

Untersuchungen über Phenthiazinderivate. 9. Mitteilung

Derivate der β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure

Von

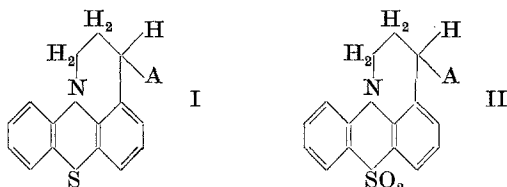
O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 30. Oktober 1958)

β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure und das daraus gebildete 4,10-(α -Oxo-trimethylen)-phenthiazin sind wichtige Ausgangsprodukte für weitere Synthesen. Es wurden daher einige Derivate der ersteren Verbindung für die pharmakologische Untersuchung bereitgestellt und eine rationelle Darstellungsmethode der letzteren ausgearbeitet. Endlich wurden Nomenklaturvorschläge für das Keton diskutiert.

In Weiterführung unserer früheren Untersuchungen über basisch substituierte Phenthiazinderivate sowie deren unmittelbare Vorstufen¹ sollten Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II hergestellt werden, in denen A einen beliebigen basischen Rest bedeutet.

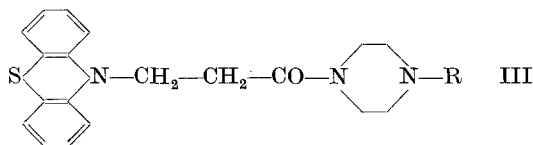


Als Vorstufen für diese Substanzen benötigten wir verschiedene Derivate der β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure. Obwohl einzelne dieser Verbindungen in der Literatur bereits beschrieben sind, haben wir deren Herstellungsvorschriften überprüft und teilweise verbessert sowie einzelne Derivate hergestellt und zur pharmakologischen Untersuchung gebracht. Das Ergebnis dieser Arbeiten ist der Inhalt der vorliegenden Publikation.

¹ O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter, Mh. Chem. **88**, 1077 (1957).

β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure wurde bereits von *Cauquil* und *Casadevall*² durch Hydrolyse des Esters dargestellt. Später wurde die Säure in günstigerer Weise von *Smith*³ durch Cyanäthylierung des Phenthiazins und Verseifung des β -(10-Phenthiazinyl)-propionitrils erhalten. Schwierigkeiten bei der Vergrößerung der Ansätze lassen die Verwendung des von *Godefroi* und *Wittle*⁴ beschriebenen Verfahrens auf Grund der günstigeren Aufarbeitungsmethode als zweckmäßiger erscheinen.

Substitutionen der Phenthiazinyl-propionsäure durch N-haltige Reste wurden von *Dahlbom* und *Willmann*⁵ und *Godefroi* und *Wittle*⁴ durch Umsetzung des Phenthiazinyl-propionsäurechlorides mit den entsprechenden Basen hergestellt. Wir selbst erhielten mit monosubstituierten Piperazinen Verbindungen der allgemeinen Formel III,



in der R Methyl oder Phenyl bedeutet. Während sich die erstere Verbindung leicht in verdünnter Säure löst, ist dies bei der Phenylverbindung nicht mehr der Fall.

Überblick

über die von uns dargestellten Derivate der Phenthiazinylpropionsäure

| | | |
|--|---|---|
| | 1 | $\text{—CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{CH}_3$ |
| | 2 | $\text{—CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ |
| | 3 | $\text{—CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ |
| | 4 | $\text{—CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ |

² *G. Cauquil* und *A. Casadevall*, C. r. acad. Sci. Paris **225**, 578 (1947); Chem. Abstr. **42**, 1943d (1948).

³ *N. L. Smith*, J. Org. Chem. **15**, 1125 (1950).

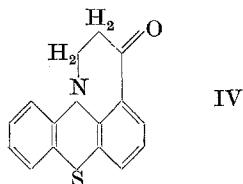
⁴ *E. F. Godefroi* und *E. L. Wittle*, J. Org. Chem. **21**, 1163 (1956).

⁵ *R. Dahlbom* und *N. E. Willmann*, Acta Chem. Scand. **8**, 1952 (1954).

Durch direkte Veresterung des 9-Dioxydes der Phenthiazinyl-propionsäure wurde der Äthylester dieser Säure dargestellt und durch Reduktion mit LiAlH_4 10-(γ -Hydroxypropyl)-phenthiazin-9-dioxyd erhalten.

