

Untersuchungen über Phenthiazinderivate, 17. Mitt.:¹
Über Strukturfragen bei der LiAlH_4 -Reduktion des
4,10-(α -Hydroximino-trimethylen)-phenthiazins

Von

O. Hromatka, H. Jirku und F. Sauter

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Anorganisch- und
Physikalisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 8. Juni 1960)

Je nach den Reaktionsbedingungen entstehen verschiedene Produkte bei der Reduktion des 4,10-(α -Hydroximino-trimethylen)-phenthiazins. Durch Vergleich mit Verbindungen bekannter Struktur wurde der Beweis erbracht, daß die von uns schon früher für das Produkt der Natriumamalgamreduktion angenommene Struktur richtig ist.

In der 10. Mitteilung dieser Reihe² wurde u. a. die Reduktion des 4,10-(α -Hydroximino-trimethylen)-phenthiazins (I) mittels Natriumamalgam zum entsprechenden Amin (II) beschrieben (Reaktion a). In der Zwischenzeit sind uns Publikationen zur Kenntnis gelangt, welche sich ebenfalls mit der Reduktion der Verbindung I — allerdings mittels LiAlH_4 — beschäftigen. Da diese Arbeiten in der Diskussion des Reaktionsendproduktes nicht übereinstimmen und in einem Fall sogar eine Ringvergrößerung unter Bildung des sekundärenamins III behauptet wird (Reaktion b), erschien es uns notwendig nachzuprüfen, inwieweit die Struktur des seinerzeit von uns erhaltenen Reduktionsproduktes wirklich der Formel II entspricht.

Die ersten LiAlH_4 -Reduktionen des Oxims I wurden von Godefroi und Wittle³ sowie von Kano, Makizumi und Ogato⁴ durchgeführt, welche

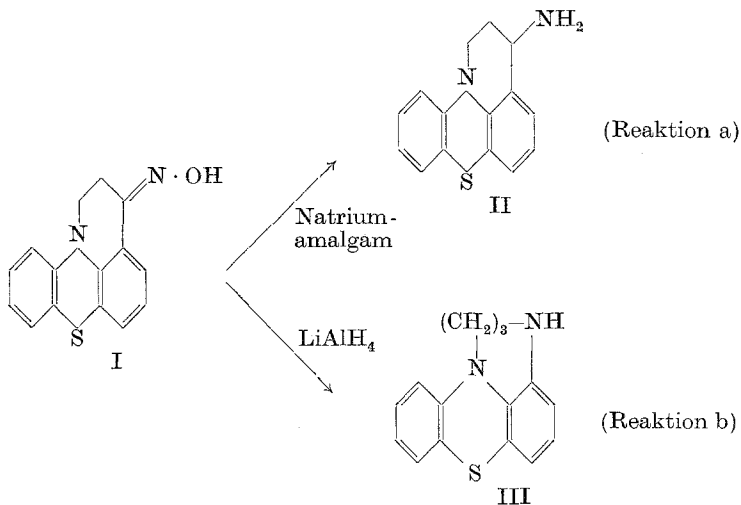
¹ Letzte Mitteilung dieser Reihe: O. Hromatka, G. Pröstler und F. Sauter, Mh. Chem. **91**, 590 (1960).

² O. Hromatka, E. Preininger und F. Sauter, Mh. Chem. **89**, 806 (1958).

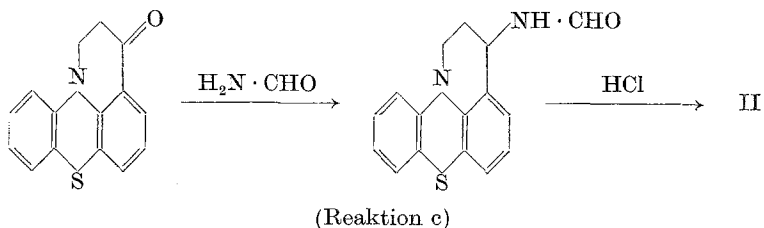
³ E. F. Godefroi und E. L. Wittle, J. Org. Chem. **21**, 1163 (1956).

⁴ H. Kano, Y. Makizumi und K. Ogato, Ann. Rept. Shionogi Research Lab. **6**, 15 (1956); Chem. Abstr. **51**, 6644g (1957).

für das Reduktionsprodukt ohne weitere Beweisführung eine Struktur der Formel II voraussetzen. Im Gegensatz dazu stellten *Harfenist* und *Magnien*⁵ fest, daß das bei der LiAlH_4 -Reduktion erhaltene Produkt nicht identisch ist mit der Base, welche bei der Reduktion des Oxims (I) nach *Bouveault-Blanc* erhalten wird.



