

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-066285- -00006-0000

Fecha: 2007-07-18 16:16:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 57

Ref: Expediente No. 03-066.285

Solicitud de patente de invención titulada: "CICLOBUTEN 1,2-DIONAS 3,4-DI-SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA QUIMIOCINACXC"

Solicitante: SCHERING CORPORATION Y PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY INC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 4683 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 125, DE FECHA 20 DE ABRIL DE 2007.

(REQUERIMIENTO ARTÍCULO 46)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de en mi carácter de apoderado sustituto de la sociedad solicitante, tal como consta en la sustitución adjunta, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 46 de la Decisión 486:

1. Presento copia completa de los siguientes documentos exigidos por el Examinador en el examen de búsqueda de anterioridades, según lo previsto en el Artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

1)

MAAHS G ET AL: "SYNTHESEN UND DERIVATE
DER QUADRATSAEURE"
ANGEWANDTE CHEMIE, VCH
VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE,
vol. 78, no. 20, 1966, pages 927-931,
XP000916903
ISSN: 0044-8249

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

BOGOTÁ
FEB 27 1996

249
710

2)

NEUSE, E.W.; GREEN, B.R.: "Poly(squaryl amides)"
POLYMER,
vol. 15, no. 1, 1974, pages 339-345,
XP001095075

3)

EHRHARDT H ET AL: "AMIDE UND THIOAMIDE
DER QUADRATSAURE: SYNTHES UND REAKTIONEN
AMIDES AND THIOAMIDES OF SQUARIC ACID:
SYNTHESES AND REACTIONS"
CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH.
WEINHEIM, DE,
vol. 110, no. 7, 1977, pages 2506-2523,
XP000565591
ISSN: 0009-2940

4)

GRÜNEFELD J ET AL: "ÜBER DIE REAKTION VON
QUADRATSAURE MIT CARBODIIMIDEN"
ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH
VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE,
vol. 318, no. 12,
1 December 1985 (1985-12-01), pages
1062-1070, XP000565969
ISSN: 0365-6233

5)

CHEN, Y. ET AL.: "Reaction of dibutyl
oxosquarate with aromatic primary amines"
SICHUAN DAXUE XUEBAO, ZIRAN KEXUEBAN,
vol. 33, no. 2, 1996, pages 182-186,
XP001094497

6)

CHEN Y-Z: "Synthesis of asymmetric
aryl-substituted amides of squaric acid
and asymmetric isosquarylum amides"
HECHENG HUAXUE,
vol. 6, no. 4, 1998, pages 383-392,
XP000885996

Atentamente,

J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. . 135.799 del C. S. de la J.

Anexo: - Artículos mencionados
 - Sustitución

OTARISABECK

OTARISABECK & HERRERA

1990/04/09

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

27 FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ASPIRE EL SUCCINO FOTOGRAFIA VEINTISETE
DE SANTIAGO DE BOGOTÁ POR:

CON EL Y TP
FOTOGRAFIA CON EL ANTERIOR
FOTOGRAFIA Y CON EL ANTERIOR
FOTOGRAFIA Y CON EL ANTERIOR

[Handwritten signature]

18 JUL 2007



OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA

OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA

[Handwritten signature]

OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA

OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA
OTARISABECK & HERRERA

245 \$
271

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 03-066.285

Solicitud de patente de invención titulada: "CICLOBUTEN 1,2-DIONAS 3,4-DI-SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA QUIMIOCINACXC"

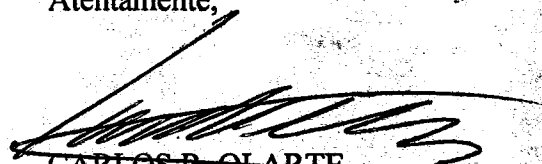
Solicitante: SCHERING CORPORATION Y PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY INC.

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor J. IAN RAISBECK LLINAS, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

OLAF R. ALBECK
OLAF R. ALBECK & FRIEDLUND

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA

PRESENTE EN LA OFICINA DE LA NOTARIA VEINTISIETE MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA, BOGOTA D.C., EL DIA 27 DE MAYO DE 2008, EN LA CUAL SE PRESENTO PERSONALMENTE ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE DE SAN JUAN DE BOGOTA POR

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A: *Superintendentes de Industria y Comercio*

27 FUE PRESENTADO PERSONALMENTE ANTE EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE DE SAN JUAN DE BOGOTA POR

Carlos E. Paricio

Con C.C. *1981341* E.P. *34295* @ *es del*

Y ADENAS QUE EL CONTENIDO DEL ANTERIOR DOCUMENTO ES CIERTO Y QUE LA FIRMA QUE LO AUTORIZA FUE PUESTA POR EL

[Firma]

4 MAY 2008

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA

Notaria 27, Bogotá D.C.

IR-Spektren der einfachen Verbindungen (1a) verwiesen 164,65, 22a).

Die IR-Spektren der 4H-5,6-Dihydrooxazinc (1b) 166,67, 22b, 27) weisen gegenüber denen der Oxazoline (1a)

[14] R. Greenhalgh, Canad. J. Chem. 40, 976 (1962).

[15] R. Huisgen, L. Möbius, G. Müller, H. Sinn, G. Szeimles u. J. M. Verron, Chem. Ber. 98, 3992 (1965).

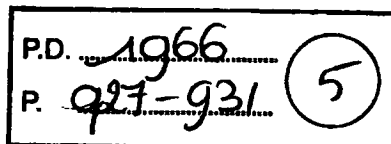
[16] a) Z. Eckstein, K. Majewski u. P. Gluzinski, Roczniki Chem. 36, 73 (1962); Chem. Abstr. 57, 11192 (1962); b) Z. Eckstein, P. Gluzinski, W. Hofmann u. T. Urbanek, J. chem. Soc. (London) 1961, 489.

keine Überraschungen auf. Insbesondere zeigen die Bandenlagen der CN-Doppelbindungen kaum Unterschiede. Eine Unterscheidung der Verbindungen (1a) von (1b) und (1c) ist jedoch durch die Lage der Gitterschwingungen möglich, die beim Fünfring (1a) zwischen 890 und etwa 1000 cm^{-1} , bei den Sechseringen (1b) und (1c) zwischen 1070 und 1160 cm^{-1} meist drei charakteristische Banden aufweisen 122a, 27).

Eingegangen am 30. Juni 1966 (A 545)

[67] A. J. Meyers, J. org. Chemistry 26, 218 (1961).

XP-000916903



Synthesen und Derivate der Quadratsäure

VON DR. G. MAAHS UND DR. P. HEGENBERG

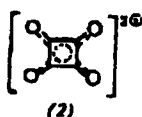
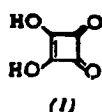
CHEMISCHE WERKE HÜLS AKTIENGESELLSCHAFT, MARL

Herrn Professor F. Broich zum 60. Geburtstag gewidmet

Quadratsäure (Dihydroxycyclobutendion), deren Dianion als ein neuartiges aromatisches System betrachtet werden kann, ist durch einfache Synthesen in letzter Zeit gut zugänglich geworden. Der Säurecharakter der Quadratsäure zeigt sich in der Bildung von Salzen sowie der einfachen Darstellung niedriger Alkylester, die in die Amide überführt werden können. Das Quadratsäuredichlorid zeigt in seinen Reaktionen typische Säurechlorideigenschaften. Durch Kondensation von Quadratsäure beispielsweise mit Pyrrol-, Phenol- und Azulen-Derivaten werden Cycloolrimethin-Farbstoffe erhalten.

1. Einleitung

Das Dihydroxy-cyclobutendion (1), auch Quadratsäure (englisch „squaric acid“) genannt, wurde erstmals 1959 von Cohen, Lacher und Park synthetisiert [1].



West hat vorgeschlagen, das Dianion (2) der Quadratsäure als Glied einer Reihe neuartiger aromatischer Verbindungen zu betrachten [2]. Die formale Ähnlichkeit des Dianions mit dem Cyclobutadien – alle Kohlenstoffatome haben sp^2 -Bindungen – verbunden mit dem Interesse an der Aromatizität [3] und dem immer intensiver werdenden Studium kleiner Ringe haben die Quadratsäure in den Vordergrund gerückt. Infolge vereinfachter Synthesen ist sie heute in beliebigen Mengen herstellbar [4].

[1] S. Cohen, J. R. Lacher u. J. D. Park, J. Amer. chem. Soc. 81, 3480 (1959).

[2] R. West, H. Y. Niu, D. L. Powell u. M. V. Evans, J. Amer. chem. Soc. 82, 6204 (1960); R. West u. D. L. Powell, ibid. 85, 2577 (1963); M. Ito u. R. West, ibid. 85, 2580 (1963).

[3] Siehe z. B. R. Breslow, Chem. Engng. News 43, Nr. 26, S. 90 (1965).

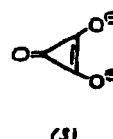
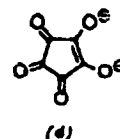
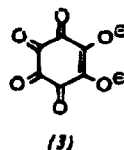
[4] Liefernachweis: siehe „Neues aus Hüls“, 47. Folge, Nov. 1964.

2. Zur Struktur der Quadratsäure

Die Quadratsäure ist eine farblose, wohlkristallisierte Verbindung mit einem Zersetzungspunkt von ca. 293 °C. Das IR-Spektrum zeigt eine breite Absorptionsbande zwischen 3 und 4 μ (Maximum bei 4,0 μ), die für eine starke Wasserstoffbrückenbindung und Chelatisierung spricht. Zwei Carbonylbanden werden bei 5,5 und 6,0 μ gefunden, während die C=C-Konjugationsbande bei 6,5 μ liegt. Die Wasserstoffbrückenbindung erklärt den hohen Zersetzungspunkt und die sehr geringe Löslichkeit, die in Wasser ca. 2 % beträgt. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist die Säure unlöslich.

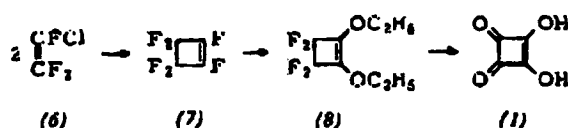
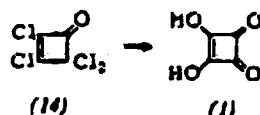
Die Quadratsäure ist zweibasisch, $\text{pK}_1 = 2,2$, $\text{pK}_2 \approx 1$. Im resonanzstabilisierten Dianion (2) können alle vier Sauerstoffatome die negative Ladung übernehmen. Im IR-Spektrum des Dianions treten keine Carbonyl-Banden bei 5,5 μ auf, dagegen erscheint eine breite Absorption von 6,5 bis 6,75 μ . LCAO-Berechnungen für die Delokalisierungsenergie und die Bindungsanordnung zeigen, daß das Dianion symmetrisch und planar gebaut ist [2].

Das Dianion (2) gehört zu einer neuen Verbindungsklasse der allgemeinen Formel $(\text{C}_n\text{O}_n)^{m-}$, deren aroma-



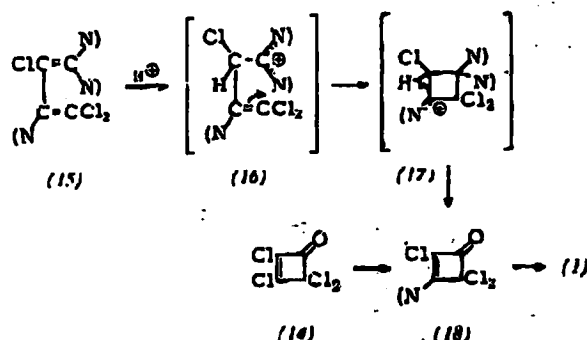
Das Dihydroxycyclopropenon-Dianion (5) konnte bisher noch nicht dargestellt werden¹⁴¹.

Zur Darstellung der Quadersäure gingen Cohen et al. (1) von Chlortrifluoräthylen (6) aus, das bei der Dechlorierung mit Zink zum Perfluorocyclobuten (7) dimerisiert. Dieses wird dann in 1,2-Diäthoxy-tetrafluor-1-cyclobuten (8) übergeführt und mit starker Säure hydrolysiert.


$$\begin{array}{ccccc}
 \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Cl} \\ | \quad | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \quad | \\ \text{F} \quad \text{Cl} \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \quad | \\ \text{F}_2 \quad \text{OCH}_3 \end{array} & \longrightarrow & \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array} \\
 (9) & & (10) & & (11)
 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccccc} \text{ClC}=\text{CCl}_2 & \rightarrow & \begin{array}{c} \text{Cl} \\ | \\ \text{ClC}-\text{C} \\ | \\ \text{ClC}=\text{CCl}_2 \end{array} & \rightarrow & [\text{ClC}=\text{C}=\text{O}] \\ \text{ClC}=\text{CCl}_2 & & \text{OC}_2\text{H}_5 & & \text{ClC}=\text{CCl}_2 \\ (11) & & (12) & & (13) \end{array}$$


Dieses hydrolysiert im neutralen und alkalischen Medium hauptsächlich unter gleichzeitiger Ringöffnung, im sauren aber läßt sich in hoher Ausbeute die Quadratsäure gewinnen. Ferner dient (14) als Ausgangsprodukt zur Darstellung reaktiver Quadratsäure-Derivate (siehe Abschnitt 5).

Wird (15) bei pH = 5 bis 7 längere Zeit bei etwa 55 °C mit Wasser behandelt, so entsteht 3-Morpholino-trichlor-1-cyclobutenon (18), dessen Struktur dadurch bewiesen wurde, daß Perchlorylcyclobutenon (14) als vinyloges Säurechlorid mit Morpholin das gleiche Produkt liefert. (18) läßt sich als vinyloges Säureamid glatt mit Säuren zur Quadratsäure (1) hydrolysieren.



Die Konstitution des Trichlor-trimorpholin-butadiens (15) läßt sich nicht eindeutig festlegen, doch ist auf Grund der Bildung von 3-Morpholino-trichlor-1-cyclobutenon (18) die ungegebene Stellung der Morpholino-Gruppen wahrscheinlich. Es ist einzusehen, daß an das Ketensignal leicht ein Proton unter Bildung eines mesomerie-stabilisierten Carbenium-Imonium-Ions (16) angelagert werden kann, das zum Ringschluß unter Bildung eines weiteren stabilisierten Ions (17) befähigt ist und sich zu (18) umsetzt.

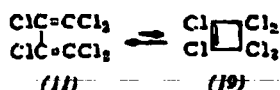
Die Darstellung der Quadratsäure aus Hexachlorbutadien auf dem Weg (11) $\rightarrow$ (15) $\rightarrow$ (18) $\rightarrow$ (1) gelingt auch in einem „Eintopfverfahren“ ohne Isolierung von (15) und (18), wobei Quadratsäure in Ausbeuten bis zu 40 %, bezogen auf Hexachlorbutadien, entsteht. Damit wird dieses Verfahren für eine Synthese im halbbtechnischen oder technischen Maßstab interessant⁽¹¹⁾.

Die Cyclisierungstendenz der Hexachlorbutadien-Derivate steht im Einklang mit der allgemeinen Erfahrung, daß bei Eintritt von Fluor oder Chlor in ein konjugiertes Dien die Vierlingsbildung gefördert wird⁽¹²⁾. So läßt sich das Perfluorocyclobuten (7) in einer Gleichgewichtsreaktion bei hohen Temperaturen aus Hexafluorbutadien herstellen⁽¹³⁾.

(17) M. Prober u. W.T. Miller Jr., J. Amer. chem. Soc. 71, 598 (1949).

[9] A. Rodig u. P. Bernemann, Liebigs Ann. Chem. 600, 1 (1956).

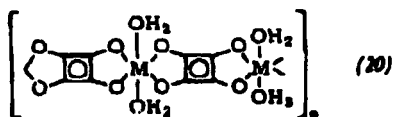
Auch Hexachlorbutadien selbst zeigt eine gewisse Tendenz zur Ringbildung, doch ist hier die offenkettige Struktur stark bevorzugt. In Hexachlorbutadien lassen sich je nach Lagerzeit IR-analytisch 1–5% eines Produktes nachweisen, das wahrscheinlich Hexachlorcyclobuten (19) ist und das durch Vakuumfraktionierung und Tieftemperaturkristallisation bis auf ca. 20% angereichert werden konnte. Bei erhöhter Temperatur, z.B. bei Destillation unter Normaldruck (215 °C), bildet sich aus (19) wieder (11).



Gaschromatographisch konnte eine Fraktion der mutmaßlichen Struktur (19) isoliert werden, die im Massenspektrum die Summenformel C_6Cl_2 hatte. Im IR-Spektrum fehlten die typischen Banden der konjugierten Doppelbindung des Hexachlorbutadiens bei 6,20 und 6,37 μ . Dafür wurde eine Absorption bei 6,11 μ beobachtet, die für das Vorliegen einer isolierten Doppelbindung spricht. (Weitere Absorptionsbanden von (19): 8,42; 11,1; 12,9; 14,90 μ .) Im UV-Spektrum, das bei (11) auf Grund der Konjugation eine breite Absorption enthält, wurde bei 210 m μ keine Absorption gefunden (15).

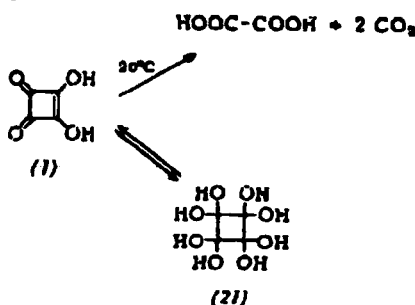
4. Reaktionen der Quadratsäure

Quadratsäure bildet mit einwertigen Metallen, z.B. Kalium, gut wasserlösliche Salze, während die Quadratsäure (Dioxocyclobutendiolate) zwei- und dreiwertiger Metalle unlöslich sind. Die Salze der zweiwertigen Metalle liegen als Dihydrate, die der dreiwertigen als Trihydrate vor. Die Röntgenstrukturanalyse ergab, daß die Salze des zweiwertigen Mn, Fe, Co, Ni, Mg und Zn die gleiche Struktur haben, lediglich in den Gitterabständen bestehen kleine Unterschiede, die auf die verschiedenen Radien der Metallionen zurückzuführen sind. West postuliert für die Salze der allgemeinen Formel



M = zweiwertiges Metall

$M^{III}C_4O_4 \cdot 2H_2O$ eine Kettenstruktur (20) (16). Die Struktur der Quadrate der dreiwertigen Metalle ($M^{III}(OH)C_4O_4 \cdot 3H_2O$) ist bisher noch nicht eindeutig geklärt.



[14] R. N. Haszeldine u. J. E. Osburns, J. chem. Soc. (London) 1955. 3880.

[15] G. Pelischer u. G. Muhs, unveröffentlichte Arbeiten.

[16] R. West u. H. Y. Niu, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2589 (1963).

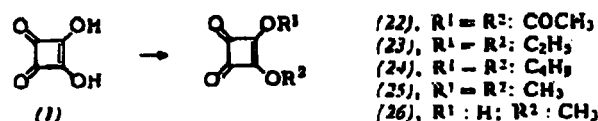
Die Quadsäure wird von Oxidationsreagentien, z. B. HNO_3 oder Br_2 , bei Zimmertemperatur unter Ringsprengung zu Oxalsäure und Kohlendioxid oxidiert.

Unter schonenden Bedingungen (0°C, HNO₃ oder Br₂) bleibt die Vierring erhalten⁽⁶⁾. Es bildet sich Octahydroxycyclobutan (21), das Tetrahydrat des Cyclobutanantetraons. Bei der Reduktion mit SO₂ geht (21) wieder in Quadersäure über.

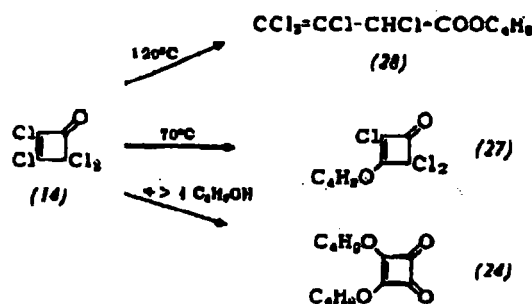
Mit Essigsäureanhydrid kann Quadratsäure in das überaus hygroskopische Bisacetoxycyclobutendion (22) übergeführt werden, das durch Sublimation im Hochvakuum farblose Kristalle liefert⁽¹⁷⁾. Dieses gemischte Säureanhydrid wird durch Luftfeuchtigkeit sofort zerlegt. Mit Alkoholen bilden sich die Essigsäureester und freie Quadratsäure, mit Ammoniak entstehen Acetamid und das Diammoniumquadrat.

5. Quadratsäure-ester und -amide

Der Diäthyl- (23) (11) und der Dibutyl-ester (24) (10) lassen sich in einfacher Weise durch Umsetzung der Säure mit den überschüssigen Alkoholen herstellen.



Neuerdings gelang *S. Cohen* und *S. G. Cohen* die Synthese des Quadratsäure-dimethylesters (25)^[18] sowohl durch Einwirkung von Diazomethan auf (1) als auch durch Umsetzung des Silbersalzes mit Methyljodid. Die Umesterung von (25) mit Äthanol führt ebenfalls zu (23). Beim Kochen von Quadratsäure mit überschüssigem Methanol entsteht nicht (25), sondern der Halbester (26), der auch bei der Hydrolyse von (25) nachgewiesen werden konnte^[18].



Zur Synthese des Quadratsäure-dibutylesters (24) kann man auch von Perchlorcyclobutenen (14) ausgehen^(10, 19). Mit äquimolekularen Mengen Butanol tritt je nach der Temperatur Substitution eines Cl-Atoms unter Bildung von 3-Butoxy-trichlor-1-cyclobutenen (27) oder Ringspaltung zum 2,3,4,4-Tetrachlorvinylsäure-butylester (oder zu 3,4,4,4-Tetrachlorcrotonsäure-butylester) (28) ein. Bei Siedetemperatur und großem Überschuß an Butanol bildet sich Quadratsäure-dibutylester (24). Die Synthese weiterer Ester gelingt über das Quadratsäuredichlorid (s. Abschnitt 6).

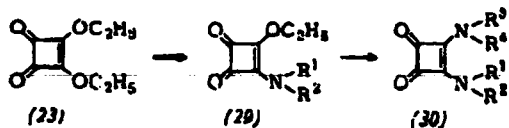
[17] A. Treibs u. K. Jakob, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

[18] S. Cohen u. S. G. Cohen, J. Amer. chem. Soc. 88, 1533 (1966).

[19] G. Maas, *Angew. Chem.* 75, 982 (1963); *Angew. Chem.* international. Edit. 2, 690 (1963).

Die genannten Alkoxy-Derivate zeigen Ester-Eigenschaften. Sie lassen sich mit Wasser oder Alkali zur Quadratsäure hydrolysieren.

Aus den Diestern werden mit Aminen glatt Quadratsäure-amide erhalten [11, 18, 20]. Bei Verwendung äquimolekularer Mengen Amin entstehen Quadratsäure-esteramide wie (29), bei Überschuß die Quadratsäure-bisamide (30).



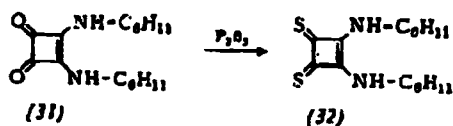
Durch Umsetzung der Esteramide mit einem anderen Amin können auch gemischte Quadratsäure-bisamide hergestellt werden. Einige Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Beispiele für Quadratsäure-äthylester-amide (29) und Quadratsäure-bisamide (30) [11, 20].

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(29)		(30)	
				Fp (°C)	Ausb. (%)	Fp (°C)	Ausb. (%)
H	H	H	H	133–138	76	320 (Zers.)	95 (87[18])
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	44–47	63	252–255	96
–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	154–157	79	272–275	66
–(CH ₂) ₃ –	–(CH ₂) ₃ –	–(CH ₂) ₃ –	–(CH ₂) ₃ –	78–79,5	94	158–160	81
–(CH ₂) ₄ –	–(CH ₂) ₄ –	–(CH ₂) ₄ –	–(CH ₂) ₄ –	89–90	94	278–280	97
(CH ₂) ₂ OH	H	(CH ₂) ₂ OH	H	205–208	91	223–226	98
cyclo-C ₆ H ₁₁	H	cyclo-C ₆ H ₁₁	H	108–110	84	314–323	99
C ₁₂ H ₂₅	H	C ₁₂ H ₂₅	H	73–75	94	174–177	93
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	114–118	89	270 (Zers.)	75
p-COOH–C ₆ H ₄	H	p-COOH–C ₆ H ₄	H	252 (Zers.)	95	320 (Zers.)	90
p-OH–C ₆ H ₄	H	p-OH–C ₆ H ₄	H	–	–	320 (Zers.)	85
C ₁₂ H ₂₅	H	(CH ₂) ₂ OH	H	–	–	201–202	92
–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	–	–	174–180	58

Quadratsäure-methylester-amid und Quadratsäure-bisamid wurden kürzlich von S. Cohen beschrieben [10]. Quadratsäureäthylester-amid läßt sich zum Halbamid hydrolysieren [11].

Thio-Analoge der Quadratsäureamide werden dadurch erhalten, daß Amide wie Quadratsäure-bis-cyclohexylamid (31) mit Phosphorpentasulfid umgesetzt wird, wobei das Bis(cyclohexylamino)-cyclobuten-dithion („Dithionquadratsäure-bis-cyclohexylamid“) (32) entsteht [11].



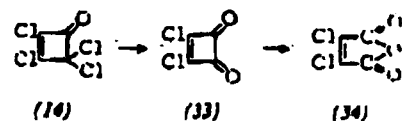
6. Quadratsäure-dichlorid

Das Säure-dichlorid der Quadratsäure, Dichlor-cyclobutendion (33), läßt sich aus Quadratsäure nicht herstellen. Es entsteht durch Umsetzung von Perchlor-cyclobutenon (14) mit Oleum oder SO₃ (B₂O₃ oder SbCl₅ als Katalysator) unter Ersatz der geminalen

[20] DBP.-Anm. C 36340 IVb/12a (9. Juli 1965), Chem. Werke Hüls, Erf.: G. Maas u. P. Hegenberg.

[21] A. Roedig u. G. Märkl, Liebigs Ann. Chem. 636, 1 (1960):

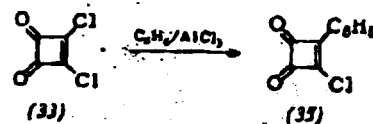
Chloratome durch Sauerstoff [10], eine Reaktion, mit der bereits andere cyclische Ketone hergestellt werden konnten [21].



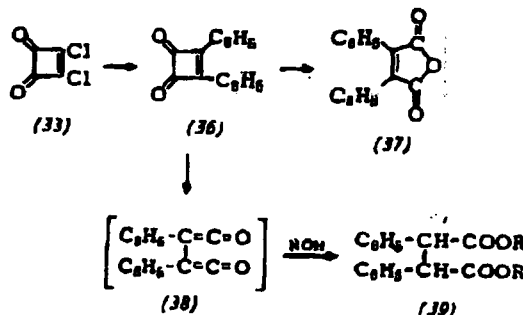
Bei SO₃-Überschuß und höherer Temperatur wird (33) zum Dichlormaleinsäure-anhydrid (34) oxidiert.

(33) zeigt die typischen Eigenschaften eines Säurechlorids. Es wird von Wasser leicht zur Quadratsäure hydrolysiert. Mit Alkoholen, z. B. Äthanol, reagiert es zum Quadratsäure-diäthylester (23). Auch konnte auf diese Weise der – direkt aus der Quadratsäure nicht zugängliche – Quadratsäure-di-n-propylester erhalten werden [11].

Unter Friedel-Crafts-Bedingungen in Benzol mit katalytischen Mengen AlCl₃ läßt sich (33) in das 1-Chlor-2-phenyl-cyclobutendion (35) überführen [11], das bereits Smutny et al. aus Phenylcyclobutendion und Chlor erhielten [22].



(35) läßt sich als vinyloges Säurechlorid in die bekannten Verbindungen 1-Hydroxy-, 1-Methoxy- und 1-Amino-2-phenyl-cyclobutendion überführen, die auch die Eigenschaften einer Säure, eines Esters bzw. eines Amids zeigen [22].



[22] E. J. Smutny, M. C. Caserio u. J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 82, 1793 (1960).

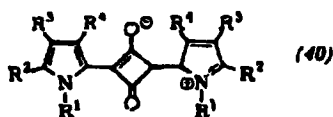
Mit stöchiometrischen Mengen AlCl_3 entsteht in Benzol als Lösungsmittel aus (33) das Diphenyl-cyclobutendion (36) (11), das auch durch Hydrolyse des 1,2-Diphenyl-3,3,4,4-tetrafluorocyclobutens hergestellt wurde (23).

(36) ist eine wohlkristallisierende, quittengelbe, sehr reaktionsfähige Verbindung. Bei schonender Oxidation mit H_2O_2 entsteht Diphenylmalceinsäure-anhydrid (37), unter schärferen Bedingungen tritt Abbau zu Benzoesäure ein. Mit Alkoholen reagiert (36) unter Ringspaltung. Vermutlich entsteht intermediär das Bis-phenylketen (38), das Alkohol zum 2,3-Diphenyl-bernsteinsäureester (39) addiert (23).

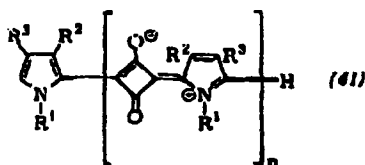
7. Kondensationsreaktionen

Ausgehend von der Quadratsäure selbst werden Cyclotrimethin-Farbstoffe erhalten, in denen der Cyclobutenring in 1,3-Stellung substituiert ist, während aus Quadratsäureestern in Gegenwart von Basen disubstituierte 1,2-Cyclobutendione entstehen.

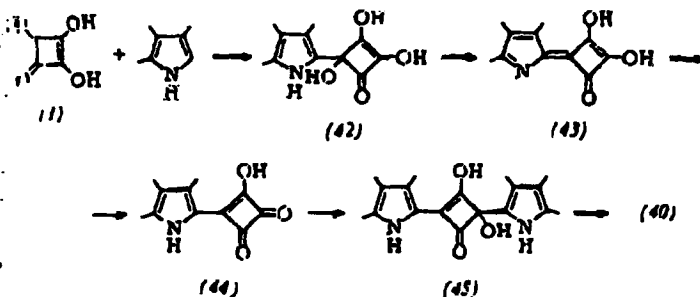
So berichten Treibs und Jacob über die Umsetzung von aktivierten Pyrrolen mit Quadratsäure in Essigsäure, wobei sich rotviolette Cyclotrimethin-Farbstoffe der



allgemeinen Formel (40) bilden (24). Im eingesetzten Pyrrol-Derivat muß die 2-Stellung unsubstituiert und die 5-Stellung substituiert sein. Sind 2- und 5-Stellung besetzt, etwa mit Alkylgruppen, so tritt keine Reaktion



ein. Sind aber beide Stellungen nicht besetzt, werden Gemische leicht veränderlicher blauer bis blaugrüner Farbstoffe erhalten, denen Treibs eine Polymerstruktur (41) zuschreibt (17).

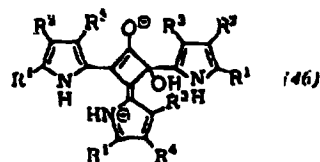


Die Reaktion von Pyrrolen mit Quadratsäure zum Farbstoff (40) soll über die Zwischenstufen (42)–(45) verlaufen.

Es kann gegebenenfalls ein weiterer Pyrrol-Rest unter Bildung von Verbindungen der Struktur (46) eingeführt werden.

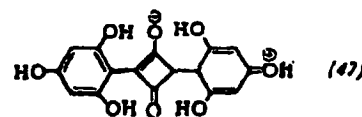
[23] A. T. Blomquist u. E. A. La Lanza, J. Amer. chem. Soc. 83, 1387 (1961); 84, 220 (1962).

[24] A. Treibs u. K. Jacob, Angew. Chem. 77, 680 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 694 (1965).

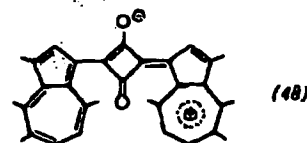


Indol liefert bei der Kondensation mit Quadratsäure Indolfarbstoffe der gleichen Grundstruktur wie (40), bei denen aber die Verknüpfung in der 3-Stellung des Indols erfolgt.

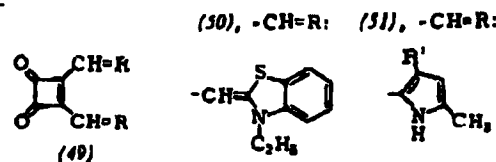
Als weitere Kondensationskomponenten wurden auch Phenole eingesetzt, von denen aber nur die besonders aktiven, z. B. Phloroglucin, unter Bildung von Verbindungen (47) reagierten, die im Prinzip mit (40) übereinstimmen.



Sprenger und Ziegenbein erhielten glatt Kondensationsprodukte der Quadratsäure mit Dialkylanilin. Diese Autoren arbeiteten nicht in Essigsäure, sondern in einem Butanol-Benzol-Gemisch und entfernten das entstehende Wasser durch azotrope Destillation. Eine Aktivierung der Quadratsäure unter primärer Bildung des Quadratsäure-monobutylesters könnte die Kondensation einleiten. Als weitere interessante Kondensationskomponenten erwiesen sich Azulene, die blaue bis grüne Farbstoffe der Struktur (48) ergeben (25).



Im Gegensatz zu diesem Kondensationsprinzip, das zu 1,3-Derivaten des Cyclobutens führt, reagieren Quadratsäureester ganz allgemein mit methylen-aktiven Verbindungen, z. B. N-Äthyl-2- oder -4-methyl-substituierten Pyridiniumsalzen, oder auch N-Äthyl-2-methyl-benzthiazolium- und -benzelenazolium-Salzen, unter Bildung tieffarbiger 1,2-Derivate des Cyclobutendions der allgemeinen Formel (49), wie am Beispiel (50) gezeigt wird (26).



