

144. Die Aminoalkylierung von Phtalazinen und Phtalazonen mit Hilfe der GRIGNARD-Reaktion

4. Mitteilung über GRIGNARD-Reaktionen mit Halogenalkylaminen [1]

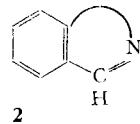
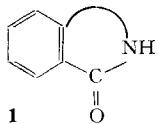
von **A. Marxer, F. Hofer¹⁾ und U. Salzmann¹⁾**

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
und Institut für allgemeine und organische Chemie der Universität Bern

(13. V. 69)

Summary. Phtalazines and 4(3*H*)-phthalazones are aminoalkylated in high yield by 3-dimethylaminopropyl-magnesiumchloride. Phtalazines add only one molecule of the GRIGNARD reagent at the C=N-double bond, giving mono-aminoalkylated 1,2-dihydrophthalazines which undergo no further reaction without previous oxydation. Phthalazones react with the carbonyl- and the C=N-group yielding in one step di-aminoalkylated dihydrophtalazines. The dihydrophtalazines are easily oxydized with $K_3Fe(CN)_6$ to the corresponding phtalazines.

Im Jahre 1966 berichtete der eine von uns [2] über die Aminoalkylierung von Stickstoff-Heterocyclen mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid: Aus N-methylierten heterocyclischen Säureamiden z. B. vom Typus des N-Methylphtalazons oder des N-Methylchinazolons wurden durch den Aminopropylrest substituierte Carbinole erhalten, die mit Säuren aromatische, quaternisierte Heterocyclen lieferten. Ein nächster Schritt war, die erwähnten Säureamide durch entsprechende Halogenverbindungen zu ersetzen, z. B. durch 1-Chlorphtalazin bzw. 4-Chlorchinazolin. Auch diese Reaktion führte zu unbekannten ein- und zweifach aminoalkylierten Heterocyclen. Dies waren die Vorversuche zu einer neuen Arbeitsrichtung, nämlich die Grundkörper, d. h. die sechsgliedrigen heterocyclischen Säureamide vom Typ **1** einerseits und die sechsgliedrigen Heterocyclen (Typ **2**) selbst, in die Aminoalkylierungsreaktion einzubeziehen.



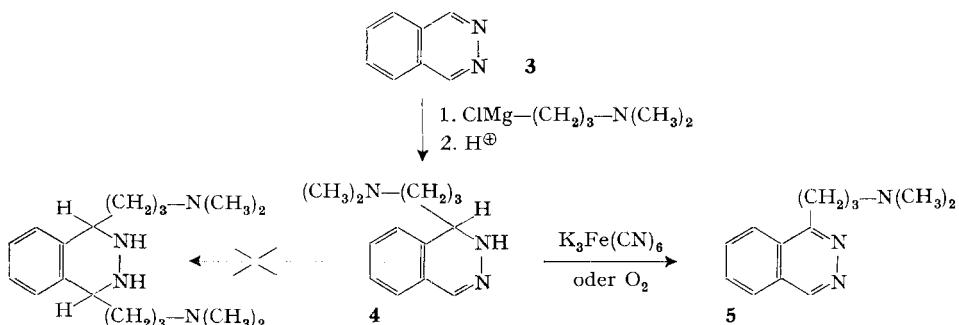
Insbesondere fanden wir bei Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen und ankondensiertem Benzolring interessante Resultate, über die wir in dieser und den folgenden Arbeiten berichten.

A. Das unsubstituierte Phtalazin. -- Phtalazin (**3**) setzt sich mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid in Tetrahydrofuran quantitativ zu 1-Dimethylaminopropyl-1,2-dihydrophthalazin (**4**) um. Ein Angriff an der verbleibenden $-C=N$ -Bindung im erhaltenen Dihydrophthalazin **4** findet nicht statt, auch dann nicht, wenn es mit einem grossen Überschuss von 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid gekocht

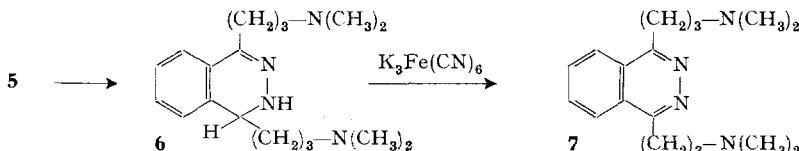
¹⁾ Teile aus den Dissertationen von F. HOFER und U. SALZMANN, Bern 1968.

wird. Durch Oxydation mit Luft oder besser mit Kaliumferricyanid lässt sich **4** zum entsprechenden Aromaten 1-Dimethylaminopropyl-phtalazin **5** oxydieren.

