

Als Edukte benutzt man leicht zugängliche Quadratsäure-1,2-bis-amide (**2**)⁷, die sich mittels Phosgen unter Zusatz einer Spur Dimethylformamid nahezu quantitativ in reaktive Dichloride vom Typ **3**⇌**4** überführen lassen⁸. Die stark hygroskopischen Verbindungen **3**⇌**4** können nach Fällen mit Antimon(V)-chlorid als Hexachloroantimonate (**5**) charakterisiert werden. Durch Hydrolyse der Verbindungen **3**⇌**4** entstehen über nucleophile Verdrängung einer Amin-Funktion die gut kristallisierenden Quadratsäureamid-chloride **6**⁸.

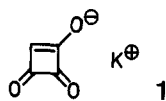
Reduziert man die Verbindungen **6** mit Tributylzinnhydrid in trockenem Tetrahydrofuran⁹, so lassen sich nach Hydrolyse in guten Ausbeuten die nicht sehr stabilen Zwischenprodukte **7** isolieren, die möglicherweise nach Tautomerisierung zu nicht nachweisbaren Verbindungen des Typs **8** spontan Chlorwasserstoff eliminieren. Dabei entstehen die Semiquadratsäure-amide **9**, die mit Phosphor(V)-sulfid zu den vinylo-gen Thioamiden **10** reagieren.

Eine einfache Synthese von Semiquadratsäure-amiden¹

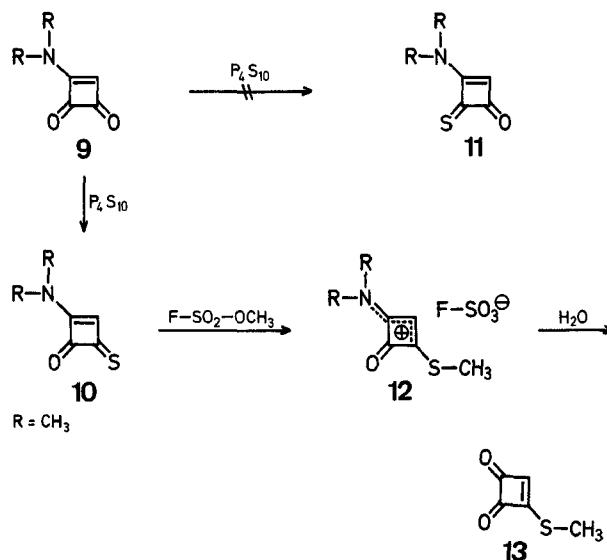
Gunther SEITZ, Hartmut MORCK, Rainer SCHMIEDEL, Rudianto SUTRISNO

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Moniliformin, das Kalium- bzw. Natriumsalz der Semiquadratsäure (**1**), ist ein stark toxisches Mycotoxin verschiedener Fusarium-Arten und zeigt interessante physiologische Eigenschaften^{2,3}. Potentielle neuartige Wirkstoffe sollten möglicherweise aus chemischen Varianten dieses Naturstoffes resultieren.



Da bisherige Semiquadratsäure-Synthesen aufwendig sind und nicht immer sehr ergiebig^{4,5,6}, haben wir nach präparativ attraktiveren Alternativen gesucht und berichten hier über einen einfachen Syntheseweg zu Semiquadratsäure-amiden gemäß der Reaktionsfolge **2**→**9**.



Die bisher unbekannten, kristallinen Verbindungen **9** und **10** stellen bei Raumtemperatur stabile Substanzen dar, die relativ unempfindlich gegen Licht, Luft und Feuchtigkeit sind. Ihre Strukturen wurden durch Mikroanalysen, Massenspektren¹⁰ sowie Daten aus I.R., U.V., ¹H-N.M.R.- und zum Teil aus ¹³C-N.M.R.-Spektren belegt.

