

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1057-1062 (1985)

Untersuchungen über die Reaktion von *N*-Isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimid mit Benzoylchlorid, Oxalsäuredichlorid und Quadratsäuredichlorid

Johann Grünefeld und Gewalt Zinner*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig
Eingegangen am 17. September 1984

Die Struktur der Additionsprodukte aus *N*-Isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimid (**1**) und Benzoylchlorid bzw. Quadratsäuredichlorid wird durch spektroskopische Vergleiche mit Referenzsubstanzen bestimmt.

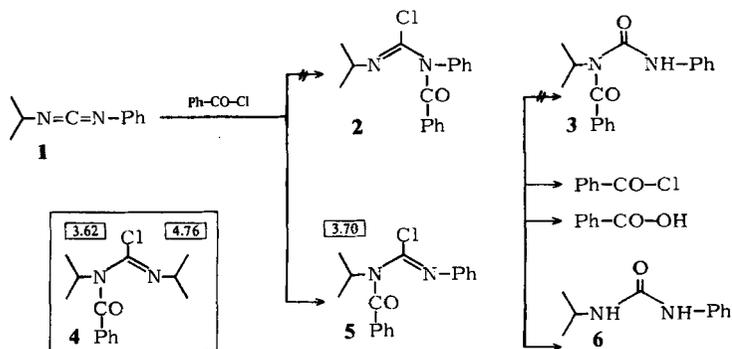
Reactions of *N*-Isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimide with the Chlorides of Benzoic, Oxalic, and Squaric Acid

The structures of the addition products of *N*-isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimide (**1**) and benzoyl chloride or squaric acid dichloride were elucidated by spectroscopic comparison with reference compounds.

N-Isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimid (**1**), erstmals 1961 von *Hinton* und *Webb* beschrieben¹⁾, wurde bisher noch nicht in Reaktionen mit Säurechloriden und analogen Verbindungen wie 3,4-Dichlor-cyclobuten-1,2-dion („Quadratsäuredichlorid“) einbezogen. Umsetzungen mit *Reformatsky*-Reagentien²⁾ traten überwiegend, solche mit Diazomethan³⁾ ausschließlich am aliphatisch substituierten N-Atom ein.

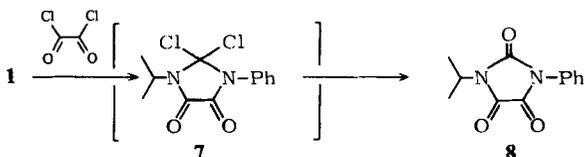
Mit *Benzoylchlorid* erhielten wir das nach den Arbeiten von *Hartke* und *Palou*⁴⁾ zu erwartende Chlorformamidin-Derivat, wegen der Reaktivitätsabschwächung durch die Phenylgruppe quantitativ erst nach einer Reaktionszeit von 1 Woche bei Raumtemperatur. Der einheitlichen Substanz kommt die Strukturformel **5** zu, die Reaktion war also erwartungsgemäß am Isopropyl-*N* eingetreten; im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) stimmen die chemischen Verschiebungen der Isopropyl-CH-Signale mit den analogen von **4**⁵⁾ überein (s. Angaben im Formelbild). Der Versuch, die Struktur **5** durch Hydrolyse zum Benzoyloxynstoff **3** abzusichern, scheiterte jedoch, da hierbei unter geruchlich

wahrnehmbarer Abspaltung von Benzoylchlorid nur der nicht acylierte Harnstoff **6** und etwas Benzoesäure isoliert werden konnten.



