

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 19. Mitt.¹:

Neue piperazinsubstituierte Phenthiazine

Von

Otto Hromatka, Max Knollmüller und Fritz Sauter

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

(Eingegangen am 20. Juni 1962)

Es wird über die Einführung weiterer Substituenten, z. B. Cyanäthyl und Aminopropyl, in Piperazinyllalkylphenthiazine und α -Piperazinyll-4,10-trimethylenphenthiazin berichtet.

In Fortsetzung unserer laufenden Arbeiten über basische Phenthiazine haben wir in letzter Zeit eine Reihe von piperazinsubstituierten Phenthiazinderivaten hergestellt, die wir — dem großen Interesse an dieser Substanzklasse Rechnung tragend — an dieser Stelle kurz zusammenfassen wollen.

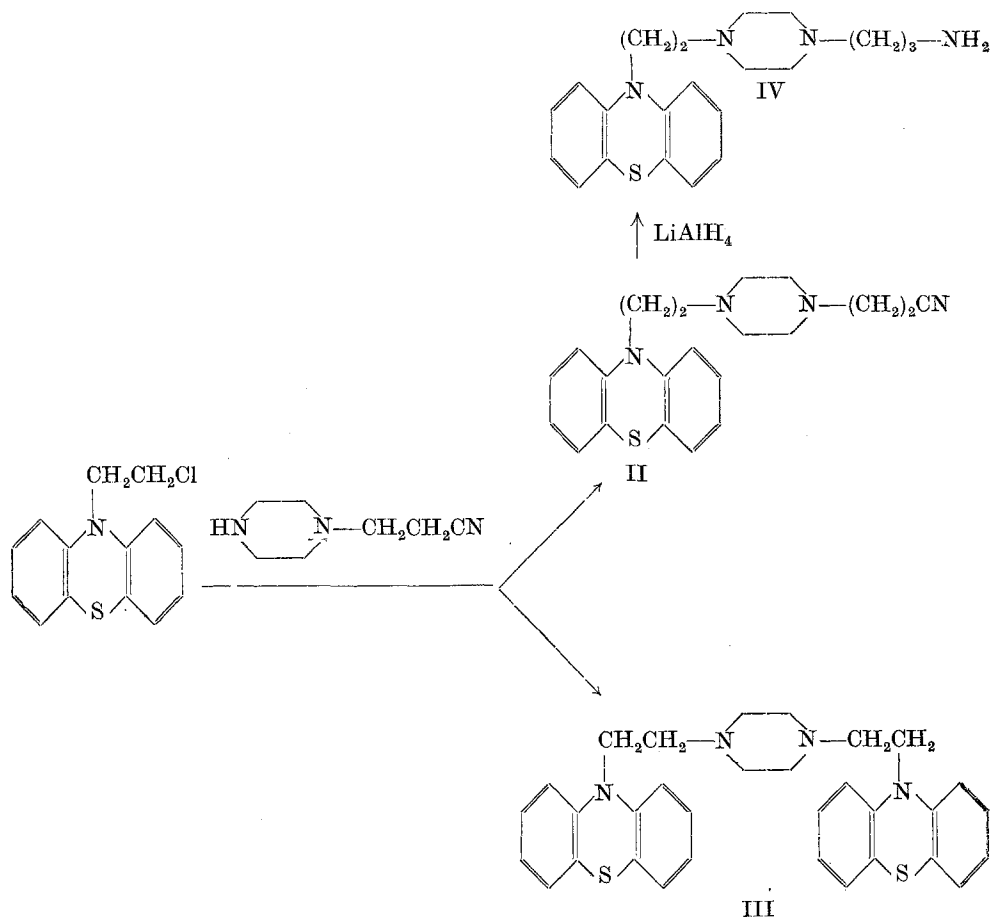
So wurde für Stabilitätsuntersuchungen durch Umsetzen des nach Morren² erhältlichen N-Methylpiperazin-N'-carbonsäurechlorids mit 10- γ -Hydroxypropyl-phenthiazin das Urethan (I) synthetisiert.