Bei der Reaktion der Semiquadratsäure-amide (**9**) mit Phosphor(V)-sulfid steht nicht a priori fest, welches der beiden O-Atome durch Schwefel substituiert wird, wenngleich aus chemischen Gründen die Konstitution **10** mit einem vinylo-

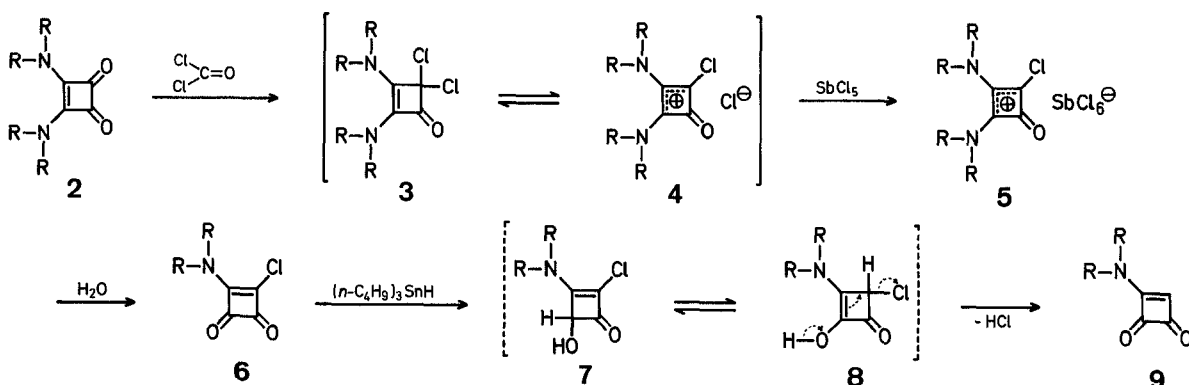


Tabelle 1. 3-Chloro-1,2-diamino-4-oxocyclobutenylium-hexachloroantimonate (5)

5	R	R	Ausbeute [%]	F	Bruttoformel ^a (Mol.-Gew.)
a	CH ₃	CH ₃	75	230° (Zers.)	C ₈ H ₁₂ ClN ₂ O·SbCl ₆ (522.1)
b	—(CH ₂) ₄ —		87	210° (Zers.)	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O·SbCl ₃ (574.2)
c	—(CH ₂) ₅ —		83	174°	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₂ O·SbCl ₃ (602.2)
d	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		95	130°	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₃ ·SbCl ₆ (606.2)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten:
C, ±0.34; H, ±0.18; N, ±0.14.

Tabelle 2. Aminochlorocyclobutendione (6)

6	R	R	Ausbeute [%]	F	Bruttoformel ^a (Mol.-Gew.)
a	CH ₃	CH ₃	89	78°	C ₆ H ₆ ClNO ₂ (159.6)
b	—(CH ₂) ₄ —		65	95°	C ₈ H ₈ ClNO ₂ (185.6)
c	—(CH ₂) ₅ —		63	103°	C ₉ H ₁₀ ClNO ₂ (199.6)
d	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		63	125°	C ₈ H ₈ ClNO ₃ (201.6)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten:
C, ±0.28; H, ±0.17; N, ±0.11; Cl, ±0.32.

Tabelle 3. Aminocyclobutendione (9, Semiquadratsäure-amide)

9	R	R	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	F	Bruttoformel ^a (Mol.-Gew.)
a	CH ₃	CH ₃	4	50	83°	C ₆ H ₇ NO ₂ (125.1)
b	—(CH ₂) ₄ —		7	66	99°	C ₈ H ₉ NO ₂ (151.2)
c	—(CH ₂) ₅ —		7	42	77°	C ₉ H ₁₁ NO ₂ (165.2)
d	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		10	51	141°	C ₈ H ₉ NO ₃ (167.2)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten:
C, ±0.29; H, ±0.25; N, ±0.19.

Tabelle 4. 1-Amino-4-oxo-3-thioxocyclobutene (10, 2-Amino-4-thioxocyclobutenone)

10	R	R	Ausbeute [%]	F	Bruttoformel ^a (Mol.-Gew.)
a	CH ₃	CH ₃	70	139°	C ₆ H ₇ NOS (141.2)
b	—(CH ₂) ₄ —		60	132°	C ₈ H ₇ NOS (167.2)
d	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		60	137°	C ₈ H ₉ NO ₂ S (183.2)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten:
C, ±0.22; H, ±0.19; N, ±0.21; S, ±0.12.

