

Untersuchungen über Phenthiazinderivate VI: 10-Halogenalkyl- und 10-Halogenacyl-phenthiazin-9-dioxyde

Von

O. Hromatka, F. Sauter und E. Preininger

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(*Eingegangen am 20. März 1957*)

Durch Oxydation von 10-Halogenalkyl- und von 10-Halogenacyl-phenthiazinen wurde eine Reihe von 9-Dioxyden erhalten, die in der bisherigen Literatur nicht beschrieben wurden und als Ausgangsstoffe für basisch substituierte Verbindungen verwendet werden sollen.

In unseren bereits veröffentlichten Untersuchungen dieser Reihe¹ behandelten wir die Synthese von Phenthiazinderivaten, die als basischen Substituenten den Piperazinring tragen. Es schien uns nun interessant, die Veränderungen zu studieren, die in der pharmakologischen Wirkung, aber auch im chemischen Verhalten auftreten, wenn das S-Atom des Phenthiazinringes durch Oxydation in die Sulfongruppe verwandelt wird. Durch diese Oxydation tritt ja eine Fixierung der sonst einsamen Elektronenpaare am S-Atom ein, was zu einer Veränderung des aromatischen Charakters des Ringsystems führen muß. Die in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen 10-Halogenalkyl- und 10-Halogenacyl-phenthiazin-9-dioxyde stellen für uns hauptsächlich Ausgangsstoffe für weitere Synthesen dar.

Es lassen sich aber bereits an den Verbindungen selbst starke Unterschiede im chemischen Verhalten gegenüber den Grundkörpern beobachten. Es sind auch Vergleichsversuche über das Verhalten der hier beschriebenen Verbindungen und einfacherer Modellsubstanzen im IR und UV im Gange.

Im chemischen Verhalten ist vor allem auffallend, daß die Substituenten in 10-Stellung lockerer sitzen als in den analogen Phenthiazinen.

¹ *O. Hromatka und F. Sauter, Mh. Chem. 88, 242 (1957); siehe Literaturverzeichnis in dieser Mitteilung.*

Dies zeigt sich insbesondere in einer leichten hydrolytischen Abspaltung der Halogenacylreste durch basische Agentien. Die Tendenz zur Abspaltung von Phenthiazin-9-dioxyd trifft in einzelnen Fällen aber auch die 10-Alkylverbindungen, was schon *Smith*² feststellte, als er vergebens versuchte, 10- β -Cyanäthyl-phenthiazin-9-dioxyd zur zugehörigen Propionsäure zu verseifen und nur reines Phenthiazin-9-dioxyd erhielt.

Eine weitere Eigenschaftsänderung beim Übergang von den Phenthiazinderivaten zu den entsprechenden Phenthiazin-9-dioxyden betrifft die wesentlich erhöhte Kristallisationstendenz der Verbindungen, welche meist mit einer merklichen Erhöhung des Schmelz- bzw. Zersetzungspunktes verbunden war.

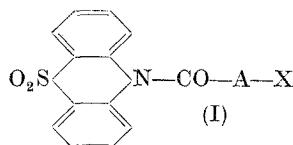
Eine Reihe der von uns dargestellten Verbindungen zeigt wie der Grundkörper, das Phenthiazin-9-dioxyd selbst, vor dem Erreichen des Schmelzpunktes Umwandlungen der Kristallstruktur. Diese Tatsache kann in einzelnen Fällen insofern zu Schwierigkeiten führen, als bei sehr verzögter Umwandlung eine Verwechslung von Umwandlungs- und Schmelzpunkt möglich ist.

Einfache Grundkörper auf dem Gebiet der Phenthiazin-9-dioxyde, wie z. B. die Methyl-, Äthyl- oder Acetylverbindungen usw., sind schon seit längerer Zeit bekannt. Eine Übersicht über die wichtigsten Literaturstellen, die sich mit diesem Thema beschäftigen, findet sich bei *Massie*³.

