

Diversitäts-orientierte Synthese von symmetrisch-
und unsymmetrisch-substituierten
N-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen gegen
therapieresistente Bakterien

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Marco Kruppa
aus Oberhausen

Düsseldorf, November 2023

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

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

2. PD Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2023

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2019 bis November 2023 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller eigenständig und ohne Hilfsmittel angefertigt. Sie wurde in der vorgelegten oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Es wurden bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen. Im Rahmen des Graduiertenkollegs 2158 wurden die Forschungsarbeiten von Oktober 2019 bis März 2023 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Düsseldorf, den 14.11.2023

Marco Kruppa

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert, zur Publikation vorbereitet oder auf wissenschaftlichen Fachtagungen in Form von Postern oder Vorträgen präsentiert:

Publikationen in Fachzeitschriften:

- 1) N. Rehberg, G. A. Sommer, D. Drießen, M. Kruppa, E. T. Adeniyi, S. Chen, L. Wang, K. Wolf, B. O. A. Tasch, T. R. Ioerger, 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**, *63*, 12623–12641. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00826.
- 2) M. Kruppa, G. A. Sommer, T. J. J. Müller, *Concise Syntheses of Marine (Bis)indole Alkaloids Meridianin C, D, F, and G and Scalaridine A via One-Pot Masuda Borylation-Suzuki Coupling Sequence*, *Molecules* **2022**, *27*, 2233. DOI: 10.3390/molecules27072233.
- 3) M. Kruppa, T. J. J. Müller, *A Survey on the Synthesis of Variolins, Meridianins, and Meriolins—Naturally Occurring Marine (aza)Indole Alkaloids and Their Semisynthetic Derivatives*, *Molecules* **2023**, *28*, 947. DOI: 10.3390/molecules28030947.
- 4) M. Kruppa, T. J. J. Müller, *Masuda Borylation–Suzuki Coupling (MBSC) Sequence: A One-Pot Process to Access Complex (hetero)Biaryls*, *Catalysts* **2023**, *13*, 350. DOI: 10.3390/catal13020350.
- 5) E. T. Adeniyi, M. Kruppa, S. De Benedetti, K. Ludwig, V. Krisilia, T. R. Wassenberg, M. Both, T. Schneider, T. J. J. Müller, R. Kalscheuer, *Synthesis of novel bisindole-alkaloids and their mode of action against methicillin-resistant Staphylococcus aureus” Manuskript in Vorbereitung.*

Vorträge auf Fachtagungen:

- 1) *Diversity-oriented synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted alocasin A derivatives against therapy resistant bacteria*, GRK2158 Symposium 2020, 01.07-02.07.2020, Düsseldorf.
- 2) *Diversity-oriented synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted Alocasin A derivatives against therapy resistant bacteria*, GRK2158 Symposium 2021, 03.03.2021, Online-Konferenz.

- 3) *Diversity-oriented synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted Alocasin A derivatives against therapy resistant bacteria*, GRK2158 Retreat 2021, 20.09.-22.09.21, Online-Konferenz.
- 4) *Syntheses of Indole Alkaloids and Bioactive Analogues via Masuda Borylation-Suzuki Coupling Sequence*, GRK2158 Retreat 2022, 30.03.-01.04.2022, Radevormwald.
- 5) *Synthesis of antibiotic (di)azine-bridged bisindoles via Masuda borylation-Suzuki coupling sequence*, 10th International Meeting on Halogen Chemistry, Halchem-X, 05.09.-08.09.2022, Łódź, Polen.
- 6) *Diversity-oriented synthesis and sidechain functionalization of N-heterocyclic-bridged bisindoles as effective antibiotics against MRSA*, GRK2158 Symposium 2022, 28.11.-29.11.2022, Düsseldorf.

Posterpräsentationen auf Fachtagungen:

- 1) *Synthesis of novel scalaridine A derivatives*, 22nd JCF Frühjahrssymposium 2020, 25.03.-28.03.2020, Köln, *abgesagt*.
- 2) *Synthesis of Nature-Inspired Bisindole Antibiotics via Masuda borylation-Suzuki coupling sequence*, GdCh-Wissenschaftsforum (WiFo) Chemie 2021, 29.08.-01.09.2021, Online-Konferenz.
- 3) *Syntheses of Indole Alkaloids and Bioactive Analogues via Masuda Borylation-Suzuki Coupling Sequence*, GRK2158 Retreat 2022, 30.03.-01.04.2022, Radevormwald.
- 4) *Diversity-oriented synthesis and sidechain functionalization of N-heterocyclic-bridged bisindoles as effective antibiotics against MRSA*, GRK2158 Symposium 2022, 28.11.-29.11.2022, Düsseldorf
- 5) *Diversity-Oriented Synthesis of Nature-Inspired N-Heterocyclic-Bridged Bisindoles with Anti-MRSA-Activity*, GdCh-Wissenschaftsforum (WiFo) Chemie 2023, 04.09.-07.09.2023, Leipzig

Betreute Bachelorarbeiten

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden drei Bachelorarbeiten von mir konzipiert und betreut. Die Studierenden wurden dabei durch mich bei den praktischen Arbeiten angeleitet und bei der Interpretation von Ergebnissen unterstützt. Teile dieser Ergebnisse wurden daher in dieser Arbeit übernommen und sind untenstehend kenntlich gemacht.

- 1) F. Krickl, *Synthese von Pyridin-verbrückten Bisindolen*, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2020**.
 - Optimierung der Eduktsynthese von Verbindung **8**.
- 2) T. R. Wassenberg, *Synthese von funktionalisierten pyridinverbrückten Bisindolen*, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2021**.
 - Synthese der Verbindungen **12j-m** und **13o-q**.
- 3) M. Both, *Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen*, Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2022**.
 - Synthese der Verbindungen **20a** und **20b**.

Eigenbeteiligung

Teile der Ergebnisse des Kapitels 3.2 „Arbeiten zu *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen“ wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (N. Rehberg, G. A. Sommer, D. Drießen, M. Kruppa, E. T. Adeniyi, S. Chen, L. Wang, K. Wolf, B. O. A. Tasch, T. R. Ioerger, 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**, *63*, 12623–12641. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00826.). Prof. Dr. Thomas J. J. Müller hat den synthetischen Teil der Publikation betreut und das thematische Vorgehen allzeit begleitet. Die synthetische Durchführung erfolgte durch Dr. Gereon A. Sommer (Verbindung **13g**), Dr. Daniel Drießen, Dr. Boris O. A. Tasch (Verbindungen **13n** und **13u**) und mich (Verbindungen **13a**, **13c**, **13e** und **13f**). Die Niederschrift des Manuskripts erfolgte durch Dr. Nidja Rehberg, Dr. Gereon A. Sommer, Dr. Daniel Drießen, Emmanuel T. Adeniyi, Prof. Dr. Thomas J. J. Müller und Prof. Dr. Rainer Kalscheuer. Das folgende Schema ist inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und wurde für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

Schema 67

Teile der Ergebnisse des Kapitels 3.2 „Arbeiten zu *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen“ wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (M. Kruppa, G. A. Sommer, T. J. J. Müller, *Concise Syntheses of Marine (Bis)indole Alkaloids Meridianin C, D, F, and G and Scalaridine A via One-Pot Masuda Borylation-Suzuki Coupling Sequence*, *Molecules* **2022**, *27*, 2233. DOI: 10.3390/molecules27072233.). Prof. Dr. Thomas J. J. Müller hat das thematische Vorgehen allzeit begleitet und das Konzept für die Veröffentlichung formuliert. Die synthetischen Arbeiten erfolgten durch mich (Verbindungen **13b**, **14**, **23a**, **23b**) und Dr. Gereon A. Sommer. Die erste Niederschrift des Manuskripts erfolgte durch mich. Die folgenden Schemata sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und wurden für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

Schemata 68, 86

Große Teile des Kapitels 3.2 „Arbeiten zu *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen“ sind zur Publikation vorbereitet (E. T. Adeniyi, M. Kruppa, S. De Benedetti, K. Ludwig, V. Krisilia, T. R. Wassenberg, M. Both, T. Schneider, T. J. J. Müller, R. Kalscheuer, *Synthesis of novel bisindole-alkaloids and their mode of action against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Manuskript in Vorbereitung*). Prof. Dr. Thomas J. J. Müller hat den synthetischen Teil des Manuskripts betreut und das thematische Vorgehen allzeit begleitet. Die synthetische Ausarbeitung erfolgte durch mich (Verbindungen **12a-i**, **12n-q**, **13h**, **13k-m**, **13r-t**). Die synthetischen Arbeiten wurden unter meiner Anleitung durch Tobias R. Wassenberg (**12j-m**, **13p**, **13q**) und Melissa Both (**20a**, **20b**) im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten unterstützt. Die Untersuchung der biologischen Eigenschaften erfolgte durch Emmanuel T. Adeniyi und Violetta Krisilia. Die erste Niederschrift des Manuskripts erfolgte durch Emmanuel T. Adeniyi und mich. Die folgenden Schemata sind inhaltlich in englischer Sprache zur Publikation vorbereitet und wurden für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

Schemata 71, 72

Die folgenden Abbildungen wurden von Emmanuel T. Adeniyi in englischer Sprache erstellt und wurden zur Verwendung in dieser Arbeit in die deutsche Sprache übersetzt:

Abbildungen 33, 34, 35

Ein Gelehrter in einem Laboratorium ist nicht nur ein Techniker, er steht auch vor den Naturvorgängen wie ein Kind vor einer Märchenwelt.

Marie Curie

Es ist nicht Deine Schuld, dass die Welt ist, wie sie ist. Es wär' nur Deine Schuld, wenn sie so bleibt.

Die Ärzte in „Deine Schuld“

The universe is under no obligation to make sense to you.

Neil deGrasse Tyson

Meiner Familie und meinen Freundinnen und
Freunden gewidmet.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einer Handvoll Personen bedanken, die mich auf dem Weg vom Anfang bis zum Abschluss meiner Promotion begleitet haben.

Zuerst gilt mein Dank Prof. Dr. Thomas J. J. Müller, der mir nach meiner Zeit als Bachelorand und Masterand in seinem Arbeitskreis nochmal sein Vertrauen entgegengebracht hat und mich während meinen Arbeiten an einem abwechslungsreichen und fordernden Thema hervorragend betreut und unterstützt hat.

Bei PD Dr. Klaus Schaper möchte ich mich zum einen für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken. Zum anderen, und das ganz besonders, bedanke ich mich für, wortwörtlich, tausende Anekdoten und fun facts, unzählige Kaffeepausen, NMR-Nachhilfe und ganz viel Schapernack.

Als nächstes möchte ich mich bei Dr. Stefan Beutner für gut strukturierte Praktikumsdienste, Organisationen aller Art und darüber hinaus für interessante Musiktipps bedanken. Pure Vernunft darf niemals siegen.

Bei Dr. Bernhard Mayer bedanke ich mich für viele lehrreiche Gespräche und spontane Kolloquien.

Dass die Arbeit in unserer Arbeitsgruppe so reibungslos funktioniert, liegt nicht unwesentlich an der Mitarbeit des technischen Personals. Besonders danken möchte ich Heidi Webers, auf die immer Verlass ist. Ich möchte mich bei Dagmar Koschel, Dagmar Riedel und Ute Köhler bedanken. Michael Webers danke ich für die zuverlässige und wahnsinnig schnelle Reparatur von Pumpen und Laborgeräten.

Für die Aufnahme der NMR-spektroskopischen und massenspektroskopischen Daten danke ich dem CeMSA@HHU (Center for Molecular and Structural Analytics an der Heinrich-Heine-Universität). Besonders danken möchte ich in dem Zusammenhang Mohanad Aian für die schnelle Aufnahme von NMR-Spektren und viele freundliche Gespräche. Darüber hinaus danke ich Tanja Muth und PD Dr. Klaus Schaper. Ebenfalls namentlich erwähnen möchte ich Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel für die gewissenhafte Aufnahme der Massenspektren und die Beantwortung diverser Fragen.

Viele Erkenntnisse, die im Rahmen dieser Arbeit gemacht wurden, sind in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Kalscheuer aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie entstanden. Ich möchte mich ganz besonders bei Emmanuel T. Adeniyi und Violetta Krisilia sowie Prof. Dr. Rainer Kalscheuer für die erfolgreiche Zusammenarbeit bedanken.

Für die Aufnahme der Kristallstruktur möchte ich mich bei Dr. Philipp Schmeinck und Prof. Dr. Christian Ganter bedanken.

Für die gewissenhafte Korrektur dieser Arbeit danke ich Dr. Lukas Biesen, Larissa Hinz und Talea Knak.

An dieser Stelle gilt mein Dank meinen drei Bachelorandinnen und Bacheloranden. Felix Krickl, Tobias Wassenberg und Melissa Both haben fleißig gearbeitet und konnten zu dieser Arbeit beitragen. Ich hoffe, dass ich euch ein bisschen Wissen weitergeben konnte, so wie ich auch von euch lernen konnte.

Selbstverständlich möchte ich hier dem gesamten Arbeitskreis Müller mit allen aktuellen Mitgliedern sowie den Alumni, die ich kennenlernen durfte, für die schöne Zeit danken. Besonders möchte ich Simone Hauer, Torben Schumann, Anita Vißers, Larissa Hinz und Lena Leusch nennen sowie die Kaffeepausen mit Sven Polle, Burak Kürsat Börüsah und Julius Krenzer. Darüber hinaus sollen Dr. Laura Kloeters, Dr. Lars May, Dr. Marvin Stephan, Dr. Laura Mayer, Dr. Patrik Niesobski, Dr. Tobias Wilcke und Dr. Anna Reiffers nicht unerwähnt bleiben.

Ganz besonders herauszustellen sind Dr. Lukas Biesen, Kai Ries und Philippe Mayer. Ihr habt die Promotionszeit mit zur schönsten Zeit meines bisherigen Lebens gemacht. Was wir gemeinsam erlebt und entdeckt haben könnte Seiten füllen. Ich freue mich, dass ich so enge Freundschaften knüpfen bzw. eine jahrelange Freundschaft noch stärken konnte.

Meinen Laborkolleginnen und Laborkollegen Dr. Lukas Biesen und Dr. Laura Kloeters danke ich für eine wirklich angenehme Arbeitsatmosphäre. Abgesehen davon, dass ich die meiste Zeit über die Musikauswahl im Labor entscheiden durfte, bin ich sehr dankbar für unser freundschaftliches Verhältnis auch über die Promotionszeit hinaus.

Nachdem Lukas und Laura mich verlassen haben, rückten Julius Krenzer und Tobias Wassenberg nach. Die Zeit mit euch im Labor habe ich ebenfalls sehr genossen. Mir bleiben viele witzige aber vor allem auch geistreiche Gespräche in Erinnerung. Besonders freut es mich, dass Tobias als mein ehemaliger Bachelorand den Weg zurück in unseren Arbeitskreis gefunden hat, ich wünsche dir viel Erfolg bei deiner Promotion.

Außerdem möchte ich Dr. Martina Holz dafür danken, dass Sie sich kontinuierlich für die Doktorandinnen und Doktoranden des Graduiertenkollegs 2158 einsetzt. Danke auch für die lustigen Gespräche abseits der Arbeit.

Außerhalb des universitären Umfelds haben mich enge Freundinnen und Freunde begleitet die mich „in guten wie in schlechten Zeiten“ unterstützt haben. Danke für Ablenkung und emotionalen Support aber auch danke dafür, dass ich all die schönen Momente mit euch teilen

konnte. Besonders erwähnen möchte ich meinen ehemaligen Mitbewohner und Freund Lukas Bluhmki für offene Ohren, vertraute Gespräche, für eine großartige gemeinsame Zeit in der Ackerstraße, Konzerte, Festivals und vieles mehr. Ebenfalls aus der Zeit der Düsseldorfer WGs möchte ich mich bei Karina Dimenshteyn bedanken für Trost in den richtigen Momenten und Chaos und Freude in allen anderen Momenten. Ganz besonders danke ich auch Nico Endemann und Laura Reck, die über lange Zeit und weite Distanzen trotzdem immer für mich da sind.

Mein ganzes Studium und meine Promotion wären ohne die fortwährende Unterstützung meiner Familie undenkbar gewesen. Für den unendlichen Rückhalt bin ich euch ewig dankbar. Besonders danke ich meinen Eltern Nicole Kruppa-Wöhner und Kay Kruppa sowie Thomas Wöhner und Yvonne Kollé, meiner Schwester Jule Wöhner und meinen Großeltern Sabine Grösel, Elvira Kruppa und Dieter Kruppa.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Talea Knak bedanken, die mich besonders beim Zusammenschreiben dieser Arbeit bis zuletzt motiviert hat. Danke für die schönen Momente, die wir zusammen erlebt haben und noch erleben werden.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung und Abstract	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Abstract	4
2 Einleitung und Aufgabenstellung	7
2.1 Einleitung	7
2.1.1 Antibiotikaresistenzen	7
2.1.2 Indol-Alkaloide	10
2.1.3 Multikomponenten-Reaktionen	12
2.2 Aufgabenstellung	15
3 Allgemeiner Teil	17
3.1 Methoden	17
3.1.1 Die Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz	17
3.2 Arbeiten zu <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13	31
3.2.1 Literaturübersicht	31
3.2.2 Synthese der Startmaterialien	47
3.2.3 Synthese von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13	52
3.2.4 Synthese von Scalaridin A (14)	56
3.2.5 Synthese von <i>N</i> -Tosyl-geschützten Bisindolen 12	57
3.2.6 Strukturaufklärung der <i>N</i> -Tosyl-geschützten Bisindole 12	63
3.2.7 Synthese von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13 via Detosylierung	66
3.2.8 Strukturaufklärung der <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindole 13	69
3.2.9 Synthese von unsymmetrisch-substituierten Bisindolen 18	74
3.2.10 Strukturaufklärung der unsymmetrisch-substituierten Bisindole 18	81
3.2.11 Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen 20	85
3.2.12 Synthese von <i>N</i> -Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindolen 21	86
3.2.13 Strukturaufklärung der <i>N</i> -Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindole 21	89
3.2.14 Synthese von Meridianinen und Analoga 23	92
3.2.15 Strukturaufklärung der Meridianine und Analoga 23	94

3.2.16	Präklinische Untersuchung von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen.....	97
3.2.17	Untersuchungen zum Wirkmechanismus von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13	103
3.2.18	Untersuchung der physikochemischen Eigenschaften von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen	113
4	Ausblick.....	121
5	Anhang.....	124
5.1	Kristallstrukturdaten	124
6	Experimenteller Teil.....	125
6.1	Angaben zu allgemeinen Arbeitsmethoden und Analytik.....	125
6.2	Synthese von Startmaterialien	128
6.2.1	Synthese von 5,6-Dibrom-1 <i>H</i> -indol (1f) ^[163]	128
6.2.2	Allgemeine Synthesevorschrift 1 (AS1) zur Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indolen 2 ^[107, 166]	129
6.2.3	Synthese von Methyl-5,6-dibrom-1 <i>H</i> -indol-3-carboxylat (4) ^[163]	137
6.2.4	Synthese von 2-Brom-6-iodpyridin (5k) ^[211, 212]	138
6.2.5	Synthese von 2,6-Dibrompyridin-1-oxid (6) ^[167]	139
6.2.6	Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (7) ^[167, 168]	140
6.2.7	Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (8) ^[168]	141
6.2.8	Synthese von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (9f) ^[171]	142
6.2.9	Allgemeine Synthesevorschrift 2 (AS2) zur Synthese von 2,6-Dibrom-4-alkoxy-pyridinen 10 ^[170]	143
6.2.10	Synthese von 2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin (10h)	152
6.3	Synthese von <i>N</i> -Tosyl-geschützten Bisindolen 12	153
6.3.1	Allgemeine Synthesevorschrift 3 (AS3) zur Darstellung von <i>N</i> -Tosyl-geschützten Bisindolen 12	153
6.3.2	Spektroskopische Daten.....	158
6.4	Synthese von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13	179
6.4.1	Allgemeine Synthesevorschrift 4 (AS4) zur Darstellung von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13 ^[106, 109]	179

6.4.2 Allgemeine Synthesevorschrift 5 (AS5) zur Darstellung von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13	183
6.4.3 Spektroskopische Daten	187
6.4.4 Synthese von 3,3'-(Pyridin-3,5-diyl)bis(1 <i>H</i> -indol-5-ol) (Scalaridin A) (14) ^[120, 122, 123]	208
6.5 Synthese von unsymmetrisch-substituierten Bisindolen 18	210
6.5.1 Allgemeine Synthesevorschrift 6 (AS6) zur Darstellung von Pinakolyboronsäureestern 15 ^[85, 106]	210
6.5.2 Spektroskopische Daten	211
6.5.3 Synthese von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-fluor-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (16b)	213
6.5.4 Synthese von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (16c)	215
6.5.5 Allgemeine Synthesevorschrift 7 (AS7) zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten <i>N</i> -Tosyl-geschützten (Bis)Indolen 17	217
6.5.6 Spektroskopische Daten	219
6.5.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AS8) zur Detosylierung zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indolen 18	224
6.5.8 Spektroskopische Daten	225
6.6 Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen 20 und 21	230
6.6.1 Allgemeine Synthesevorschrift 9 (AS9) zur Darstellung von Fünfring-verbrückten Bisindolen 20 ^[107]	230
6.6.2 Spektroskopische Daten	232
6.6.3 Allgemeine Synthesevorschrift 10 (AS10) zur Darstellung von Fünfring-verbrückten <i>N</i> -Tosyl-geschützten Bisindolen 21	234
6.6.4 Spektroskopische Daten	236
6.7 Synthese von Meridianinen und Analoga 23	240
6.7.1 Allgemeine Synthesevorschrift 11 (AS11) zur Synthese von Meridianinen und Analoga 23 ^[120]	240
6.7.2 Spektroskopische Daten	241
6.7.3 Synthese von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1 <i>H</i> -indol (23d)	244
6.7.4 Synthese von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -indol (23e)	245
6.7.5 Synthese von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (24)	246

6.8 Seitenkettenfunktionalisierung von <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindolen.....	248
6.8.1 Synthese von <i>N</i> -(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-2-oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-yl)pentanamid (27a) ^[182]	248
6.8.2 Synthese von 2-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)spiro[isindolin-1,9'-xanthen]-3-on (27b) ^[187]	250
6.8.3 Synthese von <i>N</i> -(6-(Diethylamino)-9-(2-(((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)carbonyl)phenyl)-3 <i>H</i> -xanthen-3-yliden)- <i>N</i> -ethylethanaminiumchlorid (30) ^[186]	252
6.8.4 Allgemeine Synthesevorschrift 12 (AS12) zur Darstellung von seitenkettenfunktionalisierten Bisindolen 31 via Click-Reaktion ^[204]	254
6.8.5 Spektroskopische Daten.....	255
7 Molekülverzeichnis	259
8 NMR-Spektren.....	267
8.1 NMR-Spektren der Startmaterialien	267
8.2 NMR-Spektren der <i>N</i> -Tosyl-geschützten Bisindolen 12	288
8.3 NMR-Spektren der <i>N</i> -heterocyclisch-verbrückten Bisindole 13	307
8.4 NMR-Spektren der unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indole 18	331
8.5 NMR-Spektren der Fünfring-verbrückten Bisindole 20 und 21	347
8.6 NMR-Spektren der Meridianine und Analoga 23	353
8.7 NMR-Spektren der Seitenketten-funktionalisierten Bisindole 31	361
9 Literaturverzeichnis	366

Abkürzungsverzeichnis

a.u.	engl. arbitrary unit (deutsch: beliebige Einheit)
abs	Absorption
ac	Aceton
Ac	Acetat
ACQ	engl. aggregation-induced quenching (deutsch: Aggregations-induzierte Löschung)
AIE	engl. aggregation-induced emission (deutsch: Aggregations-induzierte Emission)
AIEE	engl. aggregation-induced enhanced emission (deutsch: Aggregations-induzierte verstärkte Emission)
aq.	engl. aqueous solution (deutsch: wässrige Lösung)
Äq.	Äquivalent
ASNK	Aroyl-S,N-Ketenacetal
ATCC	American Type Culture Collection
ATP	Adenosintriphosphat
B3LYP	Becke drei Parameter Lee Yang Parr Hybridfunktional
Bn	Benzyl
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
ber.	berechnet
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
CataCXium® AHI	Di(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylphosphanhydriodid
COSY	engl. correlation spectroscopy (2D NMR-Experiment)
CuAAC	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton

DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	engl. distortionless enhancement by polarization transfer (NMR-Experiment)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOPG	1,2-Dioleoyl- <i>sn</i> -glycerol-3-phosphoglycerol
DOPC	1,2-Dioleoyl- <i>sn</i> -glycerol-3-phosphocholin
DPEphos	Bis[(2-diphenylphosphan)phenyl]ether
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EA	Elementaranalyse
EDG	engl. electron donating group (deutsch: elektronenschiebende Gruppe)
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
em	Emission
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
et al.	lat. et alii, et aliae, et alia (deutsch: und andere)
EWG	engl. electron withdrawing group (deutsch: elektronenziehende Gruppe)
exc	engl. excitation (deutsch: Anregung)
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
GFP	grün-fluoreszierendes Protein
Hal	Halogen
HBpin	Pinakolboran (4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan)

HEK293	engl. human embryonic kidney 293 cells (deutsch: humane embryonale Nierenzellen)
hex	<i>n</i> -Hexan
HMBC	engl. heteronuclear multiple bond correlation (2D NMR-Experiment)
HPLC	engl. high performance liquid chromatography (deutsch: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HR	engl. high resolution (deutsch: hochaufgelöst)
HSQC	engl. heteronuclear single quantum coherence (2D NMR-Experiment)
IC ₅₀	engl. half maximal inhibitory concentration (deutsch: mittlere inhibitorische Konzentration)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JohnPhos	(2-Biphenyl)di- <i>tert</i> -butylphosphan
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
MBSK	Masuda-Borylierung-Suzuki-Kupplung
MCR	Multikomponenten-Reaktion
Me	Methyl
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MOM	Methoxymethyl
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowellenstrahlung
<i>n</i>	normal (unverzweigte Kohlenstoffkette, chemischer Deskriptor)
n.b.	nicht bestimmt
n.i.	nicht isoliert

NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	engl. nuclear magnetic resonance (deutsch: Kernspinresonanz)
NOESY	engl. nuclear Overhauser enhancement spectroscopy (2D NMR-Experiment)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PBS	engl. phosphate buffered saline (deutsch: phosphatgepufferte Salzlösung)
PCM	engl. polarizable continuum model (Methode in Gaussian)
PEG	Polyethylenglycol
Ph	Phenyl
phen	Phenanthrolin
R	Rest
r^2	Bestimmtheitsmaß
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SI	Selektivitätsindex
Smp	Schmelzpunkt
TADF	engl. thermally activated delayed fluorescence (deutsch: thermisch aktivierte verzögerte Fluoreszenz)
TBAF	Tetra- <i>N</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylether
TD-DFT	engl. time-dependent density functional theory (deutsch: zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie)
TFA	Trifluoressigsäure

THF	Tetrahydrofuran
THP-1	engl. Tohoku hospital pediatrics-1 (deutsch: Tohoku Krankenhaus Pädiatrie-1) (humane Monozyten-Zelllinie)
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Tosyl, Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolette Strahlung
Vis	engl. visible light (deutsch: sichtbares Licht)
WHO	engl. World Health Organization (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)
δ	chemischer Verschiebungswert in der NMR-Spektroskopie
$\Delta\tilde{\nu}$	<i>Stokes</i> -Verschiebung
ε	molarer Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge
ν	Frequenz
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

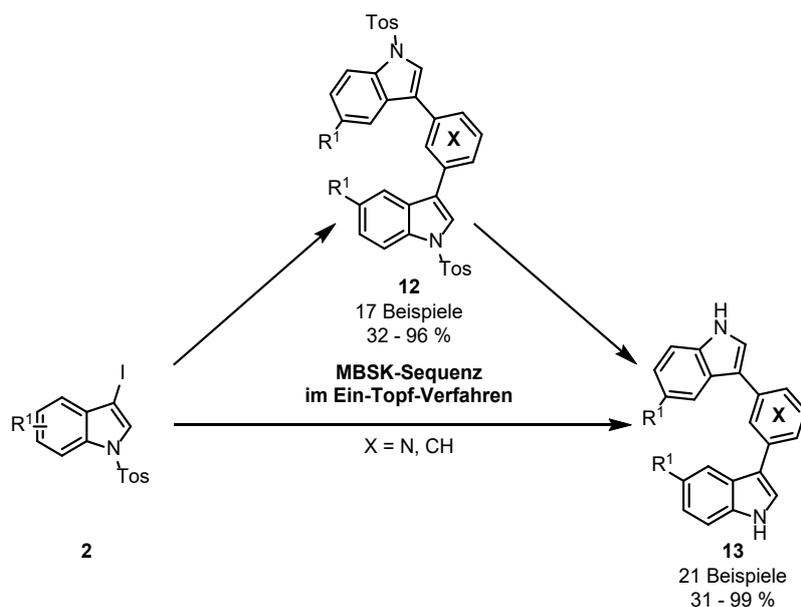
Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

Die Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz (MBSK-Sequenz) ist ein effektives Synthesewerkzeug, um in wenigen Reaktionsschritten im Ein-Topf-Verfahren komplexe heterocyclische Strukturen aufzubauen und ermöglicht es, schnell Substanzbibliotheken für Wirkstoff-Screenings darzustellen.

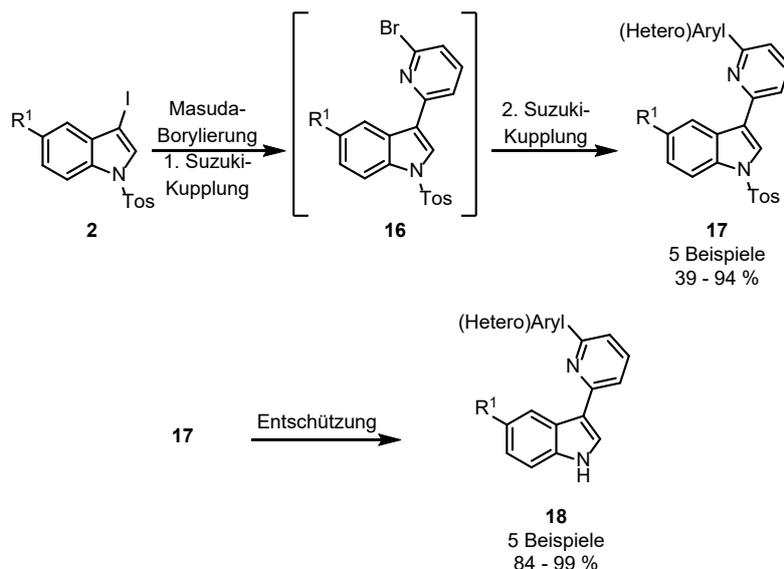
Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, die MBSK-Sequenz zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen zu überarbeiten. Es konnten 17 literaturunbekannte *N*-Tosyl-geschützte Bisindole **12** in moderaten bis ausgezeichneten Ausbeuten synthetisiert werden (**Schema 1**).

Über die direkte Synthese oder die Entschützung der *N*-Tosyl-geschützten Bisindole im Einzelschritt konnten 21 *N*-heterocyclisch-verbrückte Bisindole **13** für biologische Screenings dargestellt werden (**Schema 1**). In dem Zusammenhang wurde der Naturstoff Scalaridin A (**14**) synthetisiert.



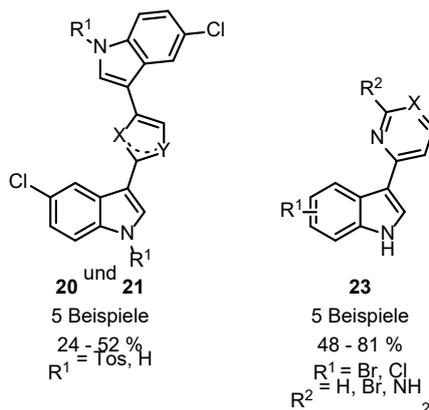
Schema 1: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von geschützten und ungeschützten Bisindolen **12** und **13**.

Als konsequente Weiterentwicklung der MBSK-Sequenz ist es gelungen, den Ein-Topf-Prozess zu desymmetrisieren. Durch die Wahl eines Brom-Iod-substituierten Linkers und die Wahl geeigneter Reaktionsparameter konnten fünf unsymmetrisch-substituierte (Bis)Indole **18** synthetisiert werden (**Schema 2**).



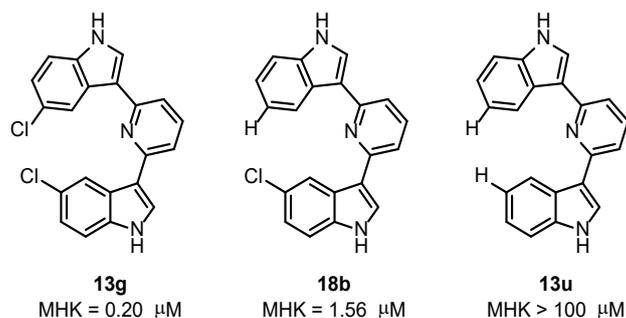
Schema 2: MBSK-Sequenz zur Synthese von unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indolen **18**.

Darüber hinaus wurden fünf geschützte und ungeschützte Fünfring-verbrückte Bisindole **20** und **21** sowie fünf Meridianine und Analoga **23** synthetisiert werden (**Schema 3**).



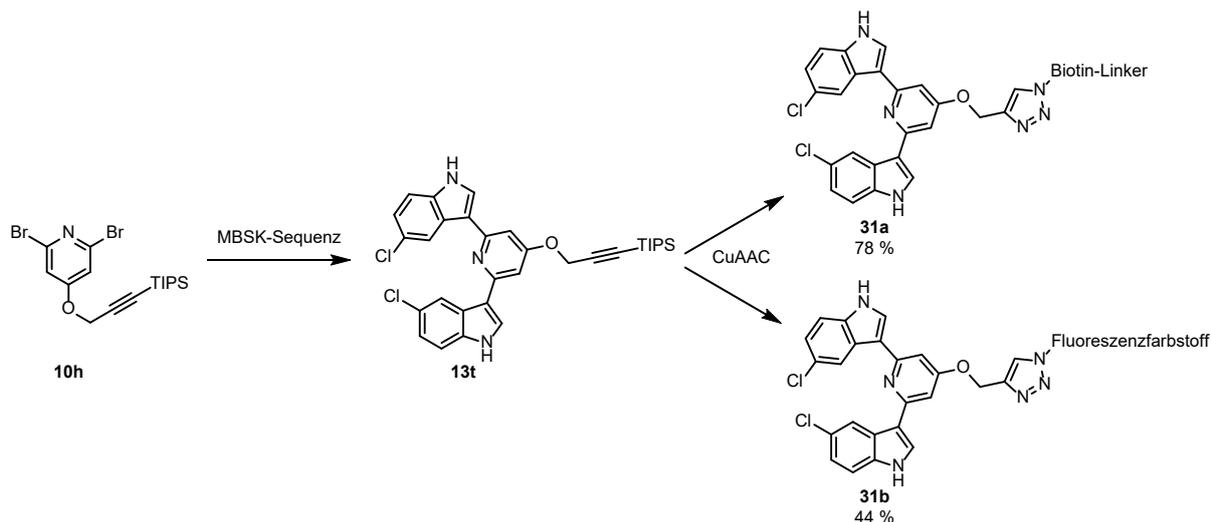
Schema 3: Über die MBSK-Sequenz dargestellte Fünfring-verbrückte Bisindole **20** und **21** sowie Meridianine und Analoga **23**.

Von den dargestellten Derivaten konnten 26 Verbindungen auf ihre antibiotischen Eigenschaften hin gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme getestet werden. Ausgewählte Verbindungen wurden zusätzlich auf zytotoxische Aktivität hin untersucht. Von den getesteten Verbindungen haben sieben Derivate eine minimale Hemmkonzentration (MHK) von unter 1 μM . Aufgrund der moderaten Zytotoxizität haben ausgewählte Bisindole Selektivitätsindizes von 64 bis >100. Es konnte durch die Aufstellung intensiver Struktur-Wirkungs-Eigenschaften herausgestellt werden, dass Chlor-substituierte Indole für die starke Aktivität essenziell sind, während der Einfluss der verbrückenden Heterocyclen kleiner ausfällt (**Schema 4**).



Schema 4: Struktur-Wirkungs-Eigenschaften von symmetrischen und unsymmetrischen Bisindolen.

Durch die Synthese des Alkin-Linkers **10h** und dessen Einsatz in der MBSK-Sequenz war es möglich, Bisindole nachträglich über eine Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cyclokondensation (CuAAC) zu funktionalisieren. So konnten ein Biotin-Linker und ein Fluoreszenzfarbstoff an den Wirkstoff angebracht werden, die in Studien zum Wirkmechanismus von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** eingesetzt werden sollten (**Schema 5**).



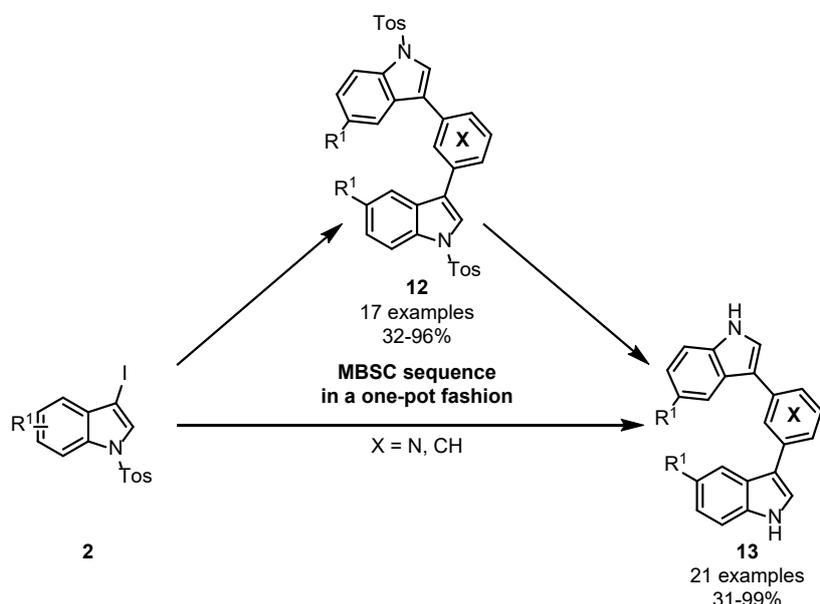
Schema 5: Nachträgliche Funktionalisierung von Bisindolen **13** mittels einer Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cyclokondensation (CuAAC).

1.2 Abstract

The Masuda borylation-Suzuki coupling sequence (MBSC sequence) is an effective tool for building complex heterocyclic scaffolds in a few reaction steps in a one-pot fashion for property screenings.

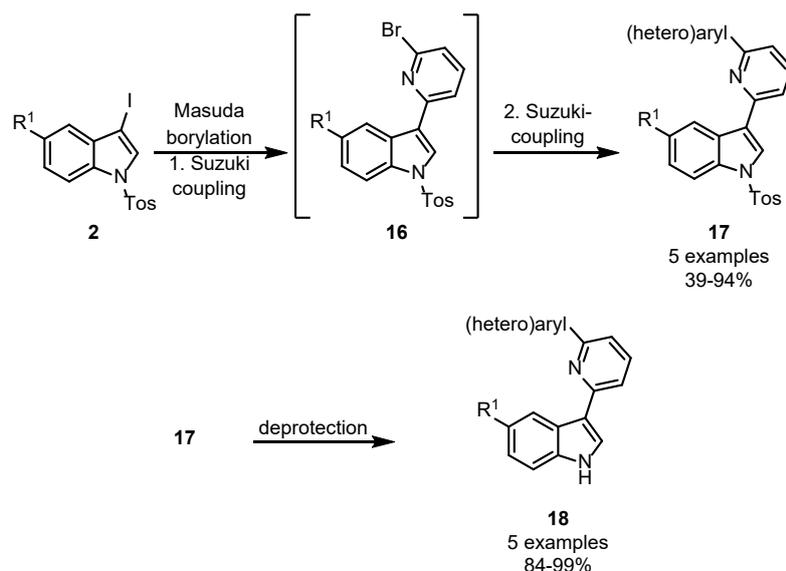
In the course of this work, it was possible to improve the MBSC sequence for the synthesis of *N*-heterocyclic-bridged bisindoles. 17 literature unknown *N*-tosyl-protected bisindoles **12** in moderate to excellent yields have been synthesized (**Scheme 1**).

Using the direct route or the deprotection of *N*-protected bisindoles **12**, it was possible to prepare 21 bisindoles **13** for biological screenings (**Scheme 1**). During this work, the natural product scalaridine A was synthesized.



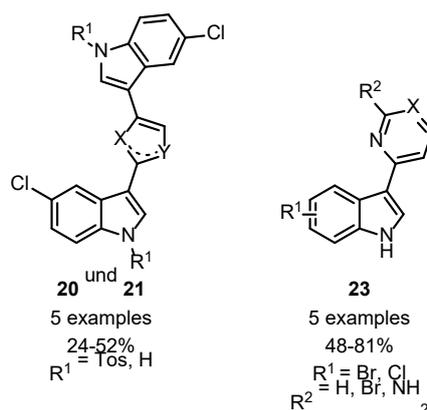
Scheme 1: General reaction scheme for the synthesis of protected and unprotected bisindoles **12** and **13**.

As a consistent further development of the MBSC sequence, it was possible to succeed in desymmetrizing the one-pot process. By choosing a bromine-iodine-substituted linker and the choice of suitable reaction parameters, five unsymmetrically-substituted (bis)indoles **18** could be synthesized (**Scheme 2**).



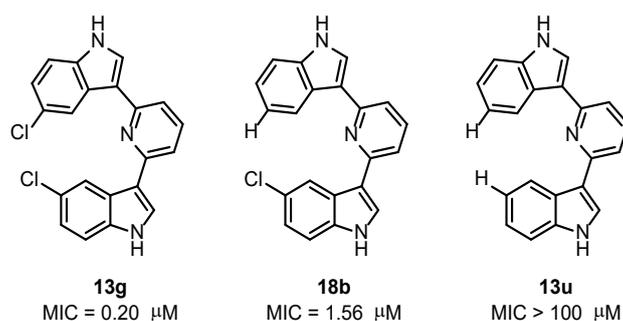
Scheme 2: MBSC sequence for the synthesis of unsymmetrically-substituted (bis)indoles **18**.

Moreover, five protected and unprotected five-ring-bridged bisindoles **20** and **21** as well as five Meridianins and analogs **23** have been prepared (**Scheme 3**).



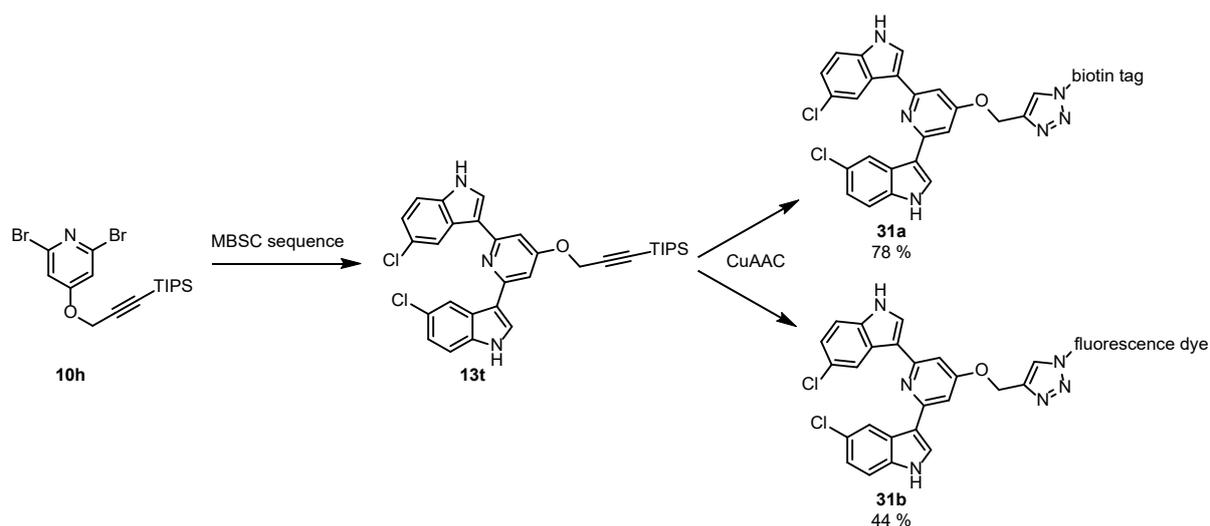
Scheme 3: Five-ring-bridged bisindoles **20** and **21** as well as meridianins and analogs **23** synthesized via the MBSC sequence.

Of the derivatives presented, 26 compounds were tested for their antibiotic properties against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. Selected compounds were additionally tested for cytotoxicity. Of the compounds tested, seven derivatives have a minimum inhibitory concentration (MIC) of less than 1 μM . Due to moderate cytotoxicity, selected bisindoles have selectivity indices ranging from 64 to >100. With the establishment of intensive structure activity properties, it could be shown that chlorine-substituted indoles are essential for the high activity while the bridging heterocycles don't have a strong influence.



Scheme 4: Comparison of MIC values allows the systematic establishment of structure activity properties of bisindoles against MRSA.

With the preparation of alkyne linker **10h** and its employment in the MBSC sequence, a late-stage functionalization of bisindoles **13** was achieved via copper-catalyzed alkyne azide cycloaddition (CuAAC). In this fashion, a biotin linker, as well as a fluorescent dye, could be attached to the drug that was intended to be employed in mode of action studies (**Scheme 5**).



Scheme 5: Late-stage functionalization of bisindoles **13** via copper-catalyzed alkyne azide cycloaddition (CuAAC).

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

Die Welt steht vor großen Herausforderungen. Der menschengemachte Klimawandel entwickelt sich zu einem der größten Probleme unserer Zeit und bestimmt die Medienlandschaft sowie politische und gesellschaftliche Diskussionen.^[1] Der Klimawandel macht sich nicht nur durch extreme Wetterphänomene bemerkbar, durch die schnelle Veränderung von natürlichen Lebensräumen steigt ebenfalls das Risiko, dass sich neuartige Zoonosen verbreiten können.^[2, 3] Die Corona-Pandemie zeigte auf, wie schnell sich Infektionskrankheiten in einer globalisierten Welt ausbreiten können und wie wichtig zuverlässig funktionierende Gesundheitssysteme sind.^[4] Ein weiteres, massives Gesundheitsproblem stellen resistente Krankheitserreger und Tumoren dar, ein Phänomen, das seit fast 100 Jahren bekannt ist.^[5] Um diesen Problemen entgegenzutreten, ist die kontinuierliche Forschung und Entwicklung von neuen Medikamenten und Impfungen essenziell.^[6] Die Organische Chemie ist in der Pflicht neuartige Synthesewege, effizientere Prozesse und neue Materialien zu entwickeln, um den Herausforderungen unserer Zeit zu begegnen. Dabei müssen bestehende Methoden stets hinterfragt und an aktuelle Erkenntnisse angepasst werden.

2.1.1 Antibiotikaresistenzen

Durch Zufall entdeckte der Arzt und Bakteriologe Alexander Fleming 1928 die antimikrobielle Wirkung von Verbindungen, die aus Schimmelpilzen der Gruppe *Penicillium* isoliert werden können.^[7, 8] Er nannte die Verbindung Penizillin und schrieb mit der Entdeckung des Antibiotikums Geschichte. Dabei wurde das erste Antibiotikum, das Sulfonsäureamid Prontosil[®], bereits in den 1930er Jahren verkauft, während Penizillin erst 1942 großtechnisch hergestellt wurde. Die Mortalitätsrate bei Infektionen mit Staphylokokken sank somit drastisch. Während des Zweiten Weltkriegs wurde die Produktion von Penizillin ausgebaut und im Jahr 1945 konnten über 400 Tonnen des Antibiotikums hergestellt werden.^[9] Die 1940er bis 1960er Jahre werden als das „Goldene Zeitalter“ der Entdeckung und Produktion von neuartigen Antibiotika bezeichnet. Antibiotika und Impfungen, verbesserte Hygienebedingungen und ein generelles Bewusstsein, dass Mikroorganismen Krankheiten auslösen können, trugen weltweit, vor allem aber in den wohlhabenden Industrienationen, zu sinkenden Todeszahlen durch Infektionskrankheiten bei. Die verfügbaren Antibiotika wurden als ausreichend betrachtet und große Pharmaunternehmen zogen sich aus finanziellem Interesse zunehmend aus der Forschung und Entwicklung neuartiger antibakterieller Wirkstoffe zurück.^[6] Dabei war durchaus bekannt, dass Bakterien Resistenzen gegen bekannte Therapeutika entwickeln können. Bereits 1940 wurden Penizillin-resistente *Staphylococcus*-Stämme entdeckt, also

Jahre bevor das Antibiotikum überhaupt großtechnisch produziert wurde.^[5] Bekannt war auch, dass die Bildung von Resistenzen neben der Einwirkung des Menschen durch präventive oder übermäßige Verschreibung von Antibiotika für Menschen, in der Lebensmittelindustrie und Tiermedizin oder mangelnder Krankenhaushygiene, auch auf natürliche Weise durch evolutionäre Entwicklung entstehen können.^[10]

Pathogene können auf verschiedene Weise mit dem Wirkmechanismus von Pharmazeutika interagieren und deren Wirkung umgehen. Eine Möglichkeit ist eine Veränderung der Membrandurchlässigkeit, wodurch Wirkstoffe nicht in die Zelle eindringen und ihr Zielmolekül erreichen können. Bakterien können ebenfalls inaktivierende Enzyme produzieren, die den Wirkstoff zersetzen können. Im Fall von β -Lactam-Antibiotika wie Penizillin können dies beispielsweise β -Lactamasen sein. Die Zielmoleküle von Wirkstoffen können verändert werden, was zur Folge haben kann, dass das Antibiotikum entweder nicht mehr binden kann oder, dass trotz Bindung die Funktion der Pathogene nicht eingeschränkt wird.^[11]

Das Resistenzproblem hat nicht an Brisanz verloren, es entwickelt sich stattdessen zu einem immer größeren Problem. „WHO besorgt über Antibiotika-Resistenzen“ titelt ein Beitrag der Tagesschau aus dem Dezember 2022.^[12] Schätzungsweise waren im Jahr 2019 4.95 Millionen Todesfälle auf Infektionen mit resistenten Bakterien zurückzuführen, davon waren mindestens 1.27 Millionen Todesfälle direkt auf antimikrobielle Resistenzen zurückzuführen (**Abbildung 1**).^[13, 14]

Über 70 % dieser Todesfälle sind auf sechs Pathogene zurückzuführen: *Escherichia coli*, gefolgt von *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* (**Abbildung 1**). Am stärksten betroffen ist der südlich der Sahara gelegene Teil von Afrika. In einkommensstarken Industrieländern werden die meisten Todesfälle den Pathogenen *S. aureus* und *E. coli* zugeschrieben. Methicillin-resistente *S. aureus* war dabei die einzige Pathogen-Wirkstoff-Kombination, der allein über 100 000 verursachte Todesfälle zugeschrieben wurden.^[13] In allen G7-Staaten zusammen war Methicillin-resistenter *S. aureus* die häufigste Todesursache durch Antibiotikaresistenz, während Aminopenicillin-resistente *E. coli* die häufigste Todesursache im Zusammenhang mit Antibiotikaresistenz war.^[14]

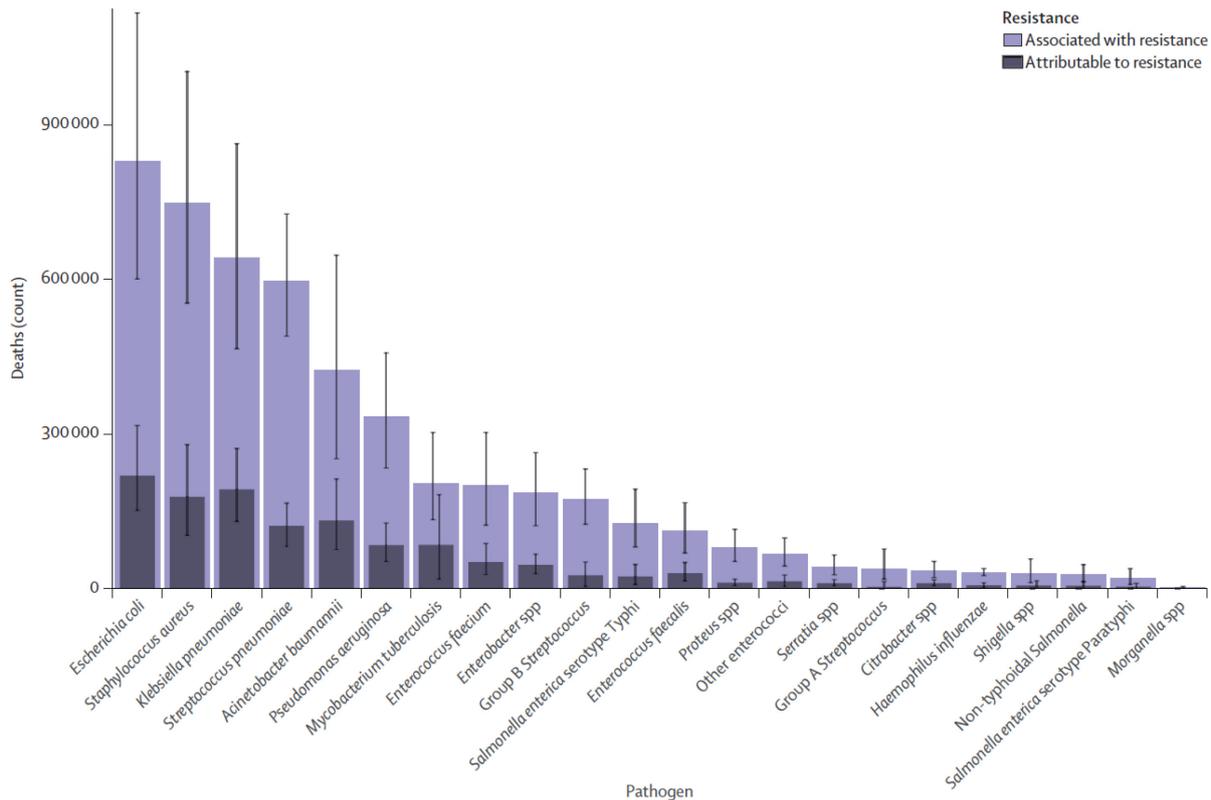


Abbildung 1: Weltweite Todesfälle im Jahr 2019 in Zusammenhang mit Antibiotikaresistenzen nach Pathogenen aufgeschlüsselt. Abbildung aus C. J. L. Murray et al., *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis The Lancet* **2022**, 399, 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Open Access Artikel mit Creative Commons CC-BY-Lizenz.

Um die Ausbreitung von Resistenzen einzuschränken, gibt es mehrere nationale und internationale Programme wie die Deutsche Antibiotikaresistenzstrategie (DART), den Global Antimicrobial Resistance Research and Development Hub (Global AMR R&D Hub), oder das WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Kernpunkte dieser Programme beinhalten zum Beispiel sogenannte Antibiotic Stewardships. Diese sollen den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika durch den Nachweis einer bakteriellen Infektion, die individuelle Wahl eines geeigneten Antibiotikums sowie Anpassung der Therapiedauer, Dosierung und Darreichungsform regeln. Darüber hinaus sollen Fälle genauer dokumentiert werden, um eine ausführlichere Datenlage zu erhalten und schneller auf Ausbreitungen reagieren zu können. Außerdem müssen ethische Fragen beantwortet werden, da Antibiotikaresistenzen überproportional stark Länder mit niedrigem oder mittlerem Einkommen betreffen und ein Plan entwickelt werden muss, der Menschen in ressourcenarmen Gesundheitssystemen Zugang zu notwendigen Medikamenten liefern muss.^[15, 16]

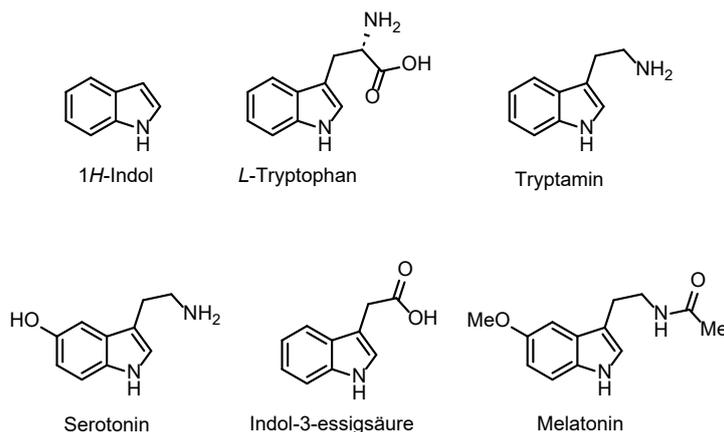
Ein besonders wichtiger Punkt ist, dass die Forschung und Entwicklung neuartiger Wirkstoffe vorangetrieben werden.^[16] Da die Entstehung von Antibiotikaresistenzen grundsätzlich nur

verlangsamt und nie aufgehoben werden kann, müssen stetig neue Klassen von antibakteriellen Wirkstoffen gefunden, erforscht und entwickelt werden.

2.1.2 Indol-Alkaloide

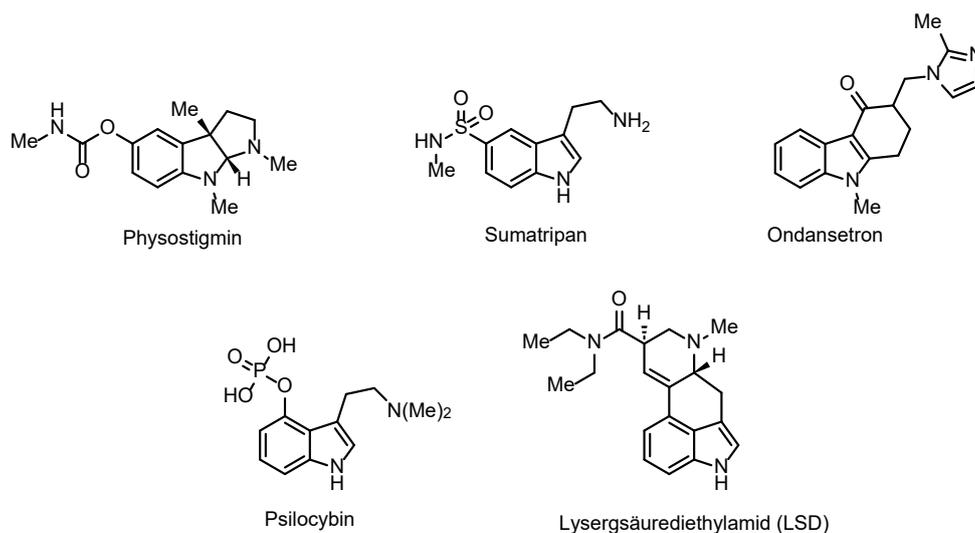
Die Natur bietet eine enorme Vielfalt an chemischen Strukturen und biochemischen Prozessen, die unser aller Leben bestimmen. Die Frage wann, wo und wie Leben entstehen konnte ist bis heute eine der grundlegendsten Fragen, die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler umtreibt.^[17] Fakt ist, dass sich über Jahrmilliarden evolutionärer Entwicklung Flora und Fauna entwickelt haben, die über komplexe, chemisch diverse Sekundärmetaboliten oder Naturstoffen verfügen, die Organismen Selektivitätsvorteile bei der evolutionären Anpassung, Widerstandsfähigkeit gegen Umwelteinflüsse und, ganz allgemein, das Überleben der eigenen Art ermöglichen sollen.^[18, 19] Naturstoffe haben spezifische biologische Funktionen und spiegeln die Anpassung eines Organismus an seine Umwelt wider. Die Struktur von Naturstoffen kann evolutionsbedingt als biologisch validiert angenommen werden.^[20] Aufgrund ihrer Bioaktivität sind Naturstoffe von besonderem Interesse bei der Entdeckung und Entwicklung von neuartigen Wirkstoffen. 50 - 70 % der zugelassenen niedermolekularen Medikamente sind Naturstoffe oder (semi)synthetische Naturstoffanaloga,^[21-23] 22 Medikamente in der Liste unentbehrlicher Medikamente der WHO basieren auf Wirkstoffen aus Blütenpflanzen.^[24] Indol-Alkaloide sind aufgrund ihrer ubiquitären Erscheinung sowie ihrer besonders vielseitigen biologischen Aktivitäten von immensem Interesse. Indol wurde 1866 erstmals als Motiv in der Struktur des natürlichen Farbstoffs Indigo von Baeyer und Knop nachgewiesen.^[25] Die erste Indolsynthese wurde von Fischer im Jahr 1883 publiziert, bevor der Naturstoff erstmals in Steinkohleteer nachgewiesen wurde.^[26, 27] In den folgenden Jahrzehnten wurden diverse ringaufbauende Indolsynthesen publiziert.^[28] Das Indolmotiv ist in einer Vielzahl biologisch relevanter Verbindungen wiederzufinden, allen voran in der essenziellen Aminosäure Tryptophan. Von Tryptophan ausgehend sind über biochemische Prozesse Indol-Derivate wie Tryptamin, welches als Ausgangsstoff für Kondensationsreaktionen dient, oder Hormone wie Serotonin, Indol-3-essigsäure oder Melatonin zugänglich (**Schema 6**).

Indol-Alkaloide weisen ein Spektrum an biologischen Eigenschaften auf, die sich innerhalb der Stoffklasse stark unterscheiden können. Strychnin verursacht Muskelkontraktionen, wohingegen Toxiferin als Muskelrelaxans wirkt.^[29]



Schema 6: Biologisch relevante Indol-Alkaloide.

Indol-Alkaloide wurden aus verschiedenen terrestrischen und marinen Quellen wie Pflanzen, Pilzen, Bakterien, Schwämmen oder Manteltierchen isoliert.^[30-35] Dabei wurden Naturstoffe mit zytotoxischen, antibakteriellen, antiviralen, antimykotischen, antimalaria oder entzündungshemmenden Eigenschaften gefunden.^[36-40] Diese Bandbreite an Aktivitäten ist der Grund, weswegen Indol-Alkaloide besonders bei der Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffe berücksichtigt werden. Zugelassene Medikamente mit Indol-Motiv sind zum Beispiel Sumatripan[®], welches bei Migräne verschrieben wird, Physostigmin[®], ein Gegenmittel bei Vergiftungen mit Substanzen, die ein anticholinerges Syndrom bedingen, oder Ondansetron[®], welches Übelkeit und Erbrechen in Folge von Chemo- oder Radiotherapie bei Krebsbehandlungen unterdrückt.^[41-43] Darüber hinaus ist das Indol-Motiv in unter Verschluss stehenden psychoaktiven Substanzen zu finden, wie dem natürlich in Pilzen vorkommenden Psilocybin oder dem synthetischen Derivat von Mutterkornalkaloiden Lysergsäurediethylamid (LSD) (**Schema 7**).^[29]



Schema 7: Ausgewählte Medikamente und psychoaktive Substanzen mit Indol-Motiv.

Bisher wurden schätzungsweise lediglich 5 - 15 % der terrestrischen Pflanzen auf mögliche therapeutisch relevante Wirkstoffe untersucht. Obwohl Mikroorganismen etwa 90 % der Artenvielfalt ausmachen, wurde weniger als ein Prozent von ihnen untersucht. Die Natur bietet dementsprechend mit all ihren Pflanzen, Insekten und Mikroorganismen eine Vielzahl an Möglichkeiten, Naturstoffe und (semi)synthetische Analoga zu entdecken, die als Wirkstoffe im Kampf gegen therapieresistente Bakterien und Tumoren helfen können.^[44]

2.1.3 Multikomponenten-Reaktionen

Die Anforderungen an die Organische Synthese steigen naturgemäß immer weiter an. Mit wachsendem Bewusstsein über Gesundheitsrisiken sowie zerstörerische oder langfristige Umwelteinflüsse von chemischen Prozessen müssen Synthesestrategien überarbeitet und optimiert werden. Bereits 1975 wurde das theoretische Konzept der „Idealen Synthese“ definiert, ursprünglich allein auf die Effizienz der Synthese bezogen.^[45] Heute muss eine Ideale Synthese einfach und sicher sowie ausgehend von gut zugänglichen Startmaterialien durchzuführen sein. Sie muss ressourcenschonend und umweltfreundlich sein. Effizienz und Effektivität spielen immer noch eine Rolle, die Ideale Synthese muss also in einem Schritt ablaufen, vollständigen Umsatz und eine isolierte Ausbeute von 100 % erreichen (**Abbildung 2**).^[46]

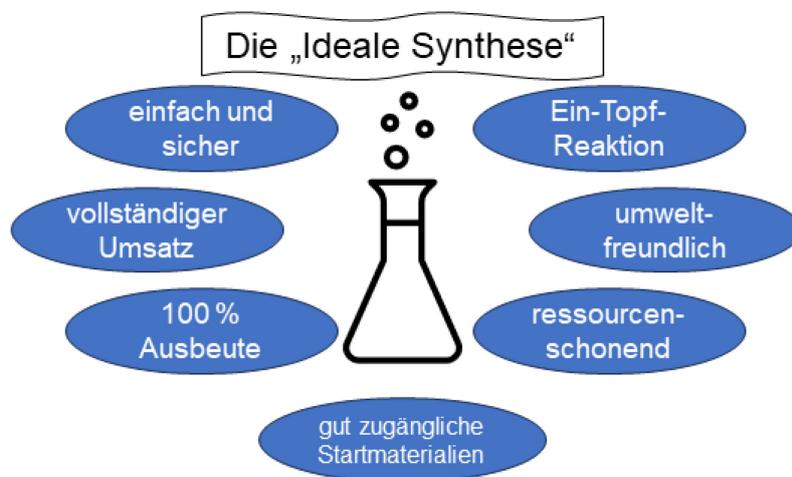


Abbildung 2: Allgemeine Darstellung einer „Idealen Synthese“.^[46]

Bei der Planung von Laborsynthesen oder großtechnischen Prozessen sollten möglichst viele Aspekte der Idealen Synthese erfüllt werden. Das bedingt eine präzise Reaktionsplanung. Ein Konzept, dessen Bedeutung seit den späten 1980er Jahren in den Fokus gerückt ist und Grundlage unzähliger Forschungsarbeiten bildet, sind Multikomponenten-Reaktionen (MCRs).^[47-49] Per Definition sind MCRs Reaktionen, bei denen drei oder mehr Reaktanden in einem Reaktionsgefäß umgesetzt werden und das gebildete Produkt substantielle Anteile der Ausgangsverbindungen enthält. Bei der Durchführung von Ein-Topf-Reaktionen werden

Intermediate nicht isoliert. Durch weniger Reaktions- und Reinigungsschritte werden Zeit und Ressourcen geschont.^[50]

MCRs können auf drei verschiedene Wege durchgeführt werden. Bei Multikomponenten-Reaktionen im Domino-Sinn werden alle Komponenten direkt von Beginn an ins Reaktionsgefäß gegeben, die selektive Bildung des Produkts ergibt sich aus den unterschiedlichen Reaktivitäten der funktionellen Gruppen der Startmaterialien. Gebildete Intermediate sind hierbei nicht isolierbar.^[51] Bei sequenziellen Multikomponenten-Reaktionen erfolgt die Zugabe der Reaktanden in einer definierten Reihenfolge, dadurch können Intermediate isoliert werden. Davon zu unterscheiden sind konsekutive Multikomponenten-Reaktionen, bei denen Reaktanden ebenfalls in definierter Reihenfolge zugegeben werden, die Reaktionsbedingungen aber schrittweise angepasst werden.^[52] Alle drei Typen ermöglichen es chemische Verbindungen mit großer struktureller Diversität und vielseitiger Substitution zu adressieren. MCRs haben ein inhärentes exploratorisches Potential. Durch Parallelsynthesen oder kombinatorische Ansätze können schnell Bibliotheken an Molekülen aufgebaut werden, die sich für Screenings eignen und die Grundlage für die Entwicklung von neuartigen Wirkstoffen, Agrochemikalien oder funktionellen Farbstoffen und Materialien bilden. MCRs können für die Synthese- und Prozessoptimierung eingesetzt werden, wobei Konzepte der „Grünen Chemie“ berücksichtigt werden können.^[53, 54]

Die Aminosäuresynthese von Strecker aus dem Jahr 1850 kann als die erste Multikomponenten-Reaktion bezeichnet werden. Ausgehend von Aldehyden, Ammoniak und Blausäure können α -Aminonitrile dargestellt werden, die zu Aminosäuren hydrolysiert werden können (**Abbildung 3**).^[55]

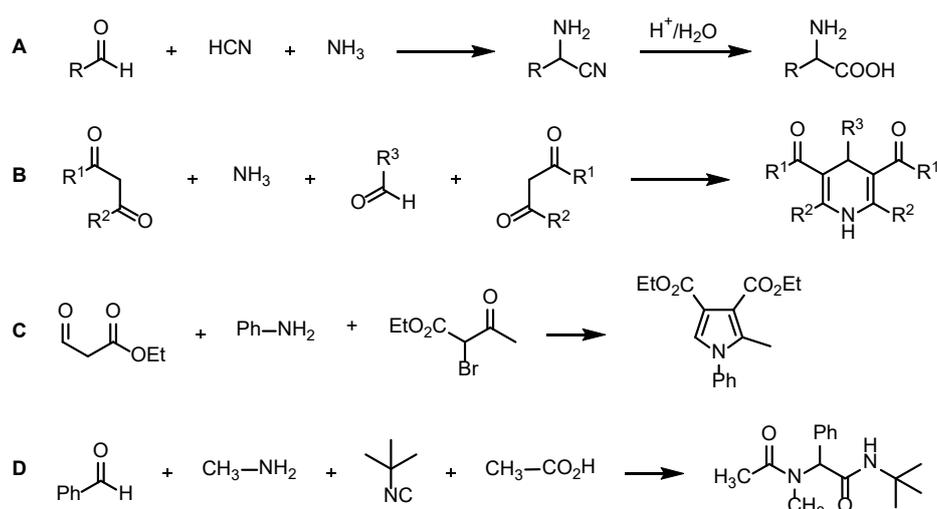


Abbildung 3: Ausgewählte Multikomponenten-Reaktionen: Die Strecker-Aminosäuresynthese (**A**), die Hantzsch-Dihydropyrimidin- (**B**) und Pyrrol-Synthese (**C**) und die Ugi-Reaktion (**D**).

Weitere bekannte, historische MCRs sind die Dihydropyrimidin- und Pyrrol-Synthesen von Hantzsch, die 1882 bzw 1890 entwickelt wurden.^[56-58] Bei der Synthese von 1,4-Dihydropyridinen werden eine β -Ketocarbonylverbindung mit einem Aldehyd und Ammoniak umgesetzt, währen bei der Hantzsch-Pyrrolsynthese ein β -Ketoester mit einem Amin und einem α -Halogenketon reagiert wird. 1959 erweiterte Ugi die Passerini-Reaktion zu einer Vier-Komponenten-Reaktion einesamins, eines Aldehyds, eines Isonitrils und einer Carbonsäure und etablierte Multikomponenten-Reaktionen somit als effektive Synthesewerkzeuge für komplexe und diverse molekularer Strukturen (**Abbildung 3**).^[59, 60]

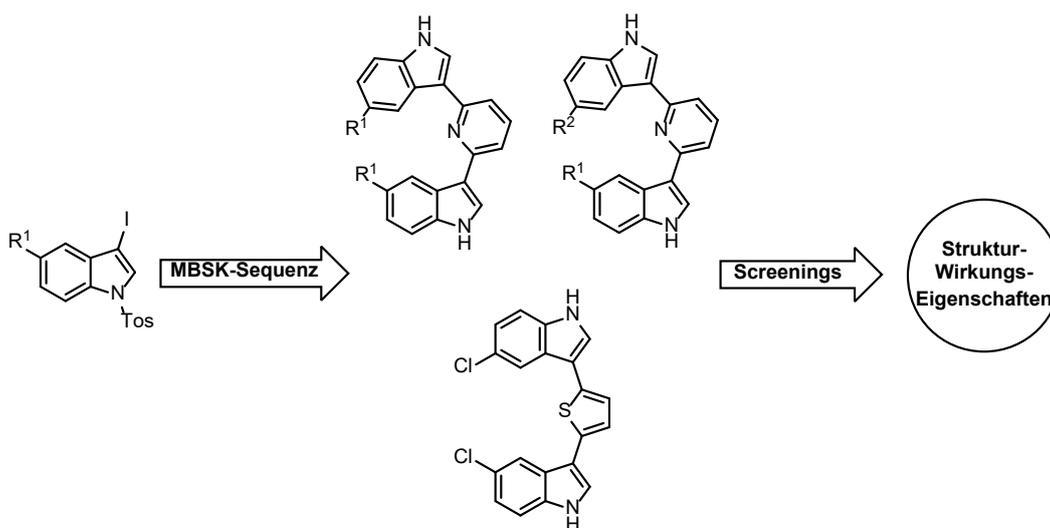
2.2 Aufgabenstellung

In vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz (MBSK-Sequenz) geeignet ist, um schnell pharmazeutisch-relevante Strukturen herzustellen. Dabei wurde beobachtet, dass (Di)Azin-verbrückte Bisindole abhängig von ihrem Substitutionsmuster zum Teil stark antibiotisch gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme wirken.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, über die MBSK-Sequenz weitere Bisindole zu synthetisieren die in Wirkstoff-Screenings eingesetzt werden sollten.

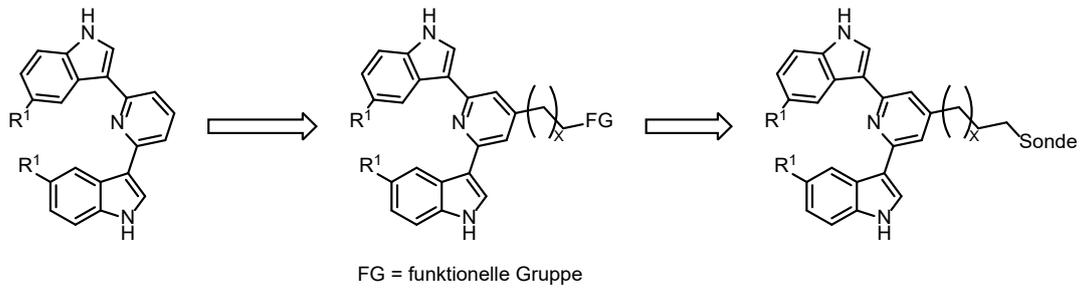
Darüber hinaus sollte die MBSK-Sequenz methodisch erweitert werden, um Zugang zu unsymmetrisch-substituierten Bisindolen zu erhalten. Dazu sollten Reaktionsbedingungen gefunden werden, mit denen zweifach-halogenierte Fünfring-Heterocyclen in der Sequenz eingesetzt werden können.

Auf Grundlage der biologischen Aktivitäten der getesteten Verbindungen sollten intensive Struktur-Eigenschaftsbeziehungen aufgestellt werden (**Schema 8**).



Schema 8: Konzept zur Synthese und Untersuchung von verbrückten Bisindolen.

Ebenfalls sollten Bisindole synthetisiert werden, die durch nachträgliche Funktionalisierung mit Sonden funktionalisiert werden können. Dadurch sollte es ermöglicht werden, Untersuchungen über den Wirkmechanismus anstellen zu können (**Schema 9**).



Schema 9: Allgemeine Skizze zu nachträglichen Funktionalisierung von Bisindolen.

3 Allgemeiner Teil

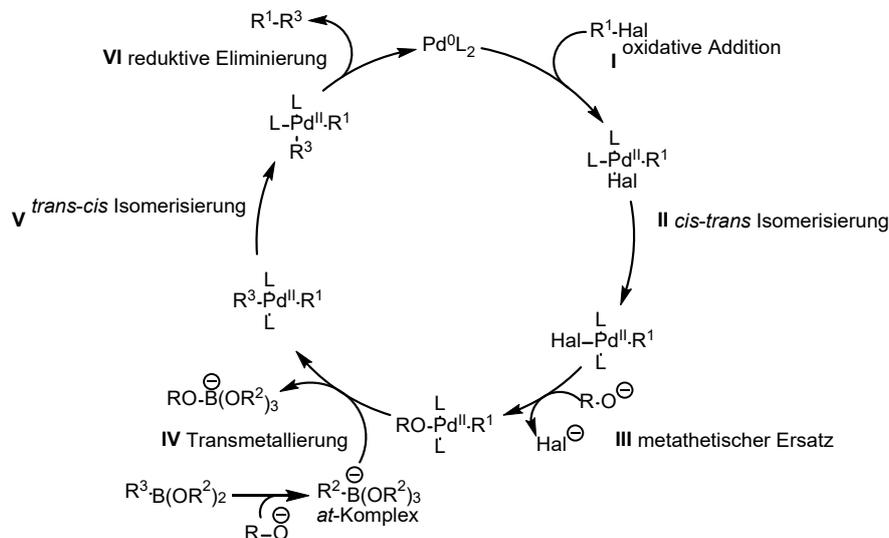
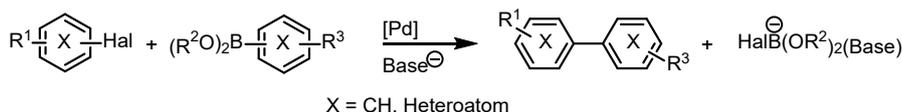
3.1 Methoden

3.1.1 Die Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz

Die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen über Metall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen ist von besonderem Interesse und spielt eine große Rolle beim Aufbau von komplexen, funktionalisierten heterocyclischen Strukturen, sowohl im industriellen Maßstab sowie im akademischen Laborbetrieb.^[61] Besonders die Bildung von Biarylen ist im Fokus aktueller Forschung, da das Strukturmotiv ubiquitär in Wirkstoffen, funktionellen Materialien oder Feinchemikalien zu finden ist.^[62, 63] Zu den Herausforderungen bei der Synthese von Biarylen zählen die Steuerung von Regio- und Stereoselektivitäten,^[64] ein stetig wachsender Anspruch an ressourcenschonende, innovative grüne Herstellungsprozesse^[65-67] und komplexe Substitutionsmuster der Zielverbindungen.^[68, 69]

Die Entwicklung von Kreuzkupplungsreaktionen hat die Entwicklung von neuartigen pharmazeutisch relevanten Naturstoffen und Analoga,^[70] Agrochemikalien^[71] oder funktionellen Farbstoffen,^[72] maßgeblich in Hinblick auf die Synthese und die Untersuchung sowie Modulation von Eigenschaften beeinflusst. Unter den Metall-katalysierten Kreuzkupplungen zählt die Suzuki-Kupplung zu den ältesten und intensiv erforschtesten Reaktionen.

In einer Suzuki-Kupplung reagiert eine Organoborverbindung mit einem (Hetero)Arylhalogenid unter Palladiumkatalyse zu einem Bi(hetero)aryl (**Schema 10**). Der Katalysezyklus startet mit der oxidativen Addition des (Hetero)Arylhalogenids an die Palladium(0)-Spezies (**Schema 10, I**), was in der Regel den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Nach einer *cis-trans*-Isomerisierung (**II**) findet bei geeigneten Basen ein metathetischer Ersatz statt (**III**), was zur Erhöhung der Elektrophilie des Palladiumkomplexes führt. Die Organoborverbindung bildet mit der Base einen *at*-Komplex, wodurch der Organische Rest in einer Transmetallierung auf den Palladium-Komplex übertragen werden kann (**IV**). Nach einer *trans-cis*-Isomerisierung (**V**) wird das Kreuzkupplungsprodukt in einer reduktiven Eliminierung (**VI**) gebildet und der Katalysator kann in weiteren Zyklen reagieren.^[73, 74] Aufgrund des immensen Einflusses der Suzuki-kupplung in der Chemie und angrenzenden Naturwissenschaften wurde Akira Suzuki, zusammen mit Richard F. Heck und Ei-ichi Negishi, im Jahr 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.^[61, 75-77]



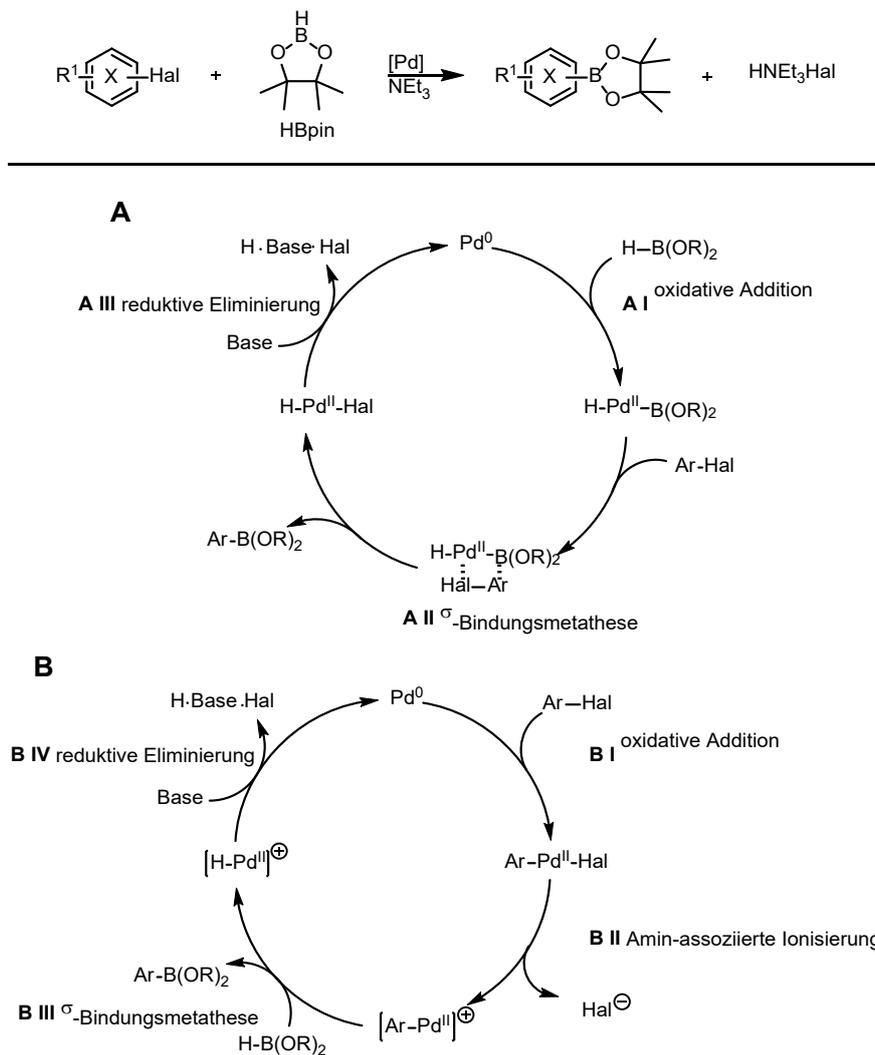
Schema 10: Allgemeine Reaktionsgleichung und Katalysezyklus einer Suzuki-Kupplung.

Die für die Suzuki-Kupplung benötigten Organoborverbindungen sind über verschiedene Reaktionspfade zugänglich wie Halogen-Metall-Austausch von Arylbromiden oder -iodiden mit Organolithium oder -magnesiumverbindungen,^[78-80] C-H-Aktivierung mit Rhenium-, Rhodium, Ruthenium- oder Iridiumkatalysatoren^[81] oder eben Übergangsmetall-katalysierte Borylierungen von Arylhalogeniden.^[82]

Im Jahr 1995 veröffentlichte Miyaura die erste Palladium-katalysierte Borylierung von Arylhalogeniden mit Bis(pinakolato)dibor.^[83] Die Miyaura-Borylierung wurde kurz darauf von Masuda weiterentwickelt indem Bis(pinakolato)dibor durch das reaktivere sowie atomökonomischere Pinakolboran (HBpin) ersetzt wurde (**Schema 11**).^[84] Es wurden mehrere tentative mechanistische Rationale publiziert, der tatsächliche Reaktionsmechanismus ist bisher aber noch nicht bewiesen.^[85-87] Der von Masuda veröffentlichte Mechanismus startet mit der oxidativen Addition von Pinakolboran an den Palladiumkatalysator (**Schema 11, AI**). Anschließend wird in einer Transmetallierung der Pinakolyboronsäureester gebildet. Die Transmetallierung läuft über eine σ -Bindungsmetathese mit einem Vier-Zentren-Übergangszustand ab (**AII**). Der Katalysator wird anschließend in einer basenvermittelten reduktiven Eliminierung zurück in die katalytisch-aktive Pd(0)-Spezies übergeführt (**AIII**).^[85]

Lin veröffentlichte eine Dekade darauf ein auf DFT-Rechnungen basierendes Rational. Nach der oxidativen Addition des Arylhalogenids an den Palladiumkomplex (**Schema 11, BI**) findet eine Amin-vermittelte Ionisierung statt, wodurch ein koordinativ ungesättigter 14-Elektronen-Komplex entsteht (**BII**). Der Arylboronsäureester wird nun in einer

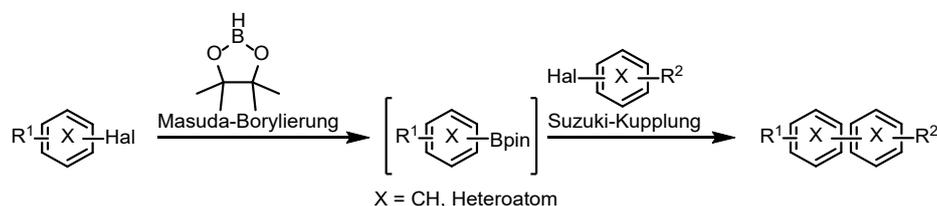
σ -Bindungsmetathese gebildet (**BIII**) bevor der Katalysator in einer basenvermittelten reduktiven Eliminierung wiedergewonnen wird (**BIV**).^[86]



Schema 11: Allgemeine Reaktionsgleichung und vorgeschlagene Reaktionsmechanismen von Masuda (**A**) und Lin (**B**) einer Masuda-Borylierung.

Die Organische Synthese steht permanent auf dem Prüfstand und muss kritisch im Hinblick auf Effizienz und Selektivität sowohl ökonomisch als auch ökologisch hinterfragt und weiterentwickelt werden. Ein Ansatz, um dem Konzept einer „Idealen Synthese“ näherzukommen, ist die Entwicklung von Ein-Topf-Prozessen, in denen mehrere Reaktionsschritte, ohne Isolierung und Reinigung von Intermediaten, in einem Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Durch das Wegfallen von Reinigungsarbeiten werden weniger Lösungsmittel benötigt und weniger Abfall produziert, Ressourcen geschont und Zeit eingespart.^[46, 54] Aufgrund der ähnlichen Reaktionsbedingungen von Suzuki-Kupplungen und Masuda-Borylierungen, wie die Verwendung von Palladium-Katalysatoren und der Toleranz ähnlicher Lösungsmittel und Basen, wurden beide Reaktionen konsequenterweise in einem Ein-Topf-Prozess zur Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz (MBSK-Sequenz)

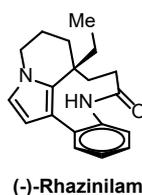
kombiniert (**Schema 12**). Als Konsequenz stellt die MBSK-Sequenz eine katalytische Kreuzkupplung von zwei Arylhalogeniden mit Pinakolboran als formales Reduktionsmittel dar.^[88, 89]



Schema 12: Kombination einer Masuda-Borylierung und einer Suzuki-Kupplung im Ein-Topf-Verfahren zur MBSK-Sequenz.

Um die Borylierungsreaktion und die Kreuzkupplung in einem Ein-Topf-Verfahren zu kombinieren, ist es essenziell, geeignete Bedingungen wie gängige Katalysatorsysteme, Lösungsmittel und Basen sowie Reaktionstemperaturen und -zeiten zu identifizieren. Im Lauf der Zeit wurde die Sequenz stetig in Hinblick auf Reaktionsbedingungen, der Vermeidung von komplexen Liganden und des tolerierten Spektrums von Substanzen und funktionellen Gruppen, weiterentwickelt. Dabei wurden auch Regioselektivitäten und der Einfluss von dirigierenden Substituenten untersucht.

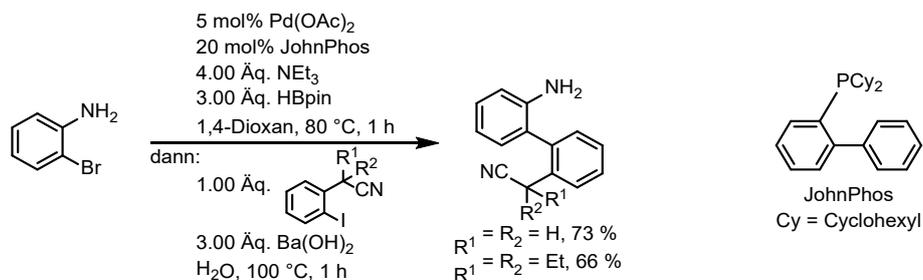
Die erste Veröffentlichung einer MBSK-Sequenz geht auf Baudoin im Jahr 2000 zurück.^[88] Die Gruppe war an der Synthese pharmazeutisch aktiver *ortho*-disubstituierter Biaryle interessiert und arbeitete an einer Synthese von (-)-Rhazinilam (**Schema 13**), einem antimittotisch wirkenden Naturstoff, der aus verschiedenen Hundsgiftgewächsen (*apocynaceae*) isoliert wurde. Der Schlüsselschritt dieses Konzepts verläuft über eine Suzuki-Kupplung, mit der das Biarylgerüst aufgebaut wird.



Schema 13: Antimitotisches Alkaloid (-)-Rhazinilam.

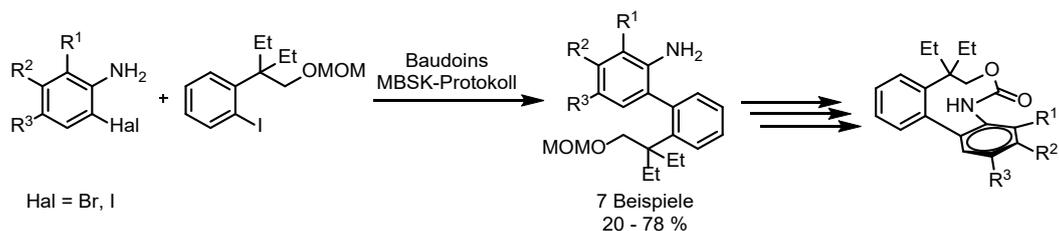
Die Gruppe entwickelte eine Reaktionssequenz, die mit einer Borylierung startet und mit einer anschließenden C-C-Bindungsknüpfung den schnellen Aufbau einer Bibliothek von Analoga für biologische Screenings ermöglicht. Die Masuda-Borylierung von sterisch gehinderten *ortho*-substituierten Phenylbromiden führte unter Standardbedingungen zu schlechten Ausbeuten, doch konnten nach einem Katalysator- und Liganden-Screening und der Zugabe von sterisch gehinderten Phosphanliganden^[90, 91] zufriedenstellende Umsätze erreicht werden. Das ermutigte Baudoin et al. die Masuda-Borylierung und die Suzuki-Kupplung in einem Ein-Topf-Verfahren zu implementieren. 2-Bromanilin wurde in Anwesenheit von

Palladium(II)acetat und dem sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden JohnPhos in den entsprechenden Boronsäureester übergeführt. In Einklang mit Masudas Untersuchungen wurden mit Triethylamin die besten Ergebnisse erzielt. Durch die Zugabe von Wasser wurde der Überschuss Pinakolboran hydrolysiert. Nach der Zugabe von 2-Iodphenylacetonitrilen konnten die entsprechenden Biaryle in Ausbeuten von 66 - 73 % isoliert werden (**Schema 14**).^[88]



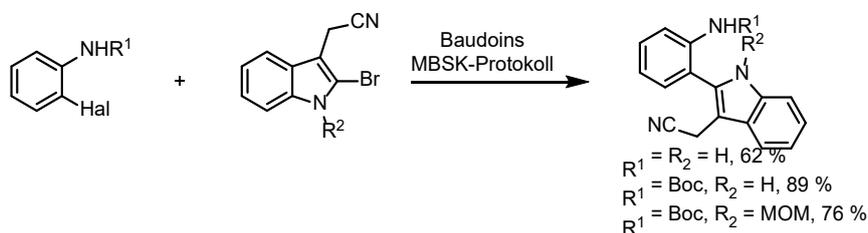
Schema 14: Die erste Verknüpfung einer Masuda-Borylierung und einer Suzuki-Kupplung in einer MBSK-Sequenz von Baudoin.^[88]

Mit diesen Ergebnissen konnte die Gruppe weitere Biaryle synthetisieren, die in Folgereaktionen zu Rhazinilam-Analoga umgesetzt werden konnten (**Schema 15**).^[92]



Schema 15: Synthese von Rhazinilam-Analoga über die MBSK-Sequenz von Baudoin.^[92]

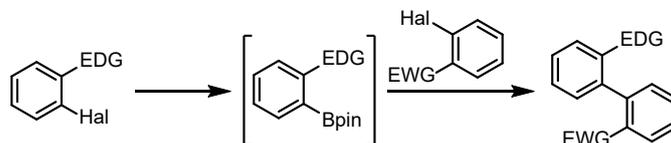
In weiteren Untersuchungen konnte Baudoin Indole in der MBSK-Sequenz einsetzen und das Substratspektrum somit auf Heterocyclen ausweiten (**Schema 16**).^[93]



Schema 16: Erster Einsatz von Heterocyclen in der MBSK-Sequenz.^[93]

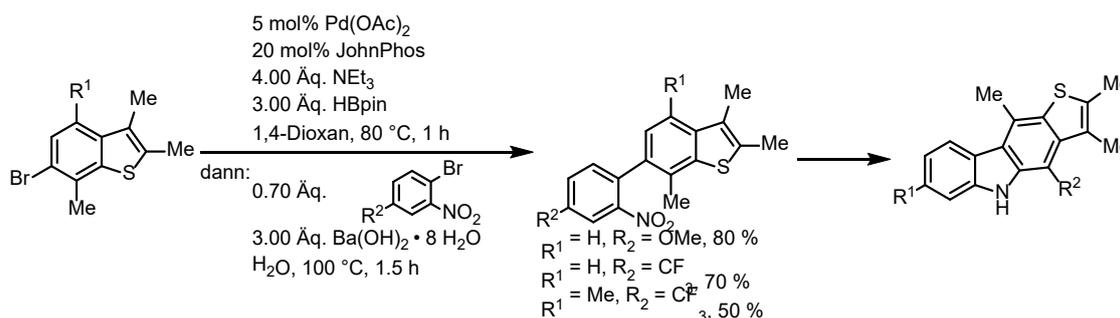
Auf Grundlage ihrer Studien konnte die Gruppe eine generelle Reihenfolge festlegen, welches Arylhalogenid boryliert und welches in der Kreuzkupplung eingesetzt werden soll. Es konnte gezeigt werden, dass in der Masuda-Borylierung höhere Umsätze mit elektronenreicheren Verbindungen mit elektronenschiebenden Substituenten erzielt werden können. Es wird angenommen, dass elektronenreiche Arylhalogenide die σ -Bindungsmetathese

begünstigen.^[86] Die resultierenden elektronenreichen Boronate sind dazu reaktiver in der Transmetallierung des Suzuki-Kupplungsschritt. Von Vorteil ist ebenfalls, dass die Suzuki-Kupplung mit elektronenarmen Arylhalogeniden mit elektronenziehenden Substituenten besser läuft (**Schema 17**).



Schema 17: Optimierte Reaktionsführung bezüglich der Elektronik der eingesetzten Arylhalogenide in Baudoins MBSK-Sequenz.^[93]

Queiroz et al. beschäftigten sich kurz darauf mit der Synthese von Thienocarbazolen als biologisch aktive Verbindungen sowie als fluoreszente Biomarker. Die Gruppe übernahm die MBSK-Bedingungen von Baudoin und konnte die Sequenz um die Synthese von 2-Methyl-2'-nitrobiarylen erweitern. Dazu wurden bromierte Benzothiophene in der Masuda-Borylierung umgesetzt und anschließend mit unterschiedlich-substituierten *ortho*-Nitrophenyl-Derivaten reagiert (**Schema 18**).^[94]



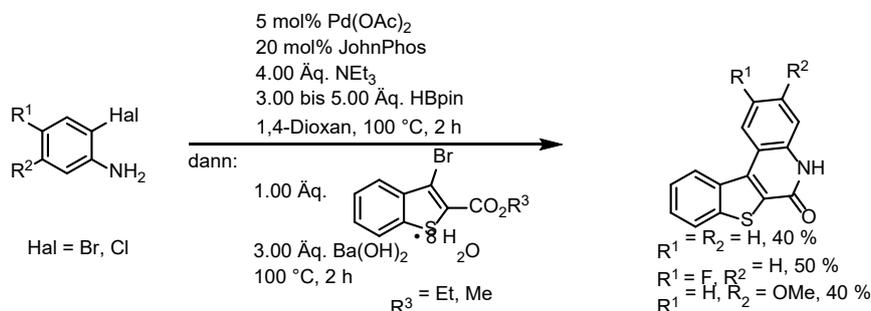
Schema 18: MBSK-Synthese von 2-Methyl-2'-nitrobiarylen nach Queiroz.^[94]

Bei der Synthese von Benzo[*b*]thienyldehydroaminosäuren konnte die Gruppe das Substratspektrum auf nicht-aromatische Verbindungen erweitern. *Ortho*-methyl- oder *ortho*-methoxy-substituierte, bromierte Benzothiophene wurden boryliert und anschließend mit β -Bromdehydroaminosäuren umgesetzt. Es wurden *E*- und *Z*-konfigurierte Verbindungen synthetisiert, wobei die Regiochemie der Startmaterialien strikt beibehalten wurde (**Schema 19**).^[94, 95]



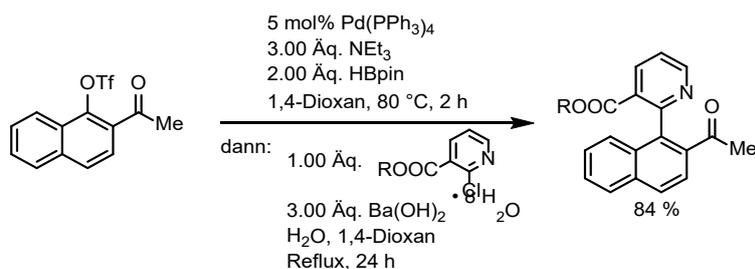
Schema 19: MBSK-Synthese von Benzo[*b*]thienyldehydroaminosäuren nach Queiroz.^[95, 96]

Queiroz Untersuchungen an Benzothiophenen ermöglichte es der Gruppe eine MBSK-Sequenz mit einer konkludierenden Lactamisierung von nicht-isolierbaren *ortho*-Aminen zu etablieren. Die Produkte konnten in DNS- und Polynukleotid-Bindungsstudien untersucht werden (**Schema 20**).^[97]



Schema 20: MBSK-Sequenz mit konkludierender Laktamisierung zur Synthese von Benzothieno[2,3-c]quinolin-6(5H)-onen.^[97]

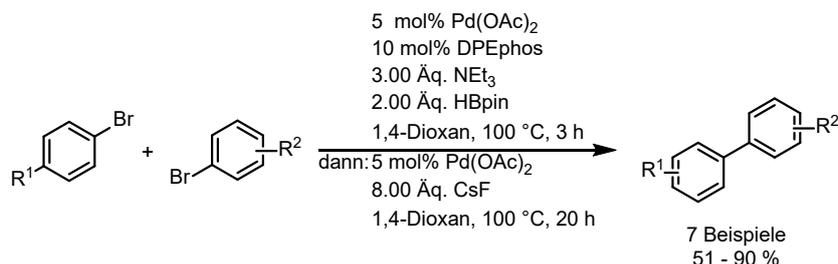
Levacher et al. konnten bei ihren Arbeiten zu axial chiralen Liganden den Borylierungsschritt in der MBSK-Sequenz drastisch vereinfachen. Nach einer Optimierungsstudie konnte gezeigt werden, dass Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator zu signifikant höheren Ausbeuten führte. Zusätzlich war die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Liganden nicht nötig und die benötigte Menge an Pinakolboran konnte auf zwei Äquivalente reduziert werden. Die Gruppe gab an, dass die Masuda-Borylierung stark konzentrationsabhängig ist und reproduzierbare Ausbeuten bei Konzentrationen kleiner als 0.3 bis 0.4 mol·L⁻¹ erreicht werden können. Mit den optimierten Bedingungen konnte ein 2-Naphthylpyridin-Derivat in guter Ausbeute synthetisiert werden (**Schema 21**).^[98]



Schema 21: Levachers MBSK-Synthese eines 2-Naphthylpyridins.^[98]

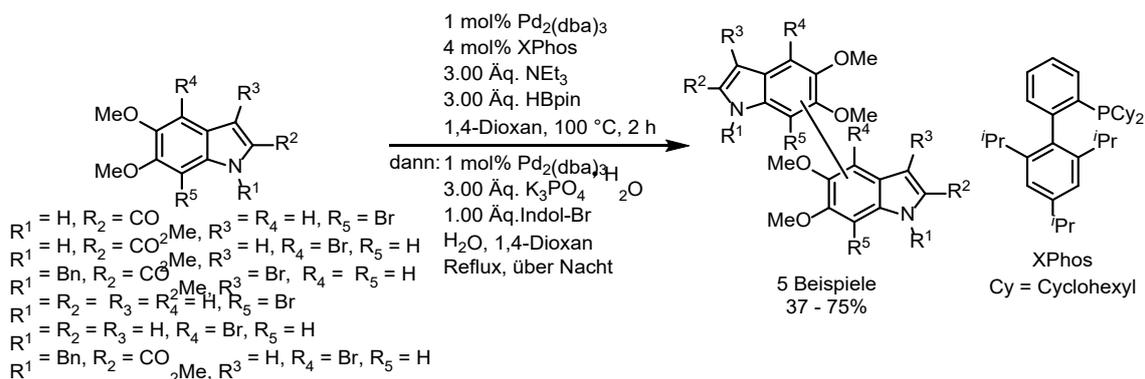
Colobert et al. untersuchten Biaryle als Vorstufen von potenziell bioaktiven Verbindungen und erforschten den Einfluss von elektronenschiebenden und elektronenziehenden Substituenten in *ortho*-, *meta*- und *para*-Position von Phenylbromiden in der Masuda-Borylierung. Mit elektronenreich-substituierten Phenylbromiden konnten deutlich höhere Ausbeuten erzielt werden, was mit den Beobachtungen von Baudoin übereinstimmt. Das Protokoll der Gruppe benötigte die Verwendung des Liganden (Oxydi-2,1-phenylen)bis(diphenylphosphan) (DPEphos). Mit ihren Bedingungen wurde die Synthese von unsymmetrisch-substituierten

Biarylen angestrebt. Dabei war eine weitere Katalysatorladung vor der Durchführung der Suzuki-Kupplung vonnöten (**Schema 22**).^[99]



Schema 22: Synthese von unsymmetrisch-substituierten Biarylen mittels MBSK-Sequenz von Colobert.^[99]

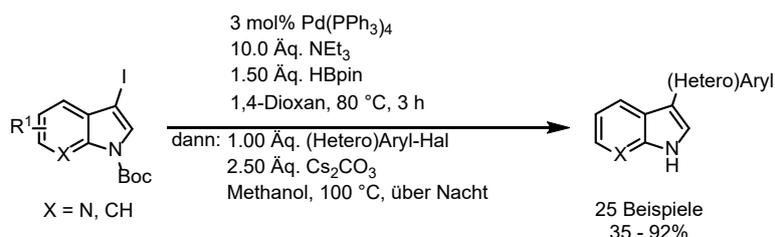
Chai und Huleatt beschäftigten sich mit der Homo- und Heterodimerisierung von sterisch gehinderten Indolen. Zwar konnte die Gruppe mit geringen Katalysatorladungen arbeiten, war aber auf den sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(propan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphan (XPhos) angewiesen. Dazu wurde eine weitere Katalysatorladung für die Suzuki-Kupplung benötigt. Mit ihrem Protokoll wurden fünf 7,7'-, 7,4'- und 7,3'-Biindole synthetisiert (**Schema 23**).^[100]



Schema 23: Chais und Huleatts MBSK-Protokoll für die Synthese von Biindolen.^[100]

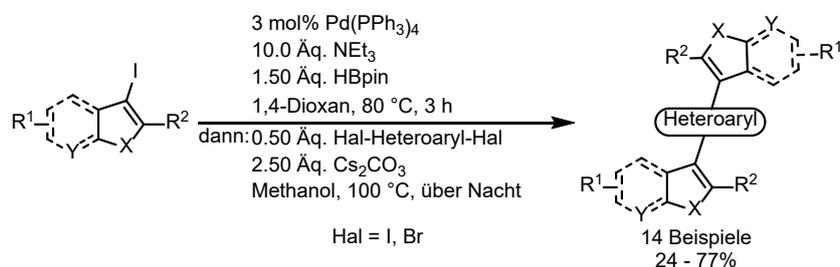
Ermutigt von der erfolgreichen Masuda-Borylierung von elektronenreichen Phenothiazinen im Jahr 2002^[101] wurde von Müller et al. an einem allgemeinen MBSK-Protokoll gearbeitet. Merkul et al. konnten die MBSK-Sequenz 2011 weiter optimieren und ermöglichten leicht zugängliche halogenierte Heterocyclen mit einfachen Katalysatorsystemen und ohne exotische Liganden zu kuppeln, wie bereits von Levacher beobachtet.^[98] Die Reaktionsführung verläuft im Sinne einer sequenziellen Katalyse, es ist keine weitere Zugabe von Palladium für die Suzuki-Kupplung notwendig. Mit dem Protokoll konnten schnell pharmazeutisch vielversprechende heterocyclische Gerüste aufgebaut und adressiert werden, wie beispielsweise die Stoffklasse der Merioline als potente Kinaseinhibitoren,^[102-105] Merkul et al. zeigten dabei, dass die MBSK-Sequenz eine Vielzahl funktioneller Gruppen und Heterocyclen toleriert und sich sowohl Aryliodide, -bromide sowie -chloride als Kupplungspartner in der Suzuki-Kupplung eignen. Als

elektronenreiche Verbindungen für die Borylierung wurden (7-Aza)Indole, Pyrrole und anderen Fünfringiodide eingesetzt. Die Synthese verläuft mit geringen Katalysatorladungen und die Heteroarylhalogenide für die Suzuki-Kupplung können streng äquimolar eingesetzt werden. Die Boc-Schutzgruppe wird unter den Suzuki-Bedingungen abgespalten, wodurch kein zusätzlicher Entschützungs-schritt notwendig ist. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten ebenfalls der Naturstoff Meridianin G und der Naturstoff-Präkursor O-Methyl-Meridianin A dargestellt werden (**Schema 24**).^[89]



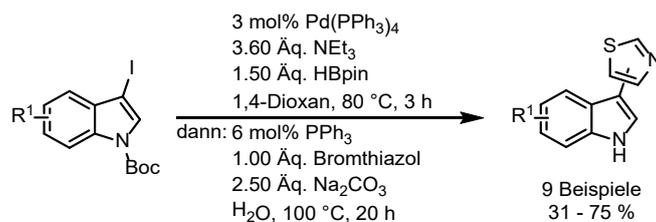
Schema 24: MBSK-Protokoll für die Kupplung von (7-Aza)Indolen und Fünfringiodiden von Merkul et al.^[89]

Tasch et al. konnten das Synthesekonzept für die Darstellung von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen in einer Pseudo-Drei-Komponenten-Reaktion adaptieren. Ausgehend von Boc-geschützten 3-Iodindolen wurden, nach vollständiger Borylierung, 0.5 Äquivalente eines zweifach halogenierten Linkers eingesetzt, um die Triaryle aufzubauen (**Schema 25**).^[106]



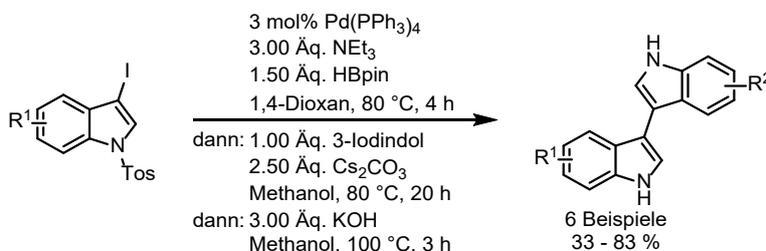
Schema 25: MBSK-Sequenz zur Darstellung von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen von Tasch et al.^[106]

Darüber hinaus konnten Tasch et al. das Substratspektrum erweitern. Fünfring-Heterocyclen erwiesen sich in der Suzuki-Kupplung als Herausforderung; die Ausbeuten waren entweder gering oder die Kupplung blieb aus. Der Wechsel von Cäsiumcarbonat zu Natriumcarbonat ergab bessere Ausbeuten. Zur besseren Löslichkeit der Base wurde als Cosolvenz Wasser statt Methanol verwendet. Zudem wurden katalytische Mengen Triphenylphosphan zugegeben, um das Ausfallen von Pd(0) zu unterbinden. So konnten Indole äquimolar mit Bromthiazolen umgesetzt und der Naturstoff Camalexin und Analoga dargestellt werden (**Schema 26**).^[107]



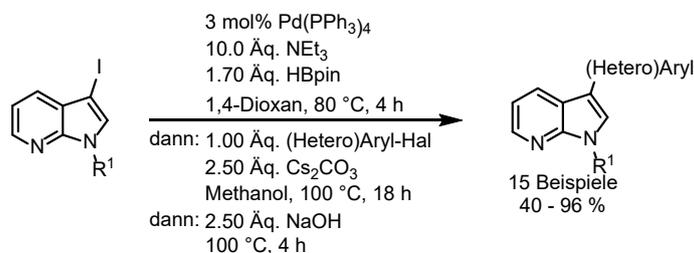
Schema 26: MBSK-Synthese von Camalexin-Derivaten von Tasch et al.^[107]

Im Rahmen dieser Arbeiten entdeckten Tasch et al., dass die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe signifikant das Ergebnis der Suzuki-Kupplung beeinflussen kann, vor allem, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit der Kupplung langsamer ist als die basenvermittelte Entschützung. Das führte zu der Überlegung die Boc-Gruppe gegen die robustere Tosyl-Gruppe zu tauschen. Die Tosyl-Entschützung konnte problemlos als dritter Schritt in der MBSK-Sequenz implementiert werden. Die neuen Bedingungen wurden verwendet um symmetrische und unsymmetrische 3,3'-Biindole darzustellen (**Schema 27**).^[107]



Schema 27: Synthese von 3,3'-Biindolen von Tasch et al.^[107]

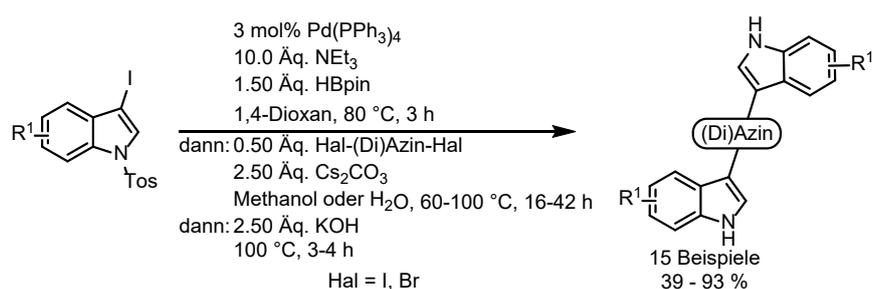
Die Vorteile der robusteren Tosyl-Gruppe konnten erfolgreich ins Standardprotokoll der MBSK-Sequenz übernommen werden. In einem auf die Suzuki-Kupplung folgenden Schritt kann die Schutzgruppe mit einer Hydroxidbase abgespalten werden. Die Menge an Triethylamin wurde auf zehn Äquivalente erhöht, da dies bessere Ergebnisse in der Borylierung erbrachte. Mit den neuen Bedingungen konnten Drießen et al. neue Meriolin-Derivate synthetisieren, darunter vielversprechende Apoptose-induzierende und Sphingosinkinase 2-inhibierende Derivate (**Schema 28**).^[108]



Schema 28: MBSK-Synthese von Meriolinen nach Drießen et al.^[108]

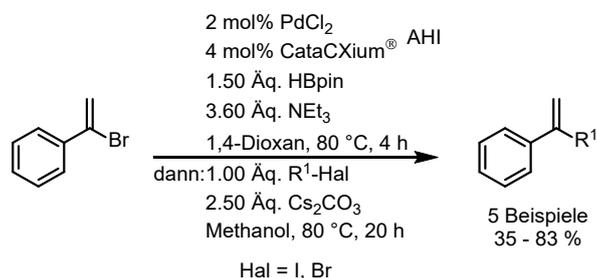
Die Verwendung von *N*-Tosyl-geschützten Indolen und Azaindolen wurde zu Standardbedingungen, da die Schutzgruppe eine bessere Kontrolle über die Reaktionssequenz ermöglicht.

Die optimierten Bedingungen wurden ebenfalls für die Pseudo-Drei-Komponenten-Reaktion von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen übernommen. Ausgewählte Verbindungen zeigen starke antibiotische Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme. Die Reaktionsbedingungen sind Ausgangspunkt für diese Arbeit gewesen (**Schema 29**).^[109] Die MBSK-Sequenz zur Synthese von Bisindolen wird ab Kapitel 3.2.3 besprochen.



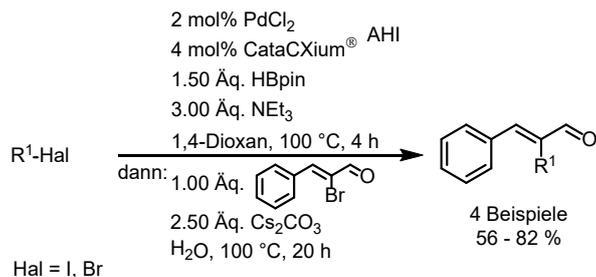
Schema 29: MBSK-Protokoll zur Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen.^[109]

Tasch et al. gelang es, das Substratspektrum für die MBSK-Sequenz um Vinylhalogenide zu erweitern. Nach einem intensiven Katalysator- und Liganden-Screening konnten adäquate Bedingungen gefunden werden. Die Zugabe des Bisadamantyl-Typ Phosphanliganden CataCXium® nach Beller^[110] war notwendig, zudem musste die Menge an Triethylamin um mehr als die Hälfte gesenkt werden. Das unterstützt die Aussage, dass die Masuda-Borylierung sensitiv gegenüber der Basenkonzentration ist, die von Stoffklasse zu Stoffklasse ausgelotet werden muss. Mit den optimierten Bedingungen wurden fünf α -substituierte Styrol-Derivate dargestellt (**Schema 30**).^[111]



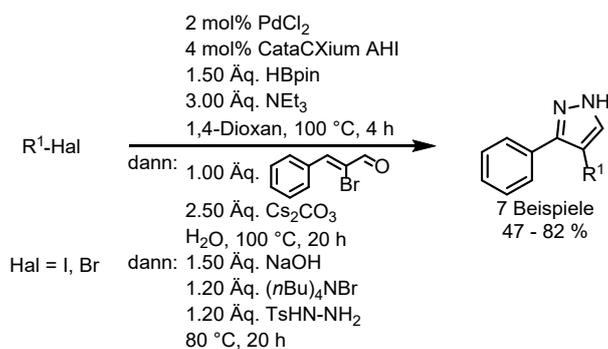
Schema 30: MBSK-Protokoll zur Synthese von α -substituierten Styrol-Derivate von Tasch et al.^[111]

Ausgehend von Arylhalogeniden konnte nach der Masuda-Borylierung α -Bromzimaldehyd als Kupplungspartner in der Suzuki-Kupplung eingesetzt werden (**Schema 31**).^[111]



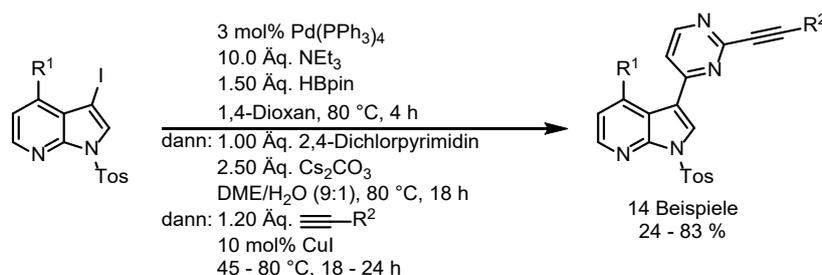
Schema 31: Synthese von α -substituierten Zimtaldehyden.^[111]

Nach der Synthese der Zimtaldehyde bleibt die Reaktivität des Michael-Systems erhalten, weswegen die Derivate als komplexe Bausteine für weiterführende Funktionalisierungen gesehen werden können. Tasch et al. konnten die Zimtaldehyde in einer sequenziell-katalysierten MBSK-Sequenz in einem dritten Schritt mit Tosylhydrazin in einer Cyclokondensation im Sinne einer konsekutiven Drei-Komponenten-Reaktion zu den entsprechenden Pyrazolen umsetzen (**Schema 32**).^[111]



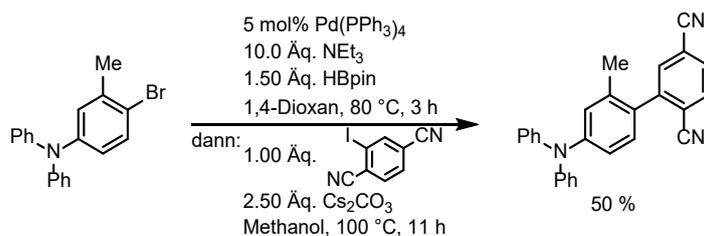
Schema 32: MBSK-Sequenz als Einstieg in der konsekutiven Drei-Komponenten MBSK-Cyclokondensation zur Darstellung von 3,4-Diaryl-1*H*-pyrazolen.^[111]

Eine weitere Möglichkeit, die MBSK-Sequenz um einen weiteren Schritt zu expandieren, konnte von Drießen et al. gezeigt werden. Das ursprüngliche Protokoll zur Darstellung von Meriolinen wurde um eine Sonogashira-Reaktion erweitert. Somit konnten eine Borylierung, eine Heteroarylierung und eine Alkinylierung sequenziell Palladium-katalysiert in einer Eintopf-Reaktion vereint werden. Für die Sonogashira-Reaktion wurden lediglich katalytische Mengen Kupferiodid zugegeben, wohingegen keine weitere Zugabe von Palladiumkatalysator oder Triethylamin nötig war. Um nukleophile Nebenreaktionen zwischen Solvenz und 2,4-Dichlorpyrimidin zu unterbinden, wurde das Lösungsmittel von der initialen methanolischen Carbonat-Lösung zu einem Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser variiert (**Schema 33**).^[112]



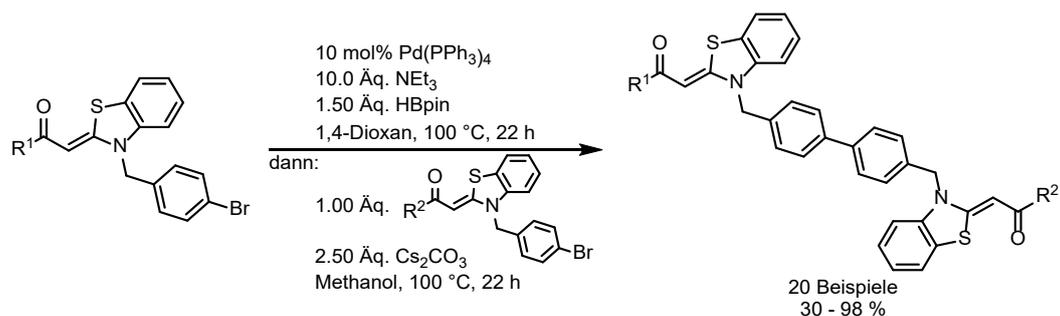
Schema 33: Drei-Komponenten MBSK-Sonogashira-Sequenz von Meriolin-Derivaten von Drießen et al.^[112]

Neben der Darstellung von Alkaloiden und pharmazeutisch relevanten Strukturen wurde die MBSK-Sequenz auch in der Synthese von funktionellen Farbstoffen verwendet. Die Methode konnte von Sommer et al. verwendet werden, um einen TADF-Farbstoff zu synthetisieren. Die Struktur des Farbstoffes basiert auf zeitabhängigen DFT-Rechnungen. Dass die vorhergesagte Struktur schnell über die MBSK-Sequenz synthetisiert werden konnte, zeigt das Baustein-Prinzip, mit dem komplexe Strukturen mittels dieser Methodik direkt adressiert werden können (**Schema 34**).^[113]



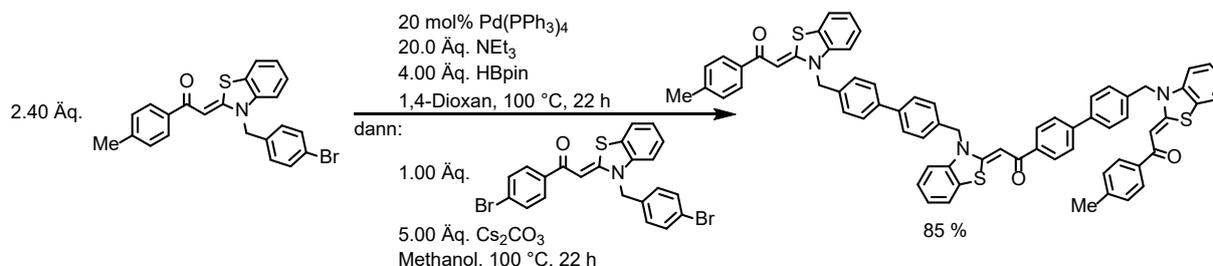
Schema 34: Synthese eines TADF-Farbstoffes von Sommer et al.^[113]

In ihren Untersuchungen von Aroyl-*S,N*-Ketenacetalen (ASNK) und deren modulierbarer Feststoffemission und Aggregations-induzierter Emission (AIE) waren Biesen et al. in der Lage, die parentalen Systeme zu Biphenylen-verbrückten Bisaroyl-*S,N*-Ketenacetalen zu erweitern. Das Standard-MBSK-Protokoll konnte verwendet werden, allerdings mit höheren Katalysatorbeladungen von 10 mol%. Bromierte ASNKs mit elektronenschiebenden Substituenten wurden boryliert und anschließend im Ein-Topf-Verfahren zu symmetrischen und unsymmetrischen Bisaroyl-*S,N*-Ketenacetalen umgesetzt (**Schema 35**). Die Sequenz toleriert eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, die Feststoffemission der Verbindungen kann von grün bis rot eingestellt werden. In Kontrast zu den einfachen ASNKs fluoreszieren die Verbindungen in Lösung und zeigen als Aggregations-induzierte verstärkte Emission (AIEE).^[114]



Schema 35: MBSK-Sequenz zur Darstellung von Bisaroyl-S,N-Ketenacetalen von Biesen et al.^[114]

Um das Potential und die Einfachheit der Sequenz aufzuzeigen, nahmen sich Biesen et al. der Synthese eines Trimers an. Ausgehend von einem bromierten ASNKs wurde nach der Masuda-Borylierung ein dibromiertes ASNK im Unterschuss zugegeben, um in einer Pseudo-Drei-Komponenten-Reaktion das gewünschte Trimer darzustellen. Die Katalysatorladung musste auf 20 mol% verdoppelt werden (**Schema 36**).^[114]



Schema 36: Ein-Topf MBSK-Sequenz zur Darstellung eines ASNK-Trimers von Biesen et al.^[114]

Die Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz ist ein effektives Synthesewerkzeug für die Darstellung von (Hetero)Biarylen. Die Umsetzung von halogenierten (Hetero)Cyclen und Vinylen zu den korrespondierenden Pinakolyboronsäureestern ermöglicht es, die Verbindungen im Anschluss mit weiteren Arylhalogeniden in einer Suzuki-Kupplung umzusetzen. Somit können in der MBSK-Sequenz formal zwei (Hetero)Arylhalogenide direkt in einem Ein-Topf-Prozess unter zumeist milden Reaktionsbedingungen miteinander umgesetzt werden. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Sequenz intensiv erforscht und kontinuierlich weiterentwickelt. Von einfachen Biphenylsystemen, der Notwendigkeit von komplexen sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden oder dem überstöchiometrischen Einsatz von Kupplungspartnern wurde die Ein-Topf-Methode auf ein breites Substratspektrum erweitert. Dazu wurde ein allgemeines Reaktionsprotokoll entwickelt, das den äquimolaren Einsatz von Reagenzien im Sinne einem sequenziell Palladium-katalysierten Verfahren ermöglicht. Der Einfluss von Substituenten sowie der elektronischen Natur der Kupplungspartner auf ihre Reaktivität in der MBSK-Sequenz wurde untersucht und von verschiedenen Gruppen bestätigt. Die MBSK-Sequenz konnte bei der Synthese von hochaktiven Pharmakophoren und Naturstoffanaloga sowie funktionellen Farbstoffen mit

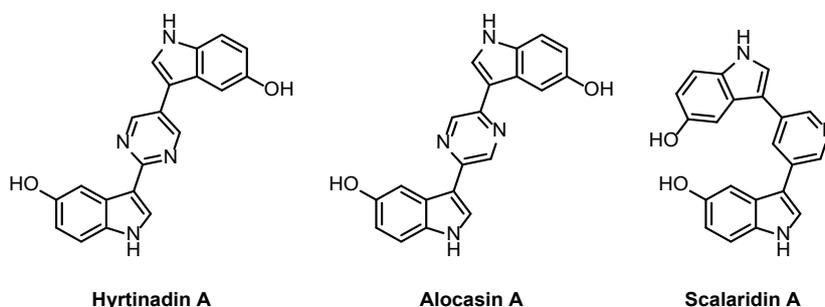
potenzieller Anwendung in OLEDs oder als chemische Sensoren verwendet werden. Verschiedene Stoffklassen können schnell und elegant adressiert werden, weswegen neuartige Protokolle zur Synthese funktioneller Bausteine in Zukunft erwartet werden können.

3.2 Arbeiten zu *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13

3.2.1 Literaturübersicht

3.2.1.1 Scalaridin A, Hyrtinadin A und Alocasin A

Die Naturstoffe Hyrtinadin A, Alocasin A und Scalaridin A sind drei sich strukturell stark ähnelnde Bisindol-Alkaloide, die in Asien aus Schwämmen und Pflanzen isoliert wurden. Bei den Verbindungen handelt es sich um symmetrische, heterocyclisch-verbrückte Bisindole, die alle eine 5,5'-Dihydroxy-Substitution aufweisen (**Schema 37**).



Schema 37: Die Naturstoffe Hyrinadin A, Alocasin A und Scalaridin A wurden aus Schwämmen und Pflanzen in asiatischen Regionen isoliert.

Die Entdeckung von Hyrtinadin A wurde im Jahr 2007 von Kobayashi et al. publiziert. Die Verbindung wurde neben einer Vielzahl weiterer Indol-Alkaloide aus dem Schwamm *Hyrtios* sp. isoliert, der vor der Küste Okinawas, Japan, gesammelt wurde. Neben Monoindol-Alkaloiden mit einem Pyrimidin-Motiv ist Hyrtinadin A bisher das einzige bekannte Pyrimidin-verbrückte Bisindol. Der Naturstoff ist *in vitro* aktiv gegen murine Leukämiezellen L1210 und humane Epidermoidkarzinom KB Zellen.^[115]

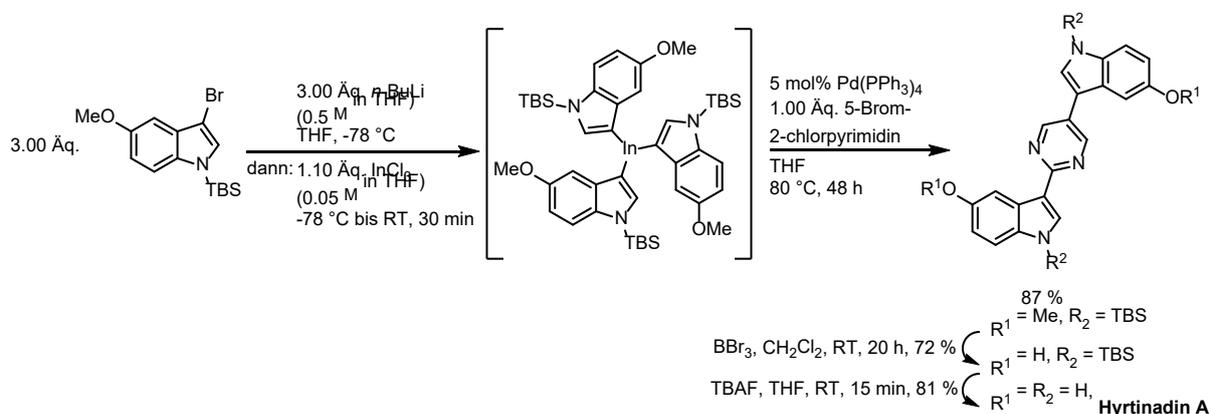
Alocasin A wurde zuerst im Jahr 2012 von Zhou et al. beschrieben. Die Verbindung wurde neben verschiedenen Mono- und Bisindol-Alkaloiden aus dem Rhizom der Pflanze *Alocasia macrorrhiza* isoliert, die in tropischen und subtropischen Regionen Asiens angesiedelt ist. Alocasin A wirkt antiproliferativ gegen die humane Larynxkarzinomzellen Hep-2 und humane Leberkrebszellen Hep-G2.^[30]

Im Jahr darauf wurde Scalaridin A von Lee et al. aus dem Schwamm *Scalarispongia* sp. vor der Küste Dokdos, Südkorea, isoliert. Neben einer Vielzahl 5-Hydroxy-substituierter Indol-Alkaloide, darunter die bekannten Verbindungen Hyrtinadin A und B, wurde mit Scalaridin A

das bisher einzige natürlich vorkommende Pyridin-verbrückte Bisindol gefunden. Der Naturstoff ist zytotoxisch gegen humane Leukämiezellen K562.^[33]

Indol-Alkaloide sind aufgrund ihrer vielfältigen Bioaktivität Teil von unzähligen Studien. Um schnell Zugang zu den Naturstoffen zu haben und Bibliotheken von Naturstoff Analoga aufbauen zu können, sind Syntheserouten ausgehend von leicht zugänglichen Startmaterialien von großer Bedeutung.^[116-118]

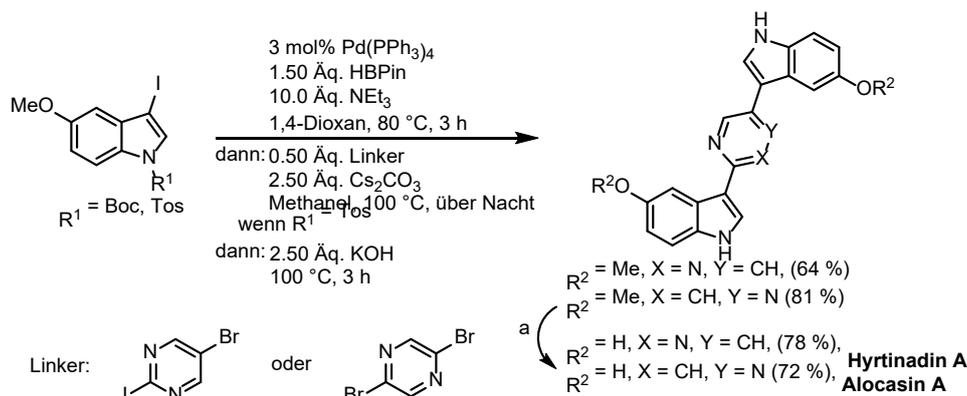
Die erste Totalsynthese von Hyrtinadin A wurde 2008 von Sarandeses et al. beschrieben. Die Gruppe beschäftigte sich mit der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Indiumorganylen. Unter milden Bedingungen konnten Triorganoindiumverbindungen in einfachen, zweifachen oder sequenziellen Kreuzkupplungen mit 5-Brom-2-chlorpyrimidin zu einfachen sowie zu symmetrischen und unsymmetrischen Pyrimidin-verbrückten Triarylen umgesetzt werden. Das Synthesekonzept konnte auf die Darstellung des Naturstoffs übertragen werden. Ausgehend von einem 3-Brom-5-methoxyindol konnte nach einem Brom-Lithium-Austausch durch die Zugabe von Indiumtrichlorid die entsprechende Triindolyliindium-Spezies dargestellt werden. Im Sinne einer Ein-Topf-Reaktion wurde nach Zugabe eines Palladium-Katalysators und eines dihalogenierten Pyrimidins die Kreuzkupplung durchgeführt. Nach erfolgter Demethylierung der 5,5'-Dimethoxy-Gruppen und Desilylierung konnte Hyrtinadin A über drei Schritte mit einer Gesamtausbeute von 51 % gewonnen werden (**Schema 38**).^[119]



Schema 38: Erste Totalsynthese von Hyrtinadin A von Sarandeses et al.^[119]

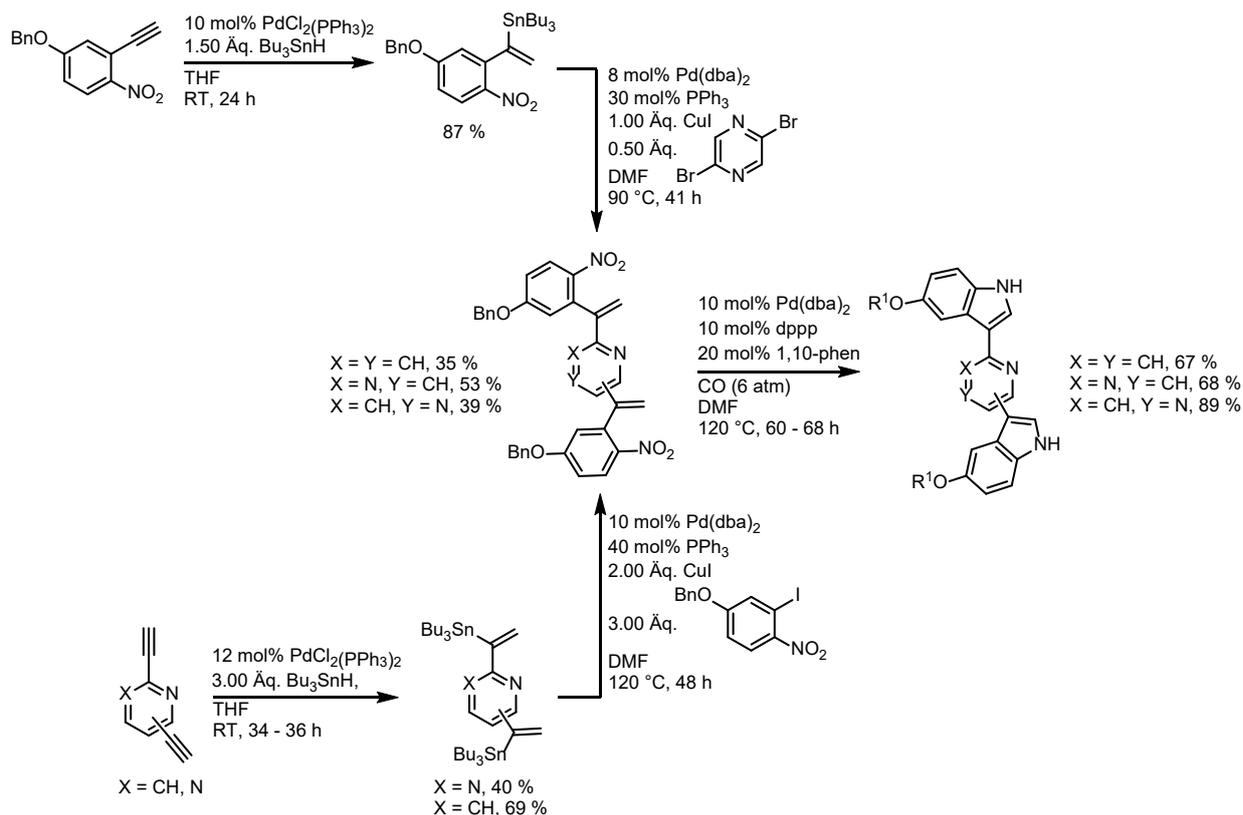
Im Jahr 2011 wurde in der Gruppe von Müller mit der Weiterentwicklung der MBSK-Sequenz ein effizienter Zugang zu Azin- und Diazin-verbrückten Bisindolen ermöglicht. In einer sequenziell Palladium-katalysierten MBSK-Sequenz konnte ausgehend vom *N*-Boc-geschütztem 3-Iod-5-methoxy-indol der Hyrtinadin A-Präkursor direkt im Ein-Topf-Verfahren dargestellt werden. Nach einem Demethylierungsschritt konnte der Naturstoff in einer Ausbeute von 50 % über zwei Schritte synthetisiert werden.^[106] Die Gruppe nutzte das gleiche Vorgehen im Jahr 2020, um den Naturstoff Alocasin A in einer Ausbeute von 58 % über zwei

Schritte darzustellen (**Schema 39**).^[109] Das Prinzip kann ebenfalls genutzt werden, um Scalaridin A zu adressieren. Die synthetischen Details sind in Kapitel 3.2.4 aufgeführt.^[120]



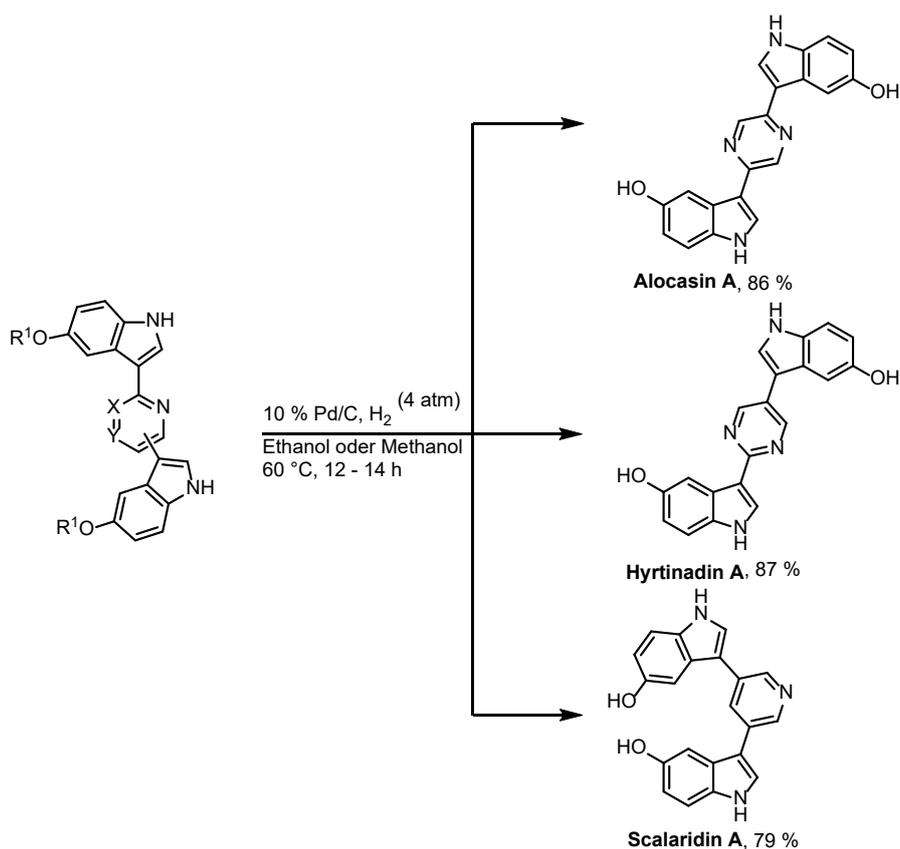
Schema 39: Synthese von Hyrtinadin A und Alocasin A über die MBSK-Sequenz von Müller; a: Hyrtinadin A: 12.0 Äq. BBr₃, Dichlormethan, -78 °C bis RT, 20 h; Alocasin A: HBr (aq. 48 %), 120 °C, 16 h.^[106, 109]

Die Gruppe um Söderberg publizierte im Jahr 2016 kurze Synthesen der Naturstoffe Hyrtinadin A und B, Alocasin A und Scalaridin A. Die Schlüsselschritte der Syntheserouten verliefen über eine Alkinhydrostannylierung, eine Kosugi-Migita-Stille Kreuzkupplung und eine reduktive *N*-Heterocyclisierung, um das Indolgerüst aufzubauen. Ausgehend von 4-(Benzyloxy)-2-ethynyl-1-nitrobenzol wurde das Alkin regioselektiv in α -Position hydrostannyliert. Anschließend wurde das Vinylstannan in einer zweifachen Kosugi-Migita-Stille-Kreuzkupplung mit 2,5-Dibrompyrazin umgesetzt, bevor die Nitrobenzole in einer Palladium-katalysierten reduktiven *N*-Heterocyclisierung zu den Indolkernen umgesetzt wurden und der *O*-benzylierte Naturstoff-Präkursor erhalten wurde (**Schema 40**). Die Synthesestrategie konnte nicht auf die Darstellung von Scalaridin A übertragen werden, da das Vinylstannan nicht mit 3,5-Dibrompyridin reagierte, sondern lediglich das Homogekuppelte Produkt isoliert werden konnte. Durch die Umkehrung der Polaritäten der Kreuzkupplungskomponenten konnte das Problem umgangen werden. So startet die Synthese von Scalaridin A ausgehend von 3,5-Diethinylpyridin, welches zuerst α -selektiv stannyliert und dann mit 4-Benzyloxy-2-iod-1-nitrobenzol in einer Kosugi-Migita-Stille-Kupplung umgesetzt wurde. Die Heterocyclisierung wurde analog zur Synthese von *O*-Benzyl Alocasin A durchgeführt (**Schema 40**). Die Synthese von Hyrtinadin A wurde konsequenterweise ausgehend von 2,5-Diethinylpyrimidin durchgeführt (**Schema 40**).^[121]



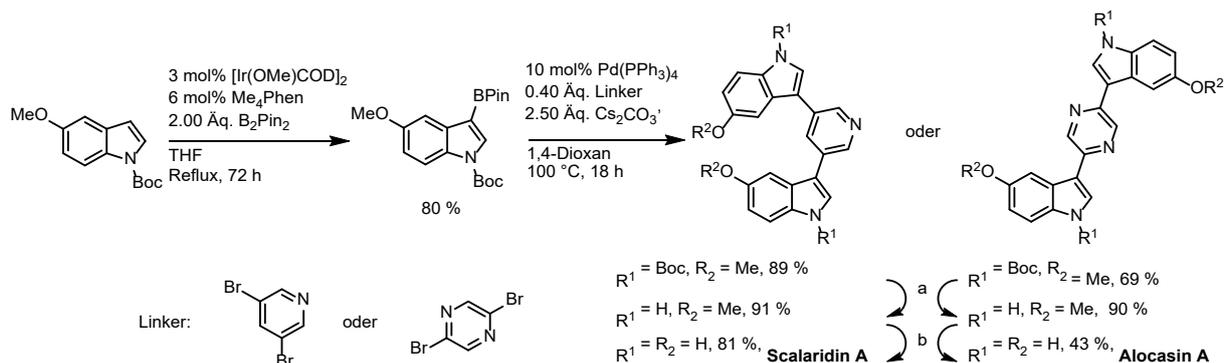
Schema 40: Synthese der O-Benzyl Naturstoff-Präkursoren via Alkinhydrostannylierung, Kosugi-Migita-Stille Kreuzkupplung und reduktiver N-Heterocyclisierung von Söderberg et al.^[121]

Die Entschützung der drei Naturstoffe fanden analog unter hydrogenolytischen Bedingungen statt. Alocasin A wurde über vier Schritte in einer Gesamtausbeute von 26 % isoliert (**Schema 41**). Scalaridin A und Hyrtinadin A wurden in Gesamtausbeuten von jeweils 13 % erhalten (**Schema 41**).^[121]



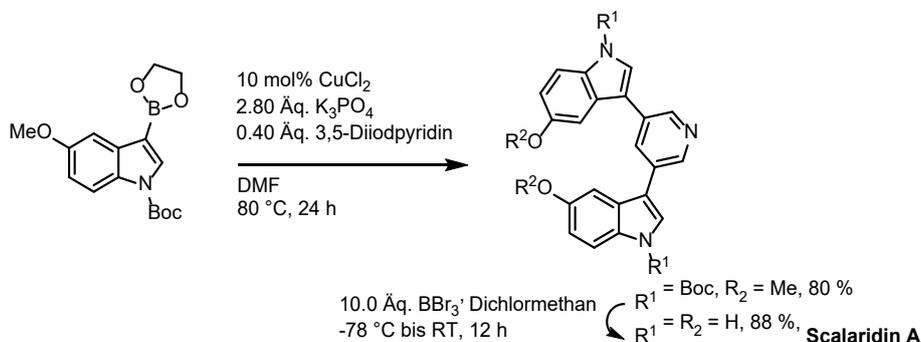
Schema 41: Debenzylierung der Naturstoffe Alocasin A, Hyrtinadin A und Scalaridin A von Söderberg et al.^[121]

Im Jahr 2015 veröffentlichten Sperry et al. die Synthesen von Scalaridin A und Alocasin A.^[122, 123] *N*-Boc-geschütztes 5-Methoxyindol wurde in einer Iridium-katalysierten CH-Aktivierung direkt mit Bis(pinakolato)dibor zum entsprechenden Pinakolyboronsäureester umgesetzt. In einer zweifachen Suzuki-Kupplung mit entweder 3,5-Dibrompyridin oder 2,5-Dibrompyrazin konnten die Bisindol-Strukturen aufgebaut werden. Abschließend wurden die Boc-Gruppen mit Trifluoressigsäure entfernt. Die abschließende Demethylierung wurde im Fall von Scalaridin A mit Bortribromid durchgeführt. Scalaridin A konnte über vier Schritte in einer Gesamtausbeute von 52 % isoliert werden (**Schema 42**). Bei der Synthese von Alocasin A wurde mit Bortribromid die Zersetzung des Produkt beobachtet, weswegen *O,O'*-Dimethyl-Alocasin A mit wässriger Bromwasserstoff-Lösung refluxiert wurde. So wurde Alocasin A über vier Schritte in einer Gesamtausbeute von 21 % erhalten (**Schema 42**).^[122, 123]



Schema 42: Synthese von Scalaridin A und Alocasin A von Sperry et al.; a: 20.0 Äq. TFA, RT, 19 h; b: Scalaridin A: 10.0 Äq. BBr₃, Dichlormethan, -78 °C bis RT, 12 h; Alocasin A: HBr (aq. 48 %), Reflux, 18 h.^[122, 123]

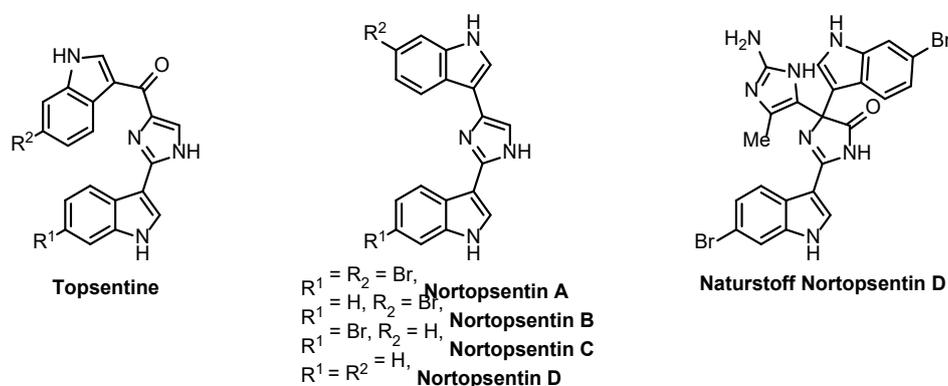
2017 erforschten Nagarajan et al. die Synthese von Biarylen über Kupfer-katalysierte Reaktionen. Ihr Ziel war es, ein günstiges und möglichst non-toxisches Katalysatorsystem zu etablieren. Dabei fanden sie, dass aus Kupferchlorid gebildete Cu₂O-Nanopartikel ohne Zugabe von Liganden als Katalysator für palladiumfreie Suzuki-Kupplungen verwendet werden können. Im Zuge dieser Entdeckung strebte die Gruppe die Synthese des Pyridin-verbrückten Naturstoffs Scalaridin A an. Ausgehend von *tert*-Butyl 3-(1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-methoxy-1*H*-indol-1-carboxylat konnte in einer doppelten Kupfer-katalysierten Suzuki-Kupplung das Scalaridin-Gerüst aufgebaut werden. Nach einer globalen Entschützung der Hydroxy-Gruppen sowie der Indol-Stickstoffatome mit Bortribromid konnte der Naturstoff über zwei Schritte in einer Gesamtausbeute von 70 % isoliert werden (**Schema 43**).^[124]



Schema 43: Palladiumfreie Suzuki-Kupplung zur Darstellung von Scalaridin A von Nagarajan et al.^[124]

3.2.1.2 Nortopsentine

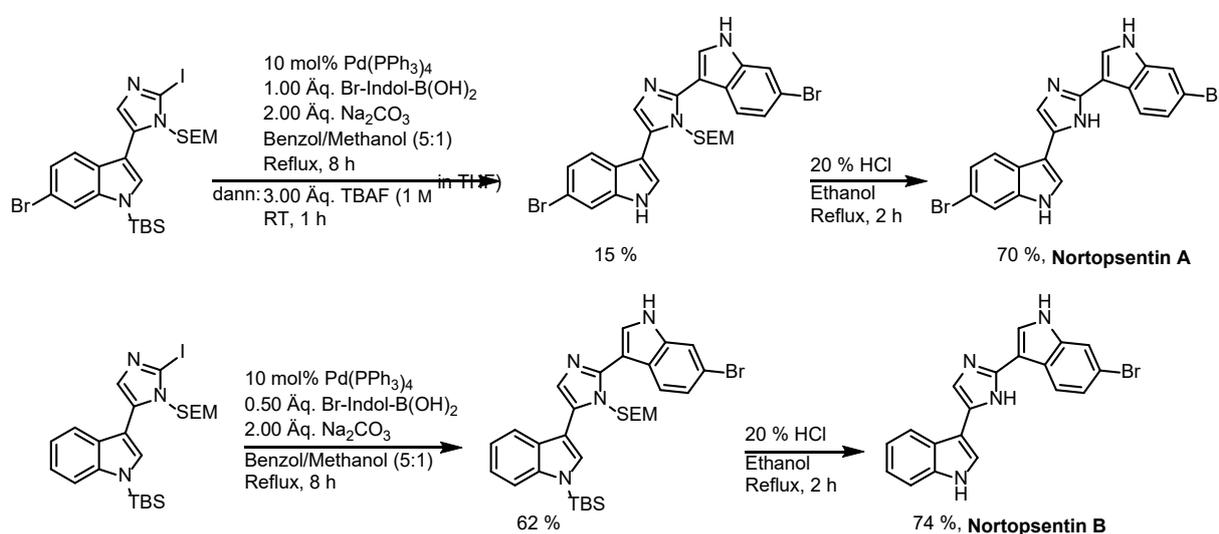
Nortopsentine sind Imidazol-, bzw. Imidazol-*on*-verbrückte Bisindol-Alkaloide. Nortopsentine A bis C wurden 1991 von Sakemi und Sun aus dem Schwamm *Spongosorites ruetzleri* vor der Küste von Nassau, Bahamas, isoliert (**Schema 44**).^[125] Die Naturstoffe sind zytotoxisch gegen die Tumorzellen P388 und antimykotisch gegen *Candida albicans*. Die Bisindole ähneln sich strukturell den Topsentinen; Bisindole mit einer Imidazolymethanon-Brücke, die vier Jahre zuvor ebenfalls vor der Küste Bahamas aus Schwämmen isoliert wurden und im Gegensatz zu den Nortopsentinen auch antivirale Aktivität gegen das humane Herpesvirus 1 (HSV-1) zeigen (**Schema 44**).^[126, 127] Der Naturstoff Nortopsentin D wurde im Jahr 1996 von Pietra et al. aus dem Schwamm *Dragnacidon sp.*, auch vor der Küste Bahamas, isoliert.^[128] Strukturell unterscheidet sich Nortopsentin D durch eine komplexere Imidazol-*on*-Brücke, an die ein 2-Aminoimidazol gebunden ist, von den anderen Nortopsentinen (**Schema 44**). Der Naturstoff Nortopsentin erwies sich als inaktiv gegen humane Epithelzellen. Die Nomenklatur der Nortopsentine ist nicht einheitlich. So wird üblicherweise das dehalogenierte, Imidazol-verbrückte Derivat als Nortopsentin D bezeichnet. Dabei handelt es sich aber nicht um einen Naturstoff, sondern um ein synthetisches Analogon. Im Folgenden wird mit Nortopsentin D, sofern nicht explizit als Naturstoff bezeichnet, das dehalogenierte, synthetische Derivat bezeichnet.



Schema 44: Stoffklasse der Topsentine, Nortopsentine A-D, sowie der Naturstoff Nortopsentin D.

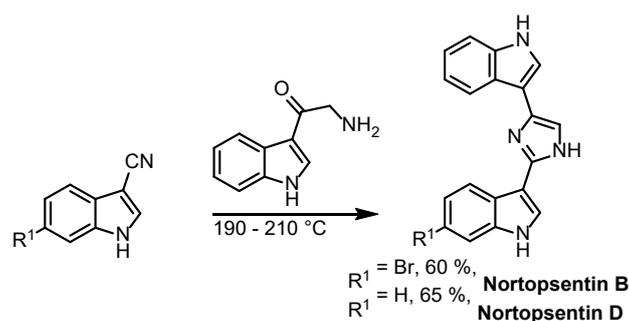
Nortopsentine sind in den letzten zwanzig Jahren intensiv untersucht worden und zeigen eine Vielzahl an biologischen Eigenschaften wie antivirale, antimykotische und antiplasmodiale Aktivität, sowie insektizide Eigenschaften.^[129, 130] Darüber hinaus wurde eine enorme Bibliothek an synthetischen Analoga synthetisiert, die die natürlichen Verbindungen in ihrer Breite an biologischen Eigenschaften noch übersteigt. Zu den Nortopsentin Analoga zählen Thiazol-,^[107, 131, 132] Thiophen-,^[133] Furan-,^[134] Isoxazol-,^[134] Pyrazol-^[135] oder Triazol-verbrückte Bisindole^[136] die antibakterielle oder Biofilmbildung-inhibierende Eigenschaften zeigen,^[137] fungizid^[138] wirken oder zytotoxische,^[136, 139] antivirale oder antimykotische Eigenschaften zeigen.^[136, 140]

Im Jahr 1994 veröffentlichten Ohta die Synthese von Nortopsentin D mit einer sukzessiven Diarylierung von Imidazol über Suzuki-Kupplungen als Schlüsselschritte. Kurz darauf publizierte die Gruppe ebenfalls die Synthesen der Nortopsentine A bis C. Indolboronsäuren wurden mit Iodimidazol umgesetzt. Die 3-Imidazolylyndole wurden dann mit NIS iodiert und anschließend in einer zweiten Suzuki-Kupplung zu den symmetrischen und unsymmetrischen Nortopsentin-Präkursoren reagiert. Die Silylschutzgruppen wurden mit TBAF und/oder unter sauren Bedingungen entfernt. Über alle Schritte liegen die Gesamtausbeuten der Nortopsentine A bis D zwischen 6 und 46 % (**Schema 45**). Die Ausbeuten der bromierten Nortopsentine A bis C sind deutlich niedriger, da das 6-Bromindol-Motiv ebenfalls in der Suzuki-Kupplung reagieren kann. Unter den von Ohta et al. gewählten Reaktionsbedingungen konnte trotz der Verwendung von iodierten Imidazolen keine ausreichende Selektivität erreicht werden.^[141, 142]



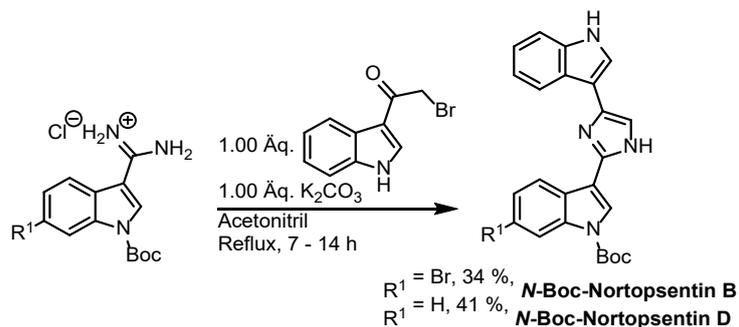
Schema 45: Synthese von Nortopsentin A und B von Ohta.^[141, 142]

Horne et al. konnten im Jahr 2000 die Nortopsentine B und D über eine ringaufbauende Synthese adressieren. Das Imidazol wurde durch die Kondensation eines Nitrils mit Oxotryptamin in einer Marckwald-Typ-Reaktion synthetisiert. Die Naturstoffe konnten in der einstufigen Synthese in Ausbeuten von 60 bis 65 % erhalten werden. Horne et al. konnten mit dieser Reaktionsstrategie ebenfalls den Naturstoff Topsentin A sowie eine Auswahl von Nortopsentin Analoga mit Oxazol- oder Amid-Brücke darstellen (**Schema 46**).



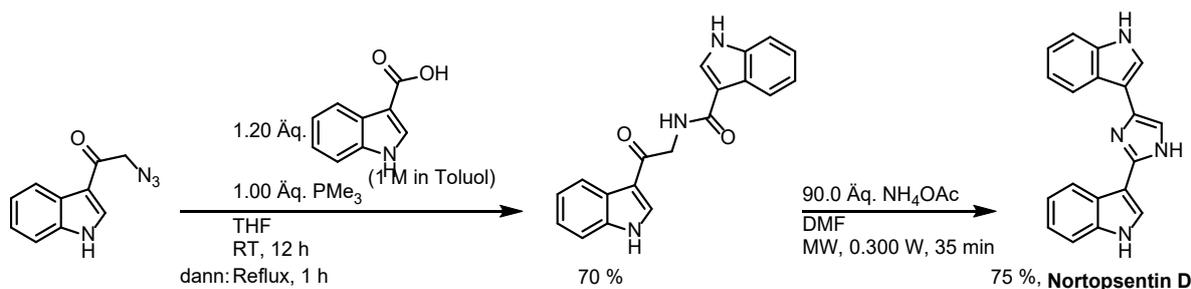
Schema 46: Synthese von Nortopsentin B und D von Horne.^[143]

Im selben Jahr veröffentlichten Moody und Roffey ihre Synthese der *N*-Boc-geschützten Nortopsentine B und D. Als Schlüsselschritt dient ebenfalls eine ringaufbauende Synthese. Die Reaktion eines Indolamidins mit einem α -Bromcarbonyl ergab, in Analogie zur Thiazolsynthese von Hantzsch, die Imidazol-verbrückten, *N*-Boc-geschützten Nortopsentine B und D in Ausbeuten von 34 bis 41 % (**Schema 47**). Die Entschützung der Verbindungen war erfolglos unter Verwendung von TFA oder Natriummethoxid, sodass Moody und Roffey postulierten, dass die Nortopsentine unter sauren und basischen Bedingungen instabil sind. Die Synthese der Nortopsentine A und C schlug mit dem veröffentlichten Reaktionsprotokoll ebenfalls fehl.^[144]



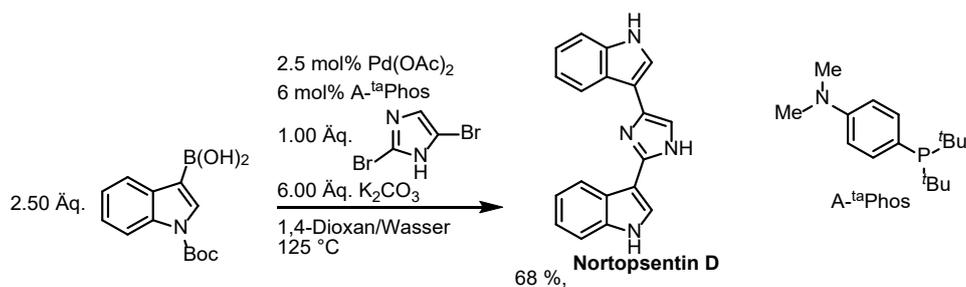
Schema 47: Synthese von Nortopsentin B und D von Moody und Roffey.^[144]

Molina und Fresneda konzipierten eine regioselektive, zweistufige Mikrowellenreaktion zur Darstellung von 2,4-disubstituierten Imidazolen. Ausgehend von α -Azidoacetylintolen und Carbonsäuren konnten in Gegenwart von tertiären Phosphanen Ketoamide synthetisiert und anschließend mit Ammoniumacetat als Ammoniakquelle cyclisiert werden. Die Methodik konnte auf die Synthese von Nortopsentin D mit einer Gesamtausbeute von 53 % über zwei Schritte übertragen werden.^[145]



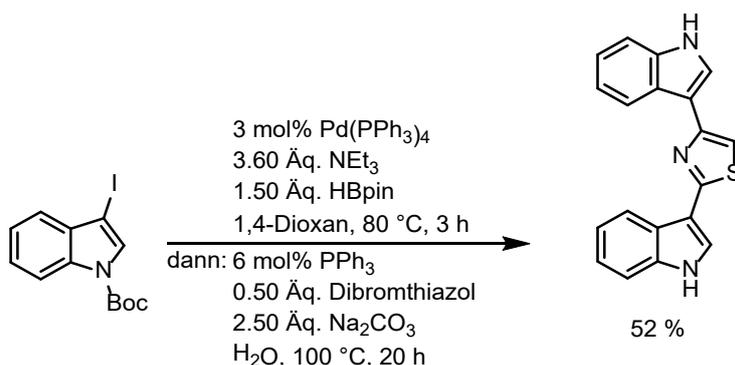
Schema 48: Synthese von Nortopsentin D von Fresneda und Molina.^[145]

Tan und Chen et al. zeigten im Jahr 2014, dass halogenierte Imidazole ohne Schutzgruppen in Suzuki-Kupplungen umgesetzt werden können. Die Gruppe konnte einfach-, zweifach und dreifach-halogenierte Imidazole mit (hetero)aromatischen Boronsäuren zu den entsprechenden Bi-, Tri- und Tetraarylen umsetzen. Die Zugabe des sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden A-^{ta}Phos war notwendig, um zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen. Mit diesem Synthesekonzept konnte die Synthese von Nortopsentin D angestrebt werden, welches in einer Ausbeute von 68 % isoliert werden konnte (**Schema 49**).



