

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 209/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/58286</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. Oktober 2000 (05.10.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01573</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Februar 2000 (25.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 13 483.9 25. März 1999 (25.03.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Salzufer 16, D-10587 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTH, Hubert [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Weg 6, D-79312 Emmendingen (DE). BETCHE, Hans-Jürgen [DE/DE]; Im Gottesacker 8, D-79279 Vörstetten (DE). STEINER, Klaus [DE/DE]; Jörg-Erb-Weg 6, D-79312 Emmendingen (DE). SCHNEI- DER, Simon [DE/DE]; Alte Strasse 28a, D-79249 Merzhausen (DE). BAYER, Ulrich [DE/DE]; Weick- mannstr. 25, D-89077 Ulm (DE). WESTERMAYER, Manfred [DE/DE]; Kandelstr. 62, D-79194 Gundelfingen (DE). WOLFSPERGER, Ulrike [DE/DE]; Gewerbestr. 84, D-79194 Gundelfingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Mooswal- dallee 1, D-79090 Freiburg (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches 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).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: METHOD OF PRODUCING HETEROCYCLIC CARBAMATES FROM AZA-HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND CARBON DIOXIDE</p>		
<p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HETEROCYCLISCHEN CARBAMATEN AUS AZA-HETEROCYCLEN UND KOHLENDIOXID</p>		
<p style="margin-left: 100px;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method of producing heterocyclic carbamates of the general formula (I) by reacting aza-heterocyclic compounds with alkyl- or aryl-halides in the presence of carbon dioxide and alkali carbonate, and to new compounds of the general formula (I).</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Carbamaten der allgemeinen Formel (I) durch Reaktion von Aza-Heterocyclen mit Alkyl- bzw. Arylhaliden unter Verwendung von Kohlendioxid, Alkalicarbonat sowie neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I).</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

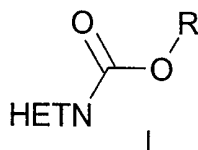
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5 **Verfahren zur Herstellung von Heterocyclischen Carbamaten
 aus Aza-Heterocyclen und Kohlendioxid**

Beschreibung

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur
 Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



15 in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit
 insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3
 Ringatome Stickstoffatome sind, wobei bis zu zwei weitere
 aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus ankondensiert
 sein können und R eine geradkettige oder verzweigte
20 Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen, eine unsubstituierte
 oder mit bis zu drei C₁₋₄ Alkylgruppen, C₁₋₄ Alkoxygruppen,
 Halogenatomen, mit einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe,
 einer Trifluormethylgruppe oder einer Alkoxy-carbonylgruppe
 mit bis zu 4 C-Atomen substituierte Benzylgruppe, eine
25 Aralkylgruppe oder eine Alkenylgruppe bedeutet. Der Begriff
 Aralkylgruppe umfaßt einen niederen Alkylrest mit 2 bis 10
 C-Atomen, worin bis zu zwei H Atome durch Phenylgruppen
 ersetzt sind, die gegebenenfalls wiederum mit einer C₁₋₄
 Alkylgruppe, einer C₁₋₄ Alkoxygruppe, einer Cyanogruppe,
30 einer Nitrogruppe, einer Trifluoromethylgruppe, einer

Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder mit bis zu drei Halogenatomen substituiert sein können. Der Begriff Alkenyl bezeichnet einen ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 C-Atomen.

5

Carbamate spielen in vielen Bereichen der Chemie eine große Rolle, z.B. bei der Synthese von Arzneimitteln (B.J. Ludwig, L.S. Powell, F.M. Berger, J. Med. Chem. 12, 462, 1969) oder von Pflanzenschutzmitteln (E. Bocker, W. Draber in: R. Wegler, Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Bd. 1, S. 220, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1970; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th. Ed., Vol. A5, S. 51, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1986).

10

15

Da sich einige Carbamidsäureester in Abhängigkeit vom Ester-Rest durch spezielle Reagentien wieder spalten lassen, ist ihre Synthese auch in der Schutzgruppenchemie eine wichtiges Verfahren zur reversiblen Blockierung von Amin-Funktionen, insbesondere in der Heterocyclenchemie und in der Peptidchemie (P.J. Kocienski, Protecting Groups, THIEME Verlag Stuttgart, 1994; Theodora W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991).

