

Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

Ringöffnung von *N*-Arylpyridiniumsalzen durch Nucleophile – Regioselektivität und Stereochemie der Produkte – 1. Mitt.

H. MÖHRLE und R. NIESSEN

Die *N*-Arylpyridiniumsalze **1**, **5** und **10** ergeben mit Hydroxylamin unter Ringöffnung jeweils die *E/Z*-Oxim-Gemische der (2*E*,4*E*)-5-Aminopentadienale **2**, **6** und **11**. Am 3-Methylpyridinium-Derivat **12** wird die beschriebene Regiospezifität bei der Umsetzung mit Nucleophilen widerlegt. Mit Hydroxylamin erfolgt der Angriff zu etwa gleichen Teilen an C-2 und C-6. Als 2-methylsubstituierte Produkte entstehen die *E*-Oxime der (2*E*,4*E*)- und (2*Z*,4*E*)-5-Aminopentadienale, während als 4-methylsubstituierte Produkte die *E/Z*-Oxime des (2*E*,4*E*)-5-Aminopentadienals resultieren. Auch mit dem Hydroxid-Ion als Nucleophil werden aus **12** entgegen den Literaturangaben beide stellungsisomeren Aminopentadienale **15** und **16** erhalten und charakterisiert. Das quaternisierte Produkt von Nicotin **22** zeigt bei der Ringöffnung mit dem Hydroxid-Ion den Angriff ausschließlich in 6-Stellung unter Bildung des 4-(*N*-methylpyrrolidinyl)-substituierten 5-Aminopentadienals **23** und erfordert damit eine Korrektur bisheriger Ergebnisse. Mit Hydroxylamin wird ebenfalls nur das *E/Z*-Gemisch des 4-substituierten 5-Aminopentadienals **25** gewonnen und dessen Struktur durch Dehydratisierung zum Nitril **27** nachgewiesen.

Ring cleavage of *N*-arylpyridinium salts by nucleophiles – regioselectivity and stereochemistry of the products – part 1

The *N*-arylpyridinium salts **1**, **5** and **10** generate with hydroxylamine a ring cleavage to the *E/Z*-oximes of the (2*E*,4*E*)-5-aminopentadienals **2**, **6** and **11**. With the 3-methylpyridinium derivative **12** the described regioselectivity of the reaction with nucleophiles is disproved. The attack by hydroxylamine is realized to a nearly equal degree at C-2 and C-6. As 2-methyl substituted products the *E*-oximes of (2*E*,4*E*)- and (2*Z*,4*E*)-5-aminopentadienal result, while as 4-methyl substituted products the *E/Z*-oximes of (2*E*,4*E*)-5-aminopentadienal are generated. Just so with the hydroxide ion as nucleophile from **12** – in contrast to the literature – both position isomer 5-aminopentadienals are formed. They were characterized as **15** and **16**. The quaternized product of nicotine **22** shows ring opening with hydroxide ion, not at C-2 as described formerly, but only at 6-position and gives rise to the 4-(*N*-methylpyrrolidinyl) substituted 5-aminopentadienal **23**. By hydroxylamine only the *E/Z*-oxime mixture of the 4-substituted 5-aminopentadienal **25** is formed, which can be dehydrated to the nitrile **27**.

1. Einleitung

Vor Kurzem konnten wir zeigen, dass *C*-unsubstituierte *N*-Alkylpyridiniumsalze mit Hydroxylamin nicht unter Ringöffnung reagieren. Erst die Einführung eines aktivierenden Substituenten in die 3-Position ergab zunächst eine Ringspaltung und anschließend die Recyclisierung zum Pyridin-1-oxid-Derivat [1]. Es erhob sich deshalb die Frage, ob bei *N*-Arylpyridinium-Substraten eine Erhöhung der Reaktionsbereitschaft gegenüber einem Angriff von Nucleophilen eintritt. Gleichzeitig interessierte, inwieweit eine 3-Substitution der Pyridinpartialstruktur bei der Ringöffnung zu einer einheitlichen Verbindung oder zu stellungsisomeren Produkten führt. Dies auch deshalb, weil in der pharmazeutischen Analytik Pyridin-Derivate nach Quaternisierung über die ringgeöffneten Spezies mittels Farbreaktionen identifiziert werden können.

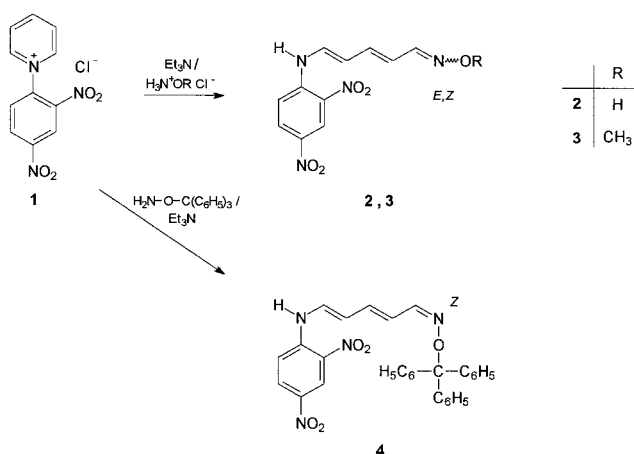
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

2.1. Kernunsubstituierte Verbindungen

Das stark aktivierte *N*-(2,4-Dinitrophenyl)-Derivat **1** war bereits von Tamura [2] in methanolischer Lösung mit einem Überschuss an Hydroxylaminhydrochlorid und Triethylamin umgesetzt worden, wobei aber das Produkt weder auf stereochemische Einheitlichkeit untersucht noch spektroskopisch charakterisiert wurde.

Bei der Nacharbeitung erwies sich das isolierte Produkt aufgrund der ¹H NMR-Daten als Gemisch zweier Isomere,

Schema 1

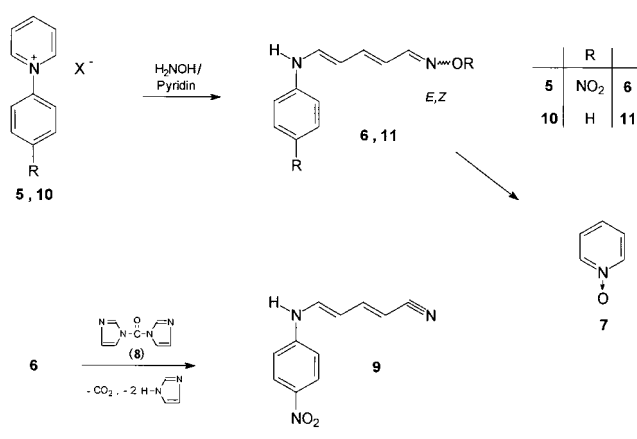


wobei das Spektrum wegen Signalüberlagerungen nicht vollständig zu analysieren war. Dies musste überraschen, da eine ¹H NMR-Studie an Glutaconaldehyd-Derivaten [3] nur all-*trans*-konfigurierte Spezies nachgewiesen hatte und für das Oxim von **2** offensichtlich nur die *E*-Form angenommen wurde. Nach diesen Befunden war zu vermuten, dass in unserem Fall die Oximfunktion für die Konfigurationsisomeren verantwortlich ist und damit **2E/Z** vorlag. Zur Bestätigung dieser Hypothese wurde versucht, aus **1**

mit anderen Hydroxylaminen evtl. einheitliche Produkte zu erhalten.

Mit *O*-Methylhydroxylamin fiel jedoch ebenfalls das **3E/Z**-Gemisch an, wobei weitere Anspaltungen des OCH₃-Signals im ¹H NMR-Spektrum noch auf andere Isomere oder Konformere hindeuten könnten. Das Produkt der Umsetzung von **1** mit *O*-Tritylhydroxylamin zeigte vor der Reinigung ebenso wie **2** und **3** bei der DC-Kontrolle zwei Flecke, die sich, wie bei zweidimensionaler Entwicklung zu erkennen, ineinander umwandeln. Durch Umkristallisation konnte aber **4** als weitgehend einheitliche Substanz gewonnen werden, und die Aufnahme eines ¹H NMR-Spektrums (300 MHz) erlaubte die Bestimmung der stereochemischen Struktur von **4** als (*2E,4E*)-*Z*-Oxim. Die all-*trans*-Konfiguration der C,C-Doppelbindungen wird dabei durch die Kopplungskonstanten $J_{2,3} = 15,0$ Hz, $J_{3,4} = 10,8$ Hz und $J_{4,5} = 12,8$ Hz dokumentiert [3], während die Signallage des Aldiminprotons im Aromatenbereich des Tritylrestes bei $\delta = 7,4\text{--}7,2$ für die *Z*-Form der Oximgruppe spricht.

