

Über die Synthese des Hexahydrophenthiazins

Von

O. Hromatka, J. Augl, M. Vaculny und H. Petrousek

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 8. Juli 1958)

Es wurden zahlreiche Versuche beschrieben, das bisher unbekannte Hexahydrophenthiazin zu synthetisieren. Während diese Versuche erfolglos blieben, erhielten wir bei der Nacharbeitung einer von K. Fujii¹ veröffentlichten Vorschrift zur Darstellung von Tetrahydrophenthiazin nicht diese Verbindung, sondern erstmals Hexahydrophenthiazin.

Wie wir schon früher² zeigen konnten, ist die von Culvenor und Mitarbeitern³ und Cauquil und Mitarbeitern⁴ als Hexahydrophenthiazin (I) beschriebene Verbindung in Wirklichkeit 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (II).

In der Zwischenzeit wurden diese Ergebnisse von F. Asinger und Mitarbeitern⁵ bestätigt.

Es sei übrigens bemerkt, daß F. Muth⁶ in den breitgefaßten Patentansprüchen auch das Hexahydrophenthiazin, über das zu diesem Zeitpunkt noch keine Literatur vorlag, als Ausgangsmaterial anführt. Wir bezweifeln, daß Muth diese Verbindung je in Händen hatte.

¹ K. Fujii, Yakugaku Zasshi **77**, 352 (1957); Chem. Abstr. **51**, 12101 f (1957).

² O. Hromatka, M. Vaculny, H. Petrousek und F. Grass, Mh. Chem. **88**, 307 (1957).

³ C. C. J. Culvenor, W. Davies und N. S. Heath, J. Chem. Soc. London **1949**, 278, 282.

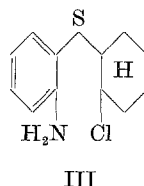
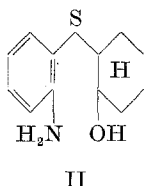
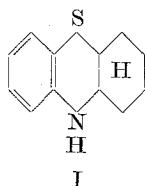
⁴ G. Cauquil, H. Barrera und R. Barrera, Bull. soc. chim. France **1950**, 1276.

⁵ F. Asinger, M. Thiel und H. Kaltwasser, Ann. Chem. **606**, 67 (1957).

⁶ F. Muth, Gen. Anilin Works Inc., USP 1 867 863; Chem. Zbl. **1932**, II, 2738.

Wir haben selbstverständlich sofort mit Versuchen begonnen, wirkliches Hexahydrophenthiazin zu synthetisieren. Dabei traten aber unerwartete Schwierigkeiten auf und es gelang uns lange Zeit nicht, zum Ziel zu kommen. Da uns jedoch bekannt ist, daß sich mehrere Arbeitskreise mit der Synthese der Verbindung beschäftigen, sollen ausnahmsweise auch die bei uns negativ verlaufenen Versuche angeführt werden, damit Doppelarbeit erspart wird.

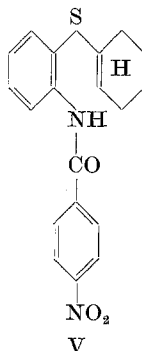
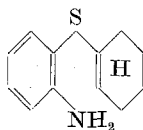
Zuerst wurden Versuche unternommen, den Ringschluß durch Erhitzen von Verbindung II bis zu ihrem Siedepunkt zu erreichen; doch wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten.



Die Behandlung von II mit H_2SO_4 , ZnCl_2 und H_3PO_4 unter Variation der Versuchsbedingungen führte nicht zum Ziel.

Mit POCl_3 lieferte Verbindung II bis zu einer Reaktionstemperatur von 150° lediglich 2-Chloreyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (III). Bei Temperaturen von 200° wurde ein nicht identifizierbares, niedrig siedendes Öl in sehr geringer Ausbeute erhalten.

