

272. Synthesen auf dem Phenothiazin-Gebiet

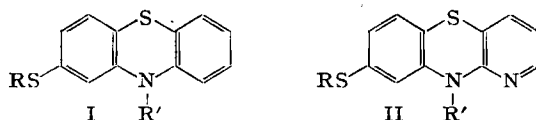
4. Mitteilung¹⁾

N-substituierte Mercapto-azaphenothiazin-Derivate

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

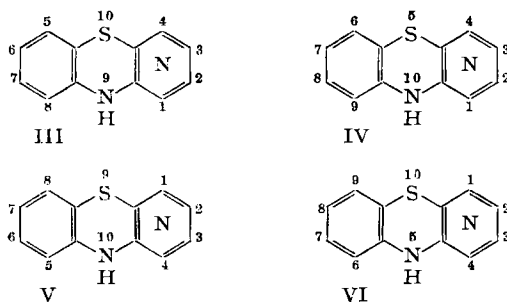
(8. X. 59)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Mercapto-phenothiazin-Derivate I²⁾, die durch geeignete Substitution am Ringstickstoff³⁾ zu pharmakologisch wirksamen Substanzen geführt haben, wurden durch entsprechende Synthese auch analoge Mercapto-azaphenothiazine II dargestellt.



Die Numerierung der Azaphenothiazine (Thiophenylpyridylamine, Pyridobenzothiazine) ist noch uneinheitlicher als diejenige der Phenothiazine²⁾. In der Literatur haben wir für diesen Tricyclus 4 Varianten entsprechend den Formeln III, IV, V und VI gefunden⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾.

Die Arbeitsgruppe von DEGUSSA⁴⁾ beziffert nach III, diejenige von OLIN MATHIESON⁵⁾ numeriert in Anlehnung an den Ringindex⁸⁾ nach IV und die von RHÔNE-POULENC⁶⁾ verwendet die im BEILSTEIN⁹⁾ vorgeschlagene Numerierung der Phenothiazine V.



In dieser Publikation befolgen wir für Azaphenothiazine die Numerierung entsprechend Formel V.

¹⁾ 3. Mitteilung: Helv. **42**, 259 (1959).

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

³⁾ 2. Mitteilung: Helv. **41**, 1072 (1958).

⁴⁾ DEGUSSA, Belg. Pat. 541 596 und DB Pat. 964 050.

⁵⁾ OLIN MATHIESON, Belg. Pat. 549 800.

⁶⁾ RHÔNE-POULENC, Belg. Pat. 549 055.

⁷⁾ Y. MAKI, J. pharmaceut. Soc. Japan **77**, 485 (1957); Chem. Abstr. **51**, 14738 (1957).

⁸⁾ The Ring Index, A.C.S. Monograph Series No. **84**, 252, No. 1860 (1940) (Reinhold Publishing Corp.).

⁹⁾ BEILSTEIN, 4. Aufl., **27**, 63 (1937).

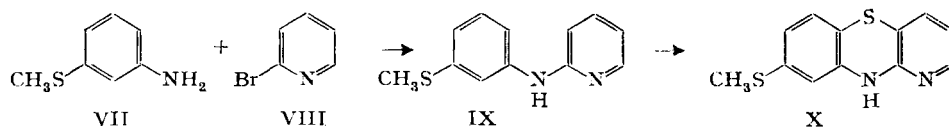
Von den verschiedenartigen Derivaten des Azaphenothiazins zeichnen sich pharmakologisch besonders die am Stickstoffatom 10 (Formel V) mit einer basischen Seitenkette substituierten Derivate aus¹⁰). Als Ausgangsprodukte für diese Verbindungen dienten sowohl das unsubstituierte als auch das mit einer Methylgruppe oder mit Chlor substituierte Azaphenothiazin⁴⁾⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹²).

Im folgenden berichten wir über Darstellung und Eigenschaften von neuen Azaphenothiazin-Derivaten, die am Kohlenstoffatom 6 mit der Methylmercaptogruppe substituiert sind.