Schema 2



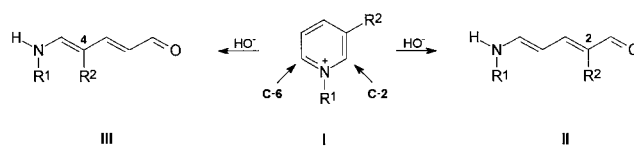
1-(4-Nitrophenyl)-pyridiniumbromid (**5**) war gegenüber Hydroxylamin deutlich weniger reaktiv als **1**. Deshalb wurde **5** mit wasserfreiem, festem Hydroxylamin in Pyridin umgesetzt. Dabei entstand das offenkettige Oxim **6**, das unter den Versuchsbedingungen einer geringen Recyclisierung zu Pyridin-1-oxid (**7**) unterlag. Da **6** wiederum als *E/Z*-Gemisch der Oximgruppierung anfiel, sollte dieses durch eine Dehydratisierung zum Nitril nachgewiesen werden. Tatsächlich lieferte die Umsetzung mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (**8**) [4] erwartungsgemäß das einheitliche Produkt **9**, dessen Struktur durch die intensive IR-Bande für die Nitrilgruppierung bei 2210 cm⁻¹ und durch die Kopplungskonstante $J_{2,3} = 15,6$ Hz im ¹H NMR-Spektrum für die all-*trans*-Konfiguration belegt wird.

1-Phenylpyridiniumchlorid (**10**) zeigt eine Reaktivität, die zwischen der von *N*-Alkyl- und *N*-Nitrophenyl-Derivaten liegt. Deshalb erfolgte die Umsetzung mit wasserfreiem, festem Hydroxylamin in HMPT, wobei das ringoffene Oxim **11** gebildet wurde, das jedoch im Reaktionsverlauf langsam zum *N*-Oxid **7** cyclisierte. Um eine höhere Ausbeute an **11** zu erhalten, erschien es deshalb sinnvoll, die Reaktion vorzeitig abzubrechen, auch wenn noch Edukt **10** vorhanden war. Der Ringschluss von **11** zu **7** kann nach erfolgter *cis/trans*-Isomerisierung sowohl über einen nucleophilen Additionsmechanismus als auch über einen electrocyclischen Prozess verlaufen. Nach Untersuchungen von Marvell et al. an verwandten Verbindungen [5] ist aber letzterer *Prozess* wahrscheinlicher.

2.2. 3-Substituierte Verbindungen

Ein 3-substituiertes Pyridiniumsalz **I** kann mit einem Nucleophil grundsätzlich am C-2 oder am C-6 reagieren, was z. B. mit dem Hydroxid-Ion zu den stellungsisomeren Glutaconaldehyden **II** und **III** führen würde.

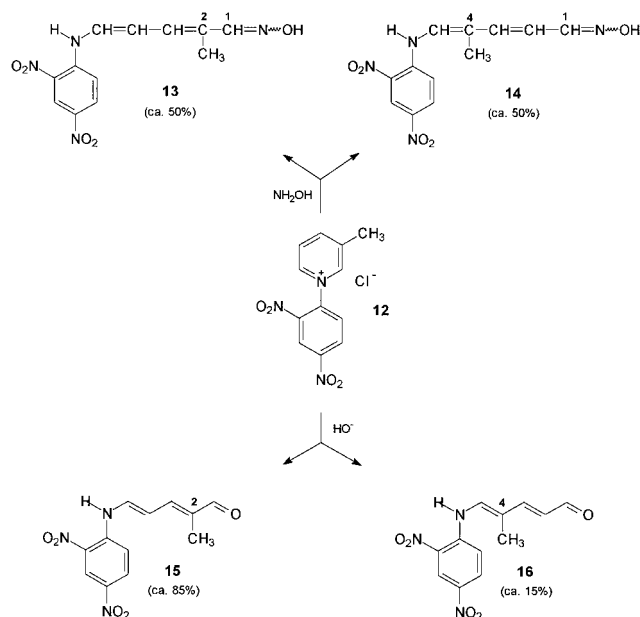
Schema 3



Eine HMO-Berechnung (ohne Berücksichtigung von sterischen oder lösungsmittelabhängigen Effekten) für das 3-Methylpyridinderivat [6] ergab, dass der Angriff des Nucleophils an C-2 in geringem Maße bevorzugt gegenüber dem an C-6 erfolgen sollte. Dagegen beobachteten Becher et al. [6] bei experimentellen Untersuchungen, dass praktisch stets nur ein Produkt erhalten wurde, also eine Regiospezifität besteht. Dabei wurde von dem Hydroxid-Ion immer die 2-Position, von anderen Nucleophilen die 6-Stellung angegriffen. Die Autoren erklären dies mit der unterschiedlichen Größe des reagierenden Nucleophils. In dessen scheinbar wenig überzeugend, wenn nicht gleichzeitig der Raumbedarf des 3-Substituenten ebenfalls Berücksichtigung findet. Deshalb schien eine Überprüfung hinsichtlich der Regiospezifität angezeigt.

Zunächst wurde 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-methyl-pyridiniumchlorid (**12**) mit Hydroxylaminhydrochlorid/Triethylamin umgesetzt worden war, wobei aber keinerlei Angaben zur Charakterisierung des Produkts gemacht wurden. Nach unseren Befunden resultierte dabei ein Gemisch, das dc 3 Hauptflecke erkennen ließ. Über eine Kieselgelsäule konnte die Substanz **13** mit dem höchsten R_f-Wert abgetrennt werden, während die beiden unteren Flecke trotz einer relativ großen R_f-Differenz nur im Gemisch erhalten wurden. Ein zweidimensionales DC bestätigte die Vermutung, dass sich diese beiden Verbindungen leicht ineinander umwandeln. Das ¹H NMR-

Schema 4



Spektrum dieses Gemisches deutete auf die Struktur **14** hin, die die Methylgruppe in der 4-Position aufweist.

Der dc in mehreren Fließmittelsystemen einheitliche Fleck **13** erwies sich bei der $^1\text{H NMR}$ -Untersuchung ebenfalls als Gemisch zweier Substanzen, wobei die Methylgruppe die 2-Stellung einnahm, so dass es sich um Isomere des Typs **13** handeln sollte. Bei verschiedenen sc Trennungen fiel auf, dass das Verhältnis der beiden Formen von **13** stark variierte.

Da zunächst keine eindeutigen Aussagen über die stereochemische Struktur der isolierten Verbindungen möglich waren, sollten über Vergleichsubstanzen nähere Hinweise zugänglich werden. Dazu bot sich die gezielte Synthese eines definierten Stellungsisomers durch die Oximierung des Aldehyds **15** an. Ausschließlich diesen Glutaconaldehyd **15** hatte Becher [7] aus **12** bei seiner Studie zur Regiospezifität der Ringöffnungsreaktion erhalten.

Bei Nacharbeitung der Umsetzung von **12** mit verdünnter wässriger Natronlauge fanden wir jedoch außer **15** noch ein Nebenprodukt, das gemäß einer HPLC-Analyse zu etwa 15% gebildet wurde. Die präparative Trennung von **16** gelang sc und die Strukturzuordnung ergab sich zweifelsfrei aus dem $^1\text{H NMR}$ -Spektrum durch die Aufspaltung des Signals für 1-H zum Dublett, sowie die Kopplungskonstante $J_{2,3}$ von 15,3 Hz. Damit war auch die These der Regiospezifität, zumindest für diese Ringöffnung, eindeutig widerlegt.

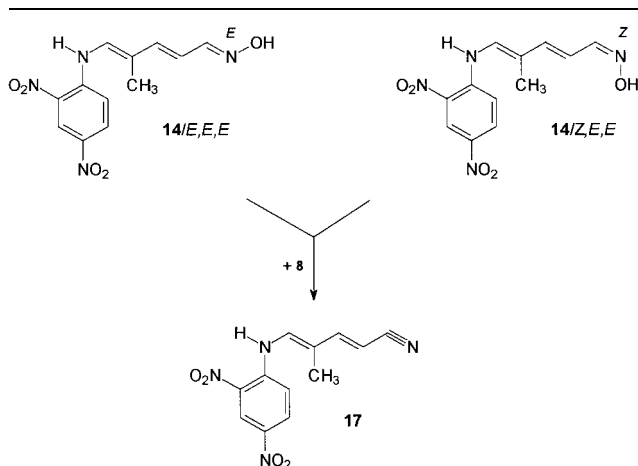
Bei der Oximierung ergab **16** ein Isomerengemisch, das mit **14** identisch war, und **15** lieferte eine nahezu einheitliche Verbindung, die nur einen Bestandteil des Gemisches **13** repräsentierte. Damit erwies sich die jeweils vermutete Stellung der Methylgruppe in **13** und **14** als sicher. Auffällig erschien hingegen die unterschiedliche Signallage des Aldiminprotons.