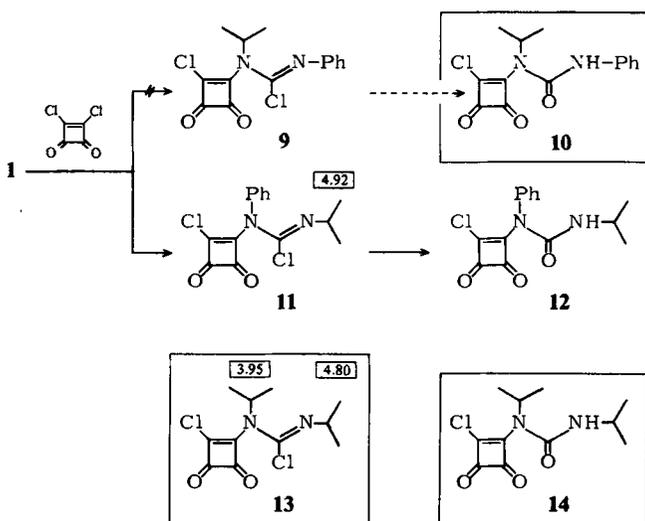
□ = $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{CH})$ in ppm

Mit Oxalsäuredichlorid entstand, wie nach den Ergebnissen von *Stachel*⁶⁾, *Ulrich* und *Sayigh*⁷⁾ und unseres Arbeitskreises⁸⁾ zu erwarten war, das durch (1+1)-Umsetzung gebildete 2,2-Dichlor-4,5-imidazolidindion **7**, das ohne Versuch der Isolierung zum Parabansäure-Derivat **8** hydrolysiert wurde. Hier war also eine Abspaltung der Acylkomponente nicht zu beobachten, wie sie bei der Bildung von **6** aus dem Chlorformamidin-Derivat **5** eingetreten war.



Quadratsäuredichlorid verhielt sich, wie wir schon an zweifach aliphatisch und an zweifach aromatisch substituierten Carbodiimiden gefunden hatten⁵⁾, nicht als „gekreuzt-vinylloges Analogon“ des Oxalsäuredichlorids, vielmehr trat es, einem Säure(mono)chlorid wie Benzoylchlorid vergleichbar, nur mit einer der beiden Chlorid-Funktionen in Reaktion. Die Struktur erwies sich aber nicht wie aus diesem Verhalten zu erwarten als **9**, sondern als dessen Regioisomer **11**: es hatte mit Quadratsäuredichlorid statt am aliphatisch- am aromatisch-substituierten Stickstoffatom reagiert.

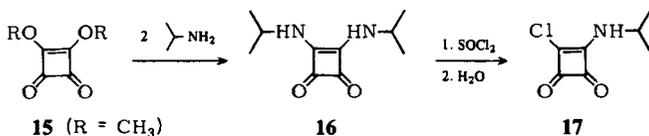
Im IR-Spektrum liegen die (C=N)-Banden beider Verbindungen **11** und **13** übereinstimmend bei 1760 cm^{-1} , beim Vorliegen der Struktur **9** wäre durch Konjugation mit dem



□ : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) = δ (CH) in ppm

Phenylring eine Frequenzerniedrigung zu erwarten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) stimmt die Lage der Isopropyl-Signale nicht mit der von **5** überein, sondern entspricht mit 1,59 und 4,92 ppm der des tieferfeldigen Signals im Spektrum von **13** (s. auch die Angaben im Formelbild). Entgegen **5** zeigte **11** bei der Hydrolyse keine Abspaltung der Acylgruppe, sondern Bildung des entsprechenden Harnstoff-Derivates **12**, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) für das (NH)-Proton ein Dublett bei 8,30 ppm aufweist; wie bei **14** erfolgt Austausch mit D_2O erst nach Zusatz von Trifluoressigsäure. Die chemischen Verschiebungen des NH- und der Isopropyl-Protonen von **12** stimmen gut mit denen von **14** überein. Auch das Fragmentierungsverhalten im Massenspektrometer bestätigt die Struktur **12**: aus dem Moleküllion wird nicht Phenyl- (119 u), sondern Isopropylisocyanat (85 u) abgespalten.

Um die Strukturen **11** und **12** *indirekt* auf chemischem Wege zu beweisen, wurde angestrebt, ihre Regioisomere **9** und **10** authentisch aufzubauen. Hierzu sollte das Isopropylaminocyclobutendion-Strukturelement vorgegeben sein. Diese Anforderung erfüllt das Amid-chlorid **17**, das sich in Anlehnung an für ähnliche Verbindungen beschriebene Verfahren⁹⁾¹⁰⁾ mittels der Reaktionsfolge **15**→**16**→**17** herstellen ließ.

