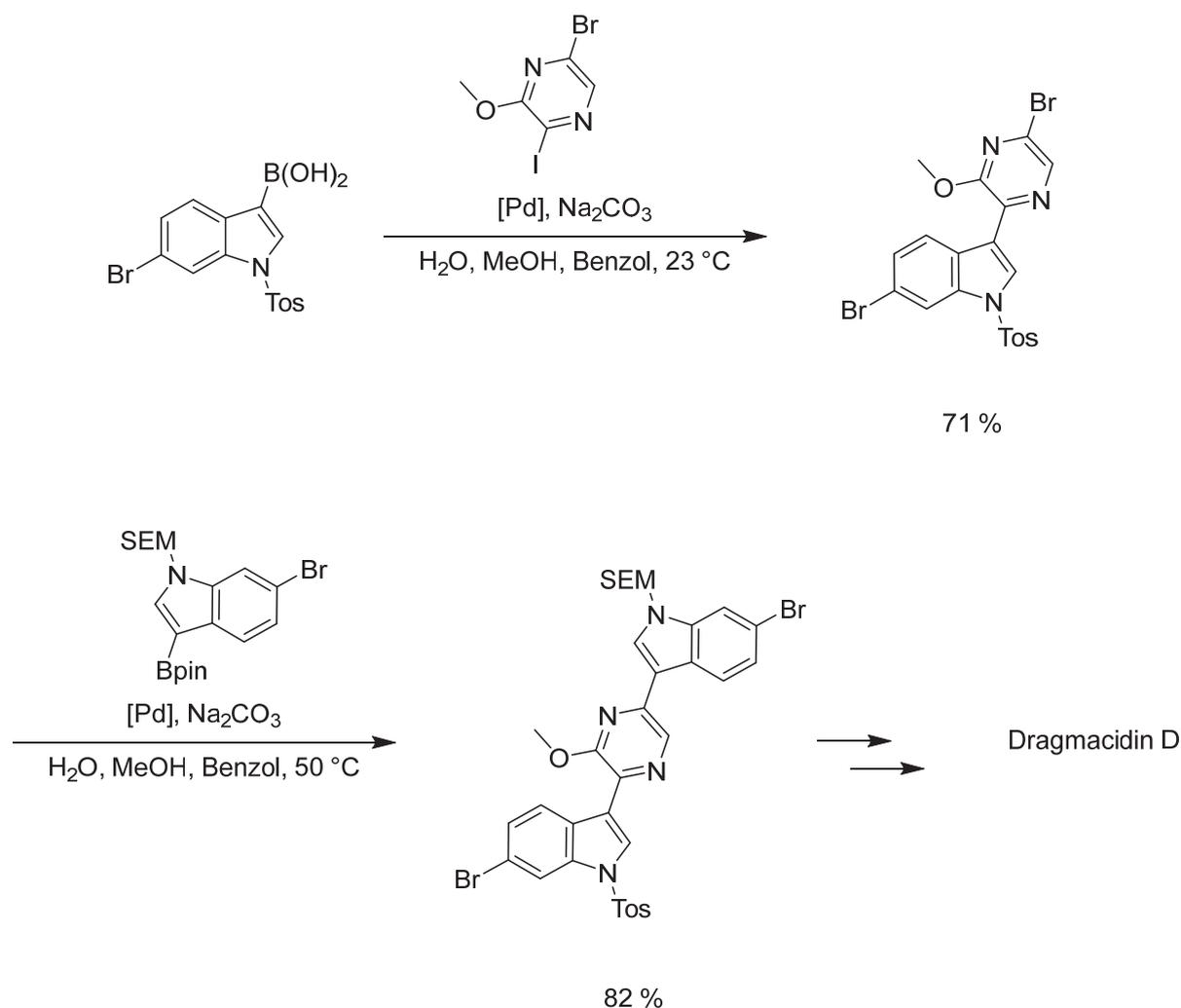
Abb. 4.31: Struktur einiger biologisch aktiver Naturstoffe mit (Di)Azin-verbrückten Bisindolen. Für die Wirksamkeit wichtige Substituenten sind farblich hervorgehoben (grün).

Für die Synthese von Diazin-verbrückten Bisindolen wurden anfangs neben der klassischen Totalsynthese zwei konvergente Ansätze etabliert. Eine Möglichkeit stellt die orthogonale Funktionalisierung verschiedener Indole in 3-Position dar. Über diverse Reaktionen ist im Anschluss eine Cyclisierung zum Aufbau des Linkers möglich. Ein Beispiel ist die Synthese von Hamacanthin (**Schema 4.42**).^[261] Ein 1,2-Diaminoethyl-substituiertes Indol wird in einer ersten Reaktion mit einem α -Ketocarbonsäurechlorid kondensiert. Im Anschluss erfolgt die finale säurekatalysierte Cyclokondensation zu einem Diazin-Linker. Diese wird durch die Spaltung des Butyloxycarbamats eingeleitet. Die Synthese liefert eine Gesamtausbeute von 72 % über zwei Stufen. Nicht berücksichtigt ist hierbei jedoch die Synthese der Startmaterialien.



Schema 4.42: Synthese von Hamacanthin nach *Denis*.^[261]

Alternativ können die Indole theoretisch direkt an geeignete Linker gekuppelt werden. Gerade die Synthese von unsymmetrischen Bisindolen stellt allerdings in diesem Fall eine Herausforderung an die Sequenz dar. Die Grundlagen dieses Ansatzes wurden von *Stolz*^[257] aufgegriffen und als Teil der Dragmacidin D Totalsynthese angewandt (**Schema 4.43**). In einer regioselektiven *Suzuki*-Kupplung wurde ein boryliertes Indol an ein dihalogeniertes Pyrazin gekuppelt. Der Reaktivitätsunterschied eines Iodids zum Bromid reichte aus, um das gewünschte Produkte in 71 % Ausbeute zu bilden. In einer zweiten Kreuzkupplungsreaktion, dieses Mal mit einem Pinakolyester der Boronsäure und bei höheren Temperaturen, wurde das Bromid mit einer Ausbeute von 82 % zum korrespondierenden Triaryl umgesetzt. In weiteren Syntheseschritten wurde das unsymmetrische Diazinverbrückte Bisindol zum Dragmacidin D transformiert.



Schema 4.43: Einführung des Diazin-Linkers in der Synthese des Dragmacidin D nach *Stolz*.^[257]

Eine besondere Position unter den marinen Indolalkaloiden nehmen die Stoffklassen der Alocasine, Scalaridine und Hyrtinadine ein (**Abbildung 4.32**).^[251] Alocasin A wurde erstmalig 2012 von *Zhou* isoliert.^[262] Der Ursprungorganismus ist *Alocasia macrorrhiza*. In der traditionellen chinesischen Medizin wird seit Jahrhunderten ein wässriges Extrakt dieser Pflanze zur Behandlung von Gelenkschmerzen und Erkältungssymptomen angewendet.^[262] Tatsächlich zeigt Alocasin A bisher schwach antiproliferative Eigenschaften gegen Hep-2 (151 μM) und Hep-2G (85 μM).^[263] Hyrtinadin A wurde 2007 von *Kobayashi* aus dem marinen Schwamm *Hyrtios sp* isoliert.^[264] Initiale Untersuchungen zeigten Zytotoxizität gegen einige Krebszelllinien.^[264] Scalaridine sind die bisher einzigen bekannten Pyridin-verbrückten Bisindole.^[265] Neben den bereits dargestellten Naturstoffen sind eine Vielzahl von Diazinen in Bisindolen präsent. Einige Beispiele sind Pyrimidin,^[264] Imidazol,^[266] Pyrrol,^[267] Piperazin,^[266] Pyrazin,^[251] und Pyrazone.^[259] Das Alleinstellungsmerkmal des Scalaridin sollte demnach

weiter untersucht werden. Die Erstisolierung erfolgte aus dem maritimen Schwamm *Scalarispongia sp.*, gefunden an der Küste von Dokdo, Südkorea.^[268] Scalaridin A ist ebenfalls biologisch aktiv und zeigt ausgeprägte Zytotoxizität gegen menschliche Leukämiezellen.^[251]

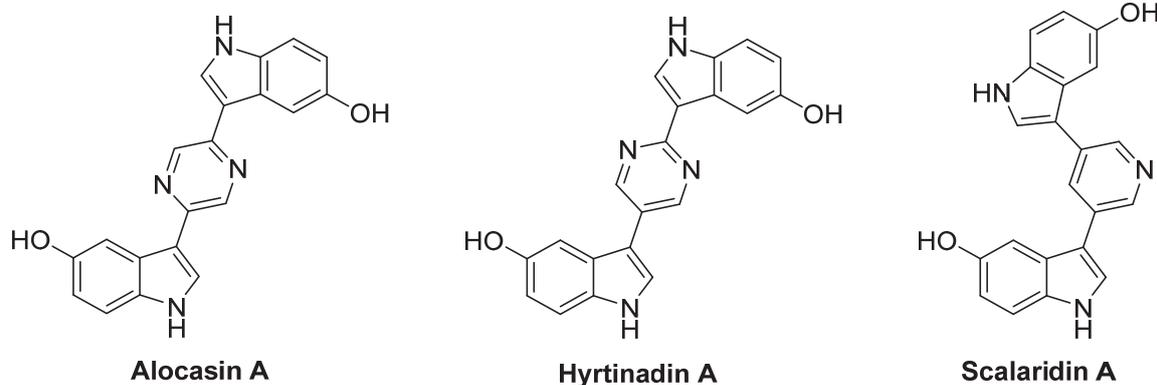
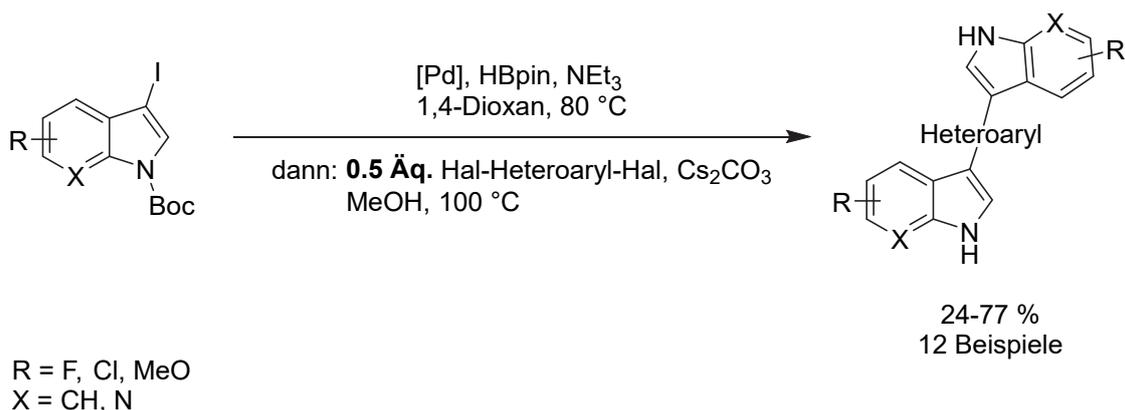


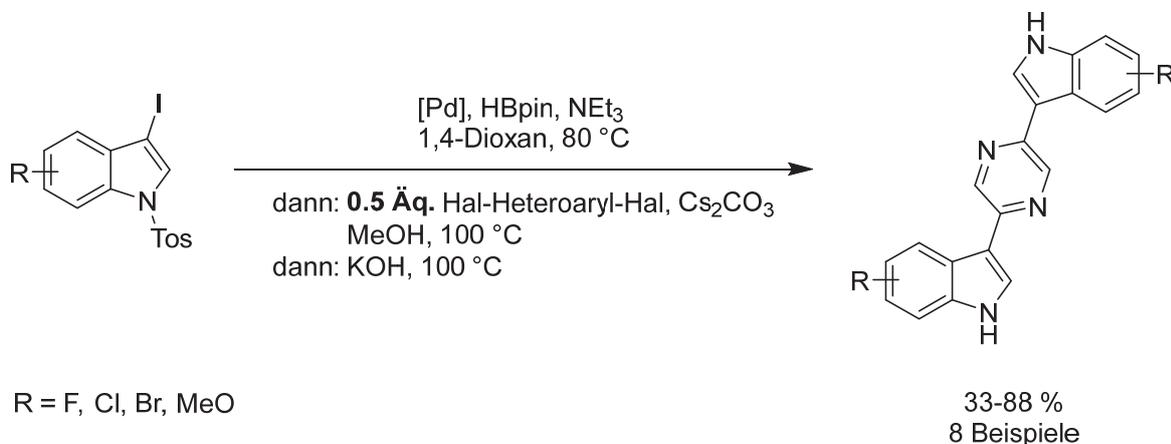
Abb. 4.32: Ausgewählte Naturstoffe mit (Di)Azin-verbrückten Bisindolen.^[264, 268, 269]

Als Alternative zu der Isolation aus marinen Organismen wurde ein synthetischer Zugang von der Arbeitsgruppe Müller 2011 publiziert (**Schema 4.44**).^[163] Über eine *Masuda-Suzuki*-Sequenz konnten diverse Hyrtinadin- und Alocasin-Derivate in mäßigen bis guten Ausbeuten dargestellt werden. Die Pseudo-Drei-Komponenten-Reaktion wurde via sequenzielle Pd-Katalyse erreicht. Lediglich die 5-Hydroxygruppe am Indol musste als Methylether geschützt werden. Im Gegensatz zur Boc-Schätzung des *N*-Aryls musste der Ether in einer weiteren Reaktion gespalten werden. Dies geschah unter der Anwesenheit von Bortribromid mit einer guten Ausbeute von 78 %.



Schema 4.44: Synthese von Hyrtinadin- und Scalaridin-Derivaten nach Müller.^[163]

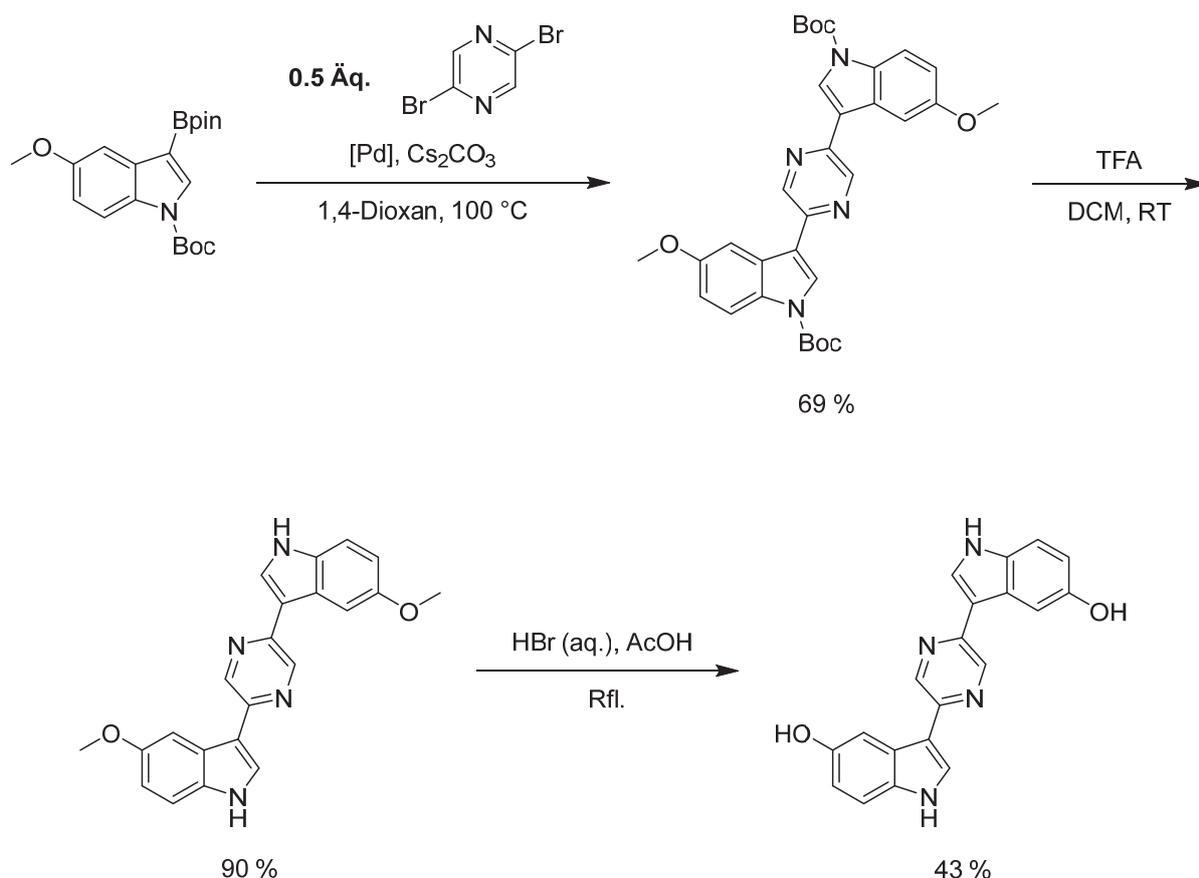
In weiteren Arbeiten konnte die Sequenz ebenfalls auf die Synthese von Alocasin-Derivaten angewandt werden (**Schema 4.45**).^[270] Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe zeigten, dass die Verwendung der deutlich stabileren Tosyl-Schutzgruppe vorteilhaft für die *Masuda-Suzuki*-Sequenz ist.^[232] Die Abspaltung konnte durch Zugabe von Kaliumhydroxid im selben Eintopf-Verfahren erfolgen.



Schema 4.45: Synthese von Alocasin-Derivaten über die *Masuda-Suzuki*-Sequenz.^[270]

Weitere Totalsynthesen wurden von Sperry veröffentlicht. Abermals besteht der Schlüsselschritt der Synthese des Alocasin A aus einer *Suzuki*-Kupplung (**Schema 4.46**).^[263] Der benötigte Pinakolyylester des Indols wurde über eine direkte C-H-Aktivierung dargestellt. Da die *Suzuki*-Kupplung in 1,4-Dioxan erfolgte, musste die Boc-Schutzgruppe in einer zusätzlichen isolierten Reaktion abgespalten werden. Bei der Verwendung eines Methanol/Carbonat-Gemisches erfolgt die Abspaltung *in situ* während der Kreuzkupplungs-

reaktion.^[163] Für die Entschützung der Hydroxy-Gruppe konnte kein Bortribromid verwendet werden, da dies zu einer oxidativen Zersetzung führte. Als Alternative wurden mildere Bedingungen mit Bromwasserstoff in Essigsäure gewählt. Im Gegensatz zu den Vorarbeiten durch Müller^[163] wurde kein Ein-Topf-Verfahren genutzt. Die Gesamtausbeute über drei Stufen betrug lediglich 27 %. Im direkten Vergleich zeigt sich die Überlegenheit eines Ein-Topf-Verfahrens. Neben dem Zeitersparnis konnte durch die vermiedene Aufarbeitung von Intermediaten die Ausbeute maßgeblich erhöht werden.^[270]



Schema 4.46: Totalsynthese von Alocasin A nach Sperry.^[263]

Sperry konnte die Synthese ebenfalls auf Scalaridin A übertragen.^[271] Da bei der Synthese von Scalaridin A die Methoxygruppe durch Bortribromid gespalten werden konnte, fiel die Ausbeute des finalen Naturstoffes deutlich höher aus. Über drei Stufen konnte eine Gesamtausbeute von 66 % erhalten werden.^[271]

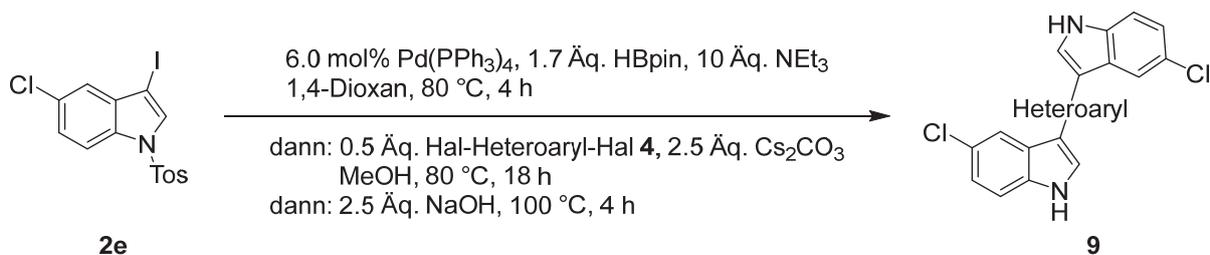
Für die Synthese diverser Bisindole scheint die Suzuki-Kupplung die Methode der Wahl zu sein. Verschiedenste Ansätze beziehen diese Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in ihre

Sequenzen mit ein. Besonders die Möglichkeit einer Ein-Topf-Sequenz sticht positiv hervor. *De facto* können zwei Heteroarylhalogenide in einer Reaktion direkt zum gewünschten Naturstoff verknüpft werden. Durch die hohe Diversität ist ein breiter Zugang zu verschiedenen Strukturen realisierbar. Es zeigt sich jedoch die Notwendigkeit, die Reaktion für verschiedene Naturstoffklassen gezielt anzupassen, um maximale Ausbeuten gewährleisten zu können.

4.4.2 Weiterentwicklung der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz

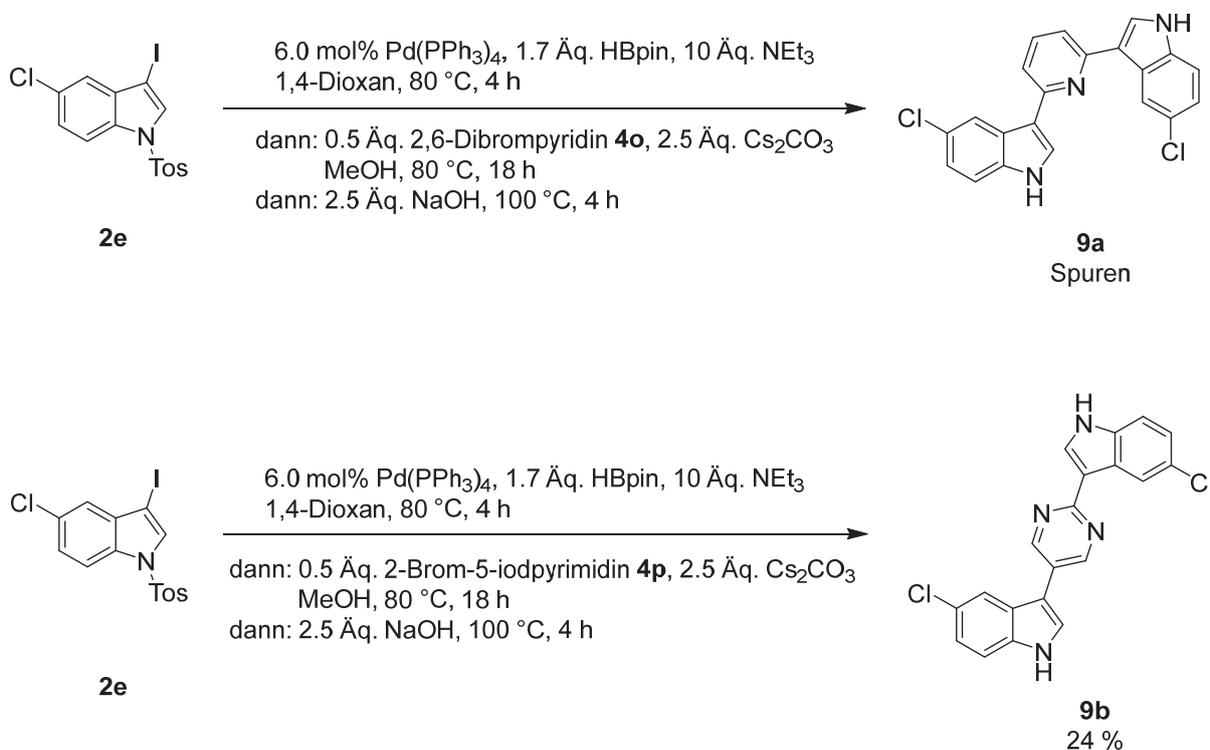
Für die Weiterentwicklung der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz müssen zunächst die Vorarbeiten von *Tasch*^[163] betrachtet werden. Unter Verwendung von doppelt iodierten (Di)Azinen konnten Indole und Azaindole verbrückt werden. Die Synthese ist eng an die ursprüngliche MBSK-Sequenz nach *Merkul*^[162] angelehnt und lieferte die gewünschten Derivate in moderaten Ausbeuten. Abweichend zur Synthese von Meriolinen^[162] und Meridianin^[162] wurde lediglich die Menge des Linkers auf ein halbes Äquivalent reduziert, um eine doppelte *Suzuki*-Kupplung zu ermöglichen (siehe **Schema 4.44**).

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden zu Beginn die Resultate aus Kapitel **4.2.3 Optimierung der *Masuda-Suzuki*-Sequenz** angewandt (**Schema 4.47**). Statt einer Boc-Schutzgruppe wurde die deutlich stabilere Tosyl-Schützung gewählt. Gleichzeitig wurde die Dauer der *Masuda*-Borylierung auf 4 h erhöht. Dasselbe gilt für das Pinakolboran, welches mit 1.7 Äquivalenten eingesetzt wurde. Da 5-Chlorindole in den Vorarbeiten von *Sommer*^[270] die höchste inhibitorische Aktivität gegenüber Antibiotika-resistenten Mikroorganismen erzielten, wurde dieses Indol als Musterverbindung gewählt. Die Menge des Katalysators wurde bezüglich der doppelten *Suzuki*-Kupplung auf 6.0 mol% erhöht. Dies wirkt sich gleichzeitig positiv auf die Reproduzierbarkeit der Studie aus, da die Einwaage sehr geringer Mengen vermieden wurde.



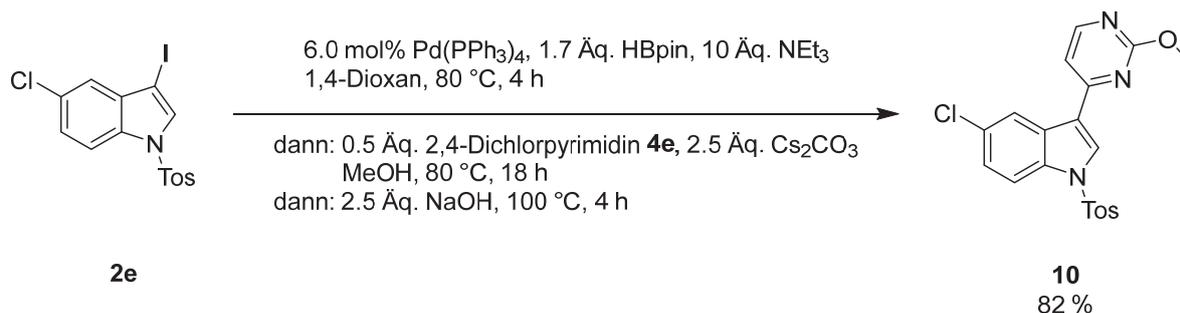
Schema 4.47: Initiale Testbedingungen zur Optimierung der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz.

Es zeigt sich, dass der Wechsel von Iodiden auf Bromide und Chloride als Linker in der *Suzuki*-Kupplung sich negativ auf die Ausbeute auswirkt (**Schema 4.48**). Wurde 2,6-Dibrompyridin (**4o**) als Linker verwendet, konnte die Produktbildung lediglich in Spuren über Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Bei 2-Brom-5-iodpyrimidin (**4p**) als Linker konnten geringe Mengen (24 %) des gewünschten Produkts **9b** mittels Säulenchromatographie isoliert werden. Gleichzeitig sind mehrere Zwischenstufen und Nebenprodukte in der Reaktionsmischung vorhanden. Beispielhaft sind hier einfach gekuppeltes Zwischenprodukt oder einfachgekuppeltes, deshalogeniertes Zwischenprodukt zu nennen.



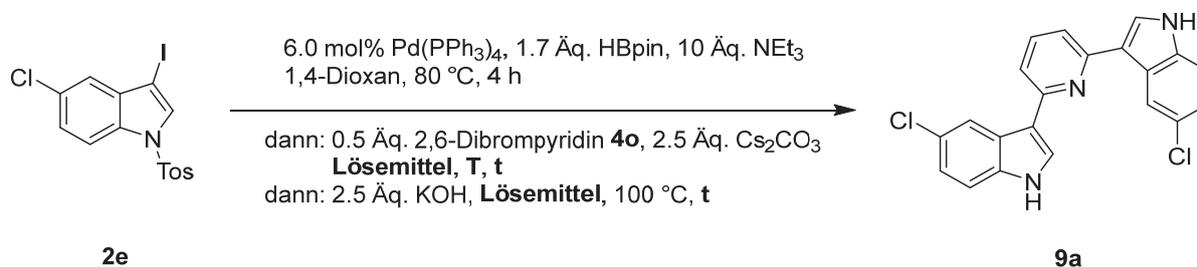
Schema 4.48: Überprüfung der Startbedingungen mit den Dihalogeniden **4o** und **4p**.

Besonders schwierig ist die Verwendung von 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) als Linker. Von der Synthese der Meriolin-Derivate **5** ist bereits bekannt, dass diese in einer Methanol/Carbonat-Lösung zur nukleophilen aromatischen Substitution neigen (vgl. **Schema 4.30**). Unter den oben aufgeführten Bedingungen konnte das resultierende Methoxymeridianin mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden (**Schema 4.49**).



Schema 4.49: Nukleophile aromatische Substitution bei der Verwendung von 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) als Linker in der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz.

Aus diesen Gründen wurde eine ausführliche Optimierungsstudie zur Verwendung von Bromiden (und Chloriden) durchgeführt (**Schema 4.50**). Ein besonderer Fokus lag auf der Einführung milderer Reaktionsbedingungen, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Hierfür wurden niedrigere Temperaturen und variierende Reaktionszeiten getestet. Gleichzeitig sollte ein stark nukleophiles Milieu vermieden werden, indem Methanol als Cosolvens während der *Suzuki*-Kupplung ersetzt wird.



Schema 4.50: Optimierung der Reaktionsbedingungen der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz zur Verwendung von Bromiden (und Chloriden) als Linker.

In **Tabelle 4.8** sind die experimentellen Daten der Optimierungsstudie aufgelistet. Bei einer Reaktionstemperatur der *Suzuki*-Kupplung von 100 °C kann kein Produkt nachgewiesen werden (Eintrag 1). Bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C kann das Bisindol **9a** über die Reaktionskontrolle (DC-Kontrolle) nachgewiesen werden, jedoch verhinderten die Vielzahl der Nebenprodukte und die geringe Konzentration die Isolierung (Eintrag 2). Die erste erfolgreiche Reaktion konnte schließlich durch eine niedrigere Temperatur von 60 °C während der *Suzuki*-Kupplung realisiert werden (Eintrag 3). Trotzdem war das Produkt **9a** weiterhin durch ein nicht identifizierbares Nebenprodukt kontaminiert und musste nach der Säulenchromatographie zusätzlich in *n*-Pentan suspendiert werden. Aus diesem Grund wurden das alternative Lösemittelsystem DME/H₂O getestet, welches bereits bei der Synthese von Meriolin-Derivaten **6** erfolgreich eingesetzt wurde. Selbst hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten lieferten nur geringe Ausbeuten der tosylierten Zwischenstufe, die darüber hinaus noch in einer weiteren Reaktion entschützt werden muss (Einträge 4 und 5). Ein Wechsel zu Wasser als Lösemittel reduziert die Bildung von Nebenprodukten maßgeblich (Eintrag 6). Die Variation der Reaktionszeiten und -temperaturen offenbarte schließlich die idealen Bedingungen (Einträge 7-9). Während 60 °C für die *Suzuki*-Kupplung weiterhin am besten geeignet sind, muss die Reaktionsdauer auf 42 h erhöht werden (Eintrag 9). Die hohe Ausbeute spricht dafür, dass die nukleophile aromatische Substitution als Nebenreaktion kein Problem mehr darstellt. Lediglich die Dauer der Entschützung musste auf 5 h erhöht werden. Verunreinigungen durch Triphenylphosphanoxid können nur beobachtet werden, wenn über einen längeren Zeitraum bei 100 °C geheizt wurde (Eintrag 8 und 10).

Tab. 4.8: Optimierungsstudie zur Nutzung der MBSK-Sequenz für die Synthese des 2,6-Pyridin-verbrückten Bisindols **9a**. (SK: *Suzuki*-Kupplung, DT: Detosylierung, optimale Reaktionsbedingungen in grün hervorgehoben)

Eintrag	Lösemittel	Temperatur	Dauer	Lösemittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute
	SK [mL]	SK [°C]	SK [h]	DT [mL]	DT [°C]	DP [h]	9a
1	MeOH	100	22	-	100	4	0 ^a
2	MeOH	80	42	-	100	4	0
3	MeOH	60	18	-	100	4	84 % ^b
4	DME/H ₂ O	100	22	-	-	-	32 % ^c
5	DME/H ₂ O	100	42	-	-	-	30 % ^c
6	H ₂ O	60	22	MeOH	100	4	48 %
7	H ₂ O	80	24	MeOH	100	4	69 %
8	H ₂ O	100	24	MeOH	100	4	58 % ^e
9	H ₂ O	60	42	MeOH	100	5	77 %
10	H ₂ O	60	42	MeOH	100	8	74 % ^d

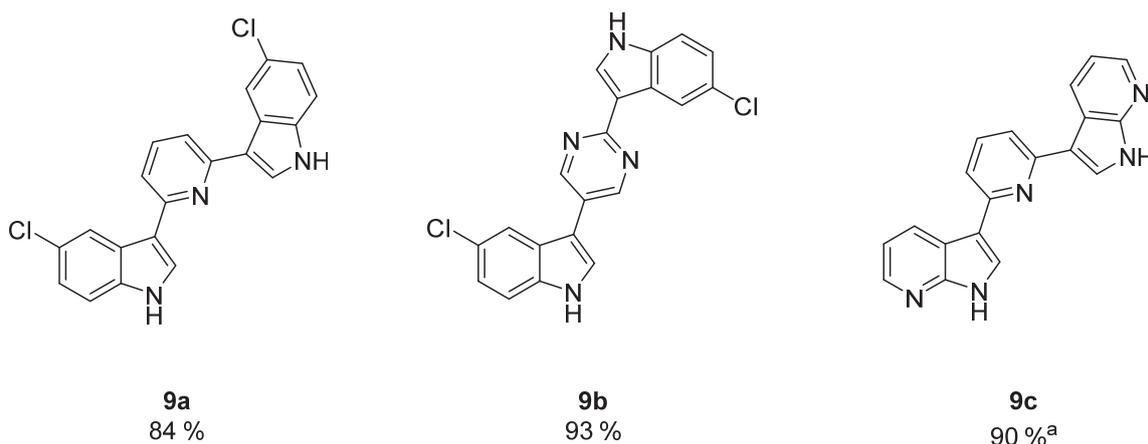
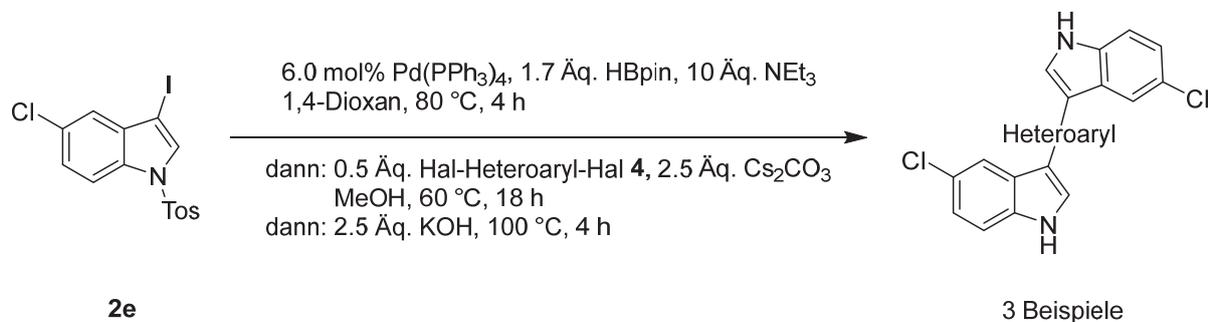
^a 5.0 mL 1,4-Dioxan für die *Masuda*-Borylierung. ^b Zur weiteren Reinigung wurde in n-Pentan suspendiert. ^c Keine Entschützung durchgeführt. Das tosylierte Produkt wurde isoliert. ^d Verunreinigt durch Triphenylphosphanoxid.

Es lässt sich zusammenfassen, dass sich sowohl Methanol als auch Wasser als Cosolvens für die *Suzuki*-Kupplung eignen (**Tabelle 4.8**, grün hervorgehoben). Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Sequenz sind eine niedrigere Reaktionstemperatur, um schwer abtrennbare Nebenprodukte zu vermeiden. In Methanol ist die Ausbeute höher, jedoch bildet sich Triphenylphosphanoxid, sodass ein weiterer Reinigungsschritt notwendig wird. Darüber hinaus läuft bei Verwendung von Methanol und Carbonat die nukleophile aromatische Substitution als Nebenreaktion ab. Die Verwendung von Wasser als Lösemittel behebt diese Probleme, jedoch wird die Reaktionsgeschwindigkeit verringert und die Ausbeute sinkt minimal.

4.4.3 Synthese von (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indolen

Aufgrund der Tatsache, dass zwei optimierte Reaktionsbedingungen identifiziert werden konnten (vgl. **Tabelle 4.8**, Einträge 3 und 9), wurden mit beiden Sequenzen jeweils drei Derivate **9** dargestellt. Auf diese Weise ist ausgeschlossen, dass die Beobachtungen während der Optimierungsstudie substratspezifisch sind. Gleichzeitig wurden die Limitierungen beider Sequenzen evaluiert.

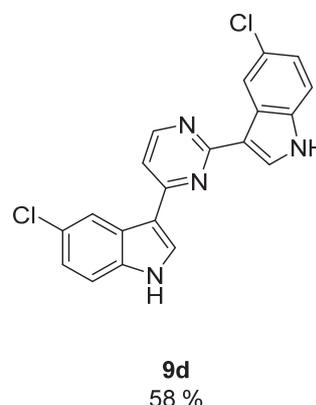
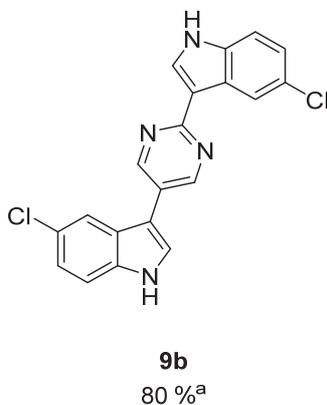
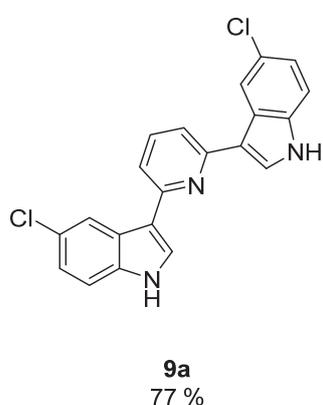
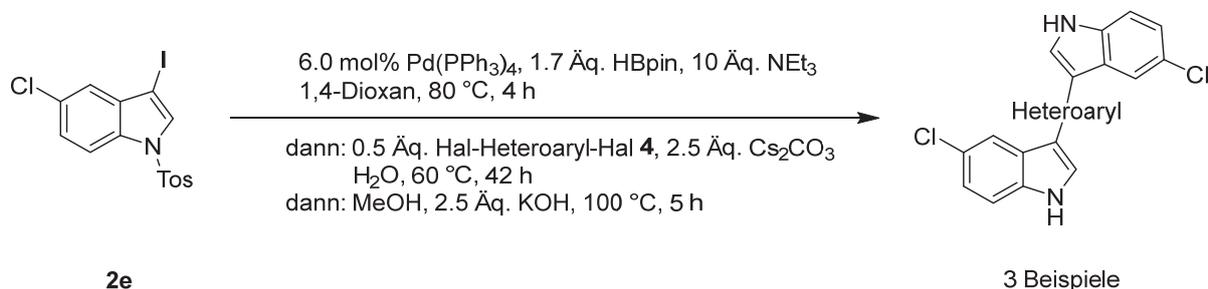
In **Schema 4.51** sind die Resultate der *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz mit Methanol als Cosolvens dargestellt. Sowohl Pyrimidin als auch Pyridin können als Linker eingesetzt werden und liefern sehr gute Ausbeuten. Alternativ zum 5-Chlorindol **2e** kann auch 7-Azaindol **2a** über ein Pyridin verbrückt werden.



Schema 4.51: Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bis(7-aza)indolen **9** über die optimierte *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz mit Methanol als Cosolvens (für Hal-Heteroaryl-Hal **4**, siehe **Exp. Teil**). (^a Es wurde 3-Iod-1-tosyl-7-azaindol (**2a**) als Startmaterial genutzt.)

Alternativ kann die zweite optimierte Reaktionssequenz genutzt werden (**Schema 4.52**). Erneut können Pyrimidin und Pyridin als Linker zwischen den Bisindolen **9** eingeführt werden. Die Ausbeuten fallen um ca. 10 % geringer aus. Durch den Verzicht auf Methanol als Cosolvens während der *Suzuki*-Kupplung ist es erstmalig möglich ein 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) als Dihalogenid einzusetzen (Verbindung **9d**). Auf der anderen Seite ist die Synthese von verbrückten 7-Azaindolen nicht mehr möglich. Als Grund kann die äußerst

schlechte Löslichkeit der Zwischenstufe in Lösungsmittelgemischen mit hohem Wasseranteil angenommen werden.



Schema 4.52: Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bis(7-aza)indolen **9** über die optimierte *Masuda-Suzuki-Suzuki*-Sequenz mit Wasser als Cosolvens (für Hal-Heteroaryl-Hal **4**, siehe **Exp. Teil**). (^a Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug nur 18 h.)

Im direkten Vergleich ist die Methode mit Wasser als Cosolvens für die *Suzuki*-Kupplung überlegen. Auf Kosten marginal geringerer Ausbeuten kann die Bildung von Nebenprodukten und die Oxidation des Liganden unterbunden werden. Die Zugabe von Methanol und Kaliumhydroxid erfolgt in diesem Fall erst nach erfolgreicher Kreuzkupplung. Auf diese Weise wird lediglich das Toluolsulfonsäureamid verseift, während der nukleophile Angriff am Pyrimidin nicht mehr stattfindet. Lediglich schwer lösliche Intermediate bedürfen weiterhin Methanol als Cosolvens während der *Suzuki*-Kupplung, um eine homogene Reaktionslösung zu gewährleisten.

4.4.4 Spektroskopische Charakterisierung der (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indole

Sämtliche Bisindole **9** wurden über ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie eindeutig identifiziert. Für alle Derivate **9** wurde die Reinheit mittels Elementaranalyse belegt. Die Schmelzpunkte der Substanzen **9** liegen alle über $200\text{ }^\circ\text{C}$. Verbindung **9c**, die zwei 7-Azaindole aufweist, schmilzt erst bei knapp $300\text{ }^\circ\text{C}$ unter Zersetzung.

In **Abbildung 4.33** ist exemplarisch das ^1H -NMR-Spektrum und der Lokantensatz des Bisindols **9a** abgebildet. Aufgrund der Symmetrie halbiert sich der Signalsatz für alle Protonen außer H^{10} . Der Wasserstoffkern H^{10} wird bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 7.76$ gefunden. Das Integral dieses Triplets beträgt 1.00. Es koppelt mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 7.8\text{ Hz}$ zu den beiden benachbarten Wasserstoffkernen H^9 ($\delta 7.61$), die ihrerseits ein Dublett ausbilden. Es bleiben die Wasserstoffkerne der Indole. Die Protonen des Amins N^1 sind am weitesten tieffeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 11.73$. Sie zeigen keine Kopplung und werden als Singulett detektiert. Die Wasserstoffkerne H^2 befinden sich bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.56$ und weisen eine Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 2.0\text{ Hz}$ zu den Wasserstoffkernen H^1 auf. Das nächste Proton ist H^4 , das bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.19$ als Dublett ($^4J_{\text{HH}} = 2.7\text{ Hz}$ zu H^6) gefunden wird. Die beiden letzten Wasserstoffkerne weisen eine chemische Verschiebung von $\delta 7.19$ (H^6) und $\delta 7.50$ (H^7) auf. H^6 koppelt sowohl mit H^4 ($^4J_{\text{HH}} = 2.7\text{ Hz}$) als auch mit H^7 ($^3J_{\text{HH}} = 8.6\text{ Hz}$) und bildet ein Dublett eines Dubletts. Der Wasserstoffkern H^7 hingegen zeigt nur eine 3J -Kopplung mit H^6 mit einer Kopplungskonstante von 8.6 Hz , wodurch das Signal ein Dublett bildet. Alle Signale des Bisindols können eindeutig über ihre Multiplizitäten und Kopplungskonstanten zugeordnet werden, sodass keine 2D-NMR-Spektren benötigt werden.

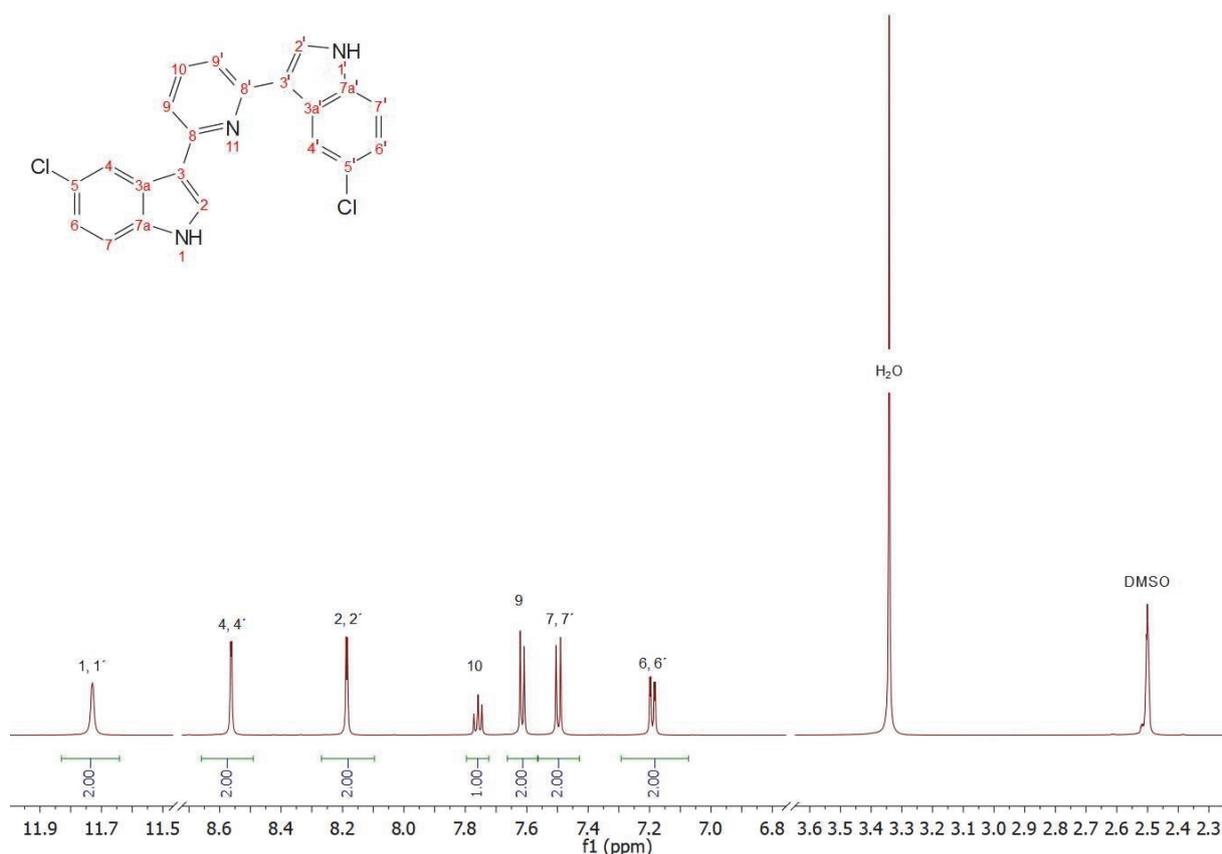


Abb. 4.33: Lokantensatz und Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **9a** in DMSO-d_6 (gemessen bei 600 MHz, 298 K).

In **Tabelle 4.9** sind die $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten ausgewählter Protonen der Bis(7-aza)indole **9** vergleichend dargestellt. Die unsymmetrischen Derivate **9b** und **9d** verfügen jeweils über unabhängige Signalsätze für die Protonen der Indole. Das Bis-7-azaindol **9c** folgt dem Muster der Meriolin-Derivate **5** und zeigt alle literaturbekannten Multiplizitäten für die Wasserstoffkerne des 7-Azaindols.^[233] Bei den Indol-Derivaten **9** scheinen die unterschiedliche Linker keine Einflüsse auf die Protonen H^1 , H^6 und H^7 zu haben. Die Wasserstoffkerne H^1 und H^4 hingegen sind durch die Verbrückung deutlich beeinflusst. Im Falle einer 2,5-Pyrimidyl-Verknüpfung (Verbindung **9b**) wird ein großer Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Signale H^4 detektiert. Dasselbe gilt für die Protonen H^2 . Eine 2,4-Pyrimidyl-Verknüpfung hingegen nähert die hochfeldverschobenen Protonen H^2 und H^4 in ihrer chemischen Verschiebung an die korrespondierenden Signale des anderen Indols an (Verbindung **9d**). Bei einem 2,6-Pyridyl als Linker ist das resultierende Bisindol **9b** symmetrisch, sodass sich der Signalsatz halbiert.

Tab. 4.9: ¹H-Verschiebungen, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten der Protonen der Indole von allen Bis(7-aza)indolen **9**.

Verbindung	H ¹ [δ]	H ² [δ]	H ⁴ [δ]	H ⁵ [δ]	H ⁶ [δ]	H ⁷ [δ]
9a	11.72 (s)	8.56 (d) ⁴ J _{HH} = 2.0 Hz	8.18 (d) ⁴ J _{HH} = 2.3 Hz	-	7.21 (dd) ³ J _{HH} = 8.6 Hz	7.50 (dd) ³ J _{HH} = 8.6 Hz
9b^a	11.80 (s), 11.86 (s)	8.01 (d) ³ J _{HH} = 2.6 Hz, 8.30 (d) ³ J _{HH} = 2.6 Hz	7.97 (d) ⁴ J _{HH} = 1.9 Hz, 8.62 (d) ⁴ J _{HH} = 1.9 Hz	-	7.21 (dd) ³ J _{HH} = 8.6 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.9 Hz	7.51 (d) ³ J _{HH} = 8.6 Hz, 7.52 (d) ³ J _{HH} = 8.6 Hz,
9c	12.07 (s)	8.27 (d) ³ J _{HH} = 2.6 Hz	8.77 (dd) ³ J _{HH} = 7.9 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.3 Hz	7.21 (dd) ³ J _{HH} = 4.6, 7.9 Hz	8.31 (dd) ³ J _{HH} = 4.6 Hz, ⁴ J _{HH} = 1.5 Hz	-
9d^a	11.90 (s), 12.06 (s)	8.31 (d) ³ J _{HH} = 2.7 Hz, 8.48 (d) ³ J _{HH} = 2.8 Hz	8.65 (d) ⁴ J _{HH} = 1.9 Hz, 8.62 (d) ⁴ J _{HH} = 2.0 Hz	-	7.26 (dd) ³ J _{HH} = 8.6 Hz, ⁴ J _{HH} = 2.0 Hz, 7.22 (dd) ³ J _{HH} = 8.6 Hz, ⁴ J _{HH} = 2.1 Hz	7.54 (m)

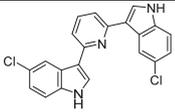
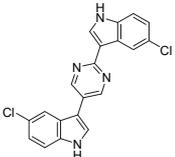
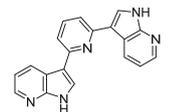
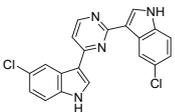
^a Die unsymmetrischen Derivate verfügen über zwei unabhängige Signalsätze für die beiden Indole.

Der Vergleich der Signale zeigt eindeutig, dass der Linker elektronischen Einfluss auf Atome nahe der Verbrückung ausüben kann. Weiter entfernte Wasserstoffkerne hingegen zeigen keinen Effekt auf unterschiedliche (Di)Azine zur Verbrückung der Indole. Die ¹³C-NMR-Spektren können mit den Vorarbeiten verglichen werden und ermöglichen eine eindeutige Zuordnung der Substanzen.^[163, 270]

4.4.5 Biologische Testung ausgewählter (Di)Azin-verbrückter 3,3'-Bis(7-aza)indole

Alle synthetisierten Derivate **9** wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Kalscheuer* im Rahmen des **GRK2158** auf ihre Aktivität gegen mehrere Methicillin-resistente Stämme des *Staphylococcus aureus* getestet (**Tabelle 4.10**). Den Erwartungen entsprechend zeigen alle Derivate **9** mit einem 5-Chlorindol eine nennenswerte Aktivität gegenüber den resistenten Mikroorganismen im unteren micromolaren Konzentrationsbereich. Lediglich Verbindung **9c** zeigt keine Aktivität, da das 5-Chlorindol gegen ein 7-Azaindol getauscht wurde. Dies kann als Konzeptbeleg für die Notwendigkeit von 5-Chlorindolen in Scalaridin- und Hyrtinadin-Derivaten betrachtet werden.

Tab. 4.10: Minimale hemmende Konzentration (MIC) der (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indole **9** für vier Stämme des *Staphylococcus aureus*.

Eintrag	Verbindung	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
		ATCC 29213	MRSA TCH	MRSA COL	MRSA USA 300
		MIC [μM]			
1	 9a	1.56	6.25	1.56	3.13
2	 9b	0.78	1.56	0.78	1.56
3	 9c	>100	-	-	-
4	 9d	1.56	-	-	-

Nach erfolgreicher Identifizierung der Verbindungen **9a** und **9b** als hochpotente Verbindungen wurden diese im Rahmen einer Mäuseinfektionsstudie *in vivo* untersucht. Ein Kooperationspartner der Arbeitsgruppe *Kalscheuer* (Prof. *Zhu*, Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, No. 2 Yuanmingyuan West Road, Beijing 100193, China) untersuchte die ausgewählten Derivate in drei unterschiedlichen Sepsis-Modellen. Im ersten Prescreening wurde die Aktivität der Verbindungen **9a** und **9b** gegen drei Stämme des *Staphylococcus aureus*, zwei Stämme des Vancomycin-resistenten *Enterokokkus*, einen Stamm des *Enterokokkus faecium* und einen Stamm des *Bacillus subtilis* evaluiert (**Tabelle 4.11**). Erneut konnten für alle Bakterienstämme *in vitro* herausragende Aktivitäten gemessen werden. Die bestimmten MICs waren in allen Fällen besser als die Vergleichsstandards Equisetin und Vancomycin.

Tab. 4.11: Minimale hemmende Konzentration (MIC) ($\mu\text{g/mL}$) der Moleküle **9a** und **9b** gegen diverse Bakterienstämme.

Bakterienstamm	9a MIC [$\mu\text{g/mL}$]	9b MIC [$\mu\text{g/mL}$]	Equisetin MIC [$\mu\text{g/mL}$]	Vancomycin MIC [$\mu\text{g/mL}$]
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.25	0.25	1	1
MRSA T144	0.25	0.25	1	1
<i>S. aureus</i> 215 (LZDR+ oprA)	0.5	1	2	1
VRE 1010798	1	2	4	>128
VRE 1010793	1	2	4	>128
<i>E. faecium</i> 4w-9 (oprA+cfr)	1	2	4	2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6051	0.25	0.5	0.5	0.5

Für die *in vivo* Evaluierung wurden drei Infektionsmodelle genutzt. Im Larven *Galleria mellonella* Infektionsmodell wurden Larven mit MRSA T144 infiziert. Anschließend wurden die Larven mit den Derivaten **9a** und **9b** in verschiedenen Dosen behandelt. Eine Kontrollgruppe bekam reines DMSO zum Vergleich, die andere Kontrollgruppe Vancomycin. Die Überlebensrate der Larven wurde über 48 h lang beobachtet (**Abbildung 4.34**). Von beiden Substanzen **9a** und **9b** ist eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht notwendig, um überhaupt eine signifikante Überlebensrate von über 50 % zu erzielen. Nach 48 h starben trotz Behandlung alle Larven, die mit Bisindolen **9** behandelt wurden. Bei der Behandlung mit Vancomycin überlebten alle Larven, die Negativkontrollgruppe war nach 24 h bereits vollständig verstorben. Eine Überprüfung der Bakterienladung in den Larven ergab, dass beide Substanzen **9a** und **9b** keine Verringerung des Bakterienwachstums im Larvenmodell hervorrufen.

