

Synthese substituierter 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-on- N^2 -oxide und heteroanellierter 1,2,3-Triazin-4(3H)-on- N^2 -oxide

Alfred Mitschker,* Karlfried Wedemeyer

BAYER AG, GB OC-Forschung/Lewatit, 5090 Leverkusen, Federal Republic of Germany

The Synthesis of Substituted 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-one N^2 -Oxides and Heteroannulated 1,2,3-Triazin-4(3H)-one N^2 -oxides

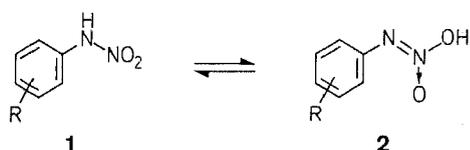
Under certain nitration conditions, *o*-amino aromatic nitriles can be ring closed to the 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one N^2 -oxides via intermediate nitramines. *o*-Amino heteroaromatic nitriles give the corresponding heteroannulated 1,2,3-triazin-4(3H)-one N^2 -oxides. The scope of this new ring-closure reaction is discussed.

Die Nitrierung aromatischer Verbindungen ist eine gut untersuchte und vielfach angewandte Reaktion in der organischen Chemie. Sie findet breite Anwendung sowohl in der präparativen organischen Chemie als auch im industriellen Bereich.

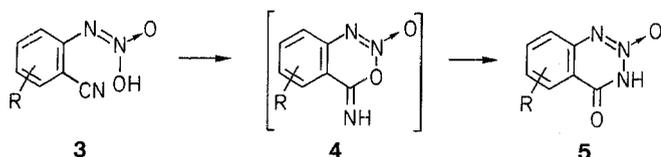
Unter speziellen Nitrierbedingungen führen aromatische Amine zu den Nitraminen, die säurekatalysiert zu Nitranilinen umlagern. Die präparative Bedeutung dieser sog. Nitramin-Umlagerung beruht auf der Bildung eines verhältnismäßig hohen Anteils an *o*-Nitro-anilinen¹. Kinetische Untersuchungen² zeigen, daß die Geschwindigkeit der Nitramin-Umlagerung entscheidend von dem am aromatischen Kern befindlichen Substituenten abhängt. Die Befunde lassen sich so zusammenfassen, daß elektronenziehende Substituenten die Umlagerungsgeschwindigkeit herabsetzen, während elektronendrückende Substituenten sie beschleunigen. Dabei üben die in *m*-

Stellung zur Nitramin-Funktion befindlichen Substituenten vergleichsweise zu den in *p*-Position haftenden einen größeren Einfluß auf die Umlagerungsgeschwindigkeit aus. Vom Standpunkt des Nitramins betrachtet sagen diese Versuchsergebnisse aus, daß die Stabilität bzw. die Lebensdauer des jeweiligen Nitramins unter den Bedingungen der Nitramin-Umlagerung umso größer ist, je größer die Desaktivierung des aromatischen Kerns durch die an ihm haftenden Substituenten ausfällt.

Der saure Charakter der Nitramine, die sich von am Anilin-Stickstoff unsubstituierten Verbindungen ableiten, ist ein weiteres charakteristisches Merkmal dieser Substanzklasse. So lösen sich derartige Nitramine beispielsweise glatt in Soda-Lösung auf. Die sauren Eigenschaften von **1** lassen sich aus deren tautomeren Formen, den sogenannten Isonitraminen **2**, plausibel erklären. Im Beilstein sind sie deshalb früher auch als Diazobenzolsäuren bezeichnet worden.

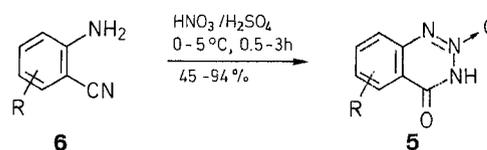


Befinden sich nun in *o*-Stellung zur Isonitramin-Grenzstruktur **2** ein zur Reaktion geeigneter Substituent, so sollte eine Ringschlußreaktion möglich sein. Diese Ringschlußreaktion wird um so wahrscheinlicher, je langsamer die dazu in Konkurrenz stehende Nitramin-Umlagerung abläuft. Als zum Ringschluß fähiger orthoständiger Substituent zur Isonitramin-Funktion ist die Nitril-Gruppe geeignet. An sie kann sich das Isonitramin **3** addieren und nach einer sich daran anschließenden Umlagerung entsprechend dem Formelschema zu den 1,2,3-Benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxiden **5** stabilisieren.



