

HANS BEYER und CARL-EDUARD VÖLCKER¹⁾

Über die Synthese von Pyridazino[3.2-*b*]chinazolonen-(10)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 26. August 1963)

3-Halogen-pyridazine reagieren mit Anthranilsäure oder Anthranilsäure-äthylester zu Pyridazino[3.2-*b*]chinazolonen-(10), deren Eigenschaften beschrieben werden.

Im Jahre 1912 berichteten M. T. BOGERT und G. D. BEAL²⁾ über eine schwerlösliche, gelbe Verbindung vom Schmp. 292°, die sie in sehr geringer Menge durch längeres Kochen von 3-Amino-2-methyl-chinazolone-(4) mit Benzil in alkoholischer Lösung erhalten haben wollen. Auf Grund des gefundenen *N*-Wertes (ber. 12.03 %, gef. 12.78 %) erteilten sie dieser Verbindung die Konstitution eines 2.3-Diphenyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolons-(10), ohne dafür einen Beweis zu erbringen. Bei der Nacharbeitung des obigen Versuchs konnten wir diese Angaben nicht bestätigen.

Derartige, in 2- und 3- oder auch in 4-Stellung substituierte Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) sind jedoch einfach darstellbar, indem man die entsprechenden 3-halogen-substituierten Pyridazine mit Anthranilsäure in wäßrig-alkoholischer Lösung zum Sieden erhitzt³⁾.

Als erster Reaktionsschritt erfolgt eine nucleophile Substitution, bei der unter Austritt eines Mol. Halogenwasserstoff die jeweilige *N*-[Pyridazinyl-(3)]-anthranilsäure gebildet wird. Diese sind jedoch nicht abfangbar, sondern reagieren sofort unter Wasserabspaltung weiter zu den Pyridazino[3.2-*b*]chinazolonen-(10). Die freiwerdende Halogenwasserstoffsäure bzw. ein Zusatz von Mineralsäure katalysiert die Austauschreaktion zwischen dem 3-Halogen-pyridazin und der Anthranilsäure, was auf Quartärsalz-Bildung am Pyridazin-Stickstoff zurückzuführen ist⁴⁾. Offensichtlich wird das Pyridazinium-Ion wesentlich leichter als das eingesetzte 3-Halogen-pyridazin durch die Aminogruppe der Anthranilsäure substituiert. Andererseits beeinflusst das saure Reaktionsmedium auch die folgende, als intramolekulare Acylierungsreaktion aufzufassende Cyclisierung zum Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10).

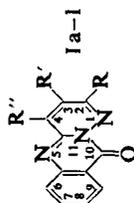
Die in Ausbeuten zwischen 60 und 90 % anfallenden, gut kristallisierenden Substanzen sind tiefgelb, ihr basischer Charakter ist nur schwach ausgeprägt. In Abhängigkeit von den Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung der Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) erhält man aus der salzsauren Lösung meist die im UV-Licht gelb bis grünlich fluoreszierenden freien Basen, in einigen Fällen auch die Hydrochloride. Beispielsweise entsteht bei der Umsetzung des 3-Chlor-6-phenyl-pyridazins mit Anthranilsäure unter Zusatz von Salzsäure das 2-Phenyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10)-hydrochlorid,

¹⁾ Vgl. C.-E. VÖLCKER, Dissertat. Teil I, Univ. Greifswald 1962.

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **34**, 523 [1912]; vgl. A. M. PATTERSON, L. T. CAPELL und D. F. WALKER, *The Ring Index*, American Chemical Society 1960, RRI 3345.

³⁾ Vgl. kurze Originalmitteil.: H. BEYER und C.-E. VÖLCKER, *Z. Chem.* **1**, 224 [1961].

⁴⁾ C. K. BANKS, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 1127 [1944], vgl. J. HINE, *Reaktivität und Mechanismus in der organischen Chemie*, S. 360, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.

Tab. I. Substituierte Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10)

