

CCA-1058

YU ISSN 0011-1643

547.791.8:547.32

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid III¹. Pyridoxincarbamate und verwandte Verbindungen

M. V. Proštenik, V. Vela und I. Butula*

PLIVA, Pharmazeutische und Chemische Fabrik, Zagreb und *Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

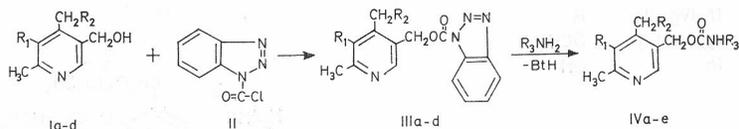
Eingegangen am 9. Mai 1977

1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (II) liefert mit dem Pyridinmethanolen Ia-d die entsprechenden Ester IIIa-d, die mit Aminen zu Carbamaten IVa-d reagieren. Da die Reaktion mit den 3-Hydroxypyridinmethanolen If-h keine einheitliche Produkte ergab, wurden die entsprechende Methylcarbamate IVg-k durch Umsetzung mit Methylisocyanat dargestellt.

In den letzten Jahren wurden, ausgehend von Pyridoxin und Derivaten, durch Änderung der Substituenten in 3-, 4- bzw. 5-Stellung zahlreiche Verbindungen mit antidepressiven², analgetischen³, antitumorwirkenden⁴ und anderen pharmakologischen Eigenschaften^{5,6} dargestellt. Aus der Reihe der Carbamate des 2,6-Bis(hydroxymethyl)pyridin, wurde andererseits das Dimethylcarbamate (Pyribamat, Anginin^R) als Antiatherosclerotikum in die Therapie eingeführt.

Die erfolgreiche Synthese des Pyribamats und anderer Carbamate über Ester der 1-Benzotriazolcarbonsäure¹, veranlaßte uns zu dem Versuch, auf diese Weise, auch die Carbamate des Vitamin-B₆ und ähnliche Pyridinmethanole darzustellen.

Die Pyridinmethanole Ia-d ergaben mit 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (II) die entsprechende Ester IIIa-d, die durch Umsetzung mit Methylamin, Cyclohexylamin bzw. Hydrazin die Carbamate IVa-d lieferten. Die Methylcarbamate IVd und IVe entstanden auch durch Einwirkung von Methylisocyanat auf Id bzw. Ie in Benzol.



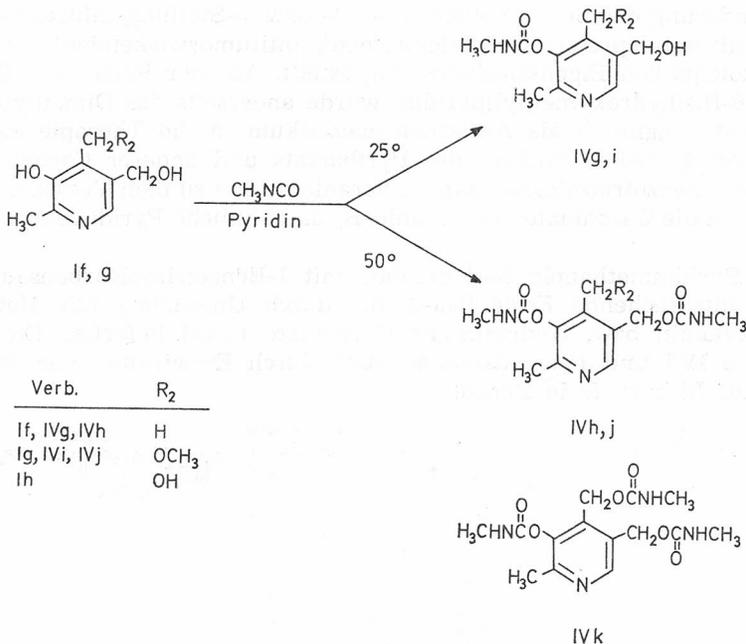
Verb.	R ₁	R ₂	R ₃
Ia, IIIa	Cl	OCH ₃	
Ib, IIIb	Br	H	
Ic, IIIc	H	H	
Id	H	OH	
III d	H	OCOBT*	
Ie	H	OCH ₃	
IVa	Cl	OCH ₃	NH ₂
IVb	Br	H	CH ₃
IVc	Br	H	Cyclohexyl
IVd	H	H	Cyclohexyl
IVe	H	OCOCH ₃	CH ₃

* Bt = 1-Benzotriazolil

Die Umsetzung der 3-Hydroxypyridinmethanol If-h verlief dagegen nicht so einheitlich: nach dem Dünnschichtchromatogramm (DC) entstanden Mischungen, in denen auch Substanzen mit freier phenolischer Gruppe festzustellen waren.

