

Carl-Eduard Völcker, Jürgen Marth<sup>1)</sup> und Hans Beyer

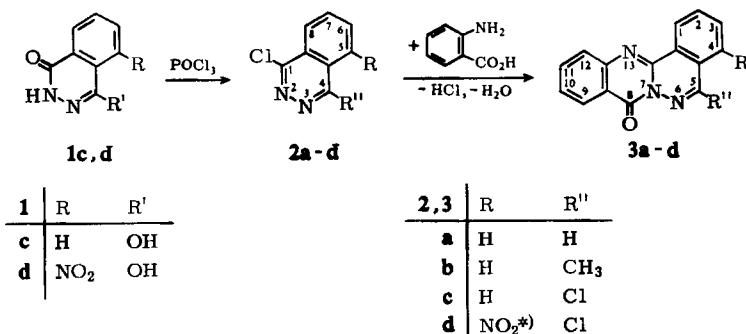
## Synthese von 8*H*-Phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 22. September 1966)

Anthranilsäure reagiert mit 1-Halogen-phthalazinen (**2a–d**) in wäßrig-alkoholischer Lösung bzw. mit Phthalhydraziden (**1c, d**) in siedendem Phosphoroxychlorid zu 8*H*-Phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (**3a–d**). Durch nucleophile Austauschreaktionen sind weitere Derivate dieses Ringsystems zugänglich. 5-Hydrazino-8*H*-phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (**3h**) cyclisiert mit Orthoameisensäure-triäthylester zum 13*H*-*s*-Triazololo[4'.3':3.4]phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(13) (**5**).

In Fortsetzung unserer Arbeiten über 2.3-orthokondensierte Chinazolone-(4)<sup>2)</sup> interessierten uns die 8*H*-Phthalazino[1.2-*b*]chinazolone-(8) (**3**). Wie bereits kurz mitgeteilt<sup>3)</sup>, sind diese in Analogie zur Synthese der 10*H*-Pyridazino[3.2-*b*]chinazolone-(10)<sup>4)</sup> durch Umsetzungen von 1- bzw. 4-Halogen-phthalazinen (**2**) mit Anthranilsäure in alkoholischer Lösung unter Abspaltung von je 1 Mol Halogenwasserstoff und Wasser zugänglich. Die Bildung von **3a–d** wird durch Protonen katalysiert. 5-Chlor-8*H*-phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (**3c**) läßt sich einfacher in fast quantitativer Ausbeute durch direkte Kondensation von Phthalhydrazid (**1c**) mit Anthranilsäure in siedendem Phosphoroxychlorid darstellen. Ebenso ist **3d** – unter Umgehung der Reindarstellung von 1.4-Dichlor-5(8)-nitro-phthalazin (**2d**) – auf diesem Wege erhältlich. In beiden Fällen entsteht offenbar zunächst auch das entsprechende 1.4-Dichlor-phthalazin (**2c, d**).



\*) Nitrogruppe in **3d** in 1- oder 4-Stellung

1) J. Marth, Diplomarb., Univ. Greifswald 1966.

2) C.-E. Völcker, Z. Chem. 5, 378 (1965).

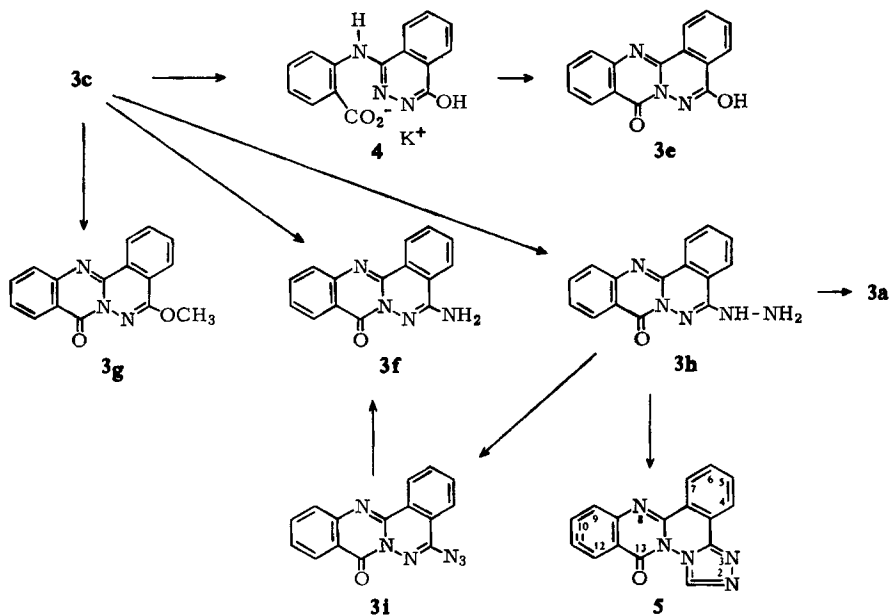
3) H. Beyer und C.-E. Völcker, Z. Chem. 1, 224 (1961).

