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).

Ni を触媒として還元する方法に着目し種々の条件で接触還元を行つた。この場合 10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine (II) を主生成物として得る事が出来るが、副生成物として 10- γ -aminopropylphenothiazine (III) も混入して来る。しかし(III)は義酸メチルでホルミル化または無酢でアセチル化して分留により容易に(II)と分離する事が出来る。dimethylamine の mol 比 (1.5~18 mol 比)、水素初圧(12~85 気圧)、還元温度 (15~115°) 並びに Raney Ni 量を変化せしめ (II) 及び (III) の生成の比率を検討したが [(II)+(III)] は (I) に対し重量比 85~96%でその中 (II) の含量はほぼ 55~65%の間にあつた (Table I)。

Table I.

Exp. No.	X	CH ₂ CH ₂ CN (g.)	Solvent (cc.)	Raney Ni (g.)	CH ₃ >NH (g.)	Reduction conditions				Yield		
						mol.	H ₂ Pressure (kg./cm. ²)	Temp. (°C)	Time (hrs.)	II+III (g.)	II (%)	III (%)
1	H	10	benzene	100	6	2.5	14	42	108~117	2	9.8	
2	"	"	dioxane	100	3	20	11.2	40	108~111	"	9.5	
3	Cl	7	benzene	110	2.7	"	18	38	108~117	"	6.5	
4	"	10	"	100	3	6.3	4	37	109~116	3	8.7	
5	"	35	"	350	8.4	33	6	51	110~115	2	31.1	
6	"	10	"	100	3	10	6.3	5.2	18~20	5.5	8.5	
7	"	30	"	300	9	29	6.1	38	18	6	24.9	
8	"	"	"	"	9.6	34	7.2	12	105~120.5	2 1/4	28.5	
9	"	"	"	"	9	29	6.1	50	110~115	"	26.5	
10	"	10	"	100	3	2.4	1.5	28	18~19.5	6	8.5	
11	"	"	"	"	1.2	10	6.3	26	17~18	"	8.9	
12	"	20	"	200	3.6	20	"	80	110~116	2	19.0	54
13	"	"	"	"	"	5	1.6	24	40~53	5.5	19.2	56
14	"	"	"	"	3	20	6.3	26	55~70	6.5	18.8	50

この二級アミンの存在下の還元反応機構としては Table II の (1) (2) 及び (3) の反応式が考えられる。

Table II.

即ち nitrile (I) の還元でまず 1 mol の水素を吸収して (V) が生成し、これが更に 1 mol の水素を吸収すれば一級アミン (III) となる (2 式). しかし (V) は dimethylamine の存在下 dihydroamidine (VI) の形をとりこれから脱 NH_3 と同時に水素化が行われ三級アミン (II) が生成する. 一方 (V) はまた (III) と共に dihydroamidine (VII) の形をとり、これから脱 NH_3 と同時に水素化が行われ二級アミン (IV) が生成する. この際 (II) (III) は沸点が接近して分留による分離が困難であるため前記の如くホルミル化後分留して容易に分離出来る. また蒸留した二者の混合物は電位差滴定により分離定量する事が出来る. (IV) は沸点高く蒸留出来ない事より残渣として器底に残る. [(II)+(III)] の収量は (I) に対し重量比 95% を示す事は二級アミンの存在下では NH_3 の存在下で行う場合に比し (IV) が生成する (3) 式が比較的進行し難く (1) 式の方がより進行し易い事を示している.

