

Les spectres *IR.* ont été déterminés à l'aide du spectrophotomètre PERKIN-ELMER double faisceau, modèle 125. Les substances étaient incorporées à du bromure de potassium.

Les spectres *UV.* ont été déterminés à l'aide du spectrophotomètre BECKMAN, modèle DK 1.

Les analyses élémentaires (tableau 7) ont été effectuées par H. PIETERS, W. J. BUIS et J. F. VAN DUYL (Laboratoire de Chimie Organique de l'Université à Amsterdam) et par K. EDER (Ecole de Chimie de l'Université à Genève).

#### SUMMARY

It appears that certain 2-hydroxymethylene-3-keto-steroid derivatives can exist in two forms. One form is thought to be due to the presence of water in the molecule which associates with the 2-hydroxymethylene group, so preventing any chelation. The other form is chelated and is obtained by rigorous drying or by solution in anhydrous solvents.

BATTELLE Memorial Institute,  
Genève  
Laboratoire de Chimie Organique de l'Université,  
Neuchâtel

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. BOWERS & H. J. RINGOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 424 (1959); H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. HALPERN & E. NECOECHA, *ibid.* **81**, 427 (1959); F. L. WEISENBORN & H. E. APPLGATE, *ibid.* **81**, 1960 (1959); J. EDWARDS & H. J. RINGOLD, *ibid.* **81**, 5262 (1959).  
[2] R. O. CLINTON, A. J. MANSON et coll., *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 1478 (1961).  
[3] J. S. E. HOLKER, A. D. G. POWEL, A. ROBERTSON, J. J. H. SIMES & R. S. WRIGHT, *J. chem. Soc.* **1953**, 2414.  
[4] K. TSUDA & S. NOZOE, *Chem. pharm. Bull. (Tokyo)* **7**, 232 (1959).

## 64. Über eine Aminoalkylierung von Heterozyklen

2. Mitteilung:

### GRIGNARD-Reaktionen mit Halogenalkylaminen [1]

von A. Marxer

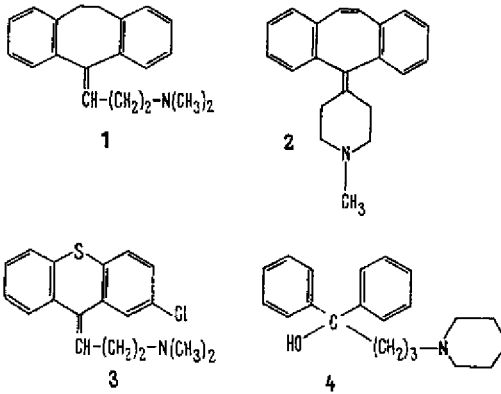
(22. X. 65)

Im Jahre 1941 haben wir begonnen, GRIGNARD-Reaktionen mit Halogen-alkylaminen zu untersuchen [1]. Dabei haben wir festgestellt, dass sich 2-Chloräthyl-dialkylamine nicht zu beständigen Organomagnesiumverbindungen umsetzen lassen, wohl aber 3-Chlor-propyl-dialkylamine. Der Grund für dieses Verhalten – es wird aus 2-Chlor-äthyl-dialkylaminen Äthylen eliminiert – ist unterdessen von verschiedenen Seiten untersucht worden [2] [3].

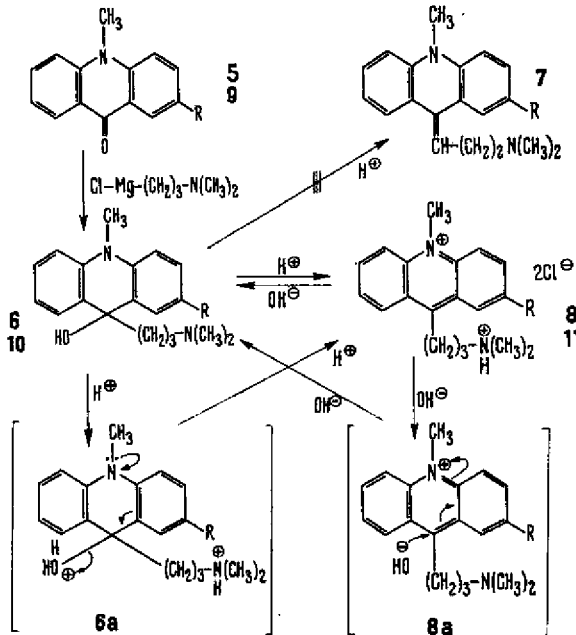
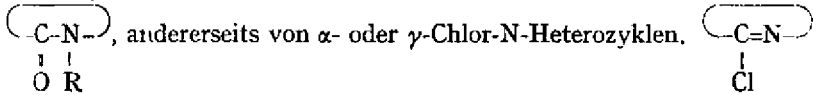
Dialkylamino-propyl-3-magnesiumchlorid ist von uns seinerzeit zur Synthese vieler Aminoalkohole verwendet worden [1] [4]. Die Reaktion hat erst in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangt.

