



**Neuartige Multikomponentenreaktionen zur Darstellung
von substituierten (Aza)indolen auf Basis der
Sonogashira-Kupplung**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Timo Lessing

aus Ostercappeln

Düsseldorf, August 2016

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 2016

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

Düsseldorf, den 9. August 2016

(Timo Lessing)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2013 bis April 2016 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller angefertigt. Die Arbeit wurde durch das Chemiefonds-Stipendium des Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

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

Publikationen:

T. Lessing, F. Sterzenbach, T. J. J. Müller, *Synlett* **2015**, 26, 1217-1221.

„Expedient Copper-Free One-Pot Alkynylation-Cyclization Sequence for the Preparation of 2-Substituted 7-Azaindoles.“

Während der Promotionsstudien erschien darüber hinaus folgende Publikation, die nicht Teil der vorliegenden Arbeit ist:

T. Lessing, T. J. J. Müller, *Appl. Sci.* **2015**, 5, 1803-1836.

„Sequentially Palladium-Catalyzed Processes in One-Pot Syntheses of Heterocycles.“

Vorträge auf Fachtagungen:

[2] „Novel One-Pot Transformations for the Synthesis of Substituted (Aza)indoles.“ 14th Ferrocene Colloquium, 21.-23. Februar **2016**, Konstanz, Deutschland.

[1] „One-pot copper-free alkynylation-cyclization sequence for the preparation of substituted 7-azaindoles.“ X J-NOST Conference, 4.-6. Dezember **2014**, Chennai, Indien.

Danksagung

Mein Dank gilt zuerst und besonders meinem Doktorvater Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* für die exzellente chemische Ausbildung, die ich von ihm erhalten habe, die spannende und herausfordernde Thematik, mit der ich mich befassen durfte, hilfreiche und interessante Diskussionen und für den Freiraum, den er mir bei der Bearbeitung meines Promotionsthemas gewährt hat.

Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* danke ich für die Begutachtung dieser Arbeit und dafür, dass er sich sofort bereit erklärt hat, die Mentorenrolle für mich zu übernehmen.

Dem Verband der Chemischen Industrie (VCI) danke ich für das Chemiefonds-Stipendium und Dr. *Stefanie Kiefer* als Ansprechpartnerin für eine reibungslose Zusammenarbeit.

Darüber hinaus danke ich allen dauerhaften Arbeitskreismitgliedern. Besonders Dr. *Bernhard Mayer* dafür, dass er immer ein offenes Ohr hatte und bei jedem Problem im Labor mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso möchte ich mich bei *Heidi Webers*, *Dagmar Koschel* und *Dagmar Riedel* dafür bedanken, dass sie jeden Sonderwunsch bei der Beschaffung von Labormaterial oder der Aufnahme von Spektren immer erfüllt haben. PD Dr. *Klaus Schaper* danke ich für die Klärung aller Probleme, die je mit der NMR-Spektroskopie zu tun hatten. Danken möchte ich in diesem Sinne ebenfalls Dr. *Stefan Beutner*, *Anja Beinecke*, *Eric Schönstein*, Dr. *Peter Tommes* und *Maria Beuer*.

Mein besonderer Dank gilt Dr. *Fabian Klukas* für die zahlreichen Diskussionen innerhalb und außerhalb des Labors und seinen unendlichen Enthusiasmus.

Ebenso bedanke ich mich bei allen anderen, aktuellen Arbeitskreismitgliedern, ganz besonders bei *Franziska Merkt*, für die gute Arbeitsatmosphäre und das freundliche Miteinander.

Meinen Bachelorstudenten *Fabian Sterzenbach* und *Hauke van Mark* danke ich für die Arbeit, die sie geleistet haben und nicht zuletzt für die gute persönliche Beziehung.

Weiterhin danken möchte ich *Gabriela Zerta* für die Erfüllung von Sonderwünschen bei der Anfertigung von Elementaranalysen. *Marius Terfrüchte* danke ich für die Durchführung biologischer Testungen.

Ebenso danken möchte ich allen, die schon vor meiner Promotion einen besonderen Anteil an meiner chemischen Ausbildung hatten, in welcher Form auch immer. Mein Dank geht an *Shainaz*, *Justin*, *Xin*, *Ivan*, *Rubin*, *Adal*, *Marco*, *Johan*, *Tony*, *Hong-Ping*, *Nadia*, *Raiful*, *Boris*, *Kálmán* und *Ashlee*.

Auch wenn sich eine Dopplung nicht vermeiden lässt, danke ich hiermit allen meinen Freunden für ihre beständige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt ebenso meiner Familie dafür, dass sie immer alles möglich gemacht hat. *Saskia*, danke für alles!

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	IV
2. Zusammenfassung.....	1
3. Abstract	4
4. Einleitung und Zielsetzung.....	7
4.1 Einleitung.....	7
4.1.1 Multikomponentenreaktionen vor dem Hintergrund der idealen Synthese	7
4.1.2 Katalyse vor dem Hintergrund der idealen Synthese	10
4.1.3 Heterocyclen in der Organischen Chemie	11
4.1.4 Indole und Azaindole	12
4.2 Zielsetzung	15
5. Allgemeiner Teil	17
5.1 Die <i>Sonogashira</i> -Kupplung	17
5.2 Substituierte Azaindole	26
5.2.1 Literaturübersicht zu substituierten Azaindolen.....	26
5.2.2 Entwicklung einer Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Synthese der 2-substituierten sowie 2,5-disubstituierten (Aza)indole	39
5.2.3 Biologische Testung ausgewählter 7-Azaindole.....	56
5.2.4 Fazit zur Synthese der 2-substituierten und 2,5-disubstituierten (Aza)indole	57
5.3. 1,2,5-Trisubstituierte 7-Azaindole.....	57
5.3.1 Literaturübersicht zu 1- <i>N</i> -substituierten 7-Azaindolen.....	57
5.3.2 Entwicklung einer Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz zur Synthese der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole	64
5.3.3 Spektroskopische Charakterisierung der 1,2,5-trisubstituierten Azaindole	73
5.3.4 Fazit zur Synthese der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole	77
5.4 1,2,3-Triazolyl substituierte (Aza)indole	78
5.4.1 Literaturübersicht zu 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindolen	78

5.4.2 Entwicklung einer Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz zur Synthese der 1,2,3-Triazolyl substituierten (Aza)indole	83
5.4.3 Entwicklung einer Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz zur Synthese der 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindole.....	99
5.4.4 Spektroskopische Charakterisierung der 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindole	103
5.4.5 Fazit zur Synthese der 1,2,3-Triazolyl substituierten (Aza)indole.....	106
6. Schlussfolgerung und Ausblick.....	108
6.1 Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz	108
6.2 Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz	109
6.3 Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC Sequenz.....	110
7. Anhang.....	113
7.1 Versuche zur Entwicklung einer <i>Sonogashira</i> -Kupplungs-Cyclisierungs- <i>Suzuki</i> -Kupplungs-Sequenz	113
8. Experimenteller Teil	118
8.1 Angaben zur Analytik	118
8.2 Startmaterialsynthesen	119
8.3 Allgemeine Synthesevorschrift S1 zur Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole 4 sowie der 2-substituierten Indole 8	133
8.4 2,5-Disubstituierte 7-Azaindole 4	136
8.5 2-Substituierte Indole 8	150
8.6 Allgemeine Synthesevorschrift S2 zur Darstellung der 2-substituierten 4-Azaindole 6	153
8.7 2-Substituierte 4-Azaindole 6	155
8.8 Allgemeine Synthesevorschrift S3 zur Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole 10	158
8.9 1,2,3-Trisubstituierte 7-Azaindole 10 , SIS3 und 24	161
8.10 Allgemeine Synthesevorschriften S4 und S5 zur Darstellung der 7-Azaindole 23 und des Indols 25	175
8.10.1 Allgemeine Synthesevorschrift S4 zur Darstellung der 7-Azaindole 23 und des Indols 25 (Drei-Komponenten-Darstellung)	175

8.10.2 Allgemeine Synthesevorschrift S5 zur Darstellung der 7-Azaindole 23 (Vier-Komponenten-Darstellung).....	178
8.10.3 7-Azaindole 23 , 20 , 26 und Indol 25	179
8.11 Anhang	193
8.11.1 Synthesevorschrift S6 zur Darstellung der 2-substituierten 7-Azaindole 4u-y ...	193
8.11.2 2,5-Disubstituierte 7-Azaindole 4u-y	195
9. Molekülverzeichnis	200
10. Literaturverzeichnis	207

1. Abkürzungsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis

18-C-6	18-Krone-6, ein Kronenether (1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan)
3CR	Drei-Komponenten-Reaktion (engl. <i>three-component reaction</i>)
4CR	Vier-Komponenten-Reaktion (engl. <i>four-component reaction</i>)
Ac	Acetat (Substituent)
aq.	Wässrige Lösung
Äq.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
Ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -Butyldicarbonat
CBz	Benzyloxycarbonyl
Cy	Cyclohexyl
d	Tag (engl. <i>day</i>)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
dba	Dibenzylidenaceton (Ligand)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	engl. <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DIPEA	Diisopropylethylamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphan)ferrocen (Ligand)
(<i>E</i>)	Entgegen (Konfiguration der Doppelbindung)
EA	Ethylacetat
EI	Elektronen-Ionisation
ESI	Elektronen-Spray-Ionisation
IV	

1. Abkürzungsverzeichnis

EtOH	Ethanol
eq.	Äquivalent (engl. <i>equivalent</i>)
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
Gef.	gefunden
h	Stunde (lat. <i>hora</i>)
HE	<i>n</i> -Hexan
HR	hochaufgelöst (engl. <i>high resolution</i>)
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	Isopropyl (Substituent)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in der NMR-Spektroskopie
KOH	Kaliumhydroxid
KO <i>t</i> -Bu	Kalium- <i>tert</i> -butoxid
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
M	molar ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
<i>m</i> -	<i>meta</i>
MALDI	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation (engl. <i>matrix assisted laser desorption/ionisation</i>)
Me	Methyl (Substituent)
min	Minute
MIC	Minimale Hemm-Konzentration (engl. <i>minimum inhibitory concentration</i>)
mol%	Molprozent
MS	Massen-Spektrometrie
Ms	Methansulfonat
MsCl	Methansulfonylchlorid
MW	Mikrowellenreaktion, Mikrowellenstrahlung

1. Abkürzungsverzeichnis

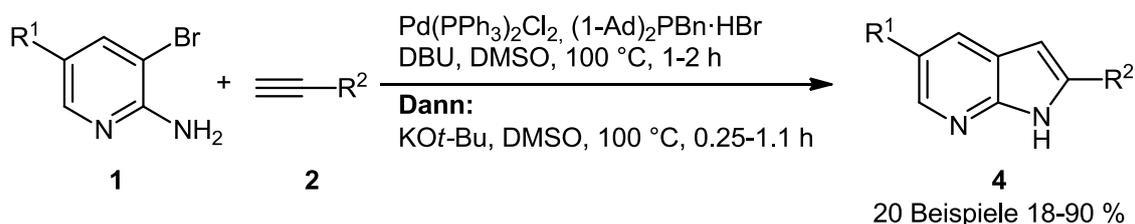
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl (Substituent)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuklear-Magnetische-Resonanz
<i>o</i> -	<i>ortho</i>
<i>p</i> -	<i>para</i>
Ph	Phenyl (Substituent)
PCy ₃	Tricyclohexylphosphan (Ligand)
PE	Petrolether, Siedebereich 40-60 °C
Py	Pyridin
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
R	Rest
RT	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl (Substituent)
<i>T</i>	Temperatur
<i>t</i>	Zeit (engl. <i>time</i>)
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure (Substituent)
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPSAA	Buta-1,3-diin-1-yltriisopropylsilan
TMS	Trimethylsilyl
VI	

TMSA	Trimethylsilylacetylen
Tol	Tolyl (Substituent)
(Z)	Zusammen (Konfiguration der Doppelbindung)
α	alpha
δ	Chemische Verschiebung in der NMR-Spektroskopie
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
ψ	Pseudo (von griech. <i>psi</i>)

2. Zusammenfassung

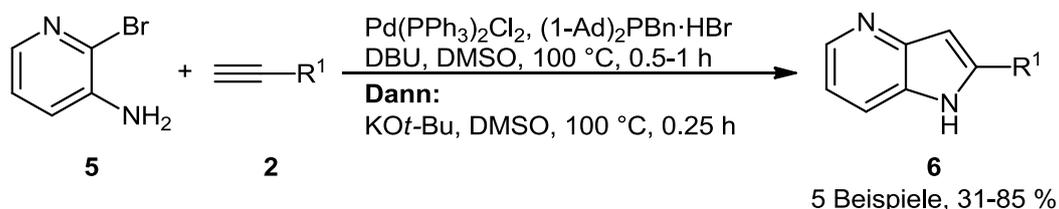
In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, neue Synthesestrategien zur Darstellung substituierter Stickstoffheterocyclen zu entwickeln. Zielsubstanzklassen stellten hierbei 1*H*-Pyrrolo[3,2-*b*]pyridine, genannt 4-Azaindole, Indole sowie maßgeblich 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridine, genannt 7-Azaindole, dar.

Im Zuge dessen wurde zunächst eine kupferfreie Kupplungs-Cyclisierungs-Reaktionsabfolge im Ein-Topf-Verfahren für die Darstellung von 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen entwickelt (Schema 1). Dabei ist eine Schützung der Aminofunktion zu keinem Zeitpunkt der Sequenz notwendig.

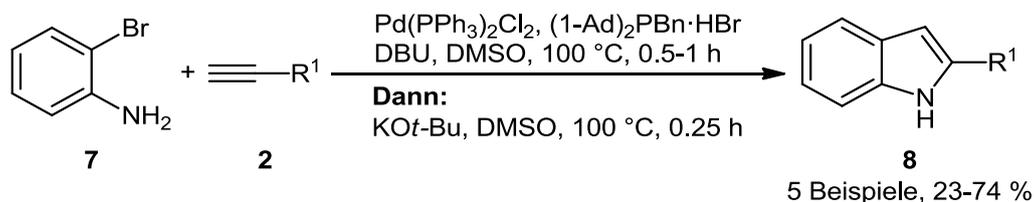


Schema 1. Reaktionsbedingungen für die kupferfreie Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

Die entwickelten Reaktionsbedingungen wurden ebenfalls zur Darstellung der 2-substituierten 4-Azaindole **6** verwendet (Schema 2). Eine Übertragung auf die Darstellung der isosteren, 2-substituierten Indole **8** war ebenfalls erfolgreich (Schema 3).



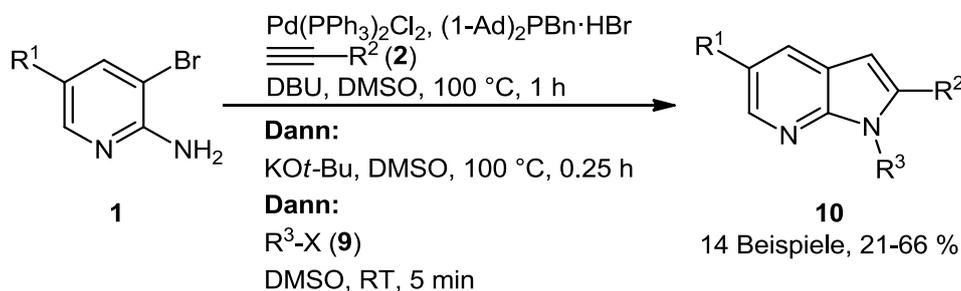
Schema 2. Reaktionsbedingungen für die kupferfreie Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Darstellung der 2-substituierten 4-Azaindole **6**.



Schema 3. Reaktionsbedingungen für die kupferfreie Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Darstellung der 2-substituierten Indole **8**.

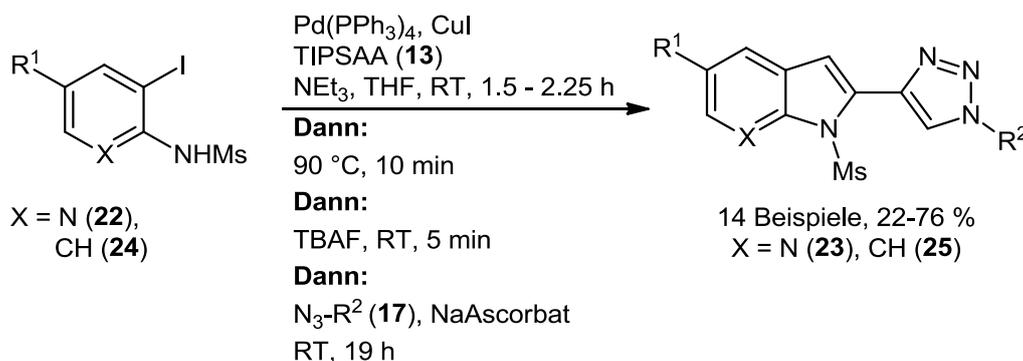
Bei der Weiterentwicklung der Sequenz wurde die *in situ* generierte Reaktivität der Intermediate gezielt genutzt und damit eine Erweiterung der etablierten Sequenz um einen

dritten Reaktionsschritt ermöglicht. Dies führte zur Entwicklung einer Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz zur Darstellung von 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindolen **10** (Schema 4).



Schema 4. Reaktionsbedingungen für die Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz zur Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10**.

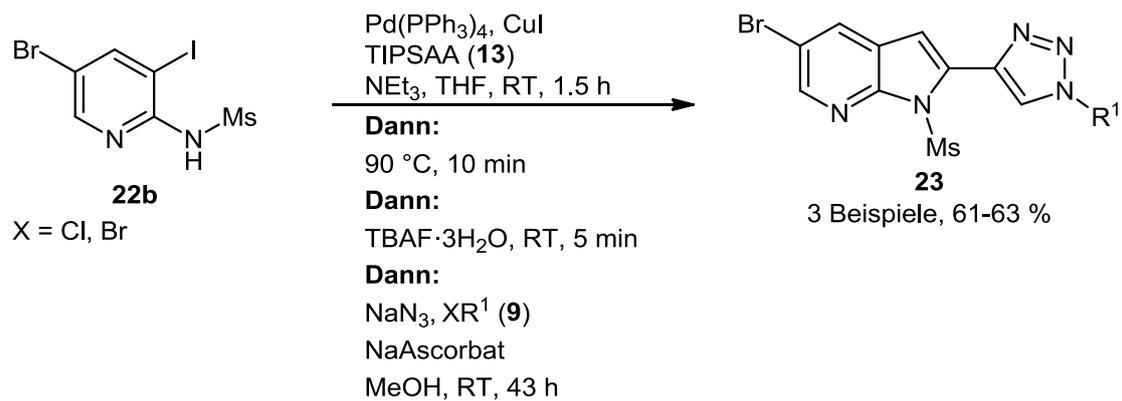
Durch Verwendung von einseitig triisopropylsilylgeschütztem Buta-1,3-diin (**13**) anstelle der Alkine **2** konnte gezielt eine weitere, *in situ* freisetzbare terminale Alkinfunktionalität eingeführt werden. Unter Verwendung von Kupfer-Co-Katalyse für die *Sonogashira*-Kupplung konnte im Anschluss an die erfolgte Kupplung sowie Cyclisierung die zweite terminale Alkinfunktionalität nach Entschützung adressiert werden. Diese wurde in einer kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cycloadditionsreaktion weiter substituiert, was zur Entwicklung der Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz führte (Schema 5).



Schema 5. Reaktionsbedingungen für die Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz zur Darstellung der 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindole **23** sowie eines entsprechenden Indolisosters **25**.

Die entwickelte Sequenz wurde daraufhin um einen weiteren Reaktionsschritt zu einer Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-CuAAC-Sequenz erweitert, in der die zuvor genutzten, organischen Azide **17** *in situ* generiert wurden (Schema 6).

2. Zusammenfassung

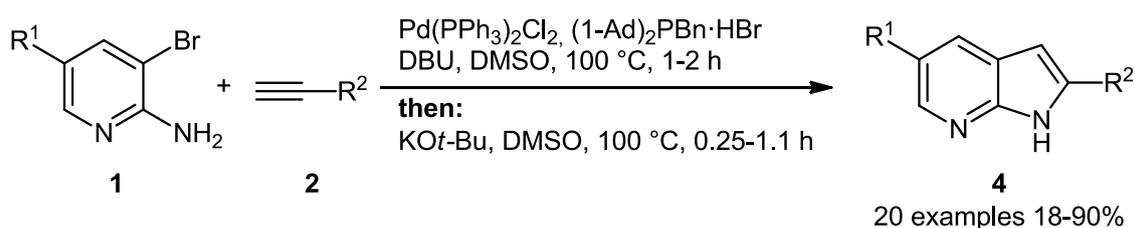


Schema 6. Reaktionsbedingungen für die Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-CuAAC-Sequenz zur Darstellung der 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindole **23**.

3. Abstract

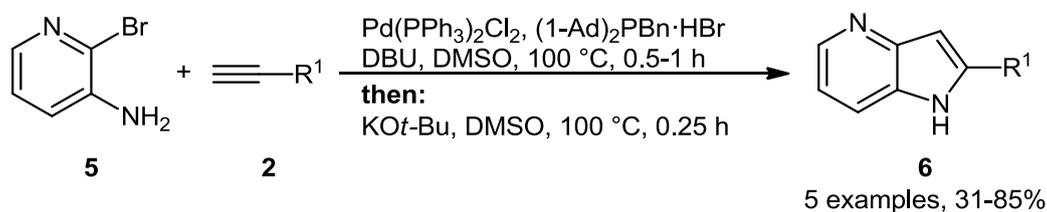
In this work novel synthetic methodologies for the preparation of nitrogen containing heterocycles with different substitution patterns have been developed. The work has focused on 1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridines, also called 4-azaindoles, indoles, and mostly 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridines, also called 7-azaindoles, as target substance classes.

At first a rapid, copper-free coupling-cyclization synthesis in a one-pot fashion has been developed to access various 2,5-disubstituted 7-azaindoles without the need for protection of the free amino function at any time (Scheme 1).

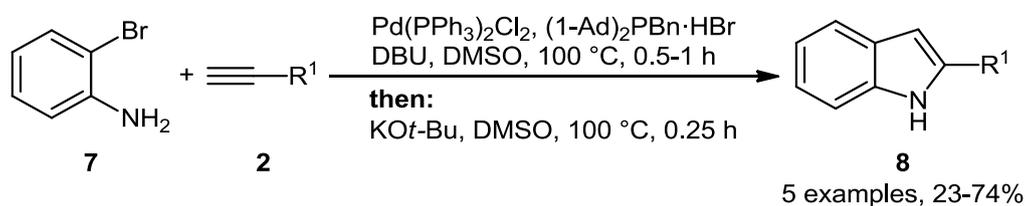


Scheme 1. Reaction conditions of the copper-free coupling-cyclization-sequence for the preparation of 2,5-disubstituted 7-azaindoles **4**.

The developed reaction sequence has then been successfully applied to the synthesis of 2-substituted 4-azaindoles **6** (Scheme 2) and the corresponding, isosteric 2-substituted indoles **8** (Scheme 3), respectively.



Scheme 2. Reaction conditions of the copper-free coupling-cyclization-sequence for the preparation of 2-substituted 4-azaindoles **6**.

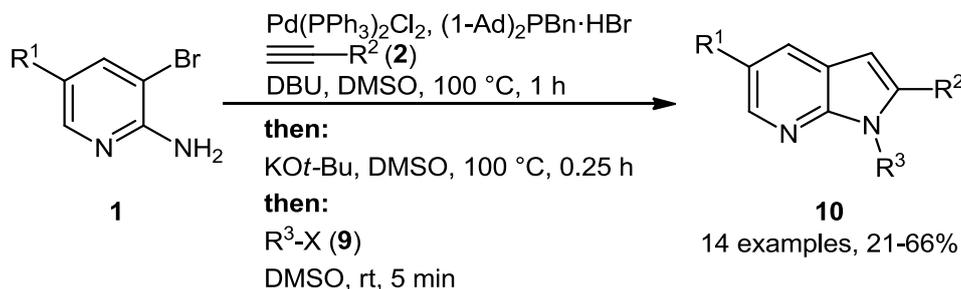


Scheme 3. Reaction conditions of the copper-free coupling-cyclization-sequence for the preparation of 2-substituted indoles **8**.

Taking the development of the copper-free coupling-cyclization-sequence one step further, the *in situ* generated reactivity of the intermediates present in the reaction mixture has been exploited to add a third reaction step. This led to the development of a three-component-

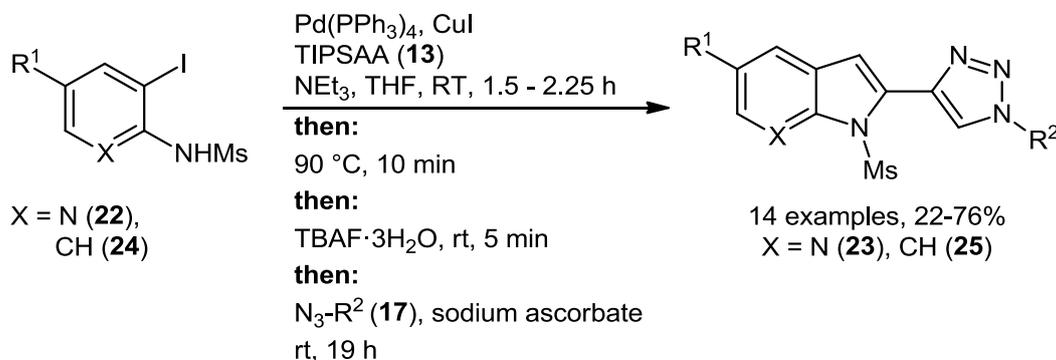
3. Abstract

coupling-cyclization-alkylation-sequence for the preparation of 1,2,5-trisubstituted 7-azaindoles **10** (Scheme 4).



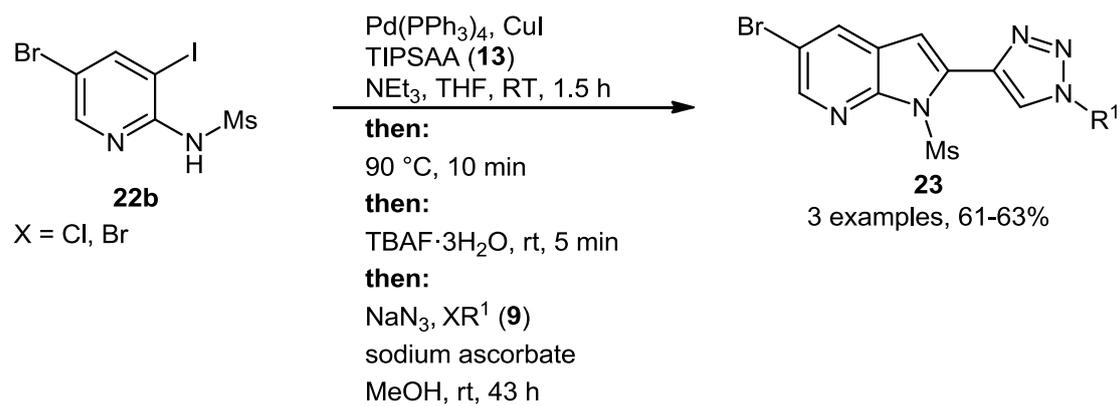
Scheme 4. Reaction conditions of the three-component-coupling-cyclization-alkylation-sequence for the preparation of 1,2,5-trisubstituted 7-azaindoles **10**.

By using monotriisopropylsilylated buta-1,3-diyne (**13**) instead of the previously employed alkynes **2**, another masked terminal alkyne functionality that can be deprotected *in situ* was successfully introduced into the prepared molecules. Switching the initial reaction conditions to using copper-cocatalysis in the *Sonogashira*-step, the second terminal alkyne functionality could be addressed after a preceding cyclization and desilylation step. This enabled a subsequent, copper-catalyzed alkyne-azide-cycloaddition step that led to the development of a three-component-coupling-cyclization-desilylation-CuAAC-sequence (Scheme 5).



Scheme 5. Reaction conditions of the three-component coupling-cyclization-desilylation-CuAAC-sequence for the preparation of 1,2,3-triazolyl substituted 7-azaindoles **23** and the indole isoster **25**, respectively.

Furthermore, this reaction sequence was then altered in a way that the formerly used organic azides **17** have been generated *in situ* in the reaction mixture. This led to a four-component-coupling-cyclization-desilylation-substitution-CuAAC-sequence (Scheme 6).



Scheme 6. Reaction conditions of the four-component-coupling-cyclization-desilylation-substitution-CuAAC-sequence for the preparation of 1,2,3-triazolyl substituted 7-azaindoles **23**.

4. Einleitung und Zielsetzung

4.1 Einleitung

4.1.1 Multikomponentenreaktionen vor dem Hintergrund der idealen Synthese

Historisch betrachtet ist die Organische Chemie eine Wissenschaft der Synthese organischer, also Kohlenstoff enthaltender Substanzen. Zu Beginn des Einsatzes der Organischen Chemie für die gezielte Darstellung von Substanzen stand stets die Machbarkeit im Vordergrund. Seitdem ist der Bedarf an Substanzen, die mittels organisch-chemischer Verfahren hergestellt werden, stetig gestiegen. Dies ist mitbedingt durch die wachsende Zahl an Menschen auf der Erde, begründet durch medizinischen Fortschritt sowie die industriellen Revolutionen. Wenngleich damit der Bedarf gestiegen ist, sind viele der Ressourcen des Planeten Erde über kurz oder lang dennoch endlich. Diese Tatsache bedingt die Notwendigkeit, bei der Konzeption, Planung und Durchführung chemischer Reaktionen umzudenken. Sofern eine Reaktion für die Herstellung größerer Substanzmengen, beispielsweise in industriellem Maßstab, verwendet werden soll, ist das Ziel heutzutage nicht mehr nur die Frage nach der Machbarkeit. Vielmehr sind weitere Faktoren zu bedenken, die neben der Beibehaltung aller chemisch motivierten Vorteile wie Selektivität und die Ermöglichung der Schaffung von Diversität auch ökologische, ökonomische und ethische Faktoren berücksichtigen. Daher wurde bereits in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts das Konzept der „idealen Synthese“ von *Hendrickson* erdacht.¹ Dabei wird der Anspruch gestellt, dass eine Synthese ideal ist, wenn mit ihrer Hilfe ein Produkt aus leicht zugänglichen Ausgangssubstanzen möglichst quantitativ, einfach, schnell, sicher, ressourcenschonend und selektiv dargestellt werden kann und sie es dennoch erlaubt, ein hohes Maß an Diversität zu generieren.²

Auf dem Weg die ideale Synthese zu erreichen wurden viele Anstrengungen unternommen³ und einer der verwendeten Ansätze beruht auf der Entwicklung von Multikomponentenreaktionen (MCRs). Dieser Ansatz ist aufgrund seiner Anwendung in der jüngeren Vergangenheit besonders hervorzuheben.⁴ Konzeptionell definiert sind Multikomponentenreaktionen dadurch, dass ein Zielmolekül aus drei oder mehreren Startmaterialien in einem Reaktionsgefäß dargestellt wird und im Zuge des Reaktionsverlaufs mindestens zwei Bindungen gebildet werden und sich ein signifikanter Anteil der Atome der Startmaterialien im Zielmolekül wiederfindet.⁵ Gerade der letztgenannte Punkt geht Hand in Hand mit dem von *Trost* erdachten Konzept der Atomökonomie, das synthetische Effizienz in Relation setzt zur Zahl der Atome der Startmaterialien, die sich im Endprodukt wiederfinden.⁶ Aufgrund mehrerer Unterschiede sowohl in der präparativen Durchführung auf der einen, als auch der mechanistischen Betrachtung auf der anderen

Seite haben sich verschiedene Kategorisierungen und Subkategorisierungen für MCRs herauskristallisiert.⁷

Maßgeblicher Unterschied zur klassischen Reaktionsführung ist die Tatsache, dass eine mehrstufige Reaktion durchgeführt wird, ohne dass etwaige Intermediate isoliert werden. Die gesamte Sequenz wird dementsprechend als so genannter „Ein-Topf“-Prozess bezeichnet und jedes Intermediat dient ohne vorherige Reinigung als Startmaterial für eine Folgereaktion im selben Reaktionsgefäß. Es fällt lediglich ein Reinigungsschritt am Ende der Sequenz an, was auch vor dem Hintergrund des industriell oft verwendeten Konzepts der Prozessmassenintensität⁸ sowie anderer, immer wichtiger werdender Konzepte der „grünen Chemie“ von großem Vorteil ist.

Die MCRs lassen sich in drei große Klassen einteilen. Diese werden als Dominoreaktionen, sequentielle oder konsekutive Reaktionen bezeichnet. Zur Unterscheidung, ob es sich bei der durchgeführten MCR um eine Dominoreaktion oder einen sequentiellen beziehungsweise konsekutiven Prozess handelt werden die Abfolge der Zugabe der benötigten Reaktanden sowie die Reaktionsbedingungen betrachtet (Abbildung 1).

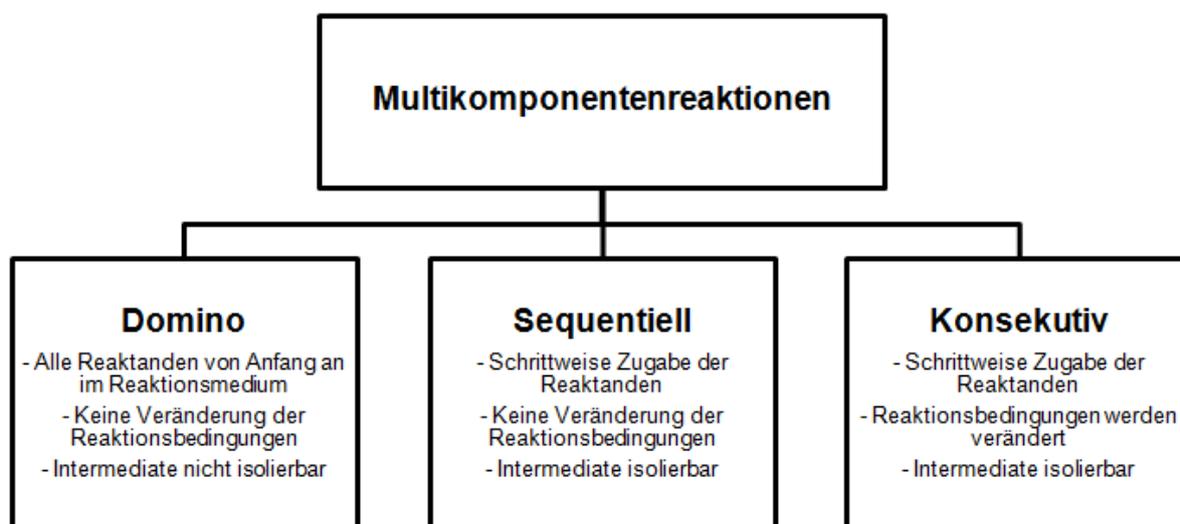


Abbildung 1. Kategorisierung von Multikomponentenreaktionen (MCRs).^{2,7}

Von einer Dominoreaktion spricht man, wenn sich alle benötigten Reaktanden bereits von Anfang an im Reaktionsgefäß befinden und es keiner Änderung der Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Druck oder Konzentration (durch Zugabe von Lösungsmittel) bedarf und entstehende Zwischenstufen auf dem Weg zum finalen Produkt nicht isoliert werden können. Dies beruht auf der Tatsache, dass zum einen jeder von Beginn an anwesende Reaktand nur in einer prädefinierten Weise reagieren kann. Zum anderen führt die Bildung von neuen, reaktiven Funktionalitäten im Zuge der Reaktion dazu, dass anwesende Reaktanden bei gegebenen Reaktionsbedingungen dominoartig weiterreagieren.

4. Einleitung und Zielsetzung

Werden die benötigten Reaktanden schrittweise zugegeben aber ansonsten die Reaktionsbedingungen konstant gehalten, so spricht man von einer sequentiellen Multikomponentenreaktion. Grund für die Notwendigkeit der schrittweisen Zugabe ist beispielsweise die Inkompatibilität von Startmaterialien mit später im Reaktionsverlauf benötigten Reaktanden, da deren Anwesenheit von Beginn an zur Bildung eines anderen, unerwünschten Produkts führen würde. Aufgrund der Reaktionsführung sind etwaige Zwischenstufen isolierbar.

Werden die benötigten Reaktanden schrittweise zugegeben und die Reaktionsbedingungen verändert, so handelt es sich um eine konsekutive Multikomponentenreaktion. Grund für die Veränderung der Reaktionsbedingungen können zum Beispiel unterschiedliche Aktivierungsenergien der einzelnen, stattfindenden Reaktionen beziehungsweise Löslichkeitsunterschiede der einzelnen Zwischenstufen oder Reaktanden sein. Der Reaktionsführung entsprechend sind auch in diesem Fall gebildete Zwischenstufen isolierbar.

Eine Subgruppe unter Verwendung von Katalyse stellen hier die so genannten Tandemreaktionen dar. Es handelt sich bei Einhaltung der genannten Bedingungen um eine Tandemreaktion, wenn eine Katalyse vorliegt und mehr als ein katalytischer Reaktionsmechanismus erforderlich ist um das finale Produkt zu generieren. Dabei ist eine Tandemreaktion sowohl unter Verwendung mehrerer (Prä)katalysatoren („*orthogonal catalysis*“), der Verwendung eines (Prä)katalysators ohne Zugabe von Additiven („*auto-tandem catalysis*“) als auch mit späterer Zugabe von Additiven („*assisted-tandem catalysis*“) denkbar. Aufgrund der zahlreichen Kriterien für die Kategorisierbarkeit der einzelnen Reaktionstypen sei darauf hingewiesen, dass in der Fachwelt auch heute noch zahlreiche Konfusionen bezüglich der „richtigen“ Kategorie der Reaktionsart vorliegen.

Ein offenkundiger Vorteil von MCRs ist die Möglichkeit, durch Kombination einer Reihe bereits substituierter Startmaterialien schnell hochkomplexe Moleküle aufzubauen und somit ein hohes Maß an Diversität zu generieren. Ein weiterer Vorteil von MCRs ist die schnelle Darstellung von Zielmolekülen, da die Isolierung von Intermediaten entfällt, was gerade bei vielstufigen Reaktionssequenzen von großem Wert ist. Darüber hinaus trägt weiterhin auch die Tatsache, dass mitunter aufwendige Reinigungsschritte der Intermediate sowie der Einsatz unterschiedlicher Lösungsmittel für verschiedene Reaktionsschritte einer Sequenz bei der Durchführung von MCRs entfallen können maßgeblich zur Ressourcenschonung bei. Die offenkundige Herausforderung bei der Konzeption von MCRs ist hingegen die Komplexität in der Entwicklung mehrstufiger Prozesse. Eine Optimierung einzelner Reaktionsschritte, wie sie in der Entwicklung von klassischen Synthesen Anwendung findet, ist beispielsweise bei dominoartig verlaufenden Prozessen nicht möglich, da die Intermediate nach ihrer Bildung direkt weiter reagieren. Darüber hinaus ergibt sich die Herausforderung

selbst bei Isolierbarkeit der einzelnen Intermediate, beispielsweise in sequentiellen oder konsekutiven MCRs, die einzelnen Reaktionsschritte nicht nur isoliert betrachtet zu optimieren. Beispielsweise können die optimalen Reaktionsbedingungen für einen Einzelschritt der Sequenz ein mit späteren Reaktionsschritten inkompatibles Lösungsmittel beinhalten oder die Verwendung eines Additivs voraussetzen. Dieses könnte ebenfalls mit einem späteren Schritt der Reaktionssequenz inkompatibel sind. In der klassischen Reaktionsführung würde dieses Additiv nun vor Durchführung des nächsten Reaktionsschritts abgetrennt werden und würde nachfolgende Schritte nicht beeinflussen. In der Durchführung von MCRs ist dies hingegen nicht möglich, weshalb eine genaue Feinabstimmung der Reaktivitäten der eingesetzten Startmaterialien notwendig ist und eine Kompatibilität von zu Beginn der Sequenz verwendeten Additiven mit späteren Reaktionsschritten bedacht werden muss. In Summe ergibt sich daraus die Herausforderung und die Notwendigkeit, benötigte und generierte Reaktivitäten bei der Konzeption einer solchen Reaktionssequenz nicht nur isoliert zu betrachten sondern auch im Kontext einer Sequenz zu verstehen und mögliche Probleme zu antizipieren.

4.1.2 Katalyse vor dem Hintergrund der idealen Synthese

Die auf Arbeiten von *Ostwald* beruhende Definition eines Katalysators besagt, dass es sich dabei um einen Stoff handelt, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion beeinflussen kann ohne dabei selbst im Endprodukt zu erscheinen und ohne verbraucht zu werden.⁹ Bei einer so genannten „positiven Katalyse“ wird die Reaktionsgeschwindigkeit bei gleicher Temperatur durch Anwesenheit eines Katalysators erhöht und somit die Reaktionszeit verkürzt. Dies geschieht, indem der Katalysator ausgehend von den gleichen Ausgangssubstanzen wie sie in der nicht katalysierten Reaktion Verwendung finden alternative Reaktionspfade eröffnet, so dass die Aktivierungsenergie der einzelnen Teilschritte geringer ist als die der unkatalysierten Reaktion. Vor dem Hintergrund der idealen Synthese ist bereits ersichtlich, dass dies sowohl eine Verringerung der benötigten Zeit als auch der benötigten Ressourcen in Form von Energie zur Aufbringung der Aktivierungsenergie erlaubt. Die Tatsache, dass ein Katalysator im Idealfall nicht „verbraucht“ wird und somit eine Vielzahl an Cyclen katalysieren kann resultiert in der Notwendigkeit von lediglich substöchiometrischen Mengen an Katalysator, was sich ebenfalls auf die Ressourcenbilanz einer Reaktion auswirkt. Darüber hinaus ist ein fundamentaler Vorteil von Katalyse die Tatsache, dass sich mit ihrer Hilfe die Darstellung von Produkten, die ansonsten nicht ohne Weiteres möglich oder gar unmöglich war, bewerkstelligen lässt.

4. Einleitung und Zielsetzung

Aufgrund der offenkundigen Vorteile von Katalyse bedient sich die Organische Chemie seit geraumer Zeit der Verwendung von Katalysatoren, von denen Übergangsmetallkatalysatoren seit der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts einen großen Teil ausmachen.¹⁰

Eine Klasse der übergangsmetallkatalysierten Reaktionen in der Organischen Chemie, der eine besondere Bedeutung zu Teil wird, ist die der palladiumkatalysierten Reaktionen. Durch intensive Forschung auf diesem Gebiet wurden im letzten Jahrhundert eine Vielzahl an palladiumkatalysierten Reaktionen entdeckt und entwickelt, wie beispielsweise die *Heck*-,¹¹ *Sonogashira*-,¹² *Negishi*-,¹³ *Stille*-¹⁴ und *Suzuki-Kupplung*¹⁵ sowie die *Buchwald-Hartwig-Aminierung*.¹⁶ Palladiumkatalysierte Reaktionen sind dabei in der Lage, durch eine genaue Einstellung der Reaktivitäten der Startmaterialien sowohl C-C, C-O, C-N und mitunter sogar C-S Bindungen selektiv zu knüpfen. Dadurch sind Zielverbindungen zugänglich, die ansonsten überhaupt nicht oder, vor dem Hintergrund einer idealen Synthese, nicht effizient darstellbar wären. Darüber hinaus sind durch die Entwicklung maßgeschneiderter Liganden palladiumkatalysierte Reaktionen mittlerweile in der Lage, enantioselektive Transformationen zu bewerkstelligen, was den synthetischen Nutzen dieser Klasse an Reaktionen erneut mehr als verdeutlicht.¹⁷ Des Weiteren ist durch Verwendung von Palladiumkatalyse in der Darstellung von Zielsubstanzen ein Zugang zu hoch diversen Substanzklassen geschaffen worden. Aufgrund der hohen Toleranz an funktionellen Gruppen von palladiumkatalysierten Reaktionen sowie der Entwicklung von immer effektiveren katalytischen Systemen auch für die Umsetzung unreaktiver Startmaterialien und bei milden Reaktionsbedingungen ergibt sich ein sehr großer erreichbarer Strukturraum an darstellbaren Zielverbindungen.

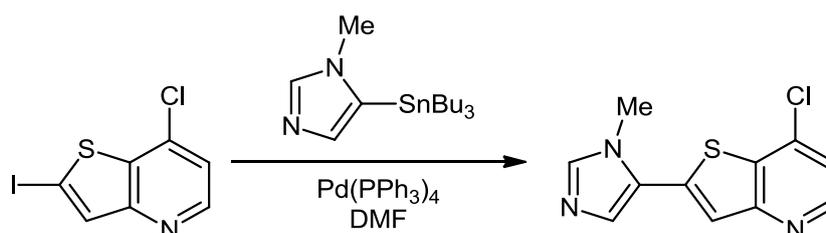
4.1.3 Heterocyclen in der Organischen Chemie

Eine der wichtigsten Verbindungsklassen in der Organischen Chemie ist die der Heterocyclen.¹⁸ Ein Grund, weshalb die Erforschung der Synthese sowie Charakterisierung dieser Substanzklasse vorangetrieben wird ist die Tatsache, dass eine Vielzahl aller derzeit bekannten biologisch aktiven Substanzen sowie Pharmazeutika auf dem Strukturmotiv der Heterocyclen basiert. Die effiziente und selektive Darstellung von einfachen aromatischen Kohlenwasserstoffen mittels übergangsmetallkatalysierter Prozesse hat dazu geführt, dass diese auch vielfach für die Darstellung von Heterocyclen eingesetzt werden.¹⁹

Das Konzept der idealen Synthese wird bereits vielfach bei der Darstellung von Heterocyclen bedacht. Dies wird durch die Kombination von MCRs und Katalyse in übergangsmetallkatalysierten MCRs deutlich.²⁰ Dafür werden häufig übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen verwendet, bei denen metallorganisch katalysiert Bindungen zwischen zwei unterschiedlichen Molekülen ausgebildet werden.

Diese Reaktionen wurden jedoch für die Umsetzung aromatischer Halogenide entwickelt. Deshalb kommt es bei der Übertragung auf die Umsetzung von heteroaromatischen Halogeniden immer noch zu Problemen. Dies begründet die Notwendigkeit weiterer Forschung auf diesem Gebiet. Ein Beispiel, dass die Schwierigkeit der Umsetzung von heteroaromatischen Verbindungen mit Hilfe übergangsmetallkatalysierter Reaktionen verdeutlicht, ist die Darstellung eines VEGF-Kinase Inhibitors der Firma Pfizer Inc. (Schema 7).²¹

In der Synthese erwies sich lediglich die *Stille*-Kupplung als praktikabel, da andere, etablierte palladiumkatalysierte Kupplungen wie die *Suzuki*-, *Negishi*-, *Heck*-, *Hiyama*- und *Kumada*-Kupplung nicht das gewünschte Ergebnis brachten. Dies verdeutlicht die Sensitivität übergangsmetallkatalysierter Reaktionen gegenüber der Anwesenheit von Heteroatomen, wobei zur genauen Erklärung des von ihnen ausgeübten Effekts bei der Behinderung der Prozesse oft keine konklusiven Daten vorliegen. Daher besteht weiterhin Forschungsbedarf auf diesem Gebiet um durch ein genaueres Verständnis der Prozesse und Mechanismen effiziente Synthesen zu entwickeln und zu etablieren.



Schema 7. Palladiumkatalysierter Schritt in der Darstellung eines VEGFR-Kinase Inhibitors der Firma Pfizer Inc.²¹

4.1.4 Indole und Azaindole

Indole stellen eine Unterklasse der Heterocyclen dar, die aus einem sechsgliedrigen Benzolring mit einem anellierten, fünfgliedrigen Pyrrolring bestehen (Abbildung 2, links).²² Die Bedeutung von Indol in der Natur wird schon anhand zweier Verwendungen der Natur für dieses Strukturmotiv deutlich, namentlich als Grundgerüst der Aminosäure Tryptophan²³ sowie der pflanzlichen Botenstoffe der Auxine.²⁴ Damit ist das Grundgerüst des Indols praktisch ubiquitär in der Natur vertreten. Trotz der bereits fast 150 jährigen Geschichte des Indols in der Forschung,²⁵ maßgeblich motiviert durch die frühen Verwendungen des strukturverwandten Farbstoffs Indigo,²⁶ kommt ihm auch heutzutage noch besonderes Interesse in der Forschung zu. Dieses Interesse ist mittlerweile abseits seiner klassischen Verwendungen stark motiviert durch die Präsenz des Indolgerüsts in einer Vielzahl von

4. Einleitung und Zielsetzung

Naturstoffen,²⁷ pharmazeutisch interessanten Substanzen²⁸ sowie der generellen Verwendung in verschiedenen Bereichen der Chemie.²⁹



Abbildung 2. Struktur des Indols sowie der verschiedenen Azaindolisostere.

Aufgrund der weitreichenden Bedeutung der Substanzklasse der Indole überrascht es nicht, dass bereits früh verschiedene Methoden zur Darstellung der Indole sowie deren funktionalisierter Derivate entwickelt worden sind.³⁰ Dabei hat die Komplexität der darstellbaren Derivate durch eine Erhöhung der Toleranz der verwendeten Methodik gegenüber funktionellen Gruppen stets zugenommen.³¹ Maßgebliche Beiträge lieferten hier frühe Arbeiten wie die *Fischer*-³² und *Madelung*-Synthese³³ sowie spätere Verfahren wie die *Larock*-³⁴ und *Batcho-Leimgrumber*-Synthese.³⁵

Die Mitglieder der Substanzklasse der Pyrrolo-pyridine, im Folgenden Azaindole genannt, stellen Bioisostere der Indole dar, in denen an einen Pyridinring ein Pyrrolring anelliert ist (Abbildung 2, rechts). Durch die Ersetzung eines sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatoms der vier CH-Einheiten des Benzolrings durch ein sp^2 -hybridisiertes Stickstoffatom sind vier verschiedene Isomere denkbar.

In der Natur finden sich Azaindole im direkten Vergleich mit der Verbreitung der Indole lediglich in wenigen Naturstoffen.³⁶ Interesse haben sie in der Vergangenheit sowohl aufgrund ihrer Lumineszenzeigenschaften³⁷ als auch wegen ihrer Verwendbarkeit als Liganden erlangt.³⁸ Das bei weitem größte Interesse wird ihnen jedoch aufgrund ihrer oft erstaunlichen biologischen Eigenschaften zu Teil. So stellte sich heraus, dass sowohl die isolierten Naturstoffe als auch teil- beziehungsweise vollsynthetische Derivate biologische Aktivität zeigten, wie beispielsweise eine ausgeprägte Cytotoxizität in der Testung gegen Krebszellen,^{36b,36c,36e,39} antivirale,^{36b} antihelminthische,⁴⁰ ausgeprägte antifungale und antibakterielle⁴¹ als auch antiparasitäre⁴² Eigenschaften. Eine Erklärung für die biologische Aktivität der derivatisierten Azaindole stellt deren Fähigkeit dar, unter anderem als Inhibitoren einer Reihe von Enzymen wie beispielsweise Kinasen,^{39c,39d,43} Gyrasen und Topoisomerasen^{41c} oder auch Epimerasen^{41b} zu agieren. Dabei ist das Substitutionsmuster der Azaindole entscheidend für deren biologische Aktivität.

Betrachtet man die Tatsache, dass 2002 nahezu die Hälfte aller vermarkteten Medikamente der so genannten „*small molecules*“ Enzyme als molekulare Ziele aufwiesen,⁴⁴ wird die Bedeutung der Fähigkeit der Azaindole, als Kinaseinhibitoren zu agieren, deutlich.⁴⁵ Ein

prominentes Beispiel dieser Medikamentenklasse ist Zelboraf® der Firma F. Hoffmann-La Roche AG für die Behandlung des malignen Melanoms, das 2011 seine Zulassung für den amerikanischen und ein Jahr später für den europäischen Markt erhielt und dessen molekulares Ziel das Onkogen B-RAF, eine Serin-Threonin-Kinase, darstellt (Abbildung 3).⁴⁶ Der aktive Wirkstoff von Zelboraf® namens Vemurafenib ist ein 3,5-disubstituiertes 7-Azaindol.

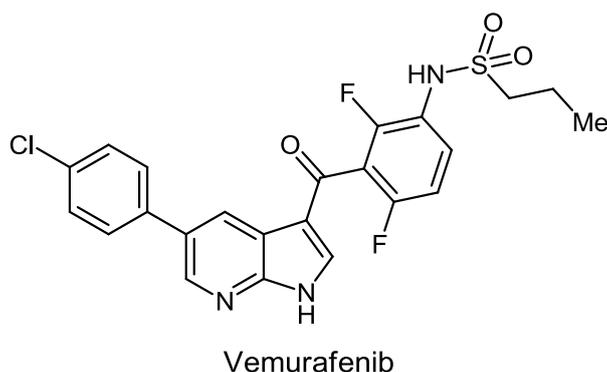


Abbildung 3. Struktur des B-RAF Onkogen Inhibitors Vemurafenib.⁴⁶

Kombiniert man die Tatsache, dass Azaindole in der Natur relativ selten vorkommende Strukturen darstellen mit der Beobachtung, dass sie dennoch über enormes Potential im Bezug auf ihre biologische Aktivität verfügen, erklärt sich das wachsende Interesse an dieser Substanzklasse.

Ein generelles Kriterium zur Abschätzung der Bedeutung und noch viel mehr der Änderung der Bedeutung eines Forschungsgebiets kann die Evolution der Referenzzahl in Abhängigkeit von der Zeit darstellen (Abbildung 4). Hierbei erfährt die Zahl der Referenzen über eine Vielzahl an Forschungsdisziplinen aufgrund demographischen Wachstums und technischen Fortschritts aktuell ein stetes Wachstum.⁴⁷ Betrachtet man dabei jedoch die Anzahl der Referenzen zu Azaindolen über einen Zeitraum von zehn Jahren, so zeigt sich nahezu eine Verdreifachung, im Vergleich zu einem Anstieg um 21 % für die Substanzklasse der Indole. Spaltet man die Substanzklasse und damit die Anzahl der Referenzen der Azaindole für die einzelnen Isomere auf, so zeigt sich, dass das Wachstum der Zahl der Referenzen zu 7-Azaindolen über die letzten zehn Jahre 341 % betrug und somit einem jährlichen Wachstum von 16 % entspricht. Dieses Wachstum bedeutet bei gleichbleibender Wachstumsgeschwindigkeit eine Verdopplung der Zahl der Referenzen etwa alle fünf Jahre, wohingegen sich die Zahl der Referenzen zu Indolen lediglich noch alle 35 Jahre verdoppelt. Durch diese einfachen quantitativen Betrachtungen wird bereits deutlich, um was für ein aufstrebendes Feld es sich bei der Forschung zur Substanzklasse der Azaindole handelt, maßgeblich bedingt durch die interessanten Eigenschaften (*vide supra*) dieser Substanzklasse.

4. Einleitung und Zielsetzung

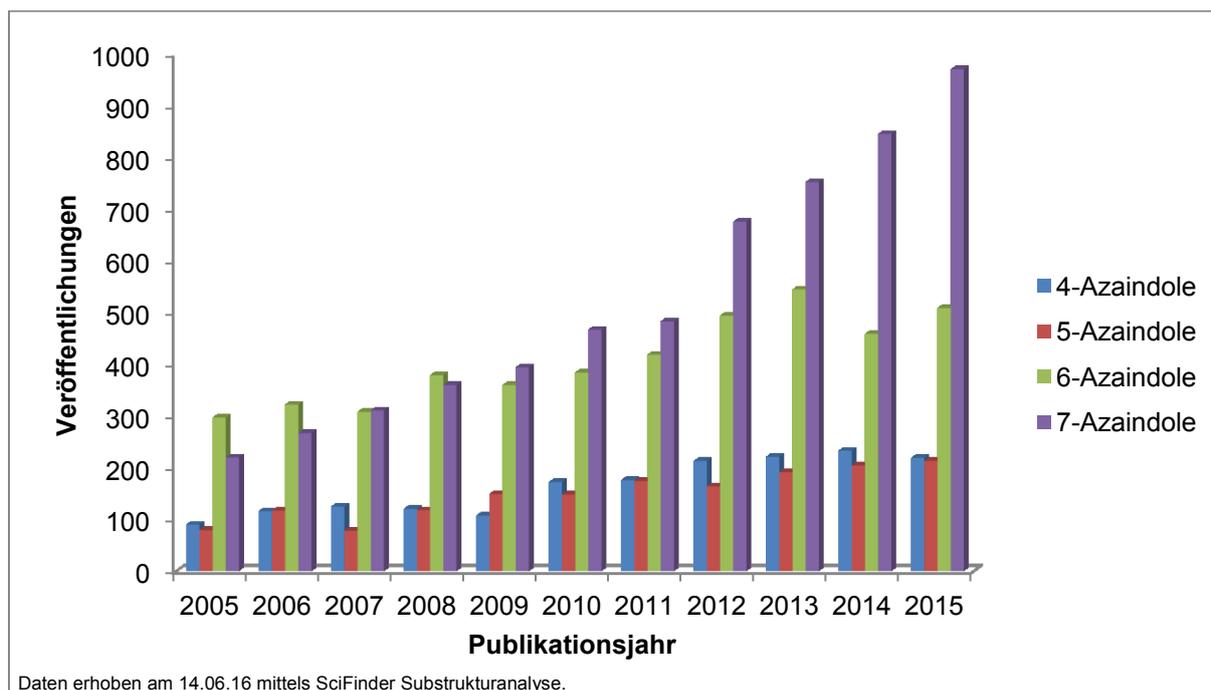


Abbildung 4. Anzahl der veröffentlichten Referenzen zu Azaindolen der Jahre 2005-2015 in Abhängigkeit vom Publikationsjahr, aufgespalten für die verschiedenen Azaindolisomere.

Trotz der Tatsache, dass sich Indole und Azaindole lediglich in einem Atom unterscheiden, bereitet die präparative Darstellung von Azaindolen auch heute noch in vielen Fällen Probleme. Viele der für Indole etablierten, klassischen Synthesemethoden weisen nicht die gleiche Effizienz bei der Darstellung von Azaindolen auf oder versagen ihren Dienst vollkommen, weshalb es oft der Entwicklung neuer Syntheseprotokolle für den Zugang zu substituierten Azaindolen bedarf.⁴⁸ Das unterschiedliche Verhalten von Indolen und Azaindolen ist unter anderem auf deren unterschiedliche elektronische Struktur zurückzuführen.⁴⁹ Die einzelnen Synthesemethoden sowie ihre Vor- und Nachteile werden in den folgenden Kapiteln (*vide infra*) genauer beleuchtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Interesse an den Heterocyclenklassen der Indole und Azaindole, maßgeblich bestimmt durch letztere, größer denn je ist. Die Schwierigkeit, substituierte Azaindole effizient darzustellen macht weitere Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet notwendig.

4.2 Zielsetzung

Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer neuen Synthesemethode für die Darstellung von substituierten Indolen und Azaindolen im Ein-Topf-Verfahren unter Verwendung der *Sonogashira*-Kupplung, ausgehend von halogenierten Aminopyridinen und Anilinen als Startmaterialien.

Die Methode sollte es dabei ermöglichen Zielverbindungen einer möglichst hohen Diversität darzustellen. Dabei standen die 1-Position, die 2-Position sowie die 5-Position für die Einbringung von Substituenten im Vordergrund.

Die Substitution sollte dabei auf zwei Wegen erfolgen. Erstens durch die Verwendung entsprechend substituierter Startmaterialien, wodurch sich der Substituent im Zielmolekül wiederfindet. Dafür sollten substituierte, terminale Alkine zur gezielten Einbringung von Substituenten in 2-Position verwendet werden. Ebenso entsprechend substituierte, halogenierte Pyridine um Substituenten in 5-Position der Zielverbindungen einzubringen. Zweitens sollten Substituenten regioselektiv nach erfolgter Bildung der Azaindol-Grundgerüste eingebracht werden. Dabei sollten sowohl die 1-Position als auch die 2-Position gezielt adressiert werden.

Die 1-Position sollte durch eine Erweiterung der Methodik um eine Alkylierungsreaktion selektiv im Ein-Topf-Verfahren substituiert werden.

Die Diversität der eingebrachten Substituenten in 2-Position sollte darüber hinaus durch Folgereaktionen im Ein-Topf-Verfahren vergrößert werden. Dafür sollte eine Funktionalität durch Verwendung entsprechend substituierter terminaler Alkine eingebracht werden, die eine selektive Adressierung der 2-Position erlaubt. Diese sollte in einer anschließenden Alkin-Azid-Cycloaddition bestehen, die im Ein-Topf-Verfahren die Darstellung von 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindolen erlaubt.

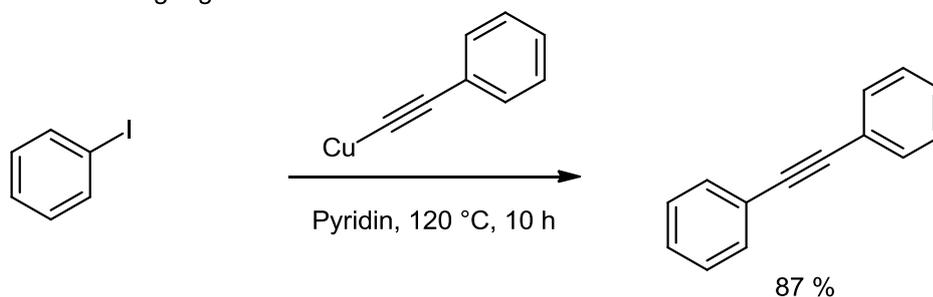
Diese erweiterte Methodik sollte abschließend um die Exploration der *in situ* Erzeugung der notwendigen Azide ergänzt werden. Dadurch sollte die Handhabung der ansonsten notwendigen organischen Azide als Startmaterialien für die Reaktionssequenz vermieden werden.

5. Allgemeiner Teil

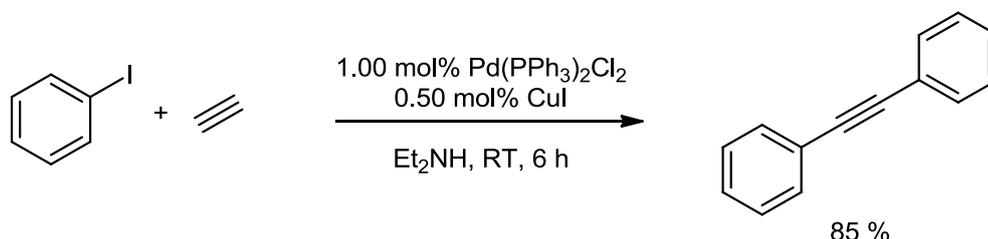
5.1 Die *Sonogashira*-Kupplung

Die *Sonogashira*-Kupplung wurde 1975 von *Sonogashira* und *Hagihara* als eine Weiterentwicklung der bereits damals seit mehr als einem Jahrzehnt bekannten *Stephens-Castro*-Reaktion⁵⁰ entwickelt (Schema 8).¹² Sie ermöglicht die C-C-Bindungsknüpfung zwischen einem sp- und einem sp²-hybridisierten Kohlenstoff in Anwesenheit katalytischer Mengen eines Palladiumkatalysators sowie, in ihrer ursprünglichen Form, Kupfer(I)-Ionen. Moderne Palladiumkatalysatoren sind, beispielsweise bei Verwendung *N*-heterocyclischer Carbenliganden, sogar in der Lage, die C-C-Bindungsknüpfung zwischen sp- und sp³-hybridisierten Kohlenstoffatomen zu katalysieren.⁵¹ Die initialen Versuche bei der Entwicklung der *Sonogashira*-Kupplung stellten eine Reaktion zwischen Iodphenol und Acetylgas, das in Anwesenheit von katalytischen Mengen Kupferiodid und Pd(PPh₃)₂Cl₂ in Diethylamin eingeleitet wurde, dar (Schema 8). Maßgebliche Vorteile der *Sonogashira*-Kupplung gegenüber der *Stephens-Castro*-Reaktion sind zum einen die milderen Reaktionsbedingungen als auch die *in situ* Generierung des mitunter explosiven Kupferacetylids.

Stephens-Castro-Bedingungen:



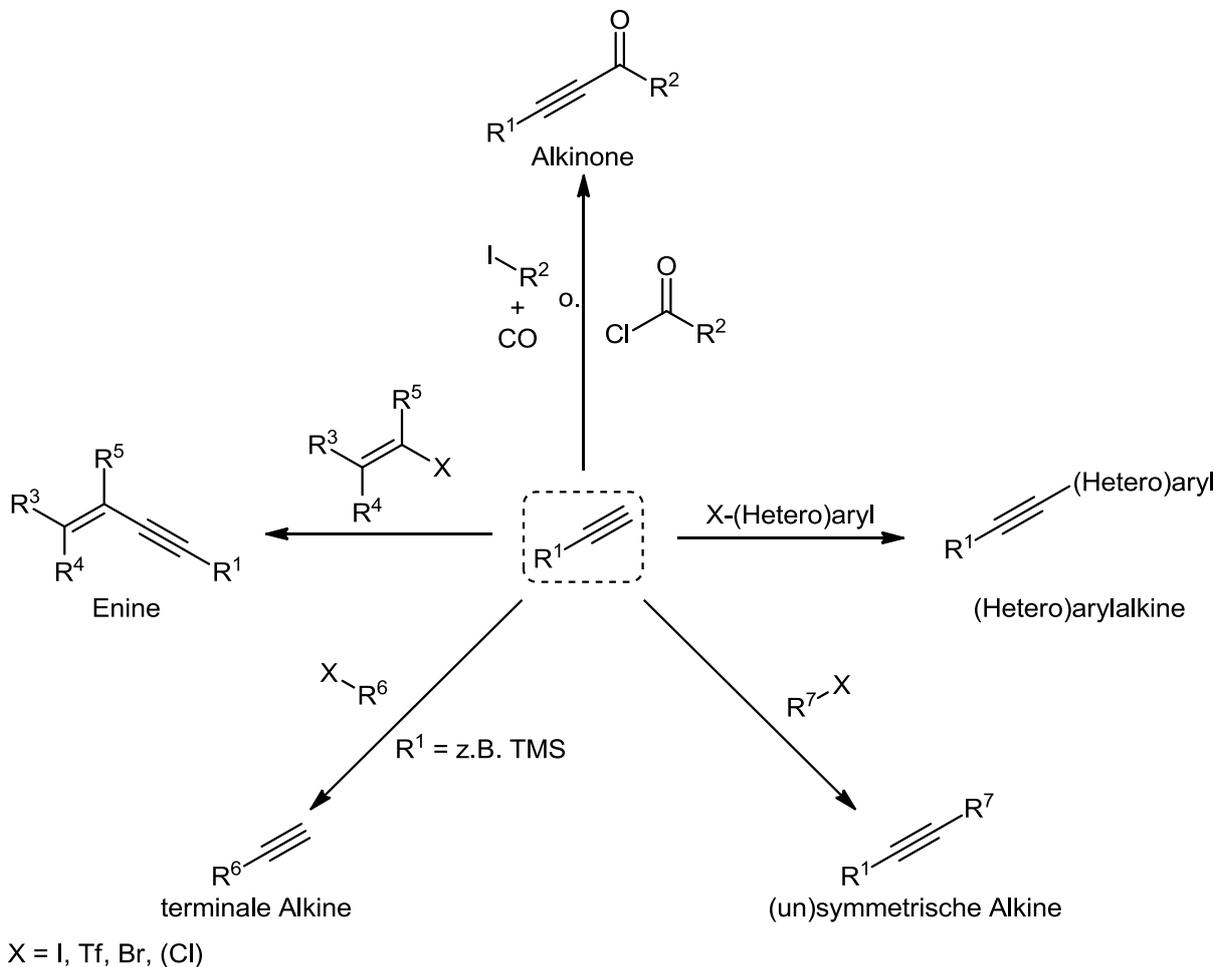
Sonogashira-Hagihara-Bedingungen



Schema 8. Vergleich der initialen Reaktionsbedingungen der *Stephens-Castro*-Reaktion sowie der *Sonogashira*-Kupplung nach *Sonogashira* und *Hagihara*.^{12,50}

Unter den bekannten, palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen stellt die *Sonogashira*-Kupplung einen der prominentesten Vertreter dar, wenn es um die Darstellung von biologisch aktiven Verbindungen, molekularen organischen Materialien oder

Pharmazeutika geht. Dies erklärt sich aus dem mit ihr zugänglichen Produktspektrum der (Hetero)arylalkine als auch konjugierten Enine, die wichtige Zwischenstufen in der Darstellung von biologisch aktiven Substanzen als auch Pharmazeutika oder gar Endprodukte darstellen (Schema 9).⁵²



Schema 9. Auswahl an mittels *Sonogashira*-Kupplung erreichbarer Substanzklassen.⁵²

Durch anschließende chemische Modifikation der entstehenden Produkte ist somit eine hohe Diversität als auch Komplexität der finalen Produkte erzielbar.

Im Folgenden sind beispielhaft Wirkstoffe dargestellt, bei deren Synthese eine oder mehrere *Sonogashira*-Kupplungen zur Anwendung kommen (Abbildung 5).⁵³ Terbinafin der Firma Novartis AG stellt ein sowohl topisch als auch systemisch anwendbares Antimykotikum dar, Tazaroten der Firma Allergan, Inc. das erste topisch anwendbare Retinoid für die Behandlung sowohl der Psoriasis als auch der Akne. Der Wirkstoff Eniluracil der Firma GlaxoSmithKline plc. erhielt 2005 „*orphan drug*“-Status für die Behandlung hepatozellulären Krebses.

5. Allgemeiner Teil

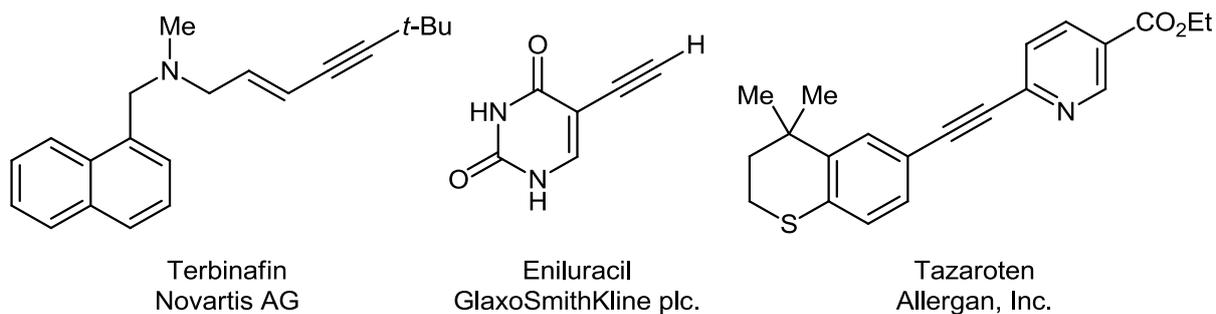
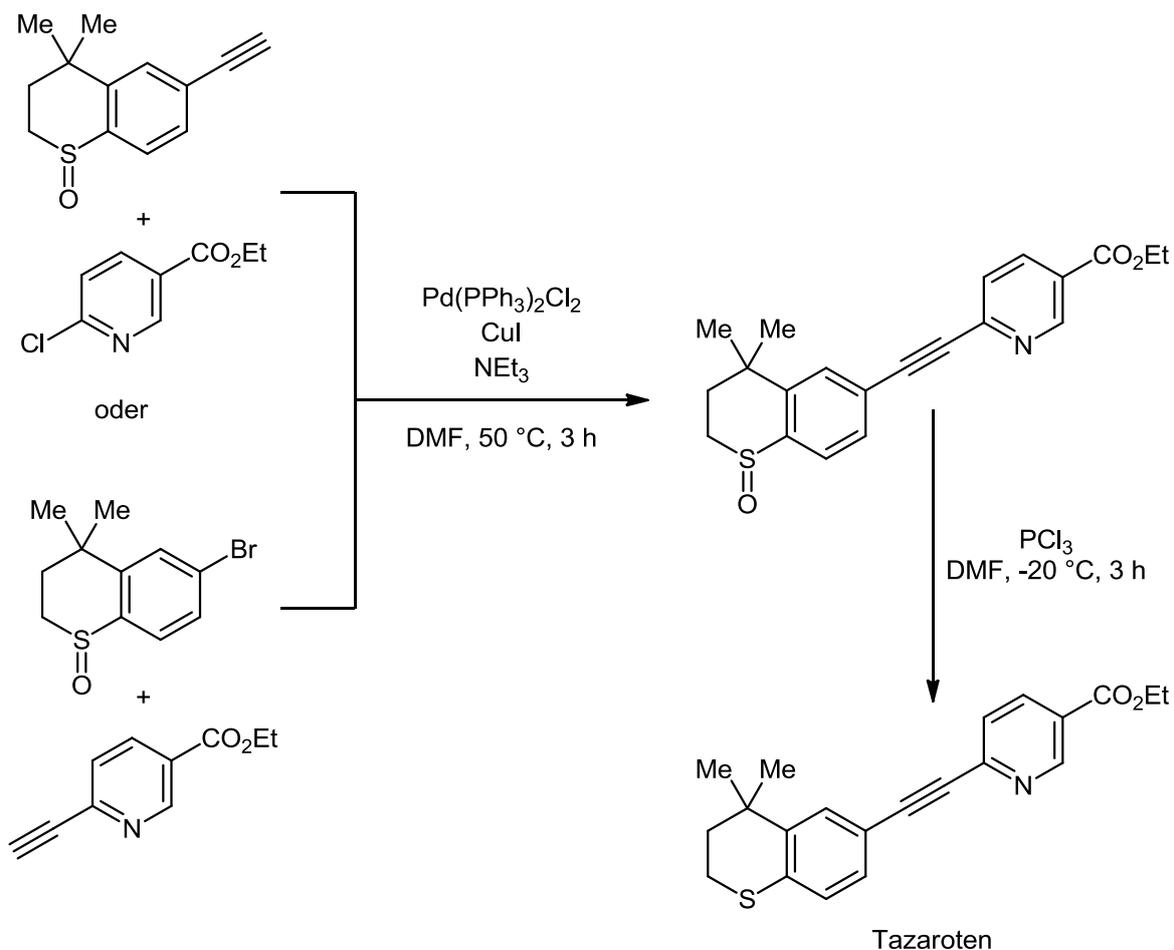


Abbildung 5. Beispiele für mittels *Sonogashira*-Kupplung dargestellte Wirkstoffe.⁵³

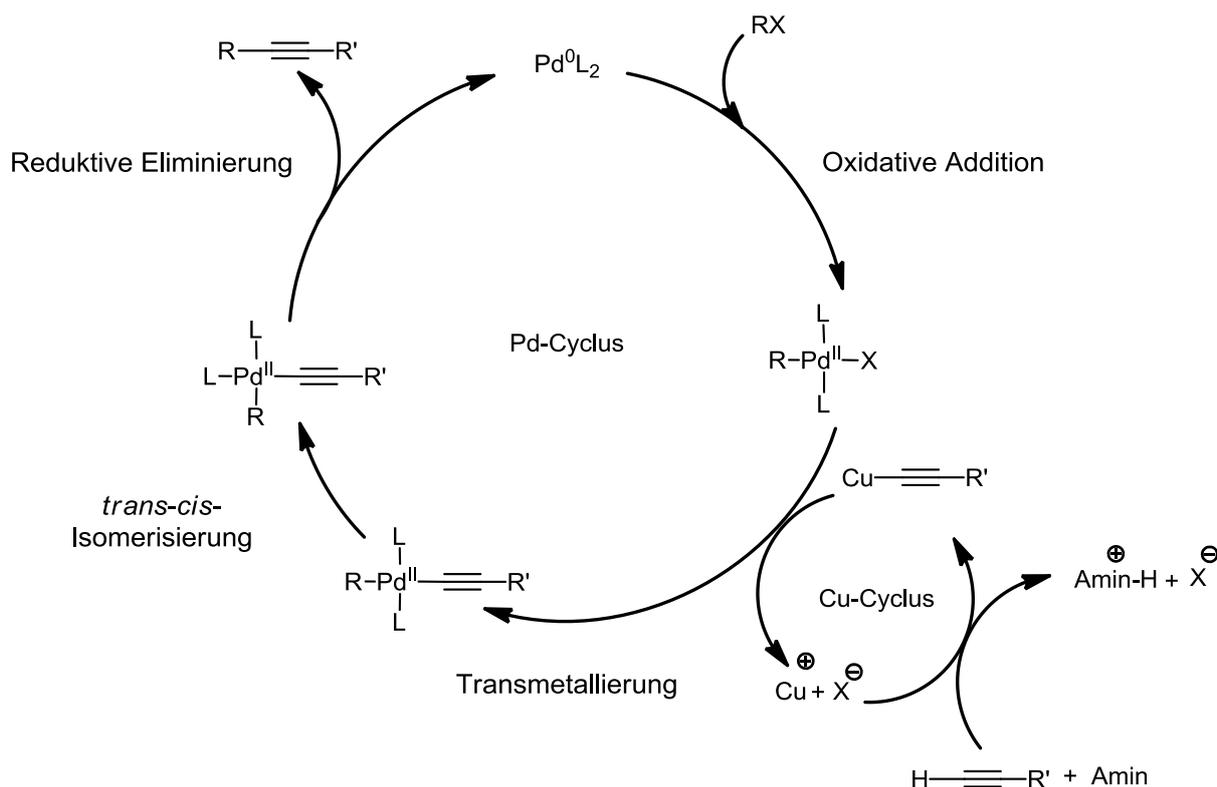
Die Synthese des Wirkstoffs Tazaroten ist dahingehend besonders interessant, dass der gleiche Syntheseschritt mittels *Sonogashira*-Kupplung ausgehend von zwei unterschiedlichen, terminalen Alkinen bewerkstelligt werden kann und dennoch das gleiche Reaktionsprodukt liefert (Schema 10).^{53c} Darüber hinaus können die für die Synthese des finalen Produkts verwendeten, terminalen Alkine ebenfalls mit Hilfe einer *Sonogashira*-Kupplung mit TMSA und anschließender Entschützung dargestellt werden, was erneut die breite Anwendbarkeit der *Sonogashira*-Kupplung verdeutlicht.



Schema 10. Darstellung von Tazaroten mittels *Sonogashira*-Kupplung.^{53c}

Aufgrund der oben genannten Vorteile der *Sonogashira*-Kupplung sowie der einfachen und vielseitigen Anwendbarkeit wurde für den Beginn der zu entwickelnden Sequenzen die *Sonogashira*-Kupplung gewählt. Deren Kupfer-cokatalysierter Mechanismus auf der einen und moderne, kupferfreie Abwandlungen auf der anderen Seite werden im Folgenden näher beschrieben.

Mechanistisch betrachtet besteht die klassische, Kupfer-cokatalysierte *Sonogashira*-Kupplung aus einem Palladium- sowie einem Kupfer-Cyclus (Schema 11).⁵⁴



Schema 11. Wahrscheinlicher Reaktionsmechanismus der Kupfer-cokatalysierten *Sonogashira*-Kupplung. L = Ligand.⁵⁴

Im Palladium-Cyclus stellt die katalytisch aktive Spezies der *Sonogashira*-Kupplung ein 14-Elektronen-Palladiumkomplex in der Oxidationsstufe 0 dar. Dieser Pd^0L_2 -Komplex wird entweder durch Ligandendissoziation des von Beginn an eingesetzten Präkatalysators mit einem Palladiumatom in der Oxidationsstufe 0 oder durch Reduktion eines $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2$ -Präkatalysators gebildet. Hierbei sind sowohl die eingesetzten terminalen Alkine als auch Aminbasen mögliche Reduktionsmittel des $\text{Pd}^{\text{II}}\text{L}_2$ -Präkatalysators. Die Reduktion findet üblicherweise mittels einer σ -Komplexierung, anschließender Dehydropalladierung und reduktiver Eliminierung statt. Im Anschluss an die Bildung des Pd^0L_2 -Komplexes kommt es in Anwesenheit eines Aryl- oder Vinylhalogenids beziehungsweise -triflats zur oxidativen Addition, bei der die Oxidationsstufe des Palladiumkomplexes auf +2 erhöht wird. Die Geschwindigkeit der oxidativen Addition hängt sehr stark vom Charakter des eingesetzten

5. Allgemeiner Teil

Oxidationspartners ab. So weisen Iodide, Bromide, Triflate sowie Chloride stark unterschiedliche Geschwindigkeiten im Schritt der oxidativen Addition an Palladium auf. Generell kann hier von abnehmender Geschwindigkeit, antiproportional zur Dissoziationsenergie der jeweiligen Bindungen, ausgegangen werden. Allerdings beeinflusst das Substitutionsmuster des eingesetzten Arylhalogenids oder -triflats beziehungsweise Vinylhalogenids oder -triflats in Bezug auf die elektronischen Eigenschaften der Substituenten die oxidative Addition ebenfalls stark. Substituenten, die die Elektronendichte verringern, bewirken gemeinhin eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der oxidativen Addition. Elektronendonierende Substituenten verhalten sich dementsprechend *vice versa*.

Im nächsten Schritt kommt es zu einer Verbindung des Palladiumcyclus mit dem Kupfercyclus in einem Transmetallierung genannten Schritt, der allgemein den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *Sonogashira*-Kupplung darstellt.

