

Zusammenfassung

Das Verhalten verschiedener digitaloider Aglykone und Glykoside gegenüber Kulturen von *Fusarium lini* (BOLLEY) wurde untersucht.

Digitoxigenin (I) ging durch 12 β -Hydroxylierung in Digoxigenin (III) über. 3-O-Acetyl-digitoxigenin (II) ergab ebenfalls Digoxigenin (III). 3-Dehydro-digitoxigenin (= Digitoxigenon; VIII) lieferte 3-Epi-digitoxigenin (VI) (Reduktion der 3-Keto-gruppe zur äquatorialen Hydroxygruppe), 3-Dehydro-digoxigenin (IX) und 3-Epi-digoxigenin (X). IX und X sind neue Stoffe. IX wurde aus Digoxigenin (III) durch katalyt. Dehydrierung mit O₂ und Pt hergestellt. NaBH₄-Reduktion von IX ergab 3-Epi-digoxigenin (X).

Bei Dihydro-digitoxigenin (XVII), Uzarigenin (XII), 3-Dehydro-uzarigenin (= Uzarigenon; XIII), Periplogenin (XX), 3-Dehydro-5-anhydro-periplogenin (XXVII) wurden papierchromatographisch neue Umwandlungsprodukte nachgewiesen, während 3-Epi-digitoxigenin (VI), 3-O-Acetyl-14-anhydro-digitoxigenin (XV), 3-O-Acetyl-16-anhydro-digitoxigenin (XVI), Strophanthidol (XXI), Coroglaucigenin (XXII), Sarmentogenin (XXIII), 3-Dehydro-sarmentogenin (XXIV) (erstmalig hergestellt), 3,11-Bisdehydro-sarmentogenin (XXV) und 3-Dehydro-5-anhydro-strophanthidol (XXIX) (erstmalig hergestellt) unverändert blieben.

Bei einer Anzahl von untersuchten Glykosiden und deren O-Acetyl-Derivaten wurde keine Hydroxylierung beobachtet. Hingegen wurden in den letzteren die Acetoxygruppen verseift sowie endständige β -glykosidisch gebundene D-Glucosereste abgespalten.

F. lini (BOLLEY) enthält somit mindestens 4 Enzymsysteme, nämlich eine 12 β -Hydroxylase, eine Esterase, eine Hydrogenase und eine β -Glucosidase.

Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel

23. Synthesen auf dem Phenothiazin-Gebiet

3. Mitteilung¹⁾

Neue Phenothiazinderivate

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

(15. XII. 58)

In unserer 1. und 2. Mitteilung haben wir Derivate des Phenothiazins beschrieben, die am Kohlenstoffatom 3 mit Mercaptogruppen substituiert waren²⁾. In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Darstellung und Eigenschaften von Verbindungen, welche sowohl am Phenothiazin-Stickstoff als auch am C-3 dieses Ringgerüsts durch verschiedenartige Substitutionen gekennzeichnet sind.

¹⁾ 2. Mitteilung, Helv. 41, 1072 (1958).

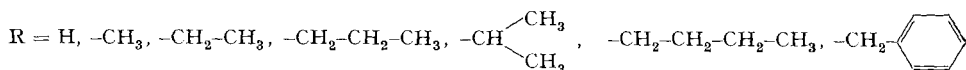
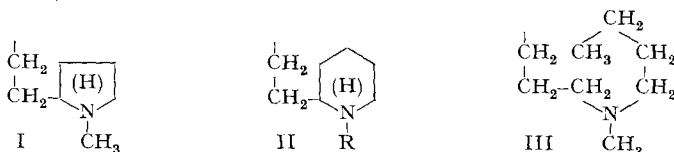
²⁾ 1. Mitteilung, Helv. 41, 1061 (1958). Vgl. die Hinweise auf die Bezifferung des Phenothiazin-Ringes.

In der Literatur werden schon zahlreiche Phenothiazinderivate erwähnt³⁾, die in 3-Stellung mit Alkyl⁴⁾ oder Aryl⁴⁾⁵⁾, mit Halogenalkyl⁶⁾⁷⁾, mit Alkyl- und Aryloxy⁴⁾⁸⁾⁹⁾, mit Halogen⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾ und mit Alkyl- oder Aryl-Gruppen¹²⁾ besetzt sind.

Ausser den schon bekannten in 3-Stellung substituierten Phenothiazinen haben wir jetzt noch einige weitere Verbindungen für unsere Synthesen herangezogen (Tab. V). Diese wurden nach den bereits früher²⁾ beschriebenen Methoden dargestellt.

Bei der Synthese von Phenothiazinen aus den in einem Phenylrest in m-Stellung substituierten Diphenylamin-Derivaten (Tab. I) entstehen, wie bereits in der 1. Mitteilung dieser Serie²⁾ eingehend besprochen wurde, die in 1- und 3-Stellung substituierten Isomeren. Dieselben lassen im IR.-Spektrum deutliche Unterschiede erkennen. Auch die hier beschriebenen neuen Verbindungen zeigen das gleiche Verhalten: Eine Substitution in 3-Stellung äussert sich durch eine Bande im Bereich von 12,0–12,5 μ (800–820 cm^{-1}), eine solche in 1-Stellung durch das Fehlen dieser Bande.

Die verschiedenen Phenothiazin-Körper dienen uns als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Verbindungen, welche am Stickstoff (Stellung 10) die folgenden basischen Reste¹³⁾ enthalten:



Die aus der Kombination der in 3-Stellung substituierten Phenothiazine mit den oben angeführten basischen Resten erhaltenen Verbindungen sind in den Tab. VI–XI mit ihren Formeln und Analysen, sowie mit ihren Smp. bzw. Sdp. zusammengestellt. Sie wurden nach den bereits früher beschriebenen Methoden²⁾ durch Ein-

³⁾ Vgl. auch die Übersichtsarbeiten von S. P. MASSIE, *Chem. Rev.* **54**, 797 (1954), und D. E. PEARSON in *Heterocyclic compounds*, Vol. **6**, 705–726 (Wiley, New York), sowie von R. VIAUD, *J. Pharm. Pharmacol.* **6**, 361 (1954).

⁴⁾ P. CHARPENTIER, P. GAILLOT, R. JACOB, J. GAUDECHON & P. BUISSON, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **235**, 59 (1952).

⁵⁾ RHÔNE-POULENC, *Fr. Pat.* 1029987 und 1058936.

⁶⁾ H. L. YALE, F. SOWINSKI & J. BERNSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4375 (1957).

⁷⁾ A. ROE & W. F. LITTLE, *J. org. Chemistry* **20**, 1577 (1955); K. FLOREY & A. R. RESTIVE, *J. org. Chemistry* **23**, 1018 (1958).

⁸⁾ RHÔNE-POULENC, *USA Pat.* 2785160.

⁹⁾ RHÔNE-POULENC, *Fr. Pat.* 1057110; *USA Pat.* 2768164; *Belg. Pat.* 559282 und 559323.

¹⁰⁾ J. CYMERMAN-CRAIG, W. P. ROGER & M. E. TATE, *Austr. J. Chemistry* **9**, 397 (1956).

¹¹⁾ M. ONDA, N. KAWONISHI, S. ONISHI, T. TOMINGA, Y. KUUNGI, M. SASAMOTO & M. SUZUKI, *J. pharm. chem. Soc. (Japan)* **76**, 562, 564, 566 (1956); G. D. SEARLE & Co., *USA Pat.* 2787617; R. J. GALBREATH & R. K. INGHAM, *J. org. Chemistry* **23**, 1804 (1958).

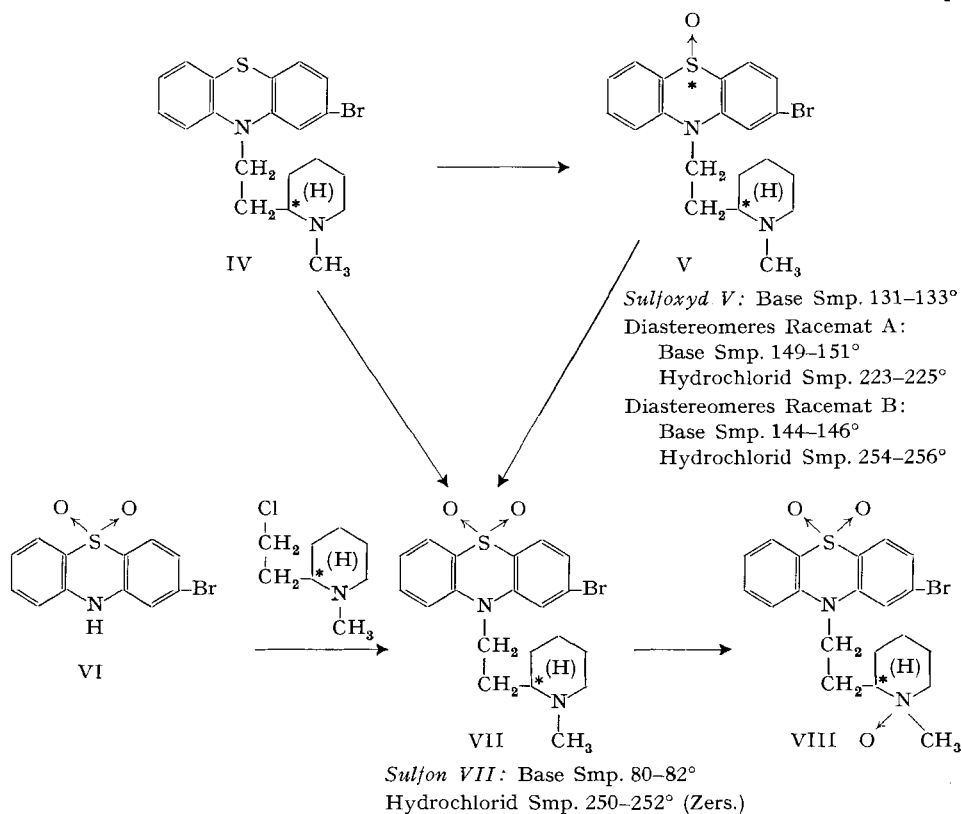
¹²⁾ FARBENFABRIKEN BAYER, *Belg. Pat.* 550647 und 552256; J. SCHMITT, J. BOITARD, P. COMOY, A. HALLOT & M. SUQUET, *Bull. Soc. chim. France* **1957**, 938; S. MASSIE, I. COOKE & W. A. HILLS, *J. org. Chemistry* **21**, 1006 (1956); G. CAUQUIL, M. A. CASADEVALL & E. CASADEVALL, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **243**, 159, 593 (1956).

