

Nachträge zu früheren Arbeiten über das sogenannte „Hexahydrophenthiazin“

Von

O. Hromatka, H. Petrousek und K. Wiltsehke

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 1. Juni 1959)

Bei der Behandlung von 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid mit Dimethylsulfat entsteht ein Gemisch ungefähr gleicher Teile 2-Hydroxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfid (I) und 2-Methoxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (II). Zum Beweis wurden die IR-Spektren der Basen und die des 2-Methoxycyclohexyl-o-(p-nitrobenzamido)-phenyl-sulfids (III) sowie des p-Nitrobenzoyloxy-cyclohexyl-o-(p-nitrobenzoylmethylamido)-phenyl-sulfids (IV) herangezogen. Im Verlaufe der Untersuchungen wurde I durch Formylierung des 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfids und anschließende Reduktion mit LiAlH_4 erhalten und in IV übergeführt. Außerdem wurde aus Methyl-o-aminophenyl-sulfid dessen p-Nitrobenzoylverbindung (VI) hergestellt. Endlich wurde 2-Methoxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfid synthetisiert.

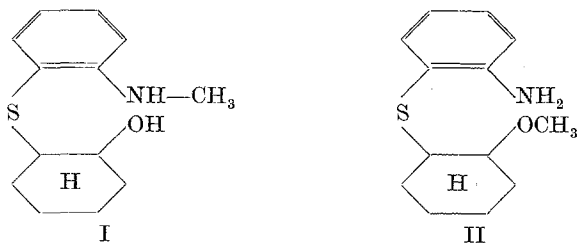
Cauquil und *Casadevall*¹ hatten sich mit der Methylierung des vermeintlichen „Hexahydrophenthiazins“ beschäftigt, das wir später als 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid erkannt hatten². Ihrer Vorstellung entsprechend nahmen die Autoren an, das Methylierungsprodukt sei N-Methyl-hexahydrophenthiazin und sie wurden in dieser Ansicht bestärkt, weil das Produkt bei der Dehydrierung mit Schwefel Phenthiazin gab.

Wir geben in folgendem die bereits in der zitierten Mitteilung angekündigte Korrektur dieser Ergebnisse.

¹ *G. Cauquil* und *A. Casadevall*, Bull. soc. chim. France **1955**, 768.

² *O. Hromatka*, *M. Vaculny*, *H. Petrousek* und *F. Grass*, Mh. Chem. **88**, 307 (1957).

Die von *Cauquil* angewendete N-Methylierung mit Dimethylsulfat ohne Säureakzeptor ist nicht besonders günstig, doch waren wir bei der Überprüfung der Untersuchungen selbstverständlich an die Methode gebunden. Die Analysen des Rohproduktes zeigten einen der offenen Formel entsprechenden Mehrgehalt von $1 \text{ H}_2\text{O}$ und im wesentlichen den Eintritt einer einzigen Methylgruppe. Das IR-Spektrum gab neben einer stark assoziierten ν -OH-Bande zwei ν -NH-Banden, von denen die bei 3483 cm^{-1} bedeutend schwächer war als die bei 3362 cm^{-1} . Bei dem zum Vergleich herangezogenen 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenylsulfid war dagegen die Bande bei 3362 cm^{-1} stärker. Das spektrale Verhalten ließ das Vorliegen einer Mischung ungefähr gleicher Teile der Verbindungen I und II vermuten.

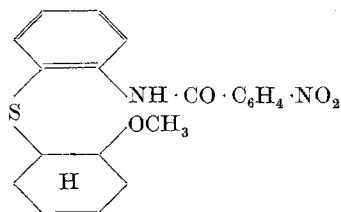


Für das Vorliegen einer Mischung spricht auch die Tatsache, daß es *Cauquil* und *Casadevall* nicht gelungen war, das Reaktionsprodukt in kristallisierte Derivate, wie Hydrochlorid, Pikrat oder Jodmethylat, zu verwandeln. Auch uns gelang eine direkte Trennung der Komponenten nicht und wir schlugen einen indirekten Weg zum Nachweis ein.

Bei der Behandlung des Rohproduktes mit Thionylchlorid wurde die OH-Gruppe in I durch Cl ersetzt. Im IR-Spektrum verschwand die assoziierte ν -OH-Bande, während sich das Spektrum im 3μ -Gebiet nicht veränderte. Die Analysenwerte für Cl, C und H im rohen Chlorierungsprodukt ließen sich auch mit gleichen Mengen der Komponenten in der Mischung vereinbaren.

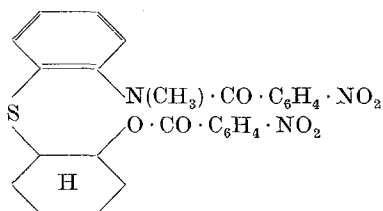
Das *Cauquilsche* Methylprodukt liefert mit p-Nitrobenzoylchlorid in Xylol oder Äther als einzige kristallisierte Verbindung eine Mononitrobenzoylverbindung. Nach *Brintzinger* und *Koddebusch*³ wird Äthanolamin mit p-Nitrobenzoylchlorid in inertem Lösungsmittel nur am Stickstoff, in Gegenwart von Pyridin am Sauerstoff acyliert. Wir haben 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenylsulfid ebenfalls in Xylol nur am Stickstoff p-nitrobenzoyliert, in Gegenwart von Pyridin auch am Sauerstoff². Das IR-Spektrum zeigte, daß die Mononitrobenzoylverbindung die Formel III hat.

³ H. Brintzinger und H. Koddebusch, Chem. Ber. 82, 201 (1949).

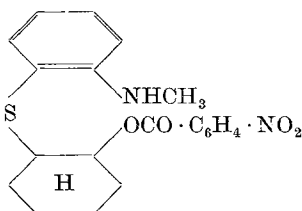


III

Bei der Umsetzung des Methylproduktes mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin war nach unseren Vorstellungen neben III auch IV und eventuell V zu erwarten.



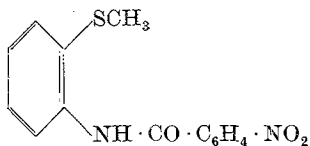
IV



V

Tatsächlich wurde die Verbindung IV isoliert und mit einer auf übersichtlichem Wege synthetisierten (s. u.) Substanz identifiziert. Außerdem fanden wir das N,O-Di-p-nitrobenzoyl-derivat des 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfids als Beweis, daß im *Cauquilschen* Methylierungsprodukt noch etwas Ausgangsmaterial enthalten ist.

Zur Synthese des 2-Hydroxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfids (I) versuchten wir zuerst, das Zinksalz des o-Aminothiophenols mit Dimethylsulfat am Stickstoff zu methylieren. Doch entsteht bevorzugt Methyl-o-aminophenyl-sulfid, das als p-Nitrobenzoylderivat VI charakterisiert wurde.



VI

Zum Erfolg führte dagegen die Formylierung am Stickstoff des 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfids und die anschließende Reduktion mit LiAlH_4 . Um Nebenprodukte möglichst zu vermeiden, war die Formylierung mit Ameisensäure so zu lenken, daß die Aminogruppe vollständig, die OH-Gruppe möglichst wenig formyliert wird. Es wurde so lange Ameisensäure einwirken gelassen, bis das rohe Reaktionsprodukt im IR-Spektrum eine einzige reine $\nu\text{-NH}$ -Bande aufwies. Eine teilweise Formylierung der OH-Gruppe störte nicht. Wir bezogen uns hier auf

einschlägige Arbeiten von *Wessely* und *Swoboda*⁴ und *Lettré* und *Ballweg*⁵. In der erhaltenen Verbindung I fehlten erwartungsgemäß die für N—C=O und O—C=O charakteristischen ν -Banden im IR-Spektrum. Sie gab mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin eine N,O-Di-p-nitrobenzoylverbindung vom Schmp. 91°. Diese Verbindung ist identisch mit der aus dem *Cauquilschen* Methylierungsprodukt erhaltenen.

Somit ist das Methylhexahydrophenthiazin aus der Literatur zu streichen. Es handelt sich um eine schwer trennbare Mischung von I, II und etwas 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid. Wird letztere Verbindung mit 2 Mol Dimethylsulfat und in Gegenwart von Na₂CO₃ methyliert, erhält man 2-Methoxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfid, eine ölige Verbindung, deren Konstitution durch Analyse und IR-Spektrum bewiesen wurde.

Experimenteller Teil

Methylierung von 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid

29,0 g (0,13 Mole) 2-Hydroxy-cyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid und 17,9 g (0,14 Mole) Dimethylsulfat wurden am Wasserbad gelöst und dann 30 Min. erhitzt. Nach Zusatz einer wäßr. Lsg. von 12,0 g NaOH wurde ausgeäthert, die mit Wasser gewaschene Ätherlösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 0,01 Torr destilliert und gab zwischen 110 und 130° 20,06 g farbloses Öl.

C₁₃H₁₉NOS. Ber. C 65,78, H 8,07, O 6,74.
Gef. C 65,99, 65,77, H 8,07, 7,77, O 6,71, 6,70.

C₁₃H₁₇NS (*Cauquil*). Ber. C 71,18, H 7,81, O —

IR-Spektrum⁶: assoz. ν -OH-Bande: 3625—3570 cm⁻¹; zwei ν -NH-Banden bei 3482 und 3362 cm⁻¹, erstere von halber Intensität als letztere; Bande bei 2828 cm⁻¹. Diese kann nach *Hill* und *Meakins*⁷ als ν -NCH₃-Bande oder nach *Henbest* und Mitarb.⁸ als ν -OCH₃-Bande gedeutet werden oder durch gleichzeitiges Vorliegen beider Gruppen verursacht werden.

Chlorierung des Methylproduktes

0,6 g *Methylprodukt* C₁₃H₁₉NOS wurden in 7,0 ml Chloroform gelöst, mit Eis-Kochsalz gekühlt und mit 0,5 g Thionylchlorid versetzt. Über Nacht erreichte die Lösung Raumtemperatur. Nach dem Abdampfen von Thionylchlorid und Chloroform im Vak. wurde der Rückstand mit Sodalösung behandelt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet

⁴ *F. Wessely* und *W. Swoboda*, Mh. Chem. **82**, 437 (1951).

⁵ *H. Lettré* und *H. Ballweg*, Chem. Ber. **91**, 345 (1958).

⁶ Sämtliche IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer IR-Spektrographen Modell 12 C/112 aufgenommen und wurden in der an der philosophischen Fakultät der Universität Wien 1959 eingereichten Dissertation des einen von uns (K. W.) veröffentlicht.

⁷ *R. D. Hill* und *G. D. Meakins*, J. chem. Soc. [London] **1953**, 760.

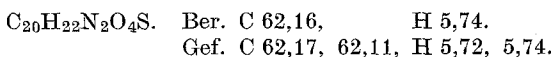
⁸ *H. B. Henbest*, *G. D. Meakins*, *B. Nicholls* und *A. A. Wagland*, J. chem. Soc. [London] **1957**, 1462.

und eingedampft. Die Analysenwerte für Cl und CH dieses Rohproduktes lassen auf eine Mischung von 52,5% 2-Chlorcyclohexyl-o-methylaminophenylsulfid und 47,5% 2-Methoxycyclohexyl-o-aminophenylsulfid schließen, wenn man mögliche weitere Verunreinigungen nicht berücksichtigt.

