

Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe, 3. Mitt.*:

Diphenylamin-Derivate mit pyridyl- und guanidyl-substituierten Seitenketten

Von

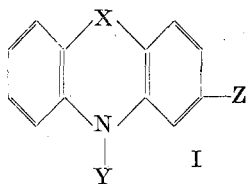
M. Thiel und K. Stach

Aus den Chemischen Forschungslaboratorien der Firma C. F. Boehringer und Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof (Leiter: Dr. E. Haack)

(Eingegangen am 30. Juni 1962)

Es werden die Synthesen von aminopyridyl- und guanidyl-substituierten Derivaten des Carbazols, des Phenothiazins, des Phenoxazins und des Iminodibenzyls beschrieben.

Seit Einführung der psychiatrischen Pharmakotherapie stehen basisch substituierte Diphenylamin-Derivate¹ der allgemeinen Formel I



X = CH₂-CH₂, CH=CH, O, S, oder ein Valenzstrich

Y = eine basisch substituierte Alkylkette

Z = Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Alkoxyl, Thioalkyl, Acyl usw.

im Blickfeld pharmazeutischer Forschung, wobei insbesondere die basischen Phenothiazine² (I, X = S) bzw. Iminodibenzyle³ (I, X = CH₂-

* 2. Mitt.: K. Stach und F. Bickelhaupt, Mh. Chem. **93**, 896 (1962).

¹ E. Jucker, Chimia **15**, 267 (1961); F. Labhardt, Schweiz. Med. Wschr. **89**, 76, 105 (1959); H. Linke, Münch. Med. Wschr. **102**, 995, 1069 (1960); M. Müller und R. Kiesewetter, Die Pharmazie **14**, 361 (1959); W. Pöldinger, Therapeut. Umschau **16**, 1 (1959); H. Friesewinkel und K. Stach, Die Therapie des Monats **9**, 1 (1959); G. Zetler, Dtsch. Med. Wschr. **85**, 2276 (1960).

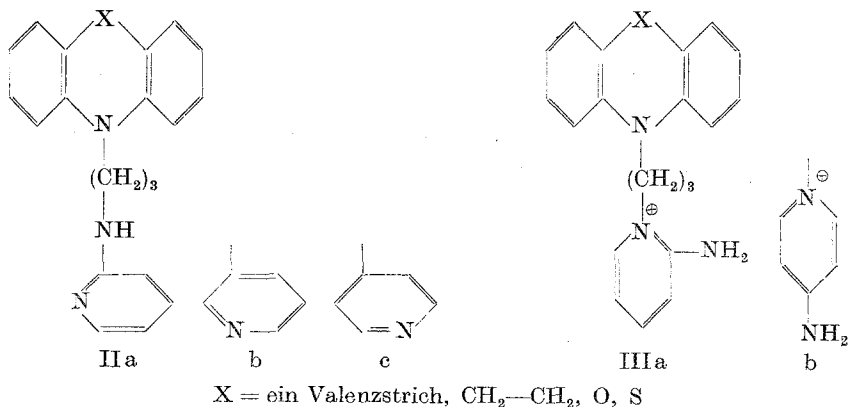
² H. Hippinus und K. Kanig, Fortschr. Neurol. u. Psychiatrie **26**, 582 (1958).

³ R. Kuhn, Schweiz. Med. Wschr. **87**, 1135 (1957); Amer. J. Psychiat. **115**, 459 (1958); R. Domenjoz und W. Theobald, Arch. int. pharmacodyn. **120**, 450 (1959); I. R. Giletter, Exper. [Basel] **17**, 417 (1961); W. Pöldinger, Helv. Med. acta **28**, 572 (1961).

CH₂) und jüngst auch die Iminostilbene⁴ (I, X = CH₂:CH), breite therapeutische Anwendung in der Behandlung neuropsychiatrischer Krankheitsbilder fanden. Andere Verbindungen dieser Reihe mit der Phenoxazin-⁵ (I, X = O) oder der Carbazol-Gruppierung⁶ (I, X = ein Valenzstrich) sollen zwar ebenfalls psychotrope Wirkungen entfalten, haben aber bisher keine praktische Bedeutung erlangt.

