

## Synthese von Glutaconaldehyden aus Quadratsäure-Pyridiniumbetainen

J. Grünefeld

Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität

Eingegangen am 22. Juni bzw. 5. Oktober 1992

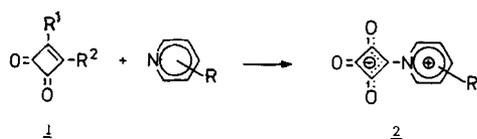
### Synthesis of Glutaconaldehydes from Pyridinium Betaines of Squaric Acid

**Abstract.** The pyridinium ring of squaric acid betaines (**2**) is opened by hydroxide ions. Electronegative substituents ( $R = \text{Cl}, \text{CN}$ ) at C-3 promote this reaction. The stereochemistry of the resulting 5-(2-hydroxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)aminopenta-2,4-dienales (**3**) is confirmed by NMR-spectroscopy. Treatment of **3** with sodium hydroxide results in further hydrolysis to

the sodium salts of glutaconaldehydes (**5**) and 3-amino-4-hydroxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**6**). These products are also directly obtained from the nicotinic acid derivatives **2d** ( $R = \text{COOEt}$ ) and **2e** ( $R = \text{CONH}_2$ ), in the latter case cyclisation of the glutaconic acid derivative to the known 3-formylpyrid-2-one (**10**) is observed.

#### Einleitung

Quadratsäure (**1a**) [1a, 1b] und deren funktionelle Säurederivate **1b** [1b–1f], **1c** [1a, 1b] und **1d** [1a, 1b] setzen sich mit Pyridinen unter geeigneten Bedingungen zu den Betainen **2** um:

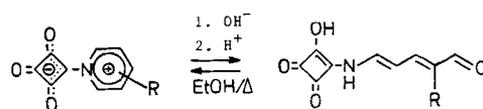


- $\mathbf{1a}$ :  $R^1 = R^2 = \text{OH}$   
 $\mathbf{1b}$ :  $R^1 = R^2 = \text{Cl}$   
 $\mathbf{1c}$ :  $R^1 = R^2 = \text{O-Alkyl}$   
 $\mathbf{1d}$ :  $R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{Cl}$

Trotz dieser leichten Darstellbarkeit ist das chemische Verhalten von **2** bisher kaum untersucht worden, lediglich die Bildung von Hydrazonen [1c] an der „echten“ Carbonylgruppe des Vierrings sowie Umsetzungen mit Aminen [1e] zu Quadrainen sind beschrieben, während Reaktionen am Pyridiniumring offenbar noch nicht beobachtet wurden. Gegenstand eigener Untersuchungen war zu prüfen, ob durch den stark elektronenziehenden Substituenten am Stickstoff-Atom des Pyridiniumringes dieser eine derartige Aktivierung erfährt, daß bei Einwirkung von Hydroxid-Ionen eine nucleophile Ringöffnung erfolgt. Im folgenden wird über die Ergebnisse berichtet.

#### 5-Aminoglutaconaldehyde aus Quadratsäure-Pyridiniumbetainen

Bei der Behandlung der Betaine **2a–c** mit wäßriger Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung<sup>1)</sup> entstanden sofort tiefrote Lösungen, aus denen mit Salzsäure die 5-Aminoglutaconaldehyde **3** ausgefällt wurden.



$\mathbf{2}$		$\mathbf{3}$		Ausbeute (%)
$\mathbf{a}$	$\mathbf{b}$	$\mathbf{a}$	$\mathbf{b}$	
R	H	R	H	57
	3-Cl		Cl	84
	3-CN		CN	83

Aus 2- und 4-substituierten sowie 3-Alkylpyridinium-Betainen wurden bislang unter vergleichbaren Bedingungen keine Aminoglutaconaldehyde erhalten, während die Beobachtung, daß die Ringöffnung durch einen elektronenziehenden Substituenten in 3-Position gefördert wird, auch bei der Umsetzung entsprechend substituierter N-Methoxypyridiniumsalze mit Hydroxid-Ionen gemacht wurde [2].

