

SCHWEFEL - ANALOGE FLAVOSEMICHINON-RADIKALE
AUS DIOXO- PYRIMIDO - BENZOTHIAZIN - DERIVATEN

Helmut Fenner
Pharmazeutisches Institut der Freien Universität
Berlin-Dahlem

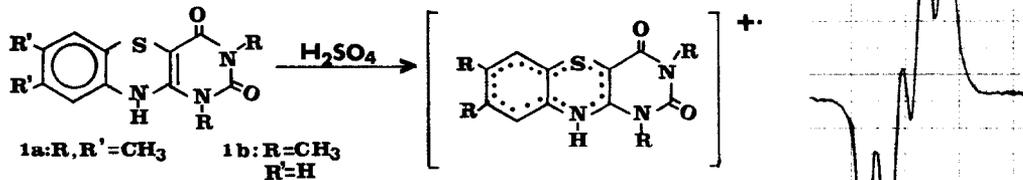
(Received in Germany 12 December 1969; received in UK for publication 20 January 1970)

Untersuchungen über die Ladungsverteilung in Radikalkationen aus Phenothiazin-Derivaten mit Hilfe der hochauflösenden EPR - Spektroskopie⁻¹⁻ haben gezeigt, daß hier eine mit Flavosemichinon-Radikalen vergleichbare Radikalstruktur vorliegt.⁻²⁻ Für die als Wirkungsmechanismus der Phenothiazin-Neuroleptika diskutierte Flavin-Phenothiazin-Wechselwirkung ergeben sich daraus neue Hinweise: für eine Charge-transfer-Wechselwirkung sind bei den mittleren Redoxstufen beider Systeme aufgrund ihrer planaren Struktur und ähnlichen Ladungsverteilung bei entgegengesetzter Ladung günstige Voraussetzungen gegeben, während die Elektronen-Donator-Stufe der Phenothiazin-Derivate bei äquatorialer Anordnung der Seitenkette am tricyclischen System Moleküleigenschaften besitzt, die mit denen der Flavohydrochinonstufe vergleichbar sind.⁻³⁻⁻⁴⁻

Um den möglichen Antimetaboliten-Charakter der Phenothiazin-Derivate genauer untersuchen zu können, haben wir Schwefel-analoge Flavin-Derivate synthetisiert - P Y R I M I D O - B E N Z O - T H I A Z I N - D e r i v a t e .⁻⁵⁻ Die Redox-Eigenschaften dieser Verbindungen lassen die Erwartung zu, daß durch den Ersatz der N-H-Struktur im Flavohydrochinon durch Schwefel eine für die Molekularpharmakologie interessante Stoffklasse zugänglich wurde.

A. Bildung von Radikalkationen:

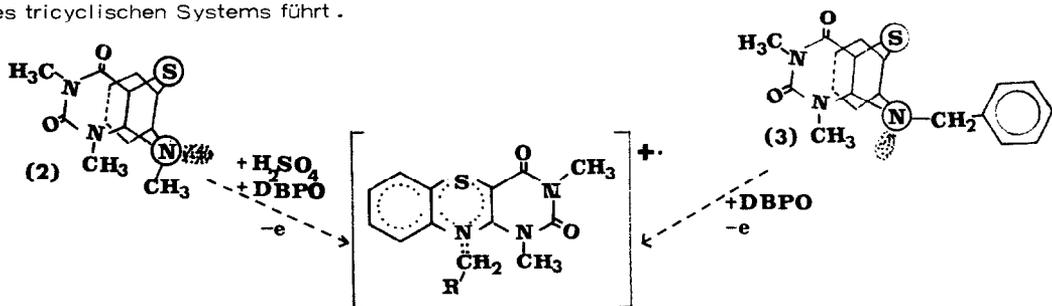
Beim Auflösen von **1a** und **1b** in konz. Schwefelsäure wird die Bildung sehr stabiler rotvioletter Radikalkationen beobachtet:



EPR-Spektrum von 1b in konz. Schwefelsäure:
 Aufspaltung im Intensitäts-verhältnis 1:2:2:1
 (Kopplungskonstanten: a_{N} und $a_{\text{N-H}}$: ca. 5 G)

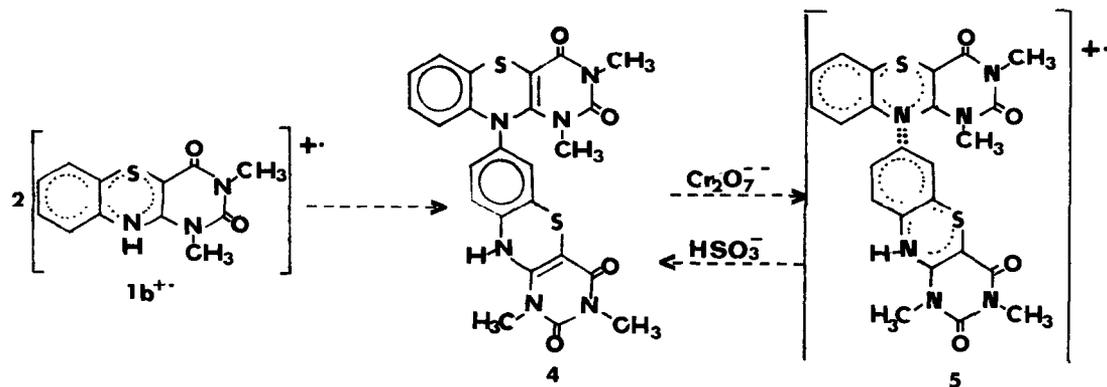
Auch aus N-10 -substituierten Pyrimidobenzothiazin-Derivaten entstehen unter verschiedenen Bedingungen Radikalkationen:

in konz. Schwefelsäure reagiert die N-CH₃-Verbindung zum Radikalkation **2**, während die N-Benzylverbindung **3** keine Radikale liefert. In DMSO gelöst bilden jedoch beide Verbindungen mit Dibenzoylperoxyd Radikalkationen. Als Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten sind sterische Substituenteneffekte anzunehmen: nur bei äquatorialer Anordnung des Substituenten am Thiazin-System findet in konz. Schwefelsäure Oxydation statt - bei sterischer Behinderung durch die Benzylgruppe - bei axialer Konfiguration am Thiazin-N-Atom - kann keine Wechselwirkung des freien Elektronenpaares am Thiazin-N-Atom mit dem π -Elektronensystem des Aromaten erfolgen, was zur Herabsetzung der Elektronen-Donator-Eigenschaften und zur Erhöhung der Basizität des tricyclischen Systems führt.



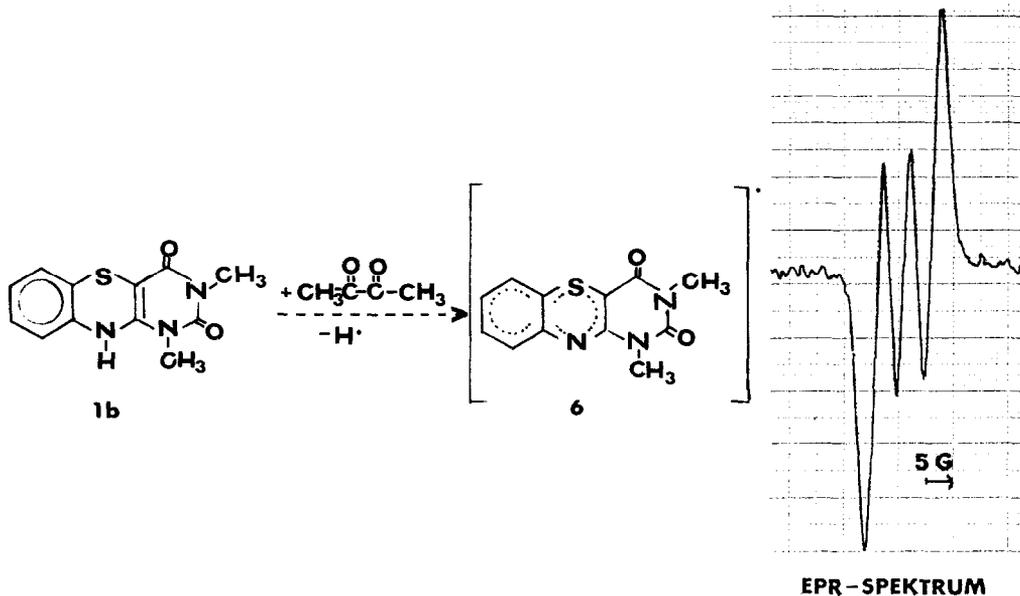
B. Oxydative Dimerisierung von **1b** :