IR-Spektrum: Alle Banden des Methylproduktes $C_{13}H_{19}NOS$ mit Ausnahme der assoz. ν -OH-Bande sind vorhanden.

p-Nitrobenzoylierung des Methylproduktes

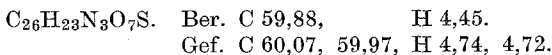
a) 5,2 g *Methylprodukt* $C_{13}H_{19}NOS$ wurden in 20 ml Äther gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 4,7 g p-Nitro-benzoylchlorid in 50 ml Äther versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde die Ätherlösung abdekantiert und der Rückstand mehrmals aus Alkohol und aus Aceton umkristallisiert. Kristalle der Verbindung III vom Schmp. 128—129°.



IR-Spektrum: ν -NH-Bande bei 3318 cm^{-1} ; ν -OCH₃-Bande bei 2829 cm^{-1} ; ν -NC=O-Bande bei 1672 cm^{-1} .

b) 6,0 g *Methylprodukt* $C_{13}H_{19}NOS$ wurden in 60 ml Pyridin gelöst und unter Kühlung portionenweise mit 9,7 g p-Nitro-benzoylchlorid versetzt. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde gekühlt, mit 300 ml Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit verd. Salzsäure von Pyridin befreit, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde aus Methanol-Äthanol (1:1) umkristallisiert, wobei bei den ersten Kristallisationen Kühlung mit Trockeneis-Alkohol erforderlich war, bei den folgenden etwas Aceton zugefügt wurde. Die Verbindung IV schmilzt bei 84—86° und gibt mit der später beschriebenen Verbindung keine Depression des Schmp. Das IR-Spektrum zeigte gegenüber dem Spektrum der später beschriebenen Reinsubstanz eine geringe Verunreinigung.

Neben den Kristallen vom Schmp. 84—86° wurden in Aceton schwer lösliche Kristalle vom Schmp. 180° erhalten, die sich durch Mischschmp. als O,N-Di-p-nitrobenzoyl-derivat des 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenylsulfids erwiesen.



Versuch zur Herstellung von 2-Hydroxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfid.

10,0 g Zinksalz des o-Aminothiophenols wurden mit 8,0 g Dimethylsulfat 5 Min. erhitzt, mit konz. wäbr. Lösung von 4,0 g Na₂CO₃ und 50 ml Alkohol versetzt und 10 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 6,8 g Na₂CO₃ und 6,3 g Cyclohexenoxyd wurde 45 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach Erkalten ausgeäthert und die Ätherlösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Bei der fraktionierten Destillation wurden zwei Fraktionen erhalten.

1. 50—60°; 0,01 Torr; 2,5 g dunkelgelbes Öl;
2. 120—130°; 0,01 Torr; 3,0 g orangegelbes Öl.

Die 1. Fraktion erwies sich nach Analyse und IR-Spektrum als Mischung. 0,93 g wurden in 4 ml Äther und unter Eiskühlung mit 0,69 g p-Nitrobenzoylchlorid in 8 ml Äther versetzt. Die gebildeten Kristalle würden mit Äther

und Wasser gewaschen. 0,78 g Methyl-p-nitrobenzamidophenyl-sulfid (VI); zur Analyse aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 130—131°.

$C_{14}H_{12}N_2O_3S$. Ber. C 58,32, H 4,20. Gef. C 58,48, H 4,39.

IR-Spektrum: eine ν -NH-Bande bei 3343 cm^{-1} ; eine ν -N—C=O-Bande bei 1688 cm^{-1} ; ν -CH₂-Banden bei 2921 und 2859 cm^{-1} schwach, was auf Fehlen des Cyclohexanringes hinwies.

Die zweite Fraktion wurde aus Petroläther umkristallisiert und erwies sich als 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid vom Schmp. 81°.

Formylierung von 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid

15,0 g 2-Hydroxy-cyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid wurden mit 11 ml 85proz. Ameisensäure 45 Min. unter Rückfluß und anschließend 15 Min. im Vak. erhitzt. Nach Zugabe von Sodalösung wurde ausgeäthert und die Ätherlösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Bei 155—165° und 0,005 Torr destillierten 12,7 g eines farblosen Öles.

IR-Spektrum: eine einzige ν -NH-Bande bei 3343 cm^{-1} ; eine schwache ν -OH-Bande bei 3604 cm^{-1} ; ν -N—C=O- und ν -O—C=O-Banden.

Folglich war die Formylierung am Stickstoff vollständig, am Sauerstoff teilweise eingetreten. Dies stimmt mit den Mikroanalysen überein. Nach 15 Min. Einwirkung der siedenden Ameisensäure waren noch zwei ν -NH-Banden zugegen und die NH₂-Gruppe noch nicht quantitativ formyliert.

2-Hydroxycyclohexyl-o-methylaminophenylsulfid (I)

Im 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Einleitungrohr für mit Pyrogalllösung und CaCl₂ gereinigten Stickstoff wurde unter magnetischem Rühren und Eiskühlung zu 6,2 g LiAlH₄ in 170 ml Tetrahydrofuran eine Lösung von 16,0 g Formylverbindung in 35 ml Tetrahydrofuran während 30 Min. zugetropft. Anschließend wurde während 25 Min. die Temp. gesteigert und 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser und Natronlauge (1,0 g NaOH) zersetzt, der Niederschlag abgesaugt und die Tetrahydrofuranlösung über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Bei 118—130° und 0,01 Torr destillierten 10,68 g eines farblosen Öles (I).

$C_{13}H_{19}NOS$. Ber. C 65,78, H 8,07, O 6,74.
Gef. C 65,67, 65,76, H 8,07, 7,98, O 7,05, 7,10.

IR-Spektrum: assoz. ν -OH-Bande bei 3530 cm^{-1} ; eine ν -NH-Bande bei 3386 cm^{-1} ; eine ν -NCH₃-Bande bei 2818 cm^{-1} .

p-Nitrobenzoylierung von I zu IV

3,2 g 2-Hydroxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfid wurden in 32 ml Pyridin gelöst und portionenweise mit 5,2 g p-Nitrobenzoylchlorid unter Kühlung versetzt. Nach 2,5stdg. Kochen unter Rückfluß und Abkühlen wurden 150 ml Wasser zugesetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol-Äthanol (1:1) unter Kühlung mit Trockeneis mehrmals umkristallisiert. Ausb. 4,31 g, Schmp. 89—91°.

$C_{27}H_{25}N_3O_7S$. Ber. C 60,55, H 4,71.
Gef. C 60,50, 60,44, H 4,60, 4,60.

IR-Spektrum: keine ν -NH-Bande; ν -O—C=O-Bande bei 1724 cm^{-1} ; ν -N—C=O-Bande bei 1657 cm^{-1} ; keine ν -NCH₃-Bande, doch liegen in der Literatur keine Untersuchungen über diese Bande in Säuremethyramidem vor.

2-Methoxycyclohexyl-o-methylaminophenyl-sulfid

5,0 g 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid wurden mit 6,2 g Dimethylsulfat am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zusatz von 4,2 g Na₂CO₃ wurde die Erhitzung unter öfterem Schütteln 1 Stde. fortgesetzt. Hierauf wurde ausgeäthert, die Ätherlösung über Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand destillierte bei $125\text{—}135^\circ$ und 0,01 Torr als farbloses Öl. Ausb. 3,07 g.

C₁₄H₂₁NOS. Ber. C 66,89, H 8,42, O 6,36.
Gef. C 66,74, 66,62, H 8,45, 8,54, O 6,65, 6,63.

IR-Spektrum: eine ν -NH-Bande bei 3359 cm^{-1} ; eine starke Bande bei 2825 cm^{-1} , die der ν -NCH₃- und der ν -OCH₃-Bande zugeschrieben werden kann.

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

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