

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 ¹⁾.

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 γ -Dimethylaminopropylkette, deren Chlorid *Knorr & Roth*²⁾ beschrieben haben, wurde auch von *Charpentier*⁵⁾ in seinen Arbeiten über Phenothiazin-

¹⁾ 1. Mitteilung, Helv. **41**, 1061 (1958).

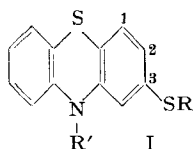
²⁾ *Promonta A.G.*, USA Pat. 2 784 185.

³⁾ *Schering Corp.*, Belg. Pat. 553 467.

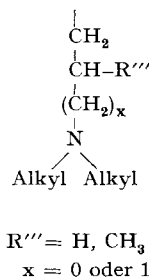
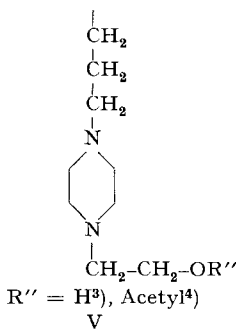
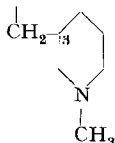
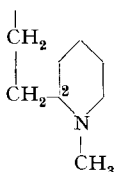
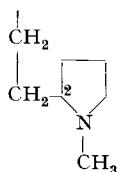
⁴⁾ *J. W. Cusic*, USA Pat. 2 766 235, Belg. Pat. 558 008.

⁵⁾ *P. Charpentier, P. Gaillot, R. Jacob, J. Gaudechon & P. Buisson*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **235**, 59 (1952).

derivate verwendet. Als weitere Variation haben wir die Dialkylaminogruppe in den Verbindungen VI durch heterocyclische Ringsysteme wie z. B. Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Morpholin ersetzt.



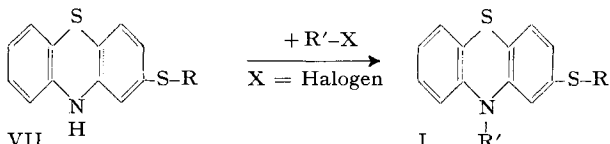
R' =



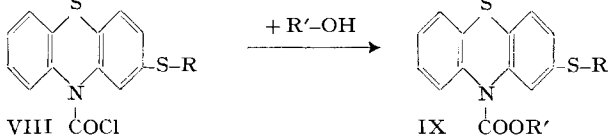
Die verschiedenen von uns hergestellten Phenothiazinderivate sind mit Angaben über Eigenschaften in den Tab. II–VIII (exper. Teil) zusammengestellt. In den Tab. IX–XI sind die im Verlaufe der verschiedenen Synthesen als Zwischenprodukte auftretenden Diphenylaminderivate und Phenothiazin-N-carbonsäureester vereinigt.

Für die Herstellung der in den Tab. II–VIII aufgeführten Substanzen sind verschiedene Wege möglich, von denen wir deren drei beschreiben⁶⁾:

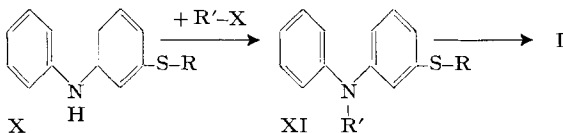
1. Synthesegang



2. Synthesegang



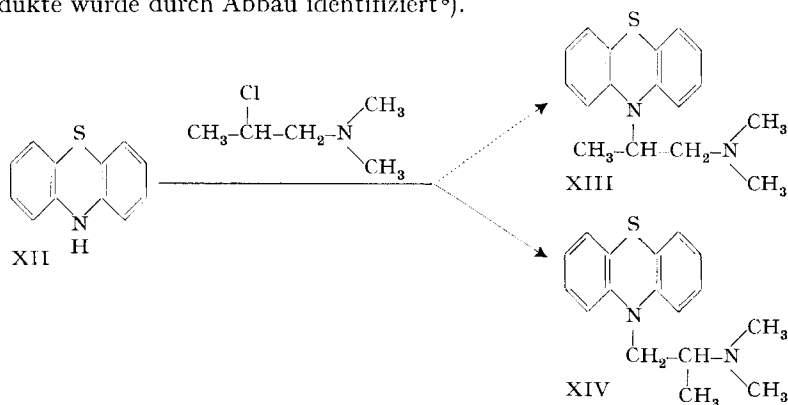
3. Synthesegang



⁶⁾ Sandoz A.G., Belg. Pat. 556 735, Belg. Pat. 562 461 und weitere Patentanmeldungen.

Beim 7. *Synthesegang* liess sich die Seitenkette R' (Formel I) am Stickstoff des Phenothiazins mit Hilfe der in Tab. I zusammengestellten Halogenderivate einführen. Die Kondensation eines Mercaptophenothiazins VII mit dem entsprechenden Halogenid erfolgt am zweckmässigsten in siedendem Xylol oder Toluol in Anwesenheit von Natriumamid oder eines Alkalihydroxydes.

Während die Alkylierung von Phenothiazinen mit 1-Dialkylamino-2-halogenäthanen bzw. 1-Dialkylamino-3-halogenpropanen in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels wie etwa Natriumamid einheitlich verläuft, können mit 1-Dialkylamino-2-halogenpropanen Umlagerungen in den Seitenketten auftreten. Nach Untersuchungen von *Charpentier*⁷⁾ entsteht aus Phenothiazin (XII) mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan neben dem erwarteten 10-[1'-Dimethylamino-propyl-(2')]-phenothiazin (XIII) auch das 10-[2'-Dimethylamino-propyl-(1')]-phenothiazin (XIV). Die Konstitution dieser Reaktionsprodukte wurde durch Abbau identifiziert⁸⁾.



Diese Isomerisierung scheint auch nach Angaben von *Reid*²⁴⁾ bei der Alkylierung von Phenothiazin mit verschiedenen 2-Chlor-1-(N-pyrrolidyl)-propan-Derivaten aufgetreten zu sein. Auch *Dahlbom*²⁵⁾ hat bei der Kondensation von Phenothiazin mit 1-(N-Piperidyl)-2-chlorpropan oder 1-(N-Morpholiny)-2-chlorpropan nur die umgelagerten Produkte erhalten. Weitere Beispiele im Phenothiazin-Gebiet sind durch die französische Arbeitsgruppe der *Rhône-Poulenc* bekannt geworden²⁶⁾.

Andererseits wurde auch gefunden²⁷⁾, dass bei dieser Reaktion in Abwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels keine Umlagerung in der Seitenkette stattfindet.

⁷⁾ *P. Charpentier*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **225**, 306 (1947).

⁸⁾ *P. Charpentier*, *P. Gailliot* & *J. Gaudechon*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **232**, 2232 (1951).

²⁴⁾ *W. B. Reid*, *J. B. Wright*, *H. G. Kolloff* & *J. H. Hunter*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3100 (1948).

²⁵⁾ *R. Dahlbom*, Acta chem. scand. **3**, 247 (1948).

²⁶⁾ *Rhône-Poulenc*, Belg. Pat. 549 520. – *P. Charpentier*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **232**, 415 (1951).

²⁷⁾ *Aktiebolaget Recip*, Engl. Pat. 681 410.

Tabelle I.
Halogenide zur Einführung der Seitenketten R' in I.

Nr.	Strukturformel	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr	Literatur
1	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$	Base Pikrat	– 133–135	65–66/13 –	Diese Abh.
2	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$	Base Hydrochlorid	– 132–133	86–87/12 –	9)
3	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$	Base Hydrochlorid	– 169,1–170,2	61/7 –	10)
4	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$	Base	–	68–70/10	11)
5	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Base	–	134–135/765	12)
6	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Base Pikrat	– 94–96	71–72/13 –	Diese Abh.

Anmerkungen siehe am Schluss der Tabelle.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Strukturformel	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr	Literatur
7	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 201	109-110/750	13)
8	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 210-211	51-52/16 -	14)
9 ²⁸⁾	$\text{Cl}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Hydrochlorid	186-190	-	15)
10 ²⁸⁾	$\text{Cl}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 94-98	159/760 -	16)
11	$\text{Cl}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base	-	35-36/11	Diese Abb.
12	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{(H)}$	Base	-	40-41/6	17)
13	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{(H)}-\text{N}-\text{CH}_3$	Hydrochlorid	Zers. 224-227	-	18)
14 ²⁸⁾	$\text{Cl}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{(H)}$	Base Hydrochlorid	- 189,5-190,5	90-91/107 -	19)

Anmerkungen siehe am Schluss der Tabelle.

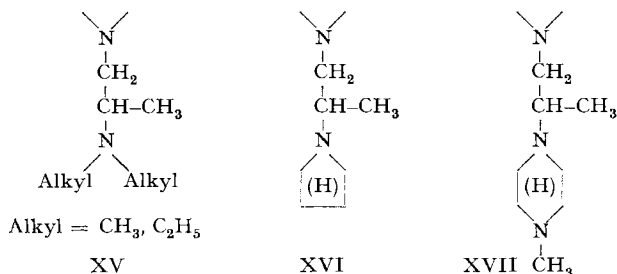
Tabelle I (Schluss).

Nr.	Strukturformel	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr	Literatur
15 ^{20a)}	$\text{Cl}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_3$	Base Hydrochlorid	- 233-235	87-89/11 -	Diese Abh.
16	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})$	Base Hydrochlorid	- 139-141	88-89/22 -	20)
17	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})$	Base Hydrochlorid	- 216	210/742 -	21)
18	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{O}$	Base	-	113-115/25	22)
19	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{N}-\text{CH}_3$	Base Dihydrochlorid	- Zers. 255-257	94-96/11 -	23)
20	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{N}-\text{CH}_3$	Base Dihydrochlorid	- Zers. 234-236	99-100/11 -	Diese Abh.
21	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Base Dihydrochlorid	- 249-251	132-136/0,01 -	Diese Abh.

9) T. R. Norton, R. A. Seiberl, A. A. Benson & F. W. Bergstrom, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1573 (1946).
 10) R. F. Feldkamp, A. Faust & J. Cushman, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3833 (1952).
 11) Farbenfabriken Bayer AG., Engl. Pat. 773 037.
 12) L. Knorr & P. Roth, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 1424 (1906).
 13) L. Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 3508 (1904).
 14) C. A. G. Gough & H. King, J. chem. Soc. **1928**, 2436.
 15) A. R. Goldfarb, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2280 (1941).
 16) Wellcome Foundation, Engl. Pat. 688 481.
 17) I. G. Farben in Aufl., D. R. Pat. 490 275.

18) O. Hromatka, F. Sauter & J. Grass, Mh. Chem. **88**, 59 (1957).
 19) W. B. Reid, J. B. Wright, H. G. Kolloff & J. H. Hunter, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3102 (1948).
 20) F. F. Blicke & B. Hotelling, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5100 (1954).
 21) S. Gabriel & J. Colman, Ber. deutsch. chem. Ges. **39**, 2886 (1906).
 22) R. Adams & F. C. Whitmore, J. Amer. chem. Soc. **67**, 736 (1945).
 23) O. Hromatka, J. Grass & F. Sauter, Mh. Chem. **87**, 706 (1956).

Auf Grund der Arbeiten von *Charpentier*, *Reid* und *Dahlbom* ist es wahrscheinlich, dass während der Kondensation unserer 3-Mercaptophenothiazine VII mit den sekundären Halogeniden Nr. 9, 10, 14 und 15 (Tab. I) ebenfalls eine Umlagerung eingetreten ist. Wir formulieren deshalb die Reaktionsprodukte mit allem Vorbehalt entsprechend den Partialformeln XV, XVI und XVII²⁸⁾.



