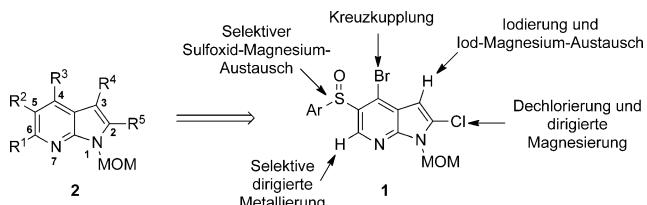


# Vollfunktionalisierung des 7-Azaindol-Gerüsts durch selektive Metallierung und Sulfoxid-Magnesium-Austausch\*\*

Nadja M. Barl, Elodie Sansiaume-Dagousset, Konstantin Karaghiosoff und Paul Knochel\*

Azaindole sind wichtige Zielmoleküle in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie aufgrund ihrer zytotoxischen Aktivität.<sup>[1]</sup> Vor allem 7-Azaindol-Derivate haben bereits Anwendung als lumineszierende Verbindungen<sup>[2]</sup> und Liganden<sup>[3]</sup> gefunden. Somit sind Methoden zum einfachen Aufbau und zur spezifischen Funktionalisierung dieser N-Heterocyclen unabdingbar. Bis jetzt wurden sowohl die Fischer-<sup>[4,5]</sup> als auch die Larock-Indolsynthese<sup>[6]</sup> verwendet, um 7-Azaindole herzustellen. Auch über die erfolgreiche Funktionalisierung dieses heteroaromatischen Gerüsts wurde von Buchwald berichtet.<sup>[7]</sup> Des Weiteren wurde eine elegante iterative Lithiierung zur Funktionalisierung von 7-Azaindolen bereits von Snieckus beschrieben.<sup>[8]</sup> Dennoch wäre eine generelle und milde Funktionalisierungstechnik höchst wünschenswert, die die Substitution aller Ringpositionen ermöglicht. Hier berichten wir über die Synthese eines geeignet substituierten 7-Azaindols (**1**), das die sukzessive Funktionalisierung aller fünf Kohlenstoffpositionen des Azaindolgerüsts auf vorhersehbar Weise ermöglicht. Um dieses Ziel zu erreichen, verwendeten wir eine Kombination aus dirigierter Magnesierung und Lithiierung<sup>[9]</sup> sowie Halogen-Magnesium-<sup>[10]</sup> und Sulfoxid-Magnesium-Austausch.<sup>[11]</sup> Unseres Wissens stellt dieses Verfahren eine neuartige Methode zur stufenweisen Vollfunktionalisierung dieser N-Heterocyclen dar, und es ermöglichte uns, verschiedene mehrfach substituierte 7-Azaindole von Typ **2** herzustellen (Schema 1).



**Schema 1.** Synthese vollsubstituierter 7-Azaindole **2** ausgehend von dem Schlüssel-7-Azaindol-Gerüst **1**. Ar = 4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl.