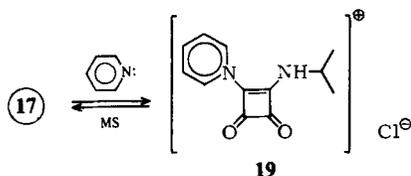


Offenbar besitzt aber der Isopropylamid-Stickstoff in **17** keine ausreichende Nukleophilie, denn im Reaktionsansatz mit Phenylisocyaniddichlorid/Triethylamin wurde keine

Umsetzung zum Chlorformamidin **9** beobachtet. Ebenso trat mit Phenylisocyanat keine Carbamoylierung von **17** zu **18** ein, selbst durch Rückflußerhitzen im Überschuß des Reagenzes als Lösungsmittel konnte die Reaktion nicht erzwungen werden.



Beim Versuch, die Umsetzung mit Phenylisocyanat nun durch Zusatz von Pyridin als Katalysator und Lösungsmittel zu erreichen, wurde nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur statt **18** ein ohne Verbrauch an Phenylisocyanat entstandenes Reaktionsprodukt isoliert, das sich als das Pyridiniumchlorid **19** erwies.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **19** erfahren die Signale der Isopropylgruppe sowie des NH-Protons, verglichen mit der Ausgangssubstanz **17**, durch den Elektronenzug des Pyridinium-Ions eine beträchtliche Tieffeldverschiebung. Die Pyridinium-Protonen erscheinen über einen weiten Bereich von 2 ppm, wobei erwartungsgemäß die Protonen in ortho-Position die größte Entschirmung erfahren und oberhalb von 10 ppm erscheinen. Das Massenspektrum von **19** weist keinen Molpeak auf; als Peak größter Masse ist das durch Abspaltung von Pyridin entstandene Ion der Ausgangsverbindung **17** zu beobachten.

Dem Verbindungstyp **19** ähnliche Oniumchloride aus Triphenylphosphan und Quadratsäureamidchloriden sekundärer Amine wurden kürzlich von *Schmidt* und *Aimène*¹¹⁾ beschrieben.

Experimenteller Teil

Es wurden wasserfreie Lösungsmittel verwendet, Petrolether mit einem Siedebereich bis 40°.

1. *N*¹-Benzoyl-*N*¹-isopropyl-*N*²-phenylchlorformamidin (**5**)

1,60 g (10 mmol) *N*-Isopropyl-*N*'-phenylcarbodiimid (**1**) und 1,41 g (10 mmol) Benzoylchlorid ließ man in 10 ml Dichlormethan 7 d bei Raumtemp. stehen, entfernte das Lösungsmittel und kristallisierte den festen Rückstand aus Ether/Petrolether. Farblose Kristalle, Schmp. 99–101°, Ausb. 80 % (2,4 g). $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (300,8) Ber. C 67,9 H 5,70 Cl 11,8 N 9,3 Gef. C 67,7 H 5,61 Cl 11,8 N 9,1. – IR (KBr): 1690 (C=O), 1665 cm^{-1} (C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0,85 (d; 2 CH_3), 3,70 (m; CH), 7,17–7,80 (m; 10 H arom.). – MS (70 eV, 80°): m/e = 300 (27 % M^+), 265 (21 % $\text{M}^+ - \text{Cl}$), 195 (80 % $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 160 (94 % 195 – Cl), 118 (100 %).

Für die Durchführung der *Hydrolyse* gab man zu einer Lösung von 1,50 g (5 mmol) in 20 ml Ether 2 ml 0,1 N-NaOH, rührte 6 h bei Raumtemp. und filtrierte: *N*-Isopropyl-*N'*-phenylharnstoff (**6**), farblose Kristalle, Schmp. 154° [Lit.¹⁾ 154–155°], Ausb. 67 % (0.6 g). Aus dem Filtrat wurden 0.3 g (49 %) *Benzoessäure* isoliert.