なお (II) 及び (III) の分離については亜硝酸による分離は不能であり、また CS_2 により dithiocarbamate を析出せしめる場合には (II) 及び (III) の混合 dithiocarbamate を一部混じて析出し (II) を (III) 中に混入するため完全な分離方法としては好ましくない. このホルミル化による分離方法は第 2 報記載の如く脱ホルミル化する事なく直接メチル化を行う事が出来て有利である. しかし工業的製造には (II) 及び (III) の混合物を直接 (III) のジメチル化に必要とする量の義酸とホルマリンを用いてジメチル化を行えば (III) の単独のジメチル化の収量に当初より存在する (II) を加えた収量で純粋な (II) を得る事が出来る. 本法では (I) に対し (II) の収率は 80% となる. また工業的には (II) (III) 及び (IV) その他原料等を混入する還元後の餾状物をそのままメチル化を行つても上記同様の収率で (II) を得る事が出来て本法は第 2 報の一度中間に (III) を得る方法に比較して極めて有利な方法といひ得る. この場合 (II) の蒸留残渣の餾状物質中には (IV) のメチル化物即ち bis[2-chlorophenothiazinyl-10-propyl] methyl-

Table III.

(I)

$$\begin{array}{c}
 \text{R} > \text{NH} \\
 + \text{R} > \text{NH} \\
 \hline
 + 2 \text{H}_2 \\
 \hline
 \text{R} > \text{NH} \\
 \text{R}
 \end{array}$$

(II)

(III)

$$\text{R} < \text{N} = \text{N} < \text{Et}$$

(IV)

Reduction conditions

Raney Solvent		H ₂ Pressure		Temp. (°C)	Time (hrs.)	Crude base (VII) + (VIII)	Yield Pure base (VIII)	Derivatives (m.p. °C)
Benzene (cc.)	(g.) (mol.)	(kg./cm ²)	(g.)					
Et	Et	10	7.7 3	62	88~97	4	203~219/3.5 5.9	217/2.5 2.3 (19)
				58	46~56	6	219~227/3	9 225~228/1.5 3.1 (21.7)
				56	49~61	7	213~227/2.5	7 240/2.5 5 (39.7)

Found

Calcd.			Found		
C	H	N	C	H	N
57.73	5.73	6.42	57.24	5.93	6.36
58.86	5.57	6.24	59.06	5.60	6.22
50.89	4.07	11.88	51.40	4.21	11.78

Oxalate : 196(decomp.)^{a)}

Oxalate : 219(decomp.)^{b)}

Picrate : 178~179^{c)}

a) 白色板状品 (エタノール).

b) 白色板状品 (エタノール).

c) 黄色細針状品 (エタノール).

amine を多量に含むから第2報記載の如く methiodide となし Hofmann 分解を行えば目的の 2-chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine 半量を回収すると共に 2-chloro-10-allylphenothiazine を得る事が出来る。2-chloro-10-allylphenothiazine は 2-chlorophenothiazine に NaNH₂ の存在でキシレン中 allyl bromide を作用させて得られる mp 74~75° のものに一致する。

dimethylamine の代りに diethylamine, piperidine, morpholine を使用して同様に還元を実施し, dimethylamine の場合と同様 (I) に対し 90%重量比の (VIII) 及び (III) の混合塩基を得た。これをホルミル化して中性物質を除きそれぞれ対応する 2-chloro-10- γ -*tert*-aminopropylphenothiazine を合成した (Table III)。

ethylenediamine 誘導体, 特にその N,N'-tetra 置換誘導体の中には非常に多数の優秀な医薬品が知られている。chlorpromazine は propylenediamine の N,N'-tetra 置換体の一種であるので, これと同型の N,N'-

Table IV.