Wir verzichteten auf die Trennung dieser Mischungen und stellten die von 3-Hydroxypyridinmethanolen abgeleiteten *N*-Methylcarbamate durch Umsetzung mit Methylisocyanat dar.

In Benzol als Lösungsmittel verlief aber die Reaktion unbefriedigend und lieferte Produktgemische mit überwiegend freier phenolischer Gruppe in 3-Stellung (beweisbar durch Besprühen des DC mit Gibbscher Reagenz⁷). In Pyridin konnte dagegen durch Änderung der Reaktionstemp. die Umsetzung so gesteuert werden, dass entweder Monocarbamate oder Dicarbamate entstehen: Bei Raumtemperatur reagiert zuerst die 3-Hydroxylgruppe und man erhält die Monocarbamate IVg und IVi in 85 bzw. 75%iger Ausbeute, sogar dann, wenn Methylisocyanat in dreifachem Überschuß verwendet wird. Bei 50 °C werden dann auch die alkoholischen Hydroxylgruppen umgesetzt und die Dicarbate IVh bzw. IVj gebildet. Pyridoxin (Ih) reagiert mit Methylisocyanat in Pyridin oder Dimethylformamid bei 50 °C hauptsächlich zum Tricarbat IVk. Bei niedriger Temp. werden nur Mischungen erhalten.



EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden im Berl-Block bestimmt, die IR-Spektren (KBr) mit einem Perkin-Elmer-Gerät 257, die ¹H-NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät T-60 aufgenommen. Die DC erfolgte auf Fertigplatten Kieselgel 60-F 254 der Fa. Merck in Chloroform/Methanol 10:1.

5-(Benzotriazol-1-yl-carbonyloxymethyl)-3-chlor-4-methoxymethyl-
-2-methylpyridin (IIIa):

Eine Mischung von 1,81 g (10 mmol) 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (II)⁸, 2,01 g (10 mmol) 3-Chlor-5-hydroxymethyl-4-methoxymethyl-2-methyl-pyridin (Ia)⁹ und 1,4 ml (10 mmol) Triäthylamin in 40 ml wasserfreien Toluol wurde 1,5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 3,37 g (98%) IIIa mit Schmp. 110—112 °C. Die reine Substanz schmolz bei 112—113 °C.

$C_{16}H_{13}ClN_4O_3$ (344,7) ber.: C 55,74; H 3,80; N 16,25%
gef.: C 55,69; H 4,05; N 16,30%

IR: 1750 cm^{-1} (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,66 (s, 3H, 2-CH₃), 3,42 (s, 3H, 4-CH₂OCH₃), 4,83 (s, 2H, 4-CH₂OCH₃), 5,76 (s, 2H, 5-CH₂O—CO—), 7,5 und 8,1 (m, 2 × 2H, Benzotriazol) und 8,63 ppm (s, 1H, 6-H-Pyridin).

5-(Benzotriazol-1-yl-carbonyloxymethyl)-3-brom-2,4-dimethyl-pyridin (IIIb):

Eine Lösung von 2,18 g (12 mmol) II in 15 ml Diäthyläther wurde während 0,5 h zu 2,6 g (12 mmol) 3-Brom-2,4-dimethyl-5-hydroxymethyl-pyridin (Ib)¹⁰ und 1,7 ml (12 mmol) Triäthylamin in 30 ml Diäthyläther zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raum temp. wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand in Chloroform und verd. Salzsäure gelöst, die organische Phase abgetrennt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gag nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol 2,1 g (48,8%) IIIb mit Schmp. 142—144 °C.

$C_{15}H_{13}BrN_4O_2$ (361,2) ber.: C 49,87; H 3,62; N 15,51%
gef.: C 50,01; H 3,54; N 15,32%

IR: 1760 cm^{-1} (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,63 (s, 3H, 2-CH₃), 2,76 (s, 3H, 4-CH₃), 4,02 (s, 2H, 5-CH₂O—CO—), 7,55 und 8,21 (m, 2 × 2H, Benzotriazol) und 8,66 ppm (s, 1H, 6-H-Pyridin).

