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。C₁₂H₉NCIS 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 NH₂ 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 NH₂ 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.

成を種々の溶媒中で検討したが同様不成功であつた。しかしながら (IV) はアニリン溶媒中アニリン塩酸塩と加熱する時のみ 2-chlorophenothiazine (V) を得るので恐らくは第 1 報に報告した diphenyl sulfide 体の反応と同様分子間反応に属するものとも考えられる。

また 4-chloro-2-acetamido-2'-bromodiphenylamine (X) をニトロベンゼン中炭酸カリ、沃度及び沃度カリの存在下加熱すれば (V) を得る。(X) は次の機会に報告する様にアルカリで Smiles 転位をおこさないから (I) と同様 2-, 2'-位置換基による閉環反応と考えられる。

第 1 報で報告した diphenyl sulfide (III) を亜クロル錫で還元して得られる 4-chloro-2,2'-diaminodiphenyl sulfide (IV) の遊離塩基, モノ塩酸塩及びジ塩酸塩の閉環反応を種々検討したが不成功であつた。即ちモノまたはジ塩酸塩を単独或いはピリジン塩酸塩, ニトロベンゼン, ジメチルアニリン等の溶媒中で 200° 前後に加熱すると明らかに塩化アンモンの発生を認めるけれども殆んどが濃緑色の樹脂様物に変化して目的物は得られないまた遊離塩基の場合は変化せず原料回収に終る。ただ前述した如くジ塩酸塩をアニリン中に加熱するかまたは遊離塩基をアニリン中アニリン塩酸塩と加熱するときに 2-chlorophenothiazine (V) を得る。

o-bromothiophenol³⁾ (VI) と 2,5-dichloronitrobenzene (VII) より得られる, diphenyl sulfide (VIII) を亜クロル錫で還元すれば好収量で amino 体 (IX) を得る。そのアセテート (X) をニトロベンゼン中常法により閉環せしめると 2-chloro-10-acetylphenothiazine (XI) を得るが飴状で結晶に導き得なかつたので直ちに加水分解して 2-chlorophenothiazine (V) を得た。

本研究に当り御指導を賜わつた東京大学菅沢重彦教授に謹んで感謝の意を表する。御鞭撻を賜わつた秦 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

2,2'-Diamino-4-chlorodiphenyl sulfide (IV) (1) 4-chloro-2-amino-2'-nitrodiphenyl sulfide⁴⁾ (IIIa) 1 g をエタノール 5 cc に溶解し 60° 以下で亜クロル錫 2.9 g, 濃塩酸 3 cc の溶液を滴下し更に同温度に 2 時間保つ。10%苛性ソーダでアルカリ性としてエーテル抽出。エーテル残渣をメタノールに溶かし塩酸ガスを導入して炭末汙過後エーテルを加えればジ塩酸塩が析出。メタノール・エーテルより再結晶 mp 205~206° (decomp) の微緑色結晶 1 g (90%) を得。C₁₂H₁₁N₂ClS·2 HCl 計算値 C 44.51, H 4.01, N 8.65, Cl 32.92, 実験値 C 44.65, H 4.60, N 8.41, Cl 32.64。ジ塩酸塩を水に溶かしアンモニアアルカリ性にして析出する結晶をメタノールより再結晶, mp 86~87° の遊離塩基を得。C₁₂H₁₁N₂ClS 計算値 C 57.48, H 4.43, N 11.17, 実験値 C 57.72, H 4.47, N 11.53。

(2) 4-chloro-2-nitro-2'-aminodiphenyl sulfide⁵⁾ (IIIb) より同様にして 90%の収率で (IV) を得。

4-Chloro-2-nitro-2'-bromodiphenyl sulfide (VIII) o-bromothiophenol³⁾ (VI) 5.4 g, 2,5-dichloro-

3) G. Schwarzenbach: Helv. Chim. Acta 17, 1176(1934).