10-Chloracetyl- und 10-Dichloracetyl-phenthiazin-9-dioxyd, welche formal ebenfalls in den Rahmen unserer Betrachtungen fallen, wurden von *Gilman* und *Nelson*^{4, 5} im Laufe ihrer Untersuchungen über die Oxydation von einfach substituierten Phenthiazinderivaten erhalten.

Die von uns dargestellten Verbindungen teilen sich entsprechend der verschiedenen Substitution in der 10-Stellung in folgende 2 Gruppen:

1. 10-Halogenacyl-phenthiazin-9-dioxyde der allgemeinen Formel I



Die Bedeutung von A und X ergibt sich aus der nachstehenden Tabelle 1. Ferner wurde 10-Propionyl-phenthiazin-9-dioxyd (Verbindung I) als Modellsubstanz hergestellt, um die optimalen Oxydationsbedingungen zu studieren.

² *N. L. Smith*, J. Org. Chem. **16**, 415 (1951).

³ *S. P. Massie*, Chem. Rev. **54**, 796 (1954).

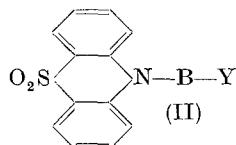
⁴ *H. Gilman* und *R. D. Nelson*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5422 (1954).

⁵ *R. D. Nelson*, Iowa State Coll. J. Sci. **27**, 229 (1953); Chem. Abstr. **48**, 2069e (1954).

Tabelle 1

Nr.	A	X	Schmp. °C
I	CH ₂ —CH ₂	H	211—214
II	CH ₂ —CH ₂	Cl	236—237
III	CH ₂ —CH ₂	Br	223—225
IV	CH	Cl	243—244
V	CH ₃		
	CH	Br	249—251
VI	CH ₃ (CH ₂) ₅	Br	126—128

2. 10-Halogenalkyl-phenthiazin-9-dioxyde der allgemeinen Formel II

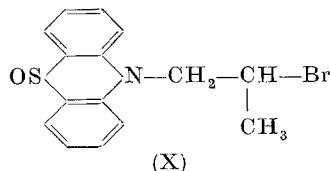


in welcher B und Y die aus der Tabelle 2 ersichtliche Bedeutung haben.

Tabelle 2

Nr.	B	Y	Schmp. °C
VII	CH ₂ —CH ₂	Cl	204—205
VIII	(CH ₂) ₃	Br	168—170
IX	CH ₂ —CH CH ₃	Br	120

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Oxydation von 10-Halogenalkyl-phenthiazinen wurde auch 10-(β -Brompropyl)-phenthiazin-9-oxyd



gewonnen.

Die Darstellung aller in den obigen Tabellen angeführten Verbindungen erfolgte grundsätzlich durch Oxydation der entsprechenden Phenthiazinderivate. Als Oxydationsmittel werden in der Literatur z. B.

KMnO_4 in wäßriger Lösung^{6, 7} bzw. in Aceton-Eisessig⁸, HNO_3 in Eisessig⁵, NaOCl^9 und H_2O_2 in Eisessig^{4, 5, 10} angegeben. In eigenen Arbeiten wurde stets 30%iges H_2O_2 bevorzugt, da dabei nur wenig Nebenreaktionen eintraten und gleichzeitig auch eine genaue Dosierung des Oxydationsmittels unnötig war. Als Lösungsmittel für die Oxydation wurde immer Eisessig verwendet, aus dem das schwerer lösliche Endprodukt leicht isoliert werden kann. Die Bedeutung des Lösungsmittels für den Verlauf des Oxydationsvorganges zeigt sich auch daran, daß bei Verwendung von Alkohol unter sonst gleichbleibenden Bedingungen Derivate des Phenthiazin-9-oxydes an Stelle der in Eisessig erhaltenen Phenthiazin-9-dioxyde gewonnen werden (X).

