

Fenotiazinil-halogenidek szintézise és ezek Ullmann aminálása mikrohullámú reaktorban

Szerző:

Dorner Norbert - Zsolt

Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár, Kémia és Vegyészmérnöki Kar, Kémia szak,
alap képzés, III. év

Témavezetők:

dr. Gál Emese egyetemi tanársegéd,

Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Kémia és Vegyészmérnöki Kar – Kolozsvár, Szerves
kémia tanszék

dr. Lovász Tamás egyetemi lektor,

Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Kémia és Vegyészmérnöki Kar – Kolozsvár, Szerves
kémia tanszék

Tartalomjegyzék

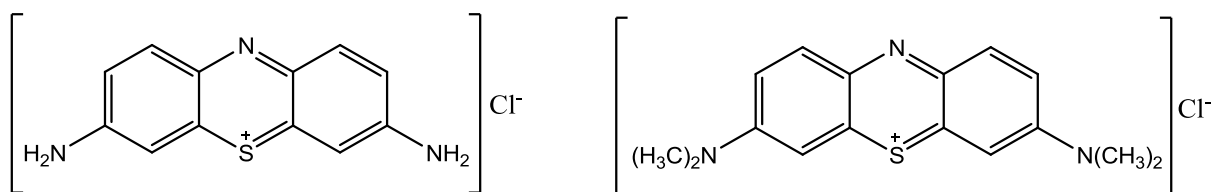
1. Bevezető.....	3
1.1.Fenotiazin és fenotiazin származékok.....	5
1.1.2. Fenotiazin származékok.....	5
1.1.3. Gyűrűzárási módszerek.....	6
1.1.4. Szubsztitúciós módszer.....	9
1.1.5. Fenotiazin halogénezése.....	14
1.1.6. Fenotiazinil-halogenidek aminálása mikrohullámban.....	16
2. Gyakorlati rész.....	17
2.1. Fenotiazin alkilezése.....	17
2.2. Fenotiazin származékok bromozása.....	18
2.3. Fenotiazin bromozása litium-organikus vegyületen keresztül.....	19
2.4. Fenotiazin származékok aminálása.....	20
2.4.1. Buchwald-Hartwig féle aminálás.....	20
2.4.2. Ullman féle aminálás.....	21
2.4.3. Aminok funkcionálizálása.....	23
3. Következtetés.....	24
4. Kísérleti rész.....	24
5. Irodalmi hivatkozás.....	27

1. Bevezető

A fenotiazin egy háromgyűrűs heterociklikus molekula, amelynek az összképlete $S(C_6H_4)_2NH$. A molekulát két benzol gyűrű, egy nitrogén és egy kén atom alkot, az utobbi kettő segítségével kapcsolódnak egymáshoz a benzol gyűrűk. Mivel található benne kén és nitrogén is egyaránt ezért a tiazin a heterociklikus vegyületek osztályába sorolható. A heteroatomok sp^3 -as hibridállapotban vannak.

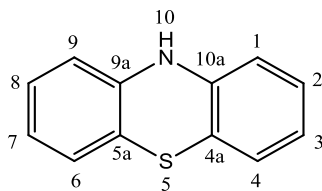
Lauth [1] 1876-ban a p-feniléndiamin és kén melegítése során létrejövő terméket sósavban oldotta, amit további vas klorid kezelésnek vetett alá. A létrejövő terméket a lila színéről és az előállítójáról nevezték el: Lauth lila.

Ugyancsak 1876-ban Caro [2], hasonló módon végezte el ezt a reakciót, azzal a különbséggel, hogy p-feniléndiamin helyett p-amino-N,N-dimetilanilint használt. A reakció eredményeként egy kék színű festéket kaptunk, amit később metilénkéknek nevezték el.