20

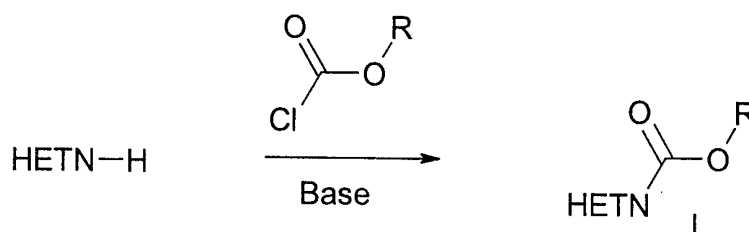
25

Offenkettige Carbamidsäureester können nach vielen Verfahren hergestellt werden (U. Petersen in: HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, Band E4, Kohlensäure-Derivate, S. 149ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983). Eine häufig verwendete Methode beim Schutz von Aza-Heterocyclen besteht darin, die aromatische NH-Gruppe des Aza-Heterocyclus mit Hilfe eines

30

Chlorameisensäureesters in Gegenwart einer Base in einen Carbamatester der allgemeinen Formel I zu überführen (Schema 1):

Schema 1



5

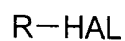
So wird bei der Herstellung von Indol-N-carbonsäure aus Indol und Kohlendioxid (D.L. Boger, J.Org.Chem. 52, 3934, 1987) oder von Indole-N-carbamaten aus Indol und Chlorameisensäureestern (A.C. Weedon, B. Zhang, Synthesis 1992, 95; E. Reimann, T. Haßler, H. Lotter, Arch. Pharm. 323, 255, 1990) als Base häufig hydrolyseempfindliches Butyllithium, gelöst in einem inerten Lösungsmittel, verwendet, oder aber es finden ganz spezielle Verfahren, wie z.B. phasentransferkatalysierte Reaktionen Anwendung (A.C. Weedon, B. Zhang, Synthesis 1992, 95; E. Reimann, T. Haßler, H. Lotter, Arch. Pharm. 323, 255, 1990).

Angeregt durch eine Arbeit von Ken J. Butcher zur Herstellung von Carbamatestern aus Aminen und Kohlendioxid (Ken J. Butcher, Synlett 1994, 825) untersuchten wir, ob sich Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel II unter Verwendung von Kohlendioxid, Alkalicarbonat, insbesondere Cesiumcarbonat, und Alkyl- bzw. Arylhaliden der allgemeinen Formel III

25



II

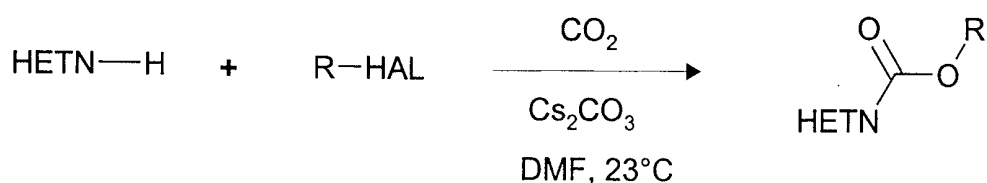


III

wobei HETN und R die oben genannte Bedeutung besitzen und HAL für Chlor, Brom oder Iod steht, in heterocyclische Carbamatester der allgemeinen Formel I überführen lassen (Schema 2):

5

Schema 2



Da oben genannte Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel II aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften nicht zu den klassischen Aminen zu rechnen sind und in der Regel stärker sauer sind im Vergleich zu den von Ken J. Butcher verwendeten Aminen wie z.B. Piperidin, Benzylamin, N-Methylbenzylamin und Anilin, war nicht zu erwarten, daß bei Durchführung der Reaktion gemäß Schema 2 unter Verwendung von Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel II heterocyclische Carbamatester der allgemeinen Formel I entstehen würden. Führt man die Reaktion wie von Ken J. Butcher beschrieben unter Verwendung von Indol, Cesiumcarbonat und Benzylbromid durch, so findet man nur Spuren des gewünschten Produktes, N-Benzylloxycarbonylindol.

Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, daß sich Carbamatester der allgemeinen Formel I unter sehr milden und präparativ sehr einfachen Bedingungen dennoch herstellen lassen, wenn man die Mengen an verwendetem Alkalicarbonat, insbesondere Cesiumcarbonat (2 bis 4 Äquivalente bezogen auf den Aza-Heterocyclen) und die

25

Mengen an Alkyl bzw. Arylhalogenid (1.2 bis 2 Equivalente bezogen auf den Aza-Heterocyclus) erhöht und vor allem die Reaktionszeit verlängert, von 24 Stunden auf 48 bis 72 Stunden.

