

CCA-1141

YU ISSN 0011-1643

547.852

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Eine neue Methode zur Gewinnung von 1-Hydrazino-phthalazin

I. Butula*, A. Ruždija und J. Kalmar

PLIVA, Pharmazeutische und chemische Fabrik, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 18. September 1978

Das 4-Chlor-1-hydrazino-phthalazin(III), das in guter Ausbeute über drei Synthesestufen aus Phthalsäureanhydrid erhalten wird, lässt sich hydrogenolytisch an Palladium-Katalysatoren glatt zum 1-Hydrazinophthalazin(VI) entchlorieren. Analog verläuft auch die Hydrogenolyse von 4-Chlor-1-(2H) phthalazinon(IV) zum 1-(2H) Phthalazinon(V). Bei diesen Hydrogenolysen werden keine Nebenreaktionen festgestellt.

Zur Herstellung des Antihypertonikums 1-Hydrazino-phthalazin (VI, Hydralazin, Apresolin®) wurden bisher mehrere Methoden entwickelt, die hauptsächlich die Umsetzung von Hydrazin mit substituierten Phthalazinen oder 1,2-disubstituierten Benzolen betreffen.

Zur ersten Gruppe gehören Methoden die von 1-Mercapto-, 1-Halogen- oder 1-Amino-phthalazinen bzw. ihrer gemeinsamen Ausgangsverbindungen, dem 1-(2H) Phthalazinon(V) ausgehen.¹ Das 1-(2H) Phthalazinon selbst wird durch Reaktion von Phthalaldehydsäure, 3-Brom- oder 3-Aminophthalid bzw. Diphthalidyläther mit Hydrazinhydrat gewonnen.²

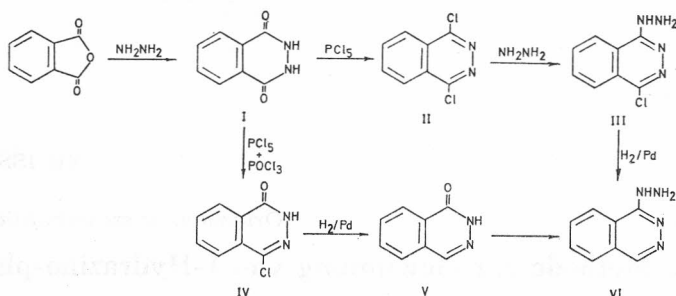
Der Nachteil all dieser Methoden liegt in der kostspieligen Herstellung von Phthalaldehydsäure oder deren Derivaten. Die übrigen technisch ausführbaren Synthesen der Ausgangsstoffe wie Phthalid oder Phthalimidin erfordern aufwendige Apparaturen, da die Umsetzungen durch katalytische Druckhydrierung der entsprechenden Dioxoverbindungen ausgeführt werden müssen.³⁻⁵

Die zweite Gruppe der Herstellungsmethoden geht von dem schwer zugänglichen 2-Cyano-benzaldehyd-diacetat⁶ oder $\alpha\alpha\alpha\alpha',\alpha'$ -Pentachlorxylo⁷ aus.

Es wurde nun gefunden, dass das 1-Hydrazino-phthalazin(VI) einfach und in guter Ausbeute ausgehend von Phthalsäureanhydrid gemäss dem angegebenen Reaktionsschema 1 hergestellt werden kann.

Das 1,2,3,4-Tetrahydro-phthalazin-1,4-dion(I), das aus Phthalsäureanhydrid und Hydrazinhydrat leicht zugänglich ist⁸, wird entweder mittels Phosphor-pentachlorid zu 1,4-Dichlorphthalazin(II)⁹ oder mittels einer Mischung von Phosphor-pentachlorid und -oxychlorid zu 4-Chlor-1-(2H)phthalazinon(IV)¹⁰ chloriert.

* Adresse: Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Univerzität 41000 Zagreb, A. Kovačića 1/II



Schema 1.

Die Umsetzung von II mit Hydrazin in wässrig-alkoholischem Ammoniak nach der modifizierten Methode von Druey und Ringier¹¹ lieferte das 4-Chlor-1-hydrazino-phthalazin(III) in mehr als 90%iger Ausbeute.

Der eigentlich entscheidende Schritt der Gesamtsynthese, nämlich die hydrogenolytische Entchlorierung von III zu 1-Hydrazinophthalazin(VI) verlief glatt und ohne Nebenreaktionen an Palladiumkatalysatoren (Pd/Kohle oder Pd/BaSO₄) in Methanol bei Raumtemperatur und Normaldruck. Das 1-Hydrazino-phthalazin wurde in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Es ist bemerkenswert, dass auch bei erhöhten Temperaturen (bis zu 80 °C) und Drucken (bis zu 15 atü) weder Hydrogenolyse der Hydrazinogruppe noch Phthalazinkernhydrierung festzustellen war, obwohl unter ähnlichen Bedingungen solche Nebenreaktionen nicht ausgeschlossen werden können.¹²⁻¹⁴

Auch die Entchlorierung von 4-Chlor-1-(2H)phthalazinon(IV) zu 1-(2H)-Phthalazinon(V), das dann auf bekannte Weise in 1-Hydrazinophthalazin(VI) überführt werden kann, verlief ebenfalls glatt und lieferte unter ähnlichen Bedingungen an Pd/BaSO₄ in Methanol unter Zugabe von Chlorwasserstoffakzeptoren I-(2H)Phthalazinon(V) in fast quantitativer Ausbeute.

