

## 121. Synthesen auf dem Phenothiazin-Gebiet.

1. Mitteilung.

### Mercaptophenothiazin-Derivate

von **J.-P. Bourquin, G. Schwarb, G. Gamboni, R. Fischer, L. Ruesch, S. Guldemann, V. Theus, E. Schenker und J. Renz.**

(29. IV. 58.)

Phenothiazin-Derivate haben in den letzten Jahren in der Medizin grosse Bedeutung erlangt. Diese Körperklasse besitzt sehr vielseitige pharmakologische Eigenschaften.

Über ihre teilweise starke Antihistamin-Wirkung wurde bereits im Jahre 1946 durch *Halpern & Ducrot*<sup>1)</sup> berichtet. Später wurden auch ihre lokalanästhetischen Eigenschaften beobachtet<sup>2)</sup>. Andere Forschergruppen haben die potenzierende Wirkung gewisser Phenothiazin-Derivate auf Analgetica, Lokalanästhetica<sup>3)</sup> und Narcotica<sup>4)</sup> festgestellt. Auf Grund der Fähigkeit, die Körpertemperatur zu senken, nannte *Laborit*<sup>5)</sup> diese durch Phenothiazin-Derivate ausgelöste Erscheinung «künstlichen Winterschlaf». Von einer erfolgreichen Anwendung dieser Verbindungen in der Psychiatrie berichten u. a. *Delay* und Mitarbeiter<sup>6)</sup>, *Arnold* und Mitarbeiter<sup>7)</sup>, *Flügel*<sup>8)</sup>, sowie *Sigwald* und Mitarbeiter<sup>9)</sup> und andere mehr.

Besonders das 3-Chlor-10-[3'-dimethylamino-propyl-(1')]-phenothiazin hat in letzter Zeit neue therapeutische Möglichkeiten in der Psychiatrie und in der Neurologie eröffnet. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindung wurden von *Viaud*<sup>10)</sup> beschrieben. Das Chloratom hat einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung; *Charpentier* und Mitarb.<sup>11)</sup> berichten über dessen Lage im Ringgerüst.

Bevor wir über unsere Arbeiten auf dem Phenothiazin-Gebiet berichten, muss auf die leider nicht einheitliche Handhabung der Numerierung des Ringgerüsts aufmerksam gemacht werden. *Beilstein*<sup>12)</sup> gibt für das Phenothiazin

<sup>1)</sup> *B. Halpern & R. Ducrot*, C. r. Soc. Biol. **140**, 361 (1946).

<sup>2)</sup> *B. Halpern, G. Perrin & P. Dews*, C. r. Soc. Biol. **141**, 1125 (1947); *J. Physiol.* **40** 210 A (1948).

<sup>3)</sup> *S. Couvoisier et al.*, Arch. int. Pharmacodyn. **92**, 305 (1953).

<sup>4)</sup> *C. Winter*, J. Pharmakol. **94**, 7 (1948).

<sup>5)</sup> *H. Laborit*, Médecine et Hygiène **218**, 189 (1952).

<sup>6)</sup> *J. Delay, P. Deniker & J. Hyri*, Ann. méd. psych. **2**, No. 1–2 (1952); *J. Delay, P. Deniker & A. Grasset*, *ibid.* **2**, No. 3 (1952).

<sup>7)</sup> *O. H. Arnold, S. Hift & W. Solms*, Wien. med. Wschr. **48**, 18 (1952).

<sup>8)</sup> *F. Flügel*, Med. Klin. **48**, 1027 (1953).

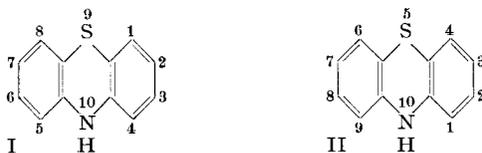
<sup>9)</sup> *J. Sigwald, M. Henne, D. Bouttier, Cl. Raymondeau & A. Quetin*, Presse médicale **64**, 2011 (1956).

<sup>10)</sup> *R. Viaud*, J. Pharm. Pharmacol. **6**, 361 (1954).

<sup>11)</sup> *P. Charpentier, P. Gaillot, R. Jacob, J. Gaudechon & P. Buisson*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **235**, 59 (1952).

<sup>12)</sup> *Beilstein*, 4. Aufl., Bd. **27**, S. 63 (1937) (Springer-Verlag).

die in Formel I gegebene Numerierung an, während der Ring-Index<sup>13)</sup> das Ringsystem in der aus Formel II ersichtlichen Art beziffert.

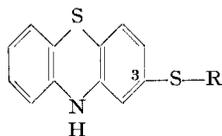


In unseren Publikationen befolgen wir für Phenothiazine die Numerierung nach *Beilstein* (I).

