

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 255–259 (1980)

## Entzündungshemmende Wirkstoffe, 7. Mitt.<sup>1)</sup>

### Aroylierung von 5-Chlorbenzotriazol

Alfred Kreuzberger<sup>\*)\*\*)</sup> und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 1. Juni 1979

Aus der Aroylierung von 5-Chlorbenzotriazol (**1**) mit *p*-Toluoylchlorid (**2**) geht das 6-Chlor-1-(*p*-toluoyl)benzotriazol (**10**) hervor. Der Strukturbeweis liegt in der Identität der auf diesem Wege erhaltenen Verbindung **10** mit demjenigen Produkt, das durch primäre Festlegung der Haftstelle des (*p*-Toluoyl)restes mittels Umsetzung von 5-Chlor-2-nitroanilin (**7**) mit **2** und darauf erfolgenden Ringschluß erhalten wird.

#### Antiinflammatory Agents, VII: Aroylation of 5-Chlorobenzotriazole

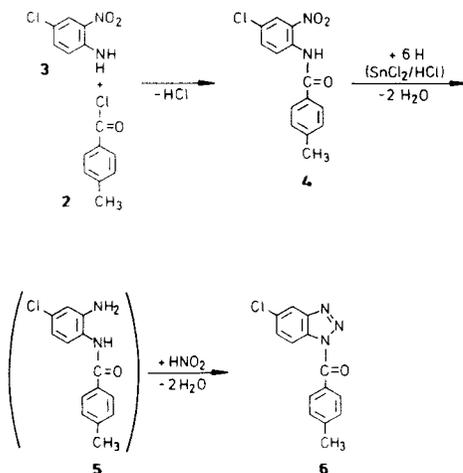
Aroylation of 5-chlorobenzotriazole (**1**) by *p*-toluoyl chloride (**2**) leads to 6-chloro-1-(*p*-toluoyl)benzotriazole (**10**). The structure of **10** was proven by an independent synthesis in which 5-chloro-2-nitroaniline (**7**) was reacted with **2** to yield **8**, which was then reduced and diazotized with formation of the triazole ring.

Bei der Weiterentwicklung der 1-Aroylbenzotriazole hat kürzlich der Einfluß der Chlorsubstitution auf die entzündungshemmende Wirksamkeit, besonders auffallend am 1-Benzoyl-5,6-dichlorbenzotriazol, demonstriert werden können<sup>2)</sup>. Kennzeichnend für eine andere Gruppe von Entzündungshemmern sind die Toly- und Toluoylreste, wie sie beispielsweise in der N-(3-Chlor-*o*-tolyl)anthranilsäure<sup>3)</sup> und der 1-Methyl-5-(*p*-toluoyl)-pyrrol-2-essigsäure<sup>4)</sup> vorliegen.

Ein durch diese Befunde motiviertes Syntheseziel sollte dadurch realisiert werden, daß das durch seine antivirale Wirksamkeit<sup>5)</sup> bekannte 5-Chlorbenzotriazol (**1**) der Aroylierung mit *p*-Toluoylchlorid (**2**) unterworfen wurde, wobei mit der Bildung eines Isomerenmischs zu rechnen war. Entgegen dieser Erwartung trat bei der in N,N-Dimethylformamid durchgeführten Einwirkung von **2** auf **1** aber nur ein einziges Endprodukt auf.

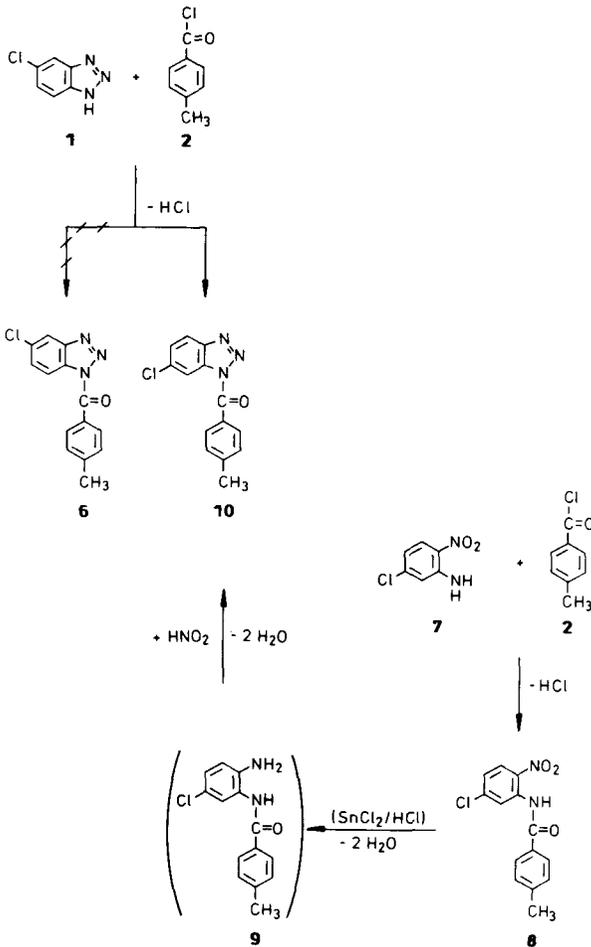
<sup>\*\*) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 7. Internationalen Kongreß der Heterocyclischen Chemie, Tampa (Florida)/USA, August 1979.</sup>

