

H. Böhme und G. Seitz

Über Darstellung und Umsetzungen der N-Halogenmethylverbindungen von Naphthalimid und hydrierten Phthalimiden *)

11. Mitt. über N- α -Halogenalkyl-carbonsäureamide¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 28. Dezember 1965)

Naphthalimid (I), Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (XI) und 3,6-Methylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimid (XX) wurden über die N-Hydroxymethylverbindungen in die N-Halogenmethyl-derivate übergeführt, deren sehr reaktionsfähige Halogenatome Imidomethylierungen von NH-, OH- und CH-aciden Verbindungen erlaubten. Die aus den Tetrahydrophthalimid-derivaten und β -Dicarbonylverbindungen erhaltenen Kondensationsprodukte ließen sich mit Lithiumalanat zu Isoindolinabkömmlingen hydrieren und mit Phthalmonopersäure zu Oxiranderivaten oxydieren.

Das erstmals von *F. Sachs*²⁾ beschriebene Phthalimidochlormethan ist durch sein sehr reaktionsfähiges Halogenatom zu verschiedenartigen Umsetzungen befähigt und hat sich insbesondere zur Amidomethylierung CH-acider Verbindungen bewährt³⁾. β -Dicarbonylverbindungen ließen sich beispielsweise in phthalimidomethylgruppenhaltige Reaktionsprodukte überführen, aus denen bei der Reduktion mit Lithiumalanat 1,3-Diole entstanden, die in 2-Stellung durch einen Isoindolin-N-methylrest substituiert sind⁴⁾. Es gibt nun eine Reihe von Pharmaka, die den Isoindolinring als Grundbaustein enthalten; zu nennen sind hier beispielsweise Stoffe mit blutdrucksenkender Wirkung oder solche, die gegen Parkinsonismus empfohlen werden⁵⁾. Diese Befunde regten uns an, ausgehend von Naphthalimid (I), von Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (XI) und von cis-3,6-Methylen- Δ^4 -tetrahydrophthalimid (XX) die den Phthalimid-derivaten entsprechenden Verbindungen herzustellen und ihre Reduktionsprodukte einer pharmakologischen Prüfung zu unterwerfen.

Naphthalimid (I) reagierte beim Erhitzen mit einem Gemisch von wäßr. Formaldehydlösung und Dimethylformamid unter Bildung des gut kristallisierenden

*) Herrn Prof. Dr. K. Kindler zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ 10. Mitt.: H. Böhme und S. Ebel, *Pharmazie* 20, 296 (1965).

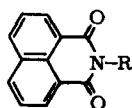
²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 3230 (1898).

³⁾ H. Böhme, R. Broese und F. Eiden, *Chem. Ber.* 92, 1258 (1959).

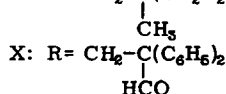
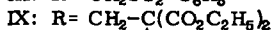
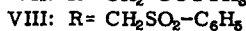
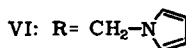
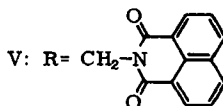
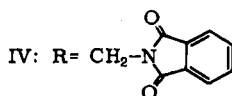
⁴⁾ H. Böhme, R. Broese und G. Driesen, *Arch. Pharmaz.* 292, 677 (1959).

⁵⁾ Z. B. Z. J. Vejdělek, *Arzneimittelforsch.* 10, 808 (1960); C. H. Grogan und L. M. Rice, *J. med. Chem.* 6, 802 (1963); J. W. Bolger, US Patent 3124594 der Riker Laboratories, Inc.; C. A. 60, 13225 (1964).

Naphthalimidomethanols (II), aus dem beim Behandeln mit Phosphor(III)-chlorid in Tetrahydrofuran Naphthalimido-chlormethan (III) entstand. Die hohe Reaktionsfähigkeit des Halogenatoms dieser Verbindung erlaubte ihre Verwendung zur Imidomethylierung NH-, OH- und CH-acider Verbindungen. In Dimethylformamid gelöst, reagierte sie beispielsweise schnell mit den Natriumsalzen von Phthalimid oder Naphthalimid und es entstanden in guten Ausbeuten die erwarteten Methylenbisimide IV bzw. V. Ähnlich verlief die Umsetzung mit Pyrrol-kalium in absol. Dioxan zu VI. Bei der Reaktion mit Natriumacetat entstand der Ester VII, wie alle diese Verbindungen eine gut kristallisierende Substanz. Das Benzolsulfonation wurde hingegen erwartungsgemäß am Schwefel alkyliert, man erhielt das Sulfon VIII. Ohne Schwierigkeit ließ sich Naphthalimido-chlormethan auch mit den Natriumsalzen von Methylmalonsäure-diäthylester oder Diphenyl-acetaldehyd zu den imidomethylierten Verbindungen IX bzw. X umsetzen, doch schlugen alle Versuche fehl, letztere mit Lithiumalanat in γ -Aminoalkohole zu überführen.



