U. D. C. 547.869.2.07

74. 藤井輝一：1,4-Thiazine 誘導体の合成研究 (第2報)

1,2,3,4-Tetrahydrophenothiazine 誘導体の合成

Kiichi Fujii: Studies on the Syntheses of 1,4-Thiazine Derivatives. II.

Syntheses of 1,2,3,4-Tetrahydrophenothiazine Derivatives.

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

1,2,3,4-Tetrahydrophenothiazine was prepared by the condensation of *o*-aminothiophenol and 2-chlorocyclohexanone or by the reduction of *o*-nitrophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide. Attempt to introduce a basic side chain into this thiazine compound was unsuccessful and 10-(ω -dialkylaminoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine was finally obtained by the condensation of 2-chlorocyclohexanone and *o*-(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol, already introduced with the required side chain. Dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazines with sulfur or chloranil afforded the objective phenothiazines, though in a low yield and with liberation of the side chain when a basic side chain was present.

(Received December 8, 1956)

phenothiazine の N 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。著者は前報に於いて 3-phenylbenzo-1,4-thiazine の N 位に同様の側鎖を有する化合物 (II) の合成に就いて報告したが、今回は (I), (II) との薬理作用を比較検討する目的で phenothiazine の一個のベンゼン環を 4 水素化する 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine の N 位に塩基性側鎖を導入せる化合物 (III) を合成した。なお (III) は benzo-1,4-thiazine の 2,3 位を alkenyl で環状に結合したものと考える得る。

(III) の基礎骨格である 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine に就いては全く文献に記載を見ない。*o*-aminothiophenol と 2-chlorocyclohexanone をエーテル等の溶媒中で反応させると樹脂化して確認し得る物質を得ない。しかし *o*-aminothiophenol の Na 塩と 2-chlorocyclohexanone をエタノール溶液中低温で反応せしめると食塩を析出してジアゾカップリング反応陽性の結晶性物質を与えるが、非常に不安定で放置すると直ちに着色して飴状となる。飴状となつたものは蒸留すると赤色飴状 bp₁ 170~173° となり、もはやジアゾカップリング反応陰性で閉環せる事は明らかである。即ち低温で生成せるジアゾカップリング陽性のものは閉環しない *o*-aminophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide と考えられる。2-amino-4-chlorothiophenol の場合も全く同様でこの場合 bp₃ 198~203° の溜分は結晶化し、再結して mp 168° の殆んど白色針状結晶を与え、その分析値は 8-chloro-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine (VII, X=Cl) に一致する。

別法として *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride と cyclohexanone より *o*-nitrophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide を合成し、これの亜塩化錫還元を行つた。この場合亜塩化錫複塩を希苛性ソーダ溶液にて分解し、エーテル抽出を行い乾燥後エーテル溶液を放置する際に mp 170~171°(decomp) の黄色板状晶 (X=H) 及び mp 187~

189°(decomp) 微黄色鱗片状晶 (X=Cl) を与える。これ等は分析値及び前報の 3-phenylbenzo-1,4-thiazine 4-oxide より考へて、還元中間体である hydroxylamino 体の段階にて閉環せるものと考えられる 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 10-oxide (XIII) に相当する。

(XIII) を除いたエーテル溶液を蒸留すると b_p 170~172°(X=H), b_p 190~197°(X=Cl) の留分を得る。(X=H) の場合、結晶化はしなかつたが、(X=Cl) の場合はエタノールから再結して、 mp 168~169° の殆んど白色の針状晶を得る。これは前記の 2-amino-4-chlorothiophenol と 2-chlorocyclohexanone の縮合により得た mp 168° の結晶に一致し、目的の 8-chloro-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine である。

これ等 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine の phenothiazine への脱水素反応は硫黄また chloranile を用いて試みた硫黄による脱水素反応はキノリン溶媒で行い、180° 附近より硫化水素の発生活発で 200~220° で特に順調である。

硫化水素の発生弱まりたる後希塩酸にて塩基性物質を除き、ベンゼン抽出して、アルミナ精製を行えば約 5~10% の低収率ながら phenothiazine 及び 2-chlorophenothiazine を得る事が出来た。