Die zur Strukturaufklärung dieses Reaktionsproduktes durchgeführte Gegensynthese beinhaltet im Prinzip die definitive Festlegung eines N-Atomes des vic-Triazols vor dessen Ringschluß. Dies konnte durch Einwirkung von **2** auf einen Präkursor des vic-Triazols, 4-Chlor-2-nitroanilin (**3**), erreicht werden. Das hierbei gebildete 4'-Chlor-2'-nitro-p-toluanilid (**4**) konnte durch Reduktion in das 1-Aroyl-o-phenylendiaminderivat **5** übergeführt werden. Dieses lieferte schließlich, ohne isoliert werden zu müssen, durch cyclisierende Diazotierung 5-Chlor-1-(p-toluoyl)benzotriazol (**6**).



Das auf diesem Wege erhaltene Produkt **6** erwies sich jedoch als nicht identisch mit dem Produkt, welches aus der Aroylierung von **1** mit **2** hervorgegangen war. Somit verblieb das Problem, mit 5-Chlor-2-nitroanilin (**7**) die analoge Reaktionsfolge durchzuführen. Dabei ergab das durch Einwirkung von **2** auf **7** erhaltene 5'-Chlor-2'-nitro-p-toluanilid (**8**) über das durch Reduktion gebildete 1-aroyleierte o-Phenylendiaminderivat **9** auf dem Wege der cyclisierenden Diazotierung 6-Chlor-1-(p-toluoyl)benzotriazol (**10**). Letzteres erwies sich als identisch mit dem aus der Umsetzung von **1** mit **2** hervorgegangenen Endprodukt.

Die auf chemischem Wege bewiesene Struktur **10** wird durch spektroskopische Befunde gestützt. Die in [D<sub>6</sub>]Aceton aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **6** und **10** erlauben nicht nur die eindeutige Zuordnung der einzelnen Signale zu den jeweiligen Protonen, sondern ermöglichen auch als relevanteste Information für die Isomerenauflösung eine Erfassung des Einflusses der Carbonylgruppe auf die Protonen im carbocyclischen Teil des Heterocyclus. Bereits bei der Auswertung der spektralen Daten der noch nicht cyclisierten Zwischenprodukte machte sich der Carbonyl-Effekt durch seine Tieffeldverschiebung im besonderen Maße geltend. Die Protonen in den Verbindungen **4** und **8** an C-6, die in den cyclisierten Produkten die entsprechende Position an C-7 einnehmen, treten als jeweils tiefste Signale bei 8.86 bis 8.71 ppm für **4** und bei 8.98 bis 8.94 ppm für **8** in Resonanz. So zeigten auch beide heterocyclischen Isomere **6** und **10** im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum jeweils



das Proton mit der größten Tieffeldverschiebung an C-7. Das 5-Chlorisomer **6** weist erwartungsgemäß ein Dublett mit der für eine Kopplung orthoständiger Protonen typischen Kopplungskonstanten von  $J = 9$  Hz bei 8.38 bis 8.22 ppm auf. Für das 6-Chlorisomer **10** ist das bei 8.43 bis 8.39 ppm auftretende Dublett mit einer Kopplungskonstanten von  $J = 2$  Hz, die dem Kopplungsmuster metaständiger Protonen entspricht, ebenfalls dem Proton an C-7 zuzuordnen. Das Erscheinen des Protons an C-7 von **10** im etwas tieferen Feld gegenüber dem entsprechenden Proton von **6** steht im Einvernehmen mit der von Chlorsubstituenten ausgehenden geringfügigen Tieffeldverschiebung auf orthoständige Protonen.

