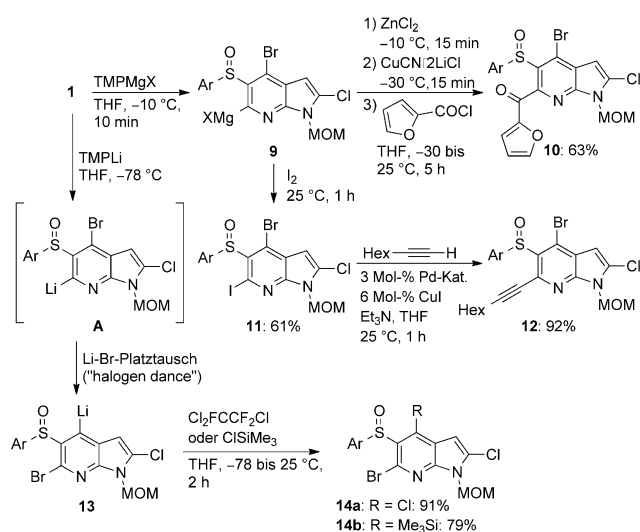


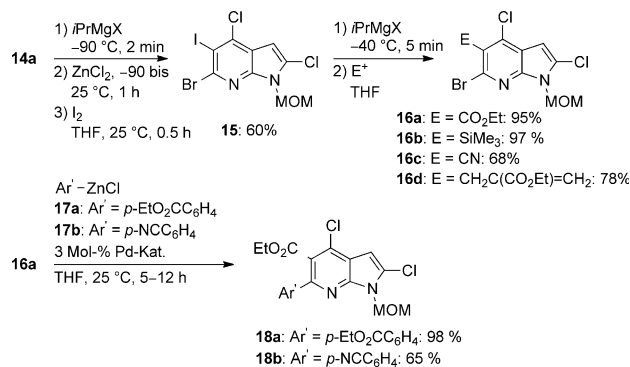
Scheme 2. Schlüsselstufen in der Synthese von 7-Azaindol **1** ausgehend von handelsüblichem 2-Amino-5-bromopyridin (**3**): a) HIO_4 (0.3 Äquiv.), I_2 (0.5 Äquiv.), MeCN/AcOH, 80 °C, 5 h; b) Trimethylsilylacetylen (1.2 Äquiv.), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (1 Mol-%), CuI (2 Mol-%), Et_3N , 25 °C, 1 h; c) NaH (1.2 Äquiv.), NMP, 80 °C, 1 h, 80%; d) NaH (1.2 Äquiv.), MOMCl (1.2 Äquiv.), DMF, 25 °C, 1 h, 91%; e) TMPLi (1.1 Äquiv.), –60 bis –45 °C, 1 h, PhSO_2Cl (1.2 Äquiv.), THF, 2 h; f) $n\text{BuLi}$ (1.0 Äquiv.), –78 °C, 5 min, MgCl_2 (0.5 in THF, 1.1 Äquiv.), 4-Methoxy-3,5-dimethylbenzolsulfinylchlorid (1.2 Äquiv.), –78 bis –30 °C; THF, 1 h; g) TMPMgCl-LiCl (1.5 Äquiv.), –30 °C, 10 min 1,2-Dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethan (1.2 Äquiv.), –30 bis 25 °C, THF, 2 h. Ar = 4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl

(10.0 Äquiv., 25 °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 °C) zu dem kurzlebigen Lithiumreagens **A**, das einen Br-Li-Platztausch („halogen dance“)^[24] 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^[25,26]) 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**^[22] mit einer Ausbeute von 91 % erhalten. Entsprechend lieferte diese Lithiierung in Gegenwart eines Überschusses an Me_3SiCl das silylierte Azaindol **14b**^[22] in 79 % Ausbeute (Schema 3).



Scheme 3. Funktionalisierung der Positionen 6 und 4. X = Cl-LiCl; Ar = 4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl.

