

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 16. Mitt.:¹

Darstellung basisch substituierter Phenthiazine durch
reduktive Aminierung mittels LiAlH₄

Von

O. Hromatka, G. Pröstler und F. Sauter

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

(Eingegangen am 5. Mai 1960)

Eine Reihe von 10-(γ -Aminopropyl)-phenthiazinen wurde dadurch gewonnen, daß die leicht zugängliche 10-Phenthiazinyl-propionsäure bzw. deren Ester in Gegenwart von sekundären Basen mit LiAlH₄ behandelt wurde.

Wie schon in der 12. Veröffentlichung² dieser Reihe zum Ausdruck gebracht wurde, liegt es in unserem besonderen Interesse, neue Synthesewege zu den für die psychiatrische Klinik wichtigen, basisch substituierten Phenthiazinen zu erschließen.

Während damals eine Modifikation der Synthese des Perazins durch Veränderung des basischen Ausgangsmaterials, z. B. durch Verwendung von polymerem Methylenpiperazin, angestrebt wurde, soll jetzt versucht werden, die Synthese dieser und ähnlicher Verbindungen durch eine Variation der Phenthiazinkomponente zu erreichen.

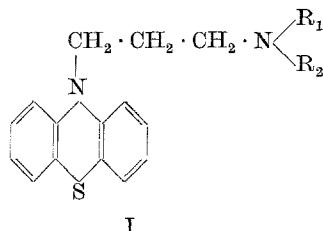
Segre und Viterbo³ hatten mit LiAlH₄ aus 2-Piperidon-6-propionsäure-methylester δ -Conicein erhalten und aus NH-Verbindungen wie 2-Piperidon, Piperidin und Pyrrolidin in Gegenwart von Äthylacetat oder Benzylbenzoat die mit der Äthyl- bzw. Benzylgruppe substituierten tertiären

¹ Letzte Mitteilung dieser Reihe: O. Hromatka, G. Stehlik und F. Sauter, Mh. Chem. **91**, 107 (1960).

² O. Hromatka, G. Stehlik und F. Sauter, Mh. Chem. **91**, 107 (1960).

³ A. Segre und R. Viterbo, Exper. [Basel] **14**, 54—55 (1958).

Basen. Die Anwendung dieser Reaktion auf die leicht zugängliche 10-(Phenthiazinyl)-propionsäure bzw. ihre Ester führte tatsächlich zur gewünschten Substanzklasse der allgemeinen Formel I



Als unerwünschtes Nebenprodukt entsteht dabei 10-(γ -Hydroxy-propyl)-phenthiazin, das *Dahlbom*⁴ aus 10-Phenthiazinyl-propionsäure mit LiAlH₄ erhalten hatte. Zur Isolierung des Nebenproduktes bei der reduktiven Aminierung verwendeten wir sein Phenylurethan oder den Monoester der 3-Nitrophthalsäure, die wir zu Vergleichszwecken hergestellt hatten.

Zur Auffindung günstiger Bedingungen für die Bildung von I wurde die Reaktion variiert, z. B. in wenig gebräuchlichen Lösungsmitteln wie Äthylmorpholin gearbeitet, oder überhaupt ohne Lösungsmittel in einem Überschuß der wasserfreien sekundären Base mit LiAlH₄ reduziert.

Es schien uns von grundsätzlicher Bedeutung zu sein, ob die Verbindungen der Formel I durch Reduktion von intermediär aus Säureestern und Aminen entstandenen Säureamiden gebildet werden oder nicht. Es wurden ja von *Horclois* und Mitarb.⁵ die Umsetzung von 10-Phenthiazin-carbonsäureestern mit verschiedenen Aminen zu den Säureamiden beschrieben. Bei diesen Patentbeispielen fällt aber auf, daß schon mit dem sehr leicht reagierenden primären Methylamin Erhitzungszeiten von 16 bis 17 Stdn. auf 100° gefordert werden, um definierte Ausbeuten an Säureamid zu erhalten. Beim sekundären Amin Piperidin wird sogar 16stdg. Erhitzung auf 150° gefordert. In eigenen Versuchen konnten wir feststellen, daß weder Phenthiazinylpropionsäure noch deren Äthylester beispielsweise mit Morpholin bei 130° die zugehörigen Säureamide gibt. Hingegen wurde das Ausgangsmaterial vollständig unverändert zurück erhalten.

Da die Bedingungen bei der Anwendung von LiAlH₄ wesentlich milder sind, muß man die Zwischenstufe eines Säureamids ausschließen und eine andere Interpretation des Reaktionsverlaufes suchen.

⁴ R. Dahlbom, Acta chem. Scand. 6, 310 (1952).

⁵ R. J. Horclois, H. Malakoff, J. Metevier und E. Suau, U. S. Pat. 2 820 031 vom 14. I. 1958.

Experimenteller Teil

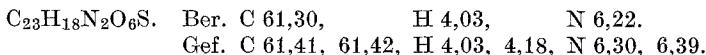
Sämtliche Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

Reduktion von β -10-Phenthiazinylpropionsäureäthylester mit LiAlH₄ zu 10-(γ -Hydroxypropyl)-phenthiazin

In Analogie zur Reduktion der freien Säure durch *Dahlbom*⁴ wurden 20,0 g Ester portionenweise in eine Suspension von 6,0 g LiAlH₄ in 400 ml absol. Äther eingetragen und 3 Stdn. unter Rückflußkühlung gerührt. Nach Zugabe von feuchtem Äther und Wasser wurde die Ätherlösung über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (16,0 g) wurde bei 170 bis 180° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr destilliert.

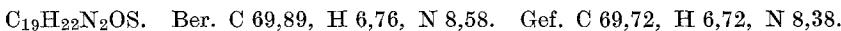
Phenylurethan: 1,6 g 10-(γ -Hydroxypropyl)-phenthiazin, 7,0 ml Toluol und 1,5 g Phenylisocyanat wurden 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und gaben beim Erkalten Kristalle. Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol 114 bis 115° (*Dahlbom*⁴ 112—113°).

Saurer 3-Nitrophthalsäureester: 6,3 g 10-(γ -Hydroxypropyl)-phenthiazin und 8,1 g 3-Nitrophthalsäureanhydrid wurden in 80 ml Toluol 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde 3mal mit heißem Wasser behandelt und aus Äthanol mehrmals umkristallisiert. Grüne Kristalle vom Schmp. 195—198°.

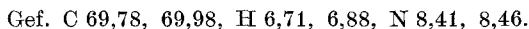


Reduktion des Esters bzw. Anions der Phenthiazinylpropionsäure mit LiAlH₄ in Gegenwart von Morpholin

a) Zur Suspension von 4,0 g LiAlH₄ in 50 ml Äther wurde unter Röhren die Lösung von 9,0 g Morpholin in 50 ml Äther zutropfen gelassen. Dann wurde im Verlauf von 2 Stdn. die Lösung von 10,0 g β -10-Phenthiazinylpropionsäure-äthylester in 100 ml Äther zugegeben und weitere 4 Stdn. unter Rückflußkochen gerührt. Nach Zugabe von feuchtem Äther und verd. HCl wurde die saure Lösung vom Äther getrennt, anschließend mit Weinsäure versetzt, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die mit K₂CO₃ getrocknete Ätherlösung wurde im Vak. eingedampft; der Rückstand lieferte durch Destillation bei 150—155° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr 1,4 g 10-(γ -N-Morpholyl-propyl)-phenthiazin.



b) Zu 20,0 g absol. Morpholin wurden portionenweise 2,0 g LiAlH₄ zugesetzt und unter Röhren erwärmt. Bei 80° setzte eine stürmische Reaktion ein, die das Morpholin zum Rückflußkochen brachte. Nach Zugabe weiterer 10,0 g Morpholin wurde die Suspension auf 110° gehalten und portionenweise mit 5,0 g Phenthiazinyl-propionsäureester versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dickflüssig und gelbgrün. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a) und gab 0,90 g 10-(γ -N-Morpholyl-propyl)-phenthiazin.



c) 13,0 g gut getrocknetes, feinst gepulvertes phenthiazinylpropionsaures Morpholin wurden mit 3,0 g LiAlH₄ innig vermengt und mit 50 ml einer Mischung von Dioxan und Äthyläther 1:1 unter Röhren versetzt. Nach

5 Stdn. Röhren unter Rückflußkühlung wurde entsprechend a) aufgearbeitet und 1,90 g 10-(γ -N-Morpholyl-propyl)-phenthiazin erhalten.

Gef. C 69,88, H 6,84, N 8,54.

Reduktion von Phenthiazinyl-propionsäureester mit LiAlH₄ in Gegenwart von Pyrrolidin

Aus 4,0 g LiAlH₄, 7,5 g Pyrrolidin und 10,0 g Ester in Äther entstand in üblicher Weise die Rohbase, die bei der Destillation bei 145—150° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr 1,2 g 10-(γ -N-Pyrrolidino-propyl)-phenthiazin lieferte.

C₁₉H₂₂N₂S. Ber. C 73,50, H 7,14, N 9,02.
Gef. C 73,44, 73,50, H 7,31, 7,42, N 9,02, 9,06.

Reduktion von Phenthiazinyl-propionsäureester mit LiAlH₄ in Gegenwart von Piperidin

Aus 3,0 g LiAlH₄, 9,0 g Piperidin und 10,0 g Ester in Äther entstand in üblicher Weise eine Rohbase, die bei der Destillation bei 150—160° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr 2,7 g 10-(γ -N-Piperidino-propyl)-phenthiazin lieferte.

C₂₀H₂₄N₂S. Ber. C 74,02, H 7,46, N 8,64.
Gef. C 74,07, 74,09, H 7,43, 7,47, N 8,50, 8,60.

Reduktion des Esters bzw. Anions der Phenthiazinyl-propionsäure mit LiAlH₄ in Gegenwart von N-Methylpiperazin

a) Aus 3,5 g LiAlH₄, 10,0 g N-Methylpiperazin und 10,0 g Ester in Äther entstand in üblicher Weise eine Rohbase, die bei der Destillation bei 150—160° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr 1,25 g 10- γ -(N-Methylpiperazinyl-N')-propyl-phenthiazin lieferte.

C₂₀H₂₅N₃S. Ber. C 70,76, H 7,42, N 12,38.
Gef. C 70,71, 70,91, H 7,17, 7,26, N 12,26, 12,29.

b) 3,5 g LiAlH₄ wurden in 20,0 g N-Äthylmorpholin suspendiert, auf 130° erhitzt und langsam mit einer Lösung von 10,0 g N-Methylpiperazin in 10,0 g N-Äthylmorpholin versetzt. Anschließend wurden portionenweise 10,0 g Ester zugefügt. Sowohl bei Zugabe der Base wie auch des Esters trat jeweils kräftige Reaktion ein. Nach üblicher Aufarbeitung wurde eine Rohbase erhalten, die bei der Destillation bei 160—170° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr 2,90 g der unter a) erhaltenen Reinbase gab.

Gef. C 70,77, H 7,42, N 12,21.

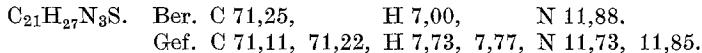
c) 5,0 g Ester wurden in 15,0 g N-Methylpiperazin gelöst und bei 130° unter Röhren 3,0 g LiAlH₄ portionenweise zugesetzt. Anschließend wurde 1 Stde. unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde eine Rohbase erhalten, die bei der Destillation bei 150—160° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr 1,60 g Reinbase gab, die durch Schmp. und Mischschmp. von 51—52° identifiziert wurde.

d) 3,0 g LiAlH₄ wurden bei 80° in 15,0 g N-Methylpiperazin suspendiert. Bei 120° wurden 5,0 g β -Phenthiazinylpropionsäure portionenweise zugesetzt und die Mischung noch 1 Stde. bei 130° gerührt. Bei normaler Aufarbeitung wurde eine Rohbase erhalten, die bei 155—165° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr destilliert wurde und 1,50 g Reinbase ergab.

Gef. C 70,74, H 7,54, N 12,19.

Reduktion von Phenthiazinylpropionsäureester mit LiAlH₄ in Gegenwart von N-Äthylpiperazin

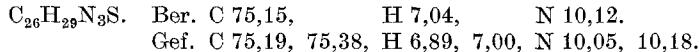
3,5 g LiAlH₄, 8,0 g N-Äthylpiperazin und 9,0 g Ester wurden in Äther in normaler Weise zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. 3,1 g Rohbase wurden bei 160—170° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr destilliert und lieferten 10-[γ-(N-Äthylpiperazinyl-N')-propyl]-phenthiazin.



Als nichtbasisches Nebenprodukt wurde γ-Hydroxypropyl-phenthiazin isoliert und als Phenylurethan vom Schmp. 114—115° identifiziert.

Reduktion von Phenthiazinylpropionsäureester mit LiAlH₄ in Gegenwart von N-Benzyl-piperazin

4,0 g LiAlH₄, 18,0 g Benzylpiperazin und 10,0 g Ester wurden in Äther in normaler Weise zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. 2,8 g Rohbase wurden bei 180—200° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr destilliert und lieferten reines 10-[γ-(N-Benzylpiperazinyl-N')-propyl]-phenthiazin.



Als Nebenprodukt wurde γ-Hydroxypropyl-phenthiazin als Phenylurethan nachgewiesen.

Untersuchungen über die Bildung von Säureamiden

a) 5,0 g Phenthiazinylpropionsäure wurden in 20,0 g Morpholin 5 Stdn. unter Rühren und Rückflußkühlung auf 130° erhitzt. Nach Zusatz von 100 ml Äther wurde so lange mit 2 n-NaOH extrahiert, bis der Laugenauszug auf Säurezusatz keine Fällung mehr gab. Die vereinigten Laugenauszüge wurden mit konz. HCl auf pH 3 gebracht. Die gesamte in dem Versuch eingesetzte Phenthiazinylpropionsäure wurde zurückgewonnen. Schmp. 160—162°.

Die Ätherlösung wurde mit 2 n-HCl extrahiert. Der saure Extrakt gab beim Versetzen mit 20proz. NaOH keine Trübung durch schwerlösliches Säureamid.

b) 5,0 g Phenthiazinalpropionsäureäthylester wurden in 20,0 g Morpholin 5 Stdn. unter Rühren und Rückflußkühlung auf 130° erhitzt. Nach Verdünnen mit Äther wurde mit verd. HCl extrahiert. Die salzaure Lösung gab beim Versetzen mit 20proz. NaOH keine Trübung durch gebildetes Säureamid. Die Ätherlösung wurde über K₂CO₃ getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Der gesamte in dem Versuch eingesetzte Ester wurde schmelzpunktsrein zurückgewonnen.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn J. Zak in unserem Mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

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