

Über die Herstellung einiger am Stickstoffatom substituierter 1,3-Propandiol-dicarbamate

Von

Gy. Schneider, M. Halmos, P. Mészáros und Ö. Kovács

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Szeged (Ungarn)

(Eingegangen am 11. Februar 1963)

Während der Untersuchungen über die Chemie der 1,3-Diole wurden zahlreiche N-Monoalkyl- und N,N'-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamate hergestellt. Die 2,2-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamate sind unter Anwendung von Phosgen erhalten worden. Bei der Synthese der N-Monoalkyl- bzw. der gemischten N,N'-Dialkylderivate stellte man zuerst das entsprechende Mono-carbamat (V) her, von dem man sodann das gewünschte Endprodukt (VII) durch Umsetzung nach Methode a) oder b) oder c) erhalten konnte.

Wegen der wertvollen therapeutischen Eigenschaften einiger 2,2-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamate (Meprobamate, Mebutamate)¹ wurden zahlreiche N,N'-Dialkyl-, -Diacyl-², N,N'-Diaryl-³, N,N'-Di-(alkoxy-alkyl)-⁴ und N-Monoalkyl-Derivate⁵ dieser Verbindungsgruppe beschrieben. Während der Untersuchungen über die Chemie der 1,3-Diole in unserem Institut wurden innerhalb zwei Jahren zahlreiche N-Monoalkyl- und N,N'-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamatderivate hergestellt; von diesen sind nur einige mit den durch *F. M. Berger* und *B. J. Ludwig*^{2, 5} gewonnenen Substanzen identisch.

¹ (a) *F. M. Berger*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **71**, 270 (1949); (b) **78**, 277 (1951); (c) *J. Pharmacol. Exper. Therap.* **104**, 229 (1952); (d) *F. M. Berger* und *B. J. Ludwig*, *J. Pharmacol. Exper. Therap.* **100**, 27 (1950).

² *B. J. Ludwig* und *E. C. Piech*, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 5779 (1951).

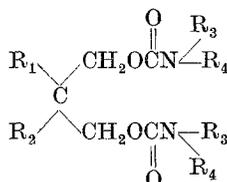
³ *F. Gialdi* und *A. Baruffini*, *Farmaco, Ed. sci.* **12**, 318 (1957); *Chem. Abstr.* **54**, 10847 (1960).

⁴ *R. T. Major*, *F. Dürsch* und *H. J. Hess*, *J. Org. Chem.* **24**, 431 (1959).

⁵ *F. M. Berger* und *B. J. Ludwig*, (a) US. Pat. 2 937 119; Dtsch. Bund. Pat. 1 068 242; *Chem. Abstr.* **55**, 19 800 (1961); (b) Dtsch. Bund. Pat. 1 103 322; *Chem. Abstr.* **56**, 7141 (1962); (c) *J. G. Müller* (Editor): *The Pharmacology and Clinical Usefulness of Carisoprodol*, Detroit (Wayne State University Press) 1959.

Diolen (I) die Chlorkohlensäureester (II) herstellten. Letztere wurden sodann mittels wässrigen Ammoniaks bzw. trockener Alkylamine zu 2,2-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamaten (III. 1) bzw. zu N,N'-Dialkyl-derivaten (III. 2—4, vgl. Tab. 1) umgesetzt.