Nr.	Ausgangsstoff -pyridazin	R	R'	R''	Ausb. %	Farbe und Kristallform (Lösungsmittel)	Schmp.* °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysenwerte Ber./Gef. Cl bzw. Br oder J
								C H	
Ia	3.6-Dichlor- ⁵⁾	Cl	H	H	82	tiefgelbe, glänzende Nadeln (Äthanol)	223	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ N ₃ O (231.6)	57.03 2.61 15.31 18.14 57.41 2.89 15.36 18.11
Ib	3.6-Dibrom- ^{6.7)}	Br	H	H	87	zitronengelbe Nadeln (Äthanol)	210	C ₁₁ H ₆ Br ₂ N ₃ O (276.1)	47.85 2.19 28.94 15.22 48.00 2.33 28.96 15.47
Ic	3.6-Dijod-	J	H	H	65	gelbe, glänzende Blättchen (Äthanol)	190–195 (Zers.)	C ₁₁ H ₆ J ₂ N ₃ O (323.1)	39.28 13.01 39.12 13.11
Id	3.6-Dichlor-4-methyl- ⁸⁾	Cl	H	CH ₃ **	73	gelbe Nadeln (n-Propanol)	230 (Zers.)	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₃ O (245.7)	58.68 3.28 14.43 17.10 58.74 3.36 14.52 17.22
Ie	3.4.6-Trichlor- ^{8.9)}	Cl	H	Cl**	60	gelbe Blättchen (n-Propanol)	245–247 (Zers.)	C ₁₁ H ₅ Cl ₃ N ₃ O (266.1)	15.79 15.96 15.96 15.96
If	3.4.5.6-Tetrachlor- ¹⁰⁾	Cl	Cl	Cl	70	gelbe Stäbchen (n-Propanol)	254 (Zers.)	C ₁₁ H ₄ Cl ₄ N ₃ O (300.5)	43.96 1.34 13.98 44.22 1.59 14.11
Ig	3-Chlor-6-methyl- ¹¹⁾	CH ₃	H	H	58	farbl. Nadeln (n-Propanol)	255 (Zers.)***	C ₁₂ H ₆ N ₃ O·HCl (247.7)	14.32 16.97 14.48 17.12
Ih	3-Chlor-6-äthyl- ¹¹⁾	C ₂ H ₅	H	H	55	farbl. Nadeln (n-Propanol)	248 (Zers.)***	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O·HCl (261.7)	13.55 16.06 13.96 15.96
Ii	3-Chlor-6-phenyl- ¹²⁾	C ₆ H ₅	H	H	77	grünlichgelbe Nadeln (Äthanol)	191–192 (Zers.)	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O (273.3)	74.71 4.06 15.38 74.64 4.41 15.50
Ik	3-Chlor-5.6-diphenyl- ¹³⁾	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	80	tiefgelbe Prismen (Äthanol)	189–190 (Zers.)	C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O (349.4)	79.06 4.33 12.03 79.00 4.51 12.24
Il	3-Chlor-6-methoxy- ⁷⁾	CH ₃ O	H	H	84	bläugelbe Nadeln (Methanol)	210–211 (Zers.)	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ (227.2)	63.43 4.00 18.49 63.63 4.17 18.70

* Die Schmp. sind nicht korrigiert. ** Stellung des Substituenten als R' oder R''. *** Schmp. des Hydrochlorids.

⁵⁾ R. H. MIZZONI und P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 73, 1873 [1951].

⁶⁾ E. A. STECK, R. P. BRUNDAGE und L. T. FLETCHER, J. Amer. chem. Soc. 76, 3225 [1954].

⁷⁾ J. DRUEY, K. D. MEIER und K. EICHENBERGER, Helv. chim. Acta 37, 121 [1954].

⁸⁾ R. H. MIZZONI und P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 76, 2201 [1954].

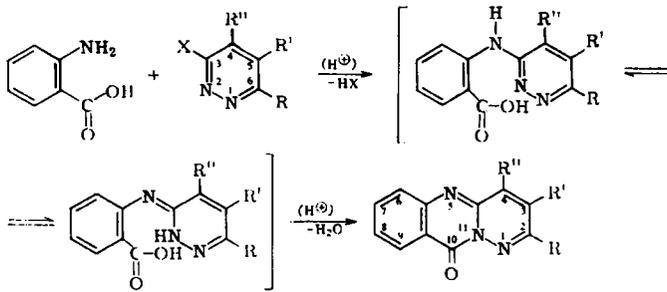
⁹⁾ K. EICHENBERGER, R. ROMETSCH und J. DRUEY, Helv. chim. Acta 39, 1755 [1956].

¹⁰⁾ J. DRUEY, Angew. Chem. 70, 5 [1958]; B. F. GOODRICH CO. (Erf. C. J. PENNING), Amer. Pat. 2846433, C. A. 53, 3252 [1959].

¹¹⁾ C. GRUNDMANN, Chem. Ber. 81, 1 [1948].

¹²⁾ S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 395 [1899].

¹³⁾ G. K. ALMSTRÖM, Liebig's Ann. Chem. 400, 131 [1913].