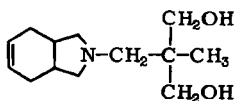
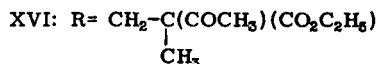
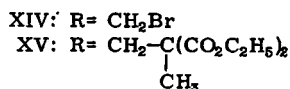
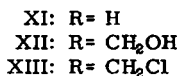
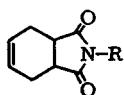
- I: R = H
 II: R = CH₂OH
 III: R = CH₂Cl



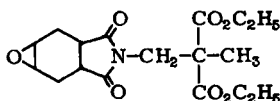
Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (XI) wurde durch Zusammenschmelzen mit einer äquiv. Menge Paraformaldehyd unter Zusatz einiger Tropfen wäßr. Methylamin-Lösung in die Hydroxymethyl-Verbindung XII übergeführt. Bei der Umsetzung mit Phosphor(V)-chlorid unter absol. Äther entstand die N-Chlormethyl-Verbindung XIII, mit Phosphor(III)-bromid analog das N-Brommethyl-derivat XIV. Die Imidomethylierung von Methylmalonester mit XIII oder XIV führte zu XV, das seinerseits mit Lithiumalanat zum kristallinen Isoindolin-derivat XVII reduziert und mit Phthalmonopersäure⁶⁾ zum Oxiran XVIII oxydiert werden konnte⁷⁾. In entsprechender Weise gelang es, das Imidomethylierungsprodukt des Methylacetessigesters XVI darzustellen und daraus durch Reduktion mit Lithiumalanat das Isoindolinderivat XIX als hochviskose, im Feinvakuum destillierbare Flüssigkeit zu gewinnen.

⁶⁾ H. Böhme, Org. Syntheses 20, 70 (1940).

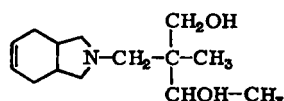
⁷⁾ Aus Δ^4 -cis-Tetrahydro-phthalimid und Monoperphthalsäure entsteht gleichfalls das erwartete, von B. Philipps und P. S. Starcher, US-Patent 2897208 der Union Carbide Corp. (C. A. 54, 1362 (1960)), bereits durch Oxydation mit Peressigsäure dargestellte Oxiran.



XVII

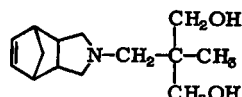
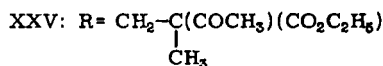
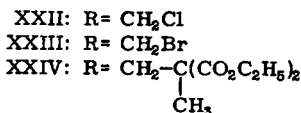
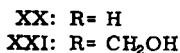
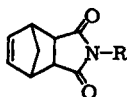


XVIII



XIX

Auch 3,6-Methylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimid (XX) lieferte beim Erhitzen mit Polyoxymethylen nach Zusatz einer geringen Menge wäßr. Methylamin-Lösung die bereits beschriebene⁸⁾ Hydroxymethyl-verbindung XXI, aus der durch Behandeln mit Phosphor(III)-chlorid bzw. -bromid die N-Chlormethyl- bzw. N-Brommethyl-verbindung XXII bzw. XXIII zu gewinnen war. Die Umsetzung von XXII mit dem Natriumsalz des Methylmalonesters führte zu XXIV, das sich mit Lithiumalanat zum kristallinen Isoindolin-derivat XXVI reduzieren ließ. Ausgehend von Methylacetessigester wurde schließlich noch das Imidomethylierungsprodukt XXV dargestellt.