Tabelle 1

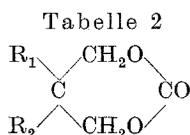


Verbindungs- typ-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Summenformel* (Mol.-Gew.)	Schmp. °C bzw. n _D ²⁵
III. 1. A. ²	Me	Me	H	H	C ₇ H ₁₄ O ₄ N ₂ (190,20)	152°
III. 1. B. ²	Et	Et	H	H	C ₉ H ₁₈ O ₄ N ₂ (218,25)	158°
III. 1. C.	Me	nPr	H	H	C ₉ H ₁₈ O ₄ N ₂ (218,25)	99—100°
III. 1. D. ²	Et	nBu	H	H	C ₁₁ H ₂₂ O ₄ N ₂ (246,25)	118°
III. 2. A.	Me	Me	Me	H	C ₉ H ₁₈ O ₄ N ₂ (218,25)	39—40°
III. 2. B.	Et	Et	Me	H	C ₁₁ H ₂₂ O ₄ N ₂ (246,25)	85—86°
III. 2. C. ^{5(a)}	Me	nPr	Me	H	C ₁₁ H ₂₂ O ₄ N ₂ (246,25)	1,4872
III. 2. D.	Et	nBu	Me	H	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	1,4686
III. 3. A.	Me	Me	Me	Me	C ₁₁ H ₂₂ O ₄ N ₂ (246,25)	1,4562
III. 3. B.	Et	Et	Me	Me	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	30—32°
III. 3. C.	Me	nPr	Me	Me	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	1,4596
III. 3. D.	Et	nBu	Me	Me	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂ (302,35)	1,4661
III. 4. A.	Me	Me	iPr	H	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	92—93°
III. 4. B.	Et	Et	iPr	H	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂ (302,35)	44—45°
III. 4. C. ^{5(a)}	Me	nPr	iPr	H	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂ (302,35)	68—69°
III. 4. D.	Et	nBu	iPr	H	C ₁₇ H ₃₄ O ₄ N ₂ (330,4)	1,4627

* Alle Verbindungen gaben C-, H- und N-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenzen mit den ber. Werten übereinstimmten.

Bei der Synthese der N-Monoalkyl- bzw. der gemischten N,N'-Di-alkyl-derivate muß man zuerst das entsprechende Monocarbamat (V) herstellen, von dem man sodann das gewünschte Endprodukt (VII) durch Umsetzung nach Methode a) oder b) oder c) erhalten kann. Die Monocarbamate (V) sind aus den 2,2-Dialkyl-1,3-propandiolen (I) durch Anwendung berechneter Mengen von Phosgen, dann von Ammoniak bzw. von Amin oder noch zweckmäßiger aus cyclischen Carbonsäureestern (IV) durch Ammonolyse bzw. durch Behandlung mit Aminen^{2, 5} bereitbar.

Zur Herstellung der cyclischen Carbonaten IV (vgl. Tab. 2) wählten wir von den zur Verfügung stehenden Methoden^{2, 10} die Umesterung von



Verbindungs- typ-Nr.	R ₁	R ₂	Summenformel* (Mol.-Gew.)	Schmp. °C bzw. n _D ²⁵	Ausb.
IV. A. ²	Me	Me	C ₆ H ₁₀ O ₃ (130,14)	107—109°	87%
IV. B. ²	Et	Et	C ₈ H ₁₄ O ₃ (158,19)	44—45°	92%
IV. C.	Me	nPr	C ₈ H ₁₄ O ₃ (158,19)	1,4480	95%
IV. D. ²	Et	nBu	C ₁₀ H ₁₈ O ₃ (186,24)	1,4566	85%

* Die Verbindungen gaben C- und H-Werte, welche innerhalb enger Fehlergrenzen mit den ber. Werten übereinstimmten.

Diäthylcarbonat mittels der Dirole (I) in Anwesenheit von metallischem Natrium¹¹. Bei diesem Prozeß entstehen neben dem Monomeren auch verschiedene Polymere^{11, 12}, deren Abtrennung wünschenswert ist. Mit Rücksicht darauf, daß sowohl die Umesterung als auch die Depolymerisation^{12a} die Wirkung von metallischem Natrium bzw. von Natriumalkoholat benötigt, erhöhten wir in beträchtlichem Maße die Menge des bei unseren Versuchen angewendeten Natriums (von 0,025—0,05 Gramm-Atomen Na/Mol Diol auf 0,1 Gramm-Atom Na/Mol Diol). Dadurch gelang es uns, die Bildung der Polymeren beinahe vollkommen zu beseitigen (vgl. Tab. 2).

¹⁰ (a) *J. Nemirovsky*, J. prakt. Chem. **28**, 439 (1883); (b) *A. Einhorn*, Ann. Chem. **306**, 135 (1898); (c) D.R.P. 516281.