<sup>1)</sup> Bei Verwendung von Natrium- bzw. Kaliumhydroxid-Lösung fielen in der Regel Alkalisalze von **3** an, die sich z. T. nur schlecht mit Salzsäure umsetzten.

Bei **3** handelt es sich um intensiv gelb gefärbte Substanzen, die sich nur in polaren organischen Solventen wie DMF und DMSO gut lösen. Während sich **3** in gelöster Form vor allem beim Erwärmen schnell zersetzt, sind die Festsubstanzen an trockener Luft unbegrenzt haltbar. Aminoglutaconaldehyde lassen sich relativ leicht wieder zum entsprechenden Pyridinderivat cyclisieren [3], im Fall von **3** konnte der Ringschluß zu **2** durch einfaches Erhitzen in Ethanol erreicht werden. Lösungen von **3** in Alkoholen geben mit Eisen(III)-chlorid einen braunroten Komplex.

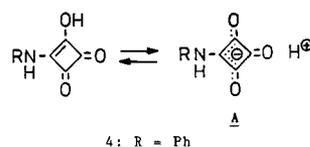
### NMR-spektroskopische Eigenschaften der 5-Aminoglutaconaldehyde **3**

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **3b, c** erscheint das Aldehyd-Proton jeweils als Singulett, der Substituent befindet sich also in 2-Position des 5-Aminoglutaconaldehyds. Die hier festzustellende Regioselektivität des Angriffs des Hydroxid-Ions – andere Isomere wurden nicht gefunden – steht im Einklang mit Literaturergebnissen: Bei der Umsetzung von 3-substituierten Pyridiniumsalzen mit Lauge wurde stets ein nucleophiler Angriff in 2-Position beobachtet [4].

Die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten (Tabelle 1) ermöglichen die Zuordnung der einzelnen Signale. Glutaconaldehyd-Derivate liegen in den meisten Fällen in der all-trans-Anordnung vor [5], auch für **3** ergibt sich durch Vergleich der Kopplungskonstanten mit Literaturdaten für andere Aminoglutaconaldehyde [6] mit großer Wahrscheinlichkeit die all-trans-Anordnung in Lösung. Bei **3b, c** wurden zusätzlich NOE-Experimente durchgeführt: Bei Sättigung der Aldehyd-Frequenz wurde jeweils ausschließlich eine Verstärkung des H-3-Signals

registriert; für die cis-Anordnung an der C-2/C-3-Doppelbindung ist ein positiver NOE am H-4 zu erwarten.

Die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **3** (Tabelle 2) zeigen nur drei Signale für den Vierring, in Lösung liegt also offensichtlich das mesomeriestabilisierte Anion **A** vor:



Gleiches Verhalten zeigen auch Anilinoquadratsäure **4**, dessen  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zum Vergleich aufgenommen wurde, sowie Semiquadratsäure [7].

Die Signale der olefinischen C-Atome konnten anhand von Literaturdaten der chemischen Verschiebungen [6b, 8, 11b] sowie der direkten C,H-Kopplungen [8b] anderer Glutaconaldehyd-Derivate zugeordnet werden. Der bei **3b** für die Konstante  $^2J_{\text{C-2,H-3}}$  ermittelte Wert von 7,0 Hz bestätigt die Z-Anordnung an der C-2/C-3-Doppelbindung: Nach Inkrementberechnungen [9] ergibt sich eine Konstante von 8,4 Hz, wenn das Cl-Atom trans zu H-3 angeordnet ist. Im C,H-gekoppelten Spektrum von **3c** ist für C-2 durch Kopplung mit dem Aldehyd-Proton ( $J = 29,8 \text{ Hz}$ ) lediglich ein Dublett zu beobachten, während das Signal des CN-Atoms als Quartett erscheint. Der für die Konstante  $^3J_{\text{CN,H-3}}$  ermittelte relativ hohe Wert von 12,1 Hz spricht dafür, daß auch bei **3c** die Nitril-Gruppe trans zu H-3 steht [10].

