

Wilhelm Flitsch und Horst Peters

Imide und imidähnliche Systeme, VIII¹⁾

Über die Umsetzung des Hydrazins mit *N*-substituierten Imino-phthalimiden²⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 25. September 1968)

Es werden mehrere Verfahren zur Darstellung von 4-Amino-phthalazonen (**1**) beschrieben und ihre Anwendungsbereiche diskutiert. Allgemein anwendbar ist die Umsetzung von Imino-phthalimiden mit Hydrazin. 4-Amino-phthalazone konnten als Zwischenstufe der Hydrazinolyse *N*-substituierter Phthalimide ausgeschlossen werden.

Die Hydrazinolyse *N*-substituierter Phthalimide ist Teil einer allgemeinen Synthese für primäre Amine³⁾, die vor allem in der Peptidchemie Bedeutung erlangt hat⁴⁾, da sie an optisch aktivem Material ohne Racemisierung durchgeführt werden kann⁵⁾.

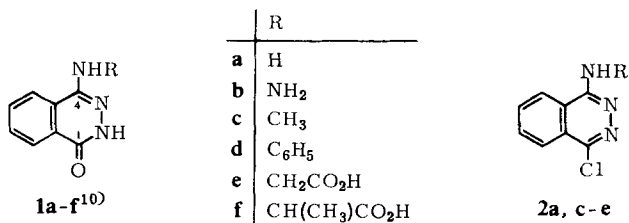
Das *N*-substituierte Phthalimid wird im allgemeinen mit Hydrazin in siedendem Alkohol zur Reaktion gebracht. Es fällt ein Niederschlag, der mit verd. Säuren in Phthalhydrazid und Amin gespalten werden kann. Dieser Niederschlag wurde als *N*-substituiertes 4-Amino-phthalazon (**1**) angesehen⁴⁾, später jedoch als Salz des primären Amins mit dem sauren Phthalhydrazid erkannt⁶⁾.

Sieht man von einem anomalen Fall ab⁷⁾, so gelang bisher in keinem Falle die Isolierung eines 4-Amino-phthalazons bei der Hydrazinolyse *N*-substituierter Phthalimide. Trotzdem werden 4-Amino-phthalazone weiterhin als Zwischenprodukte der Reaktion angesprochen³⁾.

- 1) Bezüglich der früheren Mitteilungen soll gelten: I: *W. Flitsch*, Chem. Ber. **94**, 2494 (1961); II: *W. Flitsch*, Chem. Ber. **97**, 1542 (1964); III: *W. Flitsch*, Chem. Ber. **97**, 1548 (1964); IV: *W. Flitsch*, Liebigs Ann. Chem. **684**, 141 (1965); V: *W. Flitsch* und *V. v. Weissenborn*, Chem. Ber. **99**, 3444 (1966); VI: *W. Flitsch* und *R. Heidhues*, Z. Naturforsch. **21b**, 1137 (1966); VII: *W. Flitsch* und *H. Peters*, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1475.
- 2) Auszugsweise veröffentlicht: *W. Flitsch* und *H. Peters*, Angew. Chem. **79**, 149 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 173 (1967); *H. Peters*, Diplomarb., Univ. Münster 1965.
- 3) *G. Spielberger* in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1, S. 80, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957.
- 4) *H. R. Ing* und *R. H. F. Manske*, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2348; *R. A. Boissonnas*, Advances org. Chem., Vol. 3, **1963**, 179.
- 5) *J. C. Sheehan*, *D. W. Chapman* und *R. W. Roth*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3822 (1952).
- 6) *H. J. Barber* und *W. R. Wragg*, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1331.
- 7) *O. Klammerth*, Chem. Ber. **84**, 254 (1951).

Wir haben 4-*N*-substituierte 4-Amino-phthalazone (**1**) dargestellt und fanden, daß sie unter den Bedingungen der „*Ing-Manske-Reaktion*“^{3,4)} stabil sind. Sie können daher nicht Zwischenprodukte der Reaktion sein.