Schema 49: Synthese von Nortopsentin D von Tan und Chen.^[146]

Eine Vielzahl an synthetischen Nortopsentin-Analoga wurde publiziert. Dabei wurde sowohl das Substitutionsmuster an den Indolen, sowie die verbrückenden Heterocyclen variiert. So konnten intensive Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Die heterocyclische Brücke wurde in den meisten Fällen über ringaufbauende Synthesen erzielt. Eine Möglichkeit, Thiazol-verbrückte Analoga über Metall-katalysierte Reaktionen zu adressieren, konnten Tasch et al. bei ihren Arbeiten zu Camalexin-Derivaten zeigen. Über die MBSK-Sequenz konnte ausgehend von einem 3-Iodindol der entsprechende Boronsäureester gebildet werden, der im Sinne einer Ein-Topf-Reaktion in einer anschließenden Suzuki-Kupplung mit Dibromthiazol reagiert wurde. So konnte ein Nortopsentin-Analogon in einer Ausbeute von 52 % isoliert werden (**Schema 50**).^[107]



Schema 50: Synthese eines Nortopsentin-Analogon über die MBSK-Sequenz von Tasch et al.^[107]

Der Naturstoff Nortopsentin D konnte im Jahr 2021 erstmals von Keel und Tepe synthetisiert werden. Die Syntheseroute zum deutlich komplexeren Gerüst verläuft über eine Cyclokondensation eines Amidins mit einem 1,2-Diketon mit anschließender Pinakol-Typ-Umlagerung. Über sieben lineare Schritte konnte der Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 2 % isoliert werden.^[147]

3.2.1.3 Meridianine

Meridianine sind marine Naturstoffe aus der Stoffklasse der Indol-Alkaloide. 1998 wurden die Meridianine A - E von Palermo aus dem Manteltierchen *Aplidium meridianum* nahe der Inselgruppe Südgeorgien im Atlantischen Ozean isoliert.^[39] 2007 wurden zwei weitere Vertreter, Meridianine F und G, identifiziert.^[148] Meridianine sind bromierte Indol-Alkaloide, mit Ausnahme von Meridianinen A und G, mit einem 2-Aminopyrimidin-Substituenten in 3-Position des Indols (Tabelle 1).

Tabelle 1: Meridianine, isoliert aus dem Manteltierchen *Aplidium meridianum*.

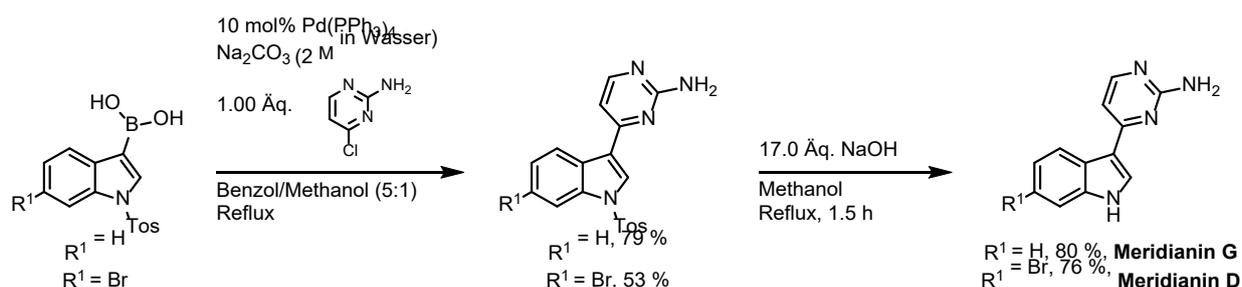
Substituent	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
A	OH	H	H	H
B	OH	H	Br	H
C	H	Br	H	H
D	H	H	Br	H
E	OH	H	H	Br
F	H	Br	Br	H
G	H	H	H	H

Meridianine wurden intensiv erforscht und zeigen eine gewaltige Bandbreite an biologischen Eigenschaften. Sie sind zytotoxisch gegen verschiedene Zelllinien wie LMM3 (Brust-Adenokarzinom in Mäusen),^[39] PTP (Vorhaut-Fibroblasten-Zelllinie), Hep2 (Kehlkopfkarcinom), HT29 (Dickdarmkarcinom), RD (Rhabdomyosarkom), U937 (myeloische

Leukämie),^[149] vero (Nieren-Fibroblasten in Affen), HEPG2 (humane Hepatomazellen) oder LLC-PK1 (Epithelzellen aus Schweinenieren).^[150] Darüber hinaus erwiesen sich die Naturstoffe als potente Kinaseinhibitoren, darunter Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs), besonders CDK1 und CDK5. Einige Vertreter der Meridianine verhindern Zellproliferation und induzieren Apoptose.^[149] Die bromierten Verbindungen zeigen generell die höchste Aktivität, wobei sich Meridianin E mit Brom-Substituenten in 7-Position des Indols als aktivstes Beispiel herausstellte. Im Vergleich von Meridianinen B und D sowie A und G zeigte sich, dass eine Hydroxygruppe in 4-Position des Indols die inhibitorische Aktivität steigert.^[149] Meridianine C und G zeigen antiplasmodische Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*, antiparasitäre Aktivität gegen *Leishmania donovani* und antimykotische Aktivität gegen *Cryptococcus neoformans*.^[150] Darüber hinaus wurde eine Vielzahl an synthetischen Analoga untersucht, die das Spektrum an Aktivitäten immens ausweiten und unter anderem Aktivität gegen Malaria oder Tuberkulose zeigen.^[150, 151]

Aufgrund ihrer starken kinaseinhibitorischen Eigenschaften erarbeiteten verschiedene Gruppen bereits kurz nach der Entdeckung Syntheserouten, um das Indolyl-2-aminopyrimidin-Gerüst aufzubauen. Die Biosynthese der Meridianine ist bisher nicht beschrieben.

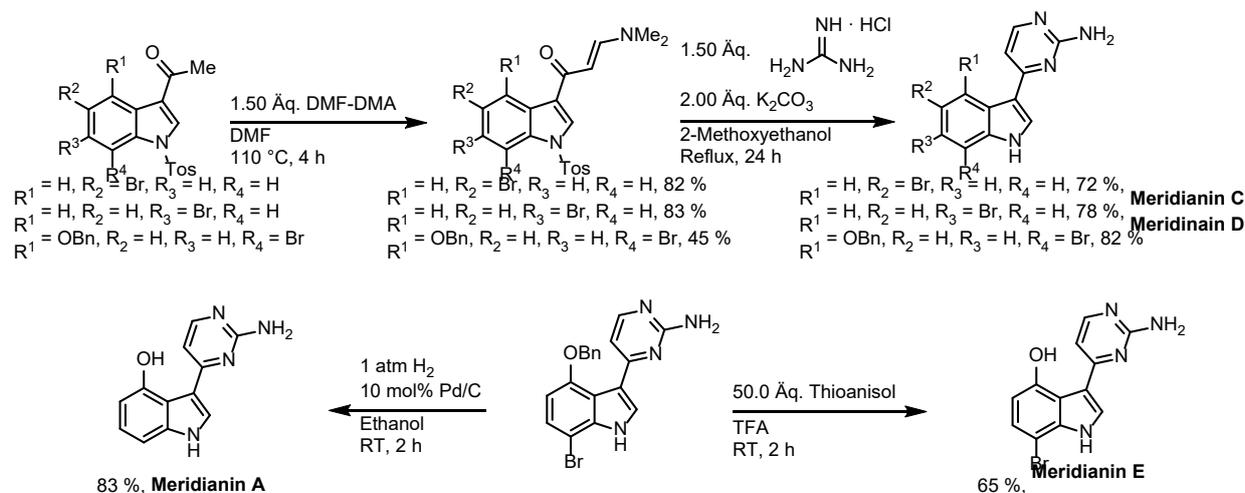
Die erste Totalsynthese von Meridianinen D und G wurde im Jahr 2000 von Jiang und Yang veröffentlicht. Die Suzuki-Kupplung der entsprechenden Indolylboronsäuren mit 2-Amino-4-chlorpyrimidin ist der Schlüsselschritt der Synthese. Die *N*-Tosyl-Entschützung mit Natriumhydroxid ergab die Meridianine D und G (**Schema 51**). Da Meridianin G erst 2004 in der Literatur erwähnt wurde, bezeichneten Jiang und Yang die Verbindung als Debrom-Meridianin D.^[152]



Schema 51: Erste Synthese von Meridianinen D und G von Jiang und Yang.^[152]

Kurz darauf publizierten Molina und Fresneda eine elegante Synthese der Meridianine A, C, D und E über zwei Schritte ausgehend von *N*-Tosyl-3-acetylindolen. Die Reaktion der Indole mit Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA) ergab ein Enaminon-Intermediat, das mit Guanidin-Hydrochlorid kondensiert wurde, um den 2-Aminopyrimidin-Ring aufzubauen. Der *O*-Benzyl-geschützte Meridianin-Präkursor konnte mit Wasserstoff auf Aktivkohle entschützt und dehalogeniert werden. So konnte erstmals Meridianin A dargestellt werden. Mit milderem

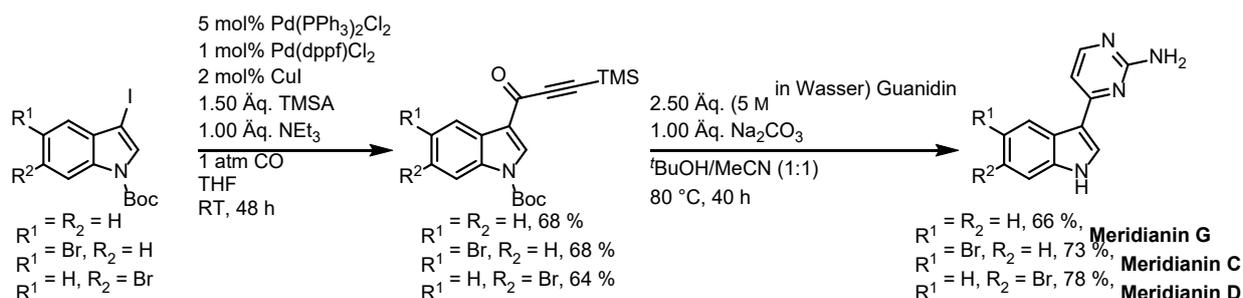
Debenzylierungsbedingungen wurde das Indol nicht dehalogeniert und zum ersten Mal Meridianin E synthetisiert (**Schema 52**).^[153, 154]



Schema 52: Synthese der Meridianine A, C, D und E von Molina und Fresneda.^[153]

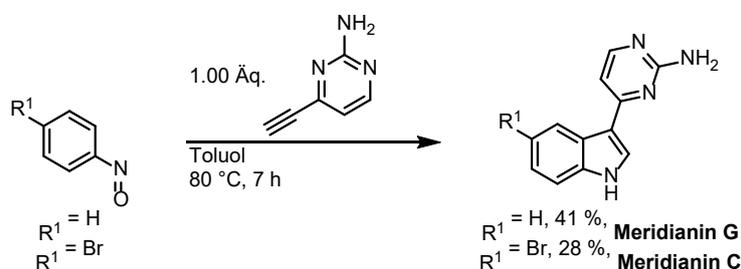
Bis heute ist die Methode von Molina und Fresneda die gängigste Strategie, um Meridianine und deren Analoga darzustellen. Radwan und El-Sherbiny synthetisierten Meridianin G neben synthetischen Cyano- und Amidrazon-substituierten Derivaten.^[155] Simon und Corbel nutzten die Methode, um Meridianine C und G neben *N*-H und *N*-alkylierten Derivaten zu synthetisieren.^[156] Die erste Synthese von Meridianin F wurde von Sperry beschrieben,^[157] im selben Jahr veröffentlichten Baker et al. die Synthese von Meridianin A neben Analoga, die auf ihre Aktivität im zentralen Nervensystem und gegen Malaria untersucht wurden.^[158] Bahrte und Vishwakarma stellten Meridianine C und G und Analoga dar und evaluierten ihre antibiotischen, antimykotischen und antimalarischen Eigenschaften.^[150] Hong und Lee nutzen die Route, um Meridianin C und in 5-Position-substituierte Analoga zu synthetisieren und auf ihre antiproliferativen und inhibitorischen Eigenschaften zu untersuchen.^[159] Eine Serie von *N*-1- und *C*-5-funktionalisierten Analoga sowie Meridianine C, D und G wurde von Wang, Lui und Wang synthetisiert und auf antivirale und antimykotische Eigenschaften hin untersucht.^[160]

Im Jahr 2005 veröffentlichten Karpov et al. eine stringente Synthese der Meridianine C, D und G. Boc-geschützte Indole wurden in einer Palladium-katalysierten Drei-Komponenten carbonylierenden Alkinylierung mit TMSA zu den entsprechenden TMS-Alkinonen umgesetzt. Die anschließende Kondensation mit Guanidin konkludierte die Meridianin-Synthesen. Sowohl die Boc- als auch die TMS-Schutzgruppe wurden unter den gewählten Reaktionsbedingungen abgespalten.^[161] Mit substituierten Alkinen kann die *C*-6-Position am 2-Aminopyrimidin-Ring leicht funktionalisiert werden. Das, und die höheren Ausbeuten, sind im Vergleich zu Molina und Fresnedas Route von Vorteil.



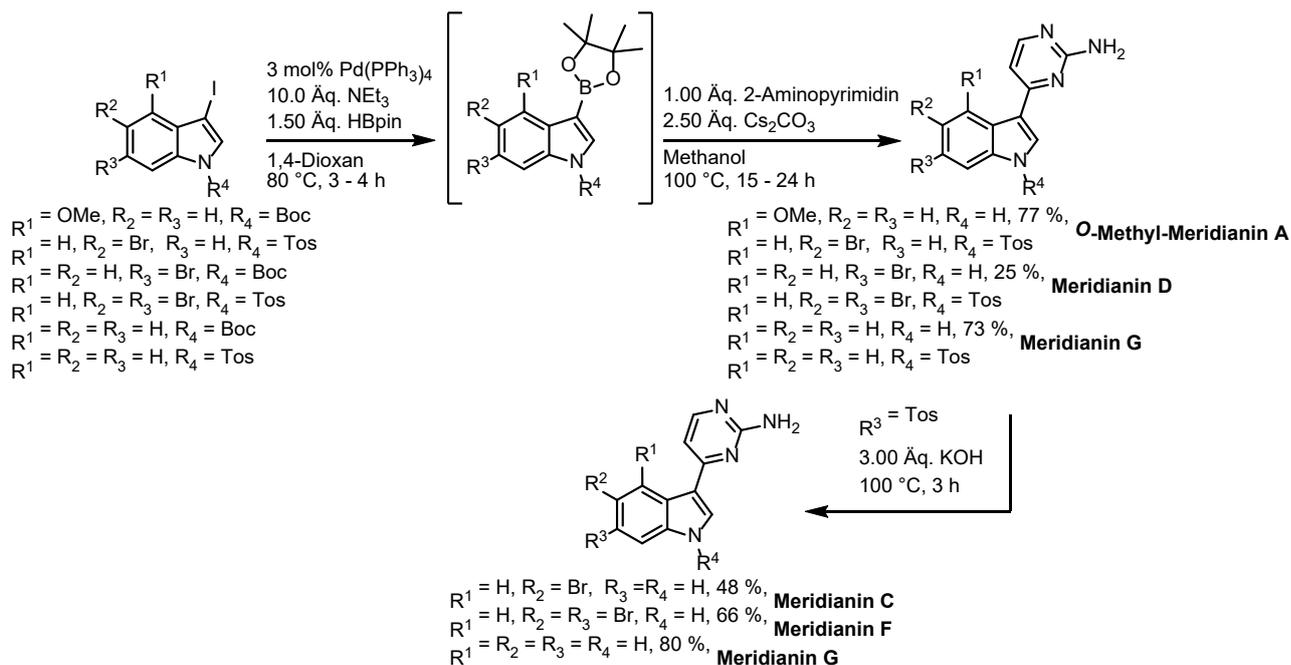
Schema 53: Synthese der Meridianine C, D und G von Karpov et al.^[161]

Penoni adressierte Meridianin C und G in einem effizienten Ein-Topf-Verfahren. Die entsprechenden Nitrosobenzole wurden mit 2-Amino-4-ethinylpyrimidin umgesetzt (**Schema 54**). Die Gruppe nutzte ihre Methode um Analoga darzustellen, die sowohl am Indol als auch am Pyrimidin funktionalisiert wurden.^[162]



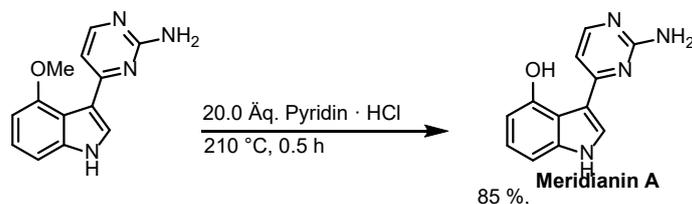
Schema 54: Synthese der Meridianine C und G von Penoni.^[162]

Im Jahr 2011 und 2022 veröffentlichte die Gruppe um Müller eine weitere Strategie, um Meridianine zu adressieren. In einer Palladium-katalysierten Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Reaktion wurden die Meridianine C, D, F und G sowie der Meridianin A-Präkursor O-Methyl-Meridianin A ausgehend von *N*-Tosyl- und *N*-Boc-geschützten Indolen dargestellt. Im Fall der *N*-Tosyl-geschützten Derivate ist ein zusätzlicher Entschüttungsschritt mit Kaliumhydroxid notwendig (**Schema 55**).^[89, 120]



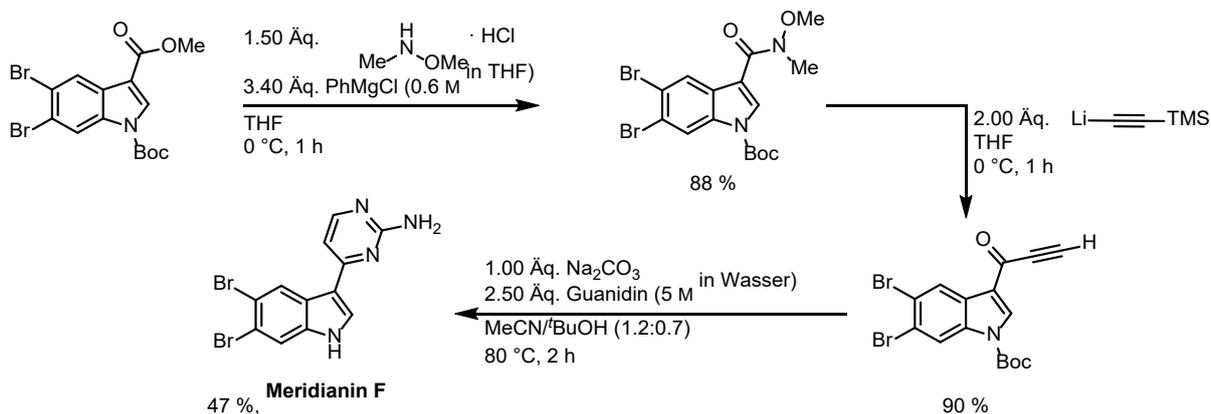
Schema 55: Synthese von Meridianinen von Müller et al.^[89, 120]

O-Methyl-Meridianin A konnte anschließend in einer Pyrimidin Hydrochlorid-Schmelze zum entsprechenden Naturstoff umgesetzt werden.^[89]



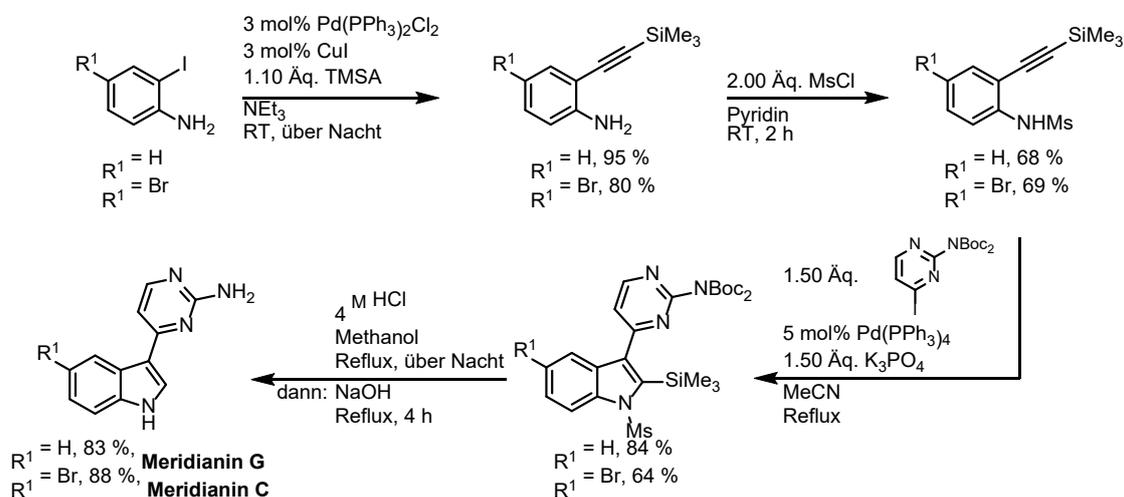
Schema 56: Synthese von Meridianin A via Demethylierung.^[89]

Graigner et al. arbeiteten an der regioselektiven Bromierung von Methylindol-3-carboxylaten und deren Anwendung in der Synthese von vielversprechenden Indol-Bausteinen. In diesem Kontext wurde die Synthese von Meridianin F angestrebt. Ein dibromiertes Indol wurde mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin zum entsprechenden Weinreb-Amid umgesetzt. Nach der Behandlung mit Lithium(trimethylsilyl)acetylid wurde das entstandene Alkinon mit Guanidin nach dem Protokoll von Müller zu Meridianin F umgesetzt (**Schema 57**).^[161, 163]



Schema 57: Synthese von Meridianin F von Graigner.^[163]

Morris et al. veröffentlichten ein modifiziertes Cacchi-Protokoll^[164] zur Darstellung von Meridianinen, ausgehend von leicht zugänglichen, monocyclischen Präkursoren in einer katalytischen Domino-Aminopalladierungs-Reaktion. Die vierstufige Synthese startet mit einer Sonogashira-Kupplung von 2-Iodanilin und TMSA zum 2-Alkinylanilin gefolgt von einer *N*-Mesitylierung, um das aktive Sulfonamid zu erhalten. Das Sulfonamid wurde mit *N*-Boc-geschützten 4-Iod-2-aminopyrimidinen in einer Cacchi-Typ-Reaktion zu den Meridianin-Präkursoren umgesetzt. In einem Ein-Topf Säure-Base-Prozess wurden die Schutzgruppen in einem globalen Entschützungsprozess entfernt. Somit konnten Meridianin C und G sowie synthetische Analoga dargestellt werden (**Schema 58**).^[165]



Schema 58: Synthese der Meridianine C und G von Morris.^[165]

Bis heute wurden sieben verschiedene Ansätze zur Darstellung der Naturstoffe Meridianine publiziert. Die Schlüsselschritte der Routen variieren von Cyclokondensationen über Metall-katalysierte Reaktionen und ermöglichen es, neben den Naturstoffen, schnell Bibliotheken von Analoga zu synthetisieren, die sich für biologische Screenings eignen.

3.2.2 Synthese der Startmaterialien

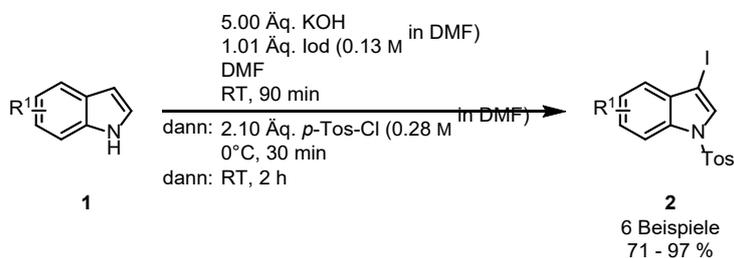
Für die Synthese der *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole wurden einige Startmaterialien für den Einsatz in der Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz vorbereitet. Neben der Darstellung von iodierten und *N*-Tosyl-geschützten Indolen wurden dihalogenierte Pyridine funktionalisiert.

3.2.2.1 Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indolen **2**

Um in der Masuda-Borylierung in 3-Position der Indole einen Pinakolyboronsäureester einführen zu können, mussten die verwendeten Indolderivate iodiert werden. Der Vorteil der Verwendung von iodierten Indolen liegt darin, dass durch die unterschiedliche Reaktivität der Halogene in Kreuzkupplungsreaktionen eine Selektivität gegenüber Chlor- und Bromsubstituenten am Indolgerüst gewährleistet werden kann.

Durch die Verwendung von Pinakolboran als Borylierungsreagenz musste das Indol-Stickstoffatom geschützt werden, da das Boran stark hydrolyseempfindlich ist. Die Schutzgruppe musste sowohl den Bedingungen der Masuda-Borylierung als auch den harscheren Bedingungen der Suzuki-Kupplung standhalten. Hier stellte sich die Verwendung der Tosyl-Schutzgruppe als geeignet heraus.^[107]

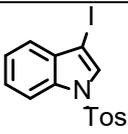
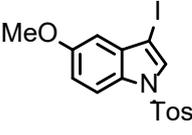
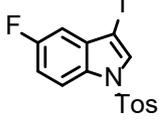
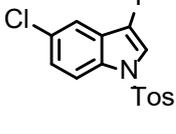
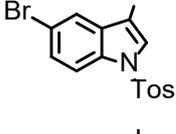
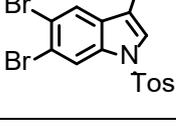
Die Iodierung und Tosylierung der Indole **1** wurde im Ein-Topf-Verfahren nach einer Methode von Witulski^[166] und unserer Arbeitsgruppe^[107] durchgeführt. Kommerziell erhältliche, in 5-Position substituierte Indole **1** wurden in DMF gelöst und mit Kaliumhydroxid deprotoniert, bevor eine Lösung aus Iod in DMF zugetropft wurde, gefolgt von einer Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in DMF (**Schema 59**). Nachdem eine eisgekühlte Natriumthiosulfat-Lösung zugetropft wurde, fielen die iodierten und tosylierten Indole **2** aus der Lösung aus, wurden abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Somit wurden sechs 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indole **2** in Ausbeuten von 71 - 97 % synthetisiert.



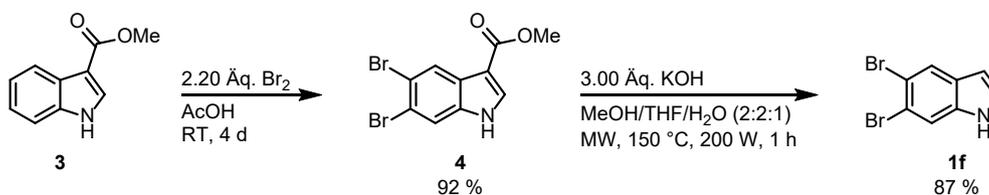
Schema 59: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indolen **2**.

Die synthetisierten Indole **2** und isolierten Ausbeuten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der synthetisierten 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indole **2**.

Eintrag	Indol 1	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol 2	Ausbeute (%)
1	1 <i>H</i> -Indol (1a)		2a (71 %)
2	5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol (1b)		2b (97 %)
3	5-Fluor-1 <i>H</i> -indol (1c)		2c (83 %)
4	5-Chlor-1 <i>H</i> -indol (1d)		2d (92 %)
5	5-Brom-1 <i>H</i> -indol (1e)		2e (81 %)
6	5,6-Dibrom-1 <i>H</i> -indol (1f)		2f (85 %)

Im Unterschied zu den Indolen **1a** - **1e** ist 5,6-Dibrom-1*H*-indol (**1f**) nicht kommerziell erhältlich und wurde nach der von Grainger beschriebenen Methode ausgehend von Methyl-1*H*-indol-3-carboxylat (**3**) hergestellt.^[163] Zunächst wird Indol **3** mit elementarem Brom in 5- und 6-Position bromiert. Methyl-5,6-dibrom-1*H*-indol-3-carboxylat (**4**) konnte in einer Ausbeute von 92 % isoliert werden. Danach wurde Verbindung **4** mit Kaliumhydroxid verseift und decarboxyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte 5,6-Dibrom-1*H*-indol (**1f**) in einer Ausbeute von 87 % isoliert werden (**Schema 60**).

**Schema 60:** Synthese von 5,6-Dibrom-1*H*-indol (**1f**) nach Grainger.^[163]

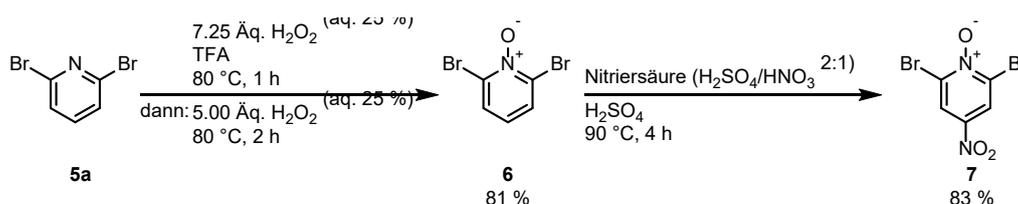
3.2.2.2 Synthese von Pyridinderivaten

Ziel der Pyridin-Funktionalisierungen war es, Derivate zu synthetisieren, die Reste in 4-Position des Pyridin-Rings tragen. Zum einen sollten mit diesen Derivaten Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Zum anderen sollte über die Einführung von terminalen Alkinen nachträgliche Seitenkettenfunktionalisierungen ermöglicht werden, beispielsweise über die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC). Neben den Resten in 4-Position ist es erforderlich, dass die Pyridine in 2- und 6-Position halogeniert sind, damit die Heterocyclen in der Suzuki-Kupplung der MBSK-Sequenz eingesetzt und zu heterocyclisch-verbrückten Bisindolen umgesetzt werden können.

Als Edukt wurde das kommerziell erhältliche 2,6-Dibrompyridin gewählt. Um die Einführung von Resten in 4-Position nach einer allgemeinen Reaktionsvorschrift zu ermöglichen, musste zunächst eine funktionelle Gruppe implementiert werden, die als Fluchtgruppe in einer nukleophilen aromatischen Substitution abgespalten werden kann.

Ausgehend von 2,6-Dibrompyridin (**5a**) wurde mit Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure Pyridin-1-oxid (**6**) gebildet. Das Produkt **6** wurde in einer Ausbeute von 81 % isoliert (**Schema 61**).^[167] Durch die Oxidation des Pyridins zum *N*-Oxid ändert sich die elektronische Natur des Pyridin-Gerüsts, wodurch die 4-Position zugänglich für sowohl nukleophile als auch elektrophile Angriffe ist.

Mit Nitriersäure in Schwefelsäure konnte eine Nitrogruppe in 4-Position eingeführt werden, sodass 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (**7**) in einer Ausbeute von 83 % isoliert werden konnte (**Schema 61**).^[167, 168]



Schema 61: Zweistufige Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (**7**).^[167, 168]

Um die Nitrogruppe selektiv substituieren zu können, musste das *N*-Oxid reduziert werden. Bei Versuchen, Verbindung **7** direkt umzusetzen, wurde gezeigt, dass selektiv ein Bromatom statt der Nitrogruppe ausgetauscht wird. Als Reduktionsreagenz wurde Phosphortribromid gewählt, damit die Nitrogruppe nicht zum Amin reduziert wird. Das kostengünstigere Phosphortrichlorid eignete sich nicht, da ein Brom-Chlor-Austausch am Pyridin nicht verhindert werden konnte.

2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (**7**) wurde mit Phosphortribromid in Acetonitril umgesetzt um 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**) zu erhalten.^[168] In einer kurzen Optimierungsstudie wurden die

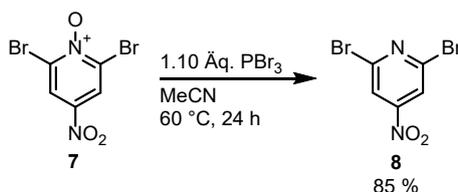
Reaktionstemperatur und -zeit variiert, um die Bildung von 2,4,6-Tribrompyridin (**8'**) als Nebenprodukt möglichst gering zu halten (Tabelle 3). Hohe Reaktionstemperaturen begünstigen die Bildung von **8'** (Eintrag 1), während tiefere Temperaturen die Reaktion verlangsamen und erst nach langen Reaktionszeiten zu vollständigem Umsatz von Verbindung **7** führten (Einträge 2-4). Als optimale Bedingungen konnte eine Reaktionstemperatur von 60 °C und eine Reaktionszeit unter 24 h identifiziert werden (Eintrag 6).

Tabelle 3: Optimierung von Reaktionstemperatur und -zeit zur Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**).

Eintrag	Temperatur <i>T</i> [°C]	Zeit <i>t</i> [h]	Äq. PBr ₃	Ausbeute [%]		
				8	8'	7
1	90	18	1.00	35	19	-
2	40	18	1.10	46	n.i.	26
3	40	168	1.10	75	n.i.	-
4	50	68	1.10	61	6	8
5	60	18	1.10	78	3	9
6	60	24	1.10	85	n.i.	-

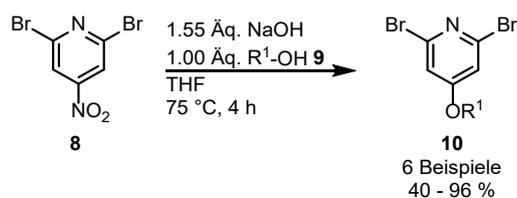
n.i. = nicht isoliert

Mit den optimalen Bedingungen konnte 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**) in einer Ausbeute von 85 % säulenchromatographisch isoliert werden.



Schema 62: Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**).^[168]

Verbindung **8** eignet sich nun als Ausgangsverbindung zur Synthese von 4-Alkoxy-pyridinen **10**. 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**) wurde mit dem entsprechenden primären Alkohol **9** und Natriumhydroxid in Tetrahydrofuran bei 75 °C 4 h lang gerührt. Der deprotonierte Alkohol kann in einer nukleophilen aromatischen Substitution selektiv die Nitrogruppe ersetzen. Mit dieser allgemeinen Synthesevorschrift wurden sechs Beispiele in Ausbeuten von 40 - 96 % dargestellt (**Schema 63**).^[169, 170]



Schema 63: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von 2,6-Dibrom-4-alkoxyppyridinen **10**.^[170]

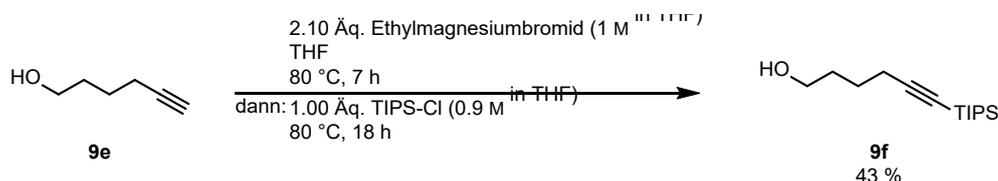
Die synthetisierten 4-Alkoxyppyridine **10** und die isolierten Ausbeuten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der synthetisierten 4-Alkoxyppyridine **10**.

Eintrag	prim. Alkohol 9	4-Alkoxyppyridin 10	Ausbeute (%)
1	<chem>HOCH2CH2Me</chem> (9a)		10a (91 %)
2	<chem>HOCH2CH2OMe</chem> (9b)		10b (96 %)
2	<chem>HO(CH2CH2O)2Me</chem> (9c)		10c (93 %)
3	<chem>HO(CH2CH2O)3Me</chem> (9d)		10d (89 %)
4	<chem>HO(CH2)4C#CH</chem> (9e)		10e (40 %)
5	<chem>HO(CH2)4C#CTIPS</chem> (9f)		10f (87 %)
6	<chem>HOCH2C#CH</chem> (9g)		10g (84 %)

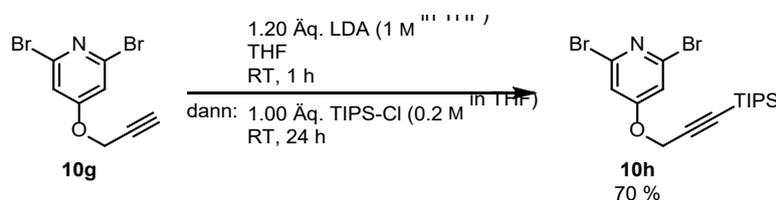
Es zeigt sich, dass terminale Alkine für den Einsatz in der MBSK-Sequenz geschützt werden müssen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu unterbinden. Daher wurde Alkohol **9f** aus 5-Hexin-1-ol (**9e**) hergestellt. Zunächst wurde das bifunktionale Molekül mit zwei Äquivalenten Ethylmagnesiumbromid umgesetzt, bevor mit einem Äquivalent TIPS-Chlorid das Alkin

geschützt wurde. Der Ansatz wurde auf verdünnte Salzsäurelösung gegeben und **9f** mit Diethylether extrahiert. Zur weiteren Reinigung wurde das so erhaltene Öl im Kugelrohrfen fraktioniert destilliert. Das ergab **9f** in einer Ausbeute von 43 % (**Schema 64**).^[171]



Schema 64: Synthese von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (**9f**).^[171]

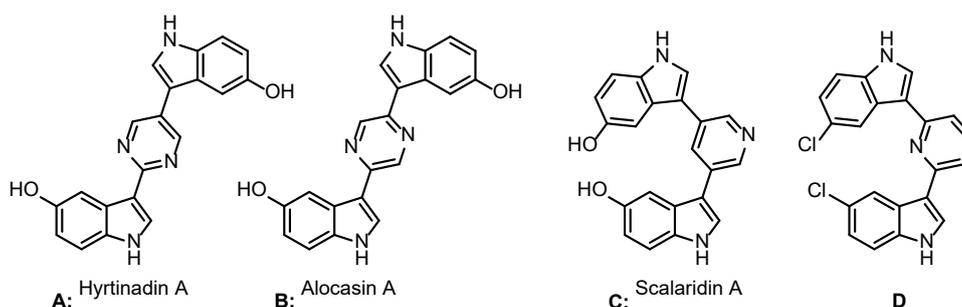
Der Versuch, Alkohol **9g** über dieselbe Methode zu schützen, scheiterte, weswegen **10g** in einer Folgereaktion mit LDA deprotoniert und anschließend mit TIPS-Chlorid geschützt wurde. Das Produkt wurde säulenchromatographisch mit einer Ausbeute von 70 % isoliert (**Schema 65**).



Schema 65: Synthese von 2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin (**10h**).

3.2.3 Synthese von N-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13

In Vorarbeiten konnten Merkul und Tasch das Potential der MBSK-Sequenz, schnell Zugang zu komplexen heterocyclischen Strukturen zu haben, aufzeigen.^[89, 106, 107, 111] Der Fokus lag dabei besonders auf indol- und azaindolbasierten Verbindungen. So konnten schnelle Meridianin- und Meriolinsynthesen von Merkul^[89] und Drießen^[108] konzipiert werden, während Tasch^[106] die Sequenz weiterentwickelte um über eine Pseudo-Dreikomponenten-Reaktion Zugang zu Pyrimidin-verbrückten Bisindolen zu gelangen, Analoga des Naturstoffs Hyrtinadin A (**Schema 66, A**). Sommer erweiterte die Bibliothek um Pyrazin-verbrückte Bisindole, die sich vom Naturstoff Alocasin A ableiten (**Schema 66, B**).^[172] Im Rahmen von Sommers Arbeiten konnte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Kalscheuer die starke antibiotische Aktivität einiger Derivate gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme gefunden werden.^[109] Das 2,6-pyridinyl-verbrückte Bisindol **D** erwies sich dabei als am vielversprechendsten (**Schema 66, D**). In der vorliegenden Dissertation, sowie der vorangegangenen Masterarbeit, wurde der synthetische Fokus auf Pyridin-verbrückte Bisindole gesetzt, die sich vom Naturstoff Scalaridin A ableiten (**Schema 66, C**).^[173] Ziel der Synthese neuer Derivate war es, umfangreiche Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufstellen zu können, um den Wirkmechanismus der Bisindole besser verstehen zu können.



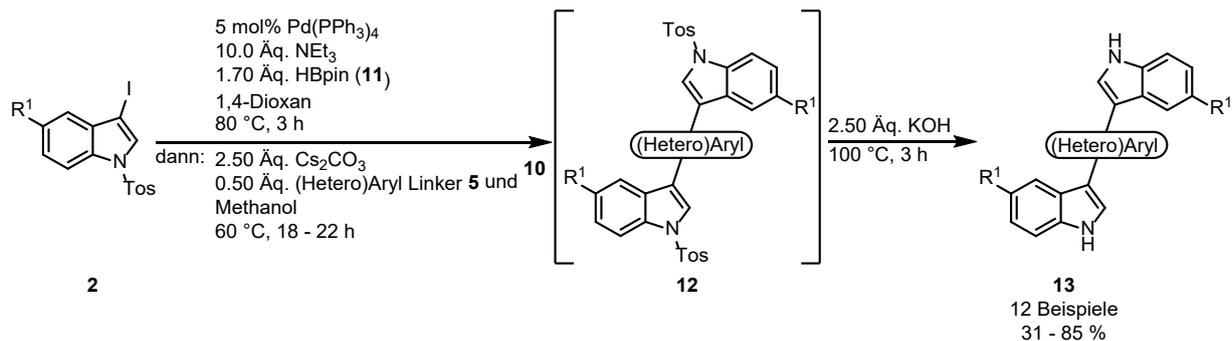
Schema 66: Natürlich vorkommende Bisindole Hyrtinadin A (**A**), Alocasin A (**B**) und Scalaridin A (**C**) sowie das antibiotisch aktive Derivat 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**D**).

Die 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indole **2** wurden in einer Palladium-katalysierten Masuda-Borylierung mit Pinakolboran (**11**) zu den entsprechenden Pinakolyboronsäureestern umgesetzt. Als Base wurde Triethylamin verwendet. Nach Ablauf der Reaktion wurde überschüssiges Pinakolboran durch Zugabe des protischen Lösungsmittels Methanol deaktiviert. Nach der Zugabe von Cäsiumcarbonat und den entsprechenden dihalogenierten Heterocyclen **5** oder **10** wurde eine Suzuki-Kupplung im Ein-Topf-Verfahren zu den verbrückten Bisindolen durchgeführt. Die zweite Kreuzkupplungsreaktion kann ohne Zugabe einer weiteren Katalysatorladung im Sinne einer sequenziell-katalysierten Ein-Topf-Reaktion durchgeführt werden. Im Vergleich zu vorangegangenen Arbeiten wurde die Reaktionstemperatur in der Suzuki-Kupplung von 100 °C auf 60 °C gesenkt, um unerwünschte Substitutionsreaktionen durch das in der Reaktionslösung präsente Methanolat zu unterbinden. Anschließend wurde Kaliumhydroxid zugegeben, um die Tosylschutzgruppen in einem dritten, konsekutiven Schritt zu entfernen (**Schema 67**).

Bei der Synthese von Verbindungen **13a-c** wurde Wasser als weniger nukleophiles Lösungsmittel in der Suzuki-Kupplung verwendet. Für die finale Entschützung wurde Methanol als drittes Lösungsmittel zugegeben. Dabei konnte aber keine signifikante Erhöhung der Ausbeute erkannt werden, weswegen weitere Derivate mit den bekannten Bedingungen dargestellt wurden.

Mit den beschriebenen Bedingungen wurden 12 Beispiele in Ausbeuten von 31 - 85 % dargestellt.

Allgemeiner Teil



Schema 67: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13**.

Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole **13**.

Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	Bisindol 13	Ausbeute (%)
1^a	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2a)	3,5-Dibrompyridin (5b)		13a (43 %)
2^a	3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	3,5-Dibrompyridin (5b)		13b (64 %)
3^a	5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	3,5-Dibrompyridin (5b)		13c (70 %)
4	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	3,5-Dibrompyridin (5b)		13d (33 %)

Tabelle 5: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole **13**.

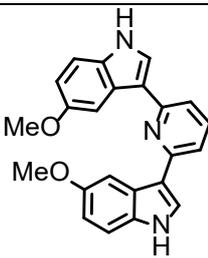
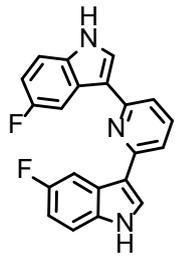
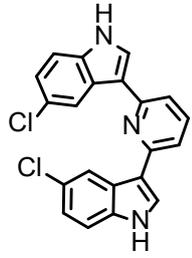
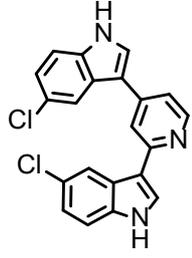
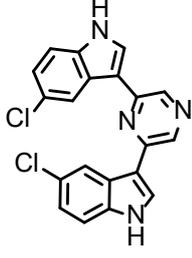
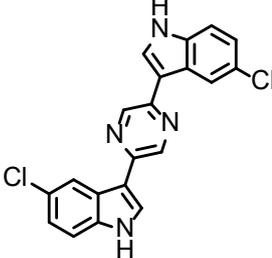
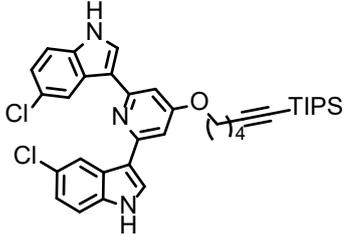
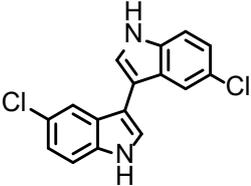
Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	Bisindol 13	Ausbeute (%)
5	3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrompyridin (5a)		13e (77 %)
6	5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	2,6-Dibrompyridin (5a)		13f (81 %)
7	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	2,6-Dibrompyridin (5a)		13g (82 %)
8	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	2,4-Dibrompyridin (5c)		13h (85 %)
9 ^b	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	2,6-Diiodpyrazin (5d)		13i (79 %)
10	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	2,5-Dibrompyrazin (5e)		13j (66 %)

Tabelle 5: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole **13**.

Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	Bisindol 13	Ausbeute (%)
11	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	2,6-Dibrom-4-((6-(TIPS)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (10f)		13k (31 %)
12	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)		13l (50 %)

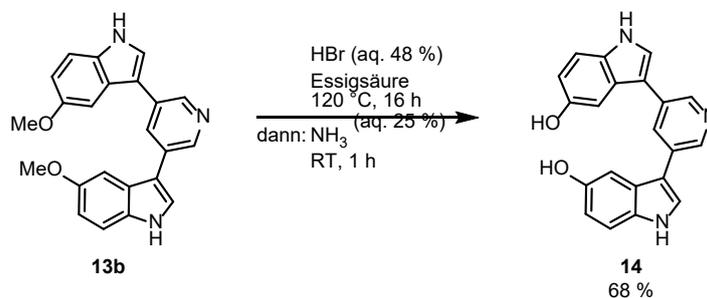
^a Lösungsmittel Suzuki-Kupplung: 3.0 mL Wasser, Lösungsmittel Entschützung: 4.0 mL Methanol,

^b Ansatzgröße: 0.70 mmol bezogen auf **2d**.

3.2.4 Synthese von Scalaridin A (**14**)

Pyridin-verbrückte Bisindole **13** sind Analoga des Naturstoffs Scalaridin A. Tasch konnte zeigen, dass der direkte Einsatz von 5-Hydroxy-substituierten Indolen in der MBSK-Sequenz nicht möglich ist, weswegen die Synthese des Naturstoffs nicht direkt über die Ein-Topf-Sequenz zugänglich ist. Die 5,5'-Dimethoxy-substituierte Verbindung **13b** kann als *O,O'*-dimethylgeschützte Vorstufe von Scalaridin A verstanden werden.

Die zweifache Demethylierung von Bisindol **13b** wurde mit Bromwasserstoffsäure in Essigsäure erreicht. So konnte der Naturstoff Scalaridin A (**14**) in einer Ausbeute von 68 % isoliert werden (**Schema 68**). Die Gesamtausbeute, ausgehend von 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1*H*-indol (**2b**) über zwei Schritte, beträgt 44 %.



Schema 68: Synthese von Scalaridin A (**14**).

Der Umsatz von **13b** zu **14** kann im ¹H-NMR-Spektrum durch das Verschwinden des Singulett der Methylgruppen (δ 3.82) und das Entstehen des Hydroxysignals (δ 8.80) nachvollzogen werden (**Abbildung 4**).

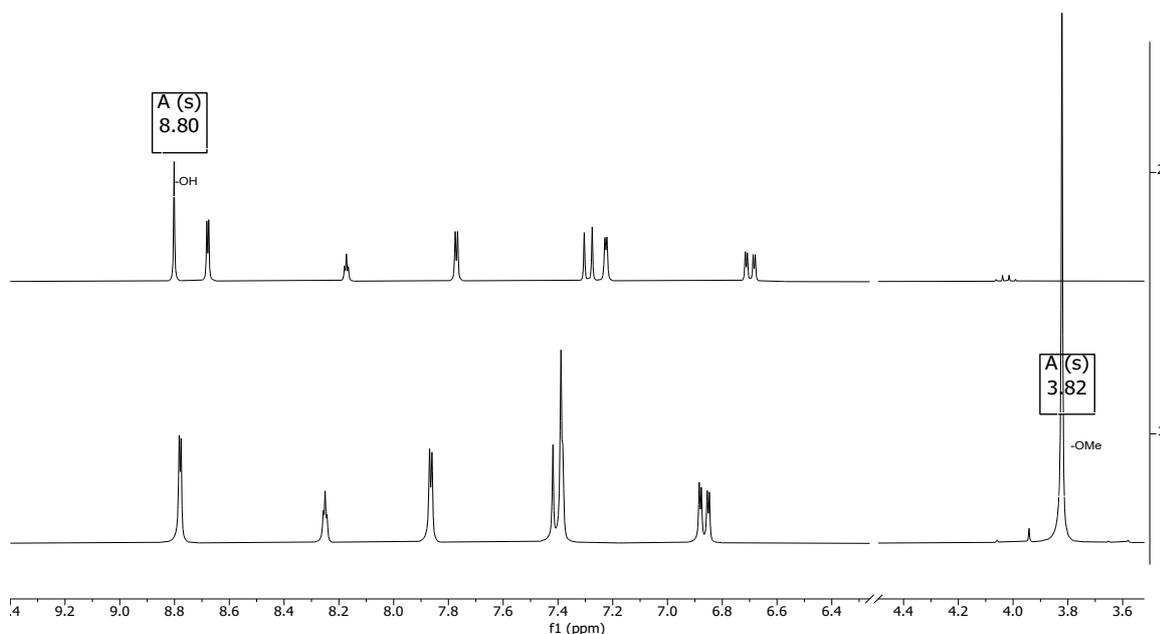


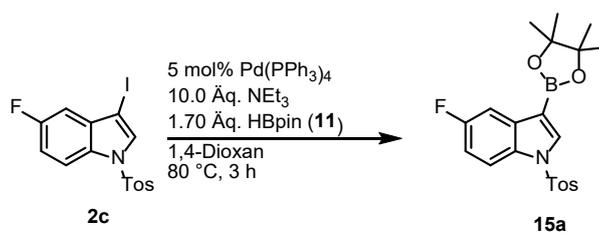
Abbildung 4: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren von Scalaridin A (**14**) (oben, 300 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6 , 298 K) und O,O' -Dimethylscalaridin A (**13b**) (unten, 300 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6 , 298 K).

3.2.5 Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen 12

Trotz der unbestreitbaren Vorteile der MBSK-Sequenz als effizientes Synthesewerkzeug zur Darstellung von Bi- und Triarylen ergeben sich Herausforderungen in Hinblick auf die Isolierung und Reinigung der Produkte. Mit drei Reaktionsschritten in einem Ein-Topf-Prozess entsteht eine komplexe Mischung aus verschiedenen Lösungsmitteln, Basen, Salzen und Nebenprodukten. Nach der säulenchromatographischen Isolierung der Bisindole bedarf es zum Teil weiterer, aufwändiger Reinigungsschritte, weswegen die Reaktionssequenz für die Synthese von Bisindolen optimiert werden sollte.

Das Ziel der Optimierung war es, die Entschützung der Bisindole aus dem Ein-Topf-Prozess zu exkludieren, um zum einen die Komplexität des Reaktionsgemischs zu reduzieren und zum anderen, um durch die stark veränderte Löslichkeit der *N*-Tosyl-geschützten Bisindole deren Reinigung zu erleichtern. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob ein Cosolvenz für die Suzuki-Kupplung nötig ist, oder beide Kreuzkupplungen in 1,4-Dioxan durchgeführt werden können.

Zunächst sollte die Konzentrationsunabhängigkeit der Masuda-Borylierung getestet werden. Jeweils 0.30 mmol 5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2c**) wurden in einer Masuda-Borylierung umgesetzt und die Lösungsmittelkonzentration variiert (**Schema 69**). Der Umsatz wurde über ^{19}F -NMR-Spektroskopie bestimmt. Dabei zeigt sich, dass die Borylierung in dem untersuchten Bereich von 0.20 bis 0.08 mol·L $^{-1}$ unabhängig von der verwendeten Lösungsmittelmenge ist (Tabelle 6) und nach drei Stunden etwa vollständigen Umsatz ergab (**Abbildung 5**).



Schema 69: Synthese von Pinakolyboronsäureester **15a**.

Tabelle 6: Konzentrationsabhängigkeit der Masuda-Borylierung.

Eintrag	1,4-Dioxan [mL]	Konzentration c [mol·L ⁻¹] ^a	Umsatz [%] ^b
1	1.50	0.20	96
2	2.60	0.12	96
3	3.75	0.08	96

^aKonzentration bezogen auf **2c**, ^bUmsatz bestimmt mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie.

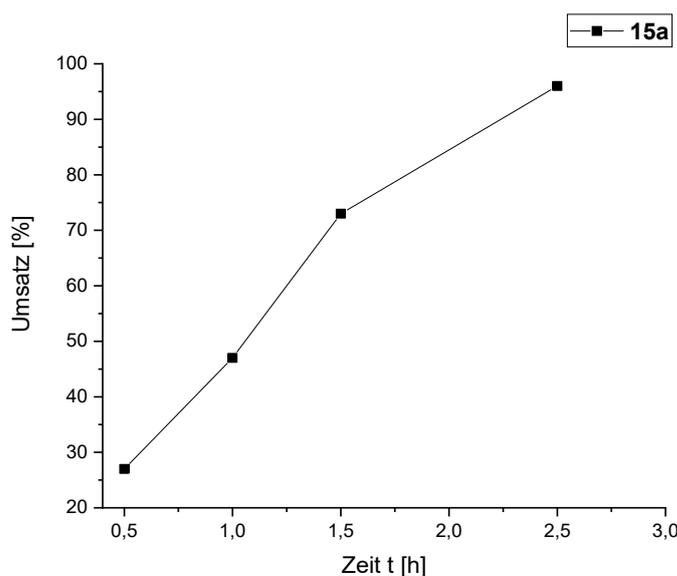
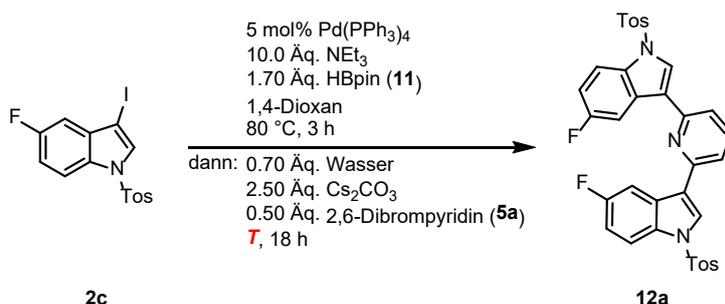


Abbildung 5: Der Reaktionsumsatz bei der Bildung von Pinakolyboronsäureester **15a** wurde mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Im nächsten Schritt sollte die Reaktionstemperatur während der Suzuki-Kupplung variiert und der Einfluss auf die isolierte Ausbeute beobachtet werden. Die Masuda-Borylierung wurde mit einer Lösungsmittelkonzentration von 0.10 mol·L⁻¹ durchgeführt. Nach vollständigem Umsatz wurden stöchiometrische Mengen Wasser zugegeben, um den Überschuss an Pinakolboran zu deaktivieren. Darüber hinaus wurde kein weiteres Lösungsmittel verwendet. Nach der Zugabe von Cäsiumcarbonat und 2,6-Dibrompyridin (**5a**) wurden die Ansätze bei verschiedenen Temperaturen 18 h lang gerührt (**Schema 70**).



Schema 70: Temperaturoptimierung zur Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

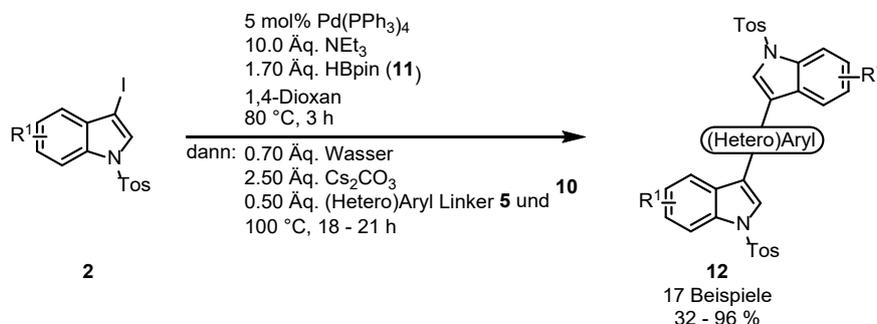
Bei einer Temperatur von 60 °C wurde das Produkt in einer Ausbeute von weniger als 10 % isoliert (**Tabelle 7**, Eintrag 1). Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 100 °C kann die Ausbeute auf bis zu 86 % erhöht werden (Eintrag 3), bevor es bei höheren Temperaturen wieder zu einer Abnahme kommt (Eintrag 4).

Tabelle 7: Zusammenfassung der Temperaturoptimierung zur Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

Eintrag	Reaktionstemperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	60	<10
2	80	55
3	100	86
4	120	79

Das *N*-Tosyl-geschützte Bisindol **12a** wurde säulenchromatographisch isoliert. Als großer Vorteil gegenüber den ursprünglichen Bedingungen stellte sich heraus, dass die unterschiedliche Polarität der geschützten Bisindole es erlaubt, Pinakol, welches bei der Desaktivierung von Pinakolboran als Nebenprodukt entsteht, vollständig durch Suspension in Ethanol entfernt werden kann.

Die optimierten Reaktionsbedingungen sind in **Schema 71** dargestellt.



Schema 71: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

Es konnten 17 Verbindungen in Ausbeuten von 32 - 96 % dargestellt werden (**Tabelle 8**)

Tabelle 8: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12**.

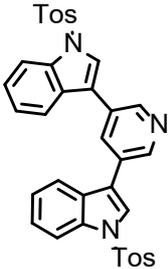
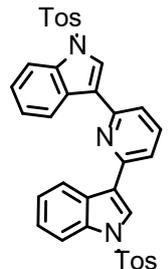
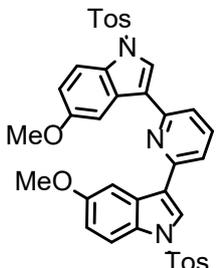
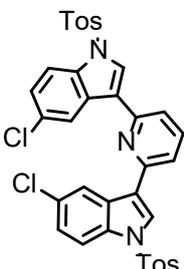
Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 14	Ausbeute (%)
1	5-Fluor-3-iod-1-tosyl- <i>1H</i> -indol (2c)	2,6-Dibrompyridin (5a)		12a (86 %)
2	3-iod-1-tosyl- <i>1H</i> -indol (2a)	3,5-Dibrompyridin (5b)		12b (85 %)
3	3-iod-1-tosyl- <i>1H</i> -indol (2a)	2,6-Dibrompyridin (5a)		12c (73 %)
4	3-iod-5-methoxy-1-tosyl- <i>1H</i> -indol (2d)	2,6-Dibrompyridin (5a)		12d (32 %)
5	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- <i>1H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrompyridin (5a)		12e (66 %)

Tabelle 8: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12**.

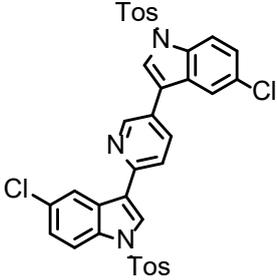
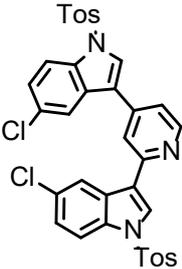
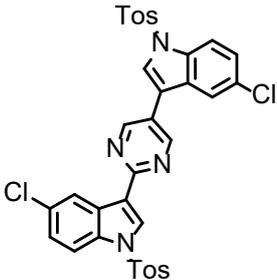
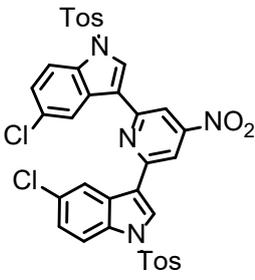
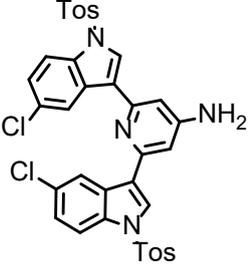
Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 14	Ausbeute (%)
6	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,5-Dibrompyridin (5f)		12f (62 %)
7	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,4-Dibrompyridin (5c)		12g (96 %)
8	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	5-Brom-2- iodopyrimidin (5g)		12h (75 %)
9	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4- nitropyridin (8)		12i (59 %)
10	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4- aminopyridin (5h)		12j (51 %)

Tabelle 8: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12**.

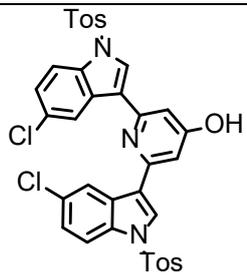
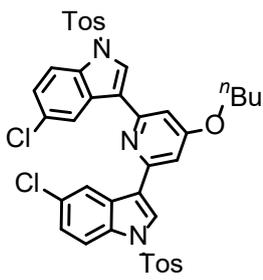
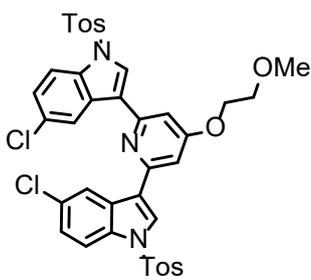
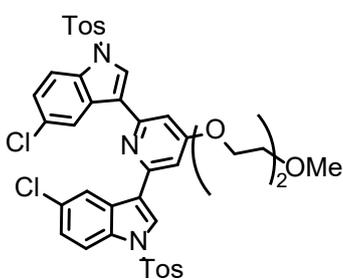
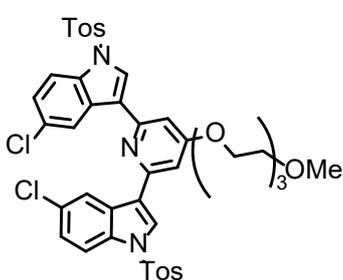
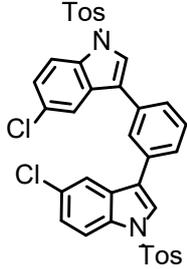
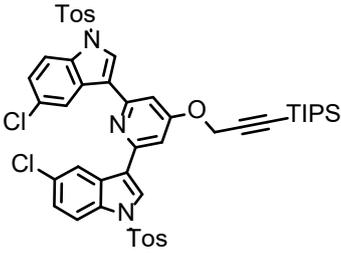
Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 14	Ausbeute (%)
11	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4- hydroxypyridin (5i)		12k (48 %)
12	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4- butoxypyridin (10a)		12l (51 %)
13	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4-(2- methoxyethoxy)- pyridin (10b)		12m (58 %)
14	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4-(2-(2- methoxyethoxy)- ethoxy)pyridin (10c)		12n (73 %)
15	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4-(2-(2- (2-methoxyethoxy)- ethoxy)ethoxy)- pyridin (10d)		12o (81 %)

Tabelle 8: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12**.

Eintrag	Indol 2	(Hetero)Aryl Linker 5 und 10	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 14	Ausbeute (%)
16	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	1,3-Diiodbenzol (5j)		12p (73 %)
17	5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2b)	2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyridin (10h)		12q (90 %)

3.2.6 Strukturaufklärung der *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12**

Die Struktur der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12** wurde über NMR-Experimente belegt. Dazu wurden IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massenspektren in Kombination mit HPLC-Chromatogrammen aufgenommen.

Beispielhaft wird die Struktur anhand von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12e**) erläutert. Aufgrund der symmetrischen Struktur der Verbindung sind im ¹H-NMR-Spektrum acht Signale zu finden (**Abbildung 6**).

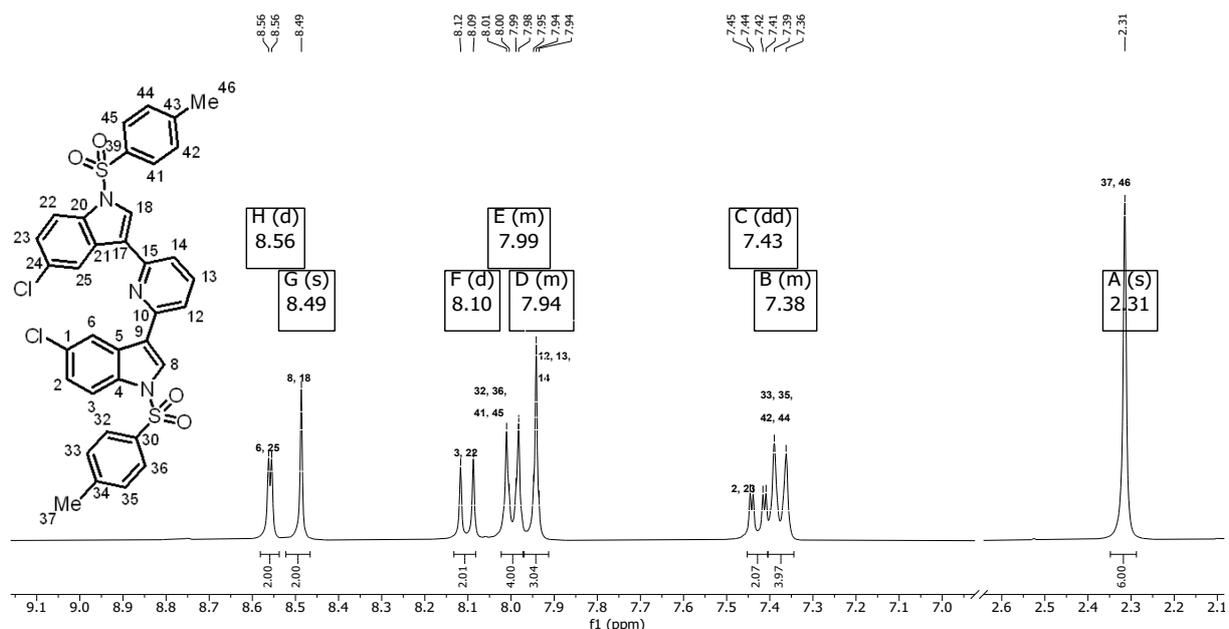


Abbildung 6: Lokantensatz und Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

Bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.31 liegt ein Singulett mit einem Integral von 6, das charakteristisch für die Methylgruppe der Tosyl-Schutzgruppen ist und den Wasserstoffkernen H^{37} und H^{46} zugeordnet werden kann. Die Wasserstoffkerne am Benzolring der Tosyl-Schutzgruppen liegen in einem $[\text{AX}]_2$ -Spinsystem vor und erzeugen charakteristische Multiplikts. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.38 kann den Kernen H^{33} und H^{35} bzw. H^{42} und H^{44} zugeordnet werden und liegt aufgrund der Nähe zur elektronenschiebenden Methylgruppe abgeschirmt weiter hochfeldverschoben. Das Multipllett bei einer Verschiebung von δ 7.99 wird von den Wasserstoffkernen H^{32} und H^{36} bzw. H^{41} und H^{45} erzeugt. Durch die Rotation um die Stickstoff-Schwefel-Bindung kommen die Kerne in die räumliche Nähe zu den Kernen H^2 (H^{23}), H^3 (H^{22}) und H^8 (H^{18}), was durch Kreuzpeaks im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum zu belegt werden kann (**Abbildung 7**). Das Dublett eines Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.43 kann aufgrund der charakteristischen Multiplizität den Wasserstoffkernen H^2 und H^{23} zugeordnet werden. Die Kerne koppeln mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz mit Wasserstoffkern H^3 bzw. H^{22} , die zusammen ein Dublett bei einer Verschiebung von δ 8.10 erzeugen sowie mit einer Kopplungskonstante von $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz mit Wasserstoffkern H^6 bzw. H^{25} , die ein Dublett bei einer Verschiebung von 8.56 erzeugen. Das Signal der Wasserstoffkerne H^{12} bzw. H^{14} überlagert mit dem Signal des Wasserstoffkerns H^{13} zu einem Multipllett mit einem Integral von 3 bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.94. Im NOESY-Spektrum ist eine Wechselwirkung mit den Wasserstoffkernen H^8 und H^{18} zu beobachten, die zusammen ein Singulett bei einer Verschiebung von δ 8.49 erzeugen (**Abbildung 7**).

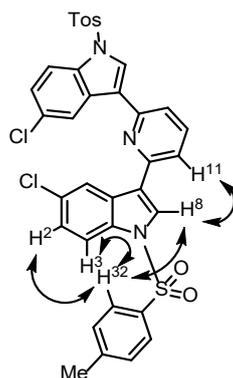


Abbildung 7: Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der abgebildeten Wasserstoffkerne im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von 2,6-Bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12e**).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **12e** sind 16 Signale zu finden (**Abbildung 8**). Unter Zuhilfenahme von DEPT-135-, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren konnten die Signale den entsprechenden Kohlenstoffkernen zugeordnet werden.

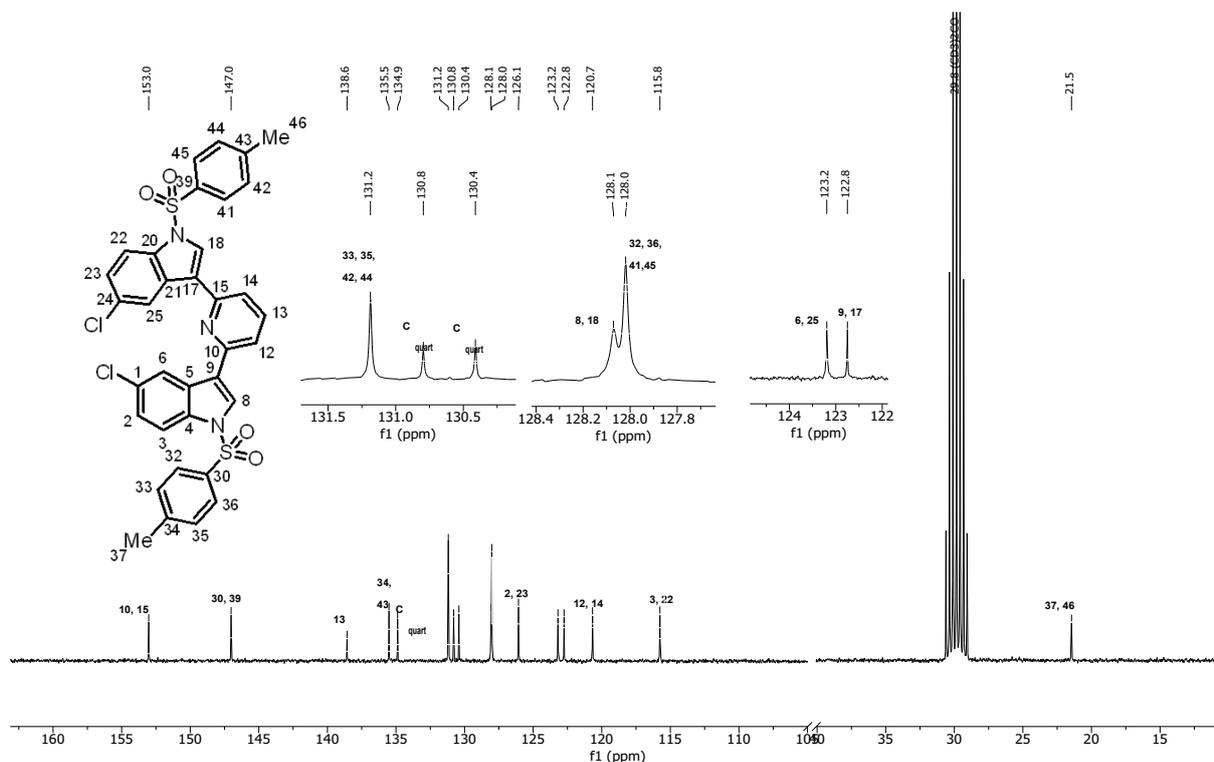


Abbildung 8: Lokantensatz und Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von 2,6-Bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 21.5$ wird durch die Kohlenstoffkerne C^{37} und C^{46} der Methylgruppen erzeugt. Über den Vergleich der $^1J_{\text{HC}}$ -Kopplungen der Kohlenstoffkerne zu den entsprechenden Wasserstoffkernen konnten mit dem HSQC-Spektrum die Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 115.8$ (C^2 , C^{22}), 120.7 (C^{12} , C^{14}), 123.2 (C^6 , C^{25}), 126.1 (C^2 , C^{22}), 128.0 (C^{32} , C^{36} , C^{41} , C^{45}), 128.1 (C^8 , C^{18}), 131.2 (C^{33} , C^{35} , C^{42} , C^{44}) und 138.6 (C^{13}) zugeordnet werden. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung

von δ 122.8 kann den Kohlenstoffkernen C⁹ und C¹⁵ zugeordnet werden, da im HMBC-Spektrum eine Kopplung zu den Kernen C⁸ bzw. C¹⁸ sowie den Kernen C¹³ und C¹² bzw. C¹⁴ zu beobachten ist. Kohlenstoffkerne C³⁴ und C⁴³ koppeln mit den Kernen C³³ und C³⁵ bzw. C⁴² und C⁴⁴ und erzeugen ein Signal bei einer Verschiebung von δ 135.5. Kohlenstoffkerne C³⁰ bzw. C³⁹ koppeln wiederum mit den Kernen C³² und C³⁶ bzw. C⁴¹ und C⁴⁵ und erzeugen ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 147.0. Das am weitesten tieffeldverschobene Signal liegt bei einer Verschiebung von δ 153.0 und kann den Kohlenstoffkernen C¹⁰ bzw. C¹⁵ zugeordnet werden. Die Kohlenstoffkerne C¹, C⁴ und C⁵ lassen sich mithilfe des HMBC-Spektrums nicht weiter unterscheiden.

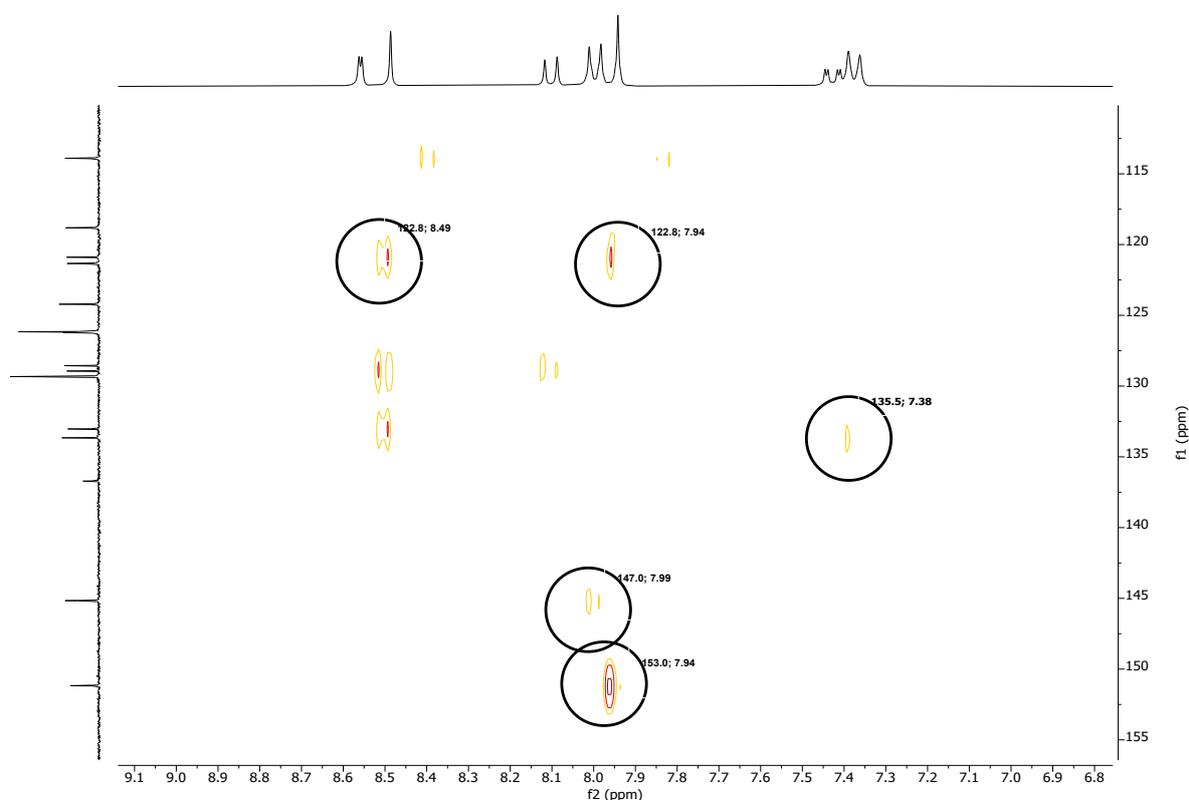


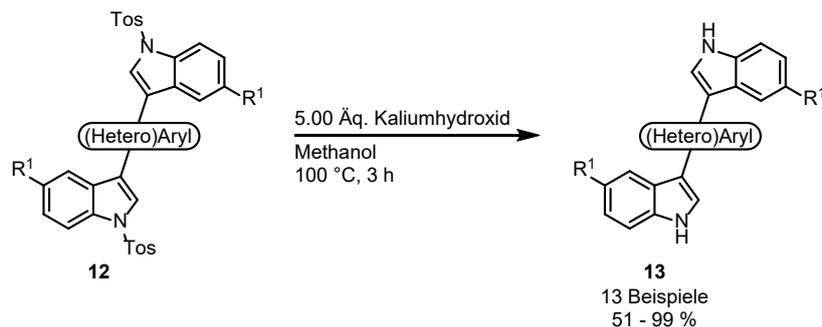
Abbildung 9: Ausschnitt des ¹H,¹³C-HMBC-Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

3.2.7 Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via

Detosylierung

Da die Tosyl-Schutzgruppe entfernt werden muss, damit die Bisindole starke antibiotische Aktivität zeigen (siehe Kapitel 3.2.16.2) müssen die *N*-Tosyl-geschützten Bisindole **12** in einer separaten Reaktion entschützt werden. Die Verbindungen **12** wurden mit Kaliumhydroxid in Methanol zum Rückfluss erhitzt und konnten anschließend säulenchromatographisch isoliert werden. Als Eluent wurde ein Gemisch aus Dichlormethan, Methanol und

Ammoniak (aq. 25 %) verwendet. Mit dieser Vorschrift wurden 13 Bisindole **13** in Ausbeuten von 51 - 99 % dargestellt (**Schema 72**).



Schema 72: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von Bisindolen **13** via Detosylierung.

Die synthetisierten Verbindungen **13** sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der synthetisierten Bisindole **13** via Detosylierung.

Eintrag	N-Tosyl Bisindol 12	Bisindol 13	Ausbeute (%)
1	12b		13a (99 %)
2	12a		13f (75 %)
3	12e		13g (85 %)
4	12g		13h (86 %)

Tabelle 9: Zusammenfassung der synthetisierten Bisindole **13** via Detosylierung.

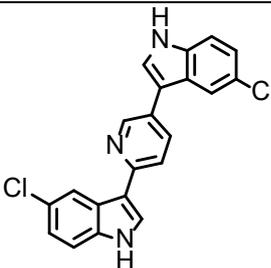
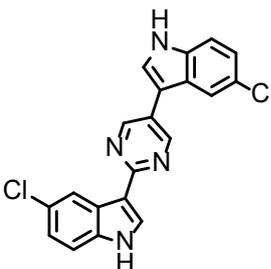
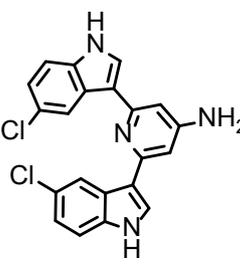
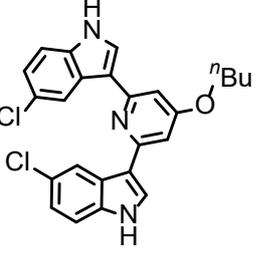
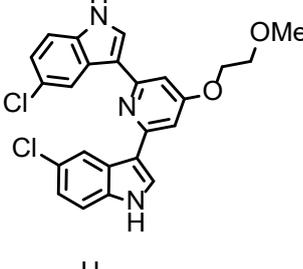
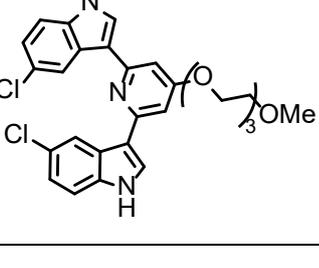
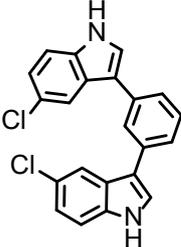
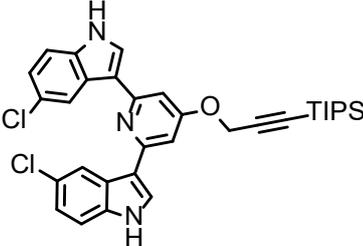
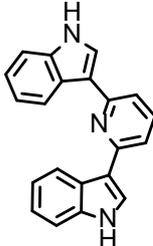
Eintrag	N-Tosyl Bisindol 12	Bisindol 13	Ausbeute (%)
5	12f		13m (58 %)
6	12h		13n (51 %)
7	12j		13o (77 %)
8	12l		13p (62 %)
9	12m		13q (57 %)
10	12o		13r (93 %)

Tabelle 9: Zusammenfassung der synthetisierten Bisindole **13** via Detosylierung.

Eintrag	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 12	Bisindol 13	Ausbeute (%)
11	12p		13s (81 %)
12	12q		13t (90 %)
13	12c		13u (93 %)

3.2.8 Strukturaufklärung der *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole **13**

Die Struktur der synthetisierten *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole **13** wurde über NMR-Experimente belegt. Dazu wurden IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massenspektren in Kombination mit HPLC-Chromatogrammen aufgenommen.

Beispielhaft wird die Struktur anhand von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) erläutert. Durch den symmetrischen Charakter der Verbindung erscheinen sieben Signale im ¹H-NMR-Spektrum (**Abbildung 10**).

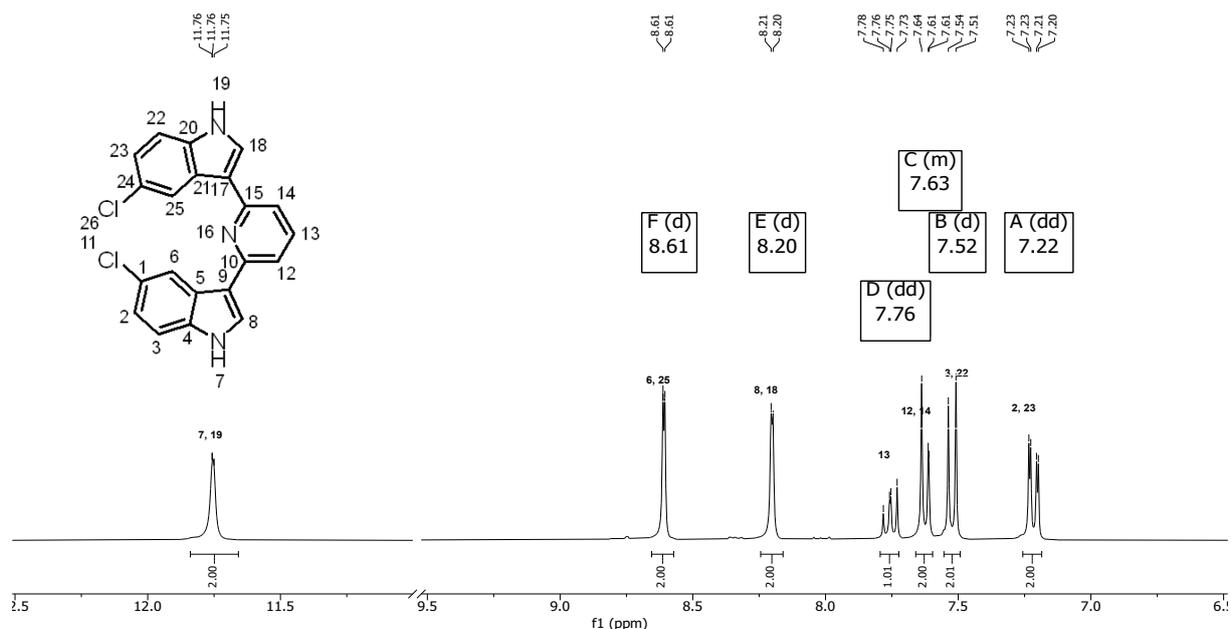


Abbildung 10: Lokantensatz und Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

Bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.22 liegt ein Dublett eines Dubletts. Das Signal kann über den Vergleich der Kopplungskonstanten der Wasserstoffkerne H² und H²³ zugeordnet werden. Der Kern koppelt mit einer Kopplungskonstante von ${}^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz mit den Kernen H⁶ bzw. H²⁵, die zusammen ein Duplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.61 erzeugen. Die Wasserstoffkerne H² und H²³ koppeln ebenfalls mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz zu den Kernen H³ bzw. H²², die ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.52 erzeugen. Bei einer Verschiebung von δ 7.58 bis 7.66 liegt ein Multiplett, das den Kernen H¹² und H¹⁴ zugeordnet werden kann. Aufgrund der freien Drehbarkeit um die Bindung zwischen Indol und Pyridin kann im ¹H,¹H-NOESY-Spektrum eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung der Kerne H¹² und H¹⁴ mit den Kernen H⁸ und H¹⁸ sowie mit den Kernen H⁶ und H²⁵ detektiert werden (**Abbildung 11**). Im NOESY-Spektrum kann ebenfalls eine Wechselwirkung zum Wasserstoffkern H¹³ gefunden werden, der ein Dublett eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.76 erzeugt (**Abbildung 11**). Da der Kern in der C₂-Symmetrieachse liegt, kann das Signal aufgrund des Integrals von 1.00 eindeutig zugeordnet werden. Die Kerne H⁸ und H¹⁸ erzeugen ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.20. Die Kerne koppeln mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz mit den Wasserstoffkernen NH⁷ bzw. NH¹⁹. Dazu kann im ¹H,¹H-NOESY-Spektrum ein Kreuzpeak zwischen den Kernen H⁸ bzw. H¹⁸ und den Kernen H⁷ bzw. H¹⁹ sowie den Kernen H¹² bzw. H¹⁴ gefunden werden (**Abbildung 11**). Die an das Indolstickstoffatom gebundenen Wasserstoffkerne NH⁷ und NH¹⁹ erzeugen ein Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 11.69 bis 11.80.

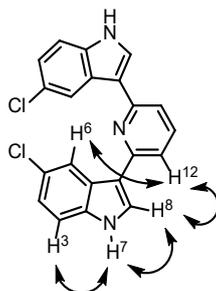


Abbildung 11: Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der abgebildeten Wasserstoffkerne im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **13g** sind 11 Signale zu finden. Unter Zuhilfenahme von DEPT-135-, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren konnten die Signale den entsprechenden Kohlenstoffkernen zugeordnet werden (**Abbildung 12**).

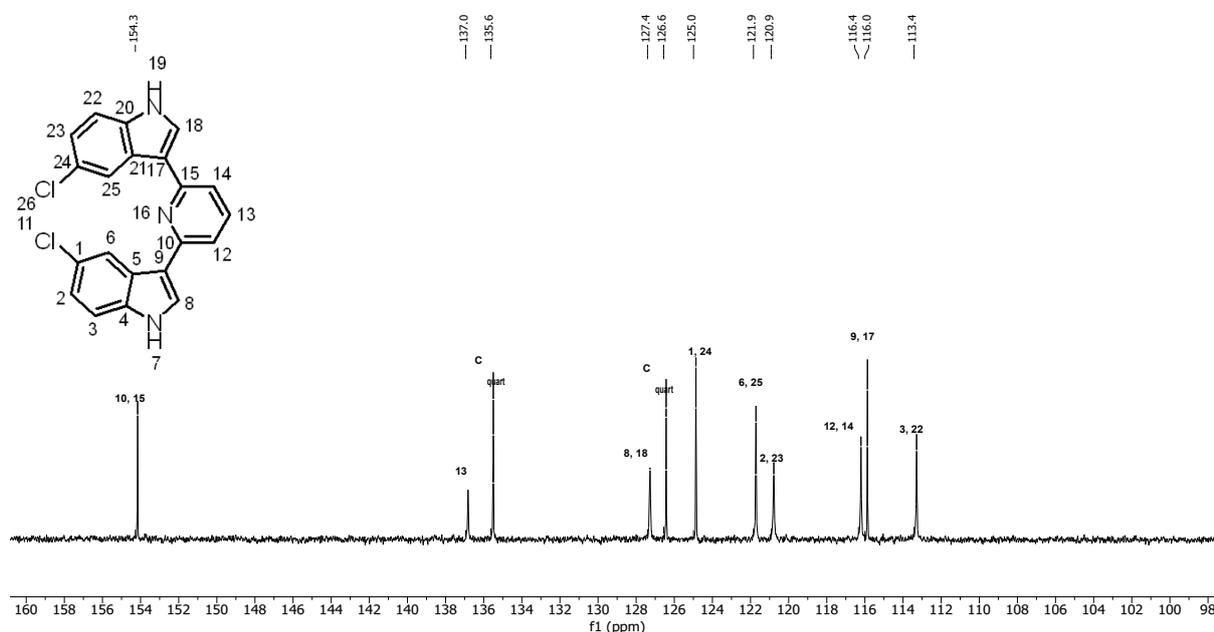


Abbildung 12: Lokantensatz und Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

Aus den Kreuzpeaks im HSQC-Spektrum konnten über die $^1J_{\text{HC}}$ -Kopplungen der Kohlenstoffkerne zu den entsprechenden Wasserstoffkernen die Signale bei einer chemischen Verschiebung von δ 113.4 ($\text{C}^3, \text{C}^{22}$), 116.4 ($\text{C}^{12}, \text{C}^{14}$), 120.9 ($\text{C}^2, \text{C}^{23}$), 127.4 ($\text{C}^8, \text{C}^{18}$) und 137.0 (C^{13}) zugeordnet werden (**Abbildung 13**). Für den Kohlenstoffkern C^6 ist kein Kreuzpeak zu sehen. Mit dem DEPT-135-Spektrum kann der verbleibende tertiäre Kohlenstoffkern C^6 bzw. C^{25} dem Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 121.9 zugeordnet werden. Im $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ HMBC-Spektrum ist eine Kopplung zwischen dem Kohlenstoffkern bei einer chemischen Verschiebung von δ 116.0 und den Wasserstoffkernen $\text{H}^6, \text{NH}^7, \text{H}^8$ und H^{12} zu sehen. Das Signal kann dem Kern C^9 bzw. C^{17} zugeordnet werden. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 125.0 kann dem Kohlenstoffkern C^1 bzw. C^{24} zugeordnet

werden, da im HMBC-Spektrum Kreuzpeaks zu den Wasserstoff-Kernen H², H³ und H⁶ zu sehen sind. Die Wasserstoffkerne H¹² und H¹³ koppeln mit Kohlenstoffkern C¹⁰ bzw. C¹⁵, die das tieffeldverschobene Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 154.3 erzeugen (**Abbildung 14**). Die Kohlenstoffkerne C⁴ und C⁵ sind im HMBC-Spektrum nicht zu unterscheiden.

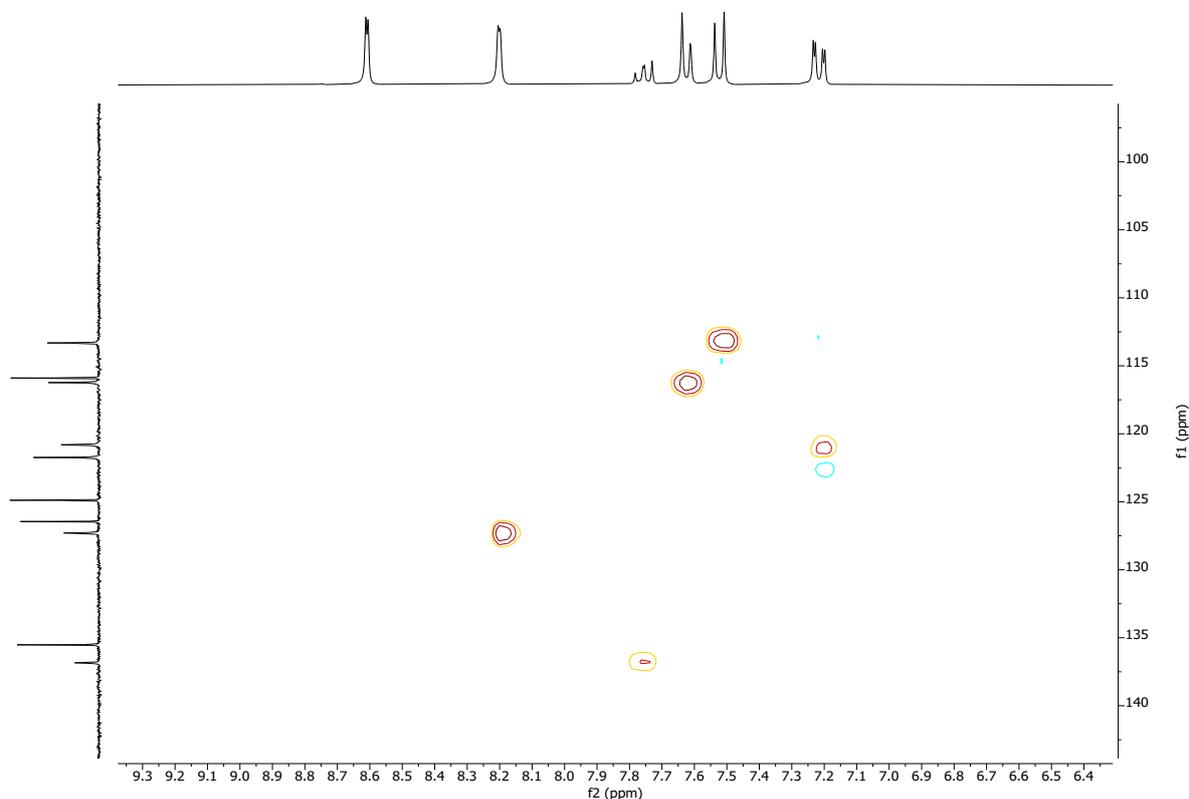


Abbildung 13: Ausschnitt des ¹H,¹³C-HSQC-Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

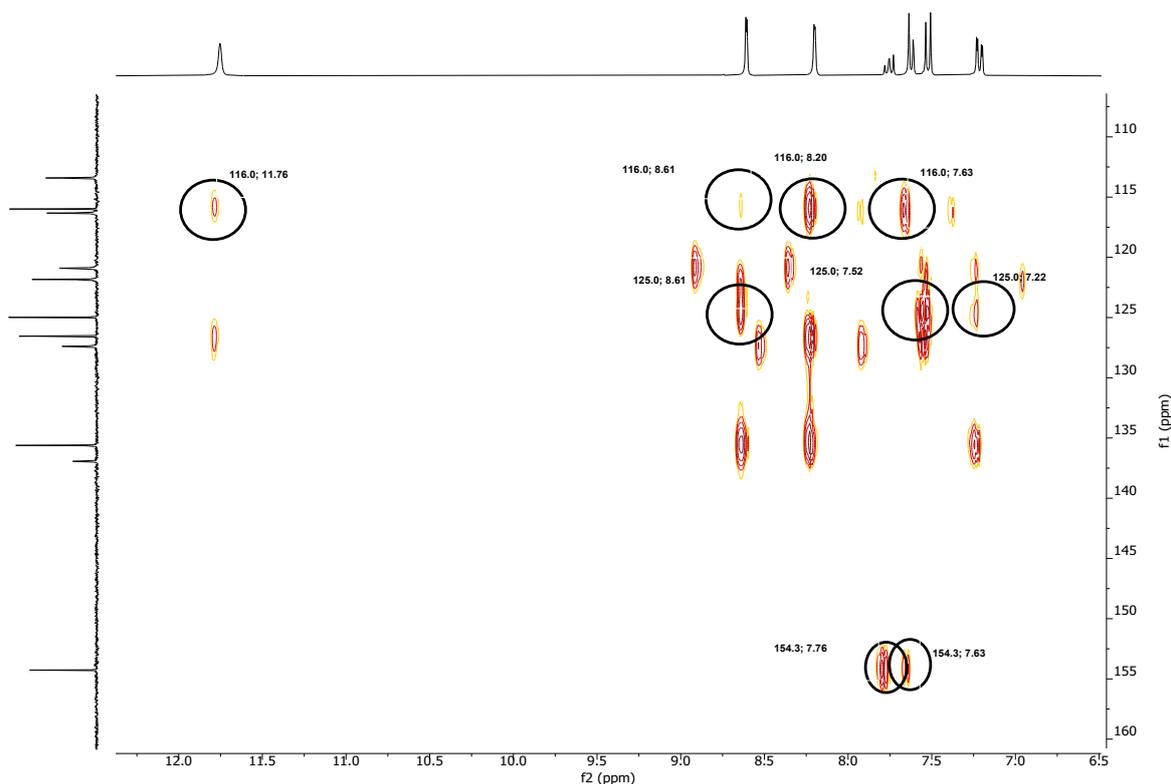


Abbildung 14: Ausschnitt des ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrums von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

Die Struktur und Konformation der Bisindole konnte durch eine Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden (**Abbildung 15**). Die Indol-Teile zeigen im gefundenen energetischen Minimum in dieselbe Richtung und sind mit einem Dihedralwinkel von $165,1^\circ$ (C^5 , C^8 , C^9 , C^{10}) aus der Ebene, in der der Pyridin-Linker liegt, gedreht.

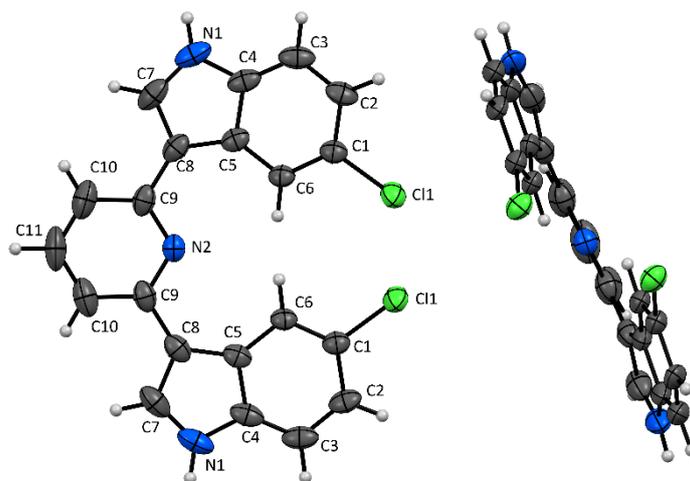


Abbildung 15: Molekulare Struktur von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) im Kristall.

Quantenchemische Rechnungen geben den experimentellen Befund in guter Näherung wieder (**Abbildung 16**). Für die gefundene Konformation konnte mit TD-DFT-Rechnungen

(B3LYP 6-31++G**, unter Verwendung von PCM mit Ethanol als Solvenz wie in Gaussian 16 implementiert)^[174] ein Minimum bestimmt werden. Der berechnete Dihedralwinkel beträgt 156.3°.

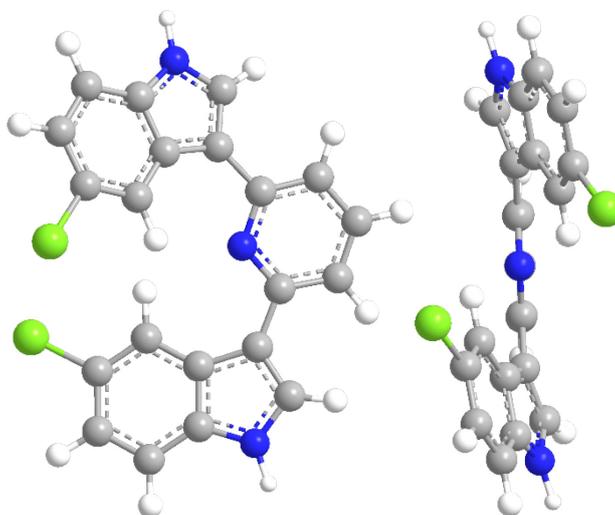
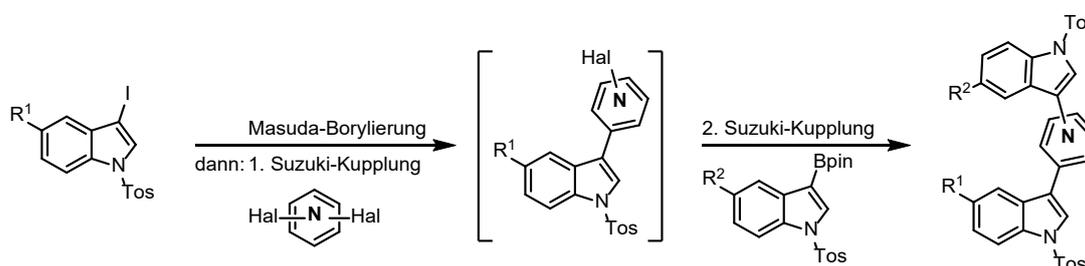


Abbildung 16: Berechnete Konformation von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**). Gaussian 16, Revision A.03, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016. B3LYP 6-31++G**, PCM mit Ethanol als Solvenz.^[174]

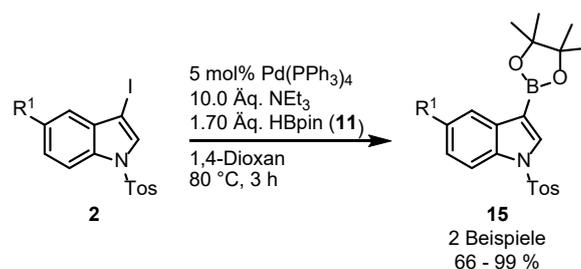
3.2.9 Synthese von unsymmetrisch-substituierten Bisindolen 18

Um weitere Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufstellen zu können, sollten unsymmetrisch-substituierte Bisindole synthetisiert werden. Allgemein sollte dafür ein Indol **2** in den entsprechenden Boronsäureester übergeführt werden und anschließend äquimolar mit einem dihalogenierten Linker umgesetzt werden. Nach vollständiger, selektiv an einer bevorzugten Position abgelaufenen, Reaktion sollte ein zweiter, zuvor hergestellter Boronsäureester äquimolar zugegeben werden, damit eine zweite Suzuki-Kupplung an der zweiten halogenierten Position ablaufen kann (**Schema 73**).



Schema 73: Allgemeine Skizze zur Synthese von unsymmetrisch-substituierten Bisindolen.

Die Boronsäureester **15** konnten mit den Standardbedingungen aus den Indolen **2** über eine Masuda-Borylierung hergestellt werden. Die Produkte wurden säulenchromatographisch isoliert, wobei darauf zu achten war, die Menge Kieselgel gering zu halten. Lange Verweilzeit der Pinakolyboronsäureester auf der Kieselgelsäule gingen mit Ausbeuteverlusten einher. Zwei Beispiele wurden in Ausbeuten von 66 - 99 % synthetisiert.



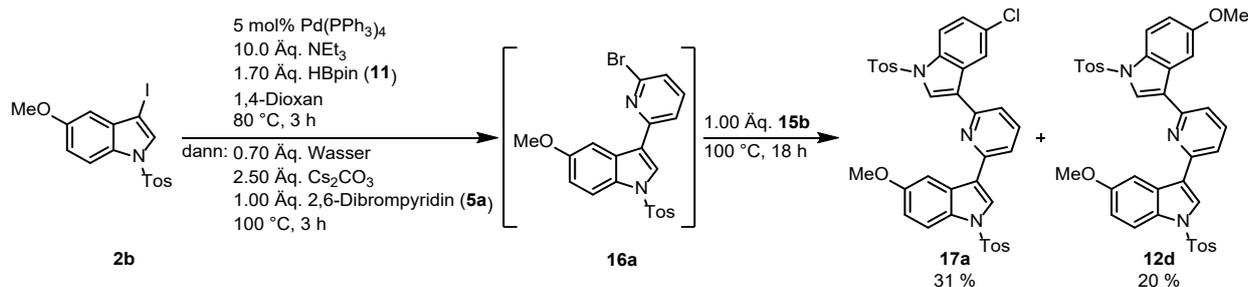
Schema 74: Synthese von Pinakolyboronsäureestern **15**.

Die synthetisierten Pinakolyboronsäureester **15** sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Zusammenfassung der synthetisierten Pinakolyboronsäureester **15**.

Eintrag	Indol 2	Boronsäureester 15	Ausbeute (%)
1	5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)		15a (66 %)
2	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)		15b (99 %)

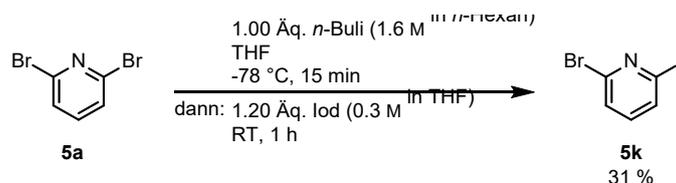
In einem ersten Versuch wurde untersucht, ob die erste Suzuki-Kupplung signifikant schneller abläuft als die Zweite und somit der dibromierte Linker **5a** äquimolar eingesetzt werden kann und eine Reaktion selektiv nur an einer Position abläuft. Das Indol **2b** wurde unter Standardbedingungen zum entsprechenden Boronsäureester umgesetzt. Für die Suzuki-Kupplung wurde 2,6-Dibrompyridin (**5a**) äquimolar eingesetzt. Die Lösung wurde bei 100 °C 3 h gerührt, bevor der vollständige Umsatz von **2b** mittels Dünnschichtchromatographie detektiert werden konnte. Nach der Zugabe des zweiten Pinakolyboronsäureesters **15b** wurde der Ansatz bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Nach der säulenchromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt **17a** mit einer Ausbeute von 31 % synthetisiert wurde (**Schema 75**). Allerdings wurde mit einer Ausbeute von 20 % ebenfalls das symmetrisch-substituierte Bisindol **12d** synthetisiert. Die Verwendung von 2,6-Dibrompyridin (**5a**) führt also zu keiner Selektivität, weshalb sie Synthesestrategie im Folgenden angepasst werden muss.



Schema 75: Erster Versuch der Synthese von unsymmetrisch-substituierten Bisindolen **17**.

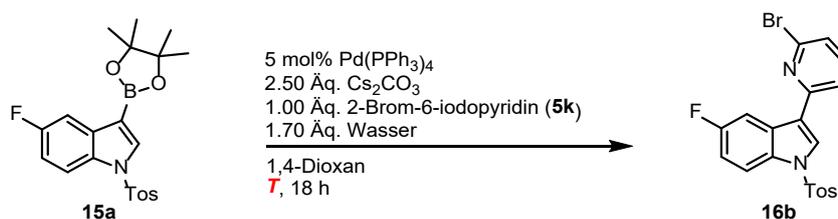
Um die erste Suzuki-Kupplung seitenselektiv durchführen zu können, sollten sich die unterschiedlichen Reaktivitäten der Halogene in Kreuzkupplungsreaktionen zunutze gemacht und 2-Brom-6-iodopyridin (**5k**) als Linker verwendet werden.

2,6-Dibrompyridin (**5a**) wurde mit *n*-Butyllithium einfach lithiiert und die Organolithiumverbindung *in situ* mit einer Lösung aus Iod in THF umgesetzt. So konnte 2-Brom-6-iodopyridin (**5k**) in einer Ausbeute von 31 % isoliert werden (**Schema 76**).



Schema 76: Synthese von 2-Brom-6-iodopyridin (**5k**).

In einer kurzen Optimierungsstudie sollte die Reaktionstemperatur gefunden werden, bei der die oxidative Addition der Suzuki-Kupplung selektiv über das Iodid abläuft. Boronsäureester **15a** wurde unter Standard-Suzuki-Bedingungen bei verschiedenen Temperaturen mit einem Äquivalent **5k** umgesetzt (**Schema 77**).



Schema 77: Temperaturoptimierung der seitenselektiven Suzuki-Kupplung.

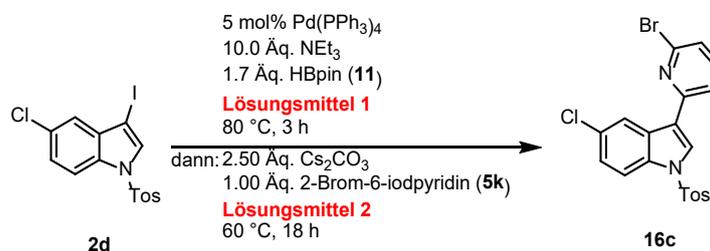
Mittels GC/MS-Analyse wurde qualitativ nach 18 h untersucht, bei welcher Temperatur Boronsäureester **15a** vollständig umgesetzt und Verbindung **16b** gebildet wurde. Ab einer Reaktionstemperatur von 40 °C bildete sich Produkt **16b** (Tabelle 11, Eintrag 2) und ab einer Reaktionstemperatur von 60 °C konnte der Boronsäureester **15a** nach 18 h nicht mehr detektiert werden (Eintrag 4). Als Temperatur für weitere Optimierungsschritte wurde folglich 60 °C gewählt.

Tabelle 11: Qualitative Temperaturoptimierung der seitenselektiven Suzuki-Kupplung.

Eintrag	Temperatur T [°C]	Boronsäureester 15a ^a	Produkt 16b ^a
1	30	ja	nein
2	40	ja	ja
3	50	ja	ja
4	60	nein	ja

^a Umsatz von **15a** und Bildung von **16b** detektiert via GC/MS-Analyse.

Unter Standardbedingungen mit 1,4-Dioxan als Lösungsmittel für Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung konnte **16c** lediglich in einer Ausbeute von 49 % isoliert werden (**Schema 78**; Tabelle 12, Eintrag 1).

**Schema 78:** Lösungsmitteloptimierung der seitenselektiven Suzuki-Kupplung.

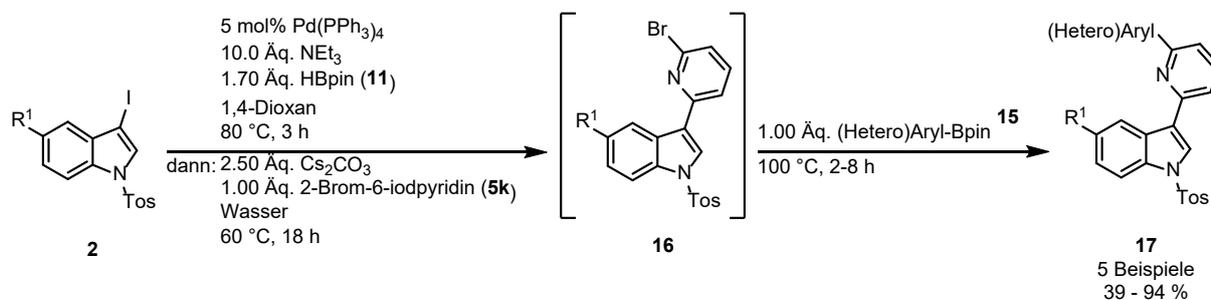
Damit in der Reaktionssequenz kein symmetrisches Bisindol als Nebenprodukt entsteht, muss der Umsatz in der ersten Suzuki-Kupplung nahezu vollständig sein. Infolgedessen wurden verschiedene polare Cosolvenzien für den zweiten Reaktionsschritt zugegeben. Methanol eignete sich nicht, da die Tosylschutzgruppe nach 18 h vollständig abgespalten wurde (Tabelle 2, Eintrag 2). Mit Acetonitril konnte die Ausbeute von **16c** auf 58 % erhöht werden, während Wasser eine isolierte Ausbeute von 84 % lieferte (Einträge 3 - 4). Bei der Variation der Lösungsmittelverhältnisse zeigte sich, dass das Lösungsmittelgemisch 1,4-Dioxan/Wasser im Verhältnis 1:2 mit 94 % isolierter Ausbeute die optimalen Bedingungen lieferte (Eintrag 6).

Tabelle 12: Lösungsmitteloptimierung der seitenselektiven Suzuki-Kupplung.

Eintrag	Lösungsmittel 1 (mL)	Lösungsmittel 2 (mL)	Konzentration ^a [mol · L ⁻¹]	isolierte Ausbeute
1	1,4-Dioxan (5 mL)	-	0.1	49 %
2	1,4- Dioxan (2.5 mL)	Methanol (2.5 mL)	0.1	- ^b
3	1,4- Dioxan (2.5 mL)	Acetonitril (2.5 mL)	0.1	58 %
4	1,4- Dioxan (2.5 mL)	Wasser (2.5 mL)	0.1	84 %
5	1,4- Dioxan (5 mL)	Wasser (2.5 mL)	0.06	83 %
6	1,4- Dioxan (2.5 mL)	Wasser (5 mL)	0.06	93 %

^a bezogen auf **2d** in der Suzuki-Kupplung, ^b Methanol führte zu vollständiger Detosylierung.

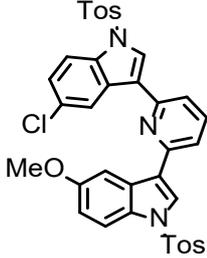
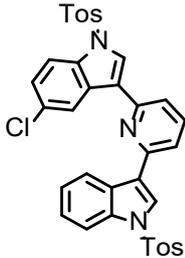
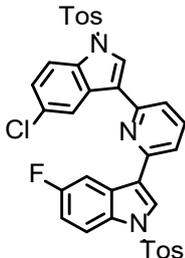
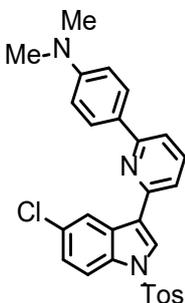
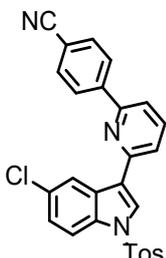
Die optimierten Reaktionsbedingungen der ersten Suzuki-Kupplung sollten nun in das Ein-Topf-Verfahren implementiert werden, sodass mit der Borylierung und den zwei Suzuki-Kupplungen insgesamt drei sequenziell katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen kombiniert werden können. Ausgehend von 3-Iodindol **2** wurde zuerst der entsprechende Boronsäureester **15** gebildet, der ohne Isolierung mit 2-Brom-6-iodpyridin (**5k**) in der seitenselektiven Suzuki-Kupplung zu Intermediat **16** umgesetzt wurde. **16** konnte dann im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens mit einem zweiten Boronsäureester **15** bei 100 °C in 2 bis 8 h zu unsymmetrisch-substituierten *N*-Tosyl-geschützten (Bis)Indolen **17** umgesetzt werden. Es wurden fünf Beispiele in Ausbeuten von 39 - 94 % dargestellt (**Schema 79**).



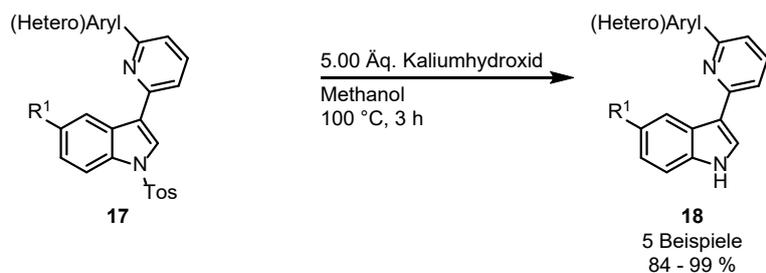
Schema 79: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von unymmetrisch-verbrückten *N*-Tosyl-geschützten (Bis)Indolen **17**.

Die synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten unymmetrischen (Bis)Indole **17** sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten (Bis)Indole **17**.

Eintrag	Indole 2	Boronsäureester 18	(Bis)Indol 20	Ausbeute (%)
1	3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	5-Chlor-3-(Bpin)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (15b)		17a (73 %)
2	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2a)	5-Chlor-3-(Bpin)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (15b)		17b (94 %)
3	5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	5-Chlor-3-(Bpin)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (15b)		17c (88 %)
4	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(Bpin)anilin (15c)		17d (38 %)
5	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	4-(Bpin)benzonnitril (15d)		17e (43 %)

Die geschützten Verbindungen **17** konnten analog zur Detosylierung von Bisindolen **12** mit Kaliumhydroxid in Methanol zu den entsprechenden unsymmetrisch-substituierten Bisindolen **18** umgesetzt werden. Es wurden fünf Beispiele in Ausbeuten von 84 - 99 % isoliert (**Schema 80**).



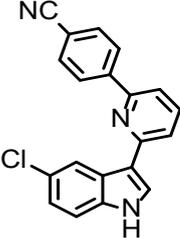
Schema 80: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indolen **18** via Detosylierung.

Die synthetisierten Verbindungen **18** sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Zusammenfassung der synthetisierten (Bis)Indole **18** via Detosylierung.

Eintrag	N-Tosyl (Bis)Indol 17	(Bis)Indol 18	Ausbeute (%)
1	17a		18a (99 %)
2	17b		18b (96 %)
3	17c		18c (84 %)
4	17d		18d (86 %)

Tabelle 14: Zusammenfassung der synthetisierten (Bis)Indole **18** via Detosylierung.

Eintrag	<i>N</i> -Tosyl (Bis)Indol 17	(Bis)Indol 18	Ausbeute (%)
5	17e		18e (93 %)

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen ist es gelungen, die MBSK-Sequenz zu desymmetrisieren. Ausgehend von einfachen Startmaterialien können im Sinne einer sequenziell-katalysierten Drei-Komponenten-Reaktion komplexe, unsymmetrisch-substituierte Indole-Derivate synthetisiert werden.

3.2.10 Strukturaufklärung der unsymmetrisch-substituierten Bisindole **18**

Die Struktur der unsymmetrisch-substituierten Bisindole wurde über NMR-Experimente belegt. Dazu wurden IR- und Massenspektren sowie hochaufgelöste Massenspektren in Kombination mit HPLC-Chromatogrammen aufgenommen.

Beispielhaft wird die Struktur anhand von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) erläutert. Im ¹H-NMR-Spektrum von **18a** erscheinen 12 Signale (**Abbildung 17**).

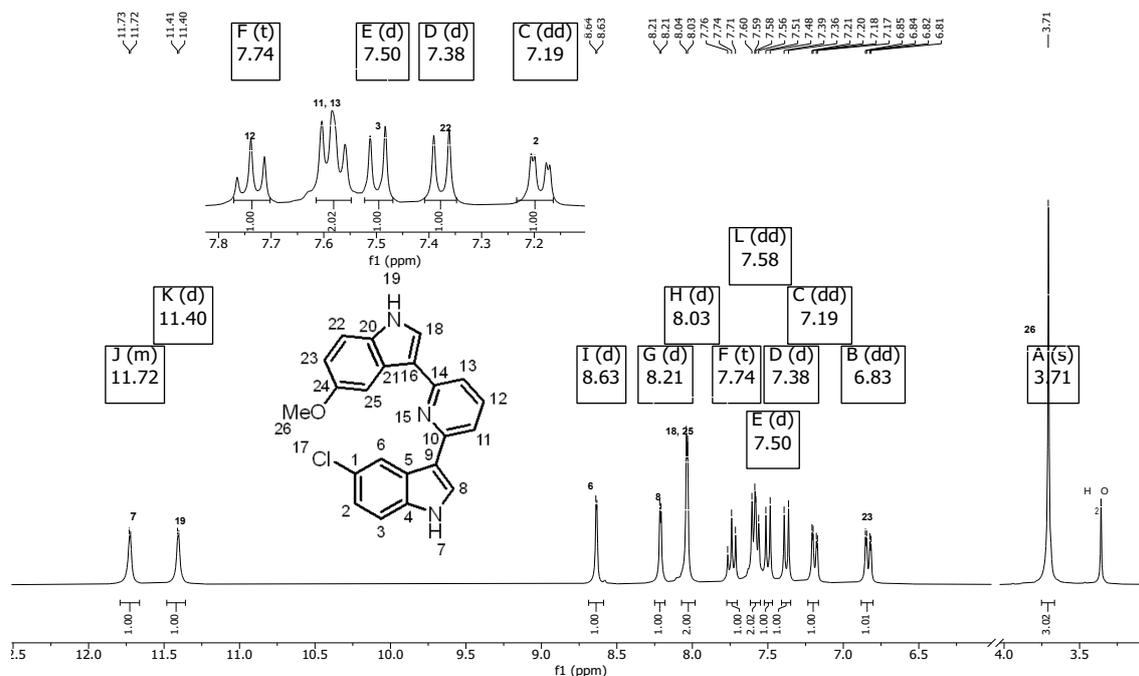


Abbildung 17: Lokantensatz und Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz, 298 K).

Das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 3.71$ kann eindeutig dem Methoxy-Substituenten H^{26} an einem der Indolteile zugeordnet werden. Durch die freie Drehbarkeit um die Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung kommt der Substituent in die räumliche Nähe der Wasserstoffkerne H^6 , H^{25} und H^{23} an den Benzolteilen der Indole, was durch Kreuzpeaks im $^1H, ^1H$ -NOESY-Spektrum zu erkennen ist (**Abbildung 18**). Um die Kerne H^{25} und H^6 sicher zuordnen zu können, muss zunächst Wasserstoffkern H^{23} betrachtet werden, der aufgrund des NOESY-Kreuzpeaks dem Dublett eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 6.83$ zugeordnet werden kann (**Abbildung 18**). Infolgedessen kann das Dublett eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 7.19$ dem Wasserstoff H^2 zugeordnet werden. Der Kern koppelt mit einer Kopplungskonstante von $^4J_{HH} = 2.2$ Hz mit dem Wasserstoffkern H^6 , der ein Dublett bei einer Verschiebung von $\delta 8.63$ erzeugt, sowie mit dem Kern H^3 , der ein Dublett bei einer Verschiebung von $\delta 7.50$ erzeugt. Im NOESY-Spektrum kann eine Wechselwirkung der Kerne H^3 und NH^7 beobachtet werden (**Abbildung 18**). Dadurch kann der Kern NH^7 dem Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 11.72$ zugeordnet werden. Im $^1H, ^1H$ -COSY-Spektrum ist die $^3J_{HH}$ -Kopplung zwischen Kern NH^7 und H^8 zu sehen (**Abbildung 19**). Wasserstoffkern H^8 kann demnach dem Dublett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.21$ zugeordnet werden, wodurch die Zuordnung der Signale des Chlor-substituierten Indolteils finalisiert ist. Im NOESY-Spektrum kann eine Wechselwirkung zwischen dem Signal von Wasserstoffkern H^8 und dem Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 7.58$ beobachtet werden (**Abbildung 18**). Das Multiplett mit dem Integral von 2 setzt sich aus zwei überlagernden Dubletts zusammen und kann den Wasserstoffkernen H^{11} und H^{13} am Pyridin-Ring zugeordnet werden. Im COSY-Spektrum ist eine $^3J_{HH}$ -Kopplung zum Triplet bei einer Verschiebung von $\delta 7.74$, welches dem Wasserstoffkern H^{12} zugeordnet werden kann (**Abbildung 19**). Wasserstoffkern H^{22} kann über den Vergleich der $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten dem Dublett bei einer Verschiebung von $\delta 7.38$ zugeordnet werden. Der Kern NH^{19} erzeugt ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 11.40$. Das verbleibende Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.03$ mit einem Integral von 2 resultiert aus der Überlagerung der Signale der Wasserstoffkerne H^{18} und H^{25} .

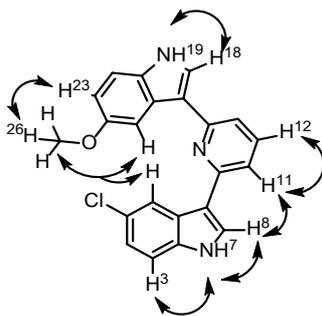


Abbildung 18: Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der abgebildeten Wasserstoffkerne im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**).

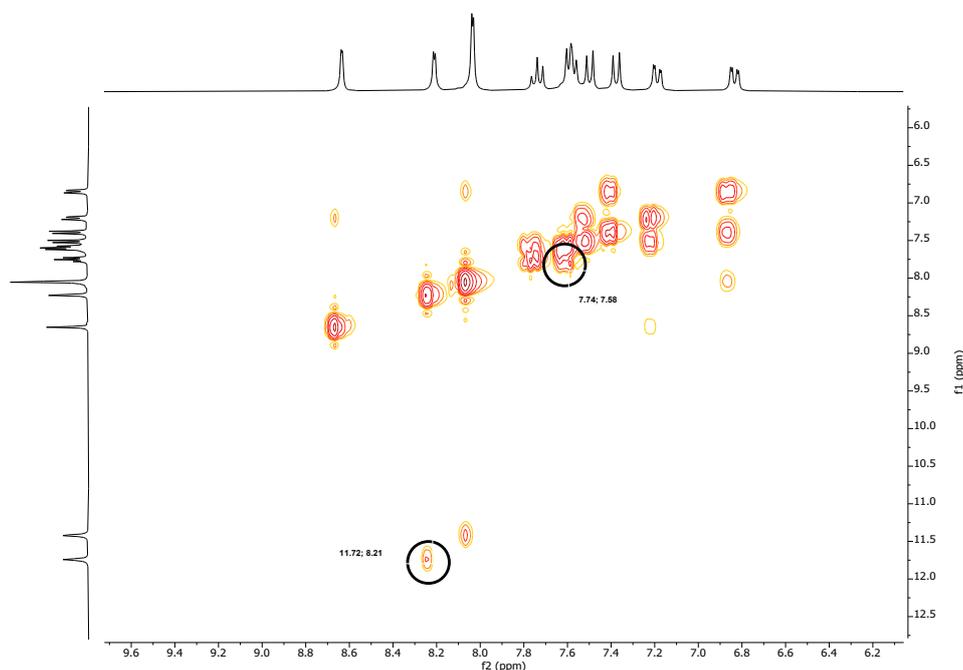


Abbildung 19: Ausschnitt des $^1\text{H}, ^1\text{H}$ COSY-Spektrums von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid, 300 MHz, 298 K).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **18a** sind 21 Signale zu finden (**Abbildung 20**). Mit Hilfe des DEPT-135- sowie der $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren konnten einzelne Signale zugeordnet werden. Das charakteristische Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 54.8$ kann der Methoxy-Gruppe C^{26} zugeordnet werden. Unter Zuhilfenahme des HSQC-Spektrums konnte über die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungen der Kohlenstoffkerne zu den entsprechenden Wasserstoffkernen die Signale bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 102.6$ (C^{25}), 112.2 (C^{23}), 112.4 (C^{22}), 113.3 (C^3), 116.0 (C^{11} , C^{13}), 121.0 (C^6), 121.6 (C^2), 126.0 (C^{18}), 127.2 (C^8), 136.7 (C^{12}) zugeordnet werden. Das am weitesten tieffeldverschobene Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 154.9$ zeigt im HMBC-Spektrum Kreuzpeaks zu den Wasserstoffkernen H^{22} sowie H^{26} und kann dem quartären Kohlenstoffkern C^{24} zugeordnet werden. Die Kohlenstoffkerne C^{10} und C^{14} sind durch das benachbarte Stickstoffatom entschirmt und erzeugen jeweils ein tieffeldverschobenes Signal bei einer chemischen

Verschiebung von δ 154.0 und 154.2 und sind nicht weiter zu unterscheiden. Die Signale bei einer Verschiebung von δ 115.7 und 116.1 können den Kohlenstoffkernen C⁹ und C¹⁶ zugeordnet werden, eine genauere Unterscheidung ist jedoch nicht möglich. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 124.6 kann dem Kohlenstoffkern C¹ zugeordnet werden, da im HMBC-Spektrum Kreuzpeaks zu den Signalen der Kerne C², C³ und C⁶ zu sehen ist. Die weiteren quartären Kohlenstoffkerne können nicht weiter unterschieden werden.

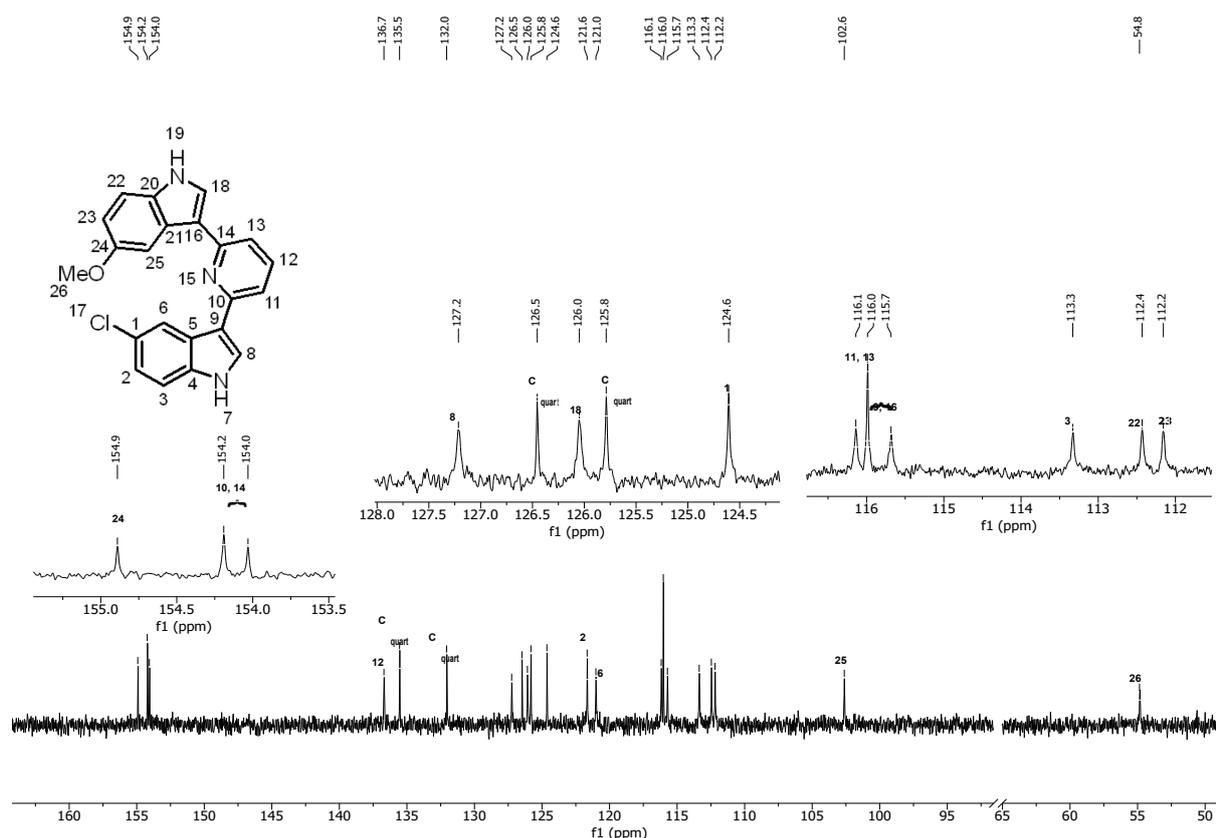
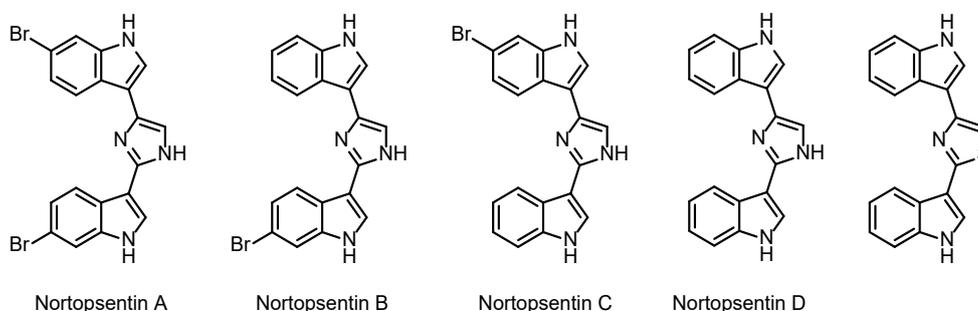


Abbildung 20: Lokantensatz und Ausschnitt des ¹³C-NMR-Spektrums von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid, 75 MHz, 298 K).

3.2.11 Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen 20

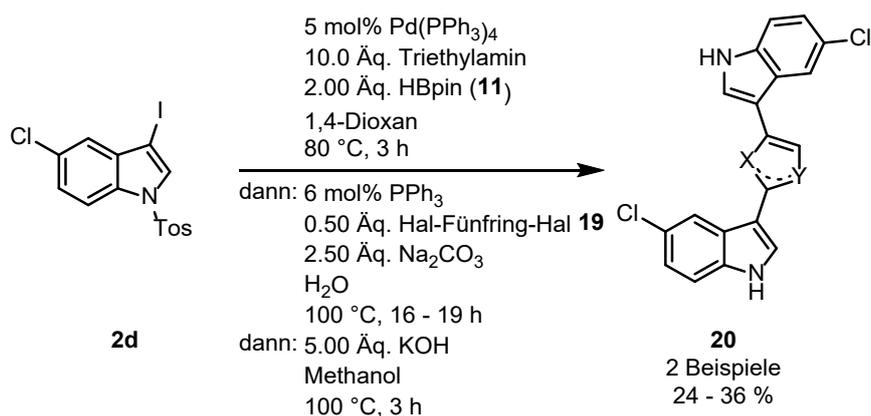
Die MBSK-Sequenz sowie die erweiterte Sequenz zur Darstellung von unsymmetrischen Verbindungen sind auf den Einsatz von dihalogenierten, zumeist stickstoffhaltigen Sechsringen optimiert. Merkul und Tasch konnten bei der Synthese von Camalexin und Analoga beobachten, dass die Standardbedingungen der Sequenz deutlich weniger effizient bei der Kupplung von Fünfringen mit Boc-geschützten Indolen sind. Tasch arbeitete heraus, dass ein grundsätzliches Problem, allgemeine Synthesebedingungen zu finden darin besteht, dass sich die verschiedenen Fünfring-Heterocyclen zueinander deutlich stärker in ihren elektronischen Eigenschaften unterscheiden als (Di)Azine. Er konnte aber die Reaktionsbedingungen für die Kupplung von Boc-geschützten Indolen mit halogenierten Thiazolen optimieren und Camalexin-Analoga sowie ein Nortopsentin-Analogon in moderaten bis guten Ausbeuten synthetisieren (**Schema 81**).^[175]



Schema 81: Natürlich vorkommende Bisindole Nortopsentin A-D sowie das Thiazol-verbrückte Analogon nach Tasch.

Um Nortopsentin-Analoga mit 5,5'-Dichlor-Substitution am Indol in Hinblick auf ihre Aktivität gegen MRSA untersuchen zu können, sollte weitere Fünfring-verbrückte Bisindole synthetisiert werden. In der Suzuki-Kupplung wurde Wasser als weniger nukleophiles Lösungsmittel eingesetzt. Bei der Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) bei hohen Temperaturen in Wasser kann der Ligand zu Triphenylphosphanoxid oxidieren. Um die Oxidation zu vermindern, gab Tasch in der Suzuki-Kupplung 6 mol% Triphenylphosphan zum Reaktionsgemisch. Als Base wurde zur besseren Löslichkeit Natriumcarbonat verwendet.^[175] Im Unterschied zu den Bedingungen von Merkul und Tasch wurde die Synthese ausgehend von Tosyl-geschützten Bisindolen gestartet. Die Tosyl-Schutzgruppe hat sich während der Suzuki-Kupplung als robuster herausgestellt, während die Boc-Schutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen abgespalten wird. Zur Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe wurden in einem dritten Schritt, analog zur Entschützung von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen **13** Kaliumhydroxid und Methanol zum Reaktionsgemisch gegeben.

Als dihalogenierte Linker wurden 2,4-Dibromthiazol (**19a**) und 2,5-Dibromthiophen (**19b**) verwendet. So konnten zwei Beispiele in Ausbeuten von 24 - 36 % synthetisiert werden (**Schema 82**).



Schema 82: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen **20**.

Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Zusammenfassung der synthetisierten Bisindole **20**.

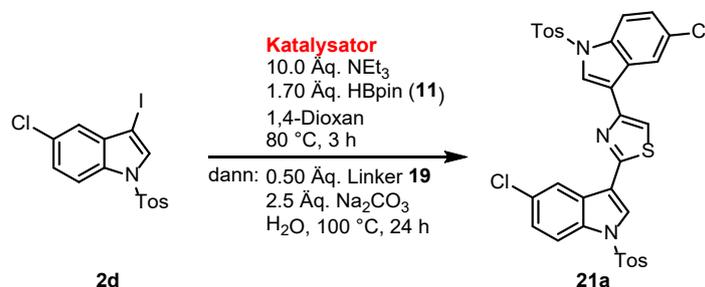
Eintrag	Linker 19	X	Y	Bisindol 20	Ausbeute (%)
1	2,4-Dibromthiazol (19a)	N	S		20a (24 %)
2	2,5-Dibromthiophen (19b)	S	CH		20b (36 %)

3.2.12 Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindolen **21**

Neben den geringen Ausbeuten stellte sich die Reinigung der Verbindungen ebenfalls als schwierig heraus. Das bei der Reaktion durch die Oxidation des Liganden anfallende Triphenylphosphanoxid musste durch Suspension des verunreinigten Produkts in *n*-Hexan oder gegebenenfalls mehrfache Säulenchromatographie entfernt werden.

Die Reaktionssequenz sollte analog zur Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12** optimiert und hinsichtlich der Komplexität des Reaktionsgemischs vereinfacht werden. Dazu sollte eine Methode gefunden werden, *N*-Tosyl-geschützte Fünfring-verbrückte Bisindole **21** darzustellen.

Um die Verunreinigung durch Triphenylphosphanoxid zu unterbinden, wurde zunächst auf die Zugabe des Liganden Triphenylphosphan während der zweiten Suzuki-Kupplung verzichtet und ein qualitatives Katalysator-Screening zur Synthese des Thiazol-verbrückten Bisindols **21a** durchgeführt (**Schema 83**).



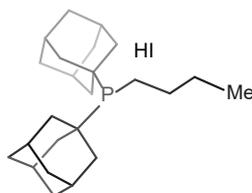
Schema 83: Katalysator-Screening zur Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindolen **21**.

Mit den Standardbedingungen konnte Umsatz erkannt werden (Tabelle 16, Eintrag 1). Das Ergebnis der DC war allerdings, dass sowohl Edukt **2d** als auch das einfach-gekuppelte Intermediat nicht vollständig umgesetzt wurden. Der Wechsel zu den stabileren Präkatalysatoren Palladiumacetat und Bis(acetonitril)palladiumdichlorid zeigte gar keinen Umsatz (Tabelle 16, Einträge 2 und 3). Palladiumchlorid in Kombination mit dem sterisch anspruchsvollen Liganden CataCXium® AHI (**Schema 84**) katalysierte die Bildung von **21a**, jedoch konnte auf der DC die signifikante Bildung von Nebenprodukt beobachtet werden, weswegen der Ansatz verworfen wurde (Tabelle 16, Eintrag 4).

Tabelle 16: Katalysator-Screening zur Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen **21**.

Eintrag	Katalysator (mol%)	Umsatz ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	ja
2	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	nein
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂ (5 mol%)	nein
4	PdCl ₂ (5 mol%) + CataCXium AHI (10 mol%)	ja + Nebenprodukt; n.i.

^a Umsatz via DC beobachtet, n.i. = nicht isoliert



Schema 84: Struktur von CataCXium® AHI.

Auf Grundlage dieses Katalysator-Screenings konnten keine besseren Bedingungen gefunden werden. Die Beobachtung, dass 24 h nach Beginn der Suzuki-Kupplung immer noch Edukt

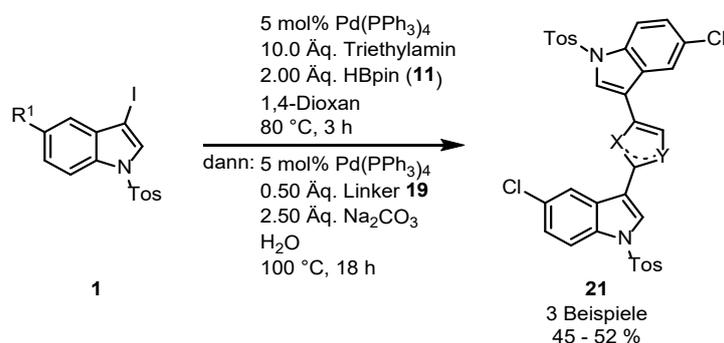
und Intermediat in der Reaktionslösung vorliegen, führte zu der Folgerung, nach Ende der Masuda-Borylierung eine zweite Katalysatorladung zur Reaktion zu geben. Mit einer zweiten Zugabe von 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) konnte das Produkt **21a** in einer Ausbeute von 46 % isoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 1). Die Verwendung des Präkatalysators Bis(triphenylphosphan)palladiumdichlorid resultierte in einer Ausbeuteminderung um die Hälfte (Eintrag 2).

Tabelle 17: Erweitertes Katalysator-Screening zur Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen **21**.

Eintrag	Katalysator 1 ^a (mol%)	Katalysator 2 ^b (mol%)	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	46 %
2	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	24 %

^a Zugabe vor Masuda-Borylierung, ^b Zugabe vor Suzuki-Kupplung.

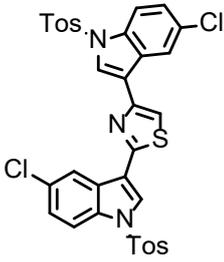
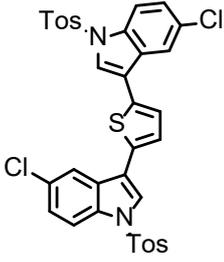
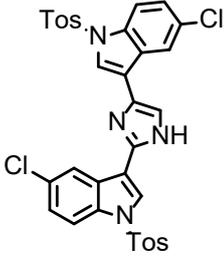
Aus den untersuchten Bedingungen ergaben sich die in **Schema 85** abgebildeten, optimierten Bedingungen. Es wurden drei Beispiele in Ausbeuten von 45 bis 52 % dargestellt (**Schema 85**). Als Linker wurden 2,4-Dibromthiazol (**19a**) und 2,5-Dibromthiophen (**19b**) sowie 2,4-Dibrom-1*H*-imidazol (**19c**) verwendet. Auffällig ist, dass **19c** ohne vorheriges Schützens des NH-Stickstoffs in der MBSK-Sequenz eingesetzt werden konnte. Zur weiteren Reinigung mussten die erhaltenen Feststoffe mehrfach in *n*-Hexan suspendiert werden. Die Ausbeuten sind durchschnittlich weiterhin geringer im Vergleich zur Synthese von (Di)Azin-verbrückten Bisindolen und auch die Reinigung stellt sich als herausfordernd heraus. Es konnten allerdings drei verschiedene Fünfringe mit sehr ähnlichen Ausbeuten in der MBSK-Sequenz eingesetzt werden, weswegen die Bedingungen als allgemeine Synthesevorschrift für dibromierte Fünfringe verstanden werden können.



Schema 85: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindolen **21**.

Die dargestellten Verbindungen **21** sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tabelle 18: Zusammenfassung der synthetisierten *N*-Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindole **21**.

Eintrag	Linker 19	X	Y	Bisindol 21	Ausbeute (%)
1	2,4-Dibromthiazol (19a)	N	S		21a (46 %)
2	2,5-Dibromthiophen (19b)	S	CH		21b (45 %)
3	2,4-Dibrom-1 <i>H</i> -imidazol (19c)	N	NH		21c (52 %)

3.2.13 Strukturaufklärung der *N*-Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindole **21**

Die Struktur der Fünfring-verbrückten Bisindole **21** wurde mittels NMR-Experimente belegt. Dazu wurden IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massenspektren in Kombination mit HPLC-Chromatogrammen aufgenommen.

Beispielhaft soll die Struktur anhand von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**) erläutert werden. Im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung sind sechs Signale zu finden (**Abbildung 21**).

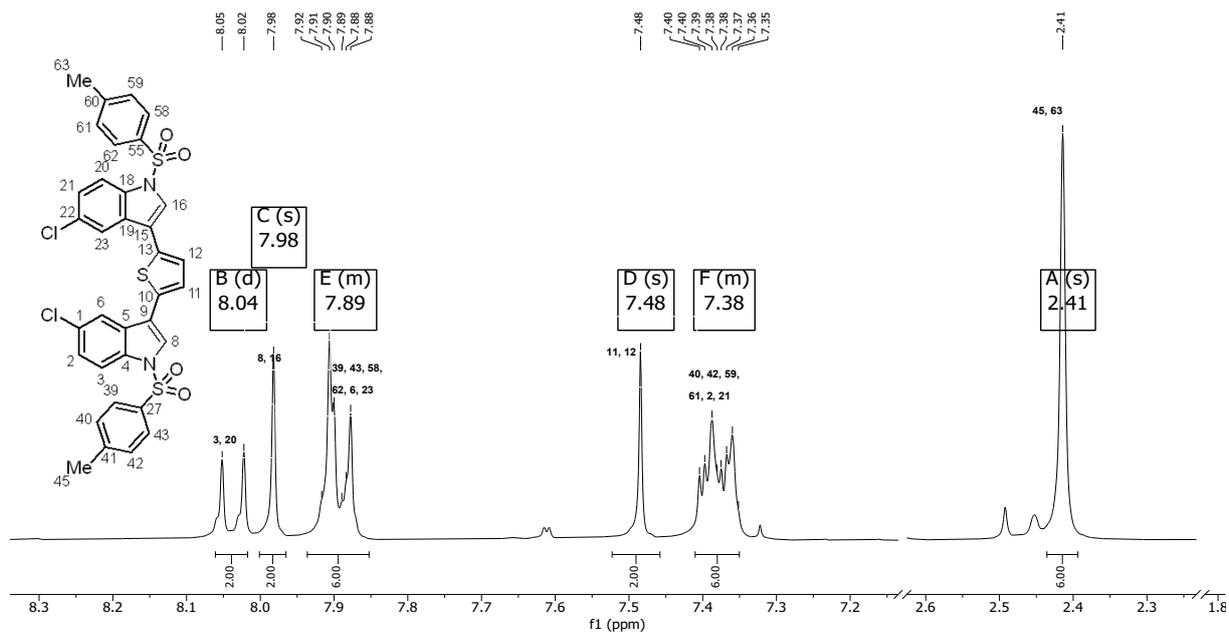


Abbildung 21: Lokantensatz und Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)thiophen (**21b**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

Bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.41 erscheint ein Singulett mit einem Integral von 6, das den Wasserstoffkernen H^{45} und H^{63} der Methylgruppen der Tosylschutzgruppen zugeordnet werden kann. Das Multiplett mit dem Integral von 6 bei einer Verschiebung von δ 7.38 resultiert aus der Überlagerung des Multipletts der Wasserstoffkerne H^{40} und H^{42} bzw. H^{59} und H^{61} mit dem Dublett eines Dubletts der Wasserstoffkerne H^2 und H^{21} . Die Wasserstoffkerne H^2 und H^{21} befinden sich in räumlicher Nähe zu den Kernen H^3 und H^{20} , die resultierende Dipol-Dipol-Wechselwirkung kann als Kreuzpeak im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum beobachtet werden (**Abbildung 22**). So kann das Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.04 den Wasserstoffkernen H^3 und H^{20} zugeordnet werden. Das Multiplett mit dem Integral von 6 bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.89 resultiert aus der Überlagerung des Multipletts der Kerne H^{39} und H^{43} bzw. H^{58} und H^{62} und dem Dublett der Wasserstoffkerne H^6 und H^{23} . Für die Wasserstoffkerne am Benzolring der Tosylgruppe (H^{39} , H^{43} , H^{58} , H^{62}) können im NOESY-Spektrum Wechselwirkungen zu den Wasserstoffkernen H^3 bzw. H^{23} beobachtet werden (**Abbildung 22**). Aufgrund der freien Drehbarkeit um die Bindung zwischen dem Indolteil des Moleküls und dem Thiophenring kommen die Kerne H^6 und H^{23} in die räumliche Nähe der Wasserstoffkerne H^{11} und H^{12} am Thiophenring, was durch einen weiteren Kreuzpeak im NOESY-Spektrum zu erkennen ist (**Abbildung 22**). So kann das Singulett bei einer Verschiebung von δ 7.48 den Kernen H^{11} und H^{12} zugeordnet werden. Das verbleibende Singulett bei einer Verschiebung von δ 7.98 kann den Wasserstoffkernen H^8 und H^{16} zugeordnet werden. Die Kerne erzeugen einen NOESY-Kreuzpeak zu den Wasserstoffkernen H^{39} und H^{43} bzw. H^{58} und H^{62} (**Abbildung 22**).

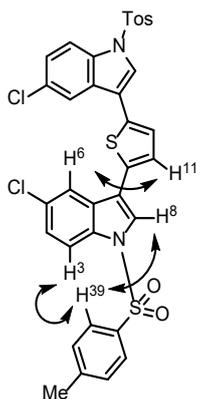


Abbildung 22: Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der abgebildeten Wasserstoffkerne im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrums von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **21b** sind 15 Signale zu finden, die mithilfe von DEPT-135- und $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -HSQC-Spektren zugeordnet werden konnten (**Abbildung 23**).

Das charakteristische Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 21.9 kann den Kohlenstoffkernen C^{45} bzw. C^{63} der Methylgruppen zugeordnet werden. Unter Zuhilfenahme des $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ HSQC-Spektrums konnten über die $^1J_{\text{HC}}$ -Kopplungen der Kohlenstoffkerne zu den entsprechenden Wasserstoffkernen die Signale bei einer chemischen Verschiebung von δ 115.9 ($\text{C}^3, \text{C}^{20}$), 120.9 ($\text{C}^6, \text{C}^{23}$), 125.2 ($\text{C}^8, \text{C}^{16}$), 126.2 ($\text{C}^2, \text{C}^{21}$), 126.7 ($\text{C}^{11}, \text{C}^{12}$), 127.9 ($\text{C}^{40}, \text{C}^{42}, \text{C}^{59}, \text{C}^{61}$) und 130.9 ($\text{C}^{39}, \text{C}^{43}, \text{C}^{58}, \text{C}^{62}$). Die verbleibenden quartären Kohlenstoffkerne können auch unter Verwendung von $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren nicht eindeutig zugeordnet werden.

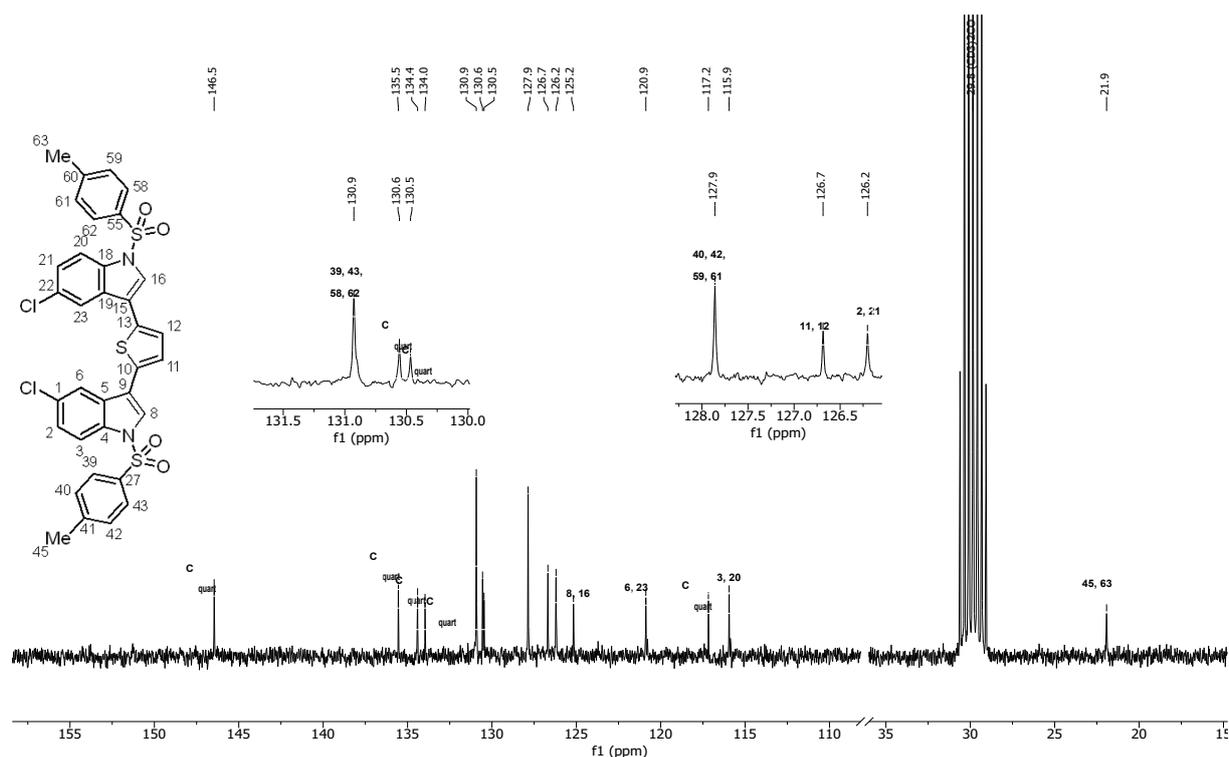


Abbildung 23: Lokantensatz und Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**) (Aceton- d_6 , 75 MHz, 298 K).

3.2.14 Synthese von Meridianinen und Analoga 23

Bereits 2011 zeigte Merkul, dass sich Meridianine und Merioline über die MBSK-Sequenz ausgehend von Boc-geschützten Indolen synthetisiert werden können. Meridianine sind potente Kinaseinhibitoren, wobei Merioline als Hybridstruktur zwischen Meridianinen und Variolin B verstanden werden können (**Abbildung 24**).

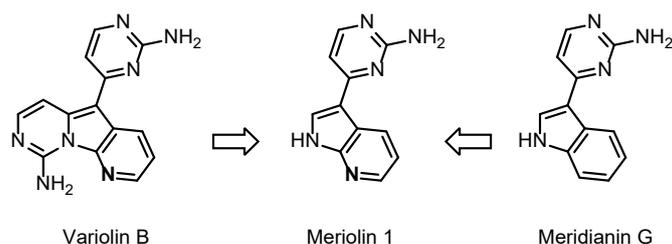
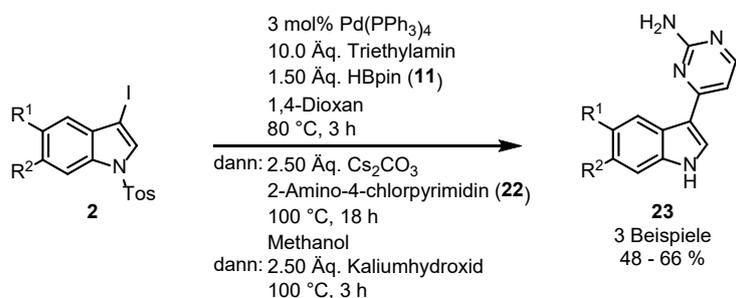


Abbildung 24: Die Naturstoffe Variolin B und Meridianin G, sowie die Hybridstruktur Meriolin 1.

Um die Wirkung von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** gegen MRSA besser verstehen zu können, wurden Meridianine und Analoga synthetisiert und bei der Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen berücksichtigt.

Die Synthesen wurde ausgehend von Tosyl-geschützten 3-Iodindolen **2** gestartet, die sich, wie beschrieben, gegenüber den Boc-geschützten Derivaten als stabiler bei der Lagerung und unter Suzuki-Bedingungen herausgestellt haben. Im Ein-Topf-Verfahren wurden die entsprechenden 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indole **2** mit 3 mol%

Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) und Pinakolboran in einer Masuda-Borylierung zu den korrespondierenden Boronsäureestern und anschließend mit 2-Amino-4-chlorpyrimidin (**22**) in einer Suzuki-Kupplung umgesetzt. Dann wurde Kaliumhydroxid zugegeben, um die Tosyl-Gruppe im Ein-Topf-Prozess abzuspalten. Es wurden drei Beispiele in Ausbeuten von 48 bis 66 % isoliert, darunter die Naturstoffe Meridianin C und F (**Schema 86**).



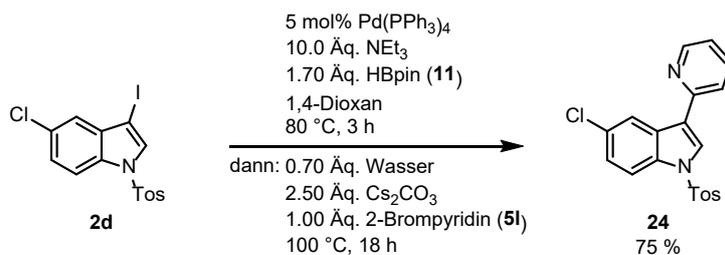
Schema 86: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von Meridianinen und Analoga **23**.

Die über diese Vorschrift dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Zusammenfassung der synthetisierten Meridianine und Analoga **23**.

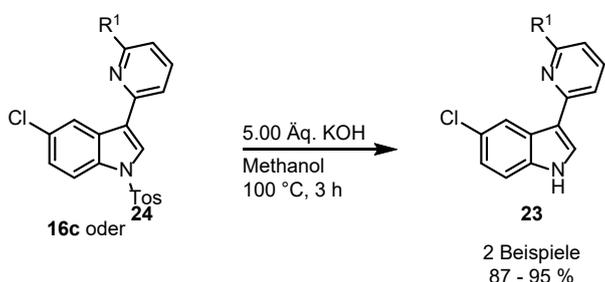
Eintrag	Indol 2	R ¹	R ²	Meridianin 23	Ausbeute (%)
1	5-Brom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2e)	Br	H		23a , Meridianin C (48 %)
2	5,6-Dibrom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2f)	Br	Br		23b , Meridianin F (66 %)
3	5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	Cl	H		23c (62 %)

Darüber hinaus wurde ein Beispiel über die für die Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12** optimierten Bedingungen dargestellt. Ausgehend von Indol **2d** wurde 2-Brompyridin (**51**) als Linker in der Suzuki-Kupplung eingesetzt. Verbindung **24** konnte in einer Ausbeute von 75 % isoliert werden (**Schema 87**).



Schema 87: Synthese von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol **24**.

Verbindung **24** sowie das in Kapitel 3.2.9 dargestellte Beispiel **16c** wurden analog zur Detosylierung von Bisindolen **12** mit Kaliumhydroxid in Methanol umgesetzt werden, um die Tosyl-Schutzgruppen abzuspalten. Die Verbindungen **23d** und **23e** konnten in Ausbeuten von 87 bis 95 % isoliert werden.



Schema 88: Synthese von Meridianin-Analoga **23** via Detosylierung.

Die via Detosylierung dargestellten Beispiele sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Zusammenfassung der via Detosylierung synthetisierten Meridianin-Analoga **23**.

Eintrag	Edukt	R ¹	Meridianin-Analoga 23	Ausbeute (%)
1		Br		23d (87 %)
2		H		23e (95 %)

3.2.15 Strukturaufklärung der Meridianine und Analoga **23**

Die Struktur der synthetisierten Meridianine und Analoga wurde über NMR-Experimente belegt. Dazu wurden IR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen oder hochaufgelöste Massenspektren in Kombination mit HPLC-Chromatogrammen aufgenommen.

Beispielhaft wird die Struktur anhand von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) erläutert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liegen acht Signale vor (**Abbildung 25**).

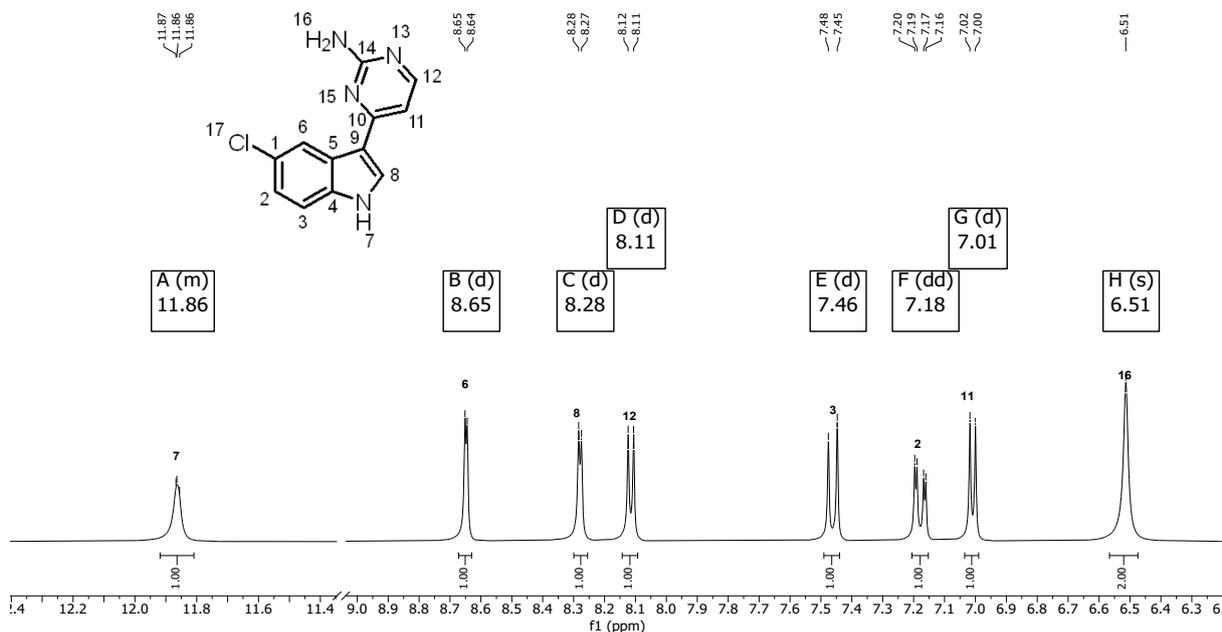


Abbildung 25: Lokantensatz und Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

Das Singulett mit einem Integral von 2 bei einer chemischen Verschiebung von δ 6.51 kann den Wasserstoffkernen H¹⁶ am primären Amin des 2-Aminopyrimidin-Substituenten zugeordnet werden. Bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.01 liegt ein Dublett. Das Signal kann dem Wasserstoffkern H¹¹ zugeordnet werden, da es zum einen mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz mit Wasserstoffkern H¹² koppelt, der ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.11 erzeugt. Zum anderen kann im $^1\text{H}, ^1\text{H-NOESY}$ -Spektrum eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung zu den Kernen H¹² und H⁸ gefunden werden (**Abbildung 26**). Wasserstoffkern H⁸ erzeugt ein Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.28. Über den Vergleich der Kopplungskonstanten können die Kerne H², H³ und H⁶ am Benzolteil des Indols zugeordnet werden. Wasserstoffkern H² erzeugt ein Dublett eines Dubletts bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.18. Der Kern koppelt mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz mit Wasserstoffkern H³, der ein Dublett bei einer Verschiebung von δ 7.46 erzeugt sowie mit Kern H⁶ mit einer Kopplungskonstante von $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, der ein Dublett bei einer Verschiebung von δ 8.65 erzeugt. Das Multiplet bei einer chemischen Verschiebung von δ 11.86 kann dem Kern NH⁷ zugeordnet werden.