Auch bei Verwendung des Bisacetoxycyclobutendions (22) (17) werden mit Pyrrolen neben Cyclotrimethin-farbstoffen des Typs (40) gelbe 1,2-Dipyrrolylcyclobutendione der allgemeinen Formel (51) gefunden (17).

Wir danken der Werkleitung der Chemische Werke Hüls AG. für die Genehmigung zur Veröffentlichung dieses Aufsatzes und den Herren Prof. Dr. H. Fiehlmann und Dr. A. Schmidt für ihr förderndes Interesse.

Eingegangen am 7. Juli 1966 [A 543]

[25] H. E. Sprenger u. W. Ziegenbein, Angew. Chem., im Druck.
[26] H. E. Sprenger, persönliche Mitteilung.

XP-001095075
Poly(squaryl amides)

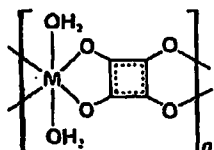
Eberhard W. Neuse and Brian R. Green

Department of Chemistry, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa
(Received 20 August 1973)

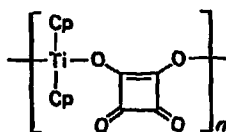
The solution polycondensation of squaric acid with *p*-phenylenediamine in selected protic, aprotic or strongly acidic solvents furnishes linear polyamide structures possessing units with 1,2- as well as those with 1,3-orientation of the substituent links on the four-membered ring system. The relative occurrence of these two unit types as assessed by infra-red spectroscopy depends on the basicity of the medium, the extent of 1,2-orientation decreasing with increasing solvent basicity. The same type of polyamide results from a solution polycondensation of the diamine with diethyl squarate. These findings, contradicting earlier results of other workers, are in accord with more recent non-polymeric squaric acid amidation studies. A reference polyamide with maximum content of units possessing the 1,2-substituent orientation is synthesized from *p*-phenylenediamine and squaryl dichloride under low temperature solution polymerization conditions. Polymer inherent viscosities range from about 10 to 30 ml/g, highest values being obtained under conditions of homogeneous polymerization.

INTRODUCTION

The four-membered ring system of squaric acid (1,2-dihydroxycyclobutene-3,4-dione) has only recently become of interest as a constituent segment in macromolecular compounds. West and Niu¹, for example, prepared divalent metal complexes of squaric acid, for which they proposed the polymeric structure (I), and Doyle and Tobias² obtained a compound believed to be II from titanocene dichloride and squarate ion.



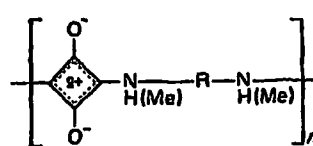
(I) (M = Mg²⁺, Mn²⁺ etc.)



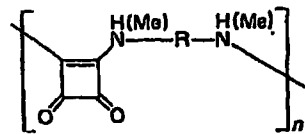
(II) (Cp = π -cyclopentadienyl)

The first polyamides derived from squaric acid were described by Gauger and Manecke^{3,4}. Condensing squaric acid with difunctional amines, these workers achieved polymerization by use of solution or melt techniques and, on the basis of infra-red (i.r.) spectroscopic evidence, ascribed structures (III) to the resulting polymeric products. In the same study, the diethyl ester of squaric acid (1,2-diethoxycyclobutene-3,4-dione), when allowed to react with difunctional amines in boiling *N,N*-dimethylformamide (DMF) solution, gave polyamides assigned structure (IV). Since the earlier literature covering squaric acid chemistry commonly accepted that reaction of squaryl esters with (primary or secondary) amines would lead only to 1,2-diamides (1,2-diaminocyclobutene-3,4-diones)³⁻⁹, whereas the analogous amidation of the free acid would give exclusively the 1,3-disubstituted isomers (1,3-diaminocyclobutenediylum 2,4-diolates)^{3,4,10-14}, the cited polyamide study^{3,4} did not, at the time of publication, present unexpected results with regard to the substituent orientation of the

four-membered ring. More recently, however, it was demonstrated that the concept of sole 1,2-orientation of the substituents in amidation reactions of squaryl esters, and of exclusive 1,3-orientation in corresponding amidations of squaric acid itself, can no longer be supported. Hünig and Pütter¹⁵, for example, observed 1,3-diamide formation from squaryl esters and certain weakly basic amines, and extensive work in our laboratory has shown¹⁶ that even the more strongly basic aniline reacts with squaryl esters to give not exclusively the 1,2-dianilino cyclobutenedione, as previously reported, but rather an isomer mixture composed of both the 1,2- and 1,3-dianilino derivatives, albeit with the former as the predominant species. Likewise, and again in contrast to earlier work, reaction of the free acid with aniline yields mixtures of both isomers, the 1,3-diamide generally representing the prevalent product in this reaction¹⁷.



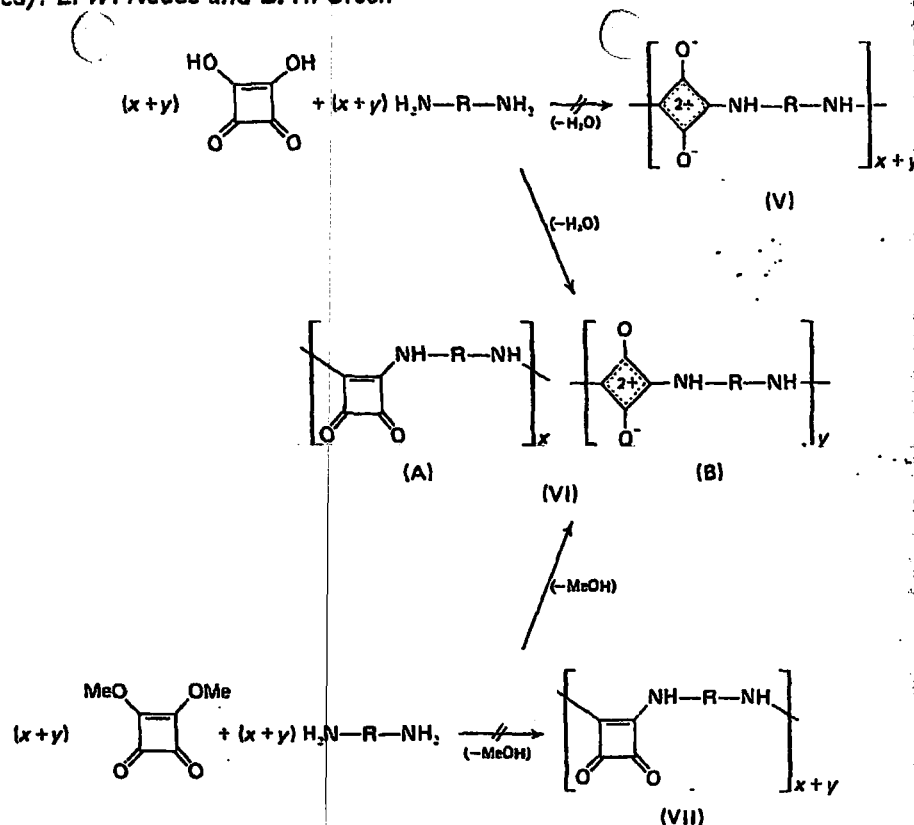
(III)



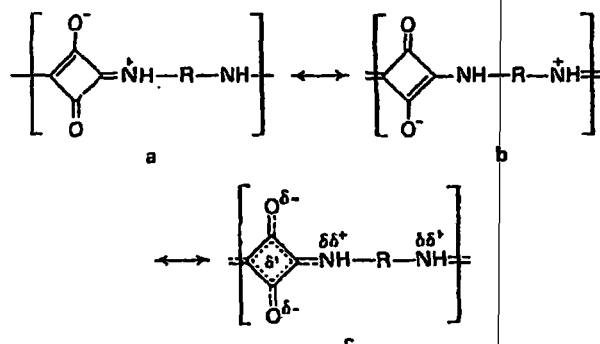
(IV)

(R = 1,4-phenylene, 4,4'-biphenylene, oligomethylene)

In the light of these recent developments in the non-polymeric chemistry of squaric acid, the assignments of structure (III) to the polyamides formed under the Gauger-Manecke conditions^{3,4} from squaric acid, and of IV to those formed from squaryl esters, must be viewed as oversimplifications. One would rather predict copolymer structures in either case comprising in the backbone the units of both III and IV in variable proportions. In order to clarify this question of substituent orientation, we have re-investigated the polyamidation



of both squaric acid and diethyl squarate, using *p*-phenylenediamine as the nucleophilic reactant (Scheme 1). The choice of *p*-phenylenediamine derives from a recognition of the resulting polyamides' aromaticity and the intriguing questions arising from the presence of the 1,3-disubstituted, extensively delocalized^{12-14, 18, 19} cyclobutenediylum diolate system* of the recurring unit B of VI, expected to lead to unusual conjugation effects along the polymer chain by virtue of the partial positive charge on the nitrogen atoms and concomitant partial double-bond character of the bonds connecting the NH groups with the four-membered ring system as reflected in the hybrid structures a-c (R=1,4-phenylene):



The results of this polycondensation study are reported below.

* Hybrid c probably reflects the overall charge distribution pattern in these amides more realistically than does the structural representation with dipositive charge on the four-membered ring suggested^{13,14} and chosen in our work for convenience in drawing the structures V and VI.

RESULTS AND DISCUSSION

Polycondensation of *p*-phenylenediamine with squaric acid

The reactants, squaric acid and diamine, were polycondensed in equimolar quantities in a series of experiments under solution polymerization conditions²⁰. The first experiment was conducted under conditions essentially duplicating previous work³, the reactants being subjected to polymerization in refluxing glycerol. Other experiments were performed in refluxing *N*-methylpyrrolidone (containing 5% lithium chloride for polymer solubility enhancement) or in hot polyphosphoric acid (PPA; 82% P₂O₅) under various reaction conditions of time, temperature and substrate concentration. Reactions conducted in the methylpyrrolidone solvent the products partly or entirely precipitated from solution in later stages of the reaction; the remainder, if any, was removed from solution by the addition of water. In PPA experiments, the polymers remained in solution throughout and were precipitated by excess water. Crude polymer yields ranged from about 90 to 98%. Purification by reprecipitation from sulphuric acid solution furnished dark brown polyamides soluble in strongly protonating acids and infusible up to 350°C. Elemental analyses gave somewhat erratic results that showed only fair agreement with the expected composition of VI, extremely rapid water adsorption, the highly polar polymers invariably resulting in high H and O and correspondingly lowered C and N values. A summary of experimental conditions, product yields, compositions and inherent viscosities is found in Table (experiments 1 and 3-6).

The viscosity values in the last column indicate comparatively low molecular weights for the polyamides obtained in glycerol or *N*-methylpyrrolidone. High

molecular weights resulted from use of the PPA medium, which not only acts as an excellent condensing agent, but offers the additional advantage of solvating the products by virtue of its phosphorylating action on the secondary amino groups, so as to prevent inhomogeneity of the reaction mixture and premature precipitation of the growing polyamide chains. Experiment 5, although not necessarily optimized, furnished the highest molecular weight. The preceding experiment, employing lower reactant concentration, gave a lower viscosity value despite longer heating periods and, ultimately, a higher temperature. A further increase of reactant concentration beyond that employed in experiment 5, on the other hand, failed to produce higher polymer viscosities in spite of additional heating periods at further elevated temperatures (experiment 6). The relatively low viscosity values attained even in PPA despite homogeneous polymerization conditions are likely to be due to an imbalance in reactant stoichiometry caused by side reactions with the medium. Self-condensation of certain amines in PPA at higher temperatures has been observed in Marvel's laboratory²¹; in the present case, a related reaction could account for a reduced amino group concentration in the PPA solution. Blocking of amino groups might also result from salt formation with PPA. The propensity of PPA for undergoing formation of stable salts with strongly basic diamines even at elevated temperatures is well known^{22, 23}. For such salt formation, however, to have an effective bearing on the availability of amine reactants for polycondensation, equilibrium polymerization conditions would be a prerequisite, as only these would allow a fraction of the stoichiometric quantity of amine to be rendered unavail-

able for polymerization; practical irreversibility of the polycondensation, on the other hand, should result in complete consumption of all amino groups (originally present in proper stoichiometry) by continuous removal from the amine-PPA equilibrium. In addition to imbalances due to an amino group deficiency, the possibility of side reactions of the medium with the squaric acid component, either through (reversible) formation of mixed anhydrides or through (irreversible) ring-opening steps, cannot be discounted. These questions all require further investigation.

The i.r. spectra of the polyamides exhibit the typical cyclobutenediylum diolate absorption^{12, 18, 24, 25} in the vicinity of 1600 cm⁻¹, partly merging with a strong band due to a phenylene ring deformation mode near 1550 cm⁻¹, and in addition show in weak to moderate intensity the two carbonyl stretching bands near 1785 and 1675 cm⁻¹ characteristic of the cyclobutene-3,4-dione system²⁶. This indicates that the polymers comprise not merely the units of V possessing 1,3-orientation of the substituents on the four-membered ring, but also the units of VII containing the 1,2-disubstituted cyclobutenedione system. Hence, the copolymer structure VI indeed holds for all polymers including the products obtained under the experimental conditions of the earlier investigation^{3, 4} (experiment 1), for which exclusive 1,3-orientation according to structure V had been assumed.* That the observed two cyclobutenedione carbonyl stretching bands truly reflect an intrinsic content of units A and not just the presence of low molecular weight impurities, intermediary adduct structures³, or squaric acid end groups of the cyclobutene-3,4-dione type, was ascertained by further rigorous washing

* These authors employed aromatic bis-*o*-diamines, and polycondensation (with loss of ammonia) accordingly led to phenazine heterocycles. Although in the present case the energetic driving force of ring formation is not given, the first step of Marvel's reaction, formation of a -NH- bridge, is feasible, as 'blank' reactions involving *p*-phenylenediamine have shown.

* Very weak i.r. carbonyl absorption at 1700-1800 cm⁻¹ was observed by the quoted authors³ in polymers obtained by self condensation of *p*-aminoanilinosquaric acid in boiling glycerol. This was explained as an end-group effect, although the possibility of statistical incorporation of 1,2-type units was indicated by the authors.

Table 1 Polycondensations of certain 1,2-disubstituted cyclobutenediones with *p*-phenylenediamine

Exp. No.	Substrate ^a	Solvent ^b	Substrate conc. (mol/l)	Time (h)	Temperature (°C)	Polymer yield (%)	Inherent viscosity ^c (ml/g)	Analysis (found) (%) ^d		
								C	H	N
1e	squaric acid	glycerol	0.25	0.17	278	91.5	15.8	62.77	3.81	13.92
2	squaric acid	glycerol/Py (2:1 by vol)	0.16	3/0.5f	140/200	98.8	11.9	63.05	3.63	14.18
3	squaric acid	NMP (+5% LiCl)	0.09	4	186	61.3g	9.7			
4	squaric acid	PPA	0.17	20/2.5	160/220h	92.5	17.1	62.90	4.01	13.55
5	squaric acid	PPA	0.67	15	165h	95.8	29.1	61.18	3.58	13.83
6	squaric acid	PPA	1.00i	16/16/8	105/130/150i	96.0	22.0			
7	squaric acid	PPA/TFA (9:1 by vol)	0.67	1.5/16	105/165	98.2	29.5	62.61	4.10	13.91
8l	diethyl squarate	DMF	0.06	2.5	146	57.8	7.7	61.84	4.30	14.29
9	squaryl dichloride	NMP(+2.5% LiCl)/Py(18:1 by vol)	0.32	1.0/1.0/0.25	0/23/40	97.7	29.3k	62.29	3.55	12.76

^a Substrate and diamine conc. equimolar throughout

^b Py=pyridine; NMP=*N*-methylpyrrolidone; PPA=polyphosphoric acid; TFA=trifluoroacetic acid; DMF=*N,N*-dimethylformamide

^c 0.5% (w/v) at 30°C in 98% H₂SO₄; determined on reprecipitated samples (similar results on crude polymers)

^d Mean values of duplicate determinations on reprecipitated samples. Calcd for (C₁₀H₈N₂O₂)_n: C, 64.51%; H, 3.25%; N, 15.05%

^e Experimental conditions essentially as described in ref 3, except that 40 min were required for partial solvent removal by distillation

^f After 3 h at reflux (140°C), 17% of solvent distilled off, and heating continued for 0.5 h at reflux (200°C). See Experimental for these and subsequent time-temperature data

^g Yield of first fraction precipitating during reaction. Additional 36.8% of second fraction precipitated with water (η_{inh} 7.3 ml/g)

^h 0.25 h heat-up period from 25°C to 160°C and 165°C respectively

ⁱ 6 h heat-up period from 25° to 105°C. Following completion of 150°C treatment, mixture was diluted with PPA to substrate conc. of 0.62 mol/l and heating continued for 16 h at 165°C

^k Experimental conditions from ref 3

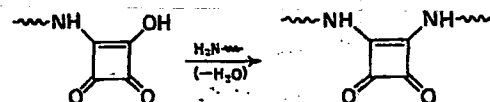
Interfacial polycondensation in CHCl₃/H₂O-pyridine (0.7M substrate) gave 46% yield of polyamide with η_{inh} 7.1 ml/g

of the polymers with hot pyridine and DMF, by additional heat treatments (12 h at 130°C *in vacuo* or 1 h in refluxing glycerol), and by a post-condensation with excess *p*-phenylenediamine either in glycerol (2.5 h at 278°C) or in PPA (6 h at 160°C); in no instance were we able to observe a significant decrease in intensity, let alone complete disappearance, of the two carbonyl bands.

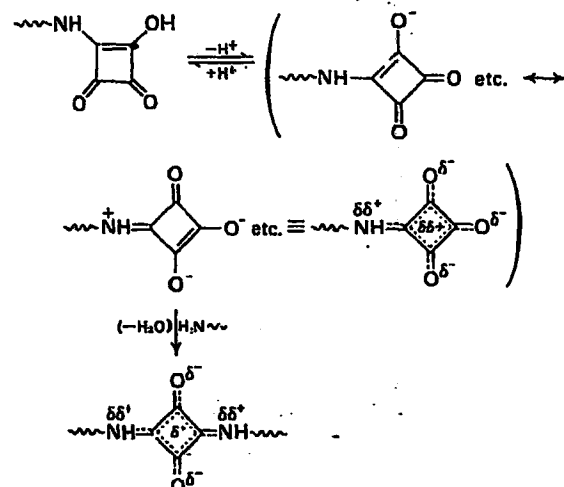
In order to arrive at a more quantitative measure of the contents of units A with 1,2-substituent orientation in the polyamides studied, we determined the ratio of the absorbance of the *asym* carbonyl stretching peak (preferred over the *sym* band because of the latter's partial overlap with the broad cyclobutenediylum diolate absorption band) to that of the out-of-plane phenyl-ring C-H deformation band near 825 cm⁻¹ (Table 2). In an effort to derive from these data an absolute unit-A content, an attempt was made to correlate the values so obtained with the corresponding ratios determined for such 1,2-disubstituted cyclobutenedione model compounds as 1,2-bis(*p*-methoxyanilino)cyclobutene-3,4-dione, 1,2-bis[*p*-(diethylamino)anilino]cyclobutene-3,4-dione, and 1-anilino-2-[*p*-(diethylamino)anilino]cyclobutene-3,4-dione. However, for reasons of excessive scattering of the A_{1785}/A_{825} values determined for the model compounds, these attempts failed to produce consistent results. We therefore restricted our efforts towards calculating the fraction of units A in the backbone relative to a reference polyamide prepared from squaryl dichloride and *p*-phenylenediamine by low temperature solution polymerization (experiment 9) considered to be predominantly of the type VII (see below). The fractions obtained on this basis are listed in the fifth column of Table 2.

Notwithstanding the considerable uncertainty with which the tabulated values are afflicted, a distinct increase is noticed in the unit A contents on going from experiment 3 to experiment 1 and further to

experiments 4-6, conducted in *N*-methylpyrrolidone, glycerol and PPA, respectively. This trend accords with recent unpublished findings in our laboratory indicating that basic reaction media in squaric acid amidations are conducive to 1,3-orientation of the amino substituents on the four-membered ring. In an essentially neutral medium, squaric acid, either *per se* or as an end group on a growing chain, will be present in both the undissociated and the dissociated states. While vinylogous substitution on the undissociated acid species will produce 1,2-diamides (H₂N— = *p*-phenylenediamine or NH₂-terminated chain):



the squarate anion resulting from ionization will preferentially be attacked by the nucleophile at C₃, yielding the 1,3-diamide isomers:



Hence, both substituent orientations will occur, the latter generally prevailing on account of the high degree of ionization experienced by the strongly acidic substrate*. This case is represented by experiment 1. The prevalence of 1,3-orientation will be enhanced ever more in a basic medium, which shifts the ionization equilibrium of the acid substrate farther to the right and so causes an increase in squarate ion concentration. Experiment 3 exemplifies this situation. An acidic solvent, on the other hand, in which the substrate's ionization is repressed, will produce the undissociated species in increased concentration, thus enhancing 1,2-orientation. The PPA used in experiments 4-6 is representative of such a medium.

In order to test this trend further, an experiment was conducted in a PPA/trifluoroacetic acid medium (experiment 7). The enhanced acidity of this solvent system as expected, entailed a population of 1,2-oriented unit in the polymer more than four times as large as found in the product of experiment 1. The increased absorbance ratio A_{1785}/A_{825} (Table 2) reflects this situation. Conversely, a polycondensation run performed substantially as in experiment 1 except that pyridine was added for increased substrate ionization (experiment 2), furnishes a polyamide for which the significantly reduced $\nu_{C=O}$

ble 2 Infra-red spectral data of polyamides VIa

polymer from exp.	$\nu_{C=O}(asym)$ (cm ⁻¹)	$\nu_{C=O}(sym)^b$ (cm ⁻¹)	Absorbance ratio ^c A_{1785}/A_{825}	Fraction of units A in backbone ^d
1	1781	1675 ^e	0.43 ^f	0.20
2	1780	1675 ^e	0.15	0.07
3	1782	1670 ^e	0.26	0.12
4	1785	1675	1.00	0.47
5	1785	1674	1.05	0.49
6	1785	1667	1.65	0.77
7	1787	1672	1.75	0.82
8	1780	1666	0.48	0.22
9	1787	1670	2.14	1.00

a Spectra taken on KBr pellets. Error limits: $\nu_{C=O}(asym) \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O}(sym) \pm 3 \text{ cm}^{-1}$

b Broad shoulder on high-frequency side of superposed C=C stretching, phenyl ring deformation and cyclobutenediylum diolate absorption in 1550-1650 cm⁻¹ range. Additional, indistinct shoulder in all spectra at 1682-1689 cm⁻¹

c Absorbance, $A = \log(I_0/I)$, determined by baseline method^{20, 21} as average of three measurements

d Value from preceding column divided by 2.14 (absorbance ratio for polymer of experiment 9); estimated uncertainty ± 0.05 (< 0.45); ± 0.08 (> 0.50)

e Almost completely merged with 1550-1650 cm⁻¹ absorption

f A ratio of 0.37 was found for a polyamide obtained as in experiment 1 except that after addition of another 10 mol% *p*-phenylenediamine refluxing was continued for 2.5 h

* For squaric acid, an early report²⁷ quoted 1 and 2.2 for the pK_a values of the first and second ionization steps; later authors found 1.5 and 2.93 respectively. For phenylsquaric acid, 1-hydroxy-2-phenylcyclobutene-3,4-dione, pK_a was determined²⁰ as 0.37 ± 0.0

(1.6 M) in refluxing (2 h) DMF containing 10 M aqueous hydrochloric acid (15:1 by vol) and was separated by fractional crystallization of the reaction product from DMF by a previously described technique¹⁰; the compound, constituting the more soluble isomer, was collected in 35% yield [greyish-white needles, m.p. 322–323°C with decomp. (from DMF)] in addition to the less soluble 1,3-isomer [20%, bright yellow (from dimethylsulphoxide), infusible below 330°C]. In a similar fashion, 1,2-bis[p-(diethylamino)anilino]cyclobutene-3,4-dione was prepared in 12% yield from diethylsquarate (0.4 M) and *p*-amino-*N,N*-diethylaniline (0.8 M) in dry DMF (2.2 h at reflux); the compound forms bright-yellow needles, m.p. 270–273°C with decomp. (from methanol). The less soluble, orange 1,3-isomer (12%; infusible below 330°C) could not be recrystallized because of decomposition in most solvents at the high dissolution temperatures required. For preparation of 1-anilino-2-[p-(diethylamino)anilino]cyclobutene-3,4-dione the equimolar mixture (0.25 M each) of 1-anilino-2-hydroxycyclobutene-3,4-dione¹³ and *p*-amino-*N,N*-diethylaniline (HCl salt) was heated (2 h at reflux) in DMF containing 10 M aqueous hydrochloric acid (20:1 by vol). Fractional crystallization from DMF¹⁰ produced the pale-yellow compound in 28% yield [m.p. 251–253°C with decomp. (from DMF/ethylene glycol)] in addition to the yellow, less soluble 1,3-isomer (17%, decomp. ~320°C). All three 1,2-substituted model compounds described gave satisfactory elemental analyses and exhibited $\nu_{C=O}$ (asym) at 1785–1792 and $\nu_{C=O}$ (sym) at 1655–1670 cm⁻¹.

Polycondensation of *p*-phenylenediamine with squaric acid

In glycerol (experiments 1 and 2). In experiment 1, 1.14 g (10.0 mmol) of squaric acid and 1.08 g (10.0 mmol) of *p*-phenylenediamine were allowed to react in 40 ml of refluxing glycerol. Reaction and work-up conditions were those of the earlier work^{3, 4}, except that 40 (instead of 10) min were required for the prescribed removal of 10 ml of the solvent by distillation at atmospheric pressure*. The yield of dried polyamide was 1.70 g (91.5%). The dark brown polymer, infusible below 350°C, was readily soluble in 98% sulphuric acid and fluoro-sulphonic acid, slightly so in formic acid, and practically insoluble in *N*-methylpyrrolidone (containing 5% LiCl), DMF, *m*-cresol, acetonitrile and other aprotic solvents.

A 0.25 g sample was dissolved in 50 ml of 98% H₂SO₄, and the filtered solution was dropwise stirred into 200 ml of ice water. The precipitated polymer was washed thoroughly with water, 0.5 M NaHCO₃ solution, 0.1 M aqueous hydrochloric acid and, again, water and was dried for four days at 100°C and 0.1 mmHg (yield 0.21 g). This precipitated product had the appearance and solubility properties shown by the crude polymer*, and

* This point deserves emphasis because such extended heating, while not affecting the x/y ratio in the polymer, could possibly result in some molecular weight increase. The inherent viscosity measured on this polyamide (Table 1) thus probably represents an upper limit, being higher than would have been obtained by strict adherence to the literature conditions.

no significant changes in i.r. spectrum and elemental analyses were apparent.

In experiment 2, 0.57 g (5.0 mmol) of squaric acid and 0.54 g (5.0 mmol) of *p*-phenylenediamine were allowed to react for 3 h in a refluxing solvent mixture consisting of 20 ml of glycerol and 10 ml of pyridine (solvent temperature 140°C) under a blanket of nitrogen and light protection. The mixture gradually turned dark red in colour, and product precipitated from solution. Following the removal of 5 ml of solvent (containing some of the water of condensation) by distillation over a period of 10 min, refluxing of the reaction mixture (solvent temperature 200°C) was continued for another 0.5 h. Work-up as described³ gave 0.91 g (98.8%) of polyamide. Reprecipitation as in the preceding experiment produced polymer identical in appearance and solubility characteristics with the previous product. Use of methanol as the precipitant did not change properties or analytical results.

In *N*-methylpyrrolidone (experiment 3). The combined solutions of 0.50 g (4.45 mmol) of squaric acid in 25 ml of methylpyrrolidone (containing 1.25 g of LiCl) and of 0.48 g (4.45 mmol) of *p*-phenylenediamine in 25 ml of the same solvent were maintained for 4 h at reflux under N₂ and light protection. The solution, initially yellow, turned dark red, and a major portion of product precipitated as the condensation proceeded. The polymer fraction filtered off from the cooled mixture was thoroughly washed with methylpyrrolidone, water and methanol and was dried for 4 days at 100°C and 0.1 mmHg, to give 0.50 g (61.3%) of polyamide identical in appearance and solubility behaviour with the products obtained in glycerol.

A second polymer fraction was collected from the mother liquor by precipitation with 150 ml of water. The dark brown polymer, separated, washed and dried as above (0.30 g, 36.8%), retained partial solubility in methylpyrrolidone/LiCl.

For analytical purposes, a sample of the first fraction was reprecipitated as before.

In polyphosphoric acid (experiments 4–7). All condensations in PPA medium were performed by heating, under N₂ and light protection, the stirred solution of reactants in PPA (experiments 4–6) or PPA/trifluoroacetic acid (9:1 by vol; experiment 7) under the conditions of concentration, time, and temperature listed in Table 1. (Temperatures given are those of the heating bath in these experiments.) For example, in experiment 6 a 16 h heating period at 105°C (6 h required to raise temperature from 25° to 105°C) was followed by 16 h at 130°C and 8 h at 150°C, the substrate concentration being 1.0 M; after dilution of the viscous solution to 0.62 M (substrate) with additional PPA, stirring was continued for another 16 h at 165°C, at which point the solution nearly gelled. The homogeneous, dark reddish-brown solution in each experiment was poured slowly, with rapid stirring, into the five-fold volume of ice water. The precipitated product was separated by filtration, washed with water, 0.5 M NaHCO₃ solution,

* These results are at variance with the literature³, in which almost colourless polyamides are reported to arise by reprecipitation of the crude, coloured polymers from sulphuric acid solution (by water) or from formic acid solution (by DMF). We were unable to duplicate these findings, the colour (and electronic spectra) of our polymers remaining unchanged upon reprecipitation.

intensities suggest a structure with the proportion of units A decreased to almost one-third of that in the polyamide of experiment 1. The extremely small residual carbonyl band intensities in this polymer show clearly, however, that even under the conditions of enhanced ionization the polymer structure merely approaches, but cannot strictly be ascribed to, the idealized structure V exhibiting a purely 1,3-oriented substituent pattern.

Polycondensation of *p*-phenylenediamine with diethyl squarate

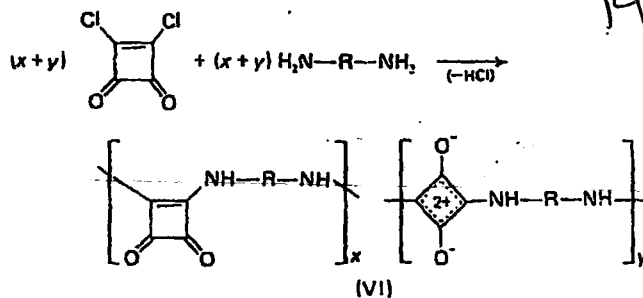
The condensation of the diamine with diethyl squarate in refluxing DMF (experiment 8), carried out precisely under the experimental conditions described by the previous authors³, furnished a low molecular weight polyamide identical in appearance, solubility and elemental composition with the polymers derived from the free acid. The i.r. spectrum reveals a copolymer structure (VI) comprising both 1,2- and 1,3-type substituent orientation (Scheme 1), which, in contrast to the earlier assumption^{3,4} of exclusive composition according to VII, is in agreement with the more recently established findings^{15,16} in squaryl ester amidation chemistry. The moderate content of units A in the chain (Table 2) in fact suggests a backbone structure not substantially different from that of the polyamide formed from the free acid in glycerol (experiment 1).

Polycondensation of *p*-phenylenediamine with squaryl dichloride

The two reactants, *p*-phenylenediamine and squaryl dichloride (1,2-dichlorocyclobutene-3,4-dione), were allowed to condense in equimolar quantities under both interfacial and low temperature solution polymerization conditions. Best results with respect to high molecular weights were obtained in a solution polymerization run that was conducted in *N*-methylpyrrolidone solvent (containing 2.5% lithium chloride) in the presence of pyridine as a hydrogen chloride acceptor (experiment 9). Under the same conditions, the non-polymeric model reaction of squaryl dichloride with 2 mol aniline gives 75% of the 1,2-diamide, yet little more than 2% of the 1,3-isomer (unpublished results), the Schotten-Baumann conditions in this reaction allowing for extremely rapid vinyllogous substitution at C₂. It appears reasonable to conclude from the results of the model reaction that the conditions of experiment 9 accordingly lead to the nearly exclusive formation of units A in the polymer and so result in a polyamide structure closely approaching, albeit not entirely matching, the pure 1,2-substituent pattern of VII. Although the high absorbance ratio A_{1785}/A_{825} (2.14; see Table 2) would seem to bear out this inference, confirmation must await an absolute determination of the unit-A content with the aid of an independent technique*. All that can, at this stage, be derived from the spectroscopic evidence is a justification

* Measurement of the C 1s or N 1s binding energies by photoelectron spectroscopy would seem to suggest itself as a potential analytical approach to this problem. Preliminary results indicate, however, that the charge densities on the two types of nitrogen in cases A and B are not sufficiently different to allow reasonable band separation with currently available instrument resolving power.

for use of this polyamide as a reference compound of structure VI with the maximum *x/y* ratio experimentally attainable (Scheme 2).



