

Anomale Reaktionsweise eines 3-Chlor-2-nitroanisols

Walter Ried* und Gunther Sell¹⁾

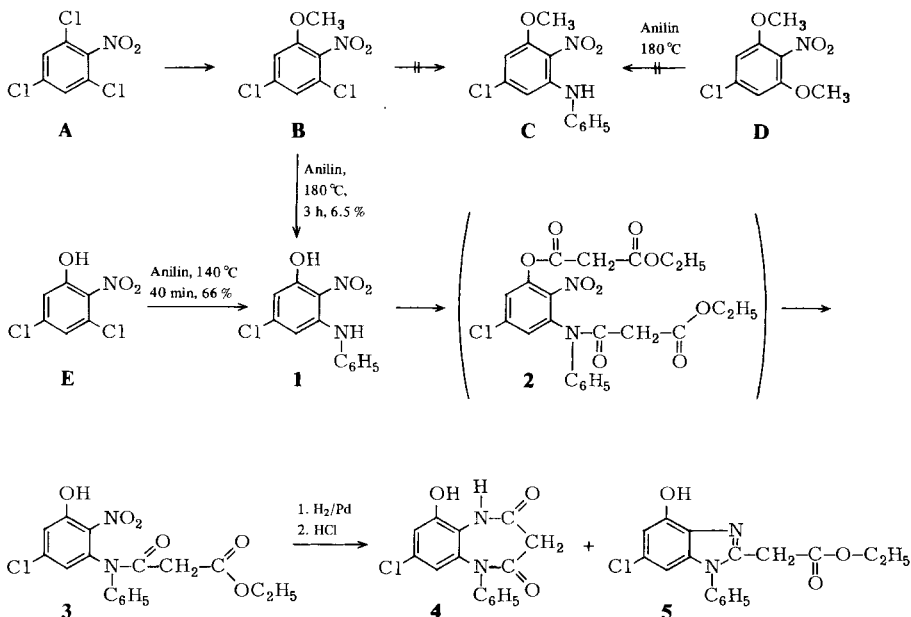
Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt,
Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7,
D-6000 Frankfurt am Main 70

Eingegangen am 7. Dezember 1979

Anomalous Reaction of a 3-Chloro-2-nitroanisole

During the synthesis of 8-chloro-1,5-dihydro-5-hydroxy-1-phenyl-2*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H*)-dione (**4**) 3,5-dichloro-2-nitroanisole (**B**) reacts with aniline under cleavage of the ether linkage to form 5-chloro-3-hydroxy-2-nitrodiphenylamine (**1**).

Clobazam (8-Chlor-1,5-dihydro-5-methyl-1-phenyl-2*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*)-dion) ist ein Psychopharmakon^{2,3)}, welches hinsichtlich seiner Konstitution und Wirkung mit den 1,4-Benzodiazepinen vom Typ des Diazepam⁴⁾ (Valium®) verglichen werden kann. Die Synthese des 8-Chlor-1,5-dihydro-6-hydroxy-1-phenyl-2*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*)-dions (**4**) war bei der Klärung des Metabolismus des Clobazams notwendig. Dies sollte ursprünglich auf dem Weg über das Zwischenprodukt **C** geschehen; anschließend an die Darstellung von **C** war die Umsetzung mit Malonesterchlorid, Reduktion der Nitrogruppe, Cyclisierung und Spaltung der Etherfunktion vorgesehen.



Wider Erwarten führte die Umsetzung von 3,5-Dichlor-2-nitroanisol (**B**)⁵ mit Anilin nicht zu **C**, sondern in schlechter Ausbeute zur Desmethylverbindung **1**. **C** konnte auch nicht aus 5-Chlor-2-nitroresorcin-dimethylether (**D**)⁶ hergestellt werden. 3,5-Dichlor-2-nitrophenol (**E**)⁷ hingegen reagierte unter milderen Bedingungen und in besserer Ausbeute zu **1** als sein Methylether **B**. Aufgrund dieser experimentellen Befunde nehmen wir an, daß die Bildung von **1** aus **B** über **E** verläuft.

Die Hydroxylgruppe in **E** erleichtert den nucleophilen Austausch des Chloratoms in 3-Stellung derart, daß die Reaktionszeit gegenüber dem unsubstituierten 2,4-Dichlornitrobenzol auf ein Zehntel verringert ist. Der ebenfalls denkbare nucleophile Austausch des Chloratoms 5-Cl wird durch die später durchgeführte Cyclisierung ausgeschlossen.

1 wurde mit Malonesterchlorid in Toluol zu **2** diacyliert. Aufgrund eines nur chromatographisch nachgewiesenen, orangefarbenen Zwischenproduktes vermuten wir, daß zunächst die Hydroxylgruppe angegriffen wird.

2 wurde anhand seines NMR-Spektrums identifiziert; wegen der Hydrolyseempfindlichkeit seiner phenolischen Esterfunktion konnte es mit wäßriger NaHCO₃-Lösung zu **3** umgesetzt werden. **3** wurde unter Verwendung von Palladium/Aktivkohle mit Wasserstoff reduziert und das Amin anschließend durch Zugabe von konz. Salzsäure zu **4** und **5** cyclisiert, deren Konstitutionen durch Massen-, NMR- und IR-Spektren abgesichert wurden. Bei der Reduktion von **3** mit Zn/Salzsäure und Cyclisierung in situ konnten **4** und **5** nur in sehr schlechten Ausbeuten erhalten werden.