Von den verschiedenartigen Derivaten, die durch Substitution an Kohlenstoffatomen des Phenothiazinringes möglich sind, zeichnen sich pharmakodynamisch besonders diejenigen aus, welche in der 3-Stellung Halogenen, Acetyl, Alkoxy- oder halogenierte Alkylreste tragen. Von besonderem Einfluss auf den Wirkungscharakter ist die Substitution am Stickstoff.

Im folgenden berichten wir über Darstellung und Eigenschaften von Phenothiazin-Derivaten, die am Kohlenstoffatom 3 mit Mercaptogruppen substituiert sind. Es handelt sich um die in Tab. I zusammengestellten Verbindungen<sup>14)</sup>.

Tabelle I.



Nr.	—R	Nr.	—R
1	—CH <sub>3</sub> <sup>15)</sup>	7	
2	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	8	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>
3	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	9	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>
4		10	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
5	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	11	—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
6		12	—H

Die hier beschriebenen S-substituierten 3-Mercaptophenothiazin-Derivate dienen uns als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von physiologisch aktiven Verbindungen, in denen der Stickstoff des Phenothiazins mit basischen

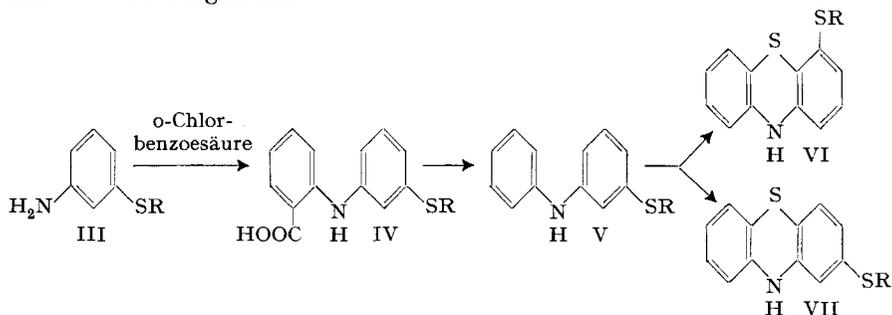
<sup>13)</sup> The Ring Index, A. C. S. Monograph Series No. 84, S. 252, No. 1860 (1940) (Reinhold Publishing Corp.).

<sup>14)</sup> *Sandoz A.G.*, Belg. Pat. 556 210.

<sup>15)</sup> Beim Zusammenstellen dieser Arbeit sind wir durch ein kürzlich veröffentlichtes Patent (Belg. Pat. 552 836) darauf aufmerksam geworden, dass die Firma *Rhône-Poulenc* ebenfalls das 3-Methylmercapto-phenothiazin, Smp. 136°, als Zwischenprodukt dargestellt hat.

Seitenketten substituiert ist. Darüber berichten wir in der nächsten Mitteilung dieser Serie.

Von den verschiedenen Möglichkeiten, diese Mercaptophenothiazine herzustellen, beschreiben wir in dieser Mitteilung einen Weg, der ausgehend von N-Mercaptophenyl-anilin-Derivaten über eine Schwefelschmelze zu zwei isomeren Verbindungen führt.



Analog der *Ullmann'schen* Synthese<sup>16)</sup>, bei welcher Anilin-Derivate mit o-Chlorbenzoesäure zu den entsprechenden Anthranilsäure-Derivaten kondensiert werden, haben wir S-substituierte m-Mercaptoaniline (III) zu den S-substituierten N-(m-Mercaptophenyl)-anthranilsäuren (IV) umgesetzt und durch Decarboxylierung die entsprechenden N-(m-Mercaptophenyl)-aniline (V) erhalten. Die auf diesem Wege hergestellten, S-substituierten N-(3-Mercaptophenyl)-anthranilsäuren und N-(3-Mercaptophenyl)-aniline sind in den Tab. III und IV (exper. Teil) zusammengestellt. Auf einem etwas abgeänderten Syntheseweg wurde das N-(3-Phenylmercapto-phenyl)-anilin (Tab. IV, Nr. 11) hergestellt. Die Kondensation von m-Jodanilin mit dem Kaliumsalz der o-Chlorbenzoesäure und anschließende Decarboxylierung der N-(m-Jodphenyl)-anthranilsäure führt zum N-(m-Jodphenyl)-anilin. Der Ersatz des Jods durch die Phenylmercaptogruppe gelang in Gegenwart von Kupferbronze als Katalysator nach den Angaben von *Maunthner*<sup>17)</sup>.

Um zu den in Tab. V zusammengestellten S-substituierten 3-Mercaptophenothiazin-Derivaten zu gelangen, wurden die entsprechenden Diphenylamin-Derivate nach den Methoden von *Bernthsen*<sup>18)</sup>, *Ackermann*<sup>19)</sup> oder *Knoevenagel*<sup>20)</sup> behandelt. Der Ringschluss tritt entweder mittels Schwefel bei Anwesenheit von Jod oder mittels eines Schwefeldihalogenids ein. Die Grundsubstanz, das 3-Mercaptophenothiazin (Tab. V, Nr. 12), wurde durch reduktive Abspaltung der Benzylgruppe aus 3-Benzylmercapto-phenothiazin (Tab. V, Nr. 10) erhalten. Bei der Aufarbeitung der Thiol-Verbindung bildet sich in geringer Menge auch das Di-(3-phenothiazinyl)-disulfid (VIII).