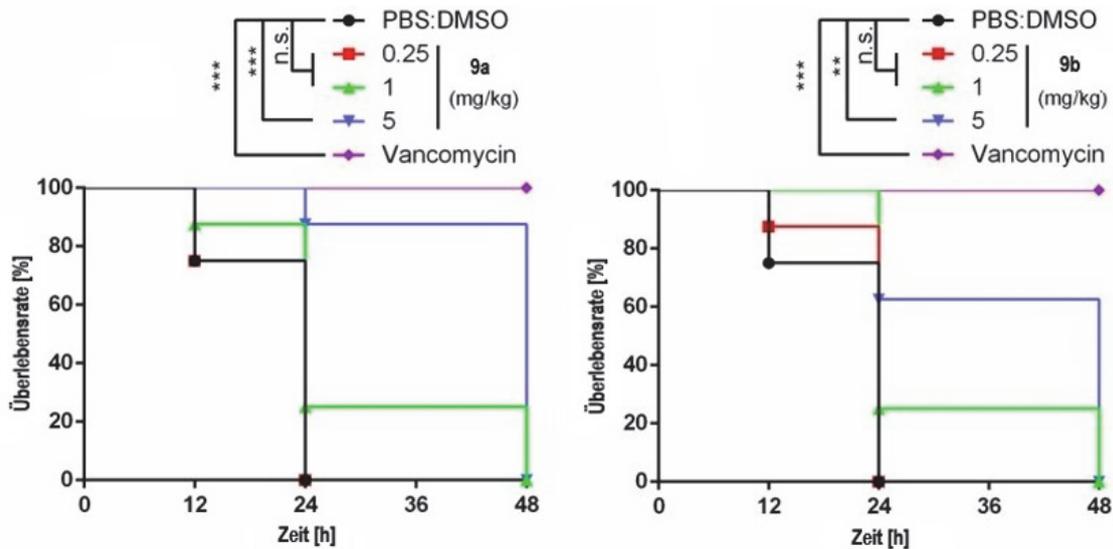


Abb. 4.34: Überlebensrate von *G. mellonella* Larven nach der Infektion mit MRSA T144.

Als zweite Studie diente ein Peritonitis-Sepsis-Modell an Mäusen. Die Mäuse wurden hierbei ebenfalls mit MRSA T144 infiziert und anschließend über einen Zeitraum von 48 h lang beobachtet (**Abbildung 4.35**). Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht beider Verbindungen **9a** und **9b** reichten lediglich aus, damit 20 % der Mäuse einen Zeitraum von 48 h lang überleben. Nach dem Beobachtungszeitraum starben alle Mäuse. Eine weitere Prüfung der Bakterienladung in Herz, Leber, Lunge und Nieren ergab, dass beide Derivate **9a** und **9b** keine Hemmung des Bakterienwachstums hervorrufen. Eine Behandlung mit Vancomycin gewährleistete das Überleben aller Mäuse über den Beobachtungszeitraum.

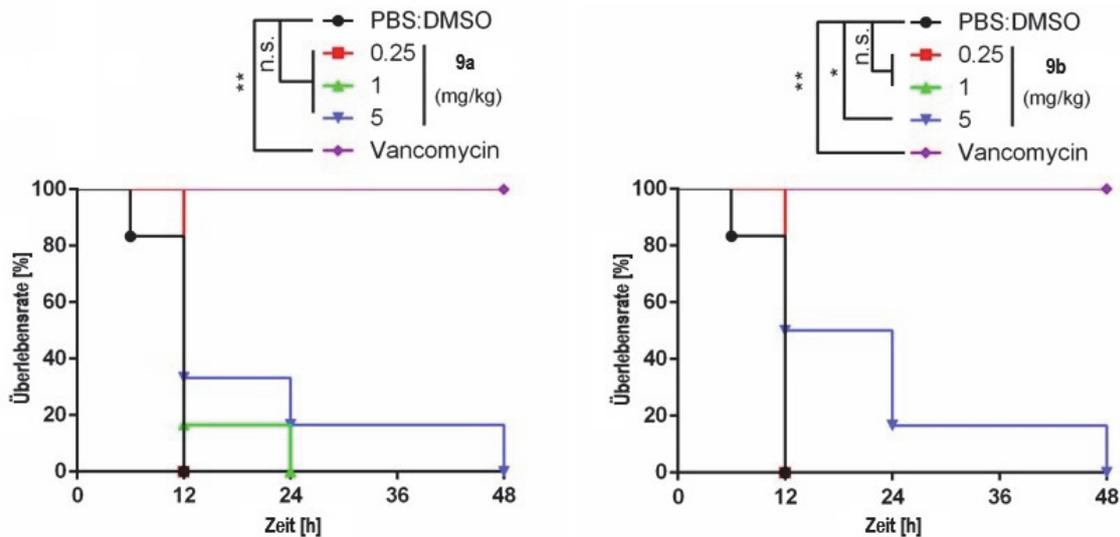


Abb. 4.35: Überlebensrate der Mäuse im Peritonitis-Sepsis-Modell nach der Infektion mit MRSA T144.

Als letztes Modell diente eine Wundinfektionsmodell. Hierbei wurde den Mäusen am Rücken eine Wunde mit einem Durchmesser von 10 mm zugefügt. Anschließend wurden die Wunden mit MRSA T144 infiziert und 12 Tage lang beobachtet (**Abbildung 4.36**). Die Ergebnisse zeigen, dass beide Verbindungen **9a** und **9b** bei dermalen Anwendung wirksam sind. Die Bakterienladung in den Wunden senkte sich signifikant. Der Heilungsprozess der Wunden ist mit der Kontrollgruppe Vancomycin vergleichbar. Unbehandelt (PBS) waren die Wunde auch nach 12 Tagen noch infiziert und der Wunddurchmesser erhöht.

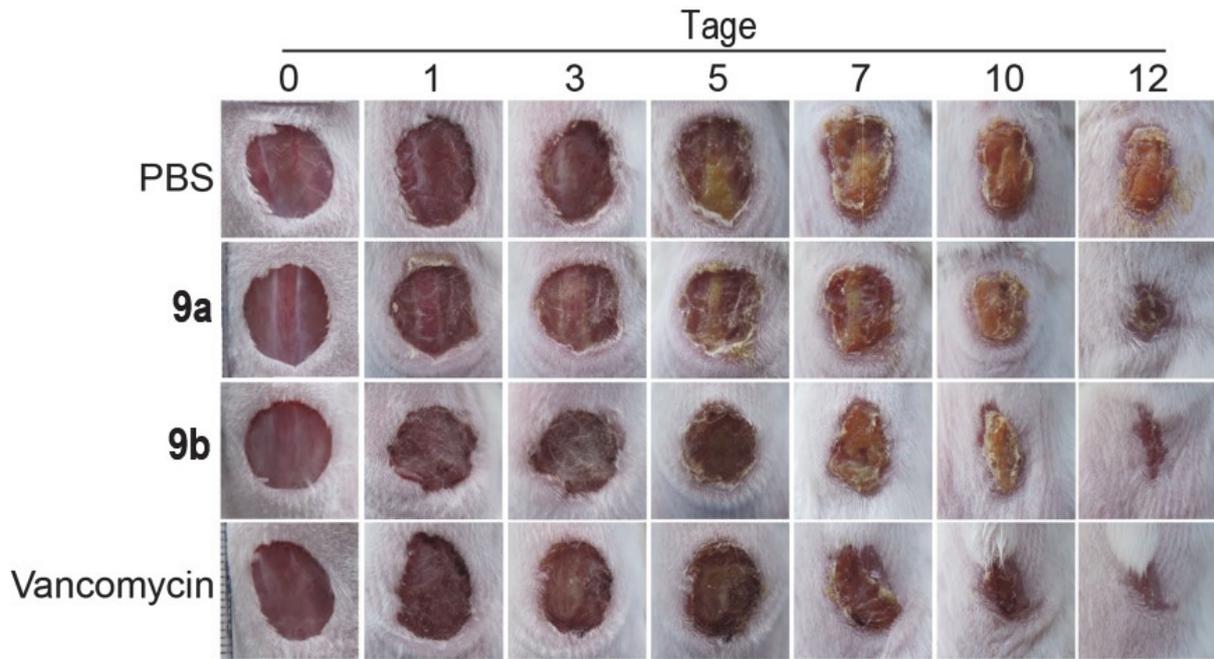


Abb. 4.36: Größe und Aussehen der Wunden der Mäuse im Wundinfektionsmodell unter Anwesenheit von Verbindung **9a** und **9b** (n = 6).

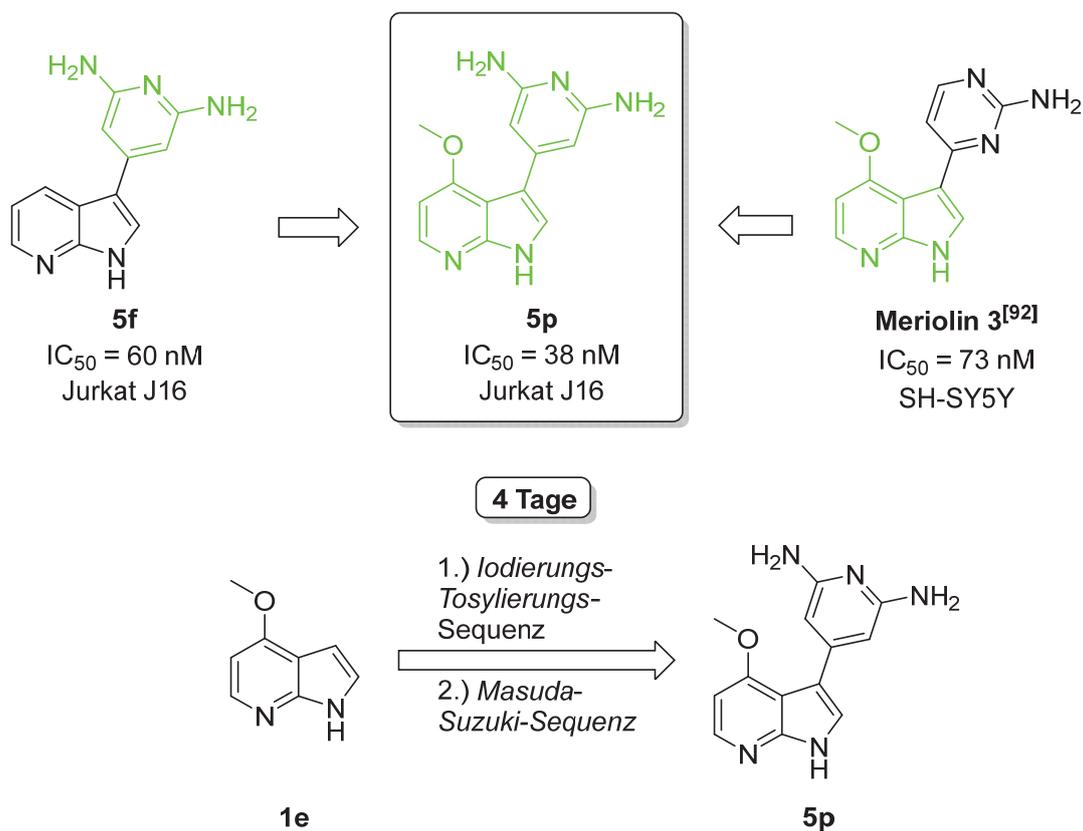
Zusammenfassend zeigen drei der vier Derivate **9** eine herausragende Aktivität gegenüber diversen Bakterienstämmen, solange *in vitro* getestet wird. Bekannte Resistenzen stellen keine Probleme für die Substanzklasse der (Di)Azin-verbrückten Bisindole **9** dar. Die Aktivität wird komplett eliminiert, wenn das 5-Chlorindol durch ein 7-Azaindol ausgetauscht wird. Die beiden Substanzen **9a** und **9b** zeigen keine Aktivität, wenn sie *in vivo* angewendet werden. Es kann angenommen werden, dass hierfür eine schlechte Bioverfügbarkeit oder ein zu schneller Metabolismus schuld sind. Bei einer dermalen Anwendung im Wundinfektionsmodell kann hingegen die Wirksamkeit aus den *in vitro* Messreihen reproduziert werden. Als Konsequenz müssen in weiteren Arbeiten zuerst die Bioverfügbarkeit und die Metabolisierung evaluiert und verbessert werden, um eine erfolgreiche Wirkstoffentwicklung zu erreichen.

5. Schlussfolgerung und Ausblick

5.1 Masuda-Suzuki-Sequenz

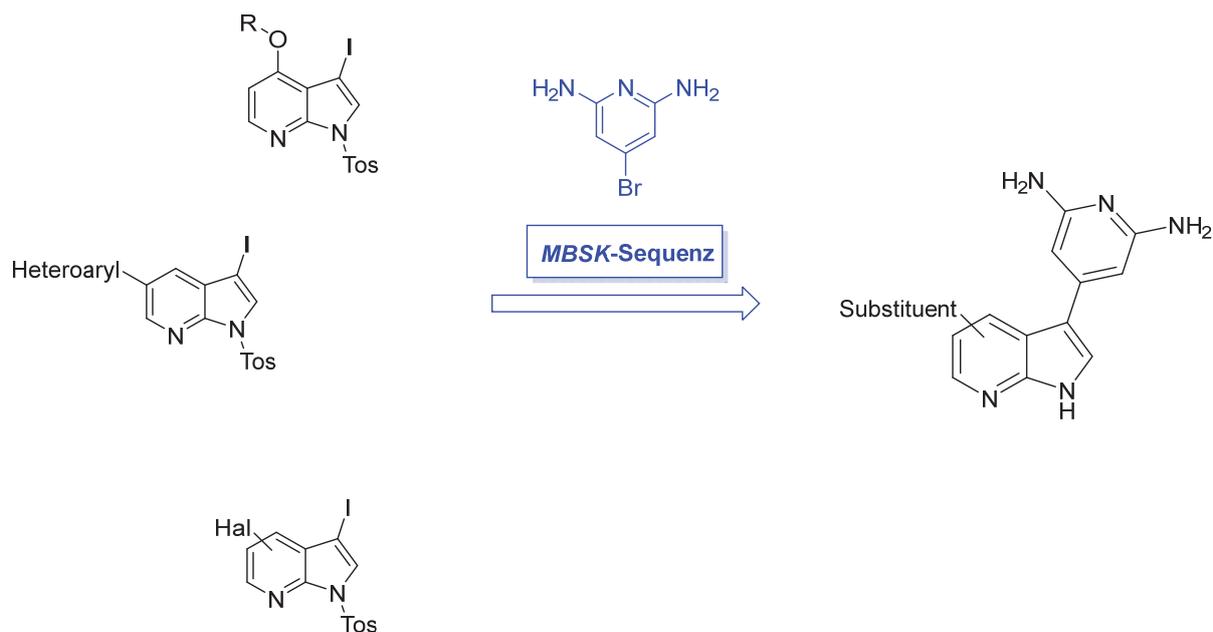
Mithilfe der erfolgreich optimierten MBSK-Sequenz war es möglich eine Substanzbibliothek neuartiger Meriolin-Derivate **5** zu synthetisieren. Die biologischen Messungen unterstreichen die enorme Bedeutung von zuverlässigen und diversitätsorientierten Synthesemethoden für die Wirkstoffforschung. Innerhalb der Substanzbibliothek wurden sieben Derivate **5** mit beachtlichen pharmakologischen Eigenschaften identifiziert. Die gemessenen IC₅₀-Werte sind zum Teil im unteren nanomolaren Bereich. Für vier Derivate **5** konnte darüber hinaus belegt werden, dass sie auch in ansonsten resistenten Krebszelllinien Aktivität zeigen. Als Resultat kann eine neue Leitstruktur für die Bekämpfung von Krebserkrankung aufgestellt werden.

Nach erfolgreicher Identifizierung der aktivsten Substanz **5f** konnten die Ergebnisse mit den Resultaten anderer literaturbekannter Studien verknüpft werden.^[92, 211, 216] Die Synthesedauer der neuen Leitstruktur **5p** betrug 4 Tage ausgehend von kommerziell verfügbaren Synthesebausteinen (**Schema 5.1**). Biologische Testungen ergaben, dass die Aktivität durch die Methoxygruppe in 4-Position des 7-Azaindols weiter gesteigert werden kann.



Schema 5.1: Verknüpfung der gemessenen biologischen Aktivitäten mit Resultaten literaturbekannter Studien.^[92, 211, 216]

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass die MBSK-Sequenz erfolgreich für die Synthese neuartiger Meriolin-Derivate **5** etabliert wurde. Die vorliegenden Erkenntnisse komplementieren Vorarbeiten und ebnen den Weg für die weitere Forschung im Bereich der Krebstherapie. In Zukunft muss die neue Leitstruktur **5p** weiter derivatisiert werden (**Schema 5.2**). Der Fokus sollte auf verschieden substituierte 7-Azaindole liegen, die eine 2,6-Diaminopyridyl-Gruppe in 3-Position tragen.

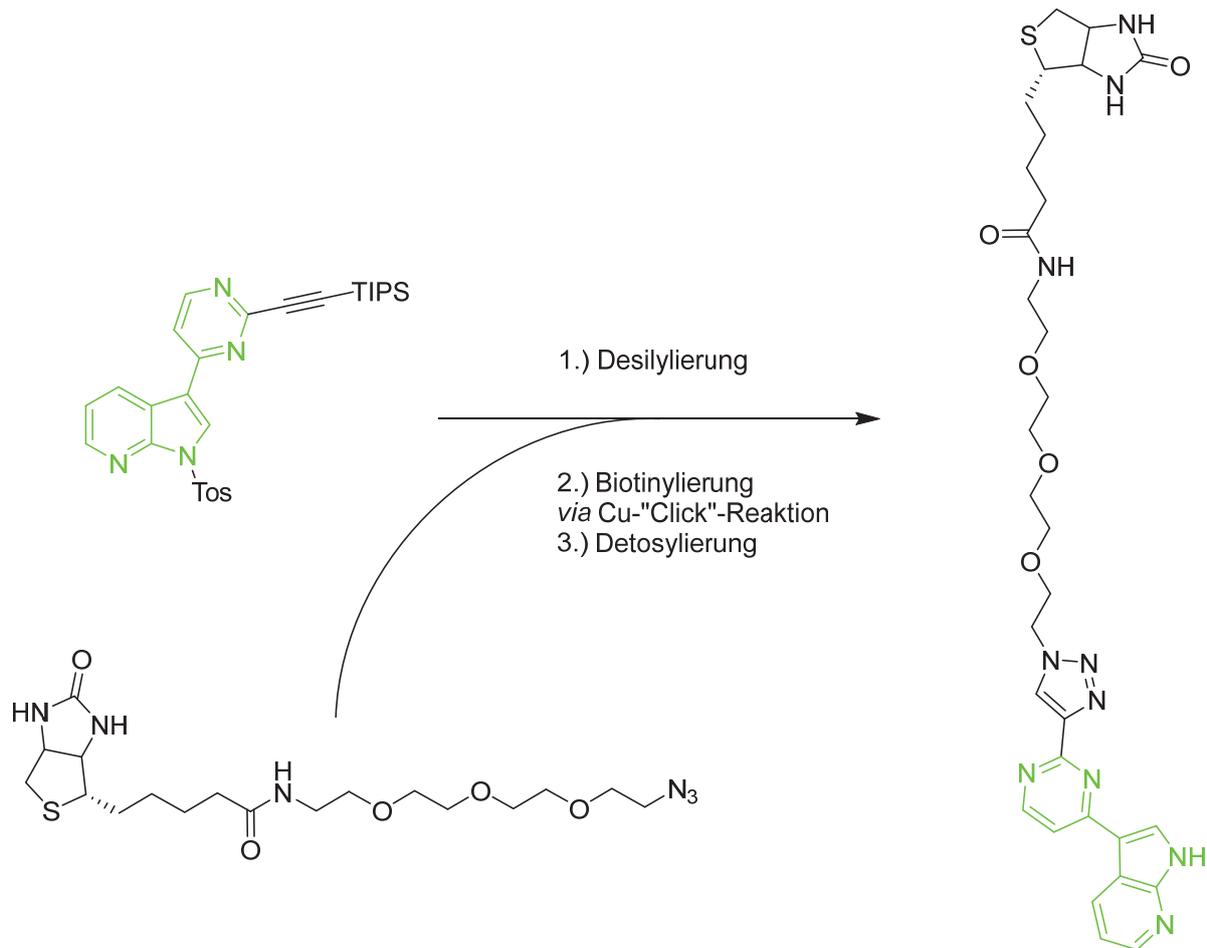


Schema 5.2: Mögliche Erweiterung des Spektrums der Meriolin-Substanzbibliothek.

5.2 Masuda-Suzuki-Sonogashira-Sequenz

Die *Masuda-Suzuki*-Sequenz konnte erfolgreich um einen weiteren Pd-katalysierten Reaktionsschritt erweitert werden. Auf diese Weise ist es möglich geworden die Komplexität der Zielmoleküle zu erhöhen. Es ist herausragend, dass 3.0 mol% eines kommerziell erhältlichen Katalysators alle drei Reaktionsschritte in Folge katalysieren.

Positiv hervorzuheben ist darüber hinaus, dass die *N*-Schutzgruppe über die komplette Synthesesequenz intakt bleibt. Mit der Einführung von Silyl-geschützten Alkinen sind weitere Funktionalisierung denkbar. Zum einen können die Meriolin-Derivate **8** über Cu-Click-Chemie immobilisiert werden, um Proteine aus dem Zelllysate von Krebszelllinien zu isolieren (**Schema 5.3**). Auf diese Weise kann ein tiefgreifenderes Verständnis über die Wirkungsweise von Meriolinen **5** erhalten werden. Andererseits ist die Verknüpfung mit Farbstoffen denkbar, sodass molekulare Prozesse bei der Inhibierung von Krebszellen *in vivo* verfolgt werden können. Einige Derivate **8** zeigen außerdem interessante photophysikalische Eigenschaften, die weiter untersucht werden sollten und sich möglicherweise für Anwendungen eignen.



Schema 5.3: Mögliche Synthese zur Herstellung biotinierter Meriolin-Derivate zur Bestimmung von Wirkstoff-Zielmolekül-Beziehungen über Proteinaffinitätschromatographie.

In der Synthese selbst konnten verschiedene Alkine **7** mit guten Ausbeuten umgesetzt werden. Limitiert wird die Sequenz lediglich durch die Löslichkeit der Substrate in Wasser. Schlussendlich konnte eine Drei-Komponenten-Ein-Topf-Synthese mit sequenzieller Katalyse etabliert werden.

5.3 Masuda-Suzuki-Suzuki-Sequenz

Die Synthese der (Di)Azin-verbrückten 3,3'-Bis(7-aza)indole **9** konnte erfolgreich optimiert werden. Durch mildere Bedingungen wird die Entstehung von Nebenprodukt vermieden und die Isolierung der gewünschten Derivate **9** vereinfacht. Gleichzeitig steht eine modulare Synthesemethode zur Verfügung, welche durch Variation des Lösemittels auf die besonderen Empfindlichkeiten der Edukte angepasst werden kann.

Die synthetisierten Derivate **9** wurden umfangreich auf ihre biologische Aktivität gegenüber diversen Bakterienstämmen mit verschiedensten Resistenzen überprüft. Es wurde herausgefunden, dass *in vitro* eine außerordentliche Aktivität besteht und bekannte Resistenzen überwunden werden. Zwei Tiermodelle zeigen, dass eine Anwendung im Organismus aktuell nicht möglich ist. Schuld sind eine schlechte Bioverfügbarkeit und/oder ein schneller metabolischer Abbau. Die dermale Anwendung hingegen kann gemessene *in vitro* Aktivitäten reproduzieren.

Für weitere Forschungen sind zwei Problemstellungen offen. Einerseits ist das Target in den Mikroorganismen weiterhin unbekannt. Die anfänglich vermutete Pyruvatkinase konnte von der Arbeitsgruppe *Kalscheuer* als Target widerlegt werden.^[270] Zur Identifizierung des Targets hat *Marco Kruppa*, der die Nachfolge im **GRK2158** antritt, bereits mit der Synthese alkylierter Bisindole begonnen.

Von weitaus größerer Bedeutung ist allerdings die Evaluierung der bereits synthetisierten Derivate **9** bezüglich ihrer Bioverfügbarkeit. Es ist zwingend notwendig, dass die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs nicht auf Grund seiner schlechten Distribution im Körper oder eines schnellen Abbaus in einer Sackgasse endet.

6. Experimenteller Teil

6.1 Angaben zur Analytik

Sämtliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in ausgeheizten Schlenk- oder Mehrhalskolben unter Argonatmosphäre sowie unter Verwendung der Septum- und Sprizentechnik durchgeführt. Die verwendeten Lösemittel wurden durch die Lösemitteltrocknungsanlage *MB-SPS 800* der Firma *M. Braun* getrocknet. Triethylamin wurde über Natrium getrocknet, destilliert und unter Argonatmosphäre über Kaliumhydroxid in einem Schlenkkolben gelagert.

Die Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel M60 (mesh 230-400) der Firma *Macherey-Nagel, Düren*. Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Flash-Technik durchgeführt, bei welcher ein Überdruck von ca. 2 bar Druckluft verwendet wurde. Die Ausbeuten isolierter Produkte wurde nach dem Trocknen im Vakuum (Öldrehschieberpumpe) bestimmt.

Bei der Durchführung der Dünnschichtchromatographie kamen kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien (60 F₂₅₄ *Merck, Darmstadt*) zum Einsatz. Die Detektion erfolgte durch Verwendung von UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}, 360 \text{ nm}$). (7-Aza)Indol-haltige Verbindungen konnten darüber hinaus durch die Oxidation mit Ioddampf nachgewiesen werden.

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden von *Sigma Aldrich, Acros, Merck KGaA, J&K Scientific, Alfa Aesar, VWR, Appli Chem, Fluorochem, Macherey-Nagel* sowie *Roth* erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

¹H-, ¹³C- und DEPT-135-NMR-Spektren wurden auf den Geräten *Bruker Avance III 600* sowie *Bruker Avance III 300* aufgenommen. Als Lösungsmittel diente DMSO-d₆. Als Lösungsmittel dienten CDCl₃ und DMSO-d₆. Als interner Standard wurde bei der Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren das Restprotonensignal der entsprechenden Lösungsmittel gelockt (CDCl₃, δ_{H} H 7.26, δ_{C} C 77.2; DMSO-d₆, δ_{H} H 2.49, δ_{C} C 39.5). Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplet; q: Quartett, dd: Dublett eines

Dubletts, dt: Dublett eines Triplets, m: Multiplett und br: breites Signal. Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen wurde anhand von 135-DEPT-Spektren vorgenommen. Bei der Beschreibung der ^{13}C -NMR-Spektren wurden primäre Kohlenstoffkerne mit CH_3 , sekundäre Kohlenstoffkerne mit CH_2 , tertiäre Kohlenstoffkerne mit CH und quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart} bezeichnet. Als Standard diente immer das verwendete Lösemittel.

Massenspektren wurden auf folgenden Geräten vermessen:

EI-Massenspektren: *Triple-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ 7000 (Finnigan MAT)*.

ESI-Massenspektren: *Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca (Thermo Quest)*.

ESI-HR-Massenspektren: *UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics)*.

Angegeben sind alle Peaks mit einer Intensität >10 % des Basispeaks, der Molpeak und eventuell charakteristische Fragmentpeaks mit einer Intensität <10 %.

IR-Spektren wurden mit dem Gerät *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* aufgenommen. Die Messungen erfolgten über eine Einfachreflexions-ATR-Einheit mit Diamand ATR-Kristall. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind in s (strong, stark), m (medium, mittel) und w (wweak, schwach) eingeteilt.

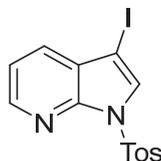
Alle Schmelzpunkte wurden mittels eines *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* gemessen.

Die Elementaranalysen wurden mit einem *Series II Analyser 2400* der Firma *Perkin Elmer* am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Absorptionsspektren wurden mit einem *UV/Vis/NIR Spectrometer Lambda 19* der Firma *Perkin Elmer* und Emissionsspektren mit einem *F-7000 Fluorescence Spectrophotometer* der Firma *Hitachi* am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bei 293 K aufgenommen. Das verwendete Lösungsmittel Dichlormethan entsprach dem HPLC-Reinheitsgrad.

Quantenchemische Rechnungen wurden mit dem *HPC-Cluster Ivybridge* des Zentrums für Informations- und Medientechnologie (ZIM) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Hierfür wurde das Modul Gaussian 09 verwendet, das auf dem Cluster verfügbar ist. Die Berechnungen erfolgten unter Verwendung der Dichte-Funktional-Theorie. Die für die DFT-Rechnungen verwendeten Methoden und Basissätze sind im Hauptteil aufgeführt.

6.2 Eduktsynthesen

6.2.1 Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**2a**)^[36]**2a**

C₁₄H₁₁IN₂O₂S
[398.22]

In einem 1000 mL Zweihalskolben wurden 7-Azaindol (**1a**) (3.54 g, 30.0 mmol) und Kaliumhydroxid (4.96 g, 75.0 mmol) eingewogen und in DMF (100 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Iod (7.63 g, 30.3 mmol) in DMF (100 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei RT 45 min lang gerührt. Nach erneuter Zugabe von Kaliumhydroxid (4.96 g, 75.0 mmol) wurde bei RT 10 min lang gerührt, bis die Zugabe einer vorbereiteten Lösung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (12.1 g, 63.0 mmol) in DMF (100 mL) über einen Zeitraum von 20 min erfolgte. Es wurde bei RT 2.5 h lang weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde über einem Tropftrichter Eiswasser (400 mL) zu der gekühlten Reaktionslösung getropft (Eisbad). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Dies ergab 11.9 g (29.9 mmol, 99 %) des gewünschten Produktes **2a** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

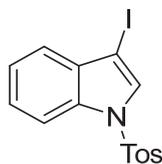
Smb.: 122.0–123.5 °C; **R_f(H:EE = 3:1):** 0.71.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.33 (s, 3 H, CH₃), 7.38 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.42 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.78 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.01 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.14 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.41 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 21.1 (CH₃), 64.1 (C_{quart}), 120.1 (CH), 124.8 (C_{quart}), 127.7 (CH), 129.9 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 134.2 (C_{quart}), 145.8 (CH), 145.9 (C_{quart}), 146.0 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 398 (32) [M⁺], 334 (100) [C₁₀H₉INO₂S⁺], 243 (15) [C₇H₄IN₂⁺], 155 (29) [C₇H₇O₂S⁺], 116 (34) [C₇H₄N₂⁺], 91 (91) [C₇H₇⁺], 65 (16) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 663 (s), 696 (w), 708 (m), 762 (s), 793 (s), 810 (m), 1017 (m), 1028 (m), 1040 (m), 1086 (m), 1140 (m), 1171 (s), 1176 (w), 1179 (m), 1308 (w), 1323 (w), 1340 (w), 1362 (m), 1395 (m), 1447 (w), 1474 (w), 1507 (w), 1568 (w), 1593 (w), 2914 (w), 2954 (w), 2972 (w), 3042 (w), 3071 (w), 3092 (w), 3138 (m).

6.2.2 Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1H-indol (2b)^[228]**2b**

C₁₅H₁₂INO₂S
[397.23]

In einem 500 mL Zweihalskolben wurden Indol (**1b**) (1.76 g, 15.0 mmol) und Kaliumhydroxid (2.48 g, 37.5 mmol) eingewogen und in DMF (27.5 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Iod (3.82 g, 15.2 mmol) in DMF (27.5 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei RT 45 min lang gerührt. Nach erneuter Zugabe von Kaliumhydroxid (2.48 g, 37.5 mmol) wurde bei RT 10 min lang gerührt, bis die Zugabe einer vorbereiteten Lösung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (6.07 g, 31.5 mmol) in DMF (27.5 mL) über einen Zeitraum von 20 min erfolgte. Es wurde bei RT 2.5 h lang weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde über einem Tropftrichter Eiswasser (150 mL) zu der gekühlten Reaktionslösung getropft (Eisbad). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Dies ergab 5.52 g (13.9 mmol, 93 %) des gewünschten Produktes **2b** in Form eines gelben Feststoffes.

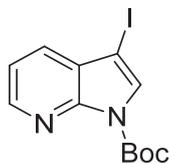
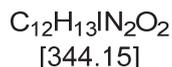
Smb.: 130.3-131.5 °C; **R_f(H:EE = 10:1):** 0.48.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.31 (s, 3 H, CH₃), 7.30-7.39 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.90-7.95 (m, 3 H; CH_{Ar}), 8.06 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 21.0 (CH₃), 68.5 (C_{quart}), 113.2 (CH), 121.7 (CH), 124.2 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 132.1 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 397 (15) [M⁺], 243 (100) [C₈H₆I⁺], 155 (24) [C₇H₇O₂S⁺], 116 (50) [C₈H₆N⁺], 91 (77) [C₇H₇⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 656 (s), 687 (s), 721 (w), 745 (s), 799 (m), 814 (m), 924 (m), 1015 (m), 1024 (m), 1086 (s), 1109 (m), 1126 (s), 1155 (m), 1171 (s), 1240 (w), 1267 (m), 1337 (w), 1368 (s), 1400 (w), 1439 (m), 1491 (w), 1578 (w), 1593 (w), 1665 (w), 1921 (w), 2847 (w), 2916 (w), 3030 (w), 3121 (w), 3150 (w), 3385 (w).

6.2.3 Synthese von *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**2c**)^[162]**2c**

In einem 50 mL Kolben wurden 7-Azaindol (**2a**) (1.18 g, 10.0 mmol) und Kaliumhydroxid (1.65 g, 25.0 mmol) in DMF (18.0 mL) gelöst. Eine Lösung von Iod (2.57 g, 10.1 mmol) in DMF (18.0 mL) wurde über einen Zeitraum von 10 min zu der Reaktionslösung zu getropft. Anschließend wurde bei RT 30 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser (200 mL), welches 1.0 % Ammoniak und 0.2 % Natriumsulfid enthielt, gegeben. Der gelbe Niederschlag wurde filtriert und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Ohne weitere Reinigung wurden der gelbe Feststoff (2.39 g, 9.80 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0.12 g, 1.00 mmol) in Dichlormethan (18.0 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 30 min wurde eine Lösung von Di-*tert*-Butyldicarbonat (2.25 g, 15.0 mmol) in Dichlormethan (18.0 mL) zu der rührenden Reaktionslösung zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde bei RT weitere 30 min lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde 0.1 N HCl (20.0 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Celite® adsorbiert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung mit *n*-Hexan:Ethylacetat (10:1) konnten 3.37 g (9.80 mmol, 98 %) des gewünschten Produktes **2c** in Form eines gelben Feststoffes erhalten werden.

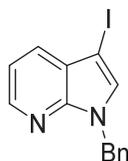
Smb.: 78.2-79.5 °C; **R_f(H:EE = 3:1):** 0.47.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.67 (s, 9 H, CH₃), 7.27 (dd, ³J_{HH} = 4.8, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.71 (dd, ³J_{HH} = 7.9, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.79 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.52 (dd, ³J_{HH} = 4.8, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 28.2 (CH_3), 62.0 (C_{quart}), 85.0 (C_{quart}), 119.4 (CH), 125.4 (C_{quart}), 130.0 (CH), 130.9 (CH), 146.4 (CH), 147.0 (C_{quart}), 147.7 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 245 (8), 244 (100) [M^+], 117 (21) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2^+$], 57 (28) [C_4H_9^+].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 611 (w), 685 (w), 718 (w), 743 (m), 764 (s), 793 (m), 839 (m), 851 (m), 891 (w), 930 (w), 1011 (w), 1038 (m), 1076 (m), 1107 (m), 1150 (s), 1213 (w), 1250 (s), 1263 (m), 1287 (w), 1306 (s), 1354 (m), 1393 (s), 1456 (w), 1472 (w), 1522 (m), 1566 (m), 1697 (w), 1724 (s), 1759 (w), 2671 (w), 2927 (w), 2976 (w), 3082 (w), 3134 (w).

6.2.4 Synthese von 1-Benzyl-3-iod-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**2d**)^[36]**2d**

C₁₄H₁₁IN₂
[334.16]

In einem 100 mL Zweihalskolben wurden 7-Azaindol (**2a**) (591 mg, 5.00 mmol) und Kaliumhydroxid (701 mg, 12.5 mmol) eingewogen und in DMF (10.0 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Iod (1.27 g, 5.05 mmol) in DMF (10.0 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei RT 45 min lang gerührt. Nach der Zugabe von Kaliumhydroxid (701 mg, 12.5 mmol) wurde bei RT 10 min lang gerührt, bis die Zugabe einer vorbereiteten Lösung von Benzylbromid (1.25 mL, 10.5 mmol) in DMF (10.0 mL) über einen Zeitraum von 20 min erfolgte. Es wurde bei RT 2.5 h lang weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde über einem Tropftrichter Eiswasser (30 mL) zu der gekühlten Reaktionslösung getropft (Eisbad). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Dies ergab 1.65 g (4.95 mmol, 99 %) des gewünschten Produktes **2d** in Form eines gelben Feststoffes.

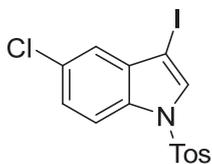
Smb.: 90.5-91.5 °C; **R_f(H:A = 3:1):** 0.42.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 5.48 (s, 2 H, CH₂), 7.21 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.24-7.42 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.71 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.90 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.32 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): 47.4 (CH₂), 54.2 (C_{quart}), 116.8 (CH), 122.4 (C_{quart}), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 133.1 (CH), 138.0 (C_{quart}), 143.9 (CH), 146.8 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 334 (71) [M⁺], 333 (33), 207 (41) [C₁₃H₁₁N₂⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (23) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (w), 633 (s), 702 (s), 735 (s), 760 (s), 785 (m), 895 (w), 930 (m), 947 (m), 993 (w), 1028 (w), 1071 (w), 1092 (m), 1115 (w), 1169 (s), 1206 (w), 1246 (w), 1290 (m), 1300 (m), 1308 (m), 1354 (m), 1389 (w), 1418 (s), 1439 (w), 1454 (w), 1485 (w), 1505 (m), 1562 (m), 1593 (w), 2934 (w), 2980 (w), 3048 (w), 3119 (w).

6.2.5 Synthese von 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1H-indol (**2e**)**2e**

C₁₅H₁₁ClINO₂S
[431.67]

In einem 250 mL Zweihalskolben wurden 5-Chlorindol (**1c**) (1.52 g, 10.0 mmol) und Kaliumhydroxid (1.40 g, 25.0 mmol) eingewogen und in DMF (25.0 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Iod (2.56 g, 10.1 mmol) in DMF (25.0 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei RT 45 min lang gerührt. Nach erneuter Zugabe von Kaliumhydroxid (1.40 g, 25.0 mmol) wurde bei RT 10 min lang gerührt, bis die Zugabe einer vorbereiteten Lösung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (4.77 g, 25.0 mmol) in DMF (25.0 mL) über einen Zeitraum von 20 min erfolgte. Es wurde bei RT 2.5 h lang weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde über einem Tropftrichter Eiswasser (200 mL) zu der gekühlten Reaktionslösung getropft (Eisbad). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Dies ergab 4.00 g (9.30 mmol, 93 %) des gewünschten Produktes **2e** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 132.6-133.5 °C; **R_f(H:A = 3:1):** 0.44.

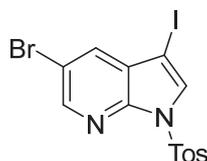
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 2.33 (s, 3 H, CH₃), 7.35 (d, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.41 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.45 (dd, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.92 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.97 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.16 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): 21.1 (CH₃), 114.9 (CH), 121.0 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 129.0 (C_{quart}), 130.4 (CH), 131.9 (CH), 132.3 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 433 (13) [M(Cl³⁷)⁺], 431 (35) [M(Cl³⁵)⁺], 276 (23) [C₈H₄Cl³⁵IN⁺], 155 (72) [C₇H₇O₂S⁺], 149 (20) [C₈H₄Cl³⁵N⁺], 139 (10), 114 (40) [C₈H₄N⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (27) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 652 (w), 667 (s), 702 (m), 745 (s), 777 (m), 791 (s), 814 (w), 849 (w), 864 (w), 1017(w), 1028 (m), 1090 (m), 1113 (m), 1142 (m), 1169 (m), 1218 (w), 1285 (w), 1360 (w), 1373 (m), 1441 (m).

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, S 7.43; **Gef.:** C 41.62, H 2.42, N 3.11, S 7.73.

6.2.6 Synthese von 5-Brom-3-iod-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**2f**)**2f**

In einem 500 mL Zweihalskolben wurden 5-Brom-7-azaindol (**1d**) (2.00 g, 10.0 mmol) und Kaliumhydroxid (1.40 g, 25.0 mmol) eingewogen und in DMF (50.0 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Iod (2.60 g, 10.1 mmol) in DMF (50.0 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei RT 45 min lang gerührt. Nach erneuter Zugabe von Kaliumhydroxid (1.40 g, 25.0 mmol) wurde bei RT 10 min lang gerührt, bis die Zugabe einer vorbereiteten Lösung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (4.00 g, 21.0 mmol) in DMF (50.0 mL) über einen Zeitraum von 20 min erfolgte. Es wurde bei RT 2 h lang weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde über einem Tropftrichter Eiswasser (500 mL) zu der gekühlten Reaktionslösung getropft (Eisbad). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Dies ergab 4.56 g (9.60 mmol, 96 %) des gewünschten Produktes **2f** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

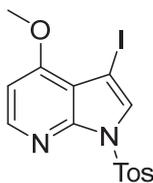
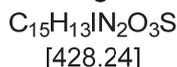
Smb.: 185.9-187.2 °C; **R_f(H:EE = 3:1):** 0.40.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.32 (s, 3 H, CH₃), 7.41 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.96 (d, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.98 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.19 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (d, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 21.6 (CH₃), 116.2 (C_{quart}), 127.1 (C_{quart}), 128.1 (CH), 130.7 (CH), 132.3 (CH), 132.8 (CH), 134.3 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 146.6 (CH), 146.7 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 478 (10) [M(Br⁸¹)⁺], 476 (10) [M(Br⁷⁹)⁺], 414 (31) [C₁₄H₁₀Br⁸¹IN₂⁺], 412 (30) [C₁₄H₁₀Br⁷⁹IN₂⁺], 155 (32) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (16) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 669 (vs), 702 (m), 741 (s), 774 (m), 814 (m), 885 (m), 1017 (m), 1028 (s), 1088 (m), 1121 (w), 1144 (s), 1171 (s), 1192 (m), 1244 (w), 1273 (w), 1300 (w), 1323 (w), 1373 (w), 1439 (w), 1493 (w), 1555 (w), 1595 (w), 2675 (w), 2920 (w), 2048 (w), 3088 (w), 3138 (w).

6.2.7 Synthese von 3-Iod-4-methoxy-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**2g**)**2g**

In einem 250 mL Zweihalskolben wurden 4-Methoxy-7-azaindol (**1e**) (0.74 g, 5.00 mmol) und Kaliumhydroxid (0.70 g, 12.5 mmol) eingewogen und in DMF (30.0 mL) gelöst. Über einen Zeitraum von 10 min wurde eine Lösung von Iod (1.28 g, 5.05 mmol) in DMF (30.0 mL) zugegeben. Anschließend wurde bei RT 45 min lang gerührt. Nach erneuter Zugabe von Kaliumhydroxid (0.70 g, 12.5 mmol) wurde bei RT 10 min lang gerührt, bis die Zugabe einer vorbereiteten Lösung von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.00 g, 10.5 mmol) in DMF (30.0 mL) über einen Zeitraum von 20 min erfolgte. Es wurde bei RT 2.5 h lang weitergerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde über einem Tropftrichter Eiswasser (150 mL) zu der gekühlten Reaktionslösung getropft (Eisbad). Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Dies ergab 2.02 g (4.70 mmol, 94 %) des gewünschten Produktes **2g** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 164.4-165.4 °C; **R_f(H:EE = 3:1):** 0.34.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.32 (s, 3 H, CH₃), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 6.90 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.40 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.87 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.97 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.25 (d, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 21.5 (CH₃), 56.5 (OCH₃), 57.4 (C_{quart}), 102.6 (CH), 112.5 (C_{quart}), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 130.5 (CH), 134.6 (C_{quart}), 146.3 (C_{quart}), 147.6 (C_{quart}), 148.0 (CH), 160.4 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 428 (46) [M⁺], 365 (15), 364 (100) [C₁₅H₁₃IN₂O⁺], 274 (15), 273 (100) [C₈H₆IN₂O⁺], 243 (22), 237 (12), 155 (13) [C₇H₇O₂S⁺], 131 (23), 116 (62) [C₇H₄N₂⁺], 91 (73) [C₇H₇⁺], 65 (22) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 627 (s), 664 (s), 685 (s), 702 (m), 721 (s), 764 (w), 787 (m), 799 (w), 808 (s), 868 (w), 955 (w), 1015 (m), 1043 (w), 1088 (m), 1119 (s), 1163 (m), 1180 (s), 1215 (m), 1248 (w), 1269 (w), 1290 (m), 1312 (w), 1325 (m), 1360 (w), 1371 (s), 1398 (w), 1435 (w), 1452 (w), 1460 (w), 1489 (m), 1551 (w), 1572 (m), 1595 (m), 1676 (w), 1894 (w), 2778 (w), 2845 (w), 2887 (w), 2903 (w), 2949 (w), 2986 (w), 3034 (w), 3065 (w), 3096 (w), 3142 (w).

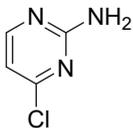
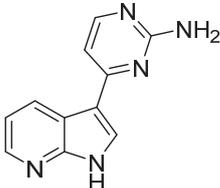
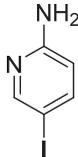
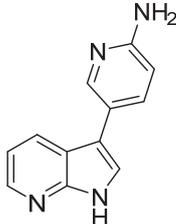
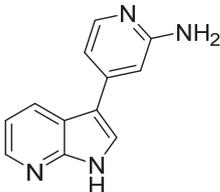
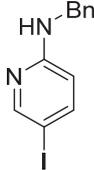
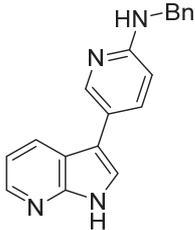
6.3 Produktsynthesen

6.3.1 Allgemeine Synthesevorschrift (AVI) zur Synthese von Meriolin-Derivaten **5** über die *Masuda-Suzuki-Sequenz*^[36]

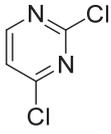
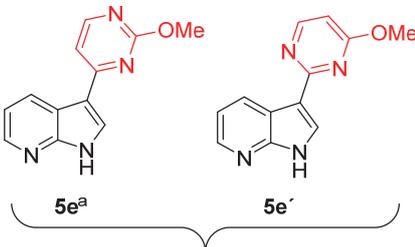
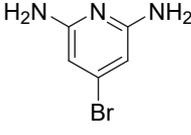
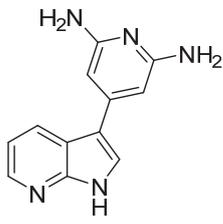
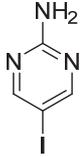
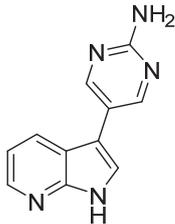
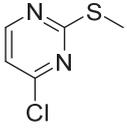
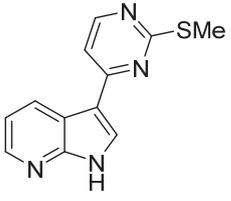
In einem sekurierten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre 3-Iod-1-tosyl-1*H*-7-azaindol (**2a**) (398 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (35.0 mg, 0.03 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander trockenes Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt. Es folgte die Zugabe von Methanol (5.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt wurde, erfolgte nacheinander die Zugabe eines Heteroarylhalogenids **4** (1.00 mmol) und von Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 100 °C 18-42 h lang gerührt (für genaue Reaktionszeiten, siehe Analytik der einzelnen Verbindungen). Nach der Zugabe von NaOH-Mikrogranulat (100 mg, 2.50 mmol) wurde bei 100 °C weitere 4 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Dichlormethan:Methanol:wässriger Ammoniaklösung. Zur weiteren Reinigung wurde in Dichlormethan oder Pentan suspendiert, der Überstand entfernt und 48 h lang bei 70 °C im Hochvakuum getrocknet. In **Tabelle 6.1** sind die Einwaagen der Heteroarylhalogenide **4**, die Ausbeuten der isolierten Produkte **5** und die Gradienten der verwendeten Eluenten vermerkt.

Anmerkung: Die Verbindungen 5a, 5c und 5e wurden bereits in der Masterarbeit synthetisiert.^[232]

Tab. 6.1: Experimentelle Details zur Synthese der Meriolin-Derivate 5.

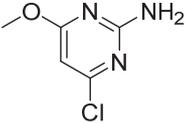
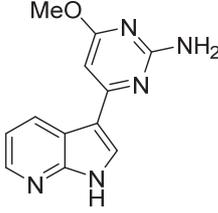
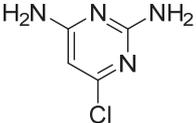
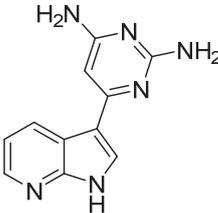
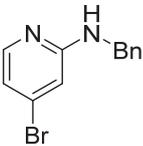
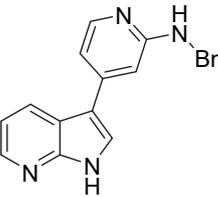
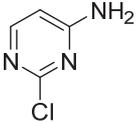
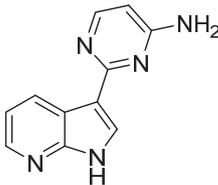
Heteroarylhalogenid 4	Produkt 5	Eluent [mL]	Ausbeute
 <p>4a 130 mg</p>	 <p>5a</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:3:1 [300] → 100:4:1 [300] → 100:5:1 [500] → 100:6:1 [500]	90 %
 <p>4b 220 mg</p>	 <p>5b</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:1:1 [600] → 100:2:1 [500] → 100:3:1 [400] → 100:4:1 [400] → 100:5:1 [400]	91 %
 <p>4c 173 mg</p>	 <p>5c</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:2:1 [400] → 100:3:1 [400] → 100:4:1 [800]	75 %
 <p>4d 310 mg</p>	 <p>5d</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:1:1 [1500]	77 %

Tab. 6.1 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Meriolin-Derivate 5.

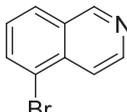
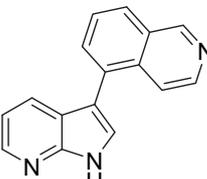
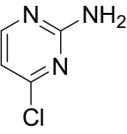
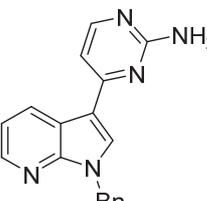
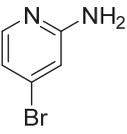
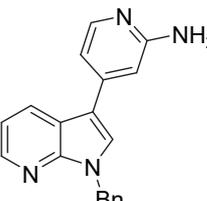
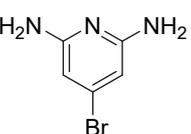
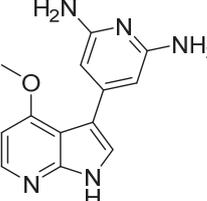
Heteroarylhalogenid 4	Produkt 5	Eluent [mL]	Ausbeute
 4e 149 mg	 Verhältnis 3:1	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:1:1 [300] → 100:2:1 [300] → 100:3:1 [300]	53 % ^a
 4f 188 mg	 5f	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:8:1 [400] → 100:9:1 [800]	67 %
 4g 221 mg	 5g	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:6:1 [400] → 100:7:1 [800]	47 %
 4h 161 mg	 5h	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:1:1 [400] → 100:2:1 [300] → 100:3:1 [600]	83 %

^a Konnte nicht vom korrespondierendem Regioisomer getrennt werden, da die R_f-Werte identisch sind.

Tab. 6.1 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Meriolin-Derivate 5.

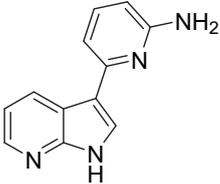
Heteroarylhalogenid 4	Produkt 5	Eluent [mL]	Ausbeute
 <p>4i 160 mg</p>	 <p>5i</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:2:1 [400] → 100:3:1 [400] → 100:4:1 [400]	62 %
 <p>4j 145 mg</p>	 <p>5j</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:7:1 [400] → 100:8:1 [800]	53 %
 <p>4k 263 mg</p>	 <p>5k</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:1:1 [400] → 100:2:1 [350] → 100:3:1 [400]	83 %
 <p>4l 130 mg</p>	 <p>5l</p>	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:2:1 [1400]	77 %

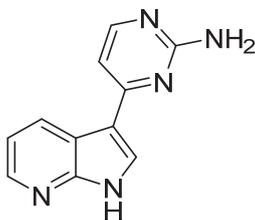
Tab. 6.1 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Meriolin-Derivate 5.

Heteroarylhalogenid 4	Produkt 5	Eluent [mL]	Ausbeute
 4m 208 mg	 5m	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:2:1 [1400]	78 % ^a
 4a 130 mg	 5n	H:A: 1:1 [1000]	96 %
 4c 173 mg	 5o	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:2:1 [1500]	97 %
 4f 188 mg	 5p	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:8:1 [1200]	98 % ^b

^a Synthese erfolgte in DME/H₂O (9.0 mL/1.0 mL) als Lösemittel für die *Suzuki*-Kupplung. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Analytik in Methanol entschützt (vgl. 6.3.1.13 Synthese von 5-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)isochinolin(5m)). ^b Anstelle von 3-Iod-1-tosyl-1H-azaindol (2a) wurde 3-Iod-4-methoxy-1-tosyl-1H-azaindol (2g) als Startmaterial eingesetzt.

Tab. 6.1 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Meriolin-Derivate 5.

Heteroarylhalogenid 4	Produkt 5	Eluent [mL]	Ausbeute
 4n 173 mg	 5q	DCM:MeOH:NH ₃ : 100:2:1 [1400]	74 %

6.3.1.1 Synthese von 4-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (**5a**)**5a**

C₁₁H₉N₅
[211.23]

Die Synthese erfolgte analog zur **AV1**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 18 h. Das gewünschte Produkt **5a** konnte mit einer Ausbeute von 190 mg (0.90 mmol, 90 %) in Form eines leicht gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 264.0-265.5 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:7:1): 0.34.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 6.48 (s, 2 H, NH₂), 7.05 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.18 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.13 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.28 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.33 (d, ³J_{HH} = 2.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.91 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.18 (s, 1 H, NH).

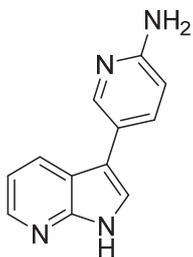
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 105.0 (CH), 112.5 (C_{quart}), 116.7 (CH), 117.8 (C_{quart}), 128.4 (CH), 130.7 (CH), 143.4 (CH), 149.2 (C_{quart}), 157.3 (CH), 162.1 (C_{quart}), 163.5 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 211 (100) [M⁺], 210 (48) [M-H⁺], 183 (6) [C₁₁H₉N₃⁺], 170 (40) [C₁₀H₈N₃⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 633 (s), 664 (m), 714 (m), 770 (s), 793 (m), 806 (s), 841 (w), 887 (m), 988 (w), 1028 (w), 1111 (m), 1125 (m), 1167 (m), 1221 (m), 1242 (m), 1279 (m), 1304 (m), 1331 (m), 1420 (m), 1458 (m), 1489 (m), 1512 (m), 1555 (m), 1655 (m), 2540 (w), 2567 (w), 2718 (w), 2814 (w), 2835 (w), 2866 (w), 2913 (w), 2967 (w), 2976 (w), 3019 (m), 3067 (m), 3082 (m), 3107 (m), 3132 (m), 3277 (m).

Analyse ber. für C₁₁H₉N₅ (211.2): C 62.55, H 4.29, N 33.16; **Gef.:** C 62.24, H 4.17, N 32.82.

ESI HRMS ber. für [C₁₁H₉N₅+H]⁺: 212.0936; **Gef.:** 212.0934.

6.3.1.2 Synthese von 5-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (**5b**)**5b**

C₁₂H₁₀N₄
[210.24]

Die Synthese erfolgte analog zur **AV1**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das gewünschte Produkt **5b** konnte mit einer Ausbeute von 194 mg (0.92 mmol, 92 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 209.0-211.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:4:1): 0.23.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 5.87 (s, 2 H, NH₂), 6.54 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.10 (dd, ³J_{HH} = 4.6, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.67 (d, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.71 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.16 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.24 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.26 (d, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.73 (s, 1H, NH).

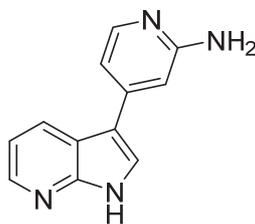
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 108.1 (CH), 112.1 (C_{quart}), 115.6 (CH), 117.3 (C_{quart}), 119.3 (C_{quart}), 121.9 (CH), 127.3 (CH), 135.5 (CH), 142.7 (CH), 145.2 (CH), 148.9 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 210 (100) [M⁺], 209 (15) [M-H⁺], 182 (14) [C₁₀H₇N₄⁺], 182 (14) [C₁₁H₈N₃⁺], 155 (13) [C₉H₅N₃⁺], 142 (11) [C₉H₅N₂⁺], 91 (6) [C₅H₃N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 627 (m), 654 (w), 692 (w), 725 (w), 756 (m), 764 (s), 819 (m), 820 (m), 833 (w), 849 (w), 897 (w), 957 (w), 1020 (w), 1072 (w), 1109 (w), 1120 (w), 1142 (w), 1236 (w), 1256 (w), 1269 (w), 1295 (w), 1335 (w), 1395 (m), 1424 (w), 1497 (m), 1533 (m), 1582 (w), 1614 (w), 1643 (m), 2565 (w), 2606 (w), 2655 (w), 2687 (w), 2720 (w), 2776 (w), 2818 (w), 2864 (w), 2914 (w), 2974 (w), 3011 (w), 3059 (w), 3080 (w), 3111 (w), 3331 (w).

