U.D.C. 547.869.2

138. 恩田政行, 川西正純, 大西定夫, 富永 武, 功刀吉晃, 笹本光雄, 鈴木真言:

Phenothiazine 誘導体の研究 (第 1 報)

Diphenyl Disulfide 及び Diphenyl Sulfide 誘導体より 2-Chlorophenothiazine
の合成 その 1Masayuki Onda, Masazumi Kawanishi, Sadao Onishi, Takeshi Tominaga, Yoshiaki
Kunugi, Mituo Sasamoto, and Makoto Suzuki: Phenothiazines. I. Synthesis
of 2-Chlorophenothiazine from Diphenyl Disulfides and Sulfides. (1).

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd*.)

Synthesis of 2-chlorophenothiazine from diphenyl sulfides and disulfides was examined. Disulfides react with aniline in aniline solvent alone and sulfides in pyridine hydrochloride alone to form 2-chlorophenothiazine. Reduction of bis(2-nitro-4-chlorophenyl) disulfide with hydrazine causes partial desulfurization and 4,4'-dichloro-2-amino-2'-nitrodiphenyl sulfide is formed as a by-product.

(Received February 14, 1956)

phenothiazine の合成に関しては古くより種々報告されているが (1) diphenylamine (2) diphenyl disulfide (3) diphenyl sulfide の閉環反応に大別し得る. この中 diphenylamine の thionation による方法が最良とされ, この方面の合成研究は充分検討されている. 著者等は医薬品の中間原料としての 2-chlorophenothiazine の合成を企図したのであるが (1) 法による *m*-chlorodiphenylamine の thionation ではクロールの位置異性体の副生をまぬかれ得ない. (2), (3) 法に関する研究は比較的少なく反応中転位を伴う場合もあり (Smiles 転位), 従つて異性体に関する研究は未だ充分でない. 著者等は (2), (3) 法による 2-chlorophenothiazine の合成を検討した.

Hofmann¹⁾ は diaminophenyl disulfide をアニリン溶媒中アニリン塩酸塩と加熱して phenothiazine を得, その反応機作については disulfide とアニリン塩酸塩より脱塩化アンモンにより phenyldiaminophenyl disulfide, $C_6H_5NHC_6H_4SSC_6H_4NH_2$, を生成し更に熱分解により phenothiazine が生成するのであると報告している.

著者等は diphenyl sulfide (III) を原料として 2-chlorophenothiazine (VI) 合成にこの反応の応用を試みた. di-*o*-aminophenyl disulfide $\cdot 2\text{HCl}$ (IIIa: R=H) を *m*-chloroaniline 中に加熱すれば 2-chlorophenothiazine を得るがこの反応が前述の反応機作によるものとすれば *m*-chlorodiphenylamine の thionation と同様 4-クロル体の副生する可能性があるが著者等は数回の実験に於いて異性体の生成を確認し得なかつた. また

* 731, 1-Chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

1) K. A. Hofmann: Ber. 27, 3320(1894).

bis(2-amino-4-chlorophenyl) disulfide (IIIb: R=Cl) をアニリン溶媒中アニリン塩酸塩と同様反応せしめれば (VI) を得るがその収量は悪い。これ等の反応はニトロベンゼン, ジメチルアニリン, ピリジン塩酸塩等の溶媒中でも検討したが不成功であつた。

ところで diphenyl sulfide (Va: R₁=NO₂, R₂=Cl) 及び (Vb: R₁=NO₂, R₂=H) をピリジン塩酸塩の溶媒中アニリン塩酸塩と加熱すれば塩化アンモンを発生しつつ反応は進行するが, 溶媒をアニリンまたはニトロベンゼン等に代えれば反応は進行せず原料を回収する。前記 disulfide (III) がアニリン溶媒中でのみ反応しピリジン等他の溶媒中では反応しないのと極めて対称的である。しかしながらその反応機作は恐らく disulfide 体の場合と同様中間に phenylaminodiphenyl sulfide が生成し, 更に thioether 結合の開裂と同時に閉環が行われるものと考えられる。diphenyl sulfide (Vc: R₁=H, R₂=NO₂) は種々反応条件を検討したが異性体 (Vb: R₁=NO₂, R₂=H) と異なり反応は全然進行しない。

