

Über die Synthese von 4-Phenyl-[1,4]-diazepino[6,7,1-*kl*]phenthiazin-1(2*H*)-on

Von

O. Hromatka, D. Binder und W. Veit

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 22. November 1972)

Synthesis

of 4-Phenyl-[1,4]-diazepino[6.7.1-*kl*]phenothiazin-1(2*H*)-one

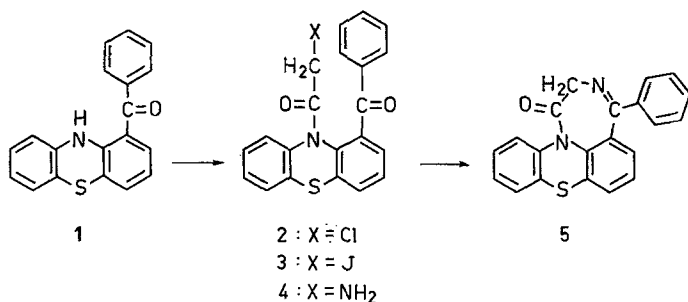
The preparation of 4-phenyl-[1,4]-diazepino[6.7.1-*kl*]phenothiazin-1(2*H*)-one (**5**) is described and some of its properties are compared with those of 1,4-benzodiazepines.

Als Ausgangssubstanzen für die Synthese von 1,4-Diazepinen vom Typ der als Pharmaka bekannt gewordenen 1,4-Benzodiazepine können prinzipiell alle Verbindungen mit einer Aminogruppe in Nachbarschaft zu einer Benzoylgruppe dienen. Diese Anordnung findet man auch in den 1-Benzoylderivaten einiger mehrkerniger, stickstoffhaltiger Heterocyclen, wie z. B. Chinolin, Carbazol, Acridin, Phinoxazin, Phenthiazin usw.

Als Beispiel wurde aus dieser Gruppe das Phenthiazin auf Grund der hervorragenden pharmakologischen Eigenschaften seiner Derivate ausgewählt und das Diazepinophenthiazin **5** hergestellt.

Das einzige bisher bekannte Diazepino-phenthiazinderivat ist das von *Harfenist*¹ beschriebene 1,2,3,4-Tetrahydro-[1,4]-diazepino[3,2,1-*kl*]phenthiazin, das er durch Behandlung eines Pyrido[3,2,1-*kl*]phenthiazin-3-oxims mit Lithiumaluminiumhydrid, wobei der Pyridinring zu einem 7-Ring erweitert wird, herstellte. Diese Verbindung enthält jedoch den Diazepinring nicht in der für die psychotherapeutisch wirksamen 1,4-Benzodiazepine charakteristischen Anellierung, sondern leitet sich vom 1,5-Benzodiazepin ab.

Das Diazepinophenthiazin **5** kann man als substituiertes Phenthiazin oder als substituiertes 1,4-Benzodiazepin vom Typ des Diazepam auf fassen. Analog der Herstellung der letzteren Verbindung wurde daher folgender Syntheseweg eingeschlagen:



Als Ausgangsmaterial diente das 1-Benzoylphenthiazin (1), welches nach einer Vorschrift von *Cauquil* und *Cassadeval*² hergestellt wurde.

Aus der Reihe der 1,4-Benzodiazepine sind Methoden bekannt, die vom 2-Aminobenzophenon direkt zur Aminoacetylverbindung bzw. zum Diazepinring führen, so z. B. die Umsetzungen mit *Cbz*-Glycin und Dicyclohexylcarbodiimid, mit *Cbz*-Glycinchlorid oder mit Glycinesterhydrochlorid in Pyridin. Die Basizität des Stickstoffs im 1-Benzoylphenthiazin (1) ist jedoch infolge der sp^2 -Hybridisierung, bedingt durch die annähernd planare Anordnung des Ringsystems und die Nachbarschaft zweier Benzolkerne, wesentlich geringer als im 2-Aminobenzophenon. Die oben erwähnten Reaktionen, die auch in der Benzodiazepinreihe nur unter heftigen Bedingungen verlaufen, brachten daher kein Resultat.

Infolge der erwähnten geringen Basizität von 1 gelang die Umsetzung mit Chloracetylchlorid zu 2 erst nach eintägigem Kochen in Dioxan. Der Austausch des Chlors gegen Jod zu 3 wurde wie üblich nach *Finckelstein* mit Natriumjodid in Aceton durchgeführt.

Die Umsetzung des Jodids 3 zum Amin 4 wurde mit flüssigem Ammoniak und mit Ammoniak in den verschiedensten Lösungsmitteln und bei verschiedensten Temperaturen versucht. Dabei trat meist Ammonolyse zum 1-Benzoylphenthiazin (1) ein, oder es fand überhaupt keine Reaktion statt. Ein Resultat konnte erst durch die Anwendung einer kürzlich von uns³ beschriebenen Methode erzielt werden. Danach wurde das Jodid 3 in Methylenchlorid gelöst, mit konz. wäßrigem Ammoniak überschichtet und so langsam gerührt, daß sich die beiden Schichten nicht durchmischten.

Das Resultat dieser Reaktion war jedoch gleich das 1,4-Diazepinophenthiazin 5 und nicht das Amin 4, welches weder isoliert noch dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden konnte.

Die Konstitution 5 ergab sich aus der Mikroanalyse und dem NMR-Spektrum, das 14 Protonen in der entsprechend der Formel 5 zu erwartenden Aufteilung zeigte.

Benzodiazepinone, die am Amidstickstoff 1 alkyliert sind, lassen sich ebenfalls leicht durch Ringschluß herstellen, während die Vorstufe, die offene Aminoacetylverbindung, nur schwer isoliert werden kann. Zum Unterschied zu den 1,4-Benzodiazepinen bildet **5** selbst mit 6*n*-Salzsäure kein Hydrochlorid.

Dies läßt sich durch einen Vergleich der Stereomodelle deuten. Der Diazepinring in den 1,4-Benzodiazepinen liegt in einer Art Wannenform vor, in der die CH₂-Gruppe frei durchschwingen kann. Im Diazepinophenthiazin **5** hingegen wird die Amidbindung durch das beinahe ebene Phenthiazinsystem annähernd in einer sp²-Hybridisierung fixiert. Es kommt daher zu einer fast ebenen und starren Ausrichtung des Moleküls. Die CN-Doppelbindung kann daher leichter mit den anderen im Molekül vorhandenen π-Elektronensystemen in Wechselwirkung treten, wodurch die Basizität des Stickstoff verringert wird. Infolge der starren Anordnung zeigt die CH₂-Gruppe im NMR-Spektrum geminale Aufspaltung nach einem *AB*-System.

Experimenteller Teil

1-Benzoyl-10-chloracetyl-phenthiazin (**2**)

8,6 g **1** wurden in 90 ml absol. Dioxan mit 8,5 ml Chloracetylchlorid und 8,5 g wasserfr. K₂CO₃ 17 Stdn. unter Rühren rückflußgekocht. Dann wurde auf eine Lösung von 17 g K₂CO₃ in 1 l Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Das Produkt war für die weitere Umsetzung rein genug. Ausb. 10,6 g, Schmp. (aus Äthanol) 174,5—176,5 °C.

C₂₁H₁₄ClNO₂S. Ber. C 66,40, H 3,72, N 9,33.
Gef. C 66,41, H 3,82, N 9,91.

1-Benzoyl-10-jodacetyl-phenthiazin (**3**)

10,6 g **2** wurden in 100 ml Aceton mit 5 g NaJ 1 Stde. rückflußgekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und Wasser, dem etwas Na₂S₂O₃ zugesetzt war, verteilt, die org. Phase abgetrennt und eingedampft. Das Rohprodukt konnte in die nächste Stufe eingesetzt werden. Ausb. 12,1 g, Schmp. (aus Äthanol) 179,5—180,5 °C.

C₂₁H₁₄JNO₂S. Ber. C 53,52, H 2,99. Gef. C 53,48, H 3,03.

4-Phenyl-1*H*,3*H*-[1,4]-diazepino[6,7,1-*kl*]phenthiazin-1-on (**5**)

12,1 g **3** wurden in 120 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 360 ml konz. wäßr. NH₃ überschichtet und 2,5 Tage so langsam gerührt, daß sich die beiden Schichten nicht durchmischten. Danach wurde die org. Phase abgetrennt, neutral gewaschen, eingedampft und der Rückstand mit Äther ausgekocht. Ausb. 6,9 g, Schmp. (aus Benzol) 222—225 °C.

C₂₁H₁₄N₂OS. Ber. C 73,66, H 4,12, N 8,18.
Gef. C 73,71, H 4,22, N 8,25.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

Literatur

- ¹ *M. Harfenist* und *E. Magnieu*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6081 (1958).
- ² *G. Cauquil* und *A. Cassadeval*, Bull. Soc. Chim. France **1960**, 1049.
- ³ *O. Hromatka*, *D. Binder* und *W. Veit*, Mh. Chem. (im Druck).