Für den 2. *Synthesegang* wurden als Ausgangsprodukte ebenfalls die Mercaptophenothiazine VII verwendet.

Die Mercaptophenothiazin-10-carbonsäurechloride VIII liessen sich nach der für Phenothiazin geeigneten Methode von *Paschkowezky*³²⁾ durch Einwirkung von Phosgen gewinnen. Aus den zuerst erhaltenen Carbonsäurechloriden entstanden mit Alkoholen R'-OH³³⁾³⁴⁾ die Carbonsäureester-Derivate IX, die in Tab. IX zusammengestellt sind. Durch Erhitzen dieser Ester trat eine Kohlendioxid-Abspaltung ein³⁴⁾, wobei sich die entsprechenden Mercaptophenothiazin-Derivate I bildeten.

Für den 3. *Synthesegang* dienten als Ausgangsprodukte die N-(m-Mercaptophenyl)-aniline X, welche bereits in der 1. Mitteilung dieser Serie tabellarisch zusammengestellt sind. Die Umsetzung mit den verschiedenen Halogeniden geschieht am zweckmässigsten in Anwesenheit von Alkali-

²⁸⁾ An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass einige Autoren²⁹⁾ bereits bei der Halogenierung gewisser sekundärer Alkohole in saurer Lösung die umgelagerten Halogenide erhielten. Andere bewiesen, dass das Freisetzen der Halogenidbasen aus den entsprechenden Hydrochloriden mittels Alkali³⁰⁾ oder Erhitzen der Aminohalogenide³¹⁾ Umlagerungen verursacht. Unsere in Tab. I aufgeführten sekundären Halogenide Nr. 9, 10, 14 und 15 könnten demnach bereits vor ihrer Anwendung zum Teil umgelagert sein.

²⁹⁾ *F. C. Whitmore & F. A. Karnatz*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2533, 2536 (1938); *F. C. Whitmore, F. A. Karnatz & A. H. Popkin*, *ibid.* **60**, 2540 (1938). – *C. Golumbic, J. S. Fruton & M. Bergmann*, J. org. Chemistry **11**, 518 (1946).

³⁰⁾ *W. R. Brode & M. W. Hill*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 724 (1947). – *J. F. Kerwin, G. E. Ulliot, R. C. Fuson & C. L. Zirkle*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2961 (1947). – *R. C. Fuson & C. L. Zirkle*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2760 (1948).

³¹⁾ *E. M. Schulz & J. M. Sprague*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 48 (1948).

³²⁾ *S. Paschkowezky*, Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, 2905 (1891).

³³⁾ *A. W. Weston, R. W. DeNet & R. J. Michaels*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4006 (1953). – *R. Dahlbom*, Acta chem. scand. **7**, 879 (1953).

³⁴⁾ *J. Schmitt, J. Boitard, P. Comoy, A. Hallot & M. Suquet*, Bull. Soc. chim. France **1957**, 938. – *Badische Anilin- und Sodafabrik*, DE Pat. 939 630 und Deutsche Auslegeschrift 1 011 887. – *Farbenfabriken Bayer A.G.*, Belg. Pat. 550 647.

hydroxyden. Die Eigenschaften der daraus entstandenen tertiären N-(3-Mercaptophenyl)-anilin-Derivate XI gehen aus den Angaben in den Tab. X und XI hervor.

Der Thiazinringschluss zu den Mercaptophenothiazin-Derivaten I erfolgte anschließend nach *Desai*³⁵⁾ mittels Schwefel oder am besten mittels Schwefeldichlorid nach *Holzmann*³⁶⁾ oder *Kehrmann & Dardel*³⁷⁾.

Einzelne von den in den Tab. II bis VIII zusammengestellten Mercaptophenothiazin-Derivaten mit asymmetrischen C-Atomen haben wir in ihre optischen Antipoden aufgespalten. Diese lassen sich entweder durch direkte Spaltung der Racemate oder auch durch Kondensation des Phenothiazins mit einem optisch aktiven Halogenid erhalten.

Experimenteller Teil³⁸⁾.

Wir führen im folgenden nur je ein charakteristisches Beispiel an, um zu zeigen, wie die in den Tab. II bis XI angeführten Verbindungen erhalten werden konnten. Die Tab. enthalten Struktur- und Bruttoformeln sowie Angaben über Smp., Sdp. und Analysendaten.

1. Darstellung von neuen Halogeniden, die für die Substitution am Stickstoff des Phenothiazingerüsts benötigt wurden.

a) 2-[N-Methyl-pyrrolidyl-(2')]-1-chloräthan (Tab. I, Nr. 1): Zu einer Lösung von 31,0 g 2-[N-Methyl-pyrrolidyl-(2')]-äthanol-(1)³⁹⁾ in 200 ml Chloroform wurden nach Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rühren bei 10° innerhalb von 10 Min. 59,0 g Thionylchlorid getropft. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss bei 70° Badtemperatur wurde im Vakuum eingeeengt, der Eindampfdruckstand mit 160 ml eiskalter 3-n. Natronlauge versetzt und das Gemisch mit 100 ml Äther überschichtet. Nach Zugabe von 30 g festem Kaliumhydroxyd wurde die wässrige Phase noch dreimal mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge hinterliessen nach dem Einengen einen Rückstand, der bei 65–66°/11 Torr destillierte. Ausbeute 90%. Die freie Base lieferte ein Pikrat, das nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 133–135° schmolz.

$C_7H_{14}NCl, C_6H_3O_7N_3$	Ber. C 41,43	H 4,55	O 29,73	N 14,87	Cl 9,41%
(376,76)	Gef. „ 41,63	„ 4,48	„ 29,50	„ 15,13	„ 9,20%

b) 1-(Methyl-n-butyl-amino)-3-chlorpropan (Tab. I, Nr. 6): Das Gemisch von 60,9 g Methyl-n-butyl-amin mit 54,6 g 1-Brom-3-chlorpropan wurde 24 Std. in siedendem Äther gerührt. Nach Abnutschen des ausgefallenen Methyl-butyl-amin-hydrobromids engte man die ätherische Mutterlauge ein und destillierte den Rückstand im Vakuum. Das 1-(Methyl-n-butyl-amino)-3-chlorpropan hatte einen Sdp. von 71–72°/13 Torr. Ausbeute 68%.

$C_8H_{18}NCl$	Ber. C 58,70	H 11,08	Cl 21,66%
(163,69)	Gef. „ 59,08	„ 10,97	„ 21,75%

Pikrat: nach Umkristallisieren aus Äthanol Smp. 94–96°.

$C_8H_{18}NCl, C_6H_3N_3O_7$	Ber. C 42,81	H 5,39	O 28,51	N 14,26	Cl 9,03%
(392,80)	Gef. „ 42,72	„ 5,13	„ 28,53	„ 14,04	„ 8,82%

³⁵⁾ F. *Desai*, J. Indian Inst. Sci. **1**, 235 (1925); Chem. Abstr. **19**, 2645 (1925).

³⁶⁾ C. *Holzmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 2069 (1888).

³⁷⁾ F. *Kehrmann & J. H. Dardel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 2349 (1922).

³⁸⁾ Alle Smp. und Sdp. sind unkorrigiert. Die Smp. sind im Schwefelsäure-Apparat nach *Thiele* bestimmt. – Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Dr. W. *Schöniger*) ausgeführt.

³⁹⁾ K. *Hess*, F. *Merck & Cl. Uibrig*, Ber. deutsch. chem. Ges. **48**, 1895 (1915).

c) *1-Dimethylamino-2-methyl-3-chlorpropan* (Tab. I, Nr. 11): In einem Autoklaven wurden während 7 Std. bei 110° 68,6 g 2-Methyl-1-brom-3-chlorpropan⁴⁰⁾ und 36,0 g Dimethylamin in Gegenwart von 20 ml Benzol erhitzt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser und 320 ml 10-proz. Salzsäure zum Reaktionsgemisch wurde die kongosaure wässrige Schicht abgetrennt, mit 250 ml Äther ausgeschüttelt und unter Eiskühlung mit 140 ml 30-proz. Natronlauge Phenolphthalein-alkalisch gestellt. Die sich ölig abscheidende Base wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Pottasche getrocknet, eingengt und der Rückstand destilliert. Sdp. 35–36°/11 Torr. Ausbeute 68%.

d) *1-Methyl-4-[2'-chlorpropyl-(1')]-piperazin* (Tab. I, Nr. 15): Zu einer Lösung von 50,0 g 1-Methylpiperazin in 150 ml Methanol wurden nach den Angaben von *Kitchen & Pollard*⁴¹⁾ 37,7 g Propylenoxyd zugegeben. Nach dreistündigem Kochen unter Rückfluss wurde eingengt und der Eindampfrückstand destilliert. Der Sdp. des entstandenen 1-Methyl-4-[2'-hydroxy-propyl-(1')]-piperazins lag bei 91–93°/11 Torr. Ausbeute 70%.

Eine Lösung von 50,7 g dieser Base in 250 ml Benzol wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und unter Eiskühlung mit 78,2 g Thionylchlorid versetzt. Nach fünfständigem Kochen am Rückfluss wurde die Reaktionslösung eingengt und der Rückstand nach Zugabe von 100 ml Wasser und 120 ml 30-proz. Natronlauge mit 600 ml Benzol extrahiert. Nach dem Verdampfen des Benzols destillierte das Reaktionsprodukt bei 87–89°/11 Torr in einer Ausbeute von 60%. Das Dihydrochlorid liess sich durch Zugabe von äthanolischer Salzsäure zu einer Lösung der Base in abs. Äthanol erhalten. Aus abs. Äthanol, Smp. 233–235°.

$C_8H_{17}N_2Cl_2 \cdot 2HCl$ (249,62) Ber. N 11,22 Cl 42,61% Gef. N 11,51 Cl 42,52%

e) *1-Methyl-4-[2'-methyl-3'-chlorpropyl-(1')]-piperazin* (Tab. I, Nr. 20): Analog zu *Marxer*⁴²⁾ und *Adams*²²⁾ wurden 46,8 g 1-Methylpiperazin und 40 g 2-Methyl-1-brom-3-chlorpropan⁴⁰⁾ zusammen in 120 ml Äther 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Entfernen des ausgefallenen 1-Methylpiperazin-hydrobromides engte man die Ätherlösung ein und destillierte den Eindampfrückstand im Vakuum. Das 1-Methyl-4-[2'-methyl-3'-chlorpropyl-(1')]-piperazin hatte den Sdp. 99–100°/11 Torr. Ausbeute 30%.

Das aus Methanol umkristallisierte Dihydrochlorid schmolz bei 234–236°.

$C_9H_{19}N_2Cl_2 \cdot 2HCl$ Ber. C 41,00 H 8,03 Cl 40,35%
(263,65) Gef. „ 40,87 „ 7,72 „ 40,20%

f) *1-Benzyl-4-[3'-chlorpropyl-(1')]-piperazin* (Tab. I, Nr. 21): 104 g 1-Brom-3-chlorpropan und 233 g 1-Benzylpiperazin⁴³⁾ wurden in 370 ml Äther gelöst und 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abnutschen des ausgefallenen 1-Benzylpiperazin-hydrobromids nahm man das entstandene basische Chlorid in 1300 ml 2-n. Salzsäure auf. Aus dem salzsauren Auszug wurde durch Zugabe von 4-n. Natronlauge wiederum die Base abgeschieden und in 1,5 l Chloroform aufgenommen. Nach Trocknen der Lösung über Natriumsulfat und Einengen destillierte das 1-Benzyl-4-[3'-chlorpropyl-(1')]-piperazin bei 132–136°/0,01 Torr. Ausbeute 75%.

