

# Untersuchungen über Phenthiazinderivate III: Über die Synthese von 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazinen

Von

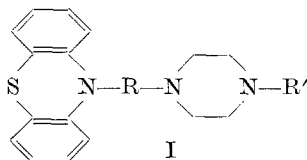
O. Hromatka, F. Sauter und L. H. Schlager

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 4. Februar 1957)

Zum Zwecke einer pharmakologischen Untersuchung wurden weitere 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazine und deren Hydrochloride hergestellt. Anders als bei der Veröffentlichung I dieser Reihe erfolgte die Synthese in vorliegender Arbeit durch Umsetzung von 10-(Haloalkyl)-phenthiazinen mit N-Alkyl-, N-Aryl- und N-Aralkylpiperazinen.

In Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Phenthiazingebiet<sup>1-3</sup> wurde eine Reihe weiterer basisch substituierter Phenthiazinderivate für pharmakologische Untersuchungen hergestellt. Die von uns synthetisierten Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I, in der R



einen einfachen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, R' den Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest bedeutet. Sie entsprechen somit den von uns schon früher<sup>2</sup> hergestellten 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazinen, welche damals durch Umsetzung von N-(Haloalkyl)-piperazinderivaten mit Phenthiazin-Natrium in einem inerten Lösungsmittel erhalten wurden.

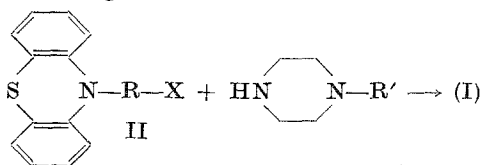
Im Gegensatz dazu wurden die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen 10-(Piperazinoalkyl)-phenthiazine durch Umsetzung von 10-

<sup>1</sup> O. Hromatka, I. Grass und F. Sauter, Mh. Chem. 87, 701 (1956).

<sup>2</sup> O. Hromatka, F. Sauter und I. Grass, Mh. Chem. 88, 56 (1957).

<sup>3</sup> O. Hromatka, L. H. Schlager und F. Sauter, Mh. Chem. 88, 64 (1957).

(Haloalkyl)-phenthiazinen mit den entsprechenden N-monosubstituierten Piperazinbasen nach folgendem Reaktionsschema erhalten:



Dabei bedeutet X Cl oder Br, während R und R' die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben.

Als 10-(Haloalkyl)-phenthiazine der Formel II wurden die folgenden Verbindungen verwendet:

1. 10-( $\beta$ -Chloräthyl)-phenthiazin, welches nach *Gilman* und *Shirley*<sup>4</sup> durch Umsetzung von Phenthiazin mit Butyllithium und anschließend mit p-Toluolsulfonsäure- $\beta$ -chloräthylester erhalten wurde.

2. 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, welches nach *Dahlbom*<sup>5</sup> durch Bromierung von 10-( $\beta$ -Hydroxypropyl)-phenthiazin mittels  $\text{PBr}_3$  in  $\text{CHCl}_3$  gewonnen wurde.

3. 10-( $\gamma$ -Brompropyl)-phenthiazin; diese Verbindung wurde durch Bromierung des nach *Dahlbom*<sup>6</sup> durch Reduktion der  $\beta$ -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure mit  $\text{LiAlH}_4$  erhaltenen 10-( $\gamma$ -Hydroxypropyl)-phenthiazins gewonnen.

Diese Verbindungen wurden mit N-monosubstituierten Piperazinen durch 20- bis 40stünd. Erhitzen in absol. Xylol unter Rückfluß umgesetzt, vorzugsweise in Gegenwart von Cu-Pulver und getrocknetem  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Meist wurde die Piperazinbase in einem Überschuß von 0,2 Mol angewendet. Tabelle I gibt einen Überblick über die hergestellten Verbindungen. [Das als Ausgangsmaterial erwähnte 10-( $\gamma$ -Brompropyl)-phenthiazin wird als Verbindung I gezählt.]