Bekannt sind lediglich die 4-Amino-phthalazone **1a**⁸⁾ und **1b**⁹⁾. Ihre Darstellung gelingt durch Umsetzung von 4-Chlor-phthalazon mit Ammoniak bzw. Hydrazin. Diese Synthese ist jedoch nicht allgemein anwendbar. So konnten wir beim Erhitzen von 4-Chlor-phthalazon mit Anilin selbst nach längerer Zeit keine Reaktion feststellen.



Es wurden daher 4-Chlor-1-amino-phthalazine **2** aus 1,4-Dichlor-phthalazin und Aminen nach einem bekannten Verfahren¹¹⁾ dargestellt. Die Hydrolyse von **2** zu **1** bereitete Schwierigkeiten; mit Alkali entstand aus **2e** Phthalhydrazid. Eine Reaktion im gewünschten Sinne gelang lediglich in ca. 80proz. Schwefelsäure. Aus **2a** und **2c** konnten so **1a** und **1c** erhalten werden. Bei **2d** wurde Sulfurierung beobachtet, **2e** zersetzte sich unter diesen Bedingungen.

Wir fanden eine allgemein anwendbare Synthese für 4-*N*-substituierte 4-Amino-phthalazone **1** in der Hydrazinolyse 1-*N*-substituierter 3-Oxo-1-imino-isoindoline **3**. Die erforderlichen Iminoimide **3** wurden aus **3a** durch Umaminierung erhalten. Diese schon früher¹²⁾ beschriebene Reaktion läßt sich — wie wir fanden — durch Säuren stark beschleunigen. So bildet sich z. B. **3b** aus **3a** und Anilin erst nach mehrstündigem Erhitzen in Äthanol, während die Umsetzung in Gegenwart von Anilin-hydrochlorid momentan erfolgt. Die Säurekatalyse gestattet, auch empfindliche Amine wie z. B. Aminosäureester zur Reaktion zu bringen (**3c** und **3d**).

Der Einfluß von Säuren auf die Umsetzung von **3** mit Aminogruppen zeigt sich besonders deutlich bei der Reaktion mit Hydrazin. Eine „Umaminierung“ findet lediglich in Gegenwart von Säuren statt: **3a** reagiert mit Hydrazin-hydrochlorid zu **3e**, mit Hydrazin-dihydrochlorid entsteht **4**. Beide Verbindungen wurden kürzlich auf einem anderen Wege dargestellt⁹⁾.

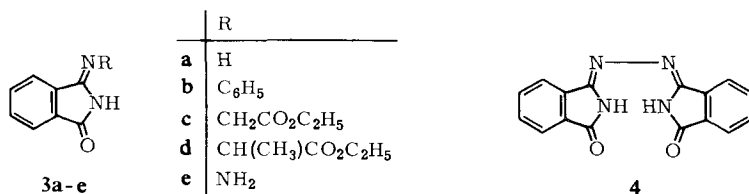
⁸⁾ E. F. M. Stephenson, J. chem. Soc. [London] **1944**, 678.

⁹⁾ W. Köhler, M. Bubner und G. Ulbricht, Chem. Ber. **100**, 1073 (1967).

¹⁰⁾ Die Struktur von **1** ist nicht bewiesen. Jedoch ist die hier angegebene Form wahrscheinlicher als die anderer Tautomerer, da Phthalhydrazid in einer Monohydroxyform vorliegt: A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, Advances in heterocycl. Chem., Vol. 1, S. 368, Academic Press, New York und London (1963).

¹¹⁾ ^{11a)} R. D. Haworth und S. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1948**, 777; ^{11b)} I. Satoda, F. Kusada und K. Mori, J. pharm. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **82**, 233 (1962), C. A. **58**, 3427e (1963).

