

Ringöffnung von *N*-Arylpyridiniumsalzen durch Nucleophile – Regioselektivität und Stereochemie der Produkte – 2. Mitt.

H. MÖHRLE und R. NIESSEN

Die Umsetzung der quartären 3-Pyridincarboxamid-Verbindungen **2**, **7** und **14** mit Alkali führt – entgegen Literaturangaben – nicht zu einer regiospezifischen Ringöffnung, sondern zu Gemischen stellungsisomerer Penta-2,4-dienal-Derivate. Hierbei erfolgt mit steigender sterischer Hinderung durch den 3-Substituenten, der Angriff des Hydroxidions zunehmend an der 6-Position. Im allgemeinen resultieren all-*trans* Produkte. Nur die 2-substituierten Aldehyde aus **2** und **14** treten zusätzlich auch in der 2,3-*cis* konfigurierten Form **5b** und **21b** auf, was durch eine Wasserstoffbrücke zwischen Formyl- und Carbamoylgruppe erklärt wird. Überraschenderweise können bei den „ringgeöffneten“ 5-Aminopenta-2,4-dienalen **5** und **6** bzw. **21** und **22** in acetonischer Lösung jeweils Gleichgewichte zwischen den Stellungsisomeren beobachtet werden, die durch Recyclisierung über die Zwischenstufe **24** bzw. **25** entstehen müssen. Mit Hydroxylamin reagieren **2**, **7** und **14** ausschließlich zu 4-substituierten Pentadienal-Derivaten, die als *E,Z*-Oxim-Gemische vorliegen, was durch Dehydratisierung zu einheitlichen Nitrilen und die Darstellung aus den entsprechenden Aldehyden durch Oximierung belegt wird.

Ring cleavage of *N*-arylpyridinium salts by nucleophiles – regioselectivity and stereochemistry of the products – part 2

The reaction of quaternary 3-pyridinecarboxamide compounds **2**, **7** and **14** with alkali does not – contrary to literature – result in regiospecific ring opening, but yields mixtures of position isomer penta-2,4-dienal derivatives. With increasing steric hindrance by the 3-substituent, the hydroxide ion prefers the attack at 6-position. Usually products with all *trans* configuration are obtained. Only the 2-substituted aldehydes from **2** and **14** additionally occur in the 2,3-*cis* configuration as **5b** and **21b**, explainable by a hydrogen bond between the formyl and carbamoyl group. Surprisingly the „ring opened“ 5-aminopenta-2,4-dienals **5** and **6** resp. **21** and **22** in acetone solution show an equilibrium of the positional isomers in each case, which must be generated by recyclization via the intermediates **24** resp. **25**. With hydroxylamine **2**, **7** and **14** only react to the 4-substituted pentadienal derivatives, which represent *E,Z* oxime mixtures. This is proved by dehydration to uniform nitriles and the synthesis from the corresponding aldehydes by oximation.

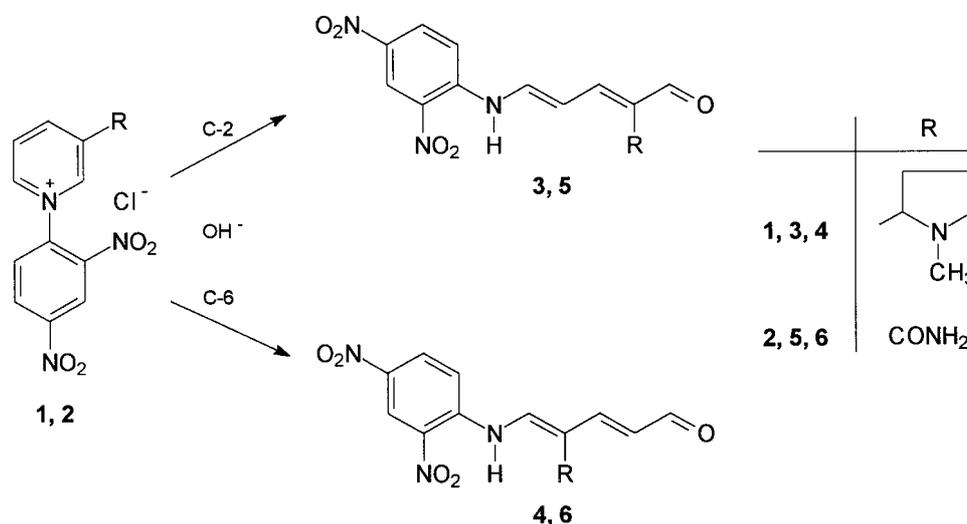
1. Einleitung

Die Untersuchung der Reaktion von verschiedenen *N*-Arylpyridiniumsalzen mit Nucleophilen hatte ergeben [1], dass bei der Ringöffnung nicht die bisher beschriebene Regiospezifität [2] besteht. Darüber hinaus waren teilweise Korrekturen von Produktstrukturen [1] notwendig, weil diese aus der falsch vermuteten Angriffsstelle resultierten.

So wurde das (2,4-Dinitrophenyl)-Derivat von Nicotin **1** durch Alkali entgegen den Untersuchungen von Auterhoff et al. [3] nicht an C-2 unter Bildung von **3** angegriffen, sondern ausschließlich in 6-Stellung unter Generierung des in 4-Position substituierten 5-Aminopenta-2,4-dienals **4**.

Weiterhin hatte Auterhoff [3] für das quaternisierte Nicotinsäureamid **2** dieselbe Richtung der Ringöffnung zum

Schema 1



alleinigen Produkt **5** beschrieben. Daher schien es notwendig, auch die Umsetzung von Nicotinsäureamid-Derivaten im Hinblick auf die Regioselektivität in Abhängigkeit von der funktionellen Gruppe zu prüfen, weil dies für die pharmazeutische Analytik wichtig ist.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Vorversuche von **2** mit Alkali zeigten, dass die Umsetzung zu Produkten führt, die ein ungewöhnliches Reaktionsverhalten aufweisen, das zunächst nicht erklärt werden konnte, bei dem aber ein ursächlicher Zusammenhang mit der unsubstituierten Säureamidstruktur zu vermuten war. Um diese These zu prüfen, wurde daher zuerst das *N,N*-Diethyl-Derivat **7** untersucht.

2.1. Quartäres *N,N*-Diethylnicotinsäureamid

Die Ringöffnung von **7** mit Alkali ergab zwei stabile Produkte, die nach *sc* Trennung eindeutig als die stellungsisomeren Aminopentadienale **8** und **9** identifiziert werden konnten. Nach einer HPLC-Bestimmung betrug das Verhältnis von **8**:**9** etwa 43%:57%.

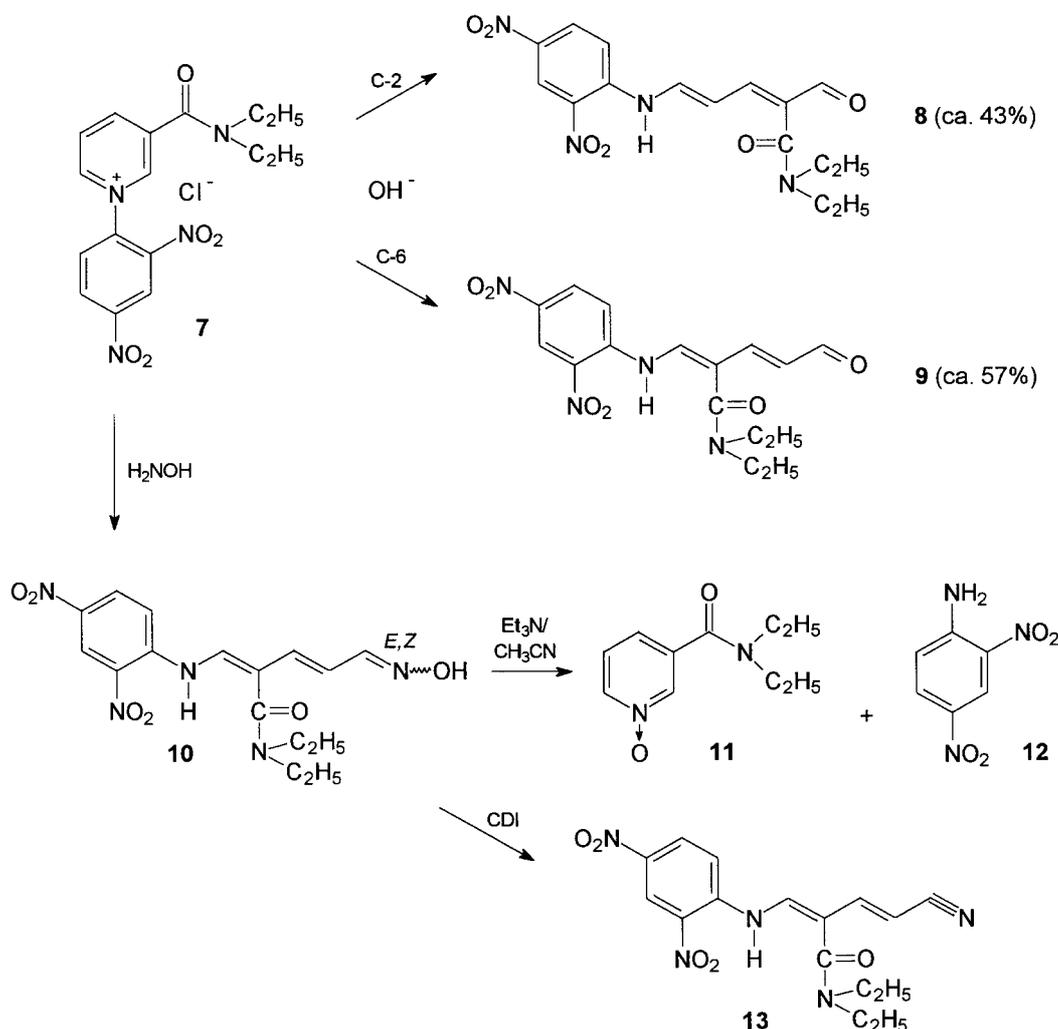
Dies zeigte, dass die von Becher [2] allgemein angenommene regiospezifische Ringöffnung von 3-substituierten Pyridiniumverbindungen mit Alkali für **7** nicht zutrifft.