Die Verbindungen X und XIII waren von uns schon auf anderem Wege erhalten worden.

Aus den Basen wurden jeweils die Dihydrochloride für die pharmakologische Untersuchung hergestellt. Nur bei den Verbindungen XIV und XV waren infolge der geringen Basizität des Phenylpiperazins auch die Monohydrochloride beständig. Fast alle Hydrochloride enthalten Kristallwasser, das qualitativ durch die *Koflersche* Paraffinmethode, quantitativ durch die Mikroanalyse, vor allem die direkte O-Bestimmung, nachgewiesen wurde.

### Experimenteller Teil

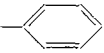
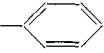


Alle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die entsprechenden 10-(Haloalkyl)-phenthiazine als Ausgangsmaterial. Wenn nicht anders

<sup>4</sup> *H. Gilman* und *D. A. Shirley*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).

<sup>5</sup> *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **3**, 247 (1949).

<sup>6</sup> *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **6**, 310 (1952).

Tabelle I

Nr.	R	R'
II	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
IV	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
V	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
VI	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
VII	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
VIII	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
IX	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
X	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
XI	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XII	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
XIII	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
XIV	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	
XV	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	
XVI	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> — 
XVII	CH <sub>2</sub> —CH   CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> — 

angegeben, wurden die Schmelzpunkte auf einem elektrischen Schmelzpunktsapparat nach *Kubiczek* und *Schrecker*<sup>7</sup> ermittelt.

<sup>7</sup> *G. Kubiczek* und *A. Schrecker*, Chem. Fabrik **12**, 54 (1939).

*10-(γ-Brompropyl)-phenthiazin (I)*

38,6 g PBr<sub>3</sub> langsam zu einer Lösung von 19,3 g 10-(γ-Hydroxypropyl)-phenthiazin in 40 ml absol. CHCl<sub>3</sub> gegossen und 1 Std. unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Dann tropfenweiser Zusatz von konz. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung unter starker Kühlung. Waschen der CHCl<sub>3</sub>-Lösung mit Wasser und Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. CHCl<sub>3</sub> im Vak. abdestilliert; rotbrauner, viskoser, öliges Rückstand in heißem 96%igem Äthanol gelöst. Beim Erkalten und Einengen der Lösung im Vak. Ausscheidung von hellgrünen Nadeln. Nach Umkristallisation aus Äthanol farblose Nadeln; über CaCl<sub>2</sub> bei 11 Torr getrocknet, Schmp. 71,5 bis 72,5°. Ausbeute 14,0 g (58,2% d. Th.).

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NSBr. Ber. C 56,25, H 4,41, Br 24,95.  
Gef. C 56,33, 56,35, H 4,55, 4,56, Br 25,02, 25,08.

## Allgemeine Angaben zur Herstellung der Verbindungen II bis XVII

Das als Lösungsmittel verwendete Xylol wurde mehrfach über Na unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Das Cu-Pulver wurde durch Erhitzen von CuO im H<sub>2</sub>-Strom frisch hergestellt.

Wurde bei der Umsetzung wasserfreies K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Säureakzeptor angewendet, war das Reaktionsprodukt fast vollständig als Base in der Xylol-lösung und wurde aus dieser zur Vermeidung schwer löslicher Hydrochloride mit 1 n Essigsäure, anschließend mit 0,2 n HCl erschöpfend extrahiert. Die mit zirka 20%iger Kalilauge in Freiheit gesetzten Basen wurden in einigen Fällen im Eisschrank fest und filtrierbar. Andernfalls wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vak. aus einem Kugelrohr destilliert.

*10-(β-Äthylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (II)*

Base: 0,9 g 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, 0,4 g N-Äthylpiperazin, 0,9 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 19 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base mit Äther. Rohbase: hellbraunes, viskoses Öl. Ausbeute 0,7 g (60,0% d. Th.). Reinbase destillierte bei 170 bis 180° (Luftbadtemp.) und 10<sup>-3</sup>Torr: zähes, gelbliches Öl. Ausbeute 0,6 g (51,5% d. Th.).

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>S. Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.  
Gef. C 70,78, 70,82, H 7,50, 7,61, N 12,22, 12,23.

*Dihydrochlorid:* Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln. Zersp. 257 bis 258°. Zur Analyse wurde bei 11 Torr über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>S · 2 HCl. Ber. C 58,25, H 6,60, Cl 17,20.  
Gef. C 58,41, 58,43, H 6,74, 6,75, Cl 17,25, 17,27.

*10-(β-n-Propylpiperazino-äthyl)-phenthiazin (III)*

Base: 4,0 g 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, 1,95 g n-Propylpiperazin, 20 ml Xylol; 34 Stdn. bei Siedehitze. Xylol mit zirka 50 ml Äther verdünnt und vom harzigen Bodenkörper abgegossen. Letzterer durch mehrfache Behandlung mit verd. Essigsäure und 2 n HCl gelöst und die Lösung mit den sauren Extrakten aus der Xylol-Äther-Schicht vereinigt. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: viskoses, bräunliches Öl. Ausbeute

2,3 g (42,7% d. Th.). Reinbase destillierte bei 180° (Luftbadtemp.) und 2 bis  $3 \cdot 10^{-1}$  Torr: viskoses, gelbliches Öl.

$C_{21}H_{27}N_3S$ . Ber. C 71,35, H 7,70, N 11,89.  
Gef. C 71,72, 71,85, H 7,65, 7,65, N 11,80, 11,89.

*Dihydrochlorid*: Aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert; farblose Kristalle, Zersp. 238 bis 240° (*Kofler* korr.) Zur Analyse wurde bei 11 Torr und 78° über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_{21}H_{27}N_3S \cdot 2 HCl$ . Ber. C 59,15, H 6,86, Cl 16,63.  
Gef. C 58,75, 58,79, H 6,79, 6,83, Cl 16,62, 16,72.

#### 10-( $\beta$ -Methylpiperazino-propyl)-phenthiazin (IV)

Base:

1. *Reaktion*: 7,0 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 7,0 g N-Methylpiperazin, 7,0 g  $K_2CO_3$ , 1,0 g Cu-Pulver, 50 ml Xylol; 48 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase abgesaugt und über KOH bei 11 Torr getrocknet: harzige, bräunliche Substanz. Ausbeute 1,8 g (24,1% d. Th.). Reinbase destill. bei 145 bis 150° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr: sehr viskoses, gelbliches Öl.

2. *Reaktion*: 5,4 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 2,0 g N-Methylpiperazin, 5,5 g  $K_2CO_3$ , 0,6 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 36 Stdn. bei Siedehitze. Rohbase abgesaugt und über KOH bei 11 Torr getrocknet: von hellgrauem Festkörper durchsetztes hochviskoses Öl. Ausbeute 2,6 g (45,3% d. Th.). Reinbase destill. bei 140 bis 150° (Luftbadtemp.) und  $10^{-2}$  Torr: helles, gelbliches viskoses Öl.

*Dihydrochlorid*: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln. Nach Trocknen über  $CaCl_2$  bei 11 Torr Zersp. 222°.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ .  
Ber. C 57,00, H 6,70, Cl 16,83, O 1,90,  
Gef. C 56,91, 57,10, H 6,56, 6,76, Cl 16,56, 16,72, O 1,96, 2,01.

#### 10-( $\beta$ -Äthylpiperazino-propyl)-phenthiazin (V)

Base: 6,1 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 2,6 g N-Äthylpiperazin, 6,0 g  $K_2CO_3$ , 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32,5 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: bräunliches, viskoses Öl. Ausbeute 2,5 g (37,1% d. Th.). Reinbase destill. bei 140 bis 150° (Luftbadtemp.) und  $10^{-2}$  Torr: gelbliches, zähes Öl.

$C_{21}H_{27}N_3S$ . Ber. C 71,35, H 7,70, N 11,89.  
Gef. C 71,10, 71,16, H 7,72, 7,78, N 11,22, 11,31.

*Dihydrochlorid*: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, farblose Kristalle. Nach Trocknen über  $CaCl_2$  bei 11 Torr Zersp. 231 bis 235°.

$C_{21}H_{27}N_3S \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ .  
Ber. C 55,62, H 7,11, Cl 15,64, O 5,29.  
Gef. C 55,32, 55,39, H 6,92, 6,98, Cl 15,71, 15,80, O 5,23, 5,26.

#### 10-( $\beta$ -n-Propylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VI)

Base: 8,0 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 5,0 g N-Propylpiperazin, 8,0 g  $K_2CO_3$ , 1,0 g Cu-Pulver, 50 ml Xylol; 36,5 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: bräunliches, sehr viskoses Öl.

Ausbeute 4,2 g (46,2% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 170° (Luftbadtemp.) und  $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  Torr: gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 3,8 g (41,3% d. Th.).

$C_{22}H_{29}N_3S$ . Ber. C 71,89, H 7,95, N 11,44.  
Gef. C 71,85, 72,01, H 7,73, 7,84, N 11,14, 11,25.

*Dihydrochlorid*: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, weiße, kugelige Kristalldrusen. Nach Trocknen über  $CaCl_2$  bei 11 Torr Zersp. 237 bis 240°.

$C_{22}H_{29}N_3S \cdot 2 HCl$ . Ber. C 59,98, H 7,09, Cl 16,10.  
Gef. C 59,95, 59,96, H 6,89, 7,04, Cl 15,99, 16,15.

#### 10-( $\beta$ -Isopropylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VII)

*Base*: 3,54 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 1,7 g N-Isopropylpiperazin, 2,95 g  $K_2CO_3$ , 0,4 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 28 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Absaugen. Rohbase: gelbliche Kristalle. Ausbeute 1,71 g (42,5% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr: gelbliches Öl.

$C_{22}H_{29}N_3S$ . Ber. C 71,89, H 7,95.  
Gef. C 71,87, 72,08, H 8,08, 8,09.

*Dihydrochlorid*: Dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Zersp. 242 bis 244°.

#### 10-( $\beta$ -n-Butylpiperazino-propyl)-phenthiazin (VIII)

*Base*: 5,95 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 3,4 g N-Butylpiperazin, 5,15 g  $K_2CO_3$ , 0,5 g Cu-Pulver, 15 ml Xylol; 24 Stdn. bei Siedetemp. Isolierung der Base durch Absaugen. Rohbase: hellgraue Kristalle. Ausbeute 3,67 g (51,8% d. Th.). Reinbase: ein Teil der Rohbase aus Äthanol umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 82 bis 84°. 2. Anteil der Rohbase destill. bei 175 bis 180° (Luftbadtemp.) und  $5 \cdot 10^{-3}$  Torr als farbloses Öl.

$C_{23}H_{31}N_3S$ . Ber. C 72,39, H 8,19, N 11,01.  
Gef. C 72,30, 72,25, H 8,02, 8,08, N 11,09, 11,15.

*Dihydrochlorid*: Dreimal aus Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln, Zersp. 250 bis 252°. Zur Analyse bei 140° und 12 Torr getrocknet.

$C_{23}H_{31}N_3S \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{4} H_2O$ . Ber. C 60,18, H 7,36, N 9,15.  
Gef. C 60,18, 60,01, H 7,43, 7,60, N 9,16, 9,01.

#### 10-( $\beta$ -Isobutylpiperazino-propyl)-phenthiazin (IX)

*Base*: 4,0 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin in 50 ml Xylol während 2 Stdn. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 1,84 g N-Isobutylpiperazin in 80 ml Xylol; Zugabe von 1,0 g  $K_2CO_3$  und anschließend 20 Stdn. unter Rückfluß kochen. Base mit Äther extrahiert. Rohbase: viskoses Öl. Reinbase destill. bei 150 bis 180° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr als gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 0,6 g (12,6% d. Th.).