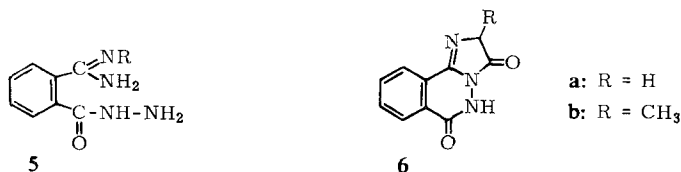
¹²⁾ J. A. Elvidge und R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] **1952**, 5000.



Mit Hydrazin reagiert **3a** entgegen der Annahme von *Elvidge* und *Linstead*¹²⁾ zu 4-Amino-phthalazon (**1a**). In gleicher Weise lassen sich die 1-*N*-substituierten 3-Oxo-1-imino-isoindoline **3b–d** zu den 4-*N*-substituierten 4-Amino-phthalazonen **1** umsetzen.

Es ist wahrscheinlich, daß Phthalamidin-hydraside **5** Zwischenprodukte der Reaktion sind: Bei der Umsetzung von **3b** mit Hydrazin entsteht neben **1d** (3%) in der Hauptsache **1a** (65%). Wie zu erwarten, wird demnach bei der Cyclisierung von **5** bevorzugt die schwächere Base Anilin abgespalten.

Die Umsetzung von **3c** und **3d** mit Hydrazin führt zunächst zu den Imidazo[2.1-*a*]-phthalazinen **6a** und **6b**, die leicht zu **1e** und **1f** verseift werden konnten.

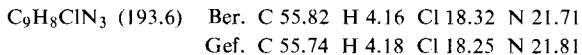


4-Anilino-phthalazon (**1d**), welches bei der Hydrazinolyse von **3b** nur in geringen Ausbeuten entsteht, wird besser durch säurekatalysierte Umaminierung von **1a** mit Anilin bei 240° erhalten.

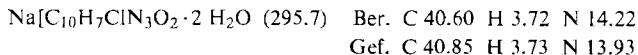
Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

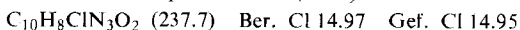
4-Chlor-1-methylamino-phthalazin (**2c**): 1.30 g 1,4-Dichlor-phthalazin¹¹⁾ wurden mit 30 ccm 33proz. Methylamin-Lösung in einer Druckflasche im Dampfbad 24 Stdn. erhitzt. Der Niederschlag wurde in verd. Salzsäure aufgenommen und die Lösung filtriert. Bei Zugabe von verd. Natronlauge kristallisierten 0.90 g (71%) **2c**; aus Äthanol Schmp. 223–224°.



N-(4-Chlor-phthalazinyl-(1))-glycin (**2e**): 2.00 g 1,4-Dichlor-phthalazin¹¹⁾ wurden mit 40 ccm Äthanol, 1.60 g Glycin und 10 ccm 2*n* NaOH 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das dabei kristallisierte Natriumsalz von **2e** wurde mit Aceton gewaschen, in absol. Methanol gelöst, filtriert, eingedampft und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.35 g (78%), Zers.-P. 160–170°.



Aus dem Natriumsalz erhielt man **2e** durch Lösen in heißem Wasser und Ansäuern mit verd. Essigsäure. Aus Äthanol Schmp. 130–140° (Zers.).



Mit überschüss. Natronlauge entstand in der Hauptsache 4-Chlor-1-äthoxy-phthalazin: Eine Lösung aus 2.00 g *1,4-Dichlor-phthalazin*¹¹⁾, 0.80 g *Glycin* und 10 ccm 2*n* NaOH in 40 ccm Äthanol wurde 4 Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 0.20 g (7.5%) **2e** als Natriumsalz ab. Aus der Mutterlauge kristallisierte bei Zugabe von Wasser *4-Chlor-1-äthoxy-phthalazin* in langen Nadeln. Ausb. 1.60 g (75%); aus Äthanol/Wasser Schmp. 84–85°.

