

H. J. Roth und H. Sporleder*)

Zur Darstellung gemischt-substituierter Cyclobutendione

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 4. Februar 1970)

Synthesen und Eigenschaften der folgenden Quadratsäurederivate werden beschrieben:

- 1-Äthoxy-2-(β -dioxo-alkyl)-cyclobuten-dione-(3,4),
- 1-Äthoxy-2-(2'-oxoalkyl)-cyclobuten-dione-(3,4),
- 1-Äthoxy-2-dialkylamino-cyclobuten-dione-(3,4),
- 1-Dialkylamino-2-(β -dioxo-alkyl)-cyclobuten-dione-(3,4).

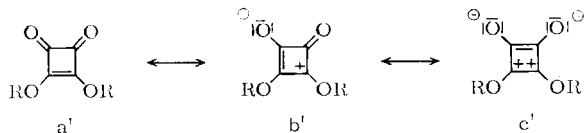
Synthesis of Mixed-substituted Cyclobutene-diones

Synthesis and properties of the following squaric acid compounds are described:

- 1-ethoxy-2-(β -dioxo-alkyl)-cyclobutene-diones-(3,4),
- 1-ethoxy-2-(2'-oxoalkyl)-cyclobutene-diones-(3,4),
- 1-ethoxy-2-dialkylamino-cyclobutene-diones-(3,4),
- 1-dialkylamino-2-(β -dioxo-alkyl)-cyclobutene-diones-(3,4).

Im Rahmen von Untersuchungen über die Verwendung der Quadratsäure (QS) zur Synthese potentieller Wirkstoffe sollten gemischt-substituierte Cyclobutendione dargestellt werden.

Als relativ reaktionsfähige Ausgangsverbindungen haben sich die Diester der Quadratsäure erwiesen, die auf Grund ihrer besseren Löslichkeit bzw. Mischbarkeit mit den üblichen organischen Lösungsmitteln Vorteile gegenüber der freien QS für die Synthese besitzen. Das elektrophile Reaktionsverhalten der Quadratsäurediester kann durch die mesomeren Möglichkeiten $a'-c'$ formuliert werden:



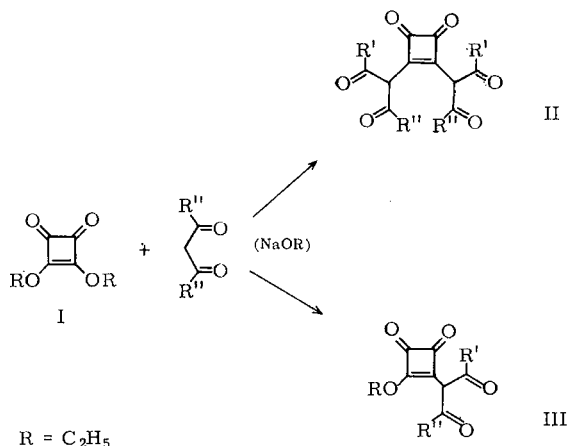
Diese Grenzformen lassen Reaktionen mit Verbindungen aussichtsreich erscheinen, die eine ausgeprägte CH-Acidität besitzen.

Wie wir kürzlich mitteilten¹⁾, gelang es, Quadratsäurediäthylester (QSE) mit β -Dicarbonylverbindungen zu 1,2-Bisderivaten des Cyclobutendions (II) zu kondensieren. Inzwischen gelang es, auch Monoderivate (III) und damit verschieden substituierte Cyclobutendione aus den gleichen Ausgangsprodukten zu erhalten. Die

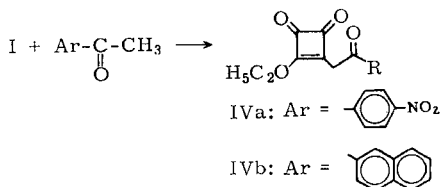
* Auszug aus der Diss. Sporleder, Bonn 1969.

¹⁾ H. J. Roth und H. Sporleder, Tetrahedron Letters (London) 1968, 6223.

bevorzugte Bildung von II oder III hängt im wesentlichen von den molaren Verhältnissen ab.



