

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 14. Mitt.:

Phenthiazinyl-(3)-äthanolamine

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)

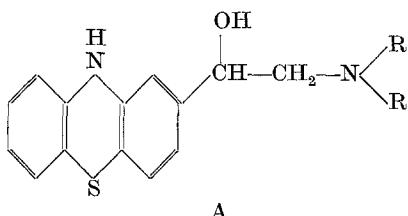
Zum Zwecke eines pharmakologischen Vergleiches mit den früher hergestellten Hydroxyaminen in Stellung 10 des Phenthiazinringes wurde eine Anzahl von Verbindungen neu hergestellt, die einen Hydroxyaminubstituenten in Stellung 3 tragen.

Während die basische Substitution von Phenthiazinen in Stellung 10 von zahlreichen Arbeitskreisen und auch von uns weitgehend abgewandelt wurde, liegen über die pharmakologische Wirkung von an den Benzolkernen basisch substituierten Phenthiazinen viel weniger Erfahrungen vor. Am interessantesten schien uns hier die Einführung von Substituenten in Stellung 3. Beispiele dieser Reihe sind in Form von 3-Aminoacyl-phenthiazinen in der Literatur beschrieben, da sie von *Burger* und *Clements*¹ auf der Suche nach Antioxydantien dargestellt wurden, während *Massie*, *Cooke* und *Hills*² einige Verbindungen mit basischer Substitution in 3-Stellung wie 1-(Phenthiazinyl-3)-äthylamin und 2-Amino-4-(phenthiazinyl-3)-thiazol zwecks Testung auf anticarcinogene und antibakterielle Eigenschaften synthetisierten.

Uns schien es dagegen besonders wünschenswert, ähnlich gebaute Verbindungen einer Untersuchung auf ihre Verwendbarkeit als Psychotherapeutica zuzuführen. Wir stellten daher Substanzen der folgenden allgemeinen Formel A her,

¹ *A. Burger* und *J. B. Clements*, *J. Org. Chem.* **19**, 1113 (1954).

² *S. P. Massie*, *I. Cooke* und *W. A. Hills*, *J. Org. Chem.* **21**, 1006 (1956).



da diese durch die gleichzeitige Anwesenheit einer Hydroxylgruppe und der basischen Substitution in der Seitenkette einen Vergleich mit den in der letzten Mitteilung dieser Reihe³ beschriebenen Hydroxyaminoverbindungen in 10-Stellung des Phenthiazins ermöglichen.

Als Ausgangsmaterial diente 3-(α -Hydroxy- β -chlor-äthyl)-phenthiazin, das auf folgendem Wege leicht zugänglich war: Acetylierung von Phenthiazin zu 10-Acetyl-phenthiazin⁴, Friedel-Crafts-Reaktion mit Chloracetylchlorid nach Burger und Clements¹ zu 3-Chloracetyl-10-acetyl-phenthiazin mit nachfolgender Entacetylierung mittels conc. HCl in Eisessig zu 3-Chloracetyl-phenthiazin, welches zu 3-(α -Hydroxy- β -chlor-äthyl)-phenthiazin reduziert wurde. Dabei gibt LiAlH₄ nach Burger und Clements¹ nur geringe Ausbeuten, dagegen die Meerwein-Ponndorf-Reduktion nach Massie, Cooke und Hills² über 70% d. Th.

3-(α -Hydroxy- β -chlor-äthyl)-phenthiazin wurde nun mit Methylamin, Dimethylamin, Diäthylamin, Di-n-propylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin und N-Methylpiperazin umgesetzt und lieferte die Verbindungen der allgemeinen Formel A in sehr guter Ausbeute.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, nach Kofler bestimmt und sind korrigiert. Die Zersetzungspunkte im zugeschmolzenen Röhrchen wurden im Schmelzpunktsapparat nach Kubiczek und Schrecker⁵ bestimmt. Die Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzte Phenthiazinkomponente.

Zum leichteren Verständnis der folgenden Tabellen wird vorerst die Herstellung von Verbindung II genauer beschrieben:

3-(α -Hydroxy- β -dimethylamino-äthyl)-phenthiazin (II)

6,0 g 3-(α -Hydroxy- β -chlor-äthyl)-phenthiazin und 16,2 ml wasserfr. Dimethylamin wurden im verschlossenen Gefäß 28 Tage im Eiskasten bei ca. —3° C belassen und hierauf das überschüssige Dimethylamin abdestilliert. Das zurückgebliebene, dunkelbraune, sehr zähe Öl wurde mit verd. HCl

³ Letzte Mitt. dieser Reihe: O. Hromatka, G. Stehlík und F. Sauter, Mh. Chem. **91**, 426 (1960).