1. Ábra: Lauth lila és a metilénkék szerkezete

Berthsen [3] a metilénkék festék szerkezetének tanulmányozása során egy akkor ismeretlen anyag jelenlétét gyanította. Így 1883-ban a difenilamin kénnel való melegítése során 40 százalékos hozammal fenotiazint állított elő, később több tanulmánnyal bizonyította a szerkezetét [4]. Az amino csoport jelenlétét bizonyítja a szubsztitúciós reakciók során sikeresen előállított metil, etil és acetil származékok [5]. A 10-metil-fenotiazin oxidációja szulfonná igazolja a kén jelenlétét a molekulában [6], akár csak a fenotiazin sikeres átalakítása fenilakridinné, benzoésav és cink klorid jelenlétében [7].

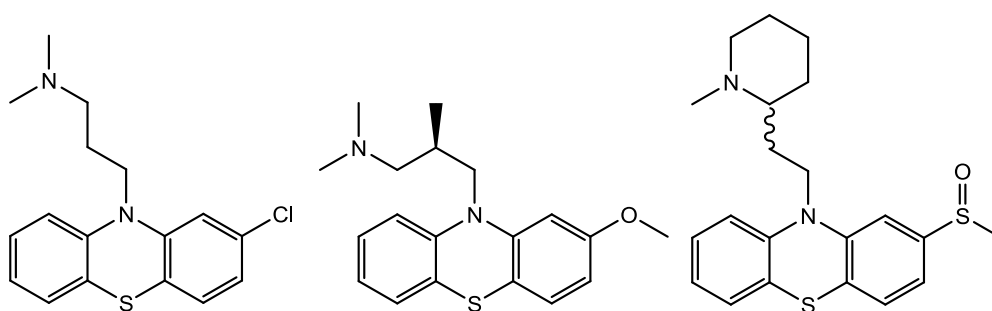


2. Ábra: A fenotiazin molekula szerkezete és atomjai számozása

A fenotiazint Bernthsen $0C^0$ -on füstölgő salétromsavval nitrálta, ami két dinitrófenotiazin szulfoxidot eredményezett, ezeket α - és β - izomereknek nevezte el. Az α -izomer diaminofenotiazinra való redukálása, majd ennek oxidálása tionint eredményezett (Lauth lila). Ez igazolta a fenotiazin jelenlétét ebben a festékben [8]. A β -izomer szerkezetét nem sikerült igazolnia.

Sokan tanulmányozták a fenotiazin származékokat, megemlítjük az Unger és Hoffman által végrehajtott klórozást [9], illetve a Kehrmann és munkatársainak a brómozási és nitrálási reakcióit. [10]. A fiziológiai hatások felfedezése ösztönözte az újabb és újabb származékok előállítását, főleg a 10-es pozícióban szubsztituált származékok esetében [11,12].

1934-ben felfedezték a fenotiazin rovarirtó hatását [13], majd további vizsgálatok a fertőtlenítő [14], antihelmitikus [15] hatását igazolták. A származékok rendelkezhetnek többek között antihisztamin [16], neuroleptikus [17], hányinger-csillapító [18], gyulladáscsökkentő [19], vagy akár antioxidáns [20] hatással egyaránt. Mivel rengeteg fenotiazin származék ismert és ezek igen változatosak mind szerkezetileg, mind összetételben illetve az általuk kifejtett hatásban ezért széles körben alkalmazhatóak. Ilyen alkalmazhatósági területek lehetnek a gyógyászat, a festékipar és mások. Gyógyászati célokra használt fenotiazin származékok lehetnek gyulladáscsökkentő [19], antidepresszáns illetve Parkinson-kór elleni gyógyszerekben [21] vagy akár alkalmazható kemoterápiás célokra is [22]. Ilyen fenotiazin alapú gyógyszerek például a torazin (kloropromazin), levoprom (metotrimeprazin), szerentil (mezoridazin) és sok más hasonló gyógyszer.