Analyse ber. für C₂₀H₂₃BN₂O₄S (210.2): C 68.56, H 4.76, N 26.65; **Gef.:** C 68.41, H 4.79, N 26.36.

ESI HRMS ber. für $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5+\text{H}]^+$: 211.0984; Gef.: 211.0979.

6.3.1.3 Synthese von 4-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (**5c**)**5c**

C₁₂H₁₀N₄
[210.24]

Die Synthese erfolgte analog zur **AV1**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 22 h. Das gewünschte Produkt **5c** konnte mit einer Ausbeute von 157 mg (0.75 mmol, 75 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 265.0-266.2 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:4:1): 0.23.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 5.83 (s, 2 H, NH₂), 6.86 (dd, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 6.88 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.19 (dd, ³J_{HH} = 4.6, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.89 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.99 (d, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.29 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.32 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.05 (s, 1 H, NH).

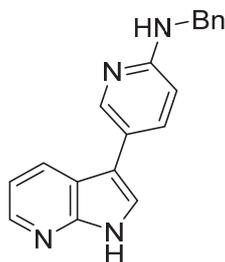
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 104.1 (CH), 109.7 (CH), 112.4 (C_{quart}), 116.2 (CH), 117.1 (C_{quart}), 125.2 (CH), 127.7 (CH), 143.1 (CH), 143.1 (C_{quart}), 148.0 (CH), 149.1 (C_{quart}), 160.4 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 210 (100) [M⁺], 209 (24) [M-H⁺], 183 (24) [C₁₁H₉N₃⁺], 182 (20) [C₁₁H₈N₃⁺], 170 (22) [C₁₀H₈N₃⁺], 155 (13) [C₁₀H₇N₂⁺], 91 (9) [C₅H₃N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 627 (m), 665 (w), 694 (w), 741 (m), 766 (s), 775 (s), 799 (m), 837 (w), 882 (m), 934 (w), 963 (w), 991 (m), 1015 (w), 1026 (w), 1072 (w), 1090 (w), 1111 (w), 1142 (w), 1161 (w), 1236 (w), 1244 (w), 1289 (m), 1314 (w), 1323 (w), 1373 (w), 1420 (m), 1466 (w), 1482 (w), 1503 (w), 1522 (m), 1537 (w), 1578 (w), 1601 (w), 1638 (w), 3077 (w), 3175 (w), 3449 (w), 3468 (w).

Analyse ber. für C₁₂H₁₀N₄ (210.2): C 68.56, H 4.79, N 26.65; **Gef.:** C 68.52, H 4.68, N 26.39.

ESI HRMS ber. für [C₁₂H₁₀N₄+H]⁺: 211.0984; **Gef.:** 211.0980.

6.3.1.4 Synthese von *N*-Benzyl-5-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (**5d**)**5d**

$C_{19}H_{16}N_4$
[300.36]

Die Synthese erfolgte analog der **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 22 h. Das gewünschte Produkt **5d** konnte mit einer Ausbeute von 232 mg (0.77 mmol, 77 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 238.2-239.6 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1):** 0.35.

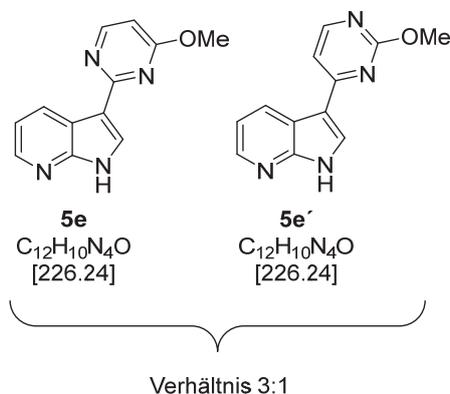
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 4.52 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 6.62 (d, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.06 (t, $^3J_{HH}$ = 6.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.09 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.6, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.22 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.32 (t, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.36 (d, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.68 (d, $^4J_{HH}$ = 2.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.73 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.16-8.18 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.23 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.33 (d, $^3J_{HH}$ = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.73 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 44.3 (CH₂), 108.3 (CH), 112.1 (C_{quart}), 115.7 (CH), 117.3 (C_{quart}), 119.2 (C_{quart}), 122.0 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 135.3 (CH), 140.8 (C_{quart}), 142.7 (CH), 144.9 (CH), 148.9 (C_{quart}), 157.0 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 301 (21) [M(C¹³)⁺], 300 (100) [M⁺], 299 (25), 223 (17) [C₁₄H₉N₄⁺], 196 (40), 195 (31) [C₁₂H₉N₃⁺], 194 (19) [C₁₂H₈N₃⁺], 182 (16) [C₁₁H₈N₃⁺], 155 (25) [C₁₀H₇N₂⁺], 106 (57) [C₇H₈N⁺], 91 (36) [C₇H₇⁺], 65 (11) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (s), 654 (s), 700 (s), 752 (s), 802 (s), 822 (w), 895 (m), 959 (m), 1020 (m), 1078 (m), 1103 (m), 1126 (m), 1134 (m), 1148 (m), 1177 (w), 1223 (m), 1271 (s), 1294 (s), 1319 (w), 1335 (m), 1392 (m), 1418 (m), 1456 (m), 1514 (m), 1549 (s), 1607 (m), 1612 (m), 2876 (w), 2920 (w), 2978 (w), 3030 (w), 3078 (w), 3129 (w), 3210 (w).

Analyse ber. für $C_{19}H_{16}N_4$ (300.4): C 75.98, H 5.37, N 18.65; **Gef.:** C 75.68, H 5.40, N 18.37.

6.3.1.5 Synthese von 3-(4-Methoxypyrimidin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**5e**)

Die Synthese erfolgte analog zur **AV1**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das Produkt **5e** konnte mit einer Ausbeute von 120 mg (0.53 mmol, 53 %) in Form eines leicht gelben Feststoffes isoliert werden. Das erhaltene Produkt ist mit dem korrespondierenden Regioisomer **5e'** verunreinigt (Verhältnis 3:1). Das Verhältnis konnte über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden.

Smb.: 252.9-256.0 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:4:1):** 0.33.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 4.07 (s, 3 H, OCH₃), 6.68 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.24 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.6, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.31 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.33 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.51 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.80 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.26 (s, 1 H, NH).

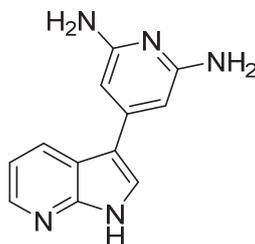
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 151 MHz): δ = 53.4 (CH₃), 103.9 (CH), 113.4 (C_{quart}), 117.0 (CH), 118.0 (C_{quart}), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 143.4 (CH), 149.2 (C_{quart}), 157.8 (CH), 162.7 (C_{quart}), 168.7 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 226 (100) [M⁺], 225 (47) [M-H⁺], 197 (25), 196 (11) [C₁₁H₆N₃O⁺], 195 (19) [C₁₁H₇N₄⁺], 144 (28) [C₉H₈N₂⁺], 143 (15) [C₉H₇N₂⁺], 116 (8) [C₇H₄N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (m), 621 (m), 700 (w), 768 (s), 799 (s), 812 (s); 870 (s), 895 (w), 1011 (m), 1044 (w), 1055 (w), 1109 (w), 1126 (w), 1180 (w), 1194 (w), 1223 (w), 1242 (w), 1275 (m), 1294 (m), 1317 (m), 1337 (m), 1362 (w), 1373 (w), 1408 (m), 1427 (w), 1460 (s), 1496 (w), 1537 (s), 1559 (s), 2629 (w), 2691 (w), 2710 (w), 2737 (w), 2756 (w), 2791 (w), 2818 (w), 2876 (w), 2887 (w), 2957 (w), 3038 (w), 3063 (w), 3092 (w), 3115 (w), 3138 (w).

ESI HRMS ber. für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$: 227.0933; Gef.: 227.0929.

Da beide Regioisomere nicht separiert werden konnten, wurde eine regioselektive Synthese unter **6.3.4 Synthese von 3-(2-Methoxypyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (5e')** durchgeführt.

6.3.1.6 Synthese von 4-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin-2,6-diamin (**5f**)**5f**

C₁₂H₁₁N₅
[225.25]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das gewünschte Produkt **5f** konnte mit einer Ausbeute von 150 mg (0.67 mmol, 67 %) in Form eines orangen Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 274.0-275.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:10:1): 0.20.

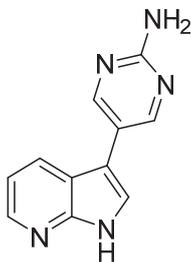
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 5.33 (bs, 4 H, NH₂), 6.05 (s, 2 H, CH_{Ar}), 7.15 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.74 (d, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.14-8.44 (m, 2 H, CH_{Ar}), 11.88 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 93.0 (CH), 113.6 (C_{quart}), 115.9 (CH), 117.3 (C_{quart}), 124.0 (CH), 127.7 (CH), 142.9 (CH), 144.3 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 226 (14) [M(C¹³)⁺], 225 (100) [M⁺], 198 (21) [C₁₁H₁₀N₄⁺], 170 (7) [C₁₀H₈N₃⁺], 155 (4) [C₁₀H₇N₂⁺], 118 (5) [C₇H₆N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (vs), 633 (s), 667 (s), 687 (s), 721 (s), 733 (s), 768 (s), 795 (s), 831 (w), 895 (m), 934 (w), 961 (m), 1044 (w), 1063 (w), 1088 (w), 1113 (m), 1130 (m), 1157 (w), 1202 (m), 1219 (m), 1271 (s), 1292 (m), 1335 (m), 1364 (w), 1375 (w), 1393 (w), 1422 (m), 1456 (m), 1474 (m), 1493 (s), 1526 (m), 1578 (w), 1603 (w), 1614 (w), 1667 (m), 2361 (w), 2631 (w), 2731 (w), 2749 (w), 2785 (w), 2826 (w), 2887 (w), 2926 (w), 2982 (w), 3032 (w), 3082 (w), 3102 (w), 3119 (w).

Analyse ber. für C₁₂H₁₁N₄ (225.3): C 63.99, H 4.92, N 31.09; **Gef.:** C 63.89, H 4.88, N 30.80.

6.3.1.7 Synthese von 5-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (**5g**)**5g**

C₁₁H₉N₅
[211.23]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das gewünschte Produkt **5g** konnte mit einer Ausbeute von 100 mg (0.47 mmol, 47 %) in Form eines leicht gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 271.0-272.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:6:1): 0.18.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 6.60 (s, 2 H, NH₂), 7.12 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.79 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.19 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.26 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.59 (s, 2 H, CH_{Ar}), 11.85 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 108.9 (C_{quart}), 115.8 (CH), 117.1 (C_{quart}), 117.7 (C_{quart}), 122.4 (CH), 127.4 (CH), 142.9 (CH), 148.8 (C_{quart}), 155.5 (CH), 162.0 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 211 (100) [M⁺], 184 (8) [C₁₀H₈N₄⁺], 170 (8) [C₁₀H₁₀N₃⁺], 156 (7) [C₁₀H₁₀N₂⁺], 142 (12) [C₉H₆N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (s), 633 (s), 667 (s), 683 (s), 725 (s), 768 (s), 795 (s), 832 (w), 895 (m), 936 (m), 961 (m), 1088 (w), 1113 (m), 1130 (m), 1202 (m), 1219 (m), 1271 (s), 1292 (m), 1335 (m), 1393 (m), 1422 (s), 1456 (m), 1476 (m), 1493 (s), 1526 (m), 1578 (m), 1668 (m), 2729 (w), 2749 (w), 2824 (w), 2926 (w), 2982 (w), 3032 (w), 3082 (m), 3121 (m).

Analyse ber. für C₁₁H₉N₅ (211.2): C 62.55, H 4.29, N 33.16; **Gef.:** C 62.29, H 4.00, N 33.07.

6.3.1.8 Synthese von 3-(2-(Methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**5h**)**5h**

$C_{12}H_{10}N_4S$
[242.30]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das gewünschte Produkt **5h** konnte mit einer Ausbeute von 201 mg (0.83 mmol, 83 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 217.0-218.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1): 0.31.

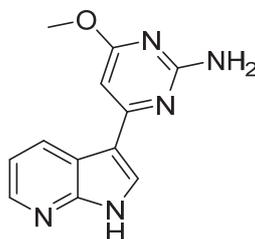
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.62 (s, 3 H, CH₃), 7.26 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.64 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.33 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.57 (d, ³J_{HH} = 3.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.76 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.44 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 13.7 (CH₃), 111.2 (CH), 111.5 (C_{quart}), 117.3 (CH), 117.5 (C_{quart}), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 143.8 (CH), 149.4 (C_{quart}), 156.5 (CH), 161.7 (C_{quart}), 171.2 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 243 (18) [M(C¹³)⁺], 242 (100) [M⁺], 241 (23) [M-H⁺], 196 (30), 195 (62) [C₁₁H₇N₄⁺], 170 (21) [C₁₀H₈N₃⁺], 169 (11) [C₁₀H₇N₃⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 625 (s), 691 (s), 745 (m), 768 (s), 791 (m), 801 (s), 824 (s), 899 (m), 976 (m), 1007 (m), 1146 (m), 1188 (s), 1206 (s), 1238 (m), 1279 (m), 1296 (s), 1339 (s), 1404 (s), 1437 (m), 1456 (m), 1489 (m), 1518 (s), 1537 (m), 1566 (s), 2602 (w), 2735 (w), 2776 (w), 2814 (w), 2864 (w), 2922 (w), 2994 (w), 3024 (w), 3080 (w), 3096 (w), 3127 (w).

Analyse ber. für C₁₂H₁₀N₄S (242.3): C 59.48, H 4.16, N 23.12; S 13.23; **Gef.:** C 59.14, H 4.10, N 22.81, S 13.06.

6.3.1.9 Synthese von 4-Methoxy-6-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (**5i**)**5i**

$C_{12}H_{11}N_5O$
[241.25]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das gewünschte Produkt **5i** konnte mit einer Ausbeute von 150 mg (0.67 mmol, 67 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 267.0-268.0 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1):** 0.38.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 3.83 (s, 1 H; CH_{Ar}), 6.49 (s, 2 H NH₂), 6.51 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.15 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.25 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.27 (s, 1H, CH_{Ar}), 8.86 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.08 (s, 1 H, CH_{Ar}).

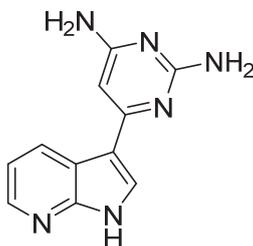
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 52.8 (CH₃), 89.5 (CH), 112.7 (C_{quart}), 116.5 (CH), 117.9 (C_{quart}), 127.6 (CH), 130.6 (CH), 143.2 (CH), 149.0 (C_{quart}), 162.9 (C_{quart}), 163.4 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 242 (15) [M(C¹³)⁺], 241 (100) [M⁺], 240 (56) [M-H⁺], 212 (18) [C₉H₈N₄O⁺], 142 (16) [C₉H₆N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 602 (m), 656 (m), 770 (s), 806 (s), 895 (m), 974 (m), 986 (w), 1038 (w), 1086 (m), 1132 (m), 1153 (w), 1200 (w), 1238 (m), 1248 (s), 1288 (m), 1325 (w), 1366 (s), 1416 (m), 1439 (m), 1481 (m), 1501 (m), 1512 (m), 1560 (s), 1584 (s), 1649 (m), 3215 (w).

Analyse ber. für 90% C₁₂H₁₁N₅O (241.3) und 10% CH₃OH (32.04): C 59.42, H 4.71, N 28.61; **Gef.:** C 59.24, H 4.59, N 28.32. Selbst nachdem bei 80 °C über 42 h lang im Hochvakuum getrocknet wurde konnte eingeschlossenes Lösemittel nicht vollständig entfernt werden.

ESI HRMS ber. für [C₁₂H₁₁N₅O+H]⁺: 242.1036; **Gef.:** 242.1038.

6.3.1.10 Synthese von 6-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (**5j**)**5j**

$C_{11}H_{10}N_6$
[226.24]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 42 h. Das gewünschte Produkt **5j** konnte mit einer Ausbeute von 120 mg (0.53 mmol, 53 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 289.5-291.3 °C (Z); **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1): 0.30.

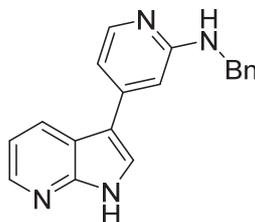
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 5.81 (s, 2 H, NH₂), 6.11 (s, 2 H, NH₂), 6.19 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.14 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.97 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.25 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.68 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.94 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 89.2 (CH), 113.5 (C_{quart}), 116.2 (CH), 117.8 (C_{quart}), 126.1 (CH), 129.8 (CH), 142.9 (CH), 149.0 (C_{quart}), 159.9 (C_{quart}), 163.4 (C_{quart}), 164.7 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 226 (100) [M⁺], 225 (35), 210 (13) [C₁₁H₈N₅⁺], 168 (11) [C₁₀H₆N₃⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (s), 644 (m), 667 (m), 681 (m), 704 (m), 731 (m), 772 (s), 808 (s), 847 (m), 895 (w), 1117 (w), 1134 (w), 1184 (w), 1269 (m), 1292 (w), 1321 (m), 1337 (m), 1402 (m), 1433 (m), 1458 (m), 1491 (m), 1535 (m), 1541 (m), 1578 (m), 1620 (m), 3119 (w).

Analyse ber. für C₁₁H₁₀N₆ (226.2): C 58.40, H 4.46, N 37.15; **Gef.:** C 58.12, H 4.29, N 36.89.

6.2.1.11 Synthese von *N*-Benzyl-4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (**5k**)**5k**

$C_{19}H_{16}N_4$
[300.37]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 18 h. Das gewünschte Produkt **5k** konnte mit einer Ausbeute von 250 mg (0.83 mmol, 83 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 232.0-233.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1): 0.35.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 4.52 (d, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 2 H, CH₂), 6.87 (dd, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 6.91 (s, 1 H, CH_{Ar}), 6.98 (t, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 1 H, NH), 7.15 (dd, ³*J*_{HH} = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.19-7.27 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.29-7.47 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.95 (d, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.99 (d, ³*J*_{HH} = 2.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.20 (dd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.28 (dd, ³*J*_{HH} = 4.7 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.05 (s, 1 H, NH).

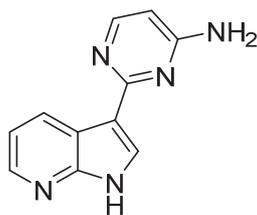
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 44.4 (CH₂), 104.2 (CH), 109.7 (CH), 112.3 (C_{quart}), 116.2 (CH), 117.0 (C_{quart}), 125.3 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 140.8 (C_{quart}), 142.7 (C_{quart}), 143.1 (CH), 147.8 (CH), 149.2 (C_{quart}), 159.3 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 301 (20) [M(C¹³)⁺], 300 (100) [M⁺], 299 (34), 223 (11) [C₁₃H₁₁N₄⁺], 196 (13), 195 (57) [C₁₂H₉N₃⁺], 194 (27) [C₁₂H₈N₃⁺], 168 (13) [C₁₁H₈N₂⁺], 106 (64) [C₇H₈N⁺], 91 (25) [C₇H₇⁺], 65 (9) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 623 (s), 652 (w), 702 (s), 752 (s), 789 (w), 752 (s), 810 (s), 826 (m), 851 (w), 897 (m), 922 (w), 959 (w), 1013 (m), 1028 (m), 1049 (w), 1078 (w), 1088 (m), 1134 (w), 1144 (m), 1081 (w), 1242 (w), 1271 (m), 1287 (m), 1323 (w), 1354 (w), 1412 (m), 1435 (m), 1435 (m), 1456 (m), 1495 (m), 1532 (m), 1557 (m), 1599 (m), 2650 (w), 2733 (w), 2785 (w), 2826 (w), 2843 (w), 2882 (w), 2920 (w), 2988 (w), 3026 (w), 3080 (w), 3109 (w), 3215 (w).

Analyse ber. für 95% C₁₉H₁₆N₄ (300.4) und 5% CH₂Cl₂ (84.93): C 75.12, H 5.33, N 18.39;
Gef.: C 75.10, H 5.37, N 18.08. Selbst nachdem bei 80 °C über 42 h lang im Hochvakuum getrocknet wurde konnte eingeschlossenes Lösemittel nicht vollständig entfernt werden.

ESI HRMS ber. für [C₁₉H₁₆N₄+H]⁺: 301.1448; **Gef.:** 301.1451.

6.3.1.12 Synthese von 2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amin (**5I**)**5I**

$C_{11}H_9N_5$
[211.23]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug 17 h. Das gewünschte Produkt **5I** konnte mit einer Ausbeute von 163 mg (0.77 mmol, 77 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 236.7-238.5 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1):** 0.32.

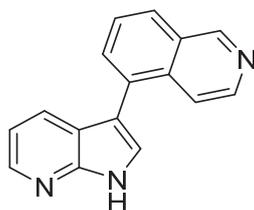
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 3.17 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 6.22 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 6.73 (s, 2 H, NH₂), 7.16 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.09 (d, ³J_{HH} = 2.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.25 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.86 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.98 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 101.5 (CH), 114.2 (C_{quart}), 116.4 (CH), 118.3 (C_{quart}), 128.1 (CH), 130.5 (CH), 143.0 (CH), 149.1 (C_{quart}), 155.0 (CH), 162.4 (C_{quart}), 163.2 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 211 (100) [M⁺], 210 (14) [M-H⁺], 144 (23) [C₈H₆N₃⁺], 143 (10) [C₈H₅N₃⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 601 (m), 626 (m), 698 (m), 710 (m), 721 (m), 748 (m), 773 (m), 792 (m), 802 (m), 826 (m), 862 (w), 899 (w), 986 (w), 1018 (m), 1069 (w), 1098 (w), 1125 (w), 1177 (w), 1196 (w), 1238 (m), 1252 (w), 1273 (w), 1292 (w), 1339 (m), 1364 (m), 1398 (m), 1418 (m), 1431 (m), 1449 (m), 1518 (m), 1628 (m), 2575 (w), 2621 (w), 2677 (w), 2772 (w), 2812 (w), 2874 (w), 2918 (w), 2990 (w), 3028 (w), 3073 (w), 3181 (w), 3192 (w), 3206 (w), 3310 (w), 3399 (w), 3404 (w).

Analyse ber. für C₁₁H₉N₅ (211.2): C 62.55, H 4.29, N 33.16; **Gef.:** C 62.27, H 4.17, N 32.72.

6.3.1.13 Synthese von 5-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)isochinolin (**5m**)**5m**C₁₆H₁₁N₃

[245.29]

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre *tert*-Butyl-3-iod-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (**2c**) (344 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0) (35.0 mg, 0.03 mmol) in trockenem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Die Lösung wurde 10 min lang mit Argon entgast, bevor Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde bei 80 °C Badtemperatur 4 h lang gerührt. Nachdem die Reaktionslösung im Wasserbad auf RT gekühlt wurde, erfolgte nacheinander die Zugabe von DME (9.00 mL) und destilliertem Wasser (1.00 mL), Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol) und 5-Bromisochinolin (**4m**) (209 mg, 1.00 mmol). Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 80 °C erwärmt und 20 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Wasserbad auf RT gekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das *Boc*-geschützte Meriolin-Derivat wurde säulenchromatographisch mit einem Eluenten aus DCM:MeOH:NH₃ (100:2:1) isoliert. Das erhaltene Öl (263 mg, 0.76 mmol) wurde in Methanol (2.00 mL) gelöst, bevor die Zugabe von Natriumhydroxid (80.0 mg, 2.00 mmol) erfolgte. Die Reaktionsmischung wurde bei 70 °C Badtemperatur 4 h lang gerührt. Das Produkt wurde mit DCM (3 x 30.0 mL) und Wasser (20.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **5m** konnte mit einer Ausbeute von 146 mg (0.60 mmol, 78 %) in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 220.1-223.3 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1):** 0.39.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 7.12 (dd, ³J_{HH} = 4.6, 7.9 Hz, ³J_{HH} = 1 H, CH_{Ar}), 7.74-7.88 (m, 4 H, CH_{Ar}), 7.82 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.12 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.32 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz,

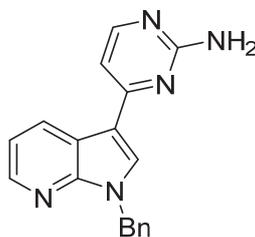
$^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, CH_{Ar} , 8.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_{Ar}), 9.39 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_{Ar}), 12.12 (s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 111.4$ (C_{quart}), 116.1 (CH), 118.3 (CH), 118.9 (C_{quart}), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.9 (C_{quart}), 131.2 (CH), 131.3 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 143.1 (CH), 143.2 (CH), 148.7 (C_{quart}), 152.9 (CH).

EI MS (m/z (%)): 245 (100) [M^+], 244 (53), 227 (41) [$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_2^+$], 219 (17) [$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}^+$], 218 (16) [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}^+$], 216 (12), 194 (31) [$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2^+$], 190 (13) [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}^+$], 95 (15).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 627 (s), 642 (s), 662 (s), 689 (s), 723 (m), 764 (s), 773 (s), 797 (s), 808 (s), 829 (s), 854 (m), 899 (m), 941 (m), 1038 (m), 1059 (s), 1125 (m), 1182 (w), 1211 (m), 1242 (m), 1258 (m), 1294 (s), 1315 (m), 1341 (m), 1366 (w), 1422 (s), 1456 (m), 1487 (m), 1526 (m), 1578 (s), 1602 (m), 2588 (w), 2641 (w), 2731 (w), 2816 (m), 2866 (m), 2891 (m), 2918 (m), 2982 (m), 3022 (m), 3078 (m), 3119 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (245.3): C 78.35, H 4.52, N 17.13; **Gef.:** C 78.08, H 4.52, N 16.94.

6.3.1.14 Synthese von 4-(1-Benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (**5n**)**5n**

$C_{18}H_{15}N_5$
[301.35]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 18 h. Das gewünschte Produkt **5n** konnte mit einer Ausbeute von 290 mg (0.96 mmol, 96 %) in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 78.0-79.0 °C; **R_f(H:A = 1:1):** 0.33.

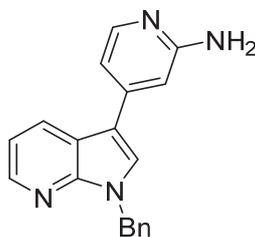
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 5.54 (s, 2 H, CH₂), 6.51 (s, 2 H, NH₂), 7.00 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.25 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.27-7.36 (m, 5 H, CH_{Ar}), 8.15 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.35 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.51 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.93 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 47.5 (CH₂), 105.0 (CH), 112.0 (C_{quart}), 117.2 (CH), 118.1 (C_{quart}), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 137.8 (C_{quart}), 143.6 (CH), 147.8 (C_{quart}), 157.6 (CH), 161.4 (C_{quart}), 163.6 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 302 (17) [M(C¹³)⁺], 301 (85) [M⁺], 300 (63), 224 (19) [C₁₂H₁₀N₅⁺], 207 (23) [C₁₄H₁₁N₂⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (24) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 608 (m), 631 (s), 658 (w), 681 (s), 700 (s), 741 (s), 768 (m), 777 (s), 806 (s), 867 (m), 903 (w), 939 (w), 980 (w), 1034 (w), 1047 (w), 1080 (w), 1099 (m), 1132 (m), 1161 (m), 1173 (s), 1184 (m), 1203 (w), 1221 (m), 1246 (m), 1254 (m), 1306 (m), 1329 (m), 1368 (s), 1391 (m), 1412 (m), 1427 (m), 1452 (s), 1479 (m), 1495 (w), 1533 (vs), 1551 (s), 1572 (s), 1611 (m), 1626 (m), 3040 (w), 3169 (w), 3186 (w), 3304 (w), 3431 (w).

Analyse ber. für C₁₈H₁₅N₅ (301.4): C 71.74, H 5.02, N 23.24; **Gef.:** C 71.70, H 5.01, N 23.07.

6.3.1.15 Synthese von 4-(1-Benzyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (**5o**)**5o**

$C_{19}H_{16}N_4$
[300.37]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 18 h. Das gewünschte Produkt **5o** konnte mit einer Ausbeute von 290 mg (0.97 mmol, 97 %) in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 23.5-25.1 °C; **R_f(H:A = 1:1):** 0.13.

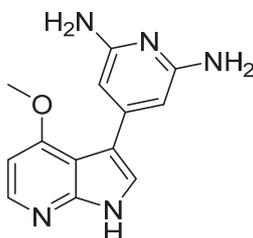
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 5.53 (s, 2 H, CH₂), 5.85 (s, 2 H, NH₂), 6.83 (dd, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 6.86 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.25 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 4.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.31 (m, 5 H, CH_{Ar}), 7.90 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.19 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.36 (m, 2 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): 47.5 (CH₂), 105.0 (CH), 112.0 (C_{quart}), 117.2 (CH), 118.1 (C_{quart}), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 137.8 (C_{quart}), 143.6 (CH), 147.8 (C_{quart}), 157.6 (CH), 161.4 (C_{quart}), 163.6 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 301 (15) [M(C¹³)⁺], 300 (75) [M⁺], 299 (50), 224 (19) [C₁₂H₁₀N₅⁺], 207 (23) [C₁₄H₁₁N₂⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (24) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 615 (s), 633 (m), 652 (m), 696 (s), 727 (s), 762 (m), 777 (s), 793 (m), 812 (s), 839 (m), 857 (w), 880 (m), 957 (w), 997 (w), 1036 (w), 1074 (w), 1094 (w), 1125 (w), 1153 (w), 1186 (m), 1238 (m), 1258 (w), 1292 (w), 1308 (m), 1331 (w), 1339 (w), 1356 (w), 1370 (w), 1397 (m), 1427 (m), 1456 (s), 1481 (m), 1537 (m), 1568 (w), 1603 (s), 1630 (m), 2930 (w), 3009 (w), 3030 (w), 3063 (w), 3098 (w), 3146 (w), 3291 (w), 3451 (w).

Analyse ber. für C₁₉H₁₆N₄ (300.4) und 25 % CH₃OH (32.04): C 74.66, H 5.62, N 18.01; **Gef.:** C 74.39, H 5.22, N 17.92. Selbst nachdem bei 80 °C über 42 h lang im Hochvakuum getrocknet wurde konnte eingeschlossenes Lösemittel nicht vollständig entfernt werden.

6.3.1.16 Synthese von 4-(4-Methoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin-2,6-diamin (5p)**5p**

$C_{13}H_{13}N_5O$
[255.28]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Dauer der *Suzuki*-Kupplung betrug 20 h. Das gewünschte Produkt **5p** konnte mit einer Ausbeute von 250 mg (0.98 mmol, 98 %) in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 255.0-259.8 °C (Z); **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:10:1): 0.30.

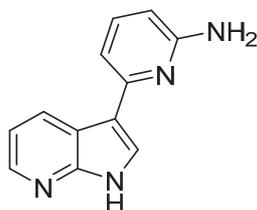
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 3.90 (s, 3 H, CH_{Ar}), 5.23 (s, 4 H, NH₂), 6.00 (s, 2 H, CH_{Ar}), 6.69 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.39 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.11 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.73 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 55.8 (OCH₃), 96.5 (CH), 98.8 (C_{quart}), 107.3 (C_{quart}), 115.4 (C_{quart}), 123.0 (CH), 145.4 (CH), 145.7 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}), 158.7 (C_{quart}), 160.4 (C_{quart}).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (m), 640 (s), 664 (m), 685 (m), 712 (m), 739 (m), 779 (w), 801 (s), 833 (m), 847 (m), 941 (w), 970 (w), 1028 (w), 1057 (w), 1088 (m), 1146 (m), 1181 (w), 1200 (w), 1234 (w), 1248 (m), 1279 (m), 1290 (w), 1317 (m), 1339 (w), 1362 (w), 1393 (m), 1429 (m), 1510 (m), 1530 (m), 1553 (s), 1589 (s), 1614 (m), 2835 (w), 2884 (w), 2901 (w), 2976 (w), 3096 (w), 3146 (w), 3395 (w).

Analyse ber. für C₁₃H₁₃N₅O₂ (255.3): C 61.17, H 5.13, N 27.43; **Gef.:** C 60.93, H 5.11, N 27.17.

ESI HRMS ber. für [C₁₃H₁₃N₅O₂+H]⁺: 256.1193; **Gef.:** 256.1193.

6.3.1.17 Synthese von 6-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-amin (**5q**)**5q**C₁₂H₁₀N₄

[210.24]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVI**. Die Reaktionszeit der *Suzuki*-Kupplung betrug 18 h. Das gewünschte Produkt **5q** konnte mit einer Ausbeute von 155 mg (0.74 mmol, 74 %) in Form eines gelben Feststoffes isoliert werden.

Smb.: 155.1-157.0 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:2:1):** 0.32.

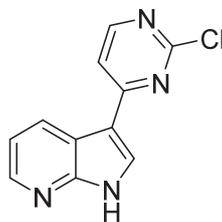
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 5.86 (s, 2 H, NH₂), 6.25 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.00 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.12 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.33-7.40 (m, 1 H, CH_{Ar}), 8.04 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.24 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.85 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.84 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 104.2 (CH), 107.3 (CH), 114.7 (C_{quart}), 116.0 (CH), 117.9 (C_{quart}), 125.0 (CH), 130.4 (CH), 137.3 (CH), 142.8 (CH), 149.1 (C_{quart}), 152.9 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 210 (100) [M⁺], 209 (16), 183 (23) [C₁₁H₉N₃⁺], 182 (14) [C₁₁H₈N₃⁺], 155 (11).

IR (neat): ν[cm⁻¹]: 610 (m), 625 (s), 773 (s), 797 (s), 829 (m), 901 (m), 1001 (m), 1067 (w), 1119 (m), 1159 (m), 1190 (m), 1263 (m), 1278 (m), 1339 (m), 1364 (m), 1410 (m), 1441 (m), 1460 (s), 1495 (m), 1526 (s), 1566 (s), 1616 (m), 2636 (w), 2722 (w), 2770 (w), 2812 (w), 2868 (w), 2988 (w), 3082 (w), 3318 (w).

Analyse ber. für C₁₂H₁₀N₄ (210.2): C 68.56, H 4.79, N 26.65; **Gef.:** C 68.08, H 4.79, N 25.98.

6.3.2 Synthese von 3-(2-Chlorpyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (5r)**5r**C₁₁H₇ClN₄

[230.66]

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre 3-Iod-1-tosyl-1H-azaindol (**2a**) (398 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (35.0 mg, 0.03 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander trockenes Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt, es folgte die Zugabe von dest. Wasser (1.00 mL) und 1,2-Dimethoxyethan (9.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt wurde, erfolgte nacheinander die Zugabe von 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) (149 mg, 1.00 mmol) und Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 100 °C 42 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite[®] adsorbiert. Die Isolierung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Dichlormethan:Methanol:wässrigem Ammoniak (100:1:1). Zur weiteren Reinigung wurde in Dichlormethan suspendiert und bei 70 °C 48 h lang im Hochvakuum getrocknet. Das gewünschte Produkt **5r** konnte mit einer Ausbeute von 150 mg (0.65 mmol, 65 %) in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

Die Synthese erfolgte während der Masterarbeit, die finale Reinigung im Rahmen der Promotion.^[232]

Smb.: 178.0-179.0 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:4:1):** 0.33.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 7.29 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.97 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.35 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.59 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.67 (d, ³J_{HH} = 2.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.72 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 12.60 (s, 1H, NH).

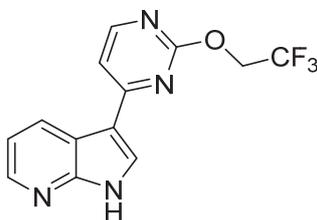
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 110.6 (C_{quart}), 114.5 (CH), 117.4 (C_{quart}), 117.6 (CH), 130.0 (CH), 131.3 (CH), 144.1 (CH), 149.4 (C_{quart}), 159.0 (CH), 160.3 (C_{quart}), 164.5 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 232 (32) [M(Cl³⁷)⁺], 231 (20) [M(Cl³⁷)-H⁺], 230 (100) [M(Cl³⁵)⁺], 229 (21) [M(Cl³⁵)-H⁺], 195 (29) [M-(Cl³⁵)⁺], 168 (19) [C₁₀H₆N₃⁺], 142 (10) [C₉H₆N₂⁺], 141 (10) [C₉H₅N₂⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 625 (m); 687 (m), 708 (w), 750 (m), 761 (s), 791 (s), 824 (s), 845 (w), 897 (m), 893 (w), 978 (m), 1098 (m), 1115 (m), 1138 (m), 1173 (m), 1240 (m), 1285 (m), 1304 (m), 1333 (m), 1354 (s), 1418 (m), 1435 (m), 1472 (m), 1487 (m), 1549 (m), 1572 (s), 2482 (w), 2587 (w), 2608 (w), 2698 (w), 2739 (w), 2749 (w), 2795 (w), 2819 (w), 2833 (w), 2864 (w), 2911 (w), 2961 (w), 3026 (w), 3142 (w).

Analyse ber. für C₁₁H₇ClN₄ (230.7): C 57.28, H 3.06, N 24.29; **Gef.:** C 57.17, H 3.13, N 23.91.

ESI HRMS ber. für [C₁₁H₇Cl³⁵N₄+H]⁺: 231.0437; **Gef.:** 231.0432.

6.3.3 Synthese von 3-(2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (5s)**5s**

C₁₃H₉F₃N₄O
[294.24]

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre 3-Iod-1-tosyl-1H-azaindol (**2a**) (398 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (35.0 mg, 0.03 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt, es folgte die Zugabe von Trifluorethanol (5.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt wurde, erfolgte nacheinander die Zugabe eines 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) (149 mg, 1.00 mmol) und Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 100 °C 42 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Dichlormethan:Aceton (100:1). Das gewünschte Produkt **5s** konnte mit einer Ausbeute von 82 mg (0.28 mmol, 28 %) in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

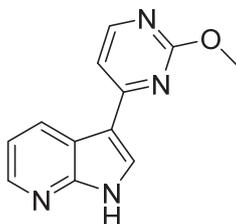
Smb.: 110.2-112.1 °C; **R_f(DCM:A = 100:1):** 0.80.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 5.16 (q, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 6.89 (d, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.36 (dd, ³J_{HH} = 4.8, 7.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.16 (dd, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.53 (d, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1 H, NH), 8.76 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.83 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ = 62.9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 34.7$ Hz CH_2), 63.4 (C_{quart}), 105.5 (CH), 118.8 (CH), 122.0 (C_{quart}), 123.8 (C_{quart}), 125.5 (CH), 125.7 (C_{quart}), 130.1 (CH), 143.8 (CH), 147.7 (C_{quart}), 157.3 (C_{quart}), 161.5 (CH), 162.7 (C_{quart}).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 638 (m), 654 (w), 685 (m), 696 (w), 716 (m), 731 (s), 766 (m), 783 (m), 804 (s), 847 (m), 882 (m), 889 (s), 918 (w), 957 (m), 976 (w), 991 (w), 1045 (s), 1074 (m), 1109 (s), 1120 (s), 1140 (s), 1159 (s), 1177 (m), 1200 (m), 1233 (m), 1248 (m), 1262 (s), 1317 (m), 1337 (m), 1371 (m), 1391 (s), 1410 (m), 1427 (w), 1451 (m), 1464 (m), 1528 (m), 1562 (m), 1591 (m), 2967 (w), 3116 (w), 3169 (w).

ESI HRMS ber. für $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$: 295.0807; **Gef.:** 295.0805.

6.3.4 Synthese von 3-(2-Methoxypyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**5e'**)**5e'**

C₁₂H₁₀N₄O
[226.24]

In einem sekurierten Schlenkrohr wurde 3-(2-Chlorpyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**6b**) (357 mg, 0.93 mmol) eingewogen und in Methanol (10.0 mL) suspendiert. Nach der Zugabe von Natriumhydroxid (186 mg, 4.66 mmol) wurde bei 100 °C Badtemperatur 5 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Eluenten aus Dichlormethan:Methanol:wässriger Ammoniaklösung (100:3:1 → 100:4:1 → 100:5:1). Dies ergab 90 mg (0.40 mmol, 43 %) des Produktes **5e'** in Form eines leicht gelben Feststoffes. Zur weiteren Reinigung wurde in *n*-Pentan (10.0 mL) suspendiert. Der abfiltrierte Feststoff wurde bei 80 °C 24 h lang im Hochvakuum getrocknet.

Smb.: 254.0-255.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:1): 0.32.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 4.01 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.25 (dd, ³J_{HH} = 4.6, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.59 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.32 (d, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.56 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.79-8.83 (m, 1 H, CH_{Ar}), 12.40 (s, 1 H, CH_{Ar}).

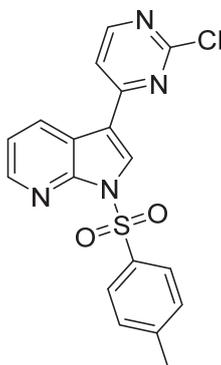
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ = 53.4 (CH₃), 103.9 (CH), 113.4 (C_{quart}), 117.0 (CH), 118.0 (C_{quart}), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 143.4 (CH), 149.2 (C_{quart}), 157.8 (CH), 162.7 (C_{quart}), 168.7 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 226 (100) [M⁺], 225 (44) [M-H⁺], 197 (17), 196 (33) [C₁₁H₆N₃O⁺], 195 (62) [C₁₁H₇N₄⁺], 170 (21), 169 [C₁₀H₇N₃⁺], 149 (21) [C₇H₇N₃O⁺], 84 (15) [C₃H₄N₂O⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 619 (s), 631 (w), 681 (w), 700 (w), 739 (w), 777 (s), 789 (m), 801 (s), 828 (m), 870 (m), 893 (m), 907 (w), 951 (w), 974 (w), 1005 (w), 1040 (w), 1049 (m), 1090 (w),

1113 (m), 1138 (m), 1155 (w), 1171 (w), 1190 (w), 1213 (m), 1244 (w), 1269 (s), 1288 (s), 1342 (s), 1358 (s), 1408 (m), 1436 (w), 1452 (m), 1491 (w), 1518 (w), 1530 (m), 1549 (m), 1570 (m), 2596 (w), 2637 (w), 2774 (w), 2793 (w), 2818 (w), 2843 (w), 2864 (w), 2887 (w), 2929 (w), 2951 (w), 2990 (w), 3015 (w), 3086 (w), 3125 (w).

Analyse ber. für $C_{12}H_{10}N_4O$ (226.2): C 63.71, H 4.46, N 24.76; **Gef.:** C 63.64, H 4.62, N 24.50.

6.3.5 Synthese von 3-(2-Chlorpyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**6b**)**6b**

C₁₈H₁₃ClN₄O₂S
[384.84]

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre 3-Iod-1-tosyl-1H-7-azaindol (**2a**) (398 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (35.0 mg, 0.03 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt, es folgte die Zugabe von einem Gemisch aus DME/H₂O (9.00 mL/1.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt wurde, erfolgte nacheinander die Zugabe von 2,4-Dichlorpyrimidin (**4e**) (149 mg, 1.00 mmol) und Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 80 °C 18 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgte mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Dichlormethan:Aceton (100:1). Das gewünschte Produkt **6b** konnte mit einer Ausbeute von 362 mg (0.94 mmol, 94 %) in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

Smb.: 226.0-227.5 °C (Z); **R_f(DCM:A = 100:1):** 0.59.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 2.35 (s, 3 H, CH_{Ar}), 7.40-7.54 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.08 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.30 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.76 (d, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.78 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.09 (s, 1 H, CH_{Ar}).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ = 21.1 (CH₃), 114.8 (C_{quart}), 116.3 (CH), 119.6 (C_{quart}), 120.5 (CH), 128.0 (CH), 130.2 (CH), 131.5 (CH), 133.9 (C_{quart}), 145.8 (CH), 146.2 (C_{quart}), 146.8 (C_{quart}), 160.2 (CH), 162.5 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 386 (2) [M(Cl³⁷)⁺], 384 (5) [M(Cl³⁵)⁺], 322 (15) [C₁₄H₁₁Cl³⁷N₃O₂S⁺], 321 (12) [C₁₄H₁₀Cl³⁷N₃O₂S⁺], 320 (41) [C₁₄H₁₁Cl³⁵N₃O₂S⁺], 319 (10) [C₁₄H₁₀Cl³⁵N₃O₂S⁺], 155 (17) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (12) [C₄H₃N⁺].

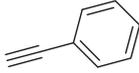
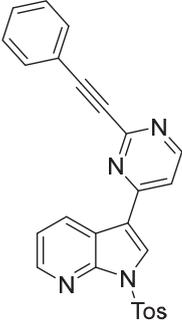
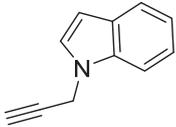
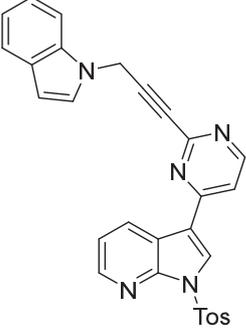
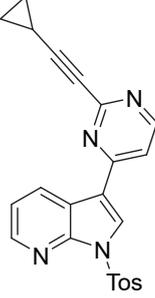
IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (w), 648 (m), 669 (s), 702 (m), 718 (m), 746 (w), 768 (s), 801 (m), 812 (s), 843 (w), 949 (s), 984 (w), 1020 (w), 1034 (w), 1092 (m), 1107 (m), 1150 (s), 1177 (s), 1246 (w), 1265 (w), 1294 (w), 1312 (w), 1325 (m), 1335 (s), 1373 (m), 1391 (s), 1427 (w), 1526 (m), 1547 (w), 1572 (s), 1595 (w), 2855 (w), 2922 (w), 2943 (w), 3011 (w), 3044 (w), 3077 (w), 3107 (w).

Analyse ber. für C₁₈H₁₃ClN₄O₂S (384.8): C 56.18, H 3.41, N 14.56, S 8.33; **Gef.:** C 56.37, H 3.52, N 14.31, S 8.25.

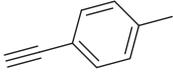
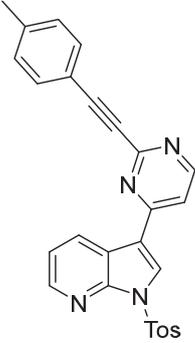
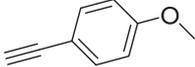
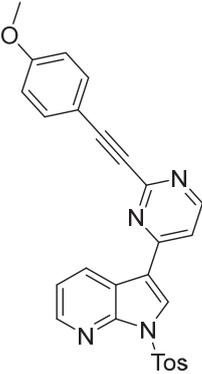
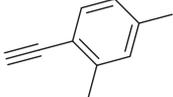
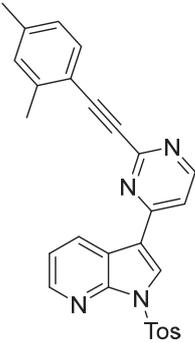
6.3.6 Allgemeine Synthesevorschrift (AVII) zur Synthese von Alkin-substituierten Meriolin-Derivaten 8 über die *Masuda-Suzuki-Sonogashira*-Sequenz

In einem sekurierten Schlenkrohr wurden unter Argon-Atmosphäre 3-Iod-1-tosyl-1*H*-7-azaindol (**2a**) (398 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (35.0 mg, 0.03 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander trockenes Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt. Es folgte die Zugabe von 1,2-Dimethoxyethan (9.00 mL) und dest. Wasser (1.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt worden war, erfolgte nacheinander die Zugabe von 2,4-Dichlorpyridin (**4e**) (149 mg, 1.00 mmol) und Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 80 °C 18 h lang gerührt (für genaue Reaktionszeit, siehe Analytik der einzelnen Verbindungen). Nachdem erneut mit einem Wasserbad auf RT gekühlt worden war, erfolgte die Zugabe von Kupferiodid (19.0 mg, 0.10 mmol) und eines Alkins **7** (1.20 mmol). Im Anschluss wurde im Ölbad bei 45-80 °C 18 h lang (siehe Analytik der entsprechenden Verbindungen) gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Hexan:Aceton. Zur weiteren Reinigung wurde in Hexan:Aceton (95:5) suspendiert, der Überstand entfernt und bei 70 °C 48 h lang im Hochvakuum getrocknet. In **Tabelle 6.2** sind die Alkine **7**, die Ausbeuten der isolierten Produkte **9** und die verwendeten Eluenten vermerkt.

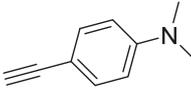
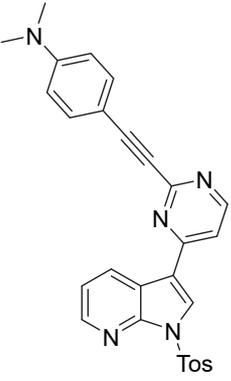
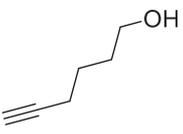
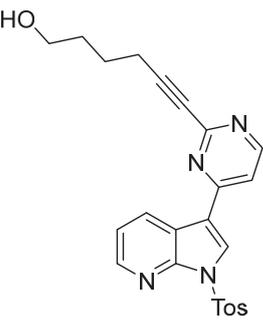
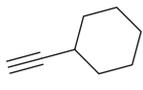
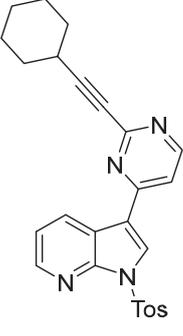
Tab. 6.2: Experimentelle Details zur Synthese der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8**.

Alkin 7	Produkt 8	Eluent [mL]	Ausbeute
 7a 122 mg	 8a	H:A = 10:1 [1500] 8:1 [1000] 7:1 [1000]	68 %
 7b 186 mg	 8b	H:A = 5:1 [1500] 4:1 [1000]	65 %
 7c 80 mg	 8c	H:A = 5:1 [1000]	77 %

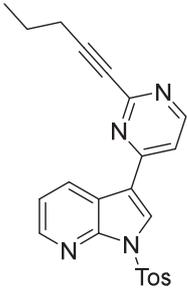
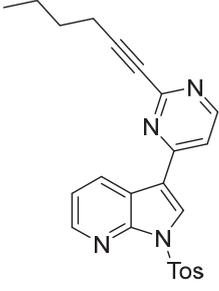
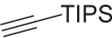
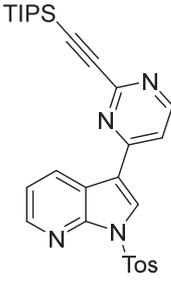
Tab. 6.2 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8**.

Alkin 7	Produkt 8	Eluent [mL]	Ausbeute
 7d 139 mg	 8d	H:A = 5:1 [2000]	47 %
 7e 158 mg	 8e	H:A = 4:1 [2500]	68 %
 7f 156 mg	 8f	H:A = 6:1 [2000]	60 %

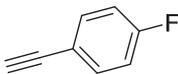
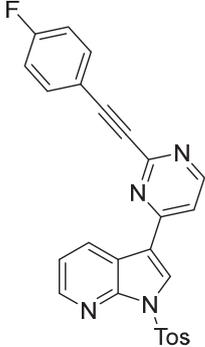
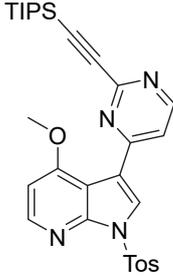
Tab. 6.2 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8**.

Alkin 7	Produkt 8	Eluent [mL]	Ausbeute
 7g 174 mg	 8g	H:A = 3:1 [1500]	24 %
 7h 117 mg	 8h	H:A = 2:1 [1500]	61 %
 7i 130 mg	 8i	H:EE = 3:1 [1600]	69 %

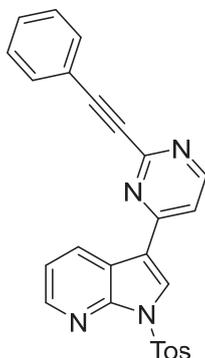
Tab. 6.2 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8**.

Alkin 7	Produkt 8	Eluent [mL]	Ausbeute
 7j 82 mg	 8j	H:EE = 2:1 [1500]	76 %
 7k 98 mg	 8k	H:EE = 2:1 [2000]	41 %
 7l 219 mg	 8l	H:A = 5:1 [1500]	83 %

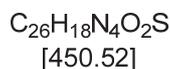
Fortsetzung Tab. 6.2 (Fortsetzung): Experimentelle Details zur Synthese der Alkin-substituierten Meriolin-Derivate **8**.

Alkin 7	Produkt 8	Eluent [mL]	Ausbeute
 7m 144 mg	 8m	H:A = 5:1 [1000]	53 %
 7l 219 mg	 8n	H:A = 5:1 [1800]	57 %

6.3.6.1 Synthese von 3-(2-(Phenylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8a)



8a



Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 80 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 310 mg (0.68 mmol, 68 %) des gewünschten Produktes **8a** in Form eines gelben Feststoffes.

Smb.: 200.3-202.7 °C; **R_f(DCM:A = 6:4):** 0.48.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 2.35 (s, 3 H, CH₃), 7.44-7.54 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.72 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.09 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.23 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.85 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.88 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.03 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): 21.1 (CH₃), 86.2 (C_{quart}), 88.6 (C_{quart}), 115.5 (C_{quart}), 116.4 (CH), 119.8 (CH), 120.4 (C_{quart}), 120.5 (C_{quart}), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (CH), 131.7 (CH), 132.2 (CH), 134.0 (C_{quart}), 145.7 (CH), 146.2 (C_{quart}), 146.9 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 157.8 (CH), 159.8 (C_{quart}).

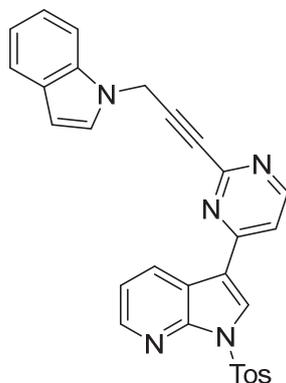
EI MS (m/z (%)): 450 (21) [M⁺], 386 (100) [C₂₁H₁₄N₄O₂S⁺], 385 (36), 296 (11), 268 (12), 267 (19), 155 (13) [C₇H₇O₂S⁺], 142 (14), 141 (12) [C₉H₅N₂⁺], 127 (11), 114 (14) [C₉H₆⁺], 91 (90) [C₇H₇⁺], 65 (14) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 633 (w), 654 (s), 675 (s), 732 (s), 756 (s), 775 (s), 802 (m), 822 (m), 837 (m), 849 (w), 866 (w), 883 (m), 918 (w), 961 (s), 999 (w), 1017 (m), 1036 (m), 1075 (w), 1123 (w), 1155 (s), 1171 (s), 1186 (s), 1244 (m), 1262 (m), 1302 (m), 1335 (w), 1368 (s), 1381

(m), 1398 (s), 1425 (w), 1479 (w), 1491 (m), 1533 (s), 1555 (w), 1570 (s), 1593 (m), 2218 (w), 2918 (w), 3026 (w), 3090 (w), 3107 (w), 3379 (w).

Analyse ber. für $C_{26}H_{18}N_4O_2S$ (450.5): C 69.32, H 4.03, N 12.44, S 7.12; **Gef.:** C 69.11, H 3.75, N 12.19, S 7.31.

6.3.6.2 Synthese von 3-(2-(3-(1*H*-Indol-1-yl)prop-1-in-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**8b**)

**8b**

$C_{29}H_{21}N_5O_2S$
[503.58]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 80 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 327 mg (0.65 mmol, 65 %) des gewünschten Produktes **8b** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 197.9-200.8 °C (Z); **R_f(H:A = 2:1):** 0.36.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 2.34 (s, 3 H, CH₃), 5.48 (s, 2 H, CH₂), 6.52 (dd, ³*J*_{HH} = 3.1 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.10 (t, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.22 (t, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.40-7.48 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.51 (d, ³*J*_{HH} = 3.2 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.60 (d, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.66 (d, ³*J*_{HH} = 8.2 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.07 (d, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.19 (d, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (dd, ³*J*_{HH} = 4.7 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.74 (dd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.76 (d, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.99 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): 21.1 (CH₃), 35.5 (CH₂), 82.8 (C_{quart}), 83.2 (C_{quart}), 101.6 (CH), 110.1 (CH), 115.3 (C_{quart}), 116.5 (CH), 119.5 (CH), 119.7 (C_{quart}), 120.2 (CH), 120.6 (CH), 121.4 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (C_{quart}), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (CH), 131.5 (CH), 133.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 145.6 (CH), 146.1 (C_{quart}), 146.8 (C_{quart}), 151.3 (C_{quart}), 157.7 (CH), 159.7 (C_{quart}).