4) 第 1 報: 本誌 76, 562(1956)。

5) Samuel Smiles, et al.: J. Chem. Soc. 1933, 1490.

nitrobenzene (VII) 5.7 g をエタノール 25 cc に溶解し更にナトリウム 0.65 g 含有のエタノール 40 cc を加えて 4 時間 50~60° に加温、析出する食塩を別後エタノールを留去しベンゼンに転溶して 5%苛性ソーダ、水で洗いベンゼン残渣をエタノールより再結晶, mp 84~85° の黄色柱状品 8.4 g (85%) を得. $C_{12}H_7O_2NBrClS$ 計算値 C 41.76, H 2.03, N 4.06, 実験値 C 42.18, H 2.20, N 4.13.

4-Chloro-2-amino-2'-bromodiphenyl sulfide (IX) 亜クロル錫 5.7 g, 濃塩酸 5.5 cc 及びエタノール 10 cc を浴温 60° に加熱攪拌しニトロ体 (VIII) 2.5 g を少量ずつ投入, 後 1 時間同温に攪拌後エタノールを留去し水で希釈して苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出. エーテル残渣をベンゼン・リグロインより再結晶, mp 82~83° の無色針状品 2.0 g (91%) を得.

Acetate (X) アミノ体 (IX) 2.0 g を無酢 6.4 g 及びジメチルアニリン 0.6 g と油浴中 105~110° に 1.5 時間加熱. 水中に投じ析出物をリグロインより再結晶, mp 113~114° の無色針状品 1.9 g (86%) を得. $C_{14}H_{11}ONBrClS$ 計算値 C 47.15, H 3.08, N 3.92, 実験値 C 46.81, H 3.02, N 3.75.

2-Chlorophenothiazine (V) (1) 2,2'-diamino-4-chlorodiphenyl sulfide $\cdot 2 HCl$ (IV) 5 g, アニリン 15 g を 180~190° に 8 時間加熱. 冷後希塩酸中に投じてベンゼン抽出, ベンゼン層を更に 15%塩酸で洗い苛性ソーダ溶液, 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 198~199° の灰白色鱗片品 0.4 g (11%) を得.

(2) 4-chloro-2-acetamido-2'-bromodiphenyl sulfide (X) 1.5 g に炭酸カリ 0.35 g, 沃度, 沃度カリ及び銅粉を各々少量ずつ加えニトロベンゼン 5 cc と共に攪拌下油浴中 190~195° に 2 時間加熱. 水蒸気蒸留によつてニトロベンゼンを除きベンゼン抽出. ベンゼン残渣 (XI) は飴状で結晶化しないので 30%エタノール性カリ 10 cc と水浴上に 1 時間還流. 水中に投じて析出物をベンゼンにとり, ベンゼン残渣をベンゼン・リグロインより再結晶, mp 198~199° の灰白色鱗片品 0.32 g (33%) を得. (1), (2) で得た結晶は別途合成した 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

U.D.C. 547.869.2

140. 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 3 報)

Smiles 転位による Phenothiazine 合成

Masayuki Onda, Masazumi Kawanishi, Sadao Onishi, Takeshi Tominaga,

Yoshiaki Kunugi, Mituo Sasamoto, and Makoto Suzuki Phenothiazines. III.

Synthesis of Phenothiazines by Smiles Rearrangement.

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

Preparation of phenothiazines from diphenyl sulfides by the Smiles rearrangement was examined. Heating of 4-chloro-2-acetamido-2'-nitro- and 4-chloro-2-nitro-2'-acetamidodiphenyl sulfide in quinoline effects deacetylation together with rearrangement and cyclization to form 2- and 3-chlorophenothiazines. 4,4'-Dichloro-2-acetamido-2'-nitrodiphenyl sulfide affords 3,7-dichlorophenothiazine by the usual method, in the presence of alkali hydroxide.

(Received February 14, 1956)

第 2 報に於いて diphenylamine の thionation 以外の分子内閉環による phenothiazine 合成に就いて報告したが前報でもふれた如く今一つの分子内閉環として Smiles 転位による方法がある.

著者等は 2-chlorophenothiazine の合成に関連して二, 三の化合物につき Smiles 転位による phenothiazine 合成を検討した.

1) S. Smiles, et al.: J. Chem. Soc. **1935**, 181, 340, 1263.