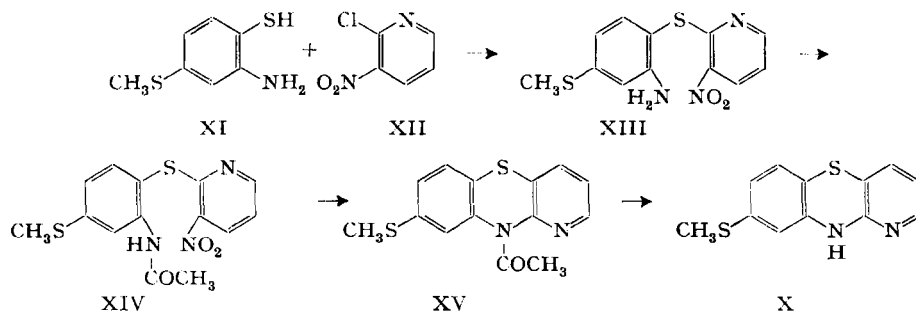
Von den verschiedenen Möglichkeiten, das Methylmercapto-azaphenothiazin herzustellen, beschreiben wir in dieser Mitteilung die folgenden zwei Synthesegänge:

Der *erste Weg* führt vom Methylmercapto-pyridyl-phenylamin-Derivat IX über eine Schwefelschmelze zum Methylmercapto-azaphenothiazin X.

Analog der Synthese von KERMACK & WEATHERHEAD¹³) haben wir S-substituierte m-Mercaptoaniline (VII) mit 2-Brompyridin (VIII) oder 2-Chlorpyridin zu den Alkylmercaptoanilinopyridinen (IX) umgesetzt. Von diesen wurde das 2-(m-Methylmercaptoanilino)-pyridin mittels Schwefel nach der Methode von BERNTHSEN¹⁴) behandelt, wobei das Methylmercapto-azaphenothiazin X erhalten wurde.



Für den 2. *Synthesegang* diente als Ausgangsprodukt das 4-Methylmercapto-2-amino-thiophenol XI, welches mit 2-Chlor-3-nitropyridin XII¹⁵) analog der SMILES-Reaktion¹¹) über die Zwischenprodukte XIII, XIV und XV das 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin X lieferte.



¹⁰) A. VON SCHLICHTEGROLL, *Arzneim. Forschung* **7**, 237 (1957); **8**, 489 (1958); H. GOETHE, *Arzneim. Forschung* **8**, 605 (1958); St. HIFT & K. KRYSPIK-EXNER, *Wien. med. Wschr.* **32**, 664 (1958).

¹¹) H. L. YALE & F. SOWINSKI, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1651 (1958).

¹²) DEGUSSA, *DB Pat.* 1 001 684, *DB Pat.* 1 004 619, *DB Pat.* 1 012 919 (Belg. Pat. 552 535), *DB Pat.* 1 014 544 (Belg. Pat. 556 920), *DB Pat.* 1 020 025, *DB Pat.* 1 021 371 und *DB Pat.* 1 024 085; A. R. GENNARO, *J. org. Chemistry* **24**, 1156 (1959).

¹³) W. O. KERMACK & A. P. WEATHERHEAD, *J. chem. Soc.* **1942**, 726.

¹⁴) A. BERNTHSEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **16**, 2896 (1883); *Liebigs Ann. Chem.* **230**, 77 (1885).

¹⁵) A. H. BERRIE, G. T. NEWBOLD & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* **1952**, 2042.

Die Herstellung der in Stellung 10 substituierten Azaphenothiazin-Derivate erfolgte durch Kondensation mit einem basischen Rest, der als Halogenid vorliegt, in Gegenwart von Natriumamid.

Die von uns hergestellten neuen Verbindungen sind in der Tab. I zusammengestellt.