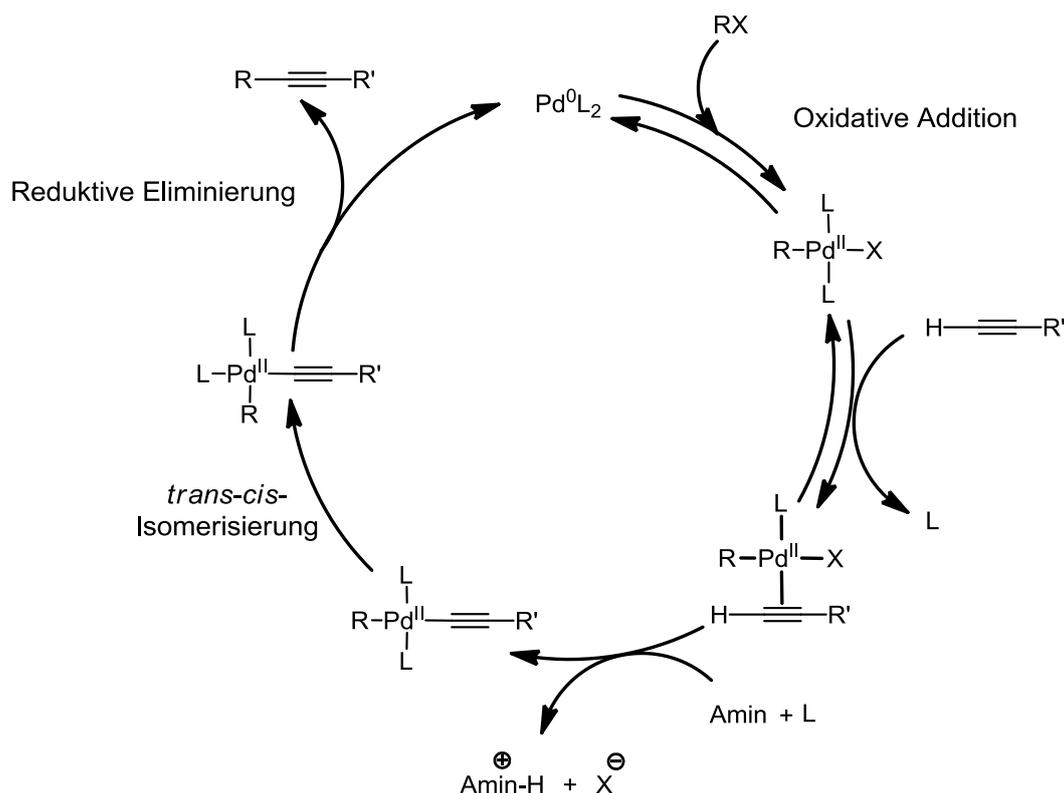
Im Kupfercyclus kommt es zu Beginn zu einer Ausbildung eines η^2 -Komplexes zwischen Kupfer(I) und dem terminalen Alkin. Aufgrund dieser Komplexierung wird die Azidität des terminalen Alkins soweit erhöht, dass die für gewöhnlich eingesetzten Aminbasen eine ausreichende Basizität aufweisen um das terminale Alkin zu deprotonieren. Dadurch kommt es höchstwahrscheinlich zu einer *in situ* Generierung eines Kupferacetylids. Der zuvor gebildete Palladiumkomplex wird nun transmetalliert und nach einer *trans-cis*-Isomerisierung kommt es zur Freisetzung des finalen Produkts sowie zur Regenerierung der Palladium(0)-Spezies in einer reduktiven Eliminierung. Es sei jedoch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass trotz der langen Bekanntheit der *Sonogashira*-Kupplung sowie fortschreitender Forschung zu ihrem Mechanismus keine abschließende Klarheit über ihren genauen Mechanismus besteht. Zum einen wurde von *Hartwig* gezeigt, dass es beim Einsatz sterisch anspruchsvoller Phosphanliganden zur Bildung von Arylpalladiumhalogeniden mit lediglich einem koordinierenden Liganden im Zuge der Katalyse kommt.⁵⁵ Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es in Gegenwart verschiedener Anionen in Lösung zur Bildung von anionischen $[L_2Pd^0X^-]$ -Komplexen kommt, die die eigentliche, katalytische Spezies der *Sonogashira*-Kupplung darstellen.⁵⁶ Darüber hinaus mangelt es an eindeutigen Beweisen für den tatsächlichen Ablauf des Kupfer-Cyclus. Die Tatsache, dass die gemeinhin eingesetzten Aminbasen nicht basisch genug sind, um die eingesetzten terminalen Alkine zu deprotonieren legt zwar den Schluss nahe, dass es zu einer Komplexierung des Kupfers durch das terminale Alkin vor der Deprotonierung und Ausbildung des Kupferacetylids kommt. Ein weiteres Indiz für die initiale Komplexierung des Alkins lieferten darüber hinaus Arbeiten von *Berger*.⁵⁷ *Berger* berichtete, dass in Silber-cokatalysierten *Sonogashira*-Kupplungen η^2 -Alkin-Silber Komplexe und Silberacetylde mittels spektroskopischer Experimente nachgewiesen werden konnten, was eine Übertragbarkeit auf die Kupfer-

cokatalysierte *Sonogashira*-Kupplung nahelegt. Der eindeutige Nachweis der *in situ* Bildung von Kupferacetylen in der *Sonogashira*-Kupplung gestaltet sich jedoch schwierig.⁵⁸

Die kupferfreie Variante der *Sonogashira*-Kupplung, die eigentlich eine *Heck*-Reaktion darstellt, für die sich aber die Verwendung des Terminus „kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung“ durchgesetzt hat, ist aus mehreren Gesichtspunkten betrachtet interessant. Zum einen ist die Reduktion der benötigten Menge Kupfer generell sowohl aus ökonomischen sowie ökologischen Gesichtspunkten interessant.⁵⁹ Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Reaktion ohne die Verwendung einer Schutzgasatmosphäre durchzuführen. Diese ist für gewöhnlich notwendig, da die Entstehung des Produktes der *Glaser*-Kupplung, einer oxidativen Homokupplung zweier terminaler Alkine in Anwesenheit von Kupferionen und Luftsauerstoff, so vermieden werden kann.⁶⁰ Durch die Möglichkeit, auf die Schutzgasatmosphäre zu verzichten, wird die präparative Praktikabilität der Sequenz erhöht. Schlussendlich besteht ein weiteres Interesse der Erforschung der kupferfreien Methodik der *Sonogashira*-Kupplung darin, grundlegende Erkenntnisse über deren Anwendbarkeit in der Darstellung von Heterocyclen zu gewinnen, da auf diesem Gebiet, im Vergleich zu den Erkenntnissen der Kupfer-cokatalysierten *Sonogashira*-Kupplung, erst die ersten Schritte getan wurden.

Mechanistisch betrachtet startet der Katalyse-Cyclus der kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung wahrscheinlich ebenfalls mit einer oxidativen Addition nach vorheriger Generierung der benötigten, katalytisch aktiven Palladium(0)-Spezies (Schema 12).^{52b,61} Daraufhin kommt es zur Bildung eines η^2 -Komplexes zwischen der Palladium-Spezies und dem terminalen Alkin unter Verdrängung eines Liganden vom Palladiumzentrum. Durch die Ausbildung dieses Komplexes verfügen die im Allgemeinen verwendeten Aminbasen über eine ausreichend hohe Basizität um das in seiner Azidität gesteigerte terminale Alkin deprotonieren zu können. Daraufhin kommt es zu einer Änderung der Koordination des terminalen Alkins unter Auflösung des η^2 -Komplexes und Ausbildung einer „*end-on*“ Koordinierung des Acetylids und erneuter Koordination eines zuvor verdrängten Liganden an die Palladium-Spezies. Im Anschluss daran kommt es, sofern zuerst ein *trans*-Komplex ausgebildet wurde,^{61e} zur *trans-cis*-Isomerisierung, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung. Dadurch wird zum einen das finale Kupplungsprodukt freigesetzt sowie zum anderen die katalytische Ausgangsspezies Pd^0L_2 regeneriert.

5. Allgemeiner Teil

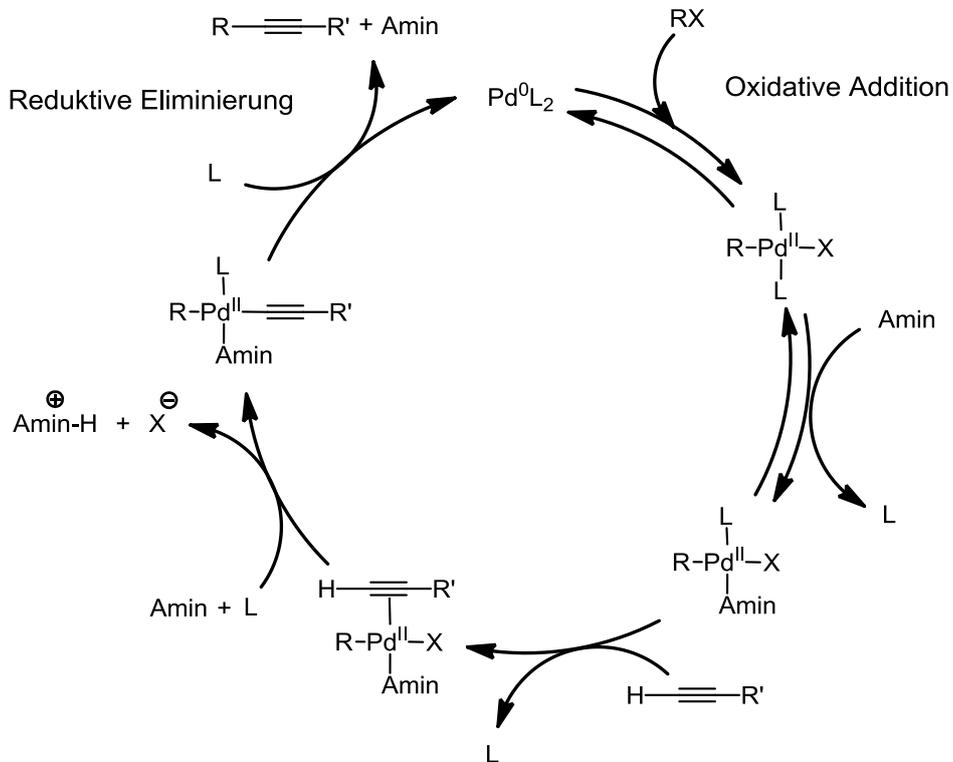


Schema 12. Möglicher Mechanismus der kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung. L = Ligand.^{52b,61}

Ein alternativer Mechanismus geht davon aus, dass das eingesetzte Amin einen besseren Liganden für die Palladium-Spezies darstellen kann als der ursprünglich koordinierende Ligand (Schema 13).^{52b,61} Dadurch kommt es zur Ausbildung eines $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{RL}(\text{Amin})\text{X}]$ -Komplexes. Im Anschluss kann schließlich erneut das terminale Alkin an die Palladium-Spezies koordinieren, diesmal unter Verdrängung des ursprünglichen Liganden oder desamins, je nach entsprechender Ligandenstärke der einzelnen Komplexpartner. Dadurch wird der Einfluss der Base in der kupferfreien Variante der *Sonogashira*-Kupplung deutlich.^{61f}

Die Ligandenstärke der eingesetzten, terminalen Alkine hängt maßgeblich von deren elektronischer Struktur ab. Dadurch kommt es, je nach Wahl des Alkins, zur Beeinflussung des mechanistischen Ablaufs der Reaktion. Die Rolle der eingesetzten Aminbase kann sich dahingehend verändern, dass sie entweder nur als Base agiert, die das terminale Alkin deprotoniert oder als Base und Ligand, der an das Palladiumzentrum koordiniert. In letzterem Fall ist die effektive Konzentration der Base, abhängig von der verwendeten Katalysatorbeladung, herabgesetzt. Aus eben genannten Punkten resultiert die Schwierigkeit der Wahl der „richtigen“ Base, da sie je nach Natur des eingesetzten, terminalen Alkins den tatsächlich ablaufenden Mechanismus und somit das Gesamtergebnis der Reaktion beeinflussen kann. Diese Tatsache wird noch erschwert durch die Beobachtung, dass bestimmte, terminale Alkine abhängig von ihrem Substitutionsmuster noch vor der

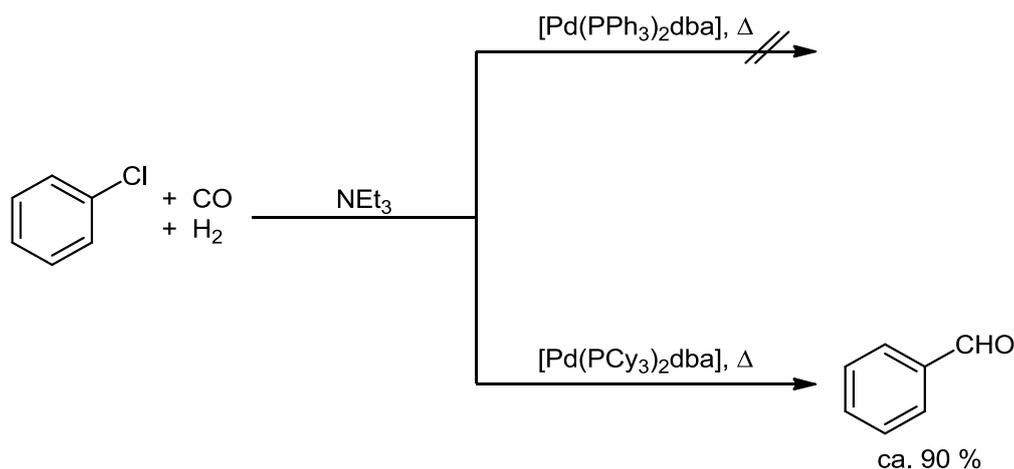
eigentlichen, oxidativen Addition die eingesetzte Palladium-Spezies koordinieren und die Geschwindigkeit der gewünschten, oxidativen Addition dadurch verlangsamen.^{61d}



Schema 13. Alternativer, möglicher Katalyse-Cyclus der kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung. L = Ligand.^{52b,61}

Eine weitere wichtige Rolle in der *Sonogashira*-Kupplung bei Umsetzung unreaktiver Substrate sowie besonders in der kupferfreien Variante spielt der verwendete, die Palladium-Spezies koordinierende Ligand.⁶² Dies soll anhand der Ergebnisse zur Funktionalisierung von Chlorbenzol nach *Osborn* aus dem Jahr 1989 mit Hilfe von Palladiumkomplexen verdeutlicht werden (Schema 14).⁶³

5. Allgemeiner Teil



Schema 14. Carbonylierung des Chlorbenzols mittels Palladiumkatalyse nach *Osborn* unter Verwendung von Tricyclohexylphosphan als Ligand.⁶³

Die Chloraromaten stellten bis dahin relativ unreaktive Verbindungen dar. Die geringe Reaktivität ist dabei auf die Stärke der C-Cl Bindung (E_{Diss} ca. $80 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) zurückzuführen. Bei Versuchen zur Aktivierung und Funktionalisierung nutzte *Osborn* neben PCy₃ sowohl PPh₃, Pt-Bu₃, Pt-Bu₂Ph, PPh₂Cy als auch P(*m*-Tol)₃ als Liganden. Es zeigte sich, dass lediglich der erst genannte Ligand in der Lage war, eine für die Umsetzung des Chlorbenzols adäquate, katalytisch aktive Palladium-Spezies zu generieren. Dieses Ergebnis schrieb *Osborn* der unterschiedlichen Basizität der Liganden und dem davon abhängigen Elektronenreichtum des gebildeten Palladiumkomplexes zu, als auch den unterschiedlichen sterischen Ansprüchen der verwendeten Liganden. Dieses Beispiel zeigt, welche Auswirkungen die Wahl des Liganden auf den Ausgang einer Reaktion haben kann. Und zwar in dem Maße, dass er nicht lediglich Auswirkungen auf die erhaltene Ausbeute des Zielprodukts haben kann, sondern über die generelle Ausführbarkeit der Darstellung eines Zielprodukts mittels eines katalytischen Systems entscheiden kann.

Die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich des Einflusses des sterischen sowie elektronischen Effekts des Liganden in palladiumkatalysierten Kupplungen wurden ebenfalls für die *Sonogashira*-Kupplung mittels Hochdurchsatzkinetik-Verfahren von *Hartwig* und *Fu* untersucht.^{51,64} Dabei konnte die Erkenntnis, dass ein elektronenreicher, sterisch anspruchsvoller Ligand die katalytische Aktivität des verwendeten Palladiumkatalysators drastisch erhöhen kann, generell bestätigt werden.

5.2 Substituierte Azaindole

5.2.1 Literaturübersicht zu substituierten Azaindolen

Die Bedeutung von Indolen jeglichen Substitutionsmusters ist in den letzten Jahrzehnten ausgiebig erforscht worden, durch zahlreiche Primärquellen beschrieben und in mehreren Reviews zusammengefasst worden.^{22, 27, 28, 42, 65} Darüber hinaus sind bereits effiziente Synthesen mit Hilfe klassischer Reaktionswege als auch moderner, übergangsmetallkatalysierter Reaktionen entwickelt worden.^{31b} Diese ermöglichen jedoch häufig nur die Darstellung von Indolen in guten Ausbeuten und liefern bei der Anwendung auf die Synthese von Azaindolen schlechtere Ausbeuten oder versagen ihren Dienst.

Aufgrund dessen werden im Folgenden verschiedene Vertreter der Substanzklasse der Azaindole dahingehend näher beleuchtet, worauf sich das Interesse an ihnen begründet. Im Anschluss werden ausgewählte Synthesen dargestellt und diskutiert.

Trotz des relativ jungen Interesses an der Substanzklasse der Azaindole verglichen mit anderen, etablierteren Vertretern der Substanzklasse der Heterocyclen sind in den letzten Jahrzehnten viele interessante Verbindungen dieser Substanzklasse gefunden, charakterisiert und synthetisiert worden (Abbildung 6).⁶⁶

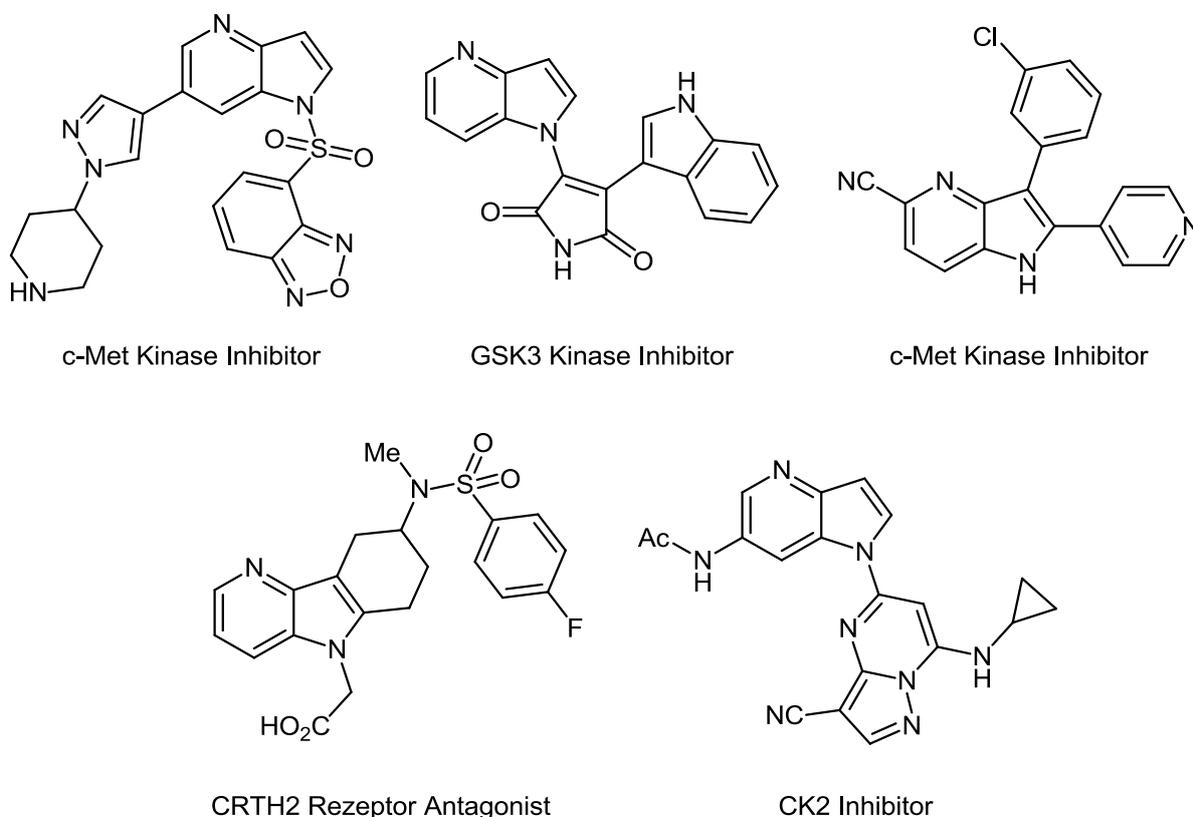


Abbildung 6. Beispiele für biologisch aktive, auf dem 4-Azaindol-Gerüst basierende Verbindungen.⁶⁶

5. Allgemeiner Teil

Aufgrund der bedeutenden Eigenschaft, als Kinaseinhibitoren zu agieren, wurde die Verwendung des Azaindolgrundgerüsts im Design von Kinaseinhibitoren 2014 in einem Review zusammengefasst.^{48d}

Ein Beispiel sind die Inhibitoren des c-Met (Abbildung 6, oben links und oben rechts).^{66a,66c}

Der so genannte c-Met ist ein hepatocytärer Wachstumsfaktor (HGF, engl. *hepatocyte growth factor*).^{66c} Molekularbiologisch handelt es sich dabei um eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase und somit um eine Klasse von Enzymen, die Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen innerhalb der Zelle katalysieren. Die Aufgabe von c-Met ist die Regulation von Geweberegenerationen, Angiogenese sowie die Vermittlung von Zellmotilität. Man findet c-Met sowohl in gesunden wie auch malignen, entarteten menschlichen Zellen, wo er oft überexprimiert wird. Aufgrund dessen stellt die Inhibition von c-Met eine interessante Möglichkeit der Krebsbekämpfung dar.

Ein weiteres Beispiel stellt der gezeigte Glykogen-Synthase-Kinase-3-Inhibitor (Abbildung 6, oben Mitte) dar. GSK-3 ist eine Kinase aus der Familie der Serin-Threonin-Kinasen und phosphoryliert und reguliert somit die Glykogen-Synthase, eines der Hauptenzyme in der Biosynthese des Glykogens, des Speicherstoffs für Zucker in unter anderem dem Menschen.^{66b} Aufgrund der tragenden Rolle von Glykogen im Energiestoffwechsel ist durch die Regulation dieses Enzyms mittels eines Inhibitors eine Einflussnahme auf eine Vielzahl von physiologischen Prozessen und somit auch Krankheiten möglich, von denen Krebs und Diabetes Typ-2 lediglich zwei Beispiele darstellen.

Der dargestellte CRTH2-Rezeptor Antagonist ist ein Molekül, das in die Regulation von Entzündungsprozessen in Organismen eingreifen kann (Abbildung 6, unten links).^{66d} CRTH2 ist ein so genannter G-Protein gekoppelter Rezeptor, der in der Regulation des Stoffwechsels der Eicosanoide eine Rolle spielt. Diese in ihrer Biosynthese über komplexe Signaltransduktionskaskaden regulierten Lipide sind verantwortlich für die Entstehung und das Ausmaß von Entzündungen. Durch die Regulation dieser Signaltransduktionskaskaden kann eine positive Wirkung auf entzündliche Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma oder allergische Rhinitis ausgeübt werden.

Der gezeigte Casein-Kinase-2-Inhibitor inhibiert die Serin-Threonin-Kinase CK2, die unter anderem eine wichtige Rolle in der Regulation der embryonischen Zellentwicklung spielt.^{66e} Pharmazeutisches Interesse wird CK2 jedoch maßgeblich deswegen zu Teil, weil sie mehrere als onkogene Signalwege bekannte Signalkaskaden reguliert und somit eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Krebs spielt.

In der Subklasse der 7-Azaindole findet sich eine Vielzahl an weiteren, biologisch aktiven Verbindungen ähnlich der 4-Azaindole. Strukturell weisen 7-Azaindole sowohl einen Wasserstoffbrückendonator als auch -akzeptor in einem rigiden Drei-Atom-Gerüst auf.^{48b} Dies ist bedingt durch die Substitution eines sp²-hybridisierten Kohlenstoffatoms durch ein sp²-

hybridisiertes Stickstoffatom in 7-Position. Dadurch sind sie in der Lage, Wasserstoffbrückenbindungen mit den Rückgrat-Amiden der so genannten *hinge*-Region in Kinasen auszubilden^{48d} und so ihre inhibitorische Rolle auszuüben.

In Abbildung 7 ist eine Auswahl biologisch aktiver Verbindungen auf Basis des 7-Azaindol-Gerüsts dargestellt.⁶⁷

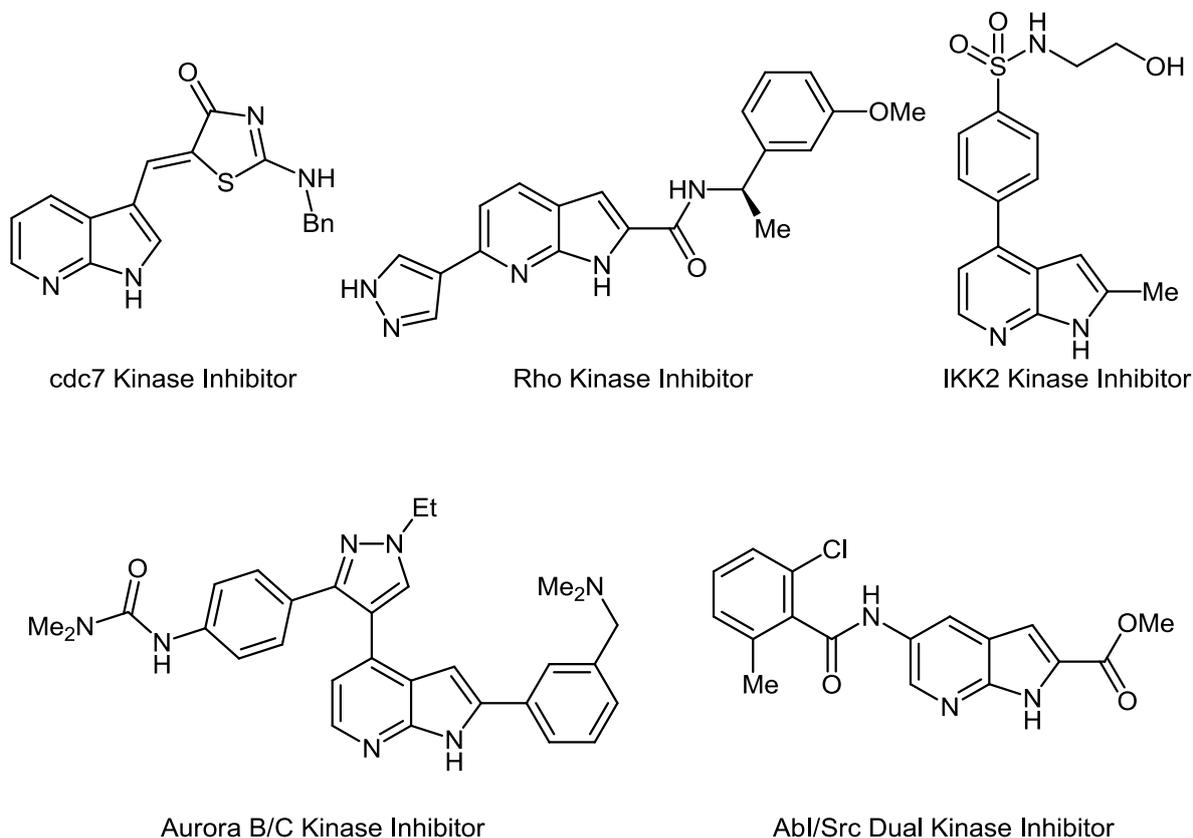


Abbildung 7. Beispiele für biologisch aktive, auf dem 7-Azaindol-Gerüst basierende Verbindungen.⁶⁷

Der *cdc7* Kinase Inhibitor (Abbildung 7, oben links) inhibiert dabei das Enzym *cell division cycle 7* (*cdc7*), das eine konservierte Serin-Threonin-Kinase darstellt.^{67a} Als solche ist sie verantwortlich für die Regulation der so genannten S-Phase der DNA-Replikationsphase und somit für die Kontrolle der Replikation von Zellen. Da Krebs mit einer Entartung von Zellen einhergeht ist eine Möglichkeit, die Zelldivision zu kontrollieren, ein möglicher Ansatzpunkt für die Bekämpfung der Krankheit.

Bei dem Inhibitor der Rho-Kinase (Abbildung 7, oben Mitte) handelt es sich um einen Inhibitor für die Regulation des so genannten ROCK-Signalwegs über die Inhibition der Rho-Kinase, die ebenfalls eine Serin-Threonin-Kinase darstellt.^{67b} Der ROCK-Signalweg ist über komplexe Signaltransduktionskaskaden in der Lage, eine Vielzahl von biologischen Prozessen zu beeinflussen.

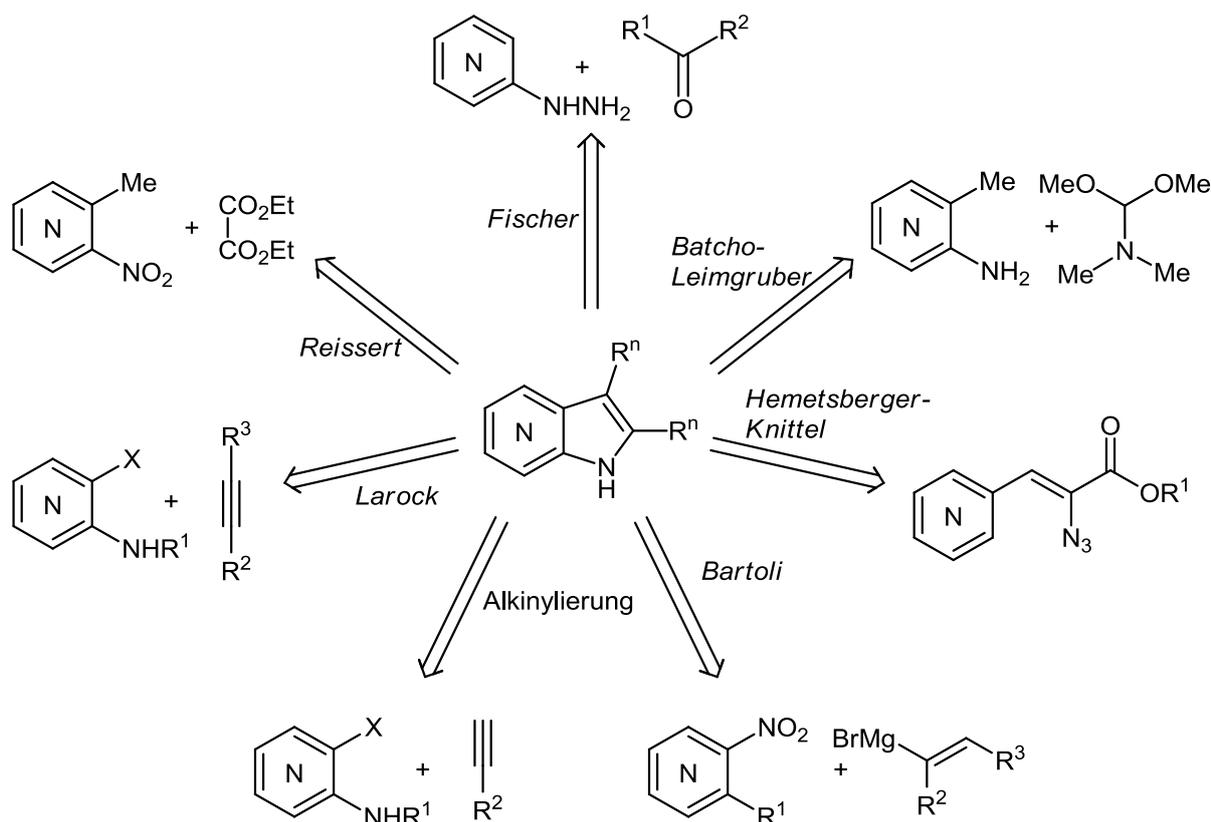
5. Allgemeiner Teil

Die Serin-Threonin-Kinase I κ B2 (IKK2) phosphoryliert ihrerseits I κ B-Proteinkomplexe, woraufhin diese desintegrieren und Transkriptionsfaktoren freisetzen können, die die Transkription der DNA regulieren können.^{67c} Eine Inhibition dieser Enzymklasse mit einem möglichen Inhibitor (Abbildung 7, oben rechts) ermöglicht die Einflussnahme auf eine Reihe entzündlicher Prozesse und somit möglicherweise die Bekämpfung von Autoimmunkrankheiten.

Aurora-B/C-Kinasen wiederum sind eine Familie der Serin-Threonin-Kinasen, die eine tragende Rolle in der Regulation der Formierung des Spindelapparates in der Mitose einnehmen.^{67d} Durch eine Inhibition dieser Enzyme kann somit die Zellteilung maßgeblich beeinflusst werden. Dieses molekulare Ziel stellt derzeit auch den Angriffspunkt einer Vielzahl Taxol-basierter Chemotherapien dar.

Der Inhibitor von sowohl Abl als auch Src-Kinasen (Abbildung 7, unten rechts) stellt ein besonders interessantes Molekül dar, da er aufgrund seines molekularen Ziels und damit Wirkmechanismus eine theoretische Alternative für die Behandlung der chronischen, myeloischen Leukämie darstellt, einer Krankheit, für die zur Zeit Imatinib der Firma Novartis AG die Standardmedikation darstellt.^{67e} Dies ist interessant aufgrund der Tatsache, dass zunehmend von Resistenzen der Tumoren gegenüber der Behandlung mit Imatinib als auch einer Notwendigkeit des Absetzens der Medikation wegen Unverträglichkeiten in nahezu 30 % der behandelten Fälle berichtet wurde.

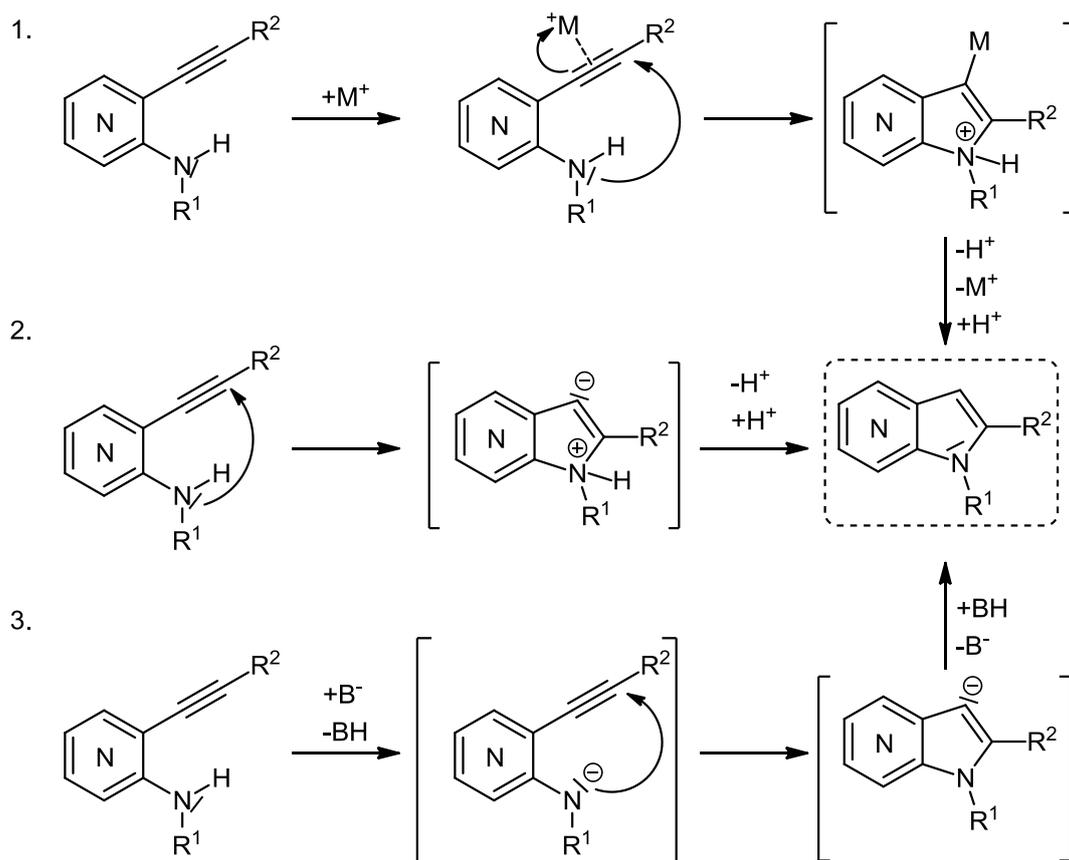
Analog der Darstellung von Indolen wurden verschiedene Syntheseprotokolle für die Darstellung der Azaindole entwickelt. Im Folgenden ist eine Auswahl der verschiedenen Darstellungsmöglichkeiten ausgehend von pyridinischen Startmaterialien gegeben, zu denen in den letzten Jahren Forschung betrieben wurde (Schema 15).^{48a-c,48e}



Schema 15. Übersicht über Syntheseverfahren für die Darstellung von Indolen, die auf die Darstellung von Azaindolen angewandt wurden und werden. ^{48a-c,48e}

Gemein ist den Synthesen, dass sie aufgrund der unterschiedlichen Struktur der Azaindole zumeist nicht die Ausbeuten erzielen, die in der Darstellung von den entsprechenden Indolen realisiert werden können. Darüber hinaus ist präparativ stets mit dem Problem zu kämpfen, dass die Darstellbarkeit eines Azaindolisomers nicht notwendigerweise die Übertragbarkeit der verwendeten Methode auf die Darstellung eines anderen Azaindolisomers, sowohl im Hinblick der absoluten Machbarkeit als auch der erzielten Ausbeuten, bedeutet. Dabei stellt das Finden der richtigen Reaktionsbedingungen für eine Cyclisierung nach erfolgter Alkinylierung häufig die Herausforderung in der Entwicklung einer neuen Synthese dar. Aufgrund dieser Schwierigkeit sowie der Vielzahl der verschiedenen Syntheseansätze und der Konzentration der eigenen Forschung auf den Zugang mittels Alkinylierung mit anschließender Cyclisierung werden im Folgenden verschiedene, denkbare Mechanismen einer Cyclisierung nach Alkinylierung sowie eine Auswahl an Synthesen näher erläutert. Mechanistisch betrachtet sind mehrere verschiedene Abläufe der Cyclisierung von 3-Alkynyl-2-aminopyridinen denkbar, die von den jeweiligen Reaktionsbedingungen abhängen (Schema 16).

5. Allgemeiner Teil



Schema 16. Mögliche Mechanismen für die Cyclisierung von *o*-Alkynylaminopyridinen. M^+ = Metallion.

In Gegenwart von Übergangsmetallionen kann es zur Ausbildung eines η^2 -Komplexes zwischen der C-C-Dreifachbindung und dem Metallion kommen (Schema 16, 1.). Durch diese Komplexierung steigt die Elektrophilie der Kohlenstoffatome der Dreifachbindung an. Die Nucleophilie des zumeist geschützten Aminostickstoffs ist nun ausreichend für einen nucleophilen Angriff auf eines der sp -hybridisierten Kohlenstoffatome. Dabei kommt es, den *Baldwin*-Regeln entsprechend, nicht zu einer theoretisch denkbaren *4-exo-dig*- sondern regelmäßig zu einer *5-endo-dig*-Cyclisierung.⁶⁸ Im Anschluss daran kommt es unter De- und Reprotonierung und Freisetzung des Metallions zur Bildung des Produkts.

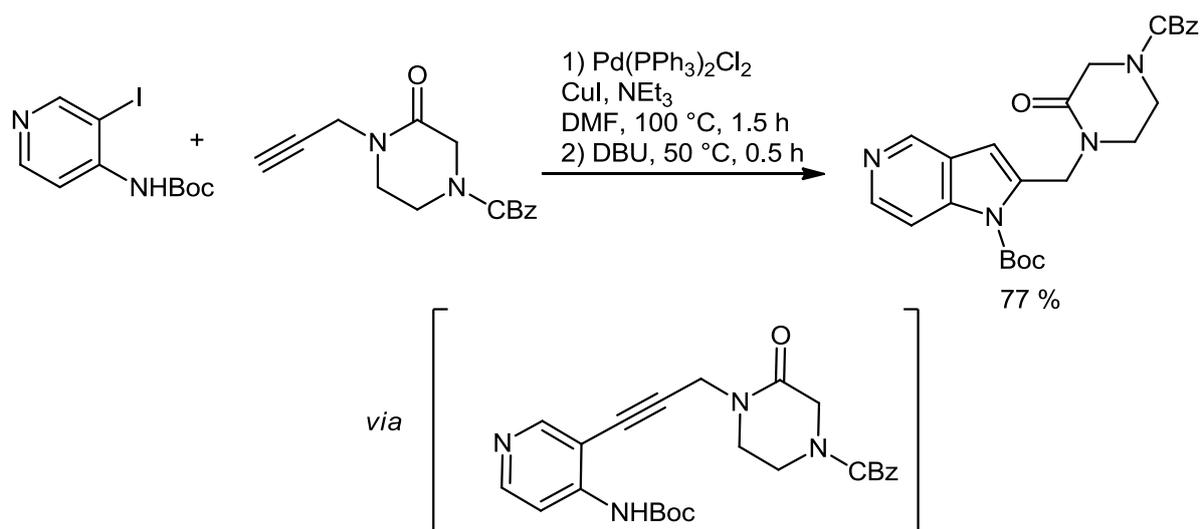
Eine weitere Möglichkeit der Cyclisierung besteht in einem direkten nucleophilen Angriff des geschützten Stickstoffatoms der Aminofunktion des Pyridinrings auf ein Kohlenstoffatom der Dreifachbindung. Dieser ist abhängig von der elektronischen Struktur des Ausgangsmoleküls, bedingt durch das Substituentenmuster des Rings beziehungsweise die Struktur und den elektronenziehenden Charakter von R^2 (Schema 16, 2.). Durch anschließende De- und Reprotonierung kommt es zur Bildung des Produkts.

In der basenvermittelten Cyclisierung kann es, in Abhängigkeit von der Basizität der eingesetzten Base und dem negativen induktiven und negativen mesomeren Effekt von R^1 zu einer Deprotonierung des geschützten Stickstoffs vor einem nucleophilen Angriff kommen

(Schema 16, 3.). Durch die gesteigerte Nucleophilie des Stickstoffanions kommt es daraufhin zum nucleophilen Angriff auf ein Kohlenstoffatom der Dreifachbindung und nach erfolgter Reptonierung zur Bildung des finalen Produkts.

Die jeweils für die Cyclisierung verwendeten Reaktionsbedingungen in Form von Temperatur, Lösungsmittel und Base beeinflussen die Cyclisierungsergebnisse mitunter stark. Im Folgenden sind daher (Kupplungs)-Cyclisierungs-Synthesen und deren verschiedene Reaktionsbedingungen aufgezeigt.

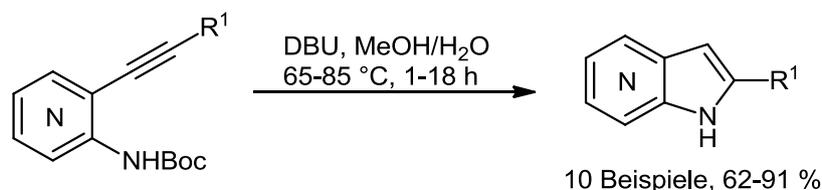
Eine Darstellung von Azaindolen basierend auf der Alkinylierungs-Cyclisierungsmethode stammt von *Mikol* aus der Synthese eines Faktor Xa-Vorläufers (Schema 17).⁶⁹ Dabei wird mittels klassischer *Sonogashira*-Bedingungen mit einem katalytischen System bestehend aus einem Palladium(II)-Vorläufer und Kupfer(I)iodid ein 2-Amino-3-iodpyridin mit einem terminalen Alkin gekuppelt. Das Halogenid musste hierfür jedoch zunächst Boc-geschützt und somit die Aminofunktion durch Überführung in ein Carbamat aktiviert werden, um eine Cyclisierung mittels DBU zu ermöglichen.



Schema 17. Alkinylierungs-Cyclisierungs-Sequenz nach *Mikol* aus der Synthese eines Faktor Xa-Vorläufers.⁶⁹

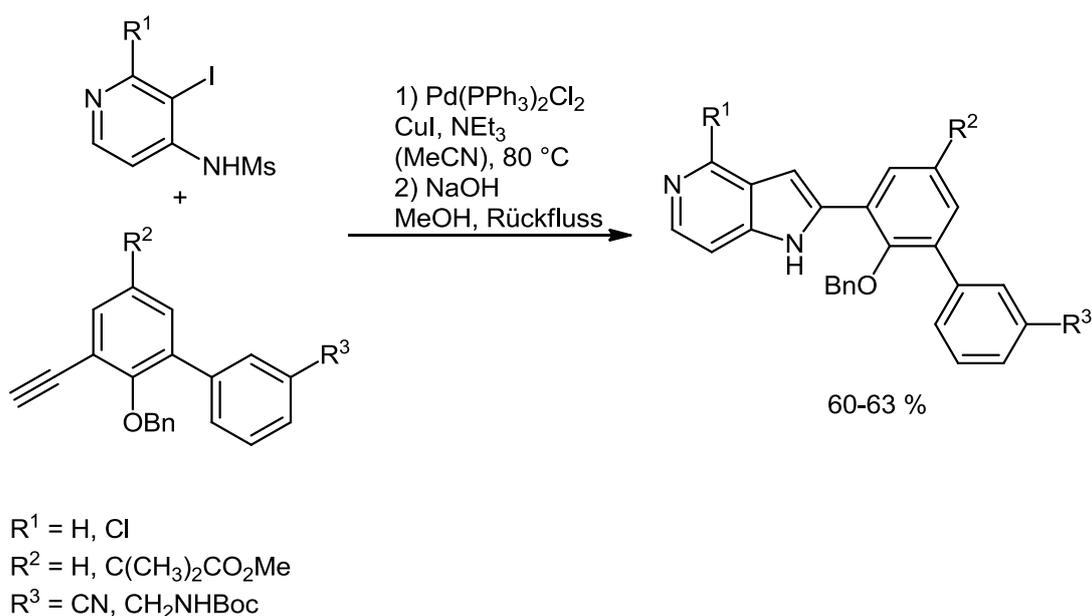
Ebenfalls eine Aktivierung mittels Überführung des eingesetzten *o*-Alkinyllaminopyridins in das entsprechende Carbamat verwendete *Riether* (Schema 18).⁷⁰ Für die Cyclisierung waren sowohl Temperaturen von bis zu 85 °C und als auch Reaktionszeiten von bis zu 18 h notwendig.

5. Allgemeiner Teil



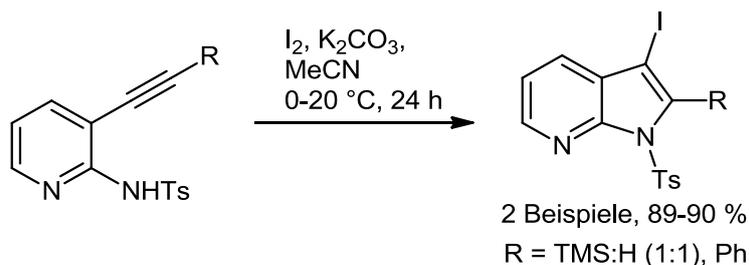
Schema 18. Cyclisierung von Boc-geschützten Alkinylaminopyridinen nach *Riether*.⁷⁰

Eine weitere Darstellungsmethode dieser Art wurde von *Young* publiziert, wobei das gewünschte Azaindol mittels *Sonogashira*-Kupplung mit anschließender Cyclisierung ausgehend von einem in 3-Position iodierten 4-Aminopyridin dargestellt wurde (Schema 19).⁷¹ Für eine Cyclisierung musste das verwendete 4-Amino-3-iodpyridin jedoch zuvor mittels Mesylierung in das korrespondierende Sulfonamid überführt werden um die Aminofunktion zu aktivieren. Erst dadurch wurde die Cyclisierung des Intermediats mittels DBU als Base bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C möglich. Das Produkt wurde daraufhin in Ausbeuten von 60 beziehungsweise 63 % erhalten. Die gleiche Methodologie wurde von *Young* weiterverfolgt und in der Synthese eines Faktor VIIa-Inhibitors angewandt.⁷²



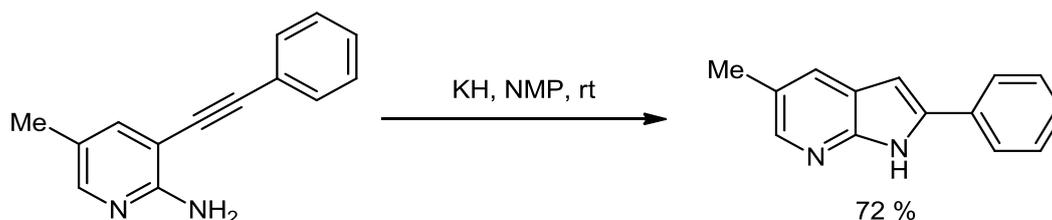
Schema 19. Alkinylierungs-Cyclisierungs-Sequenz nach *Young*.⁷¹

Mit einer weiteren, für die Darstellung von Indolen konzipierten Methodik wurden 7-Azaindole von *Knight* dargestellt (Schema 20).⁷³ Für den Cyclisierungsschritt musste die Aminofunktion mittels Tosylierung in ein Sulfonamid überführt werden. Im Anschluss erlaubte Kaliumcarbonat eine Cyclisierung mit anschließender Iodierung in 3-Position, jedoch in Reaktionszeiten von 24 h. Darüber hinaus wurden lediglich zwei Beispielerbindungen dargestellt.



Schema 20. K_2CO_3 vermittelte Cyclisierung mit anschließender Iodierung zur Darstellung von 7-Azaindolen nach *Knight*.⁷³

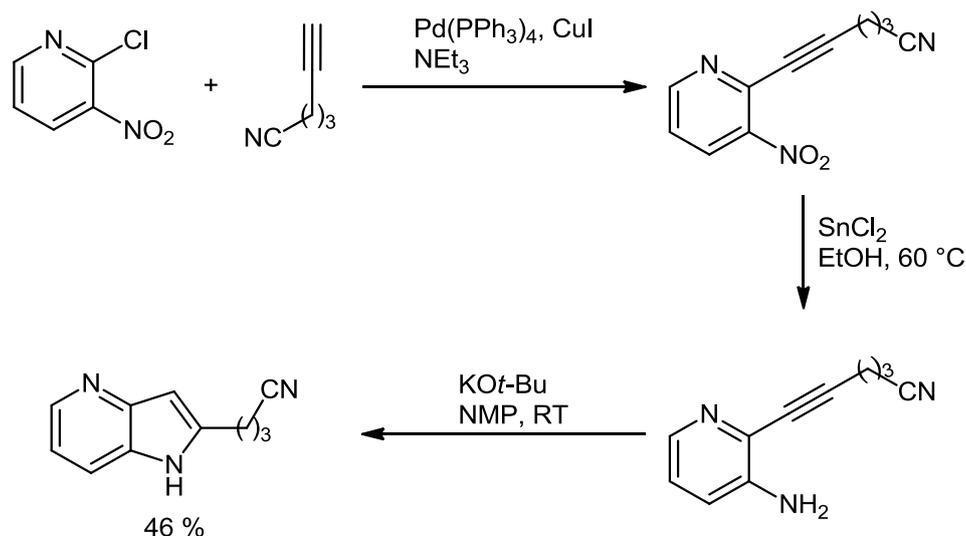
Knochel veröffentlichte eine Methode zur Cyclisierung von substituierten 2-Alkinylanilinen für die Darstellung von Indolen mittels basenvermittelter Cyclisierung, die auch auf die Synthese von Azaindolen angewandt wurde (Schema 21).⁷⁴ Dabei wurde die Cyclisierung mittels einer starken Base in einem polaren Lösungsmittel unter Verwendung des ungeschützten 3-Alkynyl-2-aminopyridins durchgeführt. Es wurden jedoch lediglich ein 4-Azaindol und ein 7-Azaindol in 72 % Ausbeute dargestellt.



Schema 21. Basenvermittelte Cyclisierung von 2-Alkinylanilinen nach *Knochel*, angewandt auf die Synthese von 5-Methyl-2-phenyl-7-azaindol.⁷⁴

Der gleiche Ansatz zur Darstellung eines 2-substituierten 4-Azaindols unter Verwendung einer starken Base in NMP, in diesem Fall eines Alkoxids, wurde von *Sun* veröffentlicht, (Schema 22).⁷⁵ Es wurde jedoch auch hier kein Substratspektrum erkundet.

5. Allgemeiner Teil

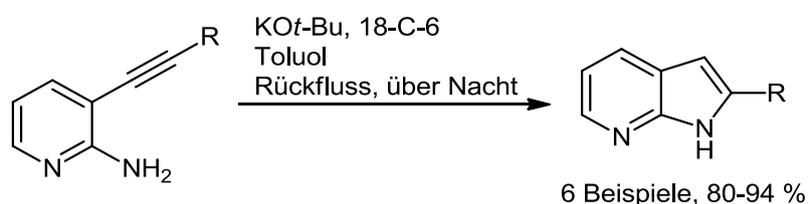


Schema 22. Darstellung eines 2-substituierten 4-Azaindols nach *Sun*.⁷⁵

Die gleiche Cyclisierungsmethode wurde von Forschern der früheren Sanofi-Aventis in der Darstellung von Bis-Azaindolen als mögliche Kandidaten für die Inhibition des Wachstumsfaktors IGF-1R verwendet.⁷⁶ Dabei mussten aber Temperaturen für die Cyclisierung von 70 °C verwendet werden.

Ebenfalls verwendet wurde die Methodik von Forschern der Böhlinger-Ingelheim Pharmaceuticals Inc. in der Synthese von Glucocorticoid-Agonisten.⁷⁷ Dabei konnten jedoch lediglich Ausbeuten von 13 bis 58 % erzielt werden.

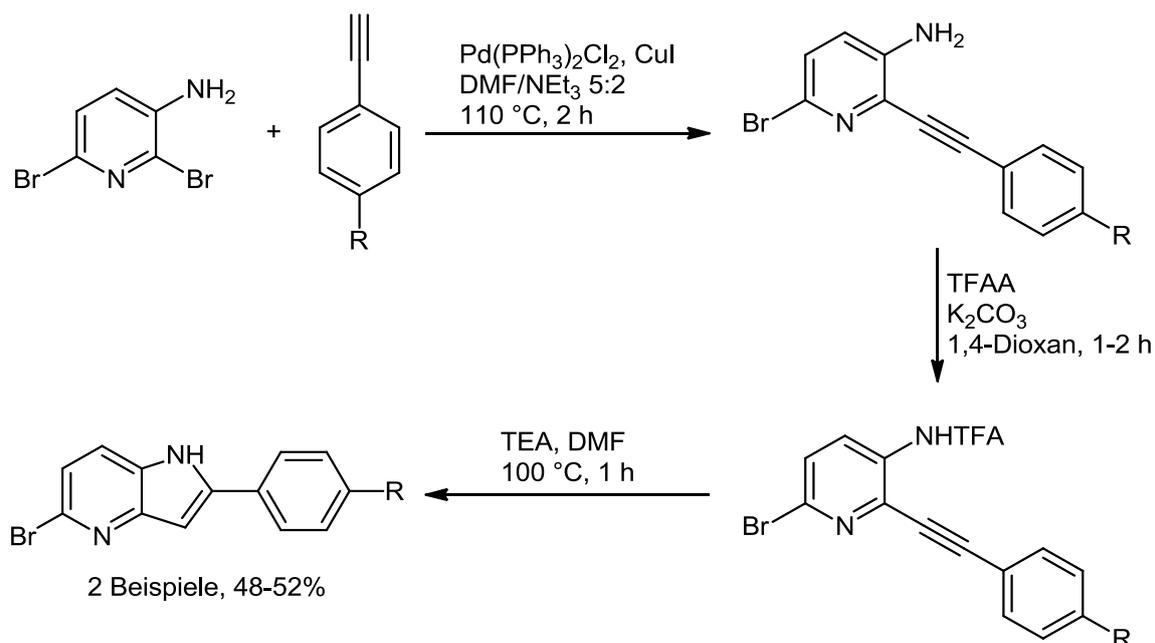
Der Effekt des Lösungsmittels auf die Cyclisierung wird deutlich durch eine Veröffentlichung von *Gotor-Fernández*, in der ebenfalls von der Verwendung von Alkoxidbasen für die Cyclisierung von 3-Alkynyl-2-aminopyridinen, in diesem Fall Kalium-*tert*-butoxid, berichtet wird (Schema 23).⁷⁸ Für die Cyclisierung wurden dabei Temperaturen von 65 °C bei Reaktionszeiten über Nacht benötigt. Darüber hinaus bedurfte es der Verwendung von giftigem 18-C-6 zur Komplexierung der Kaliumionen und somit der Erhöhung der effektiven Konzentration an Base im unpolaren, aprotischen Lösungsmittel.



Schema 23. Cyclisierung von 3-Alkynyl-2-aminopyridinen mittels Kalium-*tert*-butoxid nach *Gotor-Fernández*.⁷⁸

Den mitunter störenden Effekt des Co-Katalysatorsystems der *Sonogashira*-Kupplung auf die Cyclisierung bei Durchführung im selben Topf hat *Mondal* derart herausgearbeitet, dass er für die Cyclisierung eines bromierten 2-Alkynylpyridin-3-trifluoracetamids sukzessive die

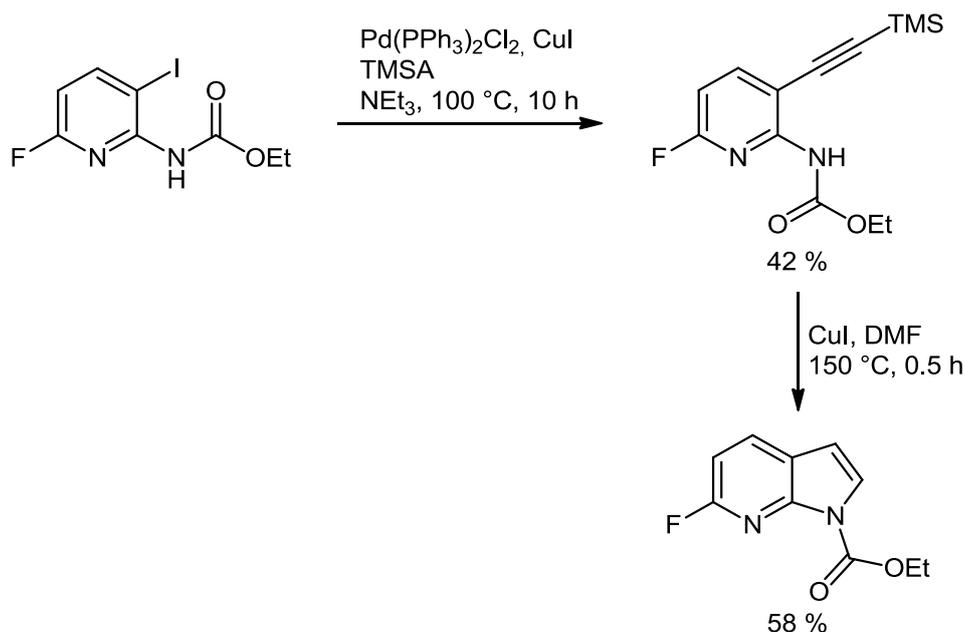
Menge an eingesetztem Palladium-Vorläufer sowie an Kupferiodid bis zu deren Abwesenheit variiert hat (Schema 24).⁷⁹ Er konnte zeigen, dass die Cyclisierung in höheren Ausbeuten in Anwesenheit von Base aber Abwesenheit des Co-Katalysatorsystems der *Sonogashira*-Kupplung verlief. Dabei wurden lediglich zwei 4-Azaindole in akzeptablen Gesamtausbeuten sowie zwei 7-Azaindole in vergleichbaren Gesamtausbeuten erhalten. Dies verdeutlicht die häufig beobachtete Inkompatibilität von späteren Umsetzungen mit den in früheren Schritten verwendeten Reaktionsbedingungen (*vide supra*).



Schema 24. Kupplungs- und Cyclisierungsbedingungen nach *Mondal*.⁷⁹

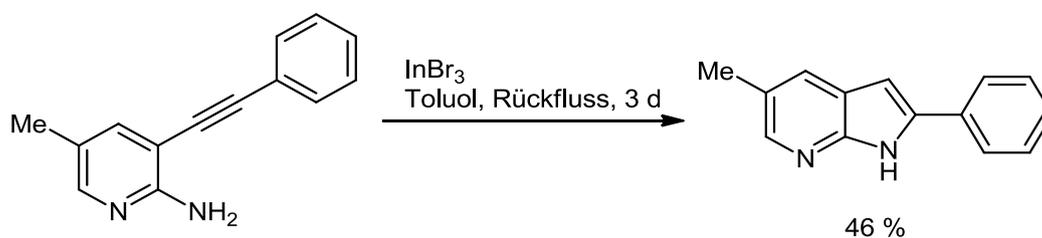
Ein Ansatz der übergangsmetallvermittelten Cyclisierung in Anwesenheit von Kupfer(I)iodid wurde von *Kruse* veröffentlicht, wobei hier der Cyclisierungsschritt inklusive Deacetylierung und Desilylierung in lediglich 58 % Ausbeute ablief (Schema 25).⁸⁰ Von einer Cyclisierung in Anwesenheit von Kupfer(I)iodid berichtete ebenfalls *Ohno*, wobei hier jedoch Base und eine dimesylierte Aminofunktionen des Alkynylaminopyridins zur Darstellung eines 4-Azaindols notwendig war.⁸¹

5. Allgemeiner Teil



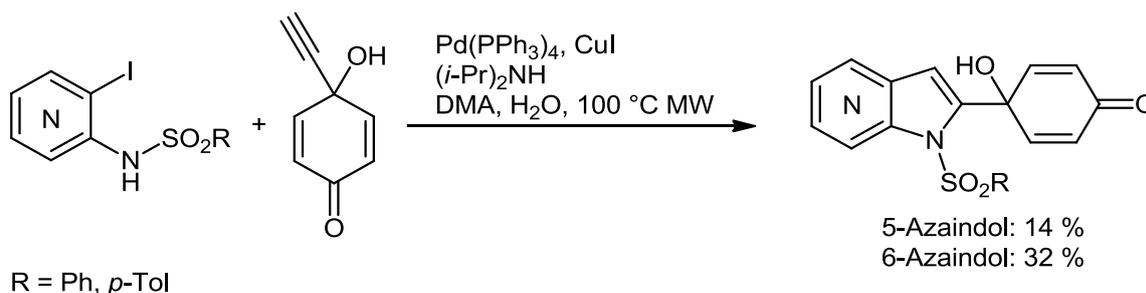
Schema 25. Übergangsmetallvermittelte Cyclisierung unter Verwendung von Kupfer(I)iodid nach *Kruse*.⁸⁰

Eine Cyclisierungsvermittlung in Anwesenheit von Indiumtribromid eines 2-Amino-5-methyl-3-phenylpyridins veröffentlichte *Konakahara* (Schema 26).⁸² Nachteil der Methode war jedoch eine Ausbeute des gewünschten Produkts von lediglich 46 % bei einer Reaktionsdauer von drei Tagen in refluxierendem Toluol.



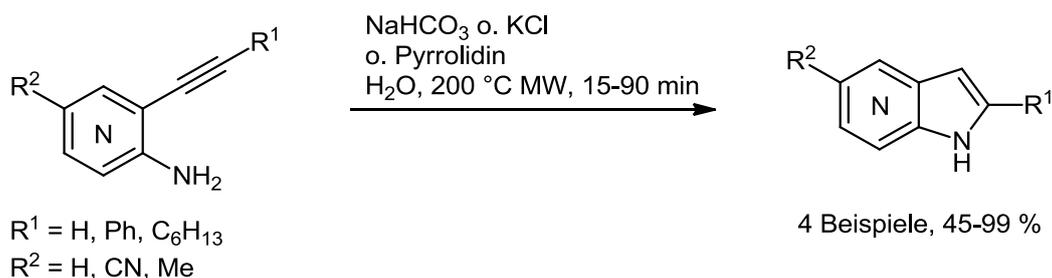
Schema 26. Indiumtribromid vermittelte Cyclisierung für die Darstellung des 5-Methyl-2-phenyl-7-azaindols nach *Konakahara*.⁸²

Eine weitere Syntheseklasse zur Darstellung von Azaindolen macht sich das dielektrische Erhitzen zu Nutze. Dabei können oft kürzere Reaktionszeiten als unter einer Reaktionsführung mit konventionellem Energieeintrag realisiert werden. Ein Beispiel für eine solche Synthese ist die Darstellung von antitumoralen Substanzen nach *Stevens* (Schema 27).⁸³ Hierbei wird an eine initiale *Sonogashira*-Kupplung anschließend im selben Topf die Cyclisierung unter Mikrowellenbestrahlung erreicht. Interessant ist die Tatsache, dass sich die insgesamt maximal moderaten Ausbeuten stark für die jeweiligen Azaindolisomere unterscheiden und die Ausbeute für das 6-Azaindol mit 32 % mehr als doppelt so hoch ausfällt wie die Ausbeute für das korrespondierende 5-Azaindol mit lediglich 14 %.



Schema 27. Darstellung eines 5- beziehungsweise 6-Azaindols mittels dielektrischen Erhitzens unter Verwendung von Benzolsulfonamiden beziehungsweise Tosylamiden.⁸³

Weitere Ergebnisse mittels dielektrischen Heizens stammen von *Stabile*, in denen die Synthese von vier Azaindolen in Wasser als Lösungsmittel bei 200 °C mittels dielektrischen Heizens in Anwesenheit von Kaliumchlorid, Natriumhydrogencarbonat oder Pyrrolidin gelang (Schema 28).⁸⁴ Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch die geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. So wurde eine Bildung von bis zu 35 % eines hydrolysierten Nebenprodukts bei Verwendung eines Nitrilsubstituenten beobachtet. Darüber hinaus sind teilweise Reaktionszeiten von 1.5 h bei 200 °C notwendig.

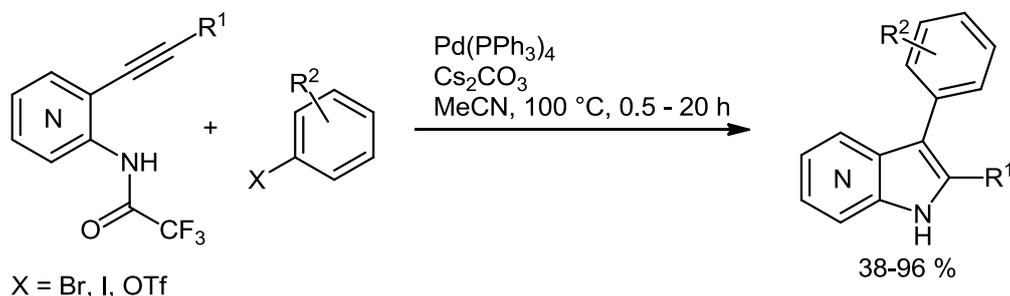


Schema 28. Darstellung von 2-, 5- und 2,5-disubstituierten Azaindolen mittels dielektrischen Erhitzens nach *Stabile*.⁸⁴

Eine weitere Herangehensweise ist die Aminopalladierungs-Reduktive-Eliminierungs-Synthese nach *Cacchi* (Schema 29).⁸⁵ Generell basiert die Methode für die Darstellung von 2,3-disubstituierten Indolen auf der Verwendung von 2-Alkinylanilinen, die stets eine Schützung respektive Aktivierung des Aminostickstoffs, beispielsweise in Form einer Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe, aufweisen müssen.^{31b} Durch die Erhöhung der Azidität sowie Nukleophilie des Stickstoffs wird so in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators nach Zugabe eines Arylhalogenids oder -triflats die Darstellung von 2,3-disubstituierten Indolen möglich. Die Methode wurde jedoch nur geringfügig auf die Synthese von Azaindolen angewandt. Ein Beispiel ist die schrittweise Synthese von 2,3,5-trisubstituierten 7-Azaindolen nach *de Koning*.⁴² In der gezeigten Synthese wurden die korrespondierenden Trifluoracetamide der entsprechenden 3-Alkynyl-2-aminopyridine beziehungsweise 2-Alkynyl-3-aminopyridine verwendet und die Cyclisierung mit Funktionalisierung in 3-Position erzielt.

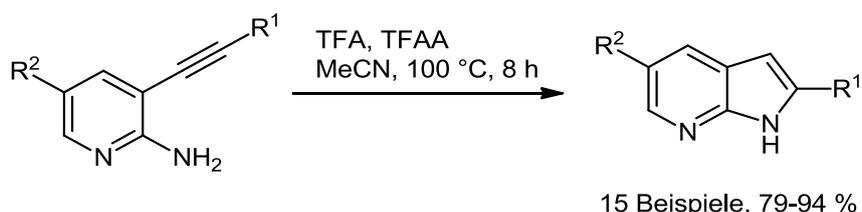
5. Allgemeiner Teil

Dabei waren jedoch Reaktionszeiten von bis zu 20 h bei Temperaturen von 100 °C notwendig.



Schema 29. Darstellung von 2,3-disubstituierten Azaindolen nach *Cacchi*.⁸⁵

Während der Großteil der zuvor dargestellten Methoden auf die Verwendung von Basen für die Cyclisierung zurückgreift, berichtete *de Koning* von einer säurekatalysierten Cyclisierung von 5-substituierten 3-Alkynyl-2-aminopyridinen (Schema 30).^{41a} Hierbei wurden sowohl TFA für die Azidifizierung und somit Steigerung der Elektrophilie der Dreifachbindung als auch TFAA zur Aktivierung der Aminofunktion und somit Steigerung ihrer Nukleophilie benötigt. Darüber hinaus bedurfte es Reaktionszeiten von 8 h bei Temperaturen von 100 °C.



Schema 30. Säurekatalysierte Cyclisierung von 3-Alkynyl-2-aminopyridinen nach *de Koning*.^{41a}

Es zeigt sich, dass die verwendeten Synthesen für die Cyclisierung stets eine Aktivierung der Aminofunktion, lange Reaktionszeiten sowie hohe Temperaturen für die Darstellung der Zielprodukte benötigen oder lediglich vereinzelte Verbindungen dargestellt wurden, was keine Aussage über das Substratspektrum der Darstellungsmethoden zulässt. Darüber hinaus schwanken die erzielten Ausbeuten oft stark.

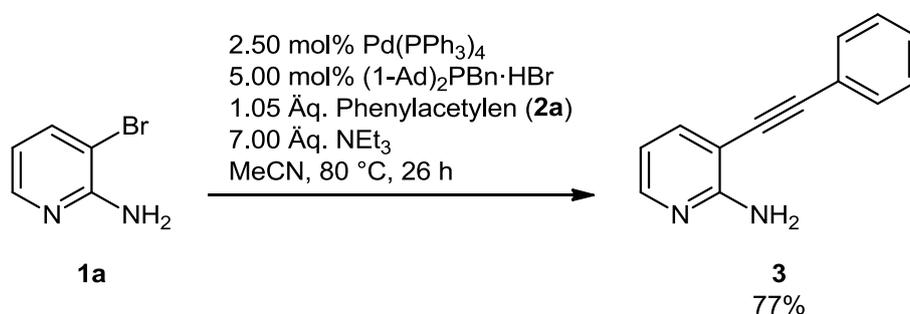
5.2.2 Entwicklung einer Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Synthese der 2-substituierten sowie 2,5-disubstituierten (Aza)indole

Es sollte eine schnelle Ein-Topf-Sequenz bestehend aus Kupplung und Cyclisierung zur Darstellung von 2,5-disubstituierten Azaindolen entwickelt werden. Dabei sollte auf die Verwendung von Kupfersalzen als Cokatalysator in der *Sonogashira*-Kupplung sowie auf eine vorherige Aktivierung der Aminofunktion verzichtet werden. Maßgebliche Gründe hierfür

waren die Tatsache, dass die kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung an Pyridylhalogeniden weitestgehend unerforscht ist sowie die Tatsache, dass der Verzicht auf ein weiteres Schwermetall in der Organischen Synthese von Zielverbindungen neben Palladium ökologisch sinnvoll ist. Aufgrund der positiven Erfahrungen mit der kupferfreien Variante der *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden im Arbeitskreis *Müller* basierend auf den Arbeiten von *Nordmann* war bereits Expertise bezüglich verschiedenster Liganden vorhanden.^{61h,86}

Als Ausgangspunkt für die Entwicklung wurde zunächst 2-Amino-3-brompyridin (**1a**) als Halogenid sowie Phenylacetylen (**2a**) aufgrund seiner Elektroneutralität sowie einfachen Verfügbarkeit als terminales Alkin für die *Sonogashira*-Kupplung gewählt. Als Ligand wurde für die initiale Durchführbarkeitsprüfung einer kupferfreien *Sonogashira*-Kupplung an Pyridylhalogeniden ein Ligand der *cataCXium*[®]-Serie gewählt, namentlich *cataCXium*[®] ABn. Der Ligand wurde aufgrund seiner Sterik sowie elektronischen Eigenschaften ausgewählt. Zum einen handelt es sich aufgrund der zweifachen Substitution des Phosphoratoms mit elektronenreichen Alkylresten, hier Adamantylresten, um einen Elektronendonator, der die Elektronendichte am Palladium erhöht und somit die oxidative Addition beschleunigen sollte.⁶² Darüber hinaus bedingen die beiden Adamantylreste sowie der Benzylrest im *cataCXium*[®] ABn einen hohen sterischen Anspruch, was wiederum die reduktive Eliminierung des Palladium im Zuge des Reaktionszyclus beschleunigen sollte.⁶² Der Ligand wurde jedoch nicht in seiner freien Form sondern als Hydrobromid eingesetzt, da das Salz des Liganden stabil unter Sauerstoffatmosphäre und somit leicht zu handhaben ist. Darüber hinaus ist dessen Synthese präparativ leicht zu realisieren, was die Attraktivität des Liganden für die Etablierung einer neuen Sequenz erhöhen würde.

In initialen Versuchen wurde deshalb **1a** zunächst mit **2a** in Anwesenheit der Palladium(0)-Spezies Pd(PPh₃)₄ und des Salzes *cataCXium*[®] ABn·HBr mit einem Überschuss an Triethylamin als Base in Acetonitril als Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen umgesetzt (Schema 31).

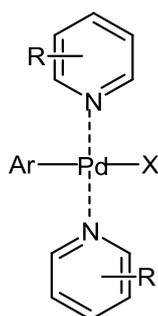


Schema 31. Initiale Kupplungsversuche zur Entwicklung einer kupferfreien Kupplungs-Cyclisierungs-Reaktionsabfolge im Ein-Topf-Verfahren.

5. Allgemeiner Teil

Der Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde dabei einem Literaturprotokoll folgend zuvor frisch hergestellt.⁸⁷ Das gewünschte 3-Alkynyl-2-aminopyridin **3** konnte bereits erfolgreich in 77 % Ausbeute isoliert werden. Aufgrund der relativ langen Reaktionszeit von 26 h wurde die Temperatur um 10 °C erhöht, woraus eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 3.5 h resultierte. Die selbst für die Kupplung von Heteroaryl bromiden relativ hohen Reaktionstemperaturen und damit verbundenen, relativ langen Reaktionszeiten erklären sich mitunter durch die besondere Struktur des Startmaterials **1a**. Die Position der freien Aminofunktion, in diesem Fall *ortho*-ständig zum pyridinischen Stickstoff, kann einen Einfluss auf die Basizität des Pyridins und somit dessen Neigung zur Komplexbildung haben.⁸⁸ Darüber hinaus wird durch die *ortho*-Aminofunktion eine bidentate Komplexierung des Palladiums möglich, die die katalytische Geschwindigkeit gegenüber einer ebenfalls unerwünschten monodentaten Komplexierung durch das Stickstoffatom des Pyridinrings weiter reduzieren könnte (Abbildung 8).⁸⁹

Monodentate Komplexierung:



Bidentate Komplexierung:

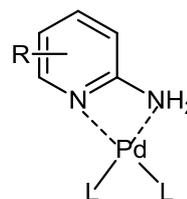
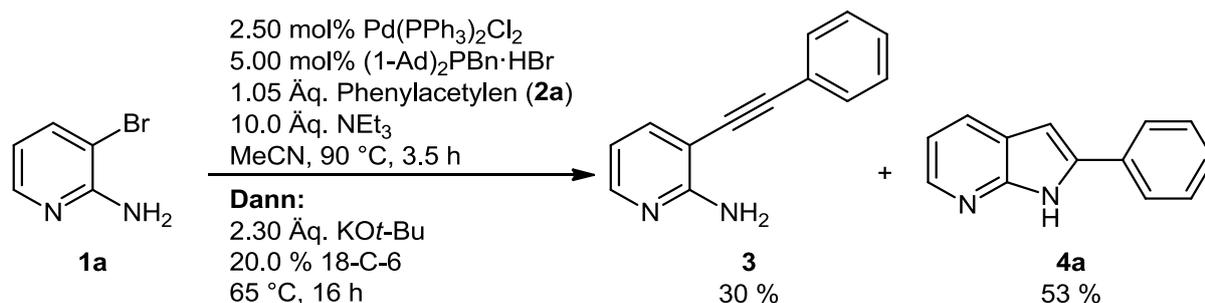


Abbildung 8. Mono- versus bidentate Komplexierung eines Palladiumkatalysators bei der Verwendung von Pyridinen beziehungsweise *ortho*-Aminopyridinen in Kreuzkupplungsreaktionen. L = Ligand.⁸⁹

Aufgrund der positiven Kupplungsergebnisse wurde im Anschluss, in einer Überprüfung der generellen Kompatibilität der Reaktionsbedingungen, ein Cyclisierungsversuch unter Verwendung von Alkoxidbase als Cyclisierungsvermittler in Anlehnung an die Arbeiten von *Gotor-Fernández* unternommen (Schema 32).⁷⁸ Dafür wurden nach erfolgter Kupplung Kalium-*tert*-butoxid sowie 18-C-6 zur Erhöhung der effektiven Basenkonzentration zur Reaktionsmischung gegeben und diese 16 h lang bei 65 °C gerührt.



Schema 32. Initiale Cyclisierungsversuche zur Entwicklung einer kupferfreien Kupplungs-Cyclisierungs-Reaktionsabfolge im Ein-Topf-Verfahren.

Die Sondierungsergebnisse brachten dreierlei Erkenntnis. Zum einen, dass eine kupferfreie *Sonogashira*-Kupplung zwischen **1a** und **2a** möglich ist. Zweitens, dass eine Cyclisierung unter basischen Bedingungen ohne Schützung der Aminofunktion mit den gewählten Testsubstanzen möglich ist. Und drittens, dass prinzipiell Kompatibilität zwischen den gewählten Kupplungs- sowie Cyclisierungsbedingungen besteht, die nicht generell gegeben ist, da in der Reaktionsmischung verbleibende Agenzien des vorherigen Schrittes durchaus die Cyclisierung stören können.⁷⁹

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurde im Anschluss eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Da der Ligand in kupferfreien *Sonogashira*-Kupplungen sowie einer Vielzahl an Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen oft entscheidend für eine Durchführbarkeit ist (*vide supra*), wurde zunächst eine mögliche Überlegenheit weiterer Liganden sowie der Effekt der Ligandenbeladung überprüft (Tabelle 1). Hierfür wurden die Reaktionsbedingungen aus Schema 31, jedoch bei 90 °C, in Bezug auf das Katalysatorsystem variiert. Aufgrund der Notwendigkeit einer hohen Elektronendichte am Palladium sowie eines hohen sterischen Anspruchs des Liganden wurde zunächst ein weiterer Ligand der cataCXium®-Reihe, cataCXium® A, untersucht, der aus Gründen der Handhabbarkeit in seiner hydroiodierten Form eingesetzt wurde (Abbildung 9).

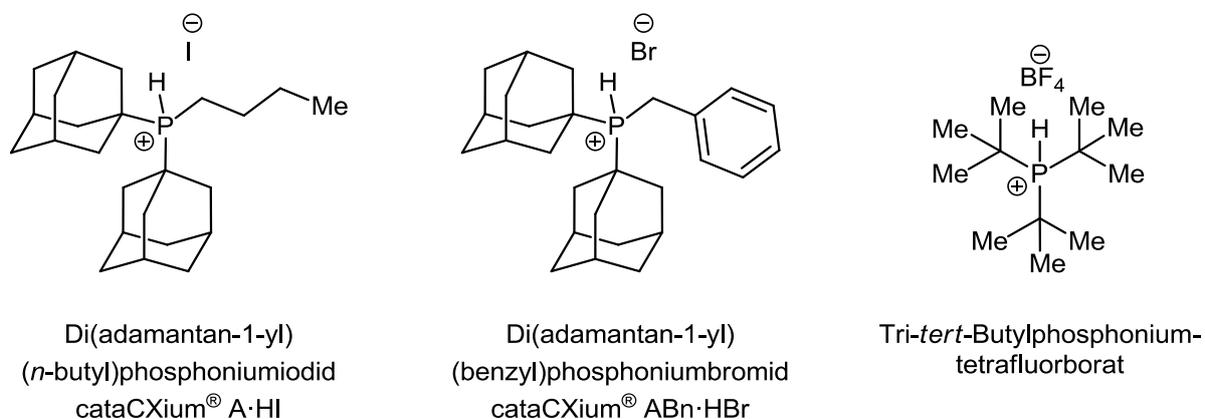


Abbildung 9. Übersicht über die eingesetzten Phosphanliganden beziehungsweise deren Salze.

5. Allgemeiner Teil

Darüber hinaus wurde das Tetrafluorborat des Liganden $P(t\text{-Bu})_3$ in Verbindung mit der Base N,N -Dicyclohexylmethylamin in Toluol als Lösungsmittel ebenfalls getestet, aufgrund der positiven Ergebnisse der Kupplung von Arylbromiden in *Heck*-Reaktionen sowie *Sonogashira*-Kupplungen mit Arylbromiden bei Raumtemperatur bei Verwendung des so genannten *Fu*-Salzes.⁹⁰

Bei Verwendung des cataCXium[®] A zeigte sich jedoch ein Einbruch der Ausbeute gegenüber der Verwendung von cataCXium[®] ABn, der möglicherweise auf den geringeren sterischen Anspruch des Butylrestes im Vergleich mit dem Benzylrest zurückzuführen ist (Tabelle 1, Eintrag 2). Auch die Verwendung von $P(t\text{-Bu})_3$ nach dessen *in situ* Generierung aus dem Tetrafluorborat durch die Anwesenheit eines Basenüberschusses zeigte keine Verbesserung gegenüber der Verwendung von cataCXium[®] ABn (Tabelle 1, Eintrag 3). Dünnschichtchromatographisch ließ sich eine geringfügige Produktbildung nach 24 h nachweisen, jedoch steigerte sich die Intensität der detektierten Signale auch nach längerer Reaktionszeit nicht weiter und es zeigte sich lediglich die Bildung von Nebenprodukten. Interessanterweise resultierte auch eine Erhöhung sowohl der Katalysator- wie auch Ligandenbeladung mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sowie cataCXium[®] ABn nicht in einer Erhöhung sondern lediglich in einer leichten Verringerung der erzielten Ausbeute während der Optimierung (Tabelle 1, Eintrag 4).

Tabelle 1. Überprüfung des Einflusses verschiedener Liganden sowie deren Beladung auf die Kupplungsausbeute.

Eintrag	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]	Base [Äq.]	LM	T [°C]	Zeit [h]	Ausbeute 3 [%]
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [2.50]	$(1\text{-Ad})_2\text{-PBn}\cdot\text{HBr}$ [5.00]	NEt_3 [7.00]	MeCN	80	26	77
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [2.50]	$(1\text{-Ad})_2\text{-PBU}\cdot\text{HI}$ [5.00]	NEt_3 [7.00]	MeCN	90	3.5	52
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ [2.50]	$\text{P}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4\text{H}$ [5.00]	Cy_2NMe [3.00]	Toluol	RT	87	-
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [4.00]	$(1\text{-Ad})_2\text{-PBn}\cdot\text{HBr}$ [8.00]	NEt_3 [7.00]	MeCN	90	3.5	73

Als nächstes wurde die für kupferfreie *Sonogashira*-Kupplungen ebenfalls besonders wichtige Rolle der eingesetzten Aminbase überprüft (Tabelle 2).^{61f}

Es stellte sich heraus, dass sowohl die verwendete Base als auch die eingesetzte Zahl an Äquivalenten Base einen deutlichen Einfluss auf die Ausbeute hat. So konnte die erzielte Ausbeute bei Verwendung der etwa dreifachen Menge Triethylamin von 41 auf 75 % gesteigert werden (Tabelle 2, Eintrag 1 und 2). Darüber hinaus zeigte sich, dass die im

Vergleich etwas schwächere Base Diethylamin bei Verwendung einer geringen Äquivalenzzahl zu besseren Ausbeuten pro Äquivalent Base führte als bei Verwendung von Triethylamin, jedoch absolut betrachtet eine geringere Ausbeute resultierte (Tabelle 2, Eintrag 3). Die Verwendung der bicyclischen Base DABCO resultierte auch bei Verwendung von acht Äquivalenten lediglich in einer mäßigen Ausbeute (Tabelle 2, Eintrag 4). Darüber hinaus musste hier die Konzentration von **1a** durch Zugabe von Lösungsmittel abgesenkt werden, um Löslichkeitsprobleme zu beheben. Bei Verwendung von DBU als Base konnten die höchsten Ausbeuten erzielt werden (Tabelle 2, Eintrag 5 u. 6). Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei den verwendeten Basen mit Ausnahme von DABCO um Flüssigkeiten handelt sollte ausgeschlossen werden, dass sie neben ihrer Rolle als Base als Cosolvens agieren und eine hohe Äquivalenzzahl lediglich Löslichkeitsproblemen vorbeugt. Aufgrund dessen wurde bei Verwendung einer geringen Äquivalenzzahl an Base die Konzentration an **1a** durch Zugabe weiteren Lösungsmittels verringert (Tabelle 2, Eintrag 7). Dies führte jedoch zu geringfügig geringerer Ausbeute. Aufgrund dessen wurde mit einer Äquivalenzzahl von drei Äquivalenten Base weitergearbeitet, da die Ausbeuteerhöhung bei Verwendung der 2.7-fachen Menge Base marginal ausfiel (Tabelle 2, Eintrag 5 und 6).