Bei Verwendung von P_2O_5 erhielten wir in geringer Ausbeute ein öliges Produkt, dessen Analysen auf die Bruttoformel des Hexahydrophenthiazins stimmten. Dieses Produkt ließ sich jedoch diazotieren und mit β -Naphthol kuppeln, was auf ein primäres Amin hinwies. Das IR-Spektrum zeigte zwei $\nu\text{-NH}$ -Banden und eine $\text{C}=\text{C}$ -Bande. Es handelte sich also um eine isomere, nicht ringgeschlossene Verbindung. Die Lage der $\text{C}=\text{C}$ -Bindung haben wir nicht untersucht. Auf Grund des negativen induktiven Effektes, den das Schwefelatom auf das benachbarte C-Atom



ausübt, erachten wir die Abspaltung eines Protons an dieser Stelle für wahrscheinlich und bevorzugten Formel IV. Durch Variierung der Reaktionszeit und des Lösungsmittels konnten die Ausbeuten nicht wesentlich verbessert werden. Von Verbindung IV konnte ein kristallisiertes p-Nitrobenzoylderivat hergestellt werden, dessen Analysen und IR-Spektren auf die Verbindung der Formel V stimmen.

Langlet⁷ war es gelungen, ein Dihydrobenzthiazin enthaltendes Öl aus o-Aminothiophenol und 1,2-Dibromäthan in alkohol. KOH zu erhalten. Culvenor³ hatte angegeben, daß aus Cyclohexensulfid mit Chlor in Chloroform 1,2-Dichlorcyclohexan gebildet und dieses mit o-Aminothiophenol und KOH in Hexahydrophenthiazin übergeführt worden sei.

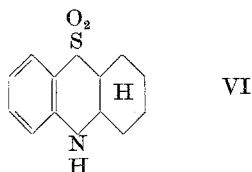
Wir konnten feststellen, daß sich bei der Reaktion von o-Aminothiophenol mit 1,2-Dibromhexan in alkohol. KOH das durch seinen Geruch nachweisbare Cyclohexadien sowie das durch Oxydation entstandene o,o'-Diamino-diphenyl-disulfid, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde, bildeten. Für eine Synthese des Hexahydrophenthiazins war diese Reaktion ungeeignet.

Weitere Versuche gingen von 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenylsulfid (III)² aus.

Bei Behandlung dieser Verbindung mit 50-proz. alkohol. KOH erhielt man durch Substitution von Cl gegen OH Verbindung II zurück, die durch Mischschmelzpunkt und Analyse identifiziert wurde. Bei Versuchen mit Pyridin und K₂CO₃ als HCl-Akzeptoren, wurde durch Analyse des erhaltenen Produktes vor seiner Destillation im Hochvak. festgestellt, daß bei einer Reaktionsdauer von 7 Std. ca. 50% HCl abgespalten worden waren. Nach der Hochvakuum-Destillation erhielt man eine sehr geringe Menge eines Öls, das im IR-Spektrum zwar CH₂-Banden von der erwarteten Intensität zeigte, aber nur in wesentlich geringerer Intensität eine ν-NH-Bande neben einer noch viel schwächeren zweiten.

Danach war zwar das Vorhandensein von Hexahydrophenthiazin im Reaktionsprodukt möglich, mindestens gelang aber seine Isolierung nicht.

Durch Erhitzen von 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon auf 210 bis 230° war es uns gelungen, Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd (VI)⁸ darzustellen.



⁷ N. A. Langlet, Bihang Svenska Vet. — Akad. Handlingar **22**, II, 8 (1897); (Beilstein, 4. Aufl., XXVII, 34).

⁸ O. Hromatka, J. Augl und K. Wiltshcke, Mh. Chem. **89**, 418 (1958).

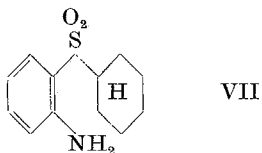
Die Übertragung dieser Reaktion auf 2-Chlorcyclohexyl-o-amino-phenyl-sulfid gab kein Hexahydrophenthiazin. Bei der Erhitzung der Verbindung IV für sich oder in Verdünnungsmitteln spaltete sich bereits bei 140°, allerdings in geringer Menge, HCl ab. Die Reaktionsprodukte wurden bisher noch nicht identifiziert.