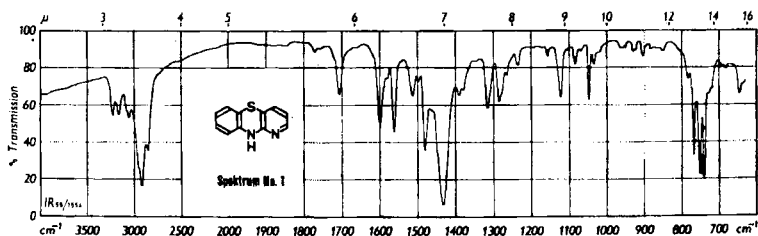


Fig. 1. IR.-Spektrum von 4-Azaphenothiazin in Nujol

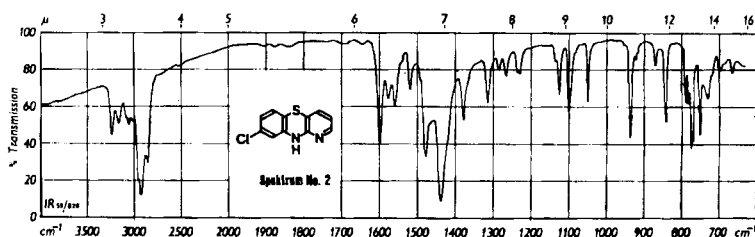


Fig. 2. IR.-Spektrum von 6-Chlor-4-azaphenothiazin in Nujol

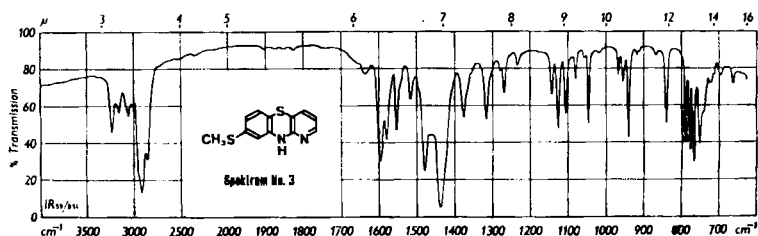


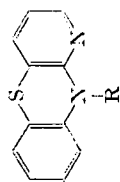
Fig. 3. IR.-Spektrum von 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin in Nujol

In einer früheren Arbeit²⁾ konnten wir zeigen, dass charakteristische Banden des IR.-Spektrums einen Hinweis auf die Stellung der Mercaptogruppe im Ringgerüst der Phenothiazine geben. In Fig. 1–3 stellen wir die Spektren von 4-Azaphenothiazin mit den in 6-Stellung mit Chlor bzw. dem Methylmercapto-Rest substituierten Derivaten vergleichsweise zusammen.

Das 4-Azaphenothiazin (Fig. 1) zeigt, wie auch das unsubstituierte Phenothiazin im Bereich von 12,0–12,5 μ (800–833 cm^{-1}), keine Banden.



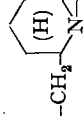
Die 6-substituierten Azaphenothiazine, als unsymmetrisch trisubstituierte Benzole, zeigen jedoch nicht die in Analogie zu den 3-substituierten Phenothiazinen zu erwartende Bande im Bereich von 12,0–12,5 μ (800–833 cm^{-1}).

Hingegen erscheint sowohl im Spektrum des 6-Chlor-4-azaphenothiazins (Fig. 2) als auch in demjenigen des 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazins (Fig. 3) eine Bande bei 12,6 μ (794 cm^{-1}). Daraus geht hervor, dass der Bereich der für die 6-Substitution