Tabelle 2. Überprüfung des Einflusses verschiedener Aminbasen sowie die Zahl verwendeter Äquivalente auf die Kupplungsausbeute.

Eintrag	Konzentration 1a [M]	Base [Äq.]	Zeit [h]	Ausbeute 3 [%]
1	0.67	NEt ₃ [3.00]	3.5	41
2	0.67	NEt ₃ [10.0]	3.5	75
3	0.67	HNEt ₂ [3.00]	3.5	65
4	0.34	DABCO [8.00]	3.5	53
5	0.67	DBU [3.00]	3.5	85
6	0.67	DBU [8.00]	3.0	89
7	0.29	DBU [3.00]	3.0	79

Im Folgenden wurde der Einfluss des verwendeten Lösungsmittels auf die Ausbeute untersucht, um diese zum einen zu steigern, zum anderen Erkenntnisse über geeignete Lösungsmittel für den nachfolgenden Cyclisierungsschritt zu identifizieren. Dies ist von besonderer Wichtigkeit wenn man bedenkt, dass ein angeschlossener Schritt im Ein-Topf-Verfahren bei Optimierungen ebenfalls bedacht werden muss. Für die Betrachtung der untersuchten Lösungsmittel wurde mit einer Äquivalenzzahl von acht Äquivalenten Base gearbeitet, da sich sowohl eine Verringerung der Reaktionszeit bei gleicher Reaktionstemperatur um 0.5 h als auch eine geringe Ausbeuteerhöhung beobachten ließ (Tabelle 2, Eintrag 5 und 6). Es zeigte sich, dass bei Verwendung von Toluol als

5. Allgemeiner Teil

Lösungsmittel, in Anlehnung an Arbeiten von *Gotor-Fernández*⁷⁸ und *Konakahara*⁸² für eine spätere Cyclisierung, die Ausbeute gegenüber der Verwendung von Acetonitril identisch war und die Reaktionszeit sogar noch verkürzt werden konnte (Tabelle 3, Eintrag 1 und 2). Ebenfalls bei Verwendung von 1,4-Dioxan resultierte eine gute, wenn auch geringere Ausbeute und ebenfalls eine starke Verkürzung der Reaktionszeit (Tabelle 3, Eintrag 3). Aufgrund der Tatsache, dass Pd(PPh₃)₄ im Vergleich zu anderen Katalysatorvorläufern empfindlicher gegenüber Luftsauerstoff und somit schwerer zu handhaben ist, wurden drei weitere Katalysatorvorläufer untersucht. Es zeigte sich, dass bei Verwendung von PdCl₂ zum einen lediglich eine Ausbeute von 24 % erzielt werden konnte und sich die Reaktionszeit zum anderen auf 25 h erhöhte (Tabelle 3, Eintrag 4). Des Weiteren war lediglich eine Ausbeute von 12 % bei einer Reaktionsdauer von ebenfalls 25 h bei Verwendung von Pd₂dba₃ zu verzeichnen (Tabelle 3, Eintrag 5). Dies überrascht aufgrund der Tatsache, dass es sich ebenfalls um eine Palladium(0)-Spezies als Katalysatorvorläufer wie beim Pd(PPh₃)₄ handelt. Hier könnte das Dibenzylidenaceton als konkurrierender Ligand zum eingesetzten cataCXium® ABn eine Rolle spielen. Die beste Kombination stellte an dieser Stelle der Katalysatorvorläufer Pd(PPh₃)₂Cl₂ in Verbindung mit lediglich drei Äquivalenten DBU als Base dar, da es sich hier aus ökonomischer, ökologischer sowie präparativer Sicht um den besten Kompromiss handelt (Tabelle 3, Eintrag 6).

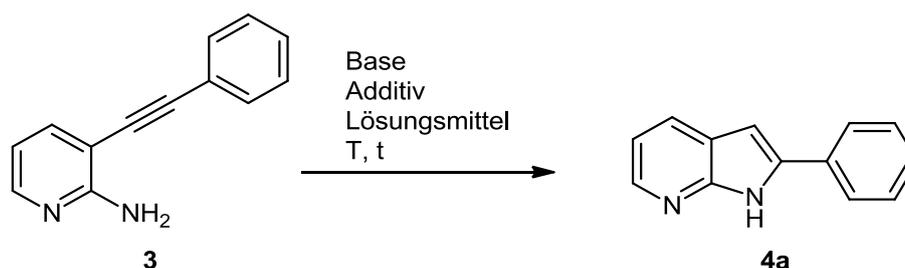
Tabelle 3. Überprüfung des Einflusses verschiedener Lösungsmittel sowie Palladiumvorläufer auf die Kupplungsausbeute.

Eintrag	Katalysator [mol%]	Lösungsmittel	Base [Äq.]	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute 3 [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	MeCN	DBU [8.00]	90	3.0	89
2	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	Toluol	DBU [8.00]	90	2.0	88
3	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	1,4-Dioxan	DBU [8.00]	90	2.0	79
4	PdCl ₂ [2.50]	MeCN	DBU [8.00]	90	25	24
5	Pd ₂ dba ₃ [2.50]	MeCN	DBU [8.00]	90	25	12
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	MeCN	DBU [3.00]	90	4.0	82

Die Arbeiten von *Nordmann* zeigten, dass die *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden, unter Verwendung von PdCl₂ ohne Zugabe von Liganden, in gewissen Fällen zur Produktbildung führte.^{61h} Deshalb wurden Testversuche ohne Ligand unternommen, um

dessen Notwendigkeit in der durchgeführten Kupplungsreaktion zu beweisen. Es zeigte sich, dass bei Verwendung von sowohl PdCl₂ als auch Pd(PPh₃)₂Cl₂ als Katalysatorvorläufer in Abwesenheit von cataCXium® ABn, selbst bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur um weitere 10 °C auf 100 °C nach 24 h beziehungsweise 48 h Reaktionsdauer dünnschichtchromatographisch lediglich geringe Spuren an Produkt nachweisbar waren.

Im Anschluss wurde die Cyclisierung von **3** zum 2-substituierten 7-Azaindol **4a** optimiert (Schema 33).



Schema 33. Ausgangsbedingungen für die Optimierung des Cyclisierungsschritts von **3**.

Hierfür wurden zunächst in Acetonitril die Basen DBU, analog den Ergebnissen von *Mikol*⁶⁹ und *Riether*⁷⁰ sowie Cs₂CO₃, analog den Ergebnissen von *Cacchi*,⁸⁵ verwendet. Es zeigte sich jedoch in beiden Fällen keine Cyclisierung. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die freie Aminofunktion von **3** eine zu geringe Brønsted-Azidität aufweist, um von den eingesetzten Basen deprotoniert zu werden. *Mikol* und *Riether* verwendeten Boc-geschützte, respektive aktivierte Aminofunktionen, *Cacchi* das entsprechende Trifluoracetamid. In beiden Fällen kann der resultierende negative mesomere Effekt des Carbamats beziehungsweise Amids die Brønsted-Azidität des Aminostickstoffs soweit erhöhen, dass die Basizität der eingesetzten Basen zur Deprotonierung ausreicht. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde im Folgenden mit Alkoxidbase, in diesem Fall Kalium-*tert*-butoxid, weitergearbeitet. Es zeigte sich, dass eine Erhöhung der verwendeten Äquivalente Base in einer Ausbeutesteigerung resultierte (Tabelle 4, Eintrag 1 und 2), jedoch nicht entsprechend der prozentualen Steigerung der eingesetzten Äquivalente Base.

Konsequenterweise wurde die verwendete Menge an Base sowie Additiv weiter erhöht, was jedoch in einer Reduktion der Ausbeute resultierte (Tabelle 4, Eintrag 3). Aufgrund dessen wurde Toluol als Lösungsmittel verwendet (Tabelle 4, Eintrag 4) und die Temperatur erhöht, um die Löslichkeit der Alkoxidbase zu erhöhen, was jedoch nicht den gewünschten Effekt einer Ausbeutesteigerung erzielte. Aufgrund der Vermutung, dass residuales Wasser im wassermischbaren Acetonitril vorhanden sein und somit in der Bildung von Hydroxidionen durch die Zugabe von Alkoxidbase resultieren könnte, wurde das Lösungsmittel mit

5. Allgemeiner Teil

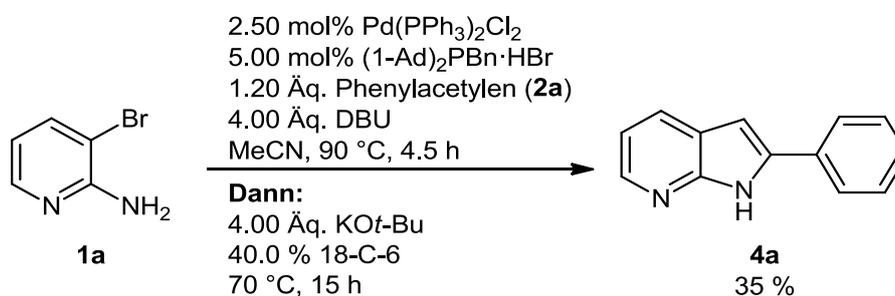
Natriumhydrid getrocknet und frisch destilliert und ein erneuter Cyclisierungsversuch unternommen, der in einer deutlichen Ausbeutesteigerung resultierte (Tabelle 4, Eintrag 5).

Tabelle 4. Optimierung der Cyclisierungsbedingungen für die Darstellung von **4a** hinsichtlich eingesetzter Äquivalente an Base sowie Lösungsmittel und Temperatur.

Eintrag	Base [Äq.]	Additiv [mol%]	LM	T [°C]	Zeit [h]	Ausbeute 4a [%]
1	KOt-Bu [2.30]	18-C-6 [10.0]	MeCN	65	16	58
2	KOt-Bu [3.10]	18-C-6 [30.0]	MeCN	65	16	66
3	KOt-Bu [4.00]	18-C-6 [40.0]	MeCN	65	15	62
4	KOt-Bu [3.10]	18-C-6 [30.0]	Toluol	90	16	48
5	KOt-Bu [4.00]	18-C-6 [40.0]	MeCN*	65	15	72

*Mit Natriumhydrid getrocknet.

Im Anschluss wurde die Kombination von optimierten Kupplungs- sowie Cyclisierungsbedingungen im Ein-Topf-Verfahren untersucht (Schema 34). Hierfür wurden minimale Anpassungen in der Zahl der verwendeten Äquivalente durchgeführt, da beispielsweise die Verwendung von vier Äquivalenten Alkoxidbase im zweiten Schritt einer effektiven Verwendung von drei Äquivalenten entspricht, da zunächst ein Äquivalent protonierter Aminbase aus dem Kupplungsschritt deprotoniert wird, da es sich bei der Aminbase um die schwächere Base handelt.



Schema 34. Kombination der Kupplungs- sowie Cyclisierungsbedingungen im Ein-Topf-Verfahren zur Darstellung von **4a**.

Das Cyclisierungsprodukt konnte jedoch lediglich in geringfügig höherer Ausbeute als bei Verwendung der unoptimierten Bedingungen isoliert werden.

Aufgrund dessen wurden weitere Optimierungsschritte unternommen, um eine Feinabstimmung im Ein-Topf-Verfahren zu erreichen (Tabelle 5).

Tabelle 5. Abschließende Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz zur Darstellung von **4a**.

Eintrag	DBU [Äq.]	LM	T ₁ [°C]	t ₁ [h]	KOt-Bu [Äq.]	18-C-6 [mol%]	T ₂ [°C]	t ₂ [h]	Ausbeute 4a [%]
1	4.00	MeCN	90	4.5	4.00	40.0	70	15	35
2	4.00	MeCN	90	4.5	4.00	40.0	80	15	49
3	3.10	Toluol	90	2.0	4.10	40.0	90	14	73
4	3.10	Toluol	100	1.0	4.10	40.0	100	24	74
5	3.10	Toluol	100	1.0	4.10	40.0	100	48	74
6	3.00	DMSO	100	1.0	2.20	22.0	100	0.75	82
7	3.00	DMSO	100	1.0	4.10	-	100	0.25	89
8	3.00	DMSO	100	1.0	2.50	-	100	0.25	89

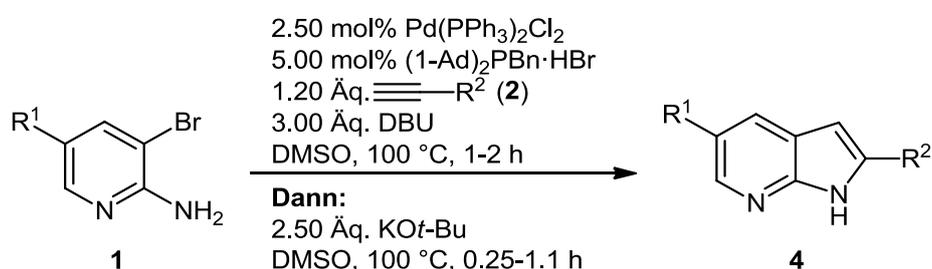
Unter Beibehaltung des katalytischen Systems aus Palladiumvorläufer und Ligand sowie der Base und Äquivalenten des Alkins **2a** wurde zunächst die Reaktionstemperatur für den Cyclisierungsschritt (T₂) um 10 °C erhöht, woraus bei Beibehaltung der Reaktionszeit für den Cyclisierungsschritt (t₂) eine Ausbeutesteigerung auf 49 % resultierte (Tabelle 5, Eintrag 2). Daraufhin wurde das Lösungsmittel gegen das ebenfalls geeignete Toluol ausgetauscht, um wegen des höheren Siedepunkts des Toluols höhere Reaktionstemperaturen zu ermöglichen. Im Anschluss wurde deshalb die Reaktionstemperatur T₂ auf 90 °C erhöht, was eine Ausbeutesteigerung auf 73 % bewirkte (Tabelle 5, Eintrag 3). Konsequenterweise wurde daraufhin zuerst T₂ um weitere 10 °C erhöht (Tabelle 5, Eintrag 4) und, aufgrund des marginalen Effekts, t₂ verdoppelt (Tabelle 5, Eintrag 5). Die Ausbeute veränderte sich jedoch nicht mehr, was für die Grenzen dieses Systems spricht.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das eigentlich für derartige Zwecke eher unkonventionelle DMSO als Lösungsmittel erprobt. DMSO wurde gewählt aufgrund der Tatsache, dass es bei Anwesenheit starker Alkoxidbasen zur Bildung des Methylsulfinylmethylids, auch Dimcyanion genannt, kommt. Dieses kann als Superbase agieren und somit eine Cyclisierung vermitteln. Darüber hinaus haben Arbeiten zur Benutzung von DMSO in *Sonogashira*-Kupplungen gezeigt, dass durchaus eine Kompatibilität besteht.⁹¹ Aufgrund dessen wurde in DMSO als Lösungsmittel die verwendete Menge an Alkoxidbase auf 2.20 Äquivalente und die verwendete Menge 18-C-6 auf 22 mol% reduziert (Tabelle 5, Eintrag 6). Dünnschichtchromatographisch konnten bereits nach 45 min weder das Startmaterial noch das Intermediat **3** nachgewiesen werden. Im Anschluss daran konnten 82 % an Produkt isoliert werden. Im Folgenden wurde der in DMSO als Lösungsvermittler

5. Allgemeiner Teil

unnötige Kronenether 18-C-6 nicht weiter verwendet (Tabelle 5, Eintrag 7), was zu einer Ausbeutesteigerung führte. Darüber hinaus wurde die Menge an verwendeter Alkoxidbase gegenüber dem ersten Experiment ohne 18-C-6 auf 2.50 Äquivalente reduziert (Tabelle 5, Eintrag 8), was keine Verringerung der Ausbeute nach sich zog. Die Reaktionsdauer des Cyclisierungsschritts konnte auf lediglich 15 min optimiert werden. Die Ausbeute pro Einzelschritt beträgt somit rechnerisch ca. 94 %.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 35) wurden unter Mitarbeit von *Fabian Sterzenbach* zahlreiche Beispielverbindungen der Substanzklasse der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4** dargestellt⁹² und Teilergebnisse bereits veröffentlicht.⁹³ Die terminalen Alkine **2i**,⁹⁴ **2k**⁹⁵ und **2l**⁹⁶ wurden dabei unter Verwendung von literaturbekannten Methoden dargestellt. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die dargestellten Produkte.

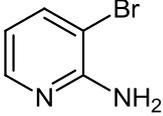
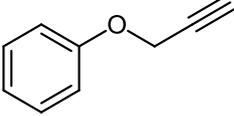
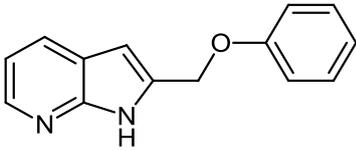
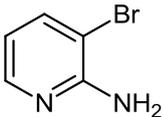
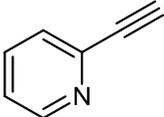
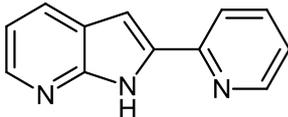
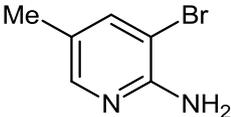
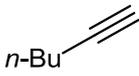
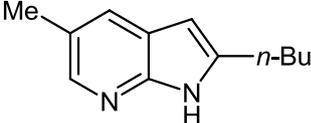
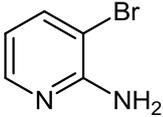
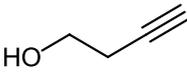
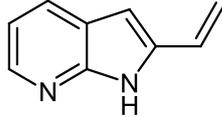
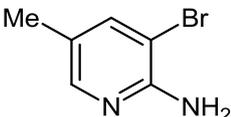
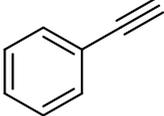
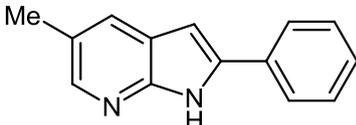
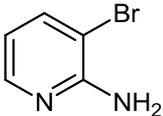
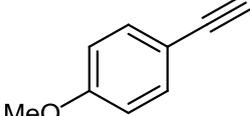
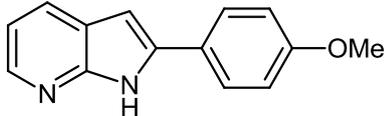
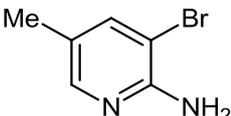
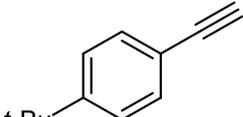
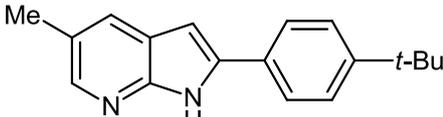
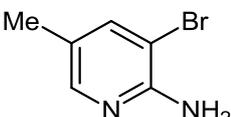
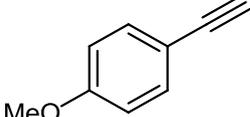
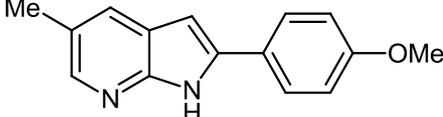


Schema 35. Optimierte Reaktionsbedingungen für die Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4** in einer Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz.

Tabelle 6. Übersicht über die Beispielverbindungen der mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dargestellten 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

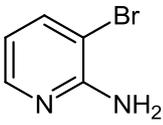
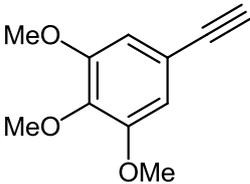
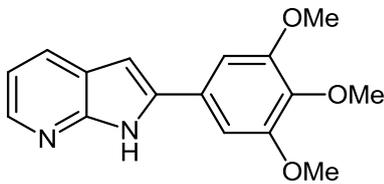
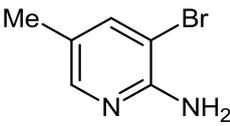
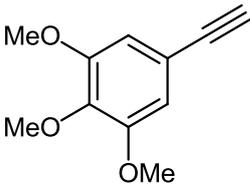
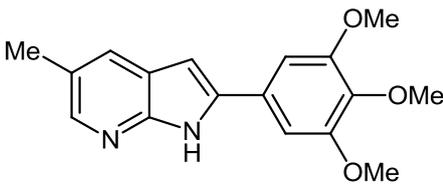
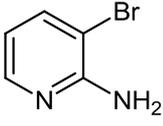
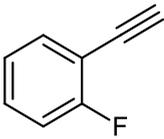
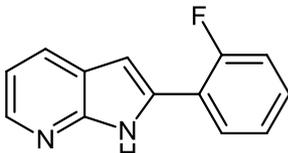
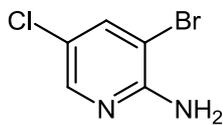
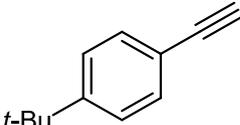
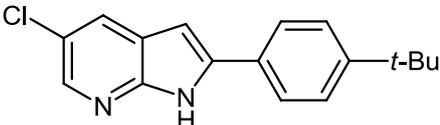
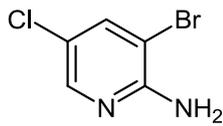
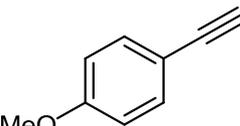
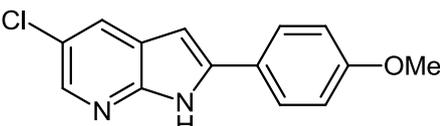
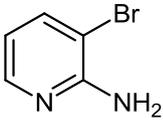
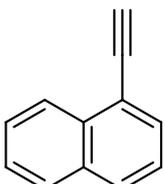
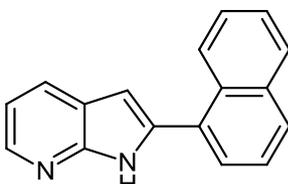
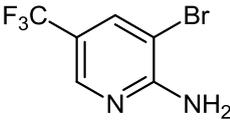
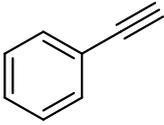
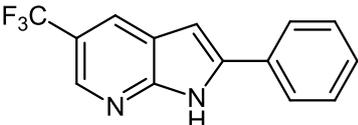
Eintrag	Bromid 1	Terminales Alkin 2	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)
1			 4a (89 %)
2			 4b (84 %)
3			 4c (90 %)

Fortsetzung von Tabelle 6: Übersicht über die Beispielverbindungen der mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dargestellten 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

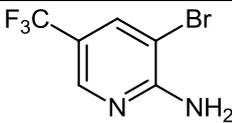
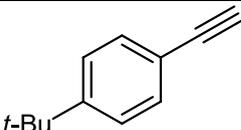
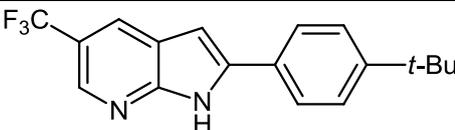
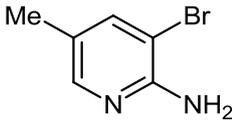
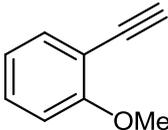
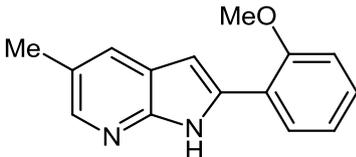
Eintrag	Bromid 1	Terminales Alkin 2	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)
4	 1a	 2d	 4d (18 %)
5	 1a	 2e	 4e (39 %)
6	 1b	 2f	 4f (79 %)
7	 1a	 2g	 4g (22 %)
8	 1b	 2a	 4h (79 %)
9	 1a	 2h	 4i (51 %)
10	 1b	 2c	 4j (64 %)
11	 1b	 2h	 4k (73 %)

5. Allgemeiner Teil

Fortsetzung von Tabelle 6: Übersicht über die Beispielverbindungen der mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dargestellten 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

Eintrag	Bromid 1	Terminales Alkin 2	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)
12	 1a	 2i	 4l (40 %)
13	 1b	 2i	 4m (55 %)
14	 1a	 2j	 4n (68 %)
15	 1c	 2c	 4o (68 %)
16	 1c	 2h	 4p (37 %)
17	 1a	 2k	 4q (70 %)
18	 1d	 2a	 4r (66 %)

Fortsetzung von Tabelle 6: Übersicht über die Beispielverbindungen der mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dargestellten 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

Eintrag	Bromid 1	Terminales Alkin 2	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)
19	 <p>1d</p>	 <p>2c</p>	 <p>4s (54 %)</p>
20	 <p>1b</p>	 <p>2l</p>	 <p>4t (72 %)</p>

Bei Betrachtung der Ausbeuten in Abhängigkeit von der elektronischen Natur der eingesetzten Bromide **1** sowie Alkine **2** lässt sich keine allgemeine Aussage bezüglich des Effekts von elektronenziehenden oder –schiebenden Substituenten treffen. Dies geht einher mit Beobachtungen von *Fleckenstein*⁶² und *Vilar*,⁹⁷ dass, je nach Natur des eingesetzten Substrats, mitunter sogar unterschiedliche Reaktionsmechanismen in Kreuzkupplungsreaktionen ablaufen und somit die Ausbeute beeinflussen.

Aus präparativer Sicht nutzbar ist Verbindung **4g** (Tabelle 6, Eintrag 7) aufgrund der Tatsache, dass es sich um ein 2-Vinyl-7-azaindol handelt und dieses somit über eine anschließende *Heck*-Reaktion weiter durch Palladiumkatalyse gekreuzgekuppelt werden könnte. Dadurch kann eine einfache Dekoration von *Heck*-Kupplungspartnern mit der 7-Azaindolfunktion ermöglicht werden.

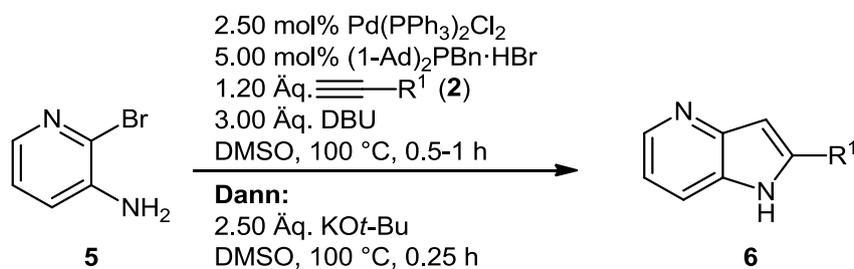
Darüber hinaus interessant ist die selektive, nebenproduktfreie Darstellung von **4o** und **4p** (Tabelle 6, Eintrag 16 und 17) trotz der Anwesenheit eines Chlorids im Zuge der Reaktion bei erhöhten Temperaturen und der in ihrer Reaktivität durch den Phosphanliganden stark erhöhten Palladium-Spezies. Durch eine gezielte Anpassung eines katalytischen Systems könnten **4o** und **4p** beispielsweise in einer folgenden *Suzuki*-Kupplung analog den Ergebnissen von *Fu* umgesetzt werden, um so ebenfalls das 7-Azaindolerüst an geeignete Partner anzukuppeln.^{90b}

Des Weiteren wurde für Verbindung **4t** (Tabelle 6, Eintrag 20) von *de Koning* eine MIC von 17 nM für den humanpathogenen Pilz *Cryptococcus neoformans* berichtet.^{41a} Die dort angewandte, inklusive Reinigungsschritten insgesamt mehrtägige Synthese resultierte in einer Darstellung von **4t** in 66 %. Die selbst entwickelte Synthese macht das Zielmolekül hingegen binnen eines halben Tages in 72 % zugänglich.

5. Allgemeiner Teil

Im Folgenden wurden die Reaktionsbedingungen für die Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz auf die Darstellung der isomeren 2-substituierten 4-Azaindole sowie der isosteren 2-substituierten Indole angewandt.

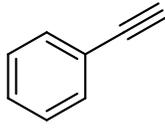
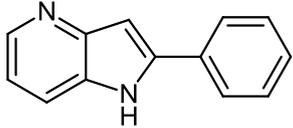
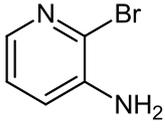
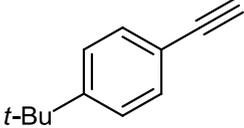
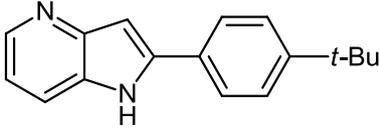
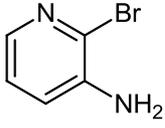
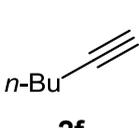
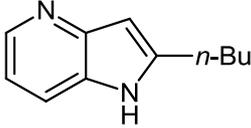
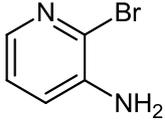
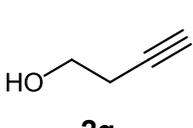
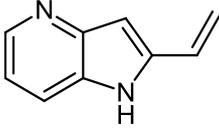
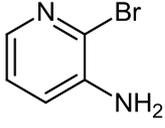
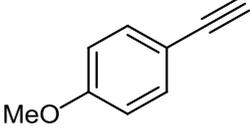
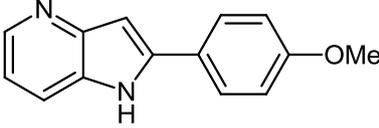
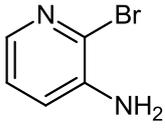
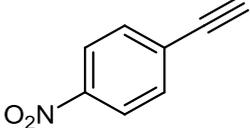
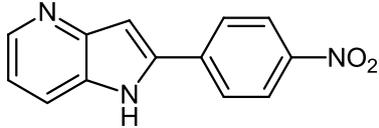
Bei der Anwendung der entwickelten Sequenz auf die Darstellung der 4-Azaindole **6** (Schema 36) zeigte sich eine Übertragbarkeit.



Schema 36. Anwendung der für die Darstellung von 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen **4** entwickelten Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz auf die Darstellung von 2-substituierten 4-Azaindolen **6**.

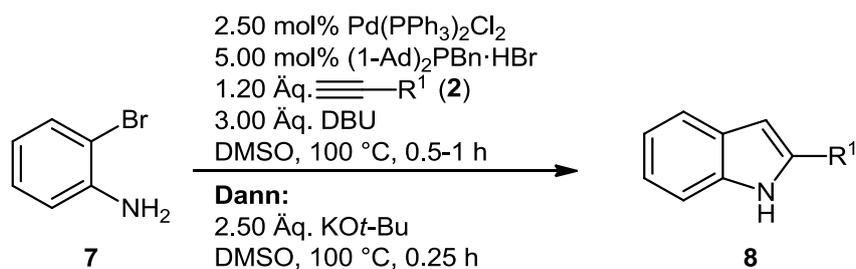
Die Reaktionszeiten der Kupplung waren kürzer als die bei der Darstellung der 7-Azaindole **4**, was auf eine schnellere oxidative Addition aufgrund der *ortho*-Position des Broms zum pyridinischen Stickstoffatom erklärbar sein könnte. Durch seinen negativen, induktiven Effekt verringert das Stickstoffatom die lokale Elektronendichte und begünstigt so die Insertion der elektronenreichen Palladiumspezies in die C-Br Bindung. Bei der Betrachtung der Ausbeuten bei der Darstellung von Beispielverbindungen der 4-Azaindole **6** (Tabelle 7) zeigen sich jedoch mitunter große Unterschiede gegenüber denen, die bei der Darstellung der 7-Azaindole **4** erzielt wurden. Dies geht einher mit den Berechnungen zu den Unterschieden der Azidität zwischen 7-Azaindolen und 4-Azaindolen und somit auch deren Komplexierungsverhalten.⁴⁹ Diese Tatsache, gepaart mit der unterschiedlichen Natur der Alkine **2** könnte als mögliche Erklärung der Unterschiede dienen.

Tabelle 7. Übersicht über die mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dargestellten 2-substituierten 4-Azaindole **6**.

Eintrag	Bromid 5	Alkin 2	Produkt 6 (Isolierte Ausbeute)
1	 5	 2a	 6a (55 %)
2	 5	 2c	 6b (85 %)
3	 5	 2f	 6c (74 %)
4	 5	 2g	 6d (31 %)
5	 5	 2h	 6e (81 %)
6	 5	 2m	 6f (0 %)

Bei der Anwendung der entwickelten Sequenz auf die Darstellung der 2-substituierten Indole **8** (Schema 37) zeigte sich ebenfalls, dass diese prinzipiell möglich ist. Bei Betrachtung der Ausbeuten (Tabelle 8) fällt jedoch auf, dass diese generell geringer ausfallen. Dies könnte auf eine sich von den Aminopyridinen unterscheidende Azidität der Aminofunktion des Anilins zurückzuführen sein.

5. Allgemeiner Teil



Schema 37. Anwendung der für die Darstellung von 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen **4** entwickelten Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz auf die Darstellung von 2-substituierten Indolen **8**.

Tabelle 8. Übersicht über die mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dargestellten 2-substituierten Indole **8**.

Eintrag	Bromid 7	Alkin 2	Produkt 8 (Isolierte Ausbeute)
1			 8a (55 %)
2			 8b (53 %)
3			 8c (23 %)
4			 8d (45 %)
5			 8e (74 %)

5.2.3 Biologische Testung ausgewählter 7-Azaindole

Aufgrund der bekannten biologischen Aktivität der 7-Azaindole wurden in Kooperation mit dem Institut für Mikrobiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf biologische Testungen zur Bestimmung der MIC gegenüber dem Stamm AB33 des Pilzes *Ustilago maydis* von sieben Verbindungen von Marius Terfrüchte durchgeführt. Dafür wurden Stammlösungen von 2 mg Substanz der Verbindungen **4b**, **4e**, **4i**, **4k**, **4l**, **4n** und **4t** (Tabelle 6) in einem Milliliter DMSO sequenziell bis auf ein Tausendstel verdünnt und auf Filterplättchen getropft, die auf Nährmedien aufgebracht wurden, die zuvor mit *U. maydis* inokuliert wurden. Für die Verbindung **4k** wurde aus praktischen Gründen die halbe Konzentration verwendet. Die Nährmedien wurden daraufhin zwei Tage lang bei 28 °C inkubiert und im Anschluss visuell auf eventuelle Hemmhöfe überprüft. Interessanterweise zeigte lediglich die von *de Koning* getestete, gegen *C. neoformans* im unteren nanomolaren Konzentrationsbereich aktive Verbindung **4t** eine sehr geringe Aktivität gegen *U. maydis* (Abbildung 10).



Abbildung 10. Bestimmung der minimalen Hemm-Konzentration der Substanz **4t** gegen *U. maydis* AB33. Inkubation bei 28 °C für zwei Tage. Links unbeschriftete Petrischale, rechts beschriftet. Konzentrationen von 2 mg/mL (1), 0.2 mg/mL (0.1), 0.002 mg/mL (0.01) und 0.0002 mg/mL (0.001). DMSO: Blindprobe. Foto: Marius Terfrüchte.

Die Hemmhöfe sind jedoch so schwach ausgeprägt, dass es sich auch um eine Wegschwemmung der Zellen vom Filterplättchen handeln könnte. Die Inaktivität der Verbindungen in diesem Testverfahren deutet jedoch nicht zwingend auf eine fehlende Passform des Moleküls für die Inhibitionsstelle im molekularen Ziel hin. Mikroorganismen besitzen eine Reihe von Resistenzmechanismen, die noch vor dem eigentlichen Effekt des Moleküls an seinem Zielort aktiv werden. So zum Beispiel verschiedene Efflux-Pumpen, die strukturabhängig Substanzen schneller aus dem intrazellulären Raum herauspumpen können, als die Substanz in die Zelle eindringt, woraus eine gegen Null gehende

5. Allgemeiner Teil

Konzentration in der Zelle resultiert.⁹⁸ Darüber hinaus spielt die Löslichkeit der Substanzen in den Stammlösungen eine Rolle. Zur Lagerung wurden die Stammlösungen vor der biologischen Testung im Institut für Mikrobiologie eingefroren. Daraus resultiert möglicherweise die Tatsache, dass die Substanzen nicht wieder erneut in Lösung gingen, als die Proben aufgetaut wurden und somit effektiv keine Substanz aufgebracht wurde.

5.2.4 Fazit zur Synthese der 2-substituierten und 2,5-disubstituierten (Aza)indole

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass erfolgreich eine neue, kupferfreie *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz im Ein-Topf-Verfahren im für Kreuzkupplungsreaktionen eher ungewöhnlichen Lösungsmittel DMSO entwickelt worden ist. Dabei ist die kupferfreie *Sonogashira*-Reaktion an Pyridylhalogeniden derzeit nahezu nicht erforscht. Die Methode liefert die gewünschten 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4** in akzeptablen bis sehr guten Ausbeuten. Die Reaktionszeiten sind darüber hinaus kurz und DMSO stellt ein ungiftiges organisches Lösungsmittel dar.

Bei der Bestimmung der minimalen Hemm-Konzentration ausgewählter 7-Azaindole **4** gegenüber dem Pilz *Ustilago maydis* zeigten sich keine positiven Ergebnisse. Dies könnte auf eine Inaktivität der Verbindungen gegenüber dem ausgewählten Pilzstamm oder die gewählte Versuchsdurchführung zurückzuführen sein.

Die entwickelte Sequenz lässt sich prinzipiell auf die Darstellung von 2-substituierten 4-Azaindolen **6** sowie 2-substituierten Indolen **8** übertragen. Dabei konnten akzeptable bis gute Ausbeuten erreicht werden, auch wenn sich, erwartungsgemäß, keine verlässliche Voraussage über die Ausbeute einer beliebigen Startmaterialkombination in der Sequenz treffen lässt.

Größter Vorteil der Ein-Topf-Sequenz gegenüber anderen Synthesen ist der Verzicht auf eine Schützung beziehungsweise Aktivierung des Aminostickstoffs des Pyridins zur Cyclisierungsvermittlung. Somit entfallen sowohl eine vorherige Schützung beziehungsweise Aktivierung der Startmaterialien, als auch eine anschließende Entschützung zur Darstellung der finalen Produkte **4**, **6** und **8**.

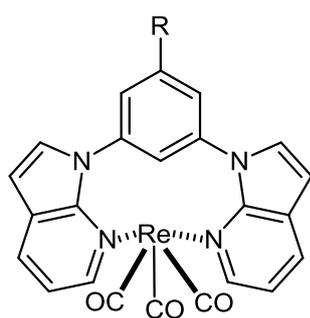
5.3. 1,2,5-Trisubstituierte 7-Azaindole

5.3.1 Literaturübersicht zu 1-N-substituierten 7-Azaindolen

Im Folgenden werden zunächst verschiedene Verwendungen der 1N-substituierten 7-Azaindole aufgezeigt, die das Forschungsinteresse an dieser Substanzklasse begründen. Im

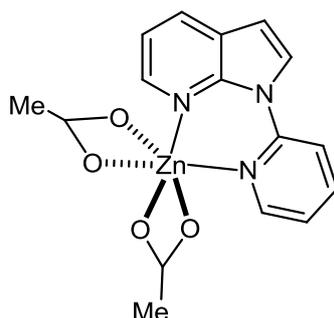
Anschluss werden Synthesemethoden dargestellt und diskutiert, mit denen die 1*N*-Substitution erreicht wird.

Besondere Bedeutung wird 1*N*-substituierten 7-Azaindolen sowohl in der Verwendung als Liganden in der Bildung von Grün- sowie Blaulicht emittierenden Komplexen (Abbildung 11),^{37,48b,99} als auch wegen ihrer herausragenden, biologischen Eigenschaften (Abbildung 12)¹⁰⁰ zu Teil. Die angesprochenen Lumineszenzeigenschaften der 7-Azaindole wurden von Wang in einem Review beleuchtet,³⁷ auf den der interessierte Leser an dieser Stelle verwiesen sei.

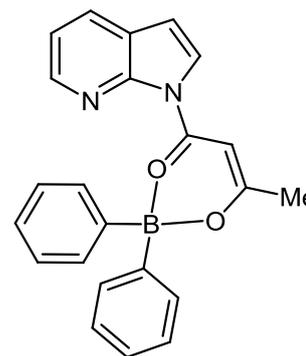


Grüne Lumineszenz

R = H, F, CF₃, OMe,
7-Azaindol-1-yl



Blaue Lumineszenz



Blaue Lumineszenz

Abbildung 11. Ausgewählte 1*N*-substituierte 7-Azaindole als Grün-^{99a} beziehungsweise Blaulicht^{99b,99e}-Emitter.

Die biologischen Eigenschaften der 1*N*-substituierten 7-Azaindole (Abbildung 12) beschränken sich nicht nur auf die Inhibition von Kinasen, wie es bei vielen 2-substituierten 7-Azaindolen der Fall ist. Dies ist begründet durch die Substitution des pyrrolischen Stickstoffs, der in der Inhibition von Kinasen ansonsten zusammen mit dem pyridinischen Stickstoff durch die Anwesenheit eines Wasserstoffbrückendonors sowie -akzeptors in einem rigiden Gerüst die *hinge*-Region von Kinasen bindet (*vide supra*).^{48d} Die 1*N*-substituierten 7-Azaindole attackieren auch andere molekulare Ziele als die oben genannten Kinasen.

So zum Beispiel verschiedene G-Protein gekoppelte Membranrezeptoren wie PPARg (Abbildung 12, oben links) oder die sich hauptsächlich im Gehirn von Organismen befindlichen Rezeptoren 5HT wie im Fall des 5HT₆-Liganden (Abbildung 12, unten links) als auch die Cannabinoid-Rezeptoren im Fall des Cannabinoid-Agonisten (Abbildung 12, oben rechts).

Eine weitere, interessante Verbindung stellt der Smad3-Inhibitor SIS3 dar (Abbildung 12, unten rechts).¹⁰¹ Smad-Proteine (zusammengesetzt aus dem Namen für das Gen, das das

5. Allgemeiner Teil

Sma-Protein kodiert, sowie dem Namen des MAD (engl. *mothers against decapentaplegic*) kodierenden Gens) sind eine Subfamilie intrazellulärer Proteine. Sie leiten Signale, die über die extrazellulären TGF- β (engl. *transforming growth factor β*) Rezeptoren empfangen werden, vom Intrazellulärraum in den Zellkern weiter und beeinflussen so Prozesse wie beispielsweise die Proteinbiosynthese.¹⁰² Diese hat weitreichende Auswirkung auf zelluläre Prozesse wie beispielsweise die Differenzierung und Proliferation. Darüber hinaus ist eine Interaktion von Smad3 in phosphorylierter Form mit dem Notch-Signalweg in der Regulation von Muskelstammzellen bereits veröffentlicht worden.¹⁰³

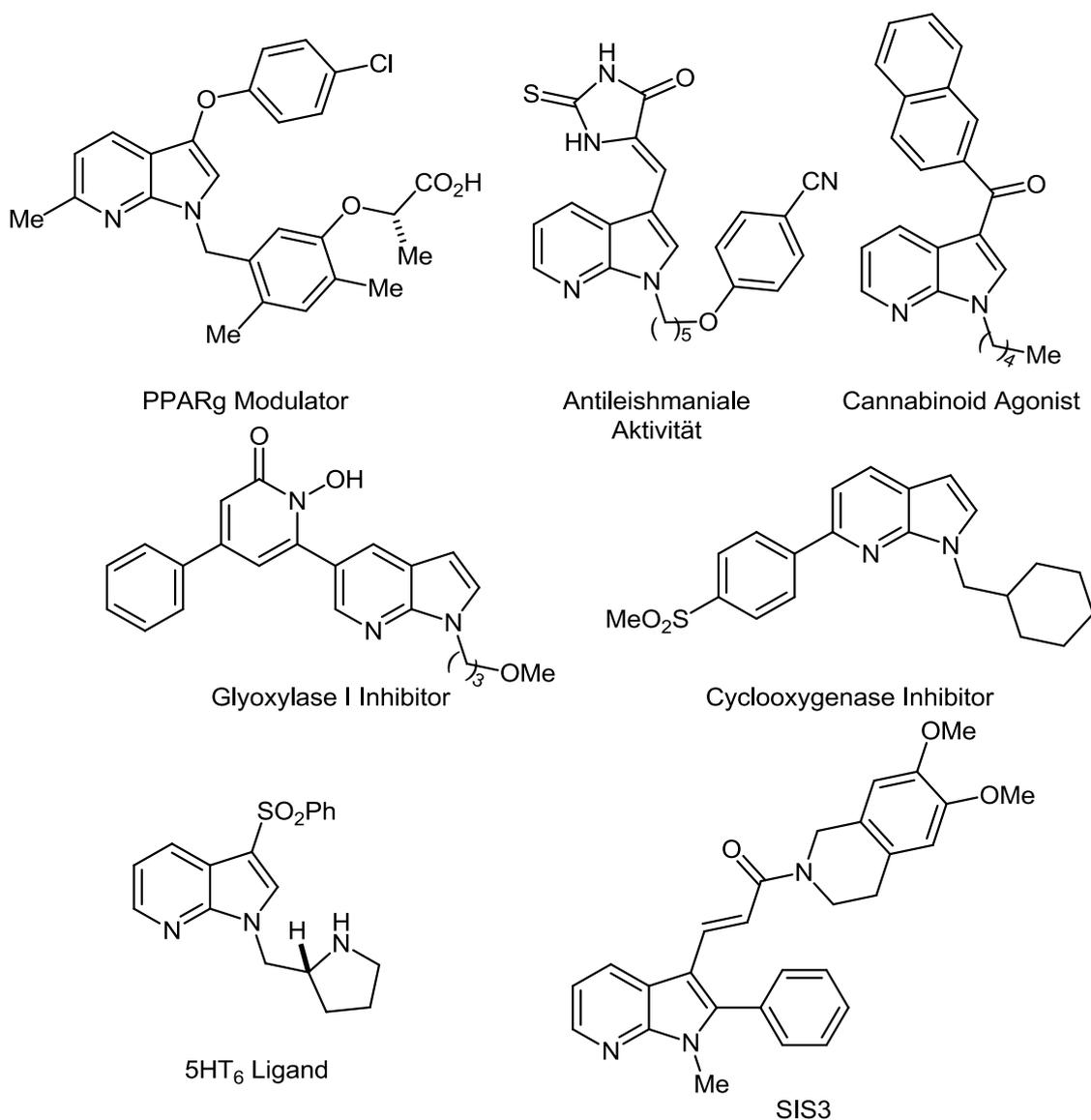


Abbildung 12. Biologisch aktive, 1N-substituierte 7-Azaindole.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

Im Folgenden wird eine Auswahl an Synthesen für 1N-substituierte 7-Azaindole näher erläutert. Generell sind dabei zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Darstellung von 1N-substituierten 7-Azaindolen denkbar.

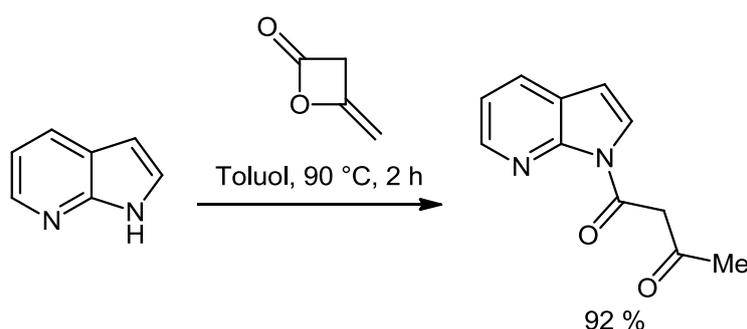
In der ersten Herangehensweise wird die 1*N*-Substitution dadurch erreicht, dass ein bereits *N*-substituiertes Amin zum Aufbau des 7-Azaindolgerüsts bei Verwendung von Pyridinen als Startmaterialien genutzt wird.

Die zweite Herangehensweise geht dabei von einer nachträglichen Substitution in 1*N*-Position des bereits bestehenden 7-Azaindols aus.

In der ersten Herangehensweise zeigten beispielsweise *Willis*, *Schirok* und *Lautens*, dass mittels eines *N*-substituierten Amins der Aufbau des Pyrrolrings des 7-Azaindols möglich ist.¹⁰⁴ *Willis* verwendete hierfür 2-Brom-3-(2-haloalkenyl)pyridine, die in einer Tandem-Aminierung mittels inter- und anschließend intramolekularer Aminierung 1*N*-substituierte 7-Azaindole ergeben, wobei der Substituent durch das eingesetzte Amin bestimmt wird.^{104a} *Lautens* geht von geminalen Vinyldichloriden beziehungsweise geminalen Vinyldibromiden in *ortho*-Position zur bereits substituierten Aminofunktion in 2-Position des Pyridinrings aus, um mittels einer intramolekularen *Buchwald-Hartwig*-Aminierung mit anschließender *Suzuki*-Kupplung 1,2-disubstituierte 7-Azaindole zu erhalten.^{104b}

Ebenfalls von einem zuvor substituierten Amin geht *Schirok* in seiner Synthese aus, die in einer selektiven Epoxidöffnung mit anschließender Substitution am Pyridinring, ausgehend von 2-Chlor-3-(oxiran-2-yl)pyridinen, besteht und so je nach Substitution des Oxirans 1,3-disubstituierte 7-Azaindole ergibt.^{104c,104d}

Die zweite Herangehensweise zur Substitution in 1*N*-Position des bereits bestehenden 7-Azaindols nutzte *Wang* bei der Synthese des 1*N*-Acetylaceton-substituierten 7-Azaindols aus Abbildung 11 (Schema 38).^{99e} Dabei wurde in dieser Umsetzung hingegen lediglich unsubstituiertes 7-Azaindol verwendet, so dass keine weiteren Substituenten im 7-Azaindolgrundgerüst anwesend waren, die die 1*N*-Substitution hätten stören können.

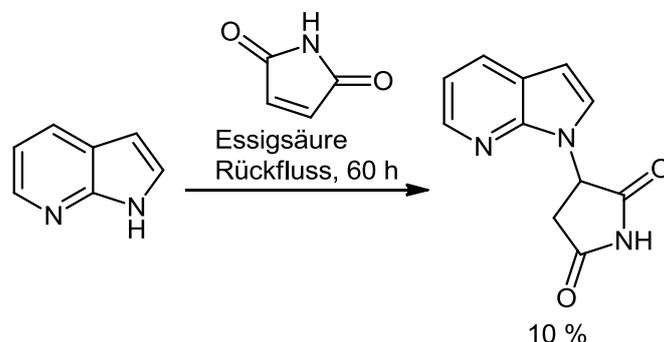


Schema 38. Substitutionsreaktion zur Darstellung von 1*N*-Acetylaceton-substituiertem 7-Azaindol nach *Wang*.^{99e}

Eine weitere 1*N*-Substitution beobachtete *Prudhomme* bei Erhitzen von 7-Azaindol in Gegenwart von Maleimid in refluxierender Essigsäure (Schema 39).¹⁰⁵ Dabei wurden jedoch lediglich 10 % des 1*N*-substituierten Produkts erhalten. Darüber hinaus wurde wieder

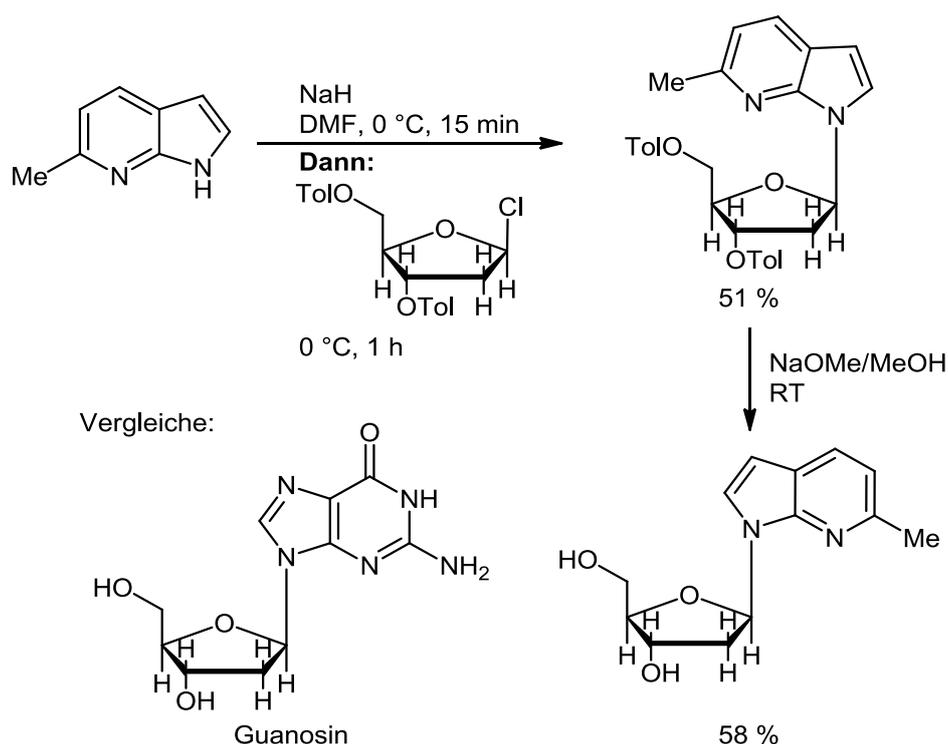
5. Allgemeiner Teil

unsubstituiertes 7-Azaindol verwendet, so dass keine Aussage über den Effekt von Substituenten am 7-Azaindol möglich ist.



Schema 39. Substitutionsreaktion in 1*N*-Position nach *Prudhomme*.¹⁰⁵

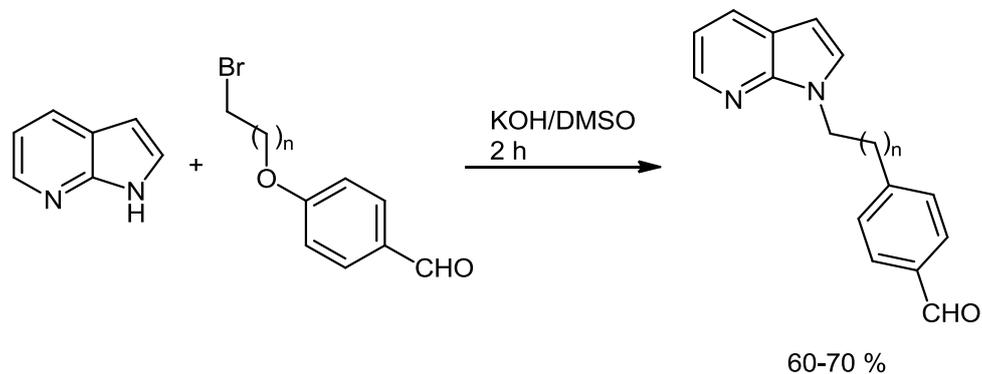
Auf der Suche nach neuen, nicht natürlichen Nucleobasen für die Interkalierung in Duplex-DNA substituierte *Romesberg* 6-Methyl-7-azaindol in 1*N*-Position unter stark basischen Bedingungen mit einem Chlorglycosid (Schema 40).¹⁰⁶ Allerdings konnten bei dieser Alkylierung lediglich 51 % des gewünschten Produkts isoliert werden.



Schema 40. Darstellung von nicht natürlichen Nucleobasen nach *Romesberg* für hydrophobe Interaktionen in Duplex-DNA.¹⁰⁶ Tol = Toluyl.

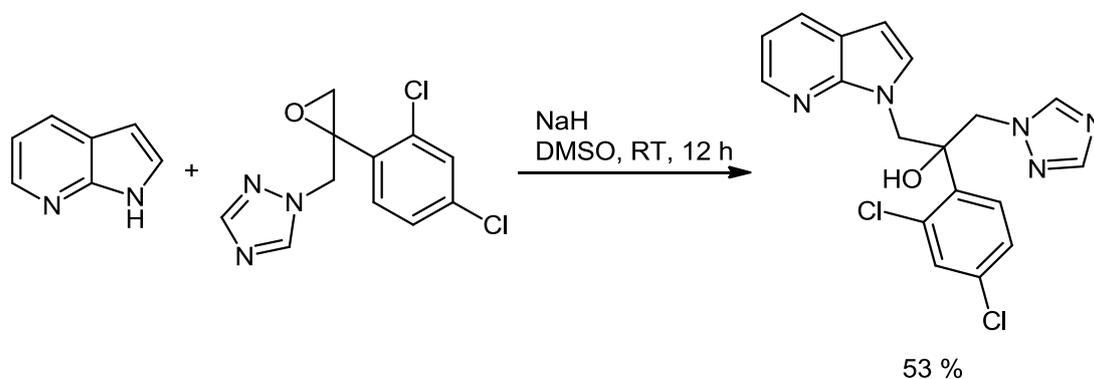
Im Zuge der Synthese neuer PPAR α/γ -Agonisten wurde das 7-Azaindolgrundgerüst von *Guo* in einer nukleophilen Substitution mit Hilfe des Superbasensystems KOH/DMSO in 1*N*-Position substituiert (Schema 41).¹⁰⁷ Das alkylierte Produkt wurde dabei jedoch in lediglich

60-70 % Ausbeute erhalten. Darüber hinaus wurde wieder unsubstituiertes 7-Azaindol verwendet.



Schema 41. Nukleophile Substitutionsreaktion zur 1*N*-Alkylierung des 7-Azaindols nach Guo.¹⁰⁷

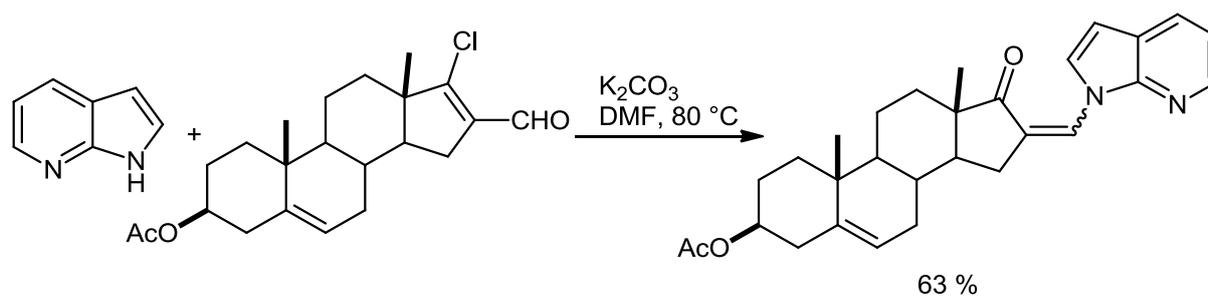
Eine weitere Synthese, die das Prinzip der selektiven Oxiranöffnung verwendet, allerdings in diesem Fall durch einen nukleophilen Angriff des 7-Azaindolanions nach vorheriger Deprotonierung in Gegenwart von Dimsylanionen, wurde von *Le Borgne* in der Synthese von antifungalen Fluconazol-Analoga berichtet (Schema 42).¹⁰⁸ Dabei wurde das gewünschte 1*N*-substituierte 7-Azaindol jedoch lediglich in 53 % Ausbeute für das 2,4-Dichlorphenylderivat erhalten.



Schema 42. Oxiranöffnung in der Synthese neuer, antifungaler Fluconazol-Analoga.¹⁰⁸

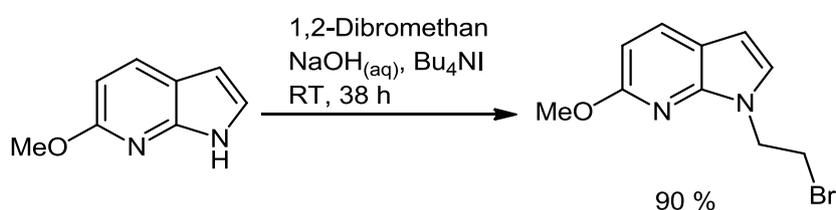
Paixão berichtete von der basenvermittelten Substitution des 7-Azaindols in 1*N*-Position mit einem Δ^{16} -17-Azolylandrostan-Derivat, einem Mitglied der Familie der Steroide, das durch die Dekoration mit Heterocyclen pharmakologische Bedeutung in der Therapie verschiedener, Steroide involvierender Erkrankungen gewinnen kann (Schema 43).¹⁰⁹ Das Produkt wurde dabei in 63 % Ausbeute als ein (*E/Z*)-Gemisch mit einem Anteil an der theoretischen Gesamtausbeute von 33 % beziehungsweise 30 % erhalten. Für die Synthese wurden Reaktionstemperaturen von 80 °C in Anwesenheit von Carbonatbase verwendet.

5. Allgemeiner Teil



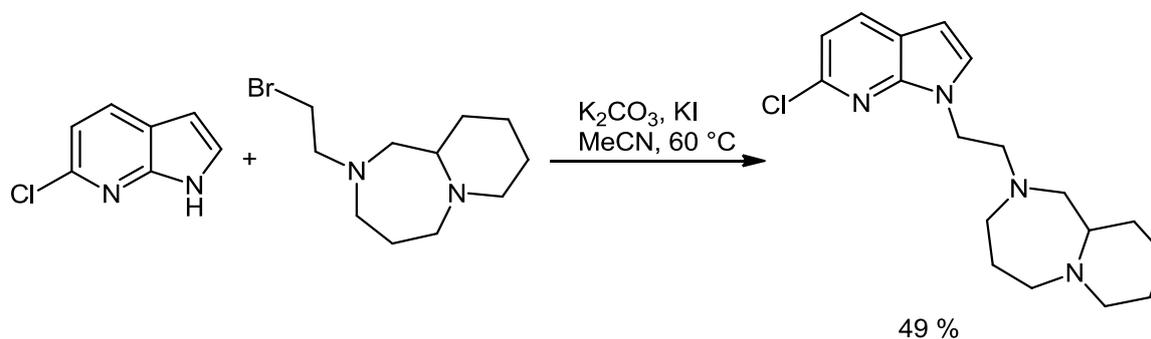
Schema 43. Darstellung von 1*N*-substituiertem 7-Azaindol nach *Paixão*.¹⁰⁹

Darüber hinaus berichtete *Guillaumet* im Zuge der Synthese von Melatonin Agonisten von einer 1*N*-Alkylierung von 6-Methoxy-7-azaindol unter basischen Bedingungen und Phasentransfervermittlung (Schema 44).¹¹⁰ Dabei wurde das alkylierte Produkt in 90 % Ausbeute nach einer relativ langen Reaktionszeit von 38 h erhalten.



Schema 44. 1*N*-Alkylierung von 6-Methoxy-7-azaindol im Rahmen der Synthese von Melatonin Agonisten nach *Guillaumet*.¹¹⁰

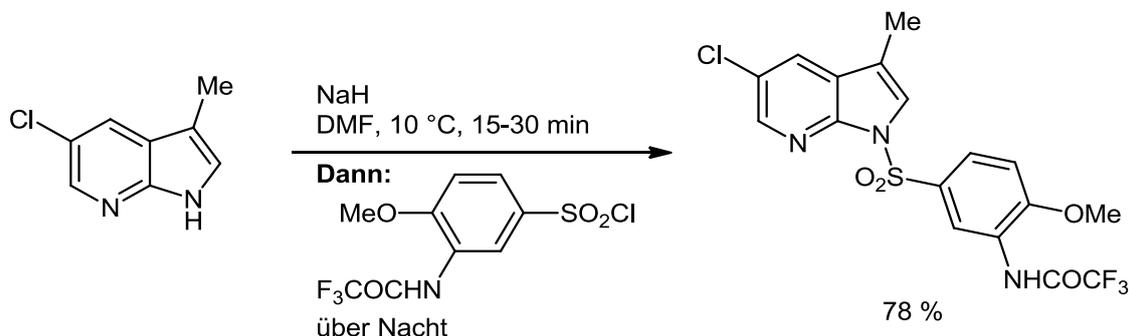
In der gleichen Arbeitsgruppe wurden ähnliche Alkylierungsbedingungen erneut für die Synthese von Liganden für die serotonergen Rezeptoren 5HT_{1A}/5HT₇ verwendet (Schema 45).¹¹¹ Dabei wurde 6-Chlor-7-azaindol mit einem Bromethyldecahydropyridodiazepin-Derivat umgesetzt. Das gewünschte Alkylierungsprodukt wurde jedoch lediglich in 49 % Ausbeute erhalten.



Schema 45. 1*N*-Alkylierung von 6-Chlor-7-azaindol in der Darstellung von Liganden der serotonergen Rezeptoren 5HT_{1A}/5HT₇ nach *Guillaumet*.¹¹¹

Jayarajan berichtete darüber hinaus von einer 1*N*-Sulfonylierung von 5-Chlor-3-methyl-7-azaindol in der Synthese von oral bioverfügbaren, die Blut-Hirn-Schranke

übertretenden 5HT₆ Rezeptor-Antagonisten (Schema 46).¹¹² Dabei wurde das sulfonylierte Produkt in 78 % Ausbeute erhalten bei Reaktionszeiten über Nacht.

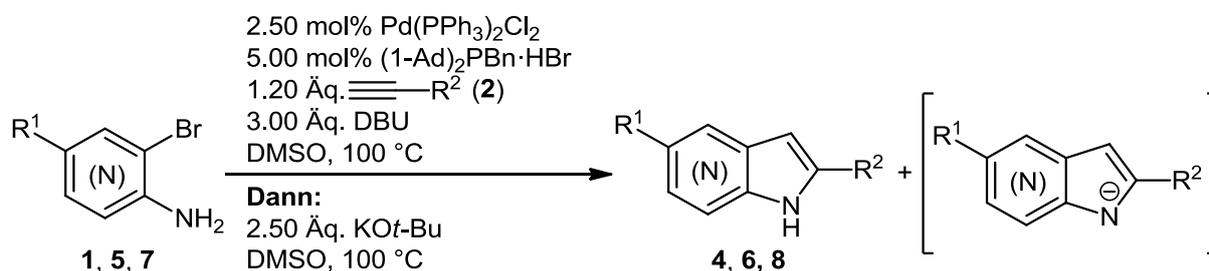


Schema 46. Sulfonylierung von 5-Chlor-3-methyl-7-azaindol an 1*N*-Position in der Synthese von 5HT₆ Rezeptor-Antagonisten nach *Jayarajan*.¹¹²

5.3.2 Entwicklung einer Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz zur Synthese der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole

Basierend auf der entwickelten, kupferfreien Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz im Ein-Topf-Verfahren wurde eine methodische Erweiterung der Sequenz zu einer Drei-Komponenten-Reaktion angestrebt.

In der zuvor entwickelten Sequenz wurde für den Cyclisierungsschritt stets ein Nettoüberschuss von 1.30 Äquivalenten KO^t-Bu verwendet, wenn man von einer vorherigen Deprotonierung von 1.20 Äquivalenten protoniertem DBU ausgeht. Daraus resultierend sollten die gewünschten Cyclisierungsprodukte **4**, **6** und **8** in Lösung bis zur Aufarbeitung anteilig an *N*1 deprotoniert in ihrer anionischen Form vorliegen (Schema 47).

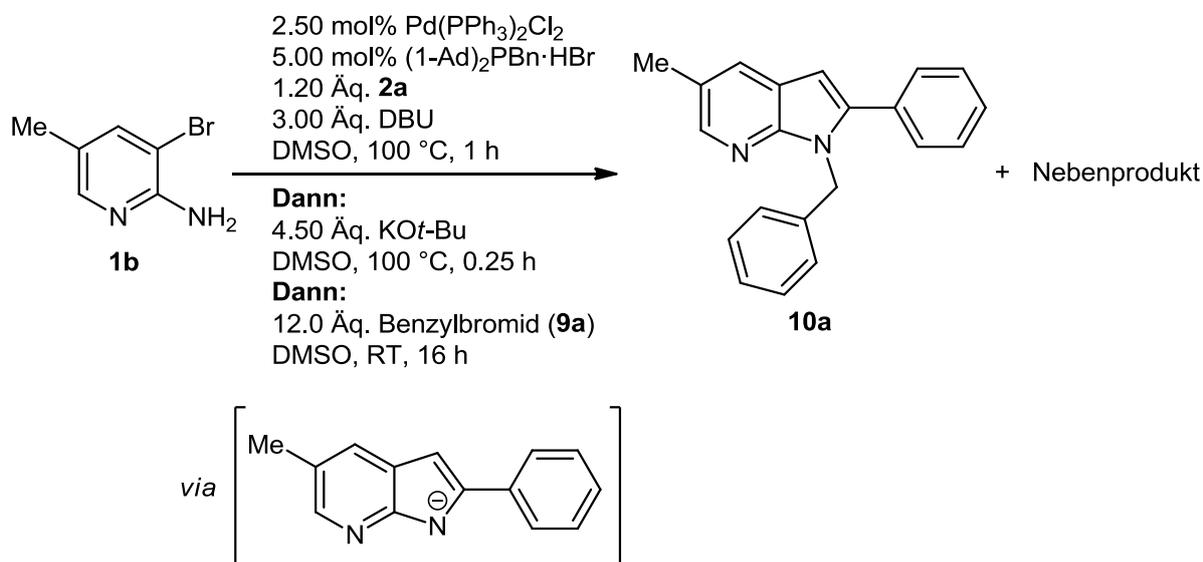


Schema 47. Tatsächliches, anteiliges Vorliegen der Cyclisierungsprodukte **4**, **6** und **8** nach Cyclisierung vor der anschließenden Aufarbeitung.

Durch eine Erhöhung der Anzahl der Äquivalente der eingesetzten Alkoxidbase sollte daher eine vollständige Deprotonierung des pyrrolischen Stickstoffs möglich sein. Dies würde in der *in situ* Generierung eines starken Nucleophils resultieren, das durch Anwesenheit eines Elektrophils in Lösung in einer 3CR weiter substituierbar sein sollte. In initialen Umsetzungen

5. Allgemeiner Teil

wurde daher die Zahl der Äquivalente an Alkoxidbase auf 4.50 Äquivalente erhöht. Als Elektrophil wurde Benzylbromid (**9a**) eingesetzt. Es ließen sich daraufhin sowohl das gewünschte 1*N*-alkylierte Produkt **10a** als auch ein Nebenprodukt isolieren (Schema 48).



Schema 48. Initiale Versuche zur Etablierung einer Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Reaktionsabfolge im Ein-Topf-Verfahren.

Das Nebenprodukt konnte jedoch nicht NMR-spektroskopisch identifiziert werden. Daraufhin wurde das Experiment wiederholt und erneut ein Nebenprodukt unter Verwendung gleicher Reinigungsbedingungen mit dem gleichen Retentionsfaktor in der Dünnschichtchromatographie isoliert. Es zeigte sich im ¹H-NMR-Spektrum dieses Nebenprodukts jedoch ein anderer Signalsatz. Dies könnte auf die Entstehung eines instabilen Nebenprodukts hindeuten.

Im Fall der gebildeten 7-Azaindole steht ein zweiter, ebenfalls nukleophiler Stickstoff aus dem Pyridinring in 7*N*-Position für eine Substitutionsreaktion zur Verfügung. Berechnungen von *Rasmussen* haben gezeigt, dass unter den verwendeten, stark basischen Reaktionsbedingungen eine hohe Elektronendichte am pyrrolischen Stickstoff lokalisiert sein sollte.⁴⁹ Dadurch müsste die Bildung des gewünschten Produkts **10a** gegenüber dem 7*N*-alkylierten Produkt durch die höhere Nukleophilie des pyrrolischen Stickstoffs begünstigt sein.

Als Erklärung für die Bildung eines 7*N*-alkylierten Nebenprodukts kann die Tatsache dienen, dass es je nach elektronischer Struktur des verwendeten Elektrophils zu einer Veränderung der Einordnung der Reaktanden auf dem so genannten *More-O'Ferrall-Jencks*-Diagramm kommt.¹¹³ Dieses beschreibt die C-N-Bindungsbildung und den C-X-Bindungsbruch als zwei voneinander unabhängige Variablen. Durch den Einfluss der Substituenten in Nähe zum elektrophilen Kohlenstoffatom kann es zu einer Veränderung der Substitutionsordnung der

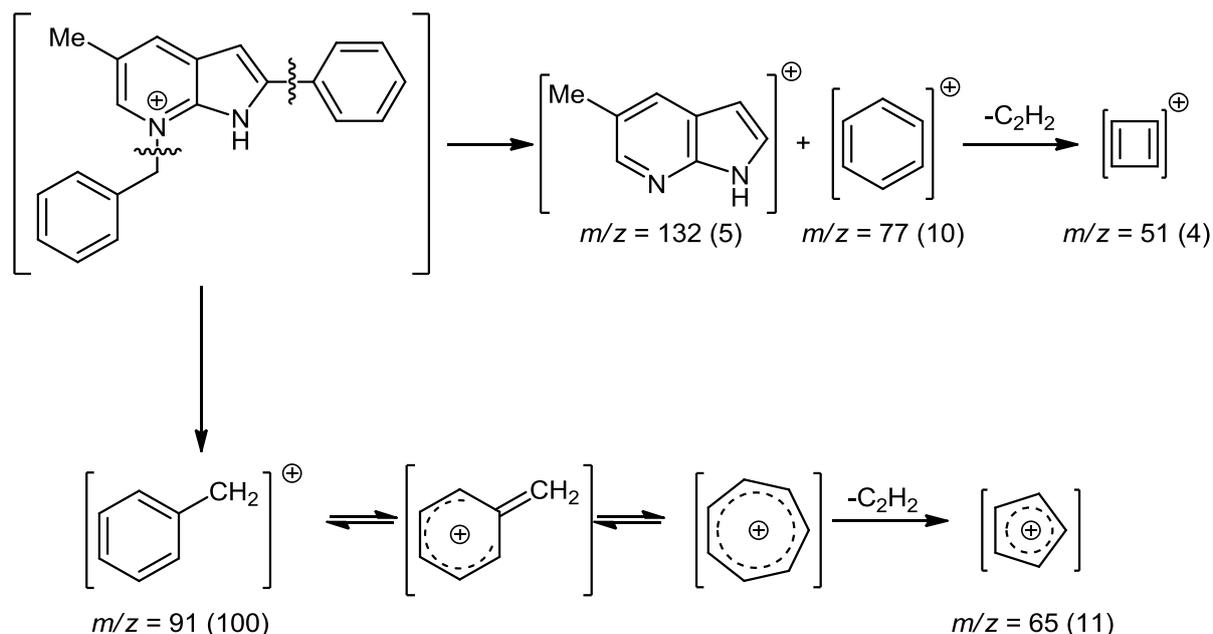
Reaktion kommen. Dies ist möglich durch die Veränderung der Stabilität eines intermediären Carbenium-Ions. Dadurch wird die Kinetik einer Alkylierungsreaktion zwischen einem bestimmten Nukleophil, wie beispielweise dem pyrrolischen Stickstoffanion und dem elektrophilen Kohlenstoffatom beeinflusst. Dem *Hammond*-Postulat folgend ergeben sich daraus so genannte senkrechte Effekte für die Einordnung der Reaktanden im *More-O'Ferrall-Jencks*-Diagramm.¹¹⁴ Der *Kornblum*-Regel nach könnte so, je nach verwendetem Elektrophil, eine Substitution in 7*N*-Position einer Substitution in 1*N*-Position bevorzugt werden.¹¹⁵ Dies könnte zur kinetischen Favorisierung einer Quaternisierung des pyridinischen Stickstoffs in einer *Menschutkin*-Reaktion geführt haben.¹¹⁶

Eine weitere Erklärung könnte in diesem Fall der sterische Anspruch des Phenylrests in 2-Position des 7-Azaindols in direkter Nachbarschaft zum pyrrolischen Stickstoff im Vergleich mit dem minimalen sterischen Anspruch des Wasserstoffatoms in 6-Position neben dem pyridinischen Stickstoff sein, wie auch *Rasmussen* beobachtete.⁴⁹ Die Tatsache, dass am pyridinischen Stickstoff alkylierte 7-Azaindole oft instabil sind, könnte erklären, warum das Nebenprodukt mittels NMR-Spektroskopie nicht identifiziert werden konnte.

Die Struktur des Nebenprodukts ließ sich jedoch durch eine massenspektrometrische Analyse aufklären. Dabei sollte untersucht werden, ob sich in einer Probe des Nebenprodukts sowohl charakteristische Fragmente für eine Benzylgruppe als auch für das 2-Phenyl-7-azaindol (**4a**) wiederfinden. Da das gewünschte 1*N*-alkylierte Produkt **10a** sowie überschüssiges Benzylbromid (**9a**) in der chromatographischen Reinigung abgetrennt wurden, würde dies einen Beweis für die 7*N*-Alkylierung darstellen.

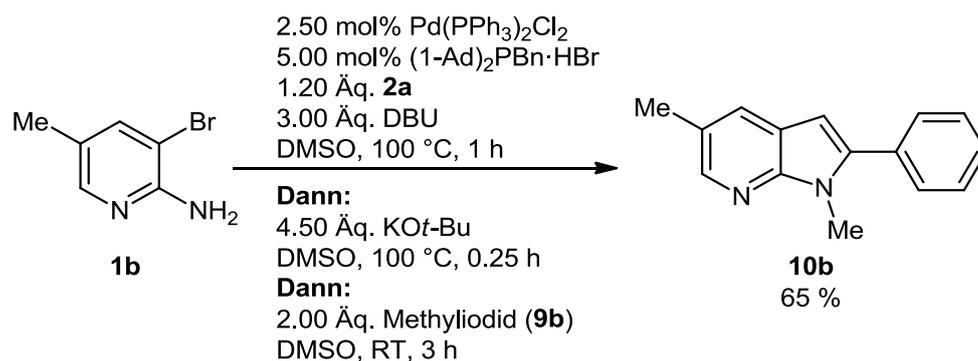
Durch eine Ionisation mittels Elektroneneinschlag wurde eine Fragmentierung herbeigeführt, wodurch aus dem Fragmentierungsmuster Rückschlüsse auf die Struktur des Nebenprodukts möglich waren (Schema 49). So konnte das charakteristische Masse-zu-Ladungsverhältnis des Benzylkations detektiert werden und darüber hinaus ebenfalls das daraus resultierende Eliminierungsprodukt.

5. Allgemeiner Teil



Schema 49. Ergebnis einer massenspektrometrischen Messung des isolierten Nebenprodukts mittels Elektronenionisation. Angabe der prozentualen Intensität der einzelnen Masse-zu-Ladungs-Verhältnisse in Klammern.

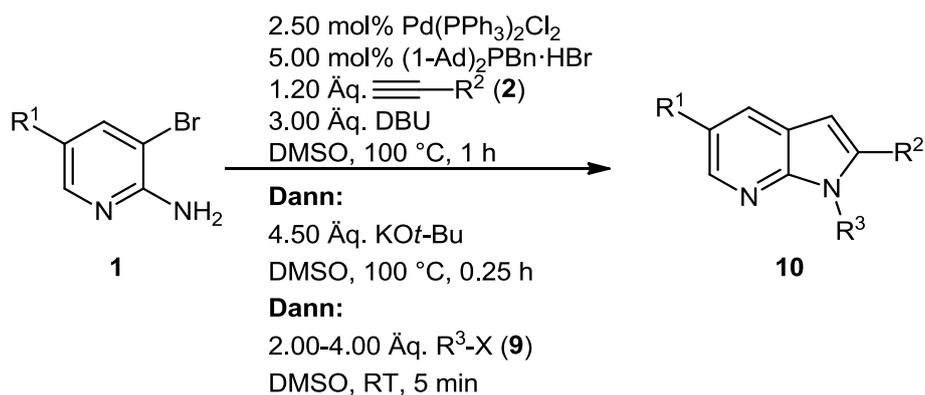
Bei Verwendung eines anderen Elektrophils **9** sowie eine Verringerung der eingesetzten Äquivalente an Elektrophil konnte die Ausbeute an isoliertem, gewünschtem Produkt **10** sowohl gesteigert werden als auch die dünnschichtchromatographisch detektierbare Nebenproduktbildung deutlich reduziert werden. Dabei wurde die Reaktionszeit des Alkylierungsschritts von 19 h auf lediglich 3 h verkürzt (Schema 50).



Schema 50. Darstellung des 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindols **10b** in einer 3CR.

Nach einer näheren Untersuchung der Reaktionszeit für die Substitutionsreaktion wurden mit den in Schema 51 gezeigten Reaktionsbedingungen daraufhin eine Anzahl an Beispielsverbindungen **10** in einer Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz im Ein-Topf-Verfahren dargestellt.

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen.



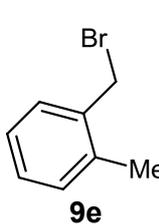
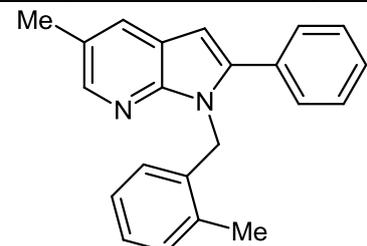
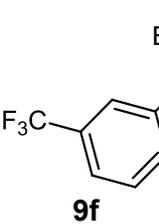
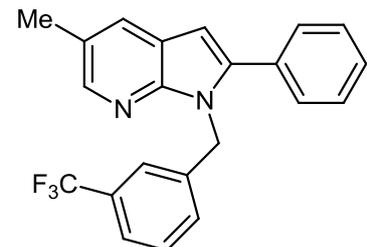
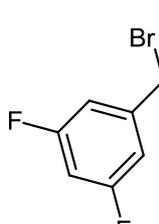
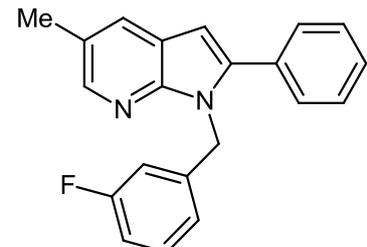
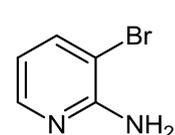
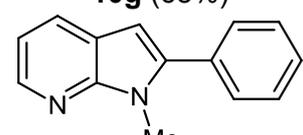
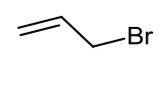
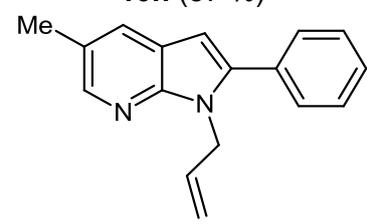
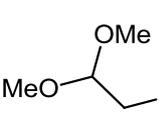
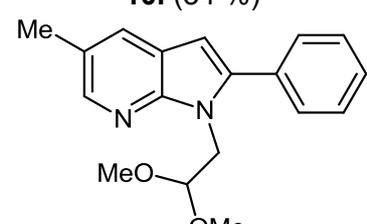
Schema 51. Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10** in einer Drei-Komponenten Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz.

Tabelle 9. Übersicht über die mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz dargestellten 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10**.

