

Reaktionen mit 1-Chlorocarbonylbenzotriazol; II¹. Synthese von Carbamidsäure-estern und verwandten Verbindungen

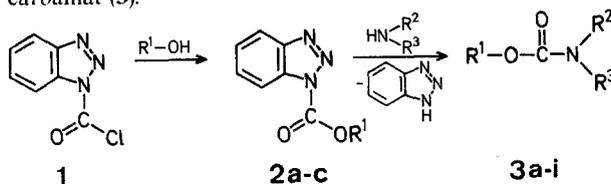
I. BUTULA*, Lj. ČURKOVIĆ

Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb,
1, A. Kovačića, 4100 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

M. V. PROSTENIK, V. VELA, F. ZORKO

PLIVA, Pharmazeutische und Chemische Fabrik, 41000 Zagreb,
Kroatien, Jugoslawien

Das aus Benzotriazol und Phosgen erhältliche 1-Chlorocarbonylbenzotriazol¹ (**1**) reagiert mit Alkoholen zu den entsprechenden 1-Alkoxy-carbonylbenzotriazolen (**2**). Im Gegensatz zu den von Staab² beschriebenen *N*-Alkoxy-carbonyl-Derivaten des Imidazols und 1,2,3-Triazols, die ebenfalls Carbamidsäure-Derivate darstellen und die mit Alkoholen zu Kohlensäure-estern reagieren, sind die 1-Alkoxy-carbonylbenzotriazole gegen Hydrolyse und Alkoholyse recht stabil: nach 5stündigem Kochen im 96%igem Ethanol werden die Verbindungen **2** bzw. **5** unverändert zurückerhalten. Mit Aminen und anderen starken Nucleophilen, wie Hydrazinen und Semicarbaziden, reagieren die Verbindungen **2** dagegen glatt unter Spaltung in Benzotriazol und das entsprechende Alkyl-carbammat (**3**).



Wir haben nun versucht, diese Carbamat-Synthese auf die Herstellung von *O,O'*-(2,6-Pyridindiyldimethyl)-bis-carbamat (**6**) zu übertragen. Verbindungen dieser Art besitzen antiatherosklerotische Eigenschaften, und das *N,N'*-Dimethyl-Derivat (**6a**) wurde unter dem Namen Pyribamat (Anginin[®]) in die Therapie von Atherosklerose eingeführt. Pyribamat und zahlreiche Derivate wurden nach bekannten Methoden der Carbamat-Synthese hergestellt und die Herstellungsverfahren patentiert⁷⁻¹⁰. Von uns wurde eine neue Synthese dieser Verbindungsklasse durch Umsetzung von 2,6-Bis[hydroxymethyl]-pyridin (**4**) mit 1-Aminocarbonylbenzotriazolen beschrieben¹. Wir konnten jetzt die *O,O'*-(2,6-

Tabelle 1. Hergestellte Carbamidsäure-ester (3d-k) bzw. Ethyl-N'-phenylcarbazat (3l)

Ester 2	R ¹	Amin	Solvens	Reaktions- bedingungen	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute ^a [%]	F bzw. Kp	Summenformel bzw. Lit.-Daten	I.R. (KBr) [cm ⁻¹] ν _{NH} ν _{C=O}
2a	C ₂ H ₅	Octadecylamin	Benzol	80°/3 h		3a <chem>C2H5-O-C(=O)-NH-C18H37-n</chem>	85	F: 62-64° (Ethanol) Kp: 168-169°/ 760 torr	Lit. ³ , F: 63°	3310 1680
2a		Diethylamin	Ethanol	80°/2 h		3b <chem>C2H5-O-C(=O)-N(C2H5)2</chem>	49		Lit. ⁴ , Kp: 167-169°/ 760 torr	— 1700
2a		1,2-Diaminoethan	Benzol	80°/2 h		3c <chem>C2H5-O-C(=O)-NH-CH2-CH2-NH-C(=O)-O-C2H5</chem>	76	F: 106-108° (Benzol/PE)	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ ^b (204.2)	3320 1685
2a		Cyclohexylamin	Benzol	80°/1 h		3d <chem>C2H5-O-C(=O)-NH-C6H11-c</chem>	67	F: 55-57° (Benzol/PE)	Lit. ³ , Kp: 238-239°/ 760 torr	3320 1685
2b	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Propylamin	Ethanol	80°/3 h		3e <chem>C6H5-CH2-O-C(=O)-NH-C3H7-n</chem>	90	Kp: 116°/0,8 torr	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₂ ^b (193.2)	3320 1700
2b		1,2-Diaminoethan	Benzol	80°/2 h		3f <chem>C6H5-CH2-O-C(=O)-NH-CH2-CH2-NH-C(=O)-O-CH2-C6H5</chem>	69	F: 165-167° (Benzol/PE)	Lit. ⁵ , F: 168-169°	3390 1695
2b		Cyclohexylamin	Benzol	80°/1 h		3g <chem>C6H5-CH2-O-C(=O)-NH-C6H11-c</chem>	74	F: 94-96° (50% Ethanol)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ ^b (233.3)	3320 1680
2c	C ₆ H ₅	Cyclohexylamin	Benzol	0°/1 h		3h <chem>C6H5-O-C(=O)-NH-C6H11-c</chem>	95	F: 128-130° (50% Ethanol)	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ ^b (219.3)	3300 1710
2a	C ₂ H ₅	Phenylhydrazin	Ethanol	20°/5 h		3i <chem>C2H5-O-C(=O)-NH-NH-C6H5</chem>	86	F: 83-84° (PE)	Lit. ⁶ , F: 81°	3220 1720

