

## 199. Reaktionsprodukte aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin und Phthalohydrazid bzw. Maleohydrazid

von Helmut Link und Karl Bernauer

Pharmazeutische Forschungsabteilungen der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

und Stanislav Chaloupka, Heinz Heimgartner und Hans Schmid†

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(8.VI.78)

---

### Reaction Products from 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine and Phthalohydrazide or Maleohydrazide

#### *Summary*

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) reacts in dimethylformamide at room temperature with the six-membered cyclic hydrazides 2,3-dihydrophthalazin-1,4-dione (**2**) and 1,2-dihydropyridazin-3,6-dione (**15**) to give the zwitterionic compounds **3** and **16**, respectively (*Schemes 1* and *7*). The mechanism of these reactions is outlined in *Scheme 1* for compound **3** (*cf.* also *Scheme 8*). The first steps are thought to be similar to the known reactions of **1** with the NH-acidic compounds saccharin and phthalimide (*cf.* [1]). Instead of ring expansion to the nine-membered heterocycle **i** (X = CONH, *Scheme 8*), a proton transfer followed by the loss of water gives **3** (*Scheme 1*).

The structure of the zwitterionic compounds **3** and **16** is deduced from spectral data and the reactions of these compounds (see *Schemes 2, 3, 4, 6* and *7*). Methylation of **3** yields the iodide **4**, which is hydrolysed easily to the 2-imidazolin-5-one derivative **5** (*Scheme 2*). Hydrolysis of **3** under basic conditions leads to the amide **6**, which undergoes cyclization to **7** at 220–230° (*Scheme 3*). The analogous cyclization has been realized under acidic conditions in the case of **17** (*Scheme 7*).

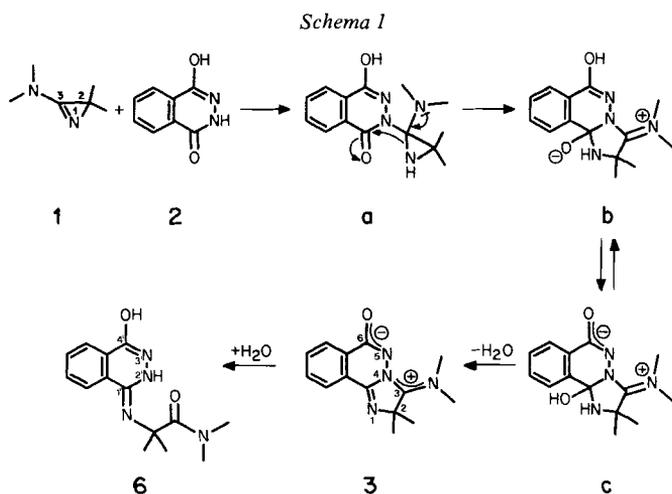
Catalytic reduction of **3** yields the tertiary amine **14** (*Scheme 6*), whereas the reduction with sodium borohydride leads to a mixture of **14** and the 2-imidazoline derivative **13**. The alcohol **11**, corresponding to the amine **14**, is obtained by sodium borohydride reduction of the 2-imidazolin-5-one **7** or of the amide **6** (*Scheme 3*). This remarkably easy reaction of **7** shows the unusual electrophilicity of the lactam-carbonyl group in this compound. The reduction of **6** to **11** is understandable only by neighbouring group participation of N(2') in the dihydrophthalazine residue.

---

Kürzlich haben wir gezeigt, dass die NH-aciden Verbindungen Saccharin und Phthalimid mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) (1:1)-Addukte bilden, wobei in beiden Fällen Ringerweiterungen zu 8-gliedrigen Heterocyclen eintreten

[1]. In Fortsetzung dieser Untersuchungen studierten wir das Verhalten des Azirins **1** gegenüber Phthalohydrazid (**2**), Maleohydrazid (**15**) und einigen weiteren Carbohydraziden. Nachstehend berichten wir über die mit **2** und **15** erhaltenen Produkte.

**1. Additionsprodukt aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) und Phthalohydrazid (2).** - Phthalohydrazid (= 2,3-Dihydrophthalazin-1,4-dion; **2**) reagiert in einer Lösung von reinem Dimethylformamid nach Zugabe des Aminoazirins **1** zu einer Verbindung **3** der Summenformel  $C_{14}H_{16}N_4O$ , die formal als Wasserabspaltungsprodukt eines (1:1)-Adduktes aufzufassen ist (*Schema 1*). Diese lässt sich nach dem Einengen der Lösung in einer Ausbeute von 84% als analysenreine kristallisierte Substanz vom Smp. 210–230° (Zers.) fassen<sup>1</sup>). Im UV.-Spektrum ( $CH_3CN$ ) weist die Verbindung Absorptionsmaxima bei 406, 260,5 und 233,5 nm auf. Das IR.-Spektrum von **3** zeigt im Bereich von 1690–1520  $cm^{-1}$  fünf intensive Banden (1664, 1634, 1609, 1594 und 1545  $cm^{-1}$ ). Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum<sup>2</sup>) von **3** sind neben den Signalen der vier aromatischen Protonen lediglich ein *s* bei 3,83 ppm für die  $(CH_3)_2N$ -Gruppe und ein *s* bei 1,73 ppm für die  $(CH_3)_2C$ -Gruppe zu erkennen. Die chemische Verschiebung der ersteren spricht dafür, dass das N-Atom, an welchem die Methylgruppen haften, Iminiumcharakter besitzt (vgl. z. B. Verbindung **2** in [2])<sup>3</sup>). Aufgrund der Reaktionen von Saccharin und Phthalimid mit **1** (vgl. [1]) durfte man erwarten, dass aus **1** und Phthalohydrazid *via* das Primär-



<sup>1</sup>) In den Mutterlaugen lässt sich dünnstschichtchromatographisch die Verbindung **6** (s. später) nachweisen; diese entsteht in beträchtlichen Mengen, wenn dimethylamin-haltiges Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet wird.

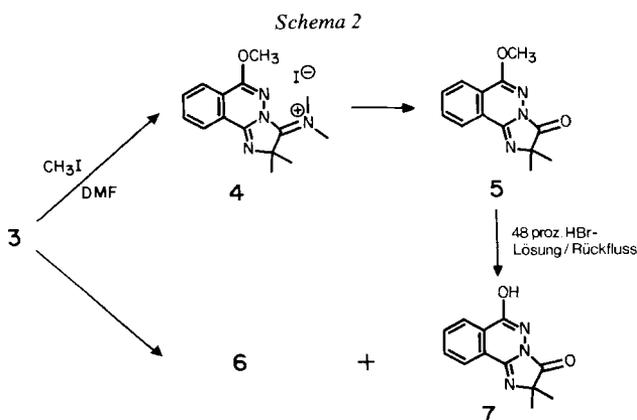
<sup>2</sup>) <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren, wenn nicht anders angegeben, in  $CDCl_3$ ; Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm bezogen auf internes TMS (= 0 ppm); *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quartett, *m* = Multiplett; Kopplungskonstanten *J* in Hz.

<sup>3</sup>) Hierzu im Widerspruch scheint der Befund zu stehen, dass die beiden *N*-Methylgruppen im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  und auch in Hexadeuteriodimethylsulfoxid ( $DMSO-d_6$ ) nur ein *s* liefern (in  $DMSO-d_6$  bei 3,74 ppm). Da jedoch das Methiodid **4** (*Schema 2*) zwei *N*-Methylsignale zeigt, ist anzunehmen, dass diese Signale im Falle von **3** zufällig zusammenfallen.

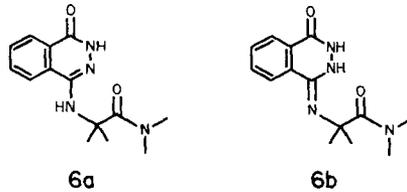
addukt **a** das Zwischenprodukt **b** entsteht, welches sich unter Abspaltung von Wasser stabilisieren muss. Die einfachste Möglichkeit hierfür ist der Übergang von **b** via **c** zum Produkt **3** (Schema 1).

