

- 6 K. Femer und Mitarb., *Pharmazie* 30, 638 (1975).
- 7 M. M. Turpaev, *Fiziol. Zh SSSR im. I. M. Sechenova* 39, 732 (1953).
- 8 L. Szekeres und J. Papp, *Exper. Cardiac Arrhythmias and Antiarrhythmic Drugs*, S. 448, Akademia Kiado, Budapest 1971.
- 9 M. L. Belenkii, *Elementi Kolitschestwenoi Ozenki Farmakologitscheskogo Efekta*, S. 110, Verlag der Akad. der Wissenschaften der Lettischen SSR, Riga 1959.
- 10 P. Manolov und W. Petkov, *Dritte nationale Konferenz der Pharmakologie und Klinik neuer bulgarischer Arzneimittel*, Berichte Bd. 2, S. 46, Sofia 1973.
- 11 *Brit. P.* 1128938; *C. A.* 70, 47324u (1969).
- 12 Sh. Mamedov und Mitarb., *Biol. Akt. Soedin.* 1965, 294; *C. A.* 63, 17921 (1965).
- 13 W. Ulbrich und Mitarb., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 296, 1466 (1964).

[Ph 24]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 891–895 (1979)

Entzündungshemmende Wirkstoffe, 5. Mitt.¹⁾

Kernmonosubstituierte Benzotriazole

Alfred Kreuzberger* und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 15. Januar 1979

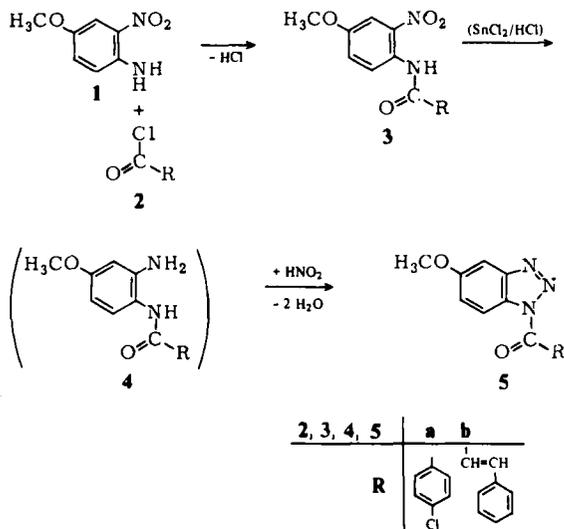
Abweichend von der Methodik der Acylierung von Benzotriazolen wurden zwecks Festlegung der Haftstelle eines einzelnen Substituenten im carbocyclischen Teil dieses Ringsystems die 1-acylierten 5-Methoxybenzotriazole **5a** und **5b** durch cyclisierende Diazotierung der korrespondierenden, aus den Nitroverbindungen **3** durch Reduktion hervorgegangenen acylierten *o*-Phenylendiamine **4** dargestellt.

Antinflammatory Agents, V: Monosubstituted Benzotriazoles

Cyclizing diazotization was employed in order to determine the position of a substituent in the carbocyclic moiety of the benzotriazole system. By this procedure, the 1-acylated 5-methoxybenzotriazoles **5a** and **5b** were obtained from the corresponding acylated *o*-phenylenediamines **4**. The latter were prepared by reduction of the nitro compounds **3**.

Aus bisherigen Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen im System entzündungshemmender Benzotriazole geht insbesondere der Einfluß der 1-Aroylsubstitution hervor. Als wirkungsstärkstes Derivat dieser Reihe ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt das 1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)benzotriazol mit einem Hemmwert von 22 % im Rattenpfoten-Ödem-Test erhalten worden²⁾. In Anlehnung an das starke schmerzlindernde und entzündungshemmende Effekte auslösende Indometacin^{3,4)} wurde die gleichzeitige Einführung des 4-Chlorbenzoylrestes in den heterocyclischen und der Methoxygruppe in den carbocyclischen Teil des Benzotriazols als ein anstrebenswertes Syntheseziel konzipiert.

