

Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsaeurechlorid. IV. Synthese von substituierten Harnstoffen, Semicarbaziden und Carbaziden

Butula, Ivan; Vela, V.; Ivezić, Branka

Source / Izvornik: *Croatica Chemica Acta*, 1978, 51, 339 - 346

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:428372>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid. IV¹. Synthese von substituierten Harnstoffen, Semicarbaziden und Carbaziden

I. Butula, V. Vela* und B. Ivezić

Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb, A. Kovačića 1.
41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 14. Juli 1978

1-Benzotriazolcarbonsäure-amide und -hydrazide IIa-e reagieren mit verschiedenen Aminoverbindungen und liefern unter Abspaltung von Benzotriazol die entsprechend substituierte Harnstoffe IIIa-h und IIIo-g, Semicarbazide IIIi-m bzw. das Carbazid IIIn. Diese Verbindungen kann man auch durch Umsetzung von 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid I mit Aminen erhalten.

Das aus Benzotriazol und Phosgen gewonnene 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I) reagiert mit Alkoholen zu 1-Benzotriazolcarbonsäureestern^{1,2}, die in glatter Reaktion mit verschiedenen Aminen die entsprechende Carbamate liefern. Genauso kann man zahlreiche Carbamate und verwandte Verbindungen durch Reaktion der aus I und Aminoverbindungen gewonnenen 1-Benzotriazolcarbonsäure-amide und -hydrazide (II) mit entsprechenden Hydroxyverbindungen erhalten³.

In Fortsetzung dieser Arbeiten wurde nun die Reaktion zwischen II und Aminen untersucht.

Staab und Mitarbeiter⁴⁻⁶ haben analoge Reaktionen mit *N*-Azolcarbonsäureamiden durchgeführt und festgestellt, dass 1-Imidazol- bzw. 1-Benzimidazolcarbonsäureamide, die in Lösung schon bei Raumtemp. in das Azol und Isocyanat dissoziieren^{7,8}, mit Aminen entsprechend substituierte Harnstoffe geben. Sie konnten weiter zeigen, dass das 1,2,4-Triazol-*N*-carbonsäureanilid, das keine Tendenz zur Dissoziation zeigt, mit Anilin analog den bekannten reaktiven *N*-Acetylazolen^{9,10} zur Diphenylharnstoff und 1,2,4-Triazol reagiert. Dass das 1-Benzotriazolcarbonsäureanilid unter gleichen Bedingungen nicht reagierte, erklärten die Autoren einerseits durch seine fehlende Dissoziations-tendenz und andererseits durch die im Vergleich zur anderen *N*-Azolcarbonsäureamiden wesentlich geringere Reaktivität¹⁰.

Gerade aber das Benzotriazol, das heute in technischen Masse hergestellt wird und leicht regenerierbar ist, bietet Möglichkeiten zur Ausführung praktisch verwendbarer Synthesen. Es reagiert als einziger von der erwähnten Heterocyclen mit Phosgen zu 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid² (I), das dann zur

* Adresse: PLIVA, Pharmazeutische und Chemische Fabrik, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien.

TABELLE I

Hergestellte substituierte Harnstoffe IIIa-h, Semicarbazide IIIj-m und Carbazid IIIn durch Umsetzung von 1-Benzotriazolcarbonsäureamiden IIa-c mit verschiedenen Aminen bzw. Hydrazinen

