Archiv der Pharmazie

und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft

304. Band | Oktober 1971 | Heft 10

H. Oelschläger und U. Bremer

Hydrierung des 1H-Benzotriazols

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
(Eingegangen am 7. November 1970)

Es wurde die Hydrierung des 1H-Benzotriazols (I) zum 4, 5, 6, 7-Tetrahydrobenzotriazol (II) mit Hilfe verschiedener Katalysatoren sowie der Einfluß von Lösungsmitteln, Druck und Temperatur untersucht. Hierbei stellten sich große Unterschiede in Bezug auf die Hydriergeschwindigkeit zwischen den einzelnen Kontakten (Pd, Pt, Rh, PtO_2) in Mohrform oder auf Trägern heraus. Unter Normaldruck und unter erhöhtem Druck war Pd/C (10 %) am besten für diese Hydrierung geeignet. Die Hydriergeschwindigkeiten in wasserfreien Lösungsmitteln (Eisessig, Dioxan, Methanol) konnten durch Zugabe von 5–10 % Wasser (zu Dioxan und Methanol) maximal um das 15-fache gesteigert werden.

Hydrogenation of 1H-Benzotriazole

The hydrogenation of 1H-benzotriazole (I) to 4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzotriazole (II) with different catalysts as well as the influence of solvents, pressure and temperature was investigated. Great differences in activity exist between Pd, Pt, Rh as black catalysts and the same metals on carriers. Pd/C (10 %) was the most suitable catalyst under normal and high pressure. The reaction rates in solvents (CH_3COOH, dioxane, CH_3OH) free of water are increased at the most fifteenfold by addition of 5–10 % of water.

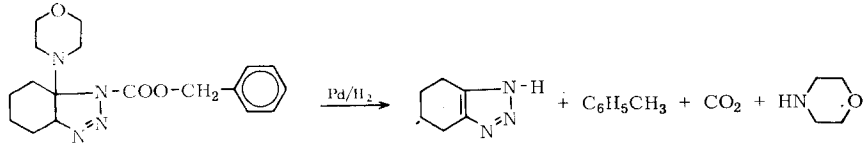
Während über die Hydrierung von carbocyclischen Aromaten und solchen mit einem Heteroatom unter Verwendung von Rhodium-, Platin-, Rhutenium und Mischkatalysatoren in den letzten Jahren relativ viel gearbeitet worden ist[1], wurde die Hydrierung von Benzoheterocyclen mit zwei und mehr Heteroatomen u. W. bisher kaum und in keinem Fall systematisch untersucht.

1934 berichteten Fries und Mitarb.[2], daß bei der katalytischen Hydrierung des 1H-Benzotriazols (I) mit Palladium- bzw. Platin-Mohr ein Tetrahydroderivat erhal-

1 F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-chemischen Laboratorium, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965; R. L. Augustine, Catalytic Hydrogenations, Marcel Dekker, Inc., New York 1965.

2 K. Fries, H. Güterbock und H. Kühn, Liebigs Ann. Chem. *511*, 213 (1934).

ten wird, ohne allerdings nähere Versuchsbedingungen und die physikalischen Konstanten des erhaltenen Hydrierungsproduktes anzugeben. Platin-Katalysatoren sollen nach den Befunden der Autoren wirksamer sein als Palladium-Kontakte. In der referierenden Literatur findet sich die erste konkrete Notiz über ein Tetrahydroderivat des 1H-Benzotriazols 31 Jahre später in einer Arbeit von Fusco und Mitarb.[3], die II bei der durchgreifenden Hydrogenolyse des 1-Carbobenzyloxy-7a-N-morpholino-3a,4,5,6,7a-hexahydro-benzotriazols in Methanol mit Palladium/C (10 %) unter Druck erhielten:



II

Sie geben für II den Schmp. 74° nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther an.

Versuche zur Darstellung eines Dihydroderivats des 1H-Benzotriazols mit Hilfe der „Birch-Reduktion" verliefen ergebnislos[4], weil sich die angestrebte Verbindung als instabil erwies.

Da sich einerseits zahlreiche Di-, Tetra- und Hexahydro-Derivate aromatischer Verbindungen beim Vergleich mit den nicht ringhydrierten Ausgangsmaterialien durch günstigere pharmakologische Eigenschaften auszeichneten[5] und andererseits bei zahlreichen von uns dargestellten substituierten Benzoheterocyclen im tierexperimentellen screening bemerkenswerte Wirkungen[6] festgestellt worden sind, war die Ringhydrierung des 1H-Benzotriazols und ähnlicher Verbindungen für unsere zukünftigen Arbeiten von grundlegender Bedeutung. Schon die ersten Hydrierungen von I zeigten, daß sich dieses bei 20° unter Normaldruck nur sehr langsam zu II hydrieren läßt. Bei Hydrierungen in Eisessig waren Platinkontakte im Gegensatz zu der Angabe von Fries[2] Palladium unterlegen (Tab. 1).

