

nyl)butane, **4a** und **4b**, hergestellt^[10] und die Cyclisierungsreaktion mit ihnen durchgeführt. Dabei nutzt die stereoselektive Synthese von **4b** im Schlüsselschritt eine Nickelkatalysierte Grignard-Kupplung mit *meso*-1,4-Diiod-2,3-dimethylbutan, das aus 2,3-Dimethylbernsteinsäure leicht zugänglich ist.^[10] Aufgrund der ungünstigen räumlichen Anordnung der beiden Substituenten der Butandiyllücke von **4b** im Zwischenprodukt sollte die Umsetzung zu **5b** benachteiligt sein [Gl. (1)].

4a ließ sich selbst bei hoher Konzentration und Eisbadtemperatur in einer Ausbeute von 76% problemlos in **5a** überführen. Dagegen war für eine erfolgreiche Synthese von **5b** ein Erhitzen unter Rückfluss und Anwendung des Verdünnungsprinzips erforderlich.^[11] Neben 30% des gewünschten Lignans **5b** konnte nicht umgesetztes Edukt zurückgewonnen werden. Bei beiden Umsetzungen wurde der Achtring **5** als einziges Cyclisierungsprodukt nachgewiesen.

Mit Molybdänpentachlorid als Oxidationsmittel lassen sich exklusiv Achtringe aufbauen, die für die Totalsynthese von Lignan von besonderem Interesse sind. Ungünstige sterische Wechselwirkungen in der Butandiyllücke erfordern bei der Synthese drastischere Reaktionsbedingungen. Molybdänpentachlorid ist eine umweltfreundlichere Alternative zu den hochgiftigen Thallium(III)-Reagentien, darüber hinaus müssen keine zusätzlichen Lewis-Säuren verwendet werden. Zurzeit untersuchen wir Anwendungen dieses leistungsfähigen Reagens auf weitere Totalsynthesen von Naturstoffen.

Eingegangen am 28. Januar 2002 [Z19007]

- [1] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 106–119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977–990.
- [2] L. G. Monovich, Y. Le Huérou, M. Rönn, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52–57, zit. Lit.
- [3] R. Venkateswarlu, C. Kamakshi, S. G. A. Moinuddin, P. V. Subhash, R. S. Ward, A. Pelter, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5625–5632; R. C. Cambie, G. R. Clark, P. A. Craw, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1775–1784; E. C. Taylor, J. G. Andrade; G. J. H. Rall, A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513–6519.
- [4] J. S. Buckleton, R. C. Cambie, G. R. Clark, P. A. Craw, C. E. F. Rickard, P. S. Rutledge, P. D. Woodgate, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 305–324; H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2002**, 450–451.
- [5] S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472–2475; S. R. Waldvogel, A. R. Wartini, P. H. Rasmussen, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3515–3517; S. Kumar, M. Manickam, *Chem. Commun.* **1997**, 1616–1617.
- [6] Die Reaktionsgemische werden zur Aufarbeitung zwischen Essigsäureethylester und Wasser fraktioniert. Die wässrigen Abfälle werden neutralisiert, und nach mehrtägigem Stehen fällt ein Molybdatschlamm aus, der leicht abgetrennt werden kann.
- [7] A. Pelter, R. S. Ward, D. M. Jones, P. Maddocks, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 2631–2637.
- [8] **3**: Umsetzung von **2** in CH₂Cl₂ (70 mm) mit zwei Äquiv. MoCl₅ bei 0°C für 50 min. Nach Chromatographie wird **3** in Form farbloser Kristalle erhalten. Alle analytischen Daten (Schmp. 121°C; ¹H- und ¹³C-NMR, MS) stimmen mit denen aus Lit. [4] überein; Elementaranalyse (%): ber. für C₂₂H₂₄O₆ (384.2): C 68.77, H 6.25; gef.: C 68.75, H 6.39; [α]_D²⁴ = +161.5°.
- [9] S. R. Waldvogel, *Synlett* **2002**, 622–624.
- [10] **4a**: G. Traverso, *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, *89*, 1818–1823; **4b**: *meso*-1,4-Diiod-2,3-dimethylbutan analog zu W. Schlenk, Jr., *Liebigs Ann.*

Chem. **1973**, 1195–1209. Umsetzung mit 20 Äquiv. 3,4-Dimethoxyphenylmagnesiumiodid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocennickel(II)-chlorid. Nach 4 Tagen bei Raumtemperatur werden 60% isoliert. Das Produkt ist analysenrein und identisch mit der bekannten Verbindung, siehe unter **5b**.