So wird aus Dibenzo[a, d]cyclohepta-1,4-dien-3-on über das entsprechende Carbinol das Thymolepticum *Amitriptylin* (z. B. Elavil®, Laroxyl®) **1** bzw. durch eine analoge GRIGNARD-Reaktion das *Cyproheptadin* (Periactin®) **2** gewonnen, während der Umsatz von 2-Chlorthioxanthon über das Carbinol zum Chlorpromazin-Analogen

*Chlorprothixen* (z. B. Taractan®) **3** führt; die GRIGNARD-Reihen lassen sich aber auch in ändern pharmakologisch wichtigen Gebieten verfolgen, z. B. ist aus Benzophenon das schon 1941 von uns beschriebene [1] *Diphenidol* (Vontrol®) **4** hergestellt worden.



Bei der Suche nach neuen Anwendungsgebieten haben wir uns das Problem gestellt, N-enthaltende Heterozyklen einer solchen Aminoalkylierung zu unterwerfen. Wir gingen dazu von 2 Richtungen aus, einerseits von heterozyklischen Säureamiden,



R = H bei **5, 6, 7, 8**

R = Cl bei **9, 10, 11**

Das 10-Methyl-9-acridon **5** liefert mit 3-Dimethylamino-propylmagnesiumchlorid das Carbinol **6** in Form von grauweißen Blättchen. Die Wasserabspaltung aus diesem Carbinol mit Salzsäure 1:1, Eisessig-Salzsäuregas oder Butanol-Salzsäuregas gibt nicht **7**, welches ein farbloses Produkt sein sollte, sondern ein intensiv gelb gefärbtes, in wässriger Lösung fluoreszierendes Kristallinat. Solche gelbe Färbungen und intensive Fluoreszenz sind für Acridiniumsalze charakteristisch. In der Tat ist das 10-Methyl-9-dimethylaminopropyl-acridiniumchlorid-hydrochlorid **8** entstanden. Dasselbe gelbe Produkt wird auch beim Behandeln von **6** mit alkoholischer Salzsäure bei Raumtemperatur isoliert. **8** liefert beim Behandeln mit Lauge das farblose Carbinol **6** zurück. Der Übergang des Carbinols in den quaternären Aromaten **8** muss über die Zwischenstufe **6a** erfolgen, die Rückbildung zum Carbinol **6** unter Anlagerung eines Hydroxylions verläuft über **8a**. Es handelt sich daher um einen Übergang, wie er bei «Pseudobasen» der heterozyklischen Reihe angetroffen wird.

Das Carbinol **6** ist nach den erwähnten Eigenschaften eine solche Pseudobase.

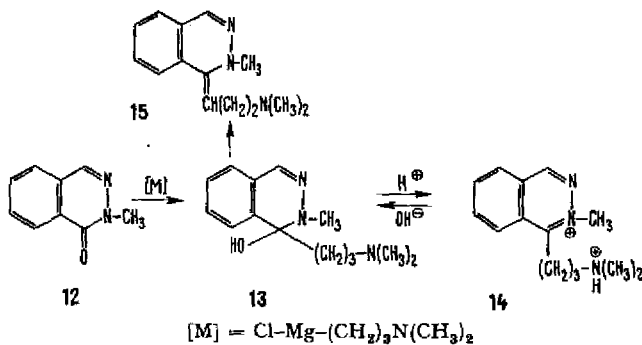
Das Acridiniumsalz **8** ist ausserordentlich hygroscopisch, bis es mit 1 Mol  $H_2O$  abgesättigt ist. Durch scharfes Trocknen werden  $\pm$  wasserfreie Salze erhalten. Das NMR.-Spektrum ist mit **8** in Übereinstimmung (kein Vinyl-H, wie es **7** verlangen würde). Das UV.-Spektrum von **8** weist die wesentlichen Banden des N-Methyl-acridiniumchlorides auf:

<b>8</b> :	215 nm, $\epsilon = 20200$ ;	267 nm, $\epsilon = 34600$ ;	281 nm, $\epsilon = 8400$ ;
	361 nm, $\epsilon = 11200$ ;	425 nm, $\epsilon = 2800$	
N-Methyl-acridiniumchlorid:	218 nm, $\epsilon = 35200$ ;	261 nm, $\epsilon = 78000$ ;	- -
	359 nm, $\epsilon = 16200$ ;	420 nm, $\epsilon = 3200$	

Eine eigentliche, exozyklische Wasserabspaltung zu **7** ist nicht nachweisbar gewesen. Sie gelingt wahrscheinlich bei der Destillation der Pseudobase **6**. Wird das Destillat hingegen mit alkoholischer Salzsäure behandelt, so geht es sofort in das gelbe Salz **8** über.