2. 1-Isopropyl-3-phenyl-2,4,5-imidazolidintrion (**8**)

Zu 0.85 g (5 mmol) **1** in 30 ml Dichlormethan wurden bei Raumtemp. unter Rühren 0.63 g (5 mmol) Oxalsäuredichlorid zugetropft. Dann engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in Dioxan auf, versetzte mit überschüssigem Wasser bis zur leichten Trübung und stellte zur Kristallisation in den Kühlschrank. Farblose Kristalle, Schmp. 82–83°, Ausb. 77 % (0.9 g). C₁₂H₁₂N₂O₃ (232.2) Ber. C 62.1 H 5.21 N 12.1 Gef. C 62.1 H 5.17 N 12.1. – IR (KBr): 1815 (Schulter), 1770 (Schulter), 1725 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.52 (d; 2 CH₃), 4.01 (m; CH), 7.28–7.60 (m; 5 H arom.).

3. *N*¹-(2-Chlor-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N*²-isopropyl-*N*¹-phenylchlorformamidin (**11**)

1.60 g (10 mmol) **1** und 1.51 g (10 mmol) Quadratsäuredichlorid, beide in je 20 ml Dichlormethan gelöst, wurden bei Raumtemp. zusammengegeben und über Nacht stehen gelassen. Nach Einengen i. Vak. nahm man den öligen Rückstand in wenig Ether auf und reinigte [sc Silica Woelm 100–200 Akt. I; Füllhöhe 20 cm] durch Elution mit Ether + Petrolether (2 + 1). Gelbliche Nadeln, Schmp. 87–88°, Ausb. 93 % (2.9 g). C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₂ (311.2) Ber. C 54.0 H 3.89 Cl 22.8 N 9.0 Gef. c 53.9 H 3.80 Cl 22.4 N 9.1. – IR (KBr): 1810, 1770 (C=O), 1670 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.59 (d; 2 CH₃), 4.92 (m; CH), 7.00–7.60 (m; 5 H arom.). – MS (70 eV, 110°): m/e = 310 (9 % M⁺), 275 (7 % M⁺ – Cl), 267 (23 % M⁺ – C₃H₇), 247 (92 % 275 – CO), 240 (96 % M⁺ – 2 Cl), 233 (58 %), 205 (89 %), 138 (100 %).

4. *N*-(2-Chlor-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N*¹-isopropyl-*N*-phenylharnstoff (**12**)

1.56 g (5 mmol) **11** (unter 3. beschrieben) wurden in 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 10 ml Wasser 2 d bei Raumtemp. stehengelassen; nach Zugabe von 50 ml Wasser kristallisierte das Produkt bei –20° aus. Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ether. Farblose Nadeln, Schmp. 155–157°, Ausb. 72 % (1.1 g). C₁₄H₁₃ClN₂O₃ (292.7) Ber. C 57.4 H 4.48 Cl 12.1 N 9.6 Gef. C 57.4 H 4.43 Cl 11.8 N 9.5. – IR (KBr): 3310 (NH), 1795, 1740, 1710 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.15 (d; 2 CH₃), 3.86 (m; CH), 7.25–7.60 (m; 5 H arom.), 8.27 (d; NH). – MS (70 eV, 90°): m/e = 292 (1 % M⁺), 263 (73 %), 207 (36 % M⁺ – C₃H₇NCO), 187 (83 %), 179 (80 %), 151 (100 %), 144 (98 %).

5. 3,4-Di(isopropylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (**16**)

2.84 g (20 mmol) Quadratsäuredimethylester (**15**) in 15 ml Methanol und 1.48 g (25 mmol) Isopropylamin in 10 ml Ether werden zusammengegeben und über Nacht im Eisfach abgestellt. Es kristallisieren farblose Nadeln, Schmp. 278–280° (Zers.), Ausb. 97 % (3.8 g). C₁₀H₁₆N₂O₂ (196.3) Ber. 61.2 H 8.22 N 14.3 Gef. C 61.0 H 8.15 N 14.1. – IR (KBr): 3170 (NH), 1795, 1640 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.18 (d; 4 CH₃), 4.06 (m; 2 CH), 7.27 (d; 2 NH).