- [11] **5a**: Synthese analog zu **3**, analytische Daten weichen signifikant ab von: A. Ronlan, V. D. Parker, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1014–1016; Schmp. 121°C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 1.45 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, ³J(H,H) = 9 Hz, 2H; 5-H_{ax}), 2.05 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, ³J(H,H) = 11 Hz, 2H; 6-H_{ax}), 2.11 (dd, ³J(H,H) = 11 Hz, ³J(H,H) = 13 Hz, 2H; 6-H_{eq}), 2.64 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, ³J(H,H) = 13 Hz, 2H; 5-H_{eq}), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 3.91 (s, 6H; OCH₃), 6.75 ppm (s, 4H; arom.); ¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 29.42, 32.50, 55.96, 55.98, 112.28, 132.56, 135.07, 146.74, 148.55 ppm. Elementaranalyse (%): ber. für C₂₀H₂₄O₄ (328.4): C 73.15, H 7.37; gef.: C 72.91, H 7.37. **5b**: Eine Lösung (0.5 mm) von **4b** in CH₂Cl₂ wird mit 2 Äquiv. MoCl₅ versetzt und zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie werden 30% **5b** isoliert; analytische Daten sind identisch mit Literaturangaben: R. Dhal, Y. Landais, A. Lebrun, V. Lenain, J.-P. Robin, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1153–1164. Weiterhin werden 52% **4b** zurückgewonnen.

Kupferkatalysierte oxidative Heterocyclisierung mit Luftsauerstoff

Martin E. Bluhm, Michael Ciesielski, Helmar Görls und Manfred Döring*

Obwohl molekularer Sauerstoff das billigste Oxidationsmittel ist, wird er nur selten in der Synthesechemie eingesetzt. Gründe hierfür sind sicher die geringe Reaktivität des O₂-Moleküls bei Raumtemperatur aufgrund kinetischer Barrieren und eine im Allgemeinen schlechte Selektivität bei der Oxidation von organischen Verbindungen. O₂ kann jedoch in lebenden Organismen durch katalytisch wirkende Metalloenzyme aktiviert werden, sodass viele selektive Oxidationen in vivo unter sehr milden Bedingungen verlaufen. Koordinationsverbindungen, die den aktiven Zentren kupferhaltiger Oxygenasen und Oxidasen wie Bilirubin- und Sulochrin-Oxidase ähneln, rufen daher großes Interesse hervor.^[1] Bislang ist es nur in wenigen Fällen gelungen, die chemischen Reaktivität einer Biooxidase mit einem einfach aufgebauten synthetischen Komplex zu erreichen. Beispiele umfassen Amino- und Phenoxyliganden als künstliche Analoga der kupferhaltigen Galactose-Oxidase^[2] sowie einkernige und zweikernige Kupfer(I)-Komplexe als Modellsysteme für bio-

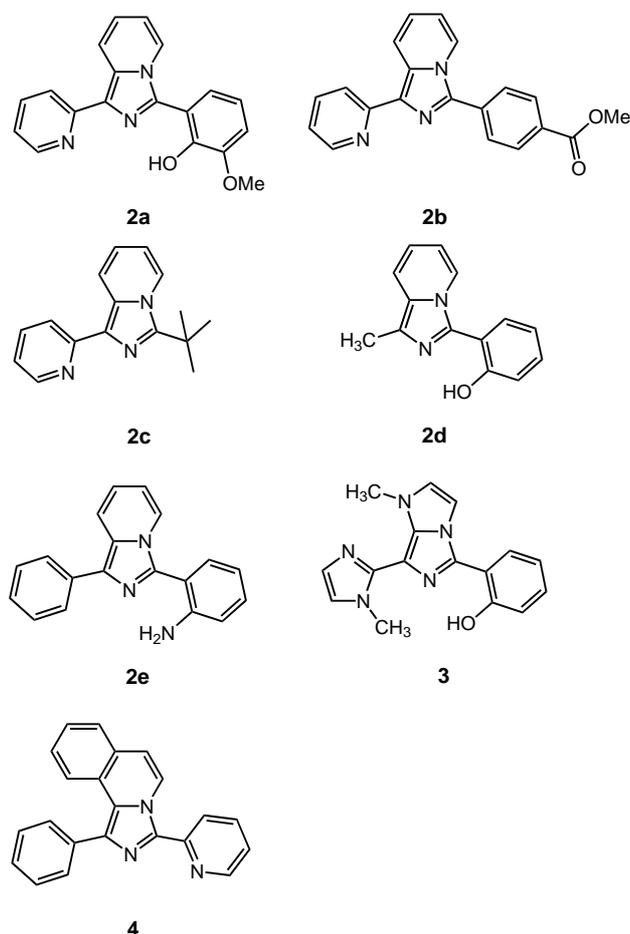
- [*] Prof. Dr. M. Döring, Dr. M. E. Bluhm, Dr. M. Ciesielski
 Institut für Technische Chemie (ITC-CPV)
 Forschungszentrum Karlsruhe
 Postfach 3640, 76021 Karlsruhe (Deutschland)
 Fax: (+ 49) 7247-82-2244
 E-mail: manfred.doering@itc-cpv.fzk.de
 Dr. H. Görls
 Institut für Anorganische Chemie
 Universität Jena
 August-Bebel-Straße 2, 07743 Jena (Deutschland)