*Dihydrochlorid*: Dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose Nadeln; Zersp. 247 bis 249° (Vakuum). Zur Analyse über  $P_2O_5$  bei 12 Torr und 64° getrocknet.

$C_{23}H_{31}N_3S \cdot 2 HCl$ . Ber. C 60,77, H 7,32, N 9,25.  
Gef. C 60,55, 60,64, H 7,22, 7,33, N 9,02, 8,95.

10-( $\gamma$ -Methylpiperazino-propyl)-phenthiazin (X)

Base:

1. Reaktion: 5,4 g I, 2,0 g N-Methylpiperazin, 0,6 g Cu-Pulver, 5,5 g  $K_2CO_3$ , 15 ml Xylol; 36 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes Öl von hoher Viskosität. Ausbeute 3,9 g (68,1% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr; gelbliches, zähes Öl.

$C_{20}H_{25}N_3S$ . Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.  
Gef. C 70,66, 70,70, H 7,41, 7,45, N 12,27, 12,29.

2. Reaktion: 1,0 g I, 0,6 g N-Methylpiperazin, 10 ml Xylol; 38 Stdn. bei Siedehitze. Nach dem Erkalten Xylollösung abgegossen, glasiger Bodenkörper mit zirka 30 ml Äther gewaschen und in warmem Wasser gelöst. Diese Lösung mit den durch normale saure Extraktion erhaltenen Lösungen vereinigt und gemeinsam weiter verarbeitet. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbasenausbeute 0,7 g (66,0% d. Th.). Reinbase destill. bei 170° (Luftbadtemp.) und  $5 \cdot 10^{-2}$  Torr: gelbliches, viskoses Öl.

$C_{20}H_{25}N_3S$ . Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.  
Gef. C 70,71, 70,90, H 7,36, 7,51, N 12,21, 12,23.

Base löst sich in  $CS_2$  mit gelber Farbe. Aus  $CCl_4$  weiße Kristalle, nach Trocknen über KOH bei 11 Torr: Vak.-Schmp. 196 bis 198°, Sublim. ab zirka 145° (Kofler korr.).

Dihydrochlorid: Zweimal aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert, hygroskopische weiße Nadeln. Nach Trocknen über  $CaCl_2$  bei 11 Torr Zersp. 228 bis 230°. Nach nochmaliger Umkristallisation aus 96%igem Äthanol farblose Blättchen von geringerer Hygroskopizität. Über  $CaCl_2$  bei 11 Torr getrocknet Zersp. 225 bis 227°.

$C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ .  
Ber. C 57,00, H 6,70, Cl 16,83.  
Gef. C 56,94, 57,07, H 6,78, 6,93, Cl 16,84, 16,93.

Durch längeres Trocknen über  $P_2O_5$  bei 12 Torr und 78° wasserfreies Dihydrochlorid, Zersp. 228 bis 230°.

10-( $\gamma$ -Äthylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XI)

Base: 8,7 g I, 3,7 g N-Äthylpiperazin, 7,5 g  $K_2CO_3$ , 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32 Stdn. bei Siedetemp. Isolierung der Rohbase durch Absaugen. Reinbase destill. bei 180 bis 186° (Luftbadtemp.) und  $5 \cdot 10^{-4}$  Torr als gelbliches Öl. Ausbeute 5,23 g (54,5% d. Th.).

$C_{21}H_{27}N_3S$ . Ber. C 71,35, H 7,70, N 11,89.  
Gef. C 71,48, 71,67, H 7,74, 7,79, N 11,76, 11,62.

Dihydrochlorid: Dreimal aus absol. Äthanol umkristallisiert: farblose, hygroskopische Nadeln. Zersp. 230 bis 233°.

10-( $\gamma$ -Propylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XII)

Base: 5,0 g I, 3,0 g N-Propylpiperazin, 4,0 g  $K_2CO_3$ , 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes, viskoses Öl mit deutlicher Kristallisationstendenz. Ausbeute 3,5 g (61,0% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 170° (Luftbadtemp.) und  $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  Torr: Destillat erstarrte zu farblosen Kristallen, Schmp. 70 bis 72°. Ausbeute: 4,7 g (82,0% d. Th.).

*Dihydrochlorid*: Rohprodukt Zersp. 231 bis 232°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle und Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr: watteartig verfilzte weiße Kriställchen, Zersp. 240 bis 242°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl}$ . Ber. C 59,98, H 7,09, Cl 16,10.  
Gef. C 59,95, 59,96, H 6,89, 7,04, Cl 15,99, 16,15.

*10-(\gamma-Isopropylpiperazino-propyl)-phenothiazin (XIII)*

*Base*: 2,8 g I, 2,0 g N-Isopropylpiperazin, 3,0 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 32 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes, zähes Öl. Ausbeute 2,5 g (77,9% d. Th.). Reinbase destill. bei 150 bis 180° (Luftbadtemp.) und  $10^{-2}$  bis  $10^{-3}$  Torr, bei einer Wiederholung der Dest. bei 150 bis 160° (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr: gelbliches, viskoses Öl. Ausbeute 2,4 g (74,8% d. Th.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$ . Ber. C 71,89, H 7,95, N 11,44.  
Gef. C 71,74, 71,79, H 7,99, 8,00, N 11,70, 11,72.

*Dihydrochlorid*: Aus 96%igem Äthanol umkristallisiert, lange weiße Nadeln, Zersp. 233 bis 235° nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr.

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl} \cdot \frac{2}{3} \text{H}_2\text{O}$ .  
Ber. C 58,39, H 7,20, Cl 15,67, O 2,36.  
Gef. C 58,27, 58,27, H 7,26, 7,38, Cl 15,44, 15,48, O 2,20, 2,23.

*10-(\beta-Phenylpiperazino-äthyl)-phenothiazin (XIV)*

*Base*: 1,0 g 10-(\beta-Chloräthyl)-phenothiazin, 0,69 g N-Phenylpiperazin, 15 ml Xylol; 28 Stdn. bei Siedehitze. Nach dem Erkalten mit zirka 30 ml Äther verdünnt und abdekantiert; Bodenkörper in Wasser gelöst. Beim Ausschütteln der Xylol-Äther-Phase mit 0,2 n HCl Bildung eines weißen Niederschlages, welcher abgesaugt und über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr getrocknet wurde.

Saure Extrakte mit der Lösung des Bodenkörpers vereinigt und gemeinsam weiterverarbeitet. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellgrau, fest; nach Trocknung über KOH bei 11 Torr Schmp. 150 bis 154° (Kofler korr.). Ausbeute 0,5 g (33,8% d. Th.). Reinbase destill. bei 180° (Luftbadtemp.) und  $5 \cdot 10^{-2}$  Torr: Destillat kristallisiert in der Vorlage; Schmp. 170 bis 174° (zum Teil Zersp., Kofler korr.).

*Hydrochlorid*: Das bei der sauren Extraktion ausgefallene Rohprodukt, Zersp. 229 bis 234° (Kofler korr.) wurde aus 96%igem Äthanol umkristallisiert: weiße Kristalle, nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr Zersp. 235 bis 238° (Kofler korr.). Ausbeute 0,4 g (24,7% d. Th.).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ . Ber. C 67,98, H 6,18, Cl 8,36.  
Gef. C 67,66, 67,88, H 6,40, 6,41, Cl 8,83, 8,97.

*10-(\beta-Phenylpiperazino-propyl)-phenothiazin (XV)*

*Monohydrochlorid*: 2,25 g 10-(\beta-Brompropyl)-phenothiazin, 2,56 g N-Phenylpiperazin, 0,5 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 30 Stdn. bei Siedehitze. Nach dem Erkalten mit zirka 30 ml Äther verdünnt und abdekantiert; Bodenkörper mit warmem Wasser gelöst. Beim Ausschütteln der Xylol-Äther-Phase mit zirka 0,2 n HCl Bildung eines weißen Niederschlages. Dieser wurde abgesaugt, nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr Zersp. 241° (Kofler korr.). Ausbeute 1,3 g (40,6% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 96%igem



Äthanol und Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr Zersp. 248 bis  $251^\circ$  (Kofler korr.; ab  $220^\circ$  Veränderung der Kristallstruktur).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 65,85, H 6,63, Cl 7,78,  
Gef. C 66,24, 66,44, H 6,26, 6,44, Cl 7,44, 7,45.

*Dihydrochlorid*: Das Monohydrochlorid wurde in heißem Äthanol gelöst und tropfenweise mit einem Überschuß an absol. äthanol. HCl versetzt; Fällung mit absol. Äther. Weiße Kristalle, nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr Zersp. 240 bis  $243^\circ$  (Kofler korr.).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl}$ . Ber. C 63,29, H 6,16,  
Gef. C 63,12, 63,21, H 6,13, 6,13.

Die vereinigten sauren Extrakte wurden normal aufgearbeitet; Isolierung der Base durch Ausäthern. Beim Abdampfen der äther. Lösung verblieb jedoch nur 1,0 g eines leicht beweglichen, S-freien Öles, welches bei  $70$  bis  $80^\circ$  (Luftbadtemp.) und  $5 \cdot 10^{-2}$  Torr destillierte.

*10-( $\beta$ -Benzylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XVI)*

*Base*: 7,0 g 10-( $\beta$ -Brompropyl)-phenthiazin, 4,6 g N-Benzylpiperazin, 8,0 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0,7 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 36,5 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Filtration nach mehrstünd. Stehen im Eisschrank. Rohbase: von farblosen Kristallen durchsetztes bräunliches, zähes Öl. Ausbeute 2,3 g (25,4% d. Th.). Reinbase destill. bei  $180$  bis  $190^\circ$  (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr: viskoses Öl, das in der Vorlage glasig erstarrte.

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$ . Ber. C 75,14, H 7,03, N 10,11.  
Gef. C 74,99, 75,10, H 7,00, 7,16, N 10,00, 10,23.

*Dihydrochlorid*: Aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert, weiße Kristalle. Nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr Zersp. 247 bis  $250^\circ$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl}$ . Ber. C 63,92, H 6,40, Cl 14,52.  
Gef. C 63,67, 63,72, H 6,16, 6,30, Cl 14,48, 14,53.

*10-( $\gamma$ -Benzylpiperazino-propyl)-phenthiazin (XVII)*

*Base*: 7,0 g I, 4,6 g N-Benzylpiperazin, 8,0 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0,7 g Cu-Pulver, 20 ml Xylol; 35 Stdn. bei Siedehitze. Isolierung der Base durch Ausäthern. Rohbase: hellbraunes, viskoses Öl. Ausbeute 8,0 g (88,0% d. Th.). Reinbase destill. bei  $190$  bis  $210^\circ$  (Luftbadtemp.) und  $10^{-3}$  Torr: gelbliches, zähes Öl.

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$ . Ber. C 75,14, H 7,03, N 10,11.  
Gef. C 75,12, 75,22, H 7,08, 7,13, N 10,14, 10,18.

*Dihydrochlorid*: Zweimal aus 96%igem Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert; weiße Kristalle, nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  bei 11 Torr Zersp. 241 bis  $244^\circ$ .

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl}$ . Ber. C 63,92, H 6,40, Cl 14,52.  
Gef. C 63,69, 63,79, H 6,43, 6,50, Cl 14,46, 14,49.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. W. Padowetz im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes ausgeführt.

Wir danken der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, für die Förderung dieser Arbeit.