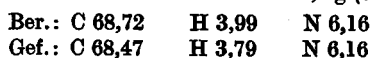
XXVI

Den Farbwerken Hoechst AG und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

N-Hydroxymethyl-naphthalimid (II)

20,0 g Naphthalimid wurden mit 10,0 ml 30proz. Formaldehydlösung und 50 ml Dimethylformamid auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erhitzt, heiß filtriert und über Nacht im Kühlschrank belassen. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert. Die Substanz zeigt keinen scharfen Schmp., da während des Erhitzens Zers. eintritt. Ausbeute: 21,0 g (92% d. Th.).



⁸⁾ J. Drabek, Chem. Zvesti 12, 29 (1958); C. 1959, 10875.

N-Chlormethyl-naphthalimid (III)

11,5 g II wurden in 200 ml absol. Tetrahydrofuran unter Erhitzen gelöst und 2,3 g Phosphor(III)-chlorid in 10 ml Tetrahydrofuran unter Rühren zuge tropft. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde abgekühlt und III durch Zugabe von Petroläther kristallin ausgefällt. Schmp. 224—225° (aus Tetrahydrofuran). Ausbeute: 9,4 g (76% d. Th.).

$C_{13}H_9ClNO_2$ (245,7)	Ber.: C 63,57	H 3,29	N 5,70
	Gef.: C 63,18	H 3,42	N 5,54

N,N'-Methylen-bisnaphthalimid (V)

Zu 2,2 g Naphthalimid-Natrium, suspendiert in 20 ml Dimethylformamid, wurden 2,5 g III in 30 ml Dimethylformamid gegeben, 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und filtriert. Nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank fielen gelblich-weiße Nadeln aus. Schmp. über 340° (aus Dimethylformamid). Ausbeute: 3,6 g (89% d. Th.).

$C_{25}H_{14}N_2O_4$ (406,4)	Ber.: C 73,88	H 3,48	N 6,89
	Gef.: C 73,80	H 3,81	N 6,56

N-(Naphthalimido-N'-methylen)-phthalimid (IV)

Analog V aus 2,5 g III und 1,8 g Phthalimid-natrium gewonnen, Schmp. 249—250° (aus Äthylacetat). Ausbeute: 2,9 g (82% d. Th.).

$C_{21}H_{12}N_2O_4$ (356,3)	Ber.: C 70,79	H 3,40	N 7,86
	Gef.: C 70,59	H 3,57	N 7,52

N-(Naphthalimido-N'-methylen)-pyrrol (VI)

Zu 1,2 g Pyrrol-Kalium, suspendiert in 50 ml absol. Dioxan, wurden portionsweise 2,5 g III gegeben und anschließend 5 Std. auf dem Wasserbad unter häufigem Umschwenken erhitzt. Das durch Eingießen in 200 ml Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt wurde nach dem Trocknen aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 252°. Ausbeute: 1,7 g (61% d. Th.).

$C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276,3)	Ber.: C 73,89	H 4,38	N 10,14
	Gef.: C 74,07	H 4,34	N 10,07

N-Acetoxy-methyl-naphthalimid (VII)

Wurden 2,5 g III in 30 ml Dimethylformamid mit überschüssigem Natriumacetat zum Sieden erhitzt, so erstarrte das Gemisch gelartig. Durch Zugabe von 80 ml Wasser wurde VII ausgefällt und nach dem Trocknen aus Tetrahydrofuran umkristallisiert, Schmp. 184°. Ausbeute: 2,4 g (89% d. Th.).

$C_{15}H_{11}NO_4$ (269,3)	Ber.: C 66,90	H 4,12	N 5,21
	Gef.: C 66,94	H 4,23	N 5,54

Naphthalimido-N-methylen-phenyl-sulfon (VIII)

Analog VII aus 2,5 g III und 1,7 g Natrium-benzolsulfonat dargestellt. Schmp. 219° (aus Tetrahydrofuran). Ausbeute: 1,2 g (34% d. Th.).

$C_{19}H_{13}NO_4S$ (351,4)	Ber.: C 64,94	H 3,73	N 3,99
	Gef.: C 64,68	H 3,68	N 3,86

Methyl-(naphthalimido-N-methylen)-malonsäure-diäthylester (IX)

2,3 g Natriumdraht wurden unter 60 ml absol. Tetrahydrofuran mit 17,5 g Methylmalonsäure-diäthylester erhitzt, bis alles Natrium umgesetzt war. Nach Verdünnen mit weiteren 100 ml Tetrahydrofuran wurden portionsweise 24,5 g III zugefügt und anschließend 24 Std. unter Rückfluß erhitzt. Vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wurde abfiltriert und die erhaltene Lösung eingengt, wobei 12,0 g (32% d. Th.) IX als farblose Kristalle vom Schmp. 109° (aus Äthanol) erhalten wurden.