Verglichen mit der 3-Methylgruppe [1] ist der *N,N*-Diethylcarbamoylrest wesentlich sperriger, so dass neben elektronischen Wechselwirkungen auch sterische Effekte eine zunehmende Rolle spielen. Das führte dazu, dass bei **7** der Angriff des Hydroxid-Ions zu etwa gleichen Teilen am C-2 und am C-6 und bei **1**, mit dem räumlich noch anspruchsvolleren *N*-Methylpyrrolidinrest, ausschließlich in 6-Position erfolgte. Mit Hydroxylamin reagierte **7** zum Oxim **10**, während das 2-substituierte Produkt, wenn überhaupt, so höchstens in Spuren entstand. Wie bei nahezu allen Umsetzungen dieser Art war in geringem Maß auch hier eine Abspaltung der Aminkomponente zu beobachten. Diese Eliminierung von 2,4-Dinitroanilin (**12**) unter Cyclisierung von **10** zum *N*-Oxid **11** verlief nach dem DC vollständig, wenn **10** in siedendem Acetonitril mit überschüssigem Triethylamin behandelt wurde. Andererseits konnte das Oxim **10**, das als Stereoisomerenmisch anfiel, zur besseren Charakterisierung mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) glatt in das einheitliche Nitril **13** überführt werden.

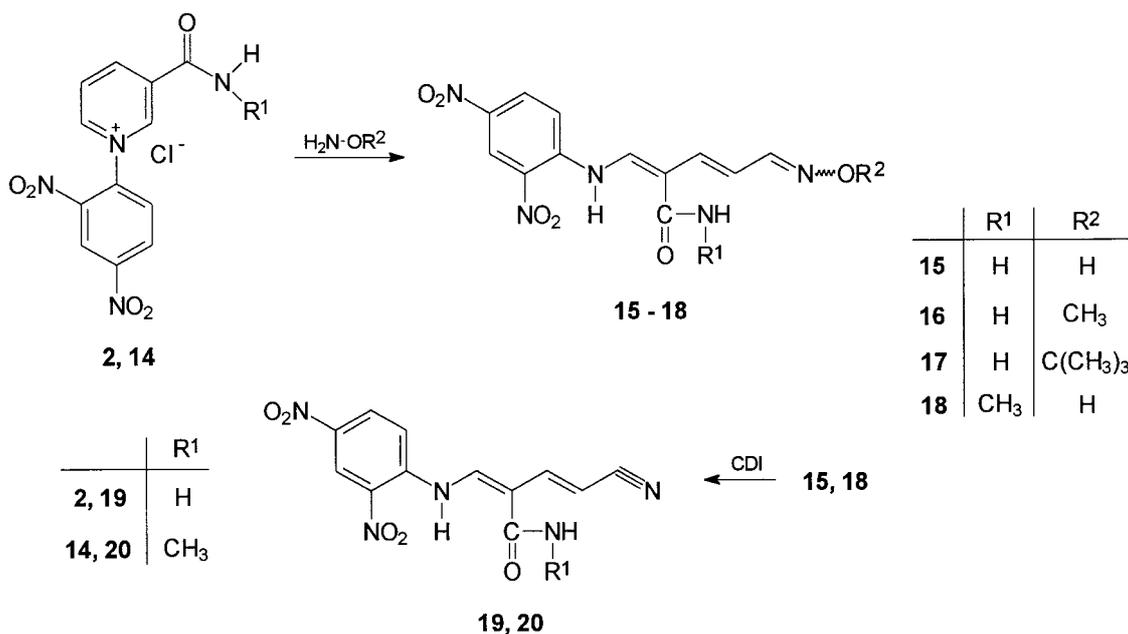
2.2. Quartäres Nicotinsäureamid und *N*-Methylnicotinsäureamid

Aufgrund des weitgehend einheitlichen Reaktionsverlaufs bei der Umsetzung von **7** mit Hydroxylamin wurden die

Schema 2



Schema 3



quartären Derivate **2** und **14** von Nicotinsäureamid und *N*-Methylnicotinsäureamid zuerst mit Hydroxylamin-Derivaten umgesetzt.

2.2.1. Umsetzungen mit Hydroxylaminderivaten

Aus **2** und **14** resultierten mit Hydroxylaminen die ringoffenen Oximderivate **15–18**.

Die Produkte fielen dabei jeweils als Gemische an, wofür wahrscheinlich die *E/Z*-Isomerie an der Oximfunktion verantwortlich war. Bei einem sc Trennversuch mit **18** wurden aufgrund der leichten Isomerisierbarkeit an Kieselgel die beiden Substanzflecke ohne Auftrennung zurückerhalten. Nur im Falle des *O*-*tert*-Butyloxims **17** konnte durch mehrfaches Umkristallisieren eine Form praktisch rein gewonnen werden, die den spektroskopischen Daten gemäß den *E*-Oximether einer 4-substituierten all-*trans*¹ 5-Aminopentadienal-Kette darstellte.

Die für **15–17** vorgeschlagenen stereochemischen Strukturen konnten exemplarisch durch ein 250 MHz ¹H-NMR-Spektrum von **15** in [D₆]DMSO bestätigt werden. Beim D₂O-Austausch änderten sich die chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen auffällig. Das erkennbare ABX-System, gebildet von dem Oxim-CH-Proton und den zwei nachfolgenden Olefinprotonen, erlaubte aufgrund der Kopplungskonstanten die Zuordnung für die all-*trans* Pentadienal-Struktur. Gleichzeitig konnte damit für **15** das Gemisch von *E*-Oxim zu *Z*-Oxim von 70:30 gesichert werden.

Die Oxime **15** und **18** wurden beispielhaft zu den einheitlichen Nitrilen **19** bzw. **20** dehydratisiert, bei denen der Carbamoylrest zweifelsfrei in der 4-Position nachzuweisen war.

2.2.2. Umsetzungen mit Alkali

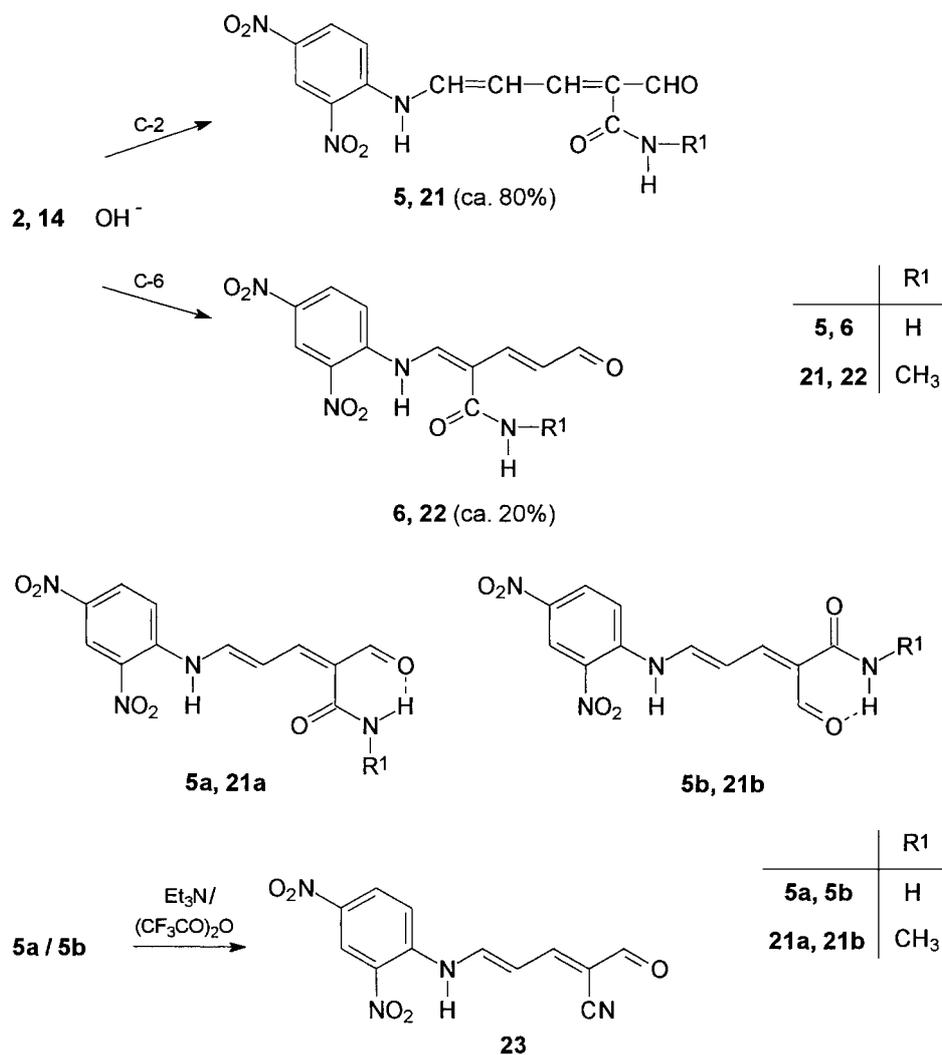
Mit Alkali bildeten sich aus **14** laut DC zwei ringoffene gefärbte Substanzen, die sich im Gegensatz zu den bisher untersuchten 5-Aminopenta-2,4-pentadienalen an Kieselgel zersetzten. Lediglich durch fraktionierte Kristallisation ge-

lang es, die stellungsisomeren Produkte **21** und **22**, die gemäß HPLC im Verhältnis von etwa 80:20 vorlagen, zu trennen. Das ¹H-NMR-Spektrum von **22** in [D₆]DMSO sprach eindeutig für ein substituiertes all-*trans* Aminopentadienal mit dem Carbamoylrest in 4-Stellung, zeigte aber nach D₂O-Austausch bereits eine beginnende Zersetzung. Im 80 MHz ¹H-NMR von **21** im gleichen Lösemittel trat schon während der Messung Zersetzung auf, die eine sichere Interpretation verhinderte. Das Singulett bei δ_H = 9,3 für das Formylproton deutete auf eine 2-substituierte 5-Aminopenta-2,4-dienal-Struktur für **21** hin.