Da einer Base, welche nach der schon von *Fujii*⁶ beschriebenen Reaktion c gewonnen wird, die Struktur II zugeordnet werden muß, konnten



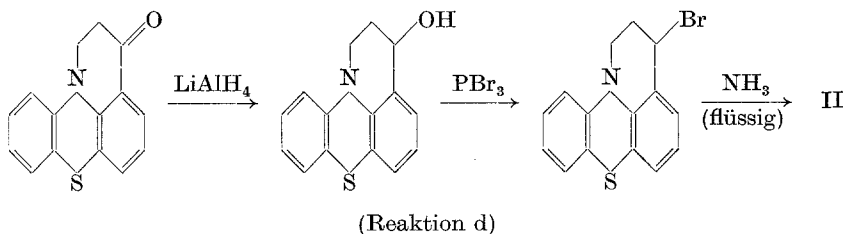
sie auf Grund übereinstimmender Titrationskurven und IR-Spektren nachweisen, daß auch das Reaktionsprodukt der Reduktion nach *Bouveault-Blanc* die Struktur II haben muß. Dem in seinen Eigenschaften abweichenden Produkt der LiAlH_4 -Reduktion schrieben *Harfenist* und *Magnien* aus verschiedenen Überlegungen, vor allem aber unter Bezugnahme auf *pK*-Messungen, die Struktur III zu.

Es war somit unsere Aufgabe, unter Verwendung von Vergleichssubstanzen für unsere ursprünglich erhaltene Base die Struktur II nachzu-

⁵ M. *Harfenist* und E. *Magnien*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6080 (1958).

⁶ K. *Fujii*, Yakugaku Zasshi **77**, 1065—1068 (1957); Chem. Abstr. **52**, 5417f (1958).

weisen, welche ja schon durch die eher der *Bouveault-Blanc*-Reduktion vergleichbaren Reaktionsbedingungen nahegelegt war. Dazu wurde das Oxim (I) sowohl mit Natriumamalgam als auch mit LiAlH_4 reduziert und ein Vergleich der so gewonnenen, gut kristallisierenden Basen durchgeführt. Durch Depression des Mischschmelzpunktes sowie durch Unterschiede im IR-Spektrum konnte die Unterschiedlichkeit der beiden Verbindungen nachgewiesen werden. Um noch einen weiteren Beweis für Struktur II des Natriumamalgam-Reduktionsproduktes zu erhalten, wurde eine Vergleichssubstanz mit eindeutiger Struktur II nach Reaktion d dargestellt:



Die so gewonnene Base konnte durch Schmelzpunktsgleichheit, depressionsfreien Mischschmelzpunkt und identisches IR-Spektrum mit völliger Sicherheit als mit dem Produkt der Natriumamalgam-Reduktion identisch erkannt werden. Da auch bei den nichtidentischen der von uns verglichenen Basen zufälligerweise weitgehend ähnlich gelegene Schmelzpunkte auftraten, so daß Gleichheit oder Unterschiedlichkeit der einzelnen Verbindungen nur aus dem Mischschmelzpunkt mit Sicherheit erkannt werden konnten und die Zersetzungspunkte der Hydrochloride wenig charakteristisch sind, wurden zum Zweck der zusätzlichen Beweisführung von den drei in Frage stehenden Basen die entsprechenden Tosylate hergestellt. Diese zeigen nicht nur das erwartete Verhalten in den Mischschmelzpunkten, sondern auch einen deutlichen Unterschied im Schmelzpunkt selbst.

In der folgenden Übersicht sind Schmelz- und Mischschmelzpunkte der Basen II (dargestellt nach Reaktionen a und d) und III sowie die ihrer Tosylate zusammengestellt.

Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der Basen:

IIa: 121—122; II d: 121—122; III: 124—125
 IIa + II d: 121—122,5; II d + III: ab 92; IIa + III: ab 96.

Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der Tosylate:

IIa: 204—205; II d: 204—205; III: 183,5—184,5
 IIa + II d: 204—205; II d + III: 165—180; IIa + III: 162—180.

Bei den folgenden IR-Spektren wurde auf eine getrennte Darstellung für die nach a und b synthetisierten Basen II verzichtet, da diese bis auf Einzelheiten identisch sind.