Amid II	Amin bzw. Hydrazin	Temp./Zeit °C/h	Reaktionsprodukt	III	Ausbeute %	Schmp. bzw. (Sdp.)/°C	Summenformel bzw. Lit. Schmp. (Sdp.)/°C	IR (KBr)/cm ⁻¹
IIa	Propylamin	80/1	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-C ₃ H ₇	IIIa	100	103-105	106-107 ¹¹	3310 3350
"	Diisopropylamin	"	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-N $\begin{cases} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{cases}$	IIIb	100	99-100	C ₁₃ H ₂₆ N ₂ O	3310 1615
"	Diethylamin	"	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	IIIc	84	81-83	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O	3340 1620
"	Octadecylamin	"	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-C ₁₈ H ₃₇	IIId	91	110-111	C ₂₅ H ₅₀ N ₂ O	3320 3350
"	Cyclohexylamin	20/24	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-C ₆ H ₁₁ -c	IIIe	98	229-231	229-230 ¹²	3330 1630
"	Benzylamin	80/1	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₅	IIIf	86	165-166	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	3320 1625
"	Phenylethylamin	20/24	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-C ₂ H ₄ C ₆ H ₅	IIIg	81	127-128	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O	3320 3360
"	Anilin	80/5	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-C ₆ H ₅	IIIh	70	185-186	187-189 ¹²	3290 3320 1630
"	Methylhydrazin	80/2	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-NH-CH ₃	IIIi	28 (76)	137-139	C ₈ H ₁₇ N ₃ O	3200 3300 3370 1620
"	1-Amino-hexahydro-azepin	80/1	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-N(CH ₂) ₆	IIIj	88	56-58 (130-135 0,1 Torr)	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O	3200 3370 1660
"	Phenylhydrazin	80/4	c-C ₆ H ₁₁ -NH-CO-NH-NH-C ₆ H ₅	IIIk	88	167-168	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O	3280 1620
IIb	Phenylhydrazin	80/3	C ₆ H ₅ C ₂ H ₄ -NH-CO-NH-NH-C ₆ H ₅	IIIl	91	190-193	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O	3290 3200 1650
"	1-Amino-hexahydro-azepin	80/2	C ₆ H ₅ C ₂ H ₄ -NH-CO-NH-N(CH ₂) ₆	IIIm	92	110-112	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ O	3370 1650
IIc	"	80/1	(CH ₂) ₆ N-NH-CO-NH-N(CH ₂) ₆	IIIn	87	152-154	C ₁₃ H ₂₆ N ₄ O	3250 1650

* Die Ausbeuten wurden nicht optimiert

TABELLE II

Hergestellte substituierte Harnstoffe IIIf und IIIo-q bzw. Carbazid IIIIn durch zweifache Umsetzung von 1-Benzotriazol-carbonsäurechlorid (I) mit Aminen

Erste Amin	Temp., Zeit °C/h	Zweite Amin	Temp., Zeit °C/h	Reaktionsprodukt III	Aus- beute ^a %	Schmp. bzw. (Sdp.) °C	Summen- formel bzw. Lit.- Schmp. (Sdp./°C)	IR (Film/KBr) NH cm ⁻¹ CO
Butylamin	10/1	Diisopropyl- amin	80/1	$C_4H_9-NH-CO-N \begin{matrix} < \\ CH(CH_3)_2 \\ CH(CH_3)_2 \end{matrix}$	53	(130—135/ 12 Torr) ^b	(128—130/ 15 Torr) ¹³	Film 1615 3340
"	"	Benzylamin	80/6	$C_6H_5-NH-CO-NH-CH_2C_6H_5$	87	97—99	$C_{12}H_{15}N_2O$	KBr 1625 3320
Diethylamin	"	Butylamin	80/10	$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > N-CO-NH-C_4H_9$	70	(120—125/ 0,1 Torr) ^b	(104—105/ 0,003 Torr) ¹³	Film 1620 3340
Cyclohexyl- amin	"	Benzylamin	80/5	$c-C_6H_{11}-NH-CO-NH-CH_2C_6H_5$	100 ^c			
1-Aminohexa- hydroazepin	"	1-Aminohexa- hydroazepin	80/2	$(CH_2)_6N-NH-CO-NH-N(CH_2)_6$	82 ^d			

^a Die Ausbeuten wurden nicht optimiert; ^b Temp. des Luftbades; ^c Siehe Tab. 1 unter IIIf; ^d Siehe Tab. 1 unter IIIIn.

Da die Verbindungen II erst bei Temperaturen über 100 °C in die entsprechende Isocyanate dissoziieren können², und da die *N,N*-disubstituierten Amide der 1-Benzotriazolcarbonsäure (vgl. Tabelle 2 Beispiel IIIq), die keine Isocyanate bilden können, ebenfalls reagieren, ergibt sich von selbst, dass die hier beschriebenen Reaktionen über den direkten Angriff des Nucleophils, auf das durch den Benzotriazolring aktivierte Carbonyl verlaufen.