In schwefelsaurer Lösung läßt sich **1b** mit Dichromat zum Semichinon **5** dimerisieren, das durch Schweflige Säure zum Dimeren **4** reduziert werden kann:



C. Bildung von neutralen Radikalen durch H-Abstraktion mit Diacetyl:

Eine Lösung von **1b** in DMSO färbt sich nach Zugabe von Diacetyl grünlichgelb. EPR-spektroskopisch läßt sich die Bildung des neutralen Radikals **6** nachweisen:



Beschreibung der Versuche:

1. Die EPR-spektroskopische Charakterisierung der Radikalkationen und des neutralen Radikals erfolgte mit einem AEG X 12-Gerät (Modulation : 125 KHz), Herrn Dr. H. MÖCKEL, Hahn-Meitner-Institut für Kernforschung Berlin, Sektor Strahlenchemie, danke ich für die Aufnahme der Spektren.
2. UV-Spektren wurden mit einem ZEISS M4 QII -Spektralphotometer aufgenommen.
3. Darstellung von **4** :

Eine Lösung von **1b** in verd. Schwefelsäure wird mit einem Überschuß Dichromat zur Reaktion gebracht, wobei eine violette Lösung von **5** entsteht. Anschließend wird mit SO_2 -gesättigtem Wasser bis zur Gelbfärbung versetzt, der entstehende gelbe Niederschlag von **4** abgetrennt und aus AeOH umkristallisiert. Fp.: **221° Zers.**

Strukturbeweis: NMR-Spektrum : jeweils 6 N- CH_3 -Protonen bei $\delta = 3,1$ ppm (S) und $\delta = 3,4$ ppm (S)
 7 arom. H in einem Multipllett bei $\delta = 7,0$ ppm und ein N-H
 bei $\delta = 8,5$ ppm (S) - Lösungsmittel: Deutero-DMSO

Massenspektrum: Fragmentierung : Radikalkationen von $M = 260$ (keine Bruchstücke, die auf eine Dimerisierung unter C-C-Verknüpfung schließen lassen)

LITERATUR:

1. H.FENNER u.H.MÖCKEL : Tetrahedron Letters 1969, 2815
 2. A.EHRENBERG, L.F.ERIKSSON u.F.MÜLLER in : "Flavins and Flavoproteins", Proc. of the Symposium of the Intern. Union of Biochem. (Herausg.: E.C.SLATER) Elsevier Amsterdam 1966
 3. H.FENNER : Arch. Pharmaz. 303, im Druck
 4. P.HEMMERICH, C.VEEGER u.H.C.S.WOOD : Angew. Chem. 77, 699 (1965)
 5. H.FENNER : Arzneimittel-Forsch. 20, im Druck
- Nach Abschluß unserer Arbeiten beschrieben S.L.JAIN, M.M.MAHANDRU u.K.S.NARANG im Indian J. Chem. 1969, 301 die Synthese von Dioxypyrimido-benzothiazin-Derivaten.