$C_{14}H_{21}N_2Cl$ Ber. C 66,52 H 8,37 N 11,08%
(252,78) Gef. „ 66,91 „ 8,17 „ 11,10%

Dihydrochlorid: aus abs. Äthanol, Smp. 249–251°.

$C_{14}H_{21}N_2Cl_2 \cdot 2HCl$ Ber. C 51,62 H 7,12 N 8,60 Cl 32,66%
(325,71) Gef. „ 51,45 „ 6,92 „ 8,23 „ 32,50%

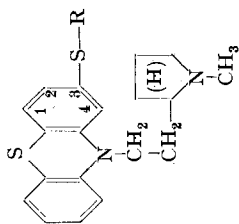
⁴⁰⁾ J. T. Gragson, K. W. Greenlee, J. M. Derfer & C. E. Boord, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3347 (1953).

⁴¹⁾ L. J. Kitchen & C. B. Pollard, J. org. Chemistry **8**, 338 (1943).

⁴²⁾ A. Marxer, Helv. **24**, 215 E (1941).

⁴³⁾ R. Baltzly, J. S. Buck, E. Lorz & W. Schon, J. Amer. chem. Soc. **66**, 263 (1944).

Tabelle II.
 3-Alkylmercaptopto-10-(2'-[N-methylpyrrolidyl-(2')]-äthyl-(1'))-phenothiazine.



Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %		
						C	H	S	C	H	S
1	-CH ₃	Base	-	209/0,008	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S ₂	67,37	6,78	17,99	67,48	6,82	17,84
		Tartrat	115, s. ab 70	-	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₆ O ₆	56,89	5,97	12,66	57,16	6,24	12,82
2	-CH ₂ -CH ₃	Base	-	213/0,01	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂	-	-	17,31	-	-	17,28
		Tartrat	90, s. ab 65	-	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₆ O ₆ ·½H ₂ O	57,67	6,20	12,32	57,51	6,00	12,24
3	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Base	-	217/0,008	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ S ₂	68,70	7,34	16,68	68,85	7,19	16,48
		Tartrat	90, s. ab 70	-	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₆ O ₆ ·½H ₂ O	57,43	6,49	11,80	57,83	6,34	11,61
4	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	-	225/0,01	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ S ₂	69,30	7,59	16,09	69,84	7,43	15,98
		Tartrat	75, s. ab 60	-	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₆ O ₆ ·½H ₂ O	58,14	6,69	11,50	58,34	6,79	11,34

2. Mercaptophenothiazine mit einer 2-Äthyl-pyrrolidin-Seitenkette am Stickstoff (Tab. II).

3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpyrrolidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. II, Nr. 1): Das Gemisch von 16,65 g 3-Methylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 1), 3,18 g feinpulverisiertem Natriumamid und 100 ml abs. Xylol wurde 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Ohne das Sieden zu unterbrechen, wurde im Verlaufe von 1½ Std. eine Lösung von 10,0 g 2-[N-Methylpyrrolidyl-(2'')]-1-chloräthan (Tab. I, Nr. 1) in 10 ml abs. Xylol zugetropft. Nach weiterem dreistündigem Kochen liess man abkühlen, gab 5 g Ammoniumchlorid hinzu und schüttelte mit 150 ml Wasser aus. Die Xylollösung wurde mit 115 ml 15-proz. wässriger Weinsäure ausgezogen. Der mit 100 ml Benzol gewaschene Weinsäure-Auszug wurde mit 35 ml konz. Natronlauge Phenolphthalein-alkalisch gestellt. Es schied sich die Base ab, die in 100 ml Benzol gelöst werden konnte. Nach Waschen dieser Lösung mit Wasser, Trocknen über Pottasche und Einengen destillierte das 3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpyrrolidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin bei 209°/0,008 Torr; Ausbeute 85%. Das Tartrat wurde hergestellt durch Lösen von 14,4 g Base in 125 ml Essigester und Einrühren der eiskalten Lösung in die Lösung von 6,06 g Weinsäure in 900 ml Essigester. Das ausfallende amorphe Tartrat hatte einen unscharfen Smp. von 115° (Sintern ab 70°, dann schwaches Aufschäumen). Ausbeute quantitativ.

3. Mercaptophenothiazine mit einer 2-Äthyl-piperidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. III).

Diese Verbindungen lassen sich auf den verschiedenen in der Einleitung skizzierten Wegen darstellen. In den folgenden Beispielen werden Angaben für den ersten und dritten Syntheseweg gegeben. Ein Beispiel für den zweiten Syntheseweg findet sich im Versuchsabschnitt 8 a.

a) 3-Äthylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. III, Nr. 2): Nach erstem Synthesegang: 18,89 g 3-Äthylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 2), 3,41 g feinpulverisiertes Natriumamid und 90 ml abs. Xylol wurden 2 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt. Ohne das Sieden zu unterbrechen, liess man anschliessend im Verlaufe von 1½ Std. die Lösung von 14,7 g 2-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-1-chloräthan (Tab. I, Nr. 2) in 15 ml abs. Xylol zu tropfen und erhitzte dann noch weitere 3 Std. unter Rückfluss. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte ähnlich den in Abschnitt 2 angegebenen Bedingungen. Anstelle von 15-proz. wässriger Weinsäure wurde 3-n. Essigsäure verwendet. Das 3-Äthylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin hatte den Sdp. 225°/0,008 Torr. Ausbeute 80%. Aus Isopropanol, Smp. 57–59°.

Das Tartrat erhält man durch Zugeben einer eiskalten Lösung von 7,22 g Base in 60 ml Essigester zu einer gekühlten Lösung von 3,0 g Weinsäure in 525 ml Essigester. Das amorphe Salz zersetzte sich bei 135° unter Aufschäumen und vorherigem Sintern.

b) 3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. III, Nr. 1): Nach drittem Synthesegang: Zu einer Lösung von 66,0 g N-(3-Methylmercapto-phenyl)-N-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-anilin (Tab. X, Nr. 1) in 1 l Benzol wurden 20 g frisch destilliertes Schwefeldichlorid (Sdp. 59°), gelöst in 200 ml Benzol, unter Rühren bei Zimmertemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. gerührt, dann eingengt und der Eindampfrückstand in 500 ml Wasser und 200 ml 3-n. Natronlauge aufgenommen. Die Base wurde mit 500 ml Chloroform extrahiert. Der mit 100 ml Wasser gewaschene Chloroformauszug hinterliess nach Trocknen über Pottasche und Einengen im Vakuum einen Rückstand, der fraktioniert destilliert wurde. Die zwischen 228–233°/0,02 Torr übergehende Fraktion wurde in 125 ml warmem Petroläther aufgenommen. Nach Filtrieren der Petrolätherlösung und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Eindampfrückstand mit der äquimolaren Menge Fumarsäure versetzt und in abs. Äthanol bis zum vollständigen Lösen gekocht. Beim Abkühlen fiel das Fumarat des 3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins aus. Smp. 154–156°. Durch Umkristallisieren aus abs. Äthanol stieg der Smp. auf 158–160°.

Zur Herstellung der Base wurde das Fumarat in Wasser gelöst, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt, die ausgeschiedene Base in Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit Pottasche getrocknet und eingeeengt. Der Eindampfrückstand destillierte bei 230°/0,02 Torr. Das Destillat liess sich aus Aceton kristallisieren: Smp. 72–74°.

Das Hydrochlorid erhielt man durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in eine Lösung von 1,1 g Base in 10 ml Aceton. Das ausgefallene Kristallisat schmolz bei 158–160° (nach Sintern ab 153°).

Zur Herstellung des Tartrats wurde eine Lösung von 1,5 g Base in 12,5 ml eiskaltem Essigester zu einer gekühlten Lösung von 0,68 g Weinsäure in 115 ml Essigester hinzugegeben. Das Tartrat schmolz bei 130° (nach Sintern ab 70°).

c) *3-Mercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. III, Nr. 10): Als Ausgangsprodukt diente das 3-Benzylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. III, Nr. 9), das aus 3-Benzylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 10) nach den unter 3a) beschriebenen Bedingungen hergestellt werden konnte. Zu einer Lösung von 27,8 g dieses Benzylderivates in 150 ml n.-Butanol wurden während 2 Std. bei einer Ölbadtemperatur von 120° 7,2 g Natrium portionenweise unter Rühren gegeben. Nach weiteren 2 Std. Erhitzen unter Rückfluss bei einer Ölbadtemperatur von 160° wurde die abgekühlte Lösung durch Zugabe von 50 ml konz. Salzsäure kongosauer gestellt. Anschliessend engte man bei 50° Badtemperatur im Vakuum vollständig ein. Der Rückstand wurde zur Abtrennung des Kochsalzes mehrmals in je 300 ml abs. Äthanol aufgenommen und die Lösung nach Filtration jeweils wieder eingeeengt.

Die weitere Reinigung gelang über das Silbersalz. Dazu wurde der Eindampfrückstand in einer Mischung von 500 ml Wasser und 100 ml Ammoniak bei ca. 35° gelöst. Nach dem Filtrieren durch einen Hyflofilter versetzte man das Filtrat mit einer Lösung von 27 g Silbernitrat in 150 ml Wasser und filtrierte nach Zugabe von 50 ml warmem konz. Ammoniak das Silbersalz, das in einer Ausbeute von 70% anfiel, ab. Nachdem dieses rohe Silbersalz zur Entfernung von Verunreinigungen mehrmals mit kochendem abs. Äthanol digeriert worden war, suspendierte man das ungelöste Salz in 250 ml abs. Äthanol und leitete bei Zimmertemperatur während 4 Std. Schwefelwasserstoff ein. Das abgeschiedene Silbersulfid wurde abfiltriert und die Mutterlauge im Vakuum eingeeengt. Eine eiskalte Lösung von 5,1 g des Eindampfrückstandes in 90 ml Chloroform und 100 ml Essigester wurde zu einer gekühlten Lösung von 2,15 g Weinsäure in 330 ml Essigester unter Schütteln gegeben. Das Tartrat des 3-Mercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins fiel amorph aus. Es schmolz unscharf bei 115° (nach vorherigem Sintern ab 80° und schwachem Aufschäumen).

Aus der über das Tartrat gereinigten Base konnte das reine Silbersalz mit dem Smp. 188–190° (Sintern ab 140°, rote zähflüssige Schmelze) erhalten werden.

d) *Spaltung des Racemates Nr. 1, Tab. III, in die optisch aktiven Komponenten. (+)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin*. 40,0 g racemisches 3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin und 43,6 g Di-(p-toluyll)-D-weinsäure-monohydrat⁴⁴⁾ wurden bei 40° in 400 ml Aceton gelöst. Nach dem Animpfen liess man zuerst unter 20stündigem Rühren bei Zimmertemperatur und anschliessend weitere 3 Std. unter Eiskühlung auskristallisieren. Nach dem Abnutschen wurde das Kristallisat mit 50 ml Aceton nachgewaschen, dann dreimal mit Aceton ausgekocht und abgenutscht. Anschliessend kristallisierte man aus 1170-proz. Äthanol. Ausbeute 86%.

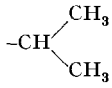
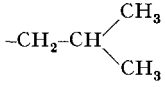
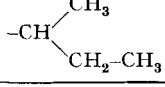

Das analysenreine Di-(p-toluyll)-D-tartrat des (+)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins zersetzt sich bei 152–154°. $[\alpha]_D^{20} = -70 \pm 2^\circ$ (c = 0,27; Äthanol).

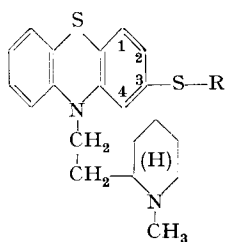
$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8$	Ber. C 65,06	H 5,86	O 16,91	S 8,47%
(756,91)	Gef. „ 64,83	„ 5,78	„ 17,04	„ 8,79%

⁴⁴⁾ A. Stoll & A. Hofmann, Helv. 26, 922 (1943).