Substituierte 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazine



Nr.	R	Derivat	Smp. °C	Sdp. °C/ Torr	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %			
						C	H	N	C	H	N	S
1	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Base	-	201-203/0,01	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S ₂	60,5	6,0	-	60,9	6,2	-	-
		Fumarat	146-148	-	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	55,4	5,5	9,7	14,8	55,1	5,1	9,5
2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Base	-	202-204/0,01	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ S ₂	61,6	6,4	12,7	19,4	6,4	12,5	19,1
		Fumarat	147-149	-	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	56,3	5,7	9,4	14,3	56,4	5,9	9,6
3	-CH ₂ -  -CH ₂ -N(CH ₃)	Base	-	218-220/0,01	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ S ₂	63,8	6,5	11,8	17,9	6,2	12,0	18,4
		Fumarat	200-202	-	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	58,3	5,8	8,9	13,5	58,7	5,6	8,7
4	-CH ₂ -CH ₂ -  -N(CH ₃)	Base	-	229-231/0,01	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ S ₂	63,8	6,5	-	18,0	6,3	-	18,0
		Fumarat	155-157	-	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	58,3	5,8	8,9	13,5	58,4	5,9	8,5
5	-CH ₂ -CH ₂ -  -N(CH ₃)	Base	-	232-234/0,01	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ S ₂	64,7	6,8	11,3	17,3	6,9	11,6	17,0
		Fumarat	169-171	-	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	59,1	6,0	8,6	13,2	59,1	6,2	8,6
6	-CH ₂ -CH-N(CH ₃) ₂	Base	-	195-197/0,02	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ S ₂	61,6	6,4	12,7	19,4	6,0	12,2	19,5
		Fumarat	151-153	-	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	56,3	5,7	9,4	14,3	56,7	5,7	9,3
7	-CH ₂ -CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	Base	-	185-188/0,15	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ S ₂	60,9	7,0	15,0	17,1	60,7	7,0	15,1
		Fumarat	179-180	-	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ S ₂ , C ₄ H ₄ O ₄	56,3	6,2	11,4	13,1	56,2	6,4	11,5

charakteristischen Bande für die 4-Azaphenothiazine gegenüber dem bei den Phenothiazinen angegebenen Bereich etwas gegen das langwellige Gebiet erweitert werden muss.

Experimenteller Teil¹⁶⁾

Wir beschreiben im folgenden nur je ein charakteristisches Beispiel für die Herstellung der in der Tab. aufgeführten Verbindungen.

1. *2-(m-Methylmercapto-anilino)-pyridin (IX)*. 61,2 g m-Methylmercapto-anilin¹⁷⁾ und 50,0 g 2-Chlorpyridin wurden unter Rühren während 1½ Std. bei 250° Ölbadtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 100° wurde das Ganze mit 500 ml Chloroform und 300 ml 15-proz. wässriger Sodalösung versetzt. Die Chloroformlösung wurde mit 200 ml Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand destillierte bei 160–165°/0,01 Torr. Nach Kristallisieren aus Benzol/Petroläther erhielt man das 2-(m-Methylmercapto-anilino)-pyridin vom Smp. 87–89°. Ausbeute 85%.

$C_{12}H_{12}N_2S$	Ber. C 66,6	H 5,6	N 13,0	S 14,8%
(216,31)	Gef. „ 66,3	„ 5,6	„ 12,9	„ 14,7%

2. *6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin (X)*. – a) *Nach erstem Synthesegang*: 21,6 g 2-(m-Methylmercapto-anilino)-pyridin, 6,4 g Schwefel und 1,0 g pulv. Jod wurden in einem Ölbad unter Rühren 1½ Std. auf ca. 270° erhitzt. Die Schwefelwasserstoff-Entwicklung war dann beendet. Das Reaktionsgemisch wurde im Hochvakuum destilliert. Man erhielt 14,8 g rohes Produkt vom Sdp. 190–220°/0,01 Torr., welches durch Versetzen mit 30 ml abs. Äthanol in gelben Nadeln kristallisierte.

Das 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol bei 142–143°. Ausbeute 20% (IR.-Spektrum siehe Fig. 3).

$C_{12}H_{10}N_2S_2$	Ber. C 58,5	H 4,1	N 11,4	S 26,0%
(246,35)	Gef. „ 58,7	„ 4,2	„ 11,1	„ 26,3%

Das hier beschriebene 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin konnte auch auf dem zweiten Synthesegang erhalten werden.