$\text{Ar} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ar} \quad \text{Ar} \end{array} \xrightarrow{\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}} \text{Ar} \begin{array}{c} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ar} \quad \text{Ar} \end{array} \xrightarrow[+2\text{H}_2]{+\text{HN} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}} \text{Ar} \begin{array}{c} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ar} \quad \text{Ar} \end{array} + \text{Ar} \begin{array}{c} \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ar} \quad \text{Ar} \end{array}$		(IX)		(X)		(XI)		(XII)	
(IX)		(X)		(XI)		(XII)
		m.p. or b.p. °C	Yield (%)	b.p. °C/mm.	Yield (%)	Derivs. m.p. °C	b.p. °C/mm.	Yield (%)	Derivs. m.p. °C
mp 155 ^{a)}	85	176~181/1	53	picrate 182~183 ^{a)}	213~215/1	22.2	formyl 体 127~128 ^{b)}
bp ₂ 164~168 mp 47~48 ^{b)}	83	171~173/1.2	30.3	picrate 128~129 ^{c)}	161~163/5	35	picrate 166~167.5 ^{d)}
mp 112 ^{b)}	48	142~145/3	33	picrate 191~192 ^{e)}	formyl 体 274~284/3	29	picrate 155 ^{f)}
bp _{5.5} 197~202	82	174~176/3	22.6	picrate 128~130 ^{g)}	181~184/3	51	picrate 172~173 ^{h)}
bp ₆ 107~111 picrate mp 246(decomp) ⁱ⁾	82.3	78~82/2.5	38.6	2 EtBr 258(decomp) ^{j)}	90~93/7	34.5	tripicrate 253(decomp) ^{k)}
bp _{6.5} 194~197 mp 72~74 ^{l)}	80	181~184/9	21	dipicrate 208 ^{m)}	178~183/6	47.5	tripicrate 152~153 ⁿ⁾
		計 算 値			実 験 値				
		C	H	N	C	H	N		
a)	黄色鱗片状晶	C ₂₀ H ₂₃ O ₇ N ₅	57.37	4.82	14.55	56.99	5.02	14.24	
b)	白色針状晶	C ₁₆ H ₁₆ ON ₂	76.16	6.39	11.10	75.71	6.35	11.15	
c)	黄色針状晶	C ₁₉ H ₂₁ O ₇ N ₅	52.90	4.91	16.24	53.11	5.04	16.28	
d)	黄色針状晶	C ₁₇ H ₁₇ O ₇ N ₅	50.62	4.25	17.36	50.82	4.20	17.62	
e)	黄色針状晶	C ₂₄ H ₂₃ O ₁₄ N ₆	43.56	3.51	19.06	44.07	3.77	18.80	
f)	黄色針状晶	C ₁₇ H ₁₆ O ₈ N ₅	47.22	3.73	19.44	46.78	3.90	19.27	
g)	黄色稜柱状晶	C ₂₃ H ₂₄ O ₇ N ₅ Cl	53.34	4.64	13.52	53.83	4.69	13.50	
h)	橙赤色粉末	C ₂₁ H ₂₀ O ₇ N ₅ Cl	51.46	4.12	14.30	52.06	3.96	14.05	
i)	黄色針状晶	C ₂₀ H ₂₁ O ₄ N ₉	39.27	3.46	20.63	39.44	3.45	21.01	
j)	白色針状晶	C ₁₄ H ₃₃ N ₃ Br ₂	41.68	8.23	10.42	41.72	8.49	10.51	
k)	黄色鱗片状晶	C ₂₆ H ₂₈ O ₂₁ N ₁₂	36.95	3.34	19.90	37.17	3.34	19.62	
l)	白色針状晶	C ₁₃ H ₁₇ N ₃	72.52	7.96	19.52	72.16	7.97	19.95	
m)	黄色ブリズム晶	C ₂₇ H ₃₁ O ₁₄ N ₉	45.96	4.43	17.87	46.03	4.31	17.80	
n)	黄色針状晶	C ₃₁ H ₃₀ O ₂₁ N ₁₂	41.04	3.34	18.55	41.25	3.57	18.16	

4) F. C. Whitmore, et al.: J. Am. Chem. Soc. **66**, 729(1944).5) Frdl., Fortschr. Teerfarb-Fabrikat. **23**, 154; D.R.P. 611,597.