¹¹ *W. H. Carothers* und *F. J. Van Natta*, J. Amer. Chem. Soc. **52**, 314 (1930).

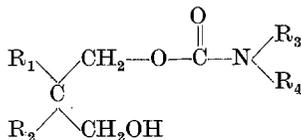
¹² (a) *S. Sarel* und *A. L. Pohoryles*, Compt. rend. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **245**, 2321 (1957); J. Amer. Chem. Soc. **80**, 4596 (1958); (b) *S. Sarel*, *A. L. Pohoryles* und *R. Ben-Shosham*, J. Org. Chem. **24**, 1873 (1959).

Um die bei der Bildung cyclischer Carbonate auftretende Polymerisation zu vermeiden, wurde das cyclische Oxalat des I. A-Diols¹³ hergestellt, das decarbonylisierbar ist. So erhielten wir das cyclische Carbonat (IV. A) in vorzüglicher Ausbeute durch Wärmespaltung des cyclischen Oxalats des 2,2-Dimethyl-1,3-propandiols.

Die cyclischen Carbonate wurden in einem geschlossenen System mit Isopropylamin bzw. n-Butylamin behandelt, dann die Monocarbamate (s. Tab. 3) mittels der Phosgenmethode (a) ohne säurebindenden Zusatz, in einer Benzollösung zu den in der Tab. 4 angeführten N-Monoalkyl- und N,N'-Dialkyl-propandiol-1,3-dicarbamaten umgesetzt.

Unsere im experimentellen Teil beschriebene Methode bietet folgende Vorteile: 1. die Bildung des Polymeren von IV wird vermieden, 2. die Verbindung VI kann in Benzollösung ohne Säurebindungsmittel bereitet werden, und 3. bei der Herstellung von Verbindung VIII. 1 kann wässriges Ammoniak verwendet werden.

Tabelle 3



Verbindungs- typ-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Summenformel* (Mol.-Gew.)	Schmp. °C bzw. n _D ²⁵
V. 1. A.	Me	Me	iPr	H	C ₉ H ₁₉ O ₃ N (189,26)	58—60°
V. 1. B.	Et	Et	iPr	H	C ₁₁ H ₂₃ O ₃ N (217,31)	53°
V. 1. C. ^{5(a)}	Me	nPr	iPr	H	C ₁₁ H ₂₃ O ₃ N (217,31)	1,4594
V. 1. D.	Et	nBu	iPr	H	C ₁₃ H ₂₇ O ₃ N (245,36)	1,4540
V. 2. C. ^{5(a)}	Me	nPr	nBu	H	C ₁₂ H ₂₅ O ₃ N (255,35)	1,4547

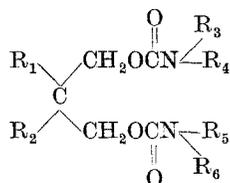
* Alle Verbindungen gaben bei der Analyse C-, H- und N-Werte, welche innerhalb enger Grenzen mit den ber. Werten übereinstimmten.

Experimenteller Teil

Ausgangsmaterialien: A) 2,2-Dimethyl-propandiol-(1,3), Schmp. 106°C; B) 2,2-Diäthyl-propandiol-(1,3), Schmp. 60,5°C; C) 2-Methyl-2-propyl-propandiol-(1,3), Schmp. 56,6°C; D) 2-Äthyl-2-butyl-propandiol-(1,3), Schmp. 43,8°C (Chemische Werke Hüls A. G./Marl).

¹³ R. Adams, W. V. Wirth und H. E. French, J. Amer. Chem. Soc. **40**, 424 (1918).