4) H. Beyer und C.-E. Völcker, Chem. Ber. 97, 390 (1964).

Die Kondensation von 1-Chlor-phthalazin (2a) mit Anthranilsäure führt in verdünnt salzsaurer äthanolischer Lösung nach 6 Stdn. in 8,5-proz. Ausbeute zu 3a; unter den gleichen Bedingungen erhält man aus 1-Chlor-4-methyl-phthalazin (2b) schon nach 15 Min. 3b in 50-proz. Ausbeute.

3b wurde bereits von Honzl<sup>5)</sup> als mögliches Endprodukt, das beim Erhitzen von Phthaliden-essigsäure mit Anthranilsäure und anschließende Umsetzung mit 80-proz. Hydrazinhydrat entsteht, auf Grund des UV-Spektrums in Erwägung gezogen und dort als 3-Methyl-10-oxo-1,2-benzo-4.4a.12-triaza-anthracen bezeichnet. Der Vergleich der chemischen Eigenschaften und der IR-Spektren beider auf verschiedenen Wegen zugänglichen Substanzen ergab die Identität mit 3b.

3a–d reagieren nur schwach basisch und fallen aus verdünnt salzsaurer Lösung meist als freie schwachgelbliche Basen aus. Auch gegenüber verdünnten Alkalien sind sie beständig; erst nach mehrstündigem Erhitzen von 3c in 20-proz. Kalilauge tritt Ringaufspaltung und Bildung des in heißem Wasser löslichen Kaliumsalzes der *N*-[4-Hydroxy-phthalazinyl-(1)]-anthranilsäure (4) ein. Das Cl-Atom in 5-Stellung von 3c wird dabei gleichzeitig nucleophil durch die OH-Gruppe substituiert. Die freien *N*-[Phthalazinyl-(1)]-anthranilsäuren, die als Zwischenstufe der Synthese von 3a–d anzunehmen sind, lassen sich nicht isolieren. Schon bei vorsichtigem Ansäuern von 4 bildet sich sofort 3e.



3e ist nach dem oben angegebenen Syntheseprinzip aus 1-Chlor-4-hydroxy-phthalazin nicht zugänglich. Während im 1,4-Dichlor-phthalazin ein Cl-Atom leicht nucleophil, z. B. durch die Aminogruppe der Anthranilsäure, ausgetauscht wird, da der +M-Effekt durch den -I-

<sup>5)</sup> H. Honzl, Chem. Listy 49, 1671 (1955), C. A. 50, 5623 (1956); Collect. czechoslov. chem. Commun. 21, 725 (1956); vgl. W. L. Mosby, Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms, Vol. 2, S. 1219, Interscience Publishers, New York 1961.

Effekt des zweiten Cl-Atoms überkompensiert wird, ist die Reaktivität des Cl-Atoms im 1-Chlor-4-hydroxy-phthalazin durch den wesentlich stärkeren +M-Effekt der Hydroxygruppe offenbar herabgesetzt. Daher erfolgt keine nucleophile Substitution. Wird dagegen 1-Chlor-5(8)-nitro-4-hydroxy-phthalazin mit Anthranilsäure in äthanolischer Lösung zur Reaktion gebracht, so findet Ringschluß nicht unter Beteiligung des Cl-Atoms, sondern der OH-Gruppe, die offenbar durch die NO<sub>2</sub>-Gruppe in 5(8)-Stellung aktiviert wird, statt unter Bildung von 3d.