¹³⁾ SANDOZ A.G., *Belg. Pat.* 540044, 542588, 552963 und *Schweiz. Pat.-Anm.*

führung von Schwefel in die entsprechenden Diphenylamin-Derivate (Tab. II–IV)¹⁴) bzw. durch Substitution des Stickstoffs im Phenothiazin mit der basischen Seitenkette dargestellt.

Einige der Phenothiazinderivate, welche in der basischen Seitenkette ein asymmetrisches C-Atom enthalten, konnten in die optischen Antipoden gespalten werden (vgl. Tab. IX).

Da bekannt geworden ist, dass Phenothiazinderivate im Organismus unter anderem zu Sulfoxyden oxydiert werden können¹⁵), interessierten uns die Eigenschaften von Sulfoxyden und Sulfonen von einigen der hier beschriebenen Verbindungen. Bei der Oxydation zu den Sulfoxyden kommt ein Asymmetriezentrum hinzu, so dass bei Verbindungen, welche bereits in der Seitenkette ein asymmetrisches C-Atom besitzen, die Möglichkeit zur Aufspaltung in stereoisomere Formen gegeben war. So wurde aus dem 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')] -äthyl-(1')}-phenothiazin (IV) ein Sulfoxyd V erhalten, das sich durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride in die beiden diastereomeren Racemate trennen liess. Sowohl die Salze wie auch die daraus erhaltenen freien Basen unterscheiden sich deutlich in ihren Smp.



¹⁴) SANDOZ AG., Belg. Pat. 541 581.

¹⁵) N. P. SALZMAN, N. C. MORAN & B. B. BRODIE, *Nature* **176**, 1122 (1955); N. C. MORAN & W. M. BUTLER jr., *J. Pharmacol. exper. Therap.* **118**, 328 (1956); T. BERTI & L. CIMA, *Il Farmaco*, *Ed. Sci.* **11**, 451 (1956); **12**, 159 (1957).

Sowohl bei der Oxydation der beiden Racemate A und B des Sulfoxydes V als auch durch direkte Oxydation des Ausgangsproduktes IV oder z. B. auch durch Einbau der Seitenkette in das Sulfon VI des 3-Bromphenothiazins entsteht immer das gleiche Sulfon VII, dessen Hydrochlorid einen Zersetzungspunkt bei 250–252° besitzt. Die Synthese aus dem Phenothiazin VI schliesst die Bildung von N-Oxyden aus.

Dieser Befund wird durch den Vergleich der IR.-Spektren unterstützt.

Dafür haben wir noch das N-Oxyd VIII der Verbindung VII dargestellt. Die IR.-Spektren der freien Basen von V, VII und VIII sind in den Fig. 1–3 wiedergegeben:

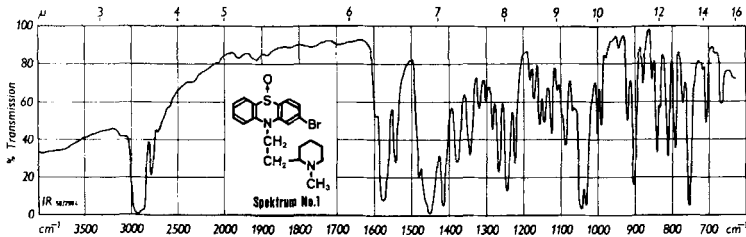


Fig. 1. IR.-Spektrum der Base des 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-9-sulfoxydes (Racemat A) in Nujol

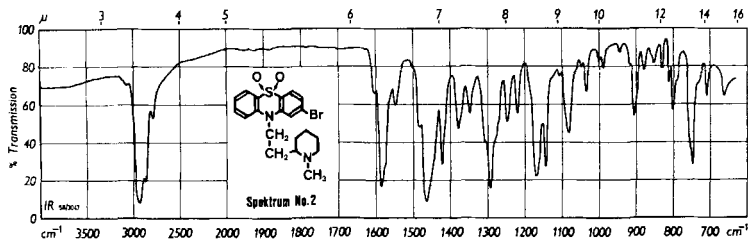


Fig. 2. IR.-Spektrum der Base des 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-9-sulfons (Direktoxydation) in Nujol

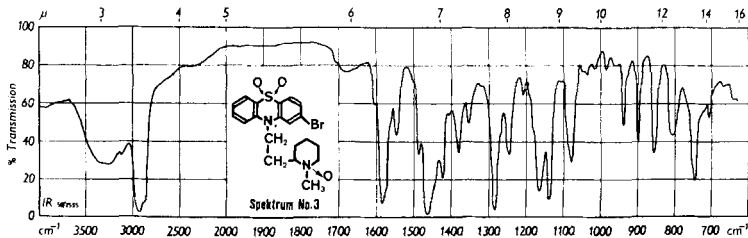


Fig. 3. IR.-Spektrum der Base des 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-9-sulfon-N-oxydes in Nujol

Die IR.-Spektren von Sulfoxyden und Sulfonen wurden in der letzten Zeit verschiedentlich untersucht¹⁶⁾. Es darf angenommen werden, dass für die Sulfoxyde eine Bande im Bereich von 9,18–10,0 μ (1090–1000 cm^{-1}) und für die Sulfone be-

¹⁶⁾ K. C. SCHREIBER, *Analyt. Chemistry* **21**, 1168 (1949); N. B. COLTHUP, *J. opt. Soc. Amer.* **40**, 397 (1950); D. BARNARD, M. FABIAN & H. P. KOCH, *J. chem. Soc.* **1949**, 2442; E. D. AMSTUTZ, I. M. HUNSBERGER & J. J. CHESICK, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 1220 (1951); T. MONOSE, Y. UEDA & T. SHOJI, *Chem. pharm. Bull. Japan* **6**, 415 (1958).

sonders die Banden im Bereich von $7,42\text{--}7,69\ \mu$ ($1350\text{--}1300\ \text{cm}^{-1}$)¹⁷ und von $8,62\text{--}8,94\ \mu$ ($1160\text{--}1120\ \text{cm}^{-1}$) charakteristisch sind. Auch im Sulfoxyd-Racemat A (Fig. 1) ist eine relativ breite Bande mit 2 Maxima bei $9,6\ \mu$ ($1043\ \text{cm}^{-1}$) und $9,72\ \mu$ ($1030\ \text{cm}^{-1}$) erkennbar. Das Spektrum des Sulfons VII (Fig. 2) weist zwei charakteristische Banden bei $7,81\ \mu$ ($1290\ \text{cm}^{-1}$) und $8,82\ \mu$ ($1141\ \text{cm}^{-1}$) auf.

Während die Verbindungen, in welchen der Piperidin-Stickstoff tertiär vorliegt (Fig. 1 und 2), eine ausgeprägte Bande bei $3,6\ \mu$ ($2800\ \text{cm}^{-1}$) enthalten, tritt bei den N-Oxyden (Fig. 3) diese Bande nicht mehr in Erscheinung. Zum gleichen Effekt führen Salzbildung¹⁸) und Quaternisierung des Piperidin-Stickstoffs.

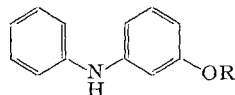
Über die pharmakologischen Eigenschaften von hier beschriebenen, verschiedenartig substituierten Phenothiazin-Derivaten wird an anderer Stelle berichtet.

Experimenteller Teil¹⁹⁾

In der Folge beschreiben wir nur je einen charakteristischen Versuch zur Herstellung der verschiedenen Verbindungstypen, die in den Tab. I bis XI zusammengestellt sind. Diese Tab. enthalten die Struktur- und Bruttoformeln, sowie Angaben über Smp., Sdp. und Analysendaten.

1. O-Substituierte N-(m-Hydroxyphenyl)-aniline (Tab. I). - *N*-(*m*-*sek.*-Butoxyphenyl)-anilin (Tab. I, Nr. 3): Eine Lösung von 20,0 g *m*-Hydroxydiphenylamin, 7,2 g Kaliumhydroxyd und 60 ml abs. Äthanol wurde mit 14,8 g *sek.*-Butylbromid versetzt und bei 120° Ölbadtemperatur 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abnutschen vom entstandenen

Tabelle I. O-Substituierte N-(*m*-Hydroxyphenyl)-aniline



Nr.	R	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %			
					C	H	O	N	C	H	O	N
1	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-	202/11	C ₁₅ H ₁₇ ON	79,26	7,54	-	6,16	78,58	7,29	-	6,64
2	-CH(CH ₃) ₂	49-51	194/10	C ₁₅ H ₁₇ ON	79,26	7,54	7,04	6,16	79,20	7,57	6,71	6,23
3	-CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₃	-	155/0,005	C ₁₆ H ₁₉ ON	79,63	7,94	-	-	79,60	7,72	-	-
4	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-	145/0,01	C ₁₆ H ₁₉ ON	79,63	7,94	6,63	-	79,67	7,79	6,80	-
5	-CH ₂ -	52-54	-	C ₁₉ H ₁₇ ON	82,88	6,22	5,81	5,09	83,23	6,48	6,06	5,34

¹⁷⁾ H. KANO & M. FUJIMOTO, Pharm. Bull. Japan **5**, 389 (1957). Nach diesen Autoren ist bei Phenothiazinsulfonen diese Bande etwas gegen das kurzwellige Gebiet verschoben.