<sup>16)</sup> F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. **355**, 325 (1907).

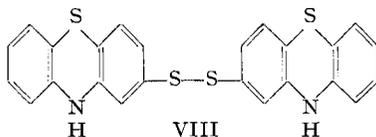
<sup>17)</sup> F. Maunthner, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 3593 (1906).

<sup>18)</sup> A. Bernthsen, Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 2896 (1883); Liebigs Ann. Chem. **230**, 77 (1885).

<sup>19)</sup> F. Ackermann, DRP. 224 348.

<sup>20)</sup> E. Knoevenagel, J. prakt. Chem. **89**, 2 (1914).

In reinem Zustand ist das 3-Mercaptophenothiazin an der Luft beständiger als die Mercaptoaniline<sup>21)</sup> oder die Thiophenole<sup>22)</sup>, die sich sehr leicht zu den Disulfiden oxydieren.



Beim Thiazinringschluss eines m-substituierten Diphenylamins können zwei Stellungsisomere entstehen, was bei den o- oder p-substituierten Derivaten nicht der Fall ist.

Aus N-(m-Methylmercaptophenyl)-anilin entstand unter unseren Versuchsbedingungen zur Hauptsache eine Substanz vom Smp. 138–140°. Aus der Mutterlauge liess sich in geringer Menge noch eine weitere Verbindung mit dem Smp. 62–64° isolieren. Auf Grund ihrer Eigenschaften und Analysendaten sind diese zwei Substanzen isomer; sie können sich demnach nur durch die Lage der Methylmercaptogruppe unterscheiden. *Charpentier* und Mitarb.<sup>11)23)24)</sup> haben aus N-(m-Methylphenyl)-anilin ebenfalls die beiden 1- bzw. 3-Methylphenothiazine isoliert. Die Substanz mit dem höheren Smp., die gleichfalls in grösserer Ausbeute erhalten wurde, ist das 3-Methylphenothiazin; das tiefer schmelzende Derivat aus der Mutterlauge ist das 1-Isomere<sup>24)</sup>. Die Stellung der Methylgruppe konnte durch Überführen in bekannte Methylcarbazol-Derivate eindeutig identifiziert werden. Die gleichen Autoren haben auch noch die beiden Monochlorphenothiazine beschrieben. Aus N-(m-Methoxyphenyl)-anilin konnten sie nur das 3-Isomere erhalten. *Roe & Little*<sup>25)</sup> konnten aus N-(m-Fluorphenyl)-anilin ebenfalls nur ein Isomeres, nämlich das 3-Isomere isolieren. Aus Analogiegründen zu den Arbeiten von *Charpentier*<sup>11)</sup> sowie von *Roe & Little*<sup>25)</sup> haben wir der Methylmercaptogruppe im höher schmelzenden Phenothiazin-Derivat die Stellung 3, im nieder schmelzenden Isomeren die Stellung 1 zugeschrieben.

Obwohl *Massie*<sup>26)</sup> in seiner Zusammenstellung über Phenothiazine mitteilt, dass es keine einfache Unterscheidungsmöglichkeit der 1- und 3-substituierten Phenothiazine gibt, glauben wir aus den Eigenschaften unserer Verbindungen schliessen zu dürfen, dass doch eine gewisse Abhängigkeit der Smp. in bezug auf die Stellung von Substituenten in den am Stickstoff unsubstituierten Phenothiazin-Derivaten zu erkennen ist. Wir haben in Tab. II sowohl einige monosubstituierte (Nr. 1–5) als auch disubstituierte Derivate (Nr. 6 und 7) zusammengestellt.

<sup>21)</sup> *T. Zincke & J. Müller*, Ber. deutsch. chem. Ges. **46**, 775 (1913).

<sup>22)</sup> *G. D. Palmer & E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. **48**, 528 (1926).

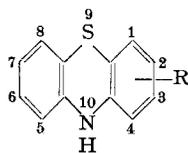
<sup>23)</sup> *Rhône-Poulenc*, Fr. Pat. 1 058 936.

<sup>24)</sup> *Rhône-Poulenc*, Engl. Pat. 724 218.

<sup>25)</sup> *A. Roe & W. F. Little*, J. org. Chemistry **20**, 1577 (1953).

<sup>26)</sup> *S. P. Massie*, Chem. Rev. **54**, 797 (1954).

Tabelle II.