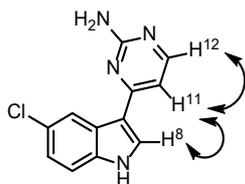


Abbildung 26: Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der abgebildeten Wasserstoffkerne im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ NOESY-Spektrum von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **23c** sind 12 Signale zu finden (**Abbildung 27**). Die Auswertung des Spektrums verlief unter Zuhilfenahme von DEPT-135-, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC- und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren.

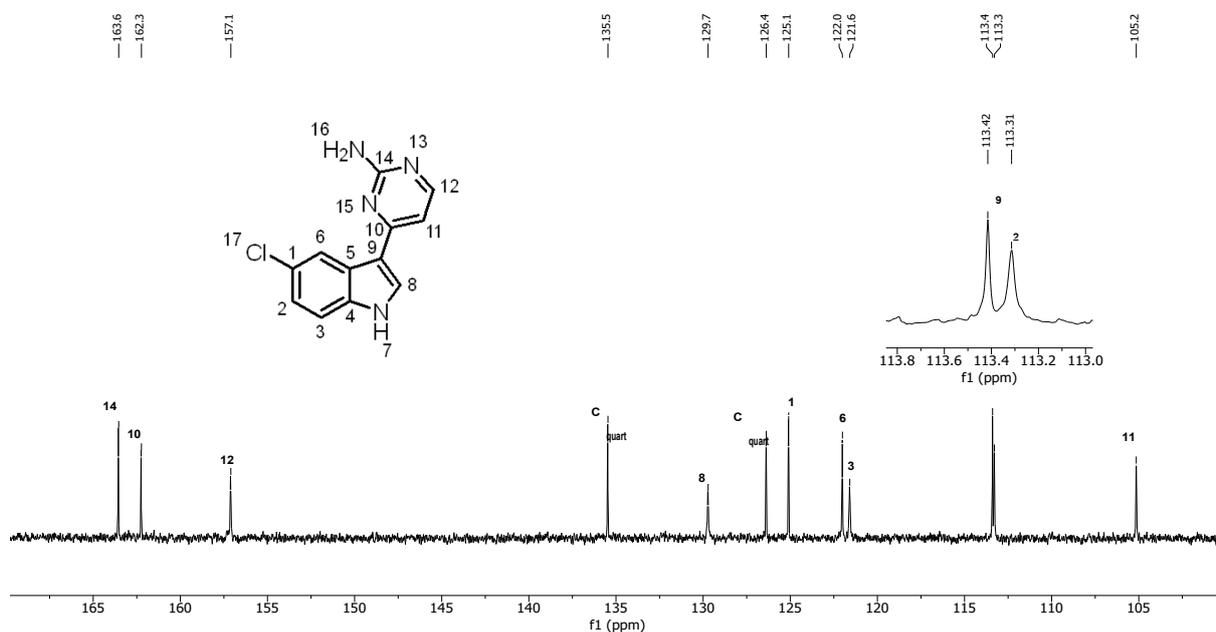


Abbildung 27: Lokantensatz und Ausschnitt des ^{13}C -NMR-Spektrums von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

Aus den Kreuzpeaks im HSQC-Spektrum konnten aus den $^1J_{\text{HC}}$ -Kopplungen der Kohlenstoffkerne zu den entsprechenden Wasserstoffkernen die die Signale bei einer chemischen Verschiebung von δ 105.2 (C^{11}), 113.3 (C^2), 121.6 (C^3), 122.0 (C^6), 129.7 (C^8) und 157.1 (C^{12}) zugeordnet werden. Die verbleibenden quartären Kohlenstoffkerne konnten zum Teil über Kreuzpeaks im $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum zugeordnet werden. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 125.1 koppelt mit den Wasserstoffkernen H^2 , H^3 und H^6 und kann dem Kohlenstoffkern C^1 zugeordnet werden. Die quartären Kohlenstoffkerne am Pyrimidin-Substituenten sind am stärksten entschirmt und am stärksten tieffeldverschoben. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 162.3 koppelt neben den Wasserstoffkernen H^{11} und H^{12} auch mit dem Kern H^8 . Somit kann dieses Signal dem Kern C^{10} zugeordnet werden, während das Signal bei einer Verschiebung von 163.6 dem Kern C^{14} zugeordnet werden kann. Das Signal bei einer Verschiebung von δ 113.4 koppelt sowohl zu

Wasserstoffkernen im Indolteil des Moleküls als auch zu Kernen im Pyrimidin-Substituenten und kann dem Kohlenstoffkern C⁹ zugeordnet werden. Die Kohlenstoffkerne C⁴ und C⁵ erzeugen Signale bei einer chemischen Verschiebung von δ 126.4 und 135.5 und können nicht weiter unterschieden werden.

3.2.16 Präklinische Untersuchung von N-heterocyclisch-verbrückten

Bisindolen

Im Rahmen von präklinischen Untersuchungen wurden die biologischen Eigenschaften von ausgewählten Verbindungen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Kalscheuer aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bestimmt. Des Weiteren konnten die bestimmten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) ausgewertet und intensive Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden.

3.2.16.1 Biologische Eigenschaften von ausgewählten N-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen

Sommer konnte eine kleine Bibliothek an (Di)Azin-verbrückten Bisindolen synthetisieren. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Kalscheuer wurde gezeigt, dass diese Bisindole, abhängig vom Substitutionsmuster, starke Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämme zeigen. Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen konnten ebenfalls im Hinblick auf ihre antibiotischen und zytotoxischen Eigenschaften von der Gruppe Kalscheuer untersucht werden.^[109] Die biologischen Experimente wurden von M.Sc. Emmanuel T. Adeniyi und M.Sc. Violetta Krisilia durchgeführt.

Es wurden 26 Verbindungen gegen das Gram-positive Bakterium MRSA ATC700699 sowie ausgewählte Verbindungen gegen die humane Monozyten-Zelllinie THP-1 und humane embryonale Nierenzelllinie HEK293 getestet. Verbindungen mit MHK₉₀-Werten > 100 μ M wurden als inaktiv betrachtet. Dabei wurden 19 aktive Verbindungen gefunden, von denen sieben eine antibiotische Aktivität gegen MRSA von < 1 μ M zeigen (Tabelle 21, Einträge 5-6, 11, 18-21).

Die aktiven Verbindungen sind moderat zytotoxisch gegen THP-1 und HEK293 mit IC₅₀-Werten von 3.13-50 μ M. Die Selektivitätsindizes liegen bei den sieben aktivsten Beispielen zwischen 16 und >100, was ein ausreichendes, therapeutisches Fenster für die Entwicklung potenzieller Arzneistoffe darstellt (Tabelle 21, Einträge 5-6, 11, 18-21).

Tabelle 21: Biologische Aktivität ausgewählter Bisindole **12**, **13**, **18**, **20** und Meridianinen **23** gegen
MRSA ATC700699, THP-1 und HEK293.

Eintrag	Verbindung	MRSA ATC700699	THP-1		HEK293	
		MHK ₉₀ [µM]	IC ₅₀ [µM]	SI	IC ₅₀ [µM]	SI
<u>N-Tosyl-geschützte Bisindole 12</u>						
1	12e	> 100	n.b.	-	n.b.	-
2	12p	> 100	n.b.	-	n.b.	-
<u>N-heterocyclisch-verbrückte Bisindole 13</u>						
3	13a	> 100	n.b.	-	n.b.	-
4	13c	3.13	12.5	4	12.5	4
5	13d	0.78	12.5	16	12.5	16
6	13g	0.20	6.25	32	12.5	64
7	13h	1.56	6.25	4	6.25	4
8	13k	> 100	n.b.	-	n.b.	-
9	13l	6.25	50	8	25	4
10	13m	1.56	12.5	8	6.25	4
11	13n	0.39	12.5	32	12.5	32
12	13p	50	n.b.	-	n.b.	-
13	13q	3.13	3.13	1	3.13	1
14	13r	> 100	n.b.	-	n.b.	-
15	13s	1.56	25		12.5	
<u>unsymmetrisch-substituierte (Bis)Indole 18</u>						
16	18a	1.56	12.5	8	25	16
17	18b	1.56	25	16	25	16
18	18c	0.78	12.5	16	12.5	16
19	18d	0.78	50	64	50	64
20	18e	0.39	25	64	>100	>256
<u>Fünfring-verbrückte Bisindole 20</u>						
21	20a	0.78	12.5	16	12.5	16
22	20b	1.56	25	16	12.5	8
<u>Meridianine und Analoga 23</u>						
23	23b	25	n.b.	-	n.b.	-
24	23c	> 100	n.b.	-	n.b.	-
25	23d	3.13	50	16	50	16
26	23e	> 100	100	-	100	-

SI = Selektivitätsindex [IC₅₀/MHK₉₀], n.b. = nicht bestimmt.

In vorangegangenen Studien wurde in kinetischen Untersuchungen bereits gezeigt, dass aktive Bisindole bakterizid wirken.^[109, 172] Darüber hinaus wurden Verbindungen **13g** und **13n**

in einem *in vivo* Maus-Infektionsmodell untersucht. Mit MRSA infizierte Wunden von Mäusen wurden topisch mit Bisindolen **13g** und **13n** behandelt. Beide Verbindungen förderten signifikante Wundheilung und reduzierten die bakterielle Belastung vergleichbar mit der Behandlung mit dem Reserveantibiotikum Vancomycin.^[109]

3.2.16.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen von N-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen

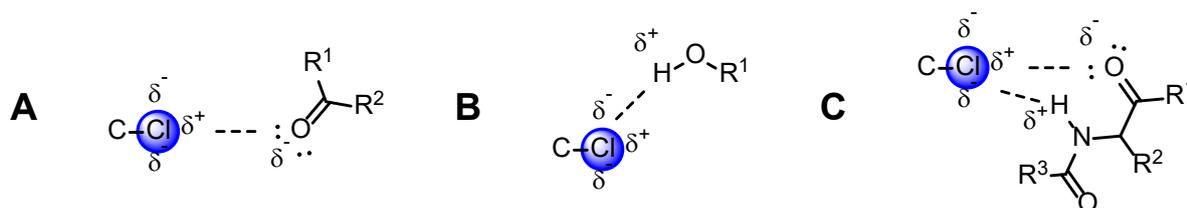
Anhand der MHK_{90} -Werte der Verbindungen **12**, **13**, **18**, **20** und **23** konnten intensive Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden.

Die Leitstruktur, die als Ausgangspunkt für Veränderungen an der Molekülstruktur gewählt wurde, war auf Grundlage der Vorarbeiten von Sommer Bisindol **13g**. Die Verbindung ist mit Chlor-Atomen in 5,5'-Position substituiert und über eine Pyridin-Einheit verbrückt.

An sechs Positionen im Molekül wurden die Einflüsse verschiedener Substituenten systematisch untersucht. Zuerst wurden die Substituenten in 5,5'-Position an symmetrischen Bisindolen **13** variiert. Im Einklang mit Beobachtungen aus vorangegangenen Studien zeigten Bisindole mit unsubstituierten Indol-Einheiten keine Aktivität (**Schema 90, A, 13a**).^[109] Der Naturstoff Scalaridin A, der Hydroxygruppen in 5,5'-Position trägt ist, wie im Fall von Alocasin A und Hyrtinadin A,^[109] ebenfalls inaktiv (**Schema 90, A, 14**). Bei Bisindolen mit Halogenen in 5,5'-Position konnten MHK_{90} -Werte im submikromolaren Bereich bestimmt werden, wobei die Substitution mit Chloratomen zu konsistent hohen Aktivitäten führt (**Schema 90, A, 13c, 13d**).

Dass der Austausch eines Wasserstoffatoms durch ein Chloratom zu einer erhöhten Aktivität führen kann, ist bekannt und kann mitunter auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden.^[176] In Hinblick auf die Elektronegativität, elektronenziehenden Eigenschaften, metabolische Stabilität und erhöhte Acidität sind Chlor-substituierte Wirkstoffe vergleichbar mit ihren fluorierten Analoga. Bezüglich Veränderungen in der Lipophilie, der Fähigkeit, van-der-Waals-Wechselwirkungen einzugehen oder sterischen Effekten ähneln Chlor-Substituenten Methylgruppen.^[176] Chlor-Substituenten heben sich im Gegensatz zu Fluor- und Methylgruppen zusätzlich besonders durch die Fähigkeit, Halogen-Bindungen einzugehen, hervor. Obwohl der Chlor-Substituent generell partiell negativ geladen ist, entsteht lokal durch das energetisch niedrig-liegende C-Cl- σ^* -Orbital ein positives elektrostatisches Potential (σ -Loch) durch eine ungleiche Ladungsverteilung im Chlor-Atom.^[177] Dadurch kann der Substituent mit freien Elektronenpaaren oder elektronenreichen π -Systemen wechselwirken (**Schema 89, A**).^[178] Darüber hinaus können an den partiell negativ geladenen Positionen Wasserstoffbrücken mit der molekularen Zielstruktur eingegangen werden (**B**). Verbindungen können ebenfalls simultan Halogen- und Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden,

beispielsweise mit Carbonylverbindungen und Amin-Protonen in Peptiden, wodurch Ligand-Peptid-Interaktionen ausgebildet werden können (C).^[179, 180]



Schema 89: Halogen-Bindung (A), Wasserstoff-Brücken-Bindung (B) und duale Halogen-Wasserstoff-Bindung (C) von Chlor-Substituenten.^[176]

Da sich in dieser initialen Untersuchung gezeigt hat, dass Chlor-Substituenten essenziell für die Aktivität sind, wurden im Folgenden ausschließlich 5,5'-Dichlor-substituierte Bisindole synthetisiert.

Als nächstes wurden die verbrückenden Heterocyclen variiert. Dabei wurden die vier Pyridin-verbrückten Isomere **13g**, **13d**, **13h** und **13m** miteinander verglichen (**Schema 90, B**). Das Pyridin-verbrückte Bisindol **13g** ist mit $\text{MHK}_{90} = 0.20 \mu\text{M}$ die potenteste aller getesteten Verbindungen. Die drei isomeren Verbindungen **13d**, **13h** und **13m** sind ebenfalls aktiv, aber zeigen geringere Aktivitäten von $\text{MHK}_{90} = 0.78$ bis $1.56 \mu\text{M}$. Das Pyrimidin-verbrückte Derivat **13h** zeigt eine potente Aktivität mit $\text{MHK}_{90} = 0.39 \mu\text{M}$ und unterscheidet sich von **13g** darin, dass die Indol-Einheiten *para*-ständig zueinanderstehen. Mit dem Phenyl-verbrückten Bisindol **13s** wurde untersucht, ob ein stickstoffhaltiger Heterocyclen für die Aktivität essenziell ist. Mit einer Aktivität von $\text{MHK}_{90} = 1.56 \mu\text{M}$ ist das Derivat immer noch recht aktiv, aber um eine Größenordnung schwächer als die entsprechenden (Di)Azin-verbrückten Beispiele (**Schema 90, B**). Ebenfalls konnte der Einfluss von Fünfringen untersucht werden. Das Thiazol- und das Thiophen-verbrückte Beispiel (**20a** und **20b**) zeigen Aktivitäten von $\text{MHK}_{90} = 0.78$ und $1.56 \mu\text{M}$ und sind damit vergleichbar aktiv mit wie (Di)Azin-verbrückten Derivate (**Schema 90, B**). Diese Ergebnisse stellen heraus, dass die Aktivität nicht ausschlaggebend durch den verbrückenden Heterocyclen beeinflusst wird.

Als nächstes wurden 5,5'-Dichlor-substituierte Pyridin-verbrückte Bisindole mit Substituenten in 4-Position des verbrückenden Pyridins untersucht. Bei kurzen Seitenketten zeigte das Butoxy-substituierte Beispiel **13p** eine schwache Aktivität mit $\text{MHK}_{90} = 50 \mu\text{M}$. Durch die Einführung eines Sauerstoffatoms in die Seitenkette wurde die Polarität erhöht, was Verbindung **13q** mit $\text{MHK}_{90} = 3.13 \mu\text{M}$ deutlich aktiver gegenüber **13p** macht. Bei längeren Seitenketten und voluminösen Resten überwiegt der Einfluss der Größe des Substituenten. Verbindung **13r** und **13k** sind trotz deutlich unterschiedlicher Polaritäten beide inaktiv (**Schema 90, C**). Die betrachteten MHK_{90} -Werte zeigten, dass hier sowohl die Länge als auch die Polarität der Seitenkette einen großen Einfluss auf die Aktivität haben.

Um zu verifizieren, dass die freie NH-Funktionalität der Indole unverzichtbar für die Aktivität ist, wurden exemplarisch zwei Tosyl-geschützte Bisindole **12e** und **12p** untersucht. Beide Verbindungen sind inaktiv, während die korrespondierenden entschützten Verbindungen starke Aktivität zeigen. Das unterstützt die Hypothese, dass Substitution am Indol-Stickstoffatom zu einem Einbruch der Aktivität führt (**Schema 90, D**).

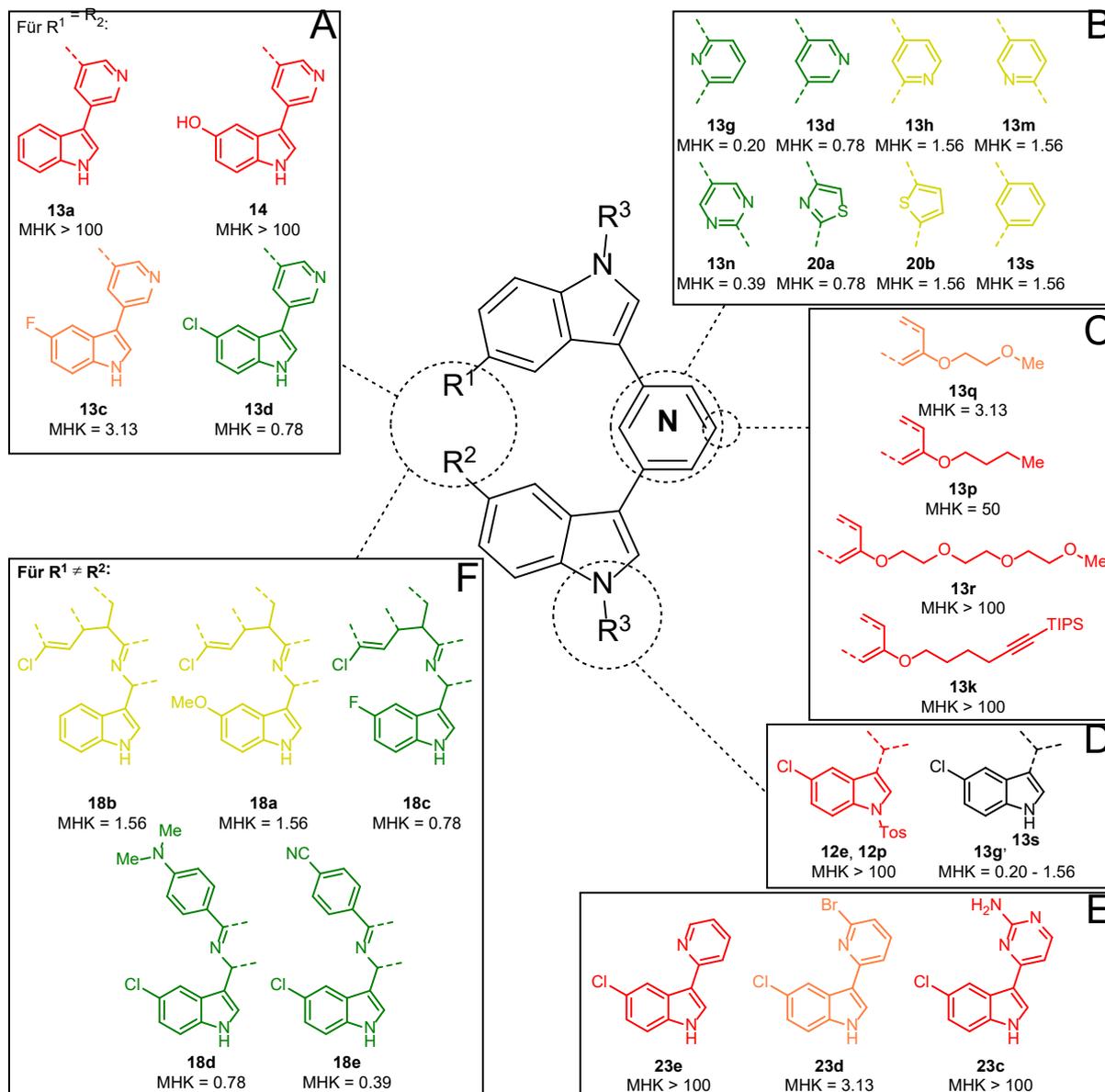
Weiter wurden drei Meridianin-Analoga **23** untersucht, die als „halbe Bisindole“ verstanden werden können. So sollte eruiert werden, ob zwei Indol-Einheiten für die Aktivität verantwortlich sind. Die untersuchten Beispiele haben einen Chlor-Substituenten in 5-Position am Indol und in 3-Position einen Pyridin- (**23d** und **23e**) oder einen Pyrimidin-Substituenten (**23c**). Verbindung **23e** ist inaktiv. Interessanterweise erhöht sich die Aktivität auf $\text{MHK}_{90} = 3.13 \mu\text{M}$ deutlich, wenn das Pyridin metaständig zum Stickstoff um ein Bromatom erweitert wird (**23d**). Das 2-Aminopyrimidin-verbrückte Beispiel **23c** wiederum ist inaktiv (**Schema 90, E**).

Zuletzt wurde der Einfluss von unsymmetrischen Substitutionsmustern auf die Aktivität untersucht. Auffallend ist, dass alle unsymmetrisch-substituierten Beispiele **18** aktiv sind. Im Fall von **18b** trägt nur eine Indol-Einheit einen Chlor-substituenten in 5-Position. Die Verbindung zeigt eine Aktivität mit einer $\text{MHK}_{90} = 1.56 \mu\text{M}$. Da das unsubstituierte Beispiel **13a** komplett inaktiv ist, zeigt Verbindung **18b**, dass eine chlorierte Indol-Einheit ausreicht, um Aktivität zu zeigen. Die Methoxy-substituierte Verbindung **18a** zeigt ebenfalls einen MHK_{90} -Wert von $1.56 \mu\text{M}$. Das Fluor-substituierte Beispiel **18c** ist sogar noch aktiver und zeigt eine Aktivität von $\text{MHK}_{90} = 0.78 \mu\text{M}$. Damit ist die Aktivität vergleichbar mit 5,5'-Dichlor-substituierten Verbindungen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine zweite Indol-Einheit wichtig ist, damit die Verbindungen aktiv bleiben. Der Substituent in 5'-Position hat dabei einen geringeren Einfluss auf die Aktivität.

Im Vergleich mit Meridianin **23e** zeigt sich, dass die Absenz einer zweiten Struktureinheit mit einem Aktivitätsverlust einhergeht. In diesem Zusammenhang wurden die Verbindungen **18d** und **18e** untersucht, um zu evaluieren, ob ein Indol-Motiv gegen eine andere Struktur ausgetauscht werden kann. Das Dimethylaminophenyl- (**18d**) und das Benzonitrilphenyl-substituierte Beispiel (**18e**) zeigen starke Aktivität mit MHK_{90} -Werten von 0.39 und $0.78 \mu\text{M}$. Die Verbindungen **18d** und **18e** zählen zu den aktivsten Derivaten, obwohl sie sich strukturell am stärksten von den anderen Derivaten unterscheiden (**Schema 90, F**). Weitere substituierte Phenyl-Derivate können die Struktur-Wirkungs-Eigenschaften an dieser Stelle zukünftig erweitern. Darüber hinaus bieten die Derivate großes exploratorisches Potential für die Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften, wie z.B. der Löslichkeit.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass 5,5'-Dichlor- oder 5,5'-Fluor-Chlor-Substitution an den Indol-Einheiten essenziell für eine starke Aktivität von Bisindolen ist. Die

heterocyclische Brücke erlaubt mehr Variationen, die besten Aktivitäten wurden aber mit nicht weiter substituierten Pyridinen und Pyrimidinen beobachtet. Substituenten, die Größe oder Polarität der Bisindole stark verändern, gehen mit einem Aktivitätsverlust einher. Darüber hinaus ist die freie NH-Funktionalität der Indol-Einheiten ebenfalls essenziell für die Aktivität.



Schema 90: Struktur-Wirkungs-Beziehungen ausgewählter Bisindole **12**, **13**, **18**, **20** und Meridianin-Analoga **23**.

3.2.17 Untersuchungen zum Wirkmechanismus von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13

Zur Untersuchung des Wirkmechanismus von Bisindolen **13** wurden zwei Herangehensweisen gewählt. Zum einen sollte die Möglichkeit genutzt werden, Bisindole, deren heterocyclischer Linker mit einem terminalen Alkin substituiert sind, schnell und effizient mit funktionellen Molekülen zu koppeln. Mit einem Biotin-Linker sollte es ermöglicht werden, über sogenanntes target fishing durch Proteinaffinitätschromatographie Rückschlüsse über ein mögliches Zielmolekül der Bisindole ziehen zu können. Darüber hinaus sollte mit einem Fluoreszenzfarbstoff über Fluoreszenzmikroskopie über den Wirkort Rückschlüsse auf das Zielmolekül gezogen werden (**Abbildung 28**).

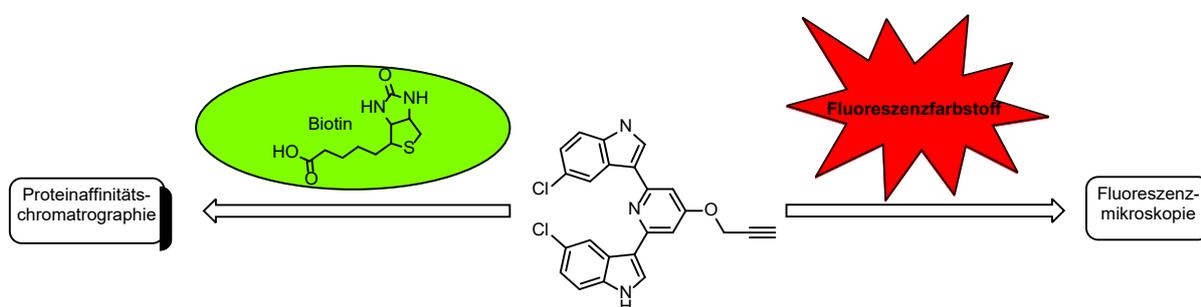
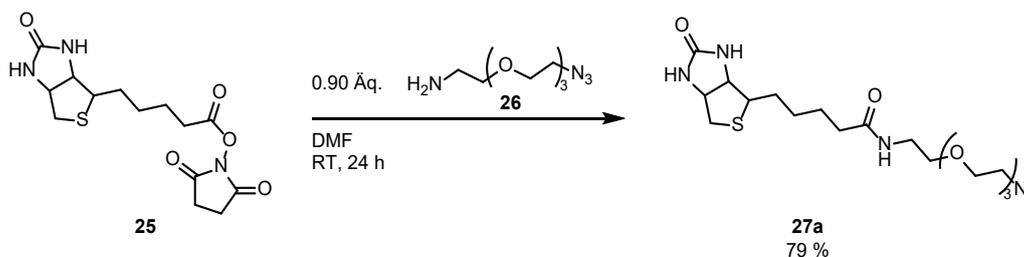


Abbildung 28: Schematische Darstellung der Seitenkettenfunktionalisierung von Bisindolen **13**.

3.2.17.1 Synthese eines Biotin-Linkers

Der Biotin-Linker sollte über eine Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) an den Wirkstoff gekuppelt werden.^[181] Bisindol **13t** stellt die Alkin-Komponente dar, weswegen der Linker mit einer Azid-Gruppe funktionalisiert werden sollte. Zudem sollte das Biotinmolekül um eine PEG3-Kette verlängert werden, um die Löslichkeit im wässrigen Puffermedium zu erhöhen.

Der kommerziell erhältliche Biotin-Aktivester **25** wurde mit 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (**26**) bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 24 h wurde das gebildete Amid **27a** in einer Ausbeute von 79 % isoliert (**Schema 91**).^[182]



Schema 91: Synthese von Biotin-Linker **27a**.^[182]

Die Bildung des Produkts **27a** kann im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eindeutig durch das entstehende Triplet bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 7.82$ beobachtet werden. Das Signal kann dem Wasserstoffkern H^{15} der Amid-Funktionalität zugeordnet werden, welches aufgrund der Amid-Resonanz tieffeldverschoben ist und aufgrund der Nachbarschaft zu den Wasserstoffkernen H^{17} zum Triplet aufspaltet (**Abbildung 29**).

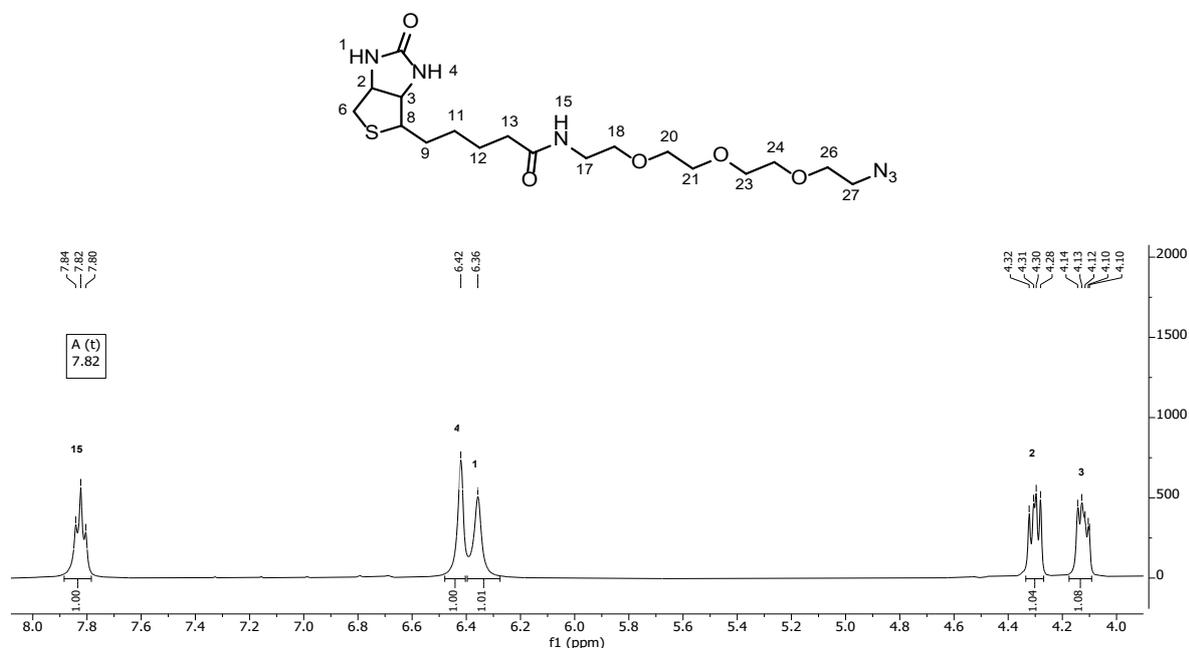
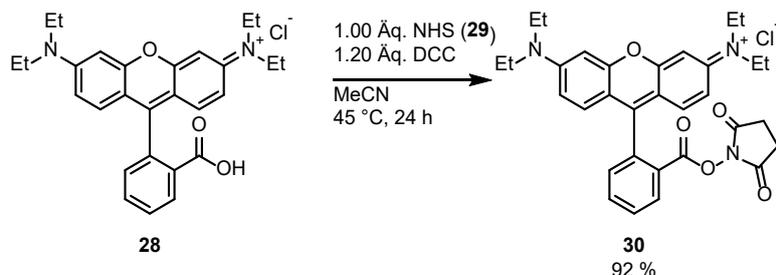


Abbildung 29: Lokantensatz und Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von Biotin-Linker **27a** (300 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6 , 298 K).

3.2.17.2 Synthese eines Rhodamin B-Linkers

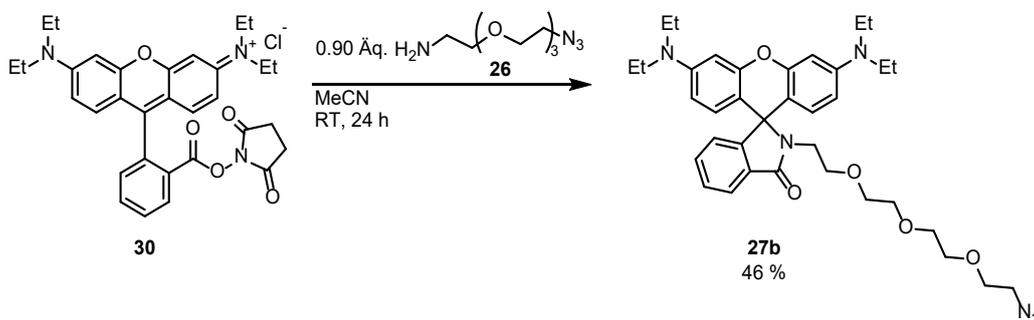
Für die Untersuchung der Bisindole mittels Fluoreszenzspektroskopie sollte ebenfalls ein Farbstoff mit einer Azid-Gruppe funktionalisiert werden. Die Bedingungen an den Farbstoff sind, dass sich seine Emissionwellenlänge λ_{em} deutlich von der intrinsischen Fluoreszenz der Proteine der zu untersuchenden Probe unterscheidet. Die Eigenfluoreszenz der Proteine resultiert hauptsächlich von Tryptophan. Die Lage des Emissionsmaximums ist stark von der Polarität des Solvenz und dem Einfluss benachbarter Aminosäuren auf die Proteinstruktur abhängig und liegt bei etwa $\lambda_{em} = 350 \text{ nm}$.^[183, 184] Als geeigneter Farbstoff wurde Rhodamin B gewählt, der sich mit einem Emissionsmaximum von $\lambda_{em} > 500 \text{ nm}$ durch einen deutlich roten Farbeindruck von Tryptophan unterscheidet.^[185]

Die Synthese wurde ausgehend von Rhodamin B **28** gestartet. Die Carbonsäure wurde mit DCC und *N*-Hydroxysuccinimid (**29**) in den Rhodamin B-Aktivester **30** übergeführt. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 92 % isoliert werden (**Schema 92**).^[186]



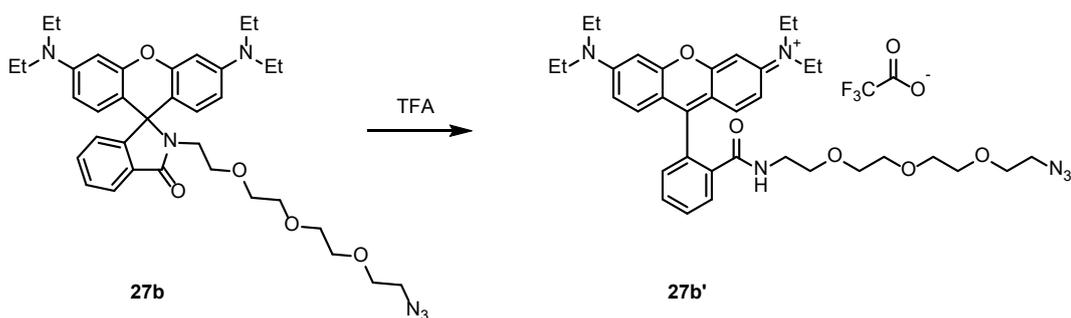
Schema 92: Synthese von Rhodamin B-Aktivester **30**.^[186]

Der Aktivester **30** wurde dann analog zur in Kapitel 3.2.17.1 beschriebenen Synthese des Biotin-Linkers mit 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (**26**) umgesetzt. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 46 % isoliert werden (**Schema 93**).^[187]



Schema 93: Synthese des Rhodamin B-Linkers **27b**.^[187]

Nach der Kupplung der Carbonsäure und des Amins reagiert das gebildete Amid in einer intramolekularen Reaktion zum elektronisch neutralen, nicht-fluoreszierenden Spirolactam **27b**. Durch Senkung des pH-Werts wird die Spirolactam-Ringöffnung begünstigt, wodurch die in Lösung stark fluoreszierende Form **27b'** entsteht (Schema 94).^[188]



Schema 94: Öffnung der Spiroverbindung **27b** zur fluoreszierenden Verbindung **27b'** mit Trifluoressigsäure.

Im ¹H-NMR-Spektrum ist die Öffnung des Spirolactams durch die Entstehung eines zusätzlichen Signals für den Wasserstoffkern am Amid-Stickstoffatom zu erkennen. Makroskopisch ist eine deutliche Rotfärbung der Lösung sowie ein augenscheinlich starker Fluoreszenzeindruck unter der UV-Lampe zu erkennen.

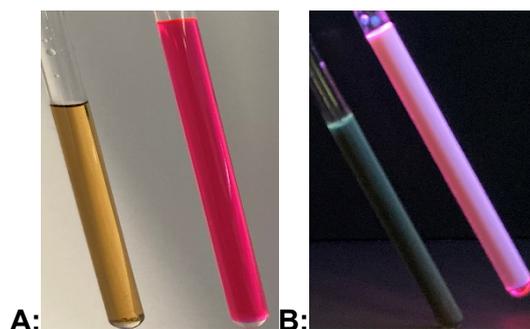
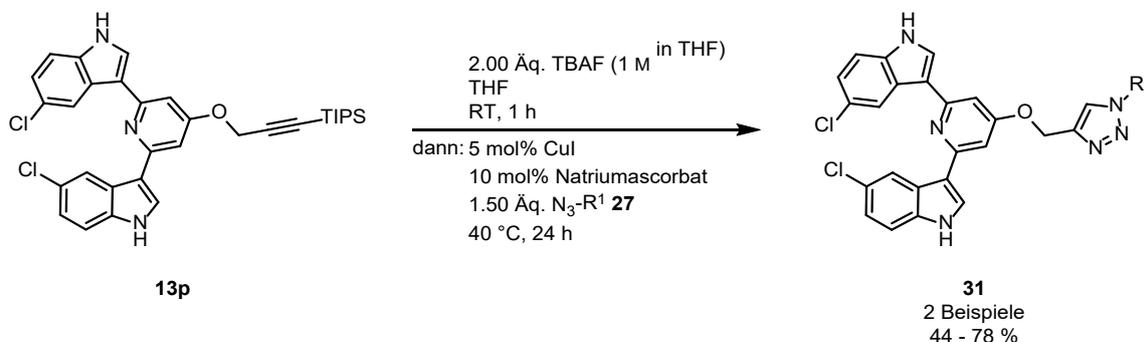


Abbildung 30 A: Verbindung **27b** (links) und Verbindung **27b'** (rechts) in Chloroform-d; **B:** Verbindung **27b** (links) und Verbindung **27b'** (rechts) in Chloroform-d bei Bestrahlung (UV-Lampe, $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$).

3.2.17.3 Synthese von seitenkettenfunktionalisierten Bisindolen **31** via Kupfer-katalysierter Alkin Azid Cycloaddition (CuAAC)

Die präparierten Linker sollten nun in einer Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) an die alkylierten Wirkstoffe gekuppelt werden. Die Desilylierung des terminalen Alkins von Bisindol **13t** sollte der CuAAC im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens vorangehen.

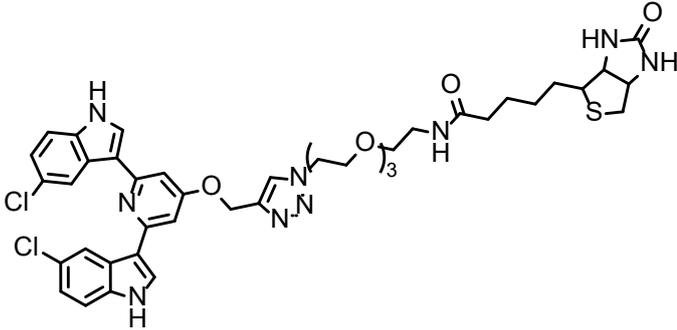
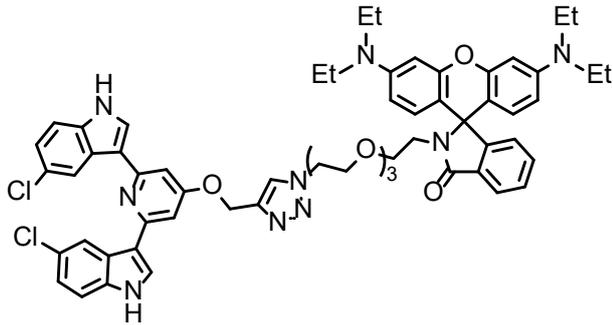
Zunächst wurde **13t** mit TBAF in THF bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt, um die TIPS-Schutzgruppe zu entfernen. Nachdem per DC-Kontrolle die vollständige Entschützung detektiert wurde, konnte nach Zugabe von Kupferiodid, Natriumascorbat und dem entsprechenden Azid **27** die CuAAC durchgeführt werden. Die Produkte **31** konnten säulenchromatographisch in Ausbeuten von 44 bis 78 % isoliert werden (**Schema 95**).



Schema 95: Allgemeines Reaktionsschema der CuAAC zur Darstellung von seitenkettenfunktionalisierten Bisindolen **31**.

Die synthetisierten Verbindungen **31** sind in **Tabelle 22** zusammengefasst.

Tabelle 22: Zusammenfassung der synthetisierten Bisindole **31** via CuAAC.

Eintrag	Azid 27	Bisindol 31	Ausbeute
1	27a		31a (78 %)
2	27b		31b (44 %)

Der Erfolg der Kupfer-Click-Reaktionen kann in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **31a** und **31b** durch die Entstehung des signifikanten aromatischen Signals des Wasserstoffkerns H^{33} am gebildeten Triazol beobachtet werden. Für Verbindung **31a** kann ein Singulett mit einem Integral von 1 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 8.29$ gefunden werden. Für Verbindung **31b** findet sich das Singulett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 7.89$.

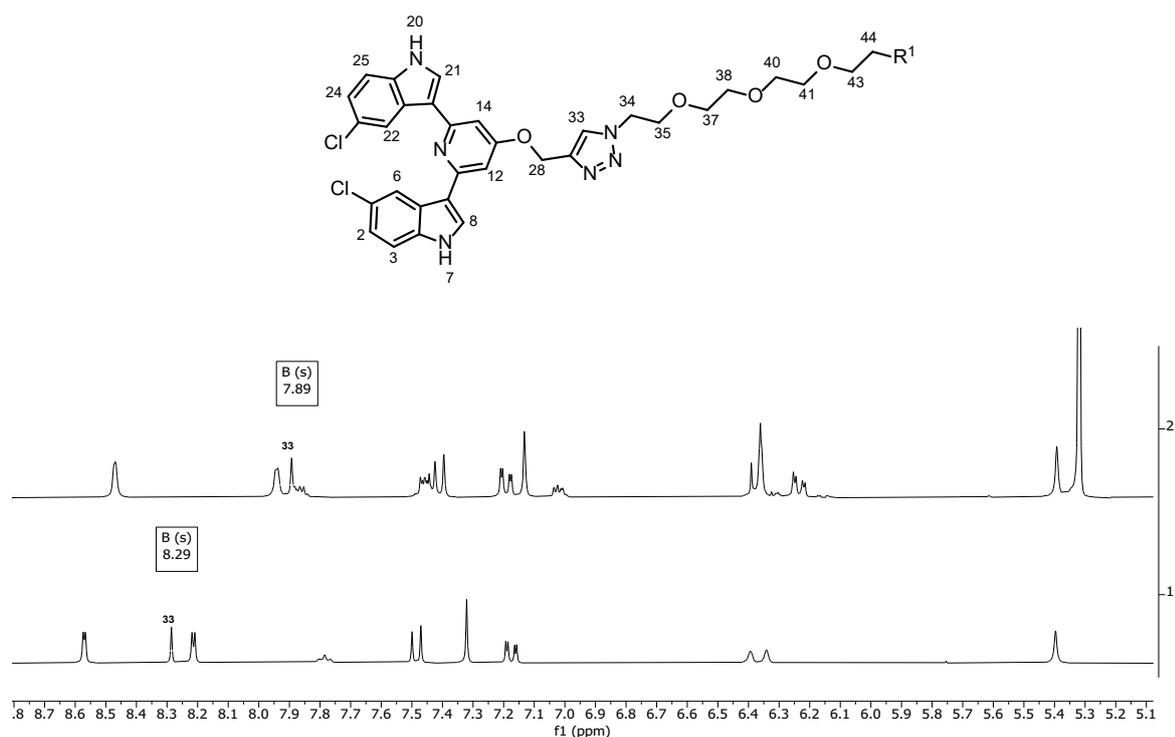


Abbildung 31: Lokantensatz und Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren von **31a** (unten, 300 MHz, Dimethylsulfoxid-d₆, 298 K) und **31b** (oben, 300 MHz, Dichlormethan-d₂, 298 K).

Die funktionalisierten Bisindole **31** wurden im Anschluss auf ihre biologische Aktivität untersucht. Das Ergebnis war leider, dass sowohl Verbindung **31a** als auch Verbindung **31b** inaktiv gegen MRSA sind (MHK₉₀ = >100 μM). Durch die Einführung der funktionellen Sonden wurde der Wirkstoff zu stark verändert. Dabei können verschiedene Variablen ins Gewicht fallen. Die Verknüfungsposition am Wirkstoff kann Einfluss auf die Aktivität haben. Darüber hinaus werden durch die Funktionalisierung die Größe und Polarität des Wirkstoffs verändert. Dass durch die Einführung eines großen Rests die Aktivität sinkt oder ganz verschwindet, steht in Einklang mit den in Kapitel 3.2.16.2 aufgestellten Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Ein Ansatz, die Notwendigkeit der nachträglichen Funktionalisierung zu umgehen, könnte sein, Wirkstoffe mit einer intrinsischen Fluoreszenz zu synthetisieren. Unterscheidet sich die Fluoreszenz ausreichend von der Autofluoreszenz der Proteine, können die Wirkstoffe mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht werden. Ein vielversprechender Ansatz dabei ist die Synthese von unsymmetrisch-substituierten Indolen. Verbindung **18e** fluoresziert in Ethanol (**Abbildung 32**) und zeigt starke antibiotische Aktivität gegen MRSA (MHK₉₀ = 0.39 μM, Kapitel 3.2.16.1). Durch den Aufbau einer Substanzbibliothek kann untersucht werden ob rotverschoben-emittierende Wirkstoffe gefunden werden können, die sich für fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen eignen.



Abbildung 32: Verbindung **18e** in Ethanol, UV-Lampe, $\lambda_{exc} = 365$ nm.

3.2.17.4 Biologische Untersuchung des Wirkmechanismus

Die biologischen Untersuchungen zum Wirkmechanismus wurden im Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Kalscheuer von M.Sc. Emmanuel T. Adeniyi durchgeführt. In vorangegangenen Arbeiten wurde über die Membran-permeabilisierenden Eigenschaften von Bisindolen berichtet.^[109] Um diese Eigenschaften weiter zu charakterisieren, wurde der Einfluss von **13g** und **13n** auf das Zwei-Komponenten-System LiaRS in *B. subtilis* als Modellpathogen untersucht. Die Aktivierung von *LiaRS* als Stressantwort kann als direktes Maß eines durch Antibiotika verursachten Effekts auf die bakterielle Zellhülle verwendet werden.^[189, 190] Als Surrogatparameter wird das Markerprotein LiaH verwendet, welches bei Beeinträchtigung der strukturellen Integrität der Zytoplasmamembran sowie bei Störungen der Zellmembranbiosynthese hochreguliert wird.^[191, 192]

Darüber hinaus ist die Induktion des *liaI* Promotors (P_{liaI}) ein direkter Effekt der Aktivierung des LiaRS-Systems als Reaktion auf Zellhüllen-beeinträchtigende Stimuli wie auf Lipid II-zielende Antibiotika.^[190, 193] Die Behandlung von *B. subtilis*-Zellen mit den Bisindolen **13n** und **13g** führte zu einer signifikanten Hochregulierung von LiaH sowie zur Induktion des Reportergens *liaI* (**Abbildung 33, A und B**), was den Einfluss der Bisindole **13n** und **13g** auf die Membranintegrität und/oder die Zellwandbiosynthese bestätigt.

Lipid II, ein Peptidoglykan, welches aus UDP-MurNAc-Pentapeptid und Bactoprenol gebildet wird, ist ein membranverankertes Präkursorenmolekül und essenziell für die Zellwandsynthese von Bakterien. Das Penicillin-bindende Protein 2 (PBP2) ist ein Enzym, das Transglycosylierungs- und Transpeptidierungsreaktionen katalysiert um Präkursoren wie Lipid II in die Zellwand einzubauen.^[194] Antibiotika, die mit dem Lipid II-Biosynthesezyklus interagieren, stoppen die Zellwandsynthese, indem sie Lipid II mit hoher Affinität binden^[195-197] und damit Transglycosylierungs- und Transpeptidierungsreaktionen unterbinden.^[198] In *in vitro* Experimenten haben **13n** und **13g** weder den PBP2-katalysierten Transglycolysierungsschritt der Zellwandsynthese gestört, noch zu einer signifikanten Akkumulation des Lipid II-

Präkursors UDP-MurNAc geführt. Dementsprechend interagieren die Bisindole **13n** und **13g** nicht direkt mit Lipid II wie beispielsweise Vancomycin. Darüber hinaus wurde das Membran-gebundene Markerprotein YtrE, das indikativ für eine gestörte Zellwandbiosynthese ist, herunterreguliert (**Abbildung 33, A**).^[199] Diese Ergebnisse implizieren, dass Bisindole **13** die Biosynthese der Zellwand nicht stören und somit der Biosyntheseweg von Lipid II als Target ausgeschlossen werden kann.

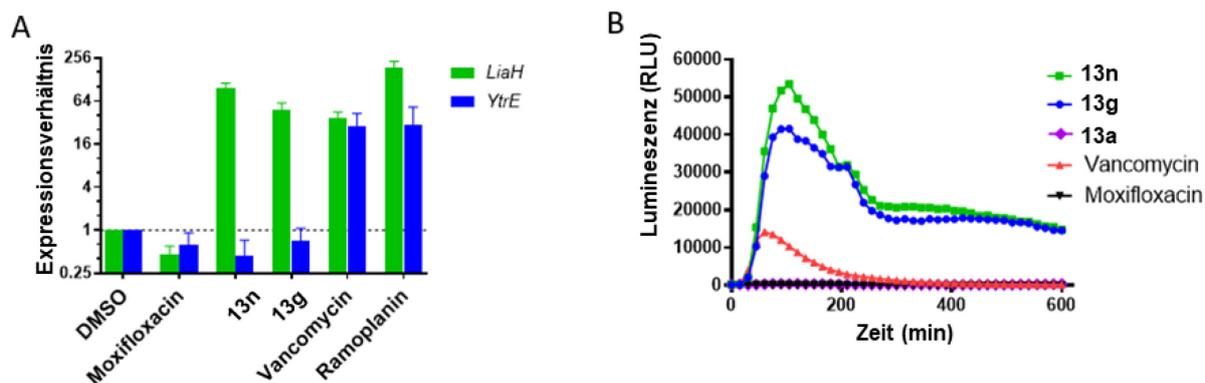


Abbildung 33: Expressionslevel von LiaH und YtrE in *B. subtilis* (**A**) und Induktion des Lial Reportergens in *B. subtilis* (**B**).

Verbindungen **13g**, **13n** und **13k** hatten keinen Einfluss auf Biosyntheseweg-spezifische *B. subtilis* Bioreportergene, wodurch gezeigt werden konnte, dass Bisindole nicht mit dem Biosyntheseweg von Proteinen, DNA, RNA oder Zellwand interagieren. Aus diesem Grund ist die Zytoplasma-Membran wieder in den Fokus der Untersuchungen gerückt.

Vor diesem Hintergrund wurde mithilfe eines *B. subtilis* *Lial* Reportergens ergründet, ob die antibiotischen Effekte von Bisindolen **13g** und **13n** durch exogene Zugabe von Lipid II und anderen Membranphospholipiden antagonisiert werden können. Dabei wurde ersichtlich, dass **13g** und **13n**, sowohl nach Zugabe von Lipid II als auch von 1,2-Dioleoyl-*sn*-glycerol-3-phosphoglycerol (DOPG) und Cardiolipin, nicht mehr in der Lage sind das *Lial* Reportergen zu aktivieren. Die Supplementation des Zellwand-Präkursor UDP-MurNAc-Pentapeptid hatte wiederum keinen antagonistischen Effekt auf die antibiotische Wirkung von **13g** und **13n**. Diese Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass die Bisindole **13g** und **13n** mit der Zytoplasma-Membran interagieren, die hauptsächlich aus DOPG und Cardiolipin aufgebaut ist.^[200]

In einem weiteren Assay konnte über die Freisetzung eines Fluoreszenzfarbstoffs (Carboxyfluorescein) aus unilamellaren Vesikeln durch die Zugabe von **13g** und **13n** an Liposomen aus 1,2-Dioleoyl-*sn*-glycerol-3-phosphocholin (DOPC) und Lipid II-beladene DOPC-Liposomen bestimmt werden. **13g** verursachte eine Farbstofffreisetzung in derselben Größenordnung wie Nisin, ein auf Lipid II-zielendes Lantibiotikum. Im Vergleich dazu wurde aus Vesikeln, die nur aus DOPC bestanden, deutlich weniger Farbstoff freigesetzt, was

vermutlich an einer höheren Affinität der Bisindole zu Lipid II statt DOPC liegt. Die geringe Affinität der Bisindole zu DOPC erklärt zudem die moderate Zytotoxizität der Bisindole, da eukaryotische Membranen zu großen Teilen aus DOPC aufgebaut sind, welches in Bakterien grundsätzlich nicht vorkommt. Insgesamt ergeben diese Experimente, dass Bisindole mit verschiedenen Membranlipiden interagieren und unter diesen nur eine geringe Spezifität für Lipid II zeigen (**Abbildung 34**).

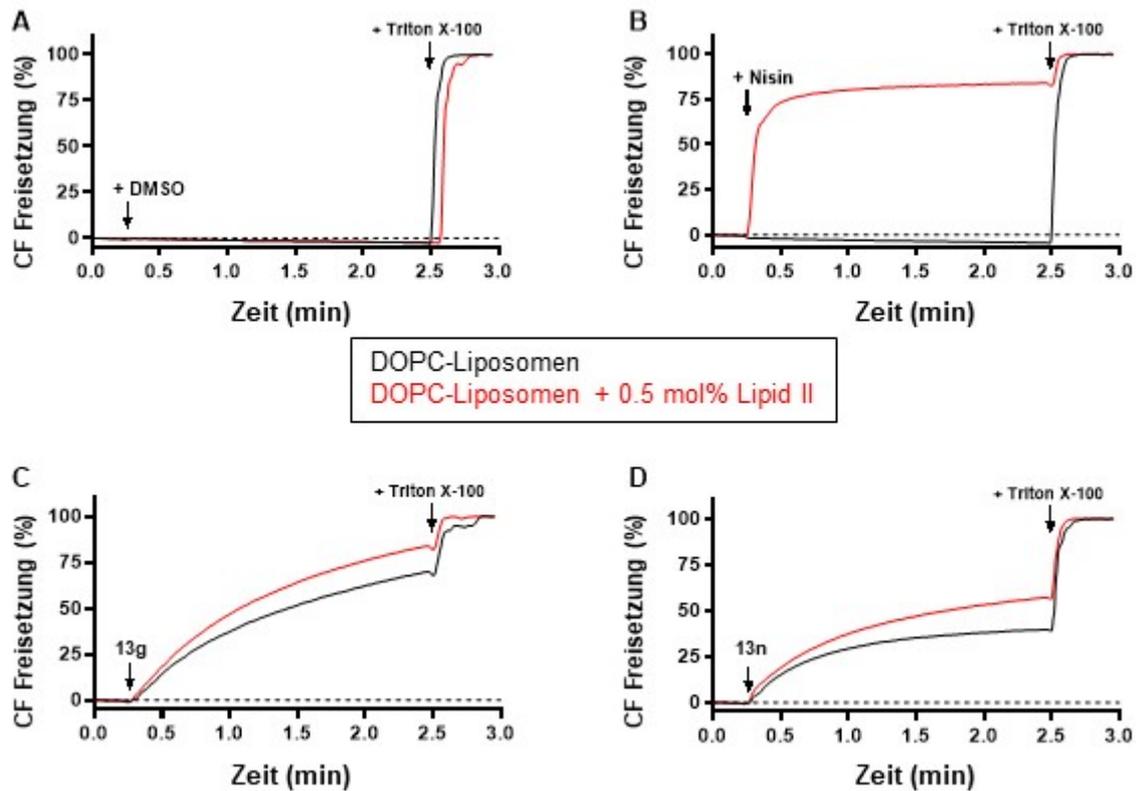


Abbildung 34: Freisetzung von Carboxyfluorescein (CF) aus Liposomen aus DOPC mit und ohne Lipid II-Beladung bei Zugabe von (A) DMSO, (B) Nisin, (C) Bisindol **13g** und (D) Bisindol **13n**.

Die Membran-permeabilisierenden Eigenschaften und der damit verbundene Ausfluss von Adenosintriphosphat (ATP) und grün fluoreszierendem Protein (GFP) aus mit Bisindolen behandelten *S. aureus*-Stämmen wurde beschrieben^[109] und führten zu der Überlegung, dass aktive Bisindole die Bakterienmembran depolarisieren könnten. In einem fluoreszenzbasierten Assay konnte gezeigt werden, dass die Verbindungen **13g** und **13n** nach kurzer Zeit das Membranpotential in *S. aureus* drastisch absenken (**Abbildung 35, A**). Des Weiteren wurde mikroskopisch die Lokalisation von GFP-MinD in *B. subtilis* bei Behandlung mit aktiven (**13g** und **13n**) und inaktiven (**13a**) Bisindolen beobachtet. MinD ist ein Zellteilungsregulator in *B. subtilis* und spezifisch, in Anhängigkeit vom Membranpotential, an neu geformten Zellpolen positioniert.^[201] *B. subtilis* mit exprimiertem GFP-MinD zeigt ein charakteristisches Fluoreszenzmuster (**Abbildung 35, B**). Bei Behandlung von *B. subtilis* mit **13g** und **13n** wird GFP-MinD im Bakterium unregelmäßig verteilt, was auf eine Senkung des Membranpotentials

zurückzuführen ist. Bei Behandlung von *B. subtilis* mit dem inaktiven Derivat **13a** ist keine MinD-Delokalisierung zu beobachten. Beide Experimente führen zu dem Schluss, dass die aktiven Bisindole **13g** und **13n** die bakterielle Membran depolarisieren.

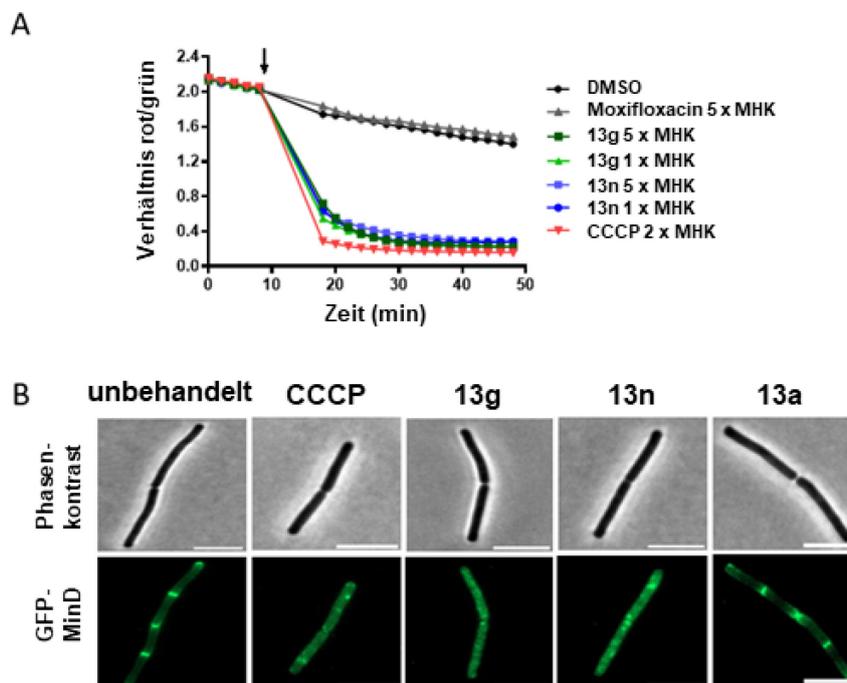


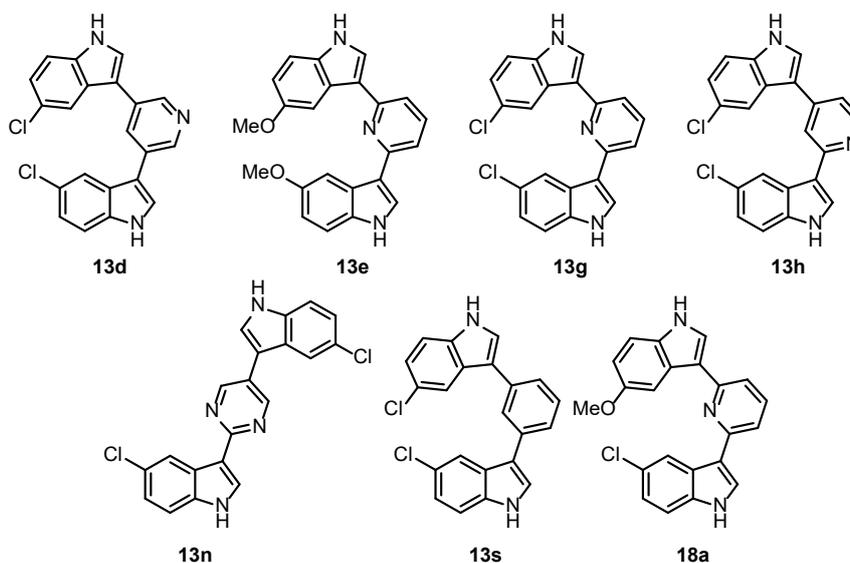
Abbildung 35: Einfluss von **13g** und **13n** auf das Membranpotential in *S. aureus* (**A**) und Untersuchung der Membranpotential-abhängigen GFP-MinD-Verteilung in *B. subtilis* bei Behandlung mit Carbonylcyanid-*m*-chlorphenylhydrazon (CCCP) als Positivkontrolle sowie **13a**, **13g** und **13n** (**B**).

Die Studien zum Wirkmechanismus zeigen, dass Bisindole auf die Zellhülle einwirken, indem sie in den Lipid II-Biosynthesezyklus eingreifen, wie die Hochregulierung von LiaH und die Induktion des LiaRS-Promotors zeigen. Die Wechselwirkung der Bisindole mit Membranphospholipiden sowie mit an der Zytoplasma-Membran verankerten Lipid II deutet jedoch darauf hin, dass diese Verbindungen speziell mit der Zytoplasma-Membran interagieren. Diese Wechselwirkung führt anschließend zum Ausfluss von Zellbestandteilen und zum Abbau des Membranpotenzials.

3.2.18 Untersuchung der physikochemischen Eigenschaften von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen

3.2.18.1 Absorptions- und Emissionsspektroskopie

Ausgewählte Bisindole **13** und **18** wurden hinsichtlich ihrer Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht. Die photophysikalischen Experimente wurden nach standardisierten Bedingungen durchgeführt. Alle Absorptions- und Emissionsspektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen. Für alle untersuchten Verbindungen wurden Konzentrationsreihen in Ethanol, bestehend aus fünf Messpunkten aufgenommen. Durch die jeweiligen Absorptionsmaxima wurde eine Regressionsgerade gelegt und aus dessen Steigung die Absorptionskoeffizienten ε gemäß des Lambert-Beerschen Gesetzes bestimmt. Es wurden sieben Verbindungen exemplarisch für die Stoffklasse untersucht (**Schema 96**). Dabei wurde mit den Verbindungen **13d**, **13e**, **13g**, **13h** und **18a** der Einfluss von elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten am Indolteil sowie von isomeren Pyridin-verbrückten Bisindolen auf die photophysikalischen Eigenschaften untersucht. Darüber hinaus wurden zum Vergleich die Phenyl-verbrückte Verbindung **13s** und das Pyrimidin-verbrückte Bisindol **13n** untersucht.



Schema 96: Verbindungen **13d**, **13e**, **13g**, **13h**, **13n**, **13s** und **18a** wurden bezüglich ihrer Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht.

Alle untersuchten Verbindungen ergaben farblose, klare Lösungen in Ethanol. Die Bisindole zeigen zwei Absorptionsmaxima oder ein Maximum mit Schulter. Die Absorptionsbande um 270 nm kann dem Indol-Teil des Moleküls zugeordnet werden und kann konsistent in allen Spektren gefunden werden.^[202] Die Substitution am Indol-Teil scheint dabei keinen großen Einfluss auf die Verschiebung des Absorptionsmaximum zu haben. Die längstwelligsten Absorptionsmaxima liegen zwischen 272 und 332 nm und variieren bei unterschiedlicher

Verbrückung der Indole mit Pyridin- oder Pyrimidin-Linkern. Verbindung **13s** fällt aus der Reihe, da das Phenyl-verbrückte Bisindol nur eine Absorptionsbande bei 272 nm zeigt.

Die bestimmten Absorptionskoeffizienten ε liegen zwischen 27400 und 35000 L · mol⁻¹ · cm⁻¹. Die größten Koeffizienten zeigen das 5,5'-Dimethoxy-substituierte Beispiel **13e** und das Phenyl-verbrückte Beispiel **13s**. Das unsymmetrisch-substituierte Beispiel **18a** unterscheidet sich trotz des push-pull-Charakters des Substitutionsmusters nicht wesentlich von den symmetrisch-verbrückten Verbindungen.

Bei den untersuchten Verbindungen wurde schwache Fluoreszenz in Lösung gemessen. Die Emissionsmaxima liegen mit Werten zwischen 370 und 396 nm vergleichsweise eng beieinander. Auch hier zeigt sich, dass die Substitution am Indol-Teil kaum Einfluss auf die Verschiebung des Emissionsmaximums zu haben. Einzig das Pyrimidin-verbrückte Bisindol **13n** zeigt ein deutlich bathochrom-verschobenes Emissionsmaximum von 426 nm. Aus den Absorptions- und Emissionsmaxima der untersuchten Verbindungen wurden die Stokes-Shifts $\Delta\tilde{\nu}$ berechnet. Diese liegen zwischen 4000 und 9700 cm⁻¹.

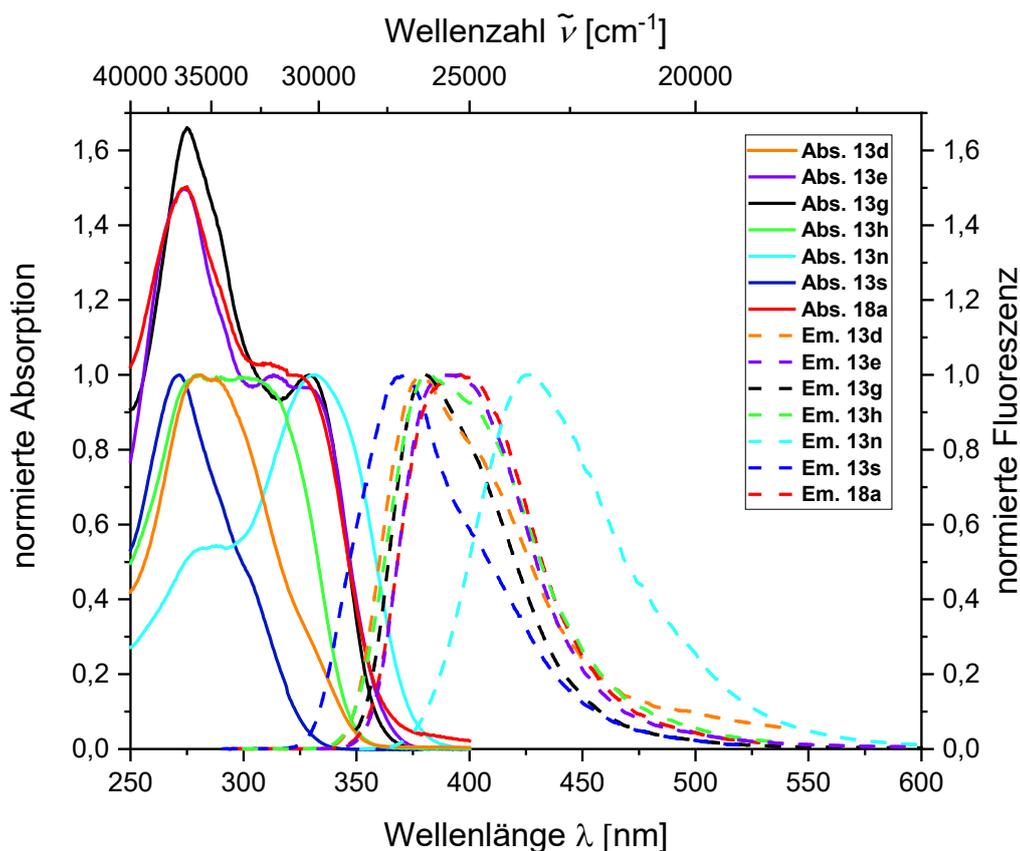


Abbildung 36: Absorptions- und Emissionsspektren der untersuchten Bisindole **13** und **18**.

Die experimentellen Details sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Photophysikalische Eigenschaften der untersuchten Bisindole **13** und **18**.

Eintrag	Verbindung	$\lambda_{max,abs}^a$	$\lambda_{max,em}$	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]
		[nm] (ϵ [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹])	[nm]	
1	13d	289 (28200)	380	8300
2	13e	330 (35000)	389	4600
3	13g	330 (29800)	380	4000
4	13h	300 (27400)	380	7000
5	13n	332 (29800)	426	6600
6	13s	272 (34000)	396	5400
7	18a	326 (34000)	370	9700

^a gemessen in Ethanol, $T = 298$ K, $c = 10^{-5}$ M, ^b $\lambda_{exc} = \lambda_{max,abs}$.

Neben Absorptions- und Emissionsmessungen wurde für Verbindung **13g** ein Schnelltest zur Untersuchung von aggregationsinduzierter Emission (AIE) durchgeführt. AIE beschreibt das Phänomen, dass in Lösung nur schwach emittierende Farbstoffe bei Aggregation eine deutlich verstärkte Emission zeigen.^[203] In dem Schnelltest bildeten sich im Fall von Bisindol **13g** Aggregate in einem Ethanol-Wasser-Gemisch. Daraufhin wurde die Verbindung in Gemischen aus Ethanol und Wasser in definiertem Verhältnis vorgelegt. Um Alterungs- und Koagulationsprozesse der gebildeten Aggregate auszuschließen, wurden die Gemische 5 min lang im Ultraschallbad bestrahlt.^[204] Anschließend wurden die Absorptions- und Emissionsspektren bei verschiedenen Wassergehalten aufgenommen. Bei steigendem Wassergehalt nimmt das Emissionsmaximum bei 380 nm kontinuierlich ab, während ein zweites, deutlich bathochrom-verschobenes Maximum um 500 nm entsteht (Abbildung 37) und zu einem grünen Farbeindruck der Lösung führt (Abbildung 39 und Abbildung 39).

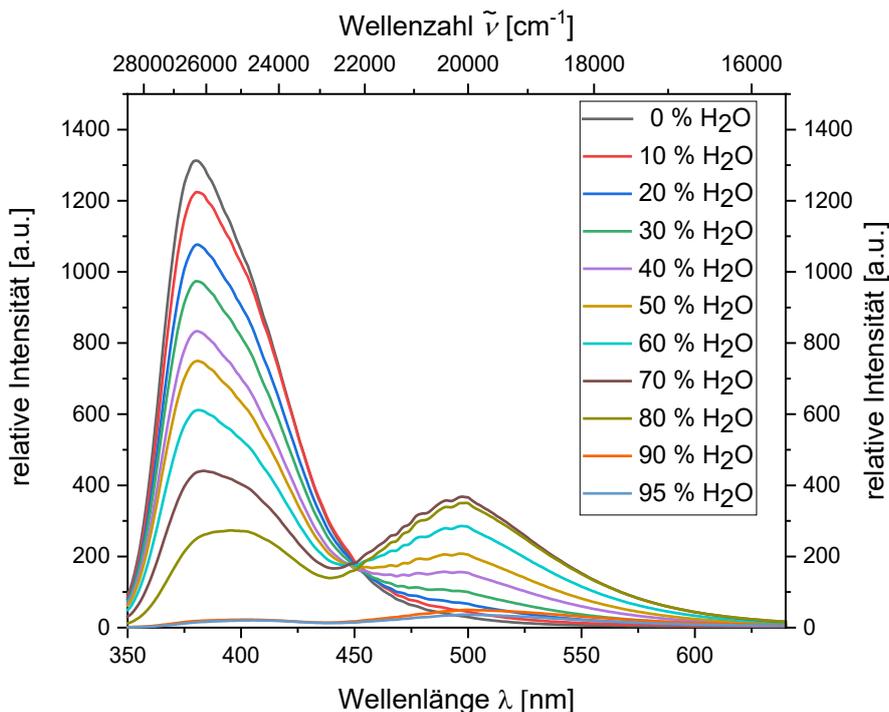


Abbildung 37: Emissionsspektren von Verbindung **13g** in Ethanol bei steigenden Wassergehalten.

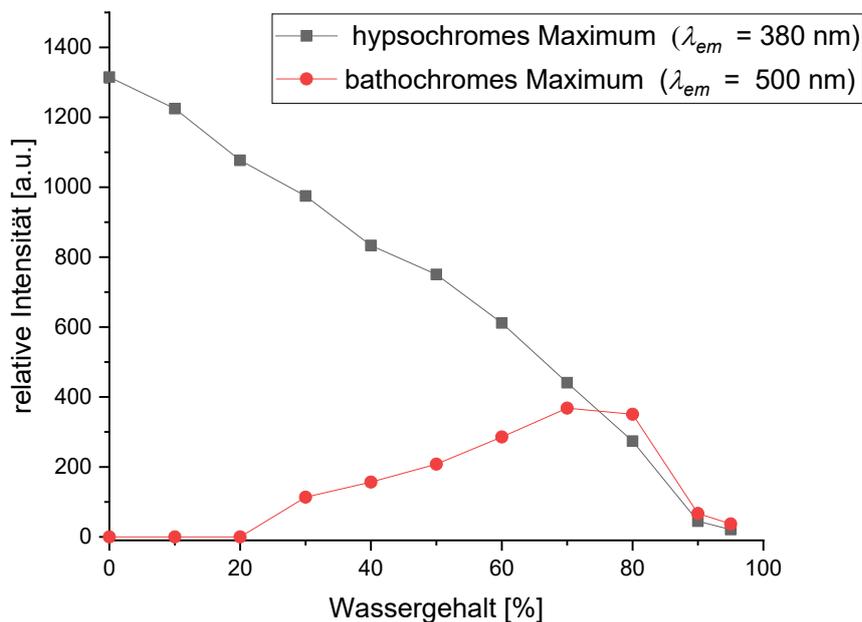


Abbildung 38: Vergleich der Intensitäten der Emissionsmaxima von **13g** bei verschiedenen Wassergehalten.

Die Intensität des durch die Aggregation entstandenen Maximums ist jedoch deutlich geringer als das Emissionsmaximum in Lösung, weswegen es sich in dem Fall nicht um AIE handelt, sondern um ein Verhalten, das eher einem aggregationsinduzierten Löschen (ACQ) in

Kombination mit einer aggregationsbedingten bathochromen Verschiebung des Emissionsmaximums und damit des Farbeindrucks einhergeht. Ab einem Wassergehalt von 80 % ist die Fluoreszenzintensität des bathochromen Maximums höher als das Maximum der gelösten Spezies. Bei Wassergehalten von 90 % und größer nimmt die Emission beider Maxima stark ab, dies ist vermutlich auf Koagulationseffekte und das Ausfallen der Aggregate aus der Lösung zurückzuführen (Abbildung 38).

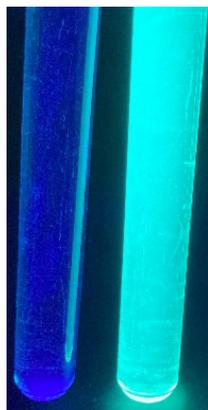
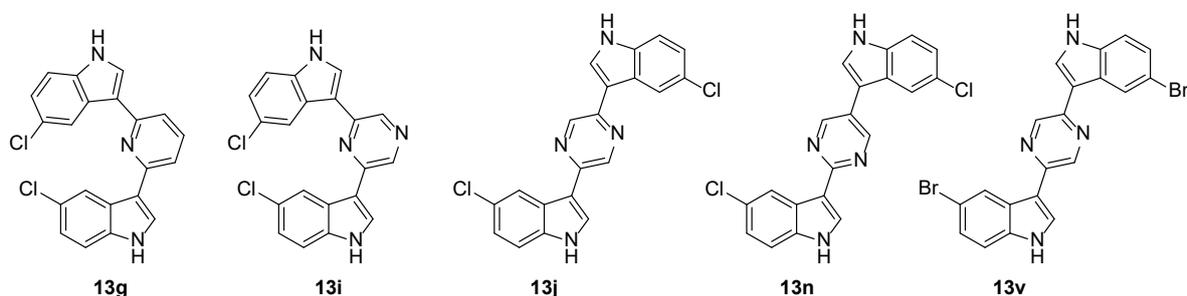


Abbildung 39: Verbindung **13g** in Ethanol, UV-Lampe, $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$ (links) und Verbindung **13g** in Ethanol:Wasser (40:60), UV-Lampe, $\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$ (rechts).

3.2.18.2 Untersuchung zur Löslichkeit und Stabilität von ausgewählten Bisindolen **13**

Um weitere Einblicke in die physikochemische Natur der Stoffklasse zu bekommen, wurden ausgewählt Verbindungen in Hinblick auf Löslichkeit und Stabilität untersucht. Für die biologischen Experimente werden die Bisindole in Dimethylsulfoxid gelöst und in PBS-Pufferlösungen verdünnt. Daher wurde die Löslichkeit in Dimethylsulfoxid und wässriger PBS-Pufferlösung untersucht. Untersucht wurden die Bisindole **13g**, **13i**, **13j**, **13n** und das aus dem Bestand des Arbeitskreises Müller stammende dibromierte Bisindol **13v** (Schema 97).^[109, 172]



Schema 97: Verbindungen **13g**, **13i**, **13j**, **13n** und **13v** wurden in Hinblick auf Löslichkeit in DMSO und Gemischen aus DMSO und wässriger PBS-Pufferlösung untersucht.

Die längstwelligen Absorptionsmaxima der Verbindungen wurden bei unterschiedlichen Konzentrationen bestimmt. Aus der Steigung der Regressionsgeraden durch die Absorptionsmaxima wurden die Absorptionskoeffizienten bestimmt. Wenn die Verbindungen

vollständig gelöst sind, ist das Lambert-Beersche Gesetz erfüllt und nach **Gleichung 1** ergibt sich ein linearer Zusammenhang.

$$A = \varepsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d$$

Gleichung 1: Lambert-Beersches Gesetz. A = Absorption, ε_{λ} = Absorptionskoeffizient [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$], c = Konzentration [$\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$], d = Küvettendurchmesser [cm].

Die fünf Verbindungen sind der Erwartung entsprechend in Dimethylsulfoxid löslich. **13g** und **13n** zeigen zwei Absorptionsmaxima, während die Pyrazin-verbrückten Bisindole **13i**, **13j** und **13v** eine zusätzliche Schulter haben (**Abbildung 40**). Es fällt auf, dass sich die Absorptionsspektren von **13j** und **13v**, die sich im 5,5'-Dichlor- und 5,5'-Dibrom-Substitutionsmuster unterscheiden, quasi nicht unterscheiden. Die Beobachtung, dass die Variation des Linkers die Absorptionsspektren am stärksten beeinflusst, deckt sich mit den Erkenntnissen aus 3.2.18.1. Die längstwelligen Absorptionsmaxima liegen zwischen 332 und 376 nm, die Absorptionskoeffizienten fallen in Dimethylsulfoxid mit Werten zwischen 3900 und 11700 $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ deutlich geringer aus im Vergleich mit den untersuchten Lösungen in Ethanol in 3.2.18.1 (Tabelle 24).

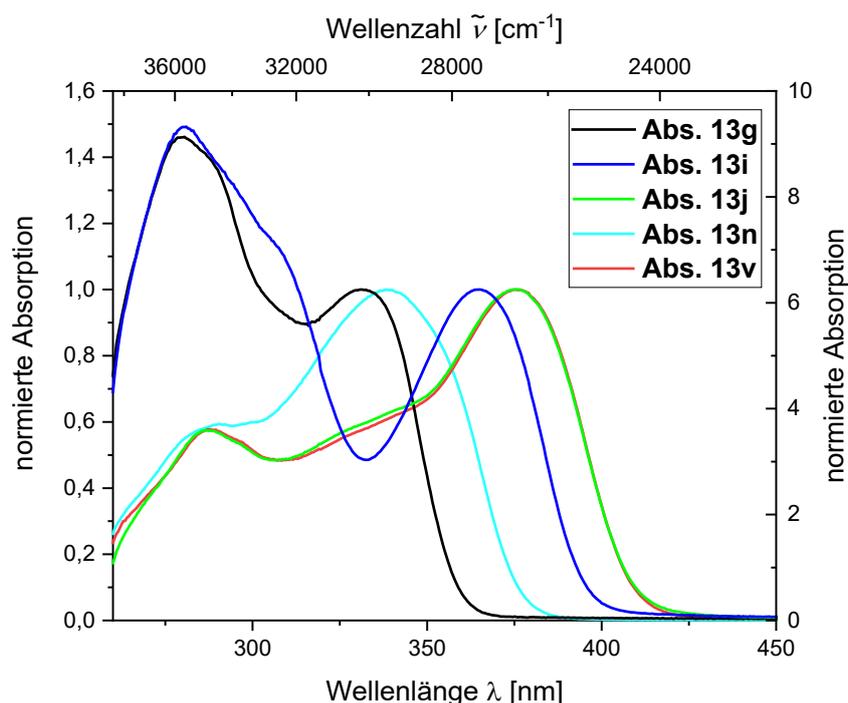


Abbildung 40: Absorptionsspektren der Verbindungen **13g**, **13i**, **13j**, **13n** und **13v** in DMSO bei 298 K.

Die experimentellen Details sind in Tabelle 24 aufgeführt.

Tabelle 24: Absorptionsmaxima und -koeffizienten ausgewählter Bisindole in DMSO.

Eintrag	Verbindung	$\lambda_{max,abs}^a$ [nm] (ϵ [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹])
1	13g	332 (5800)
2	13i	365 (3900)
3	13j	375 (8000)
4	13n	339 (11700)
5	13v	376 (7200)

^a gemessen in Dimethylsulfoxid, $T = 298$ K, $c = 10^{-5}$ M

Im Anschluss wurden die Verbindungen in Dimethylsulfoxid gelöst und Proben mit sukzessiv steigendem Puffergehalt angesetzt. Es wurde spektroskopisch untersucht, ab welchem PBS-Puffergehalt die Bisindole nicht mehr in Lösung vorliegen. Verbindungen **13g**, **13i** und **13n** erfüllen bis zu einem Puffergehalt von 70 % das Lambert-Beersche Gesetz. Die 2,5-Pyrazinylverbrückten Bisindolen **13j** und **13v** sind weniger löslich und fallen bei Puffergehalten von >60 % aus (**Abbildung 41**). Die Absorptionsspektren von **13g**, **13i** und **13n** unterscheiden sich unwesentlich von den Spektren in Dimethylsulfoxid, während für Verbindungen **13j** und **13v** nun deutlich drei Absorptionsmaxima zu erkennen sind. Die längstwelligen Absorptionsmaxima liegen zwischen 328 und 377 nm, was sich kaum von den reinen DMSO-Lösungen unterscheidet. Die Absorptionskoeffizienten liegen zwischen 4700 und 7900 L·mol⁻¹·cm⁻¹.

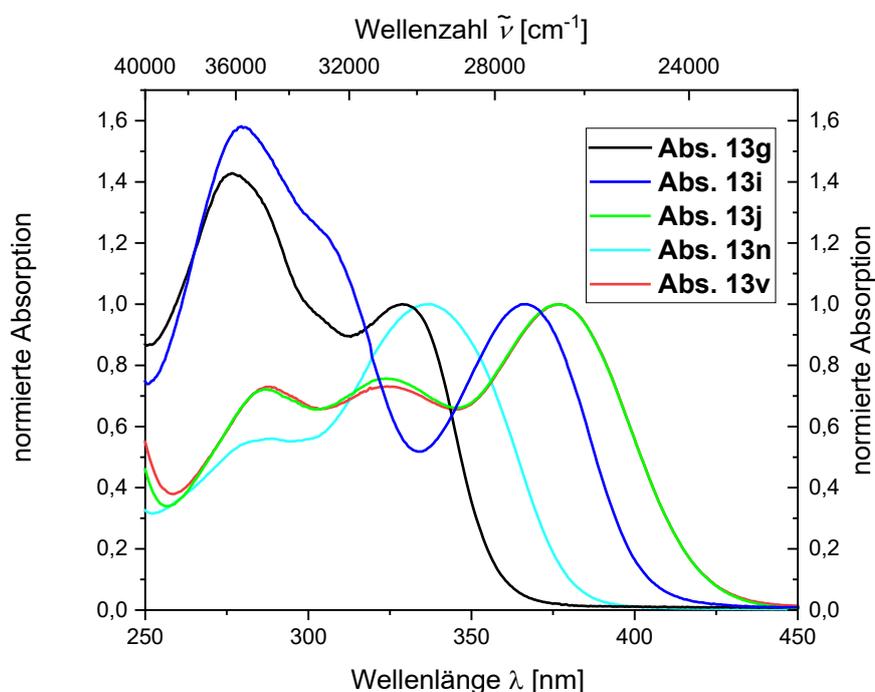


Abbildung 41: Absorptionsspektren ausgewählter Bisindole in Gemischen aus DMSO und wässriger PBS-Pufferlösung (pH = 7.77) in den Verhältnissen 30:70 (**13g**, **13i**, **13n**) und 40:60 (**13j**, **13v**) bei 298 K.

Die experimentellen Details sind in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Absorptionsmaxima und -koeffizienten ausgewählter Bisindole in DMSO:PBS-Puffer-Gemischen (pH = 7.77).

Eintrag	Verbindung	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ [nm] (ϵ [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$])
1	13g	328 (4700) ^a
2	13i	367 (5300) ^a
3	13j	377 (6000) ^b
4	13n	337 (7900) ^a
5	13v	377 (5200) ^b

^a gemessen in DMSO:PBS-Pufferlösung (30:70), $T = 298 \text{ K}$, $c = 10^{-5} \text{ M}$, ^b gemessen in DMSO:PBS-Pufferlösung (40:60), $T = 298 \text{ K}$, $c = 10^{-5} \text{ M}$,

Um die Stabilität von **13j** in wässriger Lösung zu überprüfen wurden Absorptionsspektren in DMSO:PBS-Puffer-Lösung (40:60, pH = 7.77) bei einer Konzentration von $0.19 \mu\text{M}$ über einen Zeitraum von 6 h aufgenommen und gegen die Absorptionsmaxima gegen die Zeit aufgetragen. Über den Beobachtungszeitraum hat sich das Absorptionsmaximum nicht verschoben. Darüber hinaus konnte nur eine geringe Abnahme der Intensität des Maximums beobachtet werden (Abbildung 42). Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass Bisindol in wässrigen Lösungen innerhalb des untersuchten Zeitraums stabil ist.

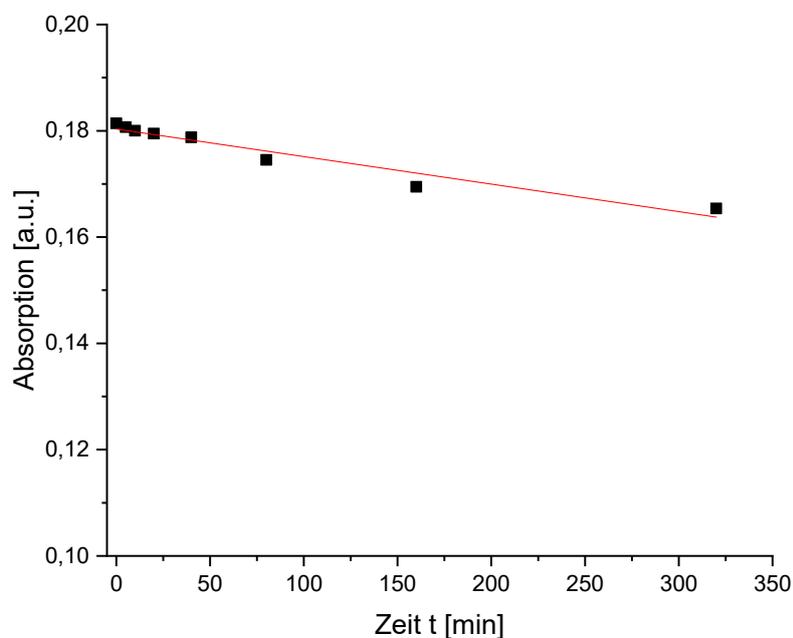
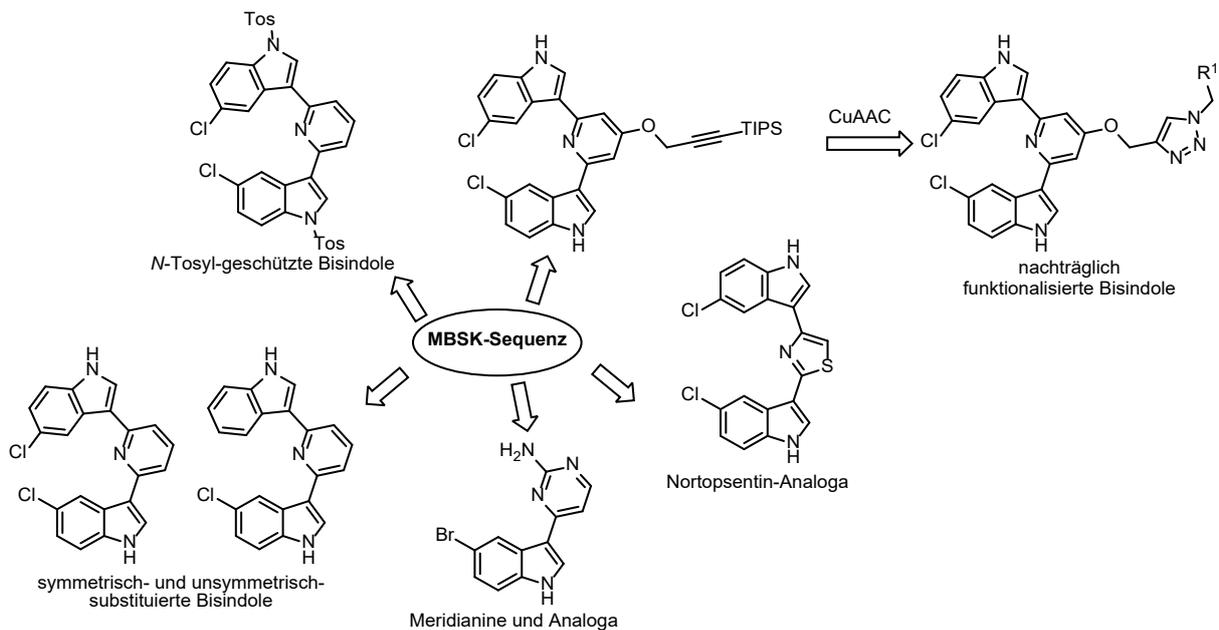


Abbildung 42: Auftragung der Intensität der Absorptionsmaxima von **13j** gegen die Zeit t .

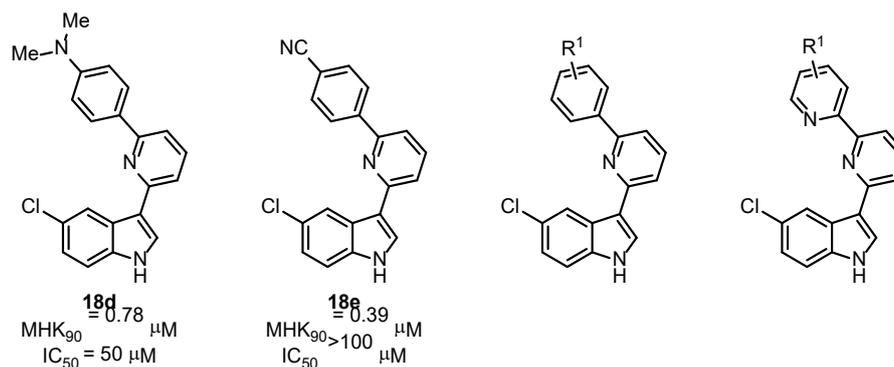
4 Ausblick

Über die MBSK-Sequenz konnten verschiedene Naturstoffe und Analoga mit Indolen als Strukturmotiv dargestellt werden, die im Anschluss auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht werden konnten. Dabei wurde die Stoffklasse der *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole, die sich von den Naturstoffen Alocasin A, Hyrtinadin A und Scalaridin A ableiten, adressiert, sowie die Stoffklasse der Nortopsentin und Meridianin Analoga (**Schema 98**). Aus den ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen gegen MRSA konnten intensive Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden.



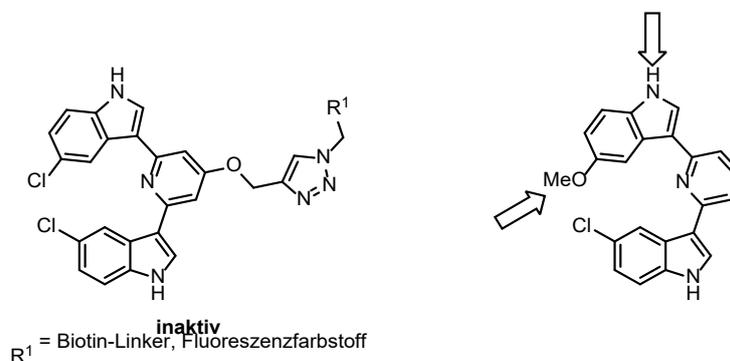
Schema 98: Übersicht über die mit der MBSK-Sequenz adressierten Strukturen.

Die MBSK-Sequenz konnte erfolgreich weiterentwickelt werden, was die Synthese von unsymmetrisch substituierten Bisindolen ermöglichte. Das lieferte wichtige Erkenntnisse für die Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Eigenschaften. Bei den Verbindungen **18d** und **18e** konnte ein Indol-Motiv gegen einen Phenylsubstituenten ausgetauscht werden. Die Verbindungen sind trotzdem in derselben Größenordnung gegen MRSA aktiv wie die klassischen Bisindole. Dabei sind sie aber weniger zytotoxisch, was sie als potenzielle, neue Leitstruktur attraktiv macht. Hier sollte die Substanzbibliothek erweitert werden, um den Einfluss von verschiedenen Substituenten auf die Aktivität gegen MRSA zu untersuchen. Dabei kann der Phenylsubstituent auch gegen verschiedene Heterocyclen ausgetauscht werden (**Schema 99**).



Schema 99: Unsymmetrische Indol-Derivate mit hoher Aktivität gegen MRSA.

In Untersuchungen zum Wirkmechanismus der Bisindole konnte herausgearbeitet werden, dass die Verbindungen mit der Zytoplasma-Membran der Bakterienhülle interagiert. Im Rahmen dieser Arbeit ist es zwar gelungen, den Wirkstoff mit einem Fluoreszenzfarbstoff oder einem Biotin-Linker zu funktionalisieren, aber die modifizierten Wirkstoffe haben nach dem Anbringen der Linker ihre Aktivität verloren. Die Arbeiten zu den unsymmetrisch-substituierten Bisindolen haben gezeigt, dass Verbindungen mit einem einzelnen Chlor-Substituenten immer noch aktiv gegen MRSA wirken. Das ermöglicht es, Linker an weiteren Positionen im Molekül anzubringen. Dabei bietet sich sowohl das Indol-Stickstoffatom als auch das Indol-Gerüst selbst an, möglicherweise über eine Veretherung (**Schema 100**). Sollten dadurch eine gewisse Aktivität erhalten bleiben, eignen sich die funktionalisierten Wirkstoffe für den Einsatz in Studien zum Wirkmechanismus.

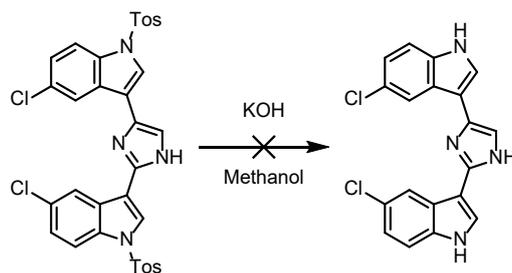


Schema 100: Mögliche Positionen für die Einführung von Seitenketten.

Erwähnenswert sind an der Stelle ebenfalls die Verbindungen **18d** und **18e**, die augenscheinlich deutlich stärker fluoreszieren als Bisindole, aber genauso aktiv gegen MRSA wirken. Wenn die Substanzbibliothek erweitert wird und ein Derivat gefunden wird, dessen Autofluoreszenz sich stark genug von der Fluoreszenz der Proteine unterscheidet, ist das Anbringen eines Farbstoffes möglicherweise nicht nötig. Dadurch wird das Pharmakophor nicht verändert und kann in Mikroskopieexperimenten zur Untersuchung des Wirkmechanismus eingesetzt werden.

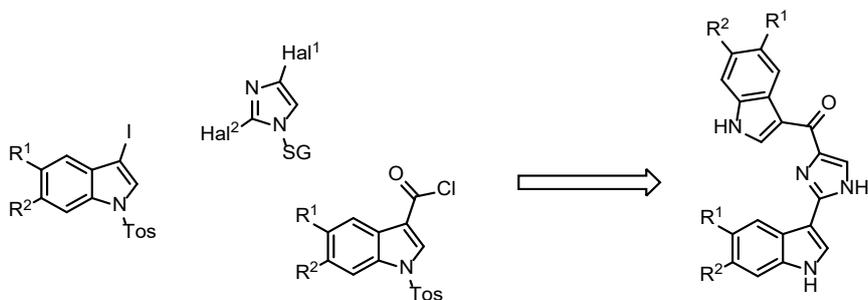
Die Synthese der Nortopsentin-Analoga ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Zum einen müssen Reaktionsbedingungen gefunden werden, die konsistente Ergebnisse liefern, obwohl sich die elektronischen Eigenschaften unterschiedlicher Fünfringe stärker voneinander unterscheiden, als es bei den (Di)Azinen der Fall ist. Im Rahmen dieser Arbeit ist dies gelungen, indem eine zweite Katalysatorladung Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) für die Suzuki-Kupplung zugegeben wurde. Das bereits bekannte Problem, das durch Oxidation des Liganden Triphenylphosphanoxid als Nebenprodukt anfällt, welches durch säulenchromatographische Reinigung nur schwer zu entfernen ist, wurde mit diesen Bedingungen nicht verbessert. Eine ausgedehnte Optimierungsstudie bezüglich Katalysatorsysteme und Liganden ist an dieser Stelle sinnvoll.

Darüber hinaus gab es Probleme bei der Synthese der detosylierten, Imidazol-verbrückten Nortopsentinen. Es ist gelungen, bei der Synthese von **21c** ein ungeschütztes Imidazol in der Suzuki-Kupplung einzusetzen. Die Entschützung der Indole unter den Standardbedingungen schlug allerdings fehl (**Schema 101**). Das kann an der Amin-Funktionalität im Imidazol liegen, wodurch Säure-Base-Reaktionen als Nebenreaktionen denkbar sind. Durch die Verwendung geschützter Imidazole könnte das Problem umgangen werden.



Schema 101: Fehlgeschlagene Entschützung von Nortopsentin-Analoga.

Darüber hinaus ist es denkbar, die Stoffklasse der Topsentine, strukturell ähnliche Bisindole mit einer Imidazolymethanon-Brücke, mittels eines MBSK-Protokolls zu adressieren. Dazu muss eine Synthese entwickelt werden, unsymmetrische Bisindole ausgehend von Indolhalogeniden und Indolsäurechloriden aufzubauen (**Schema 102**).



Schema 102: Mögliche Startmaterialien für die Synthese von Topsentinen über die MBSK-Sequenz.

5 Anhang

5.1 Kristallstrukturdaten

Tabelle 26: Kristallstrukturdaten von **13g**.

Identification code	exp_546_pss_kruppa_complete_auto
Empirical formula	C _{11.17} H _{8.5} ClN _{1.5} O _{0.33} S _{0.33}
Formula weight	215.15
Temperature/K	100.15
Crystal system	trigonal
Space group	P-3c1
a/Å	14.2489(4)
b/Å	14.2489(4)
c/Å	17.1123(5)
α/°	90
β/°	90
γ/°	120
Volume/Å ³	3008.86(19)
Z	12
ρ _{calc} /cm ³	1.425
μ/mm ⁻¹	3.696
F(000)	1332.0
Crystal size/mm ³	0.5 × 0.5 × 0.1
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	7.164 to 158.138
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 17, -17 ≤ k ≤ 17, -21 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	12363
Independent reflections	2075 [R _{int} = 0.0324, R _{sigma} = 0.0231]
Data/restraints/parameters	2075/0/135
Goodness-of-fit on F ²	1.093
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0620, wR ₂ = 0.1241
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0674, wR ₂ = 0.1273
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.56/-1.25

6 Experimenteller Teil

6.1 Angaben zu allgemeinen Arbeitsmethoden und Analytik

Die vorgestellten Synthesen wurden, sofern nicht anders angegeben, in ausgeheizten Schlenk- oder Mehrhalskolben unter Stickstoffatmosphäre sowie unter Verwendung der Septum- und Spritzentechnik durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS-800 der Firma MBraun Inertgas-Systeme GmbH (Garching, Deutschland) entnommen. Triethylamin wurde über Calciumhydrid getrocknet, destilliert und unter Stickstoffatmosphäre über Kaliumhydroxid in einem Schlenkkolben gelagert.

Die Ermittlung der Konzentration der *n*-Butyllithium-Lösungen wurde mit *N*-Benzylbenzamid in trockenem THF durchgeführt und die Reaktionsansätze an die bestimmten Konzentrationen angepasst.^[205]

Reaktionsansätze bei tiefen Temperaturen wurden in Kühlbädern (Aceton/Trockeneis bzw. Eis/Wasser) durchgeführt.

Die verwendeten, nicht selbst hergestellten, Chemikalien wurden von den Herstellern Acros Organics BVBA (Geel, Belgien), Alfa Aesar GmbH & Co KG (Haverhill, Massachusetts), Fluorochem Ltd. (Hadfield, Vereinigtes Königreich), J&K Scientific Ltd. (San Jose, Kalifornien), Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland), Macherey-Nagel GmbH & Co. KG (Düren, Deutschland), Sigma-Aldrich Chemie GmbH (St. Louis, Missouri) und VWR International GmbH (Darmstadt, Deutschland) bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die säulenchromatographische Isolierung und Reinigung der Reaktionsprodukte erfolgte an Kieselgel M60 (Korngröße 0.040 - 0.063 nm) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG (Düren, Deutschland). Die Rohprodukte wurden an Celite[®]545 der Firma Carl Roth GmbH (Karlsruhe, Deutschland) adsorbiert und auf das aufgeschlämmte Kieselgel aufgetragen. Für die säulenchromatographische Trennung wurde die Flash-Technik mit einem Überdruck von etwa 2 bar verwendet. Als Elutionsmittel wurden Lösungsmittelgemische aus destillierten Lösungsmitteln wie *n*-Hexan, Aceton, Ethylacetat, Dichlormethan oder Methanol verwendet.

Die Kontrolle des Reaktionsfortschritts erfolgte qualitativ mittels Dünnschichtchromatographie. Verwendet wurden Kieselgel-beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (F₂₅₄, Kieselgel 60) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG (Düren, Deutschland). Die Detektion wurde unter Verwendung von UV-Licht (254 bzw. 360 nm) sowie mittels einer Iod-Kammer oder einer Kaliumpermanganat-Lösung durchgeführt.

Die (unkorrigierten) Schmelzpunkte wurden mit dem Melting Point B-540 der Firma Büchi (Flawil, Schweiz) nach der Methode von Kofler gemessen.^[206]

¹H-, ¹³C- und 135-DEPT-Spektren wurden bei einer Temperatur von T = 298 K auf einem Avance III - 300 und einem Avance III - 600 der Firma Bruker (Billerica, Massachusetts) aufgenommen. Als interner Standard wurde das deuterierte Lösungsmittel verwendet.^[207] Eingesetzt wurden Aceton-d₆ (δ_{H} 2.05, δ_{C} 29.8, δ_{C} 206.3) ggf. mit CS₂ (δ_{C} 192.3) und Dimethylsulfoxid-d₆ (δ_{H} 2.50, δ_{C} 39.5) sowie Dichlormethan-d₂ (δ_{H} 5.32, δ_{C} 53.84) und Chloroform-d (δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.16). Zur Charakterisierung der Signale wurden die Verschiebung δ in ppm, die Multiplizität m und die Kopplungskonstante J in Hertz angegeben. Die Multiplizitäten wurden im Folgenden abgekürzt mit: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; td = Triplett von Dublett; dd = Dublett von Dublett; dq = Dublett von Quartett; ddd = Dublett von Dublett von Dublett und m = Multipllett. Die Zuordnung der ¹³C-Kohlenstoffkerne erfolgte über 135-DEPT-Spektren. In diesem Zusammenhang wurden primäre Kohlenstoffkerne mit CH₃, sekundäre Kohlenstoffkerne mit CH₂, tertiäre Kohlenstoffkerne mit CH und quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart} abgekürzt.

Sämtliche Massenspektren wurden im CeMSA@HHU (Center for Molecular and Structural Analytics an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) aufgenommen. EI-Massenspektren wurden auf dem TripleQuadrupol-Gerät TSQ 7000 der Firma Finnigan MAT (Borfen, Deutschland) aufgenommen. ESI-Massenspektren wurden auf dem Gerät UHR-QTOF maXis 4G der Firma Bruker (Billerica, Massachusetts) gemessen.

Die IR-Spektren wurden auf dem Gerät IRAffinity-1 der Firma Shimadzu (Kyoto, Japan) aufgenommen unter Anwendung der abgeschwächten Totalreflexion (ATR). Die Intensitäten der erhaltenen IR-Absorptionsbanden wurden eingeteilt in s = stark (strong), m = mittel (medium) und w = schwach (weak).

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät Perkin Elmer Series II Analyser 2400 oder einem Vario Micro Cube der Firma Analysensysteme GmbH (Langenselbold, Deutschland) im Mikroanalytischen Labor des Institutes für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die Kristallstrukturanalyse wurde auf dem XtaLAB-Synergy S Diffraktometer der Firma Rigaku (Tokyo, Japan) gemessen. Die Strukturlösung und -verfeinerung wurde mit Olex2 von OlexSys Ltd. (Durham, Vereinigtes Königreich) und diversen ShelX Implementierungen erzielt.^[208] Die Abbildungen (Thermal Ellipsoid Plots) wurden mit Mercury vom Cambridge Crystallographic Data Centre erstellt.^[209]

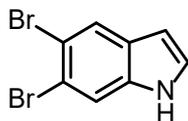
Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) wurden in einem Broth Microdilution Assay im Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie durchgeführt.^[210]

UV/Vis-Spektren wurden mit dem Gerät Lambda 19 der Firma Perkin Elmer (Waltham, Massachusetts) gemessen. Die Emissionsspektren wurden auf dem Gerät F-7000 Fluorescence Spectrophotometer der Firma Hitachi (Tokyo, Japan) aufgenommen. Der molare Extinktionskoeffizient der Farbstofflösungen mit bekannten Farbstoffkonzentrationen wurde bestimmt mittels einer Fünf-Punkte-Messung. Emissionsspektren wurden nicht um die wellenlängenabhängige spektrale Responsivität des Spektrometers korrigiert. Alle Spektren in Lösung wurden aufgenommen mit verdünnten Lösungen der jeweiligen Farbstoffe bei 298 K unter Verwendung von 1 cm-Quartz Küvetten der Firma Hellma GmbH. Die Reinheit der verwendeten Lösungsmittel entsprach den Reinheitsgraden UVASOL[®], CHROMASOLV[®], oder p. A. und wurde vor der Messung spektroskopisch überprüft.

Quantenchemische Rechnungen wurden auf dem HPC-Cluster Ivybridge des Zentrums für Informations- und Medientechnologie (ZIM) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit dem Programmpaket Gaussian 16 durchgeführt.^[174]

6.2 Synthese von Startmaterialien

6.2.1 Synthese von 5,6-Dibrom-1*H*-indol (**1f**)^[163]



1f

[274.94]
C₈H₅Br₂N

1.49 g Methyl-5,6-dibrom-1*H*-indol-3-carboxylat (**4**) (4.50 mmol, 1.00 Äq.) und 757 mg Kaliumhydroxid (13.5 mmol, 3.00 Äq.) wurden in 36 mL eines Lösungsmittelgemischs aus MeOH/THF/Wasser (2:2:1) gelöst und auf drei 40 mL Mikrowellengefäße mit Magnetrührstab aufgeteilt und jeweils 1 h lang bestrahlt (150 °C, 200 W). Die Ansätze wurden vereint, in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und in einen Scheidetrichter übergeführt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 x 200 mL) gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Reaktionsansatz wurde an Celite® adsorbiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Das ergab 1.08 g (3.90 mmol, 87 %) eines blassbraunen Feststoffs.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1): 0.42.

Smp.: 152 °C (Lit.: 150 - 151 °C).

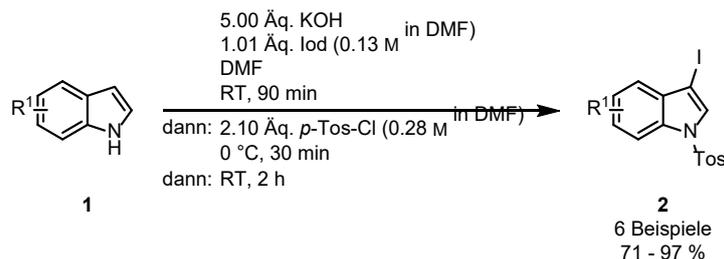
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 6.42–6.45 (m, 1 H), 7.42–7.46 (m, 1 H), 7.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.35 (s, 1H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 100.9 (CH), 112.9 (C_{quart}), 114.8 (C_{quart}), 116.0 (CH), 124.3 (CH), 128.1 (CH), 128.8 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 613 (m), 663 (w), 725 (s), 759 (s), 806 (m), 858 (m), 875 (m), 916 (m), 1049 (m), 1062 (m), 1083 (m), 1093 (m), 1176 (w), 1195 (w), 1228 (w), 1271 (w), 1286 (m), 1309 (m), 1392 (m), 1444 (m), 1606 (w), 1674 (w), 3026 (w), 3070 (w), 3099 (w), 3209 (w), 3404 (m), 3435 (w).

MS (EI, m/z (%)): 277 (47), 275 (100), 273 (52), 197 (30), 196 (45), 195 (36), 194 (44), 116 (42), 115 (99), 114 (25), 89 (17), 88 (24), 87 (23), 86 (15), 63 (12), 62 (19), 58 (19).

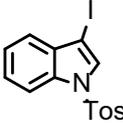
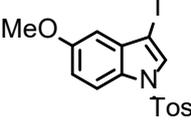
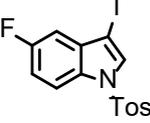
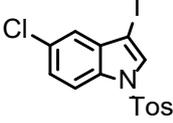
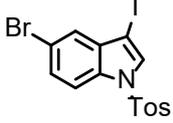
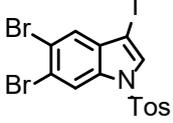
6.2.2 Allgemeine Synthesevorschrift 1 (AS1) zur Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indolen **2**^[107, 166]



Schema 103: Darstellung von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indolen **2**.

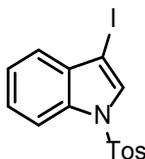
In einem Dreihalskolben (2000 mL) mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Magnetrührstab wurden das entsprechende 1*H*-Indol **1** und Kaliumhydroxid (5.00 Äq.) in DMF gelöst. Über den Tropftrichter wurde eine Lösung aus Iod (1.01 Äq.) (0.13 M in DMF) über einen Zeitraum von 30 min zugegeben. Nachdem der Ansatz bei RT 1 h lang rührte (DC-Kontrolle) wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt (Eis/Wasser-Bad) und eine Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.10 Äq.) (0.28 M in DMF) über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Die Lösung wurde auf RT aufgewärmt und 2 h lang gerührt (**Schema 103**). Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurden unter kräftigem Rühren 100 mL einer eisgekühlten, gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung und anschließend 100 mL Eiswasser zugetropft. Der ausgefallene Feststoff wurde über einen Büchnertrichter abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck getrocknet. Die experimentellen Details sind in Tabelle 27 aufgeführt.

Tabelle 27: Experimentelle Details zur Synthese von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indolen **2**.

Eintrag	Indol 1 [g] (mmol)	KOH [g] (mmol)	DMF [mL]	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol 2	Ausbeute [g] (mmol, %)
1	2.34 g (20.0 mmol) von 1 <i>H</i> -Indol (1a)	5.61 g (100 mmol)	210 mL		5.66 g (14.3 mmol, 71 %) von 2a
2	3.68 g (25.0 mmol) von 5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol (1b)	7.01 g (125 mmol)	75 mL		10.4 g (24.2 mmol, 97 %) von 2b
3	2.68 g (20.0 mmol) von 5-Fluor-1 <i>H</i> -indol (1c)	5.61 g (100 mmol)	150 mL		6.86 g (16.5 mmol, 83 %) von 2c
4	7.58 g (50.0 mmol) von 5-Chlor-1 <i>H</i> -indol (1d)	14.0 g (250 mmol)	375 mL		19.8 g (45.9 mmol, 92 %) von 2d
5	1.96 g (10.0 mmol) von 5-Brom-1 <i>H</i> -indol (1e)	2.81 g (50.0 mmol)	75 mL		3.86 g (8.09 mmol, 81 %) von 2e
6	0.866 g (3.15 mmol) von 5,6-Dibrom-1 <i>H</i> -indol (1f)	0.885 g (15.8 mmol)	25 mL		1.48 g (2.67 mmol, 85 %) von 2f

6.2.2.1 Spektroskopische Daten

3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2a**)^[107]

**2a**

[397.23]
C₁₅H₁₂INO₂S

Die Synthese verlief nach **AS1**. Das ergab 5.66 g (14.3 mmol, 71 %) eines beigen Feststoffes.

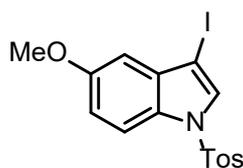
Smp.: 140 °C (Lit.: 129 - 131 °C).

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 3 H), 7.34–7.40 (m, 4 H), 7.44 (ddd, *J* = 8.4, 5.1, 3.5 Hz, 1 H), 7.90–7.95 (m, 3 H), 8.03 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 20.9 (CH₃), 68.1 (C_{quart}), 113.1 (CH), 121.6 (CH), 124.1 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 130.0 (CH), 130.2 (CH), 132.0 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 145.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 655 (s), 686 (s), 744 (s), 790 (w), 813 (m), 858 (w), 923 (m), 1014 (m), 1024 (m), 1087 (m), 1109 (m), 1126 (s), 1170 (s), 1267 (m), 1340 (w), 1367 (m), 1400 (w), 1438 (w), 1490 (w), 1573 (w), 1593 (w), 2918 (w), 3118 (w), 3143 (w).

MS (EI, m/z (%)): 398 ([M+H]⁺, 13), 397 ([M]⁺, 80), 242 ([C₈H₅IN]⁺, 100), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 52), 139 (16), 116 (10), 115 ([C₈H₅N]⁺, 70), 114 (22), 91 ([C₆H₅N]⁺, 88), 89 (14), 88 (22), 65 (26), 63 (10), 62 (10).

3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1H-indol (2b)^[107]**2b**[427.26]
C₁₆H₁₄INO₃S

Die Synthese verlief nach **AS1**. Das ergab 10.4 g (24.2 mmol, 97 %) eines braunen Feststoffes.

Smp.: 179 °C (Lit.: 175 - 176 °C).

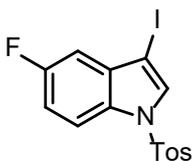
¹H-NMR (Aceton-d₆+CS₂, 300 MHz): δ 2.30 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.82-7.87 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆+CS₂, 75 MHz): δ 21.7 (CH₃), 56.1 (CH₃), 67.7 (C_{quart}), 104.9 (CH), 115.5 (CH), 115.9 (CH), 127.9 (CH), 129.8 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.8 (CH), 134.6 (C_{quart}), 135.8 (C_{quart}), 146.5 (C_{quart}), 158.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (w), 673 (s), 702 (m), 731 (w), 763 (m), 775 (m), 815 (m), 827 (m), 958 (w), 1014 (w), 1033 (m), 1089 (m), 1105 (m), 1139 (m), 1157 (m), 1172 (m), 1211 (m), 1303 (m), 1361 (m), 1435 (m), 1467 (m), 1595 (w), 1651 (w), 3315 (w).

MS (EI, m/z (%)): 427 ([M]⁺, 52), 273 ([C₉H₇INO+H]⁺, 12), 272 ([C₉H₇INO]⁺, 100), 257 (16), 229 (16), 139 (16), 117 (11), 102 (16), 91 ([C₆H₅N]⁺, 34), 65 (14).

5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (2c)^[107]



2c

[415.22]
C₁₅H₁₁FINO₂S

Die Synthese verlief nach **AS1**. Das ergab 6.86 g (16.5 mmol, 83 %) eines beigen Feststoffes.

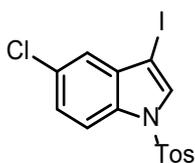
Smp.: 123 °C (Lit.: 107 - 109 °C).

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 3 H), 7.08 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.23 (td, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1 H), 7.35–7.43 (m, 2 H), 7.89–7.97 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 66.5 (d, *J* = 4.3 Hz, C_{quart}), 108.2 (d, *J* = 25.3 Hz, CH), 114.6 (d, *J* = 25.9 Hz, CH), 116.1 (d, *J* = 9.5 Hz, CH), 128.0 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (C_{quart}), 133.2 (CH), 135.0 (d, *J* = 10.2 Hz C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 161.1 (d, *J* = 240.5 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 642 (m), 675 (s), 704 (m), 767 (w), 798 (s), 831 (s), 852 (m), 1014 (m), 1024 (m), 1087 (m), 1105 (w), 1138 (s), 1168 (m), 1190 (m), 1282 (w), 1301 (w), 1371 (m), 1400 (w), 1442 (w), 1460 (m), 1589 (w), 3143 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 415 ([M]⁺, 45), 260 ([C₈H₄FIN]⁺, 20), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 60), 139 (11), 134 ([C₈H₄FN+H]⁺, 10), 133 ([C₈H₄FN]⁺, 30), 106 (12), 91 ([C₆H₅N]⁺, 100).

5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1H-indol (2d)^[107]**2d**[431.67]
C₁₅H₁₁ClINO₂S

Die Synthese verlief nach **AS1**. Das ergab 19.8 g (45.9 mmol, 92 %) eines beigen Feststoffes.

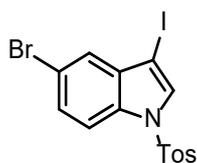
Smp.: 250 °C (Lit.: 132 - 133 °C).

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.35 (s, 3 H), 7.36 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H), 7.37–7.41 (m, 2 H), 7.43 (ddd, *J* = 8.9, 2.2, 0.5 Hz, 1 H), 7.91–7.96 (m, 2 H), 8.01 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 66.1 (C_{quart}), 116.0 (CH), 122.1 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 130.5 (C_{quart}), 131.2 (CH), 132.9 (CH), 133.7 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (w), 667 (s), 702 (m), 744 (s), 777 (s), 788 (s), 812 (m), 848 (w), 864 (m), 893 (w), 933 (w), 952 (w), 981 (w), 1016 (m), 1026 (s), 1072 (m), 1089 (m), 1112 (s), 1141 (s), 1166 (s), 1211 (w), 1246 (w), 1284 (w), 1309 (w), 1325(w), 1373 (m), 1400 (w), 1438 (m), 1494 (w), 1595 (w), 2750 (w), 2800 (w), 2910 (w), 3055 (w), 3122 (w), 3462 (w).

MS (EI, m/z (%)): 433 ([³⁷ClM]⁺, 14), 431 ([³⁵ClM]⁺, 38), 276 ([C₈H₄³⁵ClIN]⁺, 22), 273 (14), 227 (18), 194 (13), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 81), 149 ([C₈H₄³⁵CIN]⁺, 16), 114 (35), 91 ([C₆H₅N]⁺, 100), 65 (17).

5-Brom-3-iod-1-tosyl-1H-indol (2e)^[107]**2e**

Die Synthese verlief nach **AS1**. Das ergab 3.86 g (8.09 mmol, 81 %) eines braunen Feststoffes.

Smp.: 149 °C (Lit.: 133 - 135 °C).

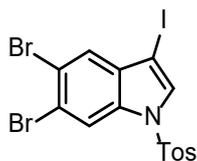
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz): δ 2.31 (s, 3 H), 7.38–7.41 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.89–7.95 (m, 3 H), 8.14 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz): δ 21.0 (CH₃), 67.2 (C_{quart}), 115.3 (CH), 116.9 (C_{quart}), 124.0 (CH), 126.9 (CH), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 131.7 (CH), 132.7 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}).

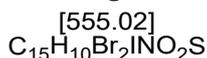
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 702 (w), 729 (m), 771 (w), 788 (s), 812 (w), 846 (w), 866 (w), 933 (w), 1016 (w), 1026 (w), 1056 (w), 1091 (w), 1111 (w), 1141 (s), 1166 (m), 1213 (w), 1282 (w), 1307 (w), 1371 (m), 1438 (w), 1494 (w), 1564 (w), 1595 (w), 3049 (w), 3064 (w), 3122 (w).

MS (EI, m/z (%)): 477 ([⁸¹BrM]⁺, 23), 475 ([⁷⁹BrM]⁺, 24), 322 ([C₈H₄⁸¹BrIN]⁺, 15), 320 ([C₈H₄⁷⁹BrIN]⁺, 16), 195 ([C₈H₄⁸¹BrN]⁺, 13), 193 ([C₈H₄⁷⁹BrN]⁺, 9), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 90), 114 (49), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 87 (16), 65 (29).

5,6-Dibrom-3-iod-1-tosyl-1H-indol (2f)



2g



Die Synthese verlief nach **AS1**. Das ergab 1.48 g (2.67 mmol, 85 %) eines beigen Feststoffes.

Smp.: 207 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆+CS₂, 600 MHz): δ 2.42 (s, 3 H), 7.42–7.46 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.91–7.95 (m, 3 H), 8.32 (s, 1 H).

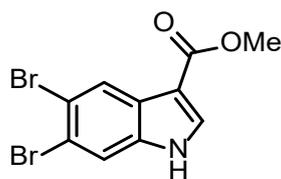
¹³C-NMR (Aceton-d₆+CS₂, 150 MHz): δ 21.8 (CH₃), 65.8 (C_{quart}), 119.1 (CH), 120.6 (C_{quart}), 122.1 (C_{quart}), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 131.3 (CH), 133.1 (CH), 134.3 (C_{quart}), 134.6 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 147.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 628 (m), 667 (s), 702 (w), 761 (w), 810 (w), 840 (w), 867 (w), 923 (w), 943 (w), 1016 (w), 1026 (m), 1089 (m), 1122 (m), 1165 (m), 1230 (w), 1269 (w), 1301 (w), 1369 (m), 1394 (w), 1429 (w), 1492 (w), 1552 (w), 1593 (w), 2891 (w), 2972 (w), 3122 (w).

MS (EI, m/z (%)): 557 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 5), 555 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 11), 553 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 4), 477 ([C₁₅H₁₀⁸¹BrINO₂S]⁺, 15), 475 ([C₁₅H₁₀⁷⁹BrINO₂S]⁺, 14), 322 ([C₈H₄⁸¹BrIN]⁺, 15), 320 ([C₈H₄⁷⁹BrIN]⁺, 16), 194 ([rC₈H₃⁸¹BN], 13), 192 ([C₈H₃⁷⁹BrN]⁺, 12), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 93), 139 (11), 114 ([C₈H₄N]⁺, 32), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 87 (13), 65 (29).

HR-MS (ESI) (m/z) ber. für (C₁₅H₁₀⁸¹Br⁸¹BrINO₂S+NH₄)⁺: 574.8141; **Gef.:** 574.8142; **ber. für (C₁₅H₁₀⁸¹Br⁷⁹BrINO₂S+NH₄)⁺:** 572.8162; **Gef.:** 572.8163; **ber. für (C₁₅H₁₀⁷⁹Br⁷⁹BrINO₂S+NH₄)⁺:** 570.8182; **Gef.:** 570.8183.

6.2.3 Synthese von Methyl-5,6-dibrom-1*H*-indol-3-carboxylat (**4**)^[163]



4
[332.98]
C₁₀H₇Br₂NO₂

In einem sekurierten Schlenkkolben (50 mL) mit Magnetrührstab wurden 1.74 g Methyl-1*H*-indol-3-carboxylat (**3**) (10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 26 mL Essigsäure vorgelegt. Es erfolgte die Zugabe von 1.12 mL Brom (22.0 mmol, 2.20 Äq.). Der Schlenkkolben wurde mit einem Rückflusskühler und bei RT 4 d lang gerührt. Entstehende Gase wurden in Natriumhydroxid-Lösung und Natriumthiosulfat-Lösung geleitet. Der Ansatz wurde auf 150 mL Natriumthiosulfat-Lösung gegeben und der entstandene Feststoff über einen Büchnertrichter abfiltriert. Das ergab 3.07 g (9.23 mmol, 92 %) eines beigen Feststoffes.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 5:1): 0.29.

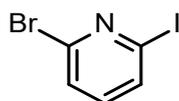
Smb.: 206-210 °C (Zersetzung) (Lit.: 238 - 242 °C).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 3.82 (s, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 12.17 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 51.0 (CH₃), 106.0 (C_{quart}), 116.0 (C_{quart}), 116.6 (C_{quart}), 117.2 (CH), 124.4 (CH), 126.5 (C_{quart}), 134.7 (CH), 136.1 (C_{quart}), 164.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 628 (w), 698 (m), 769 (s), 796 (w), 844 (w), 856 (m), 904 (m), 937 (w), 1010 (w), 1049 (s), 1112 (m), 1130 (w), 1145 (w), 1172 (s), 1199 (m), 1228 (w), 1259 (m), 1340 (m), 1408 (m), 1450 (s), 1510 (w), 1527 (m), 1614 (w), 1645 (w), 1674 (s), 2945 (w), 3082 (w), 3126 (w), 3296 (m).

MS (EI, m/z (%)): 335 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 43), 333 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 96), 331 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 53), 304 ([C₉H₆⁸¹Br⁸¹BrNO]⁺, 47), 302 ([C₉H₆⁸¹Br⁷⁹BrNO]⁺, 100), 300 ([C₉H₆⁷⁹Br⁷⁹BrNO]⁺, 55), 276 ([C₈H₄⁸¹Br⁸¹BrN]⁺, 6), 274 ([C₈H₄⁸¹Br⁷⁹BrN]⁺, 12), 272 ([C₈H₄⁷⁹Br⁷⁹BrN]⁺, 6), 255 (17), 253 (18), 224 ([C₉H₅⁸¹BrNO]⁺, 19), 222 ([C₉H₅⁷⁹BrNO]⁺, 30).

6.2.4 Synthese von 2-Brom-6-iodpyridin (5k)^[211, 212]**5k**[283.85]
C₅H₃BrIN

In einem sekurierten Schlenkcolben (250 mL) mit Magnetrührstab wurden 1.18 g 2,6-Dibrompyridin (**5a**) (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in 75 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C Badtemperatur gekühlt (Aceton/Trockeneis-Bad), bevor 3.12 mL *n*-Butyllithium (1.6 M, 1.00 Äq.) über 15 min zugetropft wurden. Anschließend wurde eine Lösung aus 1.52 g Iod (6.00 mmol, 1.20 Äq.) in 20 mL trockenem THF über 15 min zum Reaktionsansatz getropft. Die Lösung wurde 15 min lang gerührt, bevor der Ansatz auf RT aufgewärmt wurde und 1 h lang gerührt wurde. Nach der Zugabe von 100 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung wurde das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter übergeführt und das Produkt mit Diethylether extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand an Celite[®] adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Das ergab 436 mg (1.54 mmol, 31 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 9:1): 0.66.

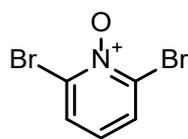
Smp.: 136 °C (Lit.: 134 °C).

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 116.7 (C_{quart}), 128.2 (CH), 134.9 (CH), 140.7 (CH), 141.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 642 (m), 711 (m), 723 (m), 738 (s), 783 (w), 867 (w), 975 (s), 1070 (m), 1097 (m), 1124 (w), 1165 (w), 1213 (w), 1261 (w), 1315 (w), 1350 (w), 1377 (m), 1400 (w), 1489 (w), 1500 (w), 1544 (s), 2900 (w), 2935 (w), 2972 (w), 2985 (w), 3016 (w), 3093 (w).

MS (ESI, m/z (%)): 284 ([⁸¹BrM]⁺, 100), 286 ([⁷⁹BrM]⁺, 90).

6.2.5 Synthese von 2,6-Dibrompyridin-1-oxid (6)^[167]**6**[252.89]
C₅H₃Br₂NO

In einem Zweihalskolben (250 mL) mit Septum, Rückflusskühler und Magnetührstab wurden 11.8 g 2,6-Dibrompyridin (**5a**) (50.0 mmol, 1.00 Äq.) in 40 mL TFA vorgelegt und auf 60 °C Badtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von 37 mL (30 % aq., 363 mmol, 7.25 Äq.) Wasserstoffperoxid wurde bei 80 °C Badtemperatur 1 h lang gerührt, bevor weitere 26 mL (30 % aq., 250 mmol, 5.00 Äq.) Wasserstoffperoxid über das Septum zugetropft wurden. Die Lösung wurde bei 80 °C Badtemperatur 2 h lang gerührt. Der Reaktionsansatz wurde auf RT abgekühlt und auf 200 mL Eiswasser gegeben. Das dabei ausfallende, nicht umgesetzte Edukt wurde über einen Büchnertrichter abfiltriert. Das Produkt wurde aus der Mutterlauge mit Dichlormethan extrahiert (3 x 200 mL) und die vereinten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das ergab 10.2 g (40.5 mmol, 81 %) eines grün-bräunlichen Feststoffes.

Smp.: 186 °C (Lit.: 186 - 188 °C).

¹H-NMR (Aceton-d₆+CS₂, 300 MHz): δ 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz): δ 125.8 (CH), 130.2 (CH), 132.8 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 700 (s), 746 (s), 765 (s), 839 (m), 902 (w), 968 (w), 1047 (m), 1074 (m), 1109 (s), 1134 (s), 1157 (s), 1220 (m), 1251 (m), 1294 (w), 1355 (m), 1402 (w), 1423 (w), 1436 (m), 1525 (w), 1666 (w), 1732 (w), 1759 (w), 1766 (w), 1865 (w), 2499 (w), 3082 (w), 3105 (w).

MS (EI, m/z (%)): 255 ([⁸¹Br⁸¹BrM], 25), 253 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 47), ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 25), 237 ([C₅H₃⁸¹Br⁷⁹BrN]⁺, 15), 158 ([C₅H₃⁸¹BrN]⁺, 22), 156 ([C₅H₃⁷⁹BrN]⁺, 23), 146 ([C₅H₅⁸¹Br]⁺, 23), 144 ([C₅H₅⁷⁹Br]⁺, 24), 95 (15), 93 ([C₅H₃NO]⁺, 100), 76 (27), 69 ([C₃H₃NO]⁺, 67), 64 (11), 63 (18), 51 (45), 50 (34), 45 (54).

6.2.6 Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (**7**)^[167, 168]

**7**

[297.89]
C₅H₂Br₂NO₂O₃

In einem Rundkolben (250 mL) mit Rückflusskühler und Magnetrührstab wurden 9.29 g 2,6-Dibrompyridin-1-oxid (**6**) (36.0 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL Schwefelsäure vorgelegt. Nach der Zugabe von 50 mL Nitriersäure (H₂SO₄/HNO₃ 2:1) wurde der Ansatz auf 90 °C Badtemperatur erwärmt und 4 h lang gerührt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt wurde, wurde der Ansatz auf 200 mL Eiswasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wurde über einen Büchnertrichter abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das ergab 8.88 g (29.8 mmol, 83 %) eines hellgrünen Feststoffes.

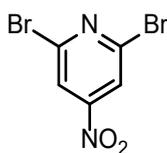
Smp.: 218 °C (Lit.: 222 - 224 °C).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 8.77 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 124.0 (CH), 133.5 (C_{quart}), 140.9 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 709 (s), 734 (m), 767 (m), 883 (m), 1153 (s), 1255 (m), 1284 (m), 1327 (s), 1411 (m), 1514 (m).

MS (EI, m/z (%)): 300 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 49), 298 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 100), 296 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 46), 270 ([C₅H₂⁸¹Br⁸¹BrNO₂]⁺, 26), 268 ([C₅H₂⁸¹Br⁷⁹BrNO₂]⁺, 47), 266 ([C₅H₂⁷⁹Br⁷⁹BrNO₂]⁺, 24), 164 ([C₃H⁸¹BrNO₂]⁺, 29), 162 ([C₃H⁷⁹BrNO₂]⁺, 31), 157 (14), 143 (57), 142 (14), 141 (57), 133 (21), 132 (12), 131 (27), 129 (13), 119 ([C₃H₂⁸¹Br]⁺, 17), 117 ([C₃H₂⁷⁹Br]⁺, 19), 93 (11), 92 (37), 80 (12), 76 (33), 75 (31), 64 ([C₅H₄]⁺, 52), 62 (60), 61 (28), 50 (43), 49 (13).

6.2.7 Synthese von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (8)^[168]

8

[281.89]
C₅H₂Br₂N₂O₂

In einem Schlenkrohr (100 mL) wurden 4.96 g 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (7) (16.7 mmol, 1.00 Äq.) und 1.7 mL Phosphortribromid (18.4 mmol, 1.10 Äq.) in 20 mL Acetonitril vorgelegt. Der Ansatz wurde bei 60 °C Badtemperatur 24 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und auf Eiswasser getropft. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und an Celite[®] adsorbiert, bevor das Produkt säulenchromatographisch isoliert wurde (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Das ergab 3.99 g (14.2 mmol, 85 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 123 °C (Lit.: 122 - 123 °C).

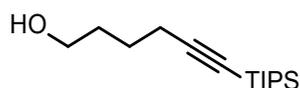
R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.56.

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

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 122.0 (CH), 142.4 (C_{quart}), 156.8 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 731 (s), 765 (m), 881 (m), 983 (w), 1016 (w), 1085 (w), 1107 (w), 1141 (m), 1157 (w), 1170 (w), 1224 (w), 1251 (w), 1290 (w), 1344 (s), 1489 (w), 1533 (m), 1560 (m), 2872 (w), 3086 (w), 3105 (w).

MS (EI, m/z (%)): 284 (⁸¹Br⁸¹BrM)⁺, 50), 282 (⁸¹Br⁷⁹BrM)⁺, 100), 280 (⁷⁹Br⁷⁹BrM)⁺, 48), 238 ([C₅H₂⁸¹Br⁸¹BrN]⁺, 18), 236 ([C₅H₂⁸¹Br⁷⁹BrN]⁺, 36), 234 ([C₅H₂⁷⁹Br⁷⁹BrN]⁺, 19), 156 ([C₅H₂⁸¹BrN]⁺, 24), 154 ([C₅H₂⁷⁹BrN]⁺, 24), 131 ([C₃H⁸¹BrN]⁺, 39), 129 ([C₃H⁷⁹BrN]⁺, 39), 76 ([C₅H₂N]⁺, 44), 75 (38), 50 ([C₄H₂]⁺, 52), 49 (11).

6.2.8 Synthese von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (9f)^[171]

In einem sekurierten Schlenkrohr (100 mL) wurden 0.55 mL 5-Hexin-1-ol (**9e**) (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in 9.00 mL trockenem THF vorgelegt. Über eine Spritzenpumpe wurden unter Rühren 10.5 mL Ethylmagnesiumbromid (1 M in THF, 10.5 mmol, 2.10 Äq.) über 1.5 h in die Reaktionslösung getropft. Der Ansatz wurde auf 80 °C Badtemperatur erwärmt und 7 h lang gerührt. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt, bevor eine Lösung aus 1.07 mL TIPS-Chlorid (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in 5.50 mL THF über 15 min zugetropft wurde. Die Lösung wurde erneut auf 80 °C Badtemperatur erwärmt und 18 h lang gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung auf 100 mL einer eisgekühlten HCl-Lösung (10 % aq.) gegeben und das Produkt mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Zur weiteren Reinigung wurde das erhaltene Öl im Kugelrohrfen fraktioniert destilliert. Das ergab 546 mg (2.15 mmol, 43 %) eines farblosen Öls.

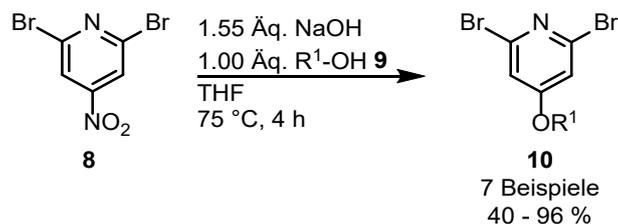
R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:1): 0.71.

¹H-NMR (Chloroform-d, 300 MHz): δ 1.02–1.09 (m, 21 H), 1.39 (s, 1 H), 1.58–1.76 (m, 4 H), 2.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H).

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

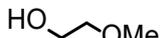
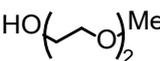
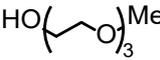
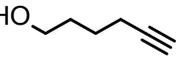
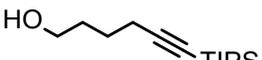
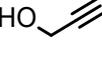
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 619 (m), 659 (s), 675 (s), 802 (w), 881 (m), 920 (w), 943 (w), 968 (w), 995 (w), 1016 (w), 1043 (w), 1159 (w), 1244 (w), 1280 (w), 1327 (w), 1365 (w), 1382 (w), 1431 (w), 1463 (w), 2864 (w), 2891 (m), 2941 (m), 3300 (w).

MS (ESI, m/z (%)): 255 ([M+H]⁺, 100).

6.2.9 Allgemeine Synthesevorschrift 2 (AS2) zur Synthese von 2,6-Dibrom-4-alkoxyipyridinen 10^[170]**Schema 104:** Darstellung von 2,6-Dibrom-4-alkoxyipyridinen **10**.

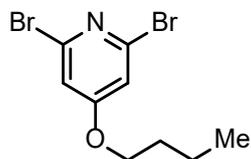
In einem Schlenkrohr (25 mL) wurden 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**) (1.00 Äq.), der entsprechende Alkohol **9** (1.00 Äq.) und Natriumhydroxid (1.55 Äq.) in 12 mL THF vorgelegt. Der Ansatz wurde bei 75 °C Badtemperatur 4 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde an Celite[®] adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 4:1). Die experimentellen Details sind in **Tabelle 28** aufgeführt.

Tabelle 28: Experimentelle Details zur Synthese von 2,6-Dibrom-4-alkoxy-pyridinen **10**.

Eintrag	Alkohol 9	2,6-Dibrom-4-nitropyridin 8	Ausbeute [g]
	Einwaage [mL] (mmol)	Einwaage [mg] (mmol)	(mmol, %)
1	 9a , 0.37 mL (4.00 mmol)	1.13 g (4.00 mmol)	1.12 g (3.64 mmol, 91 %) von 10a
2	 9b , 0.33 mL (4.20 mmol)	1.19 g (4.20 mmol)	1.25 g (4.02 mmol, 96 %) von 10b
3	 9c , 0.47 mL (4.00 mmol)	1.13 g (4.00 mmol)	1.32 g (3.74 mmol, 93 %) von 10c
4	 9d , 0.63 mL (4.00 mmol)	1.13 g (4.00 mmol)	1.43 g (3.57 mmol, 89 %) von 10d
5	 9e , 1.82 mL (16.5 mmol)	3.10 g (11.0 mmol)	1.47 g (4.45 mmol, 40 %) von 10e
6	 9f , 0.478 mg (1.88 mmol)	0.530 g (1.88 mmol)	0.799 g (1.63 mmol, 87 %) von 10f
7	 9g , 0.49 mL (8.39 mmol)	2.37 g (8.39 mmol)	2.04 g (7.02 mmol, 84 %) von 10g

6.2.9.1 Spektroskopische Daten

2,6-Dibrom-4-butoxypyridin (10a)^[213]

**10a**

[309.00]
C₉H₁₁Br₂NO

Die Synthese verlief nach **AS2**. Das ergab 1.12 g (3.64 mmol, 91 %) eines blassgelben Öls.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 9:1): 0.80.

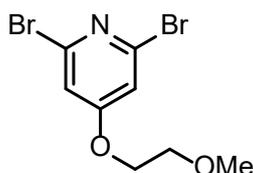
¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.43–1.57 (m, 2 H), 1.69–1.86 (m, 2 H), 4.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.20 (s, 2 H).t

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 151 MHz): δ 13.9 (CH₃), 19.6 (CH₂), 31.4 (CH₂), 70.0 (CH₂), 114.8 (CH), 141.5 (C_{quart}), 168.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (w), 673 (w), 708 (w), 731 (m), 760 (s), 797 (w), 833 (m), 849 (m), 883 (w), 916 (w), 978 (m), 1007 (m), 1022 (m), 1070 (m), 1103 (w), 1119 (w), 1153 (m), 1238 (w), 1260 (w), 1285 (m), 1344 (w), 1371 (m), 1427 (m), 1464 (w), 1530 (s), 1558 (s), 1570 (s), 1699 (w), 2664 (w), 2872 (w), 2933 (w), 2957 (w), 3084 (w), 3115 (w).

MS (EI, m/z (%)): 311 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 24), 309 ([⁷⁹Br⁸¹BrM]⁺, 41), 307 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 21), 256 ([C₅H₄⁸¹Br⁸¹BrNO]⁺, 41), 254 ([C₅H₂⁸¹Br⁷⁹BrNO]⁺, 85), 252 ([C₅H₂⁷⁹Br⁷⁹BrNO]⁺, 44), 230 ([C₉H₁₁⁸¹BrNO]⁺, 99), 228 ([C₉H₁₁⁷⁹BrNO]⁺, 100), 224 (11), 205 (26), 174 ([C₅H₃⁸¹BrNO]⁺, 53), 172 ([C₅H₃⁷⁹BrNO]⁺, 52), 156 ([C₅H⁸¹BrN]⁺, 30), 154 ([C₅H⁷⁹BrN]⁺, 29), 131 (36) 129 (35), 106 (13), 92 ([C₅H₂NO]⁺, 27), 76 (40), 75 (29), 64 (20), 57 (58), 56 (54).

2,6-Dibrom-4-(2-methoxyethoxy)pyridin (10b)^[214]



10b

[310.97]
C₈H₉Br₂NO₂

Die Synthese verlief nach **AS2**. Das ergab 1.25 g (4.02 mmol, 96 %) eines gelblichen Öls.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 9:1): 0.46.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 3.35 (s, 3 H), 3.64–3.78 (m, 2 H), 4.23–4.39 (m, 2 H), 7.23 (s, 2 H).

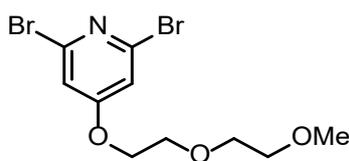
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 58.9 (CH₃), 69.7 (CH₂), 71.0 (CH₂), 114.9 (CH), 141.5 (C_{quart}), 168.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 606 (w), 627 (w), 685 (w), 708 (w), 760 (s), 787 (w), 849 (m), 899 (w), 961 (m), 978 (m), 991 (w), 1032 (m), 1045 (m), 1070 (s), 1098 (w), 1126 (m), 1153 (m), 1198 (w), 1236 (w), 1283 (m), 1375 (m), 1408 (w), 1427 (m), 1530 (s), 1570 (s), 2818 (w), 2837 (w), 2887 (w), 2928 (w), 2984 (w), 3084 (w), 3115 (w).

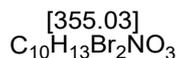
MS (EI, m/z (%)): 314 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 54), 312 ([⁷⁹Br⁸¹BrM]⁺, 100), 310 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 59), 306 (16), 256 ([C₅H₄⁸¹Br⁸¹BrNO]⁺, 24), 254 ([C₅H₄⁷⁹Br⁸¹BrNO]⁺, 45), 252 ([C₅H₄⁷⁹Br⁷⁹BrNO]⁺, 30), 243 (14), 206 (19), 204 (15).

Analyse ber. für C₈H₉Br₂NO₂ [310.97]: C 30.90, H 2.92, N 4.50; **Gef.:** C 30.93, H 2.85, N 4.54.

2,6-Dibrom-4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyridin (10c)



10c



Die Synthese verlief nach **AS2**. Das ergab 1.32 g (3.74 mmol, 93 %) eines farblosen Öls.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.49.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 3.29 (s, 3 H), 3.46–3.53 (m, 2 H), 3.61–3.66 (m, 2 H), 3.80–3.88 (m, 2 H), 4.30–4.38 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H).

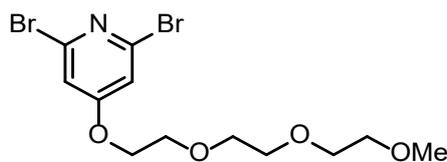
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 58.8 (CH₃), 69.8 (CH₂), 69.9 (CH₂), 71.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 115.0 (CH), 141.4 (C_{quart}), 168.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 759 (s), 844 (s), 943 (w), 964 (s), 1028 (m), 1047 (s), 1072 (s), 1097 (s), 1136 (w), 1157 (w), 1197 (w), 1240 (w), 1280 (w), 1355 (w), 1373 (m), 1404 (w), 1423 (w), 1450 (w), 1465 (w), 1533 (m), 1571 (m), 2812 (w), 2833 (w), 2883 (w), 2956 (w), 2972 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 358 ([⁸¹Br⁸¹BrM+H]⁺, 64), 356 ([⁸¹Br⁷⁹BrM+H]⁺, 100), 354 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM+H]⁺, 46).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₁₀H₁₃⁸¹Br⁸¹BrNO₃+H)⁺: 357.9294; **Gef.:** 357.9293; **ber. für (C₁₀H₁₃⁸¹Br⁷⁹BrNO₃+H)⁺:** 355.9315; **Gef.:** 355.9313; **ber. für (C₁₀H₁₃⁷⁹Br⁷⁹BrNO₃+H)⁺:** 353.9335; **Gef.:** 353.9332.

2,6-Dibrom-4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin (10d)^[215]



10d
[399.08]
C₁₂H₁₇Br₂NO₄

Die Synthese verlief nach **AS2**. Das ergab 1.43 g (3.57 mmol, 89 %) eines farblosen Öls.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.39.

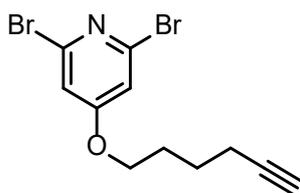
¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 3.28 (s, 3 H), 3.44–3.49 (m, 2 H), 3.55–3.57 (m, 2 H), 3.58–3.61 (m, 2 H), 3.62–3.67 (m, 2 H), 3.82–3.87 (m, 2 H), 4.31–4.37 (m, 2 H), 7.24 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 58.8 (CH₃), 69.8 (CH₂), 69.9 (CH₂), 71.1 (CH₂), 71.3 (CH₂), 71.5 (CH₂), 72.7 (CH₂), 115.0 (CH), 141.4 (C_{quart}), 168.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 707 (w), 759 (s), 848 (m), 962 (m), 1045 (m), 1070 (s), 1103 (m), 1153 (w), 1197 (w), 1238 (w), 1284 (w), 1375 (w), 1427 (w), 1533 (s), 1570 (s), 1726 (w), 1753 (w), 2825 (w), 2875 (w), 3080 (w), 3115 (w).

MS (EI, m/z (%)): 320 ([C₁₂H₁₇⁸¹BrNO₄]⁺, 43), 318 ([C₁₂H₁₇⁷⁹BrNO₄]⁺, 45), 311 (11), 288 (12), 286 (10), 280 (13), 279 (10), 254 (11), 201 ([C₇H₆⁸¹BrNO]⁺, 12), 200 (20), 199 ([C₇H₆⁷⁹BrNO]⁺, 13), 198 (18), 156 (11), 92 (12), 89 ([C₄H₉O₂]⁺, 40), 76 (11), 59 ([C₃H₇O]⁺, 100), 58 (34), 45 (25).

2,6-Dibrom-4-(hex-5-in-1-yloxy)pyridin (10e)^[213]



10e

[333.02]
C₁₁H₁₁Br₂NO

Die Synthese verlief nach **AS2**. Es wurden 1.82 mL (16.5 mmol, 1.55 Äq.) 5-Hexin-1-ol (**9e**) eingesetzt. Das ergab 1.47 g (4.45 mmol, 40 %) eines orangen Öls.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat **9:1**): 0.52.

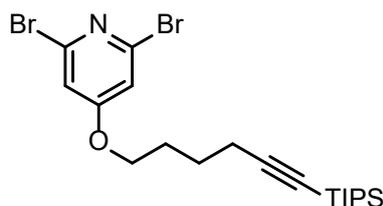
¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 1.58-1.77 (m, 2 H), 1.89-1.99 (m, 2 H), 2.28 (td, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 2 H), 2.36 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 4.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 7.22 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 18.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 69.8 (CH₂), 70.3 (CH), 84.5 (C_{quart}), 114.9 (CH), 141.5 (C_{quart}), 168.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 632 (m), 673 (m), 763 (s), 802 (w), 833 (w), 850 (w), 881 (w), 904 (w), 977 (m), 997 (w), 1024 (w), 1045 (w), 1070 (m), 1153 (w), 1238 (w), 1284 (w), 1373 (m), 1429 (w), 1462 (w), 1533 (s), 1571 (s), 2864 (w), 2924 (w), 2941 (w), 3309 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 336 ([⁸¹Br⁸¹BrM+H]⁺, 42), 334 (⁸¹Br⁷⁹BrM+H]⁺, 100), 332 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM+H]⁺, 45).

2,6-Dibrom-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (10f)



10f

[489.37]
C₂₀H₃₁Br₂NOSi

Die Synthese verlief nach **AS2**. Das ergab 0.799 g (1.63 mmol, 87 %) eines gelben Öls.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat 9:1): 0.74.

¹H-NMR (Chloroform-d, 300 MHz): δ 1.03–1.09 (m, 21 H), 1.62–1.76 (m, 2 H), 1.88–2.01 (m, 2 H), 2.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 4.04 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 6.96 (s, 2 H).

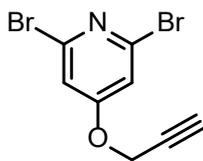
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 12.1 (CH), 19.0 (CH₃), 19.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 28.6 (CH₂), 69.9 (CH₂), 81.0 (C_{quart}), 109.9 (C_{quart}), 115.0 (CH), 141.6 (C_{quart}), 168.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 659 (s), 675 (s), 707 (w), 732 (w), 763 (s), 833 (w), 850 (m), 883 (m), 910 (w), 918 (w), 977 (m), 995 (m), 1016 (m), 1035 (m), 1068 (m), 1118 (w), 1153 (m), 1238 (m), 1284 (m), 1319 (w), 1373 (m), 1427 (m), 1462 (w), 1533 (s), 1558 (m), 1571 (s), 2169 (w), 2862 (w), 2889 (w), 2941 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 492 ([⁸¹Br⁸¹BrM+H]⁺, 55), 490 ([⁸¹Br⁷⁹BrM+H]⁺, 100), 488 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM+H]⁺, 50).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₀H₃₁⁸¹Br⁸¹BrNOSi+H)⁺: 492.0574; **Gef.:** 492.0574; **ber. für (C₂₀H₃₁⁸¹Br⁷⁹BrNOSi+H)⁺:** 490.0594; **Gef.:** 490.0593; **ber. für (C₂₀H₃₁⁷⁹Br⁷⁹BrNOSi+H)⁺:** 488.0615; **Gef.:** 488.0613.

2,6-Dibrom-4-(prop-2-in-1-yloxy)pyridin (10g)



10g
^[290.94]
 $C_8H_5Br_2NO$

Die Synthese verlief analog zur **AS2**. Das ergab 2.04 g (7.02 mmol, 84 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (n-Hexan/Aceton 9:1): 0.36.

Smp.: 102 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 3.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 7.30 (s, 2 H).

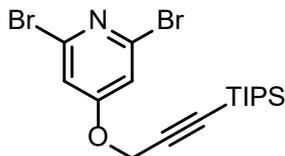
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 57.6 (CH₂), 77.7 (CH), 78.9 (C_{quart}), 115.2 (CH), 141.4 (C_{quart}), 167.0 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 626 (w), 659 (w), 698 (w), 717 (w), 767 (m), 835 (m), 852 (m), 867 (w), 937 (w), 981 (w), 1016 (s), 1056 (w), 1076 (w), 1134 (w), 1157 (w), 1166 (w), 1188 (w), 1238 (w), 1278 (w), 1334 (w), 1359 (w), 1377 (w), 1394 (w), 1411 (w), 1423 (w), 1442 (w), 1537 (s), 1573 (m), 2117 (w), 2883 (w), 2900 (w), 2941 (w), 2972 (w), 3246 (w).

MS (EI, m/z (%)): 292 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 13), 290 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 26), 288 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 14), 212 ([C₈H₅⁸¹BrNO]⁺, 79), 210 ([C₈H₅⁷⁹BrNO]⁺, 84).

HR-MS (ESI) (m/z) ber. für (C₈H₅⁸¹Br⁸¹BrNO+H)⁺: 293.8770; **Gef.:** 293.8774; **ber. für (C₈H₅⁸¹Br⁷⁹BrNO+H)⁺:** 291.8791; **Gef.:** 291.8794; **ber. für (C₈H₅⁷⁹Br⁷⁹BrNO+H)⁺:** 289.8811; **Gef.:** 289.8815.

6.2.10 Synthese von 2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyridin (**10h**)



10h
[447.29]
C₁₇H₂₅Br₂NOSi

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 462 mg 2,6-Dibrom-4-(prop-2-yn-1-yloxy)pyridin (**10g**) (1.58 mmol, 1.00 Äq.) in 10 mL trockenem THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C Badtemperatur gekühlt (Aceton/Trockeneis-Bad) bevor 1.92 mL LDA (1 M in THF, 1.92 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft wurden. Der Ansatz wurde auf RT aufgewärmt und 1 h lang gerührt. Dann wurde eine Lösung aus 0.34 mL TIPS-Chlorid (1.58 mmol, 1.00 Äq.) in 8 mL trockenem THF zugetropft. Der Ansatz wurde bei RT für 24 h gerührt und anschließend an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Petrolether/Aceton 4:1). Das ergab 492 mg (1.10 mmol, 70 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 9:1): 0.70.

Smp.: 82 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 1.05–1.07 (m, 21 H), 5.09 (s, 2 H), 7.33 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 11.7 (CH), 18.8 (CH₃), 58.2 (CH₂), 91.6 (C_{quart}), 101.5 (C_{quart}), 115.6 (CH), 141.3 (C_{quart}), 166.9 (C_{quart}).

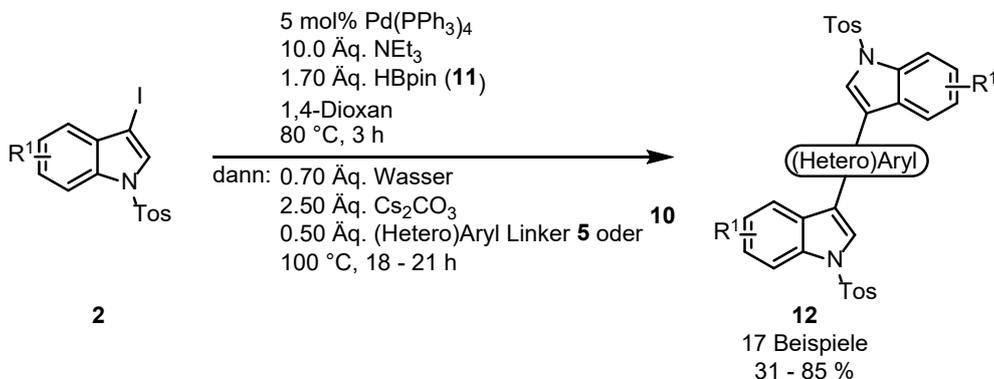
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 669 (s), 705 (w), 761 (s), 839 (m), 864 (w), 881 (m), 918 (w), 977 (s), 1012 (m), 1029 (s), 1070 (w), 1124 (w), 1155 (w), 1236 (w), 1278 (w), 1352 (w), 1375 (w), 1425 (w), 1444 (w), 1460 (w), 1537 (s), 1570 (s), 1591 (w), 2864 (w), 2889 (w), 2941 (w).

MS (EI, m/z (%)): 449 ([⁸¹Br⁸¹BrM]⁺, 2), 447 ([⁸¹Br⁷⁹BrM]⁺, 6), 445 ([⁷⁹Br⁷⁹BrM]⁺, 3), 406 ([C₁₄H₁₈⁸¹Br⁸¹BrNOSi]⁺, 30), 404 ([C₁₄H₁₈⁸¹Br⁷⁹BrNOSi]⁺, 65), 402 ([C₁₄H₁₈⁷⁹Br⁷⁹BrNOSi]⁺, 32), 205 (98), 174 (48), 145 (35), 131 ([C₈H₅NO]⁺, 100), 103 (95), 75 (77).

HR-MS (ESI) (m/z) ber. für (C₁₇H₂₅⁸¹Br⁸¹BrNOSi+H)⁺: 450.0104; **Gef.:** 450.0115; **ber. für (C₁₇H₂₅⁸¹Br⁷⁹BrNOSi+H)⁺:** 448.0125; **Gef.:** 448.0135; **ber. für (C₁₇H₂₅⁷⁹Br⁷⁹BrNOSi+H)⁺:** 446.0145; **Gef.:** 446.0153.

6.3 Synthese von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**

6.3.1 Allgemeine Synthesevorschrift 3 (AS3) zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**



Schema 105: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden das entsprechende 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol **2** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 0.057 g Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (5 mol%, 0.05 mmol, 0.05 Äq.) in 10.0 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast, bevor 1.40 mL trockenes Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.25 mL HBpin (**11**) (1.70 mmol, 1.70 Äq.) zugegeben wurden. Der Reaktionsansatz wurde auf 80 °C Badtemperatur erwärmt und 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde der Ansatz auf RT abgekühlt, bevor 0.01 mL Wasser (0.70 mmol, 0.70 Äq.) zugetropft wurden. Anschließend wurden 814 mg Cäsiumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und der entsprechende dihalogenierte (hetero)cyclische Linker **5** oder **10** (0.50 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben, bevor der Reaktionsansatz auf 100 °C Badtemperatur erwärmt und 18 - 21 h lang gerührt wurde (**Schema 105**). Nach abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch an Celite® adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Die erhaltenen Feststoffe wurden zur weiteren Reinigung mit Ethanol überschichtet und mit Ultraschall bestrahlt. Der Überstand wurde entfernt und die Feststoffe im Hochvakuum getrocknet. Die experimentellen Details sind in Tabelle 29 aufgeführt.