5

Die präparative Vorgehensweise ist sehr einfach und geschieht wie folgt:

Der Aza-Heterocyclus und ein 2 bis 4 facher molarer
10 Überschuss an Alkalicarbonat, insbesondere Cesiumcarbonat,
werden in einem geeigneten dipolar aprotischen
Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid, Acetonitril,
Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon bei Raumtemperatur
vorgelegt. Unter gutem Rühren wird nun bei Raumtemperatur
15 unter Feuchtigkeitsausschluss 4 bis 6 Stunden
Kohlendioxidgas in die Reaktionsmischung eingeleitet. Der
Kohlendioxidgasstrom wird hierbei durch Verdampfenlassen
von Trockeneis bei Raumtemperatur erzeugt, das sich in
einem Erlenmeyerkolben befindet, der mit dem Reaktionsgefäß
20 über ein Gaseinleitungsrohr verbunden ist. Nun fügt man in
einer Portion das betreffende Alkyl-bzw. Aryl-halogenid der
allgemeinen Formel III, gelöst in wenig Lösemittel, zur
Reaktionsmischung, leitet 1 bis 2 Stunden weiter
Kohlendioxid ein, fügt nochmals etwa 10% bis 100%,
25 vorzugsweise 30% der ursprünglichen Alkyl-bzw. Aryl-
halogenidmenge hinzu und verschließt dann das
Reaktionsgefäß. Bei geschlossenem Reaktionsgefäß rührt man
nun 24 Stunden bis 4 Tage, vorzugsweise 3 Tage, bei
Raumtemperatur weiter. Danach gießt man die
30 Reaktionsmischung auf Wasser, extrahiert das Produkt mit
Essigester und reinigt das nach Entfernen des
Extraktionsmittels erhaltene Rohprodukt mit den in der

präparativen organischen Chemie üblichen Methoden, z.B. durch Chromatographie an Kieselgel oder Kristallisation. Bevorzugtes Lösungsmittel für die beschriebene Reaktion ist Dimethylformamid. Bevorzugtes Alkalicarbonat ist Cesiumcarbonat.

Die Reaktionsbedingungen sind sehr milde, es werden viele funktionelle Gruppen, wie z.B. die Doppelbindung, die Nitrogruppe, die Alkoxy-carbonylgruppe, die Cyanogruppe, Halogengruppen und Alkoxygruppen an Aromaten toleriert. Die Ausgangsmaterialien, -Aza-Heterocyclen, und Alkyl- und Arylhalogenide - stehen in großer Zahl käuflich zur Verfügung. Sehr einfach gestalten sich die Bedingungen zum Aufarbeiten der Reaktion.

Unter der Annahme, daß Cesiumcarbonat aus dem extrahierten, wässrigen Rückstand wiederhergestellt werden kann, ist die Methode geeignet, gasförmiges Kohlendioxid an einfache käufliche Ausgangsmaterialien wie Aza-Heterocyclen, insbesondere Indole, und Alkyl/Arylhalogenide zu binden und dadurch wertvolle, energiereiche Zwischenprodukte zu erzeugen.

In diesem Sinne ist das genannte Verfahren ein wertvoller Beitrag zu einer umweltfreundlichen Chemie.

Aufgrund der einfachen praktischen Durchführbarkeit der Reaktion ist die Verfahrensweise auch hervorragend geeignet für eine 'High Throuhput Synthesis' von hetrocyclischen Carbamaten, da durch geeignete Kombination von Aza-Heterocyclen und Alkyl- bzw. Arylhalogeniden in einer

Kohlendioxid-Begasungsapparatur eine Vielzahl der Synthesereaktionen parallel erfolgen kann.

5 Viele der nach dem beschriebenen Verfahren synthetisierten Verbindungen sind neu, ihre Prüfung auf Eignung zur Verwendung im Bereich der Arzneimittelchemie und der Pflanzenschutzchemie steht noch aus.

10 Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht und erläutert.