Scheme 2 (R = 1,4-phenylene)

The polymer, on account of its high percentage of units with 1,2-substituent orientation, exhibits considerably better solubility characteristics than those shown by polyamides with higher unit-B contents; it dissolves, for example, in the *N*-methylpyrrolidone/LiCl system, which is a virtual non-solvent for the polymers of experiments 1-8. This behaviour is in accord with the solubility properties of non-polymeric 1,2- and 1,3-diamides of squaric acid, the more polar, mesoionic 1,3-derivatives generally showing poorer solubility in organic solvents than do the 1,2-isomers.

We are currently investigating the effect of the ratio *x/y* in the various types of VI on the X-ray photoelectron and electronic absorption spectra in an attempt to establish differences, if any, in the net charges on the N atoms and, hence, in the extent of electronic delocalization expected along the polymer chains.

EXPERIMENTAL*

Glassware was over-dried (flamed in experiment 9) and flushed with dried nitrogen after assembly. All solvents were degassed at 90-100°C by means of a nitrogen stream, and the amide solvents were pre-dried by refluxing over calcium hydride (DMF for experiment 8 by passing through Linde molecular sieves, type 4A), followed by distillation under reduced pressure and collection under nitrogen. Trifluoroacetic acid and polyphosphoric acid (82% P₂O₅), both reagent grade, were used as received. All reactions were conducted under moisture protection; LiCl and reagents were pre-dried over P₂O₅ *in vacuo*. Squaric acid (Chemische Werke Hüls AG) was used as received. *p*-Phenylenediamine, commercial grade, was sublimed at 90°C at 0.05 mmHg (m.p. 140-141°C).

Diethylsquarate (1,2-diethoxycyclobutene-3,4-dione)^{7,16} and squaryl dichloride (1,2-dichlorocyclobutene-3,4-dione)³² were prepared by literature methods.

1,2-Bis(*p*-methoxyanilino)cyclobutene-3,4-dione was synthesized from squaric acid (0.8 M) and *p*-anisidine

* Melting points, uncorrected, taken in sealed capillaries. Viscosities determined with Cannon-Fenske viscometers (kinetic energy corrections neglected). I.r. spectra (KBr pellets) taken on Perkin-Elmer Model 521 spectrometer; absorbance, $A = \log(I_0/I)$, determined by the baseline method^{30,31} (I_0 = intensity of incident beam, I = intensity of transmitted beam). Elemental analyses by Mr P. Jwill of this Department (samples removed from Abderhalden drying apparatus immediately prior to weighing).

1546

0.1 M aqueous hydrochloric acid and again water and was dried as in preceding experiments. Yields of the polyamides so obtained are given in Table I. All polymers were reprecipitated as before.

Polycondensation of p-phenylenediamine with diethyl squarate (experiment 8)

Following the prescribed³ procedure, the combined solutions of 1.27 g (7.50 mmol) of diethyl squarate in 15 ml of DMF and of 0.81 g (7.50 mmol) of p-phenylenediamine in 135 ml of the same solvent were allowed to reflux for 2.5 h under N₂. Polymer precipitated from the solution during this period. After removal of 110 ml of DMF by distillation, the polyamide was worked up as described³ [yield 0.80 g (57.8%)]. Reprecipitation gave dark brown polymer with the same solubility characteristics as exhibited by the products derived from free squaric acid.

Polycondensation of p-phenylenediamine with squaryl dichloride (experiment 9)

The solution of 0.96 g (6.36 mmol) of squaryl dichloride in 10 ml methylpyrrolidone (containing 0.25 g of LiCl) was added dropwise over 15 min to a stirred solution of 0.685 g (6.36 mmol) of p-phenylenediamine in 10 ml of the same solvent at 0°C under N₂. After the addition of 1.12 ml of pyridine, the solution was stirred for 1 h at 0°C, followed by 1 h at 23°C and 15 min at 40°C under N₂ and light protection. The polymer, remaining in solution throughout, was precipitated by 100 ml of aqueous methanol (1:1). The product, separated by filtration and washed with water and methanol, was dried as before. 1.14 g (97.7%) of reddish black polyamide was obtained, which was soluble in 98% sulphuric acid and fluorosulphonic acid and also dissolved slowly in methylpyrrolidone containing 5% LiCl. No changes in properties were observed on reprecipitation from sulphuric acid or methylpyrrolidone solutions.

ACKNOWLEDGEMENTS

Support of this work by the Council for Scientific and Industrial Research is gratefully acknowledged. One of us (B. R. G.) thanks the National Institute for Metallurgy for a scholarship grant.

REFERENCES

- West, R. and Niu, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2589
- Doyle, G. and Tobias, R. S. *Inorg. Chem.* 1968, 7, 2484
- Manecke, G. and Gauger, J. *Makromol. Chem.* 1969, 125, 231
- Gauger, J. and Manecke, G. *Prepr. Int. Symp. Macromol. Chem.* 1969, 1, 31; *Angew. Chem. (Int. Edn)* 1969, 8, 898
- Maahs, G. and Hegenberg, P. *DBP Anm. C36340 IVb/120* (1965); DOS 1518660 (1969)
- Maahs, G. and Hegenberg, P. *Angew. Chem. (Int. Edn)* 1966, 5, 888
- Cohen, S. and Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 1533
- Seitz, G. and Morck, H. *Synthesis* 1971, p 146
- Griffiths, G. R., Rowe, M. D. and Webb, G. A. *J. Mol. Struct.* 1971, 8, 363
- Sprenger, H.-E. *DBP Anm. C41650 IVb/120* (1967); DOS 1618211 (1971)
- Manecke, G. and Gauger, J. *Tetrahedron Lett.* 1967, p 3509; 1968, p 1139
- Sprenger, H.-E. and Ziegenbein, W. *Angew. Chem. (Int. Edn)* 1968, 7, 530
- Gauger, J. and Manecke, G. *Chem. Ber.* 1970, 103, 2696
- Gauger, J. and Manecke, G. *Chem. Ber.* 1970, 103, 3553
- Hünig, S. and Pütter, H. *Angew. Chem. (Int. Edn)* 1972, 11, 431
- Neuse, E. W. and Green, B. R. *Liebigs Ann. Chem.* 1973, p 619
- Neuse, E. W. and Green, B. R. *Liebigs Ann. Chem.* 1973, p 633
- Treibs, A. and Jacob, K. *Liebigs Ann. Chem.* 1966, 699, 153
- Sprenger, H.-E. and Ziegenbein, W. *Angew. Chem. (Int. Edn)* 1967, 6, 553
- Green, B. R. and Neuse, E. W. *Polymer* 1973, 14, 230
- Marvel, C. S. and Fabbro, D. U.S. Pat. 3 598 766 (10 Aug 1971); Banihashemi, A. and Marvel, C. S. *Iran. J. Sci. Technol.* 1972, 2, 203.
- Kurihara, M. and Yoda, N. *Makromol. Chem.* 1967, 107, 112
- Kurihara, M., Saito, H., Nukada, K. and Yoda, N. *J. Polym. Sci. (A-1)* 1969, 7, 2897
- Treibs, A. and Jacob, K. *Angew. Chem. (Int. Edn)* 1965, 4, 694
- Treibs, A., Jacob, K. and Tribollet, R. *Liebigs Ann. Chem.* 1970, 741, 101
- Baglin, F. G. and Rose, C. B. *Spectrochim. Acta* 1970, 26A, 2293
- Cohen, S., Lacher, J. R. and Park, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 3840
- Broser, W. and Seekamp, M. *Tetrahedron. Lett.* 1966, p 6337
- Smutny, E. J., Caserio, M. C. and Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 1793
- Rao, C. N. R. 'Chemical Applications of Infrared Spectroscopy', Academic Press, New York, 1963, Ch XI
- Henniker, J. C. 'Infrared Spectrometry of Industrial Polymers', Academic Press, New York, 1967, Ch 7
- De Selms, R. C., Fox, C. J. and Riordan, R. C. *Tetrahedron Lett.* 1970, p 781

P. 2506-2523 = (18)

Chem. Ber. 110, 2506-2523 (1977)

P.O. 1977

Amide und Thioamide der Quadratsäure: Synthese und Reaktionen

Heinz Ehrhardt, Siegfried Hünig* und Hermann Pütter¹⁾Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 13. Oktober 1976

Es werden neue Synthesen für Quadratsäure-1,2- und -1,3-diamide beschrieben. Diamide aus prim. Aminen sind an beiden Stickstoffatomen alkylierbar. 1,2-Diamide aus sek. Aminen werden in Dithio-diamide übergeführt, die sich an den beiden Schwefelatomen zu den Cyclobutadien-Dikationen 72 und 73 methylieren lassen. Das aus *o*-Phenyldiamin entstandene 1,2-Diamid 26 ist glatt zu Cyclobuta[*b*]chinoxalin-1,2-dion (76) oxidierbar, dessen Vierring protolytisch geöffnet werden kann. Das 1,2- und 1,3-Diamid 40 und 50 sind zu den Radikalkationen 82 bzw. 83 oxidierbar.

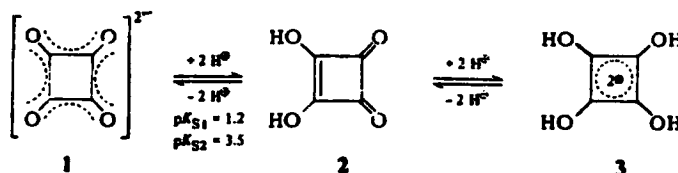
Amides and Thioamides of Squaric Acid: Syntheses and Reactions

New syntheses are reported for squaric acid 1,2- and 1,3-diamides. Diamides derived from primary amines can be alkylated at the nitrogen atoms. 1,2-Diamides from secondary amines are transformed into dithio-diamides which on methylation of both sulfur atoms form the cyclobutadiene dications 72 and 73. The 1,2-diamide 26, derived from *o*-phenylenediamine, is smoothly oxidized to cyclobuta[*b*]quinoxaline-1,2-dione (76) in which the four-membered ring can be opened by protolysis. The 1,2- and 1,3-diamides 40 and 50 are oxidized to the radical cations 82 and 83, respectively.

A. Einführung und Zielsetzung

Sogleich nach Entdeckung der Quadratsäure (2)²⁾ zog dieses ungewöhnliche Vierringsystem das Interesse verschiedener Arbeitskreise auf sich, zumal schon bald ein technisch gangbarer Weg zur Säure und ihren verschiedenen Derivaten erschlossen wurde³⁾.

Die mit Mineralsäuren vergleichbare Säurestärke^{3,4)} offenbart die hohe Stabilität des Dianions 1, das als zweites Glied der Reihe der „Oxocarbons“ (CO)_n²⁻ (4) zu gelten hat,



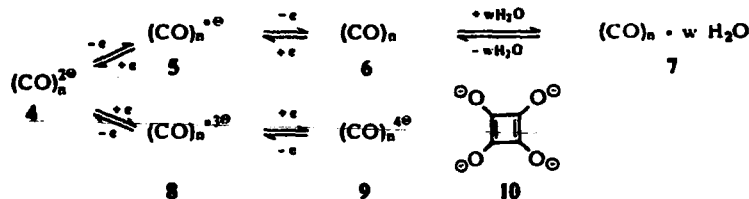
¹⁾ Aus der Dissertation H. Pütter, Univ. Würzburg 1972.

²⁾ S. Cohen, J. R. Lacher und J. D. Park, J. Am. Chem. Soc. 81, 3480 (1959).

³⁾ Zusammenfassung: G. Maahs und P. Hegenberg, Angew. Chem. 78, 927 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 5, 888 (1966).

⁴⁾ D. J. McDonald, J. Org. Chem. 33, 4559 (1968).

deren „aromatischer“ Charakter von West vorausgesagt und eingehend untersucht wurde⁵¹. Neben der geringen Basizität ist ihre Oxidierbarkeit zu Neutralprodukten die hervorstechendste Eigenschaft. Allerdings erhält man auf chemischem Wege nicht $(\text{CO})_n$ ⁵² (6), sondern das Hydrat 7. Nach den Prognosen⁵³ ist bei der Oxidation als Zwischenstufe das Radikalanion 5 zu erwarten, bei der Reduktion das Radikaltrianion 8. Die bis zum Tetra-anion 9 formulierte Weiterreaktion müßte hier allerdings zum antiaromatischen⁶¹ Cyclobutadienderivat 10 führen.



Im supersauren Medium wird 2 zum Dikation 3 protoniert⁷¹. Es entsteht also ein Tetrahydroxycyclobutadien-Dikation, ein weiteres Beispiel für in Lösung nachgewiesene Derivate dieses „aromatischen“ Dikations^{8,9)}.

Ziel der vorliegenden und folgenden Untersuchung war es nun, durch Synthese von Derivaten einigen der beobachteten und postulierten Eigenschaften der Quadratsäure zur Dominanz zu verhelfen.

Für diese Zwecke erschien es sinnvoll, zunächst Quadratsäure-1,2- und -1,3-diamide 11 und 13 sowie ihre Thioderivate 12 und 14 darzustellen¹⁰⁾. Durch Alkylierung der X-Funktion sollten isolierbare Cyclobuten-Monokationen und möglichst auch die „aromatischen“ Cyclobutadien-Dikationen 15–18 zugänglich sein.

Diese Ziele, die unabhängig von uns auch von Seitz¹¹⁾ angestrebt werden, ließen sich im Umfange der vorliegenden Mitteilung verwirklichen. Die synthetisierten Verbindungen zeigen z. T. viel ausgeprägtere Redox Eigenschaften als die Quadratsäure selbst, was sich besonders aus dem elektrochemischen Verhalten ablesen läßt¹²⁾. In einem Spezialfall konnten sogar vier Aminofunktionen in die Quadratsäure eingeführt werden. An diesem Quadratsäure-bis(amidin) lassen sich besonders gut alle eingangs erwähnten Reaktionen studieren¹³⁾.

⁵¹⁾ R. West, H.-Y. Niu, D. L. Powell und M. V. Evans, J. Am. Chem. Soc. 82, 6204 (1960). –

⁵²⁾ R. West und J. Niu in J. P. Snyder, Nonbenzenoid Aromatics, Academic Press, New York 1969. – ⁵³⁾ S. Skujins, J. Delderfield und G. A. Webb, Tetrahedron 24, 4805 (1968).

⁶¹⁾ R. Breslow, R. Grubbs und S. Murahashi, J. Am. Chem. Soc. 92, 4139 (1970). – ⁶²⁾ R. Breslow, J. Brown und J. J. Gajewsky, ebenda 89, 4384 (1967). – ⁶³⁾ R. Breslow, Pure Appl. Chem. 28, 111 (1971). – ⁶⁴⁾ M. J. S. Dewar, M. C. Kohn und N. Trinajstić, J. Am. Chem. Soc. 93, 3437 (1971). – ⁶⁵⁾ B. A. Hess und L. J. Schaad, Tetrahedron Lett. 1972, 5113.

⁷¹⁾ G. A. Olah, A. M. White und D. H. O'Brien, Chem. Rev. 1970, 561.

⁸⁾ G. A. Olah, J. M. Bollinger und A. M. White, J. Am. Chem. Soc. 91, 3667 (1969).

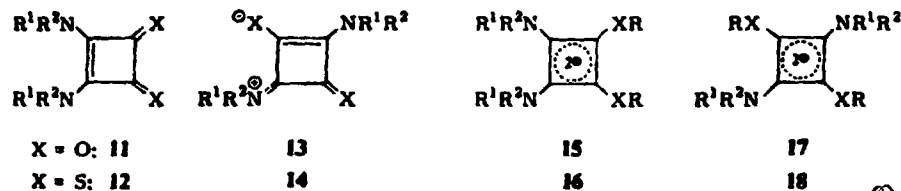
⁹⁾ G. A. Olah und G. D. Mateescu, J. Am. Chem. Soc. 92, 1430 (1970).

¹⁰⁾ Im folgenden werden für die isomeren Quadratsäurediamide nur diese Registrierformeln verwendet, obwohl ihr chemisches und spektroskopisches Verhalten starke Delokalisation der π - und n -Elektronen anzeigen. Vgl. besonders E. W. Neuse und B. R. Green, J. Am. Chem. Soc. 97, 3987 (1975).

¹¹⁾ Vgl. die Zitate bei den jeweiligen Verbindungen.

¹²⁾ S. Hünig und H. Pütter, Chem. Ber. 110, 2524 (1977), nachstehend.

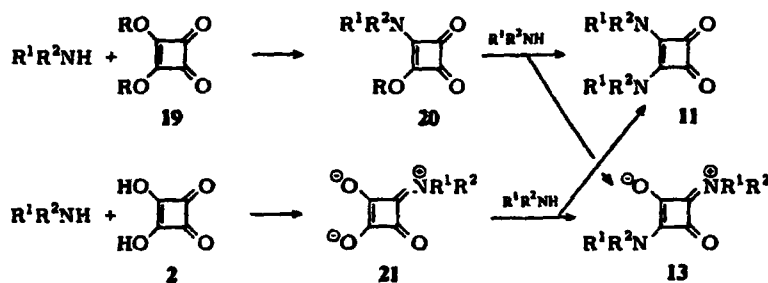
¹³⁾ Vorläufige Mitteilung: S. Hünig und H. Pütter, Angew. Chem. 84, 481 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 431 (1972); Chem. Ber. 110, 2532 (1977).



B. Synthese von Quadratsäure-1,2- und -1,3-diamiden

1. Allgemeines

Als unsere Versuche liefen, wurden bereits einige Regeln für die Synthese von Quadratsäureamiden bekannt. Danach reagieren Quadratsäureester 19 leicht mit primärem und sekundärem Amin zu 1,2-Diamiden 11^{3,14,15)} über die inzwischen nachgewiesenen Esteramide 20¹⁶⁾. Aus Quadratsäure (2) selbst entstehen hingegen über das Monoamid 21^{17,18)} die 1,3-Diamide 13, allerdings nur beim Erhitzen mit aromatischen Aminen in Methanol oder Dimethylformamid¹⁹⁻²¹⁾. Aliphatische Amine bilden unter diesen Bedingungen lediglich Salze, die Squarate, die erst in hochsiedenden Solventien nur schwer zu reinigende aliphatische 1,3-Diamide 13 liefern²²⁾. Erhitzt man Quadratsäure jedoch in überschüssigem Piperidin, so entsteht ausschließlich das 1,3-Diamid mit 94% Ausbeute^{22,23)}.



Dieses einfache Schema ist aufgrund eigener und fremder (s. u.) Befunde zu korrigieren, insbesondere nachdem kürzlich gezeigt wurde, daß die Monoamide 20 und 21 Vorstufen für beide Diamide sind und das „falsche“ Isomere in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen ebenfalls entsteht^{16,19)}. Eine Isomerisierung 1,2- → 1,3-Diamid unterbleibt bei rigorosem Wasserausschluß¹⁶⁾, kann aber unter hydrolytischen Bedingungen erzwungen werden²²⁾.

Eine sichere Identifizierung der isomeren Diamide ist bei Vorliegen eines Isomeren nur über das IR-Spektrum möglich, in dem sich die 1,2-Diamide durch zwei typische C=O-Banden zwischen

¹⁴⁾ S. Cohen und S. G. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 88, 1533 (1966).

¹⁵⁾ W. Ried und A. H. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1969, 4115.

¹⁶⁾ E. Neuse und B. Green, Liebigs Ann. Chem. 1973, 619.

¹⁷⁾ J. Gauger und G. Manecke, Chem. Ber. 103, 2696 (1970).

¹⁸⁾ E. W. Neuse und B. R. Green, J. Org. Chem. 39, 3881 (1974).

¹⁹⁾ H.-E. Sprenger und W. Ziegenbein, Angew. Chem. 80, 541 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 530 (1968).

²⁰⁾ J. E. Thorpe, J. Chem. Soc. B 1968, 435.

²¹⁾ ^{21a)} Chemische Werke Hüls AG (Erf. G. Maahs und P. Hegenberg), D. O. S. 1 518 660 (9. 7. 1965/14. 8. 1969). — ^{21b)} G. Seitz und K. Morck, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 113 (1974).

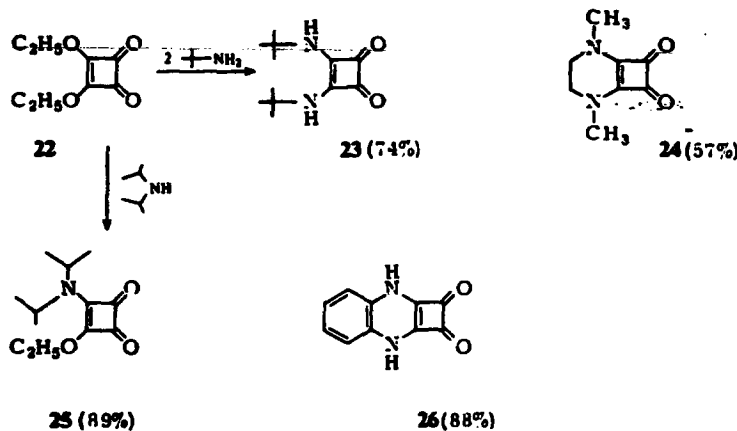
²²⁾ ^{22a)} J. Gauger und G. Manecke, Chem. Ber. 103, 3553 (1970). — ^{22b)} Tetrahedron Lett. 1967, 3509.

²³⁾ Chemische Werke Hüls (Erf. H.-E. Sprenger), D. O. S. 1 618 211 (1. 3. 1967/25. 2. 1971).

1800 und 1600 cm^{-1} zu erkennen geben^{10, 22b}). Wahrscheinlich ist die wesentlich geringere Symmetrie gegenüber den 1,3-Diamiden – diese besitzen eine Spiegelebene und zwei zweizählige Drehachsen mehr – dafür verantwortlich. Beim Vergleich beider Isomeren kommt dem 1,3-Diamid ein etwas höherer Schmelzpunkt, längerwellige Absorption mit höherer Extinktion zu, außerdem geringere Löslichkeit¹⁰) (z. B. 65/31; 35/32; 66/33).

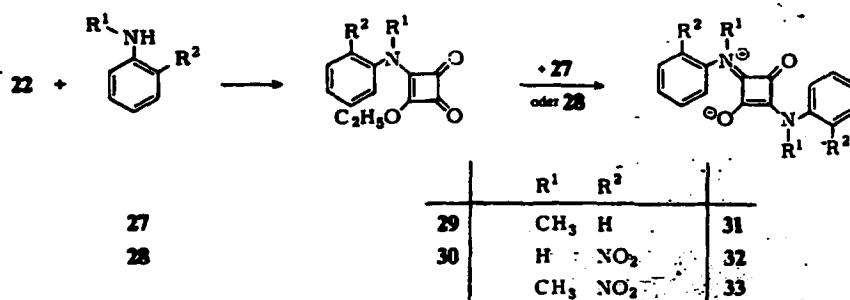
2. Reaktion von Quadratsäure-diethylester (22) mit Aminen

Wie andere primäre aliphatische Amine²¹) setzt sich auch *tert*-Butylamin glatt zum 1,2-Diamid 23 um. *N,N'*-Dimethylethylendiamin liefert 24. Das sperrige Diisopropylamin dagegen reagiert selbst im Überschuß und bei tagelangem Erwärmen nur zum Esteramid 25.



Die bekannte glatte Reaktion von Anilin mit 22 (vgl. jedoch Lit.¹⁶) findet sich beim *o*-Phenyldiamin wieder²⁴). Es entsteht bereits bei Raumtemperatur ausschließlich 26, das aus freier Quadratsäure (!)²⁵) schon dargestellt wurde (s. u.).

Einen ganz anderen Verlauf nimmt die Reaktion mit *N*-methylsubstituierten und/oder schwächer nucleophilen aromatischen Aminen: Aus *N*-Methylanilin (27) und 22 (13:1) entsteht nach 3 Stunden in siedendem Methanol ein Gemisch von 29 und 31 (1:1)¹⁷.



²⁴) W. Ried und W. Kunstmann, Chem. Ber. 102, 1439 (1969).

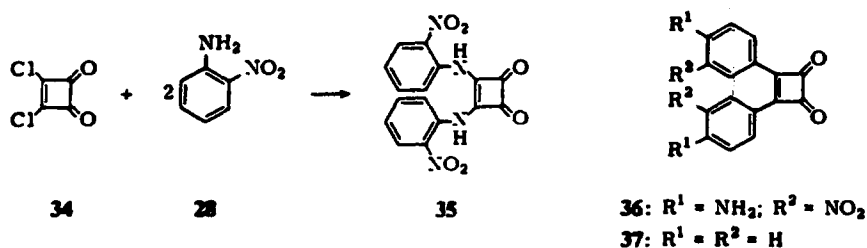
²⁵) S. Skujins und G. A. Webb, Chem. Commun. 1968, 598.

In siedendem *N*-Methylanilin als Solvens werden unmittelbar 84% **31** erhalten. Aus **22** und 2-Nitroanilin werden nach 4 Stunden bei 180°C 65% **32** isoliert²⁶⁾, identisch mit dem aus Quadratsäure erhaltenem Produkt¹⁷⁾. Auch hier ist das Esteramid **30** als Zwischenstufe anzunehmen. *N*-Methyl-2-nitroanilin ist nicht mehr zur Reaktion zu bringen. Das erwartete **33** ist nur indirekt zugänglich (s. u.).

Der auffällige Befund, daß hier die 1,3-Diamide als Hauptprodukt entstehen, kann nicht nur sterische Gründe haben: 4-Nitroanilin verhält sich entsprechend¹⁶⁾.

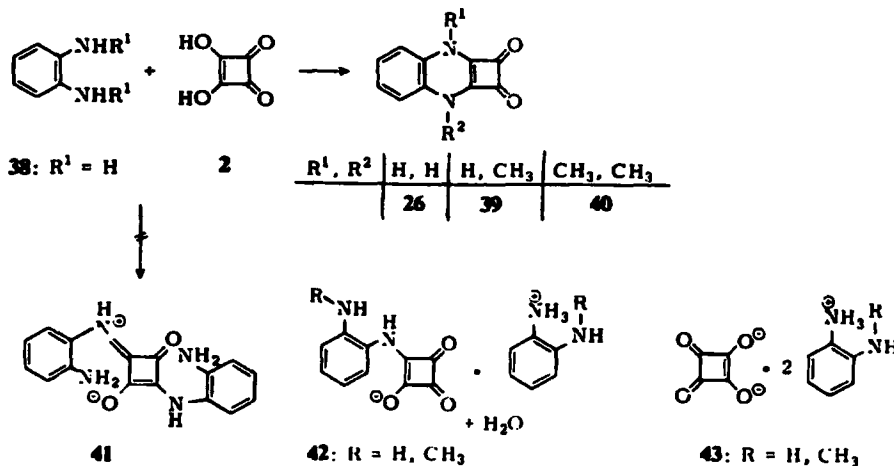
3. Reaktion von Quadratsäuredichlorid (**34**) mit 2-Nitroanilin

34 reagiert mit Aminen zu 1,2-Diamiden³⁾, z. T. unter sehr schonenden Bedingungen¹⁵⁾. Mit 2-Nitroanilin bei 150°C entstehen 65% **35**. Die denkbare isomere Struktur **36** (**37** wird aus **34** und Benzol durch Friedel-Crafts-Reaktion gewonnen³⁾) schließt das NMR-Spektrum aus, die 1,2-Stellung der Aminofunktionen sichert das IR-Spektrum. Infolge ihrer Schwerlöslichkeit sind die beiden Isomeren **32** und **35** sonst schwer zu unterscheiden. Sie lösen sich beide leicht mit blauer Farbe in verdünnter Natronlauge. Die Alkylierung der Anionen verläuft unterschiedlich (s. u.).



Trotz der besonders glatten Reduzierbarkeit der Nitrogruppen scheiterten alle Versuche, aus den Diamiden **32** und **35** die *o*-Aminoverbindungen zu gewinnen^{22a)}.

4. Reaktion von Quadratsäure (**2**) mit *o*-Phenylendiamin



²⁶⁾ Vorläufige Mitteilung: S. Hünig und H. Pütter, Angew. Chem. 84, 480 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 433 (1972).

Wahrscheinlich infolge der großen Ringschlußtendenz reagiert *o*-Phenylendiamin (38) mit 2 bereits in verdünnter Schwefelsäure glatt zu einem 1:1-Reaktionsprodukt, dem Chinoxalinderivat 26²³⁾, das in erhöhter Ausbeute gewonnen werden konnte. *N*-Methyl- und *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylendiamin liefern die entsprechenden Kondensationsprodukte 39 und 40.

Dagegen konnte die Bildung des 1,3-Diamids 41, das unter veränderten Bedingungen entstehen soll²³⁾, in Übereinstimmung mit anderen Autoren^{22a, 24, 27)} nicht beobachtet werden. Vielmehr sind 2:1-Amin-Quadratsäure-Salze zu isolieren, denen sowohl die Konstitution 42 ($R = H$ ^{22a)} als auch 43 zukommen kann.

5. Reaktion von Quadratsäure-1,3-diamiden mit Aminen²⁴⁾

Eine entscheidende Erweiterung der Synthese von Quadratsäure-1,3-diamiden ergibt sich aus dem Befund, daß die Aminogruppen bei etwa 150°C rasch gegen andere Aminogruppen austauschbar sind. Diese Reaktion verläuft glatt und praktisch einsinnig, wenn das eintretende Amin im Überschuß eingesetzt wird und stärker basisch (nucleophil) ist als das zu verdrängende. Tab. I faßt die durchgeführten Reaktionen zusammen, die sich zweifellos auf weitere Beispiele ausdehnen lassen. Beim Erhitzen der Komponenten auf 150–180°C mit oder ohne Solvens ist die Reaktion in wenigen Minuten beendet. Die Produkte fallen sehr rein an.

Tab. I. Umamidierung verschiedener Quadratsäure-1,3-diamide (1 mmol) durch 3–10 min Erhitzen mit Aminen (10 mmol) ohne oder in 5 ml Solvens auf 150–180°C

$$\begin{array}{c} R^1R^2N^{\oplus} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NR}^1R^2 \end{array} \xrightarrow{2 R^3R^4NH} \begin{array}{c} R^3R^4N^{\oplus} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NR}^3R^4 \end{array} + 2 \text{HNR}^1R^2$$

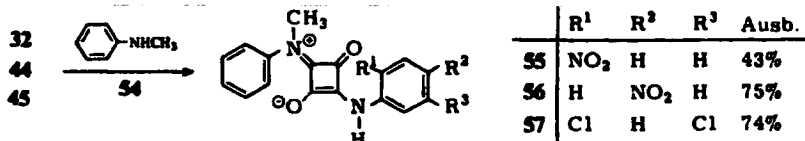
Nr.	R ¹	R ²	Solv.	R ³	R ⁴	% Ausb.	Nr.
32 ¹⁷⁾	<i>o</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	H	–	C ₆ H ₅	H	90	48 ¹⁷⁾
			DMF	1-Naphthyl	H	100	49 ¹⁷⁾
			<i>o</i> -Dichlorbenzol	<i>o</i> -H ₂ NC ₆ H ₄	H	93	41
			DMF	–[CH ₂] ₅ –	–	69	50 ^{22a)}
			DMF	Cyclohexyl	H	89	51
44 ¹⁷⁾	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	H	–	C ₆ H ₅ CH ₂ –	H	90	52
45 ¹⁷⁾	2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	–	–[CH ₂] ₃ –	–	98	50
			–	C ₆ H ₅ CH ₂ –	H	80	52
			DMF	–[CH ₂] ₂ O[CH ₂] ₂ –	–	97	53 ²⁸⁾
46 ¹⁷⁾	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	–	C ₆ H ₅ CH ₂ –	H	44	52
47 ¹⁷⁾	C ₆ H ₅	H	DMF	–[CH ₂] ₅ –	–	84	50
31 ¹⁷⁾	C ₆ H ₅	CH ₃	–	C ₆ H ₅ CH ₂ –	H	95	52
			–	C ₆ H ₅ CH ₂ –	H	80	52

¹⁷⁾ J. H. Markgraf, W. P. Homan, R. J. Katt und W. L. Scott, J. Heterocycl. Chem. 6, 135 (1969).

²⁸⁾ H.-E. Sprenger und W. Ziegenbein, Angew. Chem. 79, 581 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 6, 553 (1967).

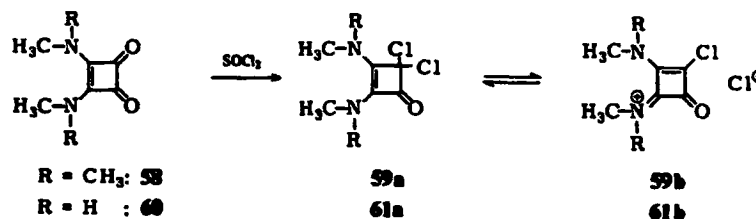
Auf diese Weise wird 41, das entscheidende Edukt für die Synthese eines Quadratsäureamidins¹³⁾, das durch Reduktion von 32 nicht entsteht, bequem zugänglich. Außerdem erlaubt erst diese Methode aliphatisch substituierte 1,3-Diamide (50–53) mit hohen Ausbeuten und ohne Reinigungsschwierigkeiten^{22a)} zu gewinnen.

Während der zweifache Austausch des Methylanilinoestes glatt erfolgt (31 → 52, Tab. 1), vermag *N*-Methylanilin aus den 1,3-Diamiden 32, 44 und 45 nur einen Aminrest zu verdrängen. Damit sind auch unsymmetrisch substituierte 1,3-Diamide zugänglich, ein Verbindungstyp, der bisher nur als geringfügiges Nebenprodukt anfiel¹⁸⁾. Die als Ausgangsmaterialien benötigten 1,3-Diamide 45 und 46 sind auf bekanntem Wege¹⁷⁾ leicht darstellbar.