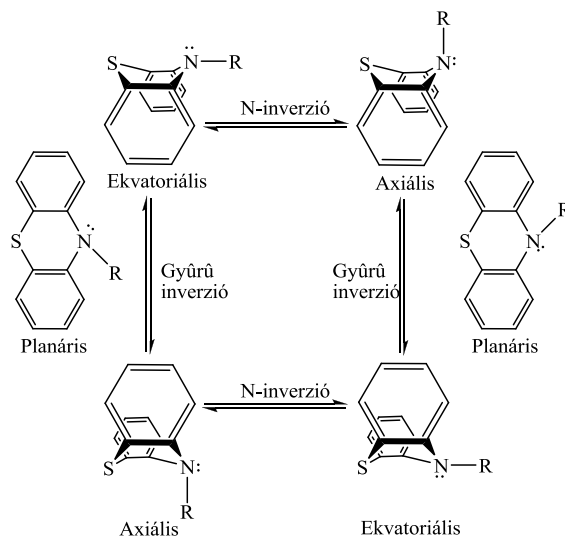


3. Ábra: A kloropromazin, metotrimeprazin és a mezoridazin szerkezete

1.1. Fenotiazin és fenotiazin származékok

1.1.1. Fenotiazin tulajdonságai

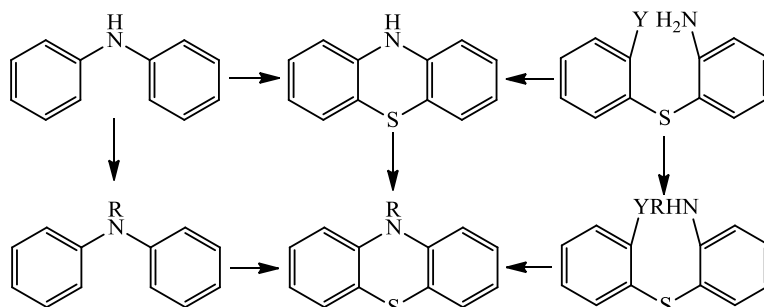
Először Bernthsen tiodifenilaminnak [3] nevezte el, mivel difenilaminból és kénből állította elő. Még 2,3,5,6-dibenzo-1,4-tiazinnak és dibenzoparatiazinnak is nevezték, idővel majd fenotiazin lett a neve [23]. Vízben szinte oldhatatlan, sőt nehezen nedvesíthető meg, etanolba kevésbé, a többi szerves oldószer nagy részében jól oldódik. Könnyen oxidálódik, a legkevesebb nedvesség és napfény hatására végbemehet az oxidációja, mikor szürkés vagy kékes-zöldes port kapunk. NMR [24] és röntgendiffrakciós [25] vizsgálatok a fenotiazin három konformációjára (planáris, axiális-csónak és ekvatoriális-csónak) mutattak rá, amelyek oldatban egyensúlyban vannak egymással.



4. Ábra: Az egyensúlyban lévő fenotiazin konformerek

1.1.2. Fenotiazin származékok előállítása

A fenotiazin származékok előállítására két fő módszer ismeretes, az egyik a gyűrűzáráson alapul, a másik pedig a meglevő fenotiazin molekula szubsztitúcióján. Mindkét módszerrel sikeresen előállíthatóak különböző fenotiazin származékok.



