U. D. C. 547.869.2.07

73. 藤井輝一：1,4-Thiazine 誘導体の合成研究(第1報)

Benzo-1,4-thiazine 誘導体の合成

Kiichi Fujii: Studies on the Syntheses of 1,4-Thiazine Derivatives. I.
Syntheses of Benzo-1,4-thiazine Derivatives.

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

Syntheses of 3-phenylbenzo-1,4-thiazine by the condensation of *o*-aminothiophenol and ω -bromoacetophenone and by the reduction of ω -(*o*-nitrophenylthio)acetophenone were carried out and their nature was clarified. Attempt to introduce a basic side chain in the nitrogen was unsuccessful but 3-phenyl-4-(ω -dialkylaminoalkyl)benzo-1,4-thiazine was obtained by the condensation of ω -bromoacetophenone with *o*-(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol, already introduced with a basic side chain by the reaction of benzothiazolinone with dialkylaminoalkyl chloride, followed by hydrolysis with potassium hydroxide.

(Received December 8, 1956)

phenothiazine の N(10 位) に塩基性側鎖, 例えば dialkylaminoalkyl 基を導入せる化合物 (I) の中には抗ヒスタミン剤及び冬眠麻酔剤として有用な多数の化合物が知られている。著者は phenothiazine 核の一個の benzene 環を基礎骨格外に出した, 3-phenylbenzo-1,4-thiazine の N(4 位) に dialkylaminoalkyl 基を導入せる化合物 (II) の薬理作用を検する目的で本合成研究を行つた。

X = H, Cl.

n = 2, 3.

R = CH₃, C₂H₅.

(II) の母核である, 3-phenylbenzo-1,4-thiazine (V) の合成法として文献に記載されているのは Unger¹⁾ の *o*-aminothiophenol (III) と ω -bromoacetophenone (IV) とを縮合させる方法, 及び Zincke²⁾ による *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride (VI) と acetophenone (VII) を縮合させて得る ω -(*o*-nitrophenylthio)acetophenone (VIII) を亜塩化錫と塩酸とで還元して得る方法があるが前者¹⁾ では mp 233°, 後者²⁾ では mp 48° と記載されている。

著者はこれ等 2 法を追試検討し, *o*-aminothiophenol (III) と ω -bromoacetophenone (IV) の無水エーテル中の縮合に於いては 3-phenylbenzo-1,4-thiazine (V) の臭化水素酸塩を生成し, これを希苛性ソーダ溶液で遊離させる事によりエーテルに可溶で bp_s 180~185° で蒸留し, 放置すれば結晶化し, mp 48° を示す。なおこの臭化水素酸塩は不安定で再結晶を行うときに臭化水素酸を離脱して mp 234~236° の黄色羽毛状晶を与える。

また ω -(*o*-nitrophenylthio)acetophenone (VIII) の亜塩化錫還元においても生成する複塩をエーテルの存在で希苛性ソーダ溶液を用い遊離させることにより前法の場合と全く同様に bp_s 180~185° の油状物 (後結晶化し mp 47~48°) を約 70% の収率で得る。本物質は picrate を生成するが, picrate はエタノールより再結晶を行うにピクリン酸を離脱して mp 234~236° の結晶を与え臭化水素酸塩の場合と同様である。元素分析値, 分子量及び I. R. $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 6.28 μ (IX, X = H), 6.33 μ (IX, X = Cl) conj. -C=N- の吸収を有する事等より高融点のものは 2 分子から酸化により生成したもので前記各文献はそれぞれ一方を取り出しているものである事を確認した。

即ち Unger¹⁾ の mp 233° の物質は (IX) であり Zincke²⁾ の mp 48° の物質は (V) であり両者とも何れの方法に於いても生成する。全く同様に, 2-amino-4-chlorothiophenol (III, X = Cl) と ω -bromoacetophenone (VI) の縮合及び ω -(2-nitro-4-chlorophenylthio)acetophenone (VIII, X = Cl) の亜塩化錫還元の場合にも bp_s, s

* Honjo-kawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.