gen Thioamid-System gegenüber **11** vorzuziehen ist. Ein zwingender Konstitutionsbeweis läßt sich auf chemischem Weg führen. Verbindung **10a** (R=CH₃) reagiert nämlich mit Methyl-fluorosulfat ("magic methyl")¹¹ zum Cyanin-salz **12**, das durch Hydrolyse glatt in den bisher unbekannten Thiosemiquadratsäure-S-ester **13** (Methylthio-cyclobutendion) übergeführt werden kann; diese Reaktionsweise ist typisch für vinyloge Thioamide des Typs **10**¹². Für Verbindung **11** würde man einen anderen Reaktionsablauf erwarten. Konstitution **10a** folgt auch aus den ¹³C-N.M.R.-Daten. Die ¹³C—H-Fernkopplung des Vinyl-Protons mit dem ¹³C=S-Kohlenstoff ist mit ²J_{CCH}=5.7 Hz sehr viel kleiner als die mit dem ¹³C=O-Kohlenstoff, ³J_{CCCH}=18.4 Hz. Daraus ergibt sich zwangsläufig, daß der C—S-Kohlenstoff gemäß Konstitution **10a** der C—H-Funktion benachbart sein muß¹³.

3-Chloro-1,2-diamino-4-oxocyclobutenylium-hexachloroantimonate (5); allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu einer Lösung des Diaminocyclobutendions **2** (10 mmol) in trockenem Dichlormethan (25 ml) gibt man Dimethylformamid (2 Tropfen) und leitet unter Ausschluß von Feuchtigkeit Phosgen (1.1 g, 11 mmol) ein. Das Gemisch wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann gibt man Antimon(V)-chlorid (3 g, 1.3 ml, 10 mmol) zu und saugt den entstehenden amorphen Niederschlag ab. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Lösen in wenig Acetonitril und anschließendes Ausfällen durch langsame Zugabe von Ether.

Aminochlorocyclobutendione (6); allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu einer Lösung des Diaminocyclobutendions **2** (10 mmol) in trockenem Dichlormethan (25 ml) gibt man Dimethylformamid (2 Tropfen) und leitet unter Ausschluß von Feuchtigkeit Phosgen (1.1 g, 11 mmol) ein. Man erhitzt das Gemisch 2 h unter Rückfluß und entfernt dann das Solvens am Rotavapor. Zum Rückstand

Tabelle 5. Spektrale Daten der hergestellten Verbindungen

Verbindung	I.R. (KBr) $\nu_{\max}$ [cm^{-1}]	U.V. (CH_2Cl_2) $\lambda_{\max}$ [nm] (lg ϵ)	$^1\text{H-N.M.R.}$ (CDCl_3/TMS) ^a δ [ppm]	$^{13}\text{C-N.M.R.}$ (gegen TMS) δ [ppm]
5a	1800, 1690, 1620	258 (4.45), 272 (4.29, Schulter), 342 (3.26) (in CH_3CN)	3.40 (s, 6H, N—CH ₃); 3.55 (s, 3H, N—CH ₃); 3.80 (s, 3H, N—CH ₃) (in CD_3CN)	
5b	1803, 1695, 1610			
5c	1800, 1685, 1610			
5d	1805, 1685, 1610			
6a	1800, 1730		3.37 (s, 3H, —N—CH ₃); 3.42 (s, 3H, N—CH ₃)	(CDCl_3): 39.0 (N—CH ₃); 150.0 (C—Cl); 178.7 (C—N), erscheint in gekoppeltem Spektrum als Septett ($^3J_{\text{CNCH}} \approx 4$ Hz); 184.6 (C=O); 190.5 (C=O)
6b	1805, 1785, 1740			
6c	1790, 1740			
6d	1800, 1740			
9a	3110, 1790, 1748, 1630		3.10 (s, 3H, N—CH ₃); 3.40 (s, 3H, N—CH ₃); 7.87 (s, 1H _{vinyl})	(CD_3CN): 39.0 (N—CH ₃); 41.5 (N—CH ₃); 152.4 (C—H, $^1J_{\text{CH}} = 181.2$ Hz); 185.6 (=C—N); 190.1 (C=O, $^2J_{\text{CCH}} = 5.3$ Hz); 196.6 (C=O, $^3J_{\text{CCH}} = 20.0$ Hz)
9b	3100, 1768, 1742, 1600		2.07 (m, 4H, CH ₂); 3.4 (mc, 2H, N—CH ₂); 3.8 (mc, 2H, N—CH ₂); 7.87 (s, 1H _{vinyl})	
9c	3096, 1770, 1740, 1596		1.73 (mc, 6H, 3CH ₂); 3.4 (mc, 2H, N—CH ₂); 3.8 (mc, 2H, N—CH ₂); 7.73 (s, 1H _{vinyl})	
9d	3092, 1780, 1740, 1620		3.4 (mc, 2H, N—CH ₂); 3.9 (mc, 6H, —OCH ₂ und N—CH ₂); 7.90 (s, 1H _{vinyl})	
10a	1784, 1680, 1368	319 (4.34) $\pi \rightarrow \pi^*$ 439 (1.77) $n \rightarrow \pi^*$	3.13 (s, 3H, N—CH ₃); 3.40 (s, 3H, N—CH ₃); 8.22 (s, 1H _{vinyl})	(CDCl_3): 39.8 (N—CH ₃); 40.9 (N—CH ₃); 160.2 (C—H, $^1J_{\text{CH}} = 184.6$ Hz); 185.1 (C=O, $^3J_{\text{CCH}} = 18.4$ Hz); 186.8 (=C—N); 219.4 (C=S, $^2J_{\text{CCH}} = 5.8$ Hz)
10b	1765, 1675, 1323	327 (4.58), 430 (2.13)	2.10 (mc, 4H, CH ₂); 3.47 (mc, 2H, N—CH ₂); 3.83 (mc, 2H, N—CH ₂); 8.17 (s, 1H _{vinyl})	
10d	1774, 1663, 1368	322 (4.59), 455 (2.20, Schulter)	3.50 (mc, 2H, N—CH ₂); 3.93 (mc, 6H, N—CH ₂ und O—CH ₂); 8.22 (s, 1H _{vinyl})	