5. Ábra: Fenotiazin származékok előállítása gyűrűzárással és szubsztitúcióval

1.1.3. Gyűrűzárási módszer

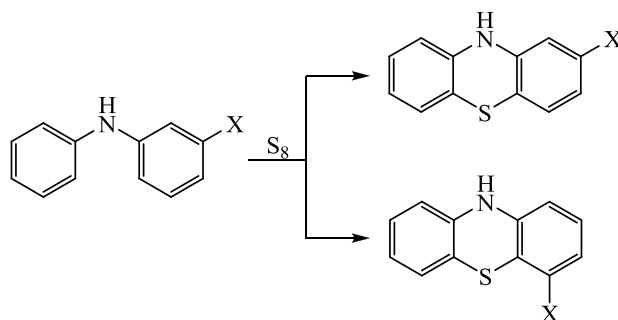
A módszer során a megfelelően szubsztituált kiinduló anyagokból alakítjuk ki a fenotiazin heterociklikus gyűrűjét, így kialakítva fenotiazin molekulát, mivel a kiinduló anyagok már szubsztituált állapotban voltak ezért a keletkezett fenotiazin is szubsztituált lesz. Gyűrűzárással difenilamin, difenil szulfid származékokból állíthatunk elő különböző pozícióban szubsztituált fenotiazinokat.

A. Difenilamin gyűrűzárása

A difenilamin kénnel való reakciója során állítottak elő először fenotiazint [3]. A reakciókörülmények változtatásával fejlesztették a reakció hozamát, rövidítették a reakcióidőt sőt alacsonyabb hőmérsékleten is végbement a reakció. Ilyen változtatás a kis mennyiségben a reakcióhoz adott jóddal katalitikus hatással van a reakcióra [26], akár az aluminium klorid [27], ráadásul szén-dioxid atmoszféra használata tisztább terméket eredményezett [28].

Ezt a reakciót gyakran használták fenotiazin származékok előállítására. Knoevenagel [29] fenotiazin származékok tanulmányozása során használta, akár Dardel és Kehrmann [30] benzofenotiazinok előállítása során. A p-metildifenil-amin 280°C-on, 20 percig történő reakciója kénnel és jóddal 3-metilfenotiazint eredményezett [31]. Hasonlóan valamilyen hosszú szénláncú alkil éter és p-metoxidifenil amin reakciója során 3-alkoxifenotiazint állítottak elő [32][33]. Kénnel és jóddal kezelt a p-hidroxidifenilamin, 3-hidroxifenotiazint eredményez. Hasonló módon p,p'-dihidroxidifenilaminból 3,7-dihidroxi-fenotiazin keletkezik [34].

Az N-szubsztituált difenilamin származékok kénezhetősége nem megalapozott. Sokan sikertelenül próbáltak N-szubsztituált difenilaminból [35] fenotiazin származékokat előállítani, de Desai [36] sikeresen állított elő N-benzil-difenilaminból és kénből kiindulva 10-benzilfenotiazint. A difenilamin fluor származékai is részt vesznek kénezésben ami fluorofenotiazin származékokat eredményez. Smith [37] sokat foglalkozott a fluorofenotiazinokkal, és rájött hogy az orto-szubsztituált difenilamin az 1-es pozícióban szubsztituált fenotiazint míg para-szubsztituált difenil-amin pedig a 3-as pozícióban szubsztituált fenotiazint eredményezi. Megfigyelték, hogy a meta-szubsztituált difenilamin esetében két izomer keletkezik, 2-es illetve a 4-es pozícióban szubsztituált származék.



6. Ábra: Meta-szubsztituált difenilamin gyűrűzárása során keletkező izomerek.

Korábbi vizsgálatok során nem jelentettek ki szabályokat a kapcsolódó csoport orientációjával kapcsolatban és a kémiai módszerek sem voltak elég jók, hogy megkülönböztessék a két izomert [38]. Smith felhasználva Barnes, Gore, Stafford és Williams [39] munkáját infravörös spektroszkópiával próbálta bizonyítani az orientációt.