Diese unseres Wissens neuartige Cyclisierungsreaktion führt zu den ebenfalls noch nicht beschriebenen substituierten 1,2,3-Benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxiden **5**. Im folgenden wird über Anwendungsbreite dieser Ringschlußreaktion berichtet.

Zu den 1,2,3-Benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxiden **5** gelangt man in einer Eintopfreaktion, wenn zu den in konz. oder wasserfreier Schwefelsäure gelösten Anthranilsäurenitrilen **6** bei 0–5 °C Salpetersäure in Form einer 33 Gew.-%igen Mischung mit Schwefelsäure getropft wird und anschließend in der Kälte einige Zeit nachgerührt wird (Methode A). Die konz. Schwefelsäure erfüllt bei dieser Reaktion mehrere Aufgaben: So ist sie zum einen ein verhältnismäßig gutes Lösungsmittel für die Ausgangsverbindungen, zum anderen überführt sie die zunächst entstehenden Nitrat-Salze der Anthranilsäurenitrile durch Wasserabspaltung in die für die Cyclisierung benötigten Nitramine. Zudem darf unter den Reaktionsbedingungen die Nitril-Funktion nicht verseift werden. Die Reaktion läßt sich auch in Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure oder flüssigem Fluorwasserstoff durchführen.



In der Tabelle sind einige der von uns synthetisierten Verbindungen des Typs **5** aufgeführt.

Die Herstellung des unsubstituierten 1,2,3-Benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxids ist uns mit der beschriebenen Methode bisher nicht gelungen. Hier läuft die Nitramin-Umlagerung der Ringschlußreaktion den Rang ab.

Mit etwa vergleichbaren Geschwindigkeiten erfolgen Umlagerung und Ringschluß beim Einsatz von 2-Amino-4-chlorbenzonitril (**7**). In diesem Fall isoliert man unter den angegebenen Bedingungen neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial ein Gemisch aus **9** und **11**.

Tabelle. Herstellung von substituierten 1,2,3-Benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxiden **5**

Produkt	R	Fp (°C) (Lsgm.)	Ausbeute (%)	Summen- formel ^a	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^c δ, J (Hz)	MS (70 eV) ^d m/z (%)
5a	6-NO ₂	269 (Zers.) (Eisessig)	94 ^e 85 ^f	C ₇ H ₄ N ₄ O ₄ (208.1)	1625, 1530, 1345, 1220	(DMSO): 7.83 (d, 1H, J = 8); 8.13 (br s, 1H); 8.66 (dd, 1H, J ₁ = 8; J ₂ = 2); 8.96 (d, 1H, J = 2)	208 (M ⁺ 100), 75 (56)
5b	6-NO ₂ 8-NO ₂	226–228 (Zers.) (2-propanol)	45 ^g	C ₇ H ₃ N ₅ O ₆ (253.1)	1700, 1600 (br), 1340, 1220	–	253 (M ⁺ 72), 30 (100)
5c	6-CN	288–289 (Zers.) (Dioxan)	53 ^g	C ₈ H ₄ N ₄ O ₂ (188.1)	2250, 1685, 1525, 1370	–	188 (M ⁺ 100), 89 (82)
5d	6-CF ₃	202–204 (Zers.) (Toluol)	51 ^g	C ₈ H ₄ F ₃ N ₃ O ₂ (231.3)	1725, 1585, 1530, 1140	(Aceton- <i>d</i> ₆): 7.88 (dd, 1H, J = 10); 8.27 (dd, 1H, J = 10); 8.45 (m, 1H)	231 (M ⁺ 100), 140 (51)
5e	6-CF ₃ 8-NO ₂	165–167 (Zers.) (Toluol)	60 ^g	C ₈ H ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (276.1)	1700, 1550, 1310, 1140	(Aceton- <i>d</i> ₆): 8.71 (d, 1H, J = 1); 8.78 (D, 1H, J = 1)	276 (M ⁺ 24), 143 (69), 30 (100)

^a Elementaranalysen entsprechen den Strukturformeln: C ± 0.33, H ± 0.32, N ± 0.19.