*Smith*⁶ konnte das 9-Dioxyd der Phenthiazinylpropionsäure nicht durch Hydrolyse des entsprechenden Nitrils erhalten, da sich dabei Phenthiazin-9-dioxyd bildete, ein Ergebnis, das auch in eigenen Versuchen bestätigt wurde. Die Substanz wurde vielmehr nach *Smith*⁶ durch Oxydation mit H_2O_2 in Eisessig dargestellt. In eigenen Arbeiten wurde die Oxydation mit H_2O_2 in wäßrig-alkalischer Lösung bevorzugt und dadurch die Isolierung des Produktes erheblich erleichtert.

Im Hinblick auf das Endziel dieser Arbeiten kommt der Verbindung der Formel IV



besondere Bedeutung zu. Dieses Keton wurde erstmalig von *Cauquil* und *Casadevall*⁷ aus Phenthiazinylpropionsäurechlorid mittels SnCl_4 dargestellt und auch in das zugehörige Oxim verwandelt.

*Smith*³ erhielt das Keton aus Phenthiazinylpropionsäure mit P_2O_5 und stellte auch einige Derivate her. *Mackie* und *Cutler*⁸ fanden das Keton als Nebenprodukt bei der Chlorierung der Phenthiazinylpropionsäure und stellten funktionelle Derivate her. *Godefroi* und *Wittle*⁴ unternahmen Versuche zur Verbesserung des Ringschlusses, indem sie auf das Säurechlorid SnCl_4 und H_2SO_4 einwirken ließen. Interessant ist auch die Reaktion des Säurechlorids mit Dimethylcadmium, auf die die Autoren beim Versuch einer Kettenverlängerung stießen, die ebenfalls zum Ringketon führte. In neueren Arbeiten von *Fujii*⁹ wurde der Ringschluß mit Polyphosphorsäure durchgeführt und auch auf andere Säuren, wie beispielsweise 3-(*N*-Diphenylamino)-propionsäure, 3-(*N*-Carbazolyl)-propionsäure usw., ausgedehnt.

Da die zum Zeitpunkt des Beginnes unserer Arbeiten allein bekannte Ringschlußmethode von *Smith*³ bei Vergrößerung der Versuchsansätze versagte, mußten wir nach Methoden suchen, die auch bei größeren Ansätzen einfaches Arbeiten und gute Ausbeuten ermöglichten. In diesem Zusammenhang führten wir folgende Versuche durch:

⁶ *N. L. Smith*, *J. Org. Chem.* **16**, 415 (1951).

⁷ *G. Cauquil* und *A. Casadevall*, *Bull. Soc. Chim. France* **1948**, 246.

⁸ *A. Mackie* und *A. A. Cutler*, *J. Chem. Soc. [London]* **1954**, 2577.

⁹ *K. Fujii*, *J. Pharm. Japan* **77**, 1065 (1957).

1. Ringschluß der Phenthiazinylpropionsäure mit wasserfreiem Fluorwasserstoff nach der von *Fieser* und *Hershberg*¹⁰ beschriebenen Methode. Die in Platin- oder Polyäthylengefäßen durchgeführten Versuche lieferten einen Großteil der eingesetzten Phenthiazinylpropionsäure zurück. Ringschluß in präparativ interessanter Ausbeute konnte nicht beobachtet werden.

2. Ringschluß des Säurechlorids, das in der Reaktionsmischung mit PCl_5 hergestellt wurde, mittels POCl_3 nach einer von *Johnson*¹¹ beschriebenen Methode. Die Ausbeuten ließen sich schlecht reproduzieren und waren anscheinend vom Reinheitsgrad des verwendeten POCl_3 maßgebend beeinflusst.

3. Ringschluß des Säurechlorids mit SnCl_4 , ebenfalls nach *Johnson*¹¹. Nach dieser Methode wurden nur ca. 16% an rohem Keton erhalten.

4. Ringschluß der Phenthiazinylpropionsäure in Eisessig-Acetanhydrid als Lösungsmittel mit folgenden Reagenzien:

- a) AlCl_3 gab nur ca. 10% Keton; ein Großteil der nicht umgesetzten Säure wurde zurückerhalten.
- b) ZnCl_2 gab ca. 80% Rohprodukt in glatter, einfacher, auch auf größere Ansätze anwendbarer Reaktion.

Wir glauben, daß die Methode 4 b für größere Ansätze günstiger ist als die bisher in der Literatur beschriebenen Methoden.

Die Nomenklatur für das Keton der Formel IV bereitet beträchtliche Schwierigkeiten.

Cauquil und *Casadevall*⁷ machten 2 Vorschläge, nämlich

1. péri-1,10,propylénone-3'phenothiazine und
2. aza-9 thia-10 dihydro-11,12 céto-13 benzanthrène.

*Smith*³ verwendete die heute im angelsächsischen Schrifttum übliche Bezeichnungsweise, nämlich

3. 2,3-Dihydro-3-keto-1H-pyrido-[3,2,1-kl]-phenothiazine.

Im Register der Chem. Abstr. findet sich aber auch die Bezeichnung

4. 1H-Pyrido-[3,2,1-kl]-phenothiazine-3(2H)-one.

Mackie und *Culler*⁸ verwendeten anfangs eine andere Variante der englischen Bezeichnungsweise, nämlich

5. 5',6'-Dihydro-4'-oxopyridino (3',2',1',1,10a,10)-phenothiazine, gleichen sich aber später an die Bezeichnung 3 von *Smith* an.

Leider wird es auch im Chem. Zbl. unterlassen, eine einheitliche Nomenklatur zu verwenden. Vielmehr werden die von den Autoren angegebenen und zum Großteil auf der angloamerikanischen Bezifferung des Phenthiazins aufgebauten Bezeichnungen auch in die Referate übernommen.

¹⁰ L. F. Fieser und E. B. Hershberg, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 1272 (1939).

¹¹ W. S. Johnson, Organic Reactions **2**, 114.

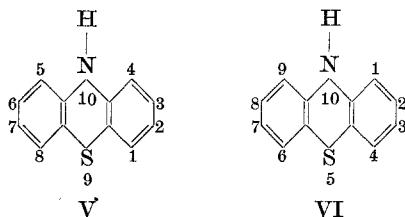
Wir wollen in dieser und den folgenden Veröffentlichungen für das Keton der Formel IV die Bezeichnung

6. 4,10-(α -Oxo-trimethylen)-phenthiazin verwenden¹².

Folgende Punkte scheinen uns für die Auswahl dieser Bezeichnung zu sprechen:

Die Bezeichnung ist verhältnismäßig kurz.

Die zwar oft verwendete Doppelbezeichnung mehrerer Atome, hauptsächlich des N-Atomes als Bestandteil zweier Ringsysteme (Pyrido-phenthiazin) wird vermieden. Die Verwendung des Ausdruckes „trimethylen“ charakterisiert ohne weiteres den Hydrierungsgrad des anellierten Ringes. Die beiden Verknüpfungsstellen der Trimethylenbrücke am Phenthiazin sind durch die Ziffern 4,10 eindeutig bestimmt. Hierbei wird auf die im Beilstein E II 27, Seite 32 noch gebrauchte deutsche Bezifferung des Phenthiazinringes (Formel V) bezogen. Sollte sich durch internationale Vereinbarung die angloamerikanische Bezifferung des Phenothiazins (Formel VI) durchsetzen, so muß dem in Zukunft nicht nur bezüglich der Verknüpfungsstellen, sondern insgesamt Rechnung getragen werden.



Für die Stellung der Oxogruppe wurde die Bezeichnung „ α “ gewählt, weil sie der niedriger bezifferten Anellierungsstelle (4) benachbart ist. Es wurde eine Zahlenbezeichnung der Trimethylenbrücke, sei es als 11, 12, 13 oder als 1', 2', 3' für komplizierter gehalten.

Experimenteller Teil

Sämtliche in der Folge angegebenen Schmelzpunkte wurden auf einem Schmelzpunktsapparat nach *Kofler* durchgeführt und sind korrigiert. Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf die jeweils eingesetzte Phenthiazin-komponente.

β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure-methylpiperazid (1)

5,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäurechlorid wurden in 20 ml absol. Benzol gelöst und im Verlauf von 5 Min. zu einer Lösung von 3,3 g N-Methylpiperazin in 10 ml absol. Benzol getropft, wobei unter Erwärmung Nieder-

¹² Wir danken Herrn Prof. Dr. *F. Richter* vom Beilstein-Institut, Frankfurt/M.-Hoechst für seine freundlichen und für uns äußerst wertvollen Ratschläge herzlich.

schlagsbildung eintrat. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen, dann mit 50 ml Äther verdünnt, und der Niederschlag durch Behandlung mit Wasser in Lösung gebracht. Die organische Phase wurde mehrmals mit 0,2 n Salzsäure ausgeschüttelt, die Extrakte mit der wäßrigen Lösung des Niederschlags vereinigt und anschließend mit 4 n KOH-Lösung alkalisch gemacht. Die freigesetzte Base wurde mehrfach ausgeäthert und die äther. Extrakte über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers verblieben 4,3 g an viskos-öliger Rohbase, welche nach einigem Stehen kristallin erstarrte, Schmp. 73—75°. Die reine Base destillierte bei 180—190° (Luftbadtemp.) und $2 \cdot 10^{-3}$ Torr.