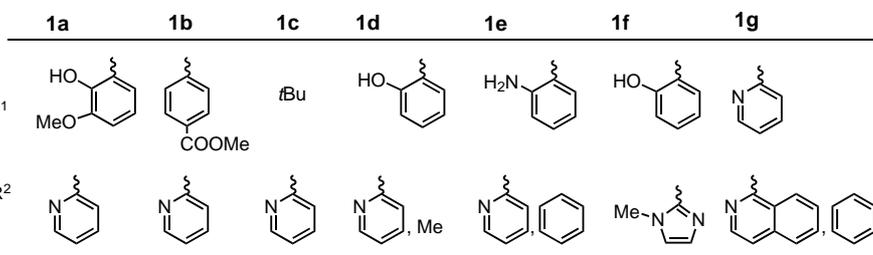
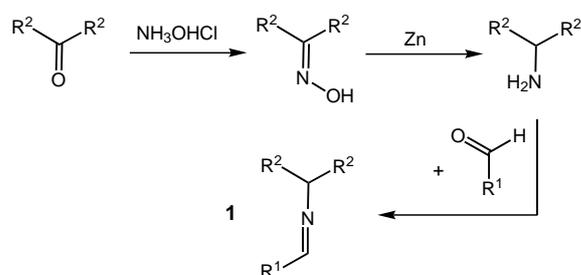
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

logische Oxygenasen.^[3] Die Oxidation eines Bis(pyridin)imin-Liganden in Vanadium(v)-Komplexen wurde zwar beschrieben,^[4] allerdings handelte es sich um keinen katalytischen Prozess. Kürzlich wurde über die oxidative Heterocyclisierung von Thiosemicarbazonen zu 1,3,4-Oxadiazolen berichtet,^[5] bei der das Substrat an Kupfer(II)-Ionen koordiniert wurde und KBrO_3 als Oxidationsmittel fungierte. Auch diese Reaktion wurde nicht katalytisch durchgeführt.

Von großem Interesse sind einfache und nachhaltige Synthesen neuer Heterocyclen, die als Pharmazeutika oder als Liganden bei der Entwicklung neuer Katalysatoren Anwendung finden können. Eine Reihe von Imidazo[1,5-*a*]pyridinen **2**, das Imidazo[1,5-*a*]imidazol **3** und das Imidazo[5,1-*a*]isochinolin **4** wurden durch stöchiometrische kupfervermittelte Oxidation mit Luftsauerstoff