^b Aufgenommen mit Digilab FTS 15 C Spektrometer.

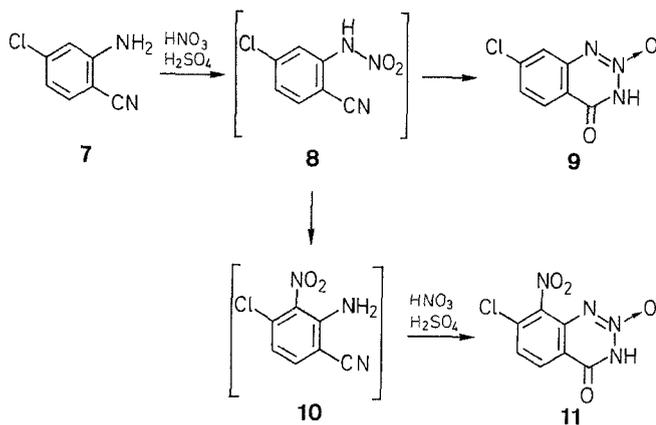
^c Erhalten durch Bruker WM 250 Spektrometer.

^d Aufgenommen mit Varian-MAT 112 S Spektrometer.

^e Ausbeute laut HPLC.

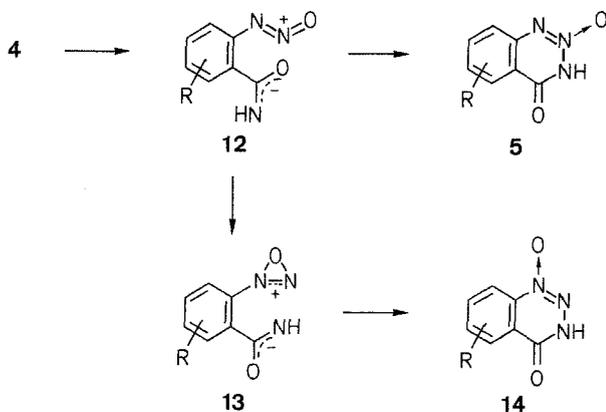
^f Ausbeute nach Umkristallisation.

^g Die umkristallisierte Ausbeute wurde von uns nicht optimiert.



Die Bildung von **11** erfolgt überwiegend auf dem Weg über **10**, da bei Einsatz von **9** unter den Reaktionsbedingungen der größte Teil des Einsatzmaterials unverändert wieder erhalten wird. Der hier beobachtete Substituenteneinfluss ist in guter Übereinstimmung mit der schon zitierten Untersuchung der Nitramin-Umlagerung von White²⁾.

Über den mechanistischen Ablauf der Umlagerung von **4** nach **5** sind einige Anmerkungen zu machen. Nimmt man für den Ablauf der Umlagerung von **4** nach **5** eine heterolytische Spaltung der N–O-Bindung an, so erhält man durch diese Ringöffnung die ionische Zwischenstufe **12**, aus der dann nach Drehung des benzoylischen C-Atoms um 180° durch Knüpfung einer N–N-Bindung das 1,2,3-Benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxid **5** entsteht.



Denkbar ist aber auch eine Isomerisierung von **12** zu **13**, so daß die von uns dargestellten Verbindungen auch als *N*¹-Oxide **14** vorliegen könnten.

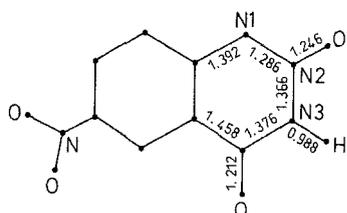
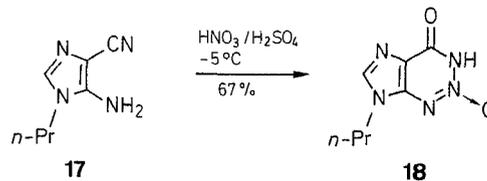
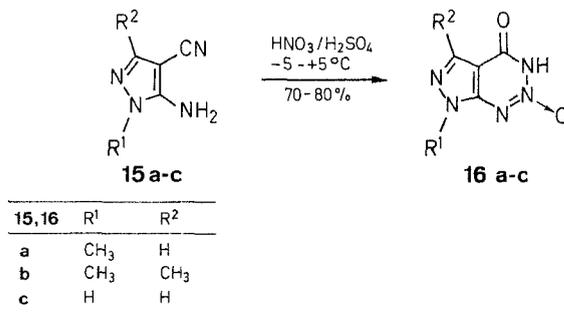


Abb. Röntgen-Strukturanalyse des 6-Nitro-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxids (**5a**) (schematisiert). Die nicht näher bezeichneten Atome stellen Kohlenstoffatome dar.