Eintrag	Bromid 1	Alkin 2	Elektrophil 9	Produkt 10 (Isolierte Ausbeute)
1			Benzylbromid 9a	 10a (32 %)
2	1b	2a	Methyliodid 9b	 10b (65 %)
3	1b	2a	 9c	 10c (52 %)
4	1b	2a	 9d	 10d (49 %)

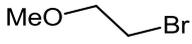
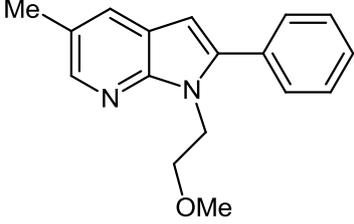
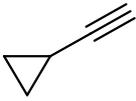
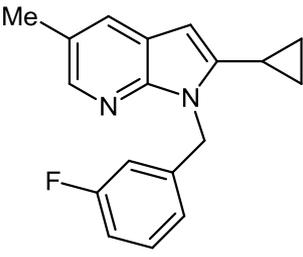
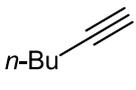
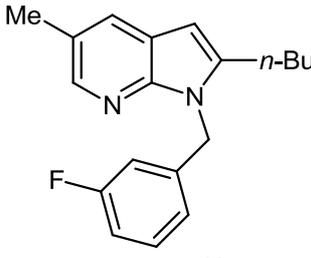
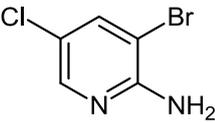
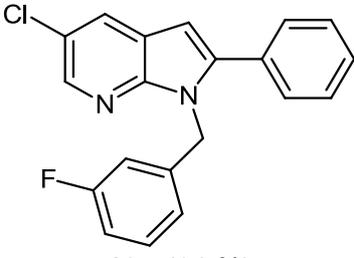
5. Allgemeiner Teil

Fortsetzung von Tabelle 9: Übersicht über die mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz dargestellten 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10**.

Eintrag	Bromid 1	Alkin 2	Elektrophil 9	Produkt 10 (Isolierte Ausbeute)
5	1b	2a	 9e	 10e (27 %)
6	1b	2a	 9f	 10f (21 %)
7	1b	2a	 9g	 10g (65%)
8	 1a	2a	9b	 10h (57 %)
9	1b	2a	 9h	 10i (34 %)
10	1b	2a	 9i	 10j* (34 %)

*Reaktionsbedingungen der Alkylierung: 23 h, 100 °C

Fortsetzung von Tabelle 9: Übersicht über die mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz dargestellten 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10**.

Eintrag	Bromid 1	Alkin 2	Elektrophil 9	Produkt 10 (Isolierte Ausbeute)
11	1b	2a	 9j	 10k (38 %)
12	1b	 2n	9c	 10i (43 %)
13	1b	 2f	9c	 10m (28 %)
14	 1c	2a	9c	 10n (61 %)

Mit der entwickelten Sequenz wurden unter anderem Substanzen dargestellt, die in nachfolgenden Kreuzkupplungsreaktionen weiter umgesetzt werden können (Tabelle 9, Eintrag 4 u. 9). Dabei könnte Verbindung **10d** in anschließenden Kreuzkupplungsreaktionen weiter substituiert werden, da sie mit einem Bromsubstituenten in 4-Position der eingebrachten Benzylgruppe über einen leicht adressierbaren Substituenten verfügt. Verbindung **10i** könnte aufgrund der freien Doppelbindung als Startmaterial in einer *Heck*-Reaktion eingesetzt werden oder auch als Ausgangsverbindung für Polymerisationsreaktionen dienen.

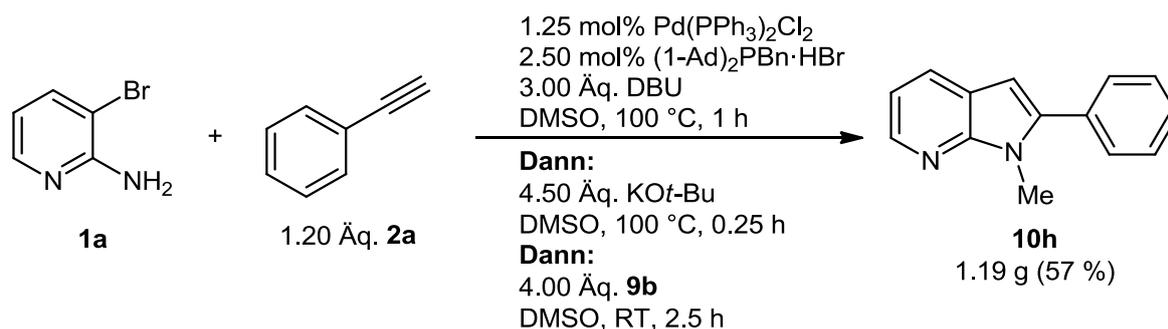
Darüber hinaus ist es gelungen, eine Alkyletherfunktion einzuführen, die, mit anderer Kettenlänge, ebenfalls im Glyoxylase I Inhibitor vorkommt, der in Abbildung 12 dargestellt ist.

5. Allgemeiner Teil

Ebenso konnte ein Acetal und somit ein maskierter Aldehyd eingeführt werden (Tabelle 9, Eintrag 10). Dieser könnte nach einfacher Freisetzung des Aldehyds im sauren Milieu ebenfalls weiter umgesetzt werden, beispielsweise in Additionsreaktionen oder Aldolkondensationsreaktionen, um mit einfachen Elementarreaktionen eine weitere Substitution zu erreichen.

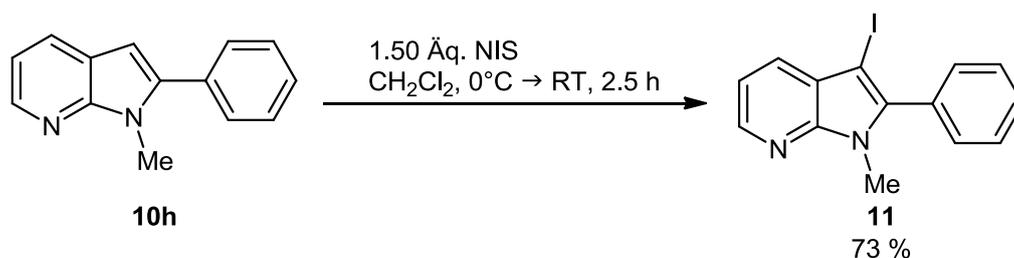
Bei der Betrachtung der erzielten Ausbeuten zeichnet sich eine Tendenz ab, dass die Ausbeuten in Abhängigkeit von einem positiven mesomeren Effekt der Substituenten des eingesetzten Elektrophils **9** höher ausfallen (vergleiche Tabelle 9, Eintrag 1, 3, 4 und 7). Darüber hinaus sinken die Ausbeuten, sofern ein starker, negativer induktiver Effekt der Substituenten am Elektrophil vorhanden ist (Tabelle 9, Eintrag 6) oder das elektrophile Kohlenstoffatom sterisch gehindert ist (Tabelle 9, Eintrag 5).

Des Weiteren wurde mit der entwickelten Reaktionssequenz Verbindung **10h** unter Erhöhung der Äquivalenzzahl an Elektrophil **9b** und unter gleichzeitiger Halbierung der Beladung mit Palladiumkatalysator sowie Ligand im Grammmaßstab dargestellt (Schema 52).



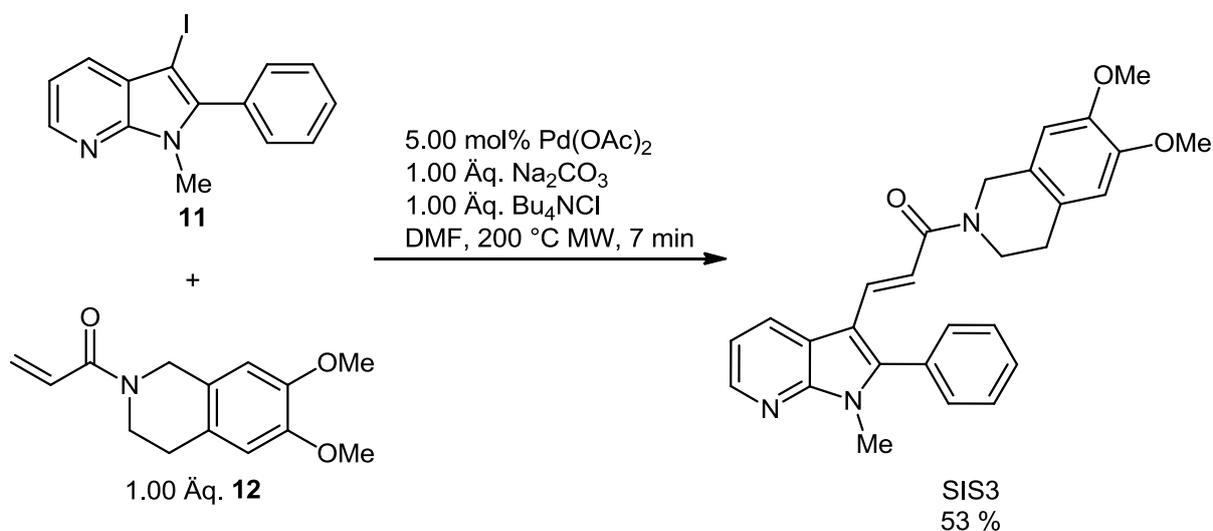
Schema 52. Darstellung von **10h** im Grammmaßstab als Ausgangsverbindung für die Synthese von SIS3.

Diese Skalierbarkeit ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern findet direkte Anwendung in der Synthese von SIS3 (Abbildung 12), in der **10h** die Ausgangssubstanz darstellt.^{100g,101} Zur Veranschaulichung wurde daraufhin SIS3 synthetisiert. Als erster Schritt in der Synthese von SIS3^{100g,101,104b} wurde **10h** unter Verwendung von NIS iodiert (Schema 53).^{100g,101,104} Das für die *Heck*-Kupplung notwendige Acrylamid **12** wurde in einer Synthese nach *Sodeoka* in guter Ausbeute erhalten.¹¹⁷



Schema 53. Iodierung von **10h** in 3-Position für die Synthese von SIS3.^{100g,101,104b}

Im Anschluss daran konnte SIS3 erfolgreich unter Verwendung von *Heck*-Bedingungen unter Wärmeeintrag mittels dielektrischen Heizens dargestellt werden (Schema 54).

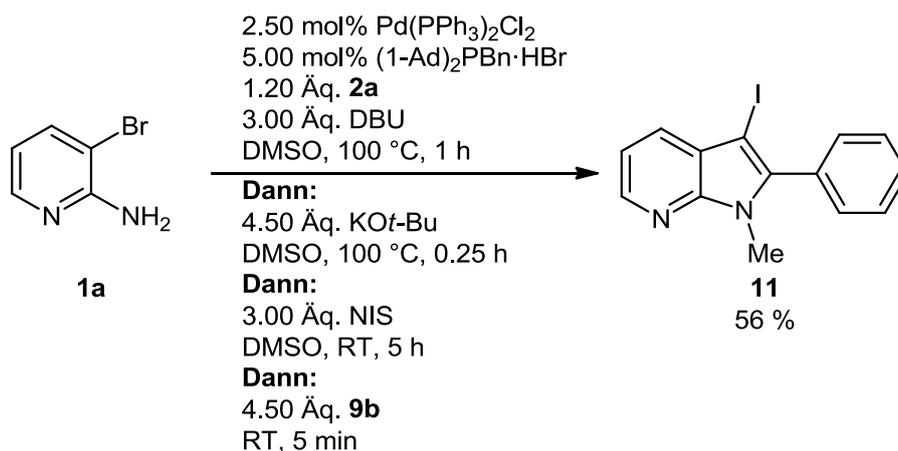


Schema 54. *Heck*-Reaktion zwischen iodiertem 7-Azaindol **11** und Acrylamid **12** zur Darstellung von SIS3.^{104b}

Eine Betrachtung der Reaktivität des für die Synthese von SIS3 notwendigen Iodids **11** ließ eine Darstellung im Ein-Topf-Verfahren, ausgehend von Verbindung **1a**, durchführbar erscheinen. Daher wurde ein Versuch zur Synthese mittels Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz unternommen.

Um die Partizipation des pyrrolischen Stickstoffs durch Erhöhung der Elektronendichte des Rings in der Halogenierungsreaktion zu ermöglichen wurde der Halogenierungsschritt vor dem Alkylierungsschritt durchgeführt. Es konnte so das Iodid **11** in einer Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Halogenierungs-Alkylierungs-Sequenz in 56 % Ausbeute dargestellt werden (Schema 55). Dies entspricht einer höheren Gesamtausbeute im Vergleich zu der zuvor beschriebenen schrittweisen Synthese.

5. Allgemeiner Teil



Schema 55. Vier-Komponenten Kupplungs-Cyclisierungs-Halogenierungs-Alkylierungs-Sequenz zur Darstellung des in 3-Position iodierten 7-Azaindols **11**.

5.3.3 Spektroskopische Charakterisierung der 1,2,5-trisubstituierten Azaindole

Die dargestellten 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10** wurden mittels ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektroskopie untersucht. Eine Einteilung der Kohlenstoffkerne in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre wurde dabei mit Hilfe von Polarisations-Transferexperimenten mit einem Pulswinkel von 135°, dem so genannten 135-DEPT Experiment, durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Verbindungen mittels IR-Spektroskopie als auch massenspektrometrischer Vermessung charakterisiert. Die Summenformeln der dargestellten Moleküle wurden durch elementaranalytische Bestimmung bestätigt. Im Folgenden werden sowohl das ¹H- wie auch das ¹³C-Spektrum des 2-Cyclopropyl-1-(3-fluorbenzyl)-5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridins (**10I**) beispielhaft für die Substanzklasse **10** dargestellt und erläutert. Abbildung 13 zeigt dabei den Lokantensatz der Verbindung **10I**, auf den bei der Diskussion der NMR-Spektren Bezug genommen wird.

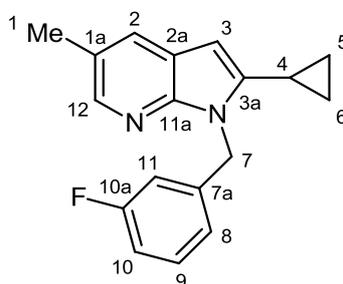


Abbildung 13. Lokantensatz des 2-Cyclopropyl-1-(3-fluorbenzyl)-5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridins (**10I**).

Ein Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 14 dargestellt. Dabei lässt sich die Resonanz bei δ2.40 den Methylprotonen H¹ aufgrund der relativen Hochfeldverschiebung des Signals zuordnen. Eine weitere Information, die für eine

73

Zuordnung zu H^1 und gegen die Signale von H^4 , H^5 und H^6 spricht, die sich ebenfalls im Hochfeld des Spektrums befinden, ist die Multiplizität des Signals. Das Signal bei $\delta 2.40$ entspricht einem Singulett.

Darüber hinaus können die Signale für die Wasserstoffkerne H^5 als auch H^6 aufgrund ihrer chemischen Verschiebung sowie der resultierenden Multiplizität der Signale zugeordnet werden. Im Cyclopropylsubstituenten kommt es nicht nur zu einer vicinalen Kopplung der Wasserstoffkerne in 5-Position und 6-Position mit dem Wasserstoffkern in 4-Position und einer vicinalen Kopplung jeweils untereinander zwischen den Wasserstoffkernen in 5-Position und 6-Position. Es kommt außerdem noch zu einer sichtbaren geminalen Kopplung zwischen den beiden Wasserstoffkernen in 5-Position sowie denen in 6-Position untereinander. Dadurch resultieren Resonanzen, die aufgrund ihrer mehrfachen Kopplungen in Multipletts aufgespalten werden. Die Resonanzen können zum einen dadurch als auch aufgrund ihrer für einen Cyclopropylsubstituenten charakteristischen chemischen Verschiebung bei $\delta 0.65-0.70$ und $\delta 0.84-0.91$ zugeordnet werden. Diese Beobachtung geht einher mit den ermittelten Integralen der einzelnen Resonanzen in Relation zu den anderen Resonanzen im Spektrum.

Analog ist die Zuordnung der Resonanz bei $\delta 1.74-1.80$, die in ein Multiplett aufgespalten wird, zum Wasserstoffkern von H^4 möglich.

Die Resonanz im tieffeldverschobenen Bereich des Spektrums bei $\delta 5.61$, die ein Singulett ergibt, ist charakteristisch für die benzyllischen Methylenprotonen. Daraus resultiert eine Zuordnung des Signals zu den Wasserstoffkernen H^7 .

Die stark tieffeldverschobene Resonanz bei $\delta 8.08$ lässt sich dem Wasserstoffkern H^{12} zuordnen. Zum einen aufgrund der chemischen Verschiebung durch die Entschirmung des benachbarten Stickstoffatoms $N7$, zum anderen durch die relativ kleine 4J -Kopplung von $J = 1.7$ Hz zu dem Wasserstoffkern in 2-Position. Dessen Resonanz lässt sich durch Ausschluss zuordnen, da die Resonanz im aromatischen Tieffeld bei $\delta 6.02$ charakteristisch für den Wasserstoffkern H^3 bei 7-Azaindolen ist und die Resonanz ein Dublett mit einer kleinen 4J -Kopplungskonstante von $J = 1.0$ Hz ergibt.

Die Resonanz bei $\delta 7.61$ hingegen entspricht einem Multiplett aufgrund zweier nicht klar aufgelöster 4J -Kopplungen zu H^{12} und H^3 und ist dadurch und aufgrund des Integrals von eins H^2 zuzuordnen.

Die Resonanzen bei $\delta 6.85-6.92$ und $\delta 7.17-7.24$ entsprechen H^8 , H^9 , H^{10} und H^{11} , lassen sich jedoch aufgrund ihres Multiplettcharakters und der Überlagerung der einzelnen Signale nicht genauer zuordnen.

5. Allgemeiner Teil

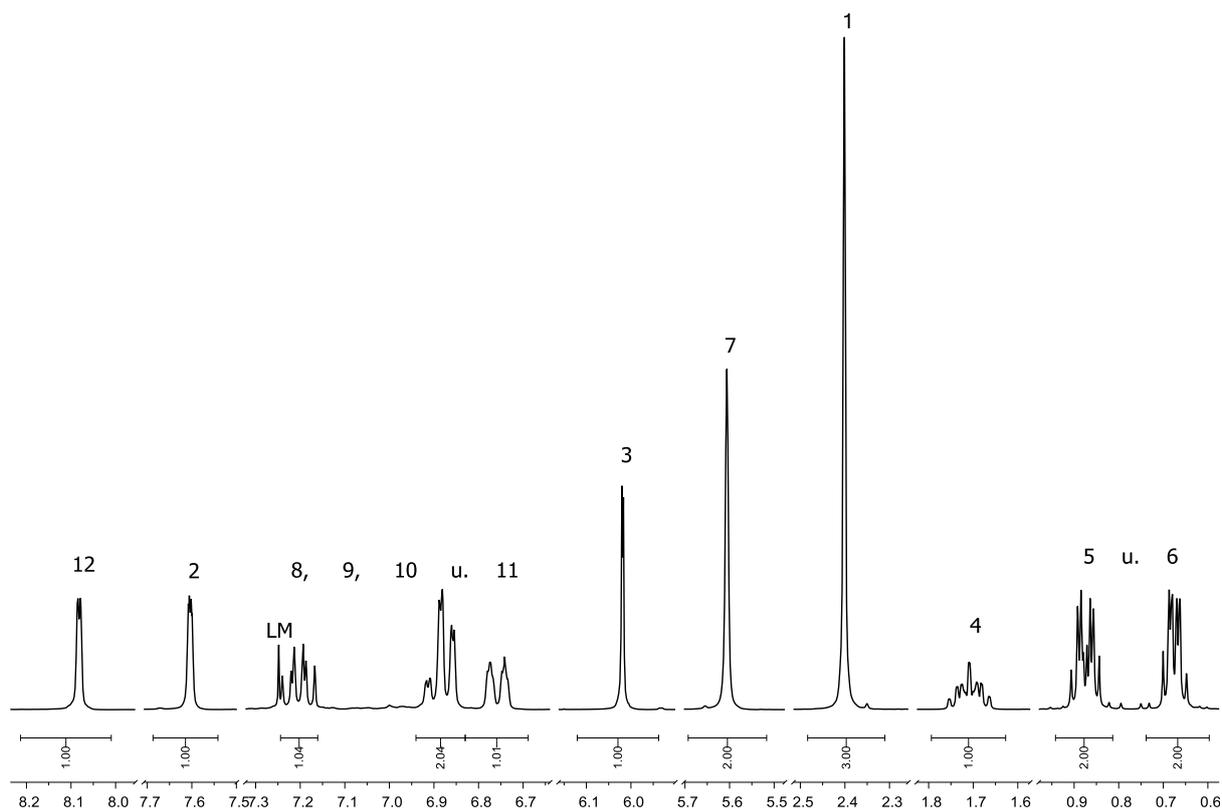


Abbildung 14. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **10I** (300 MHz, CDCl_3 , RT).

Abbildung 15 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **10I**. Dabei ist eine Zuordnung der meisten Signale mittels chemischer Verschiebung als auch unter Zuhilfenahme des 135-DEPT Experiments möglich.

Die Resonanz bei δ 6.8, die mittels 135-DEPT als zu einem sekundären Kohlenstoffkern gehörig identifiziert wurde, entspricht den Kohlenstoffkernen C^5 und C^6 .

Dem einzigen tertiären, nicht aromatischen Kohlenstoffkern in Verbindung **10I** kann die Resonanz bei δ 7.9 zugeordnet werden, die gemäß 135-DEPT einem tertiären Kohlenstoffkern entspricht. Somit ist das Signal C^4 zuzuordnen.

Analog kann das Signal bei δ 18.6 dem Kohlenstoffkern C^1 der Methylgruppe zugeordnet werden.

Die Resonanz bei δ 44.7 entspricht dem einzigen weiteren, sekundären Kohlenstoffkern des Moleküls und kann somit C^7 zugeordnet werden. Interessant und weiterhin hilfreich für die Zuordnung ist darüber hinaus die noch schwach sichtbare 5J Kohlenstoff-Fluor-Kopplung von 1.7 Hz (Abbildung 15, Detail).

Zur Zuordnung der weiteren Signale wurden daraufhin unter anderem die Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstanten herangezogen. So ist eine Zuordnung der Resonanzen bei δ 113.7 und δ 114.1 zu den Kohlenstoffkernen C^{10} und C^{11} möglich, bezugnehmend auf die

Resonanzen bei δ 122.3 und δ 130.2, die den Kohlenstoffkernen C⁸ respektive C⁹ entsprechen. Dies lässt sich herleiten anhand der Größe der Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstanten, ausgehend von einer Abnahme der Größe mit zunehmender Zahl an Bindungen zwischen den Kopplungspartnern. So entsprechen die besagten Kopplungskonstanten für die genannten Resonanzen $J = 22.0$ Hz, 21.2 Hz, 2.9 Hz und 8.3 Hz.

Darauf aufbauend kann auch die Resonanz bei δ 141.4, die einem quartären Kohlenstoffkern entspricht, Kohlenstoffkern C^{7a} zugeordnet werden.

Analog lässt sich die Resonanz bei δ 163.2 dem Kohlenstoffkern C^{10a} zuordnen, da die Kohlenstoff-Fluor-Kopplungskonstante $J = 246.0$ Hz entspricht und es sich um einen quartären Kohlenstoffkern handelt, der vom gebundenen Fluoratom stark entschirmt wird.

Die Resonanzen bei δ 127.9 und δ 142.9 lassen sich den tertiären Kohlenstoffkernen des 7-Azaindolgerüsts C² und C¹² zuordnen, wobei das Signal für C¹² aufgrund der Entschirmung durch den Stickstoff N7 weiter tieffeldverschoben ist.

Die Resonanz bei δ 147.8 lässt sich dabei aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine Resonanz eines quartären Kohlenstoffkerns handelt und das Signal durch die Nachbarschaft der Stickstoffatome N7 und N1 stark entschirmt wird C^{11a} zuordnen.

Im Zuge dessen kann auch die für 7-Azaindole charakteristische Resonanz bei δ 95.4 dem Kohlenstoffkern C³ zugeordnet werden, der einem tertiären Kohlenstoffkern entspricht.

Die Zuordnung der übrigen Signale ist ohne weitere, experimentelle Daten nicht ohne Weiteres möglich.

5. Allgemeiner Teil

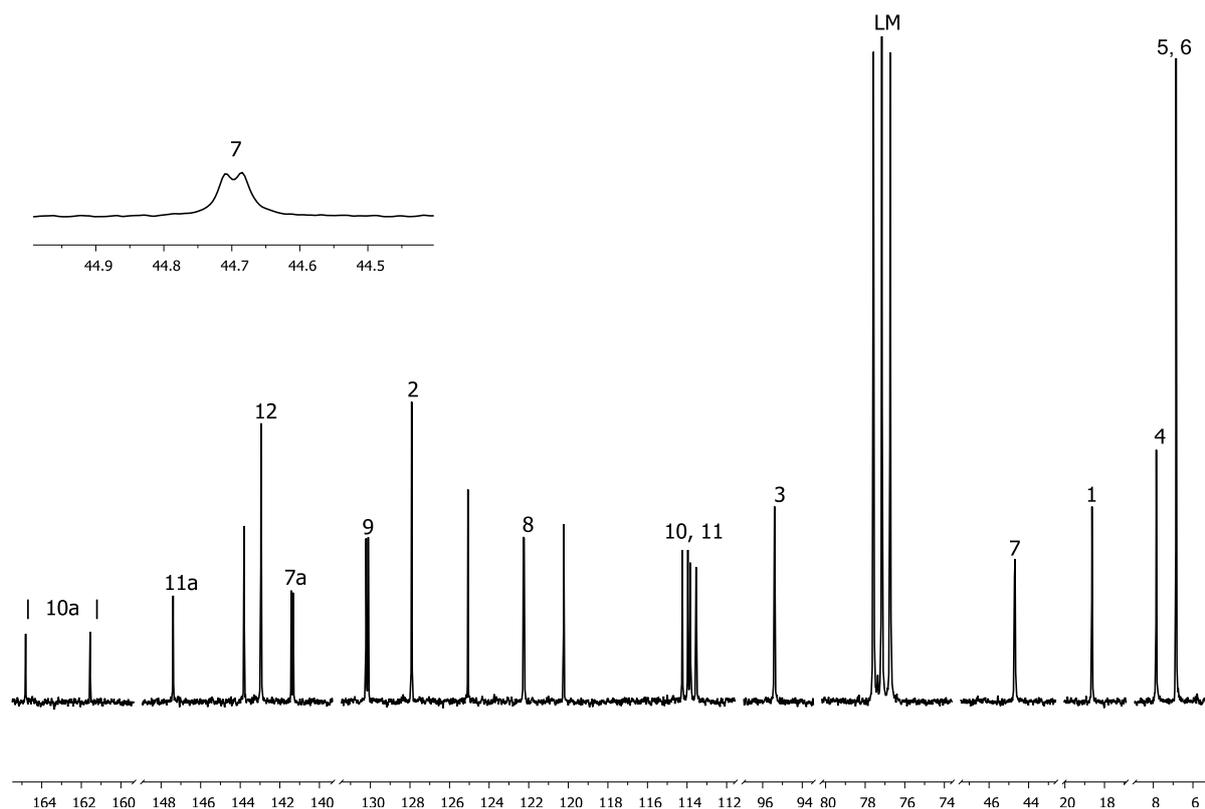


Abbildung 15. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **10I** (75 MHz, CDCl_3 , RT).

5.3.4 Fazit zur Synthese der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine neue Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz als Zugang zu 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindolen entwickelt worden ist. Der Alkylierungsschritt nutzt dabei eine *in situ* generierte Reaktivität der 7-Azaindolanionen aufgrund der Reaktionsbedingungen des Cyclisierungsschritts und erlaubt so die Erweiterung der zuvor entwickelten Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz. Darüber hinaus konnte als Lösungsmittel das ungiftige, organische Lösungsmittel DMSO verwendet werden.

Des Weiteren wurde **10h** mit Hilfe der Sequenz unter Erhöhung der eingesetzten Äquivalenzzahl von Elektrophil **9b** sowie Halbierung der Beladung mit Palladiumkatalysator und Ligand im Grammaßstab dargestellt. Dies verdeutlicht den präparativen Nutzen der Sequenz. Im Anschluss wurde die Bedeutung der Sequenz für die Darstellung von **10** in der Synthese von SIS3 veranschaulicht. Die Tatsache, dass die Erweiterung der Sequenz zu einer Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Halogenierungs-Alkylierungs-Sequenz ohne Weiteres durchführbar ist ermöglicht die Anwendung in der einfachen, schnellen

Synthese von halogenierten Ausgangsverbindungen **11** für die weitere Umsetzung in übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen.

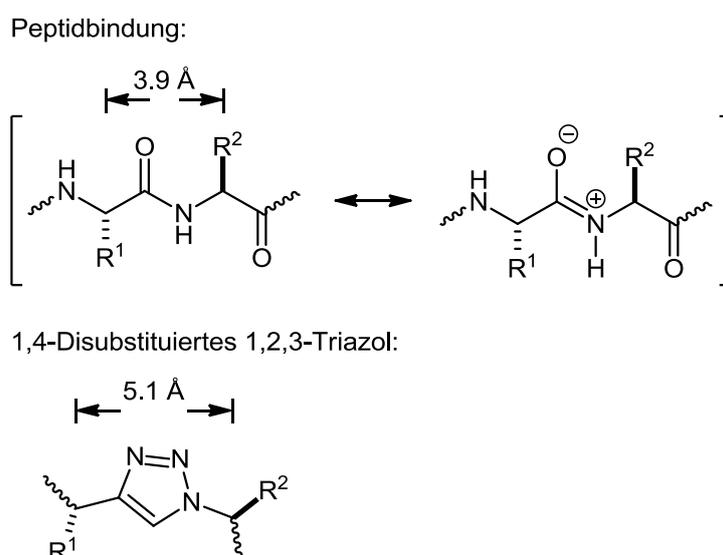
Im Vergleich zu den bereits literaturbekannten Synthesen für die Darstellung von 1*N*-substituierten 7-Azaindolen ist somit eine dreifache Substituierung durch eine gezielte Auswahl der Startmaterialien in 1-Position, 2-Position und 5-Position ausgehend von (5-substituierten) 2-Amino-3-brompyridinen **1** möglich.

5.4 1,2,3-Triazolyl substituierte (Aza)indole

5.4.1 Literaturübersicht zu 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindolen

5.4.1.1 1,4-Disubstituierte 1,2,3-Triazole und die CuAAC

1,4-Disubstituierte 1,2,3-Triazole haben in der heutigen Forschung einen bedeutenden Stellenwert. Sie stellen unter Anderem universelle „linker“ sowohl in der Polymerchemie als auch in den Materialwissenschaften dar.¹¹⁸ Darüber hinaus nehmen sie ebenfalls eine Rolle als so genannte Peptidomimetika ein.¹¹⁹ Peptidomimetika sind niedermolekulare Substanzen, die die Funktion von Peptiden durch ihre strukturelle Ähnlichkeit nachahmen. Dadurch, dass sie künstlich aufgebaut werden, ist oft eine Verbesserung ihrer biologischen Eigenschaften gegenüber den nachgeahmten Peptiden, wie beispielsweise eine höhere metabolische Stabilität, möglich. Die Rolle von 1,2,3-Triazolen als Peptidomimetika zu agieren wird aufgrund ihrer Struktur deutlich (Schema 56).



Schema 56. Vergleichbarkeit 1,4-disubstituierter 1,2,3-Triazole mit einer Peptidbindung in Bezug auf Distanzen der Substituenten.¹¹⁹

5. Allgemeiner Teil

Der Abstand zwischen den beiden Resten in α -Position der Carbonylzentren einer Peptidbindung ähnelt dem Abstand der Substituenten in 1-Position und 4-Position am 1,2,3-Triazol.

Darüber hinaus befinden sich die beiden Kohlenstoffatome einer Peptidbindung in α -Position zu den beiden Carbonylzentren in einer Ebene. Dies ist begründet durch den partiellen Doppelbindungscharakter einer Amidbindung, bedingt durch deren Amidresonanz (Schema 56). Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine cyclische Verbindung handelt, weist das 1,2,3-Triazol ebenfalls Planarität auf, wodurch sich die beiden an 1-Position und 4-Position gebundenen Kohlenstoffatome ebenfalls in einer Ebene befinden.

Des Weiteren handelt es sich bei der 1,2,3-Triazoleinheit um einen metabolisch stabilen, heterocyclischen *linker*.¹²⁰ Die Kombination dieser herausstechenden Eigenschaften erklärt die immense Bedeutung und somit das Vorkommen von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen sowohl in Biokonjugaten als auch in der medizinischen Chemie.^{43a,121}

Synthetisch betrachtet wird die 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazoleinheit heutzutage zumeist durch die kupferkatalysierte Variante der *Huisgen*-Reaktion, die kupferkatalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC), dargestellt. Wenngleich die nicht katalysierte Reaktion an sich bereits seit mehr als 100 Jahren bekannt¹²² und seit über fünfzig Jahren kinetisch beschrieben ist,¹²³ so wurde sie erst durch die voneinander unabhängigen Arbeiten von *Sharpless*¹²⁴ und *Meldal*¹²⁵ zur kupferkatalysierten Variante zu einem universell einsetzbaren Werkzeug. Deren Arbeitsgruppen verwendeten einen Kupfer(I)iodid-katalysierten Syntheseweg zur Darstellung der gewünschten 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazole. Darin liegt einer der Vorteile der auch derzeit verwendeten Synthesemethodologie, da durch den Einsatz von Kupferkatalyse zum einen mechanistisch bedingt selektiv das 1,4-substituierte Isomer und nicht, wie bei der unkatalysierten, thermischen Variante, ein Isomerengemisch aus 1,4- und 1,5-substituiertem Isomer erhalten wird.¹²⁶ Zum anderen benötigt die Reaktion mitunter relativ kurze Reaktionszeiten und erfordert keinen zusätzlichen Energieeintrag in Form von Wärme wie etwa die unkatalysierte Reaktion.¹²²

Aufgrund dieser Eigenschaften der Reaktion zählte *Sharpless* sie schließlich zu den so genannten Click-Reaktionen.¹²⁷ Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Anwesenheit von Wasser tolerieren, keine oder lediglich geringe Mengen an gefährlichen Nebenprodukten generieren und eine hohe, thermodynamische Triebkraft für die selektive Bildung eines Produkts aufweisen, das darüber hinaus leicht isolierbar ist.

Demnach kommen die so genannten Click-Reaktionen und damit die CuAAC einer idealen Synthese sehr nahe. Dadurch, dass die CuAAC eine robuste Synthesemethode darstellt, die unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen hohe Ausbeuten liefert und eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweist, stellt sie ein ideales, synthetisches Werkzeug in der Entwicklung neuer Ein-Topf-Sequenzen dar.¹²⁸

5.4.1.2 Verwendung und Synthese von 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindolen

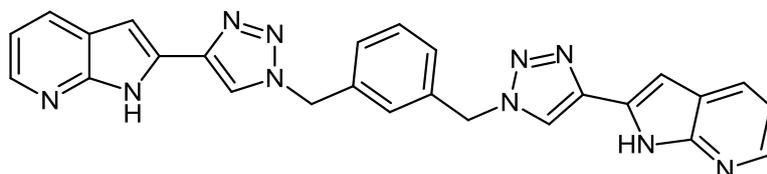
Betrachtet man die Substanzklasse der 7-Azaindole, die einen 1,2,3-Triazol-4-yl-Substituenten tragen, so fällt auf, dass diese Substanzklasse nur wenig erforscht ist.

Dies wird deutlich durch die geringe Anzahl an Referenzen zu dieser Substanzklasse und die wenigen literaturbekannten Verbindungen. Beispielsweise zu 3-(1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindolen,^{43a,121j,129} 4-(1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindolen^{43a,130} sowie 5-(1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindolen.^{43a,131} Interessanterweise finden sich keine in 6-Position am 7-Azaindol mit dem 1,2,3-Triazol-4-yl-Substituenten versehenen 7-Azaindole.

Zu 2-(1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindolen finden sich derzeit lediglich die Berichte von *Ghosh*¹³² und die Veröffentlichung von *Viaud-Massuard*^{121j} aus dem Jahr 2016.

Die Eigenschaften und die Verwendung der in der Literatur beschriebenen Verbindungen dieser Substanzklasse sind jedoch interessant. *Ghosh* berichtete von einem bipodalen^{132a} und ein Jahr später von einem weiterentwickelten, tripodalen Anionendetektor^{132b} mit einem 2-(1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindol als Grundgerüst (Abbildung 16).

Dipodaler Anionendetektor:



Tripodaler Anionendetektor:

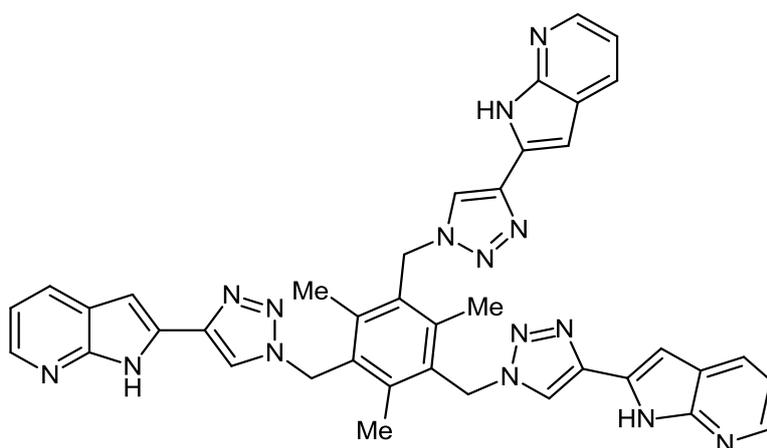


Abbildung 16. Di-^{132a} und tripodaler Anionendetektor^{132b} nach *Ghosh*.

Die Funktionsweise der Detektoren beruht dabei auf einer ratiometrischen Veränderung der detektierbaren Fluoreszenz in Anwesenheit der nachzuweisenden Ionen gegenüber der Fluoreszenz in deren Abwesenheit. Dabei sind die Detektoren in der Lage, selektiv

5. Allgemeiner Teil

Phosphate zu erkennen. Die Tatsache, dass sie darüber hinaus membranpermeabel zu sein scheinen spielt eine bedeutende Rolle in der Bestimmung von intrazellulären ATP Konzentrationen.

Da ATP die universelle Energiewährung der Zellen darstellt können somit weitreichende Erkenntnisse über Stoffwechselprozesse ermöglicht werden.¹³³ Besonders interessant sind dabei zum einen die Tatsache, dass es sich, trotz der großen Zahl entwickelter Moleküle für die Detektion phosphorylierter Substanzen,¹³⁴ bei den dargestellten Detektoren um die ersten ihrer Art auf Azaindolbasis handelt. Zum anderen konnte in theoretischen Berechnungen gezeigt werden, dass für die Funktionsweise des Detektors der pyridinische Stickstoff notwendig ist. Diese Theorie wurde bewiesen durch die Verwendung des isosteren Indolderivats, das sich als inaktiv in der Detektion der entsprechenden Anionen zeigt.

Darüber hinaus berichtete *Viaud-Massuard* von 1,2,3-Triazol-4-yl-Substituenten, die in 2-Position an ein 7-Azaindol gebunden sind (Abbildung 17).^{121j}

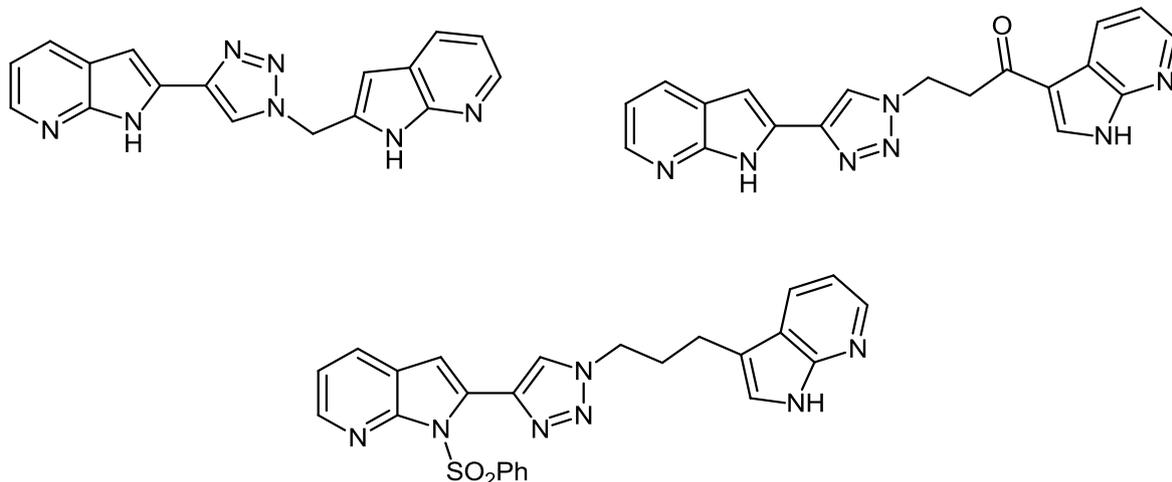
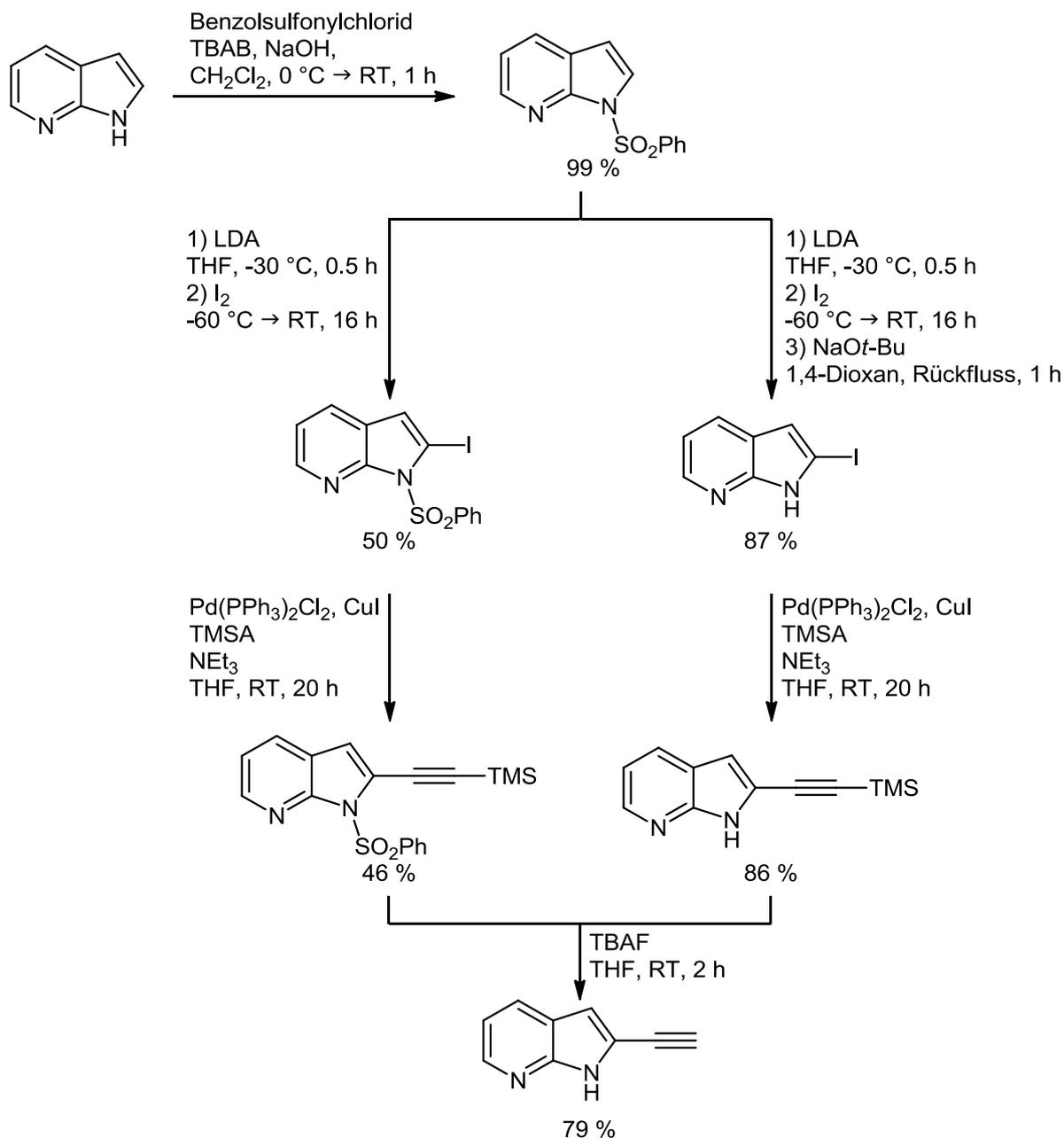


Abbildung 17. Ausgewählte CDK2/Cyclin E Inhibitoren nach *Viaud-Massuard*.^{121j}

Diese Verbindungen stellen so genannte CDK2/Cyclin E Inhibitoren dar. Diese Substanzen hemmen mit der Cyclin-abhängigen Kinase 2 beziehungsweise dem Cyclin E eine Gruppe von Kinasen, die in der Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins eine Rolle spielen und somit den Zellcyclus regulieren. Diese spezielle Art der Regulation ist in entarteten Krebszellen mitunter dereguliert, was das Potential von entsprechenden Inhibitoren in der Krebstherapie zeigt.

Die Synthese der dargestellten Verbindungen wird jedoch sowohl von *Ghosh* als auch *Viaud-Massuard* in einer ineffektiven, schrittweisen Reaktionsführung erzielt. Startpunkt der Synthese stellt das nicht funktionalisierte 7-Azaindol dar, das anschließend in 2-Position in einer fünfschrittigen Synthese bis zum finalen Produkt substituiert wird (Schema 57).



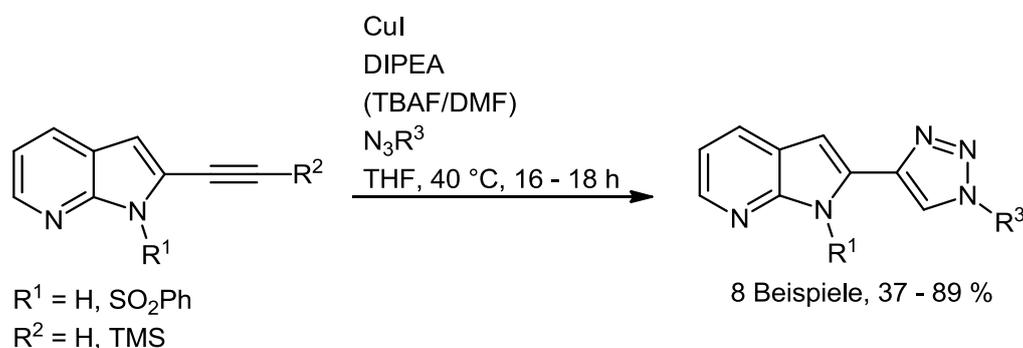
Schema 57. Synthese der terminalen Alkine für die Synthese der substituierten 2-(1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole von *Ghosh* und *Viaud-Massuard*, veranschaulicht am Beispiel der Syntheseroute von *Viaud-Massuard*.^{121j,132}

Die Synthese startet dabei mit der Schützung des pyrrolischen Stickstoffs in Form eines Sulfonamids. Durch gerichtete Metallierung wird anschließend das 2-iodierte, geschützte 7-Azaindol erhalten (Schema 57, linker Pfad), das im Zuge einer *Sonogashira*-Kupplung mit TMSA umgesetzt und zweifach entschützt wird. Alternativ wird das Sulfonamid nach der Iodierung gespalten (Schema 57, rechter Pfad), das 2-Iod-7-azaindol mit TMSA in einer *Sonogashira*-Kupplung umgesetzt und anschließend die terminale Alkinfunktionalität durch Entschützung mit TBAF freigesetzt. Dabei wird das gewünschte 2-Ethynyl-7-azaindol als

5. Allgemeiner Teil

Startmaterial für die CuAAC entweder in 18 % (Schema 57, linker Pfad) beziehungsweise 59 % Ausbeute (Schema 57, rechter Pfad) erhalten.

Im Anschluss daran folgt die CuAAC unter Verwendung von Kupfer(I)iodid in Anwesenheit von *Hünigs* Base in THF und Verwendung von TBAF beziehungsweise DMF als Additiv in 16 bis 18 h bei 40 °C (Schema 58).



Schema 58. CuAAC zur Darstellung der 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindol-Konjugate nach *Viaud-Massuard*.^{121j}

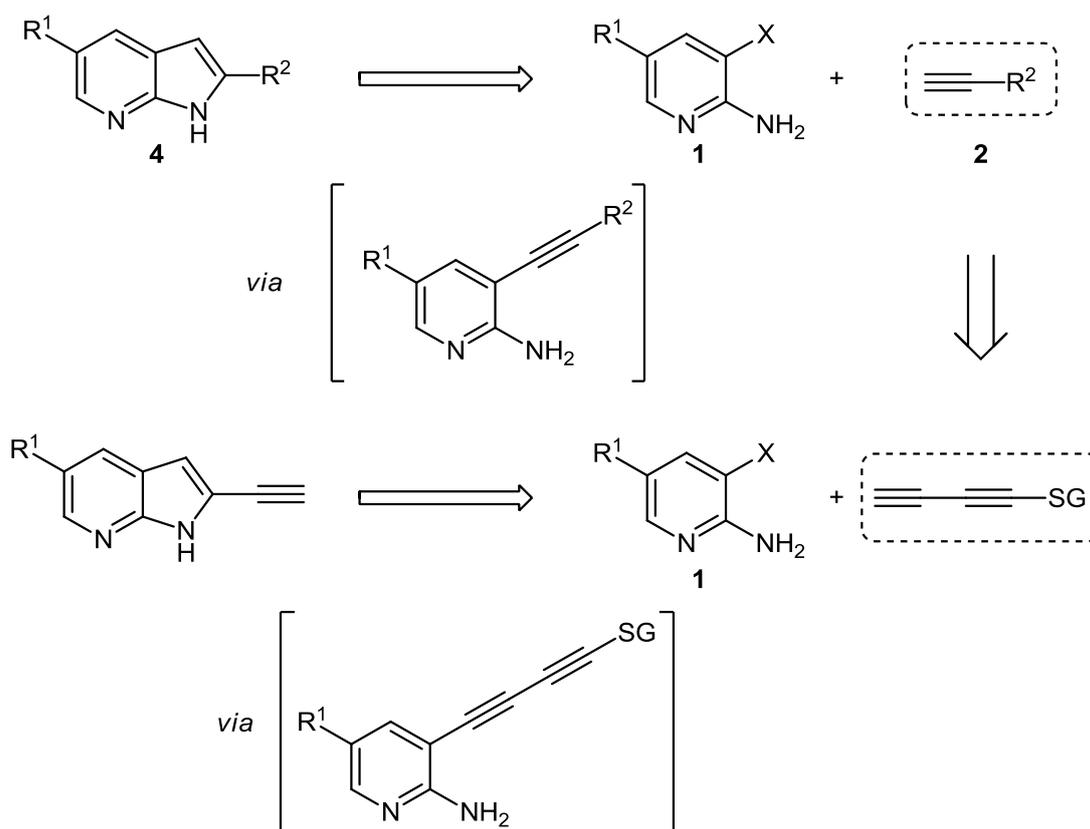
Aufgrund von teilweise auftretenden Problemen, die TMS-Schutzgruppe vor Umsetzung in der CuAAC zu entfernen, wurde von den Autoren das geschützte 7-Azaindol in der CuAAC verwendet und *in situ* entschützt.

Dieser Syntheseansatz lieferte Ausbeuten für das gewünschte 1,2,3-Triazol-7-azaindol-Konjugat von unter zehn Prozent Gesamtausbeute, ausgegangen vom nicht funktionalisierten 7-Azaindol als Startmaterial.

Aufgrund des Interesses an der Substanzklasse der 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole sowie des Mangels an Synthesemethoden für deren Darstellung wurde die Übertragbarkeit der entwickelten Kupplungs-Cyclisierungs-Methodik auf Darstellung dieser Substanzklasse untersucht. Durch die Möglichkeit, 7-Azaindole im Zuge der Sequenz in 2-Position zu substituieren sollte ein effizienterer Zugang zu der Zielsubstanzklasse als mit den derzeit verwendeten Methoden bereitgestellt werden.

5.4.2 Entwicklung einer Drei-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz zur Synthese der 1,2,3-Triazolyl substituierten (Aza)indole

Es sollte eine Erweiterung der entwickelten Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz um eine CuAAC entwickelt werden, um so eine Substitution in 2-Position des 7-Azaindolgerüsts mit einem 1,2,3-Triazol-4-yl-Substituenten zu erreichen (Schema 59).



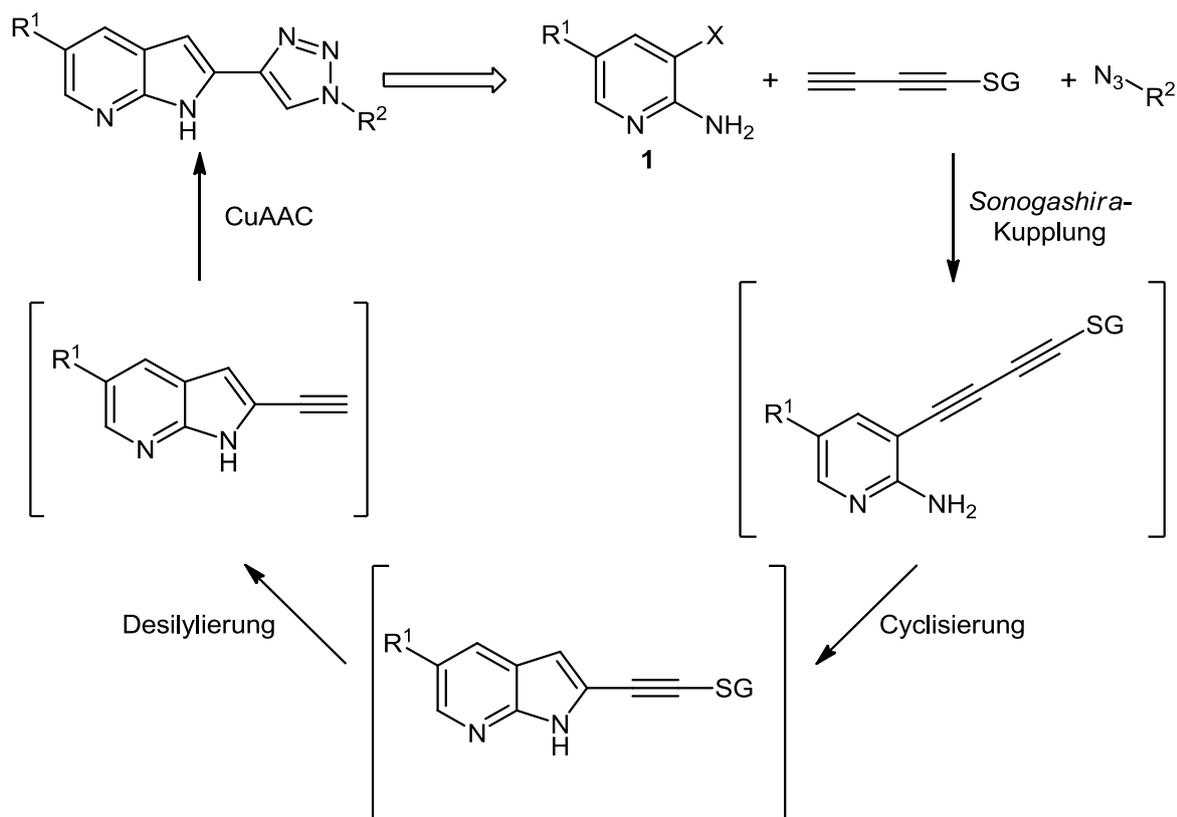
Schema 59. Auf dem reaktivitätsbasierten Ansatz beruhende Erweiterung der Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz um die Einführung einer weiteren, terminalen Alkinfunktionalität.

Dabei sollte dem reaktivitätsbasierten Ansatz in der Konzeption der neuen Multikomponentenreaktionen Rechnung getragen werden. Dafür wurde eine gezielte Anpassung der notwendigen Reaktivitäten vorgenommen.

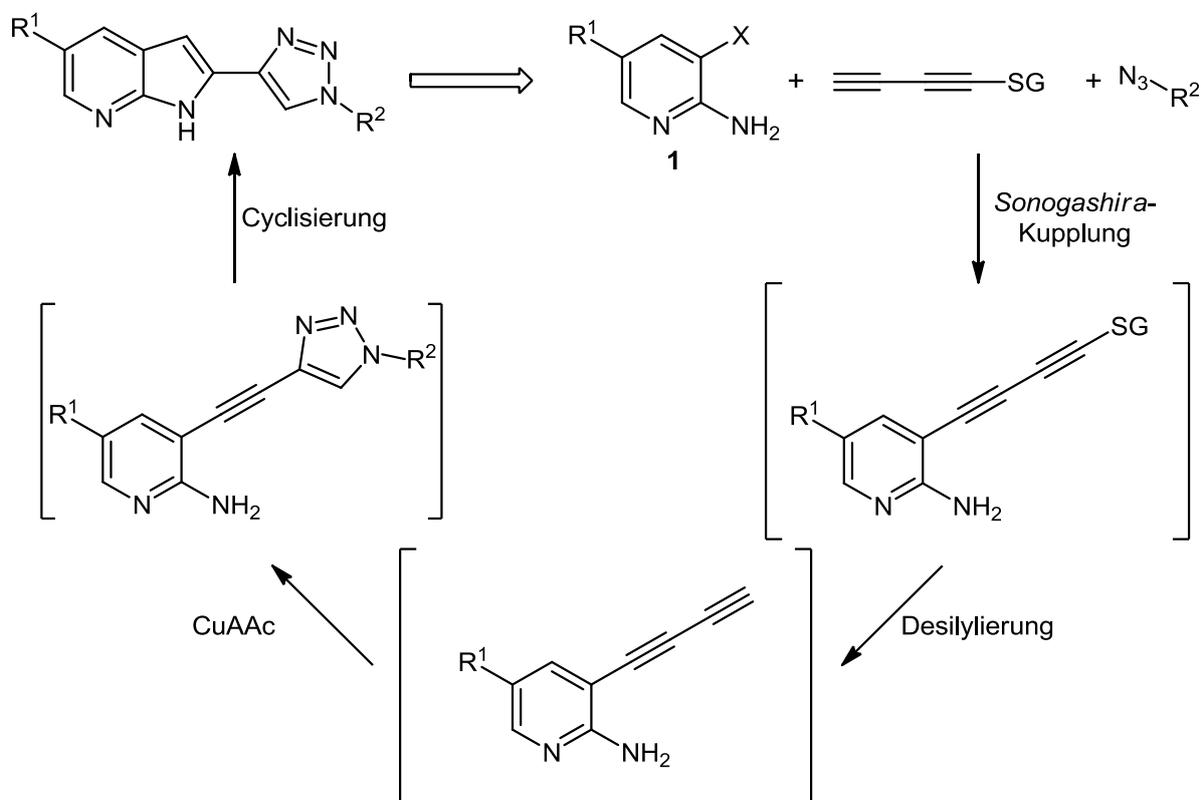
In der Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz wurden erfolgreich 5-substituierte 2-Amino-3-brompyridine **1** mit terminalen Alkinen **2**, die verschiedene Substituenten tragen, gekuppelt und die entstehenden 5-substituierten 3-Alkynyl-2-aminopyridine im Anschluss cyclisiert (Schema 59, oben). Retrosynthetisch betrachtet ist für eine Substitution des 7-Azaindolgerüsts in 2-Position mit einem substituierten 1,2,3-Triazol entweder ein Azid in 2-Position des Azaindolgerüsts oder ein terminales Alkin notwendig. Terminale Alkynylazide stellen jedoch keine präparativ relevanten Startmaterialien dar.¹³⁵ Aufgrund dessen wurde die terminale Alkinfunktionalität gewählt (Schema 59, unten), die im Anschluss in einer CuAAC mit einem organischen Azid umgesetzt werden sollte.

Für die Abfolge der Reaktionsschritte stehen theoretisch mehrere Möglichkeiten der Durchführung zur Auswahl. Das in Schema 59 erwähnte 2-Alkynyl-7-azaindol würde das Produkt einer Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz darstellen, wobei eine Silylschutzgruppe verwendet wird (Schema 60). Darüber hinaus ist ebenfalls eine Durchführung der Sequenz in einer Kupplungs-Desilylierungs-CuAAC-Cyclisierungs-Reihenfolge möglich (Schema 61).

5. Allgemeiner Teil



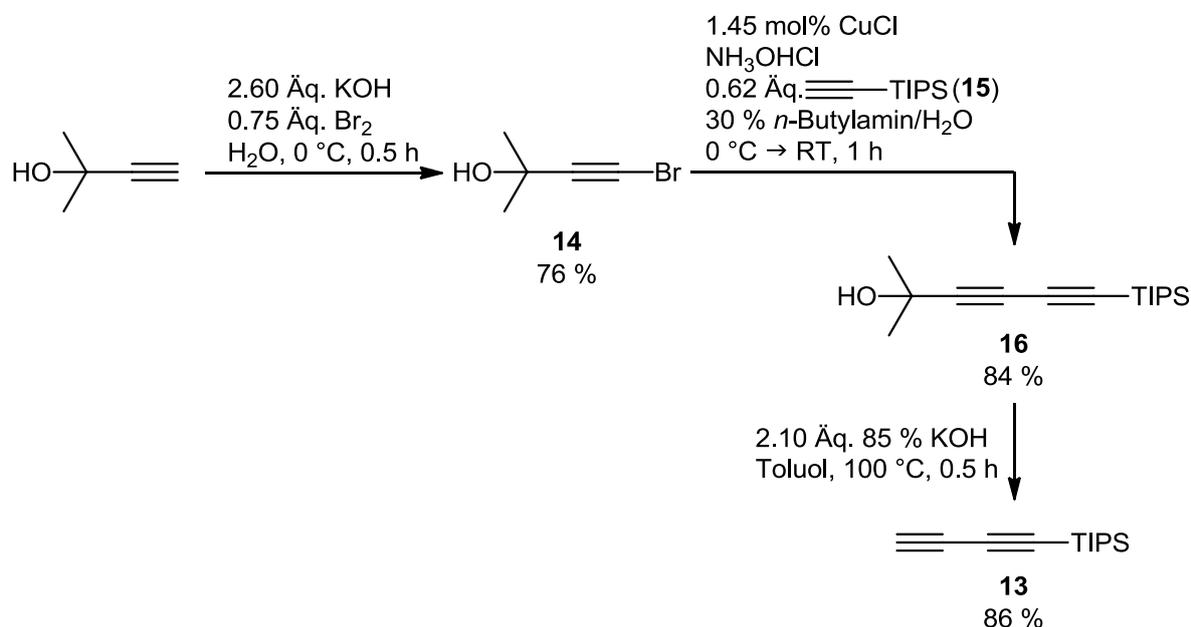
Schema 60. Mögliche Abfolge der Reaktionsschritte in einer Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz.



Schema 61. Alternative Abfolge der notwendigen Reaktionsschritte in einer Kupplungs-Desilylierungs-CuAAC-Cyclisierungs-Sequenz.

Basierend auf den für die Sequenz notwendigen Startmaterialien musste also ein 1,3-Butadiin verwendet werden, das darüber hinaus einseitig geschützt vorliegen muss um eine Verbrückung zweier Aminopyridine **1** und somit eine Bildung von symmetrischen 1,4-substituierten Butadiinen in der initialen *Sonogashira*-Kupplung zu vermeiden. Deshalb wurde das einseitig geschützte Buta-1,3-dien-1-yltriisopropylsilan (TIPSAA, **13**) als Baustein identifiziert und synthetisiert, da alternative, einseitig geschützte Buta-1,3-diene präparativ schwer darstellbar und handhabbar sind.¹³⁶

Die Darstellung von **13** wurde teilweise unter Mitarbeit von *Hauke van Mark* durchgeführt.¹³⁷ Verbindung **13** ist über eine dreischriftige Reaktionsabfolge als Kombination verschiedener Syntheseprotokolle im Grammmaßstab darstellbar und bei Temperaturen unterhalb von 0 °C mehrere Monate lang lagerbar.¹³⁸ In der Synthese wird zuerst 2-Methylbut-3-in-2-ol unter basischen Bedingungen bromiert, wodurch das Startmaterial **14** für die nachfolgende Kupplungsreaktion in guter Ausbeute gewonnen wird (Schema 62).^{138a} Unter *Cadiot-Chodkiewicz*-Bedingungen^{138b} wird im Anschluss **14** mit einem Überschuss an Triisopropylsilylacetylen (TIPSA, **15**) unter Zugabe von Hydroxylammoniumchlorid zur Retention des Oxidationsstatus der Kupferionen¹³⁹ zum unsymmetrisch geschützten Produkt **16** gekuppelt. Das Produkt **16** wurde daraufhin unter basischen Bedingungen in einer halben Stunde bei erhöhten Temperaturen selektiv entschützt und **13** in guter Ausbeute erhalten.^{138c}

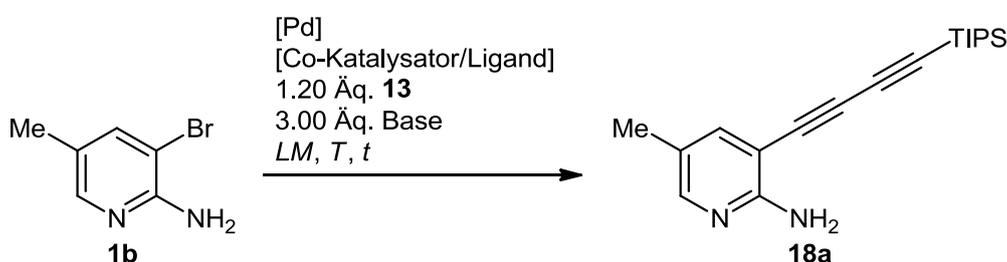


Schema 62. Darstellung von TIPSAA (**13**) aus kommerziell verfügbaren Startmaterialien.¹³⁸

Als organisches Azid sollte in ersten Durchführbarkeitsuntersuchungen Benzylazid (**17a**) verwendet werden. Zum einen aufgrund seiner Verfügbarkeit sowie zum anderen wegen seiner unkomplizierten Umsetzbarkeit in CuAAC. Verbindung **17a** wurde daher zuvor gemäß einer bekannten Vorschrift dargestellt.¹⁴⁰

5. Allgemeiner Teil

Aufgrund der Tatsache, dass eine Kupplung zwischen Pyridylhalogeniden **1** und **13** nicht erforscht ist, sollte zunächst eine Untersuchung der Kompatibilität der beiden Reaktionspartner unter Verwendung der etablierten Kupplungsbedingungen stattfinden (Schema 63, Tabelle 10).



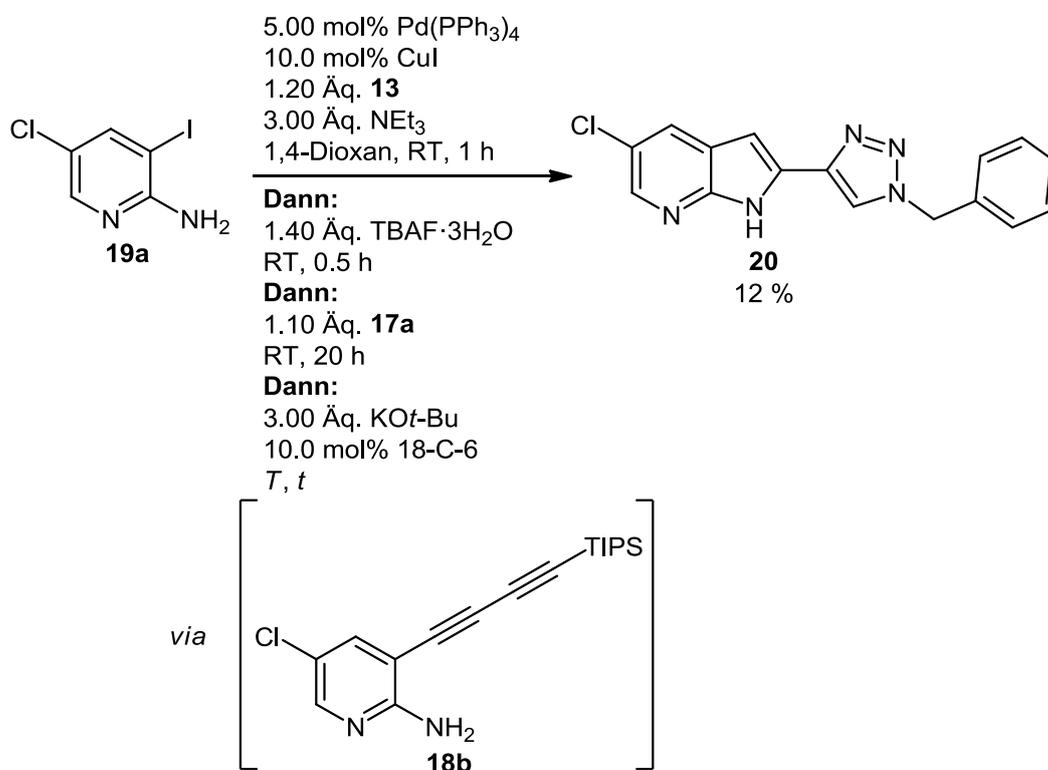
Schema 63. Untersuchung der Reaktionsbedingungen für die Kupplung von **1b** und **13**.

Tabelle 10. Überprüfung der etablierten Kupplungsbedingungen für die Darstellung von **18a**.

Eintrag	Pd-Quelle [mol%]	Co-Katalysator/ Ligand [mol%]	Base [Äq.]	LM	T [°C]	t [h]	Produkt 18a [Isolierte Ausbeute]
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	cataCXium® ABn·HBr [5.00]	DBU [3.00]	DMSO	50	20	-
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	cataCXium® ABn·HBr [5.00]	DBU [3.00]	DMSO	100	3	-
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	CuI [5.00]	DBU [3.00]	DMSO	70	1	-
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	cataCXium® ABn·HBr [5.00]	DBU [3.00]	1,4- Dioxan	50	20	-
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	cataCXium® ABn·HBr [5.00]	DBU [3.00]	1,4- Dioxan	100	1	-
6	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	CuI [5.00]	NEt ₃ [3.00]	1,4- Dioxan	70	20	-
7	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	CuI [5.00]	NEt ₃ [3.00]	1,4- Dioxan	80	1	-
8	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	CuI [5.00]	NEt ₃ [3.00]	1,4- Dioxan	90	16	Spuren
9	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	CuI [5.00]	NEt ₃ [3.00]	1,4- Dioxan	100	1	Spuren

Es zeigte sich jedoch, dass in DMSO dünnschichtchromatographisch kein Umsatz des Startmaterials **1b** zu erkennen war (Tabelle 10, Eintrag 1-3). Darüber hinaus wurde deutlich, dass **13** in DMSO unter den verwendeten Reaktionsbedingungen temperaturunabhängig keine hohe Stabilität aufzuweisen scheint, da es sich bereits nach 5 min dünnschichtchromatographisch nur noch in Spuren nachweisen ließ und sich die Reaktionslösung dunkel verfärbte. Trotz der Tatsache, dass DMSO für eine spätere Cyclisierung unter Verwendung einer freien Aminofunktion essentiell ist, wurde, um die Durchführbarkeit der Kupplung zu überprüfen, 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet, da *Sonogashira*-Kupplungen mit **13** an Arylhalogeniden in diesem Lösungsmittel bereits bekannt sind (Tabelle 10, Eintrag 4-9).¹³⁶ Dünnschichtchromatographisch war **13** bis zum Abbruch der jeweiligen Reaktion stets detektierbar. Dennoch konnte kein nennenswerter Umsatz an **1b** festgestellt werden und lediglich nach einer Reaktionszeit von 16 h bei 90 °C konnten dünnschichtchromatographisch Spuren eines Produkts nachgewiesen werden (Tabelle 10, Eintrag 8 u. 9).

Aufgrund der Negativergebnisse in den Kupplungsversuchen von **1b** mit **13** wurde eine Erhöhung der Reaktivität der eingesetzten Halogenide angestrebt. Wegen der höheren Reaktivität von Aryliodiden gegenüber Arylbromiden in *Sonogashira*-Kupplungen wurde 2-Amino-5-chlor-3-iodpyridin (**19a**) als Kupplungspartner dargestellt.¹⁴¹ Verbindung **19a** wurde daraufhin unter *Sonogashira*-Bedingungen umgesetzt (Schema 64).



Schema 64. Reaktion von **19a** mit **13** unter *Sonogashira*-Bedingungen zu Verbindung **20**.

5. Allgemeiner Teil

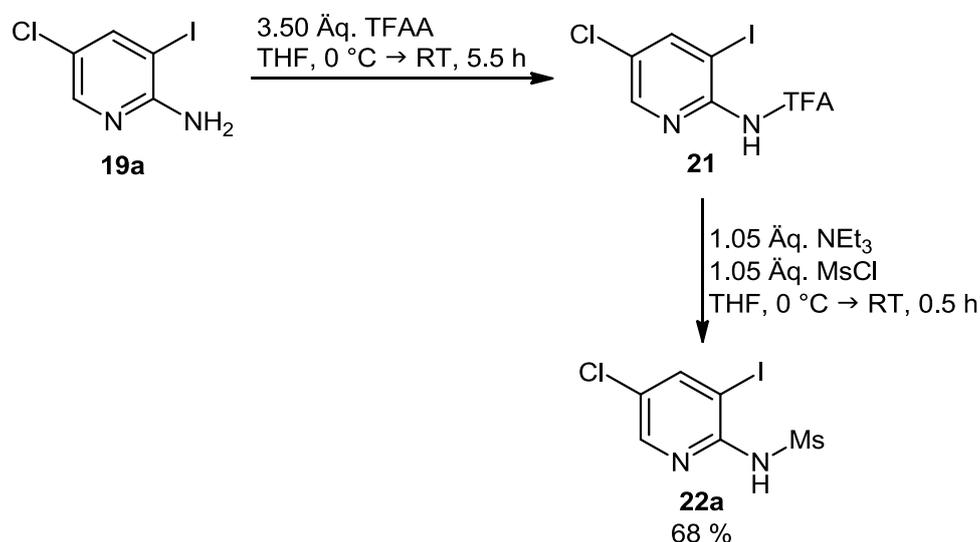
Es ließ sich bereits nach einer Reaktionszeit von 1 h bei Raumtemperatur dünn-schichtchromatographisch **19a** nicht mehr nachweisen und die Bildung eines einzelnen neuen Produkts erkennen. Aufgrund dessen wurden 1.40 Äq. TBAF zur Reaktionsmischung hinzugefügt um, analog dem Reaktions-Pfad in Schema 61, eine Weiterreaktion des Zwischenprodukts **18b** zu ermöglichen. Nach 0.5 h konnte das zuvor gebildete Intermediat nicht mehr und ein einzelnes neues Intermediat dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden. Daher wurde Benzylazid (**17a**) zur Reaktionsmischung hinzugefügt und die Reaktionsmischung 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Auch hier konnte der Umsatz des postulierten, desilylierten Zwischenprodukts sowie die Bildung eines einzelnen neuen Produkts dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden. Daraufhin wurden schließlich 3.00 Äq. KO^t-Bu als Cyclisierungsvermittler hinzugegeben. Nach Rühren derselben Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur, dann für 1 h bei 60 °C, Zugabe von 10.0 mol% 18-C-6 und erneutem Rühren für 1 h bei Raumtemperatur, für 2 h bei 60 °C und abschließend für 2 h bei 100 °C ließen sich 12 % des gewünschten Produkts **20** isolieren.

In einer Wiederholung des Experiments wurden nach abgeschlossener CuAAC neben KO^t-Bu ebenfalls 2.80 Äq. DMSO zur Reaktionsmischung hinzugegeben, um eine Cyclisierung mit Hilfe des Dimsylanions zu vermitteln. Das Produkt **20** konnte in diesem Fall, ebenfalls nach Rühren der Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur und anschließend für 1 h bei 90 °C in lediglich 11 % Ausbeute isoliert werden. Auch eine Veränderung der Reihenfolge der Reaktionsschritte (Schema 60) resultierte nicht in einer Erhöhung der Ausbeute.

Aufgrund der geringen Ausbeute an isoliertem Produkt **20** aber des Nachweises der generellen Durchführbarkeit der angestrebten Sequenz wurde eine Aktivierung des Aminostickstoffs angestrebt, um sowohl dessen Azidität als auch Nukleophilie zu steigern (vgl. Schema 16). Die Schützung beziehungsweise Aktivierung der Aminofunktion von in 3-Position halogenierten 2-Aminopyridinen ist jedoch präparativ nicht vergleichbar mit der Anwendung der gleichen Reaktionsbedingungen auf die Schützung von 2-Aminopyridinen beziehungsweise den isosteren Anilinen.

So resultiert aus der Aktivierung von 2-Aminopyridin mit Boc₂O das einfach geschützte Produkt. Werden die gleichen Reaktionsbedingungen jedoch beispielsweise zur Aktivierung des 2-Amino-3-brompyridin angewendet, reagiert die Substanz bei Raumtemperatur nicht. Durch Zugabe von DMAP beziehungsweise bei 50 °C in Abwesenheit von DMAP wird in quantitativer Ausbeute zweifach geschütztes und somit für eine Cyclisierungsreaktion unbrauchbares Produkt erhalten. Bei der Schützung der Aminofunktion mittels Überführung in ein Sulfonamid bei Verwendung von MsCl wurde von *Morris* ebenfalls doppelt mesyliertes Produkt erhalten.¹⁴² Eine Aktivierung der Aminofunktion mittels TFAA ist möglich, jedoch

wurde in vorherigen Experimenten festgestellt, dass eine Abspaltung der TFA-Gruppe unter basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen kinetisch einer vorherigen Cyclisierungsreaktion gegenüber oft begünstigt ist. Die Lösung stellt eine Aktivierung mittels Trifluoressigsäure mit anschließender Umsetzung mit MsCl dar, wobei die TFA-Gruppe regelmäßig während der Aufarbeitung abgespalten wird (Schema 65).¹⁴²

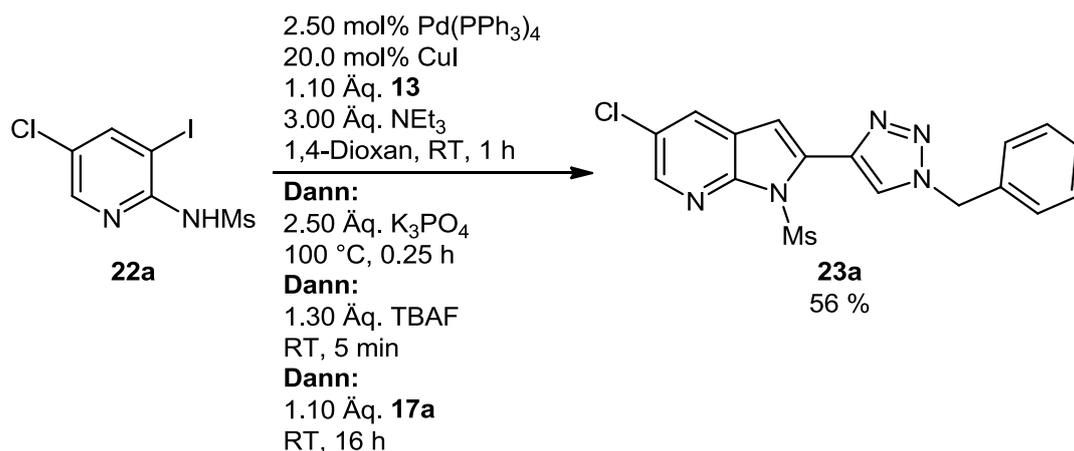


Schema 65. Aktivierung von **19a** durch Überführung in das Sulfonamid **22a**.¹⁴²

Im Anschluss daran wurde **22a** als Startmaterial für die zu etablierende Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz verwendet, da MsCl eine leicht verfügbare Ausgangschemikalie darstellt und die Synthese von **22a** mit reproduzierbar guten Ausbeuten von 68 % über zwei Schritte im Grammmaßstab durchführbar ist, was die präparative Attraktivität von **22a** aufzeigt.

Aufgrund der Tatsache, dass nach dünnschichtchromatographischer Analyse sowohl die initiale *Sonogashira*-Kupplung, die Entschützung mittels TBAF als auch die CuAAC-Reaktion unter vollständiger Umsetzung der Intermediate verliefen, wurde im nächsten Experiment die Beladung mit Palladiumkatalysator bereits halbiert (Schema 66). So konnten unter Verwendung von 2.50 mol% Palladiumkatalysator, 20.0 mol% CuI und 1.30 Äquivalenten TBAF und 1.10 Äquivalenten **17a** bereits 56 % des gewünschten Produkts **23a** erhalten werden.

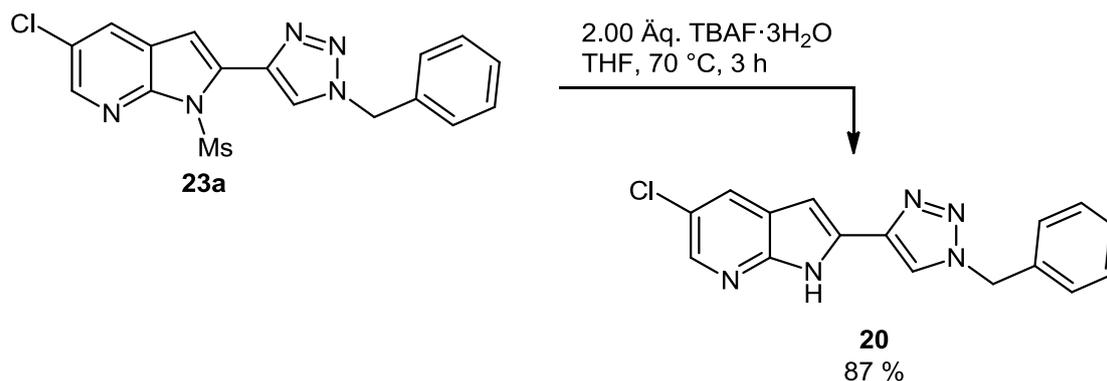
5. Allgemeiner Teil



Schema 66. Ausgangspunkt der Optimierungsstudien zur Darstellung von **23a**, ausgehend von **22a** als Startmaterial.

Aufgrund der positiven Erfahrungen von *Morris* mit der Verwendung der Base Kaliumphosphat zur Cyclisierung von 3-alkinylierten *N*-Pyridin-2-sulfonamiden wurde die Base ebenfalls verwendet. Es zeigte sich dünnschichtchromatographisch eine vollständige Umsetzung des intermediär gebildeten Kupplungsprodukts in der Cyclisierung. Interessanterweise konnte jedoch bereits vor der Zugabe der Phosphatbase dünnschichtchromatographisch ein weiteres Produkt detektiert werden, was sich, nach Zugabe der Phosphatbase, als einziges dünnschichtchromatographisch detektierbares Produkt herausstellte. Dies deutet darauf hin, dass Kaliumphosphat für die Cyclisierung nicht notwendig ist. Daher wurde ein weiteres Experiment durchgeführt, in dem für den Cyclisierungsschritt auf eine Zugabe von Kaliumphosphat verzichtet wurde. Stattdessen wurde das intermediäre Kupplungsprodukt binnen weniger Minuten durch Erhitzen der Reaktionsmischung auf 80 °C vollständig cyclisiert.

