

# Untersuchungen über Hexahydrophenthiazine

Von

**O. Hromatka, J. Augl, E. Flieder und R. Klink**

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Institut für Physikalische Chemie  
der Universität Wien

(Eingegangen am 14. November 1960)

Durch Überführung der in früheren Arbeiten erhaltenen Hexahydrophenthiazine in die zugehörigen Sulfone wurden die Beziehungen zu den von uns auf anderem Wege synthetisierten Sulfonen hergestellt. Von den beiden 6-Chlor-hexahydrophenthiazinen gibt das niedriger schmelzende das früher durch Synthese erhaltene Sulfon, das höher schmelzende ein Isomeres. Hexahydrophenthiazin vom Schmp. 100° gibt ein zum synthetisch erhaltenen isomeres Sulfon. Wir schließen aus Regelmäßigkeiten der Schmelzpunkte, daß das zum durch frühere Synthesen erhaltenen Sulfon gehörige isomere Hexahydrophenthiazin einen niedrigeren Schmp. hat. Wenn diese niedriger schmelzende Modifikation — wie bei den 6-Chlor-hexahydrophenthiazinen — auch in wesentlich geringerer Ausbeute entsteht, wäre es leicht erklärlich, daß sie bisher noch nicht aufgefunden wurde.

In den vorangegangenen Veröffentlichungen<sup>1, 2</sup> haben wir uns erneut mit Fragen der Konstitution des Hexahydrophenthiazins und der 6-Chlor-hexahydrophenthiazine beschäftigt. Zur weiteren Stützung der Ergebnisse stellten wir uns die Aufgabe, diese Verbindungen in die zugehörigen Sulfone überzuführen und sie mit den durch Erhitzung von *o*-Aminophenyl-2-chlorcyclohexylsulfon bzw. *o*-Amino-*p*-chlorphenyl-2-chlorcyclohexylsulfon hergestellten Verbindungen Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd<sup>3</sup> und 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd<sup>4</sup> in Beziehung zu setzen.

<sup>1</sup> O. Hromatka, J. Augl, E. Flieder, R. Kirchmayr und R. Klink, Mh. Chem. **92**, 88 (1961).

<sup>2</sup> O. Hromatka, R. Klink, J. Augl und R. Kirchmayr, Mh. Chem. **92**, 96 (1961).

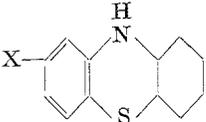
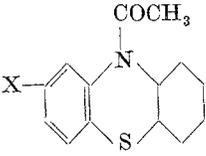
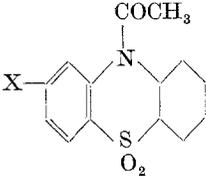
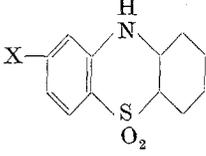
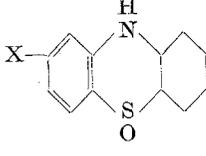
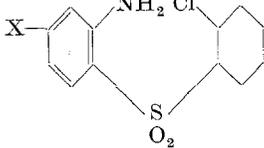
<sup>3</sup> O. Hromatka, J. Augl und K. Wiltshcke, Mh. Chem. **89**, 418 (1958).

<sup>4</sup> O. Hromatka, E. Flieder und J. Augl, Mh. Chem. **91**, 1016 (1960).

In Tab. 1 wurden die Schmelzpunkte der isolierten Verbindungen und die Reaktionswege zusammengestellt.

Da wir vom 6-Chlor-hexahydrophenthiazin vom Schmp. 110° insgesamt nur ca. 20 mg zur Verfügung hatten, mußte auf die Isolierung der Acetylverbindungen verzichtet werden. In diesem Falle gelang es übrigens,

Tabelle 1

	X = H	X = H	X = Cl	X = Cl
	100—101°	—	168°	110°
	96—97°	—	92—94°	—
	170—171°	—	155—159°	—
	194—195°	194—195°	250—253°	207—208°
			288—289°	
		79—80°		94—96°

das etwas schneller wandernde Sulfon von Verunreinigungen durch Sulf-oxyd im Dünnschicht-Chromatogramm auf  $\text{SiO}_2$  zu trennen. In diesem Punkte wie im gesamten Verhalten bei der Oxydation mit Perhydrol bestehen weitgehende Ähnlichkeiten mit den Untersuchungen von *Gilman* und *Nelson*<sup>5</sup> in der Reihe der Phenthiazine. So gelingt es auch beim 6-Chlor-hexahydrophenthiazin vom Schmp.  $168^\circ$  — bei den anderen Verbindungen wurde der Versuch nicht durchgeführt — die Oxydation mit Perhydrol in Eisessig ohne Schutz durch Acetylierung zu erreichen, wenn man bei niedrigerer Temperatur arbeitet.

Aus den Schmelzpunktsvergleichen ist zu entnehmen, daß sich das aus o-Aminophenyl-2-chlorcyclohexylsulfon ausschließlich gewonnene 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd vom niedriger schmelzenden 6-Chlor-hexahydrophenthiazin ableitet. Die Verbindungen geben keine Depression des Mischschmp. und identische IR-Spektren.

Trotz des gleichen Schmp. ist das durch thermische HCl-Abspaltung erhaltene Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd mit dem durch Oxydation des Hexahydrophenthiazins vom Schmp.  $100^\circ$  nicht identisch. Die Vergleichspräparate geben starke Depression des Mischschmp.

Wenn die Erwartung berechtigt ist, daß sich auch beim Hexahydrophenthiazin, wie beim 6-Chlor-hexahydrophenthiazin, das durch thermische HCl-Abspaltung erhaltene Sulfon von einer niedriger schmelzenden Modifikation ableitet, die ebenso wie in der chloresubstituierten Reihe in geringer Ausbeute entstanden war, können die Schwierigkeiten ermessen werden, die 2. Modifikation in den flüssigen Anteilen des Reaktionsgemisches aus o-Aminothiophenol und 2-Chlorcyclohexanon aufzufinden.

### Experimenteller Teil

#### *N*-Acetyl-hexahydrophenthiazin

0,8 g Hexahydrophenthiazin wurden in 10 ml Benzol mit 5 ml Acetylchlorid  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Lösungsmittel und überschüssiges Acetylchlorid wurden im Vak. abdestilliert. Der kristallisierte Rückstand wurde zweimal aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0,75 g (77,9% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp.  $96-97^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOS}$ . Ber. C 67,98, H 6,93, S 12,96. Gef. C 67,93, H 6,94, S 13,07.

#### *N*-Acetyl-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd

0,65 g *N*-Acetyl-hexahydrophenthiazin, 10 ml Eisessig und 5 ml 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  wurden 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt und hierauf im Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein rotbrauner Kristallbrei, wurde dreimal aus wenig Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 0,6 g (81,6% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp.  $170-171^\circ$ .

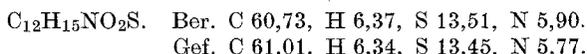
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ . Ber. C 60,19, H 6,13, S 11,48. Gef. C 60,46, H 6,29, S 11,43.

<sup>5</sup> *H. Gilman* und *R. D. Nelson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 5424 (1953).

*Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd*

a) 0,3 g N-Acetyl-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd wurden in 10 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 20 ml 2n KOH 7½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die bereits beim Abkühlen einsetzende Kristallabscheidung wurde durch Abdestillieren des Äthanol im Vak. vervollständigt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. 0,2 g (78,8% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 194—195°.

Der Mischschmp. mit auf anderem Wege<sup>3</sup> synthetisierten Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd gab Depression.

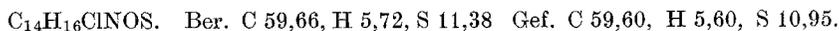


b) *Direkte Oxydation von Hexahydrophenthiazin in Äthanol*: 0,1 g Hexahydrophenthiazin, 20 ml Äthanol und 1,5 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Eine neuerliche Zugabe von 0,5 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erfolgte nach 15 Stdn. Stehen bei Raumtemp. Hierauf wurde weitere 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lsg. rot färbte. Nach Eindampfen im Vak. wurde der braunrote, ölige Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 193—194°.

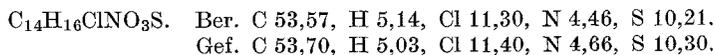
Ein Mischschmp. mit dem nach a) hergestellten Sulfon gab keine Depression.

*N-Acetyl-6-chlor-hexahydrophenthiazin*

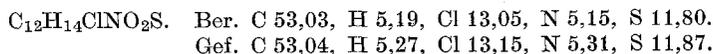
1,0 g 6-Chlor-hexahydrophenthiazin (Schmp. 168°), 20 ml Benzol und 5 ml Acetylchlorid wurden 90 Min. am Wasserbad erwärmt. Im Vak. wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und nochmals eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Zugabe von wenig n-Hexan. Nach Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhielt man Kristalle vom Schmp. 92—94°.

*N-Acetyl-6-chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd*

0,45 g N-Acetyl-6-chlor-hexahydrophenthiazin wurden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 5 ml 35proz. Perhydrol 3 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde im Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand in Alkohol gelöst, wieder eingedampft und das zurückbleibende Öl nach Zugabe von wenig Alkohol zum Kristallisieren gebracht. Nach dreimaliger Umkristallisation aus Alkohol erhielt man Kristalle vom Schmp. 155—159°.

*6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd* (Schmp. 250—253°)

0,15 g N-Acetyl-6-chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd wurden in 5 ml Alkohol gelöst, mit 15 ml 2n KOH versetzt und 6 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Nach Einengen der Lsg. wurde der unlösliche Rückstand abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 250—253°.



*6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-dioxyd* (Schmp. 207—208°)

13,0 mg 6-Chlor-hexahydrophenthiazin (Schmp. 109—110,5°) wurden in 2 ml Benzol mit 0,5 ml Acetylchlorid 3 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Im Vak. wurde zur Trockne gedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und nochmals eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 ml Eisessig gelöst und mit 0,5 ml 35proz. Perhydrol versetzt. Während des 3stdg. Erwärms am Wasserbad wurden in Abständen von 1 Stde. weiters je 0,2 ml Perhydrol zugesetzt. Am nächsten Tage wurde im Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und nochmals eingedampft. Der Rückstand wurde in 2 ml Alkohol gelöst, mit 3 ml 2n NaOH versetzt und 2 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Nach Einengen der Lsg. wurde die ausgefallene Substanz abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man Kristalle vom Schmp. 205—208°. Mischschmp. mit früher auf anderem Wege<sup>4</sup> erhaltenem Sulfon (Schmp. 207—208°) gab keine Depression.

Bei einem vorhergehenden Versuch, bei dem nur einmal 0,5 ml Perhydrol zugegeben worden waren, konnte nach der Verseifung der Acetylgruppe eine Substanz vom Schmp. 285—293° erhalten werden, bei der es sich um das 6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-oxyd handeln dürfte.

*6-Chlor-hexahydrophenthiazin-9-oxyd*

a) *In Eisessig*: 1,0 g 6-Chlor-hexahydrophenthiazin (Schmp. 168°) wurden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 1 ml 35proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurde 1 Stde. bei Raumtemp. stehen gelassen. Dabei färbte sich die Lsg. langsam rotbraun und es schieden sich 0,13 g Kristalle ab, welche, aus Alkohol umkristallisiert, bei 288—289° schmolzen.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClNOS. Ber. C 56,35, H 5,52, Cl 13,86, N 5,48, S 12,54.  
Gef. C 56,02, H 5,43, Cl 14,42, N 5,24, S 12,67.

Aus dem Filtrat schieden sich beim Stehen weiterer Kristalle ab; zuerst eine Mischung von Sulfoxyd und Sulfon, dann reines Sulfon. Wurde zur Oxydation Perhydrol in großen Überschuß verwendet, so bildete sich nur Sulfon.

b) *In Äthanol*: 0,1 g 6-Chlor-hexahydrophenthiazin (Schmp. 168°), 20 ml Alkohol und 1,5 ml Perhydrol (35proz.) wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Am nächsten Tag wurden weitere 0,5 ml Perhydrol zugegeben und nochmals 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Vak. wurde zur Trockne gedampft, der Rückstand achtmal aus Alkohol umkristallisiert, wobei farblose Kristalle vom Schmp. 285—290° erhalten wurden, die mit den nach a) erhaltenen identisch waren.

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

Der Chemischen Fabrik Promonta GmbH, Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.