Die Richtigkeit der zwitterionischen Struktur **3** ergibt sich aus den Reaktionen der Verbindung (Schemata 2 und 6). Bei der Umsetzung von **3** mit Methyljodid in Dimethylformamid wird in einer Ausbeute von ca. 68% das Methiodid **4** erhalten (Schema 2). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) von **4** liefern die *O*-Methyl- und die zwei *N*-Methylgruppen Singulette bei 4,07, 3,91 und 3,70 ppm; die  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppierung erscheint als *s* bei 1,76 ppm. Dass die Methylierung am *O*- und nicht am *N*-Atom erfolgt ist, ergibt sich aus der Lage des Methylsignals im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )<sup>4</sup>) von **4** bei 55,8 ppm und den Daten des Hydrolyseproduktes **5**. Dieses fällt in geringen Mengen neben **4** bei dessen Herstellung an und wird präparativ durch Hydrolyse von **4** ( $\text{H}_2\text{O}$ , 18 Std. bei  $60^\circ$ ) in 91,5% Ausbeute erhalten. Im IR.-Spektrum von **5** (KBr) wird die Lactam-Carbonylbande bei  $1744\text{ cm}^{-1}$  gefunden; im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt das Signal der  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe bei 4,12 und dasjenige der  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe bei 1,50 ppm auf. Besonders charakteristisch für die  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe ist wiederum das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum mit einem Signal bei 55,2 ppm.

Die Hydrolyse der  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe in **5** erfordert relativ energische Bedingungen, nämlich das Erhitzen mit 48proz. wässriger  $\text{HBr}$ -Lösung unter Rückfluss. Dabei wird in 42% Ausbeute die Verbindung **7** (Schema 2) erhalten, welche auch bei der Hydrolyse des zwitterionischen **3** mit wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neben dem bicyclischen Amid **6** entsteht. Letzteres wird bei der Hydrolyse von **3** mit Triäthylamin/Wasser 1:5 bei Raumtemperatur ausschliesslich gebildet (Schema 1). Das Amid **6** schmilzt bei  $215\text{--}225^\circ$ , beim weiteren Erhitzen erstarrt die Probe und schmilzt bei  $300\text{--}320^\circ$  wieder. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben, dass **6** oberhalb des Smp. in **7** übergeht. Diese Cyclisierung wird in präparativem Maßstab durch Erhitzen von **6** in Kerosen auf  $200\text{--}245^\circ$  erreicht. Die Verbindung **7** ihrerseits wird mittels wässriger  $\text{NaOH}$ -Lösung zur Aminocarbon-



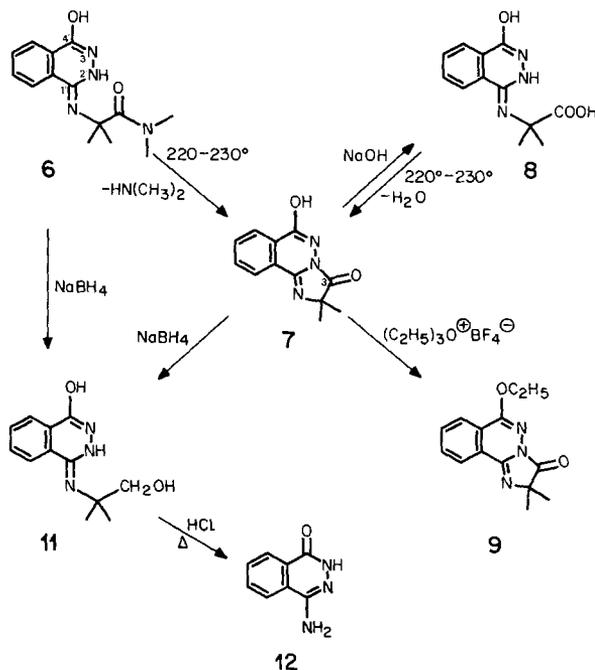
4)  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bei 25,2 MHz; Angabe der chemischen Verschiebungen der protonen-entkoppelten Signale in ppm bezogen auf TMS (= 0 ppm).



säure **8** (Schema 3) hydrolysiert. Die letzterwähnte Reaktion kann durch Erhitzen von **8** in Kerosen rückgängig gemacht werden.

Die Konstitution von **6** ergibt sich aus den schon aufgeführten chemischen Umwandlungen und den folgenden spektroskopischen Daten: Eine scharfe Bande im IR.-Spektrum bei  $1664\text{ cm}^{-1}$  deutet auf das Vorliegen einer *N,N*-disubstituierten Amidgruppierung hin. Aufgrund der IR.-Daten lassen sich jedoch die zu **6** tautomeren Strukturen **6a** und **6b** für das Hydrolyseprodukt nicht ausschliessen<sup>5)</sup>. Eine weitere breite Bande bei  $1595\text{ cm}^{-1}$  kann den (C=N)-Absorptionen zugeschrieben werden. Das <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von **6** zeigt für die Dimethylamidgruppierung ein *s* bei 2,97 ppm und für die (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-Gruppe ein *s* bei 1,62 ppm. OH- und NH-Signale werden bei 11,77 bzw. 6,60 ppm beobachtet. Im Massenspektrum erscheint ein sehr intensiver Pik bei *m/e* 202, welcher auf die Abspaltung von CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> aus dem Molekular-Ion zurückzuführen ist.

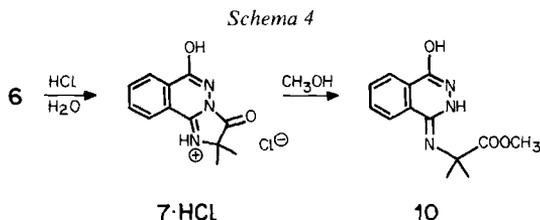
Schema 3



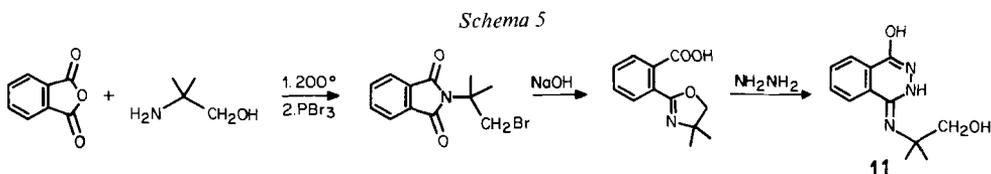
<sup>5)</sup> Vgl. dazu die IR.-Spektren von isomeren Phthalohydrazid-Derivaten [3].

Das Hydrolyseprodukt **8** zeigt ebenfalls einen Doppel-Smp. (Cyclisierung zu **7**); sein IR.-Spektrum (KBr) mit einer Carbonylbande bei  $1692\text{ cm}^{-1}$  und sehr breiten Banden im Bereiche von  $3400\text{--}1900\text{ cm}^{-1}$  ist mit der angegebenen Struktur einer Aminocarbonsäure in Einklang. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) zeigt bei  $12,07\text{ ppm}$  ein breites Signal für das Proton der Carboxylgruppe, bei  $11,67$  und  $6,50\text{ ppm}$  je ein breites  $s$  für ein O- bzw. N-ständiges Proton. Die  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe liefert ein  $s$  bei  $1,58\text{ ppm}$ . Im Massenspektrum wird der Basispeak bei  $m/e\ 201$  beobachtet, d. h. die Abspaltung von  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}$  dominiert, wie es für Struktur **8** zu erwarten ist. Das Spektrum ist mit Ausnahme des  $M^+$  nahezu identisch mit demjenigen von **7**, was eine im MS. erfolgende Dehydratisierung von **8** zu **7** wahrscheinlich macht.

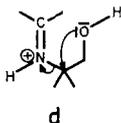
Die Struktur der tricyclischen Verbindung **7** wird schon durch die chemische Beziehung dieser Verbindung zu **3**, **6** und **8** nahegelegt. Sie wird bestätigt durch spektroskopische Befunde: Im IR.-Spektrum tritt die für das 2-Imidazolin-5-on-System charakteristische starke Bande bei  $1745\text{ cm}^{-1}$  auf (vgl. [1] [4]). Da keine weitere starke Bande im Carbonylbereich erscheint, darf der Schluss gezogen werden, dass die von C(5) ausgehende Doppelbindung endocyclisch liegt (vgl. dazu Fussnote 5)). Auch das durch Äthylierung von **7** mit Triäthylxonium-tetrafluorborat erhaltene Derivat **9** zeigt im Carbonylbereich nur die intensive Lactam-Carbonylbande bei  $1743\text{ cm}^{-1}$ . Dass es sich bei **9** um ein O-Äthylderivat handelt, wird durch das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum mit einer chemischen Verschiebung von  $63,7\text{ ppm}$  für das Signal ( $t$ ) der  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe bestätigt. Die Hydrolyse von **6** mit wässriger Salzsäure ergibt das Hydrochlorid  $7 \cdot \text{HCl}$ . Dieses liefert bemerkenswerterweise schon bei der Behandlung mit Methanol bei Raumtemperatur den Carbonsäureester **10** (Schema 4). Auffallend im IR.-Spektrum von  $7 \cdot \text{HCl}$  ist die intensive Bande bei  $1795\text{ cm}^{-1}$ , die in Analogie zu [5] der Carbonylgruppe des 5-Oxo-3 $H^+$ -2-imidazolinium-Ions zugeschrieben werden kann (vgl. auch [1]).



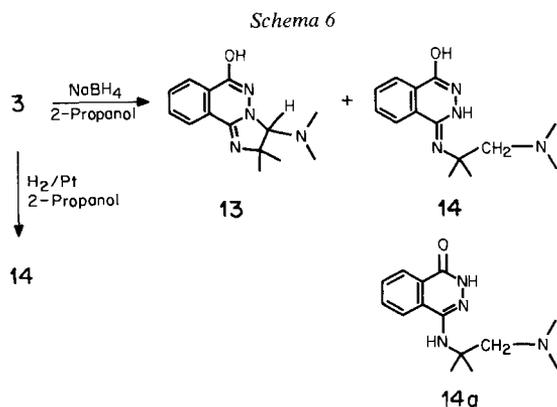
Der ungewöhnlich elektrophile Charakter der Amidcarbonylgruppe (C(3)) von **7**, der sich durch die IR.-Bande bei  $1745\text{ cm}^{-1}$  manifestiert, kommt auch bei der Umsetzung von **7** mit Natriumborhydrid in 2-Propanol zum Ausdruck. Hierbei entsteht nämlich ein Alkohol, dessen spektrale Daten mit der Struktur **11** in Einklang stehen. Hervorzuheben ist, dass im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) für die  $\text{CH}_2$ -Gruppe ein  $d$  bei  $3,58\text{ ppm}$  und für die an dieser  $\text{CH}_2$ -Gruppe haftende Hydroxylgruppe ein  $t$ -artiges Signal bei  $4,88\text{ ppm}$  gefunden wird ( $J \approx 6$ ). Nach Zugabe von Deuteriotrifluoressigsäure absorbiert die  $\text{CH}_2$ -Gruppe als scharfes  $s$  bei  $3,60\text{ ppm}$ . Definitiv wird die Struktur **11** durch die in Schema 5 skizzierte, in Analogie zu [6] und [7] durchgeführte Synthese bewiesen. Bemerkenswerterweise entsteht **11** in vergleichbarer Ausbeute auch durch Natriumborhydrid-Reduktion



des Amids **6** in 85proz. Äthanol (Schema 3). Dieser Befund ist nur mit einer Nachbargruppenbeteiligung in **6** (Wechselwirkung von N(2') mit der Amid-Carbonylgruppe) zu erklären. Die Hydrolyse des Alkohols **11** mit 20proz. Salzsäure bei 120° liefert in 43% Ausbeute das bekannte 4-Aminophthalazin-1(2*H*)-on (**12**) [8]. Eine mögliche Erklärung für diese Reaktion stellt die heterolytische Spaltung der C,N-Bindung gemäss Formel **d** dar.



Natriumborhydrid-Reduktion der zwitterionischen Verbindung **3** in 2-Propanol liefert die zwei Produkte **13** und **14** (Schema 6) in 32 bzw. 23% Ausbeute. Katalytische Hydrierung von **3** (Platin-Katalysator) ergibt ausschliesslich die Tetrahydro-Verbindung **14** (81% Ausbeute). Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum des tricyclischen **13** erscheint neben den Signalen der aromatischen Protonen ein breites Signal bei 11,04 ppm für die OH-Gruppe an C(6), ein *s* bei 4,67 ppm für das Methin-H, ein *s* bei 2,34 ppm für die (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe und zwei *s* bei 1,47 und 1,40 ppm, die der (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-Gruppe neben dem chiralen C(3) zugeschrieben werden können. Im Massenspektrum tritt als Pik bei höchster Masse *m/e* 213 auf, was der Abspaltung von Dimethylamin aus dem Molekular-Ion entspricht. Das bicyclische Derivat **14** weist im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum zwei breite Signale für OH und NH bei 11,10 bzw. 5,88 ppm auf, die Methylenprotonen erscheinen als *s* bei 2,60 ppm, und die *s* für die (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-Gruppe liegen bei 2,43 bzw. 1,47 ppm. Im Massenspektrum tritt als Hauptfragment *m/e* 202 auf, wie das auch bei den Verbindungen **6** und **11** beobachtet wird. Im IR.-Spektrum (KBr) zeigt **14** eine starke Bande bei 1660 cm<sup>-1</sup>,

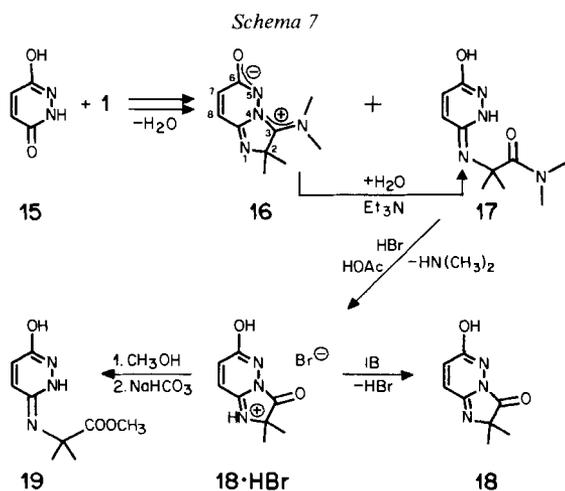


weshalb anzunehmen ist, dass die kristalline Substanz in Form des Tautomerer **14a** vorliegt.

**2. Additionsprodukt aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) und Maleohydrazid (15).** - Wird eine Lösung des Aminoazirins **1** in abs. Dimethylformamid mit Maleohydrazid (1,2-Dihydropyridazin-3,6-dion; **15**) umgesetzt, so wird ein Gemisch der bicyclischen, zu **3** analogen, zwitterionischen Verbindung **16** vom Smp. 180-210° (Zers.) und der monocyclischen, zu **6** analogen Verbindung **17** (Smp. 215-230°, Zers.) erhalten, wobei die letztere stark überwiegt (*Schema 7*). Das Zwitterion **16** lässt sich durch Hydrolyse in basischem Milieu in **17** überführen. Zur präparativen Herstellung von **17** empfiehlt es sich, das bei der Umsetzung von **1** mit **15** erhaltene Rohprodukt direkt einer Hydrolyse zu unterwerfen. Das IR.-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ) von **16** mit intensiven Banden bei 1672, 1631, 1612 und  $1542\text{ cm}^{-1}$  stimmt sehr gut mit demjenigen von **3** überein. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16** werden folgende Signale beobachtet: ein *AB*-System bei 6,80 und 6,70 ppm für die olefinischen Protonen, ein *s* bei 3,78 ppm für  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$  und ein *s* bei 1,65 ppm für  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ . Das Massenspektrum von **16** zeigt den Molekular-Ionenpeak als Basispeak.

Die Verbindung **17** zeigt im IR.-Spektrum (KBr) eine NH-Bande bei  $3332\text{ cm}^{-1}$  und in der Carbonylregion neben der Amidbande bei  $1676\text{ cm}^{-1}$  zwei weitere Banden bei 1598 und  $1568\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17** treten Signale bei 11,67 und 6,62 ppm für OH bzw. NH auf; die olefinischen Protonen absorbieren als *AB*-System bei 6,97 und 6,69 ppm, die Protonen der  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe als *s* bei 2,91 und die  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Protonen als *s* bei 1,41 ppm. Im Massenspektrum ist wie zu erwarten der Basispeak bei *m/e* 152 ( $M^+ - \text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ).

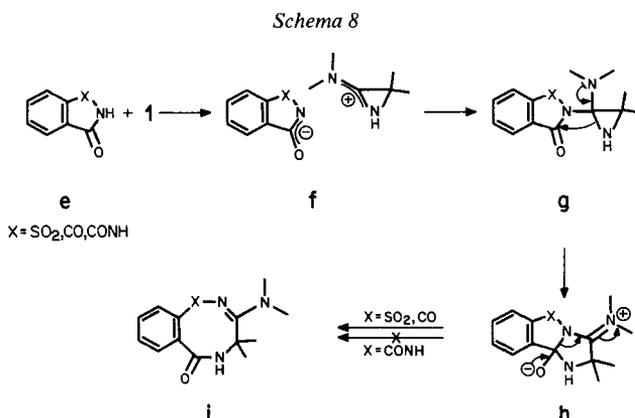
In Analogie zu der in Kap. 1 beschriebenen Umwandlung **6**  $\rightarrow$  **7**  $\cdot$  HCl cyclisiert sich **17** bei der Behandlung mit Bromwasserstoff in Eisessig unter Abspaltung von Dimethylamin zum Hydrobromid **18**  $\cdot$  HBr, aus welchem der Bicyclus **18** mit Äthyl-diisopropylamin freigesetzt werden kann. In guter Übereinstimmung mit den mit **7**



erhaltenen Befunden zeigt **18** im IR.-Spektrum (KBr) die Lactamcarbonylbande des 2-Imidazolin-5-on-Systems bei 1748 und 1738  $\text{cm}^{-1}$ , das Hydrobromid **18** · HBr eine Carbonylbande bei 1804  $\text{cm}^{-1}$  (5-Oxo-3 $H^+$ -2-imidazolinium-Ion, vgl. **7** · HCl). Dieses Hydrobromid geht in Analogie zu **7** · HCl schon bei Raumtemperatur eine Methanolyse zu **19** · HBr (*Schema 7*) ein; aus letzterem lässt sich mit Hydrogencarbonat der Ester **19** freisetzen.

**3. Diskussion.** - Für die Bildung der voranstehend beschriebenen zwitterionischen Produkte **3** und **16** aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2 $H$ -azirin (**1**) und Phthalohydrazid (**2**) bzw. Maleohydrazid (**15**) sind in teilweiser Analogie zu den Reaktionen von **1** mit Saccharin und Phthalimid (vgl. [1]) Reaktionssequenzen in den *Schemata 1* und *8* wiedergegeben. Dabei wird das 3-Amino-2 $H$ -azirin **1** zuerst protoniert, wie es aufgrund der  $pK_a$ -Werte von **2** ( $pK_a = 5,95$  [9]) und **15** ( $pK_a = 5,5-5,65$  [10]) erwartet werden kann<sup>6)</sup>). Durch nucleophilen Angriff des Stickstoffanions am Amidinium-C-atom des protonierten Azirins wird dann **g** gebildet, welches sich unter Abbau der Dreiringspannung in das Zwitterion **h** umlagert (*Schema 8*). Während jedoch im Falle von  $X = \text{SO}_2$  oder  $\text{CO}$  in der Folge die Ringöffnung zu 8-gliedrigen Produkten führt [1], tritt die entsprechende Reaktion im Zwischenprodukt **h** ( $X = \text{CONH}$ ) ( $\equiv$  **b**, *Schema 1*) der Umsetzung mit Phthalohydrazid, die zum 9-gliedrigen Heterocyclus **i** ( $X = \text{CONH}$ ) führen müsste, nicht ein. Offensichtlich läuft ein rascher Protonentransfer zu **c** (*Schema 1*), gefolgt von Wasserabspaltung zum Produkt **3**, der Ringöffnung den Rang ab.

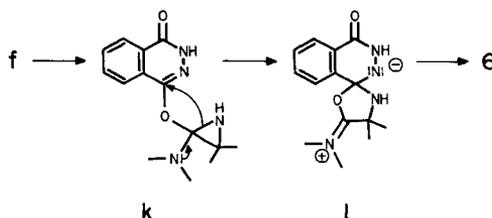
Dass ein Weg von den Ionen **f** (*Schema 8*) auch über **k** und **l** (*Schema 9*) - wie es in Analogie zu den Reaktionen von **1** mit Carbonsäuren im Prinzip möglich wäre - zu der bicyclischen Verbindung **6** führt, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Wahrscheinlich wird aber **6** bei der Umsetzung von **1** mit **2** als Folgeprodukt von **3** gebildet<sup>1)</sup>.



6) Schon früher wurde z.B. gezeigt, dass nur Phenole (oder enolisierte Dicarbonylverbindungen) mit einem  $pK_a \leq 8$  das 2 $H$ -Azirin **1** zu protonieren vermögen [11]. Schwächer saure Phenole bilden mit **1** nur H-Brücken-Assoziate, wie aus IR.-spektroskopischen Untersuchungen folgt [12].

7) *N,N'*-Dimethyl-phthalohydrazid reagiert unter analogen Bedingungen nicht mit **1**.

Schema 9



Wir danken unseren spektroskopischen und analytischen Abteilungen für Spektren und Elementaranalysen sowie dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

### Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit der Herren *P. Iaiza* und *R. Villard*)

**Allgemeine Bemerkungen.** - Vgl. [13].

**1. Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 2,3-Dihydrophthalazin-1,4-dion (2).** - 1.1. (*2,2-Dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-dimethyliminium*)-6-olat (**3**). 16,2 g (100 mmol) **2** wurden in 200 ml abs. Dimethylformamid (DMF)<sup>8)</sup> suspendiert und 30 Min. auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde innerhalb 20 Min. eine Lösung von 11,3 g (100 mmol) **1** in 50 ml abs. DMF zugetropft. Nach 18stdg. Rühren bei RT. wurde die klare gelbe Lösung bei 30°/10<sup>-2</sup> Torr konzentriert. Es bildeten sich gelbe Kristalle, welche abfiltriert und 16 Std. bei 45°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet wurden: 21,5 g (84%) analysenreines **3**, das im Bereich von 210-230° unter Zersetzung schmolz. - UV. (CH<sub>3</sub>CN): 406 (3,59), 315 S (3,40), 260,5 (4,28), 233,5 (4,22); min. 350 (3,24), 242,5 (4,08), 231 (4,21). - IR.: 1664, 1634 (C=O, C=N<), 1609, 1594, 1545 (C=N, Aromat). - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 8,5-7,4 (*m*, 4 arom. H); 3,83 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,73 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sup>9)</sup>). - MS.: 256 (*M*<sup>+</sup>, 100), 241 (*M*<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>, 28), 213 (34), 212 (*M*<sup>+</sup> - N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 50), 130 (26), 98 (28).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O (256,31) Ber. C 65,61 H 6,29 N 21,86% Gef. C 65,44 H 6,28 N 21,79%

1.2. *Methylierung von 3 zu (6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-dimethyliminiumjodid (4)*. 19,2 g (75 mmol) **3** wurden in 300 ml abs. DMF suspendiert und mit 46,8 ml (750 mmol) Methyljodid versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei RT. unter Lichtausschluss wurde der gebildete Festkörper<sup>10)</sup> abgenutscht, mit Äther gewaschen und 14 Std. bei 45°/10<sup>-3</sup> Torr getrocknet: 20,2 g (68%) **4** vom Smp. 222-223° (Zers.). - IR.: 1679 (C=N<), 1620, 1600, 1572 (C=N, Aromat), 1491, 1451, 1390, 1365, 1334, 671. - <sup>1</sup>H-NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 8,3-7,8 (*m*, 4 arom. H); 4,07 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 3,91 und 3,70 (2*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 1,76 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). - <sup>13</sup>C-NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 55,8 (CH<sub>3</sub>O). - MS.: 256 (*M*<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>I, 45), 241 (14), 212 (19), 142 (CH<sub>3</sub>I, 100), 127 (31).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O (398,25) Ber. C 45,24 H 4,81 N 14,07% Gef. C 45,10 H 4,87 N 13,99%

Die Methylierung von 256 mg (1 mmol) **3** in 2-Propanol lieferte 180 mg (45%) **4**. Aus der Mutterlauge, die sich als komplexes Gemisch erwies, wurden durch Chromatographie (Methylenchlorid) und Kristallisation aus Äther/Petroläther 7 mg (3%) 6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-on (**5**, siehe Kap. 1.3) isoliert.

1.3. *Hydrolyse von 4 zu 6-Methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-on (5)*. 17,0 g (42,6 mmol) **4** wurden in 400 ml Wasser 18 Std. bei 60° gerührt. Der Festkörper wurde abfiltriert

<sup>8)</sup> DMF (*Merck*, zur Synthese), über Molekularsieb (4 Å) aufbewahrt.

<sup>9)</sup> In DMSO-*d*<sub>6</sub> absorbieren die Protonen der (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N- und (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-Gruppen je als *s* bei 3,74 bzw. 1,67 ppm.

<sup>10)</sup> Das Filtrat erwies sich als komplexes Gemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

und aus Äther umkristallisiert: 9,5 g (91,5%) **5** vom Smp. 225–226°. - UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 320 (3,54), 269 (4,21), 259 (4,07), 247 (4,13), 239 (4,17); min. 279 (3,26), 263,5 (3,98), 254,5 (3,92), 244,5 (4,12). - UV. (CH<sub>3</sub>CN): 322 (3,50), 268 (4,23), 258 (4,07), 237 S (4,14), 229 (4,18); min. 278 (3,14), 263 (3,96), 252 (3,82). - IR.: 1744 (C=O, 2-Imidazolin-5-on-System), 1639, 1610, 1598, 1567 (C=N, Aromat), 1483. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 1743 (C=O), 1643, 1615, 1602, 1569 (C=N, Aromat), weitere intensive Banden bei 1487, 1139 und 1102. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 8,6–8,25 (*m*, 1 arom. H); 8,15–7,6 (*m*, 3 arom. H); 4,12 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 1,50 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). - <sup>13</sup>C-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 180,3 (C(3)); 155,1 und 151,5 (C(6), C(10b)); 133,7, 133,2, 125,2 und 125,1 (C(7), C(8), C(9) und C(10)); 125,8 und 123,7 (C(6a), C(10a)); 66,8 (C(2)); 55,2 (CH<sub>3</sub>O); 24,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (243,27) Ber. C 64,19 H 5,39 N 17,27% Gef. C 64,01 H 5,29 N 17,07%

1.4. *Hydrolyse von 5 zu 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-a]phthalazin-3-on (7)*. 1,00 g (4,1 mmol) **5** wurde in 20 ml 48proz. HBr-Lösung 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Der gebildete Festkörper wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und 18 Std. bei 50°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet. Es wurden 680 mg 7·HBr vom Smp. 284–285° erhalten. 155 mg 7·HBr wurden in 80 ml Methylenchlorid/Methanol 19:1 gelöst und mit 300 mg Diäthylaminomethyl-polystyrol 15 Min. gerührt. Nach Entfernung der Polymerbase und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Methanol wurden 90 mg (42%) **7** erhalten (Smp. > 300°), welches gemäss DC-, IR.-Spektrum und MS. identisch mit dem unter 1.6 beschriebenen Material war.

1.5. *Hydrolyse von 3 zu 2-[N'-(4'-Hydroxy-1',2'-dihydrophthalazin-1'-yliden)amino]-2,N,N-trimethylpropionamid (6)*. 95 g (0,37 mol) **3** wurden in 500 ml Wasser und 100 ml Triäthylamin gelöst. Die gelbe Lösung entfärbte sich rasch. Der ausgefallene Festkörper wurde nach 30 Min. abfiltriert, mit Wasser gewaschen und 6 Std. bei 22°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet. Es wurden 98 g (96%) **6**·H<sub>2</sub>O mit einem Doppel-Smp. von 215–225° und 300–320° erhalten. - UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 319 (3,70), 246 S (3,61), 235 S (3,88). - IR.: 3514, 3434, 3266 (OH, NH), 1654, 1630 (C=O), 1595, 1560, 1534 (Aromat, C=N). - <sup>1</sup>H-NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 11,77 (*s*, OH); 8,55–7,65 (*m*, 4 arom. H); 6,60 (*s*, NH); 2,97 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 1,62 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). - <sup>13</sup>C-NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): 169,8 (CON<); 154,5 (C(4')); 139,2 (C(1')); 129,6, 128,0, 125,3, 123,2, 121,8 und 120,3 (arom. C); 53,9 (C(2)); 34,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 23,2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C). - MS.: 274 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 6), 202 (100). - Wasserbestimmung nach Fischer: Ber. H<sub>2</sub>O 6,16%, Gef. H<sub>2</sub>O 5,63%.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (292,34) Ber. C 57,52 H 6,90 N 19,17% Gef. C 57,47 H 6,93 N 19,11%

In einem zweiten Experiment wurden 2,0 g (7,8 mmol) **3** in 40 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung 16 Std. bei RT. gerührt. Der gebildete farblose Festkörper wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und 6 Std. bei 22°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: 1,3 g (57%) **6**·H<sub>2</sub>O. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol 4:1 extrahiert. Aus dem Extrakt wurden mit Äther 780 mg rohes **7** ausgefällt, welches zur weiteren Reinigung an Kieselgel (Tetrahydrofuran) chromatographiert und dann aus Methanol/Äther umkristallisiert wurde: 624 mg (35%) **7** vom Smp. 280–310° (Zers.) (vgl. Kap. 1.6).

Die Verbindung **6** wurde auch erhalten, wenn 224 mg (2,0 mmol) **1** und 324 mg (2,0 mmol) **2** in 4,0 ml nicht getrocknetem DMF gelöst und nach 16 Std. mit 2 ml Wasser versetzt wurden. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, Chromatographie an Alox mit Tetrahydrofuran/Butanol und Umkristallisation aus Äthanol/DMF wurden 495 mg (90%) **6** mit einem Doppel-Smp. von 215–222° und 310–315° erhalten. - UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) identisch mit den Spektren von **6**·H<sub>2</sub>O. - IR.: 3380, 3170 (OH, NH), 1660 (C=O), 1592, 1532 (Aromat, C=N). - MS.: 274 (M<sup>+</sup>, 6), 202 (M<sup>+</sup> - CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 100), 162 (6), 130 (6), 72 (5), 56 (15). - Osmometrische Molekulargewichtsbestimmung (2-Propanol): Gef. 273.

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (274,32) Ber. C 61,29 H 6,61 N 20,42% Gef. C 61,29 H 6,73 N 20,47%

1.6. *Thermische Cyclisierung von 6 zu 7*. Eine Suspension von 20 g (73 mmol) **6** in 365 ml Kerosen (Sdp. 200–245°) wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt, der Festkörper abfiltriert, mit Äther gewaschen und 22 Std. bei 50°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet: 16,5 g (99%) **7**, Smp. ca. 315°. - UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 345–320 sehr br. (3,04), 281 (2,95), 270 (3,61), 260 (3,64), 246 S (3,76), 241 (3,78), 229 (3,81); min. 291 (ca. 2,3), 278 (2,94), 265,5 (3,52), 255,5 (3,61), 235 (3,73). - IR.: 3460 br. (OH), 1746 (C=O, 2-Imidazolin-5-on-System), 1638, 1620, 1605, 1582 und 1570 (C=N, Aromat), weitere

intensive Banden bei 1470, 1310, 1290, 1255 und 1237. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 8,4-8,1 (*m*, 1 arom. H); 8,1-7,8 (*m*, 3 arom. H); *ca.* 4,0 (br. Signal, OH); 1,35 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ). - MS.: 229\* ( $M^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ , 25), 201\* ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ , 100), 200\* ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ , 68), 186\* ( $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}$ , 46), 160\* ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ , 21), 145\* ( $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{O}$ , 20), 130\* ( $\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}$ , 14), 117\* ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}/\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$  3:1, 13), 103\* ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}$ , 12), 102\* ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}$ , 13), 90 (19), 76 (8).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  (229,23) Ber. C 62,87 H 4,83 N 18,33% Gef. C 62,78 H 4,75 N 18,56%

1.7. *Hydrolyse von 7 zu 2-[N-(4'-Hydroxy-1',2'-dihydrophthalazin-1'-yliden)amino]-2-methylpropionsäure (8)*. 13,74 g (60 mmol) **7** wurden in 500 ml 2N wässriger NaOH gelöst. Nach 1 Std. wurde die Lösung mit 3N HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und 70 Std. bei 60°/14 Torr sowie 10 Std. bei 50°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet. Es wurden 14,7 g (99%) **8** als farblose Kristalle erhalten, die bei *ca.* 240° schmelzen. Beim weiteren Erwärmen erstarrt die Probe, um erneut bei 316-317° zu schmelzen. - IR.: 3004, 2532 br. (COOH), 1718 (C=O, Carbonsäure), 1692, 1652 (NHCO), 1623, 1590 und 1552 (C=N, Aromat), 1532. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 12,07 (br. Signal, COOH); 11,67 (*s*, OH); 8,45-7,8 (*m*, 4 arom. H); 6,50 (*s*, NH); 1,58 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ). - MS.: 247 ( $M^+$ , 2), 229 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 10), 201 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}$ , 100), 200 (72), 186 (57), 160 (18), 145 (18), 130 (21), 117 (13), 103 (16), 102 (16), 90 (18), 76 (8).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  (247,25) Ber. C 58,29 H 5,30 N 17,00% Gef. C 58,16 H 5,33 N 16,88%

1.8. *Thermische Cyclisierung von 8 zu 7*. 200 mg (0,81 mmol) **8** wurden in einem Pyrexrohr bei 220-230°/10<sup>-2</sup> Torr sublimiert. Als Sublimat wurden 135 mg (73%) **7** erhalten, welches identisch mit dem unter 1.6 beschriebenen Material war.

1.9. *Äthylierung von 7 zu 6-Äthoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-on (9)*. Zu einer Suspension von 15 g (65,5 mmol) **7** in 525 ml Methylenchlorid wurden 16,85 g (88 mmol) Triäthylxonium-tetrafluorborat gegeben, 20 Std. bei RT. gerührt und danach mit ges.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt (bis pH 8). Nach Extraktion mit Methylenchlorid wurden die Extrakte eingedampft und der Rückstand aus Petroläther/Methylenchlorid umkristallisiert: 7 g (42%) **9**. - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1743 (C=O, 2-Imidazolin-5-on-System), 1644 (C=N). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,4-7,5 (*m*, 4 arom. H); 4,52 (*qa*,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,47 (*s* mit überlagertem *t*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$  und  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). -  $^{13}\text{C-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 181,0 (C(3)); 154,2 und 151,0 (C(6), C(10b)); 133,0, 132,9, 125,1 und 124,5 (C(7), C(8), C(9) und C(10)); 126,7 und 123,8 (C(6a), C(10a)); 67,2 (C(2)); 63,7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 24,1 ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 14,2 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ). - MS.: 257 ( $M^+$ , 36), 229 ( $M^+ - \text{CO}$ , 44), 228 ( $M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ , 100), 214 (43), 201 (15), 200 (23), 188 (23), 160 (16), 145 (19).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (257,29) Ber. C 65,36 H 5,88 N 16,33% Gef. C 65,24 H 5,76 N 16,20%

1.10. *NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von 6 zu 2-[N-(4'-Hydroxy-1',2'-dihydrophthalazin-1'-yliden)amino]-2-methyl-1-propanol (11)*. Eine Suspension von 774,5 mg (2,82 mmol) **6** in 25 ml 85proz. Äthanol wurde mit 300 mg (7,9 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt und bei 60-70° intensiv gerührt. Nach 2 Std. war eine homogene Lösung entstanden, aus welcher wieder langsam farblose Kristalle ausfielen. Nach 20 Std. wurde mit 10 ml Wasser versetzt, zur Trockene eingedampft, erneut mit Wasser versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser und kaltem Äthanol gewaschen und bei 40-50°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet. Es wurden 389 mg (59%) **11** vom Smp. 259-260° als farbloses Pulver erhalten. - UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ): 318 (3,94), 267 S (3,12), 244 (3,71), 235 S (3,94); min. 261 (2,98). - IR.: 3330, 3240, 3190 und 3155 (OH, NH), 1645, 1592, 1560 und 1540 (C=N, Aromat), weitere intensive Banden bei 1475, 1452, 1365, 1275, 1060 und 782. -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 11,47 (br. *s*, OH; mit  $\text{CF}_3\text{COOD}$  austauschbar); 8,4-7,6 (*m*, 4 arom. H); 5,53 (br. *s*, NH; mit  $\text{CF}_3\text{COOD}$  austauschbar); 4,88 (*t*,  $J \approx 6$ , OH; mit  $\text{CF}_3\text{COOD}$  austauschbar); 3,58 (*d*,  $J \approx 6,2$  H-C(1); mit  $\text{CF}_3\text{COOD} \rightarrow s$ ); 1,40 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ). - MS.: 233\* ( $M^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ , 11), 202\* ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ , 100), 162 (14), 161\* ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ , 18), 137 (16), 130\* ( $\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}$ , 20), 103 (10), 84 (19), 78 (18), 66 (24), 63 (19), 56 (18).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (233,27) Ber. C 61,78 H 6,48 N 18,01% Gef. C 61,84 H 6,42 N 18,38%

1.10.1. *Unabhängige Synthese von 11*. *N*-(2'-Brom-1',1'-dimethyläthyl)phthalimid wurde nach [6] aus 2-Amino-2-methyl-1-propanol und Phthalsäureanhydrid, gefolgt von Behandlung mit  $\text{PBr}_3$ , in 60% Ausbeute

erhalten, Smp. 68,5–69,6° ([6]: 67,5–68,5°). – IR.: 1775, 1710 (C=O), intensive Banden bei 1378, 1370, 1365, 1348, 1320, 1065 und 723. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7,9–7,6 (*m*, 4 arom. H); 4,01 (*s*, 2 H–C(2′)); 1,85 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>	Ber. C 51,08	H 4,28	Br 28,32	N 4,96%
(282,14)	Gef. „ 51,06	„ 4,41	„ 27,98	„ 4,75%

In Analogie zu [7a] wurden 7,0 g (24,8 mmol) des Bromids in 20 ml 5N wässriger NaOH 5 Min. auf 40° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde die klare Lösung mit 50proz. Essigsäure versetzt. Die ausgefallene 2-(4′,4′-Dimethyl-2′-oxazolin-2′-yl)-benzoesäure wurde aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 175,5–176,3°, Ausbeute 4,10 g (75%). – IR.: 2450, 1960 sehr br. (COOH), 1702 (C=O, Carbonsäure), 1655 (C=N), weitere intensive Banden bei 1365, 1325, 1310, 1275, 1143, 1110, 958, 779 und 733. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 8,65–8,35 (*m*, 1 arom. H); 8,25–7,8 (*m*, 1 arom. H); 7,8–7,5 (*m*, 2 arom. H); 4,30 (*s*, 2 H–C(5′)); 1,50 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (219,24)	Ber. C 65,74	H 5,98	N 6,39%	Gef. C 65,48	H 6,05	N 6,31%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

3,82 g (17,4 mmol) des Oxazolins wurden in 20 ml Äthanol gelöst und unter Rühren mit 1,7 g 52proz. wässriger Hydrazinlösung versetzt (vgl. [7b]). Der ausgefallene farblose Festkörper wurde abfiltriert und aus Pyridin umkristallisiert: 3,33 g (82%) **11** vom Smp. 259–260°.

1.11. *NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von 7 zu 11*. 480 mg (2,1 mmol) **7** in 15 ml 85proz. Äthanol wurden mit 150 mg (3,9 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt und 16 Std. bei 60–70° gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde der Festkörper abfiltriert, mehrmals mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 40–50°/10<sup>-2</sup> Torr getrocknet. Es wurden 290 mg (59%) **11** vom Smp. 259–260° erhalten, das identisch mit dem unter 1.10 beschriebenen Material war (UV., IR., <sup>1</sup>H-NMR., Misch-Smp.).

1.12. *Hydrolyse von 11 zu 4-Aminophthalazin-1(2H)-on (12)*. 470 mg (2,0 mmol) **11** wurden in 20proz. HCl-Lösung im Bombenrohr 15 Std. auf 120–130° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde mit Wasser verdünnt und die Lösung bis zum pH 7,5 mit NaOH versetzt. Nach Eindampfen der Lösung und Auswaschen des NaCl wurde **12** mittels präp. DC. (Alox, Äthanol/Tetrahydrofuran 3:1) gereinigt. Umkristallisation aus Wasser/Äthanol lieferte 130 mg (40%) **12** vom Smp. 270–271°, das durch direkten Vergleich (IR., Misch-Smp.) mit nach [8] hergestelltem 4-Aminophthalazin-1(2H)-on identifiziert wurde.

1.13. *Hydrolyse von 6 zu 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-on-hydrochlorid (7·HCl)*. 250 mg (0,9 mmol) **6** wurden in 10 ml 6N HCl 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann das Lösungsmittel weitgehend abgedampft. Nach Filtration und Trocknen bei RT./10<sup>-2</sup> Torr wurden 210 mg (87%) 7·HCl erhalten, das sich bei ca. 300° zersetzt. – IR.: ca. 3000 sehr br. (OH, HN<sup>+</sup>), 1795 (C=O, 5-Oxo-3H<sup>+</sup>-2-imidazolium-ion-System), 1648, 1594 und 1565 (C=N, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR. (CD<sub>3</sub>OD): 8,7–7,9 (*m*, 4 arom. H); 1,73 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 54,25	H 4,55	Cl 13,34	N 15,81%
(265,67)	Gef. „ 54,02	„ 4,55	„ 13,61	„ 15,63%

20 mg 7·HCl wurden in 10 ml DMF/Methylenchlorid 1:1 gelöst und mit 500 mg Diäthylaminomethyl-polystyrol versetzt. Nach 1stdg. Rühren wurde die Polymerbase abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Es wurden 13,9 mg (80%) **7** erhalten, das mit dem unter 1.6 beschriebenen Material identisch war (IR.).

1.14. *Methanolyse von 7·HCl zu 2-[N-(4′-Hydroxy-1′,2′-dihydrophthalazin-1′-yliden)amino]-2-methylpropionsäure-methylester (10)*. 500 mg (1,88 mmol) 7·HCl wurden in 5 ml abs. Methanol 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Pentan wurden 415 mg (74%) **10**·HCl erhalten.

C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 52,44	H 5,41	Cl 11,90	N 14,11%
(297,74)	Gef. „ 52,48	„ 5,38	„ 12,54	„ 14,27%

100 mg (0,33 mmol) **10**·HCl wurden in 10 ml Methylenchlorid/Methanol 10:1 mit 300 mg Diäthylaminomethyl-polystyrol versetzt und nach 2 Std. wie üblich aufgearbeitet: 82 mg (93%) **10**, Smp. 196,5–198° (aus Methylenchlorid/Äther/Pentan). – IR.: 3350, 3170 br. (OH, NH), 1720 (C=O, Ester), 1660, 1595 und 1530 (C=N, Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 11,22 (br. *s*, OH); 8,5–8,2 (*m*, 1 arom. H); 8,0–7,5 (*m*, 3 arom. H); 5,43 (*s*, NH); 3,68 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 1,65 (*s*, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C).

C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (261,28)	Ber. C 59,76	H 5,78	N 16,08%	Gef. C 59,61	H 6,09	N 15,80%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

1.15. *Katalytische Hydrierung von 3 zu 4-[(2'-Dimethylamino-1',1'-dimethyl-äthyl)imino]-3,4-dihydrophthalazin-1-ol (14)*. 10,0 g (39 mmol) **3** wurden mit 4 g Platinoxid in 120 ml 2-Propanol hydriert. Nach Aufnahme von 2 mol Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nach 15stdg. Trocknen bei  $RT/10^{-2}$  Torr wurden 8,3 g (81%) **14** vom Smp. 197–198° erhalten. - UV. ( $C_2H_5OH$ ): 320 (3,70). - IR.: 3304, 3172 (OH, NH), 1662, 1596, 1559 und 1521 (C=N, Aromat). -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 11,10 (br. s, OH); 8,65–8,35 (m, 1 arom. H); 7,9–7,5 (m, 3 arom. H); 5,88 (br. s, NH); 2,60 (s, 2 H–C(2')); 2,43 (s,  $(CH_3)_2N$ ); 1,47 (s,  $(CH_3)_2C$ ). - MS.: 260 ( $M^+$ , 2), 202 (100), 59 (31), 58 (76).

$C_{14}H_{20}N_4O$  (260,34) Ber. C 64,59 H 7,74 N 21,52% Gef. C 64,26 H 7,62 N 21,40%

1.16. *NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von 3 zu 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-imidazo[2,1-a]-phthalazin-6-ol (13) und 14*. 1,0 g (3,9 mmol) **3** und 148 mg (3,9 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 30 ml 2-Propanol wurden 3 Std. bei RT. gerührt, das Lösungsmittel bei  $30^\circ/14$  Torr weitgehend abgedampft, der Rückstand mit ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Methylenchlorid/Methanol 95:5 extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels verblieben 850 mg Rohprodukt, das an Kieselgel (Methanol) chromatographiert wurde. Neben 230 mg (23%) **14** wurden nach Umkristallisation aus Chloroform/Äther und Trocknen bei  $40^\circ/10^{-2}$  Torr 400 mg (32%) **13** vom Smp. 200–220° (Zers.) erhalten. - IR. ( $CHCl_3$ ): 3400–3200 br. (OH oder NH), 1623, 1606, 1576 und 1538 (C=N, Aromat), 1499. -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 11,04 (br. s, OH); 8,75–8,3 (m, 2 arom. H); 7,9–7,5 (m, 2 arom. H); 4,67 (s, H–C(3)); 2,34 (s,  $(CH_3)_2N$ ); 1,47 und 1,40 (2s, 2  $H_3C$ –C(2)). - MS.: 213 ( $M^+$  – NH $(CH_3)_2$ , 100), 212 (89), 198 (18), 45 (28), 44 (44).

$C_{14}H_{18}N_4O$  (258,33) Ber. C 65,10 H 7,02 N 21,69% Gef. C 65,20 H 6,89 N 21,45%

2. *Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1) mit 1,2-Dihydropyridazin-3,6-dion (15)*. - 2.1. (2,2-Dimethyl-2,3-dihydro-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-dimethyliminium)-6-olat (**16**). 56 g (0,5 mol) **15** und 56 g (0,5 mol) **1** wurden in 560 ml abs. DMF 20 Std. bei RT. gerührt. Durch Zugabe von 400 ml abs. Äther wurde das Produkt ausgefällt, abfiltriert und mit Äther ausgewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde der Festkörper in warmem 2-Propanol gelöst, unlösliches Material abfiltriert und das Produkt durch Zugabe von Äther ausgefällt. Nach 4maliger Umkristallisation aus 2-Propanol/Äther wurden 12,8 g (12,4%) **16** erhalten, Smp. 180–210° (Zers.). - UV. ( $CH_3CN$ ): 425 (3,40), 273 S (3,63); min. 320 (2,71). - IR.: 1672, 1631 (C=O, C=N), 1607, 1541 (C=N). -  $^1H$ -NMR. ( $CDCl_3$ ): 6,80 und 6,70 (AB-System,  $J(AB) \approx 5$ , H–C(7) und H–C(8)); 3,78 (s,  $(CH_3)_2N$ ); 1,65 (s,  $(CH_3)_2C$ ). - MS.: 206 ( $M^+$ , 100), 191 (27), 177 (21), 163 (68), 162 (63), 98 (31), 83 (44), 68 (48), 52 (40), 44 (43), 42 (82), 41 (44).

$C_{10}H_{14}N_4O$  (206,25) Ber. C 58,24 H 6,84 N 27,17% Gef. C 58,10 H 6,92 N 26,87%

2.2. *Hydrolyse von 16 zu 2-[N'-(6'-Hydroxy-2',3'-dihydropyridazin-3'-yliden)amino]-2,N,N-trimethylpropionamid (17)*. 40,0 g (0,36 mol) **15** und 40,3 g (0,36 mol) **1** wurden in 100 ml abs. DMF gerührt. Nach 20 Std. wurde das Lösungsmittel bei  $10^{-2}$  Torr abgedampft, der feste, rote Rückstand mit 100 ml Wasser und 50 ml Triäthylamin versetzt und bei RT. kräftig geschüttelt. Nach 30 Min. wurde das Lösungsmittel teilweise abgedampft, die restliche Lösung auf 0° gekühlt und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Nach Waschen mit Wasser und 2-Propanol/Äther 1:1 und Trocknen bei  $40^\circ/10^{-2}$  Torr wurden 56,4 g (70,5%) **17** erhalten, Smp. 215–230° (Zers.). - IR.: 3332, 3216 und 3164 (OH, NH), 1676, 1650 (C=O), 1598, 1568, 1514 (C=N, C=C). -  $^1H$ -NMR. ( $(CD_3)_2SO$ ): 11,67 (s, OH); 7,00 und 6,67 (AB-System,  $J(A,B) = 10$ , H–C(4') und H–C(5')); 6,62 (s, NH); 2,91 (s,  $(CH_3)_2N$ ); 1,41 (s,  $(CH_3)_2C$ ). - MS.: 224 ( $M^+$ , 4), 152 ( $M^+$  – CON $(CH_3)_2$ , 100), 136 (10), 56 (33).

$C_{10}H_{16}N_4O_2$  (224,26) Ber. C 53,56 H 7,19 N 24,98% Gef. C 53,50 H 7,29 N 25,09%

2.3. *Hydrolyse von 17 zu 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-on (18)*. Zu einer Suspension von 20,0 g (89 mmol) **17** in 200 ml abs. Äther wurden 80 ml einer 30–33proz. Lösung von HBr in Eisessig getropft und nach 1,5 Std. Rühren weitere 100 ml abs. Äther zugegeben. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Danach wurde in 200 ml Äther suspendiert, mit 15,5 ml (90 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin versetzt, der Festkörper

abfiltriert, mit Äther gewaschen und in 2 l 2-Propanol/Methylenchlorid 1:1 gegeben. Nach Abtrennen des unlöslichen Materials wurde das Lösungsmittel teilweise abgedampft, die gebildeten Kristalle mit 2-Propanol gewaschen und 22 Std. bei  $40^{\circ}/10^{-2}$  Torr getrocknet: 12,7 g (80%) **18**, Smp. 200–250°. - UV. ( $C_2H_5OH$ ): 358 (3,29); min. 286 (2,53). - IR.: 3476, 3336 (OH), 1748, 1738 (C=O, 2-Imidazolin-5-on-System), 1600 (C=N, C=C). -  $^1H$ -NMR. ( $(CD_3)_2SO$ ): 7,25 und 6,75 (AB-System,  $J(A,B) = 10$ , H-C(7) und H-C(8)); 1,23 (s,  $(CH_3)_2C$ ). - MS.: 179 ( $M^+$ , 19), 151 ( $M^+ - CO$ , 100), 150 (44), 136 (92), 94 (37).

$C_8H_9N_3O_2$  (179,18) Ber. C 53,63 H 5,06 N 23,45% Gef. C 53,48 H 4,99 N 23,74%

2.4. *Methanolyse von 18*: HBr zu 2-[N-(6'-Hydroxy-2',3'-dihydropyridazin-3'-yliden)amino]-2-methylpropionsäure-methylester (**19**). 400 mg (1,78 mmol) **17** wurden in 10 ml 30-33proz. HBr-Lösung in Eisessig suspendiert. Nach 4,5 Std. wurde abfiltriert und der Festkörper mit Äther gewaschen: 0,39 g (84%) **18**·HBr. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol/Methylenchlorid wurde analysenreines **18**·HBr erhalten, Smp. 230–260° (Zers.). - IR.: ca. 3000 sehr br. (OH,  $HN^+$ ), 1804 (C=O, 5-Oxo-3H<sup>+</sup>-2-imidazolium-ion-System), 1658, 1598 und 1545 (C=N, C=C). -  $^1H$ -NMR. ( $(CD_3)_2SO$ ): 11,3 (br. s, NH); 7,98 und 7,67 (AB-System,  $J(A,B) = 10$ , H-C(7) und H-C(8)); 1,60 (s,  $(CH_3)_2$ ).

$C_8H_{10}BrN_3O_2$  Ber. C 36,94 H 3,88 Br 30,72 N 16,16%  
(260,09) Gef. „ 36,71 „ 3,81 „ 31,22 „ 15,92%

0,32 g (1,2 mmol) **18**·HBr wurden in 10 ml abs. Methanol gelöst. Nach 15 Std. wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit ges. wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther wurden 229 mg (88%) **19** vom Smp. 156–157° erhalten. - IR.: 3308, 3276 (NH), 1725 (C=O, Ester), 1675, 1595, 1574, 1522 (C=N, C=C). -  $^1H$ -NMR. ( $(CD_3)_2SO$ ): 11,67 (s, OH); 7,02 und 6,68 (AB-System,  $J(A,B) = 10$ , H-C(4') und H-C(5')); 6,65 (s, NH); 3,58 (s,  $CH_3O$ ); 1,47 (s,  $(CH_3)_2C$ ).

$C_9H_{13}N_3O_3$  (211,22) Ber. C 51,18 H 6,20 N 19,89% Gef. C 51,16 H 6,32 N 20,01%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer & W.E. Oberhänsli, *Helv.* 60, 2476 (1977).
- [2] U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Schönholzer, H. Link & K. Bernauer, *Helv.* 58, 2222 (1975).
- [3] a) J.A. Elvidge & A.P. Redman, *J. chem. Soc.* 1960, 1710; vgl. auch P. Sohár, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.* 40, 317 (1964); b) N.R. Patel, in: 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Vol. 27, Ed. A. Weissberger & E.C. Taylor, J. Wiley & Sons, New York 1973, S. 445.
- [4] W. Asker, A.H. Harhash & N.A.L. Kassab, *J. prakt. Chem.* 313, 585 (1971); R. Jacquier, J.-M. Lacombe & G. Maury, *Bull. Soc. chim. France* 1971, 1040.
- [5] G.L. Kenyon & G.L. Rowley, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 5552 (1971).
- [6] J.R. Piper, C.R. Stringfellow, jr., R.D. Elliott & T.P. Johnston, *J. med. Chemistry* 14, 345 (1971).
- [7] a) K. Körmendy, P. Sohár & J. Volford, *Chem. Abstr.* 59, 12805e (1963); S. Huenig & L. Geldern, *Chem. Ber.* 96, 3105 (1963); b) K. Körmendy, P. Sohár, A. Pfsitzner-Freud & F. Ruff, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.* 60, 151 (1969).
- [8] W. Köhler, M. Bubner & G. Ulbricht, *Chem. Ber.* 100, 1073 (1967) und dort zit. Lit.
- [9] G. Rosseels, *Bull. Soc. chim. Belges* 74, 91 (1965).
- [10] D. Miller, *Canad. J. Chemistry* 33, 1806 (1955); H. Feuer & H. Rubinstein, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5873 (1958); vgl. auch J.W. Mason & D.L. Aldous, in: 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Vol. 28, Ed. A. Weissberger & E.C. Taylor, J. Wiley & Sons, New York 1973.
- [11] B.P. Chandrasekhar, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv.* 60, 2270 (1977) und dort zit. Lit.
- [12] J. Vaes & Th. Zeegers-Huyskens, *Tetrahedron* 32, 2013 (1976).
- [13] S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer & K. Bernauer, *Helv.* 59, 2566 (1976); U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid & W.E. Oberhänsli, *Helv.* 59, 2768 (1976).