$C_{21}H_{21}NO_6$ (383,4)	Ber.: C 65,78	H 5,52	N 3,66
	Gef.: C 66,03	H 5,62	N 3,82

Diphenyl-(naphthalimido-N-methylen)-acetaldehyd (X)

20,0 g Diphenyl-acetaldehyd wurden 5 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß in 50 ml absol. Dioxan mit 2,4 g Natriumhydrid auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurden 24,5 g III, suspendiert in 100 ml absol. Dioxan, zugefügt und weitere 5 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 300 ml Wasser schied sich X als bald erstarrendes, gelbes Öl ab. Schmp. 198° (aus Benzol/Petroläther). Ausbeute: 16,0 g (40% d. Th.).

$C_{27}H_{19}NO_3$ (405,4)	Ber.: C 79,99	H 4,73	N 3,46
	Gef.: C 79,69	H 4,81	N 3,43

N-Hydroxymethyl-cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (XII)

50,0 g Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid und 11,0 g Paraformaldehyd wurden unter Zusatz einiger Tropfen wäßr. Methylamin-Lösung im Ölbad von 100–110° zum Schmelzen erhitzt und 10 Min. belassen. Beim Abkühlen erstarrte das Gemisch kristallin. Schmp. 93–94° (aus Tetrahydrofuran). Ausbeute: 45 g (75% d. Th.).

$C_9H_{11}NO_3$ (181,2)	Ber.: C 59,65	H 6,12	N 7,73
	Gef.: C 59,59	H 6,29	N 7,73

N-Chlormethyl-cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (XIII)

Zu 21,0 g Phosphor(V)-chlorid, in 80 ml absol. Äther suspendiert, wurden innerhalb 10 Min. portionsweise 18,1 g XII gegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion schied sich XIII in farblosen Kristallen ab, Schmp. 64° (aus Petroläther). Ausbeute: 13,6 g (68% d. Th.).

$C_9H_{10}ClNO_2$ (199,6)	Ber.: C 54,16	H 5,05	Cl 17,77	N 7,02
	Gef.: C 54,26	H 5,04	Cl 17,69	N 7,01

N-Brommethyl-cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4) (XIV)

Zu 18,1 g XII, in 100 ml absol. Äther suspendiert, wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 10 g Phosphor(III)-bromid getropft und zur Vervollständigung der exothermen Reaktion noch 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde von abgeschiedener phosphoriger Säure dekantiert, unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. eingengt und der zurückbleibende Kristallbrei nach Aufstreichen auf Ton und Trocknen über P_2O_5 aus Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 46°. Ausbeute: 14,5 g (59% d. Th.).

$C_9H_{10}BrNO_2$ (244,1)	Ber.: C 44,28	H 4,13	N 5,74
	Gef.: C 44,26	H 4,13	N 5,84

Methyl-[cyclohexen-(1)-dicarboximid-(3,4)-N-methylen]-malonsäure-di-äthylester (XV)

17,5 g Methyl-malonsäure-diäthylester wurden in 200 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,3 g Natriumdraht so lange erhitzt, bis alles Metall verbraucht war. Dann tropfte man eine Lösung von 20,0 g XIII zu und erhitzte 8 Std. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde Wasser sowie Äther zugefügt, getrennt, die wäßrige Phase mehrmals ausgeäthert und die vereinigten Ätherlösungen nach dem Trocknen eingengt. Farblose Nadeln, Schmp. 108° (aus Ligroin). Ausbeute: 23,2 g (69% d. Th.).

$C_{17}H_{23}NO_6$ (337,4)	Ber.: C 60,52	H 6,87	N 4,15
	Gef.: C 60,60	H 7,03	N 4,30

2-Methyl-2-[cyclohexen-(1')-dicarboximid-(3',4')-N-methylen]-acetessigsäure-äthylester (XVI)

Darstellung analog XV aus 14,4 g Methyl-acetessigsäureäthylester, 2,3 g Natrium und 20,0 g XIII. Schmp. 89° (aus Petroläther). Ausbeute: 21,8 g (71% d. Th.).