1a-1 (R, R', R'' s. Tab. 1)

das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol den gesamten HCl-Gehalt verliert. In gleicher Weise führt die Reaktion des 3-Chlor-5,6-diphenyl-pyridazins mit Anthranilsäure zum Hydrochlorid des 2,3-Diphenyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolons-(10). In der daraus gewinnbaren freien Base vom Schmp. 189—190° liegt die von BOGERT und BEAL postulierte Verbindung vor, deren Schmelzpunkt mit dem von den Autoren angegebenen jedoch nicht übereinstimmt. Die nach obiger Synthese aus 3,6-Dichlor-, 3,6-Dibrom- und 3,6-Dijod-pyridazin erhältlichen 2-Halogen-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) bilden dagegen keine Salze. Das 2-Jod-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) ist auch aus der 2-Chlor-Verbindung durch Umhalogenierung mit Jodwasserstoffsäure zugänglich.

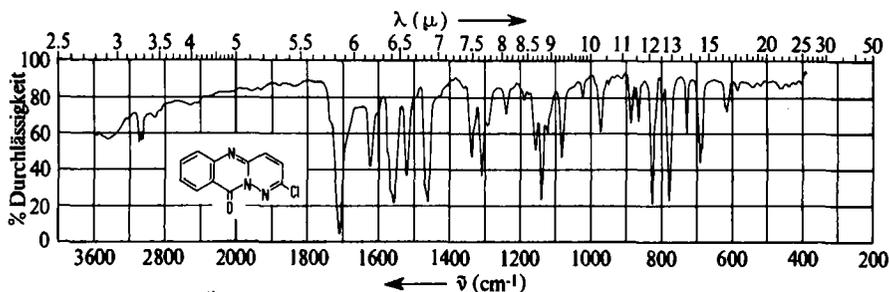
Entsprechend verlaufen die Umsetzungen der übrigen in 3-Stellung halogensubstituierten Pyridazine mit Anthranilsäure (vgl. Tab. 1). An Stelle der freien Säure kann auch der Anthranilsäure-äthylester eingesetzt werden, der in der Schmelze bei 110 bis 120° spontan unter starker Selbsterwärmung mit 3-Halogen-pyridazinen reagiert.

Aus dem Verhalten der Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) (Ia—1) gegenüber Alkalien geht ihre Struktur eindeutig hervor. Schon bei kurzem Erwärmen in verdünnter Natronlauge — z. T. auch erst in der Siedehitze — lösen sich die gelben Substanzen unter Öffnung des Chinazolonerings auf, wobei die Natriumsalze der bei der Synthese als Zwischenprodukt formulierten *N*-[Pyridazinyl-(3)]-anthranilsäuren entstehen. Zur Reindarstellung eignen sich wegen der günstigeren Löslichkeitsverhältnisse besonders die Bariumsalze, die gut kristallisieren, mit 6 Moll. Kristallwasser aus der wäßrigen Lösung anfallen und beim Trocknen auf 110° in die wasserfreien Salze übergehen. Auch bei vorsichtigem Ansäuern der Alkalisalze gelang es nicht, die freien Säuren zu isolieren, da schon in schwach saurem Medium die ringgeschlossenen Verbindungen zurückgebildet werden. Offenbar besteht zwischen Ringschluß und Ringöffnung ein pH-abhängiges Gleichgewicht, das bei ähnlichen Verbindungen auch von anderer Seite¹⁴⁾ beobachtet wurde.

Ammoniak und aliphatische Amine sind dagegen zu schwach basisch, um eine derartige Ringaufspaltung zu bewirken.

¹⁴⁾ O. SEIDE, Liebigs Ann. Chem. **440**, 311 [1924]; s. auch E. SPÄTH und F. KUFFNER, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1657 [1938]; P. K. BOSE und D. C. SEN, J. chem. Soc. [London] **1931**, 2840; O. A. SEIDE und G. W. TSCHELINZEW, J. allg. Chem. [russ.] **7**, 2318 [1937], C. **1938** I, 601; T. STEPHEN und H. STEPHEN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4173; K. BUTLER und M. W. PARTRIDGE, ebenda **1959**, 1512; K. H. MENZEL, R. PÜTTER und G. WOLFRUM, Angew. Chem. **74**, 839 [1962].

Die IR-Spektren der Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) zeigen neben der zwischen 1690 und 1715/cm deutlich erkennbaren Carbonylbande mit großer Konstanz der Lage und Intensität stets vier Banden bei 1460–1470, 1520–1530, 1560–1570 und 1615 bis 1630/cm. Diese im sogenannten Doppelbindungsbereich liegenden Absorptionsmaxima können als Ringschwingungen des Pyridazino[3.2-*b*]chinazolons-(10) angesehen werden; eine genaue Zuordnung als C=N- oder C=C-Bande ist jedoch ohne umfangreiches Vergleichsmaterial nicht möglich.