1) O. Unger: Ber. **30**, 609, 2396(1897).2) Zincke: Ann. **416**, 103(1918).

231~234°(mp 64°) 及び mp 237~238° の結晶を得ている. 前者は (V, X=Cl), 後者は (IX, X=Cl) である.

また Zincke 法により ω -(*o*-nitrophenylthio)acetophenone (VIII) の亜塩化錫還元の際に少量副生する mp 148~149°(decomp) の淡黄色プリズム晶 (X=H) 及び mp 177°(decomp) の淡黄色鱗片状晶 (X=Cl) があるが, これ等は分析値より 3-phenylbenzo-1,4-thiazine (V) に酸素 1 原子多い分子式を与え, また (X, X=Cl) をクロロホルム中三塩化リンと処理する事により (IX, X=Cl) を与える事より (VIII) の還元中間体である ω -(*o*-hydroxyaminophenylthio)acetophenone の分子内脱水閉環体である 3-phenyl-benzo-1,4-thiazine 4-oxide (X) と考えられる. この類似反応としては 1-*o*-nitrophenyl-1,3-butanedione³⁾ (XI) 及び ethyl 2-*o*-nitrobenzoylacetate⁴⁾ (XIII) の亜塩化錫還元の場合に何れも *o*-hydroxyamino 体の段階で脱水閉環が行われそれぞれ N-oxide 体を得ている例がある.

次に 3-phenylbenzo-1,4-thiazine の N に塩基性側鎖を導入せんと種々実験を試みたが目的を達する事は出来なかつたので, 予じめ *o*-aminothiophenol の NH₂- に塩基性側鎖を導入し, これと ω -bromoacetophenone との縮合を試み, N-置換 3-phenylbenzo-1,4-thiazine 類を合成する事が出来た. 即ち 2-chloro- または 2,4-dichloro-nitrobenzene (XV, X=H or Cl) に多硫化ソーダと二硫化炭素を反応せしめて得た, 2-benzothiazole-

3) S. Gabriel, W. Gerhard: Ber. **54**, 1071(1921).

4) K. L. McCluskey: J. Am. Chem. Soc. **44**, 1575(1922).

thiol (XVI) をアルカリ性過マンガン酸カリ酸化を行つて sodium 2-benzothiazolesulfonate (XVII) とし、次いで塩酸々性で加熱して脱亜硫酸して得られる 2-benzothiazolinone (XVIII) を原料とし、これに sodium ethoxide の存在で dialkylaminoalkyl chloride を反応せしめて N に塩基性側鎖を導入し 3-(ω -dialkylaminoalkyl)-2-benzothiazolinone (XIX) とし、これをエタノール性苛性カリと加熱して加水分解して o -(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol (XX) を合成した。

ここに得られる o -(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol は分子内塩を形成し、 o -aminothiophenol, o -alkylaminothiophenol 等が容易に酸化されて相当する bis(o -aminophenyl) disulfide になるに比し遙かに安定である。

o -(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol (XX) は ω -bromoacetophenone と苛性アルカリの存在で反応させる事により容易に縮合閉環して 4-(ω -dialkylaminoalkyl)-3-phenylbenzo-1,4-thiazine 類 (XXI) を合成する事が出来た。

