Literatur

1 R. Neidlein und W. Kramer, J. Chem. Res. (S) *1977*, 77; J. Chem. Res. (M), *1977*, 885.
2 R. Neidlein und H. H. Salzl, J. Chem. Res. (S) *1977*, 118; J. Chem. Res. (M) *1977*, 1466.
3 R. Neidlein und M. H. Salzl, Justus Liebigs Ann. Chem. *1977*, 1938.
4 R. Neidlein und M. H. Salzl, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 685 (1977).
5 R. Neidlein und M. H. Salzl, Chem. Ztg. *101*, 357 (1977).
6 R. Neidlein und K. F. Cepera, Chem. Ber. *110*, 2388 (1977).
7 R. Neidlein und K. F. Cepera, Justus Liebigs Ann. Chem. *1978*, 627.
8 R. Neidlein und K. F. Cepera, Chem. Ber. *111*, 1824 (1978).
9 H. Yamamoto, Chem. Pharm. Bull. *16*, 2313 (1968).
10 F. Gatta, R.L. Vittory, M. Tomasetti und G.N. Barrios, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *8*, 455 (1973).
11 F. Gatta, M. Tomasetti, V. Zaccori und R. L. Vittory, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. *9*, 133 (1974).
12 S. Hünig und S. Wolff, Justus Liebigs Ann. Chem. *732*, 7 (1970); Justus Liebigs Ann. Chem. *732*, 26 (1970). [Ph 62]

Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 806–811 (1979)

Entzündungshemmende Wirkstoffe, 4. Mitt.[1)]

1-Aroyl- und 1-Aralkylbenzotriazole

Alfred Kreutzberger* und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 8. Dezember 1978

Aus der Acylierung von Benzotriazol **(1a)**, 5,6-Dichlorbenzotriazol **(1b)** und 5,6-Dimethylbenzotriazol **(1c)** mit den Carbonsäurechloriden **2a** und **2c–e** resultieren die 1-Aroylbenzotriazole **3a** und **3c–f**. Die Durchführbarkeit analoger Aralkylierungen geht aus der zu 1-(4-Chlorbenzyl)benzotriazol **(3b)** führenden Umsetzung von **1a** mit 4-Chlorbenzylchlorid **(2b)** hervor. Besonders **3c** besitzt einen auffallenden entzündungshemmenden Effekt.

Antiinflammatory Agents, IV: 1-Aroyl- and 1-Aralkyl-benzotriazoles

Acylation of benzotriazole **(1a)**, 5,6-dichlorobenzotriazole **(1b)** and 5,6-dimethylbenzotriazole **(1c)** by the carboxylic chlorides **2a** and **2c–e** leads to the 1-aroylbenzotriazoles **3a** and **3c–f**. The feasibility

0365–6233/79/1010–0806 $ 02.50/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979

of analogous aralkylations is shown by the interaction of **1a** with 4-chlorobenzyl chloride **(2b)** yielding 1-(4-chlorobenzyl)benzotriazole **(3b)**. Compound **3c** in particular is capable of exercising antiinflammatory activity.

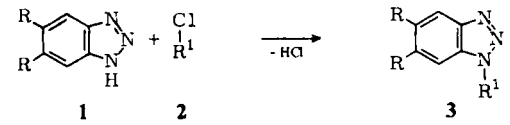
Auf der Grundlage des Konzepts der anellierten Heterocyclen als dem gemeinsamen Strukturcharakteristikum in einer Anzahl von Entzündungshemmern sind gezielte Synthesen von bestimmten Benzotriazolderivaten durchgeführt worden[2,3]. Der aus Studien über die Beeinflussung der entzündungshemmenden Wirkung durch Substituenten hervorgegangene Befund, daß ein auffallender ödemhemmender Effekt von 1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)benzotriazol ausgeht[1], legte eingehendere Untersuchungen unter Einbeziehung der Methoxygruppe nahe.

In der vorliegenden Arbeit konnte durch Acylierung von Benzotriazol **(1a)** mit 4-Methoxybenzoylchlorid **(2a)** in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid das 1-(4-Methoxybenzoyl)benzotriazol **(3a)** erhalten werden. Der Strukturbeweis für **3a** liegt in der Identität mit einer auf anderem, die Umsetzung von Benzoldiazonium-o-carboxylat mit 4-Methoxybenzazid beinhaltendem Wege[4] hergestellten Substanzprobe **3a**. Das hier entwickelte Darstellungsverfahren stellt in Form der Acylierung mit einem Säurechlorid eine wesentliche Vereinfachung gegenüber der Umsetzung mit einem Benzazid dar. Analog lassen sich auch Aralkylierungen durchführen, wie an der Synthese von 1-(4-Chlorbenzyl)benzotriazol **(3b)** aus **1a** und 4-Chlorbenzylchlorid **(2b)** gezeigt werden konnte.