$C_{10}H_9ClN_2O$ (208.6) Ber. C 57.65 H 4.35 Cl 16.98 N 13.28
Gef. C 57.67 H 4.44 Cl 16.79 N 13.31

*3-Oxo-1-phenylimino-isoindolin (3b)*¹²⁾: Eine Lösung von 1.50 g *3-Oxo-1-imino-isoindolin (3a)*¹³⁾ in 30 ccm Äthanol wurde in der Hitze mit 2 ccm *Anilin* und 1.50 g *Anilin-hydrochlorid* versetzt. Nach Abkühlen schieden sich bei Zugabe von 80 ccm Wasser 1.70 g (74%) **3b** aus. Aus Äthanol Schmp. 168–169°; Lit.-Schmp.¹²⁾ 170–171°.

N-[3-Oxo-isoindolinyliden-(1)]-glycin-äthylester (3c): 5.00 g **3a**¹³⁾ in 80 ccm Äthanol wurden in der Hitze mit einer Lösung aus 6.50 g *Glycin-äthylester-hydrochlorid* in 40 ccm Wasser versetzt. Beim Abziehen des Alkohols i. Vak. kristallisierte **3c**. Ausb. 6.40 g (81%); aus Äthanol/Wasser Schmp. 156–157°.

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232.2) Ber. C 62.06 H 5.17 N 12.06 Gef. C 62.21 H 5.14 N 12.20

N-[3-Oxo-isoindolinyliden-(1)]-α-alanin-äthylester (3d) wurde analog aus **3a**¹³⁾ und *Alanin-äthylester-hydrochlorid* dargestellt. Ausb. 6.60 g (78%); aus Äthanol/Wasser Schmp. 148 bis 149°.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.44 H 5.66 N 11.21

3-Oxo-1-hydrazono-isoindolin (3e): 2.30 g **3a**¹³⁾ in 50 ccm Äthanol wurden in der Hitze mit einer Lösung aus 1.05 g *Hydrazin-dihydrochlorid* und 0.65 ccm 52proz. *Hydrazinhydrat* in 10 ccm Wasser versetzt. Dabei schied sich **3e** als gelber Niederschlag aus. Aus der Mutterlauge fiel mit 60 ccm Wasser weiteres **3e**. Umkristallisiert wurde aus Äthanol. Ausb. 1.70 g (74%). **3e** schmilzt bei etwa 195–205° und wird anschließend wieder fest. Ab 265° wird Sintern beobachtet, bei 310° ist alles geschmolzen. In der Literatur⁹⁾ ist lediglich Schmp. 325° angegeben.

$C_8H_7N_3O$ (161.2) Ber. C 59.61 H 4.38 N 26.08 Gef. C 59.45 H 4.64 N 25.65

N,N'-Bis-[3-oxo-isoindolinyliden-(1)]-hydrazin (4): 1.50 g **3a**¹³⁾ wurden in der Hitze in 30 ccm Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0.50 g *Hydrazin-dihydrochlorid* in 10 ccm Wasser versetzt. **4** kristallisierte leuchtend gelb. Ausb. 1.40 g (94%); aus Pyridin/Wasser Schmp. 315–317°. Lit.-Schmp.⁹⁾ 335°.

$C_{16}H_{10}N_4O_2$ (290.3) Ber. C 66.20 H 3.47 N 19.30 Gef. C 66.02 H 3.29 N 19.20

Darstellung der 4-Amino-phthalazone (1)

4-Amino-phthalazon (1a)

a) 0.50 g **2a**^{11b)} wurden mit 10 ccm konz. Schwefelsäure und 3 ccm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. auf 150° erhitzt. Die kalte Lösung wurde langsam in 40 ccm Wasser gegeben, **1a** abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert: 0.25 g (56%) mit Schmp. 266°, Lit.-Schmp.⁸⁾ 271–272°.

b) 1.00 g **3a**, 2 ccm 52proz. *Hydrazinhydrat* und 30 ccm Äthanol wurden bei Raumtemp. geschüttelt, bis alles gelöst war. **1a** kristallisierte langsam in feinen farblosen Nadeln. Ausb. 0.70 g (64%); aus Äthanol Schmp. 265–266°.