Wir danken der *Hoechst AG.* für zahlreiche Chemikalienspenden. G. Sell dankt der *Hermann-Schlosser-Stiftung* für ein Stipendium. Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Überlassung eines Gitterspektrographen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparat der Fa. Electrothermal, korrigiert. – IR-Spektren (KBr): Gerät Perkin Elmer 177. – ¹H-NMR-Spektren: TMS als interner Standard, Gerät Varian EM 360. – CHN-Analysen: Elemental Analyser 1104 (Carlo Erba).

5-Chlor-2-nitro-3-(phenylamino)phenol (5-Chlor-3-hydroxy-2-nitrodiphenylamin) (**1**)

a) 4.4 g (20 mmol) 3,5-Dichlor-2-nitroanisol (**B**)⁵ und 1.6 g (20 mmol) Natriumacetat werden 3 h mit 30 ml Anilin unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen wird die Reaktionsmischung in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird achtmal mit je 100 ml 0.5 N NaOH extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit konz. Salzsäure stark angesäuert und wieder dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte werden zur Entfernung letzter Reste an Anilinschwarz eingeengt und über eine Säule, die 20 cm hoch mit Kieselgel/Methylenchlorid gefüllt ist, chromatographiert. Dann wird eingedampft und aus 70proz. Ethanol umkristallisiert. 0.35 g (6.5%) karminrote, metallisch glänzende Blättchen; Schmp. 155 °C.

b) 4.16 g (20 mmol) 3,5-Dichlor-2-nitrophenol (**E**)⁷ und 1.6 g (20 mmol) Natriumacetat werden 40 min mit 30 ml Anilin auf 140 °C erhitzt. Es wird aufgearbeitet, wie unter a) beschrieben (s. o.), der letzte Reinigungsschritt mit Kieselgel kann entfallen. Ausb. 1.75 g (66%).

C₁₂H₉ClN₂O₃ (264.7) Ber. C 54.46 H 3.43 N 10.58 Gef. C 54.52 H 3.53 N 10.61

N-(5-Chlor-3-hydroxy-2-nitrophenyl)-*N*-phenyl-malonsäure-ethylester-amid (**3**): 5.29 g (20 mmol) **1** werden in 200 ml absol. Toluol unter Rühren mit 9.0 g (60 mmol) Malonsäure-ethylester-chlorid und 4.8 ml (60 mmol) Pyridin versetzt. Dann wird langsam bis zum Siedepunkt erwärmt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit 300 ml Toluol verdünnt und bei Raumtemp. mit gesätt. NaHCO₃-Lösung 2 h schnell gerührt. Die organische Phase wird eingedampft

und mit wenig 70proz. Ethanol zur Kristallisation veranlaßt. Falls dies mißlingt, kann auch das Rohprodukt bei der weiterführenden Synthese eingesetzt werden. 3.0 g (39%) farblose, massige Kristalle; Schmp. 144 °C. R_F 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester 2:1).

$C_{17}H_{15}ClN_2O_6$ (378.8) Ber. C 53.91 H 3.99 N 7.40 Gef. C 53.86 H 4.16 N 7.28

8-Chlor-1,5-dihydro-6-hydroxy-1-phenyl-2H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H)-dion (**4**) und 6-Chlor-4-hydroxy-1-phenyl-2-benzimidazolessigsäure-ethylester (**5**): 1.0 g (2.6 mmol) **3** werden in 150 ml Ethanol unter Verwendung von Palladium/Aktivkohle oder Raney-Nickel bei Atmosphärendruck mit Wasserstoff hydriert. Nach dem Ende der Umsetzung wird vom Katalysator abfiltriert, mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und 1 Tag bei Raumtemp. gerührt. Beim Abdampfen des Lösungsmittels in einer Kristallisierschale fällt als erstes **4** aus, welches aus 80proz. Ethanol umkristallisiert wird. Die Mutterlauge oder, falls die fraktionierte Kristallisation mißlingt, der gesamte Ansatz werden nach Eindampfen mit Essigester an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0.15 g (17%) **5** (R_F 0.5, Kieselgel/Essigester; farblose Nadeln; Schmp. 187 °C, Ethanol) und 0.11 g (14%) **4** (R_F 0.4, Kieselgel/Essigester; farblose Rhomben; Schmp. 309–312 °C, Isopropylalkohol).

4: $C_{15}H_{11}ClN_2O_3$ (302.7) Ber. C 59.52 H 3.66 N 9.25 Gef. C 59.47 H 3.61 N 9.31

5: $C_{17}H_{15}ClN_2O_3$ (330.8) Ber. C 61.73 H 4.57 N 8.46 Gef. C 61.62 H 4.46 N 8.60

Literatur

- 1) Teil der Dissertation *G. Sell*, Univ. Frankfurt am Main 1979.
- 2) *E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen*, *Arzneimittelchemie*, Bd. 1, S. 317f., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- 3) *S. Rossi, O. Pirola und R. Maggi*, *Chim. Ind. (Milan)* **51**, 479 (1969).
- 4) *L. H. Sternbach*, *Angew. Chem.* **83**, 70 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 34 (1971).
- 5) *A. F. Hollemann und F. E. van Haefen*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **40**, 79 (1921).
- 6) *H. H. Hodgson und J. S. Wignall*, *J. Chem. Soc.* **1928**, 331.
- 7) *H. H. Hodgson und J. S. Wignall*, *J. Chem. Soc.* **1927**, 2217.

[412/79]