Bei der Umsetzung von **2** mit Alkali beschrieben Auerhoff et al. [3] ein schwarzes Reaktionsprodukt, das nach Ausschütteln aus dem wässrigen Ansatz durch einfaches Umkristallisieren erhalten wurde, wobei die Elementaranalyse für die angenommene Struktur **5** unbefriedigend und das ¹H-NMR-Spektrum [4] nicht sicher zu interpretieren war. Eine Nacharbeitung der angegebenen Vorschrift gelang nicht. Für einen Originalansatz von **2** mit Alkali zeigte das DC zwei Flecke, die nach HPLC im Verhältnis von ca. 80:20 auftraten. Eine sc oder schichtchromatographische Trennung scheiterte an der Zersetzlichkeit und Schwerlöslichkeit der Substanzen. Zu einem partiellen Erfolg führte schließlich folgender Weg: Eine Lösung des Rohprodukts in Aceton wurde zur Entfernung von polymerem Material schnell durch eine Nutsche gezogen, die mit einer Kieselgelschicht bedeckt war. Durch mehrfaches, zügiges Umkristallisieren aus Aceton konnte die Hauptkomponente **5** vollständig vom Nebenprodukt **6** abgetrennt werden. **6** wurde dagegen nur im Gemisch mit **5** erhalten.

Von **5** und **6**, sowie von den *N*-Methylcarbamoylderivaten **21** und **22** wurden 300 MHz ¹H-NMR-Spektren aufgenommen, wobei in [D₆]DMSO schon beginnende Zersetzung zu beobachten war, immer noch Kopplungsmuster höherer Ordnung auftraten und sich die Signale der Isomeren teilweise überlagerten. Dennoch konnte festgestellt werden, dass die beiden 2-substituierten 5-Aminopentadienale **5** und **21** jeweils als Gemisch zweier Substanzen vorlagen, wobei als Hauptkomponenten die all-*trans*-konfigurierten Verbindungen **21a** bzw. **5a** identifiziert wurden.

Schema 4



Bei den Nebenformen fiel auf, dass das scharfe Singulett für das Formylproton tieffeldverschoben bei $\delta_{\text{H}} = 10,1$ in Resonanz trat, während bei allen anderen untersuchten Glutaconaldehyden Werte von $\delta_{\text{H}} = 9,6-9,3$ gefunden wurden. Das sprach im Vergleich mit den Literaturdaten [5], ähnlich wie bei den entsprechenden 2-methylsubstituierten Oximen bzw. O-Methyloximen [1], für ein Penta-2,4-dienal mit einer *cis*-Konfiguration an der 2,3-Doppelbindung, so dass für die zweiten Isomere die Strukturen **21b** und **5b** anzunehmen waren. Der Versuch einer HPLC-Trennung von **21a/21b** scheiterte, es wurde immer nur ein Peak registriert.

Bei **21** und **5** ist die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem NH der Säureamidgruppe und dem Aldehydsauerstoff möglich. Dies gilt sowohl für die *cis*- als auch für die *trans*-Isomere bezüglich der 2,3-Doppelbindung. Dadurch dürften aber die *cis*-Formen, die normalerweise energetisch weniger günstig sind, soweit stabilisiert werden, dass sie im Gleichgewicht mit den all-*trans*-Isomeren auch spektroskopisch nachzuweisen sind. Deshalb wurde bei den 5-Amino-2,4-pentadienalen, bei denen eine solche Wasserstoffbrückenbildung nicht realisiert werden kann, immer nur die thermodynamisch stabilere all-*trans*-Konfiguration gefunden.

Aus diesem Grunde wird auch verständlich, warum weder bei den 4-substituierten Verbindungen **22** und **6** noch bei

8 mit dem *N,N*-Diethylcarbamoylrest in der 2-Position *cis*-Formen zu beobachten waren.

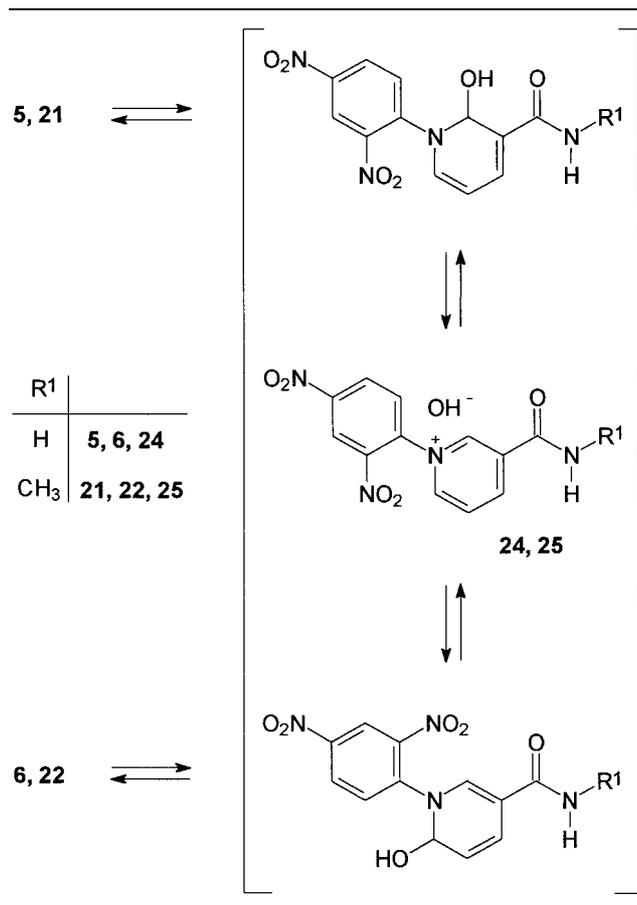
In Übereinstimmung mit dieser These ließ sich das Isomerengemisch **5a/5b** mit Trifluoressigsäureanhydrid/Triethylamin zu dem stereochemisch einheitlichen Nitril **23** dehydratisieren. Obwohl **6** nur im Gemisch mit **5** erhalten wurde, konnte dennoch aus dem 300 MHz ¹H-NMR-Spektrum in [D₆]DMSO für **6** die Struktur eines in 4-Stellung substituierten 5-Aminopenta-2,4-dienals abgeleitet werden, wie durch das Signal für das Formylproton bei $\delta_{\text{H}} = 9,5$ das zum Dublett aufgespalten war, sowie das charakteristische Doppeldublett für 2-H bei $\delta_{\text{H}} = 6,61$ mit einer Kopplungskonstanten $J_{2,3} = 15,5$ Hz belegt wurde.

Damit ist sichergestellt, dass entgegen den Literaturangaben [3, 4] die Ringöffnung des Nicotinsäureamids **2** mit Alkali sowohl unter Angriff am C-2 als auch am C-6 verläuft und das 2-substituierte Glutaconaldehydderivat **5** stereochemisch nicht einheitlich vorliegt.

2.3. Stabilität der 5-Aminopenta-2,4-dienale

Bei den Aldehyden **21**, **22** und **5** fiel ihr ungewöhnliches Reaktionsverhalten in unterschiedlichen Lösemitteln auf. Eine Untersuchung durch DC wurde zunächst mit DMSO wegen seiner Bedeutung für die ¹H-NMR-Spektroskopie

Schema 5



vorgenommen. Doch erwies sich die Beurteilung der Ansätze als schwierig, da DMSO die Trennung von Substanzen bei der DC stark beeinflusst. Neben einer gewissen Zersetzung und mindestens einem neuen definierten Fleck war aber jeweils zu erkennen, dass ein Teil der Proben am Start zurückblieb, was bei den verwendeten Fließmitteln auf eine salzartige Struktur dieser Verbindungen hindeutete. In den Solvenzien HMPT, Pyridin, Sulfolan oder Ameisensäure konnten bereits kurz nach dem Lösen der Proben starke Veränderungen festgestellt werden, die aber wegen ihrer Unübersichtlichkeit nicht weiter verfolgt wurden. Eindeutiger war das Verhalten in Aceton oder Acetonitril. Überraschenderweise zeigten acetonische Lösungen von **21**, **22** und **5** nach 24stündigem Stehen bei der DC

das Auftreten des jeweiligen Stellungsisomers, wobei sich der Effekt im Laufe von vier Tagen noch verstärkte. Diese Isomerisierungen waren aber nur über cyclische Zwischenstufen des Typs **24** und **25** zu erklären.

Tatsächlich ließen sich die Pyridiniumverbindungen dc nachweisen, indem die isomerisierten Proben und Vergleichssubstanzen **2** und **14** auf einer Kieselgelplatte mit Chloroform/Isopropanol (100 + 15) entwickelt wurden, wobei die offenkettigen Verbindungen laufen, die quartären Derivate jedoch praktisch nicht. Nach Trocknen der DC-Platte wurde mit Isopropanol/Chloroform/Wasser/Triethylamin (75 + 15 + 5 + 5) chromatographiert, wobei die am Start verbliebenen Flecke der Proben wie auch die quartären Vergleichssubstanzen dasselbe typische Verhalten von *N*-(2,4-Dinitrophenyl)pyridiniumsalzen, nämlich ein „schwanzförmiges“ Laufen unter deutlicher Rotfärbung zeigten, was auf eine partielle Ringöffnung in alkalischem Milieu zurückzuführen war. Diese Isomerisierungen konnten auch in anderen Lösungsmitteln wie in Chloroform, wenn auch schwächer, festgestellt werden.