C. Synthese von Quadratsäure-imidchloriden

An mehreren tetraalkylsubstituierten 1,2-Diamiden (z. B. 58) hat sich gezeigt, daß mit Thionylchlorid oder Phosgen nur eine der CO-Gruppen in das Dichlorid überführbar ist. Die stark hygroskopischen Verbindungen 59 konnten als Hexachloroantimonate isoliert werden²⁹⁾.



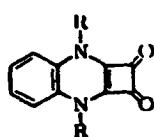
Die gleiche Reaktion findet auch mit 60 statt, das zwei primäre aliphatische Aminoreste enthält. Dagegen gelang es nicht, bei der Einwirkung von Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid auf die *o*-Phenylendiaminderivate 26 und 39 definierte Chlorierungsprodukte zu isolieren. Auch in 1,3-Diamiden wird nur eine Carbonylgruppe durch Chlor substituiert³⁰⁾.

D. Synthese von Dithioquadratsäure-1,2-diamiden

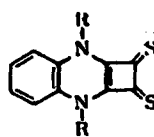
Nach den veröffentlichten allgemeinen Angaben lassen sich tetrasubstituierte Quadratsäure-1,2-diamide in die entsprechenden Thioamide verwandeln^{3, 30)}. Dies ist auch bei 40 → 62 und 24 → 63 glatt möglich, während die Schwefelung beim *N,N'*-disubstituierten 1,2-Diamid 26 bisher mißlang.

²⁹⁾ G. Seitz und H. Morck, *Chimia* 26, 368 (1972).

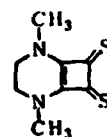
³⁰⁾ G. Seitz, H. Morck, K. Mann und R. Schmiedel, *Chem. Ztg.* 96, 459 (1974).



R = H : 26

R = CH₃ : 40

62 (93%)

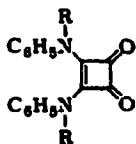


63 (78%)

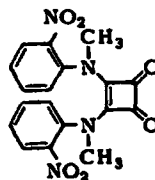
E. Alkylierungen von Quadratsäure-diamiden und Dithioquadratsäure-diamiden

1. Alkylierung von Quadratsäure-diamiden mit NH-Funktion

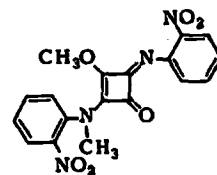
Quadratsäure-1,2- und -1,3-diamide, die sich von (substituierten) Anilinen ableiten, besitzen eine relativ hohe Acidität. Ihre gelben Lösungen in Dimethylformamid schlagen auf Zusatz von Kalium-*tert*-butylat nach tiefrot um. Dabei entsteht wahrscheinlich das Dianion, welches von Methyljodid glatt alkyliert wird, wie die Beispiele 26 → 40 (93%), 47 → 31 (84%) und 64 → 65 (77%) demonstrieren. Man beachte, daß das 1,2-Diamid 65 nur auf diesem indirekten Wege zugänglich ist. Die isomeren Diamide mit *o*-Nitrophenylresten 35 und 32 können unter den gleichen Bedingungen ebenfalls alkyliert werden. Einfacher ist es, die höhere Acidität durch Deprotonierung mit Ethyldiisopropylamin³¹⁾ auszunutzen. Die violettroten Lösungen reagieren glatt mit Methyljodid. 35 liefert dabei eindeutig das erwartete, anders nicht zugängliche *N,N'*-Dimethylprodukt 66. Dagegen entsteht aus 32 auch unter wechselnden Bedingungen das *O,N*-Dimethylderivat 67 mit zwei unterschiedlichen CH₃-NMR-Signalen.



64: R = H

65: R = CH₃

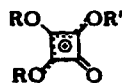
66



67

2. Alkylierungen zu Cyclobuten-Mono- und -Dikationen

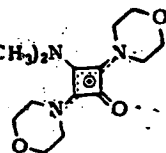
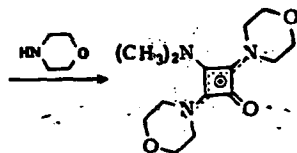
Schon die Alkylierbarkeit von Quadratsäureestern mit Trialkyloxonium-Salzen¹⁹⁾ zu 68 zeigt, daß Cyclobutenyl-Kationen relativ stabil sind. Das wird verständlich, wenn man sie als meso-substituierte Trimethincyanine betrachtet, die über eine CO-Gruppe ringgeschlossen sind. Für 1,2-Diamide gilt entsprechendes¹⁹⁾. So reagiert z. B. 69²⁹⁾,



68



69

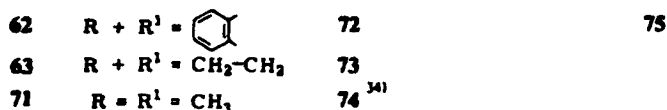
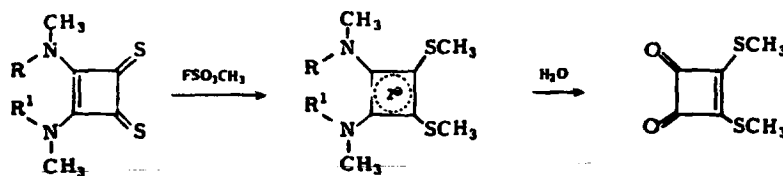


70

³¹⁾ S. Hüniq und M. Kiessel, Chem. Ber. 91, 380 (1958).

wie bei Cyaninen üblich³²⁾, unter Austausch der Endgruppen mit anderen Aminen, z. B. zu 70²⁹⁾.

Zu Cyclobutadien-Dikationen kommt man erst, wenn die Thioanalogen der 1,2-Diamide eingesetzt werden, entsprechend der stärkeren Nucleophilie von $N-C=S$ im Vergleich zu $N-C=O$ ³³⁾.



So entstehen aus 62 und 63 mit Fluorsulfonsäure-methylester die äußerst hygroskopischen Salze 72 und 73 – aus 71 entsprechend 74³⁴⁾ – als erste isolierte Derivate des Cyclobutadien-Dikations. Die NMR-Spektren der isolierten Salze 72 und 73 entsprechen denen der Lösungen, die aus den Thioamiden mit Fluorsulfonsäure-methylester in Tri-fluoressigsäure entstehen. Die Verbindungen sind hochempfindlich gegen Nucleophile. So hydrolysieren 74³⁴⁾ und 73 glatt zum Dithioquadratsäure-*S,S'*-dimethylester (75), während 72 undefinierte farbige Produkte liefert.

F. Oxidation von Quadratsäure-amiden

Wie schon erwähnt, entsteht bei der Oxidation von Quadratsäure (2) nicht das erwartete Cyclobutatetraon (6, $n = 4$), sondern das Hydrat (7, $n = 4$). Es ist daher nicht selbstverständlich, daß das Diamid 26 bereits durch *p*-Benzochinon glatt zu 76 oxidiert wird, das sich in hellgrünen Kristallen gewinnen läßt. Die Farbe beruht auf wenig intensiven Banden bei 621 nm ($\epsilon = 390$) und 674 nm ($\epsilon = 374$). Diese müssen 76 und nicht einem „Chinhydron“ aus 76 und 26 zugeschrieben werden, denn Oxidationsmittel mit wesentlich höherem Potential, z. B. Chloranil und Tetrachlor-*o*-benzochinon, führen zum gleichen Produkt. Im Massenspektrum tritt allerdings neben dem Molekülpeak von 76 (184) auch der von 26 (186) auf, jedoch in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und der Tiegeltemperatur. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um durch Protonendonatoren induzierte Reduktionen, wie die folgenden Reaktionen von 76 zeigen.

Unter stark variierten Bedingungen reagiert 76 mit *o*-Phenylendiamin nicht unter Ankondensation eines neuen Chinoxalinringes¹³⁾. Neben Zersetzungsprodukten wird hauptsächlich 26 isoliert. Lediglich beim Erhitzen in Glycol entsteht eine neue Verbindung, der sehr wahrscheinlich Konstitution 77 zukommt. 77 dürfte über eine 79 entsprechende

³²⁾ Wenn man von 61 ausgeht, lassen sich demgemäß drei Aminofunktionen in das Cyclobutenyl-Kation einführen. Vgl. Lit.²⁹⁾

³³⁾ W. Walter und J. Voss, The Chemistry of Thioamides in J. Zabicky, The Chemistry of Amides, S. 415, Interscience Publishers J. Wiley, London, New York 1970.

³⁴⁾ G. Seitz, R. Schmiedel und K. Mann, Synthesis 1974, 578.

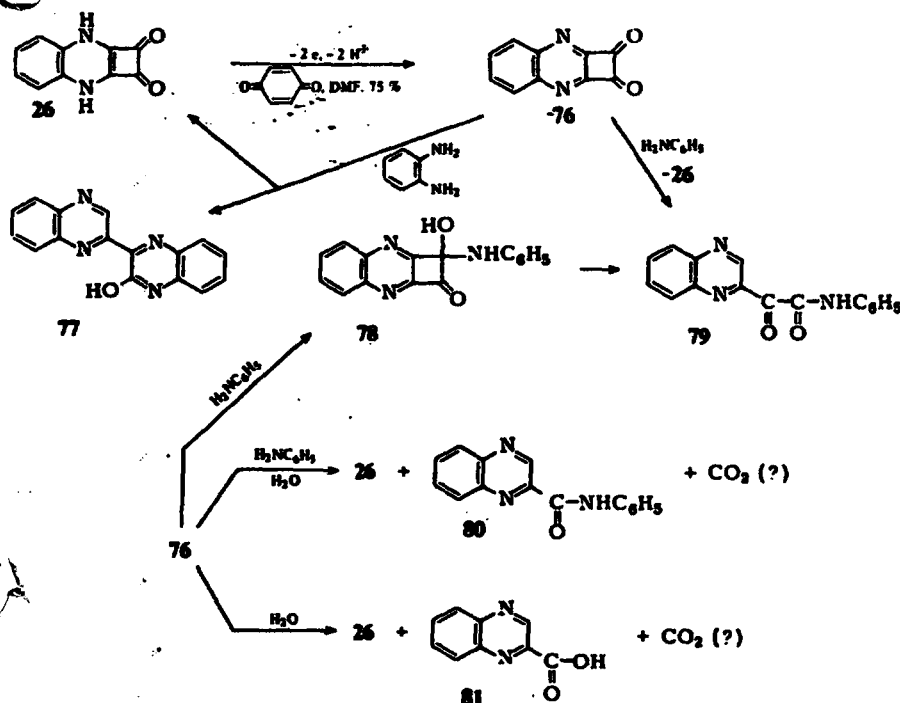
6x25
273

1977

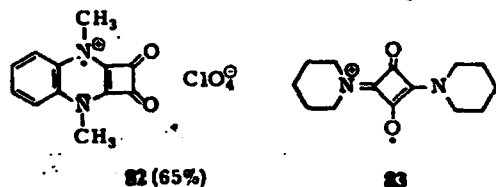
Amide und Thioamide der Quadratsäure: Synthese und Reaktionen

2515

Zwischenstufe gebildet werden. Das Glyoxylsäurederivat 79 entsteht aus 76 und Anilin in wasserfreiem Ether. Bei Anwesenheit von Wasser isoliert man dagegen 2-Chinoxalin-carboxanilid (80). Entsprechend erzeugt Wasser selbst die Carbonsäure 81. Ob das eine C-Atom als Kohlenmonoxid oder Kohlendioxid abgestoßen wird, wurde nicht geprüft. Die Oxidation zum Kohlendioxid ist möglich, da etwa 50% Reduktionsprodukt 26 mitentstehen. Die Öffnung des Vierrings muß wohl nach dem Schema 76 → 78 → 79 interpretiert werden.



Quadratsäure-1,2- und -1,3-diamide aus sekundären Aminen werden polarographisch reversibel zum Radikalkation oxidiert¹²⁾. Infolge der relativ hohen Potentiale sind diese Radikationen äußerst empfindlich gegen Nucleophile und damit auch gegen Solvolyse. Dennoch ließ sich aus der braunen Lösung in Acetonitril, die aus dem orangefarbenen 1,2-Diamid 40 und Benzochinon in Gegenwart von Perchlorsäure entsteht, 82 als schwarzes Salz isolieren, das ein ESR-Spektrum mit Feinstruktur zeigt.



Bei Diamiden mit aliphatischen Resten erhöht sich das Potential nochmals¹²⁾. Hier konnte bisher nur eine Lösung der Radikalkationen in Acetonitril durch Oxidation mit

Antimonpentachlorid³⁵⁾ erzeugt werden. Als Beispiel sei die Oxidation 50 → 83 genannt. Das Radikation verrät sich durch ein allerdings nur mäßig aufgelöstes ESR-Spektrum.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, der BASF Aktiengesellschaft sowie der Dechema danken wir für die Förderung. Den Chemischen Werken Hüls verdanken wir die eingesetzte Quadratsäure.

Experimenteller Teil

3,4-Bis(tert-butylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (N,N'-Di-tert-butylquadratsäure-1,2-diamid) (23): In Analogie zu Lit.²¹⁾ werden 2.20 ml tert-Butylamin (21.0 mmol) und 1.70 g (10.0 mmol) Quadratsäure-diethylester (22) 4 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 5 ml Chloroform gewaschen und anschließend mit 25 ml Chloroform 1 h extrahiert. Die Lösung wird auf Eis gestellt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. 1.66 g (74%) farblose Kristalle vom Schmp. $307 \pm 3^\circ\text{C}$ (Zers.). – IR (Nujol): 3220, 2890, 1780, 1650, 1520, 1460, 1360, 1245, 1580, 1200 cm^{-1} . – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS ext.): $\delta = 1.30$ (s, 18 H), 7.50 ppm (s, 2 H). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ϵ) = 294 (4.49), 279 (sh) nm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (224.0) Ber. N 12.49 Gef. N 12.52

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-cyclobuta[b]pyrazin-5,6-dion (24): Die Lösungen von 10.2 g (60.0 mmol) 22 und 5.29 g (60.0 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin in je 50 ml absol. Ethanol werden unter Rühren in gleichen Anteilen gleichzeitig innerhalb 4 h in 150 ml siedendes Ethanol getropft. Die sich orange färbende Lösung wird im Rotationsverdampfer auf 100 ml eingengt, wobei sich farblose Kristalle abscheiden. Auf Zusatz von 100 ml Ether wird nach 1 h bei 0°C abgesaugt und getrocknet. 5.60 g (57%), farblose Nadeln. Durch Umlösen aus Chloroform und fraktionierte Kristallisation aus Isopropylalkohol werden 3.64 g (37%) reines 24 gewonnen, Zers.-P. 235°C . – IR (KBr): 2980, 1790, 1670, 1600, 1410, 1330, 1280, 1180, 1030, 850 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS int.): $\delta = 3.25$ (s, 6 H, CH₃), 3.50 ppm (s, 4 H, CH₂). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ϵ) = 305 (4.33), 284 nm (4.30).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (166.2) Ber. N 16.86

Gef. N 16.94 Molmasse 165 (kryoskop. in Chloroform)

3-Ethoxy-4-diisopropylamino-3-cyclobuten-1,2-dion (25): 5 ml (35.6 mmol) Diisopropylamin und 1.70 g (10 mmol) 22 werden 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des überschüssigen Amins im Rotationsverdampfer erhält man ein in organischen Lösungsmitteln gut lösliches gelbliches Festprodukt, 2.45 g vom Schmp. 71°C . Aus 50proz. Ethanol 2.07 g (89%), Schmp. 81°C . – IR (KBr): 3000, 1790, 1700, 1590, 1480, 1440, 1340, 1080 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS int.): $\delta = 1.35$ (d, 12 H, CHCH₃), 1.45 (t, 3 H, CH₃), 4.05 (m, 1 H, CHCH₃), 4.40 (m, 1 H, CHCH₃), 4.80 (q, 2 H, CH₂) (vgl. Lit.²⁰⁾).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (225.3) Ber. N 6.21 Gef. N 6.28

280 mg des Esteramids 25 und 4.00 ml Diisopropylamin werden 2 Tage gekocht. Nach dem Einengen ist das zurückbleibende Produkt unverändertes 25 (NMR), 280 mg (100%), Schmp. 80°C .

2-(N-Methylanilino)-4-(N-methylphenylimonio)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (31)

a) 510 mg (3.00 mmol) 22 werden mit 4.24 g (40.0 mmol) N-Methylanilin (27) 1 h gekocht. Es wird abgekühlt, mit 5 ml Ethanol aufgenommen und der Niederschlag abgesaugt. 0.83 g (84%) 31. Aus DMF Schmp. $197 - 198^\circ\text{C}$ (Lit.¹⁷⁾ 199°C) (IR-Vergleich).

b) 510 mg (3.00 mmol) 22 werden mit 4.24 g (40.0 mmol) N-Methylanilin in 30 ml Ethanol 3 h gekocht. Beim Abkühlen fällt kein Niederschlag aus. Nach Eindampfen im Rotationsverdampfer bleibt ein Öl zurück. Beim Aufnehmen mit verd. Salzsäure fällt ein weißes Produkt aus, das laut NMR ein Gemisch aus 22 und Esteramid 29 ($\approx 1:1$) ist.

³⁵⁾ S. Hünig und H.-C. Steinmetzer, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1039.

¹H-NMR (CF₃CO₂H, TMS ext.): δ = 1.00 (1.6H, CCH₃); 3.30 (2.8H, NCH₃); 4.30 (1.0H, OCH₃); 6.90 (5H, arom. H).

2-(2-Nitroanilino)-4-(2-nitrophenylimonio)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (32): 2.76 g (20.0 mmol) 2-Nitroanilin (28) werden mit 1.70 g (10.0 mmol) 22 i. Vak. auf 180°C (Ölbäd) erhitzt. Nach 4 h wird die abgekühlte Mischung mit 20 ml Methanol digeriert und der Niederschlag filtriert. 2.30 g (65%) 32 vom Schmp. 295°C, aus Eisessig Schmp. 295°C. In alkalischem Medium ist die Substanz gut löslich: in 2 N NaOH mit blauer Farbe, in Acetonitril oder Methylenchlorid nach Zusatz von Triethylamin mit violetter Farbe. – IR (Nujol): 3200, 1600 ss, 1500 ss, 1430 ss, 1320 s, 1260 s, 1010, 860, 800 s, 750 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, TMS ext.): δ = 6.60–7.90 ppm. – Das IR-Spektrum entspricht in allen Einzelheiten dem aus Quadratsäure und 2-Nitroanilin gewonnenen Produkt¹⁷⁾.

C₁₆H₁₀N₄O₆ (354.3) Ber. N 15.81 Gef. N 15.59

3,4-Bis(2-nitroanilino)-3-cyclobuten-1,2-dion [N,N'-Bis(2-nitrophenyl)quadratsäure-1,2-diamid] (35): 7.75 g (50.0 mmol) Quadratsäuredichlorid (34) und 13.8 g (100 mmol) 2-Nitroanilin werden in 10 ml trockenem o-Dichlorbenzol 40 min auf 150°C (Ölbäd) erhitzt. Aus der braunroten Lösung werden nach Abkühlen auf 0°C rote Kristalle abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. 9.67 g (79%), Schmp. 220–222°C, aus Eisessig 7.90 g (65%), Schmp. 220–222°C. Das Produkt ist löslich in 2 N NaOH, Acetonitril oder Methylenchlorid und Triethylamin mit bläuvioletter Farbe. – IR (Nujol): 3300, 1785 s, 1720 s, 1600 ss, 1500 ss, 1450 ss, 1255 s, 1140 s, 800, 770 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, TMS ext.): δ = 6.60–8.00 ppm. – UV (DMF): λ_{max} (lg ε) = 415 (3.94 breit), 307 (4.30), 290 nm (sh); nach Zusatz von Triethylamin: 511 (3.74 sehr breit), 356 (4.23), 293 nm (4.06).

C₁₆H₁₀N₄O₆ (354.3) Ber. C 54.24 H 2.84 N 15.81 Gef. C 54.26 H 2.93 N 15.65

3,8-Dihydrocyclobuta[b]chinoxalin-1,2-dion (26)

a) Verbesserte Vorschrift nach Lit.²³⁾: 11.0 g (100 mmol) o-Phenylendiamin werden in 200 ml 2 N H₂SO₄ und getrennt 11.4 g (100 mmol) Quadratsäure (2) unter Erwärmen in 300 ml 2 N H₂SO₄ gelöst. Die Lösungen werden zusammengewaschen und kurz zum Sieden erhitzt. Dann läßt man abkühlen. Schon nach kurzer Zeit bildet sich ein roter Niederschlag. Nach 24 h wird abfiltriert, erneut zum Sieden erhitzt und einen weiteren Tag stehengelassen. Es wird wieder abfiltriert, die Niederschläge werden mit Wasser neutral gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. 15.6 g 26 (80%, Lit.²³⁾ 50%), rote Festsubstanz vom Schmp. 330°C (Zers.) (Lit.²³⁾ 330°C), Äquiv.-Gew. mit (CH₃)₄N⁺OH⁻ = 188 (ber. 186).

b) 850 mg (5 mmol) Quadratsäure-diethylester (22) und 1.60 g (14.5 mmol) o-Phenylendiamin²⁴⁾ werden in 25 ml Ethanol vermischt und 1 Tag bei Raumtemp. stehengelassen. Der rote Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. 820 mg (88%) 26 (IR-Vergleich).

3,8-Dihydro-3,8-dimethylcyclobuta[b]chinoxalin-1,2-dion (40): 25.0 g (0.182 mol) N,N'-Dimethyl-o-phenylendiamin werden in 500 ml 2 N H₂SO₄ gelöst und mit 21.0 g (0.184 mol) Quadratsäure (2) in 400 ml 2 N H₂SO₄ wie bei 26 umgesetzt. Ausb. 37.1 g (94%), orange Nadeln; aus Eisessig 32.4 g (82%), Schmp. 324–327°C (Zers.). – IR (KBr): 3000, 1775, 1670, 1605, 1552, 1470, 750 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS ext.): δ = 2.90 (s, 6H, CH₃), 6.30–6.70 ppm (m, 4H, arom.). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ε) = 433 (3.28), 298 (4.63), 255 (4.65), 250 nm (4.71).

C₁₂H₁₀N₂O₂ (214.2) Ber. N 13.08 Gef. N 13.15

3,8-Dihydro-3-methylcyclobuta[b]chinoxalin-1,2-dion (39): Aus N-Methyl-o-phenylendiamin und Quadratsäure (2) wie bei 40: 87% Ausb., orange Nadeln mit Schmp. 275°C (Zers.); Umlösen aus Eisessig bringt 70% mit gleichem Schmp. – IR (Nujol): 3100, 1780, 1730, 1610, 1520, 750 cm⁻¹. – NMR ([D₆]DMSO, TMS ext.): δ = 2.90 (s, 3H, CH₃), 6.20–6.60 ppm (4 arom. H). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ε) = 434 (3.12), 342 (4.26), 308 (4.08), 253 (4.49), 249 nm (4.53).

C₁₁H₈N₂O₂ (200.2) Ber. N 13.88 Gef. N 13.98

Addukt aus Quadratsäure und *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin 42 oder 43 ($R = CH_3$): 11.7 g (96.0 mmol) *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin und 5.48 g (48.0 mmol) 2 werden in 150 ml Methanol 4½ h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird abgekühlt, abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. 15.8 g (94%) gelblichweiße Kristalle, Zers. $> 180^\circ C$. — IR (Nujol): 3340 s, 2600 s, 2150, 1620 s, 1580 ss, 1500–1420 ss, 735 s cm^{-1} . — ^1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, TMS ext.): $\delta = 2.60$ (s, 6H, CH_3), 6.10–6.30 ppm (m, 16H).

$C_{16}H_{22}N_4O_4$ (358.4) Ber. C 60.32 H 6.19 N 15.63 Gef. C 60.71 H 5.98 N 15.33

Quadratsäure-1,3-diamide durch Austausch der Aminogruppen. Allgemeine Vorschrift vgl. Tab. 1. Ansätze ohne Solvens werden in 20 ml Chloroform oder Ethanol aufgenommen. Die Rohprodukte sind meist sehr rein. Sie können fast verlustfrei aus DMF umkristallisiert werden. Soweit bekannte Produkte entstehen, stimmen die IR-Spektren völlig überein. Neue Imoniocylobuten-olate s. Tab. 2.

Tab. 2. Neue Imoniocylobuten-olate

Nr.	-1-cyclobuten-1-olat	Summenformel (Molmasse) Schmp.	Ber. N Gef. N	IR (Nujol) (cm^{-1})
51	2-Cyclohexylamino- 4-cyclohexylimonio- 3-oxo-	$C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276.4) 340°C (Zers.)	10.14 10.20	3300–3200 s, 1580 ss, 1430 ss, 1360 s, 1340, 1120, 1020, 780
52	2-Benzylamino- 4-benzylimonio- 3-oxo-	$C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292.3) 350°C (Zers.)	9.58 9.59	3200, 1600 ss, 1420 s, 1340, 1250, 1070, 950, 780, 750, 690
41	2-(2-Aminoanilino)- 4-(2-aminophenyl- imonio)-3-oxo-	$C_{16}H_{14}N_4O_2$ (294.3) 243°C (Zers.)	19.04 19.02 C 65.30 H 4.79 H 5.00	3400–3000 s, 1635 s, 1595 ss, 1545 ss, 1490 s, 1320, 750

Synthese von 41: 13.1 g (37.0 mmol) 32 werden mit 39.3 g (0.40 mol) frisch destilliertem *o*-Phenylendiamin (38) in 250 ml destilliertem *o*-Dichlorbenzol unter Rühren erhitzt. Dabei färbt sich das Gemisch dunkel, erst beim Sieden wird es hellbraun bis orange. Nach 10 min Rückflußkochen wird auf $80^\circ C$ abgekühlt und schnell abgesaugt (im Filtrat beginnt sofort ein Niederschlag von *o*-Phenylendiamin auszufallen). Der noch feuchte Niederschlag (20.0g) wird mit 250 ml Ethanol 1 h gekocht. Dann wird abgekühlt, abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet: 9.82 g (90%); aus DMF Schmp. $243^\circ C$. — ^1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, TMS int.): $\delta = 4.50$ – 6.50 (breit, 4H, NH_2), 6.30–7.40 (m, 8H, arom.), 8.80–11.20 ppm (breit, 2H, NH).

Eine Äquivalentgewichtsbestimmung konnte nicht durchgeführt werden, aus Ameisensäure jedoch fällt Perchlorsäure ein Bis(hydroperchlorat) $41 \cdot 2HClO_4$.

$[C_{16}H_{16}N_4O_2](ClO_4)_2$ (495.3) Ber. N 11.31 Cl 14.32 Gef. N 10.86 Cl 14.35

4-(*N*-Methylphenylimonio)-2-(2-nitroanilino)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (55): 354 mg (1.00 mmol) 32 werden mit 1.20 g (10.0 mmol) *N*-Methylanilin in 5 ml Glycol 5 min gekocht. Die entstandene rote Lösung wird nach Abkühlen mit 20 ml 2 *N* HCl und 30 ml Benzol versetzt. In der wäßrigen Phase scheidet sich ein Öl ab. Nunmehr wird mehrere h gerührt, bis das Öl verschwunden ist und sich braunrote Kristalle gebildet haben: 136 mg (43%), Schmp. $190^\circ C$, aus Ethanol rote Kristalle vom Schmp. $192^\circ C$. — IR (Nujol): 3200, 1610 ss, 1490 s, 1450 ss, 1370 s, 1310, 1270 s, 1220, 1140 s,

760 s, 740 s, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS int.): δ = 3.90 (s, 3 H, CH₃), 7.20–8.30 ppm (m, 9 H, arom.).

C₁₇H₁₃N₃O₄ (323.3) Ber. N 13.00 Gef. N 13.00

4-(*N*-Methylphenylimonio)-2-(4-nitroanilino)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (56): 354 mg (1.00 mmol) 44¹⁷⁾ werden mit 1.20 g (10.0 mmol) *N*-Methylanilin in 15 ml *N*-Methylpyrrolidon 20 min gekocht (gleiche Reaktion in Glycol, 5 min Rückfluß, erbringt etwas geringere Ausb.). Nach Abkühlen wird mit 20 ml Ethanol versetzt. Im Eisbad kristallisiert 56 aus. Es wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. 240 mg (75%) ockerfarbene Kristalle, Zers.-P. 330°C, aus DMF Zers.-P. 330°C. – IR (Nujol): 3200–3000, 1600 ss, 1570 ss, 1550 s, 1450 s, 1400 s, 1320 s, 1300, 1250, 1160, 1100, 860, 760, 740, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS int.): δ = 3.90 (s, 3 H, CH₃), 7.30–8.40 (m, 9 H, arom.), 11.2–11.4 (1 H, NH).

C₁₇H₁₃N₃O₄ (323.2) Ber. N 13.00 Gef. N 12.99

2-(2,5-Dichloranilino)-4-(*N*-methylphenylimonio)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (57): 402 mg (1.00 mmol) 45 und 1.08 g (9.00 mmol) *N*-Methylanilin werden in 5 ml DMF 5 min gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml Wasser versetzt und abgesaugt. 254 mg (74%), Schmp. 210 bis 212°C, nach zweimaligem Umlösen aus DMF/Ethanol (1:1) gelbe Nadeln mit Schmp. 218°C. – IR (Nujol): 3300, 1630 ss, 1590, 1510 s, 1450 ss, 1410, 1390 s, 1270, 1140, 800 s, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO, TMS int.): δ = 3.90 (s, 3 H, CH₃), 7.10–7.60 ppm (m, 8 H, arom.).

C₁₇H₁₂Cl₂N₃O₃ (347.2) Ber. Cl 20.42 N 8.06 Gef. Cl 21.28 N 8.05

2-(4-Chloranilino)-4-(4-chlorphenylimonio)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (46): Analog zu Lit.¹⁷⁾ werden 2.20 g (20 mmol) Quadratsäure (2) in 50 ml Methanol zusammen mit 5.10 g (40 mmol) 4-Chloranilin 3 h unter Rühren gekocht. Dann wird abgekühlt, filtriert, mit 50 ml Methanol gewaschen und getrocknet: 6.26 g (94%), gelbliche Kristalle mit Zers.-P. 350°C, aus DMF (100 mg aus 50 ml) gelbliche Kristalle, Zers.-P. 350°C. Das Rohprodukt zeigt bei 1780 cm⁻¹ eine IR-Bande. – IR (Nujol): 3200–3000, 1610 s, 1590 ss, 1490, 1420 ss, 1370, 1100, 1010, 820 cm⁻¹.

C₁₆H₁₀Cl₂N₃O₃ (333.2) Ber. Cl 21.28 N 8.41 Gef. Cl 21.24 N 8.62

2-(2,5-Dichloranilino)-4-(2,5-dichlorphenylimonio)-3-oxo-1-cyclobuten-1-olat (45): Analog zu 46, jedoch mit 40 mmol 2,5-Dichloranilin. 7.65 g (95%) gelbe Kristalle, Zers. ab 295°C, aus DMF (200 mg aus 15 ml) gelbe Kristalle, Zers. ab 295°C. – IR (Nujol): 3280, 1630 ss, 1580 s, 1510 ss, 1400 s, 1090, 1040, 870 s, 805 s cm⁻¹.

C₁₆H₈Cl₄N₃O₃ (402.1) Ber. Cl 35.27 N 6.97 Gef. Cl 35.30 N 6.94

2,2-Dichlor-3,4-bis(methylamino)-3-cyclobuten-1-on (61a): 500 mg (3.50 mmol) *N,N'*-Dimethylquadratsäure-1,2-diamid (60) werden 1 h mit 4 ml Thionylchlorid gerührt, anschließend wird kurz zum Sieden erhitzt. Mit 20 ml trockenem Ether werden hygroskopische Kristalle ausgefällt. Diese werden abfiltriert, zur Reinigung in 2 ml Thionylchlorid gelöst und langsam mit 10 ml Ether ausgefällt. 486 mg (75%), Schmp. 126–129°C. – IR (Nujol): 3100, 1780, 1690, 1600 s, 1290 cm⁻¹. – ¹H-NMR (SOCl₂, TMS ext.): δ = 3.20 (d, 3 H, CH₃), 3.45 (d, 3 H, CH₃), 9.4–10.2 (1 H, NH), 12–14 ppm (1 H, NH).