In gleicher Weise wie bei 10-Methyl-9-acridon wurde bei der Umsetzung des 2-Chlor-Derivates (**9**) ein Carbinol **10** gewonnen, das sich – wie zu erwarten – ebenfalls als Pseudobase erwies und das in das zitronengelb gefärbte Acridiniumchlorid **11** überging. Auch dieses liefert mit Lauge die Pseudobase **10** zurück.

Wir haben diese Grignardierungsmethode auch auf andere Heterozyklen ausgedehnt und z.B. aus 2-Methyl-1-phtalazon (**12**) wiederum eine heterozyklische Pseudobase **13** erhalten, die freilich äusserst leicht wasserlöslich, daher schwer zu isolieren und nicht kristallin war. Mit alkoholischer Salzsäure wurde jedoch ein



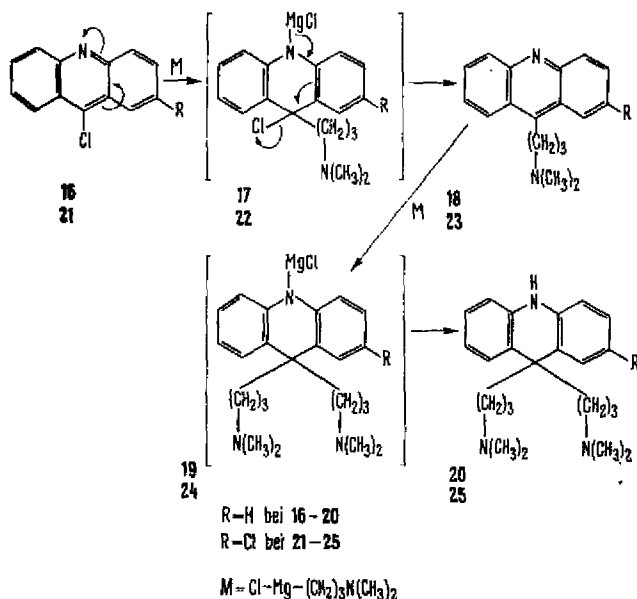
**14** nimmt sehr rasch ein Molekül Wasser, langsam deren weitere auf und gibt diese erst in Hochvakuum bei  $100^\circ$  ab. Dementsprechend besitzt **14** einen doppelten Smp.

kristallines farbloses Dihydrochlorid gewonnen, für das wiederum die 2 Möglichkeiten **14** und **15** offen standen. Hier war (im Gegensatz zu **8** bzw. **11**) kein Vorentscheid mit Hilfe des Farbumschlages möglich. Das Kernresonanzspektrum entschied jedoch zugunsten des wahrscheinlicheren **14**, also der Phtalaziniumverbindung, da wiederum kein Vinyl-Wasserstoff-Signal sichtbar war.

Vergeblich versuchten wir die Acridiniumsalze **8** und **11** zu entmethylieren, um zu den entsprechenden Acridinverbindungen **18** und **23** zu gelangen. Schliesslich suchten wir einen neuen Weg zu nichtquaternären N-Heterozyklen durch Umsetzung von  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Chlor-N-heterozyklen mit magnesiumorganischen Verbindungen.

Setzt man 9-Chlor-acridin (**16**) mit Dimethylamino-propylmagnesiumchlorid um, so entsteht, vermutlich über eine 1,4-Anlagerung **17**, das gesuchte 9-Dimethylaminopropyl-acridin (**18**). **18** ist auf anderm Wege, in 9 Stufen, nämlich aus **16** über zwei Malonestersynthesen von FISHER *et al.* (PARKE DAVIS) [5] erhalten worden. Das GRIGNARD-Verfahren ermöglicht so eine elegante Abkürzung eines komplizierten Aufbaues. Auch das 2,9-Dichlor-acridin (**21**) liess sich zum 2-Chlor-9-dimethylaminopropyl-acridin (**23**) umsetzen.

Neben den genannten, gelben Acridinen erhielten wir je ein farbloses Nebenprodukt **20** und **25**. Die Analyse zeigte, dass 2 Dimethylaminopropylgruppen in das Molekül eingetreten waren. Als Lage für die zweite Aminoalkylgruppe kam insbesondere die Stellung 9, weniger die Stellung 10 in Frage.



Es ist bekannt, dass sich Organometallverbindungen an die C=N-Bindung addieren [6]. Im Acridin muss diese Addition in 9,10-Stellung vor sich gehen, demnach über **19** bzw. **24** zu **20** bzw. **25** führen, d. h. zu Dihydroacridinen<sup>1)</sup>. Das Dihydro-

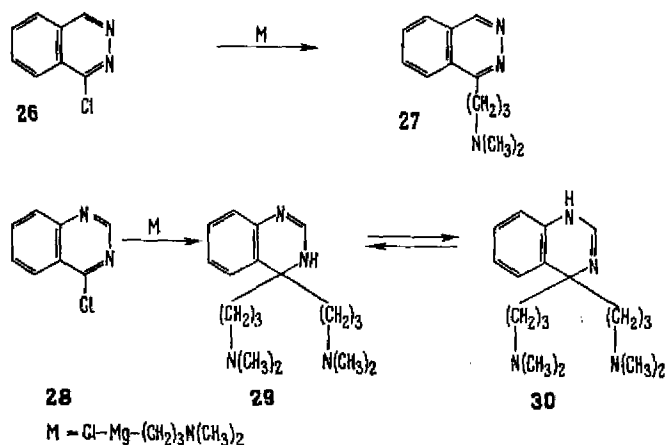
<sup>1)</sup> Auch eine WURTZ-FITTIG-Reaktion würde aus **17** zu **19** führen.

acridin **25** sollte daher eine UV.-Absorption wie *p*-Chlordiphenylamin zeigen. Tatsächlich sind die beiden Spektren weitgehend identisch (vgl. Exp. Teil).

Die 2 beschriebenen Versuche zeigen möglicherweise neue und originelle Wege zur Aminoalkylierung von Heterozyklen, die freilich noch nicht in allen Fällen zu einer Darstellungsmethode ausgereift sind, waren doch z.B. bei den Vertretern der Chinazolin- bzw. Phtalazin-Reihe wohl die Anteile an rohen Aminoalkylprodukten fast quantitativ, die Mengen an kristallinen Derivaten jedoch meist bescheiden. Bei den Acridinen war die Lage offenbar besonders günstig (nur 2 Produkte); schon bei den Phtalazinen und Chinazolinen mit ihren verschiedenen C=N-Bindungen eröffnet sich eine Vielzahl von Additionsmöglichkeiten. Mehrere dieser denkbaren Produkte sind zweifellos in den rohen Reaktionsgemischen enthalten.

So untersuchten wir 1-Chlorphtalazin (**26**). Die wasserlöslichen Reaktionsprodukte zeigten keine Neigung zur Kristallisation, ebensowenig Proben, die ins Hydrochlorid übergeführt wurden. Durch Chromatographie der Rohbase liess sich jedoch das 1-Dimethylaminopropyl-phtalazin (**27**) aus der Hexan-Benzol-Fraktion als kristallines Hydrochlorid gewinnen.

Mit den erhaltenen Kristallen als Impfmateriale schied sich aus der Rohbase mit Salzsäure **27**-Hydrochlorid auch direkt ab. Weitere definierte Anteile wurden vorerhand nicht erhalten.



4-Chlor-chinazolin (**28**) wurde ebenfalls mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid behandelt. Das destillierte Rohprodukt kristallisierte zum Teil. Die kristallinen Anteile bestehen nach der Analyse aus dem doppelt substituierten Dihydrochinazolin **29**, tautomer mit **30**. Das IR.-Spektrum zeigt eine Absorption bei  $2,88 \mu$ , die einer NH-Streckschwingung zugeordnet werden kann. Das NMR.-Spektrum weist neben den Signalen der 4 aromatischen Wasserstoffatome ein scharfes Signal bei  $\delta = 7,25$  auf, das vom C-Wasserstoffatom des Dihydropyrimidinteils herrührt. Damit ist eine Substitution in 2-Stellung ausgeschlossen. Die öligen Mutterlaugenprodukte wurden fraktioniert und chromatographiert und lieferten zusätzlich eine unreine Fraktion, in der nach der N-Analyse das 4-Monosubstitutionsprodukt vorliegen muss. So fassten wir als genau definiertes Präparat bis jetzt nur das Disubstitutionsprodukt **29**.

**Experimenteller Teil<sup>2)</sup>**

**10-Methyl-9-hydroxy-9-dimethylaminopropyl-9,10-dihydroacridin (6).** 4,8 g Magnesium (0,2 Mol) werden getrocknet, mit einigen Körnchen Jod angeätzt und mit 15 ml Tetrahydrofuran (THF) übergossen. Man startet die GRIGNARD-Reaktion mit 0,8 ml Äthylbromid, tropft dann 24,4 g (0,2 Mol) 3-Chlorpropyl-dimethylamin in 35 ml THF so zu, dass die Mischung dauernd im Sieden bleibt, und erhitzt weitere 30 Minuten unter Rückfluss, bis das Magnesium weitgehend gelöst ist. Man setzt nun unter Rühren 28,5 g (0,136 Mol) N-Methyl-9-acridon, suspendiert in 190 ml THF, so zu, dass dauerndes Sieden erhalten bleibt, kocht noch 10 Stunden (Wasserbad), giesst auf 50 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 1 l  $\text{H}_2\text{O}$ , äthert sofort aus, extrahiert mit total 400 ml 2N Essigsäure, stellt den Extrakt mit 100 ml 10N Natronlauge alkalisch, äthert erneut aus und wäscht mit Wasser. Aus dem Äther kristallisieren ca. 28 g weissliche Kristalle, Pseudobase **6**, die isoliert werden. Die Ätherlösung gibt weitere 10 g des Materials. Aus Äther oder Essigester Smp. 164° (Sint. 160°).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$  Ber. C 76,99 H 8,16 N 9,45% Gef. C 76,98 H 8,23 N 9,31%

**10-Methyl-9-dimethylaminopropyl-acridiniumchlorid-hydrochlorid (8).** Die Versuche zur Wasserabspaltung werden hier nicht erwähnt. Am ehesten scheint die Destillation zum Ziel zu führen. Alle Versuche lieferten jedoch, ins Hydrochlorid übergeführt, die Verbindung **8**:

Die Pseudobase **6** wird in wenig Alkohol gelöst oder suspendiert und mit überschüssiger 2,6N alkoholischer Salzsäure versetzt. Die alkoholische Lösung wird mit dem doppelten Volumen Essigester versetzt. Es kristallisiert Verbindung **8**, Smp. 245–247° (Zers.). In  $\text{H}_2\text{O}$ : intensive grüne Fluoreszenz.

Bei 80°/0,02 Torr getrocknet:

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Ber. C 61,79 H 7,10 Cl 19,20% Gef. C 61,47 H 7,26 Cl 19,33%

Bei 100°/0,05 Torr getrocknet:

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl}_2$  Ber. C 64,96 H 6,89 Cl 20,18% Gef. C 64,22 H 7,28 Cl 20,15%  
(sehr hygroskopisch,  
höchste erhaltene Werte)

NMR.: kein Vinylproton; UV. vgl. einleitender Text. (Nur 1 Äquivalent alkoholische Salzsäure liefert nicht das Monohydrochlorid von **6**, sondern etwa die halbe Menge an gelber Acridiniumverbindung **8**.)

**2-Chlor-10-methyl-9-hydroxy-9-dimethylaminopropyl-9,10-dihydroacridin (10).** Methode siehe **6** mit 5,4 g (0,225 Mol) Magnesium in 20 ml THF, 27,4 g (0,225 Mol) 3-Chlorpropyl-dimethylamin in 40 ml THF, 36,4 g (0,15 Mol) 2-Chlor-N-methyl-9-acridon, suspendiert in 185 ml THF. Der wie oben erhaltene Essigsäureauszug wird mit 100 ml 10N Natronlauge versetzt und ausgeäthert. Hier trat keine Kristallisation der Base aus dem Äther ein. Nach dem Verdampfen resultierte ein Öl, das mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht wird; Smp. 144–147°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{Cl}$  Ber. C 68,97 H 7,01% Gef. C 68,86 H 6,87%

**2-Chlor-10-methyl-9-dimethylaminopropyl-acridiniumchlorid (11).** Die Pseudobase **10** wird in wenig Alkohol gelöst, 2,6N alkoholische Salzsäure zugegeben (ca. 2 Äquivalente) und mit der doppelten Menge Aceton versetzt. Gelbe Kristalle, Smp. 196–198°. Die Verbindung ist stark hygroskopisch und nimmt in trockenem Zustand rasch 1 Molekel, langsamer weitere Molekeln Wasser auf.

Sofort analysiert:

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}_2$  Ber. C 59,16 H 6,01% Gef. C 58,58 H 5,80%

Nach 1 Tag analysiert:

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Ber. C 56,52 H 6,24 Cl 26,34% Gef. C 56,80 H 6,25 Cl 25,92%

In  $\text{H}_2\text{O}$ : intensive, grüne Fluoreszenz.

**2-Methyl-1-hydroxy-1-dimethylaminopropyl-1,2-dihydro-phthalazin (13)** und **2-Methyl-1-dimethylaminopropyl-phthalazinium-chlorid-hydrochlorid (14).** Methode siehe **6** mit 3,6 g (0,15 Mol) Magnesium in 15 ml THF, 18,3 g (0,15 Mol) 3-Chlorpropyl-dimethylamin in 25 ml THF. Eingiessen in

<sup>2)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. THF = Tetrahydrofuran.

eine Lösung von 25 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in 100 ml Wasser, geringe Ölabscheidung ausäthern, Äther mit Essigsäure (200 ml) extrahieren, Base aus der Essigsäure mit 10 N Natronlauge freisetzen, in Äther aufnehmen. Erhalten 5,3 g Base **13**. Die Hauptmenge bleibt im ersten wässrigen Extrakt. Dieser wird mit 200 ml 10 N Natronlauge versetzt und die Emulsion mehrfach ausgeäthert. Der Äther wird mit 10 N Natronlauge gewaschen und liefert 18 g eines nicht kristallisierenden Öles, die Pseudobase **13**. **13** wird in wenig Aceton gelöst, mit 90 ml 2,5 N alkoholischer Salzsäure versetzt und sukzessive unter Anreiben mit 500 ml Aceton versetzt. Das helle Kristallinat **14** hat einen Smp. 115–120°. Aus Alkohol kristallisiert, Smp. 121–124° (bei 12 Torr getrocknet). Trocknen bei 100°/0,05 Torr gibt das wasserfreie **14**, Smp. 195–198°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Cl}_2$  Ber. C 55,63 H 7,00 Cl 23,46% Gef. C 55,88 H 7,10 Cl 23,30%

NMR.: kein Vinyl-Proton; scharfe Signale der  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ - bzw.  $\text{NCH}_2$ -Gruppen ( $\delta = 3,0$  bzw. 4,7), breite Multiplette der 3- $\text{CH}_2$ -Gruppen ( $\delta = 1,5$ –4,0).

2-Chlor-9-dimethylaminopropyl-acridin-dihydrochlorid (**23**) und 2-Chlor-9,9-bis-(dimethylaminopropyl)-9,10-dihydroacridin-dihydrochlorid (**25**). 24,77 g (0,1 Mol) N-(*o*-Carboxy-phenyl)-*p*-chloranilin und 50 ml Phosphoroxychlorid werden erst 15 Min. auf 100°, dann 30 Min. auf 120° erhitzt. Man kühlt, versetzt mit 200 ml Chloroform und tropft die Lösung unter Köhlen zu 880 ml 5-proz.  $\text{NH}_3$ -Lösung. Man trennt das Chloroform ab, wäscht es mit Wasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Das zurückbleibende 2,9-Dichloracridin wird in 100 ml THF gelöst und zu einer GRIGNARD-Lösung zugegeben, die aus 3,6 g Magnesium (0,15 Mol) in 15 ml THF und 18,3 g (0,15 Mol) 3-Chlorpropyl-dimethylamin in 25 ml THF nach der Methode von **6** zubereitet wurde. Nach 3stdg. Sieden auf dem Wasserbad wird auf 1 l Wasser, enthaltend 25 g Ammonchlorid, gegossen, ausgeäthert, die Base mit 2 N Essigsäure (total 400 ml) ausgezogen und mit 100 ml 10 N Natronlauge wieder abgeschieden. Das schwarzgrüne Öl (24 g) wird in 75 ml Alkohol gelöst und mit alkoholischer Salzsäure im Unterschuss (25 ml 2,5 N) versetzt. Es kristallisiert **25** in weisslichen, derben Kristallen (ca. 7 g), die aus Alkohol, unter Zusatz von alkoholischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion, umgelöst werden; Smp. 262–264°, meist 257–259°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{Cl}_3$  Ber. C 60,20 H 7,47 N 9,16 Cl 23,18%  
(**25**) Gef. „ 60,18 „ 7,47 „ 8,94 „ 22,96%

UV.: 293 nm,  $\epsilon = 23600$ ; *p*-Chlor-diphenylamin 289 nm,  $\epsilon = 24000$ . Die Spektren sind weitgehend identisch.

IR.: Base in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : NH-Streckschwingung bei 2,89  $\mu$ .

Aus der Mutterlauge von **25** werden durch Zusatz von weiterer alkoholischer Salzsäure (75 ml, 2,5 N) und Aceton (200 ml) gelbe Kristalle abgeschieden und aus Alkohol umgelöst; **23**, Smp. 260–262° (korr. 268–270°), wahrscheinlich identisch mit dem von FISHER *et al.* [5] über 9 Stufen erhaltenen Material (Smp. 270°).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Cl}_3$  (**23**) Ber. C 58,16 H 5,69 N 7,54% Gef. C 58,06 H 5,62 N 7,28%

9-Dimethylaminopropyl-acridin-dihydrochlorid (**18**) und 9,9-Bis-dimethylaminopropyl-9,10-dihydro-acridin-dihydrochlorid (**20**). Ansatz wie bei **23** und **25** mit 21,3 g (0,1 Mol) N-(*o*-Carboxy-phenyl)-anilin. Die erhaltene Rohbase (23 g) wird in 50 ml Alkohol gelöst und mit 60 ml 2,4 N alkoholischer Salzsäure versetzt. Sukzessive werden 300 ml Aceton zugegeben. Auf diese Art kristallisiert das gelbe Acridin **18** zuerst aus (14 g). Aus Alkohol, Smp. 267–270° (korr. 275–278°), vermutlich identisch mit dem durch stufenweisen Aufbau von FISHER *et al.* [5] isolierten Material.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Cl}_2$  Ber. C 64,10 H 6,57 N 8,31 Cl 21,01%  
(**18**) Gef. „ 64,00 „ 6,57 „ 8,19 „ 21,25%

Die Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Aceton und 20 ml Alkohol ausgekocht, heiss abgesaugt; der unlösliche Rückstand (6,5 g) ist grünlichweiss **20**; er wird aus Alkohol-Aceton umgelöst. Smp. 264° (Sint. ab 255°).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Cl}_2$  (**20**) Ber. C 65,08 H 8,31 Cl 16,70% Gef. C 65,33 H 8,51 Cl 16,44%

1-Dimethylaminopropyl-phtalazin-dihydrochlorid (**27**). 33,0 g (0,2 Mol) 1-Chlorphtalazin werden in 150 ml THF suspendiert (Lösen unter Erhitzen ist zu vermeiden, da dabei Polymerisation eintritt) und portionenweise zu einer GRIGNARD-Lösung zugegeben, die aus 7,2 g (0,3 Mol)

Magnesium und 36,6 g (0,3 M) 3-Chlorpropyl-dimethylamin nach der bei 6 beschriebenen Methode hergestellt worden war. Die Aufarbeitung wird wie für 13 vorgenommen. Wiederum ist die Hauptmenge der Verbindung in der wässrigen Phase und muss mit 10N Lauge abgeschieden werden. Von der Rohbase werden 14 g an 280 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I) chromatographiert und mit Hexan, Hexan-Benzol-1:1, Benzol und Essigester ausgewaschen. Die Hexan-Benzol-Fractionen wiesen roh ungefähr den für 27 berechneten N-Gehalt auf:

$C_{13}H_{17}N_3$  Ber. N 19,56% Gef. N 18,3%

Sie lieferten als einzige ein kristallines Hydrochlorid; aus Aceton und alkoholischer Salzsäure und Umlösen aus Alkohol Smp. 231° (Sint. 225°). Ausbeute ca. 30%.

$C_{13}H_{19}N_3Cl_2$  (27) Ber. C 54,17 H 6,64 N 14,58% Gef. C 54,05 H 6,78 N 14,23%

*4-Bis-dimethylaminopropyl-3,4-dihydro-chinazolin* (29). 29,2 g (0,2 Mol) 4-Chinazolon werden in 50 ml Phosphoroxychlorid 15 Min. auf 100° und 45 Min. auf 120° erhitzt; man kühlt, gibt 400 ml Chloroform zu und tropft diese Lösung unter Kühlung in 1600 ml 5-proz. Ammoniaklösung. Man wäscht das Chloroform mit Wasser, trocknet, verdampft, nimmt in 175 ml THF auf und gibt diese Lösung portionenweise zu einer GRIGNARD-Lösung, die aus 0,3 Mol Magnesium und 0,3 Mol 3-Chlorpropyl-dimethylamin hergestellt worden war. Man kocht 6 Std. unter Rückfluss, giesst auf 50 g  $NH_4Cl$  in 500 ml  $H_2O$ , äthert aus, zieht den Äther mit 1N Essigsäure aus und isoliert mit 10N Natronlauge und Äther 14 g Base I. Wird die wässrige Lösung ( $NH_4Cl$ -Lösung) mit 500 ml 10N Natronlauge versetzt und die Emulsion mehrfach ausgeäthert, so werden weitere 16,5 g Base II erhalten.

Zweimalige Destillation der Base I:

Fr. IA 95–100°/0,05 Torr; Fr. IB 134–160°/0,05 Torr; Fr. IC 160–163°/0,05 Torr.

Fraktion IA enthält als Hauptbestandteil das 4-Dimethylaminopropyl-chinazolin. Sie ist aber im Dünnschichtchromatogramm nicht einheitlich; vgl. die Analyse:

$C_{13}H_{17}N_3$  Ber. C 72,52 H 7,96 N 19,52% Gef. C 70,64 H 8,04 N 18,80%

Destillation von Base II:

Fr. IIA 115–130°/0,02 Torr; Fr. IIB 140–170°/0,02 Torr.

Fraktion IIB kristallisiert teilweise. Die Kristalle werden mit Äther oder Cyclohexan abgetrennt. Der ätherlösliche Teil wird erneut destilliert und wieder ein kristalliner Anteil gewonnen. Die kristallinen Teile entsprechen 29. Smp. 132–135°.

$C_{18}H_{30}N_4$  (29) Ber. C 71,48 H 10,00 N 18,53% Gef. C 71,41 H 10,04 N 18,67%

Herrn Dr. PADOWETZ danke ich für die Durchführung der Mikroanalysen, Herrn Dr. ZÜRCHER für Aufnahme und Diskussion der UV-, IR- und NMR.-Spektren. Herrn J. LAMPERT danke ich für experimentelle Mitarbeit.

#### SUMMARY

Heterocyclic acid amides such as N-methylacridone or N-methylphthalazone are aminoalkylated by dialkylaminopropyl magnesiumchloride. The carbinols formed have the character of pseudobases and are easily transformed to the corresponding quaternary acridinium- or phthalazinium salts.  $\alpha$ - or  $\gamma$ -chloro-heterocycles of the type of 9-chloro-acridine, 1-chlorophthalazine, 4-chloro-quinazoline are aminoalkylated by the basic GRIGNARD reagent mentioned above, whereby C, C-dialkylated heterocycles are observed as by-products or as main products.

Forschungslaboratorien  
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung



## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 1. Mitteilung: A. MARKER, *Helv.* 24, 209E (1941).  
 [2] J. FICINI, G. SARRADE-LOUCHEUR & H. NORMANT, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1219.  
 [3] H. GURIEN, *J. org. Chemistry* 28, 878 (1963).  
 [4] Vgl. z. B. USP 2411664, DRP 766209; USP 2590638, DRP 862446.  
 [5] N. FISHER, C. S. FRANKLIN, E. N. MORGAN & D. J. TIVEY, *J. chem. Soc.* 1958, 1411.  
 [6] Vgl. z. B. A. MARKER & M. HORVATH, *Helv.* 47, 1101 (1964).

## 65. Über Muscarin

14. Mitteilung [1]

## Konfigurative Zusammenhänge

von E. Hardegger, N. Chariatte und N. Halder

(30. X. 65)

Das als Racemat-Gemisch vorliegende 2-Methyl-5-carbomethoxy-tetrahydrofuran-3-on (I) war ein leicht zugängliches Zwischenprodukt für unsere synthetischen Versuche in der Muscarinreihe [2] [3]. Reduktion der stereoisomeren Ketone I mit RANEY-Nickel in Methanol führte über ein nicht näher charakterisiertes, offenbar ziemlich komplexes Gemisch racemischer 2-Methyl-3-hydroxy-5-carbomethoxy-tetrahydrofurane (II) überraschenderweise relativ einheitlich zu DL-*allo*-Normuscarin (IVc) und Salzen, z. B. IVd, des DL-*allo*-Muscarins [3].

Nach erfolglosen Versuchen mittels der Tosylester, der Naphtalin- $\beta$ -sulfonsäureester und der 3-Nitroptalestersäuren ist es uns gelungen, aus dem Gemisch der diastereomeren Hydroxyester II sterisch einheitliche Racemate als 3,5-Dinitrobenzoyl-