Struktur **3b** wird durch spektroskopische Daten gestützt. Das Massenspektrum von **3b** zeigt für die Verbindung typische Fragmente. Hier ist zunächst der für den Chlorbenzylrest typische Abbauweg über das Chlortropyliumion mit der Masse 125 anzuführen. Der Abbau des Tropyliumions seinerseits erfolgt auf zwei Wegen. Zunächst führt der Verlust von HCl zur Masse 89. Ein metastabiler Peak, welcher durch Berechnung die Masse 63.3 erhält, tritt bei m/e 63 im Spektrum auf. Der Abbau zu C_5H_3 mit der Masse 63 erfolgt unter Abspaltung von C_2H_2. Der zweite Abbauweg führt ebenfalls zur Masse 63. Im ersten Abbauschritt des Tropyliumions erfolgt hier die Abspaltung von C_2H_2 vor dem HCl-Verlust. Besonders auffallend ist das Auftreten der Ionen m/e 215 und m/e 214. Nach Verlust von molekularem Stickstoff aus dem Molekülion ist die Stabilisierung der Ionen in Form einer Dihydrophenanthridinstruktur in Betracht zu ziehen[5].

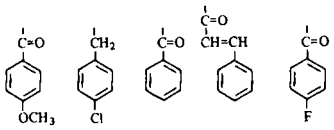
Die Anwesenheit eines Chloratoms im anellierten Ringsystem, wie in dem gegen Polyarthritis wirksamen Chloroquin oder dem allgemein bei Gelenk- und Muskelschmerzen einsetzbaren Glafenin[6], stimulierte die Einbeziehung von chlorierten Benzotriazolderivaten in die vorliegenden Untersuchungen. Durch Umsatz von 5,6-Dichlorbenzotriazol **(1b)** mit Benzoylchlorid **(2c)** in wasserfreiem Pyridin konnte das 1-Benzoyl-5,6-dichlorbenzotriazol **(3c)** erhalten werden. In Anlehnung an die markante ödemhemmende Wirkung des 1-Cinnamoylbenzotriazols[2] wurde ferner die Acylierung von **1b** mit Zimtsäurechlorid **(2d)** verfolgt. Unter Verwendung von wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelang die Synthese des 1-Cinnamoyl-5,6-dichlorbenzotriazols **(3d)**.

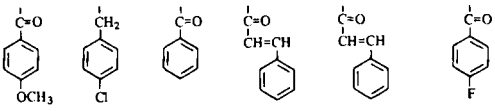
Die Zugänglichkeit des für diese Untersuchungen benötigten 5,6-Dichlorbenzotriazols **(1b)** konnte bei der Gewinnung aus 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol **(4)** dadurch verbessert



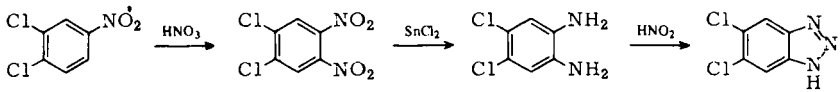
1 **2** **3**

1	a	b	c
R	H	Cl	CH_3

2	a	b	c	d	e
R^1					

3	a	b	c	d	e	f
R	H	H	Cl	Cl	CH_3	CH_3
R^1						

werden, daß nach der Nitrierung zu 1,2-Dichlor-4,5-dinitrobenzol **(5)**[7] und der anschließenden Reduktion zum 4,5-Dichlor-o-phenylendiamin **(6)**[8] ein glatter Verlauf des abschließenden cyclisierenden Diazotierungsschrittes in Abänderung früherer Methodik[9] durch Verwendung eines aus Eisessig, konz. HCl und Wasser bestehenden Reaktionsmediums erreicht wurde.



4 **5** **6** **1b**

Die gleichen Reaktionsbedingungen ließen sich auch als eine verbesserte Methodik der Überführung[10] von 4,5-Dimethyl-o-phenylendiamin in 5,6-Dimethylbenzotriazol **(1c)** heranziehen. Diese im anellierten Heterocyclus methylierte Reihe wurde besonders in Anlehnung an Entzündungshemmer mit Methylgruppen am carbocyclischen Ring, wie in der Mefenaminsäure[11] und der Meclofenaminsäure[12], konzipiert und fand erste Realisierung in der zu 1-Cinnamoyl-5,6-dimethylbenzotriazol **(3e)** führenden Umsetzung von **1c** mit **2d**. In analoger Weise ging aus der Umsetzung von **1c** mit 4-Fluorbenzoylchlorid **(2e)** das 5,6-Dimethyl-1-(4-fluorbenzoyl)benzotriazol **(3f)** hervor.