Die chemische Verschiebung von 1-H liegt für je eine Form von **13** und **14** im gleichen Bereich, während für die zweite Form bei **13** eine deutliche Tieffeldverschiebung und bei **14** ein starker Hochfeldshift zu registrieren ist. Es war daher unwahrscheinlich, daß es sich bei den Gemischen **13** und **14** um analoge stereochemische Isomerenpaare handelt.

Tabelle: Chemische Verschiebung des Aldiminprotons in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

13/E,E,E	13/E,Z,E	14/E,E,E	14/Z,E,E
$\delta_{\text{H}} = 7,73$	$\delta_{\text{H}} = 8,37$	$\delta_{\text{H}} = 7,77$	$\delta_{\text{H}} = 7,15$

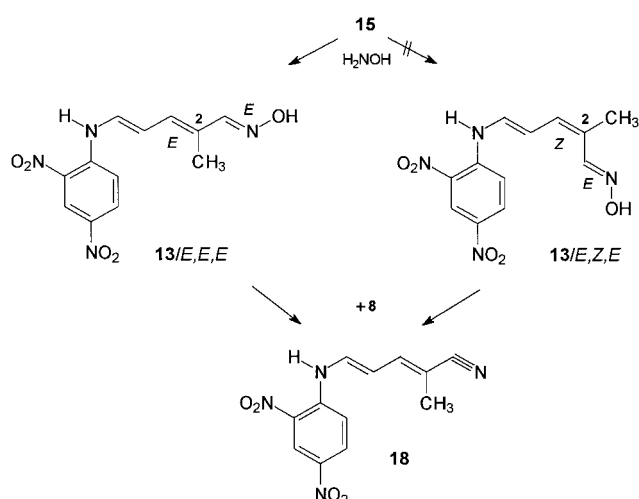
Schema 5



Nach eingehenden Recherchen konnte **14** als Gemisch der beiden Isomere **14/E,E,E** und **14/Z,E,E** erkannt werden.

Das Aldiminproton der *E*-Form der Oximgruppe erscheint im erwarteten Bereich bei $\delta = 7,77$ [8], während das der *Z*-Form in Analogie zu anderen Aldoximen [9] eine charakteristische Hochfeldverschiebung aufweist. In Übereinstimmung mit dieser Zuordnung ließ sich das Stereoisomerengemisch **14** mit Carbonyldiimidazol (**8**) glatt in das einheitliche Nitril **17** überführen. Im Gegensatz zur „Oxim-Isomerie“ bei **14** ist für **13** eine *cis/trans*-Isomerie an der 2,3-Doppelbindung anzunehmen.

Schema 6



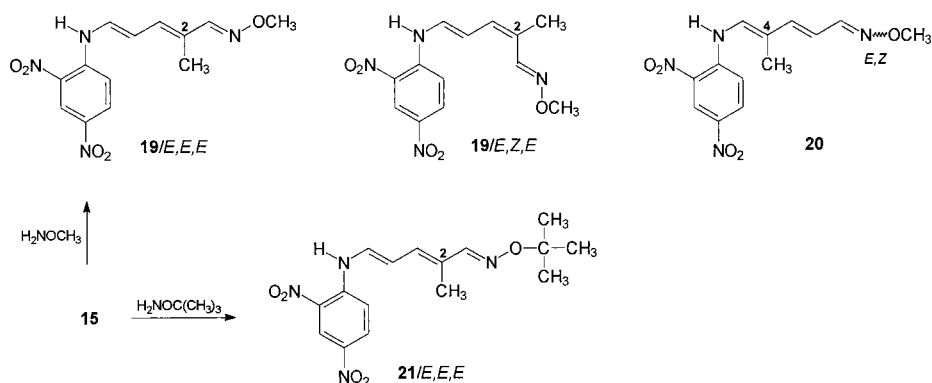
So tritt bei **13/E,E,E** das 1-H bei ähnlicher Feldstärke wie beim analogen Stellungsisomer **14/E,E,E** in Resonanz, während bei **13/E,Z,E** die Signallage von 1-H um ca. 0,6 ppm zu tieferem Feld verschoben wird. Dieses Phänomen lässt sich auf van der Waals-Wechselwirkungen des H-Atoms mit dem benachbarten, *cis*-ständigen Vinylrest zurückführen [8]. Ähnliche Effekte sind auch bei α,β -ungesättigten Aldehyden bekannt, bei denen das Formylproton der *Z*-Form um 0,5–1 ppm bei tieferem Feld absorbiert als das der *E*-Form [10]

Die Konfiguration für **13/E,Z,E** steht in guter Übereinstimmung mit folgenden Beobachtungen: Das $^1\text{H NMR}$ -Spektrum der Ringöffnungsprodukte eines Ansatzes von **12** mit Hydroxylamin, das ohne Trennung der Substanzen aufgenommen wurde, zeigte neben **14** fast nur **13/E,Z,E** und kaum **13/E,E,E**. Offensichtlich bleibt bei der Ringspaltung – möglicherweise aus sterischen Gründen – bei **13** die *cis*-Konfiguration an der 2,3-Doppelbindung weitgehend erhalten. Erst bei der sc Trennung tritt eine stärkere Isomerisierung – je nach Bedingungen unterschiedlich ausgeprägt – zur thermodynamisch bevorzugten Form **13/E,E,E** auf.

In gleicher Weise ist die Umwandlung von **13/E,Z,E** zu **13/E,E,E** zu bewerten, die $^1\text{H NMR}$ -spektroskopisch festgestellt wird, wenn eine Lösung des Gemisches **13** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ längere Zeit steht. Dabei verändert sich das Verhältnis der *E,Z,E*- zur *E,E,E*-Form innerhalb von 4 Tagen von 75 : 25 auf 45 : 55.

Hiernach wird auch verständlich, warum bei der Oximierung des Aldehyds **15**, der schon in der all-*trans*-Konfiguration vorliegt, ausschließlich **13/E,E,E** gebildet wird. Dafür dürften sterische Wechselwirkungen mit der 2-Methylgruppe verantwortlich sein, so dass die Oximfunk-

Schema 7



tion bei **13** im Gegensatz zu **14** praktisch nur in der *E*-Form nachzuweisen ist.

Als stereochemisch einheitliches Derivat konnte sowohl ausgehend von reinem **13**/*E,E,E* als auch von einem Gemisch aus **13**/*E,E,E* und **13**/*E,Z,E* (Verhältnis ca. 85 : 15) das Nitril **18** gewonnen werden.

Die Umsetzung von **12** mit *O*-Methylhydroxylamin bestätigte in vollem Umfang die mit Hydroxylamin gefundenen Ergebnisse. Es wurde ein Produktgemisch erhalten, das sich in die beiden Stellungsisomere **19** und **20** aufgetrennt werden konnte. Da diese ebenfalls etwa im gleichen Verhältnis anfielen, trifft das von Becher [7] postulierte regio-spezifische Ringöffnungsprinzip von 3-substituierten Pyridiniumsalzen für das 3-Methylderivat **12** bei der Reaktion mit Hydroxylaminen nicht zu. Entsprechend lag das 4-substituierte Produkt **20** als Isomergemisch der *E*- und *Z*-Form der Oximgruppe vor, während beim 2-Methylderivat **19** die Oximfunktion aus sterischen Gründen nur in der *E*-Konfiguration vorkommt, aber *cis/trans*-Isomere an der 2,3 Doppelbindung auftreten.

Reines **19**/*E,E,E* konnte durch Oximierung des all-*trans*-Aldehyds **15** gewonnen werden, der mit *O*-*tert*-Butylhydroxylamin ebenfalls den einheitlichen Oximether **21**/*E,E,E* lieferte.

