

Received: February 22, 1980

ENTZÜNDUNGSHEMMENDE WIRKSTOFFE, IX [1]

1-SUBSTITUIERTE 5-FLUORBENZOTRIAZOLE

ALFRED KREUTZBERGER^{*}) und JÖRG STRATMANN

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

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Umgehung einer möglichen Isomerenbildung bei der Acylierung von 5-Fluorbenzotriazol ist die Haftstelle des Acylrestes an einem Präkursoren zuerst festgelegt und erst danach der heterocyclische Ring geschlossen worden. Umsetzung von 4-Fluor-2-nitroanilin mit Zimtsäurechlorid führt zu 4'-Fluor-2'-nitrocinnamylid, das nach Reduktion zum o-Phenylenderivat durch cyclisierende Diazotierung in 1-Cinnamoyl-5-fluorbenzotriazol übergeführt werden kann. Analog wird 4'-Fluor-2'-nitro-p-toluanilid durch Umsetzung von 4-Fluor-2-nitroanilin mit Toluoylchlorid erhalten. Nach Reduktion zum 1-Aroyl-o-phenylendiaminderivat kann letzteres zu 5-Fluor-1-(p-toluoyl)benzotriazol cyclisiert werden.

SUMMARY

To circumvent the formation of isomers during the acylation of 5-fluorobenzotriazole, the point of attachment of the acyl group to a precursor has been fixed prior to closing the heterocyclic ring. Interaction of 4-fluoro-2-

^{*}) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 7. Internationalen Kongreß der Heterocyclischen Chemie, Tampa (Florida)/USA, August 1979.

nitroaniline with cinnamic acid chloride leads to 4'-fluoro-2'-nitrocinnamanilide which after reduction to the o-phenylene derivative may be converted into 1-cinnamoyl-5-fluorobenzotriazole by cyclizing diazotization. Analogously, 4'-fluoro-2'-nitro-p-toluanilide is obtained by interaction of 4-fluoro-2-nitroaniline with toluoyl chloride. After reduction leading to the 1-aryloxy-o-phenylenediamine derivative, the latter may be cyclized to 5-fluoro-1-(p-toluoxy)benzotriazole.

EINLEITUNG

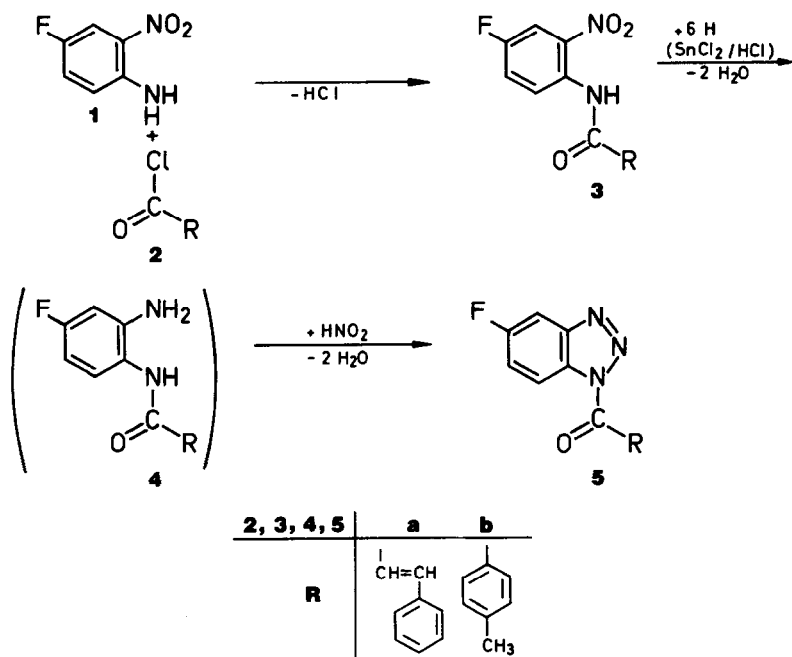
Nach dem Prinzip des anellierten Heterocyclus als dem gemeinsamen Strukturanteil einer Reihe von Entzündungshemmern ist das System des Benzotriazols in unsere Untersuchungen einbezogen worden [2,3]. Hierbei konnte gezeigt werden, daß durch Einführung des Cinnamoyl- [2] und des 3,4,5-Tri-methoxybenzoylrestes [4], ferner durch Chlorierung [5] und Nitrierung [6] im carbocyclischen Teil des Benzotriazol-systems, markante entzündungshemmende Effekte ausgelöst werden können.