Table I.
3-(ω -Dialkylaminoalkyl)-2-benzothiazolinone *

No.	X	R	Base, b.p.(°C/mm.)	Derivatives, m.p.(°C)	
1	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	158~164/1	picrate 158~159	黄色柱状(酢酸) ^{a)}
2	Cl	"	181~186/2.5	picrate 188~189	黄色針状(メタノール) ^{b)}
3	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	183~187/4	picrate 185~187	黄色針状(メタノール) ^{c)}
4	Cl	"	194~202/4	base 61~63	白色針状(石油エーテル) ^{d)}
5	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	173~177/2	picrate 194~196	黄色柱状(酢酸) ^{e)}
6	Cl	"	175~179/1.5	picrate 215(decomp)	黄色針状(メタノール) ^{f)}
a)	C ₁₇ H ₁₇ O ₈ N ₃ S	Calcd.	C 45.24 H 3.80 N 15.52	Found C 44.92 H 3.81 N 15.54	
b)	C ₁₇ H ₁₆ O ₈ N ₃ ClS		41.99 3.29 14.42	41.99 3.32 14.50	
c)	C ₁₈ H ₂₁ O ₈ N ₃ S		47.60 4.42 14.61	47.45 4.30 14.47	
d)	C ₁₈ H ₁₇ ON ₂ ClS		54.83 5.98 9.84	54.53 5.93 9.87	
e)	C ₁₈ H ₁₉ O ₈ N ₃ S		46.45 4.12 15.05	46.96 4.41 14.90	
f)	C ₁₈ H ₁₉ O ₈ N ₃ ClS		43.21 3.62 14.01	43.10 3.52 13.98	

Table II.
o-(ω-Dialkylaminoalkyl)aminothiophenol

No.	X	R	Derivatives, m.p. (°C)							
1	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	picrate	187~188	黄色集針(酢酸) ^{a)}					
2	Cl	〃	base	132~133	白色針状(アセトン) ^{b)}					
3	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	base	102~103	白色針状(アセトン) ^{c)}					
4	Cl	〃	base	142~143	白色針状(アセトン) ^{d)}					
5	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	base	123~124	淡黄針状(メタノール) ^{e)}					
6	Cl	〃	base	162~163	白色針状(アセトン) ^{f)}					
a)	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}$		Calcd.	C 45.18	H 4.50	N 16.47	Found	C 44.78	H 4.30	N 16.57
b)	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{ClS}$			52.03	6.56	12.14		51.88	6.49	12.27
c)	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$			64.25	8.99	12.49		64.49	8.76	12.57
d)	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{ClS}$			55.69	7.35	10.83		55.08	7.43	10.95
e)	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$			62.83	8.63	13.32		62.58	8.23	13.28
f)	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{ClS}$			53.86	7.00	11.37		53.69	6.90	11.41

Table III.
4-(ω-Dialkylaminoalkyl)-3-phenylbenzo-1,4-thiazine

No.	X	n	R	Base (°C)	Derivatives, m.p. (°C)						
1	H	2	CH ₃	bp ₃ 190~194	picrolonate	182~183	黄色柱状(エタノール・アセトン) ^{a)}				
2	Cl	〃	〃	mp 69~70	picrate	163~164	黄色柱状(アセトン) ^{b)}				
3	H	〃	C ₂ H ₅	bp _{3,5} 195~203	picrolonate	152~153	黄色柱状(メタノール) ^{c)}				
4	Cl	〃	〃	bp ₂ 202~207	picrolonate	183~184	黄色柱状(エタノール) ^{d)}				
5	H	3	CH ₃	bp ₁ 178~184	picrate	127~128	橙赤色柱状(エタノール) ^{e)}				
6	Cl	〃	〃	—	picrate	190~191	橙赤色柱状(アセトン) ^{f)}				
a)	C ₂₃ H ₂₆ O ₅ N ₆ S			Calcd.	C 59.99	H 5.04	N 14.99	Found	C 59.66	H 5.36	N 14.86
b)	C ₂₄ H ₂₂ O ₇ N ₅ ClS·H ₂ O				49.85	4.19	12.12		49.97	4.47	12.22
c)	C ₃₀ H ₃₂ O ₅ N ₆ S				61.19	5.48	14.29		61.17	5.72	13.94
d)	C ₃₀ H ₃₁ O ₅ N ₆ ClS				57.80	5.02	13.49		57.76	4.97	13.40
e)	C ₂₅ H ₂₅ O ₇ N ₅ S				55.65	4.67	12.98		55.52	5.04	12.67
f)	C ₂₅ H ₂₄ O ₇ N ₅ ClS				52.29	4.22	12.21		52.36	4.36	12.75