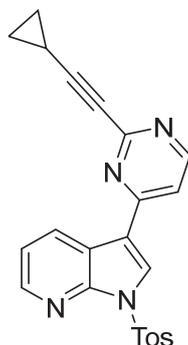
EI MS (m/z (%)): 504 (17) [$M(C^{13})^+$], 503 (50) [M^+], 349 (31) [$C_{18}H_{13}N_4O_2S^+$], 348 (100) [$C_{22}H_{14}N_5^+$], 347 (24), 346 (16), 320 (12), 319 (11), 154 (13) [$C_{11}H_8N^+$], 117 (19) [$C_8H_7N^+$], 116 (10) [$C_8H_6N^+$], 91 (49) [$C_7H_7^+$].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 625 (m), 654 (m), 669 (s), 704 (m), 720 (s), 739 (s), 773 (m), 802 (m), 818 (m), 835 (m), 851 (w), 943 (m), 980 (m), 1005 (m), 1036 (m), 1061 (w), 1088 (m), 1111 (w), 1121 (w), 1155 (m), 1177 (s), 1240 (m), 1265 (m), 1285 (w), 1300 (m), 1323 (w), 1370 (s), 1383 (m), 1397 (s), 1423 (m), 1447 (w), 1466 (w), 1481 (w), 1510 (w), 1530 (m), 1568 (s), 1593 (w), 2245 (w), 2357 (w), 2922 (w), 3050 (w), 3105 (w).

Analyse ber. für $C_{29}H_{21}N_6O_2S$ (503.6): C 69.17, H 4.20, N 13.91, S 6.37; **Gef.:** C 69.56, H 4.01, N 13.36, S 6.51.

ESI HRMS ber. für $[C_{29}H_{21}N_6O_2S+H]^+$: 504.1489; **Gef.:** 504.1484. **HPLC t_r:** 7.40 min (99.5 % Reinheit).

6.3.6.3 Synthese von 3-(2-(Cyclopropylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8c)

**8c**

$C_{23}H_{18}N_4O_2S$
[414.48]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 50 °C 24 h lang gerührt. Dies ergab 320 mg (0.77 mmol, 77 %) des gewünschten Produktes **8c** in Form eines leichtgelben Feststoffes.

Smb.: 209.2-212.3 °C; **R_f(H:A = 2:1):** 0.40.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 0.84-0.89 (m, 2 H, CH₂), 0.95-1.02 (m, 2 H, CH₂), 1.66 (ddd, ³J_{HH} = 5.0, 8.3, 13.3 Hz, 1 H, CH), 2.36 (s, 3 H, CH_{Ar}), 7.44 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.47 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.08 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.12 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.73 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.96 (s, 1 H, CH_{Ar}).

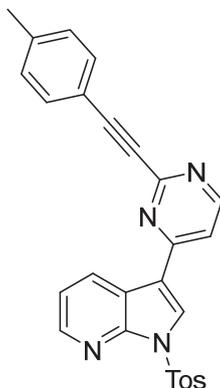
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 8.8 (CH₂), 21.1 (CH₃), 75.9 (C_{quart}), 92.5 (C_{quart}), 115.6 (C_{quart}), 115.8 (CH), 119.8 (C_{quart}), 120.3 (CH), 127.9 (C_{quart}), 129.0 (CH), 130.1 (CH), 131.6 (CH), 134.0 (C_{quart}), 145.6 (CH), 146.1 (C_{quart}), 146.9 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 157.6 (CH), 159.5 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 414 (23) [M⁺], 351 (25), 350 (100) [C₁₈H₁₄N₄O₂S⁺], 349 (31) [C₁₈H₁₃N₄O₂S⁺], 232 (11), 231 (12) [C₁₄H₇N₄⁺], 230 (10) [C₁₄H₆N₄⁺], 155 (13) [C₇H₇O₂S⁺], 114 (11) [C₇H₂N₂⁺], 91 (85) [C₇H₇⁺]. 65 (20) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 621 (m), 654 (m), 673 (s), 687 (w), 708 (m), 735 (w), 760 (m), 777 (m), 808 (m), 831 (m), 856 (m), 943 (m), 976 (w), 993 (w), 1012 (w), 1036 (w), 1045 (m), 1088 (m), 1115 (w), 1126 (w), 1161 (s), 1171 (s), 1184 (s), 1198 (m), 1242 (w), 1265 (m), 1298 (w), 1341 (w), 1368 (s), 1400 (m), 1429 (w), 1533 (m), 1570 (s), 1593 (w), 2227 (w), 2360 (w), 3150 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (414.5): C 66.65, H 4.38, N 13.52, S 7.73; **Gef.:** C 66.32, H 4.39, N 13.25, S 7.67.

6.3.6.4 Synthese von 3-(2-(*p*-Tolylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (8d)

**8d**

$C_{27}H_{20}N_4O_2S$
[464.54]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 50 °C 24 h lang gerührt. Dies ergab 220 mg (0.47 mmol, 47 %) des gewünschten Produktes **8d** in Form eines orangenen Feststoffes.

Smb.: 213.0-214.5 °C; **R_f(H:A = 2:1):** 0.35.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.37 (s, 3 H, CH₃), 7.31 (d, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.45 (d, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.50 (dd, ³*J*_{HH} = 4.8, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.60 (d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.09 (d, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.21 (d, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.47 (dd, ³*J*_{HH} = 4.8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.84 (d, ³*J*_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.88 (dd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.02 (s, 1 H, CH_{Ar}).

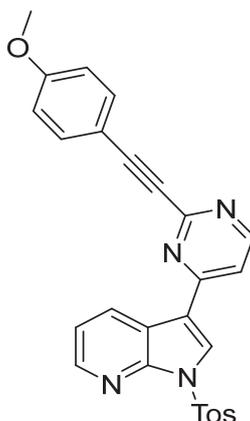
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃), 87.0 (C_{quart}), 88.8 (C_{quart}), 116.0 (C_{quart}), 116.7 (CH), 118.0 (C_{quart}), 120.3 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (CH), 130.6 (CH), 132.2 (CH), 132.6 (CH), 134.5 (C_{quart}), 140.7 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 152.6 (C_{quart}), 158.2 (CH), 160.2 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 464 (26) [M⁺], 401 (31), 400 (100) [C₂₃H₁₈N₃O₂S⁺], 310 (11) [C₁₇H₁₄N₂O₂S⁺], 267 (13), 142 (12), 91 (63) [C₇H₇⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 623 (m), 637 (m), 669 (s), 702 (m), 743 (m), 775 (m), 799 (m), 883 (w), 941 (w), 959 (m), 1018 (w), 1036 (m), 1047 (m), 1090 (m), 1131 (w), 1148 (m), 1175 (s), 1246 (w), 1263 (w), 1300 (w), 1379 (s), 1397 (s), 1423 (m), 1510 (m), 1530 (m), 1570 (m), 2216 (w), 2970 (w), 2990 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (464.5): C 69.81, H 4.34, N 12.06, S 6.90; **Gef.:** C 69.74, H 4.36, N 11.78, S 6.74

6.3.6.5 Synthese von 3-(2-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8e)

**8e**

$C_{27}H_{20}N_4O_3S$
[480.54]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 80 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 327 mg (0.68 mmol, 68 %) des gewünschten Produktes **8e** in Form eines gelben Feststoffes.

Smb.: 178.0-180.8 °C (Z); **R_f(H:A = 4:1):** 0.13.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 2.35 (s, 3 H, CH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 7.05 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.48 (dd, ³J_{HH} = 4.7, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.66 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.09 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.18 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.47 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.82 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.87 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.00 (s, 1 H, CH_{Ar}).

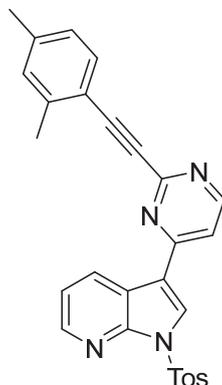
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 21.6 (CH₃), 55.9 (OCH₃), 87.3 (C_{quart}), 88.3 (C_{quart}), 112.8 (C_{quart}), 115.1 (CH), 116.1 (C_{quart}), 116.5 (CH), 120.3 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 130.6 (CH), 132.2 (C_{quart}), 134.5 (CH), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 158.2 (CH), 160.1 (C_{quart}), 161.1 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 480 (8) [M⁺], 416 (20) [C₂₃H₁₈N₃O₂S⁺], 286 (15) [C₁₅H₁₄N₂O₂S⁺], 155 (4) [C₇H₇O₂S⁺], 135 (11), 91 (41) [C₇H₇⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 629 (w), 654 (w), 673 (m), 689 (w), 745 (m), 772 (m), 799 (m), 818 (m), 839 (m), 963 (m), 1028 (w), 1059 (w), 1092 (m), 1117 (w), 1142 (m), 1169 (s), 1182 (m), 1244 (w), 1258 (m), 1292 (w), 1362 (w), 1373 (s), 1397 (m), 1433 (w), 1507 (m), 1555 (w), 1568 (s), 2205 (w), 2220 (w), 2845 (w), 2938 (w), 2997 (w), 3159 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (480.5): C 67.49, H 4.20, N 11.66, S 6.67; **Gef.:** C 67.50, H 4.36, N 11.34, S 6.47.

6.3.6.6 Synthese von 3-(2-((2,4-Dimethylphenyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8f)

**8f**

$C_{28}H_{22}N_4O_2S$
[478.57]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 288 mg (0.60 mmol, 60 %) des gewünschten Produktes **8f** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 189.7-190.8 °C; **R_f(H:A = 6:1):** 0.13.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 2.29 (s, 3 H, CH₃), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.48 (s, 3 H, CH₃), 7.21 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.26 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 3 H, CH_{Ar}), 7.47 (dd, ³J_{HH} = 4.6, 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.09 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.21 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.47 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.84 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.88 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.03 (s, 1 H, CH_{Ar}).

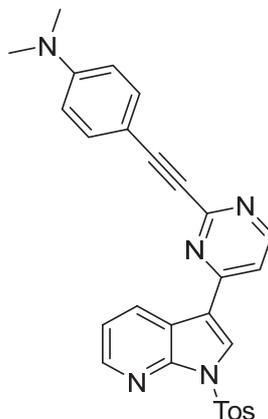
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 20.2 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 85.8 (C_{quart}), 92.8 (C_{quart}), 116.0 (C_{quart}), 116.6 (CH), 120.4 (C_{quart}), 120.7 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 130.2 (CH), 130.6 (CH), 131.4 (CH), 132.1 (CH), 133.1 (CH), 134.5 (C_{quart}), 135.8 (C_{quart}), 138.3 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 158.2 (CH), 160.2 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 479 (13) [M(C¹³)⁺], 478 (42) [M⁺], 414 (25) [C₂₄H₂₁N₃O₂S⁺], 324 (16), 323 (51) [C₂₁H₁₅N₄⁺], 322 (12), 1550(13) [C₇H₇O₂S⁺], 143 (21) [C₉H₇N₂⁺], 142 (10) [C₉H₆N₂⁺], 128 (11) [C₈H₅N₂⁺], 127 (16), 115 (11) [C₇H₃N⁺], 114 (11), 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (16) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 623 (w), 654 (m), 675 (s), 704 (m), 735 (m), 754 (w), 768 (s), 814 (m), 841 (m), 885 (w), 930 (w), 961 (m), 997 (w), 1018 (w), 1036 (m), 1090 (m), 1123 (w), 1152 (m), 1175 (s), 1188 (m), 1229 (w), 1242 (w), 1262 (w), 1294 (w), 1366 (s), 1393 (m), 1412 (w), 1433 (m), 1495 (w), 1530 (m), 1568 (s), 1593 (w), 2222 (w), 2849 (w), 2860 (w), 2914 (w), 2943 (w), 2994 (w), 3156 (w), 3947 (w).

Analyse ber. für C₂₈H₂₂N₄O₂S (478.6): C 70.27, H 4.63, N 11.71, S 6.76; **Gef.:** C 70.42, H 4.56, N 11.51, S 6.99.

6.3.6.7 Synthese von *N,N*-Dimethyl-4-((4-(1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)ethinyl)anilin (**8g**)

**8g**

$C_{28}H_{23}N_5O_2S$
[493.59]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 120 mg (0.24 mmol, 24 %) des gewünschten Produktes **8g** in Form eines gelben Feststoffes.

Smb.: 212.3-216.0 °C (Z); **R_f(H:A = 2:1):** 0.55.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 2.36 (s, 3 H, CH₃), 3.00 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6.76 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.45-7.53 (m, 5 H, CH_{Ar}), 8.10 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.13 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.79 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.89 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.99 (s, 1 H, CH_{Ar}).

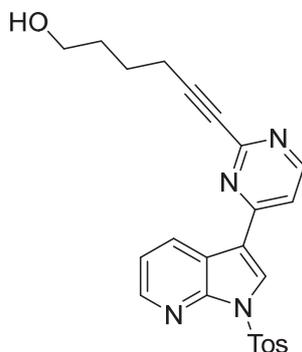
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 21.6 (CH₃), 88.3 (C_{quart}), 89.6 (C_{quart}), 106.5 (C_{quart}), 112.3 (CH), 115.9 (CH), 116.2 (C_{quart}), 120.3 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 132.2 (CH), 134.0 (CH), 134.5 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 151.4 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}), 158.1 (CH), 160.0 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 494 (24) [M(C¹³)⁺], 493 (72) [M⁺], 339 (46), 338 (100) [C₂₁H₁₆N₅⁺], 323 (16) [C₂₀H₁₃N₅⁺], 322 (14) [C₂₀H₁₂N₅⁺], 169 (23) [C₁₁H₉N₂⁺], 155 (10) [C₇H₇O₂S⁺], 142 (16) [C₉H₆N₂⁺], 139 (12) [C₉H₃N₂⁺], 91 (54) [C₇H₇⁺], 65 (13) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 621 (w), 654 (m), 669 (s), 704 (w), 731 (s), 766 (s), 783 (w), 806 (m), 818 (m), 845 (w), 885 (w), 961 (m), 984 (w), 1018 (w), 1036 (w), 1065 (w), 1090 (m), 1111 (w), 1152 (s), 1175 (s), 1186 (m), 1215 (w), 1234 (w), 1246 (w), 1265 (w), 1300 (w), 1329 (w), 1368 (s), 1400 (m), 1427 (w), 1478 (w), 1506 (m), 1522 (m), 1533 (s), 1572 (s), 1595 (w), 1611 (m), 2203 (w), 2315 (w), 2359 (w), 2801 (w), 3030 (w), 3055 (w), 3131 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (493.6): C 68.14, H 4.70, N 14.19, S 6.50; **Gef.:** C 67.86, H 4.54, N 13.93, S 6.79.

6.3.6.8 Synthese von 6-(4-(1-Tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)hex-5-yn-1-ol (**8h**)

**8h**

$C_{24}H_{22}N_4O_3S$
[446.53]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 270 mg (0.61 mmol, 61 %) des gewünschten Produktes **8h** in Form farblosen Feststoffes.

Smb.: 165.5-167.4 °C; **R_f(H:A = 2:1):** 0.15.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 1.59-1.67 (m, 4 H, CH₂), 2.35 (s, 2 H, CH₃), 2.54 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2 H, CH₂), 3.47 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 2 H, CH₂), 4.48 (s, 1 H, OH), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.48 (dd, ³J_{HH} = 4.8, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.08 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.16 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.47 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.77 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.82 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.98 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 18.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 24.9 (CH₂), 32.2 (CH₂), 60.6 (CH₂OH), 81.3 (C_{quart}), 89.8 (C_{quart}), 116.1 (C_{quart}), 116.4 (CH), 120.3 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 130.6 (CH), 132.1 (CH), 134.5 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 158.1 (CH), 160.0 (C_{quart}).

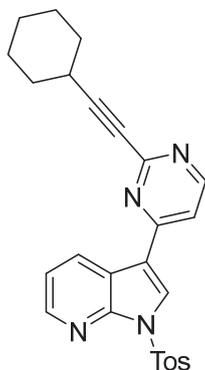
EI MS (*m/z* (%)): 446 (16) [M⁺], 416 (11) [C₂₃H₂₀N₄O₂S⁺], 389 (10), 388 (42) [C₂₁H₁₆N₄O₂S⁺], 324 (17) [C₁₇H₁₄N₃O₂S⁺], 292 (11), 291 (45) [C₁₇H₁₅N₄O⁺], 263 (27) [C₁₆H₁₄N₃O⁺], 247 (12)

[C₁₅H₉N₄⁺], 235 (22), 234 (16), 233 (12) [C₁₄H₉N₄⁺], 155 (13) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (20) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (w), 656 (s), 673 (s), 704 (w), 718 (m), 774 (s), 802 (m), 814 (s), 945 (w), 976 (m), 1015 (w), 1047 (w), 1090 (m), 1113 (w), 1155 (m), 1177 (s), 1200 (m), 1265 (w), 1331 (w), 1370 (w), 1379 (s), 1400 (m), 1431 (w), 1533 (m), 1570 (s), 2237 (w), 2860 (w), 2949 (w), 3281 (w), 3293 (w).

Analyse ber. für C₂₄H₂₂N₄O₃S (446.5): C 64.56, H 4.97, N 12.55, S 7.18; **Gef.:** C 64.40, H 4.99, N 12.32, S 7.00.

6.3.6.9 Synthese von 3-(2-(Cyclohexylethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8i)



8i

$C_{26}H_{24}N_4O_2S$
[456.56]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 315 mg (0.69 mmol, 69 %) des gewünschten Produktes **8i** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 188.8-190.9 °C; **R_f(H:E = 3:1):** 0.18.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 1.31-1.42 (m, 3 H, CH₂), 1.49-1.57 (m, 3 H, CH₂), 1.67-1.74 (m, 2 H, CH₂), 1.86-1.91 (m, 2 H, CH₂), 2.33 (s, 3 H, CH_{Ar}), 2.74 (dq, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ⁴J_{HH} = 4.2, 5.4 Hz, 1 H, CH), 7.45 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.47 (dd, ³J_{HH} = 4.8, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.08 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.14 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.75 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.80 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.97 (s, 1 H, CH_{Ar}).

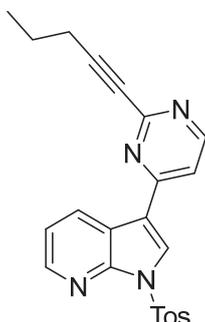
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 21.6 (CH₃), 24.7 (CH₂), 25.7 (CH₂), 28.9 (CH), 32.1 (CH₂), 81.2 (C_{quart}), 93.0 (C_{quart}), 116.1 (C_{quart}), 116.4 (CH), 120.3 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 132.0 (CH), 134.5 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 158.1 (CH), 160.0 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 456 (23) [M⁺], 393 (16), 392 (49) [C₂₂H₂₂N₃O₂S⁺], 391 (11), 364 (11), 363 (22) [C₂₁H₂₁N₃OS⁺], 325 (11), 324 (41) [C₁₇H₁₄N₃O₂S⁺], 155 (15) [C₇H₇O₂S⁺], 143 (14), 92 (11), 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (16) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 656 (m), 673 (s), 723 (m), 774 (s), 824 (m), 851 (s), 945 (m), 972 (w), 1032 (m), 1045 (w), 1090 (m), 1161 (m), 1179 (s), 1244 (w), 1263 (w), 1371 (m), 1381 (s), 1398 (s), 1425 (w), 1533 (m), 1570 (s), 2232 (w), 2849 (w), 2930 (w), 3020 (w), 3061 (w), 3084 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (456.6): C 68.40, H 5.30, N 12.27, S 7.02; **Gef.:** C 68.25, H 5.36, N 12.01, S 6.81.

6.3.6.10 Synthese von 3-(2-(Pent-1-in-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8j)



8j

$C_{23}H_{20}N_4O_2S$
[416.50]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 317 mg (0.76 mmol, 76 %) des gewünschten Produktes **8j** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 178.0-181.0 °C; **R_f(H:EE = 2:1):** 0.38.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 1.04 (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 3 H, CH_{Ar}), 1.63 (h, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 2.35 (s, 3 H, CH_{Ar}), 7.39-7.51 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.08 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.15 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (d, $^3J_{HH}$ = 4.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.76 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.81 (d, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.97 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 13.7 (CH₃), 20.6 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.6 (CH₃), 81.3 (C_{quart}), 89.4 (C_{quart}), 116.0 (C_{quart}), 116.3 (CH), 120.2 (CH), 120.6 (C_{quart}), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 130.5 (CH), 132.0 (CH), 134.5 (C_{quart}), 145.9 (CH), 146.4 (C_{quart}), 147.2 (C_{quart}), 152.6 (C_{quart}), 157.9 (CH), 159.9 (C_{quart}).

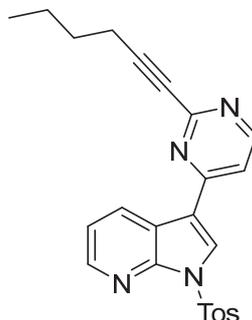
EI MS (m/z (%)): 416 (30) [M⁺], 353 (28), 352 (100) [C₁₉H₁₈N₃O₂S⁺], 351 (19) [C₁₉H₁₇N₃O₂S⁺], 325 (18) [C₁₆H₁₃N₄O₂S⁺], 324 (75) [C₁₇H₁₃N₃O₂S⁺], 155 (13) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (84) [C₇H₇⁺], 65 (14) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 623 (m), 654 (m), 671 (s), 704 (m), 712 (m), 737 (w), 764 (m), 777 (s), 789 (w), 810 (m), 839 (m), 880 (w), 918 (m), 943 (m), 976 (m), 997 (w), 1013 (w), 1034 (m), 1065 (w), 1088 (m), 1109 (w), 1115 (w), 1163 (s), 1182 (s), 1198 (s), 1242 (w), 1265 (m),

1296 (w), 1329 (w), 1368 (s), 1397 (s), 1427 (m), 1476 (w), 1533 (m), 1570 (s), 1593 (w),
2232 (w), 2870 (w), 2930 (w), 2961 (w), 3026 (w), 3086 (w), 3144 (w).

Analyse ber. für $C_{23}H_{20}N_4O_2S$ (416.5): C 66.33, H 4.84, N 13.45, S 7.70; **Gef.:** C 66.06,
H 4.84, N 13.22, S 7.57.

6.3.6.11 Synthese von 3-(2-(Hex-1-in-1-yl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (8k)



8k

$C_{24}H_{22}N_4O_2S$
[430.53]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 22 h lang gerührt. Dies ergab 175 mg (0.41 mmol, 41 %) des gewünschten Produktes **8j** in Form eines gelben Feststoffes.

Smb.: 156.9-158.8 °C; **R_f(H:EE = 2:1):** 0.36.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 0.94 (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.47 (h, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 2 H, CH₂), 1.59 (p, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 2.53 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 7.43-7.48 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.08 (d, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.15 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.76 (d, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.81 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.98 (s, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 13.9 (CH₃), 18.5 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.9 (CH₂), 30.2 (CH₂), 81.3 (C_{quart}), 89.7 (C_{quart}), 116.1 (C_{quart}), 116.4 (CH), 120.3 (C_{quart}), 120.7 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 130.6 (CH), 132.0 (CH), 134.5 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 152.7 (C_{quart}), 158.1 (CH), 160.0 (C_{quart}).

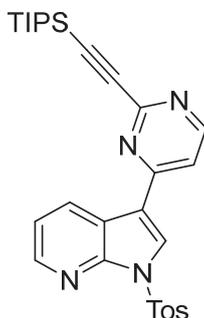
EI MS (*m/z* (%)): 430 (25) [M⁺], 367 (13), 366 (53) [C₂₀H₂₀N₃O₂S⁺], 365 (26) [C₂₀H₁₉N₃O₂S⁺], 351 (12) [C₁₈H₁₅N₄O₂S⁺], 337 (23) [C₁₇H₁₃N₄O₂S⁺], 324 (41) [C₁₇H₁₄N₃O₂S⁺], 322 (11), 320 (30), 319 (12), 155 (16) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 65 (15) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 619 (m), 654 (m), 669 (s), 702 (m), 716 (m), 772 (m), 808 (s), 837 (m), 945 (m), 976 (m), 1017 (w), 1024 (m), 1061 (m), 1090 (m), 1107 (w), 1161 (m), 1179 (s),

1198 (m), 1248 (w), 1365 (m), 1294 (w), 1306 (w), 1329 (m), 1368 (s), 1400 (s), 1429 (w), 1464 (w), 1481 (w), 1530 (m), 1568 (s), 1595 (w), 2234 (w), 2860 (w), 2928 (w), 2961 (w), 3140 (w).

Analyse ber. für $C_{24}H_{22}N_4O_2S$ (430.5): C 66.96, H 5.15, N 13.01, S 7.45; **Gef.:** C 66.35, H 5.33, N 12.54, S 7.08.

6.3.6.12 Synthese von 1-Tosyl-3-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**8I**)

**8I**

$C_{29}H_{34}N_4O_2SSi$
[530.76]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 18 h lang gerührt. Dies ergab 440 mg (0.83 mmol, 83 %) des gewünschten Produktes **8I** in Form eines farblosen Feststoffes.

Smb.: 180.2-181.5 °C; **R_f(H:A = 5:1):** 0.45.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 0.85-1.28 (m, 21 H, TIPS), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 7.41-7.47 (m, 3 H, CH_{Ar}), 8.07 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.21 (d, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.46 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.77-8.82 (m, 2 H, CH_{Ar}), 9.00 (s, 1 H, CH_{Ar}).

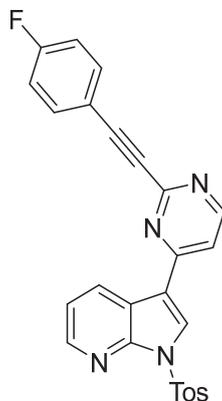
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 11.1 (CH), 18.9 (CH₃), 21.6 (CH₃), 89.2 (C_{quart}), 106.3 (C_{quart}), 115.9 (C_{quart}), 117.1 (CH), 120.3 (C_{quart}), 120.7 (CH), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 131.8 (CH), 134.5 (C_{quart}), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 151.8 (C_{quart}), 158.2 (CH), 160.2 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 530 (15) [M⁺], 489 (14), 488 (36), 487 (100) [C₂₆H₂₇N₄O₂SSi⁺], 459 (24), 431 (11), 375 (11) [C₂₂H₂₇N₄Si⁺], 332 (18), 304 (12), 289 (14), 91 (34) [C₇H₇⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (w), 654 (s), 673 (s), 687 (m), 706 (m), 747 (w), 770 (s), 820 (m), 841 (m), 882 (s), 918 (w), 963 (m), 1038 (w), 1045 (w), 1067 (w), 1090 (m), 1107 (w), 1153 (m), 1173 (s), 1240 (w), 1265 (w), 1354 (m), 1368 (m), 1397 (m), 1427 (w), 1464 (w), 1533 (m), 1574 (s), 1593 (w), 2359 (w), 2866 (w), 2893 (w), 2943 (w), 3030 (w), 3134 (w).

Analyse ber. für $C_{29}H_{34}N_4O_2SSi$ (530.8): C 65.63, H 6.46, N 10.56, S 6.04; **Gef.:** C 65.76, H 6.19, N 10.57, S 5.94.

6.3.6.13 Synthese von 3-((4-Fluorphenyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8m)

**8m**

$C_{26}H_{17}FN_4O_2S$
[468.51]

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 20 h lang gerührt. Dies ergab 250 mg (0.53 mmol, 53 %) des gewünschten Produktes **8m** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 194.2-196.2 °C (Z). **R_f(H:A = 6:1):** 0.35.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 2.36 (s, 3 H, CH_{Ar}), 7.36 (t, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2 H), 7.47 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.49 (dd, ³J_{HH} = 4.8, 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.81 (dd, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HF} = 5.4 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.10 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.24 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (dd, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.86 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.89 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.04 (s, 1 H, CH_{Ar}).

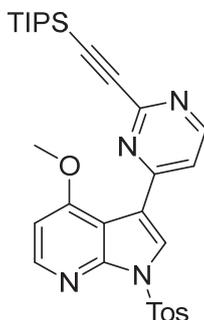
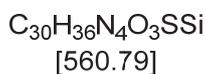
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 21.6 (CH₃), 85.6 (C_{quart}), 88.9 (C_{quart}), 116.0 (C_{quart}), 116.8 (d, ²J_{CF} = 22.2 Hz, CH), 117.5 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C_{quart}), 120.3 (C_{quart}), 120.8 (CH), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 132.2 (CH), 134.5 (C_{quart}), 135.2 (d, ³J_{CF} = 8.9 Hz, CH), 146.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 152.4 (C_{quart}), 158.3 (CH), 160.2 (C_{quart}), 163.3 (d, ¹J_{CF} = 249.6 Hz, C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 468 (20) [M⁺], 405 (29), 404 (100) [C₂₂H₁₅FN₃O₂S⁺], 403 (31), 285 (14), 155 (11) [C₇H₇O₂S⁺], 91 (81) [C₇H₇⁺], 65 (11) [C₅H₅⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 623 (w), 654 (m), 671 (s), 704 (w), 729 (w), 746 (m), 770 (s), 816 (m), 885 (w), 905 (w), 937 (w), 963 (m), 983 (m), 1017 (w), 1038 (w), 1090 (m), 1113 (w), 1155 (s), 1173 (s), 1198 (m), 1221 (m), 1244 (w), 1263 (w), 1302 (w), 1327 (w), 1370 (m), 1398 (s), 1430 (w), 1456 (w), 1479 (w), 1508 (s), 1533 (m), 1570 (s), 1599 (w), 2220 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ (458.5): C 66.66, H 3.66, N 11.96, S 6.84; **Gef.:** C 66.83, H 3.66, N 11.72, S 6.61.

ESI HRMS ber. für $[\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 469.1129; **Gef.:** 469.1125. **HPLC t_r :** 7.6 min (99.5 % Reinheit).

6.3.6.14 Synthese von 4-Methoxy-1-tosyl-3-(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (8n)**8n**

Die Synthese erfolgte analog zur **AVII**. Die *Sonogashira*-Kupplung wurde bei 45 °C 24 h lang gerührt. Dies ergab 320 mg (0.57 mmol, 57 %) des gewünschten Produktes **8n** in Form eines farblosen Feststoffes.

Smb.: 205.1-206.9 °C; **R_f(H:A = 4:1):** 0.20.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 1.06-1.24 (m, 21 H, TIPS), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 3.97 (s, 3 H, OCH₃), 7.05 (d, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.44 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.02 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.10 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.35 (s, 1 H, CH_{Ar}), 8.81 (d, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 11.1 (CH), 18.9 (CH₃), 21.6 (CH₃), 56.6 (OCH₃), 88.9 (C_{quart}), 103.4 (CH), 106.2 (C_{quart}), 109.3 (C_{quart}), 117.2 (C_{quart}), 120.2 (CH), 127.0 (CH), 128.6 (CH), 130.5 (CH), 134.3 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}), 148.1 (CH), 148.8 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}), 158.4 (CH), 159.4 (C_{quart}), 160.7 (C_{quart}).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 633 (m), 644 (s), 673 (s), 702 (m), 747 (s), 791 (m), 808 (s), 837 (m), 856 (m), 883 (m), 918 (w), 986 (m), 1017 (w), 1042 (w), 1088 (m), 1167 (m), 1179 (s), 1192 (m), 1238 (w), 1256 (w), 1273 (m), 1257 (m), 1314 (m), 1337 (w), 1379 (s), 1422 (m), 1437 (w), 1458 (w), 1501 (m), 1553 (m), 1570 (s), 2866 (w), 2891 (w), 2945 (w), 3030 (w), 3152 (w).

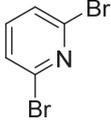
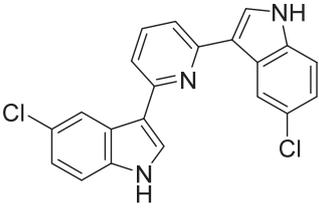
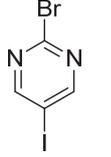
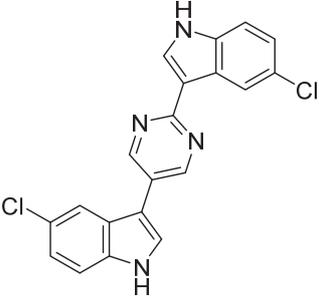
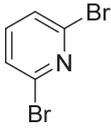
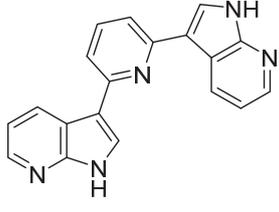
Analyse ber. für $C_{30}H_{36}N_4O_3SSi$ (560.8): C 64.25, H 6.47, N 3.99, S 5.72; **Gef.:** C 64.20, H 6.44, N 3.96, S 5.53.

ESI HRMS ber. für $[C_{30}H_{36}N_4O_3SSi+H]^+$: 561.2350; **Gef.:** 561.2350. **HPLC t_r :** 9.9 min (99.5 % Reinheit).

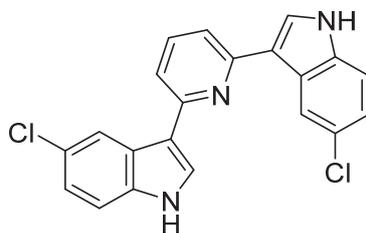
6.3.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AVIII) zur Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bis(7-aza)indolen 9

In einem sekurierten Schlenkrohr (25.0 mL) wurden unter Argon-Atmosphäre 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2e**) (432 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (67.0 mg, 0.06 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (4.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander trockenes Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt, es folgte die Zugabe von Methanol (7.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt worden war, erfolgte nacheinander die Zugabe eines Heteroarylhalogenids **4** (0.50 mmol) und von Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 60 °C 18 h lang gerührt. Nach der Zugabe von gemörsertem Kaliumhydroxid (140 mg, 2.50 mmol) wurde bei 100 °C weitere 4 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Dichlormethan:Methanol:wässriger Ammoniaklösung (100:1:1). Zur weiteren Reinigung wurde in Hexan:Aceton (95:5) suspendiert, der Überstand entfernt und bei 70 °C 48 h lang im Hochvakuum getrocknet. In **Tabelle 6.3** sind die Einwaagen der Heteroarylhalogenide **4** und die Ausbeuten der isolierten Produkte **9** vermerkt.

Tab. 6.3: Experimentelle Details zur Synthese der (Di)Azin-verbrückten Bis(7-aza)indole **9**.

Heteroarylhalogenid 4	Produkt 9	Ausbeute
 4o 118 mg	 9a	84 %
 4p 142 mg	 9b	93 %
 4o 118 mg	 9c	90 % ^a

^a Anstelle des 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indols (**2e**) wurde 3-Iod-1-tosyl-1*H*-7-aza-indol (**2a**) eingesetzt.

6.3.7.1 Synthese von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin (**9a**)**9a**

$C_{21}H_{13}Cl_2N_3$
[378.26]

Die Synthese erfolgte analog der **AVIII**. Dies ergab 160 mg (0.42 mmol, 84 %) des gewünschten Produktes **9a** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 239.2-242.0 °C; **R_f(DCM:MeOH:NH₃ = 100:1:1):** 0.38.

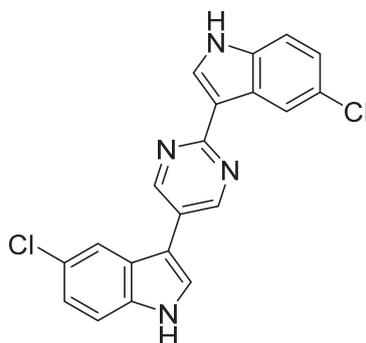
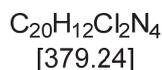
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 7.19 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.50 (d, $^3J_{HH}$ = 8.6 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.61 (d, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.76 (t, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.18 (d, $^3J_{HH}$ = 2.7 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.56 (d, $^4J_{HH}$ = 2.0 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 11.73 (s, 2 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 113.8 (CH), 116.3 (C_{quart}), 116.7 (CH), 121.2 (CH), 122.2 (CH), 125.3 (C_{quart}), 126.8 (C_{quart}), 127.8 (CH), 135.9 (C_{quart}), 137.3 (CH), 154.6 (C_{quart}).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 648 (s), 681 (m), 714 (m), 733 (s), 791 (vs), 810 (m), 829 (w), 868 (s), 893 (s), 1011 (w), 1053 (m), 1063 (m), 1084 (w), 1107 (m), 1128 (m), 1155 (m), 1231 (w), 1248 (w), 1290 (w), 1321 (w), 1341 (w), 1395 (w), 1414 (w), 1229 (m), 1449 (s), 1460 (m), 1533 (s), 1557 (m), 1570 (m), 1586 (m), 3063 (w), 3372 (m).

Analyse ber. für C₂₀H₁₂Cl₂N₃ (378.3): C 66.68, H 3.46, N 11.11; **Gef.:** C 66.53, H 3.35, N 10.84.

ESI HRMS ber. für [C₂₀H₁₂Cl³⁵₂N₃+H]⁺: 378.0559; **Gef.:** 378.0562.

6.3.7.2 Synthese von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (**9b**)**9b**

Die Synthese erfolgte analog der **AVIII**. Dies ergab 177 mg (0.47 mmol, 93 %) des gewünschten Produktes **9b** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 265.5-267.8 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1): 0.38.

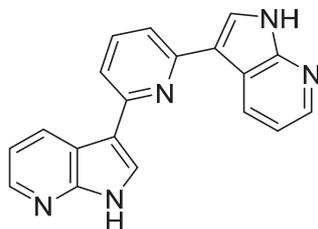
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 7.21 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{hh} = 1.9 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.51 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.52 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.97 (d, ⁴J_{hh} = 1.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.01 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.30 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.62 (d, ⁴J_{hh} = 1.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.13 (s, 2 H, CH_{Ar}), 11.80 (s, 1 H, NH), 11.86 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 109.8 (C_{quart}), 114.0 (CH), 114.1 (CH), 115.0 (C_{quart}), 118.8 (CH), 121.5 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 125.2 (C_{quart}), 125.3 (C_{quart}), 125.5 (C_{quart}), 126.2 (C_{quart}), 126.4 (CH), 127.1 (C_{quart}), 130.6 (CH), 135.8 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 154.6 (CH), 160.8 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 381 (15) [M(Cl³⁵Cl³⁷C¹³)⁺], 380 (60) [M(Cl³⁵Cl³⁷)⁺], 379 (26), 378 (100) [M(Cl³⁵)₂⁺], 190 (11), 189 (14) [C₁₀H₆ClN₂⁺], 177 (14), 176 (17) [C₉H₅ClN₂⁺], 175 (42), 174 (10), 141 (11), 140 (47) [C₁₀H₆N⁺], 114 (12), 113 (20).

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (m), 656 (m), 677 (w), 716 (m), 748 (w), 787 (s), 824 (w), 841 (m), 878 (m), 893 (m), 928 (w), 961 (w), 995 (m), 1024 (w), 1036 (w), 1072 (w), 1099 (m), 1117 (m), 1132 (m), 1147 (w), 1180 (w), 1202 (w), 1221 (w), 1267 (w), 1302 (m), 1323 (w), 1362 (w), 1379 (w), 1418 (w), 1447 (s), 1520 (m), 1541 (s), 3418 (w).

Analyse ber. für $C_{20}H_{12}Cl_2N_4$ (379.2): C 63.34, H 3.19, N 14.77; **Gef.:** C 63.15, H 3.02, N 14.51.

6.3.7.3 Synthese von 2,6-Bis(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyridin (**9c**)**9c**

$C_{19}H_{13}N_5$
[311.35]

Die Synthese erfolgte analog der **AVIII**. Dies ergab 120 mg (0.45 mmol, 90 %) des gewünschten Produktes **9c** in Form eines gelben Feststoffes.

Smb.: 290.0-295.0 °C (Z); **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:1:1): 0.38.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ = 7.21 (dd, ³*J*_{HH} = 4.6, 7.9 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.68 (d, ³*J*_{HH} = 7.8 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.80 (t, ³*J*_{HH} = 7.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.27 (d, ³*J*_{HH} = 2.6 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.31 (dd, ³*J*_{HH} = 4.6 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.77 (dd, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.5 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 12.07 (s, 2 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz): δ = 115.2 (C_{quart}), 116.8 (CH), 116.9 (CH), 118.1 (C_{quart}), 126.5 (CH), 129.9 (CH), 137.5 (CH), 143.5 (CH), 149.7 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}).

EI MS (*m/z* (%)): 312 (22) [M(C¹³)⁺], 311 (100) [M⁺], 310 (25), 283 (13) [C₁₈H₁₁N₄⁺], 142 (10) [C₉H₆N₂⁺], 58 (26).

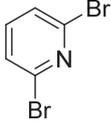
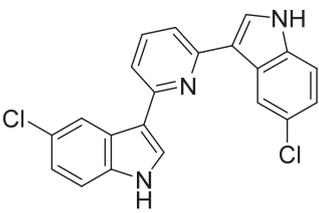
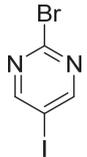
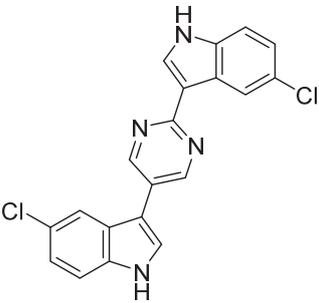
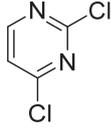
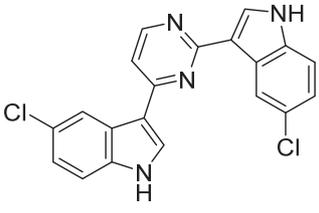
IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 619 (s), 673 (w), 729 (s), 768 (s), 789 (m), 801 (s), 841 (w), 895 (m), 1026 (m), 1157 (m), 1179 (m), 1238 (w), 1263 (w), 1279 (m), 1288 (m), 1397 (m), 1418 (m), 1468 (m), 1532 (m), 1559 (s), 1589 (w), 2571 (w), 2610 (w), 2642 (w), 2695 (w), 2729 (w), 2779 (w), 2816 (w), 2876 (w), 2976 (w), 3030 (w), 3053 (w), 3080 (w), 3127 (w).

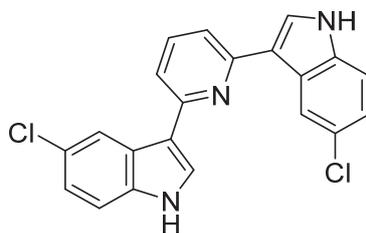
Analyse ber. für 92 % C₁₉H₁₃N₅ (311.3) und 8 % CH₂Cl₂ (84.93): C 71.56, H 4.15, N 21.83;
Gef.: C 71.16, N 4.05, N 21.51. Selbst nachdem bei 80 °C über 42 h lang im Hochvakuum getrocknet wurde konnte eingeschlossenes Lösemittel nicht vollständig entfernt werden.

6.3.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AVIV) zur Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen 9

In einem sekurierten Schlenkrohr (25.0 mL) wurden unter Argon-Atmosphäre 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2e**) (432 mg, 1.00 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (67.0 mg, 0.06 mmol) eingewogen und in trockenem 1,4-Dioxan (4.00 mL) gelöst. Nachdem 10 min lang mit Argon entgast wurde, wurden nacheinander trockenes Triethylamin (1.40 mL, 10.0 mmol) und Pinakolboran (0.25 mL, 1.70 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde in einem Ölbad bei 80 °C 4 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt, es folgte die Zugabe von dest. Wasser (3.00 mL). Nachdem bei RT 10 min lang gerührt worden war, erfolgte nacheinander die Zugabe eines Heteroarylhalogenids **4** (0.50 mmol) und von Cäsiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol). Anschließend wurde in einem vorgeheizten Ölbad bei 60 °C 42 h lang gerührt. Nach der Zugabe von Methanol (4.00 mL) und gemörsertem Kaliumhydroxid (140 mg, 2.50 mmol) wurde bei 100 °C weitere 5 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung mit einem Wasserbad auf RT gekühlt und an Celite® adsorbiert. Die Isolierung erfolgt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und einem Eluent aus Dichlormethan:Methanol:wässriger Ammoniaklösung (100:1:1). Zur weiteren Reinigung wurde in Hexan:Aceton (95:5) suspendiert, der Überstand entfernt und bei 70 °C 48 h lang im Hochvakuum getrocknet. In **Tabelle 6.4** sind die Einwaagen der Heteroarylhalogenide **4** und die Ausbeuten der isolierten Produkte **9** vermerkt.

Tab. 6.4: Experimentelle Details zur Synthese der (Di)Azin-verbrückten Bisindole **9**.

Heteroarylhalogenid 4	Produkt 9	Ausbeute
 4o 118 mg	 9a	77 %
 4p 142 mg	 9b	80 %
 4e 75 mg	 9d	58 %

6.3.8.1 Synthese von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin (**9a**)**9a**

$C_{21}H_{13}Cl_2N_3$
[378.26]

Die Synthese erfolgte analog der **AVIV**. Dies ergab 146 mg (0.39 mmol, 77 %) des gewünschten Produktes **9a** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 239.2-242.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:1:1): 0.38.

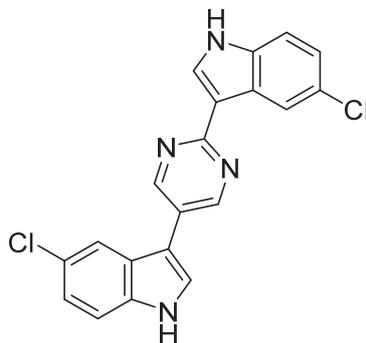
¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 7.19 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.50 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.61 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.76 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.19 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 8.56 (d, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 11.73 (s, 2 H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 113.8 (CH), 116.3 (C_{quart}), 116.7 (CH), 121.2 (CH), 122.2 (CH), 125.3 (C_{quart}), 126.8 (C_{quart}), 127.8 (CH), 135.9 (C_{quart}), 137.3 (CH), 154.6 (C_{quart}).

EI MS (m/z (%)): 380 (15), 379 (59) [M(Cl³⁵Cl³⁷)⁺], 378 (35), 377 [M(Cl³⁵)₂⁺], 341 (12) [C₂₁H₁₃CIN⁺], 228 (27), 227 (15) [C₁₃H₈CIN₂⁺], 153 (17), 140 (17), 139 (11), 126 (13) [C₆H₅CIN⁺].

IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 648 (m), 681 (w), 716 (w), 733 (m), 791 (s), 810 (m), 868 (m), 893 (m), 1011 (w), 1053 (w), 1063 (w), 1084 (w), 1107 (m), 1138 (w), 1155 (m), 1167 (m), 1231 (w), 1292 (w), 1323 (w), 1397 (w), 1414 (w), 1449 (m), 1533 (m), 1559 (m), 1570 (m), 1587 (m), 3063(w), 3111 (w), 3370 (m).

Analyse ber. für C₂₁H₁₃Cl₂N₃ (378.3): C 66.68, H 3.46, N 11.11; **Gef.:** C 66.39, H 3.43, N 10.90.

6.3.8.2 Synthese von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (**9b**)**9b**

$C_{20}H_{12}Cl_2N_4$
[379.24]

Die Synthese erfolgte analog der **AVIV**. Dies ergab 150 mg (0.40 mmol, 80 %) des gewünschten Produktes **9b** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 265.5-267.8 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1): 0.38.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 7.21 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{hh} = 1.9 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.51 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.52 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.97 (d, ⁴J_{hh} = 1.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.01 (d, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.30 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.62 (d, ⁴J_{hh} = 1.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 9.13 (s, 2 H, CH_{Ar}), 11.80 (s, 1 H, NH), 11.86 (s, 1 H, NH).

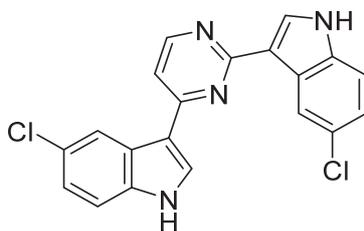
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 109.8 (C_{quart}), 114.0 (CH), 114.1 (CH), 115.0 (C_{quart}), 118.8 (CH), 121.5 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 125.2 (C_{quart}), 125.3 (C_{quart}), 125.5 (C_{quart}), 126.2 (C_{quart}), 126.4 (CH), 127.1 (C_{quart}), 130.6 (CH), 135.8 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 154.6 (CH), 160.8 (C_{quart}).

ESI MS (m/z (%)): 401 (12) [M(Cl³⁵)₂+Na⁺], 379 (100) [M(Cl³⁵)₂+H⁺].

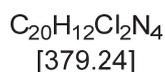
IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 610 (m), 714 (w), 787 (s), 841 (w), 878 (m), 995 (w), 1036 (w), 1049 (w), 1072 (w), 1099 (m), 1132 (m), 1155 (w), 1180 (w), 1221 (w), 1302 (m), 1379 (w), 1447 (s), 1520 (m), 1541 (s), 2359 (w), 2901 (w), 2969 (w), 2990 (w), 3113 (w), 3397 (w), 3420 (m), 3647 (w), 3674 (w), 3802 (w).

Analyse ber. für C₂₀H₁₂Cl₂N₄ (379.2): C 63.34, H 3.19, N 14.17; **Gef.:** C 63.18, H 3.47, N 14.47.

6.3.8.3 Synthese von 3,3'-(Pyrimidin-2,4-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (9d)



9d



Die Synthese erfolgte analog der **AVIV**. Dies ergab 110 mg (0.29 mmol, 58 %) des gewünschten Produktes **9d** in Form eines leicht gelben Feststoffes.

Smb.: 224.2-226.0 °C; **R_f**(DCM:MeOH:NH₃ = 100:5:1): 0.50.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ = 7.22 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.26 (dd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.54 (t, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H, CH_{Ar}), 7.62 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.31 (d, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.48 (d, ³J_{HH} = 2.8 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.62 (d, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.65 (d, ³J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 8.67 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 11.90 (s, 1 H, NH), 12.06 (s, 1 H, NH).

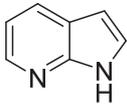
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz): δ = 112.7 (CH), 113.8 (C_{quart}), 114.1 (CH), 114.2 (CH), 115.7 (C_{quart}), 121.3 (CH), 121.4 (CH), 122.4 (CH), 122.7 (CH), 125.6 (C_{quart}), 126.0 (C_{quart}), 126.7 (C_{quart}), 127.2 (C_{quart}), 130.6 (CH), 131.0 (CH), 136.0 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 156.9 (CH), 161.6 (C_{quart}), 163.4 (C_{quart}).

ESI MS (m/z (%)): 380.5 (100) [M(Cl³⁵)₂+H⁺].

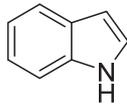
IR (neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 602 (m), 667 (s), 687 (m), 752 (m), 766 (s), 783 (s), 891 (m), 970 (w), 995 (w), 1030 (w), 1061 (w), 1099 (m), 1134 (m), 1153 (m), 1173 (m), 1229 (w), 1242 (w), 1279 (s), 1343 (w), 1393 (w), 1418 (m), 1479 (m), 1505 (m), 1531 (m), 1543 (s), 2737 (w), 2835 (w), 2860 (w), 2899 (w), 2990 (w), 3086 (w), 3123 (w), 3138 (w), 3402 (w), 3412 (w).

Analyse ber. für C₂₀H₁₂Cl₂N₄ (379.2): C 63.34, H 3.19, N 14.77; **Gef.:** C 63.35, H 3.04, N 14.51.