Auffallende Effekte wurden bei der Prüfung der dargestellten Substanzen auf entzündungshemmende Wirksamkeit beobachtet. So ergaben in der Adjuvans-Arthritis die folgenden Verbindungen bei einer Dosierung von 50 mg/kg die nachstehend aufgeführten prozentualen Hemmwerte des Pfotenvolumens: **3c** 13 %, **3a** 6 %.

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorr. – *^{1}H-NMR*: Varian A-60 A und T 60, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian-CH 7. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – DC- oder SC an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

1-(4-Methoxybenzoyl)benzotriazol **(3a)**

11.9 g (100mmol) **1a** werden in 50 ml N,N-Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst. Die Lösung wird unter ständigem Rühren tropfenweise mit 17.0 g (100 mmol) **2a** versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wird der Niederschlag abgesaugt. Farblose Nadeln aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 17.9 g (71 %); Schmp. 104°.
IR (KBr): 1690 (C=O); 1605 (Aromat, Benzotriazol); 1580 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung)[13]: – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.4 und 7.1 (mc, AA'BB', je 2 H, 8.4 ortho, 7.1 metaständig zur Carbonylgruppe); 8.6–8.1 (m, 2H, H-4 und H-7); 8.0–7.5 (m, 2H, H-5 und H-6); 3.9 (s, 3H, CH_3O). – MS (70 eV): m/e = 253 (14 %, M^+); 225 (29 %, $-N_2$); 210 (11 %, $-N_2$, $-CH_3$); 182 (16 %, $-N_2$, $-CH_3$, -CO); 154 (4 %, $-N_2$, $-CH_3$, -CO, - CO); 135 (100 %, $-C_6H_4N_3$); 127 (2 %, $-N_2$, $-CH_3$, - CO, -CO, -HCN); 107 (16 %, $-C_6H_4N_3$, -CO); 92 (19 %, $-C_6H_4N_3$, -CO, $-CH_3$); 64 (13 %, $-C_6H_4N_3$, -CO, $-CH_3$, -CO). $C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253.1) Ber.: C 66.4 H 4.34 N 16.6; Gef.: C 66.3 H 4.42 N 16.6.

1-(4-Chlorbenzyl)benzotriazol **(3b)**

Durch 6stdg. Erhitzen eines aus 5.95 (50 mmol) **1a** und 38.4 g(240 mmol) **2b** bestehenden Gemisches unter Rückfluß auf 190° und anschließendes Abdestillieren von überschüssigem **2b** i. Vak. werden 6.0 g (50 %) farblose Nadeln vom Schmp. 90° Ligroin erhalten.
IR (KBr): 1600 (Aromat, Benzotriazol); 1582 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). – ^{1}H-NMR ([D_6]Aceton): δ (ppm) = 8.1–7.1 (m, 8H, aromat.); 5.97 (s, 2H, CH_2). – MS (70 eV): m/e = 243 (43 %, M^+); 215 (28 %, $-N_2$); 214 (61 %, $-N_2$, -H); 180 (75 %, $-N_2$, -Cl); 152 (29 %, $-N_2$, -Cl, $-H_2C=N$); 138 (4 %, $-C_6H_5N_2$); 125 (100 %, $-C_6H_4N_3$); 99 (17 %, $-C_6H_4N_3$, $-C_2H_2$); 89 (46 %, $-C_6H_4N_3$, -HCl); 63 (31 %, $-C_6H_4N_3$, $-C_2H_2$, - HCl). $C_{13}H_{10}ClN_3$ (243.8) Ber.: C 64.2 H 4.14 N 17.3 Gef.: C 64.0 H 4.31 N 17.3.