Im Hinblick auf einige Entzündungshemmer, die als besonderes Strukturcharakteristikum Fluor tragen, wie Flurbi-profen [7], (Z)-5-Fluor-2-methyl-1-[p-(methylsulfinyl)benzyliden]inden-3-essigsäure [8] oder bestimmte 3-(Fluormethansulfonamido)benzophenone [9], sind die vorliegenden Untersuchungen über die Substituentenvariation am Benzotriazolgrundgerüst um Fluor erweitert worden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Um die bei der Acylierung von Benzotriazolen, die im carbocyclischen Ring monosubstituiert sind, mögliche Isomerenbildung zu umgehen, wurde nach einem Syntheseweg gesucht, auf dem die Haftstelle des Acylrestes als erstes festgelegt und erst danach der heterocyclische Ring geschlossen werden konnte. Diese Konzeption konnte durch Acylierung von 4-Fluor-2-nitroanilin (1) mit Zimtsäurechlorid (2a) zum 4'-Fluor-2'-

nitrocinnamanilid (3a), Reduktion des letzteren zu dem o-Phenylenderivat 4a und anschließende cyclisierende Diazotierung zum 1-Cinnamoyl-5-fluorbenzotriazol (5a) realisiert werden.



Das Auftreten der Toluolpartialstruktur in verschiedenen Entzündungshemmern, wie N-(3-Chlor-o-tolyl)anthranilsäure [10] oder 1-Methyl-5-(p-toluoyl)pyrrol-2-essigsäure [11] motivierte die weitere Inkorporierung eines entsprechenden Molekülteils in den bearbeiteten Strukturtyp. Verwirklichung fand diese Zielvorstellung in der zu 4'-Fluor-2'-nitro-p-toluanilid (3b) führenden Umsetzung von 1 mit Toluoylchlorid (2b), gefolgt von der Reduktion zu dem 1-Aroyl-o-phenylen-diaminderivat 4b und dessen Cyclisierung zu 5-Fluor-1-(p-toluoyl)benzotriazol (5b).

Die spektroskopischen Daten beider 5-Fluorbenzotriazole 5a und 5b sowie die Meßdaten der jeweiligen Zwischenstufen 3a und 3b bestätigen die erwartete Struktur der in 5-Stellung substituierten 1-arylierten Benzotriazole. So ist sehr typisch das Auftreten eines Signals für das durch die größte chemische Verschiebung ausgezeichnete Proton an C-7 und einer für vicinale Protonen charakteristischen Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 5a als einem Vertreter der an C-5 halogenierten 1-Aroylbenzotriazole (5). Bedingt durch die Kopplungsmöglichkeiten mit dem Fluorkern in ortho-Stellung, weist das Aufspaltungsmuster für das H-7 ein Quartett von 8.5 - 8.3 ppm auf. Die olefinischen Protonen des Zimtsäurerestes manifestieren sich als ein Singulett bei 8.1 ppm. Das Multiplett von 8.04 - 7.75 ppm ist dem H-4 und den beiden zur Carbonylgruppe orthoständigen Protonen zuzuordnen. Von 7.69 - 7.44 ppm zeigen sich das H-6 und die drei restlichen Protonen des Phenylrestes.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert. - IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421. - $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60, δ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard. - Massenspektren: Varian-Massenspektrometer CH 7. - Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck).

4'-Fluor-2'-nitrocinnamanilid (3a)

1.56 g (10 mmol) 4-Fluor-2-nitroanilin (1) werden mit 2.49 g (15 mmol) Zimtsäurechlorid (2a) in 10 ml N,N-Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemp. kann das Produkt abgesaugt werden. Gelbe Nadeln aus Aceton/Wasser (1:1). Ausb. 2.3 g (82% d. Th.); Schmp. 123°C . IR (KBr): 3350, 3100 (NH); 1690 (C=O); 1630 (C=C); 1590 (NH); 1505, 1348 cm^{-1} (NO_2). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 10.0 (s, breit, 1H, NH, mit D_2O austauschbar), 8.7 - 8.5 (q, 1H, H-6', $J = 9.5$ Hz), 8.03 - 7.98 (d, 1H, H-3',

$J = 2.8 \text{ Hz}$), 7.8 - 6.8 (m, 8H, H-5', 2H olefin., 5H Phenylrest). - MS (70 eV/100°C): $m/e = 286$ (M^+ , 35%), 240 (6%, - NO_2), 131 (100%, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{FN}_2\text{O}_2$), 103 (92%, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{FN}_2\text{O}_2$, - CO), 77 (76%, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{FN}_2\text{O}_2$, - CO, - C_2H_2). - $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$ (286.1) Ber. C 62.92 H 3.87 N 9.79; Gef. C 63.65 H 3.86 N 9.83.

1-Cinnamoyl-5-fluorbenzotriazol (5a)