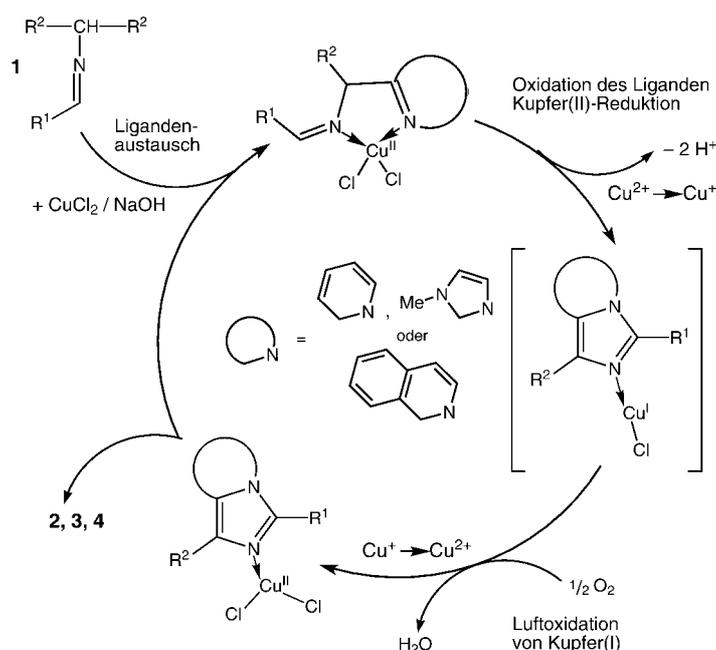
hergestellt.^[6] Wir beschreiben hier die Synthese der sieben Heterobicyclen **2a–e**, **3** und **4** durch katalysierten Ringschluss ausgehend von den Schiff-Basen **1a–g** (Schema 1). Die Schiff-Basen **1a–g** werden aus den entsprechenden Aldehyden und den primären Aminen synthetisiert. Die benötigten Amine



Schema 1. Synthese der Schiff-Basen **1**.

sind durch Reduktion der Oxime mit Zink zugänglich.^[7] Eine Isolierung des Imins **1** ist nicht notwendig, d. h., die kupferkatalysierte Umsetzung von **1** wird in situ durchgeführt, wie am Beispiel der Synthese von **2b** gezeigt.

Eine Lösung von **1** in Methanol wird mit katalytischen Anteilen CuCl_2 und Base (Natriumhydroxid, Triethylamin) in Gegenwart von Luftsauerstoff erhitzt (Schema 2). Nach Koordination an ein Kupfer(II)-Ion wird **1** oxidativ dehydriert. Anschließend wird die C-N-Bindung zwischen dem Imino-Kohlenstoffatom und dem Stickstoffatom der 2-Pyridyl-, 2-Imidazolyl- oder Isochinolylgruppe in **1** unter Bildung der fünfgliedrigen Heterocyclen geknüpft.^[8] Die Kupfer(II)-Ionen werden nach dem oxidativen Ringschluss durch Luftsauer-



Schema 2. Katalysezyklus mit Kupfer(II)-Katalysator und O_2 als Oxidationsmittel (für R^1 , R^2 siehe Schema 1).

stoff regeneriert. Die oxidierten, einzähligen Liganden **2**, **3** und **4** koordinieren schwächer an das Cu^{II}-Zentrum als das zweizählige Imin-Edukt **1** und werden daher durch Ligandenaustausch substituiert, womit der Katalysezyklus von neuem beginnt.

Weder Hydroxy- oder Aminogruppen an R¹ (**1a**, **d-f**) noch andere Substituenten (**1b**, **c**, **g**) beeinträchtigen die Reaktion. Die selektive Oxidation von **1** durch molekularen Sauerstoff wird in diesen Reaktionen ausschließlich mit Kupferionen als Katalysator erreicht. Für den katalytischen Verlauf der Reaktion ist es allerdings notwendig, dass **1** drei Donoratome enthält, wohingegen für die stöchiometrische kupfervermittelte Reaktion zwei Donoratome ausreichen.^[6] Die kupferkatalysierte Reaktion (Ausbeuten zwischen 35 und 60 %) liefert Heterobicyclen, die mit der stöchiometrischen Variante nicht oder nur in schlechten Ausbeuten zugänglich sind.

Aus den Strukturen von **2a** (Abbildung 1) und **3** (Abbildung 2) im Kristall geht die planare Anordnung der Imidazo[1,5-*a*]pyridin(**2a**)- und Imidazo[1,5-*a*]imidazol(**3**)-Heterobicyclen klar hervor. Die 1-Methylimidazol-2-yl-Einheit in **3** ist um 20° aus der Imidazo[1,5-*a*]imidazol-Ebene herausgedreht. Das H-Atom an O1 bildet in **3** eine Wasserstoffbrücke mit N1 (1.53 Å). In **2a** dagegen bildet die analoge *ortho*-Hydroxygruppe eine Wasserstoffbrücke zu dem Pyridyl-N1-Atom eines zweiten Moleküls (1.95 Å).