b) *Nach zweitem Synthesegang: 5-Methylmercapto-2-chlornitrobenzol*. Zu einem Gemisch von 113,1 g 3,3'-Dinitro-4,4'-dichlor-diphenyl-disulfid (Smp. 116–117°¹⁸⁾ und 450 ml Methanol wurde unter Rühren innerhalb von 10 Min. unter leichtem Kühlen bei 15–23° eine Lösung von 42,0 g Natriumsulfidnonahydrat und 19,8 g Natriumhydroxyd in 300 ml Wasser getropft. Anschließend wurde noch 30 Min. bei 50° gerührt. Die erhaltene dunkelbraune Lösung wurde abgenutscht, der Nutschenrückstand mit 150 ml Methanol ausgewaschen und das Filtrat bei 20° innerhalb von 12 Min. mit 122,4 g Dimethylsulfat versetzt. Das noch während 30 Min. bei 20° gerührte Reaktionsgemisch wurde zuerst mit 45 ml 30-proz. Natronlauge und dann mit 2,1 l Wasser versetzt. Das ausgefallene 5-Methylmercapto-2-chlor-nitrobenzol wurde abgenutscht und auf der Nutsche mit 500 ml Wasser ausgewaschen. Aus Äthanol Smp. 73–75°, Ausbeute 70–75%.

$C_7H_6O_2NCIS$	Ber. C 41,3	H 3,0	O 15,7	N 6,9%
(203,65)	Gef. „ 41,3	„ 3,1	„ 15,8	„ 6,9%

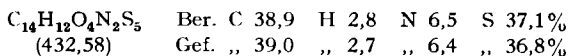
4,4'-Di-methylmercapto-2,2'-dinitro-diphenyl-trisulfid. 36,0 g Natriumsulfidnonahydrat wurden in 150 ml heissem Äthanol gelöst, unter Rühren mit 4,8 g Schwefel versetzt und bis zur Lösung zum Rückfluss erwärmt. Die heisse Lösung wurde innerhalb von 5 Min. unter Rühren zu einer kochenden Mischung von 5-Methylmercapto-2-chlor-nitrobenzol und 50 ml Äthanol getropft.

¹⁶⁾ Alle Smp. und Sdp. sind unkorrigiert. Die Smp. sind im Schwefelsäureapparat nach THIELE bestimmt worden. 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) aufgenommen.

¹⁷⁾ T. ZINCKE & J. MÜLLER, Ber. deutsch. chem. Ges. **46**, 775 (1913); Y. H. GILMAN & G. A. MARTIN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5317 (1952).

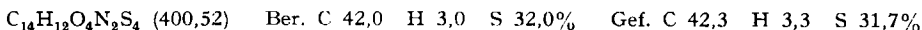
¹⁸⁾ Das 3,3'-Dinitro-4,4'-dichlor-diphenyl-disulfid ist von V. O. LUKASHEVICH, Doklady Akad. Nauk, SSSR **103**, 627 (1955); Chem. Abstr. **50**, 5557 (1956), beschrieben worden. Diese Verbindung wurde von uns vom 4-Chlor-3-nitrobenzol-sulfochlorid ausgehend nach der im US Pat. 2 571 740 angegebenen Methode hergestellt (Ausbeute 80–85%).

Anschliessend wurde das Gemisch analog der Methode von BRAND & GROEBE¹⁹⁾ noch 6 Std. unter Röhren zum Rückfluss erwärmt. Nach dem Erkalten, Abnutschen und Nachwaschen auf der Nutsche mit 100 ml Methanol und 100 ml Wasser erhielt man 25,4 g Rohprodukt vom Smp. 153–156°. Zur Reinigung wurde zweimal mit je 250 ml Eisessig 30 Min. zum Rückfluss erwärmt und jeweils warm abgenutscht. Man erhielt auf diese Weise 22,0 g 4,4'-Di-methylmercapto-2,2'-dinitro-diphenyl-trisulfid vom Smp. 183–185°. Das analysenreine Präparat schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform bei 191–193°.

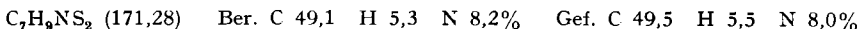


Dieses Trisulfid konnte zur Herstellung des 4-Methylmercapto-2-amino-thiophenols verwendet werden; trotzdem haben wir der Vollständigkeit halber das reine Disulfid hergestellt.

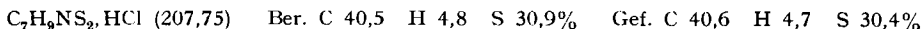
Das Trisulfid wurde zu diesem Zweck mit Natriumsulfid gespalten, durch Ansäuern das 4-Methylmercapto-2-nitro-thiophenol roh isoliert und sofort in alkoholischer Lösung mit Jod zum Disulfid oxydiert. Smp. 138–140° aus Benzol/Petroläther.