Zur Absicherung der Ergebnisse wurden die acetonischen Probelösungen nach unterschiedlichen Zeitintervallen mittels HPLC analysiert und zum Vergleich die Methyl derivative **26** und **27** sowie die *N,N*-Diethylcarbamoylabkömmlinge **8** und **9** in die Untersuchungen mit einbezogen. In Tab. 1 sind die Ergebnisse aufgeführt, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei der HPLC-Bestimmung die quartären Verbindungen nicht miterfasst wurden und bei den älteren Probelösungen z. T. die Peakverbreiterungen nur annähernde Werte zuließen.

Qualitativ bestätigte die HPLC-Analyse die dc nachgewiesenen Isomerisierungen. Quantitativ wies sie nach, dass diese vor allem bei **5**, **21** und **22** in größerem Maße auftraten. Ähnliches war auch für **6** anzunehmen, was jedoch nicht überprüft werden konnte, da **6** nur im Gemisch mit **5** erhalten wurde. Die Umwandlungen konnten auch anhand der 300 MHz ¹H-NMR-Spektren von z. B. **21** und **22** in Aceton und Acetonitril belegt werden. Trotz starker Signalüberlagerungen und einer gewissen Zersetzung nach einigen Tagen, waren jeweils die für das entsprechende Stellungsisomer charakteristischen Peaks zu erkennen. Dabei blieb das Verhältnis der *cis/trans*-Formen **21a** zu **21b** auch nach der Isomerisierung nahezu unverändert, was auf ein Gleichgewicht dieser Isomere in Lösung hindeutete.

In Methanol verhielten sich **5**, **21** und **22** anders und ließen dc schon relativ kurze Zeit nach dem Lösen fast nur noch die korrespondierenden Pyridiniumverbindungen detektieren, ringoffene Verbindungen dagegen nur in Spuren. Diese Cyclisierungen waren auch spektralphotometrisch

Tabelle 1: Isomerisierung der 5-Aminopenta-2,4-dienale zu entsprechenden Stellungsisomeren in Aceton

R ¹	CH ₃	H	OC-N(Et) ₂	H	OC-NH-CH ₃	H	OC-NH ₂	H	
R ²	H	CH ₃	H	OC-N(Et) ₂	H	OC-NH-CH ₃	H	OC-NH ₂	
Verbindung	26	27	8	9	21	22	5	6	
1 Tag	0	0	1	1	22	23	16	—	
4 Tage	0	0	7	5	47	47	31	—	
8 Tage	0	<1	—	—	—	—	—	—	

Angegeben ist das gebildete zugehörige Stellungsisomer in Prozent

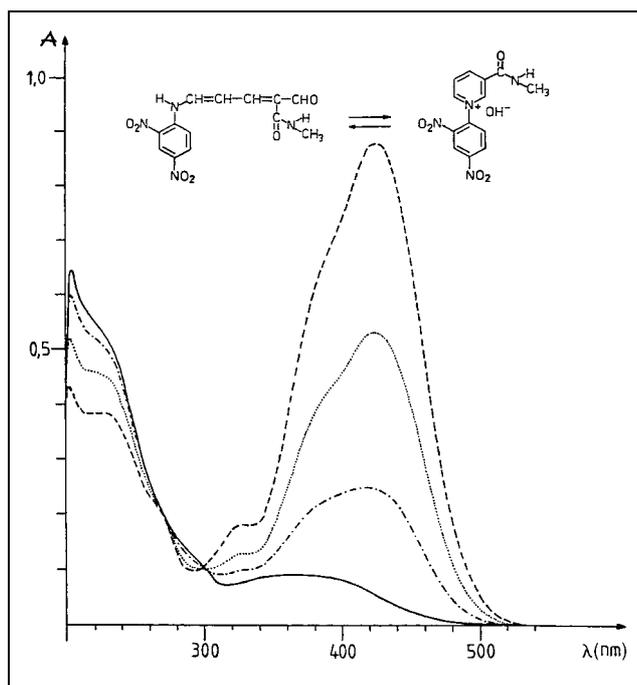
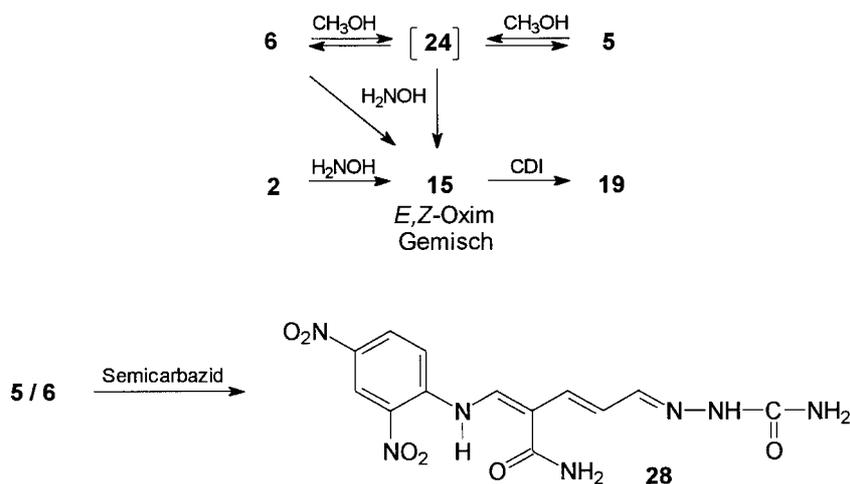


Abb.: Zeitabhängige UV/VIS-Spektren von **21** in Methanol (1,4 mg/100 ml)
 - - - - - sofort nach Lösen der Probe
 ······ nach 30 min
 - · - · nach 1 h
 ——— nach 4 h

zu verfolgen. Die Absorptionskurve von **21** in Methanol mit einem Maximum bei 425 nm nahm im sichtbaren Bereich schnell ab, während gleichzeitig die Absorption für die quartäre Verbindung **25** unterhalb von ca. 310 nm anstieg.

Als Kontrolle wies das UV/VIS-Spektrum von **21** in Acetonitril nach 19 Stunden nur eine geringe Abnahme der Absorption im sichtbaren Bereich auf. Die differente Cyclisierungstendenz ist offensichtlich weniger auf die Polaritätsverschiebungen bei den Lösemitteln zurückzuführen, als vielmehr auf deren Unterschiede im Solvationsvermögen für Ionen. Über die Cyclisierung von einigen 5-Aminopenta-2,4-dienaloximethern in Methanol und Wasser zu entsprechenden Pyridiniumsalzen berichteten ohne Erklärung Schnekenburger et al. [6].

Schema 6



Im Vergleich zu **5**, **21** und **22** war bei den *N,N*-Diethylcarbamoylalkkömmlingen **8** und **9** in Methanol neben einer Recyclisierungs- eine stärkere Isomerisierungsneigung festzustellen. Wie eine HPLC-Untersuchung bestätigte, resultierte nach 24 Stunden ein Gemisch etwa gleicher Zusammensetzung der Stellungsisomeren, unabhängig davon, ob von **8** oder von **9** ausgegangen wurde. Dabei überwog im Gemisch eindeutig **8**.

Die methanolischen Lösungen der Methylderivate **26** und **27** wiesen dagegen selbst nach einer Woche laut HPLC keine Isomerisierungsprodukte auf und auch Pyridiniumverbindungen waren nicht in nennenswertem Maße nachzuweisen.

2.4. Reaktionen der 5-Aminopenta-2,4-dienale mit Nucleophilen

Das Gemisch der Aldehyde **5/6** (ca. 80:20) wurde in Methanol mit Hydroxylamin vollständig umgesetzt. Dabei konnten neben wenig Nicotinamid-*N*-oxid und 2,4-Dinitroanilin (**12**) zwei Hauptflecke festgestellt werden, die sich wie die *E/Z*-Isomere des Oxims **15** verhielten, welche durch direkte Ringöffnung des Pyridiniumsalzes **2** erhalten worden waren. Zur Absicherung der Identität der beiden Oxime wurde das neue Produkt mit Carbonyldiimidazol (CDI) überführt, das in allen Eigenschaften mit **19** übereinstimmte.

Der Aldehyd **5** ergab mit Hydroxylamin in Methanol die gleichen Reaktionsprodukte wie das Gemisch **5/6**, d. h. der 2-substituierte Aldehyd **5** setzte sich zum 4-substituierten Oxim **15** um. Dies war nur über die in Methanol begünstigte Cyclisierung zur Zwischenstufe **24** denkbar, die dann unter Ringöffnung am C-6 direkt mit Hydroxylamin oder nachfolgend mit generiertem **6** zu **15** reagierte.

Analog lieferte die quantitativ verlaufende Umsetzung des Gemisches aus **5/6** – selbst in Acetonitril – mit Semicarbazid nur das einheitliche Produkt **28** mit dem Carbamoylrest in der 4-Position. Auch in diesem Fall lag nahe anzunehmen, dass **6** unmittelbar mit dem Semicarbazid reagieren konnte, während dies für **5** – wahrscheinlich aus sterischen Gründen – nicht möglich war und erst der Ringschluss zu **24** und die konsekutive Ringspaltung am C-6 vorausgehen musste. Dabei erfolgte die Cyclisierung zu **24** in Acetonitril sicherlich weniger leicht als in Methanol. Dennoch konnte die Umsetzung von **5** vollständig über diese Zwischenstufe verlaufen, da über **24** das

Gleichgewicht durch kontinuierliche Entfernung von **6** durch Semicarbazid quantitativ verschoben wurde.

2.5. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Stereochemie der isomeren Glutaconaldehydderivate

Für die Aufklärung der Stereochemie bei den aus Pyridiniumsalzen mit Nucleophilen gewonnenen Glutaconaldehydderivaten, die oft nur als Isomerengemische anfielen, ergaben sich Schwierigkeiten, wenn die für die Konfigurationszuordnung bedeutende Kopplungskonstante $J_{2,3}$ nicht auftrat oder nicht bestimmt werden konnte.