Ausgehend von der Erkenntnis, daß im allgemeinen innerhalb einer Körperklasse die Art der basischen Seitenkette das qualitative Wirkungsbild maßgebend beeinflusst (die Wirkrichtung wird vom jeweiligen Ringsystem bestimmt), während der Substitution im Ringsystem mehr quantitative Differenzierungen^{2,7,4} zugeschrieben werden, haben wir unter Beibehaltung der Diphenylamin-Grundstruktur und Berücksichtigung gewisser Wirkprinzipien⁷ Verbindungen mit verschiedenen basischen Gruppierungen aufgebaut.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir zunächst über Verbindungen der allgemeinen Formel II und III, welche eine Aminopyridin-Gruppierung als basischen Substituenten tragen, wobei die Verknüpfung des Aminopyridin-Restes sowohl über die Aminogruppe als auch über den Ringstickstoff des Pyridins erfolgte.



Die Verwendung der Aminopyridylalkylenkette erschien uns insofern interessant, als verschiedene Aminopyridine an sich schon pharmako-

⁴ E. Donzallaz, Praxis 50, Nr. 42, 1094 (1961); W. Pödingner, Vortrag 3, Weltkongr. Psych. Montreal, Juni 1961.

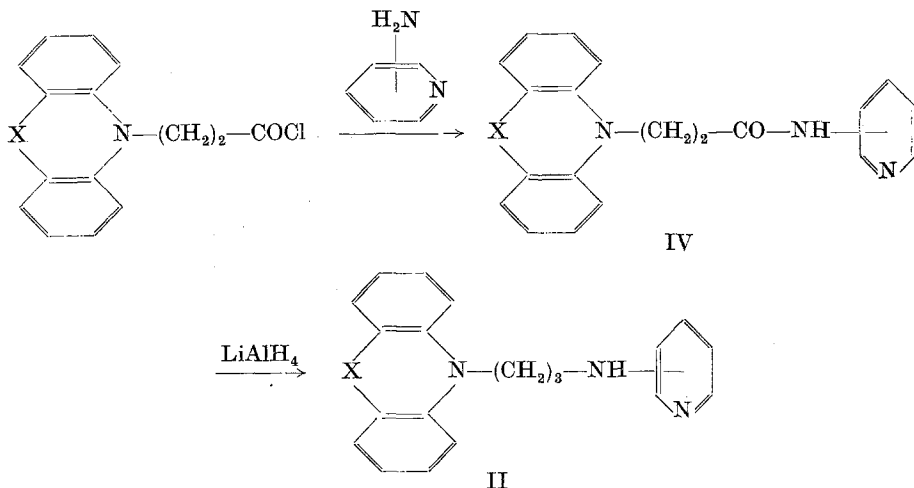
⁵ H. Linde, Arch. Pharm. 293, 537 (1960); H. Conrad und H. Linde, Arch. Pharm. 294, 45 (1961); M. Ohnsted und Mitarb., J. org. Chem. 26, 1901 (1961); G. Frangatos, Canad. J. Chem. 38, 1021 (1960), (Chem. Abstr. 54, 21103 b/1960); H. Vanderhaeghe und L. Verlooy, J. org. Chem. 26, 3827 (1961).

⁶ O. Nieschulz, J. Hoffmann und K. Papendiker, Arzneim.-Forsch. 9, 219 (1959); 10, 156 (1960).

⁷ E. Jucker, Umschau 61, 556 (1961).

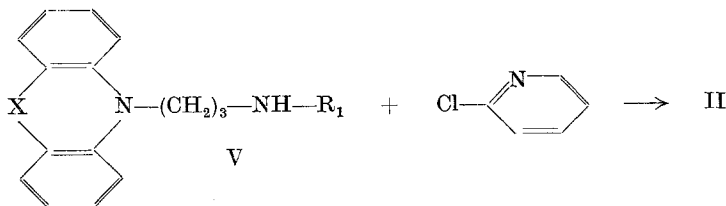
dynamische, und zwar sedierende, analgetische, anästhetische und spasmolytische Effekte aufweisen⁸.