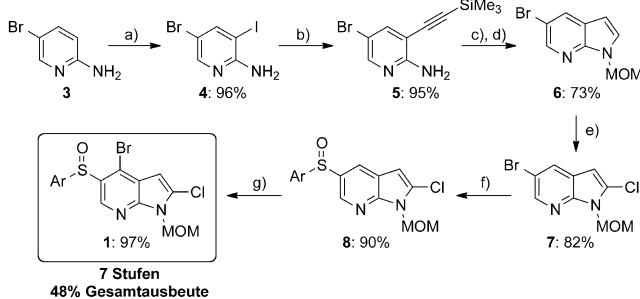
Die Sulfoxidgruppe an C5 stellte sich als essenziell für das gesamte Vollfunktionalisierungsverfahren heraus, da sie sowohl die dirigierte Metallierung in *ortho*-Position steuert, als auch über einen Sulfoxid-Magnesium-Austausch durch Iod ersetzt werden kann.<sup>[11,12]</sup> Das Schlüssel-7-azaindol **1** wurde ausgehend von handelsüblichem 2-Amino-5-brompyridin (**3**) in 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 48% hergestellt. Regioselektive Iodierung von **3** ( $\text{HIO}_4$ ,  $\text{I}_2$ ) in einer Mischung aus Acetonitril und Essigsäure<sup>[13]</sup> ( $80^\circ\text{C}$ , 5 h) ergab das 3-Iodpyridin **4** in 96% Ausbeute. Sonogashira-Kreuzkupplung<sup>[14-16]</sup> von **4** mit Trimethylsilylacetylen in Gegenwart von 1 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  und 2 Mol-%  $\text{CuI}$ <sup>[17]</sup> ( $25^\circ\text{C}$ , 1 h) führte zum Aminopyridin **5** in 95% Ausbeute. Ringschluss eines intermediären Natriumamids, das durch Zugabe von  $\text{NaH}$  in *N*-Methylpyrrolidon (NMP)<sup>[18]</sup> erzeugt wurde, führte nach einer Stunde bei  $80^\circ\text{C}$  zum gewünschten 7-Azaindol in 80% Ausbeute. Nachfolgende Schützung mit einer Methoxymethyl(MOM)-Gruppe ( $\text{NaH}$ , MOM-Cl, DMF,  $25^\circ\text{C}$ , 1 h) lieferte das geschützte Bromazaindol **6** in 91% Ausbeute (73% Ausbeute über 2 Stufen). Selektive Lithiierung von **6** mit TMPLi ( $\text{TMP} = 2,2,6,6$ -Tetramethylpiperidyl) in THF ( $-60^\circ\text{C}$ , 1 h) und Chlorierung mit  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ <sup>[19]</sup> führte zum dihalogenierten 7-Azaindol **7** in 82% Ausbeute. Dieser neu eingeführte Chlorsubstituent vermeidet eine konkurrierende Metallierung in Position 3 und fungiert als Schutzgruppe für die 2-Position. Br-Li-Austausch von **7** mit  $n\text{BuLi}$  ( $-78^\circ\text{C}$ , 5 min) und Transmetallierung mit  $\text{MgCl}_2$  (0.5 M in THF) gefolgt von einer Sulfinylierung mithilfe von 4-Methoxy-3,5-dimethylbenzolsulfinylchlorid<sup>[11,12,20]</sup> ergab Azaindol **8** in 90% Ausbeute. Zuletzt wurde Position 4 regioselektiv unter Verwendung von  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ <sup>[21]</sup> ( $-30^\circ\text{C}$ , 10 min) magnesiert. Quantitative Bromierung mit  $(\text{BrCl}_2\text{C})_2$  lieferte das Azaindol **1**<sup>[22]</sup> in 48% Gesamtausbeute ausgehend von **3** (Schema 2).

Die hoch funktionalisierte Ausgangsverbindung **1** bietet verborgene metallorganische Pfade für die Funktionalisierung aller fünf Kohlenstoffpositionen des 7-Azaindol-Gerüsts. Zuerst erfolgte die Funktionalisierung der Position 6 durch Umsetzung mit der hoch chemoselektiven Base  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ <sup>[21]</sup> (1.50 Äquiv.,  $-10^\circ\text{C}$ , 10 min) zu dem magnesierten 7-Azaindol **9**. Transmetallierung von **9** mit  $\text{ZnCl}_2$  (1 M in THF, 1.50 Äquiv.) gefolgt von einer Kupfer-vermittelten Acylierung<sup>[23]</sup> ( $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ , 1 M in THF, 1.50 Äquiv.) mit Furan-2-carbonylchlorid (1.50 Äquiv.) führte zum 6-substituierten Azaindol **10**<sup>[22]</sup> in 63% Ausbeute. Des Weiteren lieferte die Iodolyse von **9** das Iodid **11**<sup>[22]</sup> in 61% Ausbeute, welches sich als exzellentes Zwischenprodukt für weitere Funktionalisierungsreaktionen herausstellte. Somit ergab eine Sonogashira-Kreuzkupplung<sup>[14-16]</sup> von **11** unter Verwendung von 3 Mol-%  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , 6 Mol-%  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$

[\*] M. Sc. N. M. Barl, Dr. E. Sansiaume-Dagousset, Prof. Dr. K. Karaghiosoff, Prof. Dr. P. Knochel  
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)  
E-Mail: Paul.Knochel@cup.uni-muenchen.de