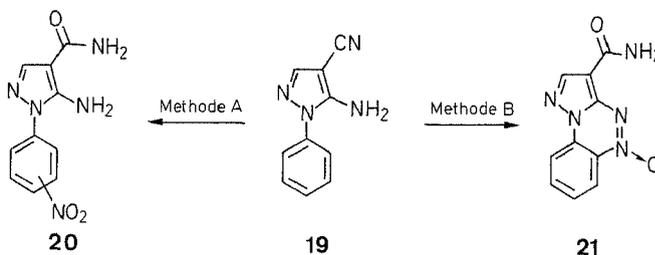
Zur Sicherung der Struktur sowie des von uns vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus ist deshalb von **5a** nach dem Umkristallisieren aus Dioxan eine Röntgen-Strukturanalyse erstellt worden, die bestätigt, daß **5a** als *N*²-Oxid vorliegt.

Auch einige Heterocyklen mit zueinander orthoständigen Amino- und Cyano-Gruppen lassen sich mit der vorgestellten Methode zu den entsprechenden heteroanellierten 1,2,3-Triazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxiden cyclisieren.



Die für diese Ringschlußreaktion als Ausgangsmaterial benötigten Heterocyklen lassen sich nach literaturbekannten Methoden darstellen³⁾. Das für **18** benötigte 5-Amino-4-cyano-1-*n*-propylimidazol ist in leicht abgewandelter Form nach der von Shaw⁴⁾ angegebenen Methode synthetisiert worden.

Setzt man 5-Amino-4-cyano-1-phenyl-pyrazol (**19**) nach Methode A (H₂SO₄/HNO₃ zum Amino-nitril zugetropft) um, so isoliert man das am Phenylkern nitrierte Säureamid **20** (95% Rohausbeute). Bei Durchführung dieser Umsetzung nach Methode B (Amino-nitril zu H₂SO₄/HNO₃ zugegeben) erhält man dagegen in 73%iger Rohausbeute das 3-Carbamoyl-pyrazolo[3,2-*c*]-1,2,4-benzotriazin-*N*⁵-oxid (**21**).



Orientierende Cyclisierungsversuche mit *o*-Amino-nitrilen des Thiophens, Furans, Pyrrols schlugen – auch bei Verwendung der jeweiligen 2,3-Dimethyl-Verbindungen – fehl.

Die anellierten 1,2,3-Triazin-4-on-*N*²-oxide weisen starksaure Eigenschaften auf. So stellt sich beispielsweise bei einer gesättigten Lösung von 0,8 g **5a** in 100 mL Wasser ein pH von 1,6 ein. Durch diese charakteristische Eigenschaft der anellierten 1,2,3-Triazin-4(3*H*)-on-*N*²-oxide lassen sie sich leicht von evtl. nicht

umgesetztem Ausgangsprodukt oder aber von durch Nitramin-Umlagerung entstandenen kernnitrierten Produkten abtrennen. Zur Reinigung wird das bei der Aufarbeitung anfallende Rohprodukt bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung mit konz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Nach Abtrennen der unlöslichen Bestandteile erhält man durch Ansäuern der Hydrogencarbonat-Lösung gut vorgereinigte Produkte, die zur weiteren Reinigung aus organischen Lösungsmitteln wie z. B. Dioxan oder 2-Propanol umkristallisiert werden können.

Substituierte 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-on-N²-oxide 5; allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode A):

Zu einer gerührten Lösung der entsprechenden aromatischen *o*-Aminonitrile (100 mmol) in konzentrierter Schwefelsäure (100 mL) wird bei 0 bis 5 °C eine H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (21 g, 33 Gew.-% HNO₃, 110 mmol) getropft. Nach einer Nachrührzeit von 0.5–3 h bei 0 bis 5 °C wird das Reaktionsgemisch auf Eis (1 kg) gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und je nach Reinheitsgrad (DC) direkt zur weiteren Reinigung umkristallisiert oder aber durch Lösen in Sodalösung und anschließendem Ausfällen mit Salzsäure von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt befreit. Anschließend erfolgt die weitere Reinigung der jeweiligen Substanzen durch Umkristallisation (siehe Tabelle).