Beispiel 1

15 N-Benzylloxycarbonylindol aus Indol und Benzylbromid

In eine Suspension von 0.48 g Indol und 3.2 g Cesiumcarbonat in 30 mL trockenem Dimethylformamid, die sich in einem 50 mL Dreihalskolben befindet, wird 6 Std. unter gutem Rühren bei Raumtemperatur Kohlendioxidgas eingeleitet. Der Kohlendioxidgasstrom wird durch Verdampfenlassen von festem Kohlendioxid (Trockeneis) erzeugt, das sich in einem 500 mL Erlenmeyerkolben befindet der über ein Gaseinleitungsrohr mit der Reaktionsapparatur verbunden ist. Man fügt 0.7 g Benzylbromid, gelöst in wenig 20 DMF, hinzu, leitet 1.25 Std. weiter Kohlendioxidgas ein, fügt nochmals 0.2 g Benzylbromid hinzu und verschließt dann luftdicht das Reaktionsgefäß. Die Reaktionsmischung wird nun 2 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach gießt man die Reaktionsmischung auf 50 mL Wasser (Vorsicht: 25 exotherme Reaktion) und extrahiert das Produkt 3 mal mit jeweils 50 mL Essigester. Die vereinigten organischen 30 Phasen werden am Rotavapor eingeeengt. Das im öligen

Rückstand zusammen mit dem Produkt befindliche Dimethylformamid wird am Rotavapor durch azeotrope Destillation mittels Toluol bei 40 mbar/50°C entfernt. Der Rückstand wird an 130 g Silica Gel (0.040 - 0.063 mm) mit Toluol als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 1.1 g Produkt (99%), Fp. 42°C

Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu Beispiel 1 durchgeführt. Es sind die Reaktionszeit in Stunden / der Eluent zur Chromatographie / die Ausbeute und / physikalische Eigenschaften angegeben

Beispiel 2

N-tert.-Butoxycarbonylindol
aus Indol und tert.-Butylbromid (2 Mol Bromid)
64 / Toluol / 6.7% / Öl

Beispiel 3

N-Ethoxycarbonylindol
aus Indol und Ethylbromid (2 Mol Bromid)
14 / Toluol / 71% / Öl

Beispiel 4

N-Benzyloxycarbonylindol
aus Indol und Benzylbromid unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base
64 / Toluol / 64% / Fp 42°C

Beispiel 5

5-Benzyloxy-N-benzyloxycarbonylindol
aus 5-Hydroxyindol und Benzylbromid (3 Mol Bromid)

24 / Kristallisation beim Einengen des Essigesterextrakts /
82.9% / Fp 144°C

Beispiel 6

5 5-Hydroxy-N-benzyloxycarbonylindol
aus 5-Hydroxyindol und Benzylbromid (2 Mol Bromid)
48 / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 33% / Fp 107° - 109°C

Beispiel 7

10 N-Allyloxycarbonylindol
aus Indol und Allylbromid (2 Mol Bromid)
24 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 98% / Öl

Beispiel 8

15 5-Chlor-N-benzyloxycarbonylindol
aus 5-Chlorindol und Benzylbromid (2 Mol Bromid)
64 / Kristallisation beim Einengen des Essigesterextrakts /
96% / Fp 68°C

Beispiel 9

20 5-Benzyloxy-N-benzyloxycarbonylindol
aus 5-Benzyloxyindol und Benzylbromid
64 / Kristallisation des Produkts beim Einengen des
Essigesterextrakts / 75% / Fp 144°C

25

Derselbe Ansatz unter Verwendung von Kaliumcarbonat:
64 / Kristallisation / 75.6% / Fp 144°C

Beispiel 10

30 5-Methyl-N-benzyloxycarbonylindol
aus 5-Methylindol und Benzylbromid
64 / Toluol / 98% / Fp 63° - 64°C

Beispiel 11

5-Fluor-N-benzyloxycarbonylindol

aus 5-Fluorindol und Benzylbromid

5 64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 98% / Fp 50°C

Beispiel 12

5-Methoxy-N-benzyloxycarbonylindol

aus 5-Methoxyindol und Benzylbromid

10 64 / Toluol / 97% / Fp 65°C

Beispiel 13

5-Brom-N-benzyloxycarbonylindol

aus 5-Bromindol und Benzylbromid

15 64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 98% / Fp 69°C

Beispiel 14

5,6-Dimethoxy-N-benzyloxycarbonylindol

aus 5,6-Dimethoxyindol und Benzylbromid

20 64 / Hexan-Essigester 1 + 1 / 98% / Fp 110°C

Beispiel 15

5-Nitro-N-benzyloxycarbonylindol

aus 5-Nitroindol und Benzylbromid

25 30 / Hexan-Essigester 1 + 1 / 74% / Fp 120°C

Beispiel 16

5,6-Methylenedioxy-N-benzyloxycarbonylindol

aus 5,6-Methylenedioxyindol und Benzylbromid

30 30 / Toluol / 96% / Fp 116°-117°C

Beispiel 17

N-Propyloxycarbonylindol

aus Indol und n-Propylbromid (2 Mol Bromid)