Die Synthese der Verbindungen II (a, b, c) wird zweckmäßig auf folgende, allgemein anwendbare Weise durchgeführt:



Sowohl die Acylierung der Aminopyridine zu IV als auch die Reduktion der Acylaminopyridine IV mit Lithiumaluminiumhydrid verlaufen im allgemeinen mit guten Ausbeuten (vgl. Tab. 1, Methode A).

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von II besteht darin, daß man 2- bzw. 4-Chlorpyridin mit Aminen der allgemeinen Formel V ($R_1 = H$) umsetzt, z. B.



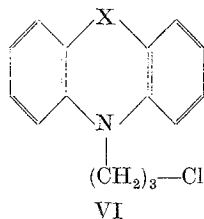
Das Verfahren ergab im Falle der Verwendung des Phenthiazin-Derivates V ($X = S$, $R_1 = H$) nur mäßige Ausbeuten und wurde daher nicht weiter erprobt. Als eine Variante dieser Synthese kann man die Methode von *D. Jerchel* und *L. Jakob*⁹ auffassen, nach der ganz allgemein primäre oder sekundäre Amine mit 4-Phenoxypyridin zu 4-Aminopyridinderivaten umgesetzt werden können. Auf diese Weise wurden verschie-

⁸ *A. Wolf* und *E. v. Haxthausen*, *Arzneim.-Forsch.* **10**, 50 (1960); **8**, 618 (1958); *F. Fastier* und *M. McDowall*, *Austral. J. exp. Biol. med. Sci.* **36**, 491 (1958); *Chem. Zbl.* **1959**, 15 119.

⁹ *D. Jerchel* und *L. Jakob*, *Chem. Ber.* **91**, 1266 (1958).

dene 4-Aminopyridinderivate (IIc) mit guten Ausbeuten hergestellt (vgl. Tab. 1, Methode B).

Schließlich wurde versucht, durch Reaktion von Aminopyridinen mit substituierten Alkylhalogeniden VI in Gegenwart von Natriumamid zu den gewünschten Derivaten II zu gelangen.



Die Ausbeuten waren jedoch unbefriedigend.

Tabelle 1. Aminopyridin-Derivate II

Nr.	X	Pyr.-2 Pyr.-3 Pyr.-4	Methode. Ausb. % d. Th.	Base		HCl-Salz	
				Schmp. °C	Umgelöst aus	Schmp. °C	Umgelöst aus
4158	—	2	A, 74	98—99	*	—	—
4159	—	3	A, 74	144—145	Methanol	—	—
4162	—	4	A, 61	179—180	Benzol	—	—
4133	S	2	A, 88	98—99	Methanol	172	Dioxan
4147	S	3	A, 68	106—107	Essigester	155—156	Äthanol—Äther
4146	S	4	A, 60	166—167	Essigester	190	Dioxan
			B, 65		—	—	—
4937	O	4	B, 61		—	231—233	Isopropanol
4934	CH ₂ —CH ₂	2	A, 49	74—75	Benzol—Benzin	—	—
4554	CH ₂ —CH ₂	4	B, 55	160—161	Methanol	—	—

* Der Tetrahydrofuranrückstand wird in 10proz. Essigsäure gelöst, mit festem Natriumacetat versetzt und ausgeäthert. Beim Eindampfen des Ätherrückstandes scheiden sich 4158-Kristalle ab.

Durch Einwirkung von Halogenalkylderivaten VI auf 2- oder 4-Aminopyridin in Abwesenheit von Natriumamid erhält man Iminopyridonhydrohalogenide oder Aminopyridiniumhalogenide der allgemeinen Formel III; d. h. die Substitution erfolgt am Ringstickstoff des betreffenden Aminopyridins¹⁰. Tab. 2 enthält die von uns hergestellten Aminopyridiniumsalze III.

4-Aminopyridin und auch 4-Dimethylaminopyridin reagieren mit VI bereits in siedender Butanonlösung, während sich 2-Aminopyridin mit VI erst in der Schmelze bei ca. 120° umsetzt. 3-Aminopyridin ist für diese Reaktion offenbar nicht geeignet, denn es konnten keine entsprechenden Substitutionsprodukte des 3-Aminopyridins isoliert werden.