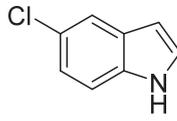
7. Molekülverzeichnis



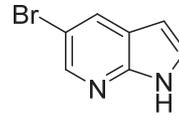
1a
C₇H₆N₂
[118.14]



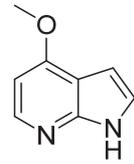
1b
C₈H₇N
[117.15]



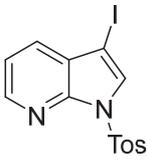
1c
C₈H₆ClN
[151.59]



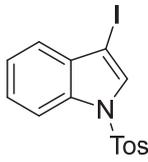
1d
C₇H₅BrN₂
[197.04]



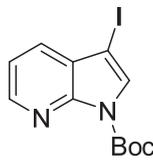
1e
C₈H₈N₂O
[148.17]



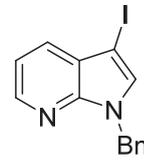
2a
C₁₄H₁₁IN₂O₂S
[398.22]



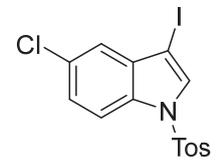
2b
C₁₅H₁₂INO₂S
[397.23]



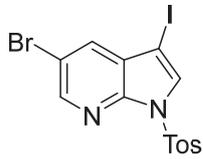
2c
C₁₂H₁₃IN₂O₂
[344.15]



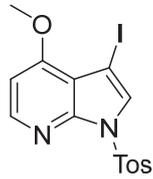
2d
C₁₄H₁₁IN₂
[334.16]



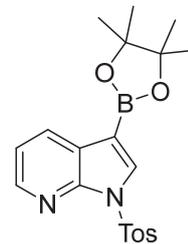
2e
C₁₅H₁₁ClINO₂S
[431.67]



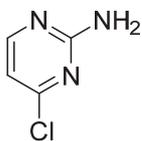
2f
C₁₄H₁₀BrIN₂O₂S
[477.11]



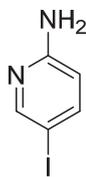
2g
C₁₅H₁₃IN₂O₃S
[428.24]



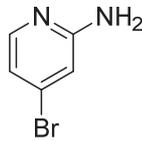
3
C₂₀H₂₃BN₂O₄S
[398.28]



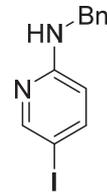
4a
C₄H₄ClN₃
[129.55]



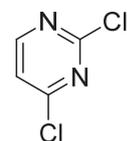
4b
C₅H₅IN₂
[220.01]



4c
C₅H₅BrN₂
[173.01]



4d
C₁₂H₁₁IN₂
[310.14]

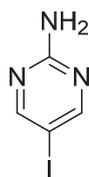


4e
C₄H₂Cl₂N₂
[148.97]

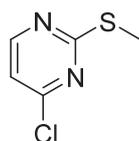
7. Molekülverzeichnis



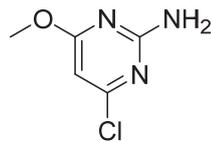
4f
C₅H₆BrN₃
[188.03]



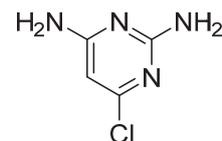
4g
C₄H₄I₂N₃
[221.00]



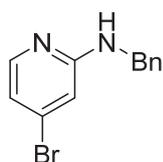
4h
C₅H₅ClN₂S
[160.62]



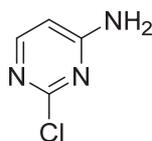
4i
C₅H₆ClN₃O
[159.57]



4j
C₄H₅ClN₄
[144.56]



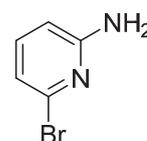
4k
C₁₂H₁₁BrN₂
[263.14]



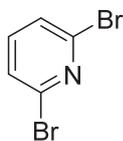
4l
C₄H₄ClN₃
[129.55]



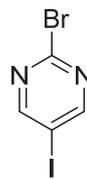
4m
C₉H₆BrN
[208.06]



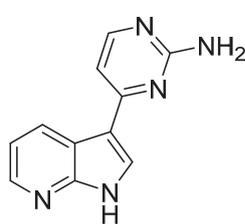
4n
C₅H₅BrN₂
[173.01]



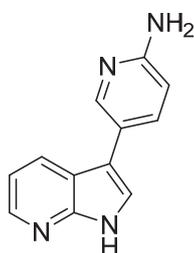
4o
C₅H₃Br₂N
[236.89]



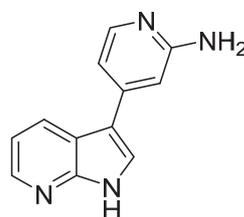
4p
C₄H₂BrIN₂
[284.88]



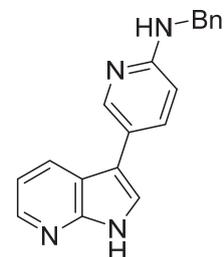
5a
C₁₁H₉N₅
[211.23]



5b
C₁₂H₁₀N₄
[210.24]

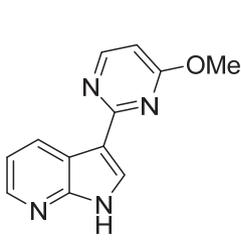


5c
C₁₂H₁₀N₄
[210.24]

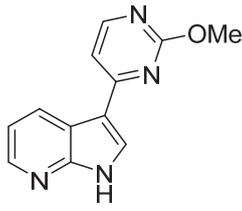


5d
C₁₉H₁₆N₄
[300.37]

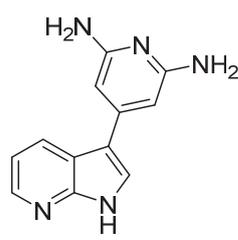
7. Molekülverzeichnis



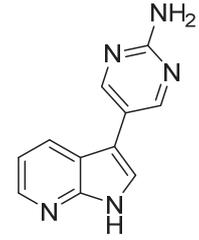
5e
C₁₂H₁₀N₄O
[226.24]



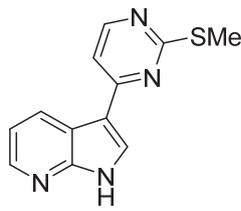
5e'
C₁₂H₁₀N₄O
[226.24]



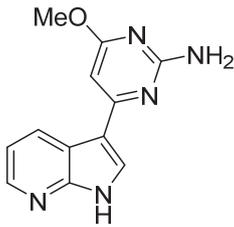
5f
C₁₂H₁₁N₅
[225.26]



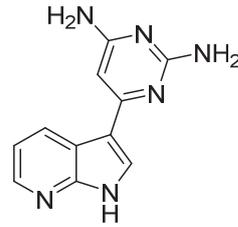
5g
C₁₁H₉N₅
[211.23]



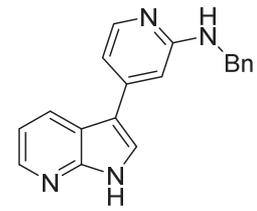
5h
C₁₂H₁₀N₄S
[242.30]



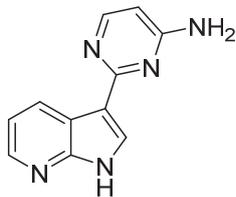
5i
C₁₂H₁₁N₅O
[241.25]



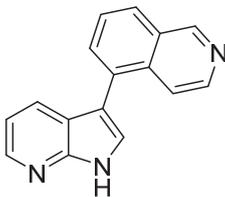
5j
C₁₁H₁₀N₆
[226.24]



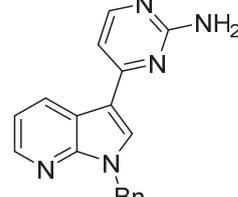
5k
C₁₉H₁₆N₄
[300.37]



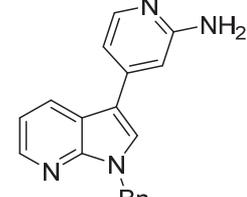
5l
C₁₁H₉N₅
[211.23]



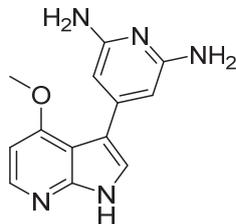
5m
C₁₆H₁₁N₃
[245.29]



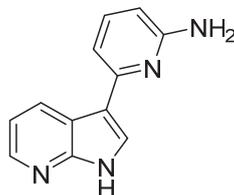
5n
C₁₈H₁₅N₅
[301.35]



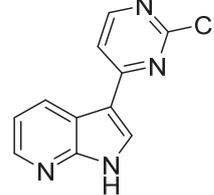
5o
C₁₉H₁₆N₄
[300.37]



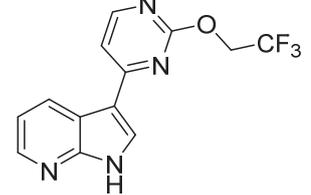
5p
C₁₃H₁₃N₅O
[255.28]



5q
C₁₁H₇ClN₄
[230.66]

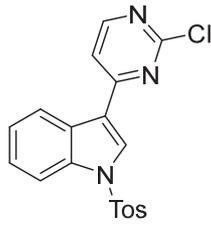


5r
C₁₁H₇ClN₄
[230.66]

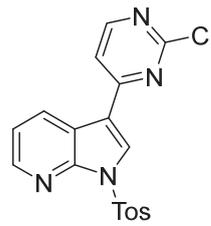


5s
C₁₃H₉F₃N₄O
[294.24]

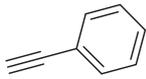
7. Molekülverzeichnis



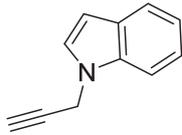
6a
 $C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$
 [383.85]



6b
 $C_{18}H_{13}ClN_4O_2S$
 [384.84]



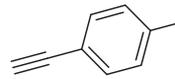
7a
 C_8H_6
 [102.14]



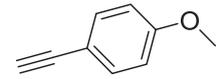
7b
 $C_{11}H_9N$
 [155.20]



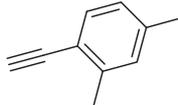
7c
 C_3H_2
 [66.10]



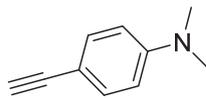
7d
 C_9H_8
 [116.16]



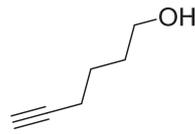
7e
 C_9H_8O
 [132.16]



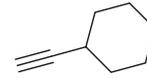
7f
 $C_{10}H_{10}$
 [130.19]



7g
 $C_{10}H_{11}N$
 [145.21]



7h
 $C_6H_{10}O$
 [98.15]



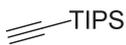
7i
 C_8H_{12}
 [108.18]



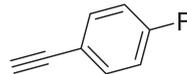
7j
 C_4H_6
 [68.12]



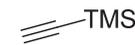
7k
 C_6H_{10}
 [82.15]



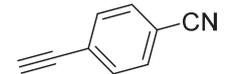
7l
 $C_{11}H_{22}Si$
 [182.38]



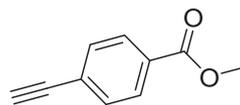
7m
 C_8H_5F
 [120.13]



7n
 $C_5H_{10}Si$
 [98.22]

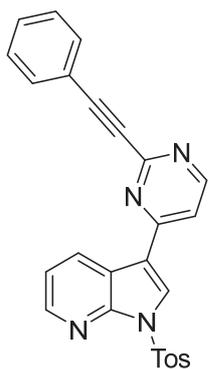


7o
 C_9H_5N
 [127.15]

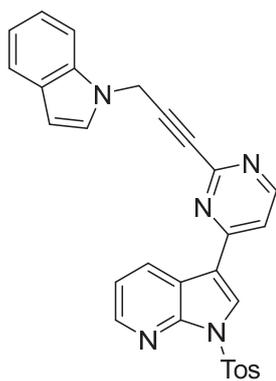


7p
 $C_{10}H_8O_2$
 [160.17]

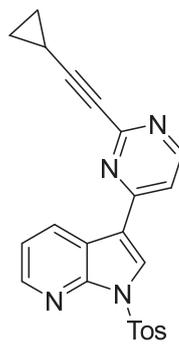
7. Molekülverzeichnis



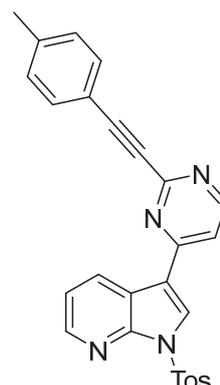
8a
 $C_{26}H_{18}N_4O_2S$
 [450.52]



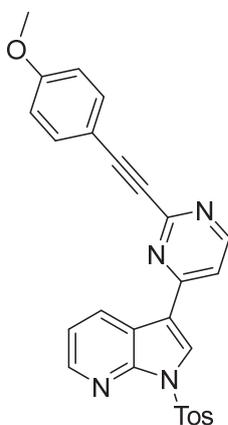
8b
 $C_{29}H_{21}N_5O_2S$
 [503.58]



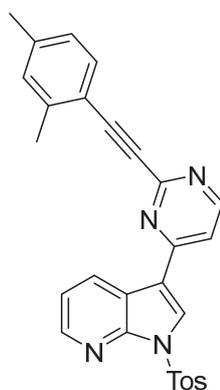
8c
 $C_{23}H_{18}N_4O_2S$
 [414.48]



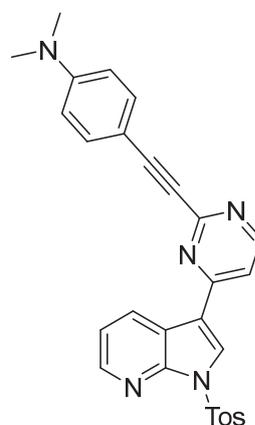
8d
 $C_{27}H_{20}N_4O_2S$
 [464.54]



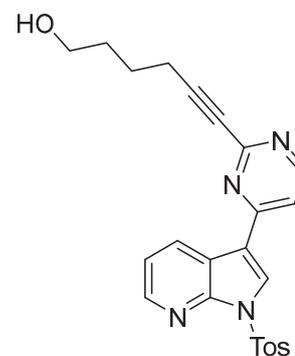
8e
 $C_{27}H_{20}N_4O_3S$
 [480.54]



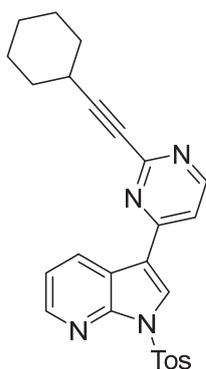
8f
 $C_{28}H_{22}N_4O_2S$
 [478.57]



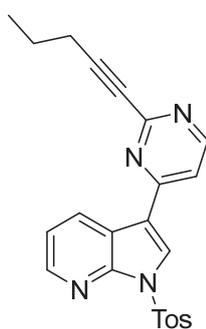
8g
 $C_{28}H_{23}N_5O_2S$
 [493.59]



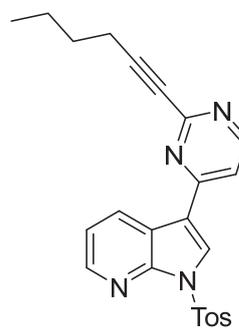
8h
 $C_{24}H_{22}N_4O_3S$
 [446.53]



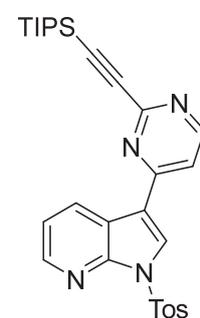
8i
 $C_{26}H_{24}N_4O_2S$
 [456.56]



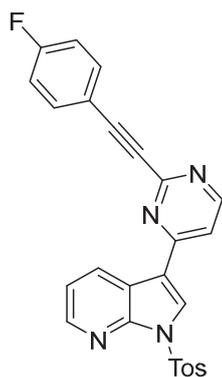
8j
 $C_{23}H_{20}N_4O_2S$
 [416.50]



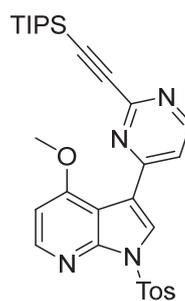
8k
 $C_{24}H_{22}N_4O_2S$
 [430.53]



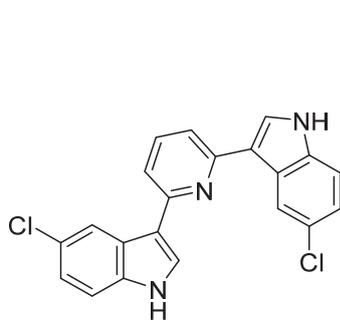
8l
 $C_{29}H_{34}N_4O_2SSi$
 [530.76]



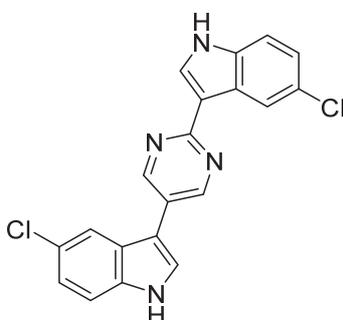
8m
 $C_{26}H_{17}FN_4O_2S$
[468.51]



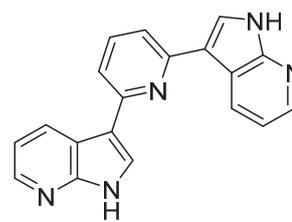
8n
 $C_{30}H_{36}N_4O_3SSi$
[560.79]



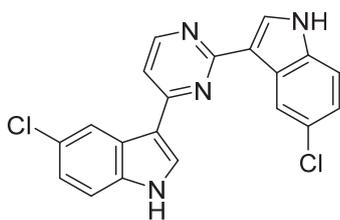
9a
 $C_{21}H_{13}Cl_2N_3$
[378.26]



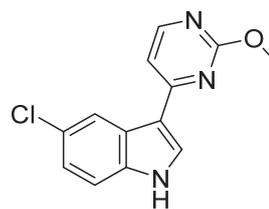
9b
 $C_{20}H_{12}Cl_2N_4$
[379.24]



9c
 $C_{19}H_{13}N_5$
[311.35]



9d
 $C_{20}H_{12}Cl_2N_4$
[379.24]



10
 $C_{13}H_{10}ClN_3O$
[259.69]

8. Literaturverzeichnis

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer. J. Clin.* **2018**, 68, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] A. L. Wilson, M. Plebanski, A. N. Stephens, *New Trends in Anti-Cancer Therapy: Combining Conventional Chemotherapeutics with Novel Immunomodulators*. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 4758-4784. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170830094922>
- [3] L. M. Minasian, W. R. Carpenter, B. J. Weiner, D. E. Anderson, W. McCaskill-Stevens, S. Nelson, C. Whitman, J. Kelaghan, A. M. O'Mara, A. D. Kaluzny, *Translating research into evidence-based practice: the National Cancer Institute Community Clinical Oncology Program*. *Cancer* **2010**, 116, 4440-4449. <https://doi.org/10.1002/cncr.25248>
- [4] E. L. Trimble, J. S. Abrams, R. M. Meyer, F. Calvo, E. Cazap, J. Deye, E. Eisenhauer, T. J. Fitzgerald, D. Lacombe, M. Parmar, N. Seibel, L. Shankar, A. M. Swart, P. Therasse, B. Vikram, R. von Frenckell, M. Friedlander, K. Fujiwara, R. S. Kaplan, F. Meunier, *Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials*. *J. Clin. Oncol.* **2009**, 27, 5109-5114. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.5771>
- [5] G. M. Rossolini, F. Arena, P. Pecile, S. Pollini, *Update on the antibiotic resistance crisis*. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2014**, 18, 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>
- [6] B. Aslam, W. Wang, M. I. Arshad, M. Khurshid, S. Muzammil, M. H. Rasool, M. A. Nisar, R. F. Alvi, M. A. Aslam, M. U. Qamar, M. K. F. Salamat, Z. Baloch, *Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis*. *Infect. Drug. Resist.* **2018**, 11, 1645-1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- [7] M. E. de Kraker, A. J. Stewardson, S. Harbarth, *Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050?* *PLoS Med* **2016**, 13, 1-6. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184>
- [8] A. Flemming, *On the Antibacterial Action of Cultures of Penicilium, with Special Reference to their Use in the isolation of B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226-236. <https://doi.org/10.1093/clinids/2.1.129>
- [9] C. Nathan, O. Cars, *Antiotic Restince - Problems, Progress and Prospects*. *N. Engl. J. Med.* **2014**, 371, 1761-1763. <https://doi.org/10.1056/nejmp1408040>
- [10] H. Von Döhren, *Antibiotics: Actions, origins, resistance, by C. Walsh*. 2003. Washington, DC: ASM Press. 345 pp. *Protein Science* **2009**, 13, 3059-3060. <https://doi.org/10.1110/ps.041032204>
- [11] J. F. Barrett, *MRSA: status and prospects for therapy? An evaluation of key papers on the topic of MRSA and antibiotic resistance*. *Expert Opin. Ther. Tar.* **2004**, 8, 515-519. <https://doi.org/10.1517/14728222.8.6.515>
- [12] C. D. Salgado, B. M. Farr, D. P. Calfee, *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors*. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 36, 131-139. <https://doi.org/10.1086/345436>
- [13] I. Klare, W. Witte, C. Wendt, G. Werner, *Vancomycin-resistant enterococci (VRE). Recent results and trends in development of antibiotic resistance*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **2012**, 55, 1387-1400. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1564-6>
- [14] K. A. Gordon, D. J. Biedenbach, R. N. Jones, *Comparison of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae susceptibilities from community-acquired respiratory tract infections and hospitalized patients with pneumonia: five-year results*

- for the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2003**, 46, 285-289. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(03\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(03)00087-7)
- [15] Editorial, *Wanted: a reward for antibiotic development.* *Nature Biotechnology* **2018**, 36, 555. <https://doi.org/10.1038/nbt.4193>
- [16] J. B. Hendrickson, *Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions.* *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784-5800. <https://doi.org/10.1021/ja00853a023>
- [17] T. Gaich, P. S. Baran, *Aiming for the ideal synthesis.* *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4657-4673. <https://doi.org/10.1021/jo1006812>
- [18] L. F. Tietze, *Ein-Topf Reaktionen.* *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136. <https://doi.org/10.1021/cr950027e>
- [19] H. Eckert, *Diversity oriented syntheses of conventional heterocycles by smart multi component reactions (MCRs) of the last decade.* *Molecules* **2012**, 17, 1074-1102. <https://doi.org/10.3390/molecules17011074>
- [20] D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis.* *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095-1108. <https://doi.org/10.1039/b608235c>
- [21] M. A. Mironov, *Design of Multi-Component Reactions: From Libraries of Compounds to Libraries of Reactions.* *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 423-431. <https://doi.org/10.1002/qsar.200540190>
- [22] A. Dömling, *Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry.* *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89. <https://doi.org/10.1021/cr0505728>
- [23] A. Dömling, I. Ugi, *Multikomponentenreaktionen mit Isocyanid.* *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3300-3344. [https://doi.org/10.1002/1521-3757\(20000915\)112:18%3C3300::aid-ange3300%3E3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1521-3757(20000915)112:18%3C3300::aid-ange3300%3E3.0.co;2-z)
- [24] A. Dömling, I. Ugi, *Multicomponent Reactions with Isocyanides.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000915\)39:18%3C3168::aid-anie3168%3E3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:18%3C3168::aid-anie3168%3E3.0.co;2-u)
- [25] H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Maximizing synthetic efficiency: multi-component transformations lead the way.* *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321-3329. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20000915\)6:18%3C3321::aid-chem3321%3E3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20000915)6:18%3C3321::aid-chem3321%3E3.0.co;2-a)
- [26] G. Centi, S. Peranthoner, *Katalyse.* *Catal. Today* **2003**, 77, 287-297. [https://doi.org/10.1016/s0920-5861\(02\)00374-7](https://doi.org/10.1016/s0920-5861(02)00374-7)
- [27] E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *Evidence for the Formation and Structure of Palladacycles during Pd-Catalyzed C-N Bond Formation with Catalysts Derived from Bulky Monophosphinobiaryl Ligands.* *Angew. Chem.* **2006**, 118, 939-942. <https://doi.org/10.1002/ange.200502927>
- [28] E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *Evidence for the formation and structure of palladacycles during Pd-catalyzed C-N bond formation with catalysts derived from bulky monophosphinobiaryl ligands.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 925-928. <https://doi.org/10.1002/anie.200502927>
- [29] *Chem. Rev. Chem. Rev.* **2003**, gesamte Ausgabe 8.
- [30] G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Pd-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles.* *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4101-4111. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300378>
- [31] A. Hantzsch, *Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen.* *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637-1638. <https://doi.org/10.1002/cber.18810140214>
- [32] G. Dyker, *Aminosäurederivate durch Multikomponentenreaktionen.* *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1777-1779. <https://doi.org/10.1002/ange.19971091607>
- [33] G. Dyker, *Amino Acid Derivatives by Multicomponent Reactions.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1700-1702. <https://doi.org/10.1002/anie.199717001>
- [34] C. Schöpf, *Die Synthese von Naturstoffen, insbesondere von Alkaloiden, unter physiologischen Bedingungen und ihre Bedeutung für die Frage der Entstehung*

- einiger pflanzlicher Naturstoffe in der Zelle. Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779-787. <https://doi.org/10.1002/ange.19370504002>
- [35] W. Ostwald, *Das Chemometer. Z. Phys. Chem.* **1894**, *15*, 705-706. <https://doi.org/10.1515/zpch-1894-0134>
- [36] D. Drießen, F. Stuhldreier, A. Frank, H. Stark, S. Wesselborg, B. Stork, T. J. J. Müller, *Novel meriolin derivatives as rapid apoptosis inducers. Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3463-3468. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.06.029>
- [37] A. de Meijere, *Organometallics in Organic Synthesis: Introduction. Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2739-2740. <https://doi.org/10.1021/cr000424b>
- [38] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [39] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *Role and effects of halide ions on the rates and mechanisms of oxidative addition of iodobenzene to low-ligated zerovalent palladium complexes Pd0(PPh3)2. J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375. <https://doi.org/10.1021/ja00022a026>
- [40] V. Farina, *New perspectives in the cross-coupling reactions of organostannanes. Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73-78. <https://doi.org/10.1351/pac199668010073>
- [41] L. S. Liebeskind, *Palladium-catalyzed benzylic arylation of 2-methyl azaarenes. J. Org. Chem.* **1990**, *12*, 5359-5361. <https://doi.org/10.1021/ol102276e>
- [42] D. Milstein, J. K. Stille, *Mechanism of reductive elimination. Reaction of alkylpalladium(II) complexes with tetraorganotin, organolithium, and Grignard reagents. Evidence for palladium(IV) intermediacy. J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981-4991. <https://doi.org/10.1021/ja00511a031>
- [43] E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *Nickel- or palladium-catalyzed cross coupling. 31. Palladium- or nickel-catalyzed reactions of alkenylmetals with unsaturated organic halides as a selective route to arylated alkenes and conjugated dienes: scope, limitations, and mechanism. J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393-2401. <https://doi.org/10.1021/ja00242a024>
- [44] N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>
- [45] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Dialkylbiaryl Phosphines in Pd-Catalyzed Amination: A User's Guide. Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50. <https://doi.org/10.1039/C0SC00331J>
- [46] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Biarylphosphanliganden in der palladiumkatalysierten Aminierung. Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438-6461. <https://doi.org/10.1002/ange.200800497>
- [47] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Biaryl phosphane ligands in palladium-catalyzed amination. Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. <https://doi.org/10.1002/anie.200800497>
- [48] L. Guo, W. Liu, C. Chen, *Late transition metal catalyzed α -olefin polymerization and copolymerization with polar monomers. Mater. Chem. Front.* **2017**, *1*, 2487-2494. <https://doi.org/10.1039/c7qm00321h>
- [49] M. Ouchi, T. Terashima, M. Sawamoto, *Transition metal-catalyzed living radical polymerization: toward perfection in catalysis and precision polymer synthesis. Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4963-5050. <https://doi.org/10.1021/cr900234b>
- [50] A. D. Hennis, J. D. Polley, G. S. Long, A. Sen, D. Yandulov, J. Lipian, G. M. Benedikt, L. F. Rhodes, J. Huffman, *Novel, Efficient, Palladium-Based System for the Polymerization of Norbornene Derivatives: Scope and Mechanism. Organometallics* **2001**, *20*, 2802-2812. <https://doi.org/10.1021/om010232m>
- [51] A. Fürstner, *Aus dem Schatten ins Rampenlicht: Eisen(-Domino)-Katalyse. Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1390-1393. <https://doi.org/10.1002/ange.200805728>
- [52] A. Fürstner, *From oblivion into the limelight: iron (domino) catalysis. Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1364-1367. <https://doi.org/10.1002/anie.200805728>
- [53] H. Rao, H. Fu, *Copper-Catalyzed Coupling Reactions. Synlett* **2011**, *2011*, 745-769. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259919>

- [54] J. M. Rollinger, T. Langer, S. H., *Strategies for efficient lead structure discovery from natural products*. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1491-1507. <https://doi.org/10.2174/092986706777442075>
- [55] M. S. Butler, *Natural products to drugs: natural product derived compounds in clinical trials*. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162-195. <https://doi.org/10.1039/b402985m>
- [56] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037. <https://doi.org/10.1021/np030096l>
- [57] *Chem. Rev.* **2004**, *104*, gesamte Ausgabe 5.
- [58] A. R. Katritzky, *Introduction: Heterocycles*. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126. <https://doi.org/10.1021/cr0406413>
- [59] I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis*. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198. <https://doi.org/10.1021/cr020095i>
- [60] S. K. Bur, A. Padwa, *The Pummerer reaction: methodology and strategy for the synthesis of heterocyclic compounds*. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432. <https://doi.org/10.1021/cr020090l>
- [61] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, 4. Auflage, Teubner, Wiesbaden, **2005**.
- [62] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2013**.
- [63] A. Baeyer, A. Emmerling, *Synthese des Indols*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 679-682. <https://doi.org/10.1002/cber.186900201268>
- [64] E. Steingruber, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [65] J. C. Splitstoser, T. D. Dillehay, J. Wouters, A. Claro, *Early pre-Hispanic use of indigo blue in Peru*. *Sci. Adv.* **2016**, *2*, 1-4. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1501623>
- [66] A. Baeyer, *Ueber die Reduction aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub*. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1866**, *140*, 295-296. <https://doi.org/10.1002/jlac.18661400306>
- [67] F. G. Hopkins, S. W. Cole, *A contribution to the chemistry of proteids: Part I. A preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion*. *J. Physiol.* **1901**, *27*, 418-428. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1901.sp000880>
- [68] J. H. Lee, J. Lee, *Indole as an intercellular signal in microbial communities*. *FEMS Microbiol. Rev.* **2010**, *34*, 426-444. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x>
- [69] V. Erspamer, B. Asero, *Identification of Enteramine, the Specific Hormone of the Enterochromaffin Cell System, as 5-Hydroxytryptamine*. *Nature* **1952**, *169*, 800-801. <https://doi.org/10.1038/169800b0>
- [70] R. J. Wurtman, F. Waldhauser, H. R. Lieberman, in *The Pineal Gland and its Endocrine Role, Vol. Ausgabe 65* (Ed.: G. P. Velo), Springer, Boston, MA, **1983**, pp. 551-573.
- [71] E. Benková, M. Michniewicz, M. Sauer, T. Teichmann, D. Seifertová, G. Jürgens, J. Friml, *Local, Efflux-Dependent Auxin Gradients as a Common Module for Plant Organ Formation*. *Cell* **2003**, *115*, 591-602. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00924-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00924-3)
- [72] W. Gul, M. T. Hamann, *Indole alkaloid marine natural products: an established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases*. *Life Sci.* **2005**, *78*, 442-453. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.007>
- [73] S. B. Herzon, A. G. Myers, *Enantioselective synthesis of stephacidin B*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. <https://doi.org/10.1021/ja0510616>
- [74] V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review*. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491-502. <https://doi.org/10.1002/jhet.349>
- [75] F. de Sa Alves, E. Barreiro, C. Manssour Fraga, *From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a 'Privileged Structure'*. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 782-793. <https://doi.org/10.2174/138955709788452649>

- [76] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Biomedical importance of indoles*. *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662. <https://doi.org/10.3390/molecules18066620>
- [77] A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann, *Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety*. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497. <https://doi.org/10.1021/cr900211p>
- [78] B. T. C., *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, Springer-Verlag, Berlin (u.a.), **2010**.
- [79] W. H. Perkin, R. Robinson, *CXC.—Harmine and harmaline. Part I*. *J. Chem. Soc., Trans.* **1912**, *101*, 1775-1787. <https://doi.org/10.1039/ct9120101775>
- [80] G. Trimurtulu, D. J. Faulkner, N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, G. B. Jameson, *Alkaloids from the antarctic sponge Kirkpatrickia varialosa. Part 2: Variolin A and N(3')-methyl tetrahydrovariolin B*. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993-4000. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)89674-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)89674-5)
- [81] N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Alkaloids from the antarctic sponge Kirkpatrickia varialosa*. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987-3992. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)89673-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)89673-3)
- [82] S. W. Yang, M. Abdel-Kader, S. Malone, M. C. Werkhoven, J. H. Wise, I. Bursuker, K. Neddermann, C. Fairchild, C. Raventos-Suarez, A. T. Menendez, K. Lane, D. G. Kingston, *Synthesis and biological evaluation of analogues of cryptolepine, an alkaloid isolated from the Suriname rainforest*. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 976-983. <https://doi.org/10.1021/np990035g>
- [83] A. Paulo, E. T. Gomes, P. J. Houghton, *New Alkaloids from Cryptolepis sanguinolenta*. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1485-1491. <https://doi.org/10.1021/np50124a002>
- [84] C. Moquin-Patthey, M. Guyot, *Grossularine-1 and grossularine-2, cytotoxic α -carbolines from the tunicate Dendrodoa grossularia*. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3445-3450. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)81023-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)81023-1)
- [85] S. B. Zhao, S. Wang, *Luminescence and reactivity of 7-azaindole derivatives and complexes*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3142-3156. <https://doi.org/10.1039/c001897j>
- [86] G. A. van Albada, M. G. van der Horst, I. Mutikainen, U. Turpeinen, J. Reedijk, *Dinuclear and polynuclear Cu(II) azido-bridged compounds with 7-azaindole as a ligand. Synthesis, characterization and 3D structures*. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *367*, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.11.046>
- [87] J. A. Przyojski, N. N. Myers, H. D. Arman, A. Prosvirin, K. R. Dunbar, M. Natarajan, M. Krishnan, S. Mohan, J. A. Walmsley, *Dinuclear and heptanuclear complexes of copper(II) with 7-azaindole ligand: synthesis, characterization, magnetic properties, and biological activity*. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *127*, 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.04.006>
- [88] T. C. Leboho, S. F. van Vuuren, J. P. Michael, C. B. de Koning, *The acid-catalysed synthesis of 7-azaindoles from 3-alkynyl-2-aminopyridines and their antimicrobial activity*. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 307-315. <https://doi.org/10.1039/c3ob41798k>
- [89] P. S. Shirude, R. K. Shandil, M. R. Manjunatha, C. Sadler, M. Panda, V. Panduga, J. Reddy, R. Saralaya, R. Nanduri, A. Ambady, S. Ravishankar, V. K. Sambandamurthy, V. Humnabdkar, L. K. Jena, R. S. Suresh, A. Srivastava, K. R. Prabhakar, J. Whiteaker, R. E. McLaughlin, S. Sharma, C. B. Cooper, K. Mdluli, S. Butler, P. S. Iyer, S. Narayanan, M. Chatterji, *Lead optimization of 1,4-azaindoles as antimycobacterial agents*. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5728-5737. <https://doi.org/10.1021/jm500571f>
- [90] J. I. Manchester, D. D. Dussault, J. A. Rose, P. A. Boriack-Sjodin, M. Uria-Nickelsen, G. Ioannidis, S. Bist, P. Fleming, K. G. Hull, *Discovery of a novel azaindole class of antibacterial agents targeting the ATPase domains of DNA gyrase and Topoisomerase IV*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5150-5156. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.128>
- [91] T. C. Leboho, S. Giri, I. Popova, I. Cock, J. P. Michael, C. B. de Koning, *Double Sonogashira reactions on dihalogenated aminopyridines for the assembly of an array*

- of 7-azaindoles bearing triazole and quinoxaline substituents at C-5: Inhibitory bioactivity against *Giardia duodenalis* trophozoites. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4943-4951. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.024>
- [92] A. Echalié, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clément, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. A. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, *Meriolins (3-(pyrimidin-4-yl)-7-azaindoles): synthesis, kinase inhibitory activity, cellular effects, and structure of a CDK2/cyclin A/meriolin complex.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 737-751. <https://doi.org/10.1021/jm700940h>
- [93] E. G. Krebs, *Historical perspectives on protein phosphorylation and a classification system for protein kinases.* *Philos. Trans. R. Soc., B.* **1983**, *302*, 3-11. <https://doi.org/10.1098/rstb.1983.0033>
- [94] S. Hong, S. Lee, B. Kim, H. Lee, S. S. Hong, S. Hong, *Discovery of new azaindole-based PI3K α inhibitors: apoptotic and antiangiogenic effect on cancer cells.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7212-7215. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.108>
- [95] M. Hammond, D. G. Washburn, H. T. Hoang, S. Manns, J. S. Frazee, H. Nakamura, J. R. Patterson, W. Trizna, C. Wu, L. M. Azzarano, R. Nagilla, M. Nord, R. Trejo, M. S. Head, B. Zhao, A. M. Smallwood, K. Hightower, N. J. Laping, C. G. Schnackenberg, S. K. Thompson, *Design and synthesis of orally bioavailable serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) inhibitors.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4441-4445. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.051>
- [96] H. C. Zhang, H. Ye, B. R. Conway, C. K. Derian, M. F. Addo, G. H. Kuo, L. R. Hecker, D. R. Croll, J. Li, L. Westover, J. Z. Xu, R. Look, K. T. Demarest, P. Andrade-Gordon, B. P. Damiano, B. E. Maryanoff, *3-(7-Azaindoly)-4-arylmaleimides as potent, selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3245-3250. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.03.090>
- [97] E. Fischer, O. Hess, *Synthese von Indolderivaten.* *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 559-568. <https://doi.org/10.1002/cber.188401701155>
- [98] E. Fischer, F. Jourdan, *Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure.* *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602141>
- [99] W. Madelung, *Über eine neue Darstellungsweise für substituierte Indole. I.* *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 1128-1134. <https://doi.org/10.1002/cber.191204501160>
- [100] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Practical methodologies for the synthesis of indoles.* *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911. <https://doi.org/10.1021/cr0505270>
- [101] R. C. Larock, E. K. Yum, *Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes.* *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690. <https://doi.org/10.1021/ja00017a059>
- [102] A. D. Batcho, W. Leimgruber, *Indoles from 2-Methylnitrobenzenes by Condensation with Formamide Acetals Followed by Reduction: 4-Benzoyloxyindole.* *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214-220. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.063.0214>
- [103] G. W. Gribble, *Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1045-1075. <https://doi.org/10.1039/a909834h>
- [104] F. Popowycz, J.-Y. Mérour, B. Joseph, *Synthesis and reactivity of 4-, 5- and 6-azaindoles.* *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8689-8707. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.05.078>
- [105] F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J.-Y. Mérour, *Synthesis and reactivity of 7-azaindole (1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine).* *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1031-1064. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.067>
- [106] J.-Y. Mérour, S. Routier, F. Suzenet, B. Joseph, *Recent advances in the synthesis and properties of 4-, 5-, 6- or 7-azaindoles.* *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4767-4834. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.081>
- [107] J. Y. Merour, F. Buron, K. Ple, P. Bonnet, S. Routier, *The azaindole framework in the design of kinase inhibitors.* *Molecules* **2014**, *19*, 19935-19979. <https://doi.org/10.3390/molecules191219935>

- [108] I. Mahadevan, M. Rasmussen, *Ambident heterocyclic reactivity: the alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes)*. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7337-7352. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)87211-2](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)87211-2)
- [109] P. Ilich, *7-Azaindole: the low-temperature near-UV/vis spectra and electronic structure*. *J. Mol. Struct.* **1995**, 354, 37-47. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)08856-Q](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)08856-Q)
- [110] A. C. Borin, L. Serrano-Andrés, *A theoretical study of the absorption spectra of indole and its analogs: indene, benzimidazole, and 7-azaindole*. *Chem. Phys.* **2000**, 262, 253-265. [https://doi.org/10.1016/S0301-0104\(00\)00336-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0104(00)00336-0)
- [111] T. J. J. Müller, T. Lessing, F. Sterzenbach, *Expedient Copper-Free One-Pot Alkynylation–Cyclization Sequence for the Preparation of 2-Substituted 7-Azaindoles*. *Synlett* **2015**, 26, 1217-1221. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1379907>
- [112] T. Lessing, H. van Mark, T. J. J. Müller, *Substituted 1H-1,2,3-Triazol-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines by De Novo One-Pot Ring-Forming Coupling/Cyclization/Desilylation Cu Alkyne/Azide Cycloaddition (AAC) Sequence*. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 8974-8979. <https://doi.org/10.1002/chem.201801632>
- [113] J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Organometallic methods for the synthesis and functionalization of azaindoles*. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1120-1132. <https://doi.org/10.1039/b607868k>
- [114] E. Sala, L. Mologni, S. Truffa, C. Gaetano, G. E. Bollag, C. Gambacorti-Passerini, *BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells*. *Mol. Cancer Res.* **2008**, 6, 751-759. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-2001>
- [115] R. Halaban, W. Zhang, A. Bacchicocchi, E. Cheng, F. Parisi, S. Ariyan, M. Krauthammer, J. P. McCusker, Y. Kluger, M. Sznol, *PLX4032, a selective BRAF(V600E) kinase inhibitor, activates the ERK pathway and enhances cell migration and proliferation of BRAF melanoma cells*. *Pigm. Cell Melanoma Res.* **2010**, 23, 190-200. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00685.x>
- [116] M. Gadina, D. M. Schwartz, J. J. O'Shea, *Decernotinib: A Next-Generation Jakinib*. *Arthritis Rheumatol.* **2016**, 68, 31-34. <https://doi.org/10.1002/art.39463>
- [117] J. Mihalyova, T. Jelinek, K. Growkova, M. Hrdinka, M. Simicek, R. Hajek, *Venetoclax: A new wave in hematocology*. *Exp. Hematol.* **2018**, 61, 10-25. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2018.02.002>
- [118] N. Miyaura, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [119] A. Zapf, *Coupling of Aryl and Alkyl Halides with Organoboron Reagents (Suzuki Reaction)*, 2. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [120] A. Suzuki, *Carbon-carbon bonding made easy*. *Chem. Commun.* **2005**, 4759-4763. <https://doi.org/10.1039/b507375h>
- [121] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376. <https://doi.org/10.1021/ja00767a075>
- [122] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases*. *Synth. Commun.* **2006**, 11, 513-519. <https://doi.org/10.1080/00397918108063618>
- [123] F. Colobert, A.-S. Castanet, O. Abillard, *Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling with Terminal Alkynes - Application to the Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]furans*. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 3334-3341. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500166>
- [124] K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N. Cloke, A. P. Herring, P. B. Hitchcock, *Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryl and alkyl halides using palladium/imidazolium salt protocols*. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3511-3515. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.02.134>
- [125] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Vom Edelmetall zum Nobelpreis: Palladiumkatalysierte Kupplungen als Schlüsselmethode in der organischen*

- Synthese. Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9231-9234.
<https://doi.org/10.1002/ange.201006374>
- [126] X. F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *From noble metal to Nobel Prize: palladium-catalyzed coupling reactions as key methods in organic synthesis. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050. <https://doi.org/10.1002/anie.201006374>
- [127] L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Palladium-assisted routes to nucleosides. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916. <https://doi.org/10.1021/cr010374q>
- [128] S. J. Danishefsky, S. R. Chemler, D. Trauner, *Die B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: Entwicklung, Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungen in der Naturstoffsynthese. Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701. [https://doi.org/10.1002/1521-3757\(20011217\)113:24%3C4676::aid-ange4676%3E3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1521-3757(20011217)113:24%3C4676::aid-ange4676%3E3.0.co;2-b)
- [129] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *The B-Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011217\)40:24%3C4544::aid-anie4544%3E3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011217)40:24%3C4544::aid-anie4544%3E3.0.co;2-n)
- [130] V. Wittmann, *Neues von der Suzuki-Reaktion. Nachrichten Chem.* **2002**, *50*, 1122-1127. <https://doi.org/10.1002/nadc.20020501016>
- [131] M. Prieto, E. Zurita, E. Rosa, L. Munoz, P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Arylboronic acids and arylpinacolboronate esters in Suzuki coupling reactions involving indoles. Partner role swapping and heterocycle protection. J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812-6820. <https://doi.org/10.1021/jo0491612>
- [132] A. S. Guram, X. Wang, E. E. Bunel, M. M. Faul, R. D. Larsen, M. J. Martinelli, *New catalysts for Suzuki-Miyaura coupling reactions of heteroatom-substituted heteroaryl chlorides. J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5104-5112. <https://doi.org/10.1021/jo070341w>
- [133] N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *A Versatile Method for Suzuki Cross-Coupling Reactions of Nitrogen Heterocycles. Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1304-1306. <https://doi.org/10.1002/ange.200503479>
- [134] N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *A versatile method for Suzuki cross-coupling reactions of nitrogen heterocycles. Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1282-1284. <https://doi.org/10.1002/anie.200503479>
- [135] X.-J. Dai, O. D. Engl, T. León, S. L. Buchwald, *Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Arylpyrrolidines and Benzo-fused Nitrogen Heterocycles. Angew. Chem.* **2019**, *131*, 3445-3449. <https://doi.org/10.1002/ange.201814331>
- [136] X. J. Dai, O. D. Engl, T. Leon, S. L. Buchwald, *Catalytic Asymmetric Synthesis of alpha-Arylpyrrolidines and Benzo-fused Nitrogen Heterocycles. Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3407-3411. <https://doi.org/10.1002/anie.201814331>
- [137] I. P. Beletskaya, F. Alonso, V. Tyurin, *The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize. Coord. Chem. Rev.* **2019**, *385*, 137-173. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.012>
- [138] M. A. Dufert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Suzuki-Miyaura cross-coupling of unprotected, nitrogen-rich heterocycles: substrate scope and mechanistic investigation. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877-12885. <https://doi.org/10.1021/ja4064469>
- [139] A. Bourouina, V. Meille, C. de Bellefon, *About Solid Phase vs. Liquid Phase in Suzuki-Miyaura Reaction. Catalysts* **2019**, *9*, 60-87. <https://doi.org/10.3390/catal9010060>
- [140] S. E. Hooshmand, B. Heidari, R. Sedghi, R. S. Varma, *Recent advances in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction using efficient catalysts in eco-friendly media. Green Chem.* **2019**, *21*, 381-405. <https://doi.org/10.1039/c8gc02860e>
- [141] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510. <https://doi.org/10.1021/jo00128a024>

- [142] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates*. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458-6459. <https://doi.org/10.1021/jo970963p>
- [143] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *Mild and Stereoselective Hydroborations of Functionalized Alkynes and Alkenes Using Pinacolborane*. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482-3485. <https://doi.org/10.1021/jo00038a044>
- [144] S. Pereira, M. Srebnik, *A study of hydroboration of alkenes and alkynes with pinacolborane catalyzed by transition metals*. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3283-3286. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00576-x](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00576-x)
- [145] C. E. Garrett, G. C. Fu, *Hydroboration of Olefins with Catecholborane at Room Temperature in the Presence of N,N-Dimethylacetamide*. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3224-3225. <https://doi.org/10.1021/jo960386p>
- [146] V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *Direct conversion of organic halides to aldehydes with carbon monoxide and tin hydride catalyzed by palladium*. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7175-7176. <https://doi.org/10.1021/ja00362a028>
- [147] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates*. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164-168. <https://doi.org/10.1021/jo991337q>
- [148] R. A. Benkeser, J. M. Gaul, W. E. Smith, *Silylation of organic halides. New method of forming the carbon-silicon bond*. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3666-3667. <https://doi.org/10.1021/ja01041a051>
- [149] M. Satoh, Y. Nomoto, N. Miyaura, A. Suzuki, *New convenient approach to the preparation of (Z)-allylic boronates via catalytic 1,4-hydroboration of 1,3-dienes with catecholborane*. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3789-3792. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)80656-0](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)80656-0)
- [150] K. C. Lam, T. B. Marder, Z. Lin, *Mechanism of the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacolborane*. *Organometallics* **2010**, 29, 1849-1857. <https://doi.org/10.1021/om9010802>
- [151] L. Euzenat, D. Horhant, Y. Ribourdouille, C. Duriez, G. Alcaraz, M. Vaultier, *Monomeric (dialkylamino)boranes: a new and efficient boron source in palladium catalyzed C-B bond formation with aryl halides*. *Chem. Commun.* **2003**, 2280-2281. <https://doi.org/10.1039/b306874a>
- [152] A. L. Seligson, W. C. Trogler, *Cone angles for amine ligands. X-ray crystal structures and equilibrium measurements for ammonia, ethylamine, diethylamine, and triethylamine complexes with the [bis(dimethylphosphino)ethane]methylpalladium(II) cation*. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2520-2527. <https://doi.org/10.1021/ja00007a028>
- [153] C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Evidence for the Ligation of Palladium(0) Complexes by Acetate Ions: Consequences on the Mechanism of Their Oxidative Addition with Phenyl Iodide and PhPd(OAc)(PPh₃)₂ as Intermediate in the Heck Reaction*. *Organometallics* **1995**, 14, 5605-5614. <https://doi.org/10.1021/om00012a029>
- [154] O. Baudoin, D. Guenard, F. Gueritte, *Palladium-catalyzed borylation of ortho-substituted phenyl halides and application to the one-pot synthesis of 2,2'-disubstituted biphenyls*. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9268-9271. <https://doi.org/10.1021/jo005663d>
- [155] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Ein hochaktiver Katalysator für Aminierung und Suzuki-Kupplung von Arylchloriden bei Raumtemperatur*. *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2570-2573. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3757\(19990816\)111:16%3C2570::aid-ange2570%3E3.3.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3757(19990816)111:16%3C2570::aid-ange2570%3E3.3.co;2-j)
- [156] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413-2416. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(19990816\)38:16%3C2413::aid-anie2413%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(19990816)38:16%3C2413::aid-anie2413%3E3.0.co;2-h)

- [157] J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561. <https://doi.org/10.1021/ja992130h>
- [158] O. Baudoin, M. Cesario, D. Guenard, F. Gueritte, *Application of the palladium-catalyzed borylation/Suzuki coupling (BSC) reaction to the synthesis of biologically active biaryl lactams*. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199-1207. <https://doi.org/10.1021/jo0160726>
- [159] M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *Novel extension of Meyers' methodology: stereoselective construction of axially chiral 7,5-fused bicyclic lactams*. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517-9520. <https://doi.org/10.1021/jo035195i>
- [160] P. E. Broutin, I. Cerna, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Palladium-catalyzed borylation of phenyl bromides and application in one-pot Suzuki-Miyaura biphenyl synthesis*. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419-4422. <https://doi.org/10.1021/ol048303b>
- [161] A. S. Abreu, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, I. C. F. R. Ferreira, R. C. Calhelha, L. M. Estevinho, *Synthesis of β -Benzo[b]thienyldehydrophenylalanine Derivatives by One-Pot Palladium-Catalyzed Borylation and Suzuki Coupling (BSC) and Metal-Assisted Intramolecular Cyclization - Studies of Fluorescence and Antimicrobial Activity*. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *2005*, 2951-2957. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500040>
- [162] E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Rapid synthesis of bis(hetero)aryls by one-pot Masuda borylation-Suzuki coupling sequence and its application to concise total syntheses of meridianins A and G*. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3139-3141. <https://doi.org/10.1039/c1ob05310h>
- [163] B. O. A. Tasch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *One-Pot Synthesis of Diazine-Bridged Bisindoles and Concise Synthesis of the Marine Alkaloid Hyrtinadine A*. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4532-4535. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100680>
- [164] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)91094-3)
- [165] R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315. <https://doi.org/10.1021/jo01047a008>
- [166] M. Eckhardt, G. C. Fu, *The first applications of carbene ligands in cross-couplings of alkyl electrophiles: sonogashira reactions of unactivated alkyl bromides and iodides*. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642-13643. <https://doi.org/10.1021/ja038177r>
- [167] E. Negishi, L. Anastasia, *Palladium-catalyzed alkynylation*. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017. <https://doi.org/10.1021/cr020377i>
- [168] R. Chinchilla, C. Najera, *The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry*. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. <https://doi.org/10.1021/cr050992x>
- [169] E.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**.
- [170] G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Palladium-Catalysed Cross-Coupling and Related Processes: Some Interesting Observations That Have Been Exploited in Synthetic Chemistry*. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4011-4029. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900139>
- [171] H. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *A highly efficient, practical, and general route for the synthesis of (R3P)2Pd(0): structural evidence on the reduction mechanism of Pd(II) to Pd(0)*. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332-3335. <https://doi.org/10.1021/ol101106z>
- [172] J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. Müller, *Efficient Consecutive Four-Component Synthesis of 5-Acylpyrid-2-ones Initiated by Copper-Free Alkynylation*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4303-4310. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300235>
- [173] J. Nordmann, T. J. Muller, *A one-pot coupling-addition-cyclocondensation sequence (CACs) to 2-substituted 3-acylpyrroles initiated by a copper-free alkynylation*. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6556-6561. <https://doi.org/10.1039/C3OB41269E>

- [174] U. Letinois-Halbes, P. Pale, S. Berger, *Ag NMR as a tool for mechanistic studies of Ag-catalyzed reactions: evidence for in situ formation of alkyn-1-yl silver from alkynes and silver salts.* *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185-9190. <https://doi.org/10.1021/jo0511546>
- [175] P. Bertus, F. Fécourt, C. Bauder, P. Pale, *Evidence for the in situ formation of copper acetylides during Pd/Cu catalyzed synthesis of enynes: a new synthesis of allenynols.* *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14. <https://doi.org/10.1039/b309094a>
- [176] J. Sherwood, J. H. Clark, I. J. S. Fairlamb, J. M. Slattery, *Solvent effects in palladium catalysed cross-coupling reactions.* *Green Chem.* **2019**, *21*, 2164-2213. <https://doi.org/10.1039/c9gc00617f>
- [177] M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Aktivierung der C-Cl-Bindung: Katalytische Carbonylierung von Dichlormethan und Chlorbenzol.* *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1427-1430. <https://doi.org/10.1002/ange.19891011035>
- [178] M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Chlorocarbon Activation: Catalytic Carbonylation of Dichloromethane and Chlorobenzene.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1386-1388. <https://doi.org/10.1002/anie.198913861>
- [179] K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *A Fluorescence-Based Assay for High-Throughput Screening of Coupling Reactions. Application to Heck Chemistry.* *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123-2132. <https://doi.org/10.1021/ja983419m>
- [180] C. Glaser, *Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols.* *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424. <https://doi.org/10.1002/cber.186900201183>
- [181] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Efficient and general protocol for the copper-free sonogashira coupling of aryl bromides at room temperature.* *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194. <https://doi.org/10.1021/ol035632f>
- [182] C. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, *Mechanism of the carbopalladation of alkynes by aryl-palladium complexes.* *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4642-4646. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2004.05.032>
- [183] C. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, Y. Medjour, *Decelerating Effect of Alkynes in the Oxidative Addition of Phenyl Iodide to Palladium(0) Complexes in Palladium-Catalyzed Multicomponent Reactions and Sonogashira Reactions.* *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *2004*, 366-371. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300618>
- [184] A. Jutand, *Dual role of nucleophiles in palladium-catalyzed Heck, Stille, and Sonogashira reactions.* *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565-576. <https://doi.org/10.1351/pac200476030565>
- [185] A. Tougeriti, S. Negri, A. Jutand, *Mechanism of the copper-free palladium-catalyzed Sonogashira reactions: multiple role of amines.* *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676. <https://doi.org/10.1002/chem.200600574>
- [186] T. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emtenäs, J. Mårtensson, *Two Competing Mechanisms for the Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reaction.* *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498. <https://doi.org/10.1021/om800251s>
- [187] P. Burk, J. Tammiku-Taul, L. Sikk, *Computational study of the copper-free Sonogashira cross-coupling reaction: shortcuts in the mechanism.* *Proc. Estonian Acad. Sci.* **2013**, *62*. <https://doi.org/10.3176/proc.2013.2.07>
- [188] M. Bakherad, H. Nasr-Isfahani, A. Keivanloo, N. Doostmohammadi, *Pd-Cu catalyzed heterocyclization during Sonogashira coupling: synthesis of 2-benzylimidazo[1,2-a]pyridine.* *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3819-3822. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.03.141>
- [189] J. M. Pedersen, W. R. Bowman, M. R. Elsegood, A. J. Fletcher, P. J. Lovell, *Synthesis of ellipticine: a radical cascade protocol to aryl- and heteroaryl-annulated[b]carbazoles.* *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10615-10618. <https://doi.org/10.1021/jo0519920>
- [190] D. Mujahidin, S. Doye, *Enantioselective Synthesis of (+)-(S)-Laudanosine and (-)-(S)-Xylopinine.* *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2689-2693. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500095>

- [191] G. Puerstinger, J. Paeshuyse, E. De Clercq, J. Neyts, *Antiviral 2,5-disubstituted imidazo[4,5-c]pyridines: from anti-pestivirus to anti-hepatitis C virus activity*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 390-393. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.10.039>
- [192] T. Biftu, D. Feng, M. Fisher, G. B. Liang, X. Qian, A. Scribner, R. Dennis, S. Lee, P. A. Liberator, C. Brown, A. Gurnett, P. S. Leavitt, D. Thompson, J. Mathew, A. Misura, S. Samaras, T. Tamas, J. F. Sina, K. A. McNulty, C. G. McKnight, D. M. Schmatz, M. Wyvratt, *Synthesis and SAR studies of very potent imidazopyridine antiprotozoal agents*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2479-2483. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.092>
- [193] M. A. Ismail, R. K. Arafa, T. Wenzler, R. Brun, F. A. Tanious, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Synthesis and antiprotozoal activity of novel bis-benzamidino imidazo[1,2-a]pyridines and 5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridines*. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 683-691. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.042>
- [194] K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Imidazo[1,2-a]pyridines with potent activity against herpesviruses*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2735-2739. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.02.079>
- [195] M. Stiborová, C. A. Bieler, M. Wiessler, E. Frei, *The anticancer agent ellipticine on activation by cytochrome P450 forms covalent DNA adducts*. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *62*, 1675-1684. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(01\)00806-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(01)00806-1)
- [196] M. Stiborova, A. Breuer, D. Aimova, M. Stiborova-Rupertova, M. Wiessler, E. Frei, *DNA adduct formation by the anticancer drug ellipticine in rats determined by 32P postlabeling*. *Int. J. Cancer* **2003**, *107*, 885-890. <https://doi.org/10.1002/ijc.11511>
- [197] L. S. Bleicher, N. D. P. Cosford, A. Herbaut, J. S. McCallum, I. A. McDonald, *A Practical and Efficient Synthesis of the Selective Neuronal Acetylcholine-Gated Ion Channel Agonist (S)-(-)-5-Ethynyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidiny)pyridine Maleate (SIB-1508Y)*. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1109-1118. <https://doi.org/10.1021/jo971572d>
- [198] D. X. Wang, H. Booth, N. Lerner-Marmarosh, T. S. Osdene, L. G. Abood, *Structure-activity relationships for nicotine analogs comparing competition for [3H]nicotine binding and psychotropic potency*. *Drug Development Research* **1998**, *45*, 10-16. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2299\(199809\)45:1<10::Aid-ddr2>3.0.Co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2299(199809)45:1<10::Aid-ddr2>3.0.Co;2-g)
- [199] S. Frigoli, C. Fuganti, L. Malpezzi, S. Serra, *A Practical and Efficient Process for the Preparation of Tazarotene*. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 646-650. <https://doi.org/10.1021/op050080x>
- [200] M. H. Wright, S. A. Sieber, *Chemical proteomics approaches for identifying the cellular targets of natural products*. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 681-708. <https://doi.org/10.1039/c6np00001k>
- [201] J. i. Kobayashi, T. Murayama, M. Ishibashi, S. Kosuge, M. Takamatsu, Y. Ohizumi, H. Kobayashi, T. Ohta, S. Nozoe, S. Takuma, *Hyrtiosins A and B, new indole alkaloids from the Okinawan marine sponge Hyrtios erecta*. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7699-7702. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)90065-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)90065-1)
- [202] S. Tsujii, K. L. Rinehart, S. P. Gunasekera, Y. Kashman, S. S. Cross, M. S. Lui, S. A. Pomponi, M. C. Diaz, *Topsentin, bromotopsentin, and dihydrodeoxybromotopsentin: antiviral and antitumor bis(indolyl)imidazoles from Caribbean deep-sea sponges of the family Halichondriidae. Structural and synthetic studies*. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5446-5453. <https://doi.org/10.1021/jo00258a009>
- [203] S. A. Adesanya, M. Chbani, M. Pais, *Brominated β -Carbolines from the Marine Tunicate Eudistoma Album*. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 525-527. <https://doi.org/10.1021/np50082a025>
- [204] H. Shinonaga, H. Shigemori, J. Kobayashi, *Konbamidin, a new Indole Alkaloid from the Okinawan Marine Sponge Ircinia SP.* *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1603-1605. <https://doi.org/10.1021/np50113a026>
- [205] M. S. Morales-Ríos, O. R. Suárez-Castillo, J. J. Trujillo-Serrato, P. Joseph-Nathan, *Total Syntheses of Five Indole Alkaloids from the Marine Bryozoan Flustra foliacea*. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1186-1192. <https://doi.org/10.1021/jo0012647>