### Hydrolyse der 5-Aminoglutaconaldehyde **3**

Während bei der Behandlung von **3** mit verdünnter Salzsäure hauptsächlich Recyclisierung zu beobachten

**Tabelle 1**  $^1\text{H-NMR}$ -Signallagen (400 MHz,  $\delta$ -Werte in ppm,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) und Kopplungskonstanten (in Hz) der 5-(2-Hydroxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino-penta-2,4-dienale **3a – c**

Verbindung	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	NH	OH	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,\text{NH}}$
<b>3a</b>	9,38 (d)	6,00 (dd)	7,38 (dd)	6,10 (t)	7,51 (dd)	11,09 (d)	10,90 (s)	8,2	14,9	11,7	12,5	10,8
<b>3b</b>	9,27 (s)	–	7,75 (d)	6,30 (dd)	7,72 (dd)	11,30 (d)	10,20 (s)	–	–	11,4	13,1	11,3
<b>3c</b>	9,27 (s)	–	8,17 (d)	6,31 (t)	8,13 (d)	11,65 (d)	10,80 (s)	–	–	12,5	12,5	10,5

**Tabelle 2**  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signallagen (100 MHz,  $\delta$ -Werte in ppm,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) der 5-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)amino-penta-2,4-dienale (**3a – c**)

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-1'	C-2'/4'	C-3'
<b>3a</b>	193,12	127,35	152,87	110,63	138,04	169,67	185,93	189,05
<b>3b</b>	185,10	126,73	147,77	106,56	140,83	169,58	186,34	190,32
<b>3c</b> <sup>a)</sup>	187,72	104,29	161,83	106,18	147,55	170,44	187,70	198,46

<sup>a)</sup> CN: 115,17



molekulare Wasserstoffbrücke hin, wodurch diese tautomere Form begünstigt wird. Im NOE-Differenzspektrum von **12** ist nach Sättigung der Frequenz von H-5 eine Verstärkung des H-3-Signals zu registrieren, so daß auch **12** in Lösung die all-trans-Anordnung aufweisen dürfte.

Wie bereits für **11** beschrieben [15], ist auch **12** wenig beständig; nur bei Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und kühler Lagerung waren beide Substanzen über einige Tage haltbar.

Glutaconaldehyd-Derivate cyclisieren mit Ammonium-Salzen zu Pyridinen [5]; aus der entsprechenden Umsetzung von **12** resultierte ausschließlich Nicotinsäureethylester **13**, das ebenfalls denkbare Produkt 3-Formyl-pyridin-2-on **10** konnte nicht nachgewiesen werden.

Der Hüls AG, Marl, danke ich für eine großzügige Chemikalienspende.

### Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Linström-Gerät, nicht korrigiert. – Elementaranalysen: C-H-N-O-Elemental Analyzer 1106, Carlo Erba. – UV-Spektren: UV-Vis Spectrometer PU 8730, Philips. – IR-Spektren: PYE Unicam-Geräte SP 3-100 und SP 3-200 (Festsubstanzen als KBr-Preßlinge, Öle als Film). – <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Varian EM-390 (90 MHz) und Bruker AM 400 (400 bzw. 100 MHz); die Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm erfolgt nach der δ<sub>TMS</sub>-Skala. – Massenspektren: Finnigan MAT 8430; Elektronenstoßionisation (EI): Ionisierungsenergie 70 eV, Fast Atom Bombardment-Ionisation (FAB): Beschleunigungsenergie 8 keV. – Petrolether: Siedebereich 30–40 °C.