Auch die Erhitzung des Hydrochlorids der Verbindung IV bis auf 185° wurde untersucht. Neben ca. 1 Mol HCl wurde in der Vorlage ein leicht flüchtiges Öl gewonnen. Aus dem alkalisch gemachten und mit Äther extrahierten Rückstand wurden bei Destillation im Hochvak. Kristalle vom Schmp. 182—184° erhalten, die durch Mischschmelzpunkt als Phenthiazin identifiziert wurden. Hingegen entstand kein isolierbares Hexahydrophenthiazin.

Bei der hohen Temperatur der Reaktion war vermutlich ein als Zwischenprodukt entstandenes Hexahydrophenthiazin von Wasserstoff-Akzeptoren zu Phenthiazin dehydriert worden.

Während es *Fusco* und *Palazzo*⁹ gelungen war, β -Chloräthyl-o-nitrophenyl-sulfon mit SnCl_2 und HCl in Dihydro-1,4-benzthiazin-1-dioxyd zu verwandeln, gelang es uns nicht, 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid in Hexahydrophenthiazin überzuführen.

Bordwell und *McKellin*¹⁰ haben Reduktionen von Sulfonen zu Sulfiden mittels LiAlH_4 bei höherer Temperatur beschrieben. Als wir jedoch versuchten, Verbindung VI mit LiAlH_4 in Dibutyläther zum Hexahydrophenthiazin zu reduzieren, trat statt der erwarteten Reduktion der SO_2 -Gruppe eine hydrierende Spaltung des Heterocyclus unter Bildung von Cyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon (VII) ein.



Die Konstitution von VII wurde durch Analysen, das Auftreten zweier ν -NH-Banden im IR-Spektrum, die nach Lage und Intensität mit anderen aromatischen Aminosulfonen übereinstimmen und endlich durch Diazotieren der aromatischen Aminogruppe und Kuppeln mit β -Naphthol sichergestellt.

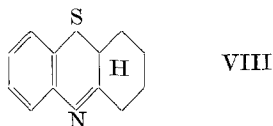
Wir versuchten weiterhin, 2-Oxocyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid⁸ der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle zu unterwerfen. Wir hatten gehofft, daß die Nitrogruppe trotz der vergiftenden Wirkung des Sulfid-

⁹ R. Fusco und G. Palazzo, Gazz. chim. ital. **81**, 735 (1951).

¹⁰ F. G. Bordwell und W. H. McKellin, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2251 (1951).

Schwefels leicht zu hydrieren wäre. Es wurde aber kein Wasserstoff aufgenommen.

*K. Fujii*¹ beschrieb die Darstellung des Tetrahydrophenthiazins (VIII) aus Natrium-o-aminothiophenolat und 2-Chloreyclohexanon.



In der Erwartung, daß sich diese Verbindung mit LiAlH_4 leicht zum Hexahydrophenthiazin hydrieren lassen würde, arbeiteten wir die Vorschrift von *Fujii* nach. Wir erhielten aber nicht das von ihm beschriebene ölige Tetrahydrophenthiazin, sondern — wenn auch in geringer Ausbeute — Kristalle vom Schmp. 100—101°.

Diese Verbindung erwies sich nach ihren Analysenwerten als Hexahydrophenthiazin. Die IR-Spektren gaben eine einzige $\nu\text{-NH}$ -Bande und keine Bande für eine isolierte $\text{C}=\text{C}$ -Bindung. Wäre die Verbindung Tetrahydrophenthiazin, müßte bei der von *Fujii* angegebenen Formel VIII die $\nu\text{-NH}$ -Bande fehlen, bei einer tautomeren Enaminformel eine isolierte $\text{C}=\text{C}$ -Bande vorhanden sein. Mit *Dukes* Reagens¹¹ wurde eine sekundäre Aminogruppe nachgewiesen.