Als Ausgangsmaterialien wurden folgende Verbindungen verwendet:

1. Für die Verbindungen der Tabelle 1: 10-Propionyl-phenthiazin nach *G. Cauquil* und *A. Casadevall*¹¹, 10-(β -Chlorpropionyl)-, 10-(β -Brompropionyl)- und 10-(α -Brompropionyl)-phenthiazin nach *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*¹², während 10-(α -Chlorpropionyl)- sowie 10-(ω -Bromcaproyl)-phenthiazin schon früher¹³ von uns dargestellt wurden.

2. Für die Verbindungen der Tabelle 2: 10-(β -Chloräthyl)-phenthiazin nach *Gilman* und *Shirley*¹⁴ bzw. nach *Cusic*¹⁵, 10-(β -Brompropyl)-phenthiazin nach *Dahlbom*¹⁶ und 10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin, welches von uns früher hergestellt worden war¹⁷.

Experimenteller Teil

Sämtliche angegebenen Schmelzpunkte wurden auf einem Schmelzpunktssapparat nach *Kofler* ermittelt und sind korrigiert. Alle Prozentangaben bei den Ausbeuten beziehen sich auf die Phenthiazinkomponente als Ausgangsmaterial.

10-Propionyl-phenthiazin-9-dioxyd (I)

5,0 g 10-Propionylphenthiazin wurden in 50 ml Eisessig gelöst, mit 10 ml 30%igem H_2O_2 versetzt und $1/2$ Std. auf 80° erhitzt. Durch Zusatz von 150 ml Wasser wurde das Reaktionsprodukt gefällt, abgesaugt und aus

⁶ *A. Berndsen*, Ann. Chem. **230**, 91 (1885).

⁷ *H. Bernstein* und *L. Rothstein*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1886 (1944).

⁸ *C. Finci*, Gazz. chim. ital. **62**, 175 (1932); Chem. Abstr. **26**, 4338 (1932).

⁹ *G. Cauquil* und *A. Casadevall*, C. r. acad. sci., Paris **238**, 908 (1954).

¹⁰ *H. Gilman*, *R. K. Ingham*, *J. F. Champaigne jr.*, *J. W. Diehl* und *R. O. Rank*, J. Org. Chem. **19**, 560 (1954).

¹¹ *G. Cauquil* und *A. Casadevall*, C. r. acad. sci., Paris **236**, 1569 (1953).

¹² *R. Dahlbom* und *T. Ekstrand*, Acta Chem. Scand. **5**, 102 (1951).

¹³ *O. Hromatka*, *L. H. Schlager* und *F. Sauter*, Mh. Chem. **88**, 234 (1957).

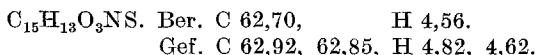
¹⁴ *H. Gilman* und *D. A. Shirley*, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).

¹⁵ *J. W. Cusic*, U. S. Patent 2629719 (24. II. 1953); Chem. Abstr. **48**, 1444g (1954).

¹⁶ *R. Dahlbom*, Acta Chem. Scand. **3**, 247 (1949).

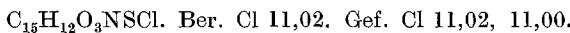
¹⁷ *O. Hromatka*, *F. Sauter* und *L. H. Schlager*, Mh. Chem. **88**, 193 (1957).

Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 4,0 g (71,0% d. Th.), Plättchen vom Schmp. 211 bis 214°. Zur Analyse wurde noch mehrmals aus Äthanol umkristallisiert und 4 Stdn. über P_2O_5 bei 78° und 10 Torr getrocknet.



10-(β -Chlorpropionyl)-phenthiazin-9-dioxyd (II)

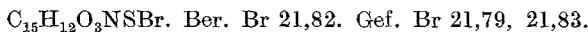
34,0 g 10-(β -Chlorpropionyl)-phenthiazin, 350 ml Eisessig und 30 ml 30%iges H_2O_2 wurden 1 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 35,8 g (94,9% d. Th.). Zur Analyse wurde mehrmals aus Toluol umkristallisiert und $2\frac{1}{2}$ Stdn. über P_2O_5 bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 236 bis 237° mit einem Umwandlungspunkt bei zirka 215°.