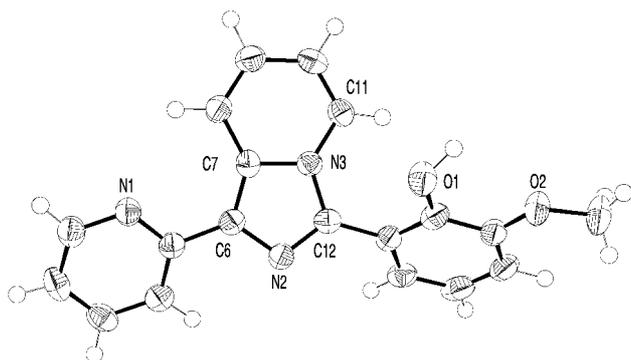


Abbildung 1. Molekülstruktur von **2a** im Kristall; ausgewählte C-N-Abstände [Å] und C-N-C-Winkel [°]: C12-N2 1.330, C6-N2 1.377, C12-N3 1.382, C11-N3 1.386, C7-N3 1.401; C12-N2-C6 107.0, C12-N3-C7 107.3, C11-N3-C7 121.8.

Um den selektiven Einfluss des Kupferkatalysators auf die Reaktion zu untersuchen, wurden unterschiedliche Schiff-Basen in Abwesenheit von Kupferionen oxidiert. Mit anderen Oxidationsmitteln wie Eisen(III)-Salzen, Mangan(IV)- und Blei(IV)-acetat oder Luftsauerstoff wird unter basischen Bedingungen keine selektive Oxidation beobachtet; Heterobicyclen konnten nicht isoliert werden.

Die hier beschriebene kupferkatalysierte Reaktion liefert einen einfachen und schnellen Zugang zu Heterobicyclen, die bisher nur unter drastischen Bedingungen durch Dehydratisierung von Amidin in niedrigen Ausbeuten synthetisiert werden konnten (Imidazo[1,5-*a*]pyridine,^[9] Imidazo[1,5-*a*]imidazole^[10] und Imidazo[5,1-*a*]isochinoline^[11]). Die mit dieser Methode durchgeführte Umsetzung weiterer Schiff-Basen sowie die isolierten Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Intermediate werden wir an anderer Stelle beschreiben.

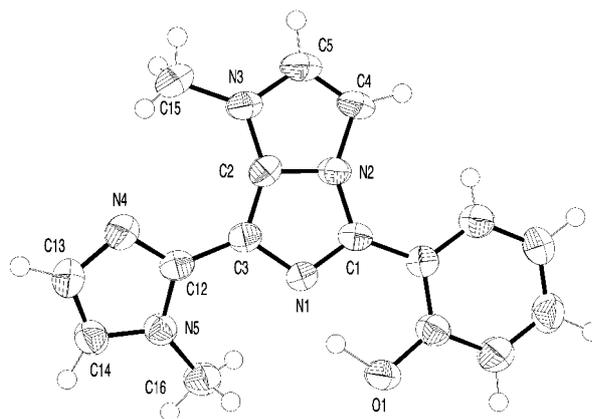


Abbildung 2. Molekülstruktur von **3** im Kristall; ausgewählte C-N-Abstände [Å] und C-N-C Winkel [°]: C1-N1 1.342, C3-N1 1.386, C1-N2 1.389, C2-N2 1.388, C2-N3 1.373, C5-N3 1.390, C15-N3 1.463, C12-N5 1.378, C16-N5 1.458, C12-N4 1.333, C13-N4 1.384, C14-N5 1.385; C1-N1-C3 109.4, C1-N2-C2 107.9, C2-N3-C5 106.9, C2-N2-C4 108.4, C12-N4-C3 104.8, C12-N5-C14 106.3.