$C_{20}H_{23}N_3OS$. Ber. C 67,96, H 6,56, N 11,89.
Gef. C 67,65, 67,86, H 6,45, 6,63, N 11,70, 11,81.

β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure-phenylpiperazid (2)

5,0 g N-Phenylpiperazin wurden im Verlauf von 5 Min. zu einer Lösung von 5,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäurechlorid in 20 ml absol. Benzol getropft und das Reaktionsgemisch ca. 15 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen. Saure Extraktion zur Isolierung der basischen Bestandteile ergab nur eine relativ leichtbewegliche, S-freie Base. Daher wurde die extrahierte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene destilliert. Dabei verblieb ein viskoses Öl, das nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Nach Umkristallisation aus Aceton 6,0 g farblose Kristalle, Schmp. 153—155°.

$C_{25}H_{25}N_3OS$. Ber. C 72,25, H 6,06, N 10,11.
Gef. C 72,10, 72,18, H 5,96, 6,07, N 9,97, 9,97.

β -(9-Dioxo-phenthiazinyl-10)-propionsäure

184 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure wurden in eine Lösung von 93 g NaOH in ca. 3 l Wasser eingetragen, auf 50° erwärmt und die Lösung filtriert. Das Filtrat wurde mit 400 ml 30-proz. H_2O_2 versetzt und 2 Stdn. am kochenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung auf Zimmertemp. wurde das Rohprodukt durch Zusatz von HCl ausgefällt und durch Umfällung aus NaOH mit HCl gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 184°. Ausb.: 189 g. In einigen Fällen wurde bei der Umfällung kurzfristig ein Produkt vom Schmp. 225° erhalten, welches die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie die normale Säure zeigte und nach kurzer Zeit auch wieder den Schmp. von 184—185° aufwies.

β -(9-Dioxo-phenthiazinyl-10)-propionsäure-äthylester (3)

9,0 g β -(9-Dioxo-phenthiazinyl-10)-propionsäure wurden in 100 ml absol. Äthanol unter Zusatz von 1 ml konz. H_2SO_4 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Lösung eingeeengt, in Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknung über $CaCl_2$ wurde das Rohprodukt in Benzol gelöst und mehrmals mit 2 n NaOH-Lösung ausgeschüttelt. Die Benzolphase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Benzol abdestilliert. Der viskos-ölige Rückstand kristallisierte bei längerem Stehen. Schmp. 89—91,5°. Ausb. 7,0 g.

$C_{17}H_{17}NO_4S$. Ber. C 61,61, H 5,17, N 4,23.
Gef. C 61,64, 61,85, H 5,02, 5,24, N 4,30, 4,38.

10-(γ -Hydroxypropyl)-phenthiazin-9-dioxyd (4)

3,0 g $LiAlH_4$ wurden in 150 ml absol. Äther eingetragen und 30 Min. magnetisch gerührt. Anschließend wurden im Verlauf von 2 Stdn. 8,2 g

β -(9-Dioxo-phenthiazinyl-10)-propionsäureäthylester portionenweise zugesetzt. Nach 5-stdg. Rühren unter Rückfluß und Zersetzung mit verd. HCl wurde der nicht gelöste Festkörper abgesaugt, gewaschen und über CaCl₂ getrocknet. Nach Umkristallisation aus Äthanol, Aceton oder Butanol farblose Kristalle, Schmp. 175—177°. Ausb.: 3,8 g.

C₁₅H₁₅NO₃S. Ber. C 62,26, H 5,27, N 4,84.
Gef. C 62,21, 62,21, H 5,17, 5,38, N 4,90, 5,01.

Ringschlußversuche

1. *Mit wasserfreiem Fluorwasserstoff*: 2,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure wurden in einem Platintiegel bei 0° mit 10 ml wasserfreiem Fluorwasserstoff übergossen und durch Umrühren gelöst. Die Lösung blieb 2 Stdn. bei 0° und weitere 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die tiefrote, klare Lösung wurde am Wasserbad zur Trockene gedampft, der Rückstand mit 20-proz. KOH behandelt und die nunmehr violette Lösung mit Benzol und Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen des mit Na₂SO₄ getrockneten Extraktes blieb ein rotviolettes Öl, aus dem keine kristallisierte Reinsubstanz erhalten werden konnte. Aus der KOH-Lösung wurde durch Säurezusatz viel nicht umgesetzte Säure zurückerhalten. Um die Aufnahme von Luftfeuchtigkeit zu vermeiden, wurde ein analoger Ansatz in einem verschlossenen Polyäthylengefäß ausgeführt und gleichzeitig länger reagieren gelassen. Auch dieser Versuch war erfolglos.

2. *Mit POCl₃ und dem Säurechlorid*: Unter Kühlung wurden 2,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure und 1,0 g PCl₅ mit 10 ml POCl₃ und 7 ml trockenem Benzol übergossen und 15 Min. mit einem Vibromischer durchgemischt. Nach 1½ Stdn. Stehen unter Eiskühlung wurde die Reaktionsmischung auf 150 g Eis gegossen, nach dem Auftauen des Eises mit Benzol extrahiert und die Benzollösung mit 15 ml 2n NaOH extrahiert. Nach dem Trocknen mit CaCl₂ wurde eingedampft, wodurch 1,0 g eines gelbbraunen Öles erhalten wurden, das beim Erkalten erstarrte.

3. *Mit SnCl₄ und dem Säurechlorid*: 2,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure wurden durch Erwärmen in 30 ml trockenem Benzol gelöst, und unter Rühren bei Raumtemp. 2,2 g PCl₅ zugesetzt. Nachdem unter Eiskühlung 15 Min. weiter gerührt worden war, wurde eine Lösung von 6,0 g SnCl₄ in 5 ml trockenem Benzol eingetropft. Nach dem Entfernen der Kühlung wurde noch 30 Min. weitergerührt und dann kurz aufgeköcht. Die erkaltete Lösung wurde auf Eis gegossen, wobei sich harzige Klumpen abschieden, die bei der anschließenden Behandlung mit 10-proz. NaOH in Lösung gingen. Die mit Na₂SO₄ und CaCl₂ getrocknete Benzollösung wurde eingedampft. Die erhaltenen 0,3 g eines rotbraunen Öles gaben Kristalle vom Schmp. 97—105°.

4. *In Eisessig-Acetanhydrid a) mit AlCl₃*: 1,0 g AlCl₃ wurde in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid heiß gelöst, die filtrierte Lösung über 2,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure gegossen und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Zur Reaktionsmischung wurden 50 ml n HCl zugesetzt, das gebildete Keton mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit 20-proz. NaOH geschüttelt, getrocknet und eingedampft. Ausb.: 0,1 g eines gelben Öles, das zu Kristallen vom Schmp. 90—95° erstarrte. Aus der alkalischen Lösung wurden durch Ansäuern 0,9 g der eingesetzten Phenthiazinylpropionsäure zurückerhalten.

b) mit $ZnCl_2$: 30,0 g β -(10-Phenthiazinyl)-propionsäure wurden mit einer Lösung von 10,0 g $ZnCl_2$ in 50 ml Eisessig und 50 ml Acetanhydrid übergossen, kurz zum Sieden erhitzt und nach 5 Min. Stehen am Wasserbad langsam erkalten gelassen. Durch Zutropfen von 400 ml Wasser wurde ein dunkles Öl gefällt, das mit Chloroform extrahiert wurde. Der mit $CaCl_2$ getrocknete Extrakt wurde eingedampft und über $CaCl_2$ und KOH getrocknet. Dieses Rohprodukt wurde in 150 ml Benzol durch Rückflußkochen gelöst und die filtrierte Lösung wieder eingedampft. Nach einer Umkristallisation aus 150 ml Äthanol waren 20,6 g gelber Kristalle vom Schmp. 106—110° erhalten worden. Für die Analyse wurde noch mehrmals aus Äthanol umkristallisiert und 3 Stdn. über P_2O_5 bei 78° und 11 Torr getrocknet. Schmp. 112°.

$C_{15}H_{11}NOS$. Ber. C 71,11, H 4,38, N 5,53.
Gef. C 70,94, 71,11, H 4,47, 4,50, N 5,40, 5,51.

In Fällen, wo das kristalline Rohprodukt einen wesentlich tieferen Schmp. aufwies, wurde zur Entfernung etwa vorhandenen Ausgangsmaterials $\frac{1}{2}$ Stde. mit 10-proz. NaOH bei 40—50° digeriert. Bei größeren Ansätzen wurde immer das ölige Rohprodukt in dieser Weise vorbehandelt.

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

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