Beweis für die Konstitution von **4** und von **5**: Analyse, UV. -- die Dihydrophtalazine sind hier von den Phtalazinen stark verschieden: breite Absorption bei 305 nm, nebst einer starken Absorption bei 219 nm -- und NMR. Insbesondere sind es die Signale im NMR.-Spektrum, die die Struktur **4** charakterisieren, nämlich das scharfe Triplet des H-Atoms am C(1) bei $\delta = 4,22$ ppm, während das H-Atom am C(4) sein Signal bei den aromatischen H aufweist. Demgegenüber hat **5** ein UV.-Spektrum, das mit dem des Phtalazins fast identisch ist, und ein NMR.-Signal des H in 4-Stellung bei sehr tiefem Feld wie Phtalazin $\delta = 9,39$ ppm (s). Charakteristisch, auch bei den folgenden Aromaten, ist das erste CH_2 der Seitenkette mit Signal bei ca. 3,4 ppm, während bei den Dihydroverbindungen die gleiche CH_2 -Gruppe ihr Signal im rein aliphatischen Bereich hat.



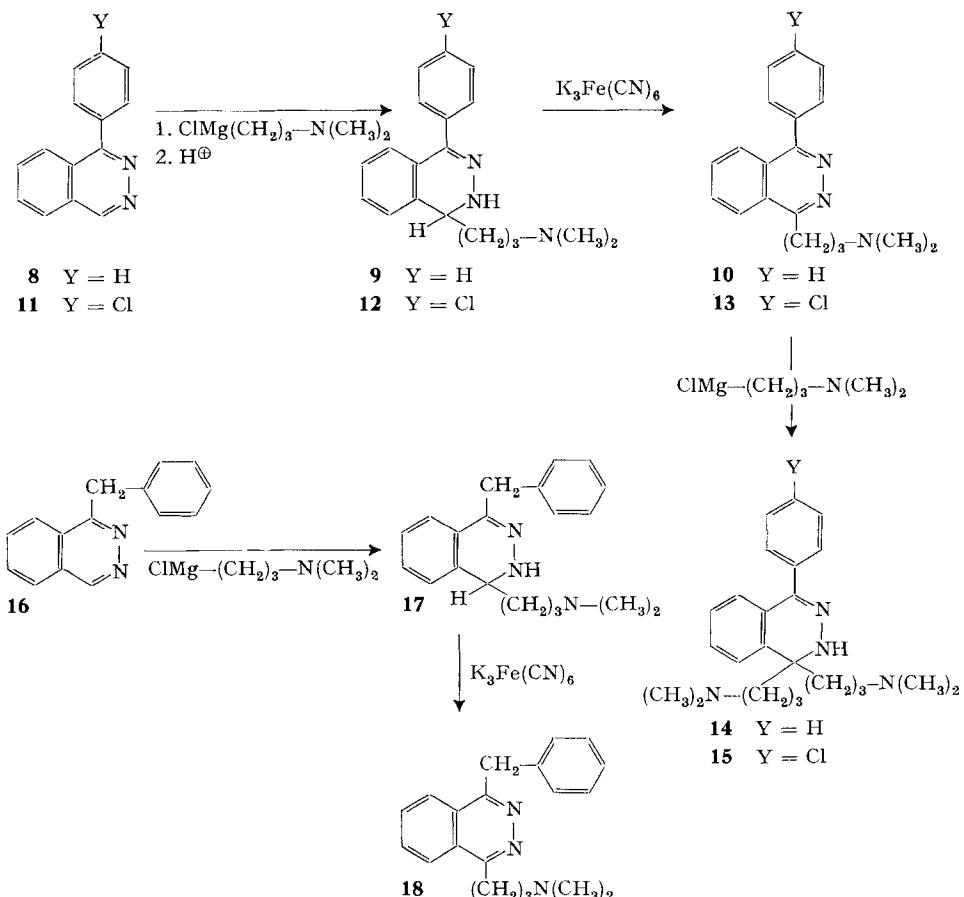
B. 1-Substituierte Phtalazine. -- Obschon sich das Dihydrophtalazin **4** überraschenderweise (vgl. oben) nicht weiter aminoalkylieren liess, war zu erwarten, dass das aromatische 1-Dimethylaminopropyl-phtalazin **5** erneut eine Molekel GRIGNARD-Verbindung addieren werde. Tatsächlich erhielten wir aus **5** das 1,4-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro-phtalazin (**6**), das sich mit Kaliumferricyanid leicht zum 1,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-phtalazin (**7**) oxydieren liess. Auch hier addierte die Dihydroverbindung **6** keine weitere Molekel GRIGNARD-Reagens.



Ebenfalls in 80% Ausbeute liessen sich 1-Phenylphtalazin **8** und 1-(*p*-Chlorphenyl)-phtalazin **11** zu den Dihydroderivaten **9** und **12** aminoalkylieren. Durch Oxydation gewannen wir daraus die Aromaten **10** und **13**.

Das 1-Benzylphtalazin (**16**) setzt sich bedeutend schwerer um. Die Additionsverbindung **17** wurde nur mit 30-proz. Ausbeute isoliert. **17** lässt sich zum Aromaten, dem 1-Benzyl-4-dimethylaminopropyl-phtalazin (**18**) oxydieren (Konstitutionsbeweis, s. unter C.).