10-(β -Brompropionyl)-phenthiazin-9-dioxyd (III)

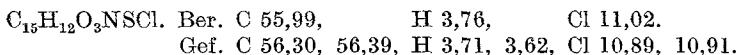
10,0 g 10-(β -Brompropionyl)-phenthiazin, 80 ml Eisessig und 15 ml 30%iges H_2O_2 wurden 15 Min. auf 100° erhitzt. Ausbeute 10,2 g (93,1% d. Th.).

Für die Analyse wurde 5mal aus Xylool umkristallisiert und 3 Stdn. über P_2O_5 bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 223 bis 225° mit einem Umwandlungspunkt von etwa 205°.



10-(α -Chlorpropionyl)-phenthiazin-9-dioxyd (IV)

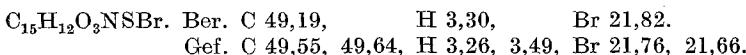
Zu 3,0 g 10-(α -Chlorpropionyl)-phenthiazin in 25 ml Eisessig wurden am siedenden Wasserbad innerhalb von 30 Min. 5,0 ml 30%iges H_2O_2 zugefügt; nach dem Erkalten wurde mit Wasser gefällt, abgesaugt und mit verd. Essigsäure und Wasser gewaschen. Ausbeute 2,6 g (78,1% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol und Xylool wurde über $CaCl_2$ bei 11 Torr getrocknet. Schmp. 243 bis 244°. Umwandlungspunkt etwa 215°.



10-(α -Brompropionyl)-phenthiazin-9-dioxyd (V)

30,0 g 10-(α -Brompropionyl)-phenthiazin, 200 ml Eisessig und 40 ml 30%iges H_2O_2 wurden kurz zum Sieden erhitzt und anschließend 1 Std. auf 100° gehalten, wobei weitere 10 ml 30%iges H_2O_2 zugesetzt wurden. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und über $CaCl_2$ und KOH getrocknet. Ausbeute 32,0 g (97,5% d. Th.).

Zur Analyse wurde mehrmals aus 50%igem wäßr. Dioxan umkristallisiert und über P_2O_5 3 Stdn. bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 249 bis 251° mit einem Umwandlungspunkt bei 225°.

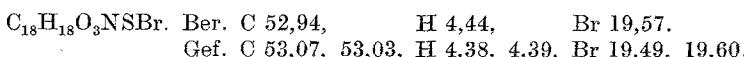


10-(ω -Bromcaproyl)-phenthiazin-9-dioxyd (VI)

Die Oxydation von 10-(ω -Bromcaproyl)-phenthiazin zum entsprechenden Dioxyd hat unter besonders schonenden Reaktionsbedingungen bei möglichst

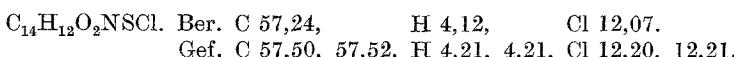
niederer Temperatur zu erfolgen. Wird die Temperatur während der Oxydation auf über 50° C gesteigert, so werden so große Mengen stark gefärbter Nebenprodukte gebildet, daß eine Isolierung der Reinsubstanz in präparativ interessanter Ausbeute nicht möglich ist. In diesem Falle erhält man beim Ausfällen des Reaktionsproduktes aus der Eisessiglösung mittels Wassers schwer trennbare Emulsionen bzw. bei der Extraktion mit Chloroform nur dunkle Öle, die nicht zum Kristallisieren zu bringen sind.

10,0 g (10- ω -Bromcaproyl)-phenthiazin wurden unter Erwärmung auf 40° in 75 ml Eisessig gelöst und bei 23° mit 12,0 ml 30%igem H₂O₂ versetzt, 5 Min. auf 40° erwärmt und 36 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Die Lösung wurde in 1000 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 9,3 g (85,6% d. Th.). Schmp. der rohen Substanz 118 bis 122°. Zur Analyse wurde 2mal aus absol. Äthanol umkristallisiert und 4 Stdn. über P₂O₅ bei 78° und 10 Torr getrocknet. Schmp. 126 bis 128°.