本研究に当たり終始御懇篤な御指導を賜わった東大菅沢教授に謹謝する。また御鞭撻を賜わっ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渡辺博恭氏、元素分析の労を執られた東京研究所久道、依田両氏及び IR 測定を行われた小寺啓司氏に感謝する。

実 験 の 部

3-Phenylbenzo-1,4-thiazine (V, X=H) o-aminothiophenol 6.25 g を 10 cc の無水エーテルに溶解、2-bromoacetophenone 10 g のエーテル溶液を加えるに発熱して反応。一夜放置後析出する結晶を濾取、エーテルをばり 4%苛性ソーダ溶液で分解、エーテル層を水洗乾燥後蒸留。bp_{2,5} 180~185°, mp 47~48°, 8.1 g (72%)。C₁₄H₁₁NS 計算値 C 74.65, H 4.92, N 6.22, 実験値 C 74.73, H 5.50, N 6.07。

Bis[2-(3-phenylbenzo-1,4-thiazine)] (IX) (V, X=H) 1.5 g, ピクリン酸 1.3 g をエタノール 10 cc 中加温するに一度溶解し冷後析出する picrate をエタノールより再結を繰返すとピクリン酸を離脱して、次第に難溶性となりキシレンより再結して mp 234~236°, 黄色羽毛状晶 1 g。C₂₈H₂₀NS 計算値 C 75.00, H 4.46, N 6.25, S 14.27, 分子量 448, 実験値 C 74.73, H 4.32, N 6.12, S 13.80, 分子量 440。

ω-(o-Nitrophenylthio)acetophenone (VIII, X=H) の還元 亜塩化錫 40 g, 氷酢 80 g の溶液に塩化水素ガスを飽和せる中に (VIII) 10.9 g を加え水浴加温するに一度完溶後塩化錫複塩が析出。冷後濾取し、これにエーテルをばり 4%苛性ソーダ溶液で分解、エーテル層を水洗乾燥後放置するに約 0.5 g の結晶析出。エタノール

より再結して淡黄色ブリズム晶 mp 148~149°(decomp), 3-phenylbenzo-1,4-thiazine 4-oxide (X) に一致. $C_{14}H_{11}ONS$ 計算値 C 69.70, H 4.59, N 5.80, S 13.36, 分子量 241, 実験値 C 69.52, H 4.45, N 6.03, S 13.47, 分子量 219.

エーテル溶液はエーテル留去後減圧蒸留 $bp_{2.5}$ 180~183°, mp 47~48°, 6.1 g (68.5%). 3-phenylbenzo-1,4-thiazine (V, X=H) に一致. また picrate の再結を行えば (IX, X=H) を得.

ω -(2-Nitro-4-chlorophenylthio)acetophenone (VIII, X=Cl) の還元 亜塩化錫 60 g, 氷酢 120 g に塩化水素ガスを飽和せる中に (VIII, X=Cl) 15 g を加え, 水浴上に2時間加熱後析出する複塩を希苛性ソーダ溶液にて分解, エーテル抽出を行い, 水洗乾燥後放置して析出する結晶は mp 177°(decomp) 淡黄鱗片状晶 (エタノール), 0.3 g. 3-phenyl-6-chlorobenzo-1,4-thiazine 4-oxide (X, X=Cl) に一致. $C_{14}H_{10}ONClS$ 計算値 C 60.98, H 3.63, N 5.08, 実験値 C 60.96, H 4.01, N 4.86. (X, X=Cl) 0.1 g をクロロホルム 1.5 cc 中三塩化燐 0.1 g と3時間還流後水で分解してベンゼン抽出, 再結して得られる mp 237~238° の淡黄色鱗片状晶は (IX, X=Cl) と混融, 融点降下せず.

