

## Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 13. Mitt.:

Derivate des 10-(2'-Hydroxy-3'-amino-propyl)-phenthiazins

Von

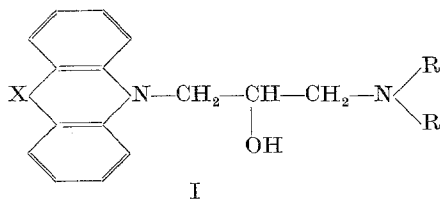
O. Hromatka, G. Stehlik und F. Sauter

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Anorganisch- und Physikalisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 11. März 1960)

In Weiterführung unserer Arbeitsrichtung<sup>1</sup>, die sich mit der Synthese von basisch substituierten Phenthiazinderivaten beschäftigt, war es seit längerer Zeit unsere Absicht, u. a. eine Substanzklasse der pharmakologischen Untersuchung zugänglich zu machen, die bei weitgehender struktureller Ähnlichkeit mit den bewährten 10-Aminoalkylphenthiazinderivaten zusätzlich eine Hydroxylfunktion im Alkylsubstituenten enthält. Dies war vor allem deswegen interessant, weil klinische Beobachtungen von *Hippius*<sup>2</sup> zeigen, daß bei Substitutionen am Ringgerüst nur quantitative Unterschiede, bei Veränderung der Seitenkette hingegen qualitative Differenzen zwischen den einzelnen Phenthiazin-präparaten auftreten.

Durch Verwendung von Epichlorhydrin war es uns möglich, in rationaler Weise zu Verbindungen der allgemeinen Formel I zu gelangen.



X = S, SO<sub>2</sub>; —NR<sub>2</sub> = N (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, Piperidyl, Morpholyl etc.

<sup>1</sup> Letzte Mitt. dieser Reihe: O. Hromatka, G. Stehlik und F. Sauter, Mh. Chem. **81**, 107 (1960).

<sup>2</sup> H. Hippius, Zbl. Neurol. **145**, 168 (1958); Berl. Med. **9**, 49 (1958).

Die Substanzklasse war naturgemäß mittels der beiden folgenden Synthesewege darzustellen:

1. Reaktionsweg: Umsetzung von Phenthiazin-Na mit Epichlorhydrin und anschließende Reaktion des gewonnenen Zwischenproduktes mit der betreffenden Base.

2. Reaktionsweg: Umsetzung des betreffenden Amins mit Epichlorhydrin und anschließend mit Alkali zu entsprechenden basisch substituierten Epoxyden<sup>3</sup>, welche nachfolgend mit Phenthiazin-Na Verbindungen der Formel I geben.

Wir haben die begonnenen Untersuchungen eingestellt, da in letzter Zeit *Morren* in belgischen Patenten<sup>4</sup> die Verbindungsklasse umfassend beschrieben hatte, wobei beide auch von uns verwendeten Reaktionswege zur Anwendung kamen. Ein Vertreter der Reihe wurde in der Zwischenzeit auch von der Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc<sup>5</sup> beschrieben.

Wir beschränken uns also in der vorliegenden Arbeit darauf, denjenigen Teil unseres experimentellen Materials bekanntzugeben, der nicht in den Publikationen von *Morren* enthalten ist, sondern eine Ergänzung des jetzt schon bekannten Materials darstellt.

### Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, nach *Koffer* bestimmt und sind korrigiert.

#### 10-(2'-Hydroxy-3'-N-piperidyl-propyl)-phenthiazin

a) Aus 5,0 g Phenthiazin und 2,0 g  $\text{NaNH}_2$  wurde in 50 ml absol. Toluol während 3 Stdn. bei Rückflußtemp. Phenthiazinnatrium hergestellt. Hierauf wurde in  $\frac{1}{2}$  Min. 3,0 ml Epichlorhydrin, gelöst in 7,0 ml absol. Toluol, zufließen gelassen, sofort 10,0 ml wasserfr. Piperidin, gelöst in 20,0 ml absol. Toluol, zugesetzt und 1 Stde. auf  $100^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt, mehrmals mit Wasser und anschließend mit n-HCl extrahiert. Aus den vereinigten sauren Extrakten wurde nach Klärung durch Ausäthern und Filtration durch Zusatz von 20proz. KOH die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrockneten Äthers blieb eine ölige Rohbase zurück. Nach Umkristallisation aus Äthanol: 1,8 g Nadeln.