Das Cl-Atom in 3e ist durch Erhitzen mit konz. Ammoniak im Einschlußrohr bzw. Kochen mit alkoholischer Natriummethylat- oder Hydrazinhydratlösung durch die H<sub>2</sub>N-, CH<sub>3</sub>O- und die H<sub>2</sub>N—NH-Gruppe nucleophil austauschbar unter Bildung von 3f—h. Die Umsetzung von 3h mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung ergibt, wie aus dem IR-Spektrum hervorgeht, 5-Azido-8*H*-phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (3i), das durch Schwefelwasserstoff zu 3f reduzierbar ist. Beim Erhitzen in Kupfersulfatlösung und Natronlauge nach einer von Yanai et al.<sup>6)</sup> für 2-Hydrazino-10*H*-pyridazino-[3.2-*b*]chinazolonen-(10) angegebenen Methode geht 5-Hydrazino-8*H*-phthalazino-[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (3h) in 3a über. Setzt man 3h mit Orthoameisensäure-triäthylester in der Siedehitze um, so erfolgt Ringschluß zum 13*H*-s-Triazolo[4'.3':3.4]-phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(13) (5).

### Beschreibung der Versuche<sup>7)</sup>

#### 8*H*-Phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (3a)

a) 1.37 g (10 mMol) Anthranilsäure und 1,64 g (10 mMol) 1-Chlor-phthalazin (2a)<sup>8,9)</sup> werden in 30 ccm Äthanol und 1 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen der Lösung fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der mit kaltem Äthanol gewaschen wird. Ausb. 0.21 g (8.5%). Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 260—261° (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (247.3) Ber. C 72.87 H 3.67 N 17.00 Gef. C 73.16 H 3.14 N 17.30

b) Eine Suspension von 1.2 g (4.3 mMol) 3h in 100 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 3.6 g CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O in 150 ccm Wasser 3 Stdn. und nach Zusatz von Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion nochmals 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die noch heiße Lösung wird mit Essigsäure angesäuert und der nach dem Erkalten zurückbleibende grünliche Niederschlag abgesaugt. Aus 60-proz. Äthanol erhält man 0.5 g farblose Nadeln, Schmp. 259—260° (Zers.) (Ausb. 47%). Die Substanz ist mit der nach a) erhaltenen Verbindung identisch (Misch-Schmp., IR-Spektrum).

5-Methyl-8*H*-phthalazino[1.2-*b*]chinazolonen-(8) (3b): Analog 3a (nach Methode a)) erhält man beim Erhitzen von 1.37 g (10 mMol) Anthranilsäure mit 1.8 g (10 mMol) 1-Chlor-4-methyl-phthalazin (2b)<sup>10)</sup> nach 15 Min. einen farblosen Niederschlag. Ausb. 1.3 g (50%). Aus Dioxan farblose Nadeln, Schmp. 266.5°.

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (261.3) Ber. C 73.55 H 4.24 N 16.08 Gef. C 73.58 H 4.15 N 16.17

3b ist mit dem von Honzl<sup>5)</sup> dargestellten Produkt (Schmp. 263°) identisch (Misch-Schmp., IR-Spektrum).

6) M. Yanai, T. Kinoshita, S. Nakashima und M. Nakamura, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **85**, 339 (1965), C. A. **63**, 5638 (1965).

7) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

8) S. Gabriel und A. Neumann, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 521 (1893).

9) E. Hayashi, T. Higashino, C. Iijima, Y. Kono und T. Doihara, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **82**, 584 (1962), C. A. **58**, 3425 (1963).

10) S. Gabriel und G. Eschenbach, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 3022 (1897).