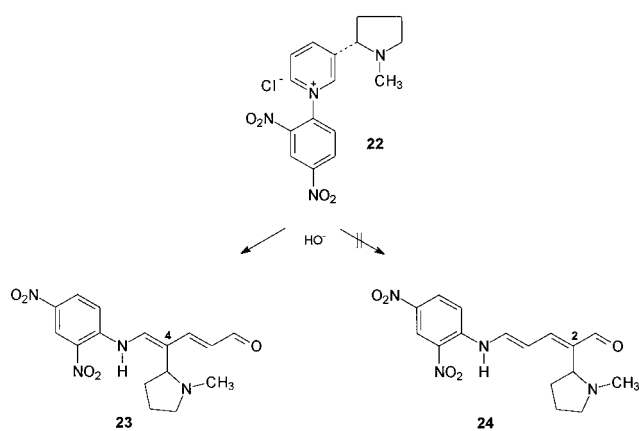
2.3. Nicotin

Nach Auterhoff und Weinmann [11] tritt bei der Quaternisierung von Nicotin mit 2,4-Dinitrochlorbenzol zu **22** durch anschließende Einwirkung von Alkali oder Perchlorsäure ausschließlich die Ringspaltung am C-2 der Pyridiniumstruktur ein. Dies schien nach unseren Befunden am 3-Methylpyridinium-Derivat nicht plausibel und deshalb einer Überprüfung wert.

Bei der Nacharbeitung konnten keinerlei Ringöffnungsprodukte festgestellt werden, wenn eine ethanolische Lösung von **22** mit Perchlorsäure versetzt wurde. Vielmehr fiel ein heller Niederschlag aus, der sich an der Luft schnell verändert und eindeutig salzartigen Charakter besaß. Die Elementaranalyse deutete dabei auf ein Doppelsalz von **22** hin.

Bei der Umsetzung von **22** mit Alkali wurde, um die Polymerbildung zu reduzieren, die wässrige Lösung von **22** mit Methylenechlorid unterschichtet und unter kräftigem Rühren langsam verdünnte Natronlauge zugegeben. Dabei ging das dunkel gefärbte Produkt direkt in die organische Phase über. Die DC-Kontrolle der Methylenechloridphase zeigte nur eine neue Substanz, die nach Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule in roten Kristallen erhalten wur-

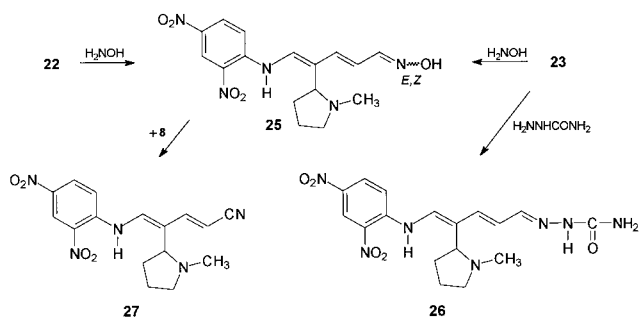
Schema 8



de. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum geht zweifelsfrei hervor, dass es sich bei der isolierten Verbindung um **23** und nicht um **24** [11] handelt. Das Dublett bei $\delta = 9,46$ für 1-H, das Dublett bei 7,94 für 5-H, welches sich nach D_2O -Austausch zum Singulett vereinfacht, das Dublett bei $\delta = 7,46$ für 3-H mit der charakteristischen Kopplungskonstante $J_{3,2} = 15,6$ Hz sowie das Doppeldublett bei $\delta = 6,12$ für 2-H beweisen, dass sich in **23** der *N*-Methylpyrrolidinrest in der 4-Position befindet. Offensichtlich ist dieser Substituent so sperrig, dass selbst das räumlich wenig anspruchsvolle Nucleophil OH^- praktisch ausschließlich am sterisch günstigeren C-6 von **22** angreift.

Erwartungsgemäß reagierte **22** mit Hydroxylamin dementsprechend nur zu dem in 4-Stellung substituierten Oxim **25**, das ebenfalls aus dem Aldehyd **23** zugänglich war. Da nach beiden Verfahren das gleiche Gemisch von Stereoisomeren gewonnen wurde, und der Aldehyd **23** in der all-

Schema 9



trans-Form vorliegt, spricht dies für eine *E/Z*-Isomerie der Oximgruppe. Dies wurde bestätigt durch die Bildung eines einheitlichen Semicarbazons **26** aus **23**. Weiterhin ließ sich aus dem *E/Z*-Gemisch **25** mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (**8**) nur das all-*trans*-konfigurierte Nitril **27** darstellen.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Mikroskopheiztisch Reichert Thermovar, unkorrigiert in °C. Elementaranalysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer; die Ergebnisse lagen bei den beschriebenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer 177; KBr-Presslinge. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Varian FT-80A, Bruker AM 250 und AM 300; chemische Verschiebungen in ppm nach der δ_{TMS}-Skala; *Zuordnung austauschbar; Kopplungskonstanten in Hz; Lösemittel (LM) [D₆]DMSO. Massenspektren: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur in Klammern. UV/VIS-Spektren: UV/VIS-Spektralphotometer Perkin-Elmer Lambda 16; λ [nm], (log ε). HPLC: Hewlett-Packard 1048B. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). SC: Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0,063–0,2 mm. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [12].

3.2. Umsetzung der Iminiumsalse mit Hydroxylamin und seinen Derivaten

3.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AV 1)

0,5 g Iminiumsalz gelöst in 30–50 ml Pyridin werden mit 10 Äquivalenten festem Hydroxylamin [13] bis zur quantitativen Umsetzung bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt (ungefähre Reaktionszeit ist jeweils angegeben; DC-Kontrolle). Anschließend wird das LM i. Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen, mit 1N HCl sauer gestellt und die Lösung 10 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abziehen des Methanols und Zusatz von 20 ml Wasser wird mit Natriumhydrogencarbonat auf pH ca. 3–4 eingestellt, mit NaCl gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand i. Vak. über konz. H₂SO₄ getrocknet. Die weitere Aufarbeitung wird jeweils angegeben.

3.2.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AV 2)

Zu einer möglichst konz. Lösung von 0,01 mol Iminiumsalz in Methanol wird unter Eiskühlung eine konz. methanolische Lösung von 0,02 mol Hydroxylaminhydrochlorid [14] bzw. seines Derivats und 0,02 mol Triethylamin getropft. Anschließend wird nochmals 0,01 mol Triethylamin zugegeben und danach 5 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird im Kühlschrank vervollständigt, abfiltriert, mit Methanol/Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.3. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)penta-2,4-dienal-(*E,Z*)-oxim (2)

Nach AV 2 aus **1** [15]. Dunkelrote Nadeln aus Pyridin. Schmp. 164–165 °C (Lit. [2] 168–169 °C, Zers.). Ausb. 91%. Die Substanz liegt zu ca. 60% in der *E,E,E*- und zu ca. 40% in der *Z,E,E*-Form vor. IR: 3300 br (OH, NH), 1615–1585, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (130 °C): *m/z* (%) = 79 (100), 52 (84). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,99 (s, 0,4 H, OH, *Z,E,E*-Form, aust.); 10,91 (s, 0,6 H, OH, *E,E,E*-Form, aust.); 10,40–10,15 (br, 1 H, NH, aust.); 8,83 (d, 1 H, 3'-H); 8,43–8,26 (m, 1 H, 5'-H); 7,79 (d, 0,6 H, 1-H, *E,E,E*-Form); 7,65 (d, 1 H, 6'-H?); überlagert 7,70–6,05 (m, 4,4 H, restliche olefinische H).

C₁₁H₁₀N₄O₅ (278,2)

3.4. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)penta-2,4-dienal-(*E,Z*)-*O*-methyl-oxim (3)

Nach AV 2 aus **1** und *O*-Methylhydroxylamin. Dunkelrote Kristalle aus Aceton unter Wasserzusatz. Schmp. 156–157 °C. Ausb. 94%. Die Substanz liegt zu ca. 70% in der *E,E,E*- und zu ca. 30% in der *Z,E,E*-Form vor. Dabei deuten geringere weitere Anspaltungen des OCH₃-Signals im ¹H-NMR-Spektrum evtl. noch auf andere Isomere oder Konformere hin. IR: 3300 br (NH), 1610, 1590, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (170 °C): *m/z* (%) = 292 (1; M⁺), 246 (4), 200 (2), 183 (10), 110 (100), 79 (23). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,26 (br, 1 H, NH, aust.); 8,82 (d, 1 H, 3'-H); 8,44–8,26 (m, 1 H, 5'-H); 7,85 (d, 0,7 H, 1-H, *E,E,E*-Form, J_{1,2} = 9,8); 7,8–6,0 (m, 5,3 H, 6'-H + restliche olefinische H); 3,85/3,83/3,81/3,78 (4s, 3 H, OCH₃).