Um die bei der Verwendung von Benzotriazolen, die im carbocyclischen Teil monosubstituiert sind, zu erwartende Isomerbildung bei der bisher eingesetzten Methodik der Acylierung^{1,2,5,6)} zu umgehen, sollte die Synthese in der Weise durchgeführt werden, daß die Haftstelle des Acylrestes von vornherein festgelegt und erst dann der heterocyclische Ring geschlossen werden sollte. Realisierung fand dieses Vorhaben in der Acylierung von 4-Methoxy-2-nitroanilin (**1**) mit 4-Chlorbenzoylchlorid (**2a**) zum 4'-Methoxy-2'-nitro-4-chlorbenzanilid (**3a**). Nach Reduktion von **3a** zum acylierten o-Phenylendiamin **4a** konnte durch cyclisierende Diazotierung Bildung von 1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxybenzotriazol (**5a**) erreicht werden.



Struktur **5a** wird gestützt durch die spektroskopischen Daten. So erscheint im ¹H-NMR-Spektrum von **5a** ein Multiplett von 8.4–8.0 ppm für 3 Protonen. Hiervon ist ein Proton, dessen Signal bei tiefstem Feld auftritt, dem C-7 zuzuordnen, da es dem Einfluß der eine Tieffeldverschiebung verursachenden Carbonylgruppe ausgesetzt ist. Die beiden restlichen Protonen dieses Multipletts

stammen aus dem Benzoylrest und stehen in ortho-Stellung zur Carbonylgruppe. Das Multipllett von 7.8–7.2 ppm stellt einerseits das Signal für je 1 Proton am C-4 und am C-6, andererseits das der beiden Protonen des Benzoylrestes, die orthoständig zum Chlor stehen, dar. Das Singulett bei 3.97 ppm gibt die 3 Protonen der Methoxygruppe wieder.

Auf der Suche nach möglichen Beziehungen zwischen 1-Acylierung des Benzotriazols und entzündungshemmender Wirksamkeit ist bisher gefunden worden, daß insbesondere ungesättigte Reste Effektivität bewirken. So weist das 1-Cinnamoylbenzotriazol im Rattenpotentest markante ödemhemmende Wirksamkeit auf⁵⁾, die sich noch durch den 4-Chlorcinnamoylrest steigern läßt²⁾. Ein noch stärkerer ödemhemmender Effekt wird durch Einführung des 4-Nitrocinnamoylrestes erreicht²⁾. Im Hinblick darauf, daß auch die Methoxygruppe in diesem Indikationsbereich zu einer Wirkungssteigerung führen kann^{7,8)}, wurde der Einbau entsprechender Gruppen in das vorliegende Struktursystem verfolgt.

Aus diesen Untersuchungen ist zunächst das 1-Cinnamoyl-5-methoxybenzotriazol (**5b**) hervorgegangen. Seine Synthese erfolgt in Analogie zu **5a** durch Acylierung von **1** mit Zimtsäurechlorid (**2b**). Das gebildete 4'-Methoxy-2'-nitrocinnamanilid (**3b**) wird nach Reduktion zum Acyl-o-phenylendiamin **4b** durch salpetrige Säure in **5b** übergeführt.

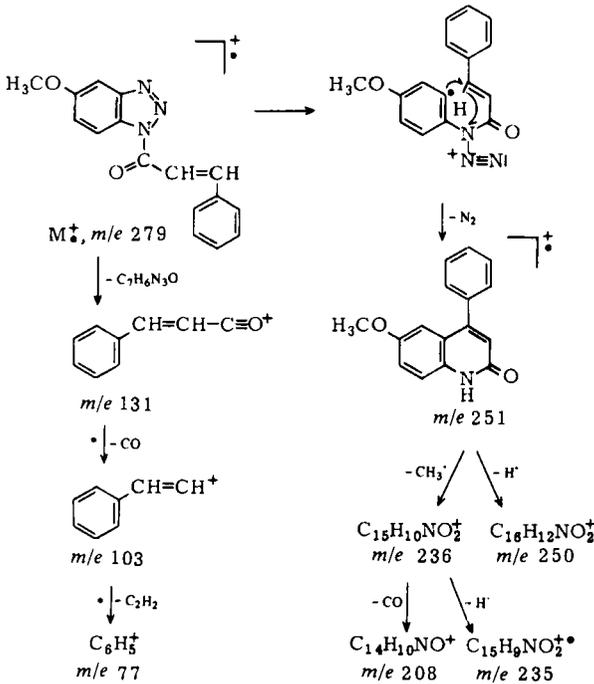


Abb. 1: Massenspektrometrischer Abbau von 1-Cinnamoyl-5-methoxybenzotriazol (**5b**)

