

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 15. Mitt.:

Neue Derivate des Phenthiazinyl-(3)-äthanolamins und deren Vorstufen

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 5. Mai 1960)

In der Reihe der Phenthiazinyl-(3)-äthanolamine wird die Synthese von neuen Basen beschrieben sowie die von Halogeniden, die für diese und ähnlich gebaute Verbindungen als Ausgangsmaterial dienen können.

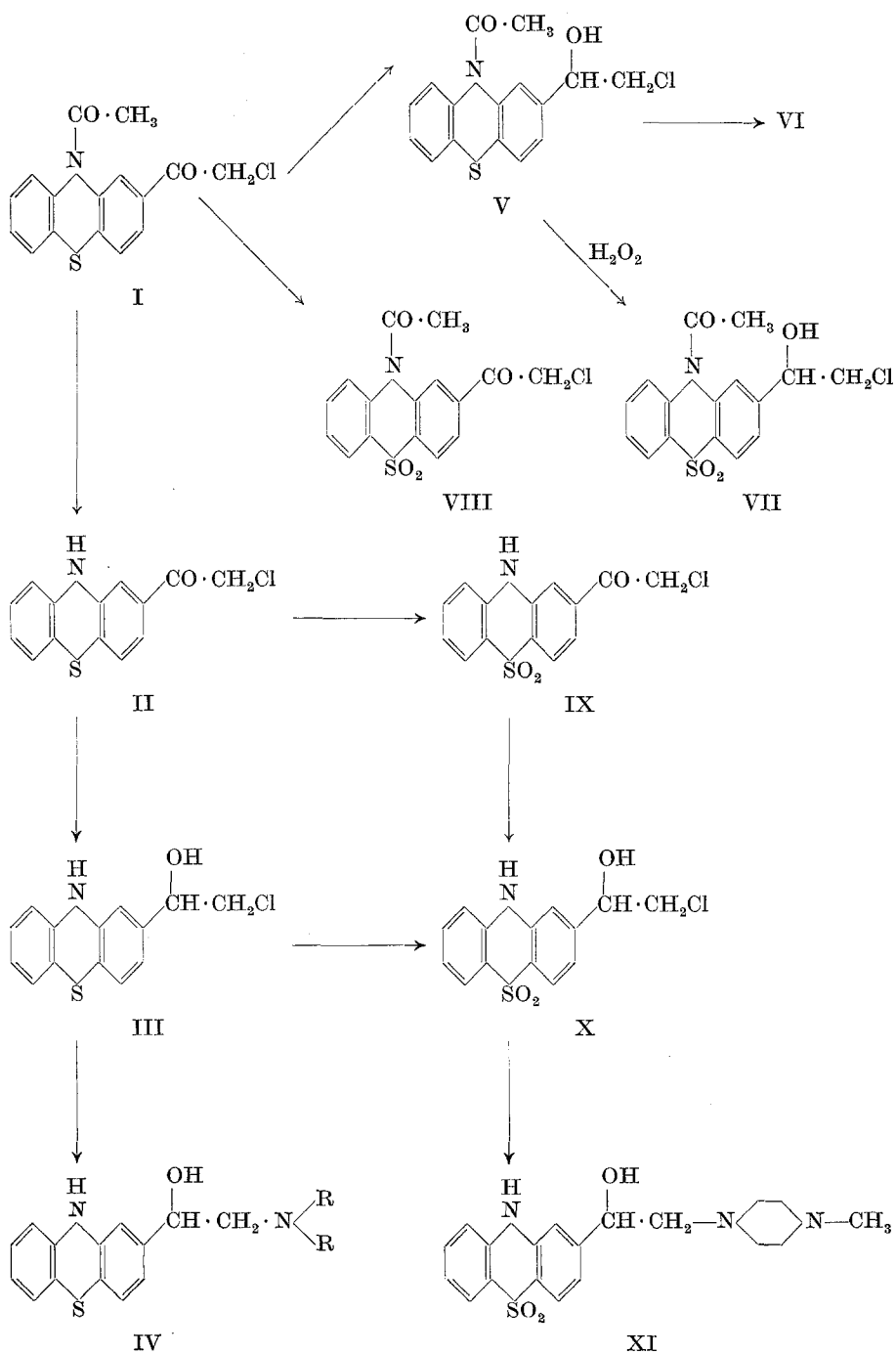
In der 14. Mitteilung dieser Reihe¹ war es unsere Absicht, ausgehend von der Verbindung I des nachstehenden Reaktionsschemas nach von *Burger* und *Clements*² bzw. *Massie*, *Cooke* und *Hills*³ beschriebenen Methoden über die Verbindungen II und III zu einer Verbindungsklasse der allgemeinen Formel IV zu gelangen, von welcher wir in der genannten Arbeit eine Reihe von Beispielen hergestellt und der pharmakologischen Untersuchung zugänglich gemacht haben. In Fortsetzung dieser Arbeitsrichtung strebten wir danach, die einzelnen Zwischenstufen der zitierten Reaktionsfolge (d. h. die Verbindungen I, II und III) selbst zu Ausgangsmaterialien für neue basisch substituierte Phenthiazinderivate zu machen. Dazu wurden hauptsächlich folgende Gesichtspunkte ins Auge gefaßt:

1. Modifikation des allgemeinen Formeltyps durch Belassung der Acetylgruppe in 10-Stellung, welche in der ursprünglichen Reaktionsfolge nur zum Schutz des Phenthiazinstickstoffes gedacht war: Gewinnung des zu weiteren Umsetzungen fähigen Halogenids V.

¹ O. Hromatka, G. Stehlik und F. Sauter, *Mh. Chem.* **91**, 431 (1960).

² A. Burger und J. B. Clements, *J. Org. Chem.* **19**, 1113 (1954).

³ S. P. Massie, I. Cooke und W. A. Hills, *J. Org. Chem.* **21**, 1006 (1956).



2. Übergang zu den formal analogen Dioxyden: Gewinnung des zu weiteren Umsetzungen fähigen Halogenids X.

3. Verknüpfung der Punkte 2 und 3, d. h. Anwesenheit der 10-Acetylgruppe in den 9-Dioxyden: Gewinnung des zu weiteren Umsetzungen fähigen Halogenids VII.

4. Nutzbarmachung der 3-Chloracetylprodukte als ebenfalls verwendbare Ausgangsmaterialien: Gewinnung der zu weiteren Umsetzungen fähigen Halogenide VIII und IX.

Als Beispiele der letzten Endes für pharmakologische Untersuchungen immer angestrebten basischen Derivate, welche sich von den nach 1 bis 4 erwähnten Ausgangsmaterialien aus gewinnen ließen, sollen in der vorliegenden Arbeit die aus V durch Umsetzung mit sek. Aminen erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel VI zur Sprache kommen. Daneben wird auch noch die Umsetzung von X mit N-Methylpiperazin zu XI besprochen.

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 *Schrecker*⁴ bestimmt. Die Ausbeuten beziehen sich auf die eingesetzte Phenthiazinkomponente.

3-(α -Hydroxy- β -chloräthyl)-10-acetyl-phenthiazin (V)

20,0 g 3-Chloracetyl-10-acetyl-phenthiazin (I) und 28,0 g Aluminiumisopropylat wurden in 100 ml absol. Isopropanol zum Sieden erhitzt und durch einen aufsteigenden, mit Methanoldampf geheizten Kühler laufend das entstandene Aceton abdestilliert, während das Isopropanol kondensiert und rückgeleitet wurde. Die Reaktionsmischung wurde so lange im Sieden gehalten (4—6 Stdn.), bis 5 Tropfen Destillat mit 3,0 ml 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens* innerhalb 30 Min. bei 15—20° keine Trübung von Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon mehr gaben. Nach dem Erkalten wurde im Scheidetrichter mit 500 ml Äther überschichtet, mit 200 ml 5proz. H₂SO₄ zersetzt und mehrmals mit insgesamt 1600 ml Äther extrahiert. Der über Na₂SO₄ getrocknete und hierauf filtrierte Ätherauszug wurde im Vak. eingedampft, wobei ein zähflüssiges Öl zurückblieb, welches in heißem Dioxan gelöst und nach dem Abkühlen mit Wasser wieder vollständig ausgefällt wurde. Ausb.: 19,6 g bräunliches, zähflüssiges Öl (V).

3-(α -Hydroxy- β -methylpiperazino-äthyl)-10-acetyl-phenthiazin

19,6 g V wurden mit 31,0 ml N-Methylpiperazin in 50 ml Dioxan und 100 ml Äthanol 36 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und hierauf im Vak. vollständig eingedampft. Das dickflüssige Öl wurde in Benzol gelöst, mehrmals

⁴ G. Kubiczek und A. Schrecker, Chem. Fabrik **12**, 54 (1939).