6. 3-Chlor-4-isopropylamino-3-cyclobuten-1,2-dion (**17**)

1.96 g (10 mmol) **16** (unter 5. beschrieben) wurden mit 18 ml Thionylchlorid 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann 10 min zum Rückfluß erhitzt. Das nach Abziehen des überschüssigen Thionylchlorids verbleibende Öl ließ man mit 20 ml Wasser über Nacht stehen, trennte die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige 3mal mit je 25 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, den nach Einengen i. Vak. verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Chloroform/Ether. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 108–110°, Ausb. 69 % (1.2 g). C₇H₈ClNO₂ (173.6) Ber. C 48.4 H 4.65 Cl 20.4 N 8.1 Gef. C 48.3 H 4.61 Cl 20.6 N 8.0. – IR (KBr): 3160 (NH), 1790, 1735 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.25 (d; 2 CH₃), 4.15 (m;

CH), 9.62 (d; NH). – MS (70 eV, 70°): $m/e = 173$ (77 % M^+), 145 (87 % M^+), 117 (86 % $M^+ - 2 CO$), 102 (100 %).

7. (3,4-Dioxo-2-isopropylamino-1-cyclobutenyl)pyridinium-chlorid (19)

0.87 g (5 mmol) **17** (unter 6. beschrieben) wurden in 10 ml Pyridin gelöst 1 d bei Raumtemp. stehengelassen, dann mit 30 ml Ether versetzt. Den dabei erhaltenen Niederschlag kristallisierte man aus Ethanol/Chloroform. Gelbe Blättchen, Schmp. 164–166°, Ausb. 71 % (0.9 g). $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$ (252.7) Ber. C 57.0 H 5.19 Cl 14.0 N 11.1 Gef. C 56.9 H 5.24 Cl 13.8 N 10.8. – IR (KBr): 3460 (NH), 1790, 1760 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.56 (d; 2 CH_3), 4.82 (m; CH), 8.24–8.43 (m; 2 H arom.), 8.56–8.80 (m; 1H arom.), 10.12–10.25 (m; 2 H arom.), 12.26 (breit; NH). – ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 22.6 (q; CH_3), 48.5 (d; CH), 127.9 (d; Pyridin-C), 140.6 (d; Pyridin-C), 147.2 (d; Pyridin-C), 152.1 (s), 170.3 (s), 179.7 (s), 190.9 (s). – MS (70 eV, 170°): $m/e = 173$ (47 % $M^+ - C_5H_5N$), 145 (62 % $173 - CO$), 117 (70 % $173 - 2 CO$), 102 (97 %), 79 (100 % $C_5H_5N^+$).

Literatur

- 1 I. G. Hinton und R. F. Webb, J. Chem. Soc. 1961, 5051.
- 2 K. Piotrowska und D. Mostowicz, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981, 41.
- 3 J. Svetlik, J. Lesko und A. Martvon, Monatsh. Chem. 111, 635 (1980).
- 4 K. Hartke und E. Palou, Chem. Ber. 99, 3155 (1966).
- 5 G. Zinner und J. Grünefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 992 (1985).
- 6 H. D. Stachel, Angew. Chem. 71, 246 (1959).
- 7 H. Ulrich und A. A. R. Sayigh, J. Org. Chem. 30, 2781 (1965).
- 8 G. Zinner und R. Vollrath, Chem. Ber. 103, 766 (1970).
- 9 H. Ehrhardt, S. Hünig und H. Pütter, Chem. Ber. 110, 2506 (1977).
- 10 G. Seitz, H. Morck, R. Schmiedel und R. Sutrisno, Synthesis 1979, 361.
- 11 A. H. Schmidt und A. Aimène, Chem. Ztg. 107, 299 (1983).

[Ph 998]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1062–1070 (1985)

Über die Reaktion von Quadratsäure mit Carbodiimiden

Johann Grünefeld und Gewalt Zinner*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Eingegangen am 17. September 1984

Aus Quadratsäure (**5**) und Carbodiimiden **2** wurden erhalten: *N*-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-dialkylharnstoffe **6** bzw. *N,N'*-Diaryl-quadratsäurediamide **8**, mit *N*-Isopropyl-*N'*-