1-Benzoyl-5,6-dichlorbenzotriazol **(3c)**

Eine Lösung von 4.5 g (25 mmol) **1b** in 50 ml wasserfreiem Pyridin wird unter Kühlung tropfenweise mit 4.2 g (30 mmol) **2c** versetzt. Nach 5stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Farblose, glänzende Plättchen aus THF. Ausb. 5.6 g (78 %); Schmp. 157°.
IR (KBr): 1720 (C=O); 1605 (Aromat, Benzotriazol); 1585 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.54 (s, 1H, H-7); 8.26 (s, 1H, H-4); 8.4–8.0 (m, 2H, orthoständig am Phenylring); 7.7–7.3 (m, 3H, meta- und paraständig am Phenylring). – MS (70 eV): m/e = 291 (8 %, M^+); 263 (19 %, $-N_2$); 227 (1 %, $-N_2$, -HCl); 235 (4 %, $-N_2$, -CO); 200 (5 %, $-N_2$, -CO, -Cl); 105 (100 %, $-C_6H_2Cl_2N_3$); 77 (87 %, $-C_6H_2Cl_2N_3$, -CO). $C_{13}H_7Cl_2N_3O$ (291.0) Ber.: C 53.5 H 2.42 Cl 24.3 N 14.4; Gef.: C 53.6 H 2.52 Cl 24.5 N 14.7.

1-Cinnamoyl-5,6-dichlorbenzotriazol **(3d)**

In eine Lösung von 9.3 g (50 mmol) **1b** in 100 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid werden unter Rühren bei Raumtemp. 16.6 g (100 mmol) **2d** tropfenweise eingetragen. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird der Niederschlag abgesaugt. Farblose, glänzende Schuppen aus Aceton/Wasser (2 : 1). Ausb. 12.8 g (81 %); Schmp. 192°.
IR (KBr): 1710 (C=O); 1625 (C=C); 1605 (Aromat, Benzotriazol); 1580 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). ^{1}H-NMR ($AsCl_3$): δ (ppm) = 8.7 (s, 1H, H-7); 8.6 (d, J = 16 Hz, 1H, CO-CH=CH); 8.55 (s, 1H, H-4); 8.4–7.8 (m, 5H, Phenyl); 6.9 (d, J = 16 Hz, 1H, CO-CH=CH). – MS (70 eV): m/e = 317 (6 %, M^+); 289 (5 %, -N_2); 288 (7 % -N_2, -H); 261 (1 %, -N_2, -CO); 254 (1 %, -N_2, -Cl); 253 (1 %, -N_2, -Cl, -H); 226 (1 % -N_2, -CO, -Cl); 131 (100 %, $C_6H_2Cl_2N_3$); 103 (52 %, -$C_6H_2Cl_2N_3$, -CO); 77 (42 %, -$C_6H_2Cl_2N_3$, -CO, -C_2H_2). $C_{15}H_9Cl_2N_3O$ (317.0) Ber.: C 56.6 H 2.84 Cl 22.3 N 13.1; Gef.: C 56.6 H 2.98 Cl 22.6 N 13.3.

5,6-Dichlorbenzotriazol **(1b)**

Der durch Nitrierung[7] von 9.55 g (50 mmol) **4** und anschließende Reduktion[8] erhaltene Niederschlag von 6.2 g (25 mmol) **6** · 2 HCl wird, ohne die Base in Freiheit zu setzen, in 50 ml Wasser, 50 ml Eisessig und 10 ml konz. HCl aufgenommen und bei 0° mit 10proz. $NaNO_2$-Lösung versetzt, bis keine Fällung mehr auftritt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wird der Niederschlag abgesaugt. Orangefarbene Nadeln aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 3.4 g (74 %); Schmp. 260°.
IR (KBr): 3300–2700 (NH); 1620 (Aromat); 1572 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). – ^{1}H-NMR ([D_6]Aceton): δ (ppm) = 8.17 (s, 2H, H-4 und H-7). – MS (70 eV): m/e = 187 (100 %, M^+); 159 (92 %, -N_2); 132 (42 %, -N_2, -HCN); 124 (42 %, -N_2, -Cl); 97 (95 %, N_2, -HCN, -Cl); 88 (37 %, -N_2, -Cl, -HCl); 61 (37 %, -N_2, -HCN, -Cl, -HCl). $C_6H_3Cl_2N_3$ (188.0) Ber.: C 38.5 H 1.61 N 22.4; Gef.: C 38.5 H 1.77 N 22.4.

5,6-Dimethylbenzotriazol **(1c)**

Analog **1b** werden aus 3.4 g (25 mmol) 4,5-Dimethyl-o-phenylendiamin 2.9 g (79 %) farblose, kleine Schuppen aus Aceton/Wasser (2 : 1) vom Schmp. 151° erhalten.
IR (KBr): 3400–2700 (NH); 1630 (Aromat); 1590 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). – ^{1}H-NMR ([D_6]Aceton): δ (ppm) = 7.68 (s, 2H, H-4 und H-7); 2.40 (s, 6H, CH_3). – MS (70 eV): m/e = 147 (56 %, M^+); 132 (62 %, -NH); 119 (79 %, -N_2); 118 (100 %, -N_2, -H); 104 (78 %, -NH, -N_2); 91 (76 %, -N_2, -H, -HCN). $C_8H_9N_3$ (147.1) Ber.: C 65.3 H 6.16 N 28.6; Gef.: C 65.3 H 6.19 N 28.9.

1-Cinnamoyl-5,6-dimethylbenzotriazol **(3e)**

Entsprechend der Darstellung von **3d** werden aus 3.6 g (25 mmol) **1c**, 50 ml N,N-Dimethylformamid und 4.9 (30 mmol) **2d** 3.1 g (42 %) lange farblose Nadeln vom Schmp. 144° (Aceton/Wasser; 1 : 1) erhalten.
IR (KBr): 1705 (C=O); 1622 (C=C); 1600 (Aromat, Benzotriazol); 1575 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). – ^{1}H-NMR (C_6D_6): δ (ppm) = 8.23 (s, 1H, H-7); 8.03 (s, 2H, -CH=CH-); 7.64 (s, 1H, H-4); 7.4–6.8 (m, 5H, Phenyl); 1.93 und 1.89 (je s, je 3H, CH_3). – MS (70 eV): m/e = 277 (100 %, M^+); 249 (90 %, -N_2); 248 (78 %. -N_2, -H); 221 (12 %, -N_2, -CO); 220 (13 %, -N_2, -CO, -H); 131 (43 %, -$C_8H_8N_3$); 103 (67 %, -$C_8H_8N_3$, -CO); 77 (83 %, -$C_8H_8N_3$, -CO, -C_2H_2). $C_{17}H_{15}N_3O$ (277.1) Ber.: C 73.6 H 5.45 N 15.1; Gef.: C 73.5 H 5.45 N 15.1.

5,6-Dimethyl-1-(4-fluorbenzoyl)benzotriazol **(3f)**

3.6 g (25 mmol) **1c** lieferten in 50 ml N,N-Dimethylformamid mit 4.7 g (30 mmol) **2e** nach 5stdg. Rühren bei Raumtemp. 5.5 g (82 %) farblose Schuppen. Schmp. 103° (Ligroin).
IR (KBr): 1695 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR ([D_6]Aceton): δ (ppm) = 8.27 und 7.37 (je mc, AA'BB', Teil des AA'BB'X-Spektrums, je 2H, 8.27 ortho-, 7.37 metaständig zur Carbonylgruppe); 8.14 (s, 1H, H-7); 7.95 (s, 1H, H-4); 2.54 und 2.49 (je s, je 3H, CH_3). – MS (70 eV): m/e = 269 (11 %, M^+); 241 (18 %, -N_2), 240 (12 %, -N_2, -H); 213 (1 %, -N_2, -CO); 212 (3 %, -N_2, -CO, -H); 123 (100 %, -$C_8H_8N_3$); 95 (52 %, -$C_8H_8N_3$, -CO); 75 (18 %, -$C_8H_8N_3$, -CO, -HF). $C_{15}H_{12}FN_3O$ (269.1) Ber.: C 66.9 H 4.49 N 15.6; Gef.: C 66.9 H 4.77 N 15.6.

Literatur

1 3. Mitt.: A. Kreutzberger und H. van der Goot, J. Heterocycl. Chem. *12*, 665 (1975).
2 A. Kreutzberger und E. Dietz, Arzneim. Forsch. *20*, 1723 (1970).
3 A. Kreutzberger und H. van der Goot, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 824 (1974).
4 W. Ried und M. Schön, Chem. Ber. *98*, 3142 (1965).
5 R. Lawrence und E. S. Waight, Org. Mass Spectrom. *3*, 370 (1970).
6 J. R. Boissier und J. Fichelle-Pagny, Therapie *22*, 149 (1967).
7 W. Knobloch, Chem. Ber. *91*, 2560 (1958).
8 G. W. H. Cheeseman, J. Chem. Soc. *1962*, 1162.
9 M. Scalera und F. H. Adams, J. Am. Chem. Soc. *75*, 715 (1953).
10 G. W. E. Plaut, J. Am. Chem. Soc. *76*, 5801 (1954).
11 C. V. Winder, J. Wax, L. Scotti, R. A. Scherrer, E. M. Jones und F. W. Short, J. Pharmacol. Exp. Ther. *138*, 405 (1962).
12 C. V. Winder, J. Wax und M. Welford, J. Pharmacol. Exp. Ther. *148*, 422 (1965).
13 H. Hopff, U. Wyss und A. Lüssi, Helv. Chim. Acta *43*, 1969 (1960).

[Ph 63]