C₁₂H₁₂N₄O₅ (292,3)

3.5. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)penta-2,4-dienal-(*Z*)-*O*-trityloxim (4)

Nach AV 2 aus **1**. Als Reagens werden 5,5 g (0,02) unter Erwärmen in 45 ml Methanol gelöstes *O*-Tritylhydroxylamin und einmalig 2,0 g

(0,02 mol) Triethylamin zugegeben. Rote Kristalle aus Aceton unter Wasserzusatz. Schmp. 182–184 °C. Ausb. 96%. Nach mehrmaligem Umkristallisieren wird praktisch reine *Z,E,E*-Form erhalten. IR: 3500–3300 (NH), 1615, 1595, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (200 °C): *m/z* (%) = 243 (73), 183 (37), 165 (100), 105 (59), 77 (32). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,35 (br, 1 H, NH, aust.); 8,90 (d, 1 H, 3'-H); 8,38 (dd, 1 H, 5'-H); 7,70 (d, 1 H, 6'-H); 7,75–7,60 (br, 1 H, 5-H, nach D₂O-Austausch: d bei 7,65, J_{5,4} = 12,8); 7,4–7,2 (m, 16 H, 1-H + 15 ar H); 6,93 (dd, 1 H, 2-H, J_{2,1} = 9,3, J_{2,3} = 15,0); 6,81 (dd, 1 H, 3-H, J_{3,2} = 15,0, J_{3,4} = 10,8); 6,65 (dd, 1 H, 4-H, J_{4,5} = 12,8, J_{4,3} = 10,8). C₃₀H₂₄N₄O₅ (520,5)

3.6. (2*E*,4*E*)-5-(4-Nitrophenylamino)penta-2,4-dienal-(*E,Z*)-oxim (6)

Nach AV 1 aus **5** [16], Reaktionszeit 15 min. Der noch heiße Ansatz in 20 ml Pyridin wird zu 100 ml Wasser gegeben und kurz unter Erwärmen gerührt, wobei sich der gebildete Niederschlag zusammenballt und nach dem Abkühlen abfiltriert werden kann. Rote Kristalle aus Methanol. Schmp. 171 °C. Ausb. 74%. Die Substanz liegt zu etwa gleichen Teilen in der *E,E,E*- und *Z,E,E*-Form vor. IR: 3340–3200 (OH, NH), 1645, 1590, 1505 (NO₂) cm⁻¹. MS (140 °C): *m/z* (%) = 233 (2; M⁺), 138 (31), 96 (100), 95 (36). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,76 (s, 0,5 H, OH, aust.); 10,67 (s, 0,5 H, OH, aust.); 9,98–9,75 (m, 1 H, NH, aust.); 8,08 (d', 2 H, 3'-H, 5'-H, AA'BB'-System); 7,73 (d, 0,5 H, 1-H, *E,E,E*-Form, J_{1,2} = 9,6); 7,6–5,7 (m, 6,5 H, 2'-H, 6'-H + restliche olefinische H). Die Elementaranalyse wurde nach 3 d Trocknen über P₂O₅ i. Vak. bei 40 °C ermittelt. Die Substanz hält je nach Trocknungsgrad unterschiedliche Mengen an Kristallwasser fest.

C₁₁H₁₁N₃O₃ · 0,5 H₂O (242,2)

3.7. (2*E*,4*E*)-5-(4-Nitrophenylamino)penta-2,4-diennitril (9)

Die Lösung von 100 mg (0,4 mmol) **6** in 25 ml trockenem Aceton wird mit 80 mg (0,5 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol 30 min unter Rückfluss gehalten. Nach Zugabe von weiteren 40 mg Reagens wird nochmals 30 min erhitzt. Das LM wird i. Vak. auf wenige ml eingeengt, worauf mit Chloroform ein Niederschlag ausfällt, der aus Methanol/Aceton umkristallisiert wird. Orangefarbene Nadeln. Schmp. 186–187 °C. Ausb. 77%. IR: 3330 (NH), 2210 (CN), 1650, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (170 °C): *m/z* (%) = 215 (57; M⁺), 214 (49), 168 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,16 (d, 1 H, NH, aust.); 8,15 (d', 2 H, 3'-H, 5'-H, AA'BB'-System); 7,70 (t', 1 H, 5-H, nach D₂O-Austausch: d); 7,22 (dd, 1 H, 3-H, J_{3,4} = 11,4); 7,14 (d', 2 H, 2'-H, 6'-H); 5,92 (dd, 1 H, 4-H); 5,38 (d, 1 H, 2-H, J_{2,3} = 15,6). C₁₁H₉N₃O₂ (215,2)

3.8. (2*E*,4*E*)-5-Phenylamino)penta-2,4-dienal-(*E,Z*)-oxim (11)

Die Suspension von 0,7 g (3,7 mmol) **10** [5] in 7 ml Hexamethylphosphoräuretriamid wird mit 10 Äquivalenten festem Hydroxylamin 30 min bei 80 °C erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser fällt im Kühlschrank das Hauptprodukt aus, das aus 60-proz. Ethanol umkristallisiert wird. Gelbe, feine Nadeln. Schmp. 146 °C (Lit. [2] 146 °C). Ausb. 25%. Die Substanz liegt zu ca. 15% in der *E,E,E*- und zu ca. 85% in der *Z,E,E*-Form vor. IR: 3330 br (OH, NH), 1645–1590 (C=N, C=C) cm⁻¹. MS (120 °C): *m/z* (%) = 188 (8; M⁺), 96 (100), 93 (82), 77 (42). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,50 (s, 0,85 H, OH, *Z,E,E*-Form, aust.); 10,41 (s, 0,15 H, OH, *E,E,E*-Form, aust.); 9,02 (d, 0,85 H, NH, *Z,E,E*-Form, aust.); 8,87 (d, 0,15 H, NH, *E,E,E*-Form, aust.); 7,68 (d, 0,15 H, 1-H, *E,E,E*-Form, J_{1,2} = 9,8); 7,44–5,55 (m, 9,85 H, restliche H).

C₁₁H₁₂N₂O (188,2)

3.9. Umsetzung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-methylpyridinium-chlorid (12) mit Hydroxylaminhydrochlorid

Nach AV 2 aus **12** [15]. Ausb. 85%. Der erhaltene Niederschlag besteht zu etwa gleichen Teilen aus **13** und **14**, die sc an Kieselgel getrennt werden (Länge 80 cm, Durchmesser 3 cm, Eluens: Petroläther (40–60 °C)/Ethylacetat (8 + 3); Rf-Werte: **13**: 0,19; **14**: 0,12 und 0,04). Dazu werden 250 mg des Rohprodukts in 5 ml Aceton gelöst und mit 40 ml des Fließmittelgemisches versetzt. Nach einigen h wird der ausgefallene Niederschlag abgetrennt und das klare Filtrat auf die Säule gegeben. Mit diesem Verfahren wird sichergestellt, dass einerseits eine möglichst konz. Lösung aufgebracht wird und andererseits die schwerlöslichen Substanzen nicht auf der Säule ausfallen und dadurch die Trennung beeinträchtigen.

3.9.1. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-methylpenta-2,4-dienal-(*E*)-oxim (13)

Darstellung: A) Aus **12**: Nach AV 2; wird als 1. Fraktion bei der SC-Trennung erhalten. Dunkelrote Nadeln aus Methanol. Schmp. 166–167 °C (85% *E,Z,E*- und 15% *E,E,E*-Form). B) Aus **15**: 0,5 g **15** in 50 ml Methanol werden mit 10 Äquivalenten festem Hydroxylamin 1 h unter Rückfluss erhitzt. Beim Einengen des Ansatzes tritt ein Niederschlag auf, dessen Bildung durch Wasserzusatz vervollständigt wird. Dunkelrote Kristalle aus Aceton/Wasser. Schmp. 169–171 °C (*E,E,E*-Form). Ausb. 70%.

Die nach A) gewonnene Substanz wird als Gemisch aus der *E,E,E*- und der *E,Z,E*-Form erkannt. Dabei schwankt das Verhältnis der beiden Isomere stark in Abhängigkeit von den jeweiligen Trennbedingungen (z. B. 1. Versuch: 85% *E,Z,E*-Form; 2. Versuch: 10% *E,Z,E*-Form).

Das nach B) dargestellte Produkt fällt als praktisch reines *E,E,E*-Isomer an. Die aufgeführten Daten von den IR- und Massenspektren sind für das *E,E,E*-Isomer und das Gemisch aus *E,E,E*- und *E,Z,E*-Form gleich. IR: 3310 br (OH, NH), 1615–1590, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (220 °C): *m/z* (%) = 292 (1; M⁺), 260 (1), 183 (12), 110 (100), 109 (29), 93 (13).