In der Reihe der Aldehyde wurden jedoch meist einheitliche Substanzen erhalten, deren ¹H-NMR-Spektren gut zu interpretieren waren. Nur bei **5** und **21** traten außer all-*trans*- auch *cis*-Formen auf, deren Konfiguration aus der Tieffeldverschiebung des Aldehydprotons abgeleitet wurde. Ein solcher Effekt auf das Formylproton bei *cis*-verknüpften α,β -ungesättigten Aldehyden im Vergleich zu den entsprechenden *trans*-Isomeren ist eindeutig belegt [5, 7–10]. Tabelle 2 zeigt den charakteristischen Tieffeldshift des Formylprotons für **5b** und **21b** gegenüber den all-*trans*-konfigurierten Verbindungen.

Analog zum Formylproton bei den Aldehyden wurde bei den Oximen die chemische Verschiebung des Aldiminprotons zur Bestimmung der Stereochemie herangezogen, die aufgrund der zusätzlichen Isomeriemöglichkeit an der Oximfunktion aber erschwert wird. Aus Tab. 3 geht jedoch hervor, dass die Signallage des Aldiminprotons in [D₆]DMSO trotz unterschiedlicher Substituenten sich für eine bestimmte Konfiguration in engen Grenzen bewegt. So tritt das Aldiminproton für die all-*trans*-Formen im Bereich von $\delta_H = 7,88$ – $7,68$ in Resonanz, während für die *cis*-Isomere an der 2,3-Doppelbindung ein signifikanter Tieffeldshift [11] von etwa 0,6–0,7 ppm und für die *Z*-Oxime eine Hochfeldverschiebung beobachtet wird, wie sie allgemein bei Aldoximen typisch ist [12, 13].

In den Fällen, bei denen die chemische Verschiebung des Aldiminprotons ermittelt werden kann, stellt diese ein brauchbares Kriterium zur Konfigurationsfestlegung dar. Bei solchen Verbindungen, bei denen aufgrund von Überlagerung mit Signalen der olefinischen Protonen die Resonanzlage des Aldiminprotons nicht genau festgelegt werden konnte, wurde die stereochemische Zuordnung unter Berücksichtigung anderer Kriterien, z. B. der Größe der Kopplungskonstanten, getroffen.

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 300; chemische Verschiebungen in ppm nach der δ_{TMS} -Skala; *Zuordnung austauschbar; Kopplungskonstanten in Hz. Massenspektren: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur in Klammern. UV/VIS-Spektren: UV/VIS-Spektralphotometer Perkin-Elmer Lambda 16; λ [nm], (ϵ). HPLC: Hewlett-Packard 1048B; Retentionszeit in min. 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. [14].

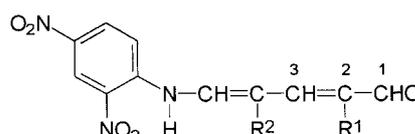
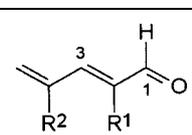
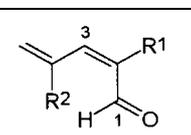
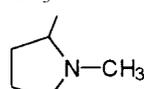
3.2. Umsetzung der Iminiumsalze mit Hydroxylamin und seinen Derivaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AV 1): Zu einer möglichst konz. Lösung von 0,01 mol Iminiumsalz in MeOH wird unter Eiskühlung eine konz. methanolische Lösung von 0,02 mol Hydroxylaminhydrochlorid [15] 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 vervollständig, abfiltriert, mit MeOH/H₂O gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.3. Umsetzung von 3-Diethylaminocarbonyl-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid (**7**) mit Alkali

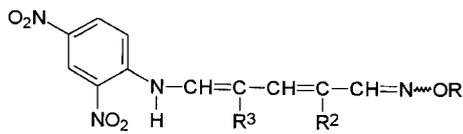
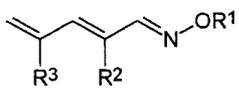
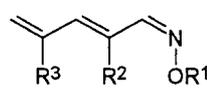
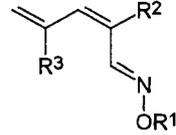
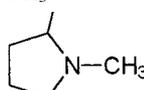
Zu einer Lösung von 1,5 g (3,94 mmol) **7** [16] in 60 ml H₂O, die mit 100 ml CH₂Cl₂ unterschichtet ist, werden unter Eiskühlung und Rühren 16 ml (8 mmol) 0,5 N NaOH getropft. Die organische Phase wird abge-

Tabelle 2: Chemische Verschiebung des Aldehydprotons in [D₆]DMSO

Verb.	R ¹	R ²			
62	CH ₃	H	9,38	–	–
27	H	CH ₃	9,52	–	–
4	H		9,46	–	–
8	OC–N(Et) ₂	H	9,33	–	–
9	H	OC–N(Et) ₂	9,53	–	–
21	OC–NH–CH ₃	H	~9,3	~10,1	–
21*	OC–NH–CH ₃	H	9,55	10,46	–
22	H	OC–NH–CH ₃	9,51	–	–
5	OC–NH ₂	H	9,35	10,14	–
6	H	OC–NH ₂	9,50	–	–
23	CN	H	9,38	–	–

(* in [D₆]Aceton)

Tabelle 3: Chemische Verschiebung des Aldiminproton in [D₆]DMSO

Verb.	R ¹	R ²	R ³				
29	H	H	H	7,79	?	—	—
30	CH ₃	H	H	7,85	?	—	—
31*	H	H	H	7,73	?	—	—
32**	H	H	H	7,68	?	—	—
33	H	CH ₃	H	7,73	—	—	8,37
34	CH ₃	CH ₃	H	7,78	—	—	8,44
35	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	7,74	—	—	—
36	H	H	CH ₃	7,77	7,15	—	—
37	CH ₃	H	CH ₃	7,88	7,22	—	—
38	H	H		7,77?	7,21–7,09	—	—
10	H	H	OC–N(Et) ₂	7,84	7,22	—	—
18	H	H	OC–NHCH ₃	?	?	—	—
15	H	H	OC–NH ₂	7,78	7,16	—	—
16	CH ₃	H	OC–NH ₂	?	?	—	—
17	C(CH ₃) ₃	H	OC–NH ₂	7,85–7,73	—	—	—

(* N-(4-Nitrophenyl)-Derivat; ** N-Phenyl-Derivat)

trennt und die wässrige Lösung wiederholt mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die CH₂Cl₂-Extrakte werden vereinigt und getrocknet. Beim Einengen fällt ein Niederschlag aus, dessen Bildung durch Etherzugabe vervollständigt wird. Rohausb. 88%. Dieser besteht gemäß HPLC (Säule: SIL, 250 × 4,6 mm, Du Pont; CH₂Cl₂/n-Hexan/EtOH (87 + 8 + 5); Rt: **8**: 6,83; **9**: 4,85) aus ca. 43% **8** und 57% **9**. Auftrennung sc an Kieselgel (Länge 80 cm, Durchmesser 3 cm, Eluens: CHCl₃/Ethylacetat (1 + 1); Rf-Werte: **8**: 0,08; **9**: 0,15). Dazu wird das Rohprodukt in Aceton gelöst, auf 5 ml eingeeengt und mit 20 ml des Fließmittelgemischs 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 konzentrierte Lösung aufgebracht wird und andererseits die schwerlöslichen Substanzen nicht auf der Säule ausfallen und dadurch die Trennung beeinträchtigen.

3.3.1. (2Z,4E)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-N,N-diethyl-2-formylpenta-2,4-dienamid (**8**)

Wird als 2. Fraktion der sc Trennung bei 3.3. erhalten. Orange-rote Kristalle aus CHCl₃/Ether. Schmp. 164,5–165 °C. Ausb. 30%. IR (KBr): 3300 (NH), 1665 (CO konj.), 1640–1570 (N–CO; Olefin, konj.; C=C arom.), 1505 (NO₂) cm⁻¹. MS (160 °C): m/z (%) = 178 (6), 177 (17), 106 (100), 78 (49), 51 (30). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,54 (s, 1 H, NH, aust.); 9,33 (s, 1 H, CHO); 8,81 (d, 1 H, 3''-H); 8,45 (dd, 1 H, 5''-H); 8,05 (d, 1 H, 5-H, J_{5,4} = 12,5); 7,79 (d, 1 H, 6''-H); 7,33 (d, 1 H, 3-H, J_{3,4} = 12); 6,49 (t', 1 H, 4-H); 3,41 (q, 2 H, CH₂); 3,13 (q, 2 H, CH₂); 1,14 (t, 3 H, CH₃); 1,00 (t, 3 H, CH₃). C₁₆H₁₈N₄O₆ (362,3)

3.3.2. (3E)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-N,N-diethyl-5-oxopent-3-enamid (**9**)

Wird als 1. Fraktion der sc Trennung bei 3.3. erhalten. Hellrote Kristalle aus CHCl₃/Ether. Schmp. 154 °C. Ausb. 40%. IR (KBr): 3460–3160 (NH), 1660 (CO konj.), 1630–1580 (N–CO; Olefin, konj.; C=C arom.), 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (130 °C): m/z (%) = 178 (3), 177 (9), 106 (100), 78 (28), 51 (15). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,47 (d br, 1 H, NH, aust.); 9,53 (d, 1 H, 5-H, J_{5,4} = 7,7); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,53 (dd, 1 H, 5''-H); 8,13 (d, 1 H, 1'-H, n. Aust.: s); 7,90 (d, 1 H, 6''-H); 7,49 (d, 1 H, 3-H, J_{3,4} = 15,6); 5,84 (dd, 1 H, 4-H, J_{4,5} = 7,7, J_{4,3} = 15,6); 3,38 (q br, 4 H, 2 · CH₂); 1,12 (t, 6 H, 2 · CH₃). C₁₆H₁₈N₄O₆ (362,3)