tetra 置換 propylenediamine 類を全く同様の方法で合成した。即ち二級アミン (IX) 例えば carbazole, indole 等を原料としてこれに acrylonitrile を反応させて N- β -cyanoethyl 誘導体 (X) となし、これに二級アミン、例えば dimethylamine の存在下に同様に接触還元を行つて γ -dimethylaminopropylamine 誘導体を合成した。これ等の中の或る種の化合物については既に β -cyanoethyl 誘導体の接触還元その他による γ -aminopropylamine 誘導体の合成が知られているが、二級アミン例えば dimethylamine の存在で前記のように本還元を施行し直接 γ -dimethylaminopropyl 誘導体を合成する事が出来た。しかし本還元の場合生成比率に差異はあるが、常に三級アミン (XI) の外に一級アミン (XII) を傍生し更に若干の二級アミン ($\text{Ar} > \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N} < \text{Ar}$, 確認を行わず蒸留残渣の状態から推定) を副生する事は phenothiazine 誘導体の場合と同様である。なお第三級アミン (XI) 及び第一級アミン (XII) は混合物として蒸留し、これに義酸メチルを作用させてホルミル化を行い分留により分離し、ホルミル体は脱ホルミルを行つて (XII) として精製した。

本研究に当たり終始御懇篤な御指導を賜つた東大菅沢教授に謹謝する。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、終始熱心の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勞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

2-Chloro-10- β -cyanoethylphenothiazine (I) (X=Cl) の dimethylamine 存在下の還元 (I) 20 g をベンゼン 200 cc に懸濁し dimethylamine 5 g (1.6 mol) 及び Raney Ni 3.6 g を加え、水素初圧 24 気圧、40~53° で 5.5 時間振盪後触媒を汙別、ベンゼンを留去後蒸留。bp₂ 199~201° の留分 19.2 g を得。2-chloro-10- γ -dimethylaminopropylphenothiazine (II) 及び 2-chloro-10- γ -aminopropylphenothiazine (III) の混合物である。

(II) 及び (III) のホルミル化による分離 (II) 及び (III) の混合物 19.2 g をベンゼン 10 cc に溶解し義酸メチル 4 g を加え 3 時間還流後分留を行う。bp₁ 205~210°, (II) 12.5 g ((I) に対し 56.2%) 及び bp₂ 267°, 2-chloro-10- γ -formamidopropylphenothiazine 6.7 g ((I) に対し 33%)。

(II) 及び (III) のジメチル化 (II) 及び (III) の混合物 19.2 g を 80% 義酸 19 g, 35% ホルマリン 8.5 g と 95~110° に 2 時間加熱攪拌。冷後苛性アルカリ性となし油状物をベンゼンにて抽出、乾燥後蒸留。bp₁ 205~210°, (II) 17.6 g (79%)。

二級アミン (IX) の Cyanoethylation 二級アミン (IX) をベンゼンに溶解または懸濁しこれに acrylonitrile 1.5 mol を加え Triton B を触媒として数滴加え 1~2 時間加熱還流。析出する結晶を汙取、再結晶或いは減圧蒸留により精製。N-methylpiperazine 及び N-phenylpiperazine の場合は触媒を加える事なく発熱反応し、benzimidazole の場合は pyridine 中 sodium methoxide を用い縮合させた⁵⁾。

β -Cyanoethylamine 誘導体 (X) の dimethylamine 存在下の還元 (X) を 8~10 倍量のベンゼンに溶解または懸濁、これに dimethylamine 2~3 mol を加え加圧還元装置中 Raney Ni を触媒として水素初圧 60 気圧、温度 60~70° にて振盪還元を行い、還元終了後触媒を汙別して減圧蒸留を行う。 γ -dimethylaminopropyl 誘導体 (XI) 及び γ -aminopropyl 誘導体 (XII) は沸点差少なきため殆んど一緒に留出。

(XI) と (XII) の分離 (XI) 及び (XII) の混合物に義酸メチルを反応させて γ -aminopropyl 誘導体 (XII) を γ -formamidopropyl 誘導体となし分留を行い (XI) を純粋に分離し得。 γ -formamidopropyl 誘導体は酸またはアルカリで加水分解を行い (XII) を得。

田辺製薬株式会社大阪研究所