N-Methylpiperidyl-(3)-methyl tosylate (VIII) 塩酸塩の熱転位 N-methylpiperidyl-(3)-methyl tosylate 塩酸塩を 100° に暫時加熱, 冷後少量のエタノールに溶解, これにピクリン酸を加え析出する picrate をエタノールから再結晶, mp 131~132° の黄色針状晶. N-methylpiperidyl-(3)-methanol に SOCl_2 を反応させて得る N-methylpiperidyl-(3)-methyl chloride の picrate に一致し, 熱転位により N-methylpiperidyl-(3)-methyl chloride の α -トルエンスルホン酸塩の生成せることを示す. picrate: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_4\text{Cl}$ 計算値 N 14.87, 実験値 N 15.28.

10-N-Methylpiperidyl-(3)-methylphenothiazine (X) phenothiazine 4 g, キシレン 18 cc, NaNH_2 12 g を 3 時間攪拌加熱還流, これに N-methylpiperidyl-(3)-methyl tosylate 5.6 g のキシレン溶液を滴加し 12 時間加熱還流. 冷後水を加えキシレン層を 5% 酢酸で抽出, 苛性アルカリ性とし析出する油状物をエーテル抽出, 乾燥後減圧蒸留, $\text{bp}_{0.7}$ 198°, 3.7 g. picrate: エタノールから再結晶, mp 153~154°, 黄色ブリズム晶. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}$ 計算値 C 55.65, H 4.67, N 12.98, 実験値 C 55.75, H 4.73, N 13.65. 塩酸塩: 105° で乾燥せるものは mp 228~229° の白色針状晶 (クロロベンゼン・イソプロパノール). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{ClS}$ 計算値 C 65.76, H 6.79, N 8.08, 実験値 C 65.66, H 7.39, N 7.95. 蔭酸塩: mp 231°(decomp), 白色ブリズム晶 (エタノール). $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 62.99, H 6.04, N 7.00, 実験値 C 63.33, H 6.22, N 7.03.

なおこれ等は phenothiazine に NaNH_2 の存在下 N-methylpiperidyl-(3)-methyl chloride を反応して得る (X) の誘導体によく一致.

田辺製薬株式会社大阪研究所

U.D.C. 547.869.2.07

155. 藤井輝一: Phenothiazine 誘導体の合成研究 (第 2 報*)

10- β -Cyanoethylphenothiazine の還元について

Kiichi Fujii: Studies on the Syntheses of Phenothiazine Derivatives. II.

On the Reduction of 10- β -Cyanoethylphenothiazines.

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

2-Chloro-10- β -cyanoethylphenothiazine, obtained by the reaction 2-chlorophenothiazine and acrylonitrile, was submitted to catalytic reduction and 2-chloro-10- γ -aminopropylphenothiazine thereby obtained was methylated to 2-chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine. Reduction in the presence of formylation agent afforded 2-chloro-10- γ -formamidopropylphenothiazine whose direct methylation afforded the 10- γ -dimethylamino derivative. Reduction with lithium aluminum hydride yielded the 10- γ -monomethylamino derivative. Methylation of bis-[2-chlorophenothiazinyl-(10)-propyl]amine, formed as a by-product, followed by the Hofmann degradation of its methiodide resulted in the recovery of 2-chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine and 2-chloro-10-allylphenothiazine.

(Received March 14, 1956)

10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine 特に核の 2 位に Cl を導入せる chlorpromazine は冬眠麻酔剤として注目されているが, その合成法としては前報のように 2-chlorophenothiazine に γ -dimethylaminopropyl chloride を脱塩酸剤の存在で反応させる一般方法¹⁾のほか, 二, 三の方法²⁾が本物質の合成に応用し得ると考えられるが, 工業的製造法としてはそれぞれ困難さが考えられる. 著者は 10- β -cyanoethylphenothiazine の還元により 10- γ -aminopropylphenothiazine を合成し, ついでこれをメチル化を行つて 10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine を合成した.

phenothiazine に Triton B を触媒として acrylonitrile を反応させると 10- β -cyanoethylphenothiazine を 80% の収率で得る³⁾. 同様にして 2-chlorophenothiazine, 4-chlorophenothiazine から mp 191° 及び

* 日本薬学会近畿支部 2 月例会発表 (1956).