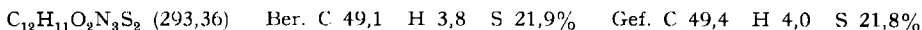
4-Methylmercapto-2-amino-thiophenol (XI). Zu einem Gemisch von 50,0 g 4,4'-Di-methylmercapto-2,2'-dinitro-diphenyl-trisulfid (Smp. 191–193°), 157 g Zinnpulver und 235 ml Äthanol wurden unter gutem Röhren bei 70° Wasserbadtemperatur während 1½ Std. 620 ml konz. Salzsäure getropft. Nachdem weitere 3 Std. bei 70° Wasserbadtemperatur erwärmt wurde, filtrierte man die warme Reaktionslösung durch Glaswolle und engte das Filtrat auf ca. 1/3 des ursprünglichen Volumens ein. Nach Zugabe von 235 ml konz. Salzsäure wurde in Eiswasser gekühlt und abgenutscht. Der feuchte Nutschenrückstand wurde in 220 ml kochendem Äthanol gelöst und mit 235 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach gutem Kühlen und anschliessendem Abnutschen wurde der zur Hauptsache aus Hydrochlorid bestehende Nutschenrückstand mit 750 ml Wasser und dann solange mit 3-n. Natronlauge versetzt, bis nur noch eine schwach kongosaure Reaktion auftrat. Die dabei ausgeschiedene gelbe Base wurde in total 500 ml Benzol aufgenommen. Nach dem Auswaschen der Benzollösung mit zweimal je 100 ml Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde zur Reinigung kochend in 20 ml Benzol gelöst, filtriert und das warme Filtrat mit 15 ml Petroläther versetzt. Smp. aus Benzol/Petroläther 49–51°, Ausbeute 45–55%.



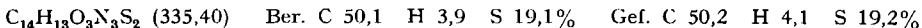
Das Hydrochlorid wurde hergestellt, indem 5,0 g Base in 150 ml Salzsäure 1:1 kochend gelöst wurden. Nachdem das kristallin ausgeschiedene Chlorhydrat aus 140 ml Salzsäure 1:1 kochend umkristallisiert wurde, zeigte es den Smp. 180–182°.



[4'-Methylmercapto-2'-amino-phenyl]-[3-nitro-pyridyl-(2)]-sulfid (XIII). In eine Lösung von 5,0 g 2-Amino-4-methylmercapto-thiophenol in 25 ml Äthanol wurde während 10 Min. Stickstoff eingeleitet. Nach Zugabe von 55,6 ml stickstoffgesättigter 2,94-proz. äthanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung wurde die leicht trübe Lösung filtriert und anschliessend unter Einleiten von Stickstoff mit einer warmen Lösung von 4,63 g 2-Chlor-3-nitro-pyridin¹⁵⁾ (XII) in 100 ml Äthanol versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisierte das [4'-Methylmercapto-2'-amino-phenyl]-[3-nitro-pyridyl-(2)]-sulfid aus. Es wurde auf der Nutsche mit 300 ml Wasser ausgewaschen. Ausbeute 98%. Durch Umkristallisieren aus 500 ml Äthanol erhielt man es analysenrein; Smp. 146–148°.



[4'-Methylmercapto-2'-acetamido-phenyl]-[3-nitro-pyridyl-(2)]-sulfid (XIV). Eine Lösung von 1,71 ml Pyridin und 30,5 ml Acetanhydrid wurde unter Röhren bei 20° innerhalb von 30 Min. mit 6,4 g [4'-Methylmercapto-2'-aminophenyl]-[3-nitro-pyridyl-(2)]-sulfid versetzt. Anschliessend wurde das Gemisch 15 Min. bei 85° und dann 30 Min. bei 0° gerührt. Nach dem Abnutschen wurde das Acetylderivat XIV auf der Nutsche mit 60 ml Wasser ausgewaschen. Ausbeute 96%. Durch Umkristallisieren aus 280 ml Isopropylalkohol erhielt man es analysenrein; Smp. 132–134°.