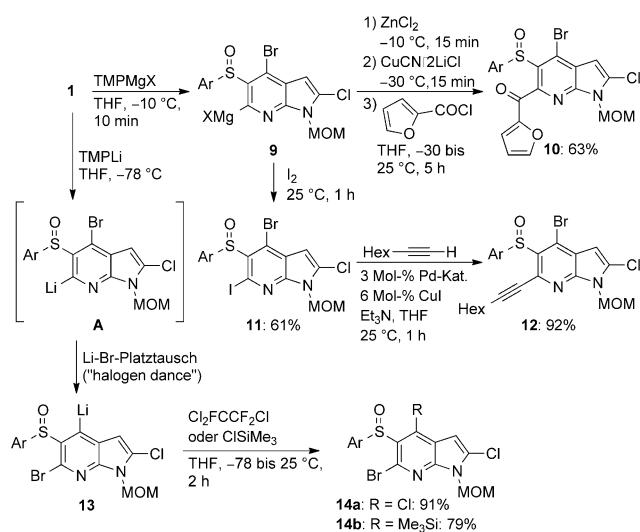
[\*\*] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC) im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der Europäischen Union (FP7/2007-2013) ERC Grant Agreement No. 227763 und Novartis Pharma AG (Basel) für finanzielle Unterstützung. Wir danken außerdem BASF AG (Ludwigshafen), W. C. Heraeus (Hanau) und Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201303490> zu finden.



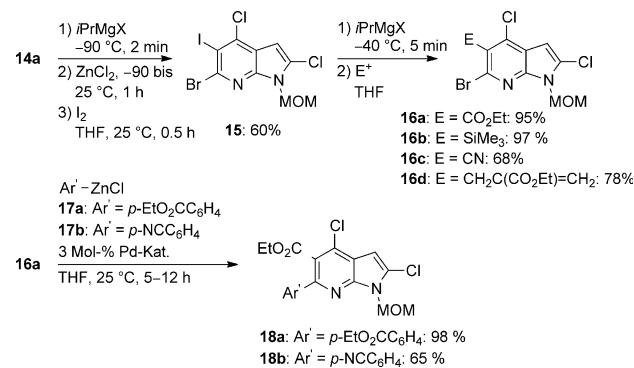
**Schma 2.** Schlüsselstufen in der Synthese von 7-Azaindol **1** ausgehend von handelsüblichem 2-Amino-5-brompyridin (**3**): a)  $\text{HIO}_4$  (0.3 Äquiv.),  $\text{I}_2$  (0.5 Äquiv.),  $\text{MeCN}/\text{AcOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 5 h; b) Trimethylsilylacetylen (1.2 Äquiv.),  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  (1 Mol-%),  $\text{CuI}$  (2 Mol-%),  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 1 h; c)  $\text{NaH}$  (1.2 Äquiv.),  $\text{NMP}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 1 h, 80%; d)  $\text{NaH}$  (1.2 Äquiv.),  $\text{MOMCl}$  (1.2 Äquiv.),  $\text{DMF}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 1 h, 91%; e) TMPLi (1.1 Äquiv.),  $-60$  bis  $-45^\circ\text{C}$ , 1 h,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  (1.2 Äquiv.),  $\text{THF}$ , 2 h; f)  $n\text{BuLi}$  (1.0 Äquiv.),  $-78^\circ\text{C}$ , 5 min,  $\text{MgCl}_2$  (0.5 M in  $\text{THF}$ , 1.1 Äquiv.), 4-Methoxy-3,5-dimethylbenzolsulfonylchlorid (1.2 Äquiv.),  $-78$  bis  $-30^\circ\text{C}$ ;  $\text{THF}$ , 1 h; g)  $\text{TMPMgCl-LiCl}$  (1.5 Äquiv.),  $-30^\circ\text{C}$ , 10 min 1,2-Dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethan (1.2 Äquiv.),  $-30$  bis  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{THF}$ , 2 h.  $\text{Ar} = 4\text{-Methoxy-3,5-dimethylphenyl}$

(10.0 Äquiv.,  $25^\circ\text{C}$ , 1 h) und 1.20 Äquiv. 1-Octin das erwartete Alkin **12** in 92% Ausbeute. Interessanterweise führte die Lithiierung von **1** mit TMPLi (1.30 Äquiv.,  $-78^\circ\text{C}$ ) zu dem kurzlebigen Lithiumreagens **A**, das einen Br-Li-Platztausch („halogen dance“)<sup>[24]</sup> einging und das 4-lithiierte 7-Azaindol **13** lieferte. Die besten Ausbeuten wurden erzielt, indem das lithiierte Zwischenprodukt **13** in Gegenwart des Elektrophils (Barbier-in-situ-Bedingungen<sup>[25,26]</sup>) hergestellt wurde. In der Gegenwart von 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan ( $\text{Cl}_2\text{FCCF}_2\text{Cl}$ , 1.50 Äquiv.) wurde das entsprechende 4-Chlor-7-azaindol **14a**<sup>[22]</sup> mit einer Ausbeute von 91% erhalten. Entsprechend lieferte diese Lithiierung in Gegenwart eines Überschusses an  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  das silylierte Azaindol **14b**<sup>[22]</sup> in 79% Ausbeute (Schema 3).



