UDC 615.411[547.869.2]-011

236. 山本隆一, 藤沢正計: フェノチアジン誘導体の製剤的研究 (第1報)
チオプロペラジンの光分解^{*1}

Ryuichi Yamamoto and Shōkei Fujisawa: Pharmaceutical Studies on
Phenothiazine Derivatives. I. Photodecomposition
of Thioproperazine.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

Photodecomposition of thioproperazine (I) was carried out by irradiation of its dimethanesulfonate in 0.72% aqueous solution with fluorescent light (twelve 20-W coolwhite light tubes, ca. 5000 lucas). It was found by paper partition chromatography, using a solvent system of butanol-acetic acid-water (4:1:5) that (I) (yellow fluorescence spot, Rf 0.80) is completely decomposed in 24 hours. At the same time, a marked change took place in the ultraviolet absorption spectrum of the aqueous solution.

Ampules filled with 5% aqueous solution of the dimethanesulfonate of (I) were continuously irradiated for 72 hours and 10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-phenothiazinesulfonic acid (II) was isolated and identified as the chief decomposition product, the yield of (II) being about 80% of the product. Photodecomposition of the dimethanesulfonate of (II) afforded 10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]phenothiazine.

(Received February 19, 1962)

10-第三級アミノアルキルフェノチアジン類は医薬として有用なものであるが一般にその水溶液は光線に対し不安定で分解着色しやすい。Ravin 等¹⁾は塩酸クロルプロマジンおよびプロクロルペラジン・エタンジスルホン酸塩水溶液の光線照射下における酸素の吸収量を測定している。しかしこれらの光分解物の単離を試みた報告はみられない。

著者らはチオプロペラジン (I) が光線に極めて不安定であることを知りその分解過程を検討したので報告する。

(I)・ジメタンズルホン酸塩を 0.72% 水溶液とし光分解を行なうと Fig. 1 のように UV スペクトルの変化が起こり、溶液は初めの黄色から橙色に変わりついで退色する。また時間を追ってこの溶液についてブタノール・酢

Fig. 1. U.V. Absorption Spectra of Irradiated Solution

— initial soln. (1/1000%)
----- after irradiation for 3 days

Fig. 2. Paper Partition Chromatograms of Irradiated Solutions (0.72% soln.)

Solvent: BuOH·AcOH·H₂O (4:1:5)

*1 一部は第 81 回日本薬学会年会で発表 (1961 年 7 月)。

*2 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

1) L.J. Ravin, I. Kennon, J.V. Swintosky: J. Am. Pharm. Assoc. 47, 760(1958).

酸・水 (4:1:5) のペーパーパーティションクロマトグラフィー (PPC) を行なうと, 主なものとして Fig. 2 のような UV 吸収像あるいは蛍光像が見出され (I) (R_f 0.80, 黄色蛍光像) は 24 時間の照射によって完全に分解することが知られる。

ついで光分解物の単離を試み, 主な生成物として 10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-phenothiazine-sulfonic acid (II) とさらに (II) の光分解の結果生ずる 10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]phenothiazine (IV) とを単離した。そのほか R_f 0.35 に黄色蛍光像を示す物質 (III), R_f 0.40 に淡青色蛍光像を示す物質および R_f 0.12 に淡青色蛍光像を示す物質の生成を認めたが構造を推定するにいたらなかった。またチオプロペラジン・5-オキシドの生成は認められず光分解は主として 2-位置換基に起こることを知った。

Chart 1.

光分解 1 (I)・ジメタンスルホン酸塩の 5% 水溶液を光分解させ R_f 0.57, 0.35, 0.25 および 0.12 に蛍光像を示す分解液を得, この分解液を中和して大量の沈殿を得た。本物質は酸およびアルカリに易溶で水に不溶, 精製結晶は mp 221~223°, R_f 0.57 (緑青色蛍光像) を示し, UV スペクトル (Fig. 3 (B)) において (I) に特有の 236 m μ の吸収が消失する。IR スペクトル (Fig. 4 (B)) において -SO₂N- による吸収に代わって 1196, 1029 cm⁻¹ に -SO₃H に起因する吸収の現われることおよび元素分析値とから (II) を推定し, またジメチルアミンは 4,4'-dichlorodiphenyldisulfimide 塩として同定し, (I) → (II) の分解の起こることを確認した。一方 (II) を萃取した母液から大量のクロロホルムでの抽出によって R_f 0.35 (Tailing) に黄色蛍光像を示す無晶形黄色粉末 (III) を得たが結晶化できなかった。(III) の UV および IR スペクトルはそれぞれ Fig. 3 (C) および Fig. 4 (C) で (I) のそれらに似ている。分解液における R_f 0.12 の物質は酸性, 中性, アルカリ性で溶媒に移行しなかった。得られた分解物の量的関係から主な光分解は (I) → (II) であることが知られた。