Tabelle 29: Experimentelle Details zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

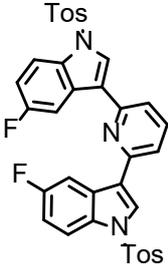
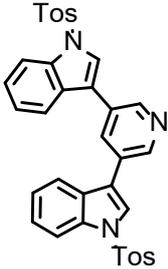
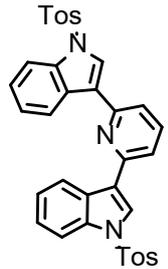
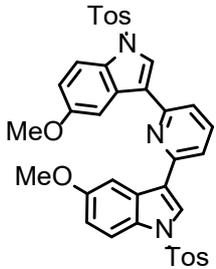
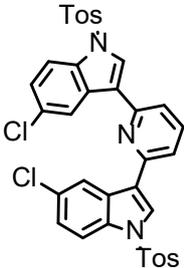
Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl Linker [mg] (mmol)	<i>N</i> -tosyl Bisindol 12	Ausbeute [mg] (mmol, %)
1	415 mg (1.00 mmol) 5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	118 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrompyridin (5a)		282 mg (0.43 mmol, 86 %) von 12a
2	397 mg (1.00 mmol) 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2a)	118 mg (0.50 mmol) 3,5-Dibrompyridin (5b)		259 mg (0.42 mmol, 85 %) von 12b
3	397 mg (1.00 mmol) 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2a)	118 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrompyridin (5a)		229 mg (0.37 mmol, 73 %) von 12c
4	427 mg (1.00 mmol) 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	118 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrompyridin (5a)		108 mg (0.16 mmol, 32 %) von 12d
5	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	118 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrompyridin (5a)		227 mg (0.33 mmol, 66 %) von 12e

Tabelle 29: Experimentelle Details zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

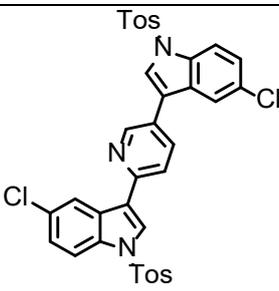
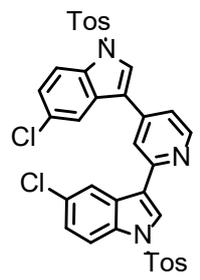
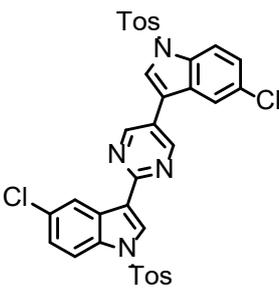
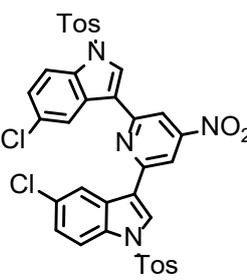
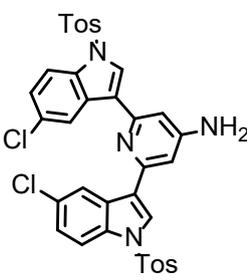
Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl Linker [mg] (mmol)	<i>N</i> -tosyl Bisindol 12	Ausbeute [mg] (mmol, %)
6	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	118 mg (0.50 mmol) 2,5-Dibrompyridin (5f)		213 mg (0.31 mmol, 62 %) von 12f
7	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	118 mg (0.50 mmol) 2,4-Dibrompyridin (5c)		330 mg (0.48 mmol, 96 %) von 12g
8	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	142 mg (0.50 mmol) 5-Brom-2- iodpyrimidin (5g)		285 mg (0.41 mmol, 75 %) von 12h
9	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	141 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4- nitropyridin (8)		215 mg (0.29 mmol, 59 %) von 12i
10	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	126 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4- aminopyridin (5h)		179 mg (0.26 mmol, 51 %) von 12j

Tabelle 29: Experimentelle Details zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

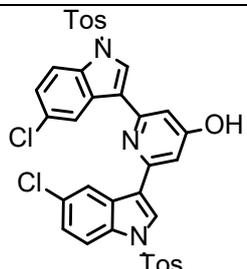
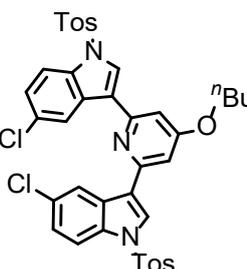
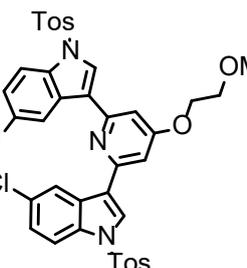
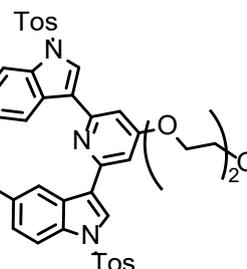
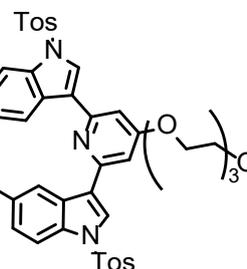
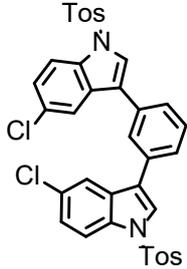
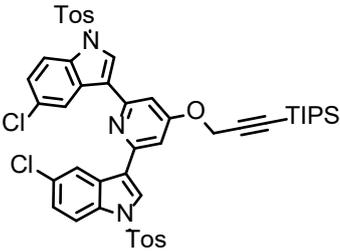
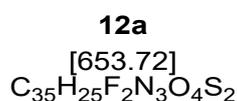
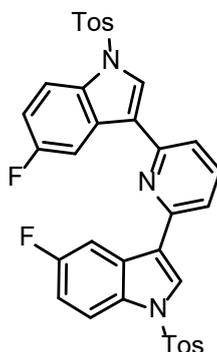
Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl Linker [mg] (mmol)	<i>N</i> -tosyl Bisindol 12	Ausbeute [mg] (mmol, %) von
11	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	126 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4- hydroxypyridin (5i)		170 mg (0.24 mmol, 48 %) von 12k
12	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	155 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4- butoxypyridin (10a)		193 mg (0.25 mmol, 51 %) von 12l
13	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	156 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4-(2- methoxyethoxy)- pyridin (10b)		221 mg (0.29 mmol, 58 %) von 12m
14	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	178 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4-(2-(2- methoxyethoxy)- ethoxy)pyridin (10c)		293 mg (0.36 mmol, 73 %) von 12n
15	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	200 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4-(2-(2- (2-methoxyethoxy)- ethoxy)ethoxy)- pyridin (10d)		344 mg (0.41 mmol, 81 %) von 12o

Tabelle 29: Experimentelle Details zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **12**.

Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl Linker [mg] (mmol)	<i>N</i> -tosyl Bisindol 12	Ausbeute [mg] (mmol, %)
16	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	165 mg (0.50 mmol) 1,3-Diiodobenzol (5j)		250 mg (0.36 mmol, 73 %) von 12p
17	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	233 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyridin (10h)		403 mg (0.45 mmol, 90 %) von 12q

6.3.2 Spektroskopische Daten

2,6-Bis(5-fluor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12a**)



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 282 mg (0.43 mmol, 86 %) eines beigen Feststoffes.

Smp.: 207 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.31.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 6 H), 7.24 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 7.37–7.42 (m, 4 H), 7.94–7.97 (m, 3 H), 7.97–8.03 (m, 4 H), 8.12 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 2 H), 8.23 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 2 H), 8.50 (s, 2 H).

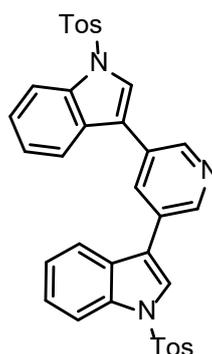
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 109.1 (d, *J* = 25.6 Hz, CH), 113.9 (d, *J* = 26.0 Hz, CH), 115.8 (d, *J* = 9.6 Hz, CH), 120.6 (CH), 123.3 (d, *J* = 4.3 Hz, C_{quart}), 128.0 (CH), 128.42 (CH), 130.7 (d, *J* = 10.6 Hz, C_{quart}), 131.2 (CH), 133.0 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 138.6 (CH), 147.0 (C_{quart}), 153.14 (C_{quart}), 106.9 (d, *J* = 238.8 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 634 (m), 661 (s), 673 (s), 736 (w), 771 (w), 794 (m), 842 (m), 889 (m), 975 (w), 1014 (w), 1039 (w), 1087 (m), 1128 (s), 1145 (m), 1168 (s), 1193 (w), 1257 (w), 1292 (w), 1371 (w), 1442 (w), 1469 (w), 1552 (w), 1566 (w), 1589 (w).

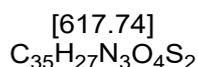
MS (EI, *m/z* (%)): 655 ([M]⁺, 10), 654 ([M]⁺, 34), 653 (90), 499 ([C₂₈H₁₈F₂N₃O₂S]⁺, 30), 498 ([C₂₈H₁₈F₂N₃O₂S]⁺, 93), 434 (36), 345 (12), 344 ([C₂₁H₁₁F₂N₃]⁺, 39), 343 ([C₂₁H₁₁F₂N₃]⁺, 100), 342 (26), 341 (10), 324 ([C₂₁H₁₁FN₃]⁺, 19), 323 (33), 322 (17), 316 (17), 315 (19), 296 (12), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 12), 92 (11), 91 ([C₇H₇]⁺, 83), 65 (26).

Anal. ber. für C₃₅H₂₅F₂N₃O₄S₂ [653.7]: C 64.31, H 3.85, N 6.43, S 9.81; **Gef.:** C 64.51, H 4.35, N 5.99, S 9.35.

3,5-Bis(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (12b)



12b



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 259 mg (0.42 mmol, 85 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 298 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.31.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 2.32 (s, 6 H), 7.33–7.50 (m, 8 H), 7.89–8.09 (m, 8 H), 8.38–8.48 (m, 3 H), 8.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H).

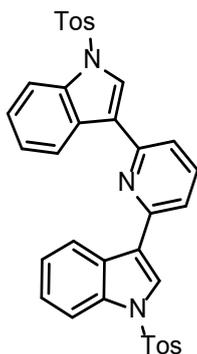
¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 150 MHz): δ 21.6 (CH₃), 114.8 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (C_{quart}), 124.9 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (CH), 129.7 (C_{quart}), 130.1 (C_{quart}), 131.0 (CH), 134.5 (CH), 136.0 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 146.5 (C_{quart}), 148.3 (CH).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 650 (w), 665 (s), 678 (s), 702 (m), 748 (s), 800 (w), 860 (w), 904 (w), 964 (m), 1010 (w), 1047 (w), 1089 (m), 1111 (m), 1124 (m), 1172 (s), 1228 (w), 1282 (w), 1294 (w), 1365 (m), 1446 (w), 1597 (w), 3070 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 618 ([M+H]⁺, 100).

Anal ber. für C₃₅H₂₇N₃O₄S₂ [617.7]: C 68.05, H 4.41, N 6.80, S 10.38; **Gef.:** C 67.83, H 4.41, N 6.67, S 10.43.

2,6-Bis(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (12c)



12c
[617.74]
 $C_{35}H_{27}N_3O_4S_2$

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 229 mg (0.37 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 243 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.36.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.34 (s, 6 H), 7.24–7.51 (m, 8 H), 7.91–8.04 (m, 7 H), 8.08–8.18 (m, 2 H), 8.42 (s, 2 H), 8.52 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 2 H).

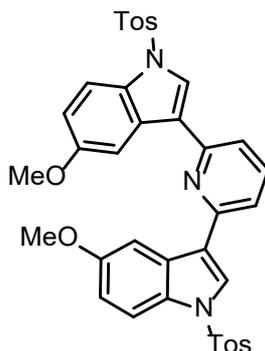
¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 114.4 (CH), 120.6 (CH), 123.5 (CH), 123.7 (C_{quart}), 124.7 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 129.6 (CH), 131.1 (C_{quart}), 135.8 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 138.5 (CH), 146.7 (C_{quart}), 153.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 611 (w), 635 (w), 650 (w), 667 (s), 700 (w), 712 (s), 748 (m), 766 (m), 777 (m), 802 (s), 829 (w), 858 (w), 924 (m), 943 (w), 962 (w), 986 (w), 1015 (m), 1088 (m), 1113 (m), 1130 (m), 1151 (m), 1163 (s), 1283 (w), 1294 (w), 1306 (w), 1344 (w), 1368 (m), 1427 (w), 1443 (w), 1557 (m), 1597 (w), 1636 (w), 2873 (w), 3002 (w), 3036 (w), 3694 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 618 ([MH]⁺, 12), 617 ([M]⁺, 33), 463 ([C₂₈H₂₁N₃O₂S]⁺, 28), 462 ([C₂₈H₂₀N₃O₂S]⁺, 40), 309 (30), 308 ([C₂₁H₁₄N₃]⁺, 71), 307 ([C₂₁H₁₃N₃]⁺, 100), 306 (50), 305 (18), 281 (14), 280 (34), 279 (27), 262 (14), 183 (13), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 16), 103 (14), 91 (38), 65 (11).

Anal. ber. für C₃₅H₂₇N₃O₄S₂ [617.7]: C 68.05, H 4.41, N 6.80, S 10.38 **Gef.:** C 67.94, H 4.32, N 6.64, S 10.26.

2,6-Bis(5-methoxy-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (12d)



12d
[677.79]
 $C_{37}H_{31}N_3O_6S_2$

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 108 mg (0.16 mmol, 32 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 176 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.41.

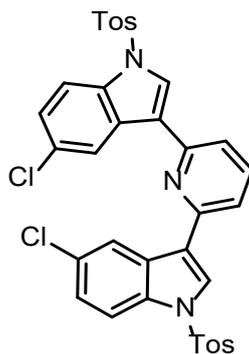
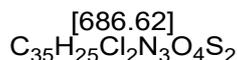
¹H-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.35 (s, 6 H), 3.70 (s, 6 H), 7.00 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 2 H), 7.35 (m, 4 H), 7.83–7.99 (m, 9 H), 8.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H), 8.33 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.7 (CH₃), 55.7 (CH₃), 105.9 (CH), 115.0 (CH), 115.2 (CH), 120.1 (CH), 123.5 (C_{quart}), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 130.6 (C_{quart}), 130.9 (CH), 131.1 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 138.2 (CH), 146.3 (C_{quart}), 153.5 (C_{quart}), 157.8 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 661 (m), 673 (s), 702 (w), 732 (w), 771 (w), 794 (m), 808 (w), 856 (w), 873 (w), 948 (w), 968 (w), 989 (w), 1018 (w), 1029 (w), 1087 (m), 1138 (s), 1111 (w), 1138 (w), 1165 (m), 1215 (w), 1259 (w), 1290 (w), 1346 (w), 1367 (m), 1400 (w), 1435 (w), 1456 (w), 1473 (w), 1552 (w), 1566 (w), 1589 (w), 1710 (w), 2833 (w), 2924 (w), 3140 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 678 ([¹³CM]⁺, 24), 677 ([M]⁺, 71), 523 ([¹³CC₂₉H₂₄N₃O₄S]⁺, 36), 522 ([C₃₀H₂₄N₃O₄S]⁺, 64), 368 ([¹³CC₂₃H₁₇N₃O₂]⁺, 44), 367 ([C₂₃H₁₇N₃O₂]⁺, 74), 352 ([C₂₂H₁₄N₃O₂]⁺, 100), 337 ([C₂₁H₁₁N₃O₂]⁺, 10), 324 (37), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 6), 129 (14), 92 (15), 91 (65), 84 (15), 65 (26).

Anal. ber. für C₃₇H₃₁N₃O₆S₂ [677.8]: C 65.57, H 4.61, N 6.20, S 9.46; **Gef.:** C 65.13, H 4.42, N 6.08, S 9.45.

2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (12e)**12e**

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 227 mg (0.33 mmol, 66 %) eines orangen Feststoffes.

Smp.: 194 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.38.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ 2.34 (s, 6 H), 7.39–7.41 (m, 4 H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2 H), 7.96–7.98 (m, 3 H), 8.00–8.02 (m, 4 H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.50 (s, 2 H), 8.57 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H).

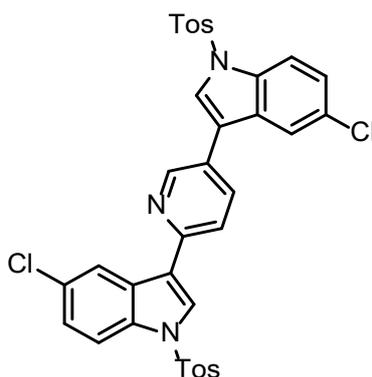
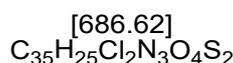
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 21.5 (CH₃), 115.8 (CH), 120.7 (CH), 122.8 (C_{quart}), 123.2 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 130.4 (C_{quart}), 130.8 (C_{quart}), 131.2 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 138.6 (CH), 147.1 (C_{quart}), 153.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 654 (w), 667 (s), 703 (m), 756 (w), 772 (w), 787 (m), 793 (m), 810 (w), 835 (w), 878 (w), 964 (w), 1015 (w), 1042 (w), 1070 (w), 1080 (m), 1090 (m), 1119 (m), 1148 (m), 1165 (m), 1290 (w), 1371 (w), 1435 (w), 1464 (w), 1553 (w), 1574 (w), 1595 (w), 2924 (w).

MS (EI, m/z (%)): 688 ([³⁷Cl³⁵ClM+H]⁺, 10), 687 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 30), 686 ([³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺, 20), 685 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 43), 533 ([C₂₈H₁₉³⁷Cl³⁵ClN₃O₂S]⁺, 14), 532 ([C₂₈H₁₈³⁷Cl³⁵ClN₃O₂S]⁺, 38), 531 ([C₂₈H₁₉³⁵Cl³⁵ClN₃O₂S]⁺, 17), 530 ([C₂₈H₁₈³⁵Cl³⁵ClN₃O₂S]⁺, 49), 466 (11), 378 ([C₂₁H₁₂³⁷Cl³⁵ClN₃]⁺, 24), 377 ([C₂₁H₁₁³⁷Cl³⁵ClN₃]⁺, 34), 376 ([C₂₁H₁₂³⁵Cl³⁵ClN₃]⁺, 24), 375 ([C₂₁H₁₁³⁵Cl³⁵ClN₃]⁺, 50), 342 ([C₂₁H₁₁³⁷ClN₃]⁺, 12), 341 ([C₂₁H₁₂³⁵ClN₃]⁺, 16), 340 ([C₂₁H₁₁³⁵ClN₃]⁺, 35), 339 ([C₂₁H₁₀³⁵ClN₃]⁺, 20), 313 (21), 306 ([C₂₁H₁₂N₃]⁺, 56), 305 ([C₂₁H₁₁N₃]⁺, 56), 304 ([C₂₁H₁₀N₃]⁺, 56), 278 (17), 277 (14), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 21), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 ([C₅H₅]⁺, 30).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₅H₂₅³⁷Cl³⁵CIN₃O₄S₂+H)⁺: 688.0707; Gef.: 688.0709; ber. für (C₃₅H₂₅³⁵Cl³⁵CIN₃O₄S₂+H)⁺: 686.0736; Gef.: 686.0732.

Anal. ber. für C₃₅H₂₅Cl₂N₃O₄S₂ [686.6]: C 61.23, H 3.67, N 6.12, S 9.32; Gef.: C 61.47, H 3.95, N 5.84, S 9.03.

3,3'-(Pyridin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12f)**12f**

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 213 mg (0.31 mg, 62 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 305 °C (Zersetzung).

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.48.

¹H-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.39 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 7.35–7.50 (m, 6 H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.91–7.99 (m, 4 H), 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.13–8.20 (m, 3 H), 8.46 (s, 1 H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 9.02 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1 H).

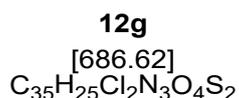
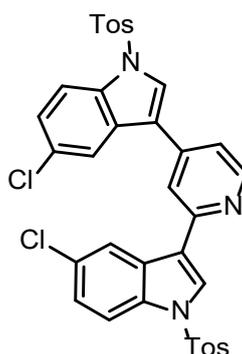
¹³C-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.8 (CH₃), 105.6 (C_{quart}), 106.1 (C_{quart}), 115.4 (CH), 116.1 (CH), 120.4 (C_{quart}), 120.6 (CH), 121.8 (CH), 122.2 (C_{quart}), 124.0 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.3 (C_{quart}), 127.6 (C_{quart}), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 130.3 (C_{quart}), 130.5 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.0 (CH), 134.4 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 136.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 148.8 (CH).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 669 (s), 702 (w), 759 (m), 788 (s), 813 (w), 842 (w), 860 (w), 887 (w), 943 (w), 1006 (m), 1031 (m), 1053 (w), 1078 (m), 1089 (s), 1114 (m), 1155 (s), 1176 (m), 1192 (w), 1249 (w), 1273 (w), 1334 (w), 1369 (m), 1440 (w), 1581 (w), 1597 (w), 2885 (w), 2972 (w), 2985 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 687 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 9), 685 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 13), 533 (12), 532 ([C₂₈H₁₈³⁷Cl³⁵ClN₃O₂S]⁺, 34), 531 (18), 530 ([C₂₈H₁₈³⁵Cl³⁵ClN₃O₂S]⁺, 51), 378 (14), 377 ([C₂₁H₁₁³⁷Cl³⁵ClN₃]⁺, 29), 376 (24), 375 ([C₂₁H₁₁³⁵Cl³⁵ClN₃]⁺, 35), 350 (10), 348 (15), 340 (10), 278 (10), 227 (14), 156 (11), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 47), 92 (16), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (26).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₅H₂₅³⁷Cl³⁵ClN₃O₄S₂+H)⁺: 688.0707; **Gef.:** 688.0706; **ber. für (C₃₅H₂₅³⁵Cl³⁵ClN₃O₄S₂+H)⁺:** 686.0737; **Gef.:** 686.0730.

3,3'-(Pyridin-2,4-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol) (12g)



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 330 mg (0.48 mmol, 96 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 204 °C.

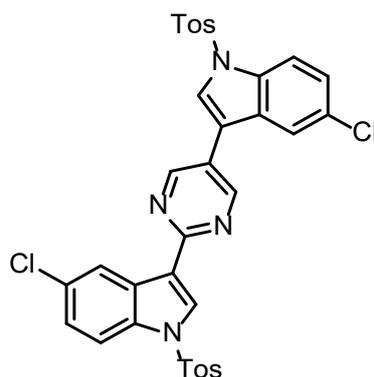
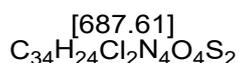
R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.47.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 7.36–7.52 (m, 6 H), 7.70 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.92–8.03 (m, 5 H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.42–8.46 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.79 (dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 21.5 (CH₃), 115.6 (CH), 116.2 (CH), 120.3 (CH), 121.0 (CH), 121.3 (C_{quart}), 121.4 (CH), 122.5 (C_{quart}), 124.0 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (C_{quart}), 128.3 (CH), 130.1 (C_{quart}), 130.5 (C_{quart}), 130.5 (C_{quart}), 131.2 (CH), 131.2 (CH), 134.8 (C_{quart}), 135.0 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 141.7 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 147.2 (C_{quart}), 151.0 (CH), 154.4 (C_{quart}).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 829 (w), 966 (w), 1089 (w), 1114 (w), 1155 (m), 1371 (w), 1438 (w), 1600 (w).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₅H₂₅³⁷Cl³⁵CIN₃O₄S₂+H)⁺: 688.0707; **Gef.:** 688.0707; **ber. für (C₃₅H₂₅³⁵Cl₂N₃O₄S₂+H)⁺:** 686.0736; **Gef.:** 686.0731.

3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12h)**12h**

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 285 mg (0.41 mmol, 75 %) eines blassgelben Feststoffes.

Smp.: 310 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.24.

¹H-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.41 (s, 6 H), 7.39–7.48 (m, 6 H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.95–8.02 (m, 4 H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 9.21 (s, 2 H).

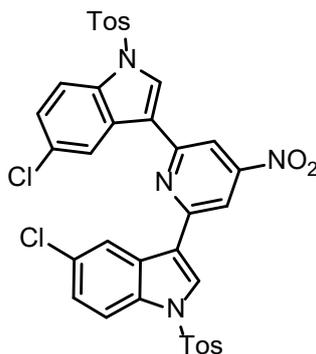
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 21.8 (CH₃), 115.6 (CH), 116.1 (CH), 117.4 (C_{quart}), 120.7 (CH), 121.5 (C_{quart}), 123.9 (CH), 125.1 (C_{quart}), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 130.5 (C_{quart}), 130.6 (C_{quart}), 130.7 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 131.2 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 146.8 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 156.3 (C_{quart}), 161.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 626 (m), 669 (s), 702 (w), 759 (s), 788 (s), 810 (m), 883 (w), 954 (w), 1004 (w), 1033 (m), 1089 (s), 1109 (s), 1161 (s), 1192 (w), 1244 (w), 1278 (w), 1336 (w), 1361 (w), 1377 (w), 1425 (w), 1438 (w), 1462 (w), 1523 (w), 1550 (w), 1595 (w), 2883 (w), 2900 (w), 2922 (w), 2972 (w), 2985 (w), 3142 (w).

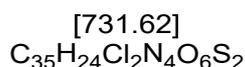
MS (ESI, m/z (%)): 689 ([³⁷Cl³⁵ClIM+H]⁺, 90), 687 ([³⁵Cl³⁵ClIM+H]⁺, 100).

Anal. ber. für C₃₄H₂₄Cl₂N₄O₄S₂ [687.6]: C 59.39, H 3.52, N 8.15, S 9.33; **Gef.:** C 59.56, H 3.65, N 7.97, S 9.56.

3,3'-(4-Nitropyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12i)



12i



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 215 mg (0.29 mmol, 59 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 259 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.46.

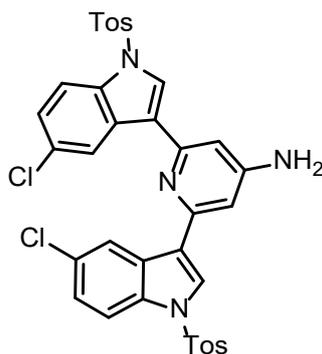
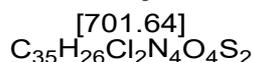
¹H-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.40 (s, 6H), 7.41 (ddd, *J* = 8.6, 3.2, 1.4 Hz, 6 H), 7.97–8.03 (m, 4 H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 8.57 (s, 2 H), 8.77 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz): δ 22.8 (CH₃), 113.4 (CH), 116.6 (CH), 122.3 (C_{quart}), 124.1 (CH), 127.4 (CH), 129.1 (CH), 130.7 (CH), 131.2 (C_{quart}), 131.9 (C_{quart}), 132.1 (CH), 135.7 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 156.9 (C_{quart}), 157.28 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 669 (s), 694 (w), 706 (m), 756 (m), 790 (m), 812 (m), 835 (m), 880 (w), 895 (w), 932 (w), 955 (w), 968 (m), 1016 (w), 1030 (w), 1051 (w), 1072 (w), 1090 (m), 1109 (m), 1121 (m), 1155 (s), 1175 (m), 1211 (w), 1244 (w), 1283 (w), 1304 (w), 1327 (w), 1344 (m), 1375 (s), 1400 (w), 1439 (w), 1533 (m).

MS (EI, *m/z* (%)): 732 ([³⁷Cl³⁵ClM], 19), 730 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 23), 577 ([C₂₈H₁₇³⁷Cl³⁵ClN₄O₄S]⁺, 12), 575 ([C₂₈H₁₇³⁵Cl³⁵ClN₄O₄S]⁺, 17), 339 ([C₂₁H₁₀³⁵ClN]⁺, 18), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 45), 91 ([C₇H₇]⁺, 18).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₅H₂₄³⁷Cl³⁵ClN₄O₆S₂+H)⁺: 733.0558; **Gef.:** 733.0581; **ber. für (C₃₅H₂₄³⁵Cl³⁵ClN₄O₆S₂+H)⁺:** 731.0588; **Gef.:** 731.0581.

2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-4-amin (12j)**12j**

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 179 mg (0.26 mmol, 51 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 188 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.36.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.35 (s, 6 H), 5.69 (s, 2 H), 7.20 (s, 2 H), 7.41 (ddd, *J* = 8.6, 4.4, 1.5 Hz, 6 H), 7.95–8.01 (m, 4 H), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.29 (s, 2 H), 8.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H).

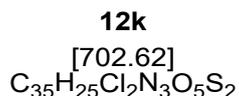
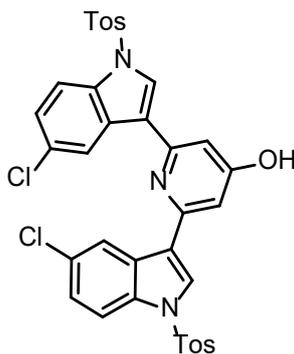
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 106.1 (CH), 106.2 (CH), 115.8 (CH), 123.3 (CH), 123.7 (C_{quart}), 125.8 (CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 130.2 (C_{quart}), 131.2 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 153.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 665 (s), 708 (m), 746 (w), 837 (w), 968 (w), 1092 (m), 1120 (m), 1148 (m), 1163 (m), 1287 (w), 1362 (w), 1435 (m), 1599 (w).

MS (EI, m/z (%)): 702 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 19), 701 (30), 700 ([³⁵Cl³⁵ClM], 30), 699 (25), 547 [(C₂₈H₁₉³⁷Cl³⁵ClN₄O₄S]⁺, 18), 546 (16), 545 [(C₂₈H₁₉³⁵Cl³⁵ClN₄O₄S]⁺, 29), 481 (15), 394 (10), 393 (16), 392 [(C₂₁H₁₂³⁷Cl³⁵ClN₄]⁺, 35), 391 (22), 390 [(C₂₁H₁₂³⁵Cl³⁵ClN₄]⁺, 43), 357 [(C₂₁H₁₁³⁷ClN₄]⁺, 14), 356 (17), 355 [(C₂₁H₁₂³⁵ClN₄]⁺, 55), 328 (12), 320 [(C₂₁H₁₂N₄]⁺, 36), 319 (22), 156 (17), 155 [(C₇H₇O₂S]⁺, 16), 139 (19), 92 (30), 91 [(C₇H₇]⁺, 100), 89 (10), 77 (12), 65 (40), 57 (10).

Anal. ber. für C₃₅H₂₆Cl₂N₄O₄S₂ [701.6]: C 59.91, H 3.74, N 7.99, S 9.14; **Gef.:** C 59.72, H 3.91, N 7.75, S 8.87.

2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-4-ol (12k)



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 170 mg (0.24 mmol, 48 %) eines orangen Feststoffes.

Smp.: 205 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.18.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ 2.32 (s, 6 H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 7.40–7.44 (m, 4 H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 4 H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.42 (s, 2 H), 8.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 9.73 (s, 1 H).

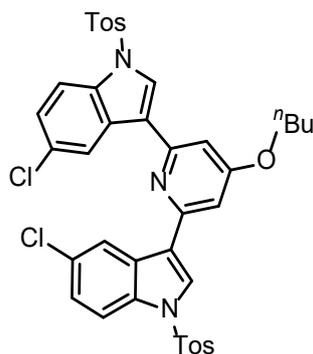
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 21.6 (CH₃), 108.5 (CH), 115.9 (CH), 123.0 (C_{quart}), 123.3 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 130.4 (C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 131.3 (CH), 135.0 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 166.0 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (w), 708 (m), 745 (m), 773 (w), 783 (w), 804 (m), 839 (w), 860 (w), 910 (w), 968 (m), 1003 (w), 1034 (w), 1090 (m), 1119 (m), 1150 (m), 1159 (m), 1177 (m), 1285 (w), 1327 (w), 1371 (m), 1439 (w), 1493 (w), 1557 (w), 1580 (w), 1597 (w), 2922 (w), 2951 (w).

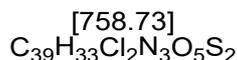
MS (EI, m/z (%)): 703 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 19), 702 ([³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺, 13), 701 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 38), 549 (13), 548 ([C₂₈H₁₈³⁷Cl³⁵ClN₃O₃S]⁺, 23), 547 (23), 546 ([C₂₈H₁₈³⁵Cl³⁵ClN₃O₃S]⁺, 32), 482 (13), 395 (10), 394 (21), 393 ([C₂₁H₁₁³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 30), 392 (33), 391 ([C₂₁H₁₁³⁵Cl³⁵ClN₃O]⁺, 30), 358 ([C₂₁H₁₁³⁷ClN₃O]⁺, 10), 357 (14), 356 ([C₂₁H₁₁³⁵ClN₃O]⁺, 25), 321 ([C₂₁H₁₁N₃O]⁺, 32), 278 (11), 277 (33), 218 (10), 199 (12), 172 (20), 156 (10), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 18), 107 (15), 92 (23), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 89 (11), 77 (15), 65 (36).

HR-MS (m/z): ber. für (³⁷Cl³⁵Cl¹³CM+H]⁺: 705.0689; Gef.: 705.0685, ber. für (³⁷Cl³⁵ClM+H]⁺: 704.0656; Gef.: 704.0660, ber. für (³⁵Cl³⁵Cl¹³CM+H]⁺: 703.0719; Gef.: 703.0714, ber. für (³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺: 702.0685; Gef.: 702.0683.

3,3'-(4-Butoxypyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12I)



12I



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 193 mg (0.25 mmol, 51 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 200 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.47.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 600 MHz): δ 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.52–1.60 (m, 2 H), 1.79–1.90 (m, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 7.38–7.41 (m, 4 H), 7.42 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 2 H), 7.55 (s, 2 H), 7.97–8.01 (m, 4 H), 8.09 (dd, *J* = 8.8, 0.5 Hz, 2 H), 8.52 (s, 2 H), 8.58 (dd, *J* = 2.2, 0.5 Hz, 2 H).

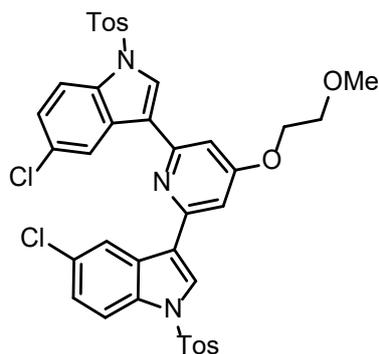
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 14.2 (CH), 20.0 (CH₂), 21.6 (CH), 32.0 (CH₂), 69.0 (CH₂), 107.3 (CH), 115.8 (CH), 123.0 (C_{quart}), 123.5 (CH), 126.1 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 130.5 (C_{quart}), 131.1 (C_{quart}), 131.3 (CH), 135.0 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 167.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 665 (s), 710 (m), 795 (w), 835 (w), 968 (m), 1009 (w), 1020 (w), 1094 (m), 1117 (m), 1146 (m), 1175 (m), 1279 (w), 1304 (w), 1368 (w), 1377 (m), 1420 (w), 1433 (w), 1462 (w), 1555 (w), 1576 (w), 1597 (w), 1607 (w), 2926 (w).

MS (EI, m/z (%)): 760, 759 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 21), 758 (24), 757 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 34), 756 (13), 604 ([C₃₂H₂₆³⁷Cl³⁵ClN₃O₃S]⁺, 22), 603 (16), 602 ([C₃₂H₂₆³⁵Cl³⁵ClN₃O₃S]⁺, 35), 449 ([C₂₅H₁₉³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 17), 448 (13), 447 ([C₂₅H₁₉³⁵Cl³⁵ClN₃O]⁺, 29), 393 ([³⁷Cl³⁵ClC₂₁H₁₁N₃O]⁺, 14), 392 ([C₂₁H₁₀³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 10), 391 (21), 358 (13), 357 ([C₂₁H₁₀³⁷ClN₃O]⁺, 12), 356 (36), 355 ([C₂₁H₁₀³⁵ClN₃O]⁺, 13), 321 (30), 320 (13), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 22), 92 (15), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (25).

Anal. ber. für $C_{39}H_{33}Cl_2N_3O_5S_2$ [758.7]: C 61.74, H 4.38, N 5.54, S 8.45; **Gef.:** C 61.81, H 4.36, N 5.30, S 8.21.

3,3'-(4-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12m)



12m
 $C_{38}H_{31}Cl_2N_3O_6S_2$ [760.70]

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 221 mg (0.29 mmol, 58 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 183 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.61.

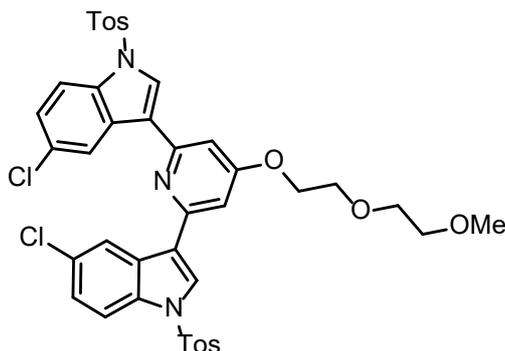
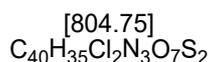
¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.35 (s, 6 H), 3.42 (s, 3 H), 3.76–3.89 (m, 2 H), 4.38–4.49 (m, 2 H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.5, 1.5 Hz, 6 H), 7.57 (s, 2 H), 7.95–8.05 (m, 4 H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.54 (s, 2 H), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 21.6 (CH₃), 59.1 (CH₃), 68.7 (CH₂), 71.6 (CH₂), 107.4 (CH), 115.8 (CH), 123.0 (C_{quart}), 123.5 (CH), 126.1 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 130.5 (C_{quart}), 131.1 (C_{quart}), 131.3 (CH), 135.0 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 147.2 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}), 167.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 657 (w), 667 (s), 705 (m), 745 (w), 802 (m), 839 (w), 856 (w), 968 (m), 988 (w), 1030 (w), 1061 (w), 1092 (m), 1121 (m), 1148 (m), 1163 (m), 1285 (w), 1360 (w), 1331 (w), 1437 (w), 1595 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 762 (15), 761 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 35), 760 (31), 759 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 61), 606 ([C₃₁H₂₄³⁷Cl³⁵ClN₃O₄S]⁺, 17), 605 (15), 604 ([C₃₁H₂₄³⁵Cl³⁵ClN₃O₄S]⁺, 24), 549 (11), 548 (25), 547 ([C₂₈H₁₇³⁵Cl³⁷ClN₃O₃S]⁺, 18), 546 (37), 449 ([C₂₄H₁₇³⁵Cl³⁵ClN₃O₂]⁺, 10), 394 (13), 393 (35), 392 ([C₂₁H₁₀³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 28), 391 (49), 390 ([C₂₁H₁₀³⁵Cl³⁵ClN₃O]⁺, 15), 365 (13), 364 (11), 363 (11), 357 ([C₂₁H₁₀³⁷ClN₃O]⁺, 11), 356 (19), 355 ([C₂₁H₁₀³⁵ClN₃O]⁺, 13), 358 (13), 188 (14), 174 (10), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 23), 139 (14), 92 (26), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (28), 64 (16), 59 ([C₃H₇O]⁺, 10), 57 (11).

Anal. ber. für $C_{38}H_{31}Cl_2N_3O_5S_2$ [760.7]: C 60.00, H 4.11, N 5.52, S 8.43; **Gef.:** C 59.90, H 4.25, N 5.29, S 8.23.

3,3'-(4-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12n)**12n**

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 21 h. Das ergab 293 mg (0.36 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 114 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.28.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 6 H), 3.31 (s, 3 H), 3.51–3.57 (m, 2 H), 3.67–3.73 (m, 2 H), 3.89–3.94 (m, 2 H), 4.41–4.48 (m, 2 H), 7.35–7.47 (m, 6 H), 7.57 (s, 2 H), 7.97–8.03 (m, 4 H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.54 (s, 2 H), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H).

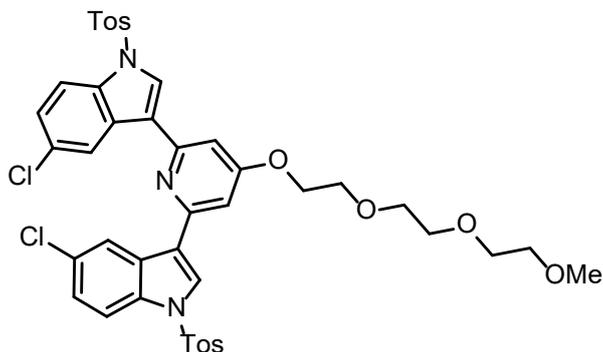
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 58.8 (CH₃), 68.8 (CH₂), 70.1 (CH₂), 71.3 (CH₂), 72.7 (CH₂), 107.3 (CH), 115.7 (CH), 122.9 (C_{quart}), 123.4 (CH), 126.0 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 130.4 (C_{quart}), 131.0 (C_{quart}), 131.2 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}), 167.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 665 (s), 705 (m), 744 (w), 802 (m), 839 (w), 854 (w), 968 (w), 1091 (m), 1120 (m), 1147 (m), 1163 (m), 1284 (w), 1367 (w), 1436 (w), 1577 (w), 1595 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 805 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 8), 803 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 11), 650 ([C₃₃H₂₈³⁷Cl³⁵ClN₃O₅S]⁺, 4), 648 ([C₃₃H₂₈³⁵Cl³⁵ClN₃O₅S]⁺, 5), 548 ([C₂₈H₁₈³⁷Cl³⁵ClN₂O₃S]⁺, 11), 546 ([C₂₈H₁₈³⁵Cl³⁵ClN₂O₃S]⁺, 16), 495 ([C₂₆H₂₁³⁷Cl³⁵ClN₃O₃]⁺, 7), 493 ([C₂₆H₂₁³⁵Cl³⁵ClN₃O₃]⁺, 8), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 30), 139 (10), 92 (20), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (30), 59 (14).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₄₀H₃₅³⁷Cl³⁵ClN₃O₇S₂+H)⁺: 806.1337; **Gef.:** 806.1343; **ber. für (C₄₀H₃₅³⁵Cl³⁵ClN₃O₇S₂+H)⁺:** 804.1366; **Gef.:** 804.1362.

3,3'-(4-(2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12o)



12o
[848.80]
C₄₂H₃₉Cl₂N₃O₈S₂

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 344 mg (0.41 mmol, 81 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 105 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.31.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 6 H), 3.27 (s, 3 H), 3.47 (dd, *J* = 5.8, 3.7 Hz, 2 H), 3.59 (dd, *J* = 6.0, 3.9 Hz, 2 H), 3.61–3.67 (m, 2 H), 3.68–3.74 (m, 2 H), 3.90–3.96 (m, 2 H), 4.40–4.49 (m, 2 H), 7.37–7.48 (m, 6 H), 7.57 (s, 2 H), 7.97–8.04 (m, 4 H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.54 (s, 2 H), 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H).

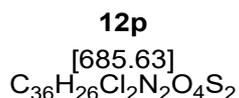
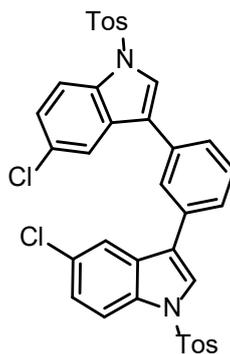
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 58.8 (CH₃), 68.8 (CH₂), 70.2 (CH₂), 71.1 (CH₂), 71.3 (CH₂), 71.5 (CH₂), 72.7 (CH₂), 107.3 (CH), 115.7 (CH), 122.9 (C_{quart}), 123.4 (CH), 126.0 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 130.4 (C_{quart}), 131.0 (C_{quart}), 131.2 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}), 167.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 705 (s), 744 (w), 773 (w), 802 (m), 839 (m), 854 (w), 879 (w), 968 (m), 987 (w), 1018 (w), 1035 (w), 1060 (m), 1089 (s), 1120 (s), 1147 (s), 1163 (s), 1213 (w), 1253 (w), 1284 (w), 1367 (m), 1435 (m), 1558 (w), 1573 (w), 1595 (m), 2875 (w), 3093 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 703 ([C₃₅H₂₅³⁷Cl³⁵CIN₃O₅S₂]⁺, 6), 701 ([C₃₅H₂₅³⁵Cl³⁵CIN₃O₅S₂]⁺, 12), 694 ([C₃₅H₃₂³⁷Cl³⁵CIN₃O₆S]⁺, 7), 692 ([C₃₅H₃₂³⁵Cl³⁵CIN₃O₆S]⁺, 10), 393 (12), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 26), 92 (26), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (34), 59 ([C₃H₇O]⁺, 18).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₄₂H₃₉³⁷Cl³⁵CIN₃O₈S₂+H)⁺: 850.1599; **Gef.:** 850.1607; **ber. für (C₄₂H₃₉³⁵Cl³⁵CIN₃O₈S₂+H)⁺:** 848.1629; **Gef.:** 848.1625.

1,3-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)benzol (12p)



Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 250 mg (0.36 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 220 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.47.

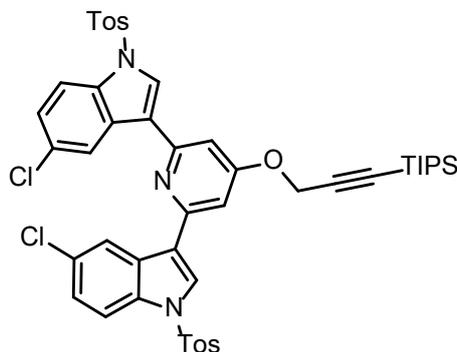
¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.37 (s, 6 H), 7.38–7.48 (m, 6 H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1 H), 7.72–7.80 (m, 2 H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 7.96–8.02 (m, 4 H), 8.02–8.06 (m, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.15 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.7 (CH₃), 116.1 (C_{quart}), 120.8 (CH), 123.7 (C_{quart}), 125.9 (CH), 126.2 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.1 (CH), 130.3 (CH), 130.6 (CH), 131.0 (CH), 131.3 (C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 690 (w), 702 (m), 756 (w), 771 (w), 790 (m), 810 (w), 869 (w), 962 (w), 1012 (w), 1035 (w), 1070 (w), 1089 (m), 1114 (m), 1139 (m), 1147 (m), 1174 (m), 1188 (w), 1228 (w), 1292 (w), 1371 (w), 1438 (w), 1597 (w), 2854 (w), 2868 (w), 2924 (w), 2953 (w). **MS (ESI, *m/z* (%)):** 704 ([³⁷Cl³⁵ClIM+NH₄]⁺, 88), 702 ([³⁵Cl³⁵ClIM+NH₄]⁺, 100), 685 ([³⁷Cl³⁵ClIM+H]⁺, 47), 687 ([³⁵Cl³⁵ClIM+H]⁺, 63).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₆H₂₆³⁷Cl³⁵ClN₂O₄S₂+H)⁺: 678.0754; **Gef.:** 678.0757; **ber. für (C₃₆H₂₆³⁵Cl³⁵ClN₂O₄S₂+H)⁺:** 685.0784; **Gef.:** 685.0780.

3,3'-(4-((3-(Triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12q)



12q
[897.01]
C₄₇H₄₇Cl₂N₃O₅S₂Si

Die Synthese verlief nach **AS3**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 403 mg (0.45 mmol, 90 %) eines beigeen Feststoffes.

Smp.: 110 °C.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.50.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 1.01 (s, 21 H), 2.35 (s, 6 H), 5.18 (s, 2 H), 7.37–7.47 (m, 6 H), 7.64 (s, 2 H), 7.96–8.04 (m, 4 H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.52 (s, 2 H), 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 11.8 (CH), 18.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), 57.4 (CH₂), 90.3 (C_{quart}), 102.7 (C_{quart}), 107.8 (CH), 115.7 (CH), 122.8 (C_{quart}), 123.3 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 130.4 (C_{quart}), 130.9 (CH), 131.2 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}), 166.0 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 742 (w), 804 (m), 839 (w), 879 (w), 968 (w), 995 (w), 1008 (w), 1024 (w), 1055 (w), 1091 (m), 1120 (m), 1147 (m), 1163 (m), 1284 (w), 1375 (w), 1436 (w), 1560 (w), 1577 (w), 1595 (w), 2864 (w), 2941 (w).

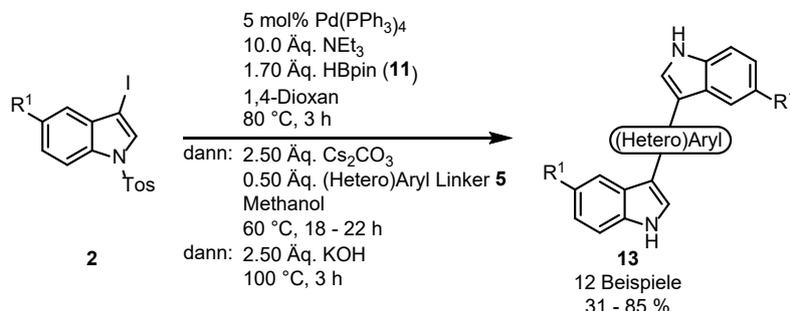
MS (EI, *m/z* (%)): 897 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 7), 895 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 6), 854 ([C₄₄H₄₀³⁷Cl³⁵ClN₃O₅S₂Si]⁺, 4), 852 ([C₄₄H₄₀³⁵Cl³⁵ClN₃O₅S₂Si]⁺, 5), 455 (19), 454 (15), 453 (50), 325 (16), 291 (23), 279 (68), 277 (43), 199 (24), 183 (25), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 70), 153 (87), 111 (39), 97 (44), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 83 (48), 65 (25), 59 (25).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₄₇H₄₇³⁷Cl³⁵ClN₃O₅S₂Si+H)⁺: 898.2147; **Gef.:** 898.2151; **ber. für (C₄₇H₄₇³⁵Cl³⁵ClN₃O₅S₂Si+H)⁺:** 896.2176; **Gef.:** 896.2165.

Anal ber. für $C_{47}H_{47}Cl_2N_3O_5S_2Si$ [897.0]: C 62.93, H 5.28, N 4.68, S 7.15; **Gef.:** C 63.13, H 5.50, N 4.54, S 7.02.

6.4 Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13

6.4.1 Allgemeine Synthesevorschrift 4 (AS4) zur Darstellung von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen 13^[106, 109]



Schema 106: Allgemeine Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13**.

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden das entsprechende 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol **2** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 0.057 g Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (5 mol%, 0.05 mmol, 0.05 Äq.) in 5.0 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast, bevor 1.40 mL trockenes Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.25 mL HBpin (**11**) (1.70 mmol, 1.70 Äq.) zugegeben wurden. Der Reaktionsansatz wurde auf 80 °C Badtemperatur erwärmt und 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde der Ansatz auf RT abgekühlt, bevor 7.0 mL Methanol zugegeben wurden. Anschließend wurden 814 mg Cäsiumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und der entsprechende dihalogenierte (hetero)cyclische Linker **5** (0.50 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben, bevor der Reaktionsansatz auf 60 °C Badtemperatur erwärmt und 18 - 22 h lang gerührt wurde. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt, bevor 140 mg Kaliumhydroxid (2.50 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt (**Schema 106**). Nach abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch an Celite[®] adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 %, 100:1:1). Die erhaltenen Feststoffe wurden zur weiteren Reinigung mit *n*-Hexan überschichtet und mit Ultraschall bestrahlt. Der Überstand wurde entfernt und die Feststoffe im Hochvakuum getrocknet. Die experimentellen Details sind in Tabelle 30 aufgeführt.

Tabelle 30: Experimentelle Details zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via AS4.

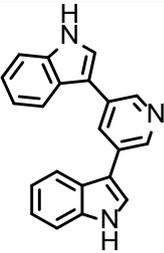
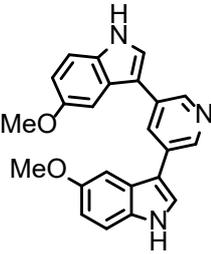
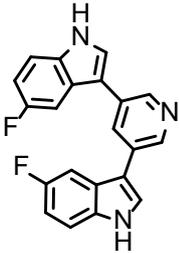
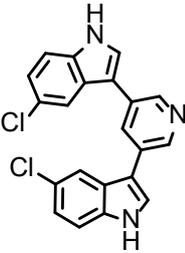
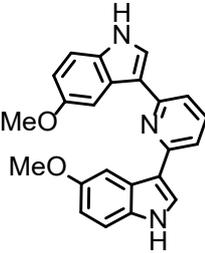
Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl	Bisindol 13	Ausbeute
		Linker 5 [mg] (mmol)		[mg] (mmol, %)
1^a	397 mg (1.00 mmol) 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2a)	118 mg (0.50 mmol) 3,5-Dibrompyridin (5b)		67 mg (0.22 mmol, 43 %) von 13a
2^a	427 mg (1.00 mmol) 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	118 mg (0.50 mmol) 3,5-Dibrompyridin (5b)		119 mg (0.32 mmol, 64 %) von 13b
3^a	415 mg (1.00 mmol) 5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	118 mg (0.50 mmol) 3,5-Dibrompyridin (5b)		121 mg (0.35 mmol, 70 %) von 13c
4	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	118 mg (0.50 mmol) 3,5-Dibrompyridin (5b)		62 mg (0.16 mmol, 33 %) von 13d
5	427 mg (1.00 mmol) 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	118 mg (0.50 mmol) 2,6-Dibrompyridin (5a)		142 mg (0.38 mmol, 77 %) von 13e

Tabelle 30: Experimentelle Details zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via AS4.

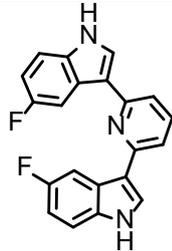
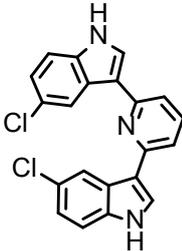
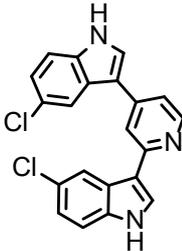
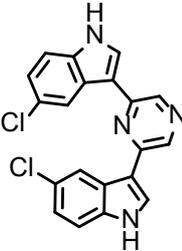
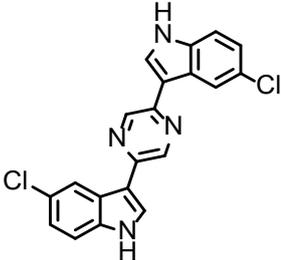
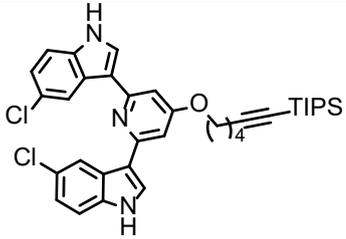
Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl	Bisindol 13	Ausbeute [mg] (mmol, %)
		Linker 5 [mg] (mmol)		
6	415 mg (1.00 mmol) 5-Fluor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2c)	118 mg (0.50 mmol) 2,6- Dibrompyridin (5a)		140 mg (0.41 mmol, 81 %) von 13f
7	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	118 mg (0.50 mmol) 2,6- Dibrompyridin (5a)		156 mg (0.41 mmol, 82 %) von 13g
8	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	118 mg (0.50 mmol) 2,4- Dibrompyridin (5c)		160 mg (0.42 mmol, 85 %) von 13h
9^b	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	119 mg (0.35 mmol) 2,6- Diiodpyrazin (5d)		106 mg (0.28 mmol, 79 %) von 13i
10	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	119 mg (0.50 mmol) 2,5- Dibrompyrazin (5e)		126 mg (0.33 mmol, 66 %) von 13j

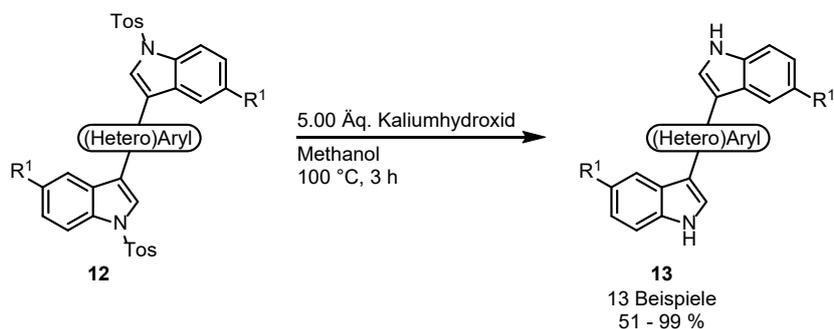
Tabelle 30: Experimentelle Details zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via AS4.

Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	(Hetero)Aryl	Bisindol 13	Ausbeute
		Linker 5 [mg] (mmol)		[mg] (mmol, %)
11	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)	244 mg (0.50 mmol) 2,6- Dibrom-4-((6- (TIPS)hex-5-in-1- yl)oxy)pyridin (10h)		97 mg (0.15 mmol, 31 %) von 13k
		431 mg (1.00 mmol) 5- Chlor-3-iod-1-tosyl- 1 <i>H</i> -indol (2d)		

^a Lösungsmittel Suzuki-Kupplung: 3.0 mL Wasser, Lösungsmittel Entschützung: 4.0 mL Methanol;

^b Ansatzgröße: 0.70 mmol bezogen auf **2d**.

6.4.2 Allgemeine Synthesevorschrift 5 (AS5) zur Darstellung von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13**



Schema 107: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** nach AS5.

In einem Schlenkrohr (100 mL) mit Magnetrührstab wurden das entsprechende *N*-Tosylgeschützte Bisindol **12** und fein gemörstertes Kaliumhydroxid (5.00 Äq.) in Methanol vorgelegt. Die Suspension wurde bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt (**Schema 107**). Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Lösung auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1). Die erhaltenen Feststoffe wurden im Hochvakuum getrocknet. Die experimentellen Details sind in **Tabelle 31** aufgeführt.

Tabelle 31: Experimentelle Details zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via AS5.

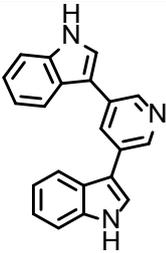
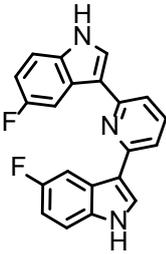
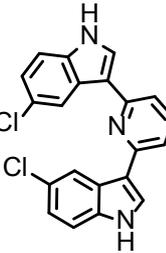
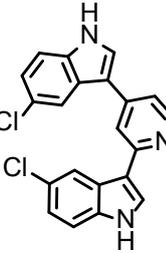
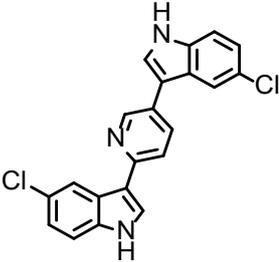
Eintrag	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 12 [mg] (mmol)	KOH [mg] (mmol)	MeOH [mL]	Bisindol 13	Ausbeute [mg] (mmol, %)
1	91 mg (0.14 mmol) von 12b	37 mg (0.66 mmol)	10 mL		44 mg (0.14 mmol, 99 %) von 13a
2	256 mg (0.39 mmol) von 12a	109 mg (1.95 mmol)	15 mL		101 mg (0.29 mmol, 75 %) von 13f
3	137 mg (0.20 mmol) von 12e	56 mg (1.00 mmol)	10 mL		64 mg (0.16 mmol, 85 %) von 13g
4	90 mg (0.13 mmol) von 12g	37 mg (0.65 mmol)	10 mL		42 mg (0.11 mmol, 86 %) von 13h
5	35 mg (0.05 mmol) von 12f	14 mg (0.25 mmol)	10 mL		11 mg (0.03 mmol, 58 %) von 13m

Tabelle 31: Experimentelle Details zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via AS5.

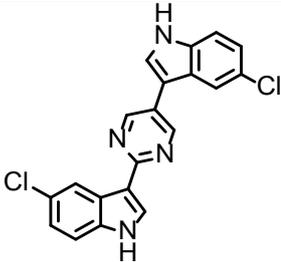
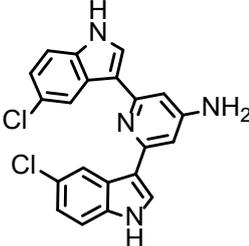
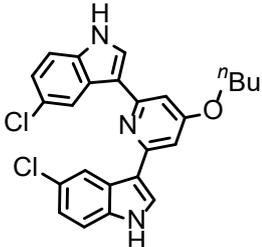
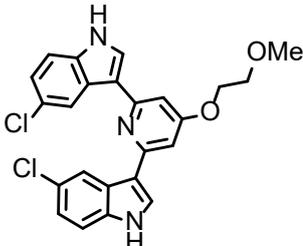
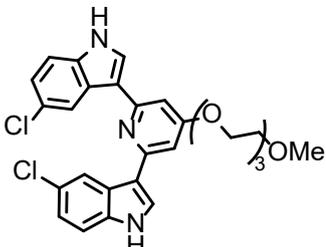
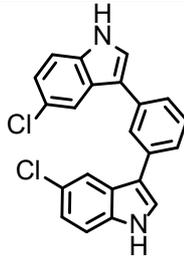
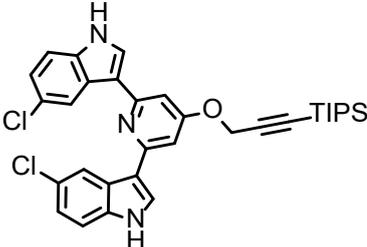
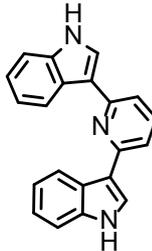
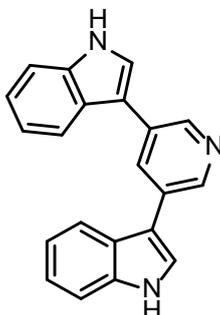
Eintrag	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 12 [mg] (mmol)	KOH [mg] (mmol)	MeOH [mL]	Bisindol 13	Ausbeute [mg] (mmol, %)
6	154 mg (0.22 mmol) von 12h	62 mg (1.10 mmol)	10 mL		43 mg (0.11 mmol, 51 %) von 13n
7	156 mg (0.22 mmol) von 12j	62 mg (1.10 mmol)	10 mL		67 mg (0.17 mmol, 77 %) von 13o
8	125 mg (0.17 mmol) von 12i	48 mg (0.85 mmol)	10 mL		46 mg (0.11 mmol, 62 %) von 13p
9	138 mg (0.18 mmol) von 12m	50 mg (0.90 mmol)	10 mL		47 mg (0.10 mmol, 57 %) von 13q
10	179 mg (0.21 mmol) von 12o	62 mg (1.10 mmol)	10 mL		105 mg (0.19 mmol, 93 %) von 13r

Tabelle 31: Experimentelle Details zur Synthese von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen **13** via AS5.

Eintrag	<i>N</i> -Tosyl Bisindol 12 [mg] (mmol)	KOH [mg] (mmol)	MeOH [mL]	Bisindol 13	Ausbeute [mg] (mmol, %)
11	130 mg (0.19 mmol) von 12p	53 mg (0.95 mmol)	25 mL		57 mg (0.15 mmol, 81 %) von 13s
12	158 mg (0.18 mmol) von 12q	50 mg (0.90 mmol)	10 mL		94 mg (0.16 mmol, 90 %) von 13t
13	217 mg (0.35 mmol) von 12c	101 mg (1.80 mmol)	10 mL		100 mg (0.32 mmol, 93 %) von 13u

6.4.3 Spektroskopische Daten

3,5-Di(1*H*-indol-3-yl)pyridin (13a)



13a

[309.37]
C₂₁H₁₅N₃

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 67 mg (0.22 mmol, 43 %) eines beigen Feststoffes.

Die Synthese nach **AS5** ergab 44 mg (0.14 mmol, 99 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 321 °C (Zersetzung).

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.36.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.03–7.33 (m, 4 H), 7.43–7.62 (m, 2 H), 7.81–8.03 (m, 4 H), 8.28 (t, *J* = 2.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 11.55 (s, 2 H).

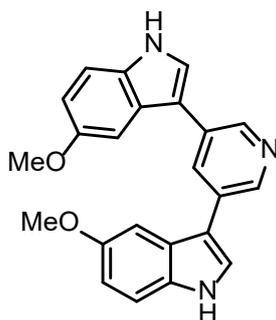
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): 112.2 (CH), 112.4 (C_{quart}), 118.9 (CH), 120.1 (CH), 121.8 (CH), 124.5 (CH), 125.0 (C_{quart}), 130.7 (CH), 131.8 (C_{quart}), 137.0 (C_{quart}), 144.3 (CH).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (w), 640 (w), 667 (w), 719 (s), 744 (s), 821 (w), 893 (w), 1006 (w), 1033 (w), 1056 (w), 1093 (m), 1151 (w), 1188 (w), 1242 (w), 1251 (w), 1334 (w), 1344 (w), 1361 (w), 1419 (w), 1456 (m), 1485 (w), 1531 (w), 1595 (w), 1645 (w), 1788 (w), 3030 (w), 3057 (w), 3109 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 310 ([M+H]⁺, 22), 309 ([M]⁺, 100), 155 ([C₁₀H₇N₂]⁺, 10), 154 ([C₁₁H₈N]⁺, 12), 149 (14), 141 ([C₁₀H₇N]⁺, 10), 140 (13), 127 ([C₉H₅N]⁺, 13), 113 (14), 111 (10), 99 (10), 97 (16), 85 (19), 83 (17), 73 (14), 71 (23), 69 (16), 57 (34), 55 (22).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (¹²C₂₀¹³CH₁₅N₃+H)⁺: 311.1373; **Gef.:** 311.1371; **ber. für (C₂₁H₁₅N₃+H)⁺:** 310.1339; **Gef.:** 310.1342.

3,5-Bis(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin (13b)



13b

[369.42]
C₂₃H₁₉N₃O₂

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 119 mg (0.32 mmol, 64 %) eines beigen Feststoffes.

Smp.: 219 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.37.

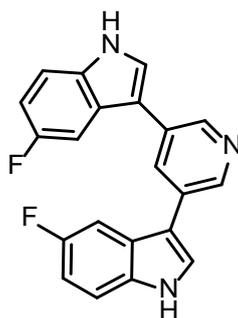
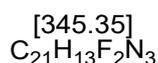
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 3.82 (s, 6 H), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2 H), 7.35–7.51 (m, 4 H), 7.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.25 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 11.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 55.4 (CH₃), 100.7 (CH), 111.6 (CH), 112.1 (C_{quart}), 112.8 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (C_{quart}), 130.2 (CH), 131.8 (C_{quart}), 132.0 (C_{quart}), 143.9 (CH), 154.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 619 (m), 632 (m), 688 (w), 715 (w), 729 (w), 754 (w), 796 (m), 825 (w), 916 (w), 966 (w), 1028 (m), 1037 (s), 1076 (m), 1211 (m), 1280 (w), 1404 (w), 1435 (w), 1506 (m), 1589 (w), 2358 (w), 2363 (w), 2885 (m), 2972 (m), 2987 (m), 3687 (m), 3722 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 370 ([M+H]⁺, 26), 369 ([M]⁺, 100), 326 (13), 184 ([C₁₂H₁₀NO]⁺, 15), 177 (12), 163 (13), 155 ([C₁₁H₈O]⁺, 14), 141 (26).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₃H₁₉N₃O₂+H)⁺: 370.1550; **Gef.:** 370.1551.

3,5-Bis(5-fluor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (13c)**13c**

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 22 h. Das ergab 121 mg (0.35 mmol, 70 %) eines gelborangen Feststoffes.

Smp.: 287 °C (Zersetzung).

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.38.

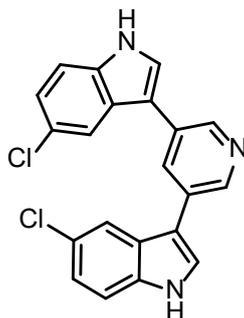
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 7.05 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 2 H), 7.64 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 2 H), 8.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 8.20 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H), 11.66 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 103.8 (d, $J = 23.9$ Hz, CH), 110.0 (d, $J = 25.9$ Hz, CH), 112.6 (d, $J = 4.6$ Hz, C_{quart}), 113.2 (d, $J = 9.8$ Hz, CH), 125.1 (d, $J = 9.9$ Hz, C_{quart}), 126.6 (CH), 130.5 (CH), 133.6 (C_{quart}), 144.3 (CH), 156.1 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 732 (s), 771 (m), 794 (s), 810 (s), 831 (m), 931 (m), 972 (w), 1018 (w), 1091 (m), 1118 (m), 1141 (w), 1166 (m), 1232 (w), 1348 (w), 1417 (w), 1440 (m), 1456 (s), 1483 (s), 1525 (w), 1593 (m), 2711 (w), 2852 (w), 2873 (w), 2926 (w), 3043 (w), 3406 (w), 3421 (w), 3446 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₁H₁₃F₂N₃+H)⁺: 346.1151; Gef.: 346.1155.

3,5-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin (13d)



13d
[378.25]
 $C_{21}H_{13}Cl_2N_3$

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 62 mg (0.16 mmol, 33 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 270 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.16.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.21 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 8.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.23 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 11.77 (s, 2 H).

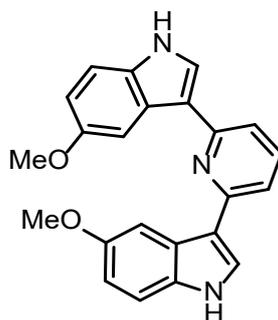
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 112.2 (C_{quart}), 113.7 (CH), 118.0 (CH), 121.8 (CH), 124.7 (C_{quart}), 126.0 (C_{quart}), 126.3 (CH), 130.8 (CH), 131.1 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 144.6 (CH).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 653 (s), 678 (s), 704 (m), 746 (w), 769 (s), 785 (m), 798 (s), 817 (m), 854 (w), 879 (w), 889 (m), 960 (w), 1006 (w), 1031 (w), 1066 (w), 1114 (w), 1138 (w), 1147 (w), 1240 (w), 1284 (w), 1323 (w), 1400 (w), 1427 (w), 1452 (m), 1489 (w), 1533 (w), 1591 (m), 1618 (w), 2628 (w), 2713 (w), 2846 (w), 3010 (w), 3062 (w), 3120 (w), 3431 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 380 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 65), 378 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 100).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₁H₁₃³⁷Cl³⁵ClN₃+H)⁺: 380.0530, **Gef.:** 380.0534; ber. für (C₂₁H₁₃³⁵Cl³⁵ClN₃+H)⁺: 378.0560, **Gef.:** 378.0562.

2,6-Bis(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin (13e)



13e

[369.42]
C₂₃H₁₉N₃O₂

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 17 h. Das ergab 142 mg (0.38 mmol, 77 %) eines blaugelben Feststoffes.

Smp.: 149 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.51.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 3.67 (s, 6 H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 11.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H).

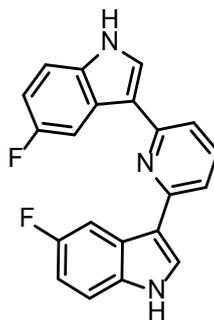
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 55.8 (CH₃), 104.9 (CH), 113.0 (CH), 113.1 (CH), 116.6 (CH), 118.2 (C_{quart}), 126.4 (CH), 127.4 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 137.3 (CH), 155.8 (C_{quart}), 156.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 659 (m), 725 (m), 792 (s), 852 (w), 916 (m), 1029 (m), 1097 (w), 1124 (m), 1139 (m), 1161 (m), 1176 (m), 1209 (m), 1238 (w), 1263 (m), 1436 (m), 1450 (s), 1481 (s), 1533 (m), 1562 (m), 1585 (m), 1622 (w), 2829 (w), 2933 (w), 3197 (w), 3392 (w).

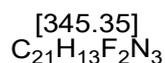
MS (EI, m/z (%)): 370 ([M+H]⁺, 25), 369 ([M]⁺, 100), 368 ([M-H]⁺, 77), 340 ([C₂₂H₁₇N₂O₂]⁺, 18), 338 ([C₂₃H₁₆N₃O]⁺, 18), 325 (17), 310 ([C₂₁H₁₄N₂O]⁺, 16), 277 (12), 224 (26), 223 (12), 185 ([C₁₁H₉N₂O]⁺, 21), 181 (16), 147 (12), 141 ([C₉H₅N₂]⁺, 26), 133 (11), 128 (13), 127 (26), 114 ([C₈H₅N]⁺, 11), 113 ([C₈H₄N]⁺, 13).

Analyse ber. für C₂₃H₁₉N₃O₂ [369.4]: C 74.78, H 5.18, N 11.37; **Gef.:** C 74.55, H 5.34, N 11.08.

2,6-Bis(5-fluor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (13f)



13f



Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 140 mg (0.41 mmol, 81 %) eines orangen Feststoffes.

Die Synthese nach **AS5** ergab 101 mg (0.29 mmol, 75 %) eines blassgelben Feststoffes.

Smp.: 228 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.54.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.03 (td, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 2 H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 8.23 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 2 H), 11.63 (s, 2 H).

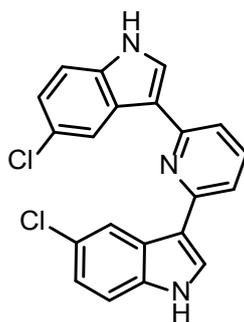
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 106.2 (d, *J* = 24.5 Hz, CH), 109.9 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 112.9 (d, *J* = 9.9 Hz, CH), 116.0 (CH), 116.3 (d, *J* = 4.8 Hz, C_{quart}), 125.6 (d, *J* = 10.8 Hz, C_{quart}), 127.6 (CH), 133.8 (CH), 136.9 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}), 157.7 (d, *J* = 231.8 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (m), 659 (m), 686 (w), 731 (m), 788 (s), 833 (m), 875 (m), 923 (m), 972 (w), 987 (w), 1024 (w), 1091 (m), 1118 (m), 1165 (m), 1224 (w), 1257 (w), 1296 (w), 1327 (w), 1348 (w), 1386 (w), 1417 (w), 1456 (s), 1479 (m), 1533 (m), 1591 (m), 2357 (w), 2852 (w), 2922 (w), 3053 (w), 3390 (m), 3410 (m).

MS (EI, m/z (%)): 345 ([M]⁺, 22), 263 (12), 212 ([C₁₃H₉FN₂]⁺, 100), 211 ([C₁₂H₈FN₂]⁺, 79), 184 ([C₁₂H₇FN]⁺, 42), 183 ([C₁₂H₆FN]⁺, 67), 85 (30), 83 (28), 71 (35), 57 (54).

Anal. ber. für C₂₁H₁₃F₂N₃ [345.4]: C 73.04, H 3.79, N 12.17; **Gef.:** C 73.06, H 4.03, N 11.94.

2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (13g)^[109]



13g
[378.25]
C₂₁H₁₃Cl₂N₃

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 156 mg (0.41 mmol, 82 %) eines orangen Feststoffes.

Die Synthese nach **AS5** ergab 64 mg (0.16 mmol, 85 %) eines blassgelben Feststoffes.

Smp.: 250 °C (Lit.: 241 °C).

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.49.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.19 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2 H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.70–7.84 (m, 1 H), 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 8.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 11.72 (s, 2 H).

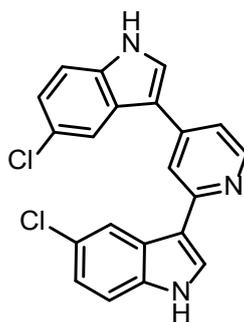
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 113.2 (CH), 115.8 (C_{quart}), 116.1 (CH), 120.6 (CH), 121.6 (CH), 124.7 (C_{quart}), 126.3 (C_{quart}), 127.1 (CH), 135.4 (C_{quart}), 136.7 (CH), 154.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 648 (m), 680 (w), 732 (m), 788 (s), 810 (m), 831 (w), 866 (m), 893 (m), 987 (w), 1010 (m), 1028 (m), 1051 (s), 1074 (s), 1107 (m), 1128 (w), 1155 (w), 1166 (m), 1290 (w), 1321 (w), 1382 (m), 1409 (m), 1448 (m), 1533 (m), 1556 (w), 1570 (w), 1587 (w), 2362 (w), 2900 (m), 2972 (m), 2985 (m), 3369 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 381 ([³⁷Cl³⁷ClM]⁺, 10), 380 ([³⁷Cl³⁵ClM+H]⁺, 15), 379 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 58), 378 ([³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺, 36), 377 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 100), 376 (26), 341 ([C₂₁H₁₂³⁵ClN₃]⁺, 12), 306 ([C₂₁H₁₁N₃]⁺, 10), 153 ([C₁₀H₅N₂]⁺, 30), 140 ([C₁₀H₆N]⁺, 26), 139 ([C₁₀H₅N]⁺, 16), 126 ([C₁₀H₆]⁺, 17).

Anal. ber. für C₂₁H₁₃Cl₂N₃ [378.3]: C 66.68, H 3.46, N 11.11; **Gef.:** C 66.42, H 3.65, N 10.85.

3,3'-(Pyridin-2,4-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13h)



13h
[378.26]
C₂₁H₁₃Cl₂N₃

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 160 mg (0.42 mmol, 85 %) eines gelben Feststoffes.

Die Synthese nach **AS5** ergab 42 mg (0.11 mmol, 86 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 260 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.41.

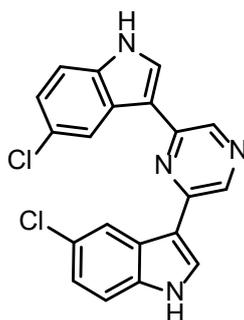
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.17 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.43–7.61 (m, 3 H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.56–8.66 (m, 2 H), 11.72 (s, 1 H), 11.89 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 113.2 (CH), 113.8 (CH), 115.3 (C_{quart}), 115.9 (CH), 117.3 (CH), 118.5 (C_{quart}), 121.1 (CH), 121.6 (CH), 121.9 (CH), 124.5 (C_{quart}), 125.0 (C_{quart}), 125.8 (C_{quart}), 126.6 (C_{quart}), 127.6 (CH), 135.4 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 142.7 (C_{quart}), 149.6 (CH), 155.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 630 (w), 667 (m), 713 (w), 758 (w), 767 (m), 800 (s), 831 (w), 852 (w), 889 (m), 933 (w), 968 (w), 997 (w), 1062 (w), 1099 (w), 1114 (w), 1228 (w), 1246 (w), 1284 (w), 1327 (w), 1346 (w), 1386 (w), 1421 (w), 1444 (m), 1454 (m), 1519 (w), 1546 (w), 1571 (w), 1597 (s), 2841 (w), 2929 (w), 3030 (w), 3122 (w), 3147 (w), 3442 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 380 ([³⁷Cl³⁵Cl¹³CM]⁺, 19), 379 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 63), 378 ([³⁵Cl³⁵Cl¹³CM]⁺, 57), 377 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 100), 376 (68), 342 ([C₂₁H₁₃ClN₃]⁺, 20), 341 (17), 306 ([C₂₁H₁₂N₃]⁺, 14), 305 (12), 278 (21), 277 (49), 199 (16), 172 (15), 171 (52), 157 (13), 153 ([C₁₁H₇N]⁺, 23), 140 (33), 139 (22), 113 (13), 112 (13).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₁H₁₃³⁵Cl³⁵ClN₃+H)⁺: 378.0560; **Gef.:** 378.0565.

2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrazin (13i)^[109]**13i**[379.24]
 $C_{20}H_{12}Cl_2N_4$

Die Synthese verlief nach **AS4**, umgerechnet auf eine Ansatzgröße von 0.70 mmol bezogen auf 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2d**). Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 106 mg (0.28 mmol, 79 %) eines beigen Feststoffes.

Smp.: 282 °C (Lit.: 253 °C).

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.42.

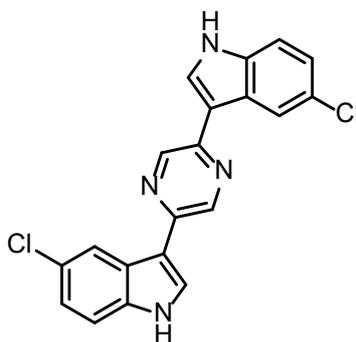
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 7.23 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 8.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 8.88 (s, 2 H), 11.89-11.98 (m, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 112.6 (C_{quart}), 113.6 (CH), 119.4 (CH), 121.6 (CH), 124.4 (C_{quart}), 125.9 (C_{quart}), 127.7 (CH), 135.0 (C_{quart}), 137.1 (CH), 148.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 630 (w), 688 (m), 711 (w), 746 (w), 771 (m), 794 (s), 823 (w), 875 (m), 891 (m), 968 (w), 1004 (w), 1062 (w), 197 (w), 1114 (w), 1143 (m), 1163 (m), 1230 (w), 1282 (w), 1323 (w), 1367 (w), 1406 (w), 1440 (m), 1481 (w), 1516 (m), 1533 (m), 1583 (w), 2738 (w), 2883 (w), 2910 (w), 2968 (w), 3116 (w), 3415 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 379 ([M]⁺, 100).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₀H₁₂³⁵Cl³⁵ClN₄+H)⁺: 379.0512; **Gef.:** 379.0513.

2,5-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrazin (13j)^[109]**13j**[379.24]
 $C_{20}H_{12}Cl_2N_4$

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 20 h. Das ergab 126 mg (0.33 mmol, 66 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 326 °C (Lit.: 278 °C).

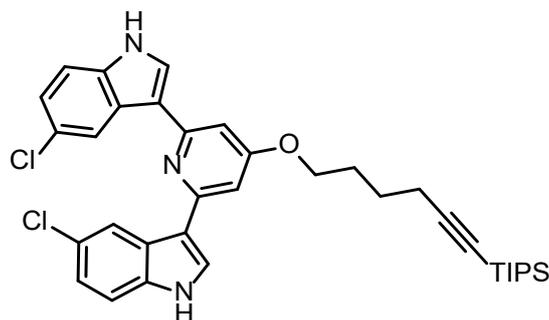
R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.27.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 2 H), 8.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 2 H), 8.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 9.19 (s, 2 H), 11.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 150 MHz): δ 112.4 (C_{quart}), 113.5 (CH), 120.7 (CH), 122.0 (CH), 124.8 (C_{quart}), 126.3 (C_{quart}), 127.1 (CH), 135.4 (C_{quart}), 140.1 (CH), 146.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 642 (w), 711 (m), 748 (w), 786 (m), 800 (s), 825 (w), 875 (m), 893 (m), 910 (w), 937 (w), 977 (m), 1012 (w), 1031 (m), 1062 (w), 1109 (w), 1128 (m), 1145 (m), 1166 (m), 1188 (w), 1232 (w), 1269 (w), 1319 (w), 1340 (w), 1369 (w), 1431 (m), 1446 (m), 1550 (m), 3120 (w), 3412 (w).

HR-MS (ESI) (m/z) ber. für (C₂₀H₁₂³⁵Cl³⁵ClN₄+H)⁺: 379.0512; **Gef.:** 379.0514.

3,3'-(4-((6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13k)

13k
[630.73]
C₃₆H₄₁Cl₂N₃OSi

Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 19 h. Das ergab 97 mg (0.15 mmol, 31 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 113 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.50.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz): δ 1.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 21 H), 1.69 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2 H), 1.88–1.95 (m, 2 H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 4.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 7.44–7.52 (m, 2 H), 8.20 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 11.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H).

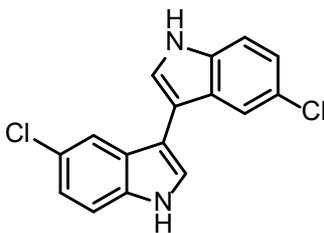
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 10.7 (CH), 18.5 (CH₃), 18.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 66.9 (CH₂), 79.9 (C_{quart}), 102.7 (CH), 109.3 (C_{quart}), 113.2 (CH), 116.0 (C_{quart}), 120.9 (CH), 121.6 (CH), 124.7 (C_{quart}), 126.6 (C_{quart}), 127.4 (CH), 135.4 (C_{quart}), 155.7 (C_{quart}), 165.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 657 (m), 677 (m), 702 (w), 754 (w), 769 (w), 794 (s), 823 (w), 835 (w), 871 (w), 883 (w), 893 (s), 918 (w), 947 (w), 960 (w), 987 (w), 1045 (m), 1058 (m), 1105 (w), 1143 (m), 1170 (w), 1217 (m), 1251 (w), 1278 (w), 1290 (w), 1330 (m), 1369 (w), 1411 (w), 1454 (s), 1535 (w), 1554 (s), 1570 (w), 1593 (s), 1618 (w), 1950 (w), 1961 (w), 2160 (w), 2864 (w), 2941 (w), 3111 (w), 3124 (w), 3153 (w), 3360 (w).

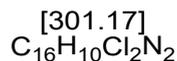
MS (ESI, m/z (%)): 631 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 22), 629 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 22), 588 ([C₃₃H₃₄³⁷Cl³⁵ClN₃OSi]⁺, 69), 586 ([C₃₃H₃₄³⁵Cl³⁵ClN₃OSi]⁺, 86), 508 (12), 506 (16), 450 (13), 436 (13), 192 (26), 151 (24), 149 (58), 121 (60), 93 (100), 79 (40).

Anal. ber. für C₃₆H₄₁Cl₂N₃OSi [630.7]: C 68.55, H 6.55, N 6.66; **Gef.:** C 68.47, H 6.51, N 6.60.

5,5'-Dichlor-1*H*,1'*H*-3,3'-biindol (13l)^[216]



13l



Die Synthese verlief nach **AS4**. Die Reaktionszeit der Suzuki-Kupplung betrug 18 h. Das ergab 150 mg (0.50 mmol, 50 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 199 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:2:1): 0.70.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 11.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H).

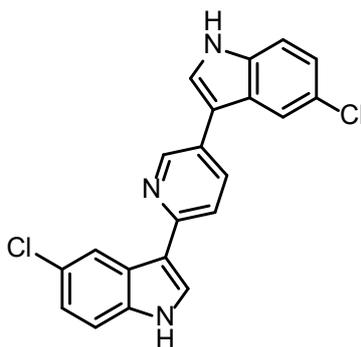
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 108.8 (C_{quart}), 113.2 (CH), 118.4 (CH), 121.3 (CH), 123.7 (C_{quart}), 124.0 (CH), 127.0 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 626 (w), 646 (w), 686 (s), 719 (w), 746 (w), 775 (s), 790 (s), 823 (w), 864 (m), 891 (m), 925 (w), 1014 (w), 1043 (w), 1062 (m), 1097 (m), 1168 (w), 1236 (w), 1251 (w), 1288 (w), 1330 (w), 1350 (w), 1402 (w), 1456 (s), 1566 (w), 1577 (w), 1612 (w), 2866 (w), 2931 (w), 2972 (w), 3417 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 300 ([M]⁺, 100).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₁₆H₁₀³⁷Cl³⁵ClN₂)⁺: 302.0192, **Gef.:** 302.0185; ber. für (C₁₆H₁₀³⁵Cl³⁵ClN₂)⁺: 300.0221, **Gef.:** 300.0213.

3,3'-(Pyridin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13m)



13m

[378.26]
C₂₁H₁₃Cl₂N₃

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 11 mg (0.03 mmol, 58 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 275 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.44.

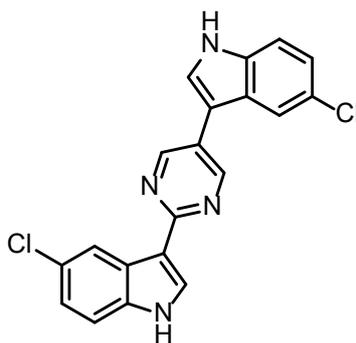
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.17 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 2 H), 7.20 (dd, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.87–7.98 (m, 3 H), 8.06 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 11.69 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 112.5 (CH), 113.3 (CH), 113.6 (CH), 115.1 (C_{quart}), 118.2 (CH), 119.5 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 124.5 (C_{quart}), 124.6 (C_{quart}), 125.5 (CH), 126.0 (C_{quart}), 126.4 (C_{quart}), 127.1 (C_{quart}), 127.1 (CH), 134.0 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 146.7 (CH), 152.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 866 (w), 891 (w), 1014 (m), 1028 (m), 1053 (s), 1099 (w), 1228 (m), 1301 (w), 1382 (w), 1406 (m), 1479 (w), 1504 (w), 1531 (w), 1558 (w), 1687 (w), 1722 (w), 2900 (m), 2972 (s), 2989 (s), 3662 (w).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₁H₁₃³⁷Cl³⁷CIN₃+H)⁺: 380.0530; **Gef.:** 380.0535; **ber. für (C₂₁H₁₃³⁵Cl³⁷CIN₃+H)⁺:** 378.0560; **Gef.:** 378.0563.

3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13n)^[109]



13n
[379.24]
C₂₀H₁₂Cl₂N₄

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 43 mg (0.11 mmol, 51 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 165 °C (Lit.: 266 °C).

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:1:1): 0.27.

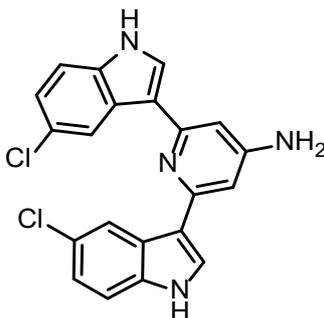
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 9.14 (s, 2 H), 11.80 (s, 1 H), 11.86 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 109.3 (CH), 113.5 (CH), 113.6 (CH), 114.5 (CH), 118.4 (C_{quart}), 121.0 (CH), 121.9 (CH), 121.9 (C_{quart}), 124.7 (C_{quart}), 124.8 (C_{quart}), 125.1 (C_{quart}), 125.7 (C_{quart}), 125.9 (CH), 126.6 (CH), 130.1 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 154.1 (CH), 160.3 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 609 (s), 655 (m), 673 (w), 715 (w), 748 (w), 786 (s), 825 (w), 840 (w), 893 (s), 927 (w), 960 (w), 995 (w), 1028 (w), 1035 (w), 1064 (w), 1072 (w), 1099 (m), 1116 (w), 1132 (s), 1157 (w), 1180 (w), 1222 (w), 1267 (w), 1286 (w), 1301 (m), 1323 (w), 1361 (w), 1379 (w), 1446 (s), 1519 (w), 1541 (s), 2900 (w), 2922 (w), 2968 (w), 2985 (w), 3113 (w), 3269 (w), 3421 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 381 (13), 380 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 66), 379 (22), 378 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 100), 277 (10), 189 (12), 177 ([C₉H₆ClN₂]⁺, 14), 176 (14), 175 ([C₁₀H₆ClN]⁺, 42), 140 (38), 113 (13).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₀H₁₂³⁵Cl³⁷ClN₃+H)⁺: 379.0512; **Gef.:** 379.0514.

2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-4-amin (13o)

13o
[393.27]
C₂₁H₁₄Cl₂N₄

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 67 mg (0.17 mmol, 77 %) eines gelben Feststoffes.

Smp.: 205 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.72.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 5.89 (s, 2 H), 6.82 (s, 2 H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H), 8.36–8.50 (m, 2 H), 11.58 (s, 2 H).

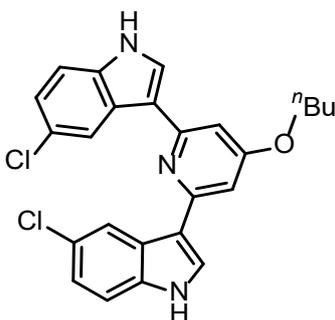
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz): δ 102.1 (CH), 113.3 (CH), 116.5 (C_{quart}), 120.6 (CH), 121.4 (CH), 124.4 (C_{quart}), 126.3 (C_{quart}), 126.5 (CH), 135.4 (C_{quart}), 153.9 (C_{quart}), 155.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 650 (w), 685 (m), 702 (w), 752 (m), 770 (m), 797 (s), 831 (w), 878 (m), 891 (m), 910 (w), 984 (w), 1018 (w), 1103 (m), 1132 (w), 1167 (w), 1229 (w), 1281 (w), 1333 (w), 1383 (w), 1406 (w), 1449 (m), 1485 (w), 1537 (m), 1555 (m), 1598 (s), 1618 (m), 1695 (w), 3127 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 396 ([³⁷Cl³⁷ClM]⁺, 66), 395 ([³⁷Cl³⁵ClM+H]⁺, 22), 394 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 66), 393 ([³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺, 64), 392 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 100), 391 ([³⁵Cl³⁵ClC₂₁H₁₃N₄]⁺, 78), 356 ([³⁵ClC₂₁H₁₃N₄]⁺, 18), 161 (46), 147 (20), 147 (20), 113 (11), 112 (68).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₁H₁₄³⁵Cl³⁷ClN₄+H)⁺: 395.0639; **Gef.:** 395.0641, **ber. für (C₂₁H₁₄³⁵Cl³⁵ClN₄+H)⁺:** 393.0669; **Gef.:** 393.0672.

3,3'-(4-Butoxypyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13p)



13p
[450.36]
C₂₅H₂₁Cl₂N₃O

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 46 mg (0.11 mmol, 62 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 194°C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.57.

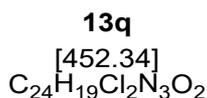
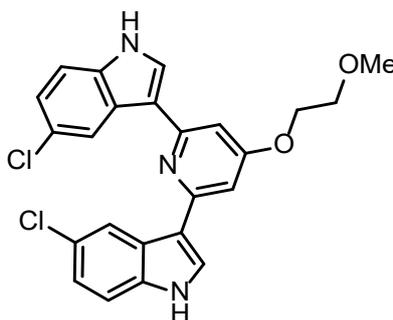
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz): δ 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.50 (h, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.73–1.84 (m, 2 H), 4.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.19 (s, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 8.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 11.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz): δ 13.8 (CH₃), 18.8 (CH₂), 30.7 (CH₂), 67.2 (CH₂), 102.8 (CH), 113.2 (CH), 116.0 (C_{quart}), 121.0 (CH), 121.7 (CH), 124.8 (C_{quart}), 126.6 (C_{quart}), 127.4 (CH), 135.4 (C_{quart}), 155.7 (C_{quart}), 165.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 604 (w), 683 (w), 768 (w), 799 (m), 835 (w), 851 (w), 883 (w), 891 (w), 997 (w), 1043 (w), 1099 (w), 1111 (w), 1140 (w), 1165 (w), 1217 (w), 1273 (w), 1298 (w), 1375 (w), 1431 (w), 1452 (w), 1593 (m), 2359 (w), 2855 (w), 2868 (w), 2916 (w), 2928 (w), 2951 (w), 3067 (w), 3127 (w), 3156 (w), 3296 (w), 3350 (w), 3474 (w), 3676 (w), 3711 (w), 3828 (w), 3854 (m), 3904 (w), 3964 (w), 3991 (w).

MS (EI, m/z (%)): 452 (15), 451 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 59), 450 (25), 449 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 91), 408 ([C₂₂H₁₄³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 12), 406 ([C₂₂H₁₄³⁵Cl³⁵ClN₃O]⁺, 25), 395 (14), 394 ([C₂₁H₁₂³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 16), 393 (14), 392 ([C₂₁H₁₂³⁵Cl³⁵ClN₃O]⁺, 14), 368 (25), 367 ([C₂₀H₁₃³⁷Cl³⁵ClN₃]⁺, 55), 366 (25), 365 ([C₂₀H₁₃³⁵Cl³⁵ClN₃]⁺, 100), 330 (14), 188 (11), 179 (10), 165 (11), 161 (41), 148 (10).

HR-MS (m/z): ber. für (³⁷Cl³⁵ClM)⁺: 452.1105; Gef.: 452.1107, ber. für (³⁵Cl³⁵ClM)⁺: 450.1134; Gef.: 450.1136.

3,3'-(4-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13q)

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 47 mg (0.10 mmol, 57 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 201°C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.61.

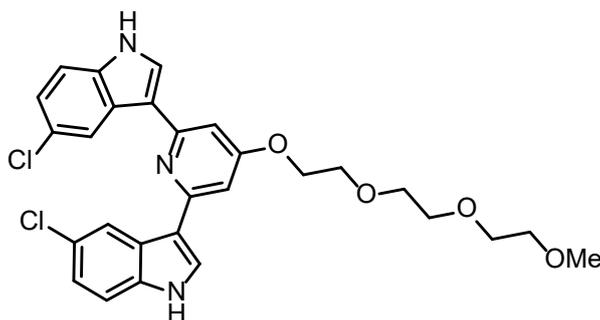
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz): δ 3.35 (s, 3 H), 3.71–3.77 (m, 2 H), 4.30–4.38 (m, 2 H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.22 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 11.71 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz): δ 58.4 (CH₃), 67.0 (CH₂), 70.5 (CH₂), 102.9 (CH), 113.4 (CH), 116.1 (C_{quart}), 121.1 (CH), 121.8 (CH), 124.9 (C_{quart}), 126.7 (C_{quart}), 127.6 (CH), 135.6 (C_{quart}), 155.9 (C_{quart}), 165.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 650 (w), 683 (w), 702 (w), 752 (w), 770 (m), 795 (s), 824 (w), 854 (w), 876 (w), 891 (m), 935 (w), 988 (w), 1032 (w), 1057 (m), 1111 (m), 1167 (w), 1198 (w), 1215 (w), 1263 (w), 1329 (w), 1362 (w), 1381 (w), 1402 (w), 1447 (m), 1533 (w), 1558 (s), 1591 (m), 2812 (w), 2876 (w), 2932 (w), 3057 (w), 3150 (w), 3335 (w), 3120 (w).

MS (EI, m/z (%)): 453 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 30), 452 (16), 451 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 49), 395 ([C₂₁H₁₃³⁷Cl³⁵ClN₃O]⁺, 20), 394 (11), 393 ([C₂₁H₁₃³⁵Cl³⁵ClN₃O]⁺, 35), 368 ([³⁷ClC₂₀H₁₇N₃O₂]⁺, 14), 367 ([C₂₀H₁₃³⁷Cl³⁵ClN₃]⁺, 60), 366 (26), 365 ([C₂₀H₁₃³⁵Cl³⁵ClN₃]⁺, 100), 330 ([C₂₀H₁₃³⁷ClN₃]⁺, 22), 189 (11), 188 (13), 165 (15), 164 (11), 154 (11).

HR-MS (m/z) ber. für (³⁷Cl³⁵ClM)⁺: 454.0898; **Gef.:** 454.0911; **ber. für (³⁵Cl³⁵ClM)⁺:** 452.0927; **Gef.:** 452.0937.

3,3'-(4-(2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (13r)**13r**

[540.44]
 $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_4$

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 105 mg (0.19 mmol, 93 %) eines blassgelben Feststoffes.

Smp.: 266 °C.

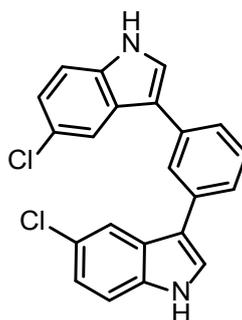
R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1): 0.34.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 3.22 (s, 3 H), 3.40–3.46 (m, 2 H), 3.48–3.54 (m, 2 H), 3.54–3.59 (m, 2 H), 3.63 (dt, $J = 5.1, 2.0$ Hz, 2 H), 3.75–3.90 (m, 2 H), 4.30–4.38 (m, 2 H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2 H), 7.23 (s, 2 H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 8.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 8.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H), 11.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 58.0 (CH₃), 68.8 (CH₂), 69.6 (CH₂), 69.8 (CH₂), 69.8 (CH₂), 70.0 (CH₂), 71.3 (CH₂), 102.7 (CH), 113.2 (CH), 115.9 (C_{quart}), 120.9 (CH), 121.6 (CH), 124.7 (C_{quart}), 126.5 (C_{quart}), 127.4 (CH), 135.4 (C_{quart}), 155.7 (C_{quart}), 165.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (w), 640 (w), 684 (w), 702 (w), 769 (m), 785 (w), 796 (w), 850 (w), 891 (w), 948 (w), 1060 (m), 1101 (s), 1139 (m), 1170 (w), 1219 (w), 1290 (w), 1332 (w), 1346 (w), 1357 (w), 1409 (w), 1446 (m), 1552 (s), 1568 (w), 1591 (s), 2885 (w), 2895 (w), 3236 (w), 3255 (w).

HR-MS (ESI) (m/z) ber. für (C₂₈H₂₇³⁷Cl³⁵ClN₃O₄+H)⁺: 542.1422; **Gef.:** 542.1433; **ber. für (C₂₈H₂₇³⁵Cl³⁵Cl N₃O₄+H)⁺:** 540.1452; **Gef.:** 540.1459.

1,3-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)benzol (13s)

13s
 $C_{22}H_{14}Cl_2N_2$
[377.26]

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 57 mg (0.15 mmol, 81 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 113 °C.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.36.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 600 MHz): δ 7.19 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.55–7.58 (m, 1 H), 7.60–7.63 (m, 2 H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 2 H), 7.93–7.98 (m, 3 H), 10.71 (s, 2 H).

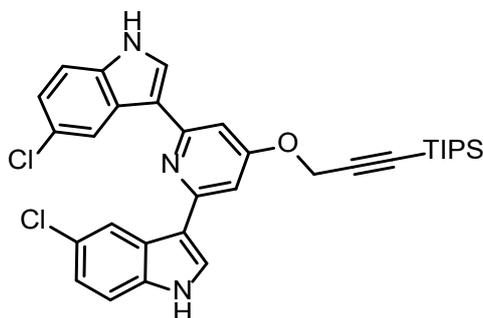
¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 150 MHz): δ 114.2 (CH), 117.9 (C_{quart}), 119.4 (CH), 122.7 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (C_{quart}), 126.6 (CH), 127.7 (C_{quart}), 130.3 (CH), 136.7 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 651 (w), 673 (s), 702 (m), 750 (w), 761 (s), 783 (s), 825 (w), 869 (m), 893 (m), 958 (w), 1020 (w), 1031 (w), 1064 (w), 1105 (s), 1128 (w), 1168 (w), 1236 (w), 1280 (w), 1340 (w), 1415 (w), 1446 (w), 1463 (m), 1545 (w), 1587 (w), 1600 (w), 1645 (w), 1708 (w), 2852 (w), 3385 (m).

MS (EI, *m/z* (%)): 380 (11), 379 (17), 378 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 63), 377 (26), 376 ([³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 100), 341 ([C₂₂H₁₄ClN₂]⁺, 11), 306 ([C₂₂H₁₄N]⁺, 11), 305 (15), 278 ([C₂₁H₁₂N]⁺, 13), 189 (12), 188 (13), 157 (12), 139 (24), 126 (18), 125 (22), 57 (14).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₂H₁₄³⁷Cl³⁵ClN₂+H)⁺: 379.0578; **Gef.:** 379.0581; **ber. für (C₂₂H₁₄³⁵Cl³⁵ClN₂+H)⁺:** 377.0607; **Gef.:** 377.0608.

3,3'-(4-((3-(Triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol)
(13t)



13t

[588.65]
C₃₃H₃₅Cl₂N₃OSi

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 94 mg (0.16 mmol, 90 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 102 °C.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.65.

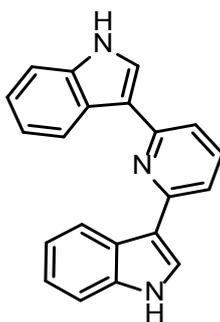
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 0.97 (s, 21 H), 5.11 (s, 2 H), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.27 (s, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 11.71 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 10.5 (CH), 18.3 (CH₃), 56.1 (C_{quart}), 88.5 (C_{quart}), 102.7 (C_{quart}), 103.2 (CH), 113.2 (CH), 115.9 (C_{quart}), 120.8 (CH), 121.6 (CH), 124.8 (C_{quart}), 126.5 (C_{quart}), 127.3 (CH), 135.4 (CH), 155.6 (C_{quart}), 164.0 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 678 (s), 702 (w), 752 (w), 769 (m), 796 (s), 825 (w), 881 (w), 970 (w), 989 (w), 1018 (m), 1047 (s), 1111 (m), 1132 (w), 1166 (w), 1207 (w), 1234 (w), 1274 (w), 1327 (w), 1352 (w), 1382 (w), 1444 (s), 1460 (s), 1537 (m), 1556 (m), 1570 (s), 1591 (s), 2864 (w), 2941 (w), 3398 (w), 3414 (w).

MS (ESI, *m/z* (%)): 590 ([³⁷Cl³⁵ClM+H]⁺, 67), 588 ([³⁵Cl³⁵ClM+H]⁺, 100).

HR-MS (*m/z*) ber. für (C₃₃H₃₅³⁷Cl³⁵ClN₂OSi+H)⁺: 590.1970; Gef.: 590.1986; ber. für (C₃₃H₃₅³⁵Cl³⁵ClN₂OSi+H)⁺: 588.2000; Gef.: 588.2009.

2,6-Di(1*H*-indol-3-yl)pyridin (13u)^[106]**13u**[309.37]
C₂₁H₁₅N₃

Die Synthese verlief nach **AS5**. Das ergab 100 mg (0.32 mmol, 93 %) eines farblosen Feststoffes.

Smp.: 315 °C (Lit.: 297 - 298 °C).

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:2:1): 0.57.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 7.15 (dddd, *J* = 17.6, 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 4 H), 7.45–7.55 (m, 2 H), 7.55–7.67 (m, 2 H), 7.75 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.51 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2 H), 11.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H).

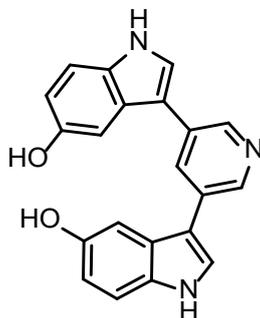
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 111.7 (CH), 115.7 (CH), 116.2 (C_{quart}), 119.7 (CH), 121.2 (CH), 121.5 (CH), 125.3 (C_{quart}), 125.6 (CH), 136.5 (CH), 137.0 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 617 (w), 640 (m), 749 (s), 800 (s), 1008 (m), 1041 (w), 1062 (m), 1093 (m), 1118 (w), 1141 (w), 1157 (w), 1168 (m), 1240 (m), 1263 (w), 1332 (w), 1417 (w), 1537 (m), 1544 (m), 1562 (w), 1593 (m), 3385 (s).

MS (EI, *m/z* (%)): 309 ([M]⁺, 20), 181 (84), 154 ([C₁₀H₆N₂]⁺, 34), 127 ([C₉H₅N]⁺, 98), 113 ([C₉H₅]⁺, 29), 105 (44), 77 ([C₅H₃N]⁺, 51), 57 (74), 55 ([C₃H₅N]⁺, 100).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (¹²C₂₀¹³CH₁₅N₃+H)⁺: 311.1373; **Gef.:** 311.1370; ber. für (C₂₁H₁₅N₃+H)⁺: 310.1339; **Gef.:** 310.1341.

6.4.4 Synthese von 3,3'-(Pyridin-3,5-diyl)bis(1*H*-indol-5-ol) (Scalaridin A) (**14**)^[120, 122, 123]

**14**

[341.37]
C₂₁H₁₅N₃O₂

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 85.0 mg 3,5-Bis(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13b**) (0.230 mmol, 1.00 Äq.) in 2.00 mL Essigsäure vorgelegt. Dann wurden 2.00 mL Bromwasserstoffsäure (48 % aq.) zugegeben und die Suspension bei 120 °C Badtemperatur 16 h lang gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 10.0 mL Ammoniaklösung (25 % aq.) aufgenommen und bei RT 1 h lang gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Ethylacetat). Das ergab 53.0 mg (0.15 mmol, 68 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (Ethylacetat): 0.34.

Smp: 319 °C (Lit.: 319 - 320 °C).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 6.71 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 8.18 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 8.81 (s, 2H), 11.26 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 102.6 (CH), 111.1 (CH), 112.0 (CH), 112.6 (C_{quart}), 124.5 (CH), 125.7 (C_{quart}), 130.0 (CH), 130.6 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 144.5 (CH), 151.1 (C_{quart}).

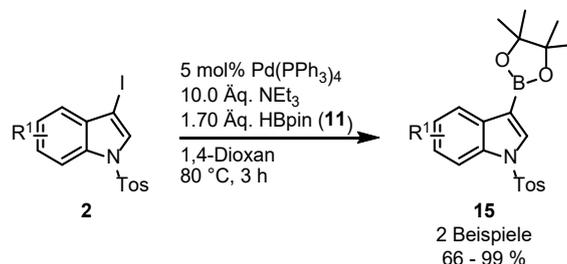
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 621 (w), 640 (m), 657 (w), 680 (m), 709 (m), 736 (s), 750 (w), 773 (m), 794 (s), 835 (w), 856 (w), 879 (w), 935 (w), 974 (w), 1037 (w), 1097 (w), 1120 (s), 1193 (s), 1240 (w), 1274 (m), 1309 (w), 1223 (w), 1382 (w), 1413 (w), 1427 (w), 1469 (m), 1535 (w), 1579 (w), 1593 (w), 1624 (w), 3016 (w), 3041 (w), 3103 (w), 3102 (w), 3286 (w), 3425 (w).

MS (ESI) (*m/z*): 342 (22), 341 ([M]⁺, 100), 312 (14).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₁H₁₅N₃O₂+H)⁺: 342.1237; Gef.: 342.1240.

6.5 Synthese von unsymmetrisch-substituierten Bisindolen 18

6.5.1 Allgemeine Synthesevorschrift 6 (AS6) zur Darstellung von Pinakolyboronsäureestern 15^[85, 106]



Schema 108: Allgemeine Synthese von Pinakolyboronsäureestern **15** mittels Masuda-Borylierung.

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) wurden das entsprechende 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol **2** (1.00 Äq.) und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (5 mol%, 0.05 Äq.) in trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast, bevor trockenes Triethylamin (10.0 Äq.) und HBpin (1.70 Äq.) zugegeben wurden. Der Ansatz wurde auf 80 °C Badtemperatur erwärmt und rührte 3 h lang. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Lösung auf RT abgekühlt und der Ansatz an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Die experimentellen Details sind in Tabelle 32 aufgeführt.

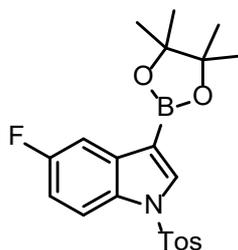
Tabelle 32: Experimentelle Details zur Synthese von Pinakolyboronsäureestern **15**.

Eintrag	Indol 2 [g] (mmol)	Kat. ^a [mg] (mol%)	LM ^b [mL]	Base ^c [mL] (mmol)	HBpin 11 [mL] (mmol)	Ausbeute [g] (mmol, %)
1	1.24 g (3.00 mmol) von 5-Fluor-3-iod-1- tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	173 mg (5 mol%)	30.0 mL	4.20 mL (30.0 mmol)	0.750 mL (5.10 mmol)	0.817 g (1.96 mmol, 66%) von 15a
	2.84 g (6.00 mmol) von 5-Chlor-3-iod-1- tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	346 mg (5 mol%)	60.0 mL	8.40 mL (60.0 mmol)	1.50 mL (10.2 mmol)	2.60 g (6.00 mmol, 99%) von 15b

^aKat. = Katalysator: Pd(PPh₃)₄; ^bLM = Lösungsmittel: 1,4-Dioxan, ^cBase: Triethylamin.

6.5.2 Spektroskopische Daten

5-Fluor-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (15a)



15a
[415.28]
C₂₁H₂₃BFNO₄S

Die Synthese verlief nach **AS6**. Das ergab 0.817 g (1.96 mmol, 66 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 9:1): 0.50.

Smp.: 136 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz) δ 1.29 (s, 12 H), 2.31 (s, 3 H), 7.21 (td, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.34–7.43 (m, 2 H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.90–8.01 (m, 3 H), 8.04 (s, 1 H).

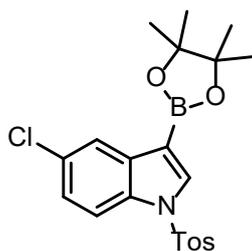
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz) δ 21.0 (CH₃), 24.6 (CH₃), 83.6 (C_{quart}), 107.7 (d, *J* = 23.7 Hz, CH), 112.7 (d, *J* = 25.7 Hz, CH), 114.4 (d, *J* = 9.8 Hz, C_{quart}), 127.0 (CH), 130.4 (CH), 131.0 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 134.2 (d, *J* = 10.4 Hz, CH), 136.5 (CH), 146.0 (C_{quart}), 159.03 (d, *J* = 238.7 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 638 (w), 675 (s), 692 (w), 704 (w), 752 (w), 761 (w), 775 (w), 806 (w), 831 (w), 850 (w), 871 (w), 904 (w), 960 (w), 1037 (m), 1089 (m), 1134 (s), 1166 (m), 1211 (w), 1246 (w), 1274 (w), 1292 (w), 1325 (w), 1338 (w), 1371 (s), 1404 (w), 1440 (w), 1467 (w), 1494 (w), 1548 (w), 1585 (w), 1614 (w), 2926 (w), 2978 (w), 3122 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 416 ([¹³CM]⁺, 15), 415 ([M]⁺, 68), 414 (14), 289 ([C₁₅H₁₂FNO₂S]⁺, 11), 277 (22), 225 (33), 202 (13), 161 (31), 160 (20), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 67), 150 (13), 148 (10), 140 (11), 139 (50), 129 (14), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (20).

Anal. ber. für C₂₁H₂₃BFNO₄S [415.28]: C 60.74, H 5.58, N 3.37, S 7.72; **Gef.:** C 60.99, H 5.67, N 3.38, S 7.59.

5-Chlor-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (15b)



15b
[431.73]
C₂₁H₂₃BClNO₄S

Die Synthese verlief nach **AS6**. Das ergab 2.60 g (6.00 mmol, 99 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (n-Hexan/Aceton 9:1): 0.50.

Smp.: 168 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 1.36 (s, 12 H), 2.37 (s, 3 H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.40–7.48 (m, 2 H), 7.87 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H), 7.93–8.06 (m, 4 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 25.2 (CH₃), 84.6 (C_{quart}), 115.5 (CH), 123.1 (CH), 125.5 (CH), 128.0 (CH), 129.8 (C_{quart}), 131.2 (CH), 134.3 (C_{quart}), 134.6 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 137.2 (CH), 147.0 (C_{quart}).

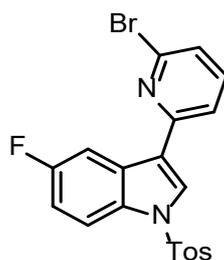
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 692 (m), 702 (m), 727 (s), 775 (m), 806 (m), 856 (m), 877 (w), 950 (w), 974 (w), 1039 (s), 1070 (m), 1087 (s), 1114 (s), 1138 (s), 1161 (s), 1190 (m), 1213 (w), 1242 (w), 1278 (m), 1321 (w), 1371 (m), 1436 (m), 1544 (w), 1571 (w), 1597 (w), 2852 (w), 2924 (w), 2954 (w), 2972 (w).

MS (EI, m/z (%)): 433 ([³⁷ClM]⁺, 25), 431 ([³⁵ClM]⁺, 85), 276 (16), 262 (16), 225 (26), 183 (26), 177 (11), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 79), 149 ([C₈H₄ClN]⁺, 15), 139 (49), 114 ([C₈H₄N]⁺, 22), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (28), 57 (14).

MS (ESI, m/z (%)): 432 ([M+H]⁺, 100), 454 (M+Na)⁺, 93).

HR-MS (ESI) (m/z) ber. für (C₂₁H₂₃B³⁷ClNO₄S+H)⁺: 434.1173; **Gef.:** 434.1175; **ber. für (C₂₁H₂₃B³⁵ClNO₄S+H)⁺:** 432.1203; **Gef.:** 432.1203.

Anal. ber. für C₂₁H₂₃BClNO₄S [431.73]: C 58.42, H 5.37, N 3.24, S 7.43; **Gef.:** C 58.53, H 5.40, N 3.32, S 7.69.

6.5.3 Synthese von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-fluor-1-tosyl-1*H*-indol (**16b**)**16b**

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 415 mg 5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2c**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 57 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.05 mmol, 5 mol%) in 10 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast. Nach der Zugabe von 1.40 mL trockenem Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.25 mL HBpin (**11**) (1.70 mmol, 1.70 Äq.) wurde der Ansatz bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Suspension auf RT abgekühlt und 1.00 mL Wasser, 814 mg Cäsiumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und 283 mg 2-Brom-6-iodpyridin (**5k**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C 18 h lang gerührt. Der Ansatz wurde auf RT gekühlt und die Reaktionsmischung an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Das Produkt wurde zur weiteren Reinigung mit Ethanol überschichtet und mit Ultraschall bestrahlt. Der Überstand wurde entfernt und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das ergab 275 mg (0.62 mmol, 62 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.36.

Smp.: 170 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.33 (s, 3 H), 7.23 (td, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.35–7.41 (m, 2 H), 7.51 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.93–7.98 (m, 2 H), 8.04–8.11 (m, 2 H), 8.25 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H).

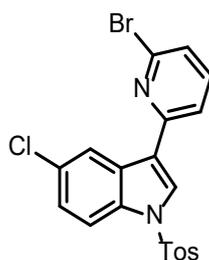
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 109.2 (d, *J* = 25.7 Hz, CH), 114.1 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 115.7 (d, *J* = 9.7 Hz, CH), 120.8 (CH), 121.2 (d, *J* = 4.2 Hz, C_{quart}), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (d, *J* = 10.8 Hz, C_{quart}), 131.1 (CH), 132.8 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 140.5 (CH), 141.9 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 154.5 (C_{quart}), 160.78 (d, *J* = 238.6 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 634 (w), 648 (w), 655 (m), 678 (s), 702 (m), 723 (w), 736 (m), 771 (m), 781 (s), 813 (m), 827 (w), 864 (m), 887 (w), 935 (w), 970 (w), 1014 (m), 1026 (m), 1083 (m), 1120 (m),

1153 (m), 1165 (s), 1195 (m), 1251 (w), 1269 (w), 1298 (w), 1348 (w), 1369 (m), 1396 (w), 1435 (m), 1471 (m), 1544 (w), 1581 (m), 1614 (w), 3041 (w), 3088 (w), 3103 (w).

MS (ESI, m/z (%)): 447 ($[\text{}^{81}\text{BrM}+\text{H}]^+$, 100), 445 ($[\text{}^{79}\text{BrM}+\text{H}]^+$, 94).

HR-MS (m/z): ber. für $(\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{81}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H})^+$: 446.9996; **Gef.:** 447.0007.

6.5.4 Synthese von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol (**16c**)**16c**

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 216 mg 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2d**) (0.50 mmol, 1.00 Äq.) und 28 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.025 mmol, 5 mol%) in 2.5 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast. Nach der Zugabe von 0.70 mL trockenem Triethylamin (5.00 mmol, 10.0 Äq) und 0.12 mL HBpin (**11**) (0.90 mmol, 1.70 Äq.) wurde der Ansatz bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Suspension auf RT abgekühlt und 5.00 mL Wasser, 407 mg Cäsiumcarbonat (1.25 mmol, 2.50 Äq.) und 142 mg 2-Brom-6-iodpyridin (**5k**) (0.50 mmol, 1.00 äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C 18 h lang gerührt. Der Ansatz wurde auf RT gekühlt und die Reaktionsmischung an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Das Produkt wurde zur weiteren Reinigung mit Ethanol überschichtet und mit Ultraschall bestrahlt. Der Überstand wurde entfernt und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das ergab 216 mg (0.47 mmol, 93 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.46.

Smp.: 162 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.35 (s, 3 H), 7.38–7.47 (m, 3 H), 7.54 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1 H), 7.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.95–8.00 (m, 2 H), 8.07 (dd, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 1 H), 8.10 (dd, *J* = 6.1, 0.7 Hz, 1 H), 8.54 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 8.57 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H).

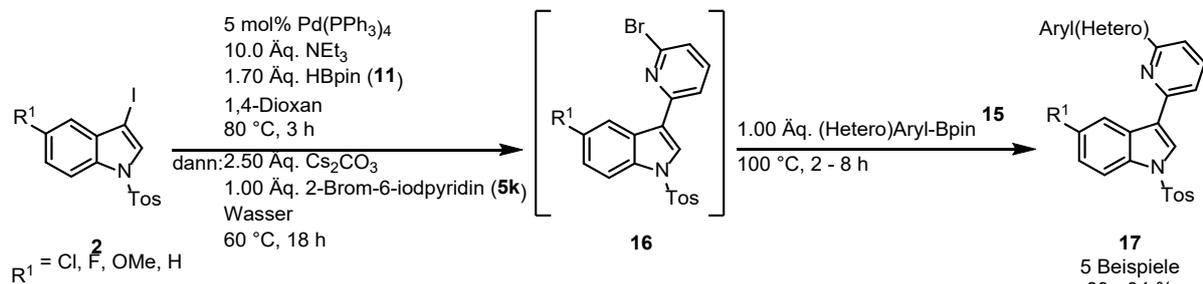
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 115.7 (CH), 120.8 (C_{quart}), 121.0 (CH), 123.2 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (CH), 130.3 (C_{quart}), 130.4 (C_{quart}), 131.2 (CH), 134.8 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 140.6 (CH), 141.9 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 667 (s), 702 (w), 713 (w), 727 (w), 750 (w), 769 (m), 786 (m), 810 (m), 891 (w), 950 (w), 983 (w), 1014 (w), 1014 (w), 1028 (w), 1089 (w), 1111 (s), 1153 (w), 1163 (m), 1273

(w), 1296 (w), 1344 (w), 1371 (w), 1425 (w), 1436 (w), 1450 (w), 1492 (w), 1541 (w), 1581 (w), 3064 (w), 3086 (w), 3099 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₀H₁₄⁸¹BrClN₂O₂S+H)⁺: 462.9701; Gef.: 462.9708; ber. für (C₂₀H₁₄⁷⁹BrClN₂O₂S+H)⁺: 460.9721; Gef.: 460.9731.

6.5.5 Allgemeine Synthesevorschrift 7 (AS7) zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten *N*-Tosyl-geschützten (Bis)Indolen 17



Schema 109: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten *N*-Tosyl-geschützten (Bis)Indolen **17**.

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden das entsprechende 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol **2** (0.50 mmol, 1.00 Äq.) und 28 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.025 mmol, 5 mol%) in 2.5 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast. Nach der Zugabe von 0.70 mL trockenem Triethylamin (5.00 mmol, 10.0 Äq.) und 0.12 mL HBpin (**11**) (0.90 mmol, 1.70 Äq.) wurde der Ansatz bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Suspension auf RT abgekühlt und 5.00 mL Wasser, 407 mg Cäsiumcarbonat (1.25 mmol, 2.50 Äq.) und 142 mg 2-Brom-6-iodopyridin (**5k**) (0.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C 18 h lang gerührt. Nachdem der Ansatz auf RT gekühlt wurde, wurde der entsprechende Pinakolyboronsäureester **15** (1.00 Äq.) zugegeben und der Ansatz bei 100 °C Badtemperatur 2-8 h lang gerührt (Schema 109). Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde der Ansatz auf RT gekühlt und das Reaktionsgemisch an Celite[®] adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert. Das Produkt wurde zur weiteren Reinigung mit Ethanol überschichtet und mit Ultraschall bestrahlt. Der Überstand wurde entfernt und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Die experimentellen Details sind in **Tabelle 33** aufgeführt.

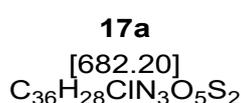
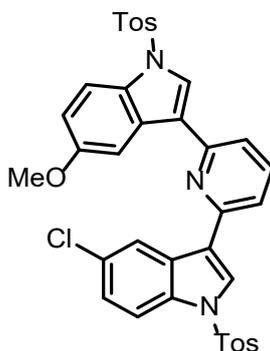
Tabelle 33: Experimentelle Details zur Synthese von unsymmetrisch-substituierten *N*-Tosyl-geschützten (Bis)Indolen **17** via AS7.

Eintrag	Indol 2 [mg] (mmol)	Boronsäureester 15 [mg] (mmol)	Eluent ¹	Ausbeute [mg] (mmol, %)
1	427 mg (1.00 mmol) 3-Iod-5-methoxy-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2b)	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-(Bpin)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (15b)	hex/ac (9:1)	251 mg (0.37 mmol, 73%) von 17a
2²	397 mg (1.00 mmol) 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2a)	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-(Bpin)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (15b)	hex/ac (9:1)	615 mg (0.94 mmol, 94 %) von 17b
3	415 mg (1.00 mmol) 5-Fluor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2c)	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-(Bpin)-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (15b)	hex/ac (9:1)	295 mg (0.44 mmol, 88 %) von 17c
4	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-(Bpin)anilin (15c)	hex/ac (9:1) → (4:1)	95 mg (0.19 mmol, 38 %) von 17d
5²	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	4-(Bpin)benzonnitril (15d)	hex/ac (9:1) → (4:1) → (3:1) → ac	208 mg (0.43 mmol, 43 %) von 17e

¹ hex = *n*-Hexan, ac = Aceton, ² Einwaagen auf eine Ansatzgröße von 1.00 mmol bezogen auf **2** umgerechnet.

6.5.6 Spektroskopische Daten

5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (17a)



Die Synthese verlief nach **AS7**. Das ergab 251 mg (0.37 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffes.

Rf (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.26.

Smp.: 132 °C.

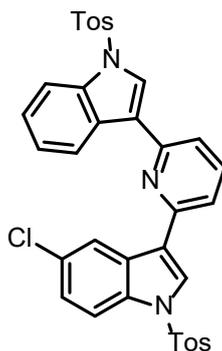
¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 300 MHz): δ 2.32 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 7.04 (ddd, *J* = 9.1, 2.6, 0.5 Hz, 1 H), 7.32–7.46 (m, 5 H), 7.89–8.06 (m, 9 H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 0.5 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 8.60 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 75 MHz): δ 21.4 (CH₃), 55.7 (CH₃), 105.5 (CH), 115.2 (CH), 115.4 (CH), 115.8 (CH), 120.3 (CH), 120.7 (CH), 122.9 (C_{quart}), 123.5 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 130.3 (C_{quart}), 130.6 (C_{quart}), 130.8 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 135.0 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 135.8 (C_{quart}), 138.5 (CH), 146.6 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 152.9 (C_{quart}), 153.8 (C_{quart}), 158.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 657 (m), 667 (s), 702 (w), 715 (w), 732 (w), 771 (w), 792 (m), 858 (w), 867 (w), 950 (w), 966 (w), 987 (w), 1014 (w), 1031 (w), 1070 (w), 1087 (m), 1120 (m), 1139 (m), 1165 (m), 1215 (w), 1263 (w), 1290 (w), 1371 (w), 1402 (w), 1435 (w), 1477 (w), 1552 (w), 1566 (w), 1595 (w), 2833 (w), 2864 (w), 2918 (w), 3138 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₃₆H₂₈³⁵ClN₃O₅S₂+H)⁺: 682.1232; **Gef.:** 682.1250.

5-Chlor-1-tosyl-3-(6-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (17b)



17b
[652.18]
 $C_{35}H_{26}ClN_3O_4S_2$

Die Synthese verlief nach **AS7**. Das ergab 615 mg (0.94 mmol, 94 %) eines farblosen Feststoffes.

Rf (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.23.

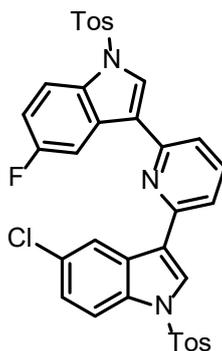
Smp.: 220 °C.

¹H-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.36 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 7.30–7.47 (m, 7 H), 7.87–7.99 (m, 7 H), 8.03–8.13 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.47 (ddd, *J* = 7.9, 1.4, 0.7 Hz, 1 H), 8.68 (dd, *J* = 2.2, 0.5 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.7 (CH₃), 114.4 (CH), 115.6 (CH), 120.2 (CH), 120.6 (CH), 122.9 (C_{quart}), 123.5 (C_{quart}), 123.6 (CH), 123.7 (C_{quart}), 124.8 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (C_{quart}), 130.4 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 138.3 (CH), 146.5 (C_{quart}), 146.8 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}), 153.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 661 (s), 700 (m), 732 (m), 744 (m), 765 (w), 773 (w), 804 (s), 864 (w), 933 (w), 966 (w), 1014 (w), 1022 (w), 1087 (w), 1111 (w), 1153 (s), 1163 (s), 1249 (w), 1274 (w), 1292 (w), 1305 (w), 1342 (w), 1373 (m), 1436 (w), 1490 (w), 1556 (w), 1595 (w), 3142 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₃₅H₂₆³⁷ClN₃O₄S₂+H)⁺: 654.1097; **Gef.:** 654.1102; ber. für (C₃₅H₂₆³⁵ClN₃O₄S₂+H)⁺: 652.1127; **Gef.:** 652.1120.

5-Chlor-3-(6-(5-fluor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol (17c)**17c**

Die Synthese verlief nach **AS7**. Das ergab 295 mg (0.44 mmol, 88 %) eines farblosen Feststoffes.

Rf (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.30.

Smp.: 135 °C.

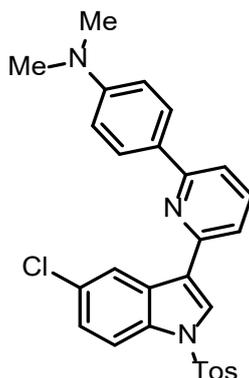
¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 6 H), 7.24 (td, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.36–7.47 (m, 5 H), 7.92–8.04 (m, 7 H), 8.09–8.17 (m, 2 H), 8.23 (ddd, *J* = 9.8, 2.7, 0.5 Hz, 1 H), 8.48–8.53 (m, 2 H), 8.60 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 109.1 (d, *J* = 25.3 Hz, CH), 113.9 (d, *J* = 26.1 Hz, CH), 115.8 (d, *J* = 8.6 Hz, CH), 120.6 (CH), 122.8 (C_{quart}), 123.2 (d, *J* = 7.2 Hz, C_{quart}) 123.2 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 130.4 (C_{quart}), 130.7(C_{quart}), 130.9(C_{quart}), 131.2 (CH), 131.2 (CH), 132.9 (C_{quart}), 135.0 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 138.6 (CH), 147.0 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 153.1 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}), 160.8 (d, *J* = 238.8 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 669 (s), 702 (w), 717 (w), 738 (w), 769 (w), 792 (m), 871 (w), 889 (w), 954 (w), 1014 (w), 1028 (w), 1041 (m), 1087 (s), 1118 (m), 1147 (m), 1166 (m), 1228 (w), 1249 (w), 1292 (w), 1375 (m), 1436 (w), 1492 (w), 1550 (w), 1595 (w), 2900 (w), 2970 (w), 2989 (w), 3657 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₃₅H₂₅³⁷ClFN₃O₄S₂+H)⁺: 672.1003; **Gef.**: 672.1005; **ber. für** (C₃₅H₂₅³⁵ClFN₃O₄S₂+H)⁺: 670.1032; **Gef.**: 670.1025.

4-(6-(5-Chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylanilin (17d)



17d
[502.03]
 $C_{28}H_{24}ClN_3O_2S$

Die Synthese verlief nach **AS7**. Das ergab 95 mg (0.19 mmol, 38 %) eines farblosen Feststoffes.

Rf (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.39.

Smp.: 201 °C.

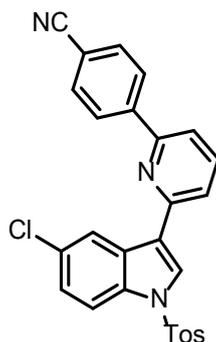
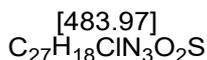
¹H-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.35 (s, 3 H), 3.04 (s, 6 H), 6.78–6.96 (m, 2 H), 7.36–7.47 (m, 3 H), 7.73 (dd, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 7.95–8.01 (m, 2 H), 8.04–8.13 (m, 3 H), 8.46 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 8.82 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.7 (CH₃), 40.5 (CH₃), 113.0 (CH), 115.6 (CH), 117.7 (CH), 118.8 (CH), 123.3 (C_{quart}), 123.9 (C_{quart}), 125.8 (CH), 127.5 (C_{quart}), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 130.2 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 134.9 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 138.1 (CH), 146.6 (C_{quart}), 152.1 (C_{quart}), 152.8 (C_{quart}), 157.9 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 669 (s), 702 (w), 713 (w), 732 (w), 759 (w), 788 (s), 812 (m), 829 (w), 947 (w), 1001 (w), 1014 (w), 1026 (m), 1062 (w), 1089 (m), 1126 (m), 1153 (s), 1201 (w), 1224 (w), 1290 (w), 1305 (w), 1363 (m), 1396 (w), 1436 (w), 1463 (w), 1523 (w), 1556 (w), 1577 (w), 1608 (w), 2806 (w), 2856 (w), 2918 (w), 2929 (w), 3076 (w), 3101 (w), 3145 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 503 ([³⁷CIM]⁺, 42), 501 ([³⁵CIM]⁺, 100), 348 ([C₂₁H₁₇³⁷CIN₃]⁺, 27), 346 ([C₂₁H₁₇³⁵CIN₃]⁺, 71), 91 ([C₇H₇]⁺, 20).

HR-MS (*m/z*): ber. für (C₂₈H₂₄³⁷CIN₃O₂S+H)⁺: 504.1322; Gef.: 504.1333; ber. für (C₂₈H₂₄³⁵CIN₃O₂S+H)⁺: 502.1351; Gef.: 502.1356.

4-(6-(5-Chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)benzotrifluorid (17e)**17e**

Die Synthese verlief nach **AS7**. Das ergab 208 mg (0.43 mmol, 43 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (n-Hexan/Aceton 7:3): 0.35.

Smp.: 244 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.39 (s, 3 H), 7.35–7.42 (m, 3 H), 7.85–8.10 (m, 8 H), 8.32–8.40 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.64 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H).

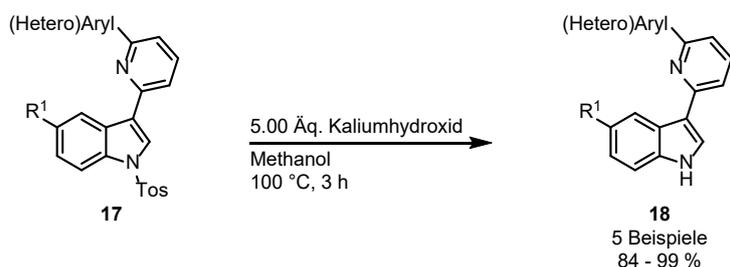
¹³C-NMR (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 113.5 (CH), 115.6 (CH), 118.8 (CH), 120.1 (C_{quart}), 121.7 (C_{quart}), 122.4 (C_{quart}), 123.5 (C_{quart}), 125.9 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 130.4 (C_{quart}), 130.8 (CH), 131.0 (CH), 133.3 (CH), 134.8 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 138.8 (CH), 144.1 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}), 153.6 (C_{quart}), 155.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 657 (w), 671 (s), 713 (w), 731 (w), 765 (w), 792 (s), 812 (w), 833 (w), 952 (w), 985 (w), 1016 (w), 1078 (w), 1091 (m), 1122 (w), 1155 (m), 1170 (s), 1182 (m), 1263 (w), 1375 (m), 1417 (w), 1436 (w), 1462 (w), 1548 (w), 1558 (w), 1577 (w), 1589 (w), 2229 (w), 2854 (w), 2900 (w), 2922 (w), 2958 (w), 2987 (w), 3082 (w), 3115 (w).

MS (EI, m/z (%)): 485 ([³⁷ClM]⁺, 38), 483 ([³⁵ClM]⁺, 93), 330 ([C₂₀H₁₁³⁷ClN₃]⁺, 38), 328 ([C₂₀H₁₁³⁵ClN₃]⁺, 100), 293 ([C₂₀H₁₁N₃]⁺, 22), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 15), 91 ([C₇H₇]⁺, 49).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₇H₁₈³⁵ClN₃O₂S+H)⁺: 484.0882; **Gef.:** 484.0888.

6.5.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift 8 (AS8) zur Detosylierung zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indolen 18



Schema 110: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indolen **18**.

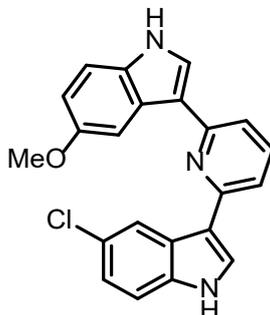
In einem Schlenkrohr (100 mL) mit Magnetrührstab wurden das entsprechende *N*-Tosylgeschützte (Bis)Indol **17** und fein gemörseretes Kaliumhydroxid (5.00 Äq.) in 10 mL Methanol vorgelegt. Die Suspension wurde bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt (**Schema 110**). Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Lösung auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1). Die erhaltenen Feststoffe wurden im Hochvakuum getrocknet. Die experimentellen Details sind in **Tabelle 34** aufgeführt.

Tabelle 34: Experimentelle Details zur Synthese von unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indolen **18** via AS8.

Eintrag	(Bis)Indol 17 [mg] (mmol)	KOH [mg] (mmol)	Ausbeute [mg] (mmol, %)
1	124 mg (0.18 mmol) 17a	51 mg (0.91 mmol)	67 mg (0.17 mmol, 99 %) von 18a
2	458 mg (0.70 mmol) 17b	197 mg (3.51 mmol)	283 mg (0.67 mmol, 96 %) von 18b
3	174 mg (0.26 mmol) 17c	73 mg (1.29 mmol)	79 mg (0.21 mmol, 84 %) von 18c
4	57 mg (0.11 mmol) 17d	32 mg (0.56 mmol)	33 mg (0.09 mmol, 86 %) von 18d
5	141 mg (0.29 mmol) 17e	82 mg (1.45 mmol)	89 mg (0.26 mmol, 93 %) von 18e

6.5.8 Spektroskopische Daten

5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (18a)



18a
[373.84]
C₂₂H₁₆ClN₃O

Die Synthese verlief nach **AS8**. Das ergab 67 mg (0.17 mmol, 99 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.61.

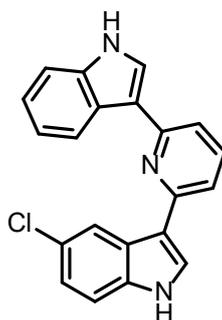
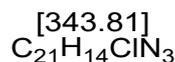
Smp.: 130 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 3.71 (s, 3 H), 6.83 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.55–7.62 (m, 2 H), 7.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 11.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 11.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 54.8 (CH₃), 102.6 (CH), 112.2 (CH), 112.4 (CH), 113.3 (C_{quart}), 115.7 (CH), 116.0 (CH), 116.1 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 124.6 (C_{quart}), 125.8 (C_{quart}), 126.0 (CH), 126.5 (C_{quart}), 127.2 (CH), 132.0 (C_{quart}), 135.5 (CH), 136.7 (C_{quart}), 154.0 (C_{quart}), 154.2 (C_{quart}), 154.9 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 653 (w), 692 (w), 744 (w), 763 (w), 792 (s), 827 (w), 860 (w), 891 (w), 918 (w), 1029 (w), 1066 (w), 1105 (w), 1128 (w), 1165 (m), 1209 (m), 1234 (w), 1269 (w), 1284 (w), 1448 (m), 1483 (m), 1537 (m), 1562 (m), 1587 (m), 1622 (w), 2831 (w), 2900 (w), 2929 (w), 2954 (w), 2987 (w), 3120 (w), 3294 (w), 3315 (w), 3396 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₂H₁₆³⁵ClN₃O+H)⁺: 374.1055; **Gef.:** 374.1048.

3-(6-(1*H*-Indol-3-yl)pyridin-2-yl)-5-chlor-1*H*-indol (18b)**18b**

Die Synthese verlief nach **AS8**. Das ergab 283 mg (0.67 mmol, 96 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.45.

Smp.: 182 °C.

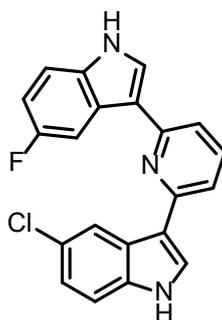
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 7.07–7.26 (m, 3 H), 7.43–7.55 (m, 2 H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 11.54 (s, 1 H), 11.70 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 111.9 (CH), 113.3 (CH), 115.8 (CH), 115.9 (C_{quart}), 116.2 (CH), 116.2 (C_{quart}), 119.9 (CH), 121.0 (CH), 121.3 (CH), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 124.6 (C_{quart}), 125.3 (C_{quart}), 125.7 (CH), 126.5 (C_{quart}), 127.4 (CH), 135.5 (C_{quart}), 136.7 (CH), 137.1 (C_{quart}), 154.1 (C_{quart}), 154.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 615 (m), 653 (m), 696 (m), 740 (s), 792 (s), 891 (m), 929 (w), 987 (w), 1008 (w), 1058 (w), 1097 (m), 1126 (w), 1157 (w), 1170 (m), 1236 (w), 1288 (w), 1334 (w), 1386 (w), 1433 (m), 1448 (s), 1537 (s), 1560 (m), 1589 (m), 1656 (m), 2877 (w), 2924 (w), 3061 (w), 3126 (w), 3201 (w), 3257 (w), 3400 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₁H₁₄³⁵ClN₃+H)⁺: 344.0950; **Gef.:** 344.0952.

5-Chlor-3-(6-(5-fluor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (18c)



18c
[361.80]
C₂₁H₁₃ClFN₃

Die Synthese verlief nach **AS8**. Das ergab 79 mg (0.21 mmol, 84 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.51.

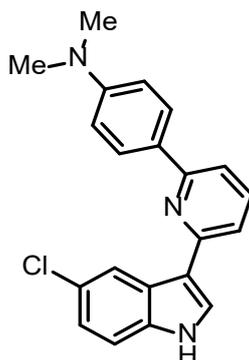
Smp.: 224 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.03 (td, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.42–7.54 (m, 2 H), 7.58–7.63 (m, 2 H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 7.4 Hz, 1 H), 8.14–8.21 (m, 2 H), 8.24 (dd, *J* = 10.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 11.65 (s, 1 H), 11.71 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 106.2 (d, *J* = 24.4 Hz, CH), 109.9 (d, *J* = 26.3 Hz, CH), 112.8 (d, *J* = 10.3 Hz, CH), 113.3 (CH), 115.9 (CH), 116.0 (CH), 116.2 (CH), 116.3 (C_{quart}), 120.8 (C_{quart}), 121.6 (CH), 124.8 (C_{quart}), 125.6 (d, *J* = 10.7 Hz, C_{quart}), 126.4 (C_{quart}), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 133.7 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 136.8 (CH), 154.1 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}), 157.7 (d, *J* = 232.4 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 615 (m), 651 (m), 694 (w), 732 (m), 748 (w), 763 (w), 788 (s), 825 (w), 860 (m), 891 (w), 925 (w), 968 (w), 1006 (w), 1026 (w), 1056 (w), 1085 (w), 1109 (w), 1126 (w), 1163 (m), 1184 (w), 1226 (w), 1259 (w), 1325 (w), 1394 (w), 1417 (w), 1448 (m), 1481 (w), 1533 (w), 1560 (w), 1585 (w), 2914 (w), 2989 (w), 3373 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₁H₁₃³⁷ClFN₃+H)⁺: 364.0826; Gef.: 364.0826; ber. für (C₂₁H₁₃³⁵ClFN₃+H)⁺: 362.0855; Gef.: 362.0852.

4-(6-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimethylanilin (18d)

18d
[347.85]
C₂₁H₁₈ClN₃

Die Synthese verlief nach **AS8**. Das ergab 33 mg (0.09 mmol, 86 %) eines orangen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.89.

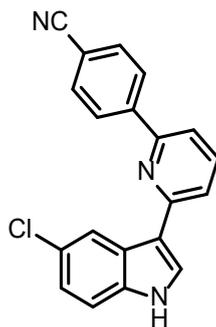
Smp.: 194 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 3.00 (s, 6 H), 6.82–6.93 (m, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1 H), 7.63–7.68 (m, 1 H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 8.01–8.08 (m, 2 H), 8.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 11.71 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 112.1 (CH), 113.3 (CH), 114.8 (CH), 115.5 (C_{quart}), 116.5 (CH), 121.0 (CH), 121.6 (CH), 124.6 (C_{quart}), 126.5 (C_{quart}), 126.9 (C_{quart}), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 135.5 (C_{quart}), 137.1 (CH), 150.9 (C_{quart}), 154.4 (C_{quart}), 155.8 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 611 (w), 653 (m), 694 (w), 723 (w), 738 (w), 794 (s), 827 (w), 875 (w), 891 (w), 945 (w), 977 (w), 1053 (w), 1097 (w), 1114 (w), 1138 (w), 1168 (m), 1193 (m), 1232 (w), 1259 (w), 1282 (w), 1296 (w), 1323 (w), 1363 (m), 1394 (w), 1427 (w), 1442 (m), 1460 (m), 1527 (m), 1552 (w), 1570 (m), 1587 (w), 1606 (m), 2798 (w), 2810 (w), 2900 (w), 2987 (w), 3018 (w), 3120 (w), 3130 (w), 3155 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₁H₁₈³⁷ClN₃+H)⁺: 350.1233; **Gef.:** 350.1233; ber. für (C₂₁H₁₈³⁵ClN₃+H)⁺: 348.1263; **Gef.:** 348.1259.

4-(6-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)benzonitril (18e)

18e
[329.78]
C₂₀H₁₂ClN₃

Die Synthese verlief nach **AS8**. Das ergab 89 mg (0.26 mmol, 93 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.80.

Smp.: 222 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.67 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1 H), 8.27 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1 H), 8.32–8.38 (m, 2 H), 8.39–8.45 (m, 2 H), 8.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.86–8.92 (m, 2 H), 9.13–9.18 (m, 1 H), 11.35 (s, 1 H).

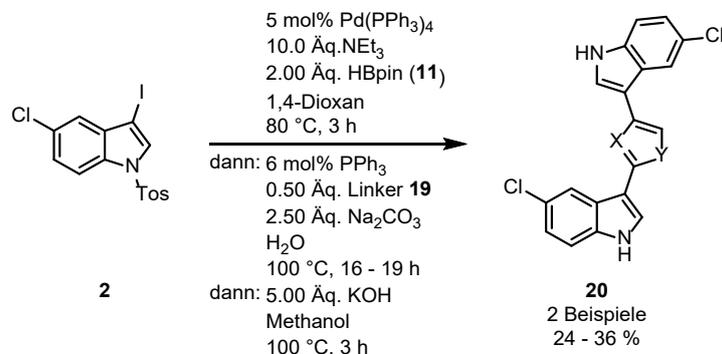
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 111.3 (C_{quart}), 113.4 (CH), 114.8 (C_{quart}), 117.4 (CH), 118.8 (C_{quart}), 119.4 (CH), 120.7 (CH), 121.8 (CH), 124.8 (C_{quart}), 126.3 (C_{quart}), 127.2 (CH), 128.3 (CH), 132.8 (CH), 135.5 (C_{quart}), 137.7 (CH), 143.6 (C_{quart}), 153.5 (C_{quart}), 155.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 651 (m), 673 (w), 696 (w), 729 (w), 750 (w), 792 (s), 825 (w), 844 (w), 879 (w), 891 (m), 925 (w), 958 (w), 1014 (w), 1051 (w), 1074 (w), 1095 (w), 1114 (w), 1134 (w), 1168 (m), 1193 (w), 1228 (w), 1278 (w), 1290 (w), 1325 (w), 1325 (w), 1357 (w), 1390 (w), 1415 (w), 1458 (m), 1537 (m), 1556 (w), 1568 (w), 1589 (m), 2227 (w), 2902 (w), 3325 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₀H₁₂³⁷ClN₃+H)⁺: 332.0764; Gef.: 332.0765; ber. für (C₂₀H₁₂³⁵ClN₃+H)⁺: 330.0793; Gef.: 330.0791.

6.6 Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen **20** und **21**

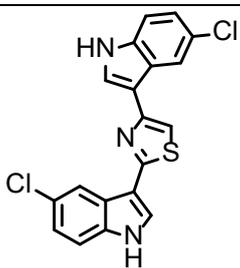
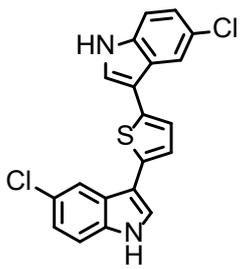
6.6.1 Allgemeine Synthesevorschrift 9 (AS9) zur Darstellung von Fünfring-verbrückten Bisindolen **20**^[107]



Schema 111: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von Fünfring-verbrückten Bisindolen **20** via AS9.

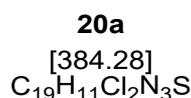
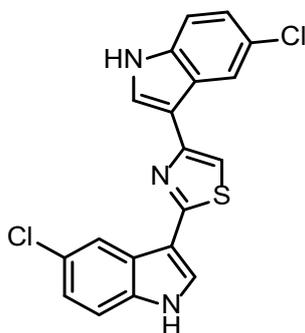
In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) wurden 431 mg 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2d**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 57 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.05 mmol, 5 mol%) in 5.0 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min mit Stickstoff entgast. Nach der Zugabe von 1.40 mL trockenem Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.25 mL HBpin (**11**) (1.70 mmol, 1.70 Äq.) wurde der Ansatz bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch auf RT abgekühlt und 5.0 mL Wasser, 16 mg Triphenylphosphan (0.06 mmol, 6 mol%), 268 mg Natriumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und der entsprechende Linker **19** (0.50 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben. Der Ansatz wurde bei 100 °C 16 - 19 h lang gerührt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt bevor 5.0 mL Methanol und 281 mg Kaliumhydroxid (5.00 mmol, 5.00 Äq.) zugegeben und erneut bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt wurde. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und an Celite[®] adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1). Die experimentellen Details sind in **Tabelle 35** aufgeführt.

Tabelle 35: Experimentelle Details zur Synthese von Fünfring-verbrückten Bisindolen **20** via AS9.

Eintrag	Linker 19		X		Y	Bisindol 20	Ausbeute [mg] (mmol, %)
	[mg/mL] (mmol)						
1	121 mg (0.05 mmol) 2,4-Dibromthiazol (19a)		N	S			90 mg (0.24 mmol, 24 %) von 20a
2	0.06 mL (0.50 mmol) 2,5-Dibromthiophen (19b)		S	CH			137 mg (0.36 mmol, 36 %) von 20b

6.6.2 Spektroskopische Daten

2,4-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)thiazol (20a)



Die Synthese verlief nach **AS9**. Das ergab 90 mg (0.24 mmol, 24 %) eines braunen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.71.

Smp.: 211 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 7.20 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.51–7.60 (m, 3 H), 8.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H).

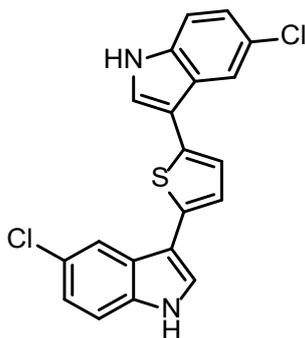
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 107.4 (CH), 112.5 (C_{quart}), 113.0 (C_{quart}), 114.0 (CH), 114.3 (C_{quart}), 120.9 (CH), 121.3 (CH), 122.8 (CH), 123.7 (CH), 126.2 (C_{quart}), 126.8 (CH), 126.9 (C_{quart}), 127.2 (C_{quart}), 127.4 (C_{quart}), 128.2 (CH), 136.4 (C_{quart}), 151.7 (C_{quart}), 162.8 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 633 (w), 662 (w), 698 (m), 718 (m), 750 (m), 793 (s), 829 (w), 864 (w), 876 (m), 893 (m), 928 (w), 953 (w), 978 (w), 999 (w), 1015 (w), 1053 (m), 1101 (m), 1146 (w), 1171 (w), 1215 (w), 1225 (w), 1265 (w), 1275 (w), 1339 (w), 1414 (w), 1449 (m), 1493 (w), 1549 (m), 1614 (w), 3113 (w), 3233 (w), 3433 (w).

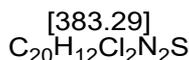
MS (ESI, *m/z* (%)): 388 ([³⁷Cl³⁷ClC₁₉H₁₂N₃S]⁺, 14), 386 ([³⁵Cl³⁷ClC₁₉H₁₂Cl₂N₃S]⁺, 65), 384 ([³⁵Cl³⁵ClC₁₉H₁₂Cl₂N₃S]⁺, 100), 351 ([³⁷ClC₁₉H₁₂N₃S]⁺, 7), 349 ([³⁵ClC₁₉H₁₂N₃S]⁺, 12).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₁₉H₁₁³⁷Cl³⁵CIN₃S+H)⁺: 386.0094, **Gef.:** 386.0101; **ber. für (C₁₉H₁₁³⁵Cl³⁵CIN₃S+H)⁺:** 384.0124, **Gef.:** 384.0130.

2,5-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)thiophen (20b)



20b



Die Synthese verlief nach **AS9**. Das ergab 137 mg (0.36 mmol, 36 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.86.

Smp.: 194 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 7.20 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 2 H), 7.36 (s, 2 H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 10.73 (s, 2 H).

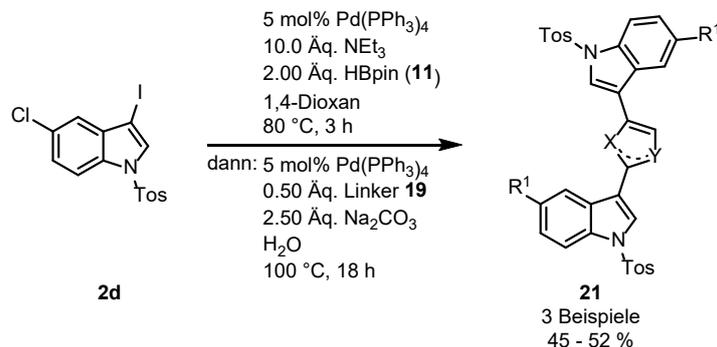
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 150 MHz): δ 114.2 (CH), 119.6 (CH), 123.1 (CH), 123.9 (CH), 125.0 (C_{quart}), 125.2 (C_{quart}), 126.3 (CH), 127.3 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 692 (w), 704 (m), 723 (w), 748 (w), 785 (s), 815 (w), 866 (w), 889 (w), 934 (w), 970 (w), 997 (w), 1045 (w), 1099 (m), 1140 (w), 1171 (w), 1242 (w), 1269 (w), 1285 (w), 1341 (w), 1418 (w), 1445 (m), 1456 (m), 1562 (w), 1614 (w), 3030 (w), 3410 (w), 3426 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 386 ([C₂₀H₁₂³⁷Cl³⁷CIN₂S]⁺, 13), 385 (15), 384 ([C₂₀H₁₂³⁷Cl³⁵CIN₂S]⁺, 69), 383 (27), 382 ([C₂₀H₁₂³⁵Cl³⁵CIN₂S]⁺, 100), 349 ([C₂₀H₁₂³⁷CIN₂S]⁺, 14), 347 ([C₂₀H₁₂³⁵CIN₂S]⁺, 33), 192 (14), 191 (25), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 16), 142 (24).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₂₀H₁₂³⁷Cl³⁵CIN₂S+H)⁺: 384.0069, **Gef.:** 384.0063; **ber. für (C₂₀H₁₂³⁵Cl³⁵CIN₂S+H)⁺:** 382.0098, **Gef.:** 382.0091.

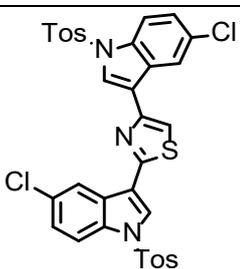
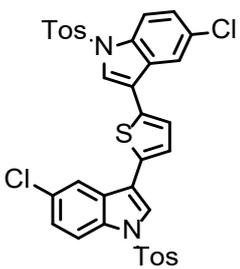
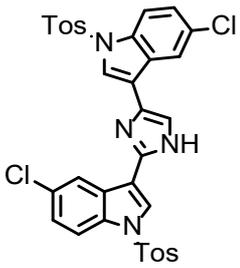
6.6.3 Allgemeine Synthesevorschrift 10 (AS10) zur Darstellung von Fünfring-verbrückten *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **21**



Schema 112: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von Fünfring-verbrückten *N*-Tosyl-geschützten Bisindolen **21**.

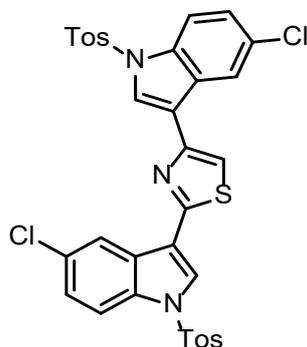
In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 431 mg 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2d**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 57 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.05 mmol, 5 mol%) in 5.00 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast, bevor 1.40 mL trockenes Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.25 mL HBpin (**11**) (1.70 mmol, 1.70 Äq.) zugegeben wurden. Der Ansatz wurde bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde der Ansatz auf RT abgekühlt. Nach der Zugabe von 5.00 mL Wasser, 57 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.05 mmol, 5 mol%), 265 mg Natriumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und des entsprechenden halogenierten Fünfrings **19** (0.50 mmol, 0.50 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch bei 100 °C 18 h lang gerührt. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Die experimentellen Details sind in **Tabelle 36** aufgeführt.

Tabelle 36: Experimentelle Details zur Darstellung von *N*-Tosyl-geschützten Fünfring-verbrückten Bisindolen **21**.

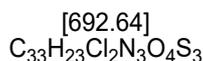
Eintrag	Linker 19		Bisindol 21	Ausbeute [mg] (mmol, %)
	[mg/mL] (mmol)	X		
1	121 mg (0.50 mmol) 2,4-Dibromthiazol (19a)	N	S	 161 mg (0.23 mmol, 46 %) von 21a
2	0.06 mL (0.50 mmol) 2,5-Dibromthiophen (19b)	S	CH	 155 mg (0.22 mmol, 45 %) von 21b
3	113 mg (0.50 mmol) 2,4-Dibrom-1 <i>H</i> - imidazol (19c)	N	NH	 175 mg (0.26 mmol, 52 %) von 21c

6.6.4 Spektroskopische Daten

2,4-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiazol (21a)



21a



Die Synthese verlief nach **AS10**. Das ergab 161 mg (0.23 mmol, 46 %) eines orangen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.42.

Smp.: 252 °C.

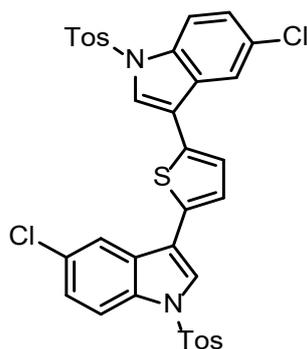
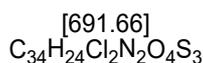
¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 2.40 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 7.34–7.46 (m, 6 H), 7.84–7.91 (m, 2 H), 7.92–7.97 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 8.03 (dd, *J* = 5.2, 0.6 Hz, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 5.2, 0.6 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.31 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.47 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 150 MHz): δ 21.8 (CH₃), 21.8 (CH₃), 114.2 (CH), 115.9 (CH), 117.4 (C_{quart}), 118.2 (C_{quart}), 122.4 (CH), 122.7 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 129.7 (C_{quart}), 130.5 (C_{quart}), 130.7 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.2 (CH), 134.5 (C_{quart}), 134.6 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 146.6 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 149.4 (C_{quart}), 160.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 615 (w), 667 (m), 688 (s), 740 (m), 788 (w), 812 (w), 837 (w), 918 (w), 970 (w), 997 (m), 1016 (w), 1041 (w), 1070 (w), 1089 (m), 1114 (w), 1132 (w), 1149 (w), 1174 (m), 1211 (w), 1228 (w), 1246 (w), 1261 (w), 1292 (w), 1305 (w), 1328 (w), 1379 (w), 1433 (m), 1477 (w), 1566 (w), 1587 (w), 2968 (w), 2987 (w), 3793 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 694 ([³⁷Cl³⁵Cl¹³CM]⁺, 21), 693 ([³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 57), 692 ([³⁵Cl³⁵Cl¹³CM]⁺, 27), 691 ([³⁵Cl³⁵Cl¹³CM]⁺, 67), 538 ([C₂₆H₁₆³⁷Cl³⁵ClN₃O₂S₂]⁺, 49), 536 ([C₂₆H₁₆³⁵Cl³⁵ClN₃O₂S₂]⁺, 59), 383 ([C₁₉H₉³⁷Cl³⁵ClN₃S]⁺, 55), 381 ([C₁₉H₉³⁵Cl³⁵ClN₃S]⁺, 56), 262 (62), 183 (69), 91 ([C₇H₇]⁺, 100).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₃H₂₃³⁷Cl³⁵CIN₃O₄S₃+H)⁺: 694.0271; Gef.: 694.0272; ber. für (C₃₃H₂₃³⁵Cl³⁵CIN₃O₄S₃+H)⁺: 692.0301; Gef.: 692.0297.

2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)thiophen (21b)**21b**

Die Synthese verlief nach **AS10**. Das ergab 155 mg (0.22 mmol, 45 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.42.

Smb.: 244–247 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 2.32 (s, 6 H), 7.36–7.44 (m, 4 H), 7.49 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 2 H), 7.67 (s, 2 H), 7.94–8.02 (m, 6 H), 8.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.35 (s, 2 H).

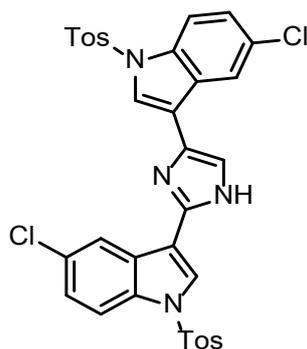
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 21.1 (CH₃), 115.0 (CH), 115.8 (CH), 119.7 (CH), 125.6 (CH), 126.5 (C_{quart}), 127.0 (CH), 129.0 (C_{quart}), 129.0 (C_{quart}), 130.5 (CH), 132.2 (C_{quart}), 133.1 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 146.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 626 (w), 667 (s), 700 (w), 725 (w), 750 (m), 775 (m), 785 (m), 806 (m), 842 (w), 848 (w), 867 (w), 889 (w), 939 (w), 950 (w), 983 (m), 995 (m), 1033 (w), 1055 (w), 1089 (m), 1112 (m), 1149 (m), 1172 (m), 1215 (w), 1247 (w), 1261 (w), 1278 (w), 1294 (w), 1338 (w), 1367 (m), 1379 (m), 1398 (w), 1442 (m), 1556 (w), 1577 (w), 1597 (w), 2920 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 692 (³⁷Cl³⁵ClM]⁺, 9), 690 (³⁵Cl³⁵ClM]⁺, 10), 537 ([C₂₇H₁₇³⁷Cl³⁵ClN₂O₂S₂]⁺, 32), 535 ([C₂₇H₁₇³⁵Cl³⁵ClN₂O₂S₂]⁺, 41), 455 (9), 453 (12), 382 ([C₂₀H₁₀³⁷Cl³⁵ClN₂S]⁺, 35), 380 ([C₂₀H₁₀³⁵Cl³⁵ClN₂S]⁺, 42), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 20), 99 (12), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 85 (16), 83 (14), 71 (11), 65 (21), 57 (14).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₄H₂₄³⁷Cl³⁵ClN₂O₄S₃+H)⁺: 693.0319; **Gef.:** 693.0313; **ber. für (C₃₄H₂₄³⁵Cl³⁵ClN₂O₄S₃+H)⁺:** 691.0349; **Gef.:** 691.0338.

3,3'-(1*H*-Imidazol-2,4-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol) (21c)



21c
[675.60]
 $C_{33}H_{24}Cl_2N_4O_4S_2$

Die Synthese verlief nach **AS10**. Das ergab 175 mg (0.26 mmol, 52 %) eines beigen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.40.

Smp.: 235 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 300 MHz): δ 2.36 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 7.32–7.45 (m, 6 H), 7.77 (s, 1 H), 7.82–7.91 (m, 4 H), 8.02 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 11.88 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆ + CS₂, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 114.3 (C_{quart}), 115.7 (CH), 115.9 (CH), 123.4 (CH), 124.0 (C_{quart}), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 130.0 (C_{quart}), 130.4 (C_{quart}), 130.6 (C_{quart}), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 131.1 (CH), 134.5 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 141.7 (C_{quart}), 146.5 (C_{quart}), 146.9 (C_{quart}).

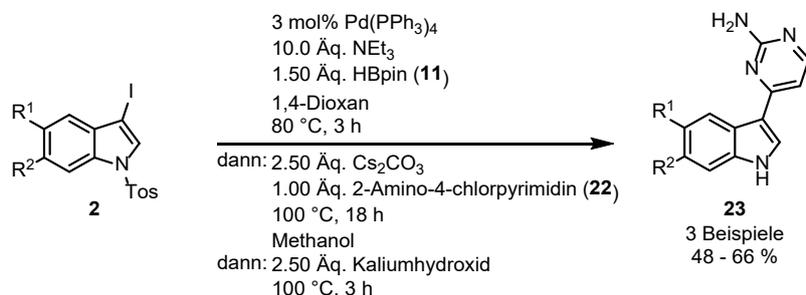
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 615 (w), 642 (w), 667 (s), 704 (w), 717 (w), 750 (m), 785 (m), 796 (m), 812 (m), 840 (w), 881 (w), 914 (w), 933 (w), 952 (w), 979 (m), 1018 (w), 1043 (w), 1068 (w), 1091 (m), 1116 (s), 1143 (m), 1163 (m), 1215 (w), 1238 (w), 1253 (w), 1267 (w), 1296 (w), 1332 (w), 1363 (m), 1413 (w), 1438 (m), 1494 (w), 1597 (w), 3128 (w), 3414 (w).

MS (EI, *m/z* (%)): 676 ([³⁷Cl³⁵ClIM]⁺, 3), 674 ([³⁵Cl³⁵ClIM]⁺, 4), 521 ([C₂₆H₁₇³⁷Cl³⁵ClN₄O₂S]⁺, 15), 519 ([C₂₆H₁₇³⁵Cl³⁵ClN₄O₂S]⁺, 20), 366 ([C₁₉H₁₀³⁷Cl³⁵ClN₄]⁺, 24), 364 ([C₁₉H₁₀³⁵Cl³⁵ClN₄]⁺, 32), 218 ([C₁₁H₇³⁷ClN₃]⁺, 13), 216 ([C₁₁H₇³⁵ClN₃]⁺, 15), 182 (44), 167 (19), 165 (17), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 10), 139 (11), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 77 (15), 65 (40).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₃H₂₄³⁷Cl³⁵ClN₄O₄S₂+H)⁺: 677.0660; **Gef.:** 677.0662; **ber. für (C₃₃H₂₄³⁵Cl³⁵ClN₄O₄S₂+H)⁺:** 675.0689; **Gef.:** 675.0686.