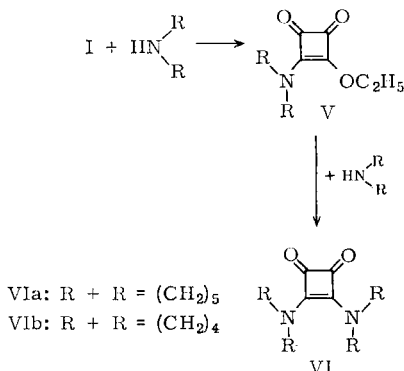
Die Kondensation mit bestimmten aromatisch-aliphatischen Ketonen, wie p-Nitroacetophenon und β -Naphthyl-methyl-keton, führt ebenfalls zu Derivaten des QSE, in denen nur ein OR-Rest substituiert ist:



Die Kondensationsreaktion der QS mit primären und sekundären aliphatischen und aromatischen Aminen sind von *Manecke* und *Gauger*²⁾ umfassend bearbeitet worden, die 1,2- und 1,3-Bisaminoderivate des Cyclobutendions beschrieben haben. Die Reaktion verläuft über die Bildung von Quadraten, bei denen beide Protonen der QS auf den Stickstoff der Amine übertragen werden und sich damit zunächst das Squaratdianion bildet. Erst dann erfolgt eine stufenweise Kondensation, die in Gegenwart von Protonen (ein Überschuß an QS genügt) in der Regel zu 1,3-Bisderivaten führt.

Quadratsäurediester reagieren erwartungsgemäß ebenfalls sehr gut mit Aminen. Dabei verläuft die Reaktion über die Bildung der sogenannten Esteramide (V) bis zu den 1,2-Bisaminoprodukten (VI):

²⁾ G. Manecke und J. Gauger, *Tetrahedron Letters* (London) 1967, 3509.



Zunächst sollten aus QSE vor allem mit cyclischen aliphatischen Aminen, deren Abkömmlinge im Arzneischatz eine große Rolle spielen, Amino-äthoxy-cyclobuten-dione dargestellt werden, Verbindungen also, die noch eine reaktionsfähige Funktion am Vierring enthalten, die weitere Synthesemöglichkeiten offen läßt.

Zur Darstellung der Amino-äthoxy-cyclobuten-dione wurde in unpolaren Lösungsmitteln gearbeitet (meistens Äther/Petroläther-Gemisch), mit denen QSE und die eingesetzten Amine gut mischbar sind, die entstehenden Produkte jedoch nach Überschreiten einer bestimmten Konzentration kristallin und in der Kälte auch quantitativ ausfallen. So konnte die Bildung von 1,2-Bisderivaten weitgehend eingeschränkt werden. Wie Tab. 1 zeigt, liegen die Ausbeuten sehr hoch. Etwas schwieriger verläuft die Reaktion mit gasförmigen Aminen (z. B. mit NH_3). Hierbei muß das Amin in eine QSE/Äther-Mischung eingeleitet werden. Die spontane Reaktion führt daneben zu 1,2-Bisderivaten des Cyclobutendions.

Tabelle 1

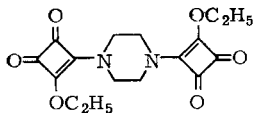


Formel Nr.:	R:	Schmp.°:	Ausbeute %:
Va		76	90
Vb		90,5	98
Vc		15,6	89
Vd	$-\text{NH}_2$	136	81
Ve	$-\text{NH}-\text{CH}_3$	91	91

Aufschlußreich ist die Umsetzung mit bifunktionellen Aminen. Diese bilden mit QS in der Regel Polykondensate³⁾. Bei der Reaktion mit QSE kann man die Be-

³⁾ G. Manecke und J. Gauger, *Tetrahedron Letters* (London) 1968, 1339.

dingungen jedoch so wählen, daß die Bildung eines Polymerproduktes unterbunden wird. Gibt man eine äthanolische Lösung von Piperazin, bei dem bevorzugt beide N-Atome reagieren, langsam zu einer erwärmten Mischung aus der zweifach molaren Menge QSE in Äthanol, so fällt nach kurzer Zeit VII kristallin aus:

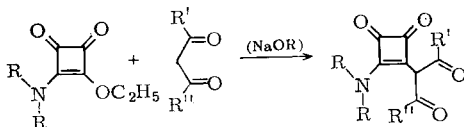


VII

Wie aus den Grenzformen des 1,2-Diäthoxy-cyclobuten-dions-(3,4) hervorgeht, können beide C-Atome in 1- und 2-Stellung auf Grund des elektronenziehenden Effekts der Carbonylsauerstoffatome am C-3 und C-4 in aktive Carbonium-Kationen übergehen. Demzufolge ist die Tendenz, mit nucleophilen Verbindungen disubstituierte Produkte zu bilden, sehr ausgeprägt. Die Umsetzungen mit β -Dicarbonylverbindungen und Aminen bestätigen dies. Ausnahmen liegen bei Einsatz der reaktionsträgeren Ketone sowie der Enamine¹⁾ vor, wo aus sterischen Gründen oder durch die Ausbildung einer möglichen Betainstruktur die mesomeren Möglichkeiten eingeschränkt sind; mit diesen Agenzien entstehen Monoderivate des Cyclobuten-dions.

