

Bildung von 2-Isotriureten aus der Reaktion von *N,N*-Dialkyl-*O*-phenylisoharnstoffen und Phenylisocyanat

Preparation of 2-Isotriurets by the Reaction between *N,N*-Dialkyl-*O*-phenyl-isoureas and Phenyl Isocyanate

Thomas Höppner^{a)} und Harald G. Schweim^{a,b)}

^{a)}Institut für Pharmazie der Universität Hamburg, Bundesstr. 45, D-20146 Hamburg

^{a,b)}Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestr. 10, D-13353 Berlin

Eingegangen am 14. Dezember 1994

Die Umsetzung von Phenylisocyanat (**1a**) mit *N,N*-Diethyl-*O*-phenyl-isoharnstoff (**2a**) führt bei Raumtemp. durch Übertragung eines HNCO-Fragments zum 2-Isotriuret **4a** und *N,N*-Dialkyl-*N,O*-diaryl-isoharnstoff (**5**). Die Darstellung des erwarteten Additionsprodukts – des Carbamoylisoharnstoffs **3a** – gelang bei Durchführung der Reaktion bei -60°C . Die Bildung von 2-Isotriureten konnte nur bei *N,N*-Diaryl-*O*-phenyl-isoharnstoffen beobachtet werden. Für den Reaktionsablauf wird die Bildung einer cyclischen Zwischenstufe postuliert.

Seit einiger Zeit befassen wir uns mit Additionsprodukten aus Isocyanaten **1** und Verbindungen mit festgelegter Iminopartialstruktur als potentielle Isocyanatpräkursoren^{1,2)}. In diesem Zusammenhang wurde von uns auch die Verbindungsklasse der Isoharnstoffe **2** als Additionskomponente untersucht.

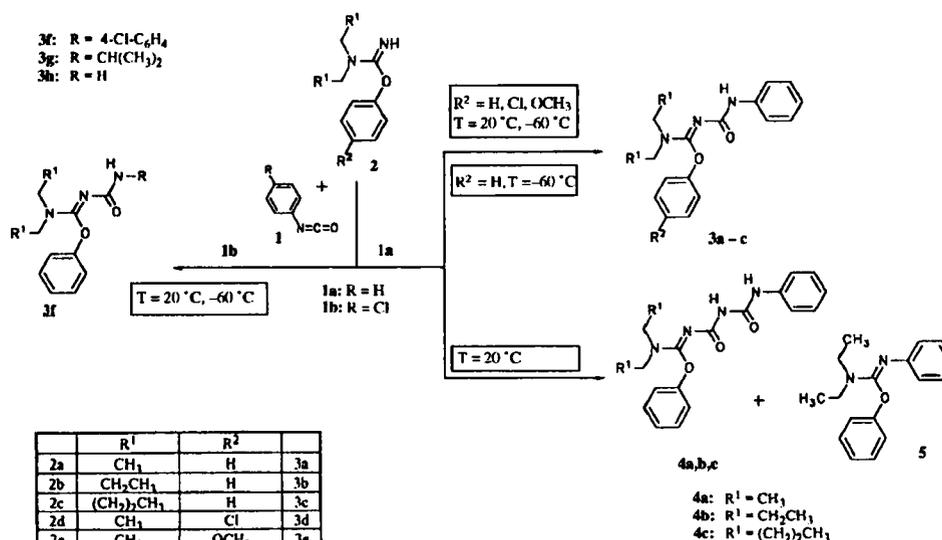
Carbamoylisoharnstoffe **3** sind seit Beginn dieses Jahrhunderts bekannt^{3,4)}. Durch Reaktion von Alkyl- und Arylisocyanaten mit substituierten Isoharnstoffen, die mindestens ein bewegliches H-Atom aufweisen, sind die Carbamoylisoharnstoffe in großer Variationsbreite zugänglich. Aus Wirksamkeitsüberlegungen bei arylsubstituierten Derivaten²⁾ interessierten uns die *N,N*-dialkyl-*O*-phenyl-substituierten Isoharnstoffe und deren Umsetzungsprodukte mit Isocyanaten.