6.7 Synthese von Meridianinen und Analoga **23**

6.7.1 Allgemeine Synthesevorschrift **11** (AS11) zur Synthese von Meridianinen und Analoga **23**^[120]



Schema 113: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von Meridianinen und Analoga **23** via AS11.

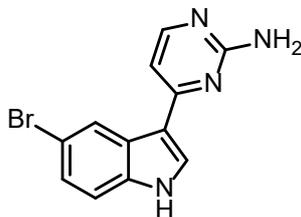
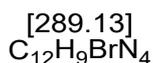
In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden das entsprechende 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol **2** (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 35 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.03 mmol, 3 mol%) in 5.00 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast. Nach der Zugabe von 1.40 mL trockenem Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.23 mL HBpin (**11**) (1.50 mmol, 1.50 Äq.) wurde der Ansatz bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nachdem der Ansatz auf RT abgekühlt wurde, erfolgte die Zugabe von 5.00 mL Methanol sowie 814 mg Cäsiumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und 130 mg 2-Amino-4-chlorpyrimidin (**22**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.). Der Ansatz wurde bei 100 °C Badtemperatur 18 h lang gerührt. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt, bevor 140 mg Kaliumhydroxid (2.50 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben wurden. Die Reaktionslösung wurde bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt (**Schema 113**). Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt, bevor das Reaktionsgemisch an Celite[®] adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert wurde (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1). Die experimentellen Details sind in **Tabelle 37** aufgeführt.

Tabelle 37: Experimentelle Details zur Synthese von Meridianinen und Analoga **23** via AS11.

Eintrag	3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol 2		Ausbeute [mg]	
	Einwaage [mg] (mmol)	R ¹	R ²	(mmol, %)
1	476 mg (1.00 mmol) 5-Brom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2e)	Br	H	139 mg (0.48 mmol, 48 %) von 23a
2	555 mg (1.00 mmol) 5,6-Dibrom-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2f)	Br	Br	244 mg (0.66 mmol, 66 %) von 23b
3	431 mg (1.00 mmol) 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2d)	Cl	H	153 mg (0.62 mmol, 62 %) von 23c

6.7.2 Spektroskopische Daten

4-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (Meridianin C) (23a)^[153]

**23a**

Die Synthese verlief nach **AS11**. Das ergab 139 mg (0.48 mmol, 48 %) eines gelben Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.25.

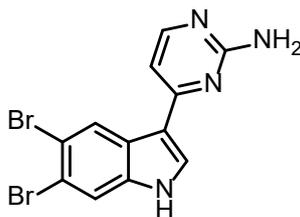
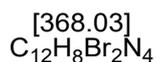
Smp.: 209 °C (Lit.: 103 - 106 °C).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 6.50 (s, 2 H), 7.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 11.86 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 105.2 (CH), 113.2 (C_{quart}), 113.3 (C_{quart}), 113.7 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (CH), 127.0 (C_{quart}), 129.6 (CH), 135.7 (C_{quart}), 157.0 (CH), 162.2 (C_{quart}), 163.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 613 (m), 657 (s), 694 (w), 746 (m), 761 (w), 781 (m), 798 (s), 815 (w), 885 (m), 914 (w), 974 (w), 985 (w), 1049 (w), 1066 (w), 1087 (w), 1103 (w), 1132 (w), 1172 (m), 1184 (m), 1217 (m), 1290 (m), 1332 (m), 1361 (w), 1417 (s), 1448 (s), 1525 (m), 1546 (m), 1568 (s), 1597 (m), 2721 (w), 2829 (w), 2870 (w), 2914 (w), 2974 (w), 3010 (w), 3028 (w), 3118 (w), 3369 (w), 3387 (w), 3473 (w), 3506 (w).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₁₂H₉⁷⁹BrN₄+H)⁺: 289.0088; **Gef.:** 289.0083.

4-(5,6-Dibrom-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (Meridianin F) (23b)^[157]**23b**

Die Synthese verlief nach **AS11**. Das ergab 244 mg (0.66 mmol, 66 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.22.

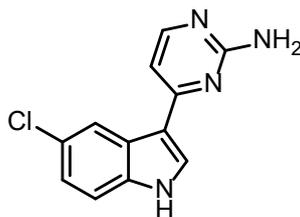
Smp.: 291 °C (Lit.: 167 - 169 °C).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 6.56 (s, 2 H), 7.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 11.94 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 105.1 (CH), 113.2 (C_{quart}), 114.9 (C_{quart}), 116.1 (C_{quart}), 116.5 (CH), 126.1 (C_{quart}), 126.5 (CH), 130.4 (CH), 136.7 (C_{quart}), 157.3 (CH), 161.8 (C_{quart}), 163.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 626 (m), 669 (m), 738 (w), 781 (w), 788 (m), 815 (s), 839 (w), 848 (w), 873 (w), 894 (w), 908 (w), 989 (w), 1028 (w), 1053 (w), 1139 (w), 1166 (w), 1178 (m), 1219 (w), 1259 (w), 1280 (w), 1307 (w), 1323 (w), 1350 (w), 1394 (m), 1408 (s), 1419 (s), 1444 (m), 1452 (m), 1482 (w), 1529 (s), 1550 (w), 1573 (s), 1614 (w), 2617 (w), 2740 (w), 2823 (w), 2883 (w), 2900 (w), 2989 (w), 3116 (w), 3340 (w), 3458 (w).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₁₂H₈⁷⁹Br₂N₄+H)⁺: 366.9188; **Gef.:** 366.9171.

4-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (23c)**23c**[244.68]
C₁₂H₉ClN₄

Die Synthese verlief nach **AS11**. Das ergab 153 mg (0.62 mmol, 62 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.23.

Smp.: 257 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 6.50 (s, 2 H), 7.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 11.85 (s, 1 H).

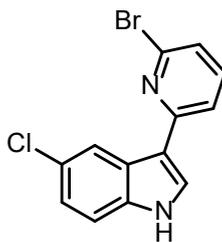
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 105.2 (CH), 113.3 (CH), 113.4 (C_{quart}), 121.6 (CH), 122.0 (CH), 125.1 (C_{quart}), 126.4 (C_{quart}), 129.8 (CH), 135.5 (C_{quart}), 157.1 (CH), 162.3 (C_{quart}), 163.6 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (m), 642 (w), 671 (m), 694 (w), 719 (w), 752 (w), 767 (w), 785 (m), 800 (s), 815 (m), 889 (m), 902 (m), 987 (w), 1045 (w), 1186 (m), 1219 (m), 1257 (w), 1290 (m), 1317 (w), 1330 (w), 1354 (w), 1365 (w), 1421 (m), 1452 (s), 1525 (m), 1546 (m), 1571 (m), 2933 (w), 2980 (w), 2989 (w), 3115 (w), 3371 (w), 3385 (w), 3477 (w), 3506 (w).

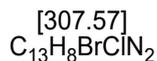
MS (EI, *m/z* (%)): 246 ([³⁷CIM]⁺, 32), 245 (21), 244 ([³⁵CIM]⁺, 100), 243 (21), 205 ([C₁₁H₈³⁷CIN₂]⁺, 21), 203 ([C₁₁H₈³⁵CIN₂]⁺, 66), 168 (15), 140 (15), 114 (11).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₁₂H₉³⁷CIN₄+H)⁺: 247.0559; **Gef.:** 247.0562; **ber. für (C₁₂H₉³⁵CIN₄+H)⁺:** 245.0589; **Gef.:** 245.0593.

6.7.3 Synthese von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1H-indol (23d)



23d



In einem Schlenkrohr (100 mL) mit Magnetrührstab wurden 199 mg 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1-tosyl-1H-indol (**16c**) (0.43 mmol, 1.00 Äq.) und 121 mg Kaliumhydroxid (2.15 mmol, 5.00 Äq.) in 20 mL Methanol vorgelegt. Der Ansatz wurde bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1). Das ergab 125 mg (0.41 mmol, 95 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25% 100:5:1): 0.21.

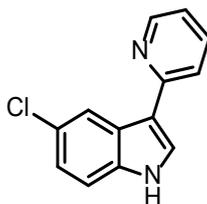
Smp.: 132 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 7.21 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 8.58 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1 H), 10.93 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 114.0 (CH), 115.4 (C_{quart}), 119.0 (CH), 122.0 (CH), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 126.8 (C_{quart}), 127.4 (C_{quart}), 128.6 (CH), 136.8 (C_{quart}), 140.0 (CH), 141.9 (C_{quart}), 157.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 638 (w), 669 (w), 692 (m), 727 (w), 758 (m), 777 (s), 837 (w), 887 (w), 995 (w), 1043 (w), 1055 (w), 1068 (w), 1087 (w), 1103 (w), 1124 (m), 1157 (w), 1232 (w), 1261 (w), 1288 (w), 1323 (w), 1346 (w), 1390 (w), 1421 (w), 1442 (m), 1460 (w), 1523 (m), 1556 (w), 1581 (m), 1618 (w), 3064 (w), 3130 (w), 3421 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₁₃H₈⁸¹Br³⁷ClN₂+H)⁺: 310.9583; Gef.: 310.9858; ber. für (C₁₃H₈⁸¹Br³⁵ClN₂+H)⁺: 308.9612; Gef.: 308.9611; ber. für (C₁₃H₈⁷⁹Br³⁵ClN₂+H)⁺: 306.9633; Gef.: 306.9634.

6.7.4 Synthese von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1H-indol (23e)**23e**[228.68]
C₁₃H₉ClN₂

In einem Schlenkrohr (100 mL) mit Magnetrührstab wurden 209 mg 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**24**) (0.55 mmol, 1.00 Äq.) und 153 mg Kaliumhydroxid (2.73 mmol, 5.00 Äq.) in 20 mL Methanol vorgelegt. Der Ansatz wurde bei 100 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:1:1). Das ergab 109 mg (0.47 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol/Ammoniak aq. 25 % 100:5:1): 0.52.

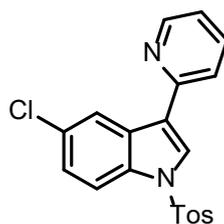
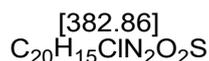
Smp.: 175 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 7.03–7.24 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.62 (dt, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1 H), 11.73 (s, 1 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz): δ 113.3 (CH), 115.0 (C_{quart}), 119.4 (CH), 119.9 (CH), 121.0 (CH), 121.7 (CH), 124.6 (C_{quart}), 126.4 (C_{quart}), 127.4 (CH), 135.5 (C_{quart}), 136.3 (CH), 149.1 (CH), 154.9 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 628 (s), 671 (m), 721 (w), 734 (m), 773 (s), 788 (w), 833 (w), 883 (s), 970 (w), 997 (w), 1053 (w), 1062 (w), 1089 (w), 1118 (w), 1145 (w), 1161 (m), 1236 (w), 1278 (w), 1305 (w), 1327 (w), 1348 (w), 1448 (m), 1467 (w), 1541 (m), 1591 (w), 1849 (w), 2702 (w), 2723 (w), 2885 (w), 2914 (w), 3016 (w), 3120 (w), 3153 (w), 3190 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₁₃H₉³⁵ClN₂+H)⁺: 229.0528; **Gef:** 229.0521.

6.7.5 Synthese von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**24**)**24**

In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 431 mg 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1H-indol (**2d**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 57 mg Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.05 mmol, 5 mol%) in 10.0 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Die Lösung wurde 10 min lang mit Stickstoff entgast. Nach der Zugabe von 1.40 mL trockenem Triethylamin (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 0.25 mL HBpin (**11**) (1.70 mmol, 1.70 Äq.) wurde der Ansatz bei 80 °C Badtemperatur 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde der Ansatz auf RT abgekühlt und 0.02 mL Wasser (0.70 mmol, 0.70 Äq.), 814 mg Cäsiumcarbonat (2.50 mmol, 2.50 Äq.) und 0.10 mL 2-Brompyridin (**5I**) (1.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde der Reaktionsansatz bei 100 °C Badtemperatur 18 h lang gerührt. Die Suspension wurde auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert (Eluent: *n*-Hexan/Aceton 9:1). Das ergab 287 mg (0.75 mmol, 75 %) eines farblosen Feststoffes.

R_f (*n*-Hexan/Aceton 7:3): 0.41.

Smp.: 140 °C.

¹H-NMR (Aceton-d₆, 300 MHz): δ 2.34 (s, 3 H), 7.31 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.36–7.45 (m, 3 H), 7.85 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.94–7.99 (m, 2 H), 8.01–8.05 (m, 1 H), 8.05–8.09 (m, 1 H), 8.45 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H), 8.66–8.72 (m, 2 H).

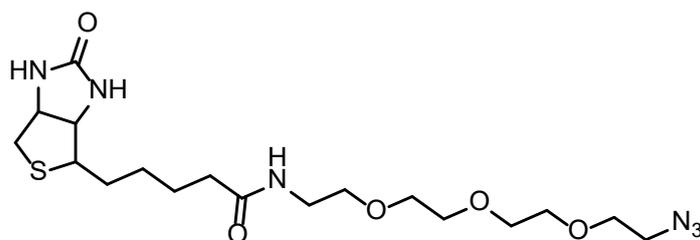
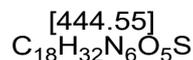
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 75 MHz): δ 21.5 (CH₃), 115.6 (CH), 122.0 (C_{quart}), 122.7 (CH), 123.0 (CH), 123.8 (CH), 126.0 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (C_{quart}), 130.1 (CH), 131.1 (CH), 131.2 (C_{quart}), 135.0 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}), 137.5 (CH), 147.0 (C_{quart}), 150.3 (CH), 153.5 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 626 (w), 667 (s), 684 (m), 702 (w), 746 (w), 765 (s), 796 (m), 896 (w), 947 (w), 989 (w), 1014 (w), 1024 (w), 1066 (w), 1087 (m), 1118 (m), 1157 (s), 1172 (m), 1274 (w), 1307 (w), 1330 (w), 1342 (w), 1379 (m), 1435 (w), 1465 (w), 1552 (w), 1573 (w), 1591 (w), 2920 (w), 3010 (w), 3145 (w).

HR-MS (m/z): ber. für (C₂₀H₁₅³⁷CIN₂O₂S+H)⁺: 385.0587; Gef.: 385.0585; ber. für (C₂₀H₁₅³⁵CIN₂O₂S+H)⁺: 383.0616; Gef.: 383.0620.

6.8 Seitenkettenfunktionalisierung von *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindolen

6.8.1 Synthese von *N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**27a**)^[182]

**27a**

In einem Rundkolben (250 mL) wurden 3.41 g (+)-Biotin-*N*-succinimidylester (**25**) (10.0 mmol, 1.00 Äq) in 100 mL DMF vorgelegt. Es erfolgte die Zugabe von 1.98 mL 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (**26**) (10.0 mmol, 1.00 Äq.) bevor der Ansatz bei RT 24 h lang rührte. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan und Diethylether (7:3) aufgenommen und suspendiert, bevor der Lösungsmittelüberstand entfernt wurde. Der Vorgang wurde zweimal wiederholt und der resultierende Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das ergab 3.52 g (7.91 mmol, 79 %) eines blassorangenen Feststoffes.

R_f(Dichlormethan/Methanol 20:1): 0.33.

Smp.: 118-123 °C (Lit.: 121 - 123 °C).

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz): δ 1.19–1.70 (m, 6 H), 2.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.53–2.62 (m, 1 H), 2.82 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1 H), 3.09 (ddd, *J* = 8.5, 6.1, 4.3 Hz, 1 H), 3.18 (q, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.34–3.44 (m, 4 H), 3.45–3.65 (m, 10 H), 4.12 (dd, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.82 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H).

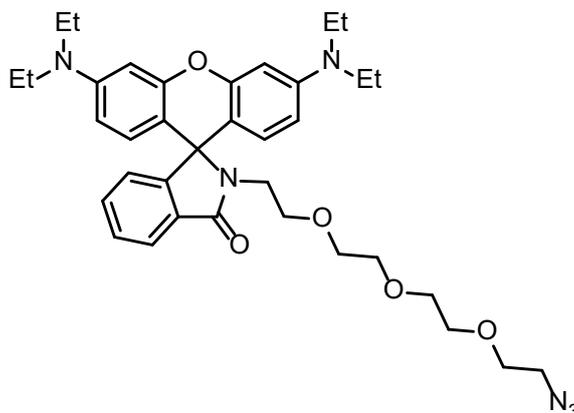
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz) δ 25.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 28.2 (CH₂), 35.1 (CH₂), 38.4 (CH₂), 50.0 (CH₂), 55.4 (CH), 59.2 (CH), 61.0 (CH), 69.2 (CH₂), 69.3 (CH₂), 69.6 (CH₂), 69.7 (CH₂), 69.8 (CH₂), 162.7(C_{quart}), 172.1 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 648 (m), 690 (m), 729 (w), 759 (w), 794 (w), 823 (w), 869 (w), 908 (w), 937 (w), 995 (w), 1033 (w), 1107 (s), 1114 (s), 1203 (w), 1215 (w), 1240 (w), 1263 (m), 1284 (w), 1303

(w), 1323 (w), 1350 (w), 1419 (w), 1463 (m), 1548 (m), 1643 (s), 1693 (s), 2100 (m), 2860 (w), 2922 (w), 3076 (w), 3280 (w).

MS (ESI, m/z (%)): 889 ($[2M+H]^+$, 15), 445 ($[M+H]^+$, 100), 270 ($[C_{12}H_{20}N_3O_2S]^+$, 59), 227 ($[C_{10}H_{15}N_2O_2S]^+$, 20).

6.8.2 Synthese von 2-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)spiro[isoindolin-1,9'-xanthen]-3-on (27b)^[187]



27b
[642.80]
C₃₆H₄₆N₆O₅

In einem Schlenkrohr (100 mL) wurden 1.61 g **30** (2.78 mmol, 1.10 Äq.) und 0.50 mL 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (**26**) (2.54 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL Acetonitril vorgelegt und bei RT 24 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde an Celite® adsorbiert und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (Eluent: Dichlormethan/Methanol 20:1). Das ergab 875 mg (1.28 mmol, 46 %) eines blassroten Öls.

R_f (Dichlormethan/Methanol 20:1): 0.71.

¹H-NMR (Chloroform-d, 300 MHz): δ 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 12 H), 1.51–2.00 (m, 4 H), 3.16 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.28–3.42 (m, 10 H), 3.49 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 2 H), 3.55–3.73 (m, 6 H), 6.20–6.56 (m, 6 H), 7.05 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 2 H), 7.89 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1 H).

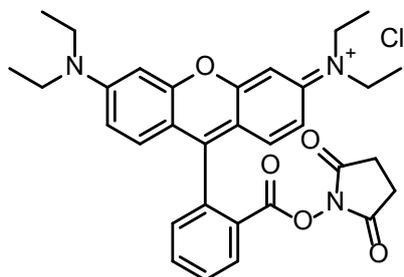
¹³C-NMR (Chloroform-d, 75 MHz): δ 12.7 (CH₃), 25.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 34.1 (CH), 39.4 (CH), 44.5 (CH₂), 49.2 (CH), 50.8 (CH₂), 64.9 (CH), 67.9 (CH₂), 70.1 (CH₂), 70.6 (CH₂), 70.7 (CH₂), 76.7 (CH₂), 77.2 (C_{quart}), 77.6 (C_{quart}), 97.9 (C_{quart}), 122.4 (C_{quart}), 123.9 (CH), 128.9 (CH), 132.3 (CH), 148.7 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}), 168.4 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 628 (w), 653 (w), 669 (w), 688 (w), 702 (m), 715 (w), 758 (m), 786 (m), 817 (m), 927 (w), 943 (w), 993 (w), 1014 (w), 1045 (w), 1089 (m), 1114 (s), 1199 (w), 1217 (s), 1263 (m), 1303 (w), 1327 (w), 1355 (w), 1375 (m), 1425 (w), 1448 (w), 1467 (w), 1512 (s), 1546 (w), 1612 (s), 1631 (m), 1687 (w), 2100 (w), 2868 (w), 2927 (w), 2968 (w).

MS (ESI, m/z (%)): 644 ([¹³CM+H]⁺, 23), 643 ([M+H]⁺, 56), 616 ([¹³CM-N₂]⁺, 38), 615 ([M-N₂]⁺, 100).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₃₆H₄₆N₆O₅+H)⁺: 643.3603; Gef.: 643.3606; ber. für (C₃₆H₄₆N₆O₅+2H)²⁺: 322.1838; Gef.: 322.1841; ber. für (C₃₂H₄₀N₃O₄)⁺: 530.3013; Gef.: 530.3012.

6.8.3 Synthese von *N*-(6-(Diethylamino)-9-(2-(((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)carbonyl)phenyl)-3*H*-xanthen-3-yliden)-*N*-ethylethanaminiumchlorid (30**)^[186]**

**30**

[576.09]
C₃₂H₃₄ClN₃O₅

In einem sekurierten Schlenkrohr (250 mL) wurden 3.00 g Rhodamin B (**28**) (6.30 mmol, 1.00 Äq.) und 0.72 g *N*-Hydroxysuccinimid (**29**) (6.30 mmol, 1.00 Äq.) in 60 mL trockenem Acetonitril vorgelegt und anschließend auf 45 °C Badtemperatur erwärmt. In einem separaten Schlenkrohr (100 mL) wurden 1.50 g DCC (7.50 mmol, 1.20 Äq.) in 40 mL trockenem Acetonitril suspendiert und im Stickstoff-Gegenstrom in das Schlenkrohr mit der Rhodamin-Lösung übergeführt. Der Ansatz wurde bei 45 °C Badtemperatur 24 h lang gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL Dichlormethan aufgenommen und mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das ergab 3.35 g (5.82 mmol, 92 %) eines grau-grünen Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol 20:1): 0.57.

Smp.: 165 °C.

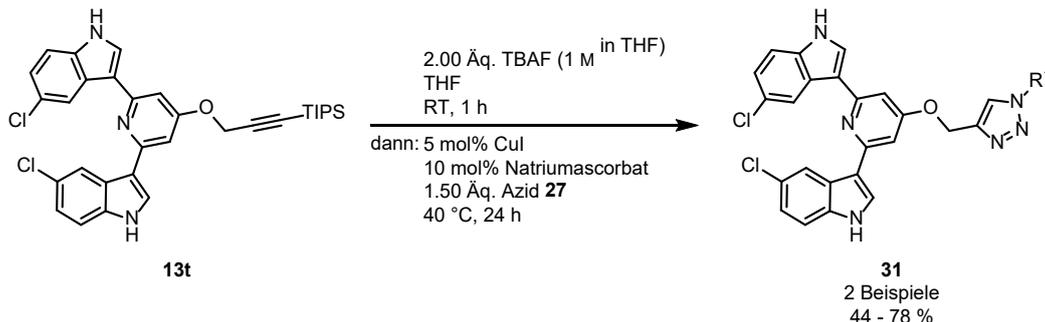
¹H-NMR (Chloroform-d, 300 MHz): δ 1.32 (t, J = 6.6 Hz, 12 H), 2.76 (s, 4 H), 3.62 (q, J = 7.1 Hz, 8 H), 6.75–6.93 (m, 4 H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.82 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.93–8.06 (m, 1 H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (Chloroform-d, 75 MHz): δ 12.8 (CH₃), 25.8 (CH₂), 46.4 (CH₂), 96.7 (CH), 113.5 (C_{quart}), 114.6 (CH), 125.5 (CH), 130.8 (C_{quart}), 131.1 (CH), 131.9 (CH), 134.5 (C_{quart}), 135.0 (CH), 155.7 (C_{quart}), 155.9 (C_{quart}), 157.9 (C_{quart}), 168.7 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 642 (m), 663 (m), 680 (s), 705 (w), 759 (w), 798 (w), 819 (w), 842 (w), 921 (w), 977 (w), 993 (m), 1070 (s), 1130 (m), 1178 (s), 1195 (m), 1246 (m), 1273 (m), 1334 (s), 1394 (w), 1411 (m), 1467 (m), 1529 (w), 1552 (w), 1585 (s), 1645 (w), 1735 (w), 1768 (w), 2850 (w), 2929 (w), 2972 (w), 3325 (w).

MS (EI, m/z (%)): 442 ($[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 6), 399 (14), 398 ($[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}]^+$, 62), 397 (73), 353 (22), 327 (24), 326 ($[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}]^+$, 100), 282 (20), 199 (15), 184 (20), 99 ($[\text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2]^+$, 45), 56 ($[\text{C}_3\text{H}_4\text{O}]^+$, 33).

6.8.4 Allgemeine Synthesevorschrift 12 (AS12) zur Darstellung von seitenkettenfunktionalisierten Bisindolen **31** via Click-Reaktion^[204]



Schema 114: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von seitenkettenfunktionalisierten Bisindolen **31** via Click-Reaktion.

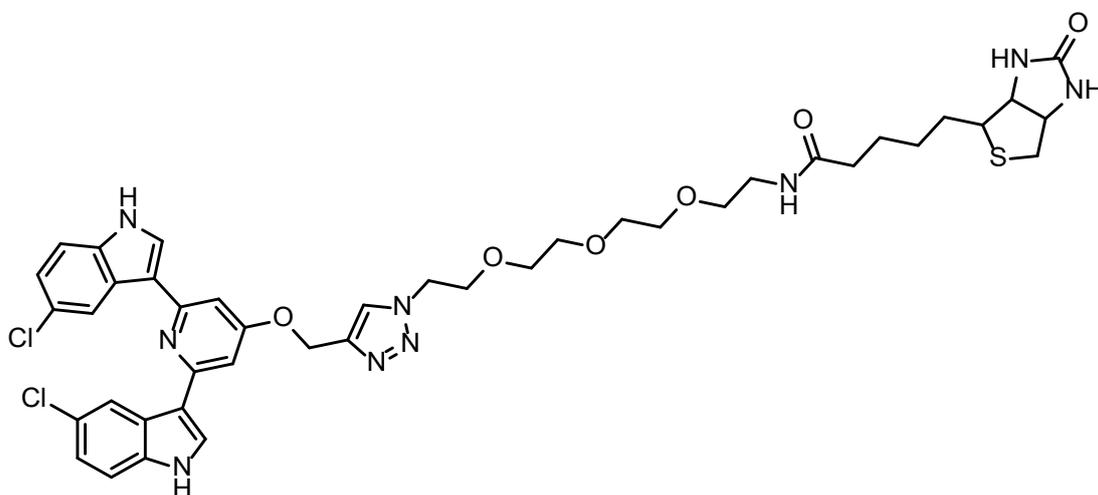
In einem sekurierten Schlenkrohr (25 mL) mit Magnetrührstab wurden 117 mg **13t** (0.20 mmol, 1.00 Äq.) und 0.40 mL TBAF (1 M in THF, 0.40 mmol, 2.00 Äq.) in 2.0 mL THF vorgelegt, bevor der Ansatz bei RT 1 h lang gerührt wurde. Es folgte die Zugabe von 2 mg Kupfer(I)iodid (5 mol%, 0.01 mmol), 4 mg Natriumascorbat (10 mol%, 0.02 mmol) und dem entsprechenden Azid **27**, bevor die Lösung bei 40 °C Badtemperatur 24 h lang gerührt wurde (**Schema 114**). Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Gemisch an Celite® adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch isoliert. Die experimentellen Details sind in Tabelle 38 aufgeführt.

Tabelle 38: Experimentelle Details Synthese von seitenkettenfunktionalisierten Bisindolen **31** via Click-Reaktion.

Eintrag	Azid 27	Ausbeute	Eluent
1	<i>N</i> -(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-2-oxohexahydro-1 <i>H</i> -thieno[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-yl)pentanamid (27a)	136 mg (0.16 mmol, 78 %)	Dichlormethan/ Methanol 9:1
	2-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)spiro[isindolin-1,9'-xanthen]-3-on (27b)	99 mg (0.09 mmol, 44 %)	Dichlormethan/ Methanol 100:1 → 20:1

6.8.5 Spektroskopische Daten

N-(2-(2-(2-(2-(4-(((2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-(2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**31a**)



31a
[876.86]
C₄₂H₄₇Cl₂N₉O₆S

Die Synthese verlief nach **AS12**. Das ergab 136 mg (0.16 mmol, 78 %) eines grüngelben Feststoffes.

R_f (Dichlormethan/Methanol 9:1): 0.42.

Smp.: 115 °C.

¹H-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz): δ 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.20–1.59 (m, 10 H), 2.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 2.78 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1 H), 3.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 6 H), 3.49–3.54 (m, 2 H), 3.84 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 4.22–4.32 (m, 1 H), 4.57 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2 H), 7.32 (s, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 11.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 2 H).

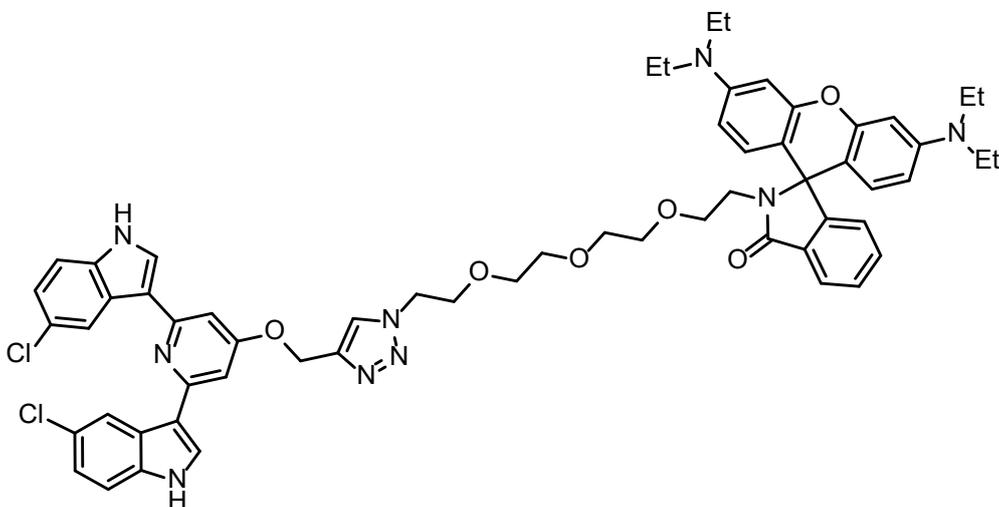
¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz): δ 13.5 (CH₂), 19.2 (CH₂), 23.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 28.2 (CH₂), 35.1 (CH₂), 49.6 (CH₂), 55.4 (CH₂), 57.5 (CH₂), 59.2 (CH₂), 61.0 (CH₂), 68.6 (C_{quart}), 69.1 (C_{quart}), 69.6 (CH₂), 102.9 (CH), 113.3 (CH), 115.9 (C_{quart}), 120.9 (CH), 121.7 (CH), 124.8 (C_{quart}), 125.0 (CH), 126.5 (C_{quart}), 127.5 (CH), 135.4 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 155.8 (C_{quart}), 162.7 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}), 172.2 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 650 (m), 682 (m), 732 (w), 744 (w), 758 (w), 785 (w), 800 (s), 875 (w), 893 (m), 933 (w), 975 (w), 993 (w), 1043 (m), 1072 (m), 1109 (s), 1138 (s), 1168 (w), 1213 (w), 1265

(w), 1290 (w), 1328 (w), 1350 (w), 1375 (w), 1404 (w), 1454 (s), 1537 (m), 1556 (m), 1589 (s), 1645 (w), 1693 (m), 1776 (w), 2870 (w), 2914 (w), 2927 (w), 3034 (w), 3078 (w), 3122 (w), 3157 (w), 3176 (w), 3205 (w), 3213 (w).

HR-MS (ESI) (*m/z*) ber. für (C₄₂H₄₇³⁵Cl³⁵CIN₉O₆S+H)⁺: 876.2820; Gef.: 876.2756; ber. für (C₄₂H₄₇³⁵Cl³⁵CIN₉O₆S+2H)²⁺: 438.6447, Gef.: 438.6417.

***N*-(9-(2-((2-(2-(2-(2-(4-(((2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamoyl)phenyl)-6-(diethylamino)-3H-xanthen-3-yliden)-*N*-ethylethanaminiumchlorid (31b)**



31b
[1075.11]
C₆₀H₆₁Cl₂N₉O₆

Die Synthese verlief nach **AS12**. Das ergab 99 mg (0.09 mmol, 44 %) eines blassroten Harzes.

R_f(Dichlormethan/Methanol 20:1): 0.29.

¹H-NMR (Dichlormethan-*d*₂, 300 MHz): δ 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 12 H), 3.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.19–3.40 (m, 16 H), 3.39–3.47 (m, 4 H), 3.73–3.82 (m, 2 H), 4.46–4.53 (m, 2 H), 6.23 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 6.33–6.41 (m, 4 H), 6.98–7.05 (m, 1 H), 7.13 (s, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.44–7.49 (m, 2 H), 7.83–7.90 (m, 2 H), 7.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H), 8.47 (s, 2 H), 9.40 (s, 2 H).

¹³C-NMR (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz): δ 12.3 (CH₃), 43.6 (CH₂), 49.5 (CH₂), 61.0 (CH₂), 63.9 (CH₂), 64.0 (C_{quart}), 66.9 (CH₂), 68.7 (CH₂), 69.4 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.6 (CH₂), 97.2 (CH), 102.9 (CH), 104.9 (C_{quart}), 108.1 (CH), 113.2 (CH), 115.9 (C_{quart}), 120.9 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 123.6 (CH), 124.8 (C_{quart}), 125.1 (CH), 126.5 (C_{quart}), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 130.3 (C_{quart}), 132.7 (CH), 135.4 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 148.3 (C_{quart}), 152.6 (C_{quart}), 153.4 (C_{quart}), 155.7 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}), 167.0 (C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 650 (w), 684 (w), 702 (w), 756 (w), 792 (m), 817 (w), 875 (w), 893 (w), 993 (w), 1045 (m), 1076 (m), 1089 (m), 1114 (s), 1138 (w), 1168 (w), 1217 (m), 1265 (w), 1300 (w), 1327 (w), 1355 (w), 1373 (w), 1394 (w), 1427 (w), 1446 (w), 1514 (m), 1539 (w), 1573 (w), 1591 (w), 1614 (w), 1633 (w), 1668 (w), 2900 (w), 2922 (w), 2970 (w).

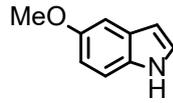
MS (ESI, m/z (%)): 1076 ($^{37}\text{Cl}^{35}\text{CIM}$, 83), 1074 ($^{35}\text{Cl}^{35}\text{CIM}$, 100), 1046 ($^{35}\text{Cl}^{35}\text{CIM-N}_2$, 30).

HR-MS (m/z) ber. für ($\text{C}_{60}\text{H}_{61}^{35}\text{Cl}^{35}\text{ClN}_9\text{O}_6+\text{H}$)⁺: 1074.4195; **Gef.:** 1074.4194.

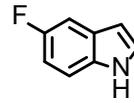
7 Molekülverzeichnis



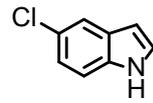
1a



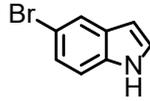
1b



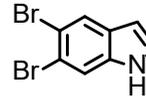
1c



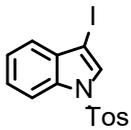
1d



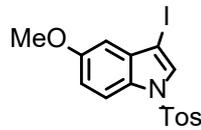
1e



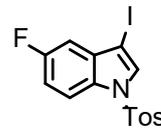
1f, MK219



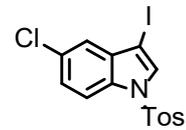
2a, MK170



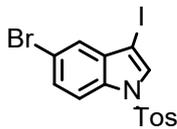
2b, MK11



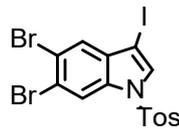
2c, MK67



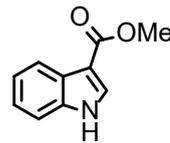
2d, MK196



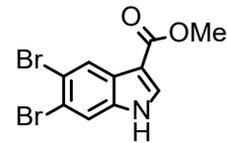
2e, MK227



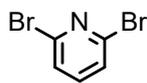
2f, MK221



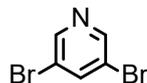
3



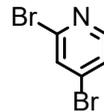
4, MK215



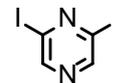
5a



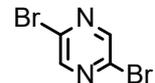
5b



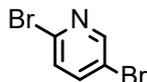
5c



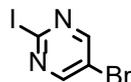
5d



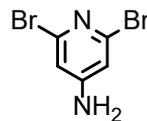
5e



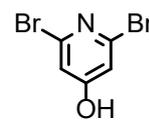
5f



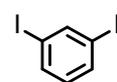
5g



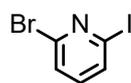
5h



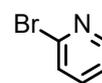
5i



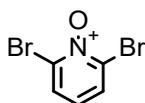
5j



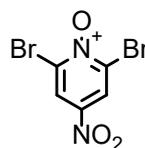
5k, MK199



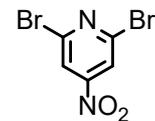
5l



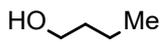
6, MK79



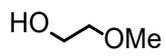
7, MK83



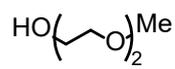
8, MK231



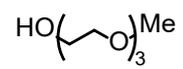
9a



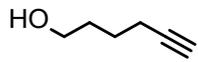
9b



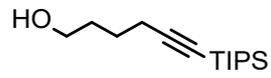
9c



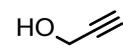
9d



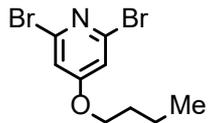
9e



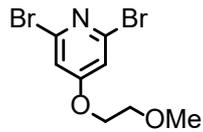
9f, MK98



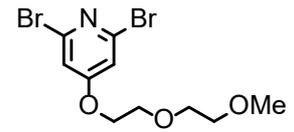
9g



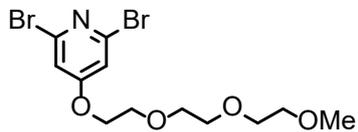
10a, TRW16



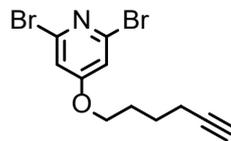
10b, TRW14



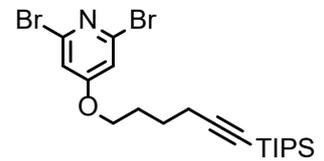
10c, MK201



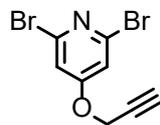
10d, MK210



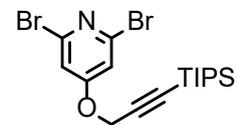
10e, MK89



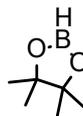
10f, MK101



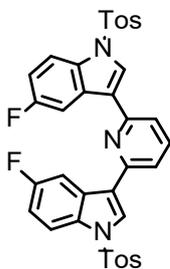
10g, MK266



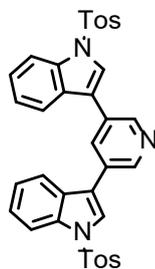
10h, MK267



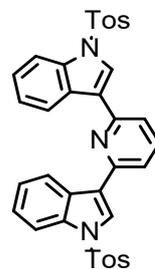
11



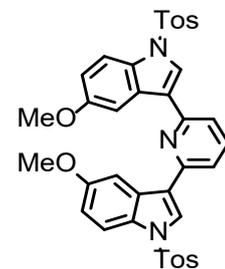
12a, MK166



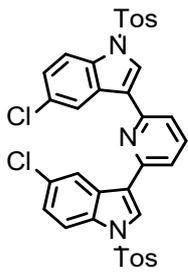
12b, MK243



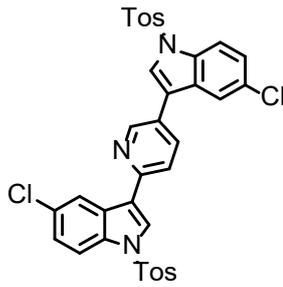
12c, MK251



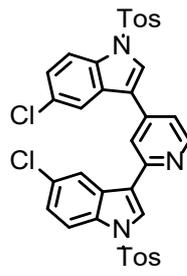
12d, MK279



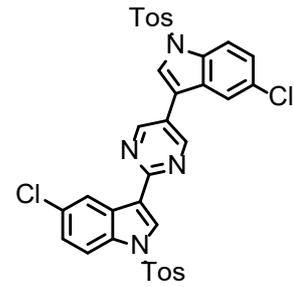
12e, MK189



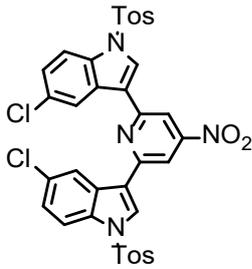
12f, MK209



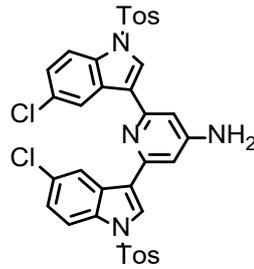
12g, MK202



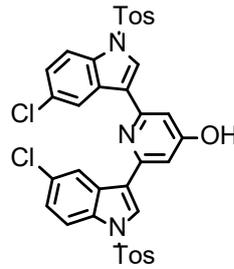
12h, MK248



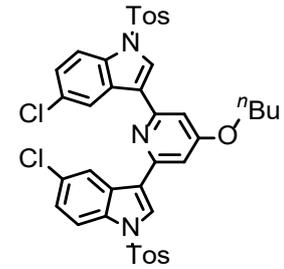
12i, MK278



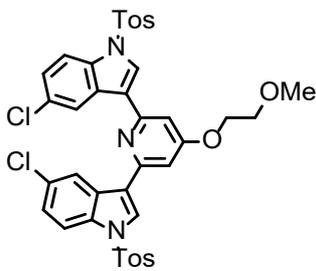
12j, TRW12



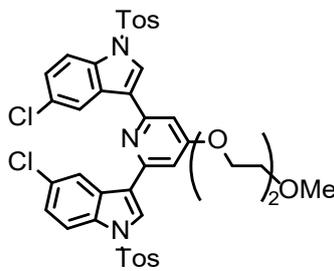
12k, TRW20



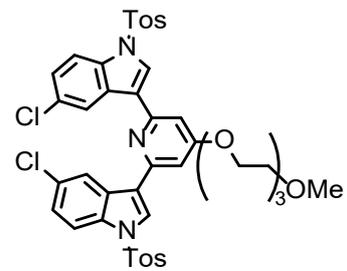
12l, TRW22



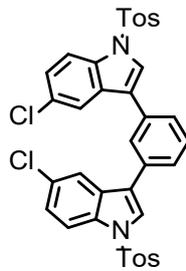
12m, TRW17



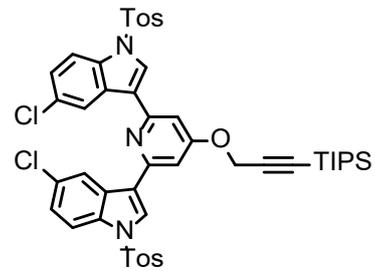
12n, MK207



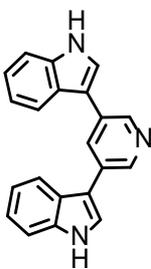
12o, MK212



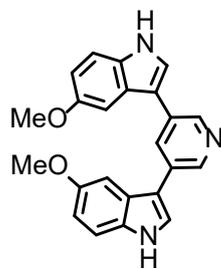
12p, MK191



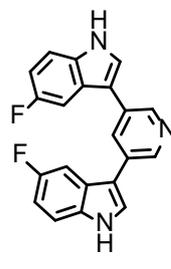
12q, MK240



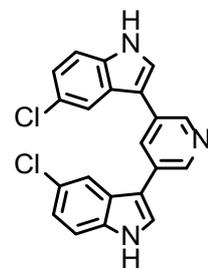
13a, MK246



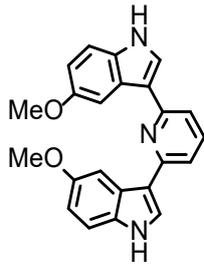
13b, MK226



13c, MK81



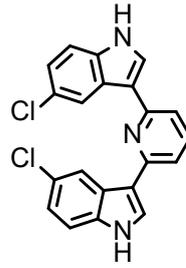
13d, MK154



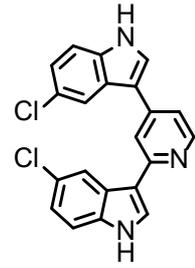
13e, MK54



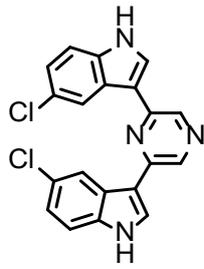
13f, MK165



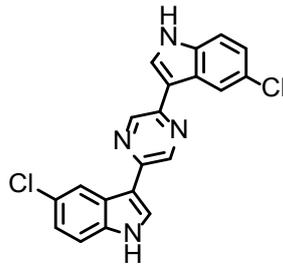
13g, MK197



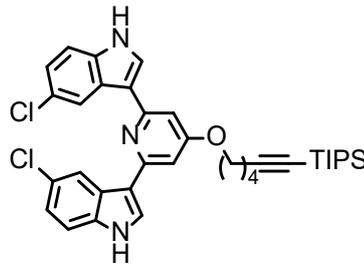
13h, MK260



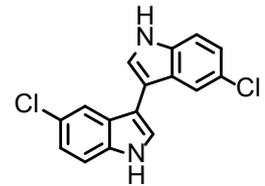
13i, MK117



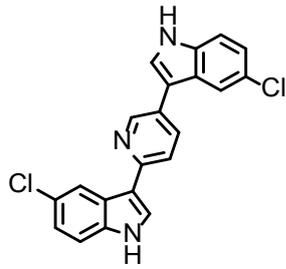
13j, MK118



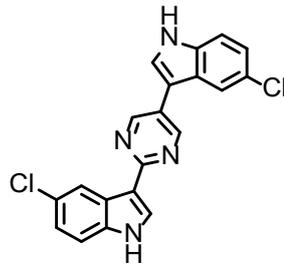
13k, MK144



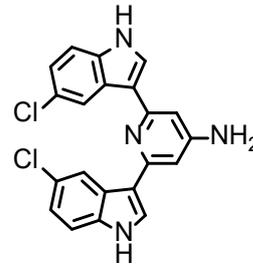
13l, MK291



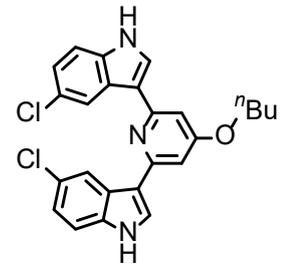
13m, MK261



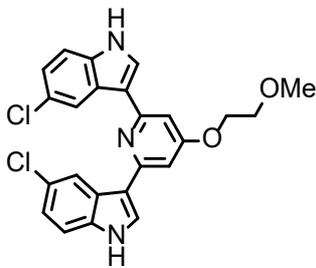
13n, MK250



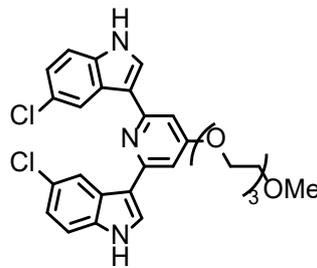
13o, TRW13



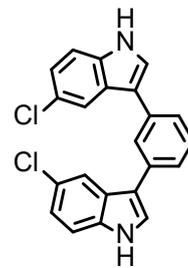
13p, TRW23



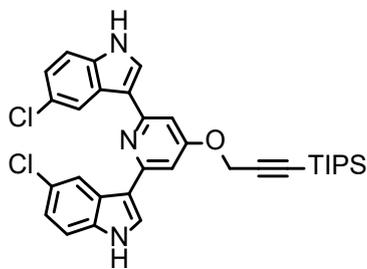
13q, TRW18



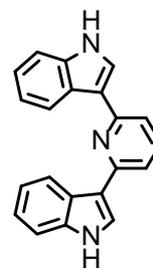
13r, MK255



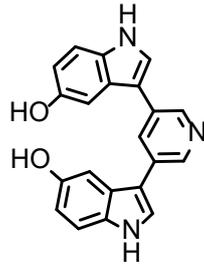
13s, MK193



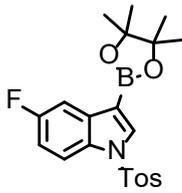
13t, MK242



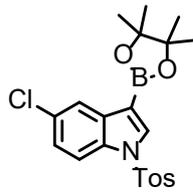
13u, MK253



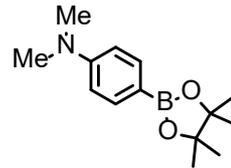
14, Scalaridin A, MK113



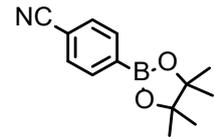
15a, MK277



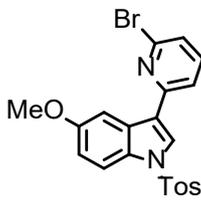
15b, MK164



15c



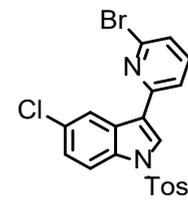
15d



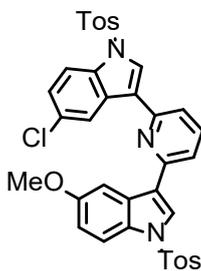
16a



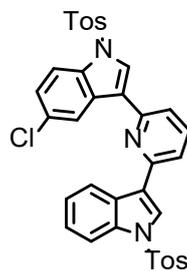
16b, MK299



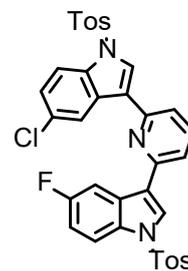
16c, MK307



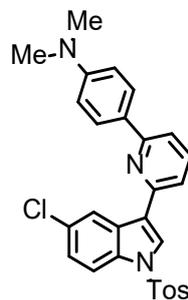
17a, MK334



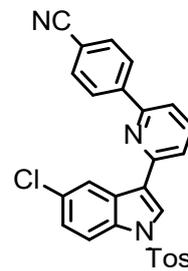
17b, MK327



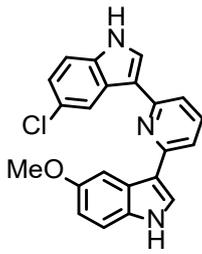
17c, MK333



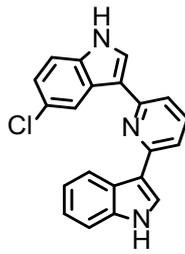
17d, MK332



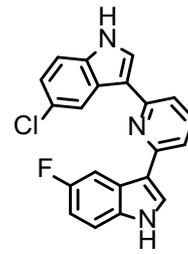
17e, MK331



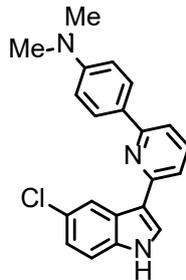
18a, MK340



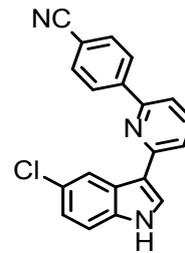
18b, MK335



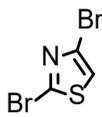
18c, MK339



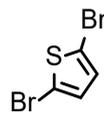
18d, MK337



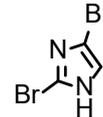
18e, MK338



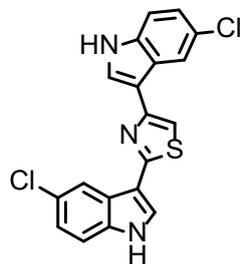
19a



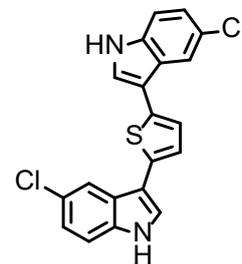
19b



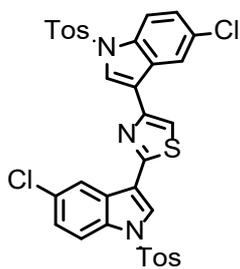
19c



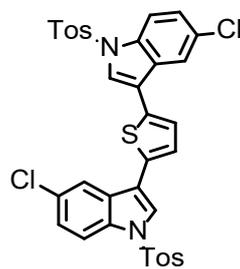
20a, MB21



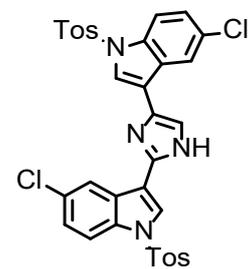
20b, MB22



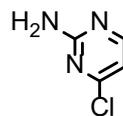
21a, MK316



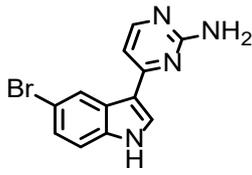
21b, MK300



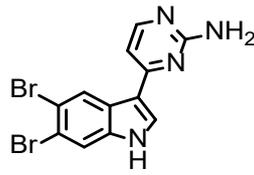
21c, MK312



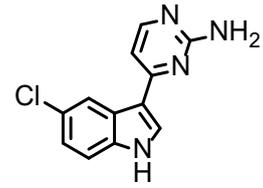
22



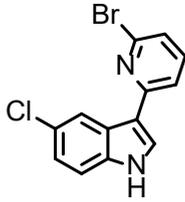
23a, Meridianin C, MK225



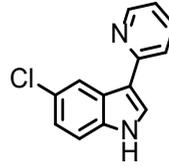
23b, Meridianin F, MK223



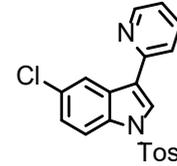
23c, MK228



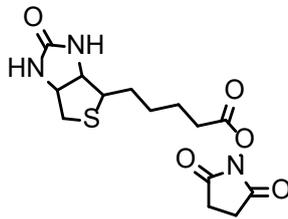
23d, MK308



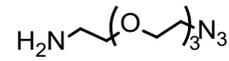
23e, MK336



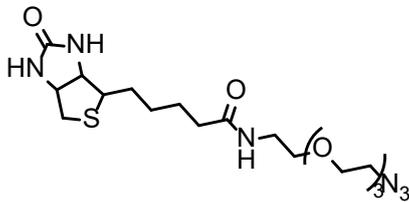
24, MK324



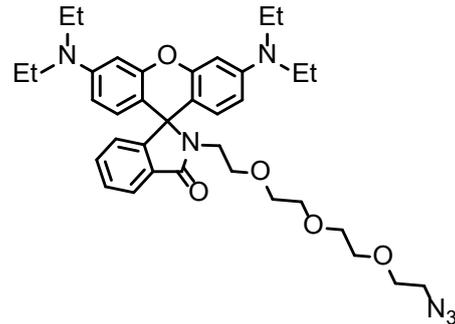
25



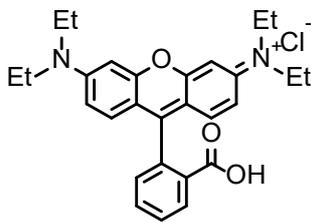
26



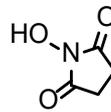
27a, MK229



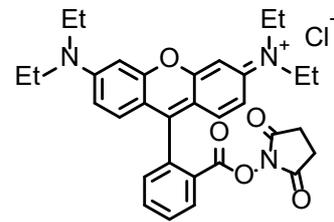
27b, MK263



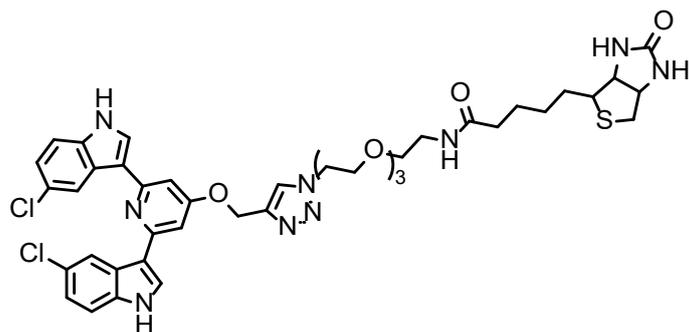
28



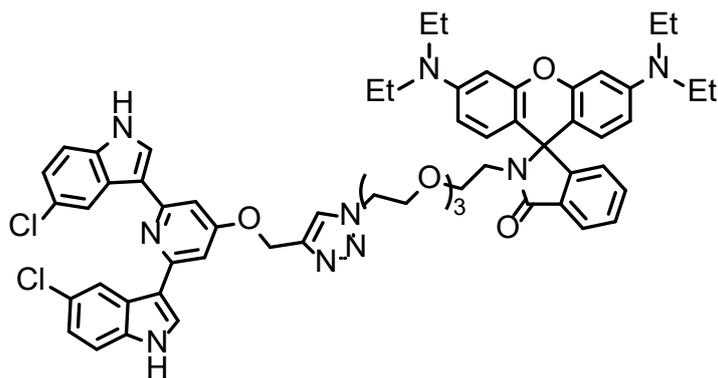
29



30, MK259



31a, MK274



31b, MK273

8 NMR-Spektren

8.1 NMR-Spektren der Startmaterialien

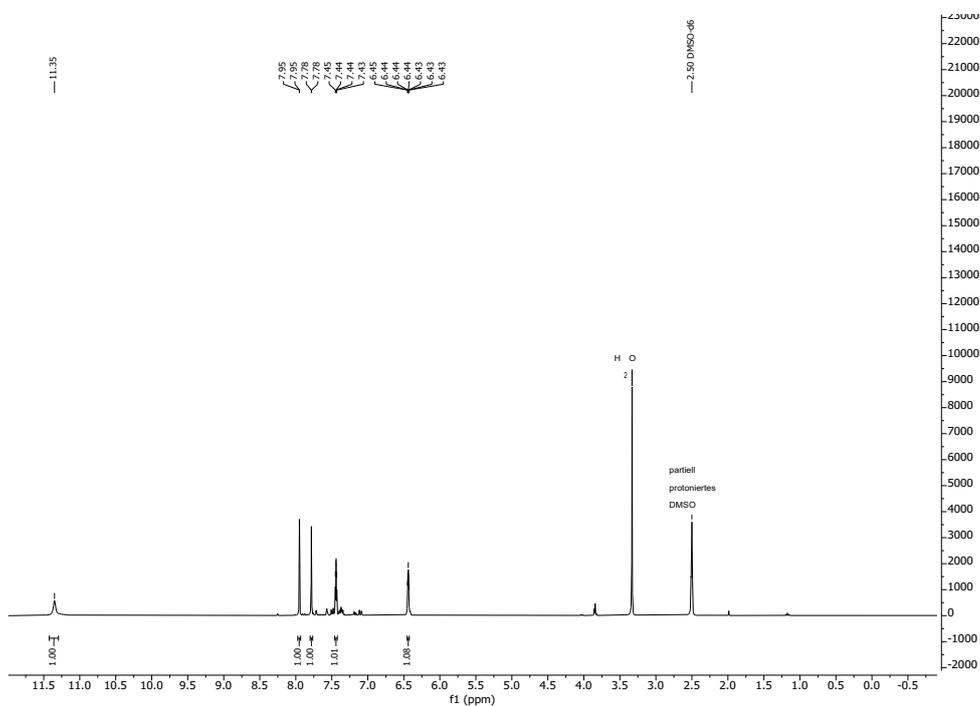


Abbildung 43: ¹H-NMR-Spektrum von 5,6-Dibrom-1*H*-indol (**1f**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

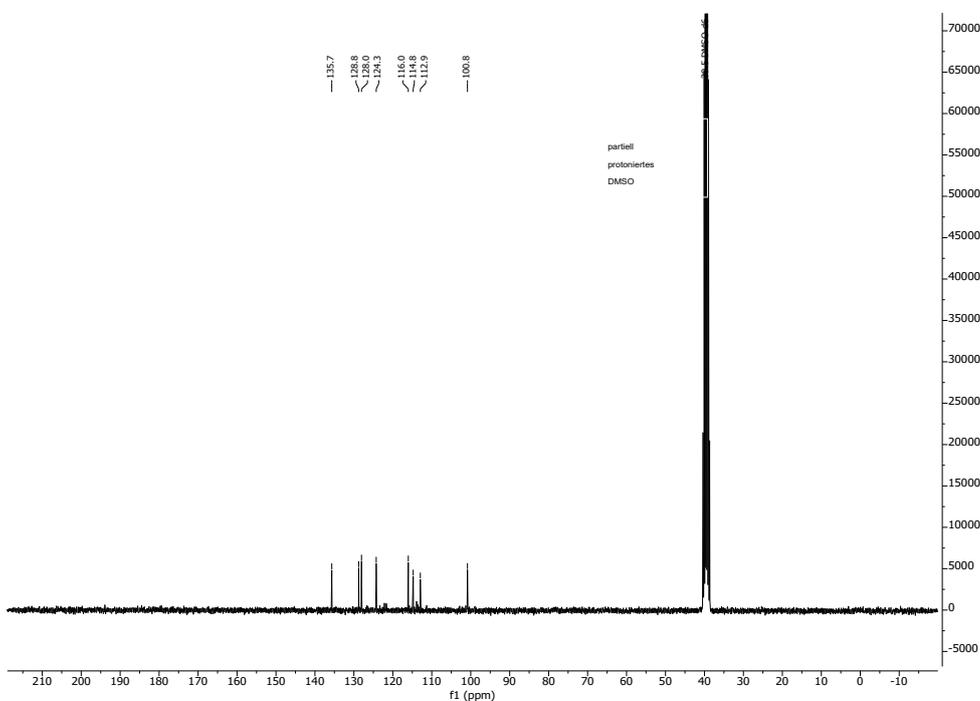


Abbildung 44: ¹³C-NMR-Spektrum von 5,6-Dibrom-1*H*-indol (**1f**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

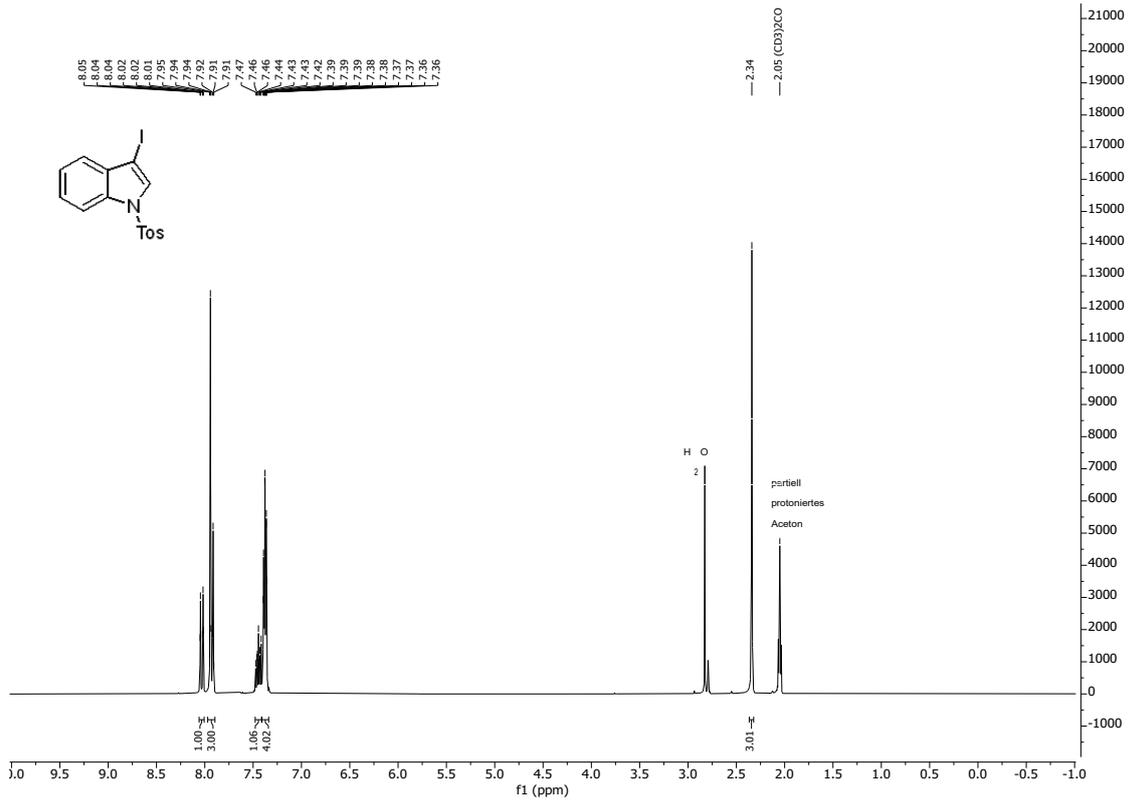


Abbildung 45: ¹H-NMR-Spektrum von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2a**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

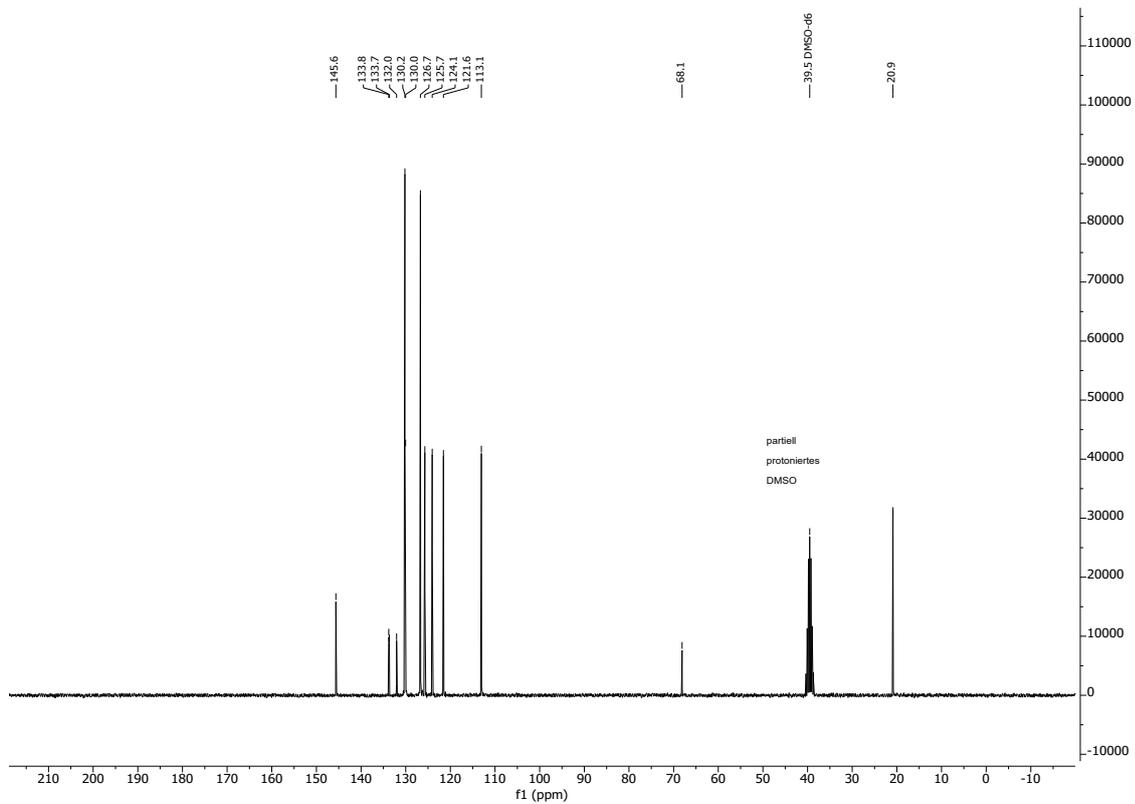


Abbildung 46: ¹³C-NMR-Spektrum von 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

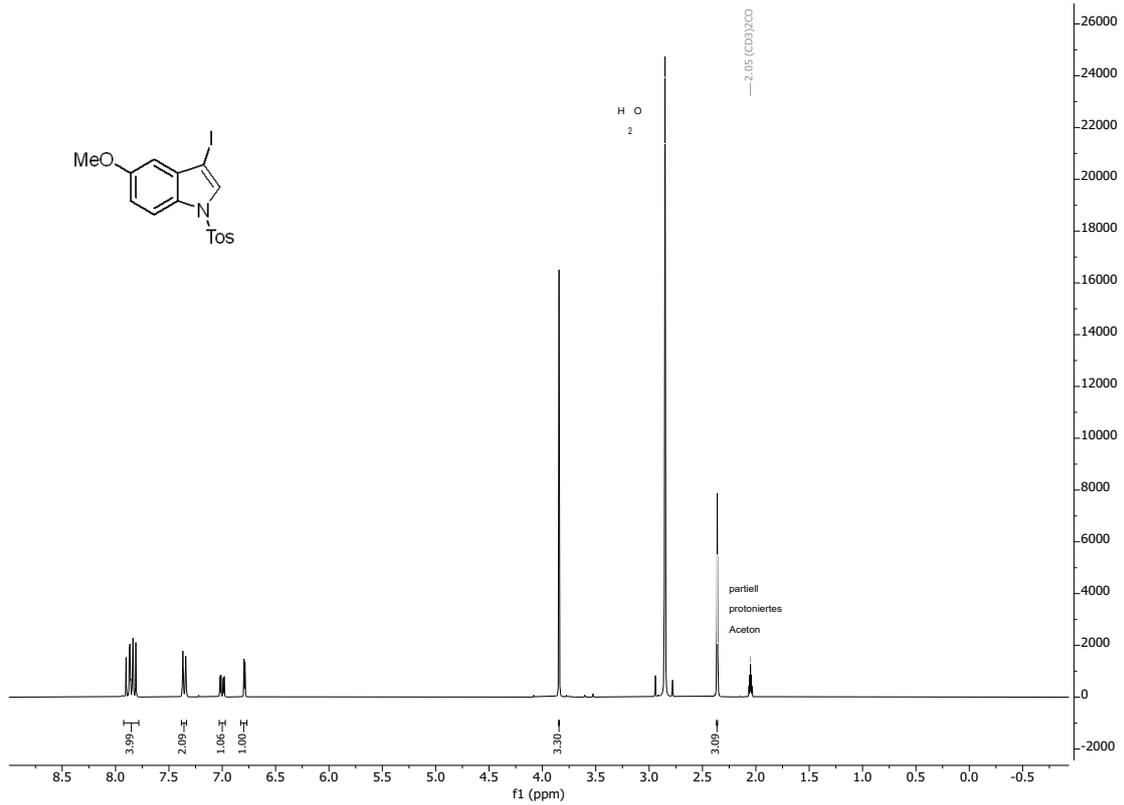


Abbildung 47: ¹H-NMR-Spektrum von 3-Iodo-5-methoxy-1-tosyl-1H-indol (**2b**) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

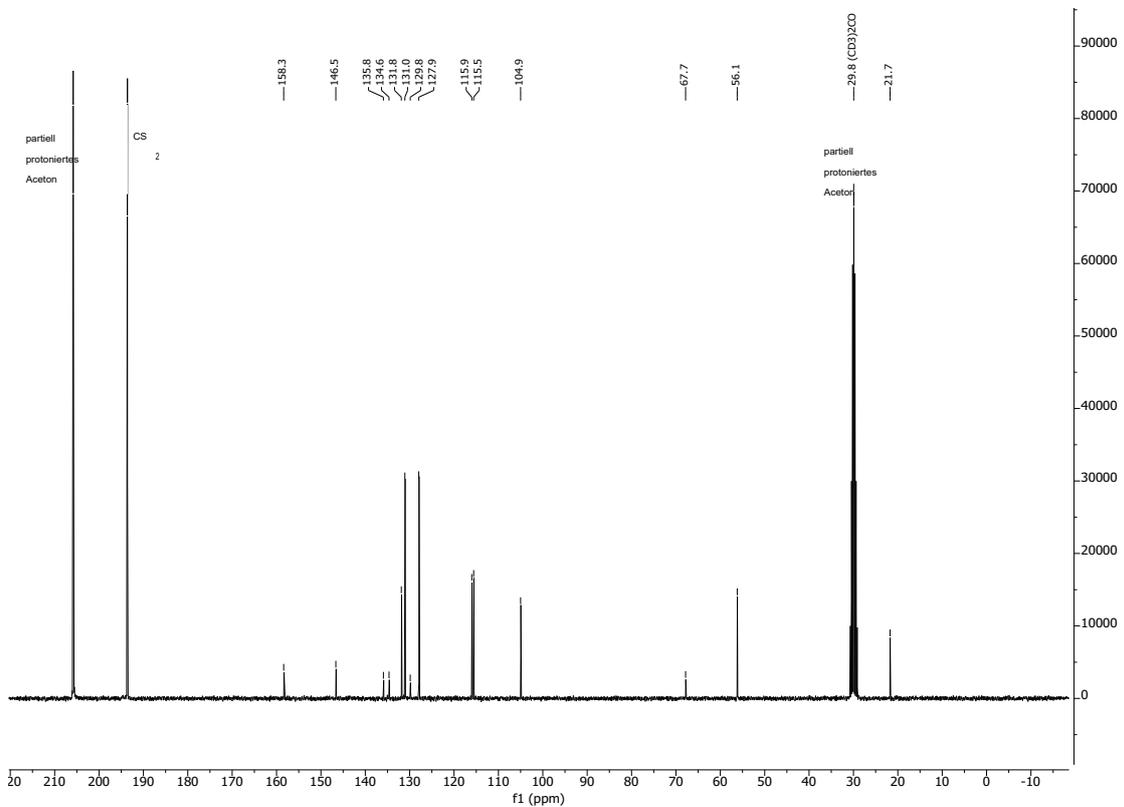


Abbildung 48: ¹³C-NMR-Spektrum von 3-Iodo-5-methoxy-1-tosyl-1H-indol (**2b**) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

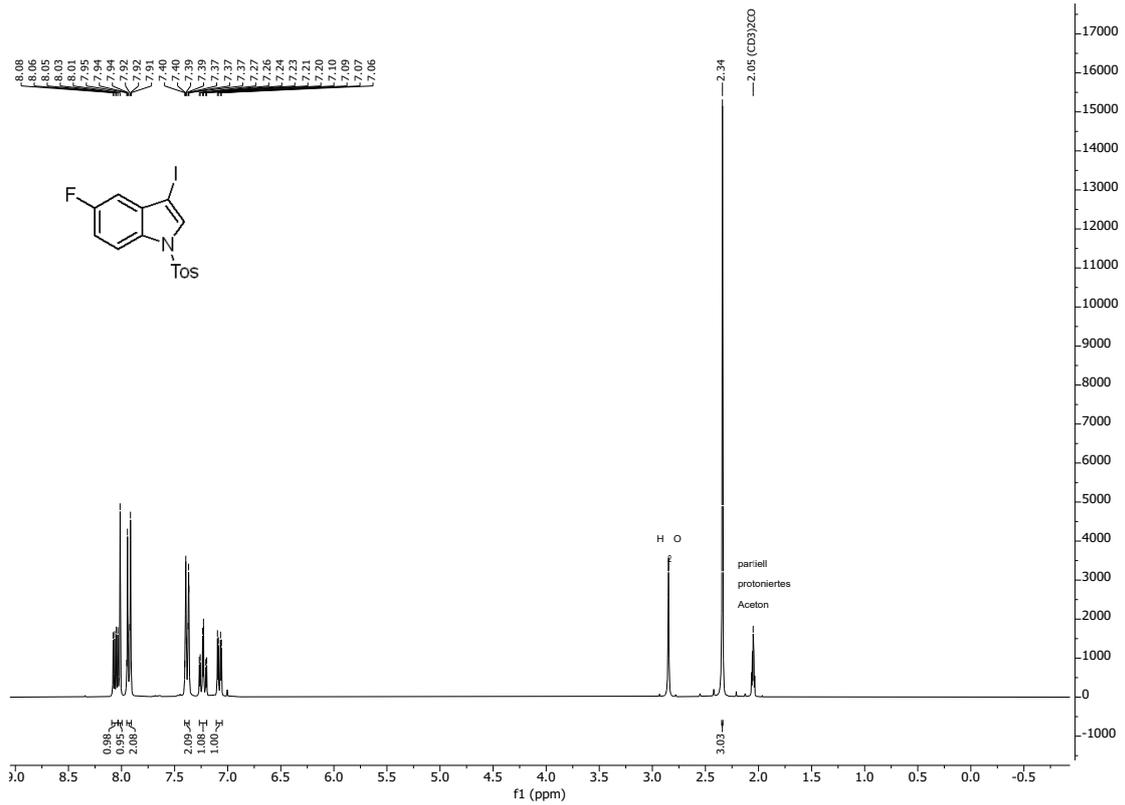


Abbildung 49: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Fluor-3-iodo-1-tosyl-1H-indol (**2c**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

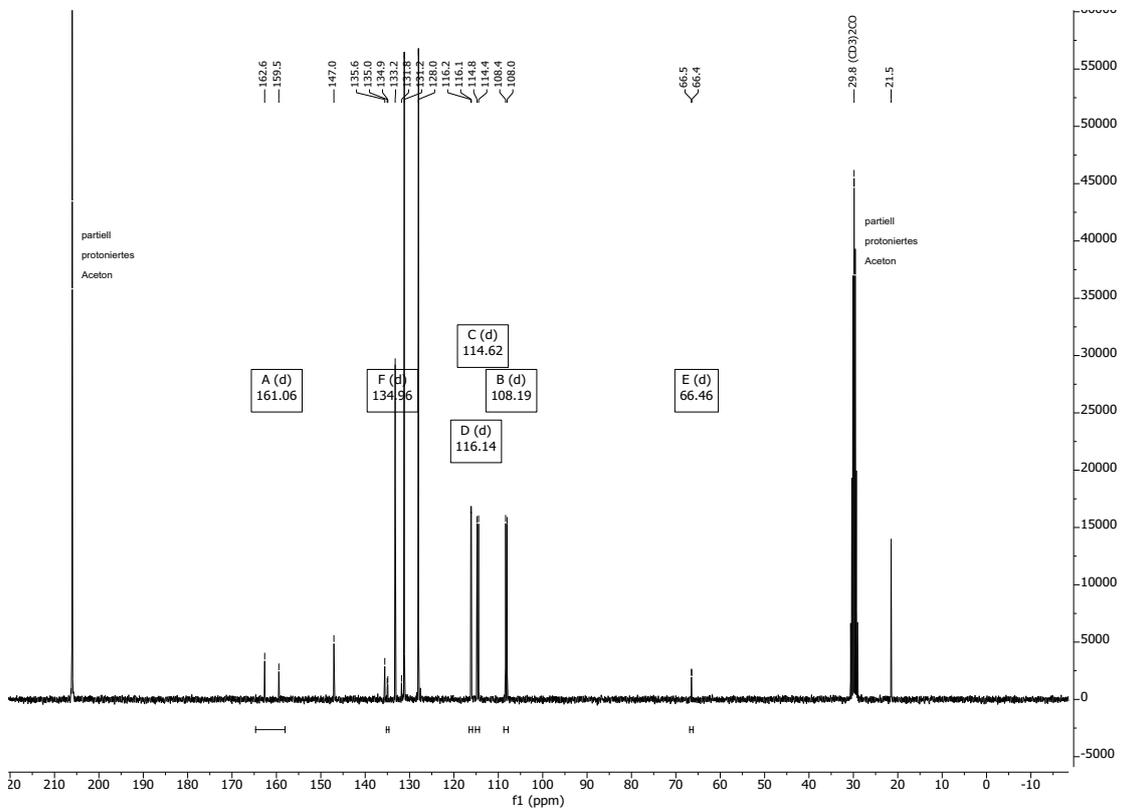


Abbildung 50: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Fluor-3-iodo-1-tosyl-1H-indol (**2c**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

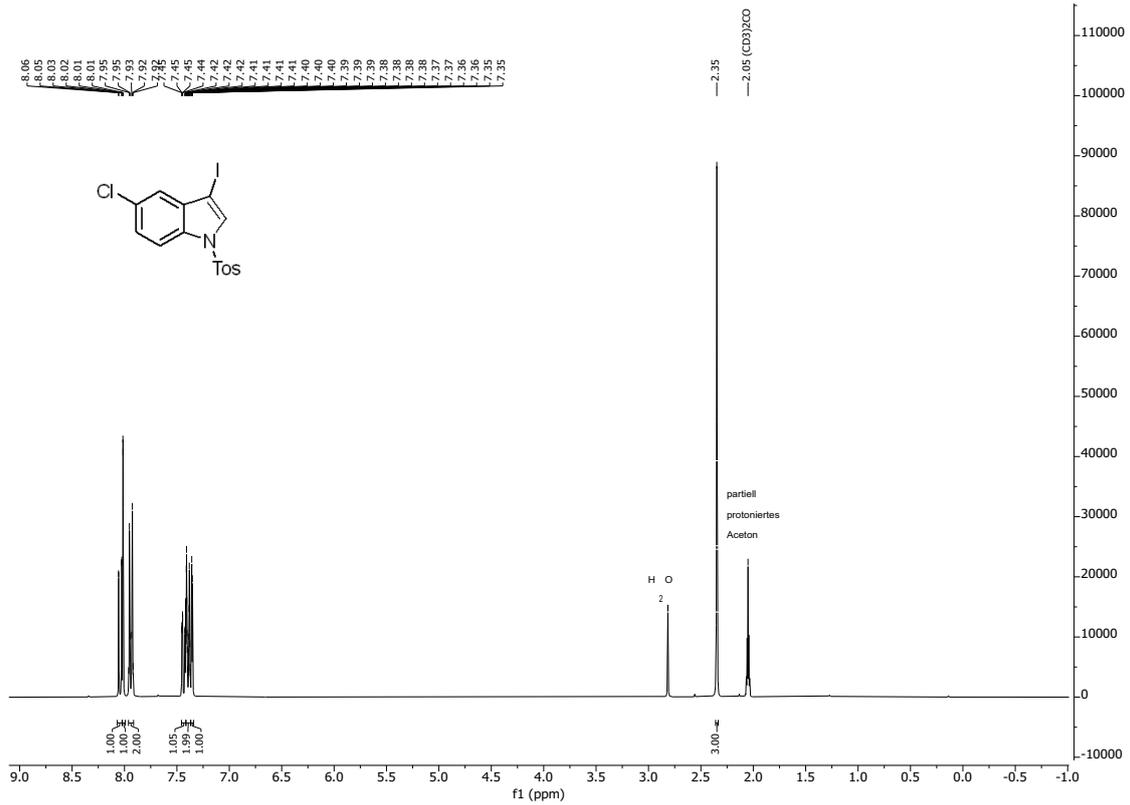


Abbildung 51: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1H-indol (**2d**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

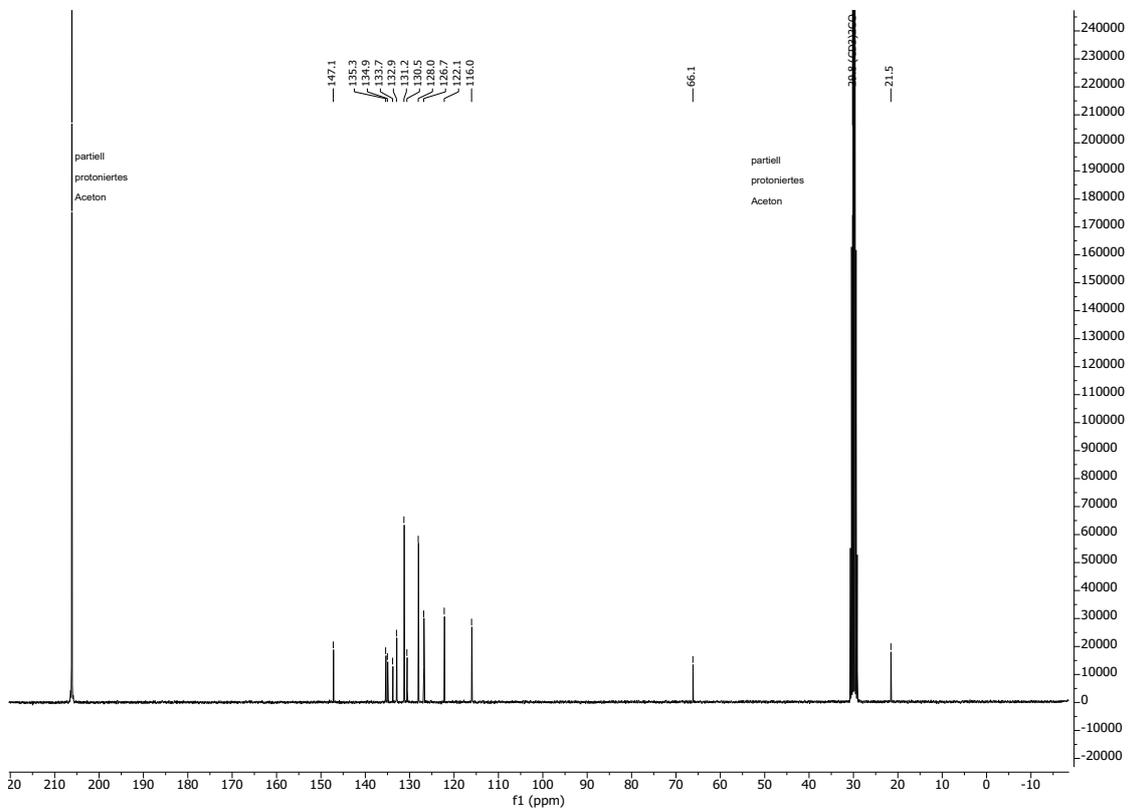


Abbildung 52: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-iod-1-tosyl-1H-indol (**2d**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

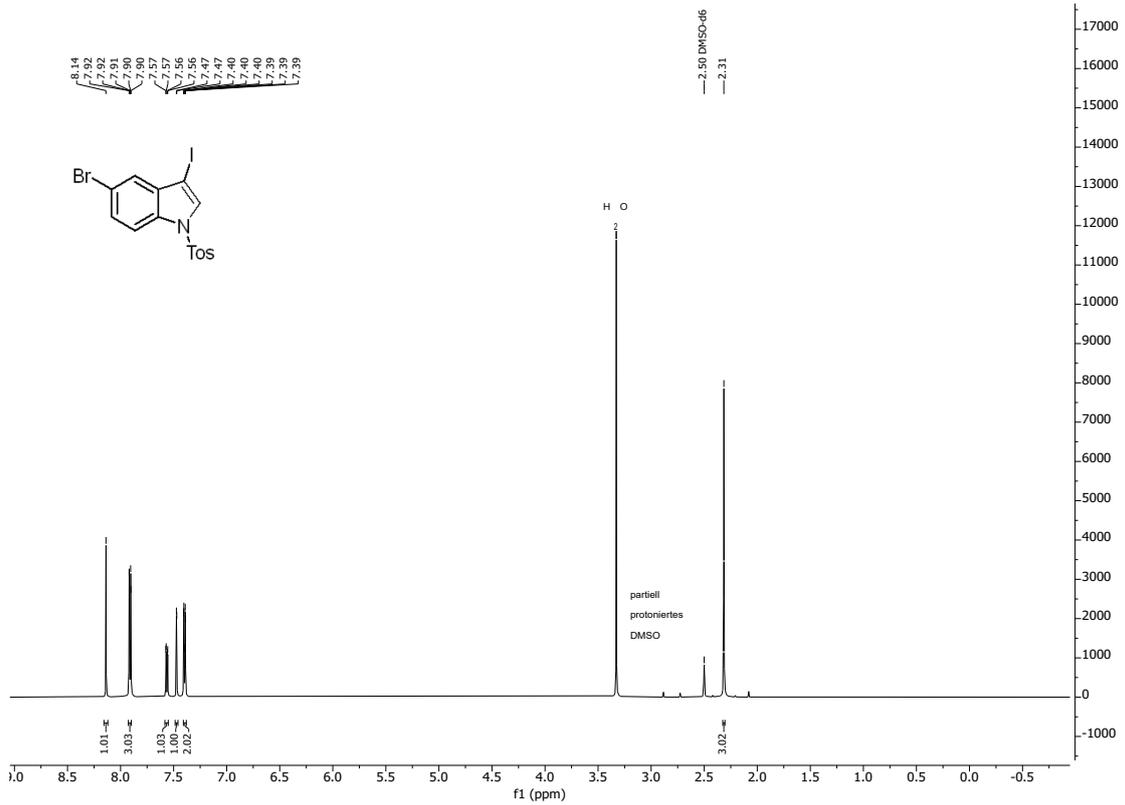


Abbildung 53: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Brom-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2e**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz, 298 K).

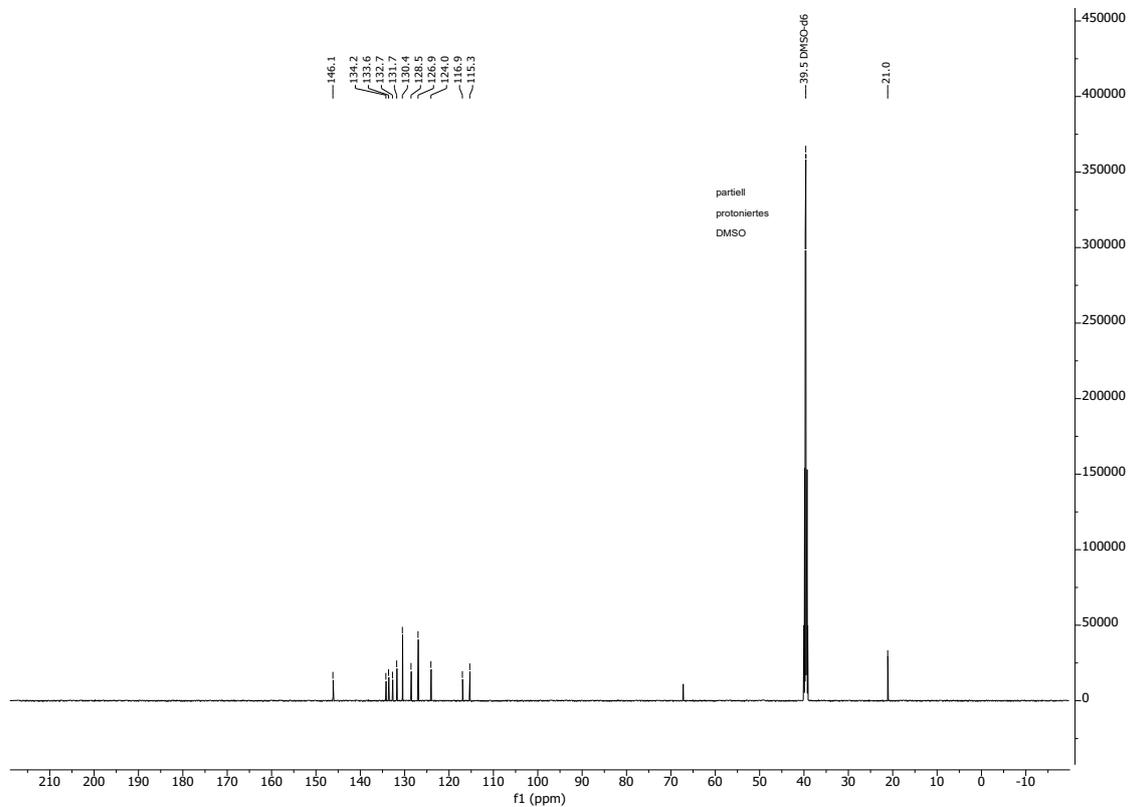


Abbildung 54: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Brom-3-iod-1-tosyl-1*H*-indol (**2e**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

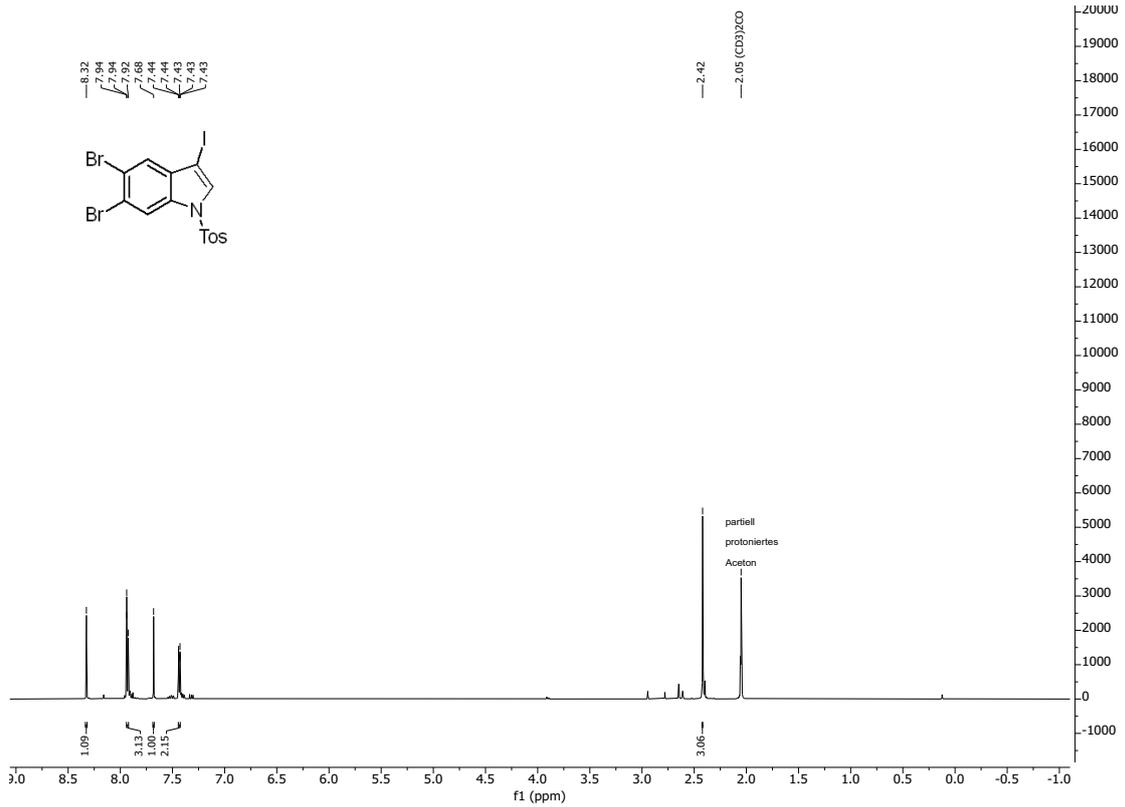


Abbildung 55: ¹H-NMR-Spektrum von 5,6-Dibrom-3-iod-1-tosyl-1H-indol (**2f**) (Aceton-d₆ + CS₂, 600 MHz, 298 K).

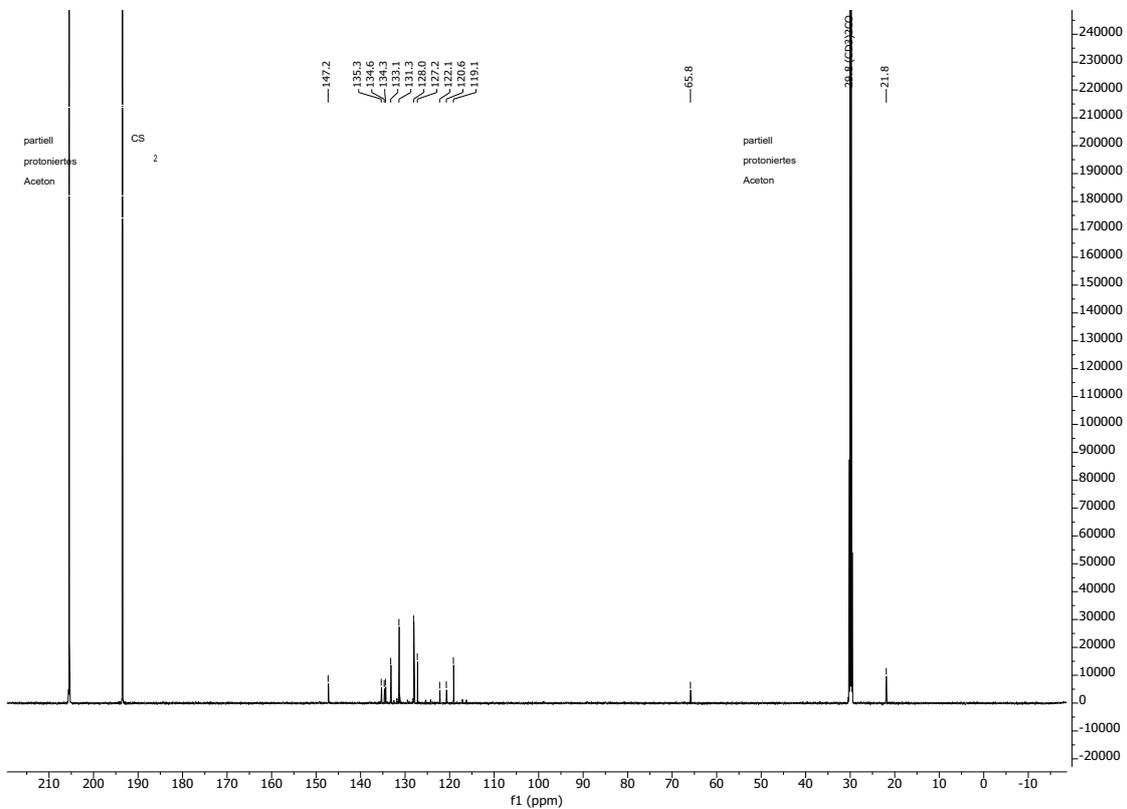


Abbildung 56: ¹³C-NMR-Spektrum von 5,6-Dibrom-3-iod-1-tosyl-1H-indol (**2f**) (Aceton-d₆ + CS₂, 150 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

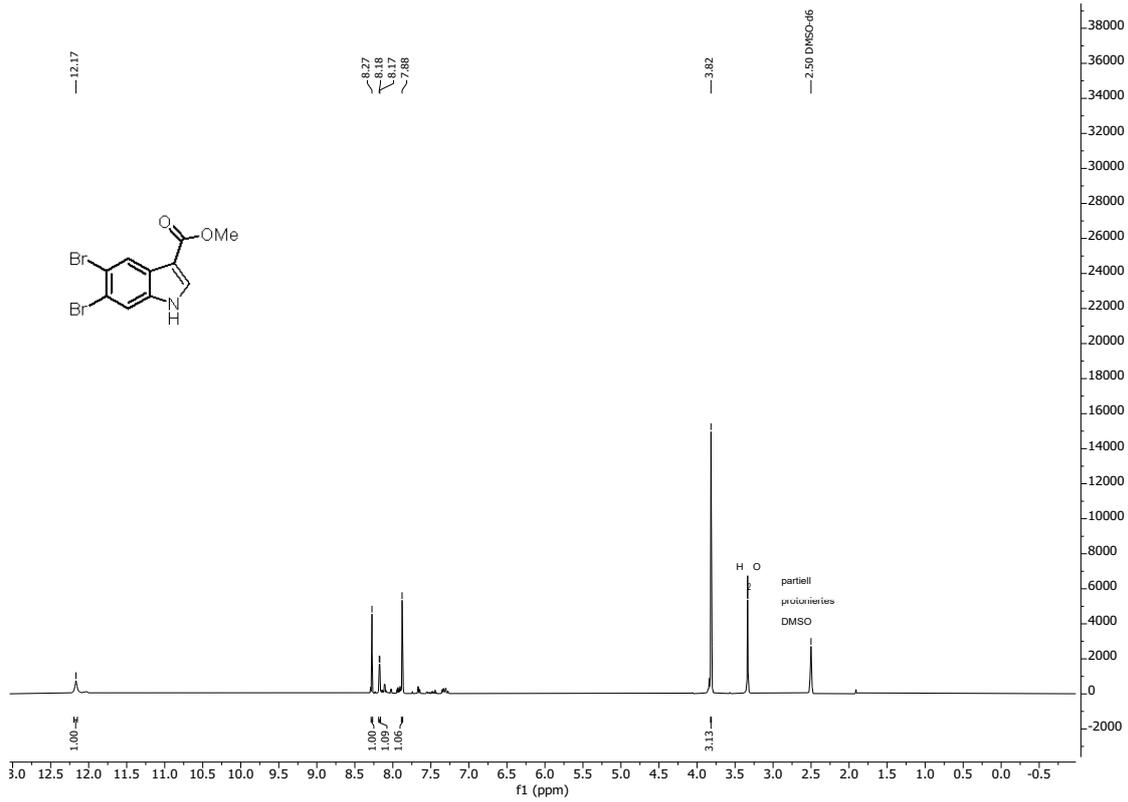


Abbildung 57: ^1H -NMR-Spektrum von Methyl-5,6-dibrom-1H-indol-3-carboxylat (**4**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

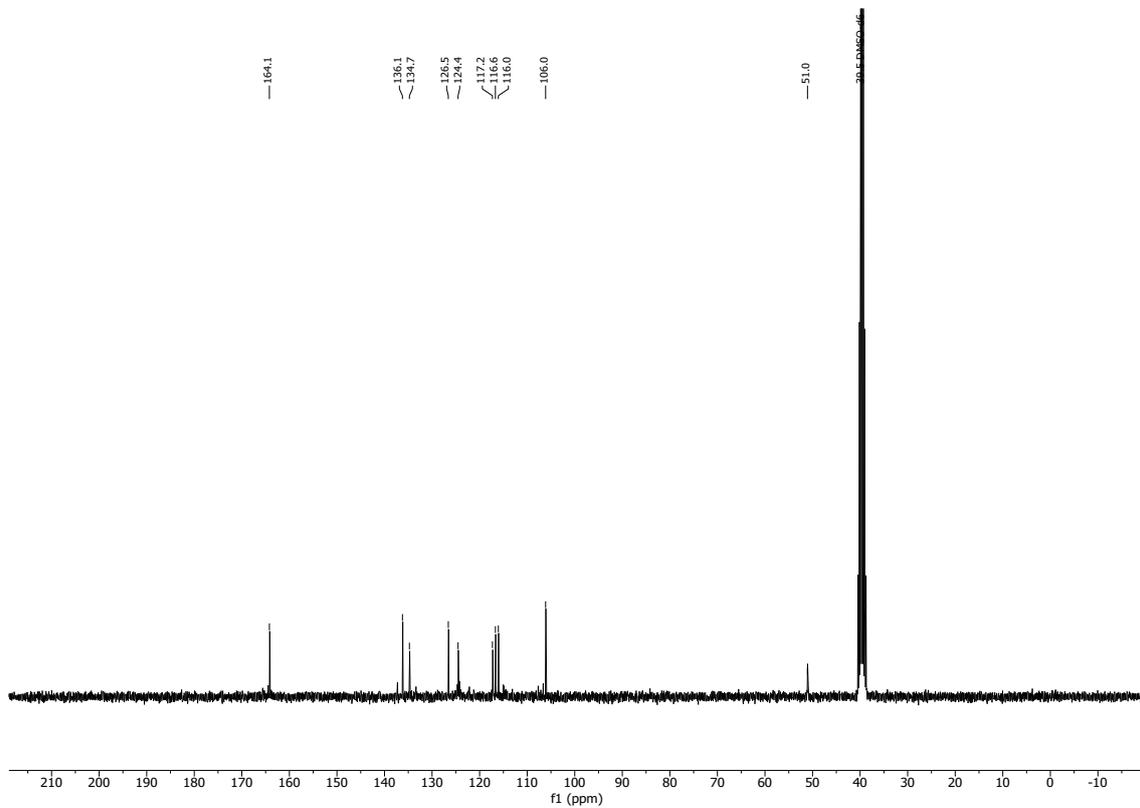


Abbildung 58: ^{13}C -NMR-Spektrum von Methyl-5,6-dibrom-1H-indol-3-carboxylat (**4**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).



Abbildung 59: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Brom-6-iodpyridin (5k) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

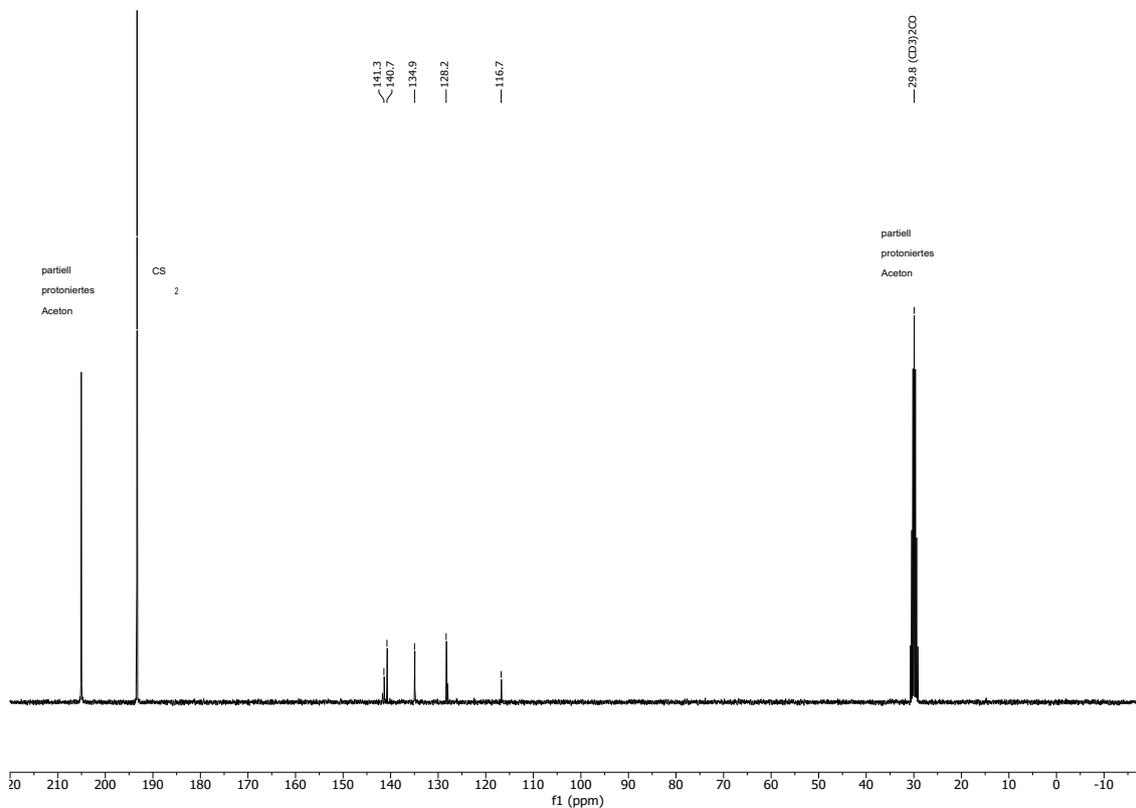


Abbildung 60: ¹³C-NMR-Spektrum von 2-Brom-6-iodpyridin (5k) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

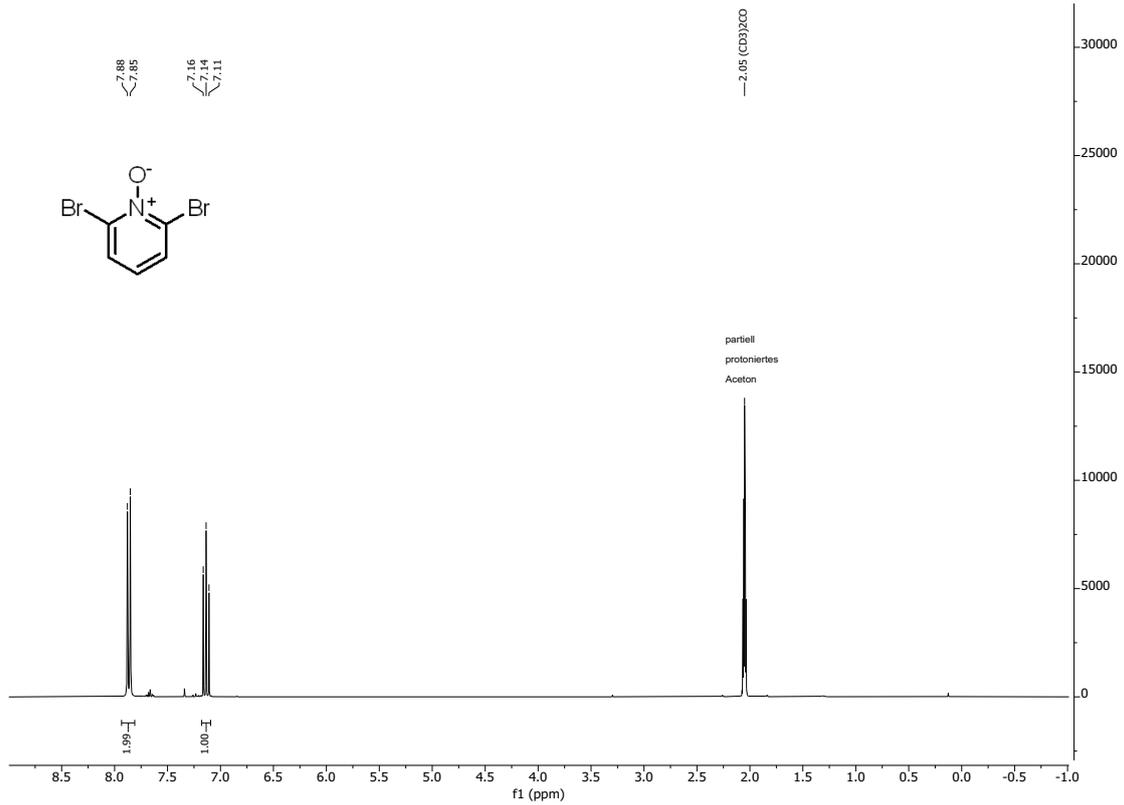


Abbildung 61: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrompyridin-1-oxid (**6**) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

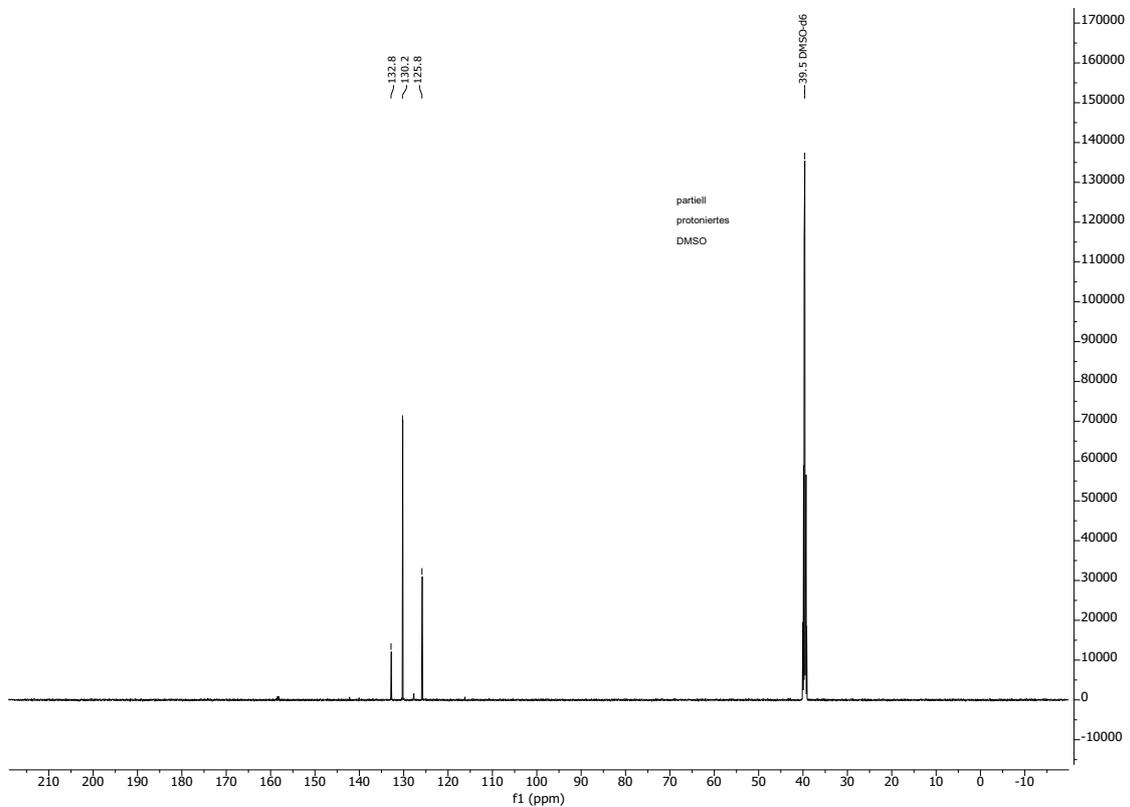


Abbildung 62: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrompyridin-1-oxid (**6**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

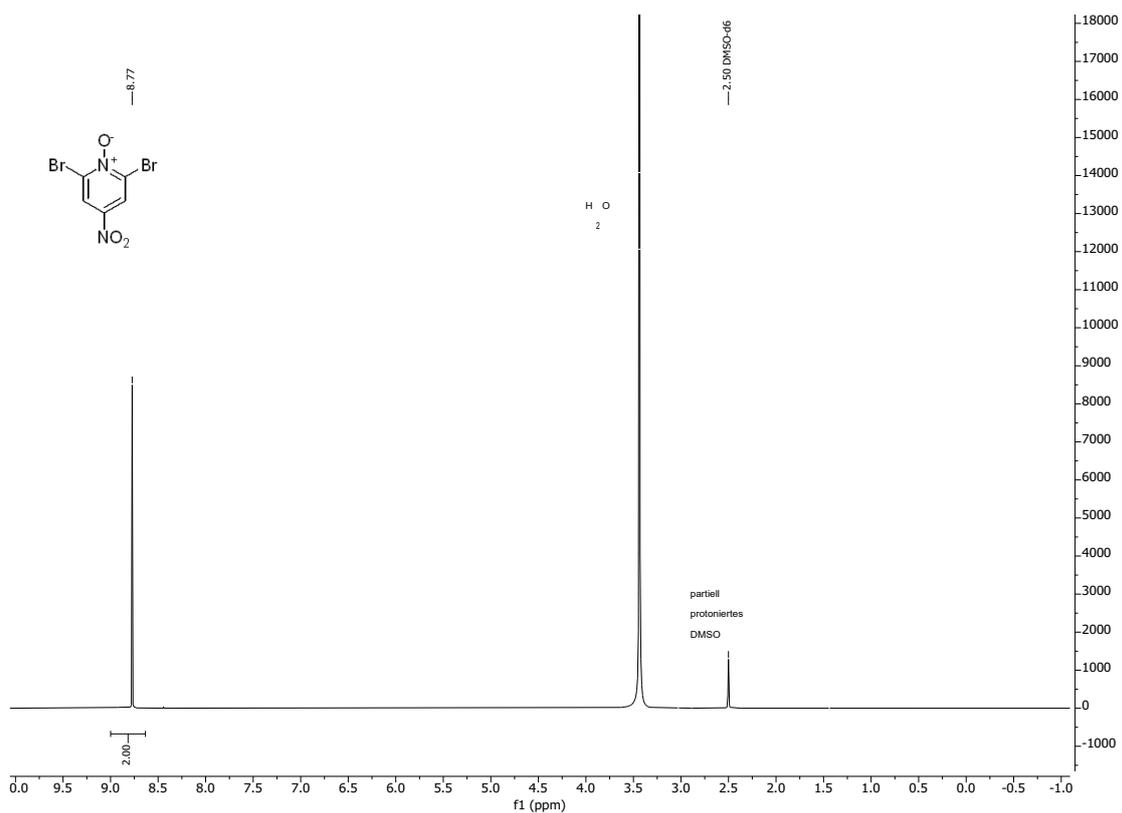


Abbildung 63: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (**7**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

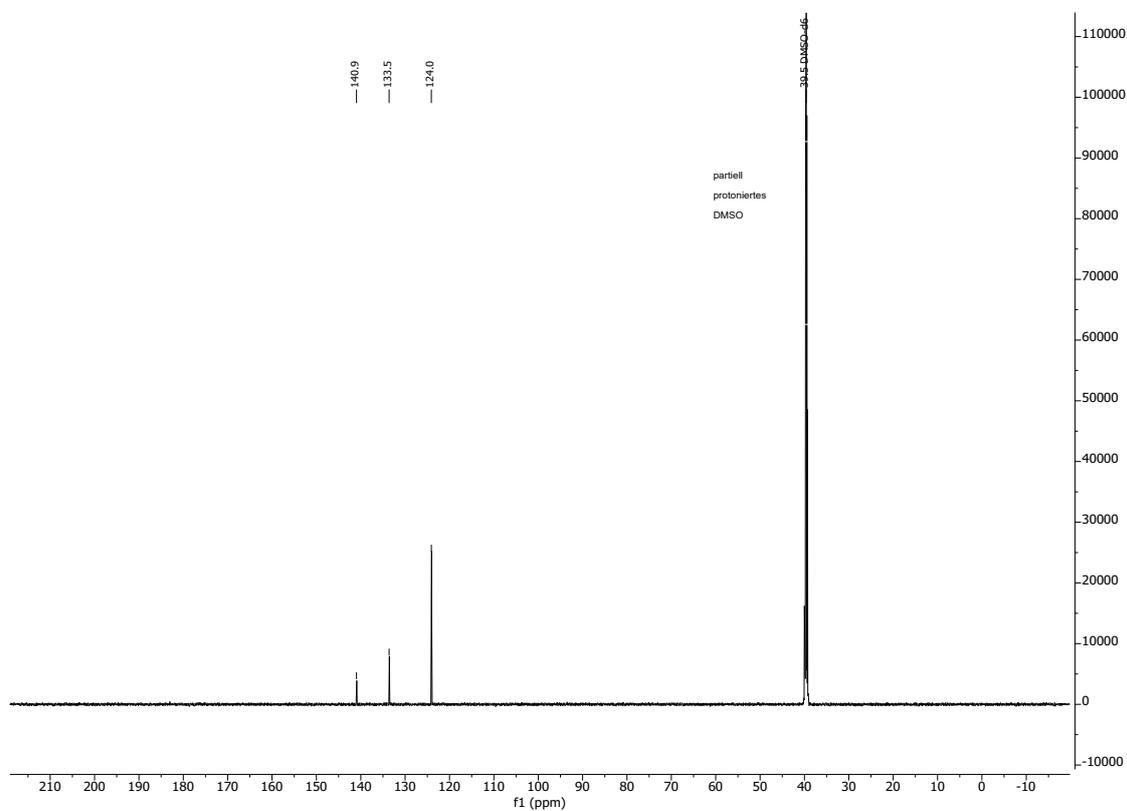


Abbildung 64: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin-1-oxid (**7**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

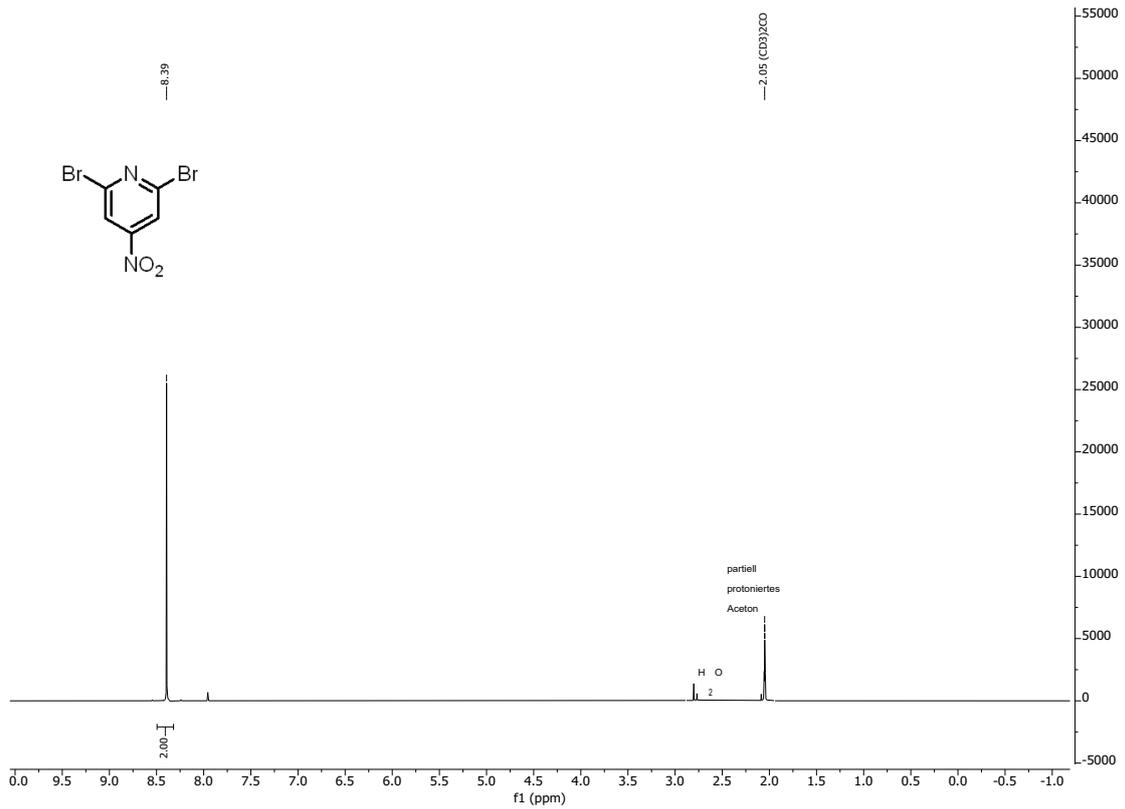


Abbildung 65: ^1H -NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

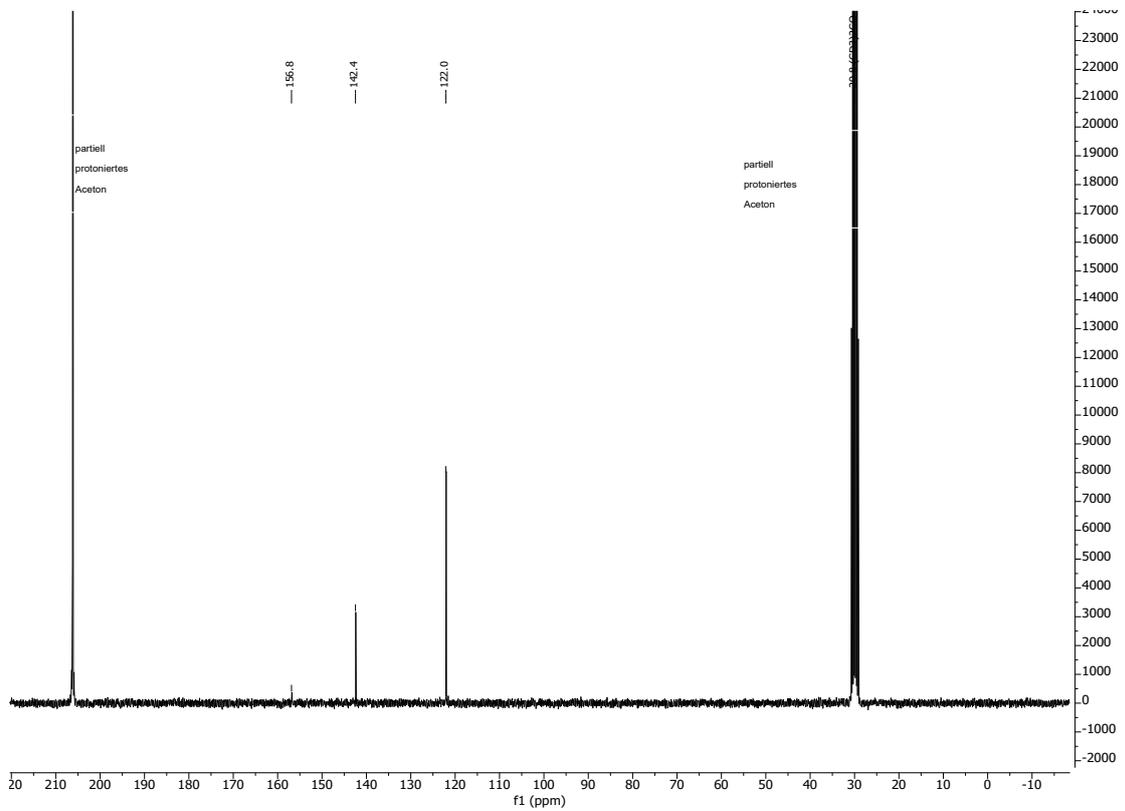


Abbildung 66: ^{13}C -NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-nitropyridin (**8**) (Aceton- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

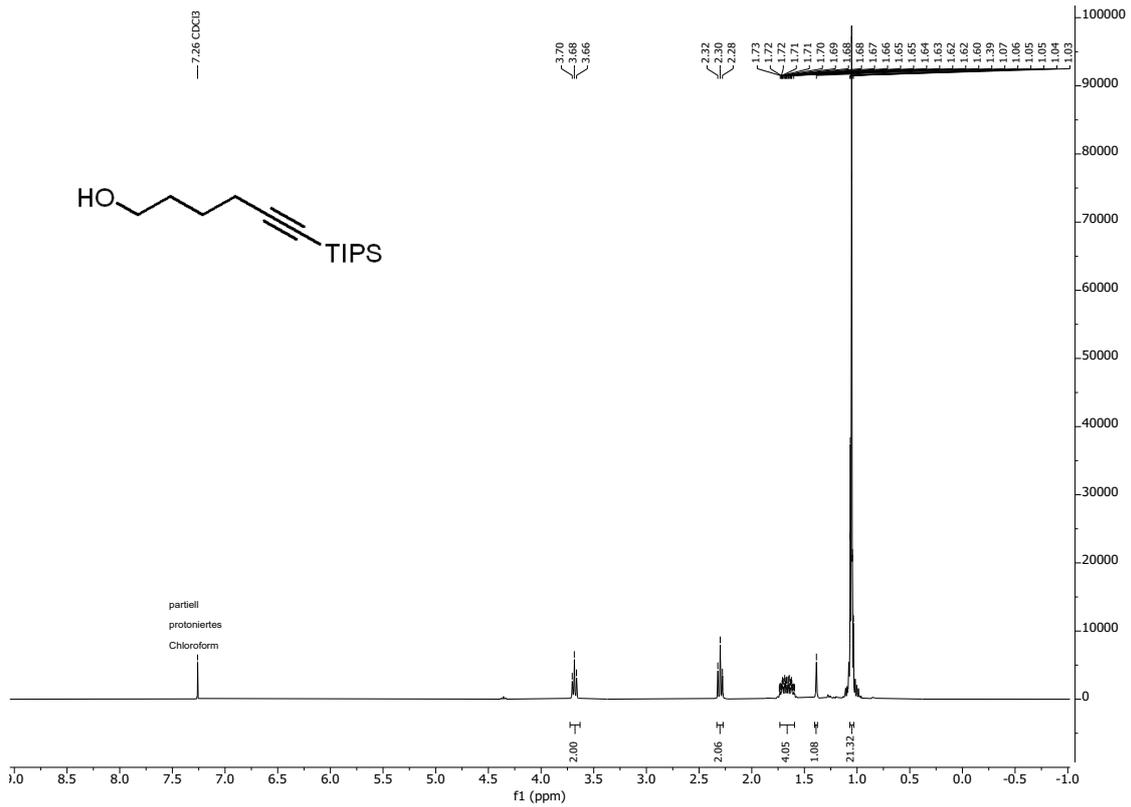


Abbildung 67: ¹H-NMR-Spektrum von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (**9f**) (Chloroform-d, 300 MHz, 298 K).

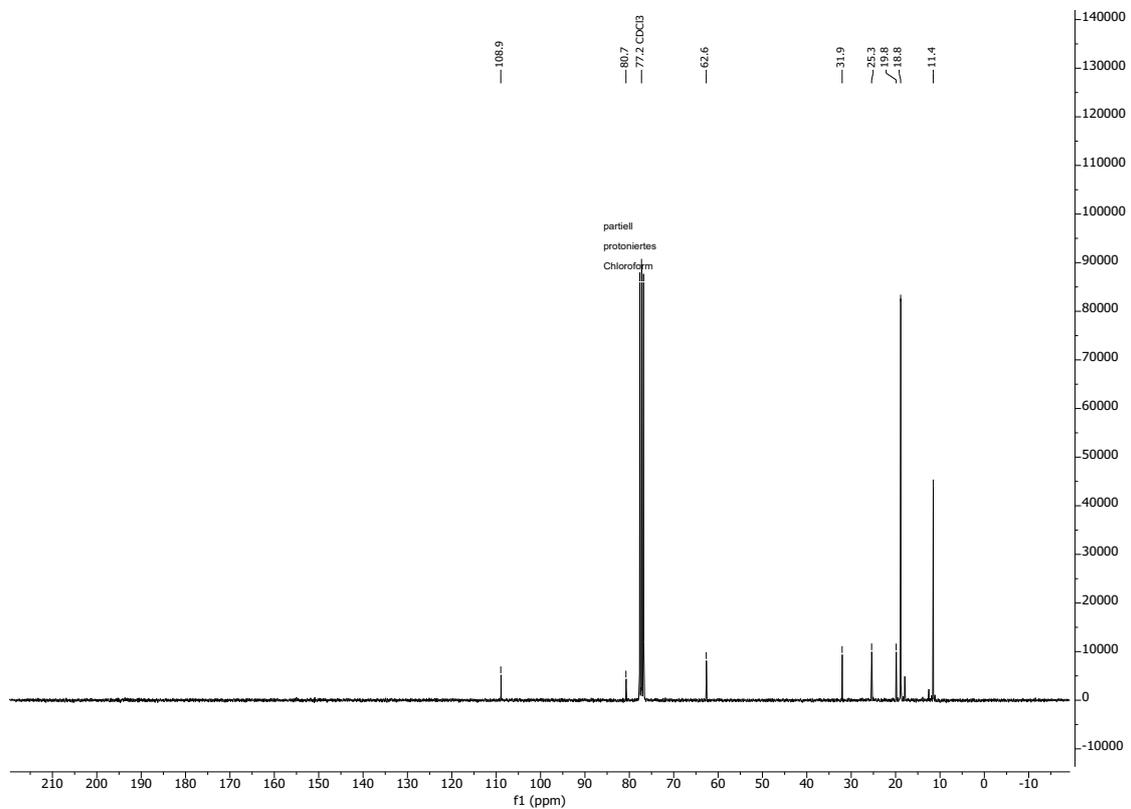


Abbildung 68: ¹³C-NMR-Spektrum von 6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-ol (**9f**) (Chloroform-d, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

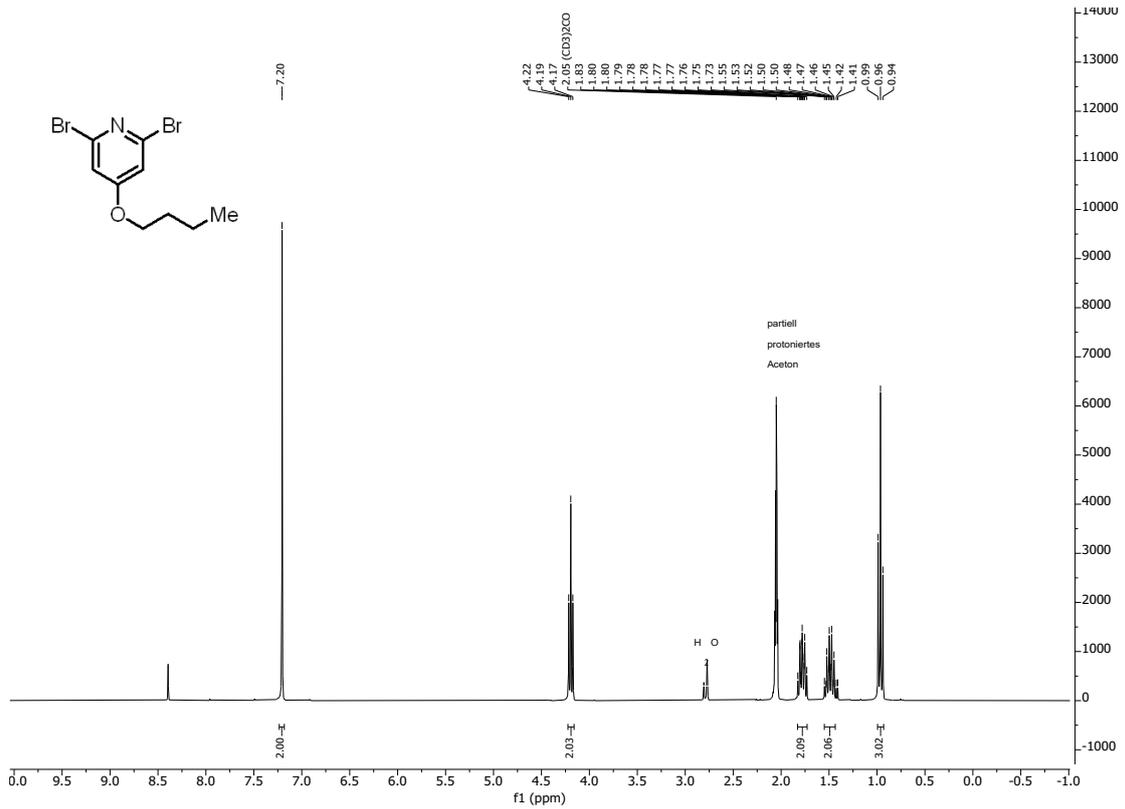


Abbildung 69: ^1H -NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-butoxypyridin (**10a**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

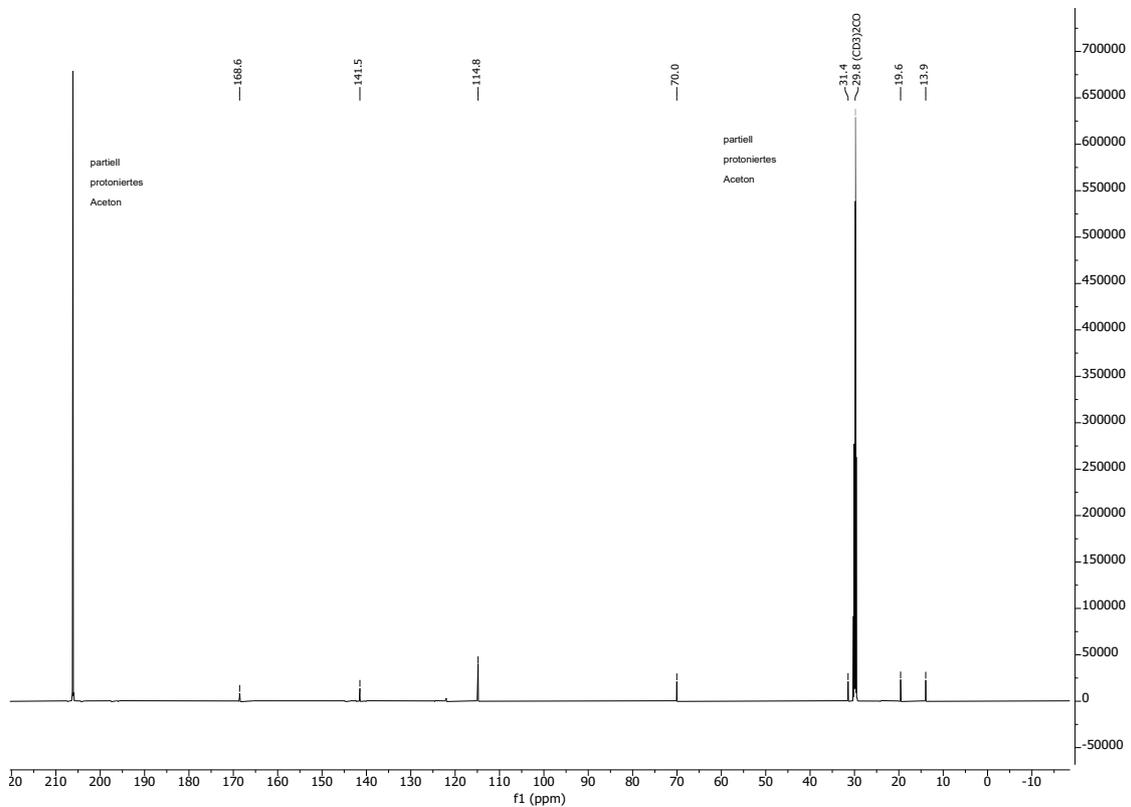


Abbildung 70: ^{13}C -NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-butoxypyridin (**10a**) (Aceton- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

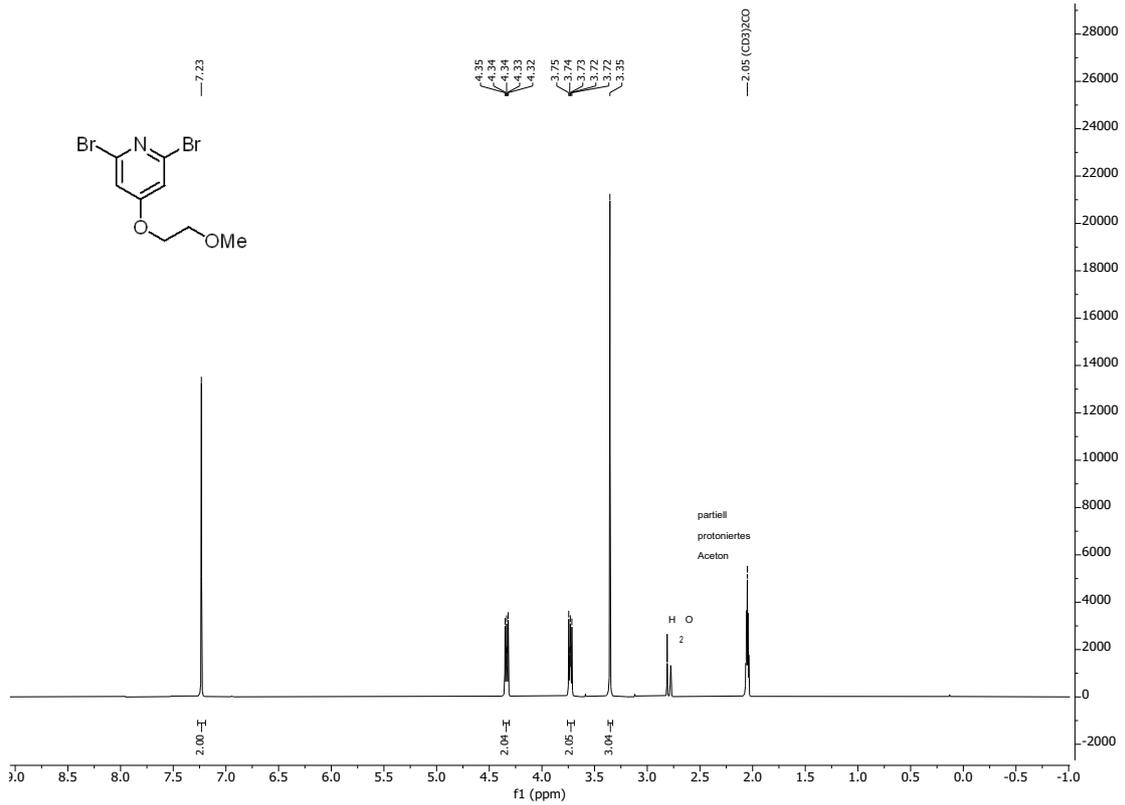


Abbildung 71: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(2-methoxyethoxy)pyridin (**10b**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

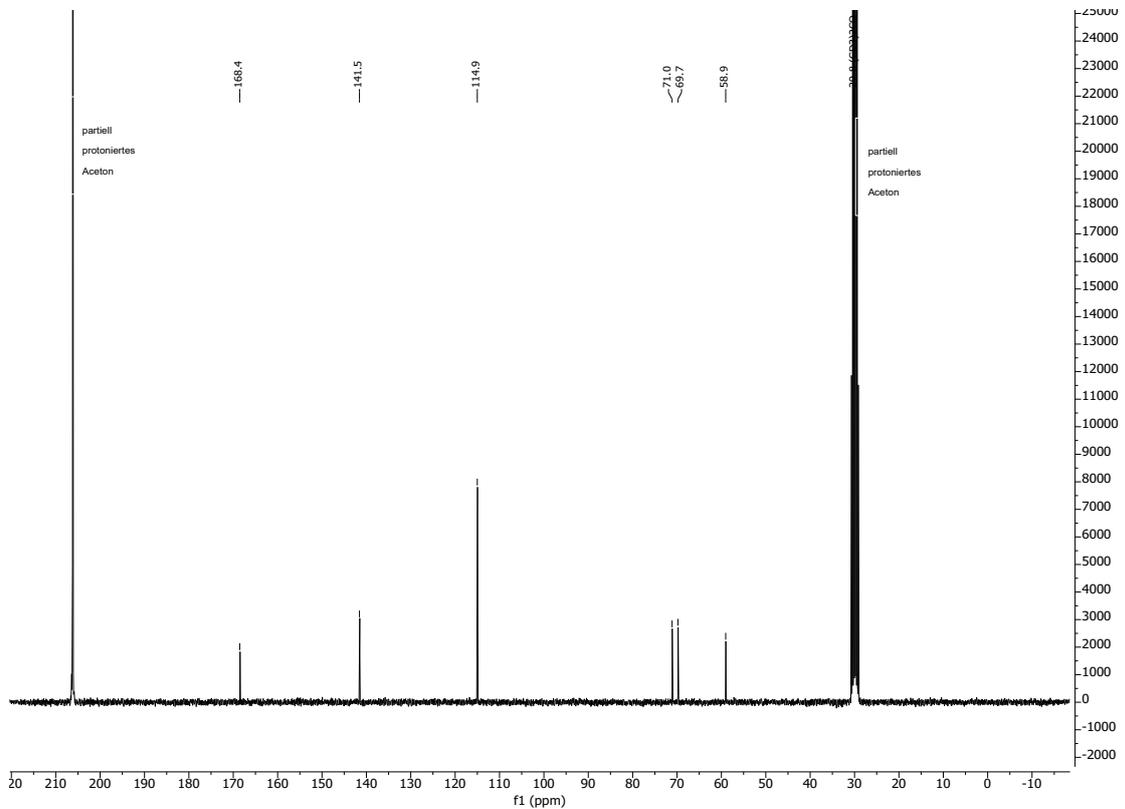


Abbildung 72: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(2-methoxyethoxy)pyridin (**10b**) (Aceton- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

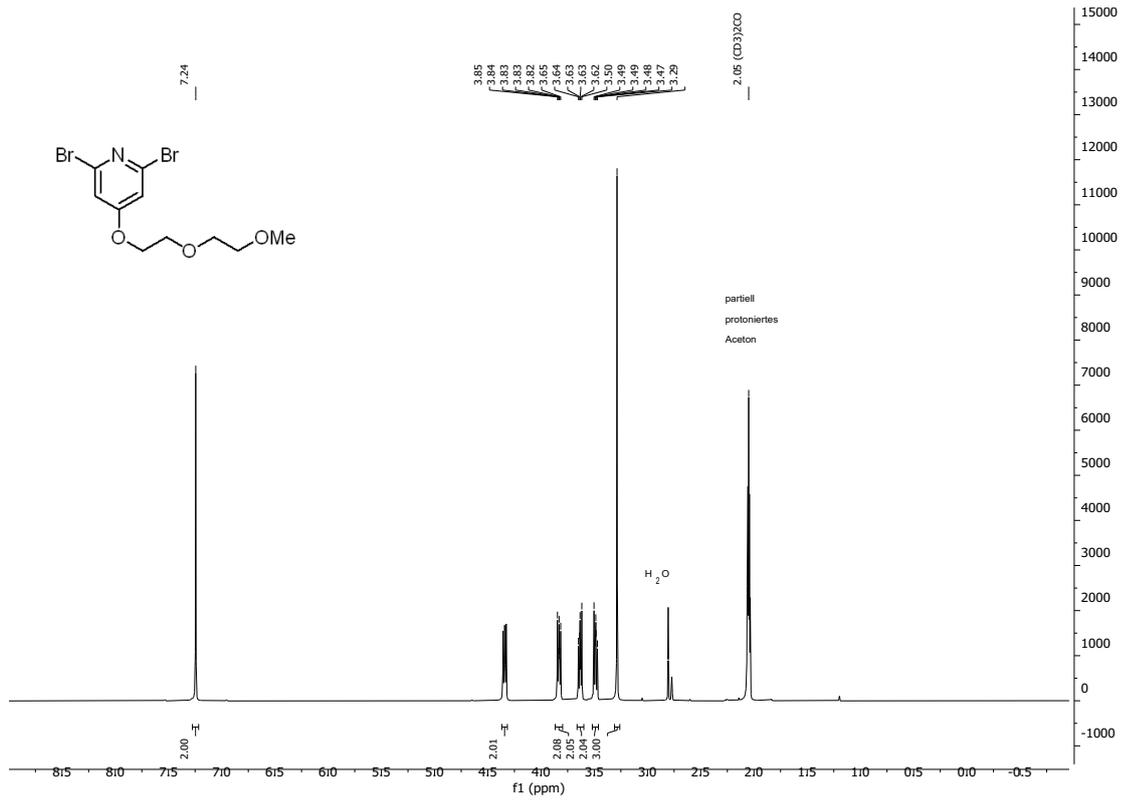


Abbildung 73: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyridin (**10c**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

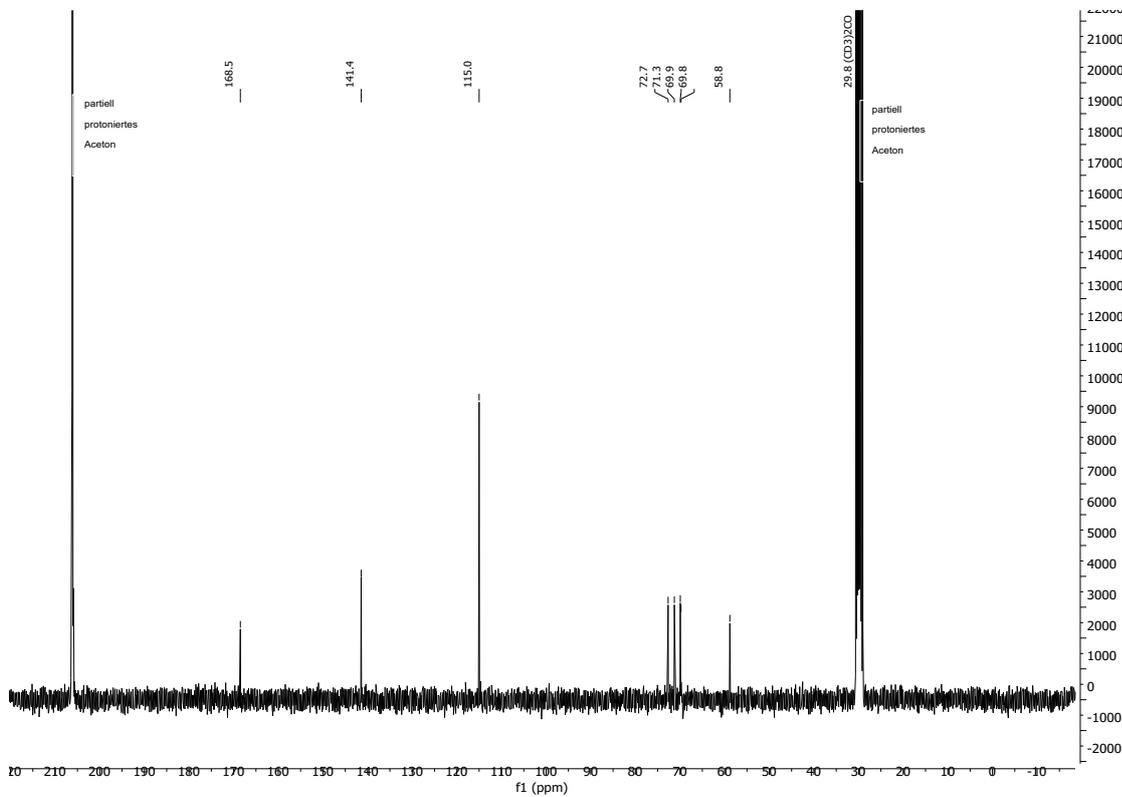


Abbildung 74: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyridin (**10c**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

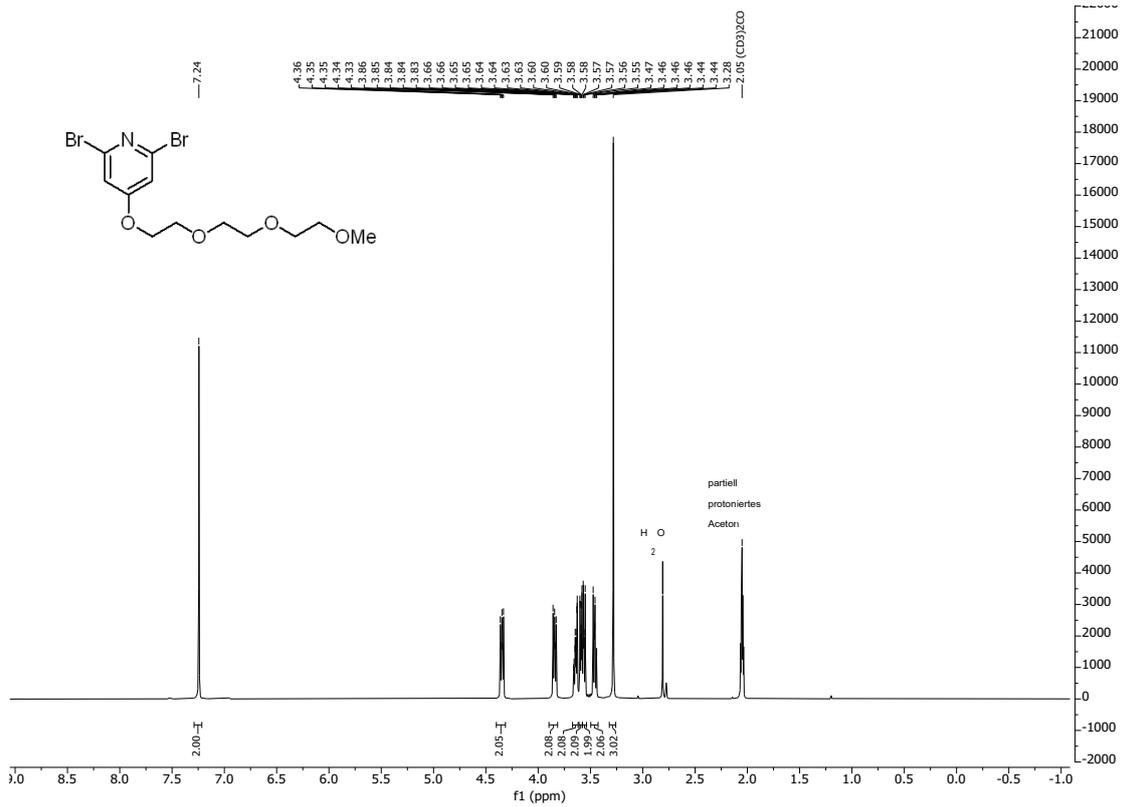


Abbildung 75: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin (**10d**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

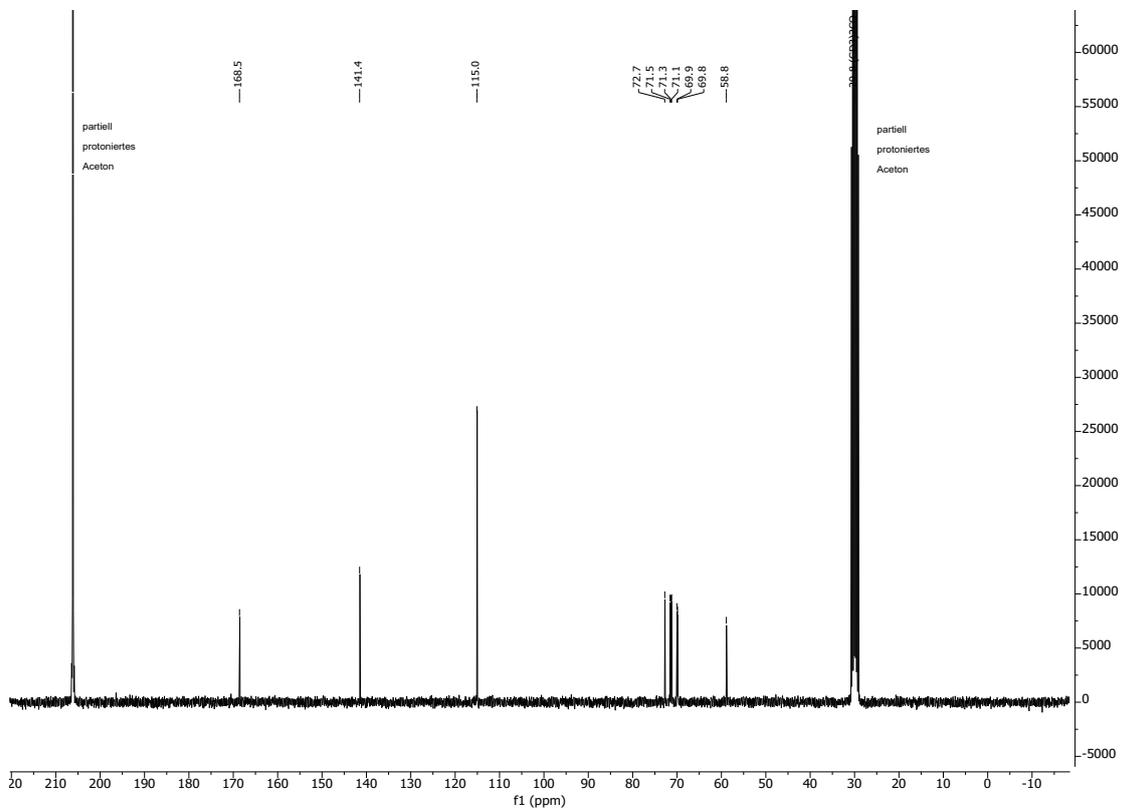


Abbildung 76: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin (**10d**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

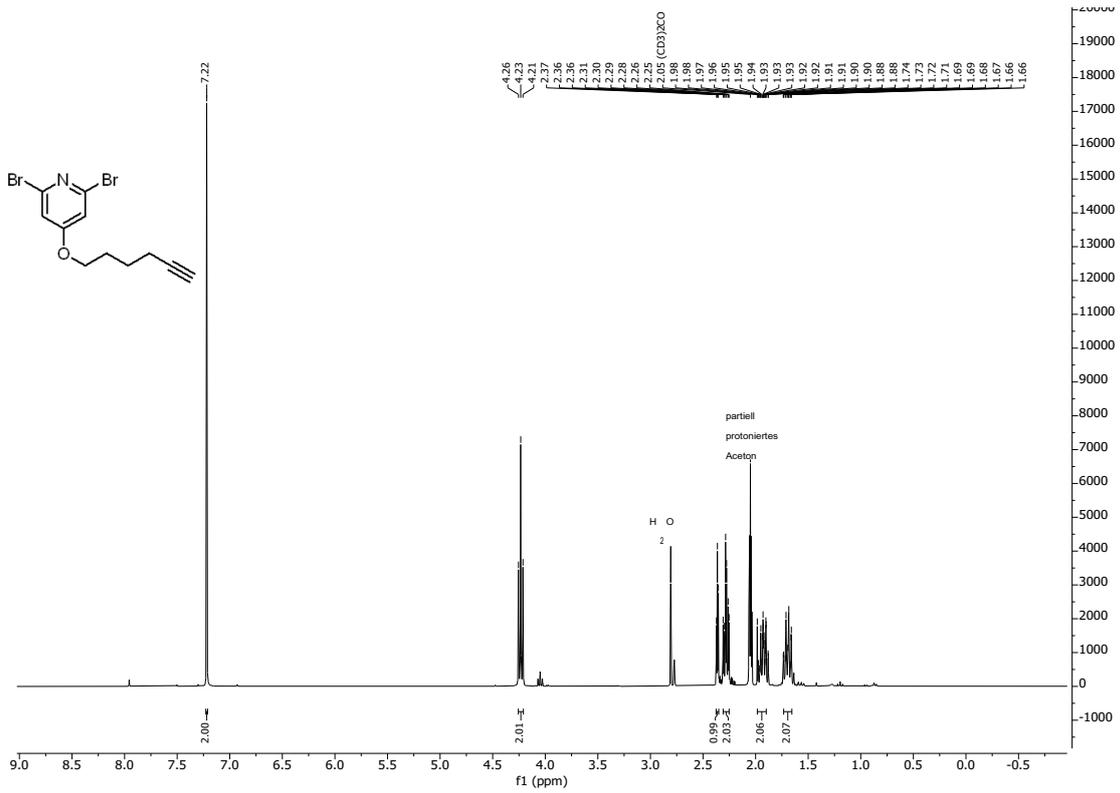


Abbildung 77: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(hex-5-in-1-yloxy)pyridin (**10e**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

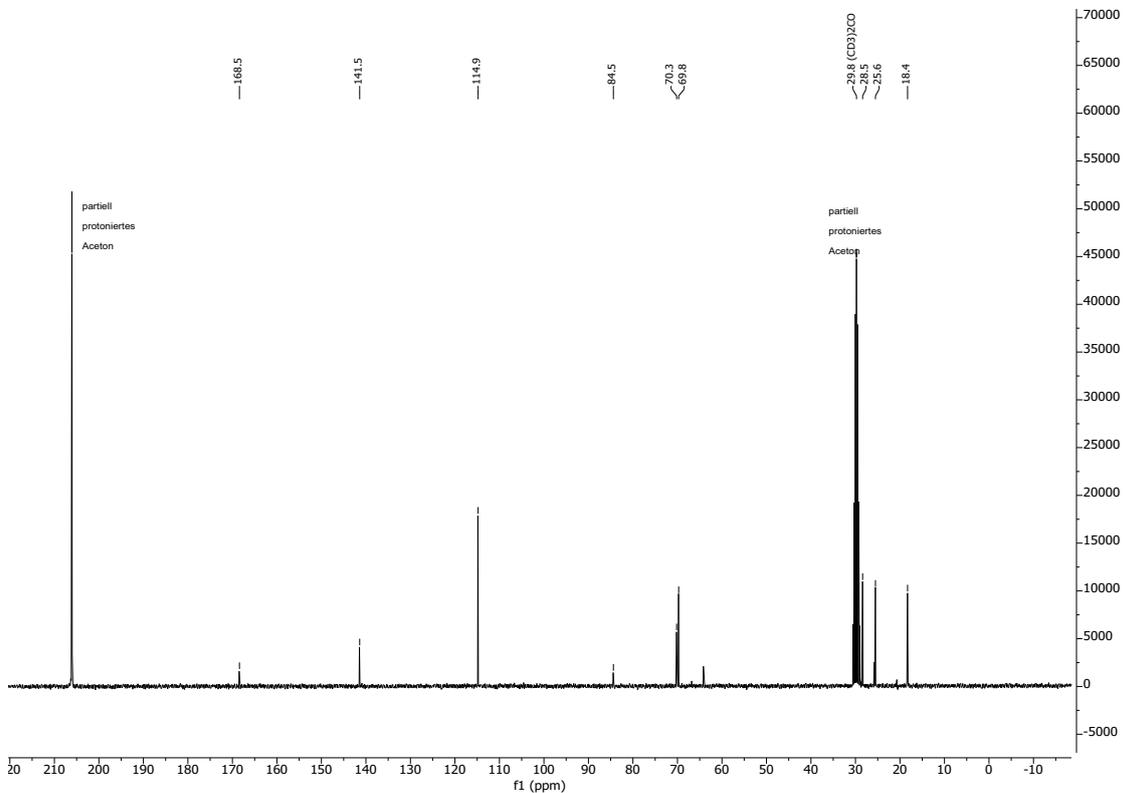


Abbildung 78: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(hex-5-in-1-yloxy)pyridin (**10e**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

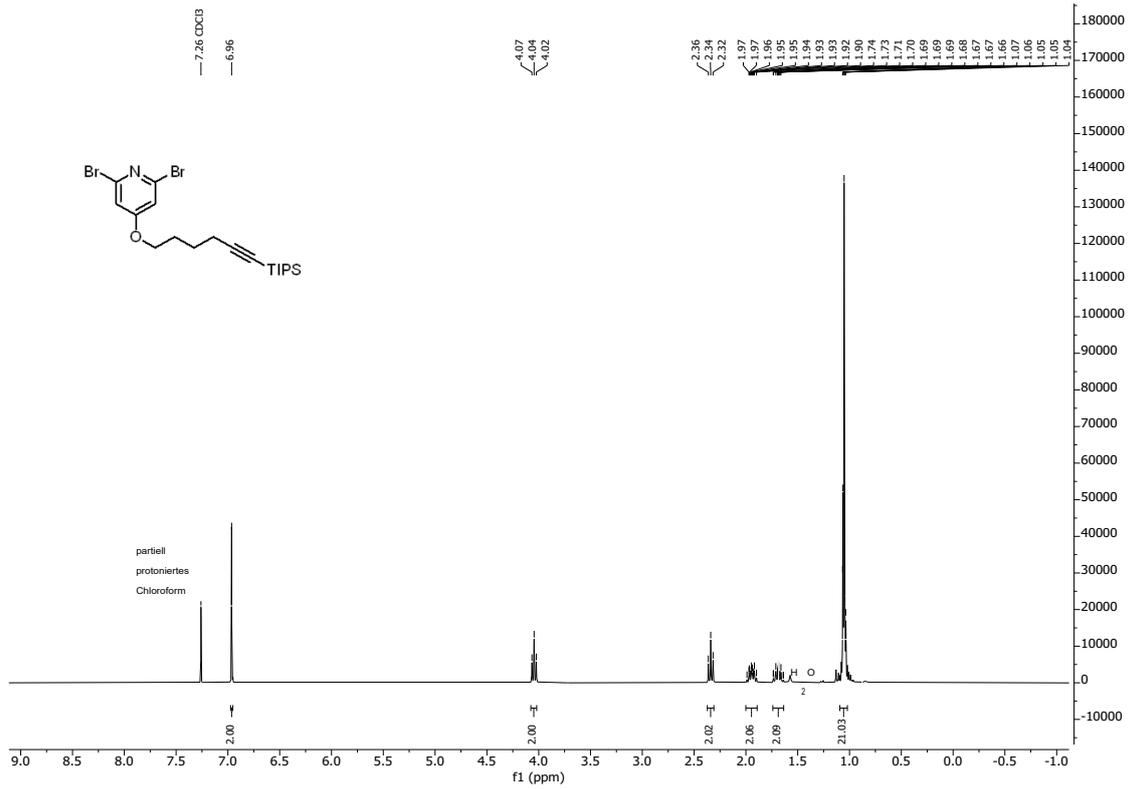


Abbildung 79: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (**10f**) (Chloroform-d, 300 MHz, 298 K).