5-(Benzotriazol-1-yl-carbonyloxymethyl)-2,4-dimethylpyridin (IIIc):

Eine Lösung von 4,3 g (27,7 mmol) II in 30 ml Diäthyläther wurde zu einer Suspension von 3,6 g (20 mmol) 2,4-Dimethyl-5-hydroxymethyl-pyridin-hydrochlorid (Ic HCl)¹¹ in 50 ml Diäthyläther zugegeben und die Mischung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Produkt wurde abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 2,82 g (62,7%) IIIc HCl mit Schmp. 145—147 °C (Zersetzg.).

$C_{16}H_{14}N_4O_2HCl$ (330,8) ber.: C 58,09; H 4,57; N 16,94%
gef.: C 57,81; H 4,76; N 16,92%

IR: 2650—2400 (NH), 1770 cm^{-1} (C=O).

IIIc HCl wurde in Wasser gelöst und die freie Base IIIc mit Soda-Lösung ausgefällt. Schmp. 94—95 °C.

IR: 1780 cm^{-1} (C=O).

4,5-Di(benzotriazol-1-yl-carbonyloxymethyl)-2-methylpyridin (IIIId):

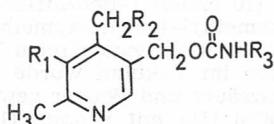
Eine Lösung von 5,4 g (30 mmol) II in 25 ml Diäthyläther wurde zu einer Mischung von 2,3 g (15 mmol) 4,5-Dihydroxymethyl-2-methyl-pyridin (Id)¹¹, 4,3 ml (30 mmol) Triäthylamin und 40 ml Diäthyläther zugetropft und die Mischung 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Rohprodukt wurde abgenutscht und aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2,8 g (42,1%) IIIId mit Schmp. 137—139 °C (Zersetzg.).

$C_{22}H_{17}N_7O_4$ (443,4) ber.: C 59,59; H 3,86; N 22,12%
gef.: C 59,36; H 3,79; N 22,35%

IR: 1760 cm^{-1} (C=O).

TABLE

Die nach den allgemeine Vorschriften A bzw.



Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	Allgemeine Vorschrift	Ausgangs- verbindung	R ₃ NH ₂ bzw. CH ₃ NCO (Molverhält.)
IVa	Cl	OCH ₃	CONHNH ₂	A	IIIa	Hydrazin (1,0)
IVb	Br	H	CONHCH ₃	A	IIIb	Methylamin (1,0)
IVc	Br	H	CONHC ₆ H ₁₁	A	IIIb. HCl	Cyclohexyl- amin (1,0)
IVd	H	H	CONHC ₆ H ₁₁	A	IIIc	Cyclohexyl- amin (1,0)
IVe	H	OCONHCH ₃	CONHCH ₃	A	IIIId	Methylamin (2,0)
				B	Id	CH ₃ NCO ^e (2,5)
IVf	H	OCH ₃	CONHCH ₃	B	Ie	CH ₃ NCO ^e (2,2)
IVg	OCONHCH ₃	H	H	B	If	CH ₃ NCO (3,0)
IVh	OCONHCH ₃	H	CONHCH ₃	B	If	CH ₃ NCO (9,0)
IVi	OCONHCH ₃	OCH ₃	H	B	Ig	CH ₃ NCO (2,1)
IVj	OCONHCH ₃	OCH ₃	CONHCH ₃	B	Ig	CH ₃ NCO (9,0)
IVk	OCONHCH ₃	OCONHCH ₃	CONHCH ₃	B	Ih	CH ₃ NCO (4,5)

^a Umkrist. aus Benzol/Chloroform; ^b aus Petroläther; ^c aus Äthanol; ^d aus Äthylacetat; ^e unter abgesaugt und aus Äthylacetat/Äthanol umkristallisiert.

Darstellung der Pyridinmethanolcarbamaten IVa-d durch Aminolyse der Ester IIIa-d. Allgemeine Vorschrift A:

IIIa-d (10 mmol), die berechnete Menge des Amin R₃NH₂ (siehe Tabelle 1) und 30 ml Benzol wurden bei Raumtemp. gerührt, das ausgefallene Benzotriazol abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Die rohe Carbamate IVa-d wurden dann aus entsprechenden Lösungsmitteln umkristallisiert (Tabelle I und II).