*5-Chlor-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolon-(8) (3c)*

a) 2.0 g (10 mMol) *1.4-Dichlor-phthalazin*<sup>9,11</sup> (2c) und 1.37 g (10 mMol) *Anthranilsäure* werden mit 1 ccm konz. Salzsäure in 80 ccm Äthanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt und der ausgefallene kristalline Niederschlag mit Äthanol gewaschen. Ausb. 1.97 g (70%). Aus Eisessig hellgelbe Nadeln, Schmp. 272—274° (Zers.).

$C_{15}H_8ClN_3O$  (281.7) Ber. C 63.95 H 2.86 Cl 12.59 N 14.92

Gef. C 63.78 H 2.86 Cl 12.60 N 14.94

b) 16.2 g (100 mMol) *Phthalhydrazid* (1c) und 13.7 g (100 mMol) *Anthranilsäure* werden 4 Stdn. in 150 ccm *Phosphoroxchlorid* unter Rückfluß erhitzt. Aus der klaren Lösung wird dann etwa  $\frac{1}{3}$  des  $POCl_3$  i. Vak. abdestilliert und der Rest auf Eis gegossen. Dabei scheidet sich ein gelbes, bisweilen harziges Produkt ab, das man nach mehrstündigem Stehenlassen absaugt und mit viel Wasser wäscht. Ausb. 27 g (96%). Aus Dimethylformamid gelbe Nadeln, Schmp. 272—273° (Zers.). Das Produkt ist mit der nach a) erhaltenen Verbindung identisch.

*5-Chlor-1(4)-nitro-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolon-(8) (3d)*

a) Analog 3c (nach Methode b)) erhält man aus 20.7 g (100 mMol) *5-Nitro-phthalhydrazid* (1d) und 13.7 g (100 mMol) *Anthranilsäure* ein orangefarbenes Produkt. Ausb. 30 g (92%). Aus Dimethylformamid gelbe Nadeln, Schmp. 301° (Zers.).

$C_{15}H_7ClN_4O_3$  (326.7) Ber. C 55.15 H 2.16 Cl 10.85 N 17.15

Gef. C 55.01 H 2.17 Cl 10.96 N 17.21

b) 1.13 g (5 mMol) *1-Chlor-5(8)-nitro-4-hydroxy-phthalazin* und 0.68 g (5 mMol) *Anthranilsäure* ergeben nach 5stdg. Erhitzen unter Rückfluß in 30 ccm Äthanol und 1 ccm konz. Salzsäure 0.2 g 3d. Schmp. 300° (Zers.) (Ausb. 12.5%). Das Produkt ist mit der nach a) erhaltenen Verbindung identisch (Misch-Schmp., IR-Spektrum).

*1-Chlor-5(8)-nitro-4-hydroxy-phthalazin*: 14.5 g (70 mMol) *5-Nitro-phthalhydrazid* (1d) werden in 150 ccm *Phosphoroxchlorid* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird  $\frac{1}{3}$  des  $POCl_3$  i. Vak. abdestilliert und der Rest auf Eis gegossen. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, den man mit viel Wasser wäscht. Ausb. 12.4 g (78%). Aus Dimethylformamid blaßgelbe Nadeln, Schmp. 249—250° (Zers.).

$C_8H_4ClN_3O_3$  (225.6) Ber. C 42.59 H 1.79 Cl 15.73 N 18.63

Gef. C 42.62 H 1.78 Cl 15.44 N 18.78

*5-Hydroxy-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolon-(8) (3e)*: 0.8 g (2.5 mMol) 4 werden in siedendem Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird mit Wasser gewaschen. Aus Eisessig farblose Nadeln, Schmp. 274—275° (Zers.). Ausb. 0.7 g (quantitativ).

$C_{15}H_9N_3O_2$  (263.3) Ber. C 68.43 H 3.45 N 15.96 Gef. C 67.98 H 3.52 N 16.09

*5-Amino-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolon-(8) (3f)*

a) 2.35 g (8.4 mMol) 3c werden mit 35 ccm konz. *Ammoniak* und 5 ccm Äthanol 6 Stdn. im Einschlußrohr auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene Produkt in äthanol. Salzsäure gelöst; anschließende Neutralisation mit Natronlauge ergibt 0.4 g (18.2%) 3f. Aus 60-proz. Äthanol blaßgelbe Nadeln, Schmp. 323—325° (Zers.).