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 90% / Öl

5 **Beispiel 18**

N-4-Methoxybenzyloxycarbonylindol

aus Indol und 4-Methoxybenzylchlorid

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 95% / Fp 80°C

10 **Beispiel 19**

N-2,4-Dichlorbenzyloxycarbonylindol

aus Indol und 2,4-Dichlorbenzylchlorid

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 91% / Fp 96°C

15 **Beispiel 20**

N-2-Phenylethyloxycarbonylindol

aus Indol und 2-Phenylethylbromid

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 46% / Öl

20 **Beispiel 21**

N-4-Methylbenzyloxycarbonylindol

aus Indol und 4-Methylbenzylchlorid

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 73.5% / Fp 73-76°C

Beispiel 22

25 N-4-Chlorbenzyloxycarbonylindol

aus Indol und 4-Chlorbenzylchlorid

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / Fp 77°C

Beispiel 23

30 N-Isopropyloxycarbonylindol

aus Indol und Isopropylbromid (2 Mol Bromid)

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 36% / Öl

Beispiel 24

N-Benzylloxycarbonylindol

aus Indol und Benzylbromid in Acetonitril

5 64 / Toluol / 97% / 43°C

Beispiel 25

7-Methyl-N-benzylloxycarbonylindol

aus 7-Methylindol und Benzylbromid

10 64 / Toluol / 64.3% / Fp 20°C

Beispiel 26

2-Methyl-N-benzylloxycarbonylindol

aus 2-Methylindol und Benzylbromid

15 24 / Toluol / 92% / Fp 54°C

Beispiel 27

N-Methoxycarbonylindol

aus Indol und Methyliodid (2 Mol Iodid)

20 64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 91.8% / Öl

Beispiel 28

5-Cyan-N-benzylloxycarbonylindol

aus 5-Cyanindol und Benzylbromid

25 64 / Toluol / 79.4% / Öl

Beispiel 29

3-Ethoxycarbonylmethyl-N-benzylloxycarbonylindol

aus 3-Ethoxycarbonylmethylindol und Benzylbromid

30 64 / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 93.2% / Öl

Beispiel 30

3-Methoxycarbonyl-N-benzyloxycarbonylindol
aus Indol-3-carbonsäuremethylester und Benzylbromid
64 / Hexan-Essigester 1 + 1 / 37.8% / Fp 88°C (65% 3-
Methoxycarbonyl-N-benzylindol)

5

Beispiel 31

3-Cyanmethyl-N-benzyloxycarbonylindol
aus 3-Cyanmethylindol und Benzylbromid
64 / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 88.2 / Fp 95°C

10

Beispiel 32

3-(2-Benzyloxyethyl)-N-benzyloxycarbonylindol
aus 3-(2-Hydroxyethyl)indol und Benzylbromid (2.5 Mol
Bromid)

15

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 96.5% / Öl

Beispiel 33

N-2-Nitrobenzyloxycarbonylindol
aus Indol und 2-Nitrobenzylbromid

20

64 / Toluol / 87.2% / Fp 106°C

Beispiel 34

3-Ethoxycarbonylvinyl-N-benzyloxycarbonylindol
aus Indol-3-acrylsäureethylester und Benzylbromid

25

64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 34.9% / Fp 96°C

Beispiel 35

5-Methoxycarbonyl-N-benzyloxycarbonylindol
aus Indol-5-carbonsäuremethylester und Benzylbromid

30

64 / Toluol / 100% / Fp 88°C

Beispiel 36

(±)-N-1-Phenylethyloxycarbonylindol
aus Indol und (±)-1-Phenylethylbromid
64 / Toluol / 91.9% / Öl

5 **Beispiel 37**

N-Benzyloxycarbonylimidazol
aus Imidazol und Benzylbromid
60 / Toluol/Ethanol 10 + 2 / 8.4% / Öl

10 **Beispiel 38**

N-Benzyloxycarbonylindazol
aus Indazol und Benzylbromid
64 / Hexan-Essigester 10 + 2 / 74.4% / Fp 84°C

15 **Beispiel 39**

N-Benzyloxycarbonylbenzimidazol
aus Benzimidazol und Benzylbromid
64 / Hexan-Essigester 1 + 1 / 24.1% / Fp 71°-72°C