Tabelle 4



Verbindungs- typ-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Summenformel* (Mol.-Gew.)	Schmp. °C bzw. n _D ²⁵
VII. 1. A.	Me	Me	iPr	H	H	H	C ₁₀ H ₂₀ O ₄ N ₂ (232,27)	118—120°
VII. 1. B. ^{5(a)}	Et	Et	iPr	H	H	H	C ₁₂ H ₂₄ O ₄ N ₂ (260,32)	88—90°
VII. 1. C. ^{5(a)}	Me	nPr	iPr	H	H	H	C ₁₂ H ₂₄ O ₄ N ₂ (260,32)	91—93°
VII. 1. D.	Et	nBu	iPr	H	H	H	C ₁₄ H ₂₈ O ₄ N ₂ (288,37)	74—76°
VII. 2. A.	Me	Me	iPr	H	Me	H	C ₁₁ H ₂₂ O ₄ N ₂ (246,25)	75°
VII. 2. B.	Et	Et	iPr	H	Me	H	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	63—65°
VII. 2. C.	Me	nPr	iPr	H	Me	H	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	76—78°
VII. 2. D.	Et	nBu	iPr	H	Me	H	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂ (302,42)	34—35°
VII. 3. A.	Me	Me	iPr	H	Me	Me	C ₁₂ H ₂₄ O ₄ N ₂ (260,32)	43°
VII. 3. B.	Et	Et	iPr	H	Me	Me	C ₁₄ H ₂₈ O ₄ N ₂ (288,37)	48—50°
VII. 3. C.	Me	nPr	iPr	H	Me	Me	C ₁₄ H ₂₈ O ₄ N ₂ (288,37)	1,4560
VII. 3. D.	Et	nBu	iPr	H	Me	Me	C ₁₆ H ₃₂ O ₄ N ₂ (316,42)	1,4587
VII. 4. C. ^{5(a)}	Me	nPr	nBu	H	H	H	C ₁₃ H ₂₆ O ₄ N ₂ (274,30)	1,4603
VII. 5. C.	Me	nPr	nBu	H	Me	H	C ₁₄ H ₂₈ O ₄ N ₂ (288,37)	1,4594
VII. 6. C.	Me	nPr	nBu	H	Me	Me	C ₁₅ H ₃₀ O ₄ N ₂ (302,42)	1,4612

* Alle Verbindungen gaben bei der Analyse C-, H- und N-Werte, welche innerhalb enger Fehlergrenzen mit den ber. Werten übereinstimmten.

2,2-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamate

Ein Gramm-Mol des Ausgangsdiols wurde in 500 ml absol. Benzol gelöst, dann die ber. Menge Phosgen bei einer Temperatur von 0—5°C in die Lösung geleitet. Man ließ das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemp. erwärmen und vermischte es mit konz. NH₃-Lösung in geringem Überschuß. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wurde die Benzollösung mit Wasser ge-

waschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Die ausgeschiedenen weißen Kristalle wurden — nach Entfärben mittels Knochenkohle — aus Benzol umkristallisiert.

N,N'-Dialkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamate

1 Gramm-Mol Diol und 2 Gramm-Mol Dimethylanilin wurden in 500 ml absol. Benzol gelöst und die ber. Menge Phosgen bei $0-5^\circ\text{C}$ in die Lösung geleitet. Sodann ließ man das Reaktionsgemisch sich auf Zimmertemp. erwärmen und einen Tag bei dieser Temp. stehen; nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Dimethylanilin-Hydrochlorids wurde bei 5°C die ber. Menge Alkylamingas in die Benzollösung des entstandenen Chlorkohlensäureesters geleitet. Als sich das Gemisch auf Zimmertemp. erwärmt, wurde das ausgeschiedene Hydrochlorid abfiltriert, die Benzollösung mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden — nach Entfärben durch Knochenkohle — aus Benzol umkristallisiert.

Cyclische 2,2-Dialkyl-1,3-propandiol-carbonate (IV)

In einem 500 ml Rundkolben wurde 1 Gramm-Mol 2,2-Dialkyl-1,3-propandiol mit 1,2 Gramm-Mol Diäthylcarbonat versetzt, sodann das Gemisch im Ölbad auf 90°C erwärmt, um das Auflösen des Diols zu beschleunigen. Nach vollkommenem Lösen wurde dem Gemisch 0,1 Gramm-Atom metallisches Na zugefügt, wobei die Reaktion momentan abließ. Der Rundkolben war mit einem 35 cm hohen *Vigreux*-Ansatz versehen; anschließend an den Kopf dieses Ansatzes befand sich ein Destillieransatz. Bei allmählichem Erwärmen des Ölbad auf 150°C destillierte man eine berechnete Menge Äthanols aus dem System. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 1000 ml Benzol gelöst, mit Eiswasser gewaschen, dann das Spülwasser mit 5×100 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen wurden über wasserfr. Natriumsulfat getrocknet, zuerst das Benzol bei 30 Torr, dann der cyclische Kohlensäureester (IV) als leicht bewegliches Öl von angenehmem Geruch bei 3—5 Torr destilliert.