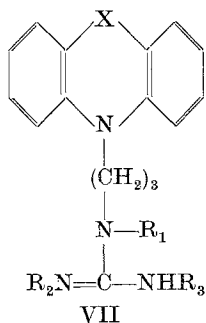
¹⁰ Vgl. H. Maier-Bode, Das Pyridin und seine Derivate, Verlag W. Knapp (Halle a. d. Saale 1934), S. 99.

Tabelle 2. Aminopyridiniumchloride III

Nr.	X	2-Aminopyridinium 4-Aminopyridinium	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Umgelöst aus
4280	—	2-	41	125—127	Äthanol—Essigester
4278	—	4-	53	268	Äthanol—Butanon
4232	S	2-	60	185—187*	Wasser
4233	S	4-	67	197—198**	Äthanol—Essigester
4552	O	2-	22	248—250	n-Propanol
4718	O	4-	59	228—230	Äthanol—Butanon
4717	CH ₂ —CH ₂	2-	24	178—179	Methanol—Butanon
4709	CH ₂ —CH ₂	4-	51	160—161	Methanol—Essigester

* Kristallisiert mit 2 Mol H₂O.** Kristallisiert mit 1/2 Mol H₂O.

Schließlich haben wir versucht, die stark basische Guanidylgruppierung, die an sich schon biologisch aktiv ist, als Substituenten in die Propylen-Seitenkette der anfangs erwähnten Ringsysteme einzuführen; dabei wurden Verbindungen der allgemeinen Formel VII erhalten.



X = Valenzstrich, CH₂—CH₂, O, S
 R₁, R₂, R₃ = H, Alkyl, NH₂

Von den zahlreichen Möglichkeiten zur Synthese substituierter Guanidinderivate¹¹ haben wir für unsere Zwecke die folgenden ausgewählt:

a) Amine der allgemeinen Formel V (R₁ = H) werden mit Guanidinderivaten verschmolzen,

b) man setzt die Amine V (R₁ = H oder CH₃) mit S-Methyl-isothioharnstoffsalzen bzw. S-Methyl-isothiosemicarbaziden um oder man geht

c) von Isothiuroniumsalzen VIII aus, die man mit Ammoniak, Aminen oder Hydrazin behandelt.

Das Phenothiazin-Derivat 4218 ist bereits von *R. P. Mull, M. E. Egbert* und *M. R. Dapero*¹² nach Verfahren b) hergestellt und als Halb-

¹¹ *Houben-Weyl, Methoden organ. Chemie* 3, S. 180; Georg-Thieme-Verlag, (Stuttgart 1952).

¹² *R. P. Mull, M. E. Egbert* und *M. R. Dapero, J. org. Chem.* 25, 1953 (1960).

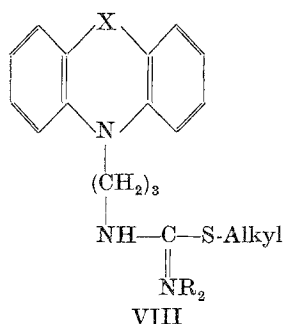


Tabelle 3. Guanidinderivate VII

Nr.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Meth.	Ausb. % d. Th.	Salze Schmp. ° C	Umgelöst aus:
4277	—	H	H	H	a	58	HCl: 129—131	Äthanol—Essigester
4462	—	H	H	n-C ₄ H ₉	c	12	HCl: 156—158	Isopropanol
4600	—	H	H	NH ₂	b	52	HBr: 160—161	n-Propanol
4384	—	H	C ₂ H ₅	NH ₂	c	44	HBr: 160	Methanol—Essigester
4484	O	H	H	H	a	36	HCl: 136—138	Wasser
4218 ¹²	S	H	H	H	a	62	HCl: 156—157	Äthanol—Äther
					b	52		
4269	S	CH ₃	H	H	b	27	HCl: 135—137	Äthanol—Essigester
4273	S	H	CH ₂ —CH ₂	H	b	76	Base: 118—120	Essigester
4199	S	H	H	NH ₂	b	53	HBr: 122—124	Isopropanol
4195	CH ₂ —CH ₂	H	H	H	a	72	AcOH: 133—135	Wasser
4614	CH ₂ —CH ₂	H	H	NH ₂	b	50	HBr: 163—164	n-Propanol

sulfat isoliert worden. In der Iminodibenzyl-Reihe ist ein in der Seitenkette um eine CH₂-Gruppe verkürztes Derivat von VII (X = CH₂—CH₂, R₁, R₂, R₃ = H) ebenfalls nach b) synthetisiert worden¹³.