C₆H₈Cl₂N₂O (195.0) Ber. Cl 36.35 N 14.36 Gef. Cl 36.15 N 14.20

3,8-Dihydro-3,8-dimethylcyclobuta[b]chinoxalin-1,2-dithion (62): 20.0 g (93 mmol) 40 und 20.0 g (90 mmol) Phosphorpentasulfid werden in 350 ml Pyridin (über KOH getrocknet) unter Rühren eingetragen. Unter Rückfluß (10 min) nimmt die Lösung eine tief rotviolette Farbe an. Durch Zusatz von 50 ml Ethanol und 10 min Rückflußkochen wird die Thioverbindung ausgefällt und Phosphorpentasulfid zerstört. Nach 20 min Abkühlen wird auf 100 ml Ether gegossen, nach 30 min wird mit 100 ml Ether nachgefällt und auf Eis gestellt. 90 min später wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. 21.4 g (93%) dunkelrote Nadeln. Schmp. 275 ± 5°C (Zers.). Das Produkt

wird umkristallisiert, indem man es in DMF löst, in der Hitze das gleiche Volumen Ethanol zugebt und abkühlen läßt. Schmp. unverändert. – IR (KBr): 2850, 1705, 1635, 1520, 1480, 1420, 1250, 1110, 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, TMS ext.): $\delta = 3.25$ (s, 6H, CH_3), 6.80–7.00 (s, 4H, arom.). – UV (DMF): λ_{max} (lg ϵ) = 546 (3.42), 427 (4.09), 339 (3.89), 285 (4.10), 270 nm (4.08).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$ (246.4) Ber. C 58.50 H 4.09 N 11.37 S 26.03

Gef. C 58.18 H 4.33 N 11.36 S 26.00

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethylcyclobuta[b]pyrazin-5,6-dithion (63): 840 mg (5.00 mmol) des Quadratsäureamids 24 werden mit 1.00 g (4.50 mmol) Phosphorpentasulfid in 5 ml Pyridin unter Rühren gekocht. Dann werden 2 ml Ethanol hinzugefügt und weitere 20 min bei Siedetemp. gerührt. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. 772 mg (78%) gelbe Kristalle, Schmp. 270°C (Zers.). Aus Eisessig oder Ameisensäure Schmp. 270°C (Zers.). – IR (KBr): 2920, 1740, 1630, 1390, 1340, 1280, 1150, 1100 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS ext.): $\delta = 3.25$ (s, 6H, CH_3), 3.46 ppm (s, 4H, CH_2). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ϵ) = 391 (4.40), 370 (sh), 278 nm (4.24).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$ (198.3) Ber. N 14.13 S 32.34 Gef. N 14.13 S 32.50

Methylierung von Quadratsäureamiden mit Methyljodid/Kalium-tert-butylat

Allgemeine Vorschrift: In 10 ml DMF wird das zu methylierende Amid (2.00 mmol) vorgelegt und das Gemisch entgast. Unter Stickstoff werden nun 670 mg (6.00 mmol) Kalium-tert-butylat hinzugefügt, es entsteht eine klare, farbige Lösung = L. Nach 5 min Rühren werden 0.30 ml (4.70 mmol) CH_3I eingespritzt. Die Lösung trübt sich innerhalb von einigen s; es wird 1 h gerührt, dann abgesaugt. Das Rohprodukt fällt mit guter Ausb. und Reinheit an.

a) 40 aus 26: L tiefrot, 93%, aus Eisessig. Schmp. 323–327°C (Zers.). IR-Spektrum übereinstimmend mit dem des oben beschriebenen Produkts.

b) 31 aus 47¹⁷⁾: L hellgelb, 84% nach Ausfällen mit 10.0 ml Wasser, Schmp. 197°C, aus DMF 199°C (Lit. ¹⁷⁾ 199°C). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS ext.): $\delta = 3.70$ (s, 6H, CH_3), 7.30–7.50 ppm (m, 10H, arom.).

c) 3,4-Bis(*N*-methylanilino)-3-cyclobuten-1,2-dion (65) aus 64: L leicht grünlich, 50°C, 77%, Lösen in Chloroform, Filtrieren, aus Isopropylalkohol, Schmp. 181–184°C. – IR (Nujol): 1780 s, 1690 s, 1560 ss, 1490 s, 1400 s, 1260, 1190, 1120, 750, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta = 3.20$ (s, 6H, CH_3), 6.20–6.90 ppm (m, 10H, arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (292.3) Ber. N 9.58 Gef. N 9.71

d) 67 aus 32: L tiefgrün, oranger Niederschlag, 88%, IR-Spektrum und Schmp. übereinstimmend mit Produkt aus dem folgenden Versuch.

3-Methoxy-2-(N-methyl-2-nitroanilino)-4-(2-nitrophenylimino)-2-cyclobuten-1-on (67): Die violettrote Lösung von 354 mg (1.00 mmol) 32 und 300 mg (2.40 mmol) Ethyldiisopropylamin in 5 ml DMF wird mit 350 mg (2.10 mmol) Methyljodid versetzt. Nach Rühren über Nacht enthält die nunmehr gelbe Lösung einen Niederschlag. Die Lösung wird im Rotationsverdampfer eingedunstet, der Rückstand mit Wasser digeriert, filtriert und getrocknet. 352 mg (92%), aus DMF Schmp. 285–287°C.

Derselbe Ansatz kann auch in 25 ml Methylenchlorid zur Reaktion gebracht werden. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. 0.34 g (89%) 67 (IR-Spektrenvergleich), Schmp. 282–285°C. – IR (Nujol): 1610 ss, 1400 ss, 1500 ss, 1340 s, 1260 s, 1065 s, 960, 855, 790 s, 750, 700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, TMS ext.): $\delta = 2.60$ (s, 3H, CH_3), 2.70 (s, 3H, CH_3), 6.10–7.10 ppm (m, 8H, arom.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ (382.3) Ber. C 56.54 H 3.69 N 14.65

Gef. C 56.62 H 3.78 N 14.69 Molmasse 382 (MS)

273
37 279

3,4-Bis(*N*-methyl-2-nitroanilino)-3-cyclobuten-1,2-dion [*N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-(2-nitrophenyl)-quadratsäure-1,2-diamid] (66): 7.16 g (20.0 mmol) 35 werden in 20 ml trockenem Methylenchlorid mit 6.35 g (50.0 mmol) Ethyldiisopropylamin in Lösung gebracht. Die violette Lösung wird mit 7.10 g (50.0 mmol) Methyljodid versetzt und 20 h gerührt. Die nunmehr karminrote Lösung wird im Rotationsverdampfer eingedunstet, der Rückstand mit 100 ml Wasser digeriert und abfiltriert. 7.40 g (96%), aus Eisessig 5.09 g (67%), Schmp. 172–173 °C. – IR (Nujol): 1780 s, 1700 s, 1590 ss, 1430 s, 740 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, TMS ext.): δ = 3.15 (6 H), 6.70–7.70 ppm (8 H).

C₁₈H₁₄N₄O₆ (382.3) Ber. C 56.54 H 3.69 N 14.65

Gef. C 56.24 H 3.87 N 14.57 Molmasse 382 (MS)

3,8-Dihydro-3,8-dimethyl-1,2-bis(methylthio)cyclobuta[b]chinoxalin-1,2-dium-bis(fluorsulfonat) (72 · 2FSO₃⁻): 293 mg (1.20 mmol) 62 in 2 ml Methylenchlorid werden mit 2 ml Fluorsulfonsäure-methylester versetzt. Es bildet sich sofort eine rote Lösung. Nach 14 h Rühren wird der entstandene Niederschlag mit 3 mal 2 ml Methylenchlorid gewaschen und getrocknet. 363 mg (64%) rotes zersetzliches Festprodukt, das empfindlich ist und an der Luft zerfließt, offenbar unter Abspaltung von HSCH₃ (Geruch); bei Raumtemp. ist es nicht unbegrenzt haltbar. Verdünnte Lösungen, z. B. für UV- oder polarographische Messungen, konnten bisher nicht dargestellt werden. IR-Spektren konnten nicht aufgenommen werden, da sich die Substanz nicht verreiben läßt. Für ein Lösungsspektrum ist die Löslichkeit zu gering. Reinigungsversuche, z. B. Umkristallisation, waren bisher erfolglos, da das Produkt aber laut NMR-Spektrum weitgehend rein ist, wurden Analysen ausgeführt. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, TMS ext.): δ = 2.70 (s, 6 H, CH₃), 3.50 (s, 6 H, CH₃), 7.20 ppm (m, 4 H, arom.).

[C₁₄H₁₀N₂S₂] · (FSO₃)₂ (474.5) Ber. C 35.44 H 3.40 N 5.90 Gef. C 34.98 H 3.56 N 5.72

1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dimethyl-5,6-bis(methylthio)cyclobuta[b]pyrazin-5,6-dium-bis(fluorsulfonat) (73 · 2FSO₃⁻): 502 mg (3.00 mmol) 63 werden in 5 ml trockenem Methylenchlorid mit 1.0 ml Fluorsulfonsäure-methylester versetzt. Nach 1 min hat sich eine rote Lösung gebildet, nach 5 min beginnt ein oranger Niederschlag auszufallen. Nach Rühren über Nacht wird unter Stickstoff abgesaugt, mit Methylenchlorid gewaschen und getrocknet, 0.82 g (68%), sehr hygroskopisch. Zur Analyse wurde aus Acetonitril/Tetrachlorkohlenstoff umgefällt. Das NMR-Spektrum des Produktes in Trifluoressigsäure entspricht demjenigen, das man erhält, wenn man 63 in Trifluoressigsäure löst und mit Fluorsulfonsäure-methylester versetzt. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, TMS ext.): δ = 2.70 (s, 6 H, CH₃), 3.30 (s, 6 H, CH₃), 3.85 ppm (s, 4 H, CH₂).

[C₁₀H₁₀N₂S₂] · (FSO₃)₂ (426.5) Ber. C 28.16 H 3.87 N 6.57 S 30.1

Gef. C 28.41 H 3.73 N 6.52 S 30.4

Cyclobuta[b]chinoxalin-1,2-dion (76): Man löst jeweils 20.0 mmol des Oxidationsmittels A in 45 ml DMF, erwärmt auf 70 °C, gibt 1.90 g (10.2 mmol) festes 26 unter Rühren zu, erwärmt innerhalb 6 min auf 110 °C, kühlt rasch ab und gießt die grüne Lösung in 80 ml Ether. Zur vollständigen Ausfällung werden nach 10 min 40 ml Petrolether zugefügt. Man erhält 1.37 g (75%) (A = *p*-Benzochinon), 1.29 g (71%) (A = Chloranil), 1.21 g (66%) (A = Tetrachlor-*o*-benzochinon) 76 als hellgrüne Kristalle vom Schmp. 180 °C (Zers.). – IR (KBr): 2900, 1800, 1505, 1355, 1210, 1120, 775 cm⁻¹. – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ε) = 674 (2.57), 621 (2.59), 365 (4.22), 262 nm (4.66).

C₁₀H₄N₂O₂ (184.2) Ber. C 65.22 H 2.15 N 15.21 Gef. C 65.45 H 2.33 N 15.17

Reaktion von 76 mit *o*-Phenylendiamin: Beim Verschmelzen von 76 mit *o*-Phenylendiamin sowie bei Reaktion mit *o*-Phenylendiamin oder dessen Hydrochlorid in Ameisensäure treten grüne bis blaue Färbungen auf. Aus dem Ansatz wird als einziges definiertes Produkt 26 (IR-Vergleich) in hohen Ausbeuten zurückgewonnen.

2,2'-Bichinoxalin-3-ol (77): 558 mg (3.00 mmol) 76 werden in 60 ml Glycol bei 100°C eingerührt. Nach 1 min ist eine hellgelbe Mischung entstanden. Man gibt – ebenfalls bei 100°C – 1.00 g (9.00 mmol) *o*-Phenylendiamin zu. Etwa 3 min wird gerührt, bis eine Dunkelbraunfärbung auftritt. Nun wird abgekühlt, mit 20 ml Wasser versetzt, auf Eis gestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Aus Eisessig 520 mg (63%), Zers. ab 260°C.

$C_{16}H_{10}N_4O$ (274.3) Ber. N 20.43

Gef. N 20.42 Molmasse 274 (MS)

Mit Perchlorsäure in Eisessig entsteht ein rotes *Hydroperchlorat*. – IR (Nujol): 3450, 1660, 1500, 1065, 970, 750 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, TMS ext.): δ = 7.00–8.20 (m, 8 H, arom.), 9.4 ppm (s, 1 H, CH = N).

$[C_{16}H_{11}N_4O]ClO_4$ (372.7) Ber. N 15.05 Gef. N 14.49

2-Chinoxalinglyoxylsäure-anilid (79): Die Suspension von 0.46 g (2.50 mmol) 76 in 50 ml absol. Ether wird mit 0.23 g (2.50 mmol) Anilin solange bei Raumtemp. gerührt, bis die grüne Farbe von 76 verschwunden ist. Man saugt vom ausgefallenen 26, 42.0 mg (11%), ab und zieht das Solvens i. Vak. ab. Das verbleibende gelbliche Öl kristallisiert beim Verreiben mit Methanol. 0.40 g (57%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 193–195°C (Zers.) (aus Methanol). – IR (KBr): 3350 (NH), 1720, 1670 (CO), 1595, 1525, 1490, 750, 690 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$, TMS ext.): δ = 7.10–8.65 (m, 9 H, arom.), 9.75 (s, 1 H, CH = N), 10.00 ppm (breit, 1 H, NH). – UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ϵ) = 319 (3.86), Ausläufer bis 450, 270 (sh), 242 (4.47), 208 nm (4.40).

$C_{16}H_{11}N_3O_2$ (277.3) Ber. C 69.31 H 4.00 N 15.15 Gef. C 69.78 H 4.23 N 15.46

2-Chinoxalincarboxanilid (80): 0.46 g (2.50 mmol) 76 werden in 10.0 ml Ether suspendiert und mit 0.23 g (2.50 mmol) Anilin und 6.00 ml Wasser versetzt. Man rührt 14 h bei 25°C und saugt vom entstandenen 26 ab (0.33 g, 72%). Die wäßrige Phase wird mit 3 mal 10 ml Ether extrahiert, die org. Phase gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und das Solvens entfernt. Man erhält 0.17 g (25%) leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 184–185°C aus Methanol (Lit.³⁶⁾ 180–181°C), nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. identisch mit einem aus der Säure, $SOCl_2$ und Anilin dargestellten Vergleichspräparat. – IR (KBr): 3360 (NH), 1670 (CO), 1590, 1530, 1490, 1440, 910, 775, 770, 690 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($CDCl_3$, TMS ext.): δ = 7.35–8.60 (m, 9 H, arom.), 10.0 (s, 1 H, HC = N), 10.15 ppm (breit, 1 H, NH).

2-Chinoxalincarbonsäure (81): 500 mg (2.72 mmol) 76 werden mit 25 ml 2 N HCl 3 min zum Sieden erhitzt. Der heiß abfiltrierte und mit Wasser gewaschene Niederschlag (301 mg) wird mit 10.0 ml Acetonitril 10 min ausgekocht, erneut filtriert und getrocknet: 255 mg (50%) 26 laut IR-Vergleich. Nach Abkühlen der wäßrigen Lösung fallen 134 mg 81 aus, Schmp. (Zers.) 215°C (Lit.³⁷⁾ 215°C, Zers.), farblose Nadeln. – ^1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, TMS ext.): δ = 8.00–8.30 (m, 4 H, arom.), 9.10 (s, 1 H, CH = N), 13.2 ppm (s, 1 H, CO_2H).

$C_9H_6N_2O_2$ (174.2) Ber. N 16.08 Gef. N 15.84

Die eingedampfte Acetonitrillösung liefert laut IR-Spektrum nochmals 46 mg 81, Gesamtausbe. 43%. Nach Eindampfen der wäßrigen Phase verbleibt ein Rückstand, der keinem der beiden Produkte entspricht und nicht weiter identifiziert wurde.

1,2,3,8-Tetrahydro-3,8-dimethyl-1,2-dioxo-cyclobuta[b]chinoxalin-3-ylum-perchlorat (82): Zur Lösung von 214 mg (1.00 mmol) 40 in 10 ml Acetonitril und 1 ml 70proz. Perchlorsäure gibt man

³⁶⁾ K. Mauerer und B. Boettger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 71, 1383 (1938).

³⁷⁾ H. Dahn und H. Moll, Helv. Chim. Acta 47, 1860 (1964).

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

Document iv

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 % $M^+ - C_3H_5N$), 145 (62 % 173 – CO), 117 (70 % 173 – 2 CO), 102 (97 %), 79 (100 % $C_3H_5N^+$).

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]

P. 1062-70 = 9
P.D. 01/12/85

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

Über die Reaktion von Quadratsäure mit Carbodiimiden

Johann Grünefeld und Gerwalt 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'*-

0365-6233/85/1212-1062 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

phenylcarbodiimid (2f) in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen *N*-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N'*-isopropyl-*N*-phenylharnstoff (17) bzw. 3,4-Di(3-isopropyl-1-phenylureido)-3-cyclobuten-1,2-dion (19)

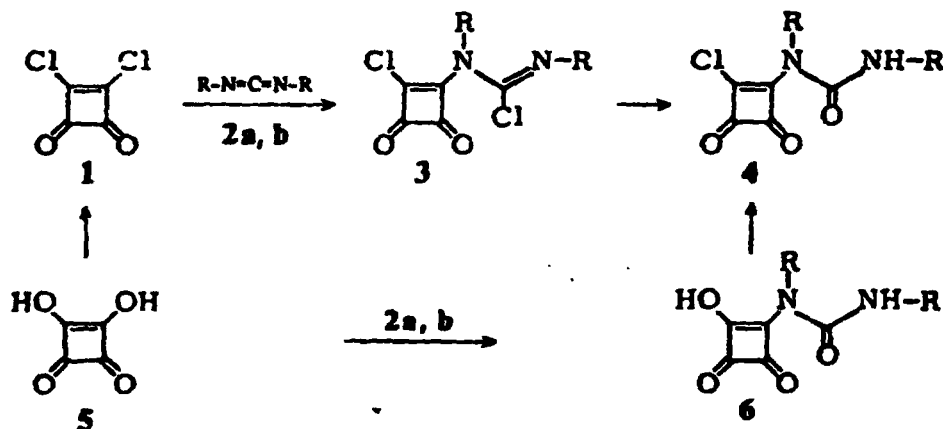
Reactions of Squaric Acid with Carbodiimides

Reactions of squaric acid (5) with carbodiimides 2 yield *N*-(2-hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-dialkylureas 6, or *N,N'*-diarylsquaric acid diamides 8. Depending on the conditions, squaric acid reacts with *N*-isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimide (2f) to yield *N*-(2-hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N'*-isopropyl-*N*-phenylurea (17) or 3,4-bis-(3-isopropyl-1-phenylureido)-3-cyclobutene-1,2-dione (19).

Vor kurzem teilten wir mit, daß Quadratsäuredichlorid (1) gegenüber Carbodiimiden 2 *nicht* als „gekreuzt-vinyloges Analogon“ des Oxalsäuredichlorids, sondern nur mit *einer* Funktion zum Chlordioxocyclobutenylchlorformamidin 3 reagiert^{1,2)}. Es war naheliegend, auch Quadratsäure (5) selbst in solche Reaktionen einzubeziehen.

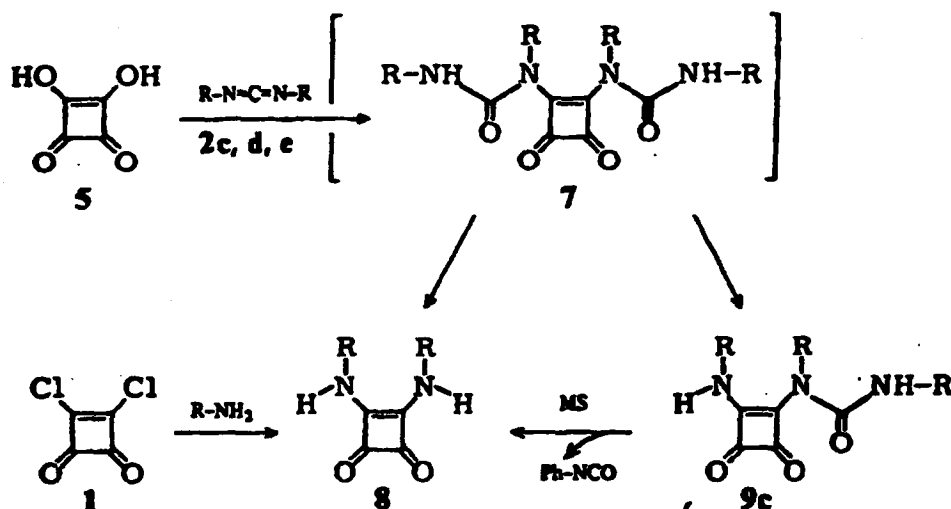
Wegen nur geringer Löslichkeit in den üblichen organischen Solventien wurde 5 in Tetrahydrofuran suspendiert. Als Carbodiimide³⁾ setzten wir ein: Diisopropyl- (2a), Dicyclohexyl- (2b), Diphenyl- (2c), 4,4'-Dimethoxydiphenyl- (2d), 3,3'-Dichlordiphenyl- (2e) und *N*-Isopropyl-*N'*-phenylcarbodiimid (2f).

Die *aliphatisch* substituierten Carbodiimide 2a und 2b gaben mit Quadratsäure (5) in hohen Ausbeuten *N*-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-dialkylharnstoffe 6 als Produkte einer Einfach-Umsetzung. Lagen sie in doppelt molarer Menge vor, so isolierte man neben 6 nur unverändertes 2 und geringe Mengen der entsprechenden *N,N'*-Dialkylharnstoffe, die sich auch beim Umkristallisieren von 6 aus THF bildeten. Die Produkte 6 zeigten im IR-Spektrum neben den beiden (C=O)-Valenzschwingungen des Cyclobutendionsystems (1810 und 1725 cm⁻¹) die Harnstoff-(C=O)-Bande bei 1670 cm⁻¹, also erwartungsgemäß wie bei den Acylharnstoff-Derivaten. Ihre noch vorhandene Funktion als vinyloge Carbonsäure wurde mit Thionylchlorid in die Chlor(id)-Derivate 4 übergeführt, die wir bereits durch Umsetzung von 2 mit Quadratsäuredichlorid (1) zu 3 und nachfolgende Hydrolyse erhalten hatten¹⁾.



R = a: Isopropyl, b: Cyclohexyl

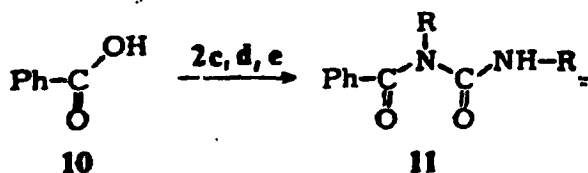
Mit den *aromatisch* substituierten Carbodiimiden **2c**, **2d** und **2f** reagierten dagegen beide (HO)-Gruppen der Quadratsäure (**5**), **2c** auch im äquimolaren Ansatz; jedoch konnten die Primärprodukte **7** nicht isoliert werden, sondern nur die unter Verlust von 2 mol Isocyanat gebildeten Quadratsäurediamide **8**. Eine vergleichbare thermische Abspaltung von Isocyanat aus Acylharnstoffen wie *N*-Benzoyl-*N'*-phenylharnstoff ist schon lange bekannt⁴⁾. Bei besonders schonendem Aufarbeiten ließ sich aus der Umsetzung mit **2c** die unter Abspaltung von nur 1 mol Phenylisocyanat entstandene Verbindung **9c** isolieren; beim Rückflußerhitzen in Dimethylformamid/Ethanol ging sie in **8c** über, dessen Ion im Massenspektrum bei 250° den Peak höchster Masse bildet und das beschriebene⁵⁾ Fragmentierungsverhalten zeigt. Wird die Substanz bei nur 200° verdampft, so stimmt das Spektrum mit dem in der Literatur⁶⁾ für Phenylisocyanat beschriebenen überein.



R = c: Phenyl, d: 4-Methoxyphenyl, e: 3-Chlorophenyl

8c⁷⁾ und **8d**⁸⁾ waren bereits aus Quadratsäureester, **8e** wurde ausgehend von Quadratsäuredichlorid (**1**) authentisch hergestellt.

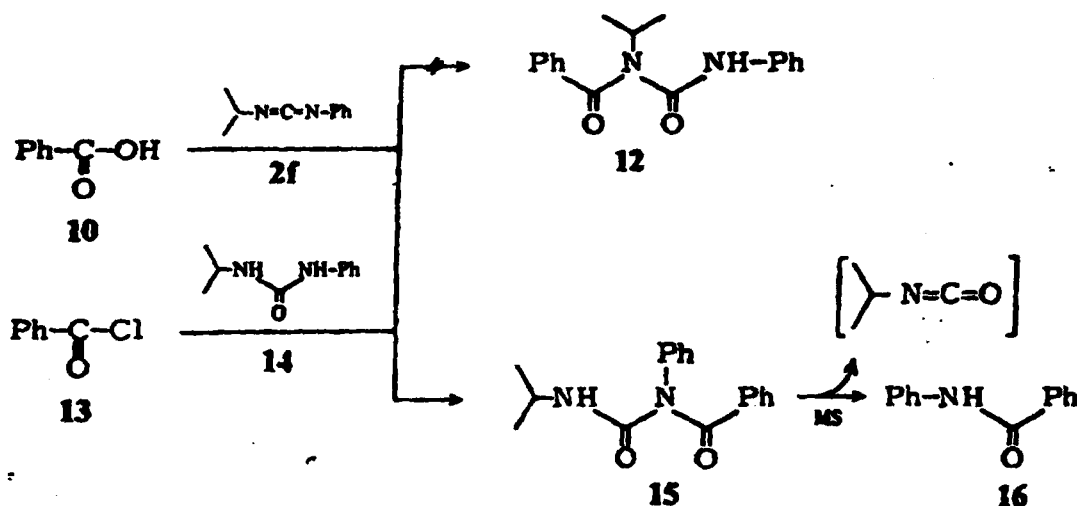
Die hier eingesetzten aromatisch substituierten Carbodiimide **2c, d, e** gaben bei der zum Vergleich durchgeführten Reaktion mit Benzoesäure (**10**) problemlos die betreffenden Benzoylharnstoff-Derivate **11** in hohen Ausbeuten; Abspaltung der Isocyanat-Komponente wurde nicht beobachtet.



	IR (KBr): γ [cm^{-1}]		Ausb. [%]
c	1710	1650	95
d	1715	1650	87
e	1700	1640	85

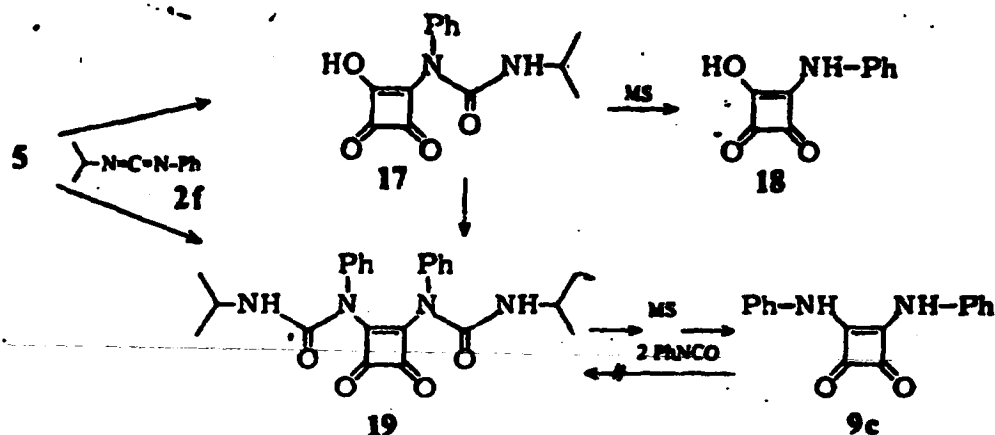
Auch das gemischt aliphatisch-aromatisch substituierte *Isopropyl-phenylcarbodiimid* (**2f**) reagierte mit **10** in wasserfreiem THF glatt zum Acylharnstoff **15** (88 %) und damit,

wie nach Literaturbefunden⁹⁾ zu erwarten, unter Protonierung des basischeren und folglich Acylierung des anderen N-Atoms, hier also des den aromatischen Substituenten tragenden. 15 entstand auch bei der Acylierung des Isopropyl-phenylharnstoffs (14) mit Benzoylchlorid (13); spektroskopische Befunde schließen das Regioisomer 12 aus: Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint nämlich das (NH)-Proton durch Kopplung mit dem Methinproton der Isopropylgruppe als Dublett bei $\delta = 8,90$ ppm. Im Einklang damit steht das Fragmentierungsverhalten im Massenspektrum; ein Molekülion wird nicht beobachtet, vielmehr erscheint als Peak höchster Masse das durch Abspaltung von Isopropylisocyanat entstandene Fragmentation des Benzanilids (16). Damit ist Struktur 15 zweifelsfrei festgelegt.

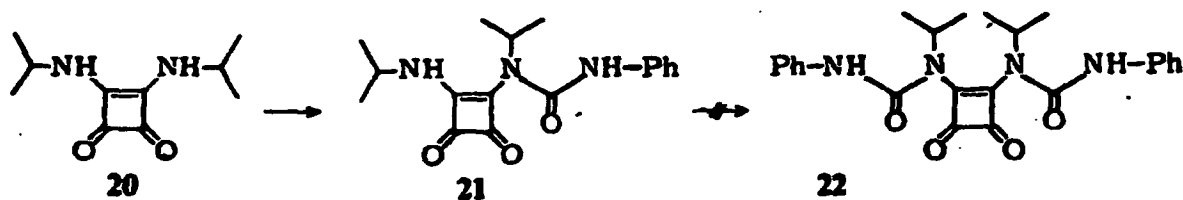


Für das Produkt der Umsetzung von 2f mit Quadratsäure (5) war nun zu prüfen, ob diese gleich der Benzoesäure am aromatisch substituierten N-Atom „acylieren“ wird und ob sie, wie gegenüber den zweifach aliphatisch substituierten Carbodiimiden 2a, b nur mit einer Funktion, oder wie gegenüber den zweifach aromatisch substituierten (2c, d, e) mit beiden Funktionen in Reaktion treten und gegebenenfalls Isocyanat abspalten wird.

Das bei Raumtemperatur in THF erhaltene und sc gereinigte Produkt erwies sich als Ergebnis einer Einfach-Umsetzung zu 17, also entsprechend dem Benzoyl-Derivat 15. Wie bei diesem tritt im Massenspektrum kein Molekülion auf, vielmehr erscheint als Peak höchster Masse das durch Abspaltung von Isopropylisocyanat entstandene Fragmentation des Quadratsäuremonoanilids (18). Beim Umkristallisieren wurde, wie auch bei der Umsetzung im Molverhältnis 2:1 das Produkt 19 einer Zweifach-Reaktion erhalten und damit eines Strukturmusters, wie es bei den zweifach aromatisch substituierten Carbodiimiden nicht isoliert werden konnte, da dort das Primärprodukt der entsprechenden Struktur 7 spontan Arylisocyanat abspaltete (zu 8, bzw. in der Regel zweifach zu 9). Im Gegensatz zu 17 zeigt das MS von 19 den Peak des Molekülions und läßt die stufenweise Abspaltung von Isopropylisocyanat erkennen, während ein Verlust von Phenylisocyanat nicht beobachtet werden konnte. Damit ist für 17 und 19 bewiesen, daß die „Acylierung“ am aromatisch substituierten N der Carbodiimid/Harnstoff-Komponente eingetreten ist. Anders als beim Benzoyl-Derivat 15 wurde im ¹H-NMR-Spektrum eine Kopplung der Protonen von Isopropyl-CH und NH nicht beobachtet, da offenbar hier der Protonen-tausch nicht langsam genug ist, um die vicinale Kopplung erkennen zu lassen¹⁰⁾.



Wegen der leichten Abspaltung von Isopropylisocyanat aus **19** zu **9c** gelang auf umgekehrtem Wege eine authentische Synthese von **19** nicht. Und beim Versuch, aus *N,N'*-Diisopropylquadratsäurediamid (**20**) mit 2 mol Phenylisocyanat das zu **19** regioisomere **22** darzustellen, ließ sich nur das *einfach* phenylcarbamoylierte Derivat **21** isolieren.



Experimenteller Teil

Es wurden wasserfreie Lösungsmittel verwendet, Petrolether mit Siedebereich bis 40°. SC mit Silica Woelm °100-200, Akt. I.

1.1. *N*-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-diisopropylharnstoff (**6a**)

1.14 g (10 mmol) pulverisierte Quadratsäure (**5**) suspendierte man in 20 ml THF, gab 1.26 g (10 mmol) Diisopropylcarbodiimid (**2a**) hinzu und rührte 3 h bei Raumtemp., wobei sich der Ansatz leicht erwärmte. Das Produkt wurde mit Ether gefällt und ausgewaschen. Farbloses Pulver, Schmp. 115–117°, Ausb. 96 % (2.3 g). $C_{11}H_{10}N_2O_4$ (240.3) Ber. C 55.0 H 6.71 N 11.7 Gef. C 55.3 H 6.73 N 11.7. – IR (KBr) 3200 (OH), 3090 (NH), 1810, 1725, 1670 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.28 (d; 4 CH_3), 3.80–4.35 (m; 2 CH), 8.70 (breit; NH), 10.90 (breit; OH). – MS (70 eV, 130°): m/e = 196 (5 % M^+ – C_3H_8), 155 (2 % M^+ – C_3H_7NCO), 99 (16 %), 85 (34 % $C_3H_7NCO^+$), 44 (100 %).

1.2. Umsetzung von **6a** mit Thionylchlorid zu *N*-(2-Chlor-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-diisopropylharnstoff (**4a**)

1.20 g (5 mmol) **6a** suspendierte man in 30 ml Benzol, gab 0.95 g (8 mmol) Thionylchlorid und 2 Tr. DMF hinzu und erhitze 3 h unter Rühren zum Rückfluß, wobei eine klare, gelb gefärbte Lösung entstand. Nach Einengen i. Vak. nahm man das verbleibende Öl in Ether auf und reinigte sc

(Füllhöhe 30 cm) mit Dichlormethan/Ether (9 + 1). Ausb. 31 % (0.4 g), Schmp. und IR-Spektrum sind mit der aus Quadratsäuredichlorid (1) und 2a nach Hydrolyse erhaltenen Substanz¹⁾ identisch.

2.1. *N*-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-dicyclohexylharnstoff (6b)

Aus 1.14 g (10 mmol) 5 und 2.06 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid (2b) analog 1.1. Gelbliche Kristalle, Schmp. 118–120°, Ausb. 66 % (2.1 g). $C_{17}H_{24}N_2O_4$ (320.4) Ber. C 63.7 H 7.55 N 8.7 Gef. C 63.8 H 7.60 N 8.3. – IR (KBr): 3190 (OH), 3060 (breit, NH), 1810, 1725, 1670 cm^{-1} (C=O).