Nr.	R	Stellung 3 Smp. °C	Stellung 1 Smp. °C	Differenz der Smp. in °C	Literatur
1	—CH <sub>3</sub>	187–188	114–115	+ 73	11) 23) 24)
2	—CF <sub>3</sub>	183–185	72–73	+ 111,5	28)
3	—Cl	196–197	116	+ 80,5	11) 27)
4	—O—	153–154	121–122	+ 32	29)
5	—S—CH <sub>3</sub>	138–140	62–64	+ 76	14)
6	—Cl	258–260	142–144	+ 116	27) 30)
7	—Cl	175,5	118	+ 57,5	27)

Ergänzend zu *Charpentier*<sup>11)</sup> und *Cymerman*<sup>27)</sup> ergibt sich, dass alle am Kohlenstoffatom 3 substituierten Derivate im Vergleich zu den an Stelle 1 substituierten Phenothiazinen höher schmelzen.

Die in Nujol aufgenommenen IR.-Spektren liefern uns einen zusätzlichen Hinweis für die Formulierung der Mercaptophenothiazine. Die IR.-Spektren von o-disubstituierten Benzolen zeigen eine ausgeprägte Bande im Bereich von 13,0 bis 13,8  $\mu$ <sup>31)32)</sup>. *Cannon & Sutherland*<sup>32)</sup> zeigen, dass die Art des Substituenten in o-disubstituierten Benzolen nur einen geringen Einfluss auf die zwischen 13,0 bis 13,8  $\mu$  liegende Bande hat. Auch das unsubstituierte Naphthalin und die unsubstituierten Chinoline, die spektroskopisch als o-disubstituierte Ben-

<sup>27)</sup> *J. Cymerman-Craig, W. P. Rogers & M. E. Tate, Austr. J. Chemistry* **9**, 397 (1956). Die Autoren geben als Smp. für das 3,6-Isomere 267,5° und für das 3,8-Isomere 139,5° an.

<sup>28)</sup> *H. L. Yale, F. Sowinski & J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4375 (1957).

<sup>29)</sup> *Rhône-Poulenc, Fr. Pat. 1 057 110; USA-Pat. 2 768 164.*

<sup>30)</sup> *Sandoz A.G., Belg. Pat. 540 044.*

<sup>31)</sup> *N. P. Colthup, J. opt. Soc. Amer.* **40**, 397 (1950).

<sup>32)</sup> *C. G. Cannon & G. B. B. M. Sutherland, Spectrochim. Acta* **4**, 373 (1951).

zole aufgefasst werden können, zeigen im Bereich von  $13,0$  bis  $13,8 \mu$  eine starke Absorption. Das gleiche kann man nach *Smith*<sup>33)</sup> ebenfalls beim unsubstituierten Phenothiazin feststellen, wobei die charakteristische Absorptionsbande bei  $13,6 \mu$  liegt (vgl. Fig. 1). Die Einführung eines dritten Substituenten in den Benzolkern führt zum Auftreten von neuen charakteristischen Banden. Bei unsymmetrisch trisubstituierten Benzolen findet sich eine Bande im Bereich von  $12,0$  bis  $12,5 \mu$  und bei vicinal trisubstituierten Benzolen zwei Banden im Bereich von  $12,5$  bis  $13,15 \mu$ <sup>34)35)</sup>. Verschiedene Autoren<sup>25)27)28)33)36)</sup> haben diese Beziehungen bereits auf Phenothiazine übertragen und festgestellt, dass bei 1-substituierten Phenothiazinen (vicinale Anordnung der Substituenten) die Banden im Bereich von  $12,5$  bis  $13,15 \mu$  auftreten, während bei 3-substituierten Phenothiazinen (unsymmetrische Anordnung) nur eine Bande im Bereich von  $12,0$  bis  $12,5 \mu$  in Erscheinung tritt.

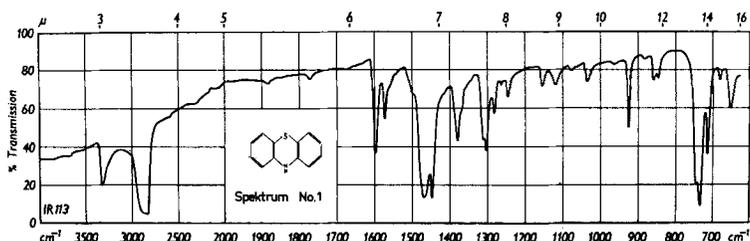


Fig. 1.

IR.-Spektrum von Phenothiazin in Nujol.

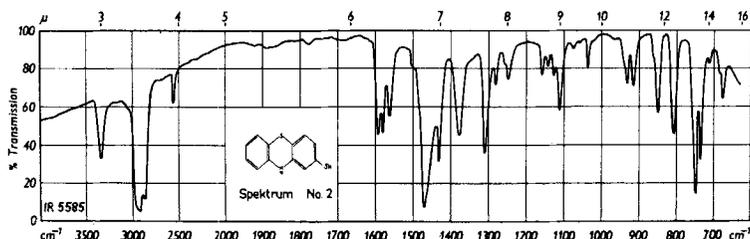


Fig. 2.

IR.-Spektrum von 3-Mercaptophenothiazin in Nujol.