なお本脱水素反応は chloranil を用いてキシレン中数時間還流せしめる事によつても目的を達したがこの場合も硫黄の場合と同様収率は 10% 程度に止まつた。

なお、1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine の N 位に dialkylaminoalkyl 基を導入する事は 3-phenylbenzo-1,4-thiazine の場合と同様に目的を達し得なかつたので、前報の場合と全く同様に予じめ *o*-aminothiophenol に塩基性側鎖を導入せる、*o*-(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol (XV) を用いこれと 2-chlorocyclohexanone を苛性カリの存在で反応させて目的の 10-(ω -dialkylaminoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine (III) 類を合成した。

なお N 位に置換基を有する、1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 類の硫黄または chloranil による脱水素反応に就いては、8-chloro-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine の場合、硫黄で約 5%, chloranil で約 10% の対応する 2-chloro-10-methylphenothiazine を得る事が出来たが、塩基性側鎖を有する 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 誘導体に就いては N-置換基の脱離した phenothiazine を約 10% の収率で得るに止まつた。

10-(ω -Dialkylaminoalkyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine

No.	<i>n</i>	R	X	Base, b.p. (°C/mm.)	Derivatives, m.p. (°C)	
1	2	CH ₃	H	177~181 ₃	picrolonate	208~210 黄褐色針状(酢酸) ^{a)}
2	"	"	Cl	187~196 ₁	oxalate	122~123 白色針状(エタノール) ^{b)}
3	"	C ₂ H ₅	H	205~210 ₃	picrolonate	138~140 橙黄顆粒状(メタノール) ^{c)}
4	"	"	Cl	190~195 ₁	picrolonate	161~162 黄色簇針状(メタノール) ^{d)}
5	3	CH ₃	H	178~184 ₂	oxalate	142~143 白色針状(アセトン) ^{e)}
6	"	"	Cl	192~195 ₁	oxalate	117~118 白色無晶形(エタノール・エーテル) ^{f)}
a) C ₂₆ H ₃₀ O ₅ N ₆ S Calcd. C 57.98 H 5.62 N 15.61 Found C 57.60 H 5.39 N 15.70						
b) C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₂ ClS 51.84 6.00 6.72 52.06 5.78 7.40						
c) C ₂₈ H ₃₄ O ₅ N ₆ S 59.35 6.05 14.83 59.31 5.80 14.36						
d) C ₂₈ H ₃₃ O ₅ N ₆ ClS 56.00 5.50 13.99 56.01 5.62 13.63						
e) C ₁₉ H ₂₆ O ₄ N ₂ S 60.30 6.94 7.40 59.99 7.17 8.00						
f) C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N ₂ ClS·H ₂ O 52.93 6.26 6.50 52.72 6.01 6.43						

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、終始熱心に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、IR 測定を行われた小寺啓司氏に感謝する。

実 験 の 部

1,2,3,4-Tetrahydrophenothiazine (VII X=H) Na 0.92 g を無水エタノール 40 cc に溶解し、これに *o*-aminothiophenol 5 g を溶解し、2-chlorocyclohexanol 5.4 g のエタノール溶液を滴加し数時間攪拌後、析出物を濾取してエーテルに転溶して無機物を除き減圧蒸留。bp₁ 170~173°. 4.3 g (54%). C₁₂H₁₃NS 計算値 C 70.91, H 6.45, N 6.89, 実験値 C 70.63, H 6.21, N 6.70.

8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine (VII X=Cl) Na 0.7 g を無水エタノール 40 cc に溶解しこれに 2-amino-4-chlorothiophenol 5.1 g を溶解、2-chlorocyclohexanone 4.3 g のエタノール溶液を冷却下に滴加し室温にて攪拌後析出結晶を濾取、エタノール、ベンゼンより直接再結を行なうか、またはエーテルに溶解し減圧蒸留し bp₃ 198~203° の留分 (3.8 g) をエタノールより再結。mp 168°, 殆ど白色針状晶。C₁₂H₁₂NCIS 計算値 C 60.63, H 5.09, N 5.90, 実験値 C 60.05, H 5.59, N 6.18.