**Schma 3.** Funktionalisierung der Positionen 6 und 4.  $\text{X} = \text{Cl-LiCl}$ ;  $\text{Ar} = 4\text{-Methoxy-3,5-dimethylphenyl}$ .

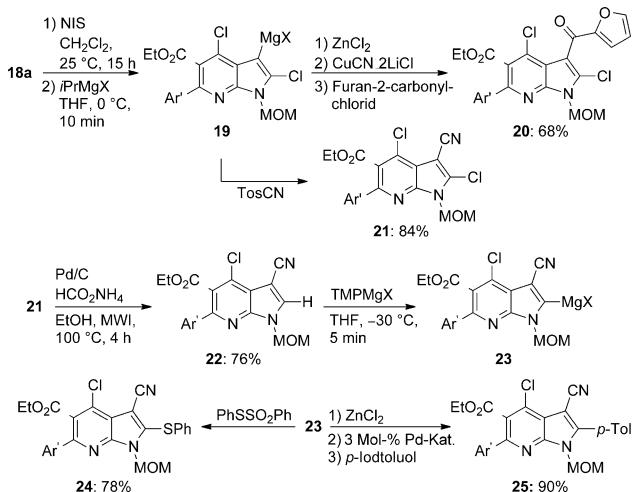
Die nächste Funktionalisierung wurde in Position 5 über einen Sulfoxid-Magnesium-Austausch durchgeführt.<sup>[11,12]</sup> Dabei führte die Reaktion von **14a** mit  $i\text{PrMgCl-LiCl}$ <sup>[10]</sup> (1.00 Äquiv.) bei  $-90^\circ\text{C}$  für 2 min<sup>[27]</sup> zu einem Magnesiumintermediat, das unmittelbar mit  $\text{ZnCl}_2$  (1.00 Äquiv.) transmetalliert und anschließend iodoliert wurde. Das Iodid **15** wurde in 60% Ausbeute erhalten und dann unter Verwendung von  $i\text{PrMgCl-LiCl}$ <sup>[10]</sup> (1.05 Äquiv.,  $-40^\circ\text{C}$ ) in ein Magnesiumreagens überführt. Dieses hochfunktionalisierte heterocyclische Grignard-Reagens wurde mit verschiedenen Elektrophilen ( $\text{NC-CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Cl-SiMe}_3$ ,  $\text{Tos-CN}$  und Ethyl(2-brommethyl)acrylat<sup>[28]</sup>) abgefangen, was zu den erwarteten 5-substituierten Azaindolen **16a–d** in 68–97% Ausbeute führte.<sup>[29]</sup> Das 7-Azaindol **16a** wurde weiterhin durch Negishi-Kreuzkupplungen<sup>[30,31]</sup> mit para-substituierten Arylzinkreaktien (1.30 Äquiv., **17a**:  $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$ ; **17b**:  $\text{R} = \text{CN}$ ) in Gegenwart von 3 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  ( $25^\circ\text{C}$ , 5–12 h) an Position 6 funktionalisiert, was die 6-arylierten Azaindole **18a,b** in 98 bzw. 65% Ausbeute lieferte (Schema 4).



**Schma 4.** Funktionalisierung der Positionen 5 und 6.  $\text{X} = \text{Cl-LiCl}$ .

Die verbleibende Position 3 von **18a** wurde durch eine selektive Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid (2.20 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  funktionalisiert, die in 87% Ausbeute ein 3-Iod-7-azaindol lieferte. Nachfolgender I-Mg-Austausch mit  $i\text{PrMgCl-LiCl}$ <sup>[10]</sup> (1.10 Äquiv.) führte zu dem Magnesiumreagens **19**, welches mit  $\text{ZnCl}_2$  (1.20 Äquiv.) transmetalliert wurde und nach einer Kupfer-vermittelten Acylierung<sup>[23]</sup> mit Furan-2-carbonylchlorid (2.00 Äquiv.) das Azaindol **20** in 68% Ausbeute lieferte. Cyanierung von **19** mit  $\text{TosCN}$  (1.50 Äquiv.) führte zum gewünschten Produkt **21** mit 84% Ausbeute (Schema 5).

