

# Untersuchungen über Phenthiazinderivate. 11. Mitteilung

Basisch substituierte Derivate  
des 4,10-Trimethylen-phenthiazin-9-dioxydes

Von

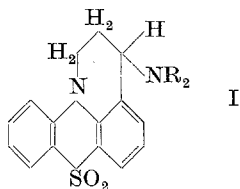
O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 3. November 1958)

Durch Ringschluß mit  $ZnCl_2$  in Eisessig-Essigsäureanhydrid wird aus  $\beta$ -(9-Dioxo-phenthiazinyl-10)-propionsäure das bereits bekannte 4,10-( $\alpha$ -Oxotrimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd erhalten, das durch Hydrierung in die  $\alpha$ -Hydroxyverbindung und weiter mit  $PBr_3$  in die  $\alpha$ -Bromverbindung verwandelt wird. Letztere gibt mit sekundären Basen eine Reihe gut kristallisierter Verbindungen der allgemeinen Formel I.

In Ergänzung zu den schon in der 10. Mitt. dieser Reihe<sup>1</sup> behandelten basisch substituierten Derivaten des 4,10-Trimethylen-phenthiazins werden in der vorliegenden Arbeit die analogen 9-Dioxydderivate der allgemeinen Formel I beschrieben. In der Formel bedeuten die Reste R niedrige



Alkylgruppen. Es kann aber  $NR_2$  auch einen stickstoffhaltigen Heterocyclus — wie beispielsweise den Pyrrolidyl-, Piperidyl- oder 4-Alkylpiperazinylrest — symbolisieren.

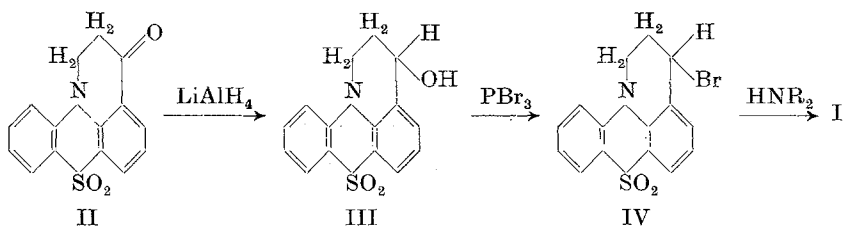
Wie in unseren früheren Untersuchungen<sup>2</sup> über basisch substituierte

<sup>1</sup> O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter, Mh. Chem. **89**, 806 (1958).

<sup>2</sup> O. Hromatka, F. Sauter und E. Preininger, Mh. Chem. **88**, 347 (1957).

Phenthiazine war auch ein Vergleich von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit den am S-Atom nicht oxydierten sowohl bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften und Reaktionsfähigkeit als auch in pharmakologischer Hinsicht interessant.

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgte auf folgendem Wege:



Die erstmalige Darstellung des Grundkörpers dieser Reihe (II) wurde von *Smith*<sup>3</sup> in der bei der Darstellung von 9-Dioxyden des Phenthiazins üblichen Weise durch Oxydation von  $\alpha$ -Oxo-4,10-trimethylen-phenthiazin mit 30-proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Eisessig durchgeführt. Die dabei erhaltene Ausbeute von 39% ist für derartige Oxydationen ungewöhnlich niedrig. Vermutlich wird die  $\alpha$ -Oxo-trimethylen-Brücke durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  angegriffen. Daher wurde  $\beta$ -Phenthiazinyl-propionsäure mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in das Dioxyd und dieses mit  $\text{ZnCl}_2$  in Eisessig-Essigsäureanhydrid in 4,10-( $\alpha$ -Oxotrimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd verwandelt. Diese Arbeitsweise steigert die Ausbeute auf 70—75% und besitzt den weiteren Vorteil, daß nicht umgesetzte  $\beta$ -(9-Dioxo-phenthiazinyl-10)-propionsäure leicht isoliert und in neue Ringschlußreaktionen eingesetzt werden kann.

Zusätzlich zur normalen Charakterisierung des so gewonnenen Ketons wurde das entsprechende Oxim (Verb. 1) gebildet. Auch hier bewährte sich ein Zusatz von Pyridin.