Als ungewöhnliche Reaktionsprodukte der Umsetzung von *N,N*-Diethyl-*O*-phenyl-isoharnstoff (**2a**) mit Phenylisocyanat (**1a**) nach der Literaturmethode⁵⁾ konnten das gegenüber dem Carbamoylisoharnstoff **3a** um ein HNCO-Fragment reichere 2-Isotriuret **4a** in Form sehr reiner monokliner Kristalle sowie *N,N*-Diethyl-*N,O*-diphenyl-isoharnstoff (**5**) gewonnen werden. Der Carbamoylisoharnstoff **3a** als eigentliche Zielverbindung der Reaktion von **1a** mit **2a** wurde bei Durchführung der Reaktion bei -60°C erhalten. Die Struktur des 2-Isotriurets **4a** wurde mittels Röntgenstrukturanalyse geklärt. Gleichzeitig gelang es, ein einfa-

ches, breit anzuwendendes Verfahren zur Darstellung von 2-Isotriureten zu entwickeln⁶⁾, so daß durch Vergleich der physikalischen und spektralen Daten ein weiterer Strukturbeleg geliefert werden konnte. Die Struktur des *N,N*-Diethyl-*N,O*-diphenylisoharnstoffs **5** wurde durch Analyse der spektralen und elementaranalytischen Daten gesichert. Darüber hinaus erfolgte nach einem literaturbekanntem Verfahren⁷⁾ eine unabhängige Gegensynthese.

Analoge Umsetzungsprodukte **4b** und **4c** konnten lediglich bei der Reaktion der Isoharnstoffe **2b**, **2c** mit Phenylisocyanat (**1a**) beobachtet werden. Bei Änderungen in der Sekundärsubstitution des Isoharnstoffs, wie der Einführung eines Elektronenakzeptor – **2d** – oder Elektronendonator-Substituenten – **2e** – in den Phenylkern wurden als Reaktionsprodukte nur die Carbamoylisoharnstoffe **3d**, **3e** isoliert. Umsetzungen mit 4-Chlorphenylisocyanat (**1b**) oder einem Alkylisocyanat, wie Isopropylisocyanat ergaben auch bei Variation der Reaktionstemp. und/oder Wechsel des Lösungsmittels ebenfalls nur die Carbamoylisoharnstoffe **3f** und **3g** – Calciumcyanat liefert den Phenylisoharnstoff **3h**.

[2+2]-Cycloadditionen und -reversionen⁸⁾ von Verbindungen mit einem (C=N)-2 Strukturelement und Alkyl- und Arylisocyanaten sind seit langem bekannt. Reaktionen von persubstituierten Amidinen⁹⁾, Guanidinen¹⁰⁾, Isothioharnstoffen¹¹⁾ und Imidosäureestern¹²⁾ mit Isocyanaten können durch Aryl- bzw. Alkylverschiebungen über eine zwitterionische/cyclische Zwischenstufe zu einem neuen Isocyanat und einer neuen (C=N)-haltigen Verbindung führen.



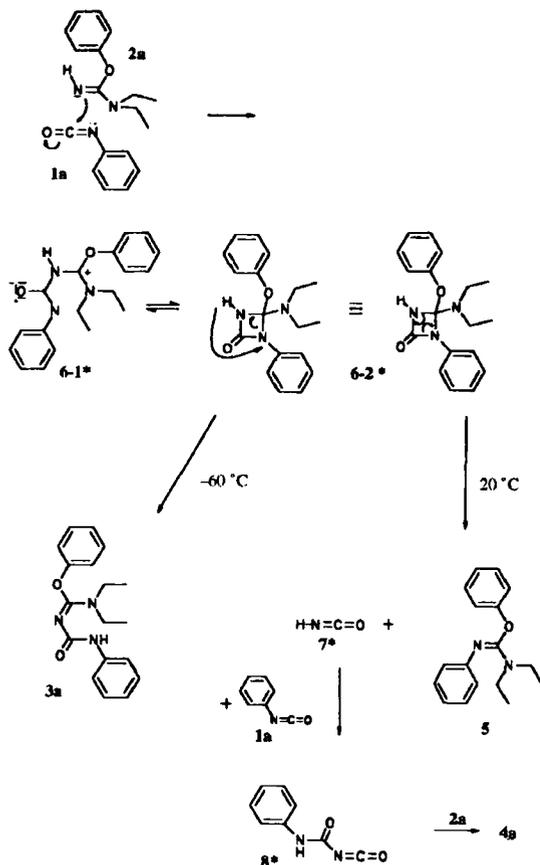
Scheme 1

Die Addition von Tosylisocyanat mit persubstituierten Isoharnstoffen wurde von Schaumann *et al.*¹³⁾ untersucht. Als wichtig für die Stabilisierung und Verteilung der kationischen Ladung der gebildeten und im Einzelfall auch isolierten 1,4-Dipole wurde eine Dimethylsubstitution am Stickstoff erachtet. Die Reaktion eines *N*-phenylsubstituierten Isoharnstoffs führte direkt zum Phenylisocyanat und *N*-Tosylisoharnstoff, die zwitterionische Zwischenstufe konnte nicht isoliert werden.

Analog den Cycloadditions- und Reversionsreaktionen persubstituierter (C=N)-haltiger Verbindungen gilt bei der Reaktion von **1a** mit **2a** die intermediäre Bildung eines Diazetidins-2-ons **6-2** als wahrscheinlich.

Im ersten Reaktionsschritt kommt es zunächst durch einen Angriff des nucleophilen Iminostickstoffs an den Carbonylkohlenstoff der (O=C=N)-Gruppe zur Ausbildung des zwitterionischen Addukts **6-1**. Bei Raumtemp. geht diese Zwischenstufe dann, anders als beim Verlauf einer Addition, durch Ringschluß in die cyclische Zwischenstufe des Diazetidins-2-ons **6-2** über. Durch Bindungsumlagerung von **6-2** mit nachfolgender Abspaltung von Isocyansäure (**7**) entsteht der Isoharnstoff **5**, der auch als ein Produkt der Reaktion von Phenylisocyanat mit **2a** isoliert wurde. Im weiteren Verlauf kommt es zur Addition von **7** an ein Molekül Phenylisocyanat (**1a**) zum Phenylcarbamoylisocyanat (**8**). Die anschließende Addition an ein Isoharnstoffmolekül **2a** zum 2-Isotriuret **4a** entspricht dem Reaktionsverlauf einer Additionsreaktion.

Die Bildung des Carbamoylisoharnstoffs **3a** bei -60°C , der eigentlichen Zielverbindung der Reaktion von **1a** mit **2a**, kann ebenfalls aus dem intermediär gebildeten Diazeti-



* = nicht isoliert

Scheme 2

din-2-on **6-2** mit nachfolgender Protonenwanderung und Bindungsumlagerung erklärt werden. Je nach thermischer Bedingung würden aus dem gleichen Zwischenprodukt die Produkte **3a** und **5** hervorgehen.

Alternativ ist eine Addition von **7** an ein Molekül des Ausgangsisoharnstoffs **2a** zum Carbamoylisoharnstoff **3h**, aus dem durch Weiterreaktion mit einem Molekül Phenylisocyanat das Isotriuret **4a** entstehen kann, denkbar. Die übliche Additionsreaktion mit Isocyanaten erfolgt durch Erhitzen der Ausgangsstoffe in hochsiedenden Lösungsmitteln oder durch Zusammenschmelzen. Dieser Reaktionsweg scheint uns unter unseren Reaktionsbedingungen nahezu ausgeschlossen, zumal der Carbamoylisoharnstoff **3h** nicht im Reaktionsansatz nachgewiesen werden konnte und eine intermediäre Bildung ausgeschlossen werden kann.

Theoretisch vorstellbar für die Bildung des Carbamoylisoharnstoffs **3a** bei -60°C ist die Addition des Isoharnstoffs **2a** an Isocyanat und anschließende Protonenwanderung zum Stickstoff der (O=C=N)-Gruppe unter Ausbildung der Carbamoylstruktur.