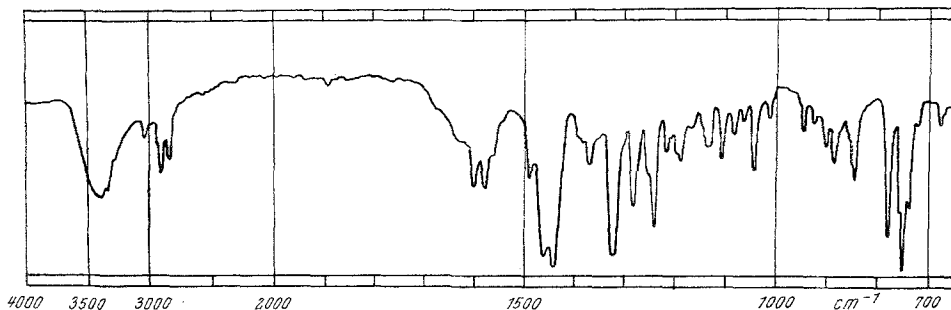


Abb. 1. Verbindung II

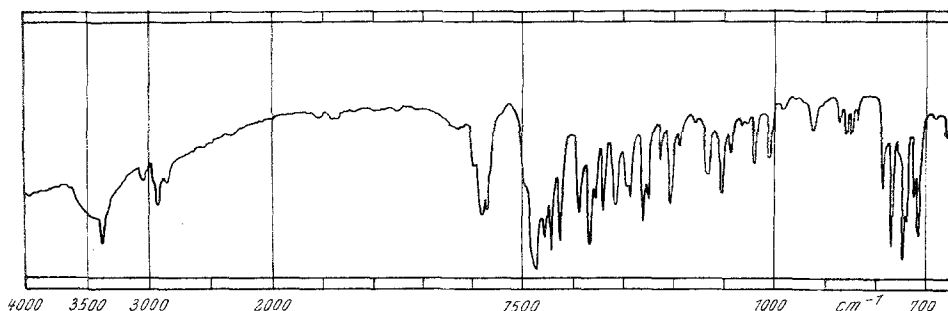


Abb. 2. Verbindung III

IR-Spektren der Basen; fest, je 1 mg in 40 mg KBr; Perkin-Elmer, Mod. 21

Es kann somit als bewiesen betrachtet werden, daß die in der 10. Mitteilung angenommene Struktur II für das Reaktionsprodukt der Natriumamalgam-Reduktion von I als richtig anzusehen ist.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, am Schmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

Reaktion a)

Natriumamalgam-Reduktion des Oxims I (Verbesserung der unter² angegebenen Methode): 10,0 g Oxim wurden in 1,3 l Äthanol bei 50–60° gelöst und mit 550 g 2,5proz. Natriumamalgam versetzt. Im Laufe von 2,5 Stdn. wurden 55 ml Eisessig zugetropft und die Temp. auf ca. 90° gesteigert. Nach Abdampfen des Alkohols im Vak. wurde der von kristallisiertem Natriumacetat durchsetzte Rückstand in 800 ml Wasser gegossen, ammoniakalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit n-HCl extrahiert, wobei Hydrochlorid der Base teilweise kristallisierte. Die vereinigten sauren

Auszüge wurden mit Äther gewaschen, mit NH_3 versetzt und wieder mit Äther extrahiert. Ein Teil der Base kristallisierte aus der Ätherlösung und wurde abgesaugt, der Rest als Eindampfrückstand gewonnen. Ausb. 8,3 g (88% d. Th.), Base II vom Schmp. 117—119°.

Zur Reinigung wurden 0,35 g Base in 9 ml Benzol gelöst und unter Verwendung von Benzol auf 11,0 g Al_2O_3 (stand. nach *Brockmann*) bei einer Säulenlänge von 12 cm chromatographiert. Die Säule war streifenweise abgedeckt, um die Substanz vor Licht zu schützen, andererseits aber, um die durch Lichteinwirkung auftretende rötliche Färbung zur Feststellung der Zonen auszunützen. Es bildeten sich drei Zonen, deren unterste eluiert wurde. Die mittlere, breite Zone wurde herausgeschnitten und mit Äthanol unter gelindem Erwärmen eluiert. Nach sofortigem Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand zweimal aus Benzol, einmal aus Äthanol umkristallisiert. Leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 121—122°. Zur Mikro- und IR-Analyse wurde 2 Stdn. bei 78° und 1 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 70,83, H 5,55, N 11,01.
Gef. C 71,02, 71,07, H 5,37, 5,51, N 10,81, 10,91.