bis(2-nitro-4-chlorophenyl) disulfide (IIb: R=Cl) を対応量のヒドラチンで加熱還元すれば好収量で mp ca 100° の結晶を得るが, エタノールよりの再結晶またはクロマト精製により C, H, N の分析値が殆んど近似した mp 118~119°, mp 137~138° の二種の結晶に分割し得た。Hodgson²⁾, Lankelma³⁾ は (IIb) を錫と塩酸で還元して mp 118~119° の bis(2-amino-4-chlorophenyl) disulfide (IIIb: R=Cl) を得たと報告している。(IIb) を亜クロル錫で還元して得られる結晶は mp 118~119° でまた亜鉛で還元して得られる thiol をアセチルクロライド, ベンゾイルクロライドと処理すれば対応する benzothiazole 誘導体を与えることより (IIb) をヒドラチン還元して得た結晶の中 mp 118~119° のものが (IIIb) に間違いない。ところで mp 137~138° の結晶は亜鉛と塩を形成せず disulfide の性質を示さない。この化合物は (IIb) または (IIIb) を氷酢中亜鉛で還元して得られる zinc 2-amino-4-chlorothiophenolate (IV) にアルカリの存在下 2,4-dichloronitrobenzene を反応せしめて得られる diphenyl sulfide (Va: R₁=NO₂, R₂=Cl) と混融して融点降下を示さない。従つて (IIb) のヒドラチン還元では一部脱硫黄が行われるものと考えられる。しかし (IIa) を同様ヒドラチンで処理しても diphenyl sulfide の生成は確認し得なかつた。

本研究に当り御指導を賜つた東京大学菅沢重彦教授に対し謹しんで感謝の意を表する。御鞭撻を賜つた秦順治所長に深謝する。また元素分析を担当された分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

Di-*o*-aminophenyl disulfide (IIIa) 苛性ソーダ 48 g, 水 60 cc の溶液に冷却下ヒドラチン硫酸塩 82 g を徐々に加え 30 分後エタノール 200 cc を加え 0° に 2 時間放置。濾過後更に 100 cc のエタノールで洗滌し両者合した溶液に di-*o*-nitrophenyl disulfide (IIa) 45 g を加え攪拌還流すれば窒素ガスを発生しつつ 8 時間後に還元を終了。熱時濾過して放冷し析出する結晶をエタノールより再結晶, mp 92~93° の黄色結晶 29.8 g (85%) を得。2 HCl 塩: mp 215~217°。 (C. A. 43, 2180°)。

Zinc 2-amino-4-chlorothiophenolate (IV) bis(2-nitro-4-chlorophenyl) disulfide (IIb) 30 g, 亜鉛末 40 g 及びベンゼン 100 cc を沸騰水浴上に激しく攪拌しながら徐々に氷酢酸 100 cc を滴下。反応の進行につれ原料 (IIb) の黄色結晶は溶解し亜鉛塩の白色結晶析出。次に濃塩酸 120 cc を徐々に加えて約 2 時間攪拌。濾過後ベンゼンを留去し多量の水で希釈し酢酸ソーダを加え, 白色結晶 30 g (99%) を得。

4,4'-Dichloro-2-amino-2'-nitrodiphenylsulfide (Va) 亜鉛塩 (IV) 10 g をナトリウム 1.2 g を溶解したメタノール溶液 35 cc に加え約 30 分水浴上に加熱。次に 2,5-dichloronitrobenzene 10.5 g を加え, 2.5 時間加熱攪拌。メタノールを留去し残渣をベンゼンに転溶し 10% 塩酸, 水で洗滌, 乾燥後ベンゼンを留去。残渣をエタノールより再結晶, mp 137~138° の黄色柱状晶 11.8 g (72%) を得。C₁₂H₉O₂N₂Cl₂S 計算値 C 45.71, H 2.54, N 8.89, 実験値 C 45.43, H 2.67, N 8.58. Acetate: mp 168~169°. C₁₄H₁₀O₃N₂Cl₂S 計算値 C 47.07, H 2.82, N 7.84, 実験値 C 46.94, H 3.13, N 8.20. 他 diphenyl sulfide 体も同様にして製す。(Vb): mp 114~116°. 収率 76%, C₁₂H₉O₂N₂Cl₂S 計算値 C 51.33, H 3.20, N 9.98, Cl 12.65, 実験値 C 51.66, H 3.50, N 9.89, Cl 12.35. Acetate: mp 180~181°. C₁₄H₁₁O₃N₂ClS 計算値 C 52.05, H 3.42, N 8.55, 実験値 C 52.06, H 3.24, N 8.75. (Vc): mp 98~100°. 収率 70%. C₁₂H₉O₂N₂ClS 計算値 C 51.33, H 3.20, N 9.98, Cl 12.65, 実験値 C 51.08, H 3.05, N 10.17, Cl 12.82.

