

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 20. Mitt.¹:
Carbonsäuren von basisch substituierten Phenthiazinderi-
vaten und deren Ester

Von

O. Hromatka, M. Knollmüller, G. Hofinger und F. Sauter

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

(Eingegangen am 16. Juni 1962)

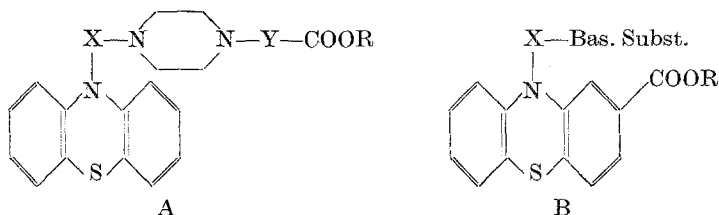
Die vorliegende Mitteilung befaßt sich mit der Herstellung von Carbonsäuren des Perazins und seiner Homologen, wobei der Carbonsäurerest entweder die Stellung 3 des Phenthiazinringes oder die Stellung 4 des Piperazinringes einnimmt. Die Verbindungen, die sich als Zwitterionen von der großen Zahl der in früheren Mitteilungen beschriebenen Phenthiazinderivate unterscheiden, werden durch Verseifen der zu diesem Zwecke hergestellten Ester gewonnen.

Die überaus große und rasch anwachsende Zahl von basisch substituierten Phenthiazinderivaten macht es schwer, einen Überblick über den gegenwärtigen Stand der Literatur auf diesem Gebiet zu bekommen. Dies wird noch unterstrichen durch den späten Zeitpunkt der Veröffentlichung von Patentanmeldungen in den zugänglichen Referatenorganen. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen scheinen zwitterionische Phenthiazinderivate noch nicht hergestellt worden zu sein. Verbindungen dieses Typs unterscheiden sich aber von der großen Menge der bisher bekannten basisch substituierten Phenthiazinderivate durch einen größeren Anwendungsbereich, bewirkt durch eine Löslichkeit auch im alkalischen pH-Gebiet.

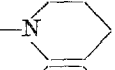
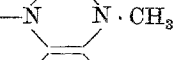
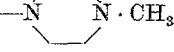
Wir haben den ersten Typen dieser Reihe das bewährte Perazinsystem zugrunde gelegt und davon Carbonsäurederivate synthetisiert, in denen der Carbonsäurerest entweder die Stellung 3 des Phenthiazinringes oder die Stellung 4 des Piperazinringes einnimmt. Diese Carbon-

¹ 19. Mitt. dieser Reihe: O. Hromatka, M. Knollmüller und F. Sauter, Mh. Chem. **93**, 807 (1962).

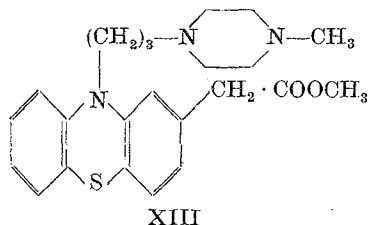
säuren sowie die zu ihrer Darstellung verwendeten Ester entsprechen somit den folgenden allgemeinen Formeln A und B.



Die von uns hergestellten Verbindungen der beiden Formeltypen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Nr.	Formeltyp	X	Y	R	Bas. Subst.
I	A	—(CH ₂) ₂ —	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	
II	A	—(CH ₂) ₂ —	—CH ₂ —	H	
III	A	—(CH ₂) ₃ —	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	
IV	A	—(CH ₂) ₃ —	—CH ₂ —	H	
V	A	—(CH ₂) ₂ —	—(CH ₂) ₂ —	—CH ₃	
VI	A	—(CH ₂) ₂ —	—(CH ₂) ₂ —	H	
VII	A	—(CH ₂) ₃ —	—(CH ₂) ₂ —	—CH ₃	
VIII	A	—(CH ₂) ₃ —	—(CH ₂) ₂ —	H	
IX	B	—(CH ₂) ₂ —		—CH ₃	—N(C ₂ H ₅) ₂
X	B	—(CH ₂) ₂ —		—CH ₃	
XI	B	—(CH ₂) ₂ —		—CH ₃	
XII	B	—(CH ₂) ₃ —		—CH ₃	

Weiterhin wurde für Vergleichszwecke die dem Formeltyp B verwandte Verbindung XIII synthetisiert.



Die Gewinnung der dem Formeltyp A entsprechenden Ester erfolgte durch Umsetzen der nach ² zugänglichen Piperazinyl-alkyl-phentiazine mit Bromessigsäureäthylester (I, III) oder Acrylsäuremethylester (V,

² Brit. Pat. 780193 (31. 7. 1957); Chem. Abstr. 52, 2093f. (1958).

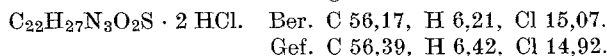
VII); die Hydrolyse zu den entsprechenden Säuren (II, IV, VI, VIII) konnte leicht durch Erwärmen mit starker Salzsäure erreicht werden. Die Ester des Formeltyps B wurden durch Kondensation des Phenthiazin-3-carbonsäuremethylesters mit den entsprechenden Chloralkylbasen in Gegenwart von NaNH_2 erhalten. Die als Ausgangsmaterial verwendete Phenthiazin-3-carbonsäure wurde nach *Burger* und *Clements*³ durch Behandeln des 3-Chloracetyl-10-acetylphenthiazins mit Pyridin und anschließend alkalische Spaltung des gebildeten Pyridiniumsalzes dargestellt. Die beiden Ester IX und XII wurden auf einem anderen Weg (durch Zersetzung von Phenthiazin-10-carbonsäureestern) auch von einem französischen Arbeitskreis hergestellt⁴.

Die Darstellung von Verbindung XIII ging vom 3-Acetyl-phenthiazin aus, welches durch eine *Willgerodt*-Reaktion (nach ³) in Phenthiazin-3-essigsäure verwandelt wurde; die Veresterung erfolgte mit Diazomethan nach *Massie* und Mitarb.⁵, die Kondensation zu XIII mit N-Methyl-N'-(γ -chlorpropyl)-piperazin und NaNH_2 .

Experimenteller Teil

N-Carbäthoxymethyl-piperazinyläthyl-phenthiazin (I)

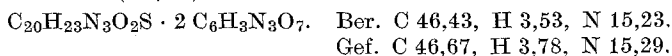
Zu 9,8 g Piperazinyl-äthylphenthiazin und 10,0 g K_2CO_3 in 100 ml Benzol wurden unter Rühren bei Rückflußtemp. im Verlauf von 1 Stde. 5,2 g Bromessigester in 50 ml Benzol zugetropft und weitere 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Die Rohbase, die durch Extraktion mit n-HCl, Freisetzen mittels 20proz. NaOH und Ausschütteln in Ätherlösung vorlag, wurde mit etwas CS_2 über Nacht stehengelassen und der Niederschlag (2,3 g) abgesaugt. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 7,7 g gelbliches Öl (I). Durch Einleiten von HCl-Gas in die äthanol. Lösung wurden 8,3 g farblose Kristalle, Zersp. 225—228° (im zugeschmolz. Röhrchen) erhalten. Nach Umkristallisation aus Äthanol Plättchen vom Zersp. 229—233° (im zugeschm. Röhrchen). Dieses *Hydrochlorid* ist in Wasser wenig löslich.



N-Carboxymethyl-piperazinyl-äthyl-phenthiazin (II)

4,7 g I-Dihydrochlorid wurden unter Erhitzen in ca. 25 ml Wasser gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad gerührt. Die tiefrote Lsg. wurde eingeeengt, mit ca. 15 ml absol. Alkohol verdünnt und durch Zusatz von Äther das *Hydrochlorid* von II gefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol 3,6 g, Zersp. 202—204° (im zugeschm. Röhrchen).

Dipikrat durch Versetzen der wäßrigen Lsg. des Hydrochlorids mit äthanol. Pikrinsäure und Umkristallisation aus Äthanol. Gelbe Plättchen, Zersp. 188—194° (*Kofler*).



³ *A. Burger* und *J. B. Clements*, *J. Org. Chem.* **19**, 1113 (1954).

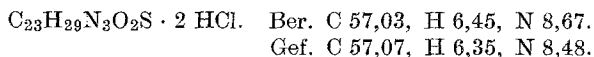
⁴ *Brit. Pat.* 808239 (28. 1. 1959), *Chem. Abstr.* **53**, 12313f. (1959).

⁵ *S. P. Massie*, *I. Cooke* und *W. A. Hills*, *J. Org. Chem.* **21**, 1006 (1956).

N-Carbäthoxymethyl-piperazinylpropyl-phenthiazin (III)

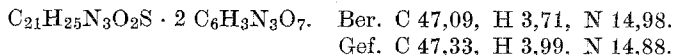
Zu 10,0 g Piperazinylpropyl-phenthiazin und 10,0 g K_2CO_3 in 100 ml Benzol wurde eine Lsg. von 5,0 g Bromessigester in 40 ml Benzol portionenweise im Verlauf von 2 Stdn. unter Rühren bei Rückflußtemp. zugefügt und das Gemisch weitere 2 Stdn. unter den gleichen Bedingungen erhitzt. Der anorg. Bodenkörper wurde abfiltriert und III mit 10proz. Essigsäure und n-HCl extrahiert. Nach Alkalischemachen mit 20proz. NaOH unter Zusatz von Eisstücken wurde mit Äther extrahiert, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft: 8,4 g III als gelbliches Öl.

Dihydrochlorid in Äthanol. Lsg. durch Einleiten von HCl: 9,4 g farblose Nadeln, Zersp. 233—236° (im zugeschm. Röhrchen).

*N-Carboxymethyl-piperazinylpropyl-phenthiazin (IV)*

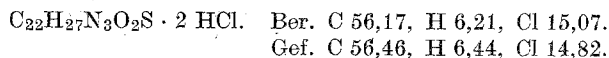
5,5 g III-Hydrochlorid wurden unter Erwärmen in 20 ml Wasser gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt, 15 Min. auf dem kochenden Wasserbad erwärmt und dann bei vermindertem Druck eingengt: 4,9 g IV-*Dihydrochlorid*. Nach Umkristallisation aus Äthanol Zersp. 197—202° (im zugeschm. Röhrchen).

Pikrat durch Zusatz von Äthanol. Pikrinsäure zur wäßrigen Lsg. von IV · 2 HCl. Aus Äthanol bräunlichgelbe, seidig glänzende Plättchen, Zersp. 195—201° (*Kofler*).

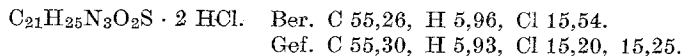
*N-Carbomethoxyäthyl-piperazinyläthyl-phenthiazin (V)*

7,8 g Piperazinyläthyl-phenthiazin und 10,0 ml Acrylsäuremethylester wurden eine Stde. unter Rückfluß erhitzt und danach der überschüssige Acrylsäuremethylester unter vermindertem Druck abdestilliert. Das zurückbleibende Öl (V) ließ sich nicht unzersetzt im Hochvak. destillieren.

Dihydrochlorid durch Einleiten von HCl-Gas in die Äthanol. Lsg. des Rohproduktes von V: 10,6 g farblose Kristalle, Zersp. 231—235° (im zugeschm. Röhrchen).

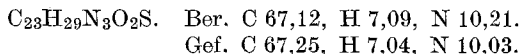
*N-Carboxyäthyl-piperazinyläthyl-phenthiazin (VI)-Dihydrochlorid*

0,50 g V-Dihydrochlorid wurden in 20 ml Wasser gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Einengen der Lsg. kristallisierte VI · 2 HCl in farblosen Kristallen aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol farblose, kleine Plättchen vom Zersp. 244—248° (im zugeschm. Röhrchen).

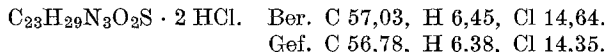
*N-Carbomethoxyäthyl-piperazinylpropyl-phenthiazin (VII)*

7,5 g Piperazinylpropyl-phenthiazin und 12 ml Acrylsäuremethylester wurden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und anschließend der überschüssige Acrylester unter vermindertem Druck abdestilliert: VII verblieb als viskoses

Öl, das mit Methanol zu Kristallen vom Schmp. 83,5 bis 85,5° erstarrte. Ausbeute praktisch quantitativ.

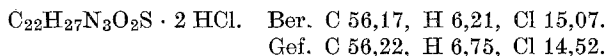


Hydrochlorid durch Einleiten von HCl-Gas in die methanol. Lsg. von VII: farblose Nadeln vom Zersp. 249—251° (im zugeschm. Röhrchen).

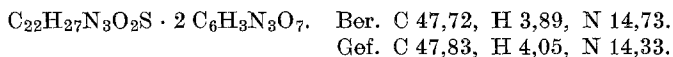


N-Carboxyäthyl-piperazinylpropyl-phenthiazin (VIII)-Dihydrochlorid

5,7 g VII-Dihydrochlorid wurden in 20 ml Wasser gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Äthanol und Zusatz von Äther 5,2 g farblose Nadeln vom Zersp. 243 bis 245° (im zugeschm. Röhrchen).

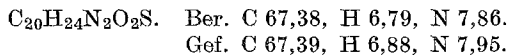


Pikrat durch Zusatz von äthanol. Pikrinsäure zur wäßrigen Lsg. des Hydrochlorids. Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol lanzettförmige gelbe Kristalle vom Zersp. 216—222°.



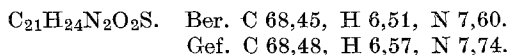
10-(Diäthylamino-äthyl)-phenthiazin-3-carbonsäuremethylester (IX)

2,6 g Phenthiazin-3-carbonsäuremethylester und 6,0 g einer 30proz. Suspension von NaNH_2 in Toluol wurden 3 Stdn. in 250 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Lsg. von β -Chloräthyl-diäthylamin (freigesetzt aus 3,4 g Hydrochlorid) in 30 ml Toluol im Verlauf von 30 Min. bei Rückflußtemp. zugetropft und weitere 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. IX wurde durch saure Extraktion, anschließendes Alkalischemachen und Ausäthern isoliert. 2,7 g bräunliches, viskoses Öl, das bei 140—150° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als gelbliches Öl destillierte.

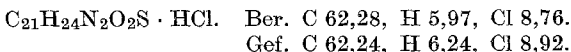


10-(Piperidyl-äthyl)-phenthiazin-3-carbonsäuremethylester (X)

Ansatz und Aufarbeitung wie bei IX, jedoch Verwendung der Base aus 5,0 g N-(β -Chloräthyl)-piperidin-hydrochlorid. Ausb.: 2,2 g viskoses Öl, welches durch Destillation bei 160—170° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr als gelbliches, viskoses Öl überging.



Hydrochlorid durch Zusatz von äthanol. HCl zur Lsg. von X in Äthanol und Verdünnen mit Äther; nach Umkristallisieren aus Äthanol Kristalle vom Zersp. 178—180°.



10-(Methylpiperazinyl-äthyl)-phenthiazin-3-carbonsäure-methylester (XI)

Ansatz und Aufarbeitung wie bei IX, jedoch Verwendung der Base aus 4,5 g N-Methyl-N'-(β -chloräthyl)-piperazin-dihydrochlorid. Ausb.: 2,9 g viskoses Öl, welches bei 170—180° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr ein hellgelbes Destillat lieferte.

C₂₁H₂₅N₃O₂S. Ber. C 65,77, H 6,57, N 10,96.

Gef. C 65,89, H 6,60, N 11,12.

10-(Methylpiperazinyl-propyl)-phenthiazin-3-carbonsäure-methylester (XII)

Ansatz und Aufarbeitung wie bei IX, nur Verwendung der Base aus 5,0 g N-Methyl-N'-(γ -chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid. Ausb.: 2,4 g viskoses Öl, welches bei 170—180° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr ein gelbliches Destillat lieferte.

C₂₂H₂₇N₃O₂S. Ber. C 66,47, H 6,85, N 10,57.

Gef. C 66,29, H 6,90, N 9,95.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Instituts ausgeführt.

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