2.2. Umsetzung von 6b mit Thionylchlorid zu *N*-(2-Chlor-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N,N'*-dicyclohexylharnstoff (4b)

Aus 1.60 g (5 mmol) 6b analog 1.2. Ausb. 35 % (0.6 g), Schmp. und IR-Spektrum sind mit der aus 1 und 2b nach Hydrolyse erhaltenen Substanz¹⁾ identisch.

3. Umsetzung von Diphenylcarbodiimid (2c) mit Quadratsäure (5)

3.1. In 30 ml THF rührte man 1.14 g (10 mmol) 5 und 1.94 g (10 mmol) 2c 3 h bei Raumtemp., filtrierte den Ansatz und stellte das Filtrat zum Auskristallisieren in den Kühlschrank; Umkristallisation aus DMF/Ethanol: 3,4-Dianilino-3-cyclobuten-1,2-dion (8c), schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 263–265° (Zers.) [Lit.⁷⁾ 270° (Zers.)], Ausb. 19 % (0.5 g). $C_{16}H_{12}N_2O_2$ (264.3) Ber. C 72.7 H 4.41 N 10.6 Gef. C 72.6 H 4.52 N 10.7. – IR (KBr) 3260 (NH), 1795, 1670 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 6.95–7.50 (m; 10 H arom.), 9.85 (s, 2NH).

3.2. Unter leichtem Erwärmen löste man 0.57 g (5 mmol) 5 in 20 ml DMF, fügte nach dem Abkühlen 1.94 g (10 mmol) 2c hinzu und ließ 7 d bei Raumtemp. stehen. Nach Einengen i. Vak. kristallisiert man aus DMF/Ethanol: 3,4-Dianilino-3-cyclobuten-1,2-dion (8c). Ausb. 83 % (1.1 g), in Schmelzverhalten und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach 3.1. erhaltenen Substanz.

3.3. Der nach 3.2. bereite Ansatz wurde nach 7 d Stehen bei Raumtemp. mit Ether versetzt, der dabei entstehende Niederschlag abgetrennt, mit Ether gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert: 3-Anilino-4-(*N,N'*-diphenylureido)-3-cyclobuten-1,2-dion (9c), gelbliche Nadeln, Schmp. 323–325° (Zers.), Ausb. 57 % (1.1 g). $C_{22}H_{17}N_3O_3$ (383.4) Ber. C 72.0 H 4.47 N 11.0 Gef. C 72.0 H 4.43 N 11.2. – IR (KBr) 3400, 3280 (NH), 1780, 1695, 1645 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 6.90–7.50 (m; 15 H arom.), 10.47 (s, NH), 11.52 (s, NH). – MS (70 eV, 200°): m/e = 264 (73 % Quadratsäuredianilid⁺), 208 (91 % 264 – 2 CO), 104 (95 %), 77 (100 %).

3.4. Thermische Abspaltung von Phenylisocyanat aus 9c

Man erhitzte 0.77 g (2 mmol) 9c (s. 3.3.) 3 h in DMF/Ethanol zum Rückfluß; beim Erkalten kristallisierte 3,4-Dianilino-3-cyclobuten-1,2-dion (8c). Ausb. 85 % (0.45 g), in Schmelzverhalten und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach 3.1. erhaltenen Substanz.

4. Umsetzung von Di(4-methoxyphenyl)carbodiimid (2d) mit Quadratsäure (5)

4.1. Aus 0.57 g (5 mmol) 5 und 2.54 g (10 mmol) 2d analog 3.2.: 3,4-Di(4-methoxyphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (8d), gelbes Pulver, Schmp. 320–322° (Zers.) [Lit.⁹⁾ 322–323° (Zers.)], Ausb. 80 % (1.3 g). $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324.3) Ber. C 66.7 H 4.97 N 8.6 Gef. C 66.6 H 4.86 N 8.7. – IR (KBr) 3140 (breit, NH), 1800, 1640 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 3.75 (s; 2 OCH₃), 6.97 (d; 4 H arom.), 7.45 (d; 4 H arom.), 9.72 (s; 2 NH).

4.2. Der nach 4.1. bereite Ansatz wurde nach 3.3. behandelt: 3,4-Di(4-methoxyphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (8d). Ausb. 68 % (1.1 g), in Schmelzverhalten und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach 4.1. erhaltenen Substanz.

5. Umsetzung von Di(3-chlorphenyl)carbodiimid (2e) mit Quadratsäure (5)

5.1. Aus 0.57 g (5 mmol) 5 und 2.63 g (10 mmol) 2e analog 3.2.: 3,4-Di(3-chlorphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (8e), gelbliche Kristallnadeln, die bei der Schmp.-Bestimmung bis etwa 300° verkohlen; Ausb. 72 % (1.3 g). $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O_2$ (333.2) Ber. C 57.7 H 3.03 Cl 21.3 N 8.4 Gef. C 57.7 H 3.01 Cl 21.0 N 8.3. – IR (KBr) 3160 (NH), 1795, 1670 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.05–7.72 (m; 8 H arom.), 10.07 (s; 2 NH).

5.2. Der nach 5.1. bereite Ansatz wurde nach 3.3. behandelt: 3,4-Di(3-chlorphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (8e). Ausb. 60 % (1.0 g), in Schmelzverhalten und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach 5.1. erhaltenen Substanz.

5.3. Unabhängige Synthese von 8e

Zu 1.30 g (10 mmol) 3-Chloranilin und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin (TEA) in 20 ml Dioxan wurden unter Rühren und Wasserkühlung 0.76 g (5 mmol) 1 in 15 ml Dioxan getropft. Man rührte noch 1 h bei Raumtemp. weiter, trennte das gebildete TEA-HCl ab, engte i. Vak. ein, nahm das ölig angefallene Produkt in wenig DMF auf, versetzte bis zur beginnenden Trübung mit Wasser und ließ im Kühlschrank auskristallisieren. Ausb. 96 % (1.6 g), in Schmelzverhalten und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach 6.1. erhaltenen Substanz.

6. N-Benzoyl-N',N'-diphenylharnstoff (11c)

1.22 g (10 mmol) Benzoesäure und 1.9 g (10 mmol) 2c wurden in 20 ml THF gelöst und 5 d bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Zugabe von 30 ml Petrolether kristallisierte das Produkt im Kühlschrank aus. Farblose Nadeln, Schmp. 126–128° [Lit.¹¹⁾ 129–130°], Ausb. 95 % (3.0 g). IR (KBr): 3220 (NH), 1710, 1650 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.00–7.73 (m; 15 H arom.), 11.40 (s; NH).

7. N-Benzoyl-N',N'-di(4-methoxyphenyl)harnstoff (11d)

Aus 1.22 g (10 mmol) Benzoesäure und 2.54 g (10 mmol) 2d analog 6.: Farblose pappige Kristalle, Schmp. 126–128°, Ausb. 88 % (3.3 g). $C_{22}H_{20}N_2O_4$ (376.4) Ber. C 70.2 H 5.36 N 7.4 Gef. C 69.9 H 5.45 N 7.2. – IR (KBr): 3240 (NH), 1715, 1650 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.71 (s; OCH_3), 3.78 (s; OCH_3), 6.70–7.62 (m; 13 H arom.), 11.24 (s; NH).

8. N-Benzoyl-N',N'-di(3-chlorphenyl)harnstoff (11e)

Aus 1.22 g (10 mmol) Benzoesäure und 2.63 g (10 mmol) 2e analog 6.: Farblose Nadeln, Schmp. 114–115°, Ausb. 83 % (3.2 g). $C_{20}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (385.3) Ber. C 62.3 H 3.66 Cl 18.4 N 7.3 Gef. C 62.1 H 3.72 Cl 18.0 N 7.2. – IR (KBr): 3200 (NH), 1700, 1640 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.00–7.80 (m; 13 H arom.), 11.40 (s; NH).

9. N-Benzoyl-N'-isopropyl-N-phenylharnstoff (15)

9.1. Aus 1.22 g (10 mmol) Benzoesäure und 1.26 g 2f analog 6.: Farblose Nadeln, Schmp. 80–82°, Ausb. 89 % (2.5 g). $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282.4) Ber. C 72.3 H 6.43 N 9.9 Gef. C 72.2 H 6.34 N 9.7. – IR (KBr): 3260 (NH), 1720, 1645 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.27 (d; 2 CH_3), 4.08 (m; CH), 7.03–7.38 (m; 10 H arom.), 8.90 (d; NH). – MS (70 eV, 20°, Direkteinlaß): m/e = 197 (68 % M^+ – C_3H_7NCO), 105 (100 % $C_6H_5CO^+$).

9.2. 1.78 g (10 mmol) 14 wurden unter Erwärmen in 50 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 1.01 g (10 mmol) TEA unter Rühren bei 70° tropfenweise mit 1.41 g (10 mmol) Benzoylchlorid in 20 ml Dioxan versetzt. Man rührte noch 3 h bei 70°, trennte nach dem Abkühlen das ausgeschiedene

TEA-HCl ab, engte das Filtrat i. Vak. ein und versetzte das dabei zurückbleibende Öl mit Ether. Nach Abtrennen ungelöst bleibenden Edukts wird das Filtrat zum Auskristallisieren mit Petrolether versetzt. Ausb. 46 % (1.3 g), in Schmp. und IR-Spektrum übereinstimmend mit nach 9.1. hergestellter Substanz.

10. *N*-(2-Hydroxy-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N'*-isopropyl-*N*-phenylharnstoff (17)

Aus 1.14 g (10 mmol) 5 und 1.60 g (10 mmol) 2f analog 1.1. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt weitgehend in Acetonitril gelöst und sc (Füllhöhe 50 cm) gereinigt. Farbloses Pulver, Schmp. 123–124° (Zers.), Ausb. 33 % (0.9 g). $C_{14}H_{14}N_2O_4$ (274.3) Ber. C 61.3 H 5.17 N 10.2 Gef. C 60.8 H 4.98 N 10.0. – IR (KBr) 3170 (OH), 3120 (NH), 1800, 1710, 1660 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.08 (d; 2 CH_3), 3.76 (m; CH), 6.75–7.48 (m; 5 H arom.), 8.23 (breit; NH), 9.76 (breit; OH). – MS (70 eV, 130°, Direkteinlaß): m/e = 189 (7 % M^+ – C_3H_7NCO), 161 (4 % 189 – CO), 133 (15 % 189 – 2 CO), 93 (100 %).

11. 3,4-Di(3-isopropyl-1-phenylureido)-3-cyclobuten-1,2-dion (19)

11.1 0.82 g (3 mmol) 17 (unter 10. beschrieben) wurden in 40 ml THF 1 h unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Produkt kristallisierte beim Aufbewahren im Kühlschrank nach etwa 1 Woche aus. Farblose, würfelförmige Kristalle, Schmp. 317–320° (Zers.) nach Sintern bei 214–217°, Ausb. 31 % (0.2 g). $C_{24}H_{26}N_4O_6$ (434.5) Ber. C 66.3 H 6.03 N 12.9 Gef. C 66.5 H 6.03 N 12.9. – IR (KBr): 3350 (NH), 1800, 1740 (Schulter), 1690 (breit) cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.03 (d; 4 CH_3), 4.70 (m; 2 CH), 7.05–7.48 (m; 10 H arom. und 2 NH). – MS (70 eV, 170°, Direkteinlaß): m/e = 434 (3 % M^+), 349 (7 % M^+ – C_3H_7NCO), 320 (25 %), 278 (22 %), 264 (97 % M^+ – 2 C_3H_7NCO), 208 (100 % 264 – 2 CO).

11.2: 1.14 g (10 mmol) 5 wurden unter Erwärmen in 30 ml DMF gelöst, mit 3.20 g (20 mmol) 2f 30 min auf 105–110° erwärmt und nach dem Abkühlen mit 50 ml Ethanol versetzt. Das Produkt kristallisierte im Kühlschrank aus. Ausb. 74 % (3.2 g), in Schmelzverhalten und IR-Spektrum übereinstimmend mit nach 11.1. erhaltener Substanz.

12. *N*-(2-Isopropylamino-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl)-*N*-isopropyl-*N'*-phenylharnstoff (21)

Man erhitzte 1.96 g (10 mmol) 3,4-Di(isopropylamino)-3-cyclobuten-1,2-dion (20)¹²⁾ in 20 ml Phenylisocyanat 4 h zum Rückfluß, setzte nach dem Erkalten 50 ml Ether hinzu und ließ im Kühlschrank auskristallisieren. Farblose Kristalle, Schmp. 279–280° (Zers.), Ausb. 86 % (2.7 g). $C_{17}H_{21}N_3O_3$ (315.4) Ber. C 64.7 H 6.71 N 13.3 Gef. C 64.3 H 6.69 N 13.3. – IR (KBr): 3220 (breit, NH), 1790, 1710, 1670 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 1.12 (d; 2 CH_3), 1.38 (d; 2 CH_3), 4.30 (m; CH), 4.68 (m; CH), 7.00–7.65 (m; 5 H arom.), 8.08 (breit; NH), 8.85 (breit; NH)).

Literatur

- 1 G. Zinner und J. Grünefeld, Chem. Ztg. 106, 377 (1982).
- 2 G. Zinner und J. Grünefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 992 (1985).
- 3 Einen neueren Überblick: Recent Developments in the Carbodiimide Chemistry geben M. Mikolajczyk und P. Kielbasinski, Tetrahedron 37, 233 (1981).
- 4 B. Kühn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2880 (1884).
- 5 G. R. Griffiths, M. D. Rowe und G. A. Webb, J. Mol. Struct. 8, 363 (1971).
- 6 K. A. Jensen, A. Holm, C. Wentrup und J. Møller, Acta Chem. Scand. 20, 2107 (1966).
- 7 U. Maahs und P. Hegenberg, Angew. Chem. 78, 927 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 888 (1966).

- 1070
- 8 E. W. Neuse und B. R. Green, *Polymer* **15**, 339 (1974).
9 H. G. Khorona, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2081.
10 M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, S. 161, Thieme-Verlag, Stuttgart 1979.
11 C. Schall, *J. Prakt. Chem.* [2] **64**, 261 (1901).
12 J. Grünefeld und G. Zinner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 1057 (1985).
- 4224
740

[Ph 999]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 1070-1080 (1985)

¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen an substituierten N-Sulfonyl-1-azabutadienen

Richard Neidlein*, Walter Kramer und Udo J. Klotz¹⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 19. September 1984.

Es wird berichtet über die Ergebnisse ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen von **2a-2e** im Vergleich zu anderen substituierten 1-Azadienen.

¹H-NMR Spectroscopic Measurements on Substituted N-Sulfonyl-1-azabutadienes

The results of ¹H-NMR spectroscopic measurements on compounds **2a-2e** are reported. They are compared with those of measurements on other substituted 1-azadienes.

Kürzlich berichteten wir über Synthesen von donor-akzeptor-substituierten N-Sulfonyl-imino-radialenen²⁾, über einige N-Sulfonyl-imino- sowie N-Acyl-imino-dithiokohlensäurealkylesterchloride³⁾, über Substitutionsreaktionen an 3,7-Dialkoxy-4*H*,8*H*-benzo(1,2-*c*: 4,5-*c'*) diisoxazol-4,8-dionen⁴⁾ sowie über Synthesen substituierter elektronenreicher N-Sulfonyl-1-azabutadiene⁵⁾. –

Die Bildung von geometrischen Isomeren (*E/Z*-Isomere⁶⁾) durch gehinderte Rotation um $\pi\pi$ -Doppelbindungen ist schon lange bekannt. Mit modernen physikalischen Methoden gelang es, durch Informationen über die Isomerisierungsraten detaillierte Vorstellungen über die Mechanismen der Umwandlung zu entwickeln. Die Isomerisierungsraten von Doppelbindungen und partiellen

0365-6233/85/1212-1070 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

XP-001094497

Document v

氧方酸二正丁酯与芳伯胺的反应

陈益钊 李聚才 李文藻 郁陵庄

(四川大学化学系)

衡林森

彭大权

(达县师范专科学校)

(重庆师范专科学校)

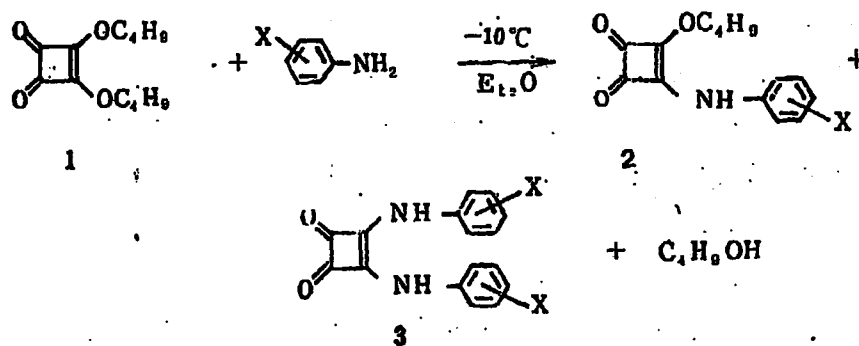
P.D. 6/1996
P. 182-186 (5)

摘要 氧方酸二正丁酯(3,4-二丁氧基-3-环丁烯二酮)与芳伯胺反应,因反应条件和伯胺的性质不同而所得产物不同,既可生成单取代产物,也可生成邻位(1,2-位)或对角线(1,3-位)的双取代产物。

关键词 氧方酸二正丁酯, 酯的胺解, 亲核取代, 方酰胺, 环丁烯二酮, 方酸化学
中图法分类号 O621.15

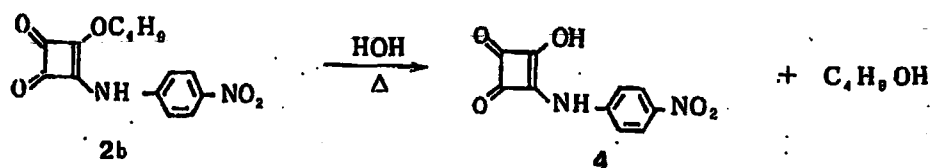
氧方酸二正丁酯(3,4-二丁氧基-3-环丁烯二酮)在 -5°C 以下与氨水等氨解试剂反应,仅一个酯基被氨解^[1],生成氮氧方酸正丁酯(3-氨基-4-丁氧基-3-环丁烯二酮)。但在基本相同的反应条件下,氧方酸二丁酯1与一些芳伯胺反应时,则出现较为复杂的情况。

苯胺、对硝基苯胺与(1)在 -10°C 左右反应,既生成相应的单取代产物2a和2b,也生成邻位双取代产物3a和3b。



2a, 3a X=H; 2b, 3b, X=p-NO₂

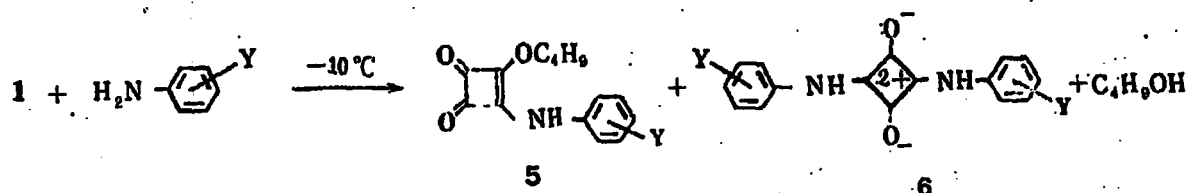
分离2b和3b的实验较难. 利用2b丁氧基的可水解性,将其水解后再行分离得到4.



本文于1994年12月28日收到

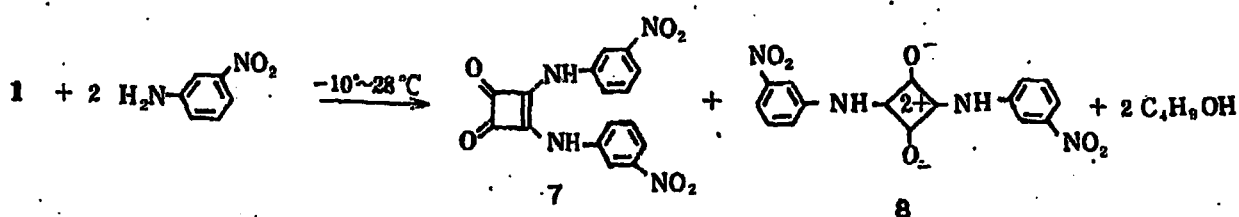
• 国家自然科学基金资助项目

在 -10°C 下,邻氨基酚、间氨基酚与方酸二丁酯反应,生成N-取代氮氧方酸正丁酯5和双取代产物6.

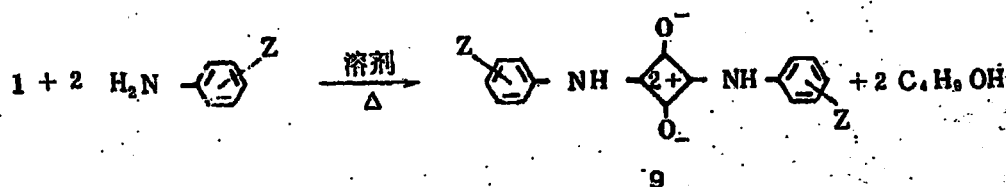


5a, 6a Y=o-OH; 5b, 6b, Y=m-OH

间硝基苯胺与氧方酸二丁酯反应,没有得到单取代产物,而是生成1,2-位和1,3-位双取代产物7和8.



在较高温度下,氨气作用于氧方酸二正丁酯仅生成氮方酸(3,4-二氨基-3-环丁烯二酮).与此对照,邻硝基苯胺(-10°C 左右或 80°C),间及对硝基苯胺、对-氨基苯乙酮和对-氨基苯磺酸与氧方酸二正丁酯在 $40\sim 78^{\circ}\text{C}$ 下反应,虽然两个酯基都被胺解,但生成物却不是邻位双取代而是对角线(1,3-位)双取代产物.从产物6,8和9来看,反应中芳胺基进入四碳环的位置发生了明显变化,即反应中有基团转位现象.



9	a	b*	c	d	e
Z	o-NO ₂	m-NO ₂	p-NO ₂	p-CH ₃ CO	p-SO ₃ H

*9b与8系同一化合物

1 实验

氧方酸二正丁酯 1 1.14g(10mmol)氧方酸(3,4-二羟基-3-环丁烯二酮)和10mL绝对正丁醇搅拌回流1h,搅拌下减压蒸出约6~7mL正丁醇.补加7mL绝对正丁醇,搅拌回流1h,减压蒸出6~7mL正丁醇;重复操作一次.此即新制成的氧方酸二正丁酯1(以10mmol计),并用于以下各个反应.

2a, 3a 在新制的10mmol 1中加入10~30mL绝对乙醚,于 -10°C 搅拌下,在1~2h内

滴加 0.91mL(10mmol)苯胺溶于 10mL 绝对乙醚的溶液中, -10°C 下搅拌 3h 后静置升温至 14°C , 保温搅拌 3h. 过滤, 乙醚洗涤, 得滤液和滤集物. 蒸出滤液中的乙醚得 1.50g 固体, 将其置于索氏提取器中用无水乙醚萃取即得 2a. 485mg 滤集物与 80mL 水共沸 10h, 趁热抽滤, 热水洗涤即得 3a. 2a (N-苯基氮氧方酸正丁酯) 淡黄色针状晶体, $\text{mp} 98 \sim 100^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (245.28), 计算值: C, 68.56; H, 5.16; N, 5.71. 实测值: C, 69.04; H, 6.12; N, 5.87. ν_{max} : 3278, 3074, 2960, 2875, 1814, 1710, 1696, 1634, 1590, 1542, 1450, 1412, 1348, 750cm^{-1} . δ_{H} : 10.77(1H, NH); 7.39, 7.34, 7.20, 7.15, 7.12(5H, $5 \times \text{ArH}$); 4.81, 4.74, 4.67, 4.62, (2H, OCH_2); 1.77, 1.70, 1.62, 1.54, 1.46, 1.37, 1.30, (4H, $2 \times \text{CH}_2$); 1.01, 0.93, 0.85(3H, CH_3)ppm. MS: 245(M^+), 246($\text{M}+1$). 3a (N,N'-二苯基氮方酸) 黄色粉末, 270°C (分解) (文献值: 270°C 分解^[2]). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (264.29), 计算值: C, 72.71; H, 4.58; N, 10.60. 实测值: C, 73.04; H, 4.75; N, 11.05. λ_{max} : 347.8nm(DMSO), 400nm 附近呈一肩峰. ν_{max} : 3150, 3050, 2960, 1794, 1674, 1604, 1552, 1496, 1454, 752cm^{-1} . δ_{H} : 9.90(2H, $2 \times \text{NH}$); 7.76, 7.46, 7.38, 7.30, 7.15, 7.09, 7.01(10H, $10 \times \text{ArH}$)ppm. MS: 264(M^+), 265($\text{M}+1$).

4, 3b 反应操作同 2a, 3a. 把 0.30g 滤集物与蒸去乙醚所得的 2.0g 固体合并, 与 160mL 水共沸 10h, 趁热抽滤, 热水洗涤得 1.10g 3b. 滤液经活性炭脱色, 减压浓缩, 冷却后析出固体, 过滤, 水洗得 600mg 4. 4 [(N-对硝基苯基)氮氧方酸] 淡黄色粉末, $\text{mp} 308^{\circ}\text{C}$ (分解). $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_5$ (234.17), 计算值: C, 51.29; H, 2.58; N, 11.96. 实测值: C, 50.75; H, 2.71; N, 12.05. ν_{max} : 3222, 3150, 3098, 3010, 2643 $\sim$ 2400 (一较小的宽峰, 应为内盐

中 >NH_2^+ 的伸展振动及倍频峰^[3]), 1824, 1696, 1636, 1590, 1550, 1514, 1406, 1334, 1244, 1100, 854, 748, 656cm^{-1} . δ_{H} : 10.90(1H, OH); 10.33(1H, NH); 8.26, 8.15(2H, 与硝基相邻的两个苯环质子); 7.72, 7.61(2H, $2 \times \text{ArH}$)ppm. MS: 234(M^+), 235($\text{M}+1$). 3b [(N,N'-二对硝基苯基)氮方酸] 黄色粉末, $\text{mp} 330^{\circ}\text{C}$ (分解). $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_6$ (354.28), 计算值: C, 54.24; H, 2.85; N, 15.81. 实测值: C, 54.37; H, 3.18; N, 15.06. λ_{max} : 477, 266nm(DMSO). ν_{max} : 3200, 3156, 3064, 2992, 1801, 1678, 1585, 1560, 1511, 1407, 1337, 1252, 1114, 849, 750, 656cm^{-1} . δ_{H} : 11.24, 10.53(2H, $2 \times \text{NH}$); 8.30, 8.20, 8.10, 7.72, 7.65, 7.55, (8H, $8 \times \text{ArH}$)ppm. MS: 354(M^+), 356($\text{M}+2$).

5a, 6a 新制成的 10mmol 1 中加入 5mL 无水乙醇, -10°C 左右搅拌下 1~2h 内滴加 1.09g(10mmol)邻氨基酚溶于 30mL 无水乙醇的溶液后搅拌 4h. 搅拌回流 1h, 冷却, 抽滤, 得滤集物和滤液. 滤集物用乙醇洗涤得 700mg 6a. 将其与 30mL 丙酮混合, 回流 10~15min, 冷却, 抽滤即得 6a 纯品. 蒸去滤液中的乙醇后, 将其与 30mL 乙醚混合, 室温下充分搅拌, 过滤, 乙醚洗涤得 920mg 5a, 再用丙酮-乙醚重结晶. 5a [(N-邻羟基苯基)氮氧方酸正丁酯] 黄色粉末, $\text{mp} 159 \sim 161^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261.28), 计算值: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36. 实测值: C, 63.66; H, 5.20; N, 5.36. ν_{max} : 3317, 3055, 2957, 2804, 2746, 1803, 1704, 1624, 1585, 1530, 1461, 1411, 1349, 1278, 1203, 755, 666cm^{-1} . δ_{H} : 10.03(1H, NH); 7.90, 8.10(1H, ArOH); 7.18, 7.10, 7.07, 7.04, 7.00, 6.90, 6.83, 6.80, 6.77, 6.69(4H, $4 \times \text{ArH}$); 4.69, 4.63, 4.55(2H, OCH_2); 1.75, 1.68, 1.61, 1.55, 1.47, 1.38, 1.33, 1.30, 1.23(4H, $2 \times \text{CH}_2$); 0.96, 0.89, 0.80(3H, CH_3)ppm. MS: 261(M^+), 262($\text{M}+1$). 6a (1,3-双-邻羟基苯基异方酰胺) 黄色粉

末, mp > 350°C (文献值 > 350°C^[4]). $C_{10}H_{12}N_2O_4$ (296.29), 计算值: C, 64.86; H, 4.08; N, 9.45. 实测值: C, 64.13; H, 4.18; N, 9.38. λ_{max} : 380.8, 259.6nm (DMSO). ν_{max} : 3272 (尖峰, 强), 3150, 3052, 2812, 1635, 1546, 1460, 1382, 1276, 1204, 750cm⁻¹. δ_H : 10.10, 9.71 (2H, 2×OH); 7.66~6.88 (10H, 多重峰, 2×NH, 8×ArH) ppm. MS: 294(M-2), 296(M⁺).

5b, 6b -10°C下的反应操作同 5a, 6a. 20°C搅拌 4h, 抽滤, 乙醇洗涤得 6b 600mg. 蒸出滤液中的乙醇得 1.20g 5b (粗品), 经乙醇-乙醚重结晶即得纯品. 5b (N-间羟基苯基氮氧方酸正丁酯) 略带黄色的针状晶体, mp 190~192°C. $C_{14}H_{16}N_2O_4$ (261.28), 计算值: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36. 实测值: C, 64.01; H, 5.36; N, 5.80. ν_{max} : 3357, 3269, 3151, 3083, 2967, 1811, 1702, 1622, 1570, 1497, 1411, 1369, 1197, 765cm⁻¹. δ_H : 10.62, (1H, OH); 7.21, 7.12, 7.02, 6.84, 6.81, 6.79, 6.56, 6.47 (5H, NH, 4×ArH); 4.80, 4.73, 4.66 (2H, 2H, OCH₂); 1.85, 1.77, 1.69, 1.62, 1.54, 1.47, 1.37, 1.30 (4H, 2×CH₂); 1.23, 1.00, 0.93 (3H, CH₃) ppm. MS: 260(M-1), 261(M⁺), 263(M+2). 6b (1,3-双-间羟基苯基异方酰胺) 黄色粉末, mp > 350°C (文献值^[4] mp > 350°C), IR 谱与文献一致.

7, 8 在新制成的 10mmol 1 中加入 20mL 无水乙醇, 于 -10°C 左右分次加入 2.90g (21mmol) 间硝基苯胺后搅拌 4h. 静置升温, 28°C 下搅拌 4h. 抽滤, 乙醇洗涤, 滤集物为 8 (1.90g). 减压蒸去滤液中的乙醇得 1.60g. 将该粗品与 15mL 乙醇混合, 回流 10min, 冷后过滤, 乙醇洗涤即得 7. 7 (N,N'-双-间硝基苯基氮方酸) 黄色粉末, mp 296~298°C. $C_{10}H_{10}N_4O_6$ (354.28), 计算值: C, 54.24; H, 2.85; N, 15.81. 实测值: C, 53.38; H, 3.01; N, 15.68. ν_{max} : 3173, 3116, 3072, 2961, 1796, 1676, 1605, 1577, 1555, 1526, 1486, 1422, 1340, 756, 676cm⁻¹. 因溶解度极小未能得到 δ_H 值. MS: 354(M⁺), 355(M+1). 8 (1,3-双-间硝基苯基异方酰胺) 黄色粉末, mp > 350°C (文献值 mp > 350°C)^[4], IR 谱和已知物吻合. MS: 354(M⁺), 355(M+1), 356(M+2).

9a~9d 新制成的 10mmol 1 中加入 10mL 无水乙醇, 分别与 20mmol 的邻、间、对硝基苯胺和对氨基苯乙酮搅拌回流 2.5h, 冷后抽滤, 乙醇洗涤即得. 进一步纯化过程如下: 将所得产物与 80~100mL 水混合, 搅拌回流 1~2.5h, 趁热抽滤, 热水洗涤; 再把滤饼与 20mL 乙醇混合, 搅拌回流 10~15min, 冷后抽滤. 9a (1,3-双-邻硝基苯基异方酰胺) 2.20g, 产率 62.1%, 带金属光泽的橙色片状晶体, mp 305~306°C^[4,5]. 9b (1,3-双-间硝基苯基异方酰胺) 3.20g, 产率 90.4%. 黄色粉末, mp > 350°C^[4]. 9c (1,3-双-对硝基苯基方酰胺) 3.10g, 产率 87.6%. 黄色粉末, mp > 350°C (文献值 mp > 350°C^[4]). 9d (1,3-双-对乙酰基苯基异方酰胺) 1.65g, 产率 47.4%. 黄色粉末, mp > 350°C (文献值 mp > 350°C)^[6]. 9a~9d 的 IR 图谱与已知物吻合.

9e (1,3-双-对磺酸基苯基异方酰胺) 在新制成的 10mmol 1 中加入 15mL 无水乙醇、3.80g (22mmol) 对氨基苯磺酸和 1.20g (11mmol) 无水碳酸钠, 分别在 40°C 和 60°C 下各搅拌 1h. 之后, 再回流搅拌 1h. 冷却, 抽滤, 乙醇洗涤. 把滤饼与 30mL 水混合, 搅成糊状, 在充分搅拌下缓慢滴加盐酸至反应液 pH < 1, 抽滤, 水洗, 丙酮洗涤得 2.15g 略带黄色的粉末, 产率 50.7%, mp > 350°C. IR 图谱与文献完全吻合.