2-Chlorophenothiazine (VI) (1) di-*o*-aminophenyl disulfide·2 HCl (IIIa) 3.2 g, *m*-chloroaniline 12.7 g を浴温 180~190° に加熱すれば溶液は赤褐色を帯び硫化水素臭を發す。8 時間後ベンゼン抽出。15% 塩酸,

2) H. H. Hodgson, J. H. Wilson: J. Chem. Soc. 1925, 443.

3) H. P. Lankelma, A. E. Knauf: J. Am. Chem. Soc. 53, 309(1931).

5%苛性ソーダ, 水で洗滌, 乾燥後ベンゼンを留去. 残渣をベンゼン・リグロインより再結晶, mp 197~199° の灰白色鱗片晶 0.3 g を得. $C_{12}H_9NClS$ 計算値 C 61.67, H 3.42, 実験値 C 61.74, H 4.27.

(2) 4,4'-dichloro-2-amino-2'-nitrodiphenyl sulfide (Va) 9.5 g, アニリン塩酸塩 3.9 g 及びピリジン塩酸塩 34.5 g を浴温 210~220° に攪拌下 8 時間加熱. 冷後固結する内容物を細粉して熱ベンゼンで抽出を繰返しベンゼン層を 15%塩酸及び水で洗滌して濃縮, mp 194~197° の結晶 2.0 g を得. ベンゼン・リグロインより再結晶, mp 198~199°

(3) 4-chloro-2-amino-2'-nitrodiphenyl sulfide (Vb) 2.8 g, アニリン塩酸塩 2.6 g 及びピリジン塩酸塩 11.5 g より同様にして mp 198~199° の結晶 0.3 g を得. 以上 (1), (2), (3) で得られた結晶は別途⁴⁾合成した 2-chlorophenothiazine と混融, 融点降下を示さず.

田辺製薬株式会社東京研究所

4) *m*-chlorodiphenylamine の thionation 法による. ローンブーラン: 特許公報 昭29-2434.

U.D.C. 547.869.2

139. 恩田政行, 川西正純, 大西定夫, 富永 武, 功刀吉晃, 笹本光雄, 鈴木真言:

Phenothiazine 誘導体の研究 (第 2 報)

Diphenyl Sulfide 誘導体より 2-Chlorophenothiazine の合成 その 2

Masayuki Onda, Masazumi Kawanishi, Sadao Onishi, Takeshi Tominaga,
Yoshiaki Kunugi, Mituo Sasamoto, and Makoto Suzuki: Phenothiazines. II.
Synthesis of 2-Chlorophenothiazine from Diphenyl Sulfides. (2).

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.)

Synthesis of 2-chlorophenothiazine by the cyclization of diphenyl sulfides at 2 and 2' positions was examined. Examples of such cyclization are rare but 4-chloro-2-acetamino-2'-bromodiphenyl sulfide easily undergoes cyclization to form a phenothiazine ring. Cyclization of 2,2'-diamino-4-chlorodiphenyl sulfide by deammoniation is extremely difficult and the reaction proceeds only in aniline solvent, in the presence of aniline hydrochloride, although the cyclization does not occur between 2 and 2' and is assumed to belong to the group of reactions described in the previous report.⁴⁾

(Received February 14, 1956)

第 1 報に於いて diphenyl disulfide, diphenyl sulfide 誘導体より 2-chlorophenothiazine の合成について報告したがこれはいわば分子間反応と称すべきものである. diphenylamine の thionation による phenothiazine 生成が容易に行われるのに反し diphenyl sulfide 体の 2-, 2'- 位間の分子内閉環の例は極めて少なくそれも殆んどが Smiles 転位によるものでこれは中間に出来る diphenylamine 体の閉環で, 純粋な diphenyl sulfide 体の 2-, 2'- 位間の閉環は 4,4'-dinitro-2-amino-2'-iododiphenyl sulfide (I) より 2,8-dinitrophenothiazine¹⁾ (II) の例を見るのみである.

Michels¹⁾ 及び Hodgson²⁾ は 2-, 2'- 位に NH_2 或いは Cl を有する diphenyl sulfide の脱アンモニア, 脱塩酸による閉環は不成功であつたと報告している. 著者等も 2-, 2'- 位に NH_2 基を有する diphenylmethane, biphenyl 或いは diphenylamine より acridine, carbazole 及び phenazine を容易に生成する様な反応条件下で 2,2'-diamino-4-chlorodiphenyl sulfide (IV) の脱アンモニアによる 2-chlorophenothiazine (V) の合

1) J. G. Michels, E. D. Amstutz: J. Am. Chem. Soc. **72**, 888(1950).

2) H. H. Hodgson, et. al.: J. Chem. Soc. **1948** 1104.