Tabelle III.

S-substituierte 3-Mercapto-10-{2'-[*N*-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazine.

Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr
1	-CH ₃	Base Hydrochlorid Tartrat Fumarat	72-74 158-160, s. ab 153 Zers. 130, s. ab 70 158-160	230/0,02 - - -
2	-CH ₂ -CH ₃	Base Tartrat	57-59 Zers. 135, s. ab 70	225/0,008 -
3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base Tartrat	- Zers. 120, s. ab 70	247/0,01 -
4		Base Tartrat	73-75 Zers. 120, s. ab 70	223/0,05 -
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	-	227/0,005
6		Base	-	215/0,003
7		Base	-	215/0,007
8	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	-	235/0,015
9	-CH ₂ - 	Base Tartrat	- 105, s. ab 75	246/0,01 -
10	-H	Tartrat Silbersalz	115, s. ab 80 188-190, s. ab 140	- -



Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
$C_{21}H_{26}N_2S_2$	68,06	7,07	–	7,56	–	68,20	6,86	–	7,81	–
$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$	61,96	6,69	–	6,88	15,76	61,53	6,61	–	6,68	16,08
$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$	55,74	6,36	20,79	5,20	–	55,96	6,13	20,43	5,37	–
$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	61,70	6,21	13,15	–	13,18	61,83	6,04	13,39	–	12,97
$C_{22}H_{28}N_2S_2$	68,70	7,34	–	7,98	–	68,61	7,36	–	7,70	–
$C_{22}H_{28}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6$	58,40	6,41	–	5,24	–	58,14	6,26	–	5,28	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2$	69,30	7,59	–	7,03	–	69,46	7,68	–	6,74	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6$	59,10	6,61	17,50	–	–	59,14	6,61	17,48	–	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2$	69,30	7,59	–	7,03	–	69,19	7,80	–	7,04	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6$	59,10	6,61	17,50	–	–	58,97	6,48	17,85	–	–
$C_{24}H_{32}N_2S_2$	69,85	7,82	–	6,79	15,54	70,57	7,96	–	6,70	14,98
$C_{24}H_{32}N_2S_2$	69,85	7,82	–	6,79	–	69,20	7,52	–	7,26	–
$C_{24}H_{32}N_2S_2$	69,85	7,82	–	–	–	70,16	8,15	–	–	–
$C_{26}H_{36}N_2S_2$	70,86	8,23	–	6,36	14,55	70,39	7,92	–	6,09	14,77
$C_{27}H_{30}N_2S_2$	72,60	6,77	–	–	14,36	72,72	6,52	–	–	14,92
$C_{27}H_{30}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	61,46	6,16	17,17	4,62	–	61,18	6,20	17,64	4,15	–
$C_{20}H_{24}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	55,90	6,06	20,17	–	12,44	55,62	6,17	20,18	–	12,68
$C_{20}H_{23}N_2S_2Ag$	–	–	–	23,28	13,84	–	–	–	23,81	13,69
				Ag					Ag	

Die Base wurde über das Hydrochlorid erhalten. Zu einem Gemisch von 180 ml 7-proz. Salzsäure und 150 ml Äther wurden 35 g Di-(p-toluy)l-D-tartrat des (+)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins eingetragen. Nachdem die ganze Substanz in Lösung gegangen war, trennte man die Ätherschicht ab und schüttelte den wässrigen Teil noch dreimal mit je 30 ml Äther aus. Aus den ätherischen Lösungen konnte nach Trocknen mit Magnesiumsulfat die Di-(p-toluy)l-D-weinsäure zurückgewonnen werden.

Nach Zusatz von 45 ml 30-proz. Natronlauge zu der mit Eis gekühlten wässrigen Fraktion schied sich die Base zuerst ölig ab. Sie liess sich mit Benzol ausschütteln. Die mit Wasser gewaschene Benzollösung wurde eingeeignet. Der ölige Eindampfrückstand kristallisierte aus 50 ml Isopropylalkohol. Ausbeute 70%.

Das analysenreine (+)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin schmolz bei 60–62° (Racemat Smp. 72–74°); $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Äthanol).

$C_{21}H_{26}N_2S_2$	Ber. C 68,06	H 7,07	S 17,81%
(370,57)	Gef. ,, 68,11	,, 6,83	,, 17,60%

Das Fumarat schied sich ab, wenn die Lösung von 13,1 g Base in 40 ml abs. Äthanol mit 60 ml einer abs. alkoholischen Lösung von 4,3 g Fumarsäure vermischt wurde. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus 100 ml abs. Äthanol erhielt man das analysenreine rechtsdrehende Fumarat in einer Ausbeute von 90%. Smp. 143–145° (Racemat 158–160°); $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Pyridin).

$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	Ber. C 61,70	H 6,21	O 13,15	S 13,18%
(486,64)	Gef. ,, 61,57	,, 6,42	,, 13,33	,, 13,25%

(-)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin. Zur Gewinnung des linksdrehenden Antipoden wurde die nach Abtrennen der Hauptmenge des rechtsdrehenden Antipoden anfallende Acetonmutterlauge abgedampft. Der Rückstand wurde, wie oben beschrieben, auf die freie Base aufgearbeitet. 5 g dieser Rohbase ($[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ in Äthanol) wurden in eine 40° warme Lösung von 5,46 g Di-(p-toluy)l-L-weinsäure-monohydrat⁴⁴) in 50 ml Aceton unter Rühren eingetragen. Das sich allmählich abscheidende Salz wurde zur Reinigung mehrmals mit Aceton ausgekocht und dann aus 250 ml 70-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 70%. Das analysenreine Di-(p-toluy)l-L-tartrat des (-)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins setzte sich bei 152–154°; $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,25; Äthanol).

$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8$	Ber. C 65,06	H 5,86	O 16,91	S 8,47%
(756,91)	Gef. ,, 64,86	,, 6,01	,, 16,92	,, 8,75%

6,3 g dieses Di-(p-toluy)l-L-tartrates wurden, wie oben beschrieben, in die Base übergeführt. Die so erhaltene Base kristallisierte aus 9 ml Isopropylalkohol in einer Ausbeute von 70%. Smp. 60–62°. $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Äthanol).

$C_{21}H_{26}N_2S_2$	Ber. C 68,06	H 7,07	S 17,81%
(370,57)	Gef. ,, 68,30	,, 7,01	,, 17,61%

Das entsprechende Fumarat des (-)-3-Methylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins schmolz bei 143–145°. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Pyridin).

$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	Ber. C 61,70	H 6,21	O 13,15	S 13,18%
(486,64)	Gef. ,, 61,76	,, 6,13	,, 13,32	,, 13,12%

Die hier beschriebenen optisch aktiven Verbindungen konnten auch auf einem zweiten Weg erhalten werden, indem das 3-Methylmercapto-phenothiazin sowohl mit rechtsdrehendem als auch mit linksdrehendem 2-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-1-chloräthan (vgl. Abschnitt 1a) kondensiert wurde. Dieselben wurden aus den entsprechenden Antipoden des 2-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-äthan-1-ols⁴⁵) dargestellt mit Hilfe der Di-(p-toluy)l-D- bzw. der Di-(p-toluy)l-L-weinsäure. Im folgenden geben wir nur die physikalischen Daten der entsprechenden optisch aktiven Zwischenprodukte an:

⁴⁵) A. Ladenburg, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, 2583 (1889).

(+)-2-[N-Methylpiperidyl-(2')]-äthan-1-ol, Sdp. 105–107°/11 Torr. $[\alpha]_D^{20} = +67^\circ \pm 2^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

(-)-2-[N-Methylpiperidyl-(2')]-äthan-1-ol, Sdp. 105–107°/11 Torr. $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ \pm 2^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

(+)-2-[N-Methylpiperidyl-(2')]-1-chloräthan, Sdp. 80–83°/11 Torr. $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ \pm 2^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

Das aus Aceton umkristallisierte Hydrochlorid hatte den Smp. 160–161°. $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Wasser).

(-)-2-[N-Methylpiperidyl-(2')]-1-chloräthan, Sdp. 80–83°/11 Torr. $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ \pm 2^\circ$ (ohne Lösungsmittel).

Das aus Aceton umkristallisierte Hydrochlorid hatte den Smp. 160–161°. $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Wasser).

c) Spaltung von 3-Äthylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. III, Nr. 2) in die optischen Komponenten. Die rechts- und die linksdrehende Verbindung konnte nach den im vorigen Abschnitt 3 d beschriebenen Methoden erhalten werden:

(+)-3-Äthylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin. Aus Petroläther, Smp. 56–58°, $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Äthanol).

(-)-3-Äthylmercapto-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin. Aus Petroläther, Smp. 56–58°, $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Äthanol).

4. Mercaptophenothiazine mit einer 3-Methylpiperidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. IV).

a) 3-Methylmercapto-10-{[N-methylpiperidyl-(3')]-methyl}-phenothiazin (Tab. IV, Nr. 1): Ein Gemisch von 50,0 g 3-Methylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 1), 9,55 g feinpulverisiertem Natriumamid und 200 ml abs. Xylol wurde 2 Std. unter Rühren bei 180° Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. Ohne das Sieden zu unterbrechen, tropfte man während 1½ Std. eine Lösung von 33,8 g N-Methyl-3-chlormethylpiperidin (Tab. I, Nr. 3) in 35 ml abs. Xylol zu und kochte anschliessend noch 3 Std. Das Reaktionsgemisch wurde entsprechend den Angaben im Abschnitt 2 bzw. 3 aufgearbeitet. Das 3-Methylmercapto-10-{[N-methylpiperidyl-(3')]-methyl}-phenothiazin hatte den Sdp. 207°/0,01 Torr. Ausbeute 60%.

Das Hydrochlorid wurde durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in eine Lösung von 22 g Base in 220 ml Aceton erhalten und aus Aceton umkristallisiert. Das Hydrochlorid zersetzte sich bei 124–126° (nach Sintern ab 110°).

Das Oxalat (aus abs. Äthanol umkristallisiert) zersetzte sich bei 182–184°; das Tartrat (aus Essigester abgeschieden) schmolz unter Aufschäumen bei 140° (nach längerem Sintern).

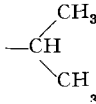
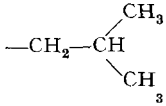
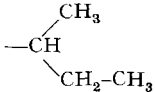

5. Mercaptophenothiazine mit einer Dimethylamino-propyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. V).

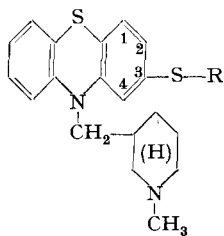
3-Äthylmercapto-10-[3'-dimethylamino-propyl-(1')]-phenothiazin (Tab. V, Nr. 1): Ein Gemisch von 20,0 g 3-Äthylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 2), 3,62 g feinpulverisiertem Natriumamid und 80 ml abs. Xylol wurde 2 Std. unter Rühren bei 180° Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. Ohne das Sieden zu unterbrechen, wurde während 1½ Std. die Lösung von 11,3 g 3-Dimethylamino-1-chlor-propan (Tab. I, Nr. 5) in 12 ml abs. Xylol zugetropft und dann noch weitere 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Aufgearbeitet wurde nach den Angaben in Abschnitt 2, bzw. 3. Das 3-Äthylmercapto-10-[3'-dimethylamino-propyl-(1')]-phenothiazin fiel in einer Ausbeute von 80–85% an. Sdp. 200°/0,008 Torr.