$C_{15}H_{10}N_4O$  (262.3) Ber. C 68.69 H 3.84 N 21.36 Gef. C 68.76 H 3.97 N 21.65

b) 1.44 g (5 mMol) 3i werden in 400 ccm 60-proz. Äthanol gelöst, dann wird 3 Stdn. bei 60—70° ein  $H_2S$ -Strom eingeleitet, wobei sich die anfangs rotbraune Lösung unter Schwefel-

<sup>11)</sup> H. D. K. Drew und H. H. Hatt, J. chem. Soc. [London] 1937, 16; A. Hirsch und D. Orphanos, Canad. J. Chem. 43, 2708 (1965).

abscheidung und N<sub>2</sub>-Entwicklung gelb färbt. Beim Stehenlassen fallen lange, gelbliche Nadeln aus. Ausb. nach Einengen der Mutterlauge 1.26 g (96%). Die Substanz ist mit der nach a) erhaltenen Verbindung identisch (Misch-Schmp., IR-Spektrum).

*5-Methoxy-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolonen-(8)* (3g): 0.5 g Natrium werden in 100 ccm absol. Methanol gelöst und 1.0 g (3.5 mMol) 3c zugegeben. Es wird 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und der Niederschlag mit Methanol gewaschen. Ausb. 0.5 g (52%). Aus Äthanol blaßgelbe Nadeln, Schmp. 219–220° (Zers.).

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (277.3) Ber. C 69.31 H 4.00 N 15.16 Gef. C 69.38 H 4.13 N 15.18

*5-Hydrazino-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolonen-(8)* (3h): 2.82 g (10 mMol) 3c werden mit 5.0 g 100-proz. Hydrazinhydrat in 120 ccm Äthanol 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wird der abgeschiedene Niederschlag mehrmals mit Äthanol gewaschen. Ausb. 2.7 g (97.5%). Aus Äthanol oder Eisessig hellgelbe Nadeln, Schmp. 332–333° (Zers.).

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O (277.3) Ber. C 64.97 H 4.00 N 25.26 Gef. C 64.88 H 4.02 N 25.36

*5-Azido-8H-phthalazino[1.2-b]chinazolonen-(8)* (3i): 2.77 g (10 mMol) 3h werden in 60 ccm 20-proz. Essigsäure in der Wärme teilweise gelöst und bei 30–35° eine Lösung von 0.9 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser unter Rühren zugetropft. Es scheidet sich sofort ein gelbbrauner Niederschlag ab, der mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 2.85 g (99%). Aus 80-proz. Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 179–180° (heftige Zers.). An der Luft färbt sich die Substanz braun.

C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O (288.3) Ber. C 62.50 H 2.80 N 29.15 Gef. C 62.63 H 3.04 N 29.43

Kaliumsalz der *N*-[4-Hydroxy-phthalazinyl-(1)]-anthranilsäure (4): 2.82 g (10 mMol) 3c werden in 150 ccm 20-proz. Kalilauge 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich 3c nur langsam löst. Beim Abkühlen fällt ein Kristallbrei aus, der mit viel Wasser gewaschen wird. Ausb. 2.1 g (66%). Aus viel Wasser blaßgelbe Nadeln, Zers.-P. 450–460° unter Schwarzfärbung.

KC<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (319.4) Ber. C 56.41 H 3.16 N 13.16 Gef. C 56.70 H 3.14 N 13.41

*13*H*-s-Triazolo[4'.3':3.4]phthalazino[1.2-b]chinazolonen-(13)* (5): 0.6 g (2.2 mMol) 3h werden in 15 ccm Orthoameisensäure-triäthylester unter Rückfluß erhitzt. In dem Maße wie 3h in Lösung geht, fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der mit Äthanol gewaschen wird. Ausb. 0.5 g (79%). Aus Dimethylformamid rötlichgelbe Nadeln, Schmp. 257° (Zers.).

C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O (287.3) Ber. C 66.89 H 3.16 N 24.38 Gef. C 66.61 H 3.33 N 24.32

[401/66]