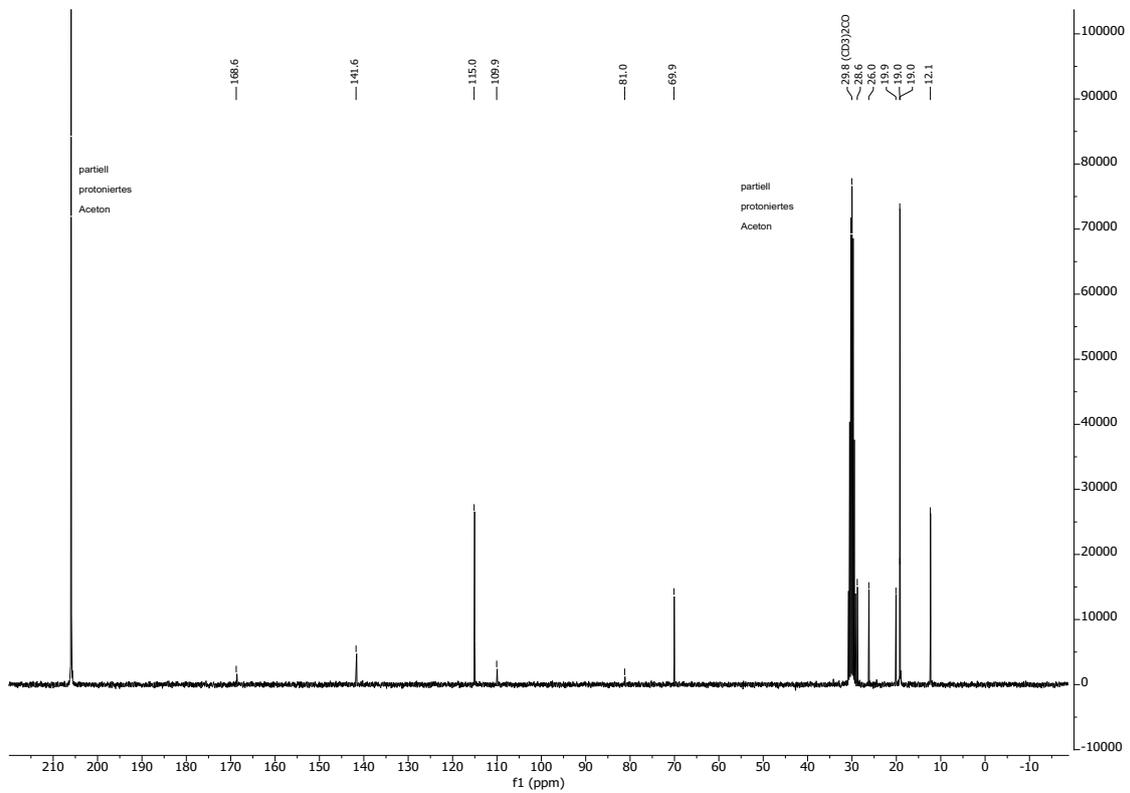


Abbildung 80: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-((6-(triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin (**10f**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

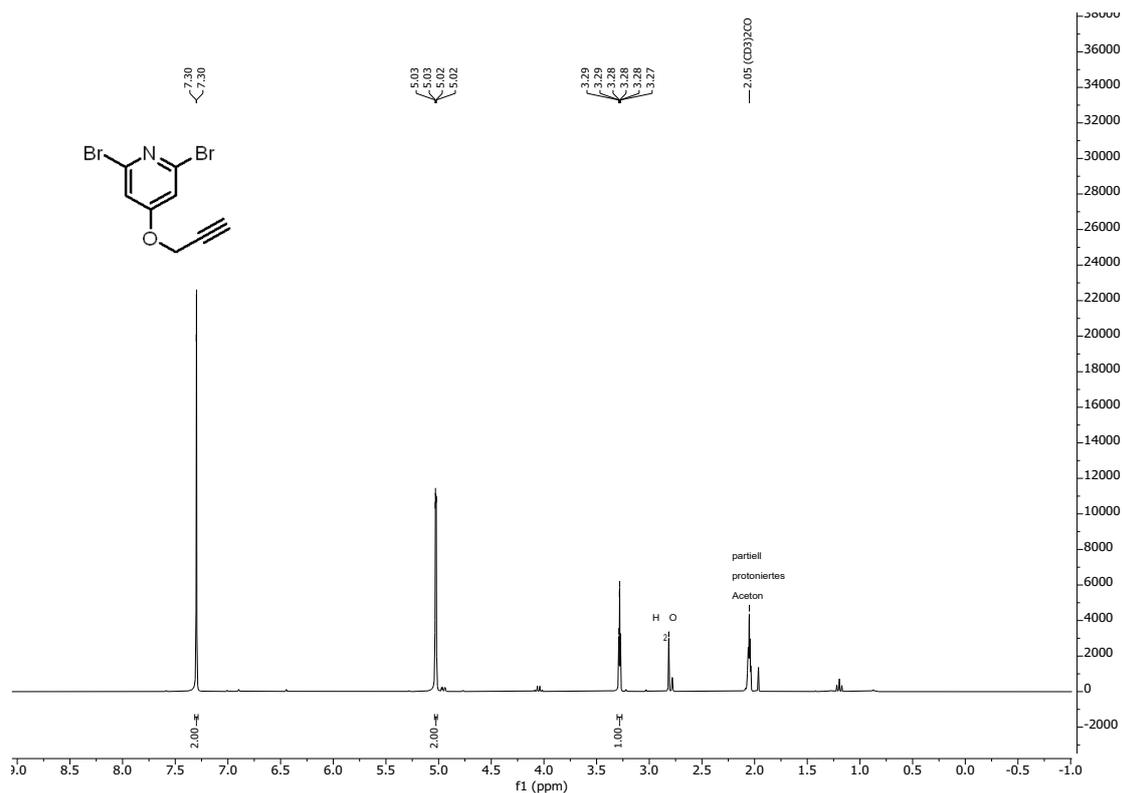


Abbildung 81: ^1H -NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(prop-2-in-1-yloxy)pyridin (**10g**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

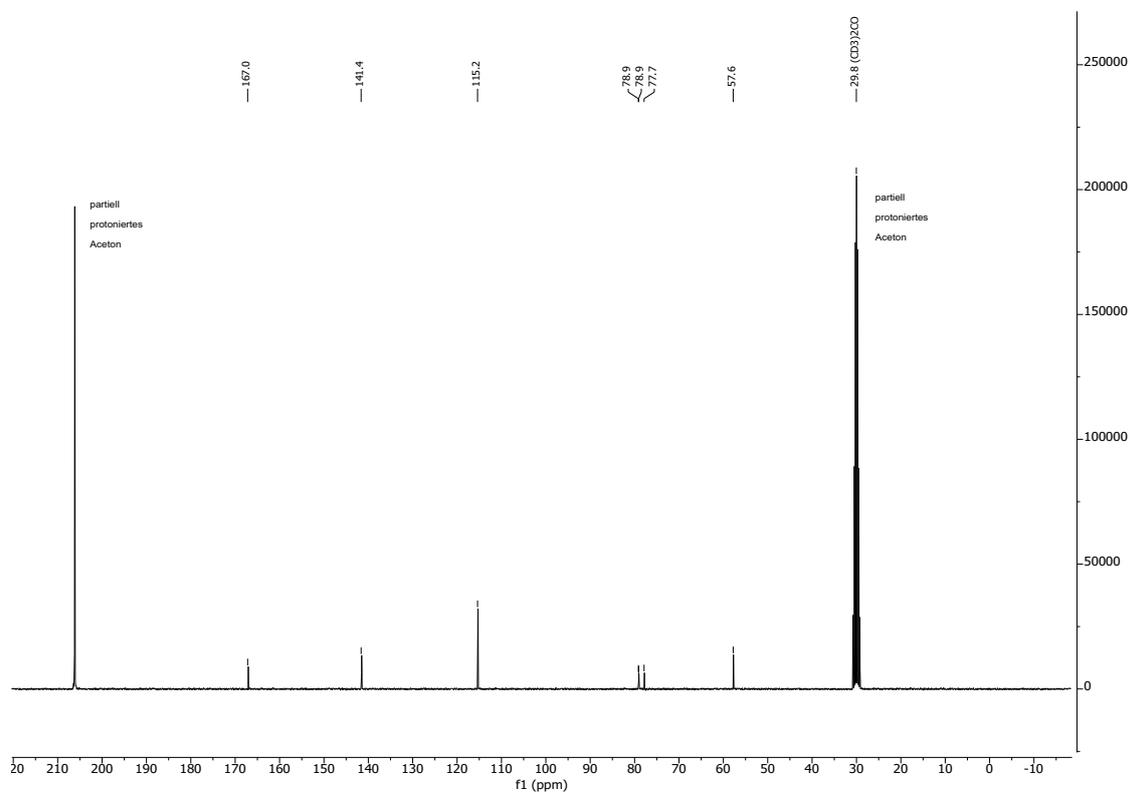


Abbildung 82: ^{13}C -NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-(prop-2-in-1-yloxy)pyridin (**10g**) (Aceton- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

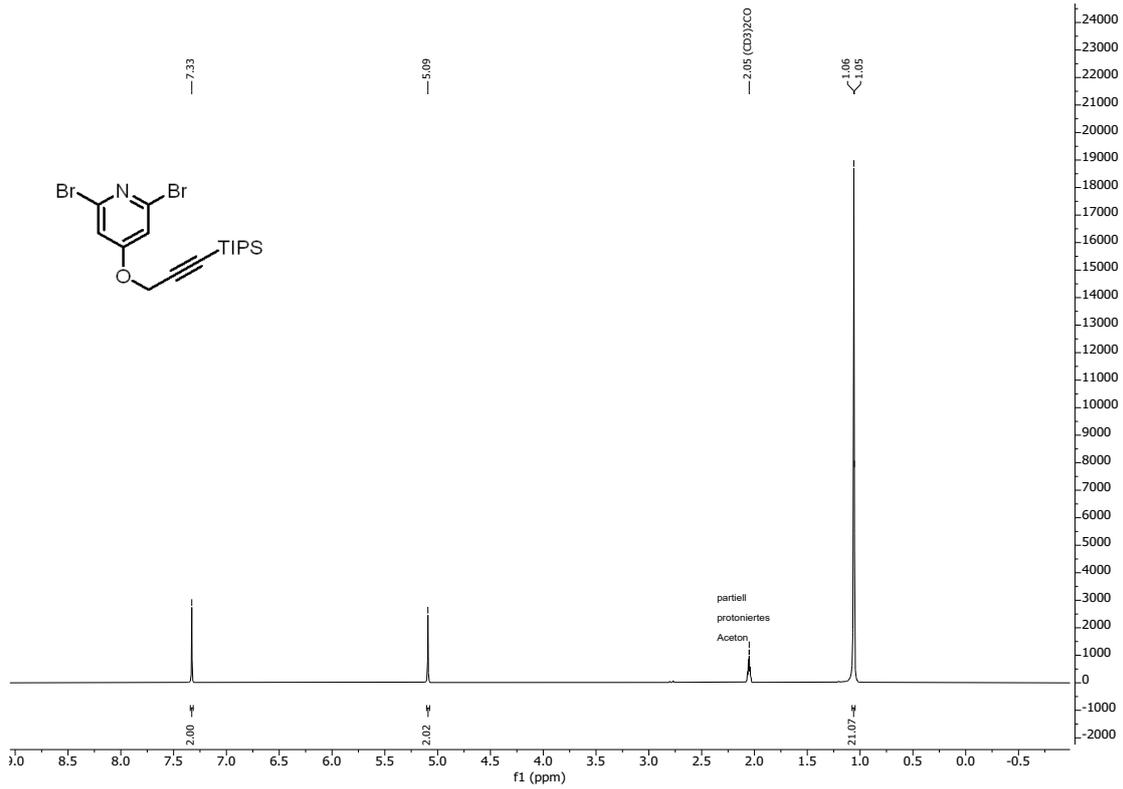


Abbildung 83: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin (**10h**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

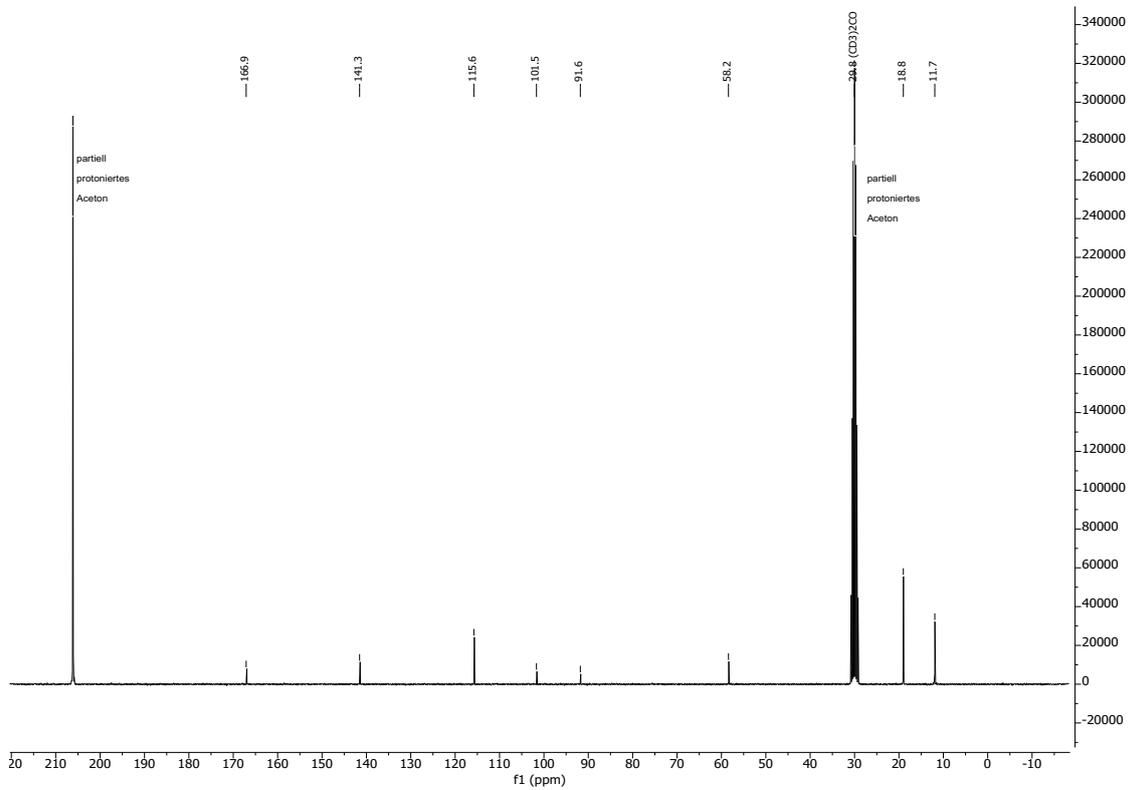


Abbildung 84: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Dibrom-4-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin (**10h**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

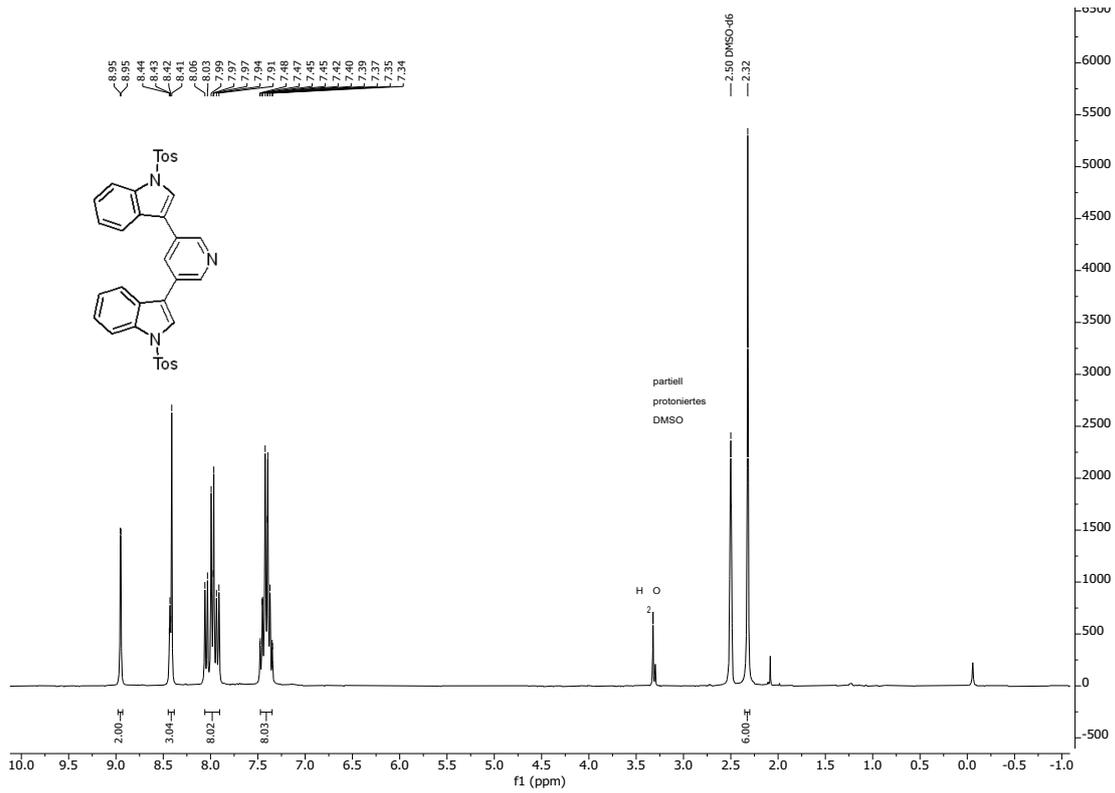


Abbildung 87: ¹H-NMR-Spektrum von 3,5-Bis(1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

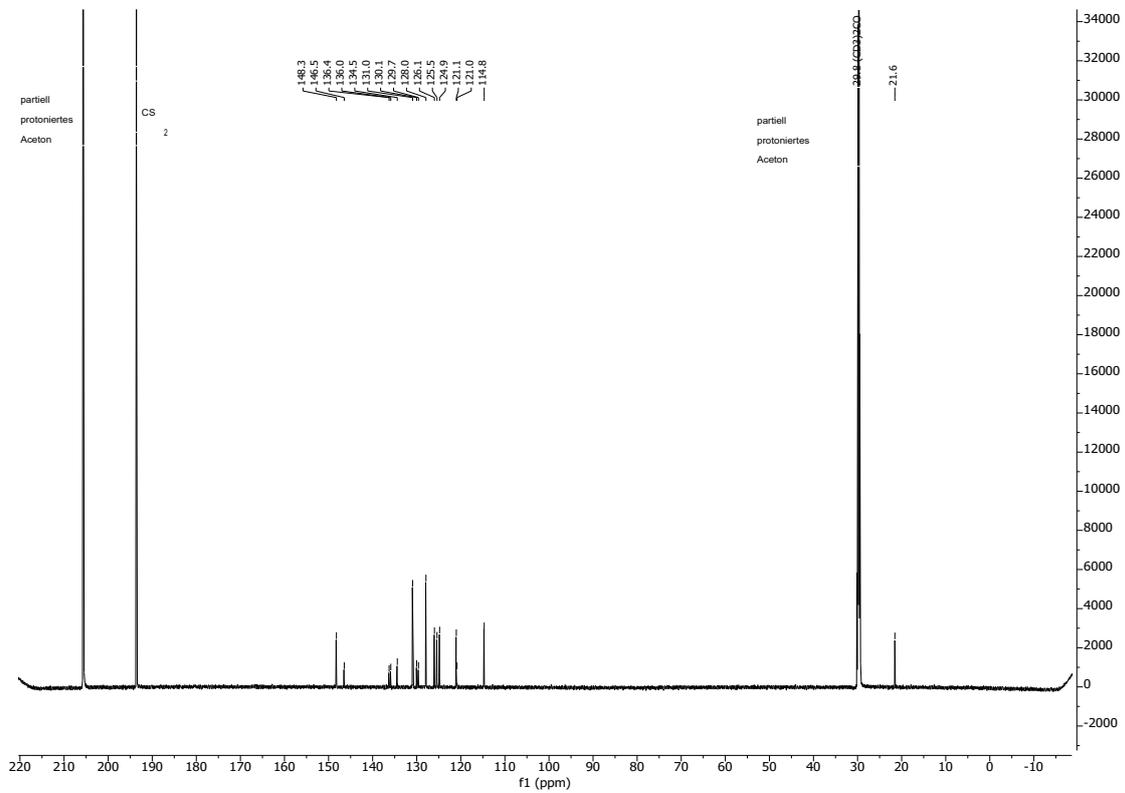


Abbildung 88: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,5-Bis(1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12b**) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

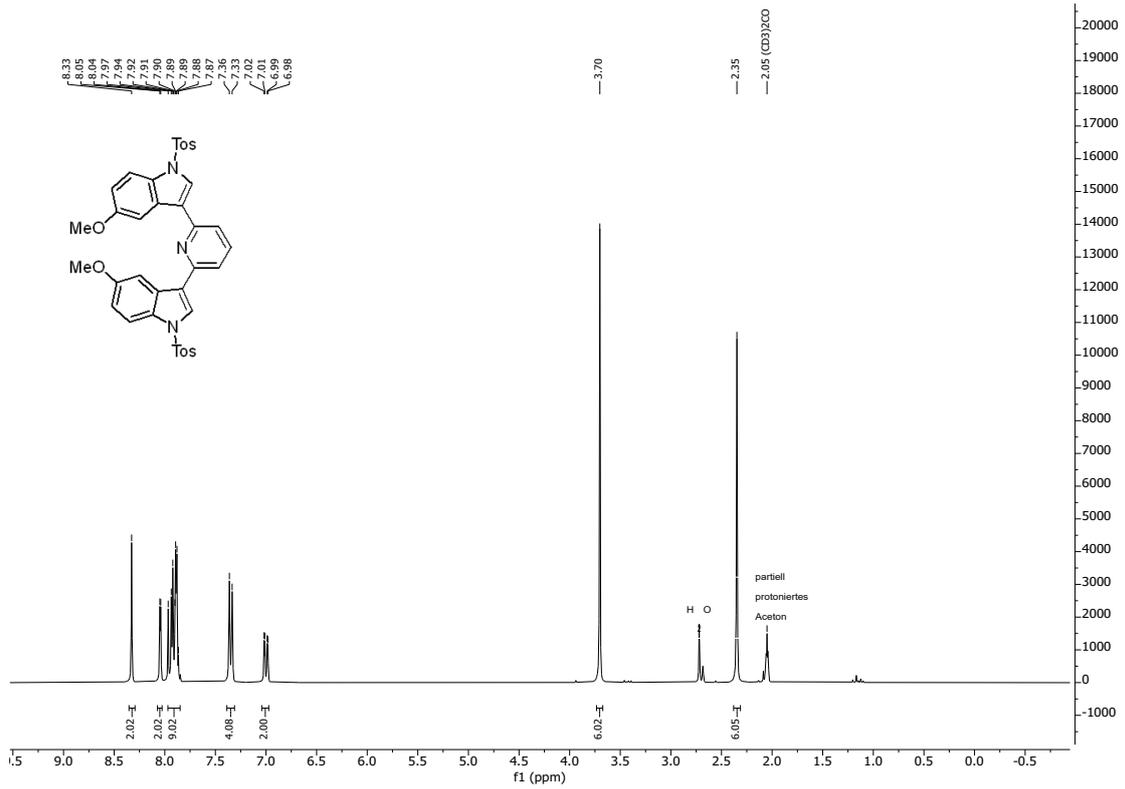


Abbildung 91: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-methoxy-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12d**) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

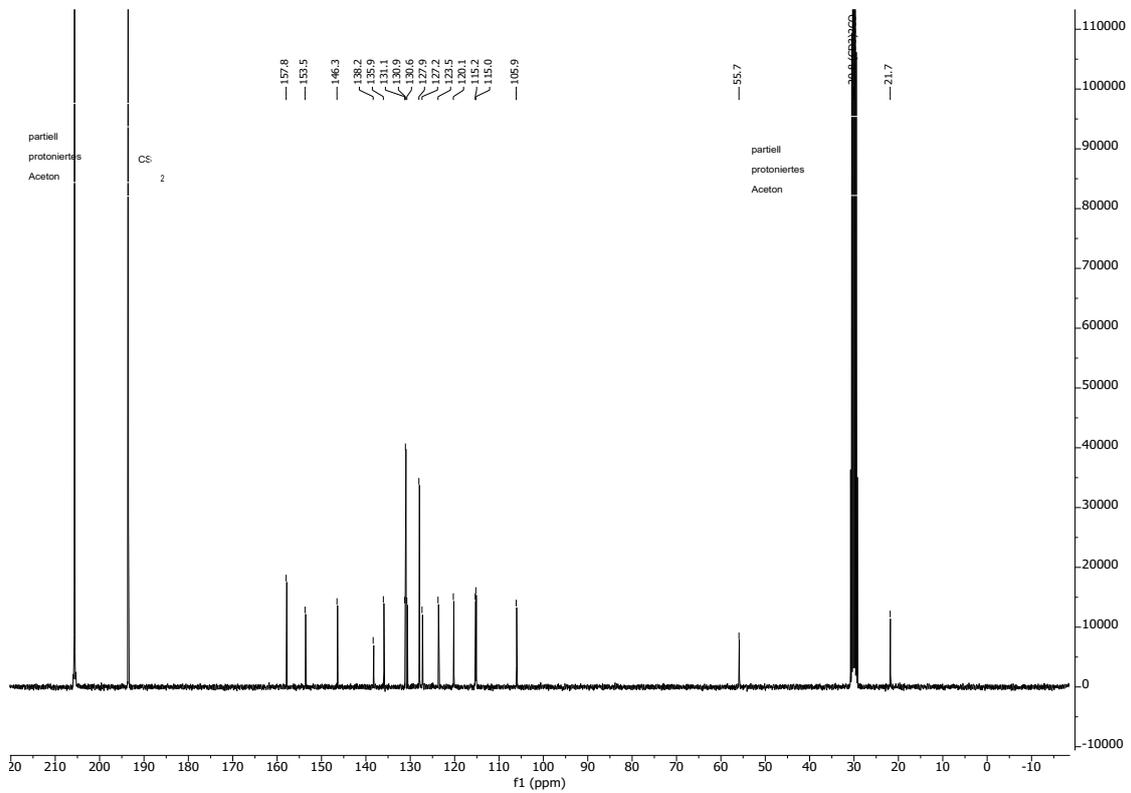


Abbildung 92: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-methoxy-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12d**) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

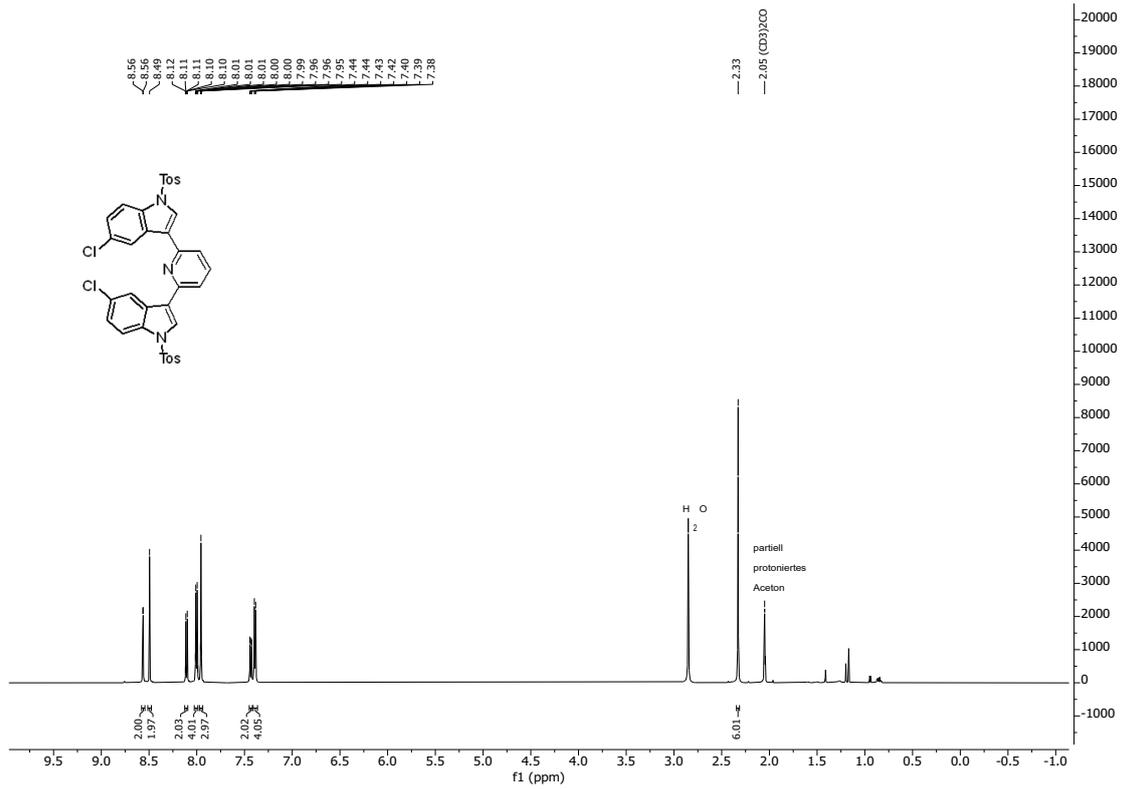


Abbildung 93: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Aceton-d₆, 600 MHz, 298 K).

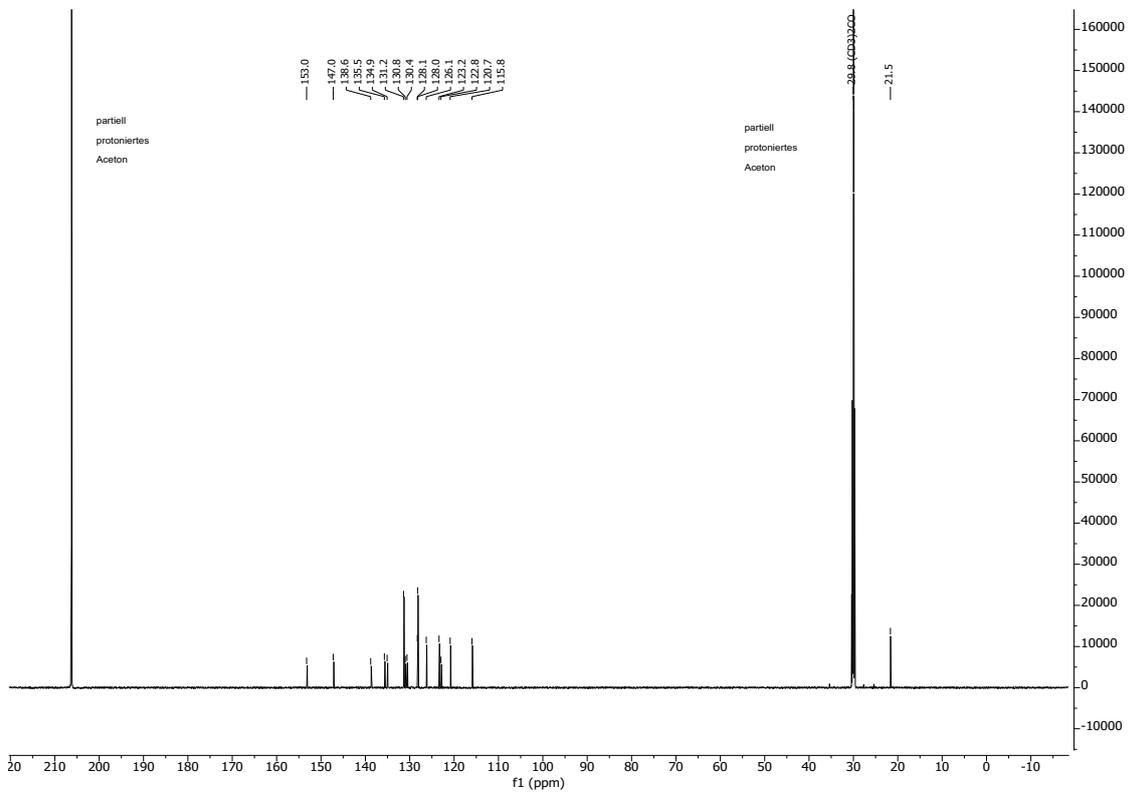


Abbildung 94: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Aceton-d₆, 150 MHz, 298 K).

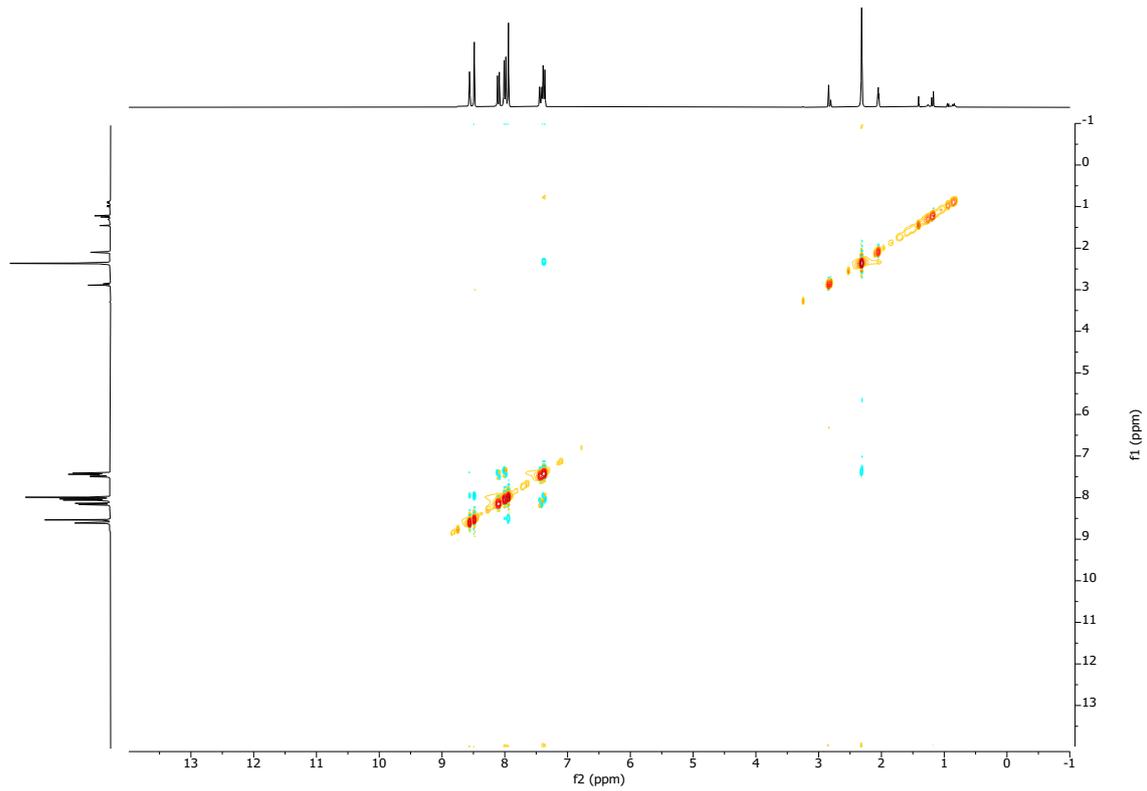


Abbildung 95: ^1H , ^1H -NOESY-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

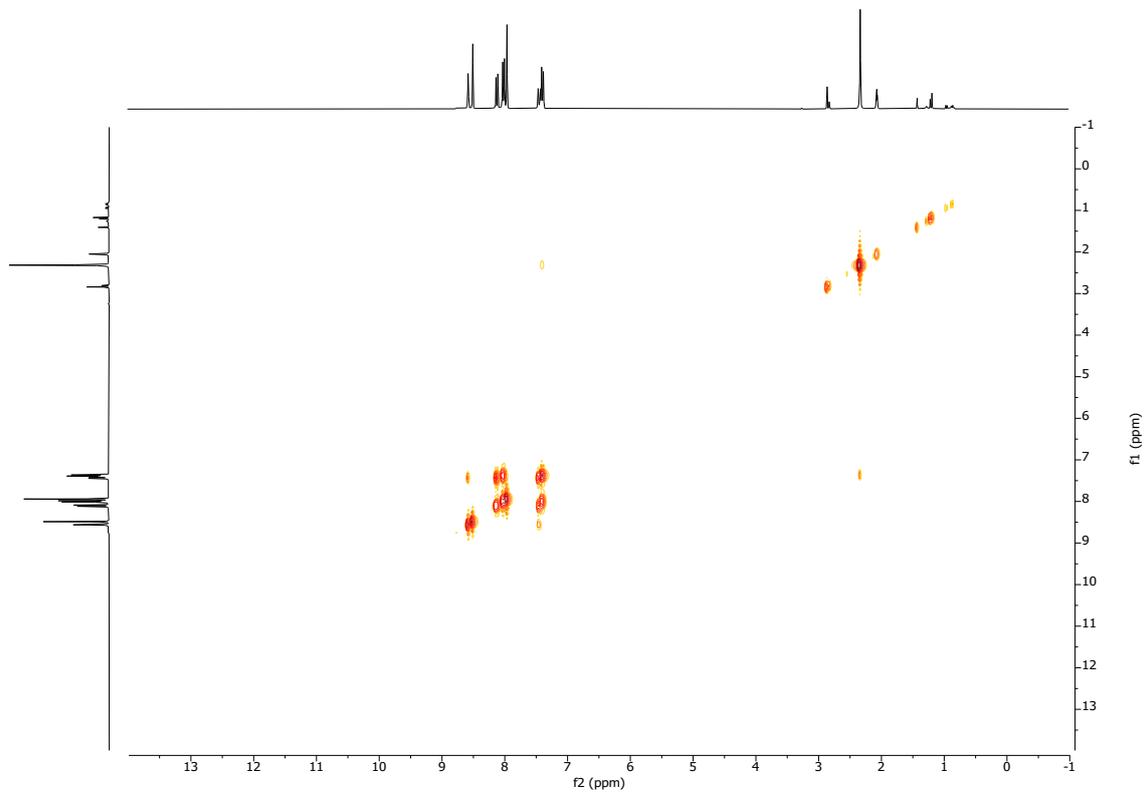


Abbildung 96: ^1H , ^1H -COSY-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

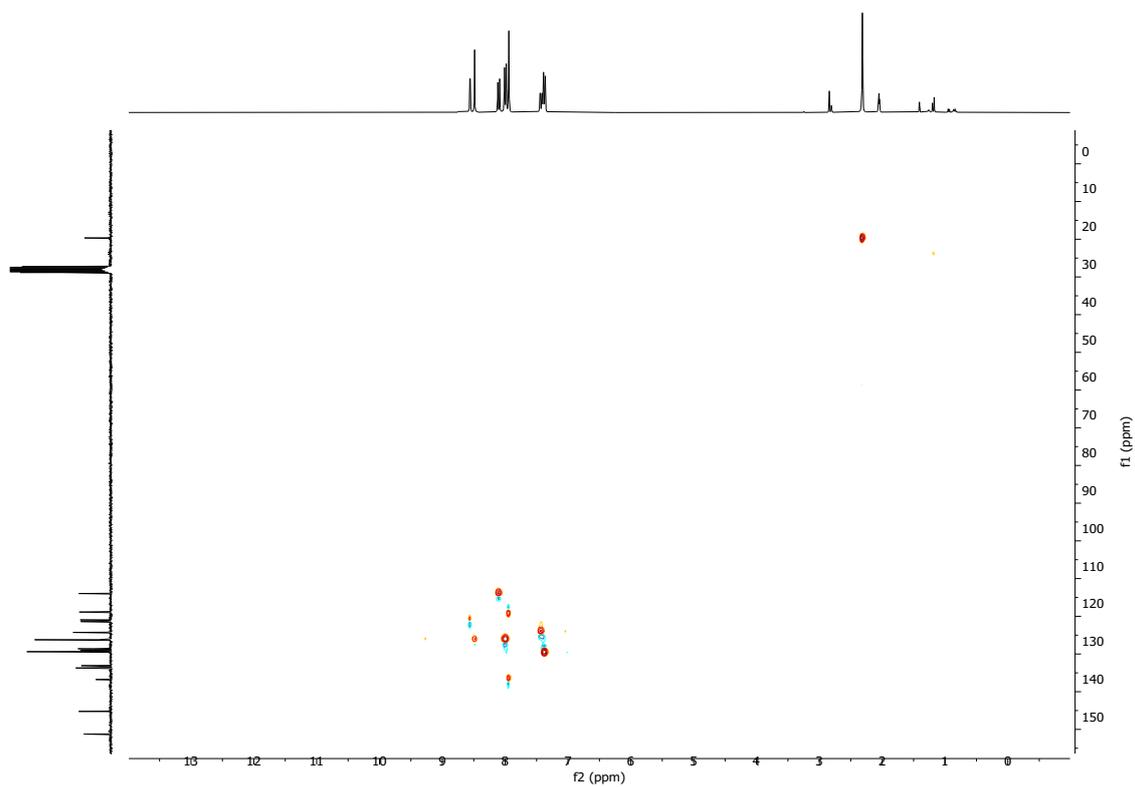


Abbildung 97: ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

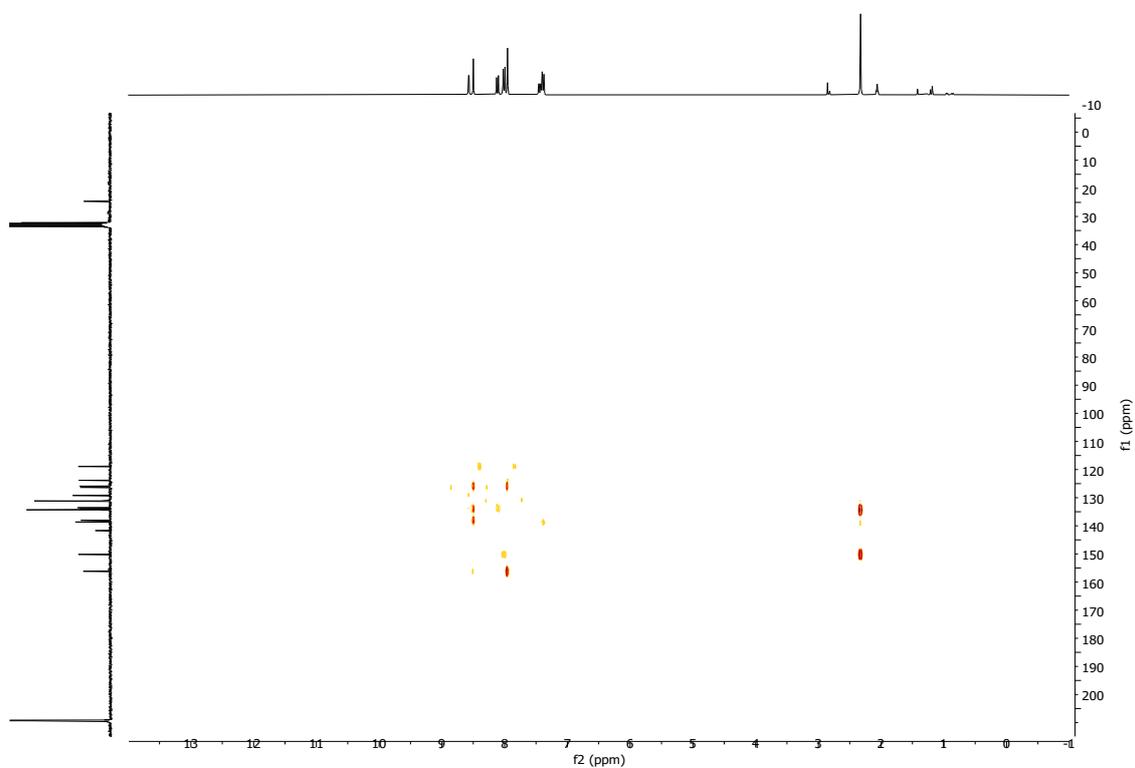


Abbildung 98: ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**12e**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

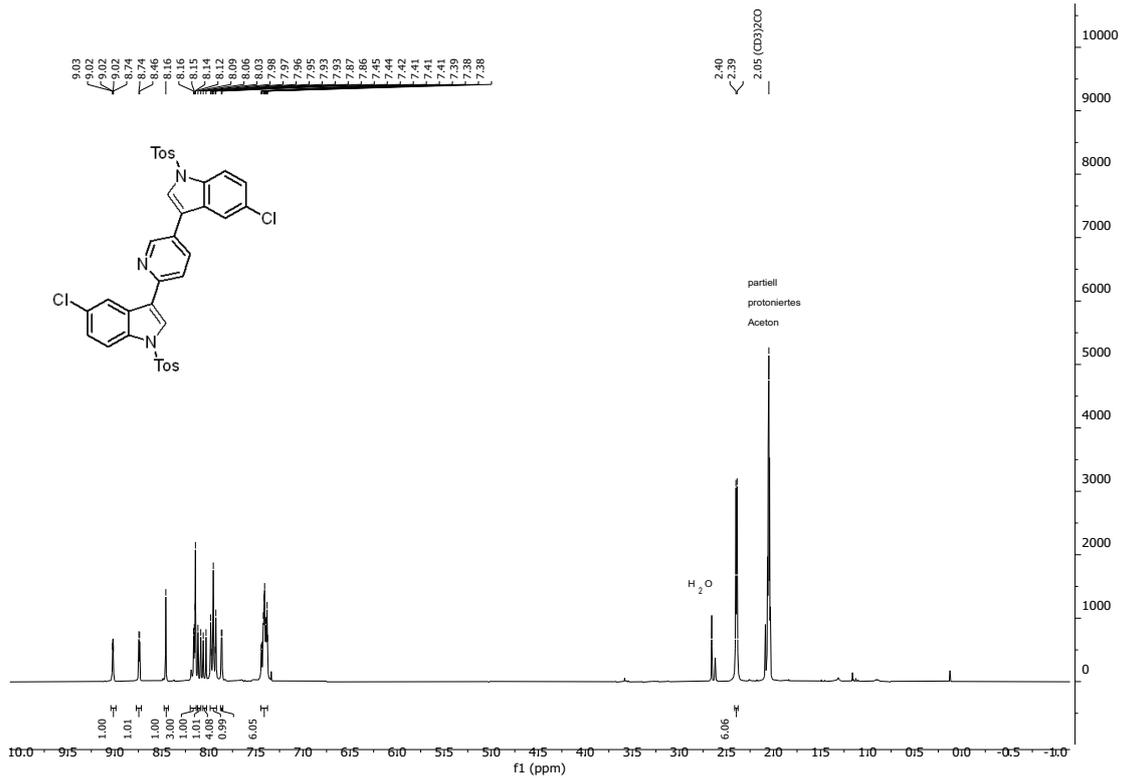


Abbildung 99: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12f) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

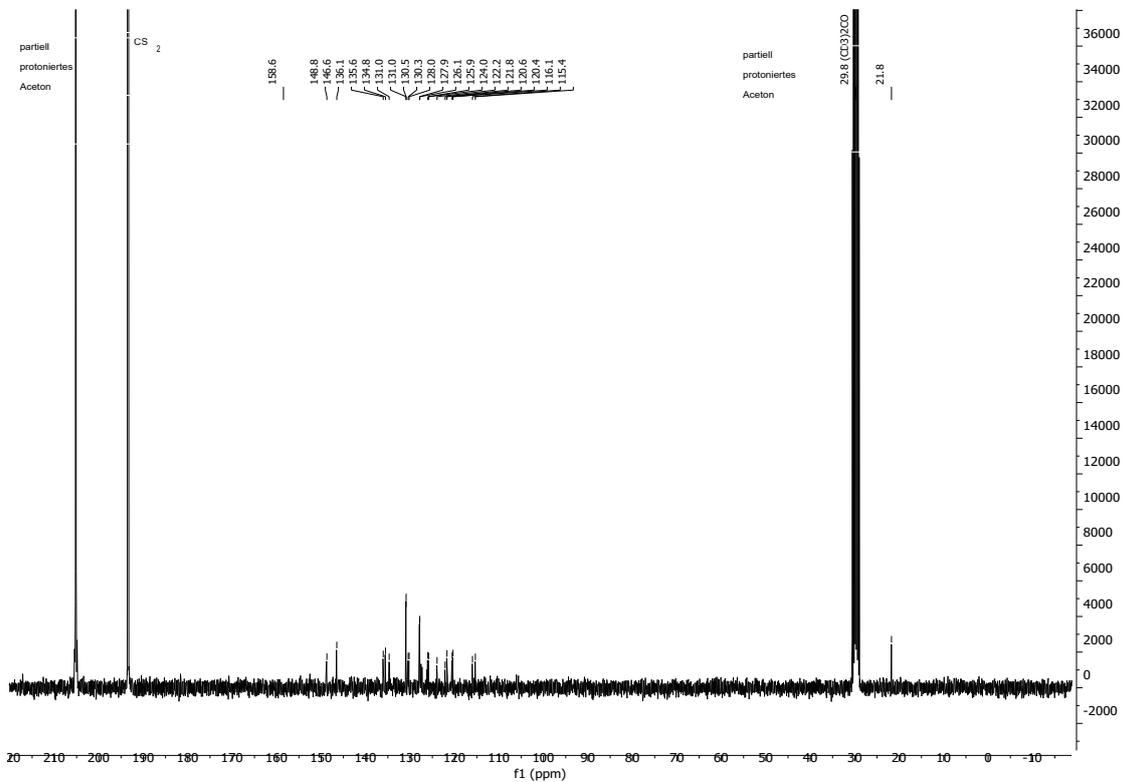


Abbildung 100: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,5-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12f) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

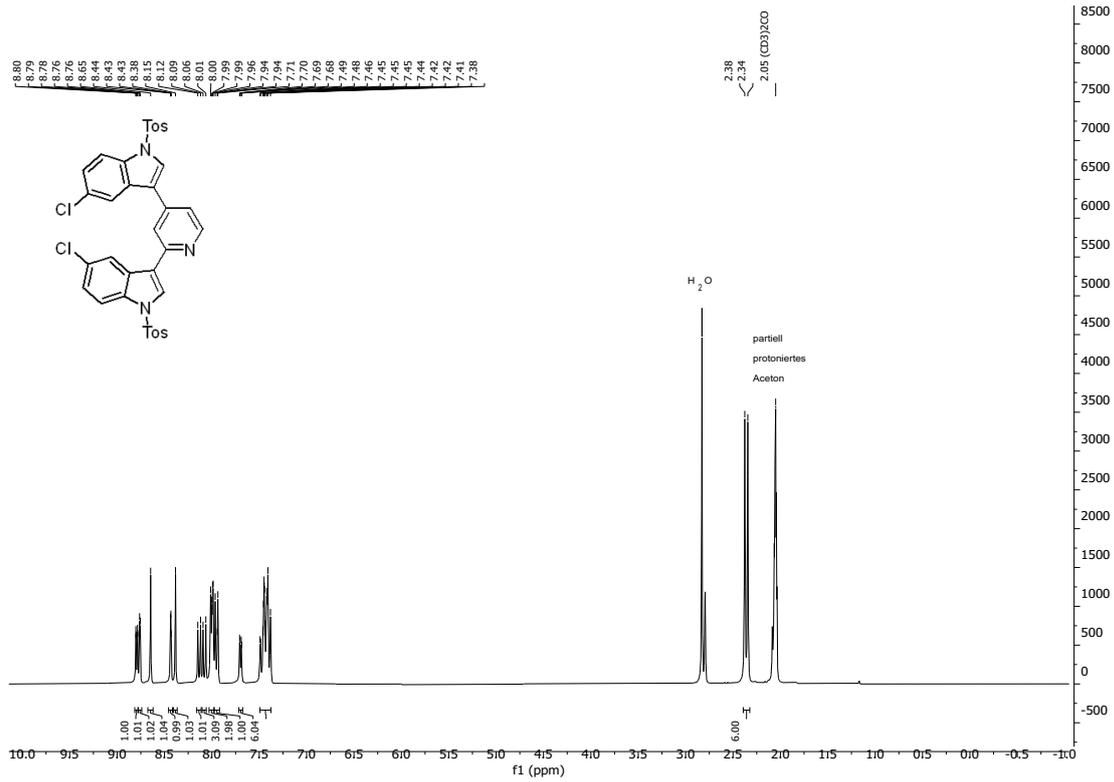


Abbildung 101: ^1H -NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,4-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (**12g**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

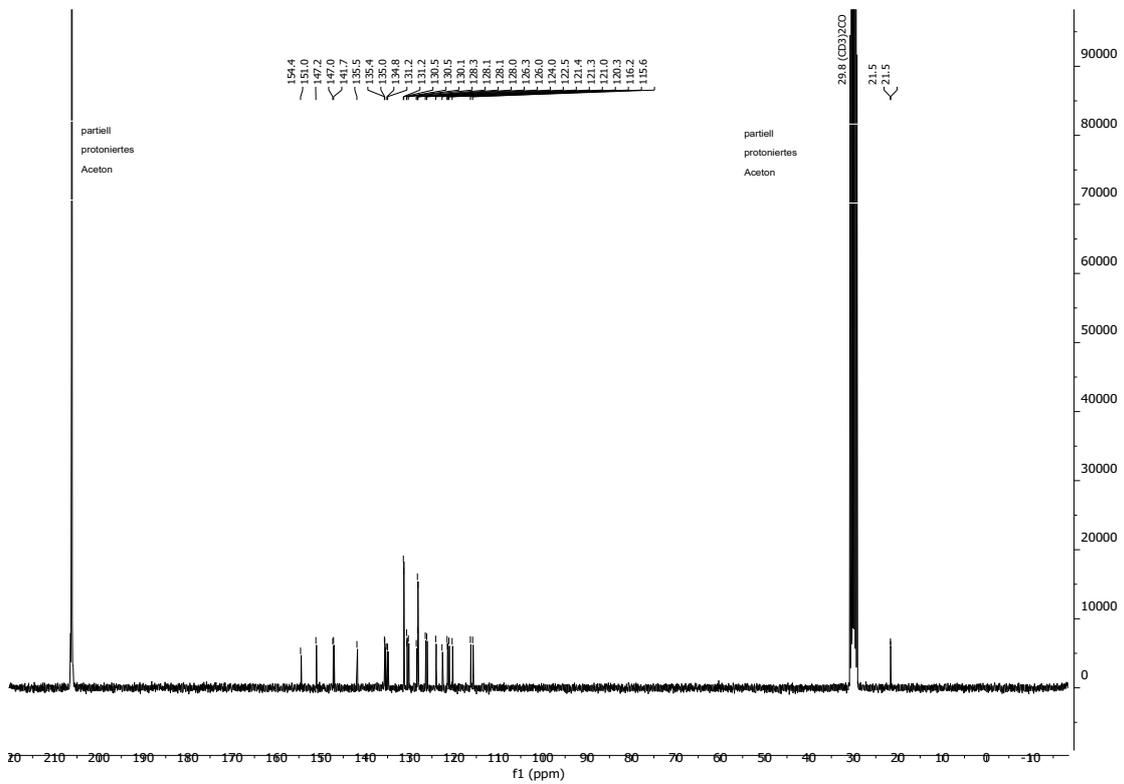


Abbildung 102: ^{13}C -NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,4-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (**12g**) (Aceton- d_6 , 75 MHz, 298 K).

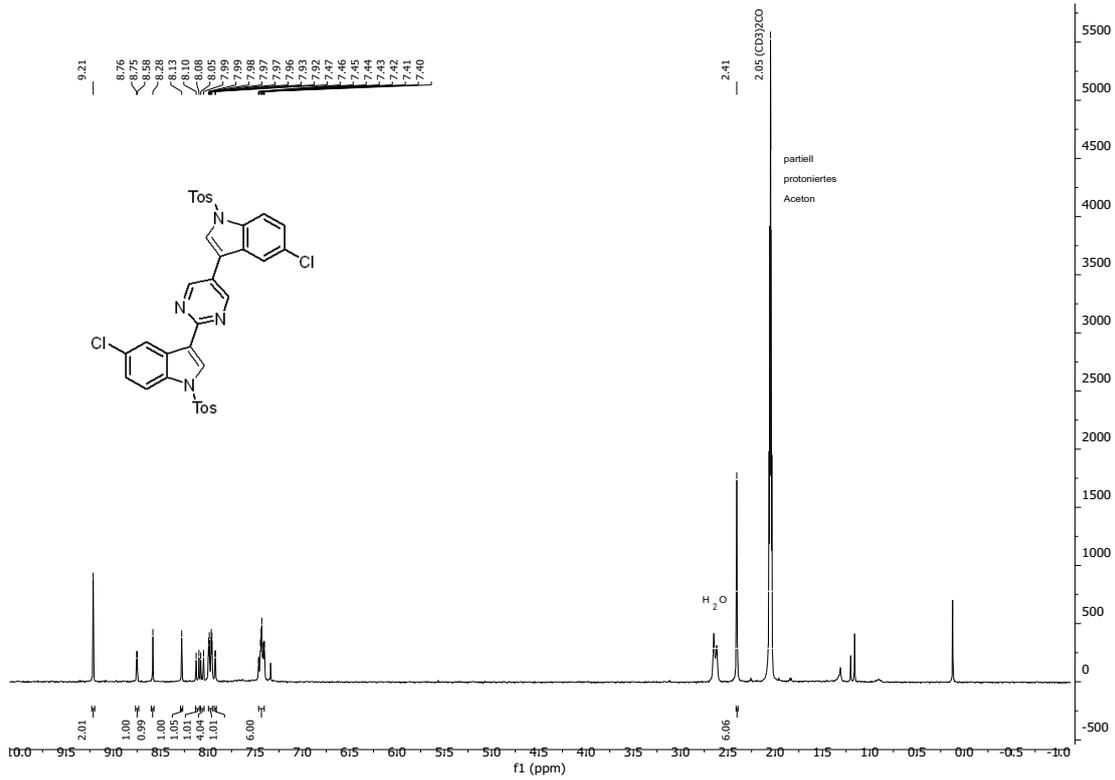


Abbildung 103: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (12h) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

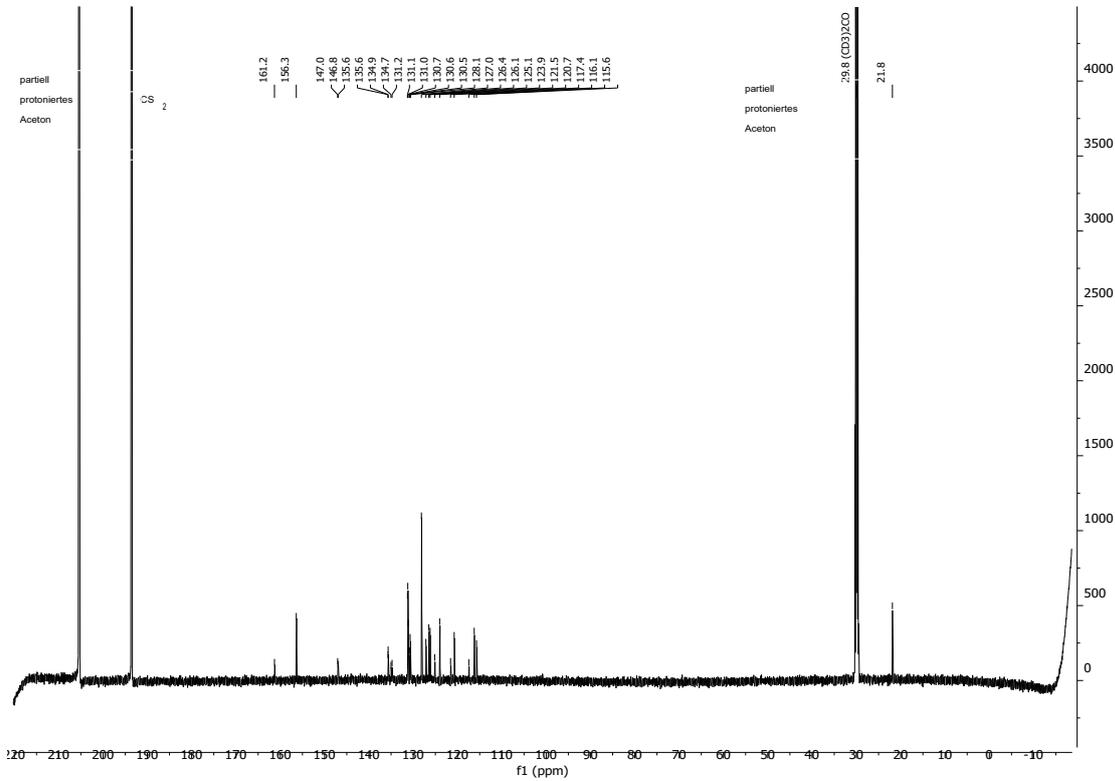


Abbildung 104: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (12h) (Aceton-d₆ + CS₂, 150 MHz, 298 K).

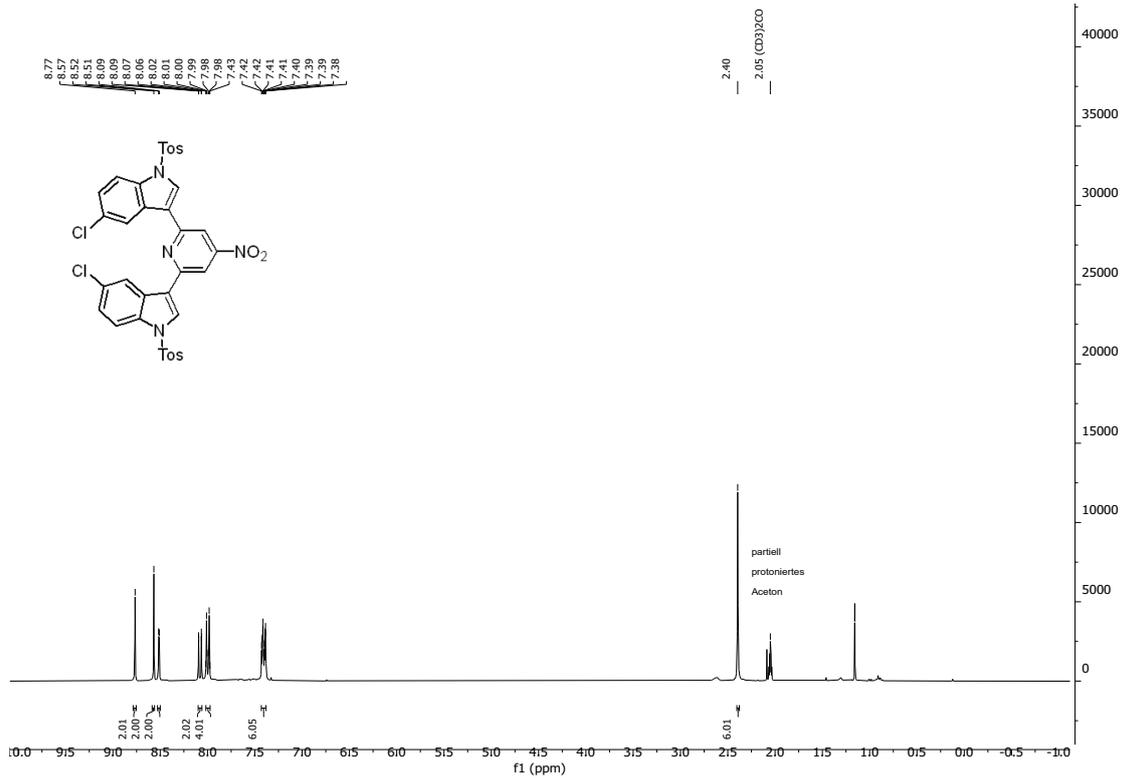


Abbildung 105: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-Nitropyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12i) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

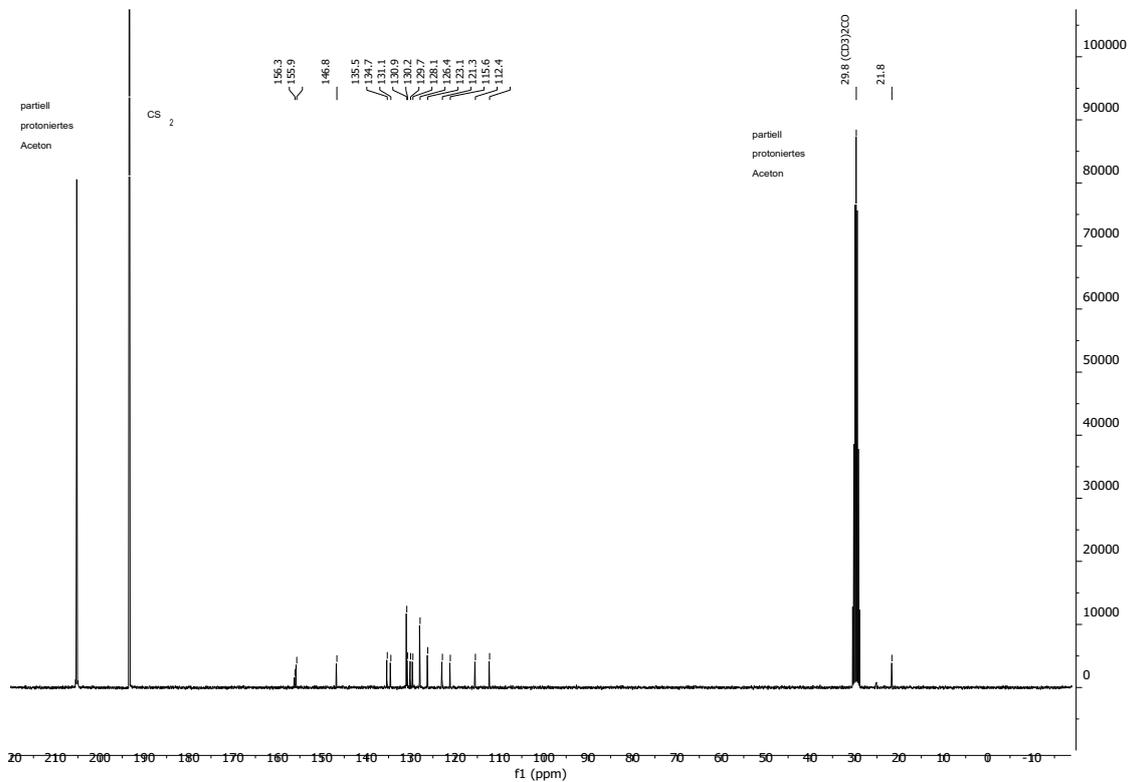


Abbildung 106: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-Nitropyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12i) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

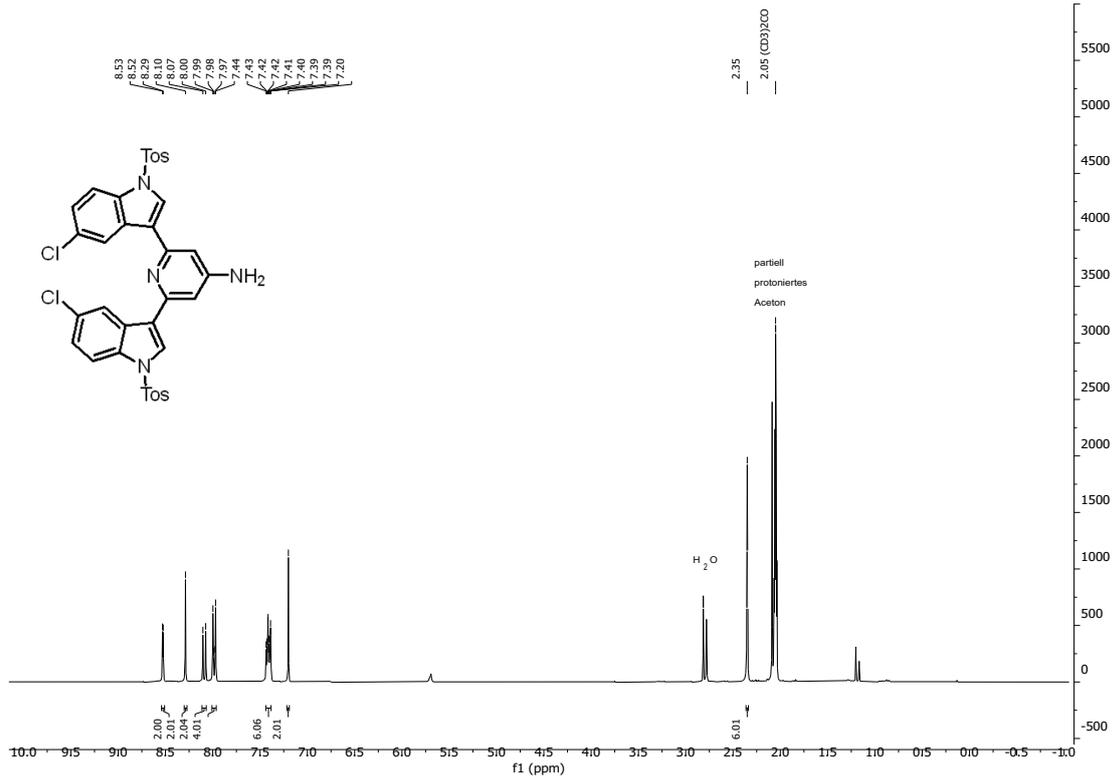


Abbildung 107: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-4-amin (**12j**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

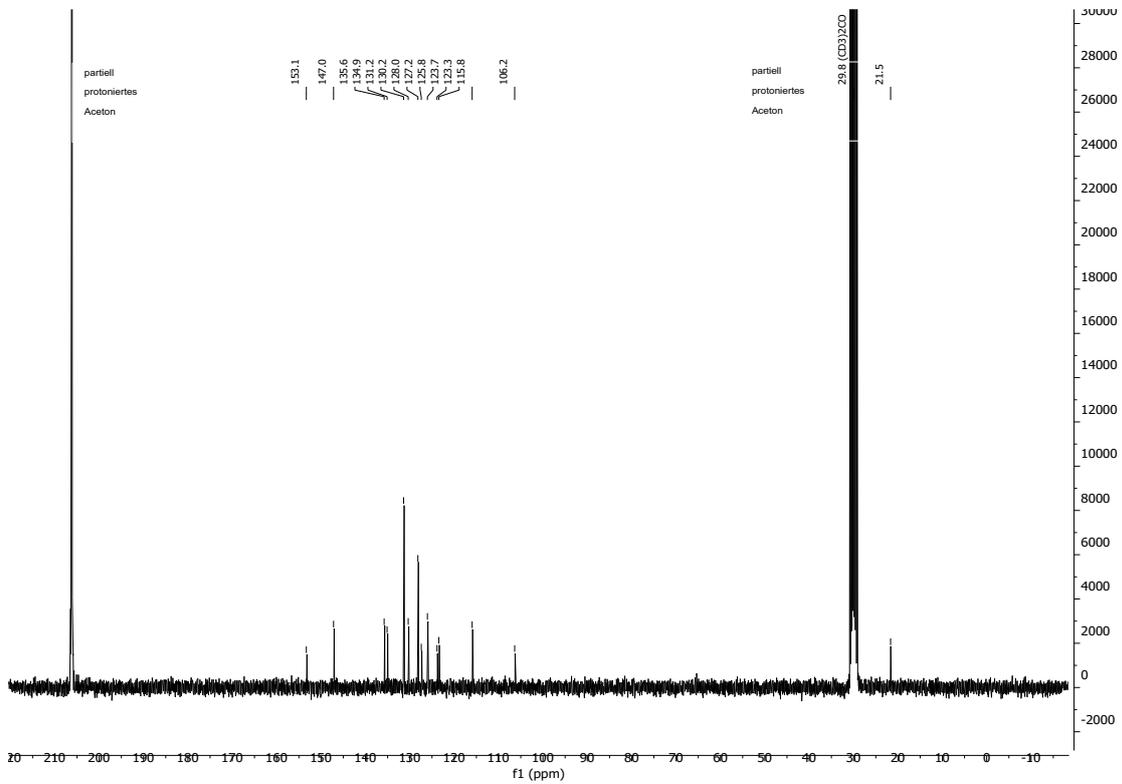


Abbildung 108: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-4-amin (**12j**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

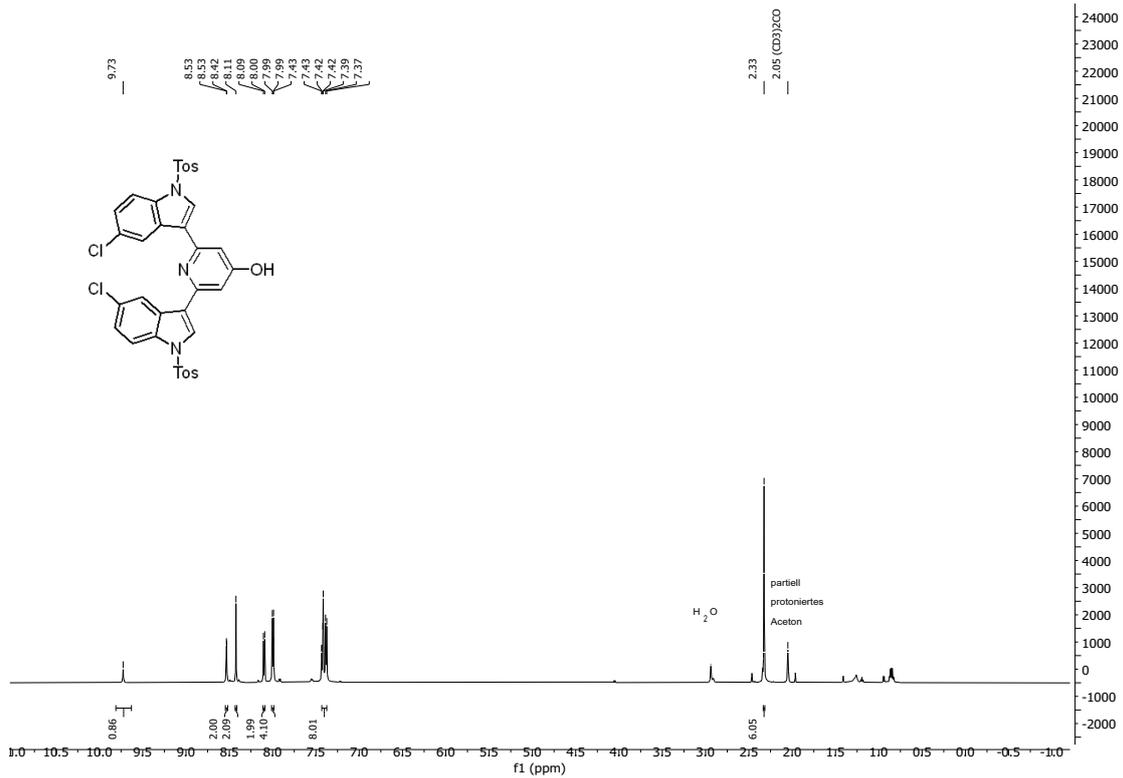


Abbildung 109: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-4-ol (**12k**) (Aceton-d₆, 600 MHz, 298 K).

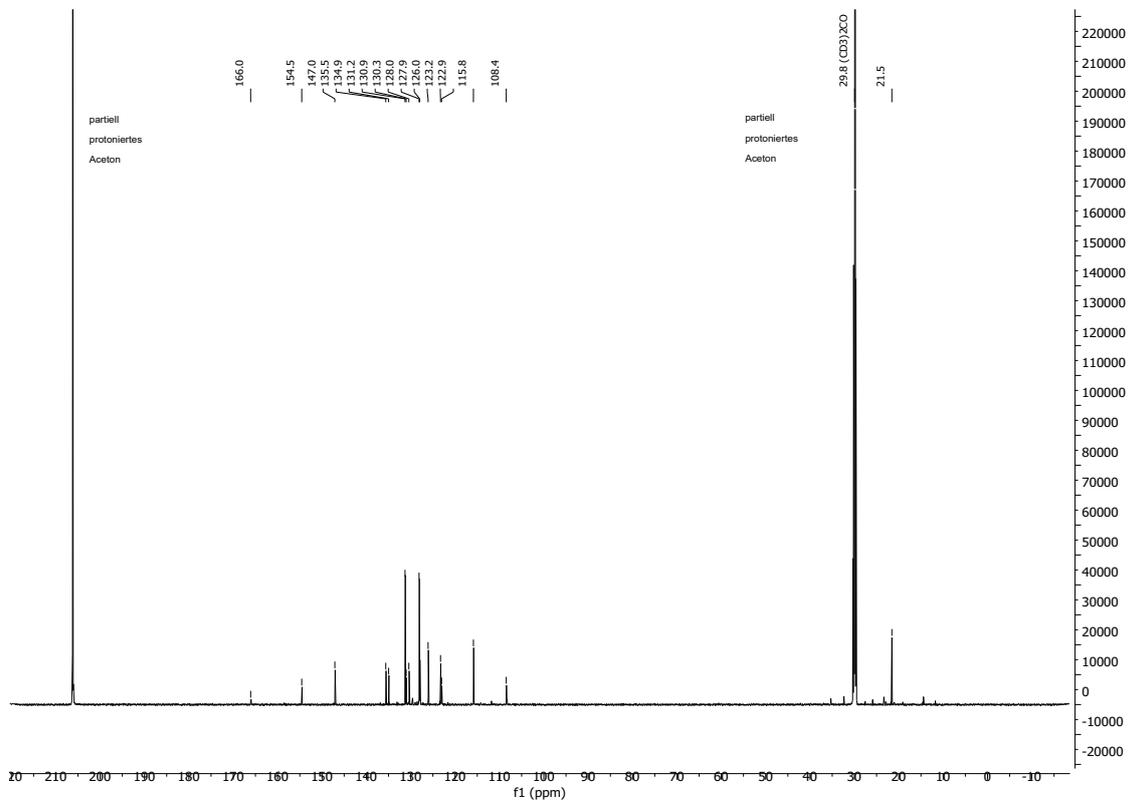


Abbildung 110: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-4-ol (**12k**) (Aceton-d₆, 150 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

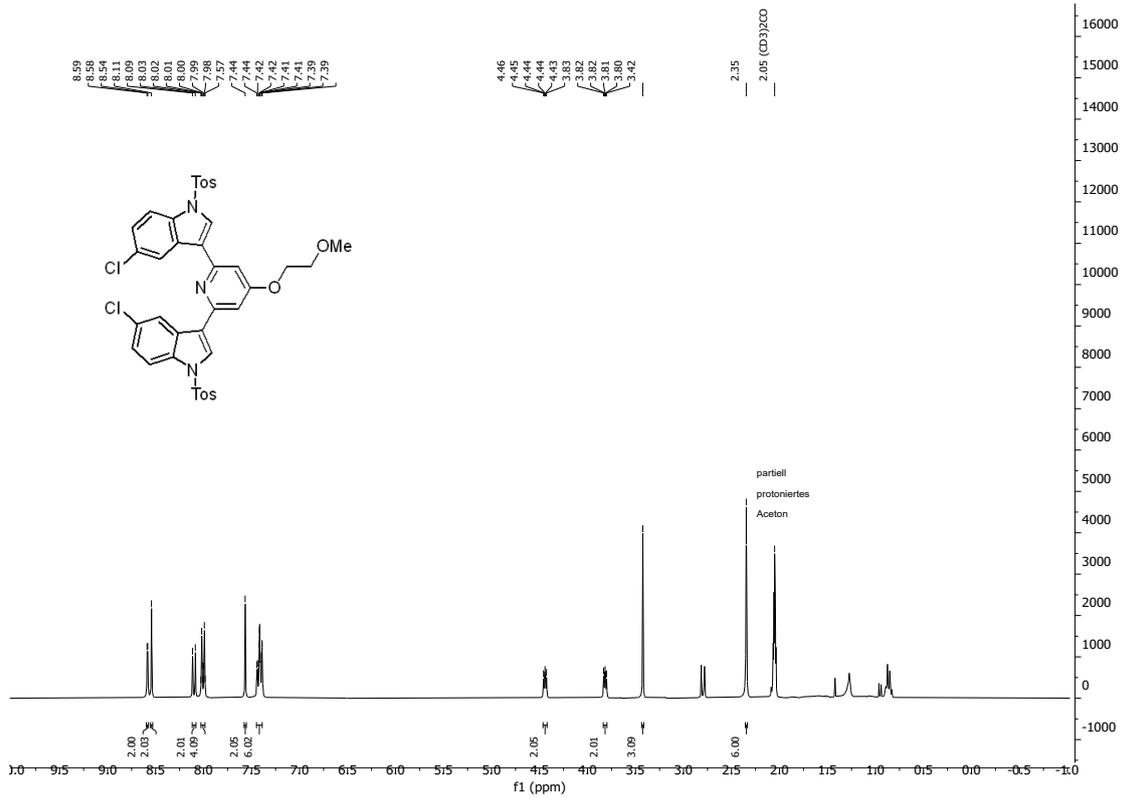


Abbildung 113: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (**12m**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

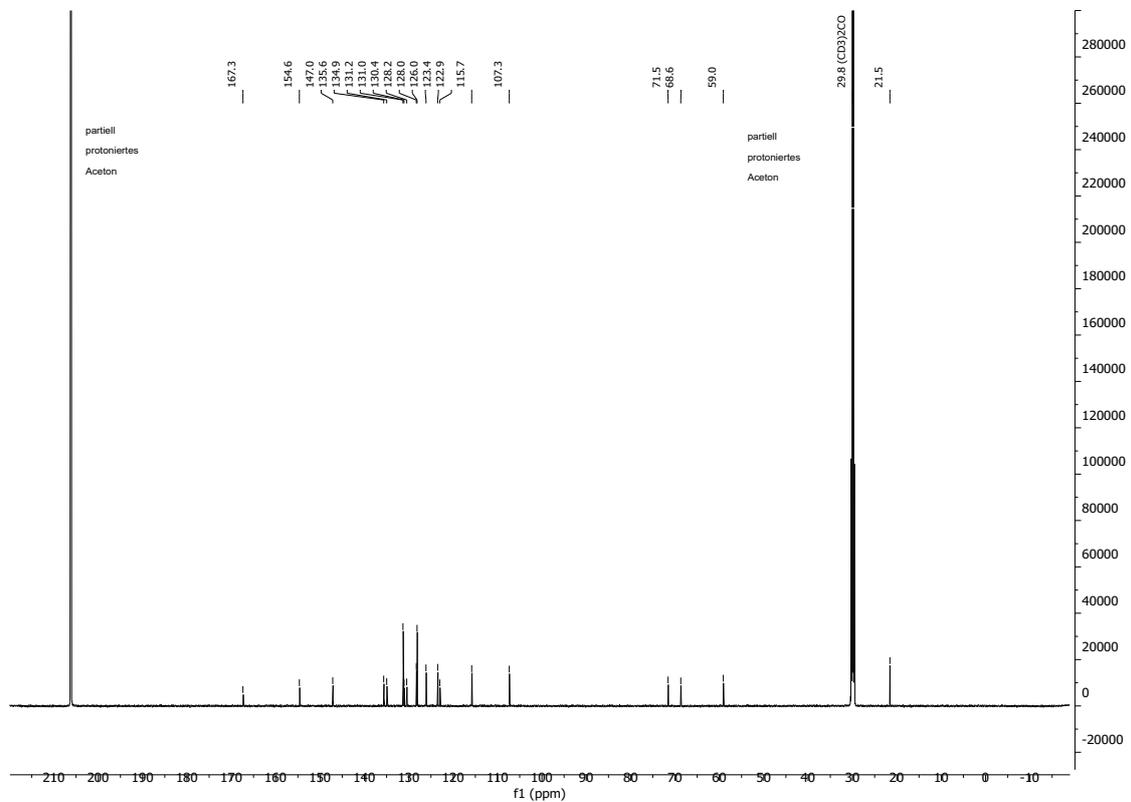


Abbildung 114: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (**12m**) (Aceton-d₆, 150 MHz, 298 K).

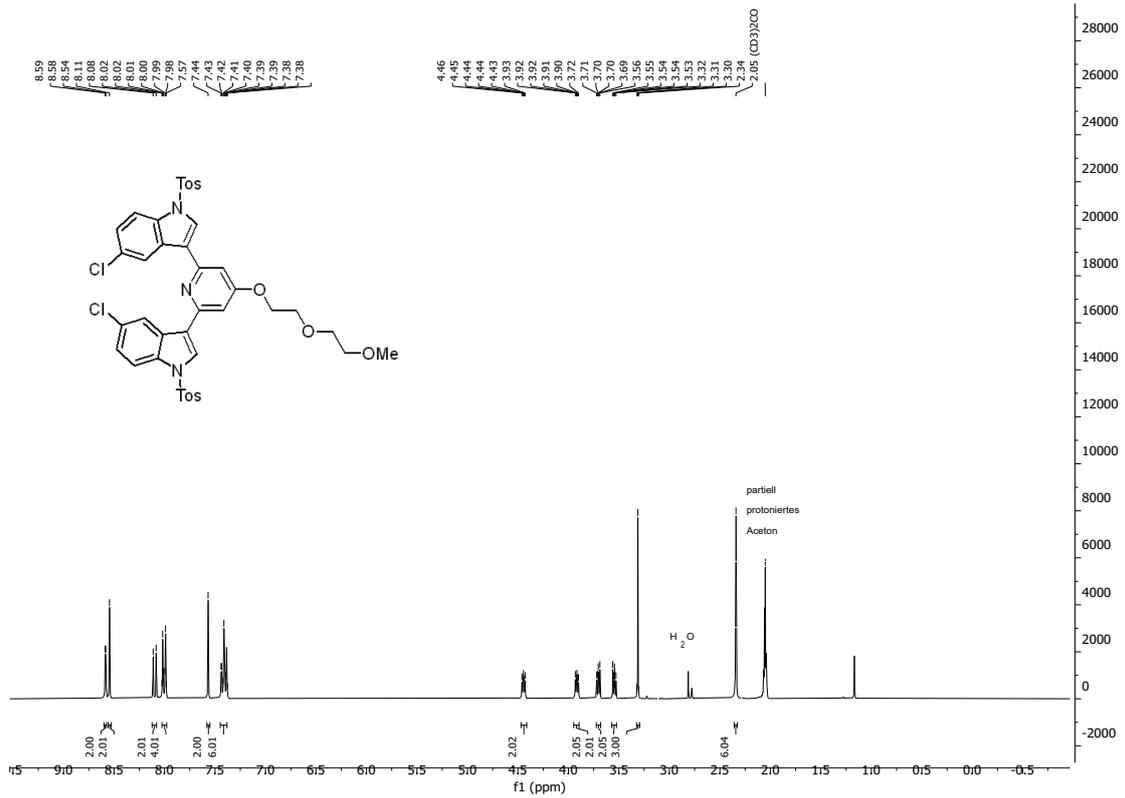


Abbildung 115: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (12n) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

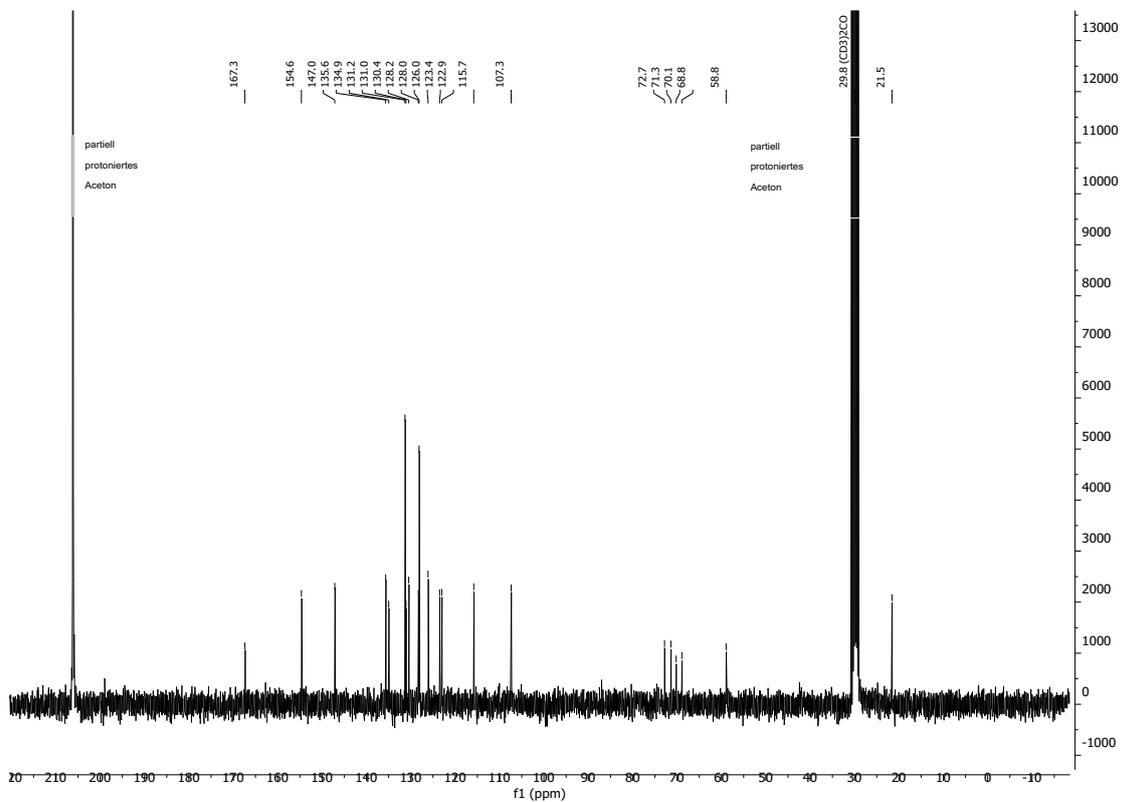


Abbildung 116: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (12n) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

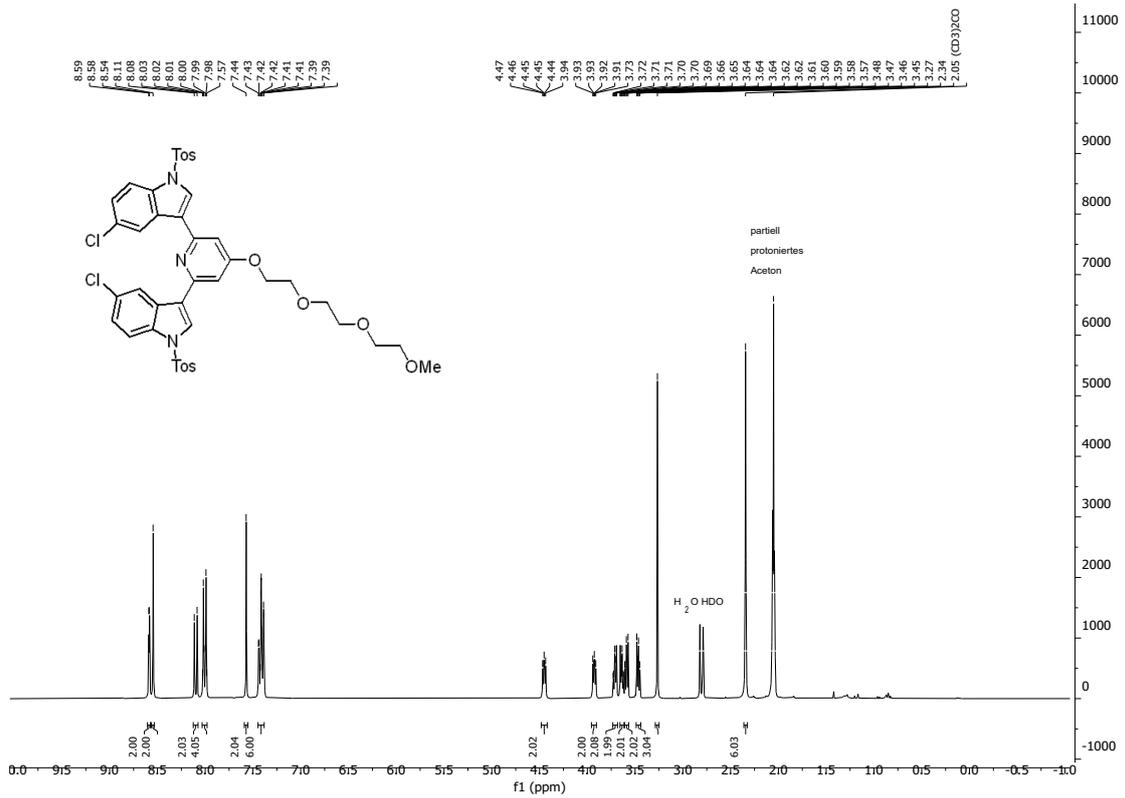


Abbildung 117: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12o) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

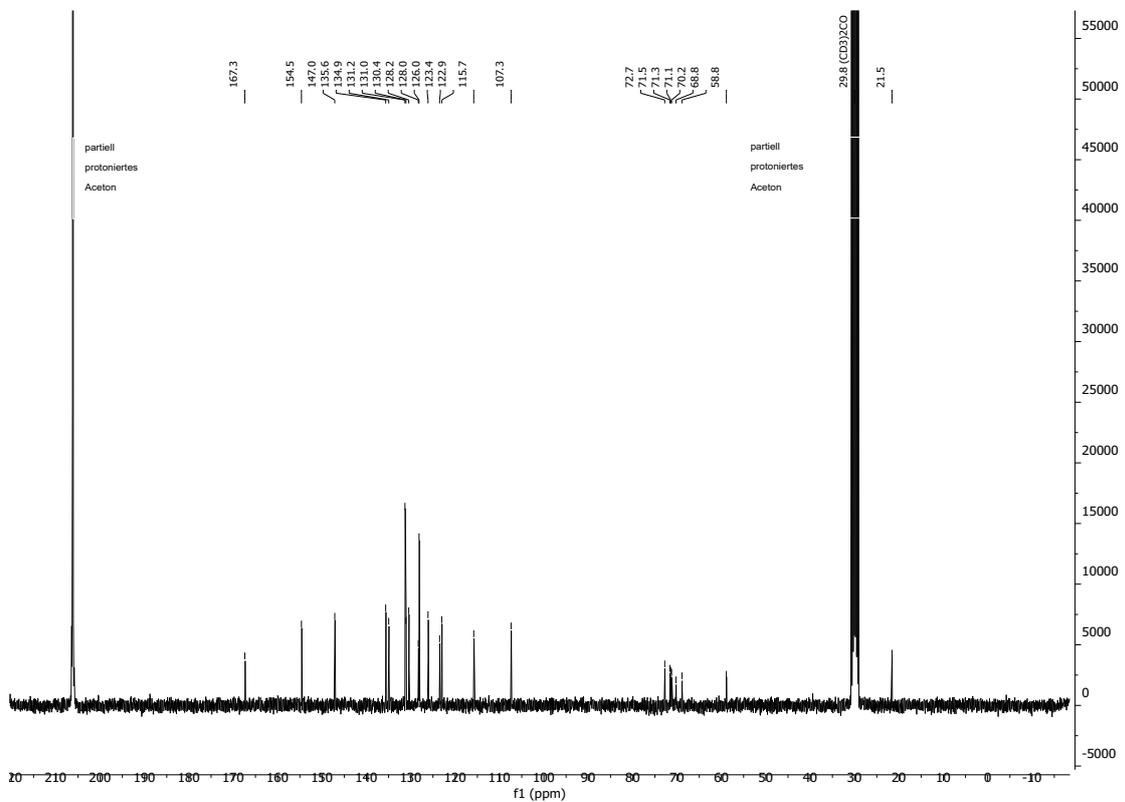


Abbildung 118: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol) (12o) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

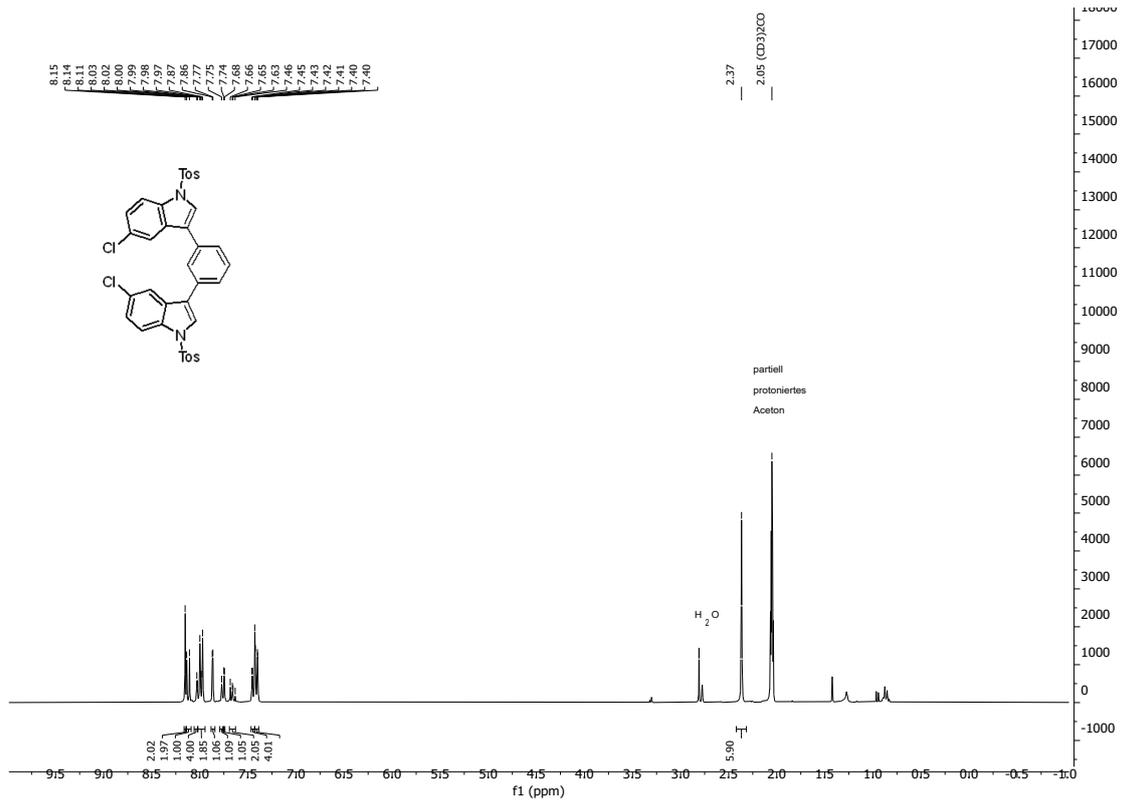


Abbildung 119: ¹H-NMR-Spektrum von 1,3-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)benzol (**12p**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

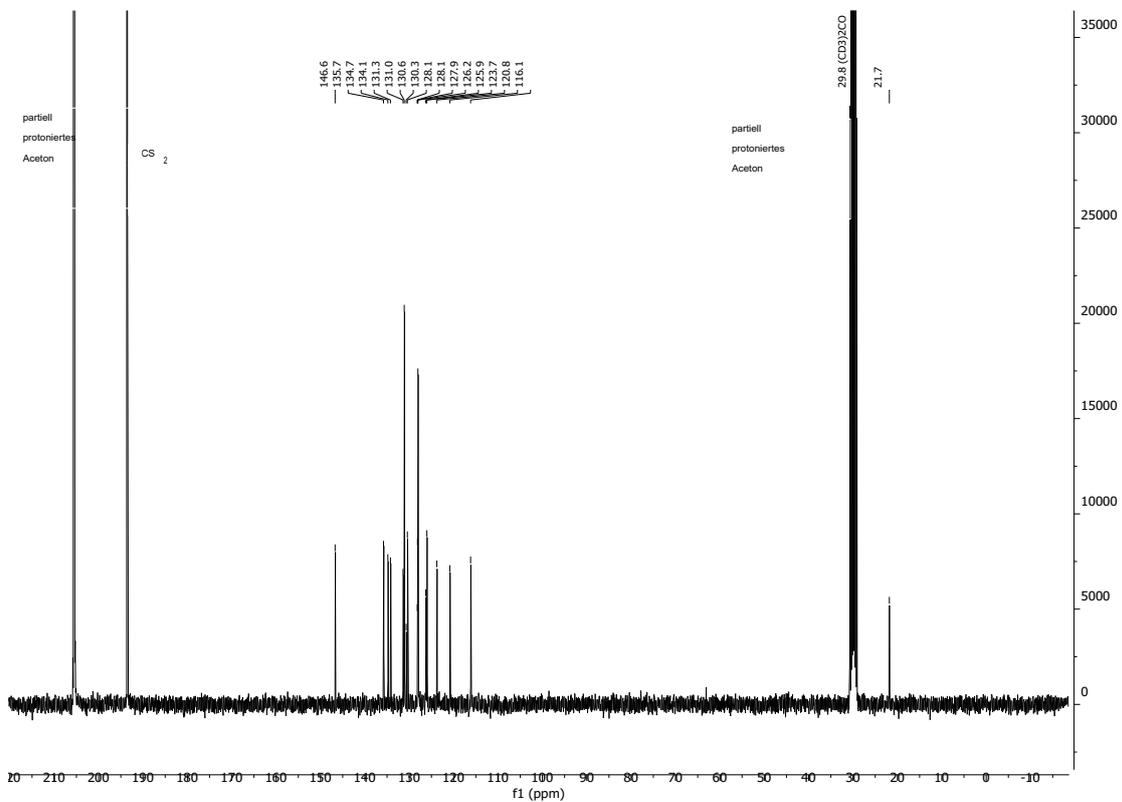


Abbildung 120: ¹³C-NMR-Spektrum von 1,3-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)benzol (**12p**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

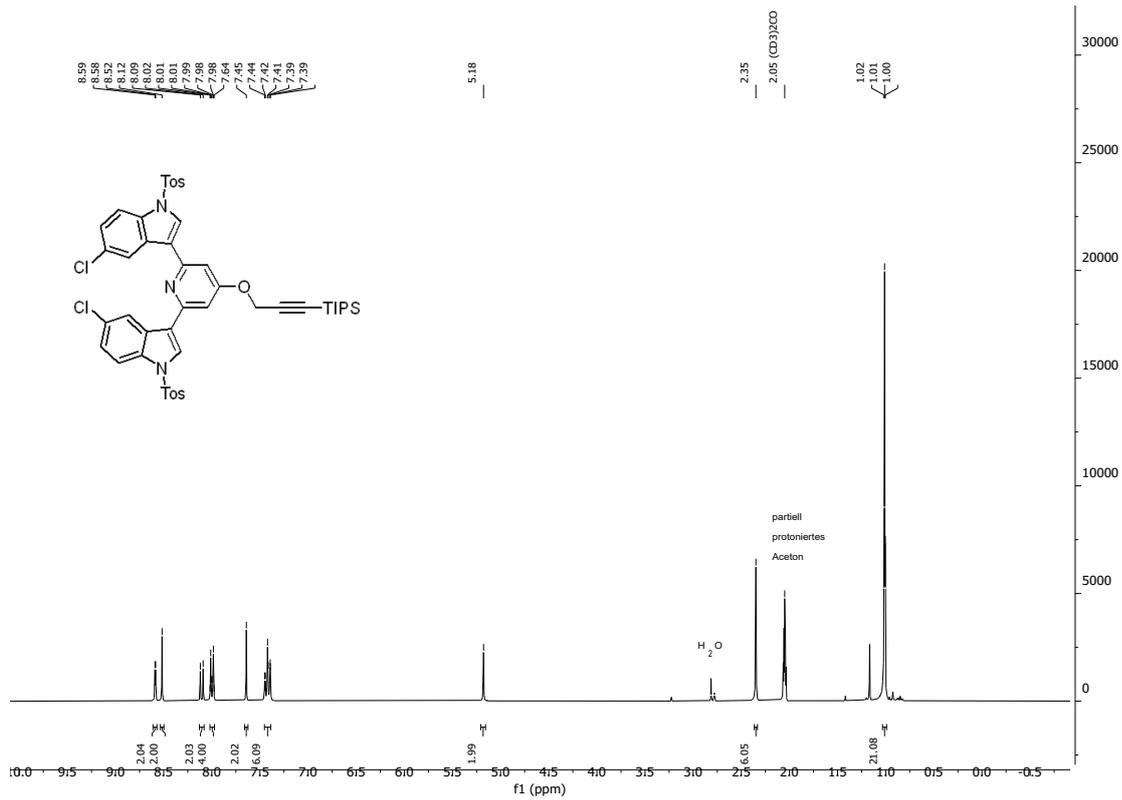


Abbildung 121: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-((3-(Triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (**12q**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

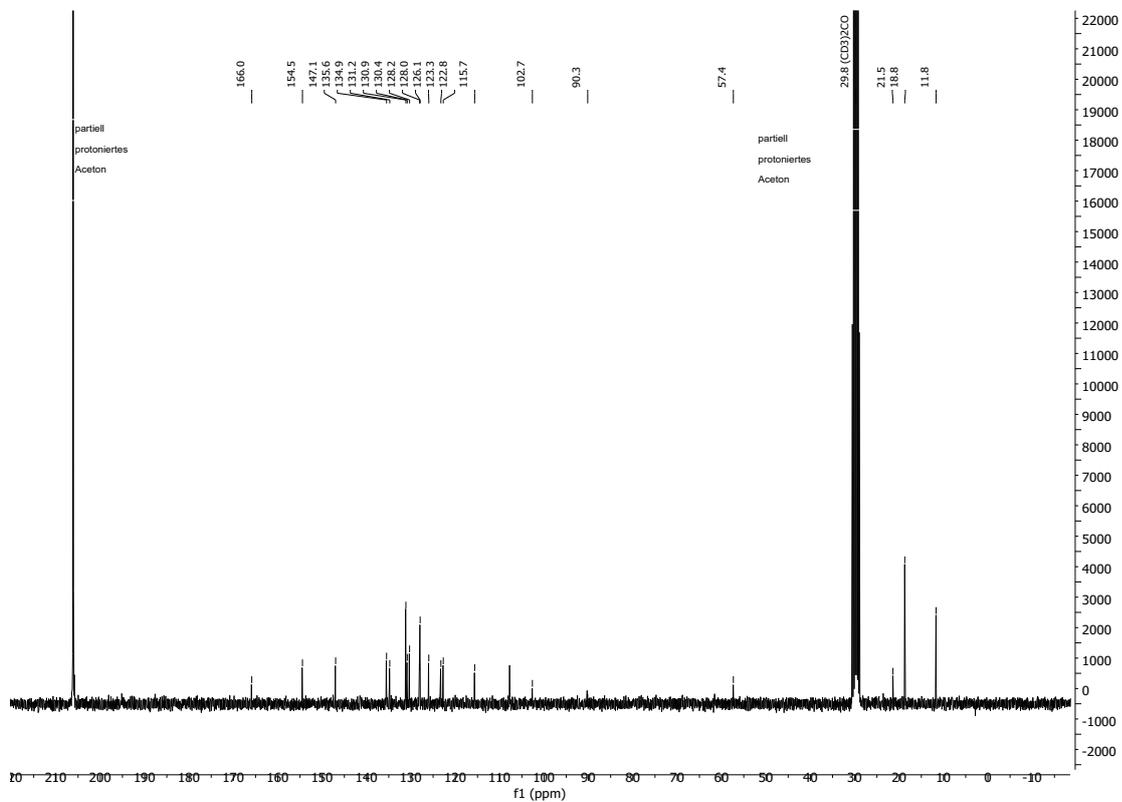


Abbildung 122: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-((3-(Triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (**12q**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

8.3 NMR-Spektren der *N*-heterocyclisch-verbrückten Bisindole **13**

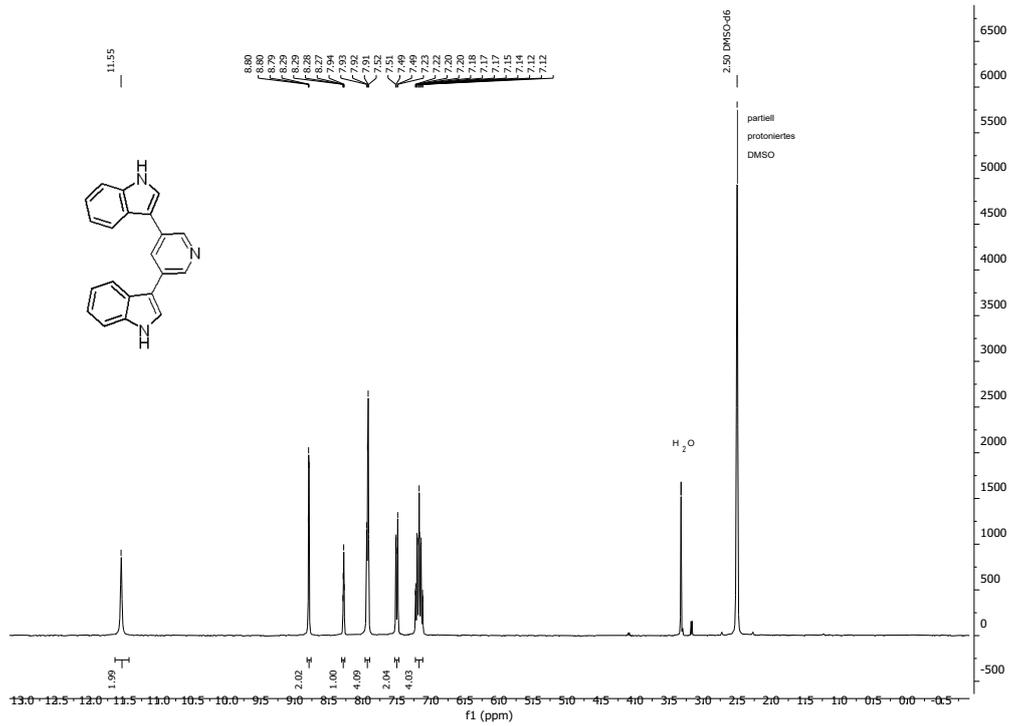


Abbildung 123: ¹H-NMR-Spektrum von 3,5-Di(1H-indol-3-yl)pyridin (**13a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

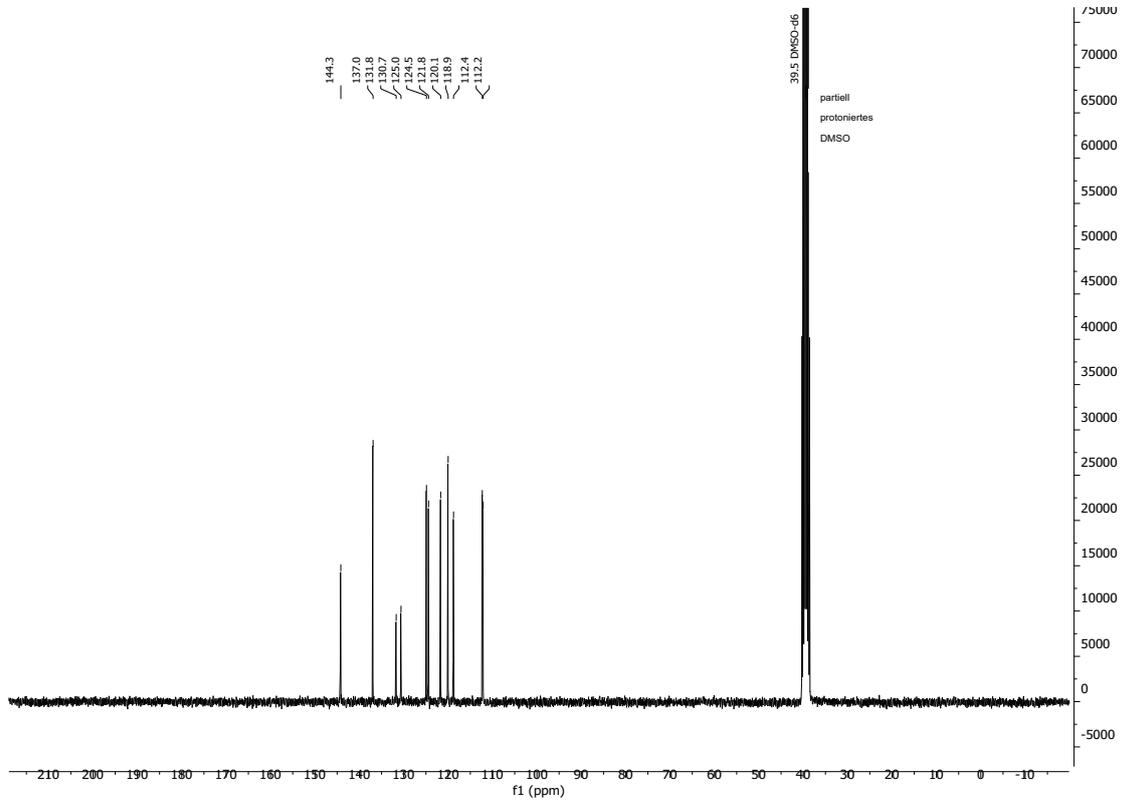


Abbildung 124: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,5-Di(1H-indol-3-yl)pyridin (**13a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

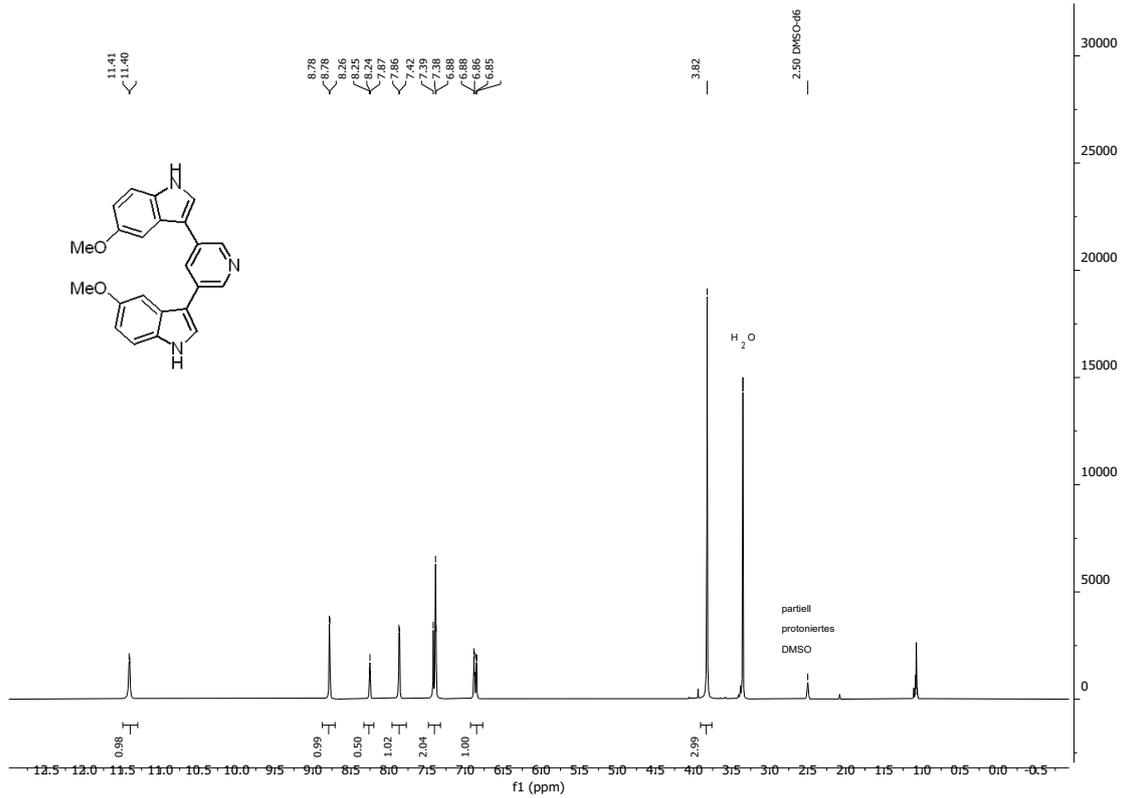


Abbildung 125: ¹H-NMR-Spektrum von 3,5-Bis(5-methoxy-1H-indol-3-yl)pyridin (**13b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

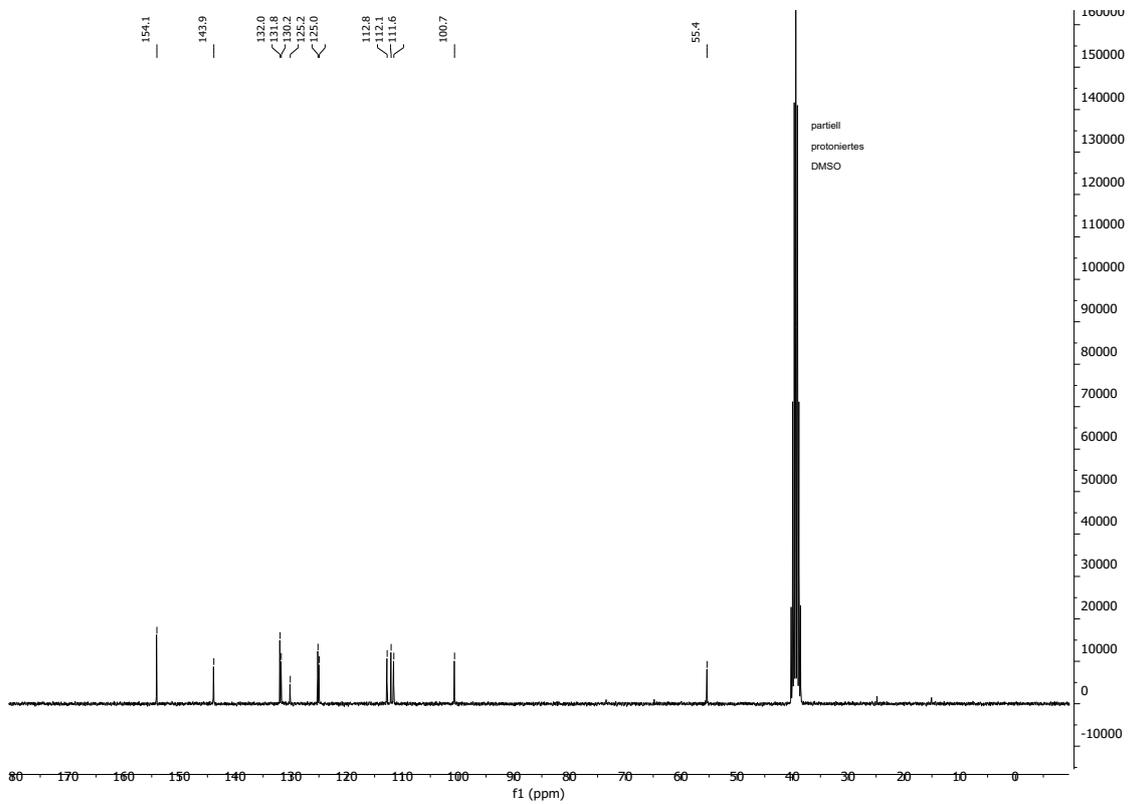


Abbildung 126: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,5-Bis(5-methoxy-1H-indol-3-yl)pyridin (**13b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

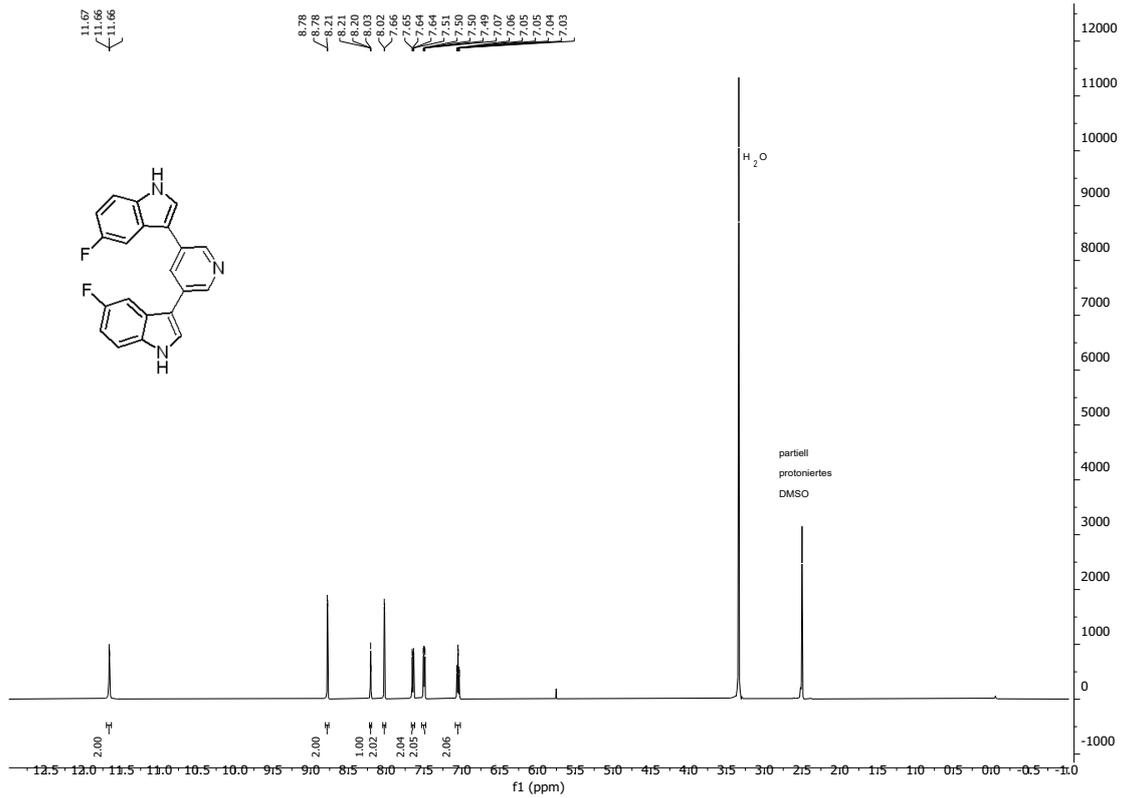


Abbildung 127: ¹H-NMR-Spektrum von 3,5-Bis(5-fluor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13c**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

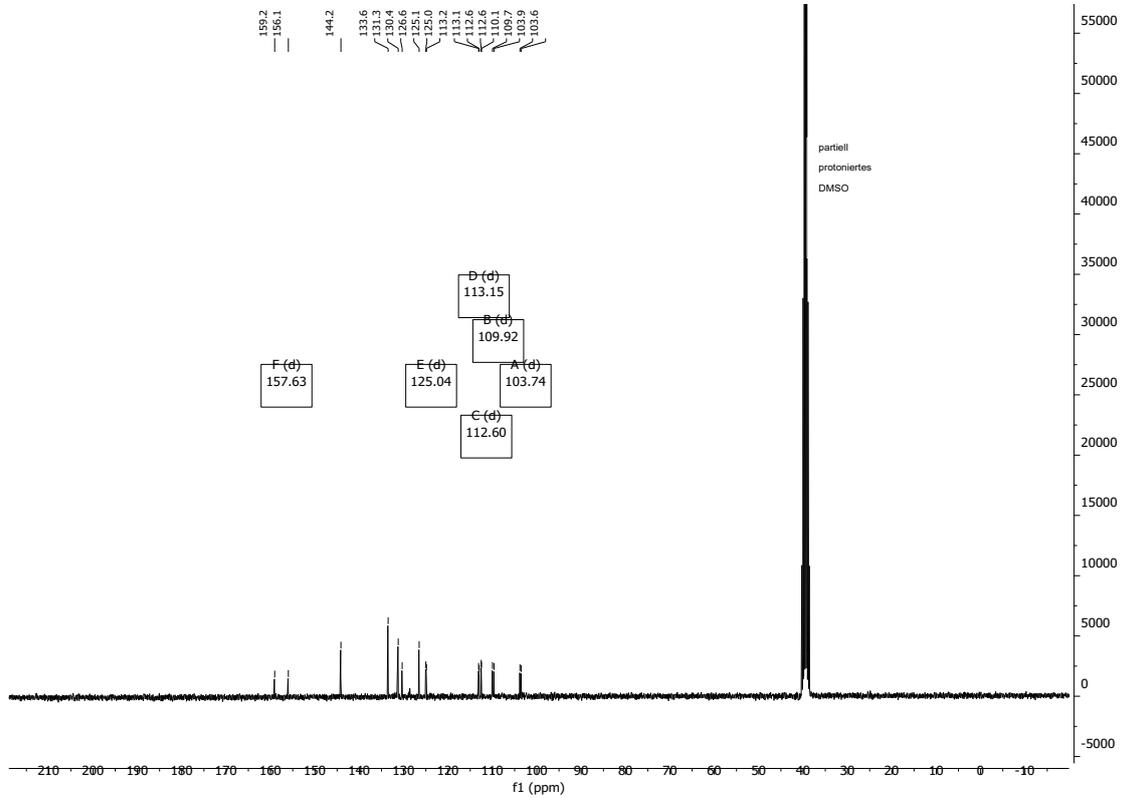


Abbildung 128: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,5-Bis(5-fluor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13c**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

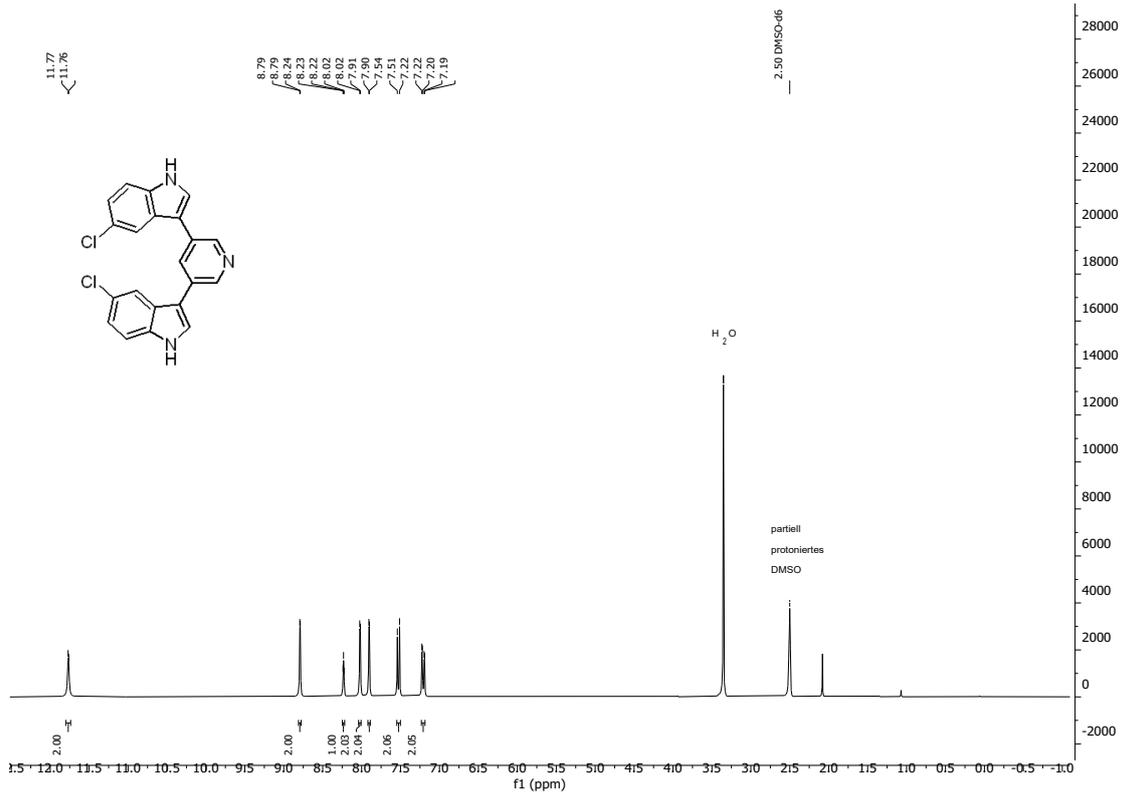


Abbildung 129: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3,5-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13d**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

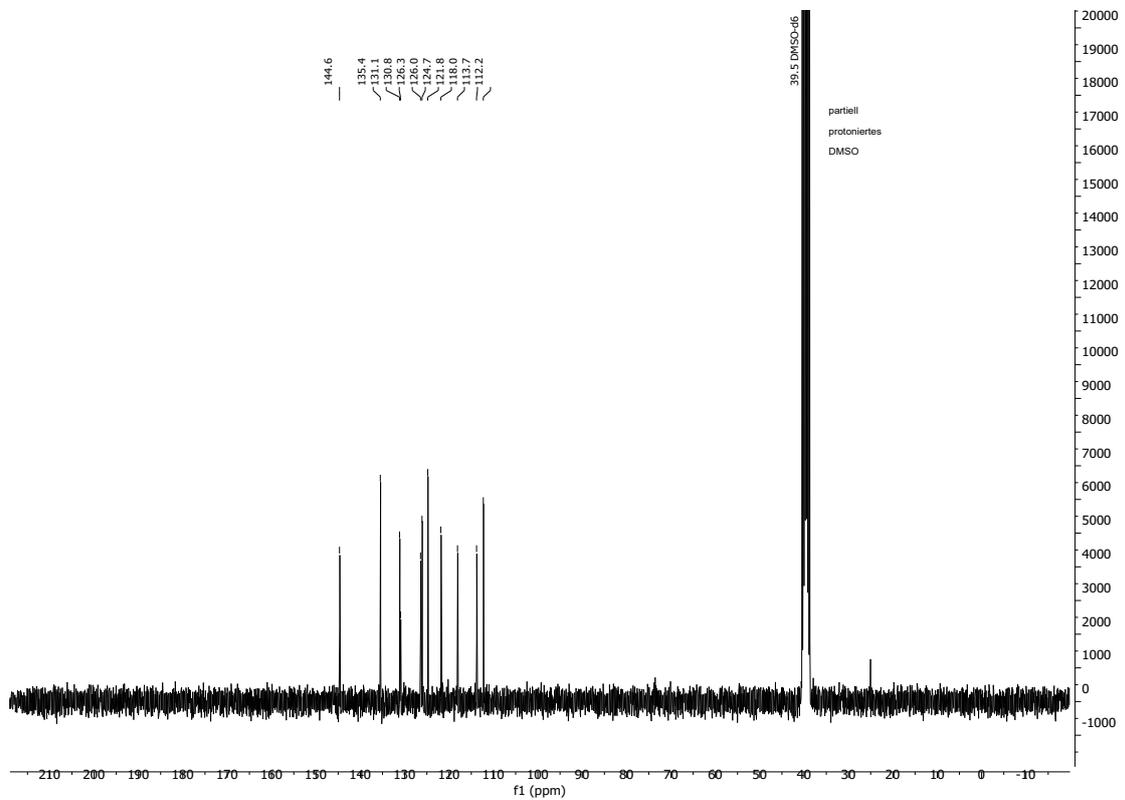
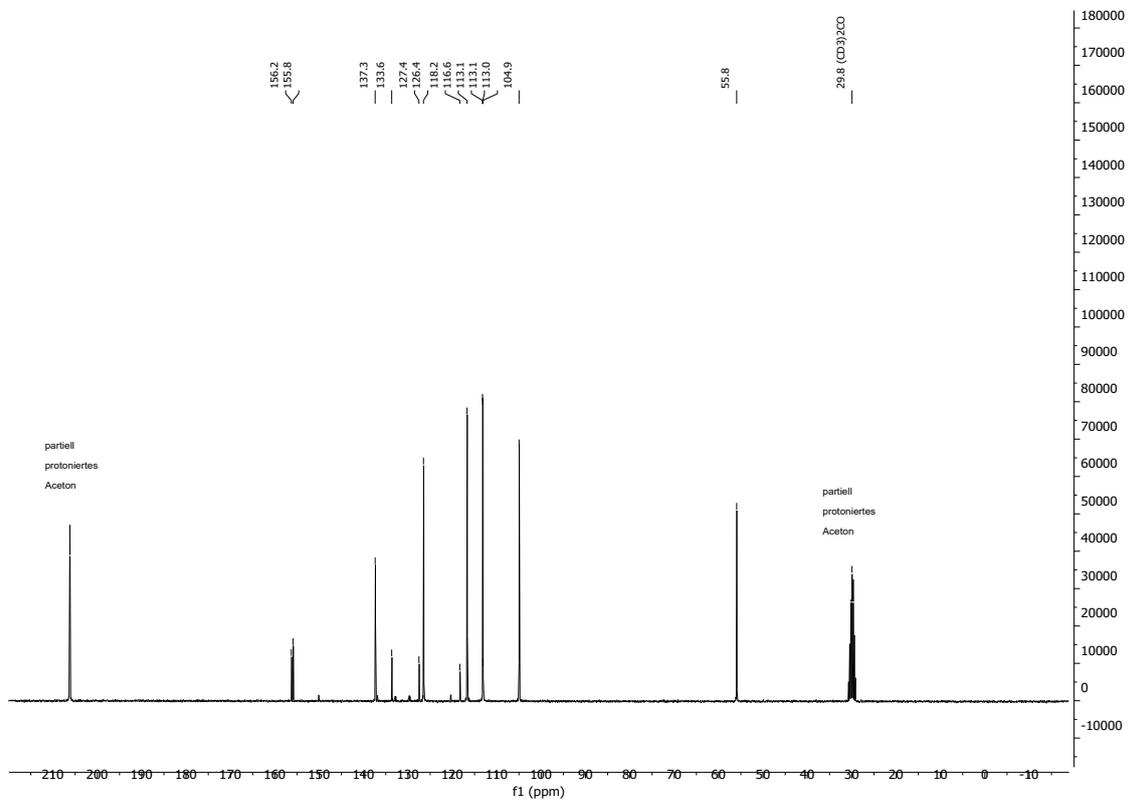
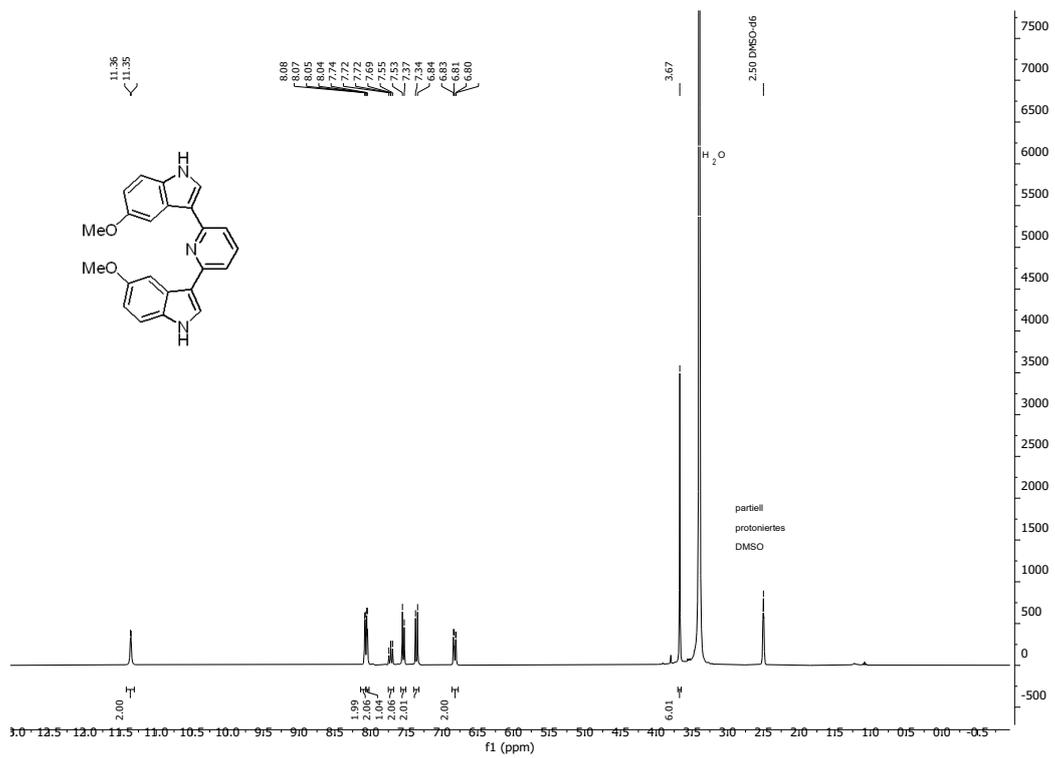


Abbildung 130: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 3,5-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13d**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren



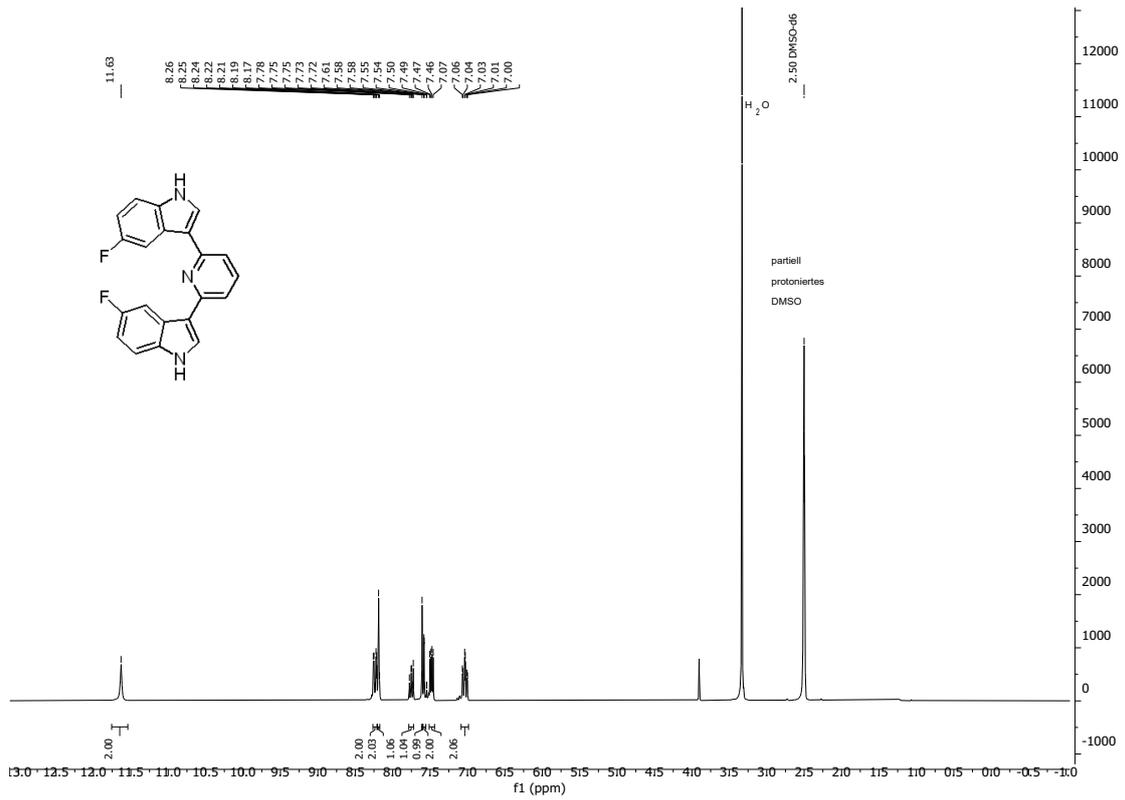


Abbildung 133: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-fluor-1H-indol-3-yl)pyridin (13f) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

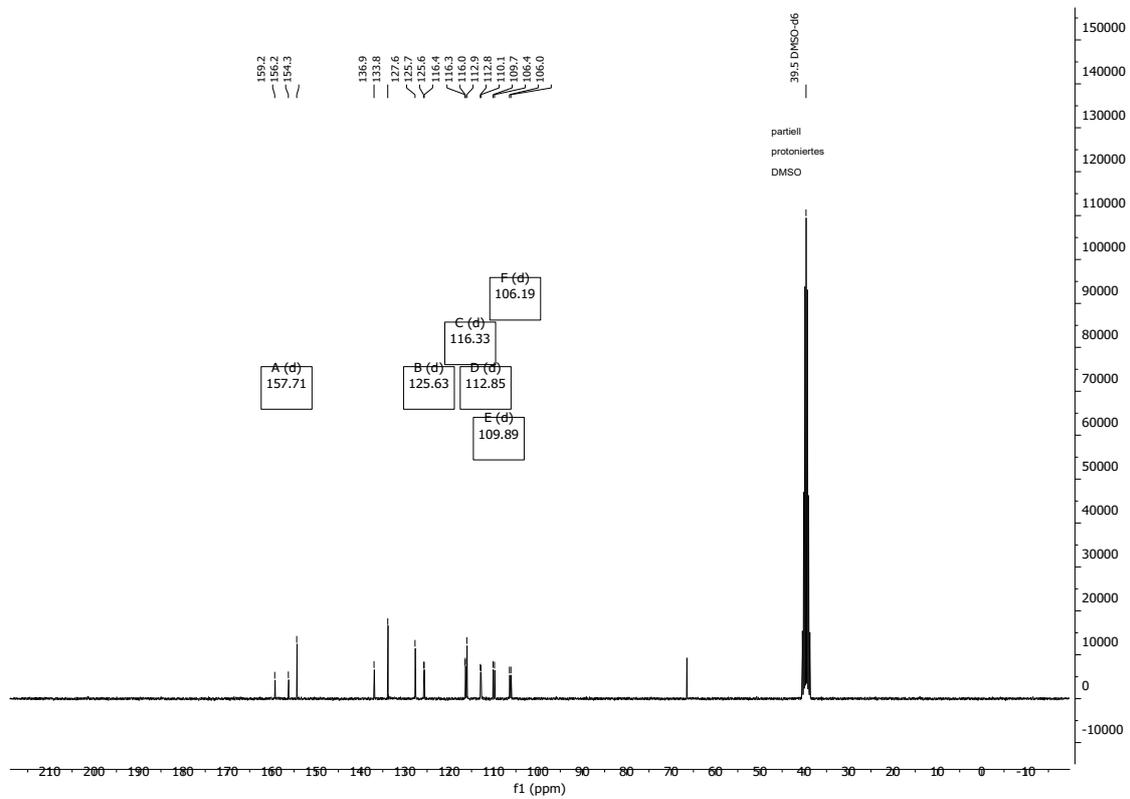


Abbildung 134: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-fluor-1H-indol-3-yl)pyridin (13f) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

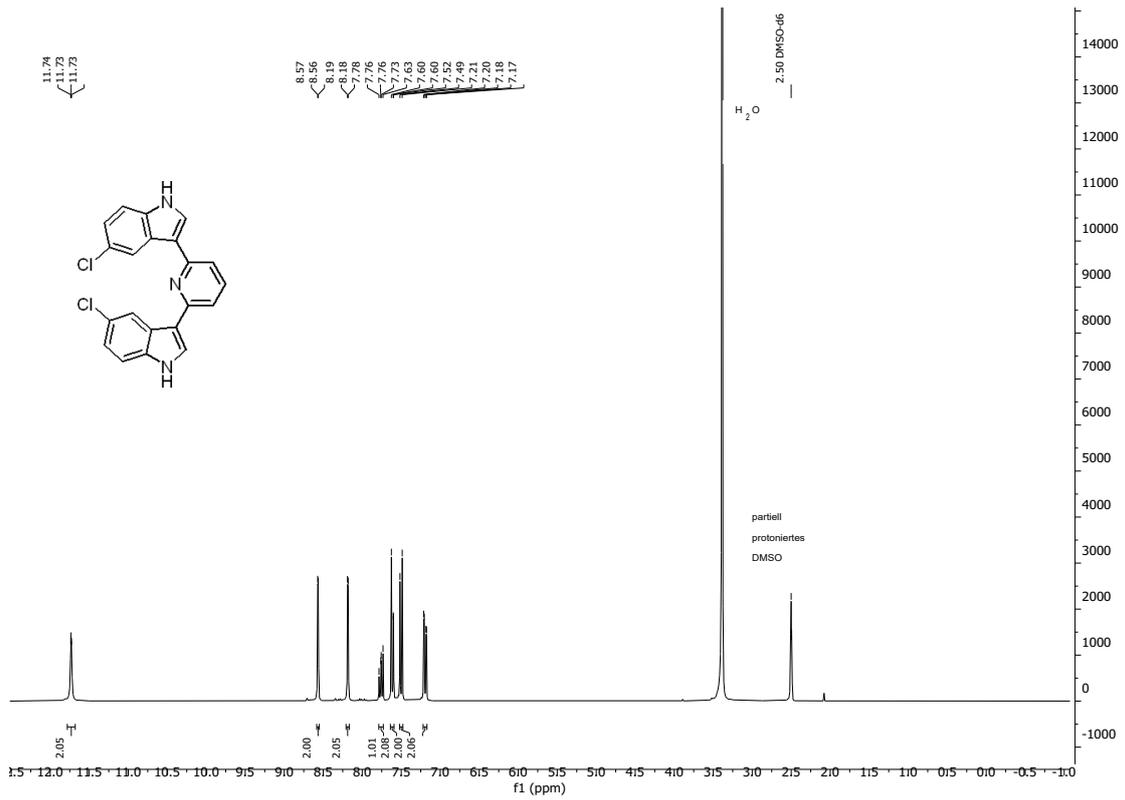


Abbildung 135: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

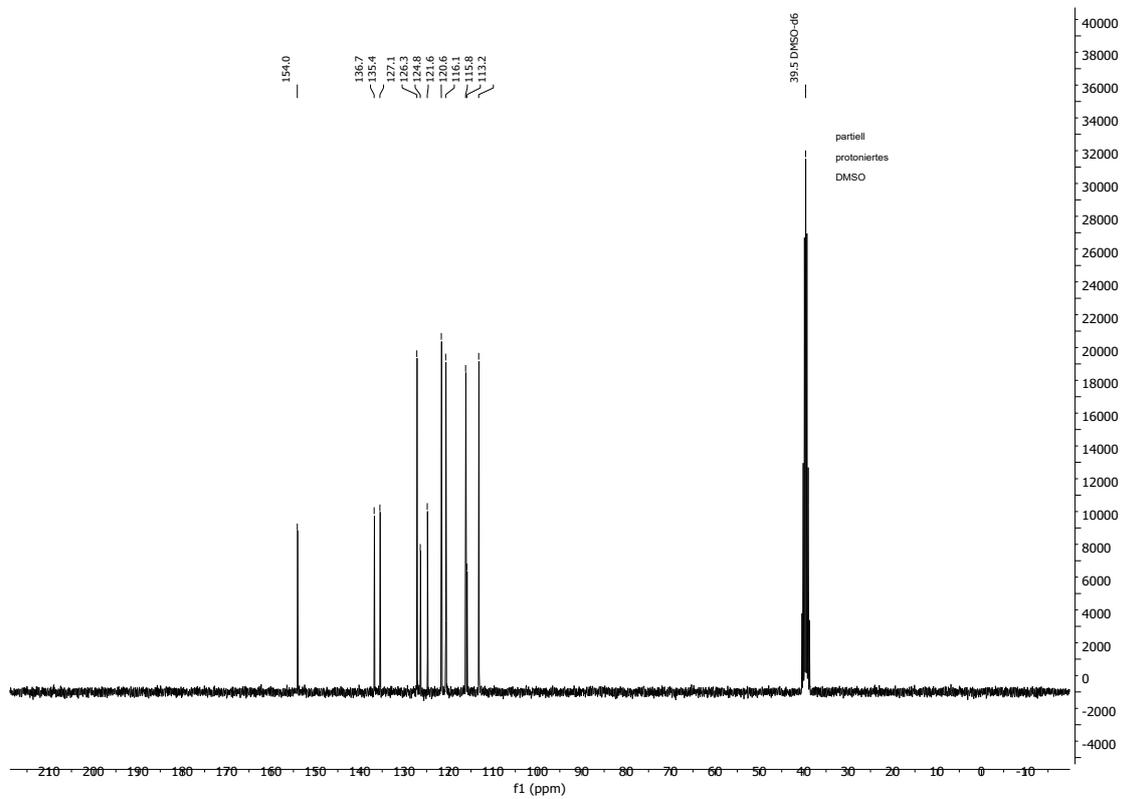


Abbildung 136: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

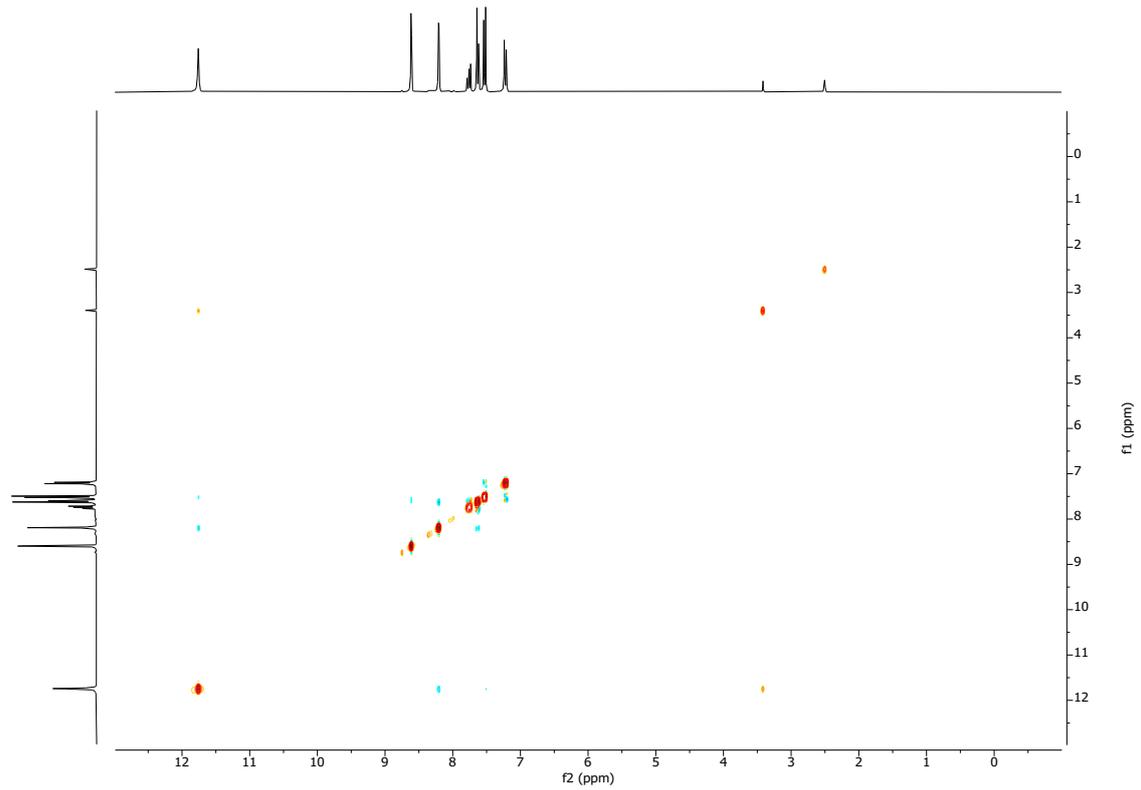


Abbildung 137: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

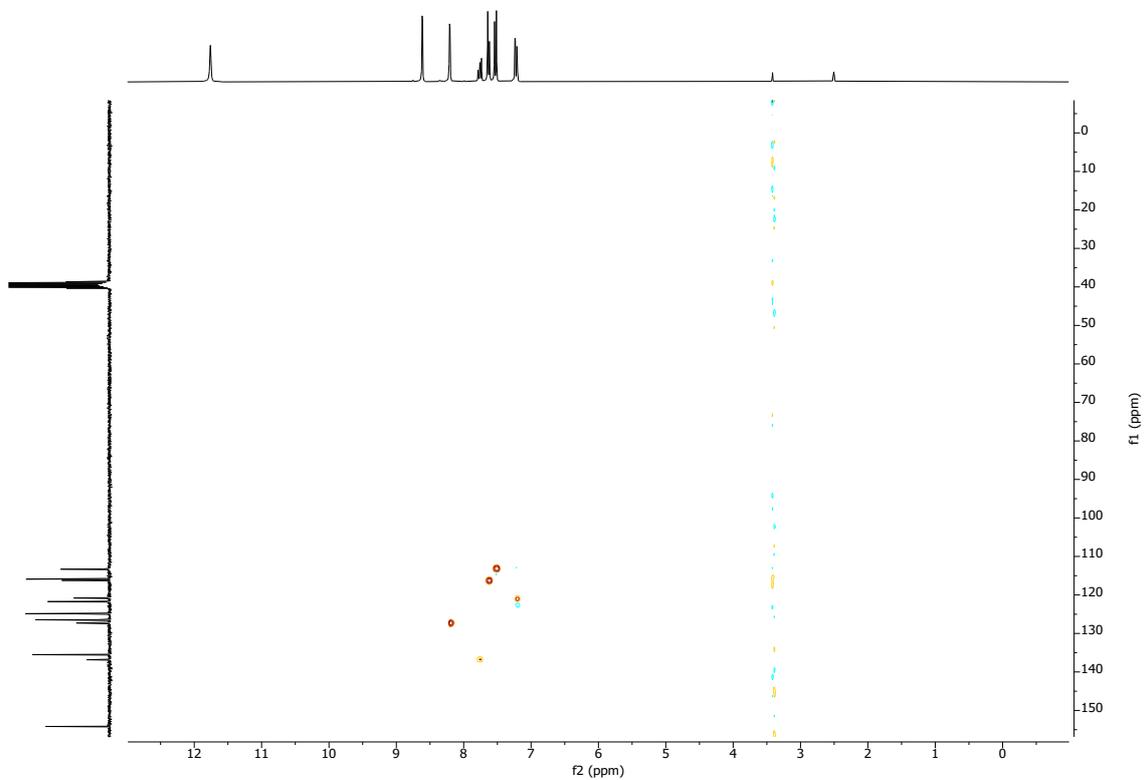


Abbildung 138: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

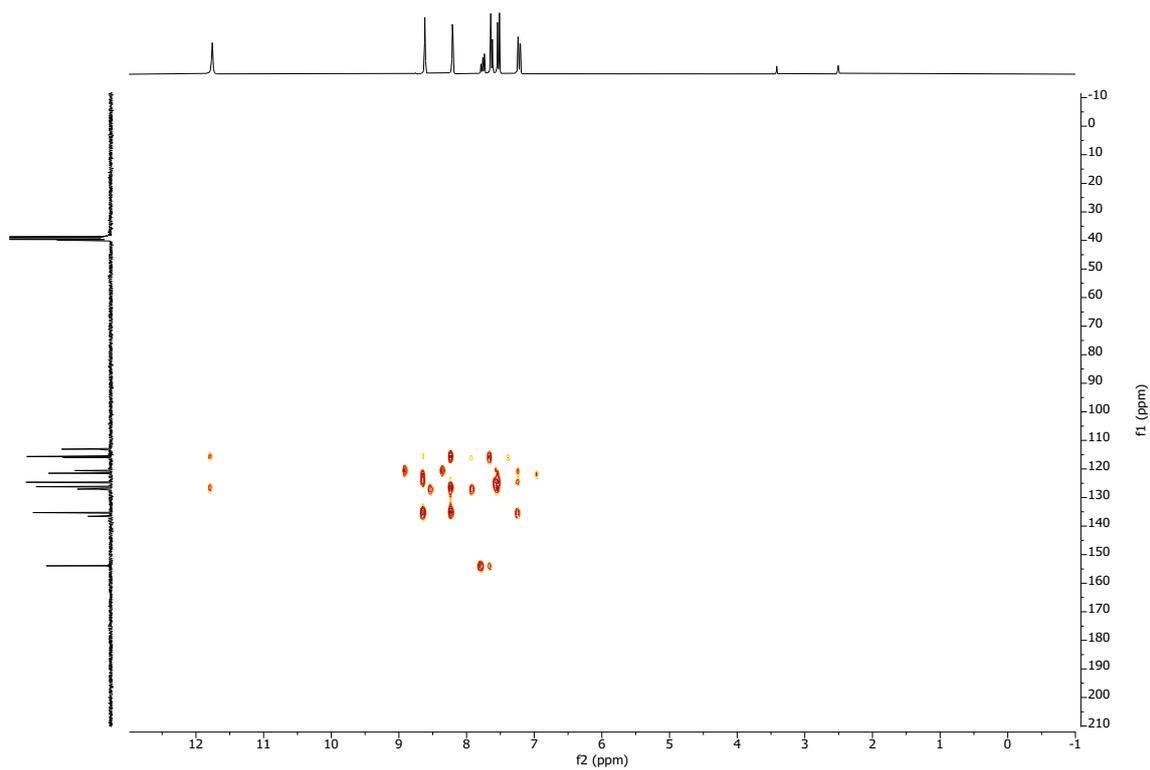


Abbildung 139: ^1H , ^{13}C HMBC-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin (**13g**)
(Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

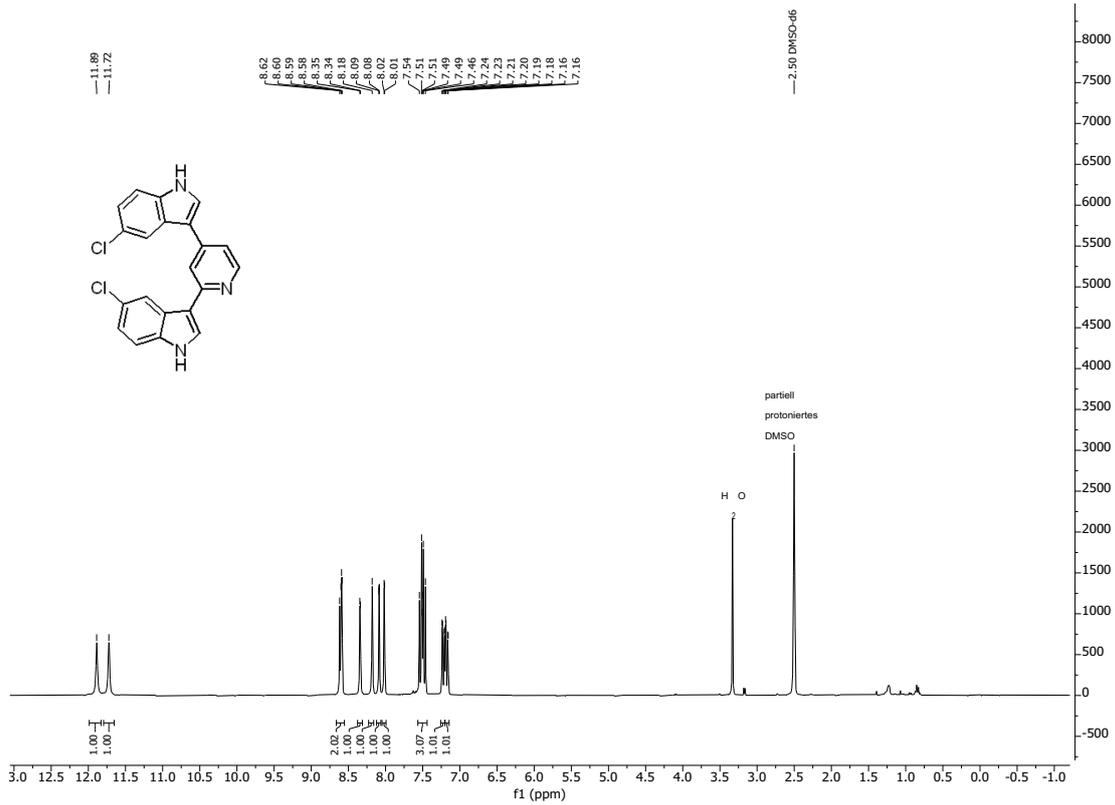


Abbildung 140: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,4-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13h) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

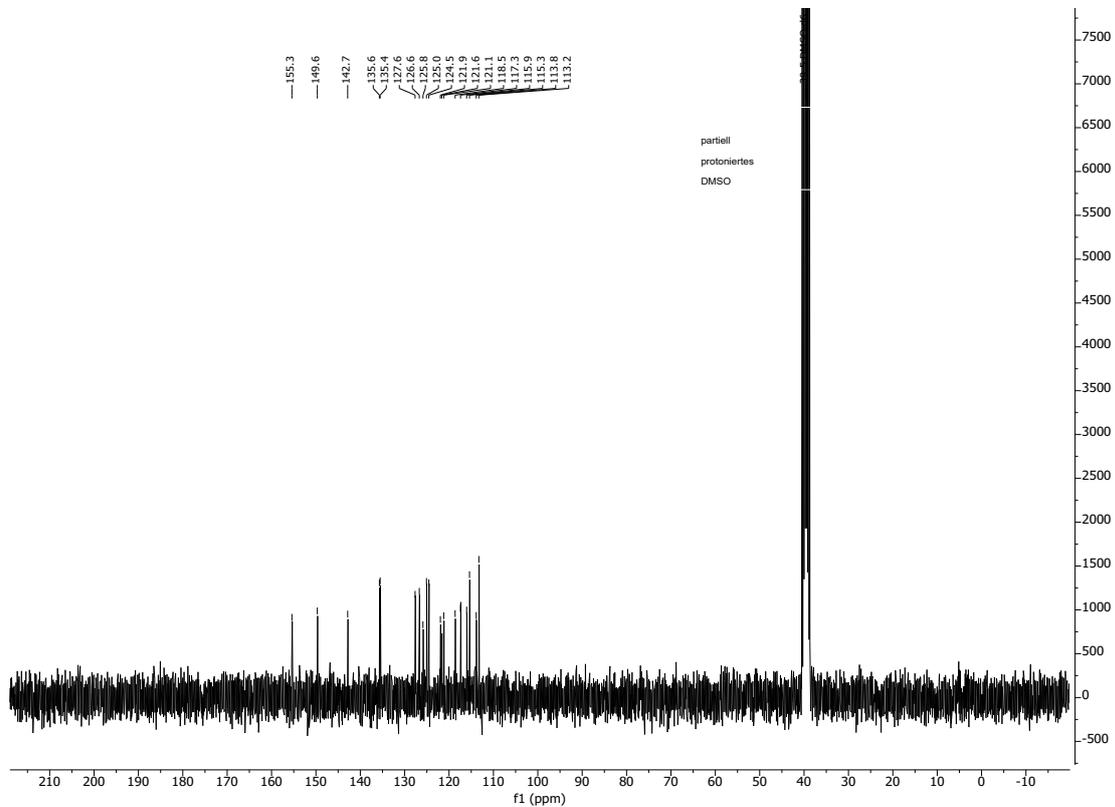


Abbildung 141: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,4-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13h) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

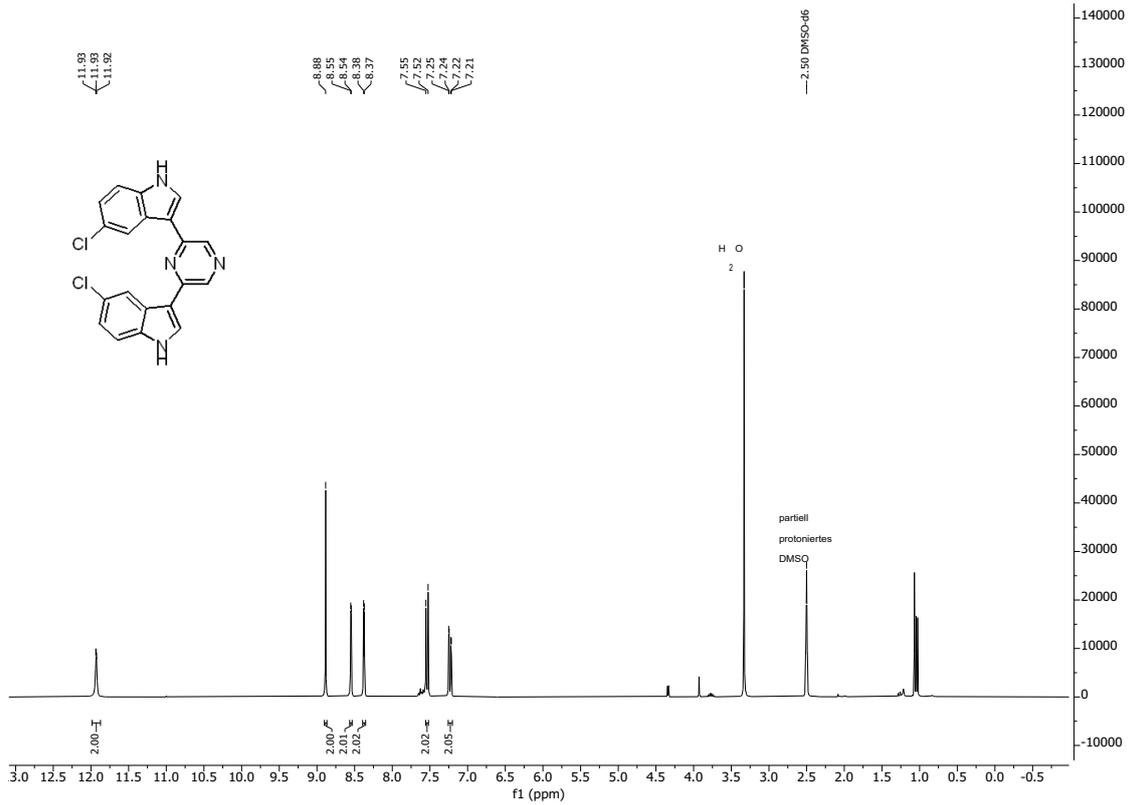


Abbildung 142: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyrazin (**13i**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

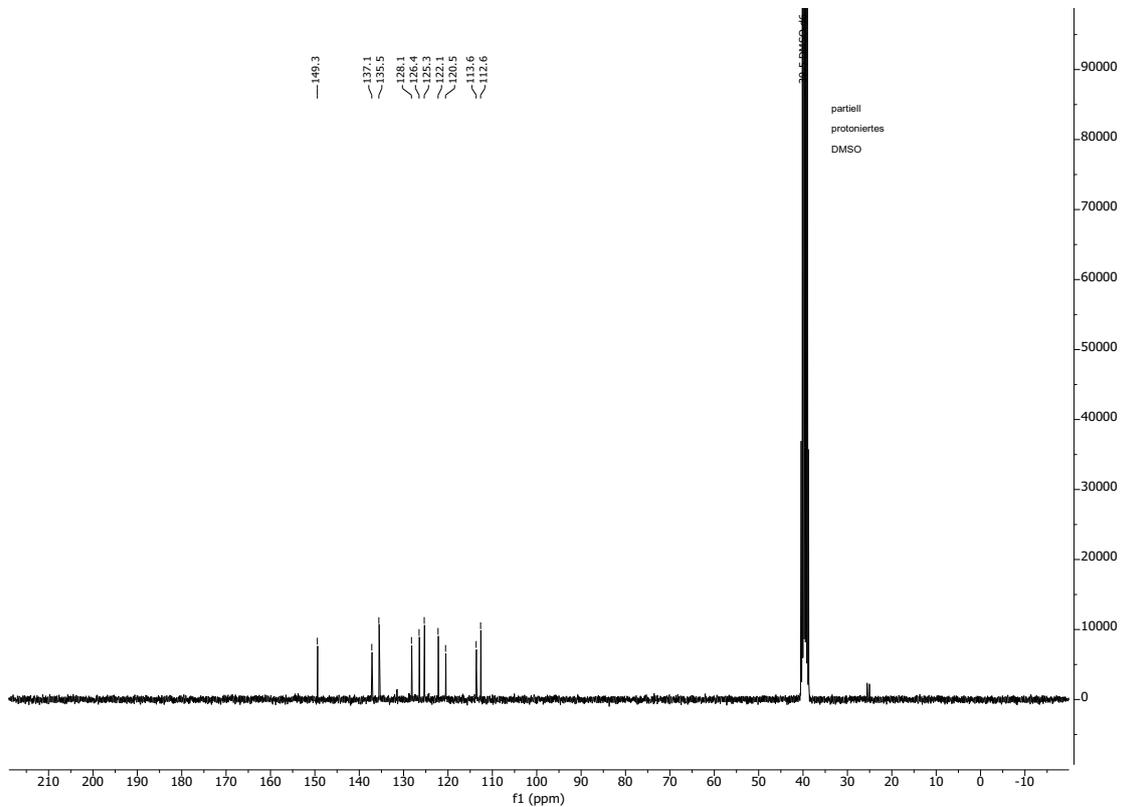


Abbildung 143: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyrazin (**13i**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

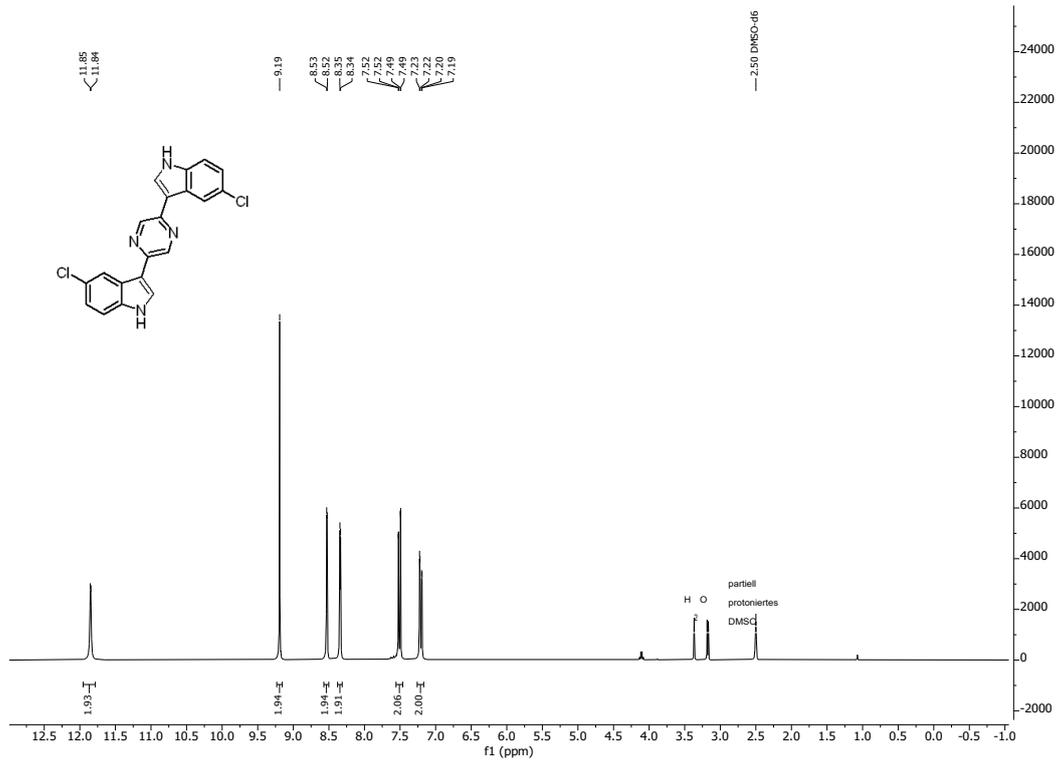


Abbildung 144: ¹H-NMR-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyrazin (**13j**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

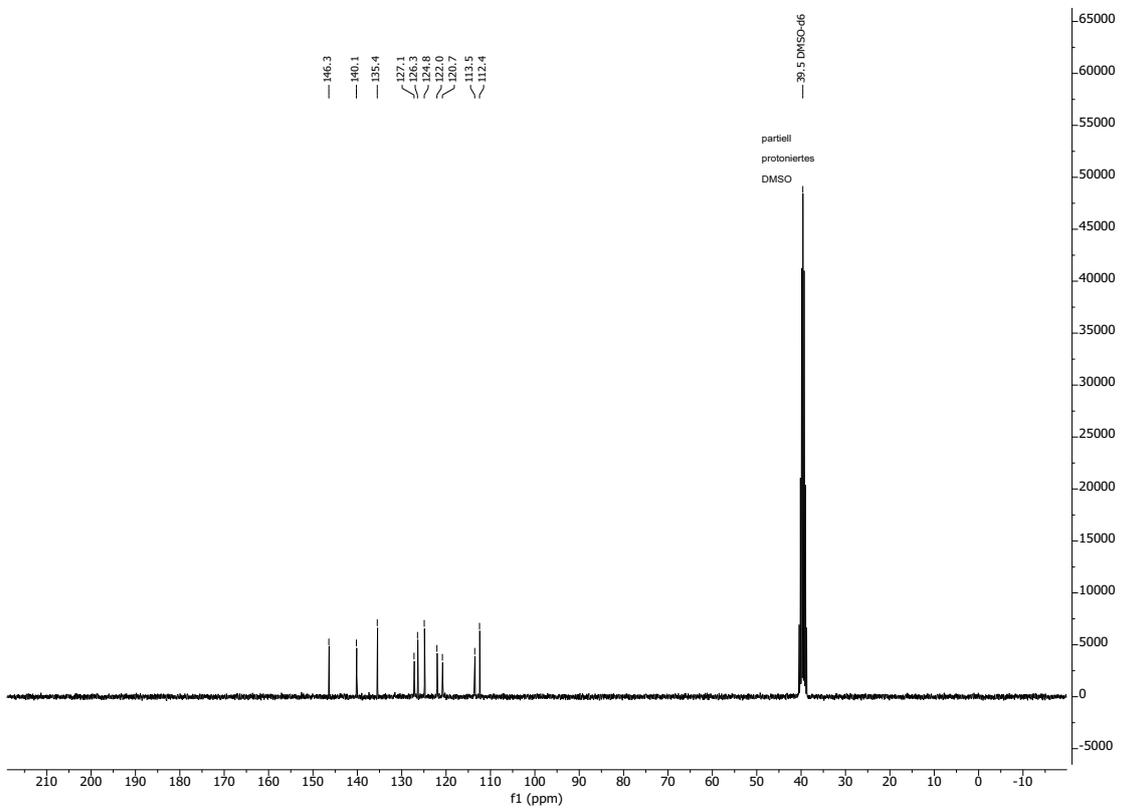


Abbildung 145: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyrazin (**13j**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

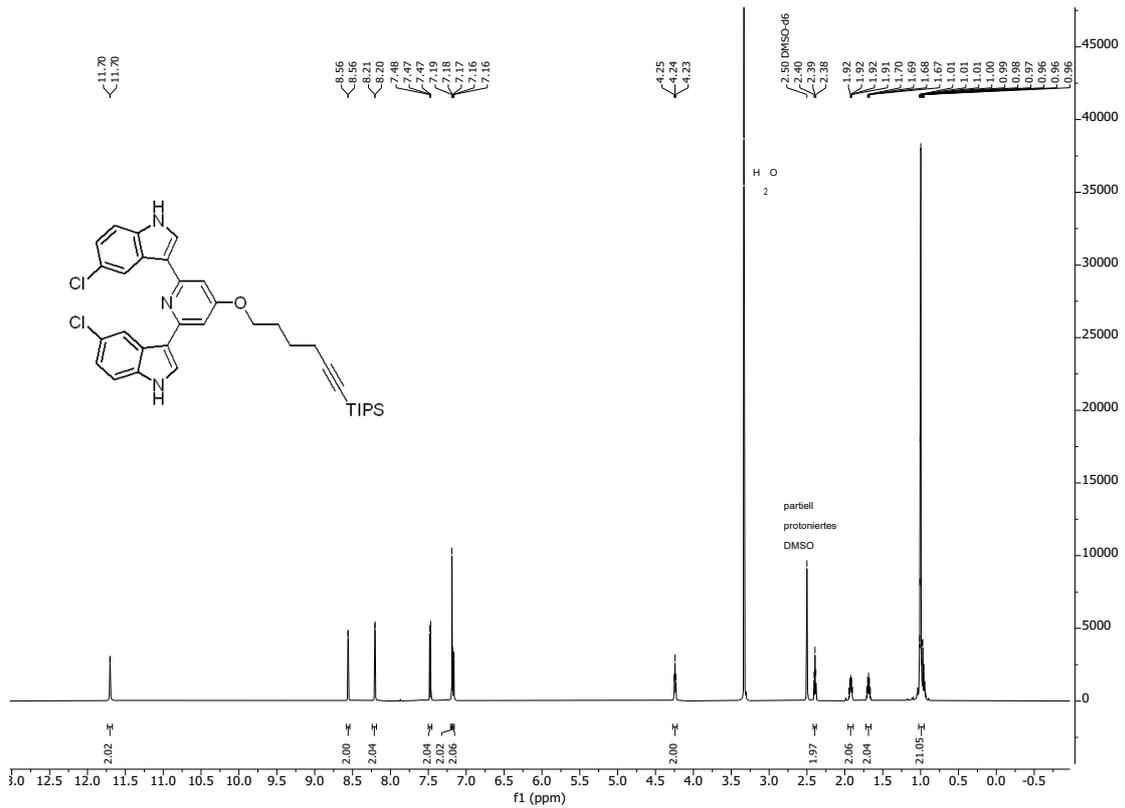


Abbildung 146: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-((6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (**13k**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz, 298 K).