Nach diesen Befunden über die Reaktionsmöglichkeiten von QSE ist noch die Frage ungeklärt, wie sich eine Substitution am C-1 durch ein Amin auf den elektro-phil Charakter des C-2-Atoms auswirkt. Bleibt die Aktivität weitgehend erhalten, so ist die Synthese gemischt-substituierter Cyclobutendionderivate möglich.

Zunächst wurden β -Dicarbonylverbindungen, die sich dank ihrer ausgeprägten CH-Acidität bei der Kondensation mit QSE bewährt hatten, mit den Amino-äthoxy-cyclo-buten-dionen umgesetzt. Gearbeitet wurde wieder in absolutem Äthanol und mit molaren Mengen Natriumäthylat als Kondensationsmittel. Wie sich bald herausstellte, ist die Reaktionsfähigkeit der aminosubstituierten Derivate herabgesetzt. Durch Verschärfung der Bedingungen, nämlich durch Kochen des Reaktionsgemisches, konnten jedoch auch hier gute Ausbeuten erzielt werden. Die Umsetzung kann durch folgende allgemeine Gleichung wiedergegeben werden:



VIII

Die gut kristallisierbaren Kondensationsprodukte (VIII) sind nur schwach gelb gefärbt, was durch das Fehlen einer Doppelbindung in der Konjugation gegenüber den Biserivaten (II) auch zu erwarten ist. Auch die Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist gegenüber den Produkten II vermindert. Das Lösungsvermögen in Alkali ist jedoch noch ausgesprochen gut.

Bei der Kondensation von 1-Pyrrolidino-2-äthoxy-cyclobuten-dion-(3,4) (Vb) und Benzoylacetone tritt eine Säurespaltung der β -Dicarbonylverbindung ein. Es entsteht 1-Pyrrolidino-2-phenacyl-cyclobuten-dion-(3,4) (IXa).

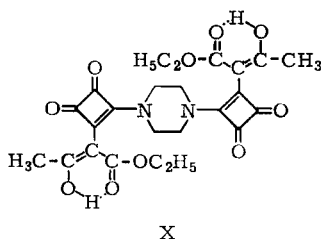
Erschwert ist die Umsetzung von N,N-Bis[2-(1-carboäthoxy-2-oxo-propyl)-3,4-dioxo-cyclobuten-(1)-yl]-piperazin (VII), das auch durch starkes Kochen in absolutem Äthanol nicht in Lösung zu bringen ist. Trotzdem gelingt die Kondensation mit Acetessigsäureäthylester nach zehnstädg. Erhitzen und ständigem Rühren des

Tabelle 2



	R¹	R²	Schmp.°	Ausbeute %
VIIIa			108	72
VIIIb			130- 131	86
VIIIc			120- 121	39
VIIId			149	57
VIIIE			153	34
VIIIf			109	61
VIIIg			116	67
VIIIh			138- 140	74
IXa			222- 223	53
IXb			201	67
IXc			218	79
IXd			229- 231	54

Reaktionsgemisches. Das disubstituierte Produkt X kann durch die Löslichkeit des Natriumsalzes von der unlöslichen Ausgangsverbindung VII getrennt werden.



Versucht man, Ketone mit Aminoäthoxy-cyclobuten-dionen umzusetzen, so stellt sich heraus, daß nur solche vom Typ des Acetophenons und β -Naphthyl-methylketons *glatt* und in guter Ausbeute reagieren (Tab. 2).

Diese Ketone zeichnen sich durch eine hohe Enolisierungstendenz aus, wobei die Ausbildung der Enolform durch die Konjugation mit dem π -Elektronensystem des Phenylringes begünstigt ist und damit die ausgesprochen hohe CH-Acidität der Methylengruppe begründet wird. Bei den entstehenden Kondensationsprodukten wird das konjugierte System durch die C=C-Bindung des Vierringes noch erweitert. Sie sind deshalb rotbraun gefärbt und sehr beständig. Ihre Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist noch gut.

Über die Enolisierungstendenz der Verbindungstypen II, III, IV, VIII, IX und X s. Dissertation *Sporleder*, Bonn 1969, Math.-Nat. Fakultät.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit, den Chem. Werken Hüls AG für die Überlassung von Quadratsäure.

Beschreibung der Versuche

Quadratsäurediäthylester (I)

Herstellung nach ⁴⁾.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs II

0,92 g (0,04 Mol) met. Natrium werden in 50 ml absol. Äthanol gelöst und mit 0,04 Mol β -Dicarbonyl-Verbindung versetzt. Nach Zugabe von 3,4 g (0,02 Mol) Quadratsäurediäthylester wird das Reaktionsgemisch 3 Std. unter Rückfluß auf 50–60° erwärmt. Es erfolgt Farbumschlag von farblos über gelb nach rotbraun. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der erkaltete Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach dem Ausschütteln mit Äther wird die wäßrig-alkalische Phase mit 5 n HCl angesäuert. Zur Trennung des ausgefallenen Niederschlages schüttelt man mehrfach mit Äther oder Chloroform aus. Die vereinigten Auszüge werden über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und dann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert. Ausbeuten und Eigenschaften: s. ¹⁾.

⁴⁾ S. Cohen und S. G. Cohen, J. Amer. chem. Soc. 88, 1533 (1966).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs III

Einer Mischung von 5,1 g (0,03 Mol) QSE und 30 ml Äthanol (abs.) wird langsam eine Lösung von 0,69 (0,03 Mol) met. Natrium in 50 ml abs. Äthanol, der 0,03 Mol β -Dicarbonylverbindung zugesetzt sind, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Std. lang am Rückfluß auf etwa 50° erwärmt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der erkaltete Rückstand in Wasser gelöst und auf eine Eis-Salzsäure-Mischung gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man kristallisiert aus Äther/Petroläther um.

IIIa 1-Äthoxy-2-(1-carboäthoxy-2-oxo-propyl)-cyclobuten-dion-(3,4)

Ausbeute 57%; Schmp. 53°.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,2)	Ber.: C 56,69	H 5,55
	Gef.: C 56,84	H 5,69

λ max (nm): 249, 295, 373 (CH_3OH)

IIIb 1-Äthoxy-2-[2,4-dioxo-pentyl-(3)]-cyclobuten-dion-(3,4)

Ausbeute 68%; Schmp. 65–66°.

$C_{11}H_{12}O_5$ (224,2)	Ber.: C 58,92	H 5,40
	Gef.: C 59,16	H 5,44

λ max (nm): 245, 290, 378 (CH_3OH)

Löslichkeit von IIIa und IIIb: Löslich in allen organischen Lösungsmitteln, ausgenommen Petroläther, praktisch unlöslich in Wasser.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs IV

Analog II.

IVa 1-Äthoxy-2-(4'-nitro-phenacyl)-cyclobuten-dion-(3,4)

Ausbeute 11%; Schmp. 210°.

$C_{14}H_{11}NO_6$ (289,2)	Ber.: C 58,13	H 3,83	N 4,84
	Gef.: C 58,24	H 3,98	N 4,81

λ max (nm): 218, 226 (CH_3OH)

IVb 1-Äthoxy-2-(β -naphthacyl)-cyclobuten-dion-(3 4)

Ausbeute 55%; Schmp. 149°.

$C_{18}H_{14}O_4$ (299,3)	Ber.: C 73 46	H 4 80
	Gef.: C 74,35	H 4,84

λ max (nm): 215, 250, 293, 400 (CH_3OH)

Beide Verbindungen sind rotbraun, gut löslich in Methanol, Äthanol und wäßriger Alkalilösungen, unlöslich in Wasser.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs V

Zu einer Mischung von 8,5 g (0,05 Mol) QSE und 50 ml Äther tropft man langsam unter Umrühren 0,05 Mol des betreffenden Amins hinzu. Nach kurzer Zeit fällt das Reaktionsprodukt aus; durch Zusatz von etwas Petroläther wird die Fällung quantitativ. Der Niederschlag wird abgenußt und aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert.

Veränderte Darstellungsvorschrift für Vd

In eine Mischung von 8,5 g (0,05 Mol) QSE und 50 ml Äther leitet man 30 Min. Ammoniak ein. Aus dem gekühlten Reaktionsgemisch fällt Vd aus, das durch die Bildung des gelben, unlöslichen Bisaminoderivates verunreinigt ist. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Isopropanol.