Ziel der Arbeit war auch die Herstellung von Phenthiazinderivaten mit drei basischen N-Atomen, von denen eines als NH₂-Gruppe vorliegen sollte. Dazu wurde nach dem folgenden Reaktionsschema A 10- β -Chloräthylphenthiazin mit N-(β -Cyanäthyl)-piperazin³ zum Nitril II umgesetzt und dieses mittels LiAlH₄ zur NH₂-Verbindung IV reduziert. Bei den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen zur Herstellung von II wurde in nicht unerheblicher Menge unter Abspaltung von Acrylnitril das symmetrisch disubstituierte Piperazinderivat III gebildet.

¹ 18. Mitt. dieser Reihe: O. Hromatka, M. Knollmüller und F. Sauter, Mh. Chem. **93**, 723 (1962).

² H. G. Morren, Brit. Pat. 666 457 (13. 2. 1952); Chem. Abstr. **47**, 5458 (1953).

³ O. Hromatka, R. Klink und F. Sauter, in Vorbereitung.



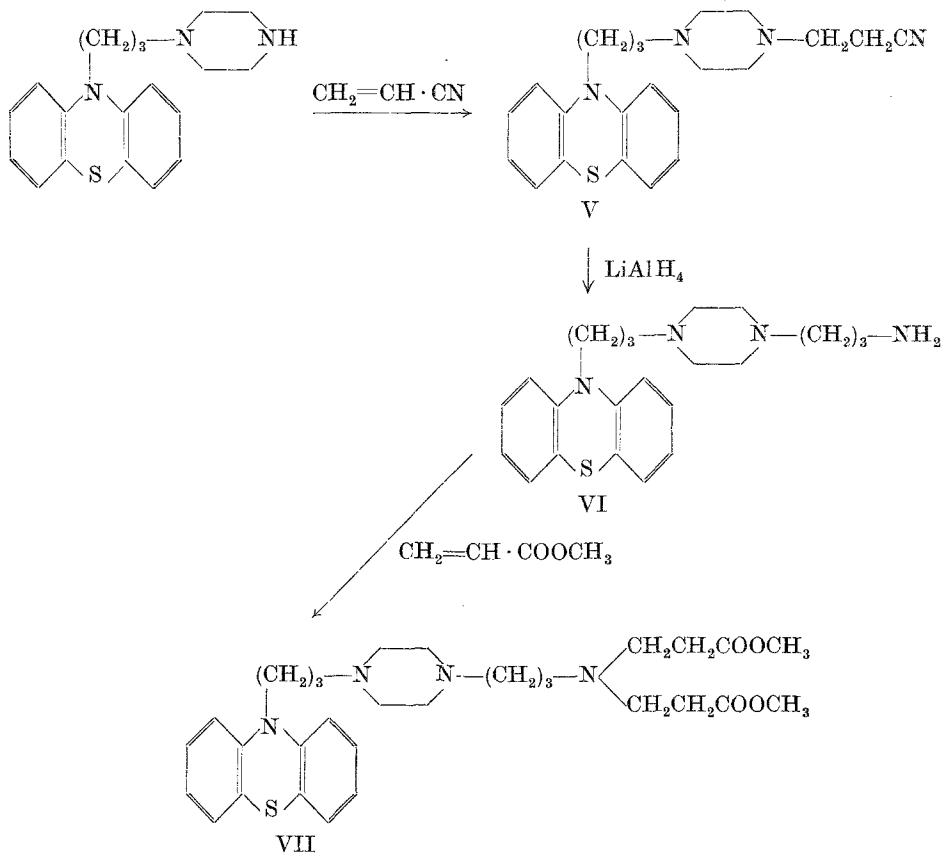
Reaktionsschema A

III, welches schon früher einmal als Nebenprodukt bei der Herstellung von Piperazinäthyl-phenthiazin erhalten worden war⁴, zeigte bei uns einen gegenüber den Literaturangaben um ca. 60° höheren Zersetzungspunkt. Bei dem in der Literatur angegebenen Zersp. handelt es sich um einen Umwandlungspunkt.

Das zu II homologe Nitril V, welches auch nach *Jacob* und *Horclois*⁵ zugänglich war, wurde nach Reaktionsschema B durch Cyanäthylierung von Piperazinylpropyl-phenthiazin erhalten und mittels LiAlH_4 zum Amin VI reduziert. Dieses konnte mit Acrylsäuremethylester unter Zusatz von Triton B in den Dicarbonsäureester VII übergeführt werden.

⁴ *R. J. Horclois*, D. A. S. 1 037 461 Kl. 12p 4.

⁵ *R. M. Jacob* und *R. J. Horclois*, U. S. Pat. 2 905 668 (22. 9. 1959); Chem. Abstr. 54, 14276e (1960).



Reaktionsschema B

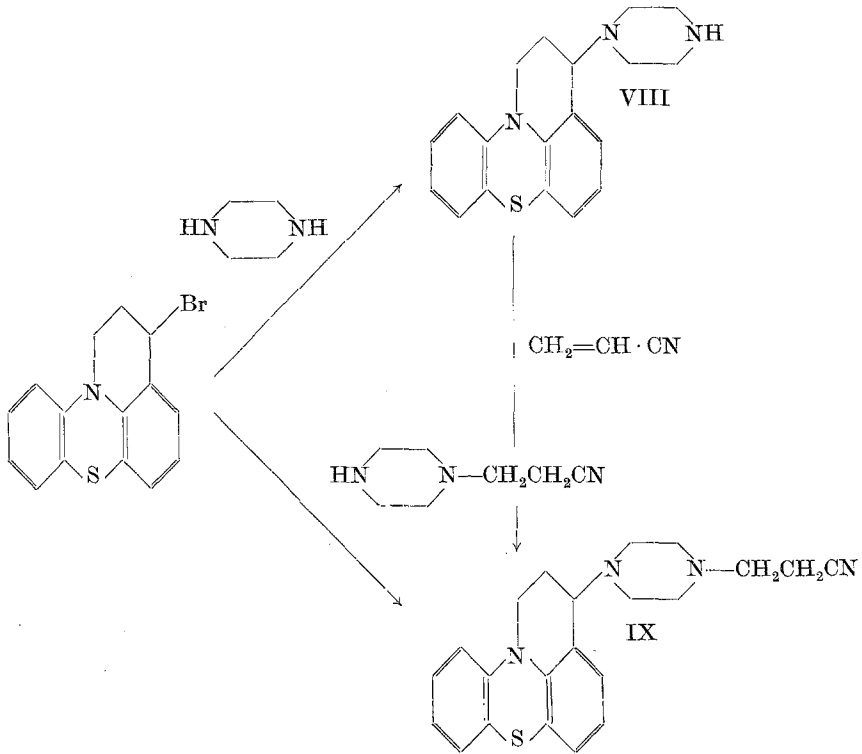
Entsprechend Reaktionsschema C wurden ähnliche Verbindungen auch als Derivate des 4,10-Trimethylen-phenothiazins erhalten: ausgehend von α -Brom-4,10-trimethylen-phenothiazin⁶ wurde das Nitril IX entweder durch Cyanäthylierung des Piperazinderivates VIII oder durch direkte Umsetzung mit β -Piperazinyl-propionitril erhalten.

Experimenteller Teil

N-Methylpiperazin-*N'*-carbonsäure-(γ -10-phenothiazinyl-propyl)-ester (I)

5,0 g 10-(γ -Hydroxypropyl)-phenothiazin wurden in 40 ml Pyridin gelöst, mit 3,5 g *N*-Methylpiperazin-*N'*-carbonylchlorid versetzt und ca. 12 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Pyridins unter vermindertem Druck wurde mit Äther aufgenommen, mit verd. Alkali gewaschen und 3,0 g ölige Rohbase durch saure Extraktion, anschließendes Alkalischiemen und Ausäthern isoliert. Bei 205—212° (Luftbad-

⁶ O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter, Mh. Chem. **89**, 806 (1958).



temp.) und 10^{-3} Torr destillierten 2,7 g I in Form eines viskosen, gelblichen Öles.

$C_{21}H_{25}N_3O_2S$. Ber. C 65,77, H 6,57, N 10,96.
Gef. C 65,74, H 6,57, N 11,05.

Hydrochlorid durch Einleiten von HCl-Gas in die äthanol. Lösung von I und Zusatz von Äther. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Kristalle vom Zersp. $139-142^\circ$ (im zugeschm. Röhrchen).

$C_{21}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$. Ber. Cl 8,44, Gef. Cl 8,50.

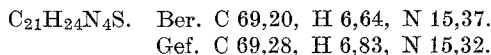
β-Cyanäthylpiperazinyl-äthyl-phenthiazin (II) und N,N'-Di-(phenthiazinyl-äthyl)-piperazin (III)

5,0 g N-(β-Cyanäthyl)-piperazin, 8,0 g 10-(β-Chloräthyl)-phenthiazin, 8,0 g K_2CO_3 und 0,8 g Cu-Pulver (erhalten durch Reduktion von CuO im H_2 -Strom bei 310°) wurden in 70 ml Xylol 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wurde mit Äther verdünnt und II mit n-AcOH und anschließend mit 0,5n-HCl extrahiert. Beim Zusatz von HCl kristallisierten 2,0 g III-Dihydrochlorid aus; nach Umkristallisation aus Äthanol grünliche Plättchen vom Zersp. $279-282^\circ$ (im zugeschm. Röhrchen), nach einer Umwandlung bei ca. 220° .

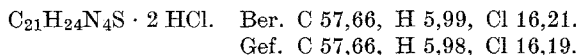
$C_{32}H_{32}N_4S_2 \cdot 2 HCl$. Ber. C 63,04, H 5,62, Cl 11,63, N 9,19.
Gef. C 63,13, H 5,42, Cl 11,59, N 9,05.

Die vereinigten sauren Lösungen von II wurden alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers verblieben 6,6 g Rohbase. Bei 200—220° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr destillierte II in Form eines viskosen, gelblichen Öles, welches langsam durchkristallisierte.

Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 81,5—83°.

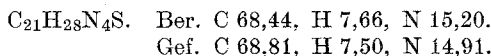


Hydrochlorid durch Einleiten von HCl-Gas in die äthanol. Lösung von II; nach Umkristallisation aus Äthanol farblose Kristalle vom Zersp. 239 bis 241° (im zugeschr. Röhrchen).

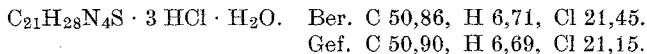


γ-Aminopropylpiperazinyl-äthyl-phentiazin (IV)

Eine unter Rückfluß gerührte Lösung von 5,0 g II in 200 ml Äther wurde im Verlauf von 1,5 Stdn. portionenweise mit 5,0 g LiAlH₄ versetzt und noch 1 Stde. unter Rückfluß gerührt. Nach Zersetzen des Überschusses von LiAlH₄ wurde die Ätherlösung getrocknet und eingedampft: 2,95 g öliges Rückstand. IV destillierte bei 195—215° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr als gelbliches, viskoses Öl.

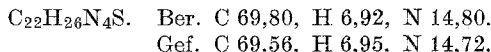


Hydrochlorid durch Einleiten von HCl-Gas in die äthanol. Lösung von IV; nach Umkristallisation aus 96proz. Alkohol farblose Kristalle vom Zersp. 228—230° (im zugeschr. Röhrchen).



β-Cyanäthylpiperazinyl-propyl-phentiazin (V)

0,5 g Piperazinyl-propyl-phentiazin wurden in 10 ml Acrylnitril gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem Acrylnitril unter vermindertem Druck verblieb V als rasch durchkristallisierendes Öl in praktisch quantitativer Ausbeute. Farblose Kristalle vom Schmp. 94,5—96,5°. Der Mischschmp. mit durch Umsetzen von γ-Brompropylphentiazin und N-β-Cyanäthylpiperazin hergestelltem V zeigte keine Depression.

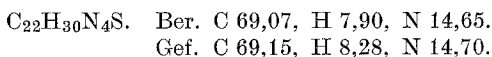


Hydrochlorid durch Einleiten von HCl in die äthanol. Lösung von V: farblose Nadeln vom Zersp. 213—215° (im zugeschr. Röhrchen).

γ-Aminopropylpiperazinyl-propyl-phentiazin (VI)

Zu 6,5 g LiAlH₄ in 350 ml Äther wurde unter Rühren bei Rückflußtemp. eine Lösung von 7,4 g V in 350 ml Äther im Verlauf von 1,5 Stdn. zugetropft. Nach weiteren 2 Stdn. Rühren unter Rückfluß wurde der Überschuß an LiAlH₄ mit verd. HCl zersetzt. Nach Zusatz von Weinsäure wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers verblieben 6,2 g öliges Rohbase, welche nach längerem Stehen zu farblosen Plättchen erstarrte.