¹⁸⁾ K. NAKANISHI, T. GOTO & M. OHASHI, Bull. chem. Soc. Japan **30**, 403 (1957). Diese Autoren geben u. a. Daten der IR.-Spektren des N-Äthylpiperidins und dessen Hydrojodides.

¹⁹⁾ 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. Die IR.-Spektren wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Dr. H. G. LEMANN, Dr. M. KOHLER) mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

Kaliumbromid wurde im Vakuum eingengt. Diesen Rückstand versetzte man mit 70 ml Wasser und 15 ml 3-n. Natronlauge und schüttelte mit 100 ml Benzol aus. Nach dem Auswaschen, zuerst mit 10 ml 3-n. Natronlauge und dann mit 25 ml Wasser wurde die Benzolschicht über Pottasche getrocknet, filtriert, eingengt, und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das erhaltene *N*-(*m*-sek.-Butoxyphenyl)-anilin hatte den Sdp. 155°/0,005 Torr; Ausbeute: 70%.

2. O-Substituierte N-Hydroxyphenyl-aniline mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette (Tab. II). – *N*-(3-Benzoyloxyphenyl)-*N*-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-anilin (Tab. II, Nr. 6): Ein Gemisch von 25,0 g *N*-(3-Benzoyloxyphenyl)-anilin (Tab. I, Nr. 5), 4,25 g fein pulv. Natriumamid und 100 ml abs. Xylol wurde 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt. In die siedende Lösung wurde im Verlaufe von 1½ Std. die Lösung von 16,5 g 1-[*N*-Methylpiperidyl-(2')]-2-chloräthan¹⁾ in 15 ml abs. Xylol zugetropft und weitere 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 10 g Ammoniumchlorid wurde die Xylollösung mit 150 ml Wasser, dann mit 135 ml 3-n. Essigsäurelösung ausgeschüttelt. Nach dem Nachwaschen des essigsauren Auszuges mit 100 ml Äther wurde derselbe mit 25 ml konz. Natronlauge phenolphthaleinalkalisch gestellt. Die ausgeschiedene Base wurde in 200 ml Benzol aufgenommen und die Lösung mit Wasser nachgewaschen, über Pottasche getrocknet und eingengt. Der Eindampfdruckstand wurde im Hochvakuum destilliert. Das *N*-(3-Benzoyloxyphenyl)-*N*-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}anilin hatte den Sdp. 210°/0,002 Torr; Ausbeute: 85%.

Das Hydrochlorid wurde hergestellt, indem 4,9 g Base in 25 ml abs. Äthanol gelöst und bis zur kongosauren Reaktion mit äthanolischer Chlorwasserstofflösung versetzt wurden. Das Salz schmolz, aus abs. Äthanol kristallisiert, bei 145–147°.

3. Substituierte Phenylaniline mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. III). – *N*-(3-Toluylyl)-*N*-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}anilin (Tab. III, Nr. 2): 40,0 g 3-Toluylanilin²⁰⁾ wurden mit 10,2 g fein pulv. Natriumamid in 225 ml Xylol unter Rühren 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rückfluss gekocht. Im Verlaufe von 1½ Std. wurde eine Lösung von 38,8 g 1-[*N*-Methylpiperidyl-(2')]-2-chloräthan in 400 ml abs. Xylol in die siedende Lösung getropft und anschliessend noch 3 Std. weiter erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie im Abschnitt 2 beschrieben ist. Das *N*-(3-Toluylyl)-*N*-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}anilin hatte einen Sdp. von 161°/0,007 Torr; Ausbeute: 85%.

4. Disubstituierte Phenylaniline mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette (Tab. IV). – *m*-Chlor-*N*-(3-Methoxyphenyl)-*N*-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}anilin (Tab. IV, Nr. 1): Die Mischung von 9,1 g *m*-Chlor-*N*-(3-methoxyphenyl)-anilin, 1,8 g fein pulv. Natriumamid und 40 ml abs. Xylol wurde in einem Ölbad von 180° 3 Std. unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt.

Zu diesem Gemisch wurde in 1½ Std. eine Lösung von 7,5 g 1-[*N*-Methylpiperidyl-(2')]-2-chloräthan in 10 ml abs. Xylol getropft. Die Aufarbeitung erfolgte, wie im Abschnitt 2 beschrieben ist. Das *m*-Chlor-*N*-(3-methoxyphenyl)-*N*-{2'-[1''-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}anilin hatte den Sdp. 180°/0,007 Torr, Ausbeute: 80%.

5. 3-Substituierte Phenothiazine (Tab. V). – a) 3-Isopropoxyphenothiazin (Tab. V, Nr. 2): Das Gemisch von 21,2 g *N*-(*m*-Isopropoxyphenyl)-anilin (Tab. I, Nr. 2), 6,0 g Schwefel und 0,3 g pulverisiertem Jod wurde 20 Min. im Ölbad auf 160° erhitzt. Die Schwefelwasserstoff-Entwicklung war dann beendet. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Hochvakuum destilliert. Die bei 150–170°/0,01 Torr destillierende Fraktion wurde aus 25 ml Äthanol kristallisiert. Das in einer Ausbeute von 50–60% erhaltene 3-Isopropoxyphenothiazin schmolz bei 105–107°.

b) 3-Jodphenothiazin: Als Ausgangsprodukt wurde das *N*-(*m*-Jodphenyl)-anilin²⁾ verwendet. Der Ringschluss erfolgte bei 130°, Dauer 1¼ Std. Das 3-Jodphenothiazin schmolz, aus Äthanol kristallisiert, bei 200–202°.

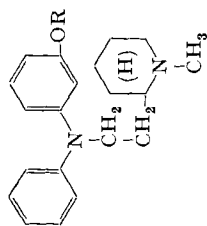
C₁₂H₈NSJ (325,18) Ber. C 44,32 H 2,48 J 39,03% Gef. C 44,61 H 2,76 J 39,35%

6. 3-Substituierte Phenothiazine mit einer 2-Äthylpyrrolidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. VI). – 3-Brom-10-{2'-[*N*-methylpyrrolidyl-(2'')]-äthyl-(1')}phenothiazin (Tab. VI, Nr. 4): 21,0 g 3-Bromphenothiazin²¹⁾, 3,54 g fein pulv. Natriumamid und 100 ml abs. Xylol

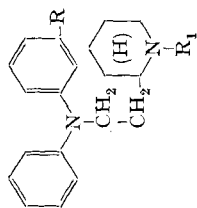
²⁰⁾ F. ULLMANN, Liebigs Ann. Chem. **355**, 325 (1907).

²¹⁾ RHÔNE-POULENC, USA Pat. 2645640.

Tabelle II. *O*-Substituierte *N*-Hydroxyphenyl-*N*-(2-[1'-methylpiperidyl-(2)]-äthyl-(1))-aniline
(*O*-Substituierte Hydroxy-*N*-(2-[1'-methylpiperidyl-(2)]-äthyl-(1))-diphenylamine)

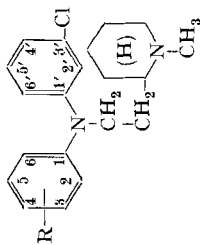


Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %			
						C	H	O	C	H	O	N
1	-CH ₃	Base	—	174/0,01	C ₂₁ H ₂₈ ON ₂	77,74	8,70	4,93	8,64	8,64	5,34	8,91
2	-CH ₂ -CH ₃	Base	—	170/0,005	C ₂₂ H ₃₀ ON ₂	78,06	8,93	4,73	—	77,86	8,77	5,17
3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	—	174/0,005	C ₂₃ H ₃₂ ON ₂	78,36	9,15	4,54	—	78,48	9,05	5,05
4	-CH(CH ₃) ₂	Base	—	172/0,005	C ₂₃ H ₃₂ ON ₂	78,36	9,15	4,54	—	78,26	9,00	5,04
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base	—	187/0,005	C ₂₄ H ₃₄ ON ₂	78,64	9,35	4,36	7,64	78,67	9,31	4,72
6		Base	—	210/0,002	C ₂₇ H ₃₆ ON ₂	80,96	8,05	—	6,99	80,92	7,98	—
		Hydrochlorid	145-147	—	C ₂₇ H ₃₂ ON ₂ ·HCl	74,20	7,61	3,66	6,41	74,27	7,26	3,86
7		Base	—	195/0,003	C ₂₆ H ₃₀ ON ₂	80,79	7,82	4,14	7,25	80,89	7,71	4,53
		Hydrochlorid	169-171	—	C ₂₆ H ₃₀ ON ₂ ·HCl	73,82	7,39	—	6,62	73,63	7,29	—

Tabelle III. *m*-Substituierte *N*-Phenylamine (Diphenylamine) mit einem 2-Äthylpiperidyl-Substituenten am Stickstoff

Nr.	R	R ₁	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %				
							C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
1	-H	-CH ₃	Base Hydrochlorid	- 148-150	193/0,25 -	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ C ₂₀ H ₂₆ N ₂ ·HCl	81,58 72,59	8,90 8,22	9,52 8,47	- -	81,53 72,97	9,07 8,38	9,72 8,45	- -
2	-CH ₃	-CH ₃	Base	-	161/0,007	C ₂₁ H ₂₈ N ₂	81,77	9,15	9,08	-	81,71	9,02	9,58	-
3	-Cl	-H	Hydrochlorid	175-177	-	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ Cl·HCl	64,95	6,89	7,98	20,19	65,17	7,13	7,82	20,18
4	-Cl	-CH ₃	Base Hydrochlorid	- 125-127	182/0,04 -	C ₂₀ H ₂₅ N ₂ Cl C ₂₀ H ₂₅ N ₂ Cl·HCl	73,04 65,74	7,66 7,17	- 7,67	- -	72,89 65,44	7,54 6,98	- 7,91	- -
5	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	Base	-	166/0,01	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ Cl	73,55	7,94	8,17	-	73,25	8,07	8,25	-
6	-Br	-CH ₃	Hydrochlorid	126-128	-	C ₂₀ H ₂₅ N ₂ Br·HCl	58,61	6,39	-	-	58,68	6,33	-	-
7	-Br	-CH ₂ -CH ₃	Base	-	186/0,025	C ₂₁ H ₂₇ N ₂ Br	65,11	7,03	7,23	-	64,94	6,89	7,60	-