Tabelle 3

	Summenformel	(Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
Va	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	(209,2)	Ber.: 63,14 Gef.: 62,77	7,23 7,05	6,69 6,66
Vb	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃	(195,2)	Ber.: 61,52 Gef.: 61,51	6,71 6,72	7,18 7,65
Vc	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄	(211,2)	Ber.: 56,86 Gef.: 57,20	6,20 6,28	6,63 6,78
Vd	C ₆ H ₇ NO ₃	(141,1)	Ber.: 51,06 Gef.: 50,98	5,00 5,23	9,93 9,52
Ve	C ₇ H ₉ NO ₃	(155,2)	Ber.: 54,19 Gef.: 53,87	5,85 5,81	9,05 8,73

Schmp. und Ausbeuten s. Tab. 1. Bis auf Vd, das sich nur schwer in niederen Alkoholen löst, ist die Löslichkeit in Chloroform und Alkoholen gut.

Darstellung von Verbindungen des Typs VI

Analog V mit der zweifach molaren Menge des betreffenden Amins. Gearbeitet wird in Äthanol. Man kristallisiert aus Chloroform/Äthanol um.

VIa 1,2-Bispiperidino-cyclobuten-dion-(3,4)

Ausbeute 97%; Schmp. 153°.

C ₁₄ H ₂ N ₂ O ₂ (248,3)	Ber.: C 67,71	H 8,12	N 11,28
	Gef.: C 67,66	H 8,12	N 11,29

VIb 1,2-Bispyrrolidino-cyclobuten-dion-(3,4)

Ausbeute 93%; Schmp. 233° (bei 205° Sintern und Rekristallisation).

C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ (220,3)	Ber.: C 65,43	H 7,32	N 12,72
	Gef.: C 65,56	H 7,37	N 11,64

VIa und b bilden farblose Nadeln, die sich in Chloroform, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid lösen.

N,N'-Bis[2-äthoxy-3,4-dioxo-cyclobuten-(1)-yl]-piperazin (VII)

Eine Lösung von 2,91 g (0,015 Mol) Piperazin in 20 ml Äthanol wird langsam unter Rühren in eine erwärmte Mischung aus 5,1 g (0,03 Mol) QSE gegossen. VII fällt kristallin aus und wird aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 79%; Zers. 303°. Löslich in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, schwer löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆ (334,3)	Ber.: C 57,48	H 5,43	N 8,38
	Gef.: C 58,08	H 5,91	N 8,58

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Verbindungen des Typs VIII

0,46 g (0,02 Mol) met. Natrium werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst. Nacheinander werden 0,02 Mol der β -Dicarbonylverbindung und eine Lösung von 0,02 Mol des betreffenden Amino-äthoxy-cyclobutendions in 30 ml abs. Äthanol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Std. am Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der erkaltete Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Nach dem Ausschütteln mit Äther wird die wäbrigg-alkalische Phase unter Rühren auf eine Eis-Salzsäure-

Mischung (30 ml 25proz. HCl) gegossen. Die Verbindungen VIIIa-h fallen quantitativ aus. Man nutsch ab und wäscht mit viel Wasser nach. Aus Äthanol/Petroläther wird umkristallisiert. Ausbeute und Schmp. s. Tab. 2.

Tabelle 4

	Summenformel	(Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
VIIIa	$C_{15}H_{19}NO_5$	(293,3)	Ber.: 61,42 Gef.: 61,46	6,53 6,50	4,78 4,71
VIIIb	$C_{14}H_{17}NO_5$	(279,3)	Ber.: 60,20 Gef.: 60,27	6,14 6,17	5,02 4,60
VIIIc	$C_{11}H_{13}NO_5$	(239,2)	Ber.: 55,23 Gef.: 55,54	5,48 5,34	5,86 6,45
VIIId	$C_{14}H_{17}NO_4$	(263,3)	Ber.: 63,86 Gef.: 63,80	6,51 6,42	5,32 4,85
VIIIe	$C_{10}H_{11}NO_4$	(209,2)	Ber.: 57,41 Gef.: 58,03	5,30 5,08	6,70 6,30
VIII f	$C_{20}H_{21}NO_5$	(355,4)	Ber.: 67,59 Gef.: 67,40	5,96 5,87	3,94 4,13
VIIIg	$C_{19}H_{19}NO_5$	(341,4)	Ber.: 66,85 Gef.: 67,36	5,61 5,65	4,10 4,37
VIIIh	$C_{19}H_{19}NO_6$	(357,4)	Ber.: 63,86 Gef.: 63,48	5,36 5,22	3,92 3,79

Die Verbindungen VIIIa-h sind schwach gelb gefärbt und in Aceton, Chloroform, niederen Alkoholen und wäßrigen Alkalilösungen löslich.

