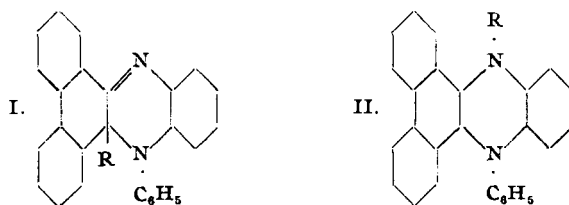


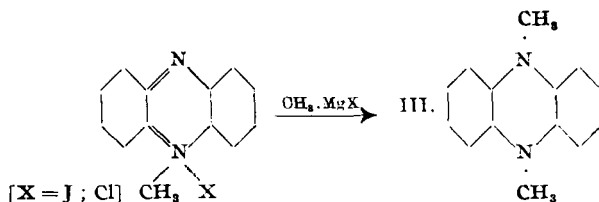
7. Heinz Hillemann: Beiträge zur Kenntnis des Phenazins, II. Mitteil.¹⁾: Über *N,N'*-Dimethyl-dihydro-phenazin.

[Aus d. Chem. Instituten d. Universitäten Berlin u. Tübingen.]
(Eingegangen am 29. November 1937.)

M. Freund und L. Richard²⁾ haben festgestellt, daß Flavindulinchlorid bei seiner Umsetzung mit Organomagnesiumverbindungen Produkte der Formel I oder II liefert. Die Anwendung von Alkyl-magnesiumhalogeniden ergibt Verbindungen vom Typus I, von Phenyl-magnesium-Verbindungen solche der Formel II. Benzyl-magnesiumchlorid dagegen liefert ein Gemisch der Verbindungen vom Typus I und II. Diese Beobachtungen gaben mir Veranlassung, zu prüfen, ob auch bei den einfachsten Phenazonium-halogeniden Kernsubstitution vom Typus I möglich ist. Dabei zeigte sich



aber, daß hier schon beim Methyl-magnesiumjodid die Substitution am *N'*-Atom erfolgt:



Die Konstitution von III konnte ich durch eindeutige Synthese klären (s. unten). Für die präparative Darstellung von *N,N'*-Dimethyl-dihydro-phenazin ist dieser Weg aber deshalb ungeeignet, weil als Hauptprodukt bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches Phenazin entsteht. Das erklärt sich vermutlich so, daß die Umsetzung des Methyl-phenazonium-halogenids mit Methyl-magnesiumjodid nur sehr unvollständig verläuft und die übliche Aufarbeitung des Grignardschen Gemisches aus dem unveränderten Methyl-phenazonium-halogenid Phenazin entstehen läßt.

In der vor kurzem veröffentlichten Arbeit von McIlwain³⁾ wird III direkt durch Umsetzung von Phenazin-methosulfat mit Methyl-magnesiumjodid erhalten. Erstmals wurde III von Clemo und McIlwain⁴⁾ durch Kondensation von *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylen-diamin mit Cyclohexan-dion-(1.2) und nachfolgende Dehydrierung gewonnen.

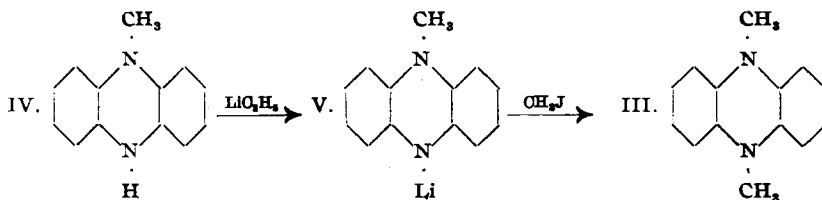
¹⁾ I. Mitteil. s. voranst. Abhandl.

²⁾ B. 42, 1101 [1909]; vergl. auch Ditt, Dissertat. Tübingen 1936.

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 1704.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 740.

Den Strukturbeweis für das von mir erhaltene *N,N'*-Dimethyl-dihydro-phenazin konnte ich auf folgendem eindeutigen Wege erbringen:



N-Methyl-dihydro-phenazin (IV) ließ sich durch Lithiumäthyl in seine *N'*-Lithium-Verbindung (V) überführen, die dann bei der Behandlung mit Jodmethyl in die auf dem oben genannten Weg erhaltene Dimethyl-Verbindung (VI) überging.

Bei diesem Versuch mit *N*-Methyl-dihydro-phenazin fiel mir, wie auch früheren Autoren, die starke Neigung dieser Base zu Autoxydation auf. Beim Durchleiten von Luft durch die Lösung in Benzol tritt schnell eine bläulich rote Färbung auf. Aus einer solchen Lösung gelang es einmal, sehr zersetzliche, fast schwarze kompakte Krystalle zu isolieren, die mit roter Farbe in Lösung gehen. Sie bilden sich in besserer Ausbeute auch bei der Einwirkung von Jod auf V. Es ist wahrscheinlich, daß in dieser tief-farbigem Verbindung ein Analogon der von McIlwain⁵⁾ vor kurzem zuerst dargestellten und in ihrer Molekülgröße als monomolekular erkannten „*N*-Alkyl-phenacyl“ vorliegt.

Die aus Phenazin und *N,N'*-Dimethyl-dihydro-phenazin formal mögliche Molekülverbindung, die als Parallele zu dem aus Chinon und Hydrochinon-dimethyläther (1:1) gebildeten Komplex von Interesse ist, da beide nicht in das Schema der von E. Weitz⁵⁾ u. L. Michaelis⁶⁾ als Radikale formulierten Semichinone passen, existiert nur in Form von Salzen. Clemo und McIlwain⁴⁾ isolierten das Dichlorhydrat. Die konzentrierte gelbe alkoholische Lösung von Phenazin und die farblose von *N,N'*-Dimethyl-dihydro-phenazin zeigen beim Vereinigen starke Farbvertiefung nach Rotbraun. Ein einheitliches Krystallisat war aber nicht zu erhalten; jedoch gelang es, ein tief dunkelgrünes Pikrat zu isolieren.

Beschreibung der Versuche.

Phenazin-jodmethylat und Methyl-magnesiumjodid.

In eine Grignard-Lösung aus 1.5 g Jodmethyl (ber. 1.4) und 0.25 g Mg (ber. 0.24) wurden nach und nach 3.2 g staubfein zerriebenes Phenazin-jodmethylat eingetragen. Es bildete sich am Boden des Kolbens eine braune Masse. Dann wurde noch 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Diese Reaktionen wurden unter Stickstoff durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt, mit Chloroform ausgezogen, dieses mit verd. Salzsäure solange ausgeschüttelt, als diese sich noch rot färbte und durch Versetzen der salzsauren Auszüge mit Alkali 1 g Phenazin isoliert. Aus dem

⁵⁾ Ztschr. Elektrochem. **34**, 538 [1928].

⁶⁾ Chem. Rev. **16**, 243 [1935].

Chloroformextrakt wurde nach Trocknen über K_2CO_3 ein dunkles Öl erhalten, das nach Anreiben mit Petroläther erstarrte. Aus Propylalkohol krystallisierten farblose, langgestreckte Prismen vom Schmp. $151-152^\circ$. Ausb. 0.25 g.

4.570 mg Sbst.: 13.350 mg CO_2 , 2.730 mg H_2O . — 3.068, 2.627 mg Sbst.: 0.343 ccm N (23° , 764 mm), 0.314 ccm N (22° , 750 mm).

$C_{14}H_{14}N_2$ (210). Ber. C 80.0, H 6.7, N 13.3.

Gef. „ 79.7, „ 6.7, „ 13.7, 13.7.

Das Auftreten von Phenazin unter den Reaktionsprodukten ist der Zersetzung unveränderten Phenazin-jodmethylats während der Aufarbeitung zuzuschreiben. Beim Eintragen des in Äther völlig unlöslichen Körpers umhüllt sich dieser teilweise mit dem Reaktionsprodukt und entgeht dadurch weiterer Umsetzung. Bei der Wiederholung der geplanten Versuche wird durch Schütteln des Reaktionsgemisches in Gegenwart von Quarz die Oberfläche der Reagenten rein mechanisch freigelegt werden. Außerdem ist beabsichtigt, die besser löslichen Lithiumverbindungen anzuwenden.

Phenazin-chlormethylat und Methyl-magnesiumjodid.

2.4 g Phenazin-chlormethylat wurden in der oben beschriebenen Weise mit einer Grignard-Lösung aus 1.5 g Jodmethyl und 0.25 g Mg umgesetzt. Es konnten neben Phenazin (0.8 g) nur 0.1 g Dimethyl-dihydrophenazin isoliert werden. Mischprobe beweist Identität.

Das erforderliche Phenazin-chlormethylat wurde in Anlehnung an die Versuche von Ditt²⁾ wie folgt bereitet: Phenazin-methosulfat wurde in alkoholischer Lösung ins Pikrat übergeführt (Schmp. 182°) und dieses mit überschüssiger methylalkohol. HCl unter Eiskühlung gespalten. Die Pikrinsäure wurde mit Chloroform herausgelöst und der Rückstand mit Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet, da an der Luft sich sofort Schmierer bildeten. Nach dem Trocknen war die Substanz ein graugrünes Pulver, welches keinen Schmelzpunkt zeigte. Beim Erhitzen findet langsam Zersetzung in Phenazin statt.

N,N'-Dimethyl-dihydro-phenazin aus *N*-Methyl-dihydro-phenazin.

0.5 g IV wurden in einer Schlenk-Röhre unter Stickstoff in 40 ccm trockenem Benzol gelöst, überschüss. Lithiumäthyl in Benzol in üblicher Weise hinzufiltriert und mit einem Quecksilberschluß 15 Stdn. bei 65° gehalten. Dann wurde mit 5 ccm Jodmethyl (durch Schütteln mit Silberpulver farblos erhalten) versetzt, die Röhre unter Stickstoff abgeschmolzen und 2 Tage geschüttelt. Die braune Flüssigkeit wurde mit Wasser hydrolysiert, bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, getrocknet und als Benzolrückstand ein braunes Öl isoliert, das von selbst erstarrte (0.35 g) und nach Krystallisation aus Propanol farblose Prismen vom Schmp. 151° bis 152° lieferte. Mischprobe mit dem oben dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

Molekülverbindung aus Phenazin und *N,N'*-Dimethyl-dihydro-phenazin.

200 mg (1 Tl.) III wurden in 3 ccm absol. Alkohol durch Erwärmen gelöst (farblos) und dazu die gelbe Lösung von 170 mg (1 Tl.) Phenazin in 5 ccm absol. Alkohol gegeben. Die Mischung hatte sich dunkel-rotbraun

gefärbt. Da keine einheitlichen Krystalle zu isolieren waren, wurde die Lösung von 450 mg Pikrinsäure in 5 ccm Alkohol hinzugefügt. Es trat augenblicklich dunkelgrüne Farbe auf. Nach dem Erkalten hatten sich seidenweiche einheitliche grüne Nadelchen abgeschieden, die nochmals aus 10 ccm Alkohol, dem 50 mg Pikrinsäure zugesetzt waren, umkrystallisiert wurden. Dunkelgrüne Nadeln, in kompakteren Aggregaten dunkelblau bis schwarz und metallisch glänzend. Zers.-Pkt. 190°.

4.631 mg Sbst.: 9.325 mg CO₂, 1.580 mg H₂O. — 2.828 mg Sbst.: 0.380 ccm N (21°, 760 mm).

C₂₀H₁₇O₇N₅ (439). Ber. C 54.7, H 3.87, N 15.9.
Gef. „ 54.9, „ 3.8, „ 15.6.

Die Analyse stimmt am besten auf das Pikrat von III. Entweder ist bereits bei der Umkrystallisation Dissoziation eingetreten, oder aber es liegt ein Komplex vor, der viel komplizierter zusammengesetzt ist. Die tiefe Farbe spricht gegen ein einfaches Pikrat von III.

Autoxydation von *N*-Methyl-dihydro-phenazin.

Durch eine Benzol-Lösung von 0.5 g IV wurde ein mittels Chlorcalcium getrockneter Luftstrom 4 Stdn. hindurchgesaugt. Nach kurzer Zeit schon hatte sich die Flüssigkeit dunkelrot gefärbt. Das Benzol wurde im Vak. auf ein kleines Volumen eingeeengt. Es krystallisierten 10 mg fast schwarze kompakte Krystalle, die bei 100° sintern und bei 116—118° schmelzen. Beim Umkrystallisieren aus Ligroin bildete sich eine rote Lösung, aus welcher nur Phenazin zu isolieren war.

N-Methyl-dihydrophenazin-lithium und Jod.

0.4 g *N*-Methyl-dihydro-phenazin (IV) wurden mit einer aus 5.2 g Quecksilberdiäthyl und Lithium bereiteten Lithiumäthyl-Lösung, wie oben beschrieben, in die Lithiumverbindung übergeführt und dazu in kleinen Anteilen 2.5 g Jod in Benzol-Lösung zugefügt. Nach dem Durchschütteln wurde mit Wasser, dann mit Natriumthiosulfat und wieder mit Wasser gewaschen, die bläulich rote Benzol-Lösung schnell getrocknet und unter Kohlensäure im Vak. auf 5 ccm konzentriert. Zusatz von 5 ccm Petroläther-Aceton (10:1) schied dunkle Krystalle ab (Schmp. 90—95°, 0.1 g). Lösen in wenig Aceton und vorsichtiges Versetzen mit Petroläther lieferte fast schwarze Prismen, die bei 100° sintern, bei 115—117° schmelzen und mit dem durch Autoxydation von IV erhaltenen Körper keine Depression geben. Beim Versuch der Umkrystallisation aus Alkohol stieg der Schmelzpunkt stetig an, und es wurde letzten Endes nur Phenazin nachgewiesen. Das Reduktionsäquivalent in Eisessig ist gleich 1.

Negative Versuche zur Darstellung von *N,N*-Dimethyl-dihydrophenazin: 1) 4.5 g *symm.* Dimethyl-*o*-phenyldiamin und *o*-Phenyldiamin-dichlorhydrat (8.4 g) wurden 23 Stdn. im Bombenrohr auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten war die Substanz vollständig erstarrt. Beim Öffnen entwichen mit großem Überdruck faulig riechende Gase. Die Substanz wurde mit Alkohol aus dem Rohr herausgelöst, die Lösung mit Wasser verdünnt, mit Soda schwach alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Als Rückstand des Chloroformauszuges entstand ein braunes Öl, das nicht krystallisierte. Mit Perchlorsäure wurde ein nicht einheitliches schwarzes Perchlorat erhalten, welches nicht zu trennen war.

2) 2.2 g *symm.* Dimethyl-*o*-phenyldiamin und 2.2 g Brenzcatechin wurden 28 Stdn. im Bombenrohr auf 200—210° erhitzt. Es konnte nur ein Gemisch von Perchloraten isoliert, aber nicht getrennt werden.

3) 2.5 g *symm.* Dimethyl-*o*-phenylendiamin, 5 g *o*-Dijod-benzol, 4 g trocknes K_2CO_3 und 0.1 g Kupferbronze C wurden 16 Stdn. in 30 ccm Amylalkohol zum Sieden erhitzt, mit Wasserdampf destilliert und als Rückstand ein rotes Öl erhalten, aus welchem sich bei längerem Stehenlassen 0.2 g Krystalle (Schmp. 185—185°) abschieden. Das nicht krystallisierende Öl wurde destilliert (Sdp. 140°, 15 mm). Es entstanden so 0.75 g gelbes Öl, das erstarrte (Schmp. 180°, halogenfrei). Beide Fraktionen wurden vereinigt und wiederholt aus Propanol umkrystallisiert. Lange, gelbe, oft sternförmig angeordnete Prismen (Schmp. 191°).

4.673 mg Sbst.: 14.425 mg CO_2 , 2.680 mg H_2O , 0.005 mg Rest. — 3.013 mg Sbst.: 0.255 ccm N (25°, 764 mm). — 0.0222 g Sbst. in 0.2243 g Campher: $\Delta = 14.35^\circ$. — 3.179 mg Sbst.: 5.055 mg AgJ ($OCH_3 + NCH_3$).

Gef. C 84.3, H 6.4, N 9.7, CH_3 10.14, Mol.-Gew. 276.

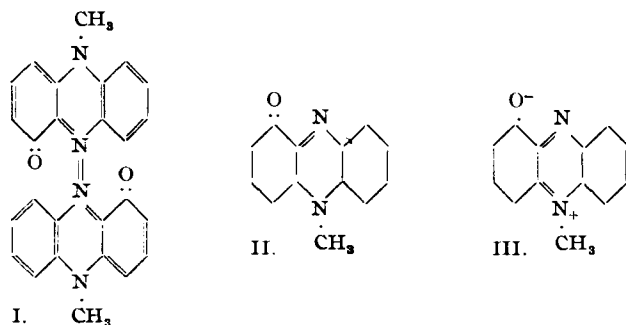
Es errechnet sich ein Atomverhältnis von $C_{11}H_{10}N$ oder $C_{22}H_{20}N_2$. Die Substanz wurde bisher nicht identifiziert.

4) 7.5 g *o*-Brom-anilin wurden in 35 ccm Nitrobenzol mit 2 g wasserfreiem K_2CO_3 und 0.1 g Naturkupfer C 16 Stdn. zum Sieden erhitzt, dann mit Wasserdampf destilliert. Zunächst ging Nitrobenzol über, später setzten sich glitzernde Nadelchen (Schmp. 160—170°), die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol als Phenazin identifiziert wurden, im Kühler fest. Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde ebenfalls lediglich Phenazin isoliert.

8. Heinz Hillemann: Beiträge zur Kenntnis des Phenazins, III. Mittel.¹⁾: Über die Stellung der Methylgruppe im Pyocyanin und über Versuche zur Synthese von Isopyocyanin.

[Aus d. Chem. Instituten d. Universitäten Berlin u. Tübingen.]
(Eingegangen am 29. November 1937.)

Dem vom bacillus pyocyaneus erzeugten blauen Farbstoff Pyocyanin wurde von seinen Bearbeitern F. Wrede und E. Strack²⁾ Formel I zugeschrieben. Molekulargewichtsbestimmungen in Alkohol und Chloroform lieferten keine reproduzierbaren Werte. Nur in Eisessig erhielten die Autoren



Ergebnisse, nach denen als Summenformel $C_{26}H_{20}O_4N_2$ anzunehmen war. Die Molekulargewichtsbestimmungen am Dihydro-pyocyanin (VI) deuteten auf eine Formel mit 13 C-Atomen. E. Friedheim und L. Michaelis³⁾

¹⁾ I. u. II. Mittel. s. voranst. Abhandlungen.

²⁾ Ztschr. physiol. Chem. **177**, 177 [1928]; **181**, 158 [1929].

³⁾ Journ. biol. Chem. **91**, 355 [1931]; L. Michaelis, Journ. biol. Chem. **92**, 211 [1931].