$C_{16}H_{21}NO_5$ (307,4)	Ber.: C 62,51	H 6,89	N 4,56
	Gef.: C 62,25	H 6,93	N 4,61

2-Methyl-2-(Δ^5 -cis-tetrahydro-isoindolinyI-N-methylen)-propandiol-(1,3) (XVII)

3,4 g XV, in 50 ml absol. Äther gelöst, wurden in eine stark gerührte Suspension von 2,0 g Lithiumalanat in 30 ml absol. Äther getropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 2 Std. unter Rückfluß erhitzt, dann mit Eis gekühlt und durch Zugabe von 5 ml Eiswasser hydrolysiert. Die ausgeschiedenen Metallhydroxide wurden abfiltriert und 12 Std. mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurden die vereinigten äther. Lösungen eingedampft. Farblose Nadeln, Schmp. 59° (aus Petroläther). Ausbeute: 1,6 g (71% d. Th.).

$C_{13}H_{23}NO_2$ (225,3)	Ber.: C 69,29	H 10,29	N 6,22
	Gef.: C 69,33	H 10,21	N 6,21

2-Methyl-2-(Δ^5 -cis-tetrahydro-isoindolinyI-N-methylen)-butandiol-(1,3) (XIX)

Darstellung analog XVII aus 3,0 g XVI und 2,0 g Lithiumalanat in 70 ml absol. Äther. Das nach Abdampfen des Äthers hinterbleibende gelbliche Öl ließ sich bei 135°/0,6 Torr destillieren. Ausbeute: 1,4 g (59% d. Th.).

$C_{14}H_{25}NO_2$ (239,4)	Ber.: C 70,25	H 10,54	N 5,85
	Gef.: C 70,45	H 10,75	N 5,87

Cyclohexan-epoxy-(1,2)-dicarboximid-(3,4)

Zu 5,5 g Phthalmonopersäure⁶⁾ in 60 ml Äther wurden unter Eiskühlung 4,5 g cis- Δ^4 -Tetrahydrophthalimid in 20 ml Dioxan gegeben. Nach 3 Tagen Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde ausgeschiedene Phthalsäure durch Schütteln mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung entfernt, nicht gelöstes Epoxid abfiltriert und die Ätherlösung i. Vak. eingedampft. Schmp. 239° (aus Acetonitril), in Übereinstimmung mit der Lit.⁷⁾. Ausbeute: 3,0 g (60% d. Th.).

$C_8H_9NO_3$ (167,2)	Ber.: C 57,46	H 5,43	N 8,38
	Gef.: C 57,69	H 5,42	N 8,42

Methyl-[cyclohexan-epoxy-(1,6)-dicarboximid-(3,4)-N-methylen]-malonsäure-diäthylester (XVIII)

3,4 g XV, in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, blieben mit 1,8 g Phthalmonopersäure⁶) in 25 ml Äther 5—6 Tage bei Raumtemperatur stehen. Sodann wurde mehrfach mit kalter, 10proz. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Farblose Kristalle, Schmp. 67° (aus Äther). Ausbeute: 2,7 g (77% d. Th.).

$C_{17}H_{23}NO_7$ (353,4)	Ber.: C 57,78	H 6,56	N 3,97
	Gef.: C 57,55	H 6,45	N 4,02

N-Hydroxymethyl-norbornen-(2)-dicarboximid-(5,6) (XXI)

10,5 g 3,6-Methylen- Δ^4 -cis-tetrahydrophthalimid wurden mit 2,0 g Paraformaldehyd unter Zusatz weniger Tropfen wäßr. Methylaminlösung auf etwa 90° erhitzt, bis das Gemisch vollständig geschmolzen war. Beim Abkühlen erstarrte die gelbliche Schmelze kristallin. Aus Benzol oder Toluol farblose Kristalle, Schmp. 145—146°, in Übereinstimmung mit der Lit.⁸). Ausbeute: 9,5 g (76% d. Th.).

N-Chlormethyl-norbornen-(2)-dicarboximid-(5,6) (XXII)

Analog XIII aus 9,6 g XXI und 2,3 g Phosphor(III)-chlorid gewonnen. Schmp. 116—117° (aus Ligroin). Ausbeute: 7,6 g (72% d. Th.).

$C_{10}H_{10}ClNO_2$ (211,7)	Ber.: C 56,74	H 4,76	Cl 16,74	N 6,62
	Gef.: C 57,22	H 4,84	Cl 16,68	N 6,76

N-Brommethyl-norbornen-(2)-dicarboximid-(5,6) (XXIII)

Darstellung analog XIV aus 1,9 g XXI und 0,7 g Phosphor(III)-bromid in 20 ml absol. Äther. Schmp. 121° (aus Ligroin). Ausbeute: 1,8 g (70% d. Th.).