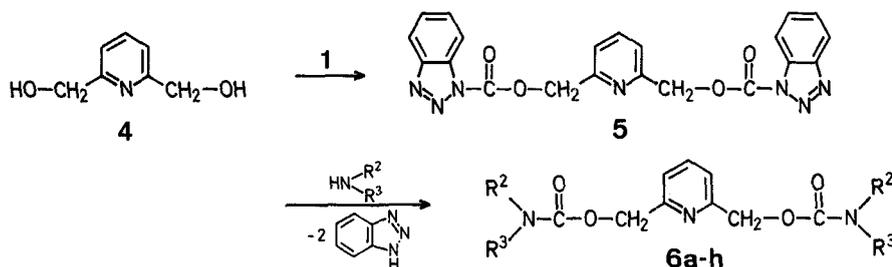
^a Die Ausbeuten wurden nicht optimiert.^b Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein; C, ±0.29; H, ±0.30; N, ±0.22.

Tabelle 2. Hergestellte O,O'-(2,6-Pyridindimethyl)-bis-carbamate (6)

Amin	Solvens	Reaktions- bedingungen	Produkt	6	R ²	R ³	Iso- lierungs- methode ^a	Aus- beute ^a [%]	F	Lit.-F bzw. Summen- formel	I.R. (KBr) [cm ⁻¹] ν _{NH} ν _{C=O}
Methylamin	Benzol	60°/1 h	6a H	6a	H	CH ₃	B	96	132-134° (Methanol)	134° ⁷	3320 1680
Cyclohexylamin	Ethanol	25°/3 h	6b H	6b	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	A ^b	71	155-157° (Ethyl-acetat)	157° ⁷	3320 1680
Isopropylamin	Ethanol	25°/2 h	6c H	6c	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	B	76	130-132° (Benzol/Ethyl-acetat)	132° ⁷	3300 1680
25%iges Ammoniak	Ethanol	25°/1 h	6d H	6d	H	H	A	78	160-162° (Wasser)	165° ¹³	3440- 3200 1710
Octadecylamin	Ethanol	80°/1 h	6e H	6e	H	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇	A	89	103-104° (Ethanol)	C ₄₅ H ₈₃ N ₃ O ₄ ^c (732.2)	3320 1690
Piperidin	Ethanol	25°/2 h	6f H	6f	H	-(CH ₂) ₅ -	A	63	94-96° (Ethanol)	97° ⁷	— 1690
Hydrazin	Ethanol	25°/2 h	6g H	6g	H	-NH ₂	A	85	130-133° (Ethanol)	(nicht angege- ben) ¹⁴	3340- 3320 1710
Phenylsemicarbazid	Benzol	80°/5 h	6h H	6h	H	-NH-CO-NH-C ₆ H ₅	A	87	235-236° (DMF/Aceton/Wasser)	C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₆ ^c (493.5)	3360, 3300, 3200 1740 1690

^a Die Ausbeuten wurden nicht optimiert.^b Vor Isolierung wurde das Solvens auf die Hälfte abgedampft.^c Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein; C, ±0.08; H, ±0.27; N, ±0.24

Pyridindimethyl)-bis-carbamate **6a-h** durch Umsetzung von 2,6-bis[hydroxymethyl]-pyridin (**4**) mit 1-Chlorocarbonylbenzotriazol (**1**) und Aminolyse der so erhaltenen Benzotriazol-Derivate **5** in guter Ausbeute herstellen.



1-Ethoxycarbonylbenzotriazol (**2a**):

1-Chlorocarbonylbenzotriazol¹ (**1**; 5.43 g, 30 mmol) wird in Ethanol (10 ml) 1 h bei 20° gerührt. Die Lösung wird bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und das Produkt abgesaugt; Ausbeute: 4.8 g (82%); F: 71–73° (Lit.¹¹, F: 73°).

1-Benzoyloxycarbonylbenzotriazol (**2b**):

1-Chlorocarbonylbenzotriazol (**1**; 5.43 g, 30 mmol) wird in Benzylalkohol (10 ml) 1 h bei 20° gerührt. Die Lösung wird bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft, das Produkt abgesaugt und aus Benzol/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 5.1 g (67%); F: 106–108° (Lit.¹², F: 107–108°).