20 **Beispiel 40**

4-Phenyl-N-benzyloxycarbonylimidazol
aus 4-Phenylimidazol und Benzylbromid
64 / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 21.9% / Fp 28°C

25 **Beispiel 41**

N-Benzyloxycarbonylpyrrol
aus Pyrrol und Benzylbromid
64 / Toluol / 96% / Fp 28°C

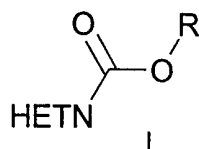
30 **Beispiel 42**

N-Benzyloxycarbonylcarbazol
aus Carbazol und Benzylbromid

24 / Kristallisation nach Einengen des Essigesterextrakts /
98% / Fp 74°C

Patentansprüche

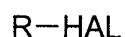
- 5 1. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Carbamaten der allgemeinen Formel I



- in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sind, wobei bis zu zwei weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus ankondensiert sein können und R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C₁₋₄ Alkylgruppen, C₁₋₄ Alkoxygruppen, Halogenatomen, mit einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Trifluormethylgruppe oder einer Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen substituierte Benzylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine Alkenylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel II unter Verwendung von Kohlendioxid, Alkalicarbonat und Alkyl- bzw. Arylhaliden der allgemeinen Formel III



II

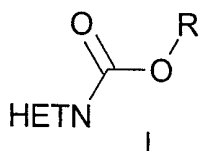


III

- 25 wobei HETN und R die oben genannte Bedeutung besitzen und HAL für Chlor, Brom oder Iod steht, in

heterocyclische Carbamatester der allgemeinen Formel I überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
5 das Lösungsmittel Dimethylformamid, Acetonitril, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon ist.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
10 das Kohlendioxid gasförmig in den Reaktionsansatz eingeleitet wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
15 der Aza-Heterocyclus mit einem 2 bis 4-fachen Überschuß an Cesiumcarbonat in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel vorgelegt wird, für mehrere Stunden Kohlendioxidgas eingeleitet wird, anschließend das Halid (III) (1.2 Equivalente) zugesetzt wird die Einleitung von Kohlendioxid noch für einige Zeit fortgesetzt wird,
20 nochmals 0.2 bis 1 Equivalent Halid (III) zugegeben wird und dann die Reaktionsmischung bei verschlossenem Kolben für 1 bis 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt wird.
5. Heterocyclischen Carbamate der allgemeinen Formel I



25

nämlich

- 5-Benzyloxy-N-benzyloxycarbonylindol,
- 5-Hydroxy-N-benzyloxycarbonylindol,
- 5-Chlor-N-benzyloxycarbonylindol,

- 5-Benzyloxy-N-benzyloxycarbonylindol,
5-Methyl-N-benzyloxycarbonylindol,
5-Fluor-N-benzyloxycarbonylindol,
5-Methoxy-N-benzyloxycarbonylindol,
5
5-Brom-N-benzyloxycarbonylindol,
5,6-Dimethoxy-N-benzyloxycarbonylindol,
5-Nitro-N-benzyloxycarbonylindol,
5,6-Methylenedioxy-N-benzyloxycarbonylindol,
N-Propyloxycarbonylindol,
10
N-4-Methoxybenzyloxycarbonylindol,
N-2,4-Dichlorbenzyloxycarbonylindol,
N-2-Phenylethyloxycarbonylindol,
N-4-Methylbenzyloxycarbonylindol,
N-4-Chlorbenzyloxycarbonylindol,
15
N-Isopropyloxycarbonylindol,
N-Benzyloxycarbonylindol,
7-Methyl-N-benzyloxycarbonylindol,
2-Methyl-N-Benzyloxycarbonylindol,
5-Cyan-N-benzyloxycarbonylindol,
20
3-Ethoxycarbonylmethyl-N-benzyloxycarbonylindol,
3-Cyanmethyl-N-benzyloxycarbonylindol,
3-(2-Benzyloxyethyl)-N-benzyloxycarbonylindol,
N-2-Nitrobenzyloxycarbonylindol,
3-Ethoxycarbonylvinyl-N-benzyloxycarbonylindol,
25
5-Methoxycarbonyl-N-Benzyloxycarbonylindol,
(±)-N-1-Phenylethyloxycarbonylindol,
4-Phenyl-N-benzyloxycarbonylimidazol und
N-Benzyloxycarbonylcarbazol.