LLE I

B dargestellten Pyridinmethanolcarbamate IVA-k

Lösungsmittel	Reaktion Temp./-Zeit (°C/h)	Ausb./%	Schmp./°C	Summen- formel (Mol-Masse)	Anal ber./%			IR-Daten (cm ⁻¹) (NH) (CO)
					C	H	N	
Benzol	1/25	42,6	118—20 ^a	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ (259,50)	46,25 45,99	5,43 5,60	16,18 16,32	1730
Benzol	2/25	80,0	106—7 ^b	C ₁₀ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ (273,12)	43,97 44,14	4,80 4,54	10,26 10,49	3240 1730
Benzol	1/25	83,0	132—3 ^c	C ₁₅ H ₂₁ BrN ₂ O ₂ (341,25)	52,79 52,97	6,15 6,36	8,21 8,43	3290 1680
Benzol	1/25	63,7	120—1 ^b	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ (262,33)	68,67 68,71	8,45 8,49	10,68 10,82	3300 1690
Benzol	2/25	83,3	119—20 ^d	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ (267,28)	53,92 53,71	6,41 6,44	15,72 15,76	3320 1710 3250
Benzol	1/25	90,9	118—20 ^d					
Benzol	2/40	90,0	110—11 ^d	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ (224,25)	58,91 58,74	7,19 7,15	12,49 12,70	3220 1730
Pyridin	1/25	85,7	168—9 ^f	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ (210,23)	57,13 56,85	6,71 6,68	13,33 13,09	3270 1750
Pyridin	1/45	44,9	184—5 ^f	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ (267,27)	53,92 54,25	6,41 6,20	15,72 15,25	3300 1720 3250
Pyridin	2/25	75,0	119—20 ^d	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ (240,25)	54,99 55,24	6,71 6,57	11,66 11,67	3320 1720
Pyridin	4/50	67,5	134—5 ^d	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₅ (297,29)	52,52 52,87	6,44 6,30	14,13 14,30	3300 1740
Dimethyl- formamid	3/30	50,0	159—60 ^f	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₅ (338,31)	49,70 49,88	5,36 5,50	16,56 16,74	3320 1730 1690

Zugabe von 50 mmol Triäthylamin; ^f zu dem Rohprodukt wurde Chloroform zugegeben, IVk

Darstellung von Pyridinmethanolcarbamaten IVD-h durch Umsetzung der Pyridinmethanole Id-h mit Methylisocyanat. -Allgemeine Vorschrift B:

Man ließ eine Mischung von 10 mmol Pyridinmethanol Id-h, der berechnete Menge von Methylisocyanat und 15 ml Lösungsmittel reagieren, wie in der Tabelle I angegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels in Vakuum wurde das Rohprodukt durch Kristallization gereinigt (Siehe Tabelle I und II).

TABELLE II
¹H-NMR-Daten von Carbamaten IVb-k in ppm, Tetramethylsilan als innerer Standard

Ring- stellung	Gruppe	Verb. IV b ^a	c ^a	d ^a	e ^a	f ^a	g ^c	h ^a	i ^c	j ^a	k ^c
2	—CH ₃	2,40 ^s	2,40 ^s	2,30 ^s	2,50 ^s	2,50 ^s	2,30 ^s	2,20 ^s	2,30 ^s	2,40 ^s	2,40 ^s
3	—H			6,90 ^s	7,10 ^s	7,10 ^s					
3	—OCONH—						7,50 ^d	D	7,60 ^m	E	7,60 ^m
3	—OCONHCH ₃						2,75 ^d	D	2,75 ^d	E	2,5—2,9 ^x
4	—CH ₃	2,66 ^s	2,65 ^s	2,50 ^s			2,10 ^s	2,40 ^s			
4	—CH ₂ O—				B	4,50 ^s			4,40 ^s	4,40 ^s	5,16 ^s
4	—CH ₂ OCH ₃					3,40 ^s			3,30 ^s	3,30 ^s	6,80 ^m
4	—CH ₂ OCONH—				B						2,5—2,9 ^x
4	—CH ₂ OCONHCH ₃				B						
5	—CH ₂ O—	5,10 ^s	5,10 ^s	5,10 ^s	B	5,10 ^s	4,50 ^d	5,10 ^s	4,60 ^d	5,20 ^s	5,00 ^s
5	—CH ₂ OH						5,10 ^t		5,00 ^t		
5	—CH ₂ OCONH—	4,90 ^m	4,66 ^m	4,70 ^m	B	5,40 ^m		D		E	6,80 ^m
5	—CH ₂ OCONHCH ₃	2,80 ^d			B	2,70 ^d		D		E	2,5—2,9 ^x
5	—CH ₂ OCONHC ₆ H ₁₁		1,50 ^m 3,45 ^m	1,50 ^m 3,50 ^m							
6	—H	8,30 ^s	8,20 ^s	8,30 ^s	8,30 ^s	8,30 ^s	8,20 ^s	8,20 ^s	8,30 ^s	8,30 ^s	8,30 ^s