Die nach beiden Verfahren dargestellten Verbindungen stimmen in den IR-Spektren mit einer authent. Probe⁸⁾ überein.

¹³⁾ A. Braun und J. Tcherniac, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2709 (1907).

4-Methylamino-phthalazon (**1c**): 0.40 g **2c** wurden wie bei **1a** mit 5 ccm konz. Schwefelsäure und 2 ccm Wasser umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0.14 g (39%); aus Wasser Schmp. 238–239°.

$C_9H_9N_3O$ (175.2) Ber. C 61.70 H 5.17 N 23.99 Gef. C 61.62 H 4.85 N 23.22

4-Anilino-phthalazon (**1d**)

a) 7.0 g **3b**¹²⁾ wurden mit 2 ccm 52proz. Hydrazinhydrat in 40 ccm Äthanol geschüttelt. Nach 12 Stdn. wurde ungeachtet des auftretenden Niederschlags zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 20 ccm 2*n* NaOH kurz erwärmt. Hierbei löste sich **1a** auf, während **1d** ungelöst blieb. **1d** wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (3%); Schmp. 258°.

$C_{14}H_{11}N_3O$ (237.3) Ber. C 70.88 H 4.67 N 17.71 Gef. C 70.66 H 4.64 N 17.65

Aus der alkalischen Mutterlauge schieden sich beim Ansäuern 3.40 g (65%) **1a** (IR-Vergleich) ab; aus Äthanol Schmp. 265–266°.

b) 0.50 g **1a**⁸⁾ wurden mit 0.80 g Anilin-hydrochlorid und 0.5 ccm Anilin $\frac{1}{2}$ Stde. auf 240° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 25 ccm 2*n*NaOH aufgenommen und ungelöstes **1d** abfiltriert. Ausb. 0.55 g (74%), aus Äthanol Schmp. 256–257°. Die nach beiden Verfahren dargestellten Verbindungen stimmen in den IR-Spektren überein.

3,6-Dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[2,1-*a*]phthalazin (**6a**): 2.30 g **3c** in 30 ccm Äthanol wurden mit 0.65 ccm 52proz. Hydrazinhydrat 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die farblosen Nadeln **6a** wurden kalt abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 1.30 g (65%); Schmp. ca. 270° (Zers.).

$C_{10}H_7N_3O_2$ (201.2) Ber. C 59.70 H 3.51 N 20.89 Gef. C 59.73 H 3.44 N 20.82

N-[Phthalazonyl-(4)]-glycin (**1e**): 1.00 g **6a** wurde mit 10 ccm *n* NaOH und 5 ccm Wasser 12 Stdn. geschüttelt und anschließend $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Lösung wurde in der Kälte mit *n* HCl angesäuert. **1e** kristallisierte dabei in farblosen Nadeln. Nach Lösen in verd. Natronlauge und Ansäuern 0.85 g (78%), Zers.-P. ca. 200°.

$C_{10}H_9N_3O_3$ (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 N 19.17 Gef. C 54.64 H 4.22 N 19.50

3,6-Dioxo-2-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[2,1-*a*]phthalazin (**6b**): 2.60 g **3d** wurden mit 30 ccm Äthanol und 0.7 ccm 52proz. Hydrazinhydrat 4 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen, zur Trockne eingedampft und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.30 g **6b** (57%); Schmp. 230–231°.

$C_{11}H_9N_3O_2$ (215.2) Ber. C 61.39 H 4.22 N 19.53 Gef. C 61.31 H 4.13 N 19.93

N-[Phthalazonyl-(4)]- α -alanin (**1f**): 1.20 g **6b** wurden wie **6a** mit 10 ccm *n* NaOH behandelt. Ausb. 1.00 g **1f** (76%); sintert ab 245°, schmilzt unter Zers. bei etwa 270°.

$C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233.2) Ber. C 56.65 H 4.75 N 18.03 Gef. C 56.46 H 4.70 N 18.20