In temperaturgesteuerten NMR-Messungen der chemischen Verschiebungen während der Reaktion von **1a** mit **2a** wurden zweimal Änderungen im Kopplungsmuster der Methylenprotonen beobachtet, was auf das Durchlaufen zweier Zwischenstufen hinweist. Aus unserer Sicht gilt daher der zuerst dargestellte Mechanismus als wahrscheinlicher.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: unkorrigiert, Schmelzpunktapparat nach Lindström. – IR-Spektren: Philips Pye-Unicam SP3-200 S. – $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker AC 250P, 250 MHz (wenn nicht anders angegeben), Tetramethylsilan (TMS) als innerer Standard.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carbamoylisoharnstoffe und 2-Isotriurete

5 mmol des betreffenden Isoharnstoffs werden in 20 ml absol. Ether oder Dichlormethan unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 5 mol Arylisocyanat versetzt. Die nach 8 bis 16 h ausgefallenen oder durch Zugabe von Petrolether gefällten Kristalle werden abgesaugt, mit Petrolether gewaschen und aus einem geeigneten Lösungsmittel umgefällt.

N-[(Diethylamino)-phenoxy]-methyleno-*N'*-phenylcarbamoyl-harnstoff (**4a**)

Aus 0.96 g (5 mmol) Isoharnstoff **2a** und 0.59 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**). – Ausb. 0.73 g (41%). – Schmp. $128-131^{\circ}\text{C}$ (Dichlormethan/Petrolether). – IR (KBr): $\nu = 3360$ (NH); 1685 und 1660 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3) δ (ppm) = 1.30 (m, 6 H, CH_3), 3.50 (m, 4 H, N- CH_2), 6.98 7.41 (m, 10 arom. H, NH), 10.30 (s, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 12.74 (CH_3), 43.13 (CH_2), 117.99, 119.31, 122.72, 124.24, 128.14, 128.90, 137.41 (C arom.), 151.40, 152.66, 157.24 (2 CO, O(C=N)N). – $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (354.41) Ber. C 64.39 H 6.25 N 15.81 Gef. C 64.39 H 6.34 N 15.62.

N-[(Dipropylamino)-phenoxy]-methyleno-*N'*-phenylcarbamoyl-harnstoff (**4b**)

Aus 1.10 g (5 mmol) Isoharnstoff **2b** und 0.60 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**). – Ausb. 0.59 g (42%). – Schmp. $79-82^{\circ}\text{C}$ (Dichlormethan/Petrolether). – IR (KBr): $\nu = 3220$ (NH), 1690 und 1650 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.98 (m, 6 H, CH_3), 1.73 (m, 4 H, CH_2), 3.40 (m, 4 H, N CH_2), 6.93 (s, NH), 6.96 7.38 (m, 10 arom. H), 10.20 (s, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 12.74 (CH_3), 20.548 (CH_2), 118.648, 119.960, 123.387, 124.894, 128.792, 129.528, 137.41 (C arom.), 151.938, 153.114.

157.663 (2 CO, O(C=N)N).— $C_{21}H_{26}N_4O_3$ (382.46) Ber. C 65.95 H 6.85 N 14.65 Gef. C 65.70 H 6.74 N 14.76.

N-[(*Dibutylamino*)-*phenoxy*]-*methylene-N'*-*phenylcarbamoyl-harnstoff* (**4c**)

Aus 1.24 g (5 mmol) Isoharnstoff **2c** und 0.60 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**).— Ausb. 0.78 g (38%).— Schmp. 52–53 °C (Dichlormethan/Petrolether).— IR (KBr): $\nu = 3220$ (NH), 1700 und 1655 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N).— 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (m, 6 H, CH₃), 1.43 (m, 4 H, CH₂), 1.65 (m, 4 H, CH₂), 3.45 (m, 4 H, NCH₂), 6.87 (s, NH), 6.967, 42 (m, 10 arom. H), 10.28 (s, NH).— ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.74 (CH₃), 20.070 (CH₂), 118.605, 119.946, 123.377, 124.880, 128.793, 129.535, 137.98 (C arom.), 151.907, 153.130, 157.682 (2 CO, O(C=N)N).— $C_{23}H_{30}N_4O_3$ (410.52) Ber. C 67.29 H 7.37 N 13.65 Gef. C 67.23 H 7.35 N 13.56.