#### 1-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)pyridiniumbetaine (**2 a – e**)

In Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift [1a, 1b] werden 0,1 mol (11,4 g) Quadratsäure unter Rühren und Erwärmen in 500 ml Acetanhydrid gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren bei 70–80 °C 0,1 mol des Pyridins (zur Herstellung von **2 c**, **d** in 50 ml Essigsäure gelöst) getropft. Nach weiterem halbstündigen Rühren wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

#### 1-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)pyridiniumhydroxid, inneres Salz (**2 a**) [1 a – 1 d, 1 f]

UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub>(lg ε) = 224,3 nm (4,33), 339,2 (4,15), 434,9 (2,26).

#### 3-Chlor-1-(2-hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)pyridiniumhydroxid, inneres Salz (**2 b**)

Ausbeute: 17,5 g (83 %); Fp. 260–262 °C (Zers.; Dimethylformamid).

UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub>(lg ε) = 227,2 nm (4,28), 348,8 (4,15), 445,7 (2,33). – IR (KBr): ν̄ = 1770, 1730 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (90 MHz): δ = 8,15 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,27 (m, 2H, Aromaten-H).

C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>3</sub> Ber. C 51,58 H 1,92 N 6,68 Cl 16,92 (209,6) Gef. C 51,36 H 1,98 N 6,43 Cl 16,75

#### 3-Cyano-1-(2-hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)pyridiniumhydroxid, inneres Salz (**2 c**)

Ausbeute 13,5 g (67 %); Fp. 228–230 °C (Zers.; Dimethylsulfoxid/Ethanol).

UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub>(lg ε) = 229,3 nm (4,27), 359,0 (4,15), 437,7 (2,80). – IR (KBr): ν̄ = 2230, 1780, 1740 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (90 MHz): δ = 8,38 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 9,50 (m, 1H), 9,67 (s, 1H, Aromaten-H).

C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 60,01 H 2,01 N 14,00 (200,2) Gef. C 59,94 H 2,00 N 13,97

#### 3-Ethoxycarbonyl-1-(2-hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)pyridiniumhydroxid, inneres Salz (**2 d**)

Ausbeute 22,2 g (90 %); Fp. 217–218 °C (Zers.; Ethanol/Wasser).

UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub>(lg ε) = 228,9 nm (4,36), 349,0 (4,15), 444,0 (2,36). – IR (KBr): ν̄ = 1790, 1735 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (90 MHz): δ = 1,42 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,40 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 8,38 (m, 1H), 9,00 (m, 1H), 9,55 (m, 1H), 9,79 (s, 1H, Aromaten-H).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> Ber. C 58,30 H 3,67 N 5,67 (247,2) Gef. C 58,36 H 3,65 N 5,55

#### 3-Carbamoyl-1-(2-hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)pyridiniumhydroxid, inneres Salz (**2 e**) [1 a – 1 c, 1 f]

UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub>(lg ε) = 228,0 nm (4,35), 348,0 (4,11), 444,0 (2,30). – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (90 MHz): δ = 8,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,37 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 9,48 (m, 1H), 9,70 (s, 1H, Aromaten-H).

#### 5-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)amino-penta-2,4-dienale (**3 a – c**)

(allgemeine Arbeitsvorschrift)

10 mmol Pyridinium-Betain **2** werden mit 20 ml 1 M-Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung versetzt, unter Umschwenken oder leichtem Rühren gelöst und sofort unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus 5 ml Salzsäure 36 % und 20 g Eis gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit eiskalter Salzsäure 10 % gewaschen und bei 40 °C im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

#### (E,E)-5-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)amino-penta-2,4-dienal (**3 a**)

Ausbeute 1,1 g (57 %); Fp. 153–154 °C (Zers.).

UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub>(lg ε) = 223,6 nm (4,01), 271,6 (4,23), 394,4 (4,61). – IR (KBr): ν̄ = 3500–2300, 1810, 1705, 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tabelle 1. – <sup>13</sup>C-NMR: s. Tabelle 2. – MS (FAB, neg., Glycerol): m/z = 192 [M-H]<sup>-</sup>, 174 [M-H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> Ber. C 55,96 H 3,65 N 7,25 (193,2) Gef. C 56,04 H 3,62 N 7,30

**(2Z,4E)-2-Chlor-5-(2-hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)amino-penta-2,4-dienal (3b)**

Ausbeute 1,9 g (84 %); Fp. 173 – 175 °C (Zers.).  
 UV (H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 274,6 \text{ nm (4,25), 410,4 (4,72)}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3400 - 2300, 1810, 1705 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tabelle 1. – <sup>13</sup>C-NMR: s. Tabelle 2. – MS (FAB, neg., 2-Nitrobenzylalkohol):  $m/z = 226 \text{ [M-H]}^-$ .

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>4</sub> Ber. C 47,49 H 2,66 N 6,15 Cl 15,58  
 (227,6) Gef. C 47,03 H 2,52 N 6,09 Cl 15,42

**(E,E)-2-Formyl-5(2-hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)amino-penta-2,4-diennitril (3c)**

Ausbeute 1,8 g (83 %); Fp. 165 – 167 °C (Zers.).  
 UV (H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 224,0 \text{ nm (3,97), 275,2 (4,09), 437,6 (4,71)}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3400 - 2300, 2240, 1815, 1730 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR: s. Tabelle 1. – <sup>13</sup>C-NMR: s. Tabelle 2. – MS (FAB, neg., 2-Nitrobenzylalkohol):  $m/z = 217 \text{ [M-H]}^-$ .

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 55,05 H 2,77 N 12,84  
 (218,2) Gef. C 55,06 H 2,77 N 12,67

**Recyclisierung von (3)**

(allgemeine Arbeitsvorschrift)

5 mmol **3** werden 30 min unter Rühren in 20 ml Ethanol zum Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren ungelöster Bestandteile kristallisiert beim Abkühlen **2** aus, identifiziert durch IR-spektroskopischen Vergleich mit authentischem Material.

**3-Anilino-4-hydroxy-cyclobut-3-en-1,2-dion (4)**

10 mmol (1,14 g) Quadratsäure werden unter Rühren und Erwärmen in 20 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 10 mmol (0,93 g) Anilin wird 2 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene grüngelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 100 °C über Blaugel getrocknet.

Ausbeute 1,5 g (79 %); Fp. 265 – 270 °C (Zers.; Lit. [18] 265 – 275 °C [Zers.]).

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3210, 2660, 1825, 1690 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (400 MHz):  $\delta = 6,75 \text{ (br. s, 1H, NH), 7,05 - 7,08 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,45 (m, 2H, Aromaten-H), 10,50 (br. s, 1H, OH)}$ . – <sup>13</sup>C-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (100 MHz):  $\delta = 118,97, 123,35, 129,09, 138,60 \text{ (Aromaten-C), 170,71 (C-3), 184,20 (C-2/4), 187,15 (C-1)}$ .

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> Ber. C 63,49 H 3,73 N 7,40  
 (189,2) Gef. C 63,79 H 3,70 N 7,38

**Hydrolyse der 5-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-en-1-yl)amino-penta-2,4-dienale (3b, c)**

(allgemeine Arbeitsvorschrift)

**a) 3-Amino-4-hydroxy-cyclobut-3-en-1,2-dion, Natriumsalz (6)**

5 mmol **3b, c** werden 12 h mit 20 ml 1 M-Natriumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwölfstündigem Aufbewahren im Kühlschrank wird der Niederschlag abgetrennt, mit wenig Eiswasser gewaschen und bei 100 °C getrocknet.

Ausbeute: 0,55 g (81 %) aus **3a** bzw. 0,45 g (67 %) aus **3b**  
 Fp.: Verkohlung ab ca. 250 °C.

– IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3340, 3170, 1805, 1675 \text{ cm}^{-1}$ .