参 考 文 献

- 1 陈益钊,李聚才,李文藻,等. 四川大学学报(自然科学版),1995,5,554
- 2 Neuse E, Gren B. Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 619; Maahs G, Hegenberg P. Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1966, 5, 888
- 3 董庆年. 红外光谱法. 北京: 化学工业出版社, 1979
- 4 Gauger J, Manecke G. Chem. Ber, 1970, 103, 2696
- 5 Hünig S, Pütter H. Angew. Chem, 1972, 84, 480; ibid, Angew. Chem. Ind. Ed Engl, 1972, 11, 433; Ehrhard H, Hünig S, Pütter H, Chem. Ber, 1977, 110, 2506
- 6 Sprenger H E. German Patent (D. O. S), 1971, 1618211.

REACTION OF N-BUTYL OXOSQUARATE WITH AROMATIC PRIMARY AMINE

Chen Yizhao Li Jucai Li Wenzao Yu Lingzhuang

(Department of Chemistry)

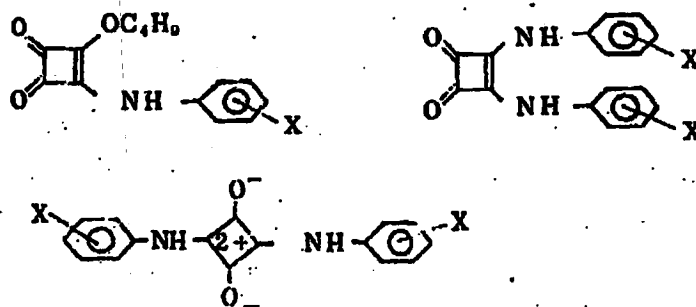
Hen Linsen

(Daxian Teacher's College)

Pen Daquan

(Zhongqing Teacher's College)

Abstract The different products formed when the reaction of dibutyl oxosquarate with primary amines occurred. The product composition including mono and 1,2- or 1,3-bissubstituted oxosquaric acid derivatives

(x=H, OH, NO₂, SO₃H, CH₃CO)

and depended on the nature of aromatic amine and the reaction conditions.

Key words butyl oxosquarate, ammolytic ester, substituted nucleophilic reaction, squaramid, cyclobutenedione, chemistry of squaric acid

不对称芳基取代的方酰胺和异方酰胺的合成

陈益钊

李聚才

(四川大学化学系, 成都, 610064)

陈凌勇

(泸州医学院, 四川泸州, 646000)

黄 锋

(中国人民解放军防化研究所, 北京, 102205)

摘要 N-芳基氮氧方酸的活性羟基能够被芳伯胺取代。利用这一特性, 可在方酸四碳环上引入另一不同的芳氨基, 即可获得不对称芳基取代的方酰胺或异方酰胺。以乙醇等为介质, 芳伯胺与7种N-芳基氮氧方酸反应, 制得25个不对称的方酰胺和24个不对称的异方酰胺。该合成方法优点突出, 反应简便有效, 通用性强。

关键词 方酸 N-芳基氮氧方酸 芳伯胺 方酰胺 异方酰胺 环丁烯二酮

不对称方酰胺、异方酰胺是不对称取代方酸衍生物的重要组成部分。三十多年来, 它们的合成问题尚未得到很好解决。在 West 等^[1]所著的“Oxcarbons”一书、Schmidt^[2]以及我们撰写的综述^[3]中, 对称取代的异方酰胺是相关描述的主要对象之一。

不对称方酰胺及异方酰胺合成的关键是方酸的单芳酰胺(N-芳基氮氧方酸)的合成。在文献^[4]中, 介绍了以水为介质, 稍过量的方酸^[5]与芳伯胺反应以较高产率方便地获取了17个N-芳基氮氧方酸, 为合成不对称的方酰胺和异方酰胺创造了良好的基础条件。

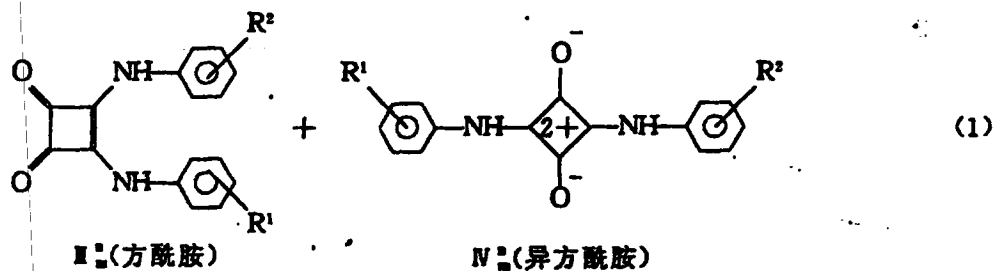
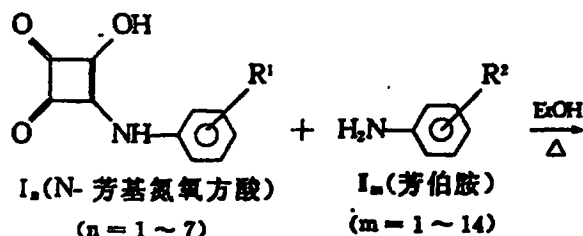
我们认为, N-芳基氮氧方酸^[6](3-芳氨基-4-羟基-3-环丁烯-1,2-二酮)分子中的四碳环仍然是一个缺电体结构, 在其它亲核试剂例如芳伯胺的作用下, 其羟基应能较易被取代, 生成目标化合物。实验结果表明, 底物N-芳基氮氧方酸和芳伯胺的不同组合, 可以方便地获取大量不对称取代的方酰胺或异方酰胺。这就清楚地证明了此法是制备不对称取代的方酰胺和异方酰胺的有效合成方法。

芳伯胺与N-芳基氮氧方酸反应, 羟基被芳胺基取代, 生成方酰胺, 或者芳胺基进入四碳环的对位, 生成异方酰胺。为了考察它们相互作用和生成产物的情况, 了解一些基本规律, 以7种N-芳基氮氧方酸(I_1)为底物, 在乙醇中与不同的芳伯胺(I_2)作用, 其反应通式如(1)。

I_1 与一些芳伯胺($I_2 \sim I_7$)反应, 同时有两种产物方酰胺 $II'_1 \sim II'_7$ 和异方酰胺 $IV'_1 \sim IV'_7$ 生成; 和另一些芳伯胺反应, 仅生成一种产物方酰胺 II'_1, II'_2 或异方酰胺 IV'_1, IV'_2 (见表1和表2)。 $I_2 \sim I_4$ 与给定的6种芳伯胺($I_7 \sim I_{12}$)反应, 或 $I_5 \sim I_7$ 分别与邻、间和对氨基苯甲酸($I_7 \sim I_9$)在乙醇中($75^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$)反应, 仅生成一种产物, 或者是方酰胺 II , 或者是异方酰胺 IV (见表2)。 I_1, I_2 和 I_3 与某些芳伯胺在冰醋酸中反应, 仅生成异方酰胺 IV (见表3)。

1997年6月9日收到, 1998年6月20日修回。

99797
291



I _n	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄	I ₅	I ₆	I ₇
R ¹	H	p-CH ₃	p-OCH ₃	p-Cl	o-NO ₂	m-NO ₂	p-NO ₂
I _m	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄	I ₅	I ₆	I ₇
R ²	p-CH ₃	H	p-OCH ₃	o-NO ₂	m-NO ₂	p-NO ₂	
I _n	I ₁	I ₂	I ₃	I ₁₀	I ₁₁	I ₁₂	I ₁₃
R ²	o-CO ₂ H	m-CO ₂ H	p-CO ₂ H	o-OH	m-OH	p-OH	p-Cl

表 1 I₁ 和 I₁~I₆ 反应生成的产物

I \ 产物	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄	I ₅	I ₆
I ₁	N ₁ ¹	N ₂ ¹ , N ₂ ²	N ₃ ¹ , N ₃ ²	N ₄ ¹ , N ₄ ²	N ₅ ¹ , N ₅ ²	N ₆ ¹ , N ₆ ²

表 2 I_n 和 I₇~I₁₃ 反应生成的产物

I \ 产物	I ₇	I ₈	I ₉	I ₁₀	I ₁₁	I ₁₂
I ₁	N ₇ ¹ , N ₇ ²	N ₈ ¹	N ₉ ¹	N ₁₀ ¹	N ₁₁ ¹	N ₁₂ ¹
I ₂	N ₇ ²	N ₈ ²	N ₉ ²	N ₁₀ ²	N ₁₁ ²	N ₁₂ ²
I ₃	N ₇ ³	N ₈ ³	N ₉ ³	N ₁₀ ³	N ₁₁ ³	N ₁₂ ³
I ₄	N ₇ ⁴	N ₈ ⁴	N ₉ ⁴	N ₁₀ ⁴	N ₁₁ ⁴	N ₁₂ ⁴
I ₅	N ₇ ⁵	N ₈ ⁵	N ₉ ⁵			
I ₆	N ₇ ⁶	N ₈ ⁶	N ₉ ⁶			
I ₇	N ₇ ⁷	N ₈ ⁷	N ₉ ⁷			

表 3 某些 I_n 和 I_m 在冰醋酸中反应生成的产物

I _n	I ₁₃	I ₆	I ₁₄	I ₁
I _m	I ₁	I ₂	I ₅	I ₆
产物	N ₁₃ ¹	N ₆ ²	N ₁₄ ¹	N ₁ ⁴

实验部分

1. 仪器与试剂

熔点用显微熔点仪(四川大学科仪厂)测定,温度计未校正;元素分析由Caro Erbal 106型元素分析仪测定,IR用PE-FT-IR 150型仪和Nicolet FT-IR 170sx型仪测定,KBr压片;¹H NMR用JEOL-FX900Q型仪测定,DMSO-d₆为溶剂,TMS为内标,MS用Finnigan MAT4510型仪测定。

方酸(squaric acid)按文献^[5]的方法制备,N-芳基氮氧方酸按文献^[4]的方法制备。

方法A(N₁¹~N₁⁴,N₂¹~N₂⁴的制备):N-苯基氮氧方酸2.50mmol分别与苯胺,对甲氧基苯乙酮,邻、间或对硝基苯胺,邻氨基苯甲酸2.50mmol在20mL乙醇中搅拌回流4h,趁热抽滤。滤集物用热乙醇洗涤(滤液保留)。滤集物与多量乙醇在烧瓶中充分回流,趁热抽滤。滤集物为N₂¹~N₂⁴。从滤液中得到N₁¹~N₁⁴。

方法B(表3中产物的制备):N-芳基氮氧方酸2.0mmol与相应不同的芳伯胺2.0mmol在20mL冰醋酸中搅拌回流4h,趁热抽滤,热水、乙醇洗涤后干燥。滤集物依次用热水、乙醇洗涤后干燥即得。N₁⁴在乙醇中60℃~70℃下反应6h,趁热抽滤,水、乙醇洗涤而得。

方法C(其余产物的制备):N-芳基氮氧方酸2.0mmol与相应不同的芳伯胺2.02mmol,水浴温度70℃~80℃下于95%乙醇中搅拌3h~4h,趁热抽滤。滤集物依次用热水、热乙醇洗涤,干燥即得。

N₁¹, (3,4-二苯胺基-3-环丁烯-1,2-二酮) 黄色粉末, m. p. >270℃ (dec.); MS (m/z): 264 (M⁺)。N₂¹ (N,N'-1,3-二苯基异方酰胺) 黄色粉末, m. p. >350℃^[1,2]。N₁¹和N₂¹合计总产率87.5%。

N₁² (3-苯胺基-4-对乙酰苯胺基-3-环丁烯-1,2-二酮,以下方酰胺的系统命名同此,不再列出) 黄色粉末, m. p. >305℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₁H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 69.92(70.58); H, 4.60(4.61); N, 8.98(9.14); IR: ν=3144, 3086, 3001, 1794 (邻二羰基的特征吸收峰), 1674, 1604, 1552, 1445, 1366, 1271, 1188, 959, 831, 750, 693cm⁻¹; ¹H NMR: δ=10.14~9.97 (2H, 2×NH), 8.03~7.13 (9H, 9×ArH), 2.54 (3H, COCH₃); MS (m/z): 307 (M⁺+1)。N₂² (N,N'-1,3-苯胺基对乙酰苯胺基-3-环丁烯-2,4-二氧内鎂盐,以下异方酰胺的系统命名同此,不再列出) 黄色粉末, m. p. >350℃; 元素分析(%), C₁₁H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 70.35(70.58); H, 4.50(4.61); N, 8.63(9.14); IR: ν=3176, 3062, 2971, 1671, 1571, 1445, 1399, 1270, 1189, 959, 829, 759, 688cm⁻¹; 它在DM SO-d₆中溶解度太小,未能测定¹H NMR; MS (m/z): 366 (M⁺)。N₁²和N₂²合计产率81.3%。

N₁³ 黄色粉末, m. p. >280℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₆H₁₁N₃O₄ 实测值(计算值): C, 61.93(62.14); H, 3.65(3.58); N, 13.78(13.59); IR: ν=3240, 3156, 3070, 2938, 1795, 1620, 1587, 1496, 1434, 1325, 1272, 747, 686cm⁻¹; ¹H NMR: δ=10.14~9.83 (2H, 2×NH), 8.06~7.14 (9H, 9×ArH); MS (m/z): 309 (M⁺), 310 (M⁺+1)。N₂³ 黄色粉末, m. p. >325℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₆H₁₁N₃O₄ 实测值(计算值): C, 61.89(62.14); H, 3.59(3.58); N, 12.99(13.59); IR: ν=3248, 3065, 2908, 1613, 1572, 1497, 1437, 1388, 1324, 1267, 1188, 874, 762, 687cm⁻¹; ¹H NMR: δ=11.96 (1H, NH), 11.24 (1H, NH), 8.20~7.18 (9H, 9×ArH); MS (m/z): 309 (M⁺)。N₁³和N₂³合计总产率78.7%。

N₁⁴ 浅黄色片状晶体, m. p. >280℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₆H₁₁N₃O₄ 实测值(计算值): C, 62.05(62.14); H, 3.55(3.58); N, 13.50(13.59); IR: ν=3140, 3082, 3011, 1790, 1660, 1604, 1530, 1486, 1448, 1348, 1244, 1102, 940, 830, 764, 732, 692cm⁻¹; ¹H NMR: δ=10.23~9.97 (2H, 2×NH),

5-299
293

7.87~7.15(9H, 9×ArH); MS(m/z): 309(M⁺). N₂^I 黄色粉末, m. p. >305℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₆H₁₁N₃O₄ 实测值(计算值): C, 62.12(62.14); H, 3.52(3.58); N, 13.30(13.59); IR: ν=3178, 3066, 2932, 1582, 1532, 1348, 1407, 1249, 1193, 1035, 942, 819, 759, 736cm⁻¹; ¹H NMR, δ=11.75~11.68(2H, 2×NH), 7.85~7.24(9H, 9×ArH); MS(m/z): 309(M⁺). N₂^I和 N₂^{II}合计产率 89.6%.

N₂^I 黄色粉末, m. p. >285℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₆H₁₁N₃O₄ 实测值(计算值): C, 61.90(62.14); H, 3.50(3.58); N, 13.68(13.59); IR: ν=3140, 3075, 2925, 2856, 1793, 1673, 1608, 1557, 1515, 1459, 1341, 1247, 1188, 1112, 849, 753, 688cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.05~9.87(2H, 2×NH), 7.80~7.14(9H, 9×ArH); MS(m/z): 309(M⁺). N₂^{II} 黄色粉末, m. p. >350℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₆H₁₁N₃O₄ 实测值(计算值): C, 61.91(62.14); H, 3.51(3.58); N, 12.98(13.59); IR: ν=3202, 3071, 2982, 1596, 1516, 1422, 1336, 1252, 1192, 1113, 854, 761, 687cm⁻¹; ¹H NMR, δ=11.99~11.78(2H, 2×NH), 8.31~7.34(9H, 9×ArH); MS(m/z): 309(M⁺). N₂^I和 N₂^{II}合计总产率 87.1%.

N₂^{III} 黄色针状结晶, 产率 59.2%; m. p. >235℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₂N₂O₄ 实测值(计算值): C, 66.14(66.21); H, 3.84(3.92); N, 9.02(9.08); IR: ν=3444, 3033, 2928, 2622, 1792, 1704, 1674, 1500, 1448, 1246, 752, 690, 660cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.38(1H, CO₂H), 9.45, 9.23(2H, 2×NH), 7.41~7.23(9H, 9×ArH); MS(m/z): 308(M⁺).

N₂^{IV} 黄色粉末, 产率 48.65%; m. p. >350℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₂N₂O₄ 实测值(计算值): C, 66.17(66.21); H, 3.84(3.92); N, 9.03(9.08); IR: ν=3445, 3047, 2983, 1660, 1641, 1608, 1588, 1535, 1448, 1392, 1238, 1182, 1128, 752cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.50(1H, CO₂H), 8.67, 8.54(2H, 2×NH), 7.77~6.88(9H, 9×ArH); MS(m/z): 308(M⁺).

N₂^V 黄色粉末, 产率 62.9%; m. p. >350℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₂N₂O₄ 实测值(计算值): C, 66.14(66.21); H, 3.87(3.92); N, 9.03(9.08); IR: ν=3430, 3254, 3191, 2922, 2518, 1790, 1692, 1522, 1434, 1282, 1086, 754, 678cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.13(1H, CO₂H), 8.78, 8.69(2H, 2×NH), 7.53~6.97(9H, 9×ArH); MS(m/z): 308(M⁺).

N₂^{VI} 黄色粉末, 产率 60.7%; m. p. >350℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₂N₂O₃ 实测值(计算值): C, 67.57(66.21); H, 4.32(3.92); N, 9.39(9.08); IR: ν=3413, 3149, 3086, 2972, 1594, 1501, 1422, 1173, 829, 755, 685cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.32(2H, 2×NH), 7.73~6.88(10H, OH, 9×ArH); MS(m/z): 280(M⁺).

N₂^{VII} 黄色粉末, 产率 77.8%; m. p. >350℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₂N₂O₄ 实测值(计算值): C, 66.17(66.21); H, 3.74(3.92); N, 9.01(9.08); IR: ν=3427, 3125, 3068, 2989, 2598, 1798, 1685, 1588, 1548, 1449, 1405, 1282, 1247, 1166, 855, 750, 668cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.38(1H, CO₂H), 8.83, 8.74(2H, 2×NH), 7.96~6.95(9H, 9×ArH); MS(m/z): 308(M⁺).

N₂^{VIII} 淡黄色粉末, 产率 74.5%; m. p. >240℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₂N₂O₃ 实测值(计算值): C, 68.46(68.57); H, 4.20(4.32); N, 9.89(10.00); IR: ν=3431, 3004, 2974, 2601, 1790, 1609, 1535, 1407, 1285, 893, 748cm⁻¹; ¹H NMR, δ=10.10(1H, OH), 8.73~8.53(2H, 2×NH), 7.66~7.09(9H, 9×ArH); MS(m/z): 281(M⁺).

N₂^{IX} 黄色粉末, 产率 39.7%; m. p. >270℃ (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₂N₂O₃ 实测值(计算值): C, 68.43(68.57); H, 4.24(4.32); N, 9.74(10.00); IR: ν=3419, 2967, 1793, 1671, 1554, 1434, 1235, 829, 752, 688, 502cm⁻¹; ¹H NMR, δ=9.77(2H, 2×NH), 7.47~6.70(10H, OH, 9×ArH); MS(m/z): 280(M⁺).

52, 200
294

II₁² 黄色粉末, 产率 77.3%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₄N₂O₄ 实测值(计算值): C, 66.94(67.08); H, 4.34(4.38); N, 8.54(8.69); IR, ν = 3424, 3045, 2922, 2601, 1789, 1697, 1559, 1504, 1445, 1277, 921, 751 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.11(1H, CO₂H), 9.51, 9.24(2H, 2×NH), 7.34~7.08(8H, 8×ArH), 2.26(3H, CH₃); MS(m/z): 323(M⁺+1).

II₂² 黄色粉末, 产率 58.9%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₄N₂O₄ 实测值(计算值): C, 66.97(67.08); H, 4.19(4.38); N, 8.57(8.69); IR, ν = 3444, 3233, 2906, 1688, 1588, 1526, 1442, 1249, 815, 756 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.53(1H, CO₂H), 9.54, 9.23(2H, 2×NH), 7.88~7.30(8H, 8×ArH); MS(m/z): 322(M⁺).

II₃² 黄色粉末, 产率 71.4%; m. p. > 275°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 69.21(69.38); H, 4.62(4.79); N, 9.33(9.52); IR, ν = 3451, 3045, 2992, 2604, 1789, 1597, 1522, 1410, 1285, 1253, 1125, 822, 746, 552 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.52~9.24(3H, OH, 2×NH), 7.05~6.68(8H, 8×ArH), 2.23(3H, CH₃); MS(m/z): 294(M⁺).

II₄² 黄色粉末, 产率 40.1%; m. p. > 284°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 69.28(69.38); H, 4.63(4.79); N, 9.27(9.52); IR, ν = 3413, 3191, 2974, 1791, 1548, 1431, 1234, 1130, 818, 505 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.79(2H, 2×NH), 7.84~6.46(9H, OH, 8×ArH), 2.28(3H, CH₃); MS(m/z): 294(M⁺).

II₅² 黄色粉末, 产率 73.9%; m. p. > 243°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 63.74(63.90); H, 4.03(4.17); N, 8.09(8.28); IR, ν = 3434, 3419, 2920, 2854, 2632, 1795, 1684, 1557, 1449, 1247, 1109, 828, 755, 673 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.08(1H, CO₂H), 9.37, 9.17(2H, 2×NH), 7.55~6.92(8H, 8×ArH), 3.71(3H, OCH₃); MS(m/z): 338(M⁺).

II₆² 黄色粉末, 产率 67.9%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 63.67(63.90); H, 4.04(4.17); N, 8.12(8.28); IR, ν = 3440, 3075, 2982, 2664, 2179, 1686, 1598, 1557, 1442, 1304, 1248, 1182, 1024, 828, 774, 512 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.28(1H, CO₂H), 9.34, 9.23(2H, 2×NH), 7.86~7.29(8H, 8×ArH), 3.74(3H, OCH₃); MS(m/z): 338(M⁺).

II₇² 黄色粉末, 产率 59.7%; m. p. > 265°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄N₂O₄ 实测值(计算值): C, 65.64(65.80); H, 4.24(4.55); N, 8.93(9.02); IR, ν = 3428, 3174, 2960, 2603, 1788, 1632, 1514, 1417, 1290, 1248, 1186, 1031, 838, 756 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.57~9.24(3H, OH, 2×NH), 7.58~7.48(m, 8H, 8×ArH), 3.70(3H, OCH₃); MS(m/z): 未出现分子离子峰。

II₈² 黄色粉末, 产率 48.3%; m. p. > 240°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄N₂O₄ 实测值(计算值): C, 65.72(65.80); H, 4.37(4.55); N, 8.93(9.02); IR, ν = 3415, 3138, 2961, 1795, 1660, 1554, 1513, 1441, 1247, 1180, 1031, 826 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.79~9.52(2H, 2×NH), 7.47~6.68(9H, OH, 8×ArH), 3.74(3H, OCH₃); MS(m/z): 310(M⁺).

II₉² 黄色粉末, 产率 34.8%; m. p. > 250°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄N₂O₄ 实测值(计算值): C, 65.67(65.80); H, 4.37(4.55); N, 8.98(9.02); IR, ν = 3415, 3138, 2961, 1795, 1660, 1554, 1513, 1441, 1247, 1180, 1031, 826 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.79(2H, 2×NH), 7.47~6.68(9H, OH, 8×ArH), 3.74(3H, OCH₃); MS(m/z): 310(M⁺).

II₁₀² 黄色粉末, 产率 52.5%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 59.42(59.58); H, 3.13(3.24); N, 8.07(8.17); IR, ν = 3426, 3075, 2971, 1795, 1587, 1557, 1426, 1312, 1097, 826, 757 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.23(1H, CO₂H), 9.43, 9.24(2H, 2×NH), 7.90~7.25(8H, 8×ArH); MS(m/z): 342(M⁺).

53207
295

I₁¹ 黄色粉末, 产率 70.3%; m. p. > 330°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 59.37(59.58); H, 3.10(3.24); N, 8.04(8.17); IR, ν = 3413, 3181, 3065, 2970, 1815, 1690, 1582, 1405, 1251, 1188, 1098, 825, 771 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.14(1H, CO₂H), 9.34, 9.23(2H, 2 × NH), 7.90~7.25(8H, 8 × ArH); MS(m/z): 342(M⁺).

I₁² 黄色粉末, 产率 57.2%; m. p. > 300°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 59.94(61.06); H, 3.34(3.52); N, 8.74(8.89); IR, ν = 3410, 3065, 3013, 2990, 2612, 1792, 1598, 1528, 1461, 1415, 1285, 831, 751 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.58~9.24(3H, OH, 2 × NH), 7.68~6.67(8H, 8 × ArH); MS(m/z): 314(M⁺).

I₁³ 黄色粉末, 产率 60.9%; m. p. > 280°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 61.02(61.06); H, 3.43(3.52); N, 8.74(8.89); IR, ν = 3431, 3063, 2969, 1790, 1548, 1423, 1239, 1097, 827, 508 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.67(2H, 2 × NH), 7.58~6.78(9H, OH, 8 × ArH); MS(m/z): 314(M⁺).

I₁⁴ 黄色粉末, 产率 65.4%; m. p. > 290°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₂O₆ 实测值(计算值): C, 57.60(57.79); H, 3.12(3.14); N, 11.79(11.89); IR, ν = 3476, 3212, 3091, 2991, 2580, 1797, 1691, 1588, 1529, 1442, 1352, 1274, 1087, 900, 811, 752 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.53(1H, CO₂H), 8.50~7.24(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

I₁⁵ 黄色粉末, 产率 85.7%; m. p. > 320°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₂O₆ 实测值(计算值): C, 57.56(57.79); H, 3.10(3.14); N, 11.75(11.89); IR, ν = 3476, 3212, 3091, 2991, 2586, 1797, 1691, 1652, 1588, 1529, 1442, 1352, 1274, 1087, 900, 811, 752 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.35(1H, CO₂H), 8.50~7.24(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

I₁⁶ 橙色粉末, 产率 90.6%; m. p. > 320°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₂O₆ 实测值(计算值): C, 57.77(57.79); H, 3.11(3.14); N, 11.78(11.89); IR, ν = 3480, 3016, 1793, 1696, 1602, 1560, 1507, 1437, 1334, 1311, 1275, 1113, 845, 750, 668 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.52(1H, CO₂H), 8.25~7.34(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

I₁⁷ 浅黄色粉末, 产率 82.3%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₂O₆ 实测值(计算值): C, 73.27(73.37); H, 5.17(5.07); N, 9.80(10.06); IR, ν = 3191, 3065, 2967, 1610, 1588, 1525, 1425, 1245, 1029, 820, 749, 687 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 11.34(2H, 2 × NH), 7.37~7.12(9H, 9 × ArH), 2.28(3H, CH₃); MS(m/z): 278(M⁺).

I₁⁸ 黄色粉末, 产率 40.3%; m. p. > 340°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₄N₂O₄ 实测值(计算值): C, 67.03(67.08); H, 4.14(4.38); N, 8.34(8.69); IR, ν = 3202, 3086, 2986, 1660, 1609, 1535, 1395, 1304, 1244, 824 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.38(1H, CO₂H), 9.46~9.32(2H, 2 × NH), 7.58~7.10(8H, 8 × ArH), 2.29(3H, CH₃); MS(m/z): 322(M⁺).

I₁⁹ 黄色粉末, 产率 54.4%; m. p. > 280°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 69.24(69.38); H, 4.62(4.79); N, 9.27(9.52); IR, ν = 3394, 3185, 3075, 1586, 1419, 1242, 1181, 816, 681, 530 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 9.80(2H, 2 × NH), 7.84~7.09(9H, OH, 8 × ArH), 2.24(3H, CH₃); MS(m/z): 294(M⁺).

I₁¹⁰ 黄色粉末, 产率 47.3%; m. p. > 270°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₄N₂O₃ 实测值(计算值): C, 63.74(63.90); H, 4.07(4.17); N, 8.14(8.28); IR, ν = 3414, 3212, 3000, 1673, 1544, 1436, 1248, 1188, 1032, 832, 760, 526 cm⁻¹; ¹H NMR, δ = 10.29(1H, CO₂H), 9.34, 9.23(2H, 2 × NH), 8.00~7.01(8H, 8 × ArH), 3.76(3H, OCH₃); MS(m/z): 338(M⁺).

N³ 黄色粉末, 产率 51.1%; m. p. > 340°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 59.37(59.58); H, 3.14(3.24); N, 8.04(8.17); IR: ν = 3420, 3181, 3075, 1664, 1612, 1544, 1494, 1396, 1240, 1098, 1008, 826 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 10.49(1H, CO₂H), 9.34, 9.21(2H, 2 × NH), 7.78 ~ 7.39(8H, 8 × ArH); MS(m/z): 343(M⁺).

N⁴ 黄色粉末, 产率 59.10%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₁ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 60.03(61.06); H, 3.47(3.52); N, 8.74(8.89); IR: ν = 3412, 3181, 2968, 1588, 1548, 1496, 1420, 1096, 830 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 10.17(2H, 2 × NH), 7.85 ~ 6.68(9H, OH, 8 × ArH); MS(m/z): 314(M⁺).

N⁵ 橙色粉末, 产率 79.3%; m. p. > 310°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 57.61(57.79); H, 3.05(3.14); N, 11.69(11.89); IR: ν = 3286, 3179, 3065, 2622, 1700, 1617, 1590, 1542, 1472, 1387, 1331, 1267, 1208, 1125, 1008, 753, 653 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 12.10(1H, CO₂H), 8.49 ~ 7.19(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

N⁶ 橙色针状晶体, 产率 90.7%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 57.65(57.79); H, 3.01(3.14); N, 11.85(11.89); IR: ν = 3428, 3075, 2894, 2601, 1673, 1591, 1522, 1498, 1439, 1335, 1278, 1226, 1176, 931, 744 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 12.05(1H, CO₂H), 8.33 ~ 7.33(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

N⁷ 橙色粉末, 产率 88.6%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 57.69(57.79); H, 3.13(3.14); N, 11.70(11.89); IR: ν = 3220, 3180, 3073, 2982, 2654, 2532, 1684, 1592, 1516, 1396, 1330, 1279, 1184, 863, 745 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 12.05(1H, CO₂H), 8.20 ~ 7.36(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

N⁸ 黄色粉末, 产率 69.4%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 57.65(57.79); H, 3.21(3.14); N, 11.99(11.89); IR: ν = 3444, 3191, 3096, 2930, 2674, 1685, 1598, 1557, 1405, 1350, 1252, 1186, 861, 736 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 11.95(1H, CO₂H), 8.79 ~ 7.58(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

N⁹ 橙色粉末, 产率 87.2%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 57.69(57.79); H, 3.10(3.14); N, 11.99(11.89); IR: ν = 3444, 3252, 2951, 2645, 1667, 1594, 1512, 1394, 1250, 1019, 1109, 849, 749 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 11.16(1H, CO₂H), 8.49 ~ 7.27(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

N¹⁰ 黄色粉末, 产率 88.3%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₇H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 57.69(57.79); H, 3.10(3.14); N, 11.84(11.89); IR: ν = 3456, 3086, 2991, 2912, 2660, 2506, 1685, 1604, 1514, 1419, 1335, 1254, 1111, 1029, 857, 771 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 10.45(1H, CO₂H), 8.33 ~ 7.34(10H, 2 × NH, 8 × ArH); MS(m/z): 353(M⁺).

N¹¹ 深红色粉末, 产率 75.6%; m. p. > 340°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₁N₃O₆ 实测值(计算值): C, 61.34(61.54); H, 3.70(3.73); N, 11.88(11.96); IR: ν = 3455, 3248, 3096, 2980, 1650, 1636, 1591, 1505, 1441, 1383, 1325, 1270, 1194, 1135, 962, 834, 743 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 12.03(2H, 2 × NH), 8.19 ~ 7.82(8H, 8 × ArH), 2.51(3H, COCH₃); MS(m/z): 351(M⁺).

N¹² 黄色粉末, 产率 87.2%; m. p. > 350°C (dec.); 元素分析(%), C₁₈H₁₁ClN₂O₄ 实测值(计算值): C, 64.31(64.33); H, 3.60(3.71); N, 9.25(9.38); IR: ν = 3181, 3086, 2965, 1672, 1631, 1589, 1548, 1494, 1426, 1185, 1095, 1041, 829, 758 cm⁻¹; ¹H NMR: δ = 9.96 ~ 9.90(2H, 2 × NH), 7.53 ~ 7.07(9H, 9 × ArH), 2.51(COCH₃); MS(m/z): 298(M⁺).

55205
297

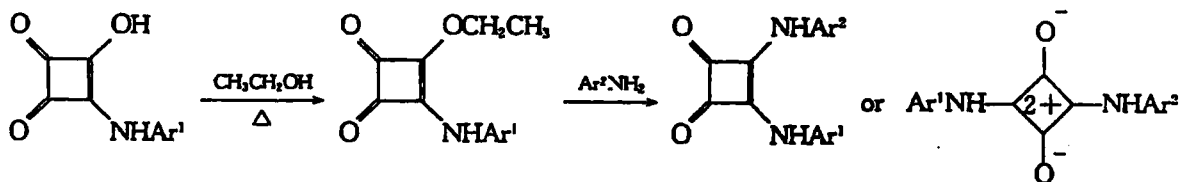
N_2^+ 黄色粉末, 产率 71.5%; m. p. $>350^\circ\text{C}$ (dec.); 元素分析 (%), $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ 实测值 (计算值): C, 62.89 (63.15); H, 4.01 (4.05); N, 12.95 (13.00); IR, $\nu=3455, 3282, 3086, 2980, 1649, 1609, 1557, 1517, 1424, 1337, 1252, 1119, 812, 671\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR, $\delta=9.17$ (2H, 2 $\times$ NH), 7.58~6.93 (8H, 8 $\times$ ArH), 2.29~2.20 (3H, CH_3); MS(m/z): 323 (M^+).