- [206] B. Jiang, J. M. Smallheer, C. Amaral-Ly, M. A. Wuonola, *Total Synthesis of Dragmacidin: A Cytotoxic Bis(indole)alkaloid of Marine Origin*. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6822-6827. <https://doi.org/10.1021/jo00101a051>
- [207] A. E. Wright, S. A. Pomponi, S. S. Cross, P. McCarthy, *A new Bis(indole) Alkaloid from a Deep-Water Marine Sponge of the Genus Spongosorites*. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772-4775. <https://doi.org/10.1021/jo00043a045>
- [208] L. H. Franco, E. B. Joffe, L. Puricelli, M. Tatian, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *Indole alkaloids from the tunicate Aplidium meridianum*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1130-1132. <https://doi.org/10.1021/np970493u>
- [209] M. Gompel, M. Leost, E. B. De Kier Joffe, L. Puricelli, L. H. Franco, J. Palermo, L. Meijer, *Meridianins, a new family of protein kinase inhibitors isolated from the ascidian Aplidium meridianum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1703-1707. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.01.050>
- [210] R. J. Anderson, J. C. Morris, *Total synthesis of variolin B*. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8697-8699. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01881-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01881-0)
- [211] K. Bettayeb, O. M. Tirado, S. Marionneau-Lambot, Y. Ferandin, O. Lozach, J. C. Morris, S. Mateo-Lozano, P. Druedes, C. Schachtele, M. H. Kubbutat, F. Liger, B. Marquet, B. Joseph, A. Echalié, J. A. Endicott, V. Notario, L. Meijer, *Meriolins, a new class of cell death inducing kinase inhibitors with enhanced selectivity for cyclin-dependent kinases*. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8325-8334. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1826>
- [212] M. Wucherer-Plietker, E. Merkul, T. J. J. Muller, C. Eddar, T. Knochel, T. Heinrich, H. P. Buchstaller, H. Greiner, D. Dorsch, D. Finsinger, M. Calderini, D. Bruge, U. Gradler, *Discovery of novel 7-azaindoles as PDK1 inhibitors*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3073-3080. <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.005>
- [213] J. R. Henry, K. C. Rupert, J. H. Dodd, I. J. Turchi, S. A. Wadsworth, D. E. Cavender, P. H. Schafer, J. J. Siekierka, *Potent inhibitors of the MAP kinase p38*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3335-3340. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00589-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00589-7)
- [214] J. R. Henry, J. H. Dodd, *Synthesis of RWJ 68354: A Potent Inhibitor of the Map Kinase p38*. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8763-8764. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01991-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01991-1)
- [215] J. R. Henry, K. C. Rupert, J. H. Dodd, I. J. Turchi, S. A. Wadsworth, D. E. Cavender, B. Fahmy, G. C. Olini, J. E. Davis, J. L. Pellegrino-Gensey, P. H. Schafer, J. J. Siekierka, *6-Amino-2-(4-fluorophenyl)-4-methoxy-3-(4-pyridyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (RWJ 68354): A Potent and Selective p38 Kinase Inhibitor*. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4196-4198. <https://doi.org/10.1021/jm980497b>
- [216] M. Jarry, C. Lecointre, C. Malleval, L. Desrues, M. T. Schouff, V. Lejoncour, F. Liger, G. Lyvinec, B. Joseph, N. Loaec, L. Meijer, J. Honnorat, P. Gandolfo, H. Castel, *Impact of meriolins, a new class of cyclin-dependent kinase inhibitors, on malignant glioma proliferation and neo-angiogenesis*. *Neuro. Oncol.* **2014**, *16*, 1484-1498. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou102>
- [217] U. Singh, G. Chashoo, S. U. Khan, P. Mahajan, A. Nargotra, G. Mahajan, A. Singh, A. Sharma, M. J. Mintoo, S. K. Guru, H. Aruri, T. Thatikonda, P. Sahu, P. Chibber, V. Kumar, S. A. Mir, S. S. Bharate, S. Madishetti, U. Nandi, G. Singh, D. M. Mondhe, S. Bhushan, F. Malik, S. Mignani, R. A. Vishwakarma, P. P. Singh, *Design of Novel 3-Pyrimidinylazaindole CDK2/9 Inhibitors with Potent In Vitro and In Vivo Antitumor Efficacy in a Triple-Negative Breast Cancer Model*. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9470-9489. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00663>
- [218] D. Cai, K. F. Byth, G. I. Shapiro, *AZ703, an imidazo[1,2-a]pyridine inhibitor of cyclin-dependent kinases 1 and 2, induces E2F-1-dependent apoptosis enhanced by depletion of cyclin-dependent kinase 9*. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 435-444. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1769>
- [219] L. Morris, K. E. Allen, N. B. La Thangue, *Regulation of E2F transcription by cyclin E-Cdk2 kinase mediated through p300/CBP co-activators*. *Nat. Cell. Biol.* **2000**, *2*, 232-239. <https://doi.org/10.1038/35008660>

- [220] G. Chashoo, U. Singh, P. P. Singh, D. M. Mondhe, R. A. Vishwakarma, *A Marine-based Meriolin (3-Pyrimidinylazaindole) Derivative (4ab) Targets PI3K/AKT /mTOR Pathway Inducing Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Molt-4 Cells*. *Clin. Cancer Drugs* **2019**, 6, 33-40. <https://doi.org/10.2174/2212697x06666190509094514>
- [221] G. I. Shapiro, *Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment*. *J. Clin. Oncol.* **2006**, 24, 1770-1783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7689>
- [222] H. F. Yang-Yen, *Mcl-1: a highly regulated cell death and survival controller*. *J. Biomed. Sci.* **2006**, 13, 201-204. <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9064-4>
- [223] J. M. Adams, S. Cory, *The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy*. *Oncogene* **2007**, 26, 1324-1337. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210220>
- [224] S. Huang, R. Li, P. J. Connolly, S. Emanuel, S. A. Middleton, *Synthesis of 2-amino-4-(7-azaindol-3-yl)pyrimidines as cyclin dependent kinase 1 (CDK1) inhibitors*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4818-4821. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.06.073>
- [225] P. M. Fresneda, P. Molina, J. A. Bleda, *Synthesis of the indole alkaloids meridianins from the tunicate *Aplidium meridianum**. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2355-2363. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00102-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00102-8)
- [226] A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Kurze Meridianin-Synthesen durch carbonylierende Alkynylierung; eine Vierkomponenten-Pyrimidin-Synthese*. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7112-7117. <https://doi.org/10.1002/ange.200501703>
- [227] A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. Müller, *Concise syntheses of meridianins by carbonylative alkynylation and a four-component pyrimidine synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 6951-6956. <https://doi.org/10.1002/anie.200501703>
- [228] B. O. A. Tasch, D. Antovic, E. Merkul, T. J. J. Müller, *One-Pot Synthesis of Camalexins and 3,3'-Biindoles by the Masuda Borylation-Suzuki Arylation (MBSA) Sequence*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 21, 4564-4569. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300133>
- [229] B. O. Tasch, L. Bensch, D. Antovic, T. J. J. Müller, *Masuda borylation-Suzuki coupling (MBSC) sequence of vinylhalides and its application in a one-pot synthesis of 3,4-biarylpyrazoles*. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6113-6118. <https://doi.org/10.1039/c3ob41249k>
- [230] R. Martin, S. L. Buchwald, *Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands*. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473. <https://doi.org/10.1021/ar800036s>
- [231] E. Merkul, *Synthesis of N-Heterocycles and Their Reactive Precursors via Novel Pd/Cu-Catalyzed One-Pot-Sequences*, Heinrich Heine Universität (Düsseldorf), **2011**.
- [232] D. Drießen, Master Thesis, *Synthese von Meriolin-Derivaten über die Masuda-Suzuki-Sequenz*, Heinrich Heine Universität (Düsseldorf), **2016**.
- [233] R. H. Cox, S. Sankar, *¹H and ¹³C NMR studies of 7-azaindole and related compounds*. *Org. Magn. Res.* **1980**, 14, 150-152. <https://doi.org/10.1002/mrc.1270140216>
- [234] M. Jarry, C. Lecointre, C. Malleval, L. Desrues, M. T. Schouff, V. Lejoncour, F. Liger, G. Lyvinec, B. Joseph, N. Loaec, L. Meijer, J. Honnorat, P. Gandolfo, H. Castel, *Impact of meriolins, a new class of cyclin-dependent kinase inhibitors, on malignant glioma proliferation and neo-angiogenesis*. *Neuro. Oncol.* **2014**, 16, 1484-1498. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou102>
- [235] U. Schneider, H.-U. Schwenk, G. Bornkamm, *Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma*. *Int. J. Cancer* **1977**, 19, 621-626. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910190505>
- [236] D. Benjamin, I. T. Magrath, R. Maguire, C. Janus, H. D. Todd, R. G. Parsons, *Immunoglobulin secretion by cell lines derived from African and American undifferentiated lymphomas of Burkitt's and non-Burkitt's type*. *J. Immunol.* **1982**, 129, 1336-1342.
- [237] D. Burkitt, *A sarcoma involving the jaws in african children*. *Br. J. Surg.* **1958**, 46, 218-223. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004619704>

- [238] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkung: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2008**.
- [239] A. Billich, F. Bornancin, D. Mechtcheriakova, F. Natt, D. Huesken, T. Baumruker, *Basal and induced sphingosine kinase 1 activity in A549 carcinoma cells: function in cell survival and IL-1beta and TNF-alpha induced production of inflammatory mediators.* *Cell. Signal.* **2005**, *17*, 1203-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.12.005>
- [240] H. A. Neubauer, S. M. Pitson, *Roles, regulation and inhibitors of sphingosine kinase 2.* *FEBS J.* **2013**, *280*, 5317-5336. <https://doi.org/10.1111/febs.12314>
- [241] D. Vogt, J. Weber, K. Ihlefeld, A. Bruggerhoff, E. Proschak, H. Stark, *Design, synthesis and evaluation of 2-aminothiazole derivatives as sphingosine kinase inhibitors.* *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5354-5367. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.044>
- [242] J. Yang, C. Yang, S. Zhang, Z. Mei, M. Shi, S. Sun, L. Shi, Z. Wang, Y. Wang, Z. Li, C. Xie, *ABC294640, a sphingosine kinase 2 inhibitor, enhances the antitumor effects of TRAIL in non-small cell lung cancer.* *Cancer Biol. Ther.* **2015**, *16*, 1194-1204. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1056944>
- [243] T. J. Müller, A. S. Karpov, *Straightforward Novel One-Pot Enaminone and Pyrimidine Syntheses by Coupling-Addition-Cyclocondensation Sequences.* *Synthesis* **2003**, 2815-2826. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42480>
- [244] F. N. Ngassa, E. A. Lindsey, B. E. Haines, *The first Cu- and amine-free Sonogashira-type cross-coupling in the C-6-alkynylation of protected 2'-deoxyadenosine.* *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4085-4091. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.03.064>
- [245] K. T. Wong, F. C. Fang, Y. M. Cheng, P. T. Chou, G. H. Lee, Y. Wang, *A new series of pyrimidine-containing linear molecules: their elegant crystal structures and intriguing photophysical properties.* *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8038-8044. <https://doi.org/10.1021/jo048914h>
- [246] X. Deng, N. S. Mani, *An efficient route to 4-aryl-5-pyrimidinylimidazoles via sequential functionalization of 2,4-dichloropyrimidine.* *Org. Lett.* **2006**, *8*, 269-272. <https://doi.org/10.1021/ol052663x>
- [247] H. Peng, Y. Q. Chen, S. L. Mao, Y. X. Pi, Y. Chen, Z. Y. Lian, T. Meng, S. H. Liu, G. A. Yu, *A general catalyst for Suzuki-Miyaura and Sonogashira reactions of aryl and heteroaryl chlorides in water.* *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6944-6952. <https://doi.org/10.1039/c4ob00846d>
- [248] K. Toyota, S. Kawasaki, M. Yoshifuji, *Preparation and properties of phosphoethynes bearing bulky aryl groups with electron-donating substituents at the para position.* *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5065-5070. <https://doi.org/10.1021/jo049571q>
- [249] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox. *Gaussian 09, Revision A.02.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [250] K. S. Ryan, C. L. Drennan, *Divergent pathways in the biosynthesis of bisindole natural products.* *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 351-364. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.01.017>
- [251] N. Netz, T. Opatz, *Marine Indole Alkaloids.* *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4814-4914. <https://doi.org/10.3390/md13084814>.

- [252] J. A. Ballantine, C. B. Barrett, R. J. S. Beer, S. Eardley, A. Robertson, B. L. Shaw, T. H. Simpson, 147. *The chemistry of bacteria. Part VII. The structure of violacein*. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1958**. <https://doi.org/10.1039/jr9580000755>
- [253] H. C. Lichstein, V. F. Van De Sand, *Violacein, an Antibiotic Pigment Produced by Chromobacterium Violaceum*. *J. Infect. Dis.* **1945**, 76, 47-51. <https://doi.org/10.1093/infdis/76.1.47>
- [254] F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *A concise synthesis of topsentin A and nortopsentins B and D*. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2121-2123. <https://doi.org/10.1021/ol000124g>
- [255] P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, A. Montalbano, A. Martorana, G. Dattolo, O. Gia, L. Dalla Via, G. Cirrincione, *Synthesis and antitumor properties of 2,5-bis(3'-indolyl)thiophenes: analogues of marine alkaloid nortopsentin*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2342-2346. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.01.065>
- [256] S. Kohmoto, Y. Kashman, O. J. McConnell, K. L. Rinehart, A. Wright, F. Koehn, *Dragmacidin, a new cytotoxic bis(indole) alkaloid from a deep water marine sponge, Dragmacidon sp.* *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3116-3118. <https://doi.org/10.1021/jo00248a040>
- [257] N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *The first total synthesis of dragmacidin d*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13179-13184. <https://doi.org/10.1021/ja027822b>
- [258] M. P. Tantak, L. Klingler, V. Arun, A. Kumar, R. Sadana, D. Kumar, *Design and synthesis of bis(indolyl)ketohydrazide-hydrazones: Identification of potent and selective novel tubulin inhibitors*. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 136, 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.078>
- [259] R. J. Capon, F. Rooney, L. M. Murray, E. Collins, A. T. R. Sim, J. A. P. Rostas, M. S. Butler, A. R. Carroll, *Dragmacidins: new protein phosphatase inhibitors from a southern australian deep-water marine sponge, spongisorites sp.* *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 660-662. <https://doi.org/10.1021/np970483t>
- [260] K. A. McArthur, S. S. Mitchell, G. Tsueng, A. Rheingold, D. J. White, J. Grodberg, K. S. Lam, B. C. Potts, *Lynamicins A-E, chlorinated bisindole pyrrole antibiotics from a novel marine actinomycete*. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1732-1737. <https://doi.org/10.1021/np800286d>
- [261] X. Guinchard, Y. Vallee, J. N. Denis, *Total syntheses of brominated marine sponge alkaloids*. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3761-3764. <https://doi.org/10.1021/ol701626m>
- [262] L. H. Zhu, C. Chen, H. Wang, W. C. Ye, G. X. Zhou, *Indole Alkaloids from Alocasia macrorrhiza*. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 670-673. <https://doi.org/10.1248/cpb.60.670>
- [263] S. H. Kim, J. Sperry, *Synthesis of Alocasin A*. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 3080-3082. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00853>
- [264] T. Endo, M. Tsuda, J. Fromont, J. Kobayashi, *Hyrtinadine A, a bis-indole alkaloid from a marine sponge*. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 423-424. <https://doi.org/10.1021/np060420n>
- [265] A. Taheri Kal Koshvandi, M. M. Heravi, T. Momeni, *Current Applications of Suzuki–Miyaura Coupling Reaction in The Total Synthesis of Natural Products: An update*. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, 32, 4210-4269. <https://doi.org/10.1002/aoc.4210>
- [266] K. Bartik, J.-C. Braekman, D. Daloz, C. Stoller, J. Huysecom, G. Vandevyver, R. Ottinger, *Topsentins, new toxic bis-indole alkaloids from the marine sponge Topsentiagenitrix*. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2118-2121. <https://doi.org/10.1139/v87-352>
- [267] K. Kamata, M. Kiyota, A. Naoe, S. Nakatani, Y. Yamamoto, M. Hayashi, K. Komiyama, T. Yamori, M. Ishibashi, *New bisindole alkaloids isolated from Myxomycetes Arcyria cinerea and Lycogala epidendrum*. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 594-597. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.594>
- [268] Y.-J. Lee, D.-G. Lee, H. S. Rho, V. B. Krasokhin, H. J. Shin, J. S. Lee, H.-S. Lee, *Cytotoxic 5-Hydroxyindole Alkaloids from the Marine Sponge Scalarispongiasp. J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 1400-1404. <https://doi.org/10.1002/jhet.1599>

- [269] L. H. Zhu, C. Chen, H. Wang, W. C. Ye, G. X. Zhou, *Indole Alkaloids from Alocasia macrorrhiza*. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 670-673. <https://doi.org/10.1248/cpb.60.670>
- [270] G. A. Sommer, PhD Thesis, *Masuda-Boryllierung-Suzuki-Kupplung als effizientes Werkzeug zum Aufbau von Wirk- und Effektstoffen*, Heinrich Heine Universität (Düsseldorf), **2018**.
- [271] S. H. Kim, J. Sperry, *Synthesis of scalaridine A*. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5914-5915. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.09.033>

9. Anhang

9.1 Spektren

Im Folgenden sind die NMR-Spektren abgebildet, die bisher nicht durch Publikationen in Fachzeitschriften veröffentlicht und im **Experimentellen Teil** ausgewertet wurden:

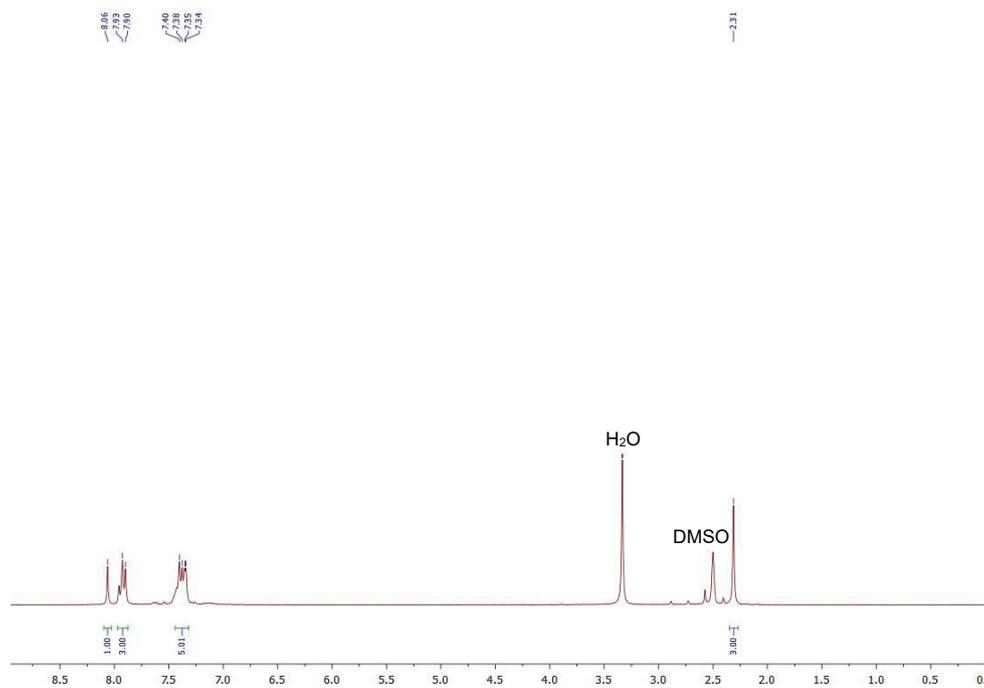


Abb. 9.1: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **2b** in DMSO-d_6 (gemessen bei 300 MHz, 298 K).

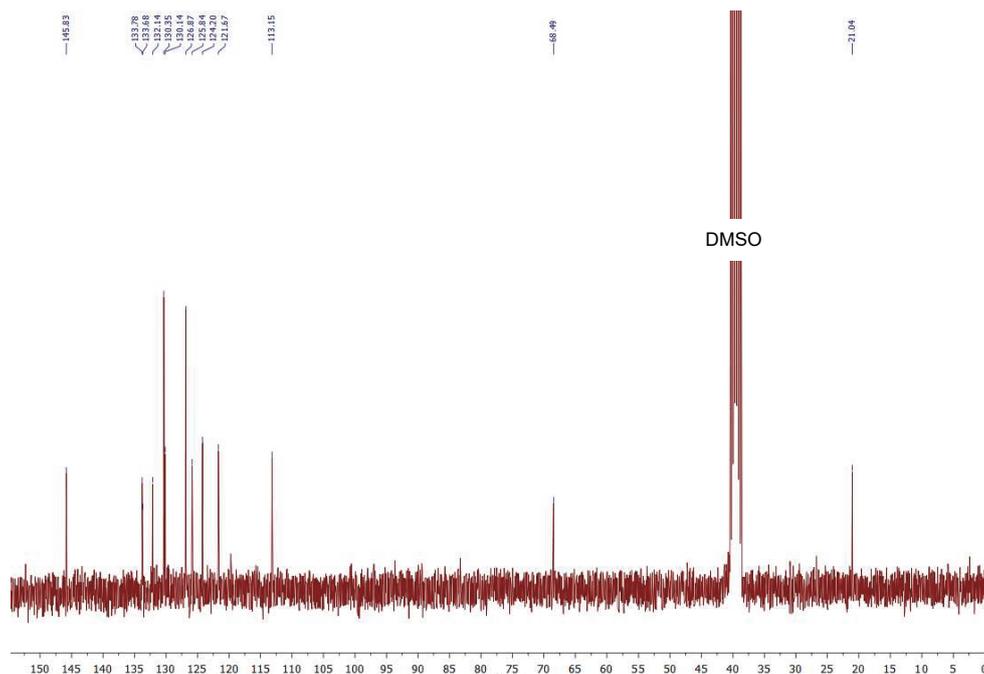


Abb. 9.2: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **2b** in DMSO-d_6 (gemessen bei 75 MHz, 298 K).

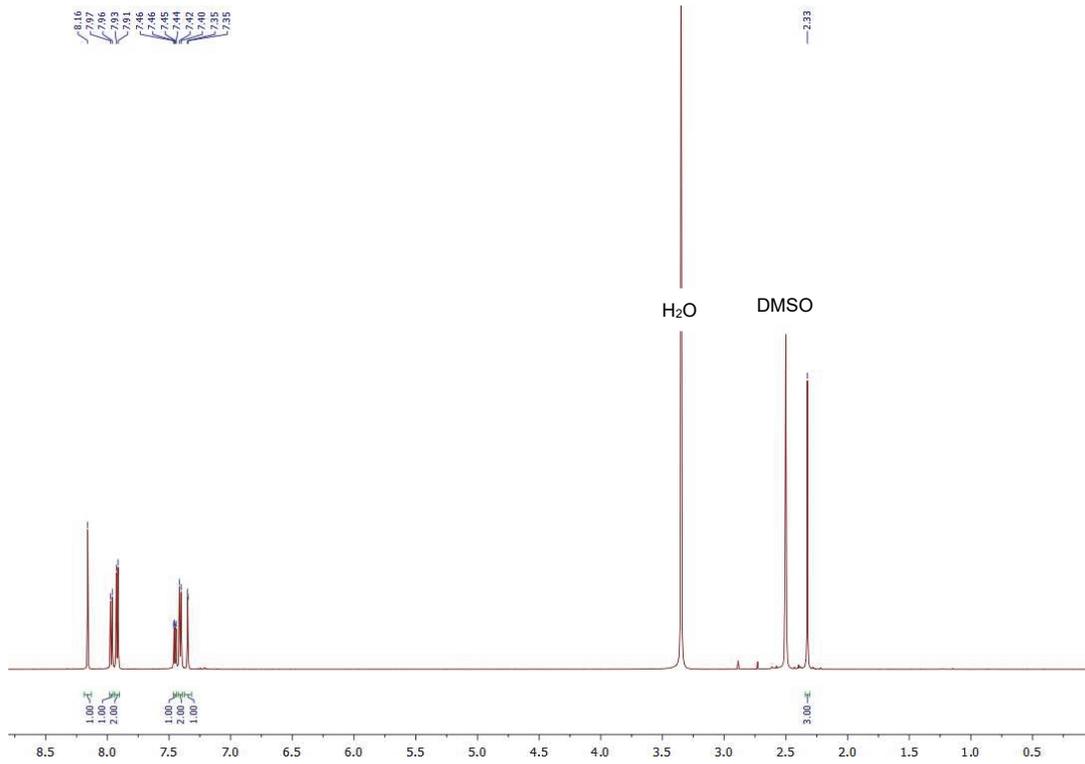


Abb. 9.3: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **2e** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

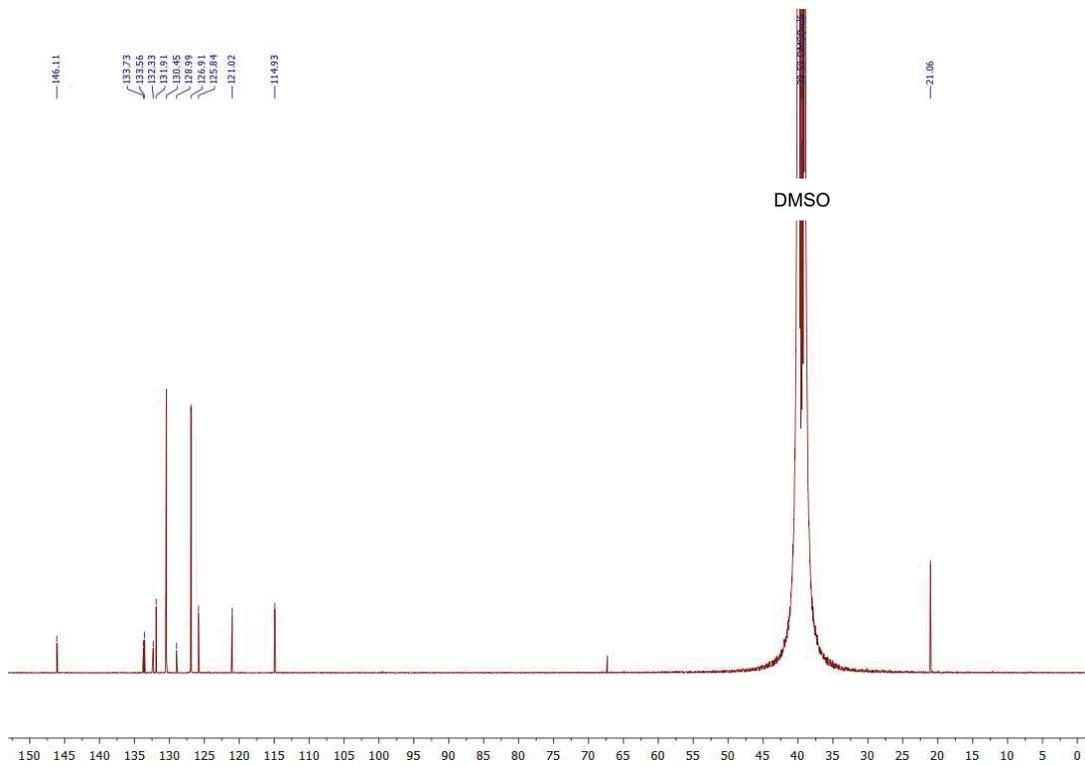


Abb. 9.4: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **2e** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

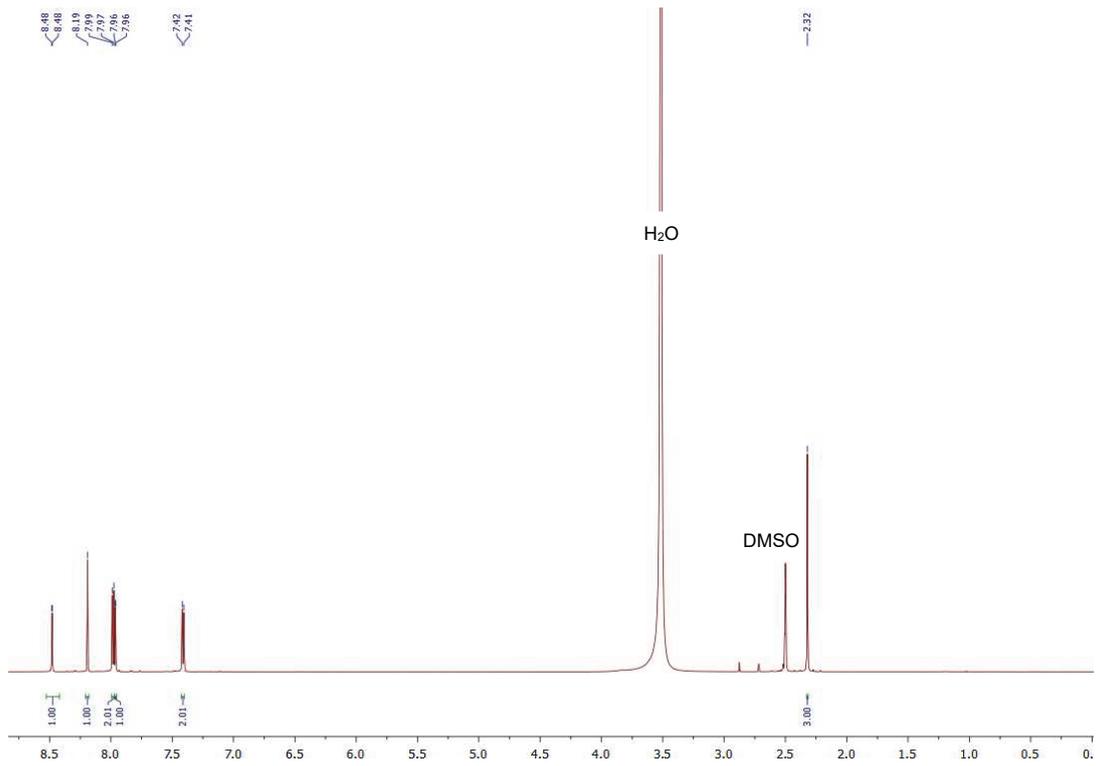


Abb. 9.5: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **2f** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

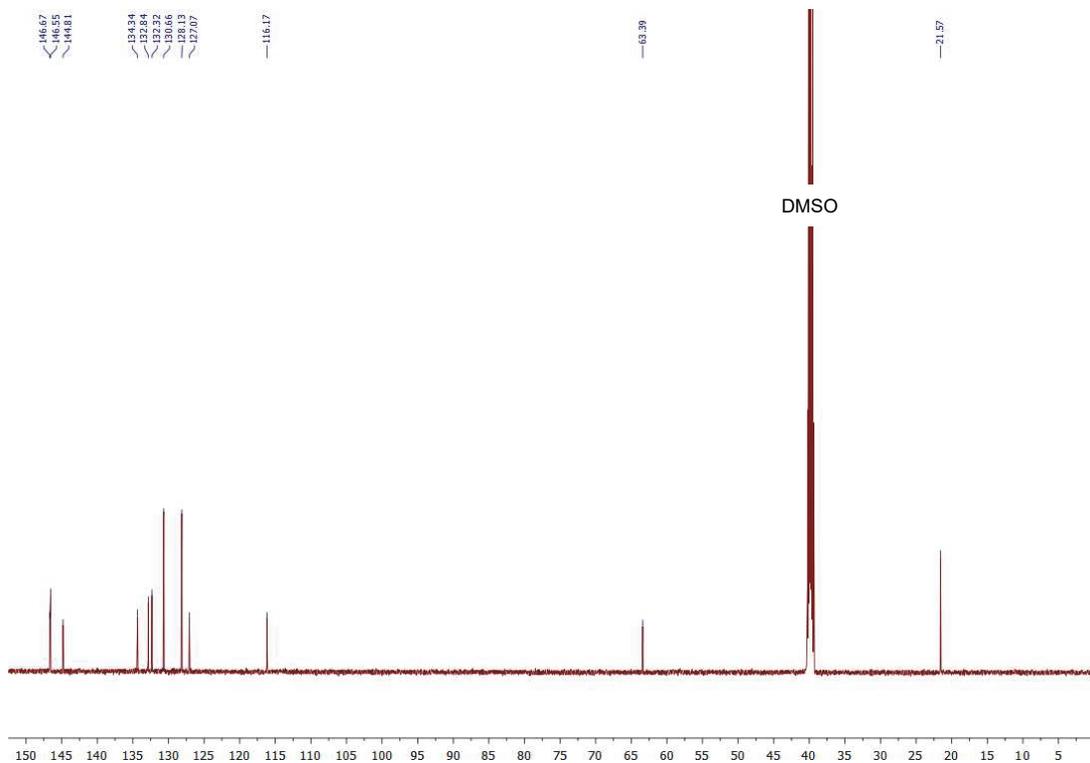


Abb. 9.6: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **2f** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

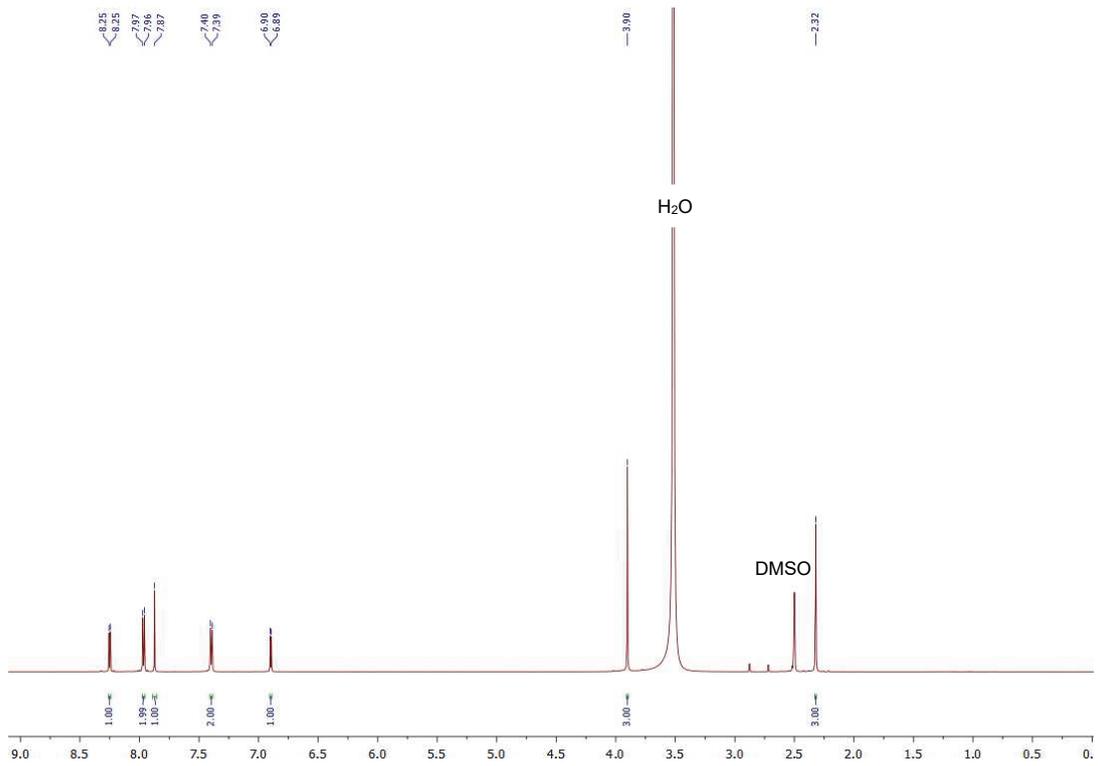


Abb. 9.7: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **2g** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

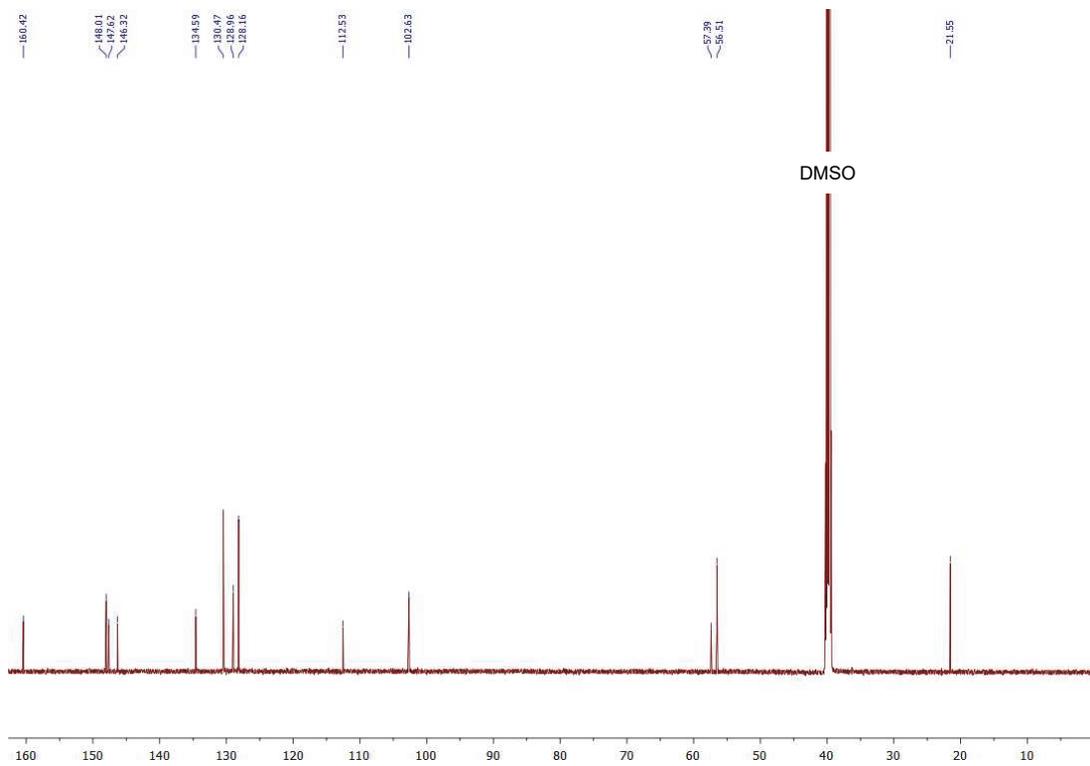


Abb. 9.8: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **2g** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

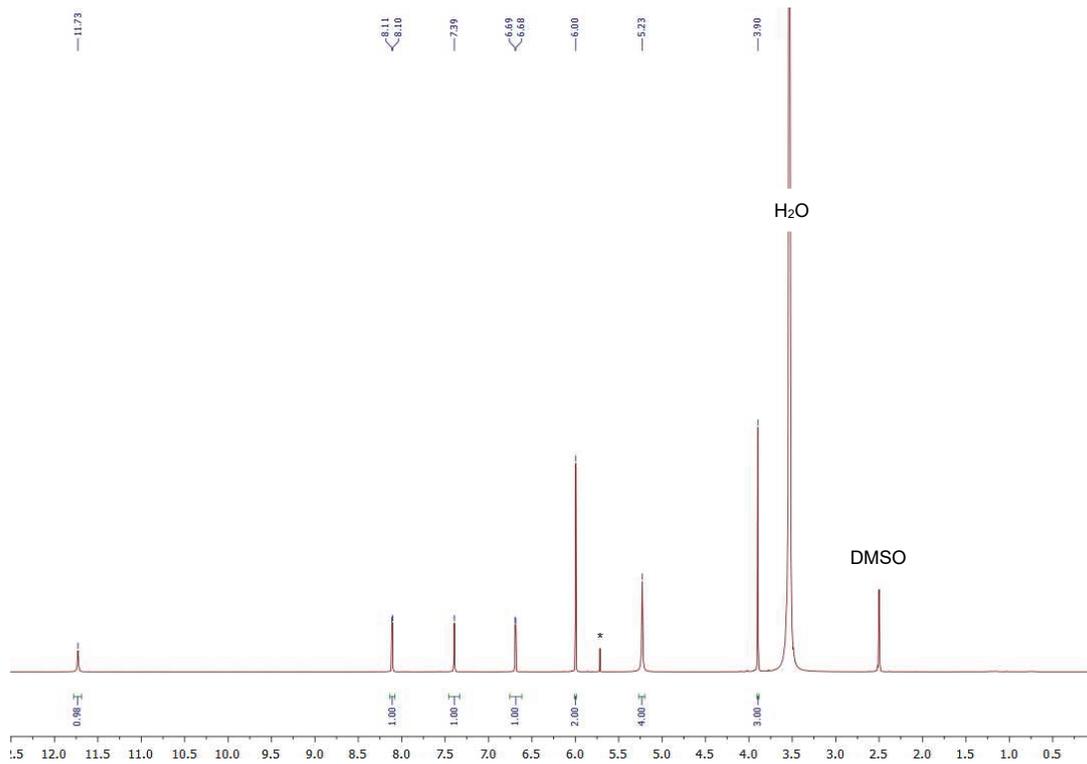


Abb. 9.9: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **5p** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

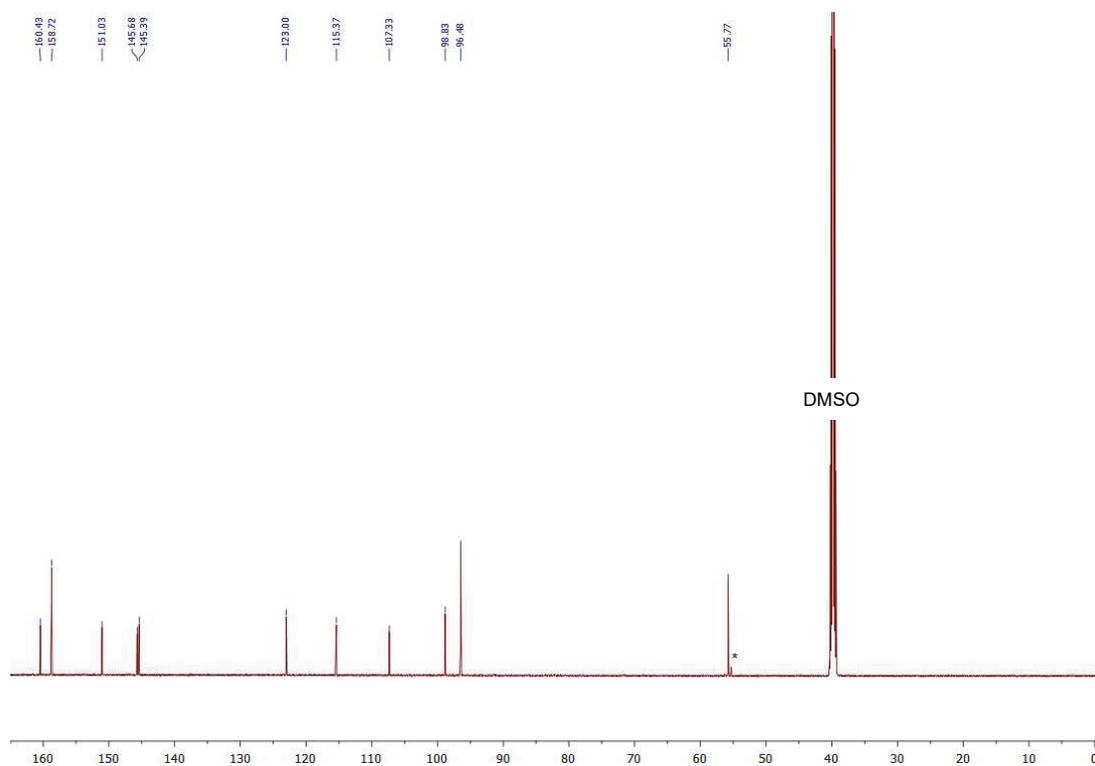


Abb. 9.10: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **5p** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

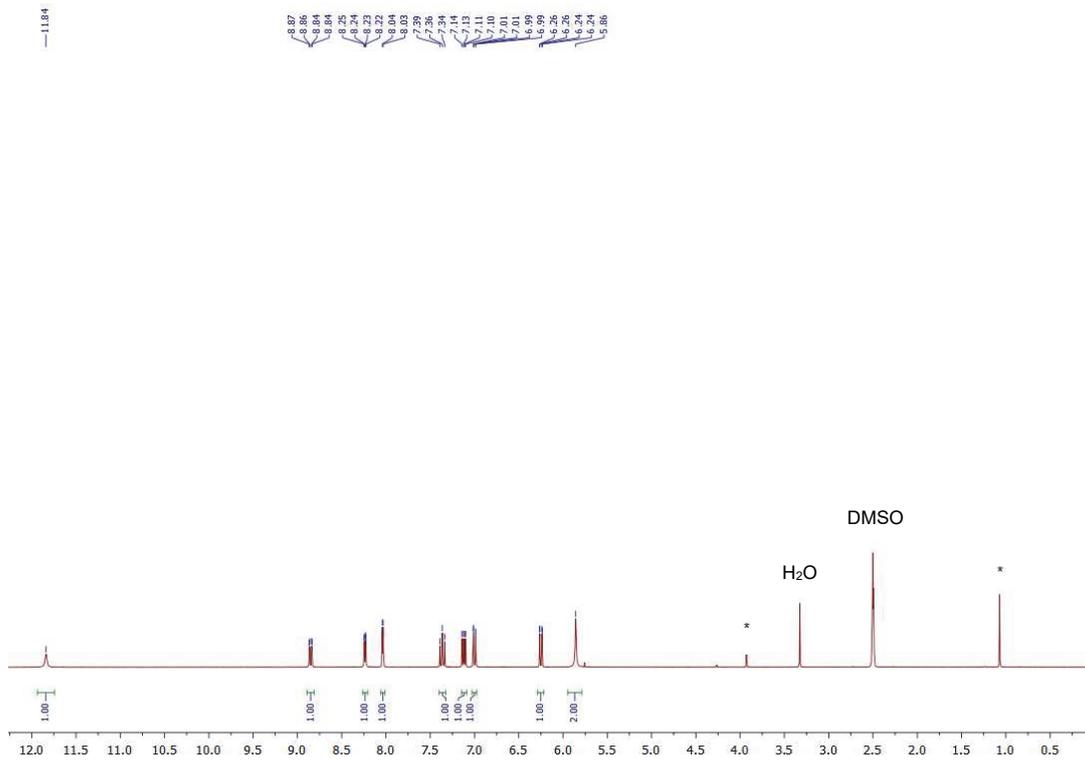


Abb. 9.11: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **5q** in DMSO-d_6
(gemessen bei 300 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

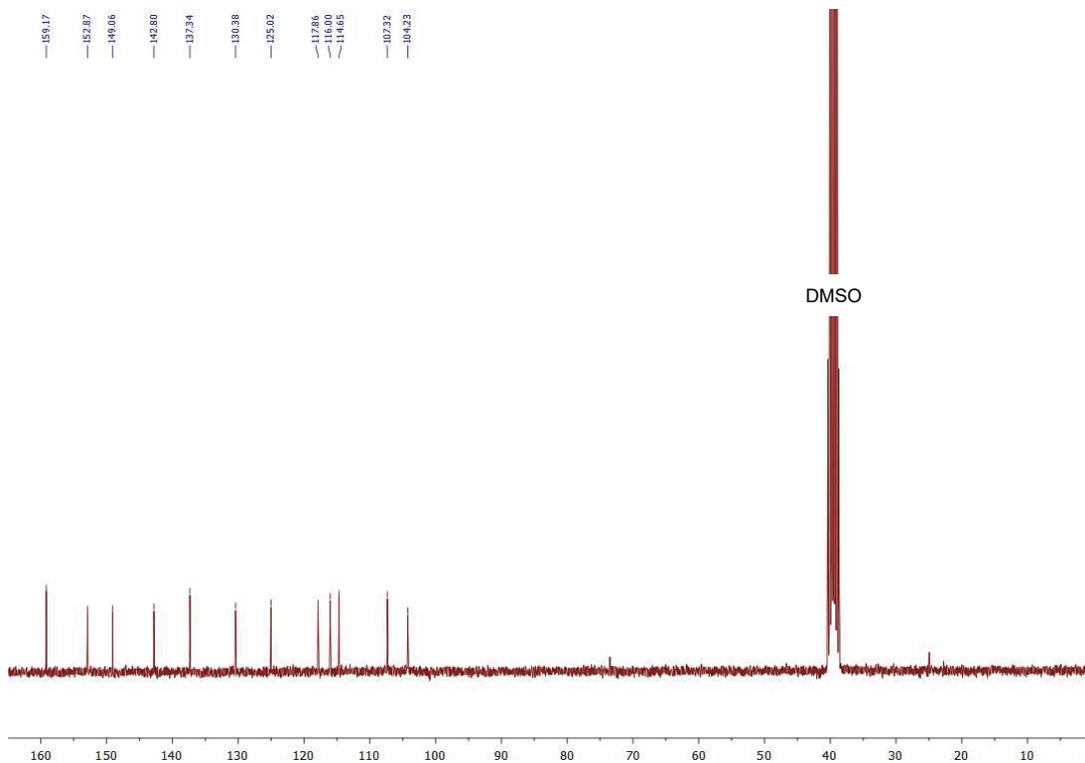


Abb. 9.12: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **5q** in DMSO-d_6
(gemessen bei 75 MHz, 298 K).

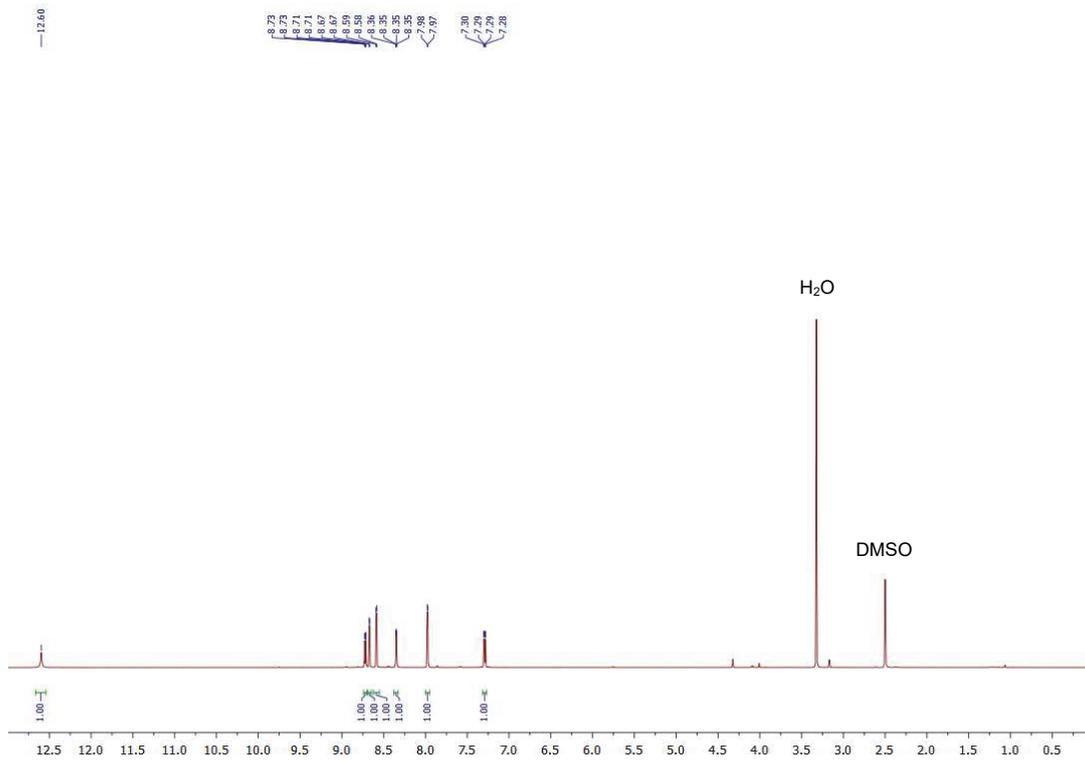


Abb. 9.13: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **5r** in DMSO-d_6
(gemessen bei 300 MHz, 298 K).

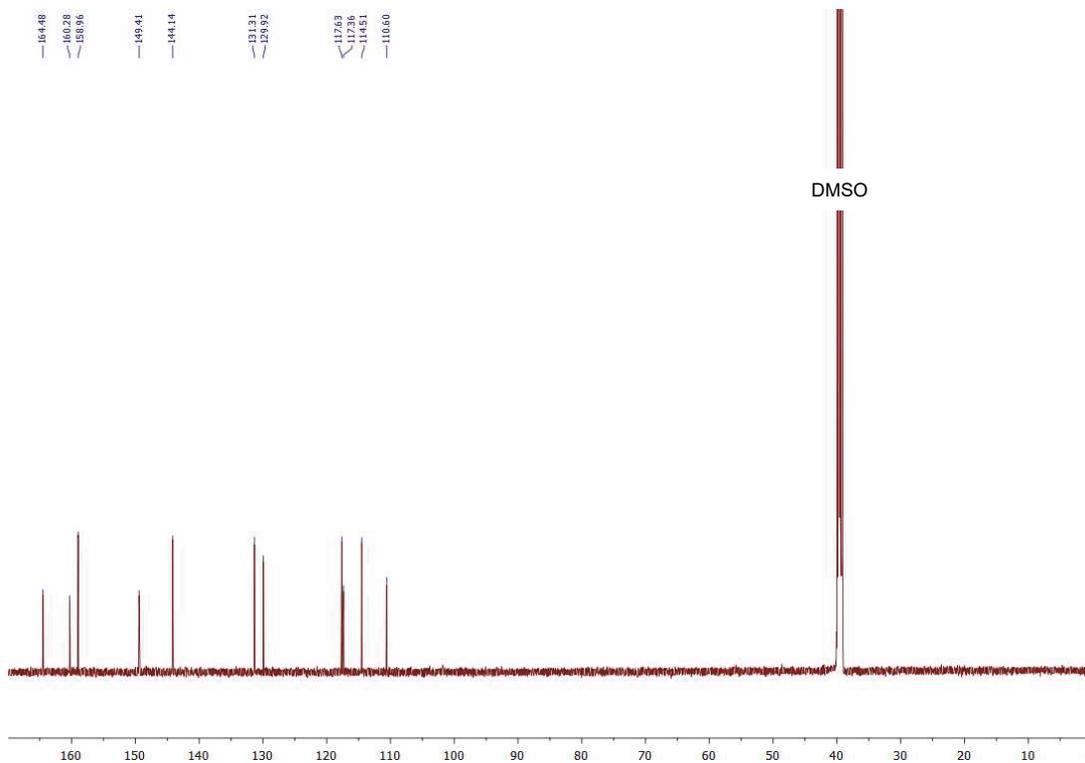


Abb. 9.14: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **5r** in DMSO-d_6
(gemessen bei 75 MHz, 298 K).

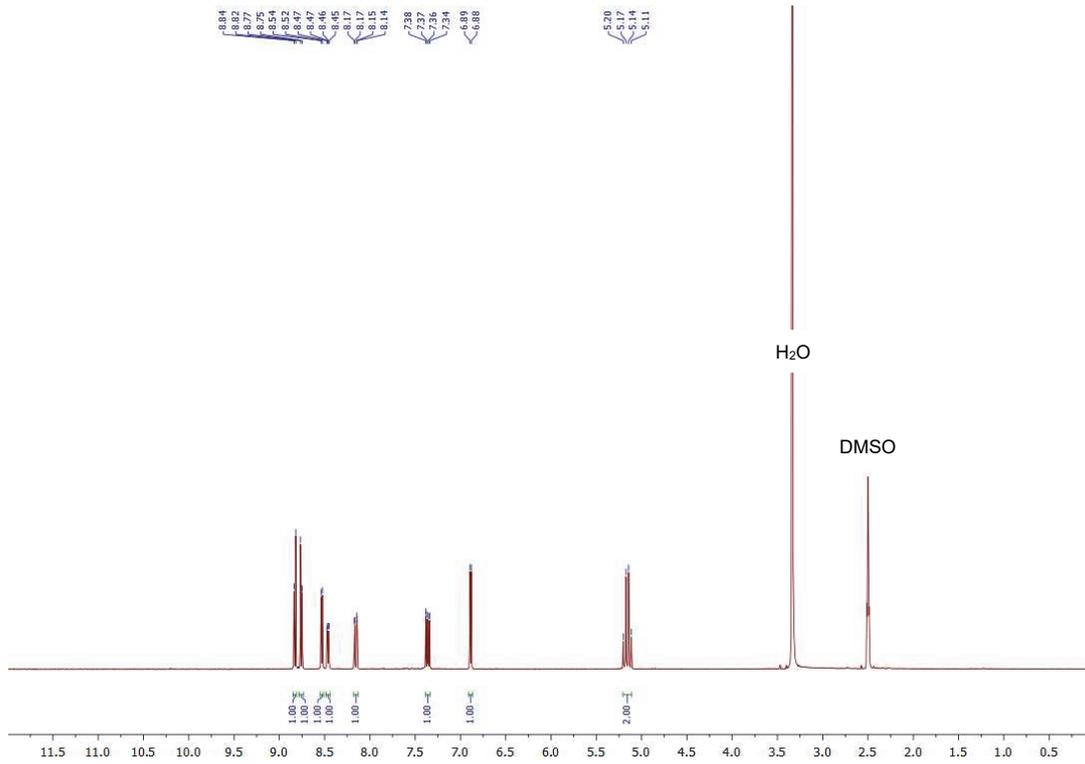


Abb. 9.15: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **5s** in DMSO-d_6

(gemessen bei 300 MHz, 298 K).

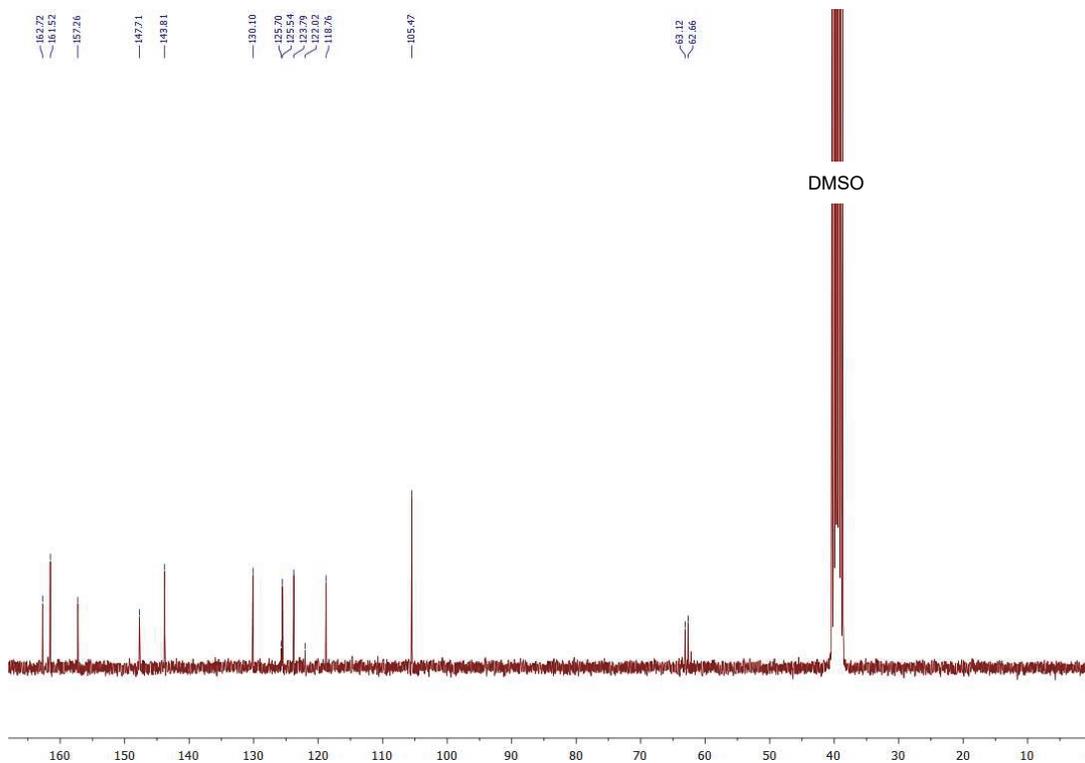


Abb. 9.16: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **5s** in DMSO-d_6

(gemessen bei 75 MHz, 298 K).