EXPERIMENTELLES

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden im Berl-Block bestimmt, die IR-Spektren mit einem Perkin Elmer Gerät 257, die ¹H-NMR-Spektren mit einem Varian-Gerät T-60 aufgenommen. Die Ausgangsverbindungen I-Benzotriazolecarbonsäure-*N*-cyclohexylamid (IIa), -*N*-(1-hexahydroazepinyl)amid* (IIc) und nicht isoliertes-*N*-butylamid (IIe) und -*N,N*-diethylamid (IIe) wurden nach Vorschrift² hergestellt.

1-Benzotriazolcarbonsäure-N-(2-phenylethyl)amid (IIb)

Eine Lösung von 12,1 g (0,1 mol) 2-Phenylethylamin in 140 ml Benzol wurde unter Kühlung (10 °C) zu 18,1 g (0,1 mol) I und 10,1 g (0,1 mol) Triethylamin in 50 ml Benzol zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Chloroform und Wasser gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt, 26 g (98 %), gab nach Umkristallisieren aus Benzol IIb mit Schmp. 115–117 °C.

Anal. C₁₅H₁₄N₄O (266,31) Ber.: C 67,65; H 5,30; N 21,03%
Gef.: C 67,80; H 5,58; N 20,80%

IR(KBr): 3350 (NH), 1730 (CO) cm⁻¹.

Herstellung von Harnstoffen IIIa-h, Semicarbaziden IIIi-m und Carbazid IIIn durch Umsetzung von 1-Benzotriazolcarbonsäureamiden IIa-c mit Aminen bzw. Hydrazinen. Allgemeine Vorschrift

Eine Mischung von 5 mmol IIa-c, 5,5 mmol eines Amins bzw. Hydrazins und 20 ml Ethanol wurde bei Raumtemp. gerührt oder unter Rückfluss gekocht (Bedingungen s. Tabelle I**). Wenn unter einzelnen Beispielen nicht anders beschrieben wird, wurde dann zur Reaktionsmischung 10 ml 10%-ige Natronlauge zugegeben (um das Benzotriazol in Lösung zu bringen), der Einsatz auf die Hälfte des Volumens im Vakuum eingedampft und das ausgefallene Produkt III abgesaugt.

N-Cyclohexyl-*N'*-propyl-harnstoff (IIIa). — Rohe IIIa wurde aus Benzol umkristallisiert.

N-Cyclohexyl-*N'*,*N'*-diisopropyl-harnstoff (IIIb). — Zur Analyse wurde das IIIb aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

Anal. C₁₃H₂₆N₂O (226,36) Ber.: C 68,98; H 11,58; N 12,38%
Gef.: C 69,20; H 11,49; N 12,36%

N-Cyclohexyl-*N'*,*N'*-diethyl-harnstoff (IIIc). — Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert.

Anal. C₁₁H₂₂N₂O (198,31) Ber.: C 66,62; H 11,18; N 14,13%
Gef.: C 67,02; H 10,75; N 14,00%

N-Cyclohexyl-*N'*-octadecyl-harnstoff (IIIId). — IIIId wurde direkt aus der Reaktionsmischung durch Filtration abgetrennt mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert.

* In der zitierte Arbeit² wurde fälschlich statt 1-hexahydroazepinyl nur 1-azepinyl als Radikal aufgeführt.

** Die Vollkommenheit der Umsetzung wurde Dünnschichtschromatographisch (DC; Kieselgel/Chloroform + 10% MeOH)- verfolgt.

Anal. $C_{25}H_{50}N_2O$ (394,69) Ber.: C 76,08; H 12,77; N 7,10%
Gef.: C 75,97; H 13,04; N 7,36%

N,N'-Dicyclohexyl-harnstoff (IIIe). — Ausser wie in der allgemeinen Vorschrift angegeben wurde die Reaktion in Toluol durch 1h Erhitzen unter Rückfluss ausgeführt. Nach Abdampfen des Toluols wurde der Rückstand mit verd. Natronlauge versetzt, ausgefallenes IIIe abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 98%, Schmp. 226—228 °C nach Umkrist. aus Petrolether.

N-Benzyl-N'-cyclohexyl-harnstoff (III f). — Das III f wurde aus Benzol/Ether umkristallisiert.

Anal. $C_{14}H_{20}N_2O$ (232,33) Ber.: C 72,38; H 8,68; N 12,06%
Gef.: C 72,00; H 8,89; N 11,87%

N-Cyclohexyl-N'-(2-phenylethyl)-harnstoff (III g). — Das III g wurde aus Benzol/Ether umkristallisiert.