^a Gemessen mit einem Gerät Varian T 60.^b Gemessen mit einem Varian XL 100-15 Spektrometer mit Nicolet TT-100-Rechnersystem (20 K).

gibt man Wasser (20 ml) und erhitzt das Gemisch 2 h unter Rückfluß. Anschließend trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Dichloromethan (3 × 25 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abgezogen und der kristalline Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Aminocyclobutendione (9, Semiquadratsäure-amide); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Man löst das Aminochlorocyclobutendion **6** (10 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) und gibt unter Argon-Atmosphäre Tributylzinnhydrid (2.9 g, 10 mmol) und eine Spatelspitze Azodiisobutyronitril (Bis[2-cyano-2-propyl]-diazen) hinzu. Anschließend wird das Gemisch 4–10 h (s. Tabelle 3) unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Solvens am Rotavapor wird unter Rühren mit Ether (50 ml) und Wasser (1 ml) versetzt. Die erhaltenen kristallinen, nicht sehr beständigen Verbindungen **7** werden in Acetonitril (25 ml) gelöst und bis zur Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Der nach Entfernen des Solvens erhaltene kristalline Rückstand wird aus Propanol umkristallisiert.

2-Chloro-3-dimethylamino-4-hydroxycyclobutenon (**7a**):

Man verfährt wie für die Herstellung von **9a** beschrieben bis zur Abscheidung der kristallinen Verbindung **7a**. Diese wird aus Ethyl-acetat umkristallisiert; Ausbeute: 65 %; F: 98°.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClNO}_2$ ber. C 44.60 H 4.99 N 8.67
(161.6) gef. 44.81 5.11 8.76

M.S.: $m/e = 161$ (59 %, M^+), 69 (100).

I.R. (KBr): $\nu_{\max} = 3184$ (breit), 2935, 1760, 1600 (breit), 1420, 1378, 1286, 1255, 1220, 1150, 1126, 987, 946, 778, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-N.M.R.}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.10$ (s, 3H, N—CH₃); 3.23 (s, 3H, N—CH₃); 4.90 (dc, 1H, C—H, $^3J = 8$ Hz); 6.20 ppm (dc, 1H, OH, $^3J = 8$ Hz). Nach Zugabe von D_2O erscheint bei 4.90 ppm ein Singulett, und das Duplett bei 6.20 ppm wird nicht mehr registriert.

$^{13}\text{C-N.M.R.}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 39.5$ (N—CH₃); 40.3 (N—CH₃); 78.9 (C—H); 90.0 (C—Cl); 169.9 (C—N); 181.1 ppm (C=O).

1-Amino-4-oxo-3-thioxocyclobutene (**10a, b, d**, 2-Amino-4-thioxocyclobutenone); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Zu einer Lösung des Aminocyclobutendions **9a, b, d** (5 mmol) in trockenem Dichloromethan (25 ml) gibt man unter Rühren

bei Raumtemperatur Phosphor(V)-sulfid (2.2 g, 5 mmol). Nach 1 h wird mit Wasser (25 ml) versetzt, geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Dichloromethan (3 × 25 ml) extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abgezogen und der kristalline gelbliche Rückstand aus Propanol umkristallisiert.