Darstellung der Verbindungen vom Typ IX

Analog VIII.

Tabelle 5

	Summenformel	(Mol.-Gew.)	Analysen		
			C	H	N
IXa	$C_{16}H_{15}NO_3$	(269,3)	Ber.: 71,36 Gef.: 71,72	5,61 5,48	5,20 5,28
IXb	$C_{16}H_{15}NO_4$	(285,3)	Ber.: 67,36 Gef.: 67,64	5,30 5,15	4,91 4,71
IXc	$C_{20}H_{17}NO_4$	(335,3)	Ber.: 71,63 Gef.: 71,69	5,11 4,99	4,18 4,03
IXd	$C_{20}H_{17}N_3O$	(319,3)	Ber.: 75,22 Gef.: 75,06	5,37 5,18	4,39 4,64

Ausbeuten und Schmp. s. Tab. 2. Die rotbraunen Verbindungen lösen sich in Aceton, Chloroform und Alkali.

N,N'-Bis[2-(1-carboäthoxy-2-oxo-propyl)-3,4-dioxo-cyclobuten-(1)-yl]-piperazin (X)

In einem mit Rückflußkühler und Rührwerk versehenen Dreihalskolben werden 0,46 g (0,02 Mol) met. Natrium in 200 ml abs. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 2,6 g (0,02 Mol) Acetessigsäurediäthylester und 3,34 g (0,01 Mol) VII wird das Reaktionsgemisch 8 Std. unter ständigem Rühren erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand dreimal mit je 50 ml Wasser kräftig geschüttelt. Man filtriert die unlöslichen Bestandteile ab und gießt die wäßrig-alkalische Phase auf eine Mischung aus Eis und 30 ml 20proz. HCl. X fällt kristallin aus. Es wird abgenutscht und aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Gelblich-weiße Kristalle, löslich in Chloroform, Alkali und Dimethylformamid. Ausbeute 30%; Schmp. 206–209°.

$C_{24}H_{28}N_2O_{10}$ (502,5)

Ber.: C 57,37

H 5,22

N 5,58

Gef.: C 56,80

H 5,23

N 6,07

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 841]

H. J. Roth und H. Sporleder

Umsetzungen von Quadratsäurediäthylester und Quadratsäure mit Enaminen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 28. Februar 1970)

Die Umsetzung von Quadratsäurediäthylester mit einigen Enaminen aus cyclischen Ketonen und sekundären Aminen führt zu Addukten der Zusammensetzung 1 + 1. Bei saurer Verseifung entstehen hieraus 1-Äthoxy-2-(cyclan-2-on-yl)-cyclobuten-dione-(3,4). Bei neutraler Hydrolyse tritt Umfunktionierung zu 1-Amino-2-(cyclan-2-on-yl)-cyclobuten-dionen-(3,4) ein. Bei der Einwirkung von Quadratsäure auf Enamine entstehen entweder 1,3-Bisaminoderivate des Cyclobutendions-(3,4) oder 1-Amino-2-hydroxy-cyclobuten-dione-(3,4).

Reactions of Squaric Acid with Enamines

Reaction of 1,2-bisethoxy-cyclobutene-dione-(3,4) with enamines leads to 1 + 1-compounds. By acid hydrolysis 1-ethoxy-2-(cyclan-2-on-yl)-cyclobutene-diones-(3,4) are obtained. Neutral hydrolysis gives 1-amino-2-(cyclan-2-on-yl)-cyclobutene-diones-(3,4). The reaction between squaric acid and enamines leads to 1,3-bisamino-cyclobutene-diones-(3,4) or to 1-amino-2-hydroxy-cyclobutene-diones-(3,4).

Wie wir früher mitgeteilt haben, lassen sich alicyclische Ketone praktisch nicht mit Quadratsäurediäthylester (QSE) kondensieren¹⁾.

Um cyclische Ketone wie Cyclopentanon und Cyclohexanon reaktionsfreudiger zu machen, sollten entsprechende Enamine eingesetzt werden, von denen man eine

¹⁾ H. J. Roth und H. Sporleder, Tetrahedron Letters (London) 1968, 6223.