Die Überführung von Sulfonamiden in ihre korrespondierenden freien Amine ist im Vergleich mit der Spaltung von beispielsweise Carbamaten als Schutzgruppen teilweise problematisch. Zur Veranschaulichung der einfachen Entschützbarkeit der mesylierten 7-Azaindole wurde Verbindung **23a** exemplarisch entschützt (Schema 67).¹⁴³

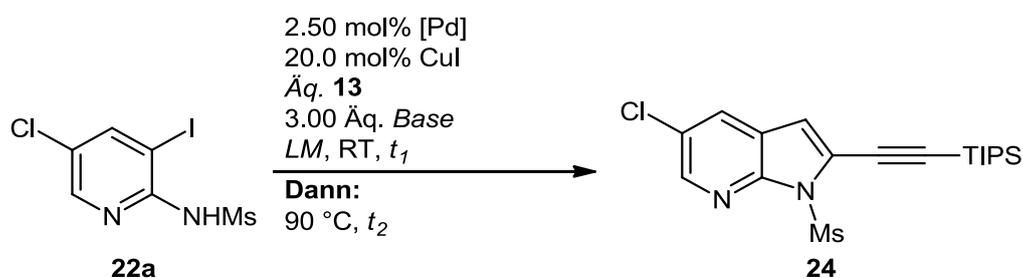


Schema 67. Einfache Entschützung von **23a** zur Darstellung von **20**.¹⁴³

Aufgrund der Tatsache, dass die freien, substituierten 7-Azaindole **20** weitestgehend unlöslich sind wurden im Folgenden die Verbindungen **23** als Zielprodukte der zu entwickelnden Sequenz verwendet.¹³²

Die Reaktionsbedingungen für die Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz (Schema 66) stellen den Ausgangspunkt der Optimierungsstudien dar, die, wie die anschließende Synthese der Beispielverbindungen, unter Mitarbeit von *Hauke van Mark* durchgeführt wurden.¹³⁷

Aufgrund der Tatsache, dass schon nach erfolgter *Sonogashira*-Kupplung dünnschichtchromatographisch teilweise Cyclisierungsprodukt nachweisbar ist, wurde im Rahmen erster Optimierungsexperimente eine Optimierung der *Sonogashira*-Kupplung sowie Cyclisierung im jeweils gleichen Experiment durchgeführt (Schema 68).



Schema 68. Optimierung der Reaktionsbedingungen für die *Sonogashira*-Kupplung sowie Cyclisierung zur Darstellung von **24**.

Die isolierten Ausbeuten von **24** in Abhängigkeit von den optimierten Reaktionsparametern sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11. Optimierungsstudie zur Darstellung des Kupplungs-Cyclisierungs-Produkts **24**.

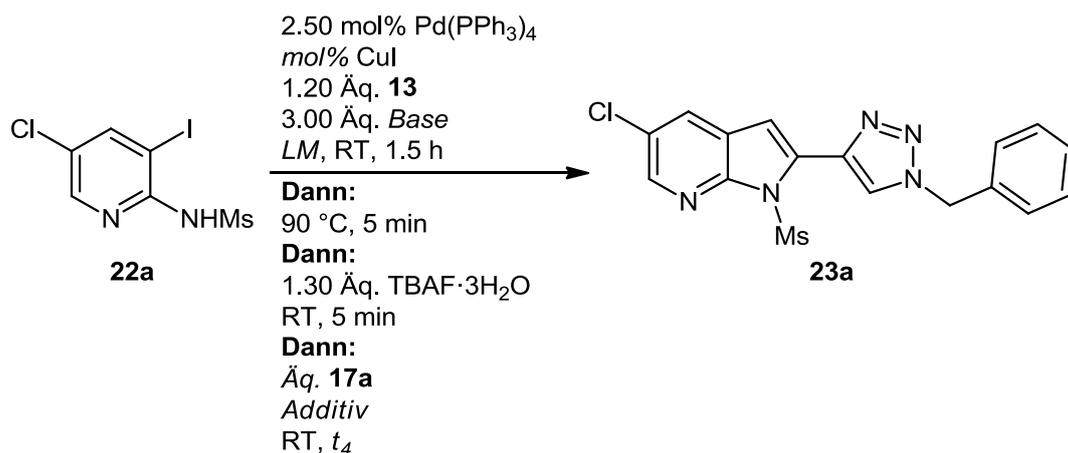
Eintrag	[Pd] [mol%]	LM	Äq. 13	Base [Äq.]	t ₁ [h]	t ₂ [min]	Isolierte Ausbeute 24 [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	1,4- Dioxan	1.10	NEt ₃ [3.00]	2.5	5	81
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.50]	1,4- Dioxan	1.20	NEt ₃ [3.00]	2.25	5	67
3	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	1,4- Dioxan	1.20	NEt ₃ [3.00]	2.0	5	94
4	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	1,4- Dioxan	1.20	DBU [3.00]	23	5	10
5	Pd(PPh ₃) ₄ [2.50]	THF	1.20	NEt ₃ [3.00]	2.0	10	91

Dabei zeigte sich eine Überlegenheit von Pd(PPh₃)₄ als Katalysatorvorläufer gegenüber der zuvor verwendeten Palladium(II)-Spezies (Tabelle 11, Eintrag 1 u. 2). Auch zeigte sich eine drastische Abhängigkeit der Reaktionsausbeute von der eingesetzten Aminbase, was durch den Abfall der Ausbeute auf lediglich 10 % nach 23 h Reaktionszeit bei Verwendung von DBU deutlich wird (Tabelle 11, Eintrag 4). Interessanterweise lieferten 1,4-Dioxan sowie THF nahezu gleich gute Ausbeuten bei einer Erhöhung der Zahl der verwendeten Äquivalente **13** auf 1.20 Äquivalente (Tabelle 11, Eintrag 3 u. 5). Für den Cyclisierungsschritt bei Verwendung von THF wurden 10 min Reaktionszeit verwendet, da sich nach 5 min Reaktionszeit dünn-schichtchromatographisch noch intermediäres *Sonogashira*-Kupplungsprodukt nachweisen ließ.

Im Anschluss daran wurde die CuAAC optimiert. Aufgrund der teilweise auftretenden Probleme bei Kombination einzeln optimierter Reaktionsschritte zu einer Ein-Topf-Sequenz wurde für die Variation der Reaktionsbedingungen der CuAAC die gesamte Sequenz im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt.

Die Entschützung der intermediär gebildeten Verbindung **24** mit TBAF wurde nicht optimiert. Der Grund hierfür war die Tatsache, dass sich dünn-schichtchromatographisch bereits nach Reaktionszeiten von 5 min bei Raumtemperatur nach Zugabe von TBAF kein Intermediat **24** mehr nachweisen ließ.

Die Ausgangsbedingungen für die Optimierung sind in Schema 69 gezeigt. Die durchgeführten Optimierungsansätze sind in Tabelle 12 zusammengefasst.



Schema 69. Optimierung der Bedingungen für die CuAAC im Ein-Topf-Verfahren.

Tabelle 12. Optimierungsstudie zur Darstellung des Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Produkts **23a**.

Eintrag	CuI [mol%]	LM	Äq. 13	Base [Äq.]	17a [Äq.]	Additiv [mol%]	t ₄ [h]	Isolierte Ausbeute 23a [%]
1	20.0	1,4-Dioxan	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.10	-	18	54
2	20.0	1,4-Dioxan	1.10	NEt ₃ [3.00]	1.10	-	18	51
3	20.0	1,4-Dioxan	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.10	NaAscorbat [20.0]	19	61
4	5.00	1,4-Dioxan	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.10	NaAscorbat [20.0]	24	47
5	20.0	1,4-Dioxan	1.20	DIPEA [3.00]	1.10	NaAscorbat [20.0]	20	57
6	20.0	THF	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.10	NaAscorbat [20.0]	19	71
7	20.0	MeOH	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.10	NaAscorbat [20.0]	19	60
8	20.0	THF	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.20	NaAscorbat [20.0]	19	69
9*	20.0	THF	1.20	NEt ₃ [3.00]	1.10	NaAscorbat [20.0]	19	37

*Durchführung der CuAAC bei 50 °C

5. Allgemeiner Teil

Eine Verringerung der Zahl der verwendeten Äquivalente **13** von 1.20 Äq. auf 1.10 Äq. hatte bei Durchführung der gesamten Sequenz einen geringen Ausbeuteverlust zur Folge (Tabelle 12, Eintrag 1 u. 2), weshalb weiterhin 1.20 Äquivalente verwendet wurden.

Um die mögliche Dekomposition von **13** vor Benutzung auszuschließen wurden stets geringe Mengen **16** für die jeweiligen Optimierungsexperimente kurz vor deren Durchführung entschützt und das Produkt **13** im Gefrierschrank unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt. Um sicherzustellen, dass die verwendeten Kupfer(I)-Ionen in der richtigen Oxidationszahl vorliegen und nicht etwa nach intermediärer Oxidation vom pyridinischen Stickstoff koordiniert und somit aus dem katalytischen Reaktionsgleichgewicht entzogen werden^{38a} wurde als Additiv das Antioxidans Natriumascorbat hinzugefügt. Dadurch ließ sich bereits eine deutliche Ausbeutesteigerung auf 61 % erzielen (Tabelle 12, Eintrag 3). Bei Verwendung von Natriumascorbat als Antioxidans und gleichzeitiger Verringerung der relativ hohen Kupferbeladung von 20.0 mol% auf ein Viertel der Ausgangsmenge zeigten sich zwei überraschende Ergebnisse (Tabelle 12, Eintrag 4). Zum einen ließ sich erst nach der sechsfachen Reaktionszeit der Cyclisierung bei 90 °C das Kupplungsprodukt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass für die Cyclisierung nicht alleine die Nukleophilie des aktivierten Stickstoffs des Sulfonamids unter basischen Bedingungen ausreicht. Es bedarf darüber hinaus noch der Aktivierung der Dreifachbindung mittels einer *Lewis*-Säure (Schema 16), um deren Elektrophilie ebenfalls auf ein Maß zu steigern, das eine schnelle Cyclisierung erlaubt. Zum anderen zeigte sich auch nach der längeren Cyclisierungszeit lediglich eine Gesamtausbeute des gewünschten Produkts von 47 %.

Im Anschluss wurde ebenfalls die verwendete Aminbase variiert. Es zeigte sich jedoch ein negativer Einfluss auf die Gesamtausbeute bei Verwendung von *Hünigs* Base (Tabelle 12, Eintrag 5).

Im Folgenden wurde daraufhin das Lösungsmittel variiert. Zunächst wurde THF anstelle von 1,4-Dioxan verwendet, da THF bereits bei der Optimierung des Kupplungs-Cyclisierungsschritts vergleichbar gute Ergebnisse wie 1,4-Dioxan lieferte (Tabelle 11, Eintrag 5). Es zeigte sich eine deutliche Ausbeutesteigerung auf das beste erzielte Ergebnis von 71 % (Tabelle 12, Eintrag 6). Die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel brachte keine Ausbeutesteigerung mit sich (Tabelle 12, Eintrag 7).

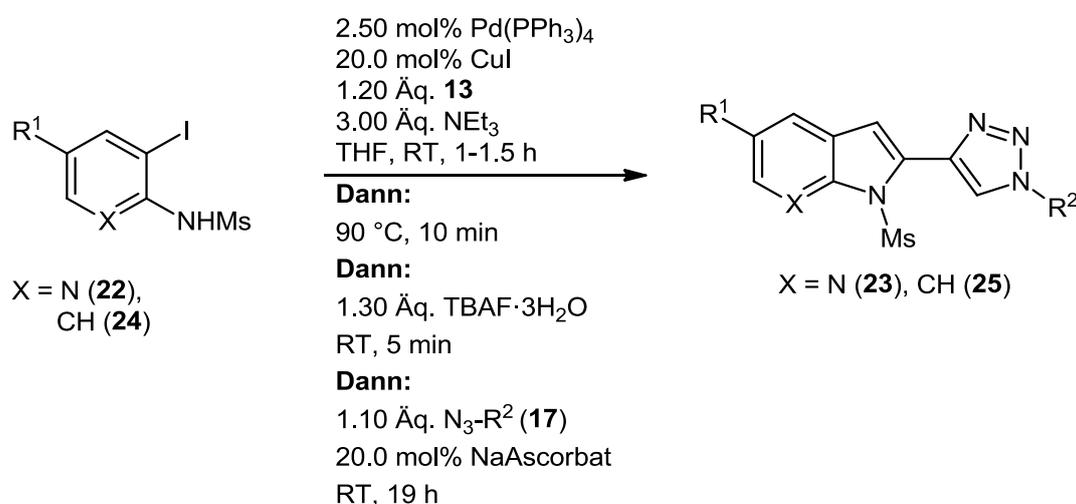
Auch die Steigerung der verwendeten Menge an organischem Azid **17a** erzielte keine weitere Ausbeutesteigerung, weshalb mit 1.10 Äquivalenten **17a** weitergearbeitet wurde (Tabelle 12, Eintrag 8).

Darüber hinaus sollte der Einfluss der Temperatur während der CuAAC auf die Produktausbeute untersucht werden. Es zeigte sich jedoch schon bei einer geringen Steigerung der Reaktionstemperatur für den CuAAC-Schritt auf 50 °C ein Einbruch der

erzielten Ausbeute (Tabelle 12, Eintrag 9). Betrachtet man die für den Desilylierungsschritt zuvor verwendeten Reaktionsbedingungen (Schema 67) vor dem Hintergrund der entwickelten Entschützungsprotokolle zur Spaltung von *N*-heterozyklischen Sulfonamiden,¹⁴³ so fällt auf, dass es gegebenenfalls zu einer Nebenreaktion gekommen sein könnte.

Daher wurden die zuvor identifizierten Reaktionsbedingungen, die die höchste Ausbeute an **23a** bei einer Durchführung der CuAAC bei Raumtemperatur erzielten, verwendet (Tabelle 12, Eintrag 6).

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 70) wurde im Anschluss eine Reihe an Beispielverbindungen dargestellt.

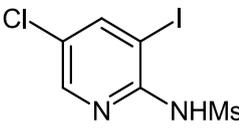
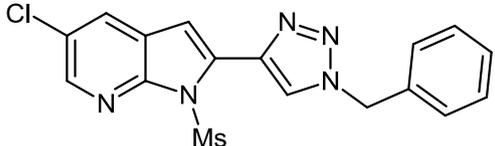
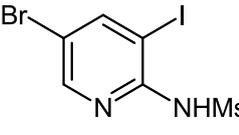
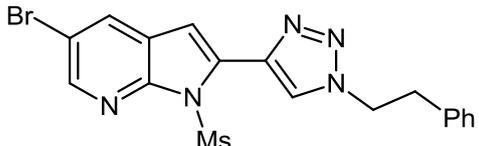
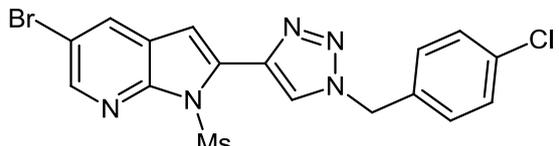
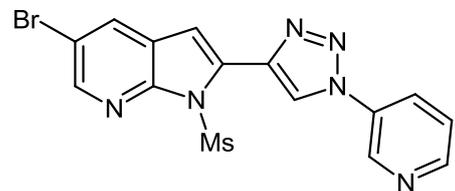
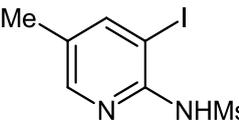
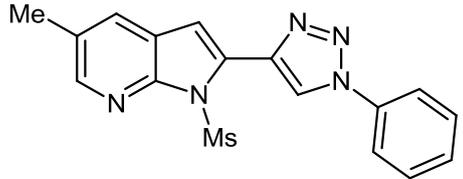
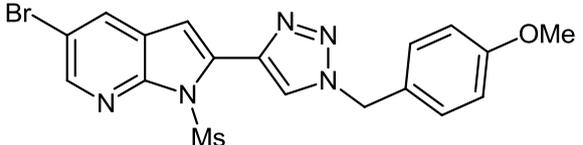
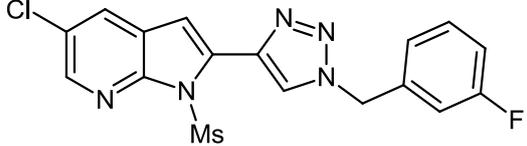


Schema 70. Optimierte Reaktionsbedingungen der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz für die Darstellung der 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole **23** sowie des 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-indols **25**.

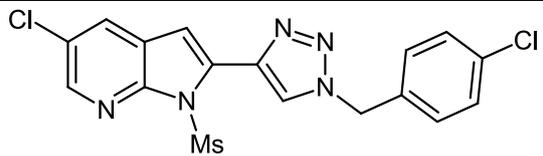
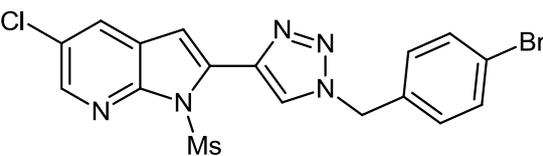
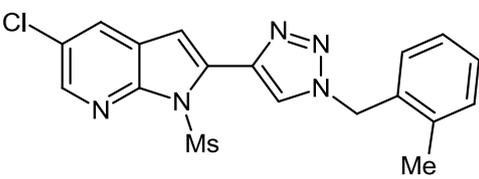
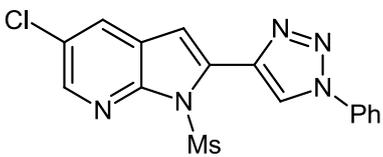
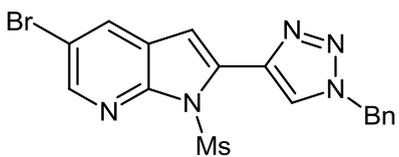
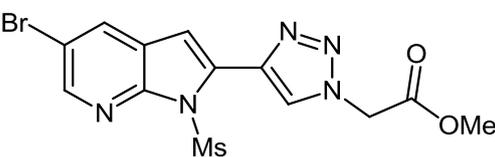
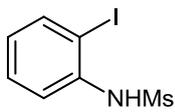
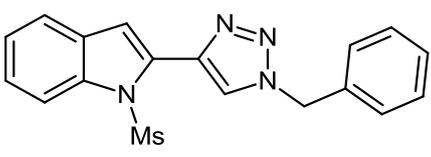
Die hierfür verwendeten organischen Azide **17c**,¹⁴⁴ **17g**,¹⁴⁵ **17h**,¹⁴⁶ **17i**¹⁴⁵ und **17j**¹⁴⁶ wurden zuvor gemäß Literaturprotokollen dargestellt.

Eine Übersicht über die synthetisierten Beispielverbindungen ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13. Mit Hilfe der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz dargestellte 2-(1-substituierte 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole **23** sowie 2-(1-substituiertes 1,2,3-Triazol-4-yl)-indol **25**.

Eintrag	Iodid 22 o. 24	Azid 17	Isolierte Ausbeute 23 o. 25
1	 22a	Benzylazid 17a	 23a (71 %)
2	 22b	Homobenzylazid 17b	 23b (68 %)
3	22b	<i>p</i> -Chlorbenzylazid 17c	 23c (50 %)
4	22b	3-Azidopyridin 17d	 23d (67 %)
5	 22c	Phenylazid 17e	 23e (58 %)
6	22b	<i>p</i> -Methoxybenzylazid 17f	 23f (22 %)
7	22a	<i>m</i> -Fluorbenzylazid 17g	 23g (60 %)

Fortsetzung von Tabelle 13: Mit Hilfe der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz dargestellte 2-(1-substituierte 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole **23** sowie 2-(1-substituiertes 1,2,3-Triazol-4-yl)-indol **25**.

Eintrag	Iodid 22 o. 24	Azid 17	Isolierte Ausbeute 23 o. 25
8	22a	17c	 <p>23h (62 %)</p>
9	22a	<i>p</i> -Brombenzylazid 17h	 <p>23i (59 %)</p>
10	22a	<i>o</i> -Methylbenzylazid 17i	 <p>23j (76 %)</p>
11	22a	17e	 <p>23k (77 %)</p>
12	22b	17a	 <p>23l (72 %)</p>
13	22b	Methyl-2-azidoacetat 17j	 <p>23m (60 %)</p>
14	 <p>24</p>	17a	 <p>25 (45 %)</p>

5. Allgemeiner Teil

Dabei wurden sowohl halogenierte Arylsubstituenten in Form von R² eingeführt (Tabelle 13, Eintrag, 3, 7, 8 u. 9) als auch in Form von R¹ (Tabelle 13, Eintrag 1-4 u. 6-13). Unter diesen Beispielverbindungen sind besonders die interessant, in denen ein Brom-tragender Substituent über die Azidkomponente **17** beziehungsweise über das zuvor verwendete Iodid **22** eingeführt worden ist. Dadurch könnten die dargestellten Produkte als Ausgangssubstanzen in weiteren Kreuzkupplungs-Reaktionen verwendet werden.

Ebenso gelang die Einführung eines Heteroaromaten in Form von 3-Pyridin über R² (Tabelle 13, Eintrag 4) bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Bromsubstituenten in 5-Position der Verbindung. Dies macht erneut die Kupplung des dargestellten, stickstoffreichen Moleküls an weitere Zielverbindungen möglich.

Ebenso ist die Einführung einer Esterfunktionalität bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Bromsubstituenten im Molekül gelungen (Tabelle 13, Eintrag 13). Dadurch ist eine unsymmetrische Substitution des Produkts möglich, indem selektiv sowohl die 5-Position in einer Kreuzkupplungs-Reaktion als auch die Esterfunktionalität adressiert werden können. Letztere beispielsweise in Additionsreaktionen oder nach Überführung in ein entsprechendes Säurechlorid ebenfalls in einer Kreuzkupplungs-Reaktion.

Die Sequenz ist ebenfalls anwendbar auf die Synthese der entsprechenden 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-indole, wie durch die Darstellung von **25** gezeigt wurde (Tabelle 13, Eintrag 14). Dabei wurde jedoch eine Reaktionszeit von 1 h für den Cyclisierungsschritt benötigt. Dies könnte auf die unterschiedliche Nucleophilie des Stickstoffatoms im Säureamid aufgrund der An- oder Abwesenheit des pyridinischen Stickstoffs zurückzuführen sein.

Darüber hinaus wurde unter dem Gesichtspunkt der ökologischen Verträglichkeit der entwickelten Sequenz ebenfalls ein Experiment mit den optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung des grünen Lösungsmittels 2-Methyltetrahydrofuran zur Darstellung der Verbindung **23a** durchgeführt. Dabei konnte das Produkt in 59 % Ausbeute isoliert werden, was die Kompatibilität der Sequenz mit der Verwendung eines grünen Lösungsmittels aufzeigt.

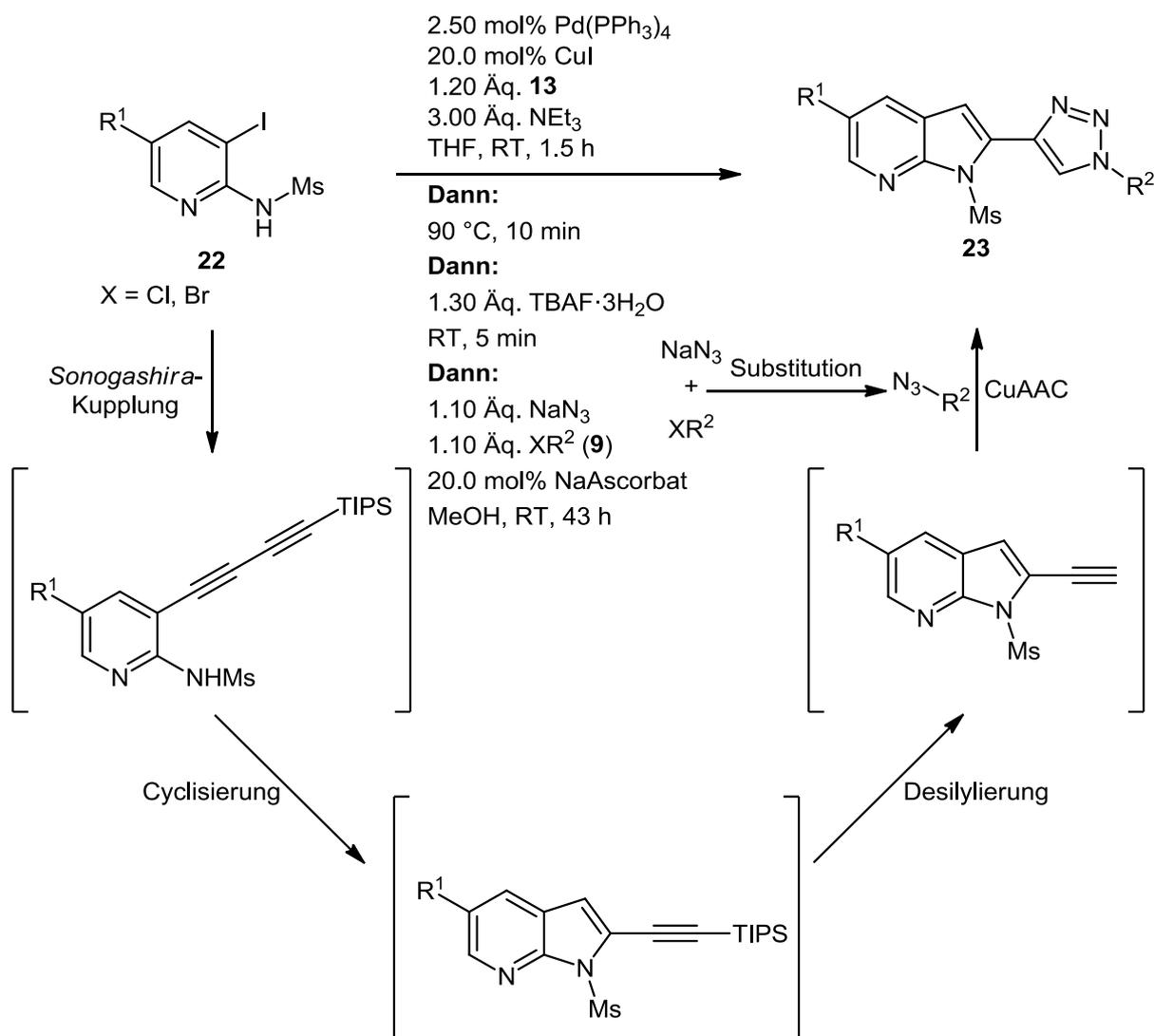
5.4.3 Entwicklung einer Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz zur Synthese der 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindole

In den letzten Jahren ist das Interesse an organischen Aziden, nicht zuletzt auch wegen ihrer Anwendbarkeit in kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloadditionen, gestiegen.¹⁴⁷ Organische Azide stellen aber sowohl teure als auch giftige, instabile Verbindungen dar. Eines ihrer Zerfallsprodukte ist Stickstoffwasserstoffsäure, die zur spontanen, explosionsartigen Zersetzung neigt. Dies ist einer der Gründe, weshalb die Azidchemie in den letzten Jahren

lediglich ein industrielles Produktionsvolumen von etwa 1000 Tonnen/a hervorgebracht hat.¹⁴⁸

Um eine Lagerung verschiedener organischer Azide zu vermeiden, ist eine *in situ* Generierung der verwendeten Azide von Vorteil. Diese lässt sich beispielsweise durch Substitutionsreaktionen mit nukleophilen Azidionen und entsprechenden Elektrophilen in Lösung realisieren.^{43a,149} Müller berichtete dabei von der Verwendung von Cäsiumazid als Quelle des nukleophilen Azidions für die *in situ* Generierung des organischen Azids als Startmaterial für eine CuAAC im Ein-Topf-Verfahren.^{43a} Die Verwendung von Cäsiumazid ist dabei vorteilhaft, weil seine Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln höher ist als beispielsweise die Löslichkeit des entsprechenden Natriumsalzes. Dies bedingt theoretisch eine gute Kompatibilität mit in organischen Lösungsmitteln ablaufenden Multikomponentenreaktionen. Aufgrund der besseren kommerziellen Verfügbarkeit und des geringeren Preises stellt Natriumazid jedoch eine Alternative dar und sollte deshalb in der zu entwickelnden Reaktionssequenz verwendet werden (Schema 71).

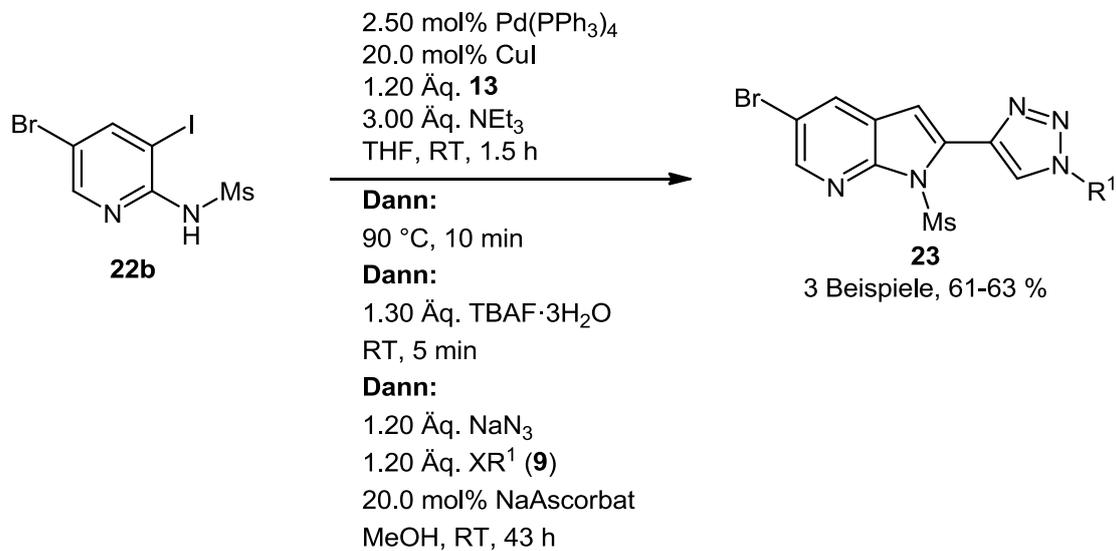
5. Allgemeiner Teil



Schema 71. Entwurf einer Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-CuAAC-Sequenz.

Natriumazid ist im Vergleich zu Cäsiumazid in organischen Lösungsmitteln sehr schlecht löslich.¹⁵⁰ So auch in THF, das als ideales Lösungsmittel für die Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz identifiziert wurde. Dieses Problem sollte durch Verwendung eines Cosolvens gelöst werden. Die Löslichkeit von Natriumazid in Methanol bei 25 °C beträgt etwa 25 mg pro Milliliter.¹⁵⁰ In der geplanten Ansatzgröße von 0.50 mmol würden 1.10 Äq. Natriumazid in Relation zum verwendeten Startmaterial **22** 36 mg entsprechen. Das Löslichkeitsproblem sollte dadurch vermieden werden, dass das entstehende organische Azid **17** eine weitaus höhere Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittelsystem aufweist. Daraus resultiert eine effektive Entziehung des sich in Lösung befindlichen Natriumazids aus dem Gleichgewicht, wodurch neues Natriumazid in Lösung gehen kann. Aufgrund dessen wurde ein Lösungsmittelgemisch aus Methanol und THF im Verhältnis von 1:1 verwendet. Die Reaktionszeit nach Zugabe von Natriumazid sowie der verwendeten Elektrophile **9** wurde auf 43 h angepasst.

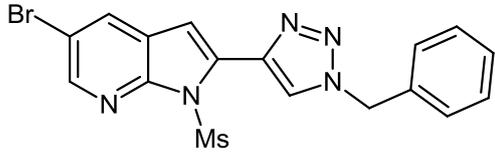
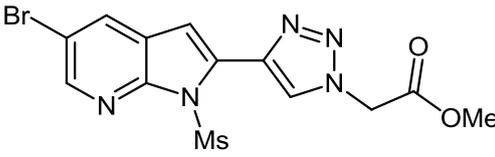
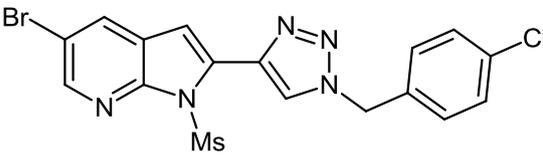
Mit den so entwickelten Reaktionsbedingungen (Schema 72) wurden erfolgreich drei Beispiolverbindungen **23** dargestellt (Tabelle 14).



Schema 72. Reaktionsbedingungen für die Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-CuAAC-Sequenz.

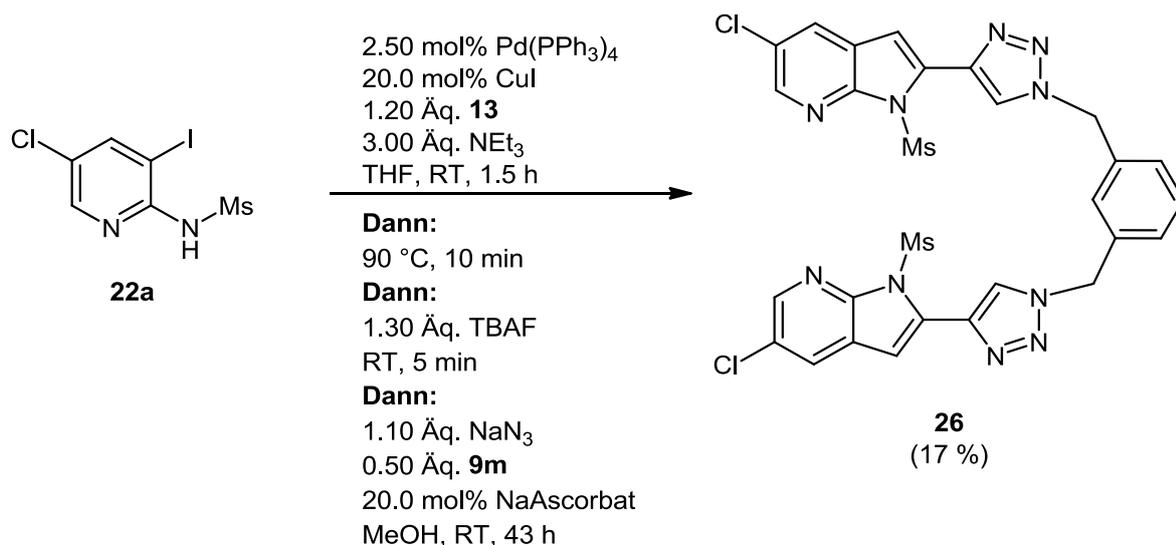
5. Allgemeiner Teil

Tabelle 14. Mit Hilfe der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-CuAAC-Sequenz dargestellte 2-(1-substituierte 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole **23**.

Eintrag	Iodid 22	Elektrophil 9	Isolierte Ausbeute 23
1	22b	Benzylbromid 9a	 23l (61 %)
2	22b	Bromessigsäure- methylester 9k	 23m (63 %)
3	22b	<i>p</i> -Chlor- benzylchlorid 9l	 23c (61 %)

Bei Betrachtung der erzielten Ausbeuten wurde auf eine Optimierung der Reaktionsbedingungen verzichtet, da die Ausbeuten denen der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC Sequenz entsprechen und in einem Fall sogar leicht darüber liegen. Zur Veranschaulichung der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-CuAAC-Sequenz wurde mit der Sequenz eine Diade, in Anlehnung an die Struktur der bipodalen Anionendetektoren nach *Ghosh (vide supra)*, dargestellt (Schema 73). Bei der Synthese handelt es sich um eine ψ -Sieben-Komponenten Reaktion die verdeutlicht, welche Molekülklassen durch die entwickelte Sequenz zugänglich sind.

Die geringe Ausbeute ist hier wahrscheinlich auf Optimierungsbedarf bei der Reinigung aufgrund der schlechten Löslichkeit des Produkts **26** zurückzuführen. Dabei entspricht die erreichte Gesamtausbeute immer noch einer Ausbeute von über 60 % pro Stufe bei Annahme der gleichen Effektivität der Bindungsbildung in Kupplung, Cyclisierung, Substitution und CuAAC.



Schema 73. Veranschaulichung der entwickelten Reaktionsbedingungen in einer ψ -Sieben-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierung-Substitutions-CuAAC-Sequenz zur Darstellung von **26**.

5.4.4 Spektroskopische Charakterisierung der 1,2,3-Triazolyl substituierten 7-Azaindole

Die dargestellten 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole **23** sowie das 2-(1-substituierte 1,2,3-Triazol-4-yl)-indol **25** wurden mittels ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektroskopie untersucht. Eine Einteilung der Kohlenstoffkerne in primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre wurde dabei mit Hilfe des 135-DEPT Experiments durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Verbindungen mittels IR-Spektroskopie als auch massenspektrometrischer Vermessung charakterisiert. Die Summenformeln der Verbindungen wurden durch elementaranalytische Charakterisierung oder in einem Fall durch hochaufgelöste Massenspektrometrie ermittelt. Im Folgenden werden sowohl das ¹H- wie auch das ¹³C-Spektrum des 2-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-chlor-1-(methylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridins (**23a**) beispielhaft für die Substanzklasse **23** dargestellt und erläutert. Dafür wird auf den in Abbildung 18 gezeigten Lokantensatz Bezug genommen.

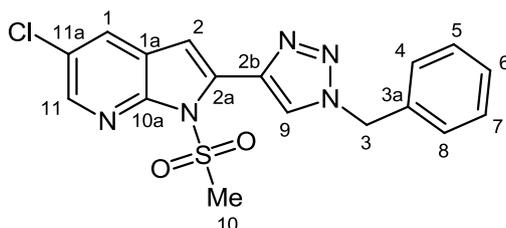


Abbildung 18. Lokantensatz des 2-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-chlor-1-(methylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridins (**23a**).

5. Allgemeiner Teil

Abbildung 19 zeigt einen Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **23a**.

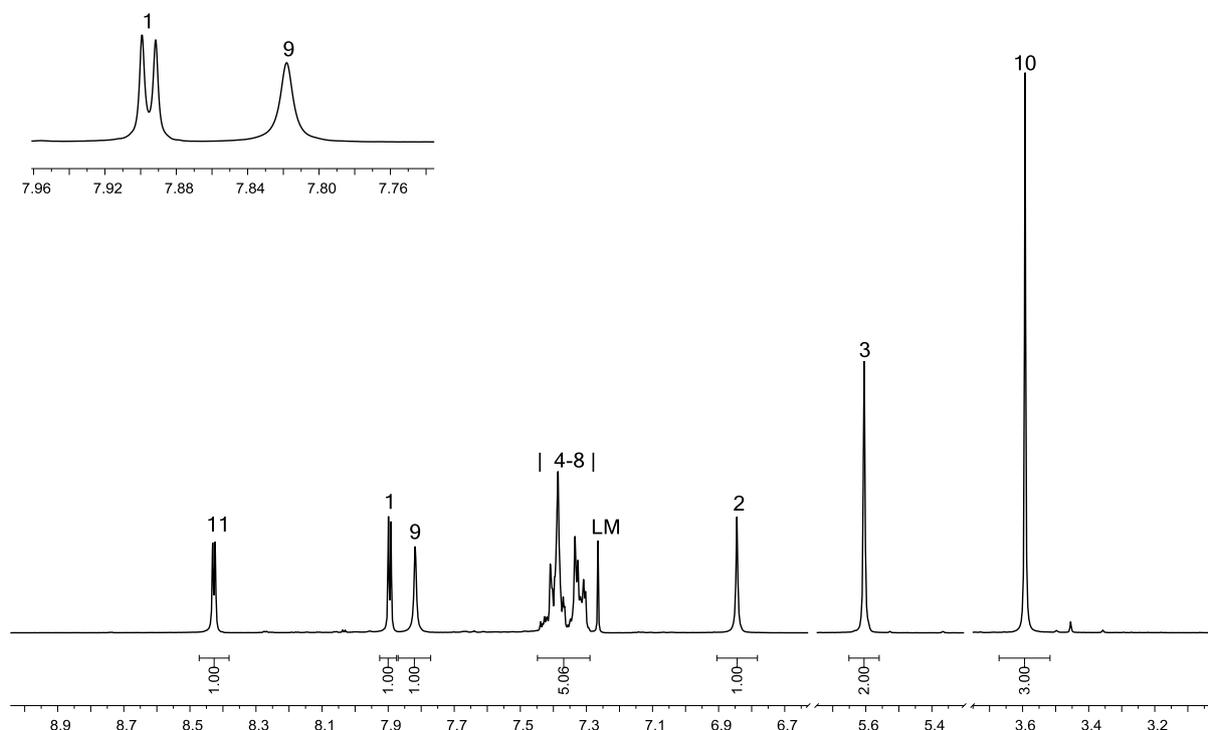


Abbildung 19. Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **23a** (300 MHz, CDCl_3 , RT).

Die einzelnen Resonanzen lassen sich dabei sowohl aufgrund ihrer chemischen Verschiebung als auch aufgrund ihrer Multiplizitäten den jeweiligen Wasserstoffkernen zuordnen.

Die Resonanz im Hochfeld bei δ 3.59 entspricht einem Singulett, das den drei Wasserstoffkernen H^{10} der Methylgruppe der Schutzgruppe entspricht. In Relation zu den anderen Resonanzen ergibt sich ein passendes Integral für die Signalintensität von drei.

Für benzyliche Methylenprotonen charakteristisch zeigt sich ein etwas weiter tieffeldverschobenes Signal bei δ 5.61, das ebenfalls ein Singulett darstellt. Das Integral entspricht dabei zwei. Dieses Signal kann H^3 zugeordnet werden.

Das sich am weitesten im Hochfeld des aromatischen Bereichs befindende Signal bei δ 6.84, das hier einem Singulett entspricht, ist charakteristisch für 7-Azaindole und entspricht H^2 .

Die Resonanzen von δ 7.30-7.44 stellen Multipletts dar. Die chemische Verschiebung sowie das Integral von fünf sind hierbei charakteristisch für die Wasserstoffkerne des Phenylrings der Benzylgruppe. Die Resonanzen entsprechen den Wasserstoffkernen H^4 - H^8 .

Die Resonanz bei δ 7.82, die einem Singulett entspricht, lässt sich dem Wasserstoffkern H^9 des Triazolrings zuordnen. Dabei ist die chemische Verschiebung ähnlich der des Signals

bei δ 7.90 und beide Signale weisen ein Integral von eins auf. Letztgenannte Resonanz spaltet jedoch in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 2.3$ Hz auf (Abbildung 19, Detail). Die Tatsache, dass die Resonanz bei δ 8.43 ebenfalls in ein Dublett der gleichen Kopplungskonstante aufspaltet und charakteristisch für H^{11} ist macht eine Zuordnung möglich. Die Kopplungskonstante von $J = 2.3$ Hz resultiert aus der 4J -Kopplung zwischen H^{11} und H^1 . Somit entspricht die Resonanz bei δ 7.90 dem Wasserstoffkern H^1 .

Abbildung 20 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **23a**.

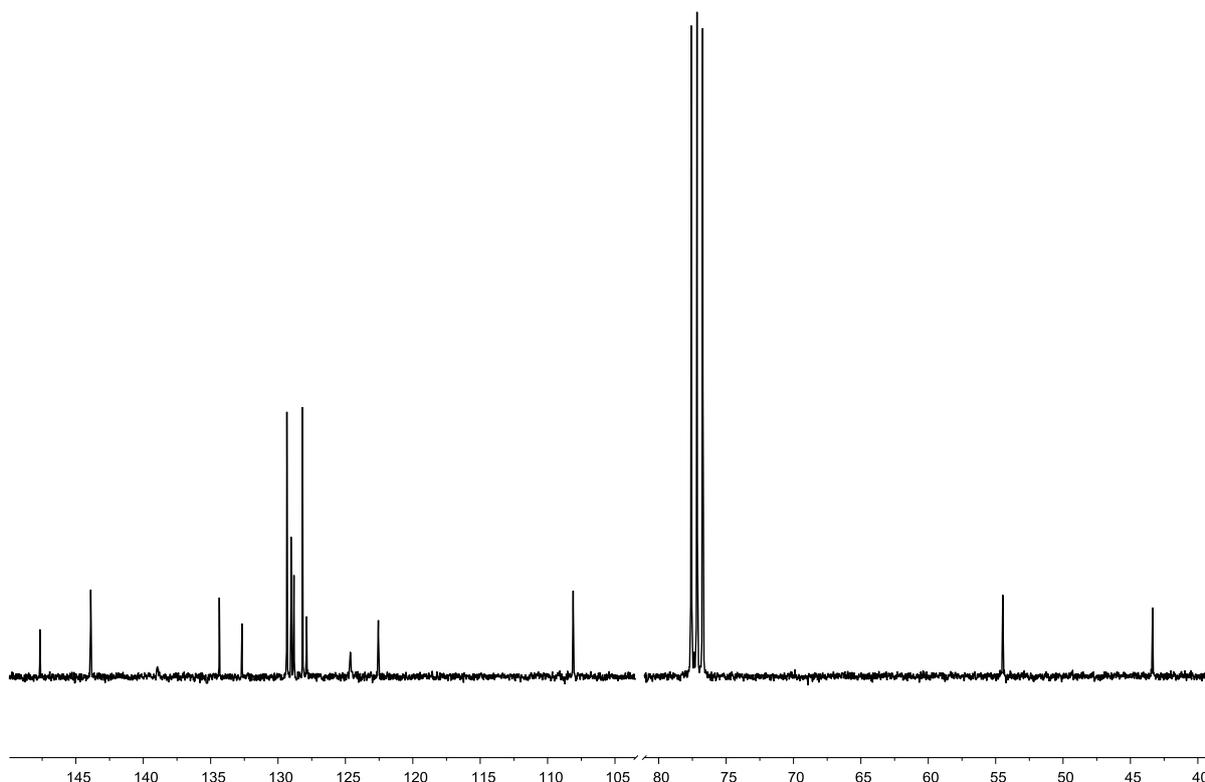


Abbildung 20. Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **23a** (75 MHz, CDCl_3 , RT).

Die Resonanz bei δ 43.4 entspricht dabei, gemäß 135-DEPT Spektrum, einem primären Kohlenstoffkern. Diese Tatsache sowie die chemische Verschiebung ermöglichen eine Zuordnung zu C^{10} .

Das am zweitweitesten hochfeldverschobene Signal bei δ 54.2 entspricht einem sekundären Kohlenstoffkern. Damit ist eine Zuordnung zu C^3 möglich.

Die Resonanz bei δ 108.1, die einem tertiären Kohlenstoffkern entspricht, ist für 7-Azaindole charakteristisch für den Kohlenstoffkern C^2 .

Ebenso ist die stark tieffeldverschobene Resonanz bei δ 147.7, die einem quartären Kohlenstoffkern entspricht, charakteristisch für C^{10a} , da der Kohlenstoffkern durch die direkte

5. Allgemeiner Teil

Nachbarschaft zum pyridinischen Stickstoffatom *N7* und zum pyrrolischen Stickstoffatom *N1* stark entschirmt wird.

Daher lässt sich auch die Resonanz bei δ 143.9, die durch einen tertiären Kohlenstoffkern verursacht wird, dem Kohlenstoffkern C¹¹ des pyridinischen Rings zuordnen. Dieser wird durch die direkte Nachbarschaft zu *N7* ebenfalls entschirmt.

Die weiteren Resonanzen im aromatischen Bereich des Spektrums lassen sich nicht eindeutig zuordnen. Es können zwar Vermutungen angestellt werden, aber durch die mögliche Entschirmung der Kohlenstoffkerne im Triazolring sowie in dessen Nähe, als auch durch die Entschirmung des Kohlenstoffkerns C^{11a} durch die Kohlenstoff-Chlor Bindung, ist die Zuordnung ohne weitere Experimente nicht eindeutig.

5.4.5 Fazit zur Synthese der 1,2,3-Triazolyl substituierten (Aza)indole

In Summe ist es gelungen, eine neue Drei-Komponenten Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz für die Darstellung von 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindolen **23** zu entwickeln.

Dafür wurden als Startmaterialien für die *Sonogashira*-Kupplung Pyridyliodide verwendet, um eine Kupplung aufgrund ihrer höheren Reaktivität im Vergleich zu den entsprechenden Bromiden zu ermöglichen. Für die Vermittlung einer Cyclisierung ohne Zusatz weiterer Agenzien wurde eine Aktivierung der Aminofunktion der 5-substituierten 2-Amino-3-iodpyridine durch Überführung in ein Sulfonamid durchgeführt. Die Cyclisierung der intermediären 3-Alkinyipyridin-2-sulfonamide verläuft unter den verwendeten Bedingungen innerhalb von 10 min bei 90 °C. Dabei spielt der in der *Sonogashira*-Kupplung verwendete Kupfer-Cokatalysator eine aktivierende Rolle in Form einer *Lewis*-Säure. Darüber hinaus wird der Kupfer-Cokatalysator der *Sonogashira*-Kupplung ebenfalls für die anschließende CuAAC wiederverwendet.

Die Darstellung eines 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-indols **25** mit der etablierten Sequenz zeigte sich ebenso möglich.

Im Zuge der Weiterentwicklung der Sequenz wurde eine Vier-Komponenten-Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-Substitutions-Sequenz entwickelt, die die verwendeten organischen Azide *in situ* erzeugt. Die Ausbeuten entsprechen dabei denen der Drei-Komponenten Sequenz.

Abschließend wurde zur Veranschaulichung der Sequenz in einer ψ -Sieben-Komponenten-Reaktion eine symmetrische Diade dargestellt.

Im Vergleich zu der einen literaturbekannten Synthese der Substanzklasse der 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindole stellt die entwickelte Sequenz präparativ eine

deutliche Verbesserung dar. Dies ermöglicht in Zukunft eine einfachere Synthese der dargestellten Substanzklasse und somit deren einfachere Erforschung.

6. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnten erfolgreich neue Sequenzen für die Darstellung von *N*-Heterocyclen im Ein-Topf-Verfahren entwickelt werden. Dabei wurden sowohl 2,5-disubstituierte 7-Azaindole, 2-substituierte 4-Azaindole sowie 2-substituierte Indole und 1,2,5-trisubstituierte 7-Azaindole dargestellt.

Basierend auf dem Konzept, dass eine *in situ* generierte Reaktivität bei der Konzeption von Multikomponentenreaktionen für einen anschließenden Reaktionsschritt genutzt wird, konnte eine methodische Erweiterung der entwickelten Sequenzen unter gezielter Feinabstimmung der Reaktionsbedingungen erreicht werden. Dadurch war es möglich, Substituenten in 2-Position der dargestellten 7-Azaindole nicht nur durch Verwendung von substituierten terminalen Alkinen als Startmaterialien einzubringen. Durch gezielte Funktionalisierung der 2-Position mit einer geschützten, terminalen Alkinfunktionalität war es möglich die Sequenz um einen weiteren Reaktionsschritt im Ein-Topf-Verfahren zu erweitern. Dadurch konnte die erreichbare Diversität weiter gesteigert werden, indem Substituenten durch eine CuAAC in 2-Position eingebracht werden konnten.

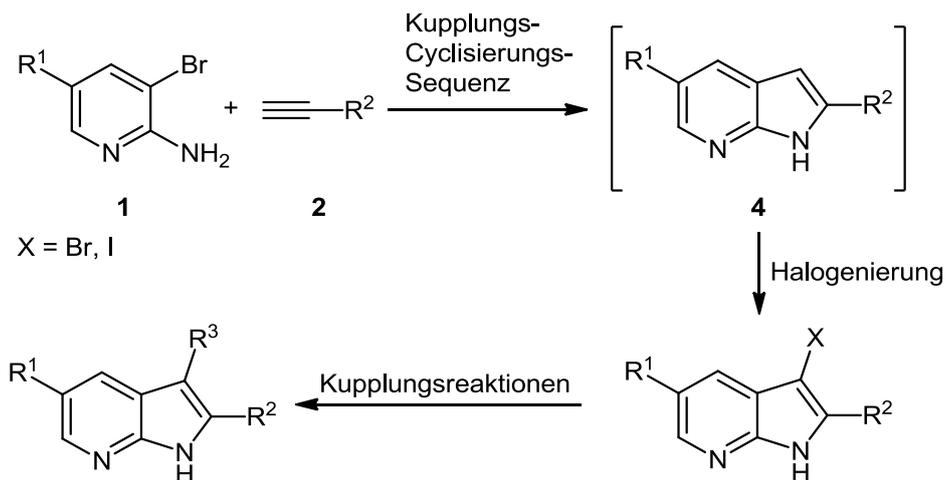
Schließlich wurde diese Sequenz um noch einen weiteren Reaktionsschritt erweitert, indem die zuvor verwendeten, organischen Azide in einer Substitutionsreaktion *in situ* erzeugt wurden und somit die Handhabung der organischen Azide überflüssig gemacht wurde.

6.1 Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz

Die entwickelte kupferfreie Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz konnte auf die Darstellung sowohl von 4-Azaindolen, 7-Azaindolen als auch den isosteren Indolen angewandt werden und erlaubt die schnelle Darstellung 2,5-disubstituierter Produkte. Die Sequenz ist besonders dadurch präparativ wertvoll, dass die verwendeten Halogenidstartmaterialien sowie eine Vielzahl an terminalen Alkinen kommerziell verfügbar sind. Dadurch kann eine hohe Diversität durch einfache Kombination bereits substituierter Startmaterialien erzielt werden. Darüber hinaus müssen die für die Cyclisierung notwendigen Aminofunktionen der Bromaminopyridine zu keinem Zeitpunkt geschützt vorliegen, wodurch eine Schützung der Startmaterialien und ebenfalls eine spätere Entschützung der Produkte entfallen.

Eine Erweiterung der Sequenz um eine 3-Substitution wäre wünschenswert um eine noch größere Diversität erreichbar zu machen und so mit Hilfe der entwickelten Methodik schnell größere Substanzbibliotheken für etwaige biologische Testungen zur Verfügung zu stellen.

Mit Hilfe einer Halogenierungsreaktion für eine gezielte Einbringung eines Iod- oder Bromsubstituenten in 3-Position, die ebenfalls im Ein-Topf-Verfahren möglich ist, könnten die Startmaterialien für anschließende Kupplungsreaktionen dargestellt werden (Schema 74).¹⁵¹



Schema 74. Erweiterung der Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz um eine Halogenierung für die Bereitstellung von neuen Startmaterialien.

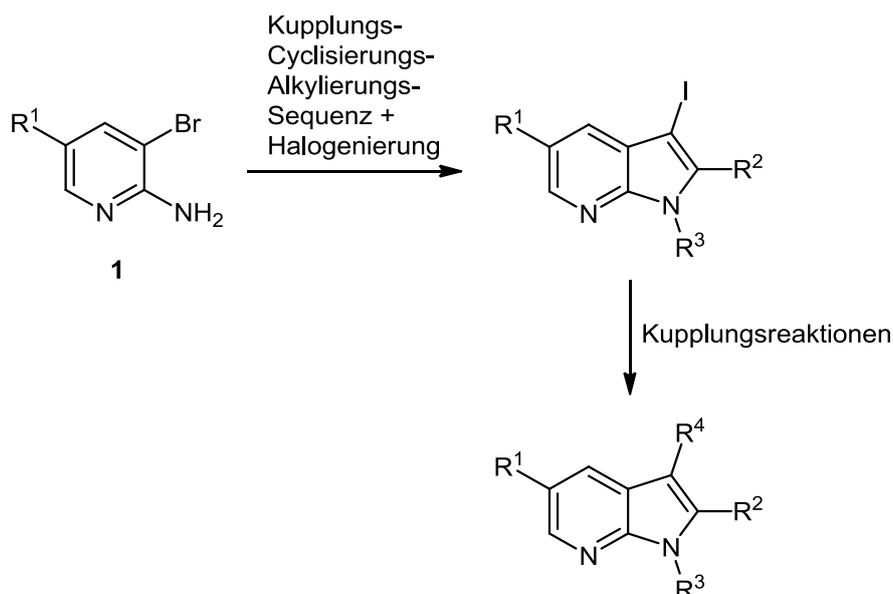
Dies würde nicht nur die Vergrößerung des kombinatorisch erreichbaren Strukturraums bedeuten, sondern auch eine Möglichkeit eröffnen, das (Aza)indolgerüst gezielt an bereits vorhandene Gerüststrukturen anzubringen und deren chemische Eigenschaften um die des (Aza)indolgerüsts zu erweitern (*vide infra*).

6.2 Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz

Die entwickelte kupferfreie Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz stellt die methodische Weiterentwicklung der kupferfreien Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz dar. Sie erlaubt die schnelle Darstellung von 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindolen. Dadurch ist der erreichbare Strukturraum und somit die erreichbare Diversität der Zielverbindungen deutlich vergrößert worden.

Aufgrund der Erkenntnis, dass eine anschließende Halogenierung im Ein-Topf-Verfahren in Ausbeuten vergleichbar der schrittweisen Durchführung möglich ist, ergibt sich eine direkte Möglichkeit zur weiteren Substitution der dargestellten Strukturen (Schema 75). Dadurch könnten vierfach substituierte 7-Azaindole ausgehend von einfachen, kommerziell verfügbaren Startmaterialien zugänglich gemacht werden. Dies würde die erzielbare Diversität der Zielverbindungen noch deutlich erhöhen.

6. Schlussfolgerung und Ausblick



Schema 75. Darstellung von Ausgangsverbindungen mit Hilfe der Kupplungs-Cyclisierungs-Alkylierungs-Sequenz für nachfolgende Kupplungsreaktionen aufgrund der Möglichkeit einer *in situ* Halogenierung in 3-Position.

Des Weiteren könnte somit das Strukturmotiv der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole gezielt in bereits vorhandene Zielstrukturen eingebracht werden.

6.3 Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC Sequenz

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen aus der Entwicklung der Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz konnte durch eine gezielte Feinabstimmung sowohl der Halogenidreaktivität, des Katalysatorsystems, der Reaktivität der freien Aminofunktion sowie durch Variation des terminalen Alkins eine neue Multikomponentenreaktion entwickelt werden.

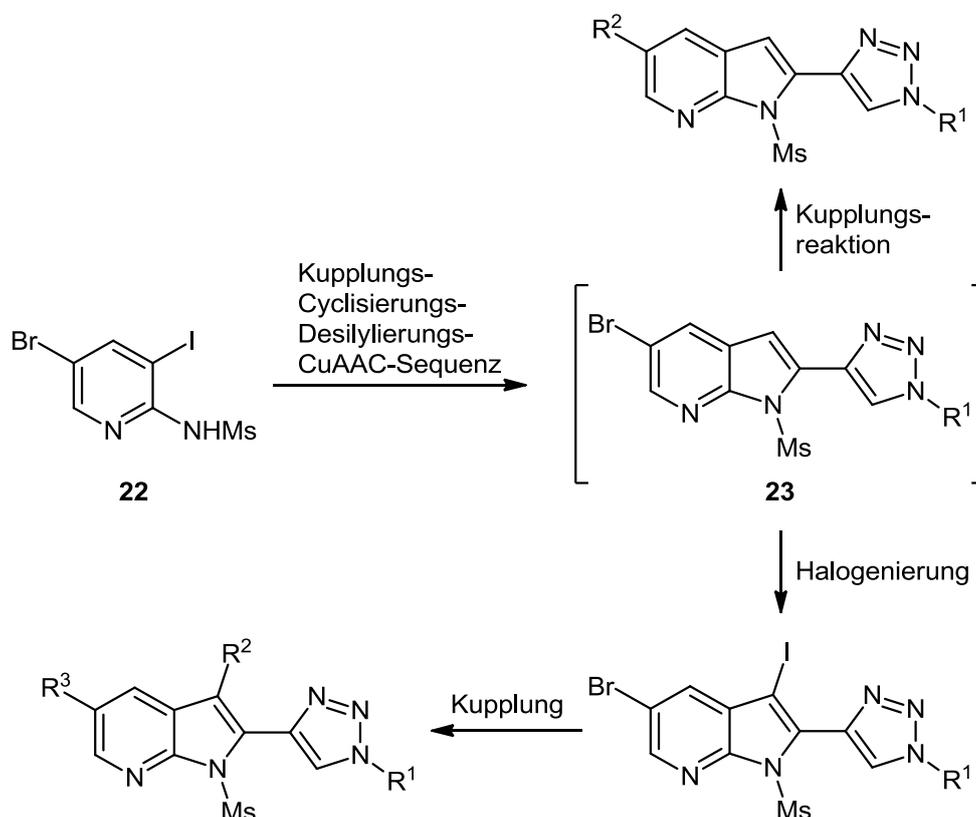
Dabei spielte die Kombination der Erhöhung der Reaktivität der eingesetzten Pyridine durch Verwendung von Iodiden in der *Sonogashira*-Kupplung und der Wahl einer Schutzgruppe, die die Nukleophilie des Aminostickstoff in ausreichendem Maße für eine Cyclisierung erhöht, eine besondere Rolle. Darüber hinaus war die Einführung einer zweiten, maskierten terminalen Alkinfunktionalität durch Verwendung des einseitig geschützten Bausteins TIPSAA der Schlüssel. Die Sequenz lässt sich entweder in einer Drei- oder Vier-Komponentenreaktion, mittels *in situ* Erzeugung der organischen Azide, durchführen.

Damit ist eine effektive Synthese für die Darstellung von 2-(1-substituierten 1,2,3-Triazol-4-yl)-7-azaindolen entwickelt worden, einer nahezu unerforschten Substanzklasse. Interesse an dieser Substanzklasse besteht dennoch bereits, weil ausgewählte Mitglieder zum einen

Anionen selektiv detektieren können¹³² und zum anderen auch von ihrer Rolle als Kinaseinhibitoren berichtet wurde.^{121j}

Vor dem Hintergrund der Generierung von Diversität ist diese noch weiter vergrößert worden, da durch die methodische Erweiterung nun neben substituierten terminalen Alkinen auch organische Azide sowie substituierte Elektrophile zur Einführung von Substituenten in 2-Position genutzt werden können.

Eine Erweiterung der entwickelten Sequenz könnte in einer gezielten Substitution in 5-Position bestehen. Aufgrund der relativ milden Reaktionsbedingungen in der entwickelten Sequenz ist der Palladiumkatalysator nach der Cyclisierungsreaktion noch aktiv, weshalb eine erneute Nutzung möglich erscheint. Dies würde zu einer sequenziellen Katalyse führen, bei der der verwendete Palladiumkatalysator ebenso wie der verwendete Kupferkatalysator jeweils zwei unterschiedliche Reaktionen im selben Topf katalysieren (Schema 76).



Schema 76. Erweiterung der Kupplungs-Cyclisierungs-Desilylierungs-CuAAC-Sequenz.

Des Weiteren würde das oben angesprochene Prinzip der Halogenierung in 3-Position ebenfalls den Zugang zu weiterer Substitution in Kupplungsreaktionen ermöglichen. Durch Wahl eines Bromsubstituenten in 5-Position sowie Einführung eines Iodsubstituenten in 3-Position wäre eine unymmetrische Substitution durch gezielte Adressierung der einzelnen Positionen möglich. Dadurch könnte der erreichbare Strukturraum vergrößert und somit die mögliche Diversität beachtlich gesteigert werden.

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Durch diese Kupplungsreaktionen oder durch eine gezielte Auswahl des Azids für eine Verbrückung von zwei oder auch drei Azaindolen in der Darstellung von bi-^{132a} oder tripodalen^{132b} Ionendetektoren könnte ebenfalls eine gezielte Anknüpfung der dargestellten Substanzen an Trägermaterialien oder sonstige, interessante Verbindungen stattfinden, um sie selektiv mit Ionendetektoren zu versehen (Abbildung 21).

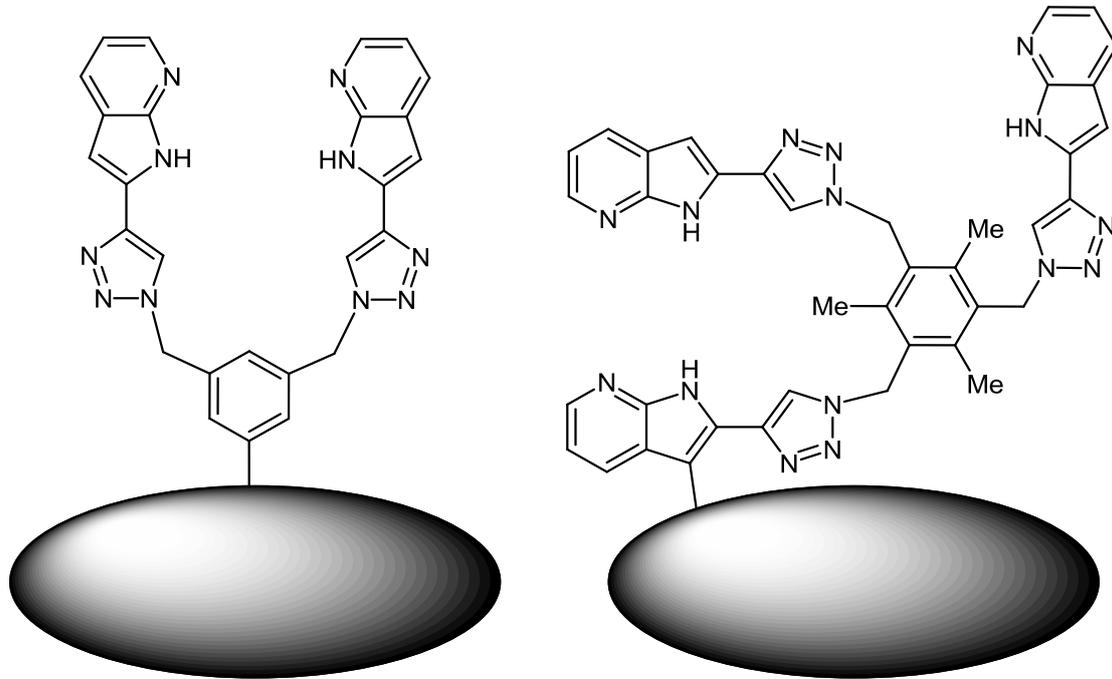


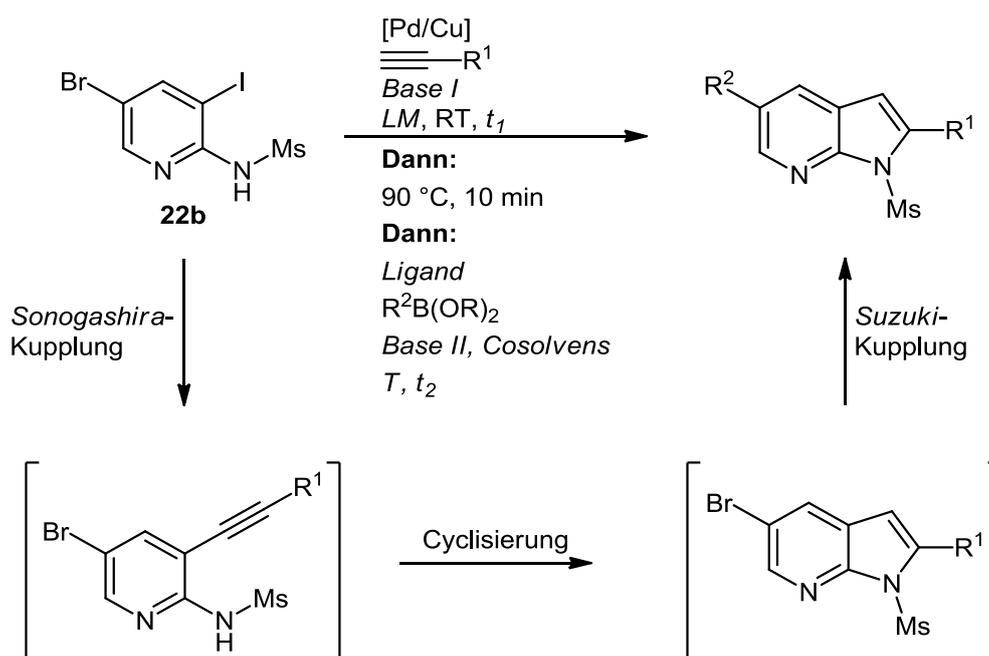
Abbildung 21. Möglichkeiten einer gezielten Dekoration von Materialien oder Verbindungen (schwarze, ovale Form) mit bi- oder tripodalen Anionendetektoren auf 7-Azaindolbasis.

7. Anhang

7.1 Versuche zur Entwicklung einer *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz

Vor dem Hintergrund der Bedeutung von 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen (*vide supra*) sollte eine neue Substitutionsmöglichkeit der 5-Position nach vorheriger Substitution in 2-Position im Ein-Topf-Verfahren entwickelt werden. Prominentestes Beispiel für ein 7-Azaindol, das eine durch *Suzuki*-Kupplung darstellbare Substitution in 5-Position trägt, ist Vemurafenib, der Wirkstoff des Krebsmedikaments Zelboraf[®] der Firma F. Hoffmann-La Roche AG (Abbildung 3).^{46b}

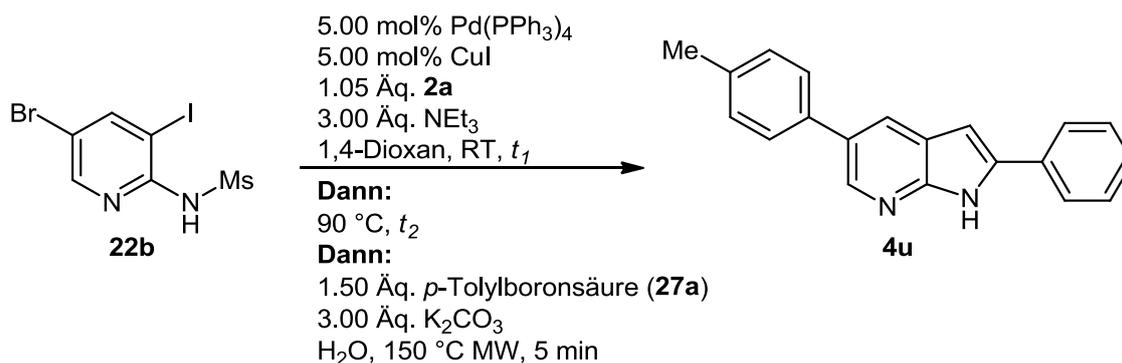
Die bereits durch die Kupplungs-Cyclisierungs-Sequenz eingebrachten Halogenide in 5-Position sollten nun, entsprechend ihrer Reaktivität, in einer sich an die Cyclisierung anschließenden *Suzuki*-Kupplung umgesetzt werden. Dadurch würde in einer sequentiellen Katalyse unter Verwendung des zuvor genutzten Palladiumkatalysators eine maßgebliche Diversitätssteigerung erreicht werden (Schema 77).



Schema 77. Ablauf einer *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

Daraufhin wurde mit den gewonnenen Erkenntnissen über die Reaktionsbedingungen für die *Sonogashira*-Kupplung sowie die Cyclisierung von aminoaktivierten, halogenierten Pyridinen **22** eine Optimierungsstudie gestartet (Schema 78).

7. Anhang



Schema 78. Initiale Reaktionsbedingungen für die Optimierung einer *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz.

Für die anschließende *Suzuki*-Kupplung stellten den Startpunkt die Reaktionsbedingungen zweier kürzlich veröffentlichter Patentschriften dar.¹⁵² Diese verwenden zum Energieeintrag dielektrisches Heizen und reduzieren so die Reaktionszeiten des Kupplungsschritts auf wenige Minuten. Als terminales Alkin wurde **2a** aufgrund seiner Elektroneutralität gewählt. Es wurde dabei nur mit einem minimalen Überschuss von 0.05 Äq. eingesetzt, um eine Nebenproduktbildung in einer anschließenden, zweiten *Sonogashira*-Kupplung in 5-Position bei erhöhten Temperaturen zu vermeiden. Darüber hinaus wurde als Boronsäure *p*-Tolylboronsäure (**27a**) gewählt, da diese zum einen weder sterische Hinderung noch gravierende elektronische Effekte aufweist. Zum anderen dient sie durch die Anwesenheit der Methylgruppe als Sonde, die es erlaubt, den Erfolg der Reaktion bereits im ¹H-NMR-Spektrum direkt zu determinieren. Es zeigte sich schon nach ersten Versuchen, dass die Schutzgruppe des pyrrolischen Stickstoffs interessanterweise regelmäßig abgespalten wurde, weshalb das isolierte Produkt nunmehr der Verbindungsklasse **4** zugeordnet wurde. Im Folgenden wurden eine Reihe von Experimenten zur Optimierung der Darstellung von **4u** unternommen (Tabelle 15). Dabei zeigte sich, dass bei Einsatz gleich welcher Reaktionsbedingungen die Ausbeute nicht maßgeblich über 50 % gesteigert werden konnte und die besten Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 55 % nach sich zogen. Darüber hinaus wurden, der Praktikabilität halber und aufgrund der Beobachtung, dass das Bromid in 5-Position bei Temperaturen unter 100 °C keine Kupplungsreaktion eingeht, die *Sonogashira*-Kupplung sowie die anschließende Cyclisierung innerhalb von 45 min bei 90 °C durchgeführt.

Tabelle 15. Optimierungsstudie zur *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz zur Darstellung von **4u**. L = Ligand.

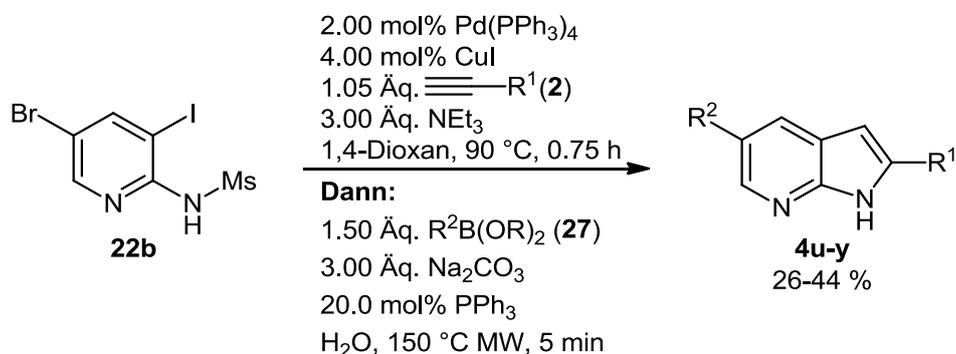
Eintrag	LM	[Pd] [mol%]	CuI [mol%]	Cosol- vens [%]	Base II [Äq.]	L [mol%]	T (MW) [°C]	t ₂ [min]	Ausbeute 4u [%]
1	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [5.00]	CuI [5.00]	H ₂ O [25.0]	K ₂ CO ₃ [10.0]	-	150	5	47
2	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Cs ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	100	90	-
3	THF	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Cs ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [67.0]	150	5	53
4	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Cs ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	-
5	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	MeOH [25.0]	Cs ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	45
6	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	55
7	THF	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	44
8	THF	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	MeOH [25.0]	Cs ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	48
9	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	CsF [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	10	39
10	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [3.00]	CuI [6.00]	H ₂ O [25.0]	Na ₂ CO ₃ [4.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	46
11	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	K ₃ PO ₄ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	15	<1
12	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	NaOt-Bu [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	10	55
13	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [50.0]	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	5	53
14	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	MeOH [50.0]	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	15	39
15	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	-	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	150	15	-
16*	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	130	10	50
17**	1,4- Dioxan	Pd(PPh ₃) ₄ [2.00]	CuI [4.00]	H ₂ O [25.0]	Na ₂ CO ₃ [3.00]	PPh ₃ [20.0]	140	5	38

*Kupplung und Cyclisierung bei 90 °C in 45 min

**Kupplung und Cyclisierung bei 60 °C in 135 min

Um zu testen, ob das gewählte Optimierungssystem geeignet ist oder die Ausbeuten möglicherweise mit den gewählten Startmaterialien zusammenhängen, wurden vier weitere Verbindungen (Tabelle 16) mit den bisher besten Reaktionsbedingungen (Schema 79) unter

Vergrößerung der Ansatzgröße dargestellt. Die Ausbeuten bei Variation der terminalen Alkine sowie der verwendeten Boronsäuren beziehungsweise Boronate blieben jedoch hinter den Ausgangsbedingungen bei Verwendung von **2a** und **27a** zurück.

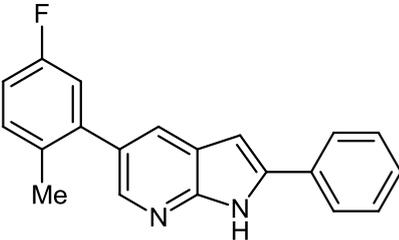
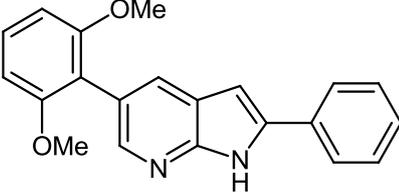


Schema 79. Optimierte Reaktionsbedingungen für die *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz mit *in situ* Entschützung.

Tabelle 16. Mit Hilfe der *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz dargestellte Verbindungen **4u-y**.

Eintrag	Alkin 2	Boronsäure/Boronat 27	Isolierte Ausbeute 4
1	2a	<i>p</i> -Tolylboronsäure 27a	 4u (44 %)
2	2c	Phenylboronsäure 27b	 4v (30 %)
3	2a	4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonnitril 27c	 4w (36 %)

Fortsetzung von Tabelle 16: Mit Hilfe der *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz dargestellte Verbindungen **4u-y**.

Eintrag	Alkin 2	Boronsäure/Boronat 27	Isolierte Ausbeute 4
4	2a	4-Fluor-2-methylphenylboronsäure 27d	 4x (26 %)
5	2a	2,5-Dimethoxyphenylboronsäure 27e	 4y (28 %)

Die erhaltenen Ergebnisse zur Durchführung der *Sonogashira*-Kupplungs-Cyclisierungs-*Suzuki*-Kupplungs-Sequenz stellen somit die Möglichkeit dar, einen Zugang zu 2,5-disubstituierten 7-Azaindolen zu gewinnen, der eine hohe Diversität generieren kann, weil Substituenten durch die Wahl der terminalen Alkine sowie der Boronsäuren oder Boronate eingebracht werden können.

8. Experimenteller Teil

8.1 Angaben zur Analytik

Die durchgeführten Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, in ausgeheizten *Schlenk*-Rohren unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre sowie unter Verwendung der Septum- und Spritzen-Technik durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften destilliert oder kamen nach Trocknung mit der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma MBraun GmbH (Garching) zum Einsatz.

Die säulenchromatographischen Trennungen wurden auf einem SP1-Gerät der Firma Biotage AB (Uppsala, Schweden) durchgeführt. Die Rohprodukte wurden dafür an grobes Kieselgel (Celite[®]-545, Korngröße: 0.02-0.1 mm) adsorbiert. Für die säulenchromatographischen Trennungen wurde feines Kieselgel (Kieselgel 60 M, mesh 230-400, Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG (Düren) verwendet. Als Kartuschen für die Trennung wurden SNAP 50 g und SNAP 100 g Kartuschen der Firma Biotage verwendet.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien (60 F₂₅₄) der Firma Merck KGaA (Darmstadt) verwendet. Die Auswertung erfolgte durch Verwendung von UV-Licht mit einer Wellenlänge von 254 nm beziehungsweise 365 nm.

Kommerziell erworbene Chemikalien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich Co. LLC. (St. Louis, USA), Merck KGaA (Darmstadt), Alfa-Aesar GmbH & Co. KG (Karlsruhe), Fisher-Scientific GmbH (Schwerte) mit den Marken Maybridge und ACROS organics oder der abcr GmbH (Karlsruhe) erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

¹H-, ¹³C- und 135-DEPT-NMR-Spektren wurden auf den Geräten Avance III – 300, Avance DRX – 500 und Avance DRX 600 der Firma Bruker Analytik GmbH (Karlsruhe) gemessen. Die chemischen Verschiebungen werden dabei mit dem Symbol δ bezeichnet und werden in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurden, soweit nicht anders vermerkt, CDCl₃ und DMSO-d₆ verwendet. Für schwerlösliche Verbindungen wurde CS₂ als Cosolvens zu den NMR-Proben hinzugegeben. Sofern CDCl₃ verwendet wurde, wurde die Resonanz des zugesetzten Standards Tetramethylsilan als Referenz verwendet, ansonsten wurde die Resonanz des Lösungsmittels als interner Standard genutzt (CDCl₃: ¹H δ 7.26, ¹³C δ 77.0; Aceton-d₆: ¹H δ 2.05, ¹³C δ 29.9; DMSO-d₆: ¹H δ 2.50, ¹³C δ 39.5; THF-d₈: ¹H δ 3.58, ¹³C δ 67.6). Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Pentett), se (Sextett), sp (Septett) dd (Dublett eines Dubletts), dt (Dublett eines Triplets), dq (Dublett eines Quartetts), dp (Dublett eines Pentetts) sowie m (Multipllett) abgekürzt.

Für die Zuordnung der Resonanzen der quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen wurde das so genannte 135-DEPT-Experiment verwendet. Sofern für die

Identifizierung notwendig wurden im Einzelfall ebenfalls H-H-COSY-, C-H-COSY-, HMQC- und HMBC- sowie NOESY-Spektren angefertigt.

EI-Massenspektren wurden auf einem TSQ 7000 der Firma Finnigan, jetzt Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, USA), gemessen. GC-MS-Spektren wurden auf einem GCMS-QP2010S der Firma Shimadzu Corp. (Kyoto, Japan) aufgenommen. Aufgeführt wurden sämtliche Signale mit einer Intensität >5 % des normierten Signals, das Molsignal und darüber hinaus aussagekräftige Fragmentensignale mit einer Intensität <5 %. Hochaufgelöste Massenspektren wurden auf einem maXis 4G der Firma Bruker gemessen. MALDI-Massenspektren wurden auf einem Ultraflex MS der Firma Bruker gemessen.

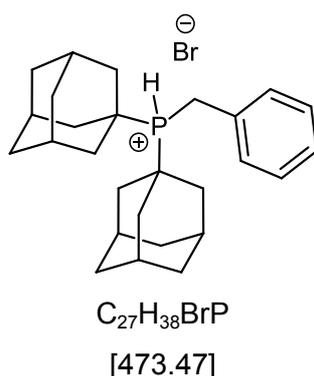
Schmelzpunkte wurden mit einem Reichert Thermovar der Firma Ametek, Inc. (Berwyn, USA) bzw. Melting Point B-540 der Firma Büchi Labortechnik AG (Flawil, Schweiz) bestimmt und nicht korrigiert.

IR-Spektren wurden auf einem IRAffinity-1 der Firma Shimadzu aufgenommen, wobei die ATR-Technik verwendet wurde. Die Intensitäten der IR-Absorptionsbanden sind mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit einem vario MICRO cube der Firma Elementar Analysensysteme GmbH (Hanau) durchgeführt.

8.2 Startmaterialsynthesen

8.2.1 Darstellung von Di((3S,5S,7S)-adamantan-1-yl)(benzyl)phosphoniumbromid¹⁵³



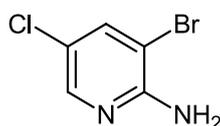
Zu einer Lösung von Di-1-adamantylphosphanchlorid (6.00 g, 16.5 mmol) in 60.0 mL THF in einem sekurierten *Schlenk*-Kolben wurde bei -14 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) Lithiumaluminiumhydrid (1.50 g, 39.0 mmol) in drei Portionen im Schutzgasgegenstrom innerhalb von 15 min zugegeben. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung nach Entfernen des Eisbads 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf -14 °C (Trockeneis-Aceton-Bad) gekühlt und es wurden 30.0 mL 1 M wässriger

8. Experimenteller Teil

Salzsäurelösung schrittweise hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit THF extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 4.54 g (88 %) eines farblosen Feststoffs (Smp.: 134-136 °C, Lit.: 132-134 °C) erhalten. In einem 100 mL Rundkolben wurde daraufhin das erhaltene Di-1-adamantylphosphan (3.02 g, 10.0 mmol) vorgelegt und im Anschluss wurde Benzylbromid (6.00 mL, 50.0 mmol) zugegeben und die Reaktionssuspension 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionssuspension unter vermindertem Druck filtriert und drei Mal mit kaltem Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde daraufhin am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck 1 h lang getrocknet. Es wurden 3.30 g (70 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.65-2.43 (m, 30 H), 3.74 (dd, J = 13.3 Hz, 6.1 Hz, 2 H), 7.29-7.44 (m, 3 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 9.13 (t, J = 6.1 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.7 (d, J_{CP} = 37.4 Hz, CH_2), 27.7 (d, J_{CP} = 9.3 Hz, CH), 35.7 (d, J_{CP} = 1.5 Hz, CH_2), 38.3 (d, J_{CP} = 2.8 Hz, CH_2), 38.4 (d, J_{CP} = 30.9 Hz, C_{quart}), 128.3 (d, J_{CP} = 2.2 Hz, CH), 129.7 (d, J_{CP} = 1.4 Hz, CH), 130.3 (d, J_{CP} = 5.9 Hz, CH), 130.6 (d, J_{CP} = 7.7 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 393 (8), 392 ($[\text{M}^+ - \text{HBr}]$, 27), 136 (11), 135 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]$, 100), 107 (5), 93 (10), 91 (5), 79 (9). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2901 (s), 2853 (m), 1497 (m), 1454 (m), 762 (m), 716 (m), 694 (s).