Experimenteller Teil

1. Acylechloride

a) β -(Carbazoyl-[9])-propionylchlorid

Zu einer Lösung von 100 g β -(Carbazoyl-[9])-propionsäure¹⁴ in 300 cm CHCl₃ werden 35 cm SOCl₂ gegeben. Nach 3stdg. Rückflußkochen dampft man das Lösungsmittel ab und verreibt den Rückstand mit Ligroin. Die Kristalle werden abgesaugt. Ausb.: 102 g (95% d. Th.) rohes β -(Carbazoyl-[9])-propionylchlorid vom Schmp. 127—130°.

¹³ CIBA A. G., Belg. Pat. 591 291.

¹⁴ P. A. S. Smith und Tung-Yin-Yu, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1096 (1952).

b) β -(Phenothiazinyl-[10])-propionylchlorid

Zu einer Suspension von 12 g β -(Phenothiazinyl-[10])-propionsäure¹⁵ in 50 ccm CHCl_3 wird unter Rühren eine Lösung von 4,6 ccm Oxalylchlorid in 50 ccm CHCl_3 zugepft. Die Mischung wird 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und danach bei möglichst tiefer Temperatur im Vak. eingeengt. Ausb.: 12,7 g (99% d. Th.) rohes β -(Phenothiazinyl-[10])-propionylchlorid. Man kann das Säurechlorid aus Äther (mit A-Kohle) umkristallisieren¹⁶, Schmp. 120 bis 122°.

c) β -(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,e]azepinyl-[5])-propionylchlorid

Aus 8,7 g 5-(β -Carboxy-äthyl)-iminodibenzyl und 7,8 g SOCl_2 in 175 ccm CH_2Cl_2 gewinnt man, wie unter 1a) beschrieben, 9 g (97% d. Th.) rohes Säurechlorid in Form eines langsam durchkristallisierenden Öles.

5-(β -Carboxy-äthyl)-iminodibenzyl

Eine Mischung von 26 g 5-(β -Cyanäthyl)-iminodibenzyl¹⁷, 8,4 g NaOH, 220 ccm Methanol und 30 ccm Wasser wird unter 24 Stdn. Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 1,5 l Wasser, filtriert, bringt das Filtrat mit 2n-HCl auf pH = 3 und saugt ab. Der Niederschlag wird nach dem Waschen mit Wasser getrocknet. Ausb.: 21 g (72% d. Th.) 5-(β -Carboxy-äthyl)-iminodibenzyl vom Schmp. 148—149°.

2. Acylamide (IV)

Zu einer Mischung von 0,1 Mol eines Aminopyridins, 0,12 Mol Triäthylamin und 75 ccm Benzol werden 0,1 Mol eines Acylchlorides (vgl. unter 1) in 75 ccm Benzol gegeben. Nach einstündigem Rückflußkochen verdünnt man mit Wasser, hebt die Benzolschicht ab und engt sie nach dem Trocknen (Na_2SO_4) ein. Der Rückstand wird umkristallisiert (vgl. Tab. 4).

Tabelle 4. Acylamide IV

Nr.	X	Pyridyl- (2-, 3- oder 4)	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Umkristallisiert aus
4150	S	3	78	161—162	Methanol
4151	S	4	68	164—165	Essigester
4152	S	2	41	144	Benzol—Benzin
4155	—	2	60	177—178	Benzol
4156	—	3	69	193—195	Isopropanol
4157	—	4	30	137	Benzol
4933	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	2	45	144—145	Isopropanol—Benzin

3. Aminopyridinderivate (II)

a) Durch Reduktion der Acylamide IV (Methode A)

Zu einer Suspension von 0,1 Mol LiAlH_4 in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran (THF) werden unter Rühren 0,1 Mol eines Acylamides (IV) in 150 bis 200 ccm THF gegeben. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß zersetzt man mit 15 ccm H_2O , saugt ab und wäscht mit THF nach. Das Filtrat wird im Vak. eingeengt und der Rückstand umkristallisiert (vgl. Tab. 1). Die Hydrochloride erhält man aus den Lösungen der Basen in Äther oder Dioxan durch Neutralisieren mit in Äther bzw. Dioxan gelöster HCl.