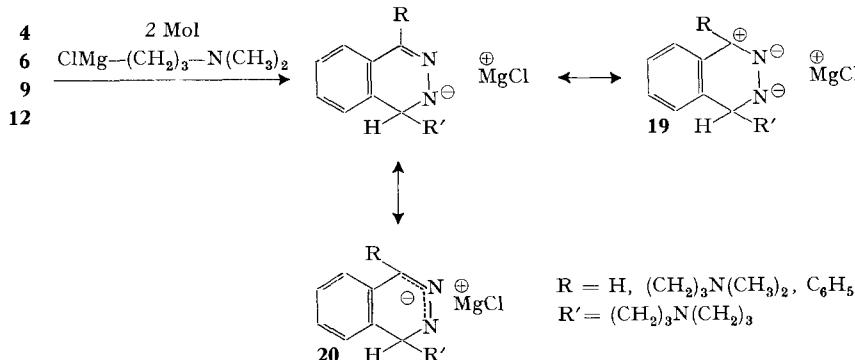
C. 1,4-Disubstituierte Phtalazine. -- **10** und **13** haben wiederum zwei reaktionsfähige C=N-Bindungen. C(1) und C(4) werden beide durch den Elektronenzug des Phenylkerns gleichermassen zusätzlich positiviert. Freilich sind beide bereits substituiert. Für eine 2. Addition ist die Stellung 1 neben dem Phenylkern stärker sterisch



gehindert als die Stellung 4, so dass die weniger gehinderte Substitution in 4 zu den Typen **14** und **15** eintritt (70-proz. Umsetzung). Die erwähnte Positivierung fällt beim 1,4-Bis-dimethylaminopropyl-phtalazin (**7**) dahin, ein Grund warum **7** nach erneuter Behandlung mit Dimethylaminopropyl-magnesium-chlorid zu mehr als 80% zurückgewonnen wird und ein definiertes trisubstituiertes Derivat sich nicht isolieren liess. Für eine Trisubstitution ist offenbar der Elektronenzug der Phenylgruppe notwendig. Beim Benzyllderivat **18** fehlt er ebenfalls wie bei **7**, und **18** wird bei erneuter Reaktion unverändert zurückgewonnen.

Zum Konstitutionsbeweis für die Dihydroverbindungen **6**, **9**, **12** dienen, wie bei **4**, nebst dem UV. insbesondere die NMR.-Spektren: Triplet-Signale für das H-Atom an C(4): 4,11 ppm für **6**, 4,20 ppm für **9**, 4,24 ppm für **12**. Dieses Signal verschwindet beim Übergang in die Phtalazine **7**, **10**, **13**; beides ist als Beweis für die Substitution in 4 und nicht in 1 zu werten. Die Signale der NH-Gruppe sind in ihrer Lage wie üblich stark konzentrations- und pH-abhängig. Sie lagen im vorliegenden Fall zwischen 6,0 und 6,6 ppm. Der Beweis für die Struktur der trisubstituierten Derivate **14** und **15** wird erbracht durch das UV. - Absorption als Dihydroverbindung wie bei **9** und **12**, 0-6 nm nach längeren Wellen verschoben -, durch die NMR.: die beiden basischen Seitenketten haben identische Signale, was sie bei einer Lage in 1 und 4 nicht zeigen würden -, und durch die Tatsache, dass sich die trisubstituierten Derivate, wie zu erwarten, nicht aromatisieren lassen.

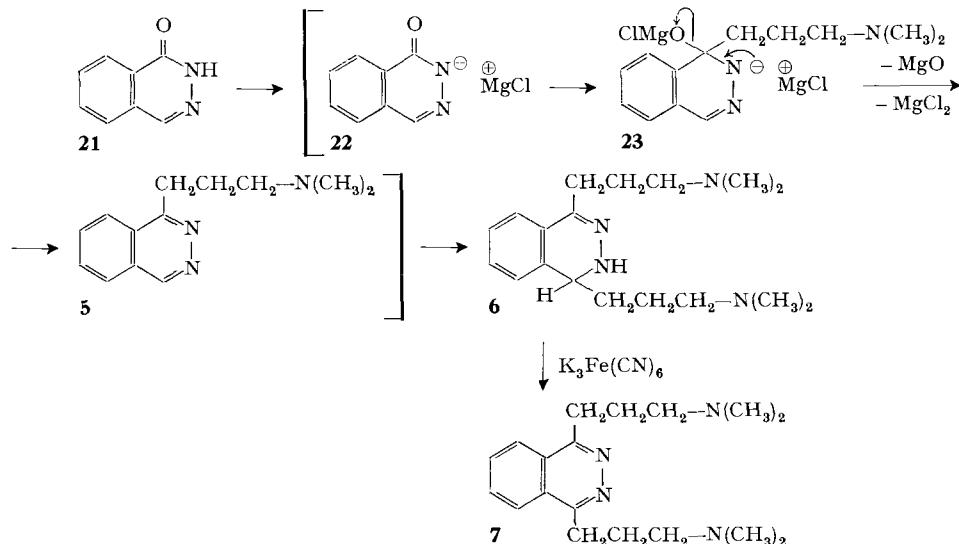
Die Inaktivität der verbleibenden C=N-Bindung in den Dihydroderivaten **4**, **6**, **9**, **12** beruht auf ihrer erschwerten Polarisierbarkeit. Die Polarisierung, als Voraussetzung einer Addition, führt nach Reaktion der NH-Gruppe mit einer ersten Molekel



GRIGNARD-Reagenz zwangsläufig zur Ausbildung von 2 benachbarten, negativen Ladungen (s. **19**), d.h. zu einem energetisch ungünstigen Zustand. Gleichbedeutend mit dieser Aussage ist die Formulierung **20**, nach der sich die negative Ladung sofort über das π -System verteilt und einen nucleophilen Angriff des GRIGNARD-Kohlenstoff-carbanions ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) auf die Stellung 1 verhindert.

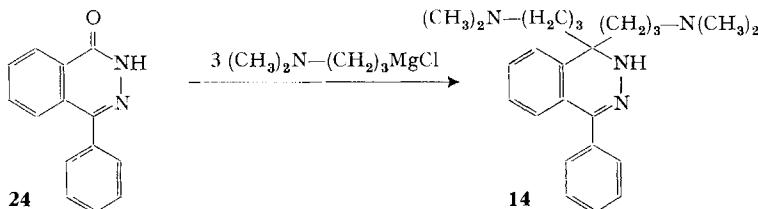
D. Das unsubstituierte Phtalazon. – 4(3H)-Phtalazon (**21**) wird von 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid disubstituiert. Man braucht hiezu einen Überschuss an GRIGNARD-Reagens (3 Mol-Äqu.); 2 Mol-Äqu. liefern nicht etwa ein Monosubstitutionsprodukt, vielmehr verbleibt eine entsprechende Menge Ausgangsmaterial.

Nach dem soeben Gesagten (Formeln **19** und **20**) muss man annehmen, dass im primär entstehenden Produkt **22** eine Addition an die C=N-Bindung verhindert ist,



so dass die Polarisierung der C=O-Gruppe zu **23** als zweitem Zwischenprodukt führt. Die negative Ladung in **23**, die sich wiederum über das π -System verteilt, verhindert immer noch eine weitere Addition, so dass erst die Aromatisierung zu **5** eintreten muss, bevor die Moleköl einer zweiten Addition zu **6** zugänglich wird. **6** und das daraus durch Oxydation erhältliche **7** waren in jeder Hinsicht identisch mit den aus Phtalazin **1** in 2 Stufen bei der Reaktion mit dem GRIGNARD-Reagens erhaltenen Substanzen (vgl. Abschnitt B).

E. 1-Phenyl-phtalazon. – 1-Phenyl-4(3H)-phtalazon (**24**) liefert mit 3 Mol-Äqu. Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid das 1-Phenyl-4,4-bis-(dimethylaminopropyl)-3,4-dihydrophtalazin (**14**) in über 70% Ausbeute als einziges fassbares Produkt.



Die Mono-additionsverbindungen **5** und **10**, die wir aus den Reaktionsprodukten der Phtalazine isoliert haben, liessen sich zwar dünnenschichtchromatographisch in den Rohprodukten aus **21** und **24** nachweisen, aber nicht isolieren.

Die Bildung von **14** bestätigt auch den Reaktionsmechanismus, den wir bei **22** und **23** postuliert haben, insbesondere wird die Aromatisierung durch Abspaltung von Magnesiumoxid und Magnesiumchlorid wahrscheinlich gemacht, da nur an einen Aromaten (Typ **10**) eine 2. Addition stattfindet.

Die angeführten, mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid gewonnenen Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Phtalazin lässt sich in präparativem Maßstab aminoalkylieren (**4/5**).
2. 1-Phenylphtalazine werden in 80% Ausbeute in 4 Stellung aminoalkyliert (**9, 12/10, 13**).
3. 1-Benzylphtalazin und 1-Aminoalkyl-phtalazine werden nur zu etwa 30% aminoalkyliert.
4. Phtalazon und Phenylphtalazon werden in ca. 70% Ausbeute doppelt aminoalkyliert.

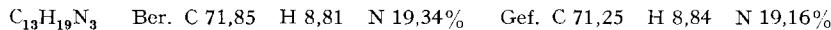
F. Hofer und U. Salzmann danken der CIBA-STIFTUNG FÜR NATURWISSENSCHAFTLICHE UND MED. FORSCHUNG für ein 6monatiges Stipendium und dem SCHWEIZ. STIPENDIENFONDS FÜR DOKTORANDEN AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE für ein Stipendium von 2 Jahren. Dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS danken wir für einen Materialkredit.

Experimenteller Teil²⁾

1. Beispiel einer Aminoalkylierung mittels GRIGNARD-Reagens: 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1,2-dihydrophtalazin **4** aus Phtalazin. 4,8 g (0,2 Mol) Magnesium werden mit wenig Jod aktiviert und mit 15 ml THF versetzt. Man leitet die Reaktion mit 0,8 ml Äthylbromid ein, tropft 24,4 g (0,2 Mol) 3-Chlorpropyl-dimethyl-amin in 35 ml THF so zu, dass die Mischung dauernd im Sieden bleibt, und erhitzt schliesslich 30 Min. unter Rückfluss, bis das Magnesium weitgehend gelöst ist.

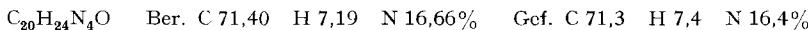
²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert. THF bedeutet Tetrahydrofuran.

Dann gibt man unter Rühren eine Lösung von 23 g (0,177 Mol) Phtalazin in 150 ml THF zu. Nach 5stündigem Kochen giesst man das Gemisch auf eine Lösung von 50 g NH_4Cl in 300 ml Eiswasser, äthert aus, stellt mit 200 ml 10 N NaOH alkalisch und zieht noch viermal mit Äther aus. Aus dem Äther erhält man 35 g **4** als gelbes Öl, welches bei Zugabe von Petroläther kristallisiert. Smp. 54 bis 57°, hygroskopisch, oxydiert sich an der Luft. NMR.: H an C(1): $\delta = 4,22$ ppm (*t*). UV.: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$: 219 (4,30) und 305 (3,45) nm.



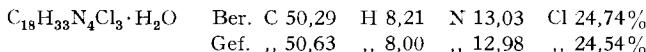
Die O_2 -Empfindlichkeit ist in saurer Lösung gesteigert, so dass nur das *Monohydrochlorid* dargestellt werden kann. Es wird erhalten, indem man die Base in wenig Essigester löst und 0,95 Äquivalente alkoholische Salzsäure zugibt. Der beim Zutropfen von Äther anfallende Niederschlag wird unter N_2 abfiltriert und aus wenig Alkohol/Essigester umkristallisiert. Smp. 140–150°.

Mit Phenylisocyanat bildet (**4**) 2-(*Phenylcarbamyl*)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,2-dihydro-phtalazin, welches nicht kristallisiert, jedoch gute Analysenwerte gibt.



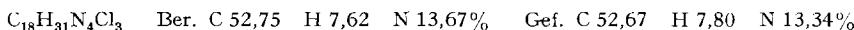
2. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-phtalazin (**5**). Eine Lösung von 2,15 g (0,01 Mol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1,2-dihydroptalazin **4** in 10 ml Benzol wird 30 Min. mit einer Mischung von 15 g $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ in 70 ml Wasser und 7,5 g KOH in 35 ml Wasser geschüttelt. Man gibt 20 ml 10 N NaOH zu und zieht fünfmal mit je 50 ml Äther aus. Nach dem Abdampfen des Äther-Benzolgemisches bleiben 2 g braunes Öl zurück. Es wird in wenig absolutem Alkohol aufgenommen. Nach Ansäuern dieser Lösung mit überschüssiger alkoholischer Salzsäure auf pH 2 und nach Zugabe von Essigester bis zur bleibenden Trübung fallen beim Stehen im Exsikkator 1,2 g **5** – Hydrochlorid aus. Smp. 234–238° (Zers.). Es ist identisch (Misch-Smp.) mit dem von MARXER [2] über eine entsprechende GRIGNARD-Reaktion mit 1-Chlorphtalazin erhaltenen Produkt. NMR.: H₂ von $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}-$: $\delta = 3,41$ ppm (*t*). Das Signal der Dihydroverbindung **4** bei 4,22 ppm ist verschwunden. UV.: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$: Phtalazin: 217 (4,8); 262 (3,5); **5**: 216 (4,8); 264 (3,7) nm.

3. 1,4-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-1,2-dihydroptalazin (**6**). Man lässt auf 10,0 g (0,04 Mol) in 60 ml THF gelöstes 1-(3-Dimethylaminopropyl)-phtalazin (**5**) die 2,5-fache Menge GRIGNARD-Verbindung (0,1 Mol): 2,4 g Mg in 10 ml THF und 12,2 g 3-Chlorpropyl-dimethyl-amin in 20 ml THF) einwirken. Nach 6 Std. Kochen wird wie bei **4** aufgearbeitet: 10 g Rohbase. Diese besteht vorwiegend aus 1,4-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-1,2-dihydroptalazin (**6**), das teilweise bereits zum Phtalazin **7** oxydiert ist. Versuche zur Darstellung des Hydrochlorids führten zu öligen Produkten. Folgendes Vorgehen bewährt sich zur Isolierung von **6**: 2 g Rohbase werden an 50 g Al_2O_3 (Aktivität 1, neutral) chromatographiert. Es wird sukzessive mit Benzol, das steigende Mengen THF enthält und schliesslich mit Äthylalkohol eluiert. Gemäss Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel 70 T. Aceton, 20 T. Butanol, 10 T. NH_3 konz.) sind in der Alkoholfraktion einige Nebenprodukte angereichert. Die Benzol- und THF-haltigen Eluate enthalten dagegen praktisch reines **6**. Diese Eluate werden vereinigt und ergeben in konzentrierter alkoholischer Lösung mit Salzsäureüberschuss (pH 3) das Trihydrochlorid als weisse Kristalle vom Smp. 169–172° (Zers.). Das hygroskopische Produkt enthält 1 Moleköl Kristallwasser. NMR.: H an C(1) zeigt das charakteristische Triplott der Dihydroverbindungen von $\delta = 4,11$ ppm (*t*).

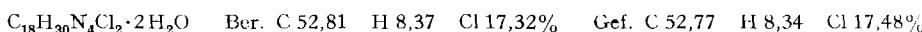


1,4-Bis-(3-dimethylaminopropyl)-phtalazin (**7**). Die Dehydrierung von **6** zu **7** wird wie diejenige von **4** durchgeführt. Zur Darstellung des Di- und Trihydrochlorides von **7** versetzt man die alkoholischen Lösungen der Base bis zu pH 7, bzw. pH 3 mit 2 N alkoholischer Salzsäure, gibt Äther bis zur beginnenden Fällung zu, isoliert und kristallisiert aus Alkohol um.

Trihydrochlorid: Smp. 252–254° (Zers.); äusserst hygroskopisch



Dihydrochlorid: Smp. 235–236,5° (Zers.), wasserfrei äusserst hygroskopisch, nimmt rasch 2 H_2O auf. – NMR.: CH_2 -Gruppe von $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}-$: $\delta = 3,77$ ppm (*t*). UV.: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$: 219 (4,7); 265 (3,7) nm. – Analyse einer luftgetrockneten Probe:



4. *1-Phenylphthalazin (10)*. Präzisierung der Angaben nach v. ROTENBURG [6]: Man erhitzt 250 g (1,1 Mol) *o*-Benzoylbenzoësäure [8] und 60 g (1,2 Mol) Hydrazinhydrat in 600 ml Alkohol 3 Std. zum Sieden. Beim Erkalten fällt das in Alkohol schwer lösliche Phenylphthalazon fast quantitativ und in guter Reinheit aus. Es wird nach LIECK [7] durch Reaktion mit POCl_3 in 1-Phenyl-4-chlor-phthalazin übergeführt und aus Alkohol umkristallisiert: 200 g (75%, F.: 158–161°, [7]: 160 bis 161°).

190 g 1-Phenyl-4-chlor-phthalazin werden mit 100 g rotem Phosphor in 1 l farbloser, 57-proz. Jodwasserstoffsäure 15 Std. unter Rührern gekocht. Dann wird heiß mit 3 l kochendem Wasser verdünnt und rasch über eine Nutsche filtriert. Der Rückstand wird noch zweimal mit 500 ml Wasser aufgekocht. Aus den vereinigten gelblichen Filtraten scheidet sich bei Zugabe von 1 kg zerstoßenem Trockeneis das Hydrojodid des Phenylphthalazins ab. Das Salz wird in 1 l heißem Wasser aufgeschlämmt, im Scheidetrichter mit 200 ml 10 N NaOH versetzt und mit Chloroform ausgezogen. Aus diesem erhält man 80 g Rohprodukt, welches, aus Benzol umkristallisiert, 60 g *Phenylphthalazin (10)* in weissen Kristallen vom Smp. 135–138° liefert (Lit. [8]: Smp. 142°). UV.: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$: 223 (4,8); 278 (4,1) nm.

5. *1-Phenyl-4-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydrophthalazin (9)*. Eine Suspension von 20,6 g (0,1 Mol) Phenylphthalazin in 150 ml THF wird mit 0,14 Mol $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$ (aus 3,36 g Mg in 10 ml THF, und 17,1 g 3-Chlor-propyldimethylamin in 20 ml THF) zur Reaktion gebracht. Nach 7 Std. Kochen wird wie unter Abschnitt 1 aufgearbeitet: 26 g öliges **9**, das nicht kristallisiert. Zur Darstellung des Monohydrochlorides löst man das rohe **9** in wenig Alkohol, neutralisiert mit alkoholischer Salzsäure auf pH 6, erhitzt die Lösung zum Sieden und setzt Essigester bis zur beginnenden Fällung zu. Beim Stehen fällt das weisse *Monohydrochlorid* aus, Smp. 173–176° (Zers.). NMR.: H an C(4): δ = 4,20 ppm (t).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Cl}$ Ber. C 69,18 H 7,33 N 12,74% Gef. C 68,74 H 7,31 N 12,41%

1-*Phenyl-4-(3-dimethylaminopropyl)-phthalazin (10)*. Die Oxydation von **9** zu **10** erfolgt in bekannter Weise mit $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (vgl. Abschnitt 2). Aufgrund der grösseren Oxydationsbeständigkeit von **9** muss seine Benzollösung mit der Oxydationsmischung 5 Std. statt 30 Min. geschüttelt werden. Das Rohprodukt enthält Nebenprodukte. Eine zu etwa 10% vorhandene, stark polare Verunreinigung verschwindet bei der Hydrochloriddarstellung nicht. Sie wird säulenchromatographisch entfernt. 3,5 g Rohbase, in 4 ml Benzol gelöst, werden auf eine Säule mit 100 g Silicagel in Benzol aufgetragen. Man eluiert mit 20 ml Benzol, 20 ml Benzol/Alkohol 2:1, 20 ml Benzol/Alkohol 1:1 und schliesslich mit einer Mischung von 47% Benzol, 47% Alkohol und 6% konzentriertem NH_3 . Das NH_3 -haltige Eluat wird in Fraktionen von 5 ml aufgefangen. In den ersten 10 Fraktionen ist nach Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: 40 T. Petroläther, je 20 T. Benzol und Aceton, 10 T. Butanol, 5 T. NH_3 konz.) 1,9 g reines **10** (Rf-Wert 0,4) vorhanden. Die folgenden Fraktionen enthalten zunehmend die unbekannte Verunreinigung (Rf-Wert: \sim 0,1).

Das kristalline *Dihydrochlorid* von **10** schmilzt bei 243–248° (Zers.). NMR.: Das H an C(4) (Verb. 9) ist verschwunden. Die erste CH_2 -Gruppe der Seitenkette, $\text{CH}_2-\overset{\text{C}}{\underset{\text{N}}{\text{=}}}-\text{N}-$, hat ein δ = 3,46 ppm (t). UV.: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$: 220 (4,7) nm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Cl}_2$ Ber. C 62,65 H 6,36 Cl 19,47% Gef. C 62,23 H 6,35 Cl 19,35%

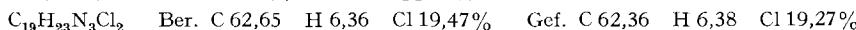
6. *1-Phenyl-4,4-bis-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydrophthalazin (14)*. Man lässt 0,04 Mol 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid (aus 1 g Mg in 5 ml THF und 5,1 g 3-Chlorpropyl-dimethyl-amin in 20 ml THF) auf 3,5 g (0,013 Mol) in 40 ml THF gelöstes **10** einwirken. Nach 7 Std. Kochen wird wie gewohnt aufgearbeitet (vgl. Abschnitt 1): 4,25 g Rohprodukt, aus dem **14** als Dihydrochlorid isoliert werden kann. F: 231–232°. Die daraus freigesetzte Base erstarrt und kann aus Heptan umkristallisiert werden, Smp. 97–98,5°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4$ Ber. C 76,25 H 9,05 N 14,80% Gef. C 76,07 H 8,95 N 14,72%

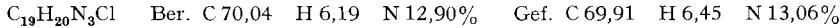
7. *1-(p-Chlorphenyl)-phthalazin (11)* wird aus *o*-(*p*-Chlorbenzoyl)-benzoësäure (hergestellt nach [8]) wie bei der Synthese des 1-Phenylphthalazins aus *o*-Benzoyl-benzoësäure (Abschnitt 4) dargestellt. Ausbeute 60%. Hellgrüne Kristalle aus Alkohol, Smp. 155–156°. UV.: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$: 219 (4,8); 281 (4,0) nm. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl}$ Ber. C 69,68 H 3,77% Gef. C 69,71 H 3,86%

8. *1-(p-Chlorphenyl)-4-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydrophthalazin (12)*. Die GRIGNARD-Reaktionen mit 1-(*p*-Chlorphenyl)-phthalazin verlaufen analog den Umsetzungen mit 1-Phenyl-

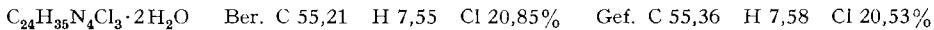
phtalazin (Abschnitte 5 und 6) und ergeben ähnliche Ausbeuten. **12-Monohydrochlorid**, Smp. 227 bis 230° (Zers.). NMR.: H an C(4): $\delta = 4,24$ ppm (t).



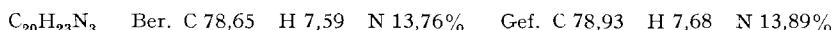
1-(p-Chlorphenyl)-4-(3-dimethylaminopropyl)-phtalazin 13, Oxydation vgl. Abschnitt 2. Smp. (Heptan) 92–94°. NMR.: H an C(4) der Verb. **12** verschwunden, H₂ der Gruppierung CH₂–C=N–: $\delta = 3,46$ ppm (t). UV.: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$: 219 (4,7); 282 (4,1) nm.



1-(p-Chlorphenyl)-4,4-bis-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydroptalazin 15 (Darstellung vgl. **14**). Das weisse **Dihydrochlorid** ist stark hygroskopisch. Nach 8-stündigem Trocknen bei 80°/0,1 Torr stimmt die Elementaranalyse des Produktes, das ab 125° unscharf schmilzt, auf einen Gehalt von 2 H₂O.



9. 1-Benzyl-4-(3-dimethylaminopropyl)-phtalazin 18. Man lässt eine Lösung von 4,4 g (0,02 Mol) 1-Benzylphtalazin in 40 ml THF mit 0,1 Mol 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid (aus 2,4 g Mg in 10 ml THF und 12,2 g 3-Chlorpropyl-dimethyl-amin in 20 ml THF) reagieren. Nach 24 Std. Kochen wird mit 200 ml 2 N Essigsäure hydrolysiert. Durch dreimaliges Ausäthern der schwach sauren Lösung entfernt man nicht umgesetztes 1-Benzylphtalazin (~2 g), stellt mit 100 ml 10 N NaOH alkalisch und zieht 4mal mit Äther aus. Nach dem Abdampfen des Äthers bleiben 3,1 g Rohprodukt (Dihydroverbindung) zurück. Dieses wird in 5 ml Benzol gelöst und mit einer Mischung von 15 g K₃Fe(CN)₆ in 70 ml Wasser und 7,5 g KOH in 35 ml Wasser geschüttelt. Nach 30 Min. zieht man mehrmals mit Benzol aus. Das aus dem Benzol erhaltene Oxydationsprodukt (2,6 g) enthält nach Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: 65 T. Aceton, 20 T. Butanol, 15 T. NH₃ konz.) im wesentlichen 3 Substanzen. Die aus **18** bestehenden Hauptkomponente (Rf-Wert 0,5) isoliert man mittels Säulenchromatographie. Das Oxydationsprodukt, in 5 ml Benzol gelöst, wird auf eine Säule von 40 g in Benzol aufgeschlämmt Silicagel (0,05–0,2 mm) gebracht. Man eluiert sukzessive mit 50 ml Benzol/Alkohol 1:1, 100 ml Alkohol und einer Lösung von 15 ml konzentriertem NH₃ in 285 ml Alkohol. In den ersten 50 ml des NH₃-haltigen Eluates ist nach Chromatogramm **18** angereichert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird diese Fraktion (1,2 g) in Essigester aufgenommen und mit überschüssiger alkoholischer Salzsäure bis pH 2 versetzt. Bei Essigesterzusatz bis zur beginnenden Fällung erhält man nach einigen Stunden Stehen ein kristallines Dihydrochlorid (0,7 g). Das aus dem Dihydrochlorid (Smp. 229–234°, Zers.) freigesetzte **18** erstarrt. Smp. (Heptan) 91–92°. NMR.: H₂ der Gruppierung CH₂–C=N–: $\delta = 3,39$ ppm (t). UV.: $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)$: 1-Benzylphtalazin: 216 (4,8); 249 (4,4); 263 (4,0) nm. Zum Vergleich die Zahlen für **18**: 217 (4,9); 249 (4,2); 266 (4,1) nm.



10. 6 und 7 aus 4(3H)-Phtalazon 21. Unter Rühren werden zu 0,225 Mol der GRIGNARD-Lösung (aus 5,4 g Mg in 15 ml THF und 27,5 g 3-Chlorpropyl-dimethyl-amin in 25 ml THF, nach Abschnitt 1) 10 g (0,0685 Mol) in 75 ml THF suspendiertes Phtalazon **21** so zugegeben, dass dauerndes Sieden erhalten bleibt (Zutropfzeit ca. 10 Min.). Man lässt 6 Std. kochen, giesst auf 33,5 g NH₄Cl in 150 ml Wasser und arbeitet wie in Abschnitt 1 auf: 17,3 g (85%) eines nicht kristallisierenden Öles, aus dem wie in Abschnitt 3 das Trihydrochlorid gewonnen wird. Das Produkt ist mit der in Abschnitt 3 beschriebenen Dihydroverbindung **6** identisch und lässt sich wie dieses zu **7** oxydieren.

11. 14 aus 1-Phenyl-4(3H)-phtalazon 24. 7,4 g (0,033 Mol) 1-Phenylphtalazon werden wie unter 10. beschrieben mit 0,1 Mol 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid umgesetzt und wie in 1. aufgearbeitet. Die Rohbase fällt in einer Ausbeute von 80% an. **Hydrochlorid:** Man versetzt eine alkoholische Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure bis zu pH 7, gibt Äther bis zur beginnenden Fällung zu und kristallisiert aus Alkohol um. Smp. 231–232°; identisch mit dem in Abschnitt 6 beschriebenen Hydrochlorid von **14**.

12. Allgemeines. Die NMR.-Spektren (VARIAN A 60, 60 MHz) wurden in CDCl₃ aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind als δ -Werte in ppm angegeben und auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) bezogen. Als Lösungsmittel diente bei den UV.-Spektren (BECKMAN DK 2 A) 95-proz. Alkohol, bei den IR.-Spektren (BECKMAN IR 9) CCl₄ und CHCl₃. Die Ausführung

der Elementaranalysen besorgten die mikroanalytischen Laboratorien der CIBA AG Basel (Herrn Dr. PADOWETZ sei hierfür herzlich gedankt). Die Dünnschichtplatten (Schichtdicke 0,2 mm) wurden mit MERCK Kieselgel GF₂₅₄ beschichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 3. Mitteilung: A. MARXER, Helv. 52, 262 (1969).
 - [2] 2. Mitteilung: A. MARXER, Helv. 49, 572 (1966).
 - [6] R. V. ROTHENBURG, J. prakt. Chem. (neue Folge) 51, 151 (1895).
 - [7] A. LIECK, Ber. deutsch. chem. Ges. 38, 3918 (1905).
 - [8] HÖCHSTER FARBW. D.R.P. 75288 v. 5. 10. 1893.
-

Erratum

Helv. 52, 568 (1969), Abh. Nr. 62 von L. GSELL & Ch. TAMM: Folgendes Literaturzitat lautet richtig:

- [38] O. L. CHAPMAN & R. W. KING, J. Amer. chem. Soc. 86, 1256 (1964); J. M. BRUCE & P. KNOWLES, Proc. chem. Soc. 1964, 294; J. G. TRAYNHAM & G. A. KNESEL, J. Amer. chem. Soc. 87, 4220 (1965).
-