1-Phenoxycarbonylbenzotriazol (**2c**):

Zu einer Lösung von 1-Chlorocarbonylbenzotriazol (**1**; 5.43 g, 30 mmol) und Triethylamin (4.2 ml, 30 mmol) in Benzol (30 ml) läßt man bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von Phenol (2.82 g, 30 mmol) in Benzol (20 ml) tropfen. Nach 90 min wird vom ausgefallenen Triethylamin-hydrochlorid abgesaugt. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Benzol/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 7 g (97%); F: 110–112° (Lit.¹², F: 109–110°).

2,6-Bis[1-benzotriazolylcarbonyloxymethyl]-pyridin (**5**):

Zu einer Lösung von 2,6-Bis[hydroxymethyl]-pyridin (**4**; 3.3 g, 23.8 mmol) und Triethylamin (7.1 ml, 50.7 mmol) in Benzol (40 ml) läßt man unter Rühren eine Lösung von 1-Chlorocarbonylbenzotriazol (**1**; 9 g, 49.6 mmol) in Benzol (40 ml) tropfen, wobei die Temperatur 40° nicht übersteigen soll. Nach 1 h dampft man das Gemisch im Vakuum ein, schlämmt den Rückstand in Wasser auf, saugt das Produkt ab, und wäscht mit Wasser und Ether aus; Ausbeute: 8.4 g (77%); F: 174°, aus Ethyl-acetat (Zers.).

C₂₁H₁₅N₇O₄ ber. C 58.54 H 3.52 N 22.84
(429.4) gef. 58.73 3.66 22.74

I.R. (KBr): ν_{\max} = 1770, 1600, 1250, 1150, 1050, 760 cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (CDCl₃): δ = 8.13, 7.8 (m, 11 H_{arom}); 5.75 ppm (s, 4H, —CH₂—O—).

Herstellung von Carbamidssäure-estern (**3a-h**) bzw. Ethyl-N-phenylcarbazat (**3i**); allgemeine Arbeitsvorschriften :

Methode A: Das 1-Alkoxy- bzw. 1-Phenoxycarbonylbenzotriazol **2a-c** (10 mmol) und das Amin bzw. Phenylhydrazin (11 mmol) werden in Benzol (30 ml) umgesetzt (Temperatur und Zeit s. Tabelle 1). Anschließend wird das Gemisch mit 10%iger Natronlauge und mit Wasser gewaschen (zur Entfernung von Benzotriazol), getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird aus einem geeigneten Solvens umkristallisiert oder durch Destillation gereinigt.

Methode B: Durchführung wie bei Methode A, jedoch wird Ethanol (30 ml) anstelle von Benzol verwendet. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt. Zum Rückstand gibt man Benzol und 10%ige Natronlauge und arbeitet auf wie bei Methode A.

Herstellung von O,O'-(2,6-Pyridindimethyl)-bis-carbamat (**6**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

2,6-Bis[1-benzotriazolylcarbonyloxymethyl]-pyridin (**5**; 1.7 g, 4 mmol) und das Amin (8.2 mmol) werden in Benzol bzw. Ethanol

(30 ml) umgesetzt (Bedingungen s. Tabelle 2). Die Aufarbeitung erfolgt nach zwei Methoden.

Methode A: Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus einem geeigneten Solvens umkristallisiert.

Methode B: Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser (10 ml) und konz. Salzsäure (2 ml) gelöst und das Benzotriazol mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und das Produkt **6** durch Absaugen isoliert.

Eingang: 20. Mai 1977

1. I. Butula, M. V. Proštenik, V. Vela, *Croat. Chem. Acta*, im Druck.
2. H. A. Staab, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **609**, 83 (1957).
3. H. M. Curry, J. P. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5043 (1951).
4. M. Metayer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 820.
5. W. B. Lawson, M. D. Leafer, A. Tewers, G. J. S. Rao, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **349**, 251 (1968).
6. L. N. Parfentev, A. A. Shamshurin, *Trudy Uzbekskovo Gosudarst. Univ., Sbornik Rabot Khim.* **15**, 67 (1939); *C. A.* **35**, 4351 (1941).
7. M. Inoue, *French Patent* 1396624 (1965); *C. A.* **63**, 5610 (1965).
8. A. Vila Casas, *German Patent (DOS)* 2024425 (1971), *Prodes S. A.*; *C. A.* **76**, 14349 (1972).
9. R. Rene, M. M. Taya, P. Maestrojuan, *German Patent (DOS)* 2263812 (1973), *Rocador S. A.*; *C. A.* **79**, 92013 (1973).
10. A. Vila Casas, *Spanish Patent* 384908 (1973), *Prodes S. A.*; *C. A.* **80**, 70710 (1974).
11. F. Krollpfeiffer, H. Pötz, A. Rosenberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **71** B, 596 (1938).
12. A. Kreutzberger, H. Van Der Goot, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 665 (1975).
13. I. Matsumoto, *Japanese Patent* 66/22185 (1966), Banyu Pharmaceutical Co.; *C. A.* **66**, 75907 (1967).
14. I. Matsumoto, K. Nakagawa, K. Kubo, *Japanese Patent* 73/99178 (1973), Banyu Pharmaceutical Co.; *C. A.* **80**, 95748 (1974).