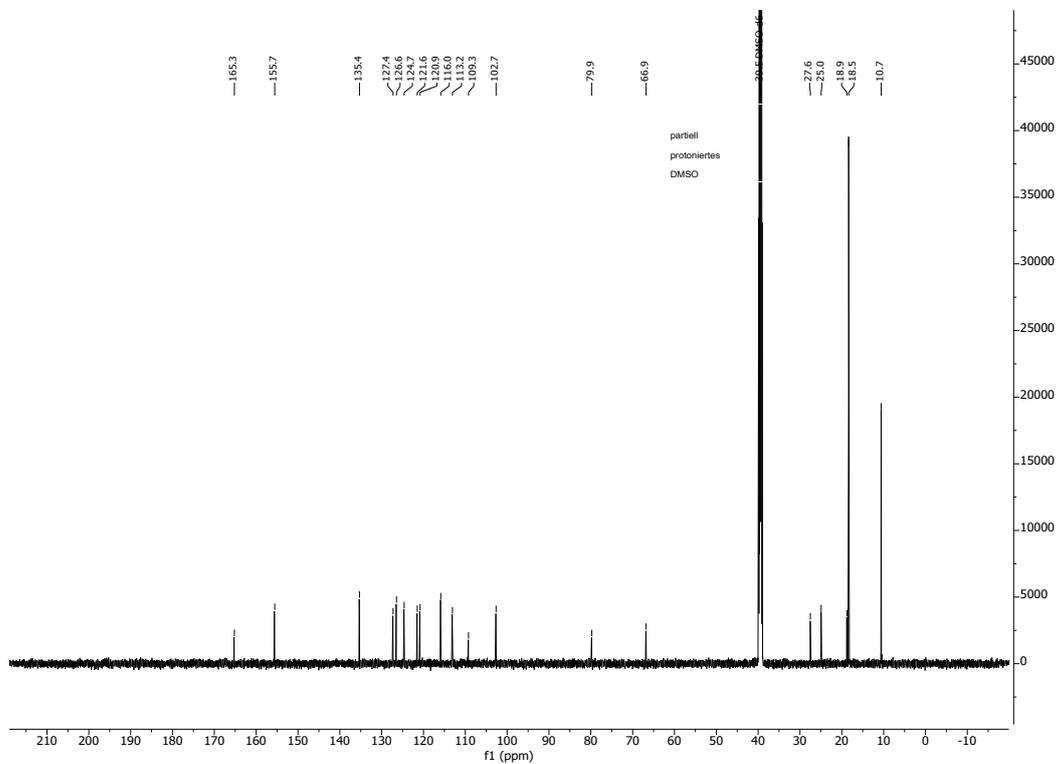
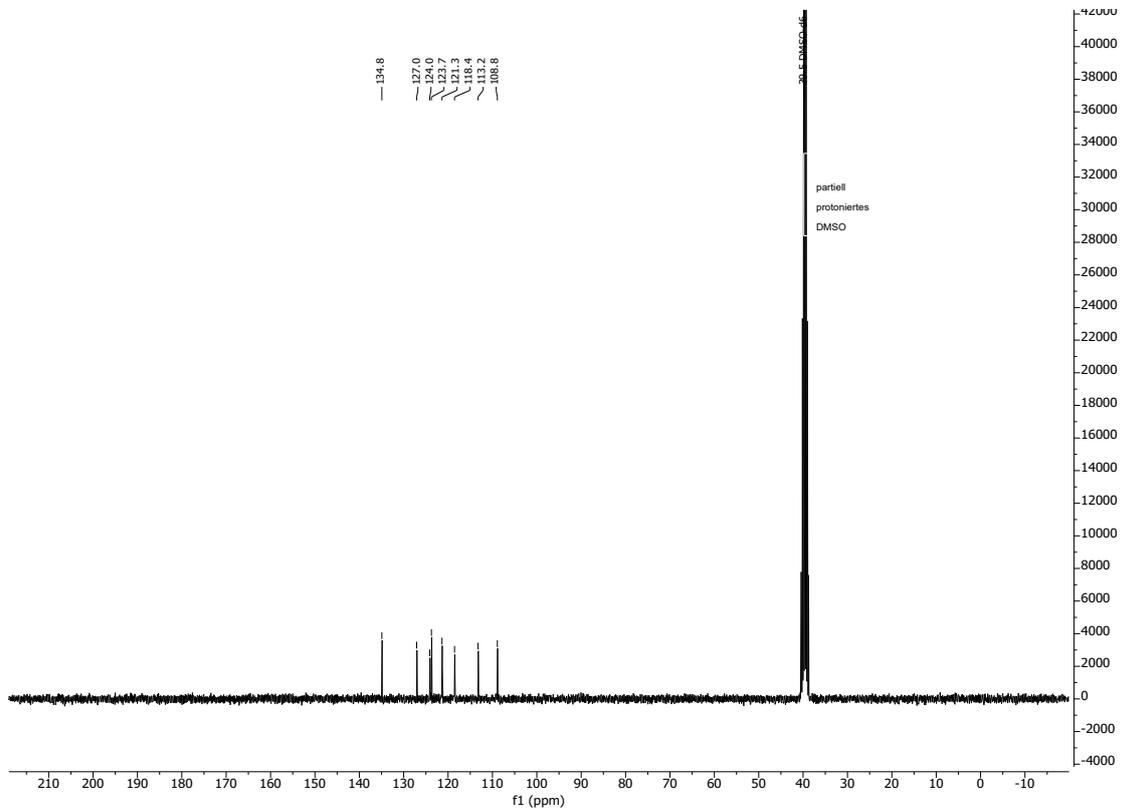
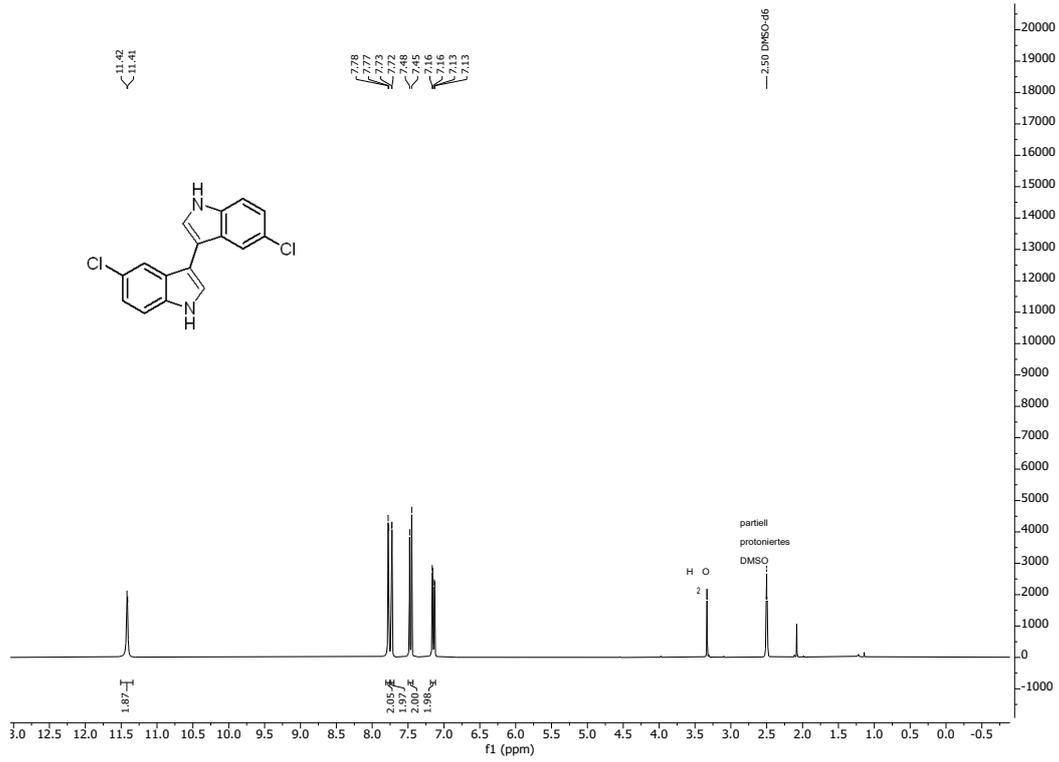


Abbildung 147: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-((6-(Triisopropylsilyl)hex-5-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (**13k**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren



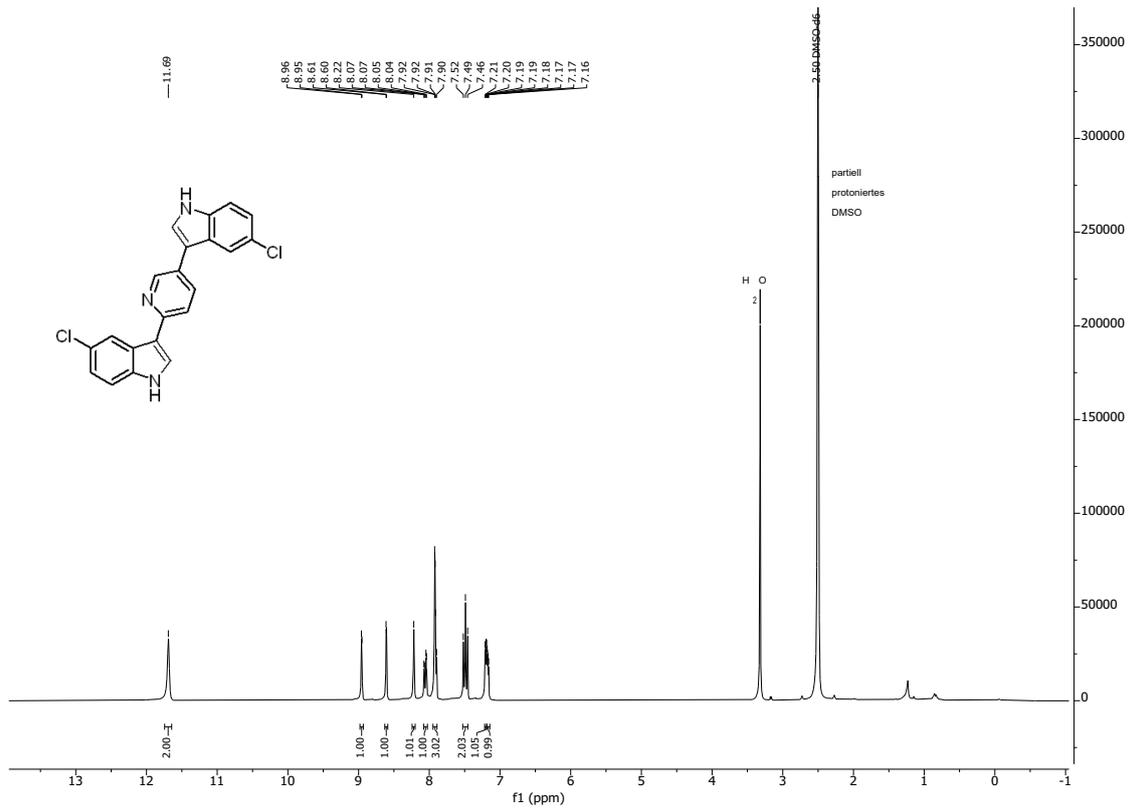


Abbildung 150: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,5-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13m) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

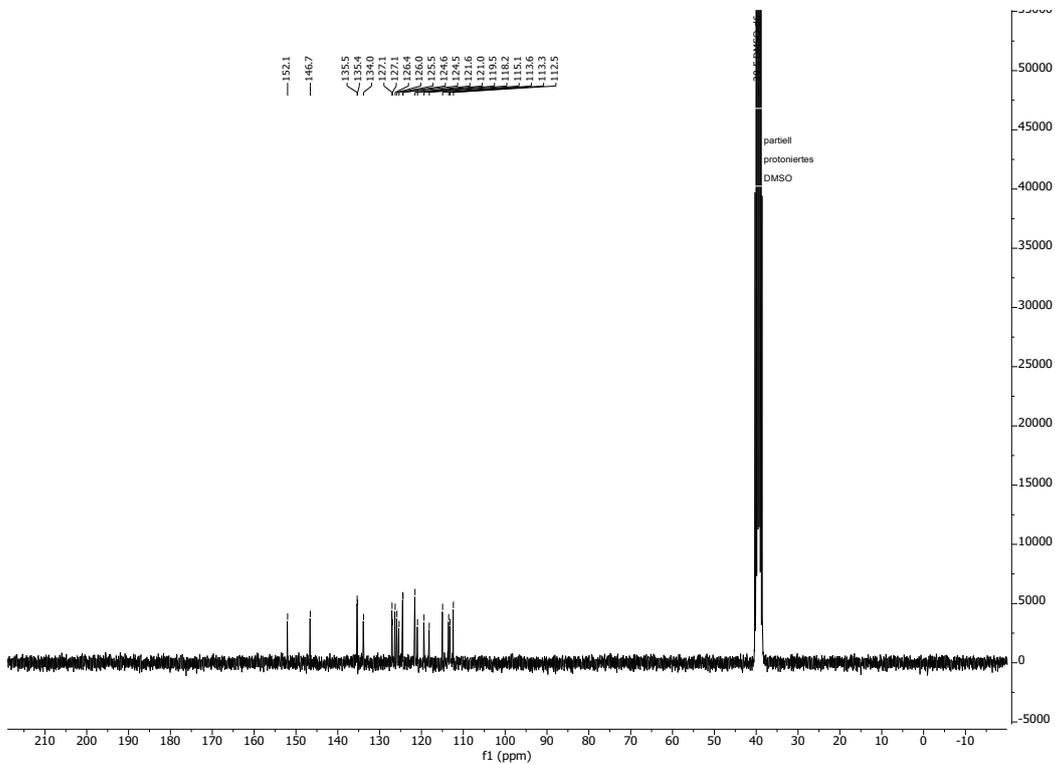


Abbildung 151: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-2,5-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13m) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

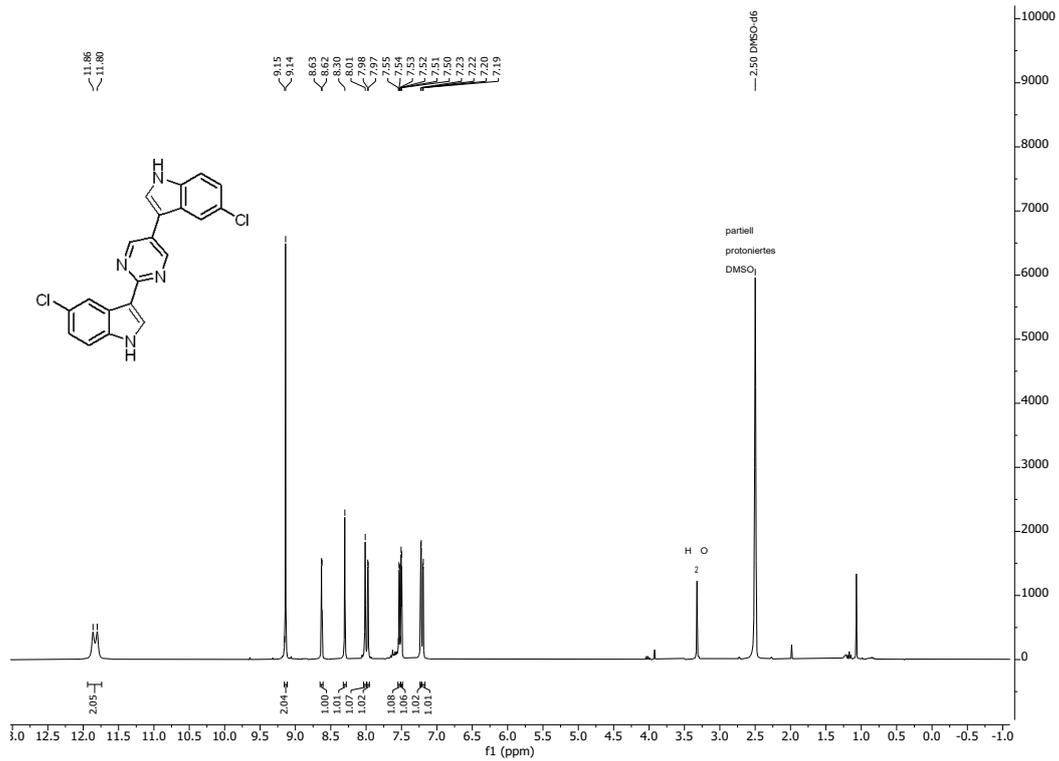


Abbildung 152: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13n) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

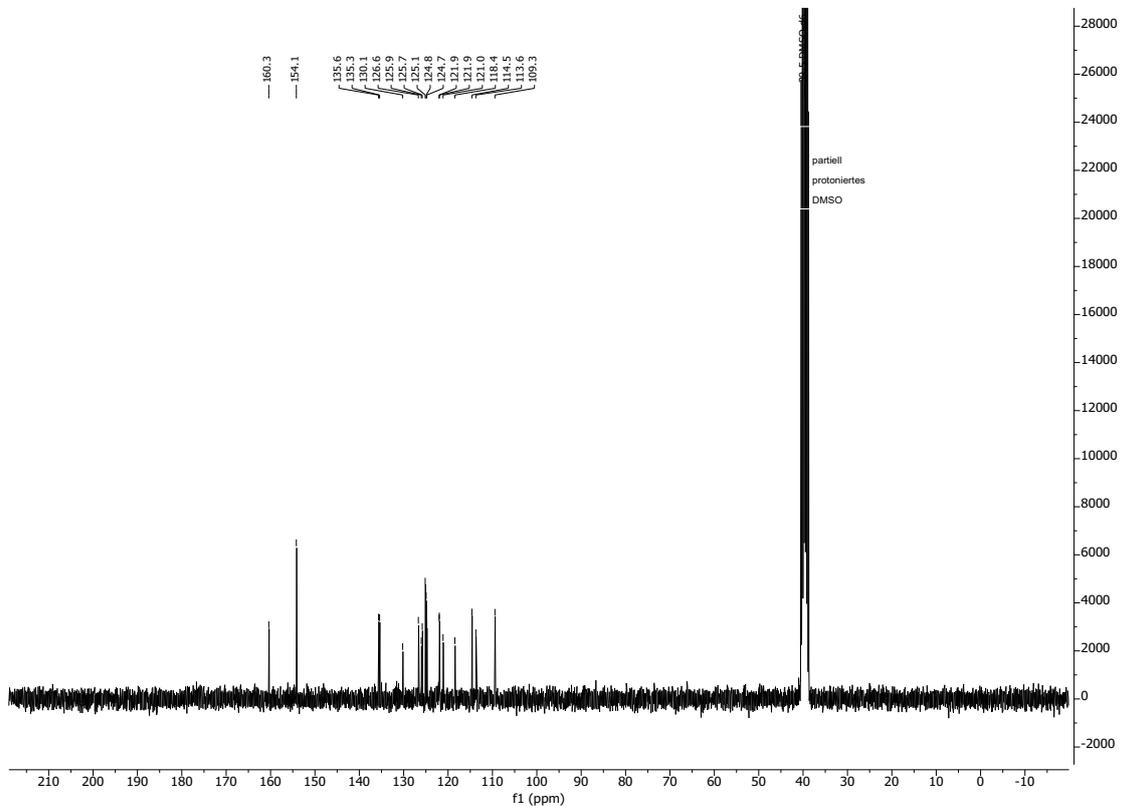


Abbildung 153: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 3,3'-(Pyrimidin-2,5-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13n) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

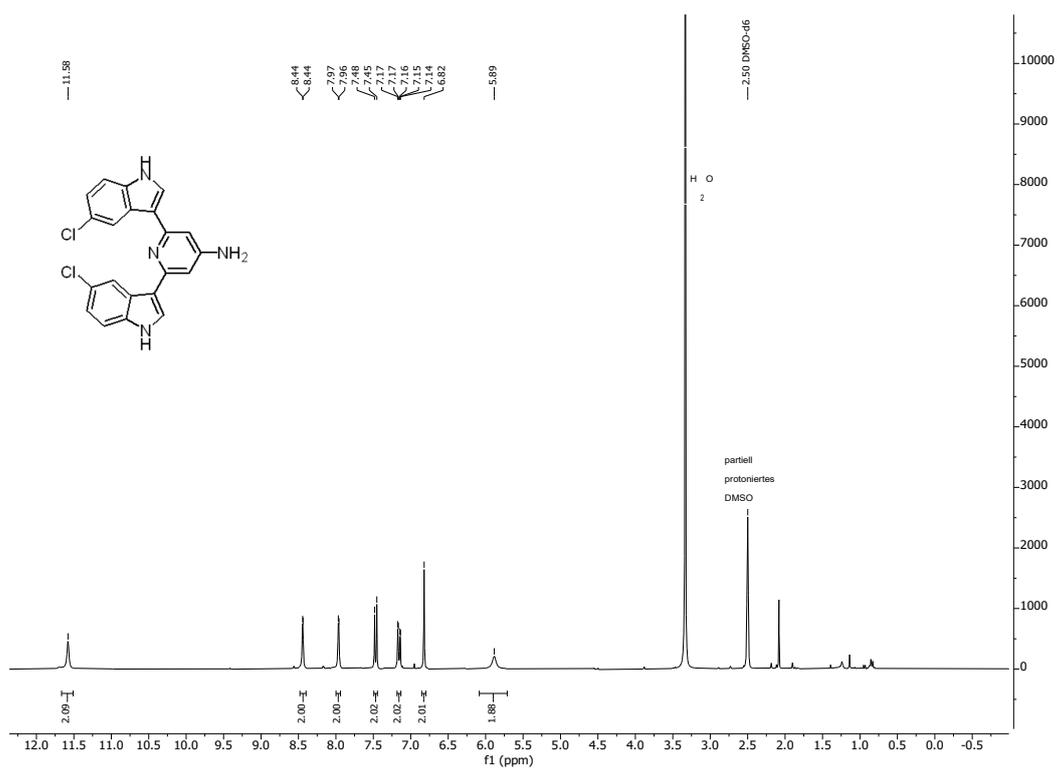


Abbildung 154: ¹H-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-4-amin (**13o**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

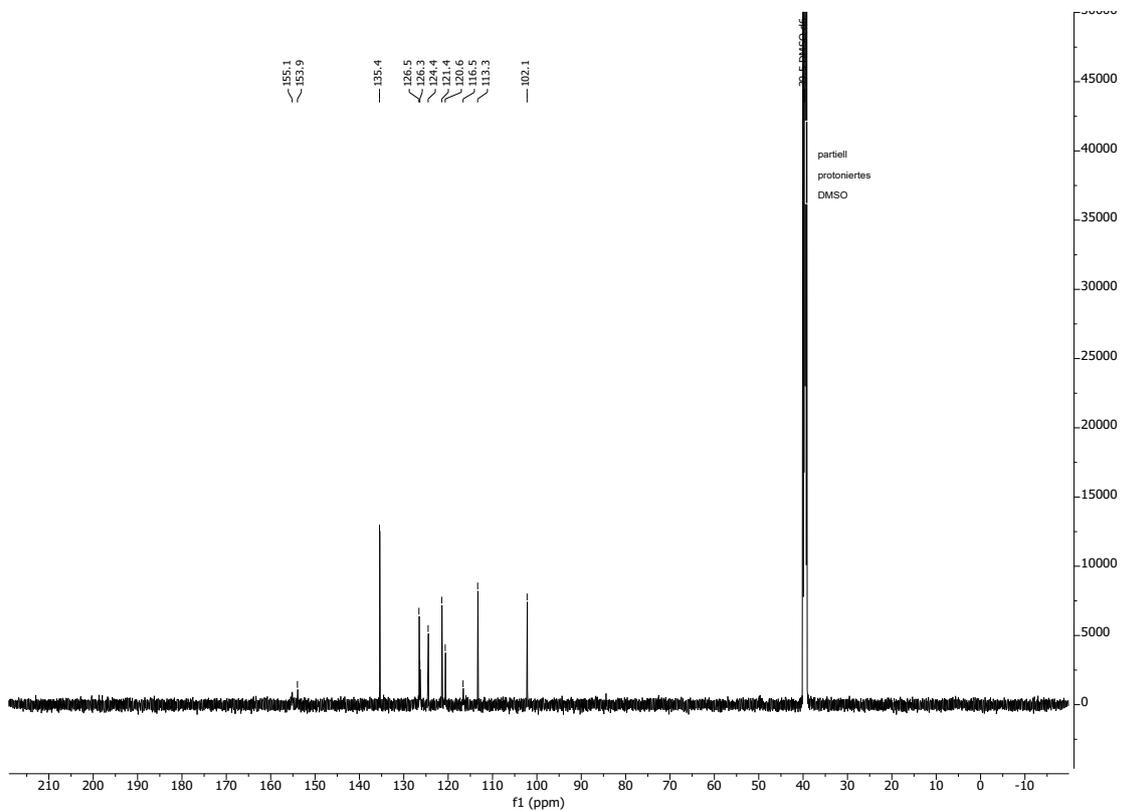


Abbildung 155: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,6-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-4-amin (**13o**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

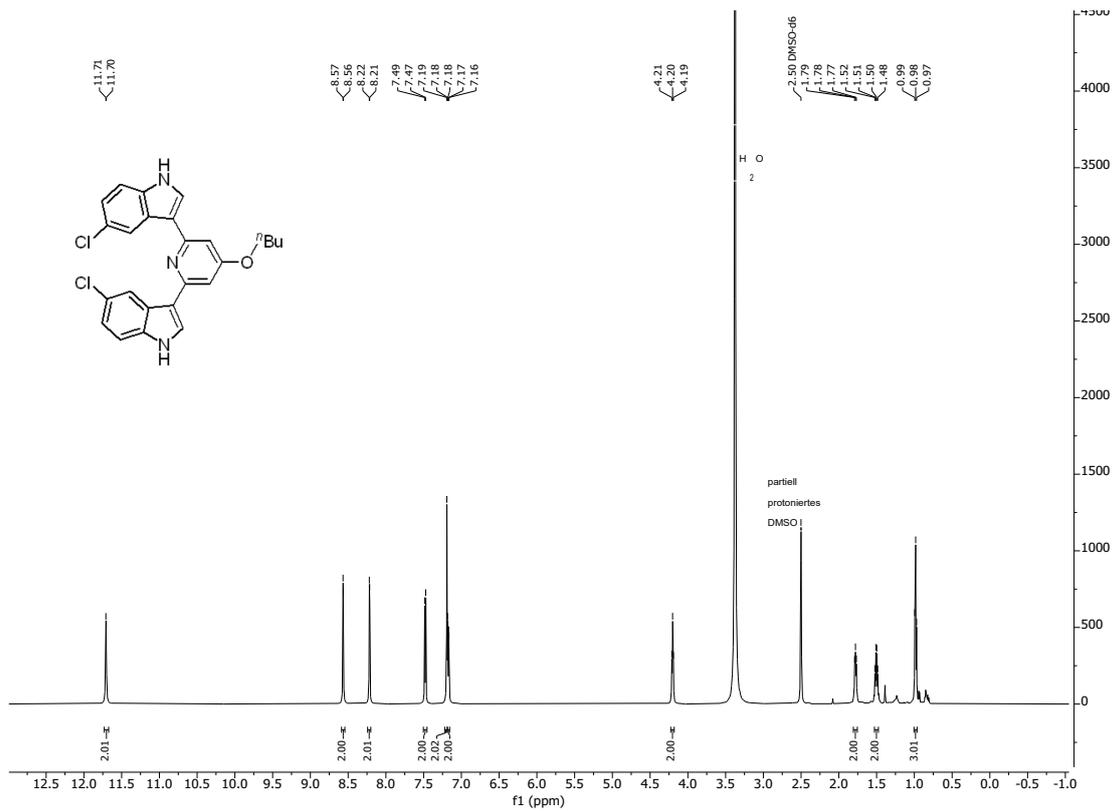


Abbildung 156: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-Butoxypyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13p) (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz, 298 K).

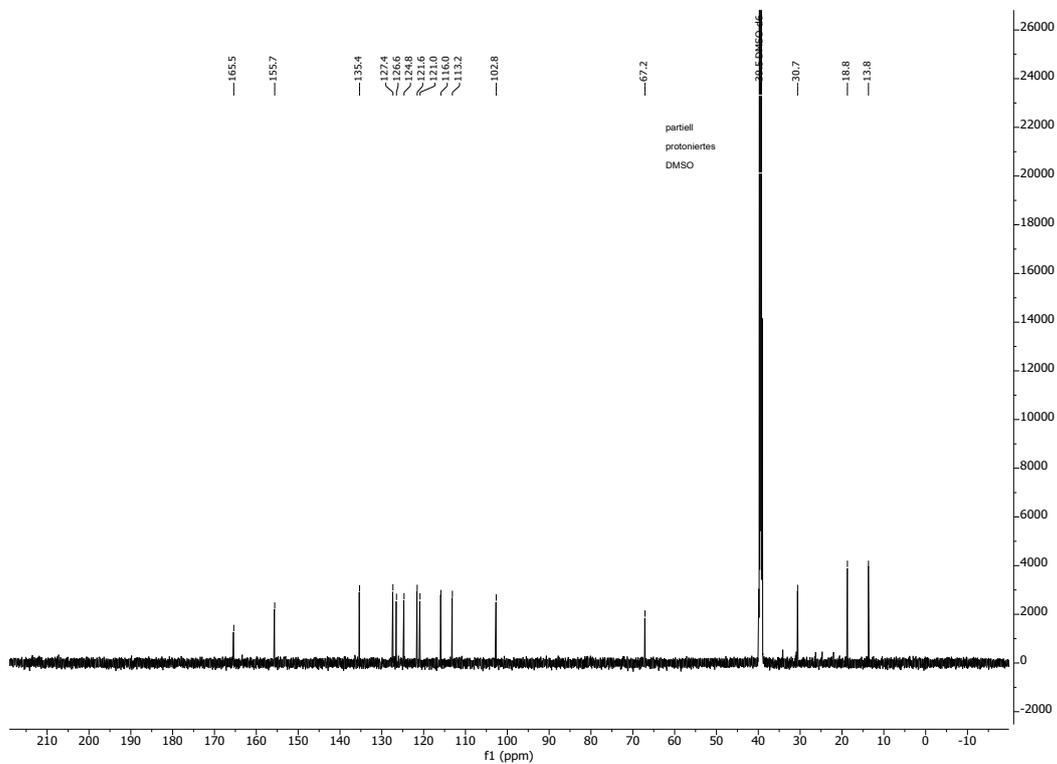


Abbildung 157: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-Butoxypyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (13p) (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

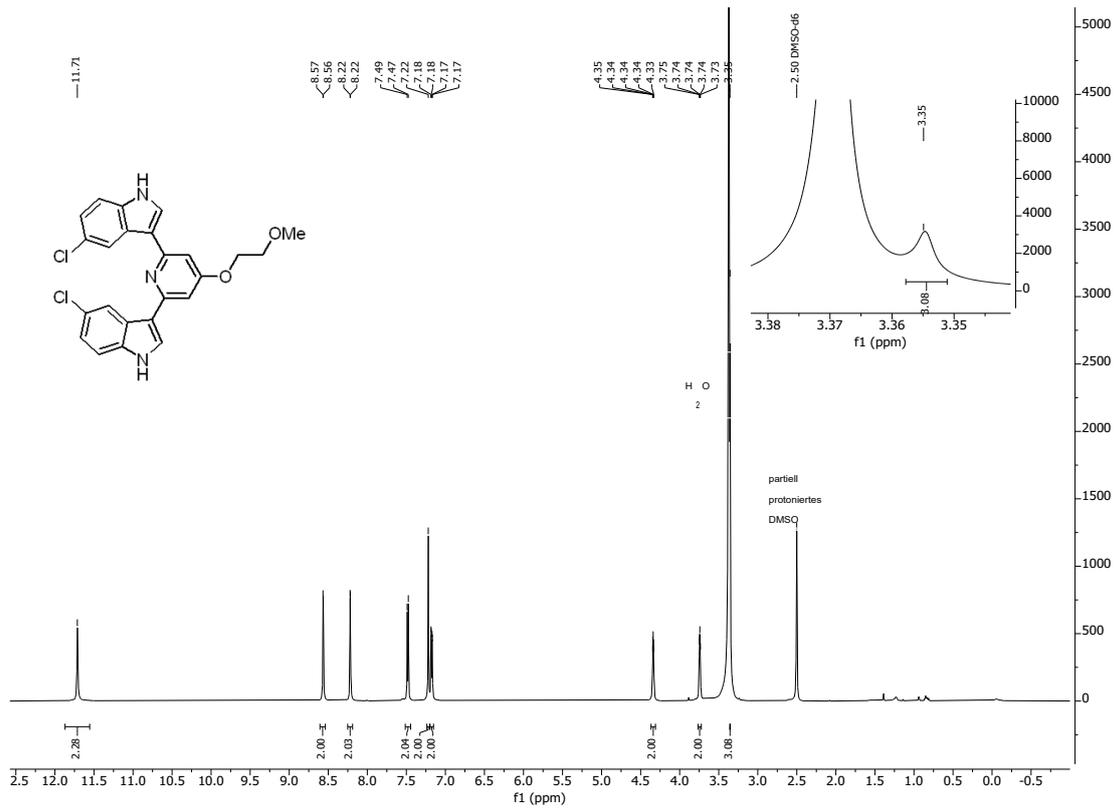


Abbildung 158: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (**13q**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 600 MHz, 298 K).

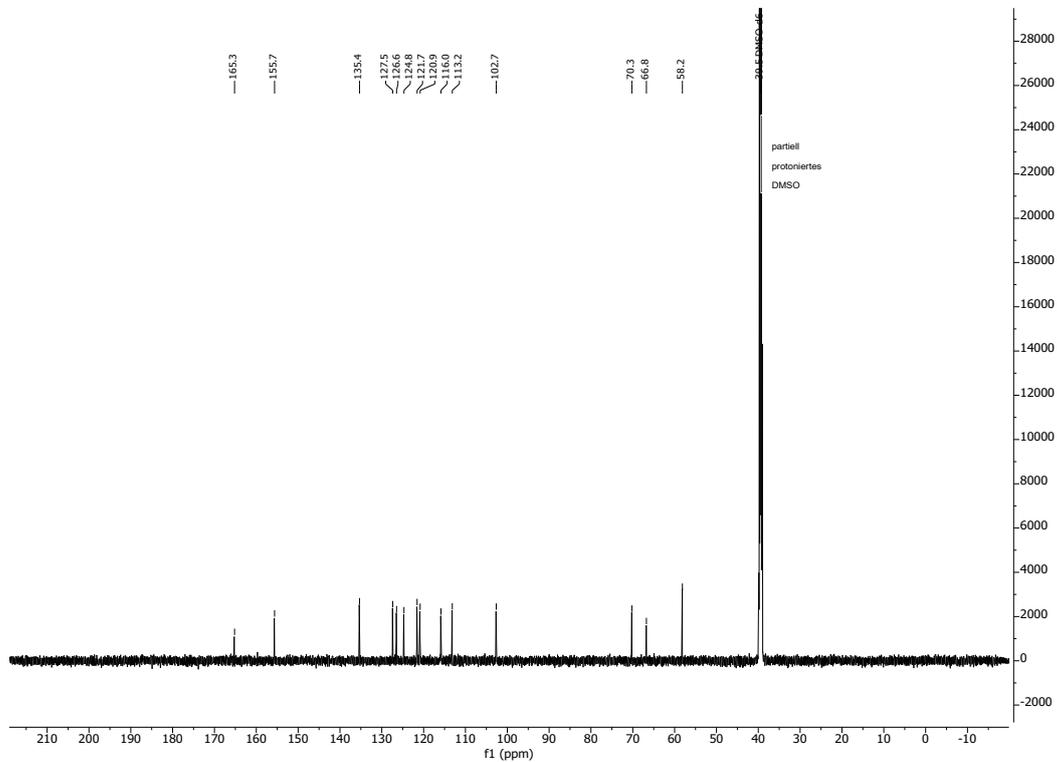


Abbildung 159: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(4-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (**13q**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 150 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

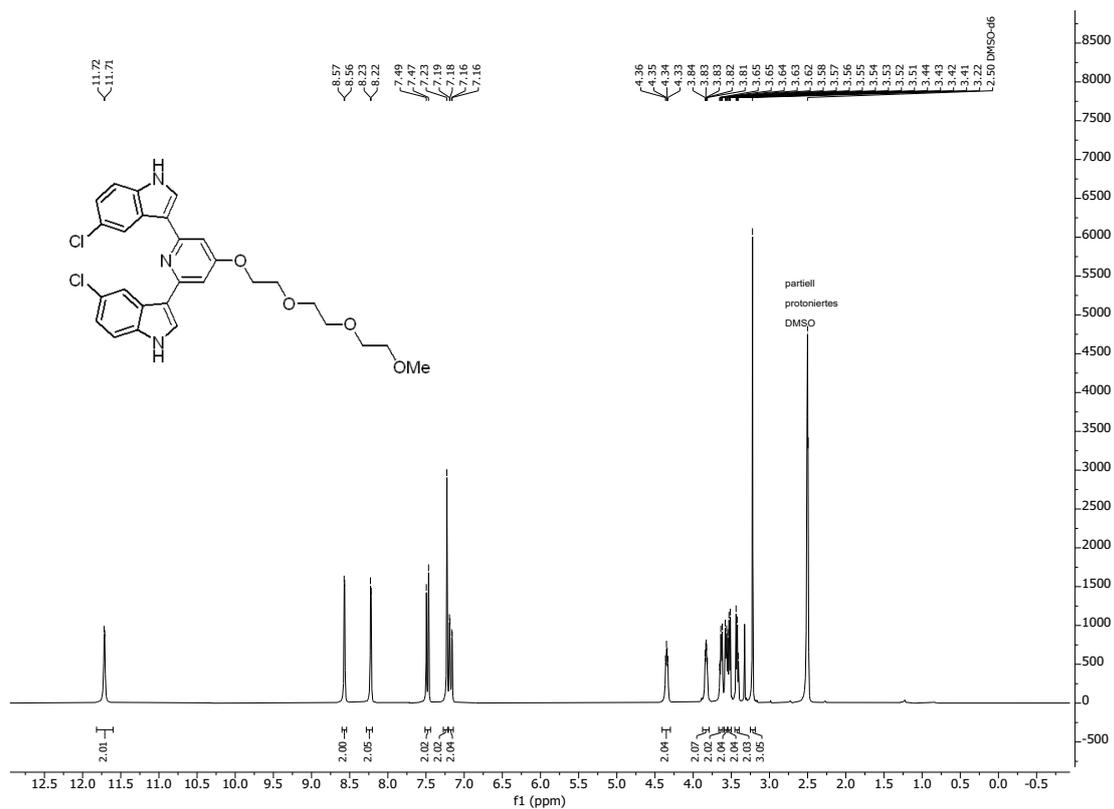


Abbildung 160: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3,3'-(4-(2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (**13r**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

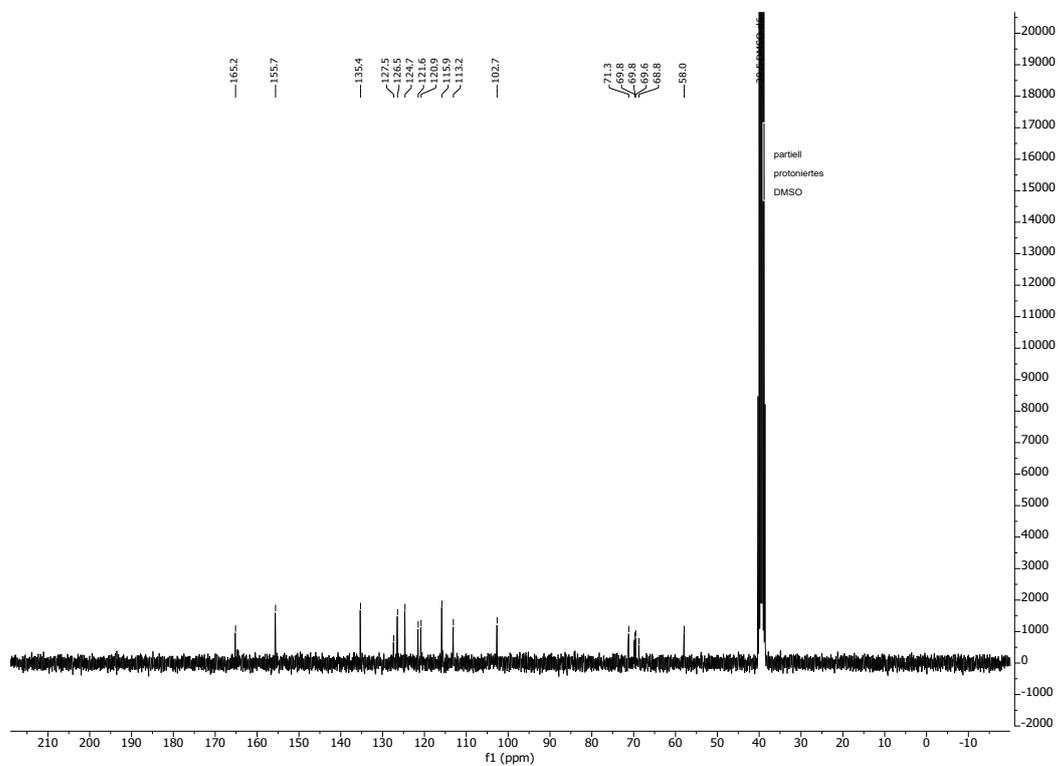


Abbildung 161: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 3,3'-(4-(2-(2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chloro-1H-indol) (**13r**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

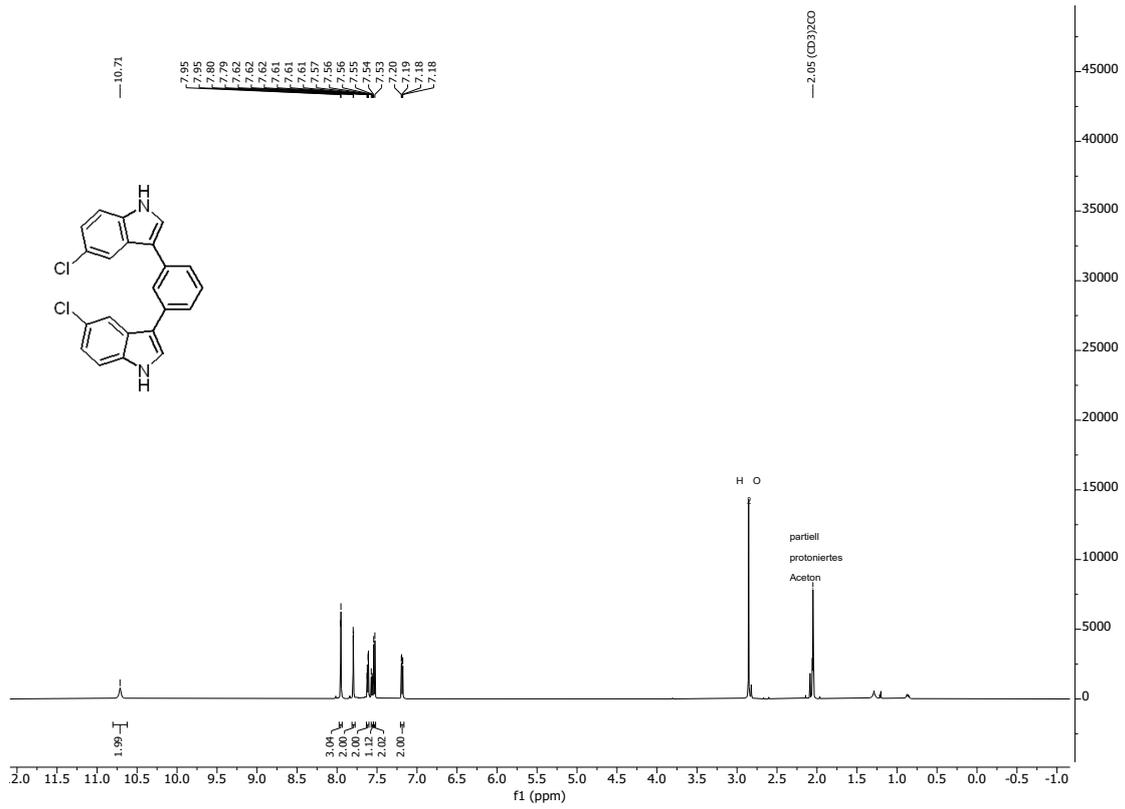


Abbildung 162: ¹H-NMR-Spektrum von 1,3-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)benzol (**13s**) (Aceton-d₆, 600 MHz, 298 K).

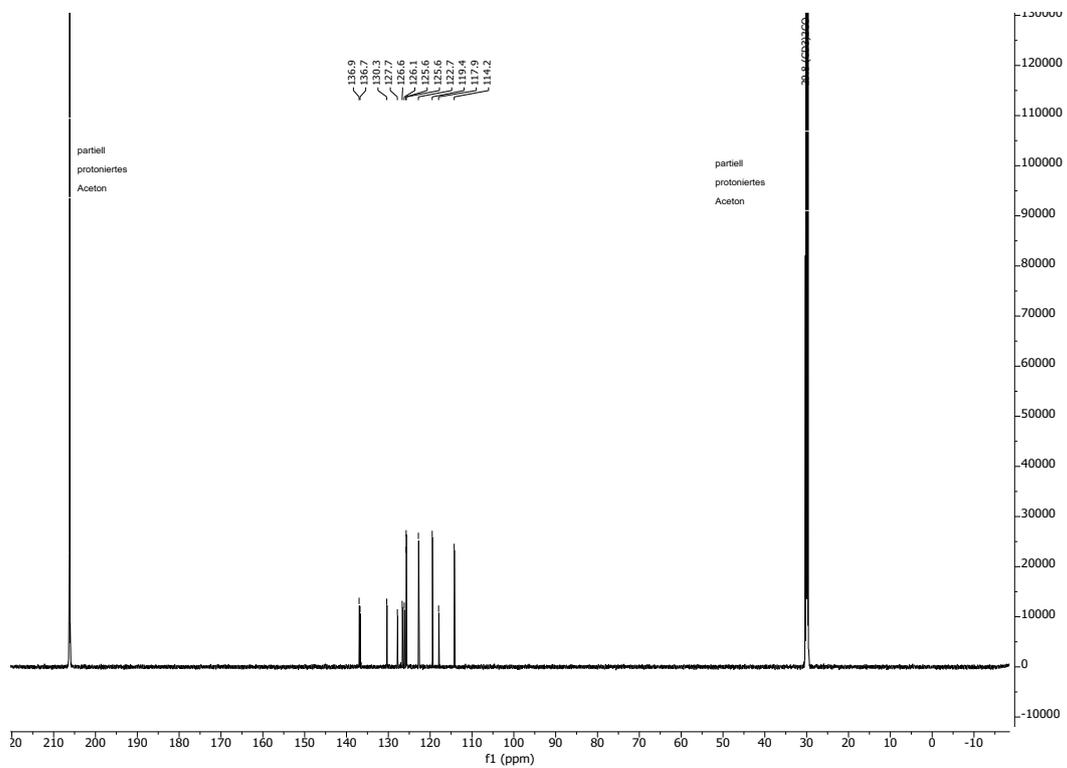


Abbildung 163: ¹³C-NMR-Spektrum von 1,3-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)benzol (**13s**) (Aceton-d₆, 150 MHz, 298 K).

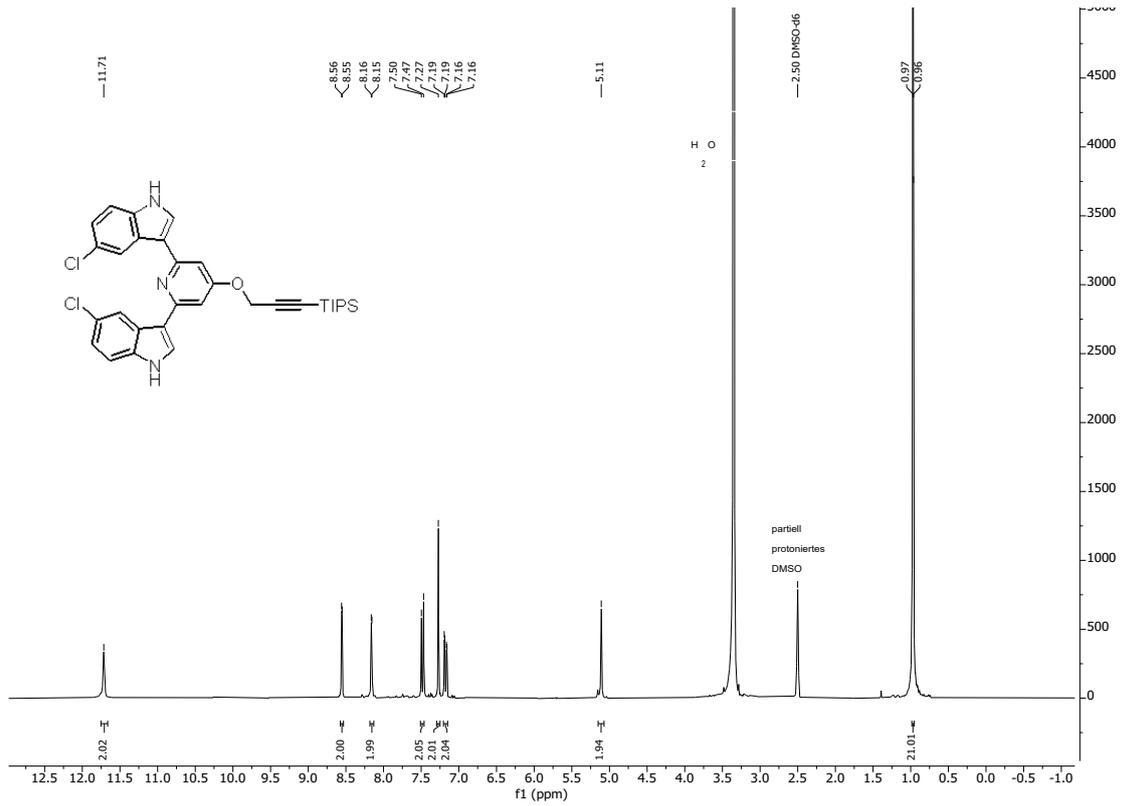


Abbildung 164: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-4-((3-(Triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (**13t**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

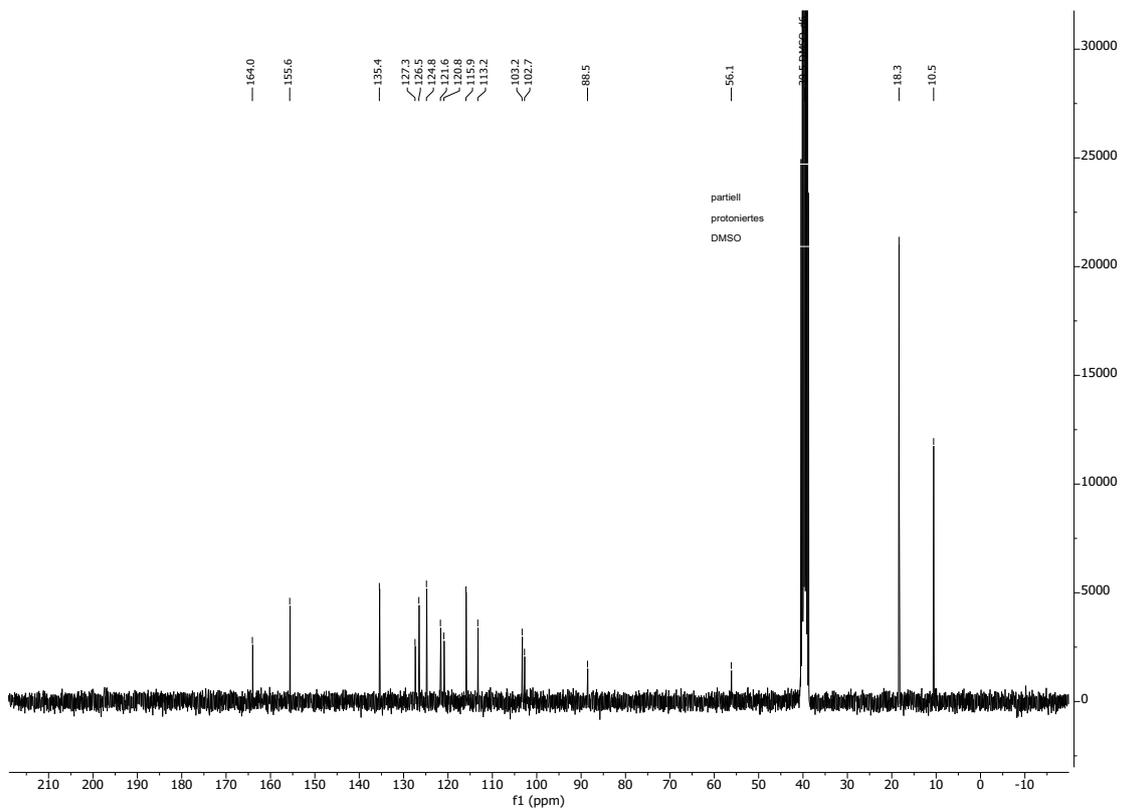
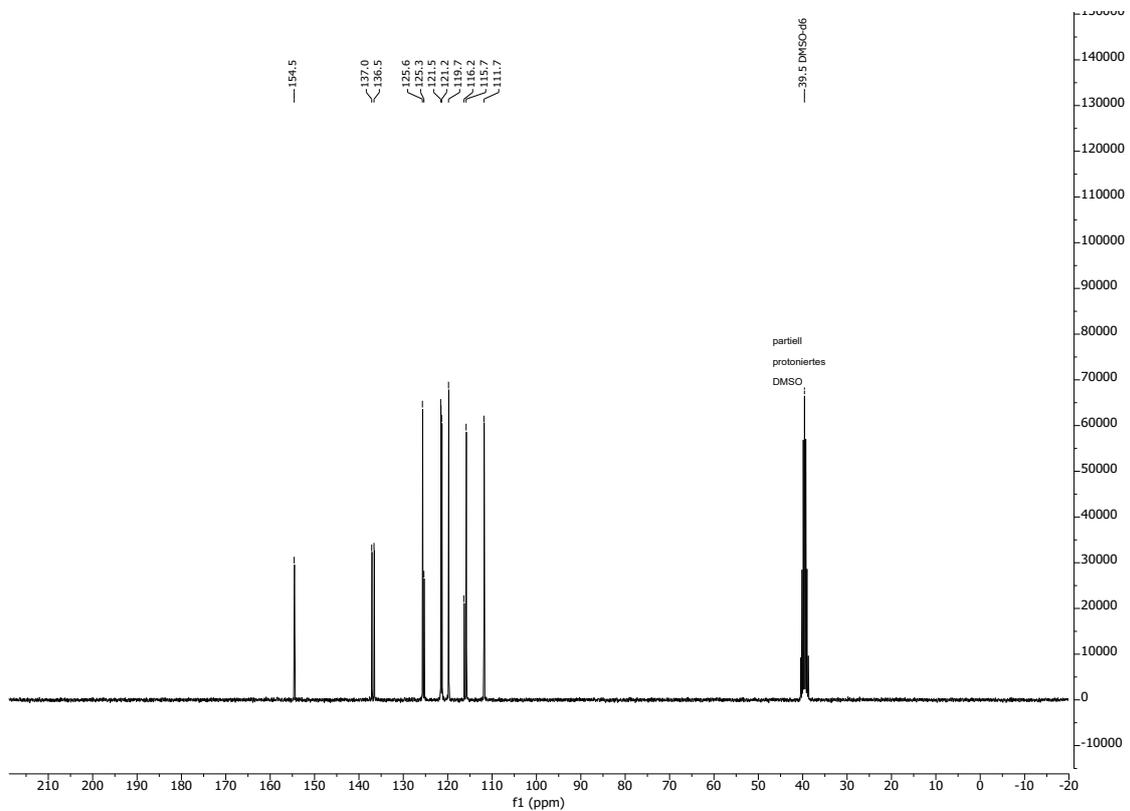
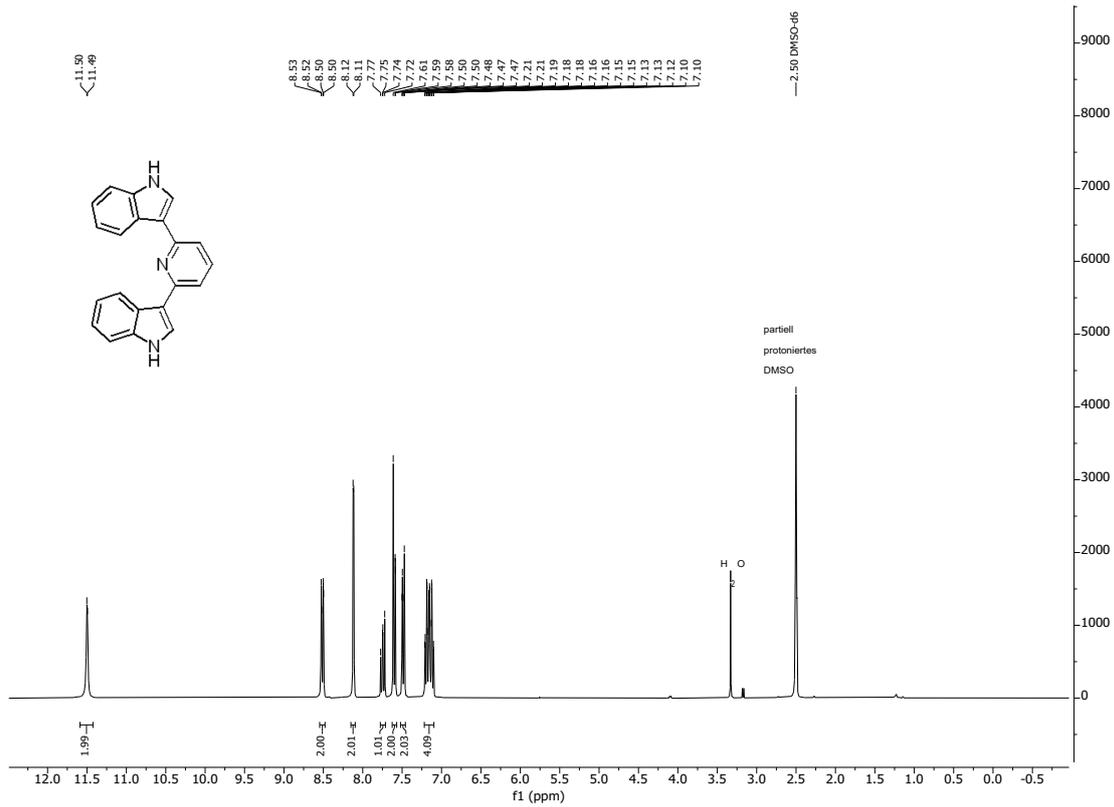


Abbildung 165: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-4-((3-(Triisopropylsilyl)prop-2-in-1-yl)oxy)pyridin-2,6-diyl)bis(5-chlor-1H-indol) (**13t**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren



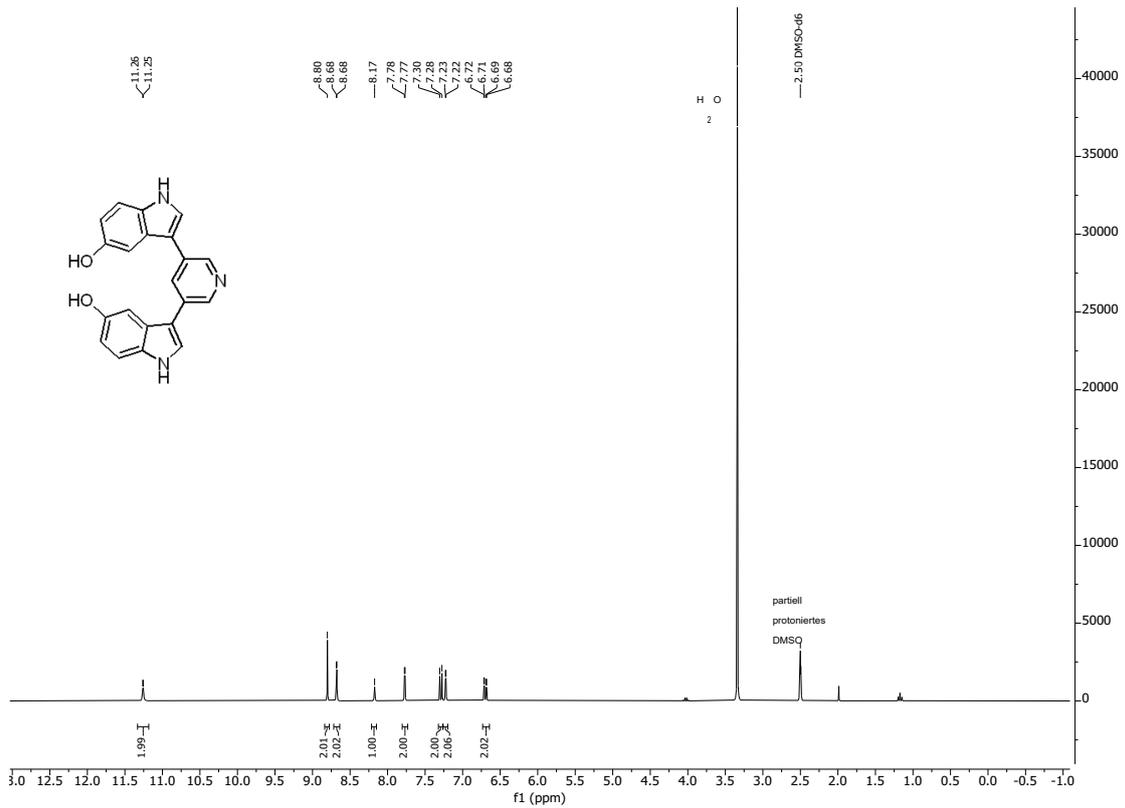


Abbildung 168: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-3,5-diyl)bis(1H-indol-5-ol) (Scalaridin A) (**14**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

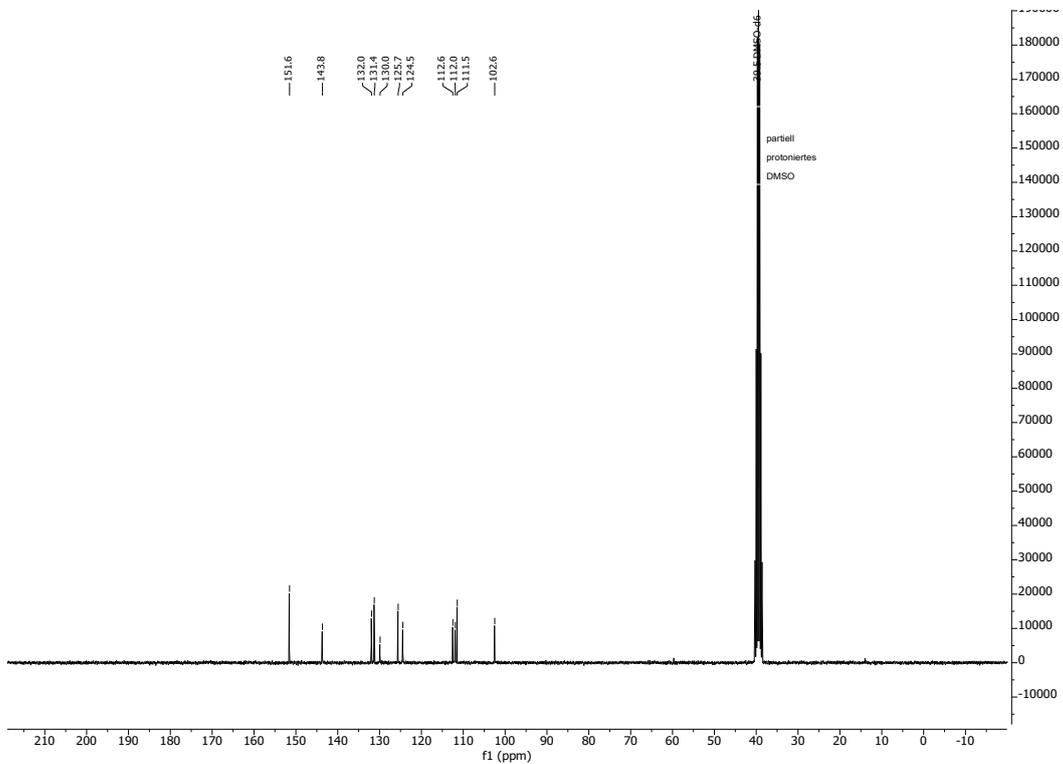


Abbildung 169: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(Pyridin-3,5-diyl)bis(1H-indol-5-ol) (Scalaridin A) (**14**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

8.4 NMR-Spektren der unsymmetrisch-substituierten (Bis)Indole 18

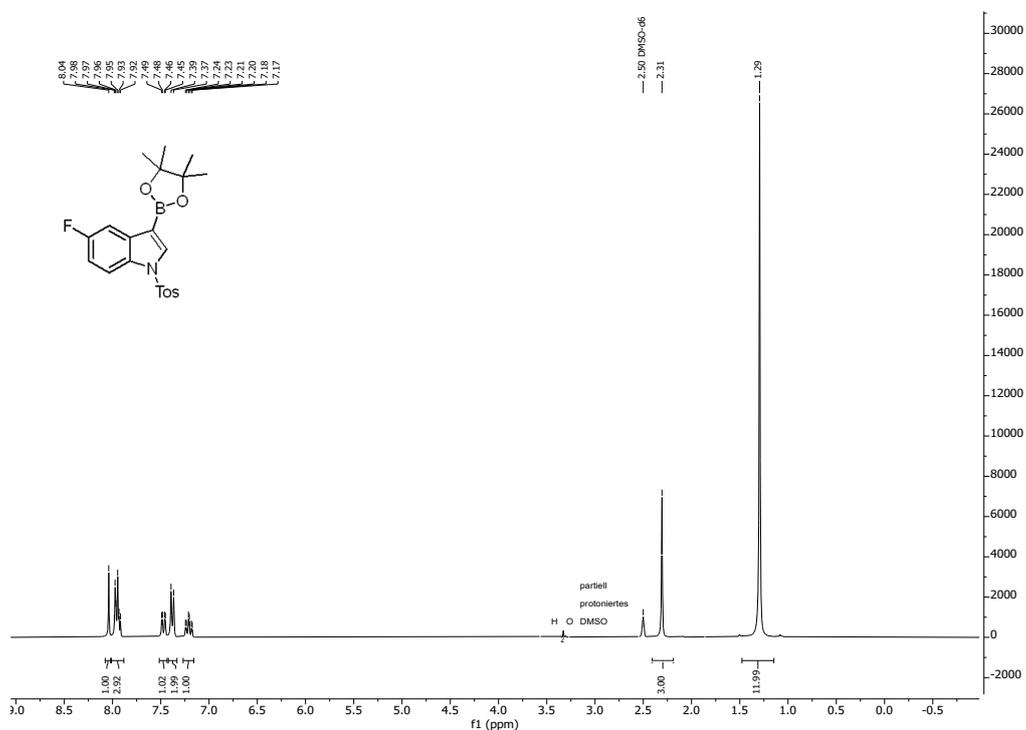


Abbildung 170: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Fluor-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**15a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

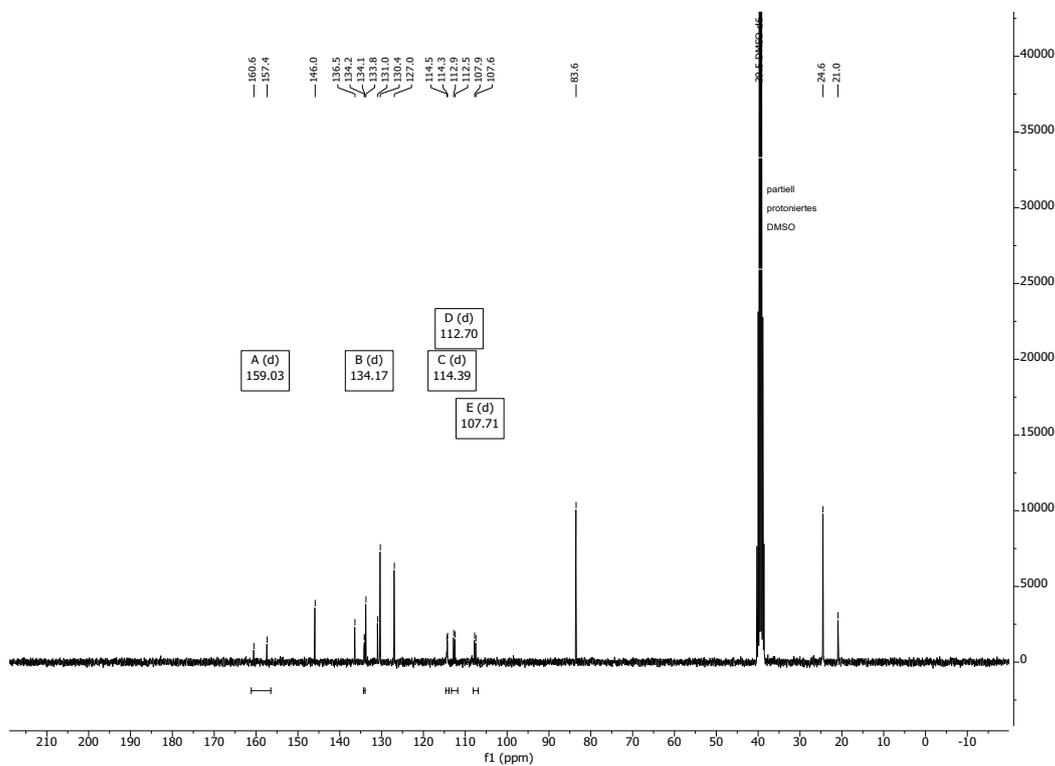


Abbildung 171: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Fluor-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**15a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

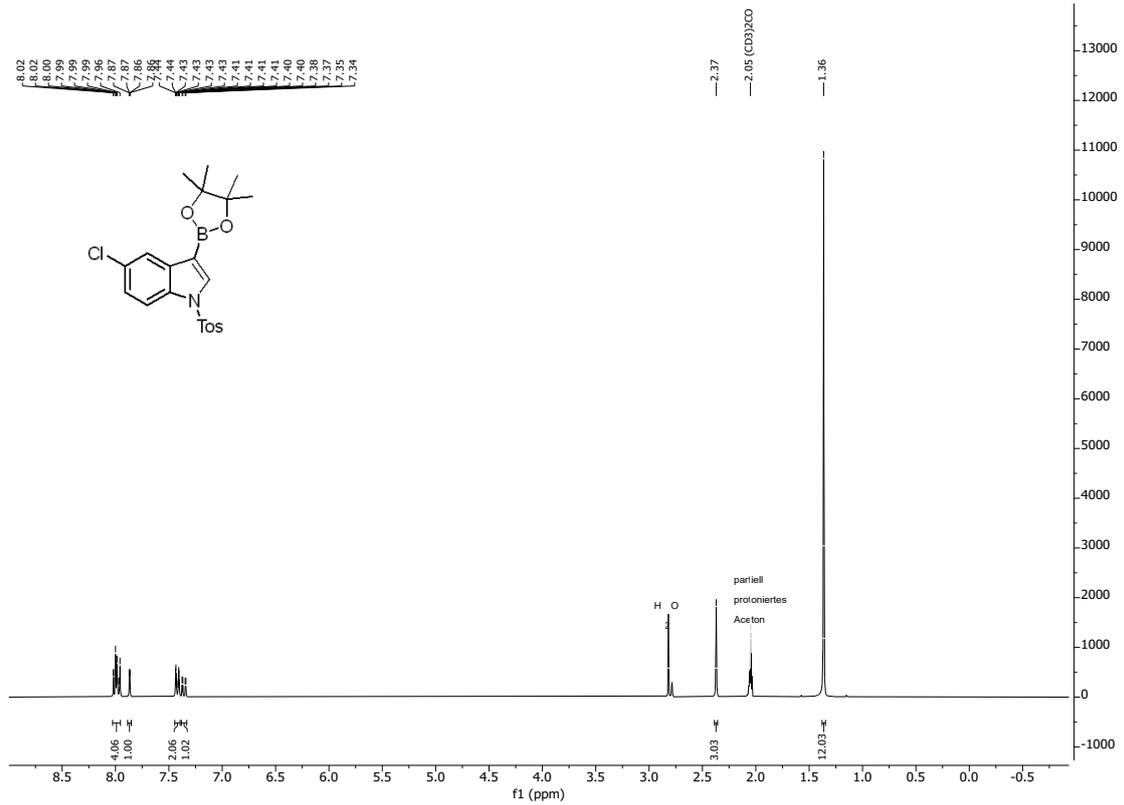


Abbildung 172: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**15b**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

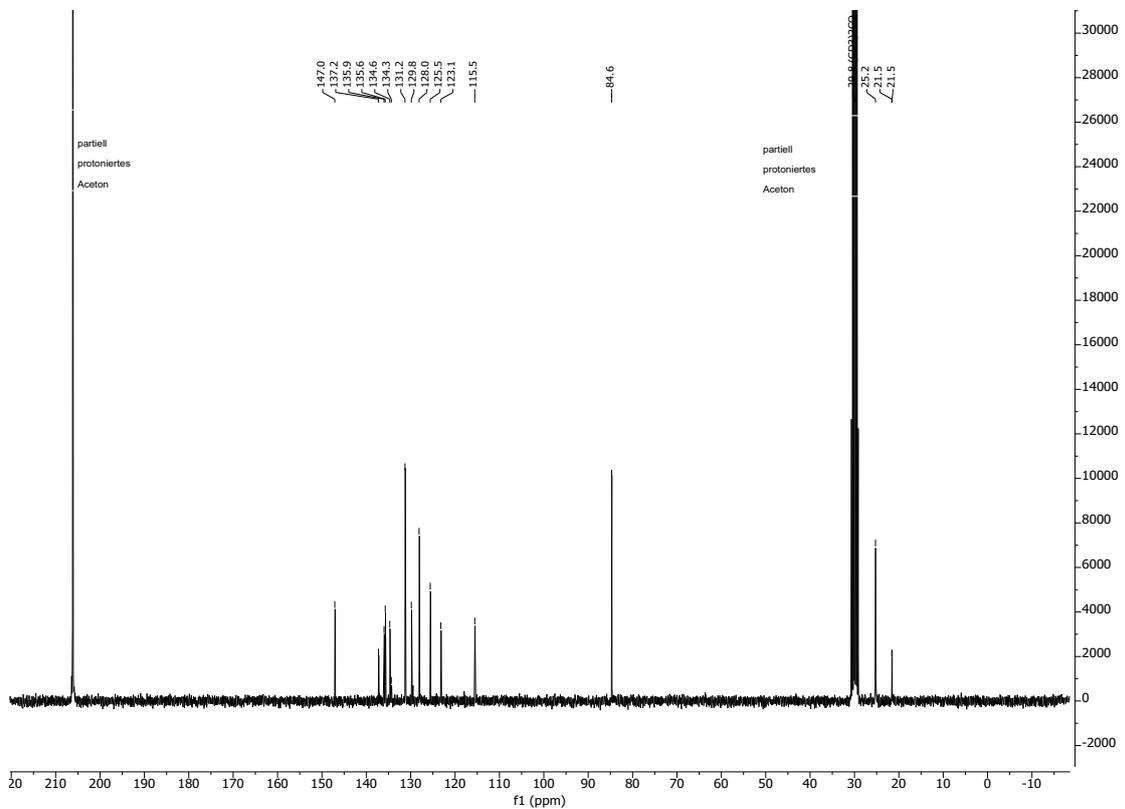


Abbildung 173: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**15b**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

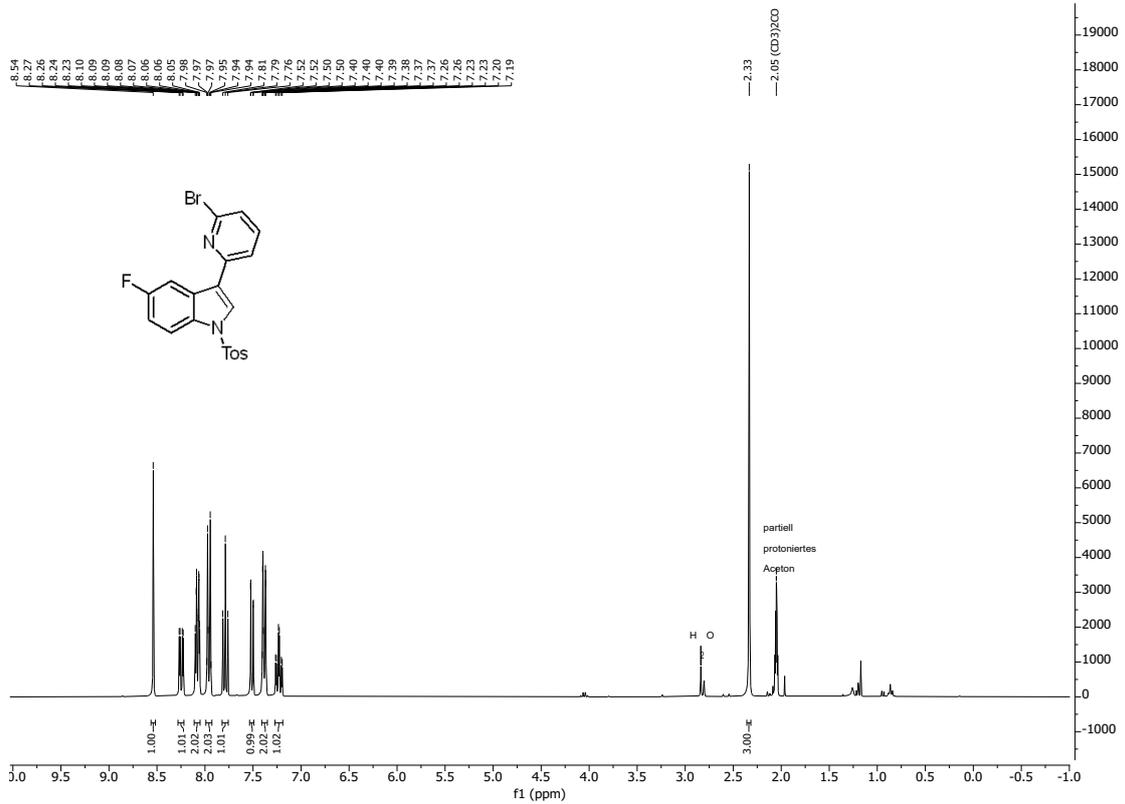


Abbildung 174: ¹H-NMR-Spektrum von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-fluor-1-tosyl-1H-indol (**16b**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

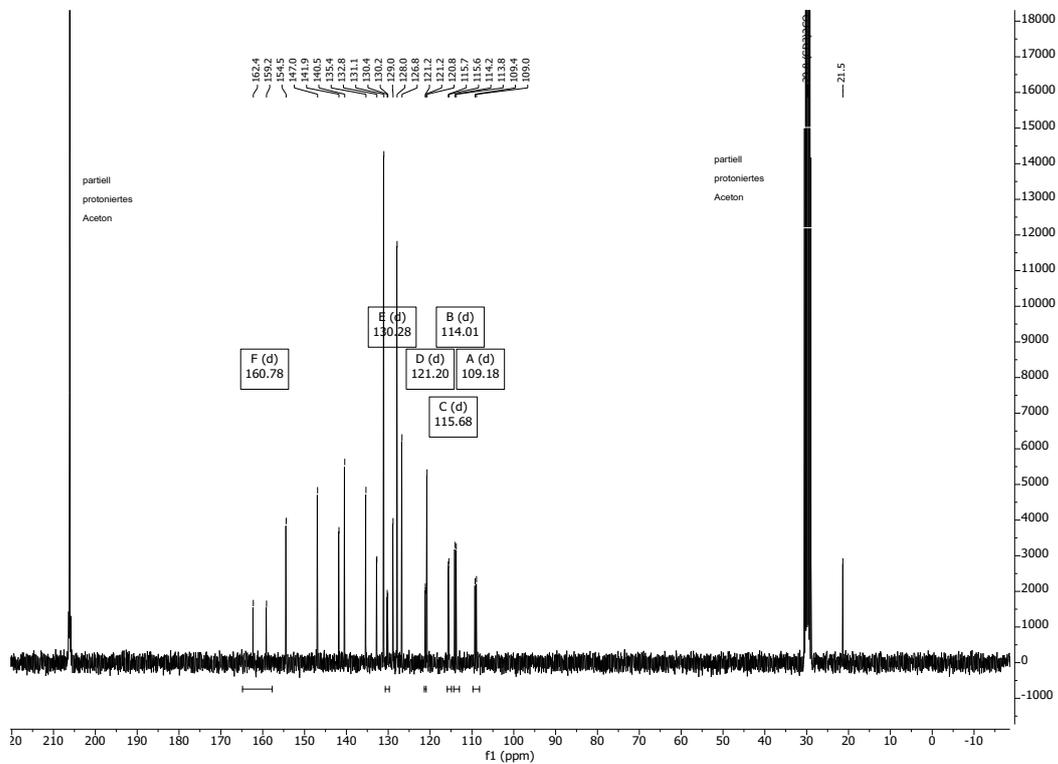


Abbildung 175: ¹³C-NMR-Spektrum von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-fluor-1-tosyl-1H-indol (**16b**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

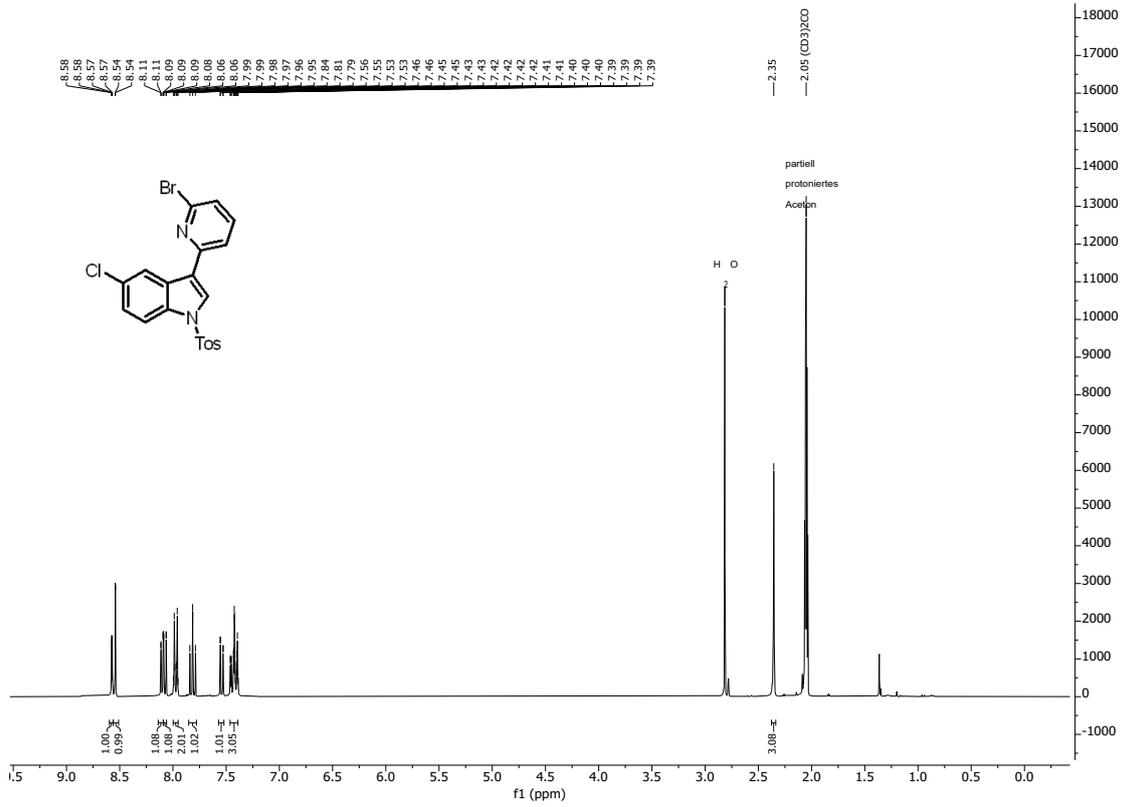


Abbildung 176: ¹H-NMR-Spektrum von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1-tosyl-1H-indol (**16c**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

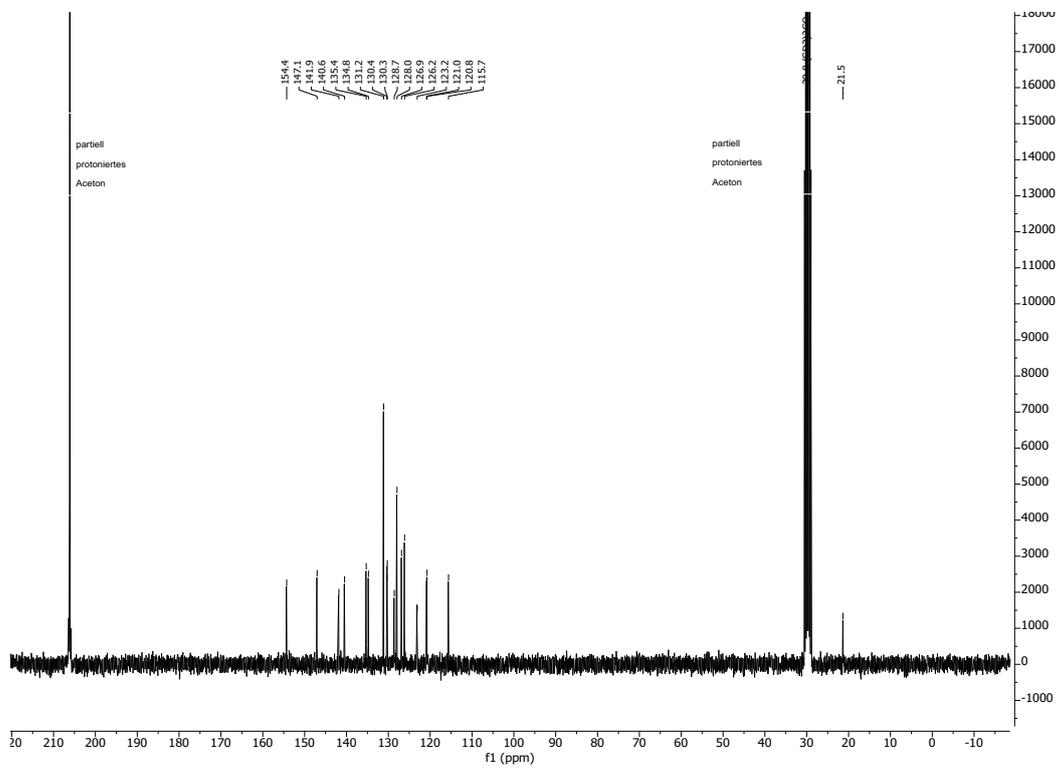


Abbildung 177: ¹³C-NMR-Spektrum von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1-tosyl-1H-indol (**16c**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

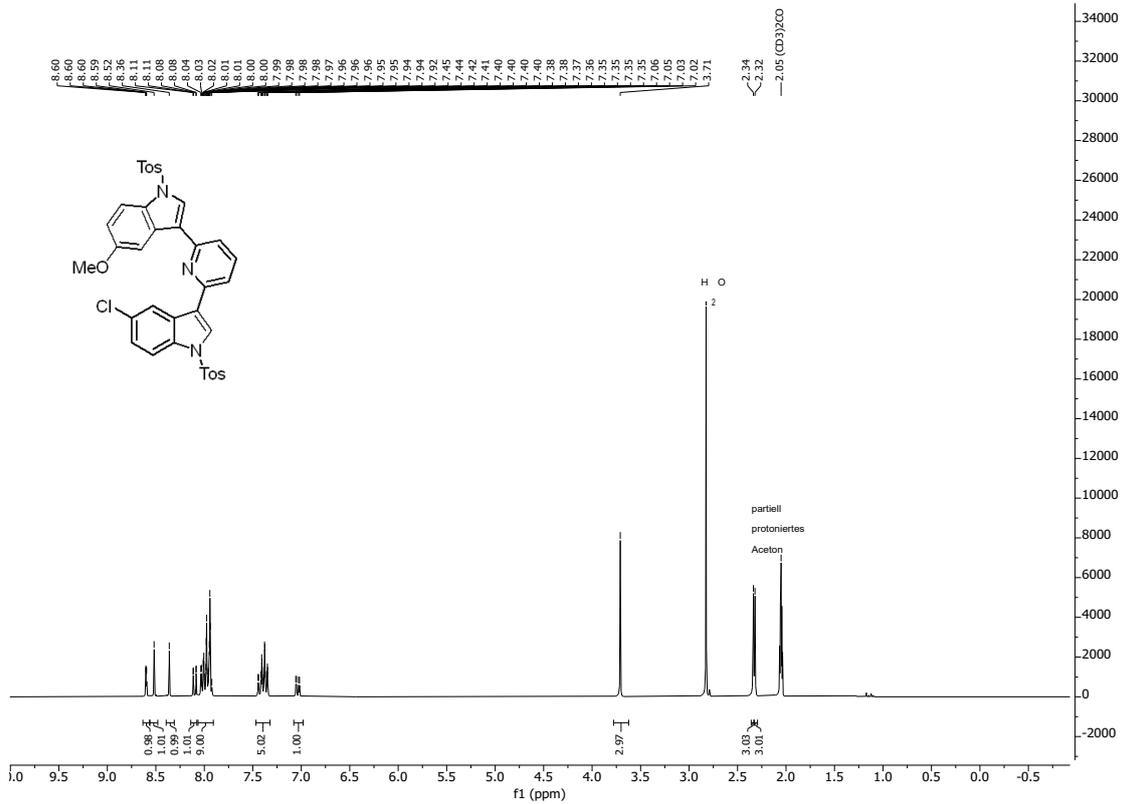


Abbildung 178: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**17a**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

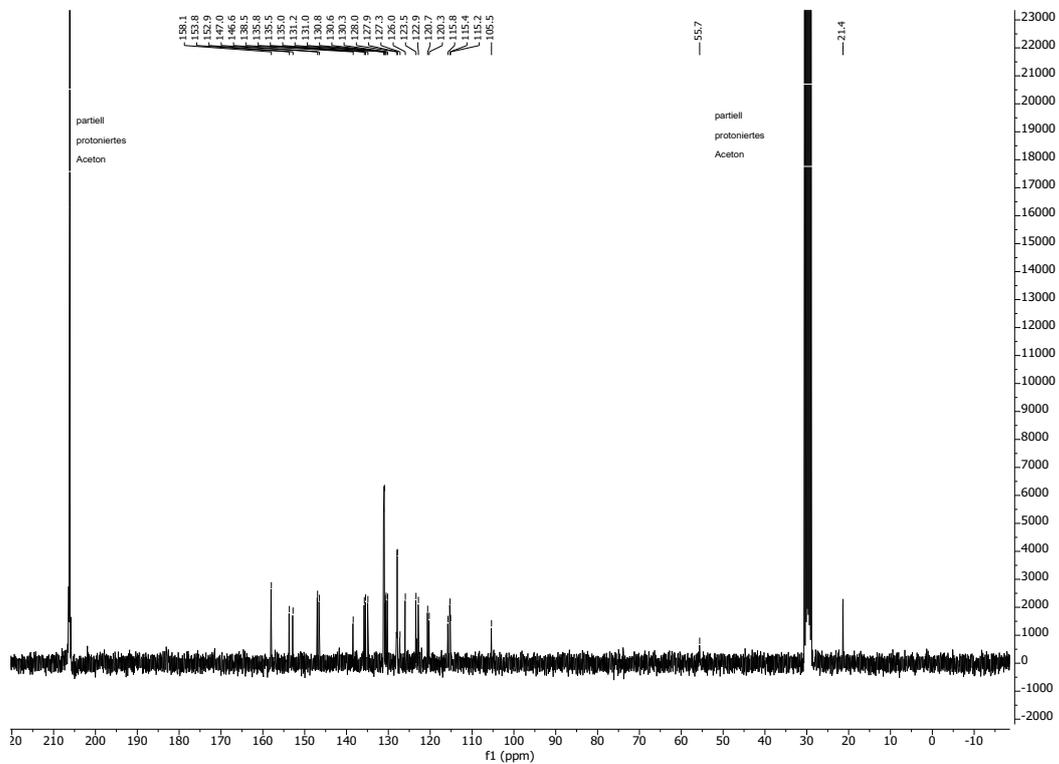


Abbildung 179: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-methoxy-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (**17a**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

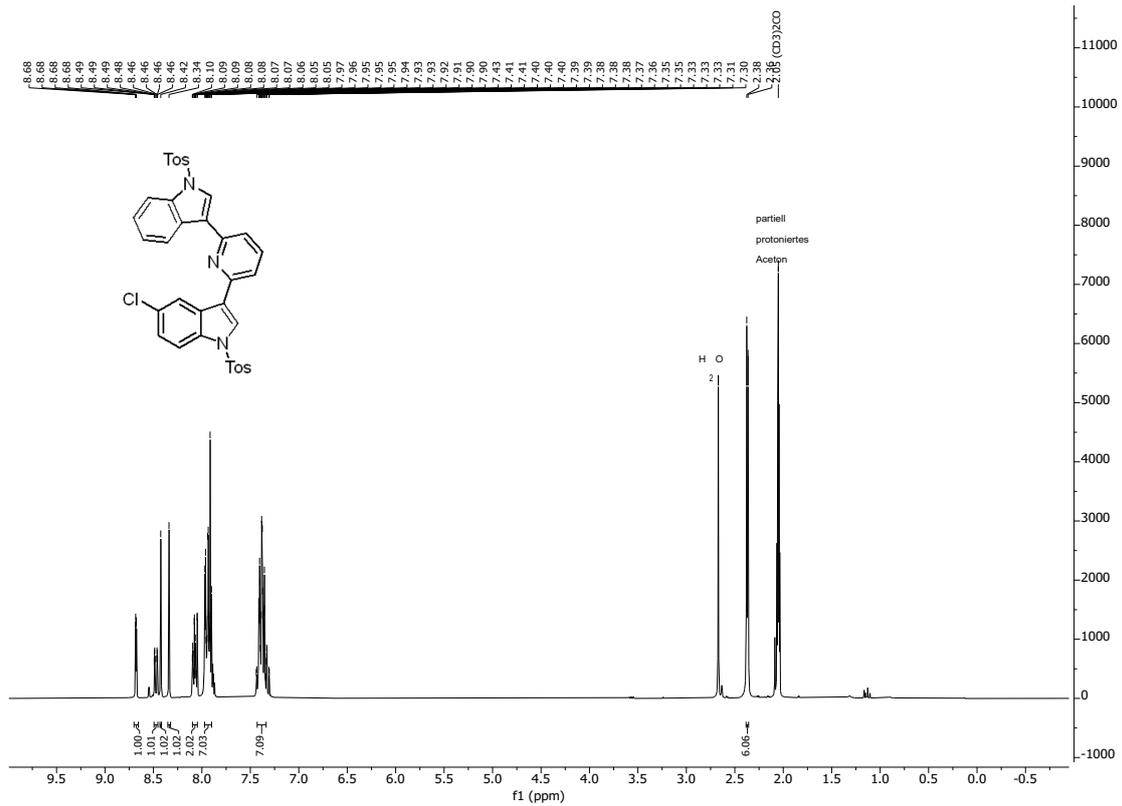


Abbildung 180: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-1-tosyl-3-(6-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (17b) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

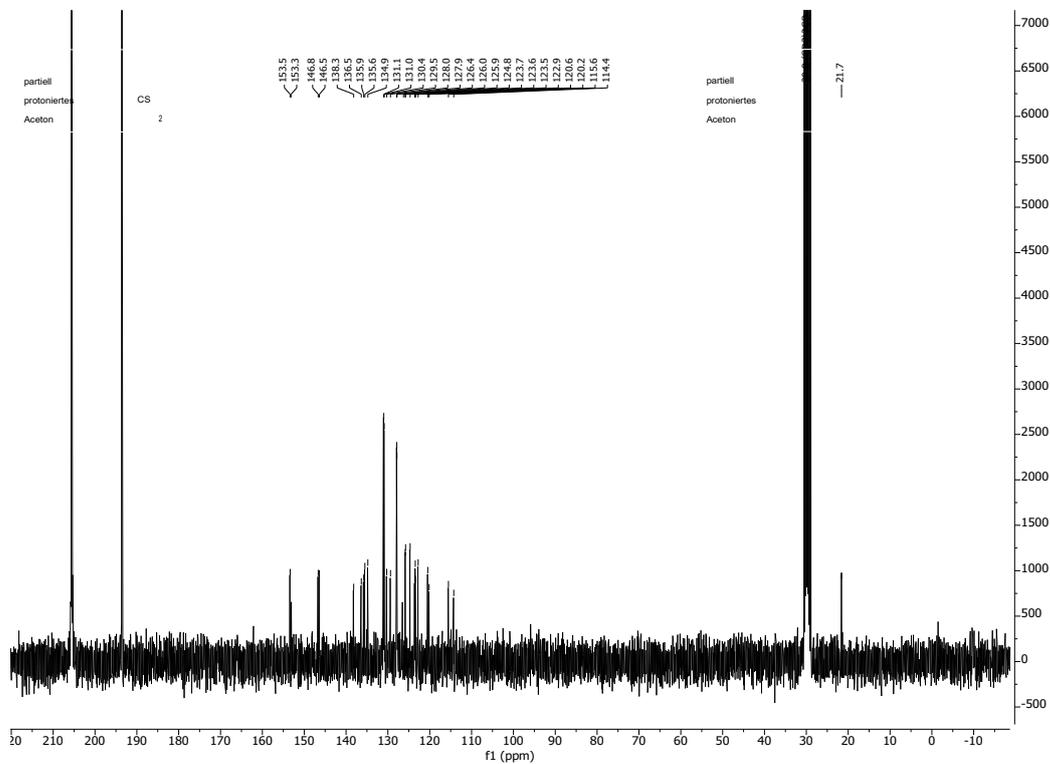


Abbildung 181: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-1-tosyl-3-(6-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (17b) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

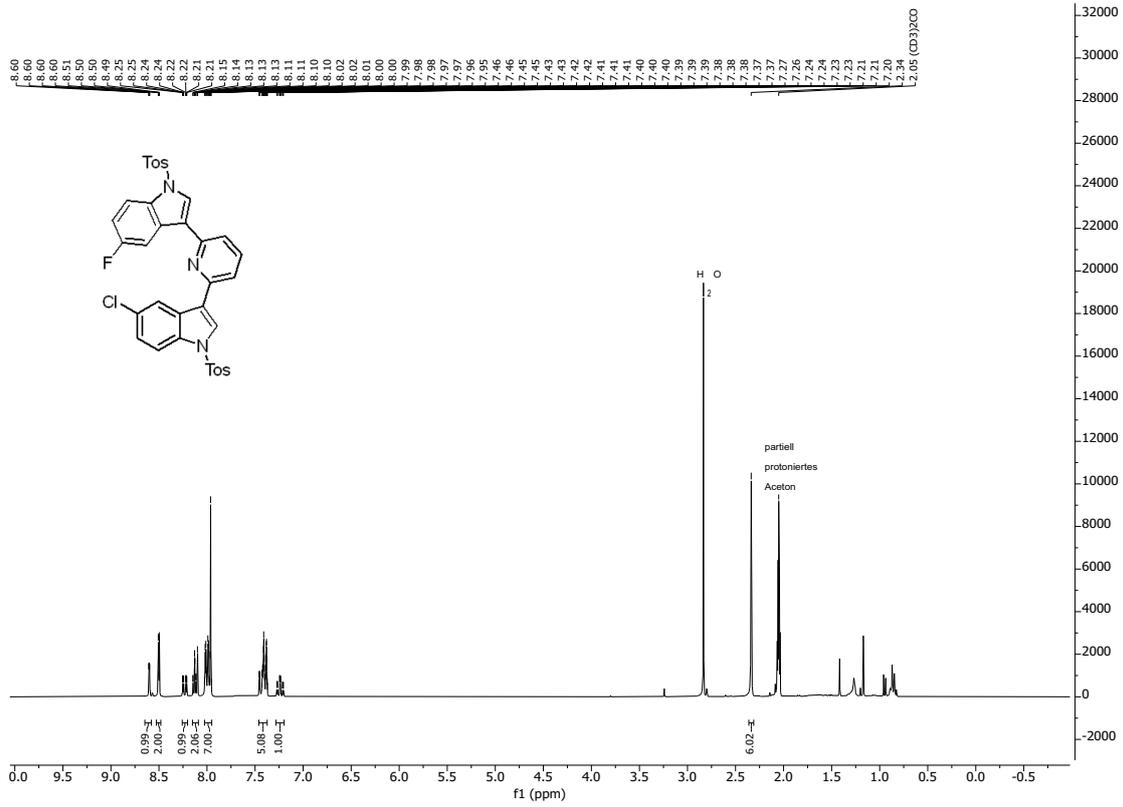


Abbildung 182: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-fluor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (17c) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

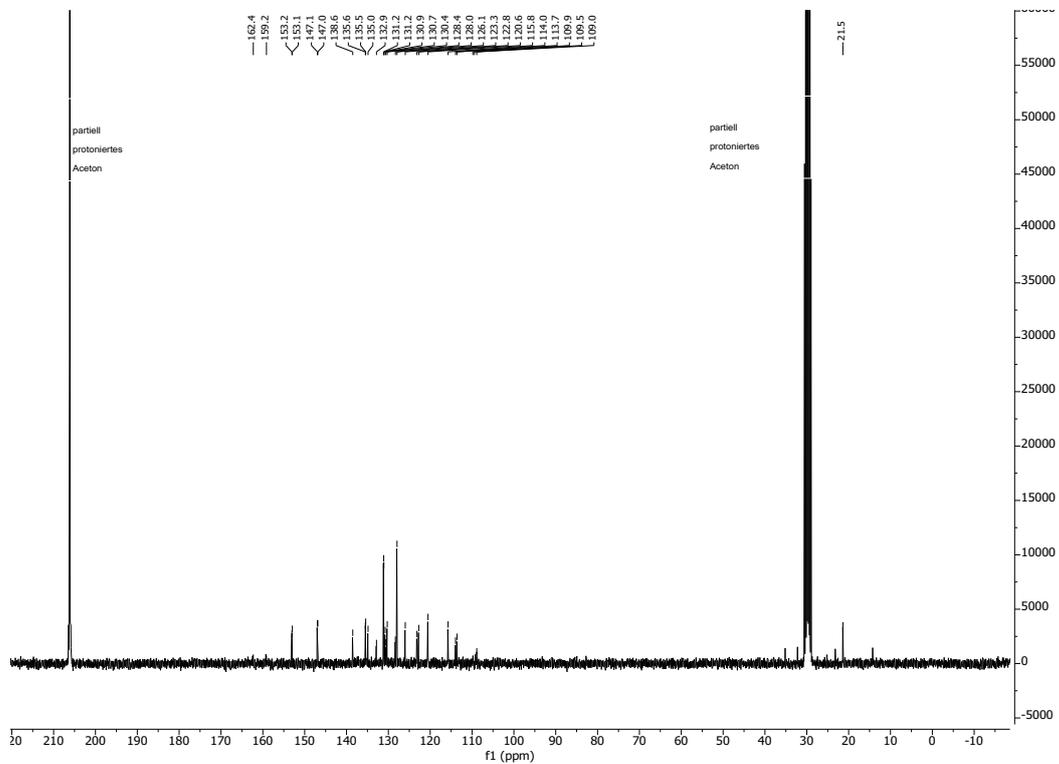


Abbildung 183: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-fluor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (17c) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

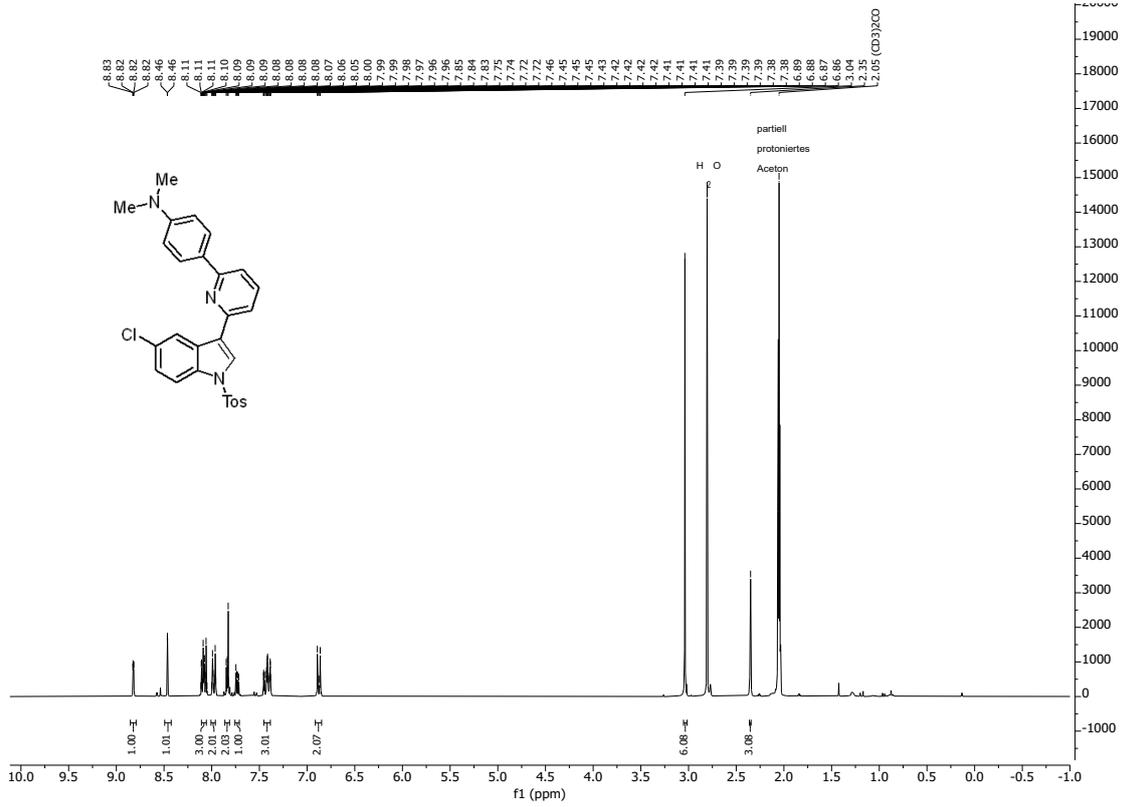


Abbildung 184: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimethylanilin (17d) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

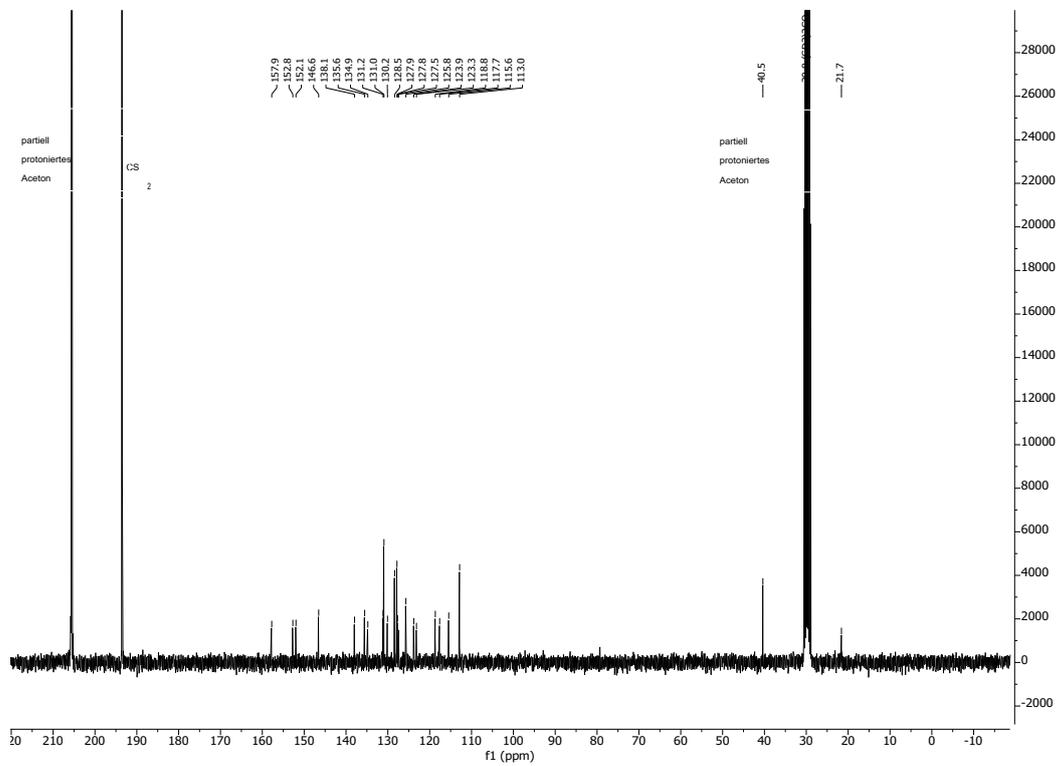


Abbildung 185: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimethylanilin (17d) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

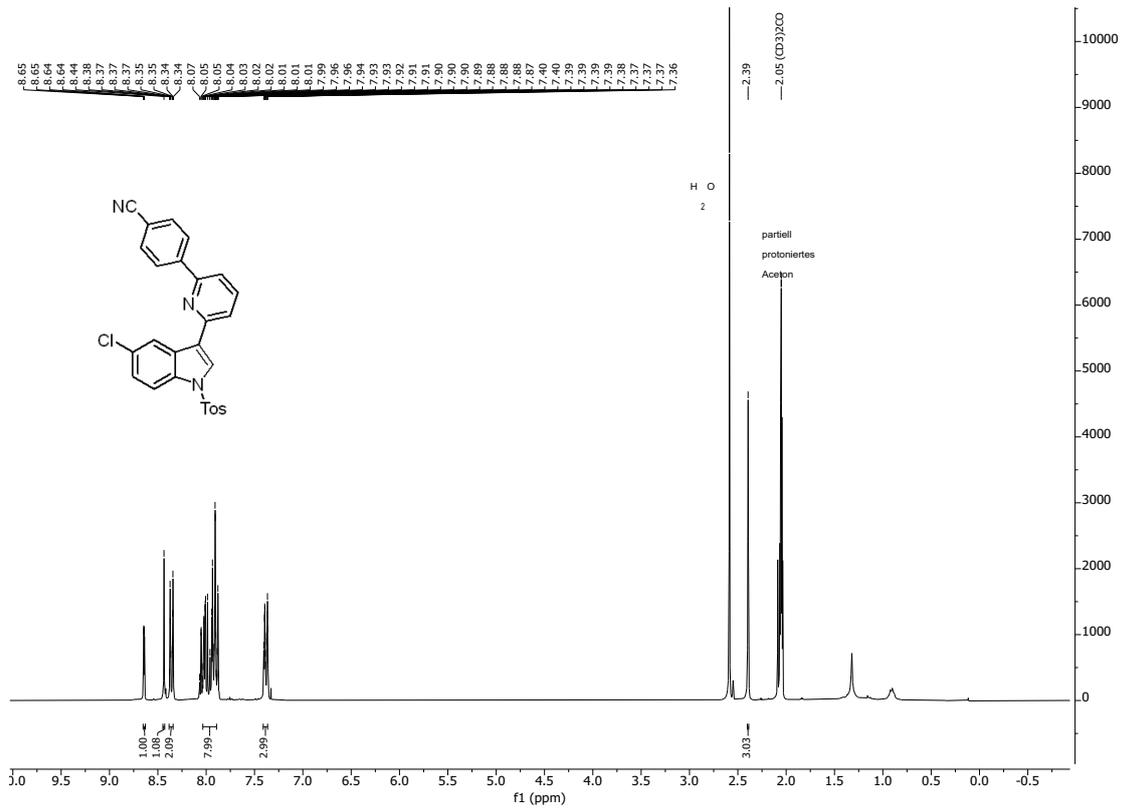


Abbildung 186: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)benzotrinitril (17e) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

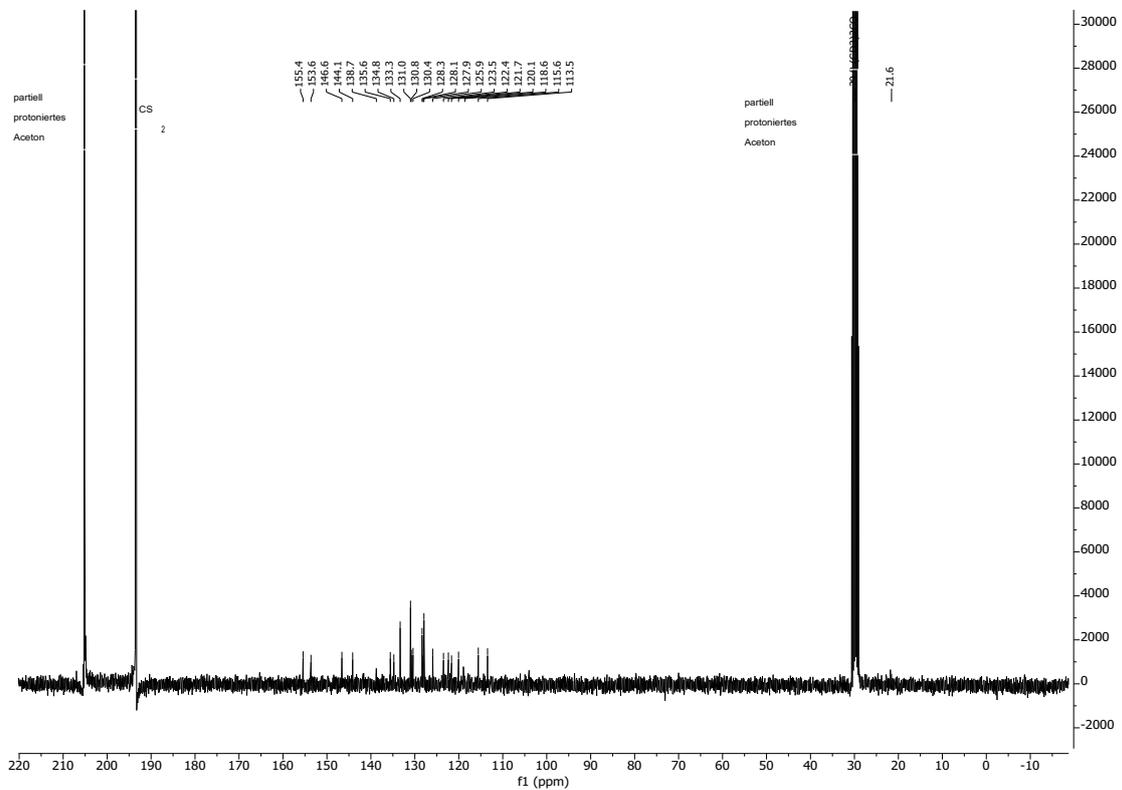


Abbildung 187: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)benzotrinitril (17e) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

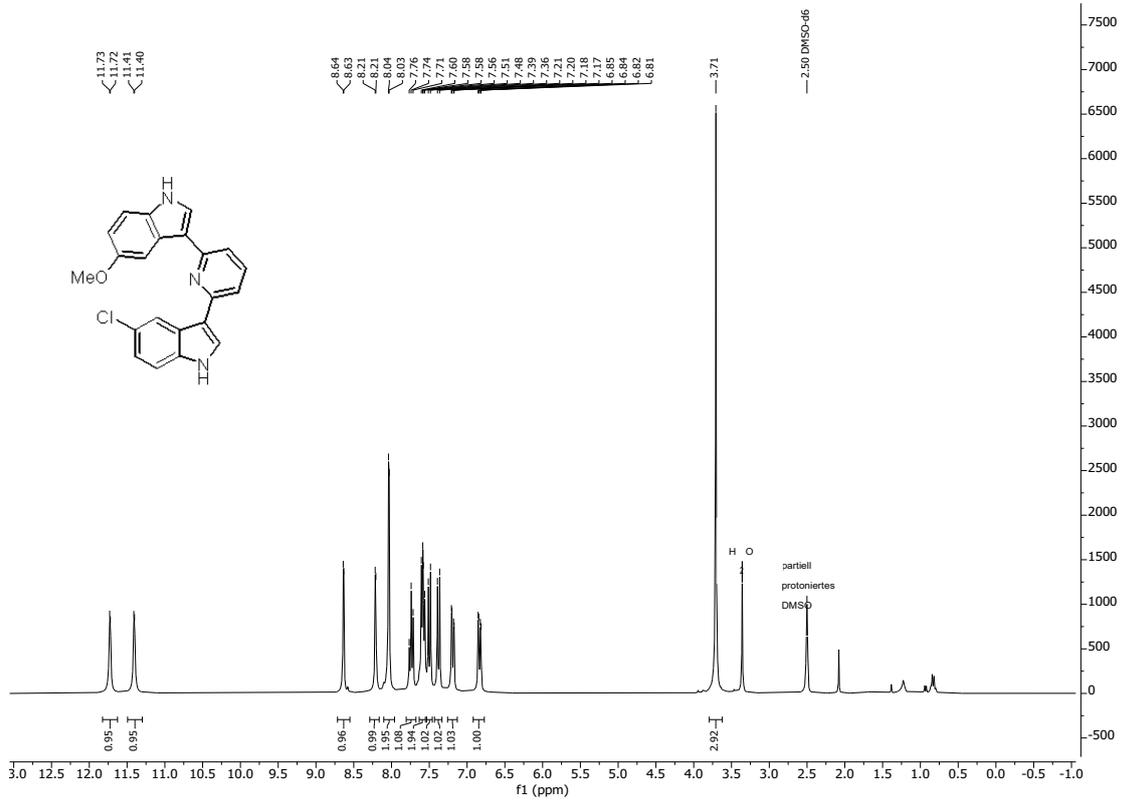


Abbildung 188: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (18a) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

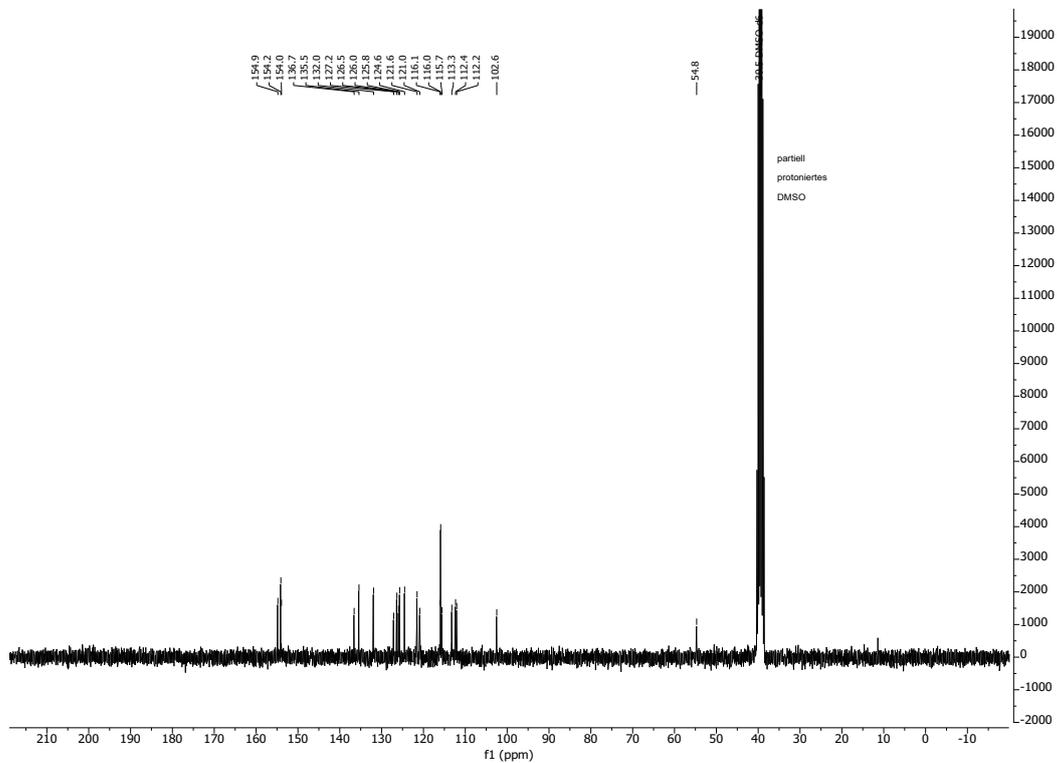


Abbildung 189: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (18a) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

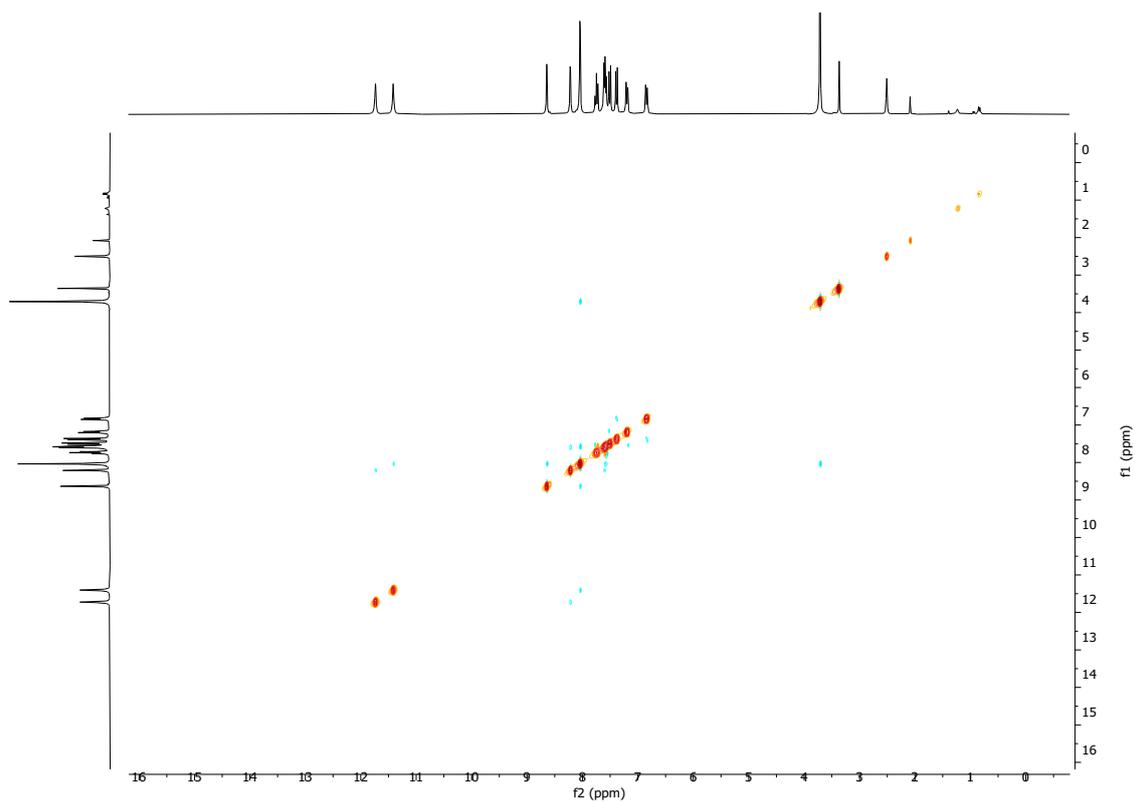


Abbildung 190: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

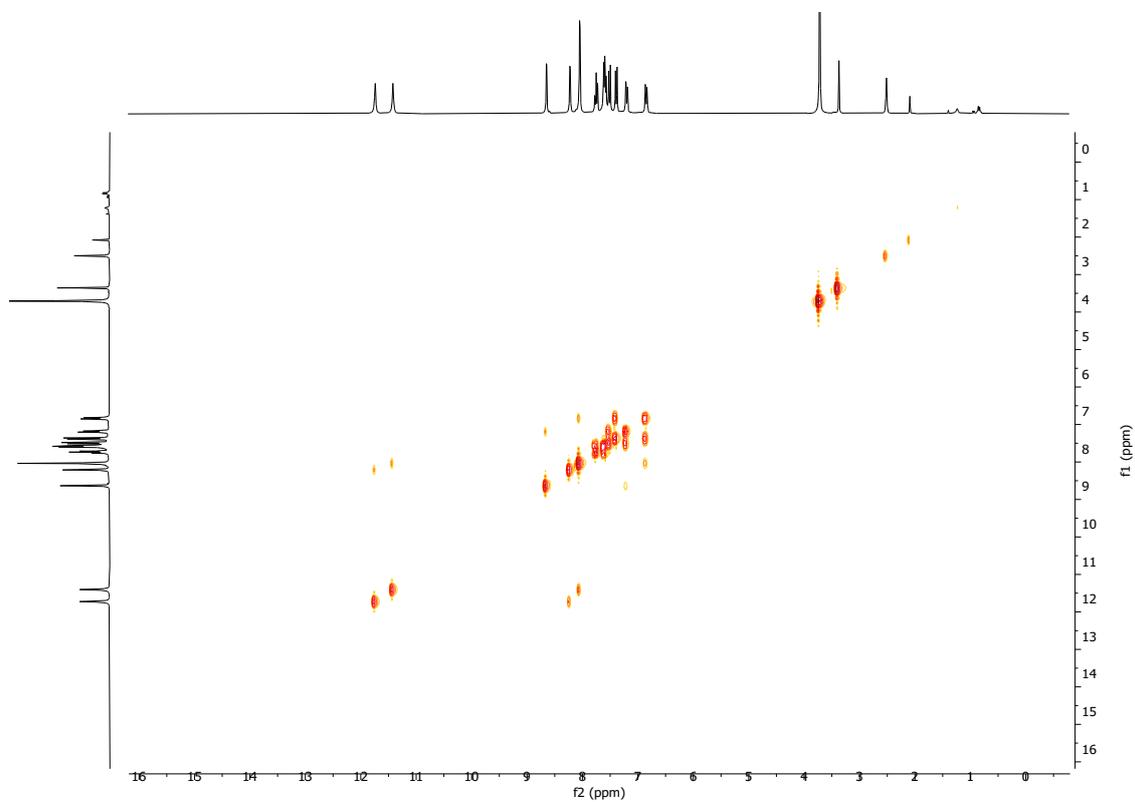


Abbildung 191: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

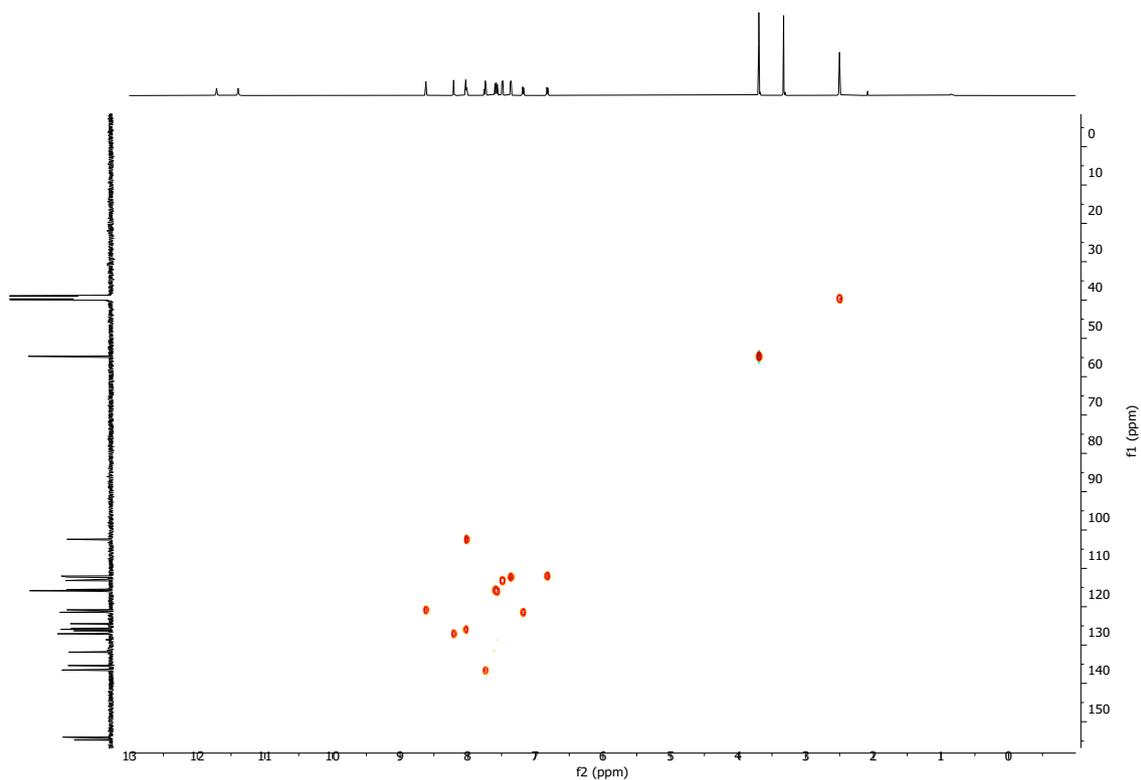


Abbildung 192: ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 600 MHz, 298 K).