Das Tartrat erhielt man durch Aufnehmen von 11,0 g Base und 4,8 g Weinsäure in 75 ml kochendem abs. Äthanol, wobei nach dem Abkühlen sich das Tartrat kristallinisch abschied (Ausbeute 90%), Smp. 117–119° (nach Sintern ab 110°).

Tabelle IV.

S-substituierte Mercapto-10-[[*N*-methyl-piperidyl-(3')]-methyl]-phenothiazine.


Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr
1	—CH ₃	Base Hydrochlorid Tartrat Oxalat	— Zers. 124–126, s. 110 Zers. 140, s. ab 75 Zers. 182–184	207/0,01 — — —
2	—CH ₂ —CH ₃	Base Tartrat	— 140, s. ab 75	222/0,01 —
3	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	Base Tartrat	— 145, s. ab 85	225/0,01 —
4		Base Tartrat	— Zers. 140, s. ab 75	216/0,01 —
5	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	Base Tartrat	— Zers. 100, s. ab 80	223/0,01 —
6		Base Tartrat	— 120, s. ab 85	207/0,005 —
7		Base Tartrat	— 110, s. ab 80	206/0,005 —
8	—CH ₂ — 	Base Tartrat	— 120, s. ab 90	236/0,007 —

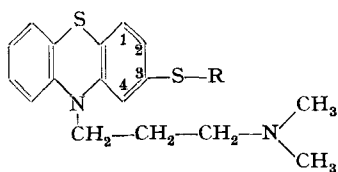


Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
$C_{20}H_{24}N_2S_2$	67,37	6,78	–	7,86	–	67,82	6,94	–	8,39	–
$C_{20}H_{24}N_2S_2, HCl$	61,12	6,41	–	–	16,32	60,99	6,84	–	–	16,34
$C_{20}H_{24}N_2S_2, C_4H_6O_6, \frac{1}{2}H_2O$	55,90	6,06	20,17	5,43	–	56,28	6,17	19,93	5,36	–
$C_{20}H_{24}N_2S_2, C_2H_2O_4$	59,17	5,87	–	6,27	–	59,06	5,90	–	6,40	–
$C_{21}H_{26}N_2S_2$	68,06	7,07	–	7,56	17,31	68,07	7,25	–	7,19	16,91
$C_{21}H_{26}N_2S_2, C_4H_6O_6$	57,67	6,20	–	5,38	12,32	57,36	6,25	–	5,13	12,09
$C_{22}H_{28}N_2S_2$	–	–	–	7,28	16,68	–	–	–	7,37	16,36
$C_{22}H_{28}N_2S_2, C_4H_6O_6$	58,40	6,41	17,95	5,24	–	58,08	6,21	18,22	5,56	–
$C_{22}H_{28}N_2S_2$	68,70	7,34	–	7,28	–	69,48	7,38	–	7,23	–
$C_{22}H_{28}N_2S_2, C_4H_6O_6, \frac{1}{2}H_2O$	57,43	6,49	19,13	–	–	57,24	6,66	19,06	–	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2$	–	–	–	7,03	16,09	–	–	–	7,03	15,79
$C_{23}H_{30}N_2S_2, C_4H_6O_6$	59,10	6,61	–	5,11	–	59,02	6,51	–	5,06	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2$	69,30	7,59	–	–	–	69,53	7,52	–	–	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2, C_4H_6O_6, \frac{1}{2}H_2O$	58,14	6,69	18,65	–	–	57,87	6,33	18,74	–	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2$	69,30	7,59	–	7,03	–	69,21	7,42	–	6,65	–
$C_{23}H_{30}N_2S_2, C_4H_6O_6, \frac{1}{2}H_2O$	58,14	6,69	–	–	11,50	58,50	6,46	–	–	11,42
$C_{26}H_{28}N_2S_2$	72,18	6,52	–	–	14,82	72,17	6,70	–	–	14,67
$C_{26}H_{28}N_2S_2, C_4H_6O_6, H_2O$	59,98	6,04	–	–	10,68	60,19	6,01	–	–	10,54

Tabelle V.

S-substituierte Mercapto-10-[3'-dimethylamino-propyl-(1')]-phenothiazine.

Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Base Tartrat	— 117–119, s. ab 110	200/0,008 —
2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Base Tartrat	— Zers. 90, s. ab 55	227/0,02 —
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base Tartrat Oxalat	— Zers. 90, s. ab 60 Zers. 206–208	198/0,01 — —
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Base	—	202/0,005
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base	—	195/0,004
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base	—	189/0,006
7	$-\text{CH}_2-$ 	Base Tartrat	— 85, s. ab 65	224/0,01 —



Bruttoformel	Berechnet					Gefunden				
	C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
$C_{19}H_{24}N_2S_2$	66,23	7,02	–	8,13	–	66,75	7,11	–	8,23	–
$C_{19}H_{24}N_2S_2, C_4H_8O_6$	55,85	6,11	–	5,66	–	55,53	6,22	–	5,81	–
$C_{20}H_{26}N_2S_2$	66,99	7,31	–	7,81	–	67,49	7,40	–	7,36	–
$C_{20}H_{26}N_2S_2, C_4H_8O_6, \frac{1}{2}H_2O$	55,68	6,43	–	5,41	–	55,47	5,85	–	5,34	–
$C_{20}H_{26}N_2S_2$	66,99	7,31	–	7,81	–	67,12	7,21	–	7,61	–
$C_{20}H_{26}N_2S_2, C_4H_8O_6, \frac{1}{2}H_2O$	55,68	6,43	20,09	5,41	–	55,42	6,05	20,23	5,23	–
$C_{20}H_{26}N_2S_2, C_2H_2O_4$	58,90	6,29	14,27	6,24	–	59,14	6,39	14,54	6,51	–
$C_{21}H_{28}N_2S_2$	67,69	7,58	–	7,52	–	68,07	7,46	–	7,01	–
$C_{21}H_{28}N_2S_2$	67,69	7,58	–	7,52	–	67,96	7,43	–	7,21	–
$C_{21}H_{28}N_2S_2$	67,69	7,58	–	–	17,21	67,46	7,08	–	–	17,05
$C_{24}H_{26}N_2S_2$	70,89	6,45	–	–	15,77	71,16	6,38	–	–	15,58
$C_{24}H_{26}N_2S_2, C_4H_8O_6$	60,41	5,79	–	–	11,52	60,35	5,77	–	–	11,46

6. Mercaptophenothiazine mit verschiedenen Seitenketten am Stickstoff (Tab. VI).

3-Methylmercapto-10-[2'-dimethylamino-äthyl-(1')]-phenothiazin (Tab. VI, Nr. 1): Das Gemisch von 50,0 g 3-Methylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 1), 9,55 g feinpulverisiertem Natriumamid und 220 ml abs. Xylol wurde 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. In die siedende Mischung wurde die Lösung von 22,0 g 1-Dimethylamino-2-chloräthan (Tab. I, Nr. 7), in 25 ml abs. Xylol während 1½ Std. getropft. Nach dreistündigem Erhitzen am Rückfluss arbeitete man das Reaktionsgemisch wie vorher beschrieben (Abschnitt 2 und 3) auf. Das 3-Methylmercapto-10-[2'-dimethylaminoäthyl-(1')]-phenothiazin hatte einen Sdp. von 195–196°/0,01 Torr. Aus Isopropanol kristallisierte die Base, Smp. 72–74°. Ausbeute 85%.

Das Hydrochlorid erhielt man durch Versetzen einer Lösung von 26,0 g Base in 200 ml Isopropanol mit 20 ml gesättigtem isopropanolischem Chlorwasserstoff. Aus abs. Äthanol umkristallisiert, schmolz das Salz bei 175–177°. Ausbeute 88%.

7. 3-Isopropylmercapto-phenothiazine mit verschiedenen Seitenketten am Stickstoff (Tab. VII).

3-Isopropylmercapto-10-{2'-[pyrrolidyl-(1'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. VII, Nr. 6): Ein Gemisch von 30,0 g 3-Isopropylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 4), 5,15 g feinpulverisiertem Natriumamid und 180 ml abs. Xylol wurde 2 Std. unter Rühren bei 180° Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. In die siedende Mischung wurde im Verlaufe von 1½ Std. die Lösung von 14,7 g 1-[Pyrrolidyl-(1'')]-2-chloräthan (Tab. I, Nr. 12) in 15 ml abs. Xylol getropft. Nach weiterem dreistündigem Kochen unter Rückfluss wurde, wie vorher beschrieben (Abschnitt 2 und 3), aufgearbeitet. Das 3-Isopropylmercapto-10-{2'-[pyrrolidyl-(1'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin fiel in einer Ausbeute von 90% an, Sdp. 208°/0,01 Torr.

Durch Versetzen einer Lösung von 25,7 g Base in 75 ml Isopropanol mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff im gleichen Lösungsmittel bis zur kongosauen Reaktion fiel das Hydrochlorid aus, das, aus Isopropanol umkristallisiert, unter Bläschenbildung bei 145–147° schmolz. Ausbeute 70%.

8. Am Schwefel verschieden substituierte 3-Mercaptophenothiazine mit verschiedenen Seitenketten am Stickstoff (Tab. VIII).

a) *3-Äthylmercapto-10-{3'-[1''-methylpiperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. VIII, Nr. 7): Ein Gemisch von 26,1 g 3-Äthylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 2), 6,1 g feinpulverisiertem Natriumhydroxyd und 100 ml Toluol wurde 1 Std. unter Rühren bei 140° Ölbadtemperatur mit einem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. In die siedende Lösung wurde während 1½ Std. eine Lösung von 20,0 g 1-Methyl-4-[3'-chlor-propyl-(1')]-piperazin (Tab. I, Nr. 19) in 20 ml Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 3 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann nach dem Abkühlen mit 150 ml Wasser ausgeschüttelt. Aus der Toluolschicht wurde die Base mit 250 ml 15-proz. wässriger Weinsäure ausgezogen. Durch Versetzen der mit Benzol gewaschenen Weinsäurelösung mit 60 ml konz. Natronlauge schied sich aus der Phenolphthalein-alkalischen Lösung wieder die Base ab. Diese wurde in 150 ml Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung mit Wasser ausgewaschen, über Pottasche getrocknet, eingengt und der Rückstand anschliessend destilliert. Das 3-Äthylmercapto-10-{3'-[1''-methylpiperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-phenothiazin hatte einen Sdp. von 227°/0,01 Torr. Ausbeute 75%. Aus Aceton Kristalle vom Smp. 62–64°.

Dieselbe Substanz konnte auch auf dem in der Einleitung skizzierten zweiten Syntheseweg hergestellt werden, indem man 10,0 g 3-Äthylmercapto-phenothiazin-10-carbonsäure-{3'-[1''-methyl-piperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-ester, der aus dem Dihydrochlorid (folgender Abschnitt, Tab. IX, Nr. 15) erhalten wurde, in Abwesenheit von Lösungsmittel 1 Std. auf 180°, dann 4 Std. auf 200° bis zur Beendigung der Kohlendioxydabspaltung erhitzte. Das Rohprodukt destillierte bei 227°/0,01 Torr. Das Destillat kristallisierte aus Aceton, Smp. 62–64°. Ausbeute 85–90%.

Zur Herstellung des Dimaleinates wurden 5,0 g Base in 25 ml abs. Äthanol heiss gelöst. Nach Zusatz einer heissen Lösung von 3,05 g Maleinsäure in 25 ml abs. Äthanol schied sich das Salz ab, das aus Methanol umkristallisiert werden konnte. Zers.-P. 188–190° (Sintern ab 180°). Ausbeute 85%.