Im IR.-Spektrum von 3-Methylmercapto-phenothiazin (Fig. 3) ist die Bande von  $12,4 \mu$  ( $806 \text{ cm}^{-1}$ ), die auf eine unsymmetrische Anordnung hindeutet, sehr ausgeprägt. Alle weitem in Tab. V zusammengestellten 3-substituierten Verbindungen zeigen ebenfalls diese charakteristische Bande im Bereich von  $12,0$  bis  $12,5 \mu$  ( $800$  bis  $833 \text{ cm}^{-1}$ ) (vgl. Fig. 2). Hingegen zeigt das

<sup>33)</sup> N. L. Smith, J. org. Chemistry **15**, 1125 (1950).

<sup>34)</sup> H. W. Thompson, J. chem. Soc. **1948**, 328.

<sup>35)</sup> R. B. Barness, R. C. Gore, R. W. Stafford & V. Z. Williams, Anal. Chemistry **20**, 402 (1948).

<sup>36)</sup> P. N. Craig, E. A. Nodiff, J. J. Lafferty & G. E. Ulllyot, J. org. Chemistry **22**, 709 (1957).

IR.-Spektrum des 1-Methylmercapto-phenothiazins (Fig. 4) keine Bande im Bereich von 12,0 bis 12,5  $\mu$ , sondern eine bei 13,1  $\mu$  (764  $\text{cm}^{-1}$ ), welche für vicinale Anordnung der Substituenten charakteristisch ist.

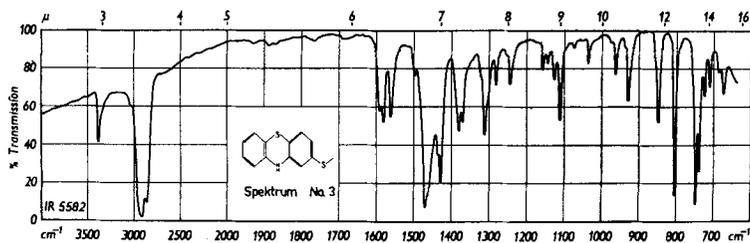


Fig. 3.

IR.-Spektrum von 3-Methylmercapto-phenothiazin in Nujol.

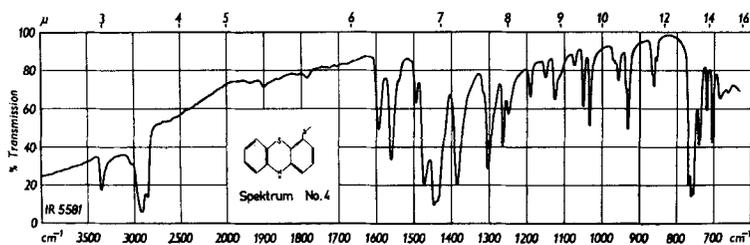


Fig. 4.

IR.-Spektrum von 1-Methylmercapto-phenothiazin in Nujol.

Diese Beobachtungen in bezug auf die Regelmässigkeiten bei IR.-Spektrn und Schmelzpunkten decken sich bei allen Verbindungen, die wir hier beschreiben. Wir nehmen deshalb an, dass diese Kriterien für die Lage des Substituenten im Phenothiazingerüst sprechen.

### Experimenteller Teil<sup>37)</sup>.

Wir beschreiben hier nur je einen charakteristischen Versuch zur Herstellung der verschiedenen Verbindungstypen, die in den Tab. III, IV und V zusammengestellt sind. Diese Tab. enthalten die Struktur- und Bruttoformeln, sowie Angaben über Smp., Sdp. und Analysendaten.

a) *N*-(*m*-Methylmercaptophenyl)-anthranilsäure (Tab. III, R = Methyl): Bei einer Ölbadtemperatur von 160° wurden 46,5 g Kaliumsalz der *o*-Chlorbenzoesäure, 36,6 g *m*-Methylmercapto-anilin<sup>21)38)</sup> und 1,9 g Kupferpulver in 155 ml 4-Methylpentanol-(2) am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 280 ml 2-n. Sodalösung wurde das Gemisch ca. 1 Std. mit Wasserdampf destilliert und der Rückstand mit 135 ml 18-proz. Salzsäure kongosauer gestellt. Die ausgefallene Carbonsäure (Tab. III, Nr. 1) entstand in 80–90% Ausbeute; nach Umkristallisieren aus 160 ml Benzol, Smp. 139–141°. Über die weiteren Derivate dieser Serie vgl. Tab. III.