C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>NNaO<sub>3</sub> Ber. C 35,57 H 1,49 N 10,37  
 (135,1) Gef. C 35,59 H 1,44 N 10,18

**b) Glutaconaldehyd-Natriumsalze (5b, c)**

Das Filtrat von a) wird bei Raumtemperatur zur Trockne eingengt. Der pulverisierte Rückstand wird 1 h bei Raumtemperatur mit 20 ml Methanol gerührt. Nach Abfiltrieren ungelöster Bestandteile wird das Filtrat mit Ether bis zur schwachen Trübung versetzt und über Nacht im Eisfach aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum bei 60 °C über Kaliumhydroxid getrocknet. Es resultieren:

**2-Chlor-5-hydroxy-penta-2,4-dienal, Natriumsalz (5b)**

Ausbeute: 0,75 g; Fp.: Verkohlung ab ca. 320 °C.

– IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3500 - 3200, 1655 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) (90 MHz):  $\delta = 5,95 \text{ (dd, 1H, J = 10,5 Hz, J = 12,5 Hz, H-4), 7,76 (d, 1H, J = 12,5 Hz, H-3), 8,75 (s, 1H, H-1), 8,98 (d, 1H, J = 10,5 Hz, H-5)}$ .

**2-Formyl-5-hydroxy-penta-2,4-diennitril, Natriumsalz (5c)**

Ausbeute 0,50 g; Fp. 275 – 276 °C (Zers.).

– IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3500 - 3200, 2220, 1635 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) (400 MHz):  $\delta = 5,93 \text{ (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 14,2 Hz, H-4), 7,67 (d, 1H, J = 14,2 Hz, H-3), 8,73 (s, 1H, H-1), 9,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz, H-5)}$ .

**c) 2-Chlor-5-hydroxy-penta-2,4-dienal (11)**

Das Filtrat von a) wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit Salzsäure (10 %) auf einen pH-Wert von etwa 3 gebracht und sofort zweimal mit je 10 ml Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei Raumtemperatur entfernt.

Ausbeute: 0,25 g (38 %); Fp. 91 – 92 °C (Zers.; Lit. [15] 96 – 97 °C [Zers.]).

UV (H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 316,0 \text{ nm (4,35), 370,2 (4,13)}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3100 - 2600, 1615 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) (90 MHz):  $\delta = 6,18 \text{ (dd, 1H, J = 12,5 Hz, J = 10,5 Hz, H-4), 7,46 (d, 1H, J = 12,5 Hz, H-5), 7,55 (d, J = 10,5 Hz, H-3), 9,30 (s, 1H, H-1), 11,50 (br. s, 1H, OH)}$ . – MS (EI):  $m/z (\%) = 132 (61) \text{ [M}^+], 104 (87) \text{ [M}^+ - \text{CO}], 97 (100) \text{ [M}^+ - \text{Cl}]}$ .

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub> Ber. C 45,31 H 3,80 Cl 26,75  
 (132,6) Gef. C 45,44 H 3,82 Cl 26,72

**3-Amino-4-hydroxy-cyclobut-3-en-1,2-dion (7)**

a) 10 mmol (1,35 g) des Natriumsalzes **6** werden unter Erwärmen in 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird heiß filtriert und das Filtrat mit 5 ml Salzsäure 36 % angesäuert. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur wird 6 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute 0,90 g (80 %); Fp.: Verkohlung ab ca. 220 °C.

UV (H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 274,4 \text{ nm (4,44)}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3300, 3160, 2580, 2360, 1820, 1665, 1630 \text{ cm}^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (90 MHz):  $\delta = 7,90 \text{ (br. s, 2H, NH}_2), 10,00 \text{ (br. s, 1H, OH)}$ . – <sup>13</sup>C-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (100 MHz):  $\delta = 175,47 \text{ (C-3), 184,94 (C-2/4), 185,31 (C-1)}$ .