⁴ A. Bernthsen, Ann. Chem. **230**, 95 (1885).

⁵ G. Kubiczek und A. Schrecker, Chem. Fabrik **12**, 54 (1939).

(1:50) in Lösung gebracht und durch Filtration und nachfolgendes Ausschütteln mit wenig Äther von Trübungen befreit. Die braune Lösung wurde bei gleichzeitigem Schütteln mit Äther mit 20proz. KOH alkalisch gemacht. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über K_2CO_3 getrocknet, filtriert und im Vak. eingedampft. 5,91 g Rohbase, ein bräunliches, hochviskoses Öl, wurden mit Aceton in ein Kugelrohr gebracht und bei 10^{-2} Torr und 185 bis 190° Badtemp. destilliert. Ausb.: 5,34 g eines hellgelben, hochviskosen Öles, das langsam durchkristallisierte.

Für die Analyse wurde die Base aus absol. Äthanol umkristallisiert und gab gelbliche Kristalle vom Schmp. 128—130° (nach 3 Stdn. Trocknen bei 11 Torr und 78° über P_2O_5).

Hydrochlorid: Die Base wurde in wenig absol. Äthanol gelöst, mit absol. äthanol. HCl auf pH 2 gebracht und das Hydrochlorid mit absol. Äther gefällt. Zur Analyse 15 Stdn. bei 80° und 11 Torr über P_2O_5 getrocknet: weißes Kristallpulver vom Zersp. 207 bis 209° (im zugeschmolzenen Rohr).

Tabelle 1. Dargestellte Verbindungen

Nr.	$\begin{array}{c} R \\ \\ -N \\ \\ R \end{array}$	Basen		Hydrochlorid	Jodmethyлат
		Schmp. °C	Sdp.*	Schmp. °C	Schmp. °C
I	$-NH \cdot CH_3$	208—210	170—180 10^{-3} (a)	—	—
II	$-N(CH_3)_2$	128—130 (b)	185—190 10^{-2}	207—109 (Zersp. i. zugeschm. Rohr)	260—262 (Zersp. i. zugeschm. Rohr (c))
III	$-N(C_2H_5)_2$	(d)	200/ 10^{-3}	187—192 (Zersp.)	—
IV	$-N(n-C_3H_7)_2$	205	185—190 10^{-3} — 10^{-4}	212—214 (Zersp.) (e)	—
V	$\begin{array}{c} \\ -N \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	147—150	200—215 10^{-3} — 10^{-4}	196—204 (Zersp.) (f)	218—220 (geringe Zers.) (g)
VI	$\begin{array}{c} \\ -N \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	164—169 (h)	200—210 10^{-3}	244—246 (Zersp.) (i)	—
VII	$\begin{array}{c} \\ -N \\ \\ \text{Cyclohexyl} \\ \\ O \end{array}$	148—150	—	—	—
VIII	$\begin{array}{c} \\ -N \\ \\ \text{Cyclohexyl} \\ \\ N-CH_3 \end{array}$	160—161	190—195 10^{-3} — 10^{-4}	213—214 (Zersp.) (j)	—

* Luftbadtemp. in °C/Druck in Torr.

a) Sublimation.

b) Aus absol. Äthanol.

c) Farblose, dünne Blättchen.

d) Viskosum Öl.

e) Mit $\frac{1}{2}$ H_2O .

f) Rohhydrochlorid in wenig Wasser gelöst, mit absol. Äthanol und absol. Äther gefällt.

g) Farblose, rhombische Blättchen aus 50 proz. Äthanol.

h) Nach mehrfacher Umfällung aus Benzol-Benzin.

i) Mit $\frac{1}{6}$ H_2O .

j) Mit $\frac{1}{8}$ H_2O .

Tabelle 2. Reaktionsbedingungen

Nr.	Halo- genid in g	Lösg.- m.**	ml	Base	ml	g K ₂ CO ₃	Dauer	Temp.	Ausbeute g	% d. Th.
I	4,0	D	50	25proz. wäbr. CH ₃ NH ₂ - Lösung	50	—	10 Tage* dann 16 Stdn.	Raum- temp. 90°	2,5	63,7
	10,0	D	80	(CH ₃) ₂ NH wasserfr.	80	—	32 Stdn.*	90°	9,1	92,8
II	6,3	D	—	(C ₂ H ₅) ₂ NH wasserfr.	16,2	—	28 Tage	— 3°	5,91	91,0
	5,0	D	20	(C ₂ H ₅) ₂ NH wasserfr.	20	—	57 Stdn.	Rückfluß- temp.	4,8	84,8
III	5,0	T	60	(C ₂ H ₅) ₂ NH wasserfr.	5,0	—	20 Stdn.	Rückfluß- temp.	3,0	53,0
	2,5	D	60	(n-C ₃ H ₇) ₂ NH	2,5	4,0	24 Stdn.	Rückfluß- temp.	2,4	77,9
V	5,0	T	60	Pyrrolidin	5,0	—	12 Stdn.	Rückfluß- temp.	4,8	85,4
VI	4,65	—	—	Piperidin	22	—	40 Stdn.	100°	4,8	87,8
	5,0	T	60	Piperidin	5,0	—	12 Stdn.	Rückfluß- temp.	3,6	61,3
VII	1,0	—	—	Morpholin	15	—	27 Stdn.	100°	1,0	84,6
VIII	1,6	—	—	N-Methyl- piperazin	10	—	20 Stdn.	100°	1,8	91,6
	5,0	T	60	N-Methyl- piperazin	5,0	—	15 Stdn.	Rückfluß- temp.	3,9	63,5

* Im Autoklaven.

** D = Dioxan.

T = absol. Toluol.

Tabelle 3. Mikroanalysen

Nr.			Ber.	Gef.
I	Base	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ OS	C 66,14	C 65,72, 65,79
			H 5,92	H 5,68, 5,73
			N 10,29	N 9,80, 9,81
II	Base	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ OS	C 67,10	C 67,09, 67,27
			H 6,34	H 6,31, 6,44
			N 9,78	N 9,68, 9,70
	Hydrochlorid	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ OS · HCl	C 59,52	C 59,75, 59,86
			H 5,93	H 6,00, 6,08
			O 4,96	O 5,15, 5,17

Nr.			Ber.	Gef.
III	Jodmethylat	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ OS · CH ₃ J	C 47,67 H 4,94 J 29,63	C 47,75, 47,91 H 4,98, 5,02 J 29,60, 29,81
	Base	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS	C 68,75 H 7,05 N 8,91	C 68,56 H 6,86 N 8,96
	Hydrochlorid	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS · HCl	C 61,61 H 6,61	C 61,68, 61,72 H 6,48, 6,64
IV	Base	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS	C 70,13 H 7,65 N 8,18	C 70,27, 70,39 H 7,37, 7,51 N 7,99, 8,12
	Hydrochlorid	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS · HCl · 1/3 H ₂ O	C 62,89 H 7,21 O 4,89	C 62,84, 62,95 H 7,15, 7,22 O 4,99, 5,03
V	Base	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS	C 69,19 H 6,54 N 8,97	C 69,25, 69,33 H 6,55, 6,68 N 8,86, 8,99
	Hydrochlorid	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS · HCl	C 61,96 H 6,07	C 61,70, 61,73 H 5,82, 6,03
	Jodmethylat	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS · CH ₃ J	C 50,22 H 5,10 J 27,93	C 50,20, 50,34 H 5,10, 5,14 J 27,93, 28,02
VI	Base	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS	C 69,90 H 6,79 N 8,58	C 70,15, 70,16 H 6,64, 6,83 N 8,40, 8,44
	Hydrochlorid	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS · HCl · 1/6 H ₂ O	C 62,36 H 6,43 O 5,10	C 62,48, 62,54 H 6,26, 6,34 O 5,10, 5,23
VII	Base	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	C 65,83 H 6,14 N 8,53	C 65,89, 65,93 H 5,99, 6,02 N 8,53, 8,53
VIII	Base	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ OS	C 66,83 H 6,79 N 12,31	C 66,91, 67,11 H 6,60, 6,73 N 12,37, 12,41
	Hydrochlorid	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ OS · 2 HCl · 1/8 H ₂ O	C 54,77 H 6,11 N 10,09 O 4,32	C 54,71, 54,78 H 6,22, 6,33 N 9,59, 9,72 O 4,31, 4,35

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

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