N,N-Diethyl-*O*-*phenyl-N'*-(*phenylcarbamoyl*)-*isoharnstoff* (**3a**)

Aus 0.96 g (5 mmol) Isoharnstoff **2a** und 0.60 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**) bei –60 °C. — Ausb. 1.34 g (86%). — Schmp. 76–77 °C (Ether/Petrolether). — IR (KBr): $\nu = 3320$ (NH), 1650 (C=O), 1615 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR: (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (m, 6 H, CH₃), 3.45 (m, 4 H, NCH₂), 6.67 (s, NH), 6.83–7.30 (m, 10 arom. H). — ^{13}C -NMR: (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 12.39 (CH₃), 43.80 (CH₂), 118.60, 119.93, 123.37, 124.91, 128.77, 129.53, 137.41 (C arom.), 151.40, 153.12 (CO, O-(C=N)N). — $C_{18}H_{21}N_3O_2$ (311.38) Ber. C 69.43 H 6.80 N 13.50 Gef. C 69.44 H 6.87 N 13.34.

O-*Phenyl-N'*-(*phenylcarbamoyl*)-*N,N*-*dipropyl-isoharnstoff* (**3b**)

Aus 1.10 g (5 mmol) Isoharnstoff **2b** und 0.59 g Phenylisocyanat (**1a**). — Ausb. 1.34 g (81%). — Schmp. 60.5 °C (Ether/Petrolether). — IR (KBr): $\nu = 3380$ (NH), 1650 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR: (CDCl₃): δ (ppm) = 0.92 (m, 6 H, CH₃), 1.68 (m, 4 H, CH₂), 3.38 (m, 4 H, NCH₂), 6.60 (s, NH), 6.83–7.30 (m, 10 arom. H). — $C_{20}H_{25}N_3O_2$ (339.43) Ber. C 70.77 H 7.42 N 12.38 Gef. C 70.67 H 7.47 N 12.34.

N,N-*Dibutyl-O-phenyl-N'*-(*phenylcarbamoyl*)-*isoharnstoff* (**3c**)

Aus 1.24 g (5 mmol) Isoharnstoff **2c** und 0.59 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**), sc. Reinigung. — Ausb. 1.94 g (95%) Öl. — Schmp. 39–41 °C. — IR (KBr): 3320 (NH), 1650 (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR: (CDCl₃): δ (ppm) = 0.96 (m, 6 H, CH₃), 1.32 (m, 4 H, CH₂), 1.68 (m, 4 H, CH₂), 3.38 (m, 4 H, NCH₂), 6.63 (s, NH), 6.837, 30 (m, 10 arom. H). — $C_{20}H_{25}N_3O_2$ (367.49). — Ber. C 71.90 H 7.95 N 11.43 Gef. C 71.64 H 7.98 N 11.35.

N,N-*Diethyl-O-(4-chlorphenyl)-N'*-(*phenylcarbamoyl*)-*isoharnstoff* (**3d**)

Aus 1.13 g (5 mmol) Isoharnstoff **2d** und 0.60 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**). — Ausb. 1.51 g (87%). — Schmp. 137 °C (Ether/Petrolether) (Lit.⁵): 138–139 °C). — IR (KBr): $\nu = 3300$ cm^{-1} (NH), 1650 (C=O), 1615 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (m, 6 H, CH₃), 3.45 (m, 4 H, NCH₂), 6.757, 30 (m, 9 arom. H, NH). — $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$ (345.83) Ber. C 62.52 H 5.83 N 12.15 Cl 10.25 Gef. C 62.51 H 5.87 N 12.18 Cl 10.28.

N,N-*Diethyl-O-(4-methoxyphenyl)-N'*-(*phenylcarbamoyl*)-*isoharnstoff* (**3e**)

Aus 0.96 g (5 mmol) Isoharnstoff **2e** und 0.60 g (5 mmol) Phenylisocyanat (**1a**). — Ausb. 1.34 g (86%). — Schmp. 110–112 °C (Ether/Petrolether) (Lit.¹⁴): 112–112.5 °C). — IR (KBr): $\nu = 3280$ (NH), 1660 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.28 (m, 6 H, CH₃), 3.47 (m, 4 H, NCH₂), 6.58 (s, NH), 6.74–7.25 (m, 9 arom. H). — $C_{19}H_{23}N_3O_3$ (341.41) Ber. C 68.84 H 6.79 N 12.31 Gef. C 66.87 H 6.87 N 12.35.