<sup>37)</sup> Alle Smp. und Sdp. sind unkorrigiert; die Smp. wurden mit Hilfe eines Apparates nach Thiele bestimmt. – Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Dr. W. Schöniger) ausgeführt. – Die IR.-Spektrn wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

<sup>38)</sup> H. Gilman & G. A. Martin, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5317 (1952).

b) *N*-(*m*-Methylmercaptophenyl)-anilin (Tab. IV, R = Methyl): 45 g trockene *N*-(*m*-Methylmercaptophenyl)-anthranilsäure wurden 40 Min. auf 250° erhitzt. Nach Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung wurde der Rückstand in 150 ml Chloroform aufgenommen. Die Lösung extrahierte man mit 75 ml n. Ammoniak und dann mit 25 ml Wasser. Die über Pottasche getrocknete Chloroformlösung wurde eingengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 152–156°/0,05 Torr destillierende Fraktion kristallisierte aus Äthanol. Das in einer Ausbeute von 75–80% erhaltene Diphenylamin-Derivat hat den Smp. 59–61°. Die Verbindungen dieser Serie sind in Tab. IV zusammengestellt.

c) *3*-Methylmercapto-phenothiazin (Tab. V, R = Methyl): 83,0 g *N*-(*3*-Methylmercaptophenyl)-anilin, 24,7 g Schwefel und 1,1 g pulverisiertes Jod wurden 30 Min. im Ölbad von 160° erhitzt. Die Schwefelwasserstoff-Entwicklung war dann beendet. Aus dem Gemisch der beiden isomeren Methylmercapto-phenothiazine kristallisierte aus 160 ml Xylol nur die in 3-Stellung substituierte Verbindung. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol erhielt man das *3*-Methylmercapto-phenothiazin (Tab. V, Nr. 1) in hellgelben Blättchen vom Smp. 138–140°. Ausbeute 50–60% (IR.-Spektrum siehe Fig. 3). Die weiteren Verbindungen dieser Serie sind in Tab. V zusammengestellt.

d) *1*-Methylmercapto-phenothiazin: Die unter c) erhaltene Xylolmutterlauge wurde eingengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 201–207°/0,01 Torr siedende Fraktion kristallisierte man aus 20 ml Äthanol. Dieses erste Kristallinat (ca. 10 g) bestand noch zur Hauptsache aus *3*-Methylmercapto-phenothiazin. Nach Eindampfen der alkoholischen Mutterlauge wurde der Rückstand in 30 ml Benzol aufgenommen. Durch Versetzen dieser Lösung mit 55 ml Petroläther liess sich eine Substanz abscheiden, die nach Umkristallisieren aus Petroläther in hellgelben Prismen vom Smp. 62–64° erschien. Nach den Eigenschaften und der Analyse liegt hier das *1*-Methylmercapto-phenothiazin vor. Ausbeute etwa 10–15%. IR.-Spektrum s. Fig. 4.

$C_{13}H_{11}NS_2$	Ber. C 63,63	H 4,52	N 5,71%
(245,36)	Gef. „ 63,69	„ 4,72	„ 5,42%

Das *N*-(*3*-Phenylmercaptophenyl)-anilin (Tab. IV, Nr. 11) und das *3*-Mercapto-phenothiazin (Tab. V, Nr. 12) liessen sich nicht nach den hier skizzierten Vorschriften herstellen. Zu diesen beiden Verbindungen gelangt man auf den folgenden Wegen:

e) *N*-(*3*-Phenylmercaptophenyl)-anilin (Tab. IV, R = Phenyl): Das Gemisch von 309 g *m*-Jodanilin<sup>39)</sup>, 250 g Kaliumsalz der *o*-Chlorbenzoesäure und 10 g Kupferpulver in 650 ml *4*-Methylpentanol-(2) wurde wie unter a) beschrieben zur Reaktion gebracht. Die mit 80–90% Ausbeute erhaltene *N*-(*m*-Jodphenyl)-anthranilsäure schmolz bei 168–170°.

$C_{13}H_{10}O_2NJ$	Ber. C 46,05	H 2,97	O 9,43	N 4,13	J 37,42%
(339,14)	Gef. „ 46,26	„ 2,91	„ 9,16	„ 4,19	„ 37,00%

400 g trockene *N*-(*m*-Jodphenyl)-anthranilsäure wurden 4 Std. bei 220° Ölbadtemperatur erhitzt. Die Kohlendioxyd-Entwicklung war dann beendet und es wurde wie unter b) beschrieben aufgearbeitet. Das *N*-(*m*-Jodphenyl)-anilin destillierte zwischen 144–147°/0,06 Torr, Ausbeute 50%.

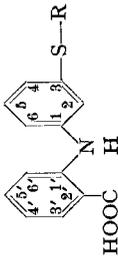
Ein Gemisch von 56 g *N*-(*m*-Jodphenyl)-anilin, 25 g Natriumthiophenolat und 0,75 g Kupferpulver wurde 2½ Std. bei einer Ölbadtemperatur von 240° erhitzt. Nach dem Abkühlen und nach Zugabe von 250 ml Benzol filtrierte man von unlöslichen Anteilen und engte das Filtrat ein. Durch Destillation des Rückstandes im Hochvakuum wurde das *N*-(*m*-Phenylmercaptophenyl)-anilin (Tab. IV, No. 11) in einer Ausbeute von 85–90% erhalten. Sdp. 176°/0,005 Torr. Der Ringschluss zum *3*-Phenylmercapto-phenothiazin (Tab. V, Nr. 11) erfolgte nach der unter c) angegebenen Methode.

f) *3*-Mercapto-phenothiazin (Tab. V, R = H): Zur Lösung von 20,0 g *3*-Benzylmercapto-phenothiazin (Tab. V, Nr. 10) in 160 ml *n*-Butanol wurden unter Stickstoff bei einer Ölbadtemperatur von 120° während 3½ Std. allmählich 7,2 g Natriummetall zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit 30 ml Salzsäure (1:1) kongosauer gestellt und unter einem Stickstoffstrom zur Trockne eingengt.