N_3^+ 橙色针状晶体, 产率 79.3%; m. p. $>295^\circ\text{C}$ (dec.); 元素分析 (%), $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ 实测值 (计算值): C, 54.01 (54.24); H, 2.60 (2.85); N, 15.95 (15.81); IR, $\nu=3254, 3075, 2916, 1601, 1528, 1432, 1414, 1346, 1283, 1182, 802, 740, 699\text{cm}^{-1}$; ^1H NMR, $\delta=12.01$ (2H, 2 $\times$ NH), 7.90~7.45 (8H, 8 $\times$ ArH); MS(m/z): 355 ($\text{M}^+ + 1$).

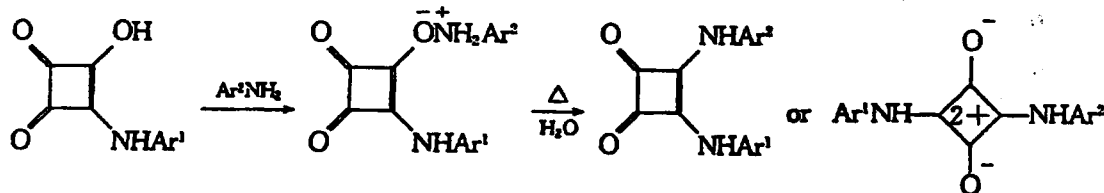
结果与讨论

1. 以 6 种 N-芳基氮氧方酸 $I_1 \sim I_6$ 为底物, 在温和的实验条件下, 与不同的芳伯胺反应实现了不对称的方酰胺或异方酰胺的合成, 共得到 49 种产物, 其中不对称方酰胺 25 个, 不对称异方酰胺 24 个。因此, 可以认为, 通过 N-芳基氮氧方酸 (方酸的单芳基酰胺) 与芳伯胺之间的反应, 是制备不对称取代的方酰胺或异方酰胺的有效合成方法。这种方法, 简便实用, 通用性强。

2. N-芳基氮氧方酸与芳伯胺在 95% 乙醇中反应时, N-芳基氮氧方酸不可避免地被酯化 (另文发表)。因此不能排除 N-芳基氮氧方酸乙酯再发生类似于方酸酯被伯胺胺解的亲核取代这一反应进程:



另外 N-芳基氮氧方酸的酯化反应不可能完全, 其次, 当以水或 1,4-二氧六环 (没有酯化问题) 或者 95% 乙醇为介质, N-苯基氮氧方酸 I_1 与对氨基苯甲酸反应, 得到同一产物 N_2^+ 。这些实验说明还存在着其它可能的反应进程。例如 N-芳基氮氧方酸先与芳胺成盐, 然后再脱水生成酰胺:



3. 从已有的实验事实看, N-芳基氮氧方酸与芳伯胺反应是生成不对称方酰胺或异方酰胺, 并无确切的规律可循。反应温度高, 时间长, 似乎更有利于异方酰胺的生成。例如在正丙醇和正丁醇中回流反应, I_1 与一些芳伯胺反应, 主要生成异方酰胺 ($N_2^+ \sim N_3^+$)。如何通过控制反应条件, 选择性地合成单一的不对称酰胺, 尚需作进一步研究。

不对称取代产物的生成速度与温度有关。例如, 在乙醇中 I_1 与邻硝基苯胺 (I_4) 当反应温度在 50°C 以下时反应很慢, 在 60°C 反应亦慢 (经分离称重测定), 而在正丙醇、正丁醇回流, 反应进行得

很快。

4. West 等^[1]所著“Oxocarbons”一书中指出,二苯基方酰胺(3,4-二苯胺基-3-环丁烯-1,2-二酮)在微量酸存在下很易发生转位反应,生成 1,3-二苯基异方酰胺。我们曾专门把 N,N'-3,4-双邻硝基苯基方酰胺在少量硫酸存在下于水中反应,并未发生明显的转位。在制备 N-邻硝基苯基氮氧方酸的反应中,邻硝基苯胺与方酸在 10% 的 H_2SO_4 中反应,仍有 1,2-位取代物(N,N'-3,4-双邻硝基苯基方酰胺)生成,就很能说明问题。

N-芳基氮氧方酸是一个二元酸(羟基质子和酰胺氮上的质子均显酸性),有一定酸性;一些芳伯胺(如氨基酚和氨基苯甲酸)及生成的双取代产物都有一定的酸性。总而言之,制备不对称的方酰胺或异方酰胺的反应都是在有酸存在下进行的。如前所述,有的反应仅生成方酰胺。这说明方酰胺在酸性条件下易发生转位生成异方酰胺的看法有一定的局限性;方酰胺可发生也可不发生转位反应,如发生转位,应与多种因素有关,不能一概而论。

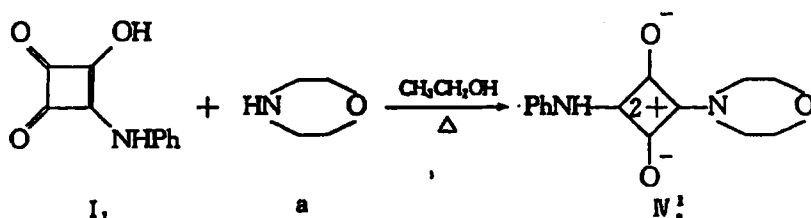
5. 同样的不对称取代产物,方酰胺在有机溶剂中的溶解性能优于异方酰胺;而不对称异方酰胺溶解性能明显弱于对称的异方酰胺。取代基相同,方酰胺较异方酰胺分解温度稍低一些。

鉴别是方酰胺或异方酰胺,主要判据是红外光谱。在 IR 谱中,如 $\nu=1800cm^{-1}$ 附近出现较强的邻二羰基(α -二酮)吸收,说明是方酰胺,未在此波数附近出现吸收,说明是异方酰胺。其次,从 ^1H NMR 来看,不对称异方酰胺较方酰胺的 NH 基团的 δ 值大(低场)。不论是不对称的方酰胺或异方酰胺,较之于对称的方酰胺或异方酰胺 NH 基团的 δ 值要大许多,后者 NH 基团的 δ 值一般在 8.3ppm 左右,而像 N_1^1 , N_2^1 和 N_3^1 的 NH 的 δ 值可达 12ppm 左右,可以与羧基 $-CO_2H$ 的 δ 相比,这在 ^1H NMR 中是很少见的。

在含有酸性基团如羧基和酚羟基的目标化合物中,由于它们的氢较活泼,较易转移至酰胺氮上而成内盐结构,因此,它们的 IR 谱中,有 $3000\sim 2600cm^{-1}$ 出现与内盐结构相对应的一些吸收峰。

6. 欲制得既含芳基又含脂肪基的方酰胺或异方酰胺,N-芳基氮氧方酸应是很好的底物。为此,我们开展了初步试验。例如,以 N-苯基氮氧方酸为底物,分别与哌啶、羟胺、甲胺、乙胺和二甲胺在乙醇中(浴温 $50^\circ C\sim 60^\circ C$)搅拌 4h,反应未获成功。以 1,4-二氧六环、吡啶等作介质,情况大体如此。探寻适当的反应条件,方便高效地合成出既含芳基又含脂肪基的方酰胺或异方酰胺,尚依赖于以后的研究。

值得一提的是,在乙醇回流条件下,N-苯基氮氧方酸和吗啉(a)之间却能顺利进行反应,生成化合物 N_1^1 :



N_1^1 白色针状晶体,产率 76.1%; m. p. $>284^\circ C$ (dec.); 元素分析(%), $C_{14}H_{14}N_2O_4$ 实测值(计算值): C, 65.21 (65.10); H, 5.68 (5.46); N, 10.52 (10.84); IR: $\nu=3317, 3202, 2954, 2864, 1588, 1515, 1478, 1432, 1284, 1110, 1070, 996, 850, 798, 760cm^{-1}$; ^1H NMR: $\delta=10.82$ (1H, NH), 7.71~7.02 (5H, 5 $\times$ ArH), 3.90~3.81 (4H, 2 $\times$ OCH_2), 3.40 (4H, 2 $\times$ NCH_2); MS (m/z): 259 ($M^+ + 1$), 518

(2M⁺+2).

参考文献

- [1] West, R. : "Oxocarbons", Academic Press, New York, 1980, 第 195 页.
- [2] Schmidt, A. H. : Synthesis, 1980, 961.
- [3] (a) 袁德其, 陈益钊, 李聚才, 赵华明: 有机化学, 1992, 312.
(b) 赵华明, 陈益钊, 袁德其: 化学研究与应用, 1991, 3(3), 21
- [4] 陈益钊, 李聚才, 黄锋, 陈凌勇: 有机化学, 1998, 130.
- [5] 衡林森, 彭大权, 陈益钊, 李聚才, 都陵庄, 李文藻, 赵华明: 四川大学学报(自然科学版), 1995, 566.
- [6] 陈益钊, 李聚才, 李文藻, 都陵庄, 练波, 任丽: 四川大学学报(自然科学版), 1995, 544.

Studies on Synthesis of Asymmetric Aryl Substituted Amides of Aquaric Acid and Asymmetric Iso-squarylium Amides

Chen, Yi-Zhao Li, Ju-Cai

(Department of Chemistry, Sichuan University, Chengdu, 610064)

Chen, Lin-Yong

(Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou, 646000)

Huang, Feng

(Research Institute of Chemical Defence of PLA, Beijing, 102205)

Abstract N-aryl substituted mono amide of squaric acid (N-arylnitrogenoxosquaric acid, 3-aryl amino-4-hydroxyl-3-cyclobutenedione) is one of the very important intermediates for the preparation of asymmetric squaric acid derivatives. When primary arylamine reacts with N-aryl nitrogenoxosquaric acid, its active hydroxyl group can be replaced by various arylamines, resulting different arylamino groups substituted compounds. In this case asymmetric amides of squaric acid and asymmetric iso-squarylium amides are obtained. Twenty five asymmetric amides of squaric acid and twenty four asymmetric iso-squarylium amides which were not reported in references yet are synthesized by N-arylnitrogenoxosquaric acid reacting with primary arylamine in 95% ethanol and HOAc. This is a very simple and effective novel synthetic route for the preparation of asymmetric aryl substituted squaric acid amides and asymmetric iso-squarylium amides.

Keywords Squaric acid, N-arylnitrogenoxosquaric acid, Primary arylamine, Squarylium amide, iso-Squarylium amide, Cyclobutenedione.

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 114.909

N° 1.531.943

Classification internationale :

C 08 g 51/00

Procédé pour stabiliser des poly-acétals macromoléculaires.

Société dite : CHEMISCHE WERKE HÜLS AKTIENGESELLSCHAFT résidant en République Fédérale d'Allemagne.

Demandé le 20 juillet 1967, à 13^h 44^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 27 mai 1968.

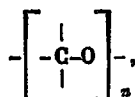
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 27 du 5 juillet 1968.)

(Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 28 juillet 1966, sous le n° C 39.737, au nom de la demanderesse.)



La présente invention est relative à un procédé pour stabiliser des poly - acétals macromoléculaires contre une dégradation par oxydation et par thermo-oxydation.

Les poly - acétals sont des produits de polymérisation comportant le motif de base :



tandis qu'à l'atome de carbone sont liés, de préférence, deux atomes d'hydrogène, ou autrement un atome d'hydrogène et un reste alcoyle pouvant également être substitué. De tels poly - acétals peuvent être préparés suivant différents procédés. On peut polymériser du formaldéhyde monomère, hautement purifié, en présence de catalyseurs exerçant un effet anionique ou cationique, dans des solvants inertes, ou en phase gazeuse. Par ailleurs, il est possible, par polymérisation de 1,3,5 - trioxanne à l'aide d'une initiation cationique ou en faisant agir des rayons ionisants, de parvenir aux poly - hydroxyméthylènes correspondants d'un poids moléculaire élevé et d'une bonne stabilité thermique. Des aldéhydes supérieurs, par exemple l'acétaldéhyde ou le propionaldéhyde, forment également des poly - acétals. On envisage également les polymères qui sont obtenus par copolymérisation d'aldéhydes ou d'acétals cycliques comme le trioxanne et qui renferment dans la chaîne polymère également des groupements éthers en dehors des composés acétalliques. Des co - composants appropriés sont, par exemple, des composés oxacycliques renfermant au moins deux atomes de carbone voisins, des pré - polymères préparés à partir de composés oxacycliques et des composés vinyliques polymérisables par voie cationique. Finalement, dans la chaîne poly - acé-

talique, une partie des atomes d'oxygène peut être remplacée par des atomes de soufre.

Les poly - acétals qui se forment lors de la polymérisation renferment des groupes hydroxyles terminaux, se décomposent par chauffage et doivent, en conséquence, être stabilisés par estérification ou étherification des groupes hydroxyles terminaux. Dans le cas de groupements éther dans la chaîne du polymère, on peut également dégrader les chaînes terminales par des mesures appropriées jusqu'aux groupements éthers les plus proches, depuis lesquels une autre dégradation thermique n'est plus possible.

A la chaleur qui apparaît en particulier lors du traitement des poly - acétals dans les machines de façonnage usuelles pour thermoplastes, les poly-acétals stabilisés sur les groupes terminaux sont cependant plus ou moins instables et ont tendance à une dépolymérisation et à une scission de la chaîne, ce qui fait qu'il se forme des aldéhydes monomères et leurs produits secondaires.

Il est connu de stabiliser les poly - acétals contre l'action de la chaleur en ajoutant des composés qui absorbent les aldéhydes et leurs produits secondaires prenant naissance lors de la scission thermique et qui sont capables de bloquer les centres actifs apparaissant dans le polymère et peuvent empêcher une dépolymérisation. Il s'est avéré efficace, à ce point de vue, d'ajouter par exemple des dérivés de l'hydrazine, de l'urée, de la thiourée, des diamides d'acides dicarboxyliques, des amides d'acides sulfoniques aromatiques polybasiques, des amides polymères ou des polymères obtenus à partir de N - vinyl - lactames (brevet américain n° 2 296 249, D.A.S. n° 1 066 739).

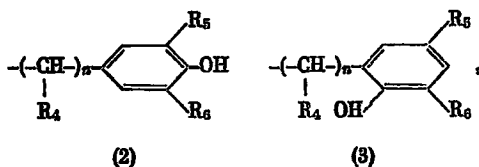
Cependant, les poly - acétals sont encore plus instables vis-à-vis de l'action simultanée de l'oxygène et de la chaleur, ce qui rend nécessaire une incorporation complémentaire d'anti - oxydants:

butène - dione, la N,N' - bis - [3 - hydroxy - propyl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [p - nitrophényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [o - méthoxy - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [4 - diméthylaminophényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N,N',N' - tétra - éthyl - diamino - cyclobutène - dione et la N,N,N',N' - tétra - n - butyl - diamino - cyclobutène - dione.

Des composés appropriés, dans lesquels Z₁ et Z₂ représentent le reste - O - R₃, sont par exemple la diméthoxy - cyclobutène - dione, la diéthoxy - cyclobutène - dione, la dibutoxy - cyclobutène - dione, la di - tertio - butoxy - cyclobutène - dione et le diéther de la dicyclohexyl - cyclobutène - dione.

Comme composés appropriés, dans lesquels Z₁ et Z₂ sont différents, on indiquera les exemples suivants : la 1 - amino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione, la 1 - laurylamino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione et la 1 - phénylamino - 2 - butoxy - cyclobutène - dione.

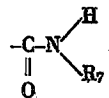
Des composés appropriés, dans lesquels R₁ et R₂ représentent des restes des formules générales :



dans lesquelles n est égal à zéro ou à l'unité, et R₄, R₅ et R₆ sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène, un reste alcoyle linéaire ou ramifié, sont par exemple :

la N,N' - bis - [p - hydroxy - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [3 - méthyl - 4 - hydroxy - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [3,5 - diméthyl - 4 - hydroxy - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [3 - méthyl - 4 - hydroxy - 5 - tertio - butyl - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [0 - hydroxy - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [2 - hydroxy - 3 - tertio - butyl - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [2 - hydroxy - 3 - méthyl - 5 - tertio - butyl - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [p - hydroxy - benzyl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [3 - méthyl - 4 - hydroxy - benzyl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [2 - hydroxy - 3 - méthyl - 5 - tertio - butyl - benzyl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [1 - (3 - méthyl - 4 - hydroxy - phényl) - éthyl] - diamino - cyclobutène - dione et la N,N' - bis - [1 - (2 - hydroxy - 5 - tertio - butyl - phényl) - butyl] - diamino - cyclobutène - dione.

Des composés appropriés, dans lesquels R₁ et R₂ représentent le reste :



où R₇ représente de l'hydrogène ou un reste acyle d'un acide carboxylique aliphatique comportant de 1 à 5 atomes de carbone, sont par exemple : la di - uréido - cyclobutène - dione, la bis - [N - acétyluréido] - cyclobutène - dione ou la bis - [N - caproyluréido] - cyclobutène - dione.

Des composés dans lesquels R₁ et R₂ forment avec l'azote des hétérocycles qui, en dehors de l'azote, peuvent encore renfermer de l'oxygène ou du soufre en tant qu'hétéro-atomes, sont par exemple : la dipyrrolidino - cyclobutène - dione, la dimorpholino - cyclobutène - dione, la 1 - pyrrolidino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione et la 1 - morpholino - 2 - butoxy - cyclobutène - dione.

Les possibilités de synthèse pour ces composés sont décrites, par exemple, par G. Maahs dans la publication intitulée « Liebig's Ann. Chem. » 686, 55 [1965] et par G. Maahs et P. Hegenberg dans la publication intitulée « Angew. Chem. » 1966 (en impression), et constituent également un objet de la demande allemande C 36 340 IV b/12 o.

Les composés suivants se sont, par exemple, avérés être particulièrement efficaces : la diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - di - n - butyl - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - dibutyl - (2) - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - di - tertio - butyl - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - di - lauryl - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - di - phényl - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - bis - [p - hydroxy - phényl] - diamino - cyclobutène - dione, la N,N' - dicyclohexyl - diamino - cyclobutène - dione, la dimorpholino - cyclobutène - dione, la dipyrrolidino - cyclobutène - dione, la N,N,N',N' - tétra - n - butyl - diamino - cyclobutène - dione, la N - hydroxy - éthyl - N' - lauryl - diamino - cyclobutène - dione, la 1 - amino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione, la 1 - laurylamino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione, la 1 - phénylamino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione, la 1 - pyrrolidino - 2 - éthoxy - cyclobutène - dione, la diéthoxy - cyclobutène - dione et la dibutoxy - cyclobutène - dione.

On ajoute ces anti-oxydants au produit de polymérisation dans une quantité de 0,001 à 10 % en poids, de préférence de 0,1 à 5 % en poids. On peut augmenter l'activité de ces composés en ajoutant de 0,01 à 10 % en poids, de préférence de 0,1 à 5 % en poids d'un stabilisant thermique, rapporté au poly - acétal. Comme tel, conviennent par exemple des dérivés de l'urée, des diamides d'acides dicarboxyliques ou des polyamides. Dans le cas d'une combinaison de ces stabilisants à effet différent, il se produit un synergisme.

On peut mélanger les stabilisants avec les polyacétals de poids moléculaire élevé, suivant des mé-

387
387

209
283

2638855

- 4 -
6

O.Z. 2946
26.08.1976

für I E: Quadratsäure-1.3-bis-piperidid, Quadratsäure-1.3-bis-morpholid, Quadratsäure-1.3-bis-N'- β -hydroxyethyl-piperazid, Quadratsäure-1.3-bis-aziridid, Quadratsäure-1.3-pyrazolid, Quadratsäure-1.3-bis-N'-methyl-piperazid, Quadratsäure-1.3-bis-pyrrolid, Quadratsäure-1.3-bis-imidazolidinid, Quadratsäure-1.3-bis-imidazolid, Quadratsäure-1.3-bis-oxazolidinid, Quadratsäure-1.3-bis-2'.2'.6'.6'-tetramethyl-piperidon-(4')-id, Quadratsäure-1.3-bis-pyrrolidinid.

Bevorzugt sind Quadratsäure-1.3-bis-diethylamid, Quadratsäure-bis-di-tert.-butylamid, Quadratsäure-1.3-bis-dihydroxyethylamid, Quadratsäure-1.3-bis-3'.5'-di-tert.-butyl-4'-hydroxy-anilid, Quadratsäure-1.3-bis-2'-methylpyridylamid, Quadratsäure-1.3-bis-piperid, Quadratsäure-1.3-bis-N'- β -hydroxyethyl-piperazid, Quadratsäure-1.3-bis-pyrrolidinid, Quadratsäure-1.3-bis-2'.2'.6'.6'-tetramethyl-piperidon-(4')-id.

Besonders bevorzugt sind Quadratsäure-1.3-bis-piperazid, Quadratsäure-1.3-bis-diethylamid. Insbesondere sind die 1.3-Bisamide als UV-Stabilisatoren geeignet.

Beispiele der Verbindungen gemäß Formel II, der "1.2-Bisamide", das sind Derivate des 1.2-Diamino-cyclobuten-3.4-dions, sind:

für II A: Quadratsäure-1.2-bis-di-tert.-butylamid, Quadratsäure-1.2-bis-di-n-butylamid, Quadratsäure-bis-n-propylamid, Quadratsäure-1.2-bis- β -hydroxyethylamid, Quadratsäure-1.2-bis-n-butenylamid;

für II B: Quadratsäure-1.2-bis-cyclohexylamid, Quadratsäure-1.2-bis-cyclooctylamid;

für II C: Quadratsäure-1.2-bis-anilid, Quadratsäure-1.2-bis-3'-5'-di-tert.-butyl-4'-hydroxy-anilid, Quadratsäure-1.2-bis-xylylamid, Quadratsäure-1.2-bis-naphthylamid;

für II D: Quadratsäure-1.2-bis-pyridylamid, Quadratsäure-1.2-bis-pyridylmethylenamid;

für II E: Quadratsäure-1.2-bis-piperidid, Quadratsäure-1.2-bis-2'.2'.6'.6'-tetramethyl-piperidon-(4')-id, Quadratsäure-1.2-bis-N'-methyl-piperazid, Quadratsäure-1.2-bis-morpholid, Quadratsäure-1-di-ethylamid-2-piperidid;

809809/0375

2638855

- 7 -
9

O.Z. 2946
26.08.1976

360
304

pern dienen. Die geformten oder ungeformten Kunststoffe können auch in Form von Latices eingesetzt werden; selbstverständlich können sie auch zur Herstellung von Schaumstoffen eingesetzt werden.

Kunststoffe mit Gehalt an Bisamiden der Quadratsäure in stabilisierend wirkenden Mengen eignen sich besonders zur Herstellung von Formteilen, die auch bei langandauernder Belichtung, vor allem im Freien, die guten mechanischen Eigenschaften und damit verbunden ihr vorteilhaftes Aussehen nicht einbüßen dürfen.

Beispiel 1

Je 100 Gewichtsteile Polyamid 12 (Viskositätszahl/DIN 53 727 180 $\frac{ml}{g}$) werden mit einem Gewichtsteil Quadratsäure-1.2-bis-laurylamid (A) bzw. 0,5 Gewichtsteilen Quadratsäure-1.2-bis-n-butylamid (B) bzw. 0,5 Gewichtsteilen Quadratsäure-1.2-bis-4'-hydroxyanilid (C) homogen gemischt, auf dem Doppelschneckenextruder geschmolzen und granuliert. Die Granulate werden zu 1 mm dicken Proben spritzgegossen. Mit diesen Proben wird die Zugprüfung nach DIN 53 455 im frischen Zustand und nach Alterung im Trockenschrank mit Frischluftzufuhr bei 160 °C durchgeführt.

Gewertet wird die Alterungszeit, nach der die Reißdehnung der Proben auf die Hälfte des Wertes der nichtgealterten Proben absinkt. Ergebnis:

Probenbezeichnung	Alterungszeit (h) bis zum Absinken der Reißdehnung auf 50 % des Anfangswertes
A	ca. 140
B	ca. 210
C	ca. 190
Vergleichsprobe:	ca. 120
Pentaerythrit-tetra-(4-hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-phenylpropionat)	

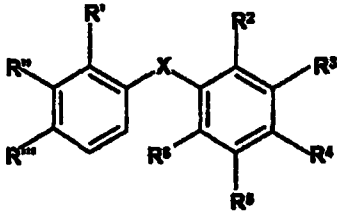
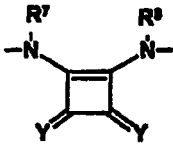
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

24
35

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 229/56, 227/18, C07D 257/04, A61K 31/195, 31/41		A1	(11) International Publication Number: WO 00/20378 (43) International Publication Date: 13 April 2000 (13.04.00)
(21) International Application Number: PCT/DK99/00504 (22) International Filing Date: 27 September 1999 (27.09.99) (30) Priority Data: PA 1998 01246 2 October 1998 (02.10.98) DK (71) Applicant (for all designated States except US): NEUROSEARCH A/S [DK/DK]; 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DAHL, Bjarne, H. [DK/DK]; (DK). CHRISTOPHERSEN, Palle [DK/DK]; NeuroSearch A/S, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK). (74) Common Representative: NEUROSEARCH A/S; Patent Department, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup (DK).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: DIAMINOCYCLOBUTENE-3,4-DIONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE			
 (1)  (2)			
(57) Abstract The present invention discloses compounds having formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X represents (2), Y represents O or S. The meaning of R', R'', R''', R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are specified in the application. The compounds are useful as chloride channel blockers.			

342
96

Suitable dosage range are 0.1-500 milligrams daily, and especially 10-70 milligrams daily, administered once or twice a day, dependent as usual upon the exact mode of administration, form in which administered, the indication toward which the administration is directed, the subject involved and the body weight of the subject
5 involved, and further the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

The following examples will illustrate the invention further, however, they are not to be construed as limiting.

10

Example 1

3-(3-Bromophenylamino)-4-ethoxy-3-cyclobuten-1,2-dione:

15

1.7g of 3,4-diethoxy-3-cyclobuten-1,2-dione in 25 mL of absolute ethyl alcohol was added 1.7g of 3-bromoaniline, the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours, then 0.4g of 3-bromoaniline was added and the reaction mixture was stirred for 48 hours.

20

The reaction mixture was cooled on an ice/water bath, the solid was isolated by filtration, the solid was washed first with ethyl alcohol then with diethyl ether. The product was dried by pulling air through the solid on a glass filter. Yield 1.84 g (62%). mp. 151-153°C.

25

Analogously the following compounds were prepared.

3-Ethoxy-4-(3-trifluoromethylphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dione. Yield 0.69g (81%) mp. 146-147°C.

30

3-Ethoxy-4-(3-iodophenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dione. Yield 0.96g (99%) mp. 255-259°C.

Example 2

35

3-(4-Bromo-2-[1H-tetrazol-5-yl]-phenylamino)-4-(3-trifluoromethyl-phenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dione:

0.29g of 3-ethoxy-4-(3-trifluoromethylphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dione in 25 mL of
5 acetonitrile was added 0.28g of 4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamine
hydrochloride and 0.1g of triethylamine. The reaction mixture was heated at reflux for
62 hours, the reaction mixture was concentrated to an oil, the oil was dissolved in ethyl
alcohol (96%), to this solution was added hydrochloric acid (4 M) and a solid
precipitated. The product was isolated by filtration, washed with water and dried by
10 pulling air through it on a glass filter. Yield 0.26g (56%) mp. 150-165°C.

Analogous was the following compounds prepared.

3-(3-Bromo-phenylamino)-4-(4-bromo-[1H-tetrazol-5-yl]-phenylamino)-3-cyclobuten-
15 1,2-dione: Yield 0.4g (40%) mp. 182-185°C.

3-(3-Bromo-phenylamino)-4-(4'-[N,N-dimethyl sulfonamide]-2-[1H-tetrazol-5-yl]-
biphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-dione: Yield 0.5g (42%) mp. 233-235°C.

20 3-(3-Bromo-phenylamino)-4-(2-[1H-tetrazol-5-yl]-biphenylamino)-3-cyclobuten-1,2-
dione: Yield 0.58g (60%), mp. 240°C (decomposed).

2-({2-[(3-Bromophenyl)amino]-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl}amino)-1-(5-
bromo)benzenecarboxylic acid: Yield 0.13g (33%), mp. 274-276°C.

25 2-({2-[(3-Bromophenyl)amino]-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl}amino)-1-(5-
methyl)benzenecarboxylic acid: Yield 0.26g (77%), mp. 155-160°C.

2-({2-[(3-trifluoromethyl)phenylamino]-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl}amino)-1-(5-
30 bromo)benzenecarboxylic acid: Yield 0.15g (37%), mp. 256-258°C.

2-({2-[(3-Iodophenyl)amino]-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl}amino)-1-(5-
bromo)benzenecarboxylic acid: Yield 0.34g (70%), mp. 255-259°C.

35 2-({2-[(3-Iodophenyl)amino]-3,4-dioxo-1-cyclobutenyl}amino)-1-(5-
methyl)benzenecarboxylic acid: Yield 0.34g (78%), mp. 250-253°C (decomposed).

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

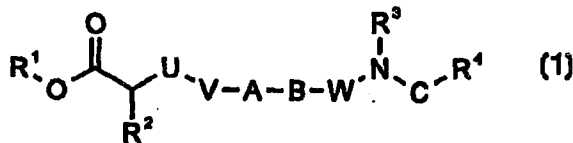


INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

345
289

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 311/19, 275/42, 311/10, 311/47, C07D 213/40, 213/75, 235/30, A61K 31/18, 31/44, 31/4184, A61P 35/00, 19/10, 27/02		A1	(11) International Publication Number: WO 00/35864 (43) International Publication Date: 22 June 2000 (22.06.00)
(21) International Application Number: PCT/EP99/09843 (22) International Filing Date: 13 December 1999 (13.12.99) (30) Priority Data: 09/213,381 16 December 1998 (16.12.98) US		Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). BRÜGGEMEIER, Ulf [DE/DE]; Leysiefen 20, D-42799 Leichlingen (DE). LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Krummacherstrasse 179, D-42115 Wuppertal (DE). (74) Common Representative: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	
(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ALBERS, Markus [DE/DE]; Am Plankengarten 24, D-51061 Köln (DE). URBAHNS, Klaus [DE/DE]; Pahlkestrasse 3, D-42115 Wuppertal (DE). VAUPEL, Andrea [DE/DE]; Birkenhöhe 9, D-42113 Wuppertal (DE). HÄRTER, Michael [DE/DE]; Maushäuschen 15, D-42489 Wülfrath (DE). SCHMIDT, Delf [DE/DE]; Am Eckbusch 55b, D-42113 Wuppertal (DE). STELTE-LUDWIG, Beatrix [DE/DE]; Görtzheide 10f, D-52489 Wülfrath (DE). GERDES, Christoph [DE/DE]; Christian-Hess-Strasse 81, D-51373 Leverkusen (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reutherstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). KELDENICH,		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	

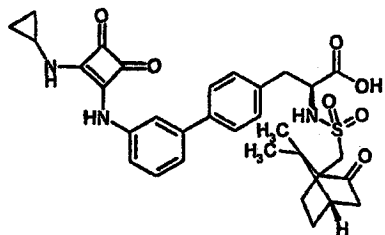
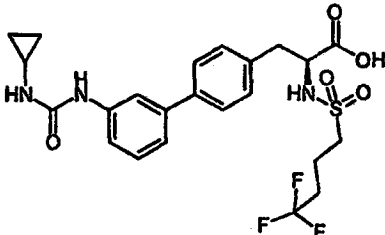
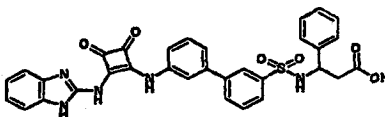
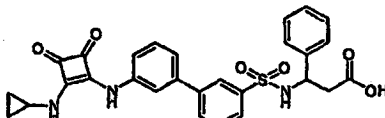
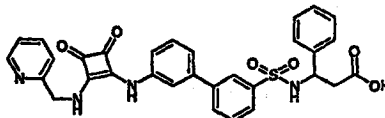
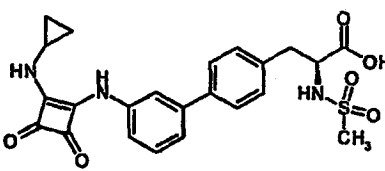
(54) Title: NEW BIPHENYL AND BIPHENYL-ANALOGOUS COMPOUNDS AS INTEGRIN ANTAGONISTS



(57) Abstract

The present invention relates to biphenyl and biphenyl-analogous compounds, their preparation and use as pharmaceutical compositions, as integrin antagonists and in particular for the production of pharmaceutical compositions for the treatment and prophylaxis of cancer, arteriosclerosis, restenosis, osteolytic disorders such as osteoporosis and ophthalmic diseases. The compounds according to the invention have formula (1) wherein R¹, R², U, V, A, B, W, R³, C and R⁴ have the meaning as defined in the claims.

346
310

structure	MW	example	MS	Rf (TLC) [min.]	Rt (HPLC) [min.] (%)	m.p. [°C]	method
	605,72	13.5	606			152	13
	513,54	1.162	514			202	1
	607,65	13.6	508			191 (dec.)	13
	531,59	13.7	532			214 (dec.)	13
	582,64	13.8	583			149 (dec.)	13
	469,52	13.9	470			210 (dec.)	13