Es war also bei der von *Fujii* beschriebenen Reaktion vermutlich durch o-Aminothiophenol eine Hydrierung des Tetrahydrophenthiazins eingetreten und auf diese Weise unseres Wissens erstmals Hexahydrophenthiazin isoliert worden.

Wir danken Herrn *K. Willschke* für die Aufnahmen der IR-Spektren.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn *I. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitäts-Instituts ausgeführt.

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

Experimenteller Teil

Ringschlußversuche mit 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid unter H_2O -Abspaltung.

Die in der Tabelle 1 angeführten Versuche wurden wie folgt aufgearbeitet: Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft, mit wäßr. KOH bzw. Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde getrocknet und im Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde der Hochvak.-Destillation unterworfen. Die hier behandelten Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-IR-Spektrographen, Modell 12 C/112, aufgenommen, sie werden in der Dissertation von Herrn *K. Willschke* veröffentlicht werden.

¹¹ *F. R. Duke*, Ind. Engn. Chem., Analyt. Ed. **17**, 196 (1945).

Tabelle 1

Ansatz	Reaktionszeit und Temperatur	Erhaltenes Produkt	Analyse
Verb. II	Siedetemp.	Ausgangs- produkt	Mischschmp.
0,5 g II, 0,3 g P ₂ O ₅ in 10 ml CHCl ₃	3 Stdn. Rückfl.	Ausgangs- produkt	Mischschmp.
5,0 g II, 4,8 g P ₂ O ₅ in 30 ml Xylol	1 Std. Rückfl.	gelbes Öl (IV) C ₁₂ H ₁₅ NS Ber.: C 70,20 H 7,36 N 6,82	Gef.: C 70,14, 70,13 H 7,59, 7,59 IR-Spektrum: 2 ν-NH-Banden bei 3470 und 3370 cm ⁻¹
2,2 g II, 2,0 g P ₂ O ₅ in 150 ml Xylol	$\frac{5}{4}$ Stdn. Rückfl.	Ausgangsprod.	Mischschmp.
2,2 g II, 2,0 g P ₂ O ₅ in 150 ml Xylol	4 Stdn. Rückfl.	gelbes Öl (IV)	Gef.: C 70,13, 70,15 H 7,35, 7,56 N 6,54, 6,61
6,8 g II, 6,0 g P ₂ O ₅ in 450 ml Xylol weitere 6,0 g P ₂ O ₅	4 Stdn. Rückfl. abdekantiert weitere 7 Stdn. Rückfl.	1,32 g gelbes Öl	höhere C-Werte geringere N-Werte als IV
4,0 g II, 3,0 g POCl ₃	1 Std. auf 60°, dann 3 Stdn. auf 200°	15% d. Th., gelbes Öl (IV)	Gef.: C 70,07, 69,85 H 7,29, 7,22 N 6,69, 6,57
4,0 g II, 3,0 g POCl ₃	3 Stdn. auf 100°	Öl	stark Cl-hältig, keine brauchb. Analysen
4,0 g II, 3,0 g POCl ₃	3 Stdn. auf 150°	Öl	stark Cl-hältig, keine brauchb. Analysen
2,8 g II, 1,5 g POCl ₃	2 Stdn. auf 190°	gelbes Öl	keine brauchbaren Analysen
0,5 g II, 0,5 g krist. Phosphorsäure in Xylol	3 Stdn. Rückfl.	Ausgangs- produkt	
0,5 g II, 3 ml konz. H ₂ SO ₄	3 Stdn. Zimmertemp.	Kristalle, Schmp. 140°	keine brauchbaren Analysen
1,1 g II, 3,0 g ZnCl ₂ in 10 ml absol. Xylol	3 Stdn. Rückfl.	nicht destillier- barer brauner Rückstand	

Zur Charakterisierung von Verbindung IV haben wir diese mit p-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt:

Cyclohexenyl-(p-nitrobenzoylamino)phenyl-sulfid (V)

0,3 g von Verbindung IV in 15 ml absol. Xylol gelöst, mit 0,3 g p-Nitrobenzoylchlorid in 15 ml Xylol versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Xylol im Vak. abgedampft und mehrmals aus wenig Aceton umkristallisiert. Man erhielt Kristalle vom Schmp. 131,5—132,5°.