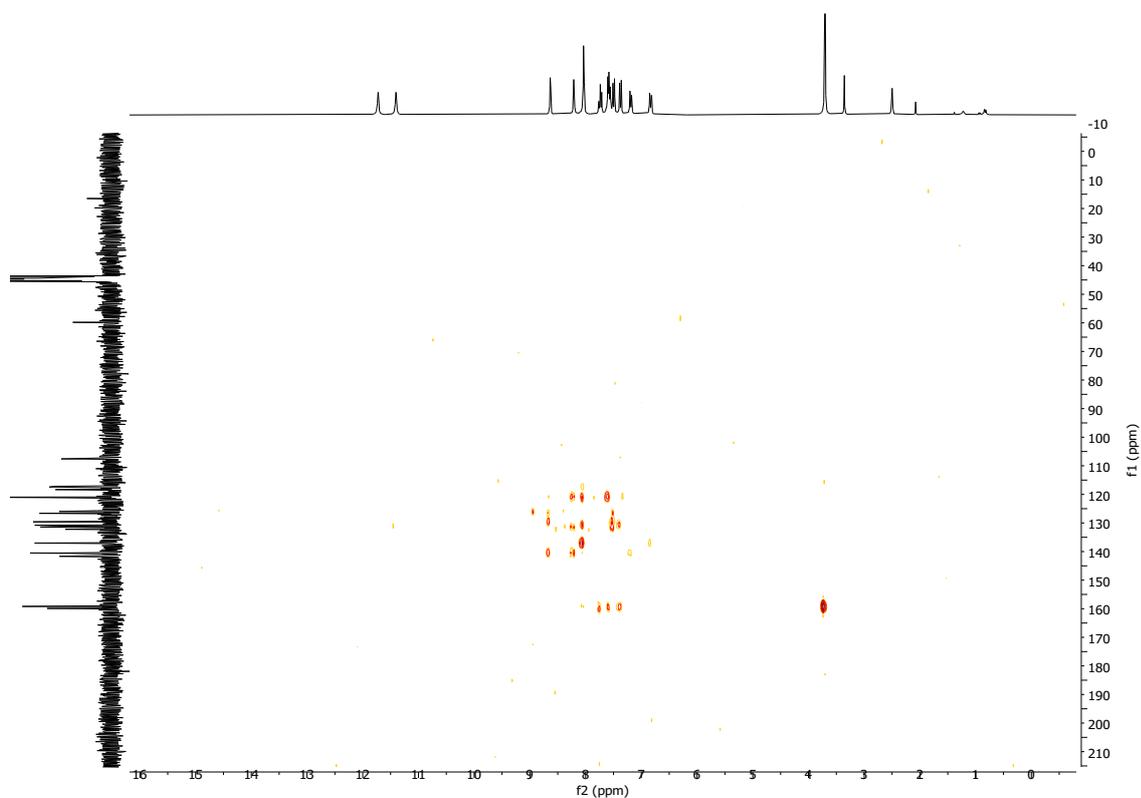


Abbildung 193: ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol (**18a**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

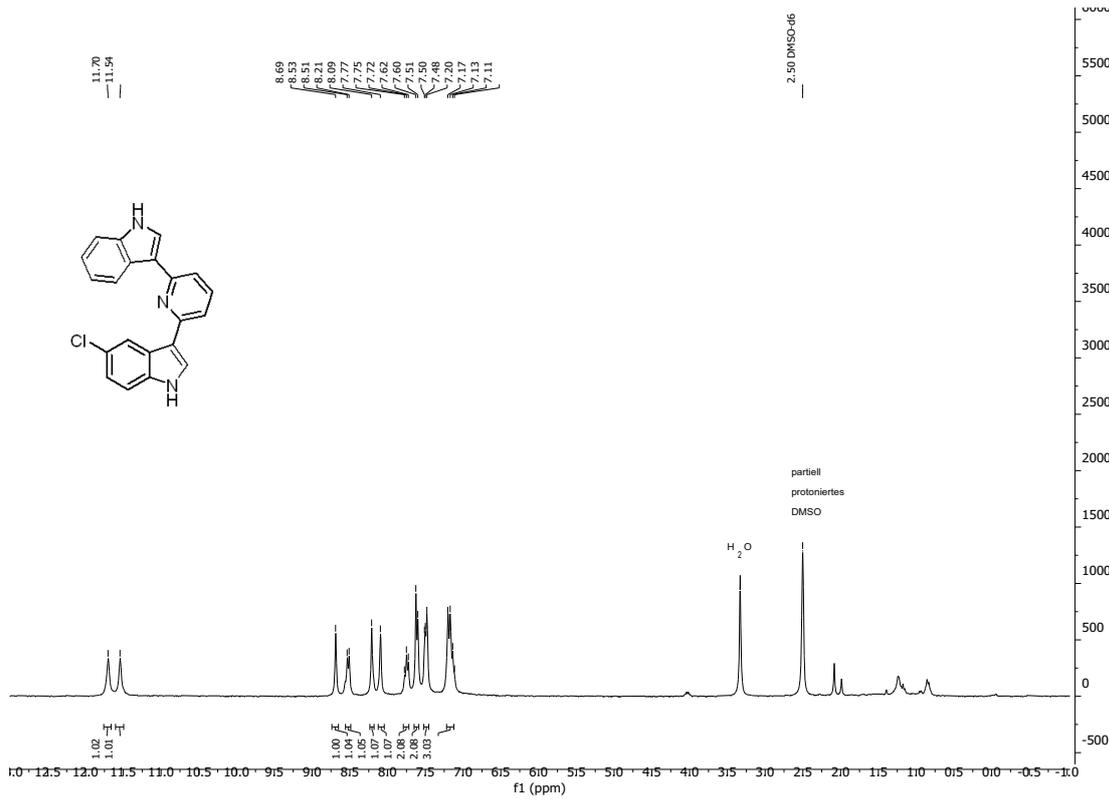


Abbildung 194: ¹H-NMR-Spektrum von 3-(6-(1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-5-chlor-1H-indol (**18b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

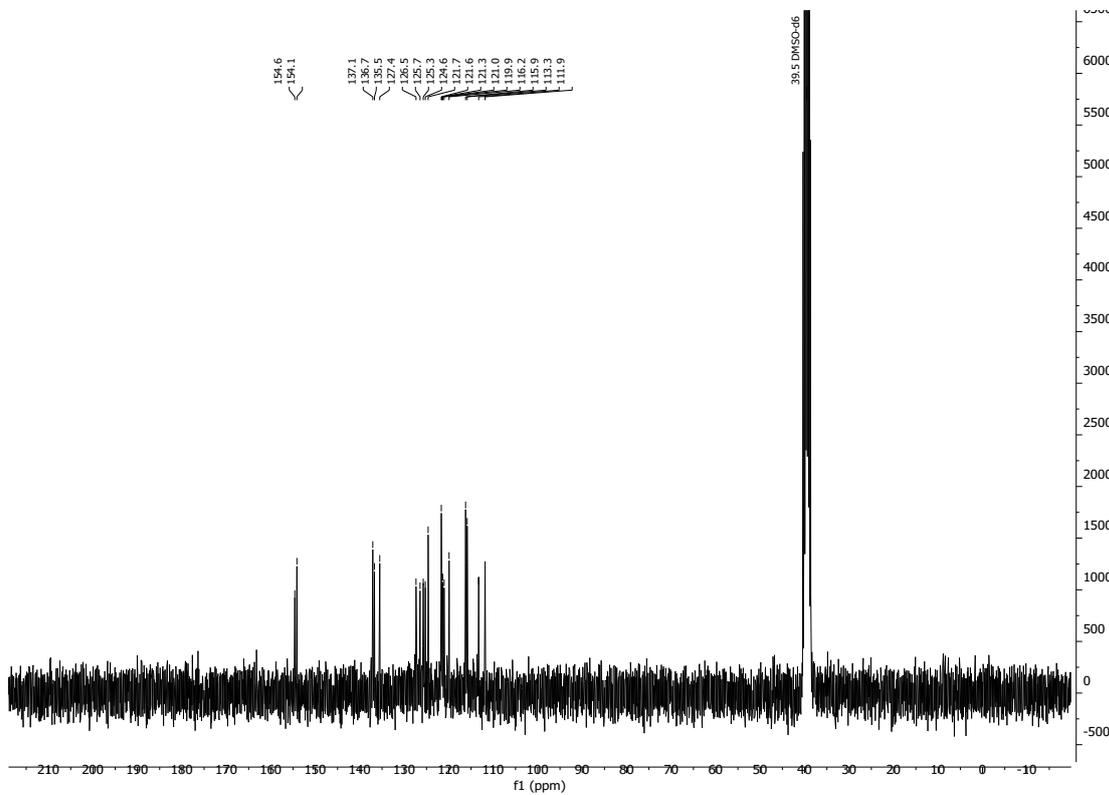


Abbildung 195: ¹³C-NMR-Spektrum von 3-(6-(1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-5-chlor-1H-indol (**18b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

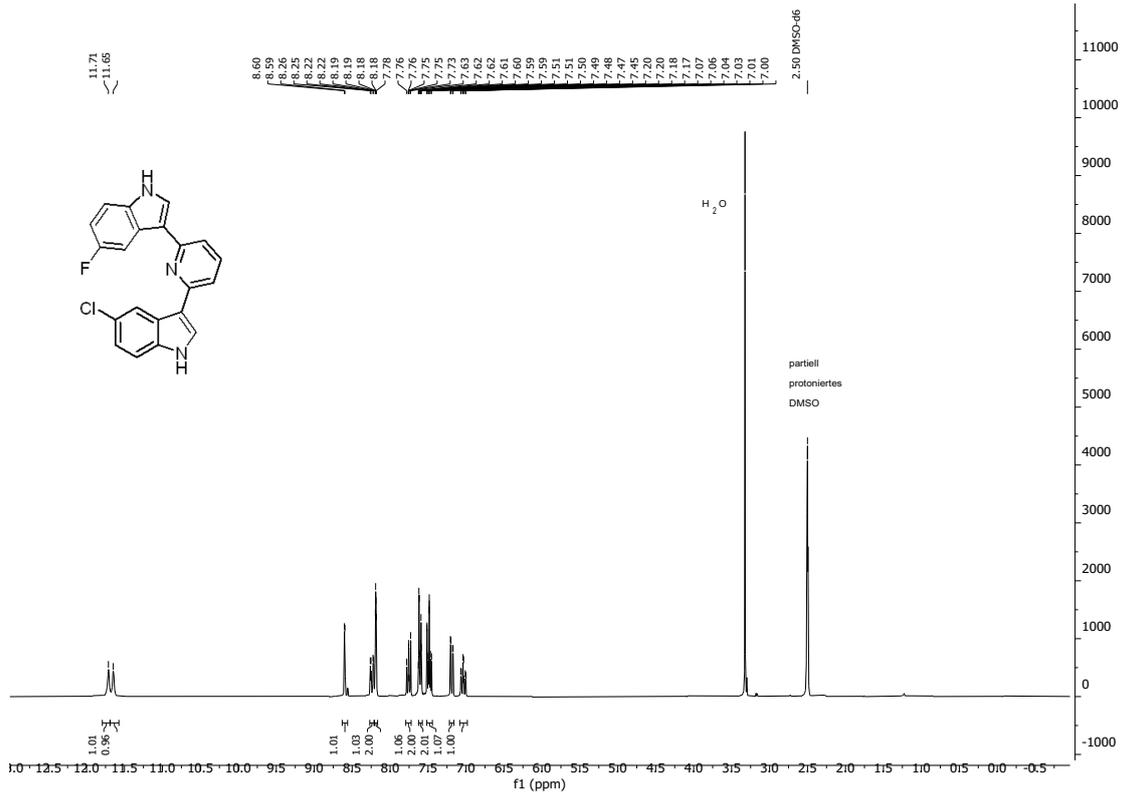


Abbildung 196: ^1H -NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-fluor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (**18c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

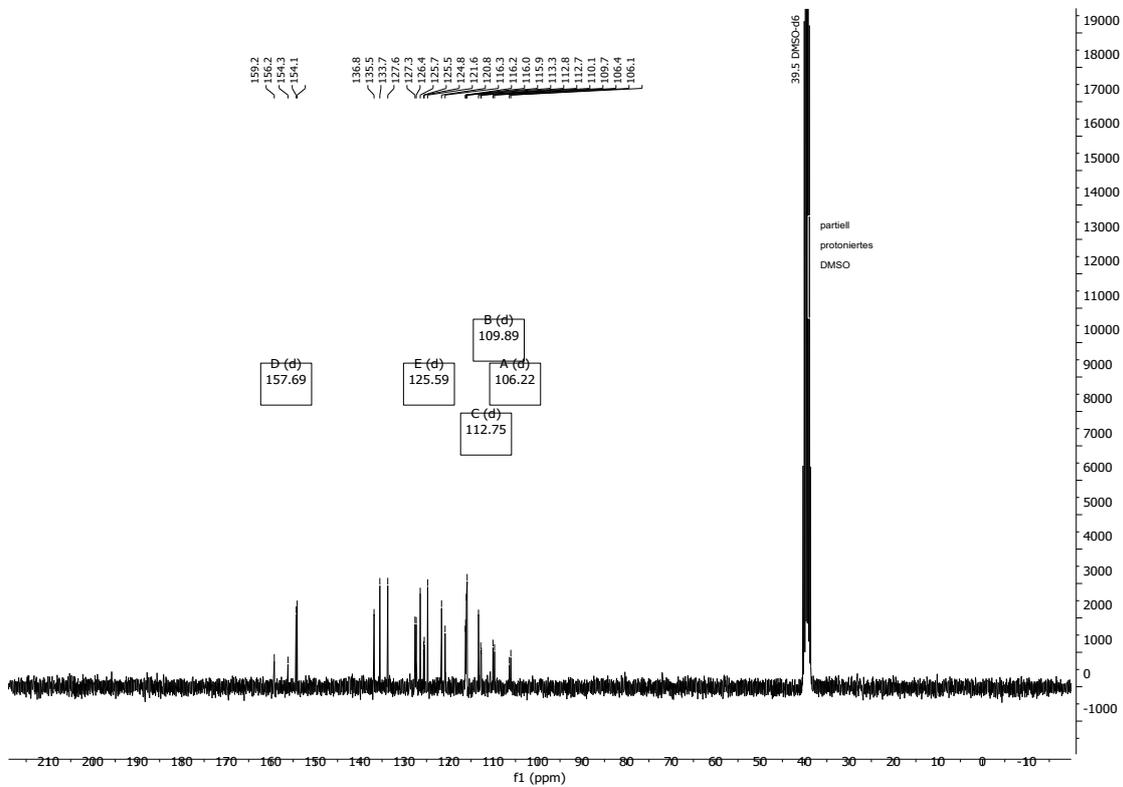


Abbildung 197: ^{13}C -NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(6-(5-fluor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-1H-indol (**18c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

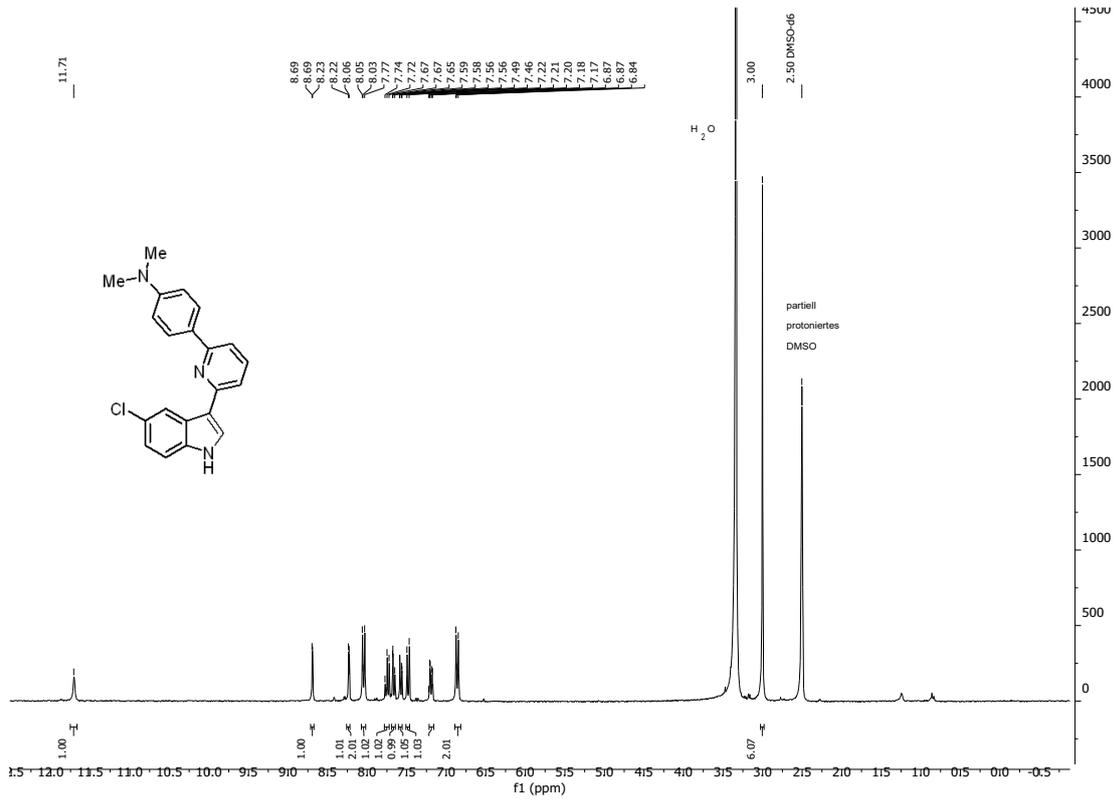


Abbildung 198: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimethylanilin (18d) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

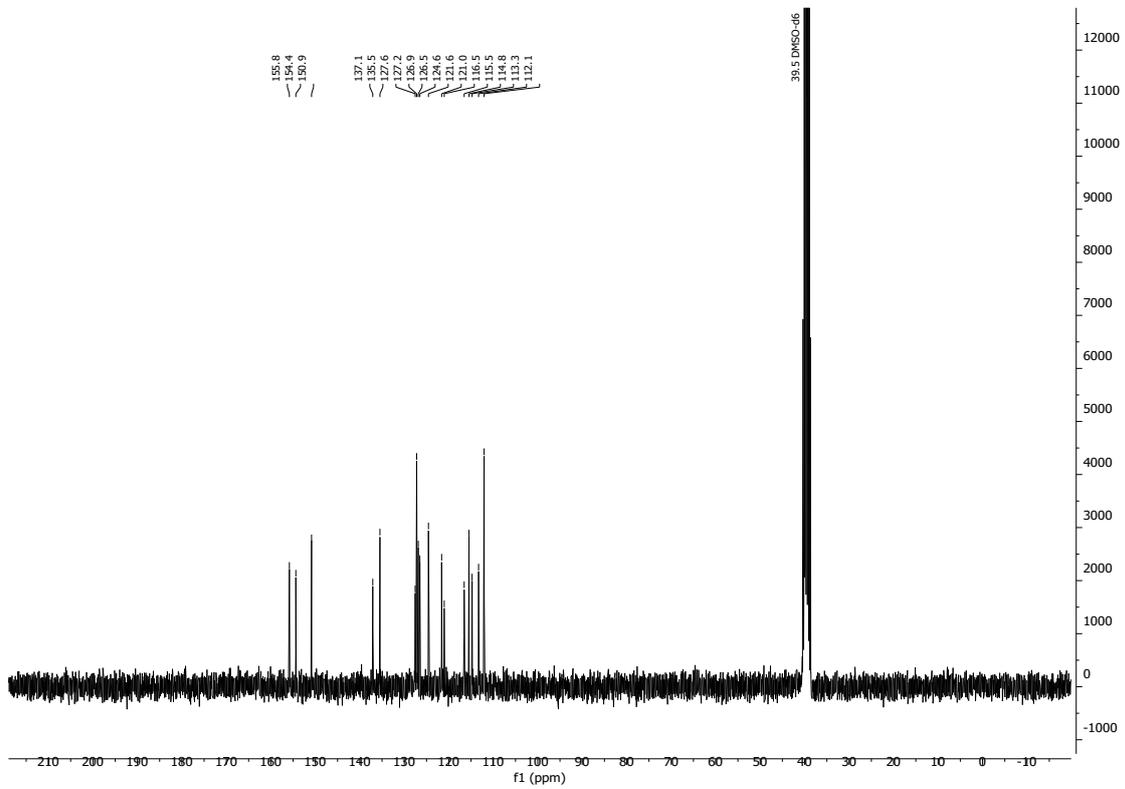


Abbildung 199: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-N,N-dimethylanilin (18d) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

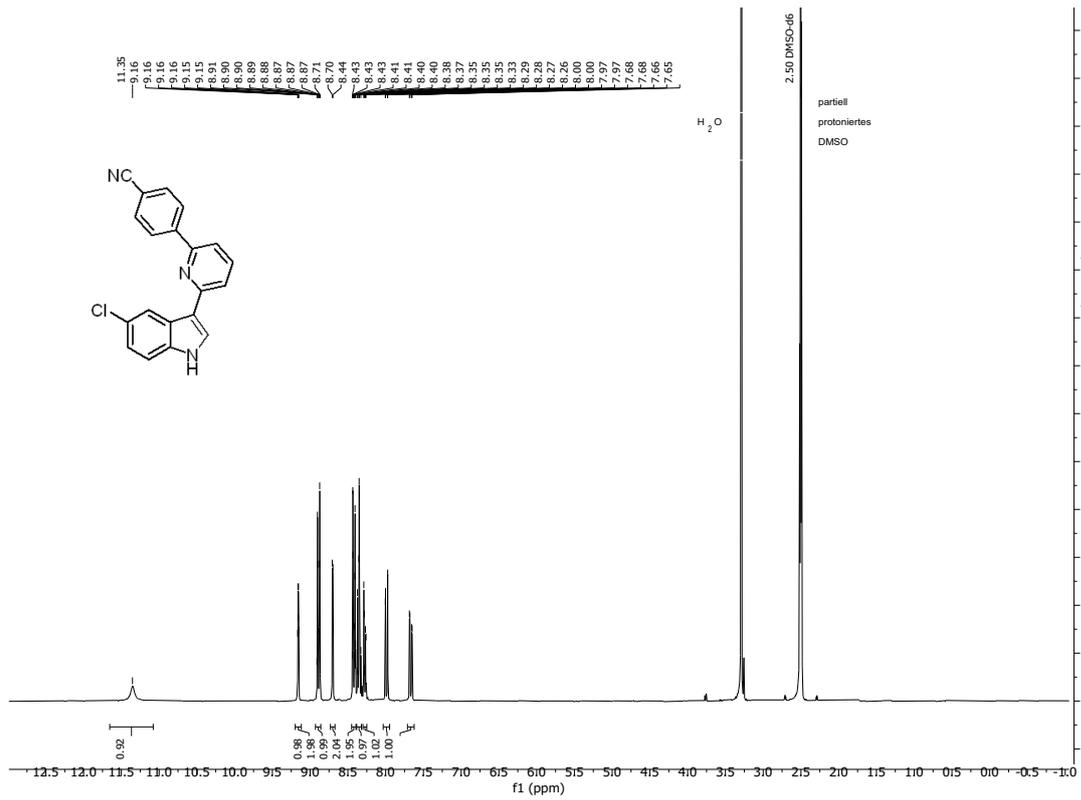


Abbildung 200: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)benzotrile (18e) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

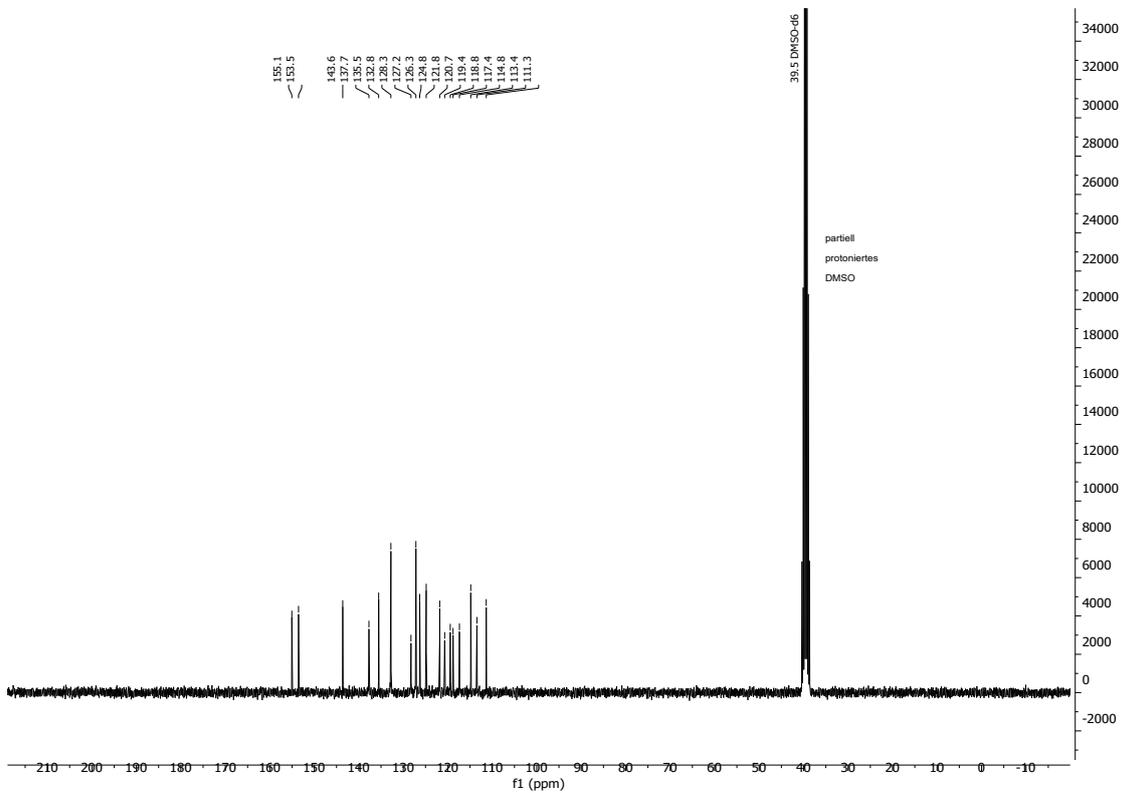


Abbildung 201: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(6-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyridin-2-yl)benzotrile (18e) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

8.5 NMR-Spektren der Fünfring-verbrückten Bisindole 20 und 21

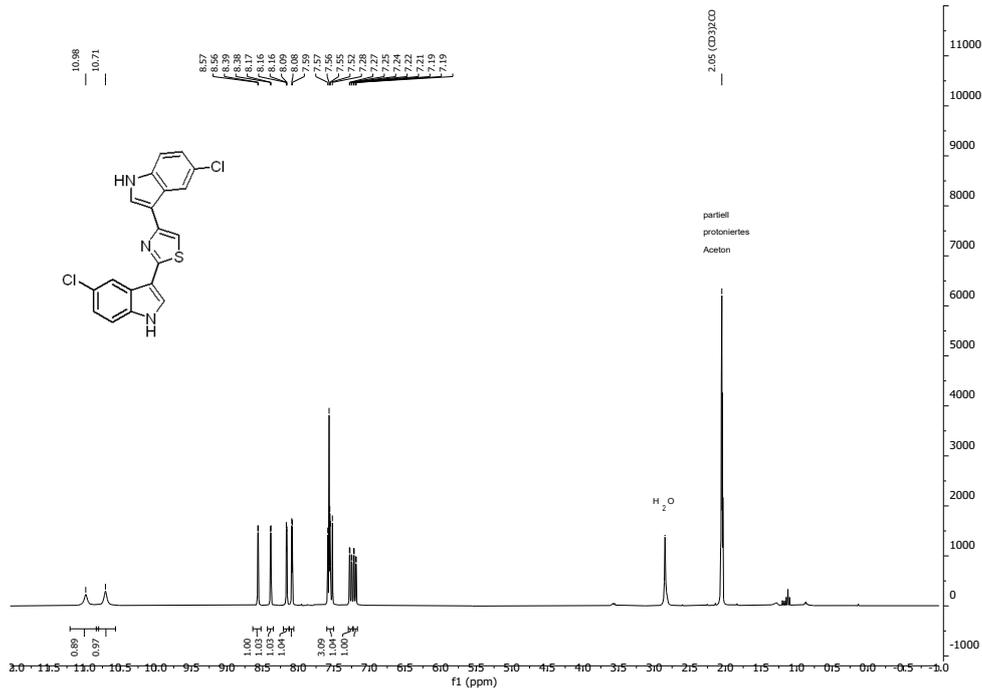


Abbildung 202: ¹H-NMR-Spektrum von 2,4-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)thiazol (**20a**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

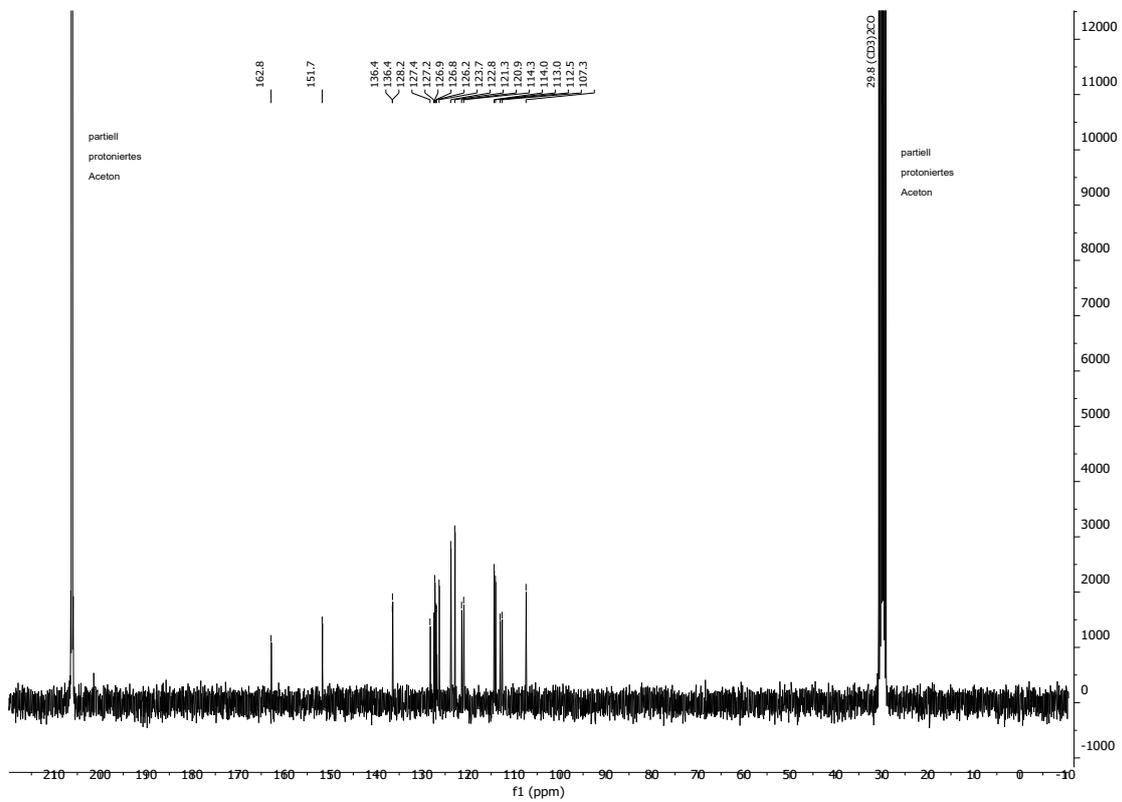


Abbildung 203: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,4-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)thiazol (**20a**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

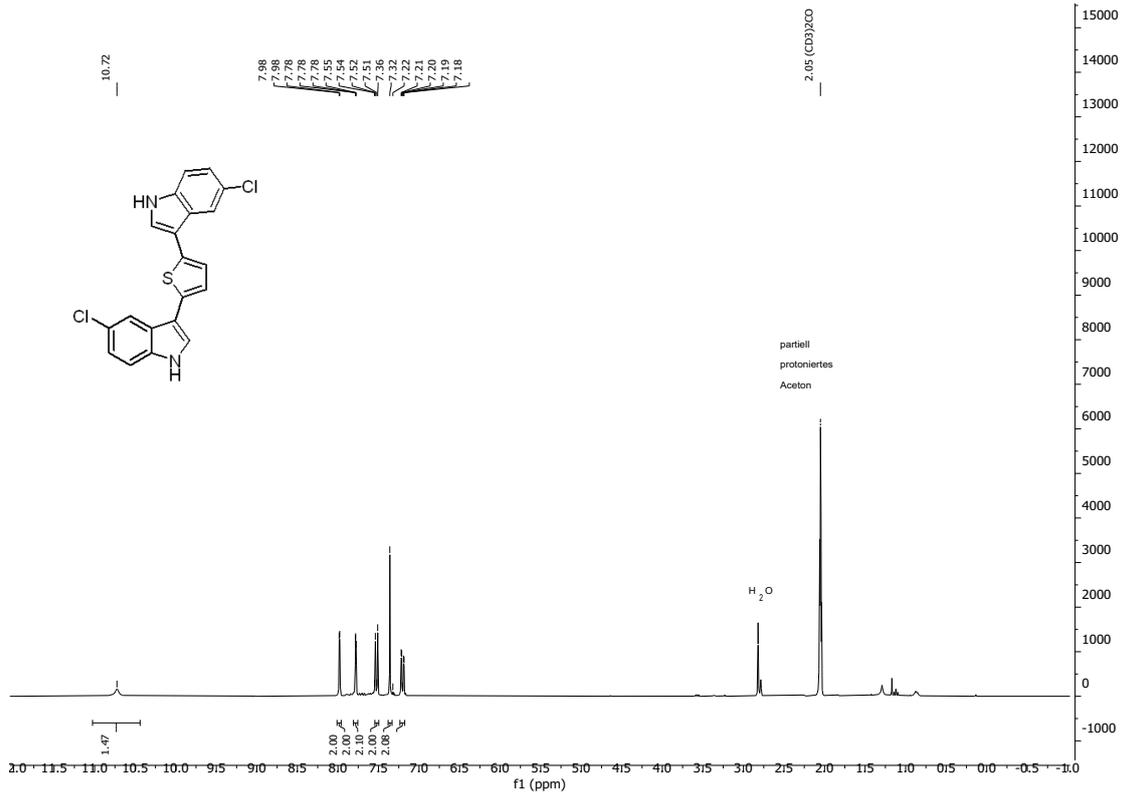


Abbildung 204: ¹H-NMR-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)thiophen (**20b**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

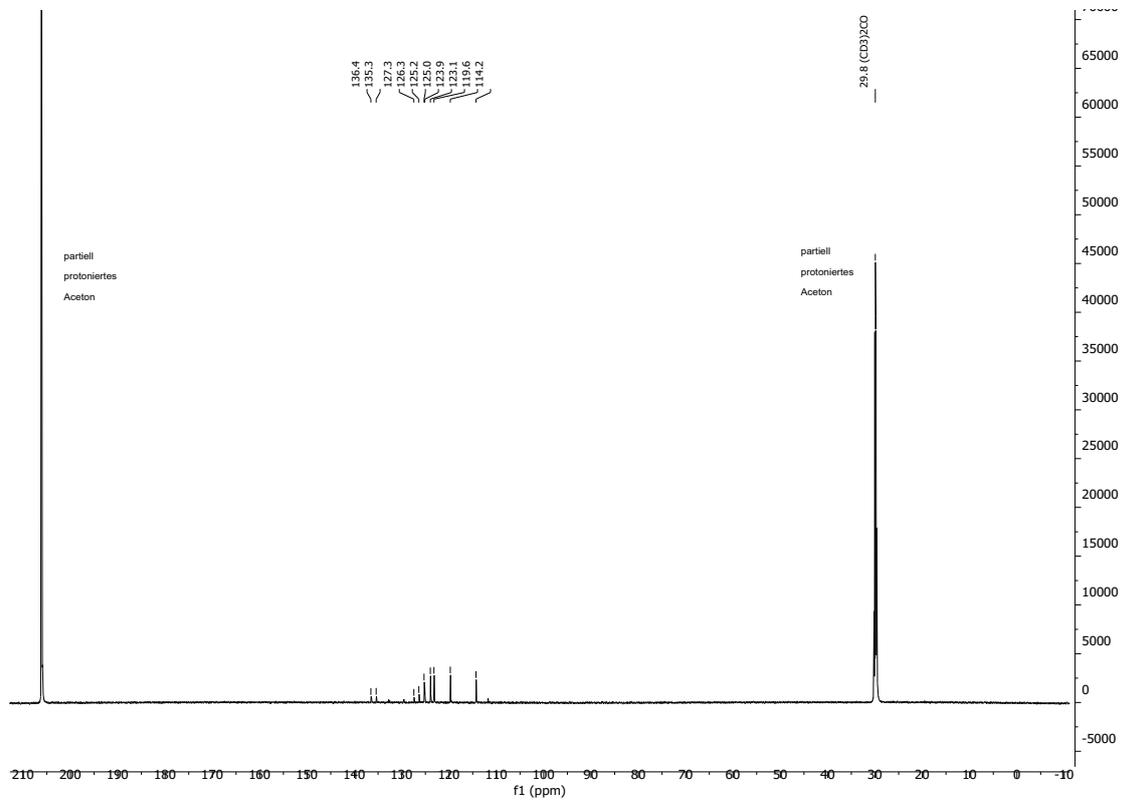


Abbildung 205: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1H-indol-3-yl)thiophen (**20b**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

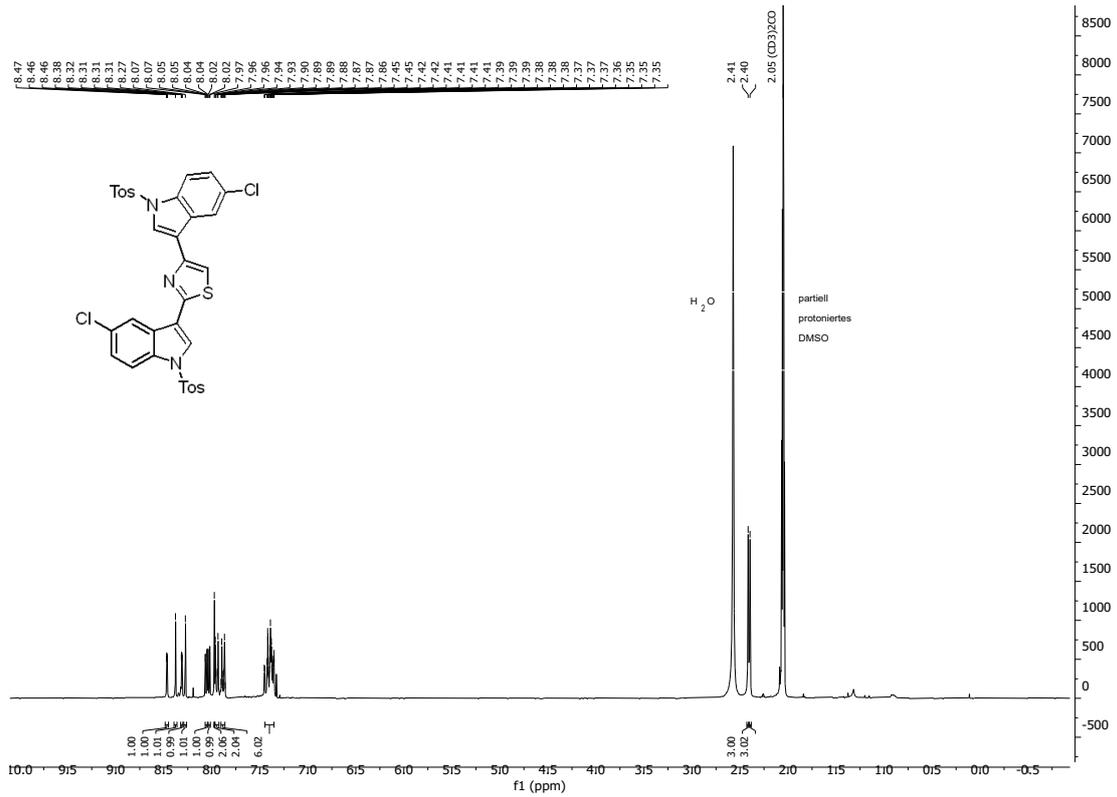


Abbildung 206: ¹H-NMR-Spektrum von 2,4-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)thiazol (**21a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

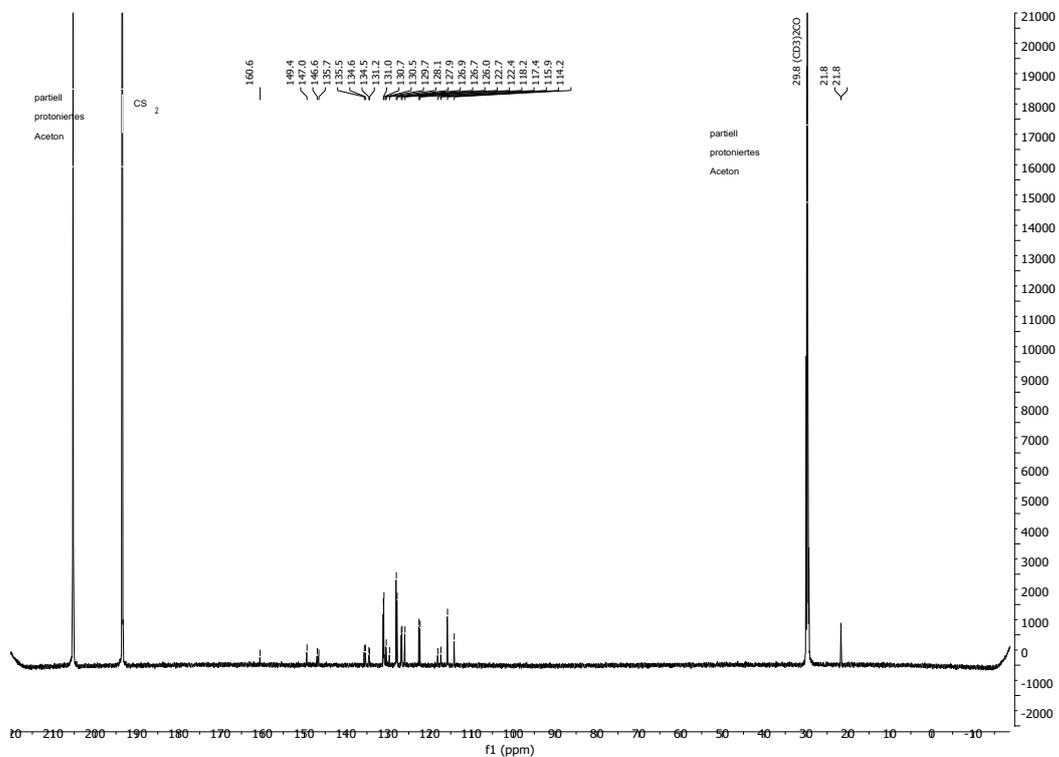


Abbildung 207: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,4-Bis(5-chlor-1-tosyl-1H-indol-3-yl)thiazol (**21a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

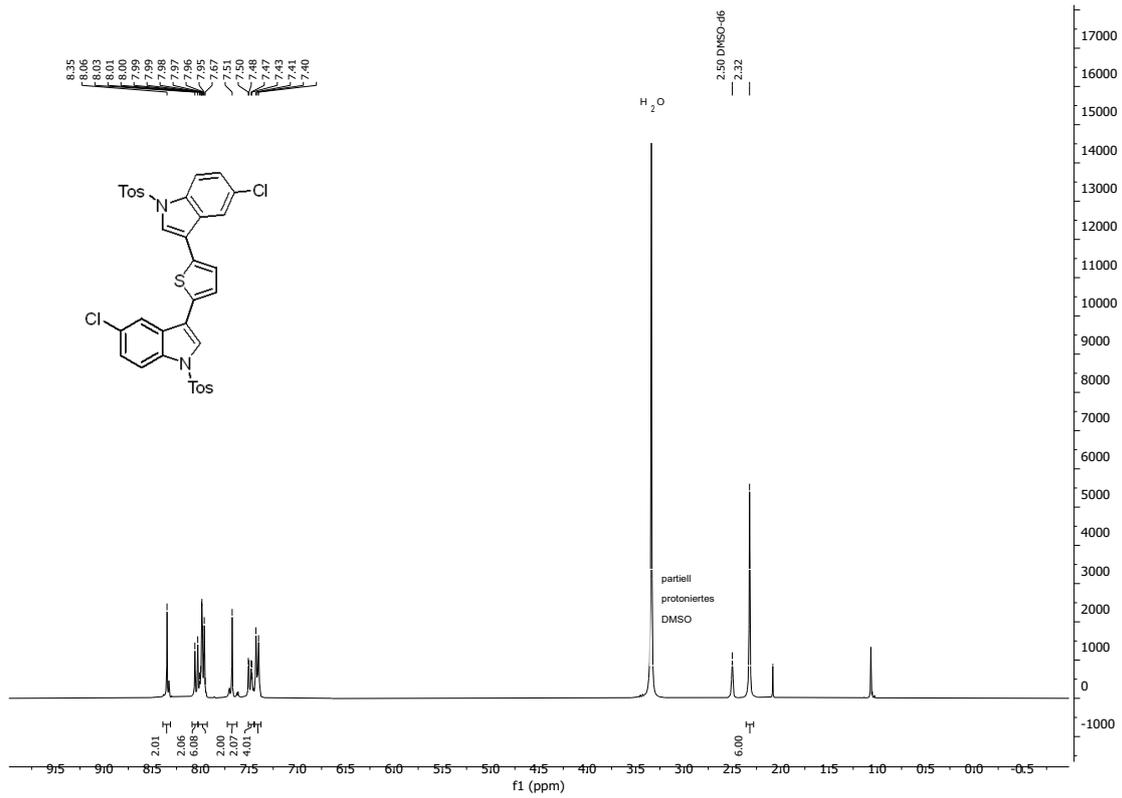


Abbildung 208: ¹H-NMR-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

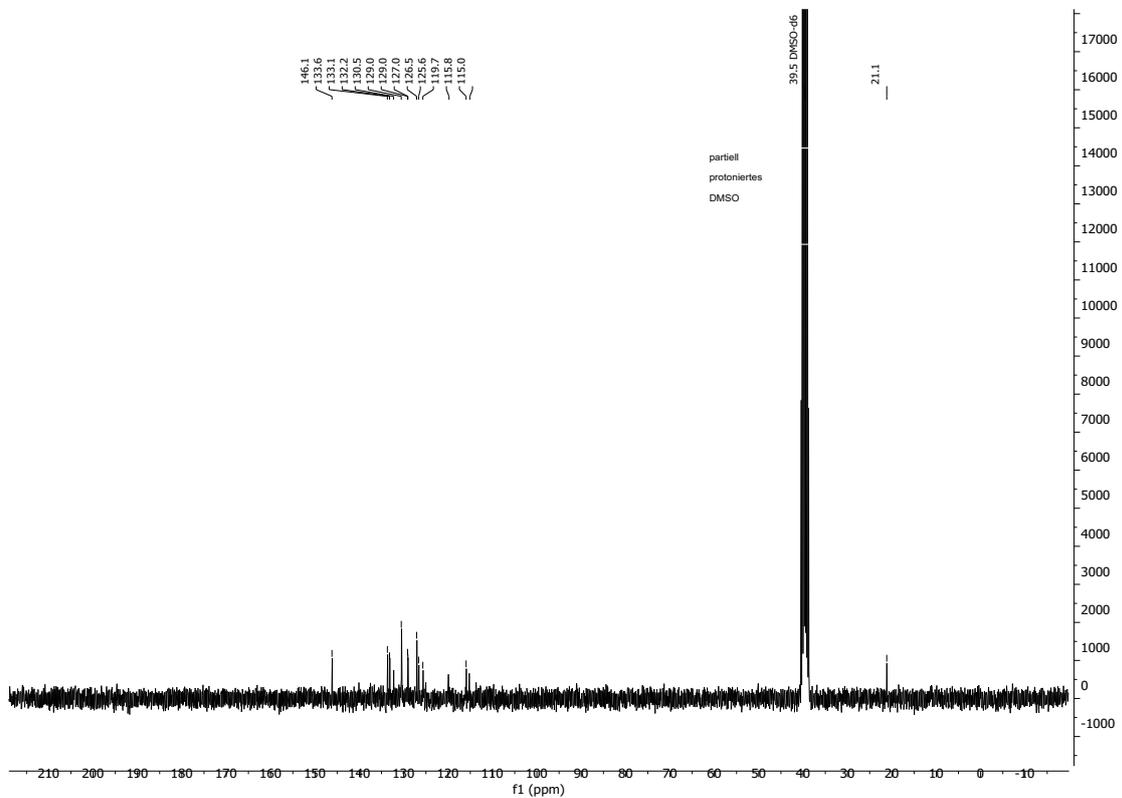


Abbildung 209: ¹³C-NMR-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

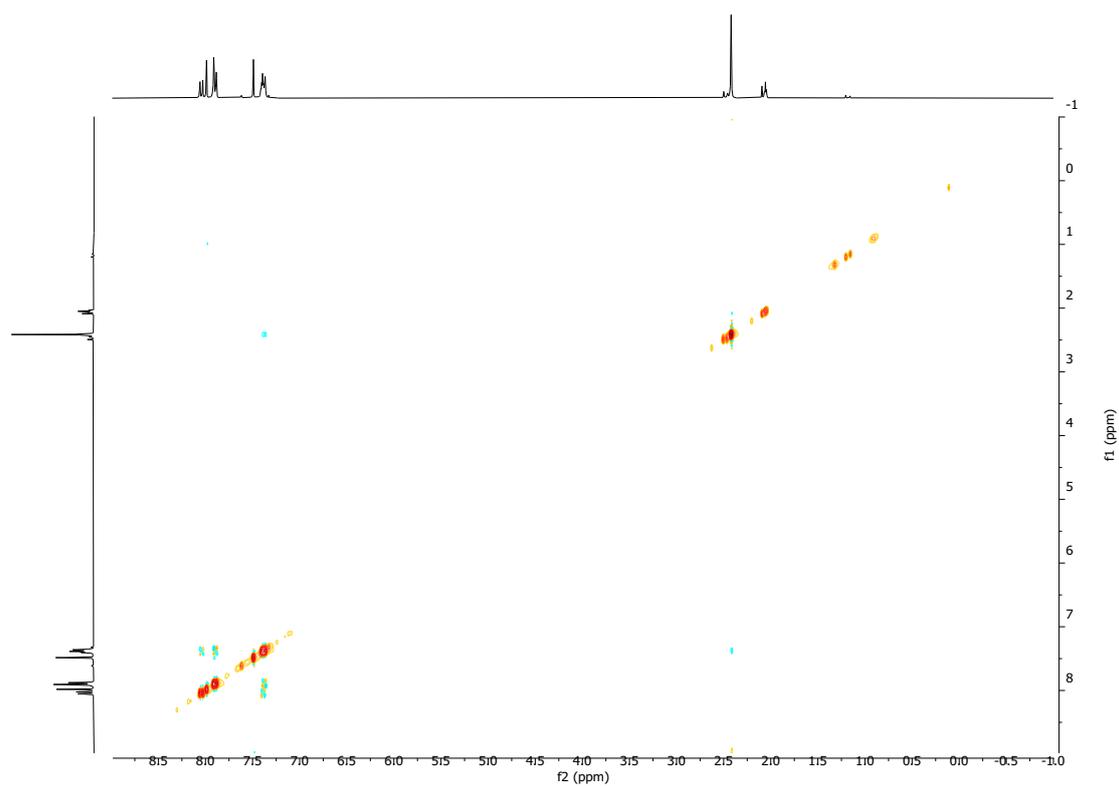


Abbildung 210: ^1H , ^1H -NOESY-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

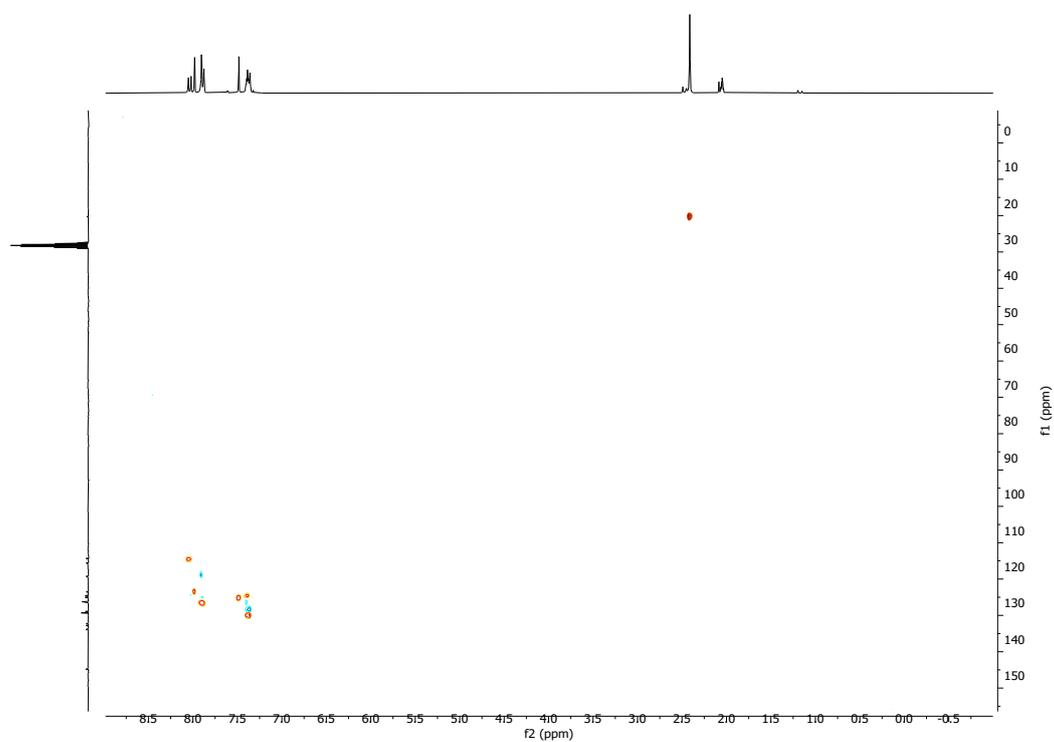


Abbildung 211: ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum von 2,5-Bis(5-chlor-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)thiophen (**21b**) (Aceton- d_6 , 300 MHz, 298 K).

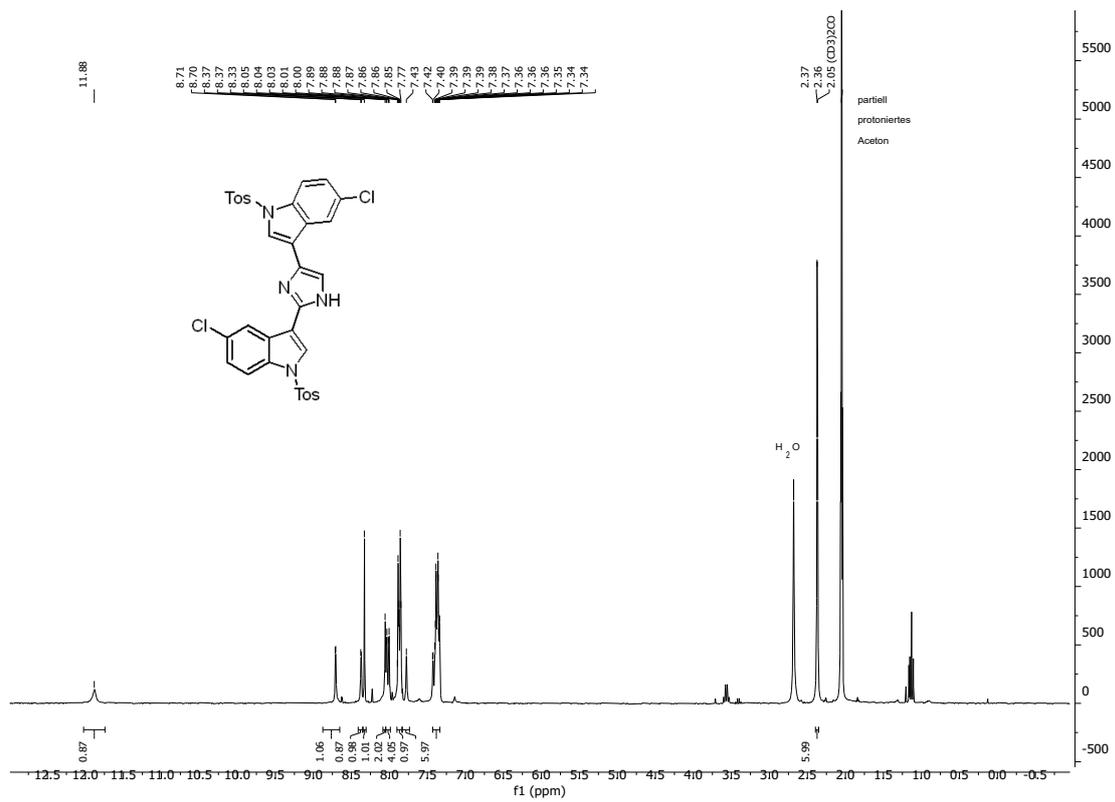


Abbildung 212: ¹H-NMR-Spektrum von 3,3'-(1H-imidazol-2,4-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (21c) (Aceton-d₆ + CS₂, 300 MHz, 298 K).

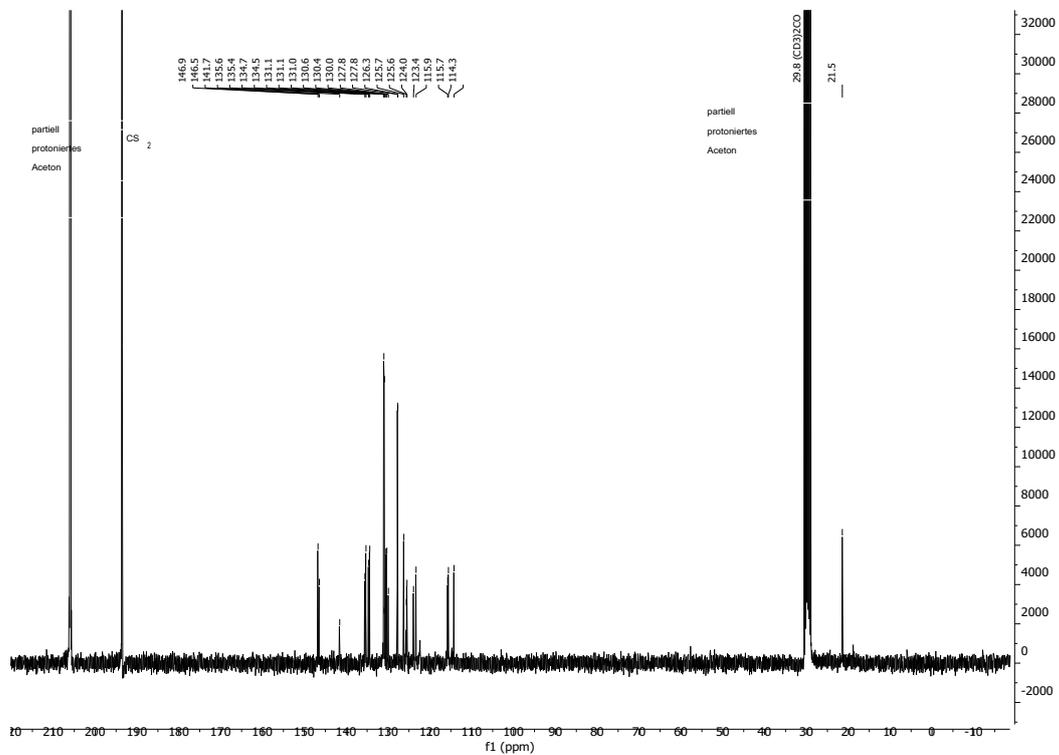


Abbildung 213: ¹³C-NMR-Spektrum von 3,3'-(1H-imidazol-2,4-diyl)bis(5-chloro-1-tosyl-1H-indol) (21c) (Aceton-d₆ + CS₂, 75 MHz, 298 K).

8.6 NMR-Spektren der Meridianine und Analoga 23

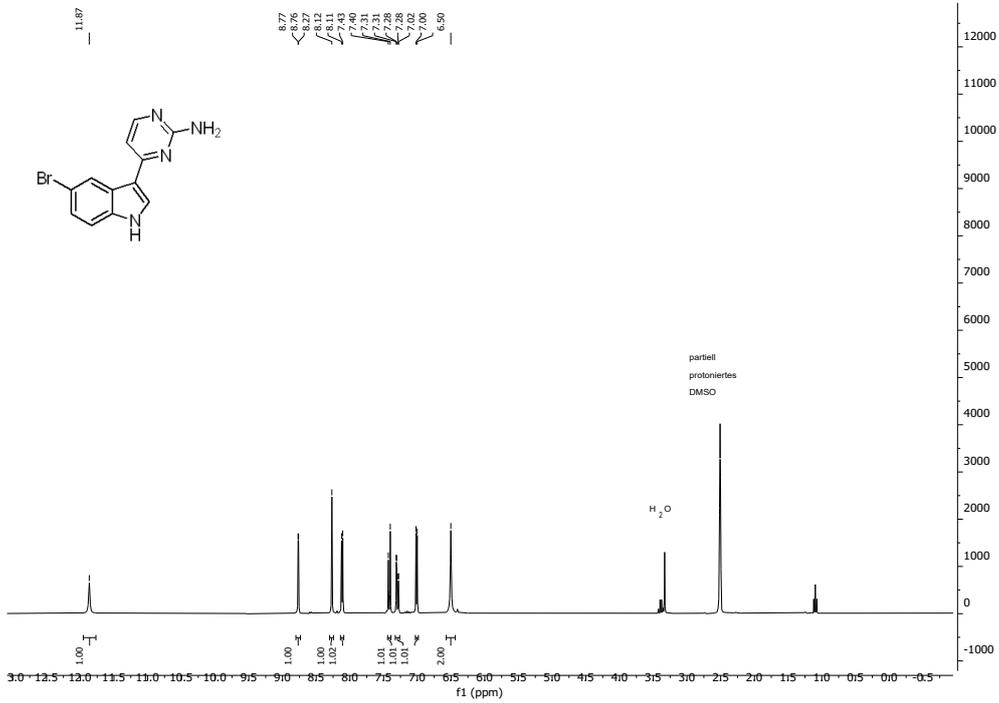


Abbildung 214: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (Meridianin C) (**23a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

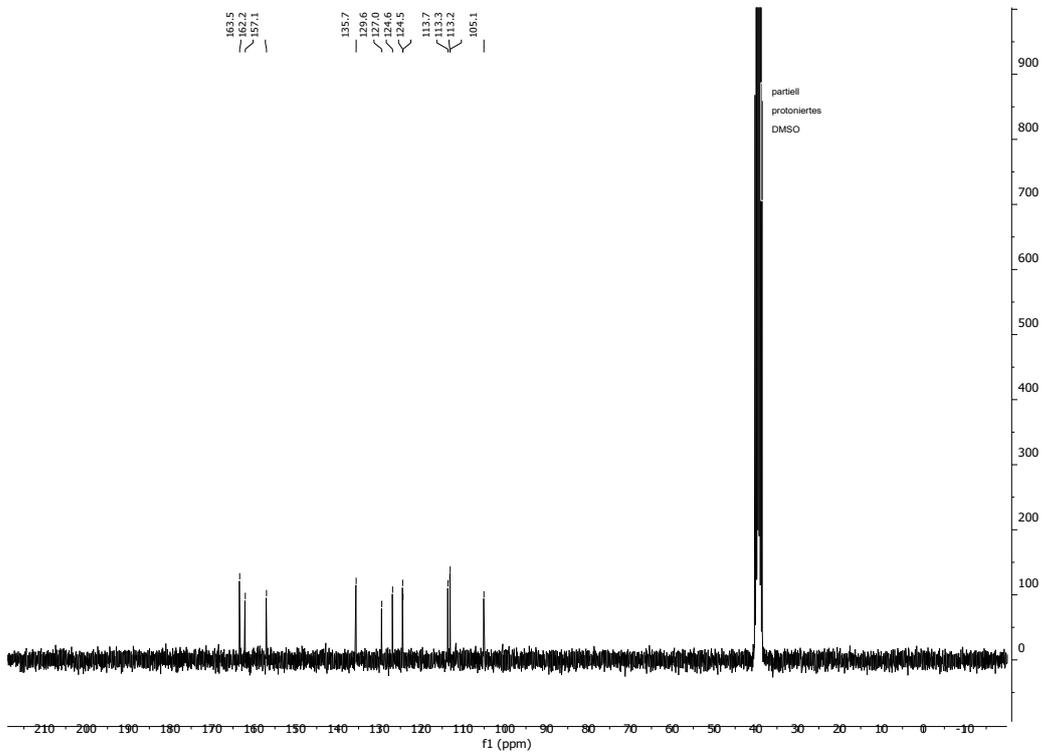


Abbildung 215: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (Meridianin C) (**23a**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

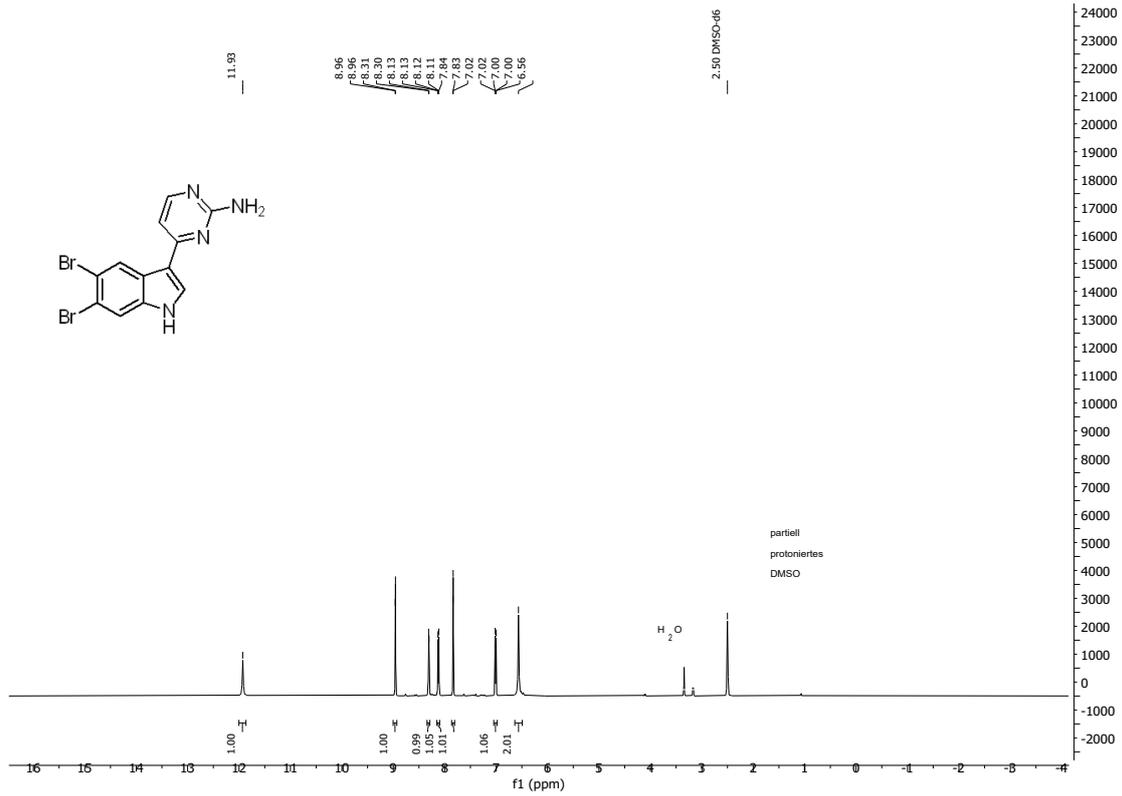


Abbildung 216: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(5,6-Dibrom-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (Meridianin F) (**23b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

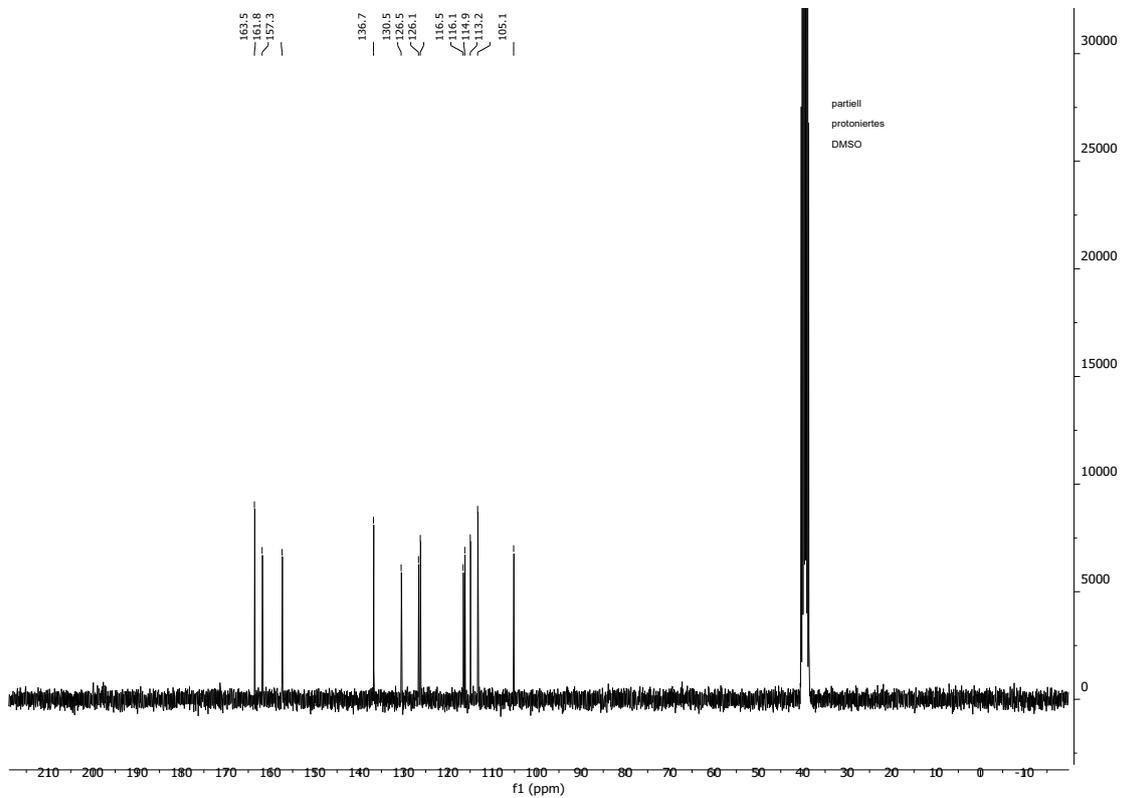


Abbildung 217: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(5,6-Dibrom-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (Meridianin F) (**23b**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

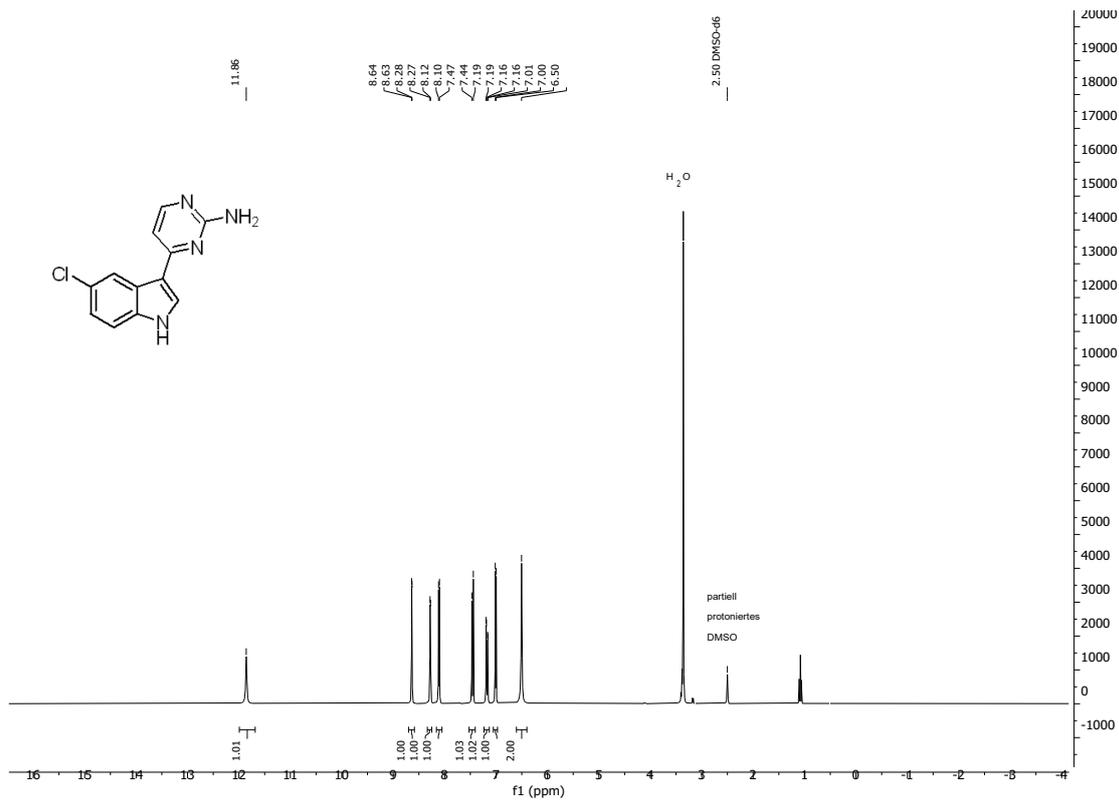


Abbildung 218: ¹H-NMR-Spektrum von 4-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

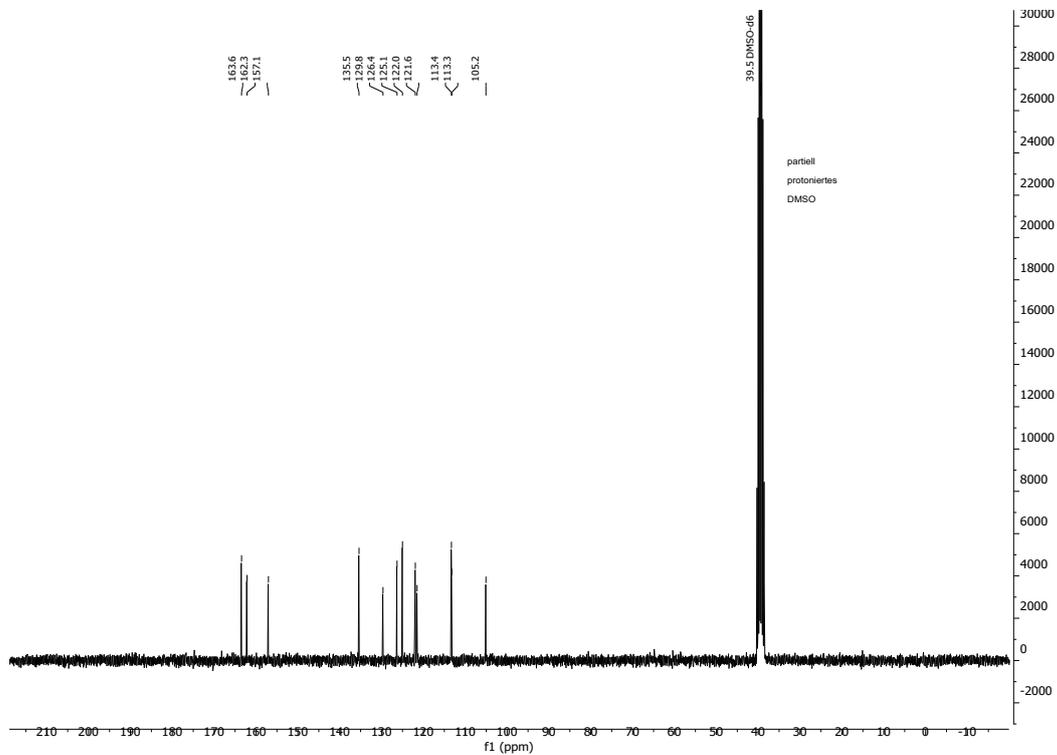


Abbildung 219: ¹³C-NMR-Spektrum von 4-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

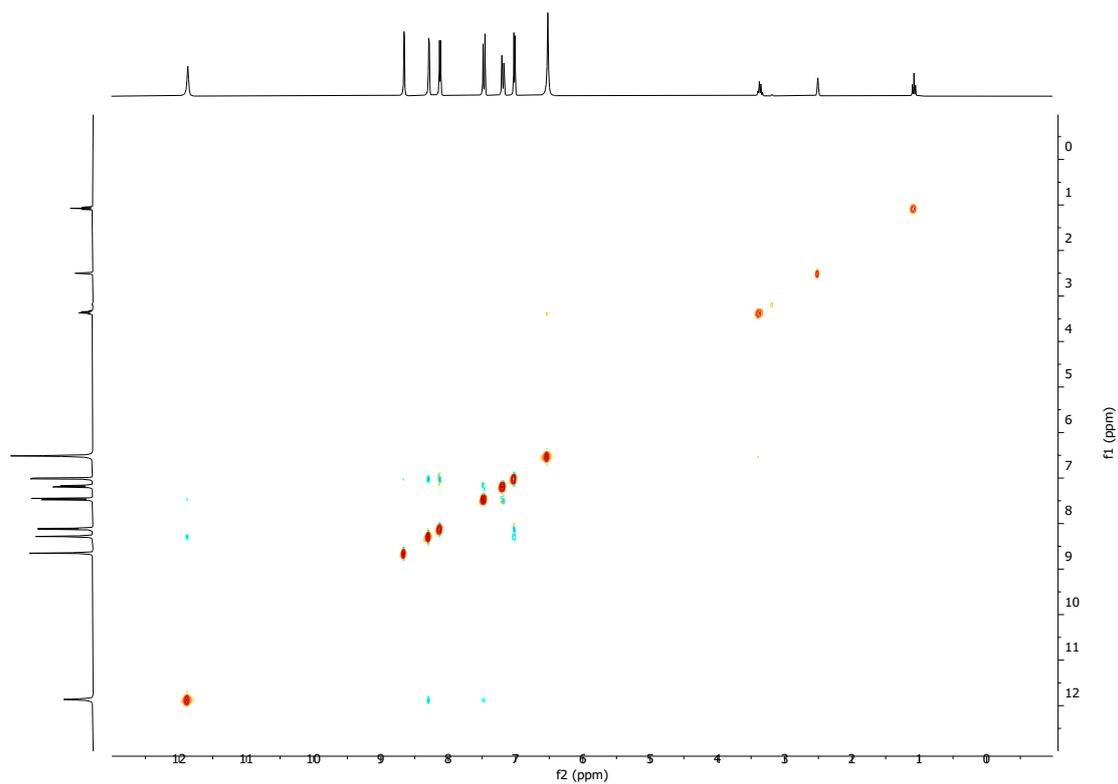


Abbildung 220: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

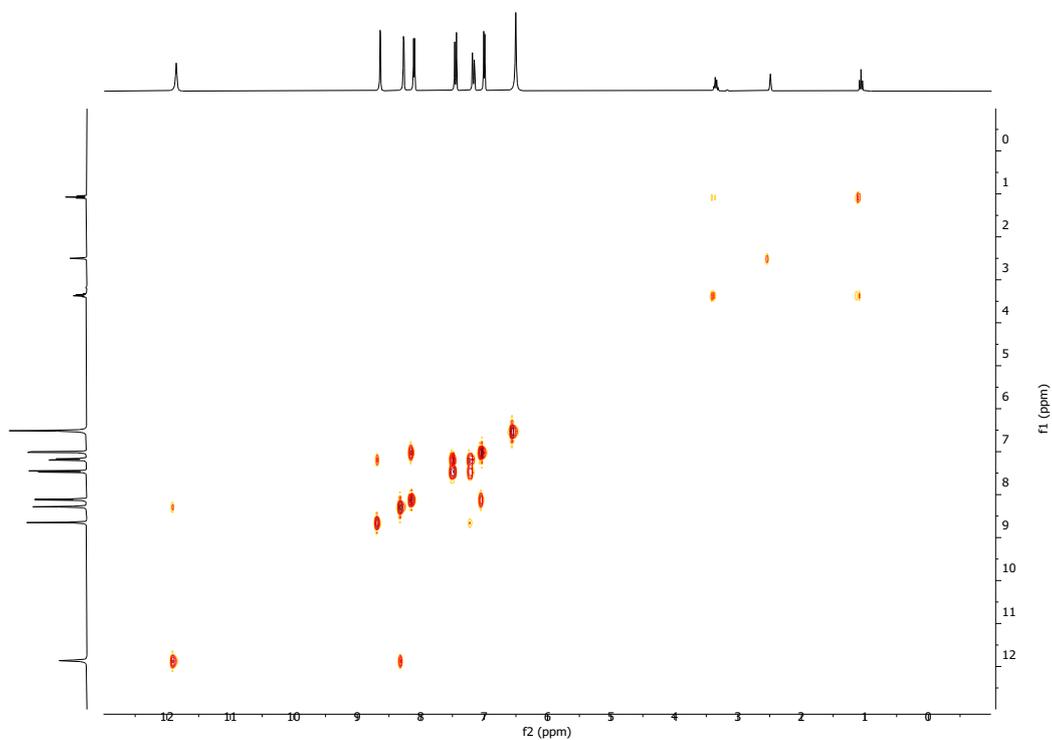


Abbildung 221: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

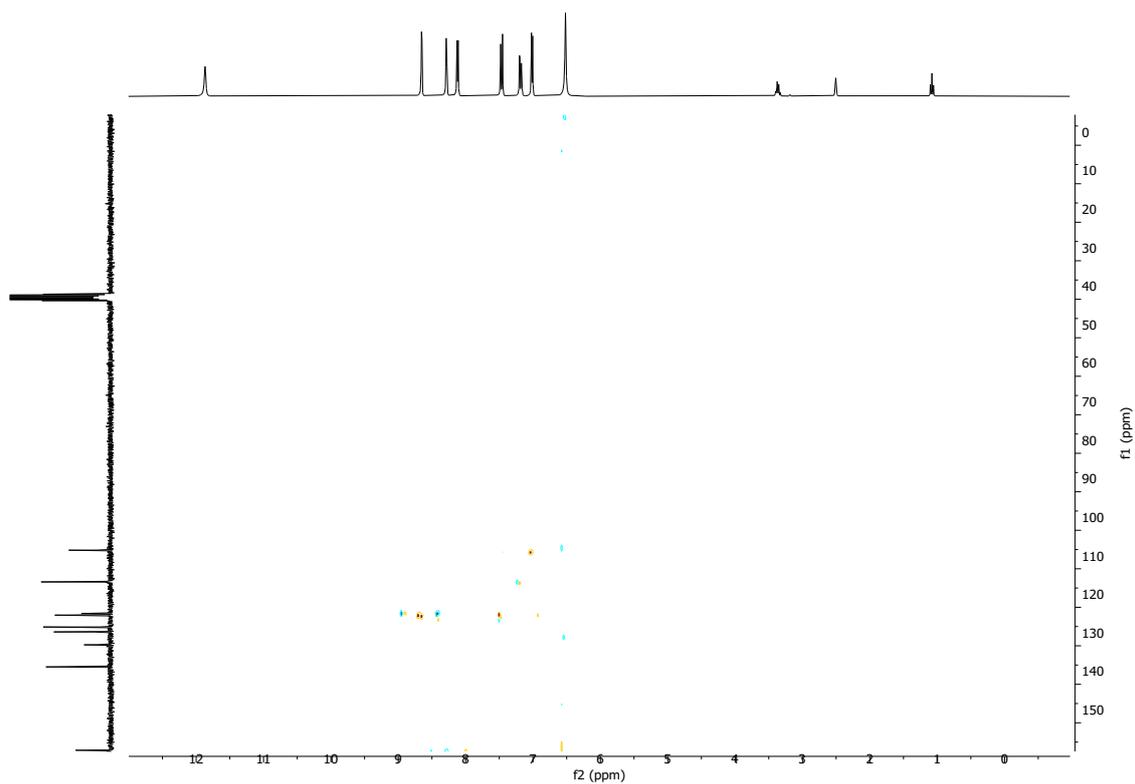


Abbildung 222: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

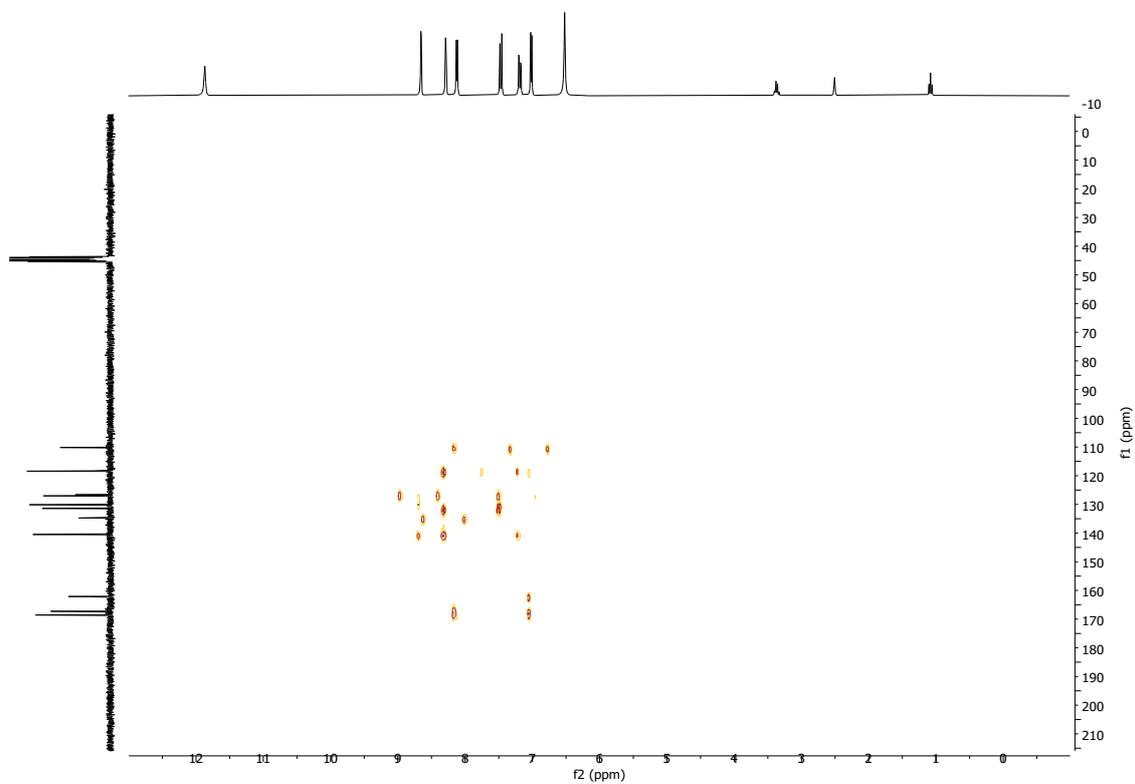


Abbildung 223: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum von 4-(5-Chlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**23c**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

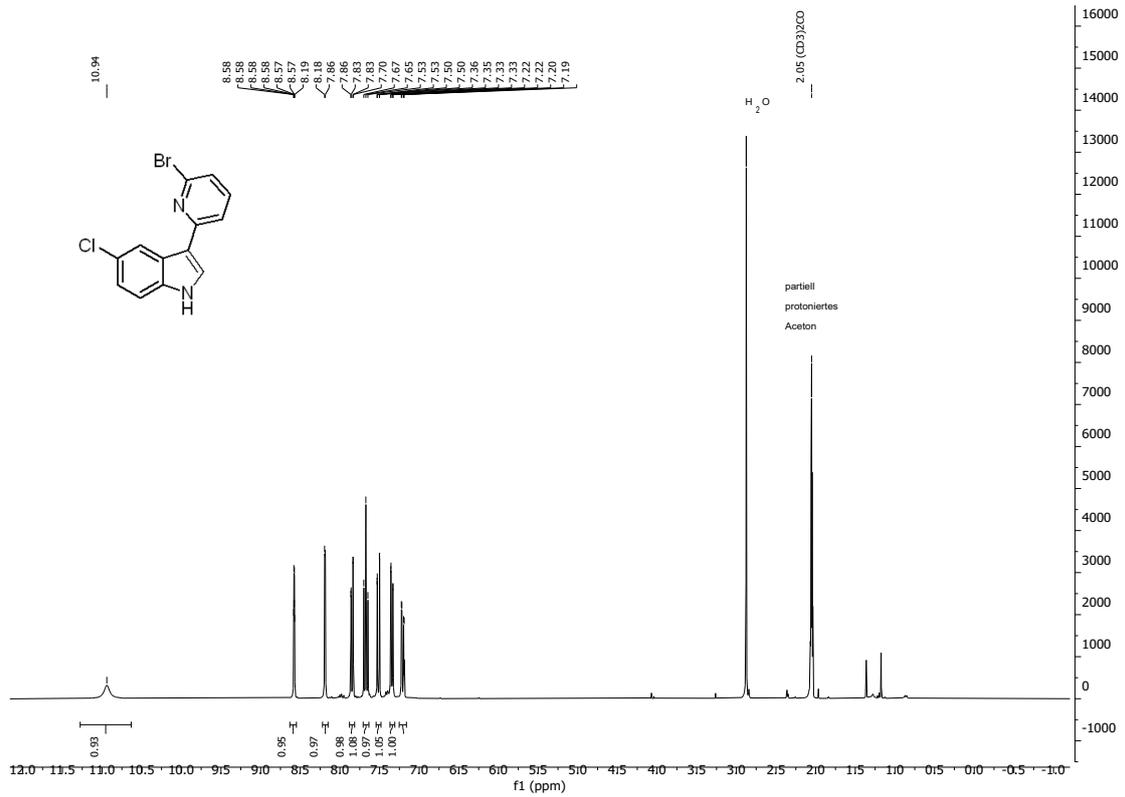


Abbildung 224: ¹H-NMR-Spektrum von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1H-indol (**23d**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

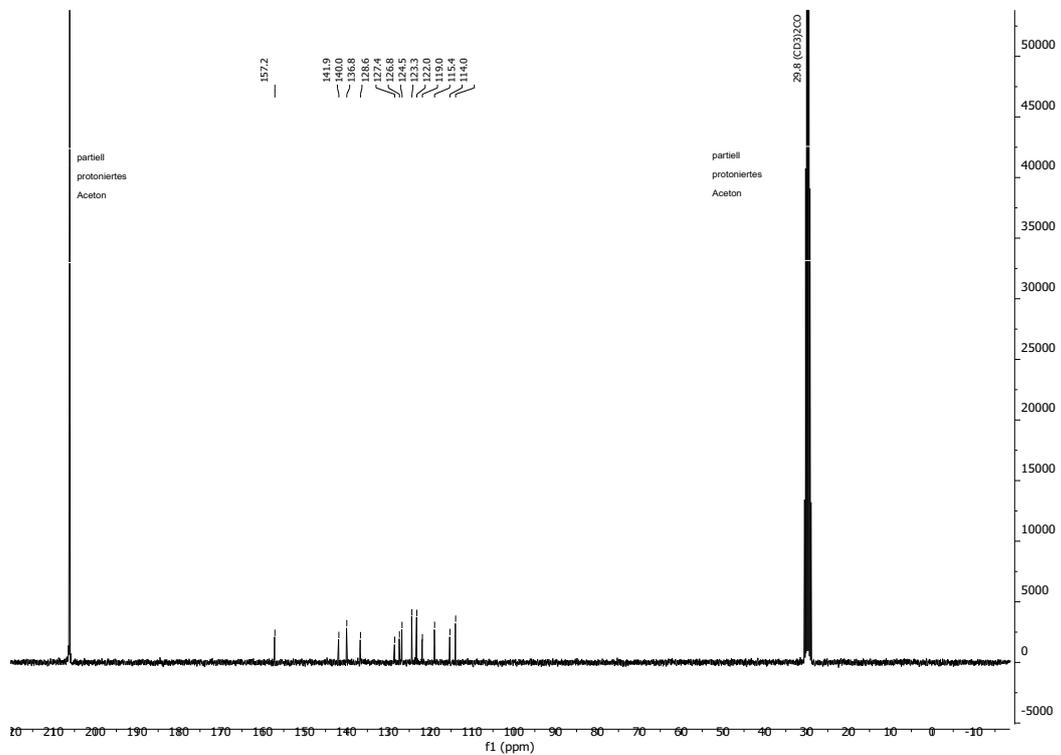


Abbildung 225: ¹³C-NMR-Spektrum von 3-(6-Brompyridin-2-yl)-5-chlor-1H-indol (**23d**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

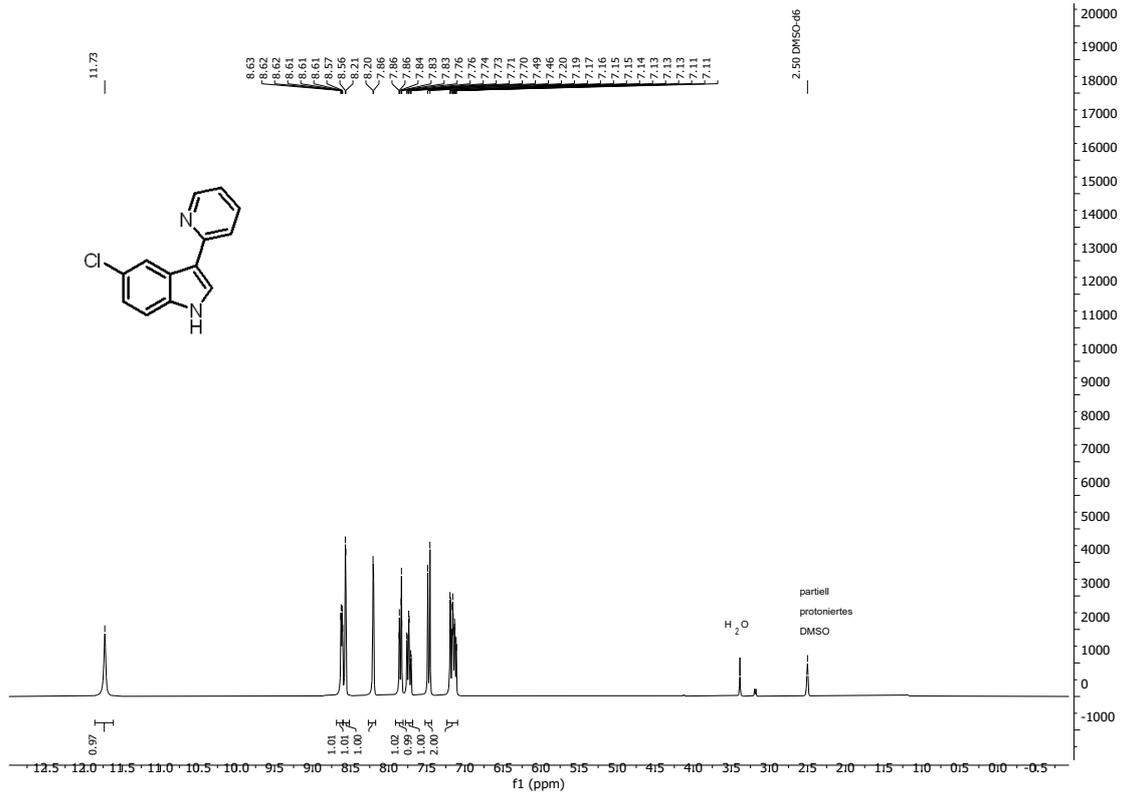


Abbildung 226: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1H-indol (**23e**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 300 MHz, 298 K).

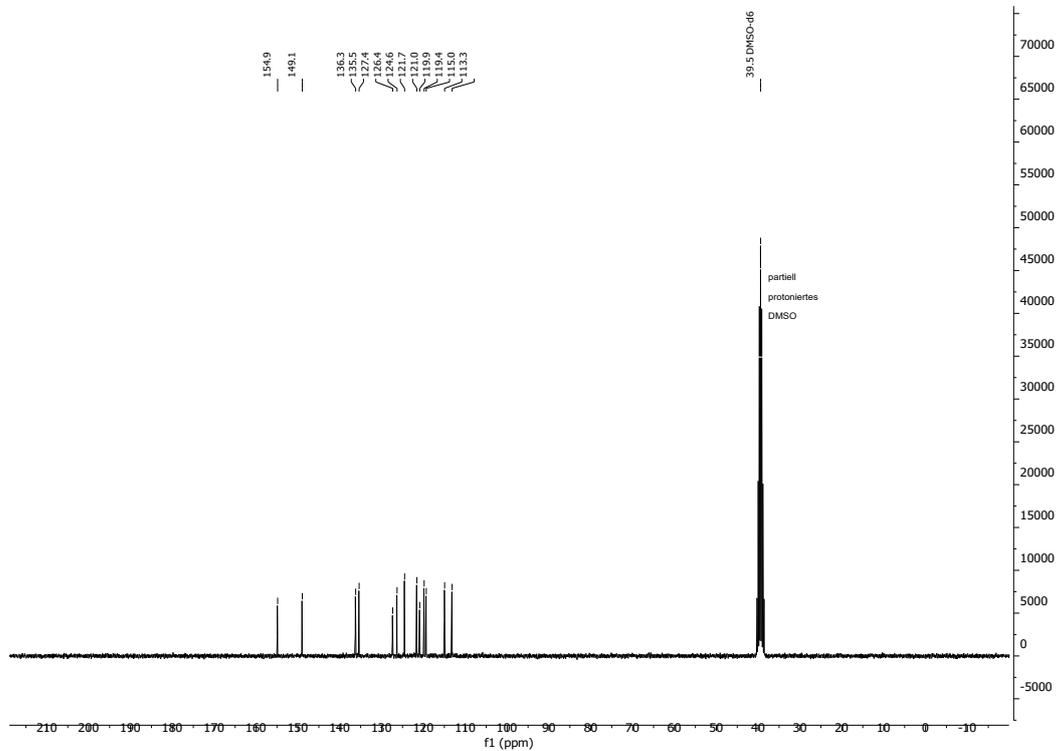


Abbildung 227: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1H-indol (**23e**) (Dimethylsulfoxid-d₆, 75 MHz, 298 K).

NMR-Spektren

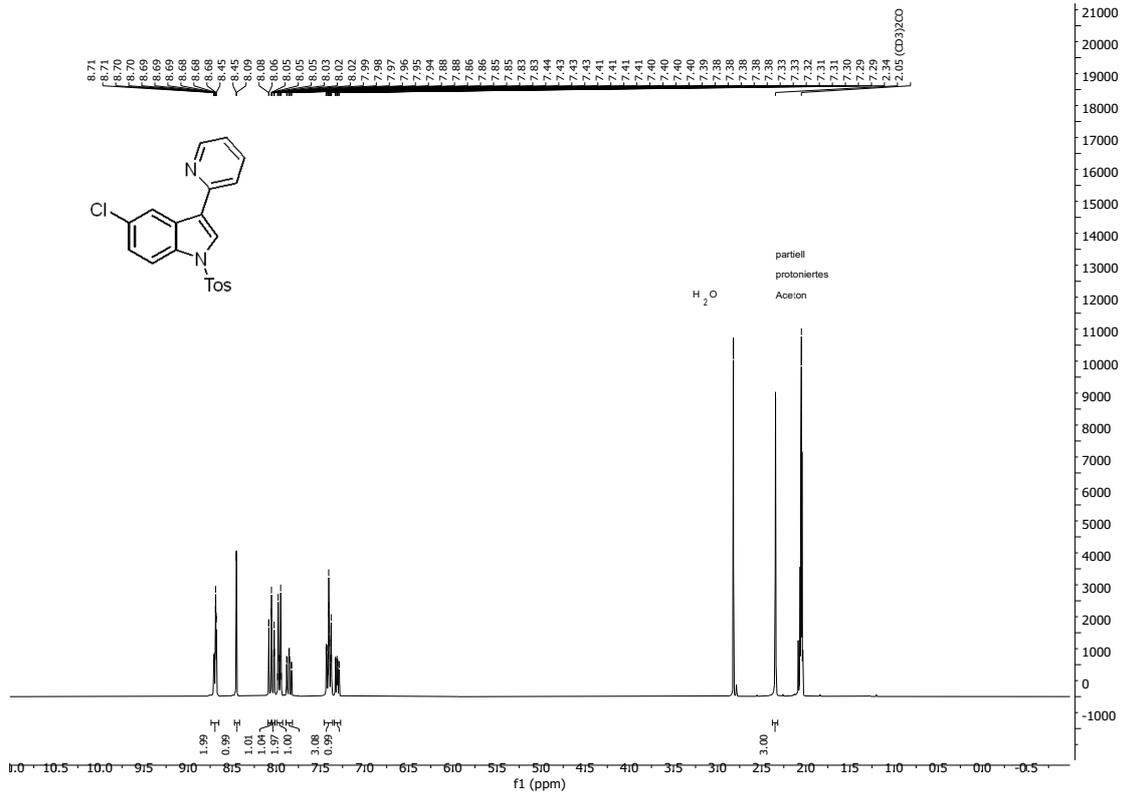


Abbildung 228: ¹H-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol (**24**) (Aceton-d₆, 300 MHz, 298 K).

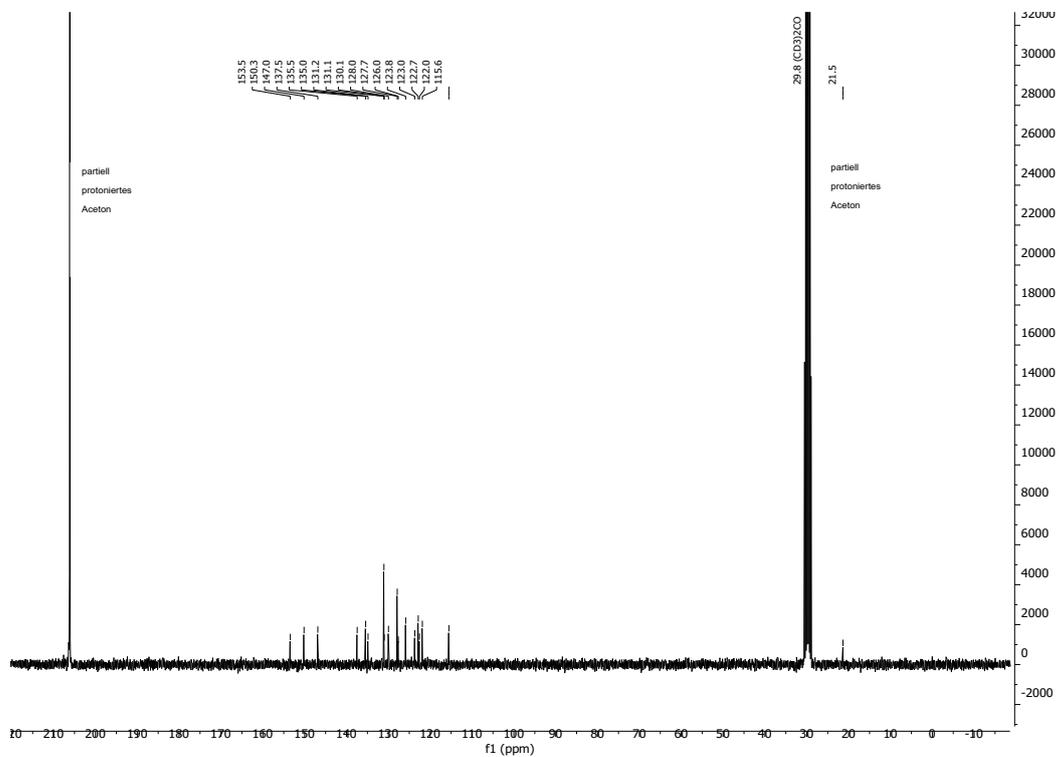


Abbildung 229: ¹³C-NMR-Spektrum von 5-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol (**24**) (Aceton-d₆, 75 MHz, 298 K).

8.7 NMR-Spektren der Seitenketten-funktionalisierten Bisindole 31

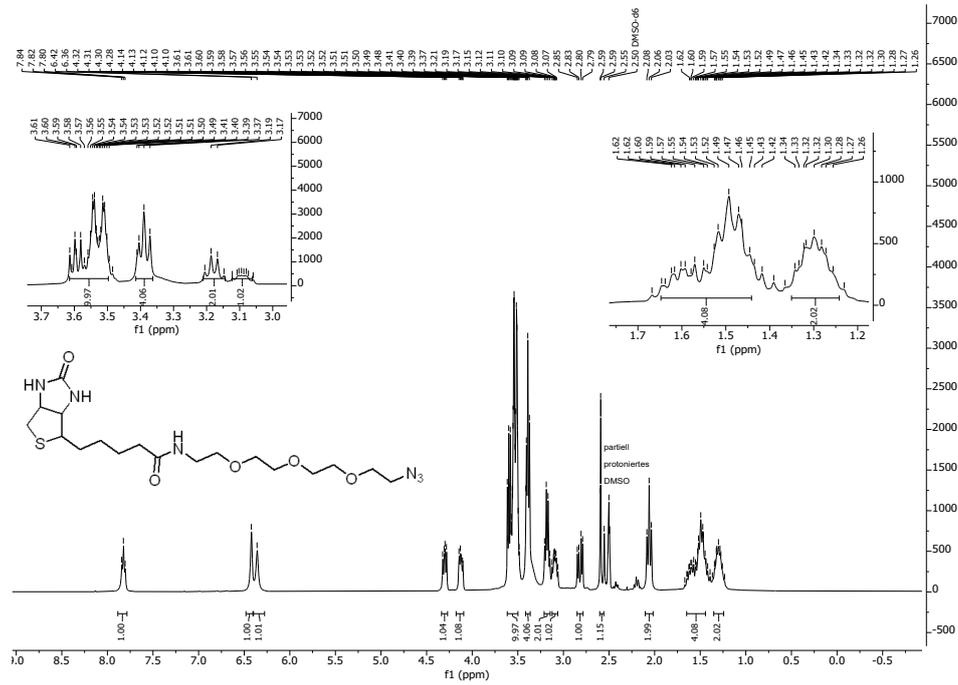


Abbildung 230: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**27a**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 300 MHz, 298 K).

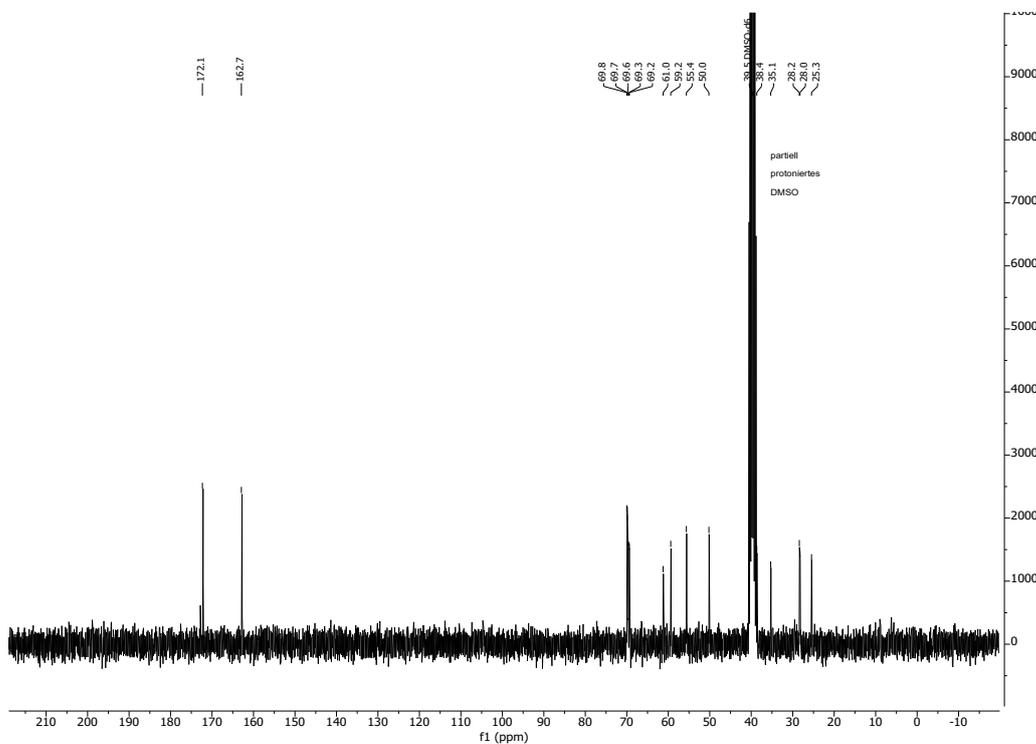


Abbildung 231: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von *N*-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**27a**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

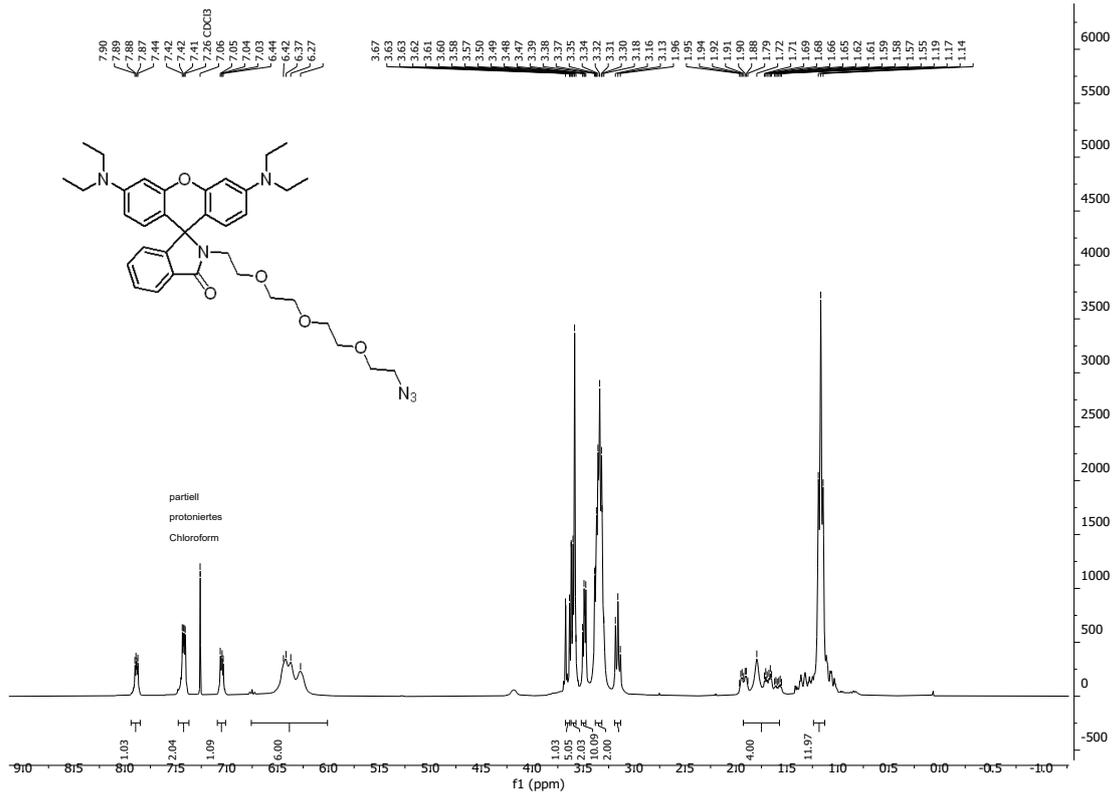


Abbildung 232: ¹H-NMR-Spektrum von 2-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)spiro[isindolin-1,9'-xanthen]-3-on (**27b**) (Chloroform-d, 300 MHz, 298 K).

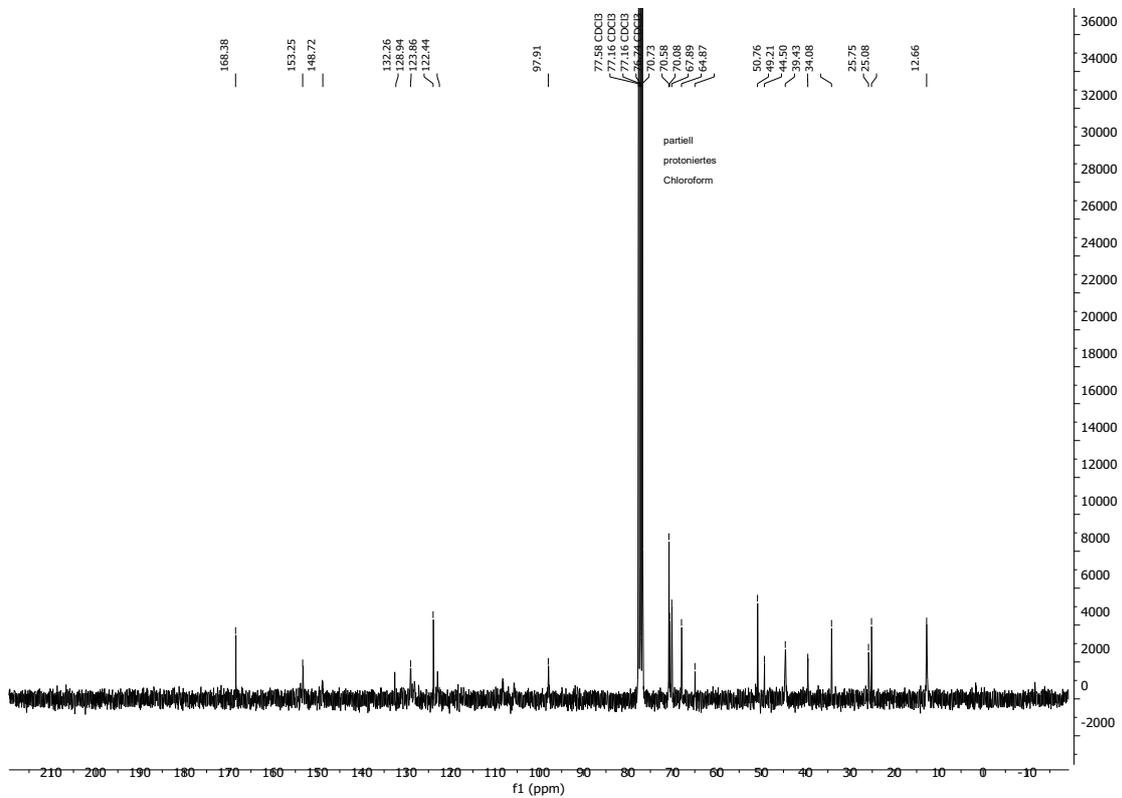


Abbildung 233: ¹³C-NMR-Spektrum von 2-(2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-3',6'-bis(diethylamino)spiro[isindolin-1,9'-xanthen]-3-on (**27b**) (Chloroform-d, 75 MHz, 298 K).

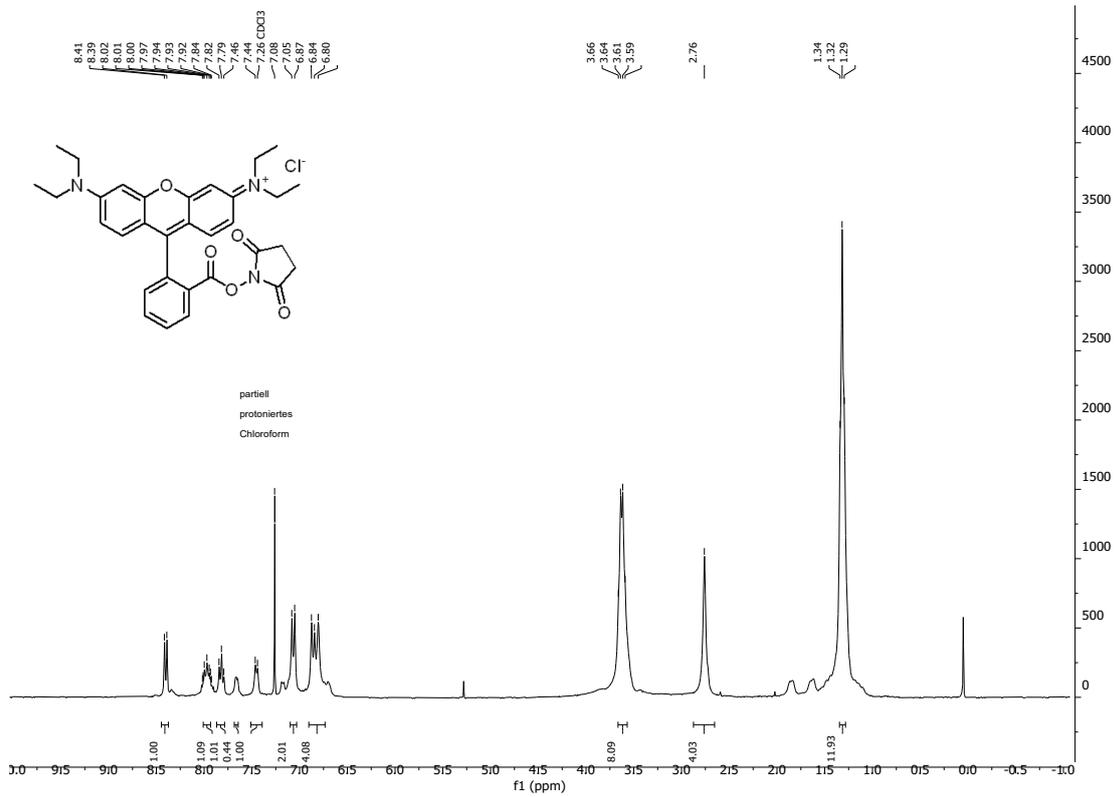


Abbildung 234: ¹H-NMR-Spektrum von *N*-(6-(Diethylamino)-9-(2-(((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)carbonyl)phenyl)-3*H*-xanthen-3-yliden)-*N*-ethylethanaminiumchlorid (**30**) (Chloroform-d, 300 MHz, 298 K).

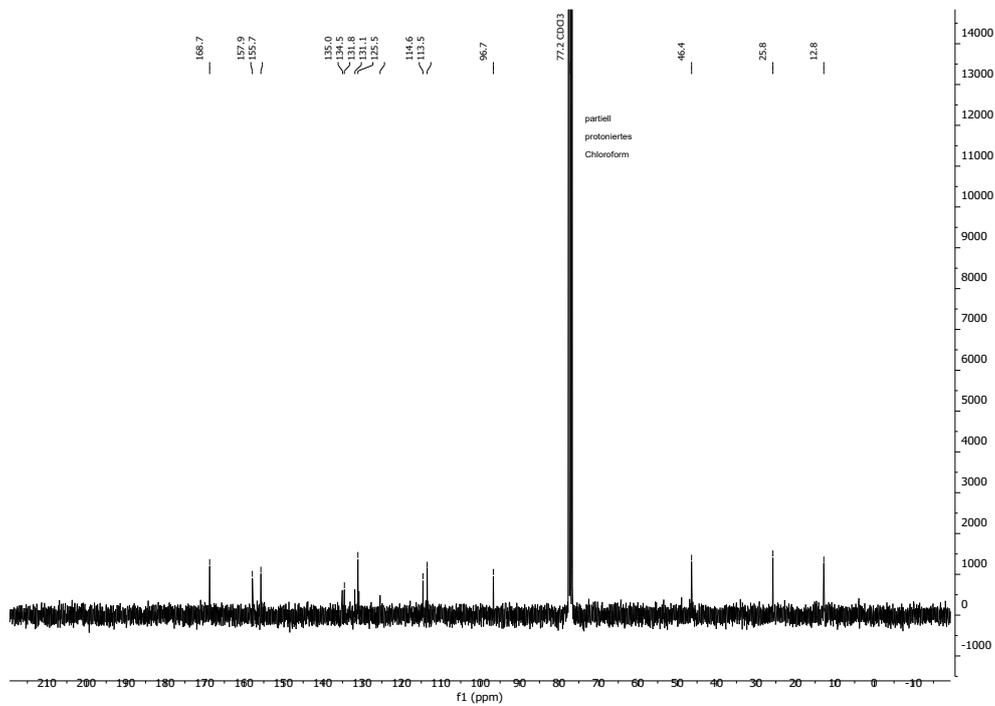


Abbildung 235: ¹³C-NMR-Spektrum von *N*-(6-(Diethylamino)-9-(2-(((2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy)carbonyl)phenyl)-3*H*-xanthen-3-yliden)-*N*-ethylethanaminiumchlorid (**30**) (Chloroform-d, 75 MHz, 298 K).

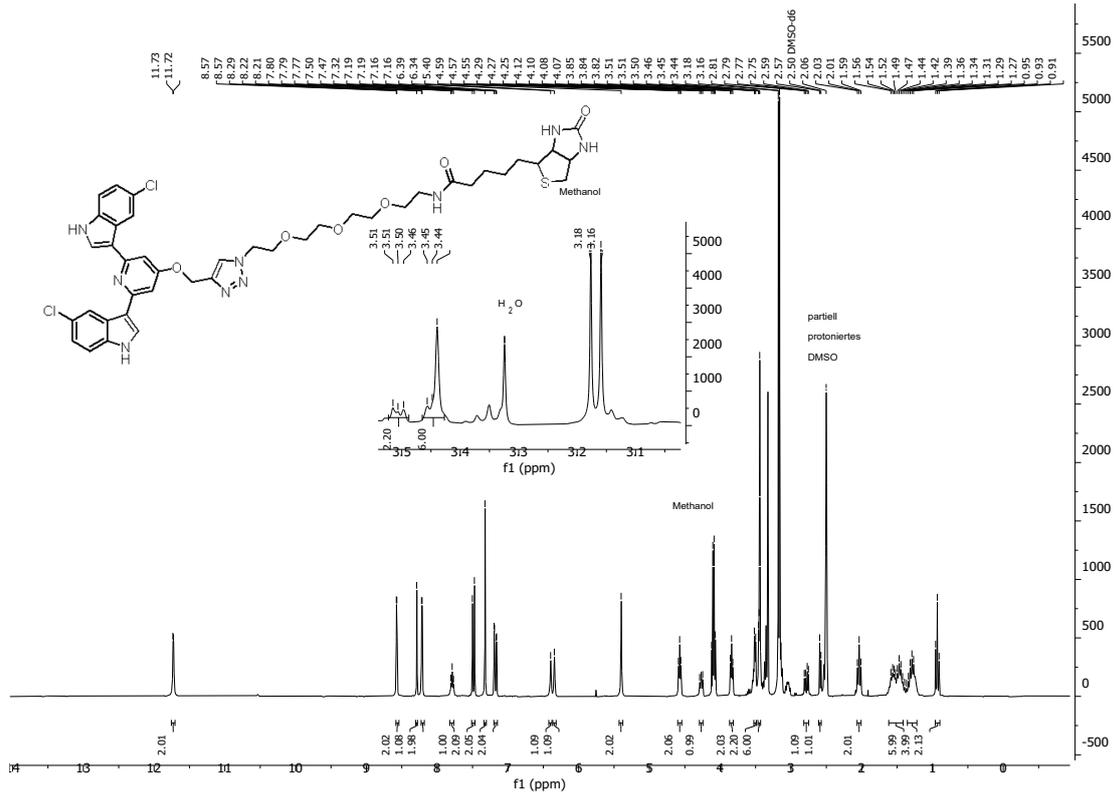


Abbildung 236: ¹H-NMR-Spektrum von *N*-(2-(2-(2-(2-(4-(((2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-(2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**31a**) (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 300 MHz, 298 K).

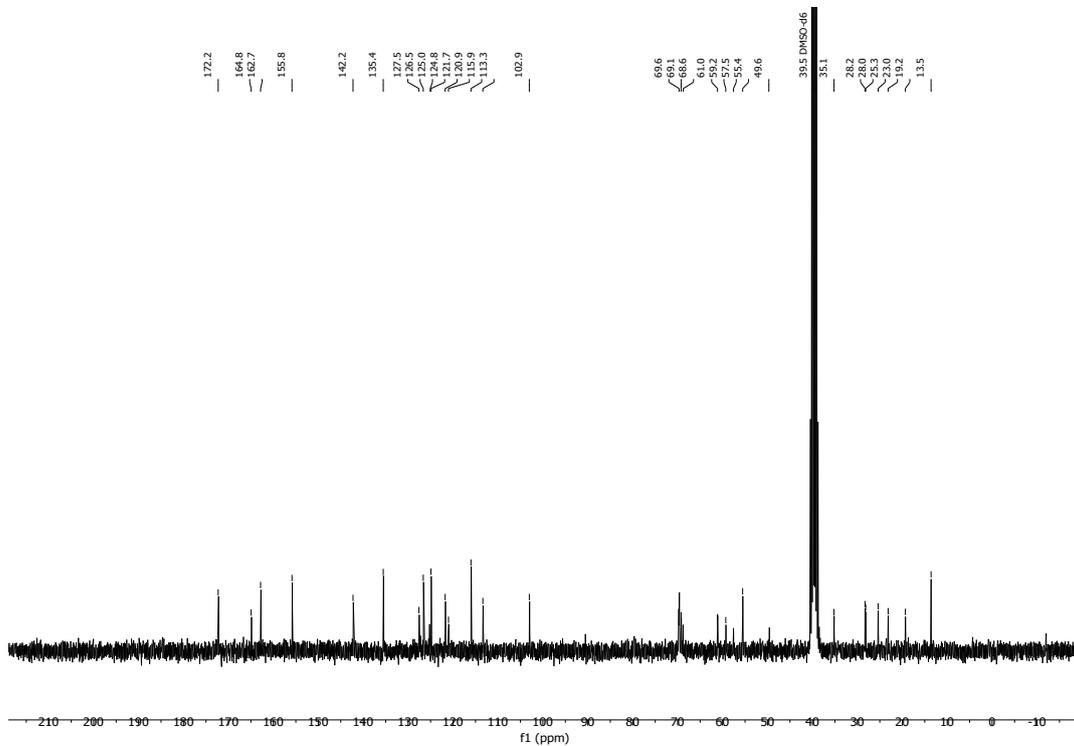


Abbildung 237: ¹³C-NMR-Spektrum von *N*-(2-(2-(2-(2-(4-(((2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)-5-(2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl)pentanamid (**31a**) (Dimethylsulfoxid-*d*₆, 75 MHz, 298 K).

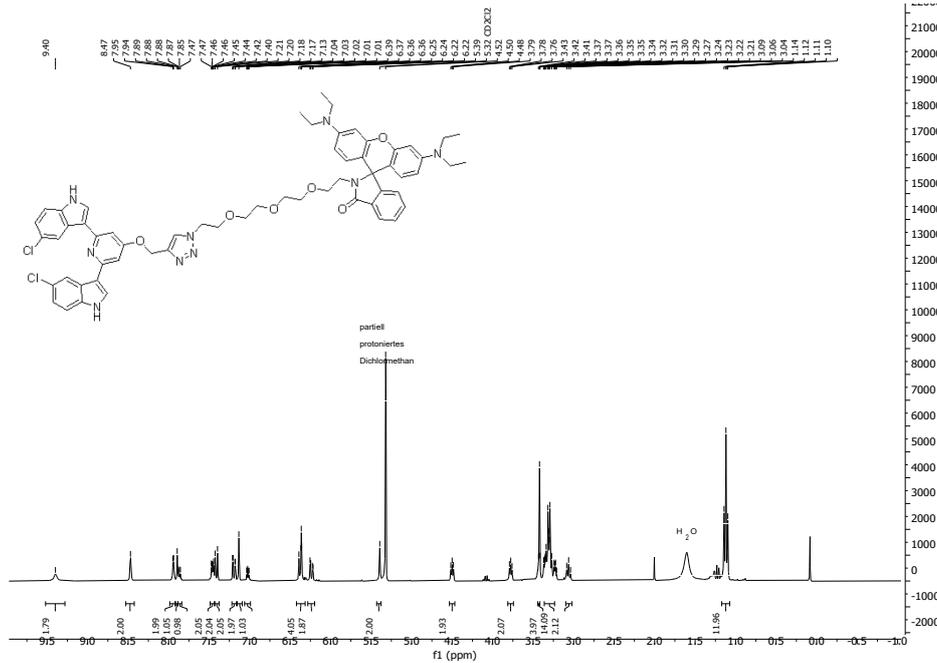


Abbildung 238: ^1H -NMR-Spektrum von *N*-(9-(2-((2-(2-(2-(4-(((2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamoyl)phenyl)-6-(diethylamino)-3*H*-xanthen-3-yliden)-*N*-ethylethanaminiumchlorid (**31b**) (Dichlormethan- d_2 , 300 MHz, 298 K).

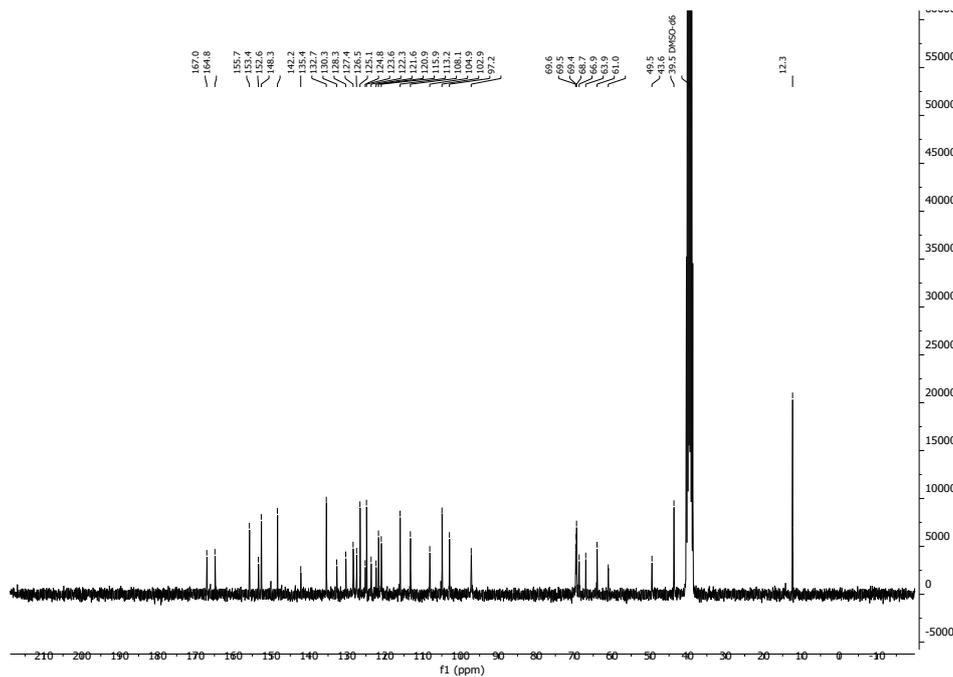


Abbildung 239: ^{13}C -NMR-Spektrum von *N*-(9-(2-((2-(2-(2-(4-(((2,6-Bis(5-chlor-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-yl)oxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)carbamoyl)phenyl)-6-(diethylamino)-3*H*-xanthen-3-yliden)-*N*-ethylethanaminiumchlorid (**31b**) (Dimethylsulfoxid- d_6 , 75 MHz, 298 K).

9 Literaturverzeichnis

- [1] J. E. Hansen, M. Sato, *Paleoclimate Implications for Human-Made Climate Change*, Ed.: A. Berger, F. Mesinger, D. Sijacki, Springer Vienna, Vienna, **2012**. DOI: 10.1007/978-3-7091-0973-1_2.
- [2] R. M. Beyer, A. Manica, C. Mora, *Shifts in global bat diversity suggest a possible role of climate change in the emergence of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2*, *Sci. Total Environ.* **2021**, 767, 145413. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145413.
- [3] R. Rupasinghe, B. B. Chomel, B. Martínez-López, *Climate change and zoonoses: A review of the current status, knowledge gaps, and future trends*, *Acta Trop.* **2022**, 226, 106225. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.106225.
- [4] M. Alexandridi, J. Mazej, E. Palermo, J. Hiscott, *The Coronavirus pandemic – 2022: Viruses, variants & vaccines*, *Cytokine & Growth Factor Reviews* **2022**, 63, 1-9. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.02.002.
- [5] A. Y. Hwang, J. G. Gums, *The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale*, *Biorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 6440-6445. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.04.027.
- [6] K. M. Overbye, J. F. Barrett, *Antibiotics: Where did we go wrong?*, *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 45-52. DOI: 10.1016/S1359-6446(04)03285-4.
- [7] J. W. Bennett, K.-T. Chung, in *Adv. Appl. Microbiol.*, Vol. 49 Academic Press, **2001**, pp. 163-184. DOI: 10.1016/S0065-2164(01)49013-7.
- [8] A. Fleming, *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929*, *Bull World Health Organ* **2001**, 79, 780-790.
- [9] Deutschlandfunk, *Der lange Weg zum Antibiotikum*, <https://www.deutschlandfunk.de/erste-penicillin-behandlung-vor-80-jahren-der-lange-weg-zum-100.html>, 28.09.2023, 19:53 Uhr.
- [10] J. M. Munita, C. A. Arias, in *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens* ASM Press, Washington, DC, **2016**, pp. 481-511. DOI: 10.1128/9781555819286.ch17.
- [11] S. Rachakonda, L. Cartee, *Challenges in Antimicrobial Drug Discovery and the Potential of Nucleoside Antibiotics*, *Curr Med Chem* **2004**, 11, 775-793. DOI: 10.2174/0929867043455774.
- [12] Tagesschau, *WHO besorgt über Antibiotika-Resistenzen*, <https://www.tagesschau.de/wissen/gesundheit/who-antibiotikaresistenzen-101.html>, 28.09.2023; 19:49 Uhr.

- [13] C. J. L. Murray, K. S. Ikuta, F. Sharara, L. Swetschinski, G. Robles Aguilar, A. Gray, C. Han, C. Bisignano, P. Rao, E. Wool, S. C. Johnson, A. J. Browne, M. G. Chipeta, F. Fell, S. Hackett, G. Haines-Woodhouse, B. H. Kashef Hamadani, E. A. P. Kumaran, B. McManigal, S. Achalapong, R. Agarwal, S. Akech, S. Albertson, J. Amuasi, J. Andrews, A. Aravkin, E. Ashley, F.-X. Babin, F. Bailey, S. Baker, B. Basnyat, A. Bekker, R. Bender, J. A. Berkley, A. Bethou, J. Bielicki, S. Boonkasidecha, J. Bukosia, C. Carvalheiro, C. Castañeda-Orjuela, V. Chansamouth, S. Chaurasia, S. Chiurchiù, F. Chowdhury, R. Clotaire Donatien, A. J. Cook, B. Cooper, T. R. Cressey, E. Criollo-Mora, M. Cunningham, S. Darboe, N. P. J. Day, M. De Luca, K. Dokova, A. Dramowski, S. J. Dunachie, T. Duong Bich, T. Eckmanns, D. Eibach, A. Emami, N. Feasey, N. Fisher-Pearson, K. Forrest, C. Garcia, D. Garrett, P. Gastmeier, A. Z. Giref, R. C. Greer, V. Gupta, S. Haller, A. Haselbeck, S. I. Hay, M. Holm, S. Hopkins, Y. Hsia, K. C. Iregbu, J. Jacobs, D. Jarovsky, F. Javanmardi, A. W. J. Jenney, M. Khorana, S. Khusuwan, N. Kissoon, E. Kobeissi, T. Kostyanev, F. Krapp, R. Krumkamp, A. Kumar, H. H. Kyu, C. Lim, K. Lim, D. Limmathurotsakul, M. J. Loftus, M. Lunn, J. Ma, A. Manoharan, F. Marks, J. May, M. Mayxay, N. Mturi, T. Munera-Huertas, P. Musicha, L. A. Musila, M. M. Mussi-Pinhata, R. N. Naidu, T. Nakamura, R. Nanavati, S. Nangia, P. Newton, C. Ngoun, A. Novotney, D. Nwakanma, C. W. Obiero, T. J. Ochoa, A. Olivas-Martinez, P. Olliaro, E. Ooko, E. Ortiz-Brizuela, P. Ounchanum, G. D. Pak, J. L. Paredes, A. Y. Peleg, C. Perrone, T. Phe, K. Phommasone, N. Plakkal, A. Ponce-de-Leon, M. Raad, T. Ramdin, S. Rattanavong, A. Riddell, T. Roberts, J. V. Robotham, A. Roca, V. D. Rosenthal, K. E. Rudd, N. Russell, H. S. Sader, W. Saengchan, J. Schnall, J. A. G. Scott, S. Seekaew, M. Sharland, M. Shivamallappa, J. Sifuentes-Osornio, A. J. Simpson, N. Steenkeste, A. J. Stewardson, T. Stoeva, N. Tasak, A. Thaiprakong, G. Thwaites, C. Tigoï, C. Turner, P. Turner, H. R. van Doorn, S. Velaphi, A. Vongpradith, M. Vongsouvath, H. Vu, T. Walsh, J. L. Walson, S. Waner, T. Wangrangsimaikul, P. Wannapinij, T. Wozniak, T. E. M. W. Young Sharma, K. C. Yu, P. Zheng, B. Sartorius, A. D. Lopez, A. Stergachis, C. Moore, C. Dolecek, M. Naghavi, *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, *Lancet* **2022**, 399, 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [14] *Antimicrobial Resistance Collaborators, Antimikrobielle Resistenzen: Krankheitslast in G7-Staaten und weltweit EIN DRINGENDER AUFRUF ZUM HANDELN*, **2022**. DOI: 10.25646/10217.
- [15] J. Littmann, A. Buyx, O. Cars, *Antibiotic resistance: An ethical challenge*, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2015**, 46, 359-361. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.06.010.
- [16] M. S. Morehead, C. Scarbrough, *Emergence of Global Antibiotic Resistance, Primary Care: Clinics in Office Practice* **2018**, 45, 467-484. DOI: 10.1016/j.pop.2018.05.006.

- [17] E. Camprubí, J. W. de Leeuw, C. H. House, F. Raulin, M. J. Russell, A. Spang, M. R. Tirumalai, F. Westall, *The Emergence of Life*, *Space Sci. Rev.* **2019**, *215*, 56. DOI: 10.1007/s11214-019-0624-8.
- [18] P. H. B. França, D. P. Barbosa, D. L. da Silva, Ê. A. N. Ribeiro, A. E. G. Santana, B. V. O. Santos, J. M. Barbosa-Filho, J. S. S. Quintans, R. S. S. Barreto, L. J. Quintans-Júnior, J. X. d. Araújo-Júnior, *Indole Alkaloids from Marine Sources as Potential Leads against Infectious Diseases*, *Biomed Res. Int.* **2014**, *2014*, 375423. DOI: 10.1155/2014/375423.
- [19] G. M. König, A. D. Wright, O. Sticher, C. K. Angerhofer, J. M. Pezzuto, *Biological Activities of Selected Marine Natural Products*, *Planta Med.* **1994**, *60*, 532-537. DOI: 10.1055/s-2006-959565.
- [20] M. Grigalunas, S. Brakmann, H. Waldmann, *Chemical Evolution of Natural Product Structure*, *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144*, 3314-3329. DOI: 10.1021/jacs.1c11270.
- [21] A. G. Atanasov, S. B. Zotchev, V. M. Dirsch, I. E. Orhan, M. Banach, J. M. Rollinger, D. Barreca, W. Weckwerth, R. Bauer, E. A. Bayer, M. Majeed, A. Bishayee, V. Bochkov, G. K. Bonn, N. Braidly, F. Bucar, A. Cifuentes, G. D'Onofrio, M. Bodkin, M. Diederich, A. T. Dinkova-Kostova, T. Efferth, K. El Bairi, N. Arkells, T.-P. Fan, B. L. Fiebich, M. Freissmuth, M. I. Georgiev, S. Gibbons, K. M. Godfrey, C. W. Gruber, J. Heer, L. A. Huber, E. Ibanez, A. Kijjoo, A. K. Kiss, A. Lu, F. A. Macias, M. J. S. Miller, A. Mocan, R. Müller, F. Nicoletti, G. Perry, V. Pittalà, L. Rastrelli, M. Ristow, G. L. Russo, A. S. Silva, D. Schuster, H. Sheridan, K. Skalicka-Woźniak, L. Skaltsounis, E. Sobarzo-Sánchez, D. S. Bredt, H. Stuppner, A. Sureda, N. T. Tzvetkov, R. A. Vacca, B. B. Aggarwal, M. Battino, F. Giampieri, M. Wink, J.-L. Wolfender, J. Xiao, A. W. K. Yeung, G. Lizard, M. A. Popp, M. Heinrich, I. Berindan-Neagoie, M. Stadler, M. Daglia, R. Verpoorte, C. T. Supuran, T. the International Natural Product Sciences, *Natural products in drug discovery: advances and opportunities*, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2021**, *20*, 200-216. DOI: 10.1038/s41573-020-00114-z.
- [22] C. R. Pye, M. J. Bertin, R. S. Lokey, W. H. Gerwick, R. G. Linington, *Retrospective analysis of natural products provides insights for future discovery trends*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, 5601-5606. DOI: doi:10.1073/pnas.1614680114.
- [23] D. J. Newman, G. M. Cragg, *Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019*, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
- [24] C. Veeresham, *Natural products derived from plants as a source of drugs*, *J Adv Pharm Technol Res* **2012**, *3*, 200-201. DOI: 10.4103/2231-4040.104709.

- [25] A. Baeyer, C. A. Knop, *Mittheilungen aus dem organischen Laboratorium der Gewerbe-Academie in Berlin. I. Untersuchungen über die Gruppe des Indigblau's*, *Liebigs Ann.* **1866**, *140*, 1-38. DOI: 10.1002/jlac.18661400102.
- [26] L. H. David, *PROGRESS IN THE FISCHER INDOLE REACTION. A REVIEW*, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607-632. DOI: 10.1080/00304949309356257.
- [27] G. Collin, H. Höke, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2012**. DOI: 10.1002/14356007.a14_167.
- [28] W. G. Gordon, *Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075. DOI: 10.1039/a909834h.
- [29] 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. DOI: 10.3390/molecules18066620.
- [30] L. H. Zhu, C. Chen, H. Wang, W. C. Ye, G. X. Zhou, *Indole Alkaloids from *Alocasia macrorrhiza**, *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **2012**, *60*, 670-673. DOI: 10.1248/cpb.60.670.
- [31] J. A. Homer, J. Sperry, *Mushroom-Derived Indole Alkaloids*, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2178-2187. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b00390.
- [32] 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. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)90065-1.
- [33] Y.-J. Lee, D.-G. Lee, H. S. Rho, V. B. Krasokhin, H. J. Shin, J. S. Lee, H.-S. Lee, *Cytotoxic 5-Hydroxyindole Alkaloids from the Marine Sponge *Scalarispongia* sp.*, *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1400-1404. DOI: 10.1002/jhet.1599.
- [34] S. M. Umer, M. Solangi, K. M. Khan, R. S. Z. Saleem, *Indole-Containing Natural Products 2019 - 2022: Isolations, Reappraisals, Syntheses, and Biological Activities*, *Molecules* **2022**, *27*, 7586. DOI: 10.3390/molecules27217586.
- [35] D. C. Holland, A. R. Carroll, *Marine indole alkaloid diversity and bioactivity. What do we know and what are we missing?*, *Nat. Prod. Rep.* **2023**. DOI: 10.1039/D2NP00085G.
- [36] Y. Ban, Y. Murakami, Y. Iwasawa, M. Tsuchiya, N. Takano, *Indole alkaloids in medicine*, *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 231-308. DOI: 10.1002/med.2610080205.
- [37] U. R. Abdelmohsen, S. Balasubramanian, T. A. Oelschlaeger, T. Grkovic, N. B. Pham, R. J. Quinn, U. Hentschel, *Potential of marine natural products against drug-resistant fungal, viral, and parasitic infections*, *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, e30-e41. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30323-1.

- [38] N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Alkaloids from the antarctic sponge Kirkpatrickia variolosa.: Part 1: Variolin b, a new antitumour and antiviral compound*, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987-3992. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)89673-3.
- [39] L. H. Franco, E. B. d. K. Joffé, L. Puricelli, M. Tatian, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *Indole Alkaloids from the Tunicate Aplidium meridianum*, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1130-1132. DOI: 10.1021/np970493u.
- [40] Y. Hu, S. Chen, F. Yang, S. Dong, *Marine Indole Alkaloids—Isolation, Structure and Bioactivities*, *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 658. DOI: 10.3390/md19120658
- [41] E. Freidank-Mueschenborn, A. W. Fox, *Resolution of Concentration–Response Differences in Onset of Effect Between Subcutaneous and Oral Sumatriptan, Headache* **2005**, *45*, 632-637. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05129a.x.
- [42] P. W. Moore, J. J. Rasimas, J. W. Donovan, *Physostigmine is the Antidote for Anticholinergic Syndrome*, *J. Med. Toxicol.* **2015**, *11*, 159-160. DOI: 10.1007/s13181-014-0442-z.
- [43] J. A. Generali, D. J. Cada, *Ondansetron: Postanesthetic Shivering*, *Hosp. Pharm.* **2009**, *44*, 670-671. DOI: 10.1310/hpj4408-670.
- [44] M. Lahlou, *The Success of Natural Products in Drug Discovery*, *Pharm. Pharmacol.* **2013**, *Vol.04No.03*, 15. DOI: 10.4236/pp.2013.43A003.
- [45] B. H. James, *Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions*, *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 5784-5800. DOI: 10.1021/ja00853a023.
- [46] T. Gaich, P. S. Baran, *Aiming for the Ideal Synthesis*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673. DOI: 10.1021/jo1006812.
- [47] T. J. J. Müller, *Multicomponent reactions*, *Beilstein J Org Chem* **2011**, *7*, 960-961. DOI: 10.3762/bjoc.7.107.
- [48] T. J. J. Müller, *Multicomponent reactions II*, *Beilstein J Org Chem* **2014**, *10*, 115-116. DOI: 10.3762/bjoc.10.7.
- [49] L. Brandner, T. J. J. Müller, *Multicomponent synthesis of chromophores – The one-pot approach to functional π -systems*, *Front. Chem.* **2023**, *11*. DOI: 10.3389/fchem.2023.1124209.
- [50] D. M. D'Souza, T. J. Müller, *Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis*, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108. DOI: 10.1039/b608235c.
- [51] L. F. Tietze, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. DOI: 10.1021/cr950027e.
- [52] A. Dömling, *Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry*, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. DOI: 10.1021/cr0505728.

- [53] E. Verónica, V. Mercedes, J. C. Menéndez, *Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles*, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402. DOI: 10.1039/b917644f.
- [54] T. Lessing, T. J. J. Müller, *Sequentially Palladium-Catalyzed Processes in One-Pot Syntheses of Heterocycles*, *Appl. Sci.* **2015**, 5. DOI: 10.3390/app5041803.
- [55] A. Strecker, *Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper*, *Liebigs Ann.* **1850**, 75, 27-45. DOI: 10.1002/jlac.18500750103.
- [56] A. Hantzsch, *Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637-1638. DOI: 10.1002/cber.18810140214.
- [57] H. Arthur, *Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak*, *Liebigs Ann.* **1882**, 215, 1-82. DOI: 10.1002/jlac.18822150102.
- [58] A. Hantzsch, *Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474-1476. DOI: 10.1002/cber.189002301243.
- [59] S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, K. Morokuma, *Finding Reaction Pathways for Multicomponent Reactions: The Passerini Reaction is a Four-Component Reaction*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 644-649. DOI: 10.1002/anie.201005336.
- [60] I. Ugi, *The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions*, *Angew. Chem, Int. Ed.* **1962**, 1, 8-21. DOI: 10.1002/anie.196200081.
- [61] A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review*, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 2249-2295. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00443.
- [62] N. G. Biteau, V. Roy, C. Nicolas, H. F. Becker, J.-C. Lambry, H. Myllykallio, L. A. Agrofoglio, *Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Pyrido [1,2-*e*]Purine-2,4(1*H*,3*H*)-Dione Derivatives Targeting Flavin-Dependent Thymidylate Synthase in *Mycobacterium tuberculosis**, *Molecules* **2022**, 27, 6216. DOI: 10.3390/molecules27196216.
- [63] D. Iwan, K. Kamińska, E. Wojaczyńska, M. Psurski, J. Wietrzyk, M. Daszkiewicz, *Biaryl Sulfonamides Based on the 2-Azabicycloalkane Skeleton-Synthesis and Antiproliferative Activity*, *Materials* **2020**, 13, 5010. DOI: 10.3390/ma13215010.
- [64] N. Tajuddeen, D. Feineis, H. Ihmels, G. Bringmann, *The Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Naphthylisoquinoline Alkaloids*, *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2370-2383. DOI: 10.1021/acs.accounts.2c00432.
- [65] F. Medici, S. Resta, A. Puglisi, S. Rossi, L. Raimondi, M. Benaglia, *Electrochemical Organic Synthesis of Electron-Rich Biaryl Scaffolds: An Update*, *Molecules* **2021**, 26, 6968. DOI: 10.3390/molecules26226968.

- [66] V. Polshettiwar, A. Decottignies, C. Len, A. Fihri, *Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media: Green and Sustainable Syntheses of Biaryls*, *ChemSusChem* **2010**, *3*, 502-522. DOI: 10.1002/cssc.200900221.
- [67] C. Ren, H. Zhang, Z. Chen, J. Gao, M. Yang, Z. Yuan, X. Li, *A Novel Utilization of Water Extract of Suaeda Salsa in the Pd/C Catalyzed Suzuki–Miyaura Coupling Reaction*, *Molecules* **2022**, *27*, 6623. DOI: 10.3390/molecules27196623.
- [68] P. Y. Choy, S. M. Wong, A. Kapdi, F. Y. Kwong, *Recent developments in palladium-catalysed non-directed coupling of (hetero)arene C–H bonds with C–Z (Z = B, Si, Sn, S, N, C, H) bonds in bi(hetero)aryl synthesis*, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 288-321. DOI: 10.1039/c7qo00693d.
- [69] X. A. F. Cook, A. de Gombert, J. McKnight, L. R. E. Pantaine, M. C. Willis, *The 2-Pyridyl Problem: Challenging Nucleophiles in Cross-Coupling Arylations*, *Angew Chem Int Ed* **2021**, *60*, 11068-11091. DOI: 10.1002/anie.202010631.
- [70] M. J. Buskes, M.-J. Blanco, *Impact of Cross-Coupling Reactions in Drug Discovery and Development*, *Molecules* **2020**, *25*, 3493.
- [71] Y. Zhu, W. Dong, W. Tang, *Palladium-catalyzed cross-couplings in the synthesis of agrochemicals*, *Advanced Agrochem* **2022**, *1*, 125-138. DOI: 10.1016/j.aac.2022.11.004.
- [72] L. May, S. Daniel, T. J. J. Müller, *Diversity-oriented approach to functional thiophene dyes by Suzuki coupling-lithiation one-pot sequences*, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 329-339. DOI: 10.1039/C9QO01318K.
- [73] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases*, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519. DOI: 10.1080/00397918108063618.
- [74] N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. DOI: 10.1021/cr00039a007.
- [75] D. Roy, Y. Uozumi, *Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at ppm to ppb Molar Catalyst Loadings*, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 602-625. DOI: 10.1002/adsc.201700810.
- [76] A. Suzuki, *Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C–C Bonds (Nobel Lecture)*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. DOI: 10.1002/anie.201101379.
- [77] P. P. Mpungose, Z. P. Vundla, G. E. M. Maguire, H. B. Friedrich, *The Current Status of Heterogeneous Palladium Catalysed Heck and Suzuki Cross-Coupling Reactions*, *Molecules* **2018**, *23*, 1676. DOI: 10.3390/molecules23071676.

- [78] A. W. Franz, T. J. J. Müller, *Facile Synthesis of Functionalized Oligophenothiazines via One-Pot Bromine-Lithium Exchange-Borylation-Suzuki Coupling (BLEBS)*, *Synthesis* **2008**, 2008, 1121-1125. DOI: 10.1055/s-2008-1032118.
- [79] J. Wiefermann, P. Schmeinck, C. Ganter, T. J. J. Müller, *Highly Deep-Blue Luminescent Twisted Diphenylamino Terphenyl Emitters by Bromine-Lithium Exchange Borylation-Suzuki Sequence*, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202200576. DOI: 10.1002/chem.202200576.
- [80] L. Xu, *Decarboxylative Borylation: New Avenues for the Preparation of Organoboron Compounds*, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 3884-3890. DOI: 10.1002/ejoc.201800534.
- [81] I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *C-H Activation for the Construction of C-B Bonds*, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 890-931. DOI: 10.1021/cr900206p.
- [82] W. K. Chow, O. Y. Yuen, P. Y. Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *A decade advancement of transition metal-catalyzed borylation of aryl halides and sulfonates*, *RSC Adv.* **2013**, 3, 12518-12539. DOI: 10.1039/C3RA22905J.
- [83] I. Tatsuo, M. Miki, M. Norio, *Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters*, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510. DOI: 10.1021/jo00128a024.
- [84] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Novel Palladium(0)-Catalyzed Coupling Reaction of Dialkoxyborane with Aryl Halides: Convenient Synthetic Route to Arylboronates*, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458-6459. DOI: 10.1021/jo970963p.
- [85] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates*, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164-168. DOI: 10.1021/jo991337q.
- [86] K. C. Lam, T. B. Marder, Z. Lin, *Mechanism of the Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides with Pinacolborane*, *Organometallics* **2010**, 29, 1849-1857. DOI: 10.1021/om9010802.
- [87] S. Iimura, W. Wu, *Palladium-catalyzed borylation of l-tyrosine triflate derivative with pinacolborane: practical route to 4-borono-l-phenylalanine (l-BPA) derivatives*, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1353-1355. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.01.006.
- [88] O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *Palladium-Catalyzed Borylation of Ortho-Substituted Phenyl Halides and Application to the One-Pot Synthesis of 2,2'-Disubstituted Biphenyls*, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9268-9271. DOI: 10.1021/jo005663d.
- [89] E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Rapid synthesis of bis(hetero)aryls by one-pot Masuda borylation-Suzuki coupling sequence and its application to concise total*

- syntheses of meridianins A and G*, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3139-3141. DOI: 10.1039/c1ob05310h.
- [90] 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. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19990816)38:16<2413::AID-ANIE2413>3.0.CO;2-H.
- [91] 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. DOI: 10.1021/ja992130h.
- [92] O. Baudoin, F. Claveau, S. Thoret, A. Herrbach, D. Guénard, F. Guéritte, *Synthesis and biological evaluation of a-Ring biaryl-carbamate analogues of rhazinilam*, *Biorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395-3400. DOI: 10.1016/S0968-0896(02)00270-5.
- [93] O. Baudoin, M. Cesario, D. Guénard, F. Guéritte, *Application of the Palladium-Catalyzed Borylation/Suzuki Coupling (BSC) Reaction to the Synthesis of Biologically Active Biaryl Lactams*, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199-1207. DOI: 10.1021/jo0160726.
- [94] I. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tandem palladium-catalyzed borylation and Suzuki coupling (BSC) to thienocarbazole precursors*, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4327-4329. DOI: 10.1016/S0040-4039(03)00952-3.
- [95] 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. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2951-2957. DOI: 10.1002/ejoc.200500040.
- [96] A. S. Abreu, N. O. Silva, P. M. T. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, *Palladium-catalyzed borylation and Suzuki coupling (BSC) to obtain β -substituted dehydroamino acid derivatives*, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6007-6009. DOI: 10.1016/S0040-4039(03)01473-4.
- [97] M.-J. R. P. Queiroz, E. M. S. Castanheira, T. C. T. Lopes, Y. K. Cruz, G. Kirsch, *Synthesis of fluorescent tetracyclic lactams by a “one pot” three steps palladium-catalyzed borylation, Suzuki coupling (BSC) and lactamization: DNA and polynucleotides binding studies*, *J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, *190*, 45-52. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2007.03.011.
- [98] 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. DOI: 10.1021/jo035195i.

- [99] P.-E. Broutin, I. Čerňa, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Palladium-Catalyzed Borylation of Phenyl Bromides and Application in One-Pot Suzuki–Miyaura Biphenyl Synthesis*, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4419-4422. DOI: 10.1021/ol048303b.
- [100] H. A. Duong, S. Chua, P. B. Huleatt, C. L. Chai, *Synthesis of biindolyls via palladium-catalyzed reactions*, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9177-9180. DOI: 10.1021/jo801846b.
- [101] C. S. Krämer, T. J. Zimmermann, M. Sailer, T. J. J. Müller, *Syntheses of Phenothiazinylboronic Acid Derivatives - Suitable Starting Points for the Construction of Redox Active Materials*, *Synthesis* **2002**, 2002, 1163-1170. DOI: 10.1055/s-2002-32527.
- [102] D. Dorsch, M. Wuchrer, L. T. Burgdorf, C. Sirrenberg, C. Eudar, T. J. J. Müller, E. Merkul, *6-(Pyrrolopyridinyl)-pyrimidine-2-yl-amine derivatives and their use for the treatment of cancers and aids*, *PCT Int. Appl.*, (**2008**), WO 2008155000 A1 20081224.
- [103] D. Dorsch, C. Sirrenberg, T. J. J. Müller, *Preparation of 4-(pyrrolopyridinyl)pyrimidinyl-2-amines as antitumor agents*, *PCT Int. Appl.*, (**2007**), WO 2007/107221 A1 20070927.
- [104] D. Dorsch, C. Sirrenberg, T. J. J. Müller, E. Merkul, *Preparation of 3-(4-pyridinyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines as anti-tumor agents*, *Ger. Offen.*, (**2009**), DE 102008025751 A1 20091203.
- [105] D. Dorsch, C. Sirrenberg, T. J. J. Müller, E. Merkul, G. Karapetyan, *7-Azaindole derivatives as kinase inhibitors and their preparation and use in the treatment of tumors*, *PCT Int. Appl.*, (**2012**), WO 2012104007 A2 20120809.
- [106] 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**, 2011, 4532-4535. DOI: 10.1002/ejoc.201100680.
- [107] 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**, 2013, 4564-4569. DOI: 10.1002/ejoc.201300133.
- [108] D. Drießen, F. Stuhldreier, A. Frank, H. Stark, S. Wesselborg, B. Stork, T. J. J. Müller, *Novel meriolin derivatives as rapid apoptosis inducers*, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 3463-3468. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.06.029.
- [109] N. Rehberg, G. A. Sommer, D. Drießen, M. Kruppa, E. T. Adeniyi, S. Chen, L. Wang, K. Wolf, B. O. A. Tasch, T. R. Ioerger, 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**, 63, 12623-12641. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00826.
- [110] A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *A New Highly Efficient Catalyst System for the Coupling of Nonactivated and Deactivated Aryl Chlorides with Arylboronic Acids*,

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153-4155. DOI: 10.1002/1521-3773(20001117)39:22<4153::AID-ANIE4153>3.0.CO;2-T.
- [111] B. O. A. 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. DOI: 10.1039/C3OB41249K.
- [112] D. Drießen, L. 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* **2021**, *32*, 491-496. DOI: 10.1055/s-0040-1707818.
- [113] G. A. Sommer, L. N. Mataranga-Popa, R. Czerwieńec, T. Hofbeck, H. H. H. Homeier, T. J. J. Müller, H. Yersin, *Design of Conformationally Distorted Donor–Acceptor Dyads Showing Efficient Thermally Activated Delayed Fluorescence*, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 3692-3697. DOI: 10.1021/acs.jpcllett.8b01511.
- [114] L. Biesen, T. J. J. Müller, *Solid-state emissive biphenylene bridged bisaroyl-S,N-ketene acetals as distinct aggregation-induced enhanced emitters and fluorometric probes*, *Aggregate* **2021**, *2*, e105. DOI: 10.1002/agt2.105.
- [115] T. Endo, M. Tsuda, J. Fromont, J. i. Kobayashi, *Hyrtinadine A, a Bis-indole Alkaloid from a Marine Sponge*, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 423-424. DOI: 10.1021/np060420n.
- [116] L. Gupta, A. Talwar, P. M. S. Chauhan, *Bis and tris indole alkaloids from marine organisms: new leads for drug discovery*, *Curr Med Chem* **2007**, *14*, 1789-1803. DOI: 10.2174/092986707781058904.
- [117] M. Ishikura, T. Abe, T. Choshi, S. Hibino, *Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpene unit*, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1389-1471. DOI: 10.1039/C5NP00032G.
- [118] N. Netz, T. Opatz, *Marine Indole Alkaloids*, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4814-4914. DOI: 10.3390/md13084814
- [119] Á. Mosquera, R. Riveiros, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Cross-Coupling Reactions of Indium Organometallics with 2,5-Dihaloypyrimidines: Synthesis of Hyrtinadine A*, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745-3748. DOI: 10.1021/ol801393n.
- [120] M. Kruppa, G. A. Sommer, T. J. J. Müller, *Concise Syntheses of Marine (Bis)indole Alkaloids Meridianin C, D, F, and G and Scalaridine A via One-Pot Masuda Borylation–Suzuki Coupling Sequence*, *Molecules* **2022**, *27*, 2233. DOI: 10.3390/molecules27072233.
- [121] N. H. Ansari, B. C. G. Söderberg, *Short syntheses of the indole alkaloids alocasin A, scalaridine A, and hyrtinadine A-B*, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4214-4221. DOI: 10.1016/j.tet.2016.05.057.

- [122] S. H. Kim, J. Sperry, *Synthesis of scalaridine A*, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5914-5915. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.033.
- [123] S. H. Kim, J. Sperry, *Synthesis of Alocasin A*, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 3080-3082. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00853.
- [124] G. Ranjani, R. Nagarajan, *Insight into Copper Catalysis: In Situ Formed Nano Cu₂O in Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Aryl/Indolyl Boronates*, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3974-3977. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01669.
- [125] S. Sakemi, H. H. Sun, *Nortopsentins A, B, and C. Cytotoxic and antifungal imidazolediy[bis[indoles]] from the sponge Spongosorites ruetzleri*, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304-4307. DOI: 10.1021/jo00013a044.
- [126] K. Bartik, J.-C. Braekman, D. Dalozé, 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. DOI: 10.1139/v87-352.
- [127] 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. DOI: 10.1021/jo00258a009.
- [128] I. Mancini, G. Guella, F. Pietra, C. Debitus, J. Waikedre, *From Inactive Nortopsentin D, a Novel Bis(indole) Alkaloid Isolated from the Axinellid Sponge Dragmacidon sp. from Deep Waters South of New Caledonia, to a Strongly Cytotoxic Derivative*, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2075-2082. DOI: 10.1002/hlca.19960790804.
- [129] X. Ji, J. Guo, Y. Liu, A. Lu, Z. Wang, Y. Li, S. Yang, Q. Wang, *Marine-Natural-Product Development: First Discovery of Nortopsentin Alkaloids as Novel Antiviral, Anti-phytopathogenic-Fungus, and Insecticidal Agents*, *J. Agric. Food. Chem.* **2018**, *66*, 4062-4072. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b00507.
- [130] S. Alvarado, B. F. Roberts, A. E. Wright, D. Chakrabarti, *The Bis(Indolyl)Imidazole Alkaloid Nortopsentin A Exhibits Antiplasmodial Activity*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2362-2364. DOI: doi:10.1128/aac.02091-12.
- [131] X.-H. Gu, X.-Z. Wan, B. Jiang, *Syntheses and biological activities of bis(3-indolyl)thiazoles, analogues of marine bis(indole)alkaloid nortopsentins*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 569-572. DOI: 10.1016/S0960-894X(99)00037-2.
- [132] V. Spanò, A. Attanzio, S. Cascioferro, A. Carbone, A. Montalbano, P. Barraja, L. Tesoriere, G. Cirrincione, P. Diana, B. Parrino, *Synthesis and Antitumor Activity of New Thiazole Nortopsentin Analogs*, *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 226. DOI: 10.3390/md14120226.

- [133] P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, A. Montalbano, A. Martorana, G. Dattolo, O. Gia, L. D. 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. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.01.065.
- [134] P. Diana, A. Carbone, P. Barraja, G. Kelter, H.-H. Fiebig, G. Cirrincione, *Synthesis and antitumor activity of 2,5-bis(3'-indolyl)-furans and 3,5-bis(3'-indolyl)-isoxazoles, nortopsentin analogues*, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4524-4529. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.04.061.
- [135] M. M. Kamel, K. M. Abdel-hameid, B. H. El-Nassan, A. E. El-Khouly, *Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel Mono- and Bis-Indole Derivatives: Analogues of Marine Alkaloid Nortopsentin*, *Med. Chem.* **2021**, *17*, 779-789. DOI: 10.2174/1573406416666200509235305.
- [136] X. Zhao, A. Liao, F. Zhang, Q. Zhao, L. Zhou, J. Fan, Z. Zhang, Z. Wang, Q. Wang, *Design, synthesis, and bioactivity of nortopsentin analogues containing 1,2,4-triazole moieties*, *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 761-767. DOI: 10.1002/jhet.3817.
- [137] A. Carbone, B. Parrino, M. G. Cusimano, V. Spanò, A. Montalbano, P. Barraja, D. Schillaci, G. Cirrincione, P. Diana, S. Cascioferro, *New Thiazole Nortopsentin Analogues Inhibit Bacterial Biofilm Formation*, *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 274. DOI: 10.3390/md16080274
- [138] J. Guo, Y. Hao, X. Ji, Z. Wang, Y. Liu, D. Ma, Y. Li, H. Pang, J. Ni, Q. Wang, *Optimization, Structure–Activity Relationship, and Mode of Action of Nortopsentin Analogues Containing Thiazole and Oxazole Moieties*, *J. Agric. Food. Chem.* **2019**, *67*, 10018-10031. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b04093.
- [139] D. Carbone, V. Vestuto, M. R. Ferraro, T. Ciaglia, C. Pecoraro, E. Sommella, S. Cascioferro, E. Salviati, S. Novi, M. F. Tecce, G. Amodio, N. Iraci, G. Cirrincione, P. Campiglia, P. Diana, A. Bertamino, B. Parrino, C. Ostacolo, *Metabolomics-assisted discovery of a new anticancer GLS-1 inhibitor chemotype from a nortopsentin-inspired library: From phenotype screening to target identification*, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *234*, 114233. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114233.
- [140] M. M. Kamel, M. K. Abdel-hameid, H. B. El-Nassan, E. A. El-Khouly, *Recent Advances in the Synthesis and Biological Applications of Nortopsentin Analogs*, *Chem.heterocycl. compounds* **2020**, *56*, 499-502. DOI: 10.1007/s10593-020-02687-4.
- [141] I. Kaswasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *Successive diarylation at the carbon positions (2/4 and 2/5) of 1H-imidazole and its application to the total synthesis of nortopsentin D*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085-2086. DOI: 10.1039/C39940002085.
- [142] I. Kawasaki, M. Yamashita, S. Ohta, *Total Synthesis of Nortopsentins A-D, Marine Alkaloids*, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831-1839. DOI: 10.1248/cpb.44.1831.

- [143] 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. DOI: 10.1021/ol000124g.
- [144] C. J. Moody, J. R. A. Roffey, *Synthesis of N-protected nortopsentins B and D*, *ARKIVOC* **2000**, 2000, 393-401. DOI: 10.3998/ark.5550190.0001.321.
- [145] P. M. Fresneda, P. Molina, M. A. Sanz, *Microwave-assisted Regioselective Synthesis of 2,4-Disubstituted Imidazoles: Nortopsentin D Synthesized by Minimal Effort*, *Synlett* **2001**, 2001, 0218-0221. DOI: 10.1055/s-2001-10767.
- [146] J. Tan, Y. Chen, H. Li, N. Yasuda, *Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Unprotected Haloimidazoles*, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8871-8876. DOI: 10.1021/jo501326r.
- [147] K. L. Keel, J. J. Tepe, *Total Synthesis of Nortopsentin D via a Late-Stage Pinacol-like Rearrangement*, *Org. Lett.* **2021**, 23, 5368-5372. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01681.
- [148] A. M. Seldes, M. F. Rodriguez Brasco, L. Hernandez Franco, J. A. Palermo, *Identification of two meridianins from the crude extract of the tunicate Aplidium meridianum by tandem mass spectrometry*, *Nat. Prod. Res.* **2007**, 21, 555-563. DOI: 10.1080/14786410601133517.
- [149] 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. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.01.050.
- [150] S. B. Bharate, R. R. Yadav, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, I. A. Khan, R. A. Vishwakarma, *Meridianin G and its analogs as antimalarial agents*, *MedChemComm* **2013**, 4, 1042-1048. DOI: 10.1039/c3md00097d.
- [151] R. R. Yadav, S. I. Khan, S. Singh, I. A. Khan, R. A. Vishwakarma, S. B. Bharate, *Synthesis, antimalarial and antitubercular activities of meridianin derivatives*, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 98, 160-169. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.05.020.
- [152] B. Jiang, C.-G. Yang, *Synthesis of indolylpyrimidines VIA cross-coupling of indolylboronic acid with chloropyrimidines: facile synthesis of meridianin D*, *Heterocycles* **2000**, 53, 1489-1498. DOI: 10.3987/COM-00-8890.
- [153] P. M. Fresneda, P. Molina, J. A. Bleda, *Synthesis of the indole alkaloids meridianins from the tunicate Aplidium meridianum*, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2355-2363. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00102-8.
- [154] P. M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado, J. A. Bleda, *Synthetic studies towards the 2-aminopyrimidine alkaloids variolins and meridianins from marine origin*, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4777-4780. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00728-0.

- [155] M. A. A. Radwan, M. El-Sherbiny, *Synthesis and antitumor activity of indolylpyrimidines: Marine natural product meridianin D analogues*, *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1206-1211. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.11.023.
- [156] B. Corbel, F. Michaud, L. Meijer, G. Simon, H. Couthon-Gourves, J.-P. Haelters, N. Kervarec, *Towards the syntheses of N-H and N-alkylated derivatives of meridianins*, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 793-801. DOI: 10.1002/jhet.5570440407.
- [157] J. Sperry, *A concise synthesis of meridianin F*, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4537-4538. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.073.
- [158] M. D. Lebar, K. N. Hahn, T. Mutka, P. Maignan, J. B. McClintock, C. D. Amsler, A. van Olphen, D. E. Kyle, B. J. Baker, *CNS and antimalarial activity of synthetic meridianin and psammopemmin analogs*, *Biorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5756-5762. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.08.033.
- [159] K. N. More, H. W. Jang, V. S. Hong, J. Lee, *Pim kinase inhibitory and antiproliferative activity of a novel series of meridianin C derivatives*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2424-2428. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.04.035.
- [160] J. Dong, S.-s. Huang, Y.-n. Hao, Z.-w. Wang, Y.-x. Liu, Y.-q. Li, Q.-m. Wang, *Marine-natural-products for biocides development: first discovery of meridianin alkaloids as antiviral and anti-phytopathogenic-fungus agents*, *Pest Manag. Sci.* **2020**, *76*, 3369-3376. DOI: 10.1002/ps.5690.
- [161] A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Concise Syntheses of Meridianins by Carbonylative Alkynylation and a Four-Component Pyrimidine Synthesis*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956. DOI: 10.1002/anie.200501703.
- [162] F. Tibiletti, M. Simonetti, K. M. Nicholas, G. Palmisano, M. Parravicini, F. Imbesi, S. Tollari, A. Penoni, *One-pot synthesis of meridianins and meridianin analogues via indolization of nitrosoarenes*, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1280-1288. DOI: 10.1016/j.tet.2009.12.020.
- [163] T. B. Parsons, C. Ghellamallah, L. Male, N. Spencer, R. S. Grainger, *Regioselective dibromination of methyl indole-3-carboxylate and application in the synthesis of 5,6-dibromoindoles*, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5021-5023. DOI: 10.1039/c1ob05522d.
- [164] S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. Moro, P. Pace, *3-Aryl-2-Unsubstituted Indoles through the Palladium-Catalysed Reaction of o-Ethynyltrifluoroacetanilide with Aryl Iodides*, *Synlett* **1997**, *12*, 1363-1366. DOI: 10.1055/s-1997-1039.
- [165] S. R. Walker, M. L. Czyz, J. C. Morris, *Concise Syntheses of Meridianins and Meriolins Using a Catalytic Domino Amino-Palladation Reaction*, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 708-711. DOI: 10.1021/ol403390m.
- [166] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer, *Hydroboration and Suzuki–Miyaura Coupling Reactions with the Electronically Modulated Variant of an Ynamine: The*

- Synthesis of (E)- β -Arylenamides*, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8473-8480. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00773-0.
- [167] R. F. Evans, M. van Ammers, H. J. den Hertog, *A new synthesis of 2,6-dibromopyridine-N-oxide*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, 78, 408-411. DOI: 10.1002/recl.19590780604.
- [168] U. Neumann, F. Vögtle, *4,4'-Donor-substituierte und 6,6'-difunktionalisierte 2,2'-Bipyridine*, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 589-591. DOI: 10.1002/cber.19891220330.
- [169] J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions*, *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273-412. DOI: 10.1021/cr60153a002.
- [170] S. Takashima, H. Abe, M. Inouye, *Copper(II)-mediated chiral helicity amplification and inversion of meta-ethynylpyridine polymers with metal coordination sites*, *Chem Commun (Camb)* **2011**, 47, 7455-7457. DOI: 10.1039/c1cc12358k.
- [171] C. Chen, M. E. Layton, S. M. Sheehan, M. D. Shair, *Synthesis of (+)-CP-263,114*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7424-7425. DOI: 10.1021/ja001958x.
- [172] G. A. Sommer, *Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplung als effizientes Werkzeug zum Aufbau von Wirk- und Effektstoffen*, *Inaugural-Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2018**.
- [173] M. Kruppa, *Synthese neuartiger Scalaridin A-Derivate*, *Masterarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2019**.
- [174] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian 16 Rev. C.01.
- [175] B. O. A. Tasch, *Methodische Erweiterung der Masuda-Borylierungs-Suzuki-Kupplungs-Sequenz*, *Inaugural-Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2012**.
- [176] D. Chiodi, Y. Ishihara, *"Magic Chloro": Profound Effects of the Chlorine Atom in Drug Discovery*, *J. Med. Chem.* **2023**, 66, 5305-5331. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c02015.

- [177] G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *The Halogen Bond*, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478-2601. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00484.
- [178] K. E. Riley, J. S. Murray, J. Fanfrlík, J. Řezáč, R. J. Solá, M. C. Concha, F. M. Ramos, P. Politzer, *Halogen bond tunability I: the effects of aromatic fluorine substitution on the strengths of halogen-bonding interactions involving chlorine, bromine, and iodine*, *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 3309-3318. DOI: 10.1007/s00894-011-1015-6.
- [179] S. Baumli, J. A. Endicott, L. N. Johnson, *Halogen bonds form the basis for selective P-TEFb inhibition by DRB*, *Chem Biol* **2010**, *17*, 931-936. DOI: 10.1016/j.chembiol.2010.07.012.
- [180] L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.-M. Plancher, G. Hartmann, D. W. Banner, W. Haap, F. Diederich, *Systematic Investigation of Halogen Bonding in Protein–Ligand Interactions*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 314-318. DOI: 10.1002/anie.201006781.
- [181] P. Wu, *The Nobel Prize in Chemistry 2022: Fulfilling Demanding Applications with Simple Reactions*, *ACS Chem. Biol.* **2022**, *17*, 2959-2961. DOI: 10.1021/acscchembio.2c00788.
- [182] C. Salomé, M. V. Spanedda, B. Hilbold, E. Berner, B. Heurtault, S. Fournel, B. Frisch, L. Bourel-Bonnet, *Smart tools and orthogonal click-like reactions onto small unilamellar vesicles*, *Chem. Phys. Lipids* **2015**, *188*, 27-36. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2015.03.004.
- [183] Y. Chen, M. D. Barkley, *Toward Understanding Tryptophan Fluorescence in Proteins*, *Biochem.* **1998**, *37*, 9976-9982. DOI: 10.1021/bi980274n.
- [184] M. Möller, A. Denicola, *Protein tryptophan accessibility studied by fluorescence quenching*, *Biochem. Mol. Biol. Educ.* **2002**, *30*, 175-178. DOI: 10.1002/bmb.2002.494030030035.
- [185] H.-S. Lv, S.-Y. Huang, B.-X. Zhao, J.-Y. Miao, *A new rhodamine B-based lysosomal pH fluorescent indicator*, *Anal. Chim. Acta* **2013**, *788*, 177-182. DOI: 10.1016/j.aca.2013.06.038.
- [186] C. M. Weekley, I. Kenkel, R. Lippert, S. Wei, D. Lieb, T. Cranwell, J. L. Wedding, A. S. Zillmann, R. Rohr, M. R. Filipovic, I. Ivanović-Burmazović, H. H. Harris, *Cellular Fates of Manganese(II) Pentaazamacrocyclic Superoxide Dismutase (SOD) Mimetics: Fluorescently Labeled MnSOD Mimetics, X-ray Absorption Spectroscopy, and X-ray Fluorescence Microscopy Studies*, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 6076-6093. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b03073.

- [187] M. Xu, L. Liu, Q. Yan, *Allosterically Activated Protein Self-Assembly for the Construction of Helical Microfilaments with Tunable Helicity*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5029-5032. DOI: 10.1002/anie.201801081.
- [188] H. Li, H. Guan, X. Duan, J. Hu, G. Wang, Q. Wang, *An acid catalyzed reversible ring-opening/ring-closure reaction involving a cyano-rhodamine spirolactam*, *Org Biomol Chem* **2013**, *11*, 1805-1809. DOI: 10.1039/c3ob27356c.
- [189] S. Jordan, M. I. Hutchings, T. Mascher, *Cell envelope stress response in Gram-positive bacteria*, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 107-146. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2007.00091.x.
- [190] A. A. Toymentseva, K. Schrecke, M. R. Sharipova, T. Mascher, *The LIKE system, a novel protein expression toolbox for Bacillus subtilis based on the lial promoter*, *Microb. Cell Factories* **2012**, *11*, 143. DOI: 10.1186/1475-2859-11-143.
- [191] D. Wolf, F. Kalamorz, T. Wecke, A. Juszczak, U. Mäder, G. Homuth, S. Jordan, J. Kirstein, M. Hoppert, B. Voigt, M. Hecker, T. Mascher, *In-Depth Profiling of the LiaR Response of Bacillus subtilis*, *J. Bacteriol.* **2010**, *192*, 4680-4693. DOI: doi:10.1128/jb.00543-10.
- [192] C. H. R. Senges, J. J. Stepanek, M. Wenzel, N. Raatschen, Ü. Ay, Y. Märten, P. Prochnow, M. V. Hernández, A. Yayci, B. Schubert, N. B. M. Janzing, H. L. Warmuth, M. Kozik, J. Bongard, J. N. Alumasa, B. Albada, M. Penkova, T. Lukežič, N. A. Sorto, N. Lorenz, R. G. Miller, B. Zhu, M. Benda, J. Stülke, S. Schäkermann, L. I. Leichert, K. Scheinpflug, H. Brötz-Oesterhelt, C. Hertweck, J. T. Shaw, H. Petković, J. M. Brunel, K. C. Keiler, N. Metzler-Nolte, J. E. Bandow, *Comparison of Proteomic Responses as Global Approach to Antibiotic Mechanism of Action Elucidation*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *65*, 10.1128/aac.01373-01320. DOI: doi:10.1128/aac.01373-20.
- [193] E. Reithuber, T. Wixe, K. C. Ludwig, A. Müller, H. Uvell, F. Grein, A. E. G. Lindgren, S. Muschiol, P. Nannapaneni, A. Eriksson, T. Schneider, S. Normark, B. Henriques-Normark, F. Almqvist, P. Mellroth, *THCz: Small molecules with antimicrobial activity that block cell wall lipid intermediates*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2021**, *118*, e2108244118. DOI: doi:10.1073/pnas.2108244118.
- [194] B. A. Legaree, A. J. Clarke, *Interaction of penicillin-binding protein 2 with soluble lytic transglycosylase B1 in Pseudomonas aeruginosa*, *J. Bacteriol.* **2008**, *190*, 6922-6926. DOI: 10.1128/jb.00934-08.
- [195] H. Shiozawa, B. C. S. Chia, N. L. Davies, R. Zerella, D. H. Williams, *Cooperative Binding Interactions of Glycopeptide Antibiotics*, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3914-3919. DOI: 10.1021/ja012273f.

- [196] Y. Hu, J. S. Helm, L. Chen, X.-Y. Ye, S. Walker, *Ramoplanin Inhibits Bacterial Transglycosylases by Binding as a Dimer to Lipid II*, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8736-8737. DOI: 10.1021/ja035217i.
- [197] L. L. Ling, T. Schneider, A. J. Peoples, A. L. Spoering, I. Engels, B. P. Conlon, A. Mueller, T. F. Schäberle, D. E. Hughes, S. Epstein, M. Jones, L. Lazarides, V. A. Steadman, D. R. Cohen, C. R. Felix, K. A. Fetterman, W. P. Millett, A. G. Nitti, A. M. Zullo, C. Chen, K. Lewis, *A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance*, *Nature* **2015**, *517*, 455-459. DOI: 10.1038/nature14098.
- [198] F. Grein, T. Schneider, H.-G. Sahl, *Docking on Lipid II—A Widespread Mechanism for Potent Bactericidal Activities of Antibiotic Peptides*, *J. Mol. Biol.* **2019**, *431*, 3520-3530. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.05.014.
- [199] M. Wenzel, B. Kohl, D. Münch, N. Raatschen, H. B. Albada, L. Hamoen, N. Metzler-Nolte, H.-G. Sahl, J. E. Bandow, *Proteomic Response of Bacillus subtilis to Lantibiotics Reflects Differences in Interaction with the Cytoplasmic Membrane*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 5749-5757. DOI: doi:10.1128/aac.01380-12.
- [200] F. Van Bambeke, M. P. Mingeot-Leclercq, M. J. Struelens, P. M. Tulkens, *The bacterial envelope as a target for novel anti-MRSA antibiotics*, *Trends Pharmacol Sci* **2008**, *29*, 124-134. DOI: 10.1016/j.tips.2007.12.004.
- [201] H. Strahl, L. W. Hamoen, *Membrane potential is important for bacterial cell division*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 12281-12286. DOI: doi:10.1073/pnas.1005485107.
- [202] A. Vlahovici, H. Ofenberg, *The influence of solvent and temperature upon the fluorescence, absorption and excitation spectra of some indole derivatives*, *J. Lumin.* **1983**, *28*, 451-463. DOI: 10.1016/0022-2313(83)90012-1.
- [203] L. Biesen, N. Nirmalanathan-Budau, K. Hoffmann, U. Resch-Genger, T. J. J. Müller, *Solid-State Emissive Aroyl-S,N-Ketene Acetals with Tunable Aggregation-Induced Emission Characteristics*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10037-10041. DOI: 10.1002/anie.201916396.
- [204] L. Biesen, *Aroyl-S,N-Ketenacetale – eine neue Klasse von Chromophoren mit Emission im Festkörper und im Aggregat*, *Inaugural-Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2022**.
- [205] A. F. Burchat, J. M. Chong, N. Nielsen, *Titration of alkylolithiums with a simple reagent to a blue endpoint*, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283. DOI: 10.1016/S0022-328X(97)00143-5.
- [206] A. Kofler, J. Kolšek, *Beitrag zur mikroskopischen Identifizierung organischer Stoffe nach L. Kofler. IV*, *Microchimica Acta* **1970**, *58*, 1063-1088.

- [207] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, in *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**. DOI: 10.1055/b-002-46985.
- [208] G. Sheldrick, *A short history of SHELX*, *Acta Crystallogr. A* **2008**, *64*, 112-122. DOI: doi:10.1107/S0108767307043930.
- [209] C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler, P. A. Wood, *Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction*, *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226-235. DOI: doi:10.1107/S1600576719014092.
- [210] *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*, *CLSI Doc. M07-A9*. **2012**, *32*, 1-88.
- [211] W. E. Parham, R. M. Piccirilli, *Selective halogen-lithium exchange in 2,5-dibromobenzenes and 2,5-dibromopyridine*, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257-260. DOI: 10.1021/jo00422a019.
- [212] F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Pyridylmagnesium chlorides from bromo and dibromopyridines by bromine-magnesium exchange: A convenient access to functionalized pyridines*, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339-4342. DOI: 10.1016/S0040-4039(99)00789-3.
- [213] M. Inouye, T. Miyake, M. Furusyo, H. Nakazumi, *Molecular Recognition of .beta.-Ribofuranosides by Synthetic Polypyridine-Macrocyclic Receptors*, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12416-12425. DOI: 10.1021/ja00155a006.
- [214] H.-G. Jeon, H. B. Jang, P. Kang, Y. R. Choi, J. Kim, J. H. Lee, M.-G. Choi, K.-S. Jeong, *Helical Aromatic Foldamers Functioning as a Fluorescence Turn-on Probe for Anions*, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4404-4407. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02156.
- [215] R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg, S. Hecht, *Multifunctional "Clickates" as Versatile Extended Heteroaromatic Building Blocks: Efficient Synthesis via Click Chemistry, Conformational Preferences, and Metal Coordination*, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9834-9840. DOI: 10.1002/chem.200701240.
- [216] L. Yang, W. Wen-Hua, Y. Shang-Dong, L. Bi-Jie, F. Chun, S. Zhang-Jie, *Oxidative dimerization of N-protected and free indole derivatives toward 3,3'-biindoles via Pd-catalyzed direct C-H transformations*, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4553. DOI: 10.1039/c0cc00486c.