Zur Analyse mehrmals aus Äthanol umkristallisiert und bei 11 Torr über KOH getrocknet; farblose Nadeln, Schmp.  $153\text{--}156^\circ$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$ . Ber. C 70,55, H 7,11, N 8,23.  
Gef. C 70,60, 70,75, H 7,21, 7,23, N 8,24, 8,26.

<sup>3</sup> O. Eisleb (I. G. Farbenindustrie AG.) D.R.P. 473 219; Friedlaenders Fortschr. Teerfarb. **16**, 2836.

<sup>4</sup> H. G. Morren, Belg. Pat. 566 160 (15. 4. 1958); Chem. Abstr. **53**, 8171 h (1959); Belg. Pat. 561 875 (8. 4. 1958); Chem. Abstr. **53**, 8172 a, b (1959); Belg. Pat. 563 610 (30. 6. 1958); Chem. Abstr. **53**, 12319 c (1959).

<sup>5</sup> Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, Brit. Pat. Nr. 800 635 (9. 11. 1954); Chem. Abstr. **53**, 7211 d (1959).

*Hydrochlorid*: Aus der Base mittels absol.-Äthanol. HCl unter Zusatz von absol. Äther. Nach Umkristallisation aus Äthanol und Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  farblose, längliche Prismen vom Schmp. 192—194°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$ . Ber. C 63,72, H 6,69, N 7,43, Cl 9,41.

Gef. C 63,52, H 6,82, N 7,24, Cl 9,56.

C 63,58, H 6,84, N 7,35, Cl 9,59.

Bei einem zweiten Darstellungsversuch unter denselben Bedingungen kristallisierte das Hydrochlorid in kleinen farblosen Drusen vom Schmp. 216°.

Gef. N 7,22, 7,28, Cl 9,44, 9,46.

*Jodmethylat*: 0,20 g Base, 10 ml Methanol und 2,0 ml Methyljodid wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit absol. Äther versetzt und dadurch 0,27 g Rohprodukt ausgefällt. Nach Umkristallisation aus absol. Äthanol: schwach gelblich gefärbte Kristalle vom Schmp. 166—168°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{CH}_3\text{J}$ . Ber. C 52,28, H 5,64, J 26,31.

Gef. C 52,47, 52,64, H 5,72, 5,86, J 26,17, 26,27.

b) 26,0 g Phenthiazin wurden unter Rühren in 200 ml absol. Toluol gelöst und mit 7,0 g  $\text{NaNH}_2$  4½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden während 15 Min. 9,2 g  $\gamma$ -Piperidinopropylenoxyd in 20 ml absol. Toluol zuge- tropft und nach dem Erkalten mit Benzol verdünnt. Normale Aufarbeitung lieferte nach Abdampfen des Äthers 20,4 g Rohbase, nach Umkristallisation aus Äthanol: 12,5 g Nadeln vom Schmp. 152—156°. Mischschmp. (1:1) mit nach a) hergestellter Base zeigte keine Depression.

#### 10-(2'-Hydroxy-3'-N-morpholinyl-propyl)-phenthiazin

Aus 5,0 g Phenthiazin, 2,0 g  $\text{NaNH}_2$  in 50 ml absol. Toluol gebildetes Natriumsalz wurde bei ca. 60° während ½ Min. mit einer Lösung von 3,0 ml Epichlorhydrin in 3 ml Toluol versetzt, anschließend mit 10,0 ml Morpholin in 5,0 ml absol. Toluol. Nach 1 Stde. Erhitzen unter Rückfluß wurde abge- kühlt und mit Benzol versetzt. Normale Aufarbeitung lieferte 2,0 g Rohbase als grünlichgelbes Öl. Nach Destillation bei 160—166° Luftbadtemp. und 10<sup>-3</sup> Torr: hellgelbes, sehr viskoses Öl.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Ber. C 66,63, H 6,48, N 8,18.

Gef. C 66,78, 66,81, H 6,33, 6,45, N 8,07, 8,20.

*Hydrochlorid*: Nach Umkristallisation aus absol. Äthanol und 6 Stdn. Trocknen bei 12 Torr und 78° über  $\text{P}_2\text{O}_5$  farblose, prismatische Blättchen vom Zersp. 204—206° (im zugeschmolz. Röhrchen).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ . Ber. C 60,22, H 6,12, Cl 9,36.

Gef. C 60,55, 60,71, H 5,84, 6,02, Cl 9,20, 9,27.

#### 10-[2'-Hydroxy-3'-(N-methylpiperazinyl-N')-propyl]-phenthia- zin

Aus 5,0 g Phenthiazin und 2,0 g  $\text{NaNH}_2$  in 50 ml absol. Toluol gebildetes Natriumsalz wurde mit einer Lösung von 3,0 ml Epichlorhydrin in 7,0 ml Toluol und anschließend mit 10,0 ml N-Methylpiperazin in 20 ml Toluol ver- setzt. Nach 1 Stde. Erhitzen unter Rückfluß und Abkühlen wurde mit 300 ml Äther verdünnt. Die normale Aufarbeitung lieferte 3,9 g Rohbase als dunkel- gelbes Öl, welches bei 173—177° Luftbadtemp. und 10<sup>-3</sup> Torr als hellgelbes, sehr viskoses Öl destillierte.

$C_{20}H_{25}N_3OS$ . Ber. C 67,57, H 7,09, N 11,82.  
Gef. C 67,64, 67,76, H 7,01, 7,16, N 11,67, 11,75.

*Dihydrochlorid*: Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose Blättchen, welche nach 6 Stdn. Trocknen bei 11 Torr und 78° über  $P_2O_5$  einen Zersp. von 226—229° (im zugeschmolz. Röhrchen) zeigten.

$C_{20}H_{25}N_3OS \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{3} H_2O$ . Ber. C 55,29, H 6,42, Cl 16,32.  
Gef. C 55,55, H 6,42, Cl 16,02,  
C 55,64, H 6,57, Cl 16,04.

*Dijodmethylat*: 1,35 g Base wurden mit 30 ml absol. Methanol und 2,0 ml Methyljodid 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wurde mit absol. Äther gefällt und das ausgefallene Öl nach Abdekantieren des Lösungsmittels mit Essigester erwärmt, wobei das Jodid durchkristallisierte (Ausb.: 2,27 g); nach Umkristallisation aus 90proz. Äthanol: weiße Kristalle vom Zersp. 199—202°.

$C_{20}H_{25}N_3OS \cdot 2 CH_3J$ . Ber.: C 41,32, H 4,89, N 6,57.  
Gef.: C 41,57, 41,60, H 4,80, 5,00, N 6,58, 6,59.

#### 10-(2'-Hydroxy-3'-diäthylamino-propyl)-phenthiazin

a) Aus 20,0 g Phenthiazin und 10,5 g  $NaNH_2$  in 200 ml absol. Toluol bereitetes Natriumsalz wurde rasch mit 9,0 ml Epichlorhydrin in 11,0 ml Toluol, anschließend mit 30,0 ml wasserfreiem Diäthylamin in 50 ml absol. Toluol versetzt und 3½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit 1000 ml Benzol verdünnt und vorsichtig mit Wasser versetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 12,0 g Rohbase erhalten. Schmp. nach Umkristallisation aus Äthanol: 141—143°.