¹H-NMR der *E,E,E*-Form: δ (ppm) = 10,88 (s, 1H, OH, aust.); 10,33 (d, br, 1H, NH, aust.); 8,83 (d, 1H, 3'-H); 8,32 (dd, 1H, 5'-H); 7,73 (s, 1H, 1-H); 7,65 (d, 1H, 6'-H); 7,46 (t', 1H, 5-H, nach D₂O-Austausch: d); 6,87 (t', 1H, 4-H); 6,38 (d, 1H, 3-H, J_{3,4} = 12,5); 1,89 (s, 3H, CH₃).

¹H-NMR der *E,Z,E*-Form: δ (ppm) = 11,30 (s, 1H, OH, aust.); 10,24 (d, br, 1H, NH, aust.); 8,86 (d, 1H, 3'-H); 8,37 (s, 1H, 1-H); 8,34 (dd, 1H, 5'-H); 7,66 (d, 1H, 6'-H); 6,98 (t', 1H, 5-H, nach D₂O-Austausch: d); 6,60–6,22 (m, 2H, 3-H, 4-H, AB-System); 1,98 (s, 3H, CH₃). Die *E,Z,E*-Form konnte nur im Gemisch mit der *E,E,E*-Form (ca. 15%) gemessen werden, dessen Anteil nach dem D₂O-Austausch zunimmt. Bei einer anderen Probe veränderte sich das Verhältnis *E,Z,E/E,E,E* nach 4 d Stehen von 75/25 auf 45/55.

C₁₂H₁₂N₄O₅ (292,3)

3.9.2. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-methylpenta-2,4-dienal-(*E,Z*)-oxim (14)

Darstellung: A) Aus **12**: Nach AV 2; wird als 2. Fraktion bei der SC-Trennung erhalten. Rote Kristalle aus Aceton unter Wasserzusatz. B) Aus **16**: Die Lösung von 15 mg **16** in 5 ml Methanol wird mit 10 Äquivalenten festem Hydroxylamin 1 h bei RT gerührt. Der nach Abziehen des LM erhaltene Rückstand wird aus Aceton unter Wasserzugabe umkristallisiert. Nach den ¹H-NMR-Spektren liegt sowohl das nach A) als auch das nach B) gewonnene Produkt als Gemisch aus ca. 60% *E,E,E*- und ca. 40% *Z,E,E*-Form vor.

Schmp. 209–210 °C. IR: 3300 br (OH, NH), 1605, 1585, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (210 °C): *m/z* (%) = 292 (0,2; M⁺), 260 (1), 183 (3), 182 (5), 110 (100), 93 (16). ¹H-NMR: δ (ppm) = 11,03 (s, 0,4H, OH, *Z,E,E*-Form, aust.); 10,92 (s, 0,6H, OH, *E,E,E*-Form, aust.); 10,25–10,20 (br, 1H, NH, aust.); 8,83 (d, 1H, 3'-H); 8,33–8,27 (m, 1H, 5'-H); 7,77 (d, 0,6H, 1-H, *E,E,E*-Form, J_{1,2} = 9,8); 7,57 (t', 1H, 6'-H, die Dubletts beider Formen überlagern sich); 7,35 (s, 0,4H, 5-H, *Z,E,E*-Form); 7,25 (s, 0,6H, 5-H, *E,E,E*-Form); 7,15 (d, 0,4H, 1-H, *Z,E,E*-Form, J_{1,2} = 9,2); 7,0–6,6 (m, 1,4H, 3-H, 2-H, *Z,E,E*-Form?); 6,22 (dd, 0,6H, 2-H, *E,E,E*-Form, J_{2,1} = 9,8, J_{2,3} = 15,5); 1,85 (s, br, 3H, CH₃).

C₁₂H₁₂N₄O₅ (292,3)

3.10. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-methylpenta-2,4-dienal (15)

Zu einer Lösung von 2,0 g (6,8 mmol) **12** in wenig Wasser werden unter kräftigem Rühren langsam 15 ml 15 proz. Natronlauge gegeben. Der entstandene, schwer filtrierbare, dunkle Niederschlag wird abgutscht, in einem Gemisch von heißem Isobutanol mit wenig Methanol aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt. Nach Elution mit Chloroform/Ethylacetat (1+1) werden die Fraktionen gesammelt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand, der gemäß HPLC-Bestimmung (Säule: SIL, 250 × 4,6 mm, Du Pont; Ether/*n*-Hexan (8+2) zu ca. 85% aus **15** (Rt = 8,97) und zu ca. 15% aus **16** (Rt = 13,44) besteht, wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert, worauf das Hauptprodukt **15** rein in roten Nadeln gewonnen wird. Schmp. 172–174 °C (Lit. [7] 164–166 °C, Lit. [2, 17] 161 °C). Ausb. 70%. IR: 3290 (NH), 1670, 1600 br, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): *m/z* (%) = 277 (7; M⁺), 260 (7), 95 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,45 (s, 1H, NH, aust.); 9,38 (s, 1H, 1-H); 8,84 (d, 1H, 3'-H); 8,42 (dd, 1H, 5'-H); 7,91 (d, 1H, 5-H); 7,77 (d, 1H, 6'-H); 7,18 (d', 1H, 3-H, AB-System mit 4-H); 6,88 (t', 1H, 4-H); 1,76 (s, 3H, CH₃).

C₁₂H₁₁N₃O₅ (277,3)

3.11. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-methylpenta-2,4-dienal (16)

Die erste Mutterlauge bei der Umkristallisation des Rohprodukts aus dem Reaktionsansatz von **12** zur Gewinnung von **15** wird eingeeengt, worauf ein Rückstand gewonnen wird, der neben **15** angereichert **16** enthält. Dieser wird so an Kieselgel getrennt (Länge 80 cm, Durchmesser 3 cm, Eluens: Petroläther (40–60 °C)/Ethylacetat/Aceton (8+1+1), Rf-Werte: **15**: 0,25, **16**: 0,20). Dazu werden 150 mg des Gemisches in 5 ml Aceton gelöst und anschließend mit 40 ml des Fließmittels versetzt. Nach einigen h wird der Niederschlag abgetrennt und das Filtrat auf die Säule gegeben. Bei der SC erscheint zunächst **15** und als zweite Fraktion **16**, das nach Umkristallisation aus Methanol rein erhalten wird. Rote Kristalle. Schmp. 173–175 °C. IR: 3300 br (NH), 1665, 1605–1580, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): *m/z* (%) = 277 (1; M⁺), 260 (2), 95 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,21 (d, 1H, NH, aust.); 9,52 (d, 1H, 1-H); 8,88 (d, 1H, 3'-H); 8,48 (dd, 1H, 5'-H); 7,91 (d, 1H, 5-H, nach D₂O-Austausch: s); 7,83 (d, 1H, 6'-H); 7,52 (d, 1H, 3-H, J_{3,2} = 15,3); 6,16 (dd, 1H, 2-H); 1,93 (d, 3H, CH_{3,2} J = 1).

C₁₂H₁₁N₃O₅ (277,3)

3.12. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-methylpenta-2,4-dienitril (17)

Die Suspension von 292 mg (1 mmol) **14** in 120 ml trockenem Aceton wird mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol analog Darstellung **9** behandelt. Der nach Abziehen des LM erhaltene Rückstand wird erst mit Chloroform, dann mit Wasser versetzt und anschließend mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird nach Trocknen eingeeengt, worauf ein Niederschlag auftritt, dessen Bildung durch Etherzugabe vervollständigt wird. Dunkelrote Kristalle aus Chloroform/Ether. Schmp. 209–211 °C. Ausb. 62%. IR: 3310 (NH), 2210 (CN), 1615, 1585, 1505 (NO₂) cm⁻¹. MS (160 °C): *m/z* (%) = 274 (11; M⁺), 273 (10), 228 (17), 182 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,11 (d, 1H, NH, aust.); 8,87 (d, 1H, 3'-H); 8,47 (dd, 1H, 5'-H); 7,73 (d, 1H, 5-H, nach D₂O-Austausch: s); 7,71 (d, 1H, 6'-H); 7,35 (d, 1H, 3-H, J_{3,2} = 16,2); 5,61 (d, 1H, 2-H); 1,85 (s, 3H, CH₃).

C₁₂H₁₀N₄O₄ (274,2)

3.13. (2*E*,4*E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-methylpenta-2,4-dienitril (18)

Aus **13** analog Darstellung von **17**. Das Aceton wird auf wenige ml eingeeengt und die Substanz durch Etherzugabe ausgefällt. Mehrmalige Umkristallisation aus Methanol/Aceton ergibt rote Nadeln. Schmp. 220–222 °C. Ausb. 73%. IR: 3300 (NH), 2200 (CN), 1615–1585, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (180 °C): *m/z* (%) = 274 (11; M⁺), 273 (10), 228 (14), 182 (100), 39 (58). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,36 (s, br, 1H, NH, aust.); 8,84 (d, 1H, 3'-H); 8,42 (dd, 1H, 5'-H); 7,77 (d, 1H, 5-H); 7,67 (d, 1H, 6'-H); 7,00 (dd', 1H, 3-H, bildet mit 4-H ein AB-System und koppelt außerdem mit der CH₃-Gruppe); 6,73 (t', 1H, 4-H); 1,92 (d, 3H, CH₃).

C₁₂H₁₀N₄O₄ (274,2)

3.14. Umsetzung von **12** mit *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid

Nach AV 2. Ausb. 74%. Der erhaltene Niederschlag besteht zu etwa gleichen Teilen aus **19** und **20**, die mittels SC an Kieselgel getrennt werden (Länge 80 cm, Durchmesser 3 cm, Eluens: Petroläther (40–60 °C)/Ethylacetat (9+1+5); Rf-Werte: **19**: 0,33; **20**: 0,25 und 0,09). Dazu werden 250 mg des Rohproduktes in 5 ml Aceton gelöst und mit 40 ml des Fließmittelmischung versetzt. Nach einigen h wird vom Niederschlag abgetrennt und das klare Filtrat auf die Säule gegeben.

3.14.1. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-methylpenta-2,4-dienal-(*E*)-*O*-methylloxim (**19**)

Darstellung: A) Aus **12**: Nach AV 2; wird als 1. Fraktion bei der SC-Trennung erhalten. Rote Kristalle aus Methanol. Schmp. 139–142 °C (85% *E,E,E*- und 15% *E,Z,E*-Form). B) Aus **15**: Eine Suspension von 0,42 g (1,5 mmol) **15** in 60 ml Methanol wird mit einer Lösung von 0,5 g (6 mmol) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid und 0,6 g (6 mmol) Triethylamin in 20 ml Methanol versetzt und anschließend solange unter Rückfluss erhitzt bis sich die Ausgangssubstanz umgesetzt hat (ca. 1 h, DC-Kontrolle). Der Ansatz wird eingeeengt und mit Wasser das Produkt ausgefällt. Dunkelrote Kristalle aus Aceton unter Wasserzusatz. Schmp. 144–145 °C (*E,E,E*-Form). Ausb. 70%.

Die nach A) gewonnene Substanz wird als Gemisch aus der *E,E,E*- und der *E,Z,E*-Form erhalten. Das nach B) dargestellte Produkt fällt als praktisch reines *E,E,E*-Isomer an.

IR: 3320 br (OH, NH), 1610, 1590, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (160 °C): *m/z* (%) = 306 (2; M⁺), 260 (3), 183 (44), 124 (100), 93 (74).

¹H-NMR der *E,E,E*-Form: δ (ppm) = 10,33 (s, br, 1H, NH, aust.); 8,83 (d, 1H, 3'-H); 8,33 (dd, 1H, 5'-H); 7,78 (s, 1H, 1-H); 7,66 (d, 1H, 6'-H); 7,50 (d, 1H, 5-H); 6,86 (t', 1H, 4-H); 6,43 (d, 1H, 3-H); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 1,86 (s, 3H, C–CH₃).

Das ¹H-NMR des nach Methode A) erhaltenen Isomerengemisches lässt neben der *E,E,E*- die *E,Z,E*-Form an folgenden Signalen erkennen: δ (ppm) = 8,44 (s, 1H, 1-H); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 1,96 (s, 3H, C–CH₃). Der Anteil an der *E,Z,E*-Form (ca. 15%) nimmt nach dem D₂O-Austausch noch ab.

C₁₃H₁₄N₄O₅ (306,3)

3.14.2. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-methylpenta-2,4-dienal-(*E,Z*)-*O*-methylloxim (**20**)

Aus **12** mit *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid. Wird als 2. Fraktion bei der SC-Trennung erhalten. Rote Kristalle aus Methanol. Schmp. 163–165 °C. Die Substanz liegt zu etwa 80% in der *E,E,E*- und zu etwa 20% in der *Z,E,E*-Form vor. IR: 3310 br (NH), 1620, 1595, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): *m/z* (%) = 306 (0,01; M⁺), 260 (1), 124 (100), 93 (30). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,19 (d, 1H, NH, aust.); 8,87 (d, 1H, 3'-H); 8,48–8,31 (m, 1H, 5'-H); 7,88 (d, 0,8H, 1-H, *E,E,E*-Form, J_{1,2} = 9,6); 7,75 (d, 0,2H, 6'-H, *Z,E,E*-Form); 7,72 (d, 0,8H, 6'-H, *E,E,E*-Form); 7,6–7,4 (m, 1H, 5-H); 7,22 (d, 0,2H, 1-H, *Z,E,E*-Form, J_{1,2} = 8,8); 6,80 (d, 0,8H, 3-H, *E,E,E*-Form, J_{3,2} = 15,6; überlagert von 0,4H, 2-H und 3-H der *Z,E,E*-Form? mit Teilsignalen bei 6,78 und 6,59); 6,23 (dd, 0,8H, 2-H, *E,E,E*-Form,

$J_{2,1} = 9,6$, $J_{2,3} = 15,6$); 3,83 (s, 0,6 H, OCH₃, Z,E,E-Form); 3,79 (s, 2,4 H, OCH₃, E,E,E-Form); 1,90 (s', 3 H, CH₃).
C₁₃H₁₄N₄O₅ (306,3)

3.15. (2E,4E)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-methylpenta-2,4-dienal-(E)-O-tert-butylloxim (21)

Eine Suspension von 277 mg (1 mmol) **15** in 20 ml Methanol wird mit einer Lösung von 250 mg (2 mmol) *O*-tert-Butylhydroxylaminhydrochlorid und 200 mg (2 mmol) Triethylamin in 10 ml Methanol versetzt und anschließend bis zur vollständigen Umsetzung von **15** unter Rückfluss erhitzt (ca. 1 h, DC-Kontrolle). Der Ansatz wird eingengt und mit Wasser das Produkt ausgefällt. Dunkelrote Kristalle aus Methanol. Schmp. 164–166 °C. Ausb. 76%. IR: 3300 (NH), 2980, 1610, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): *m/z* (%) = 348 (0,1; M⁺), 260 (3), 166 (7), 110 (100), 57 (51). ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,34 (s br, 1 H, NH, aust.); 8,83 (d, 1 H, 3'-H); 8,32 (dd, 1 H, 5'-H); 7,74 (s, 1 H, 1-H); 7,67 (d, 1 H, 6'-H); 7,49 (d, br, 1 H, 5-H); 6,87 (t', 1 H, 4-H); 6,40 (d, 1 H, 3-H); 1,90 (s, 3 H, C=C-CH₃); 1,26 (s, 9 H, C(CH₃)₃).
C₁₆H₂₀N₄O₅ (348,4)

3.16. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)penta-2,4-dienal (23)

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,74 mmol) **22** [11] in 60 ml Wasser, die mit 100 ml Methylenchlorid unterschichtet ist, werden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren langsam 11,0 ml 0,5 N NaOH getropft. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Lösung nochmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt, getrocknet, eingengt und zur Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule gegeben (Eluens: Methylenchlorid/Ethylacetat (1+1)). Beim Einengen des Eluats tritt ein Niederschlag auf, dessen Bildung durch Etherzugabe vervollständigt wird. Rote, glänzende Kristalle aus Methylenchlorid/Ether. Schmp. 178–179 °C (Lit. [11] 185–186 °C). Ausb. 40%. IR: 3450 br (NH), 1665 (konj. C=O), 1610, 1585, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (200 °C): *m/z* (%) = 346 (0,6; M⁺), 180 (24), 84 (100), 44 (91). ¹H-NMR: δ (ppm) = 13,45 (d, 1 H, NH, aust.); 9,46 (d, 1 H, 1-H, J_{1,2} = 7,7); 8,86 (d, 1 H, 3'-H); 8,42 (dd, 1 H, 5'-H); 7,94 (d, 1 H, 5-H, nach D₂O-Austausch: s); 7,82 (d, 1 H, 6'-H); 7,46 (d, 1 H, 3-H, J_{3,2} = 15,6); 6,12 (dd, 1 H, 2-H, J_{2,1} = 7,7, J_{2,3} = 15,6); 3,5–3,2 (m, 1 H?, C=C-CH-N, überlagert vom Wassersignal des DMSO); 2,5–1,4 (m, 6H?, restliche H des Pyrrolidinrestes, überlagert vom DMSO-Signal); 2,25 (s, 3 H, CH₃).
C₁₆H₁₈N₄O₅ (346,3)

3.17. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)penta-2,4-dienal-(E,Z)-oxim (25)

Darstellung: A) Aus **22** analog AV 2. Zu einer Lösung von 1,5 g (4,1 mmol) **22** in 10 ml Methanol wird unter Eiskühlung eine Lösung von 0,57 g (8,2 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 0,83 g (8,2 mmol) Triethylamin in ebenfalls 10 ml Methanol getropft. Nach Zugabe von weiteren 0,42 g Triethylamin wird 2 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird auf wenige ml eingengt und mit 10 ml Methylenchlorid versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgetrennt und das Filtrat zur Reinigung über eine kurze Kieselgelsäule (Eluens: Methylenchlorid/Ethylacetat (10 + 5)) gegeben. Nach Einengen des Eluats wird mit Ether/Petroläther (40–60 °C) das Produkt ausgefällt. Dunkelrote Kristalle aus Chloroform durch Zusatz von Ether/Petroläther (40–60 °C). Schmp. 136–137 °C. Ausb. 35%.