EXPERIMENTELLER TEIL

1-Chlor-4-hydrazino-phthalazin(III): Zu einem Gemisch aus 8,3 g (41,5 mmol) 1,4-Dichlorphthalazin⁹, 85 ml Ethanol und 3,5 ml 25%-igem wässrigen Ammoniak wurden bei 60 °C 7 ml (etwa 140 mmol) Hydrazin-hydrat zugetropft. Anschließend wurde das Gemisch 5 Minuten zum Sieden erhitzt und das 1-Hydrazino-4-chlor-phthalazin abgesaugt. Die Ausbeute, 7,6 g (94%), Schmp. 200 °C (Zers.), Lit.¹¹ Schmp. 200 °C (zers.).

1-Hydrazino-phthalazin(VI). a) 7,6 g III wurden in 120 ml Methanol und 45 ml 0,5%-iger Salzsäure in Anwesenheit von 1,0 g 10%-igem Pd/Kohle-Katalysator 4 h bei Normaldruck und 50 °C hydriert. Das noch warme Gemisch wurde filtriert, der Katalysator mit heissem Wasser nachgewaschen, die vereinigten Filtrate im Vakuum auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingedampft, abgekühlt, und das auskristallisierte 1-Hydrazino-phthalazin-Hydrochlorid abgesaugt und bei 105 °C getrocknet. Die Ausbeute 6,9 g (91%), Schmp. 272—275 °C (Zers.), Lit.¹¹ Schmp. 273 °C (Zers.).

b) 3,9 g (20 mmol) III wurden in 65 ml Methanol und 20 ml 0,5%-iger Salzsäure in Anwesenheit von 0,5 g 10%-igem Palladium/Kohle-Katalysator bei 20 °C und Normaldruck 7 Stunden hydriert. Nach Aufarbeitung wie im Beispiel wurden 3,3 g (84%) 1-Hydrazinophthalazin-Hydrochlorid, Schmp. 271—274 °C, erhalten.

c) Das 1-Hydrazino-4-chlor-phthalazin wurde wie im Beispiel b) aber bei 80 °C und 15 atm. während einer halben Stunde hydriert. Die Ausbeute an 1-Hydrazino-phthalazin-Hydrochlorid beträgt 3,5 g (90% d. Th.), Schmp. 272—275 °C.

1-(2H)Phthalazinon(V): 3,68 g 4-Chlor-1-(2H)phthalazinon(IV)¹⁰

- a) 3 g Natriumacetat-trihidrat, 0,3 g 10^{0/0}-igen Pd/Kohle-Katalysator und 50 ml Methanol wurden bei Raumtemp. und Normaldruck 8 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit 50 ml heissem Wasser ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden auf etwa 20 ml eingedampft und im Kalten stehengelassen. Das auskristallisierte 1-(2H)-Phthalazon (V) wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,6 g (89^{0/0}), Schmp. 182—184 °C (Lit.¹⁵, Schmp. 183—184 °C).
- b) 10 g IV wurden an 1 g 10^{0/0}-igem Pd/Kohle-Katalysator in 800 ml Ethanol während 4 h bei 60 °C und 6 atm hydriert. Nach dem Filtrieren und Waschen des Katalysators mit heissem Wasser wurde das vereinigte Filtrat zur Trockne eingedampft, wobei die quantitative Menge von rohem V (Schmp. 180—182 °C) erhalten wurde.

LITERATUR

1. N. R. Patel, *Phthalazines* in: A. Weissberger und E. C. Taylor (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, New York 1973, p. 597—638.
2. N. R. Patel, *Phthalazines* in: A. Weissberger und E. C. Taylor (Ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, New York 1973, p. 375—441.
3. *Badische Anilin & Soda Fabrik AG.* (A. Schütz und O. Stichmoth, Erf.) B. R. D.-Patent 1,015435; C. A. 53 (1959) 22018 g.
4. W. Theilacker und H. Kalenda, *Ann. Chem.* 584 (1953) 87,91.
5. P. R. Austin, E. W Bousquet und W. A. Lazier, *J. Amer. Chem. Soc.* 59 (1937) 864.
6. *Ciba Ltd.* Brit. Pat. 719183; C. A. 49 (1955) 15982i.
7. *Ciba Ltd.* Franz. Pat. 1,438827; C. A. 66 (1967) 95069.
8. G. Rosseels, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 74 (1965) 91.
9. A. Hirsch und D. Orphanus, *Can. J. Chem.* 43 (1965) 1551, 2708.
10. D. Radulescu und V. Georgescu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 37 (1925) 881.
11. J. Druey und B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta* 34 (1959) 204.
12. E. F. Elslager, D. H. Worth, N. F. Holey und S. C. Perricone, *J. Heterocycl. Chem.* 5 (1968) 609.
13. D. J. Cram und J. S. Brandshaw, *J. Amer. Chem. Soc.* 85 (1963) 1108.
14. F. Zymalkowski, *Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium*, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1965 S. 304—313.
15. C. Lieberman und A. Bistrizcky, *Chem. Ber.* 26 (1893) 535.

SAŽETAK

Nova metoda priprave 1-hidrazinoftalazina

I. Butula, A. Ruždija i J. Kalmar

Hydrogenolizom 4-klor-1-hidrazinoftalazina na paladijskim katalizatorima, koji se u trostupnoj sintezi može u dobrom iskorištenju pripraviti iz anhidrida ftalne kiseline, nastaje antihipertonik 1-hidrazinoftalazin. Pod sličnim uvjetima hydrogenolize priređen je 1-(2H)ftalazinon iz 4-klor-1-(2H)ftalazinona. Sporedne reakcije hidriranja jezgre ili hydrogenolize hidrazinske skupine nisu ustanovljene.

SOUR-PLIVA, FARMACEUTSKA,
KEMIJSKA, PREHRAMBENA I
KOZMETIČKA INDUSTRIJA
41000 ZAGREB

Prispjelo 18. rujna 1978.