$C_{19}H_{18}N_2O_3S$. Ber. C 64,39, H 5,12, N 7,90.
Gef. C 64,62, H 5,25, N 7,39.

IR-Spektrum in CCl_4 -Lösung, 0,1 M/l: eine ν -NH-Bande bei 3333 cm^{-1} und eine N=C=O-Bande bei 1684 cm^{-1} .

2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (III)

16,0 g 2-Chlorcyclohexyl-o-nitrophenyl-sulfid wurden in 100 ml Eisessig, 60 ml konz. HCl mit 47,0 g $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ $\frac{3}{4}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde filtriert, mit der vierfachen Menge H_2O versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde eingedampft. Es blieben 7,0 g eines Öls (a). Die wäßr. Lösung wurde alkalisch gemacht und ebenfalls mit Äther extrahiert. Es blieben 4,22 g eines festen Produktes (b), das sich nach Umkristallisieren aus Petroläther mit 2-Hydroxycyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid (II) identisch erwies. Mischschmp. gab keine Depression.

$C_{12}H_{17}NOS$. Ber. C 64,53, H 7,67.
Gef. C 64,50, H 7,57.

3,9 g des Öls (a) wurden in 50 ml Xylol mit 3,9 g p-Nitrobenzoylchlorid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Xylols blieb ein fester Rückstand, der nach Umkristallisation aus Aceton Kristalle vom Schmp. 140—141,5° lieferte, deren Mischschmp. mit 2-Chlorcyclohexyl-o-(p-nitrobenzoylamino)-phenyl-sulfid² keine Depression gab.

$C_{19}H_{19}ClN_2O_3S$. Ber. C 58,38, H 4,90, Cl 9,07.
Gef. C 58,38, 58,36, H 4,86, 4,91, Cl 9,25, 9,17.

Ringschlußversuche mit 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfid durch Abspaltung von HCl

Die Aufarbeitung der in Tabelle 2 angeführten Versuche geschah auf die gleiche Weise, wie bei den in Tabelle 1 beschriebenen. Die thermische Zersetzung des 2-Chlorcyclohexyl-o-aminophenyl-sulfids wurde unter Durchleiten von N_2 durchgeführt, um den freiwerdenden Chlorwasserstoff auszutreiben bzw. um eine eventuelle Luftoxydation zu verhindern.

Cyclohexyl-o-aminophenyl-sulfon (VII)

1,27 g Hexahydrophenthiazin-9-dioxyd⁸ wurden in 150 ml absol. Dibutyläther aufgeschlemmt. Nachdem 1,0 g (4,8 M) $LiAlH_4$ zugegeben worden waren, wurde die Lösung 19 Stdn. auf 120—130° gehalten. Hierauf wurde mit 1 ml Wasser und 2 ml 2 n NaOH zersetzt und vom ausgeschiedenen $Al(OH)_3$ abfiltriert. Die Ätherlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. abgedampft, wobei sich weiße Kristalle abschieden. Nach Umkristal-