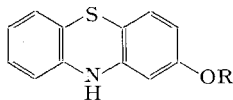
Tabelle IV. Disubstituierte N-Phenyl-N-{2-[1'-methylpiperidyl-(2')]-äthyl-(1)}-aniline
(Disubstituierte N-{2-[1'-methylpiperidyl-(2')]-äthyl-(1)}-diphenylamine)



Nr.	R		Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %			
	Art	Stellung					C	H	O	N	C	H	O
1	-OCH ₃	3	Base Hydrochlorid	– Zers. 65–68 sint. ab 50	180/0,007 –	C ₂₁ H ₂₇ ON ₂ Cl C ₂₁ H ₂₇ ON ₂ Cl, HCl	70,25 63,75	7,58 7,14	– –	7,80 7,09	7,49 7,32	– –	7,73 7,30
2	-OCH ₃	4	Base	–	189/0,005	C ₂₁ H ₂₇ ON ₂ Cl	70,25	7,58	4,46	7,80	7,52	4,75	8,00
3	-Cl	3	Base	–	180/0,01	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ Cl ₂	66,11	6,66	–	7,71	6,61	–	7,64

wurden zusammen bei 180° Ölbadtemperatur 3 Std. am Rückflusskühler gekocht. Ohne das Sieden zu unterbrechen, wurde im Verlaufe von 1½ Std. eine Lösung von 11,1 g 2-[N-Methylpyrrolidyl-(2')]-1-chloräthan¹⁾ 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 140 ml 15-proz. wässriger Weinsäure ausgezogen. Der mit Benzol gewaschene Weinsäure-Auszug wurde mit konz. Natronlauge phenolphthaleinalkalisches gestellt. Dabei schied sich die Base in ölig Form ab. Nach Aufnehmen in 150 ml Benzol wurde mit 75 ml Wasser gewaschen und über Pottasche getrocknet. Nach Einengen destillierte das 3-Brom-10-{2'-[N-methylpyrrolidyl-(2')] -äthyl-(1')}-phenothiazin bei 217°/0,04 Torr; Ausbeute: 83%.

Tabelle V. O-Substituierte 3-Hydroxyphenothiazine



Nr.	R	Smp. °C	Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
				C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
1	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	131-133	C ₁₅ H ₁₅ ONS	70,00	5,87	6,22	-	-	69,67	5,77	6,16	-	-
2	-CH(CH ₃) ₂	105-107	C ₁₅ H ₁₅ ONS	70,00	5,87	6,22	-	-	69,93	6,06	6,42	-	-
3	-CH(CH ₃)(CH ₂ -CH ₃)	75-77	C ₁₆ H ₁₇ ONS	70,81	6,31	-	5,16	-	70,74	6,18	-	5,22	-
4	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	137-139	C ₁₆ H ₁₇ ONS	70,81	6,31	-	-	11,81	70,72	6,05	-	-	11,78
5	-CH ₂ -	196-198	C ₁₉ H ₁₅ ONS	74,72	4,95	5,24	4,59	-	75,25	5,03	5,58	4,72	-
6	-H	207-209	C ₁₂ H ₉ ONS	66,95	4,21	7,43	-	-	66,91	4,08	7,33	-	-

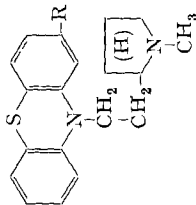
Das Tartrat wurde hergestellt durch Einrühren der eiskalten Lösung von 11,4 g Base in 100 ml Essigester in die gekühlte Lösung von 4,40 g Weinsäure in 650 ml Essigester. Das ausgefallene amorphe Tartrat hatte einen unscharfen Smp. von 110° (Sintern ab 70°); Ausbeute: 95%.

7. Hydroxyphenothiazine mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. VII). Diese Verbindungen wurden auf drei Wegen dargestellt. In den folgenden Beispielen werden Angaben über den ersten und zweiten Syntheseweg gegeben (vgl. 1)). Ein Beispiel für den dritten Syntheseweg ist im Versuchsabschnitt 8b beschrieben.

a) 3-n-Butoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')] -äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. VII, Nr. 5): 11,15 g 3-n-Butoxyphenothiazin⁸⁾, 1,92 g fein pulv. Natriumamid und 50 ml abs. Xylol wurden 2 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler erhitzt. Ohne das Sieden zu unterbrechen wurde anschliessend im Verlaufe von 1½ Std. die Lösung von 8,0 g 2-[N-Methylpiperidyl-(2')]-1-chloräthan in 10 ml abs. Xylol zugetropft. Anschliessend wurde noch 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte analog den in Abschnitt 6 angegebenen Bedingungen. Das 3-n-Butoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')] -äthyl-(1')}-phenothiazin hatte den Sdp. 225°/0,008 Torr; Ausbeute: 75%.

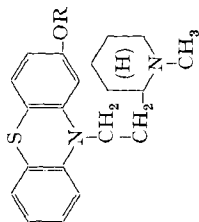
Das Tartrat erhielt man durch Zugabe einer eiskalten Lösung von 5,0 g Base in 45 ml Essigester zu einer gekühlten Lösung von 1,9 g Weinsäure in 320 ml Essigester. Das amorphe Tartrat hatte keinen scharfen Smp., es zersetzte sich bei 95° nach vorherigem Sintern.

Tabelle VI. 3-Substituierte 10-{2'-[N-Methylpyrrolidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazine



Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %					
						C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
1	-OCH ₃	Base Tartrat	-	210/0,05	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂ S	70,55	7,10	-	-	9,42	70,97	7,38	-	-	9,47
						58,76	6,16	-	-	6,54	59,48	6,39	-	-	6,39
2	-OCH(CH ₃) ₂	Base Tartrat	-	195/0,008	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ S	71,70	7,66	4,34	-	-	71,78	7,82	4,56	-	-
						60,21	6,61	-	-	6,18	60,24	6,75	-	-	6,18
3	-Cl	Base Tartrat	-	213/0,08	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ SCI	66,16	6,14	-	-	9,30	65,81	5,95	-	-	9,53
						55,81	5,50	-	-	5,66	6,48	55,50	5,90	-	-
4	-Br	Base Tartrat	-	217/0,04	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ SBr	58,61	5,44	-	-	7,19	8,24	59,51	5,81	-	7,89
						51,21	5,04	17,80	5,19	14,81	51,79	5,18	18,04	5,43	14,91

Tabelle VII. O-Substituierte 3-Hydroxy-10-(2-[N-methylpiperidyl-(2')]-äthyl-(1')-phenothiazine



Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %			
						C	H	O	C	H	O	
1	-CH ₃	Base	77-79	211/0,01	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S	71,15	7,30	7,90	4,51	71,04	7,53	4,55
		Hydrochlorid	171-173, s. ab 165	-	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S, HCl	64,51	6,96	-	7,16	64,29	7,19	-
		Tartrat	Zers. 115, s. ab 60	-	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	57,45	6,51	-	5,36	57,49	6,82	-
2	-CH ₂ -CH ₃	Base	65-67	213/0,01	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ S	71,69	7,66	4,34	-	71,91	7,59	4,64
		Tartrat	Zers. 140, s. ab 70	-	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	59,18	6,69	22,74	5,31	58,83	6,88	23,03
		Base	-	214/0,01	C ₃₃ H ₄₀ ON ₂ S	72,20	7,90	4,18	7,32	72,43	7,93	4,54
3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Tartrat	Zers. 100, s. ab 80	-	C ₃₃ H ₄₀ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	59,87	6,89	-	5,17	60,18	6,96	-
		Base	-	202/0,005	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ S	72,20	7,90	4,18	7,32	72,41	7,87	4,65
		Tartrat	Zers. 86-88	-	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	59,87	6,89	-	5,17	59,64	6,51	-
4	-CH(CH ₃) ₂	Malat	105-107	-	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₅	62,77	7,07	18,58	-	62,52	6,72	18,33
		Base	-	225/0,008	C ₂₄ H ₃₂ ON ₂ S	72,68	8,13	4,03	7,06	72,47	8,02	4,33
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Tartrat	Zers. 95, s. ab 70	-	C ₂₄ H ₃₂ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	60,52	7,07	-	5,04	60,78	7,39	4,59
		Base	-	-	C ₂₄ H ₃₂ ON ₂ S	72,68	8,13	4,03	-	72,35	8,03	3,99
6	-CH(CH ₃) ₂	Tartrat	Zers. 100, s. ab 70	-	C ₂₄ H ₃₂ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	60,52	7,07	21,60	-	60,36	6,95	22,08
		Base	-	240/0,008	C ₂₇ H ₃₆ ON ₂ S	75,31	7,02	-	-	74,50	7,22	-
7	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₃	Tartrat	Zers. 140, s. ab 85	-	C ₂₇ H ₃₆ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	63,14	6,32	20,35	4,75	62,79	6,27	20,31
		Base	-	-	C ₂₆ H ₃₄ ON ₂ S	74,96	6,78	3,84	6,72	74,98	6,89	4,05
8	-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Tartrat	Zers. 125, s. ab 80	-	C ₂₈ H ₃₈ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	61,62	6,21	-	4,79	61,94	6,09	4,64
		Base	-	-	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆	58,76	6,16	22,83	-	58,22	6,33	22,83
9	-H	Tartrat	Zers. 130, s. ab 105	-								

b) *3-Hydroxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. VII, Nr. 9): Als Ausgangsprodukt diente uns das 3-Benzoyloxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. VII, Nr. 7), welches auf dem unter 8a) beschriebenen Weg hergestellt wurde. Zu einem am Rückflusskühler auf 170° erwärmten Gemisch von 13,1 g des Benzoyloxy-Derivates, 5,6 g Natriummetall und 20 ml abs. Xylol wurden unter starkem Rühren im Laufe von 1 Std. 150 ml 4-Methylpentanol-(2) hinzugesetzt. Nach einer weiteren Std. Kochen unter Rückfluss war alles Natriummetall gelöst. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Wasser versetzt und durch Eindampfen im Vakuum vom 4-Methylpentanol-(2) möglichst befreit. Der Rückstand wurde in 400 ml Wasser gelöst, filtriert und mit 105 ml 3-n. Essigsäure auf pH = ca. 7,5 gestellt. Die flockig ausgefallene Base wurde abgenutscht, ausgewaschen und getrocknet. Ausbeute: ca. 60%.