Herstellung von N-Alkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-monocarbamaten (V)

1,5 Mol 2,2-Dialkyl-1,3-propandiol-carbonat (IV) wurden in einem 500 ml-Autoklaven mit 2 Molen flüss. Alkylamin 6 Stdn. auf 80° gehalten. Nach Abkühlen auf Zimmertemp. wurde das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen, das überschüssige Alkylamin mit dem Benzol bei atmosphärischem Druck abdestilliert und sodann das entstandene Monocarbamat (V) bei 3—5 Torr durch Destillieren rein erhalten.

Herstellung von N-Alkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamaten (VI)

1 Mol COCl_2 wurde bei $0-5^\circ\text{C}$ in die Benzollösung von 1 Gramm-Mol N-Alkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-mono-carbamat (V) eingeleitet. Nachdem sich das Gemisch auf Zimmertemp. erwärmt hatte, wurde es mit konz. wäßr. NH_3 gerührt, dann die Benzolphase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das entstandene N-Alkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamat wurde — nach Entfärben mittels Knochenkohle — aus Benzol umkristallisiert.

Gemischte N,N'-Dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamate (VII)

1 Mol COCl_2 wurde in Anwesenheit von 1 Gramm-Mol Dimethylanilin in die Benzollösung von 1 Gramm-Mol N-Alkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-

monocarbamat geleitet. Das ausgeschiedene Dimethylanilin-Hydrochlorid wurde abfiltriert, dann 2 Gramm-Mol Alkylamingas in die Benzollösung eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Alkylamin-Hydrochlorids wurde die Benzolphase mit Wasser gewaschen, die Lösung eingengt und das ausgeschiedene gemischte N,N'-Dialkyl-2,2-dialkyl-1,3-propandiol-dicarbamat (VII) — nach Entfärben mittels Knochenkohle — aus Benzol umkristallisiert.

Cyclischer Oxalsäureester (VIII) der 2,2-Dimethyl-1,3-propandiols

Die Lösung von 104 g (1 Gramm-Mol) 2,2-Dimethyl-propandiol-1,3 in 1,25 Gramm-Mol Oxalsäurediäthylester wurde mit 0,01 Gramm-Atom metallischen Na versetzt. Das entstandene Äthanol wurde durch einen *Vigreux*-Aufsatz abdestilliert. Die nach dem Einengen der Benzollösung erhaltene weiße kristallinische Substanz wurde aus Aceton umkristallisiert: 59,1 g (37%), Schmp. 96°C.

$C_7H_{10}O_4$. Ber. C 53,18, H 6,37. Gef. C 53,37, H 6,41.

Pyrolytischer Abbau des cyclischen Oxalats von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol

15,81 g (0,1 Gramm-Mol) des cyclischen Oxalates von 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol wurden (in Anwesenheit eines Platintetraeders) über seinen Schmp. erhitzt; eine heftige CO-Entwicklung wurde wahrgenommen. Nach ihrer Beendigung wurde das zurückbleibende Öl abdestilliert, das beim Stehen bald kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther erhielten wir 13,01 g IV ($R_1=R_2=CH_3$) mit 82% Ausbeute; Schmp. 106—107°C.

$C_6H_{10}O_8$. Ber. C 55,39, H 7,75. Gef. C 55,45, H 7,81.

Wir sagen unseren aufrichtigen Dank Frau *K. L. Láng* sowie Frau *G. B. Bozóki* für die Durchführung der Analysen.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Empfehlung und mit Unterstützung der Gedeon Richter A. G. durchgeführt.