3 R. Fusco, G. Bianchetti und D. Pocar, Gazz. chim. ital. *91*, 849 (1961).

4 N. O. Cappel und W. C. Fernelius, J. org. Chemistry *5*, 41 (1940).

5 O. Eisleb, Med. u. Chem., Bd. II, S. 374; Bayer-Meister-Lucius, 1934; B. Zenitz, E. B. Macks und M. L. Moore, J. Amer. chem. Soc. *69*, 1117 (1947); V. Ettel und J. Neumann, Collect. Czechoslov. chem. Commun. *23*, 1319 (1958); L. A. Walter und P. Margolis, J. med. Chem. *10*, 498 (1967); M. Herrmann, W. Steinbrecher und W. Heldt, Arzneimittel-Forsch. *8*, 977 (1970).

6 Diss. W. Toporski *1966;* Diss. P. Stein *1968;* Diss. U. Frank 1969; Diss. R. Rothenberger *1970;* Diplomarbeit J. Buchkremer 1969; alle Universität Frankfurt am Main.

Tabelle 1: Hydrierungen von I in CH_3COOH unter Normaldruck

Katalysator (g)		Dauer d. Hydrierung (in Std.)/Ausbeuten (in % d. Th.) 20°	50°
Pd-Mohr	(2)	14 / 70	4 / 81
Pd/C 10 %	(5)	21 / 72	4 / 70
Pt-Mohr	(2)	44 / 74	9 / 67
Pt/C 5 %	(5)	34 / 85	5 / 75

Durch Erhöhung der Temperatur und Katalysatormenge kann die Hydriergeschwindigkeit beträchtlich gesteigert werden. So dauerte die Reduktion von 5 g I mit 10 g Pd/C (10 %) in Eisessig bei 50° nur 80 Min. und gab ca. 80 % reines II. Durch Zugabe von Säuren (H_2SO_4) kann auch bei geringeren Katalysatormengen noch eine befriedigende Reduktionsgeschwindigkeit erreicht werden: mit 1,2 g PtO_2 unter Zusatz von 0,05 Mol H_2SO_4 erforderte die Hydrierung von 5 g I bei 20° unter Normaldruck nur 500 Min., die Ausbeute betrug 84 % d. Th. II.

Daß bei der Hydrierung von I der Wasserstoff ausschließlich im aromatischen Ring angelagert wird, während bei der Hydrierung des Indols und Isoindols der Heterocyclus abgesättigt wird, führen wir auf die unterschiedliche Resonanzenergie der beiden heterocyclischen Komponenten zurück. Diese beträgt für das Pyrrol 28 kcal/Mol, ist also kleiner als die des Benzols mit 36 kcal/Mol.

Das 4,5,6,7-Tetrahydrobenzotriazol schmilzt bei 84°, also 10° höher als Fusco[3] angab. Frisch destilliert ist II geruchlos (Sdp.$_{15}$ 158–161°), nach einigen Tagen nehmen die Kristalle einen charakteristischen „maggiähnlichen" Geruch an. Das

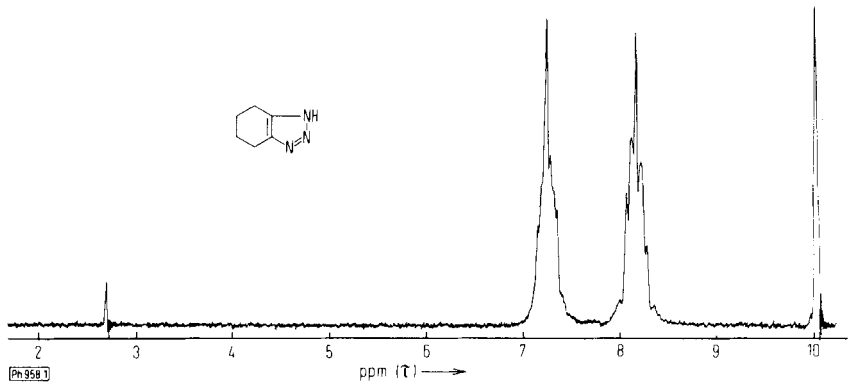


Abb. 1: NMR-Spektrum des 4,5,6,7-Tetrahydrobenzotriazols, aufgenommen in $CDCl_3$ mit dem Kernresonanzspektrometer Varian A 60 A, TMS als innerer Standard.