光分解 2 ロダンコバルト試薬法²⁾ を用いて (I) の安定性を定量的に検討中, (I) が完全に分解してからさらに照射を続けると再び定量値を得るようになることを知った。このことから (II) の分解の結果アルカリ性でクロロホルム層へ移行して試薬と反応する物質の生成することが予想されたのでその単離を試みた。(II) のメタンスルホン酸酸性水溶液を光分解させると R_f 0.7~0.8 に UV 吸収像, R_f 0.57, 0.40, 0.12 に強い蛍光像を示す分解液が得られる。この場合 R_f 0.35 の物質 (III) は得られない。このうち R_f 0.57 の物質は (II) であって分解液を中和して沈殿させ除去した。母液からアルカリ性でクロロホルム易溶の油状物質を得, この物質は R_f 0.86 に強い UV 像を示しその UV, IR スペクトルはそれぞれ Fig. 3 (D) および Fig. 4 (D) に示す通りである。IR 吸収スペクトルに -SO₃H による吸収が認められないことから脱スルホン酸が起こっていることが推定される。ピクリン酸塩, 4,4'-dichlorodiphenyldisulfimide 塩およびマレイン酸塩の元素分析値はいずれも (IV) とのジ塩とよく一致した。(IV) がロダンコバルト試薬に陽性であることから, 長期間照射した検体

2) 青木, 岩山: 薬剤部長会年報 12, 97(1953).

Fig. 3. U.V. Absorption Spectra of Thioproperazine and Photo-decomposition Products (in MeOH)

- (A) Thioproperazine (I)
- (B) 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-phenothiazinesulfonic acid (II)
- (C) CHCl_3 extract (III)
- (D) 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]phenothiazine (IV)

Fig. 4. Infrared Absorption Spectra

- (A) Thioproperazine (I) (Nujol)
- (B) 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-phenothiazinesulfonic acid (II) (Nujol)
- (C) CHCl_3 extract (III) (Nujol)
- (D) 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]phenothiazine (IV) (Liquid film)

における定量値はこの物質に起因するものであることが知られる。一方 SO_4^{2-} の生成も確認され (II) → (IV) の分解が明らかとなった。なお Rf 0.40, 0.12 の物質はいずれも溶媒に移行せず単離するにいたらなかった。

実 験 の 部

照射装置 三菱蛍光ランプ、デラックス冷白色 FL 20 W 12 本を装備した照射箱中光源面より 40 cm の距離で中心部に試料を置いた。中心部の照度は約 5000 ルックス、溶液の温度は 30~40° の範囲内。

PPC $\text{BuOH} \cdot \text{AcOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 : 1 : 5) の上層液での一次元上昇法を用い、検出は UV Scanning Camera による吸収像および Mineralight による紫外線照射で発する蛍光像による。

光分解 1 分解と分解液の処理 (I)・ジメタンスルホン酸塩 15 g を 300 cc の蒸留水に溶解し 10 cc 無色アンプルに分注、空間部を N_2 で置換したものに光線を照射。5 日間で原料物質が完全に分解したことを PPC で確認。分解液は酸性を示し、 Et_2O 、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、ベンゼンで抽出物は得られない。 Na_2CO_3 で中和し淡黄色沈殿 8.03 g を得、中性で 2 L の CHCl_3 で抽出し抽出物 1.77 g を得、また Na_2CO_3 アルカリ性では CHCl_3 抽出物を得なかった。残液は別項のように処理。

10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-phenothiazinesulfonic acid (II) 上記の中和時に得た沈殿物を MeOH から再結晶を繰返し、Rf 0.57 に緑青色蛍光像を示す mp 221~223° の無色結晶 5.85 g を得。 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 54.89, H 6.22, N 9.61, S 14.66. Found C 55.05, H 6.33, N 9.84, S 14.20.