8.2.2 Darstellung von 2-Amino-3-brom-5-chlorpyridin (**1c**)¹⁵⁴



1c

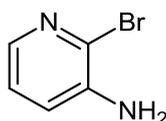


[207.46]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 2-Amino-5-chlorpyridin (1.29 g, 10.0 mmol) und 20.0 mL Chloroform vorgelegt und im Anschluss daran Brom (1.60 g, 10.0 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin unter Lichtausschluss 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 17 % \rightarrow 25 %) gereinigt. Es wurden 1.45 g (70 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp.: 86 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.98 (br s, 2 H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 104.2 (C_{quart}), 120.4 (C_{quart}), 139.7 (CH), 145.4 (CH), 154.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 210 ($[\text{M}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}]^+$, 29), 209 (9), 208 ($[\text{M}^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}]^+$ o. $[\text{M}^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}]^+$, 100), 207 (6), 206 ($[\text{M}^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}]^+$, 60), 181 (10), 129 ($[\text{M}^{37}\text{Cl}-\text{Br}]^+$, 9), 127 ($[\text{M}^{35}\text{Cl}-\text{Br}]^+$, 28), 102 (6), 100 (15), 92 (14), 73 (11), 64 (6), 63 (9), 50 (5), 49 (5), 37 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$: 3472 (w), 3289 (w), 3223 (w), 3140 (m), 3096 (w), 3050 (w), 3026 (w), 2972 (w), 2907 (w), 2859 (w), 2698 (w), 2648 (w), 2502 (w), 2313 (w), 2143 (w), 1634 (s), 1578 (m), 1472 (s), 1456 (m), 1431 (w), 1418 (w), 1391 (m), 1362 (w), 1329 (m), 1277 (w), 1242 (m), 1169 (w), 1125 (m), 1088 (w), 1071 (w), 1032 (s), 972 (w), 909 (w), 887 (s), 880 (m), 856 (w), 772 (w), 741 (s), 714 (m), 656 (s), 602 (w).

8.2.3 Darstellung von 3-Amino-2-brompyridin (**5**)¹⁵⁵



5

$\text{C}_5\text{H}_5\text{BrN}_2$

[173.01]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 3-Aminopyridin (1.47 g, 15.0 mmol) und 75.0 mL Methanol vorgelegt. Im Anschluss daran wurde NBS (2.67 g, 15.0 mmol) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss 26 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie gereinigt (SNAP 100 g, EA:HE 25 % \rightarrow 75 %). Es wurden 351 mg (14 %) eines rötlichen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.11 (br s, 2 H), 7.02 (dd, J = 7.0 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 7.8 Hz, 4.5 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 4.5 Hz, 1.7 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 122.1 (CH), 122.8 (CH), 129.6 (C_{quart}), 139.2 (CH), 141.6 (C_{quart}).

8.2.4 Darstellung von 3-Iod-1-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**11**) in einer 3CR^{104b}

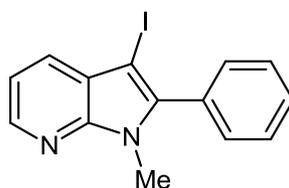
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurde zu einer Lösung von **10h** (416 mg, 2.00 mmol) in 10.0 mL DCM bei 0 °C (Eisbad) portionsweise NIS (675 mg, 3.00 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 30 min lang bei 0 °C gerührt, anschließend durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h

8. Experimenteller Teil

lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde daraufhin mit verdünnter, wässriger Kaliumiodidlösung gestoppt und die organische Phase mit wässriger, gesättigter Natriumthiosulfatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und abschließend wässriger, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und im Anschluss mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 20 % → 30 %) gereinigt. Es wurden 486 mg (73 %) eines orangen Feststoffs erhalten.

8.2.5 Darstellung von 3-Iod-1-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (11) in einer 4CR

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **1a** (173 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.5 mg, 25.0 μmol) und (1-Ad)₂PBn·HBr (23.6 mg, 50.0 μmol) vorgelegt und erneut sekuriert. Im Anschluss wurden 1.50 mL DMSO, **2a** (122 mg, 1.20 mmol) und DBU (457 mg, 3.00 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 h lang bei 100 °C gerührt. Im Anschluss daran wurden KO^t-Bu (505 mg, 4.50 mmol) und 1.50 mL DMSO zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin 15 min lang bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurden NIS (338 mg, 3.00 mmol) und 1.00 mL DMSO hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde **9b** (639 mg, 4.50 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde vollentsalztes Wasser zur Reaktionsmischung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 5 % → 10 % → 20 %) gereinigt. Es wurden 186 mg (56 %) eines orangen Feststoffs erhalten.



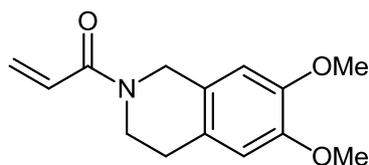
11

C₁₄H₁₁IN₂

[334.16]

Smp.: 85 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.80 (s, 3 H), 7.17 (dd, J = 7.9 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.47-7.56 (m, 5 H), 7.76 (dd, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 4.8 Hz, 1.5 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.8 (CH_3), 56.6 (C_{quart}), 117.0 (CH), 123.9 (C_{quart}), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 130.8 (CH), 131.2 (C_{quart}), 142.3 (C_{quart}), 143.9 (CH), 148.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 335 (15), 334 ($[\text{M}]^+$, 100), 333 (20), 207 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 14), 206 (43), 205 (35), 180 (9), 178 (6), 167 (5), 164 (5), 152 (8), 151 (7), 139 (5), 103 (18), 89 (5), 77 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3065 (w), 3050 (w), 3021 (w), 2976 (w), 2943 (w), 2878 (w), 1593 (w), 1566 (m), 1476 (w), 1451 (w), 1435 (w), 1400 (m), 1362 (w), 1314 (m), 1279 (w), 1130 (w), 1114 (m), 1078 (w), 1020 (w), 936 (m), 924 (w), 833 (w), 787 (m), 754 (s), 698 (s), 669 (m), 637 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (334.2): C 50.32, H 3.32, N 8.38. Gef.: C 50.30, H 3.20, N 8.27.

8.2.6 Darstellung von 1-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)prop-2-en-1-on (**12**)¹¹⁷

**12** $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

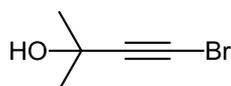
[247.29]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurde 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinhydrochlorid (1.00 g, 4.40 mmol) in 50.0 mL trockenem DCM suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde Triethylamin (1.80 mL, 13.0 mmol) hinzugegeben. Daraufhin wurde die Lösung durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran wurde die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt (Eisbad) und Acryloylchlorid (380 μL , 4.70 mmol) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung 1 h lang bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 50 % \rightarrow 83 %) gereinigt. Es wurden 750 mg (69 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

8. Experimenteller Teil

Smp.: 104 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, zwei Rotamere im Verhältnis von 1.3/1 in CDCl_3): $\delta = 2.83$ (m, 2 H), 3.77-3.86 (m, 8 H), 4.67-4.71 (m, 2 H), 5.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.48 H), 5.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.52 H), 6.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.41 H), 6.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.59 H), 6.61-6.70 (m, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.1$ (CH_2), 29.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 43.7 (CH_2), 44.3 (CH_2), 47.3 (CH_2), 56.1 (CH_3), 109.2 (CH), 109.7 (CH), 111.6 (CH), 111.9 (CH), 124.3 (C_{quart}), 125.4 (C_{quart}), 125.9 (C_{quart}), 127.1 (C_{quart}), 127.6 (CH_2), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 148.0 (C_{quart}), 148.1 (C_{quart}), 165.7 (C_{quart}), 165.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 248 (15), 247 ($[\text{M}]^+$, 100), 246 (77), 232 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 12), 219 (5), 215 (5), 204 (6), 193 (5), 192 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_3\text{O}]^+$, 37), 191 (42), 190 (19), 178 (19), 177 (30), 176 (35), 165 (11), 164 (43), 162 (12), 161 (16), 160 (6), 151 (10), 150 (12), 149 (21), 148 (7), 147 (7), 146 (18), 133 (7), 131 (6), 121 (17), 119 (5), 105 (6), 91 (11), 78 (5), 77 (11), 55 (25), 43 (9). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2996 (w), 2961 (w), 2941 (w), 2914 (w), 2870 (w), 2841 (w), 1651 (m), 1611 (m), 1578 (w), 1518 (s), 1505 (w), 1460 (m), 1431 (m), 1381 (w), 1364 (w), 1348 (m), 1329 (w), 1287 (m), 1273 (m), 1246 (w), 1229 (m), 1209 (s), 1202 (s), 1159 (w), 1121 (s), 1061 (w), 1051 (w), 1036 (w), 1017 (m), 986 (w), 970 (w), 947 (m), 928 (w), 885 (m), 856 (m), 833 (w), 789 (m), 743 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3): C 68.00, H 6.93, N 5.66. Gef.: C 67.78, H 6.87, N 5.50.

8.2.7 Darstellung von 4-Brom-2-methylbut-3-in-2-ol (**14**)¹³⁷⁻¹³⁸



14

$\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}$

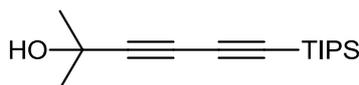
[163.01]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde KOH (15.1 g, 268 mmol) vorgelegt und in 100 mL H_2O gelöst. Daraufhin wurde Brom (12.1 g, 76.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt (Eisbad). Anschließend wurde die Reaktionslösung 15 min lang bei 0 °C gerührt, woraufhin 2-Methylbut-3-in-2-ol (8.56 g, 103 mmol) hinzugefügt wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung 30 min lang bei 0 °C gerührt, durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit *n*-Hexan durch ein Kieselgelpad eluiert. Es wurden 9.85 g (79 %) eines farblosen Öls erhalten.

R_f (PE/EE 10:1) = 0.4. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53$ (s, 6 H), 2.01 (s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.2$ (CH_3), 42.8 (C_{quart}), 66.3 (C_{quart}), 84.5 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z

(%): 149 ($[M(^{81}\text{Br})\text{-CH}_3]^+$, 92), 148 (5), 147 ($[M(^{79}\text{Br})\text{-CH}_3]^+$ o. $[M(^{81}\text{Br})\text{-OH}]^+$, 100), 145 ($[M(^{79}\text{Br})\text{-OH}]^+$, 5), 131 (5), 83 (6), 43 (45), 39 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3327 (m), 2982 (m), 2934 (w), 2868 (w), 2774 (w), 2745 (w), 2212 (w), 1456 (w), 1439 (w), 1377 (m), 1364 (m), 1225 (m), 1161 (s), 1047 (w), 1007 (w), 972 (s), 916 (s), 789 (m), 621 (m).

8.2.8 Darstellung von 2-Methyl-6-(triisopropylsilyl)hexa-3,5-diin-2-ol (16)^{137,138b}



16

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{OSi}$

[264.48]

In einem *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden Kupfer(I)chlorid (63.0 mg, 630 μmol) und 90.0 mL 30 % Butylamin/ H_2O -Lösung vorgelegt. Anschließend wurde eine Spatelspitze Hydroxylammoniumchlorid hinzugegeben bevor **15** (5.00 g, 27.4 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt wurde (Eisbad). Nach Zugabe von **14** (7.20 g, 44.2 mmol) in 5.00 mL Diethylether wurde die Reaktionsmischung 20 min lang bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur unter Zugabe einer weiteren Spatelspitze Hydroxylammoniumchlorid bei Eintreten eines Farbumschlags gerührt, bis kein weiterer Farbumschlag eintrat. Daraufhin wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittel automatischer Säulenchromatographie (EA:PE 10 %) gereinigt. Es wurden 6.10 g (84 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

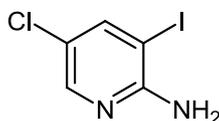
Smp: 50 °C. R_f (PE/EE 10:1) = 0.3. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.08 (s, 21 H), 1.54 (s, 6 H), 1.93 (s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.2 (CH_3), 18.5 (CH_3), 31.1 (CH), 65.6 (C_{quart}), 67.7 (C_{quart}), 80.6 (C_{quart}), 84.9 (C_{quart}), 88.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 264 ($[M]^+$, 5), 223 (6), 222 (23), 221 ($[M\text{-C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 194 (6), 193 (35), 180 (7), 179 (26), 165 (20), 161 (10), 159 (7), 151 (31), 149 (7), 147 (5), 139 (16), 137 (8), 135 (8), 133 (10), 131 (9), 127 (6), 125 (20), 123 (17), 121 (5), 119 (6), 109 (23), 107 ($[M\text{-C}_9\text{H}_{21}\text{Si}]^+$, 8), 103 (9), 99 (6), 93 (8), 91 (9), 85 (10), 77 (8), 75 (43), 61 (10), 45 (5), 43 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3300 (w), 3287 (w), 3242 (w), 2982 (w), 2957 (m), 2941 (m), 2889 (w), 2864 (m), 2756 (w), 2725 (w), 2230 (w), 2097 (w), 1460 (m), 1412 (w), 1377 (m), 1364 (w), 1325 (w), 1288 (w), 1240 (w), 1161 (m), 1140 (m), 1092 (m), 1070 (m), 997 (m), 955 (m), 945 (m), 918 (w), 881 (m), 856 (m), 804 (w), 689 (s), 673 (s), 658 (s).

8.2.9 Darstellung von Buta-1,3-diin-1-yltriisopropylsilan (TIPSAA, 13)^{138c}**13**C₁₃H₂₂Si

[206.40]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurde **15** (2.04 g, 7.70 mmol) in 23.0 mL Toluol vorgelegt. Im Anschluss daran wurde 85 prozentiges KOH (1.07 g, 16.2 mmol) zugegeben und die Suspension 30 min lang bei 100 °C gerührt. Im Anschluss daran wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 50 g, HE) gereinigt. Es wurden 1.31 g (83 %) einer roten Flüssigkeit erhalten.

R_f (PE) = 0.95. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (s, 21 H), 2.07 (s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (CH), 18.5 (CH₃), 65.5 (d, J = 1.2 Hz, C_{quart}), 68.6 (CH), 82.0 (C_{quart}), 89.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 206 ([M]⁺, 5), 164 (16), 163 ([M-C₃H₇]⁺, 100), 136 (9), 135 (65), 123 (10), 121 (22), 119 (5), 109 (10), 108 (9), 107 (69), 95 (5), 94 (5), 93 (54), 83 (5), 79 (7), 77 (11), 53 (5), 43 (5). IR (ATR): ν̄ [cm⁻¹]: 3804 (w), 3244 (w), 3125 (w), 3092 (w), 3063 (w), 3034 (w), 3013 (w), 2955 (w), 2928 (m), 2853 (w), 2727 (w), 1780 (w), 1734 (w), 1603 (w), 1589 (m), 1499 (m), 1454 (m), 1431 (m), 1375 (s), 1364 (s), 1321 (m), 1265 (m), 1229 (m), 1206 (m), 1192 (m), 1175 (s), 1163 (s), 1132 (m), 1098 (s), 1088 (m), 1057 (m), 1034 (m), 986 (s), 957 (s), 932 (m), 893 (m), 851 (m), 839 (m), 824 (m), 800 (m), 764 (s), 735 (s), 719 (s), 706 (s), 696 (s), 667 (m), 650 (m), 637 (m).

8.2.10 Darstellung von 2-Amino-5-chlor-3-iodpyridin (19a)^{41a,141}**19a**C₅H₄ClIN₂

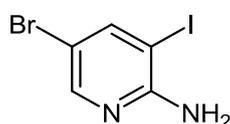
[254.46]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 2-Amino-5-chlorpyridin (2.43 g, 18.9 mmol), Ag₂SO₄ (5.90 g, 18.9 mmol) sowie 80.0 mL Ethanol vorgelegt. Im Anschluss daran wurde portionsweise Iod (4.80 g, 18.9 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss 19 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in gesättigter, wässriger Natriumthiosulfatlösung aufgenommen und mehrfach mit DCM extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und anschließend mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 20 %) gereinigt. Es wurden 3.31 g (69 %) eines lachsfarbenen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.99 (br s, 2 H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 77.1 (C_{quart}), 120.4 (C_{quart}), 146.07 (CH), 146.3 (CH), 156.3 (C_{quart}).

8.2.11 Darstellung von 2-Amino-5-brom-3-iodpyridin (**19b**)¹⁵⁶



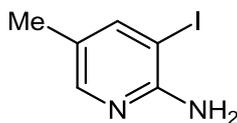
19b



[298.91]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurde 2-Amino-5-brompyridin (865 mg, 5.00 mmol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss daran wurden 10.0 mL DMF, Trifluoressigsäure (684 mg, 6.00 mmol) und portionsweise NIS (1.24 g, 5.50 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3.5 h lang bei 50 °C gerührt. Im Anschluss daran wurde die Reaktionsmischung in vollentsalztes Wasser gegossen, mit gesättigter, wässriger Natriumsulfatlösung versetzt und mit wässriger, 1 N Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Im Anschluss daran wurde das Produkt abfiltriert. Es wurden 1.46 g (98 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

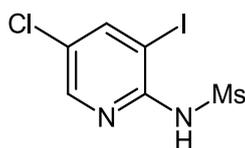
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.28 (br s, 2 H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 78.2 (C_{quart}), 104.7 (C_{quart}), 147.5 (CH), 147.8 (CH), 157.7 (C_{quart}).

8.2.12 Darstellung von 2-Amino-3-iod-5-methylpyridin (19c)¹⁵⁶**19c**C₆H₇IN₂

[234.04]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurde 2-Amino-5-methylpyridin (1.08 g, 10.0 mmol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss daran wurden 15.0 mL DMF, Trifluoressigsäure (1.37 g, 12.0 mmol) und NIS (2.48 g, 11.0 mmol, portionsweise) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3.25 h lang bei 80 °C gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung in vollentsalztes Wasser gegossen, mit gesättigter, wässriger Natriumsulfitlösung versetzt und mit wässriger, 1 N Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Im Anschluss daran wurde das Produkt abfiltriert. Es wurden 963 mg (41 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.07 (s, 3 H), 5.76 (br s, 2 H), 7.76-7.79 (m, 2 H).

8.2.13 Darstellung von *N*-(5-Chlor-3-iodpyridin-2-yl)methansulfonamid (22a)¹⁴²**22a**C₆H₆ClIN₂O₂S

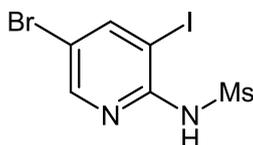
[332.55]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **19a** (2.54 g, 10.0 mmol) und 45.0 mL THF vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde TFAA (5.25 g, 25.0 mmol und nach 30 min 2.10 g, 10.0 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 5.5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und das Lösungsmittelgemisch mit Ethylacetat extrahiert (DC-Kontrolle) und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Zwischenprodukt wurde daraufhin in ein sekuriertes *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe vorgelegt und es wurden 70.0 mL THF und

Triethylamin (1.06 g, 10.5 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde tropfenweise Methansulfonylchlorid (1.22 g, 10.5 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 0.5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, die Reaktionsmischung weitere 20 min lang heftig bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittelgemisch im Anschluss mit DCM und Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und anschließend an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 15 % → 100 %, dann MeOH:EA 5 % → 100 %) gereinigt. Es wurden 2.25 g (68 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: Zersetzung bei 235 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.32 (s, 3 H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.90 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 42.0 (CH₃), 87.7 (C_{quart}), 126.2 (C_{quart}), 145.6 (CH), 147.3 (CH), 150.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 334 ([M(³⁷Cl)]⁺, 11), 332 ([M(³⁵Cl)]⁺, 30), 256 (30), 255 ([M(³⁷Cl)-CH₃O₂S]⁺, 11), 254 (100), 253 ([M(³⁵Cl)-CH₃O₂S]⁺, 15), 207 ([M(³⁷Cl)-I]⁺, 2), 205 ([M(³⁵Cl)-I]⁺, 7), 143 (11), 129 (5), 128 (20), 127 (16), 126 (59), 115 (5), 100 (6), 99 (12), 98 (6), 73 (6), 72 (7), 71 (5), 64 (11), 55 (5), 43 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3240 (w), 3111 (w), 3053 (w), 3028 (w), 2953 (w), 2928 (w), 2853 (w), 1719 (w), 1680 (w), 1670 (w), 1649 (w), 1560 (w), 1543 (w), 1437 (s), 1410 (w), 1398 (w), 1366 (w), 1319 (m), 1287 (w), 1250 (w), 1215 (w), 1150 (s), 1125 (m), 1030 (m), 964 (m), 941 (w), 916 (m), 909 (m), 872 (w), 847 (m), 801 (w), 754 (m), 721 (m), 692 (w), 677 (w), 662 (w), 650 (w). Analyse ber. für C₆H₆BrIN₂O₂S (332.6): C 21.67, H 1.82, N 8.42, S 9.64. Gef.: C 21.73, H 1.87, N 8.33, S 9.58.

8.2.14 Darstellung von *N*-(5-Brom-3-iodpyridin-2-yl)methansulfonamid (**22b**)¹⁴²



22b



[377.00]

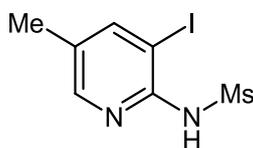
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **19b** (3.71 g, 12.4 mmol) und 55.0 mL THF vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde

8. Experimenteller Teil

TFAA (9.12 g, 43.4 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und das Lösungsmittelgemisch mit Ethylacetat extrahiert (DC-Kontrolle) und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Zwischenprodukt wurde daraufhin in ein sekuriertes *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe vorgelegt und es wurden 60.0 mL THF und Triethylamin (1.32 g, 13.0 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde Methansulfonylchlorid (1.49 g, 13.0 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 6 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, die Reaktionsmischung weitere 20 min lang heftig bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss mit 0.1 N wässriger Salzsäurelösung azidifiziert und das Lösungsmittelgemisch im Anschluss mit DCM und Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und anschließend an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 10 % → 20 %, dann MeOH:EA 50 % → 100 %) gereinigt. Es wurden 3.82 g (82 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 224 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.27 (s, 3 H), 8.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 9.90 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 42.0 (CH₃), 88.0 (C_{quart}), 114.6 (C_{quart}), 147.8 (CH), 149.7 (CH), 151.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 378 ([M(⁸¹Br)]⁺, 36), 376 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 34), 301 (6), 300 (95), 299 ([M(⁸¹Br)-SO₂CH₃]⁺, 18), 298 (100), 297 ([M-Br]⁺ oder [M(⁷⁹Br)-SO₂CH₃]⁺, 12), 251 ([M(⁸¹Br)-I]⁺, 8), 249 ([M(⁷⁹Br)-I]⁺, 8), 189 (11), 187 (12), 173 (10), 172 (48), 171 (11), 170 (49), 145 (7), 144 (7), 143 (7), 142 (5), 92 (9), 91 (10), 79 (5), 64 (28), 63 (9), 37 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3239 (w), 3105 (w), 3061 (w), 3028 (w), 2928 (w), 1680 (w), 1649 (w), 1564 (w), 1554 (w), 1537 (w), 1435 (m), 1412 (w), 1397 (w), 1364 (w), 1329 (m), 1319 (m), 1292 (w), 1206 (w), 1150 (s), 1113 (m), 1026 (m), 991 (w), 988 (w), 973 (w), 963 (m), 916 (m), 909 (m), 868 (w), 847 (m), 837 (m), 826 (w), 801 (w), 756 (m), 743 (m), 710 (w), 725 (w), 710 (m), 644 (w). Analyse ber. für C₆H₆BrIN₂O₂S (377.0): C 19.12, H 1.60, N 7.43, S 8.51. Gef.: C 19.30, H 1.43, N 7.05, S 8.28.

8.2.15 Darstellung von *N*-(3-Iod-5-methylpyridin-2-yl)methansulfonamid (**22c**)¹⁴²

**22c**

[312.13]

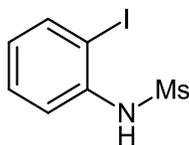
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **19c** (1.70 g, 7.25 mmol) und 32.5 mL THF vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde TFAA (5.35 g, 25.5 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und das Lösungsmittelgemisch mit Ethylacetat extrahiert (DC-Kontrolle) und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Zwischenprodukt wurde daraufhin in ein sekuriertes *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe vorgelegt und es wurden 51.3 mL THF und Triethylamin (768 mg, 7.60 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und es wurde Methansulfonylchlorid (871 mg, 7.60 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, die Reaktionsmischung weitere 20 min lang heftig bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittelgemisch im Anschluss mit DCM und Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE 15 % → 100 %, dann Methanol) gereinigt. Es wurden 910 mg (40 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 205 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.20 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 8.13 (s, 2 H), 9.87 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 42.1 (CH₃), 88.3 (C_{quart}), 130.0 (C_{quart}), 146.3 (CH), 149.0 (CH), 150.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 313 (6), 312 ([M]⁺, 49), 297 ([M-CH₃]⁺, 6), 235 (8), 234 (100), 233 ([M-CH₃O₂S]⁺, 19), 185 ([M-I]⁺, 10), 123 (10), 107 (15), 106 (49), 105 (34), 79 (8), 78 (9), 53 (6), 52 (16), 51 (9), 43 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3250 (w), 1684 (w), 1589 (w), 1551 (w), 1449 (m), 1410 (m), 1402 (w), 1370 (w), 1323 (w), 1292 (w), 1281 (w), 1248 (w), 1207 (w), 1150 (s), 1047 (m), 1005 (w), 968 (m), 924 (m), 895

8. Experimenteller Teil

(w), 868 (w), 858 (w), 802 (w), 756 (m), 738 (w), 723 (w). HRMS: m/z ber. für $C_7H_9IN_2O_2S+H^+$: 312.9502. Gef.: 312.9507.

8.2.16 Darstellung von *N*-(2-Iodphenyl)methansulfonamid (**24**)¹⁵⁷



25

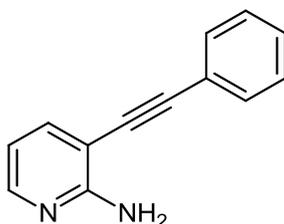
$C_7H_8INO_2S$

[297.11]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 2-Iodanilin (1.64 g, 7.50 mmol) und 16.5 mL THF vorgelegt. Im Anschluss wurden Pyridin (1.26 g, 15.8 mmol) und Methansulfonylchlorid (946 mg, 8.25 mmol, tropfenweise) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 25 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und das Lösungsmittelgemisch mit Ethylacetat und DCM extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und anschließend an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 50 g, EA:HE 5 % → 15 %) gereinigt. Es wurden 338 mg (15 %) eines hellbraunen Feststoffs erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.01 (s, 3 H), 6.63 (br s, 1 H), 6.91-6.97 (m, 1 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.2 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1 H).

8.2.17 Darstellung von 2-Amino-3-(phenylethynyl)pyridin (**3**)⁷⁸



3

$C_{13}H_{10}N_2$

[194.23]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **1a** (173 mg, 1.00 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28.9 mg, 25.0 μ mol) und $(1-Ad)_2-ABn-HBr$ (23.6 mg, 50.0 μ mol) vorgelegt und

erneut evakuiert. Es wurden 1.50 mL Acetonitril, Phenylacetylen (114 mg, 1.10 mmol) und DBU (457 mg, 3.00 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 5 min lang mit Argon entgast. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung 4 h lang bei 90 °C gerührt. Im Anschluss wurde vollentsalztes Wasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie an feinem Kieselgel (SNAP 50 g, EA:HE 8 % → 68 %) gereinigt. Es wurden 155 mg (82 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 124 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.05 (br s, 2 H), 6.64 (dd, *J* = 7.5 Hz, 5.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 4.0 Hz, 2.6 Hz, 3 H), 7.51 (m, 2 H), 7.59 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.8 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 84.4 (C_{quart}), 95.5 (C_{quart}), 103.1 (C_{quart}), 113.6 (CH), 122.7 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 131.5 (CH), 140.0 (CH), 148.0 (CH), 158.8 (C_{quart}). ESI MS *m/z* (%): 195 ([M+H]⁺). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3468 (m), 3283 (w), 3219 (w), 3119 (m), 3088 (m), 3057 (w), 3028 (w), 2922 (w), 2880 (w), 2760 (w), 2710 (w), 2660 (w), 2201 (w), 1628 (m), 1564 (m), 1489 (m), 1468 (m), 1452 (m), 1443 (m), 1339 (w), 1296 (w), 1279 (w), 1246 (s), 1180 (w), 1099 (w), 1067 (w), 1038 (w), 912 (w), 814 (w), 787 (m), 754 (s), 689 (s), 667 (m).

8.3 Allgemeine Synthesevorschrift S1 zur Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4** sowie der 2-substituierten Indole **8**

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 1.00 mmol des Bromids **1** oder des Bromids **7** sowie Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.5 mg, 25.0 μmol) und (1-Ad)₂PBn·HBr (23.6 mg, 50.0 μmol) vorgelegt und erneut sekuriert. Im Anschluss wurden 1.50 mL DMSO, 1.20 mmol des Alkins **2** und DBU (457 mg, 3.00 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung 0.75-3 h lang bei 100 °C gerührt. Im Anschluss daran wurden KO^t-Bu (281 mg, 2.50 mmol) und 1.00 mL DMSO zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin 0.25-2 h lang bei 100 °C gerührt. Daraufhin wurde vollentsalztes Wasser oder gesättigte, wässrige Natriumchloridlösung zur Reaktionsmischung hinzugefügt und die wässrige Phase drei Mal mit Ethylacetat oder DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin zwei Mal mit vollentsalztem Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g bzw. 50 g für **4** bzw. **8**, EA:HE oder MeOH:DCM) gereinigt.

8. Experimenteller Teil

Weiterführende, experimentelle Details sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17. Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

Eintrag	Bromid 1 (1.00 mmol)	Alkin 2 (1.20 mmol)	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	2-Amino-3-brompyridin (1a) 173 mg	Phenylacetylen (2a) 122 mg	4a 173 mg (0.89 mmol, 89 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 33 %
2	1a 173 mg	4-Ethynyl-1,2-dimethoxybenzol (2b) 195 mg	4b 214 mg (0.84 mmol, 84 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 45 % → 60 %
3	1a 173 mg	1-(<i>tert</i> -Butyl)-4-ethynylbenzol (2c) 190 mg	4c 225 mg (0.90 mmol, 90 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 25 % → 60 %
4	1a 173 mg	(Prop-2-in-1-yloxy)benzol (2d) 159 mg	4d 40 mg (0.18 mmol, 18 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 25 % → 60 %
5	1a 173 mg	2-Ethynylpyridin (2e) 124 mg	4e 76 mg (0.39 mmol, 39 %)	Methanol/DCM = 5 %
6	2-Amino-3-brom-5-methylpyridin (1b) 187 mg	1-Hexin (2f) 99 mg	4f 149 mg (0.79 mmol, 79 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 27 %
7	1a 173 mg	But-3-in-1-ol (2g) 84 mg	4g 32 mg (0.22 mmol, 22 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 20 % → 25 %
8	1b 187 mg	2a 122 mg	4h 165 mg (0.79 mmol, 79 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 30 %
3	1a 173 mg	1-(<i>tert</i> -Butyl)-4-ethynylbenzol (2c) 190 mg	4c 225 mg (0.90 mmol, 90 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 25 % → 60 %

Fortsetzung von Tabelle 17: Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

Eintrag	Bromid 1 (1.00 mmol)	Alkin 2 (1.20 mmol)	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
10	1b 187 mg	2c 190 mg	4j 169 mg (0.64 mmol, 64 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 33 %
11	1b 187 mg	2h 158 mg	4k 173 mg (0.73 mmol, 73 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 35 %
12	1a 173 mg	5-Ethynyl-1,2,3- trimethoxybenzol (2i) 230 mg	4l 113 mg (0.40 mmol, 40 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 75 %
13	1b 187 mg	2i 230 mg	4m 163 mg (0.55 mmol, 55 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 75 %
14	1a 173 mg	1-Ethynyl-2- fluorobenzol (2j) 147 mg	4n 144 mg (0.68 mmol, 68 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 29 %
15	2-Amino-3- brom-5-chlor- pyridin (1c) 208 mg	2c 190 mg	4o 245 mg (0.86 mmol, 86 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 20 %
16	1c 208 mg	2h 158 mg	4p 96 mg (0.37 mmol, 37 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 21 %
17	1a 173 mg	1- Ethynyl-naphthalen (2k) 181 mg	4q 172 mg (0.70 mmol, 70 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 33 %
18	2-Amino-3- brom-5- (trifluormethyl)- pyridin (1d) 241 mg	2a 122 mg	4r 172 mg (0.66 mmol, 66 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 20 %

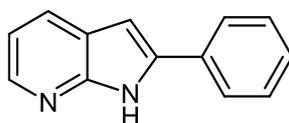
8. Experimenteller Teil

Fortsetzung von Tabelle 17: Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4**.

Eintrag	Bromid 1 (1.00 mmol)	Alkin 2 (1.20 mmol)	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
13	1b 187 mg	2i 230 mg	4m 163 mg (0.55 mmol, 55 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 75 %
14	1a 173 mg	1-Ethynyl-2- fluorobenzol (2j) 147 mg	4n 144 mg (0.68 mmol, 68 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 29 %
15	2-Amino-3- brom-5-chlor- pyridin (1c) 208 mg	2c 190 mg	4o 245 mg (0.86 mmol, 86 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 20 %
16	1c 208 mg	2h 158 mg	4p 96 mg (0.37 mmol, 37 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 21 %
17	1a 173 mg	1- Ethynyl-naphthalen (2k) 181 mg	4q 172 mg (0.70 mmol, 70 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 33 %
18	2-Amino-3- brom-5- (trifluormethyl)- pyridin (1d) 241 mg	2a 122 mg	4r 172 mg (0.66 mmol, 66 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 20 %
19	1d 241 mg	2c 190 mg	4s 172 mg (0.54 mmol 54 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 18 %
20	1b 187 mg	1-Ethynyl-2- methoxybenzol (2l) 158 mg	4t 172 mg (0.72 mmol 72 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 50 %

8.4 2,5-Disubstituierte 7-Azaindole 4

8.4.1 2-Phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4a)



4a

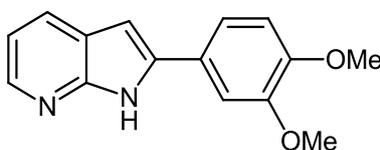
$C_{13}H_{10}N_2$

[194.23]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 173 mg (89 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp.: 204 °C. 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.79 (s, 1 H), 7.10 (dd, J = 7.7 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 12.94 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 97.4 (CH), 116.1 (CH), 122.4 (C_{quart}), 126.0 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 132.5 (C_{quart}), 139.7 (C_{quart}), 142.1 (CH), 150.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 195 (14), 194 ($[M]^+$, 100), 193 (14), 192 (6), 167 (7), 166 (8), 139 (5), 97 (7), 91 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3148 (w), 3094 (w), 3032 (w), 2988 (w), 2965 (w), 2928 (w), 2913 (w), 2884 (w), 2855 (w), 2833 (w), 2785 (w), 2747 (w), 2710 (w), 2563 (w), 1587 (w), 1541 (w), 1489 (w), 1456 (m), 1410 (w), 1364 (w), 1331 (w), 1281 (m), 1223 (w), 1194 (w), 1155 (w), 1111 (w), 1074 (w), 1030 (w), 905 (w), 806 (m), 750 (s), 712 (w), 685 (m), 675 (m), 648 (m), 625 (m). Analyse ber. für $C_{13}H_{10}N_2$ (194.2): C 80.39, H 5.19, N 14.42. Gef.: C 80.16, H 4.92, N 14.21.

8.4.2 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4b)



4b

$C_{15}H_{14}N_2O_2$

[254.28]

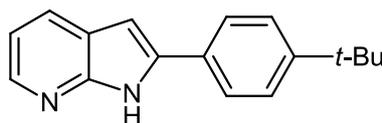
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 214 mg (84 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 191 °C. 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.95 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 6.68 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 7.7 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 4.7 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 12.82 (br

8. Experimenteller Teil

s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 56.1 (CH_3), 56.1 (CH_3), 96.5 (CH), 109.5 (CH), 111.6 (CH), 116.0 (CH), 118.7 (CH), 122.6 (C_{quart}), 125.6 (C_{quart}), 128.4 (CH), 140.0 (C_{quart}), 141.6 (CH), 149.5 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 150.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 255 (18), 254 ($[\text{M}]^+$, 100), 240 (5), 239 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 31), 212 (7), 211 (48), 210 (7), 209 (6), 196 (10), 193 (9), 192 (5), 183 (10), 182 (7), 181 (19), 179 (8), 169 (8), 168 (21), 167 (7), 166 (8), 142 (9), 141 (8), 140 (11), 127 (11), 114 (8), 113 (6), 111 (8), 97 (11), 95 (7), 85 (10), 83 (12), 81 (8), 71 (15), 70 (7), 69 (10), 57 (18), 55 (14), 43 (12), 41 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3071 (w), 2901 (w), 2837 (w), 2357 (w), 1599 (w), 1587 (w), 1576 (w), 1541 (w), 1546 (m), 1497 (m), 1441 (m), 1427 (w), 1398 (w), 1339 (w), 1312 (w), 1300 (w), 1246 (m), 1233 (s), 1192 (w), 1142 (m), 1111 (w), 1080 (w), 1061 (w), 939 (w), 949 (w), 918 (w), 1022 (m), 880 (w), 853 (m), 795 (s), 785 (m), 764 (s), 745 (s), 667 (m), 638 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (254.3): C 70.85, H 5.55, N 11.02. Gef.: C 70.93, H 5.48, N 10.73.

8.4.3 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4c)



4c

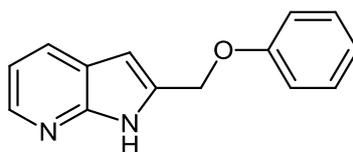
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$

[250.34]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 225 mg (90 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 221 °C. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 9 H), 6.78 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 7.7 Hz, 4.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J = 8.4 Hz, 3.0 Hz, 2 H), 7.97 (dd, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 12.81 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 31.5 (CH_3), 34.9 (C_{quart}), 97.1 (CH), 116.2 (CH), 122.7 (C_{quart}), 125.8 (CH), 126.1 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 141.9 (CH), 150.1 (C_{quart}), 151.6 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 251 (11), 250 ($[\text{M}]^+$, 58), 236 (17), 235 (100), 220 (9), 219 (10), 218 (6), 207 (20), 206 (5), 194 (7), 149 (6), 148 (14), 104 (10), 103 (24), 97 (7), 95 (6), 91 (5), 81 (6), 71 (9). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3148 (w), 3132 (w), 3067 (w), 3032 (w), 2955 (w), 2932 (w), 2899 (w), 2866 (w), 2779 (w), 2720 (w), 1825 (w), 1589 (w), 1491 (w), 1472 (w), 1458 (w), 1425 (w), 1398 (w), 1364 (w), 1358 (w), 1331 (w), 1279 (m), 1267 (w), 1225 (w), 1206 (w), 1192 (w), 1113 (w), 1045 (w), 1015 (w), 914 (w), 828 (m), 799 (s), 764 (s), 735 (m), 723 (m), 652 (w), 638 (w), 621 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (250.3): C 81.56, H 7.25, N 11.19. Gef.: C 81.46, H 7.33, N 11.01.

8.4.4 2-(Phenoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4d)

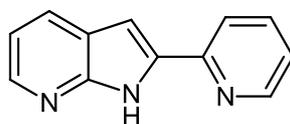
**4d**C₁₄H₁₂N₂O

[224.26]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 40 mg (18 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 170 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.30 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 6.97-7.00 (m, 1 H), 7.02-7.06 (m, 3 H), 7.30 (dd, *J* = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2 H), 7.91 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 11.94 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 64.1 (CH₂), 99.8 (CH), 115.1 (CH), 116.1 (CH), 121.0 (C_{quart}), 121.6 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 135.4 (C_{quart}), 142.6 (CH), 149.4 (C_{quart}), 158.5 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 224 ([M]⁺, 3), 132 (9), 131 ([M-C₆H₅O]⁺, 100), 104 (12), 77 (9), 65 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3131 (w), 3080 (w), 3021 (w), 2957 (w), 2918 (w), 2853 (w), 2826 (w), 2760 (w), 2710 (w), 2602 (w), 1597 (w), 1586 (w), 1493 (w), 1458 (w), 1425 (m), 1381 (w), 1356 (w), 1331 (w), 1285 (w), 1271 (w), 1238 (m), 1223 (m), 1211 (m), 1173 (m), 1146 (w), 1111 (w), 1080 (w), 1028 (m), 1005 (m), 991 (m), 955 (w), 910 (w), 882 (w), 853 (w), 806 (m), 789 (w), 764 (m), 745 (m), 718 (w), 685 (m), 646 (m). Analyse ber. für C₁₄H₁₂N₂O (224.3): C 74.98, H 5.39, N 12.49. Gef.: C 74.98, H 5.30, N 12.20.

8.4.5 2-(Pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4e)

**4e**C₁₂H₉N₃

[195.22]

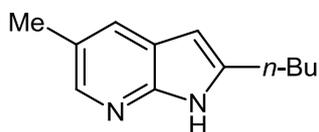
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 76 mg (39 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp.: 215 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (s, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.74 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J* = 4.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H),

8. Experimenteller Teil

10.99 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 98.8 (CH), 116.5 (CH), 120.1 (CH), 121.9 (C_{quart}), 122.7 (CH), 129.5 (CH), 136.7 (CH), 137.6 (C_{quart}), 144.2 (CH), 148.9 (C_{quart}), 149.7 (CH), 150.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 196 (15), 195 ($[\text{M}]^+$, 100), 194 (27), 169 (7), 168 (7), 167 (5), 97 (8), 91 (9), 71 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3111 (w), 3050 (w), 3028 (w), 2990 (w), 2972 (w), 2889 (w), 2866 (w), 2814 (w), 2735 (w), 2685 (w), 2662 (w), 2602 (w), 1912 (w), 1850 (w), 1582 (m), 1560 (m), 1541 (w), 1460 (w), 1445 (m), 1425 (m), 1406 (w), 1370 (w), 1325 (m), 1271 (m), 1217 (w), 1196 (w), 1153 (w), 1111 (w), 1069 (w), 1032 (w), 1018 (w), 991 (w), 959 (w), 934 (w), 916 (m), 882 (w), 812 (m), 787 (m), 770 (m), 756 (s), 731 (m), 689 (m), 656 (m), 619 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3$ (195.2): C 73.83, H 4.65, N 21.52. Gef.: C 73.27, H 4.60, N 21.16.

8.4.6 2-Butyl-5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4f)



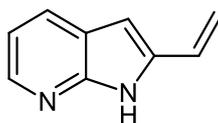
4f

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$

[188.27]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 149 mg (79 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

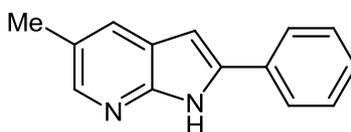
Smp.: 89 °C. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (dd, J = 7.7 Hz, 7.0 Hz, 3 H), 1.41-1.52 (m, 2 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 11.72 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 18.7 (CH_3), 22.6 (CH_2), 28.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 96.7 (CH), 121.9 (C_{quart}), 124.4 (C_{quart}), 128.0 (CH), 141.1 (CH), 142.1 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 189 (5), 188 ($[\text{M}]^+$, 37), 147 (6), 146 (58), 145 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 40 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3217 (w), 3127 (w), 3101 (w), 3075 (w), 3020 (w), 3007 (w), 2965 (m), 2953 (m), 2926 (m), 2911 (w), 2857 (w), 2828 (w), 2762 (w), 2594 (w), 2490 (w), 1603 (w), 1589 (w), 1541 (w), 1487 (w), 1447 (m), 1408 (m), 1375 (m), 1356 (w), 1321 (w), 1314 (w), 1277 (s), 1225 (m), 1167 (w), 1125 (w), 1103 (w), 1044 (w), 1030 (w), 999 (w), 980 (m), 970 (w), 930 (w), 870 (s), 800 (s), 789 (m), 777 (m), 760 (s), 741 (s), 696 (m), 627 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188.3): C 76.55, H 8.57, N 14.99. Gef.: C 76.46, H 8.39, N 14.79.

8.4.7 2-Vinyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4g)**4g**C₉H₈N₂

[144.17]

Abweichend von der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden für den Cyclisierungsschritt 3.40 mmol KO^t-Bu (382 mg) verwendet. Es wurden 32 mg (22 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 151 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.86 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 17.7 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.9 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 12.3 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 100.7 (CH), 114.4 (CH₂), 115.9 (CH), 121.9 (C_{quart}), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 137.9 (C_{quart}), 142.5 (CH), 149.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 145, (11), 144 ([M]⁺, 100), 143 (50), 142 (5), 131 (5), 118 (21), 117 ([M-C₂H₃]⁺, 6), 116 (16), 91 (6), 90 (6), 89 (10), 63 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3173 (w), 3111 (w), 3077 (w), 3059 (w), 3011 (w), 2984 (w), 2955 (w), 2926 (w), 2911 (w), 2884 (w), 2845 (w), 2826 (w), 2760 (w), 2706 (w), 2670 (w), 2600 (w), 2548 (w), 2500 (w), 1912 (w), 1778 (w), 1634 (w), 1582 (m), 1495 (w), 1441 (w), 1418 (m), 1402 (w), 1366 (w), 1354 (w), 1327 (w), 1279 (m), 1265 (m), 1223 (w), 1140 (m), 1109 (m), 1047 (m), 1022 (w), 982 (m), 964 (w), 917 (m), 885 (m), 810 (s), 762 (s), 702 (m), 662 (m), 654 (m), 623 (m). HRMS: *m/z* ber. für C₉H₈N₂+H⁺ 145.0760, gefunden: 145.0760.

8.4.8 5-Methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4h)**4h**C₁₄H₁₂N₂

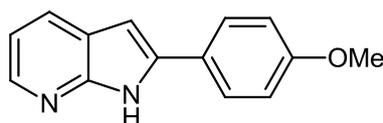
[208.26]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 165 mg (79 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

8. Experimenteller Teil

Smp.: 255 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.36 (s, 3 H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.43-7.47 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.90-7.93 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 11.99 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 18.1 (CH_3), 96.5 (CH), 120.8 (C_{quart}), 124.4 (C_{quart}), 125.2 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 131.7 (C_{quart}), 138.3 (C_{quart}), 143.6 (CH), 148.3 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 209 (14), 208 ($[\text{M}]^+$, 100), 207 (50), 192 (6), 180 (11), 153 (5), 152 (9), 104 (11), 77 (7), 69 (7), 40 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3217 (w), 3127 (w), 3101 (w), 3075 (w), 3020 (w), 3007 (w), 2965 (m), 2953 (m), 2926 (m), 2911 (w), 2857 (w), 2828 (w), 2762 (w), 2594 (w), 2490 (w), 1603 (w), 1589 (w), 1541 (w), 1487 (w), 1447 (m), 1408 (m), 1375 (m), 1356 (w), 1321 (w), 1314 (w), 1277 (s), 1225 (m), 1167 (w), 1125 (w), 1103 (w), 1044 (w), 1030 (w), 999 (w), 980 (m), 970 (w), 930 (w), 870 (s), 800 (s), 789 (m), 777 (m), 760 (s), 741 (s), 696 (m), 627 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208.3): C 80.74, H 5.81, N 13.45. Gef.: C 80.48, H 5.95, N 13.36.

8.4.9 2-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4i)



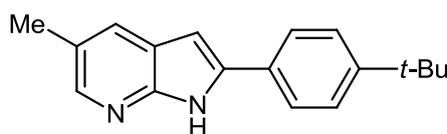
4i

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

[224.26]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 114 mg (51 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

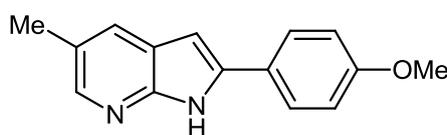
Smp.: 213 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.80 (s, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.02-7.04 (m, 3 H), 7.87-7.88 (m, 3 H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 12.02 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 55.2 (CH_3), 95.7 (CH), 114.4 (CH), 115.9 (CH), 121.1 (C_{quart}), 124.2 (C_{quart}), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 138.4 (C_{quart}), 142.1 (CH), 149.6 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 225 (16), 224 ($[\text{M}]^+$, 100), 210 (11), 209 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 76), 182 (6), 181 (36), 180 (5), 179 (8), 149 (5), 127 (11), 112 (7), 97 (6), 85 (5), 83 (7), 71 (6), 69 (6), 57 (7), 40 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3210 (w), 3148 (w), 3096 (w), 3082 (w), 3034 (w), 3005 (w), 2986 (w), 2961 (w), 2934 (w), 2893 (w), 2835 (w), 2778 (w), 2727 (w), 2698 (w), 2635 (w), 2492 (w), 1830 (w), 1612 (w), 1578 (w), 1547 (w), 1503 (w), 1491 (m), 1464 (w), 1441 (m), 1425 (w), 1400 (w), 1364 (w), 1333 (w), 1277 (m), 1248 (m), 1221 (m), 1182 (m), 1153 (w), 1113 (w), 1078 (w), 1063 (w), 1047 (w), 1030 (m), 959 (w), 926 (w), 914 (w), 880 (w), 827 (m), 799 (s), 785 (m), 762 (s), 727 (m), 714 (m), 652 (w), 629 (m), 617 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (224.3): C 74.98, H 5.39, N 12.49. Gef.: C 74.71, H 5.39, N 12.20.

8.4.10 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4j)**4j**C₁₈H₂₀N₂

[264.36]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 169 mg (64 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 239 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9 H), 2.45 (s, 3 H), 6.67 (s, 1 H), 7.52–7.53 (m, 2 H), 7.73 (d, *J* = 0.92 Hz, 1 H), 7.79–7.81 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 12.12 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (CH₃), 31.5 (CH₃), 34.9 (C_{quart}), 96.5 (CH), 122.4 (C_{quart}), 125.0 (C_{quart}), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 128.7 (CH), 129.8 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 142.9 (CH), 148.6 (C_{quart}), 151.4 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 277 (6), 265 (13), 264 ([M]⁺, 63), 250 (19), 234 (10), 233 (8), 221 (12), 149 (100), 125 (5), 110 (27). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3117 (w), 3102 (w), 3067 (w), 3021 (w), 2959 (w), 2916 (w), 2903 (w), 2864 (w), 2785 (w), 2731 (w), 2662 (w), 2359 (w), 2324 (w), 1589 (w), 1558 (w), 1489 (w), 1439 (w), 1410 (w), 1389 (w), 1352 (w), 1348 (w), 1315 (w), 1281 (m), 1267 (w), 1206 (w), 1196 (w), 1121 (w), 1109 (w), 1043 (w), 1013 (w), 974 (w), 928 (w), 916 (w), 876 (m), 839 (m), 797 (m), 758 (s), 748 (m), 733 (m), 725 (m), 700 (w), 664 (w), 638 (m). Analyse ber. für C₁₈H₂₀N₂ (264.4): C 81.78, H 7.63, N 10.60. Gef.: C 81.53, H 7.81, N 10.34.

8.4.11 2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4k)**4k**C₁₅H₁₄N₂O

[238.28]

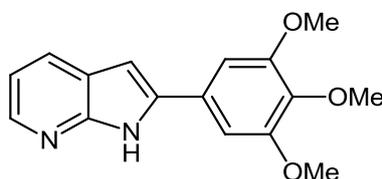
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 173 mg (73 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 243 °C. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆ und 17% CS₂): δ = 2.39 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.97–6.99 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.81–7.83 (m, 2 H), 7.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 11.81 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆ und 17% CS₂): δ = 18.2 (CH₃), 55.0 (CH₃), 95.0 (CH), 114.0 (CH), 121.0 (C_{quart}), 123.9 (C_{quart}), 124.3 (C_{quart}), 126.5 (CH),

8. Experimenteller Teil

126.8 (CH), 138.4 (C_{quart}), 142.7 (CH), 148.2 (C_{quart}), 158.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 277 (7), 239 (18), 238 ([M]⁺, 100), 224 (12), 223 ([M-CH₃]⁺, 77), 196 (6), 195 (29), 194 (7), 167 (9), 149 (10), 119 (7), 97 (6), 71 (5), 57 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3119 (w), 3103 (w), 3067 (w), 3015 (w), 3007 (w), 2968 (w), 2918 (w), 2868 (w), 2843 (w), 2783 (w), 2733 (w), 2710 (w), 2660 (w), 2590 (w), 1614 (w), 1576 (w), 1545 (w), 1501 (m), 1491 (m), 1458 (m), 1439 (m), 1391 (m), 1350 (w), 1290 (m), 1277 (m), 1248 (s), 1202 (w), 1169 (m), 1150 (w), 1132 (w), 1109 (m), 1061 (w), 1026 (m), 976 (w), 926 (w), 881 (m), 824 (s), 773 (m), 758 (s), 716 (m), 664 (w). Analyse ber. für C₁₅H₁₄N₂O (238.3): C 75.61, H 5.92, N 11.76. Gef.: C 75.32, H 5.81, N 11.46.

8.4.12 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4I)



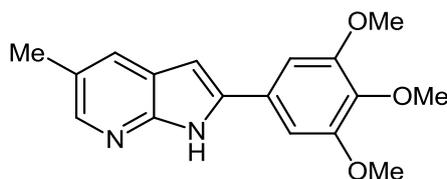
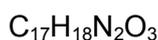
4I

C₁₆H₁₆N₂O₃

[284.31]

Unter Verwendung von DCM zur Extraktion wurden nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 113 mg (40 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

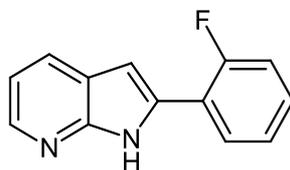
Smp.: 177 °C. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.70 (s, 3 H), 3.89 (s, 6 H), 6.95 (s, 1 H), 7.04-7.06 (m, 1 H), 7.28 (s, 2 H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 12.11 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 56.1 (CH₃), 60.1 (CH₃), 96.9 (CH), 102.9 (CH), 116.0 (CH), 121.0 (C_{quart}), 127.1 (C_{quart}), 127.6 (CH), 137.5 (C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 142.6 (CH), 149.6 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 285 (19), 284 ([M]⁺, 100), 270, (11), 269 ([M-CH₃]⁺, 60), 241 (10), 226 (11), 211 (8), 209 (9), 181 (7), 155 (9), 142 (12), 127 (9). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3157 (w), 3136 (w), 3103 (w), 3075 (w), 3042 (w), 3007 (w), 2984 (w), 2941 (w), 2907 (w), 2874 (w), 2833 (w), 2687 (w), 1587 (w), 1541 (w), 1485 (m), 1450 (w), 1431 (m), 1423 (w), 1398 (m), 1360 (w), 1323 (w), 1290 (w), 1273 (m), 1256 (m), 1242 (m), 1223 (m), 1198 (w), 1186 (w), 1165 (w), 1148 (w), 1099 (s), 1080 (m), 1047 (w), 1030 (m), 997 (m), 966 (w), 922 (w), 912 (w), 841 (m), 820 (s), 772 (s), 760 (m), 721 (m), 671 (w), 652 (m), 625 (m). Analyse ber. für C₁₆H₁₆N₂O₃ (284.3): C 67.59, H 5.67, N 9.85. Gef.: C 67.31, H 5.73, N 9.48.

8.4.13 5-Methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4m)**4m**

[298.34]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 163 mg (55 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 181 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.36 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.88 (s, 6 H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 11.95 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 18.2 (CH₃), 56.1 (CH₃), 60.1 (CH₃), 96.4 (CH), 102.9 (CH), 120.9 (C_{quart}), 124.4 (C_{quart}), 127.3 (C_{quart}), 127.4 (CH), 137.4 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 143.5 (CH), 148.3 (C_{quart}), 153.3 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 299 (22), 298 ([M]⁺, 100), 284 (12), 283 ([M-CH₃]⁺, 65), 255 (7), 240 (10), 225 (8), 223 (9), 195 (6), 169 (9), 149 (20), 134 (14), 84 (6), 43 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3073 (w), 2988 (w), 2963 (w), 2932 (w), 2922 (w), 2901 (w), 2884 (w), 2845 (w), 2824 (w), 2745 (w), 2700 (w), 1589 (m), 1580 (w), 1489 (w), 1464 (m), 1449 (m), 1427 (m), 1414 (m), 1393 (w), 1352 (w), 1279 (m), 1263 (w), 1240 (m), 1132 (m), 1119 (s), 1072 (w), 1042 (w), 1005 (m), 978 (w), 966 (w), 883 (w), 862 (w), 845 (m), 831 (m), 822 (m), 806 (w), 793 (m), 756 (s), 733 (w), 721 (w), 664 (w), 629 (m). HRMS: m/z ber. für C₁₇H₁₈N₂O₃+H⁺: 299.1390. Gef.: 299.1392.

8.4.14 2-(2-Fluorphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4n)**4n**

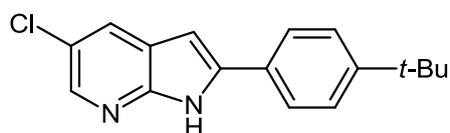
[212.22]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 144 mg (68 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

8. Experimenteller Teil

Smp.: 176 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.23 (ddd, J = 11.7 Hz, 8.1 Hz, 1.1 Hz, 1 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.91 (td, J = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J = 7.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 11.61 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 100.8 (d, J_{CF} = 6.6 Hz, CH), 116.4 (CH), 116.8 (d, J_{CF} = 22.3 Hz, CH), 120.2 (d, J_{CF} = 11.4 Hz, C_{quart}), 121.7 (C_{quart}), 124.9 (d, J_{CF} = 3.3 Hz, CH), 128.3 (d, J_{CF} = 3.6 Hz, CH), 129.2 (CH), 129.7 (d, J_{CF} = 8.9 Hz, CH), 133.4 (d, J = 2.0 Hz, C_{quart}), 143.0 (CH), 149.3 (C_{quart}), 159.9 (d, J_{CF} = 249.0 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 213 (15), 212 ($[\text{M}]^+$, 100), 211 (10), 184 (7), 164 (5), 106 (11), 91 (9), 82 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3208 (w), 3140 (w), 3123 (w), 3080 (w), 3026 (w), 2999 (w), 2980 (w), 2907 (w), 2868 (w), 2855 (w), 2835 (w), 2758 (w), 2720 (w), 2698 (w), 1915 (w), 1591 (w), 1582 (w), 1493 (w), 1454 (w), 1433 (w), 1410 (w), 1364 (w), 1354 (w), 1331 (w), 1302 (w), 1281 (m), 1267 (w), 1217 (m), 1184 (w), 1155 (w), 1107 (w), 1082 (w), 1061 (w), 1036 (w), 856 (w), 829 (w), 804 (m), 793 (m), 766 (m), 743 (s), 716 (w), 648 (w), 625 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2$ (212.2): C 73.57, H 4.27, N 13.20. Gef.: C 73.38, H 4.49, N 12.99.

8.4.15 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5-chlor-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4o)



4o

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$

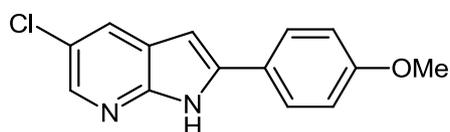
[284.78]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 245 mg (86 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 262 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.30 (s, 9 H), 6.84 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 12.33 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 31.0 (CH_3), 34.4 (C_{quart}), 96.3 (CH), 122.0 (C_{quart}), 122.7 (C_{quart}), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 126.6 (CH), 128.3 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 140.5 (CH), 147.9 (C_{quart}), 151.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 286 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$, 20), 285 (12), 284 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$, 63), 272 (6), 271 (33), 270 (19), 269 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 254 (7), 243 (6), 241 (17), 234 (8), 134 (5), 121 (9), 120 (33), 102 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3115 (w), 2967 (m), 2901 (m), 2868 (m), 2803 (w), 2776 (w), 2750 (w), 2710 (w), 2691 (w), 1472 (m), 1435 (m), 1414 (w), 1393 (m), 1385 (w), 1364 (m), 1344 (w), 1302 (w), 1281 (s), 1267 (m), 1233 (w), 1200 (w), 1182 (m), 1111 (w), 1086 (m), 1053 (w), 1018 (w), 941 (s), 928 (m), 905 (w), 883 (s), 839 (s), 826 (m), 793 (s),

764 (s), 737 (m), 725 (w), 700 (m), 660 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{17}H_{17}^{35}ClN_2+H^+$: 285.1152. Gef.: 285.1153.

8.4.16 5-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4p)



4p

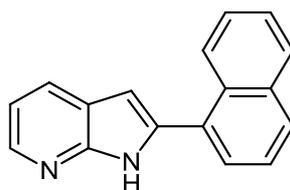
$C_{14}H_{11}ClN_2O$

[258.70]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 96 mg (37 %) eines dunkelgelben Feststoffs erhalten.

Smp.: Zersetzung bei 284 °C. 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.81 (s, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 12.25 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 55.3 (CH₃), 95.4 (CH), 114.4 (CH), 122.2 (C_{quart}), 122.7 (C_{quart}), 123.7 (C_{quart}), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 140.1 (CH), 140.5 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 159.6 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 278 (7), 277 (17), 261 (5), 260 ([M(^{37}Cl)⁺], 34), 259 (17), 258 ([M(^{35}Cl)⁺], 100), 245 (20), 244 (11), 243 ([M⁺-CH₃], 64), 217 (6), 215 (21), 179 (7), 153 (7), 152 (8), 149 (20), 135 (10), 129 (7), 85 (6), 71 (6), 57 (9), 55 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3208 (w), 3167 (w), 3150 (w), 3057 (w), 3007 (w), 2961 (w), 2932 (w), 2905 (w), 2868 (w), 2835 (w), 2750 (w), 2716 (w), 2683 (w), 2540 (w), 1881 (w), 1609 (m), 1574 (w), 1545 (w), 1497 (m), 1456 (m), 1439 (m), 1395 (w), 1352 (w), 1283 (m), 1277 (m), 1256 (m), 1217 (w), 1177 (m), 1148 (w), 1111 (w), 1088 (w), 1055 (w), 1028 (m), 941 (m), 924 (m), 899 (m), 868 (m), 829 (s), 820 (m), 789 (s), 760 (s), 721 (m), 694 (m), 645 (m), 627 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{14}H_{11}^{35}ClN_2O+H^+$: 259.0633. Gef.: 259.0638.

8.4.17 2-(Naphthalen-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4q)



4q

$C_{17}H_{12}N_2$

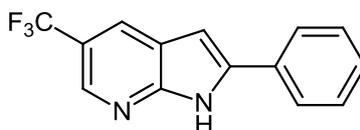
[244.29]

8. Experimenteller Teil

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 172 mg (70 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 228 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.74 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.59-7.64 (m, 3 H), 7.74 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.01-8.02 (m, 3 H), 8.27 (s, 2 H), 12.16 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 101.0 (CH), 115.9 (CH), 120.5 (C_{quart}), 125.3 (CH), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 130.3 (C_{quart}), 130.8 (C_{quart}), 133.5 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 142.7 (CH), 149.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 245 (18), 244 ($[\text{M}]^+$, 100), 243 (90), 242 (23), 212 (35), 108 (6), 94 (6), 61 (28). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3125 (w), 3078 (w), 3059 (w), 3046 (w), 3028 (w), 2972 (w), 2887 (w), 2860 (w), 2824 (w), 2781 (w), 2766 (w), 2710 (w), 2629 (w), 1890 (w), 1857 (w), 1821 (w), 1736 (w), 1607 (w), 1587 (w), 1530 (w), 1510 (w), 1491 (w), 1431 (w), 1408 (w), 1352 (w), 1341 (w), 1317 (w), 1282 (m), 1260 (w), 1223 (w), 1211 (w), 1105 (w), 1067 (w), 912 (w), 868 (w), 810 (m), 789 (m), 770 (s), 758 (s), 735 (m), 669 (w), 656 (m), 627 (m). HRMS: m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2+\text{H}^+$: 245.1073. Gef.: 245.1071.

8.4.18 2-Phenyl-5-(trifluormethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4r)



4r

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$

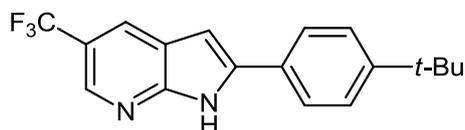
[262.23]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 172 mg (66 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp.: 280 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6 und 17 % CS_2): δ = 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.83 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 8.42-8.44 (m, 2 H), 8.65 (m, 1 H), 8.93 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 12.50 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6 und 17 % CS_2): δ = 108.5 (CH), 129.1 (q, J_{CF} = 31.6 Hz, C_{quart}), 130.9 (C_{quart}), 135.4 (q, J_{CF} = 3.8 Hz, CH), 135.7 (q, J_{CF} = 270.9 Hz, C_{quart}), 136.3 (CH), 139.0 (CH), 139.4 (CH), 141.8 (C_{quart}), 149.9 (q, J_{CF} = 4.0 Hz, CH), 151.7 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 263 (16), 262 ($[\text{M}]^+$, 100), 261 (11), 243 (5), 131 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3148 (w), 3071 (w), 3032 (w), 3015 (w), 2961 (w), 2918 (w), 2886 (w), 2862 (w), 2810 (w), 2772 (w), 2741 (w), 2712 (w), 1593 (w), 1578 (m), 1545 (w), 1489 (w), 1460 (w), 1358 (w), 1304 (m), 1290 (m), 1269 (m), 1225 (w), 1196 (w), 1177 (w), 1163 (w), 1142 (m), 1105 (s), 1074 (m), 1032 (w), 1003 (w), 951 (m),

905 (m), 829 (w), 799 (w), 754 (s), 687 (m), 656 (m), 611 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{14}H_9F_3N_2+H^+$: 263.0791. Gef.: 263.0791.

8.4.19 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5-(trifluormethyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4s)



4s

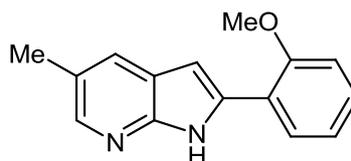
$C_{18}H_{17}F_3N_2$

[318.34]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 172 mg (54 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 240 °C. 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6 und 17% CS_2): δ = 1.83 (s, 9 H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.99-8.00 (m, 2 H), 8.35-8.37 (m, 2 H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.93 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 12.07 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6 und 17% CS_2): δ = 41.3 (CH₃), 44.9 (C_{quart}), 108.2 (CH), 129.3 (q, J_{CF} = 31.7 Hz, C_{quart}), 131.2 (C_{quart}), 135.4 (q, J_{CF} = 3.8 Hz, CH), 135.8 (q, J_{CF} = 270.2 Hz, C_{quart}), 136.1 (CH), 136.5 (CH), 139.0 (C_{quart}), 149.9 (q, J_{CF} = 4.0 Hz, CH), 151.8 (C_{quart}), 161.7 (C_{quart}), 162.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 319 (12), 318 ([M⁺], 61), 312 (9), 304 (19), 303 ([M⁺-CH₃], 100), 288 (6), 287 (7), 276 (5), 275 (26), 263 (5), 262 (5), 151 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3130 (w), 3078 (w), 3024 (w), 2967 (w), 2909 (w), 2872 (w), 2808 (w), 2756 (w), 1618 (w), 1595 (w), 1497 (w), 1479 (w), 1445 (w), 1420 (w), 1339 (m), 1304 (m), 1290 (m), 1269 (m), 1204 (w), 1142 (m), 1105 (s), 1074 (m), 1015 (w), 951 (m), 926 (w), 918 (w), 905 (m), 754 (s), 723 (w), 687 (m), 656 (m), 652 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{18}H_{17}F_3N_2+H^+$: 319.1417. Gef.: 319.1414.

8.4.20 2-(2-Methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4t)



4t

$C_{15}H_{14}N_2O$

[238.28]

8. Experimenteller Teil

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 172 mg (72 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 170 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.44 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.03-7.09 (m, 2 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.83 (dd, J = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 10.21 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_3), 55.9 (CH_3), 97.5 (CH), 112.0 (CH), 120.2 (C_{quart}), 120.7 (C_{quart}), 121.5 (CH), 125.2 (C_{quart}), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 136.5 (C_{quart}), 143.7 (CH), 147.2 (C_{quart}), 156.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 239 (17), 238 ($[\text{M}]^+$, 100), 237 (65), 223 ($[\text{M-CH}_3]^+$, 24), 221 (5), 219 (8), 209 (13), 208 (8), 207 ($[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$, 5), 195 (14), 194 (5), 167 (6), 145 (9), 133 (5), 119 (6), 104 (5), 97 (10), 84 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3204 (w), 3134 (w), 3075 (w), 3021 (w), 3001 (w), 2963 (w), 2932 (w), 2916 (w), 2897 (w), 2857 (w), 2833 (w), 1580 (w), 1495 (m), 1456 (w), 1435 (m), 1397 (w), 1348 (w), 1306 (w), 1271 (w), 1250 (w), 1204 (w), 1180 (m), 1152 (w), 1123 (m), 1063 (w), 1030 (m), 976 (w), 928 (w), 880 (m), 820 (m), 775 (w), 748 (s), 733 (m), 660 (w), 623 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (238.3): C 75.61, H 5.92, N 11.76. Gef.: C 75.43, H 6.09, N 11.71.

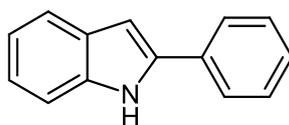
8.5 2-Substituierte Indole 8

Weiterführende, experimentelle Details sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18. Darstellung der 2-substituierten Indole 8.

Eintrag	Bromid 7	Alkin 2	Produkt 8 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	2-Bromanilin (7) 172 mg (1.00 mmol)	Phenylacetylen (2a) 122 mg (1.20 mmol)	8a 106 mg (0.55 mmol, 55 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 %
2	7 172 mg (1.00 mmol)	1-(<i>tert</i> -Butyl)-4-ethinylbenzol (2c) 189 mg (1.20 mmol)	8b 131 mg (0.53 mmol, 53 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 %
3	7 172 mg (1.00 mmol)	2-Ethinylpyridin (2e) 121 mg (1.20 mmol)	8c 45 mg (0.23 mmol, 23 %)	<i>n</i> -Hexan
4	7 172 mg (1.00 mmol)	1-Ethinyl-4-methoxybenzol (2h) 159 mg (1.20 mmol)	8d 101 mg (0.45 mmol, 45 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 0 % → 5 % → 10 %
5	7 344 mg (2.00 mmol)	Cyclopropylacetylen (2n) 157 mg (2.40 mmol)	8e 233 mg (1.48 mmol, 74 %)	<i>n</i> -Hexan

8.5.1 2-Phenyl-1*H*-indol (8a)¹⁵⁸



8a

C₁₄H₁₁N

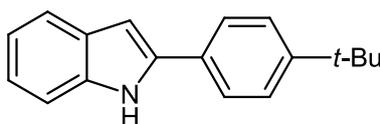
[193.24]

8. Experimenteller Teil

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 106 mg (55 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 187 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.82 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.09-7.22 (m, 2 H), 7.28-7.45 (m, 4 H), 7.61-7.65 (m, 3 H), 8.30 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 100.1 (CH), 111.0 (CH), 120.4 (CH), 120.8 (CH), 122.5 (CH), 125.3 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (C_{quart}), 132.5 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}), 138.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 194 (16), 193 ($[\text{M}]^+$, 100), 192 (18), 191 (6), 166 (6), 165 (27), 164 (5), 97 (8), 96 (5), 90 (5), 89 (7), 97 (8), 96 (5), 90 (5), 89 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3443 (w), 3050 (w), 3024 (w), 2969 (w), 2957 (w), 2920 (w), 2901 (w), 2882 (w), 2859 (w), 2340 (w), 1921 (w), 1888 (w), 1626 (w), 1595 (w), 1491 (w), 1481 (w), 1456 (w), 1447 (w), 1404 (w), 1368 (w), 1348 (w), 1339 (w), 1298 (w), 1260 (w), 1240 (w), 1231 (w), 1202 (w), 1188 (w), 1163 (w), 1123 (w), 1115 (w), 1074 (w), 1049 (w), 1028 (w), 990 (w), 968 (w), 932 (w), 907 (w), 880 (w), 855 (w), 824 (w), 797 (m), 762 (m), 743 (s), 689 (s), 658 (w).

8.5.2 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-indol (8b)



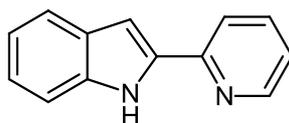
8b

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$

[249.35]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 131 mg (53 %) eines grauen Feststoffs erhalten.

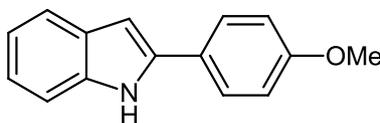
Smp.: 190 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9 H), 6.78 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.08-7.20 (m, 2 H), 7.37-7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.43-7.47 (m, 2 H), 7.57-7.63 (m, 3 H), 8.27 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.4 (CH_3), 34.8 (C_{quart}), 99.7 (CH), 111.0 (CH), 120.3 (CH), 120.7 (CH), 122.3 (CH), 125.0 (CH), 126.1 (CH), 129.5 (C_{quart}), 129.7 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}), 138.1 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 250 (14), 249 ($[\text{M}]^+$, 70), 235 (20), 234 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 233 (6), 219 (16), 218 (8), 217 (8), 206 (18), 205 (7), 204 (9), 193 (9), 191 (5), 165 (5), 117 (7), 109 (5), 103 (28), 102 (11), 90 (5), 89 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3431 (w), 3051 (w), 3032 (w), 2955 (w), 2901 (w), 2866 (w), 1912 (w), 1886 (w), 1611 (w), 1497 (w), 1454 (w), 1425 (w), 1393 (w), 1352 (w), 1300 (w), 1269 (w), 1242 (w), 1231 (w), 1202 (w), 1186 (w), 1123 (w), 1111 (w), 1049 (w), 1022 (w), 1013 (w), 1005 (w), 963 (w), 924 (w), 887 (w), 835 (m), 789 (m), 739 (s), 692 (w), 662 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$ (249.4): C 86.70, H 7.68, N 5.62. Gef.: C 86.76, H 7.85, N 5.52.

8.5.3 2-(Pyridin-2-yl)-1H-indol (8c)¹⁵⁹**8c**C₁₃H₁₀N₂

[194.23]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 45 mg (23 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 154 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (s, 1 H), 7.13 (td, *J* = 7.6 Hz, 2.3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 6.9 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 8.59 (m, 1 H), 10.04 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 100.8 (CH), 111.6 (CH), 120.1 (CH), 120.3 (CH), 121.3 (CH), 122.1 (CH), 123.3 (CH), 129.2 (C_{quart}), 136.8 (C_{quart}), 136.8 (CH), 136.8 (C_{quart}), 149.2 (CH), 150.6 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 195 (15), 194 ([M]⁺, 100), 193 (42), 192 (11), 168 (6), 167 (12), 166 (11), 139 (5), 97 (7), 89 (7), 84 (6), 70 (7), 43 (22). IR (ATR): ν̄ [cm⁻¹]: 3202 (w), 3125 (w), 3104 (w), 3071 (w), 3053 (w), 3021 (w), 2974 (w), 2951 (w), 2899 (w), 2828 (w), 2752 (w), 2673 (w), 2606 (w), 1597 (m), 1532 (w), 1545 (w), 1468 (w), 1443 (w), 1412 (w), 1368 (w), 1341 (w), 1304 (m), 1262 (w), 1227 (w), 1190 (w), 1144 (w), 1071 (w), 1047 (w), 999 (w), 936 (w), 808 (w), 777 (s), 748 (s), 735 (s), 696 (w), 640 (w), 627 (m), 608 (m). Analyse ber. für C₁₃H₁₀N₂ (194.2): C 80.39, H 5.19, N 14.42. Gef.: C 80.10, H 5.37, N 14.12.

8.5.4 2-(4-Methoxyphenyl)-1H-indol (8d)¹⁵⁹**8d**C₁₅H₁₃NO

[223.27]

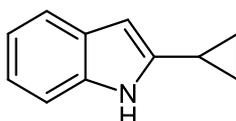
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 wurden 101 mg (45 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 226 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.80 (s, 3 H), 6.75 (m, 1 H), 6.93-7.12 (m, 4 H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.77-7.82 (m, 2 H), 11.40 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 55.2 (CH₃), 97.3 (CH), 111.1 (CH), 114.3 (CH), 119.2 (CH), 119.7

8. Experimenteller Teil

(CH), 121.0 (CH), 124.9 (C_{quart}), 126.4 (CH), 128.8 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 158.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 224 (17), 223 ([M]⁺, 100), 209 (16), 208 ([M-CH₃]⁺, 97), 181 (8), 180 (53), 179 (11), 178 (13), 153 (8), 152 (24), 151 (9), 127 (6), 112 (11), 95 (6), 77 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3429 (w), 3005 (w), 2965 (w), 2895 (w), 2837 (w), 2637 (w), 2361 (w), 1607 (w), 1541 (w), 1499 (m), 1485 (w), 1452 (w), 1431 (m), 1398 (w), 1350 (w), 1287 (w), 1242 (m), 1229 (m), 1180 (m), 1113 (w), 1049 (w), 1026 (m), 934 (w), 914 (w), 889 (w), 833 (m), 781 (s), 747 (s), 739 (s), 721 (w), 658 (w).

8.5.5 2-Cyclopropyl-1*H*-indol (**8e**)¹⁶⁰



8e

C₁₁H₁₁N

[157.21]

Unter Verwendung der doppelten Ansatzgröße wurden nach der allgemeinen Synthesevorschrift S1 233 mg (74 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 57 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.73-0.78 (m, 2 H), 0.91-0.98 (m, 2 H), 1.93 (tt, *J* = 8.4 Hz, 5.1 Hz, 1 H), 6.14 (m, 1 H), 7.02-7.12 (m, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.90 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 7.5 (CH₂), 9.0 (CH), 97.8 (CH), 110.3 (CH), 119.8 (CH), 119.9 (CH), 121.1 (CH), 128.8 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 158 (11), 157 ([M]⁺, 93), 156 (82), 155 (7), 154 (17), 131 (11), 130 (100), 129 ([M-C₂H₄]⁺, 30), 128 (30), 127 (10), 117 (5), 115 (6), 103 (7), 102 (6), 89 (6), 78 (5), 77 (12), 65 (5), 63 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3396 (w), 3082 (w), 3046 (w), 3003 (w), 2696 (w), 2913 (w), 2301 (w), 1915 (w), 1614 (w), 1580 (w), 1553 (w), 1456 (m), 1414 (w), 1393 (w), 1341 (m), 1308 (m), 1281 (w), 1236 (w), 1204 (w), 1152 (w), 1146 (w), 1094 (w), 1067 (w), 1049 (w), 1023 (m), 1013 (w), 970 (w), 928 (w), 899 (w), 878 (m), 783 (w), 774 (m), 745 (s), 737 (s), 673 (m), 631 (w).

8.6 Allgemeine Synthesevorschrift S2 zur Darstellung der 2-substituierten 4-Azaindole **6**

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 0.50 mmol des Bromids **5**, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8.80 mg, 12.5 μ mol) und (1-Ad)₂PBn·HBr (11.8 mg, 25.0 μ mol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss wurden 1.00 mL DMSO, 600 μ mol des Alkyls **2** und DBU (228 mg, 1.50 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung bis zum vollständigen

Umsatz des Startmaterials (DC-Kontrolle) bei 100 °C gerührt. Im Anschluss daran wurden KO^t-Bu (141 mg, 1.25 mmol) und 1.00 mL DMSO zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin bis zum vollständigen Umsatz des Intermediats (DC-Kontrolle) bei 100 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde vollentsalztes Wasser oder gesättigte, wässrige Natriumchloridlösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat oder DCM extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin zwei Mal mit vollentsalztem Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 50 oder 100 g, EA:HE) gereinigt.

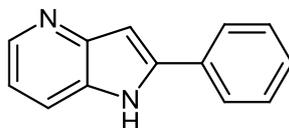
Weiterführende, experimentelle Details sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19. Darstellung der 2-substituierten 4-Azaindole **6**.

Eintrag	Bromid 5 (0.50 mmol)	Alkin 2 (0.60 mmol)	Produkt 6 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	3-Amino-2-brompyridin (5) 87 mg	Phenylacetylen (2a) 61 mg	6a 53 mg (0.27 mmol, 55 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 65 %
2	5 87 mg	1-(<i>tert</i> -Butyl)-4-ethinylbenzol (2c) 95 mg	6b 106 mg (0.42 mmol, 85 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 60 %
3	5 87 mg	1-Hexin (2f) 50 mg	6c 64 mg (0.37 mmol, 73 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 60 %
4	5 87 mg	But-3-in-1-ol (2g) 43 mg	6d 22 mg (0.16 mmol, 31 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 50 % → 80 %
5	5 87 mg	1-Ethinyl-4-methoxybenzol (2h) 79 mg	6e 91 mg (0.41 mmol, 81 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 50 % → 80 %

8.7 2-Substituierte 4-Azaindole 6

8.7.1 2-Phenyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin (6a)



6a

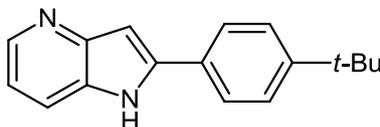
C₁₃H₁₀N₂

[194.23]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S2 wurden 53 mg (55 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 249 °C. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.06 (s, 1 H), 7.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.6 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 8.31 (m, 1 H), 11.82 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 99.2 (CH), 116.8 (CH), 118.3 (CH), 125.5 (CH), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 130.1 (C_{quart}), 131.7 (C_{quart}), 141.1 (C_{quart}), 142.9 (CH), 145.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 195 (14), 194 ([M]⁺, 100), 193 (25), 192 (7), 167 (6), 166 (8), 97 (11). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3082 (w), 3053 (w), 3011 (w), 2969 (w), 2932 (w), 2891 (w), 2866 (w), 2810 (w), 2783 (w), 2760 (w), 2747 (w), 2710 (w), 2693 (m), 2635 (w), 2578 (w), 1829 (w), 1603 (w), 1568 (w), 1537 (w), 1481 (w), 1456 (m), 1414 (m), 1362 (m), 1343 (m), 1289 (w), 1275 (m), 1227 (w), 1200 (w), 1173 (w), 1157 (w), 1119 (w), 1096 (w), 1074 (w), 1053 (w), 1053 (w), 1030 (w), 988 (w), 924 (m), 910 (w), 833 (w), 810 (w), 785 (m), 766 (s), 735 (m), 687 (s), 675 (m), 654 (m), 629 (m). HRMS: *m/z* ber. für C₁₃H₁₀N₂+H⁺: 195.0917. Gef.: 195.0920.