Dihydrochlorid: aus abs. Äthanol, Smp. 214–216° (Bläschen-Bildung u. Sintern ab 205°).

b) 3-Äthylmercapto-10-{3'-[1''-(β-Hydroxyäthyl)-piperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-phenothiazin (Tab. VIII, Nr. 10). Das als Zwischenprodukt benötigte 3-Äthylmercapto-10-[3'-hydroxypropyl-(1')]-phenothiazin wurde nach den Angaben von *Dahlbom*⁴⁶⁾ hergestellt. Sdp. 211°/0,03 Torr.

$C_{17}H_{19}ONS_2$	Ber. C 64,31	H 6,03	S 20,20%
(317,46)	Gef. „ 65,06	„ 5,80	„ 20,30%

Durch Bromierung mittels Phosphortribromid (entsprechend der Methode von *Hromatka*⁴⁷⁾) konnte das 3-Äthylmercapto-10-[3'-brompropyl-(1')]-phenothiazin erhalten werden. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ein Gemisch von 46,0 g rohem 3-Äthylmercapto-10-[3'-brompropyl-(1')]-phenothiazin, 18,5 g Mono-N-(β-Hydroxyäthyl)-piperazin und 29,5 g fein pulv. Pottasche wurde in 250 ml abs. Xylol unter Rühren 15 Std. bei 180° Badtemperatur unter Rückfluss gekocht. Die nach dem Abkühlen durch Filtration erhaltene klare Xylollösung wurde mit 450 ml 15-proz. Weinsäure ausgeschüttelt. Nach dem Auswaschen der Weinsäurelösung mit 200 ml Benzol stellte man dieselbe mit 120 ml konz. Natronlauge Phenolphthaleinalkalisch und schüttelte die ausgefallene Base zweimal mit je 200 ml Benzol aus. Die mit Wasser gewaschene Benzollösung wurde eingengt. Die Base (Rohausbeute 50%) liess sich im Hochvakuum nur unter teilweiser Zersetzung destillieren (Sdp. 270°/0,01 Torr). Das Dimaleinat wurde durch Versetzen einer Lösung von 16,0 g Base in 250 ml abs. Alkohol mit einer Lösung von 9,12 Maleinsäure in 250 ml abs. Äthanol hergestellt. Nach Umkristallisieren aus 11 abs. Äthanol erhielt man das analysenreine Dimaleinat des 3-Äthylmercapto-10-[3'-[1''-(β-Hydroxyäthyl)-piperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-phenothiazins vom Zers.-P. 173–175° in einer Ausbeute von 70%.

Zur Herstellung des Essigsäureesters (Tab. VIII, Nr. 11) wurden 10,0 g 3-Äthylmercapto-10-{3'-[1''-(β-Hydroxyäthyl)-piperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-phenothiazin in 65 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 2,76 g Acetylchlorid in 25 ml Chloroform und einstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur schüttelte man das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 40 ml 25-proz. Pottaschelösung aus. Nach dreimaligem Waschen mit je 25 ml Wasser und Trocknen über Pottasche wurde die Lösung eingengt, wobei die freie Base zurückblieb.

Zur Herstellung des Dimaleinates wurden 8,1 g Base in 75 ml abs. Äthanol gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 3,98 g Maleinsäure in 50 ml abs. Äthanol fiel das Salz aus, das nach Umkristallisieren aus 600 ml abs. Äthanol analysenrein vorlag. Das 3-Äthylmercapto-10-{3'-[1''-(β-Acetoxyäthyl)-piperazyl-(4'')]-propyl-(1')}-phenothiazin schmolz bei 167–169° (Bläschen-Bildung und Sintern ab 155°). Ausbeute 80%. Die aus dem reinen Dimaleinat hergestellte Base hatte den Sdp. 278°/0,003 Torr.

9. 3-Mercaptophenothiazin-N-carbonsäureester (Tab. IX).

3-Äthylmercapto-phenothiazin-10-carbonsäure-{[N-methylpiperidyl-(3')]-methyl}-ester (Tab. IX, Nr. 10): Zu einer Lösung von 259 g 3-Äthylmercapto-phenothiazin (1. Mitteilung, Tab. V, Nr. 2) in 750 ml Benzol wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 207 g Phosgen in 1 l Toluol zugegeben. Im Verlauf von 1 Std. wurde die Ölbadtemperatur auf 110° gebracht und die Lösung anschliessend 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde eingengt und der Eindampfdruckstand aus 470 ml Isopropanol kristallisiert. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurde das reine bei 95–97° schmelzende 3-Äthylmercapto-phenothiazin-10-carbonsäurechlorid in einer Ausbeute von 80% erhalten.

$C_{15}H_{12}ONS_2Cl$	Ber. C 55,97	H 3,76	Cl 11,01%
(321,84)	Gef. „ 55,81	„ 3,80	„ 11,01%

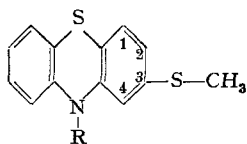
⁴⁶⁾ R. *Dahlbom*, Acta chem. scand. **6**, 310 (1952).

⁴⁷⁾ O. *Hromatka*, F. *Sauter* & L. H. *Schlager*, Mh. Chem. **88**, 193 (1957).

Tabelle VI.

3-Methylmercapto-phenothiazine mit diversen Seitenketten.

Nr.	R	Derivat	Smp. °C
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	72-74 175-177
2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 160-162
3	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 202-204, s. ab 194
4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle$	Base Hydrochlorid	73-75 170-172
5	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle \text{N}-\text{CH}_3$	Base Dihydrochlorid	85-87 Zers. 243-245
6	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle$	Base Tartrat Methbromid	67-69 Zers. 100, s. ab 65 178-180, s. ab 165
7	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle \text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Base Dihydrochlorid	82-84 Zers. 236-238, s. ab 225
8	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle \text{O}$	Base Hydrochlorid	100-102 152-154, s. ab 146
9	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{N} \langle \text{H} \rangle$	Base Hydrochlorid	- 177-179
10	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}-\text{N} \langle \text{H} \rangle \text{N}-\text{CH}_3$	Base Dihydrochlorid	- 224-226, s. ab 210
11	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Dimaleinat	Zers. 172-174
12	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \langle \text{H} \rangle \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	Dimaleinat	173-175

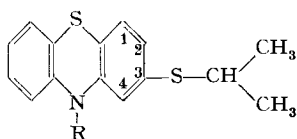


Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
195–196/0,01 –	$C_{17}H_{20}N_2S_2$	64,51	6,37	8,85	–	64,33	6,22	8,54	–
	$C_{17}H_{20}N_2S_2 \cdot HCl$	57,85	6,00	7,94	18,17	57,82	5,69	7,89	17,89
198/0,01 –	$C_{19}H_{24}N_2S_2$	66,23	7,02	8,13	18,61	65,50	6,83	8,06	18,37
	$C_{19}H_{24}N_2S_2 \cdot HCl$	59,89	6,61	7,35	16,83	60,18	6,45	7,50	16,68
182/0,01 –	$C_{20}H_{26}N_2S_2$	66,99	7,31	7,81	17,89	67,31	7,32	7,69	17,62
	$C_{20}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$	60,81	6,89	7,09	16,24	61,00	7,00	6,95	16,08
219–221/0,01 –	$C_{19}H_{22}N_2S_2$	66,62	6,47	8,18	18,72	66,68	6,31	8,08	18,98
	$C_{19}H_{22}N_2S_2 \cdot HCl$	60,21	6,12	7,39	–	60,44	5,97	7,69	–
228–230/0,02 –	$C_{20}H_{25}N_3S_2$	64,65	6,78	11,31	–	64,92	6,71	11,34	–
	$C_{20}H_{25}N_3S_2 \cdot 2HCl$	54,04	6,12	9,45	14,43	54,05	5,80	9,62	14,48
235–237/0,05 – –	$C_{21}H_{26}N_2S_2$	68,06	7,07	–	17,31	67,97	7,27	–	17,36
	$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot C_4H_8O_6$	57,67	6,20	–	12,32	57,16	5,85	–	12,00
	$C_{22}H_{29}N_2S_2Br$	56,76	6,28	–	–	56,48	6,24	–	–
– –	$C_{27}H_{31}N_3S_2$	70,24	6,77	9,10	13,89	70,51	6,68	8,98	13,85
	$C_{27}H_{31}N_3S_2 \cdot 2HCl$	60,66	6,22	7,86	12,00	60,58	6,40	7,56	12,27
240–242/0,03 –	$C_{20}H_{24}ON_2S_2$	64,48	6,49	–	17,22	64,77	6,60	–	17,46
	$C_{20}H_{24}ON_2S_2 \cdot HCl$	58,73	6,16	–	15,68	58,80	5,92	–	15,57
204/0,015 –	$C_{20}H_{24}N_2S_2$	67,37	6,78	–	17,99	67,33	6,37	–	17,65
	$C_{20}H_{24}N_2S_2 \cdot HCl$	61,12	6,41	7,13	16,32	61,29	6,37	6,91	15,96
211/0,01 –	$C_{21}H_{27}N_3S_2$	65,41	7,06	10,90	–	65,42	7,41	10,82	–
	$C_{21}H_{27}N_3S_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	53,95	6,47	8,99	13,72	53,68	6,25	8,68	13,75
–	$C_{22}H_{26}ON_3S_2 \cdot 2C_4H_4O_4$	55,63	5,76	–	9,90	55,68	5,77	–	10,17
–	$C_{24}H_{31}O_2N_3S_2 \cdot 2C_4H_4O_4$	55,72	5,69	–	9,29	56,04	5,99	–	9,54

Tabelle VII.

3-Isopropylmercapto-phenothiazine mit diversen Seitenketten.

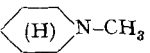










Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr
1	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 182-184	189/0,015 -
2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 162-164	187/0,01 -
3	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- Zers. 234-236	187/0,01 -
4	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 183-185, s. ab 176	183/0,02 -
5	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Base Maleinat	- 75-77, s. ab 70	190/0,015 -
6	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array}$	Base Hydrochlorid	- 145-147	208/0,01 -
7	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array}$	Base Tartrat	- 75, s. ab 60	211/0,005 -
8	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array}$	Base Tartrat	- 85, s. ab 65	215/0,01 -
9	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array} \text{O}$	Base Tartrat	63-65 85, s. ab 70	214/0,005 -
10	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	Base Dihydrochlorid Dimaleinat	- 208-210, s. ab 192 177-179, s. ab 173	221/0,007 - -
11	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	Dimaleinat	Zers. 166-168	-
12	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{(H)} \\ \diagdown \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCOCH}_3$	Dimaleinat	163-165	-