* 0,12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 ml dest. Wasser und 21,0 ml konz. HCl gelöst, filtriert und auf 125 ml verdünnt.

mit Wasser gewaschen und so lange mit 5proz. HCl ausgeschüttelt, bis eine Probe des sauren Extraktes beim Alkalischemachen keine Trübung durch ausfallende Base mehr zeigte. Die vereinigten sauren Extrakte wurden durch Ausschütteln mit wenig Äther und anschließende Filtration von Trübungen befreit. Diese Lösung wurde danach mit einer größeren Menge Äther durchgeschüttelt und noch vor der völligen Entmischung im Scheidetrichter rasch mit 20proz. KOH bis zum Umschlag von Phenolphthalein alkalisch gemacht. Die Base wurde rasch mehrmals ausgeäthert und die Ätherlösung nach Trocknung über K_2CO_3 eingedampft. Es blieben 20,3 g Rohbase als rötliches Öl zurück. Durch Umkristallisation aus Aceton: 13,8 g farblose Kristalle vom Schmp. 140—143°. Die eingedampfte Mutterlauge wurde im Kugelrohr bei 210—215° Luftbadtemp. und 10^{-3} Torr destilliert. Das zähflüssige, gelbe Öl gab aus Aceton weitere 1,1 g farblose Kristalle vom Schmp. 141—144°. Nach 2maliger Umkristallisation aus Aceton: Schmp. 142—145°.

$C_{21}H_{25}N_3O_2S$. Ber. C 65,77, H 6,57, N 10,96.
Gef. C 65,87, 66,03, H 6,67, 6,77, N 10,93, 10,96.

Dihydrochlorid: 11,2 g Base wurden in der Wärme in absol. Äthanol gelöst, filtriert, in der Kälte mit äthanol. HCl angesäuert und das krist. Dihydrochlorid mit absol. Äther vollständig gefällt. Das äußerst hygroskopische Salz wurde nach dem Absaugen mit absol. Äther gewaschen und bei Raumtemp. über P_2O_5 im Vak. getrocknet. Ausb.: 13,1 g weiße, an der Luft schwach rosa werdende Kristalle vom Schmp. 304—307° (unter vollst. Zers.), nach einem Umwandlungspunkt von 198—201°.

$C_{21}H_{25}N_3O_2S \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{3} H_2O$. Ber. C 54,54, H 6,03.
Gef. C 54,39, 54,61, H 6,14, 6,33.

3-(α -Hydroxy- β -morpholino-äthyl)-10-acetyl-phenthiazin

10,0 g V und 20,0 ml Morpholin wurden in einer Mischung von 30 ml Dioxan und 30 ml Äthanol 22 Std. unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene dickflüssige Öl wurde unter leichtem Erwärmen in Benzol gelöst, mehrmals mit schwach ammoniakal. Wasser gewaschen und hierauf 3mal mit je 60 ml 5proz. HCl extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit wenig Äther ausgeschüttelt, dann filtriert und mit ca. 20proz. KOH gegen Phenolphthalein alkalisch gemacht. Die Base wurde mehrfach ausgeäthert, die vereinigten Ätherextrakte über K_2CO_3 getrocknet und im Vak. eingedampft. Es blieben 9,5 g Rohbase als Öl zurück; nach Destillation bei 190—195° Luftbadtemp. und 10^{-3} Torr: gelbes, glasig erstarrendes Öl.

$C_{20}H_{22}N_2O_3S$. Ber. C 64,84, H 5,99, O 12,96.
Gef. C 64,66, 64,75, H 5,93, 6,04, O 13,19, 13,25.

Hydrochlorid: Die Base wurde in wenig absol. Äthanol gelöst, in der Kälte mit einem kleinen Überschuß an absol. äthanol. HCl versetzt. Das Rohhydrochlorid (Zersp. 215—218°) kristallisierte nach Animpfen; es wurde 2mal aus 96proz. Äthanol umkristallisiert, wobei jedesmal ein Tropfen verd. absol. äthanol. HCl zugesetzt und die Fällung mittels absol. Äther vervollständigt wurde. Farblose Plättchen vom Zersp. 222—223°.

$C_{20}H_{22}N_2O_3S \cdot HCl$. Ber. C 59,03, H 5,70, O 11,80, Cl 8,71.
Gef. C 59,02, H 5,67, O 11,98, Cl 8,69,
59,06, 5,79, 12,02, 8,70.

3-(α -Hydroxy- β -diäthylamino-äthyl)-10-acetyl-phenthiazin

20,0 g V und 15,0 ml Diäthylamin wurden in 80 ml Äthanol und 10 ml Dioxan 36 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und hierauf im Vak. eingedampft. Die benzol. Lösung des Rückstandes wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und mit 0,2 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 K_2CO_3 getrockneten Äthers blieb eine ölige Rohbase zurück: 17,9 g; beim Abkühlen der Lösung in heißem Aceton kristallisierten 15,8 g farblose Kristalle vom Schmp. 90—96°, der auch nach nochmaliger Umkristallisation konstant blieb.

$C_{20}H_{24}N_2O_2S$. Ber. C 67,38, H 6,79, N 7,86.
Gef. C 67,33, 67,53, H 6,74, 6,85, N 7,86, 7,88.

3-(α -Hydroxy- β -diäthylamino-äthyl)-10-acetyl-phenthiazin-jodäthylat

0,10 g 3-(α -Hydroxy- β -diäthylamino-äthyl)-10-acetyl-phenthiazin wurden in 10,0 ml absol. Äthanol gelöst, mit 0,5 ml Äthyljodid versetzt und unter Ausschluß von CO_2 und Luftfeuchtigkeit 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das quartäre Salz mit absol. Äther gefällt. Ausb.: 0,11 g schwach gelbliche Kristalle. Diese wurden 2mal aus absol. Äthanol-Essigester umkristallisiert, wobei jedesmal die Fällung mittels absol. Äther vervollständigt wurde. Farblose Kristalle vom Zersp. 200—202°.

$C_{20}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_5J$. Ber. C 51,56, H 5,70, N 5,46.
Gef. C 51,35, 51,46, H 5,46, 5,54, N 5,18, 5,20.

3-(α -Hydroxy- β -chloräthyl)-phenthiazin-9-dioxyd (X)

a) 1,0 g III wurde in 20,0 ml Eisessig eingetragen und am kochenden Wasserbad im Verlauf von 30 Min. 1,5 ml 30 proz. H_2O_2 zugetropft. Schon beim ersten Zusatz löste sich das Ausgangsmaterial auf und die anfangs olivgrüne Lösung färbte sich rötlich. Anschließend wurde noch 1 Stde. weiter am Wasserbad erhitzt, wobei sich die Lösung über dunkelrot nach hellrot verfärbte. Nach dem Erkalten wurde durch Zusatz von Wasser das Rohprodukt ausgefällt, mit etwas verd. Essigsäure sowie mit Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ und KOH im Vak. getrocknet. Ausb.: 0,82 g, Schmp. 234 bis 239° (unter geringer Zers.), nach einem Umwandlungspunkt bei 215 bis 217°. Nach Umkristallisation aus Äthanol hellrote Nadeln, die nach Trocknung bei 12 Torr und 78° über P_2O_5 einen Schmp. von 238 bis 240° (unter geringer Zers.), nach einem Umwandlungspunkt bei 215—217° zeigten.

$C_{14}H_{12}ClNO_3S$. Ber. C 54,28, H 3,91, O 15,50.
Gef. C 54,23, 54,50, H 4,03, 4,04, O 15,64, 15,72.

b) 3,9 g gelbes IX und 5,5 g Aluminium-isopropylat wurden in 100 ml absol. Isopropanol gelöst und während 7 Stdn. das entstehende Aceton durch Destillation entfernt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ml 10proz. H_2SO_4 zersetzt und 2mal mit je 200 ml Äther extrahiert. Der über $CaCl_2$ getrocknete Äther wurde abdestilliert und das Rohprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 3,2 g hellrote Kristalle vom Zersp. 236—239°.

3-Chloracetyl-10-acetyl-phenthiazin-9-dioxyd (VIII)

2,0 g I wurden in 50 ml Eisessig in der Siedehitze gelöst und im Laufe von 30 Min. mit 5,0 ml 30 proz. H_2O_2 versetzt. Die anfangs dunkelgrüne

Lösung wurde dabei rotbraun und gegen Ende der Reaktion hellrot. Nach 1 Stde. am siedenden Wasserbad wurde mit 50 ml Wasser versetzt und auskühlen gelassen. Nach Absaugen, Waschen mit verd. Essigsäure und Wasser und Trocknung über KOH und CaCl_2 im Vak.: 2,1 g hellgraue Kristalle vom Schmp. 167—170°. Nach Umkristallisation aus 80 ml Äthanol: 1,6 g schwach bräunlich gefärbte Plättchen vom Schmp. 172—175°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}$. Ber. C 54,93, H 3,46, O 18,30.
Gef. C 55,23, 55,26, H 3,64, 3,71, O 18,28, 18,33.

3-Chloracetyl-phenthiazin-9-dioxyd (IX)

2,1 g II wurden in 40 ml Eisessig aufgeschlämmt und am heißen Wasserbad während 3 Stdn. mit 5,0 ml 30proz. H_2O_2 versetzt. Dabei löste sich das Keton vollständig unter Bildung einer tiefroten Lösung, die noch 2 Stdn. am heißen Wasserbad belassen und anschließend in der Hitze mit 40 ml Wasser versetzt wurde, wodurch das gelbe Dioxyd ausfiel. Dieses wurde nach dem Absaugen mit verd. Essigsäure und mit Wasser gewaschen und hierauf über KOH getrocknet. Ausb.: 2,03 g, Zersp. 255—257° (im zugeschmolz. Röhrchen). Aus einer Mischung von Äthanol und Dioxan umkristallisiert: gelbe Nadeln vom Zersp. 258—259° (im zugeschmolz. Röhrchen).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$. Ber. C 54,63, H 3,28, S 10,42.
Gef. C 54,71, 54,80, H 3,39, 3,47, S 10,59, 10,72.

3-(α -Hydroxy- β -chloräthyl)-10-acetyl-phenthiazin-9-dioxyd (VII)

2,0 g V wurden in 10 ml Eisessig gelöst und in der Siedehitze langsam mit 4,0 ml 30proz. H_2O_2 versetzt. Nach 30 Min. wurde mit Wasser auf das 5fache Volumen verdünnt und auskühlen gelassen: 1,9 g farblose Kristalle. Nach Umkristallisation aus einer Mischung von Äthanol und Dioxan und Trocknung bei Raumtemp. über P_2O_5 zeigten die Kristalle einen Zersp. von 128 bis 129° (im zugeschmolz. Röhrchen).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S} \cdot \frac{1}{3} \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 53,71, H 4,13, O 19,38.
Gef. C 53,77, 53,79, H 4,36, 4,47, O 19,43, 19,51.

3-(α -Hydroxy- β -methylpiperazinyl-äthyl)-phenthiazin-9-dioxyd (XI)

1,6 g X wurden mit 2,5 ml wasserfreiem N-Methylpiperazin in 50 ml absol. Toluol unter Ausschluß von CO_2 und Luftfeuchtigkeit 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Ausgangsmaterial löste sich anfangs nur sehr wenig, ging aber im Verlauf der Reaktion in ein Öl über. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt und mit verd. HCl mehrmals extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden filtriert, mit ca. 20proz. KOH alkalisch gemacht und die ausfallende Base in Äther gelöst. Nach Trocknung über K_2CO_3 wurde der Äther abdestilliert und die zurückgebliebene Base aus Aceton umkristallisiert. Ausb.: 0,44 g (Schmp. 217—224°). Nach Umkristallisation aus Aceton: kleine, farblose Kristalle vom Schmp. 221—224°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 61,10, H 6,21, N 11,25.
Gef. C 61,16, 61,25, H 6,22, 6,34, N 10,85, 10,86.

Dihydrochlorid: Die Base wurde in wenig absol. Äthanol gelöst, mit absol. äthanol. HCl angesäuert, mit absol. Äther versetzt und das kristallisierte Dihydrochlorid aus 90proz. Äthanol umkristallisiert, wobei die Fällung wieder mit absol. Äther vervollständigt wurde. Nach Trocknung bei 78° und 11 Torr über P_2O_5 : kleine, farblose Kristalldrüsen vom Zersp. 256—258°.

Die Mikroanalyse ergab das Vorliegen eines unstöchiometrischen Hydrates des Dihydrochlorids, das etwa 1 Mol H_2O enthielt.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{aq.}$	Ber. (1 H_2O)	C 49,14,	H 5,86,	Cl 15,27.
	Gef.	C 49,31,	H 5,60,	Cl 15,25,
		49,51,	5,71,	15,36.

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.