

Literatur

- 1 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381 (1978).
- 2 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 672 (1978).
- 3 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 219 (1979).
- 4 H. Möhrle und S. Mayer, Tetrahedron Lett. 1967, 5173.
- 5 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 541 (1971).
- 6 H. Möhrle, Chr. Kamper und R. Feil, Z. Naturforsch. 31b, 99 (1976).
- 7 H. Möhrle und H.-J. Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 586 (1978).
- 8 R. F. Nystrom und W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 70, 3738 (1948).
- 9 Dissertation: J. Gerloff, FU Berlin 1975.

[Ph 68]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 842–844 (1979)

Eine einfache Synthese von 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-on

Kurt Geckeler* und Josef Metz

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 18, D 7400 Tübingen 1

Eingegangen am 27. Dezember 1978

Die Darstellung der Titelverbindung, ausgehend von 2,3-Indolindion (**1**), wird beschrieben.

A Convenient Synthesis of 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-one

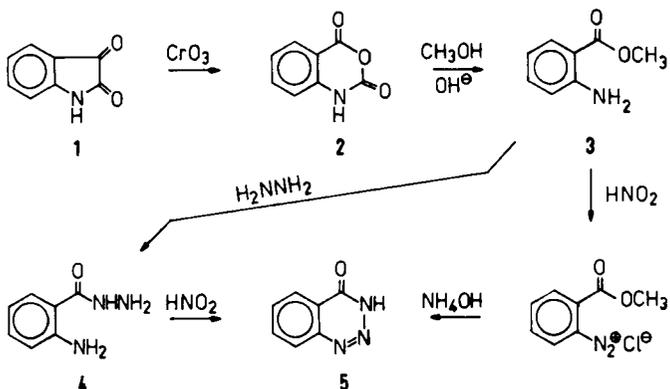
Preparation of the title compound, starting from 2,3-indolinedione (**1**), is described.

1,2,3-Benzotriazine stellen eine seit langem bekannte Verbindungsklasse mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften dar. Über die antiaggressive Aktivität von 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-on (3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin) (**5**) wurde bereits berichtet¹. Die Synthese kann über 2-Aminobenzoesäure-hydrazid (**4**) mit anschließender Diazotierung und Ringschluß erfolgen², aber auch andere Möglichkeiten wurden erwähnt^{3,4,5}. In diesem Zusammenhang ist auch die Synthese von potentiell pharmakologisch aktiven Derivaten der Verbindung **5** interessant, die in 3-Stellung substituiert sind⁶. Einige substituierte Verbindungen sind bereits beschrieben⁷.

In dieser Arbeit wird ein Syntheseweg für **5** beschrieben, bei dem von 2,3-Indolindion (**1**) ausgegangen wird. Durch Oxidation wird 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion (**2**)

erhalten, das sich zu 2-Aminobenzoessäuremethylester (**3**) umsetzen läßt. Diese Reaktion bietet den Vorteil, daß kein toxisches Phosgen eingesetzt wird, wie es bei den in der Literatur beschriebenen Synthesen von **3** aus **2** der Fall ist^{8,9}).

Andere Synthesewege scheinen wenig geeignet¹⁰. Die Diazotierung und Umsetzung von **3** mit Ammoniumhydroxid führt dann zu **5**.



Während die Reaktion von **3** mit Hydrazin zu **4** mit ca. 90 % Ausbeute verläuft, erhält man bei der Umsetzung von **4** zu **5** nur 20 %²). Vorteilhafter ist daher die Umsetzung von **3** zu **5** mit 50 % Ausbeute.

Bei dem insbesondere für Derivate von **5** günstigen Syntheseweg läßt sich aus **1** durch Oxidation in Eisessig über die Zwischenstufe **2** die Verbindung **3** synthetisieren. Durch Verwendung von **1** als Ausgangsverbindung sind auch am Benzolkern substituierte Verbindungen von **5** leicht zugänglich⁶). Die entsprechenden Derivate von **1** sind direkt aus **1** oder aus den entsprechenden Indigoderivaten gut darstellbar¹¹).

Die Brauchbarkeit der gewählten Isolierungsmethode und die Reinheit der Substanzen wurde mittels Dünnschichtchromatographie bzw. Gaschromatographie überprüft.

Diese Arbeit wurde von dem Fonds der Chemischen Industrie dankenswerterweise unterstützt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) und Apparat Nr. 200500 der Fa. Bühler. *IR-Spektrum*: Infracord (Perkin Elmer). *UV-Spektrum*: Selbstregistrierendes Spektralphotometer RPQ (Zeiss). *DC*: Kieselgel-Fertigplatten 60 F₂₅₄ (Merck).