B) aus **23**. 100 mg **23** werden mit 10 Äquivalenten festem Hydroxylamin 1 h bei RT in Methylenchlorid gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog zu A) über eine kurze Kieselgelsäule. Schmp. 143–144 °C. Ausb. 60%.

Die nach A) und B) dargestellten Produkte liegen als Isomerengemische etwa gleicher Zusammensetzung aus ca. 60% *E*- und ca. 40% *Z*-Oxim vor. IR: 3460–3200 (OH, NH), 1620–1580, 1515 (NO₂) cm⁻¹. MS (160 °C): *m/z* (%) = 361 (0,2; M⁺), 183 (19), 178 (8), 161 (10), 153 (13), 107 (11), 91 (25), 84 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 13,33 (d?, 1 H, NH, aust.); 11,01 (s, 0,4 H, OH, *Z*-Oxim, aust.); 10,89 (s, 0,6 H, OH, *E*-Oxim, aust.); 8,86 (d, 1 H, 3'-H); 8,40–8,25 (m, 1 H, 5'-H); 7,77 (d, 0,6 H, 1-H, *E*-Oxim?); 7,72 (d, 0,4 H, 6'-H, *Z*-Oxim?); 7,70 (d, 0,6 H, 6'-H, *E*-Oxim?); 7,55–7,35 (m, 1 H, 5-H); 7,21–7,09 (m, 0,4 H, 1-H, *Z*-Oxim, Aufspaltungsmuster bedingt durch virtuelle Kopplung); 6,77–6,57 (m, 1,4 H, 3-H, 2-H, *Z*-Oxim); 6,23 (dd, 0,6 H, 2-H, *E*-Oxim, J_{2,1} = 9,1, J_{2,3} = 15,8); 3,5–3,2 (m, 1 H?, C=C-CH-N, überlagert vom Wassersignal des DMSO); 2,5–1,4 (m, 6H?, restliche H des Pyrrolidinrestes, überlagert vom DMSO-Signal); 2,24 (s, 3 H, CH₃).

C₁₆H₁₉N₅O₅ (361,4)

3.18. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)penta-2,4-dienal-semicarbazon (26)

Eine Verreibung von 1 g Semicarbazidhydrochlorid mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat wird in 30 ml Ethanol aufgeköcht, worauf noch in der Wärme vom verbleibenden Rückstand abgetrennt wird. Nach Abkühlen und Zusatz von 100 mg **23** wird das Filtrat 1 h bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgenußt und in Methanol umkristallisiert. Rotschwarze Kristalle. Schmp. 177 °C. Ausb. 86%. IR: 3480–3180 (NH, NH₂), 1690 (C=O), 1610–1560, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (170 °C): *m/z* (%) = 183 (56), 161 (53), 153 (18), 91 (47), 84 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 13,32 (d, 1 H, Ar-NH, aust.); 10,02 (s, 1 H, N-NH, aust.); 8,87 (d, 1 H, 3'-H); 8,34 (dd, 1 H, 5'-H); 7,68 (d, 1 H, 6'-H); 7,59 (d, 1 H, 1-H); 7,51 (d, 1 H, 5-H, nach D₂O-Austausch: s); 6,69 (d, 1 H, 3-H, J_{3,2} = 15,8); 6,22 (dd?, 1 H, 2-H); überlagert von 6,21 (s br, 2H, NH₂, nur schwer aust.); 3,5–3,2 (m, 1 H?, C=C-CH-N, überlagert vom Wassersignal des DMSO); 2,5–1,5 (m, 6H?, restliche H des Pyrrolidinrestes, überlagert vom DMSO-Signal); 2,24 (s, 3 H, CH₃).
C₁₇H₂₁N₇O₅ (403,4)

3.19. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-4-(1-methylpyrrolidin-2-yl)penta-2,4-dienitril (27)

Eine Lösung von 150 mg (0,42 mmol) **25** in 40 ml trockenem Aceton wird mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol analog der Darstellung von **9** behandelt. Nach Einengen des LM wird mit Chloroform das Produkt ausgefällt. Rote, feine Nadeln aus Aceton/Methanol. Schmp. 217–218 °C. Ausb. 77%. IR: 3430 (NH), 2200 (CN), 1610, 1580, 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (180 °C): *m/z* (%) = 343 (4; M⁺), 177 (17), 84 (96), 44 (100). ¹H-NMR: δ (ppm) = 13,31 (d, 1 H, NH, aust.); 8,87 (d, 1 H, 3'-H); 8,43 (dd, 1 H, 5'-H); 7,78 (d, 1 H, 5-H, nach D₂O-Austausch: s); 7,72 (d, 1 H, 6'-H); 7,29 (d, 1 H, 3-H, J_{3,2} = 16,4); 5,57 (d, 1 H, 2-H); 3,40–3,15 (m, 1 H?, C=C-CH-N, überlagert vom Wassersignal des DMSO); 2,5–1,4 (m, 6H?, restliche H des Pyrrolidinrestes, überlagert vom DMSO-Signal); 2,23 (s, 3 H, CH₃).
C₁₆H₁₇N₅O₄ (343,3)

Herrn Prof. Dr. R. Neidlein, Universität Heidelberg, und Herrn Dr. J. Kurz, Bayer AG Wuppertal, danken wir für die Aufnahme hochauflösender NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- Möhrle, H.; Nießen, R.: Z. Naturforsch. **55b**, 434 (2000)
- Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Mano, M.: Chem. Pharm. Bull. **19**, 130 (1971)
- Finsen, L.; Becher, J.; Buchardt, O.; Koganty, R. R.: Acta Chem. Scand. B, **34**, 513 (1980)
- Möhrle, H.; Nießen, R.: Z. Naturforsch. **54b**, 913 (1999)
- Marvell, E. N.; Caple, G.; Shadidi, I.: J. Amer. Chem. Soc. **92**, 5641 (1970)
- Kuthan, J.; Skála, V.; Palacek, J.: Coll. Czech. Chem. Commun. **34**, 2223 (1969)
- Becher, J.; Finsen, L.; Winkelmann, I.: Tetrahedron **37**, 2375 (1981)
- Schiess, P.; Monnier, C.; Ringele, P.; Sendi, E.: Helv. Chim. Acta **57**, 1676 (1974)
- Schneckenburger, J.: Fresenius' Z. Anal. Chem. **263**, 23 (1973)
- Anderson, R. J.: J. Am. Chem. Soc. **92**, 4978 (1970)
- Auterhoff, H.; Weinmann, A.: Arch. Pharm. (Weinheim) **307**, 332 (1974)
- Nießen, R.: Diss. Univ. Düsseldorf 1986
- Brauer, G.: Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, S. 464, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975
- Tamura, Y.; Tsujimoto, N.; Uchimura, M.: Chem. Pharm. Bull. **19**, 143 (1971)
- Vompe, A. F.; Turitsyna, N. F.: J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.) **27**, 3318 (1957)
- Kaválek, J.; Polanský, J.; Sterba, V.: Collect. Chem. Commun. **39**, 1049 (1974)
- Grigor'eva, N. E.; Gintse, I. K.; Karpyuk, N. G.: Zh. Obshch. Khim. **26**, 3455 (1956); C.A. **51**, 9611 (1957)

Eingegangen am 15. Mai 2000
Angenommen am 27. Juni 2000

Prof. Dr. H. Möhrle
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf