

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

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

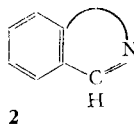
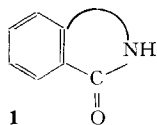
von **A. Marxer, F. Hofer<sup>1)</sup>** und **U. Salzmann<sup>1)</sup>**

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*)-phtalazonen 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. Phtalazonen react with the carbonyl- and the C=N-group yielding in one step di-aminoalkylated dihydrophthalazines. The dihydrophthalazines 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.



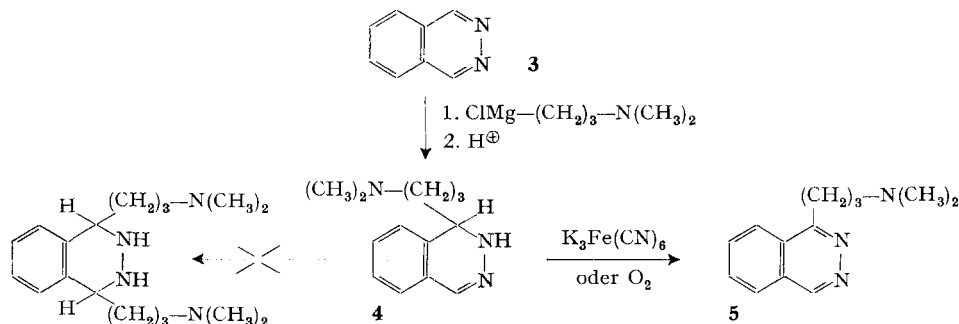
Insbesondere fanden wir bei Heterocyclen mit zwei Stickstoffatomen und ankondensiertem Benzolring interessante Resultate, über die wir in dieser und den folgenden Arbeiten berichten.

**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

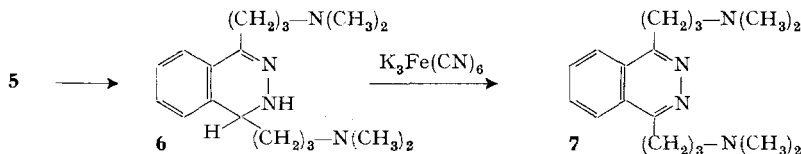
<sup>1)</sup> Teile aus den Dissertationen von F. HOFER und U. SALZMANN, Bern 1968.

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  $\text{CH}_2$  der Seitenkette mit Signal bei ca. 3,4 ppm, während bei den Dihydroverbindungen die gleiche  $\text{CH}_2$ -Gruppe ihr Signal im rein aliphatischen Bereich hat.



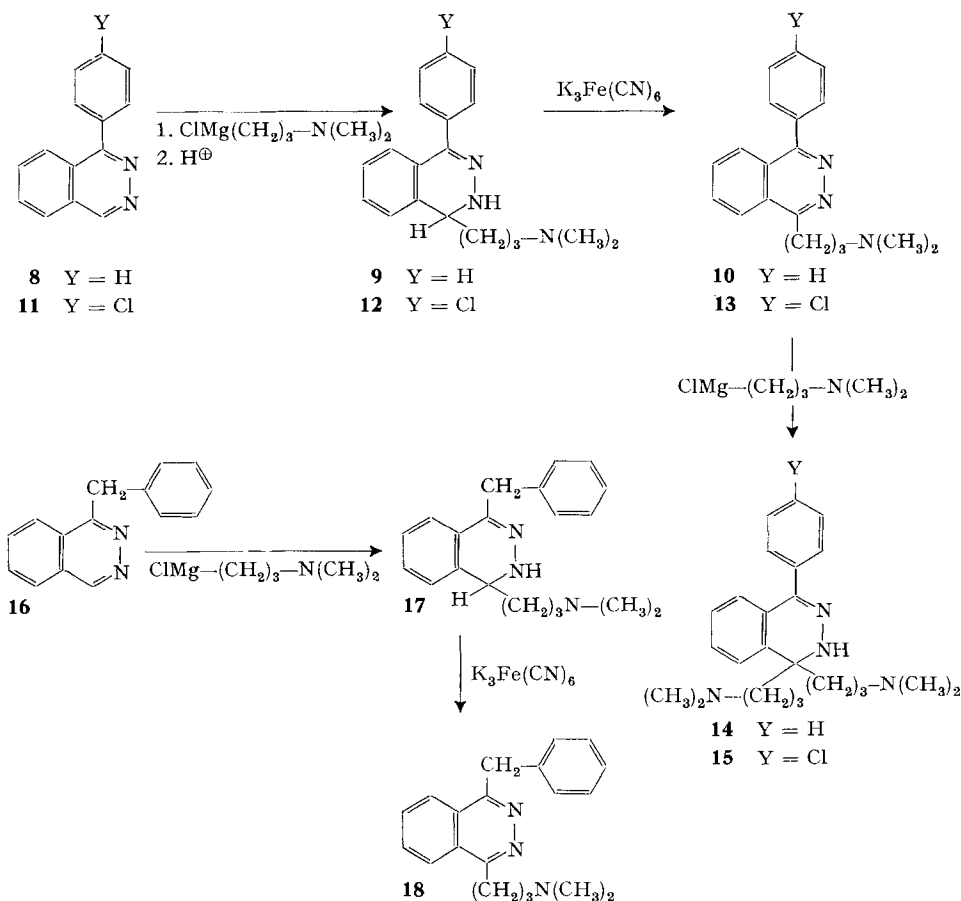
**B. 1-Substituierte Phtalazine.** – Obschon sich das Dihydrophtalazin **4** überraschenderweise (vgl. oben) nicht weiter aminoalkylieren liess, war zu erwarten, dass das aromatische 1-Dimethylaminopropyl-phtalazin **5** erneut eine Molekel GRIGNARD-Verbindung addieren werde. Tatsächlich erhielten wir 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).

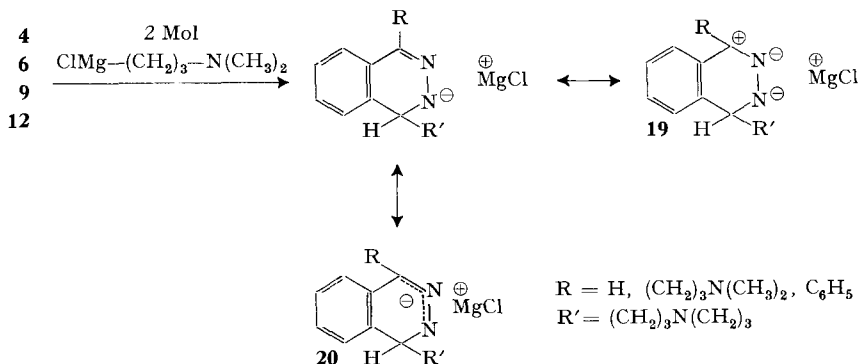
**C. 1,4-Disubstituierte Phtalazine.** – **10** und **13** haben wiederum zwei reaktionsfähige C=N-Bindungen. C(1) und C(4) werden beide durch den Elektronenzug des Phenylkerns gleichermassen zusätzlich positiviert. Freilich sind beide bereits substituiert. Für eine 2. Addition ist die Stellung 1 neben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

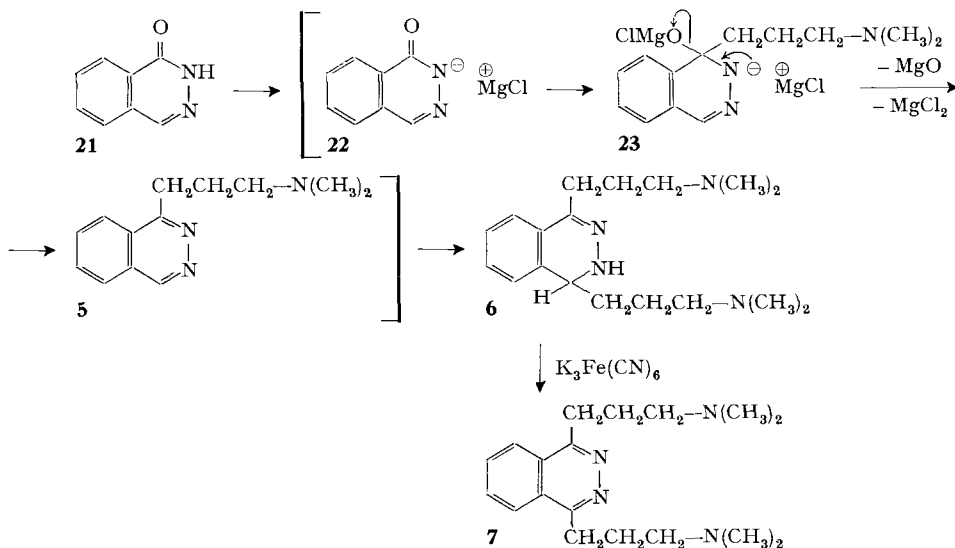
Die Inaktivität der verbleibenden C=N-Bindung in den Dihydroderivaten **4**, **6**, **9**, **12** beruht auf ihrer erschwerten Polarisierbarkeit. Die Polarisierung, als Voraussetzung einer Addition, führt nach Reaktion der NH-Gruppe mit einer ersten Molekel



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  $\pi$ -System verteilt und einen nucleophilen Angriff des GRIGNARD-Kohlenstoffcarbanions  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$  auf die Stellung 1 verhindert.

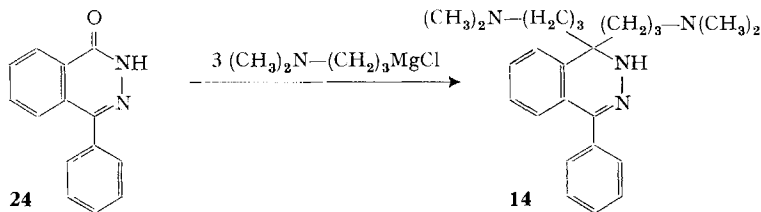
**D. Das unsubstituierte Phthalazon.** – 4(3*H*)-Phthalazon (**21**) wird von 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid disubstituiert. Man braucht hiezu einen Überschuss an GRIGNARD-Reagens (3 Mol-Äqu.); 2 Mol-Äqu. liefern nicht etwa ein Monosubstitutionsprodukt, vielmehr verbleibt eine entsprechende Menge 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  $\pi$ -System verteilt, verhindert immer noch eine weitere Addition, so dass erst die Aromatisierung zu **5** eintreten muss, bevor die Molekel einer zweiten Addition zu **6** zugänglich wird. **6** und das daraus durch Oxydation erhaltliche **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(3*H*)-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 dünnschichtchromatographisch 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 Teil<sup>2)</sup>

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.

<sup>2)</sup> 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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 300 ml Eiswasser, äthert aus, stellt mit 200 ml 10 N  $\text{NaOH}$  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.:  $\lambda_{\text{max}}$ (log $\epsilon$ ): 219 (4,30) und 305 (3,45) nm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3$  Ber. C 71,85 H 8,81 N 19,34% Gef. C 71,25 H 8,84 N 19,16%

Die  $\text{O}_2$ -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  $\text{N}_2$  abfiltriert und aus wenig Alkohol/Essigester umkristallisiert. Smp. 140–150°.

Mit Phenylisocyanat bildet (**4**) 2-(*Phenylcarbamy*l)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1,2-dihydrophthalazin, welches nicht kristallisiert, jedoch gute Analysenwerte gibt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$  Ber. C 71,40 H 7,19 N 16,66% Gef. C 71,3 H 7,4 N 16,4%

2. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-phtalazin (**5**). Eine Lösung von 2,15 g (0,01 Mol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1,2-dihydrophthalazin **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  $\text{NaOH}$  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-Chlorphthalazin erhaltenen Produkt. NMR.:  $\text{H}_2$  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.  $\lambda_{\text{max}}$ (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-dihydrophthalazin (**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-dimethylamin 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-dihydrophthalazin (**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  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (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.  $\text{NH}_3$  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 Molekel Kristallwasser. NMR.: H an C(1) zeigt das charakteristische Triplett der Dihydroverbindungen von  $\delta = 4,11$  ppm (t).

$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Ber. C 50,29 H 8,21 N 13,03 Cl 24,74%  
Gef. „ 50,63 „ 8,00 „ 12,98 „ 24,54%

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

$\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{Cl}_3$  Ber. C 52,75 H 7,62 N 13,67% Gef. C 52,67 H 7,80 N 13,34%

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

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  Ber. C 52,81 H 8,37 Cl 17,32% Gef. C 52,77 H 8,34 Cl 17,48%

4. *1-Phenylphtalazin (10)*. Präzisierung der Angaben nach v.ROTHENBURG [6]: Man erhitzt 250 g (1,1 Mol) *o*-Benzoylbenzoesäure [8] und 60 g (1,2 Mol) Hydrazinhydrat in 600 ml Alkohol 3 Std. zum Sieden. Beim Erkalten fällt das in Alkohol schwer lösliche Phenylphtalazon fast quantitativ und in guter Reinheit aus. Es wird nach LIECK [7] durch Reaktion mit  $\text{POCl}_3$  in 1-Phenyl-4-chlor-phtalazin übergeführt und aus Alkohol umkristallisiert: 200 g (75%, F.: 158–161°, [7]: 160 bis 161°).

190 g 1-Phenyl-4-chlor-phtalazin werden mit 100 g rotem Phosphor in 1 l farbloser, 57-proz. Jodwasserstoffsäure 15 Std. unter Rühren 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 zerstoßnem Trockeneis das Hydrojodid des Phenylphtalazins 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 *Phenylphtalazin (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-dihydrophtalazin (9)*. Eine Suspension von 20,6 g (0,1 Mol) Phenylphtalazin 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):  $\delta = 4,20$  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)-phtalazin 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  $\text{NH}_3$ . Das  $\text{NH}_3$ -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.  $\text{NH}_3$  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  $\text{CH}_2$ -Gruppe der Seitenkette,  $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}-$ , hat ein  $\delta = 3,46$  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-dihydrophtalazin 14*. Man lässt 0,04 Mol 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid (aus 1 g Mg in 5 ml THF und 5,1 g 3-Chlorpropyl-dimethylamin 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)-phtalazin 11* wird aus *o*-(*p*-Chlorbenzoyl)-benzoesäure (hergestellt nach [8]) wie bei der Synthese des 1-Phenylphtalazins aus *o*-Benzoyl-benzoesäure (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-dihydrophtalazin (12)*. Die GRIGNARD-Reaktionen mit 1-(*p*-Chlorphenyl)-phtalazin 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).

$C_{19}H_{23}N_3Cl_2$  Ber. C 62,65 H 6,36 Cl 19,47% Gef. C 62,36 H 6,38 Cl 19,27%

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,  $H_2$  der Gruppierung  $CH_2-C=N-$ :  $\delta = 3,46$  ppm (t). UV.:  $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ : 219 (4,7); 282 (4,1) nm.

$C_{19}H_{20}N_3Cl$  Ber. C 70,04 H 6,19 N 12,90% Gef. C 69,91 H 6,45 N 13,06%

1-(p-Chlorphenyl)-4,4-bis-(3-dimethylaminopropyl)-3,4-dihydrophtalazin **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  $H_2O$ .

$C_{24}H_{35}N_4Cl_2 \cdot 2H_2O$  Ber. C 55,21 H 7,55 Cl 20,85% Gef. C 55,36 H 7,58 Cl 20,53%

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 2N Essigsäure hydrolysiert. Durch dreimaliges Ausäthern der schwach sauren Lösung entfernt man nicht umgesetztes 1-Benzylphtalazin ( $\sim 2$  g), stellt mit 100 ml 10N 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  $K_3Fe(CN)_6$  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.  $NH_3$  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 aufgeschlämmtem 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  $NH_3$  in 285 ml Alkohol. In den ersten 50 ml des  $NH_3$ -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.:  $H_2$  der Gruppierung  $CH_2-C=N-$ :  $\delta = 3,39$  ppm (t). UV.:  $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ : 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.

$C_{20}H_{23}N_3$  Ber. C 78,65 H 7,59 N 13,76% Gef. C 78,93 H 7,68 N 13,89%

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  $NH_4Cl$  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  $CDCl_3$  aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben und auf internes Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) bezogen. Als Lösungsmittel diente bei den UV.-Spektren (BECKMAN DK 2A) 95-proz. Alkohol, bei den IR.-Spektren (BECKMAN IR 9)  $CCl_4$  und  $CHCl_3$ . 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 GF<sub>254</sub> 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).
-