Experimentelles

2a: 1920 mg (6 mmol) **1a**, 25 mg (0.6 mmol) NaOH und 80 mg (0.6 mmol) CuCl₂ wurden in 50 mL Methanol 7 h unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde. Nach Abkühlen der Mischung auf Raumtemperatur wurde eine Lösung von 10 g NH₄OAc und 10 g NaCl in 50 mL Wasser zugegeben. Es wurde 10 min auf 60 °C erwärmt. Nach Abkühlen der Mischung auf Raumtemperatur wurde das Kristallisat in CHCl₃ gelöst und die wässrige Phase dreimal mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, und CHCl₃ wurde anschließend im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie des braunen Rückstandes an Silicagel (Laufmittel Aceton) wurde **2a**, angezeigt durch eine gelbe Hauptbande, erhalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde **2a** aus Ethanol umkristallisiert. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde die Mutterlauge auf -20 °C gekühlt. Ausbeute an **2a**: 670 mg (2.1 mmol, 45 %); Schmp.: 185 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 11.58 (br. s, OH), 8.70 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 3.94 ppm (s, 3H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 149.2, 149.0, 146.2, 136.3, 135.5, 129.5, 128.6, 122.6, 122.1, 121.5, 120.7, 119.6, 119.0, 117.5, 114.5, 112.3, 56.2 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%): 317 (100) [M⁺]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₁₉H₁₅N₃O₂ (317.34): C 71.91, H 4.76, N 13.24; gef.: C 71.71 H 4.89, N 12.89.

2b: Methode A: 1160 mg (3.5 mmol) **1b**, 20 mg (0.5 mmol) NaOH und 90 mg (0.5 mmol) CuCl₂ wurden in 40 mL Methanol 1 h unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde. Nach Abkühlen der Mischung auf Raumtemperatur wurde das Kristallisat abfiltriert und aus Ethanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. **2b** (720 mg, 2 mmol, 63 %) wurde in Form gelber Kristalle erhalten. Methode B: Eine Lösung von 2 g (11 mmol) Bis(2-pyridyl)methylamin in 10 mL Ethanol wurde tropfenweise zu einer Lösung von 1.8 g (11 mmol) 4-Formylmethoxybenzoesäureester in 10 mL reinem Ethanol gegeben. Die Mischung wurde 1 h unter Argon erhitzt. Anschließend wurden 90 mg (0.5 mmol) CuCl₂ und 20 mg (0.5 mmol) NaOH zugegeben. Es wurde weitere 1.5 h unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Mischung geleitet wurde. Das gelbe Kristallisat wurde abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 1.25 g (3.8 mmol, 35 % bezogen auf eingesetztes Amin) **2b** in Form eines gelben Feststoffs erhalten. Schmp.: 204 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.16–8.31 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.94 ppm (s, 3H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 166.6, 154.8, 149.0, 136.8, 136.2, 134.4, 131.4, 130.8, 130.2, 129.9, 127.8, 122.1, 121.5, 121.4, 120.6, 120.0, 114.5, 52.2 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%): 329 (100) [M⁺]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₂₀H₁₅N₃O₂ (329.35): C 72.94, H 4.59, N 12.76; gef.: C 72.93, H 4.63, N 12.61.

2c: 1000 mg (4 mmol) **1c**, 16 mg (0.4 mmol) NaOH und 54 mg (0.4 mmol) CuCl₂ wurden 7 h in 60 mL Methanol unter Rückfluss erhitzt, wobei tro-

ckene Luft durch die Lösung geleitet wurde. Anschließend wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Silicagel (Laufmittel EtOAc/*n*-Hexan 1:3) wurde **2c**, angezeigt durch eine gelbe Hauptbande, erhalten (400 mg, 1.6 mmol, 40%). Schmp.: 92 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.06–8.21 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 1.59 ppm (s, 9H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 155.0, 148.5, 145.3, 136.6, 130.6, 127.4, 123.2, 121.8, 120.0, 119.9, 112.6, 33.5, 28.2 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%): 251 (90) [M⁺], 236 (100) [M⁺–CH₃]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₁₆H₁₇N₃ (251.33): C 76.46, H 6.82, N 16.72; gef.: C 76.13, H 6.47, N 16.54.

2d: 2500 mg (11 mmol) **1d**, 57 mg (1.4 mmol) NaOH und 194 mg (1.4 mmol) CuCl₂ wurden 3 h in 100 mL Methanol unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Silicagel (Laufmittel *n*-Hexan/CH₂Cl₂/EtOAc 6:6:1) wurde **2d**, angezeigt durch eine grün fluoreszierende Bande, erhalten. Nach Umkristallisation dieser Fraktion aus Toluol wurde **2d** in Form hellgelber Kristalle erhalten (1250 mg, 5.6 mmol, 50%). Schmp.: 150 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 2.57 ppm (s, 3H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 156.2, 134.0, 129.8, 127.2, 126.4, 124.6, 122.2, 119.0, 118.6, 118.2, 117.7, 114.0, 113.8, 12.0 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%): 224 (100) [M⁺]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₁₄H₁₂N₂O (224.26): C 74.98, H 5.39, N 12.49; gef.: C 74.85, H 5.27, N 12.41.