NMR-Spektrum beweist eindeutig die Struktur des Tetrahydrids, denn anstelle der Signale für die aromatischen Protonen von I treten zwei Multipletts der acht Protonen des entstandenen carbocyclischen Ringes im Bereich von 7–8,5 τ auf. Wesentlich rascher als unter Normaldruck ließ sich I in Eisessig unter 50 atü bei 50° hydrieren (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2: Hydrierungen von I in CH_3COOH unter forcierten Bedingungen

Katalysator (g)		Dauer d. Hydrierung (in Min.)	Ausbeute (in % d. Th.)
Rh/C 10 %	(5)	150	79
Pd-Mohr	(0,5)	50	85
Pd/C 10 %	(5)	35	78
Pt-Mohr	(0,5)	45	80
Pt/C 10 %	(5)	35	76
Pt/C 10 %	(1)	90	89
PtO_2	(0,6)	20	80

Unsere systematischen Versuche ergaben, daß unter 50 atü PtO_2 mit Abstand der beste Katalysator für die Hydrierung des aromatischen Ringes von I ist, während das in der Literatur[1] für Ringhydrierungen empfohlene Rhodium unter diesen Bedingungen nur eine geringe Aktivität zeigt. Daß es sich nicht um eine partielle Vergiftung des Rhodiums durch das Hydrierungsprodukt II handelt, konnten wir in mehreren Versuchen dadurch zeigen, daß wir zu I vor Beginn der Hydrierung bis zu 20 % II zufügten. Die Hydrierungen verliefen mit den gleichen Geschwindigkeiten wie diejenigen ohne II.

Tabelle 3a: Hydrierungen von I in wasserfreien Lösungsmitteln

Solvens (μ in D)		Dauer d. Hydrierung (in Min.) / Ausbeute (in % d. Th.) Rh/C (10 %)	Pd/C (10 %)	Pt/C (10 %)
Toluol	(0,4)	*)	180 / 80	120 / 80
Dioxan	(0,4)	600 / 82	180 / 80	20 / 75
Methanol	(1,65)	35 / 74	120 / 55	*)
Eisessig	(1–1,5)	150 / 79	35 / 78	35 / 76
DMF	(3,8)	360 / 82	120 / 72	*)

*) = keine H_2-Aufnahme

Tabelle 3b: Hydrierungen von I in stark wasserhaltigen Lösungsmitteln

Solvens		Dauer d. Hydrierung (in Min.) / Ausbeute (in % d. Th.) Rh/C (10 %)	Pd/C (10 %)	Pt/C (10 %)
Ammoniak	(10 %)	300 / 80	60 / 64	180 / 72
Dioxan	(50 %)	45 / 75	10 / 66	90 / 75
Methanol	(50 %)	35 / 81	20 / 66	*)
Eisessig	(50 %)	240 / 60	180 / 60	30 / 75
DMF	(50 %)	80 / 80	80 / 72	180 / 50**)

*) = keine H_2-Aufnahme

**) = unvollständige Hydrierung, weil außer dem Tetrahydrid auch nicht angegriffenes I isoliert wurde.

Den Einfluß wasserhaltiger und wasserfreier Lösungsmittel auf die Hydriergeschwindigkeit veranschaulichen die Tab. 3a und 3b.

In 50proz. Dioxan ist z. B. Rh/C (10 %) hoch aktiv, in absol. Dioxan dagegen träge. Das gleiche gilt für Pd/C (10 %), während Pt/C in absol. und verd. Methanol völlig unwirksam war. Diese erstaunliche Inaktivität der Pt/C in Methanol wurde durch mehrere vergleichende Hydrierungen, die eine Inaktivität des Katalysators schlechthin und das Vorhandensein von Katalysatorgiften im Methanol ausschlossen, abgesichert. Auch Zusatz kleiner Mengen Mineralsäure hatte keine H_2-Aufnahme zur Folge.

Tabelle 4: Einfluß von Wasser auf die Hydrierung von I

Solvens		Dauer d. Hydrierung (in Min.) / Ausbeute (in % d. Th.) Rh/C (10 %)	Pd/C (10 %)	Pt/C (10 %)
Dioxan	(100 %)	600 / 82	180 / 80	20 / 75
Dioxan	(95 %)	150 / 71	35 / 79	25 / 75
Dioxan	(90 %)	45 / 70	20 / 76	25 / 72
Dioxan	(50 %)	45 / 75	10 / 66	90 / 75
Dioxan	(10 %)	210 / 85	25 / 56	180 / 59*)
Eisessig	(100 %)	150 / 79	35 / 78	35 / 76
Eisessig	(90 %)	40 / 60	25 / 70	30 / 75
Eisessig	(50 %)	240 / 60	180 / 60	30 / 75

*) = unvollständige Hydrierung, weil außer dem Tetrahydrid auch nicht angegriffenes I isoliert wurde.

Die Beobachtung, daß Pd/C (10 %) in stark wäßrigen Lösungsmitteln wesentlich aktiver ist, während für Rh/C (10 %) und Pt/C (10 %) keine so eindeutigen Aussagen möglich sind, regte zu den Versuchen der Tab. 4 an, die einen z. T. überraschenden aktivierenden Einfluß kleiner Wasserzusätze zeigen.
Bei Rh/C (10 %) und Pd/C (10 %) vermögen geringe Mengen Wasser (5–10 %) die Hydriergeschwindigkeiten extrem zu steigern, maximal um das 15-fache. Die von uns beobachteten Effekte sind wesentlich größer als die von Rylander und Mitarb.[7] bei der Hydrierung von Benzoesäure festgestellten.

Im Gegensatz zu den Platin-, Palladium- und Rhodium-Katalysatoren, die sich unter bestimmten Bedingungen sowohl bei Niederdruck- als auch bei Hochdruckhydrierungen für die Reduktion von I als geeignet erwiesen hatten, ließ sich das 1H-Benzotriazol mit Raney/Nickel auch unter forcierten Bedingungen nicht zu II reduzieren. Bei 20° erfolgte unter Normaldruck in Methanol keine H_2-Aufnahme, unter 100 atü bei 100° wurde dagegen der Triazolring unter Abspaltung von Ammoniak und Bildung von o-Phenylendiamin geöffnet. Dieser Befund stimmt mit einer experimentell nicht belegten Angabe von Fries[2] überein. Auch bei der Reduktion von I mit Natrium in flüssigem Ammoniak entsteht o-Phenylendiamin[4].

Ergebnislos verliefen dagegen alle Versuche, ein Hexahydro- bzw. Octahydrobenzotriazol durch katalytische Hydrierung zu gewinnen. Mit dem sehr aktiven Nishimura-Katalysator (Rh und Pt als Mischoxide) wurden unter 100 atü und 100° lediglich 55 % II erhalten. Unter noch drastischeren Bedingungen (100 atü, 200°) trat vollständige Zersetzung des Reaktionsproduktes ein. Dieser Befund erklärt sich dadurch, daß im Vergleich mit dem leicht zu Hexa- und Octahydroderivaten reduzierbaren Indol[8] die Resonanzenergie des 1H-Benzotriazols (82,9 kcal/Mol) wesentlich größer ist als die des Indols (52 kcal/Mol).

Beschreibung der Versuche

Die Hydrierungen unter Normaldruck wurden in einer Schüttelapparatur der Firma Deglef Patz, Wankendorf (Holstein), durchgeführt. Das Reaktionsgefäß faßte 500,0 ml, die Zahl der Schüttelungen pro Min. betrug 116. Das Gefäß war durch eine Heizschlange mit warmem Wasser (Thermostat) beheizbar.

Die Hydrierungen unter erhöhtem Druck wurden in einem 250,0 ml Magnethubautoklaven der Firma Andreas Hofer, Hochdruckapparatebau GmbH., Mülheim/Ruhr, Typ ERKGT 2 durchgeführt, der mit 60 Hüben pro Min. arbeitete. Das Material bestand aus Chrom-Nickel-Molybdänstahl.

Der Wassergehalt der verwendeten Lösungsmittel wurde durch Karl-Fischer-Titration ermittelt. Er betrug für: Methanol 0,25 %, DMF 0,25 %, Dioxan 0,25 % und Eisessig 0,37 %. Die verwendeten Katalysatoren wurden aus dem Handel bezogen (Degussa, Deutsche Gold- und Silberscheideanstalt Frankfurt/M.). Sie wurden in Standard-Tests auf ihre Aktivität geprüft.

7 P. N. Rylander, N. Rakoncza, D. Steele und M. Bolliger, Engelhard Jnd. Techn. Bull. *4*, 95 (1963).

8 R. Kuhn und J. Butula, Angew. Chem. *80*, 189 (1968).

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14 [Ph 958]