B. Smiles-féle átrendeződés

Az o-amino-tiofenol hidroklorid reakciója pikril-kloriddal, bázikus kezelés után 1,3-dinitrofenotiazint eredményez [40]. Más kutatók 2-benzamido-tiofenolt alakítottak át 2-benzamidofenil pikril szulfiddá, pikril klorid reakciójával nátrium acetát jelenlétében. Bázissal való kezeléssel ez a szulfid N-benzoil-di-nitrofenotiazint eredményezett, ami hidrolízis során olyan termékhez vezetett amelyik 30C⁰-kal magasabb olvadásponttal rendelkezik mint az előzően előállított 1,3-dinitrofenotiazin, ennek ellenére bebizonyították hogy a két termék ugyan az [41] és a magasabb olvadásponttal rendelkező termék lehetséges, hogy egy más kristályos formája az 1,3-dinitrofenotiazinnak vagy a reakció nem ment teljesen végbe és maradt kiinduló anyag. Smiles és munkatársai [42] voltak akik megmagyaráztak a kapcsolatot a két eredmény között, miszerint egy átrendeződés megy végbe így a 2-nitro-2'-acilaminodifenil szulfidból 2'-merkaptó-2-nitro-N'-acildifenilamin keletkezik a bázikus környezetben, ami salétromossav kilépéssel fenotiazinná alakul.

Ez a jelenség az eddig ismeretes átrendeződések egyikébe sem illett be, így külön osztályt képez, amit Smiles-féle átrendeződésnek neveztek el [43]. Ez nagyon jó módszernek

bizonyult különböző fenotiazin származékok előállítására, viszont más anyagok szintéziséhez alkalmatlan. Nátrium hidroxidot tartalmazó aceton és alkohol keverékében a 2'-acetamido-2,4-dinitrodifenil szulfidon rögtön végbe ment az átrendeződés, ami N-acetil-2'-merkaptó-2,4-dinitrofenilamint eredményezett, ezt főzve 10-acetil-3-nitrofenotiazint kaptak [44]. Előállítottak 2-bromo-7-nitrofenotiazint a 2-acetoamido-4-bromo-2',4'-dinitrodifenil szulfid átrendeződése és ciklizálása során [33].

Smiles és munkatársai rájöttek, hogy a 2-acetoamido-4-bromo-2'-nitrodifenil szulfidon, akár a 2'-acetamido-4-karboxi-2-nitrodifenil szulfidon nem úgy viselkedik [33], mint a 2'-amino-4-karboxi-2,6-dinitrodifenil mely esetben sikeres volt az átrendeződés és a ciklizálás, ami során 3-karboxi-1-nitrofenotiazint állítottak elő [45].

Evans és Smiles [46] kijelentette, hogy az átrendeződés sikerességének érdekében acilezett amin csoportra van szükség, az utóbbi reakció ennek ellentmond mivel szabad amin csoporton ment végbe az átrendeződés. Más példák is bizonyítják, hogy szabad amin csoporttal végbe megy az átrendeződés, például a 8-kloro-1,3-dinitrofenotiazin sikeres szintézise.

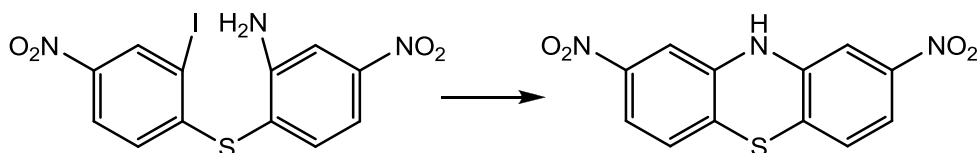
Végül arra a következtetésre jutottak hogy az átrendeződést nagyon sok minden befolyasolja, például ha a halogén ugyan azon a gyűrűn helyezkedik el a kiinduló anyagban, mint a nitro csoport akkor átrendeződés sikeres [44], ellenkezőleg ha a halogén nem azon a gyűrűn található mint a nitro csoport akkor nem megy végbe a várt reakció [33]. Ezen változtat ha egyik gyűrűn két nitro csoport található illetve a másik gyűrűn a halogén akkor az átrendeződés és a ciklizálás is végbe megy [33]. Mikor egy halogén atom helyett karboxil csoport található és az ugyanazon a gyűrűn van mint a nitro csoport sikertelen a reakció, de ha egy nitro csoport helyett kettő helyezkedik el a gyűrűn akkor sikeres a gyűrűzárás [45].