Dimethylamine の同定 前記抽出残液にはアミン臭が認められこれを NaOH アルカリ性とし加温通気して揮発性物質を 4,4'-dichlorodiphenyldisulfimide の MeOH 溶液に吸収させ、MeOH を留去後 Et_2O で洗

淨し残渣を MeOH から再結晶し無色柱状晶 2.38 g を得. mp 211~213.5°. $C_2H_7N \cdot C_{12}H_9O_4NCl_2S_2$ Anal. Calcd. C 40.88, H 3.92, N 6.81. Found C 40.73, H 3.98, N 6.90. 別に水溶液中で塩酸ジメチルアミンと 4,4'-dichlorodiphenyldisulfimide の Na 塩とから生ずる沈殿物を MeOH から再結晶して得た塩 (mp 212~215°) と混融しても融点降下を示さない.

CHCl₃ 抽出物 (III) 中性溶液からの CHCl₃ 抽出物 1.77 g を 100 g の Al₂O₃ カラムを通し CHCl₃, MeOH で溶出し Rf 0.57 に弱い青色螢光像, 0.35 (tailing) に強い黄色螢光像を示す (II) との混合物 0.78 g を得, 再び 50 g の Al₂O₃ カラムを通し (II) のほとんど除去された Rf 0.35 (tailing) を示す画分 0.6 g を得. さらにフロリジール 40 g を用いたカラムを通し CHCl₃ で展開, MeOH で溶出し Rf 0.35, 水, MeOH, EtOH, CHCl₃ に易溶, Me₂CO に難溶, ベンゼン, AcOEt に不溶性の無晶形黄色粉末 0.32 g を得たが結晶化できなかった. またピクリン酸塩, マレイン酸塩の結晶化もできなかった.

光分解 2 分解と分解液の処理 (II) 3 g を蒸留水に懸濁し N CH₃SO₃H を加えて溶解 (pH 1.5) し 60 cc としガラスフィルターで濾過, 5 cc 無色アンブルに分注, 空間部を N₂ で置換し 35 日間照射し紫褐色の分解液を得た. 分解液を Na₂CO₃ アルカリ性とし CHCl₃ で抽出, K₂CO₃ で乾燥, CHCl₃ を留去すると Rf 0.86 に UV 吸収像を示す淡褐色油状物質 0.94 g が得られた. 抽出残留液を HCl で pH 7.3 にし生ずる沈殿を濾取, Rf 0.57 に螢光像を示す結晶 0.64 g を得. この物質は (II) と混融の結果原料物質と確認, 回収. 濾液は主として Rf 0.40 および 0.12 に淡青色螢光像を示す物質の混合液で, 中性, 酸性, アルカリ性で溶媒に移行しなかった.

10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]phenothiazine (IV) 上記のアルカリ性で抽出した油状物質は結晶化しない.

ピクリン酸塩: 常法により Et₂O 溶液を合し沈殿を Me₂CO から再結晶. 橙色針状晶. mp 250°(decomp). $C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2 \times C_6H_3O_7N_3$ Anal. Calcd. C 48.18, H 3.92, N 15.80. Found C 48.58, H 4.14, N 16.00.

4,4'-Dichlorodiphenyldisulfimide 塩: 油状物質 0.1 g を 4,4'-dichlorodiphenyldisulfimide と Et₂O 中で反応, 沈殿を濾取 Et₂O で洗浄, MeOH-H₂O (1:2.5) から 2 回再結晶し無色針状晶 0.15 g を得. mp 186~187°. $C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2 \times C_{12}H_9O_4NCl_2S_2$ Anal. Calcd. C 49.30, H 4.04, N 6.53, O 11.94. Found C 49.50, H 4.10, N 6.87, O 12.29.

マレイン酸塩: Me₂CO 中でマレイン酸と反応, 95% EtOH から再結晶. 微黄色鱗片晶. mp 195~196°(decomp). $C_{20}H_{25}N_3S \cdot 2 \times C_4H_4O_4$ Anal. Calcd. C 58.83, H 5.82, N 7.53. Found C 58.86, H 5.88, N 7.44.

SO₄²⁻ の検出 分解液に BaCl₂ 試液あるいは PbAc₂ 試液を加えるとそれぞれ BaSO₄, PbSO₄ の白色沈殿を生成. なお (II) の酸性溶液からはこれらの試液によって沈殿は生成しない.

本研究に当たりご鞭撻を賜った京都大学教授 富田真雄先生, ご助言をいただいた高見沢 映博士に深謝します. また IR スペクトルに関してご助言をいただいた松井芳樹氏ならびに UV および IR スペクトルの測定, 元素分析を担当された当研究所の諸氏に感謝します.

塩野義製薬株式会社研究所