8.7.2 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin (6b)



6b

C₁₇H₁₈N₂

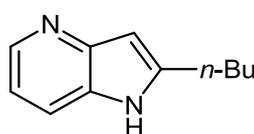
[250.34]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S2 wurden 106 mg (85 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: Zersetzung bei 290 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.32 (s, 9 H), 6.99 (m, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 8.1 Hz, 4.6 Hz, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.73 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 7.84 (m,

2 H), 8.29 (dd, $J = 4.6$ Hz, 1.4 Hz, 1 H), 11.72 (br s, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 31.1$ (CH_3), 34.5 (C_{quart}), 98.6 (CH), 116.5 (CH), 118.1 (CH), 125.3 (CH), 125.8 (CH), 128.9 (C_{quart}), 129.9 (C_{quart}), 141.1 (C_{quart}), 142.7 (CH), 147.0 (C_{quart}), 151.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 251 (14), 250 ($[\text{M}]^+$, 65), 234 (5), 220 (10), 219 (9), 207 (17), 206 (11), 194 (6), 117 ($[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{13}]^+$, 6), 103 (32), 91 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3061 (w), 2965 (w), 2901 (w), 2868 (w), 2822 (w), 2764 (w), 2677 (w), 1493 (m), 1443 (w), 1410 (m), 1354 (w), 1275 (m), 1267 (m), 1242 (w), 1059 (w), 928 (w), 835 (m), 777 (s). HRMS: m/z ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2+\text{H}^+$: 251.1543. Gef.: 251.1545.

8.7.3 2-Butyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin (6c)



6c

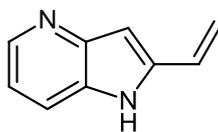
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$

[174.24]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S2 wurden 64 mg (74 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 121 °C. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.42 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 2.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 7.04 (dd, $J = 8.1$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 8.38 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.3 Hz, 1 H), 8.82 (br s, 1 H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3), 22.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 31.2 (CH_2), 99.8 (CH), 115.7 (CH), 117.8 (CH), 129.4 (C_{quart}), 142.1 (CH), 145.3 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 175 (6), 174 ($[\text{M}]^+$, 38), 145 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 9), 132 (66), 131 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 100), 104 (7), 77 (5), 39 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3121 (w), 3026 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2859 (w), 2833 (w), 2685 (w), 1566 (w), 1549 (w), 1414 (m), 1358 (w), 1277 (w), 953 (w), 907 (w), 835 (w), 814 (w), 779 (s). HRMS: m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2+\text{H}^+$: 175.1230. Gef.: 175.1231.

8.7.4 2-Vinyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin (6d)



6d

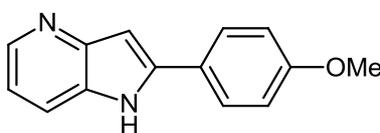
C₉H₈N₂

[144.17]

Abweichend von der allgemeinen Synthesevorschrift S2 wurden 3.50 Äq. KO^t-Bu (196 mg) verwendet. Es wurden 22 mg (31 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 176 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃ + 17 % CS₂): δ = 5.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 5.82 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 17.7 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J* = 8.1 Hz, 4.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 10.32 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃ + 17 % CS₂): δ = 102.6 (CH), 115.1 (CH₂), 117.3 (CH), 118.4 (CH), 127.6 (CH), 130.4 (C_{quart}), 140.4 (C_{quart}), 142.9 (CH), 146.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 145 (11), 144 ([M]⁺, 100), 143 (27), 142 (6), 118 (20), 117 ([M-C₂H₃]⁺, 11), 116 (13), 90 (7), 89 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3127 (w), 3077 (w), 3036 (w), 3011 (w), 2967 (w), 2901 (w), 2874 (w), 2835 (w), 2781 (w), 2766 (w), 2729 (w), 2695 (w), 2633 (w), 2562 (w), 2536 (w), 2482 (w), 1613 (w), 1549 (w), 1493 (m), 1460 (w), 1447 (w), 1437 (w), 1416 (w), 1375 (w), 1358 (w), 1289 (w), 1271 (m), 1246 (m), 1209 (w), 1179 (m), 1109 (w), 1063 (w), 1028 (m), 924 (w), 912 (w), 831 (m), 824 (m), 775 (s), 660 (w), 619 (w). HRMS: *m/z* ber. für C₉H₈N₂+H⁺: 145.0760. Gef.: 145.0761.

8.7.5 2-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin (6e)



6e

C₁₄H₁₂N₂O

[224.26]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S2 wurden 89 mg (81 %) eines grauen Feststoffs erhalten.

Smp.: 242°C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 6.98-7.00 (m, 2 H), 7.06-7.08 (m, 1 H), 7.66 (m, 3 H), 8.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 8.78 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 55.5 (CH₃), 99.6 (CH), 114.7 (CH), 116.7 (CH), 117.8 (CH), 124.5

(C_{quart}), 127.0 (CH), 130.0 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}), 143.5 (CH), 147.7 (C_{quart}), 160.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 278 (15), 277 (46), 225 (17), 224 ([M]⁺, 100), 210 (13), 209 ([M-CH₃]⁺, 86), 201 (5), 199 (10), 183 (7), 182 (6), 181 (38), 180 (5), 179 (8), 154 (8), 153 (8), 152 (8), 149 (9), 135 (7), 128 (7), 127 (13), 112 (8), 77 (8), 43 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3069 (w), 3044 (w), 3021 (w), 2978 (w), 2911 (w), 2884 (w), 2862 (w), 2647 (w), 2630 (w), 2774 (w), 2754 (w), 2731 (w), 2702 (w), 2641 (w), 2612 (w), 2552 (w), 1823 (w), 1638 (w), 1614 (w), 1566 (w), 1516 (w), 1493 (w), 1449 (w), 1414 (m), 1395 (w), 1343 (m), 1283 (w), 1263 (m), 1209 (w), 1194 (w), 1155 (w), 1115 (w), 1086 (w), 1038 (w), 986 (m), 963 (w), 912 (m), 839 (w), 820 (w), 801 (w), 783 (s), 739 (w), 710 (w), 700 (w), 667 (m), 625 (m). HRMS: *m/z* ber. für C₁₄H₁₂N₂O+H⁺: 225.1022. Gef.: 225.1026.

8.8 Allgemeine Synthesevorschrift S3 zur Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole 10

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 2.00 mmol des Bromids **1**, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (34.8 mg, 50.0 μmol) und (1-Ad)₂PBn·HBr (47.2 mg, 100 μmol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss wurden 3.00 mL DMSO, 2.40 mmol des Alkins **2** und DBU (914 mg, 6.00 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz des Startmaterials (DC-Kontrolle) bei 100 °C gerührt. Im Anschluss daran wurden KO^t-Bu (1.01 g, 9.00 mmol) und 2.00 mL DMSO zur Reaktionslösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin bis zum vollständigen Umsatz des Intermediats (DC-Kontrolle) bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurden 8.00 mmol des entsprechenden Elektrophils **9** zugegeben und die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz des Intermediats (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde vollentsalztes Wasser oder gesättigte, wässrige Natriumchloridlösung zur Reaktionsmischung hinzugefügt und die wässrige Phase mit Ethylacetat oder DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Anschluss das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 100 g, EA:HE) gereinigt.

Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 20 dargestellt.

8. Experimenteller Teil

Tabelle 20. Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole **10**.

Eintrag	Bromid 1	Alkin 2	Elektrohil 9	Produkt 10 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	2-Amino-3-brom-5-methylpyridin (1b) 187 mg (1.00 mmol)	Phenylacetylen (2a) 122 mg (1.20 mmol)	Benzylbromid (9a) 173 mg (2.00 mmol)	10a 94 mg (0.32 mmol, 32 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 2 % → 5 %
2	1b 93 mg (0.50 mmol)	2a 61 mg (0.60 mmol)	Methyliodid (9b) 142 mg (1.00 mmol)	10b 72 mg (0.32 mmol, 65 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 12 % → 85 %
3	1b 374 mg (2.00 mmol)	2a 244 mg (2.40 mmol)	<i>m</i> - Fluorbenzylbromid (9c) 1.51 g (8.00 mmol)	10c 328 mg (1.04 mmol, 52 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 10 %
4	1b 374 mg (2.00 mmol)	2a 244 mg (2.40 mmol)	<i>p</i> -Brombenzylbromid (9d) 2.00 g (8.00 mmol)	10d 373 mg (0.99 mmol, 49 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 10 %
5	1b 374 mg (2.00 mmol)	2a 244 mg (2.40 mmol)	<i>o</i> - Methylbenzylbromid (9e) 1.48 g (8.00 mmol)	10e 166 mg (0.53 mmol, 27 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 10 %
6	1b 374 mg (2.00 mmol)	2a 244 mg (2.40 mmol)	<i>m</i> - Trifluormethylbenzyl- bromid (9f) 1.91 g (8.00 mmol)	10f 157 mg (0.43 mmol, 21 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 10 % → 15 %

Fortsetzung von Tabelle 20: Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole 10.

Eintrag	Bromid 1	Alkin 2	Elektrohil 9	Produkt 10 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
			<i>m,m</i> - Difluormethylbenzyl- bromid	10g	
7	1b 94 mg (0.50 mmol)	2a 61 mg (0.60 mmol)	(9g) 207 mg (1.50 mmol)	110 mg (0.33 mmol, 65 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 9 %
	2-Amino-3- brompyridin	2a	Methyliodid	10h	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 10 %
8	(1a) 1.73 g (10.0 mmol)	1.22 g (12.0 mmol)	9b 5.68 g (40.0 mmol)	1.19 g (5.70 mmol, 57 %)	
	1b	2a	Allylbromid	10i	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 8 %
9	187 mg (1.00 mmol)	122 mg (1.20 mmol)	(9h) 363 mg (3.00 mmol)	85 mg (0.34 mmol, 34 %)	
	1b	2a	2-Brom-1,1- dimethoxyethan	10j	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 8 % → 12 % → 20 % → 30 %
10	374 mg (2.00 mmol)	244 mg (2.40 mmol)	(9i) 1.35 g (8.00 mmol)	199 mg (0.67 mmol, 34 %)	
	1b	2a	1-Brom-2- methoxyethan	10k	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 30 %
11	374 mg (2.00 mmol)	244 mg (2.40 mmol)	9j 1.05 g (8.00 mmol)	204 mg (0.76 mmol, 38 %)	
	1b	Ethynylcyclopropan (2n)	9c	10l	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 10 %
12	374 mg (2.00 mmol)	159 mg (2.40 mmol)	1.51 g (8.00 mmol)	240 mg (0.86 mmol, 43 %)	
	1b	1-Hexin	9c	10m	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 % → 10 %
13	374 mg (2.00 mmol)	2f 198 mg (2.40 mmol)	1.51 g (8.00 mmol)	166 mg (0.56 mmol, 28 %)	

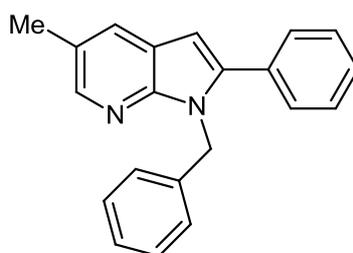
8. Experimenteller Teil

Fortsetzung von Tabelle 20: Darstellung der 1,2,5-trisubstituierten 7-Azaindole 10.

Eintrag	Bromid 1	Alkin 2	Elektrohil 9	Produkt 10 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
14	2-Amino-3-brom-5-chlorpyridin 1c 416 mg (2.00 mmol)	2a 244 mg	9c 1.51 g (8.00 mmol)	10n 412 mg (1.22 mmol, 61 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 3 % → 5 %

8.9 1,2,3-Trisubstituierte 7-Azaindole 10, SIS3 und 24

8.9.1 1-Benzyl-5-methyl-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10a)



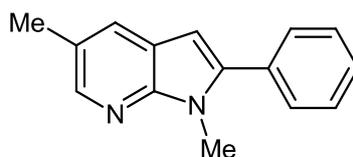
10a

$C_{21}H_{18}N_2$

[298.38]

Unter Verwendung der halben Ansatzgröße wurden nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 94 mg (32 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

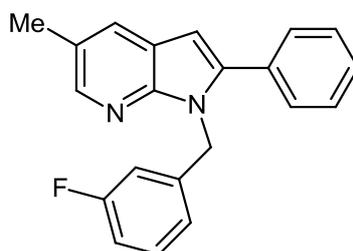
Smp.: 69 °C. 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.44 (s, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 3 H), 7.36-7.39 (m, 5 H), 7.73 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 (CH_3), 46.2 (CH_2), 99.9 (CH), 120.7 (C_{quart}), 125.5 (C_{quart}), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 129.3 (CH), 132.6 (C_{quart}), 138.7 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 143.9 (CH), 148.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 299 (18), 298 ($[M]^+$, 92), 297 (100), 283 ($[M-CH_3]^+$, 7), 282 (6), 222 (11), 221 ($[M-C_6H_5]^+$, 60), 219 (6), 192 (5), 152 (6), 110 (5), 91 (36), 65 (7), 56 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3059 (w), 3030 (w), 2916 (w), 2860 (w), 1603 (w), 1537 (w), 1495 (w), 1474 (w), 1452 (w), 1443 (w), 1431 (w), 1404 (w), 1389 (w), 1362 (w), 1348 (w), 1295 (w), 1246 (w), 1223 (w), 1202 (w), 1180 (w), 1144 (w), 1074 (w), 1051 (w), 1030 (w), 1001 (w), 966 (w), 958 (w), 920 (w), 883 (w), 839 (w), 818 (w), 772 (w), 752 (m), 698 (s), 677 (w), 665 (w), 623 (w), 615 (w). Analyse ber. für $C_{21}H_{18}N_2$ (298.4): C 84.53, H 6.08, N 9.39. Gef.: C 84.60, H 6.28, N 9.13.

8.9.2 1,5-Dimethyl-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10b)**10b**C₁₅H₁₄N₂

[222.29]

Unter Verwendung eines Viertels der Ansatzgröße wurden nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 72 mg (65 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 65 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.44 (s, 1 H), 7.42-7.52 (m, 5 H), 7.70-7.71 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (CH₃), 30.1 (CH₃), 99.0 (CH), 120.7 (C_{quart}), 125.1 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 132.6 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 143.5 (CH), 148.1 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 223 (15), 222 ([M]⁺, 100), 221 (84), 220 (5), 205 (6), 152 (5), 145 ([M-C₆H₅]⁺, 17), 111 (7), 110 (11). IR (ATR): ν̄ [cm⁻¹]: 3119 (w), 3078 (w), 3055 (w), 3005 (w), 2980 (w), 2945 (w), 2916 (w), 2860 (w), 2795 (w), 2733 (w), 2675 (w), 2386 (w), 1599 (w), 1566 (w), 1532 (w), 1485 (m), 1466 (w), 1435 (w), 1398 (w), 1377 (w), 1354 (w), 1319 (w), 1296 (m), 1229 (w), 1207 (w), 1188 (w), 1153 (w), 1121 (w), 1078 (w), 1049 (w), 1038 (w), 1003 (w), 970 (w), 917 (w), 880 (w), 845 (w), 793 (w), 774 (w), 748 (s), 694 (m), 679 (w), 658 (w), 610 (w). Analyse ber. für C₁₅H₁₄N₂ (222.3): C 81.05, H 6.35, N 12.60. Gef.: C 80.92, H 6.07, N 12.40.

8.9.3 1-(3-Fluorbenzyl)-5-methyl-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10c)**10c**C₂₁H₁₇FN₂

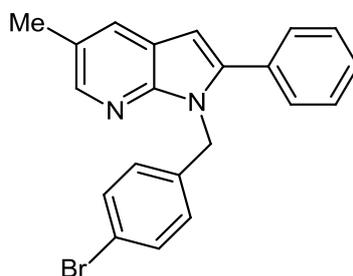
[316.37]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 328 mg (52 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

8. Experimenteller Teil

Smp.: 83 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.45 (s, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 6.63-6.65 (m, 1 H), 6.73-6.74 (m, 1 H), 6.84-6.87 (m, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.38 (s, 5 H), 7.73-7.74 (m, 1 H), 8.17-8.18 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_3), 45.7 (CH_2), 100.1 (CH), 113.7 (d, $J_{\text{CF}} = 22.2$ Hz, CH), 114.1 (d, $J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz, CH), 120.6 (C_{quart}), 122.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz, CH), 125.8 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (d, $J_{\text{CF}} = 8.2$ Hz, CH), 132.5 (C_{quart}), 141.4 (d, $J_{\text{CF}} = 7.0$ Hz, C_{quart}), 142.0 (C_{quart}), 144.2 (CH), 148.1 (C_{quart}), 163.1 (d, $J_{\text{CF}} = 245.9$ Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 317 (20), 316 ($[\text{M}]^+$, 100), 315 (90), 301 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 5), 300 (5), 239 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 26), 222 (8), 221 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$, 47), 219 (5), 205 (6), 192 (10), 180 (5), 158 (8), 152 (8), 151 (5), 110 (7), 109 (20), 83 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3055 (w), 3007 (w), 2916 (w), 2862 (w), 1616 (w), 1589 (w), 1541 (w), 1479 (w), 1445 (w), 1425 (w), 1406 (m), 1393 (w), 1348 (w), 1300 (w), 1273 (w), 1246 (m), 1219 (w), 1202 (w), 1128 (w), 1096 (w), 1065 (w), 1001 (w), 972 (w), 961 (w), 922 (w), 893 (w), 876 (m), 833 (w), 797 (w), 775 (s), 760 (s), 743 (w), 727 (w), 698 (s), 683 (m), 667 (w), 635 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2$ (316.4): C 79.72, H 5.42, N 8.85. Gef.: C 79.76, H 5.57, N 8.56.

8.9.4 1-(4-Brombenzyl)-5-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (10d)



10d

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$

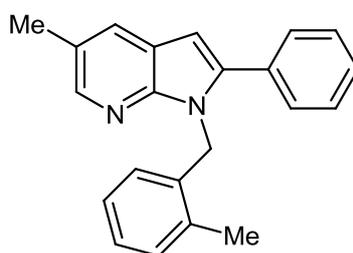
[377.28]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 373 mg (49 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 131 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.44 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.81-6.82 (m, 2 H), 7.29-7.31 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 5 H), 7.72-7.73 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_3), 45.6 (CH_2), 100.1 (CH), 120.7 (C_{quart}), 121.0 (C_{quart}), 125.7 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 131.7 (CH), 132.5 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}), 144.1 (CH), 148.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 379 (19), 378 ($[\text{M}^{(81)\text{Br}}]^+$, 84), 377 ($[\text{M}]^+$, 100), 376 ($[\text{M}^{(79)\text{Br}}]^+$, 85), 375 (87), 301 ($[\text{M}^{(81)\text{Br}}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 25), 299 ($[\text{M}^{(79)\text{Br}}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 26), 297 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 11), 296 (10), 295 (9), 282 (6), 281 (6), 222 (14), 221 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}]^+$, 79), 220 (6), 219 (10), 206 (5), 205 (10), 193 (5), 192 165

(13), 180 (7), 178 (5), 171 (38), 169 (40), 165 (6), 152 (12), 151 (7), 148 (47), 147 (7), 140 (7), 127 (5), 110 (6), 90 (22), 89 (15), 77 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3323 (w), 3077 (w), 3063 (w), 3026 (w), 2951 (w), 2911 (w), 2860 (w), 2371 (m), 2226 (w), 1803 (w), 1601 (w), 1570 (w), 1537 (w), 1479 (w), 1431 (w), 1397 (m), 1352 (w), 1296 (m), 1263 (w), 1221 (w), 1204 (w), 1179 (w), 1113 (w), 1072 (w), 1011 (m), 966 (w), 957 (w), 916 (w), 882 (m), 851 (m), 814 (w), 791 (m), 782 (m), 772 (w), 750 (s), 731 (w), 696 (m), 661 (w), 640 (w), 619 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$ (377.3): C 66.85, H 4.54, N 7.43. Gef.: C 66.80, H 4.61, N 7.22.

8.9.5 5-Methyl-1-(2-methylbenzyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (10e)



10e

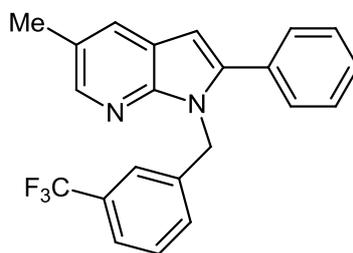
$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2$

[312.41]

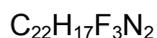
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 166 mg (27 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 147 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.25 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.46 (s, 2 H), 6.46 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.96-6.98 (m, 1 H), 7.08-7.13 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 5 H), 7.76 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_3), 19.2 (CH_3), 44.3 (CH_2), 99.7 (CH), 120.5 (C_{quart}), 125.6 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (C_{quart}), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 130.2 (CH), 132.6 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 136.8 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 144.2 (CH), 148.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 313 (24), 312 ($[\text{M}]^+$, 100), 311 (45), 298 (14), 297 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 57), 296 (6), 294 (5), 235 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 21), 221 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 19), 209 (13), 208 (79), 207 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9]^+$, 14), 192 (5), 156 (6), 152 (5), 105 (31), 104 (6), 103 (10), 79 (12), 77 (13). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3686 (w), 2986 (w), 2972 (w), 2943 (w), 2901 (w), 2359 (w), 2340 (w), 2330 (w), 1603 (w), 1568 (w), 1541 (w), 1477 (w), 1458 (w), 1443 (w), 1427 (w), 1405 (m), 1395 (w), 1379 (w), 1352 (w), 1339 (w), 1302 (w), 1294 (w), 1262 (w), 1229 (w), 1202 (w), 1177 (w), 1159 (w), 1148 (w), 1103 (w), 1072 (w), 1068 (w), 1053 (w), 1028 (w), 986 (w), 964 (w), 920 (w), 841 (w), 772 (m), 752 (s), 735 (s), 723 (w), 700 (s), 671 (w), 617 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (312.4): C 84.58, H 6.45, N 8.97. Gef.: C 84.42, H 6.42, N 8.75.

8.9.6 5-Methyl-2-phenyl-1-(3-(trifluormethyl)benzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (10f)



10f

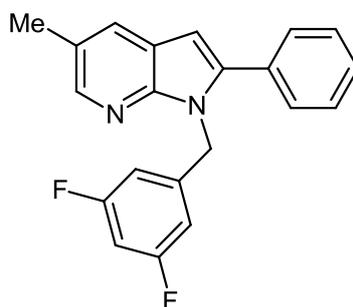


[366.38]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 157 mg (21 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 87 °C. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.45 (s, 3 H), 5.57 (s, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 7.11-7.13 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.28-7.43 (m, 7 H), 7.74-7.75 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 (CH_3), 45.8 (CH_2), 100.3 (CH), 120.6 (C_{quart}), 123.8 (q, J_{CF} = 3.8 Hz, CH), 124.1 (q, J_{CF} = 3.8 Hz, CH), 124.1 (q, J_{CF} = 272.5 Hz, C_{quart}), 125.9 (C_{quart}), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.2 (CH), 130.2 (CH), 130.8 (q, J_{CF} = 32.2 Hz, C_{quart}), 132.4 (C_{quart}), 139.7 (C_{quart}), 142.0 (C_{quart}), 144.1 (CH), 147.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 367 (23), 366 ($[M]^+$, 100), 365 (76), 347 (5), 345 (8), 290 (6), 289 ($[M-C_6H_5]^+$, 34), 222 (9), 221 ($[M-C_7H_4F_3]^+$, 52), 206 (6), 205 (7), 192 (12), 191 (10), 189 (8), 183 (6), 180 (7), 159 (11), 152 (8), 110 (6), 109 (8). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3061 (w), 3033 (w), 2958 (w), 2925 (w), 1478 (w), 1441 (w), 1432 (w), 1406 (w), 1393 (w), 1360 (w), 1327 (s), 1312 (m), 1300 (m), 1265 (w), 1221 (w), 1187 (w), 1163 (w), 1124 (s), 1096 (m), 1072 (s), 963 (w), 921 (w), 916 (w), 882 (m), 791 (m), 762 (m), 752 (s), 730 (w), 694 (s), 657 (m), 639 (w). Analyse ber. für $C_{22}H_{17}F_3N_2$ (366.4): C 72.12, H 4.68, N 7.65. Gef.: C 71.83, H 4.86, N 7.38.

8.9.7 1-(3,5-Difluorbenzyl)-5-methyl-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10g)



10g

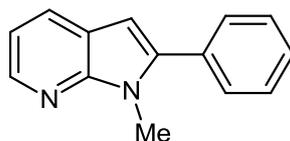
$C_{21}H_{16}N_2F_2$

[334.36]

Unter Verwendung eines Viertels der Ansatzgröße wurden nach der allgemeinen Synthesvorschrift S3 110 mg (66 %) eines gelben Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus Pentan umkristallisiert und es wurden 28 mg eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 106 °C. 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.45 (s, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 6.47 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 6.59-6.62 (m, 1 H), 6.36-6.41 (m, 5 H), 7.76 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H). ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.7 (CH₃), 45.6 (CH₂), 100.5 (CH), 102.7 (t, J_{CF} = 25.6 Hz, CH), 109.7 (dd, J_{CF} = 19.6 Hz, 6.1 Hz, CH), 120.9 (C_{quart}), 126.0 (C_{quart}), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 132.3 (C_{quart}), 142.0 (C_{quart}), 142.8 (t, J_{CF} = 8.1 Hz, CH), 144.0 (C_{quart}), 147.8 (C_{quart}), 163.3 (dd, J_{CF} = 249.7 Hz, 12.6 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 335 (21), 334 ([M]⁺, 100), 333 (83), 319 ([M-CH₃]⁺, 5), 318 (5), 258 (5), 257 ([M-C₆H₅]⁺, 29), 222 (10), 221 ([M-C₆H₃F₂]⁺, 59), 206 (6), 205 (8), 192 (14), 180 (8), 167 (9), 165 (5), 153 (4), 152 (10), 151 (5), 127 (11), 110 (6), 77 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3051 (w), 3026 (w), 2918 (w), 2862 (w), 1626 (m), 1595 (m), 1481 (m), 1452 (m), 1443 (m), 1429 (m), 1408 (m), 1393 (w), 1348 (w), 1317 (w), 1296 (w), 1254 (w), 1231 (w), 1202 (w), 1188 (w), 1123 (s), 1078 (w), 1049 (w), 1032 (w), 990 (w), 966 (m), 914 (w), 880 (m), 855 (m), 824 (w), 785 (w), 772 (m), 743 (s), 729 (m), 691 (m), 675 (m), 652 (w), 611 (m). Analyse ber. für $C_{21}H_{16}N_2F_2$ (334.4): C 75.43, H 4.82, N 8.38. Gef.: C 75.20, H 4.90, N 8.12.

8.9.8 1-Methyl-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10h)



10h

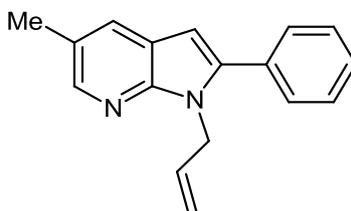
C₁₄H₁₂N₂

[208.26]

Unter Verwendung der fünffachen Ansatzgröße wurden nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 1.19 g (57 %) eines gelben Feststoffs erhalten. Die Alkylierungszeit betrug 2.5 h.

Smp.: 33 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.88 (s, 3 H), 6.52 (s, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.39-7.57 (m, 5 H), 7.91 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.1 (CH₃), 99.6 (CH), 116.2 (CH), 120.8 (C_{quart}), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (CH), 132.5 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 142.6 (CH), 149.3 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 209 (15), 208 ([M]⁺, 98), 207 (100), 206 (17), 205 (12), 180 (9), 152 (10), 151 (5), 139 (5), 131 ([M-C₆H₅]⁺, 23), 104 (10), 103 (17), 102 (5), 77 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3100 (w), 3053 (w), 2947 (w), 2918 (w), 1593 (w), 1568 (w), 1541 (w), 1481 (m), 1452 (m), 1439 (w), 1402 (w), 1370 (m), 1317 (m), 1294 (m), 1275 (w), 1225 (m), 1161 (w), 1130 (w), 1107 (w), 1074 (w), 1034 (w), 1011 (w), 961 (w), 918 (w), 905 (w), 802 (m), 772 (s), 754 (s), 735 (s), 696 (s), 665 (w). Analyse ber. für C₁₄H₁₂N₂ (208.3): C 80.74, H 5.81, N 13.45. Gef.: C 80.69, H 5.89, N 13.23.

8.9.9 1-Allyl-5-methyl-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10i)



10i

C₁₇H₁₆N₂

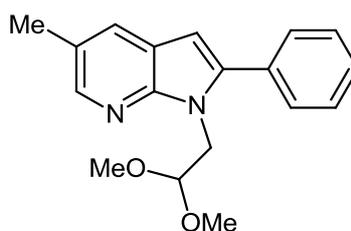
[248.32]

Unter Verwendung der halben Ansatzgröße wurden nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 85 mg (34 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 34 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3 H), 4.70-4.74 (m, 1 H), 4.84-4.85 (m, 2 H), 5.02-5.04 (m, 1 H), 5.91-5.96 (m, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 7.33-7.39 (m, 3 H), 7.47-7.48 (m, 169

2 H), 7.64 (m, 1 H), 8.11 (m, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_3), 45.0 (CH_2), 99.5 (CH), 116.1 (CH_2), 120.6 (C_{quart}), 125.4 (C_{quart}), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 130.4 (CH), 132.7 (C_{quart}), 134.5 (CH), 142.1 (C_{quart}), 143.8 (CH), 147.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 288 (9), 287 (6), 249 (16), 248 ($[\text{M}]^+$, 91), 247 (100), 233 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 8), 232 (10), 221 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3]^+$, 14), 220 (16), 219 (5), 208 (9), 207 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 6), 206 (5), 205 (7), 192 (7), 171 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 5), 152 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3059 (w), 3005 (w), 2982 (w), 2920 (w), 2862 (w), 1647 (w), 1601 (w), 1570 (w), 1533 (w), 1478 (m), 1443 (w), 1429 (w), 1419 (w), 1406 (m), 1393 (m), 1358 (m), 1300 (m), 1254 (w), 1225 (w), 1204 (w), 1155 (w), 1126 (w), 1074 (w), 1044 (w), 1028 (w), 1001 (w), 964 (w), 943 (m), 922 (m), 912 (w), 874 (m), 855 (w), 841 (w), 791 (w), 774 (m), 747 (s), 725 (m), 696 (s), 679 (w), 638 (m). Analyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (248.3): C 82.22, H 6.49, N 11.28. Gef.: C 82.05, H 6.43, N 11.00.

8.9.10 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (10j)



10j

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

[296.36]

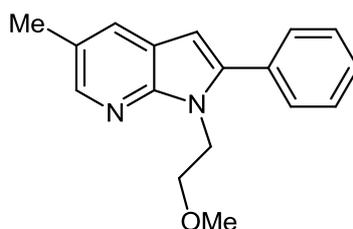
Abweichend von der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurde die Reaktionsmischung nach Zugabe des Elektrophils **9i** 23 h lang bei 100 °C gerührt. Es wurden 199 mg (34 %) eines orangen Feststoffs erhalten.

Smp.: 65 °C. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.44 (s, 3 H), 3.19 (s, 6 H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.41 (s 1 H), 7.39-7.41 (m, 1 H), 7.45-7.47 (m, 2 H), 7.61-7.62 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 (CH_3), 45.0 (CH_2), 54.8 (CH_3), 99.9 (CH), 102.7 (CH), 120.5 (C_{quart}), 125.4 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 132.8 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 143.7 (CH), 148.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 297 (5), 296 ($[\text{M}]^+$, 24), 281 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 21), 265 (8), 235 (5), 222 (5), 221 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 22), 220 (8), 219 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 8), 209 (7), 208 (41), 207 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 5), 206 (7), 205 (9), 152 (5), 116 (5), 75 (100), 47 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3009 (w), 2972 (w), 2928 (w), 2860 (w), 2826 (w), 1603 (w), 1568 (w), 1558 (w), 1541 (w), 1506 (w), 1472 (m), 1445 (m), 1429 (m), 1406 (m), 1393 (m), 1364 (w), 1356 (w), 1327 (w), 1307 (w), 1296 (m), 1263 (w), 1244 (w), 1217 (w), 1198 (m), 1159 (w), 1153 (w), 1130 (m), 1096 (m), 1067 (s), 1044

8. Experimenteller Teil

(m), 1032 (m), 1013 (m), 999 (w), 974 (m), 920 (w), 880 (s), 851 (w), 828 (w), 801 (w), 781 (w), 777 (w), 762 (s), 721 (w), 698 (s), 677 (w), 667 (w), 625 (m). Analyse ber. für C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.4): C 72.95, H 6.80, N 9.45. Gef.: C 73.04, H 6.54, N 9.40.

8.9.11 1-(2-Methoxyethyl)-5-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (10k)



10k

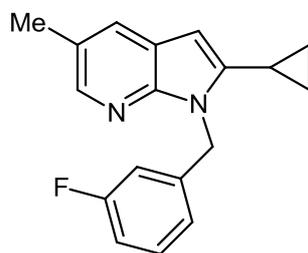
C₁₇H₁₈N₂O

[266.34]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 204 mg (38 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 55 °C. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 3.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 4.49 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 7.40-7.42 (m, 1 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.58-7.60 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 8.16 (m, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (CH₃), 42.4 (CH₂), 58.9 (CH₃), 71.0 (CH₂), 99.7 (CH), 120.7 (C_{quart}), 125.3 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 132.8 (C_{quart}), 142.3 (C_{quart}), 143.6 (CH), 148.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 266 ([M]⁺, 22), 259 (8), 257 (8), 251 ([M-CH₃]⁺, 5), 235 ([M-CH₃O]⁺, 7), 222 (5), 221 ([M-C₂H₅O]⁺, 30), 220 (13), 219 (10), 209 (16), 208 (100), 207 ([M-C₃H₇O]⁺, 12), 206 (13), 205 (11), 152 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3030 (w), 2976 (w), 2922 (w), 2878 (w), 2859 (w), 2824 (w), 2727 (w), 1599 (w), 1566 (w), 1541 (w), 1474 (m), 1443 (w), 1408 (m), 1393 (w), 1379 (w), 1358 (m), 1302 (m), 1275 (w), 1242 (w), 1217 (w), 1194 (w), 1150 (w), 1117 (m), 1098 (m), 1072 (w), 1045 (w), 1026 (w), 1009 (m), 997 (w), 970 (w), 926 (w), 920 (w), 880 (m), 866 (w), 814 (w), 801 (w), 775 (m), 756 (s), 706 (s), 692 (m), 673 (w), 665 (w), 619 (w), 609 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₈N₂O (266.3): C 76.66, H 6.81, N 10.52. Gef.: C 76.50, H 6.76, N 10.24.

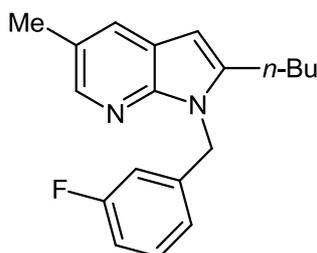
8.9.12 2-Cyclopropyl-1-(3-fluorbenzyl)-5-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10I)

**10I**C₁₈H₁₇FN₂

[280.34]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 240 mg (43 %) eines gelben Öls erhalten.

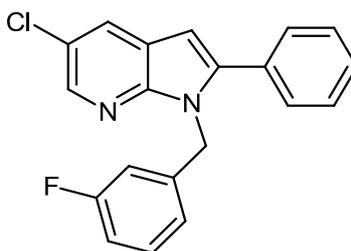
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.65-0.70 (m, 2 H), 0.84-0.91 (m, 2 H), 1.86-1.74 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 5.61 (s, 2 H), 6.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 6.73-6.78 (m, 1 H), 6.85-6.92 (m, 2 H), 7.17-7.24 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 8.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 6.8 (CH₂), 7.9 (CH), 18.6 (CH₃), 44.7 (d, *J*_{CF} = 1.7 Hz, CH₂), 95.4 (CH), 113.7 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz, CH), 114.1 (d, *J*_{CF} = 21.2 Hz, CH), 120.2 (C_{quart}), 122.3 (d, *J*_{CF} = 2.9 Hz, CH), 125.1 (C_{quart}), 127.9 (CH), 130.2 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz, CH), 141.4 (d, *J*_{CF} = 7.0 Hz, C_{quart}), 142.9 (CH), 143.8 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 163.2 (d, *J*_{CF} = 246.0 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 281 (18), 280 ([M]⁺, 100), 279 (52), 266 (8), 265 ([M-CH₃]⁺, 43), 253 (15), 252 (6), 251 (17), 250 (8), 239 ([M-C₃H₅]⁺, 6), 185 ([M-C₆H₄F]⁺, 10), 172 (5), 171 ([M-C₇H₆F]⁺, 41), 170 (13), 169 (10), 158 (7), 156 (11), 155 (9), 145 (12), 144 (6), 133 (5), 132 (6), 115 (5), 109 (29), 83 (8). IR (ATR): ν̄ [cm⁻¹]: 3086 (w), 3011 (w), 2922 (w), 2860 (w), 2727 (w), 1614 (m), 1591 (m), 1574 (w), 1549 (w), 1485 (s), 1449 (m), 1435 (m), 1416 (s), 1367 (w), 1350 (m), 1335 (w), 1292 (m), 1269 (m), 1248 (s), 1211 (w), 1171 (w), 1153 (w), 1138 (m), 1126 (w), 1096 (w), 1076 (w), 1053 (w), 1024 (w), 1007 (w), 968 (m), 945 (m), 930 (w), 912 (w), 876 (m), 858 (m), 835 (m), 824 (w), 774 (s), 756 (s), 725 (s), 681 (s), 669 (m), 646 (w). Analyse ber. für C₁₈H₁₇FN₂ (280.3): C 77.12, H 6.11, N 9.99. Gef.: C 77.37, H 6.38, N 10.08.

8.9.13 2-Butyl-1-(3-fluorbenzyl)-5-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10m)**10m**C₁₉H₂₁FN₂

[296.38]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 166 mg (28 %) eines orangen Feststoffs erhalten.

Smp.: 56 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.34-1.41 (m, 2 H), 1.58-1.68 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.58-2.63 (m, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 6.19 (m, 1 H), 6.65-6.68 (m, 1 H), 6.78-6.81 (m, 1 H), 6.85-6.91 (m, 1 H), 7.16-7.24 (m, 1 H), 7.63-7.64 (m, 1 H), 8.07 (m, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 18.7 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 44.4 (d, *J*_{CF} = 1.7 Hz, CH₂), 97.0 (CH), 113.5 (d, *J*_{CF} = 22.1 Hz, CH), 114.2 (d, *J*_{CF} = 21.2 Hz, CH), 120.5 (C_{quart}), 122.0 (d, *J*_{CF} = 2.9 Hz, CH), 125.1 (C_{quart}), 127.7 (CH), 130.3 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz, CH), 141.2 (d, *J*_{CF} = 7.0 Hz, C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 142.7 (CH), 147.4 (C_{quart}), 163.2 (d, *J*_{CF} = 246.2 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 297 (9), 296 ([M]⁺, 45), 267 ([M-C₂H₅]⁺, 10), 255 (15), 254 (91), 253 ([M-C₃H₇]⁺, 100), 252 (5), 251 (17), 239 ([M-C₄H₉]⁺, 22), 237 (5), 159 (16), 18 (6), 145 (27), 127 (10), 109 (37), 83 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3061 (w), 3026 (w), 2959 (w), 2924 (w), 2878 (w), 2859 (w), 1786 (w), 1732 (w), 1688 (w), 1616 (w), 1589 (m), 1574 (w), 1559 (w), 1537 (m), 1487 (m), 1466 (m), 1449 (s), 1429 (m), 1415 (m), 1404 (m), 1383 (w), 1350 (m), 1292 (m), 1271 (m), 1257 (w), 1236 (m), 1206 (w), 1173 (w), 1157 (w), 1134 (w), 1123 (w), 1018 (w), 100 (w), 1003 (w), 943 (m), 876 (s), 793 (s), 762 (m), 745 (s), 731 (m), 710 (w), 679 (s), 638 (w), 615 (w). Analyse ber. für C₁₉H₂₁FN₂ (296.4): C 77.00, H 7.14, N 9.45. Gef.: C 76.83, H 7.12, N 9.32.

8.9.14 5-Chlor-1-(3-fluorbenzyl)-2-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (10n)**10n**

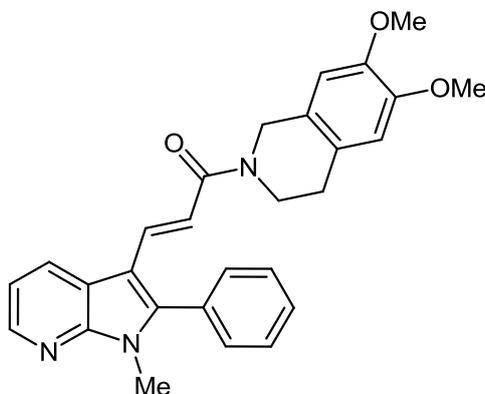
[336.79]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S3 wurden 412 mg (61 %) eines orangen Feststoffs erhalten.

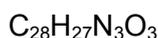
Smp.: 46 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.50 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 6.70-6.73 (m, 1 H), 6.84-6.90 (m, 1 H), 7.13-7.20 (m, 1 H), 7.35-7.42 (m, 5 H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 45.8 (d, J_{CF} = 1.8 Hz, CH_2), 100.2 (CH), 113.7 (d, J_{CF} = 22.2 Hz, CH), 114.3 (d, J_{CF} = 21.2 Hz, CH), 121.4 (C_{quart}), 122.2 (d, J_{CF} = 2.9 Hz, CH), 124.6 (C_{quart}), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 130.2 (d, J_{CF} = 8.3 Hz, CH), 131.8 (C_{quart}), 140.8 (d, J_{CF} = 7.0 Hz, C_{quart}), 141.8 (CH), 143.5 (C_{quart}), 147.5 (C_{quart}), 163.1 (d, J_{CF} = 246.3 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 339 (6), 338 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$, 32), 337 (45), 336 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$, 100), 335 (81), 301 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 9), 300 (11), 299 (5), 261 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 7), 259 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 22), 243 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$, 13), 242 (6), 241 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$, 39), 200 (5), 192 (8), 168 (6), 165 (6), 164 (8), 151 (5), 150 (5), 140 (5), 110 (5), 109 (60), 83 (14). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3059 (w), 3034 (w), 2947 (w), 2928 (w), 2853 (w), 1616 (w), 1591 (m), 1560 (w), 1541 (w), 1485 (m), 1464 (m), 1451 (m), 1443 (m), 1433 (w), 1410 (m), 1391 (w), 1354 (m), 1294 (m), 1271 (w), 1252 (m), 1236 (w), 1221 (w), 1169 (m), 1152 (w), 1132 (w), 1086 (m), 1028 (w), 1000 (w), 966 (w), 932 (m), 883 (m), 860 (w), 826 (w), 772 (s), 750 (s), 698 (s), 677 (m), 667 (w), 615 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2$ (336.8): C 71.32, H 4.19, N 8.32. Gef.: C 71.21, H 4.47, N 8.14.

8. Experimenteller Teil

8.9.15 Darstellung von (*E*)-1-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-methyl-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)prop-2-en-1-on (SIS3)^{104b}



SIS3



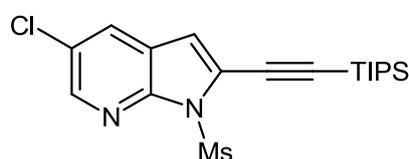
[453.53]

In ein sekuriertes 8 mL Mikrowellengefäß mit Septum wurden **12** (167 mg, 0.50 mmol), Tetrabutylammoniumchlorid (139 mg, 500 µmol), Natriumcarbonat (53.0 mg, 500 µmol) und Palladiumacetat (5.60 mg, 25.0 µmol) vorgelegt, das Gefäß erneut evakuiert und im Anschluss im Argongegenstrom 2.50 mL wasserfreies DMF zugegeben. Daraufhin wurde die Suspension 5 min lang mit Argon entgast. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung unter dielektrischer Erhitzung 7 min lang bei 200 °C gerührt. Es wurde vollentsalztes Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung im Anschluss mit Ethylacetat und Diethylether extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin mit vollentsalztem Wasser, gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung sowie gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und daraufhin mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie an feinem Kieselgel (SNAP 100 g, EA:HE 50 % → 75 %) gereinigt. Es wurden 123 mg (54 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 78 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.81 (br s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.85 (m, 8 H), 4.71 (m, 2 H), 6.63 (m, 2 H), 6.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 7.73-7.79 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.42 (dd, *J* = 4.7 Hz, 1.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, zwei Rotamere in CDCl₃): δ = 28.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.9 (CH₃), 40.2 (CH₂), 43.8 (CH₂), 44.4 (CH₂), 47.3 (CH₂), 56.1 (CH₃), 109.2 (CH), 109.5 (CH), 111.3 (CH), 111.7 (CH), 113.6 (CH), 113.8 (CH), 117.2 (CH), 118.6 (C_{quart}), 124.5 (C_{quart}), 125.9 (C_{quart}), 127.4 (C_{quart}), 127.9 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (C_{quart}), 130.8 (CH), 136.1 (CH), 143.7 (CH), 144.5 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}), 149.0 (C_{quart}), 166.9 (C_{quart}). EI MS 175

(70 eV, m/z (%)): 453 ($[M]^+$, 3), 262 (32), 261 ($[M-C_{11}H_{14}NO_2]^+$, 51), 246 ($[C_{14}H_{16}NO_3]^+$, 6), 245 (16), 235 (7), 234 (42), 233 ($[M-C_{12}H_{14}NO_3]^+$, 78), 232 (9), 231 (19), 221 (7), 219 (12), 218 (40), 217 (5), 209 (8), 208 (15), 207 ($[M-C_{14}H_{16}NO_3]^+$, 17), 192 ($[C_{11}H_{14}NO_2]^+$, 14), 191 (11), 190 (11), 178 (9), 177 (6), 176 (7), 164 (5), 44 (100), 43 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2990 (w), 2953 (w), 2930 (w), 2909 (w), 2835 (w), 1636 (m), 1589 (m), 1570 (m), 1559 (m), 1516 (s), 1460 (s), 1437 (s), 1410 (s), 1397 (s), 1362 (m), 1350 (m), 1333 (w), 1267 (s), 1257 (s), 1219 (s), 1206 (s), 1152 (m), 1111 (s), 1057 (w), 1018 (m), 972 (m), 930 (w), 839 (s), 810 (w), 768 (s), 708 (s), 689 (w), 652 (w).

8.9.16 Darstellung von 5-Chlor-1-(methylsulfonyl)-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**24**)¹³⁷



24

$C_{19}H_{27}ClN_2O_2SSi$

[411.03]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **22a** (166 mg, 500 μ mol), $Pd(PPh_3)_4$ (14.4 mg, 12.5 μ mol) und CuI (19.0 mg, 100 μ mol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss wurden 1.00 mL 1,4-Dioxan sowie **13** (124 mg, 600 μ mol) hinzugegeben und die Lösung unter Rühren 5 min lang mit Argon entgast. Daraufhin wurde Triethylamin (152 mg, 1.50 mmol) hinzugegeben und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz von **22a** (DC-Kontrolle) gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung 5 min lang bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie an feinem Kieselgel (SNAP 50 g, EA:HE 10 %) gereinigt. Es wurden 193 mg (94 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 41 °C. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (s, 21 H), 3.56 (s, 3 H), 6.84 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.3 (CH_3), 18.6 (CH), 43.0 (CH_3), 95.0 (C_{quart}), 103.6 (C_{quart}), 112.5 (CH), 122.0 (C_{quart}), 123.0 (C_{quart}), 127.7 (C_{quart}), 128.3 (CH), 144.5 (CH), 145.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 412 ($[M(^{37}Cl)]^+$, 3), 410 ($[M(^{35}Cl)]^+$, 7), 370 (8), 369 (36), 368 (22), 367 (84), 343 (10), 306 (8), 305 (37), 304 (23), 303 (99), 289 (12), 275 (6), 263 (8), 262 (5), 261 (20), 259 (7), 249 (6), 247 (13), 246 (5), 245 (10), 237 (5), 235 (10), 233 (19), 231 (7), 221 (14), 220 (9), 219 (32), 217 (12), 205 (16), 203 (17), 191 (38), 190 (14), 189 (100), 179 (8), 155 (7), 129 (8), 117 (8), 85 (9), 71 (7),

8. Experimenteller Teil

57 (9), 43 (11). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3071 (w), 3009 (w), 2941 (m), 2926 (w), 2891 (w), 2864 (m), 2158 (w), 1562 (w), 1526 (w), 1464 (w), 1447 (m), 1415 (w), 1383 (m), 1373 (m), 1331 (w), 1317 (w), 1304 (w), 1279 (w), 1256 (m), 1234 (w), 1202 (w), 1173 (s), 1153 (w), 1092 (w), 1070 (w), 1051 (m), 1013 (w), 995 (w), 966 (m), 949 (w), 910 (w), 895 (w), 880 (m), 822 (w), 804 (w), 769 (m), 758 (m), 714 (s), 673 (m), 660 (m), 642 (w).

8.10 Allgemeine Synthesevorschriften S4 und S5 zur Darstellung der 7-Azaindole 23 und des Indols 25

8.10.1 Allgemeine Synthesevorschrift S4 zur Darstellung der 7-Azaindole 23 und des Indols 25 (Drei-Komponenten-Darstellung)

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden 1.00 mmol des Iodids **22**, Pd(PPh₃)₄ (28.9 mg, 25.0 μ mol) und CuI (38.4 mg, 200 μ mol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss wurden 2.00 mL THF sowie **13** (248 mg, 1.20 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 min lang mit Argon entgast. Daraufhin wurde Triethylamin (303 mg, 3.00 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz des Iodids **22** (DC-Kontrolle) gerührt. Im Anschluss daran wurde die Reaktionsmischung 10 min lang bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde TBAF·3H₂O (410 mg, 1.30 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden das organische Azid **17** (1.10 mmol) und Natriumascorbat (39.6 mg, 200 μ mol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde im Anschluss 19 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde vollentsalztes Wasser oder gesättigte, wässrige Natriumchloridlösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat oder DCM extrahiert (DC-Kontrolle) und die vereinten, organischen Phasen mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie an feinem Kieselgel (SNAP 100 g, EA:HE oder EA:PE) gereinigt.

Weiterführende, experimentelle Details sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21. Darstellung der 7-Azaindole **23** und des Indols **25** mittels Drei-Komponenten-Reaktion.

Eintrag	Iodid 22 o. 24	Azid 17	t_1 [min]	Produkt 23 o. 25 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	<i>N</i> -(5-Chlor-3-iodpyridin-2-yl)methansulfonamid (22a) 166 mg (0.50 mmol)	Benzylazid (17a) 73 mg (0.55 mmol)	105	23a 138 mg (0.36 mmol, 71 %)	Ethylacetat/PE = 20 %
2	<i>N</i> -(5-Brom-3-iodpyridin-2-yl)methansulfonamid (22b) 377 mg (1.00 mmol)	Homobenzylazid (17b) 162 mg (1.10 mmol)	90	23b 304 mg (0.68 mmol, 68 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 40 %
3	22b 377 mg (1.00 mmol)	<i>p</i> -Chlorbenzylazid (17c) 185 mg (1.10 mmol)	90	23c 234 mg (0.50 mmol, 50 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 40 % → 50 % → 60 % → 75 % → 85 %
4	22b 377 mg (1.00 mmol)	3-Azidopyridin (17d) 132 mg	90	23d 280 mg (0.67 mmol, 67 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 80 %
5	<i>N</i> -(3-Iod-5-methylpyridin-2-yl)methansulfonamid (22c) 312 mg (1.00 mmol)	Phenylazid (17e) 132 mg (1.10 mmol)	90	23e 206 mg (0.58 mmol, 58 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 35 % → 45 %

8. Experimenteller Teil

Fortsetzung von Tabelle 21: Darstellung der 7-Azaindole **23** und des Indols **25** mittels Drei-Komponenten-Reaktion.

Eintrag	Iodid 22 o. 24	Azid 17	t ₁ [min]	Produkt 23 o. 25 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
6	22b 377 mg (1.00 mmol)	<i>p</i> - Methoxybenzyl- azid (17f) 180 mg (1.10 mmol)	90	23f 100 mg (0.22 mmol, 22 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 40 %
7	22a 333 mg (1.00 mmol)	<i>m</i> -Fluorbenzylazid (17g) 166 mg (1.10 mmol)	90	23g 243 mg (0.60 mmol, 60 %)	Ethylacetat/ PE= 5 % → 20 % → 40 %
8	22a 333 mg (1.00 mmol)	17c 184 mg (1.10 mmol)	90	23h 261 mg (0.62 mmol, 62 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 20 % → 25 % → 30 % → 40 % → 50 % → 60 % → 75 % → 100 %
9	22a 333 mg (1.00 mmol)	<i>p</i> -Brombenzylazid (17h) 222 mg (1.10 mmol)	90	23i 276 mg (0.59 mmol, 59 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 20 % → 40 %
10	22a 333 mg (1.00 mmol)	<i>o</i> - Methylbenzylazid (17i) 162 mg (1.10 mmol)	90	23j 307 mg (0.76 mmol, 76 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 20 % → 40 %
11	22a 333 mg (1.00 mmol)	17e 131 mg (1.10 mmol)	90	23k 288 mg (0.77 mmol, 77 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 20 % → 40 %

Fortsetzung von Tabelle 21: Darstellung der 7-Azaindole **23** und des Indols **25** mittels Drei-Komponenten-Reaktion.

Eintrag	Iodid 22 o. 24	Azid 17	t_1 [min]	Produkt 23 o. 25 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
12	22b 377 mg (1.00 mmol)	17a 146 mg (1.10 mmol)	90	23l 312 mg (0.72 mmol, 72 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 20 % → 35 %
13	22b 377 mg (1.00 mmol)	Methyl-2- azidoacetat (17j) 127 mg (1.10 mmol)	60	23m 247 mg (0.60 mmol, 60 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 45 % → 55 % → 65 %
14	<i>N</i> -(2- Iodphenyl)methansul- fonamid (24) 297 mg (1.00 mmol)	17a 147 mg (1.10 mmol)	90	25* 158 mg (0.45 mmol, 45 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 5 % → 15 %

*Reaktionszeit des Cyclisierungsschritts: 60 min

8.10.2 Allgemeine Synthesevorschrift S5 zur Darstellung der 7-Azaindole **23** (Vier-Komponenten-Darstellung)

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **22b** (189 mg, 500 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (14.4 mg, 12.5 μ mol) und CuI (19.1 mg, 100 μ mol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss wurden 1.00 mL THF sowie **13** (124 mg, 600 μ mol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 min lang mit Argon entgast. Daraufhin wurde Triethylamin (152 mg, 1.50 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 90 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran wurde die Reaktionsmischung 10 min lang bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde TBAF·3H₂O (205 mg, 650 μ mol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden Natriumazid (39.0 mg, 600 μ mol), Natriumascorbat (19.8 mg, 100 μ mol), Elektrophil **9** (600 μ mol) und 1.00 mL Methanol hinzugefügt und die Reaktionsmischung 43 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde vollentsalztes Wasser oder gesättigte, wässrige Natriumchloridlösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat oder DCM

8. Experimenteller Teil

extrahiert (DC-Kontrolle) und die vereinten, organischen Phasen mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 50 g, EA:HE) gereinigt.

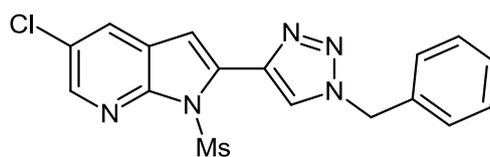
Weiterführende, experimentelle Details sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22. Darstellung der 7-Azaindole **23** mittels Vier-Komponenten-Reaktion.

Eintrag	Iodid 22b (0.50 mmol)	Elektrohil 9 (0.60 mmol)	Produkt 23 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	22b 188 mg	Benzylbromid (9a) 103 mg (0.60 mmol)	23l 131 mg (0.31 mmol, 61 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 35 % → 40 %
		<i>p</i> -Chlorbenzylchlorid (9k) 97 mg (0.60 mmol)	23c 131 mg (0.30 mmol, 61 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 40 % → 85 %
3	22b 188 mg	17j 62 mg (0.60 mmol)	23m 142 mg (0.30 mmol, 63 %)	Ethylacetat/ <i>n</i> -Hexan = 15 % → 45 % → 55 % → 65 %

8.10.3 7-Azaindole **23**, **20**, **26** und Indol **25**

8.10.3.1 2-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-5-chlor-1-(methylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**23a**)



23a

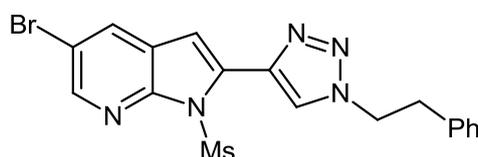
C₁₇H₁₄ClN₅O₂S

[387.84]

Unter Verwendung der halben Ansatzgröße wurden gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift S4 138 mg (71 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: Zersetzung bei 166 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.59 (s, 3 H), 5.61 (s, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.30-7.44 (m, 5 H), 7.82 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 43.4 (CH_3), 54.5 (CH_2), 108.1 (CH), 122.6 (C_{quart}), 124.6 (CH), 127.9 (C_{quart}), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 132.7 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 143.9 (CH), 147.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 389 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$, 5), 387 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$, 14), 309 (6), 298 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 5), 296 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 17), 282 (17), 281 (11), 280 (52), 268 (12), 253 (7), 245 (10), 244 (9), 218 (9), 192 (6), 190 (20), 181 (20), 180 (8), 179 (63), 163 (7), 151 (5), 127 (5), 92 (8), 91 (100), 65 (13). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3119 (w), 3090 (w), 3063 (w), 3034 (w), 3013 (w), 2987 (w), 2932 (w), 2839 (w), 2359 (w), 1603 (w), 1589 (w), 1568 (w), 1497 (w), 1454 (w), 1431 (w), 1375 (s), 1364 (m), 1321 (m), 1267 (w), 1229 (m), 1206 (w), 1175 (s), 1163 (s), 1132 (w), 1098 (m), 1090 (m), 1057 (m), 1036 (m), 986 (m), 974 (m), 957 (m), 932 (m), 912 (w), 893 (m), 839 (w), 824 (w), 802 (w), 766 (s), 735 (m), 721 (m), 706 (s), 696 (m), 673 (w), 637 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ (387.8): C 52.65, H 3.64, N 18.06, S 8.27. Gef.: C 52.78, H 3.71, N 17.99, S 7.99.

8.10.3.2 5-Brom-1-(methylsulfonyl)-2-(1-phenethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23b)



23b



[446.32]

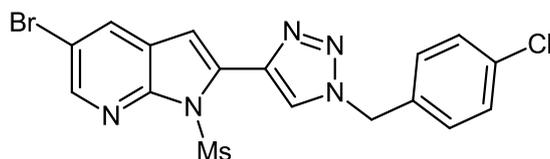
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 304 mg (68 %) eines blass gelben Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus EA:HE umkristallisiert.

Smp.: 162 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 4.66 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 7.12-7.15 (m, 2 H), 7.23-7.34 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 36.8 (CH_2), 43.4 (CH_3), 52.1 (CH_2), 107.9 (CH), 115.9 (C_{quart}), 123.3 (C_{quart}), 124.8 (CH), 127.3 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 131.7 (CH), 132.5 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}), 138.3 (C_{quart}), 145.9 (CH), 148.0 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 447 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$, 15), 445 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$, 14), 356 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 8), 354 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 8), 340 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_8\text{H}_9]^+$, 10), 339 (5), 338 (11), 328 (6), 326

8. Experimenteller Teil

(7), 313 (6), 311 (8), 258 (5), 250 (7), 248 (8), 236 (5), 231 (5), 226 (9), 225 (91), 224 (11), 223 (100), 222 (6), 209 (6), 208 (5), 197 (5), 183 (5), 169 (7), 144 (6), 142 (9), 141 (12), 140 (5), 130 (8), 129 (5), 116 (5), 115 (9), 114 (12), 106 (8), 105 (86), 103 (18), 91 (46), 88 (5), 79 (23), 78 (5), 77 (19), 70 (8), 65 (6), 64 (5), 61 (8), 45 (7), 43 (43). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3142 (w), 3123 (w), 3065 (w), 2999 (w), 2357 (w), 2340 (w), 1732 (w), 1700 (w), 1718 (w), 1645 (w), 1559 (w), 1506 (w), 1493 (w), 1455 (w), 1443 (w), 1368 (s), 1354 (w), 1341 (w), 1325 (w), 1304 (w), 1285 (w), 1258 (m), 1231 (w), 1191 (w), 1173 (s), 1136 (w), 1094 (w), 1082 (w), 1051 (m), 1036 (m), 1009 (w), 990 (w), 974 (w), 963 (m), 924 (w), 887 (w), 845 (w), 827 (w), 818 (w), 764 (s), 735 (w), 700 (m), 664 (w), 650 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$ (446.3): C 48.44, H 3.61, N 15.59, S 7.18. Gef.: C 48.59, H 3.53, N 15.73, S 7.16.

8.10.3.3 5-Brom-2-(1-(4-chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23c)



23c

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrClN}_5\text{O}_2\text{S}$

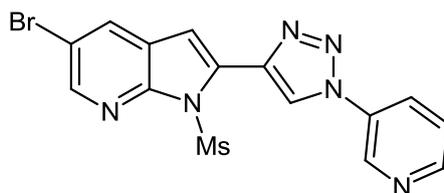
[466.74]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 234 mg (50 %) eines beigen Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus EA:HE umkristallisiert. Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S5 wurden 142 mg (61 %) erhalten.

Smp.: 185 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.79 (s, 3 H), 5.71 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.36-7.39 (m, 2 H), 7.49-7.49 (m, 2 H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 43.2 (CH_3), 52.1 (CH_2), 107.6 (CH), 115.0 (C_{quart}), 123.0 (C_{quart}), 126.0 (CH), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 131.9 (CH), 132.3 (C_{quart}), 132.9 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 137.9 (C_{quart}), 144.9 (CH), 147.5 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 469 ($[\text{M}^{(37}\text{Cl}^{81}\text{Br})]^+$, 3), 467 ($[\text{M}^{(37}\text{Cl}^{79}\text{Br})]^+$ o. $[\text{M}^{(35}\text{Cl}^{81}\text{Br})]^+$, 11), 465 ($[\text{M}^{(35}\text{Cl}^{79}\text{Br})]^+$, 7), 376 (11), 374 (9), 362 (8), 361 (7), 360 (33), 359 (6), 358 (25), 348 (6), 346 (5), 325 (5), 323 (5), 314 (6), 312 (6), 279 (10), 278 (8), 244 (6), 236 (13), 234 (14), 226 (5), 225 (45), 224 (7), 223 (48), 128 (6), 127 (42), 126 (9), 125 (100), 115 (5), 101 (5), 100 (6), 99 (7), 90 (6), 89 (20), 70 (5), 63 (5), 61 (5), 43 (31). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3647 (w), 3165 (w), 3088 (w), 3018 (w), 2947 (w), 2862 (w), 2359 (w), 1736 (w), 1723 (w), 1782 (w), 1655 (w), 1595 (w), 1568 (w), 1564 (w), 1518 (w), 1505 (w), 1489 (w), 1477 (w), 1458 (w), 1424 (m), 1406 (w), 1387 (w), 1371 (m), 1354 (m), 1339 (w), 1321 (w), 1275 (w), 1263 (w), 1236 (m), 1188 (w), 1177 (s),

1159 (w), 1128 (w), 1096 (m), 1082 (w), 1057 (m), 1036 (w), 1013 (w), 980 (m), 963 (m), 924 (w), 907 (w), 880 (m), 855 (w), 808 (m), 791 (w), 768 (s), 754 (s), 703 (w), 692 (m), 682 (m), 669 (w), 660 (w), 621 (w), 605 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₃BrClN₅O₂S (466.7): C 43.75, H 2.81, N 15.00, S 6.87. Gef.: C 44.15, H 2.84, N 14.89, S 6.49.

8.10.3.4 5-Brom-1-(methylsulfonyl)-2-(1-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23d)



23d

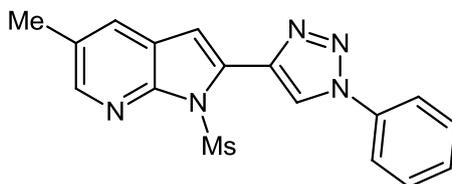
C₁₅H₁₁BrN₆O₂S

[419.26]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 280 mg (67 %) eines blass braunen Feststoffs erhalten.

Smp.: 190 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.85 (s, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 7.37-7.85 (m, 3 H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 43.3 (CH₃), 108.3 (CH), 115.1 (C_{quart}), 122.9 (C_{quart}), 123.9 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 131.2 (C_{quart}), 131.4 (CH), 131.5 (CH), 132.1 (CH), 139.1 (C_{quart}), 145.2 (CH), 147.5 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 420 ([M(⁸¹Br)]⁺, 3), 418 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 3), 342 ([M(⁸¹Br)⁺-C₅H₄N], 2), 340 ([M(⁷⁹Br)⁺-C₅H₄N], 2), 315 (5), 314 (39), 313 (100), 312 (44), 311 (99), 286 (9), 284 (9), 246 (6), 236 (5), 234 (6), 233 (9), 232 (33), 231 (12), 225 (43), 224 (6), 223 (44), 206 (8), 205 (12), 204 (11), 197 (6), 195 (6), 179 (5), 178 (6), 128 (5), 127 (5), 116 (6), 105 (16), 100 (5), 94 (5), 78 (30), 64 (5), 57 (5), 51 (23). IR (ATR): ν̄ [cm⁻¹]: 3148 (w), 3121 (w), 3055 (w), 3009 (w), 2994 (w), 2959 (w), 2920 (w), 2849 (w), 2354 (w), 1734 (w), 1682 (w), 1655 (w), 1582 (w), 1569 (w), 1564 (w), 1505 (w), 1486 (w), 1462 (w), 1433 (w), 1408 (w), 1383 (m), 1337 (w), 1290 (w), 1258 (m), 1240 (w), 1221 (w), 1204 (w), 1186 (s), 1165 (m), 1113 (m), 1098 (m), 1047 (m), 1024 (m), 991 (m), 984 (m), 964 (w), 927 (w), 918 (w), 889 (m), 841 (w), 822 (w), 799 (s), 772 (s), 762 (m), 721 (w), 700 (s), 655 (w), 633 (w), 617 (w). HRMS: m/z ber. für C₁₅H₁₁⁷⁹BrN₆O₂S+H⁺: 418.9920. Gef.: 418.9923.

8.10.3.5 5-Methyl-1-(methylsulfonyl)-2-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23e)

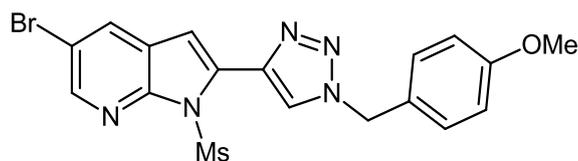
**23e**C₁₇H₁₅N₅O₂S

[353.40]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 206 mg (58 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 169 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.46 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 6.96 (s, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.74-7.81 (m, 3 H), 8.32 (s, 1 H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.6 (CH₃), 43.0 (CH₃), 109.2 (CH), 120.7 (CH), 121.7 (C_{quart}), 122.4 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (C_{quart}), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.7 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 146.3 (CH), 148.4 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 353 ([M]⁺, 11), 352 (11), 293 (12), 279 (8), 278 (42), 277 (100), 247 (5), 246 (19), 201 (12), 199 (17), 185 (7), 183 (16), 167 (7), 159 (5), 152 (7), 150 (5), 149 (46), 147 (9), 94 (12), 85 (8), 77 (11), 71 (12), 69 (6), 57 (13), 55 (7), 51 (6). IR (ATR): ν̄ [cm⁻¹]: 3204 (w), 3121 (w), 3005 (w), 2953 (w), 2920 (w), 2855 (w), 1736 (w), 1600 (w), 1589 (w), 1574 (w), 1509 (w), 1497 (w), 1459 (w), 1449 (w), 1437 (w), 1410 (w), 1389 (w), 1358 (m), 1333 (m), 1256 (m), 1231 (w), 1206 (w), 1198 (w), 1179 (m), 1146 (w), 1111 (m), 1072 (w), 1051 (m), 1040 (m), 1026 (w), 993 (m), 972 (w), 955 (w), 926 (w), 909 (w), 882 (w), 837 (w), 808 (m), 775 (m), 764 (m), 756 (s), 721 (w), 691 (m), 687 (m), 652 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₅N₅O₂S (353.4): C 57.78, H 4.28, N 19.82, S 9.07. Gef.: C 58.02, H 4.21, N 19.54, S 8.87.

8.10.3.6 5-Brom-2-(1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23f)

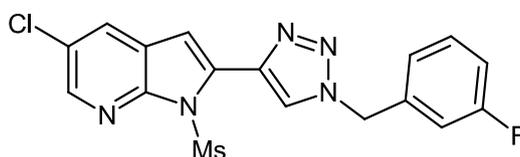
**23f**C₁₈H₁₆BrN₅O₃S

[462.32]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 100 mg (22 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 176 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.59 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.53 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.90-6.93 (m, 2 H), 7.25-7.30 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 43.4 (CH_3), 54.1 (CH_2), 55.5 (CH_3), 107.9 (CH), 114.7 (CH), 115.9 (C_{quart}), 123.3 (C_{quart}), 124.4 (CH), 126.3 (C_{quart}), 129.8 (CH), 131.7 (CH), 132.6 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}), 145.9 (CH), 147.9 (C_{quart}), 160.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 463 ($[\text{M}^{81}\text{Br}]^+$, 6), 461 ($[\text{M}^{79}\text{Br}]^+$, 6), 356 ($[\text{M}^{81}\text{Br}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 12), 354 ($[\text{M}^{79}\text{Br}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 13), 277 (5), 264 (5), 262 (6), 225 (5), 223 (6), 222 (6), 220 (6), 122 (9), 121 (100), 94 (5), 78 (5), 77 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3148 (w), 3115 (w), 3073 (w), 3046 (w), 3013 (w), 2967 (w), 2932 (w), 2914 (w), 2901 (w), 2839 (w), 1614 (w), 1586 (w), 1568 (w), 1559 (w), 1518 (m), 1473 (w), 1455 (w), 1439 (w), 1429 (w), 1383 (m), 1356 (s), 1316 (w), 1296 (w), 1268 (w), 1252 (m), 1223 (m), 1161 (s), 1132 (w), 1094 (m), 1053 (m), 1036 (m), 990 (m), 973 (w), 955 (m), 922 (m), 897 (m), 850 (w), 841 (w), 822 (m), 765 (m), 764 (s), 743 (w), 696 (m), 673 (w), 636 (w). Analyse ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$ (462.3): C 46.76, H 3.49, N 15.15, S 6.94. Gef.: C 47.08, H 3.46, N 15.02, S 6.85.

8.10.3.7 5-Chlor-2-(1-(3-fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23g)



23g



[405.83]

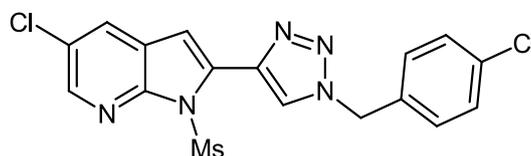
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 243 mg (60 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 135 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.60 (s, 3 H), 5.61 (s, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.96–7.14 (m, 3 H), 7.38 (td, J = 8.0 Hz, 5.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 43.3 (CH_3), 53.8 (d, J = 2.1 Hz, CH_2), 108.2 (CH), 115.1 (d, J = 22.4 Hz, CH), 116.1 (d, J = 21.0 Hz, CH), 122.5 (C_{quart}), 123.6 (d, J = 3.1 Hz, CH), 124.8 (CH), 127.9 (C_{quart}), 128.9 (CH), 131.0 (d, J = 8.2 Hz, CH), 132.5 (C_{quart}), 136.8 (d, J = 7.4 Hz, C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 144.0 (CH), 147.7 (C_{quart}), 163.2 (d, J = 248.1 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 407 ($[\text{M}^{37}\text{Cl}]^+$, 6), 405 ($[\text{M}^{35}\text{Cl}]^+$, 17), 316 (9), 314 (24), 300 (14), 299 (9), 298 (44), 286 (8), 278 (7), 271 (8), 270 (6), 268 (6), 263 (9), 262 (8),

8. Experimenteller Teil

236 (9), 192 (7), 190 (24), 181 (29), 180 (20), 179 (94), 178 (6), 163 (7), 162 (5), 152 (6), 151 (7), 150 (5), 127 (6), 110 (8), 109 ([C₇H₆F]⁺, 100), 83 (17). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3123 (w), 3107 (w), 3080 (w), 2986 (w), 2928 (w), 1618 (w), 1591 (m), 1568 (w), 1491 (m), 1452 (w), 1431 (m), 1379 (s), 1368 (m), 1321 (m), 1281 (w), 1250 (m), 1234 (m), 1223 (w), 1196 (w), 1177 (s), 1165 (s), 1134 (w), 1099 (m), 1090 (m), 1078 (w), 1057 (m), 1032 (m), 986 (m), 955 (m), 932 (m), 924 (w), 883 (m), 862 (w), 847 (w), 822 (w), 797 (w), 768 (s), 760 (m), 739 (m), 712 (m), 677 (m), 642 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₃ClFN₅O₂S (405.8): C 50.31, H 3.23, N 17.26, S 7.90. Gef.: C 50.59, H 3.21, N 17.26, S 7.83.

8.10.3.8 5-Chlor-2-(1-(4-chlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23h)



23h

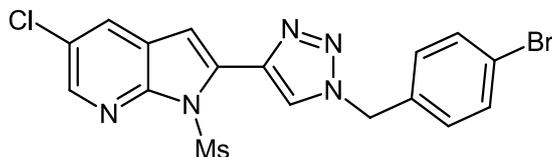
C₁₇H₁₃Cl₂N₅O₂S

[422.29]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 261 mg (62 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 146 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.59 (s, 3 H), 5.58 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.3 Hz, 0.6 Hz, 2 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 43.4 (CH₃), 53.7 (CH₂), 108.2 (CH), 122.5 (C_{quart}), 124.6 (CH), 127.9 (C_{quart}), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 132.5 (C_{quart}), 132.9 (C_{quart}), 135.1 (C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 144.0 (CH), 147.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 423 ([M(³⁷Cl³⁵Cl)]⁺, 8), 421 ([M(³⁵Cl₂)]⁺, 12), 332 (9), 330 (14), 318 (5), 317 (6), 316 (29), 315 (10), 314 (44), 304 (5), 302 (8), 281 (5), 280 (7), 279 (15), 278 (11), 268 (11), 252 (9), 192 (8), 190 (25), 181 (28), 180 (10), 179 (94), 178 (6), 163 (7), 162 (6), 152 (5), 151 (7), 150 (5), 127 ([C₇H₆(³⁷Cl)]⁺, 38), 126 (9), 125 ([C₇H₆(³⁵Cl)]⁺, 100), 99 (6), 90 (6), 89 (19). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3119 (w), 3071 (w), 3030 (w), 3009 (w), 2926 (w), 2359 (w), 2326 (w), 1493 (m), 1433 (m), 1412 (w), 1375 (s), 1323 (m), 1283 (w), 1267 (w), 1233 (m), 1194 (w), 1177 (s), 1165 (m), 1136 (s), 1109 (m), 1088 (m), 1061 (m), 1040 (m), 1015 (m), 991 (m), 974 (w), 959 (m), 935 (m), 889 (m), 841 (m), 810 (m), 768 (s), 760 (s), 712 (m), 698 (w), 638 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₃Cl₂N₅O₂S (422.3): C 48.35, H 3.10, N 16.58, S 7.59. Gef.: C 48.48, H 3.02, N 16.29, S 7.30.

8.10.3.9 2-(1-(4-Brombenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-chlor-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23i)



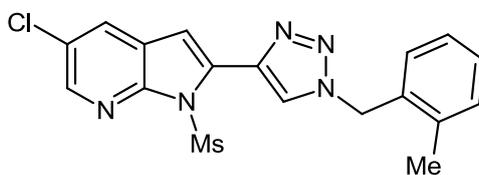
23i



[466.74]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 276 mg (59 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 192 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.80 (s, 3 H), 5.70 (s, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.29-7.32 (m, 2 H), 7.58-7.63 (m, 2 H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 43.2 (CH₃), 52.2 (CH₂), 107.7 (CH), 121.5 (C_{quart}), 122.3 (C_{quart}), 126.0 (CH), 126.6 (C_{quart}), 129.1 (CH), 130.1 (CH), 131.7 (CH), 132.5 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 138.0 (C_{quart}), 142.9 (CH), 147.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 469 [$\text{M}^{(37}\text{Cl}^{81}\text{Br})^+$, 3], 467 ([$\text{M}^{(37}\text{Cl}^{79}\text{Br})^+$ o. [$\text{M}^{(35}\text{Cl}^{81}\text{Br})^+$], 11), 465 ([$\text{M}^{(35}\text{Cl}^{79}\text{Br})^+$], 9), 376 (13), 374 (9), 362 (9), 361 (8), 360 (38), 359 (7), 358 (29), 348 (7), 346 (5), 281 (6), 280 (10), 279 (18), 278 (18), 268 (12), 252 (10), 243 (5), 192 (9), 191 (5), 190 (28), 181 (32), 180 (13), 179 (100), 178 (6), 172 (5), 171 ([$\text{C}_7\text{H}_6^{81}\text{Br})^+$], 64), 170 (5), 169 ([$\text{C}_7\text{H}_6^{79}\text{Br})^+$], 68), 163 (8), 162 (6), 153 (6), 151 (7), 150 (5), 127 (7), 100 (5), 90 (31), 89 (20), 63 (5). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3163 (w), 3129 (w), 3084 (w), 3053 (w), 3013 (w), 2986 (w), 2956 (w), 2949 (w), 2924 (w), 2893 (w), 2857 (w), 2731 (w), 2355 (w), 2336 (w), 1927 (w), 1587 (w), 1574 (w), 1485 (w), 1460 (w), 1425 (w), 1406 (w), 1391 (m), 1364 (m), 1352 (m), 1339 (w), 1319 (w), 1275 (m), 1238 (m), 1190 (m), 1175 (s), 1161 (m), 1128 (w), 1111 (w), 1098 (m), 1086 (w), 1057 (m), 1036 (m), 1009 (m), 962 (m), 937 (w), 903 (w), 881 (m), 851 (w), 835 (w), 806 (m), 754 (s), 721 (m), 710 (m), 691 (m), 667 (w), 631 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₃BrClN₅O₂S (466.7): C 43.75, H 2.81, N 15.00, S 6.87. Gef.: C 44.07, H 2.77, N 15.08, S 6.66.

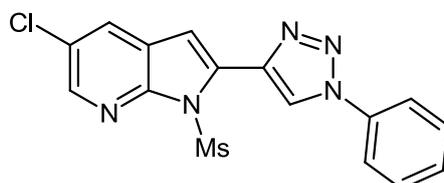
8.10.3.10 5-Chlor-2-(1-(2-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23j)**23j**C₁₈H₁₆ClN₅O₂S

[401.87]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 307 mg (76 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus EA:HE umkristallisiert.

Smp.: 181 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 5.61 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 7.20-7.33 (m, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (CH₃), 43.4 (CH₃), 52.7 (CH₂), 108.1 (CH), 122.5 (C_{quart}), 124.4 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 131.3 (CH), 132.2 (C_{quart}), 132.7 (C_{quart}), 137.1 (C_{quart}), 138.7 (C_{quart}), 143.9 (CH), 147.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 403 ([M(³⁷Cl)]⁺, 7), 401 ([M(³⁵Cl)]⁺, 19), 323 (10), 312 (5), 310 (15), 296 (14), 295 (9), 294 (39), 268 (14), 267 (11), 266 (13), 265 (9), 259 (5), 258 (5), 252 (5), 232 (5), 231 (6), 218 (5), 192 (9), 190 (28), 181 (22), 180 (7), 179 (70), 178 (5), 165 (5), 127 (5), 115 (12), 106 (9), 105 ([C₈H₉]⁺, 100), 104 (6), 103 (16), 79 (19), 78 (6), 77 (17), 43 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3121 (w), 3076 (w), 3032 (w), 3007 (w), 2974 (w), 2926 (w), 2911 (w), 2849 (w), 1603 (w), 1589 (w), 1566 (w), 1493 (w), 1485 (w), 1460 (w), 1427 (m), 1416 (w), 1385 (m), 1368 (s), 1350 (m), 1331 (m), 1317 (w), 1258 (w), 1240 (m), 1213 (w), 1180 (s), 1157 (w), 1134 (w), 1088 (m), 1057 (m), 1028 (m), 976 (m), 957 (m), 937 (m), 905 (w), 887 (m), 866 (w), 837 (w), 816 (w), 793 (w), 772 (s), 762 (m), 741 (s), 723 (w), 714 (m), 694 (m), 656 (w), 642 (w). Analyse ber. für C₁₈H₁₆ClN₅O₂S (401.9): C 53.80, H 4.01, N 17.43, S 7.98. Gef.: C 53.98, H 3.87, N 17.50, S 7.72.

8.10.3.11 5-Chlor-1-(methylsulfonyl)-2-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23k)

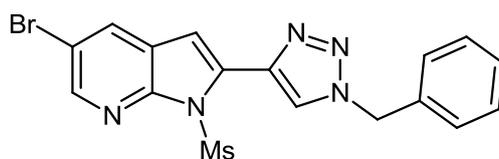
**23k**C₁₆H₁₂ClN₅O₂S

[373.82]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 288 mg (77 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus EA:HE umkristallisiert.

Smp.: Zersetzung bei 200 °C. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.85 (s, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 7.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.94-7.96 (m, 2 H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 43.4 (CH₃), 108.4 (CH), 120.2 (CH), 122.4 (C_{quart}), 123.7 (CH), 126.8 (C_{quart}), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (CH), 131.9 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 143.3 (CH), 147.5 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 373 ([M(³⁵Cl)]⁺, 1), 269 (10), 268 (39), 267 (30), 266 (100), 239 (14), 232 (5), 231 (17), 230 (15), 205 (7), 204 (6), 203 (7), 190 (7), 181 (9), 179 (29), 177 (5), 176 (5), 163 (8), 151 (7), 104 (11), 77 (23), 51 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3179 (w), 3121 (w), 3063 (w), 3009 (w), 2972 (w), 2924 (w), 2872 (w), 2797 (w), 2536 (w), 2197 (w), 1776 (w), 1593 (w), 1504 (w), 1489 (w), 1443 (w), 1412 (w), 1385 (m), 1360 (m), 1327 (m), 1263 (w), 1244 (m), 1233 (w), 1184 (s), 1159 (m), 1113 (m), 1092 (w), 1074 (w), 1036 (m), 986 (m), 962 (m), 935 (w), 918 (m), 889 (m), 833 (w), 799 (w), 775 (s), 762 (s), 721 (m), 710 (m), 691 (s), 660 (w). Analyse ber. für C₁₆H₁₂ClN₅O₂S (373.8): C 51.41, H 3.24, N 18.74, S 8.58. Gef.: C 51.38, H 3.23, N 18.62, S 8.32.

8.10.3.12 2-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-brom-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (23l)

**23l**C₁₇H₁₄BrN₅O₂S

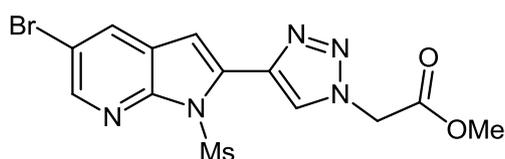
[432.30]

8. Experimenteller Teil

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 312 mg (72 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus EA:HE umkristallisiert. Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S5 wurden 132 mg (61 %) erhalten.