Selektive Dechlorierung von **21**<sup>[32]</sup> gemäß der Schlosser-Methode<sup>[33]</sup> mit 3.00 Äquiv.  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  in Gegenwart von 2% Pd/C unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung (MWI,  $100^\circ\text{C}$ , 4 h) ergab das monochlorierte Azaindol **22**<sup>[22]</sup> in 76% Ausbeute. Dieses Azaindol konnte dann mit  $\text{TMPMgCl-LiCl}$ <sup>[21]</sup> (1.10 Äquiv.,  $-30^\circ\text{C}$ , 5 min) metalliert werden. Die so erhaltene Grignard-Verbindung **23** wurde durch Reaktion mit  $\text{PhSSO}_2\text{Ph}$  (1.30 Äquiv.) in den Thioether **24** überführt (78% Ausbeute). Alternativ dazu ergab, nach Transmetallierung mit  $\text{ZnCl}_2$  (1.20 Äquiv.), eine Negishi-Kreuzkupplung<sup>[30,31]</sup> mit *p*-Iodtoluol (1.50 Äquiv.) unter Verwendung von 3 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  das Azaindol **25** in 90% Ausbeute (Schema 5).



**Schema 5.** Funktionalisierung der Positionen 3 und 2. X = Cl-LiCl; Ar' = *p*-EtO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Zusammenfassend haben wir eine neue Methode für die milde Vollfunktionalisierung des 7-Azaindol-Gerüsts durch eine Kombination aus dirigierter Metallierung sowie Halogen-Magnesium- und Sulfoxid-Magnesium-Austausch vorgestellt. Dabei verwendeten wir als Schlüsselintermediat das geeignete substituierte 7-Azaindol **1**. In diesem Zusammenhang war die Einführung der Sulfoxidgruppe an C5 essenziell für alle weiteren Funktionalisierungsverfahren. Dieser sequentielle Substitutionsansatz ermöglichte die gezielte Funktionalisierung aller fünf Kohlenstoffpositionen des 7-Azaindol-Gerüsts und führte zu den hochsubstituierten 7-Azaindolen **2**. Erweiterungen dieser Vollfunktionalisierungsstrategien auf andere Azaindolisomere sind in Bearbeitung in unseren Laboratorien.

Eingegangen am 24. April 2013  
Online veröffentlicht am 29. Juli 2013

**Stichwörter:** 7-Azaindole · Magnesium · Metallierungen · Regioselektivität · Sulfoxide

- [1] Übersichtsartikel zu Synthesen und Eigenschaften von Azaindolderivaten: a) J.-Y. Mérour, B. Joseph, *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 471; b) F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1031; c) F. Popowycz, J.-Y. Mérour, B. Joseph, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8689; d) J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga in *Modern Heterocyclic Chemistry*, Bd. 4 (Eds.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**; e) C. Lamberth, J. Dinges in *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Bd. 1 (Hrsg.: C. Lamberth, J. Dinges), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; f) Z. Wang, X. Wang, *Prog. Chem.* **2012**, 24, 1974; g) J.-Y. Mérour, S. Routier, F. Suzenet, B. Joseph, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4767; h) Y. Q. Fang, J. Yuen, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5152. Studien über die Zytotoxizität von Azaindolen: i) A. Echalier, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clément, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. A. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 737; j) D. P. Power, O. Lozach, L. Meijer, D. H. Grayson, S. Connon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4940.