2e: 2300 mg (8 mmol) **1e**, 40 mg (1 mmol) NaOH und 130 mg (1 mmol) CuCl₂ wurden in 40 mL Methanol 30 min unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde (die Farbe der Reaktionsmischung veränderte sich nach braun). Durch Zugabe von 150 mL Wasser, 500 mg EDTA, 500 mg NH₄OAc und 20 g NaCl zur heißen Reaktionsmischung wurde ein brauner Feststoff abgeschieden. Der Niederschlag wurde in EtOAc gelöst und die Wasser/Methanol-Lösung dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und EtOAc anschließend im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an neutralem Al₂O₃ (Laufmittel *n*-Hexan/EtOAc 1:1) und Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelbes Öl erhalten, das in der Kälte kristallisierte. Zur Entfernung noch enthaltener Verunreinigungen wurde der Feststoff in einer warmen Mischung aus 20 mL AcOH und 50 mL Wasser gelöst. Durch Zugabe von 15 g NaCl und 50 g Eis wurde ein brauner Niederschlag abgeschieden und anschließend filtriert. Nach Zugabe von NaHCO₃ zum Filtrat wurde aus der Lösung ein gelber Feststoff abgeschieden, aus dem nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (1:1) **2e** in Form gelber Kristalle (800 mg, 2.8 mmol, 35%) erhalten wurde. Schmp.: 146 °C; ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 8.02 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.77 ppm (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 147.1, 136.8, 136.0, 131.6, 129.9, 128.9, 128.4, 127.1, 126.6, 122.5, 119.5, 119.0, 117.1, 116.8, 114.2, 112.5 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%): 286 (30) [M⁺]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₁₉H₁₅N₃ (285.34): C 79.98, H 5.30, N 14.73; gef.: C 79.53, H 5.13, N 14.34.

3: 970 mg (3.3 mmol) **1f**, 20 mg (0.4 mmol) NaOH und 50 mg (0.4 mmol) CuCl₂ wurden 1 h in 30 mL Ethanol unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde (die Farbe der Reaktionsmischung veränderte sich von grün nach braun). Beim Abkühlen auf Raumtemperatur wurde **3** abgeschieden und aus Wasser/DMSO (1:1) umkristallisiert (345 mg, 1.1 mmol, 36%). Schmp.: 204 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 12.65 (br. s, OH), 6.84–7.50 (m, 8H), 4.06 (s, 3H), 3.95 ppm (s, 3H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 155.6, 137.4, 127.7, 127.4, 127.1, 126.6, 122.0, 121.1, 118.8, 116.9, 114.6, 104.7, 102.5, 35.1, 34.8 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%) 293 (100) [M⁺]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₁₆H₁₅N₅O (293.32): C 65.52, H 5.15, N 23.88; gef.: C 65.31, H 5.01, N 23.72.

4: 890 mg (2.8 mmol) **1g** und 40 mg (0.28 mmol) CuCl₂ wurden 30 min in 20 mL Methanol unter Rückfluss erhitzt, wobei trockene Luft durch die Lösung geleitet wurde (dabei änderte sich die Farbe der Mischung nach braun). Durch Zugabe von 200 mL Wasser, 250 mg EDTA und 1000 mg NH₄OAc zur heißen Reaktionsmischung wurde ein gelb-brauner Feststoff abgeschieden, der abfiltriert und in EtOAc gelöst wurde. Nach Säulenchromatographie an schwach basischem Al₂O₃ (Laufmittel *n*-Hexan/EtOAc 1:1) wurde **4**, angezeigt durch eine blau fluoreszierende Hauptbande, erhalten. Eine Umkristallisation aus *n*-Hexan/Toluol (4:1) ergab **4** in Form hellgelber Kristalle (310 mg, 0.97 mmol, 35%). Schmp.: 197 °C;

¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): δ = 10.07 (d, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.03–7.30 (m, 5H), 6.68 ppm (m, 2H); ¹³C-NMR (50.3 MHz, C₆D₆): δ = 152.2, 148.5, 138.1, 137.6, 137.2, 137.0, 136.7, 130.8, 129.6, 128.2, 127.4, 127.3, 126.3, 126.2, 125.3, 123.6, 123.5, 122.2, 114.4 ppm; EI⁺-MS *m/z* (%): 321 (100) [M⁺]; C,H,N-Analyse (%) ber. für C₂₂H₁₅N₃ (321.37): C 82.22, H 4.70, N 13.08; gef.: 81.88, H 4.76, N 12.69.