IR-Spektrum (KBr-Preßling) des 2-Chlor-pyridazino[3.2-*b*]chinazolons-(10) (Ia)

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Da die Ergebnisse der Synthesen von Pyridazino[3.2-*b*]chinazolonen-(10) bereits in Tab. 1 zusammengefaßt sind, sollen hier nur einige typische Beispiele angeführt werden:

2-Chlor-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) (Ia)

a) 14.9 g (0.1 Mol) 3,6-Dichlor-pyridazin und 13.7 g (0.1 Mol) Anthranilsäure werden in 150 ccm Wasser/Äthanol (2 : 1) mit 10 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 45 Min. fallen aus der klaren, orangefarbenen Lösung gelbe Nadeln aus, die abgesaugt und mit etwas Äthanol gewaschen werden. Ausb. 19 g (82% d. Th.). Die Substanz ist in Chloroform leicht löslich, in Äther und Wasser unlöslich. Aus Äthanol oder *n*-Propanol tiefgelbe, glänzende Nadeln vom Schmp. 223°.

b) 1.49 g (0.01 Mol) 3,6-Dichlor-pyridazin und 1.65 g (0.01 Mol) Anthranilsäure-äthylester werden in einem Reagenzglas über der Bunsenflamme langsam auf 110–120° erhitzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich aus der klaren Schmelze unter Selbsterwärmung, die durch Kühlung gemäßigt wird, spontan ein gelber Niederschlag ab. Ausb. 1.6 g (69% d. Th.). Umkristallisation erfolgt wie oben, Schmp. und Misch-Schmp. sowie das IR-Spektrum (Abbild. 1) der Substanz stimmen mit dem nach a) erhaltenen Produkt überein.

2-Jod-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) (Ic) durch Umhalogenierung aus Ia: 4.6 g (0.02 Mol) Ia werden in 40 ccm frisch dest. Jodwasserstoffsäure (Sdp. 127°) unter Zusatz von 1 g rotem Phosphor 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das mit Wasser gewaschene Reaktionsprodukt zur Abtrennung des Phosphors in siedendem Äthanol gelöst und filtriert; aus dem Filtrat scheiden sich gelbe Blättchen ab. Ausb. 6 g (93% d. Th.), Schmp. 190 bis 195° (Zers.). Die Eigenschaften und das IR-Spektrum stimmen mit denen des aus 3,6-Dijod-pyridazin und Anthranilsäure erhaltenen Produkts überein.

2-Methyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) (Ig). Hydrochlorid: 0.26 g (0.002 Mol) 3-Chlor-6-methyl-pyridazin werden mit 0.27 g (0.002 Mol) Anthranilsäure in 20 ccm Wasser/Äthanol (3 : 5) und 0.5 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. In der Kälte scheiden sich

nach einigen Stdn. blaßgelbliche Kristalle ab. Rohausb. 0.29 g (58% d. Th.). Die Substanz ist in Alkoholen und warmem Wasser gut löslich, in Äther unlöslich. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus n-Propanol erhält man farblose Nadeln, die bei 255° (Zers.) schmelzen.

Die freie Base konnte durch Zusatz von Natriumacetatlösung nicht isoliert werden. Beim Versetzen mit verd. Natronlauge entsteht dagegen gleich das Natriumsalz der *N*-[6-Methylpyridazinyl-(3)]-anthranilsäure, das beim Ansäuern mit HCl wieder in das Hydrochlorid von I g übergeht. Entsprechendes gilt für das Hydrochlorid des 2-Äthyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolons-(10) (Ih).

*2-Phenyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) (Ii). Hydrochlorid:* 1.9 g (0.01 Mol) 3-Chlor-6-phenyl-pyridazin und 1.37 g (0.01 Mol) Anthranilsäure werden mit 3 ccm konz. Salzsäure in 50 ccm 80-proz. Äthanol zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen erhält man blaßgelbe, in heißem Wasser lösliche Nadeln. Ausb. 2.4 g (78% d. Th.), Schmp. 242° (Zers.).



Freie Base: Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Hydrochlorids aus 80-proz. Äthanol erhält man die freie Base in grünlichgelben Nadeln vom Schmp. 191–192° (Zers.).

