

Notes

[Chem. Pharm. Bull.
12(10)1247~1249(1964)]

UDC 547.864.07

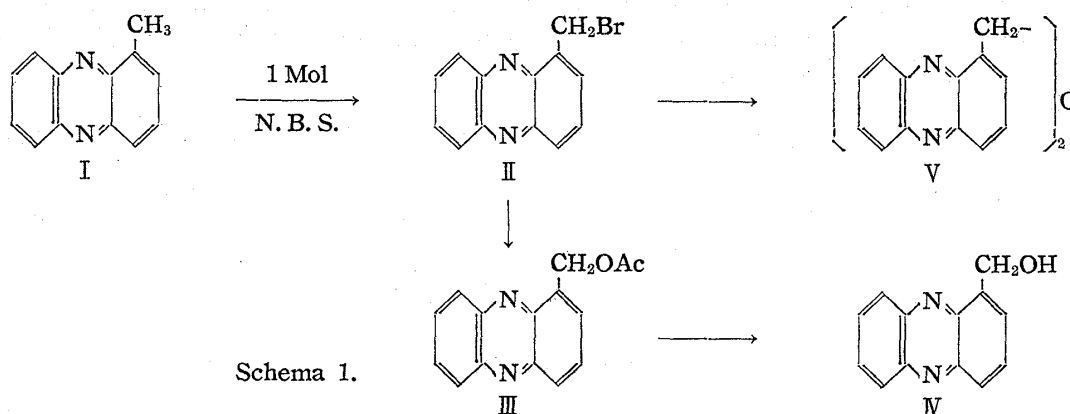
Itiro Yosioka und Kan Ueda : Untersuchungen über Phenazin.XXV.*¹ Über die Bromierung des 1- und 2-Methylphenazin durch N-Brom-succinimid. (1).(Pharmazeutische Fakultät der Osaka Universität*²)

Phenazin-skeleton weist wegen seiner grossen Stabilität nicht die Reaktionsfähigkeit wie aromatische Ringe auf. Es entstehen deshalb Schwierigkeiten um Derivate mit verschiedenen Seitenketten darzustellen. Zuerst versuchten wir durch Bromierung des Methylphenazin-derivat mit N-Brom-succinimid (N. B. S.) und danach die Substitution an dieser Stelle, um eine Synthese mit einer Seitenkette verbundenem Derivat herzustellen.

Hier wird nur über Bromierungen mit N. B. S. von 1-Methylphenazin und 2-Methylphenazin berichtet.

Erst bei der Bromierung von 1-Methylphenazin (I) mit 1 Mol N. B. S.*³ im Tetrachlorkohlenstoff bei Gegenwart von Dibenzoyl-peroxyd wurde ein Monobrom-derivat (II) gewonnen. Aus diesen Versuchen ergab sich, daß die Substitutionsstelle des Bromatoms die Methyl-gruppe ist, weil davon, wie Schema 1 zeigt, durch Acetoxy-derivat (III), 1-phenazinmethanol (IV), das letztere aus Literatur¹⁾ hervorgeht, entsteht.

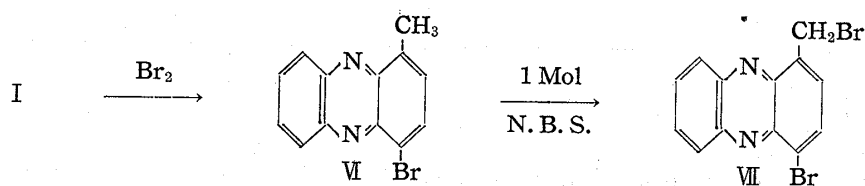
Bei der Chromatographie II mit Aluminiumoxyd wurde nur wenig Substanz gewonnen, die einen verhältnismäßig hohen Schmelzpunkt hat und sich bei der Beilsteinschen Probe negativ zeigt. Es ist aus den elementarischen Analysenwert und aus ihrem Infrarot-Band in 1110 cm^{-1} , der von der Äther-gruppe herührt, anzunehmen, daß diese Substanz (V) sein könnte.



Durch Einwirkung von 2 Mol N. B. S. auf I erhielten wir Dibromid (VII). Bei unseren Versuchen zeigte es mit Essig Anhydrid und Natrium Acetat sogar unter Druck keine Reaktion, und war nicht mit Dibromid (VII) identisch in Schmelzpunkt und Infrarot-Spektrum, das wie aus Schema 2*⁴ zu ersehen ist, dargestellt wurde.

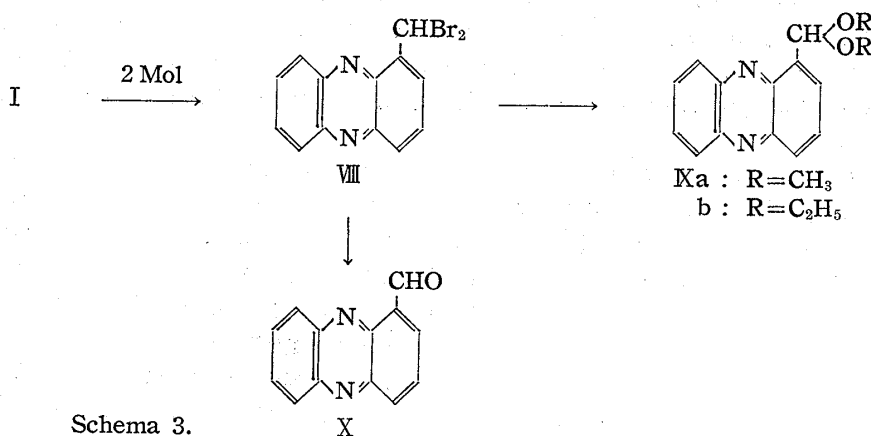
*¹ XXIV. Mitteil. : Yakugaku Zasshi, 83, 364 (1963).*² Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka (吉岡一郎, 植田 寛).*³ Darüber wurde am 23. November 1962 in der zwölften Jahresversammlung der Kinki-Zwei-abteilung der Japanischen Pharmazeutischen Gesellschaft in Kioto berichtet.*⁴ So läßt sich vermuten, daß Bromatom an vierter Stelle in der Formel (VI) enthalten ist, weil im Falle bei 1-Methoxyphenazin die elektrophilische Substitution z. B. Bromierung oder Nitrierung in vierter Stelle entsteht.

1) L. Birkofer, A. Birkofer : Chem. Ber., 85, 286 (1952).



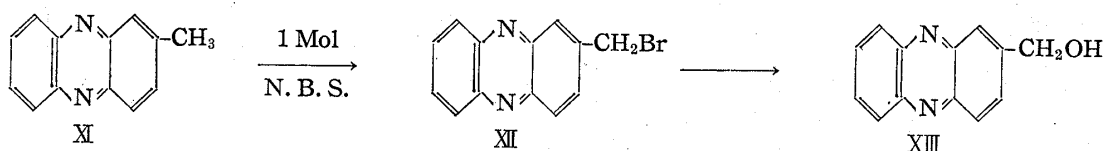
Schema 2.

Durch die Hydrolyse VIII mit Alkali in Alkohol (Methyl- oder Äthyl-alkohol) wurde jedes Acetal (X) und aus dieser Hydrolyse VIII mit konzentrierter Schwefelsäure das schon früher bekannte 1-Phenazin-aldehyd (X)¹⁾ für sich gewonnen. Dieses Thiosemicarbazon war auch mit Thiosemicarbazon des gewonnenen Aldehyd identisch. So zeigt sich, daß die Dibrom-verbindung (VIII) ein 1-*gem*-Dibrommethylphenazin ist.



Schema 3.

Durch Einwirkung von 1 Mol N.B.S. auf 2-Methylphenazin (XI), ergab sich eine Monobrom-verbindung (XII). Weil sie in der gleichen Behandlung wie bei II, 2-Phenazin-methanol (XIII) enthielt, konnte bewiesen werden, daß die Substitutionsstelle des Brom-atoms auch eine Methyl-gruppe ist.



Schema 4.

Experimentelles*⁵

1-Brommethylphenazin (II) und Bis(1-methylphenazyl)äther (V)—1.5 g 1-Methylphenazin wurde in ca. 100 ml abs. CCl_4 unter Zusatz von Dibenzoylperoxid mit 2 g N.B.S. 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand mit heissem H_2O gewaschen und getrocknet. In CHCl_3 wurde es gelöst und durch Chromatographieren über Aluminiumoxid gereinigt. Die ersten eluierten Anteile lieferten nach dem Umkrystallisieren aus Benzol 1.2 g gelbe Nadeln (II) vom Schmp. 164° . $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{Br}$ —Ber.: C, 57.17; H, 3.32. Gef.: C, 57.38; H, 3.19.

Die folgenden eluierten Anteile ergaben nach dem Umkrystallisieren aus Benzol eine kleine Menge gelbe Krystalle (V) vom Schmp. 247° , die sich bei der Beilsteinschen Probe negative zeigten. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1108 cm^{-1} . $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ON}_4$ —Ber.: C, 77.59; H, 4.51; N, 13.92. Gef.: C, 77.54; H, 4.52; N, 14.01.

1-Acetoxy-methylphenazin (III)—0.28 g II und 0.25 g AcONa wurden in 15 ml Ac_2O 1 Stunde unter Rückfluss gekocht, danach in H_2O gegossen und der Niederschlag in CHCl_3 ausgezogen. Nach Chromatographieren über Kieselgel ergab sich 0.23 g Rohprodukt, das aus Ligroin umkrystallisiert wurde.

*⁵ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Hellgelbe Nadeln (III) vom Schmp. 144°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 1742, 1242, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 71.41; H, 4.80; N, 11.11. Gef.: C, 71.62; H, 4.92; N, 11.04.

1-Phenazinmethanol (IV)—0.23 g III wurde in 1 ml 10%-tiger KOH-Lösung und 7 ml Aceton 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdampfen des Aceton wurde H_2O hinzugefügt und der Absatz in CHCl_3 ausgezogen. Nach dem Chromatographieren über Kieselgel, der Sublimation des Eluat und dem Umkrystallisieren aus Ligroin, ergaben sich 0.07 g hellgelbe Nadeln (IV) vom Schmp. 132~133°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3279, 1081. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2$ —Ber. 74.27; H, 4.79; N, 13.33. Gef.: C, 74.69; H, 5.08; N, 13.14.

1-gem-Dibrommethylphenazin (VIII)—1 g I wurde in 50 ml abs. CCl_4 unter Zusatz von Dibenzoylperoxid mit 1.8 g N.B.S. 15 Stunden am Rückfluss bromiert. Danach verfuhr man bei der Reinigung wie II. Daraus wurden 0.6 g gelbe Nadeln (VIII) vom Schmp. 153° aus MeOH erhalten. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{Br}_2$ —Ber.: C, 44.36; H, 2.29; N, 7.96. Gef.: C, 44.35; H, 2.34; N, 7.97.

1-Methyl-4-bromphenazin (VI)—2 g I, in 35 ml Eisessig gelöst, wurde mit einer Lösung von 1.7 g Br_2 in 15 ml Eisessig versetzt. Nach einer Woche wurde die Reaktionslösung in H_2O eingerührt, das ausgefallene Bromid abgesaugt und mit H_2O gut gewaschen. Dieses Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und über Kieselgel chromatographiert. Das Eluat ergab nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin 2 g VI vom Schmp. 171~173°. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{Br}$ —Ber.: C, 57.17; H, 3.34; N, 10.26. Gef.: C, 57.40; H, 3.47; N, 10.13.

1-Brommethyl-4-bromphenazin (VII)—0.2 g VI, 0.13 g N.B.S. und 0.02 g Dibenzoylperoxid wurden in 10 ml abs. CCl_4 4 Stunden gekocht und danach wie II behandelt. Nach der Reinigung mit Benzol über Kieselgel und Umkrystallisieren aus Ligroin, ergaben sich 0.1 g gelbe Nadeln (VII) vom Schmp. 166~168°. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{Br}_2$ —Ber.: C, 44.36; H, 2.29; N, 7.96. Gef.: C, 44.35; H, 2.34; N, 8.03.

Acetal (IX). a) **1-(Dimethoxy)methylphenazin**—0.25 g VIII, in 25 ml MeOH gelöst, und 2.5 ml 10%-tige KOH-Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Danach konzentrierte es bis 1/3, es wurde in Benzol ausgezogen und über Aluminiumoxyd chromatographiert. Vom ersten eluierten Anteil ergab sich eine geringe Menge Ausgangsmaterial (VIII), beim zweiten 1-Phenazinaldehyd (X) und beim dritten Acetal (IX, $\text{R}=\text{CH}_3$) vom Schmp. 115~120°. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1165~1043 cm^{-1} . $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 70.85; H, 5.55. Gef.: C, 70.72; H, 5.52.

b) **1-(Diäthoxy)methylphenazin**—0.5 g VIII, in 50 ml Äthanol gelöst, und 5 ml 10%-tige KOH-Lösung wurde wie oben behandelt. Das Eluat wurde aus Ligroin umkrystallisiert und ergab Acetal (IX, $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) vom Schmp. 104~106°. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 72.32; H, 6.43. Gef.: C, 72.08; H, 6.45.

1-Phenazin-aldehyd (X)—0.32 g VIII wurde mit 5 ml konz. H_2SO_4 bei 80° 30 Minuten, danach bei 90~100° 2.5 Stunde und bei 110° 30 Minuten, im Wasserbad erwärmt. Nachdem die Lösung ins H_2O gegossen wurde, wurde der Niederschlag abgesogen. Die Chromatographie mit Kieselgel der Benzollösung ergab die Ausbeute 60~80% X vom Schmp. 179°. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1960 cm^{-1} . $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ON}_2$ —Ber.: C, 74.99; H, 3.87; N, 13.46. Gef.: C, 74.72; H, 3.82; N, 13.16. Thiosemicarbazon: Orangegelbe Nadeln aus 95%-tigem ÄtOH vom Schmp. 238° (Zer.). $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}$ —Ber.: S, 11.40. Gef.: S, 11.17.

2-Phenazinmethanol (XIII)—XI mit 1 Mol N.B.S. wurde wie I bromiert. Das Bromid (Schmp. 150~160° aus ÄtOH, zeigte keinen bestimmten Schmp.) mit Ac_2O und AcONa behandelt, enthielt ein Acetoxy-derivat. Bei der Chromatographie der Benzollösung mit Aluminiumoxyd entstand die Absorption, so eluierte es mit ÄtOH und nach dem Umkrystallisieren aus Benzol wurde XIII vom Schmp. 170~171° gewonnen. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3250, 1055. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2$ —Ber.: C, 74.29; H, 4.79; N, 13.33. Gef.: C, 74.02; H, 4.85; N, 13.04.

Allen Mitarbeitern, besonders Herrn S. Naruto, Fräulein A. Yonehara und S. Kawakami, danken wir bestens für ihre freundliche Mithilfe. Die analytischen Daten verdanken Wir dem mikroanalytischen Laboratorium unserer Fakultät.

Zusammenfassung

Bei der Bromierung mit 1 Mol N.B.S. von 1- und 2-Methylphenazin wurde die Methylgruppe bromiert und es ergab sich 1-Brommethyl- und 2-Brommethylphenazin. Bei der mit 2 Mol N.B.S. von 1-Methylphenazin entstand 1-gem-Dibrommethylphenazin, das sich durch Hydrolyse mit konzentrierter Schwefelsäure 1-Phenazin-aldehyd ergab.

(Eingegangen am 15. Juni 1964)