$C_{10}H_{10}BrNO_2$ (256,1)	Ber.: C 46,89	H 3,94	N 5,47
	Gef.: C 46,51	H 4,01	N 5,49

Methyl-[norbornen-(2)-dicarboximid-(5,6)-N-methylen]-malonsäure-diäthylester (XXIV)

Darstellung analog XV aus 2,3 g Natrium, 17,5 g Methylmalonsäure-diäthylester und 21,1 g XXII. Schmp. 109—110° (aus Ligroin). Ausbeute: 26,2 g (75% d. Th.).

$C_{18}H_{23}NO_6$ (349,4)	Ber.: C 61,87	H 6,63	N 4,01
	Gef.: C 61,81	H 6,57	N 4,09

2-Methyl-2-[norbornen-(2')-dicarboximid-(5',6')-N-methylen]-acetessigsäure-äthylester (XXV)

Darstellung aus 14,4 g Methyl-acetessigsäure-äthylester, 2,3 g Natrium und 21,1 g XXII analog XV. Schmp. 111—112° (aus Ligroin). Ausbeute: 14,4 g (45% d. Th.).

$C_{17}H_{21}NO_5$ (319,4)	Ber.: C 63,93	H 6,63	N 4,39
	Gef.: C 63,91	H 6,52	N 4,55

2-Methyl-2-[4',7'-methano- $\Delta^{5'}$ -cis-tetrahydroisindoliny]-N-methylen]-propandiol-(1,3) (XXVI)

Darstellung analog XVII aus 17,5 g XXIV und 5,5 g Lithiumalanat. Schmp. 56—57° (aus Petroläther). Ausbeute: 8,6 g (72% d. Th.).

$C_{14}H_{23}NO_2$ (237,3)	Ber.: C 70,85	H 9,77	N 5,90
	Gef.: C 70,65	H 9,71	N 5,88

Anschrift: Prof. Dr. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6.

[Ph 262]

K.-H. Boltze und H.-D. Dell*)

Über die Umsetzung von 1-Methyl-phthalazin- und 1-Methyl-phthalazinon-Derivaten

Aus der Chemischen Abteilung der Troponwerke, Köln-Mülheim

(Eingegangen am 30. Dezember 1965)

Die Darstellung von 1-Methyl- sowie 1-Methyl-3-aryl-phthalazinonen-(4) ist aus 2-Cinnamoyl- oder 2-(γ -[Pyridyl-(2,3 und 4)]-propenoyl)-benzoesäure mit Hydrazin, Phenylhydrazin und dessen Phenylsubstitutionsprodukten möglich, wobei zunächst Hydrazonbildung eintritt. Hieraus lassen sich mit $POCl_3$ entsprechende 1-Chlorphthalazine erhalten, welche mit aromatischen primären Aminen zu 1-Anilino-Derivaten reagieren. Werden an Stelle der primären Amine Anthranilsäure oder deren Ester unter neutralen wie basischen Bedingungen verwendet, so führt die Reaktion nicht zum o-Carboxyphenyl-anilino-Derivat, sondern unter intramolekularer Wasser- bzw. Alkoholabspaltung zu 5-Methyl-phthalazino-[1,2-b]-chinazolon-(8).

Kürzlich berichteten wir über die Darstellung substituierter Chinazolinone-(4) als potentielle Hypnotica und Anticonvulsiva¹⁾. Dabei wurde u. a. eine Reihe von 2-Äthenyl-Derivaten beschrieben, welche durch Umsetzung von 2-Methyl-3-aryl-chinazolinonen-(4) mit Aldehyden unter alkalischen Bedingungen erhalten wurden. Als Aldehyde dienten für die entsprechenden Kondensationen Benzaldehyd, Halogen-, Nitro-, Alkoxy-, Methylendioxy-substituierte Benzaldehyde, Chloralhydrat u. ä. Verbindungen. Die von 2-Methyl-3-(o-tolyl)-chinazolinon-(4), (I; generic name:

*) Unter techn. Mitarbeit von H. Jansen.

¹⁾ K.-H. Boltze, H.-D. Dell, H. Lehwald, D. Lorenz und M. Rüberg-Schweer, Arzneimittel-Forsch. 13, 688 (1963).