Anal. $C_{15}H_{22}N_2O$ (246,35) Ber.: C 73,13; H 9,00; N 11,37%
Gef.: C 72,96; H 9,14; N 11,08%

N-Cyclohexyl-N'-phenyl-harnstoff (III h). — Die Reaktion wurde mit 7 mmol Anilin ausgeführt. Das Ethanol wurde eingedamft, der Rückstand in Chloroform und 20%-ige Salzsäure gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedamft. Das gewonnene III h, das noch Benzotriazol enthält, wurde im 10 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 10 ml 10%-ige Natronlauge versetzt und das Aceton im Vakuum entfernt. Das ausgefallene III h wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert.

1-Methyl-4-cyclohexyl-semicarbazid (III i). — Das Ausgefällene Produkt wurde abfiltriert und die wässrige Phase mit Chloroform ausgezogen. Man erhielt nach Abdampfen des Chloroforms noch etwas Produkt, das sich nach DC genau wie das direkt ausgefallene wahrscheinlich aus einer Mischung von Isomeren 2- bzw. 4-Cyclohexyl-Derivaten (Gesamtausbeute 76%) zusammensetzt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol wurde III i isoliert.

Anal. $C_8H_{17}N_3O$ (171,24) Ber.: C 56,11; H 10,11; N 24,54%
Gef.: C 56,09; H 10,19; N 24,70%

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1-2$ (m, 10H, $(CH_2)_5$), 3,1 (s, 3H, CH_3), 3,5 (m, 1H, =CH—NH—), 3,75 (s, 2H, —NH—NH—), 6,4 ppm (d, 1H, =CH—NH—CO—).

1,1-Hexamethylen-4-cyclohexyl-semicarbazid (III j). — Nach Beendigung der Reaktion wurde das Ethanol im Vakuum eingedamft, der ölige Rückstand mit 10 ml 10%-iger Natronlauge versetzt und das III j mit Benzol ausgezogen. Das ölige Produkt wurde im einem Kugelrohr destilliert. Das Destillat (Temp. das Luftbades 130—135 °C/0,1 Torr*) erstarrte beim Stehen. Schmp. 56—58 °C.

Anal. $C_{18}H_{28}N_3O$ (239,37) Ber.: C 65,40; H 10,69; N 17,47%
Gef.: C 65,23; H 10,53; N 17,55%

1-Phenyl-4-cyclohexyl-semicarbazid (III k). — Das Rohprodukt wurde aus verd. Methanol umkristallisiert.

Anal. $C_{13}H_{19}N_3O$ (233,32) Ber.: C 66,92; H 8,21; N 18,01%
Gef.: C 67,16; H 8,47; N 18,25%

1-Phenyl-4-(2-phenylethyl)-semicarbazid (III l). — Produkt III l fiel während der Reaktion aus. Es wurde abgenutscht, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert.

Anal. $C_{15}H_{17}N_3O$ (255,32) Ber.: C 70,56; H 6,71; N 16,45%
Gef.: C 70,27; H 6,74; N 16,18%

* 1 Torr = 133.322 Pa

1,1-Hexamethylen-4-(2-phenylethyl)-semicarbazid (III_m). — Nach Beendigung der Reaktion wurde das Ethanol abgedampft, der Rückstand mit Benzol und 10%-iger Natronlauge versetzt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet eingedampft und das erhaltene Produkt aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

1,1-Hexamethylen-5,5-hexamethylen-carbazid (III_n). — Das III_n wurde aus Benzol/Petrolether umkristallisiert.

Anal. C₁₅H₂₂N₄O (254,37) Ber.: C 61,38; H 10,30; N 22,02%
Gef.: C 61,63; H 10,10; N 22,07%

Herstellung von Harnstoffen III_f und III_{o-q} bzw. Carbazid III_n durch zweifache Umsetzung von 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I) mit Aminen.
Allgemeine Vorschrift

1,19 g (10 mmol) Benzotriazol wurde in 20 ml Toluol und 10 ml käufliche 20%-iger Phosgen-Lösung in Toluol eine Stunde unter Rückfluss gekocht und das Toluol im Vakuum eingedampft. Das so gewonnene I wurde in 6 ml Benzol gelöst, 1,01 g (10 mmol) Triethylamin zugegeben und dazu 10 mmol eines ersten Amin, gelöst in 14 ml Toluol, unter Kühlung (10 °C) zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemp. wurde zur Reaktionsmischung 12 mmol des zweiten Amins zugegeben und die Mischung unter Rückfluss gekocht (s. Tabelle II). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand, wie unter den einzelnen Beispielen beschrieben, aufgearbeitet.