Im Bereich von 8.16 bis 8.04 ppm erscheinen für Verbindung **6** die Signale der zur Carbonylgruppe orthoständigen Protonen des Säurerestes mit dem Proton an C-4 in einem Multiplett, bei 7.82 bis 7.65

ppm zeigt sich das Quartett für das Proton an C-6, und von 7.49 bis 7.36 ppm treten die zur Methylgruppe orthoständigen Protonen in Resonanz. Die Methylgruppe wird durch ein Singulett bei 2.47 ppm angezeigt. Bei Verbindung **10** zeigt sich für die restlichen Protonen ein ähnliches Bild. Das Multipllett von 8.37 bis 8.14 ppm ist dem Proton an C-4 und den beiden Protonen in ortho-Stellung zur Carbonylfunktion, das Multipllett von 7.78 bis 7.46 ppm dem Proton an C-5 und den beiden noch verbleibenden Protonen aus dem Benzolkern des Acylrestes zuzuordnen. Ein Singulett bei 2.56 ppm identifiziert die Methylgruppe.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

### Experimenteller Teil

*IR-Spektren:* KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer 237 und 421. – *<sup>1</sup>H-NMR:* Varian A-60 und T 60 60 MHz, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren:* Varian-CH 7. – *Schmp.:* Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrt. – *DC* oder *SC* an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

#### 4'-Chlor-2'-nitro-p-toluanilid (**4**)

1,72 g (10 mmol) 4-Chlor-2-nitroanilin (**3**) werden nach Lösen in 4,5 ml N,N-Dimethylformamid tropfenweise mit 2,3 g (15 mmol) p-Toluoylchlorid (**2**) unter ständigem Rühren bei Raumtemp. versetzt. Der nach 1 h auftretende Niederschlag wird mit Petrolether (40°) extrahiert und zur Kristallisation mit Ethanol versetzt. Feine gelbe Nadeln aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 1,4 g (51 %); Schmp. 153°. IR (KBr): 3350, 3010 (NH); 1690 (C=O); 1575 (NH); 1490, 1340 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). – *<sup>1</sup>H-NMR* ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ (ppm) = 10,8 (s, breit, 1H, NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar); 8,86–8,71 (d, 1H, H-6', J = 9 Hz); 8,26–8,21 (d, 1H, H-3', J = 3 Hz); 8,01–7,71 (m, 3H, H-5' und 2H orthoständig zu C=O); 7,46–7,33 (d, 2H, orthoständig zu CH<sub>3</sub>, J = 8 Hz); 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 290 (15 %, M<sup>+</sup>); 244 (5 %, – NO<sub>2</sub>); 171 (1 % – C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O); 119 (100 %, – C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); 91 (79 %, – C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, – CO); 65 (29 %, – C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, – CO, – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>). C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (290,0) Ber.: C 57,9 H 3,82 N 9,7; Gef.: C 57,9 H 3,92 N 9,6.

#### 5-Chlor-1-(p-toluoyl)benzotriazol (**6**)

In 5 ml Aceton werden 0,9 g **4** gelöst und mit 10 ml Eisessig, 3 ml konz. Salzsäure und 11,3 g (50 mmol) SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O im Wasserbad erwärmt. Die Lösung des entstandenen Hydrochlorids (**5-HCl**) wird mit 15 ml Wasser verdünnt, auf 0° abgekühlt und mit einer 10proz. wäbr. NaNO<sub>2</sub>-Lösung bis zum Ende der Niederschlagsbildung versetzt. Dieser wird mit Petrolether (40°) extrahiert. Farblose Nadeln aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 0,2 g (25 %); Schmp. 120°. IR (KBr): 1700 (C=O); 1610 (Aromat, Benzotriazol); 1590 cm<sup>-1</sup> (N=N-Streckschwingung). – *<sup>1</sup>H-NMR* ([D<sub>6</sub>]Aceton): δ (ppm) = 8,38–8,22 (d, 1H, H-7); 8,16–8,04 (m, 3H, 1H, H-4, 2H orthoständig zu C=O); 7,82–7,65 (q, 1H, H-6); 7,49–7,36 (d, 2H orthoständig zu CH<sub>3</sub>); 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 271 (13 %, M<sup>+</sup>); 243 (21 %, – N<sub>2</sub>); 215 (1 %, – N<sub>2</sub>, – CO, – Cl); 119 (100 %, – C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>3</sub>); 91 (50 %, – C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>3</sub>, – CO); 65 (20 %, – C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>3</sub>, – CO, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>). C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O (271,0) Ber.: C 62,0 H 3,72 N 15,5; Gef.: C 61,8 H 3,94 N 15,4.