¹⁵ E. F. Godefroi und E. L. Wittle, J. Org. Chem. **21**, 1163 (1956).

¹⁶ R. Dahlbom und N. E. Neumann, Acta chem. scand. **8**, 1952 (1954).

¹⁷ Geigy, Belg. Pat. 600 912.

b) 2- β -(Phenothiazinyl-[10]-propylamino)-pyridin (4133) aus V ($X = S$, $R_1 = H$) und 2-Chlorpyridin

Eine Mischung von 10 g 3-(Phenothiazinyl-[10])-propylamin (V, $X = S$, $R_1 = H$)¹⁵, 20 g 2-Chlorpyridin und 6 g wasserfreier Soda (ohne Zusatz von Soda findet bei der folgenden Reaktion weitgehende Aufspaltung zu Phenothiazin statt) wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man saugt ab, wäscht mit Pyridin und engt die Filtrate im Vak. ein. Der bei 100° im Vak. getrocknete Rückstand wird mit einem Gemisch Äther—Wasser geschüttelt, bis zwei homogene Phasen entstanden sind. Der getrocknete Ätherextrakt wird eingengt und der Rückstand mit Methanol verrieben. Man saugt ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausb.: 4,4 g (33,5% d. Th.) 4133 vom Schmp. 98—99° (Mischprobe mit dem aus IV ($X = S$) hergestellten Präparat: 99°).

c) 4133 aus VI ($X = S$) und 2-Aminopyridin

Eine Mischung von 3 g NaNH_2 , 7 g 2-Aminopyridin und 70 ccm Toluol wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach der Zugabe von 17 g 3-(Phenothiazinyl-[10])-propylchlorid¹⁸ erhitzt man weitere 3 Stdn. unter Rückfluß, zersetzt dann mit Wasser, engt die Toluolschicht im Vak. ein und nimmt den Rückstand mit Äther auf. Die äther. Lösung wird nach dem Trocknen über K_2CO_3 mit äther. HCl neutralisiert, wobei ein Niederschlag ausfällt, den man in wenig Wasser löst. Die wäßrige Lösung wird mit festem Natriumacetat versetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand ergibt nach dem Umkristallisieren 3 g (14,5%) 4133 vom Schmp. 98—99° (Mischprobe: keine Depression).

d) Aus Amin V ($R_1 = H$) und 4-Phenoxyppyridin (Methode B)

Eine Mischung von 0,1 Mol eines Amins V ($R_1 = H$) mit 0,15 Mol 4-Phenoxyppyridin wird 3 Stdn. auf 180—200° erhitzt. Man nimmt die erkaltete Schmelze mit Wasser auf, versetzt mit 2n-NaOH und schüttelt mit CH_2Cl_2 aus. Der Rückstand des Methylenchloridextraktes wird umkristallisiert (vgl. Tab. 1).

4. 2-Aminopyridiniumsalze (III a)

Eine Mischung von 0,1 Mol eines Chlorids VI und 0,1 Mol 2-Aminopyridin wird 3 Stdn. unter Röhren auf 120° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mehrmals umkristallisiert (vgl. Tab. 2).

5. 4-Aminopyridiniumsalze (III b)

Eine Lösung von 0,1 Mol eines Chlorides VI und 0,1 Mol 4-Aminopyridin in 300 ccm Butanon oder Pentanon-(3) wird 16 Stdn. unter Röhren zum Rückfluß erhitzt. Es scheidet sich nach einiger Zeit ein Öl ab, das im allgemeinen bald kristallin wird. Wenn das Reaktionsprodukt ölig bleibt, dekantiert man das Lösungsmittel ab, wäscht mehrere Male mit frischem Butanon oder Pentanon-(3) und verreibt dann das Öl mit Äther (vgl. Tab. 2).