Methylthio-cyclobutendion (13):

1-Dimethylamino-4-oxo-3-thioxocyclobuten (10a; 420 mg, 3 mmol) wird in trockenem Dichloromethan (10 ml) gelöst. Hierzu gibt man unter Ausschluß von Feuchtigkeit Methyl-fluorosulfat (360 mg, 3 mmol) und rührt das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur. Das extrem hygroskopische Fluorosulfat 12 wird nicht isoliert (kann aber ¹H-N.M.R.-spektroskopisch identifiziert werden), sondern die Lösung wird mit Wasser (2 ml) versetzt und anschließend 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichloromethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird abdestilliert und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert; Ausbeute: 200 mg (52 %) gelbes Öl; Kp: 150° (Luftbad)/3.5 torr.

C ₅ H ₄ O ₂ S	ber.	C 46.86	H 3.15	S 25.02
(128.2)	gef.	46.95	3.27	25.02

M.S.: $m/e = 128$ (7 %, M⁺), 100 (100 %, M⁺ - CO).

I.R. (Film): $\nu_{\max} = 3096, 2921, 1780, 1758, 1450, 1320, 1195, 1088, 1048, 871 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-N.M.R. (CDCl₃): $\delta = 2.77$ (s, 3H, SCH₃); 8.97 ppm (s, 1H_{vinyl}).

¹³C-N.M.R. (CDCl₃): $\delta = 15.1$ (S-CH₃); 173.6 (CH, ¹J_{CH} = 184.9 Hz); 191.1 (C=O, ²J_{CCH} = 6.4 Hz); 194.6 (C=O, ³J_{CCCH} = 21.2 Hz); 202.6 ppm (=C-S, erscheint im gekoppelten Spektrum als Multiplett).

¹H-N.M.R. (Acetonitril-d₃) von 12: $\delta = 2.87$ (s, 3H, SCH₃); 3.45 (s, 3H, N-CH₃); 3.55 (s, 3H, N-CH₃); 8.97 ppm (s, 1H_{vinyl}).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die großzügige Förderung dieser Arbeit, den Chemischen Werken Hüls, der Bayer AG und der Hoechst AG für Chemikalien.

Eingang: 27. November 1978

- ¹ 26. Mitteilung über Polycarbonyl-Verbindungen; 23. Mitteilung: G. Seitz, R. Sutrisno, *Synthesis* **1978**, 831.
25. Mitteilung: G. Seitz et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, im Druck.
- ² R. J. Cole et al., *Science* **179**, 1324 (1973).
- ³ C. J. Rabie et al., *J. Agric. Food Chem.* **26**, 375 (1978).
- ⁴ R. W. Hoffmann, U. Bressel, J. Gehlhaus, H. Häuser, *Chem. Ber.* **104**, 873 (1971).
- ⁵ J. P. Springer et al., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2267 (1974).
- ⁶ H.-D. Scharf, H. Frauenrath, W. Pinske, *Chem. Ber.* **111**, 168 (1978), und dort zitiertes Schrifttum.
Vgl. auch die neuere Zusammenfassung: D. Bellus et al. *Helv. Chim. Acta* **61**, 1784 (1978).
- ⁷ Zusammenfassung: G. Maahs, P. Hegenberg, *Angew. Chem.* **78**, 927 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5**, 888 (1966).
- ⁸ G. Seitz, H. Morck, *Chimia* **26**, 368 (1972).
Vgl. auch H. Ehrhardt, S. Hünig, H. Pütter, *Chem. Ber.* **110**, 2506 (1977).
- ⁹ Zusammenfassung: H. G. Kuivila, *Synthesis* **1970**, 499.
- ¹⁰ Die in den Massenspektren der neuen Verbindungen 9-13 gefundenen m/e -Werte der Molpeaks stimmten mit den berechneten Werten überein.
- ¹¹ R. W. Alder, *Chem. Ind. (London)* **1973**, 983.
- ¹² Anwendung des Reaktionsprinzips: G. Seitz, R. Schmiedel, K. Mann, *Synthesis* **1974**, 578.
- ¹³ E. Breitmaier, G. Bauer, ¹³C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977.