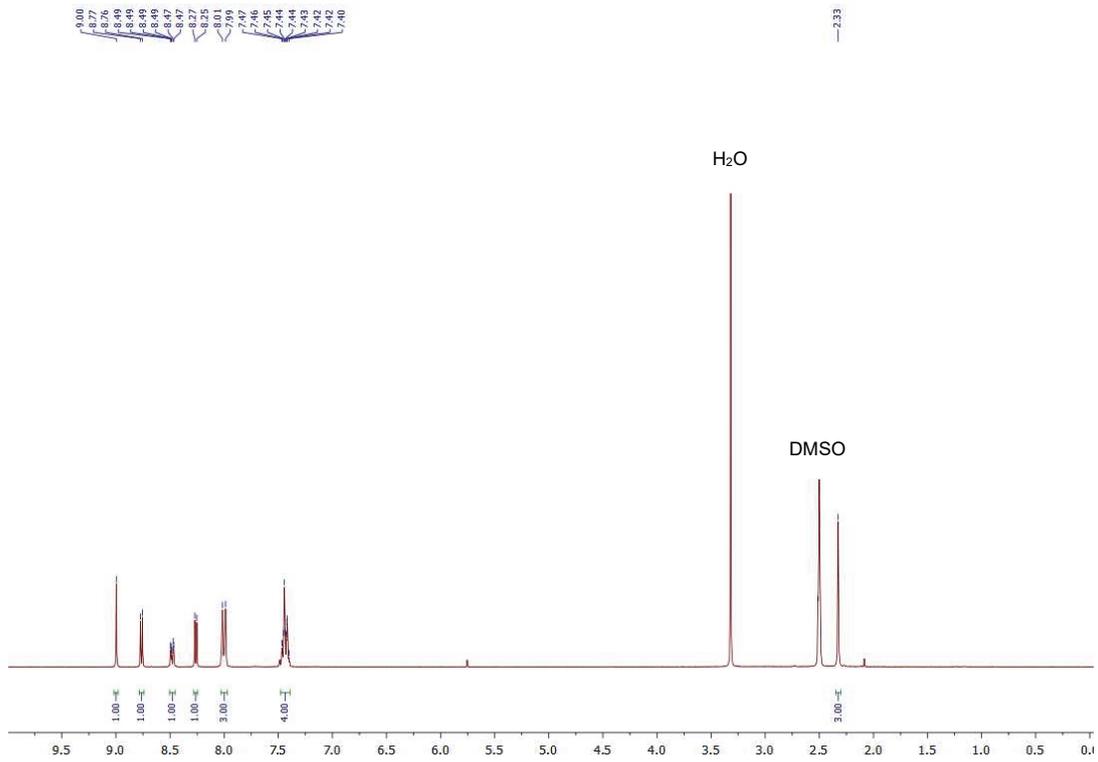


Abb. 9.17: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **6a** in DMSO-d_6

(gemessen bei 300 MHz, 298 K).

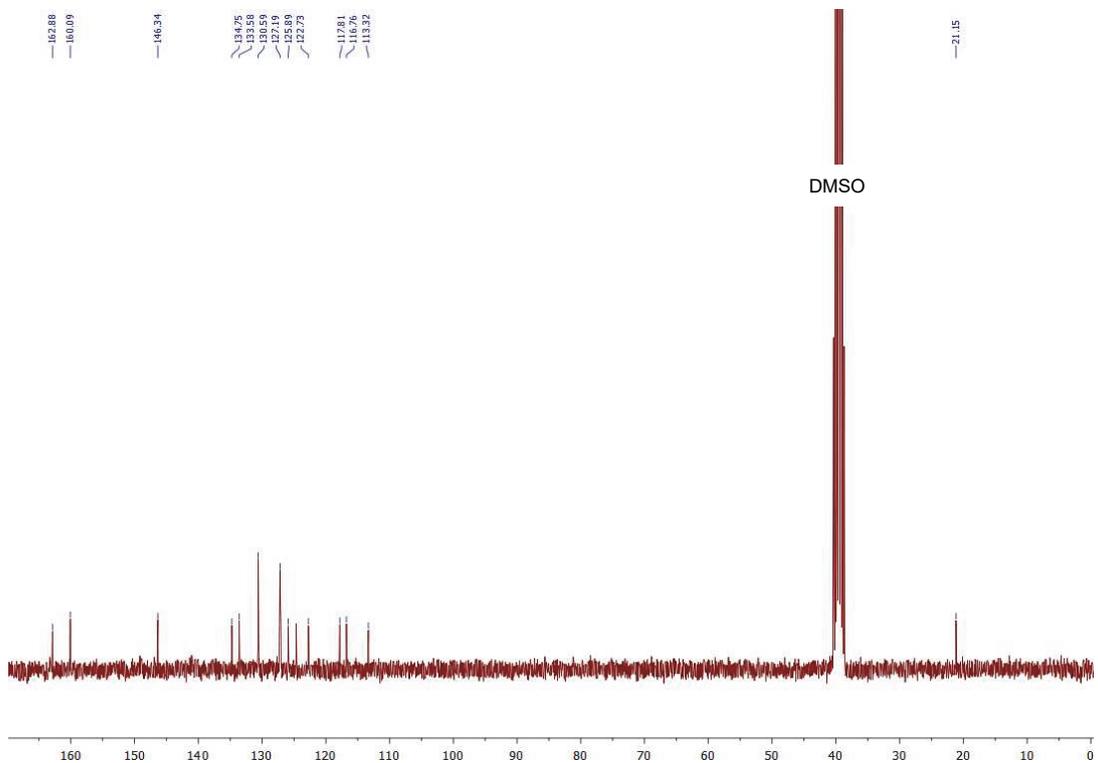


Abb. 9.18: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **6a** in DMSO-d_6

(gemessen bei 75 MHz, 298 K).

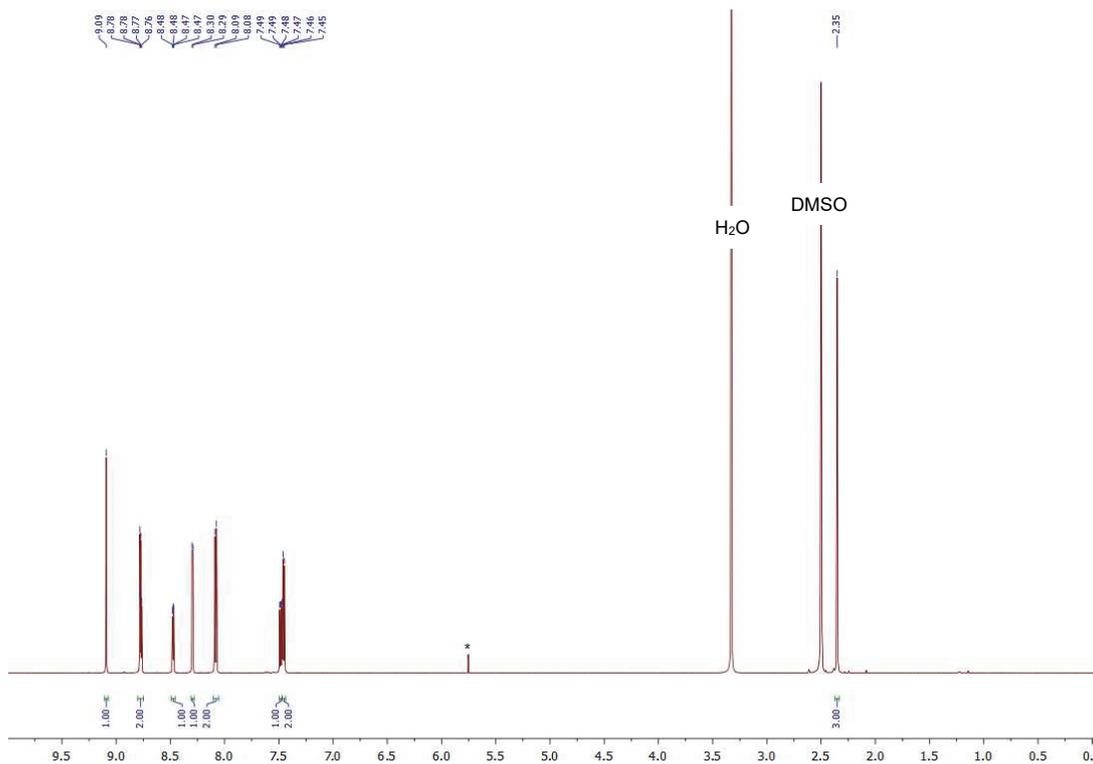


Abb. 9.19: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **6b** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

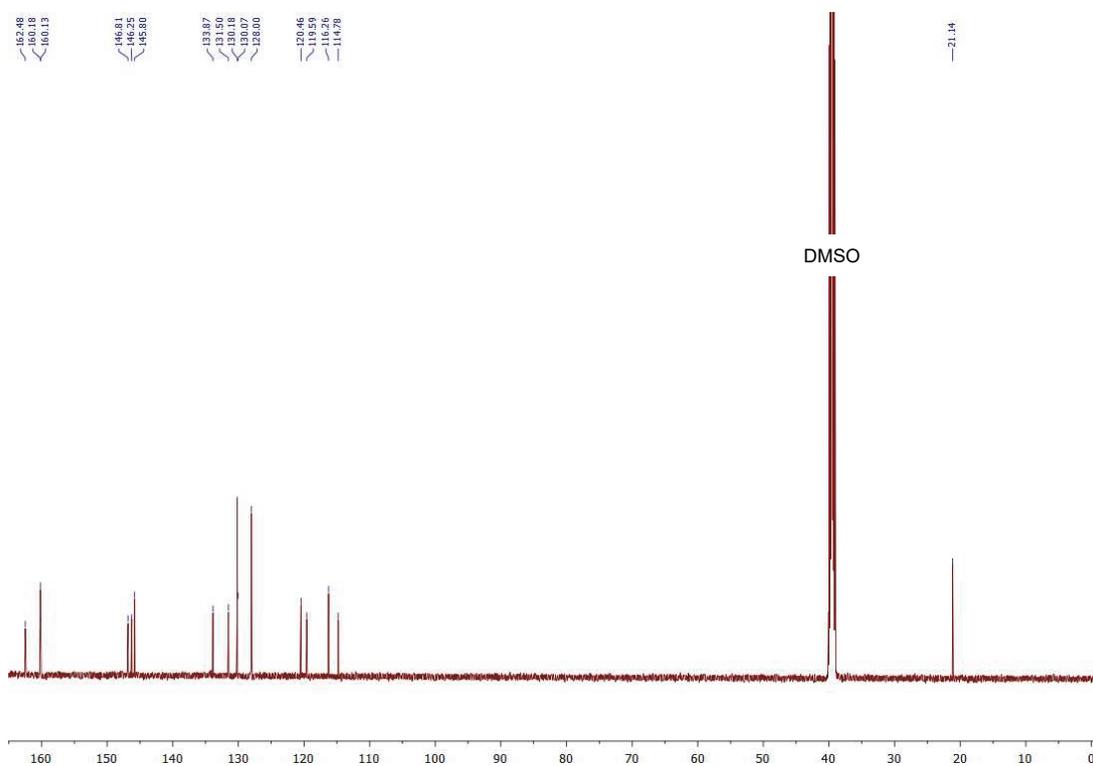


Abb. 9.20: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **6b** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

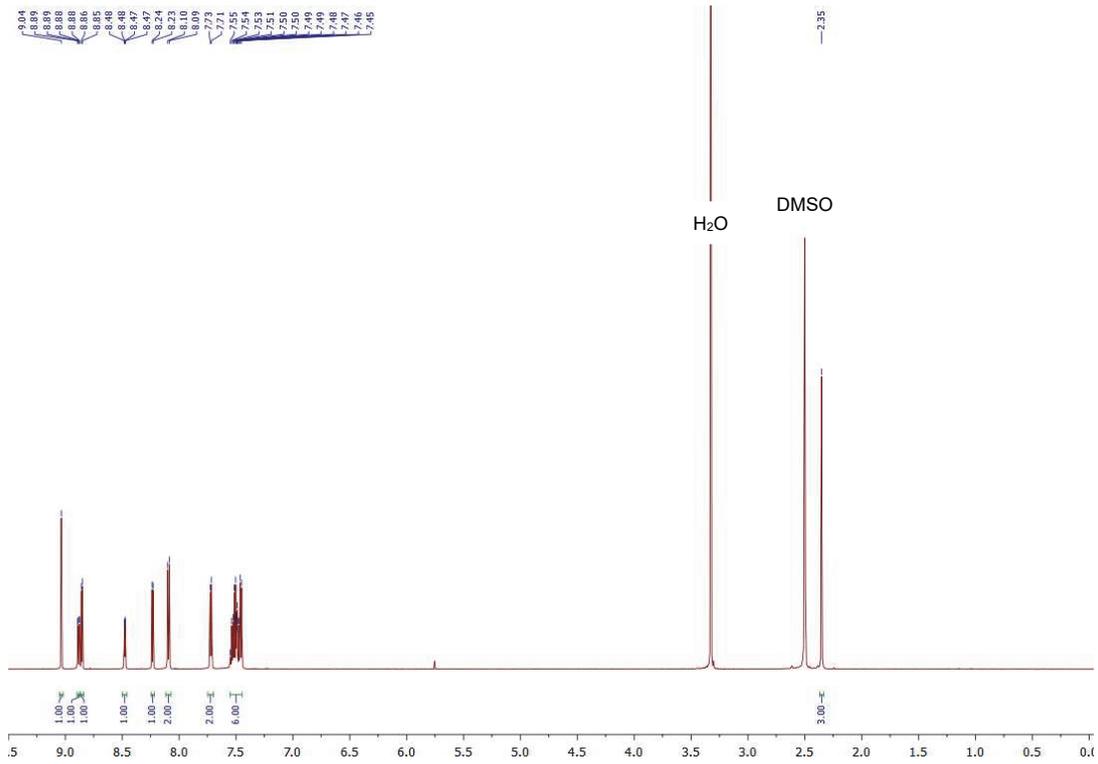


Abb. 9.21: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **8a** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

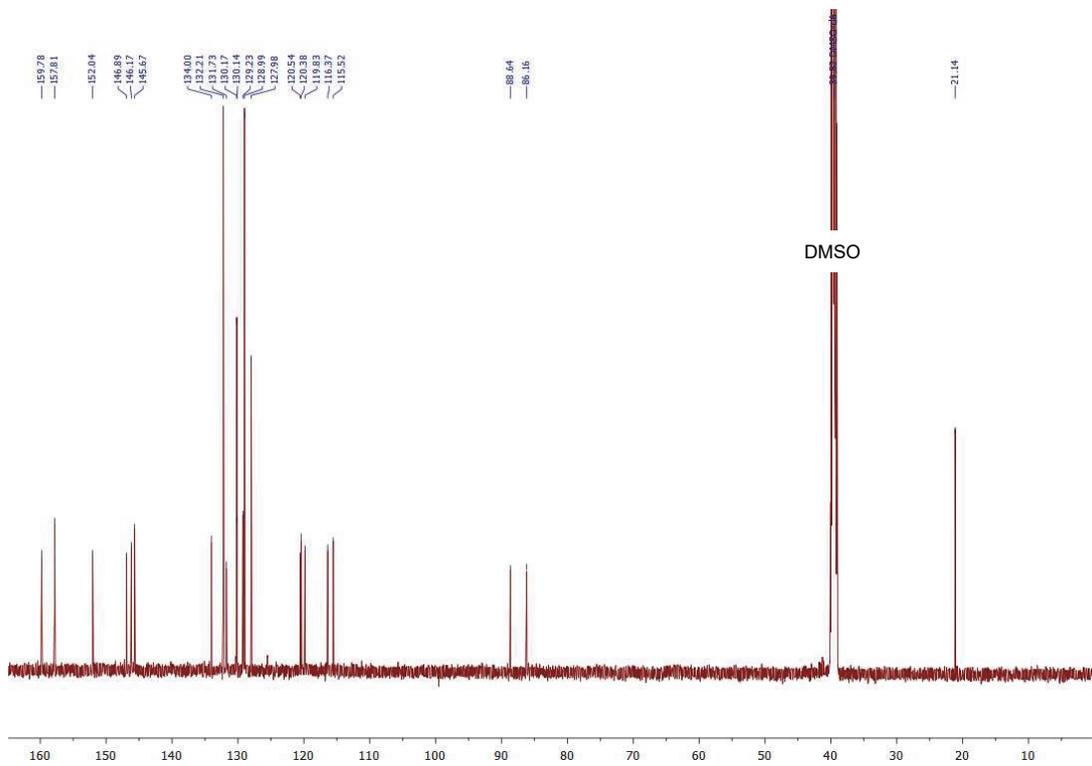


Abb. 9.22: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **8a** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

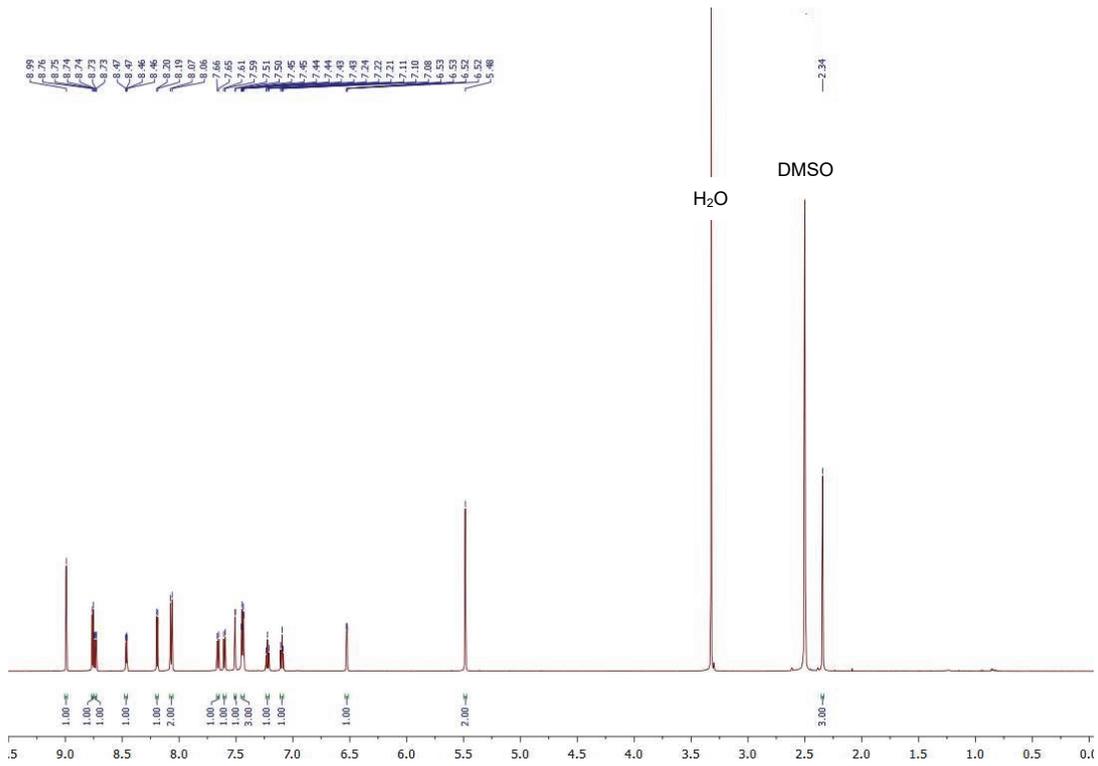


Abb. 9.23: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8b** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

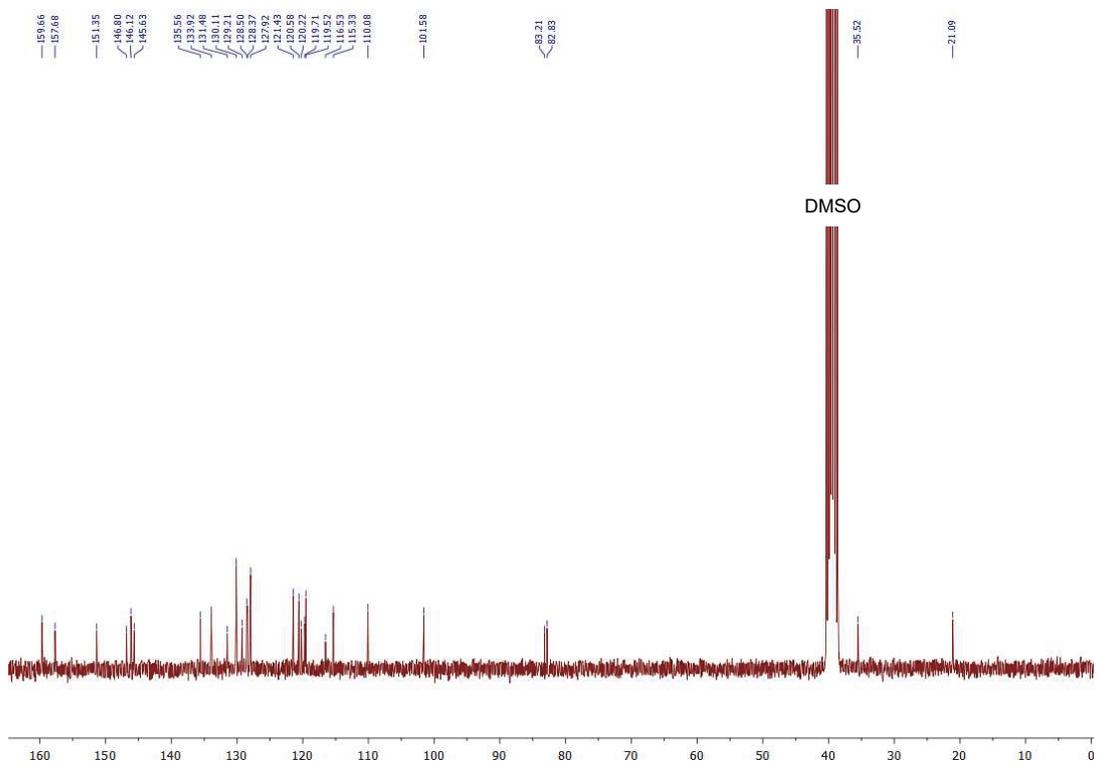


Abb. 9.24: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8b** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

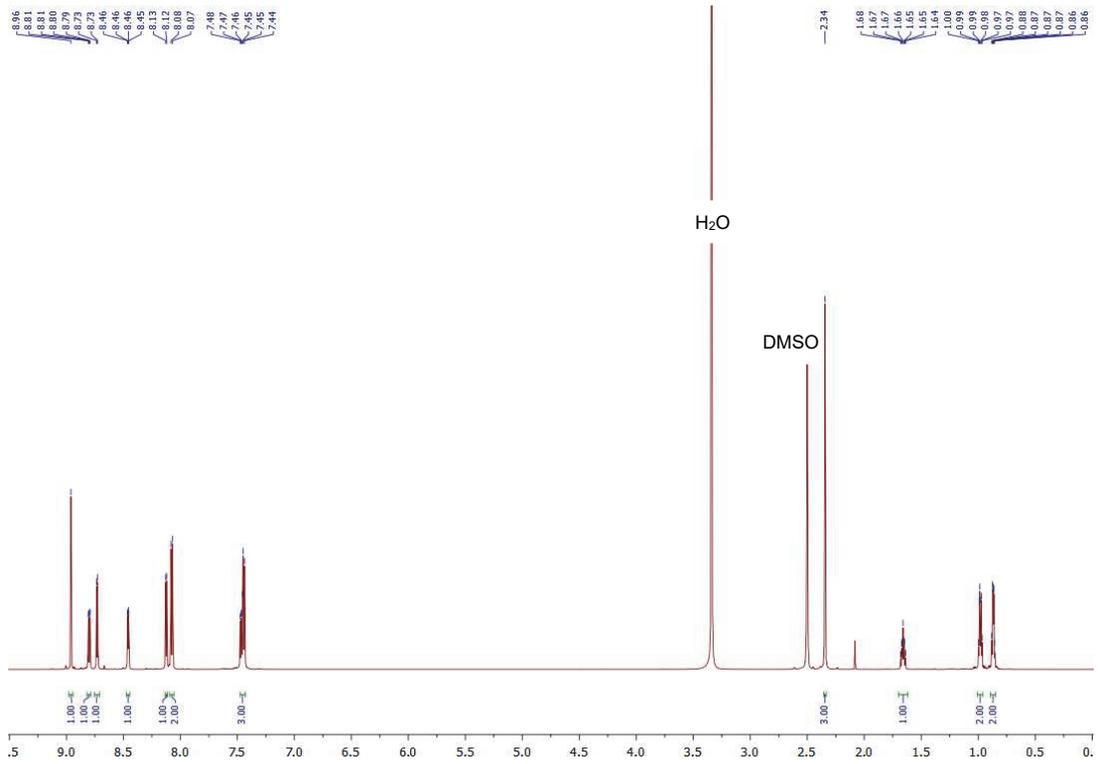


Abb. 9.25: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8c** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

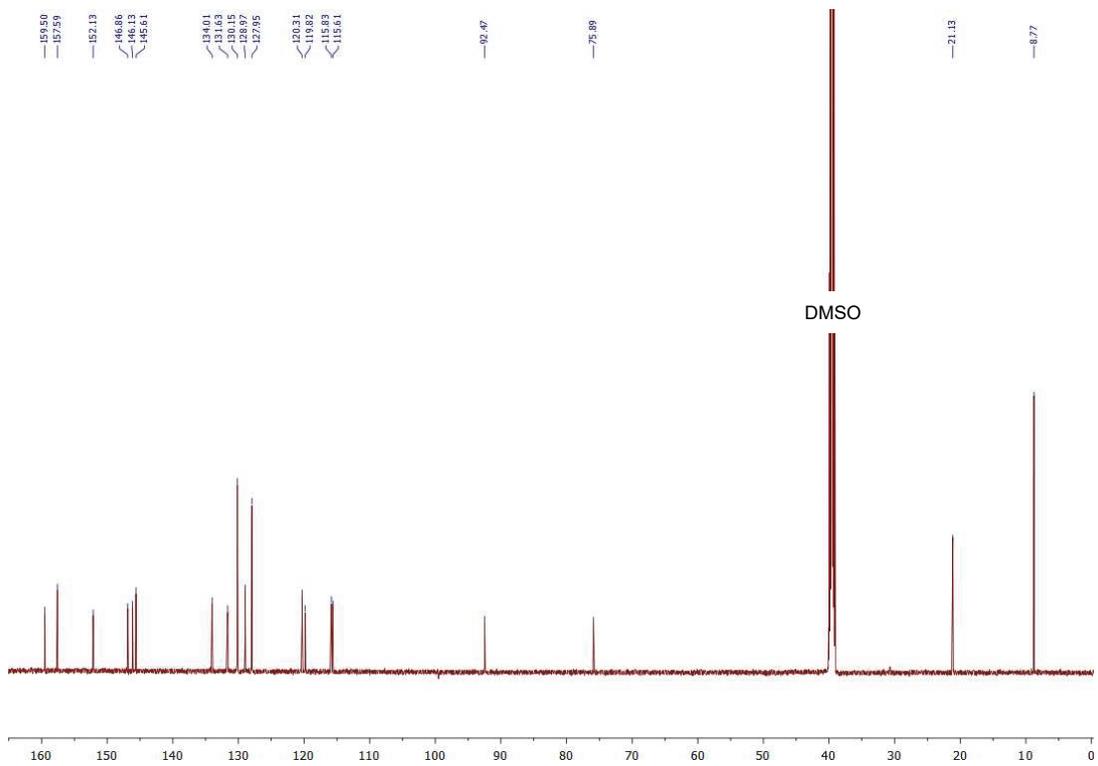


Abb. 9.26: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8c** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

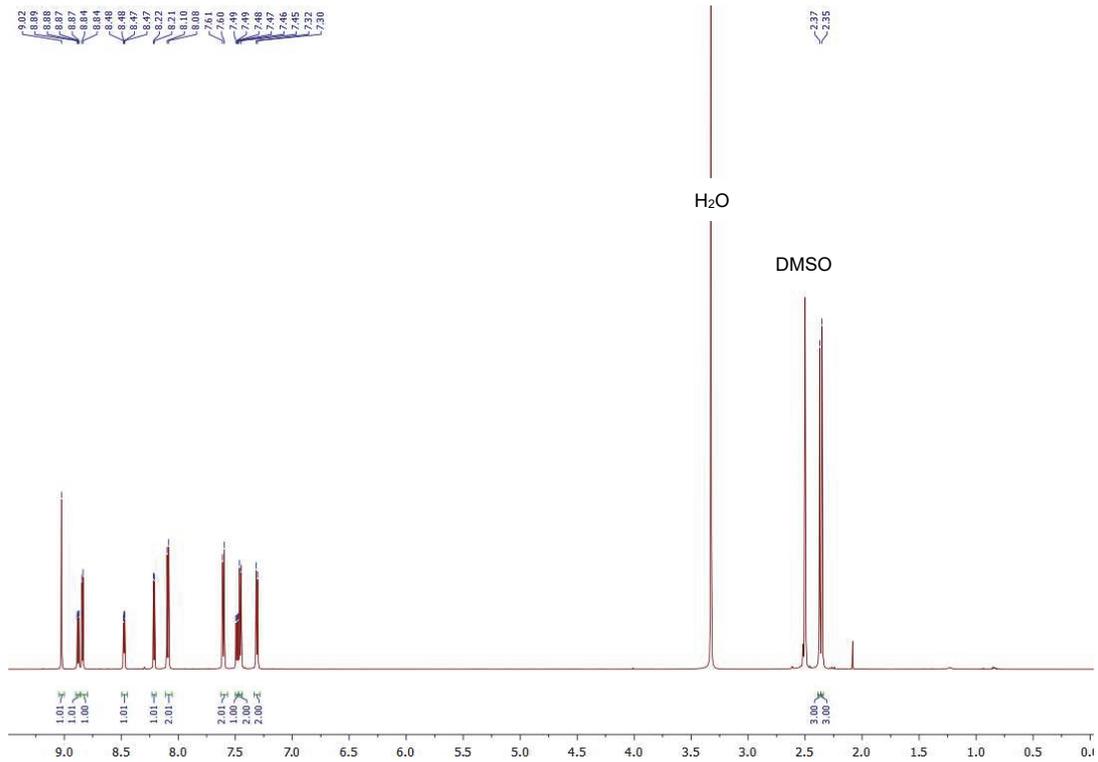


Abb. 9.27: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **8d** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

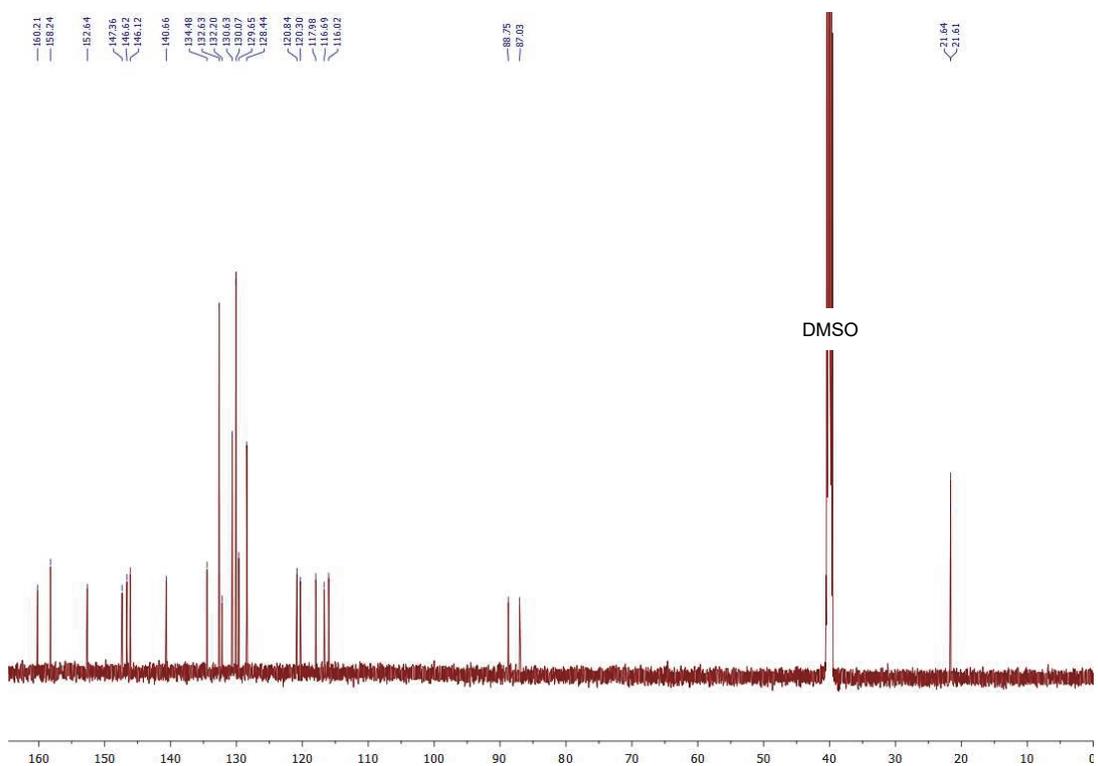


Abb. 9.28: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **8d** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

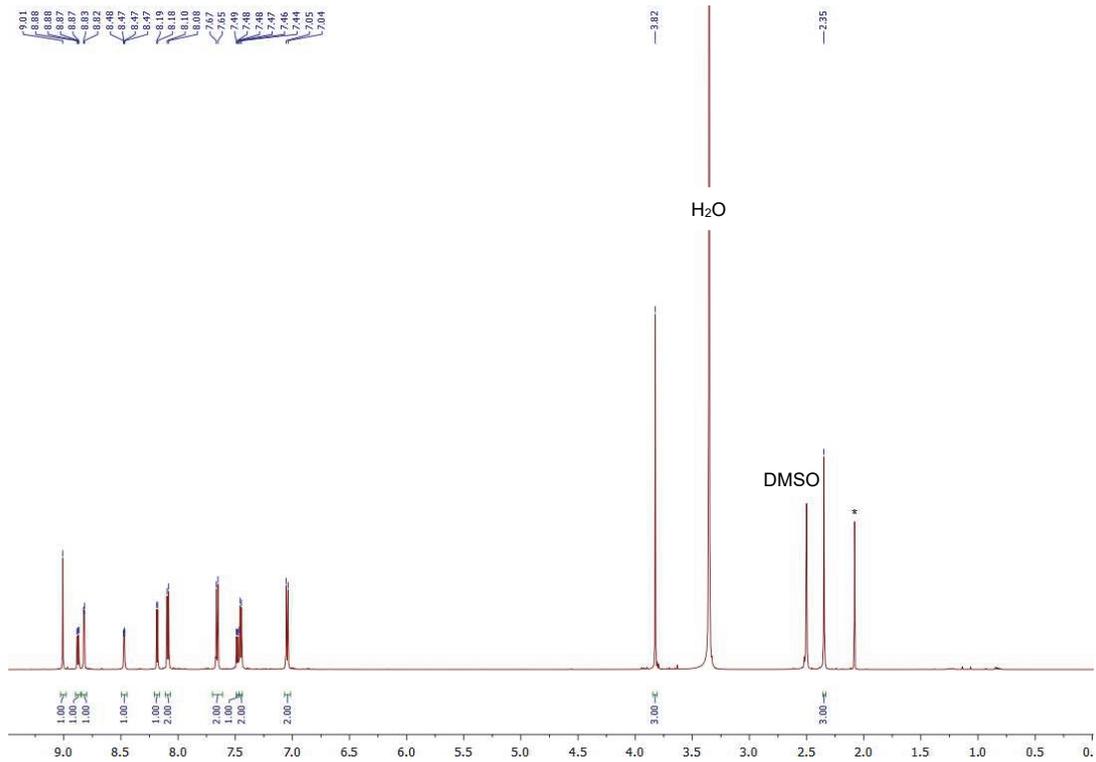


Abb. 9.29: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8e** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

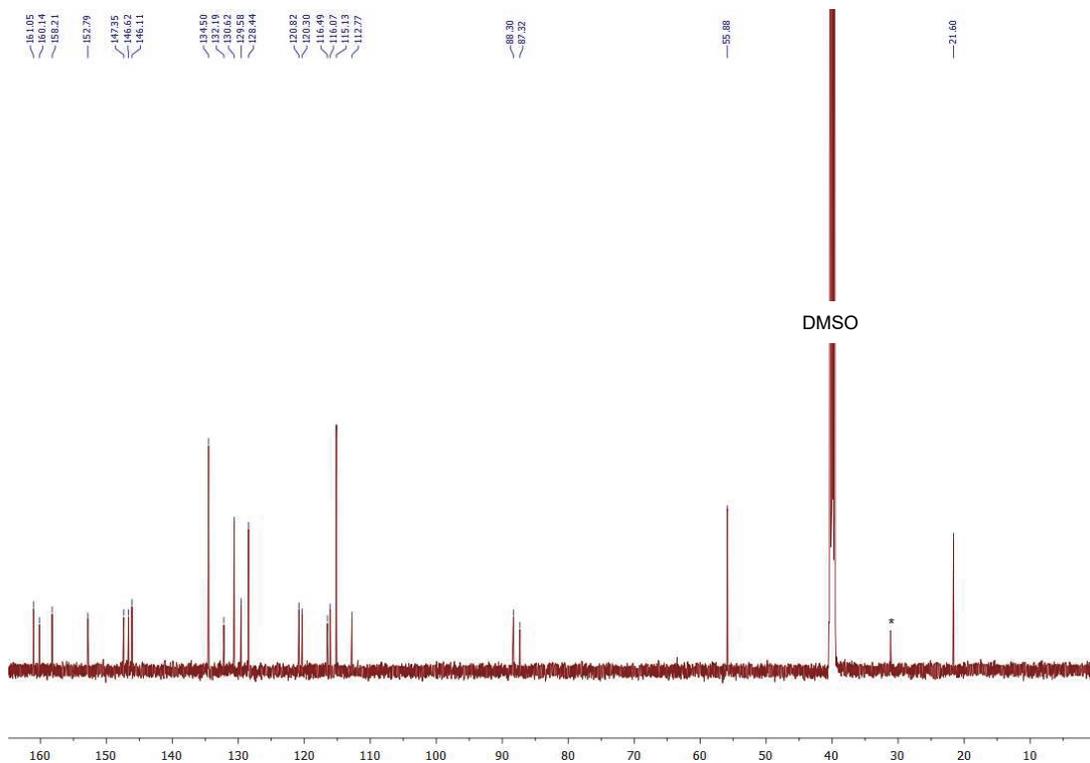


Abb. 9.30: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8e** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

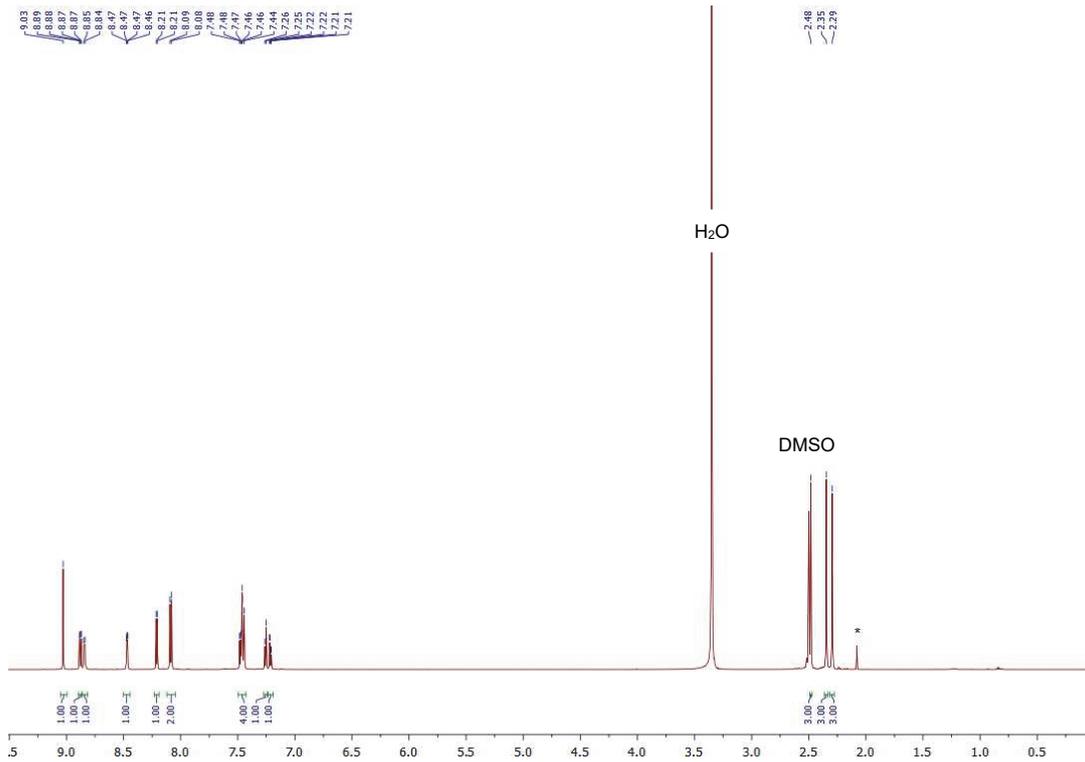


Abb. 9.31: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **8f** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

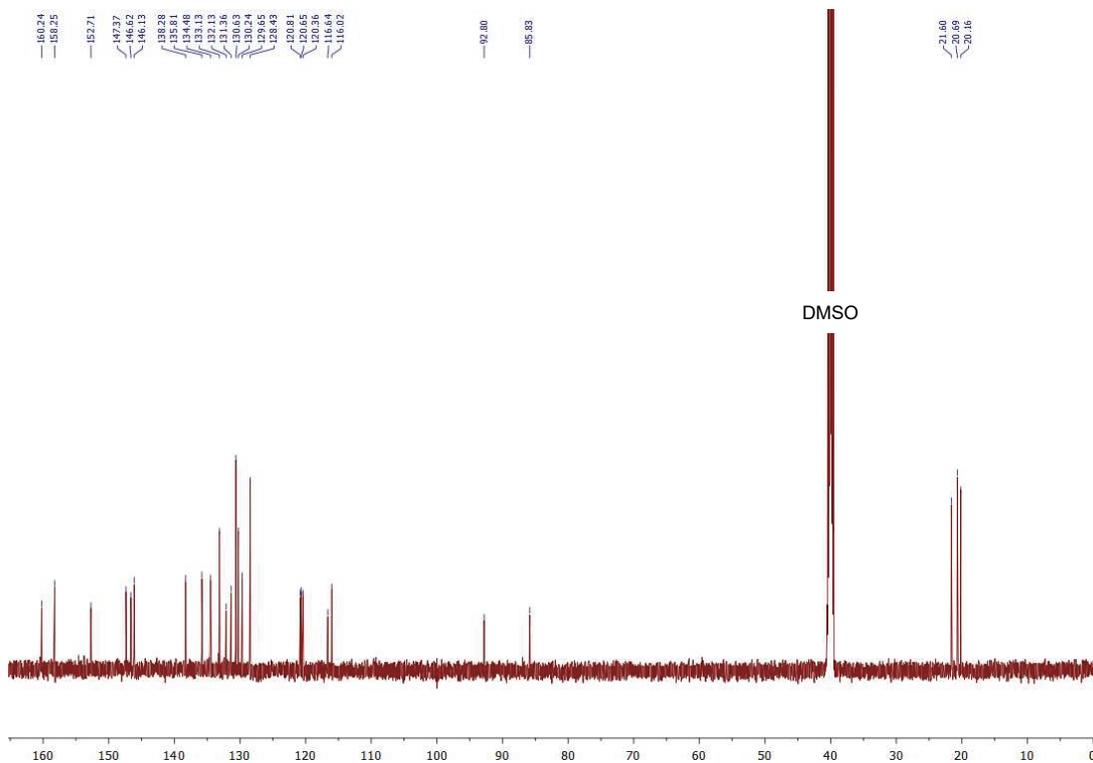


Abb. 9.32: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **8f** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

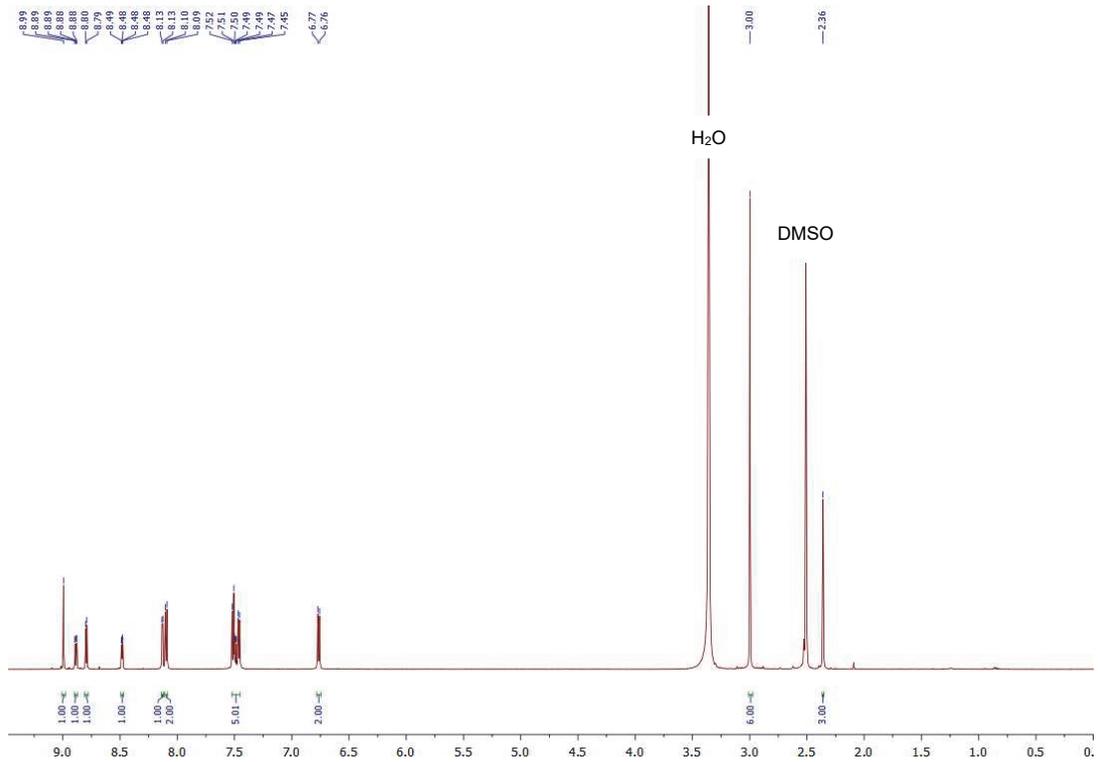


Abb. 9.33: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8g** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

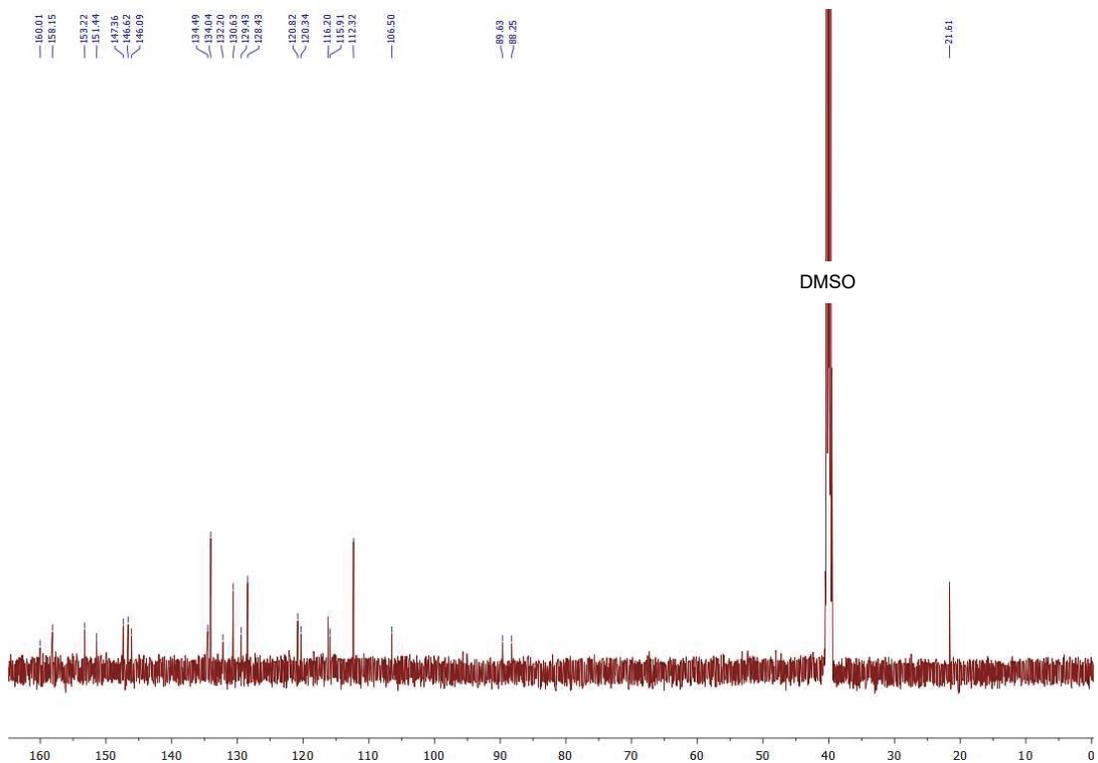


Abb. 9.34: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8g** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

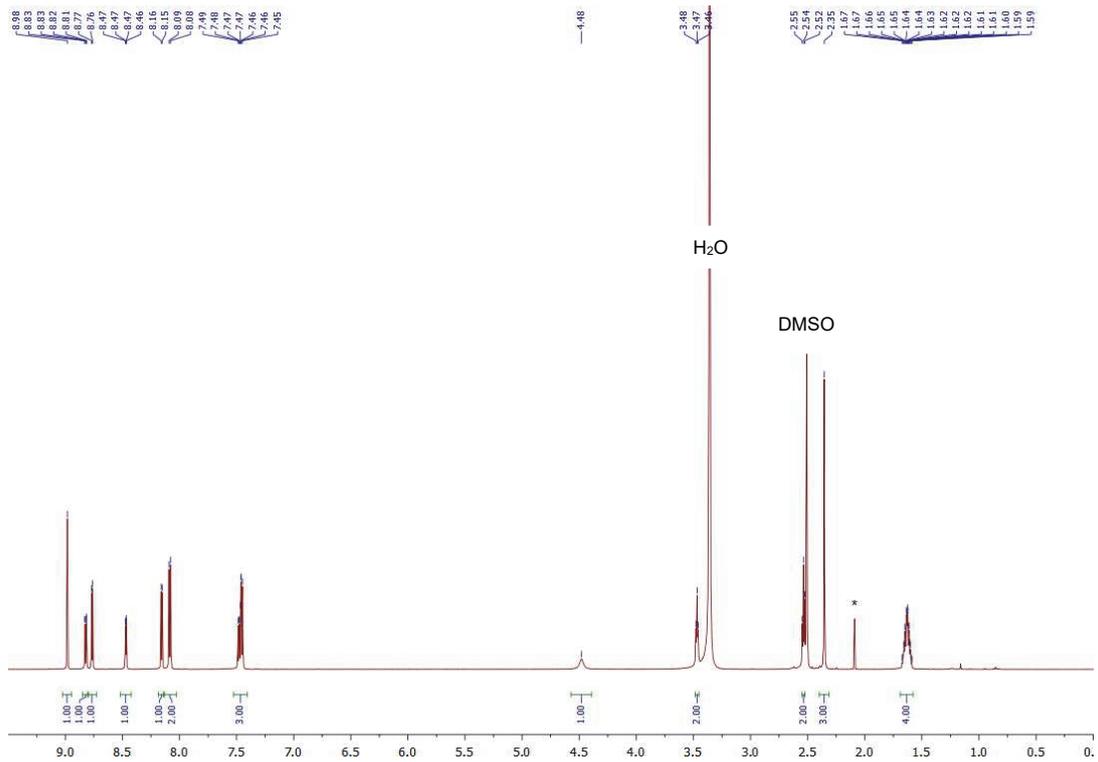


Abb. 9.35: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8h** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

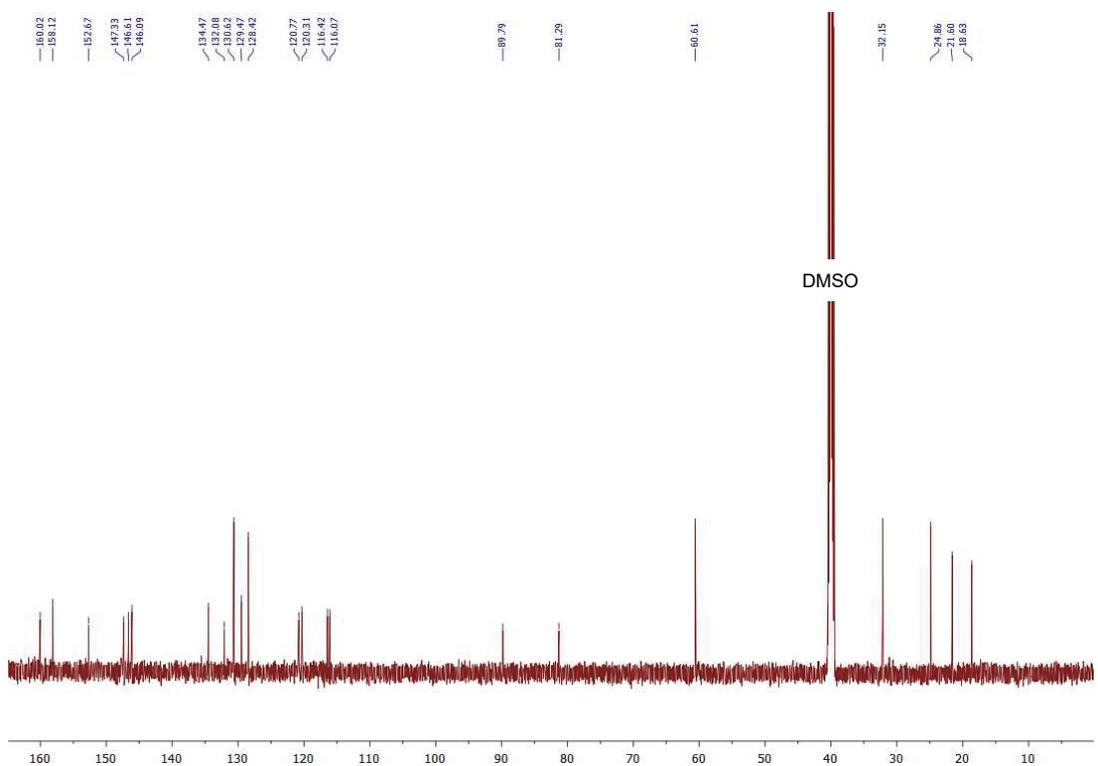


Abb. 9.36: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8h** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

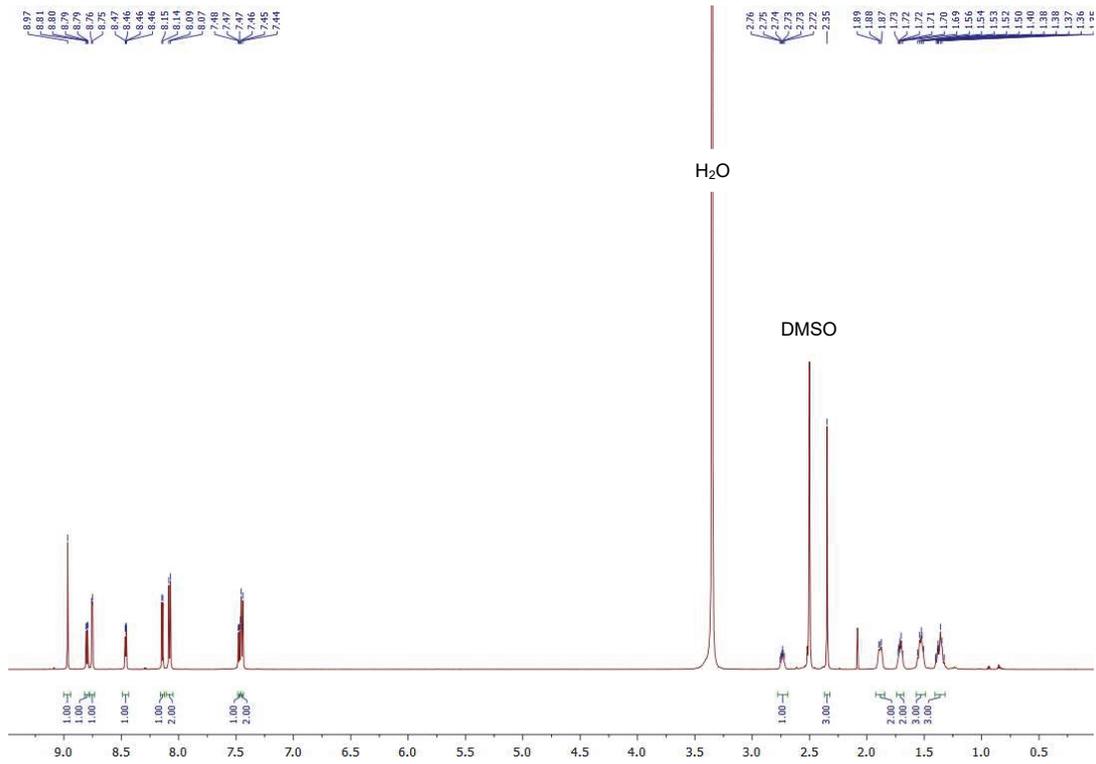


Abb. 9.37: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8i** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