***o*-Nitrophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide (X, X=H)** *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride 13.3 g, cyclohexanone 13.1 g をベンゼン 10 cc 中 2 時間還流冷却後析出する結晶をエタノールより再結, mp 108~109°, 12.6 g (70%), 黄色針状晶。C₁₂H₁₃O₃NS 計算値 C 57.37, H 5.22, N 5.58, 実験値 C 57.22, H 5.40, N 5.69.

***o*-Nitrophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide (X, X=H) の亜塩化錫還元** SnCl₂·2H₂O 50 g, 氷酢 100 g に塩化水素ガスを飽和し、これに (X, X=H) 12.5 g を加え、3 時間水浴上に加熱後、析出する複塩を濾取しエーテル洗浄後苛性ソーダ溶液にて分解、エーテル抽出乾燥後放置するに析出する結晶をエタノールより再結。0.15 g, mp 170~171°(decomp), 黄色板状晶。C₁₂H₁₃ONS 計算値 C 65.74, H 5.98, N 6.39, S 14.29, 実験値 C 65.27, H 6.14, N 6.15, S 14.47. 1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 10-oxide である。エーテル溶液は溶媒除去後減圧蒸留し, bp₁ 170~172°, 3.1 g. 前記 *o*-aminothiophenol よりのもに一致す。

2-Nitro-4-chlorophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide (X, X=Cl) 2-nitro-4-chlorobenzenesulfonyl chloride 22.4 g, cyclohexanone 12.7 g, ベンゼン 50 cc 中 2 時間加熱冷却後析出する結晶をベンゼンより再結, mp 140~141°, 21.9 g (76%), 黄色プリズム晶。C₁₂H₁₂O₃NCIS 計算値 C 50.41, H 4.23, N 4.91, 実験値 C 50.12, H 4.45, N 4.66.

2-Nitro-4-chlorophenyl 2-oxocyclohexyl sulfide (X, 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しめた溶液中 (X, X=Cl) 12.5 g を (X, X=H) の場合同様に還元を行なう。エーテル溶液より析出する結晶はエタノールより再結して mp 187~188°(decomp), 微黄色鱗片状晶。0.3 g. 8-chloro-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 10-oxide に一致。C₁₂H₁₂ONCIS 計算値 C 56.80, H 3.94, N 5.14, 実験値 C 56.16, H 4.40, N 5.60. エーテル溶液は減圧蒸留に附し, bp₁ 190~197°, 3.8 g. これをメタノールから再結を繰返して殆んど白色針状晶 mp 168~169°. C₁₂H₁₂NCIS 計算値 C 60.63, H 5.09, N 5.90, 実験値 C 60.12, H 5.35, N 5.84. 前記 2-amino-4-chlorothiophenol と 2-chlorocyclohexanone より得たる結晶に一致。

1,2,3,4-Tetrahydrophenothiazine (VII, X=H) の脱水素反応 (VII) (X=H) 0.9 g をキシレン 15 cc に溶解し, chloranil 2.25 g を加え 5 時間還流後, キシレン層をとり、更にベンゼン抽出, 5% 苛性ソーダで洗浄後溶

媒を留去してベンゼン溶液でアルミナ精製を行い mp 181~183° の phenothiazine 0.07 g を得。

8-Chloro-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine (VII, X=Cl) の脱水素反応 (VII) (X=Cl) 1 g をキノリン 3 g に溶解し、硫黄 0.2 g を加え、210° に 5 時間加熱後、ベンゼンに溶解し、5%塩酸にて塩基性物質を抽出後、ベンゼンを一度留去し、更にベンゼン溶液にてアルミナ精製を行い mp 192~193°, 0.05 g, 2-chlorophenothiazine である。淡黄鱗片状晶。別法により合成せるものと混融、融点降下せず。