<sup>39)</sup> A. Bayer, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 2761 (1905).

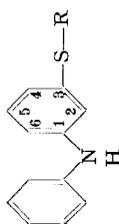
Tabelle III.

S-substituierte N-(3-Mercapto(phenyl)-anthranilsäuren.



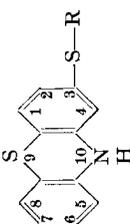
Nr.	R	Smp. °C	Bruttoformel	Analysen									
				Berechnet					Gefunden				
				C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
1	-CH <sub>3</sub>	139-141	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> NS	64,84	5,05	12,34	5,40	-	65,06	5,12	11,98	5,51	-
2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	114-116	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> NS	-	-	11,71	5,12	-	-	-	11,84	5,31	-
3	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	99-101	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> NS	66,87	5,96	11,14	4,87	-	66,27	6,22	10,90	5,14	-
4	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	114-116	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> NS	66,87	5,96	11,14	-	-	66,96	6,41	10,88	-	-
5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	77-79	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> NS	67,74	6,35	10,62	4,65	-	68,04	6,14	10,12	4,72	-
6	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	107-109	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> NS	67,74	6,35	10,62	4,65	-	67,62	6,05	10,30	4,49	-
7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	68-70	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> NS	67,74	6,35	10,62	-	-	67,10	6,21	10,67	-	-
8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	64-66	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> NS	68,54	6,71	10,14	-	10,17	68,92	6,56	9,95	-	10,12
9	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	64-66	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> NS	69,26	7,04	-	-	9,73	69,63	6,75	-	-	10,05
10	-CH <sub>2</sub> - 	137-139	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> NS	71,61	5,11	9,54	-	-	72,17	5,30	9,65	-	-

Tabelle IV.  
*S*-substituierte *N*-(3-Mercaptophenyl)-aniline (*S*-substituierte 3-Mercaptodiphenylamine).



Nr	R	Smp °C	Sdp. °C/Torr	Brutto- formel	Analysen							
					Berechnet			Gefunden				
				C	H	N	S	C	H	N	S	
1	—CH <sub>3</sub>	59-61	—	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NS	72,51	6,09	6,51	—	73,07	6,22	6,80	—
2	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	—	140/0,007	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NS	73,32	6,59	6,11	—	73,25	6,61	6,59	—
3	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	—	170-172/0,01	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NS	74,03	7,04	5,76	—	74,38	7,16	5,87	—
4	—CH(CH <sub>3</sub> )   CH <sub>3</sub>	—	143/0,005	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NS	74,03	7,04	5,76	—	74,62	7,11	6,18	—
5	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	30-32	—	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NS	74,66	7,44	5,44	—	74,97	7,23	5,49	—
6	—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )   CH <sub>3</sub>	—	148/0,008	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NS	74,66	7,44	5,44	—	74,29	7,17	5,87	—
7	—CH(CH <sub>3</sub> )   CH <sub>3</sub>	—	160/0,008	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NS	74,66	7,44	5,44	—	74,23	7,59	5,56	—
8	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	—	183/0,03	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NS	75,22	7,80	5,16	11,81	75,18	7,82	5,36	12,26
9	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	—	180/0,01	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NS	75,74	8,12	4,91	11,23	75,01	7,98	5,12	11,12
10	—CH <sub>2</sub> —	61-63	214/0,2	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NS	78,31	5,88	4,81	—	78,02	5,68	5,02	—
11		—	176/0,005	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NS	—	—	5,05	11,56	—	—	5,46	11,12

Tabelle V.  
S-substituierte 3-Mercaptothiothiazine.