$C_{19}H_{24}N_2OS$ . Ber.: C 69,47, H 7,37, N 8,53.  
Gef.: C 69,57, 69,67, H 7,36, 7,50, N 8,55, 8,61.

b) Aus 10,0 g Phenthiazin und 4,0 g  $NaNH_2$  in 150 ml Toluol bereitetes Natriumsalz wurde in 10 Min. mit 7,5 g  $\gamma$ -Diäthylamino-propylenoxyd in 30 ml Toluol versetzt. Nach Abkühlen wurde mit Benzol verdünnt und in analoger Weise aufgearbeitet. Ausb.: 15,2 g Rohbase vom Schmp. 136—141°. Nach Umkristallisation aus Äthanol 10,1 g farblose Nadeln der auch nach a) erhaltenen Verbindung.

*Jodäthylat*: 0,20 g Base wurden in 5,0 ml absol. Äthanol mit 1,0 ml Äthyljodid 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde heiß filtriert und nach dem Erkalten mit absol. Äther versetzt. Das quartäre Salz kristallisierte in farblosen Nadeln. Ausb. 0,26 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol und Ätherzusatz farblose Nadeln, die nach 5 Stdn. Trocknen bei 12 Torr und 78° über  $P_2O_5$  einen Schmp. von 212—214° zeigten.

$C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_2H_5J$ . Ber.: C 52,06, H 6,03, J 26,20.  
Gef.: C 52,11, 52,26, H 5,96, 5,99, J 26,03, 26,16.

#### 10-(2'-Hydroxy-3'-N-piperidyl-propyl)-phenthiazin-9-dioxyd

3,0 g Phenthiazin-9-dioxyd wurden unter Erwärmen in 100 ml absol. Dioxan gelöst und nach Zusatz von 1,0 g  $NaNH_2$  10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden 2,5 g  $\gamma$ -Piperidino-propylenoxyd in 30 ml absol. Toluol zugetropft und weitere 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und im Vak. eingedampft.

Die Base wurde in 5proz. HCl gelöst, filtriert und nach Zusatz von NaOH mit Äther extrahiert. Die über  $K_2CO_3$  getrocknete Ätherlösung gab nach Eindampfen 3,9 g zähes Öl, das bei 195—200° Luftbadtemp. und  $10^{-3}$  Torr destillierte. Ausb.: 3,45 g.

$C_{20}H_{24}N_2O_3S$ . Ber.: C 64,49, H 6,50, N 7,52.  
Gef.: C 64,72, 64,88, H 6,73, 6,77, N 7,63, 7,64.

10-(2'-Hydroxy-3'-diäthylamino-propyl)-phenthiazin-9-dioxyd

Zu dem aus 5,0 g Phenthiazin-9-dioxyd und 1,5 g  $NaNH_2$  in 100 ml absol. Toluol bereiteten Natriumsalz wurden 3,1 g  $\gamma$ -Diäthylamino-propylenoxyd in 15 ml Toluol zugesetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei Zugabe von  $H_2O$  zur kalten Lösung kristallisierte die Base. Sie wurde in n-HCl gelöst und mit dem salzsauren Extrakt der Toluollösung vereint. Durch Fällung mit 10proz. KOH 7,55 g Base. Zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 118—119°.

$C_{19}H_{24}N_2O_3S$ . Ber.: C 63,31, H 6,71, N 7,77.  
Gef.: C 63,52, 63,61, H 6,70, 6,77, N 7,93, 7,93.

*Hydrochlorid*: Aus absol. Äthanol und Äther farblose, prismatische Blättchen. Zur Analyse 6 Stdn. bei 11 Torr und 78° über  $P_2O_5$  getrocknet. Schmp. 193—196°.

$C_{19}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ . Ber.: C 57,49, H 6,35, N 7,06.  
Gef.: C 57,55, 57,62, H 6,30, 6,56, N 7,07, 7,07.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Anorganisch- und Physikalisch-Chemischen Instituts der Universität Wien ausgeführt.

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