- [2] a) Q. Wu, M. Estaghamatian, N.-X. Hu, Z. Popovic, G. Enright, S. R. Breeze, S. Wang, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1039; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 985; b) Q. Wu, A. Hook, S. Wang, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3933.  
[3] C. Waloch, J. Wieland, M. Keller, B. Breit, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3037.  
[4] a) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241; b) M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 29; c) Anwendung der Fischer-Indolsynthese zur Herstellung von 7-Azaindolen: H. Kroth (AC Immune S.A.), WO 2011/128455, **2011**.  
[5] M. Nazaré, C. Schneider, A. Lindenschmidt, D. W. Will, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4526.  
[6] a) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652; b) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875; c) Anwendung der Larock-Indolsynthese zur Herstellung von 7-Azaindolen: S. Park, J.-K. Choi, E. K. Yum, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 627.  
[7] J. L. Henderson, S. M. McDermott, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4438.  
[8] C. Schneider, E. David, A. A. Toutov, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2722.  
[9] a) J. Chen, Q. Song, C. Wang, Z. Xi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6238; b) K. Snegaroff, S. Komagawa, F. Chevallier, P. C. Gros, S. Golhen, T. Roisnel, M. Uchiyama, F. Mongin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8191; c) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3802; d) F. Chevallier, F. Mongin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 595; e) A. Seggio, F. Chevallier, M. Vaultier, F. Mongin, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6602.  
[10] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302; b) I. Sapountzis, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1610; c) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333; d) H. Ren, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2006**, 726; e) C.-Y. Liu, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2543; f) N. Boudet, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3737; g) F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288.  
[11] a) T. Satoh, D. Taguchi, C. Suzuki, S. Fujisawa, *Tetrahedron* **2001**, 57, 493; b) T. Satoh, K. Takano, H. Someya, K. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7097; c) T. Satoh, K. Takano, H. Ota, H. Someya, K. Matsuda, K. Yamakawa, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5557; d) Übersichtsartikel: T. Satoh, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1561; e) T. Satoh, K. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 181; f) T. Satoh, M. Miura, K. Sakai, Y. Yokoyama, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4253; g) S. Sugiyama, H. Shimizu, T. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8771.  
[12] a) L. Melzig, C. B. Rauhut, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2009**, 3536; b) L. Melzig, C. B. Rauhut, N. Naredi-Rainer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5362.  
[13] S. Hildbrand, H.-J. Mair, R.-N. Radinov, Y. Ren, J. Anderson Wright, US 2011/0028511, **2011**.  
[14] K. Sonogashira, Y. Thoda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.  
[15] F. Monnier, F. Turtaut, L. Duroire, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3203.  
[16] C. He, J. Ke, H. Xu, A. Lei, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1567; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1527.  
[17] J. J. Cui (Pfizer Company), WO 2009/016460, **2009**.  
[18] C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1571.  
[19] F. Chemla, I. Marek, J.-F. Normant, *Synlett* **1993**, 665.  
[20] Für die Darstellung von 4-Methoxybenzolsulfinylchlorid, siehe: M. Peyronneau, N. Roques, S. Mazieres, C. Le Roux, *Synlett* **2003**, 631.

- [21] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794.
- [22] Die Regiochemie der Produkte **1**, **10**, **11**, **14a**, **14b** und **22** wurde durch Röntgenkristallographie bestätigt, siehe Hintergrundinformationen. CCDC-935382 (**1**), -935383 (**10**), -935384 (**11**), -935385 (**14a**), -935386 (**14b**) und -935387 (**22**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [23] a) P. Knochel, M. Yeh, S. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390; b) F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 379.
- [24] a) P. Rocca, C. Cochonnec, F. Marsais, L. Thomas-dit-Dumont, A. Godard, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7832; b) C. Cochennec, P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Synthesis* **1995**, *321*; c) F. Trécourt, B. Gervais, M. Mallet, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1673.
- [25] a) M. Lysén, J. L. Kristensen, P. Vedso, M. Begtrup, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 257; b) J. L. Kristensen, M. Lysén, P. Vedso, M. Begtrup, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435.
- [26] a) R. Chinchilla, C. Najera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667; b) F. D. Therkelsen, M. Rottländer, N. Thorup, E. Bjerregaard Pedersen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1991.
- [27] Dieser Sulfoxid-Magnesium-Austausch muss bei  $-90^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden. Bei höheren Temperaturen kommt es zu einem konkurrierenden radikalischen Prozess, der die Bildung einer erheblichen Menge an protonierter Spezies zur Folge hat.
- [28] a) M. Rambaud, J. Villiéras, *Synthesis* **1984**, *406*; b) J. Villiéras, M. Rambaud, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 220.
- [29] Um erhebliche Protonierungen zu vermeiden (siehe Lit. [27]), muss das Grignard-Reagens, das aus **14a** hervorgeht, bei tiefen Temperaturen ( $-90^{\circ}\text{C}$ ) gehalten werden. Diese Tatsache verhindert effiziente Abfangreaktionen mit den meisten Elektrophilen.
- [30] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; b) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; c) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298.
- [31] L. Jin, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6817.
- [32] Eine direkte Zinkinsertion in die Cl-C-Bindung von **21** führte nicht zu einem 2-zinkierten Azaindolderivat.
- [33] a) E. Mazri, C. Bobbio, F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2116; b) C. Bobbio, T. Rausis, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1903; c) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009.