Smp.: Zersetzung bei 182 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.59 (s, 3 H), 5.60 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.31-7.44 (m, 5 H), 7.81 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 43.4 (CH₃), 54.5 (CH₂), 108.0 (CH), 115.9 (C_{quart}), 123.2 (C_{quart}), 124.6 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 131.7 (CH), 132.5 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 145.9 (CH), 147.9 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 433 ([M(⁸¹Br)]⁺, 9), 431 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 9), 342 ([M(⁸¹Br)-C₇H₇]⁺, 10), 340 ([M(⁷⁹Br)-C₇H₇]⁺, 11), 327 (7), 326 (30), 325 (8), 324 (33), 314 (8), 312 (8), 245 (15), 244 (19), 236 (11), 234 (12), 225 (37), 224 (5), 223 (36), 218 (10), 127 (6), 100 (5), 92 (8), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 65 (13). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3520 (w), 3117 (w), 3109 (w), 3078 (w), 3030 (w), 3005 (w), 2953 (w), 2924 (w), 2841 (w), 2810 (w), 2731 (w), 2457 (w), 2382 (w), 1606 (w), 1562 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1427 (w), 1418 (w), 1381 (m), 1369 (s), 1350 (w), 1329 (w), 1271 (w), 1256 (w), 1236 (m), 1179 (s), 1163 (m), 1153 (m), 1130 (w), 1096 (m), 1074 (w), 1057 (m), 1028 (m), 976 (m), 957 (w), 922 (w), 889 (m), 874 (w), 816 (w), 770 (s), 760 (w), 721 (s), 700 (s), 652 (w). Analyse ber. für C₁₇H₁₄BrN₅O₂S (432.3): C 47.23, H 3.26, N 16.20, S 7.42. Gef.: C 47.40, H 3.29, N 16.04, S 7.12.

8.10.3.13 Methyl-2-(4-(5-brom-1-(methylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetat (23m)



23m

C₁₃H₁₂BrN₅O₄S

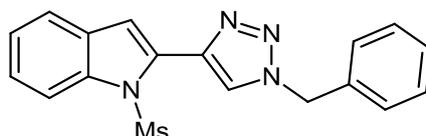
[414.23]

Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden 247 mg (60 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus EA:HE umkristallisiert. Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S5 wurden 131 mg (63 %) erhalten.

Smp.: 167 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 8.06-8.08 (m, 2 H), 8.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 43.4 (CH₃), 50.9 (CH₂), 53.3 (CH₃), 108.2 (CH), 115.9 (C_{quart}), 123.2 (C_{quart}), 126.1 (CH), 131.8 (CH), 132.2 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 145.9 (CH), 147.9 (C_{quart}), 166.6 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 415 ([M(⁸¹Br)]⁺, 16), 413 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 15), 324 (19), 322 (20), 309 (13), 308 (20), 307

(14), 306 (19), 296 (5), 294 (6), 281 (5), 280 (13), 279 (6), 278 (14), 266 (10), 265 (22), 264 (8), 263 (24), 250 (6), 249 (7), 248 (6), 247 (6), 239 (5), 238 (8), 237 (12), 236 (15), 235 (7), 234 (8), 226 (10), 225 (100), 224 (16), 223 (100), 222 (12), 221 (5), 220 (6), 211 (7), 210 (9), 209 (10), 208 (9), 199 (7), 198 (10), 197 (10), 196 (11), 195 (10), 169 (6), 168 (7), 167 (6), 155 (4), 154 (4), 144 (9), 142 (10), 141 (22), 140 (11), 129 (6), 128 (5), 127 (7), 116 (8), 115 (9), 114 (23), 113 (6), 100 (10), 88 (7), 87 (6), 73 (7), 72 (16), 70 (5), 64 (5), 63 (6), 61 (5), 57 (5), 45 (14), 43 (29). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3647 (w), 3123 (w), 3107 (w), 3080 (w), 3034 (w), 3009 (w), 2990 (w), 2955 (w), 2936 (w), 1755 (w), 1732 (s), 1717 (w), 1614 (w), 1433 (w), 1414 (m), 1366 (w), 1352 (s), 1323 (w), 1256 (m), 1236 (m), 1221 (m), 1196 (w), 1165 (s), 1146 (w), 1098 (s), 1082 (w), 1055 (m), 1026 (w), 1001 (m), 980 (s), 961 (m), 951 (m), 920 (m), 877 (w), 860 (w), 822 (w), 772 (s), 764 (m), 706 (w), 685 (w), 660 (m), 633 (w). Analyse ber. für C₁₃H₁₂BrN₅O₄S (414.2): C 37.69, H 2.92, N 16.91, S 7.74. Gef.: C 37.88, H 2.87, N 16.85, S 7.75.

8.10.3.14 2-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1-(methylsulfonyl)-1H-indol (25)



25

C₁₈H₁₆N₄O₂S
[352.41]

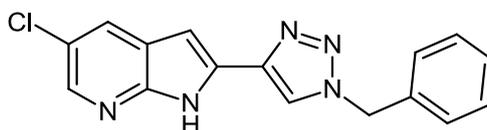
Nach der allgemeinen Synthesevorschrift S4 wurden, unter Verwendung einer Cyclisierungszeit von 60 min, 158 mg (45 %) eines weißgrauen Feststoffs erhalten.

Smp.: 147 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.18 (s, 3 H), 5.60 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.28-7.43 (m, 7 H), 7.58-7.61 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.09-8.12 (m, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.6 (CH₃), 54.4 (CH₂), 113.4 (CH), 115.2 (CH), 121.4 (CH), 124.2 (CH), 124.7 (CH), 125.5 (CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (C_{quart}), 130.2 (C_{quart}), 134.5 (C_{quart}), 137.6 (C_{quart}), 139.5 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 353 (11), 352 ([M]⁺, 49), 309 (5), 261 ([M-C₇H₇]⁺, 11), 246 (19), 245 (100), 244 (9), 243 (10), 234 (5), 233 (18), 230 (6), 219 (7), 218 (37), 217 (15), 206 (7), 167 (5), 155 (8), 154 (16), 144 (13), 143 (28), 140 (5), 127 (12), 115 (8), 92 (7), 91 (89), 89 (5), 65 (10). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3080 (w), 2999 (w), 2961 (w), 2922 (w), 1614 (w), 1564 (w), 1499 (w), 1473 (w), 1456 (w), 1439 (w), 1429 (w), 1409 (w), 1368 (s), 1341 (w), 1327 (w), 1317 (w), 1300 (w), 1264 (w), 1225 (w), 1209 (w), 1198 (w), 1169 (s), 1146 (m), 1113 (w), 1088 (m), 1078 (w), 1051 (w), 1024 (m), 1017 (w), 982 (m), 974 (m), 959 (w), 939 (w), 900 (w), 870 (w), 837 (m), 823 (w), 806 (w),

8. Experimenteller Teil

775 (m), 766 (m), 723 (s), 714 (s), 689 (w), 667 (w), 625 (m). Analyse ber. für $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ (352.4): C 61.35, H 4.58, N 15.90, S 9.10. Gef.: C 61.20, H 4.57, N 15.62, S 9.36.

8.10.4.1 Darstellung von 2-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (**20**)¹⁴³



20

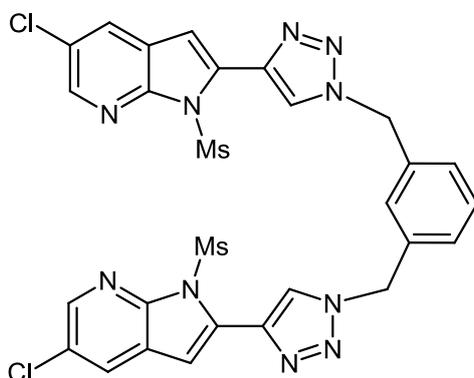
$C_{16}H_{12}ClN_5$

[309.75]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **23a** (387 mg, 1.00 mmol) und TBAF·3H₂O (631 mg, 2.00 mmol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Stickstoffgegenstrom wurden daraufhin 20.0 mL THF hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 h lang bei 70 °C gerührt. Im Anschluss daran wurde vollentsalztes Wasser hinzugefügt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Phasen wurde daraufhin unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 268 mg (87 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp.: >242 °C. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.72 (s, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.37-7.43 (m, 5 H), 8.05 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 12.40 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 53.1 (CH₂), 96.7 (CH), 121.5 (C_{quart}), 122.3 (CH), 122.8 (C_{quart}), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.9 (CH), 132.0 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 140.0 (C_{quart}), 140.8 (CH), 147.4 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 311 ([M(³⁷Cl)]⁺, 21), 310 (12), 309 ([M(³⁵Cl)]⁺, 62), 283 (9), 282 (37), 281 (30), 280 (100), 255 (5), 253 (14), 245 (6), 244 (5), 218 ([M(³⁵Cl)-C₇H₇]⁺, 11), 206 (6), 204 (20), 192 (5), 190 (16), 163 (10), 136 (5), 127 (5), 91 (38), 65 (10). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3117 (w), 3100 (w), 3080 (w), 3065 (w), 3030 (w), 3005 (w), 2972 (w), 2934 (w), 2886 (w), 2841 (w), 2700 (w), 2666 (w), 2355 (w), 1800 (w), 1620 (w), 1572 (w), 1559 (w), 1511 (w), 1500 (w), 1468 (w), 1454 (w), 1427 (w), 1398 (w), 1364 (w), 1319 (w), 1300 (w), 1285 (m), 1242 (w), 1227 (w), 1173 (w), 1090 (w), 1074 (w), 1049 (m), 1028 (w), 1014 (w), 939 (m), 916 (w), 891 (m), 849 (w), 831 (w), 827 (w), 812 (w), 793 (m), 762 (s), 723 (s), 709 (m), 700 (m), 692 (m), 671 (w), 648 (w), 615 (w). Analyse ber. für $C_{16}H_{12}ClN_5$ (309.8): C 62.04, H 3.90, N 22.61. Gef.: C 61.81, H 3.84, N 22.31.

8.10.4.2 Darstellung von 1,3-Bis((4-(5-chlor-1-(methylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzol (26)

**26**

[697.57]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr geeigneter Größe wurden **22a** (333 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28.9 mg, 25.0 μmol) und CuI (38.4 mg, 200 μmol) vorgelegt und erneut evakuiert. Im Anschluss wurden 2.00 mL THF sowie **13** (248 mg, 1.20 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 5 min lang mit Argon entgast. Daraufhin wurde Triethylamin (303 mg, 3.00 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Konversion des Iodids **22a** (DC-Kontrolle) gerührt. Im Anschluss daran wurde die Reaktionsmischung 10 min lang bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde TBAF·3H₂O (410 mg, 1.30 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 5 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden Natriumazid (71.5 mg, 1.10 mmol), 1,3-Bis(brommethyl)benzol (147 mg, 0.50 mmol) und Natriumascorbat (39.6 mg, 200 μmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde im Anschluss 43 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an grobes Kieselgel adsorbiert und an feinem Kieselgel mittels automatischer Säulenchromatographie (SNAP 150 g, MeOH:DCM 3.0 %, daraufhin erneut 1.0 % → 1.5 %) gereinigt. Die erhaltenen 150 mg mit Tetrabutylammonium-Salz verunreinigten Feststoffs wurden daraufhin mit wenig Dichlormethan gewaschen. Es wurden 59 mg (17 %) eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp.: 160 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, 6 H), 5.61 (s, 4 H), 6.78 (s, 2 H), 6.95 (br s, 1 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 7.87 (s, 2 H), 8.39 (s, 2 H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 43.6 (CH₃), 53.9 (CH₂), 108.3 (CH), 122.4 (C_{quart}), 124.8 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (C_{quart}), 128.1 (CH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 132.2 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 139.3 (C_{quart}), 143.8 (CH), 147.6 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 556 (5), 544 (9), 542 (14), 541 (6), 540 (19), 497 (5), 485 (7), 484 (5), 483 (11), 469 ([M(³⁷Cl)-

8. Experimenteller Teil

$C_8H_6ClN_2O_2S]^+$, 3), 468 (7), 467 ($M(^{35}Cl)-C_8H_6ClN_2O_2S]^+$, 4), 466 (6), 456 (6), 355 (6), 333 (5), 331 (6), 247 (21), 235 (21), 233 (59), 218 (18), 206 (33), 205 (23), 204 (89), 193 (19), 192 (41), 191 (45), 190 (100), 177 (22), 165 (26), 163 (35), 142 (20), 105 (25), 104 (28), 103 (26), 79 (20), 78 (24), 48 (22), 45 (23), 44 (92), 43 (23). MALDI-MS: $m/z = 697.1 [M]^+$. IR (ATR): $\tilde{\nu} [cm^{-1}]$: 3138 (w), 3082 (w), 3050 (w), 1567 (w), 1559 (w), 1509 (w), 1437 (w), 1431 (w), 1385 (w), 1375 (w), 1360 (w), 1346 (w), 1332 (w), 1319 (w), 1294 (w), 1262 (w), 1217 (w), 1182 (m), 1167 (s), 1145 (w), 1136 (w), 1096 (m), 1051 (w), 1030 (w), 986 (m), 980 (m), 973 (w), 964 (w), 957 (w), 936 (w), 900 (w), 887 (w), 855 (w), 828 (w), 773 (m), 770 (m), 737 (m), 727 (w), 716 (w), 693 (w), 677 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{28}H_{22}^{35}Cl_2N_{10}O_4S_2+H^+$: 697.0717. Gef.: 697.0706.

8.11 Anhang

8.11.1 Synthesevorschrift S6 zur Darstellung der 2-substituierten 7-Azaindole 4u-y

In einem 8 mL Mikrowellengefäß mit Septum wurden **22b** (189 mg, 500 μ mol), $Pd(PPh_3)_4$ (11.6 mg, 10.0 μ mol) und CuI (3.80 mg, 20.0 μ mol) vorgelegt und erneut evakuiert. Daraufhin wurden 3.33 mL 1,4-Dioxan und **2** (525 μ mol) hinzugegeben, die Reaktionsmischung 5 min lang mit Argon entgast und im Anschluss wurde NEt_3 (152 mg, 1.50 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin 45 min lang bei 90 °C gerührt. Im Anschluss daran wurden Natriumcarbonat (159 mg, 1.50 mmol), Triphenylphosphan (26.2 mg, 100 μ mol), **27** (750 μ mol) und 1.11 mL vollentsalztes Wasser hinzugegeben und die Reaktionsmischung unter dielektrischem Erhitzen 5 min lang bei 150 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (DC-Kontrolle). Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, mit wasserfreien Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde im Anschluss an grobes Kieselgel adsorbiert und mittels automatischer Säulenchromatographie an feinem Kieselgel (SNAP 100 g, EA:PE) gereinigt.

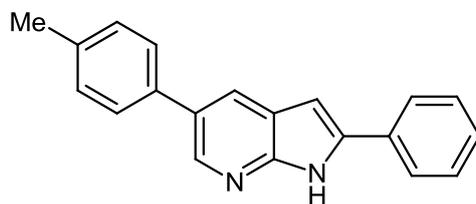
Weiterführende experimentelle Details sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23. Darstellung der 2,5-disubstituierten 7-Azaindole **4u-y**.

Eintrag	Iodid 22b (500 μ mol)	Alkin 2 (525 μ mol)	Boronsäure/ Boronat 27 (725 μ mol)	Produkt 4 (Isolierte Ausbeute)	Chromatographische Reinigung
1	22b 189 mg (0.50 mmol)	Phenylacetylen (2a) 54 mg	<i>p</i> -Tolylboronsäure (27a) 102 mg	4u 63 mg (0.22 mmol, 44 %)	Ethylacetat/PE = 18 % \rightarrow 30 %
2	22b 189 mg (0.50 mmol)	1-(<i>tert</i> -Butyl)-4- ethinylbenzol (2c) 83 mg	Phenylboronsäure (27b) 92 mg	4v 49 mg (0.15 mmol, 30 %)	Ethylacetat/ PE = 12 % \rightarrow 20 %
3	22b 189 mg (0.50 mmol)	2a 54 mg	4-(4,4,5,5- Tetramethyl-1,3,2- dioxaborolan-2- yl)benzonnitril (27c) 172 mg	4w 53 mg (0.18 mmol, 36 %)	Ethylacetat/ PE = 20 % \rightarrow 40 %
4	22b 189 mg (0.50 mmol)	2a 54 mg	4-Fluor-2- methylphenylbo- ronsäure (27d) 116 mg	4x 39 mg (0.13 mmol, 26 %)	Ethylacetat/ PE = 12 % \rightarrow 20 % \rightarrow 30 %
5	22b 189 mg (0.50 mmol)	2a 54 mg)	2,6- Dimethoxyphenyl- boronsäure (27e) 137 mg	4y 48 mg (0.14 mmol, 28 %)	Ethylacetat/ PE = 25 % \rightarrow 45 %

8.11.2 2,5-Disubstituierte 7-Azaindole 4u-y

8.11.2.1 2-Phenyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (4u)

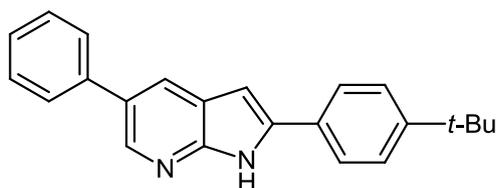


4u

$C_{20}H_{16}N_2$

[284.35]

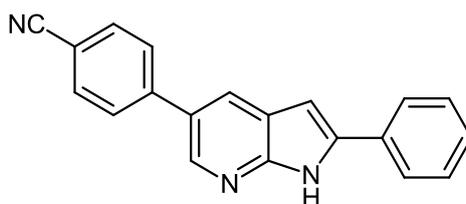
Nach der Synthesevorschrift S6 wurden 63 mg (44 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten. Smp.: 238 °C. 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.36 (s, 3 H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.25-7.40 (m, 3 H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 20.7 (CH₃), 97.4 (CH), 121.0 (C_{quart}), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (C_{quart}), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 131.5 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 141.7 (CH), 149.2 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 294 (13), 293 (6), 285 (25), 284 ([M]⁺, 100), 283 (22), 195 (10), 194 (47), 193 ([M-C₇H₇]⁺, 11), 192 (5), 179 (5), 167 (8), 166 (8), 165 (7), 153 (8), 151 (8), 149 (6), 142 (10), 141 (14), 140 (8), 139 (13), 137 (9), 135 (6), 127 (11), 126 (5), 125 (16), 123 (12), 121 (5), 113 (11), 111 (24), 110 (6), 109 (15), 99 (11), 97 (32), 95 (9), 91 (6), 85 (20), 84 (6), 83 (23), 82 (7), 81 (15), 71 (26), 70 (7), 69 (20), 67 (7), 57 (36), 56 (6), 55 (19), 43 (22), 41 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3105 (w), 3094 (w), 3019 (w), 2986 (w), 2957 (m), 2922 (m), 2853 (m), 2778 (w), 2729 (w), 2211 (w), 1738 (w), 1601 (w), 1587 (w), 1541 (w), 1516 (w), 1481 (w), 1456 (m), 1435 (w), 1412 (w), 1377 (w), 1360 (w), 1333 (w), 1283 (m), 1263 (m), 1250 (w), 1213 (w), 1182 (w), 1167 (w), 1113 (w), 1074 (w), 1045 (w), 1026 (w), 1018 (w), 941 (w), 918 (w), 899 (w), 822 (m), 804 (m), 747 (s), 720 (w), 696 (s), 660 (w), 625 (w), 613 (m). HRMS: m/z ber. für C₂₀H₁₆N₂+H⁺: 285.1386. Gef.: 285.1385.

8.11.2.2 2-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**4v**)**4v**C₂₃H₂₂N₂

[326.43]

Nach der Synthesevorschrift S6 wurden 49 mg (30 %) eines beigen Feststoffs erhalten.

Smp.: 151 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.32 (s, 9 H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.42-7.53 (m, 5 H), 7.70-7.75 (m, 2 H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 12.19 (br s, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 31.0 (CH₃), 34.4 (C_{quart}), 96.8 (CH), 121.1 (C_{quart}), 125.2 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 126.8 (CH), 128.6 (C_{quart}), 128.8 (C_{quart}), 129.0 (CH), 130.9 (CH), 139.1 (C_{quart}), 139.3 (C_{quart}), 141.6 (CH), 149.3 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}). EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 327 (24), 326 ([M]⁺, 85), 312 (25), 311 ([M-CH₃]⁺, 100), 310 (5), 296 (12), 295 (9), 283 (13), 270 (5), 250 (9), 235 (13), 193 ([M-C₁₀H₁₃]⁺, 4), 167 (6), 166 (5), 165 (5), 165 (5), 163 (5), 156 (18), 153 (6), 151 (6), 149 (5), 141 (53), 140 (7), 139 (9), 137 (7), 110 (5), 109 (11), 103 (5), 99 (8), 97 (21), 96 (6), 95 (14), 85 (15), 83 (17), 82 (5), 81 (11), 71 (17), 70 (6), 69 (15), 67 (5), 57 (29), 56 (5), 55 (15), 43 (17), 41 (7). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3121 (w), 3063 (w), 3050 (w), 3028 (w), 2955 (m), 2922 (m), 2855 (w), 2779 (w), 2745 (w), 1734 (w), 1589 (w), 1481 (m), 1460 (w), 1443 (m), 1413 (w), 1393 (w), 1364 (m), 1285 (m), 1265 (m), 1202 (w), 1188 (w), 1167 (w), 1150 (w), 1111 (w), 1076 (w), 1057 (w), 1045 (w), 1015 (w), 968 (w), 941 (w), 928 (w), 912 (w), 889 (w), 835 (m), 795 (m), 766 (s), 758 (m), 735 (m), 725 (w), 696 (m), 656 (w), 642 (m), 615 (w). HRMS: *m/z* ber. für C₂₃H₂₂N₂+H⁺: 327.1856. Gef.: 327.1855.

8.11.2.3 4-(2-Phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzonnitril (**4w**)**4w**C₂₀H₁₃N₃

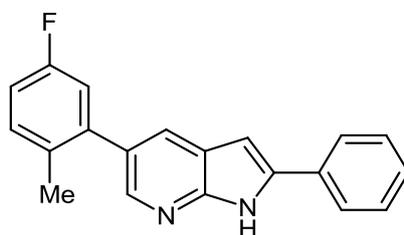
[295.34]

8. Experimenteller Teil

Nach der Synthesevorschrift S6 wurden 53 mg (36 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 302 °C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.92-7.93 (m, 2 H), 7.96-7.98 (m, 4 H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 12.35 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 97.6 (CH), 109.4 (C_{quart}), 119.0 (C_{quart}), 121.0 (C_{quart}), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 126.8 (C_{quart}), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 131.3 (C_{quart}), 132.8 (CH), 139.6 (C_{quart}), 142.0 (CH), 143.7 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 397 (7), 396 (11), 322 (6), 296 (26), 295 ($[\text{M}]^+$, 100), 294 (13), 293 (6), 267 (5), 266 (5), 221 (7), 195 (7), 194 (22), 193 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$, 9), 192 (6), 191 (8), 181 (5), 179 (5), 167 (7), 166 (6), 165 (10), 164 (5), 163 (5), 155 (5), 153 (7), 151 (8), 149 (5), 147 (15), 141 (6), 140 (5), 139 (12), 138 (5), 137 (9), 135 (6), 133 (5), 127 (7), 125 (16), 124 (5), 123 (11), 121 (6), 113 (10), 112 (5), 111 (23), 110 (6), 109 (14), 107 (5), 99 (10), 98 (5), 97 (30), 96 (8), 95 (18), 85 (19), 84 (5), 83 (22), 82 (6), 81 (15), 71 (23), 70 (8), 69 (20), 67 (7), 57 (36), 56 (5), 55 (18), 43 (25), 41 (6). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2988 (w), 2957 (w), 2922 (m), 2853 (w), 2725 (w), 2224 (w), 1736 (w), 1597 (w), 1586 (w), 1478 (w), 1456 (m), 1414 (m), 1375 (w), 1356 (w), 1290 (m), 1240 (w), 1180 (w), 1161 (w), 1076 (w), 1047 (w), 939 (m), 895 (m), 839 (s), 797 (m), 777 (m), 745 (s), 723 (m), 698 (m). HRMS: m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3+\text{H}^+$: 296.1182. Gef.: 296.1182.

8.11.2.4 5-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4x)



4x

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2$

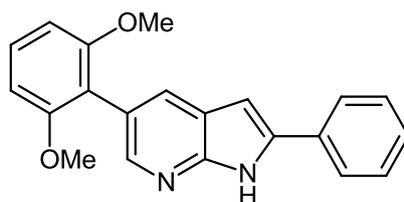
[302.34]

Nach der Synthesevorschrift S6 wurden 39 mg (26 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten.

Smp.: 151 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.27 (s, 3 H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.02-7.15 (m, 1 H), 7.16-7.26 (m, 1 H), 7.27-7.41 (m, 2 H), 7.41-7.53 (m, 2 H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.92-8.02 (m, 2 H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 12.24 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 20.4 (CH_3), 97.2 (CH), 112.6 (d, J_{CF} = 20.8 Hz, CH), 116.0 (CH), 116.7 (d, J_{CF} = 20.9 Hz, CH), 120.4 (C_{quart}), 125.4 (CH), 128.1 (d, J_{CF} = 6.6 Hz, CH), 128.3 (C_{quart}), 128.9 (CH), 131.5 (C_{quart}), 131.9 (d, J_{CF} = 8.4 Hz, CH), 135.8 (d, J_{CF} = 2.9 Hz, C_{quart}), 138.3 (d, J_{CF} = 8.1 Hz, C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 143.2 (CH), 148.8 (C_{quart}), 161.4 (d, J_{CF} =

243.3 Hz, C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 322 (13), 309 (8), 303 (15), 302 ($[M]^+$, 60), 301 (38), 300 (6), 295 (8), 294 (15), 195 (18), 194 (100), 193 ($[M-C_7H_6F]^+$, 19), 192 (9), 191 (6), 179 (5), 169 (5), 168 (5), 167 (13), 166 (11), 165 (8), 163 (6), 155 (6), 153 (7), 151 (13), 150 (6), 149 (14), 147 (6), 141 (9), 140 (9), 139 (14), 138 (5), 137 (12), 136 (5), 135 (7), 133 (5), 129 (15), 127 (11), 126 (6), 125 (18), 124 (6), 123 (16), 121 (6), 113 (13), 112 (10), 111 (29), 110 (9), 109 (18), 99 (13), 98 (7), 97 (41), 96 (14), 95 (24), 94 (27), 91 (11), 85 (28), 84 (11), 83 (31), 82 (9), 81 (18), 71 (37), 70 (13), 69 (27), 67 (10), 57 (56), 56 (10), 55 (32), 43 (44), 41 (17). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3134 (w), 3123 (w), 3030 (w), 2953 (w), 2922 (m), 2853 (w), 2754 (w), 2722 (w), 2702 (w), 1732 (w), 1717 (w), 1607 (w), 1586 (w), 1566 (w), 1505 (w), 1479 (m), 1456 (m), 1435 (w), 1410 (w), 1354 (w), 1335 (w), 1319 (w), 1271 (m), 1248 (w), 1227 (m), 1192 (w), 1171 (w), 1155 (m), 1115 (w), 1099 (w), 1072 (w), 1063 (w), 1030 (w), 1001 (w), 959 (m), 928 (w), 901 (w), 889 (w), 862 (w), 851 (m), 808 (m), 795 (w), 750 (s), 692 (m), 644 (w), 615 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{20}H_{15}FN_2+H^+$: 303.1292. Gef.: 303.1298.

8.11.2.5 5-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-phenyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (4y)



4y

$C_{21}H_{18}N_2O_2$

[330.38]

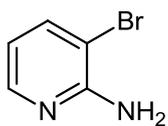
Nach der Synthesevorschrift S6 wurden 48 mg (28 %) eines gelben Feststoffs erhalten.

Smp.: 222 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.68 (s, 6 H), 6.73-6.81 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.30-7.39 (m, 2 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.94-7.97 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 12.11 (br s, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 55.7 (CH_3), 97.0 (CH), 104.4 (CH), 116.7 (C_{quart}), 120.4 (C_{quart}), 121.9 (C_{quart}), 125.3 (CH), 127.9 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 130.9 (CH), 131.8 (C_{quart}), 138.1 (C_{quart}), 144.9 (CH), 148.4 (C_{quart}), 157.6 (C_{quart}). EI MS (70 eV, m/z (%)): 331 (25), 330 ($[M]^+$, 100), 329 (12), 316 (5), 315 ($[M-\text{CH}_3]^+$, 20), 301 (7), 300 (27), 299 ($[M-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 6), 194 (5), 193 ($[M-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 4), 165 (12), 157 (6), 151 (5), 149 (6), 139 (7), 137 (5), 136 (6), 135 (6), 128 (5), 127 (6), 125 (9), 123 (7), 122 (6), 121 (7), 113 (6), 111 (14), 109 (12), 99 (6), 97 (17), 96 (6), 95 (12), 85 (11), 83 (13), 81 (9), 71 (14), 69 (11), 57 (20), 55 (10), 43 (18). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3105 (w), 3067 (w), 3023 (w), 2996 (w), 2957 (w), 2924 (w), 2853 (w), 2833 (w), 2751 (w), 2722 (w), 2668 (w), 1738 (w), 1586 (w), 1574 (w), 1468 (m), 1456 (m), 1431 (m), 1398 (w),

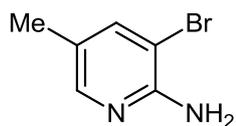
8. Experimenteller Teil

1371 (w), 1350 (w), 1312 (w), 1296 (w), 1279 (m), 1244 (m), 1209 (w), 1167 (w), 1140 (w), 1109 (s), 1030 (w), 997 (w), 968 (w), 941 (w), 926 (w), 907 (w), 889 (w), 841 (w), 828 (w), 797 (w), 783 (m), 754 (m), 733 (m), 689 (m), 644 (w), 625 (m), 608 (w). HRMS: m/z ber. für $C_{21}H_{18}N_2O_2+H^+$: 331.1441. Gef.: 331.1445.

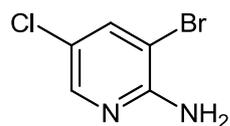
9. Molekülverzeichnis



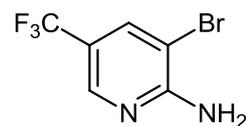
1a



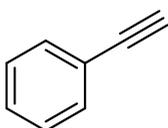
1b



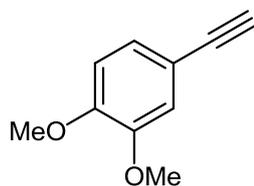
1c



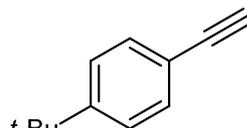
1d



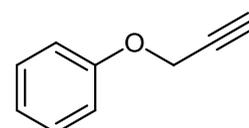
2a



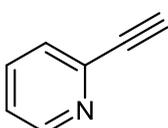
2b



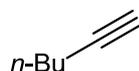
2c



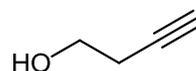
2d



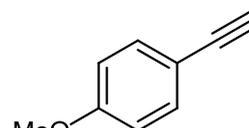
2e



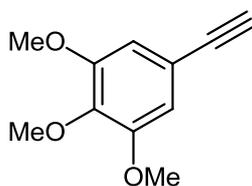
2f



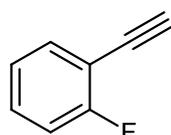
2g



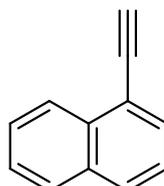
2h



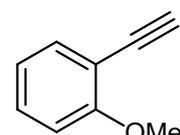
2i



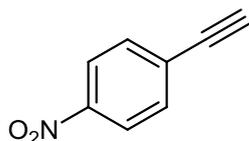
2j



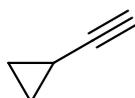
2k



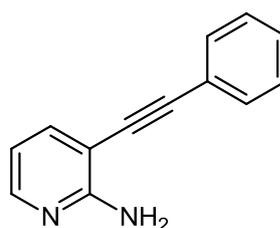
2l



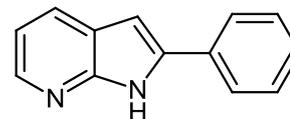
2m



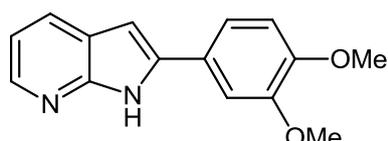
2n



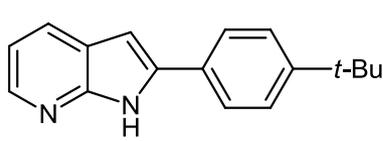
3



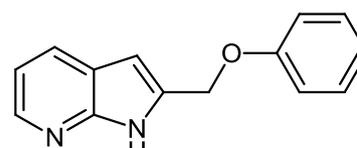
4a



4b

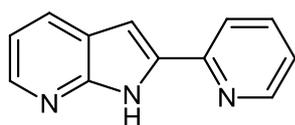


4c

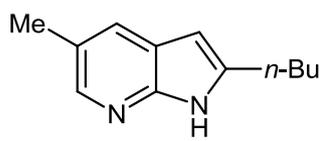


4d

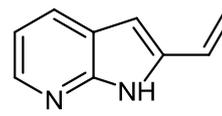
9. Molekülverzeichnis



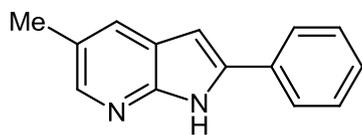
4e



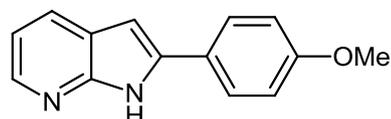
4f



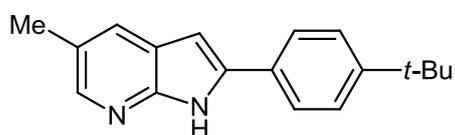
4g



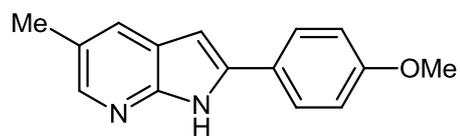
4h



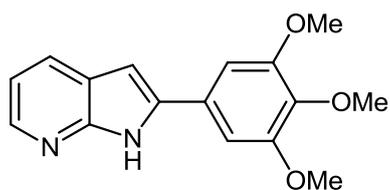
4i



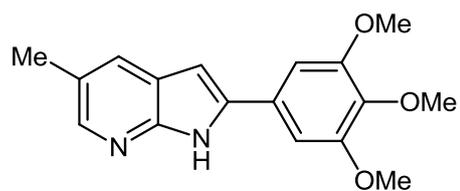
4j



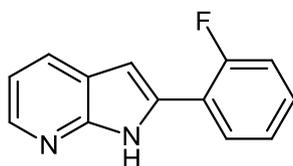
4k



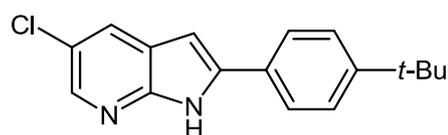
4l



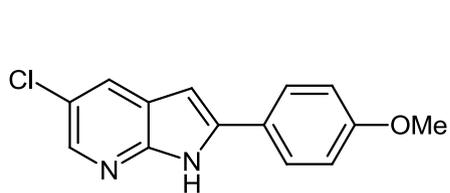
4m



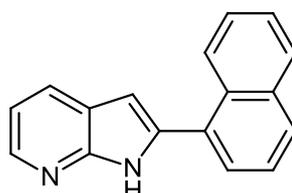
4n



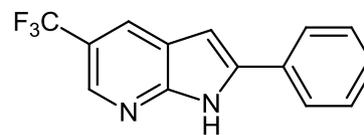
4o



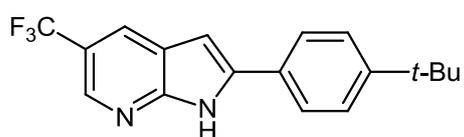
4p



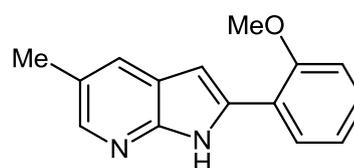
4q



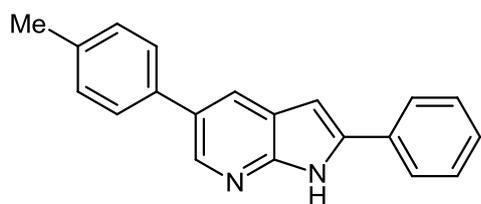
4r



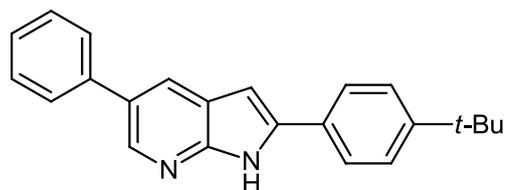
4s



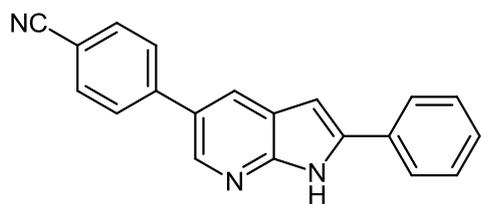
4t



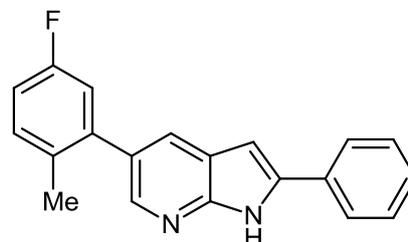
4u



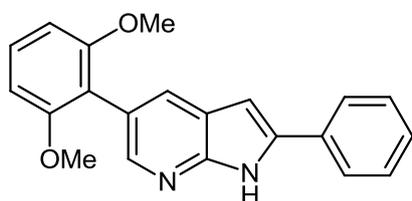
4v



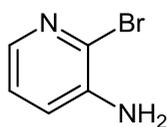
4w



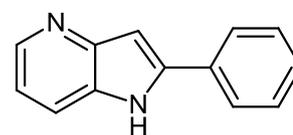
4x



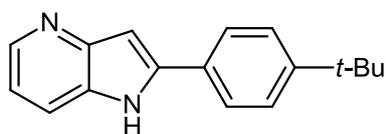
4y



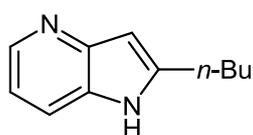
5



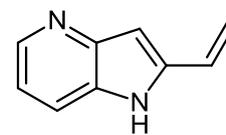
6a



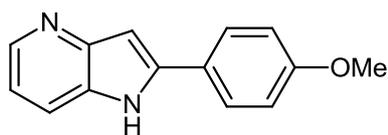
6b



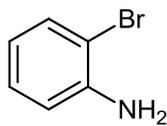
6c



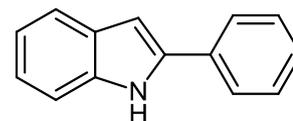
6d



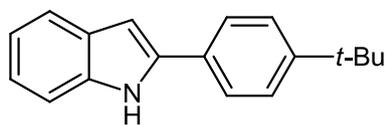
6e



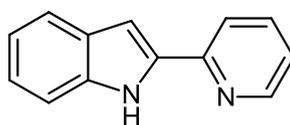
7



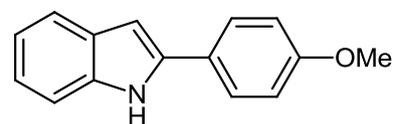
8a



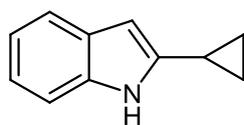
8b



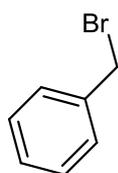
8c



8d



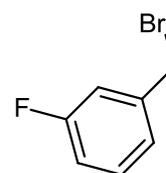
8e



9a

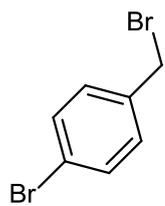


9b

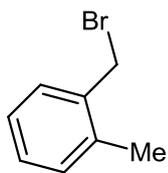


9c

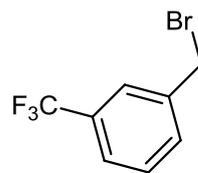
9. Molekülverzeichnis



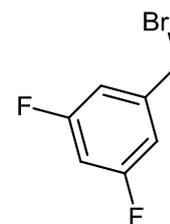
9d



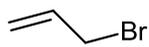
9e



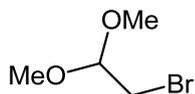
9f



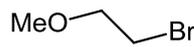
9g



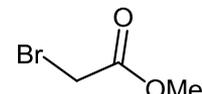
9h



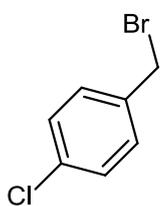
9i



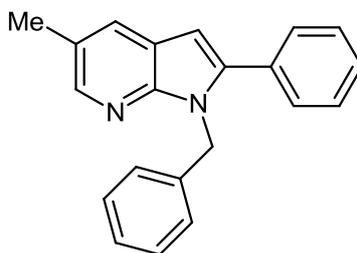
9j



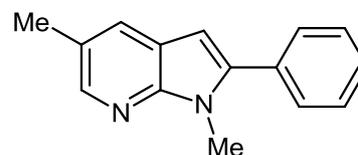
9k



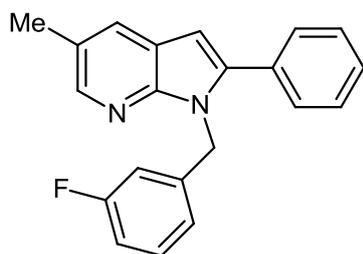
9l



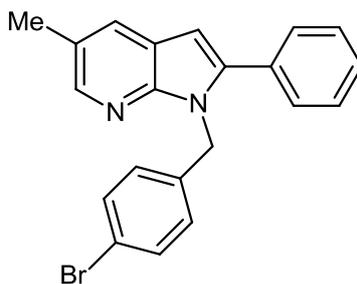
10a



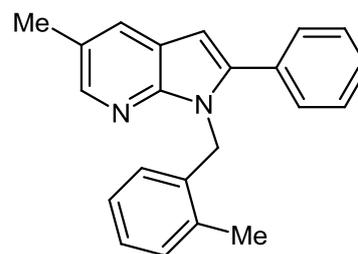
10b



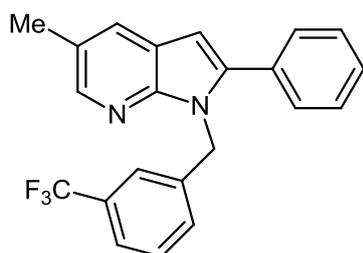
10c



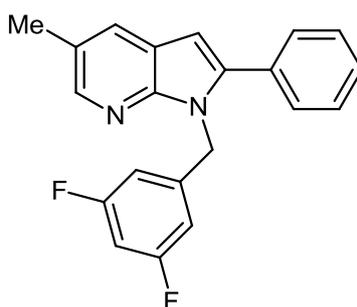
10d



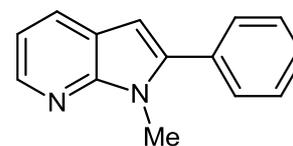
10e



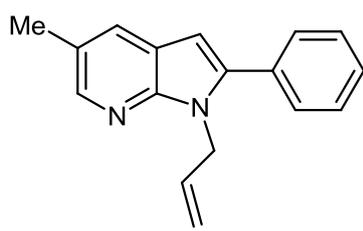
10f



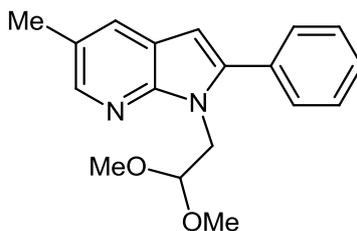
10g



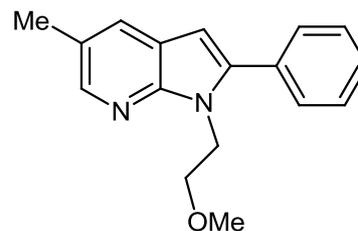
10h



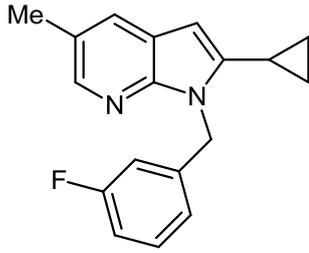
10i



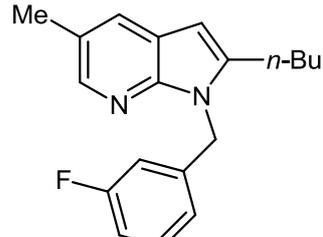
10j



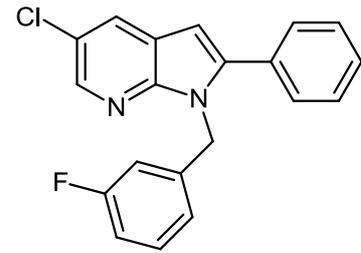
10k



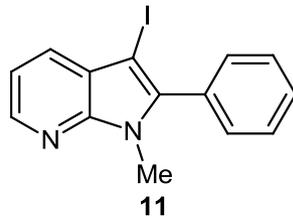
10l



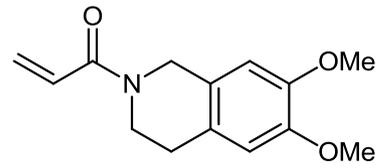
10m



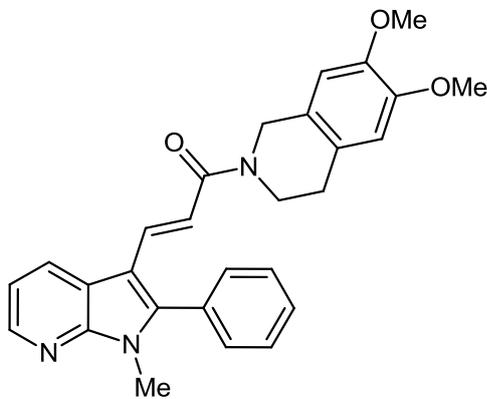
10n



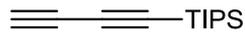
11



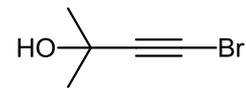
12



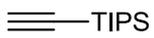
SIS3



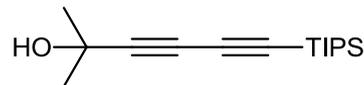
13



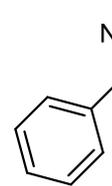
14



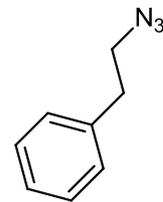
15



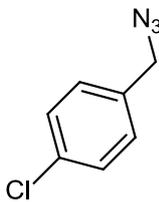
16



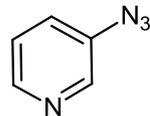
17a



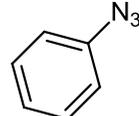
17b



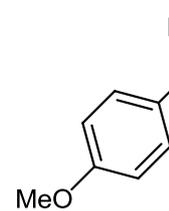
17c



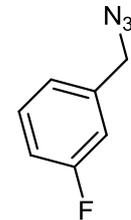
17d



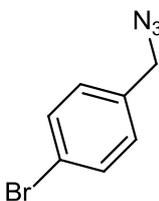
17e



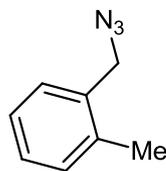
17f



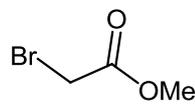
17g



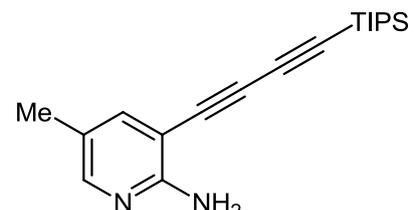
17h



17i

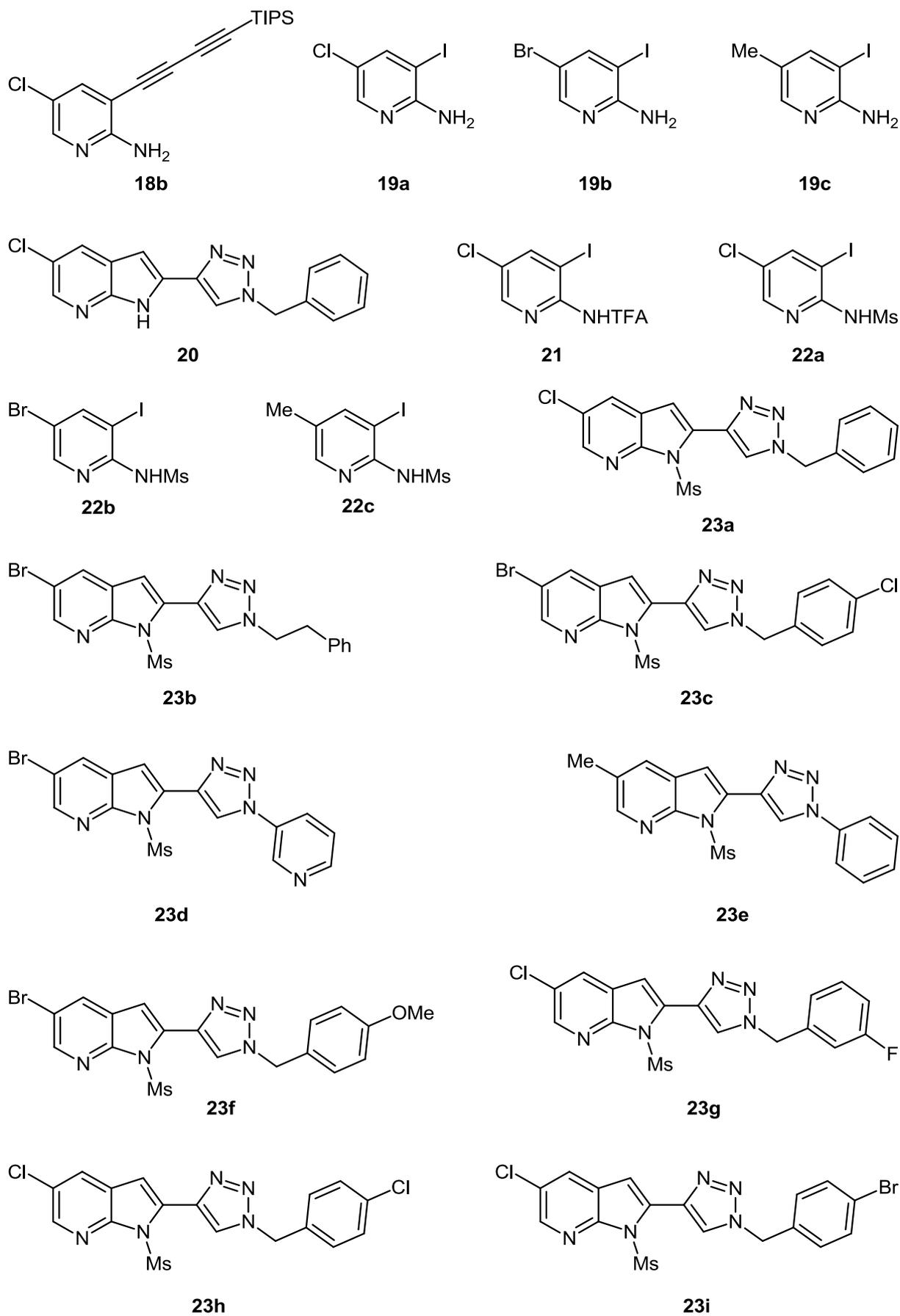


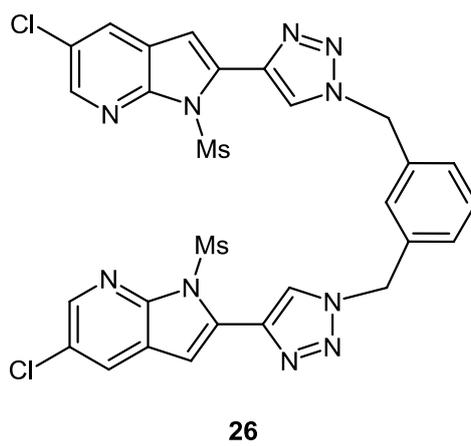
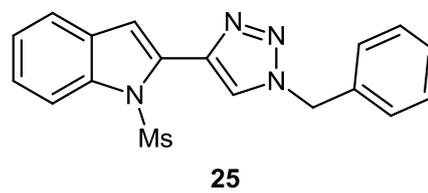
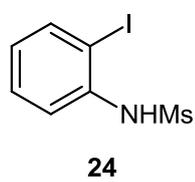
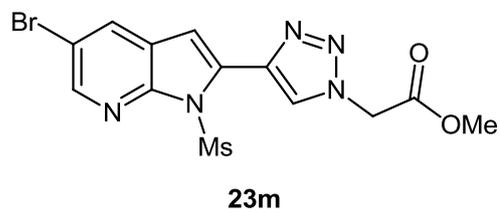
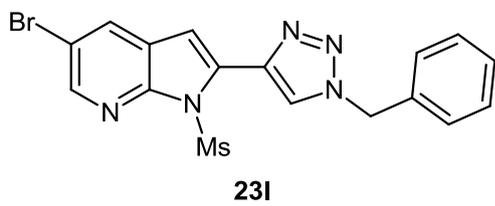
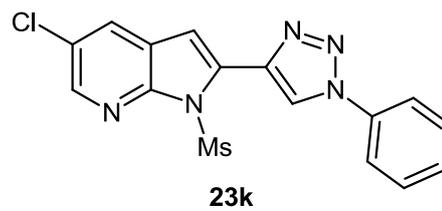
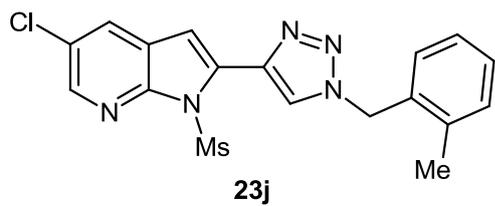
17j



18a

9. Molekülverzeichnis





10. Literaturverzeichnis

- 1 J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.
- 2 T. J. J. Müller, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 25-94.
- 3 T. Gaich, P. S. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- 4 ^aJ. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302-312. ^bA. Burke, V. Marinho, O. Furtado, *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 94-119. ^cN. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211-224.
- 5 G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844.
- 6 B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- 7 ^aL. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137-170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131-163. ^bL. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. ^cD. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.
- 8 C. Jimenez-Gonzalez, C. S. Ponder, Q. B. Broxterman, J. B. Manley, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 912-917.
- 9 W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1894**, *15*, 705-706.
- 10 A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2739-2740.
- 11 ^aT. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581. ^bR. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- 12 K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *55*, 4467-4470.
- 13 A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- 14 ^aM. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301-302. ^bD. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.
- 15 ^aN. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440. ^bN. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- 16 ^aA. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902. ^bF. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- 17 L. F. Tietze, H. Ila, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.
- 18 A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126.
- 19 I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198.
- 20 ^aD. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108. ^bT. Lessing, T. J. J. Müller, *Appl. Sci.* **2015**, *5*, 1803-1836.
- 21 J. A. Ragan, J. W. Raggon, P. D. Hill, B. P. Jones, R. E. McDermott, M. J. Munchhof, M. A. Marx, J. M. Casavant, B. A. Cooper, J. L. Doty, Y. Lu, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 676-683.
- 22 R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, **1970**.
- 23 ^aF. G. Hopkins, S. W. Cole, *J. Physiol.* **1901**, *27*, 418-428. ^bJ. H. Lee, J. Lee, *FEMS Microbiol. Rev.* **2010**, *34*, 426-444.
- 24 ^aE. Benková, M. Michniewicz, M. Sauer, T. Teichmann, D. Seifertová, G. Jürgens, J. Friml, *Cell* **2003**, *115*, 591-602. ^bJ. Friml, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2003**, *6*, 7-12. ^cS. Simon, J. Petrasek, *Plant Sci.* **2011**, *180*, 454-460.
- 25 ^aA. Baeyer, A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 679-682. ^bA. Baeyer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *140*, 295-296.
- 26 E. Steingruber, *Indigo and Indigo Colorants*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.
- 27 ^aV. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491-502. ^bW. Gul, M. T. Hamann, *Life Sci.* **2005**, *78*, 442-453. ^cS. B. Herzon, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. ^dP. S. Baran, C. A. Guerrero, N. B. Ambhaikar, B. D. Hafensteiner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 612-615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606-609.
- 28 ^aF. de Sa Alves, E. Barreiro, C. Manssour Fraga, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 782-793. ^bD. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930. ^cA. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497. ^dN. K. Kaushik,

- N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662. ^e A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5528-5535.
- 29 T. C. Barden, *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, Springer-Verlag, Berlin (u.a.), **2010**.
- 30 G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.
- 31 ^a G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911. ^b S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
- 32 ^a E. Fischer, O. Hess, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 559-568. ^b E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245.
- 33 W. Madelung, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 1128-1134.
- 34 R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
- 35 A. D. Batcho, W. Leimgruber, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214-220.
- 36 ^a G. Trimurtulu, D. J. Faulkner, N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, G. B. Jameson, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993-4000. ^b N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987-3992. ^c C. Moquin-Patthey, M. Guyot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3445-3450. ^d A. Paulo, E. T. Gomes, P. J. Houghton, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1485-1491. ^e S. W. Yang, M. Abdel-Kader, S. Malone, M. C. Werkhoven, J. H. Wisse, I. Bursuker, K. Neddermann, C. Fairchild, C. Raventos-Suarez, A. T. Menendez, K. Lane, D. G. Kingston, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 976-983.
- 37 S. B. Zhao, S. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3142-3156.
- 38 ^a G. A. van Albada, M. G. van der Horst, I. Mutikainen, U. Turpeinen, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *367*, 15-20. ^b J. A. Przyojski, N. N. Myers, H. D. Arman, A. Prosvirin, K. R. Dunbar, M. Natarajan, M. Krishnan, S. Mohan, J. A. Walmsley, *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *127*, 175-181.
- 39 ^a N. Helbecque, C. Moquin, J. L. Bernier, E. Morel, M. Guyot, J. P. Henichart, *Cancer Biochem. Biophys.* **1987**, *9*, 271-279. ^b M. Simone, E. Erba, G. Damia, F. Vikhanskaya, A. M. Di Francesco, R. Riccardi, C. Bailly, C. Cuevas, J. M. Fernandez Sousa-Faro, M. D'Incalci, *Eur. J. Cancer* **2005**, *41*, 2366-2377. ^c A. Echalié, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Clement, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J. C. Morris, J. A. Endicott, B. Joseph, L. Meijer, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 737-751. ^d K. Bettayeb, O. M. Tirado, S. Marionneau-Lambot, Y. Ferandin, O. Lozach, J. C. Morris, S. Mateo-Lozano, P. Drueckes, C. Schachtele, M. H. Kubbutat, F. Liger, B. Marquet, B. Joseph, A. Echalié, J. A. Endicott, V. Notario, L. Meijer, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8325-8334.
- 40 M. H. Fisher, G. Schwartzkopf, D. R. Hoff, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1168-1171.
- 41 ^a T. C. Leboho, S. F. van Vuuren, J. P. Michael, C. B. de Koning, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 307-315. ^b P. S. Shirude, R. K. Shandil, M. R. Manjunatha, C. Sadler, M. Panda, V. Panduga, J. Reddy, R. Saralaya, R. Nanduri, A. Ambady, S. Ravishankar, V. K. Sambandamurthy, V. Humnabadkar, L. K. Jena, R. S. Suresh, A. Srivastava, K. R. Prabhakar, J. Whiteaker, R. E. McLaughlin, S. Sharma, C. B. Cooper, K. Mdluli, S. Butler, P. S. Iyer, S. Narayanan, M. Chatterji, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5728-5737. ^c J. I. Manchester, D. D. Dussault, J. A. Rose, P. A. Boriack-Sjodin, M. Uria-Nickelsen, G. Ioannidis, S. Bist, P. Fleming, K. G. Hull, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5150-5156.
- 42 T. C. Leboho, S. Giri, I. Popova, I. Cock, J. P. Michael, C. B. de Koning, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4943-4951.
- 43 ^a E. Merkul, F. Klukas, D. Dorsch, U. Grädler, H. E. Greiner, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5129-5136. ^b A. S. Karpov, E. Merkul, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7112-7117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956.
- 44 A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 727-730.
- 45 ^a M. E. Noble, J. A. Endicott, L. N. Johnson, *Science* **2004**, *303*, 1800-1805. ^b P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 309-315.
- 46 ^a G. Bollag, J. Tsai, J. Zhang, C. Zhang, P. Ibrahim, K. Nolop, P. Hirth, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 873-886. ^b R. Halaban, W. Zhang, A. Bacchiocchi, E. Cheng, F. Parisi, S. Ariyan, M. Krauthammer, J. P. McCusker, Y. Kluger, M. Sznol, *Pigm. Cell Melanoma R.* **2010**, *23*, 190-200.
- 47 P. O. Larsen, M. von Ins, *Scientometrics* **2010**, *84*, 575-603.

10. Literaturverzeichnis

- 48 ^aF. Popowycz, J.-Y. Mérour, B. Joseph, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8689-8707. ^bF. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1031-1064. ^cJ.-Y. Mérour, S. Routier, F. Suzenet, B. Joseph, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4767-4834. ^dJ. Y. Merour, F. Buron, K. Ple, P. Bonnet, S. Routier, *Molecules* **2014**, *19*, 19935-19979. ^eJ.-Y. Mérour, B. Joseph, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 471-506.
- 49 I. Mahadevan, M. Rasmussen, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7337-7352.
- 50 R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
- 51 M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642-13643.
- 52 ^aE.-i. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017. ^bR. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- 53 ^aJ. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386. ^bM. Alami, F. Ferri, Y. Gaslain, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 57-58. ^cS. Frigoli, C. Fuganti, L. Malpezzi, S. Serra, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 646-650.
- 54 ^aH. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332-3335. ^bG. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4011-4029. ^cL. Xue, Z. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692-1705. ^dE.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**. ^eN. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Springer-Verlag, Berlin (u.a.), **2002**.
- 55 J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347.
- 56 C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.
- 57 U. Letinois-Halbes, P. Pale, S. Berger, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185-9190.
- 58 P. Bertus, F. Fécourt, C. Bauder, P. Pale, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14.
- 59 G. U. Chibuike, S. C. Obiora, *Appl. Environ. Soil Sci.* **2014**, *2014*, 1-12.
- 60 C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.
- 61 ^aA. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194. ^bC. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4642-4646. ^cA. Jutand, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565-576. ^dC. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, Y. Medjour, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 366-371. ^eP. Burk, J. Tammiku-Taul, L. Sikk, *Proc. Estonian Acad. Sci.* **2013**, *62*, 133-140. ^fT. Ljungdahl, T. Bennur, A. Dallas, H. Emtenäs, J. Mårtensson, *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498. ^gA. Tougerti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676. ^hJ. Nordmann, *Dissertation*, **2013**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 62 C. F. Fleckenstein, *Dissertation*, **2008**, Technische Universität Darmstadt.
- 63 M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1427-1430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1386-1388.
- 64 K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123-2132.
- 65 ^aB. Biersack, R. Schobert, *Curr. Drug Targets* **2012**, *13*, 1705-1719. ^bJ. E. Saxton, J. A. Joule, *The Alkaloids: Volume 2*, Royal Society of Chemistry, London, **1972**. ^cM. Frederich, M. Tits, L. Angenot, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2008**, *102*, 11-19. ^dR. B. Raffa, *Kratom and Other Mitragynines*, CRC Press, Boca Raton, **2014**.
- 66 ^aJ. Porter, S. Lumb, R. J. Franklin, J. M. Gascon-Simorte, M. Calmiano, K. L. Riche, B. Lallemand, J. Keyaerts, H. Edwards, A. Maloney, J. Delgado, L. King, A. Foley, F. Lecomte, J. Reuberson, C. Meier, M. Batchelor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2780-2784. ^bQ. Ye, G. Xu, D. Lv, Z. Cheng, J. Li, Y. Hu, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4302-4312. ^cH. Koolman, T. Heinrich, H. Bottcher, W. Rautenberg, M. Reggelin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1879-1882. ^dB. A. Stearns, C. Baccei, G. Bain, A. Broadhead, R. C. Clark, H. Coate, J. F. Evans, P. Fagan, J. H. Hutchinson, C. King, C. Lee, D. S. Lorrain, P. Prasit, P. Prodanovich, A. Santini, J. M. Scott, N. S. Stock, Y. P. Truong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4647-4651. ^eJ. E. Dowling, C. Chuaqui, T. W. Pontz, P. D. Lyne, N. A. Larsen, M. H. Block, H. Chen, N. Su, A. Wu, D. Russell, H. Pollard, J. W. Lee, B. Peng, K. Thakur, Q. Ye, T. Zhang, P. Brassil, V. Racicot, L. Bao, C. R. Denz, E. Cooke, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 278-283.
- 67 ^aA. Ermoli, A. Bargiotti, M. G. Brasca, A. Ciavolella, N. Colombo, G. Fachin, A. Isacchi, M. Menichincheri, A. Molinari, A. Montagnoli, A. Pillan, S. Rainoldi, F. R. Sirtori, F. Sola, S. Thieffine, M. Tibolla, B. Valsasina, D. Volpi, C. Santocanale, E. Vanotti, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4380-4390. ^bS. Chowdhury, E. H. Sessions, J. R. Pocas, W. Grant, T. Schroter, L. Lin, C.

- Ruiz, M. D. Cameron, S. Schurer, P. LoGrasso, T. D. Bannister, Y. Feng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7107-7112. ^c J. Liddle, P. Bamborough, M. D. Barker, S. Campos, R. P. Cousins, G. J. Cutler, H. Hobbs, D. S. Holmes, C. Ioannou, G. W. Mellor, M. A. Morse, J. J. Payne, J. M. Pritchard, K. J. Smith, D. T. Tape, C. Whitworth, R. A. Williamson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2504-2508. ^d N. D. Adams, J. L. Adams, J. L. Burgess, A. M. Chaudhari, R. A. Copeland, C. A. Donatelli, D. H. Drewry, K. E. Fisher, T. Hamajima, M. A. Hardwicke, W. F. Huffman, K. K. Koretke-Brown, Z. V. Lai, O. B. McDonald, H. Nakamura, K. A. Newlander, C. A. Oleykowski, C. A. Parrish, D. R. Patrick, R. Plant, M. A. Sarpong, K. Sasaki, S. J. Schmidt, D. J. Silva, D. Sutton, J. Tang, C. S. Thompson, P. J. Tummino, J. C. Wang, H. Xiang, J. Yang, D. Dhanak, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3973-4001. ^e G. Chev e, C. Bories, B. Fauvel, F. Picot, A. Tible, B. Dayd e-Cazals, O. Loget, A. Yasri, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 788-800.
- ^a C. D. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476-482. ^b J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- Y. M. Choi-Sledeski, R. Kearney, G. Poli, H. Pauls, C. Gardner, Y. Gong, M. Becker, R. Davis, A. Spada, G. Liang, V. Chu, K. Brown, D. Collussi, R. Leadley, Jr., S. Rebello, P. Moxey, S. Morgan, R. Bentley, C. Kasiewski, S. Maignan, J. P. Guilloteau, V. Mikol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 681-684.
- D. Riether, C. Harcken, Y. Ward, D. Thomson, *Synlett* **2005**, *20*, 3121-3125.
- ^a H. Hu, A. Kolesnikov, J. R. Riggs, K. E. Wesson, R. Stephens, E. M. Leahy, W. D. Shrader, P. A. Sprengeler, M. J. Green, E. Sanford, M. Nguyen, E. Gjerstad, R. Cabuslay, W. B. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4567-4570. ^b J. R. Riggs, H. Hu, A. Kolesnikov, E. M. Leahy, K. E. Wesson, W. D. Shrader, D. Vijaykumar, T. A. Wahl, Z. Tong, P. A. Sprengeler, M. J. Green, C. Yu, B. A. Katz, E. Sanford, M. Nguyen, R. Cabuslay, W. B. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3197-3200.
- R. Rai, A. Kolesnikov, P. A. Sprengeler, S. Torkelson, T. Ton, B. A. Katz, C. Yu, J. Hendrix, W. D. Shrader, R. Stephens, R. Cabuslay, E. Sanford, W. B. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2270-2273.
- M. Amjad, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539-541.
- ^a C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571-1587. ^b A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2607-2609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488-2490.
- L. P. Sun, J. X. Wang, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2187-2193.
- C. Nemecek, W. A. Metz, S. Wentzler, F. X. Ding, C. Venot, C. Souaille, A. Dagallier, S. Maignan, J. P. Guilloteau, F. Bernard, A. Henry, S. Grapinet, D. Lesuisse, *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 100-106.
- D. Riether, C. Harcken, H. Razavi, D. Kuzmich, T. Gilmore, J. Bentzien, E. J. Pack, D. Souza, R. M. Nelson, A. Kukulka, T. N. Fadra, L. Zuvela-Jelaska, J. Pelletier, R. Dinallo, M. Panzenbeck, C. Torcellini, G. H. Nabozny, D. S. Thomson, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6681-6698.
- V. Gotor, M. de Mattos, S. Alatorre-Santamar a, V. Gotor-Fern andez, *Synthesis* **2007**, *14*, 2149-2152.
- K. C. Majumdar, S. Mondal, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6951-6953.
- A. R. Stoit, A. P. den Hartog, H. Mons, S. van Schaik, N. Barkhuijsen, C. Stroomer, H. K. Coolen, J. H. Reinders, T. J. Adolfs, M. van der Neut, H. Keizer, C. G. Kruse, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 188-193.
- Z. Hou, Y. Suzuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1695-1703.
- N. Sakai, K. Annaka, A. Fujita, A. Sato, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160-4165.
- A. J. McCarroll, T. D. Bradshaw, A. D. Westwell, C. S. Matthews, M. F. Stevens, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1707-1710.
- A. Carpita, A. Ribecai, P. Stabile, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7169-7178.
- S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 510-512.
- ^a J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. M uller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4303-4310. ^b J. Nordmann, T. J. J. M uller, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6556-6561.
- J. R. Malpass, D. A. Hemmings, A. L. Wallis, S. R. Fletcher, S. Patel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1044-1050.

10. Literaturverzeichnis

- 88 K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3564-3568;
Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 3484-3488.
- 89 T. Itoh, T. Mase, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3573-3577.
- 90 ^a A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028. ^b A. F. Littke, G. C.
Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000. ^c T. Hundertmark, A. F. Littke, S. L. Buchwald,
G. C. Fu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729-1731.
- 91 ^a F. Klukas, J. Perkampus, D. Urselmann, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2014**, *46*, 3415-3422. ^b F.
Klukas, A. Grunwald, F. Menschel, T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 672-679.
92 F. Sterzenbach, *Bachelorarbeit*, **2014**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
93 T. Lessing, F. Sterzenbach, T. J. J. Müller, *Synlett* **2015**, *26*, 1217-1221.
94 V. Agabekov, W. Seiche, B. Breit, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2418-2422.
95 Y. S. Feng, C. Q. Xie, W. L. Qiao, H. J. Xu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 936-939.
96 Q. Huang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 980-988.
97 U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 370-378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*,
366-374.
- 98 ^a R. D. Cannon, E. Lamping, A. R. Holmes, K. Niimi, P. V. Baret, M. V. Keniya, K. Tanabe, M.
Niimi, A. Goffeau, B. C. Monk, *Clin. Microbiol. Rev.* **2009**, *22*, 291-321. ^b M. T. Madigan, J. M.
Martinko, T. D. Brock, M. Thomm, *Brock Mikrobiologie*, Pearson Studium, München, **2006**. ^c B.
Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lehrbuch*
der molekularen Zellbiologie, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2012**.
- 99 ^a K. Tani, H. Sakurai, H. Fujii, T. Hirao, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1665-1674. ^b Q. Wu,
J. A. Lavigne, Y. Tao, M. D'Iorio, S. Wang, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5248-5254. ^c Q. Wu, J. A.
Lavigne, Y. Tao, M. D'Iorio, S. Wang, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 71-77. ^d D. Song, H. Schmider,
S. Wang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4049-4052. ^e D. Song, S.-F. Liu, R.-Y. Wang, S. Wang, *J.*
Organomet. Chem. **2001**, *631*, 175-180.
- 100 ^a S. D. Debenham, A. Chan, F. W. Lau, W. Liu, H. B. Wood, K. Lemme, L. Colwell, B.
Habulihaz, T. E. Akiyama, M. Einstein, T. W. Doebber, N. Sharma, C. F. Wang, M. Wu, J. P.
Berger, P. T. Meinke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4798-4801. ^b S. Porwal, S. S.
Chauhan, P. M. Chauhan, N. Shakya, A. Verma, S. Gupta, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5793-
5802. ^c A. R. Blaazer, J. H. Lange, M. A. van der Neut, A. Mulder, F. S. den Boon, T. R.
Werkman, C. G. Kruse, W. J. Wadman, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5086-5098. ^d T. Chiba,
J. Ohwada, H. Sakamoto, T. Kobayashi, T. A. Fukami, M. Irie, T. Miura, K. Ohara, H. Koyano,
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2012**, *22*, 7486-7489. ^e P. Beswick, R. Gleave, M. Swarbrick,
WO2005016924, **2005**. ^f R. C. Bernotas, S. E. Lenicek, H. M. Elokda, D. Z. Li,
WO2004009600A1, **2004**. ^g Y. Murayama, K. Hirabayashi, K. Hori, *WO03037862A1*, **2003**.
- 101 M. Jinnin, H. Ihn, K. Tamaki, *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 597-607.
- 102 A. Nakao, T. Imamura, S. Souchelnytskyi, M. Kawabata, A. Ishisaki, E. Oeda, K. Tamaki, J.
Hanai, C. H. Heldin, K. Miyazono, P. ten Dijke, *EMBO J.* **1997**, *16*, 5353-5362.
- 103 M. E. Carlson, M. Hsu, I. M. Conboy, *Nature* **2008**, *454*, 528-532.
- 104 ^a R. C. Hodgkinson, J. Schulz, M. C. Willis, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8940-8949. ^b Y. Q. Fang, J.
Yuen, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5152-5160. ^c H. Schirok, *Synlett* **2005**, *8*, 1255-
1258. ^d H. Schirok, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5538-5545.
- 105 H. Hénon, S. Messaoudi, B. Hugon, F. Anizon, B. Pfeiffer, M. Prudhomme, *Tetrahedron* **2005**,
61, 5599-5614.
- 106 Y. Wu, A. K. Ogawa, M. Berger, D. L. McMinn, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem.*
Soc. **2000**, *122*, 7621-7632.
- 107 Z. Cai, J. Feng, Y. Guo, P. Li, Z. Shen, F. Chu, Z. Guo, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 866-
874.
- 108 N. Lebouvier, F. Pagniez, M. Duflos, P. Le Pape, Y. M. Na, G. Le Baut, M. Le Borgne, *Bioorg.*
Med. Chem. Lett. **2007**, *17*, 3686-3689.
- 109 V. M. Moreira, J. A. Salvador, A. M. Beja, J. A. Paixao, *Steroids* **2011**, *76*, 582-587.
- 110 M. Jeanty, F. Suzenet, P. Delagrangé, O. Nosjean, J. A. Boutin, D. H. Caignard, G.
Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2316-2319.
- 111 E. Badarau, A. Putey, F. Suzenet, B. Joseph, A. Bojarski, A. Finaru, G. Guillaumet, *J. Enzyme*
Inhib. Med. Chem. **2010**, *25*, 301-305.

- 112 R. Nirogi, A. Shinde, A. Daulatabad, R. Kambhampati, P. Gudla, M. Shaik, M. Gampa, S.
Balasubramaniam, P. Gangadasari, V. Reballi, R. Badange, K. Bojja, R. Subramanian, G.
Bhyrapuneni, N. Muddana, P. Jayarajan, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9255-9269.
- 113 J. M. Harris, S. G. Shafer, J. R. Moffatt, A. R. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3295-
3300.
- 114 G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- 115 N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6269-
6280.
- 116 ^a N. Menschutkin, *Z. Phys. Chem.* **1890**, *6*, 41-57. ^b N. Menschutkin, *Z. Phys. Chem.* **1890**, *5*,
589-601.
- 117 C. Dubs, Y. Hamashima, N. Sasamoto, T. M. Seidel, S. Suzuki, D. Hashizume, M. Sodeoka,
J. Org. Chem. **2008**, *73*, 5859-5871.
- 118 ^a J. F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036-1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018-
1025. ^b R. A. Evans, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 384-395.
- 119 Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.
- 120 D. K. Dalvie, A. S. Kalgutkar, S. C. Khojasteh-Bakht, R. S. Obach, J. P. O'Donnell, *Chem.*
Res. Toxicol. **2002**, *15*, 269-299.
- 121 ^a S. K. Mamidyala, M. G. Finn, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252-1261. ^b G. C. Tron, T. Pirali,
R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-
308. ^c R. Breinbauer, M. Kohn, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1147-1149. ^d H. C. Kolb, K. B.
Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137. ^e K. B. Sharpless, R. Manetsch, *Expert*
Opin. Drug Discov. **2006**, *1*, 525-538. ^f A. Dondoni, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 700-708. ^g A. D.
Moorhouse, J. E. Moses, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 715-723. ^h K. A. Kalesh, K. Liu, S. Q. Yao,
Org. Biomol. Chem. **2009**, *7*, 5129-5136. ⁱ W. T. Li, W. H. Wu, C. H. Tang, R. Tai, S. T. Chen,
ACS Comb. Sci. **2011**, *13*, 72-78. ^j C. B. Baltus, R. Jorda, C. Marot, K. Berka, V. Bazgier, V.
Krystof, G. Prie, M. C. Viaud-Massuard, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 701-719. ^k K.
McFadden, P. Fletcher, F. Rossi, Kantharaju, M. Umashankara, V. Pirrone, S. Rajagopal, H.
Gopi, F. C. Krebs, J. Martin-Garcia, R. J. Shattock, I. Chaiken, *Antimicrob. Agents Chemother.*
2012, *56*, 1073-1080. ^l L. S. Kallander, Q. Lu, W. Chen, T. Tomaszek, G. Yang, D. Tew, T. D.
Meek, G. A. Hofmann, C. K. Schulz-Pritchard, W. W. Smith, C. A. Janson, M. D. Ryan, G. F.
Zhang, K. O. Johanson, R. B. Kirkpatrick, T. F. Ho, P. W. Fisher, M. R. Mattern, R. K.
Johnson, M. J. Hansbury, J. D. Winkler, K. W. Ward, D. F. Veber, S. K. Thompson, *J. Med.*
Chem. **2005**, *48*, 5644-5647. ^m M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn,
D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J.
Morris, R. J. Reischer, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B.
H. Yagi, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953-970.
- 122 A. Michael, *J. prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94-95.
- 123 R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-396.
- 124 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708-
2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- 125 C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- 126 F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J.*
Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, 210-216.
- 127 H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075; *Angew. Chem.*
Int. Ed. **2001**, *40*, 2004-2021.
- 128 S. Hassan, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617-666.
- 129 T. Li, L. Guo, Y. Zhang, J. Wang, Z. Li, L. Lin, Z. Zhang, L. Li, J. Lin, W. Zhao, J. Li, P. G.
Wang, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1083-1092.
- 130 M. Gehringer, M. Forster, S. A. Laufer, *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 5-10.
- 131 ^a Y. Li, M. Shen, Z. Zhang, J. Luo, X. Pan, X. Lu, H. Long, D. Wen, F. Zhang, F. Leng, Y. Li, Z.
Tu, X. Ren, K. Ding, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10033-10046. ^b M. Hong Ni, E. Esposito, M.
Castorina, A. Dal Pozzo, *Letf. Drug Des. Discov.* **2011**, *8*, 401-405.
- 132 ^a K. Ghosh, D. Kar, S. Joardar, D. Sahu, B. Ganguly, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16144-16151. ^b K.
Ghosh, D. Kar, S. Joardar, A. Samadder, A. R. Khuda-Bukhsh, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11590-
11597.
- 133 J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, **2002**.

10. Literaturverzeichnis

- 134 A. E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. L. Sessler, E. V. Anslyn, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6603-6782.
- 135 K. Banert, R. Arnold, M. Hagedorn, P. Thoss, A. A. Auer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7633-7636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7515-7518.
- 136 F. Klukas, *Dissertation*, **2015**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 137 H. van Mark, *Bachelorarbeit*, **2015**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 138 ^a J. P. Marino, H. N. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6841-6844. ^b M. Turlington, Y. Du, S. G. Ostrum, V. Santosh, K. Wren, T. Lin, M. Sabat, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11780-11794. ^c B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186-5192.
- 139 M. Adams, E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1909**, *31*, 637-640.
- 140 L. Campbell-Verduyn, P. H. Elsinga, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3461-3463.
- 141 L. V. Politanskaya, I. P. Chuikov, E. A. Kolodina, M. S. Shvartsberg, V. D. Shteingarts, *J. Fluor. Chem.* **2012**, *135*, 97-107.
- 142 S. R. Walker, M. L. Czyz, J. C. Morris, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 708-711.
- 143 ^a A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-596. ^b M. Yamagishi, K. Nishigai, A. Ishii, T. Hata, H. Urabe, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6577-6580; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6471-6474.
- 144 D. Hédou, E. Deau, C. Dubouilh-Benard, M. Sanselme, A. Martinet, E. Chosson, V. Levacher, T. Besson, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7533-7545.
- 145 G. Colombano, C. Albani, G. Ottonello, A. Ribeiro, R. Scarpelli, G. Tarozzo, J. Daglian, K. M. Jung, D. Piomelli, T. Bandiera, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 380-395.
- 146 O. Tomic, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 371-376.
- 147 S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320-5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- 148 J. Haase, in *Organic Azides: Syntheses and Applications*, John Wiley & Sons, Ltd, New York, **2010**.
- 149 L. Wang, T. Miao, *Synthesis* **2008**, *3*, 363-368.
- 150 J. Hála, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **2004**, *33*, 1-176.
- 151 B. Willy, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082-2085.
- 152 ^a H. A. Gelbard, S. Dewhurst, H. E. Gendelman, *WO201485795A1*, **2014**. ^b H. A. Gelbard, S. Dewhurst, V. S. Goodfellow, T. Wiemann, S. B. Ravula, C. J. Loweth, *WO2011149950A2*, **2011**.
- 153 ^a J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *102*, 211-215. ^b M. Beller, M. Hein, A. Tewari, A. Zapf, *Synthesis* **2004**, *6*, 935-941.
- 154 T. D. Aicher, S. A. Boyd, M. J. Chicarelli, K. R. Condroski, R. J. Hinklin, A. Singh, *US20090156603A1*, **2009**.
- 155 V. Cañibano, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, M. C. Carreño, G. González, J. L. García-Ruano, *Synthesis* **2001**, *14*, 2175-2179.
- 156 C. J. Brumsted, H. Moorlag, R. N. Radinov, Y. Ren, P. Waldmeyer, *WO2012010538A2*, **2012**.
- 157 C. Saá, A. Varela-Fernández, J. Varela, *Synthesis* **2012**, *44*, 3285-3295.
- 158 M. Pena-Lopez, H. Neumann, M. Beller, *Chemistry* **2014**, *20*, 1818-1824.
- 159 J. E. Perea-Buceta, T. Wirtanen, O. V. Laukkanen, M. K. Makela, M. Nieger, M. Melchionna, N. Huittinen, J. A. Lopez-Sanchez, J. Helaja, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12051-12055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11835-11839.
- 160 Y. Zhao, Y. Jiang, R. Qiao, H. Fu, H. Jiang, *Synthesis* **2008**, *15*, 2417-2426.