6-Nitro-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on-N²-oxid (5a; R = 6-Nitro)

Zu einer Lösung von 2-Amino-5-nitro-benzonitril (6; R = 5-Nitro) (81.5 g, 500 mmol) in konzentrierter Schwefelsäure (500 mL) tropft man bei 0 bis 5 °C eine H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (105 g, 33 Gew.-% HNO₃, 550 mmol) unter Rühren ein und trägt nach einer Nachrührzeit von 30 Minuten in Eis (5 kg) ein. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 100 °C getrocknet. Es werden 99.9 g einer orangefarbenen Substanz erhalten, die nach HPLC-Analyse zu 97.7% aus **5a** besteht; Rohausbeute: 93.8%. Durch Lösen in Sodalösung und Ausfällen mit Salzsäure oder durch Umkristallisation aus Eisessig erhält man reines **5a** (siehe Tabelle).

Heteroanellierte 1,2,3-Triazin-4(3H)-on-N²-oxide; allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode B):

Neben der oben beschriebenen Methode zur Herstellung der benzanelierten 1,2,3-Triazin-4(3H)-on-N²-oxide (Methode A) empfiehlt sich bei einigen heterocyclischen *o*-Aminonitrilen die Herstellung nach Methode B. In eine gerührte H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (63 g, 33 Gew.-% HNO₃, 330 mmol) werden unterhalb –5 °C die jeweiligen heterocyclischen *o*-Aminonitrile (100 mmol) portionsweise eingetragen. Nach einer Nachrührzeit von 1 bis 3 h bei 0 bis 5 °C wird die Reaktionsmischung auf Eis (1 kg) gegeben. Fällt bei dieser Operation kein Niederschlag an, so muß die wäßrige Lösung mit konz. Natronlauge auf pH 1–3 abgestumpft werden. Der dabei anfallende Niederschlag wird isoliert und evtl. nach Lösen in Sodalösung und anschließendem Ausfällen mit Salzsäure von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt befreit. Die weitere Reinigung der Substanzen erfolgt durch Umkristallisation.

7-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-N²-oxid (16a; R¹ = CH₃, R² = H):

Zu einer gerührten Lösung von 5-Amino-4-cyano-1-methyl-pyrazol (12.2 g, 100 mmol) in 100%iger H₂SO₄ (70 mL) tropft man bei 0–5 °C eine H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (19 g, 33 Gew.-% HNO₃, 100 mmol) (Methode A) und trägt nach einer Nachrührzeit von 2 h in Eis (1 kg) ein. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert. Man erhält so farblose Kristalle; Ausbeute: 11.7 g (70%); Fp 253–254 °C (Zers.).

C₅H₅N₅O₂ ber. C 35.96 H 3.02 N 41.94 O 19.16
(167.1) gef. 36.05 3.10 41.55 19.35

MS (70 eV): *m/z* = 167 (M⁺, 83); 43 (100).

IR (KBr): ν = 1615, 1500, 1550, 1335 cm⁻¹.

5,7-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-N²-oxid (16b; R¹ = R² = CH₃):

Zu einer gerührten Lösung von 5-Amino-4-cyano-1,3-dimethyl-pyrazol (6.8 g, 50 mmol) in 100%iger H₂SO₄ (40 mL) tropft man bei 0–5 °C innerhalb von 20 min eine H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (9.5 g, 33 Gew.-% HNO₃, 50 mmol) (Methode A) und trägt nach einer Nachrührzeit von 2 h bei 0 °C in Eis (1 kg) ein. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute: 6.6 g (73%); Fp 271–273 °C (Zers.).

C₆H₇N₅O₂ ber. C 39.81 H 3.90 N 38.70 O 17.68
(181.1) gef. 39.65 3.90 38.55 17.90

MS (70 eV): *m/z* = 181 (M⁺, 29), 43 (100).

IR (KBr): ν = 1725, 1550, 1370 cm⁻¹.