2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion (**2**)

Zu einer Lösung von 20 g (130 mmol) 2,3-Indolindion (**1**) in 120 ml Eisessig werden 40 g (400 mmol) in 120 ml Eisessig aufgeschlämmtes Chromtrioxid so gegeben, daß ein Temperaturbereich zwischen 25–40° eingehalten wird. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, dann nochmals 3 h auf 45° und 2 h auf 60° erhitzt. Die tiefgrüne Lösung wird dann in 500 ml eiskalte

2proz. Schwefelsäure gegossen, das ausgefallene gelbe Pulver abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 15,2 g (72 % d. Th.). Schmp.: 237° (Zers.) (Lit.⁹) Schmp. 233°), hellbraune, transparente Prismen, schwerlöslich in Ethanol, unlöslich in Benzol und Ether.

IR (KBr): ν (NH) 3250, ν (CH arom.) 3100, ν (C=O) 1750 cm^{-1} . $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$ (163.13) Ber.: C 58.9 H 3.10 N 8.6; Gef.: C 59.4 H 3.03 N 8.7. RF-Wert: 0,63 (Chloroform/Methanol 9:1), bei 350 nm starke Fluoreszenz.

2-Aminobenzoesäure-methylester (3)

Die Lösung von 9,6 g (60 mmol) **2** und 0,6 g NaOH in 50 ml Methanol wird 2 h auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Einengen der Lösung i. Vak. auf ca. 20 ml wird mit 140 ml Wasser versetzt. Durch Zugabe von 60 ml Diethylether werden die ausgefallenen Kristalle gelöst. Nach Abtrennen der organischen Phase wird noch zweimal mit 60 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether i. Vak. entfernt. Destillation i. Vak. ergibt gc reines **3**. Ausb. 7,7 g (85 % d. Th.), Sdp.₁ 76°.

1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-on (5)

Zu einer eiskalten Lösung von 7,6 g (50 mmol) **3** in 40 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser wird langsam eine Lösung von 8 g (116 mmol) NaNO_2 in 40 ml Wasser gegeben. Nach 5 Min. Rühren bei 0° wird konz. Ammoniaklösung zugetropft, bis die Lösung gerade alkalisch reagiert. Dann rührt man noch 5 Min. und filtriert den entstandenen braunen Niederschlag ab, der zweimal mit eiskaltem Ethanol gewaschen und bei 120° getrocknet wird. Umkristallisation aus Ethanol. Ausb. 3,5 g (48 % d. Th.), Schmp.: 212° (Lit.⁴) Schmp.: 211°), weiße Nadeln, löslich in Ethanol, wenig löslich in Benzol und Wasser.

IR (KBr): ν (N-H) 3077, ν (C=O) 1685 cm^{-1} . UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 223$ ($\epsilon = 1910$), 278 nm (590), stimmen mit Literaturwerten überein¹²). $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ (147.14) Ber.: C 57.1 H 3.42 N 28.6; Gef.: C 57.2 H 3.49 N 28.6. RF-Werte: 0,72 (Benzol), 0,62 (Ethanol).

Literatur

- 1 Uniroyal, Inc. (Erf. Z. S. Ariyan), US-Pat. 3,794, 726 (26.2.1974); C. A. 81, P 54448 t (1974).
- 2 G. Heller und A. Siller, J. Prakt. Chem. 116, 9 (1927).
- 3 H. Finger, J. Prakt. Chem. 37, 431 (1888).
- 4 E. Zacharias, J. Prakt. Chem. 43, 446 (1891).
- 5 H. Sieper, Chem. Ber. 100, 1646 (1967).
- 6 K. Geckeler, Publikation in Vorbereitung.
- 7 R. J. Leblanc und K. Vaughan, Can. J. Chem. 50, 2544 (1972).
- 8 E. Erdmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 2159 (1899).
- 9 E. C. Wagner und U. F. Fegley, Org. Synth., Coll. Vol. 3, 488 (1955).
- 10 Compagnie Francaise des Matières Colorantes (Erf. R. Roe und M. Rouget), Franz. Pat. 1,363,127 (6.3.1962); C. A. 61, 13248 b (1964).
- 11 O. Bayer und W. Eckert in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VII/4, S. 6, Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- 12 D. Buckley und M. S. Gibson, J. Chem. Soc. 1956, 3242.

[Ph69]