Tosylat: 0,6 g Base II (Reaktion a) wurden in 15 ml absol. Benzol und 6,5 ml absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0,67 g Tosylehlorid in 20 ml absol. Benzol versetzt. Bei Zimmertemp. Kristallabscheidung und Orangefärbung der Lösung. Nach zwei Tagen wurde mit H_2O verdünnt, die Benzollösung mit n-HCl ausgeschüttelt und vom schwerlöslichen Hydrochlorid der Base filtriert. Die Benzollösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und gab beim Eindampfen im Vak. 0,45 g Kristalle vom Schmp. 201—202°. Die farblose Substanz wurde mehrfach aus Äthanol-Aceton umkristallisiert und zur Analyse 2 Stdn. bei 78° und 1 Torr über P_2O_5 getrocknet. Schmp. 204—205°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Ber. C 64,68, H 4,93, N 6,86.
Gef. C 64,88, 64,72, H 4,89, 4,88, N 6,64, 6,61.

Reaktion b)

Aus 12,1 g Oxim I wurden nach *Harfenist* und *Magnien*³ mit LiAlH_4 10,5 g Hydrochlorid erhalten. Das Salz wurde fein gepulvert, mit NH_3 versetzt und mit Äther behandelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung lieferte 8,5 g Base vom Schmp. 122—123°.

Zur Reinigung wurden 0,32 g in 5 ml Benzol gelöst und wie bei Reaktion a) auf Al_2O_3 chromatographiert. Die mittlere Zone wurde durch ihre hellblaue Fluoreszenz erkannt, herausgeschnitten und mit Äthanol eluiert. Der Rückstand der alkohol. Lösung wurde mehrmals aus Benzol umkristallisiert und zur Mikro- und IR-Analyse 2 Stdn. bei 78° und 1 Torr über P_2O_5 getrocknet. Schmp. 124—125°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 70,83, H 5,55, N 11,01.
Gef. C 71,11, 70,97, H 5,54, 5,66, N 10,96, 11,03.

Tosylat: 0,5 g der Base III und 0,56 g Tosylehlorid wurden genau nach der unter Reaktion a) beschriebenen Vorschrift umgesetzt. Als einziger Unterschied fiel in diesem Falle kein schwerlösliches Hydrochlorid der Base aus. 0,5 g rohes Tosylat wurden durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol-Aceton gereinigt. Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 78° und 1 Torr über P_2O_5 getrocknet. Farblose Kristalle vom Schmp. 183,5—184,5.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Ber. C 64,68, H 4,93, N 6,86.
Gef. C 64,72, 64,77, H 5,12, 5,04, N 6,95, 6,98.

Reaktion d)

4,10-(α -Aminotrimethylen)-phenthiazin durch Aminierung des Bromids: Das aus 2,7 g 4,10-(α -Hydroxytrimethylen)-phenthiazin vom Schmp. 126 bis 126,5° hergestellte Bromid² wurde sofort nach seiner Isolierung in ein Bombenrohr von 1,5 cm Durchmesser und 40 cm Länge gebracht. Nach Kühlung auf — 60° wurde NH₃ eingeleitet, bis das Rohr eine ca. 10 cm hohe Schicht von flüssigem NH₃ enthielt. Nach Zerschmelzen wurde 15 Stdn. auf 40° erwärmt, wieder gekühlt, das Rohr geöffnet und NH₃ verdampft. Der Bombeninhalt wurde mit Benzol und H₂O gelöst, die Benzollösung mit n-HCl extrahiert und aus dem mit Äther gewaschenen sauren Extrakt die Base mit NH₃ gefällt und ausgeäthert. 1,4 g Ätherrückstand (52% d. Th.) Base II vom Schmp. 119—121°.

Durch Reinigung wie bei Reaktion a) wurde der Schmp. auf 121—122° erhöht. Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 78° und 1 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₁₅H₁₄N₂S. Ber. C 70,83, H 5,55, N 11,01.
Gef. C 71,14, 71,25, H 5,44, 5,62, N 11,12.

Tosylat: Durch Umsetzung der Base II (Reaktion d) mit Tosylchlorid, wie unter Reaktion a) beschrieben, wurde ein farbloses Tosylat vom Schmp. 204—205° erhalten.

Wir danken Herrn Ing. Dr. J. Derkosch (Organisch-chemisches Institut) für Ausführung und Diskussion der IR-Spektren.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn J. Zak an unserem Mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik *Promonta* GmbH., Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.