エーテル溶液は蒸留して, $bp_{5.5}$ 231~234°, 8 g (64%). 結晶化して mp 64°, 板状 (メタノール), 3-phenyl-6-chlorobenzo-1,4-thiazine (V, X=Cl) である. $C_{14}H_{10}NClS$ 計算値 C 64.72, H 3.88, N 5.40, 実験値 C 64.75, H 3.99, N 5.12.

(V, X=Cl) は放置または塩を経てベンゼン, エタノールより再結晶を繰返えすと mp 237~238° の淡黄鱗片状晶. bis[2-(3-phenyl-6-chlorobenzo-1,4-thiazine)] (IX, X=Cl) となる. $C_{28}H_{20}N_2Cl_2S_2$ 計算値 C 64.97, H 3.48, N 5.41, 分子量 517, 実験値 C 64.69, H 3.95, N 5.18, 分子量 553.

3-(2-Diethylaminoethyl)-2-thiazolinone (XIX, X=H, n=2, R=C₂H₅) Na 7.4 g をエタノール 300 cc に溶解し, これに (XVIII, X=H) 24 g を溶解し, 2-chlorotriethylamine 塩酸塩 31.2 g を加え2時間攪拌還流後, エタノールを留去し水を加え析出する油状物を分取し蒸留す. bp_4 183~187°, 32 g (80%) (Table I).

ω -(2-Diethylaminoethyl)aminothiophenol (XX, X=H, n=2, R=C₂H₅) (XIX, X=H, n=2, R=C₂H₅) 25 g, 苛性カリ 23 g, エタノール 100 cc を40分還流後, エタノール留去, 水を加え10%酢酸にて中和し析出する結晶をろ取, 17.4 g (80%) (Table II).

5-Chloro-2-benzothiazolinone (XVIII, X=Cl) 5-chloro-2-benzothiazolethiol 15 g を苛性ソーダ 3.85 g 水 290 cc に溶解し, $KMnO_4$ 28.3 g を少量ずつ加え次いで 80~90° に加温, 熱時ろ過し, 濾液を塩酸酸性となし, 加熱還流. SO_2 ガスの発生終了後冷却して析出する結晶をろ取, 10 g (72.5%). mp 233~234°, 白色針状晶 (エタノール). C_7H_4ONClS 計算値 C 45.41, H 2.16, N 7.57, 実験値 C 45.26, H 2.08, N 7.68.

3-(2-Diethylaminoethyl)-5-chloro-2-benzothiazolinone (XIX, X=Cl, n=2, R=C₂H₅) (XVIII, X=Cl) 18.6 g に 2-chlorotriethylamine 塩酸塩 20.6 g を $NaOC_2H_5$ の存在で反応させる. bp_4 194~202°, mp 61~63°, 24 g (84%) (Table I).

2-(2-Diethylaminoethyl)amino-4-chlorothiophenol (XX, X=Cl, n=2, R=C₂H₅) (XIX, X=Cl, n=2, R=C₂H₅) 12.2 g を苛性カリ 12.2 g の含水エタノール溶液 80 cc と2時間加熱後エタノールを留去して酢酸酸性となし析出する結晶をろ取, 10.2 g. mp 142~143° (Table II).

3-Phenyl-4-(2-diethylaminoethyl)benzo-1,4-thiazine (XXI, X=H, n=2, R=C₂H₅) 苛性カリ 0.56 g をエタノール 12 cc に溶解し, (XX, X=H, n=2, R=C₂H₅) 2.24 g を加え, ω -bromoacetophenone 2.3 g のエタノール溶液を滴下し, 2時間加熱. エタノール留去後水を加えエーテル抽出, 更に希酢酸に転溶し, 後苛性アルカリ性で遊離する油状物をエーテル抽出, 水洗乾燥後減圧蒸留. $bp_{3.5}$ 195~203°. 1.7 g (Table III).

田辺製薬株式会社大阪研究所