3.3.3. (3E,5E/Z)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-N,N-diethyl-5-hydroximino-pent-3-enamid (**10**)

Nach AV 1 (3.2.) aus **7**. Dunkelrote Kristalle aus Aceton unter H₂O-Zusatz. Schmp. 170–171 °C. Ausb. 76%. Die Substanz stellt ein Gemisch aus ca. 80% 5E-Form und 20% 5Z-Form dar. IR (KBr): 3280 br (OH, NH), 1640–1580 (N–CO; Olefin, konj.; C=C arom.), 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): m/z (%) = 377 (0,1; M⁺), 359 (0,7), 183 (13), 153 (14), 122 (41), 106 (47), 72 (62), 58 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11,09 (s, 0,2 H, OH [5Z], aust.); 11,05 (d, 0,8 H, OH [5E], aust.); 10,31 (d, 1 H, NH, aust.); 8,87 (d, 1 H, 3''-H); 8,43 (dd, 1 H, 5''-H); 7,84 (d, 0,8 H, 5-H [5E], J_{5,4} = 9,6); 7,79 (d, 1 H, 6''-H); 7,63 (d, 0,8 H, 1'-H [5E], n. Aust.: s; 1'-H [5Z] ist verdeckt und nur am Teilsignal bei 7,65 zu erkennen); 7,22 (d, 0,2 H, 5-H [5Z]); 6,76 (d', 0,2 H, 3-H [5Z]); 6,69 (d, 0,8 H, 3-H [5E], J_{3,4} = 15,8); 6,50 (d', 0,2 H, 4-H [5Z] bildet AB-System mit 3-H); 5,99 (dd, 0,8 H, 4-H [5E], J_{4,5} = 9,6, J_{4,3} = 15,8); 3,39 (q br, 4 H, 2 · CH₂); 1,12 (t br, 6 H, 2 · CH₃). C₁₆H₁₉N₅O₆ (377,4)

3.3.4. (3E)-4-Cyan-2-[(Z)-2,4-dinitrophenylaminomethylen]-N,N-diethylbut-3-enamid (**13**)

Eine Suspension von 566 mg (1,5 mmol) **10** in 160 ml trockenem CHCl₃ wird mit 292 mg (1,8 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI) 1 h unter Rückfluss behandelt. Nach Zusatz von weiteren 146 mg CDI wird nochmals 30 min erhitzt. Die CHCl₃-Phase wird wiederholt mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Dabei tritt ein Niederschlag auf, dessen Bildung durch Etherzusatz vervollständigt wird. Mehrmaliges Umkristallisieren aus CHCl₃/Ether liefert rote Kristalle. Schmp. 191,5–192,5 °C. Ausb. 80%. IR (KBr): 3250 (NH), 2210 (CN), 1640–1580 (N–CO; Olefin, konj.; C=C arom.), 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (190 °C): m/z (%) = 359 (1; M⁺), 72 (42), 58 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,35 (d, 1 H, NH, aust.); 8,87 (d, 1 H, 3''-H); 8,53 (dd, 1 H, 5''-H); 7,96 (d, 1 H, 1'-H, J_{1',NH} = 11,8, n. Aust.: s); 7,79 (d, 1 H, 6''-H); 7,33 (d, 1 H, 3-H, J_{3,4} = 16,4); 5,31 (d, 1 H, 4-H); 3,36 (q, 4 H, 2 · CH₂); 1,12 (t, 6 H, 2 · CH₃). C₁₆H₁₇N₅O₅ (359,3)

3.3.5. 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-methylaminocarbonylpyridiniumchlorid (**14**)

10 g (0,073 mol) N-Methylnicotinsäureamid und 14,8 g (0,073 mol) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol werden 45 min bei 90 °C zusammengeschmolzen. Die zähe Masse wird in MeOH unter Erwärmen gelöst und mit Ether aus-

gefällt. Dieser Vorgang wird wiederholt, wobei die methanolische Lösung mit Aktivkohle behandelt wird. Der Niederschlag wird nochmals mit Aceton/Ether digeriert und anschließend im Exsikkator getrocknet. Leicht gelbliches Pulver. Schmp. 155–156 °C (Lit. [17] ohne Schmp.). Ausb. 43%. UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 222$ (21500).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_5^+ \text{Cl}^-$ (338,7)

3.3.6. (3E,5E/Z)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-5-hydroximinopent-3-enamid (15)

Nach AV 1 (3.2.) aus 3-Aminocarbonyl-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid (**2**) [18]. Zum Umkristallisieren wird das Rohprodukt in MeOH suspendiert und in der Siedehitze soviel DMSO zugegeben, dass sich die Substanz gerade löst. Nach Zusatz von wenig H_2O werden im Kühlschrank orange Kristalle erhalten. Schmp. 177–180 °C. Ausb. 81%. Die Substanz stellt ein Gemisch aus ca. 70% 5E-Form und 30% 5Z-Form dar. IR (KBr): 3450, 3360–3100 (OH, NH, NH_2), 1660 (N–CO), 1590 (arom.; Olefin, konj.), 1520 (NO_2) cm^{-1} . MS (170 °C): m/z (%) = 183 (82), 153 (41), 138 (97), 122 (77), 106 (55), 91 (100), 78 (97), 51 (98). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 13,17 (d, 0,7 H, Ar–NH [5E], aust.); 13,05 (d, 0,3 H, Ar–NH [5Z], aust.); 11,13 (s, 0,3 H, OH [5Z], aust.); 11,03 (s, 0,7 H, OH [5E], aust.); 8,89 (d, 1 H, 3''-H); 8,45–8,35 (m, 1 H, 5''-H); 8,10 (d, 0,7 H, 6''-H [5E]); 8,07 (d, 0,3 H, 6''-H [5Z]); 8,00 (d, 0,3 H, 1'-H [5Z]); 7,96 (d, 0,7 H, 1'-H [5E]); 7,81–7,76 (m, 0,7 H, 5-H [5E], virtuelle Kopplung); 7,67–7,55 (br, 2 H, NH_2 , aust.); 7,16 (d, 0,3 H, 5-H [5Z]); 7,07 (dd, 0,3 H, 4-H [5Z]); 6,82–6,62 (m, 1,7 H, 3-H; 4-H [5E]). Nach D_2O -Austausch sind folgende Signale lageverändert: 7,97 (d, 0,7 H, 6''-H [5E]); 7,96 (d, 0,3 H, 6''-H [5Z]); 7,89 (s, 0,3 H, 1'-H [5Z]); 7,86 (s, 0,7 H, 1'-H [5E]); 7,82 (d, 0,7 H, 5-H [5E]); 7,19 (d, 0,3 H, 5-H [5Z]); 7,02 (dd, 0,3 H, 4-H [5Z]); 6,78 (d, 0,3 H, 3-H [5Z]); 6,72 (d, 0,7 H, 3-H [5E]); 6,60 (dd, 0,7 H, 4-H [5E]). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_6$ (321,2)

3.3.7. (3E,5E/Z)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-5-methoximinopent-3-enamid (16)

Nach AV 1 aus **2** (3.2.) [18]. Zum Umkristallisieren wird das Rohprodukt in Aceton suspendiert und in der Siedehitze soviel DMSO zugegeben, dass sich die Substanz gerade löst. Beim Abkühlen fallen orange-rote Nadelchen aus. Schmp. 165 °C. Ausb. 67%. Die Substanz stellt wahrscheinlich ein Gemisch aus der 5E-Form und 5Z-Form dar, wobei eine genaue Zuordnung nicht möglich ist. IR (KBr): 3460–3060 (NH, NH_2), 1665 (N–CO), 1585 (arom.; Olefin, konj.), 1520 (NO_2) cm^{-1} . MS (210 °C): m/z (%) = 335 (0,2; M^+), 289 (1), 183 (43), 153 (100), 122 (76), 91 (27), 78 (51). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 13,2–13,0 ('t', 1 H, Ar–NH, aust.); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,45–8,3 (m, 1 H, 5''-H); 8,14–6,65 (m, 5 H, 6''-H + 4 olefinische H); 7,55 (s br, 2 H, NH_2 , aust.); 3,84/3,81 (2s, 1,2 H + 1,8 H, CH_3). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$ (335,3)

3.3.8. (3E,5E)-5-tert.-Butoximinopent-3-enamid (17)

Nach AV 1 (3.2.) aus **2** [18]. Orange-rote Nadeln aus Aceton unter H_2O -Zusatz. Schmp. 161 °C. Ausb. 73%. Nach mehrmaligem Umkristallisieren wurde die 5E-Form nahezu rein erhalten. IR (KBr): 3360 br (NH, NH_2), 2980 (CH_3), 1665/1655 (N–CO), 1590 (arom.; Olefin, konj.), 1520 (NO_2) cm^{-1} . MS (170 °C): m/z (%) = 377 (0,1; M^+), 183 (84), 153 (18), 138 (50), 122 (15), 91 (35), 41 (100). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10,17 (d, 1 H, Ar–NH, aust.); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,38 (dd, 1 H, 5''-H); 8,12 (d, 1 H, 6''-H); 8,00 (d, 1 H, 1'-H, n. Aust.: s); 7,85–7,73 (m, 1 H, 5-H, X-Teil des ABX-Systems mit 4-H und 3-H, Aufspaltungsmuster verursacht durch virtuelle Kopplung); 7,54 (s br, 2 H, NH_2 , aust.); 6,76–6,69 (m, 2 H, 3-H + 4-H); 1,26 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$ (377,4)

3.3.9. (3E,5E/Z)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-5-hydroximinopent-3-enamid (18)

Nach AV 1 (3.2.) aus **14**. Umkristallisieren aus MeOH/Ether liefert rotbraune Kristalle. Schmp. 162 °C. Ausb. 64%. Die Substanz stellt wahrscheinlich ein Gemisch aus der 5E-Form und 5Z-Form dar, wobei eine genaue Zuordnung nicht möglich ist. IR (KBr): 3430 br (OH, NH), 1645 (N–CO), 1590 (arom.; Olefin, konj.), 1515 (NO_2) cm^{-1} . MS (190 °C): m/z (%) = 183 (21), 153 (23), 152 (55), 135 (15), 122 (29), 107 (19), 106 (23), 91 (40), 39 (100). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 12,92 ('t', 1 H, Ar–NH, aust.); 11,11 (s, 0,4 H, OH [5Z?], aust.); 11,02 (s, 0,6 H, OH [5E?], aust.); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,48–8,31 (m, 1 H, 5''-H); 8,16–7,57 (m, 3,6H?, 6''-H; 1'-H; O=C–NH, aust.; 5-H [5E?]); 7,22–5,75 (m, 2,4H?, 3-H; 4-H; 5-H [5Z?]); 2,75 (d, 3 H, CH_3 , n. Aust.: s). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$ (335,3)

3.3.10. (3E)-4-Cyan-2-[(Z)-2,4-dinitrophenylaminomethylen]but-3-enamid (19)

Eine Suspension von 250 mg (0,78 mmol) **15** in 100 ml trockenem Aceton wird mit 150 mg (0,93 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) 30 min

unter Rückfluss behandelt. Nach Zugabe von weiteren 75 mg CDI wird nochmals 30 min erhitzt, in der Wärme von dem ausgefallenen Nebenprodukt, dem 3-Pyridincarboxamid-1-oxid, abgetrennt und das Filtrat eingengt. Der dabei gebildete Niederschlag wird abgenutscht, mit H_2O aufgekocht, um Reste des wasserlöslichen N-Oxids zu entfernen, erneut abfiltriert und anschließend aus Aceton umkristallisiert. Orange Kristalle. Schmp. 225–226 °C. Ausb. 34%. IR (KBr): 3470, 3360 (NH, NH_2), 2220 (CN), 1660 (N–CO), 1615, 1580 (C=C, arom.; Olefin, konj.), 1515 (NO_2) cm^{-1} . MS (220 °C): m/z (%) = 303 (4; M^+), 302 (2), 257 (23), 256 (26), 211 (24), 210 (18), 183 (100), 153 (55), 107 (33), 91 (74), 52 (76). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 13,24 (d, 1 H, Ar–NH, aust.); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,49 (dd, 1 H, 5''-H); 8,19 (d, 1 H, 1'-H, n. Aust.: s); 8,06 (d, 1 H, 6''-H); 7,63 (s, 2 H, NH_2 , aust.); 7,45 (d, 1 H, 3-H, $J_{3,4} = 16,4$); 6,00 (d, 1 H, 4-H). $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$ (303,2)

3.3.11. (3E)-4-Cyan-2-[(Z)-2,4-dinitrophenylaminomethylen]-N-methylbut-3-enamid (20)

250 mg (0,75 mmol) **18** werden in Aceton-Lösung mit CDI analog **3.3.10.** umgesetzt. Nach Einengen des LM wird mit CHCl_3 das Produkt ausgefällt. Orange Nadeln aus Aceton/MeOH. Schmp. 215 °C. Ausb. 63%. IR (KBr): 3400 (NH), 2215 (CN), 1645 (N–CO), 1610, 1580 (C=C, arom.; Olefin, konj.), 1510 (NO_2) cm^{-1} . MS (210 °C): m/z (%) = 317 (7; M^+), 287 (5), 271 (18), 93 (47), 58 (100). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 13,04 (d, 1 H, Ar–NH, aust.); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,48 (dd, 1 H, 5''-H); 8,12 (d, 1 H, 1'-H, n. Aust.: s); 8,03 (d, 1 H, 6''-H); nur am Teilsignal bei 8,14 und an der Integration zu erkennen: (br, 1 H, O=CNH, aust.); 7,41 (d, 1 H, 3-H, $J_{3,4} = 16,3$); 5,98 (d, 1 H, 4-H); 2,74 (d, 3 H, CH_3 , n. Aust.: s). $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$ (317,3)

3.3.12. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-formyl-N-methylpenta-2,4-dienamid (21)

1,2 g (3,54 mmol) **14** werden mit Alkali analog **3.3.** umgesetzt und aufgearbeitet. Niederschlag laut HPLC ca. 80% **21** (Rt: 4,78) und 20% **22** (Rt: 6,33). Rohausb. 85%. Rf-Werte [CHCl_3 /Isopropanol (100 + 15)]: **21**: 0,61; **22**: 0,47. 0,5 g des Rohprodukts werden in 120 ml CH_2Cl_2 erwärmt. Es wird vom ungelösten Anteil abgetrennt und das Filtrat langsam mit Ether versetzt, worauf wiederum eine Fällung auftritt. Während die Mutterlauge ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen **21** und **22** enthält, bestehen der Rückstand und der neu gewonnene Niederschlag, die vereinigt werden, hauptsächlich aus **21**, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Ether rein erhalten wird. Ockerfarbene Kristalle. Schmp. 153 °C. **21** besteht aus ca. 80% **21a** (2Z,4E) und 20% **21b** (2E,4E). IR (KBr): 3300 br (NH), 1675 (CO konj.), 1650 (N–CO), 1615–1495 (C=C, arom.; Olefin, konj.); NO_2 cm^{-1} . MS (160 °C): m/z (%) = 183 (3), 136 (27), 135 (52), 106 (79), 78 (100), 51 (56). ^1H NMR ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 10,95–10,85 (br, 1 H, Ar–NH, aust.); 10,46 (s, 0,2 H, CHO [**21b**]); 9,55 (s, 0,8 H, CHO [**21a**]); 9,18 (d, 1 H, 3''-H); 8,71–8,66 (m, 1 H, 5''-H); 8,61 (d, 0,2 H, 5-H [**21b**]); 8,5–8,35 (br, 1 H, O=CNH, aust.); 8,45 (d, 0,2 H, 3-H [**21b**]); 8,38 (d, 0,8 H, 5-H [**21a**]); 8,23 (d, 0,2 H, 6''-H [**21b**]); 8,16 (dd, 0,8 H, 4-H [**21a**]); 8,10 (d, 0,8 H, 6''-H [**21a**]); 7,68 ('t', 0,2 H, 4-H [**21b**]); 7,68 (d, 0,8 H, 3-H [**21a**]); 3,05–2,9 (m, 3 H, CH_3). Nach einer Woche ist neben einer gewissen Zersetzung eine deutliche Isomerisierung zu **22** zu erkennen, die anhand der folgenden Leitsignale nachzuweisen ist: 9,52 (d, 1 H, CHO [**22**]); 6,49 (dd, 1 H, 4-H [**22**]). UV/VIS (CH_2CN): sofort: $\lambda = 325$ nm ($\epsilon = 4100$), $\lambda = 424$ nm ($\epsilon = 17600$); nach 19 h: $\lambda = 325$ nm ($\epsilon = 4000$), $\lambda = 424$ nm ($\epsilon = 16500$). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ (320,3)

3.3.13. (3E)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-N-methyl-5-oxopent-3-enamid (22)

Die bei der Umkristallisation des Rohproduktes zur Gewinnung von **21** anfallende erste Mutterlauge, die zu etwa gleichen Teilen **21** und **22** enthält, wird i. Vak. eingengt, wobei ein Niederschlag auftritt, der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 reines **22** ergibt. Orange Nadeln. Schmp. 153,5–155 °C. IR (KBr): 3430–3270 (NH), 1665 (CO konj.), 1635 (N–CO), 1610–1495 (C=C arom.; Olefin, konj.); NO_2 cm^{-1} . MS (200 °C): m/z (%) = 184 (3), 183 (3), 136 (33), 135 (73), 106 (100), 78 (72), 51 (62). ^1H NMR (CD_3CN): δ (ppm) = 13,11 (d, 1 H, Ar–NH, aust.); 9,58 (d, 1 H, 5-H, $J_{5,4} = 7,6$); 9,02 (d, 1 H, 3''-H); 8,46 (dd, 1 H, 5''-H); 7,90 (d, 1 H, 1'-H, $J_{1',\text{NH}} = 11,2$, n. Aust.: s); 7,77 (d, 1 H, 6''-H); 7,41 (d, 1 H, 3-H, $J_{3,4} = 15,7$); 6,73 (br, 1 H, O=CNH, aust.); 6,46 (dd, 1 H, 4-H, $J_{4,5} = 7,6$, $J_{4,3} = 15,7$); 2,88 (d, 3 H, CH_3 , n. Aust.: s). Nach einer Woche ist neben einer gewissen Zersetzung eine deutliche Isomerisierung zu den beiden Formen **21a** und **21b** zu erkennen, die anhand der folgenden Leitsignale nachzuweisen sind: 10,25 (s, 0,2 H, CHO [**21b**]); 9,43 (s, 0,8 H, CHO [**21a**]). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ (320,3)

3.3.14. 5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-formylpenta-2,4-dienamid (5) und (3E)-2-[(Z)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-5-oxopent-3-enamid (6)

Zu einer Lösung von 0,6 g (1,85 mmol) **2** [18] in 20 ml H_2O werden unter Eiskühlung und Rühren 7,4 ml (3,7 mmol) 0,5 N NaOH getropft. Der

schwer filtrierbare, dunkle Niederschlag wird abgetrennt, mit H₂O gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Rohausb. 76%. Zur Entfernung von polymerem Material werden 100 mg des fein zerriebenen Pulvers unter vorsichtigem Erwärmen in Aceton gelöst und über eine Nutsche (Durchmesser 5,5 cm) gegeben, die mit einer 5 cm dicken, in CH₂Cl₂ angeschlammten Kieselgelschicht bedeckt ist (Eluens: CH₂Cl₂/Aceton (3 + 2)). Der beim Einengen des Eluats erhaltene Niederschlag besteht laut HPLC (Säule: SIL, 250 × 4,6 mm, Du Pont; CH₂Cl₂/MeOH (95 + 5); Rt: **5**: 4,72; **6**: 6,12) aus ca. 80% **5** und 20% **6** und wird spektroskopisch untersucht. Rotes Pulver. Schmp. 143–144 °C. Rf-Werte (CHCl₃/Isopropanol (100 + 15): **5**: 0,55; **6**: 0,40. IR (KBr): 3360, 3310 (NH, NH₂), 1660 br (CO konj., N–CO), 1610–1560 (C=C, arom.; Olefin, konj.), 1500 (NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): m/z (%) = 288 (0,3), 183 (17), 153 (14), 122 (69), 106 (75), 78 (100), 51 (79). ¹HNMR ([D₆]DMSO) neben **5a** und **5b** (vgl. 3.3.14.1) ist **6** zu erkennen, dessen Struktur durch die nachfolgenden Zuordnungen eindeutig belegt wird, während die anderen Signale für **6** in dem komplexen Gemisch nicht sicher interpretiert werden konnten: δ (ppm) = 13,33 (d, 1 H, Ar–NH, aust.); 9,50 (d, 1 H, 5-H, J_{5,4} = 8,0); 8,89 (d, 1 H, 3''-H); 6,61 (dd, 1 H, 4-H, J_{4,5} = 8,0, J_{4,3} = 15,5). C₁₂H₁₀N₄O₆ (306,2)

Das bei 3.3.14. erhaltene aufgereinigte Substanzgemisch aus **5** und **6** wird mehrmals zügig aus Aceton umkristallisiert, worauf die Hauptkomponente **5** rein in roten Kristallen gewonnen wird. Schmp. 149–150 °C (Lit. [3] 165–170 °C). **5** besteht aus ca. 80% **5a** (2*Z,4E*) und 20% **5b** (2*E,4E*). IR (KBr): 3360, 3310 (NH, NH₂), 1655 br (CO konj., N–CO), 1610–1495 (C=C, arom.; Olefin, konj.; NO₂) cm⁻¹. MS (150 °C): m/z (%) = 288 (0,4), 183 (42), 153 (19), 122 (100), 106 (95), 78 (59). ¹HNMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10,8–10,6 (br, 1 H, Ar–NH, aust.); 10,14 (s, 0,2 H, CHO [**5b**]); 9,35 (s, 0,8 H, CHO [**5a**]); 8,83 (d, 0,2 H, 3''-H [**5b**]); 8,79 (d, 0,8 H, 3''-H [**5a**]); 8,5–8,44 (m, 1 H, 5''-H); 8,4–7,3 (m, 6 H, 6''-H; 5-3-H; NH₂, aust.); nach 30 min beginnende Zersetzung. C₁₂H₁₀N₄O₆ (306,2)

3.3.15. (2*E,4E*)-5-(2,4-Dinitrophenylamino)-2-formylpenta-2,4-dienitril (**23**)

180 mg (0,59 mmol) **5** werden unter gelindem Erwärmen in 120 ml trockenem Aceton gelöst. Nach Zugabe von 595 mg (5,9 mmol) Triethylamin wird der Ansatz tropfenweise unter Eiskühlung mit 1,23 g (5,9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 30 min reagieren gelassen. Aus dem nach Abziehen des LM erhaltenen Rückstand kristallisiert die Substanz im Kühlschrank langsam aus. Dieser Vorgang wird durch Zugabe von CHCl₃ vervollständigt. Zur Umkristallisation wird das Rohprodukt in Aceton/MeOH aufgenommen und die Lösung i. Vak. eingeengt. Orange Kristalle. Schmp. 172 °C. Ausb. 53%. IR (KBr): 3290 (NH), 2220 (CN), 1675 (CO konj.), 1610–1560 (C=C, arom.; Olefin, konj.), 1500 (NO₂) cm⁻¹. MS (230 °C): m/z (%) = 288 (0,3; M⁺), 184 (67), 183 (25), 154 (41), 153 (12), 107 (43), 104 (100), 91 (54), 77 (67), 63 (62). ¹HNMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11,00 (s, 1 H, Ar–NH, aust.); 9,38 (s, 1 H, CHO); 8,82 (d, 1 H, 3''-H); 8,54 (dd, 1 H, 5''-H); 8,48 (d, 1 H, 5-H, J_{5,4} = 12,2); 8,10 (d, 1 H, 3-H, J_{3,4} = 12,2); 7,88 (d, 1 H, 6''-H); 6,93 (t', 1 H, 4-H). C₁₂H₈N₄O₅ (288,2)

3.3.16. Umsetzung von **5/6** mit Hydroxylamin zum Oxim **15** und anschließende Derivatisierung zum Nitril **19**

150 mg eines Gemisches aus ca. 80% **5** und 20% **6** werden unter vorsichtigem Erwärmen in MeOH gelöst. Nach Abkühlen des Ansatzes wird mit einem zehnfachen Überschuss an festem Hydroxylamin versetzt und 30 min bei RT gerührt. Beim Einengen des LM fällt ein Niederschlag aus, der bei der DC-Kontrolle 2 Flecke mit gleichen Rf-Werten wie authentisches **15** (3.3.6.) zeigt. Außerdem sind im Ansatz dc noch das 3-Pyridin-carboxamid-1-oxid sowie 2,4-Dinitroanilin (**12**) nachzuweisen (Rf-Werte in CHCl₃/Isopropanol (100 + 15): **12**: 0,53, **15** (2 Flecke!): 0,22 und 0,11, 3-Pyridin-carboxamid-1-oxid: 0,04). Das gewonnene Oxim **15** (Rohausbeute:

60%) wird ohne weitere Reinigung analog der Darstellung von **19** mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Das erhaltene Produkt stimmt in allen spektroskopischen Daten mit dem Nitril **19** (3.3.10.) überein.

3.3.17. (3*E*)-2-[(*Z*)-2,4-Dinitrophenylaminomethylen]-5-semicarbazono-pent-3-enamid (**28**)

Eine Verreibung von 1 g Semicarbazidhydrochlorid mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat wird in 70 ml Acetonitril aufgekocht und heiß filtriert. Die klare Lösung wird nach Zusatz von 250 mg eines Gemisches aus 80% **5** und 20% **6** 15 min unter Rückfluss erhitzt. Der gebildete, extrem schwer lösliche Niederschlag wird abgenutscht und aus DMSO umkristallisiert. Rot-schwarze Kristalle. Schmp. 180,5–181,5 °C. Ausb. 72%. IR (KBr): 3480, 3400–3100 (NH, NH₂), 1690–1660 (N–CO, Semicarbazon), 1600–1570 (C=C, arom.; Olefin, konj.), 1510 (NO₂) cm⁻¹. MS (180 °C): m/z (%) = 183 (44), 153 (15), 122 (30), 107 (16), 106 (100), 91 (24), 78 (25), 52 (39). ¹HNMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 13,06 (d, 1 H, Ar–NH, aust.); 10,15 (s, 1 H, N–NH, aust.); 8,88 (d, 1 H, 3''-H); 8,40 (dd, 1 H, 5''-H); 8,02 (d, 1 H, 6''-H); 7,93 (d, 1 H, 1'-H, n. Aust.: s); 7,65–7,5 (m, 3 H, 5-H; C–CO–NH₂, aust.); 6,7–6,6 (m, 2 H, 4-H, 3-H, bilden AB-System); 6,22 (s br, 2 H, N–CO–NH₂, aust.). C₁₃H₁₃N₇O₆ (363,3)

¹ Die Bezeichnung *cis/trans* bezieht sich aus Gründen der Vergleichbarkeit nur auf die Aminopentadienalstruktur. Substituentenprioritäten bleiben hier unberücksichtigt, sind aber bei der Nomenklatur im exp. Teil angegeben.

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.: Pharmazie **56**, 139 (2001)
- Becher, J.; Finsen, L.; Winkelmann, I.: Tetrahedron **37**, 2375 (1981)
- Auterhoff, H.; Weinmann, A.: Arch. Pharm. (Weinheim) **307**, 332 (1974)
- Weinmann, A.: Diss. Univ. Tübingen 1973
- Anderson, R. J.: J. Am. Chem. Soc. **92**, 4978 (1970)
- Schneckenburger, J.; Heber, D.: Arch. Pharm. (Weinheim) **308**, 225 (1975)
- Kuhn, R.; Teller, E.: Liebigs Ann. Chem. **715**, 106 (1968)
- Chan, K. C.; Jewell, R. A.; Nutting, W. H.; Rapoport, H.: J. Org. Chem. **33**, 3382 (1968)
- McGreer, D. E.; Page, B. D.: Can. J. Chem. **47**, 866 (1969)
- Thomas, A. F.: J. Am. Chem. Soc. **91**, 3281 (1969)
- Schiess, P.; Monnier, C.; Ringele, P.; Sendi, E.: Helv. Chim. Acta **57**, 1676 (1974)
- Schneckenburger, J.: Fresenius' Z. Anal. Chem. **263**, 23 (1973)
- Kleinspehn, G. G.; Jung, J. A.; Studniarz, S. A.: J. Org. Chem. **32**, 460 (1967)
- Nießen, R.: Diss. Univ. Düsseldorf 1986
- 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)
- Freyne, E. J.; Lepoivre, J. A.; Alderweireldt, F. C.; Anteunis, M. J. O.; De Bruyn, A.: J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides **3**, 113 (1976); C.A. **85**, 177862p (1976)
- Lettré, H.; Haede, W.; Ruhbaum, E.: Liebigs Ann. Chem. **579**, 123 (1953)

Eingegangen am 10. August 2000
Angenommen am 22. Oktober 2000

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