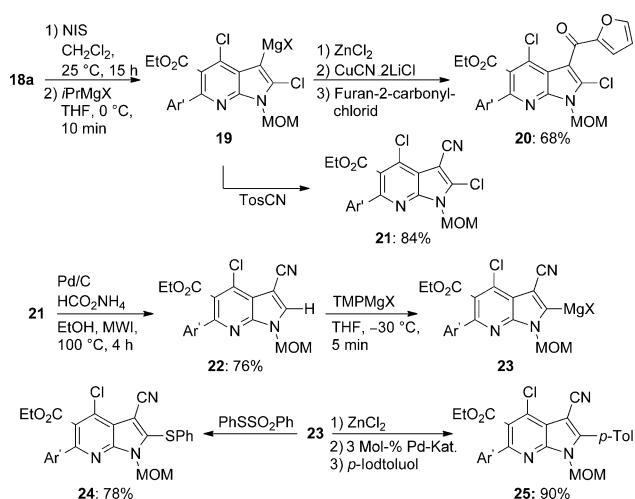
Die nächste Funktionalisierung wurde in Position 5 über einen Sulfoxid-Magnesium-Austausch durchgeführt.^[11,12] Dabei führte die Reaktion von **14a** mit $i\text{PrMgCl-LiCl}$ ^[10] (1.00 Äquiv.) bei –90 °C für 2 min^[27] zu einem Magnesiumintermediat, das unmittelbar mit ZnCl_2 (1.00 Äquiv.) transmetalliert und anschließend iodolysiert wurde. Das Iodid **15** wurde in 60 % Ausbeute erhalten und dann unter Verwendung von $i\text{PrMgCl-LiCl}$ ^[10] (1.05 Äquiv., –40 °C) in ein Magnesiumreagens überführt. Dieses hochfunktionalisierte heterocyclische Grignard-Reagens wurde mit verschiedenen Elektrophilen ($\text{NC-CO}_2\text{Et}$, Cl-SiMe₃, Tos-CN und Ethyl(2-bromomethyl)acrylat^[28]) abgefangen, was zu den erwarteten 5-substituierten Azaindolen **16a-d** in 68–97 % Ausbeute führte.^[29] Das 7-Azaindol **16a** wurde weiterhin durch Negishi-Kreuzkupplungen^[30,31] mit *para*-substituierten Arylzinkreagentien (1.30 Äquiv., **17a**: R = CO_2Et ; **17b**: R = CN) in Gegenwart von 3 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (25 °C, 5–12 h) an Position 6 funktionalisiert, was die 6-arylierten Azaindole **18a,b** in 98 bzw. 65 % Ausbeute lieferte (Schema 4).



Scheme 4. Funktionalisierung der Positionen 5 und 6. X = Cl-LiCl.

Die verbleibende Position 3 von **18a** wurde durch eine selektive Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid (2.20 Äquiv.) in CH_2Cl_2 funktionalisiert, die in 87 % Ausbeute ein 3-Iod-azaindol lieferte. Nachfolgender I-Mg-Austausch mit $i\text{PrMgCl-LiCl}$ ^[10] (1.10 Äquiv.) führte zu dem Magnesiumreagens **19**, welches mit ZnCl_2 (1.20 Äquiv.) transmetalliert wurde und nach einer Kupfer-vermittelten Acylierung^[23] mit Furan-2-carbonylchlorid (2.00 Äquiv.) das Azaindol **20** in 68 % Ausbeute lieferte. Cyanierung von **19** mit TosCN (1.50 Äquiv.) führte zum gewünschten Produkt **21** mit 84 % Ausbeute (Schema 5).

Selektive Dechlorierung von **21**^[32] gemäß der Schlosser-Methode^[33] mit 3.00 Äquiv. HCO_2NH_4 in Gegenwart von 2 % Pd/C unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung (MWI, 100 °C, 4 h) ergab das monochlorierte Azaindol **22**^[22] in 76 % Ausbeute. Dieses Azaindol konnte dann mit TMPMgCl-LiCl^[21] (1.10 Äquiv., –30 °C, 5 min) metalliert werden. Die so erhaltene Grignard-Verbindung **23** wurde durch Reaktion mit PhSSO_2Ph (1.30 Äquiv.) in den Thioether **24** überführt (78 % Ausbeute). Alternativ dazu ergab, nach Transmetallierung mit ZnCl_2 (1.20 Äquiv.), eine Negishi-Kreuzkupplung^[30,31] 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*-EtO₂CC₆H₄.

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 geeignet substituierte 7-Azaindol **1**. In diesem Zusammenhang war die Einführung der Sulfoxidgruppe an C5 essenziell für alle weiteren Funktionalisierungsverfahren. Dieser sequenzielle 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. Echalié, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clément, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. A. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, *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 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°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°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.