N-Butyl-N',N'-diisopropyl-harnstoff (III_o). — Der Rückstand wurde im Wasser gelöst, die ölige Schicht in Benzol aufgenommen, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet das Benzol abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum (130—135 °C Luftbad/12 Torr) destilliert.

N-Benzyl-N'-butyl-harnstoff (III_p). — Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, das ungelöste Produkt abgenutscht, mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und aus Benzol/Petrolether umkristallisiert. Schmp. 97—99 °C (Lit.¹⁴ ohne Daten).

Anal. C₁₂H₁₅N₂O (206,29) Ber.: C 69,87; H 8,79; N 13,58%
Gef.: C 69,60; H 8,67; N 13,81%

N-Butyl-N',N'-diethyl-harnstoff (III_q). — Der Rückstand wurde wie in Beispiel III_o aufgearbeitet und ölige III_q im Vakuum (120—125 °C Temp. des Luftbades/0,2 Torr) destilliert.

N-Benzyl-N'-cyclohexyl-harnstoff (III_f). — Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, das Ungelöste abfiltriert und in Aceton gelöst. Zur Aceton-Lösung wurde verd. Natronlauge zugegeben und das Aceton im Vakuum entfernt. Das ausgefallene III_f wurde abgenutscht und aus Benzol/Ether umkristallisiert. (s. auch Tabelle I).

1,1-Hexamethylen-5,5-hexamethylen-carbazid (III_n). — Der Rückstand wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet und aus Benzol/Petrolether umkristallisiert. (s. auch Tabelle I).

LITERATURA

1. M. V. Proštenik, V. Vela und I. Butula, *Croat. Chem. Acta* **49** (1977) 843.
2. I. Butula, Lj. Ćurković, M. V. Proštenik, V. Vela und F. Zorko, *Synthesis* **10** (1977) 704.
3. I. Butula, M. V. Proštenik und V. Vela, *Croat. Chem. Acta* **49** (1977) 837.
4. H. A. Staab, *Ann. Chem.* **609** (1957) 75, 83.
5. H. A. Staab und W. Benz, *Ann. Chem.* **648** (1961) 72, 82.
6. H. A. Staab und G. Seel, *Ann. Chem.* **612** (1958) 187.
7. J. Derkosch und K. Schlögl, H. Woidich, *Mh. Chem.* **88** (1957) 35.
8. W. Otting und H. A. Staab, *Ann. Chem.* **622** (1959) 23.

9. H. A. Staab, *Chem. Ber.* **89** (1956) 1927.
10. H. A. Staab, *Chem. Ber.* **90** (1957) 1320.
11. P. Adams (für Barceley Chemical Corp.) *U.S. Pat.* 3, 161, 676; C. A **62** (1965) P 9023.
12. F. Zetzsche und A. Fridrich, *Chem. Ber.* **72** (1939) 1477, 1479.
13. A. Larizza, G. Brancaccio und G. Lettiem, *J. Org. Chem.* **29** (1964) 3697.
14. T. Jiro und I. Osao (ür Toyo Rayon Co Ltd.) *Jap. Pat.* 69,05371, C. A. **71** (1969) P 3125w.

SAŽETAK

Reakcije klorida 1-benzotriazolkarboksilne kiseline. IV. Sinteza substituiranih urea, semikarbazida i karbazida

I. Butula, V. Vela i B. Ivezić

Djelovanjem različitih amina, odnosno hidrazina na amide odnosno hidrazide 1-benzotriazolkarboksilne kiseline nastaju odgovarajuće ureje, semikarbazidi, odnosno karbazidi. Isti spojevi mogu se pripraviti izravnom reakcijom fosgena na benzotriazol i dvostupnim djelovanjem amino spojeva na nastali klorid 1-benzotriazolkarboksilne kiseline.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU, 41000 ZAGREB

Prispjelo 14. srpnja 1978.