

50. Leonhard Birkofer und Anneliese Birkofer: Synthese einiger Phenazin-Derivate

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie]

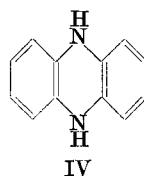
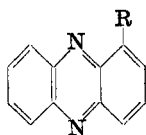
(Eingegangen am 20. Dezember 1951)

Es wird die Darstellung des 1-Oxymethyl-phenazins durch Reduktion des Phenazin-carbonsäure-(1)-methylesters beschrieben. Durch Oxydation des 1-Oxymethyl-phenazins gelangt man zu dem Phenazin-aldehyd-(1), der auch durch Reduktion des Phenazin-carbonsäure-(1)-dimethylamids mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten wird.

Vor einigen Jahren konnten wir¹⁾ das Phenazin-carbonsäure-(1)-amid (Phenazin- α -carbonamid) und sein chinhydronartiges Reduktionsprodukt, das Chlororaphin, die bisher nur als Stoffwechselprodukte von *Bacillus chlororaphis*²⁾ bekannt waren, aus Kulturen von *Bacillus pyocyaneus* isolieren. In diesem Zusammenhang stellten wir weitere in 1-Stellung substituierte Phenazine dar. Als Ausgangsbasis hierfür benutzten wir die Phenazin-carbonsäure-(1).

Wir führten die Säure in den Methylester über, indem wir mit Thionylchlorid das Säurechlorid herstellten und dieses mit absol. Methanol kochten. Dabei erhielten wir den Ester I in gelben Nadelchen vom Schmelzpunkt 123 bis 124° in 80-proz. Ausbeute. Die Veresterung der Säure durch Kochen mit Methanol unter Einleiten von Chlorwasserstoff empfiehlt sich wegen des Auftretens einer Reihe von Nebenprodukten, die die Isolierung des Esters erschweren, nicht.

Als weiteren Ester haben wir aus Phenazincarbon säurechlorid und 2-Diäthylamino-äthanol-(1) den β -Diäthylamino-äthylester (II) hergestellt, dessen Hydrochlorid in gelblichen Nadeln vom Schmp. 197° kristallisiert.



- I: R = $-\text{CO}_2 \cdot \text{CH}_3$
 II: R = $-\text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
 III: R = $-\text{CH}_2\text{OH}$
 V: R = $-\text{CHO}$
 VI: R = $-\text{CO} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$
 VII: R = $-\text{CH} \cdot \text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$

Zur Darstellung von 1-Oxymethyl-phenazin (III) sollte der Methylester mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden. Da bisher das Verhalten von unsubstituiertem

Phenazin gegen LiAlH_4 nicht bekannt war, wurde zuerst diese Reaktion untersucht. Die Reduktion des Phenazins mit LiAlH_4 in Äther führte zum Dihydrophenazin vom Schmp. 317°.

¹⁾ L. Birkofer, B. 80, 212 [1947].

²⁾ F. Kögl u. J. J. Postowsky, A. 480, 280 [1930].

Für 9.10-Dihydro-phenazin (IV), dargestellt nach A. Claus³⁾ durch Reduktion des Phenazins mit Schwefelwasserstoff in alkoholisch-ammoniakalischer Lösung oder nach R. Scholl⁴⁾ aus Phenazin mit Natriumdithionit, wurde von mehreren Autoren⁵⁾ der Schmp. 210°–212° angegeben. Es lag zunächst die Vermutung nahe, daß durch die LiAlH₄-Hydrierung ein anderes Dihydroprodukt entstanden sei. Wir reduzierten deshalb Phenazin sowohl nach der Methode von Claus als auch katalytisch und erhielten in beiden Fällen ein Dihydrophenazin mit dem Schmp. 317°. Diese auf verschiedenen Wegen dargestellten Dihydrophenazine sind, wie die Misch-Schmelzpunkte zeigten, identisch. Der Unterschied des von uns gefundenen Schmelzpunktes zu dem in der Literatur angegebenen dürfte in der Ausführung der Schmelzpunkte begründet sein. Wir arbeiteten im zugeschmolzenen, mit reinstem Stickstoff gefüllten Röhrchen. Bei den anderen Autoren ist offenbar beim Erhitzen teilweise Oxydation des an sich sehr luftempfindlichen Dihydrophenazins eingetreten, wobei sich das etwas beständigere Phenazhydrin, die Molekularverbindung aus 1 Mol. Phenazin und 1 Mol. Dihydrophenazin, bildete, dessen Schmelzpunkt nach G. R. Clemo und H. McJlwin⁶⁾, wie wir auch feststellen konnten, bei 209–210° liegt. Als wir den Schmelzpunkt der auf verschiedene Weise gewonnenen Dihydrophenazine im offenen Röhrchen prüften, trat die für das Phenazhydrin typische Blaufärbung auf und die Produkte schmolzen bei 210–212°. Der Schmelzpunkt von 210° für Dihydrophenazin ist also durch den von 317° zu ersetzen.

Die Reduktion des Phenazin-carbonsäure-(1)-methylesters (I) mit LiAlH₄ in Äther lieferte das gewünschte Carbinol III in hellgelben Nadeln vom Schmp. 132°. Die bei der Hydrierung auftretende 9.10-Dihydro-Stufe wurde bei der Aufarbeitung wieder dehydriert. Beim Eintropfen der gelb gefärbten Ester-Lösung in die ätherische Lösung von Lithiumaluminiumhydrid trat vorübergehend Rotfärbung auf, was an die von McJlwin⁷⁾ dargestellten roten *N*-Alkyl-phenazyle erinnert. Es ist an die Bildung von *N*-Monohydro-phenazyl-Radikalen zu denken.

Die Kaliumbichromat-Oxydation des 1-Oxymethyl-phenazins führte zu dem Phenazin-aldehyd-(1) (V), der aus Methanol + Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 174–175° bildet.

Ein weiterer Weg, um zu dem Aldehyd zu gelangen, wurde in der Reduktion des Phenazin- α -carbonsäure-dimethylamids (VI) (aus Phenazincarbonsäurechlorid mit wäßriger Dimethylamin-Lösung; gelbe, abgeflachte Rhomben vom Schmp. 213°) mit LiAlH₄ gefunden.

Die Reduktion von Dialkylamiden mit LiAlH₄ ist bis jetzt nur sehr wenig untersucht worden⁸⁾; der Verlauf der Reaktion ist sehr stark vom Lösungsmittel abhängig. In unserem Falle erhielten wir den Aldehyd nur bei Anwendung einer Mischung von Tetrahydrofuran und Äther und einer Reaktionstemperatur von –40° bis –60°. Das Thiosemicarbazon (VII) des nach den beiden Methoden hergestellten Aldehyds bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 241°.

³⁾ A. 168, 8 [1873]. ⁴⁾ Monatsh. Chem. 39, 238 [1918].

⁵⁾ C. Ris, B. 19, 2206 [1886]; M. Tichwinski u. L. Wolochowitsch, Journ. russ. phys. chem. Ges. 37, 8 [1905] (C 1905 I, 1263); S. W. Puschkarewa u. J. J. Postowsky, C. 1939 I, 4328.

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London 1934, 1991. ⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 1704.

⁸⁾ L. Friedmann, Abstracts of papers read at 116th Amer. Chem. Soc. meeting 1949, 5 M; A. W. Johnson, Annual Reports on the Progress of Chemistry 46, 144 [1949]; F. Weygand u. D. Tietjen, B. 84, 625 [1951].

Beschreibung der Versuche

Phenazin-carbonsäure-(1)-methylester (I): 5 g Phenazin-carbonsäure-(1) wurden mit 40 ccm frisch dest. Thionylchlorid 75 Min. auf 90° erwärmt²⁾ und nach Beendigung der Reaktion das Thionylchlorid i. Vak. abgedampft. Zur Entfernung von noch geringen Mengen Thionylchlorid wurde der Rückstand mit trockenem Benzol übergossen, die Lösung erneut abgedampft und das zurückgebliebene Säurechlorid mit 20 ccm absol. Methanol unter Rückfluß gekocht. Bereits nach etwa 10–15 Min. war die Lösung tief grün gefärbt. Nach 2 Stdn. wurde das Methanol i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit n Na₂CO₃ verrieben und der Ester in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen der Äther-Lösung und Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther i. Vak. entfernt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und an einer Aluminiumoxyd-Säule chromatographiert (Durchmesser 2,8 cm, Länge 20 cm). Während die Verunreinigungen an der Säule haften blieben, sammelte sich der Ester im Filtrat an; er wurde nach dem Abdampfen des Benzols aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 123–124°; Ausb. 80% d. Theorie.

C₁₄H₁₀O₂N₂ (238.1) Ber. C 70.56 H 4.23 N 11.77 Gef. C 70.38 H 4.09 N 11.80

Hydrochlorid des β-Diäthylamino-äthylesters der Phenazincarbonsäure (II): 1 g Phenazin-carbonsäure-(1) wurde mit 8 ccm Thionylchlorid (s. bei I) in das Chlorid übergeführt, dieses in 20 ccm Benzol gelöst und unter Zusatz von 0,7 g Diäthylamino-äthanol 30 Min. gekocht. Bereits nach kurzer Zeit schied sich ein Kristallbrei ab, der sich bei weiterem Kochen noch vermehrte. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abgesaugt und zweimal aus wenig Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 196–197°.

C₁₉H₂₁O₂N₃·HCl (359.7) Ber. C 63.39 H 6.16 N 11.68 Gef. C 63.34 H 5.85 N 11.89

9.10-Dihydro-phenazin (IV): a) 100 mg Phenazin wurden in 10 ccm Äther gelöst, innerhalb von 10 Min. unter Rühren zu einer Lösung von 50 mg Lithiumaluminiumhydrid und 20 ccm Äther tropfen gelassen und 3 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Hierauf wurden 10 ccm feuchter Äther und anschließend 10 ccm Wasser zugegeben. Die äther. Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Alle diese Operationen müssen unter reinstem Stickstoff ausgeführt werden. Nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. blieben weiße Blättchen zurück vom Schmp. 317° (unter reinstem N₂ im zugeschmolzenen Röhrchen). Die Misch-Schmelzpunkte mit Dihydrophenazin, dargestellt 1.) nach der unter b) beschriebenen Methode und 2.) nach Claus³⁾ durch Reduktion mit Schwefelwasserstoff, ergaben keine Erniedrigung.

b) 50 mg Phenazin wurden in 30 ccm Äthanol gelöst und mit 10 mg Palladiumoxyd hydriert. Es trat völlige Entfärbung der blaßgelben Lösung ein und es schied sich farbloses Dihydrophenazin aus.

Wasserstoff-Aufnahme: 6.9 ccm (22°/749 Torr) = 1.01 Mol. Durch Erwärmen des Hydriergefäßes im Wasserbad wurde die schwer lösliche Dihydroverbindung in Lösung gebracht, unter N₂ vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol i. Vak. abgedampft. Es schieden sich weiße Blättchen vom Schmp. 317° aus.

1-Oxymethyl-phenazin (III): 1.6 g Phenazin-carbonsäure-(1)-methylester wurden in etwa 150 ccm Äther gelöst und während 30 Min. unter Rühren bei Raumtemperatur langsam zu 700 mg Lithiumaluminiumhydrid, das in 60 ccm Äther gelöst war, tropfen gelassen. Daran anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch 3½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Eintropfen der Ester-Lösung trat Rotfärbung auf, die sich allmählich nach Grau hin veränderte. Nach dem Erkalten wurden zuerst 20 ccm feuchter Äther und dann 20 ccm Wasser zugefügt. Die äther. Lösung wurde nach dem Abtrennen mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther i. Vak. abgedampft. Zur Entfernung von unverändertem Ester wurde das Carbinol III mit 25 ccm n /₄ äthylalkohol. KOH 15 Min. erwärmt, das Äthanol i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die äther. Lösung wurde nach dem Waschen und Trocknen i. Vak. eingedampft und das Carbinol III zuerst aus Benzol (Sdp. 100–110°) umkristallisiert und anschließend i. Vak. (3 Torr) sublimiert. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 132°; Ausb. 30%.

C₁₃H₁₀ON₂ (210.1) Ber. C 74.25 H 4.80 N 13.34 Gef. C 74.40 H 4.71 N 13.26

Phenazin-carbonsäure-(1)-dimethylamid (VI): 1 g Phenazin-carbonsäure-(1) wurde wie oben in das Chlorid übergeführt und dieses mit 50 ccm einer wäbr. Lösung, die 20 g Dimethylamin enthielt, übergossen. Nach 3stdg. Stehenlassen wurde das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus der Mutterlauge schied sich nach mehrtägigem Stehen weiteres Dimethylamid VI aus. Das Rohprodukt wurde aus 40-proz. Methanol umkristallisiert. Gelbe, abgeflachte Rhomben vom Schmp. 213°. Es ist spielend löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Wasser.

$C_{15}H_{13}ON_3$ (251.1) Ber. C 71.68 H 5.22 N 16.73 Gef. C 71.93 H 5.61 N 16.65

Phenazin-aldehyd-(1) (V): a) 0.5 g Phenazin-carbonsäure-(1)-dimethylamid (VI) wurden in einer Mischung von 100 ccm trockenem Tetrahydrofuran und 50 ccm absol. Äther gelöst, auf -60° gekühlt (Kohlendioxyd-Aceton) und 0.4 g Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Es machte sich eine schwache Gasentwicklung bemerkbar. Die anfänglich schwach gelbliche Lösung war nach 6–8 Stdn. rötlich gefärbt; etwa am 3. Tage war die Rotfärbung wieder verschwunden. Die Reaktionsmischung wurde 4 Tage bei -40 bis -60° stehengelassen, dann nach weiterer Zugabe von etwa 200 ccm Äther auf Eis, das mit $2nH_2SO_4$ angesäuert war, gegossen und die äther. Lösung abgetrennt. Die wäbr. Lösung wurde alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Diese Ätherlösungen wurden mit der oben erhaltenen vereinigt, mit Wasser öfters gewaschen und getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers i. Vak. hinterblieb ein Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus 80-proz. Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 174–175° gab.

$C_{13}H_9ON_2$ (208.1) Ber. C 74.97 H 3.87 N 13.43 Gef. C 74.81 H 3.91 N 13.38

b) 200 mg Carbinol III wurden in 40 ccm Aceton gelöst, zum Sieden erhitzt und 120 mg Kaliumbichromat, in 5 ccm $2nH_2SO_4$ gelöst, langsam zutropfen gelassen. Nach 30 Min. Kochen wurde die Acetonlösung von der grünen, wäbr. Chrom(III)-Salz-Lösung abgetrennt und mit $2nNa_2CO_3$ neutralisiert. Nach Entfernen von einigen ccm der wäbr. Phase, die sich mit Aceton nicht mischten, wurde das Aceton i. Vak. entfernt und die sich ausscheidenden Kristalle in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen und Trocknen hinterblieben beim Abdampfen des Äthers 150 mg Aldehyd vom Schmp. 173–174°. Aus 80-proz. Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 175°; Misch-Schmp. mit dem nach a) dargestellten Aldehyd ergab keine Erniedrigung.

Phenazin-aldehyd-(1)-thiosemicarbazon (VII): Je 50 mg des nach dem Verfahren a) bzw. b) dargestellten Aldehyds V wurden in 7 ccm siedendem Methanol gelöst, 30 mg Thiosemicarbazid, gelöst in 1 ccm heißem Wasser, zugegeben und zum Sieden erhitzt. Nach 15 Min. fiel bereits das Thiosemicarbazon aus. Orangegelbe Nadeln aus 94-proz. Äthanol; Schmp. 241°.

$C_{14}H_{11}N_5S$ (281.2) Ber. C 59.75 H 3.94 Gef. C 59.70 H 4.22