Über das Hydrochlorid 4a, welches durch Reduktion von 1.3 g (5 mmol) 3a mit 5.1 g (25 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 10 ml Eisessig und 3 ml konz. Salzsäure auf dem Wasserbad erhältlich ist, fällt durch Versetzen mit einer 10proz. wäßrigen NaNO_2 -Lösung nach dem Abkühlen auf 0° und Versetzen mit 10 ml H_2O ein heller Niederschlag an. Farbloses, amorphes Pulver aus Aceton/Wasser (1:1). Ausb. 0.4 g (31% d. Th.); Schmp. 132° C. IR (KBr): 1710 (C=O); 1625 (C=C); 1600 (Aromat, Benzotriazol); 1580 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 8.5 - 8.3 (q, 1H, H-7), 8.1 (s, 2H olefin.), 8.04 - 7.75 (m, 3H, H-4 und 2H orthoständig zu C=O), 7.69 - 7.44 (m, 4H, H-6 und 3H Phenylrest). - MS (70 eV/100°C): $m/e = 267$ (M^+ , 15%), 239 (19%, - N_2), 238 (33%, - N_2 , - H), 131 (100%; - $\text{C}_6\text{H}_3\text{FN}_3$), 103 (49%, - $\text{C}_6\text{H}_3\text{FN}_3$, - CO). - $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}$ (267.1) Ber. C 67.36 H 3.77 N 15.73; Gef. C 67.82 H 4.01 N 15.34

4'-Fluor-2'-nitro-p-toluanilid (3b)

In 10 ml N,N-Dimethylformamid werden 1.56 g (10 mmol) 4-Fluor-2-nitroanilin (1) gelöst und anschließend mit 2.3 g (15 mmol) Toluoylchlorid (2b) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem spontan auftretenden Niederschlag nach 2 h bei Raumtemp. gerührt, abgesaugt und umkristallisiert. Feine, gelbe Plättchen aus Aceton/Wasser (1:1). Ausb. 2.2 g (80% d. Th.); Schmp. 130° C. IR (KBr): 3370, 3080 (NH); 1680 (C=O); 1595 (NH); 1530, 1354 cm^{-1} (NO_2). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 10.7 (s, breit, 1H, NH, mit D_2O austauschbar), 8.8 - 8.6 (q, 1H, H-6', $J = 9.5 \text{ Hz}$), 8.09 - 8.04 (d, 1H, H-3',

$J = 2.7$ Hz), 7.97 - 7.51 (m, 3H, H-5' und 2H orthoständig zu C=O), 7.46 - 7.31 (d, 2H, orthoständig zu CH_3 , $J = 8.7$ Hz), 2.4 (s, 3H, CH_3). - MS (70 eV/95°C): $m/e = 274$ (M^+ , 40%), 228 (17%, - NO_2), 119 (100%, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{FN}_2\text{O}_2$), 91 (83%, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{FN}_2\text{O}_2$, - CO), 65 (43%, - $\text{C}_6\text{H}_4\text{FN}_2\text{O}_2$, - CO, - C_2H_2). - $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3$ (274.1) Ber. C 61.29 H 4.04 N 10.22; Gef. C 61.53 H 4.08 N 10.17.

5-Fluor-1-(p-toluoyl)benzotriazol (5b)

1.37 g (5 mmol) 3b werden analog 3a reduziert und über das Hydrochlorid 4b durch Diazotierung cyclisiert. Hellgelbe Nadeln aus Aceton/Wasser (1:1). Ausb. 0.48 g (35% d. Th.); Schmp. 98°C. IR (KBr): 1710 (C=O); 1620 (Aromat, Benzotriazol); 1610 cm^{-1} (N=N-Streckschwingung). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 8.49 - 8.28 (q, 1H, H-7, $J = 8.5$ Hz), 8.21 - 7.76 (m, 3H, H-4 und 2H orthoständig zu C=O), 7.65 - 7.40 (m, 3H, H-6 und 2H orthoständig zu CH_3), 2.5 (s, 3H, CH_3). - MS (70 eV/35°C): $m/e = 255$ (M^+ , 14%), 227 (40%, - N_2), 198 (9%, - H, - CO), 119 (100%, - $\text{C}_6\text{H}_3\text{FN}_3$), 91 (65%, - $\text{C}_6\text{H}_3\text{FN}_3$, - CO). - $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}$ (255.1) Ber. C 65.86 H 3.95 N 16.46; Gef. C 66.24 H 4.02 N 16.37.

DANK

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

LITERATUR

- VIII: A. Kreutzberger und J. Stratmann, Eur. J. Med. Chem. (im Druck).
- A. Kreutzberger und E. Dietz, Arzneim.-Forsch. 20, 1723 (1970).
- A. Kreutzberger und H. van der Goot, Arch. Pharm.

Chem. 12, 665 (1975).

- 5 A. Kreutzberger und J. Stratmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 806 (1979).
- 6 A. Kreutzberger und J. Stratmann, Arzneim.-Forsch. (im Druck).
- 7 S.S. Adams, K.F. McCullough und J.S. Nicholson, Arzneim.-Forsch. 25, 1786 (1975).
- 8 J.J. Calabro, Clin. Pharmacol. Ther. 22, 358 (1977).
- 9 Riker Laboratories, Inc. (Erf. J.E. Robertson, J.K. Harrington und D.C. Kvam), U.S. Reissue 29032 (9. Nov. 1976) [Chem. Abstr. 86, 139625b (1977)].
- 10 C.K. Axelsson, L.V. Christiansen, A. Johansen und P.E. Poulsen, Scand. J. Rheumatol. 6, 23 (1977).
- 11 S. Wong, J.F. Gardocki und T.P. Pruss, J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 127 (1973).