1- β -(Phenothiazinyl-[10])-propyl-4-dimethylamino-pyridiniumchlorid (4651)

6 g 4-Dimethylaminopyridin, 14 g 10-(3-Chlorpropyl)-phenothiazin (VI, $X = S$) und 70 ccm Butanon werden 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten saugt man ab und wäscht mit Butanon. Ausb.: 12,4 g (62% d. Th.) 4651 vom Schmp. 171—172° (kristallisiert mit $\frac{1}{2}$ Mol H_2O).

¹⁸ H. Gilman und D. A. Shirley, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).

Die für III erforderlichen Chloride VI wurden in Analogie zu der für das 3-(Phenothiazinyl-[10])-propylchlorid (VI, X = S) von H. Gilman und D. A. Shirley¹⁵ angegebenen Vorschrift hergestellt.

6. Thioharnstoff-Derivate

a) *N*-(3-(Carbazolyl-[9])-propyl)-*N'*-äthyl-thioharnstoff

20 g 9-(3-Aminopropyl)-carbazol¹⁹ und 9 g Äthylsenföf werden in 100 ccm Benzol 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach längerem Stehen im Eisschrank setzen sich Kristalle ab, die aus Methanol umgelöst werden. Ausb.: 18 g (65% d. Th.) des Thioharnstoffs vom Schmp. 82—84°.

S-Äthyl-*N*-(3-(Carbazolyl-[9])-propyl)-*N'*-äthyl-isothioharnstoff-hydrobromid (IX)

Eine Lösung von 9 g der vorstehenden Verbindung in 23 ccm Äthanol wird mit 3,4 g Äthylbromid versetzt und dann 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampft ein, nimmt den Rückstand mit wenig Äthanol auf und setzt Essigester zu. Die Kristalle werden abgesaugt. Ausb.: 11,4 g (94% d. Th.) IX vom Schmp. 106—108°.

b) *N*-(3-(Carbazolyl-[9])-propyl)-*N'*-*n*-butyl-thioharnstoff

Aus 10 g 9-(3-Aminopropyl)-carbazol¹⁹ und 5,7 g *n*-Butylsenföf erhält man in Analogie zu 6a) 17 g (97% d. Th.) des Thioharnstoffes 4462 vom Schmp. 107—108°.

S-Methyl-*N*-(3-(Carbazolyl-[9])-propyl)-*N'*-*n*-butyl-isothioharnstoff (VIII)

15 g der vorstehenden Verbindung werden in 50 ccm Methanol gelöst, unter Rühren mit 4,6 ccm Dimethylsulfat versetzt und nach 4stdg. Rückflußkochen im Vak. eingengt. Man schüttelt den Rückstand mit 2*n*-NaOH und CHCl₃. Die CHCl₃-Lösung wird nach dem Waschen mit Wasser eingengt. Die äther. Lösung des Rückstandes wird bis zur vollendeten Fällung mit äther. Oxalsäurelösung versetzt. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 17 g (85% d. Th.) VIII-Oxalat, Schmp. 155—157°.

7. Guanidin-Derivate (VII)

a) *Aus Aminen* (V, R₁ = H) und Guanidinderhodanid

0,1 Mol eines Amines (V, R₁ = H) und 0,2 Mol Guanidinderhodanid werden gut gemischt und dann 2 Stdn. auf 170° erhitzt. Die heiße Mischung wird in siedende 20proz. K₂CO₃-Lösung gegossen. Der Niederschlag, der in manchen Fällen eine zähe Paste bildet, wird mit Wasser gewaschen und dann in verd. HCl gelöst. Man filtriert und versetzt das Filtrat mit Natriumacetatlösung, wobei VII-Acetat in feinkristalliner Form ausfällt. Das Acetat kann aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert werden. Zur Überführung in das Hydrochlorid kann man das Acetat in wenig Alkohol aufschlämmen und mit etwas mehr als der ber. Menge alkohol. HCl in Lösung bringen. Nach Zusatz von Essigester, Äther oder Butanon beginnt das Hydrochlorid zu kristallisieren (vgl. Tab. 3). Über eine andere Art der Aufbereitung vgl. 7e.

b) *Aus dem Amin* V (R₁ = H) und *S*-Methylisothioharnstoffsalzen

Eine Mischung von 10 g V (X = S, R₁ = H) und 10 g *S*-Methylisothioharnstoffchlorid wird in 100 ccm Methanol bis zur Beendigung der CH₃SH-

¹⁹ F. C. Whitmore, H. S. Mosher, R. R. Adams, R. B. Taylor, E. C. Chapin, Ch. Weisel und Wm. Yanko, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 725 (1944).