**5'-Chlor-2'-nitro-p-toluanilid (8)**

Zu einer Lösung von 1,72 g (10 mmol) 5-Chlor-2-nitroanilin (7) in 5 ml wasserfreiem Pyridin werden 2,3 g (15 mmol) 2 hinzugegeben. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird der auskristallisierte Rückstand i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in Chloroform aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure und anschließend mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Chloroform wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Ligroin (90°) extrahiert und der nach Befreien vom Extraktionsmittel erhaltene Niederschlag umkristallisiert. Gelbliche, feine Nadeln aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 1,1 g (40 %); Schmp. 155°. IR (KBr): 3350, 3010 (NH); 1685 (C=O); 1575 (NH); 1485, 1340  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ Aceton):  $\delta$  (ppm) = 11,0 (s, breit, 1H, NH, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 8,98–8,94 (d, 1H, H-6',  $J = 2$  Hz); 8,37–8,22 (d, 1H, H-3',  $J = 9$  Hz); 7,97–8,83 (d, 2H, orthoständig zu C=O); 7,46–7,24 (m, 3H, H-4' und 2H orthoständig zu  $\text{CH}_3$ ); 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 290$  (1 %,  $\text{M}^+$ ); 244 (2 %, –  $\text{NO}_2$ ); 171 (1 %, –  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$ ); 119 (100 %, –  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2$ ); 91 (93 %, –  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2$ , – CO); 65 (80 %, –  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2$ , – CO, –  $\text{C}_2\text{H}_2$ ).  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (290,0) Ber.: C 57,9 H 3,82 N 9,7; Gef.: C 58,1 H 3,99 N 9,6.

**6-Chlor-1-(p-toluoyl)benzotriazol (10)**

a) aus 1

In 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 7,65 g (50 mmol) 5-Chlorbenzotriazol (1) gelöst und mit 11,6 g (75 mmol) 2 tropfenweise versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird der Niederschlag scharf abgesaugt. Farblose Nadeln aus Ligroin (90°). Ausb. 8 g (59 %); Schmp. 134°. IR (KBr): 1710 (C=O); 1610 (Aromat, Benzotriazol); 1585  $\text{cm}^{-1}$  (N=N-Streckschwingung). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ -Aceton):  $\delta$  (ppm) = 8,43–8,39 (d, 1H, H-7,  $J = 1,8$  Hz); 8,37–8,14 (m, 3H, 1H, H-4 und 2 H orthoständig zu C=O); 7,78–7,46 (m, 3H, 1H, H-5 und 2H orthoständig zu  $\text{CH}_3$ ); 2,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 271$  (14 %,  $\text{M}^+$ ); 243 (50 %, –  $\text{N}_2$ ); 215 (4 %, –  $\text{N}_2$ , – CO); 180 (8 %, –  $\text{N}_2$ , – CO, – Cl); 119 (100 %, –  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_3$ ); 91 (90 %, –  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_3$ , – CO); 65 (71 %, –  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_3$ , – CO, –  $\text{C}_2\text{H}_5$ ).  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$  (271,0) Ber.: C 62,0 H 3,72 N 15,5; Gef.: C 62,0 H 3,91 N 15,6.

b) aus 8

Unter den zur Darstellung von 6 eingesetzten Reaktionsbedingungen wurden 0,9 g (3 mmol) 8 reduziert und unter Ringschluß diazotiert. Farblose Nadeln aus Ligroin (90°). Ausb. 0,3 g (37 %); Schmp. 134°. Die Substanz erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit einer nach a) hergestellten Substanzprobe.

**Literatur**

6. Mitt.: A. Kreutzberger und J. Stratmann, *Arzneim. Forsch.*, im Druck.
- A. Kreutzberger und J. Stratmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 806 (1979).
- C. K. Axelsson, L. V. Christansen, A. Johansen und P. E. Poulsen, *Scand. J. Rheumatol.* 6, 23 (1977).
- S. Wong, J. F. Gardocki und T. P. Pruss, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 185, 127 (1973).
- I. Tamm, R. Bablanian, M. M. Nemes, C. H. Shunk, D. Franklin, F. M. Robinson und K. Folkers, *J. Exp. Med.* 1960, 639.