

LEONHARD BIRKOFER und JAKOB SCHMITTER

***N*-Substituierte 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazine¹⁾**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

(Eingegangen am 27. März 1961)

10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin (I) wird mit Acetyl-, Benzoyl- bzw. Benzolsulfonsäurechlorid umgesetzt und dabei 9-Acetyl-, 9-Benzoyl- bzw. 9.x-Dibenzolsulfonyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin erhalten. Bei Einwirkung von Ameisensäure bildet sich die 9-Formyl-Verbindung von I. Durch Reaktion von I mit Phosgen entsteht das Chlorid der auch durch andere Derivate bisher nicht bekannten 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9), das mit Ammoniak bzw. Diäthylamin, Pyrrolidin und Morpholin in die entsprechenden Amide übergeht. Chlorameisensäure-äthyl- bzw. -benzylester liefern mit I 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-äthyl- bzw. -benzylester.

9.10-Dihydro-phenazin bzw. dessen Derivate wie 9.10-Dihydro-1-methyl-phenazin, 9.10-Dihydro-phenazin-carbonsäure-(1)-amid u. a. m. liefern mit Acetanhydrid Mono- bzw. Diacetylverbindungen²⁾. Eine Acylierung des erstmals von H. McILWAIN³⁾ beschriebenen 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazins (I) wurde bisher nicht durchgeführt.

Bei der Umsetzung von I mit Acetyl- bzw. Benzoylchlorid gewannen wir sowohl das 9-Acetyl- (II) als auch das 9-Benzoyl-Derivat (III) in 90-proz. Ausbeute. Bei der analogen Reaktion von I mit Benzolsulfochlorid erhielten wir nicht das erwartete 9-Benzolsulfonyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin, sondern eine Verbindung, die pro Mol. zwei Benzolsulfonylreste enthielt. Neben der Benzolsulfonierung am N-9 war offensichtlich trotz milder Bedingungen (Raumtemperatur) ein weiterer Benzolsulfonylrest an den Kern unter Bildung von IV getreten. Beim Erhitzen von I in Ameisensäure wurde 9-Formyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin (V) erhalten.

Während von Phenazin und von 9.10-Dihydro-phenazin mehrere C-Carbonsäuren wie auch Carbonsäurederivate bekannt waren, sind bis jetzt 9.10-Dihydro-phenazin-N-carbonsäure-Derivate noch nicht in der Literatur erwähnt.

Da sich gezeigt hat, daß eine Reihe von Phenazin-carbonsäure-(1)-Derivaten eine beachtliche bakterienhemmende Wirkung aufweisen⁴⁾, war es interessant, auch 9.10-Dihydro-phenazin-N-carbonsäurederivate zu synthetisieren, zumal Amide und Ester dieser N-Carbonsäure zugleich Harnstoffe bzw. Urethanderivate sind, von denen ja eine Anzahl zum bewährten Bestand des Arzneischatzes gehört.

Bei der Umsetzung von 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin mit Phosgen in Gegenwart von Pyridin erhielten wir 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-

¹⁾ IX. Mitteil. über Phenazine; VIII. Mitteil.: L. BIRKOFER und G. LEITHÄUSER-WIETECKI, *Naturwissenschaften* **46**, 669 [1959].

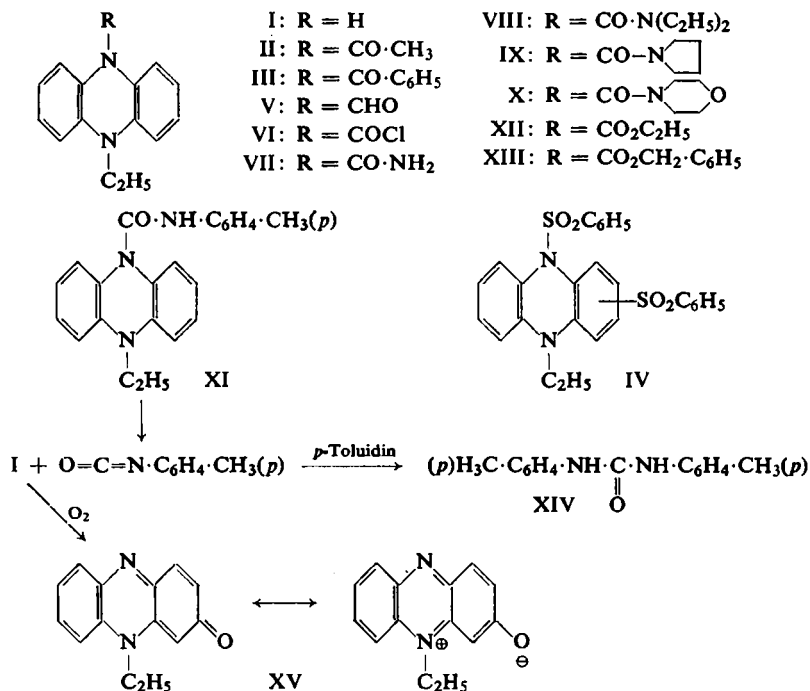
²⁾ L. BIRKOFER, *Chem. Ber.* **85**, 1023 [1952].

³⁾ *J. chem. Soc. [London]* **1937**, 1704.

⁴⁾ L. BIRKOFER und A. BIRKOFER, *Klin. Wschr.* **26**, 528 [1948]; L. BIRKOFER und A. WIDMANN, *Chem. Ber.* **86**, 1295 [1953]; L. BIRKOFER und A. BIRKOFER, *Naturwissenschaften* **36**, 92 [1949]; Y. S. ROZUM, *Ukrain. Khim. Zhur.* **20**, 661, 381 [1954]; *C. A.* **49**, 14771 h [1955]; ebenda **20**, 381 [1954], zit. nach *C. A.* **50**, 9426 g [1956].

chlorid (VI) in 95-proz. Ausbeute. VI läßt sich in benzolischer Lösung mit trockenem Ammoniak in das Amid (VII) umwandeln.

In analoger Weise wie VII erhält man auch substituierte Carbonsäureamide durch Umsetzung von VI mit den entsprechenden Aminen in ausgezeichneten Ausbeuten, wie das Diäthylamid VIII, das Pyrrolidid IX und das Morpholid X. Die Umsetzung von VI mit *p*-Toluidin führt nicht zu dem erwarteten 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-*p*-toluidid (XI). Aus dem Reaktionsgemisch konnten 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin (I) und eine bei 265–267° schmelzende Verbindung isoliert werden, die sich als *N,N'*-Di-*p*-tolyl-harnstoff⁵⁾ (XIV) erwies. In der stark rot gefärbten Mutterlauge konnten wir papierchromatographisch 9-Äthyl-phenazon (XV) nachweisen, das, wie wir feststellten, aus I durch Luftoxydation leicht gebildet wird. Diese Befunde, sowie die Tatsache, daß z. B. *N,N*-Diphenyl-*N'*-methyl-harnstoff in Diphenylamin und Methylisocyanat zerfällt⁶⁾, deuten darauf hin, daß sich VI mit *p*-Toluidin primär zu dem gewünschten XI umsetzt, dieses aber sofort in I und *p*-Tolyl-isocyanat zerfällt, wobei I teilweise zu XV oxydiert wird, während *p*-Tolylisocyanat mit noch vorhandenem *p*-Toluidin unter Bildung von XIV reagiert.



Bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf das Amid VII wurde nicht, wie vermutet, die Amidgruppe acetyliert, sondern 9-Acetyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin (II)

⁵⁾ T. L. DAVIS und H. W. UNDERWOOD, J. Amer. chem. Soc. 44, 2601 [1922].

⁶⁾ S. PETERSEN, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. 8, Sauerstoffverbindungen III, S. 127, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952; Dtsch. Reichs-Pat. 748714 [1940], I. G. Farbenindustrie AG.

gebildet. Wahrscheinlich zerfällt das nicht sehr beständige Carbonsäureamid VII unter Abspaltung von Cyansäure in 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin (I), das von anwesendem Acetylchlorid in II übergeführt wird.

Wird I mit Chlorameisensäure-äthyl- bzw. -benzylester umgesetzt, so erhält man 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-äthyl- (XII) bzw. -benzylester (XIII).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin (I) wurde nach H. MCLWAIN³⁾ aus *N*-Äthyl-phenazinium-äthosulfat dargestellt. Alle folgenden Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt.

9-Acetyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin (II): Zu 0.85 g 10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin (I), gelöst in etwa 30 ccm trockenem Aceton, wurden 5 ccm Acetanhydrid (das 10fache der berechneten Menge) gegeben, die Lösung nach 2tägigem Aufbewahren i. Vak. weitgehend eingengt und anschließend bis zur vollständigen Fällung mit Wasser versetzt. Ausb. an rohem II 0.95 g (93 % d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton unter Zusatz von Wasser farblose sechseckige Plättchen vom Schmp. 131.5°.

$C_{16}H_{16}N_2O$ (252.3) Ber. C 76.16 H 6.39 N 11.10 Gef. C 76.25 H 6.59 N 11.21

9-Benzoyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin (III): 1.1 g I wurden in 20 ccm absol. Pyridin bei Raumtemperatur gelöst und tropfenweise mit der berechneten Menge (0.61 ccm) frisch dest. Benzoylchlorid versetzt. Nach 18stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde die Benzoylverbindung mit Wasser ausgefällt, Ausb. 1.45 g (88 % d. Th.). Aus Benzol/Petroläther oder Aceton/Wasser farblose Prismen vom Schmp. 146°.

$C_{21}H_{18}N_2O$ (314.4) Ber. C 80.23 H 5.77 N 8.91 Gef. C 80.70 H 5.94 N 8.94

9-*x*-Bis-benzolsulfonyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin (IV): 1.4 g I wurden in einem Gemisch von 10 ccm trockenem Benzol und 10 ccm absol. Pyridin gelöst, tropfenweise mit 0.86 ccm (theoret. Menge) frisch dest. Benzolsulfochlorid versetzt und 17 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Zugabe von etwa 100 ccm Wasser schied sich eine ölige, zähflüssige Masse ab, die sich nach mehrtägigem Aufbewahren verfestigte. Ausb. 2.2 g (60 % d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Aceton gelbe Nadeln vom Schmp. 250°. Die Nadeln wandeln sich bei längerem Stehenlassen in der Mutterlauge in viereckige, braungelbe Prismen um, die bei 244° schmelzen.

$C_{26}H_{22}N_2O_4S_2 \cdot CH_3COCH_3$ (548.7) Ber. C 63.50 H 5.15 N 5.11 S 11.65
Gef. C 64.30 H 4.95 N 5.12 S 12.22

9-Formyl-10-äthyl-9.10-dihydro-phenazin (V): 0.8 g I, gelöst in 20 ccm konz. Ameisensäure, wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und anschließend die Ameisensäure i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in Methanol gelöst und V durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Ausb. 0.7 g (77 % d. Th.). Farblose Nadeln aus Methanol vom Schmp. 112–113°, die sich durch Lichteinwirkung rot färben.

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238.3) Ber. C 75.60 H 5.92 N 11.76 Gef. C 75.63 H 5.91 N 11.74

10-Äthyl-9.10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-chlorid (VI): Die bei der Darstellung von I aus 10 g *N*-Äthyl-phenazinium-äthosulfat anfallende benzolische Lösung wurde mit 10 ccm absol. Pyridin versetzt. Nach 10 Min. langem Einleiten von Phosgen wurde das Reaktionsgemisch etwa 12 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Ausschütteln mit Wasser und Trocknen wurde das Benzol i. Vak. abgedampft. Ausb. 6.65 g VI (95 % d. Th.). Nach

Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther farblose Rhomben vom Schmp. 153°, die sich am Licht gelblich verfärben.

$C_{15}H_{13}ClN_2O$ (272.7) Ber. C 66.05 H 4.80 N 10.27 Gef. C 66.23 H 4.89 N 10.15

10-Äthyl-9,10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-amid (VII): In eine Lösung von 0.5 g VI in 10 ccm trockenem Benzol wurde während 15 Min. Ammoniak eingeleitet, filtriert und zu der etwas eingeeengten Benzollösung trockener Petroläther zugefügt. Ausb. 0.45 g (97% d. Th.). Aus Benzol/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 100° (Zers.). An der Luft tritt in wenigen Stunden Rotfärbung ein.

$C_{15}H_{15}N_3O$ (253.3) Ber. C 71.12 H 5.97 N 16.59 Gef. C 71.64 H 6.22 N 16.49

10-Äthyl-9,10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-diäthylamid (VIII): 0.5 g VI in 10 ccm Benzol wurden mit 1 ccm etwa 98-proz. Äthanol. Diäthylaminlösung versetzt. Nach 30 Min. langem Kochen unter Rückfluß wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und die getrocknete Lösung i. Vak. eingeeengt. Ausb. 0.56 g (100% d. Th.). Aus Äthanol gelbliche sechsseitige Prismen, die bei 117° schmelzen.

$C_{19}H_{23}N_3O$ (309.4) Ber. C 73.75 H 7.49 N 13.58 Gef. C 73.55 H 7.57 N 13.95

10-Äthyl-9,10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-pyrrolidid (IX): 0.5 g VI in 10 ccm trockenem Benzol wurden mit 0.35 ccm Pyrrolidin 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wie bei VIII wurde der ölige Rückstand in Benzol aufgenommen und durch Zugabe von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.3 g (53% d. Th.). Aus Äthanol/Wasser gelbliche Prismen vom Schmp. 133°.

$C_{19}H_{21}N_3O$ (307.4) Ber. C 74.24 H 6.89 N 13.67 Gef. C 74.44 H 7.00 N 13.55

10-Äthyl-9,10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-morpholid (X): 0.5 g VI in 10 ccm trockenem Toluol wurden mit 0.35 ccm Morpholin versetzt und $\frac{1}{4}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung wie bei VIII blieb ein Öl zurück, das beim Anreiben mit wenig Äthanol zu einem Kristallbrei erstarrte. Aus Äthanol schwach gelbliche Nadeln, die bei 108° schmelzen.

$C_{19}H_{21}N_3O_2$ (323.4) Ber. C 70.56 H 6.55 N 13.00 Gef. C 70.71 H 6.84 N 13.07

10-Äthyl-9,10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-äthylester (XII): Einer Lösung von 3.6 g I in 40 ccm trockenem Toluol und 5 ccm absol. Pyridin ließ man 2 ccm Chlorameisensäure-äthylester zutropfen. Nach 1stdg. Erhitzen auf 80° wurde wie bei VIII aufgearbeitet. Ausb. 4 g (83% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser farblose Prismen vom Schmp. 90.5°.

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282.3) Ber. C 72.32 H 6.43 N 9.92 Gef. C 72.55 H 6.22 N 10.01

10-Äthyl-9,10-dihydro-phenazin-carbonsäure-(9)-benzylester (XIII): 0.75 g I in 20 ccm trockenem Benzol und 1.5 ccm absol. Pyridin wurden mit 0.7 g Chlorameisensäure-benzylester versetzt. Nach 15stdg. Stehenlassen wurde wie bei VIII aufgearbeitet. Der zähe Rückstand wurde in Äthanol gelöst. Nach mehrtägigem Aufbewahren bei -20° schied sich XIII ab. Aus Äthanol/Wasser farblose fiederförmige Nadeln vom Schmp. 83-84°.

$C_{22}H_{20}N_2O_2$ (344.4) Ber. C 76.72 H 5.85 N 8.13 Gef. C 76.78 H 6.18 N 8.08