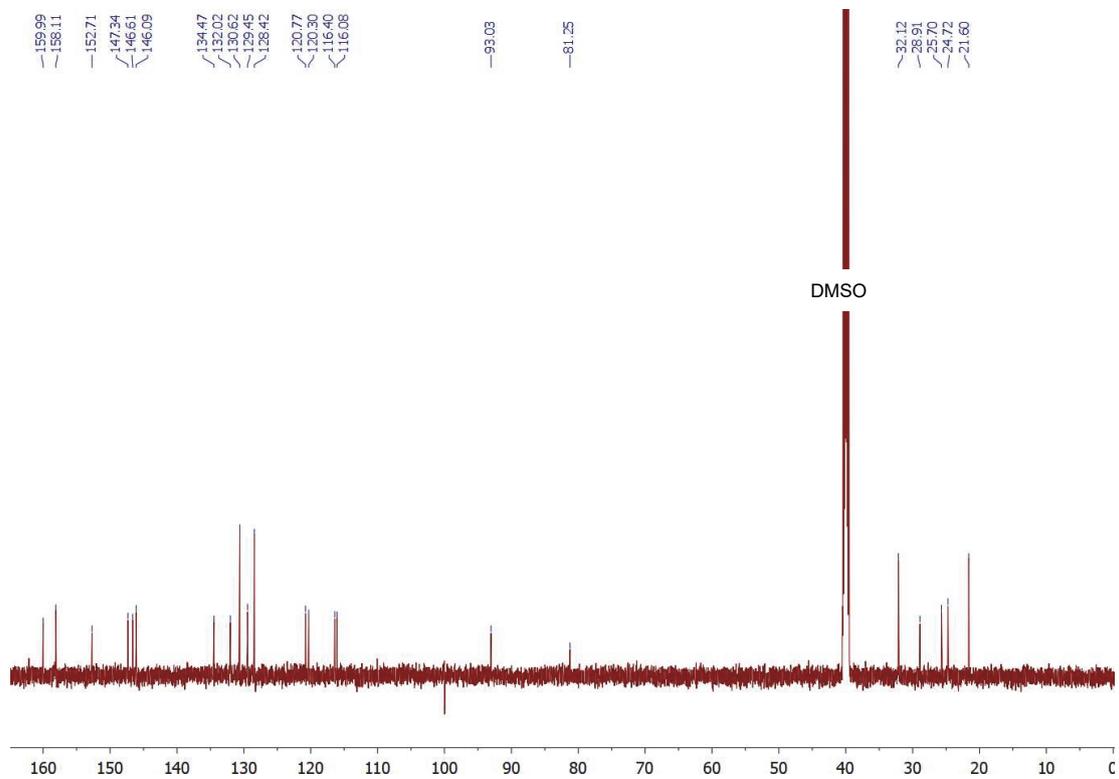


Abb. 9.38: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8i** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

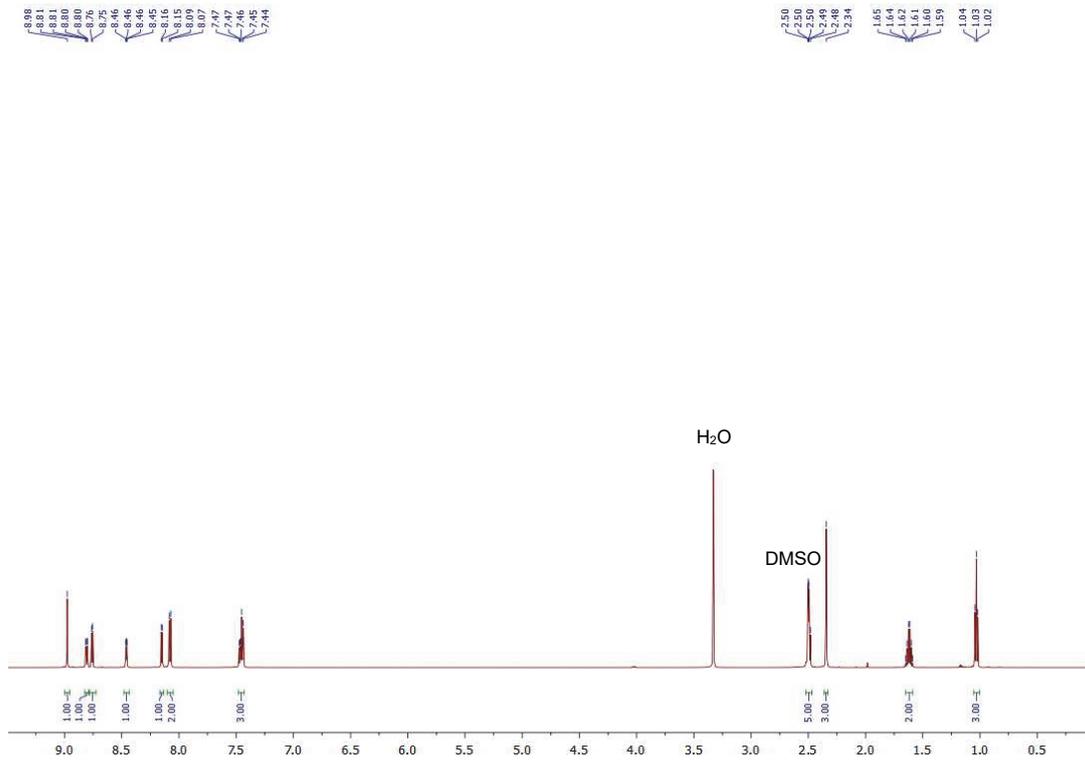


Abb. 9.39: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8j** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

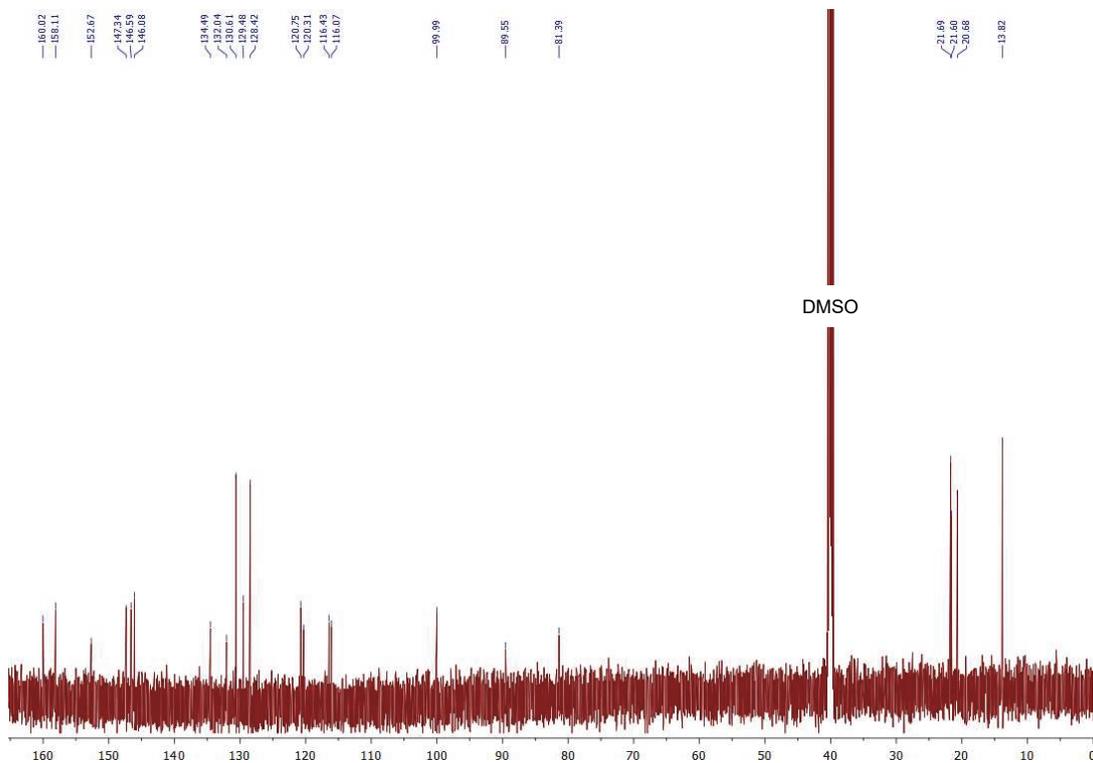


Abb. 9.40: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8j** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

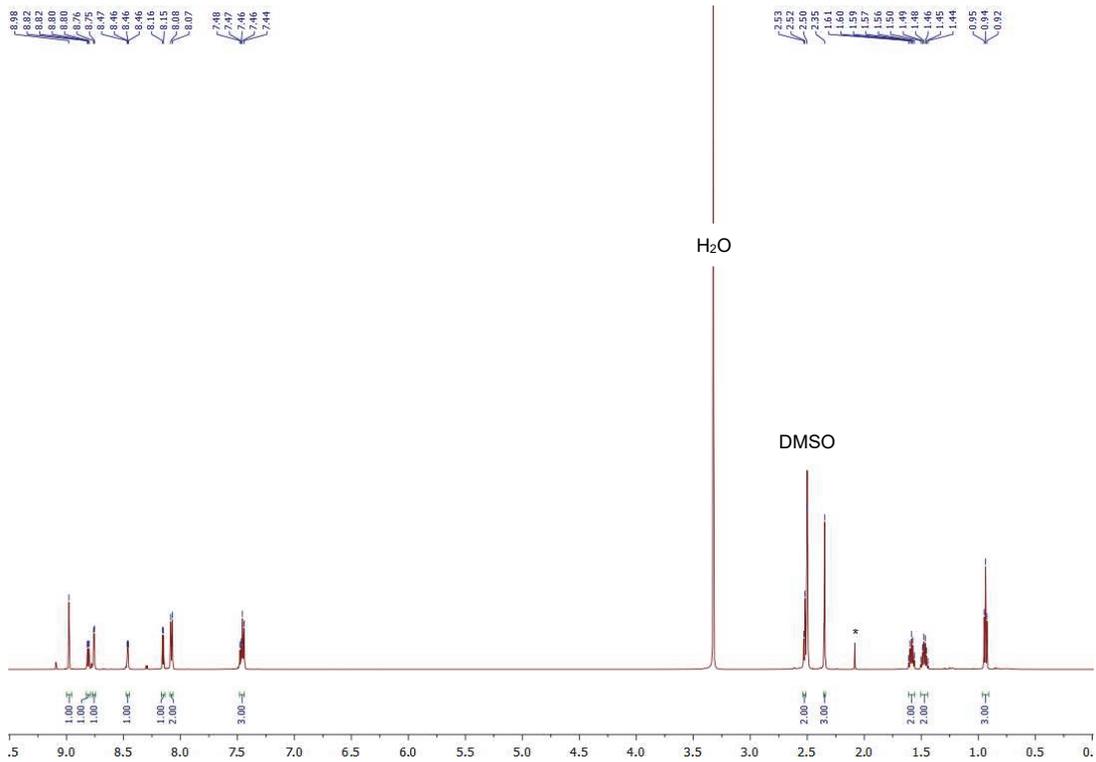


Abb. 9.41: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8k** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

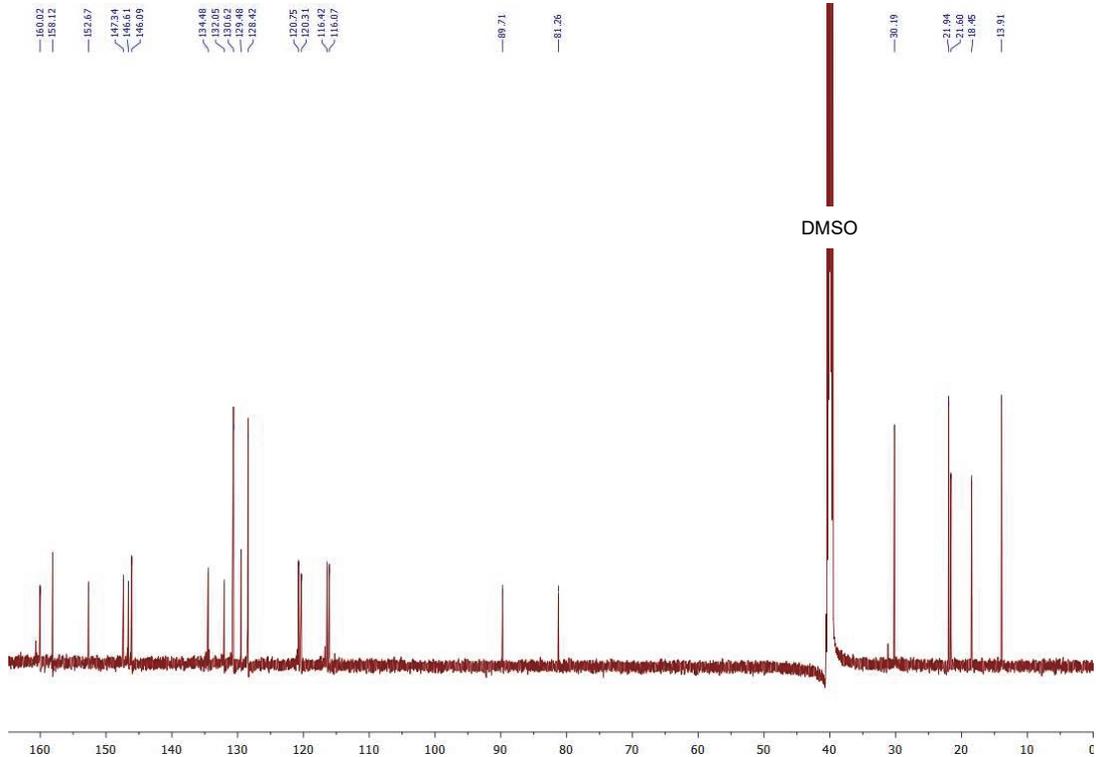


Abb. 9.42: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8k** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

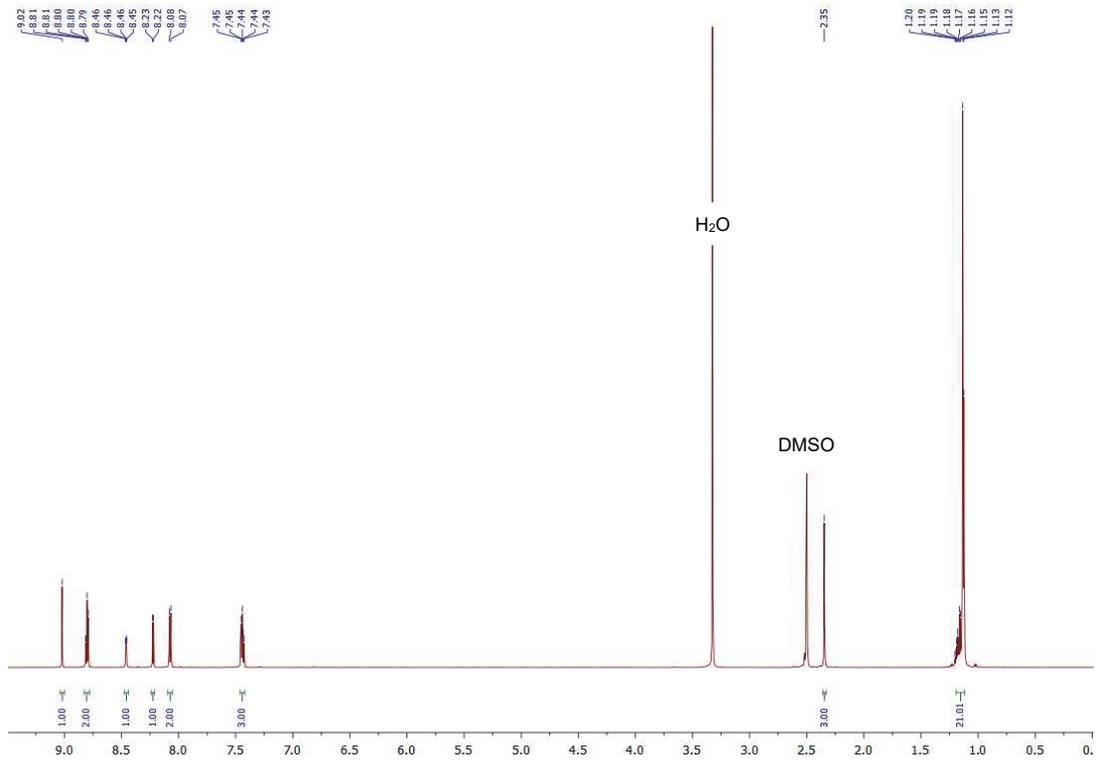


Abb. 9.43: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8I** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

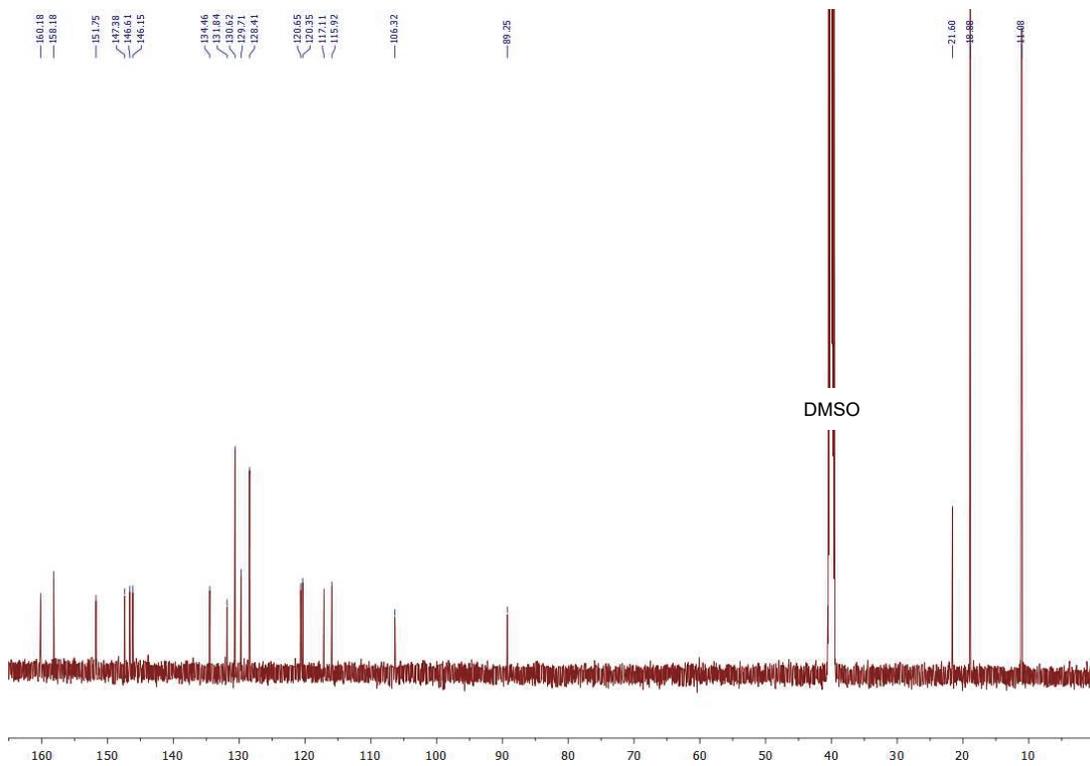


Abb. 9.44: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8I** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

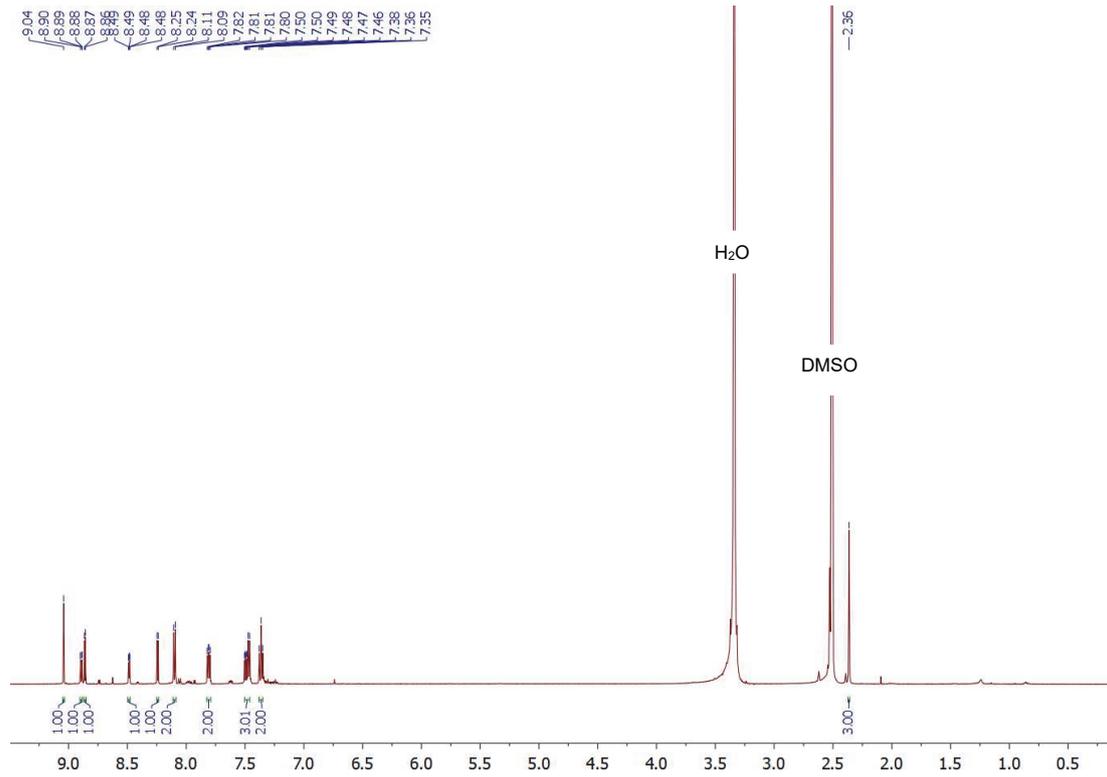


Abb. 9.45: ¹H-NMR-Spektrum von Molekül **8m** in DMSO-d₆

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). Langsame Zersetzung in DMSO.

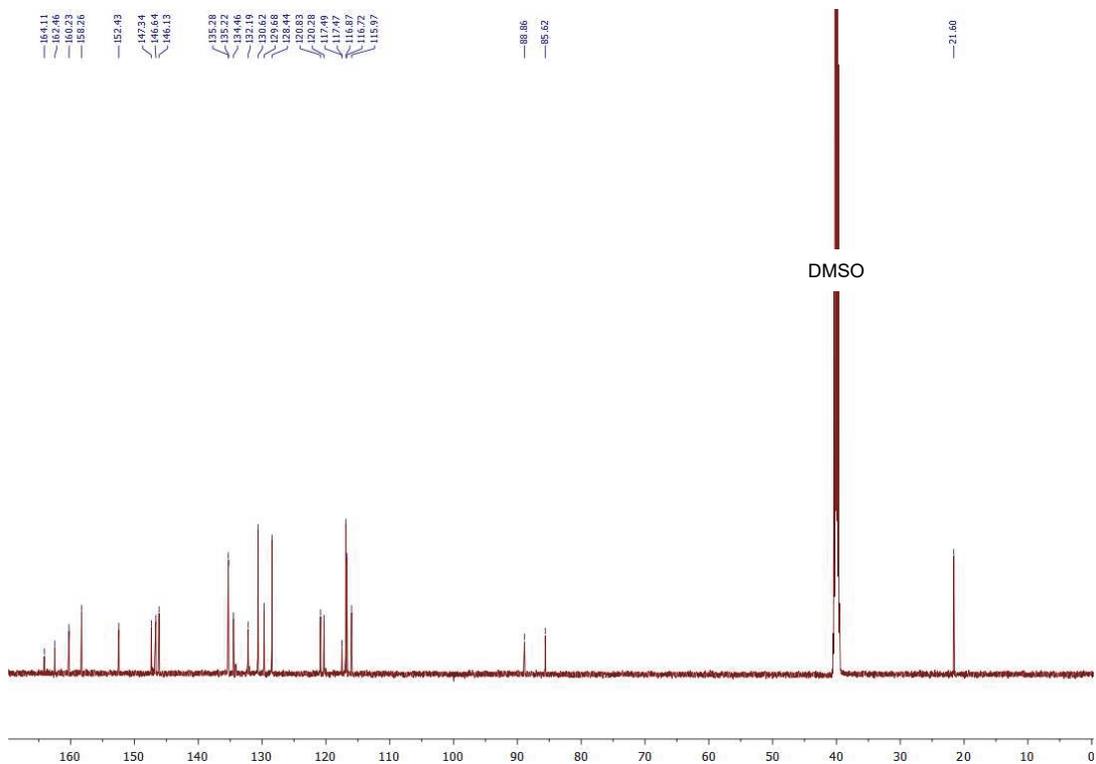


Abb. 9.46: ¹³C-NMR-Spektrum von Molekül **8m** in DMSO-d₆

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

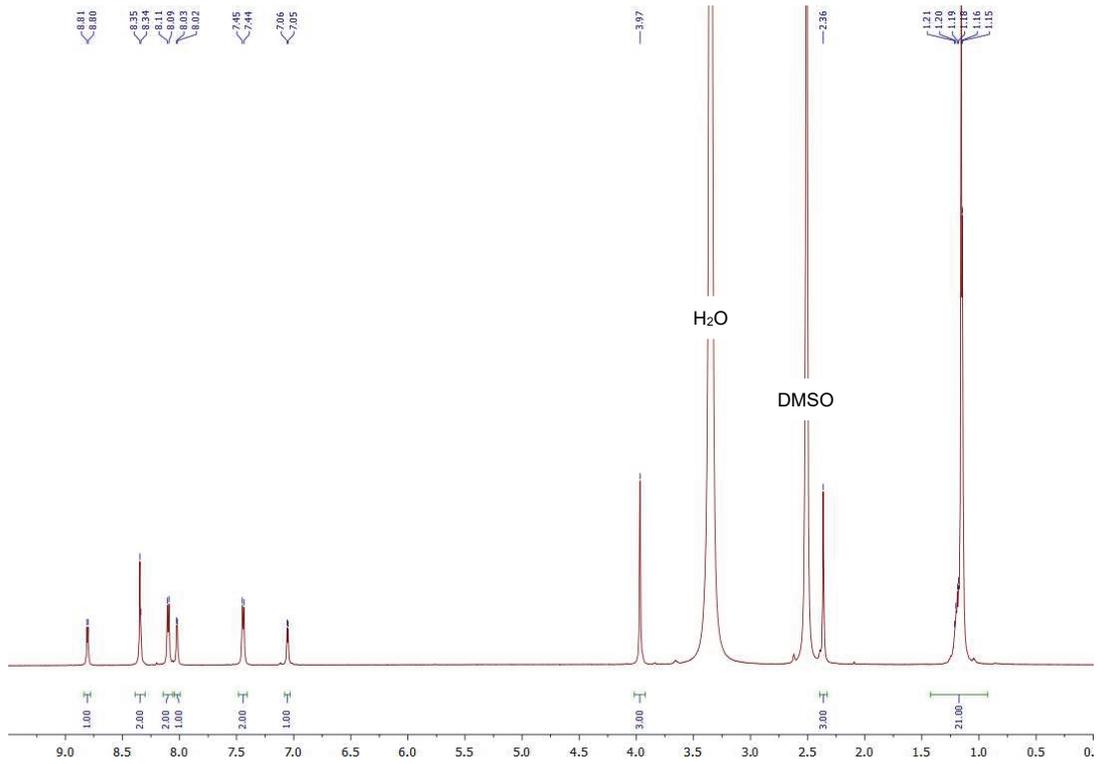


Abb. 9.47: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **8n** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

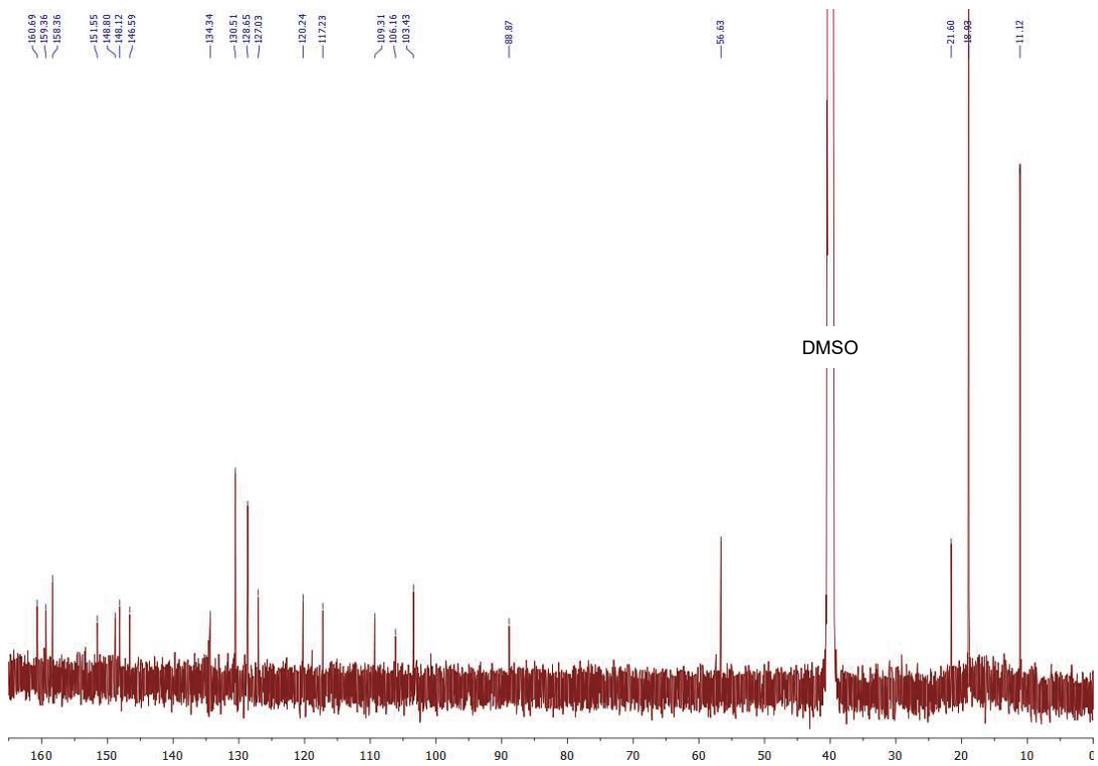


Abb. 9.48: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **8n** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

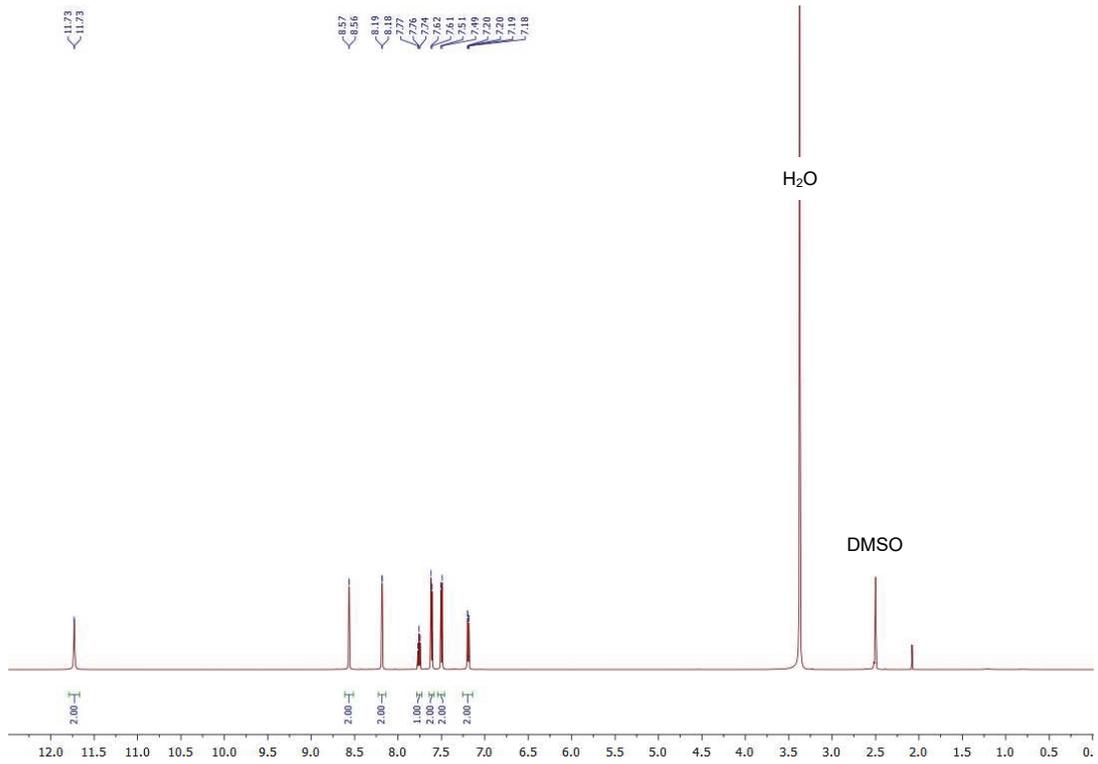


Abb. 9.49: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **9a** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

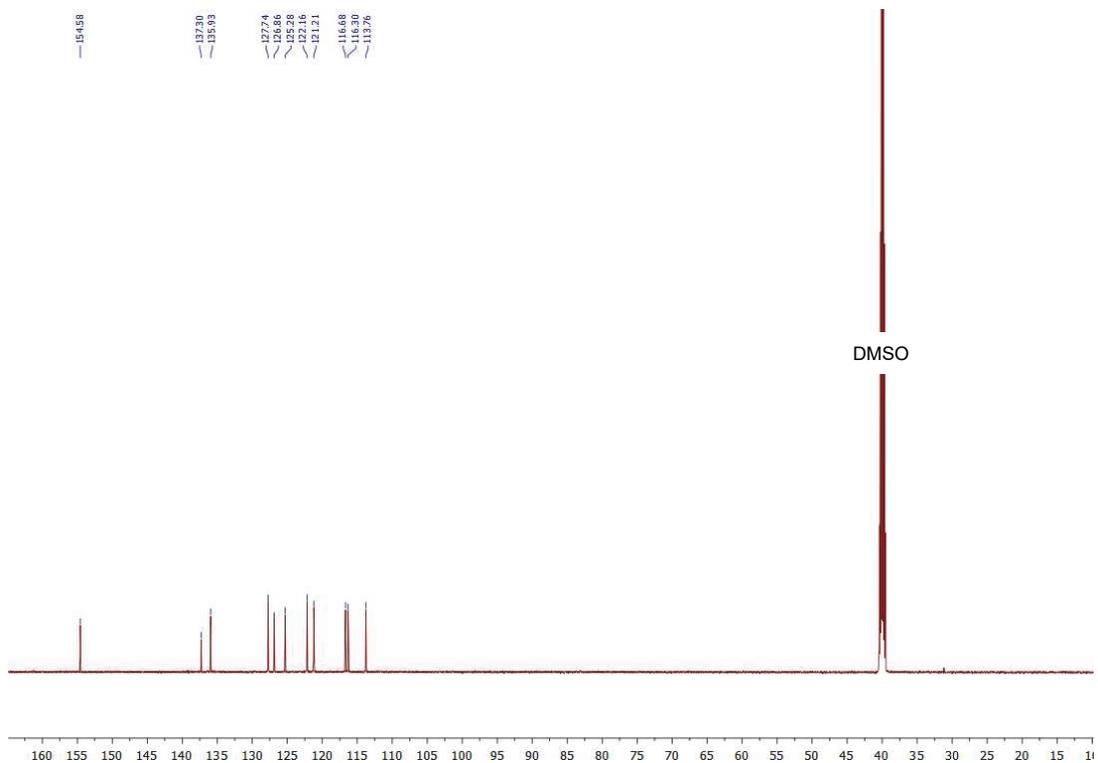


Abb. 9.50: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **9a** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

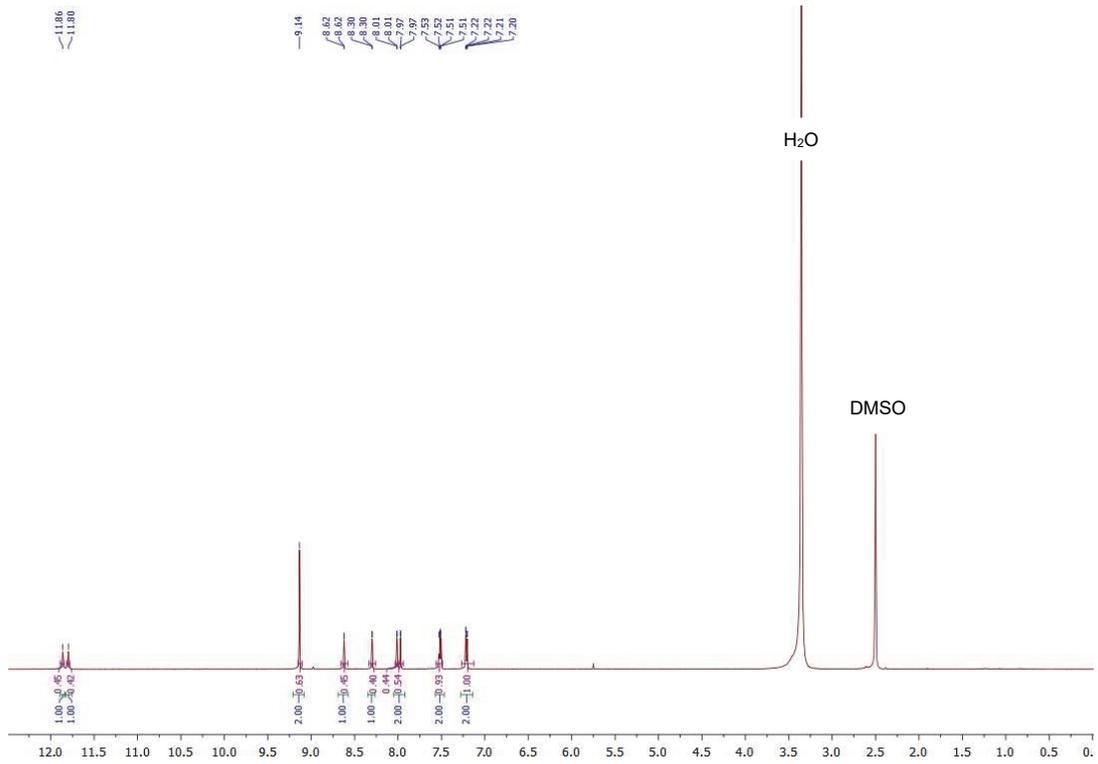


Abb. 9.51: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **9b** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

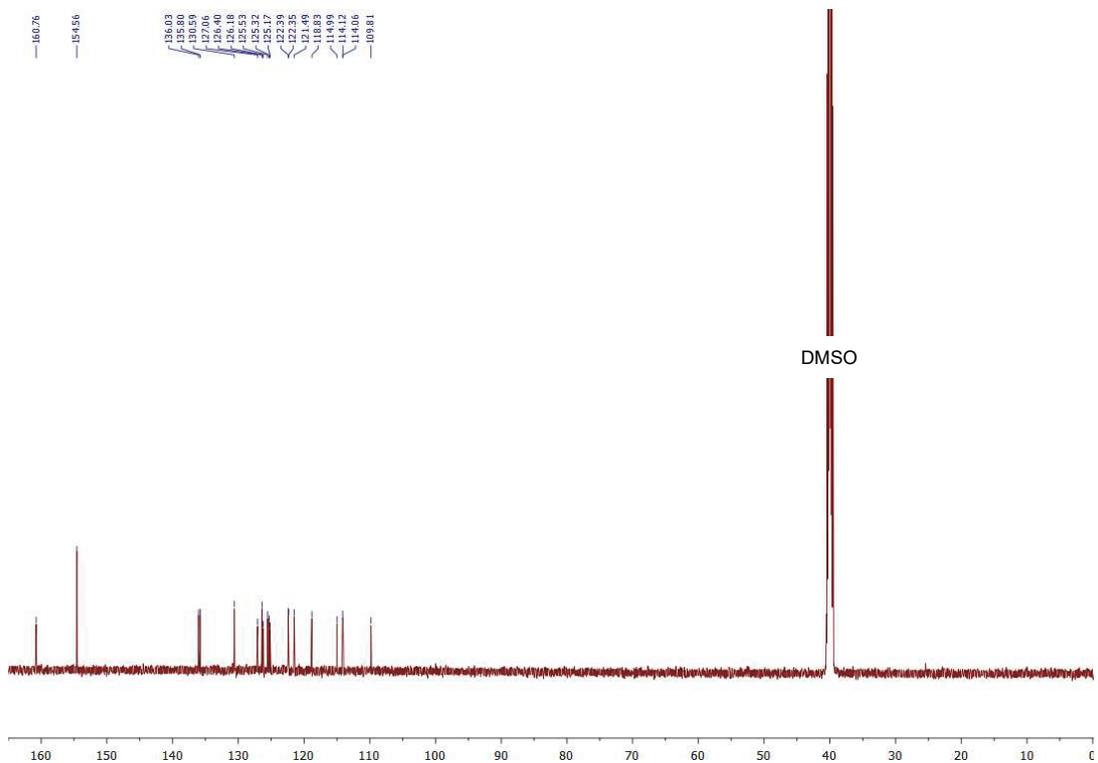


Abb. 9.52: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **9b** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

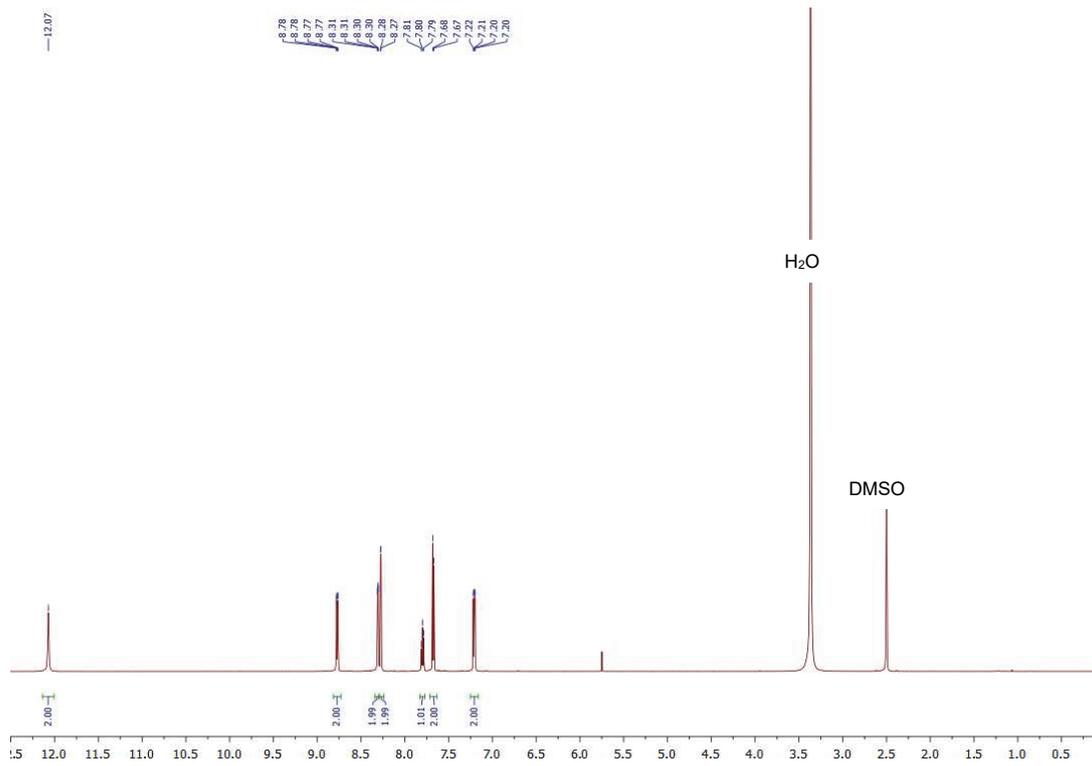


Abb. 9.53: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **9c** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

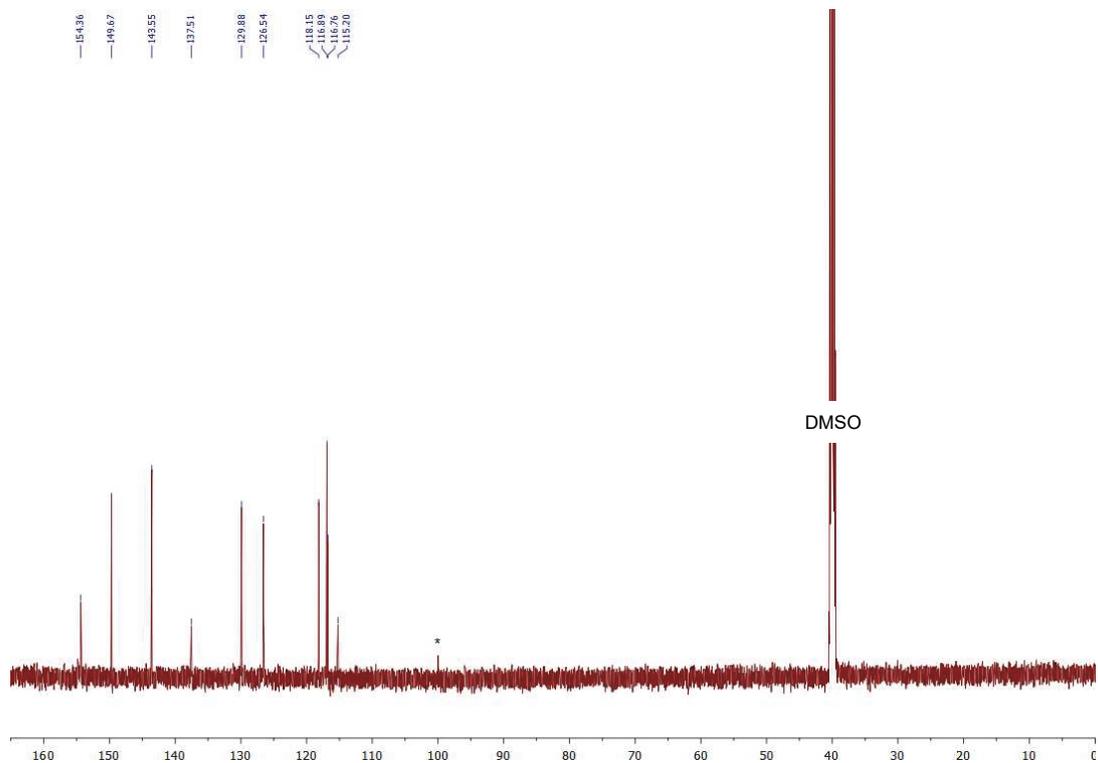


Abb. 9.54: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **9c** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K). * Lösemittelrückstände.

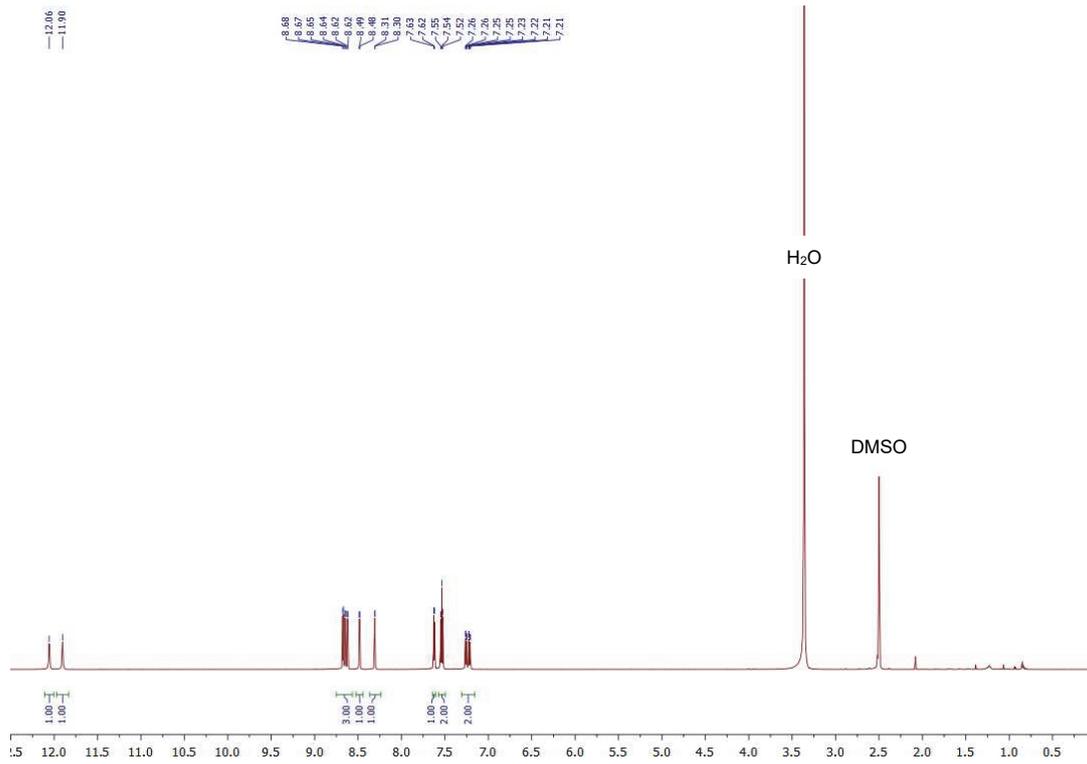


Abb. 9.55: ^1H -NMR-Spektrum von Molekül **9d** in DMSO-d_6

(gemessen bei 600 MHz, 298 K).

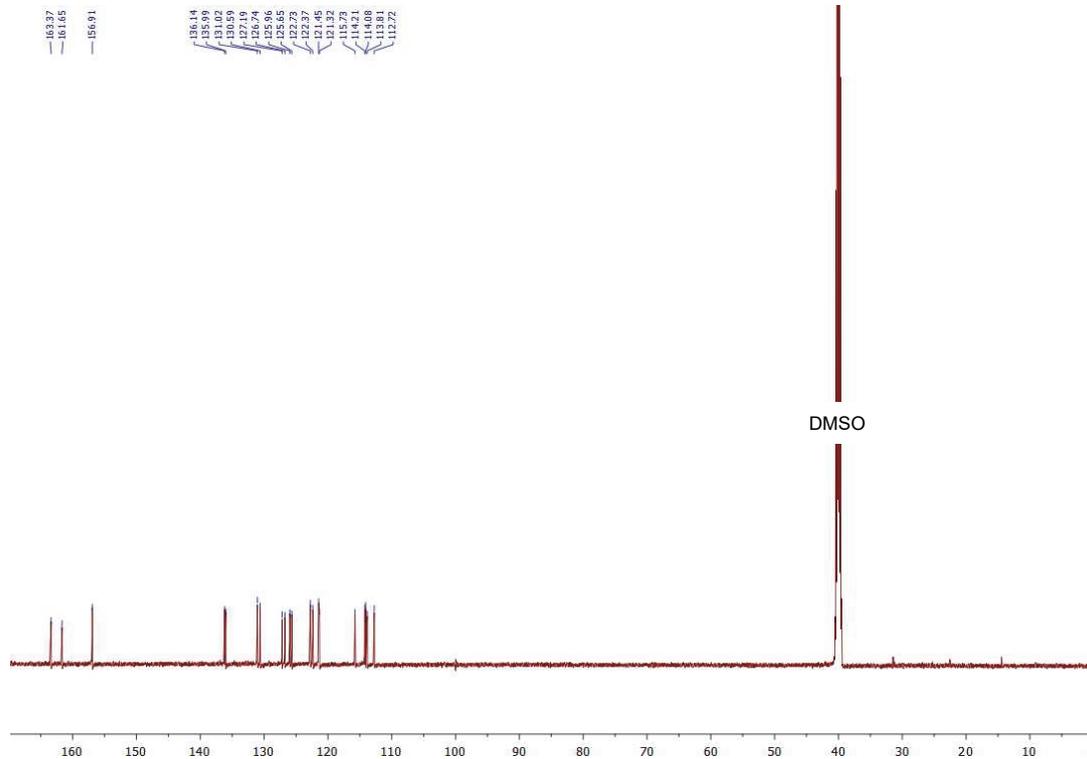


Abb. 9.56: ^{13}C -NMR-Spektrum von Molekül **9d** in DMSO-d_6

(gemessen bei 151 MHz, 298 K).

9.2 Konkordanzliste

Die Molekülnummerierung der Verbindungen in dieser Arbeit ist didaktisch gewählt und entspricht nicht der Nummerierung im Laborjournal. Im Folgenden sind die Nummern aus dieser Arbeit den Laborjournaleinträgen zugeordnet:

Tab. 9.1: Konkordanzliste.

Nummer Dissertation	Laborjournaleintrag
2a	DD01.4
2b	DD23
2c	DD41
2d	DD132
2e	DD142
2f	PD01
2g	DD217
3	DD170
5a	<u>DD05.2/DD172</u>
5b	DD07.2
5c	DD21
5d	DD28
5e	<u>DD14.1/DD45</u>
5e'	DD14.1/ <u>DD30</u>
5f	DD31
5g	DD32
5h	DD33
5i	DD34
5j	DD35
5k	DD36
5l	MK05
5m	DD42/ <u>MK09.1</u>
5n	DD131
5o	DD134
5p	DD219
5q	MK10
5r	DD17
5s	DD38

Tab. 9.1 (Fortsetzung): Konkordanzliste.

Nummer Dissertation	Laborjournaleintrag
6a	DD24
6b	DD112
8a	DD116
8b	DD118
8c	DD123
8d	DD128
8e	DD192
8f	DD195
8g	DD196
8h	DD198
8i	DD201
8j	DD213
8k	DD214
8l	DD215
8m	DD221
8n	DD222
9a	DD181/DD211
9b	DD180/DD207
9c	DD187
9d	DD193
10	DD148

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zuerst meinem Doktorvater Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* für die interessante Aufgabenstellung sowie die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Betreuung durchzuführen. Ohne seine Unterstützung wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen. Darüber hinaus möchte ich mich für die exzellente chemische Ausbildung bedanken, die ich bereits während des Studiums erhalten habe und die bei mir früh das Interesse für die Organische Chemie weckte.

Herrn Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* möchte ich für die Begutachtung dieser Arbeit und für die Übernahme der Mentorenrolle danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. *Klaus Schaper* danke ich dafür, dass er viel Zeit und Mühe in die alltäglichen Aufgaben des Arbeitskreises investierte und dadurch einen reibungslosen Ablauf dieser Arbeit unterstützte.

Hilla Khelwati und *Kai Ries* möchte ich für die stets angenehme und fröhliche Arbeitsatmosphäre im Labor danken. Ohne euch wäre das Labor 33 niemals zu einem zweiten Zuhause geworden. Ich danke euch dafür, dass ihr mich auf diesem Weg wie eine zweite Familie begleitet habt. Des Weiteren möchte ich *Marco Kruppa* danken, da er im Rahmen seiner Bachelorarbeit zu dieser Arbeit beitrug. Ich könnte mir keinen geeigneteren Nachfolger für das **GRK2158** vorstellen.

Darüber hinaus möchte ich dem gesamten Arbeitskreis für die angenehme Arbeitsatmosphäre danken.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern *Heinz-Werner* und *Silvia Drießen*, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre, sowie meinem Bruder *Marvin-Noel Drießen* und meiner Verlobten *Sarah Kietzmann* für eine Menge Geduld und Rückhalt. Ich konnte mich jederzeit auf euch als meine Familie verlassen.

Zuletzt möchte ich dem **Graduiertenkolleg 2158** und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (**DFG**) danken. Neben der finanziellen Unterstützung dieser Arbeit wurde mir im Rahmen des **GRK2158** ein interdisziplinärer Austausch und Einblicke in die

Danksagung

universitäre Wirkstoffforschung gewährt. Ein besonderer Dank gilt hierbei Frau Dr. *Martina Holz*, die sämtliche Abläufe perfekt koordinierte und stets ein offenes Ohr für Probleme und Anliegen hatte.