4-Oxo-3,4-dihydro-7H-pyrazolo[3,4-d]-1,2,3-triazin-N²-oxid (16c; R¹ = R² = H):

In eine gerührte Mischung aus 100%iger H₂SO₄ (70 mL) und H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (63 g, 33 Gew.-% HNO₃, 330 mmol) wird das 5-Amino-4-cyano-pyrazol (10.8 g, 100 mmol) innerhalb von 30 min portionsweise bei –5 °C eingetragen. Anschließend wird 1 h bei 0 °C gerührt und das Reaktionsgemisch auf Eis (1.5 kg) gegeben. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute: 12.3 g (80%); Fp 313 °C (Zers.).

C₄H₃N₅O₂ ber. C 31.40 H 1.98 N 45.78 O 20.92
(153.1) gef. 31.05 2.20 44.75 20.50

MS (70 eV): *m/z* = 153 (M⁺, 34), 52 (100).

IR (KBr): ν = 1725, 1620, 1580 cm⁻¹ (br).

¹H-NMR (DMSO): δ = 6.4 (s, 1 H).

4-Oxo-7-n-propyl-3,4-dihydro-7H-imidazolo[4,5-d]-1,2,3-triazin-N²-oxid (18):

In eine gerührte Mischung aus 100%iger H₂SO₄ (70 mL) und H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (9.4 g, 33 Gew.-% HNO₃, 36 mmol) wird das 5-Amino-4-cyano-1-n-propyl-imidazol (2 g, 13 mmol) innerhalb von 30 min bei –5 °C portionsweise eingetragen (Methode B). Anschließend wird 2.5 h bei –5 °C gerührt und das Reaktionsgemisch auf Eis (1 kg) gegeben und danach die Mischung mit konz. Natronlauge auf pH 1 gestellt. Der anfallende Niederschlag wird abfiltriert und aus Dioxan umkristallisiert; Ausbeute: 1.7 g (67%); Fp 282–283 °C (Zers.).

C₇H₉N₅O₂ ber. C 43.08 H 4.62 N 35.90 O 16.41
(195.2) gef. 42.65 4.55 35.70 16.35

MS (70 eV): *m/z* = 195 (M⁺, 11), 43 (100).

IR (KBr): ν = 1610 (br), 1390 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO): δ = 0.95 (t, 3H, *J* = 7 Hz); 1.85 (m, 2H, *J* = 7 Hz); 4.1 (t, 2H, *J* = 7 Hz); 8.52 (s, 1H).

3-Carbamoyl-pyrazolo[3,2-c]-1,2,4-benzotriazin-N⁵-oxid (21):

In eine gerührte Mischung aus 100%iger H₂SO₄ (100 mL) und H₂SO₄/HNO₃-Mischsäure (57 g, 33 Gew.-% HNO₃, 300 mmol) wird 5-Amino-4-cyano-1-phenyl-pyrazol (18.4 g, 100 mmol) bei –5 °C innerhalb von 60 min eingetragen (Methode B). Nach einer Nachrührzeit von 30 min gibt man auf Eis (1.5 kg). Der dabei anfallende gelbbraune Niederschlag wird mit halbkonzentrierter Salzsäure verrührt. Man erhält so gelbe Kristalle; Rohausbeute: 16.8 g (73%); Fp 295–300 °C (Zers.). Durch Umkristallisation aus DMF erhält man leuchtend gelbe Kristalle mit einem Fp von 303 °C (Zers.).

C₁₀H₇N₅O₂ ber. C 52.34 H 3.07 N 30.65 O 13.94
(229.5) gef. 52.25 3.15 30.75 14.30

MS (70 eV): *m/z* = 229 (M⁺, 46), 213 (100).

IR (KBr): ν = 3450, 3120, 1680, 1430, 1380 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO): δ = 8.6 (s, 1H); 8.55–7.65 (m, 4H); 7.55 (br s, 1H); 7.15 (br s, 1H).

Die Autoren danken Herrn Dr. L. Born für die Anfertigung und Interpretation der Röntgen-Strukturanalyse. Unser Dank gilt auch Herrn Wendler, der durch seine zuverlässige experimentelle Mitarbeit zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Received: 7 March 1988; revised: 19 April 1988

- (1) Hughes, E. D., Jones, G. T. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2678.
- (2) White, W. N., Klinik, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 166.
- (3) Taylor, E. C., McKillop, A. *Adv. Org. Chem.* **1970**, *7*, 79.
- (4) Kadir, K., Shaw, G., Wright, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2728.