Bei 205—220° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr destillierte VI als gelbliches, zähes Öl, welches zu farblosen Plättchen erstarrte. Schmp. 52,5—55°.



Trihydrochlorid durch Einleiten von HCl-Gas in die äthanol. Lösung von VI und Umkristallisieren aus Äthanol: farblose hygroskopische Plättchen, die sich bei Lichteinwirkung rötlich färben und oberhalb von 208° allmählich zersetzen.

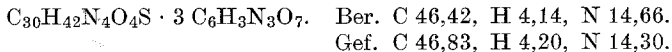
Pikrat durch Versetzen der wäßrigen Lösung von VI-Trihydrochlorid mit äthanol. Pikrinsäure und Umkristallisieren aus wäßrigem Aceton: bräunlichgelbe, seidigglänzende Plättchen vom Zersp. 247°.



γ-(Bis-carbomethoxyäthyl-amino)-propyl-piperazinyl-propyl-phenthiazin (VII)

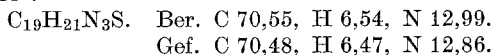
3,6 g VI wurden in 5,0 g Acrylsäuremethylester gelöst, mit 0,1 ml einer 35proz. methanol. Lösung von Triton B versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem Acrylsäuremethylester unter vermindertem Druck blieb VII in praktisch quantitativer Ausbeute in Form eines viskosen, bräunlichen Öles.

Pikrat durch Zusatz von äthanol. Pikrinsäure zur wäßrigen Lösung des nur schlecht kristallisierenden VII-Trihydrochlorids und Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol: kleine, gelbe Plättchen vom Zersp. 188—192°.

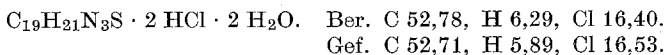


α-Piperazinyl-4,10-trimethylen-phenthiazin (VIII)

25,0 g wasserfreies Piperazin, 24,6 g α-Brom-4,10-trimethylen-phenthiazin und 25,0 g K₂CO₃ in 900 ml Benzol wurden 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach 2tägigem Stehen wurde noch 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und VIII mit 20proz. AcOH und n-HCl extrahiert. Nach Alkalisichmachen, Ausäthern und Abdestillieren des Äthers wurden 15,7 g Rohbase als viskoses, gelbliches Öl, welches glasig erstarrte, erhalten. Bei 185—195° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr destillierte VIII als gelbliches Öl, das nach mehrtägigem Stehen durchkristallisierte: Schmp. 110—113°.



Hydrochlorid durch Versetzen der äthanol. Lösung von VIII mit äthanol. HCl unter Kühlung mit Trockeneis-Aceton; nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Plättchen vom Zersp. 165—173° (Kofler).



α-(Cyanäthyl-piperazinyl)-4,10-trimethylen-phenthiazin (IX)

1. Durch Umsetzen von α-Brom-4,10-trimethylen-phenthiazin mit N-β-Cyanäthylpiperazin

10,0 g α-Brom-4,10-trimethylen-phenthiazin, 10,0 g N-β-Cyanäthylpiperazin und 20,0 g K₂CO₃ wurden in 300 ml Benzol 2 Tage bei Raumtemp. und

anschließend 2 Stdn. bei Rückflußtemp. gerührt. Nach Filtration und Entfernung des nicht umgesetzten N- β -Cyanäthylpiperazins mit CS₂ wurde IX mit 10proz. AcOH und 0,5 n-HCl extrahiert. Beim Alkalischemachen der sauren Extrakte kristallisierten 3,9 g Rohbase; nach Umkristallisation aus Äthanol Schmp. 158—160°.

C₂₂H₂₄N₄S. Ber. C 70,18, H 6,42, N 14,88.

Gef. C 70,37, H 6,42, N 15,12.

2. Durch Cyanäthylierung von VIII

0,2 g VIII wurden in 2 ml Acrylnitril gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem Acrylnitril unter vermindertem Druck blieb IX in quantitativer Ausbeute in Form gelblicher Kristalle; nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 157—159° (*Kofler*). Der Mischschmp. mit dem nach 1. hergestellten Produkt zeigte keine Depression.

C₂₂H₂₄N₄S. Ber. C 70,18, H 6,42, N 14,88.

Gef. C 70,41, H 6,54, N 14,76.

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

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