^a in CDCl₃; ^b nicht zugeordnet; 2,73 (d, 3H) und 2,78 (d, 3H) für CH₂NH—CO—, 5,10 (s, 2H) und 5,13 (s, 2H) für —CO—O—CH₂ und 4,5 (m, 1H) und 4,9 (m, 1H) für CH₂NH in Stellung-4 und -5; ^c DMSO-D₆; ^d nicht zugeordnet; 2,70 (d, 3H) und 2,9 (d, 3H) für CH₂NH—CO— und 4,9 (m, 1H) und 5,36 (m, 1H) für CH₂NHCO in Stellung-3 und -5; ^e nicht zugeordnet; 2,70 (d, 3H) und 2,9 (d, 3H) für CH₂—NH—CO— und 5,1 (m, 1H) und 5,6 (m, 1H) für CH₂NH—CO— in Stellung-4-und-5; ^s Singlet; ^d Dublet; ^t Triplet; ^q Quartett; ^m Multipllett; ^x zusammen mit DMSO.

LITERATUR

1. II. Mitteilung: I. Butula, Lj. Čurković, M. V. Proštenik, V. Vela, F. Zorko, *Synthesis* **10** (1977) 704.
2. A. Esanu, Ger. Off. 2,415.128; cit. aus *Chem. Abstr.* **82** (1975) 4303.
3. Y. Fujimoto, *Japan Kokai* 74 24,972; cit. aus *Chem. Abstr.* **81** (1974) 63619.
4. M. Arakawa, *Yukugaku Zasshi* **94** (1974) 1032.
5. France Demande 2,256.156; cit. aus *Chem. Abstr.* **84** (1976) 35206.
6. a) R. Marcy, K. Drien, *IRCS Libr. Compend* **1** (16) (1971) 735.
b) W. Korytnyk, A. C. Gosh, P. G. G. Potti, S. C. Srisavastava, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 999.
7. H. D. Gibbs, *J. Biol. Chem.* **72** (1927) 649.
8. I. Butula, M. V. Proštenik, V. Vela, *Croat. Chem. Acta* **49** (1977) 837.
9. S. A. Harris, E. E. Harris, R. E. Peterson, F. E. Rogers, *J. Med. Chem.* **10** (1967) 261.
10. M. V. Proštenik, I. Butula, *Chem. Ber.* **110** (1977) 2106.
11. R. P. Mariella, J. L. Leech, *J. Amer. Chem. Soc.* **71** (1949) 331.

SAŽETAK

Reakcije klorida 1-benzotriazolkarboksilne kiseline III. Piridoksinkarbamati i srodni spojevi.

M. V. Proštenik, V. Vela i I. Butula

Reakcijom klorida 1-benzotriazol-karboksilne kiseline (II) i piridinmetanola Ia-d pripremljeni su odgovarajući esteri IIIa-d koji djelovanjem aminima daju karbamate IVa-d. Piridinmetanoli koji sadrže i fenolnu skupinu ne reagiraju jednoznačno sa II pa su odgovarajući metilkarbamati IVg-k dobiveni reakcijom s metilizocijanatom.

PLIVA — TVORNICA FARMACEUTSKIH I KEMIJSKIH PROIZVODA

i

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U
ZAGREBU, 41000 ZAGREB

Prispjelo 9. svibnja 1977.