Zur Herstellung des Tartrates wurde eine eiskalte Lösung von 1,45 g Base in 15 ml Essigester zu einer gekühlten Lösung von 0,64 g Weinsäure in 100 ml Essigester hinzugegeben. Das amorph ausgefallene Tartrat des 3-Hydroxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins schmolz nach vorherigem Sintern unscharf bei 130°.

c) *3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. VII, Nr. 1): Entsprechend dem zweiten Syntheseweg¹⁾ diente hier als Ausgangsmaterial der 3-Methoxyphenothiazin-10-carbonsäure-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-ester, der wie folgt hergestellt wurde: Eine Lösung von 95 g 3-Methoxyphenothiazin⁴⁾ in 1,5 l Benzol wurde unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 82 g Phosgen in 450 ml Toluol versetzt. Im Verlaufe von 1 Std. wurde die Ölbadtemperatur auf 110° gebracht und das Reaktionsgemisch anschliessend 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde eingeeengt und der Eindampfdruckstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 185–197°/0,03 Torr destillierende Fraktion ist das 3-Methoxyphenothiazin-10-carbonsäurechlorid²²⁾. Dieses wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Sdp. des entsprechend hergestellten 3-Isopropoxyphenothiazin-10-carbonsäurechlorides: 193–197°/0,06 Torr.

Ein Gemisch von 46,8 g 3-Methoxyphenothiazin-10-carbonsäurechlorid und 46,0 g 1-Methyl-2-[2'-hydroxyäthyl-(1')]-piperidin²³⁾ gelöst in 400 ml Benzol wurde bei 120° Ölbadtemperatur 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Benzollösung schüttelte man zuerst mit 200 ml Wasser, dann mit 400 ml 15-proz. wässriger Weinsäure aus. Die beiden Auszüge wurden getrennt mit Benzol nachgewaschen, vereinigt, mit 100 ml 30-proz. Natronlauge alkalisch gestellt und die ausgeschiedene ölige Base mit 600 ml Benzol ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene und über Pottasche getrocknete Benzollösung wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml abs. Äthanol gelöst und bis zur kongosauren Reaktion mit einer äthanolischen Chlorwasserstofflösung versetzt. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wurde aus 125 ml abs. Äthanol umkristallisiert. Das erhaltene Hydrochlorid des 3-Methoxyphenothiazin-10-carbonsäure-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-esters schmolz bei 180–182° (Zers.).

$C_{22}H_{26}O_3N_2S.HCl$	Ber. C 60,74	H 6,26	O 11,04	S 7,37%
(434,98)	Gef. „ 60,67	„ 6,57	„ 11,22	„ 7,16%

16,0 g dieses Carbonsäure-esters, hergestellt aus dem reinen Hydrochlorid, wurden ohne Lösungsmittel 1 Std. auf 180°, dann 4 Std. auf 200° bis zur Beendigung der Kohlendioxidabspaltung erhitzt. Das Reaktionsprodukt, das 3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin, destillierte bei 211°/0,01 Torr und schmolz, aus Isopropylalkohol kristallisiert, bei 77–79°; Ausbeute: 90%.

Das Tartrat wurde durch Zugabe einer eiskalten Lösung von 12,0 g Base in 110 ml Essigester zu einer gekühlten Lösung von 5,05 g Weinsäure in 850 ml Essigester hergestellt. Amorph, Smp. unscharf bei 115° unter Aufschäumen und Sint. ab 60°.

Hydrochlorid: Aus Isopropylalkohol, Smp. 171–173°, Sintern ab 165°.

Das auf analoge Weise hergestellte 3-Isopropoxyphenothiazin-10-carbonsäure-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-ester-hydrochlorid schmolz bei 203–205° (Zers.), aus abs. Äthanol.

$C_{24}H_{30}O_3N_2S.HCl$	Ber. C 62,25	H 6,75	S 6,92	Cl 7,66%
(463,03)	Gef. „ 62,46	„ 6,71	„ 6,99	„ 7,89%

²²⁾ CLIN-BYLA, S.A., Belg. Pat. 546956, gibt für diese Verbindung einen Smp. von 96–97° an.

²³⁾ A. LADENBURG, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 1622 (1891).

8. 3-Substituierte Phenothiazine mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. VIII). – a) *3-Chlor-10-{2'-[N-äthylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. VIII, Nr. 5): Ein Gemisch von 55,4 g 3-Chlorphenothiazin⁴), 14,2 g fein pulv. Natriumhydroxyd und 140 ml abs. Xylol wurde 1 Std. unter Rühren und Wasserabscheidung bei 180° Ölbadtemperatur unter Rückfluss erhitzt. In diese siedende Lösung wurde in 1½ Std. eine Lösung von 50,0 g 2-[N-Äthylpiperidyl-(2'')]-1-chloräthan, Sdp. 99–103°/13 Torr, hergestellt analog der Methode von NORRÖN und Mitarb.²⁴), in 50 ml abs. Xylol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Xylolschicht extrahierte man mit 300 ml 15-proz. wässriger Weinsäure. Die Weinsäurelösung wurde mit 80 ml konz. Natronlauge phenolphthaleinalkalisches gestellt und die ausgeschiedene Base in 300 ml Benzol aufgenommen. Nach dem Waschen der Benzolschicht mit Wasser wurde über Pottasche getrocknet und eingengt. Das 3-Chlor-10-{2'-[N-äthylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin hatte den Sdp. 218°/0,01 Torr.

Hydrochlorid: Aus abs. Äthanol, Smp. 215–217°.

b) *3-Chlor-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. VIII, Nr. 4): (3. Syntheseweg): Eine Lösung von 32,8 g N-(3-Chlorphenyl)-N-{2'-[1"-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-anilin (Tab. III, Nr. 4) in 500 ml Benzol wurde unter Rühren bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 10,3 g frisch destilliertem Schwefeldichlorid (Sdp. 59°) in 100 ml Benzol versetzt. Nach weiterem Rühren während 15 Std. wurde das Reaktionsgemisch eingengt und der Eindampfrückstand mit 250 ml Wasser und 100 ml 3-n. Natronlauge versetzt. Das ausgeschiedene Öl wurde in 300 ml Chloroform aufgenommen. Der Chloroformauszug wurde mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und eingengt. Im Hochvakuum wurde eine Fraktion vom Sdp. 206–211°/0,05 Torr abgetrennt.

Zur Herstellung des Hydrochlorides wurden 5,0 g Base in 15 ml abs. Äthanol gelöst und mit äthanolischer Chlorwasserstofflösung bis zur kongosäuren Reaktion versetzt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus abs. Äthanol erhielt man das Hydrochlorid des 3-Chlor-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins vom Smp. 213–215°. Die Eigenschaften von weiteren Salzen sind in Tab. VIII unter Nr. 4 zusammengestellt.

c) *1-Chlor-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin*: 23,2 g 1-Chlorphenothiazin⁴), 4,7 g fein pulv. Natriumamid und 90 ml abs. Xylol wurden bei 180° Ölbadtemperatur 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. In die siedende Lösung wurde während 1½ Std. eine Lösung von 17,8 g 2-[N-methylpiperidyl-(2'')]-1-chloräthan in 20 ml abs. Xylol getropft und 3 Std. weitergekocht. Die Aufarbeitung erfolgte ähnlich den im Abschnitt 6 angegebenen Bedingungen. Das 1-Chlor-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin hatte den Sdp. 227°/0,07 Torr; Ausbeute: 80%.

$C_{20}H_{23}N_2S$ (358,92) Ber. C 66,92 H 6,46 N 7,80% Gef. C 67,12 H 6,59 N 7,93%

Das Hydrochlorid wurde hergestellt durch Versetzen einer Lösung von 12,0 g Base in 70 ml abs. Äthanol mit äthanolischer Chlorwasserstofflösung bis zur kongosäuren Reaktion. Aus abs. Äthanol/Äther umkristallisiert, schmolz das Hydrochlorid bei 195–197°.

$C_{20}H_{23}N_2S \cdot HCl$ (395,38) Ber. C 60,75 H 6,12 N 7,00% Gef. C 60,72 H 6,17 N 6,95%

9. Substituierte Phenothiazine mit der 3-(Methylbutylamino)-propyl-1-Seitenkette am Stickstoff. – a) *3-Isopropoxy-10-{3'-[methylbutyl-amino]-propyl-(1')}-phenothiazin*: Ein Gemisch von 29,8 g 3-Isopropoxyphenothiazin (Tab. V, Nr. 2), 5,4 g fein pulv. Natriumamid und 130 ml abs. Xylol wurde 3 Std. unter Rühren bei 180° Badtemperatur unter Rückfluss erhitzt. In die siedende Mischung wurde im Verlaufe von 1½ Std. die Lösung von 19,2 g 1-(Methylbutyl-amino)-3-chlorpropan¹) in 20 ml abs. Xylol getropft. Nach Kochen während 3 Std. wurde, wie im Versuchsabschnitt 6 beschrieben, aufgearbeitet. Das 3-Isopropoxy-10-{3'-[methylbutyl-amino]-propyl-(1')}-phenothiazin destillierte bei 208–210°/0,01 Torr; Ausbeute: 70%.

$C_{23}H_{32}ON_2S$ (384,57) Ber. C 71,83 H 8,38 O 4,16% Gef. C 71,72 H 7,99 O 4,46%

Zur Herstellung des Fumarates wurden 29,3 g Base mit 8,8 g Fumarsäure in 40 ml abs. Äthanol kochend gelöst. Nach Zugabe von 120 ml Äther schied sich das Salz ab. Aus abs. Äthanol/Äther, Smp. 111–113°; Ausbeute: 75%.

$C_{23}H_{32}ON_2S \cdot C_4H_4O_4$ Ber. C 64,77 H 7,25 N 5,60 S 6,41%
(500,64) Gef. „ 64,90 „ 7,51 „ 5,74 „ 6,34%

²⁴) T. R. NORTON, R. A. SEIBERT, A. A. BENSON & F. W. BERGSTROM, J. Amer. chem. Soc. 68, 1573 (1946).

b) *3-Chlor-10-{3'-[methylbutyl-amino]-propyl-(1')}-phenothiazin*: Analog dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Base hatte den Sdp. 205–209°/0,02 Torr; Ausbeute: 75%.

$C_{20}H_{25}N_2S$	Ber. C 66,55	H 6,98	S 8,88	Cl 9,82%
(360,94)	Gef. „ 66,82	„ 6,94	„ 8,56	„ 9,49%

Das Hydrochlorid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 13,7 g Base in 100 ml 4-Methylpentanol-(2) mit einer Lösung von Chlorwasserstoff im gleichen Lösungsmittel bis zur kongosauren Reaktion versetzt wurde. Aus 4-Methylpentanol-(2) kristallisiert, schmolz das Hydrochlorid bei 156–158°; Ausbeute: 85%.

$C_{20}H_{25}N_2S, HCl$	Ber. C 60,44	H 6,60	S 8,07	Cl 17,84%
(397,40)	Gef. „ 60,79	„ 6,72	„ 8,16	„ 17,49%

10. Optisch aktive Phenothiazinderivate mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette am Stickstoff (Tab. IX). Das Racemat Nr. 1, Tab. VII, wurde in die optisch aktiven Komponenten zerlegt:

(+) - *3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. IX, Nr. 1): 62,0 g racemisches 3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin und 70,7 g Di-(p-toluyll)-D-weinsäure-monohydrat²⁵) wurden zusammen bei 40° in 260 ml Aceton gelöst. Nach dem Animpfen liess man unter Rühren zuerst weitere 20 Std. bei Zimmertemperatur und anschliessend weitere 3 Std. unter Eiskühlung auskristallisieren. Nach dem Abnutschen wurde mit 100 ml Aceton nachgewaschen und der Nutschenrückstand noch zweimal während jeweils 1 Std. mit 520 ml Aceton unter Rühren ausgekocht und abgenutscht. Anschliessend wurde zur Analyse aus 2 l Methanol umkristallisiert. Das Di-(p-toluyll)-D-tartrat des (+)-3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins zersetzte sich bei 162–164°; $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5; Äthanol). Ausbeute an Di-(p-toluyll)-D-tartrat des (+)-drehenden Antipoden: 87%.

$C_{21}H_{26}ON_2S, C_{20}H_{18}O_8$	Ber. C 66,47	H 5,99	N 3,78	S 4,33%
(740,84)	Gef. „ 66,13	„ 5,76	„ 3,87	„ 4,11%

Zu einem Gemisch von 100 ml 7-proz. Salzsäure und 400 ml Äther wurden 30,0 g des toluylweinsäuren Salzes eingetragen und bis zur klaren Lösung gerührt. Die zur Entfernung der Toluylweinsäure noch mit Äther nachgewaschene wässrige Phase wurde unter Kühlung mit 60 ml 30-proz. Natronlauge versetzt. Die ölig ausgeschiedene Base wurde mit Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde nach Waschen mit Wasser eingeeengt.

Der (+)-drehende Antipode des 3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins hatte den Sdp. 238–240°/0,01 Torr; Ausbeute: 92%; $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1; Äthanol).

Das Hydrochlorid wurde hergestellt, indem 13,8 g der Base, gelöst in 55 ml Isopropylalkohol, mit salzsaurem Isopropylalkohol bis zur kongosauren Reaktion versetzt wurden. Aus 225 ml Isopropylalkohol umkristallisiert, erhielt man das Hydrochlorid vom Smp. 200–202° (Racemat 172–179°); Ausbeute: 85%; $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Pyridin).


(-) - *3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin* (Tab. IX, Nr. 1): Die nach Abtrennen des rechtsdrehenden Antipoden anfallenden Acetonmutterlaugen wurden eingeeengt und die Rückstände, wie oben beschrieben, in ein Antipodengemisch der Base des 3-Methoxyphenothiazin-Derivates von der Drehung $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Äthanol) übergeführt. 29,0 g dieses Antipodengemisches wurden bei 40° unter Rühren in einer Lösung von 33,0 g Di-(p-toluyll)-L-weinsäure-monohydrat²⁵) in 130 ml Aceton gelöst. Nach dem Animpfen wurde wie oben beschrieben verarbeitet. Nach zweimaligem Aufkochen mit Aceton und Abtrennen der Acetonlösung wurde das Salz aus 1,5 l Methanol umkristallisiert. Das Di-(p-toluyll)-L-tartrat des (-)-3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins zersetzte sich bei 162–164°; $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5; Äthanol).

$C_{21}H_{26}ON_2S, C_{20}H_{18}O_8$	Ber. C 66,47	H 5,99	N 3,78	S 4,33%
(740,84)	Gef. „ 66,62	„ 6,24	„ 3,84	„ 4,24%

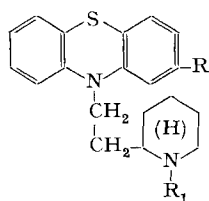
20,0 g dieses Di-(p-toluyll)-L-tartrates wurden, wie oben beschrieben, in die Base übergeführt. Der (-)-drehende Antipode des 3-Methoxy-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazins hatte den Sdp. 238–240°/0,01 Torr; Ausbeute: 93%; $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Äthanol).

²⁵) A. STOLL & A. HOFMANN, Helv. 26, 922 (1943).

Tabelle VIII. *Phenothiazine mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette*

Nr.	R	R ₁	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr
1	-H	-CH ₃ ²⁶⁾	Base	95-97	194-195/0,05
			Hydrochlorid	166-168	-
			Tartrat	Zers. 113-117, s. ab 85	-
2	-CH ₃	-CH ₃	Base Tartrat	- Zers. 105, s. ab 70	197/0,01 -
3	-Cl	-H	Hydrochlorid	190-192	-
4	-Cl	-CH ₃	Base	-	206-211/0,05
			Hydrochlorid	213-215	-
			Tartrat	Zers. 90-92, s. ab 70	-
			8-Chlortheo- phyllinat	Zers. 77-79	-
			Citrat	Zers. 84-86, s. ab 55	-
			Methobromid	251-253	-
			Methosulfat	192-194	-
Butobromid	Zers. 73-75	-			
5	-Cl	-CH ₂ -CH ₃	Base Hydrochlorid	- 215-217	218/0,01 -
6	-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base Tartrat	- Zers. 95, s. ab 65	220/0,01 -
7	-Cl	-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Tartrat	Zers. 100, s. ab 70	-
8	-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	Base Tartrat	- Zers. 85, s. ab 60	225/0,01 -
9	-Br	-H	Hydrochlorid	206-208	-
10	-Br	-CH ₃	Base	-	216/0,07
			Hydrochlorid	218-220	-
			Tartrat	Zers. 100-103, s. ab 80	-
11	-Br	-CH ₂ -CH ₃	Base Hydrochlorid	- 222-224	222/0,01 -
12	-Br	-CH ₂ - 	Base Tartrat	- Zers. 145, s. ab 85	225/0,008 -
13	-J	-CH ₃	Hydrochlorid	205-207	-

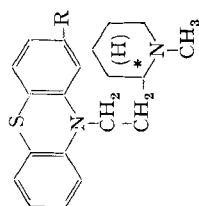
²⁶⁾ S. L. SHAPIRO, H. SOLOWAY & L. FREEDMAN, J. Amer. pharm. Ass. **46**, 335 (1957), geben für diese Substanz ist von uns bereits im Belg. Pat. 540044 mit Schweiz. Priorität vom 23. Juli 1954



Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S	74,03	7,45	—	8,63	—	74,22	7,23	—	8,75	—
C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S, HCl	66,55	7,14	—	7,76	—	66,41	6,95	—	7,94	—
C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	58,52	6,55	22,74	5,69	—	58,96	6,64	22,42	6,18	—
C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S	74,51	7,74	—	8,27	9,47	73,98	7,05	—	8,40	9,41
C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S, C ₄ H ₆ O ₆ , 1 1/2 H ₂ O	58,23	6,84	—	5,43	6,22	58,35	6,52	—	5,49	6,30
C ₁₉ H ₂₁ N ₂ SCl, HCl	59,84	5,81	—	7,34	18,60	59,50	5,87	—	7,68	18,20
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl	66,92	6,48	—	7,80	—	66,97	6,45	—	8,28	—
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl, HCl	60,75	6,12	—	7,08	—	60,83	6,24	—	7,05	—
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	54,69	5,93	21,25	5,31	—	55,05	6,18	20,61	5,18	—
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl, C ₇ H ₇ O ₂ N ₄ Cl, 1/2 H ₂ O	55,66	5,36	6,86	14,43	—	55,47	5,66	6,62	14,19	—
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl, C ₆ H ₆ O ₇ , 1/2 H ₂ O	55,75	5,76	21,42	5,00	—	55,69	5,74	20,67	4,78	—
C ₂₁ H ₂₆ N ₂ SBr Cl	55,57	5,74	—	6,17	—	55,25	5,84	—	6,09	—
C ₂₂ H ₂₉ O ₄ N ₂ S ₂ Cl	54,47	6,03	—	5,77	—	54,40	6,06	—	5,48	—
C ₂₄ H ₃₂ N ₂ SBr Cl	58,12	6,50	—	5,65	—	58,77	6,64	—	5,12	—
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ SCl	67,62	6,76	—	7,51	9,51	67,60	6,63	—	7,39	9,53
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ SCl, HCl	61,60	6,40	—	6,84	17,32	61,48	6,42	—	6,98	17,14
C ₂₂ H ₂₇ N ₂ SCl	68,28	7,03	—	7,24	9,16	68,26	6,98	—	7,17	9,81
C ₂₂ H ₂₇ N ₂ SCl, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	56,25	6,36	20,18	5,05	—	56,20	6,38	20,03	4,61	—
C ₂₂ H ₂₇ N ₂ SCl, C ₄ H ₆ O ₆ , 1 1/2 H ₂ O	55,35	6,43	21,27	4,97	—	55,16	6,04	21,37	4,64	—
C ₂₃ H ₂₉ N ₂ SCl	68,88	7,29	—	6,97	8,84	68,72	7,35	—	6,67	8,43
C ₂₃ H ₂₉ N ₂ SCl, C ₄ H ₆ O ₆ , 2H ₂ O	55,23	6,69	21,80	4,77	—	56,27	6,34	21,97	4,89	—
C ₁₉ H ₂₁ N ₂ SBr, HCl	53,59	5,21	—	6,58	7,53	53,37	5,28	—	6,39	7,60
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SBr	59,55	5,75	—	6,94	7,95	59,88	5,72	—	7,46	8,47
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SBr, HCl	54,61	5,50	—	6,32	7,29	54,96	5,60	—	6,99	6,92
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SBr, C ₄ H ₆ O ₆	52,08	5,28	—	5,16	—	51,77	5,16	—	5,03	—
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ SBr	60,42	6,04	—	6,71	—	60,57	5,99	—	6,71	—
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ SBr, HCl	55,57	5,77	—	6,17	7,06	55,68	5,53	—	6,34	7,07
C ₂₆ H ₂₇ N ₂ SBr	65,12	5,61	—	5,84	—	65,27	5,66	—	5,95	—
C ₂₆ H ₂₇ N ₂ SBr, C ₄ H ₆ O ₆ , 1/2 H ₂ O	56,42	5,77	16,29	4,39	—	56,76	5,46	16,47	4,13	—
C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SJ, HCl	49,34	4,97	—	J 26,07	6,59	49,11	4,89	—	J 25,83	7,01

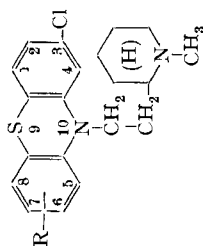
diese Verbindung (Base) den Smp. 90–91° an.
beschrieben.

Tabelle IX. Optisch aktive 3-substituierte 10-(2-[N-Methylpiperidyl-(2'')-äthyl-(1')]-phenothiazine



Nr.	R	Derivat	Opt.Drehung [α] _D ²⁰	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %							
							C	H	O	N	S	C	H	O	N	S	
1	-OCH ₃	(+)-Base	+22 ± 2° (c = 1,1; Äthanol)	-	238-240/0,01	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S	71,15	7,39	-	7,90	9,05	71,11	7,43	-	7,64	9,22	
		(-)-Base	-22 ± 2° (c = 1; Äthanol)	-	238-240/0,01	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S	71,15	7,39	-	7,90	-	70,79	7,07	-	7,81	-	
1	-OCH ₃	(+)-Hydrochlorid	+5 ± 2° (c = 1; Pyridin)	200-202	-	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S·HCl	64,51	6,96	4,09	-	8,20	64,67	6,92	4,42	-	8,18	
		(-)-Hydrochlorid	-5 ± 2° (c = 1; Pyridin)	200-202	-	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S·HCl	64,51	6,96	4,09	-	8,20	64,57	6,71	4,49	-	-	7,93
2	-OCH ₂ CH ₃	(+)-Base	+18 ± 2° (c = 1; Äthanol)	87-89	214-216/0,01	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ S	72,20	7,90	4,18	7,32	-	72,21	7,69	4,37	7,34	-	
		(-)-Base	-18 ± 2° (c = 1; Äthanol)	87-89	214-216/0,01	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ S	72,20	7,90	4,18	7,32	-	72,49	7,83	4,32	7,55	-	
3	-Cl	(+)-Hydrochlorid	+10 ± 2° (c = 1; Pyridin)	235-237	-	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl·HCl	60,75	6,12	-	-	8,11	60,74	6,33	-	-	7,84	
		(-)-Hydrochlorid	-10 ± 2° (c = 1; Pyridin)	235-237	-	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SCl·HCl	60,75	6,12	-	-	8,11	60,61	6,25	-	-	-	7,99
4	-Br	(+)-Hydrochlorid	+10 ± 2° (c = 1; Pyridin)	239-241	-	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SBr·HCl	54,61	5,50	-	-	6,37	7,29	54,28	5,33	-	6,17	7,00
		(-)-Hydrochlorid	-10 ± 2° (c = 1; Pyridin)	239-241	-	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ SBr·HCl	54,61	5,50	-	-	6,37	7,29	54,80	5,80	-	6,19	7,36

Tabelle X. Disubstituierte 10-{2-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazine



Nr.	R Art	R Stellung	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %				
							C	H	O	N	C	H	O	N	
1	-OCH ₃	6	Base Hydrochlorid	-	225/0,02 Zers. 110, s. ab 85	C ₂₁ H ₂₅ ON ₂ SCI C ₂₁ H ₂₅ ON ₂ SCI, HCl, 1/2 H ₂ O	64,84	6,48	4,11	7,20	65,16	6,70	4,28	7,45	
							58,06	6,26	5,52	6,45	58,25	6,06	5,11	6,00	
2	-OCH ₃	7	Base Tartrat	-	223/0,01 Zers. 100, s. ab 75	C ₂₁ H ₂₅ ON ₂ SCI C ₂₁ H ₂₅ ON ₂ SCI, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	64,84	6,48	4,11	7,20	65,28	6,64	4,31	6,99	
							53,90	5,97	22,98	5,03	53,85	5,84	22,61	5,12	
3	-Cl	6	Base Hydrochlorid	-	232/0,06 202-204	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SCI ₂ C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SCI ₂ , HCl	61,06	5,64	-	7,12	61,28	5,55	-	7,06	
							55,88	5,39	-	6,52	55,81	5,34	-	6,32	
4	-Cl	8	Base Hydrochlorid	-	232-233/0,08 Zers. 102-105	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SCI ₂ C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SCI ₂ , HCl, 1/2 H ₂ O	61,06	5,64	-	7,12	61,19	5,69	-	7,44	
							54,73	5,51	1,82	6,38	54,71	5,52	1,85	6,00	
5	-Cl	2 od. 7	Base Tartrat	-	235/0,01 Zers. 112-115, s. ab 75	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SCI ₂ C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SCI ₂ , C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	61,06	5,64	-	7,12	18,03	61,91	5,49	-	6,93
							51,34	5,39	19,95	4,99	12,63	51,11	5,20	20,33	5,13
6	-Br	2 od. 7	Base Tartrat	-	245/0,05 Zers. 125-128, s. ab 85	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SBrCl C ₂₀ H ₂₂ N ₂ SBrCl, C ₄ H ₆ O ₆ , H ₂ O	54,86	5,06	-	6,40	7,32	54,89	5,02	-	6,21
							47,73	4,67	18,55	4,64	-	48,09	5,20	18,21	4,34

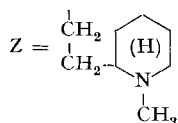


Tabelle XI. Sulfoxyde und Sulfone von 10-{2'-[N-Methyl-piperidyl-

Nr.	Strukturformel	Derivat	Smp. °C
1		Base Hydrochlorid	105–107 Zers. 263–265
2		Base	159–161
3		Base	126–128
4		Base Hydrochlorid	155–157 Zers. 193–195
5		<i>Diastereomeres Racemat A</i> Base Hydrochlorid <i>Diastereomeres Racemat B</i> Base Hydrochlorid	149–151 223–225 144–146 254–256
6		Base Hydrochlorid	80–82 Zers. 250–252
7		Base Hydrochlorid	Zers. 150–152 Zers. 190–192

(2'')-äthyl-(1')-phenothiazinen

Bruttoformel	Berechnet %					Gefunden %				
	C	H	O	N	S	C	H	O	N	S
$C_{20}H_{24}ON_2S, H_2O$	67,00	7,31	–	7,81	–	67,28	7,25	–	7,81	–
$C_{20}H_{24}ON_2S, HCl$	63,72	6,68	–	7,43	–	63,76	6,64	–	7,53	–
$C_{21}H_{26}O_2N_2S$	68,07	7,07	8,64	–	8,66	68,02	6,81	8,53	–	8,66
$C_{23}H_{30}O_2N_2S$	69,31	7,59	8,03	7,03	–	68,84	7,35	7,96	7,11	–
$C_{20}H_{23}ON_2SCl$	64,07	6,18	4,27	7,47	–	64,22	6,30	4,49	7,55	–
$C_{20}H_{23}ON_2SCl, HCl, H_2O$	55,94	6,10	–	6,52	–	55,63	6,30	–	6,53	–
$C_{20}H_{23}ON_2SBr$	57,27	5,53	3,82	–	7,65	57,80	5,57	4,03	–	7,63
$C_{20}H_{23}ON_2SBr, HCl$	52,69	5,31	–	–	7,03	52,91	5,35	–	–	7,05
$C_{20}H_{23}ON_2SBr$	57,27	5,53	–	–	7,65	57,36	5,36	–	–	7,64
$C_{20}H_{23}ON_2SBr, HCl$	52,69	5,31	–	–	7,03	52,53	5,34	–	–	6,89
$C_{20}H_{23}O_2N_2SBr, C_2H_5OH$	54,88	6,07	9,97	5,82	–	55,14	6,11	9,76	5,97	–
$C_{20}H_{23}O_2N_2SBr, HCl$	50,91	5,13	6,78	5,94	–	51,03	5,13	7,08	5,78	–
$C_{20}H_{23}O_3N_2SBr, H_2O$	51,17	5,36	13,64	5,96	6,83	51,22	5,56	13,84	6,06	6,78
$C_{20}H_{23}O_3N_2SBr, HCl$	49,23	4,95	9,83	–	6,57	49,48	5,06	10,00	–	6,61

Das entsprechende Hydrochlorid der (-)-Base hatte den Smp. 200–202°; $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1; Pyridin).

Die hier beschriebenen optisch aktiven Verbindungen konnten auch erhalten werden, indem das 3-Methoxyphenothiazin einerseits mit rechtsdrehendem, andererseits mit linksdrehendem 2-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-1-chloräthan¹⁾ kondensiert wurde.

11. Disubstituierte Phenothiazine mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette (Tab. X). – a) 3,6-Dichlor-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. X, Nr. 3): Das Gemisch von 8,3 g 3,6-Dichlorphenothiazin, 1,4 g fein pulv. Natriumamid und 40 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 5,5 g 2-[N-Methylpiperidyl-(2'')]-1-chlor-äthan in 6 ml abs. Xylol zutropft. Nach weiterem dreistündigem Kochen wurde abgekühlt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte, wie im Versuchsabschnitt 6 beschrieben wurde. Das 3,6-Dichlor-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin hatte den Sdp. 232°/0,06 Torr.

Das Hydrochlorid, aus abs. Äthanol/Äther kristallisiert, schmolz bei 202–204°.

b) 3-Chlor-(2 oder 7)-brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. X, Nr. 6): Ein Gemisch von 20,9 g 3-Chlor-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfoxyd-hydrochlorid (Tab. XI, Nr. 4) und 46,2 ml 6-n. Bromwasserstoffsäure wurde ½ Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann 1 Std. unter Rückfluss gekocht²⁷⁾. Nach dem Abkühlen wurde die überstehende Lösung abgegossen, der harzige Rückstand mit 100 ml Wasser und 50 ml 3-n. Natronlauge versetzt und die ölige Base mit 175 ml Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde über Pottasche getrocknet, eingengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das 3-Chlor-(2 oder 7)-brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin hatte den Sdp. 245°/0,05 Torr; Tartrat: aus Essigester, Smp. 125–128° (Zers.), Sint. ab 85°.

12. Sulfoxyde und Sulfone von Phenothiazinen mit einer 2-Äthylpiperidyl-Seitenkette (Tab. XI). – a) Sulfoxyd: 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfoxyd (Tab. XI, Nr. 5): Zu einer kochenden Lösung von 100 g 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-hydrochlorid (Tab. VIII, Nr. 10) in 2,9 abs. Äthanol wurden in ½ Std. 72 ml 30-proz. Wasserstoffsulfoxyd getropft. Nach weiterem fünf-stündigem Kochen wurde abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wurde mit 600 ml Wasser und 140 ml 3-n. Natronlauge versetzt und mit 1 l Chloroform extrahiert. Nach dem Waschen des Chloroformauszuges mit Wasser wurde über Pottasche getrocknet, filtriert und eingengt. Den Rückstand kristallisierte man zweimal aus 750 ml Aceton. Das erhaltene 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfoxyd, welches ein Gemisch von 2 diastereomeren Racematen darstellt, hatte den konstanten Smp. 131–133°; Ausbeute: 80%.

$C_{20}H_{23}ON_2SBr$ (419,39) Ber. C 57,27 H 5,53 N 6,68% Gef. C 57,48 H 5,49 N 6,74%

Durch Herstellung des Hydrochlorides liess sich das Gemisch in zwei verschiedenen schmelzende Salze auftrennen. Diese lieferten ebenfalls zwei Basen, die sich in ihren Smp. unterschieden. In der Folge bezeichnen wir diese Verbindungen mit Racemat A bzw. Racemat B.

Isolierung des Racemates A: 18,7 g des obigen Basengemisches (Smp. 131–133°) wurden in 100 ml abs. Äthanol gelöst und mit äthanolischer Chlorwasserstofflösung bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Nach gutem Kühlen während 24 Std. wurde abgenutscht. Man erhielt 10,2 g eines Hydrochlorides, welches bei 211–213° schmolz. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus jeweils 75 ml abs. Äthanol erhielt man das Hydrochlorid des Racemates A, das 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfoxyd-hydrochlorid vom konstanten Smp. 223–225°.

Um die Base herzustellen, wurde die Lösung von 2,0 g dieses Hydrochlorides in 100 ml Wasser mit 3-n. Ammoniak bis zur phenolphthaleinalkalischen Reaktion versetzt und die ausgeschiedene Base abgenutscht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus je 25 ml Aceton erhielt man die Base des Racemates A vom Smp. 149–151°.

Isolierung des Racemates B: Die oben erhaltene äthanolische Mutterlauge des Hydrochlorides vom Racemat A wurde mit 100 ml Äther versetzt und gut gekühlt. Das auskristallisierte Hydro-

²⁷⁾ Vgl. auch die Angaben in H. GILMAN & J. EISCH, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3862 (1955).

chlorid wurde noch dreimal aus abs. Äthanol/Äther umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man das Hydrochlorid des Racemates B, das 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfoxyd-hydrochlorid vom Smp. 254–256°.

Die Base des Racemates B schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 144–146°.

Die beiden Racemate A und B wurden einzeln zu den entsprechenden Sulfonen oxydiert. Dadurch erhielt man in beiden Fällen die gleiche Substanz vom Smp. 80–82°. Ihre Hydrochloride schmolzen bei 250–252° (Zers.) und zeigten untereinander, sowie mit dem nach der im folgenden Abschnitt beschriebenen Methode hergestellten Hydrochlorid keine Smp.-Depression.

b) *Sulfon*: 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfon (Tab. XI, Nr. 6): Zur Lösung von 25,0 g 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin (Tab. VIII, Nr. 10) in 300 ml Eisessig und 6,0 ml konz. Schwefelsäure wurde, analog zur Methode von YALE und Mitarb.⁶⁾ und von HROMATKA und Mitarb.^{7,8)}, bei 60° Wasserbadtemperatur unter Rühren während 20 Min. eine Lösung von 21 ml 30-proz. wässrigem Wasserstoffsuperoxyd in 35 ml Eisessig getropft. Die Wasserbadtemperatur wurde anschliessend 17 Std. auf 60° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann eingengt, der Rückstand mit 300 ml Wasser und 100 ml 3-n. Ammoniak versetzt und die ausgefallene Base mit 400 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Auswaschen der Chloroformlösung mit Wasser und Trocknen der Lösung über Pottasche wurde eingengt. Der Eindampfrückstand wurde zweimal aus je 100 ml Äthanol kristallisiert. Das 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfon hatte den Smp. 80–82°. Ausbeute: 80%.

Das Hydrochlorid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 5,0 g Base in 25 ml abs. Äthanol mit äthanolischer Chlorwasserstofflösung bis zur kongosäuren Reaktion versetzt wurde. Dieses Hydrochlorid schmolz, aus abs. Äthanol umkristallisiert, bei 250–252° (Zers.). Das gleiche Sulfon wurde noch auf einem weiteren Weg hergestellt: 3-Bromphenothiazin wurde analog zu YALE und Mitarb.⁶⁾ sowie zu SMITH²⁹⁾ in das 3-Bromphenothiazin-sulfon übergeführt, das, aus Chlorbenzol kristallisiert; bei 284–286° (Kupferblock), schmolz.

$C_{12}H_8ON_2SBr$ (310,18) Ber. O 10,32 S 10,34% Gef. O 10,43 S 10,39%

Durch Kondensation dieses 3-Bromphenothiazin-sulfons mit 2-[N-Methylpiperidyl-(2')]-1-chloräthan in Anwesenheit von Natriumamid²⁸⁾ wurde das 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfon vom Smp. 80–82° erhalten. Das Hydrochlorid schmolz bei 250–252° (Zers.) und ergab mit dem auf dem ersten Syntheseweg hergestellten Hydrochlorid keine Smp.-Depression.

Für Vergleichszwecke wurde noch das N-Oxyd dieses Sulfons (Tab. XI, Nr. 7) dargestellt. Eine Lösung von 20,0 g 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfon in 300 ml Äthanol wurde mit 7 ml 30-proz. wässrigem Wasserstoffsuperoxyd 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen der Reaktionslösung wurde der Rückstand kochend aus 750 ml Aceton kristallisiert. Das 3-Brom-10-{2'-[N-methylpiperidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-phenothiazin-sulfon-N-oxyd schmolz bei 150–152° (Zers.); Ausbeute: 80%.

Das Hydrochlorid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 7 g Base in 200 ml Methanol mit methanolischer Chlorwasserstofflösung bis zur kongosäuren Reaktion versetzt wurde. Aus Methanol umkristallisiert hatte das Hydrochlorid den Smp. 190–192° (Zers.); Ausbeute: 70%.

SUMMARY

The synthesis and properties of various N- and C-3-substituted derivatives of phenothiazine are described.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium «SANDOZ», Basel

²⁸⁾ O. HROMATKA, F. SAUTER & E. PREININGER, *Mh. Chem.* **88**, 347 (1957).

²⁹⁾ N. L. SMITH, *J. org. Chemistry* **16**, 415 (1951).