

## 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*<sup>1</sup> 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:



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 CH<sub>2</sub>-Gruppe frei durchschwingen kann. Im Diazepinophenthiazin **5** hingegen wird die Amidbindung durch das beinahe ebene Phenthiazinsystem annähernd in einer sp<sup>2</sup>-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 CH<sub>2</sub>-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. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 17 Stdn. unter Rühren rückflußgekocht. Dann wurde auf eine Lösung von 17 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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.

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>S. 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser, dem etwas Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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.

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>JNO<sub>2</sub>S. 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 360 ml konz. wäßr. NH<sub>3</sub> 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.

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS. 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

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