N'-(*4-Chlorphenylcarbamoyl*)-*N,N*-*diethyl-O-phenyl-isoharnstoff* (**3f**)

Aus 0.96 g (5 mmol) Isoharnstoff **2a** und 0.77 g (5 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat (**1b**). — Ausb. 1.56 g (90%). — Schmp. 138 °C (Ether/Petrolether). — IR (KBr): $\nu = 3320$ (NH), 1650 (C=O), 1615 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.27 (m, 6 H, CH₃), 3.45 (m, 4 H, NCH₂), 6.58 (s, NH), 6.92–7.30 (m, 9 arom. H). — $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$ (345.83) Ber. C 62.52 H 5.83 N 12.15 Cl 10.25 Gef. C 62.17 H 5.83 N 12.18 Cl 10.49.

N,N-*Diethyl-N'*-(*isopropylcarbamoyl*)-*O-phenyl-isoharnstoff* (**3g**)

Aus 0.96 g (5 mmol) Isoharnstoff **2a** und 0.43 g (5 mmol) Isopropylisocyanat. — Ausb. 1.56 g (90%). — Schmp. 69–72.5 °C (Ether/Petrolether). — IR (KBr): $\nu = 3300$ (NH), 1655 (C=O), 1615 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.75 und 0.81 (s, je 3 CH(CH₃)₂), 1.17 (m, 6 H, CH₃), 3.41 (m, 4 H, N-CH₂), 3.55 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 4.58 (d, J = Hz, NH), 7.03–7.35 (m, 9 arom. H). — $C_{15}H_{23}N_3O_2$ (277.36) Ber. C 64.96 H 8.36 N 15.15 Gef. C 64.86 H 8.34 N 15.09.

N-*Carbamoyl-N,N*-*diethyl-O-phenylisoharnstoff* (**3h**)

1.14 g (5 mmol) Isoharnstoff **2a** als Hydrochlorid und 0.40 g (5 mmol) Kaliumcyanat werden jeweils in 2 ml Wasser gelöst und unter Rühren zusammengegeben. Nach Abdunsten des Wassers bei Raumtemp. wird der ölig-kristalline Rückstand mit 20 ml Dichlormethan versetzt, KCl abfiltriert und mit wenig Mg SO₄ getrocknet. Fällung von **3h** durch Petrolether. Ausb. 0.84 g (72%). — Schmp. 75–77 °C (Ether/Petrolether). — IR (KBr): 3280 (NH), 1670 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=N). — 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.28 (m, 6 H, CH₃), 3.47 (m, 4 H, NCH₂), 6.88 (s, NH₂), 6.97–7.25 (m, 5 arom. H). $C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235.29) Ber. C 61.26 H 7.28 N 17.86 Gef. C 60.99 H 7.35 N 17.62.

Literatur

- 1 H. G. Schweim, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, *323*, 634.
- 2 H. G. Schweim, *Pharmazie* **1989**, *44*, 319–321.
- 3 R. H. McKee, *Am. Chem. J.* **1901**, *26*, 209–264.
- 4 R. H. McKee, J. Steglitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 807–812; 1517–1537.
- 5 E. Vowinkel, H.-J. Baese, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1213–1220.
- 6 T. Hoppner, H. G. Schweim, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1994**, *327*, 745–746.
- 7 E. Kuhle, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 18–32.
- 8 R. Appel, K.-D. Ziehn, K. Wahnig, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2093–2097.
- 9 E. Schaumann, R. Ketcham, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 231–253.
- 10 G. Schwenker, R. Kolb, *Tetrahedron* **1969**, 5549–5553 und 5437–5541.
- 11 K. Seckinger, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 776–794 und 2061–2069.
- 12 E. Schaumann, E. Kausch, E. Rossmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1543–1559.
- 13 E. Schaumann, E. Kausch, J.-P. Imbert, G. Adiwidjaja, *Chem. Ber.* **1978**, 1475–1496.
- 14 E. Schaumann, E. Kausch, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1560–1567.
- 15 D. Aue, D. Thomas, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2356–2359.
- 16 E. Schaumann, J. Dietz, E. Kausch, G. C. Schmerse, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 339–344.
- 17 M. M. Al Sabbagh, M. Calmon, J.-P. Calmon, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, **1983**, 73–77.

[KPh 647]