1) P. Charpentier, et al.: Compt. rend. **235**, 59(1952); **236**, 1195(1953); 特許公告 昭29-2434.

2) U. S. Pat. 2,607,773; H. Gilmann, D. A. Shirley: J. Am. Chem. Soc. **66**, 888(1944); Brit. Pat. 673,005.

3) N. L. Smith: J. Org. Chem. **15**, 1125(1950); **16**, 415(1951).

150° の白色針状晶として相当する 10-β-cyanoethylphenothiazine を得る。10-β-cyanoethylphenothiazine の接触還元による 10-γ-aminopropylphenothiazine の合成では、当初本還元については脱硫反応の惹起を懸念した。Michels 等⁴⁾ は、2,8-dicarboxyphenothiazine を重曹溶液中 6 時間 Raney Ni と煮沸する事により bis-*m*-dicarboxydiphenylamine を、Shah 等⁵⁾ は phenothiazine を Raney Ni で処理して diphenylamine を得ている。勿論これ等の場合には desulfurization が目的で或いはアルカリ溶液でまたは Raney Ni の大過剰を用いている。著者も *m*-chlorodiphenylamine の thionation の際に 2-chlorophenothiazine に傍生する 4-chlorophenothiazine を、Raney Ni とエタノールまたはベンゼン中煮沸する事により *m*-chlorodiphenylamine の回収を試みたが、この場合には desulfurization と共に dehalogenation を受けて diphenylamine を生成する事を認めた。しかし実際に Raney Ni を触媒としてジオキサン、ベンゼン等を溶媒として接触還元を行うと、Ni 中に確実に硫化物として硫黄が証明され脱硫が進行していた。しかし定量の結果 S の含量は還元を用いた phenothiazine 化合物中の S の僅に数%に止まり問題とするに足らない。

ジオキサン、ベンゼン等の溶媒中 Raney Ni を触媒として加圧 (40~70 気圧) 加温 (105~115°) で接触還元を行うに 10-γ-aminopropylphenothiazine の生成量は比較的少く約 25~30% で蒸留残渣は飴状で高度真空下にも蒸留不能で精製出来なかつた。次に液安を添加して同様の加圧加温下で還元を行えば 10-γ-aminopropylphenothiazine の収率は上昇して 87% に達する。

Table I.

Table II.

X	CH ₂ CH ₂ CN (g.)	Solvent (cc.)	Raney Ni (g.)	NH ₃ (g.)	Reduction conditions			b.p. (°C/mm.)	Yield	
					H ₂ Pressure (kg./cm ²)	Temp. (°C)	Time (hrs.)		(g.)	(%)
H	20	dioxane	200	4	—	45	108~115	2	205/2.5	5.4 ^{a)} 26.5
H	35	"	350	5	10	58	105~116	3	"	30.9 87
2-Cl	10	benzene	100	3	—	52	108~117	2	220~3/3.5	2.4 ^{b)} 24
2-Cl	10	dioxane	100	2.4	3.5	55	110~118	2	"	8.8 87
4-Cl	10	"	100	3	—	58	107~115	2	216/2.5	2.5 ^{c)} 25
4-Cl	21	"	200	6	5	70	104~109	2	"	18 84.6

計 算 値

C H N

	C	H	N	計 算 値	実 験 値
a) picrate 紅色稜柱状晶 (エタノール), mp 193~194°. C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₇ S	51.96	3.92	14.44	52.05	4.03 14.33
b) picrate 橙色柱状晶 (50%エタノール), mp 207°. C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₇ ClS	48.51	3.47	13.47	48.26	3.37 13.61
c) picrate 橙色柱状晶 (50%エタノール), mp 210°. C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O ₇ ClS	48.51	3.47	13.47	48.65	3.45 13.58

本還元法に於いては次の還元経路が考えられる (Table III). 即ち (II) の還元に於いて先ず 1 mol の水素を吸収して (IV) が生成し、これが更に 1 mol の水素を吸収すれば (III) となる (1 式). しかし (IV) は生成した (III) と共に dihydroamidine (V) の形をとりこれから脱 NH₃ と同時に水素化が行われ (VI) が生成する (2 式). (IV) はまた NH₃ の存在ではこれと共に dihydroamidine (VII) の形をとり、これから脱 NH₃ と同時に水素化が行われ (III) を生成する (3 式). NH₃ の存在なしには (2) 式が進行し易く (III) の収率が低く、NH₃ の存在では (3) 式が進行し易く (III) の収率は 87% にも達する. (VI) の単離精製を試みたが成功し得なかつたので (III) の蒸留残渣を義酸とホルマリンでメチル化を行い、得られる飴状の bis[phenothiazinyl-(10)-propyl]methylamine (VIII) を塩酸塩または picrate となし精製した. (VIII) は methiodide (IX) となし、Hofmann 分解を行