8-Chloro-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine Na 0.64 g をエタノール 20 cc に溶解し、これに 2-methylamino-4-chlorothiophenol 4.3 g を溶解、2-chlorocyclohexanone 3.75 g のエタノール溶液を氷冷下加え、室温に 30 分撹拌析出物を濾別、エタノールを留去してエーテルに転溶し乾燥後精留。bp₃ 195~198°, 4.5 g (63%)。C₁₃H₁₄NCIS 計算値 C 62.03, H 5.61, N 5.61, 実験値 C 61.70, H 5.48, N 5.34。

8-Chloro-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine の脱水素 i) 8-chloro-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 0.5 g をキノリン 2.5 cc に溶解、硫黄 0.12 g を加え 200~215° に 4 時間加熱後上例のように処理してベンゼン溶液でアルミナ精製し 0.05 g の mp 80~81° の 2-chloro-10-methylphenothiazine を得。2-chlorophenothiazine のメチル化により得る mp 82~83° のものと混融、融点降下せず。

ii) 8-chloro-10-methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine 1 g をキシレン 10 cc 中 chloranil 2 g と 4.5 時間還流させて上例同様処理、mp 80~81° の 2-chloro-10-methylphenothiazine 0.1 g を得。

10-(2-Diethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine (III, X=H, n=2, R=C₂H₅) 苛性カリ 1.12 g, エタノール 20 cc に *o*-(2-diethylaminoethyl)aminothiophenol (XV, X=H, n=2, R=C₂H₅) 4.5 g を溶解し、2-chlorocyclohexanone 2.9 g を加え 2 時間還流後エタノールを留去し苛性アルカリ性でエーテル抽出、更に希酢酸に転溶せしめて再びアルカリ性でエーテルにとり水洗乾燥後蒸留。bp₃ 205~210°, 5.4 g. picrolonate: mp 138~140° (Table)。

8-Chloro-10-(2-diethylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenothiazine (III, X=Cl, n=2, R=C₂H₅) 苛性カリ 0.56 g, 2-(2-diethylaminoethyl)amino-4-chlorothiophenol (XV, X=Cl, n=2, R=C₂H₅) 2.6 g, 2-chlorocyclohexanone 1.6 g より bp₁ 190~195°, 2.8 g. picrolonate: mp 161~162° (Table)。

田辺製薬株式会社大阪研究所

U. D. C. 547.869.2.07

75. 藤井輝一：1,4-Thiazine 誘導体の合成研究(第3報)

2,3-Dihydrobenzo-1,4-thiazine 誘導体の合成

Kiichi Fujii: Studies on the Syntheses of 1,4-Thiazine Derivatives. III.
Syntheses of 2,3-Dihydrobenzo-1,4-thiazines.

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

By the reaction of *o*-aminothiophenol and ethylene oxide or ethylene chlorohydrin, *o*-(2-hydroxyethyl)thioaniline was prepared and its dehydrative cyclization by heating its hydrochloride afforded 2,3-dihydrobenzo-1,4-thiazine, which was reacted with ω -dialkylaminoalkyl chloride to form 4-(ω -dialkylaminoalkyl)-2,3-dihydrobenzo-1,4-thiazine. As another route of synthesis, the same compounds was obtained by the cyclization of N-(ω -dialkylaminoalkyl)-*o*-(2-hydroxyethyl)thioaniline, formed by the reaction of *o*-(ω -dialkylaminoalkyl)aminothiophenol with ethylene oxide or ethylene chlorohydrin.

(Received December 8, 1956)

前報に於いて benzo-1,4-thiazine の N 位に dialkylaminoalkyl 基を導入せる化合物の合成に就いて報告した、更に同様に薬理作用を検索する目的でその水素化誘導体である、2,3-dihydrobenzo-1,4-thiazine の N 位に dialkylaminoalkyl 基を導入せる化合物を合成した。

2,3-dihydrobenzo-1,4-thiazine の合成法としては *o*-aminothiophenol (I) に ethylene dibromide を反応させる方法¹⁾(A 法)、及び *o*-aminothiophenol (I) に ethylene oxide を苛性アルカリの存在の下に反応させ

1) Beilstein 27, 34.