Entwicklung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man dampft im Vak. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und fällt mit Natriumacetatlösung. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb.: 9,5 g (72% d. Th.) 10-(γ -Guanidyl-propyl)-phenothiazinacetat (4218-Acetat) vom Schmp. 255 bis 260°.

c) *Aus dem Isothiuroniumsalz VIII und Ammoniak*

11 g VIII-Oxalat (vgl. 6b) werden mit 2n-NaOH verrührt und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Lösung wird eingengt und der Rückstand mit 100 ccm Äthanol aufgenommen. Nach dem Neutralisieren mit äthanol. HCl sättigt man die Lösung mit NH_3 und erhitzt im Glasautoklaven 8 Stdn. auf 100°. Der Autoklaveninhalt wird eingedampft und der Rückstand mit Wasser und Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb.: 1 g (11,5% d. Th.) 9-(3n-Butylguanidyl-propyl)-carbazol-hydrochlorid (4462) vom Schmp. 156—158°.

d) *Aus V ($R_1 = H$) und 2-Methylmercaptoimidazolin- Δ^2*

17,2 g V ($X = S$, $R_1 = H$)¹⁵ werden mit 24 g 2-Methylmercaptoimidazolin- Δ^2 -hydrojodid in 250 ccm absol. Äthanol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei CH_3SH entweicht. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand mit einem Gemisch Äther—Wasser geschüttelt. Die wäßrige und die ölige Schicht werden stark alkalisch gemacht, während die äther. Phase verworfen wird. Die alkal. Lösung wird mit Benzol extrahiert. Der Abdampfrückstand wird mit Essigester verrieben, wobei Kristallisation eintritt. Ausb.: 16,5 g (76% d. Th.) 2-(3-(Phenothiazinyl-[10])-propylamino)-imidazolin- Δ^2 (4273) vom Schmp. 118—120°.

e) *N₁-Methyl-N₁-(3-(Phenothiazinyl-[10])-propyl)-guanidin (4269)*

23 g 10-(3-Methylaminopropyl)-phenothiazin (V, $X = S$, $R_1 = \text{CH}_3$) und 16,1 g S-Methylisothioharnstoffchlorid in 70 ccm Äthanol werden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen im Vak. löst man den Rückstand in Wasser, macht mit NaOH deutlich alkalisch und extrahiert mit Benzol. Der Benzolrückstand wird in wenig Äthanol gelöst, mit äthanol. HCl neutralisiert, bis zur beginnenden Trübung mit Essigester versetzt, mit A-Kohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wird mit weiteren Mengen Essigester versetzt, bis sich keine Kristalle mehr bilden. Ausb.: 8 g (27% d. Th.) 4269 · HCl vom Schmp. 135—137°.

10-(3-Methylaminopropyl)-phenothiazin (V, $X = S$, $R_1 = \text{CH}_3$)

Eine Lösung von 27 g 10-(3-Chlorpropyl)-phenothiazin¹⁸ in 300 ccm Methanol wird mit Monomethylamin gesättigt und 5 Stdn. im Glasautoklaven auf 100° erhitzt. Die Lösung wird eingengt, der Rückstand mit NaOH versetzt und schließlich mit Äther ausgeschüttelt. Die Destillation des Ätherextraktes ergibt 23 g (85% d. Th.) 10-(3-Methylaminopropyl)-phenothiazin vom Sdp._{0,2} 180—185°.

Über die Herstellung der als Ausgangsmaterial benötigten Amine V, soweit sie noch nicht erwähnt sind, vgl.: 10-(3-Aminopropyl)-phenoxazin²⁰ und 5-(3-Aminopropyl)-iminodibenzyl¹⁷.

Die Analysendaten der in der vorliegenden Arbeit genannten neuen Verbindungen stimmen mit den ber. Zahlenwerten überein.

²⁰ V. G. Samolowowa, T. V. Gortinskaja und M. N. Schtschukina, J. Allg. Chem. (russ.) **30**, 1516 (1956); Chem. Abstr. **55**, 1623 b.