10-(β -Chloräthyl)-phenthiazin-9-dioxyd (VII)

Eine kochende Lösung von 5,0 g 10-(β -Chloräthyl)-phenthiazin in 25 ml Eisessig wurde mit 5 ml einer 30%igen H₂O₂-Lösung versetzt und 1 Std. auf 100° erhitzt, wobei noch weitere 15 ml H₂O₂ anteilsweise zugesetzt wurden. Weitere Aufarbeitung wie bei II. Ausbeute 5,0 g (89,2% d. Th.), durch Zusatz von Wasser zur Mutterlauge weitere 0,3 g (5,3% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Xylool, Waschen mit wasserfreiem Benzol und Trocknen bei 11 Torr und 100° Schmp. 204 bis 205°.



10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin-9-dioxyd (VIII)

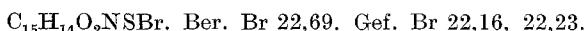
Eine kochende Lösung von 5,0 g 10-(γ -Brompropyl)-phenthiazin in 30 ml Eisessig wurde mit 5 ml 30%igem H₂O₂ versetzt und 1 Std. auf 100° erhitzt, wobei noch weitere 15 ml 30%iges H₂O₂ anteilsweise zugesetzt wurden. Aufarbeitung wie bei II. Ausbeute 2,6 g (47,3% d. Th.), durch Zusatz von Wasser zur Mutterlauge weitere 1,0 g (18,2% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus wäßr. Aceton und Äthanol zeigte die Substanz einen Schmp. von 168 bis 170°¹⁸.

10-(β -Brompropyl)-phenthiazin-9-dioxyd (IX)

Eine kochende Lösung von 5,0 g 10-(β -Brompropyl)-phenthiazin in 30 ml Eisessig wurde mit 5 ml 30%igem H₂O₂ versetzt und 1 Std. auf 100° erhitzt, wobei noch weitere 15 ml H₂O₂ zugetropft wurden. Durch Zusatz von Wasser wurde ein amorphes, halbfestes Produkt ausgefällt, das abgesaugt, mit verd. Essigsäure und Wasser gewaschen und über CaCl₂ bei 11 Torr getrocknet wurde. Die Substanz zeigte keinen scharfen Schmp., sondern erweichte oberhalb von 50 bis 70°. Ausbeute 3,2 g (58,2% d. Th.). Beim Versuch, das Rohprodukt aus Äthanol umzukristallisieren, schied sich ein gelbliches Öl ab. Dieses kristallisierte aber innerhalb von 2 Monaten im Eis-

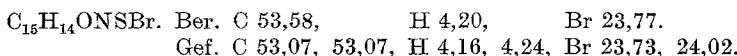
¹⁸ Die Identität der Verbindung ergibt sich aus den richtigen Analysen von Folgereaktionen, die in späteren Veröffentlichungen beschrieben werden.

schrank durch. Die über CaCl_2 getrockneten farblosen Kristalle zeigten einen Schmp. von 120° .



10-(β -Brompropyl)-phenthiazin-9-oxyd (X)

1,0 g 10-(β -Brompropyl)-phenthiazin wurde in 50,0 ml 96%igem Äthanol gelöst und im Verlauf von 10 Min. mit 6,0 ml 30%igem H_2O_2 versetzt und anschließend 3 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser eingegossen, mit Äther extrahiert, die äther. Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. zur Trockene eingedampft. Als Rückstand verblieb eine tief rotbraune, ölige Flüssigkeit, die sich in einigen Milliliter 96%igem Äthanol schon in der Kälte leicht löste. Aus dieser Lösung kristallisierten bei mehrtägigem Stehen im Eisschrank weiße Kristalle, die mit wenig Äthanol gewaschen und im Vak. über CaCl_2 getrocknet wurden. Schmp. 139 bis 141° .



Sämtliche Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chem. Universitätsinstitutes von Herrn *J. Zak* ausgeführt.

Der chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.