Nr.	R	Smp. °C	Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Analysen												
					Berechnet			Gefunden			S						
					C	H	N	S	C	H	N	S	C	H	N	S	
1	—CH <sub>3</sub>	138–140	—	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NS <sub>2</sub>	63,63	4,52	5,71	—	63,90	4,65	5,88	—	63,90	4,65	5,88	—	
2	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	95–97	—	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NS <sub>2</sub>	64,82	5,05	5,40	—	64,46	4,80	5,19	—	64,46	4,80	5,19	—	
3	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	107–109	203/0,03	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NS <sub>2</sub>	65,89	5,53	5,12	—	66,16	5,71	5,09	—	66,16	5,71	5,09	—	
4	—CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>3</sub>	118–120	—	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NS <sub>2</sub>	65,89	5,53	5,12	—	65,89	5,85	5,52	—	65,89	5,85	5,52	—	
5	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	104–106	—	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NS <sub>2</sub>	66,85	5,96	4,87	—	66,80	6,12	4,96	—	66,80	6,12	4,96	—	
6	—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>3</sub>	94–96	—	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NS <sub>2</sub>	66,85	5,96	4,87	—	66,34	5,76	5,17	—	66,34	5,76	5,17	—	
7	—CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	88–90	—	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NS <sub>2</sub>	66,85	5,96	4,87	—	66,46	5,93	5,25	—	66,46	5,93	5,25	—	
8	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	99–101	214–216/0,01	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NS <sub>2</sub>	67,73	6,35	4,64	—	21,27	67,87	6,00	4,91	—	67,87	6,00	4,91	—
9	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	98–100	215–217/0,01	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NS <sub>2</sub>	68,52	6,71	4,44	—	20,33	68,46	6,58	4,53	—	68,46	6,58	4,53	20,62
10	—CH <sub>2</sub> —	155–157	—	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NS <sub>2</sub>	70,99	4,70	4,36	—	19,95	71,47	4,88	4,30	—	71,47	4,88	4,30	20,05
11	—	163–165	—	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NS <sub>2</sub>	70,32	4,26	4,56	—	20,86	69,89	4,24	4,52	—	69,89	4,24	4,52	20,73
12	—H	211–213	—	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> NS <sub>2</sub>	62,30	3,92	—	—	27,72	62,30	3,78	—	—	62,30	3,78	—	27,53

Das entstandene Kochsalz wurde durch Digerieren des Rückstandes mit kaltem Wasser abgetrennt. Die ungelöst gebliebenen Anteile wurden mit 250 ml Äthanol aufgekocht, wobei ein Teil ungelöst zurückblieb. Der aus der klarfiltrierten Alkohollösung erhaltene Eindampfrückstand wurde zweimal aus je 130 ml Benzol umkristallisiert. Das erhaltene Thiol (Tab. V, Nr. 12), das in einer Ausbeute von 50–60% anfiel, hatte den Smp. 211–213°. IR.-Spektrum s. Fig. 2. Das freie Thiol konnte durch Methylieren mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung in das bereits beschriebene 3-Methylmercaptophenothiazin (Tab. V, Nr. 1) vom Smp. 138–140° übergeführt werden.

Aus den bei der Reinigung mit Alkohol ungelöst gebliebenen Anteilen (3,2 g) konnte durch zweimaliges Umkristallisieren aus je 1600 ml Chlorbenzol das Di-(3-phenothiazinyl)-disulfid (VIII) vom Smp. 277–279° (Kupferblock) erhalten werden.

$C_{24}H_{16}N_2S_4$	Ber. C 62,57	H 3,50	S 27,84%
(460,65)	Gef. „ 62,35	„ 3,58	„ 27,81%

## SUMMARY.

The synthesis of various S-substituted 3-mercaptophenothiazines is described.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
«Sandoz», Basel.

## 122. Synthesen auf dem Phenothiazin-Gebiet.

2. Mitteilung <sup>1)</sup>.

### N-substituierte Mercaptophenothiazin-Derivate

von J.-P. Bourquin, G. Schwarb, G. Gamboni, R. Fischer, L. Ruesch,  
S. Guldemann, V. Theus, E. Schenker und J. Renz.

(29. IV. 58.)

In unserer 1. Mitteilung haben wir über die Herstellung der Mercaptophenothiazine I ( $R' = H$ ) berichtet. Diese Substanzen dienten als Ausgangsprodukte für die Darstellung von N-substituierten Mercaptophenothiazinen, über die wir hier berichten. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Phenothiazin-Derivate werden durch die chemische Natur der am Stickstoff haftenden Substituenten  $R'$  stark beeinflusst.

Ausser den Seitenketten II bis V haben wir in unsere Untersuchungen auch die, in verschiedenen Antihistaminica vorkommenden, verzweigten bzw. unverzweigten Dialkylaminoäthan- und Dialkylaminopropan-Ketten einbezogen. Die  $\gamma$ -Dimethylaminopropylkette, deren Chlorid *Knorr & Roth*<sup>2)</sup> beschrieben haben, wurde auch von *Charpentier*<sup>5)</sup> in seinen Arbeiten über Phenothiazin-

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung, Helv. **41**, 1061 (1958).

<sup>2)</sup> *Promonta A.G.*, USA Pat. 2 784 185.

<sup>3)</sup> *Schering Corp.*, Belg. Pat. 553 467.

<sup>4)</sup> *J. W. Cusic*, USA Pat. 2 766 235, Belg. Pat. 558 008.

<sup>5)</sup> *P. Charpentier, P. Gaillot, R. Jacob, J. Gaudechon & P. Buisson*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **235**, 59 (1952).