*2.3-Diphenyl-pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10) (Ik). Hydrochlorid:* 2.57 g (0.01 Mol) 3-Chlor-5.6-diphenyl-pyridazin und 1.37 g (0.01 Mol) Anthranilsäure werden unter Zusatz von 3 ccm konz. Salzsäure in 50 ccm 80-proz. Äthanol zum Sieden erhitzt. Nach ca. 1 Stde. beginnt die Abscheidung eines tiefgelben Niederschlages, der in der Kälte abgesaugt und mit etwas Äthanol gewaschen wird. Ausb. 3.2 g (83% d. Th.). Die Substanz bildet tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 230–235° (Zers.).



Freie Base: Beim Umkristallisieren des Hydrochlorids aus 60-proz. Äthanol – evtl. unter Zusatz von Natriumacetat – erhält man die freie Base in leuchtend gelben Prismen, die im UV-Licht stark gelblich fluoreszieren, Schmp. 189–190° (Zers.).

3.6-Dijod-pyridazin: Die von uns³⁾ bereits kurz beschriebene Verbindung wurde inzwischen auch von P. COAD und Mitarbb.¹⁵⁾ dargestellt.

14.9 g (0.1 Mol) 3.6-Dichlor-pyridazin werden in 75 ccm frisch dest. Jodwasserstoffsäure (Sdp. 127°) unter Zusatz von 3 g rotem Phosphor zum Sieden erhitzt. Unter Aufschäumen bildet sich bald ein bräunlichgrauer Niederschlag, der nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Zur Abtrennung des Phosphors wird das Produkt in siedendem Äthanol gelöst und filtriert. Aus dem Filtrat scheiden sich in Wasser unlösliche Kristalle ab. Ausb. 2.9 g (87% d. Th.). Mehrmals aus Äthanol umkristallisiert, kommen farblose, sich fettig anfühlende Blättchen, die sich bei 159–160° unter Jodabscheidung zersetzen.



Bariumsalz der N-[6-Chlor-pyridazinyl-(3)]-anthranilsäure: 2.32 g (0.01 Mol) Ia werden in einer Lösung von 1.7 g (0.005 Mol) Bariumhydroxyd·8 H₂O in 100 ccm Wasser zum Sieden erhitzt, bis vollständige Lösung eintritt. Die klare, gelbliche Lösung wird filtriert und abgekühlt. Es scheiden sich blaßgelbe Nadeln ab, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Ausb. 3.5 g (wasserhaltiges Salz). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose Nadeln, die beim Trocknen über 100° ihr Kristallwasser verlieren. Ausb. an wasserfreier Substanz 2.9 g (91% d. Th.).



¹⁵⁾ P. COAD, R. A. COAD, S. CLOUGH, J. HYEPOCK, R. SALISBURY und C. WILKINS, J. org. Chemistry **28**, 218 [1963].

Durch Differenzwägung ergibt sich für das beim Umkristallisieren aus Wasser isolierte Bariumsalz ein Gehalt von 6 Moll. Kristallwasser.

$C_{22}H_{14}BaCl_2N_6O_4 \cdot 6H_2O$ (742.8) Ber. Ba 18.49 Cl 9.55 N 11.32

Gef. Ba 18.60 Cl 9.36 N 11.31

Bariumsalz der N-[6-Brom-pyridazinyl-(3)]-anthranilsäure: Analog erhält man aus 2.76 g (0.01 Mol) *Ib* und 1.7 g (0.005 Mol) *Bariumhydroxyd*·8 H_2O in 100 ccm Wasser 3.9 g farblose Nadeln; Ausb. an wasserfreiem Produkt 3.2 g (88% d. Th.).

$C_{22}H_{14}BaBr_2N_6O_4$ (723.6) Ber. Ba 19.00 C 36.51 H 1.95 Gef. Ba 18.70 C 36.53 H 2.24

$C_{22}H_{14}BaBr_2N_6O_4 \cdot 6H_2O$ (831.7) Ber. Ba 16.53 N 10.11 Gef. Ba 16.68 N 9.88

Bariumsalz der N-[6-Methoxy-pyridazinyl-(3)]-anthranilsäure: Aus 2.27 g (0.01 Mol) *II* und 1.7 g (0.005 Mol) *Bariumhydroxyd*·8 H_2O erhält man farblose Nadeln, die bei 100° Kristallwasser abgehen. Ausb. an wasserfreier Substanz 2.8 g (90% d. Th.).

$C_{24}H_{20}BaN_6O_6$ (625.8) Ber. Ba 21.97 N 13.44 Gef. Ba 21.80 N 12.91

Das anfangs isolierte Salz enthält 6 Moll. Kristallwasser.

$C_{24}H_{20}BaN_6O_6 \cdot 6H_2O$ (733.9) Ber. Ba 18.72 N 11.46 Gef. Ba 19.02 N 11.90