Eingegangen am 19. Dezember 2001,
veränderte Fassung am 28. Januar 2002 [Z18417]

- [1] a) E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563; b) E. I. Solomon, P. Chen, M. Metz, S.-K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570; c) P. Gamez, P. G. Aubel, W. L. Driessen, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 376.
- [2] P. Chaudhuri, M. Hess, U. Flörke, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2217.
- [3] a) K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. McKown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2121; b) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science* **1996**, *274*, 2044.
- [4] A. G. J. Ligtenbarg, A. L. Spek, R. Hage, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 659.
- [5] P. Gómez-Saiz, J. García-Tojal, M. A. Maestro, F. J. Arnaiz, T. Rojo, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1345.
- [6] a) M. Döring, M. Ciesielski, H. Görls, *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *74*, 117; b) M. Ciesielski, O. Walter, M. Döring, *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *86*, 475.
- [7] E. Niemers, R. Hiltmann, *Synthesis* **1976**, 593.
- [8] Keine zusätzliche Base ist notwendig, wenn es sich bei R¹ in **1g** um einen heterocyclischen Substituenten handelt.
- [9] a) J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834; b) K. Winterfeld, H. Franzke, *Angew. Chem.* **1963**, *22*, 1101; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 736; c) E. Abushanab, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *18*, 1441; d) M. T. Edgar, G. R. Pettit, T. S. Krupa, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 396; e) R. Tachikawa, S. Tanaka, A. Terada, *Heterocycles* **1981**, *15*, 369; f) A. P. Katritzky, C. W. Rees in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Elsevier, Oxford, **1984**, S. 634; g) A. P. Krapcho, J. R. Powell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3713; h) M. Renz, C. Hemmert, B. Donnadiu, B. Meunier, *Chem. Commun.* **1998**, 1635.
- [10] a) V. M. Aryuzina, M. N. Shchukina, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1968**, *3*, 506; b) M. P. Kochergin, V. A. Lifanov, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1994**, *4*, 490.
- [11] H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier, E. de Ruyter, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3771.
- [12] Kristallstrukturanalysen: Die Daten wurden auf einem Nonius-Kappa-CCD-Diffraktometer bei 183 K gesammelt (MoK_α-Strahlung, λ = 0.71073 Å, φ- und ω-Scans, θ_{max} = 27.44°). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F² verfeinert (SHELXTL 5.10); Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, Wasserstoffatome lokalisiert und isotrop verfeinert. **2a**: C₁₉H₁₅N₃O₂, M_r = 317.34, monoklin, Raumgruppe P2(1)/n, a = 10.183(1), b = 9.179(2), c = 16.393(3) Å, β = 104.50(2)°, V = 1483.4(4) Å³, Z = 4, d_{ber.} = 1.421 Mg m⁻³, 3117 gemessene, 3011 unabhängige Reflexe (R_{int} = 0.0382), 2370 Parameter, R1 = 0.0416 (für Reflexe mit I > 2σ(I)), wR2 = 0.1085 (für alle Reflexe), Restelektronendichte 0.213/–0.214 e Å⁻³. **3**: C₁₆H₁₅N₃O, M_r = 293.33, monoklin, Raumgruppe P2(1)/n, a = 9.7170(9), b = 7.1997(7), c = 20.147(1) Å, β = 98.953(5)°, V = 1392.3(2) Å³, Z = 4, d_{ber.} = 1.399 Mg m⁻³, 5001 gemessene, 2805 unabhängige Reflexe (R_{int} = 0.0715), 2805 Parameter, R1 = 0.0715 (für Reflexe mit I > 2σ(I)), wR2 = 0.1580 (für alle Reflexe), Restelektronendichte 0.195/–0.303 e Å⁻³. CCDC-172796 (**2a**) und CCDC-172797 (**3**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk).