

Untersuchungen über Phenthiazinderivate VIII: Basisch substituierte 10-Acyl-phenthiazin-9-dioxyde

Von

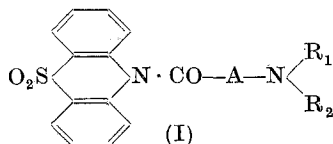
O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 10. Juli 1957)

Es wurde eine Anzahl von basisch substituierten 10-Acyl-phenthiazin-9-dioxyden durch Umsetzung von 10-Halogenacyl-phenthiazin-9-dioxyden mit aliphatischen und heterocyclischen sekundären Aminen hergestellt. Da in diesen Verbindungen der Substituent in Stellung 10 leicht unter Bildung von Phenthiazin-9-dioxyd hydrolytisch abgespalten wird, wurden besonders schonende Maßnahmen zur Synthese ausgearbeitet.

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über basisch substituierte Phenthiazinderivate¹⁻³, deren vordringliches Ziel immer die Gewinnung einer größeren Zahl strukturell nahe verwandter Verbindungen für den Vergleich ihrer pharmakologischen Eigenschaften war, wurden nun Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt.



In dieser Formel I bedeutet A einen einfachen geraden oder verzweigten Alkylrest, während die Gruppierung $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ einen einfachen Dialkylaminorest oder einen N-haltigen Heterocyclus, wie Pyrrolidin,

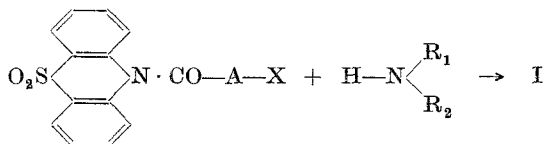
¹ Mittlg. V dieser Reihe: O. Hromatka und F. Sauter, Mh. Chem. 88, 242 (1957), enthält Literaturverzeichnis der früheren Publikationen.

² O. Hromatka, F. Sauter und E. Preininger, Mh. Chem. 88, 347 (1957).

³ O. Hromatka, F. Sauter und E. Preininger, Mh. Chem. 88, 354 (1957).

Piperidin, Morpholin oder Piperazin, symbolisiert. Wie in den früheren Mitteilungen interessierten uns dabei besonders die zuletzt genannten Abkömmlinge des Piperazins.

Die Darstellung der Verbindungen erfolgte stets nach folgender allgemeiner Reaktionsgleichung:



Die in dieser Reaktion verwendeten Halogenacyl-phenthiazin-9-dioxyde wurden schon in Mittlg. VI dieser Reihe² beschrieben.

Zum Unterschied von den in Mittlg. VII dieser Reihe³ behandelten Verbindungen, die zwischen den beiden N-Atomen eine Alkylenbrücke aufwiesen, zeigen die basisch substituierten 10-Acyolphenthiazin-9-dioxyde eine wesentlich größere Tendenz zur hydrolytischen Abspaltung von Phenthiazin-9-dioxyd. Die hydrolytische Spaltung der Verbindungen ist besonders im alkalischen Milieu so groß, daß in vielen Fällen von der bisher üblichen Methode der Gewinnung der freien Basen abgegangen werden mußte. Auch bei der Reinigung der Basen durch Umkristallisation aus Äthanol trat in einigen Fällen Spaltung ein. In solchen Fällen wurden die Basen entweder aus Aceton umkristallisiert oder aus der kalten Acetonlösung durch Wasser gefällt.

Um Richtlinien für die Isolierung der Basen aus den sauren Lösungen ihrer Salze zu gewinnen, wurden folgende Versuche durchgeführt:

Je 10 ml einer 0,0125 mol. Lösung von 10-(Diäthylaminoacetyl)-phenthiazin-9-dioxyd wurden mit je 10 ml Natronlauge bestimmter Konzentration versetzt und die mikrokristallin gefällte Base unter Variation von Einwirkungsdauer und Temperatur dem Einfluß des alkalischen Milieus ausgesetzt. Anschließend wurde mit je 10 ml 2,5 n Salzsäure angesäuert, nach 30 Min. das entstandene Phenthiazindioxyd in einen Glassintertiegel gesaugt, getrocknet und gewogen. Wäßrige

Tabelle I

Normalität der Lauge	Temperatur	Einwirkungszeit	Phenthiazindioxyd in % der gespaltenen Base
0,05	18°	10 Min.	0
0,10	18°	10 „	0
0,50	18°	10 „	8,6
2,0	18°	10 „	68,1
0,1	18°	45 Stdn.	20,6
0,2	18°	45 „	44,7
0,5	60°	10 Min.	80

Lösungen der I-Hydrochloride sind auch bei niedrigen pH-Werten bei Raumtemperatur über längere Zeiträume haltbar und liefern erst beispielsweise durch 30 Min. Kochen Phenthiazin-9-dioxyd. Folglich gibt die bei den Versuchen entstandene Menge Phenthiazindioxyd einen Anhaltspunkt über die Spaltung der Base im alkalischen Milieu.

Obwohl diese Versuche schon wegen der möglicherweise unterschiedlichen Kristallgröße der Basenfällung keine kinetischen Messungen darstellen, gestatten sie doch Anhaltspunkte, wie man bei der Isolierung der Base ihre Spaltung weitgehend ausschalten kann.

Für die Gewinnung der freien Base aus sauren Extrakten ergeben sich daher folgende Möglichkeiten, die Hydrolyse weitgehend auszuschalten:

- a) Neutralisation unter Kühlung und Rühren.
- b) Endkonzentration der Lauge nicht über 0,3 n.
- c) Stehenlassen zur Kristallabscheidung nicht länger als 15 Min. oder sofortige Extraktion der Base mit Benzol, Chloroform oder Äther.

Experimenteller Teil

Zur Darstellung der in der Folge beschriebenen Verbindungen wurden die nachstehend skizzierten Methoden verwendet. Die experimentellen Daten selbst sind in den anschließenden Tabellen 2 bis 4 enthalten.






Methode 1







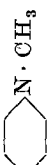
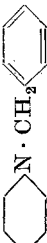
Die Reaktionspartner werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit in dem angegebenen wasserfreien Lösungsmittel erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Benzol auf das doppelte Volumen verdünnt und noch heiß filtriert. Die Base wird nun mittels 0,5 n HCl extrahiert, wobei etwa ausfallendes Hydrochlorid durch Zusatz von Wasser und durch Waschen der Benzollösung wieder gelöst wird. Aus dem filtrierten sauren Extrakt wird die Base durch Zusatz von 5%iger NaOH bis zur alkalischen Reaktion gefällt und nach längstens 15 Min. abgesaugt. Zur weiteren Reinigung wird aus Äthanol umkristallisiert und für die Analyse 3 bis 5 Stdn. neben P_2O_5 bei 78° und 10 Torr getrocknet.

Methode 2

Die Arbeitsweise ist bis zur sauren Extraktion die gleiche wie bei Methode 1. Die filtrierte salzsaure Lösung wird in einem geräumigen Scheidetrichter mit zirka dem halben Volumen Benzol überschichtet und durch heftiges Rühren mittels eines eingeschobenen Flügelrührers emulgiert. Unter starkem Rühren wird nun 2 n NaOH bis zur alkalischen Reaktion eingetroppt. Nun wird das Rühren eingestellt, die wäßr. Phase abgelassen und nochmals mit etwas Benzol extrahiert. Die vereinten Benzolextrakte werden getrocknet und eingedampft. Statt Benzol kann auch Chloroform (Methode 2a) oder vor allem bei Piperazinderivaten Äther (Methode 2b) verwendet werden. Der farblose bis gelbliche Rückstand wird sofort in wenig warmem Aceton gelöst, filtriert und durch Zusatz von etwa der 5fachen Menge Wasser ausgefällt. Zur weiteren Reinigung wird noch mehrmals aus Aceton umgefällt.

Tabelle 2. Übersicht über die dargestellten Verbindungen der Formel I

Nr.	$-\text{CO} \cdot \text{A} \cdot \text{N} \cdot \text{R}_1 \cdot \text{R}_2$	Schmp. Base °C	Lsgm.	Schmp. Hydrochlorid °C
I	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	205—208	Aceton- H_2O	201—203 Zers.
II	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	167—170	abs. Äthanol	211—214 Zers. (mit $1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) a)
III	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{in } \text{C}_3\text{H}_7)_2$	206—207	Aceton	183—186
IV	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	201—203	Aceton- H_2O	235—237 Zers.
V	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	211—212	„	„
VI	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	194—195	abs. Äthanol	212 Zers. (mit $\frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$) b)
VII	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	143—145	Aceton- H_2O	„
VIII	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	135—137	„	171—173 (mit $1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$)
IX	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	165—166	„	206—207 Zers.
X	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	164	„	218—218,5 Zers.
XI	$-\text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ CH_3	175—177	Äthanol	207—209 Zers. (mit $\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$)
XII	$-\text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH_3	140—141	Aceton- H_2O	200—203 Zers.

XIII	$\text{—CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}$ 	204—205	abs. Äthanol	
XIV	$\text{—CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}$ 	224—227	Aceton- H_2O	
XV	$\text{—CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 			223—225 Zers. (mit 2 H_2O)
XVI	$\text{—CO} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{N}$ 	184—185	abs. Äthanol	
XVII	$\text{—CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	186—188	„ „	
XVIII	$\text{—CO} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}$ 	160—163	„ „	c)
XIX	$\text{—CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}$ 	208—209	Aceton	180—182 (mit 2 1/2 H_2O)
XX	$\text{—CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}$ 	172—173	abs. Äthanol	197—200 Zers. (mit 1/2 H_2O)



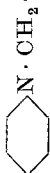


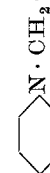
a) Pikrat: Zersp. 218 bis 219° (Kofler, korr.), Styphnat: 213 bis 214° (Kofler, korr.).

b) Pikrat: Zersp. 226 bis 227° (Kofler, korr.).

c) Pikrat: Zersp. 239 bis 243° (Kofler, korr.), Styphnat: 230 bis 231° (Kofler, korr.).

Tabelle 3. Reaktionsbedingungen

Nr.	Meth.	Phentiazinkomponente	g	Base	g	K ₂ CO ₃ g	Kataly- sator g a)	Lösungs- mittel b)	ml	Zeit Stdn.	Ausbeute % d. Th.
I	1	—CO · CH ₂ Cl	2,0	HN(CH ₃) ₂ · HCl	2,0	3,0	—	Xylol	50	8	21,6
	2	—CO · CH ₂ Cl	2,0	HN(CH ₃) ₂ · HCl	2,0	4,0	0,5	Toluol	50	3	12,2
	3	—CO · CH ₂ Cl	5,0	HN(CH ₃) ₂ · HCl	5,2	4,5	—	Benzol	60	4	13,6
	4	—CO · CH ₂ Cl	2,0	HN(CH ₃) ₂	1,5	—	—	Dioxan	50	3	9,7
	5	—CO · CH ₂ Cl	3,0	HN(CH ₃) ₂	2,0	—	—	„	75	2 ¹ / ₂	—
	6	—CO · CH ₂ Cl	3,0	HN(CH ₃) ₂	1,5	—	—	„	50	3	27,7
II	1	—CO · CH ₂ Cl	3,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	1,5	3,0	0,5	Toluol	50	3	62,5
	2	—CO · CH ₂ Cl	10,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	5,0	10,0	—	Benzol	100	4	87,5
III	2	—CO · CH ₂ Cl	3,0	HN(n C ₃ H ₇) ₂	2,0	3,0	—	„	50	3	68,8
IV	2	—CO · CH ₂ Cl	3,0	Piperidin	2,0	3,0	—	„	50	3	9,0
V	2	—CO · CH ₂ Cl	3,0	Piperidin	2,5	3,0	—	„	50	3	31,6
VI	1	—CO · CH ₂ Cl	5,0	Morpholin	5,6	4,5	—	„	60	4	54,9
VII	1	—CO · CH ₂ · CH ₂ Cl	5,0	HN(CH ₃) ₂ · HCl	5,0	5,3	—	„	60	4	—
	2	—CO · CH ₂ · CH ₂ Cl	3,0	HN(CH ₃) ₂ · HCl	2,5	2,8	—	„	50	3	22,2
VIII	1	—CO · CH ₂ · CH ₂ Br	2,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	2,0	2,0	0,5	Toluol	40	4	—
	2	—CO · CH ₂ · CH ₂ Cl	5,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	3,5	5,4	—	Benzol	60	3	59,2
	3	—CO · CH ₂ · CH ₂ Br	10,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	6,0	10,0	—	„	150	4 ¹ / ₂	53,9 c)
IX	2	—CO · CH ₂ · CH ₂ Br	3,6	Piperidin	2,0	1,4	—	„	50	4	14,6 c)
X	1	—CO · CH ₂ · CH ₂ Cl	5,0	Piperidin	5,2	5,3	—	„	60	4	—
	2	—CO · CH ₂ · CH ₂ Br	3,6	„	2,5	3,0	—	„	50	4	41,3
XI	1	—CO · CH · Br CH ₃	5,0	HN(CH ₃) ₂ · HCl	4,5	4,0	—	„	60	4	77,6

XII	1	—CO · CH · Br CH ₃	2,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	1,0	2,0	—	60	3	—
	2	—CO · CH · Cl CH ₃	5,0	HN(C ₂ H ₅) ₂	4,0	4,0	—	60	3	28,9
XIII	1	—CO · CH · Br CH ₃	2,0	Piperidin	2,0	2,0	—	60	3	74,2
XIV	2	—CO · CH · Cl CH ₃	5,0	Morpholin	5,2	4,0	—	60	3	19,0 c)
XV	1 d)	—CO · CH ₂ Cl	3,0		2,0	—	—	20	8	51,2
XVI	1	—CO · CH ₂ Cl	3,0		2,0	3,0	0,5	25	13	26,6
XVII	1	—CO · CH ₂ Cl	2,0		2,0	2,0	—	25	10	41,3
XVIII	2a	—CO · CH ₂ · CH ₂ Cl	3,0		2,0	3,0	—	50	7	76,8
XIX	2a	—CO · CH · Br CH ₃	3,6		2,0	3,0	—	50	8	16,4 e)
XX	2b	—CO · CH · Cl CH ₃	3,0		3,5	3,0	—	50	4	9,3

a) Als Katalysator wurde im H₂-Strom reduziertes Kupferpulver verwendet.

b) Sämtliche verwendete Lösungsmittel, außer Dioxan, waren wasserfrei.

c) Ausbeute an zweimal umgefällter Base.

d) Methode I erfuhr hier insofern eine Änderung, als durch die Schwerlöslichkeit des Hydrochlorides dieses aus dem sauren Extrakt fast vollständig ausfiel und aus 96%igem Äthanol umkristallisiert zur Analyse gebracht wurde. Aus dem Filtrat des sauren Extraktes konnte nach Zusatz von KOH nur Phentiazin-9-dioxyd erhalten werden.

e) Einmal aus Aceton umgefällt.

* Im Autoklaven bei 100°.

X	2	$C_{20}H_{22}O_3N_3S$	64,84	64,91	5,99	5,97				7,56	7,37		
	2	$C_{20}H_{22}O_3N_3S \cdot HCl$	59,03	65,04	5,70	5,99					7,56	8,71	8,69
				58,79	5,79	5,63							8,81
XI		$C_{17}H_{18}O_3N_2S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$	54,32	54,21	5,36	5,40						9,43	9,11
				54,36	5,43	5,43							9,11
XII	2	$C_{19}H_{23}O_3N_2S$	63,66	63,79	6,19	6,18				7,82	7,71		
				63,83	6,22	6,22					7,82		8,70
	2	$C_{19}H_{23}O_3N_2S \cdot HCl$	57,78	57,72	5,87	5,97						8,98	8,74
				57,74	6,02	6,02							
XIII		$C_{20}H_{22}O_3N_2S$	64,84	64,64	5,99	5,84		12,96	13,30	7,56	7,46		
				64,77	5,91	5,91		13,34	7,50		7,50		
XIV		$C_{19}H_{20}O_4N_2S$	61,27	61,32	5,41	5,32				7,52	7,40		
				61,44	5,40	5,40					7,56		
XV		$C_{19}H_{21}O_3N_3S \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$	47,50	47,81	5,67	5,57						14,76	14,64
				47,83	5,58	5,58							14,67
XVI		$C_{20}H_{23}O_3N_3S$	62,32	62,53	6,02	5,98				10,90	10,72		
				62,56	6,12	6,12					10,80		
XVII		$C_{25}H_{25}O_3N_3S$	67,09	67,08	5,63	5,61				9,39	9,18		
				67,09	5,63	5,63					9,43		
XVIII		$C_{21}H_{25}O_3N_3S$	63,13	63,32	6,31	6,29				10,52	10,04		
				63,37	6,47	6,47					10,17		
XIX		$C_{20}H_{23}O_3N_3S \cdot 2 HCl \cdot 2 \frac{1}{2} H_2O$	47,71	47,59	6,01	5,89						14,08	13,84
				47,75	6,06	6,06							13,91
XX		$C_{26}H_{27}O_3N_3S$	67,65	67,73	5,90	5,88				9,10	8,97		
				67,90	6,09	6,09					9,10		

oder auch aus Aceton umkristallisiert. Aus den Aceton-Mutterlaugen wurde durch Kühlung auf -40° durch Hydrolyse entstandenes Phenthiazin-9-dioxyd erhalten.

Methode 3

Liegt das sekundäre Amin, wie beispielsweise beim Dimethylamin, in wäbr. Lösung vor, so wird die Phenthiazinkomponente in Dioxan gelöst und mit 400 bis 500% der berechneten Menge des Amins in Form seiner wäbr. Lösung versetzt. Dieses Gemisch wird nun 3 Stdn. am siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, wobei in Abständen von $\frac{1}{2}$ bis 1 Std. je weitere 100% des Amins zugesetzt werden, um Verluste des leicht flüchtigen Amins auszugleichen. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit einem Überschuß von 0,5 n HCl digeriert, filtriert und aus der sauren Lösung, wie bei Methode 2 beschrieben, die Base gefällt, extrahiert und weiter aufgearbeitet.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Der Chem. Fabrik Promonta Ges. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.