Die Hydroxylverbindung (Formel III) wurde durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion aus dem Keton (II) gewonnen, doch mußte infolge der besonderen Löslichkeitseigenschaften ein Gemisch von Äther-Dioxan verwendet werden, das auch die Einhaltung einer höheren Reaktionstemperatur ermöglichte.

Erwartungsgemäß erwies sich das Bromid (Formel IV) wesentlich stabiler als die entsprechende unoxydierte Verbindung, so daß die Bromierungsreaktion mit  $\text{PBr}_3$  ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden konnte.







Die Darstellung der Basen (Formel I) erfolgte im allgemeinen durch mehrstündiges Kochen der Reaktionskomponenten in Benzol, doch genügte auch mehrtägiges Stehen bei 20°, um die Umsetzung herbeizuführen. Zur Darstellung von Verbindung 4 mußte das Ausgangsprodukt

<sup>3</sup> *N. L. Smith, J. Org. Chem. 16, 415 (1951).*

in Dimethylformamid gelöst werden, um auch bei tiefer Temperatur ein homogenes Reaktionsgemisch zu gewährleisten.

Eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen der Formel I gibt die folgende Tabelle.

Tabelle

Nr.	—NR <sub>2</sub>	Schmp. °C	Derivat	Schmp. (u. Zers.) °C
4	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	182—183	Hydrochlorid · aq.	224—225*
5	—N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	156—157	Hydrochlorid · 1/2 H <sub>2</sub> O	220—223
6	—N 	152—154	Hydrochlorid	262—266
7	—N 		Maleinat	143—145
8	—N  · CH <sub>3</sub>	255—257	Hydrochlorid · 2 H <sub>2</sub> O	201—202,5*
9	—N  · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	231—232	Hydrochlorid · H <sub>2</sub> O	218*
10	—N  —CH <sub>2</sub> 	242—246	Hydrochlorid · 2 1/2 H <sub>2</sub> O	169—170*

\* Zersetzungspunkte im zugeschmolzenen Röhrchen.

### Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, auf einem Schmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzte Phenthiazinkomponente.

#### 4,10-( $\alpha$ -Oxo-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd durch Ringschlußreaktion

5,0 g  $\beta$ -(9-Dioxo-10-phenthiazinyl)-propionsäure und 6,0 g Zinkchlorid wurden in einer Mischung von 20 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde durch tropfenweisen Wasserzusatz gefällt, das Rohprodukt getrocknet und 10 Min. mit 10-proz. NaOH digeriert. Aus dem alkalischen Filtrat wurde die nicht umgesetzte Säure durch Fällung mit HCl zurückerhalten. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und über CaCl<sub>2</sub> bei 10 Torr getrocknet. Ausbeute 3,5 g (74,1% d. Th.). Schmp. 204—205° nach einer Kristallumwandlung bei ca. 190°. Für die Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert und über CaCl<sub>2</sub> im Vak. getrocknet.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 63,14, H 3,89, N 4,91.  
Gef. C 63,23, 63,34, H 3,97, 4,12, N 4,74, 4,83.

#### 4,10-( $\alpha$ -Hydroximino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (1)

5,0 g 4,10-( $\alpha$ -Oxo-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd wurden in 130 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 6,0 g NH<sub>2</sub>OH · HCl in 10 ml Wasser versetzt. Nach Zusatz von 10 ml Pyridin wurde 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten durch Zutropfen von Wasser das Reaktions-

produkt gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über  $\text{CaCl}_2$  im Vak. getrocknet. Ausb. 4,9 g (93,2% d. Th.). Für die Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert und über  $\text{CaCl}_2$  bei 10 Torr getrocknet. Schmp. 259—261°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Ber. C 59,98, H 4,03, N 9,33.  
Gef. C 60,07, 60,19, H 4,15, 4,19, N 9,38, 9,46.

4,10-( $\alpha$ -Hydroxy-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (2)

10,0 g 4,10-( $\alpha$ -Oxo-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd und 5,0 g  $\text{LiAlH}_4$  wurden in einem Gemisch von 100 ml Dioxan und 50 ml Äther 1 ½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Äther durch Destillation entfernt, wobei sich die Reaktionsmischung dunkler färbte und unter starker Wärmeentwicklung die Reaktion vor sich ging. Der Rest des Äthers und ein Teil des Dioxans wurden im Vak. entfernt. Die Zersetzung wurde unter Eiskühlung mit 50 ml Wasser vorgenommen und die anorganischen Salze mit 50 ml 5 n HCl und 50 ml konz. HCl gelöst. Die kristalline Hydroxylverbindung wurde abgesaugt, mit 2 n HCl und Wasser gewaschen und im Vak. über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Ausb. 7,9 g (78,3% d. Th.). Schmp. des Rohproduktes 220°. Für die Analyse wurde mehrmals aus Aceton umkristallisiert und über  $\text{CaCl}_2$  bei 10 Torr getrocknet. Schmp. 237—238°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ . Ber. C 62,92, H 4,23, N 4,89.  
Gef. C 63,02, 63,00, H 4,36, 4,22, N 4,81, 4,98.

4,10-( $\alpha$ -Brom-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (3)

1,0 g 4,10-( $\alpha$ -Hydroxy-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd wurde in 50 ml Benzol suspendiert und unter Eiskühlung mit 5 ml  $\text{PBr}_3$  versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit 100 ml Benzol verdünnt und unter Kühlung 100 ml 10-proz.  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung zugetropft. Nach dem Waschen mit verd.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser wurde die Benzollösung mit  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und im Vak. bei einer Badtemp. von 40—50° eingedampft. Das bräunlich-gelbe Rohprodukt (Ausb. 1,0 g = 82,0% d. Th.) kristallisierte bald. Nach Umkristallisieren aus Benzol lag der Schmp. (u. Zers.) bei 145—147° nach einer Kristallumwandlung bei 110°. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Die Identität der Verbindung ergibt sich aus den Analysen der Reaktionsprodukte.

4,10-( $\alpha$ -Dimethylamino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (4)

1,5 g des Bromids (3) wurden in 30 ml Dimethylformamid kalt gelöst und in einem Einschmelzrohr auf —40° gekühlt. Aus einer ebenso gekühlten Ampulle wurden nun 5 ml wasserfreies Dimethylamin zugesetzt, das Rohr zugeschmolzen und 20 Stdn. bei 20° stehengelassen. Der Inhalt des Rohres wurde in einen Rundkolben gespült und durch Erwärmen im Vak. auf ca. 50° das überschüssige Dimethylamin vollständig entfernt. Dann wurden 100 ml n HCl zugesetzt, die auftretende Trübung durch eine Extraktion mit Äther entfernt und filtriert. Durch Zusatz von 25 ml 20-proz. NaOH bildete sich vorerst eine milchige Trübung, die in eine dichte Fällung perlmutterglänzender Plättchen überging. Schmp. 176—181°. Ausb. 0,8 g (59,3% d. Th.). Für die Analyse wurden 0,3 g der Base aus 20 ml Äthanol umkristallisiert und 3 Stdn. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 182—183°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Ber. C 64,94, H 5,77, N 8,91.  
Gef. C 64,88, 64,96, H 5,64, 5,70, N 8,74, 8,84.

Zur Darstellung des Hydrochlorids wurden 0,5 g der Base in 20 ml heißem Äthanol gelöst, filtriert, mit äthanol. HCl angesäuert und mit 80 ml Äther verdünnt. Nach 3-stdg. Trocknen über  $P_2O_5$  bei  $78^\circ$  und 10 Torr zeigte das kristallwasserhaltige Hydrochlorid einen Schmp. von  $224\text{--}225^\circ$  (u. Zers.) im zugeschmolzenen Röhrchen.

4,10-( $\alpha$ -Diäthylamino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (5)

1,6 g des Bromids (3), 1,5 g  $Na_2CO_3$  und 2,0 g Diäthylamin wurden in 30 ml Benzol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit 40 ml Benzol verdünnt, in einen Scheidetrichter gespült und mit Wasser mehrmals extrahiert. Im wäßrigen Extrakt wurden durch Titration mit  $n/10 AgNO_3$  58,2% d. Th. an  $Br^-$  bestimmt. Die Benzollösung wurde mit 150 ml  $nHCl$  extrahiert, die saure Lösung mit Äther geklärt und mit 50 ml 20-proz. NaOH stark alkalisch gemacht. Beim Versuch, die Base mit Äther zu extrahieren, kristallisierte sie sowohl aus der wäßrigen als auch aus der Ätherphase aus, wurde durch Absaugen isoliert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0,2 g (12,8% d. Th.) Rohprodukt. Zur Reinigung wurde in Aceton gelöst, mit Wasser gefällt und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Für die Analyse wurde 3 Stdn. über  $P_2O_5$  bei  $78^\circ$  und 10 Torr getrocknet. Schmp.  $156\text{--}157^\circ$ .

$C_{19}H_{22}N_2O_2S$ . Ber. C 66,64, H 6,48, N 8,18.

Gef. C 66,71, 66,78, H 6,43, 6,59, N 8,40.

Das in der üblichen Weise dargestellte Hydrochlorid wurde für die Analyse 3 Stdn. über  $P_2O_5$  bei  $78^\circ$  und 10 Torr getrocknet. Schmp.  $220\text{--}223^\circ$  (u. Zers.).

$C_{19}H_{22}N_2O_2S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ . Ber. C 58,82, H 6,24, Cl 9,14.

Gef. C 58,77, 58,77, H 6,24, 6,35, Cl 9,15, 9,28.

4,10-( $\alpha$ -Pyrrolidino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (6)

1,5 g des Bromids (3), 2,0 g  $Na_2CO_3$  und 2 ml Pyrrolidin wurden in 70 ml Toluol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit Wasser extrahiert, wobei alle anorganischen Salze in Lösung gebracht wurden, in der durch Titration mit  $n/10 AgNO_3$  92,0% d. Th. an  $Br^-$  bestimmt werden konnten. Die Toluollösung wurde mit 50 ml Benzol verdünnt, mit 100 ml  $2n HCl$  und dann mit 50 ml  $n HCl$  extrahiert. Nach kurzem Stehen fielen aus der sauren Lösung 0,7 g des Hydrochlorids aus, das in 70 ml 80-proz. Äthanol durch Kochen gelöst und nach dem Erkalten durch Zusatz von 70 ml Äther gefällt wurde. Zur Analyse wurde 4 Stdn. über  $P_2O_5$  bei  $78^\circ$  und 10 Torr getrocknet. Schmp.  $262\text{--}266^\circ$  (u. Zers.).

$C_{19}H_{20}N_2O_2S \cdot HCl$ . Ber. C 60,54, H 5,62, Cl 9,41.

Gef. C 60,38, 60,54, H 5,65, 5,67, Cl 9,35, 9,52.

Aus dem Filtrat des Hydrochlorids wurden durch Zusatz von 50 ml 20-proz. NaOH 0,3 g der Base vom Schmp.  $150\text{--}152^\circ$  erhalten, die für die Analyse mehrmals aus Äthanol umkristallisiert und 3 Stdn. über  $P_2O_5$  bei  $78^\circ$  und 10 Torr getrocknet wurde. Schmp.  $152\text{--}154^\circ$ . Gesamtausbeute: 0,7 g Hydrochlorid (43,4% d. Th.) und 0,3 g Base (20,6% d. Th.) = 64,0% d. Th.

$C_{19}H_{22}N_2O_2S$ . Ber. C 67,02, H 5,92, N 8,23.

Gef. C 67,09, 67,16, H 5,75, 5,92, N 8,08, 8,16.

4,10-( $\alpha$ -Piperidino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (7)

0,5 g des Bromids (3) und 0,5 g Piperidin wurden in 50 ml Dioxan 10 Tage bei  $20^\circ$  im Dunklen stehengelassen. Nach Absaugen des Piperidinhydro-

bromids wurde die Base durch Zusatz von 4 ml einer gesättigten Maleinsäurelösung in Dioxan als Maleinat gefällt. Ausb. 0,07 g (13,8% d. Th.). Nach Umkristallisation aus 60-proz. Äthanol und Trocknen über  $P_2O_5$  bei 78° und 10 Torr lag der Schmp. (u. Zers.) bei 143—145°.

$C_{20}H_{22}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4$ . Ber. C 61,26, H 5,57. Gef. C 61,51, H 5,87.

4,10-( $\alpha$ -Methylpiperazino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (8)

3,6 g des Bromids (3), 2,0 g Natriumcarbonat und 1,2 g Methylpiperazin wurden in 50 ml Benzol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die filtrierte Lösung wurde vorerst mit Wasser, dann mit 150 ml n HCl extrahiert, der saure Extrakt mit Äther geschüttelt, der Äther durch Erhitzen im Vak. vollständig entfernt. Durch Zusatz von 35 ml 20-proz. NaOH wurde die Base gefällt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 0,5 g (13,1% d. Th.). Für die Analyse wurde aus 50 ml Äthanol umkristallisiert und über  $CaCl_2$  bei 10 Torr getrocknet. Schmp. 255—257°.

$C_{20}H_{23}N_3O_2S$ . Ber. C 65,01, H 6,28, N 11,37.  
Gef. C 64,83, 64,98, H 6,45, 6,47, N 11,25, 11,24.

Das in der üblichen Weise mit äthanol. HCl dargestellte Hydrochlorid zeigte den Schmp. 201—202,5° (u. Zers.) im zugeschmolzenen Röhrchen. Für die Analyse wurde über  $P_2O_5$  bei 10 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{23}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ . Ber. C 50,21, H 6,11, Cl 14,82.  
Gef. C 50,50, 50,68, H 6,23, 6,29, Cl 14,61, 14,64.

4,10-( $\alpha$ -Äthylpiperazino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (9)

2,7 g des Bromids (3), 2,0 g Äthylpiperazin und 2,0 g Natriumcarbonat wurden in 50 ml Benzol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei (8) angegeben und lieferte 1,4 g (47,6% d. Th.) Rohbase vom Schmp. 226—229°. Für die Analyse wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert und 3 Stdn. über  $P_2O_5$  bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 231—232°.

$C_{21}H_{25}N_3O_2S$ . Ber. C 65,77, H 6,57, N 10,96.  
Gef. C 65,78, 65,99, H 6,47, 6,61, N 10,85, 10,85.

Zur Darstellung des Hydrochlorids wurden 1,1 g Base in 55 ml absol. Äthanol suspendiert, auf 60° erwärmt und mit äthanol. HCl angesäuert. Nach dem Erkalten wurde das kristalline Hydrochlorid abgesaugt und mit Äther gewaschen. Für die Analyse wurde 3 Stdn. über  $P_2O_5$  bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 218° im zugeschmolzenen Röhrchen (u. Zers.).

$C_{21}H_{25}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ . Ber. C 53,16, H 6,16, Cl 14,95,  
Gef. C 52,81, 52,86, H 6,24, 6,34, Cl 14,73, 14,86.

4,10-( $\alpha$ -Benzylpiperazino-trimethylen)-phenthiazin-9-dioxyd; (10)

2,0 g des Bromids (3), 2,0 g gegläute Soda und 1,0 g Benzylpiperazin wurden in 30 ml Benzol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die mit 50 ml Benzol verd. Lösung wurde mehrmals mit Wasser extrahiert und dann mit 50 ml n HCl ausgeschüttelt. Aus der sauren Lösung fielen 0,6 g des Hydrochlorides aus, das nach einer Umfällung aus äthanol. Lösung mit Äther über  $P_2O_5$  bei 11 Torr getrocknet wurde und einen Schmp. von 169—170° (u. Zers.) im zugeschmolzenen Röhrchen zeigte.

$C_{26}H_{27}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ . Ber. C 55,41, H 6,08, Cl 12,58.  
Gef. C 55,37, 55,50, H 6,38, 6,28, Cl 12,70, 12,76.

Aus der filtrierten sauren Lösung wurde durch Zusatz von 20-proz. NaOH die Base freigesetzt, aus Benzol mit Petroläther gefällt und noch mehrmals aus wäßrigem Dioxan umkristallisiert. Für die Analyse wurde 2 Stdn. über  $P_2O_5$  bei  $78^\circ$  und 2 Torr getrocknet. Schmp.  $242-246^\circ$ .

$C_{26}H_{27}N_3O_2S$ . Ber. C 70,16, H 6,11, N 9,44.  
Gef. C 69,61, 69,77, H 6,08, 6,16, N 9,27, 9,32.

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

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