4) J. G. Michels, E. D. Amstutz: J. Am. Chem. Soc. **72**, 888(1950).5) K. H. Shah, et al.: C. A. **44**, 3958(1950); Proc. Indian Acad. Sci. **28** A, 142~150(1948).

Table III.

う事により半分子の 10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine を回収すると共に中性物質として 10-allylphenothiazine (XI) を得る事が出来て、本法による副生物が (VI) である事を証明すると共にその一部を目的物として回収する事が出来た。

Table IV.

また二級アミン (VI) の生成を抑制するために関屋⁶⁾の方法を準じ義酸メチルまたは義酸アミドの存在で本還元を行い対応する 10- γ -formamidopropylphenothiazine (XII) を合成し得たが、NH₃ の存在で還元を行つた場合に比し目的とする一級アミン (III) の収率は特に良好とは云い得なかつた。(III) は義酸とホルマリンで還元的メチル化を行う事により約 70% の収率で 10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine (X) を合成した。(XII)

Table V.

6) 関屋：本誌 70, 524(1950).

は脱ホルミル化により (III) を生成するが、またこれを直接義酸とホルマリンでメチル化を行つても目的物 (X) を合成する事が出来た。

2-chloro-10- γ -formamidopropylphenothiazine (XII) を LiAlH_4 で還元して、2-chloro-10- γ -methylaminopropylphenothiazine (XIII) となし、これに $\text{HOCH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ または $\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{Na}$ を作用させて (XIII) のメタンスルホン酸ソーダ (XIVa) 及びメタンスルフィン酸ソーダ (XIVb) を合成した。

本研究に当たり終始御懇篤な御指導を賜つた東大富沢教授に謹謝する。また御鞭撻を賜つた研究所長 藤沢正男博士、杉本典夫博士、終始熱心に実験に協力せられた奥村健太郎、有田淳一郎、吉川 浩、渡辺博恭の諸氏及び元素分析の労を執られた東京研究所久道、依田両氏に感謝する。

実 験 の 部

10- β -Cyanoethylphenothiazine (II) (X=H) phenothiazine 100 g をベンゼン 200 cc に加熱溶解し acrylonitrile 40 g を加え約 30° にて triton B 1.5 cc を加えるに発熱して反応。後 1 時間加熱還流。冷後析出する結晶を濾取、94.3 g (74.5%)。mp $160^{(3)}$ 。

2-Chloro-10- β -cyanoethylphenothiazine (II) (X=2-Cl) 2-chlorophenothiazine 85.6 g より 80.5 g。mp 191° 、白色針状品 (ベンゼン)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{ClS}$ 計算値 N 9.77, 実験値 N 9.90。

4-Chloro-10- β -cyanoethylphenothiazine (II) (X=4-Cl) 4-chlorophenothiazine より同様に合成。mp 150° 、白色針状品 (エタノール)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{ClS}$ 計算値 N 9.77, 実験値 N 9.93。

Bis(2-chlorophenothiazinyl)-(10)-propyl methylamine (VIII) 2-chloro-10- β -cyanoethylphenothiazine 20 g をジオキサン 200 cc 中 Raney Ni を触媒として水素初圧 45 kg/cm^2 , $108\sim 116^\circ$ で 2 時間振盪。触媒を濾別し蒸留。bp_{2.5} $203\sim 206^\circ$ で留出する 2-chloro-10- γ -aminopropylphenothiazine を除いた餾状物 (VI) 14 g を 80% 義酸 14 g に溶解し 35% ホルマリン 4.5 g を加え $95\sim 105^\circ$ に 2 時間加温後アルカリ性となしベンゼン抽出。黒褐色餾状の (VII) 12 g を得。picrate: 赤褐色粉末状 (エタノール・エーテル), mp $90\sim 110^\circ$ (decomp)。 $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{N}_6\text{Cl}_2\text{S}_2$ 計算値 C 55.00, H 3.99, N 10.42, 実験値 C 55.24, H 4.54, N 9.73。塩酸塩: 殆んど白色粉末 (クロロベンゼン)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{Cl}_3\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.78, H 5.06, N 6.64, 実験値 C 58.49, H 5.47, N 6.34。