Tabelle 2

Ansatz	Reaktionszeit und Temperatur	Erhaltenes Produkt	Analyse
4,0 g III, 1,5 g KOH in 30 ml 50-proz. Alkohol	4 $\frac{1}{2}$ Stdn. Rückfl.	25% d. Th. Verb. II C ₁₂ H ₁₇ NOS Ber.: C 64,53 H 7,67	Mischschmp. Gef.: C 64,70 H 7,63
7,5 g III, 25 ml Pyridin, 5,0 g K ₂ CO ₃	4 $\frac{1}{2}$ Stdn. Rückfl., nach K ₂ CO ₃ -Zusatz weitere 8 Stdn. Rückfl.	0,45 g Öl	keine brauchbaren Analysen
10,5 g III, in 35 ml Pyridin, 7,0 g K ₂ CO ₃	2 Stdn. Rückfl., nach K ₂ CO ₃ -Zusatz weitere 1 Std. Rückfl.	gelbes Öl	IR-Spektrum: 1. ν -NH-Bande (3374 cm ⁻¹ , halbe In- tensität gegenüber der CH ₂ -Bande) 2. ν -NH-Bande (3478 cm ⁻¹ ; $\frac{1}{5}$ der Intensität der CH ₂ -Bande)
2,7 g III in 10 ml Pyridin, 2,0 g K ₂ CO ₃	4 Stdn. Rückfl., nach K ₂ CO ₃ -Zusatz weitere 3 Stdn. Rückfl.	gelbes Öl	7,27% Cl, d. h. 50-proz. HCl-Abspaltung
9,0 g III	1 Std. 170–190°	braunes Öl	IR-Spektrum: zwei ν -NH-Banden
4,0 g III in 40 ml Benzin (Frakt. 160–170°)	20 Min. Rückfl.	HCl-Salz	keine brauchbaren Analysen
6,0 g III in 70 ml Tetralin und 1,2 ml Pyridin	1 Std. 170–190°	braunes Harz mit gelblichen Kristallen, Schmp. 170–180°	keine brauchbaren Analysen
4,0 g HCl-Salz von III (Öl)	55 Min. 160–184°	helles Öl mit Kristallen, zweimal aus Äthanol um- krist.; Schmp. 182–184° (Phenthiazin)	Mischschmp.

lisation aus Petroläther (Sdp. 60—70°) blieben 0,7 g (55% d. Th.) glänzend weiße Kristallnadeln (VII) vom Schmp. 129—131°.

$C_{12}H_{17}NO_2S$. Ber. C 60,22, H 7,14, N 5,85.
Gef. C 60,47, 60,41, H 7,02, 7,00, N 5,81, 5,98.

Zum Nachweis der aromatischen Aminogruppe wurde diazotiert und mit β -Naphthol gekuppelt, was eine intensive Rotfärbung ergab. Als ein weiterer Hinweis für die aromatische NH_2 -Gruppe gilt das IR-Spektrum, dessen ν -NH-Banden in Lage und Intensität mit anderen aromatischen o-Aminosulfonen übereinstimmen.

IR-Spektrum in CCl_4 -Lsg., 0,01 M/l: keine ν -OH-Bande, 3478 cm^{-1} und 3366 cm^{-1} ($\nu_{\text{asymm.}}$ und $\nu_{\text{symm.}}$ NH_2).

Hexahydrophenthiazin (I)

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden unter Einleiten von Stickstoff zu 3,7 g Na in 160 ml absol. Äthanol 20,0 g o-Aminothiophenol zugesetzt. Nach Erhitzen unter Rückfluß wurden 21,6 g 2-Chloreyclohexanon zugetropft. Es wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbte sich beim Stehenlassen über Nacht dunkelbraun und wurde vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert, im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Der getrocknete Äther wurde abgedampft und der Rückstand bei 145—150° und 0,1—0,5 Torr destilliert. In der Vorlage sammelten sich 6,5 g eines von Kristallen durchsetzten Öls an. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man weiße Nadeln vom Schmp. 100—101°; diese sind leicht löslich in Äther und Aceton, weniger leicht in konz. HCl. Das Produkt gab eine positive Reaktion mit Dukes Reagens¹¹ auf sekundäre Amine.

$C_{12}H_{15}NS$. Ber. C 70,20, H 7,36, N 6,82, S 15,62.
Gef. C 70,26, 70,26, H 7,42, 7,44, N 6,75, 6,76, S 15,51, 15,41.

IR-Spektrum aufgenommen als Feststoff der Substanz, eingepreßt in KBr: keine ν -OH-Bande; eine starke ν -NH-Bande bei 3360 cm^{-1} ; keine isolierte C=C-Bande, die um 1650 cm^{-1} auftreten müßte. Dieses Spektrum wurde auf einem IR-Spektrographen Perkin-Elmer, Mod. 21, mit CaF_2 -Prisma aufgenommen.