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> Ber. C 42,49 H 2,67 N 12,39  
 (113,1) Gef. C 42,55 H 2,75 N 12,06

b) 5 mmol (0,56 g) Quadratsäureamid **8** [19] werden unter Rühren und Erwärmen in 5 ml 1 M-Natriumhydroxid-Lösung gelöst. Anschließend wird unter Rühren und Rückfluß bis zur Beendigung der Ammoniak-Entwicklung (ca. 3 h) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat mit 5 ml Salzsäure 25 % versetzt. Nach sechsstündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur und zwölfstündigem Stehen im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,30 g (44 %), identisch mit nach Vorschrift a) erhaltener Substanz (IR).

#### Umsetzung von **2 d, e** mit Natronlauge (allgemeine Arbeitsvorschrift)

10 mmol **2 d, e** werden unter Umschwenken in 20 ml 0,1 M-Natronlauge gelöst. Nach Aufbewahren über Nacht bei Raumtemperatur und sechsstündigem Stehen im Kühlschrank wird der Niederschlag (**6**) abgetrennt. Das Filtrat wird, wie bei den einzelnen Produkten angegeben, weiterverarbeitet.

#### 2-Formyl-5-hydroxy-penta-2,4-diensäureethylester, Natriumsalz (**5 d**)

Das Filtrat von **2 d** wird bei Raumtemperatur zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ml Ethanol 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren ungelöster Bestandteile wird das Filtrat mit Ether bis zur schwachen Trübung versetzt und über Nacht im Eisfach aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum bei 60 °C über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute 0,85 g; Fp. 183 – 185 °C (Zers.).  
– IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1700, 1620 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) (90 MHz):  $\delta$  = 1,27 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,05 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,68 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 15,0 Hz, H-4), 7,55 (d, 1H, J = 15,0 Hz, H-3), 8,86 (d, 1H, J = 9,0 Hz, H-5), 9,23 (s, 1H, H-1).

#### (2Z,3E)-2-Hydroxymethylen-5-oxo-pent-3-ensäureethyl- ester (**12**)

Das Filtrat von **3 d** wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit Salzsäure (10 %) bis zum Auftreten eines Niederschlags (pH etwa 3) angesäuert. Nach einstündigem Stehen im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und im Vakuum über Blaugel bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute 0,90 g (53 %); Fp. 70 – 71 °C (Zers.).  
UV (H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 215,3 nm (3,90), 273,1 (4,08), 358,1 (4,43). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2800 – 2300, 1710, 1640 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (400 MHz):  $\delta$  = 1,41 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,39 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,59 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 15,9 Hz, H-4), 7,00 (d, 1H, J = 15,9 Hz, H-3), 7,75 (d, 1H, J = 11,8 Hz, =CHOH), 9,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH=O), 13,02 (d, 1H, J = 11,8 Hz, OH). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (100 MHz):  $\delta$  = 14,23 (CH<sub>3</sub>), 59,75 (CH<sub>2</sub>), 106,39 (C-2), 124,39 (C-4), 145,94 (C-3), 166,11 (CO), 168,82 (=CHOH), 191,64 (C-5). – MS (EI): m/z (%) = 170 (60) [M<sup>+</sup>], 142 (50) [M<sup>+</sup>-CO], 96 (100).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 56,47 H 5,92  
(170,2) Gef. C 56,43 H 5,91

#### 3-Formyl-pyrid-2-on (**10**)

Das Filtrat von **3 e** wird unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit Salzsäure (10 %) auf einen pH-Wert von ca. 5 gebracht. Der Ansatz wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60 °C über Blaugel getrocknet.

Ausbeute 0,70 g (75 %); Fp. 224 – 226 °C (Lit. [14a] 222 – 223 °C).

– IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3160, 3100, 1675, 1635 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] (90 MHz):  $\delta$  = 6,35 (t, 1H, H-4), 7,7 – 8,1 (m, 2H, H-3/5), 10,10 (s, 1H, CH=O), 12,40 (br. s, 1H, NH).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> Ber. C 58,54 H 4,09 N 11,38  
(123,1) Gef. C 58,27 H 4,07 N 11,17

#### Umsetzung von **12** mit Ammoniak zu Nicotinsäureethylester (**13**)

2,5 mmol (0,43 g) **12** werden in 10 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 2,5 mmol (0,19 g) Ammoniumacetat in 10 ml des gleichen Lösungsmittels wird **2 d** bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur resultierende Rückstand wird 1 h mit 10 ml Petrolether gerührt. Nach Abfiltrieren ungelöster Bestandteile und Entfernen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur werden 0,20 g (53 %) Nicotinsäureethylester erhalten, identifiziert durch Vergleich (IR-Spektrum) mit authentischem Material.

#### Literatur

- [1] a) A.H. Schmidt, U. Becker, A. Aimène, Tetrahedron Lett. **1984**, 4475; b) A.H. Schmidt, Ger. Offen 3.417.651 (14. Nov. 1985); Chem. Abstr. **104** (1986) 207167w; c) A.H. Schmidt, A. Aimène, M. Schneider, Synthesis **1984**, 436; d) J. Grünefeld, G. Zinner, Chemiker-Ztg. **108** (1984) 112; e) A.H. Schmidt, M. Schneider, A. Aimène, M. Straus, D. Botzet; Chemiker-Ztg. **109** (1985) 333; f) A.H. Schmidt, D. Botzet, M. Straus, Chemiker-Ztg. **110** (1986) 273
- [2] a) J. Schnekenburger, D. Heber, Tetrahedron **30** (1974) 4055; b) J. Schnekenburger, D. Heber, Chem. Ber. **107** (1974) 3408
- [3] a) Th. Zincke, G. Heuser, W. Möller, Liebigs Ann. Chem. **333** (1904) 296; b) H. Auerhoff, A. Weinmann, Arch. Pharm. (Weinheim) **307** (1974) 332
- [4] J. Becher, L. Finsen, I. Winckelmann, Tetrahedron **37** (1981) 2375
- [5] J. Becher, Synthesis **1980**, 589
- [6] a) L. Finsen, J. Becher, O. Buchardt, R. Rao Koganty, Acta Chem. Scand. B **34** (1980) 513; b) U. Stämpfli, M. Neuenschwander, Helv. Chim. Acta **66** (1983) 1427
- [7] H.-D. Scharf, H. Frauenrath, W. Pinske, Chem. Ber. **111** (1978) 168
- [8] J.P. Jacobsen, J. Becher, Acta Chem. Scand. B **31** (1977) 519; b) R. Radeaglia, J. Prakt. Chem. **315** (1973) 1121
- [9] U. Vögeli, D. Herz, W. von Philipsborn, Org. Magn. Reson. **13** (1980) 200
- [10] U. Vögeli, W. von Philipsborn, Org. Magn. Reson. **7** (1975) 617

- [11] a) S. Sarel, J. Rivlin, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 821;  
b) J. Becher, M.Ch. Christensen, *Tetrahedron* **35**  
(1979) 1523
- [12] F. Micheletti Moracci, A. Casini, F. Liberatore, V. Carrelli, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3723
- [13] S.L. Johnson, D.L. Morrison, *Biochemistry* **9** (1970) 1460
- [14] a) C.C. Guilbert, S.L. Johnson, *Biochemistry* **10** (1971) 2313; b) C.C. Guilbert, S.L. Johnson, *Biochemistry* **16** (1977) 335
- [15] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20** (1887) 2780
- [16] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **35** (1902) 3201
- [17] P. Baumgarten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58** (1925) 2018
- [18] E.W. Neuse, B.R. Green, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 3881
- [19] S. Cohen, S.G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 1533

Korrespondenzanschrift:

Dr. J. Grünefeld  
Technische Universität Braunschweig  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Beethovenstr. 55  
W-3300 Braunschweig, Bundesrepublik Deutschland