¹⁹⁾ K. BRAND & W. GROEBE, J. prakt. Chem. [2] **108**, 1 (1924).

6-Methylmercapto-10-acetyl-4-azaphenothiazin (XV). In eine Lösung von 8,4 ml 11-proz. äthanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung und 310 ml Aceton wurde während 10 Min. Stickstoff eingeleitet. Nach Zugabe von 5,6 g [4'-Methylmercapto-2'-acetamido-phenyl]-[3-nitro-pyridyl-(2)]-sulfid wurde zuerst während 5 Min. bei 20° gerührt und anschliessend das Aceton bis auf 50 ml Volumen abgedampft. Dann wurde der Rückstand bei Zimmertemperatur mit 50 ml Wasser versetzt. Nach dem Abnutschen und Auswaschen mit 50 ml Wasser erhielt man 4,2 g rohes 6-Methylmercapto-10-acetyl-4-azaphenothiazin. Aus 170 ml Isopropylalkohol kristallisierte die Verbindung in gelben Kristallen, die bei 131–133° schmolzen. Ausbeute 64%.

$C_{14}H_{12}ON_2S_2$ (288,38) Ber. C 58,3 H 4,2 S 22,2% Gef. C 58,2 H 4,3 S 22,4%

6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin (X). Ein Gemisch von 2,65 g 6-Methylmercapto-10-acetyl-4-azaphenothiazin, 22 ml Äthanol und 1,61 ml konz. Salzsäure wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen auf ca. 10 ml Volumen wurde auf 20° abgekühlt und mit 30 ml konz. Ammoniak versetzt. Nach dem Abnutschen und Nachwaschen auf der Nutsche mit 20 ml Wasser erhielt man rohes 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin, welches nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 142–143° schmolz. Ausbeute 97%.

$C_{12}H_{10}N_2S_2$ Ber. C 58,5 · H 4,1 N 11,4 S 26,0%
(246,35) Gef. „ 58,7 „ 4,3 „ 11,1 „ 25,9%

3. *Substituierte 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazine* (siehe Tabelle). – *6-Methylmercapto-10-{2'-[N-methyl-pyrrolidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-4-azaphenothiazin* (Tab., Nr. 4). Ein Gemisch von 13,1 g 6-Methylmercapto-4-azaphenothiazin, 2,5 g fein pulv. Natriumamid und 50 ml abs. Xylol wurde 3 Std. bei 180° Ölbadtemperatur unter Rühren am Rückflusskühler gekocht. Im Verlaufe von 1½ Std. wurde eine Lösung von 7,9 g 1-[N-Methyl-pyrrolidyl-(2')]-2-chloräthan³⁾ in 10 ml abs. Xylol zugetropfet. Nach weiterem dreistündigem Kochen liess man abkühlen, gab 8,0 g Ammoniumchlorid hinzu und schüttelte mit 90 ml Wasser aus. Die Xylollösung wurde mit 140 ml 15-proz. wässriger Weinsäure ausgezogen. Der mit 40 ml Benzol gewaschene Weinsäureauszug wurde mit 80 ml konz. Natronlauge phenolphtaleinalkalisch gestellt. Die ausgeschiedene Base wurde mit 135 ml Benzol extrahiert. Nach dem Waschen dieser Lösung mit 50 ml Wasser, Trocknen über Pottasche und Einengen destillierte das 6-Methylmercapto-10-{2'-[N-methyl-pyrrolidyl-(2'')]-äthyl-(1')}-4-azaphenothiazin bei 229–231°/0,01 Torr. Ausbeute 86%.

Zur Herstellung des Fumarates wurde eine Lösung von 16,2 g Base in 30 ml abs. Äthanol mit 5,7 g Fumarsäure in 75 ml abs. Äthanol versetzt. Das kristallin ausfallende Fumarat hatte den Smp. 155–157°. Ausbeute 70%.

SUMMARY

The synthesis of a series of pharmacologically interesting N-substituted derivatives of 6-methylmercapto-azaphenothiazine is described.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel