

Zusammensetzungen  $x'_{\text{THF}}$  bzw.  $x''_{\text{THF}}$  (identisch mit den Grenzkonzentrationen der Mischungslücke) in wechselnden Mengen ( $n'_W + n'_{\text{THF}}$ ) bzw. ( $n''_W + n''_{\text{THF}}$ ) entstehen ( $n_i$  = Molzahl der Komponente  $i$ ) und an der gesamten Mischungswärme wie folgt beteiligt sind:

$$\bar{H}^E = (n'_W + n'_{\text{THF}}) \bar{H}^{E'} + (n''_W + n''_{\text{THF}}) \bar{H}^{E''}$$

( $\bar{H}^{E'}$ ,  $\bar{H}^{E''}$ : molare Mischungswärmen, gemessen an den Grenzen der Mischungslücke  $x'_{\text{THF}}$  bzw.  $x''_{\text{THF}}$ ). Ersetzt man in obiger Gleichung die  $n_i$ -Werte durch  $x_{\text{THF}}$ ,  $x'_{\text{THF}}$  und  $x''_{\text{THF}}$ , so erhält man die Beziehung

$$\bar{H}^E = \frac{x_{\text{THF}} - x''_{\text{THF}}}{x'_{\text{THF}} - x''_{\text{THF}}} \cdot \bar{H}^{E'} + \left( 1 - \frac{x_{\text{THF}} - x''_{\text{THF}}}{x'_{\text{THF}} - x''_{\text{THF}}} \right) \cdot \bar{H}^{E''}.$$

$\bar{H}^{E'}$  und  $\bar{H}^{E''}$  können mit Hilfe der Regressionsgeraden durch die experimentell ermittelten  $\bar{H}^E$ - $x_{\text{THF}}$ -Punkte und Extrapolation auf die Grenzkonzentrationen  $x'_{\text{THF}}$  und  $x''_{\text{THF}}$  berechnet werden.

Während die Tabellen 1 und 2 interpolierte Werte für äquidistante Molenbruchschritte enthalten, sind in den Figuren 1–6 für die Totdampfdrücke  $P$ , die Mischungswärmen  $\bar{H}^E$  und die mittleren Zusatz-Molvolumina  $\bar{V}^E$  die experimentell ermittelten Werte eingezeichnet.

Erstmal wurde für die ziemlich umfangreichen Rechenarbeiten ein programmierbarer Tischrechner (DIEHL Combित्रon S) eingesetzt, was besonders im Falle der graphischen Integration der Totdruckkurven [7] und der Berechnung der  $\bar{V}^E$ -Werte viel Zeit einsparte.

Diese Arbeit wurde durch Mittel des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ermöglicht.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ARM *et al.*, *Helv.* 52, 279 (1969).
- [2] H. DAENIKER, Vergleichende thermodynamische Untersuchungen an den binären Systemen Tetrahydrofuran-Wasser und Diäthyläther-Wasser, Dissertation, Bern 1962; in Mikrofilm erhältlich bei der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern.
- [3] H. ARM *et al.*, 4. Mitt., *Helv.* 49, 2598 (1966); H. ARM & D. BÄNKAY, 6. Mitt., *Helv.* 51, 1243 (1968).
- [4] J. ERVA, *Suomen Kemistilehti* 28 B, 131 (1955).
- [5] H. ARM, *Helv.* 45, 1551 (1962).
- [6] H. ARM, unveröffentlicht.
- [7] CH. G. BOISSONNAS, *Helv.* 22, 541 (1939).

## 235. Die Aminoalkylierung von Chinazolin und Chinazolonen mit Hilfe der GRIGNARD-Reaktion

5. Mitteilung über GRIGNARD-Reaktionen mit Halogenalkyliminen [2]

von A. Marxer, U. Salzmann und F. Hofer [1]

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

Prof. Dr. W. FEITKNECHT zum siebzigsten Geburtstag gewidmet

(13. IX. 69)

**Summary.** Quinazoline is aminoalkylated at C(4) by 3-dimethylaminopropyl-magnesium-chloride in preparative yield to give **3**, and by oxidation **5**, just as aryl and alkyl-magnesiumbromide give **15**, **19**, and **22**. These 4-substituted quinazolines yield by further treatment with the same GRIGNARD compound by 3,4 or 1,2-addition 3,4-di-hydro-quinazolines (**12**, **16**) and 1,2-dihydro-quinazolines (**13**, **17**, **20**, **23**), the latter being formed exclusively when the 4-position in the quin-

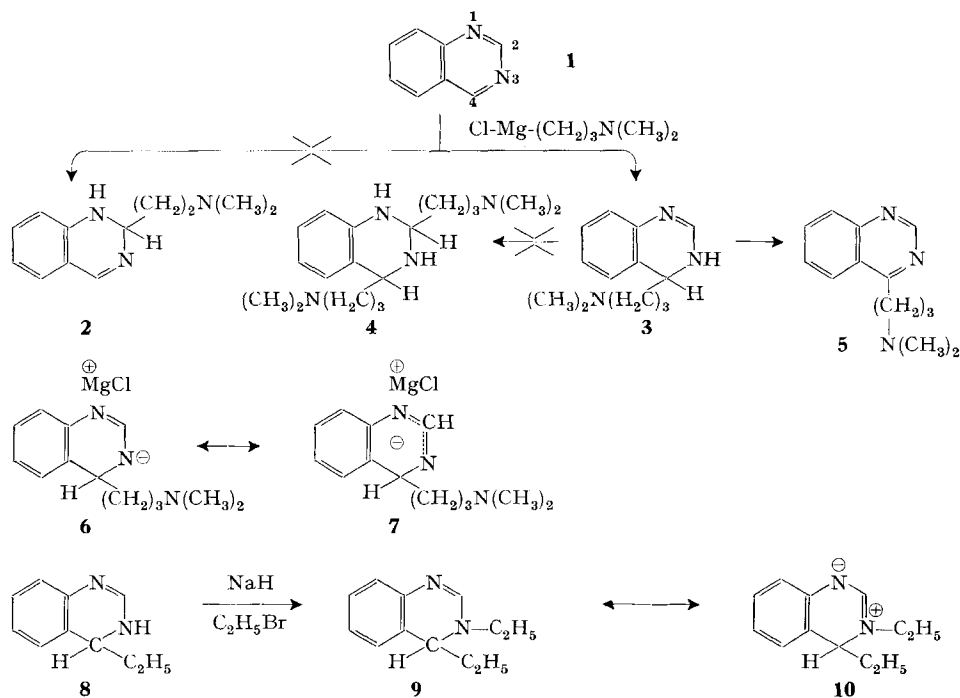
azoline is occupied by bulky residues; only the latter can be oxidised to give 2,4-disubstituted aromates (cf. **14**, **18**, **21**, **24**). The spectroscopic and physicochemical behaviour of the dihydro compounds and the aromatic compounds are discussed.

Kürzlich berichteten wir über die erfolgreiche Aminoalkylierung von Phtalazinen und Phtalazonen [2]. Die vorliegende Arbeit geht in Verfolgung früherer Publikationen [2] [3] auf die Aminoalkylierung von Chinazolinen und Chinazolonen mittels 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid ein.

**A. Das unsubstituierte Chinazolin.** – Im Gegensatz zu Phtalazin besitzt Chinazolin **1** zwei ungleiche N-Systeme; es waren daher hier andere Verhältnisse zu erwarten:

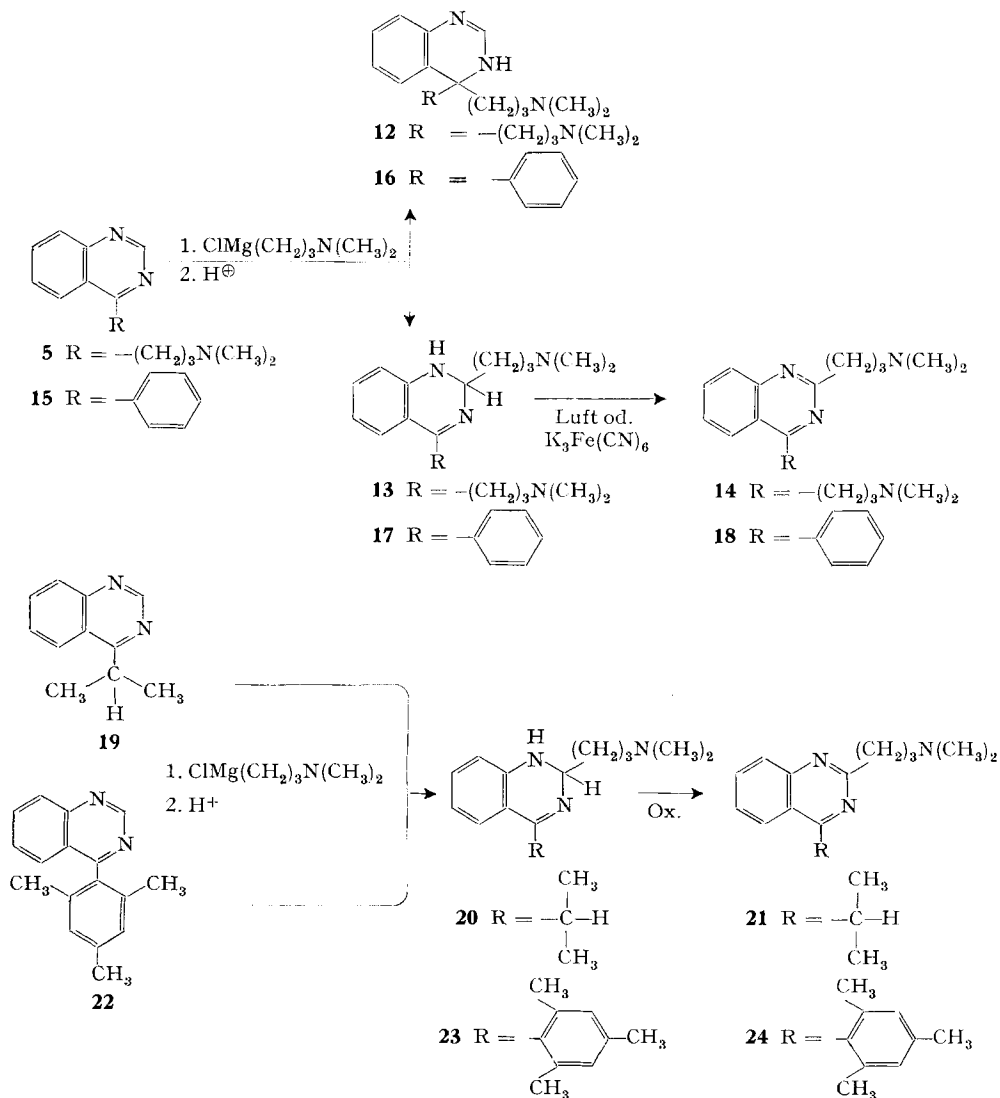
Infolge verschieden starker Polarisierung der 1,2-(C=N)-Gruppe und der 3,4-(C=N)-Gruppierung müssen C(2) und C(4) eine unterschiedliche Additionsbereitschaft gegenüber GRIGNARD-Reagens, z. B. gegen 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid zeigen.

In der Tat wurde keine 1,2-Addition unter Bildung von **2**, sondern ausschliesslich die 3,4-Addition zum 4-(3-Dimethylamino-propyl)-3,4-dihydro-chinazolin **3** beobachtet. Wir möchten den Elektronendichten zwar nicht alleinige Bedeutung zu messen, da sie Aussagen über die Molekeln im Grundzustand machen, der sich beim



Herannahen eines Reagens ändert. Immerhin ist hier die berechnete Stelle mit dem grössten  $\pi$ -Elektronenmanko (0,707  $\pi$ -Elektronen [4] statt 1  $\pi$ -Elektron am Kohlenstoffatom C(4)), d. h. der energetisch günstigste Ort, auch der Angriffspunkt des GRIGNARD-Alkyls.

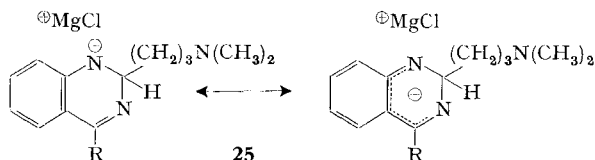
Wie bei den Phtalazinen konnte im entstandenen 3,4-Dihydrochinazolin (**3**) keine weitere Addition einer GRIGNARD-Verbindung an die verbleibende 1,2-(C=N)-Bindung zu **4** erzielt werden, weder in einem Schritt durch Reaktion von **1** mit einem Überschuss an GRIGNARD-Reagens noch durch Isolierung von **3** und nochmalige Behandlung. Als Grund für die Inaktivität der Dihydrochinazoline ist, wie bei den Phtalazinen [2], die sich über das restliche  $\pi$ -System **7** rasch ausbreitende negative Ladung des primären Addukts **6** verantwortlich, welche bei **7** das Herannahen einer neuen GRIGNARD-Molekel verhindert. Wenn diese Überlegung richtig ist, sollte bei einem 3-Alkyl-3,4-dihydro-chinazolin (z. B. 3,4-Diäthyl-3,4-dihydro-chinazolin **9**), bei dem keine ZEREWITINOFF-ähnliche Primärreaktion wie bei **6** eintreten kann, eine 1,2-



Addition möglich sein. Wir stellten **9** durch Alkylierung von 4-Äthyl-3,4-dihydrochinazolin **8**, aus Chinazolin mit  $C_2H_5MgBr$  erhalten, her. Beim 3,4-Diäthyl-3,4-dihydrochinazolin **9** war jedoch keine 1,2-Addition einer GRIGNARD-Verbindung zu erreichen. Dieser, auf den ersten Blick merkwürdige Befund lässt sich allein schon durch die bekannte Ausbildung eines Zwitterions in Amidinen **10** erklären, dessen Resonanz nur mit einem ganz erheblichen Energieaufwand gestört werden kann.

3,4-Dihydrochinazoline wie **3** lassen sich durch Luft oder insbesondere Kaliumferricyanid leicht zu den Aromaten, z. B. **5**, dehydrieren.

**B. Umsetzungen mit 4-monosubstituierten Chinazolinen.** – Aromaten wie das eben erwähnte **5** sollten ihrerseits mit einer GRIGNARD-Verbindung reagieren können. Nebst Ausgangsmaterial wurden denn auch bei der Reaktion von **5** mit 3-Dimethylamino-propylmagnesiumchlorid zu etwa gleichen Teilen zwei Verbindungen isoliert, das 4,4-disubstituierte und das 2,4-disubstituierte Produkt, d. h. das 4,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-dihydrochinazolin **12**, welches sich nicht mehr aromatisieren lässt, und das 2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-1,2-dihydrochinazolin **13**, welches leicht zum aromatischen 2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-chinazolin **14**



oxydiert wird. Damit ist erstmals eine Substitution an C(2) im Chinazolin durch eine GRIGNARD-Verbindung geglückt. Wir versuchten daher dieses Reaktionsbild, das eher durch sterische Hinderung in 4 als durch den Hyperkonjugationseffekt der Alkylgruppe zu erklären ist, mit weiteren Beispielen abzuklären.

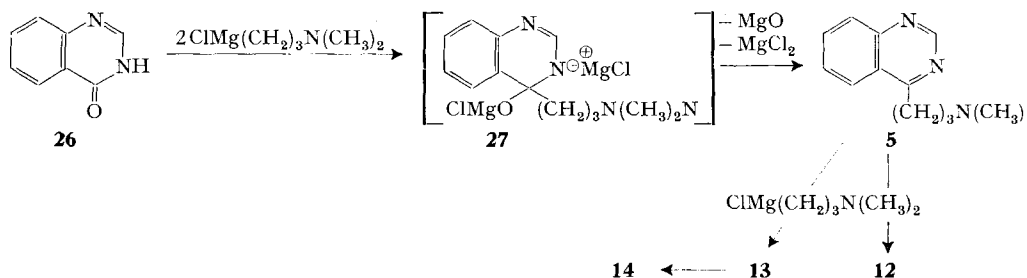
4-Phenylchinazolin **15** (aus Chinazolin und Phenylmagnesiumbromid [vgl. [5]] dargestellt) verhält sich wie **5**: Wir erhielten zu etwa gleichen Teilen das 4-(3-Dimethylamino-propyl)-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin **16**, das sich wie **12** nicht aromatisieren liess, und das 2-(3-Dimethylamino-propyl)-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin **17**, das wie **13** mit grosser Leichtigkeit (Luft oder  $K_3Fe(CN)_6$ ) zum 2-(3-Dimethylamino-propyl)-4-phenylchinazolin **18** dehydriert wird.

Unsere Annahme, dass die 50-proz. 1,2-Addition, die wir bei 4-substituierten Chinazolinen antrafen, eher durch sterische als durch elektronische Einflüsse zu Stande kommt, wurde durch die Isolierung von **17** bzw. **18** gestützt, denn Phenyl und Dimethylaminopropyl sind in ihrem elektronischen Verhalten weit verschieden. Wir haben diesem Befund zwei weitere Beweise hinzugefügt: Sowohl 4-Isopropylchinazolin **19**, wie 4-(2,4,6-Trimethylphenyl)-chinazolin **22**, also Verbindungen mit stärkster sterischer Hinderung an C(4), geben *ausschliesslich 1,2-Additionsprodukte*. So liefert **19** das 4-Isopropyl-2-(3-dimethylamino-propyl)-1,2-dihydrochinazolin **20**, erkennbar u. a. durch leichte Oxydierbarkeit zum aromatischen 4-Isopropyl-2-(3-dimethylamino-propyl)-chinazolin **21**, während aus **22** das 4-(2,4,6-Trimethylphenyl)-2-(3-dimethylamino-propyl)-1,2-dihydrochinazolin **23** erhalten wurde, welches letzteres wiederum leicht zum aromatischen **24** oxydierbar war.

Die Diskussion über die Inaktivität der 1,2-Dihydroverbindungen gegenüber GRIGNARD-Reagens fällt bei **20** und **23** dahin (die sterische Hinderung des Sub-

stituenten am C(4) verhinderte bereits eine weitere Alkylierung des C(4)), für **12** und **16** haben wir die Gründe ihrer Inaktivität als Analoge von **6** und **7** schon vorweggenommen, einzig bei **13** und **17** wäre eine Weiterreaktion der Dihydroverbindungen denkbar gewesen. Dass sie nicht eintrat, führen wir auf eine Ausbreitung der (–)-Ladung über das vinyloge System nach **25** zurück, die ebenfalls eine weitere Annäherung des Carbanions  $^-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$  aus der GRIGNARD-Verbindung verhindert.

**C. Chinazolon.** – 4-(3*H*)-Chinazolon **26** muss sich nach den Erfahrungen mit Phthalazonen [2] und insbesondere wegen der Inaktivität aller 3,4- und 1,2-Dihydroverbindungen erst an der Säureamidgruppe umsetzen. Nicht isoliertes Primärprodukt ist **27**, das unter Verlust von MgO und MgCl<sub>2</sub> in das bereits aus Chinazolin erhaltene **5** übergeht. 4-(3-Dimethylamino-propyl)-chinazolin **5** reagiert nun in zwei Richtungen, die wir beide bereits angetroffen haben: entweder zum 4,4-disubstituierten Dihydrochinazolin **12** oder zum 2,4-disubstituierten Dihydrochinazolin **13**, das hier nur dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen wurde, aber dessen durch Autoxydation oder mittels K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> gebildetes Aromatisierungsprodukt, 2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-chinazolin **14**, isoliert wurde. Dementsprechend entstanden aus **26** mit einem Unterschuss an basischem GRIGNARD-Reagens (z. B. 2 Mol) vornehmlich **5**, mit einem Überschuss (z. B. 4 Mol) **12**, **13**, **14** auf Kosten von **5**, wobei **14** (durch Autoxydation gebildet) bis zu 50% anfiel. Die Trennung (s. Exper. Teil) liess sich auf Grund



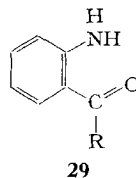
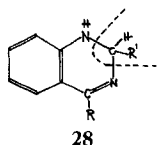
der unterschiedlichen Löslichkeit der Basen in Ligroin und der Hydrochloride in Alkohol/Äther durchführen. Die einzelnen Komponenten wurden nach den unten beschriebenen Methoden und durch direkten Vergleich mit den aus Chinazolin erhaltenen Produkten identifiziert.

**D. Die Identifizierung der Produkte.** – a) *Die NMR.-Spektren.* Durch Vergleich der durch Oxydation erhaltenen Aromaten mit Chinazolin, 4-Methyl- und 2,4-Dimethyl-chinazolin lassen sich Schlüsse auf die Konstitution ziehen: Die chemische Verschiebung der C(2)- und C(4)-Protonen im heterocyclischen Teil der Molekel geht nach sehr tiefem Feld. Je nach Substituent liegen die Signale zwischen 9,25 und 9,52 ppm. Diese Signale (–N=CH–) wandern in den Dihydroverbindungen nach höherem Feld, d. h. in den aromatischen Bereich. Eine Unterscheidung der Substitution in 2 bzw. 4 ist mit NMR. nicht möglich, wohl aber mit UV.-Spektroskopie und Titration (s. unten). Weiter weisen 1,2- bzw. 3,4-Dihydrochinazoline verschiedene chemische Verschiebungen der rein aromatischen H-Atome an C(5)–C(8) auf, die für die ersteren zwischen 7,35 und 8,35 ppm und für die letzteren zwischen 6,4 und 7,6 ppm liegen. Die erste CH<sub>2</sub>-Gruppe der basischen Seitenkette zeigt in den Chinazolinen **5**, **14**, **18**, **21** und **24** Signale bei 3,12–3,25 ppm [wenn Substituent an C(2)], 3,29–3,32 ppm [wenn Substituent an C(4)]. Ist das gleiche CH<sub>2</sub> mit einer Dihydro-Gruppierung verbunden (**3**, **12**, **13**, **16**, **17**, **20**, **23**), so liegt sein Signal als Multiplett im rein aliphatischen Bereich (1,2–2,1 ppm). So lassen sich die disubstituierten Produkte **12** und **14** leicht unterscheiden: bei **12** kein Triplet, bei **14** zwei leicht verschiedene Triplette bei 3,1 und 3,3 ppm. Zudem ist **12** als

geminal disubstituierte Dihydroverbindung wie **16** nicht oxydierbar, **13** dagegen leicht oxydierbar, bzw. so autoxydabel, dass nur von seinem Dehydrierungsprodukt **14** ein zuverlässiges Spektrum vorliegt. Ein charakteristisches Signal besitzen die Dihydroverbindungen durch das aliphatisch gewordene Proton an C(2) bzw. C(4) zwischen 4,65 und 6,42 ppm. Dies wird belegt durch die NMR.-Spektren der Verbindungen **3**, **13**, **17**, **20**, **23** und der Dihydroverbindungen der Ausgangsstoffe (**15**-, **19**-, **22**-Vorstufe). Dieses Signal verschwindet wie zu erwarten bei der Oxydation zum entsprechenden Aromaten.

b) Die IR.-Spektren tragen zur Konstitutionsaufklärung nur wenig bei.

c) Die UV.-Spektren. In den 3 Gruppen: Chinazoline, 3,4-Dihydrochinazoline und 1,2-Dihydrochinazoline waren jeweils ähnliche Absorptionen zu erwarten. Nach ELDERFIELD [5] gleichen sich die Spektren der Chinazoline und der 3,4-Dihydrochinazoline. Von ihnen unterscheiden sich die der bisher noch unbekannten 1,2-Dihydrochinazoline in charakteristischer Art: Letztere weisen nebst einer dominierenden Bande im Gebiet von 225–240 nm eine typische bis ins Sichtbare reichende breite Bande mit Maximum zwischen 360 und 395 nm auf. Die 1,2-Dihydrochinazoline sind daher gelb und zudem an ihrem Farbumschlag nach orange bei der Protonierung leicht zu erkennen (Verdoppelung der Extinktion und bathochrome Verschiebung um 55–60 nm). Ähnlich verhalten sich die UV.-Spektren der gelb gefärbten *o*-Aminoacetophenone und *o*-Aminobenzophenone (**29**). Für UV.-Absorption und Farbe scheinen also bei unseren 2-substituierten 1,2-Dihydroverbindungen **28** die zu **29** analogen Teile der Molekel verantwortlich zu sein:



Nebst dieser Absorption dient aber zur Unterscheidung der 2- und der 4-Substitution:

d) Die Titration, auf Grund folgender Feststellungen und Überlegungen: 1. Das  $pK_a$  der aromatisch gebundenen N-Atome liegt nach Literatur [6] bei 3,51. – 2. Der Dimethylaminopropylrest hat ein  $pK_a$  von  $\sim 9$  (stufenweise absinkend, wenn 2 solcher Reste in der Molekel). – 3. Die 3,4-Dihydrochinazoline **3**, **12** und **16** haben ein  $pK_a$  von 9, wobei **3** und **16** scharf 2 Äquivalente, **12** drei Äquivalente Säure verbrauchen ( $pK_a$  von 3,4-Dihydrochinazolin: 9,19 [7]). Der Grund der starken Basizität: diese 3,4-Dihydrochinazoline sind araliphatische Amine, vergleichbar dem Typ und der Basizität der Benzylamine. – 4. Die 1,2-Dihydrochinazoline **17**, **20** und **23** sind als Amine vom Typus des Anilins bedeutend weniger basisch als die 3,4-Dihydroverbindungen; die Titrationskurven haben deshalb zwei Wendepunkte (nach Verbrauch von 1 bzw. 2 Äquivalent Säure) und ein dazwischenliegendes Puffergebiet bei  $pK_a$  5–6. **13** ist autoxydabel, daher ist nur sein aromatisiertes Derivat **14** sauber titrierbar.

Mit diesen physikalisch-chemischen Hilfsmitteln neben den chemischen Feststellungen liessen sich folgende Konstitutionsprobleme lösen:

*Mono- oder Disubstitution?* NMR.: Verhältnis der aliphatischen zu den aromatischen H.

*4,4- (geminale) Substitution oder 2,4-Substitution?* 4,4-Derivate nicht aromatisierbar, 2,4-Derivate aromatisierbar. NMR.: Geminale Derivate: 2 identische Seitenketten im aliphatischen Bereich, Proton an C(2),  $\delta = 7,25$  ppm; 2,4-Derivat (aromatisiert): die 1.  $\text{CH}_2$ -Gruppe jeder Seitenkette nach tieferem Feld verschoben. 2 Triplette bei 3,12 bzw. 3,30 ppm. Titration: Geminale Derivate: vgl. 3,4-Dihydroverbindungen; 2,4-Subst.: vgl. 1,2-Dihydroverbindungen.

*Alkylierung in 2 oder Alkylierung in 4?* Leicht entscheidbar durch die Primärprodukte: Erstere geben 1,2-Dihydro-, letztere 3,4-Dihydroverbindungen. Unterscheidung durch UV., Titration und Farbe (siehe oben). NMR. (siehe oben) nicht zur Unterscheidung, aber zur Stützung der Konstitution (vgl. oben).

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich: Präparativ lassen sich Chinazolin in 4-Stellung und 4-substituierte Chinazoline in 2 und in 4 aminoalkylieren, wobei nur

aromatische, nicht aber teilweise hydrierte Heterocyclen an der C=N-Gruppierung mit Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid reagieren.

Für klassische GRIGNARD-Verbindungen (Phenylmagnesiumbromid, Trimethylphenylmagnesiumbromid und Isopropylmagnesiumbromid) scheint dasselbe zu gelten. Als einzige bekannte derartige Reaktion konnten wir die Arylierung von Chinazolin zum 4-Phenylchinazolin durch Phenylmagnesiumbromid (HIGASHINO [8]) auffinden. Aus Chinazolin haben wir in *einem* Arbeitsgang insbesondere die 2,4-diaminoalkylierte Verbindung präparativ hergestellt. Ferner haben wir schon früher [3] aus 4-Chlorchinazolin mittels 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid [3] insbesondere **14** erhalten und HIGASHINO [9] hat 4-Cyanchinazolin durch Reaktion mit GRIGNARD-Verbindungen unter Elimination von (CN)<sup>⊖</sup> alkyliert und aryliert. Die Reaktionen mit Aminoalkylmagnesiumsalzen, wie auch generell die Umsetzungen von Chinazolonen, 4-alkylierten und arylierten Chinazolinen mit GRIGNARD-Verbindungen, die zu geminaler Aminoalkylierung, sowie zur 2-Aminoalkylierung führenden Reaktionstypen und die Untersuchungen an Dihydrochinazolinen scheinen noch nie bearbeitet worden zu sein.

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

Für die NMR.-Spektren (VARIAN A 60, 60 MHz) wurden die *Basen* in Deuteriochloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Sie wurden, sofern sie nicht selbst schon kristallisierbar waren, aus den kristallinen Hydrochloriden freigesetzt.

Bei den UV.-Spektren (BECKMAN DK 2A) wurden die Hydrochloride in 95-proz. Alkohol verwendet. Bei den IR.-Spektren (BECKMAN IR 9) gelangten, wie bei den NMR.-Aufnahmen, die Basen (in CCl<sub>4</sub> oder CHCl<sub>3</sub>) zur Anwendung. Die Titrationskurven der freien Basen wurden in Wasser/Alkohol 9:1 bei Zimmertemperatur mit Hilfe einer kombinierten Glaselektrode bestimmt. Die Konzentration der mit 0,1 N Salzsäure titrierten freien Basen betrug 4–20 · 10<sup>–3</sup> M. Die Smp. sind nicht korrigiert. THF bedeutet Tetrahydrofuran. Die Elementaranalysen besorgten die mikroanalytischen Laboratorien der CIBA AG, Basel (Herrn Dr. PADOWETZ sei hierfür herzlich gedankt). Die Beschichtung der Dünnschichtplatten (Schichtdicke: 0,2 mm) erfolgte mit Kieselgel GF 254 (MERCK).

1. *Beispiel einer Aminoalkylierung mittels GRIGNARD-Reagens: 4-(3-Dimethylaminopropyl)-3,4-dihydro-chinoxalin (3) aus Chinoxalin.* 4,8 g (0,2 Mol) Magnesium werden durch Erhitzen mit einigen Körnchen Jod im Vakuum aktiviert und unter 15 ml THF vorgegeben. Man leitet die Reaktion mit 0,8 ml Äthylbromid ein, tropft dann 24,4 g (0,2 Mol) 3-Dimethylamino-propylchlorid in 35 ml THF so zu, dass die Mischung dauernd im Sieden bleibt und erhitzt 60 Min. unter Rückfluss, bis das Magnesium weitgehend gelöst ist. Unter Rühren gibt man nun langsam 20 g (0,154 Mol) in 200 ml THF gelöstes Chinazolin zu. Nach 5 Std. Rückflusskochen giesst man das Gemisch in eine Lösung von 50 g NH<sub>4</sub>Cl in 300 ml Eiswasser, äthert ein erstes Mal mit 100 ml Äther aus, stellt mit 200 ml 10 N Natronlauge alkalisch und zieht noch vier Mal mit je 100 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft: 33 g ziemlich reines **3** als viskoses Öl.

Das gleiche Ergebnis wird auch mit der doppelten Menge an GRIGNARD-Reagens erhalten.

*Dihydrochlorid von 3:* Man löst das Rohprodukt in wenig absolutem Alkohol, gibt bis pH 6 alkoholische Salzsäure (~5 N) zu und tropft Essigester in der Siedehitze zu. Dabei fällt das Dihydrochlorid kristallin aus. Smp.: 180–182°. NMR.: H an C(4): δ = 4,65 ppm (t, 1H); Vergleich zu

Chinazolin: H–C(2): Signal bei  $\delta = 9,38$  (s) verschwunden, neue Lage: im arom. Bereich,  $\delta = 6,8\text{--}7,4$ . IR.: NH-Streckschwingung bei  $3450\text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3$  Ber. C 53,80 H 7,29% Gef. C 53,76 H 7,20%

2. *Beispiel der Dehydrierung eines Dihydrochinazolins: Umwandlung von 3 in 4-(3-Dimethylamino-propyl)-chinazolin (5).* Eine Lösung von 2,15 g (0,01 Mol) **3** in 5 ml Benzol wird während 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 Natronlauge zu und zieht fünfmal mit je 50 ml Äther aus. Nach dem Eindampfen bleiben 2 g **5** als braunes, nicht kristallisierendes Öl zurück. Es wird in wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure auf pH 6 neutralisiert. Bei Zugabe von Essigester erhält man das kristalline Monohydrochlorid: Smp.  $203\text{--}205^\circ$ . **5** wird auch bei der Reaktion von 4(3H)-Chinazolin **26** mit 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid erhalten. – NMR. im Vergleich mit **3**: Triplett des H–C(4) bei 4,65 ppm ist verschwunden. Neu ist ein Triplett, bedingt durch 2 Protonen des ersten C der Seitenkette an C(4),  $\delta = 3,32$  ppm (t, 2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$  Ber. C 62,02 H 7,21 N 16,69% Gef. C 61,62 H 7,27 N 16,64%

3. *4-Äthyl-3,4-dihydro-chinazolin (8).* Nach Verfahren 1. mit 0,1 Mol Äthylmagnesiumbromid auf 0,075 Mol Chinazolin in THF. Man erhält **8** als Öl, das mit alkoholischer Salzsäure in Essigester in das kristallisierende Monohydrochlorid übergeführt wird. Smp.  $105\text{--}106^\circ$ .

3-Benzoylderivat von **8**: Smp.  $163\text{--}166^\circ$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  Ber. C 77,25 H 6,10 N 10,60% Gef. C 77,04 H 6,28 N 10,59%

4. *3,4-Diäthyl-3,4-dihydro-chinazolin (9).* 7,5 g aus dem Hydrochlorid von **8** freigesetzte Base werden mit 2,4 g (0,05 Mol) NaH (FLUKA, 50-proz. Suspension in Paraffin) in 60 ml Toluol 2 Std. gekocht. Man tropft nun 10 g Äthylbromid zu, rührt 45 Min. bei Zimmertemperatur und 1 Std. unter Rückfluss, filtriert vom NaBr ab, engt auf 20 ml ein und behandelt diese Lösung (enthält **8** und **9**) 30 Min. mit einer Lösung von 20 g  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  in 80 ml Wasser und 10 g KOH in 40 ml Wasser unter Schütteln. **8** wird oxydiert, **9** nicht. Dann extrahiert man die Base mit Benzol. **9** hat ein  $\text{pK}_a$  von ca. 9, das aus **8** entstandene 4-Äthyl-chinazolin ein  $\text{pK}_a$  von ca. 3,5. Durch zweimaliges Ausschütteln mit je 50 ml 2 N Essigsäure wird **9** extrahiert und mittels 10 N NaOH und Äther isoliert; Öl, das in sein Hydrochlorid vom Smp.  $258\text{--}261^\circ$  übergeführt wird.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}$  Ber. C 64,13 H 7,62 Cl 15,78% Gef. C 63,84 H 7,69 Cl 15,70%

Mit 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid reagierte **9** nicht (vgl. theoret. Teil).

5. *4,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-dihydro-chinazolin (12).* Man lässt auf 6,45 g (0,03 Mol) in 50 ml THF gelöstes **5** 0,04 Mol  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3\text{--MgCl}$  (aus 0,96 g Mg in 5 ml THF und 4,9 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 15 ml THF) einwirken. Nach 6 Std. Kochen unter Rückfluss hydrolysiert man analog 1. Die 7,2 g Rohbase bestehen nach Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: 70 T. Aceton, 20 T. Butanol, 10 T.  $\text{NH}_3$  konz.) aus 4 Hauptkomponenten, denen folgende Struktur zugeordnet werden kann: nicht umgesetztes **5** (ca. 25%, Rf-Wert: 0,7), das gesuchte **12** (ca. 45%, Rf-Wert: 0,2), 2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-1,2-dihydro-chinazolin **13** und durch Autoxydation desselben entstandenes 2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-chinazolin (**14**) [**13** + **14**: 25%, Rf-Werte: 0,4 + 0,5].

Die Rohbase (7,2 g) wird in möglichst wenig Heptan heiss gelöst. Beim Erkalten kristallisieren 2 g **12** vom Smp.  $141^\circ$  aus. Von MARXER [3] bereits beim Umsatz von 4-Chlorchinazolin mit  $\text{RMgCl}$  erhalten. NMR. im Vergleich mit **3**. Die Triplette des H–C(4),  $\delta = 4,65$  ppm, und des 1.  $\text{CH}_2$  der Seitenkette in **5**,  $\delta = 3,32$  sind verschwunden [eliminiert **13** und **14**]; die Signale der bas. Seitenketten stimmen überein. IR.: NH-Streckschwingung bei  $3430\text{ cm}^{-1}$ . Titration: verbraucht scharf 3 Äquivalente Säure.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4$  Ber. C 71,48 H 10,00 N 18,53% Gef. C 71,36 H 9,84 N 18,23%

6. *2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-1,2-dihydro-chinazolin (13) und 2,4-Bis-(3-dimethylamino-propyl)-chinazolin (14).* **13** konnte nicht isoliert werden, da es rasch zu **14** oxydiert wird und ferner ein relativ leicht lösliches Hydrochlorid bildet, das bei den Versuchen zu seiner Darstellung erst in den letzten, bereits öligen Fraktionen auftritt.

**14** dagegen bildet ein schwerer lösliches Hydrochlorid. Wird die nach 5. von der Hauptmenge von **12** befreite, analog 2. oxydierte und nicht kristallisierende Rohbase in wenig absolutem Alko-



hol mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert (pH 6), so scheidet sich nach Zugabe von Äther nach einigem Stehen rohes, kristallines **14-Dihydrochlorid** ab, welches aus Alkohol/Essigester umkristallisiert wird: Smp. 213–214° (Zers.), hygroskopisch. NMR. (Base aus Dihydrochlorid) im Vergleich mit **5**: zusätzliches, freistehendes Triplett bei 3,12 ppm (2H) für Protonen des ersten Kohlenstoffs der Seitenkette am C(2). Das Triplett des 1. CH<sub>2</sub> an C(4) bleibt erhalten bei 3,29 ppm statt 3,32 (2H). Das für H–C(2) typische Singulett bei 9,25 (1H) fehlt. Titration der Base: Verbrauch von 2 Äquivalenten Säure. Die Analyse des Dihydrochlorids stimmt auf einen Wassergehalt von 1 Mol.

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 55,24 H 8,24 Cl 18,12% Gef. C 55,30 H 8,20 Cl 18,6%

7. *4-Phenylchinazolin (15)*. Verwendete Methode (nach [8]): Zu 0,2 Mol C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>MgBr (4,8 g Mg in 15 ml THF und 31,4 g Brombenzol in 35 ml THF) werden 19,5 g (0,15 Mol) in 150 ml THF gelöstes Chinazolin getropft. Nach 5 Std. Kochen unter Rückfluss arbeitet man wie bei 1. auf: 32 g farbloses, kristallines Rohprodukt von 4-Phenyl-3,4-dihydro-chinazolin, das aus Chloroform umkristallisiert wird. 25 g des so erhaltenen Produktes werden in möglichst wenig Benzol heiss gelöst. Diese Lösung wird mit 80 g KOH in 300 ml Wasser und 160 g K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> in 600 ml Wasser 2 Std. geschüttelt. Man zieht fünfmal mit je 70 ml Benzol aus und engt die benzolische Lösung ein: 23 g 4-Phenylchinazolin als weisse Kristalle. Aus Dioxan/Petroläther Smp. 100–101° ([6]: Smp. 99–100°; [9]: Smp. 97°).

8. *4-Phenyl-4-(3-dimethylamino-propyl)-3,4-dihydro-chinazolin (16) und 4-Phenyl-2-(3-dimethylamino-propyl)-1,2-dihydro-chinazolin (17)*. Man bringt 10,3 g (0,05 Mol) in 80 ml THF gelöstes 4-Phenylchinazolin (**15**) mit 0,065 Mol 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid (aus 1,56 g Mg mit 5 ml THF und 7,87 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 15 ml THF) zur Reaktion. Nach 8 Std. Rückflusskochen wird wie unter 1. aufgearbeitet: 14 g Rohbase, die aus 4 Hauptkomponenten besteht: nicht umgesetztes **15** (< 5%), **16** (ca. 40%), **17** (ca. 40%) und wenig durch Autoxydation von **17** entstandenes 4-Phenyl-2-(3-dimethylaminopropyl)-chinazolin (**18**).

*Isolierung von 16*: Man löst die Rohbase in 50 ml wasserfreiem Äther, gibt 150 ml Petroläther (Sdp.: 40–70°) zu und engt die Lösung im Rotationsverdampfer unter Vakuum, ohne Erwärmen, auf 50 ml ein. Beim Stehen in der Kälte fallen 7 g **16** aus (die letzten 2 g sind nicht mehr kristallin). Die kristallinen Anteile liefern, aus Äther/Petroläther umkristallisiert, reines **16** in sehr gut ausgebildeten farblosen Prismen vom Smp. 120–121°. NMR.: Das beim 4-Phenyl-3,4-dihydro-chinazolin bei 5,67 ppm (1H) auftretende Singulett für das Proton am C(4) fehlt. Das Triplett für H–C(2) in **17** (siehe unten) fehlt ebenfalls (schliesst Substitution in C(2) aus). IR.: NH-Streckschwingung bei 3420 cm<sup>-1</sup>. Titration: Verbrauch von 2 Äquivalenten Säure.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 77,77 H 7,90% Gef. C 77,46 H 7,75%

**17-Monohydrochlorid**: Die von **16** befreite Rohbase (7 g) wird in 40 ml Essigester aufgenommen und bis zum beginnenden Farbumschlag gelb → orange mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Es fallen 4,5 g intensiv gelbes reines Hydrochlorid aus, Zers. ab 180°. UV.: λ<sub>max</sub> (loge) 235 (4,65), 385 (3,35) nm. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> Ber. N 12,74 Cl 10,75% Gef. N 12,58 Cl 10,74%

**17-Base**: aus dem Hydrochlorid erhalten; ölig, gegen Luftsauerstoff recht beständig. NMR.: H am C(2) δ = 4,87 ppm (1H, t, charakteristisch für ein 1, 2-Dihydrochinazolin). IR.: NH-Streckschwingung bei 3430 cm<sup>-1</sup>. Titration: 1 Äquivalent Säure von pH 10,5 bis 8 (Protonierung der Dimethylaminopropylgruppe), ein 2. Äquivalent Säure von pH 7 bis 4 (pK<sub>a</sub>: 5,9; Protonierung des heterocyclischen Rings unter Farbwechsel gelb → orange), dazwischen ein Puffergebiet (pH um 5,9).

9. *4-Phenyl-2-(3-dimethylamino-propyl)-chinazolin 18*, dessen Gehalt in frischer Rohbase von **17** gering ist, wird durch Oxydation von **17** nach 2. erhalten. Das ölige Oxydationsprodukt wird in wenig Essigester gelöst und mit alkoholischer Salzsäure auf pH 7 neutralisiert: Monohydrochlorid Smp. 174–176°. NMR. im Vergleich mit **17**: Triplett bei 4,87 ppm verschwunden. Neu: freistehendes Triplett für die 2H am ersten C des Aminoalkylrestes bei 3,25 ppm; Vergleich mit **15**: Das für H–C(2) typische Singulett bei 9,49 ppm (1H) fehlt.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub> Ber. N 12,82 Cl 10,81% Gef. N 12,62 Cl 10,82%

10. *4-(2,4,6-Trimethylphenyl)-chinazolin 22*. Darstellung analog wie 4-Phenylchinazolin (vgl. 7.), aber mit 2,4,6-Trimethylphenyl-magnesiumbromid als GRIGNARD-Reagens. Farblose Kristalle aus Petroläther, Smp. 78–79°.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 82,22 H 6,50 N 11,28% Gef. C 82,33 H 6,68 N 11,32%

11. 2-(3-Dimethylaminopropyl)-4-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,2-dihydro-chinazolin **23**. Eine Lösung von 7,5 g (0,03 Mol) 4-(2,4,6-Trimethylphenyl)-chinazolin (**22**), in 70 ml THF wird mit 0,05 Mol GRIGNARD-Lösung (aus 1,2 g Mg mit 5 ml THF und 6,1 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 10 ml THF) zur Reaktion gebracht. Nach 8 Std. Rückflussskochen wird wie bei 1. hydrolysiert. Das ölige Rohprodukt (10 g) besteht gemäss Dünnschichtchromatogramm praktisch nur aus einer Komponente: 1,2-Additionsprodukt **23**.

*Monohydrochlorid von 23*: Die Rohbase wird in 50 ml Essigester aufgenommen und bis zum Farbumschlag gelb  $\rightarrow$  orange mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Beim Anreiben kristallisieren 8 g zitronengelbes Monohydrochlorid; ab 215° Zers. NMR.: Triplett für H am C(2),  $\delta$  5,10 ppm (1 H). UV.: Monohydrochlorid:  $\lambda_{max}$  (loge): 227 (4,7); 385 (3,4) nm. IR.: NH-Streckschwingung bei 3420  $\text{cm}^{-1}$ . Titration: Verbrauch von einem 1. Äquivalent Säure von pH 10,5 bis 8 (Protonierung der Dimethylaminopropylgruppe); ein 2. Äquivalent von pH 7 bis 4 ( $\text{pK}_{a2}$ : 5,3; Protonierung des heterocyclischen Rings unter Farbwechsel gelb  $\rightarrow$  orange), dazwischen Puffergebiet (pH ca. 5,3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$  Ber. C 71,04 H 8,13% Gef. C 70,56 H 8,09%

12. 2-(3-Dimethylaminopropyl)-4-(2,4,6-trimethylphenyl)-chinazolin (**24**). Die Dehydrierung von **23** zu **24** erfolgt nach 2. Base ölig.

*Monohydrochlorid*: farblose Kristalle, Smp. 211–213°. NMR. (Base aus Monohydrochlorid). Im Vergleich mit **23**: Triplett bei 5,10 ppm des H-C(2) verschwunden; neu: freistehendes Triplett für die 2 Protonen am ersten C des Aminoalkylrests bei  $\delta$  3,25 ppm; Vergleich mit **22**: das für das H-C(2) typische Singulett,  $\delta$  = 9,54 ppm (1 H) fehlt. Titration: Verbrauch von nur 1 Äquivalent Säure.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$  Ber. C 71,43 H 7,63% Gef. C 71,22 H 7,76%

13. 4-Isopropylchinazolin (**19**). Auf 6,5 g (0,05 Mol) in 50 ml THF gelöstes Chinazolin lässt man 0,1 Mol Isopropylmagnesiumbromid (aus 2,4 g Mg mit 10 ml THF und 12,3 g Isopropylbromid in 10 ml THF) einwirken. Nach 5 Std. Rückflussskochen hydrolysiert man analog 1. Das rohe, ölige 4-Isopropyl-3,4-dihydro-chinazolin (7 g) löst man in 100 ml Essigester und neutralisiert mit alkoholischer Salzsäure: 5 g Monohydrochlorid.

Die Oxydation des aus dem Salz freigesetzten 4-Isopropyl-3,4-dihydro-chinazolins wird wie diejenige von 4-Phenyl-3,4-dihydro-chinazolin (vgl. 7.) vorgenommen. Das Oxydationsprodukt wird destilliert: Sdp. 90°/0,1 Torr: 5 g reines **19** als farbloses Öl (vgl. HIGASHINO [9], der es aus 4-Cyanchinazolin hergestellt hat). Identifiziert durch Elementaranalyse und NMR.-Spektrum.

14. 2-(3-Dimethylamino-propyl)-4-isopropyl-1,2-dihydro-chinazolin (**20**). Zu 0,02 Mol 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid (aus 0,48 g Mg mit 5 ml THF und 2,44 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 10 ml THF) wird 1,73 g (0,01 Mol) in 30 ml THF gelöstes **19** gegeben. Nach 8 Stunden Rückflussskochen wird analog 1. aufgearbeitet. Das anfallende, ölige Rohprodukt löst man in wenig Essigester und gibt alkoholische Salzsäure bis zum beginnenden Farbumschlag hellgelb  $\rightarrow$  orange (pH 7,5) zu: 1,4 g reines, gelbes **20**-Monohydrochlorid. NMR.: Triplett für H-C(2) bei  $\delta$  = 4,88 ppm (1 H, identisch mit dem aromatischen H-C(2) von **19**, dessen Signal,  $\delta$  = 9,36 ppm, verschwindet). UV.:  $\lambda_{max}$  (loge): 229 (4,35) nm, 367 (3,25) nm, zusätzlich: 260 (3,7) nm. IR.: NH-Streckschwingung bei 3440  $\text{cm}^{-1}$ . Titration: Verbrauch eines 1. Äquivalents Säure von pH 10,5 bis 8 (Protonierung der Dimethylaminopropylgruppe); 2. Äquivalent Säure von pH 7,5 bis 5 ( $\text{pK}_{a2}$ : 6,4; Protonierung des heterocyclischen Ringes unter Farbwechsel gelb  $\rightarrow$  orange), dazwischen Puffergebiet (pH ca. 6,4).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$  Ber. C 64,96 H 8,86 N 14,20% Gef. C 64,92 H 9,03 N 14,09%

15. 2-(3-Dimethylamino-propyl)-4-isopropyl-chinazolin (**21**) wird leicht aus **20** durch Dehydrierung (Methode vgl. 2.) als Öl erhalten. Sein Monohydrochlorid bildet farblose Kristalle vom Smp. 157–159°.

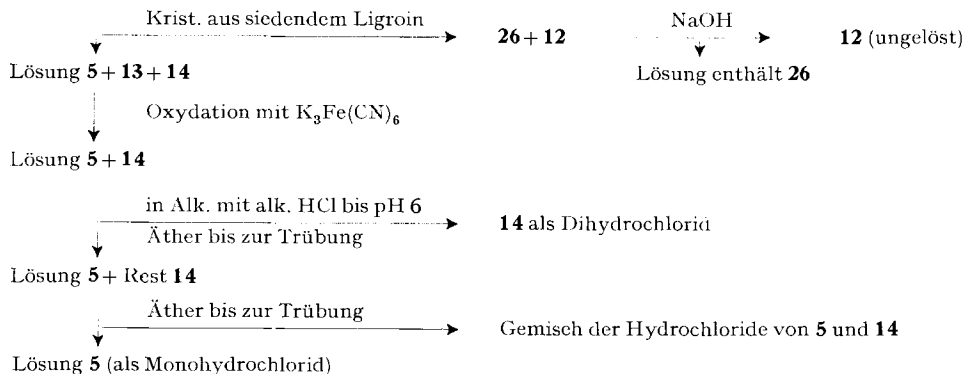
NMR. im Vergleich mit **20**: Triplett des H-C(2),  $\delta$  = 4,88 ppm, verschwunden; neu: freistehendes Triplett für die 2 Protonen am ersten C des Aminoalkylrestes mit  $\delta$  = 3,17 ppm (2 H); Vergleich mit **19**: das für das aromatische Proton am C(2) typische Singulett,  $\delta$  9,36 ppm fehlt. Titration: Verbrauch von 1 Äquivalent Säure.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$  Ber. C 65,40 H 8,23 N 14,30% Gef. C 65,37 H 8,37 N 14,13%

16. Umsetzung von 4(3H)-Chinazolin **26**. 7,3 g (0,05 Mol) in 150 ml THF suspendiertes Chinazolin **26** wird mit 0,2 Mol GRIGNARD-Lösung (aus 4,8 g Mg in 15 ml THF und 24,4 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 35 ml THF) zur Reaktion gebracht. Nach 6 Std. Rückflussskochen wird wie

bei 1. hydrolysiert. Die 13,5 g ölige Rohbase enthalten nach Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: 70 T. Aceton, 20 T. Butanol, 10 T.  $\text{NH}_3$  konz.) 5 Hauptkomponenten: Ausgangsmaterial **26** (< 5%, Rf-Wert: 0,8), **5** (< 10%, Rf-Wert: 0,7), **12** (30%, Rf-Wert: 0,2%), **13** und durch Autoxydation desselben entstandenes **14** (50%, Rf-Werte: 0,4+0,5). (Auftrennung des Reaktionsgemisches s. Schema.)

*Reaktionsgemisch* enthaltend **26**, **5**, **12**, **13**, **14**



#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. SALZMANN, Dissertation, Bern 1968; F. HOFER, Dissertation, Bern 1968.
- [2] 4. Mitteilung: A. MARXER, F. HOFER & U. SALZMANN, *Helv.* **52**, 1376 (1969).
- [3] 2. Mitteilung: A. MARXER, *Helv.* **49**, 572 (1966).
- [4] H. C. LONGUET-HIGGINS & C. A. COULSON, *J. chem. Soc.* **1949**, 971.
- [5] R. C. ELDERFIELD *et al.*, *J. chem. Soc.* **1955**, 2727.
- [6] A. R. OSBORN, *J. chem. Soc.* **1956**, 4191.
- [7] A. ALBERT *et al.*, *J. chem. Soc.* **1961**, 2689.
- [8] T. HIGASHINO, *J. pharmaceut. Soc. Japan* **80**, 245 (1960) [japanisch].
- [9] T. HIGASHINO, *Chem. pharmaceut. Bull.* **10**, 1043 (1962).

### 236. Extension de la méthode du «logarithme limite» [1] pour la détermination de la composition et de la constante de stabilité des complexes

par M. Marcantonatos et D. Monnier

Laboratoires de Chimie Minérale et Analytique de l'Université de Genève

Hommage au Professeur W. FEITKNECHT à l'occasion de son 70<sup>e</sup> anniversaire

(13 IX 69)

*Summary.* A study of the conditions of applicability to weak complexes of the relation  $\log x = v \log V + \log (\beta_{v,c} C^c) = f(\log V)$ , where  $V$  and  $C$  are variable and constant total concentrations of the constituents of the complexe, shows that for conditions other than  $C \gg V$ , another function  $\varphi(\log V)$  accounts better for the formation equilibrium of the complexe.

From  $f(\log V)$  and  $\varphi(\log V)$  a relation  $t(\log V)$  is derived whose simple analysis permits the determination of the composition and the stability constant of weak complexes.

Applications are given to 1:1, 1:2, 2:2 composition.