Eine nähere Charakterisierung von **5b** folgt aus dem Massenspektrum. Die für die Verbindung typischen Fragmente gehen aus zwei Abbauebenen hervor (Abb. 1). Einerseits wird zunächst der Zimtsäurerest abgespalten, und das dabei entstehende Ion mit der Masse m/e 131 wird nach Verlust von CO und C_2H_2 zum C_6H_5 mit der Masse m/e 77 fragmentiert. Die metastabilen Ionen, die im Spektrum bei $m^* 81$ und $m^* 58$ auftreten, lassen sich den errechneten Werten dieser Ionen von 80.98 und 57.56 zuordnen und sind als charakteristisch für den Zimtsäurerest aufzufassen. Andererseits ist der Abbau des Benzotriazolgrundgerüsts gekennzeichnet durch Öffnung des Heterocyclus, Verlust von N_2 und Bildung eines Skelettlagerungsprodukts, wie es für 1-substituierte Benzotriazole in Betracht zu ziehen ist⁹. Hieran schließt sich der für die Methoxygruppe zu erwartende und zur Masse m/e 236 führende CH_3 -Verlust an.

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

Experimenteller Teil

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

4'-Methoxy-2'-nitro-4-chlorbenzanilid (**3a**)

Eine Lösung von 8.4 g (50 mmol) 4-Methoxy-2-nitroanilin (**1**) in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird mit einem Gemisch aus 9.6 g (55 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid (**2a**) und 10 ml N,N-Dimethylformamid unter ständigem Rühren versetzt. Der Niederschlag wird nach 5stdg. Rühren bei Raumtemp. abgesaugt und mit Petrolether (40°) gewaschen. Gelbe Schuppen aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 11.9 g (78 %); Schmp. 145°. IR (KBr): 3355, 3090 (NH); 1675 (C=O); 1585 (NH); 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 10.5 (s, breit, 1H, NH, mit D₂O austauschbar); 8.6–7.1 (m, 7H arom.); 3.91 (s, 3H, CH₃O). – MS (70 eV): m/e = 306 (18 %, M⁺); 260 (18 %, -NO₂); 139 (100 %, -C₇H₇N₂O₃); 111 (35 %, -C₇H₇N₂O₃, -CO); 75 (14 %, -C₇H₇N₂O₃, -CO, HCl). C₁₄H₁₁ClN₂O₄ (306.0) Ber.: C 54.9 H 3.62 N 9.2; Gef.: C 54.6 H 3.62 N 9.2.

4'-Methoxy-2'-nitrocinnamanilid (**3b**)

Analog **3a** werden 8.4 g (50 mmol) **1** mit 9.1 g (55 mmol) Zimtsäurechlorid (**2b**) umgesetzt. Kleine gelbe Schuppen aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 11.1 g (75 %); Schmp. 128°. IR (KBr): 3350, 3080 (NH); 1662 (C=O); 1628 (C=C); 1576 (NH); 1510, 1348 cm^{-1} (NO_2). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 10.0 (s, breit, 1H, NH, mit D₂O austauschbar); 8.5–6.8 (m, 10 H, arom. und olefin. H); 3.92 (s, 3H, CH₃O). – MS (70 eV): m/e = 298 (31 %, M⁺); 252 (10 %, -NO₂); 168 (34 %, -C₉H₆O); 153 (2.5 %, -C₉H₆O, -CH₃); 131 (100 %, -C₇H₇N₂O₃); 122 (2.5 %, -C₉H₆O, -NO₂); 103 (65 %, -C₇H₇N₂O₃, -CO); 77 (30 %, -C₇H₇N₂O₃, -CO, -C₂H₂). C₁₆H₁₄N₂O₄ (298.1) Ber.: C 64.4 H 4.73 N 9.4; Gef.: C 64.1 H 4.78 N 9.4.

1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxybenzotriazol (5a)

Ein Gemisch von 3.1 g (10 mmol) 4'-Methoxy-2'-nitro-4-chlorbenzanilid (**3a**), 10 ml Aceton, 20 ml Eisessig, 5 ml konz. HCl und 22.6 g (100 mmol) SnCl₂ · 2H₂O wird im Wasserbad bis zur Farblosigkeit erwärmt. Ohne die Base aus dem entstandenen **4a** · HCl freizusetzen, wird die Lösung nach dem Abkühlen auf 0° mit 30 ml Wasser verdünnt und mit einer 10proz. wäβr. NaNO₂-Lösung so lange versetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Dieser wird mit Ligroin (90°) extrahiert. Farblose Schuppen aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 0.4 g (16 %); Schmp. 126°. IR (KBr): 1704 (C=O); 1598 (Aromat, Benzotriazol); 1588 cm⁻¹ (N=N-Streckschwingung). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 8.4–8.0 (m, 3H, 7-H, 2H orthoständig zur Carbonylgruppe); 7.8–7.2 (m, 4H, 4- und 6-H, 2H orthoständig zum Cl); 3.97 (s, 3H, CH₃O). – MS (70 eV): m/e = 287 (18 %, M⁺); 259 (34 %, -N₂); 244 (73 %, -N₂, -CH₃); 216 (18 %, -N₂, -CH₃, -CO); 188 (6 %, -N₂, -CH₃, -CO, -CO); 139 (100 %, -C₇H₆N₃O); 111 (87 %, -C₇H₆N₃O, -CO); 75 (59 %, -C₇H₆N₃O, -CO, -HCl). C₁₄H₁₀ClN₃O₂ (287.0) Ber.: C 58.5 H 3.51 N 14.6; Gef.: C 58.8 H 3.62 N 14.6.

1-Cinnamoyl-5-methoxybenzotriazol (5b)

Die Reduktion und anschließende Cyclisierung von 2.9 g (10 mmol) **3b** erfolgt analog **5a**. Gelbliche Plättchen aus Aceton/Wasser (1 : 1). Ausb. 0.5 g (19 %); Schmp. 184°. IR (KBr): 1703 (C=O); 1622 (C=C); 1595 (Aromat, Benzotriazol); 1572 cm⁻¹ (N=N-Streckschwingung). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 8.5–7.2 (m, 10 H, arom. und olef.); 3.98 (s, 3H, CH₃O). – MS (70 eV): m/e = 279 (49 %, M⁺); 251 (35 %, -N₂); 250 (100 %, -N₂, -H); 236 (13 %, -N₂, -CH₃); 235 (16 %, -N₂, -CH₃, -H); 208 (8 %, -N₂, -CH₃, CO); 131 (81 %, -C₇H₆N₃O); 103 (57 %, -C₇H₆N₃O, -CO). C₁₆H₁₃N₃O₂ (279.1) Ber.: C 68.8 H 4.69 N 15.0; Gef.: C 68.5 H 4.71 N 15.3.

Literatur

- 1 4. Mitt.: A. Kreutzberger und J. Stratmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 806 (1979).
- 2 A. Kreutzberger und H. van der Goot, *J. Heterocycl. Chem.* 12, 665 (1975).
- 3 C. J. Smyth, E. E. Velayos und C. Amoroso, *Arthritis Rheum.* 6, 299 (1963).
- 4 C. A. Winter, E. A. Risley und G. W. Nuss, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141, 369 (1963).
- 5 A. Kreutzberger und E. Dietz, *Arzneim. Forsch.* 20, 1723 (1970).
- 6 A. Kreutzberger und H. van der Goot, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 824 (1974).
- 7 T. Y. Shen, *Angew. Chem.* 84, 512 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 11, 460 (1972).
- 8 D. G. Kaiser, E. M. Glenn, R. H. Johnson und R. L. Johnston, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 155, 174 (1967).
- 9 R. Lawrence und E. S. Waight, *Org. Mass Spectrom.* 3, 370 (1970).

[Ph 73]