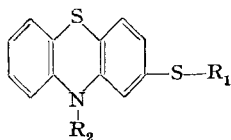


Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
$C_{19}H_{24}N_2S_2$	–	–	–	8,13	18,61	–	–	–	8,10	18,52
$C_{19}H_{24}N_2S_2 \cdot HCl$	59,89	6,61	–	7,35	16,83	59,91	6,32	–	7,44	16,64
$C_{21}H_{28}N_2S_2$	67,69	7,58	–	–	17,21	67,63	7,28	–	–	17,24
$C_{21}H_{28}N_2S_2 \cdot HCl$	61,66	7,15	–	–	15,68	61,93	7,14	–	–	15,60
$C_{20}H_{26}N_2S_2$	66,99	7,31	–	–	17,89	67,12	7,29	–	–	17,83
$C_{20}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$	60,81	6,89	–	7,09	16,24	61,12	6,84	–	7,33	15,96
$C_{22}H_{30}N_2S_2$	68,34	7,82	–	7,25	16,59	68,23	7,63	–	7,38	16,72
$C_{22}H_{30}N_2S_2 \cdot HCl$	62,45	7,39	–	6,62	–	62,41	7,23	–	6,87	–
$C_{21}H_{28}N_2S_2$	67,69	7,58	–	–	17,21	67,65	7,40	–	–	17,31
$C_{21}H_{28}N_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	61,44	6,60	13,10	–	13,12	61,40	6,67	13,07	–	13,05
$C_{21}H_{26}N_2S_2$	68,06	7,07	–	7,56	17,31	68,29	7,04	–	7,63	17,36
$C_{21}H_{26}N_2S_2 \cdot HCl$	61,96	6,69	–	–	15,76	62,24	6,71	–	–	15,94
$C_{22}H_{28}N_2S_2$	68,70	7,34	–	–	16,68	68,83	7,41	–	–	16,70
$C_{22}H_{28}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6$	58,40	6,41	–	–	11,99	57,89	6,21	–	–	11,80
$C_{23}H_{30}N_2S_2$	69,30	7,59	–	–	16,09	69,61	7,68	–	–	15,99
$C_{23}H_{30}N_2S_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	58,14	6,69	–	–	11,50	58,03	6,46	–	–	11,23
$C_{22}H_{28}ON_3S_2$	65,96	7,05	3,99	–	–	66,10	6,71	4,20	–	–
$C_{22}H_{28}ON_3S_2 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$	54,91	6,38	22,51	4,93	–	54,44	6,50	22,28	5,24	–
$C_{23}H_{31}N_3S_2$	66,78	7,55	–	10,16	–	67,15	7,81	–	9,99	–
$C_{23}H_{31}N_3S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$	54,74	6,99	8,33	–	12,71	55,11	6,74	8,20	–	12,92
$C_{23}H_{31}N_3S_2 \cdot 2C_4H_4O_4$	57,65	6,09	–	–	9,93	57,73	5,87	–	–	10,05
$C_{24}H_{33}ON_3S_2 \cdot 2C_4H_4O_4$	56,87	6,11	21,31	–	9,49	56,83	6,07	21,03	–	9,50
$C_{26}H_{35}O_2N_3S_2 \cdot 2C_4H_4O_4$	56,89	6,03	22,29	–	8,93	56,67	6,01	21,99	–	8,86

Tabelle VIII.

S-substituierte 3-Mercaptophenothiazine mit diversen Seitenketten.

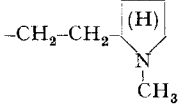
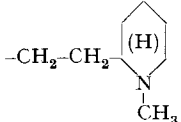
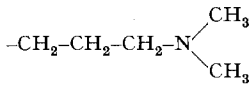
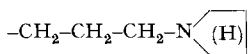
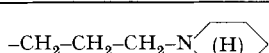
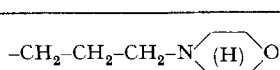
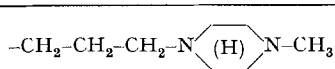
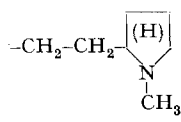
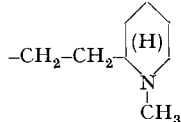
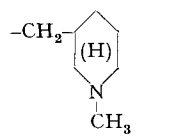
Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Smp. °C
1	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Base Hydrochlorid	- 133-135
2	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)	Base Fumarat	- 101-103
3	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -  -N-CH ₃	Base Fumarat	- 137-139, s. ab 110
4	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	Base Fumarat Oxalat	- 165-167 154-156, s. ab 145
5	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	Base Fumarat Oxalat	- 170-172 165-167
6	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	Base Fumarat	53-55 133-136
7	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  -N-CH ₃	Base Dihydrochlorid Dimaleinat	62-64 214-216, s. ab 205 Zers. 188-190, s. ab 180
8	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -N  -N-CH ₃	Base Dimaleinat	87-89 171-173
9	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  -N-CH ₂ - 	Base Dihydrochlorid	- Zers. 227-229
10	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  -N-CH ₂ CH ₂ OH	Dimaleinat	Zers. 173-175
11	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N  -N-CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	Base Dimaleinat	- 167-169, s. ab 155
12	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	Base Hydrochlorid	- 185-187
13	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂	Base Hydrochlorid	- 184-186, s. ab 178
14	-CH(CH ₃)(CH ₂ -CH ₃)	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	Base Hydrochlorid	- 187-189, s. ab 178
15	-CH ₂ - 	-CH ₂ -CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂	Base Fumarat	- 107-109, s. ab 98

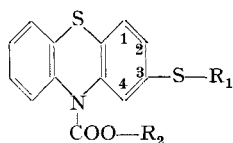


Sdp. °C/Torr	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
195/0,008 –	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S ₂ C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S ₂ ·HCl	65,41 58,91	6,71 6,32	8,48 7,63	– 17,48	65,35 59,15	6,84 6,43	8,37 7,65	– 17,49
230–233/0,01 –	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ S ₂ C ₂₂ H ₃₀ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄	68,34 62,12	7,82 6,82	7,25 5,57	– 12,76	68,35 61,88	7,41 6,76	7,12 5,69	– 12,42
220/0,02 –	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O	68,06 59,48	7,07 6,39	7,56 –	17,31 12,71	67,84 59,92	7,26 6,18	7,12 –	17,56 12,67
218–219/0,2 – –	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ ·C ₂ H ₂ O ₄	68,06 61,70 59,97	7,07 6,21 6,13	7,56 5,76 6,08	17,31 13,18 13,92	68,19 62,01 59,76	7,00 6,40 5,93	7,75 6,09 6,28	17,99 13,37 14,07
226–228/0,2 – –	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ S ₂ C ₂₂ H ₂₈ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄ C ₂₂ H ₂₈ N ₂ S ₂ ·C ₂ H ₂ O ₄	68,70 62,37 60,73	7,34 6,44 6,37	7,28 5,60 5,90	16,68 12,81 13,51	69,00 62,39 60,73	6,92 6,33 6,42	7,40 5,99 6,07	16,89 13,07 13,79
231–233/0,02 –	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S ₂ C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄	65,24 59,73	6,78 6,02	7,25 5,57	– 12,76	65,20 59,69	6,63 6,08	7,02 5,72	– 12,73
227/0,01 – –	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ S ₂ C ₂₂ H ₂₆ N ₃ S ₂ ·2HCl C ₂₂ H ₂₆ N ₃ S ₂ ·2C ₄ H ₄ O ₄	– 55,92 57,03	– 6,61 5,90	10,52 8,89 –	16,05 – –	– 55,84 57,31	– 7,05 5,92	10,30 8,58 –	15,87 – –
– –	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ S ₂ C ₂₃ H ₃₁ N ₃ S ₂ ·2C ₄ H ₄ O ₄	66,78 57,65	7,55 6,09	10,16 –	15,51 9,93	66,79 58,04	7,99 5,59	9,61 –	15,83 10,02
277/0,01 –	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ S ₂ C ₂₈ H ₃₃ N ₃ S ₂ ·2HCl	70,69 61,29	6,99 6,43	8,83 7,66	13,48 11,69	71,17 61,16	7,37 6,35	8,32 7,58	13,03 11,58
–	C ₂₃ H ₃₁ ON ₂ S ₂ ·2C ₄ H ₄ O ₄	56,26	5,94	–	9,69	56,29	5,58	–	9,95
278/0,003 –	C ₂₅ H ₃₃ O ₂ N ₃ S ₂ C ₂₅ H ₃₃ O ₂ N ₃ S ₂ ·2C ₄ H ₄ O ₄	63,66 56,30	7,05 5,87	– –	13,60 9,12	64,11 56,45	7,23 5,98	– –	14,21 9,38
211/0,01 –	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ₂ ·HCl	67,69 61,66	7,58 7,15	7,52 –	17,21 15,68	67,98 61,74	7,39 7,28	7,50 –	17,52 15,54
201/0,005 –	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ S ₂ C ₂₁ H ₂₈ N ₂ S ₂ ·HCl	– 61,66	– 7,15	7,52 –	17,21 15,68	– 61,72	– 6,86	7,84 –	17,44 15,90
207/0,01 –	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ S ₂ C ₂₃ H ₃₂ N ₂ S ₂ ·HCl	68,95 63,20	8,05 7,61	6,99 6,41	16,01 14,67	69,45 63,42	8,01 7,31	7,07 6,59	16,25 14,37
228/0,008 –	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ S ₂ C ₂₄ H ₂₆ N ₂ S ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄	70,89 64,34	6,45 5,78	6,89 –	– 12,27	70,43 64,09	6,00 5,73	6,56 –	– 12,05

Tabelle IX.

S-Substituierte 3-Mercaptophenothiazin-*N*-carbonsäureester.

Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Smp. °C
1	-CH ₃		Base Hydrochlorid	101-103 Zers. 205-207
2	-CH ₃		Base Hydrochlorid	77-79 Zers. 197-199
3	-CH ₃		Base Hydrochlorid	68-70 Zers. 198-200
4	-CH ₃		Fumarat	171-173
5	-CH ₃		Hydrochlorid Fumarat	Zers. 173-175 143-145
6	-CH ₃		Fumarat	143-145
7	-CH ₃		Fumarat	Zers. 214
8	-CH ₂ -CH ₃		Hydrochlorid	146-148
9	-CH ₂ -CH ₃		Hydrochlorid	Zers. 147-149
10	-CH ₂ -CH ₃		Hydrochlorid	206-208



Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	Cl	S	C	H	O	Cl	S
$C_{21}H_{24}O_2N_2S_2$ $C_{21}H_{24}O_2N_2S_2 \cdot HCl$	62,97 57,72	6,04 5,76	7,99 7,32	– –	16,01 14,68	62,52 57,91	5,85 5,89	8,13 6,97	– –	15,97 14,86
$C_{22}H_{26}O_2N_2S_2$ $C_{22}H_{26}O_2N_2S_2 \cdot HCl, \frac{1}{2}H_2O$	63,73 57,43	6,32 6,14	– 8,70	– –	15,47 –	64,15 57,61	6,59 6,33	– 8,53	– –	15,64 –
$C_{18}H_{22}O_2N_2S_2$ $C_{18}H_{22}O_2N_2S_2 \cdot HCl$	60,93 55,52	5,92 5,64	8,54 –	– –	17,12 15,60	61,36 54,98	5,87 5,96	8,24 –	– –	16,88 15,55
$C_{21}H_{24}O_2N_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	58,12	5,46	18,59	–	12,41	58,40	5,51	18,67	–	12,37
$C_{22}H_{26}O_2N_2S_2 \cdot HCl, \frac{1}{2}H_2O$ $C_{22}H_{26}O_2N_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$	57,43 58,84	6,13 5,70	– 18,09	7,71 –	13,94 12,09	57,77 59,12	6,18 6,08	– 18,29	7,55 –	13,97 12,31
$C_{21}H_{24}O_3N_2S_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$	58,21	5,52	–	–	13,51	58,20	5,65	–	–	13,69
$C_{22}H_{27}O_2N_3S_2 \cdot 2C_4H_4O_4$	54,45	5,33	–	–	9,69	54,75	5,58	–	–	9,91
$C_{22}H_{26}O_2N_2S_2 \cdot HCl, H_2O$	56,33	6,23	–	7,56	13,67	56,20	6,10	–	7,64	13,65
$C_{23}H_{26}O_2N_2S_2 \cdot HCl, \frac{1}{2}H_2O$	58,27	6,38	8,44	7,48	13,52	58,42	6,21	8,72	7,25	13,38
$C_{22}H_{26}O_2N_2S_2 \cdot HCl, \frac{1}{2}H_2O$	57,43	6,14	–	7,71	13,94	57,42	6,32	–	7,86	13,73

Tabelle IX

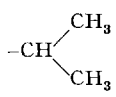


Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Smp. °C
11	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Fumarat	133-135
12	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₅	Fumarat	161-163
13	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₄	Fumarat	141-143
14	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₄ O	Fumarat	158-160
15	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₄ N-CH ₃	Hydrochlorid	211-213
16	-CH ₂ -CH ₃	(H)N-CH ₃	Base Fumarat	88-90 172-174
17	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -N(H)C ₆ H ₅	Fumarat	151-154
18	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)C ₆ H ₅	Hydrochlorid	Zers. 179-181
19	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)C ₆ H ₄	Hydrochlorid	115-117, s. ab 100
20	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Hydrochlorid	Zers. 180-182
21	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₅	Fumarat	175-177
22	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₄	Fumarat	154-156
23	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₄ O	Fumarat	150-152
24	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(H)C ₆ H ₄ N-CH ₃	Fumarat	190-192, s. ab 180

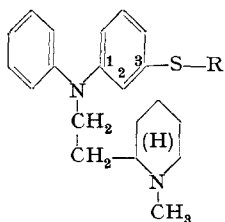
(Fortsetzung).

Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	Cl	S	C	H	O	Cl	S
$C_{20}H_{24}O_2N_2S_2, \frac{1}{2}C_4H_4O_4, H_2O$	56,87	6,07	17,22	–	13,86	57,08	5,93	17,18	–	13,59
$C_{22}H_{26}O_2N_2S_2, C_4H_4O_4$	58,84	5,70	18,09	–	12,09	58,65	5,73	17,90	–	12,39
$C_{23}H_{28}O_2N_2S_2, C_4H_4O_4$	59,53	5,92	17,63	–	11,77	59,40	5,77	17,84	–	11,79
$C_{22}H_{26}O_3N_2S_2, C_4H_4O_4$	57,12	5,53	20,49	–	11,73	57,44	5,77	20,53	–	11,99
$C_{23}H_{26}O_2N_3S_2, 2HCl, \frac{1}{2}H_2O$	52,56	6,14	–	13,56	12,20	52,69	6,03	–	13,42	12,23
$C_{21}H_{24}O_2N_2S_2$	62,97	6,04	7,99	–	16,01	63,32	6,25	7,97	–	15,87
$C_{21}H_{24}O_2N_2S_2, C_4H_4O_4$	58,12	5,46	–	–	12,41	57,89	5,08	–	–	12,43
$C_{22}H_{26}O_2N_2S_2, C_4H_4O_4, H_2O$	56,91	5,88	20,39	–	–	57,13	5,65	20,56	–	–
$C_{23}H_{28}O_2N_2S_2, HCl$	59,40	6,29	6,88	–	13,79	59,13	6,35	6,68	–	13,69
$C_{24}H_{30}O_2N_2S_2, HCl$	60,16	6,52	–	–	13,39	59,94	6,74	–	–	13,10
$C_{21}H_{26}O_2N_2S_2, HCl$	57,45	6,19	7,28	–	14,61	57,19	5,92	7,33	–	14,58
$C_{23}H_{28}O_2N_2S_2, C_4H_4O_4$	59,51	5,92	17,63	–	11,78	59,65	5,86	17,94	–	11,97
$C_{24}H_{30}O_2N_2S_2, C_4H_4O_4$	60,19	6,13	17,18	–	11,47	59,99	6,51	17,06	–	11,51
$C_{23}H_{28}O_3N_2S_2, C_4H_4O_4$	57,84	5,75	–	–	11,44	57,95	5,81	–	–	11,17
$C_{24}H_{31}O_2N_3S_2, 2C_4H_4O_4$	55,72	5,70	–	–	9,30	56,16	5,72	–	–	9,43

Tabelle X.

S-substituierte *N*-(3-Mercaptophenyl)-*N*-{2-[*N'*-methylpiperidyl-(2')]-äthyl-(1')}-aniline
S-substituierte *N*-{2'-[1''-Methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-3-mercapto-diphenylamine).

Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr
1	-CH ₃	Base Hydrochlorid	- 177-179, s. ab 173	216/0,01 -
2	-CH ₂ -CH ₃	Base	-	206/0,005
3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base Hydrochlorid	- 135-137	198/0,01 -
4		Base Fumarat	- 139-141	204/0,005 -
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base Hydrochlorid	- 112-114	204/0,01 -
6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	-	206/0,001
7	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	-	209/0,005
8	-CH ₂ - 	Base Hydrochlorid	- 139-141	215/0,005 -
9		Base Hydrochlorid	- 176-178, s. ab 172	218/0,01 -



Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl
$C_{21}H_{28}N_2S$	74,07	8,29	8,23	–	–	73,64	7,82	8,23	–	–
$C_{21}H_{28}N_2S, HCl$	66,90	7,75	–	–	9,40	67,00	7,95	–	–	9,42
$C_{22}H_{30}N_2S$	74,52	8,53	7,90	–	–	74,69	8,23	7,86	–	–
$C_{23}H_{32}N_2S$	74,95	8,75	7,60	8,70	–	75,02	8,34	7,72	8,93	–
$C_{23}H_{32}N_2S, HCl$	68,20	8,21	6,92	7,92	–	68,29	8,04	7,06	7,62	–
$C_{23}H_{32}N_2S$	74,95	8,75	7,60	8,70	–	74,80	8,54	7,48	8,69	–
$C_{23}H_{32}N_2S, C_4H_4O_4$	66,91	7,49	–	6,61	–	67,23	7,49	–	6,78	–
$C_{24}H_{34}N_2S$	75,34	8,96	7,32	–	–	75,84	9,00	7,52	–	–
$C_{24}H_{34}N_2S, HCl$	68,78	8,42	6,68	7,65	–	68,81	8,43	6,82	7,67	–
$C_{25}H_{36}N_2S$	75,70	9,15	7,06	8,08	–	75,78	8,97	7,21	8,37	–
$C_{26}H_{38}N_2S$	76,04	9,33	6,82	7,81	–	76,30	9,12	7,07	8,06	–
$C_{27}H_{32}N_2S$	77,84	7,74	6,72	7,70	–	77,40	7,79	6,06	7,77	–
$C_{27}H_{32}N_2S, HCl$	71,57	7,34	–	7,08	–	71,38	7,15	–	6,79	–
$C_{28}H_{30}N_2S$	77,56	7,50	6,96	7,96	–	77,02	7,40	7,06	8,23	–
$C_{28}H_{30}N_2S, HCl$	71,12	7,11	6,38	7,30	–	71,18	7,22	6,23	7,48	–

Tabelle XI.

N-(3-*n*-Hexylmercaptophenyl)-aniline mit diversen Seitenketten
(3-*n*-Hexylmercapto-diphenylamin-Derivate).

Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/Torr
1		Base Hydrochlorid	– 163–165	187/0,02 –
2		Base Oxalat	– 102–104	192/0,03 –
3		Base Oxalat	– 97–99	190/0,01 –
4		Base Fumarat	– 106–108	212/0,06 –
5		Base Oxalat	– 62–64	207/0,03 –
6		Base Dihydrochlorid	– 227–229, s. ab 215	218/0,02

Der Smp. des entsprechend hergestellten 3-Methylmercapto-phenothiazin-10-carbonsäurechlorids lag bei 122–124°⁴⁸⁾.

Ein Gemisch von 15,5 g 3-Äthylmercapto-phenothiazin-10-carbonsäurechlorid und 12,9 g 1-Methylpiperidyl-(3)-methanol gelöst in 200 ml Benzol wurde 15 Std. bei 120° Ölbadtemperatur unter Rückfluss gehalten. Die Benzollösung schüttelte man zuerst mit 70 ml Wasser und dann zweimal mit je 100 ml 15-proz. wässriger Weinsäure aus. Der wässrige Auszug sowie die Weinsäureauszüge wurden getrennt mit Benzol nachgewaschen, dann vereinigt, mit 50 ml 30-proz. Natronlauge alkalisch gestellt und zweimal mit je 150 ml Benzol extrahiert. Die mit Wasser gewaschene und über Pottasche getrocknete Benzollösung hinterliess nach dem Abdampfen des Lösungsmittels einen Rückstand, der zur Herstellung des Hydrochlorides in 40 ml Isopropanol gelöst wurde. Nach Versetzen dieser Lösung mit einer gesättigten isopropanolischen Chlorwasserstofflösung bis zur kongosauren Reaktion fiel das Salz aus, das nach Aufnehmen in 450 ml Isopropanol in feinen Nadeln auskristallisierte und bei 206–208° schmolz. Nach der Analyse liegt das Hydrochlorid des 3-Äthylmercapto-phenothiazin-10-carbonsäure-[[N-methylpiperidyl-(3')]-methyl]-esters vor.

**10. N-(3-Mercaptophenyl)-anilin-Derivate (Diphenylamin-Derivate).
Ausgangssubstanzen für die Herstellung der Phenothiazin-Derivate nach dem
3. Synthesegang (siehe Einleitung, S. 1073; Tab. X).**

3-Butylmercaptophenyl-N-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-anilin (Tab. X, Nr. 5): Ein Gemisch von 50,0 g N-(3-Butylmercaptophenyl)-anilin (1. Mitteilung, Tab. IV, Nr. 5), 9,10 g fein pulv. Natriumamid und 220 ml abs. Xylol wurde 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt. In die siedende Lösung wurde im Verlauf von 1½ Std. die Lösung von 35,4 g 1-[N-Methylpiperidyl-(2')]-2-chloräthan (Tab. I, Nr. 2), in 35 ml abs. Xylol getropft. Nach weiterem dreistündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde, wie im Abschnitt 2 und 3 beschrieben, aufgearbeitet. Das 3-Butylmercaptophenyl-N-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-anilin hatte einen Sdp. von 204°/0,01 Torr. Ausbeute 78%.

Das Hydrochlorid liess sich erhalten durch Zugeben einer äthanolischen Chlorwasserstofflösung zu einer Lösung von 51,2 Base in 150 ml abs. Äthanol bis zur kongosauren Reaktion. Aus abs. Äthanol, Smp. 112–114°. Ausbeute 80%.

11. N-(3-Hexylmercaptophenyl)-anilin-Derivate (Tab. XI).

N-(3-Hexylmercaptophenyl)-N-[2'-dimethylamino-äthyl-(1')]-anilin (Tab. XI, Nr. 1): 30,0 g N-(3-Hexylmercaptophenyl)-anilin (1. Mitteilung, Tab. IV, Nr. 9) wurden mit 4,93 g fein pulv. Natriumamid in 120 ml abs. Xylol unter Rühren 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rückfluss gekocht. Im Verlauf von 1½ Std. wurde unter Kochen eine Lösung von 11,3 g 1-Dimethylamino-2-chloräthan (Tab. I, Nr. 7) in 12 ml abs. Xylol zugetropft und anschliessend noch 3 Std. weiter erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie im Abschnitt 2 beschrieben ist. Das N-(3-n-Hexylmercaptophenyl)-N-[2'-dimethylamino-äthyl-(1')]-anilin destillierte bei 187°/0,02 Torr. Ausbeute 85%.

Zur Herstellung des Hydrochlorides wurde die Lösung von 30,0 g Base in 100 ml Isopropanol bis zur kongosauren Reaktion mit isopropanolischer Chlorwasserstofflösung versetzt. Das Salz kristallisierte aus Isopropanol, Smp. 163–165°. Ausbeute 85%.

SUMMARY.

The synthesis of a series of pharmacologically interesting N-substituted derivatives of 3-mercaptophenothiazines is described.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium «Sandoz», Basel.

⁴⁸⁾ Rhône-Poulenc, Belg. Pat. 552836, gibt für diese Verbindung einen Smp. von 125° an.