(VIII) の methiodide (IX) の Hofmann 分解 (VII) 12 g に CH_3I 5.2 g を反応させ (IX) 12.5 g を得。これをエタノール 24 cc, 50% 苛性ソーダ 12 g と 3 時間加熱し、後 5% 酢酸で可溶部と中性部に分かつ。可溶部より bp₂ $205\sim 206^\circ$, 1.68 g (25%) (X) (X=Cl) を得。picrate: mp $172\sim 173^\circ$ 。中性部 bp₃ $194\sim 196^\circ$, 2.2 g (39%)。mp $74\sim 75^\circ$ 、白色プリズム品 (エタノール)。2-chlorophenothiazine に allyl bromide を反応させた 2-chloro-10-allylphenothiazine に一致。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NClS}$ 計算値 C 65.79, H 4.42, N 5.12, 実験値 C 65.60, H 4.41, N 5.04。

10- γ -Formamidopropylphenothiazine (XII) (X=H) (II) (X=H) 30 g をベンゼン 300 cc, 義酸メチル 10 g と共に Raney Ni を触媒として水素初圧 50 kg/cm^2 , $100\sim 105^\circ$ にて還元。bp₃ 261° 。21 g。

2-Chloro-10- γ -formamidopropylphenothiazine (XII) (X=Cl) (II) (X=2-Cl) 30 g を同様に還元。bp₂ $263\sim 265^\circ$ 。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{ClS}$ 計算値 C 60.25, H 4.74, N 8.79, 実験値 C 60.82, H 5.03, N 8.95。

10- γ -Dimethylaminopropylphenothiazine (X) (X=H) (III) (X=H) 5.12 g を 80% 義酸 5.8 g に溶解し 35% ホルマリン 5 g を加え $100\sim 105^\circ$ に 2 時間加温, CO_2 を放出して反応す。冷後アルカリ性とし分離する油を分取。bp_{2.5} $193\sim 196^\circ$ 。3.7 g (65%)。picrate: mp $143\sim 144^\circ$ 。

2-Chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine (X) (X=Cl) (III) (X=Cl) を用い同様にして bp₂ $205\sim 206^\circ$ 。picrate: mp $172\sim 173^\circ$ 。

10- γ -Formamidopropylphenothiazine (XII) (X=H) のメチル化 (XII) (X=H) 2.8 g を 80% 義酸 2 g, 35% ホルマリン 2.4 g と 2 時間 $100\sim 110^\circ$ に加熱。後苛性アルカリ性とし分離する油を分取。(X) (X=H) 1.6 g (61%) を得。

2-Chloro-10- γ -formamidopropylphenothiazine (XII) (X=Cl) のメチル化 同様にして (X) (X=Cl) を得。

10- γ -Monomethylaminopropylphenothiazine (XIII) (X=H) (XII) (X=H) 3.5 g を無水ジオキサン 60 cc に溶解し, LiAlH_4 0.6 g, 無水エーテル 40 cc の溶液中に約 1 時間を要し滴加後 40° に加温。水を加え分解後析出物を濾別, 溶媒留去後ベンゼン抽出, 5% 酢酸に転溶しアルカリ性にて分離する油状物を分取, 蒸留。bp₂ $188\sim 190^\circ$ 。2.1 g (63%)。蓚酸塩: 白色針状品 (メタノール), mp $209\sim 210^\circ$ (decomp)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 59.99, H 5.59, N 7.77, 実験値 C 60.10, H 5.73, N 8.05。

2-Chloro-10- γ -monomethylaminopropylphenothiazine (XIII) (X=Cl) (XII) (X=Cl) 3.2 g を無水ジオキサン, エーテル中 LiAlH_4 0.7 g にて還元。bp_{1.5} $197\sim 198^\circ$ 。2.1 g (69%)。蓚酸塩: 白色鱗片状品 (メ

タノール), mp 220~221° (decomp). $C_{18}H_{19}O_4N_2ClS$ 計算値 C 54.72, H 4.85, N 7.09, 実験値 C 55.17, H 5.28, N 7.29. 塩酸塩: 白色針状品 (エタノール・エーテル), mp 180~182°. $C_{16}H_{19}N_2ClS$ 計算値 C 56.28, H 5.31, N 8.21, 実験値 C 56.89, H 5.56, N 7.97.

Sodium N-methyl- γ -(2-chlorophenothiazinyl-(10))propylaminomethanesulfonate (XIVa) (XIII) (X=Cl) 3 g, オキシメタンスルホン酸ソーダ 1.5 g をメタノール 50 cc 中 3 時間還流後メタノールを留去して得る飴状物をベンゼン, エーテルにて精製. mp 160° (decomp), 微黄白色吸湿性粉末. $C_{17}H_{19}O_3N_2ClNaS_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ 計算値 C 45.48, H 4.91, N 6.24, 実験値 C 45.56, H 5.09, N 6.38.

Sodium N-methyl- γ -(2-chlorophenothiazinyl-(10))propylaminomethanesulfinate (XIVb) (XIII) (X=Cl) 2 g, ロンガリット 1.02 g を無水メタノール中 5 時間還流後メタノールを留去した残留飴状物をベンゼン, エーテルにて精製. mp 160° (decomp), 微黄白色吸湿性粉末. $C_{17}H_{19}O_2N_2ClNaS_2 \cdot 3H_2O$ 計算値 C 44.37, H 5.41, N 6.09, 実験値 C 44.85, H 4.87, N 6.12.

田辺製薬株式会社大阪研究所

U.D.C. 547.869.2.07

156. 藤井輝一: Phenothiazine 誘導体の合成研究 (第 3 報*)

10- β -Cyanoethylphenothiazine の二級アミン存在下の還元並びに
 β -Cyanoethylamine 誘導体の還元による N,N'-Tetrasubstituted
 Propylenediamine 誘導体の合成について

Kiichi Fujii: Studies on the Syntheses of Phenothiazine Derivatives. III.

On the Reduction of 10- β -Cyanoethylphenothiazines in the Presence of
 Secondary Amines and the Syntheses of N,N'-Tetrasubstituted
 Propylenediamine Derivatives by the Reduction of
 β -Cyanoethylamine Derivatives.

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

Catalytic reduction of 2-chloro-10- β -cyanoethylphenothiazine in the presence of dimethylamine afforded 2-chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine. The same reduction in the presence of diethylamine, piperidine, or morpholine yielded the corresponding homologs. In these cases, the 10- γ -aminopropyl derivative and bis[2-chlorophenothiazinyl-(10)-propyl]amine were invariably formed as by-products. Reaction of carbazole, indole, or benzimidazole with acrylonitrile gave the N- β -cyanoethyl derivatives whose reduction in the presence of dimethylamine afforded N- γ -dimethylaminopropyl derivatives.

(Received March 14, 1956)

第 2 報で 10- β -cyanoethylphenothiazine (I) の還元に関し NH_3 の存在で比較的収量よく 10- γ -aminopropylphenothiazine を合成し, ついで義酸及びホルマリンでメチル化を行い, chlorpromazine 即ち 2-chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine 及び同族体を合成したが, 更に (I) を二級アミンの存在下還元を行い比較的好結果を得た。

二級アミンの存在下の還元については Kindler,^{1,2)} Buck³⁾ は Pd-黒, Pd-BaSO₄ 等を触媒として benzyl cyanide 類を dimethylamine の存在下常圧ないし 2 気圧でメタノール溶液中で還元を行い約 70% の収率で相当する N-dimethylphenethylamine 類を得ている。

著者は, 第 2 報の方法によると還元及びアルキル化の二段階を経過する上に収量も十分でないので, 工業的に有利な方法としては 10- β -cyanoethylphenothiazine (I) をベンゼン溶媒で dimethylamine の存在下 Raney

* 日本薬学会近畿支部 2 月例会発表 (1956). 1) K. Kindler: Arch. Pharm. **271**, 439 (1939).

2) K. Kindler, K. Schrader, B. Middelhoff: Arch. Pharm. **283**, 184 (1950).

3) J. S. Buck, R. Baltzly, W. S. Ide: J. Am. Chem. Soc. **60**, 1790 (1938).