C. Difenil szulfid gyűrűzárása

Számtalan példa van arra hogy difenil-amin gyűrűzárásával különböző fenotiazin származékokat állítanak elő, arra számítanánk, hogy hasonló a helyzet a difenil szulfidból való fenotiazin származékok előállításának az esete is. Épp ellenkezően csak kevés esetet írtak le, miszerint difenil szulfidból ciklizálással fenotiazint állítottak elő.

Egyes kutatók úgy gondolták, hogy sikerült difenil szulfidból vagy szulfonból gyűrűzárással fenotiazin származékokat előállítani. Valójában ezekben az esetekben Smiles-féle átrendeződésen keresztül ment végbe a reakció.

Michels és Amstutz [47] állított elő elsőként difenil szulfid gyűrűzárásával fenotiazin származékot, akik a 2-amino-2'-jodo-4,4'-dinitrodifenil szulfid, réz jodid és nátrium karbonát keverékét főzték 30 órát 220-230°C-on. A reakció 2,8-dinitrofenotiazint eredményezett 50 százalékos kitermeléssel.



7. Ábra: 2,8-dinitrofenotiazin előállítása.

Kizárták az átrendeződés lehetőségét mivel ha aszerint ment volna végbe a reakció akkor 2,8-dinitrofenotiazin helyett 2,7-dinitrofenotiazin kellett volna keletkezzen.

1.1.4. Szubsztitúciós módszer

A szubsztitúció széles körben alkalmazott módszer fenotiazin származékok előállítására. Leggyakrabban a fenotiazin benzol gyűrűjeinek hidrogén atomjait vagy a szénatomon levő más atomot vagy atomcsoportot, illetve a nitrogén heteroatom hidrogénjét cserélik le. Így nagyon változatos fenotiazin származékokat lehet előállítani.

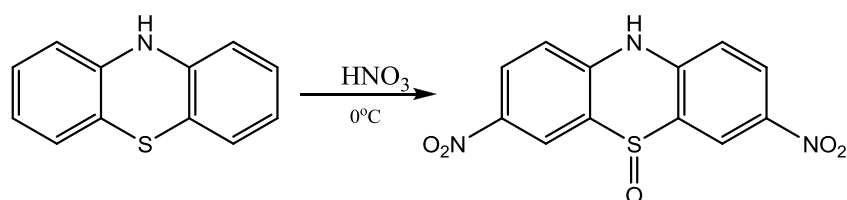
A. A benzol gyűrűk szubsztitúciós reakciói

A módszer során a meglevő fenotiazin molekulát oly módon visszük reakcióba, hogy a szubsztituens a benzol gyűrű szénatomján levő hidrogén atommal lépjen reakcióba. Ilyen reakciók például a nitrálás, halogénezés, metalálás és Friedel-Crafts acilezés.

- **Nitrálás**

Nitrálás során a meglevő C-H kötésben résztvevő hidrogén atomot, nitro csoportra cseréljük, így C-N kötést alakítunk ki.

Bernthsen [48] állította elő a dinitrofenotiazin két izomerjét, az α - és a β -izomereket, úgy hogy fenotiazint reagáltatott 0°C-on füstölő salétromsavval. Az α -izomer a 3,7-dinitrofenotiazin-5-oxid, míg a β -izomer szerkezetét nem tudta igazolni.



8. Ábra: Bernthsen erélyes körülmények között végrehajtott nitrálási reakciója.

Enyhébb körülmények között a reakció mononitroszulfoxidot eredményez. Ezt a terméket redukálva amint eredményez ami vas-kloriddal való reakció egy metilénkék családjába tartozó festéket eredményez. Mivel ez a tulajdonság a 3-amin-fenotiazinra jellemző, ezért a mononitró származékot a 3-nitrofenotiazin-5-oxidként azonosították.

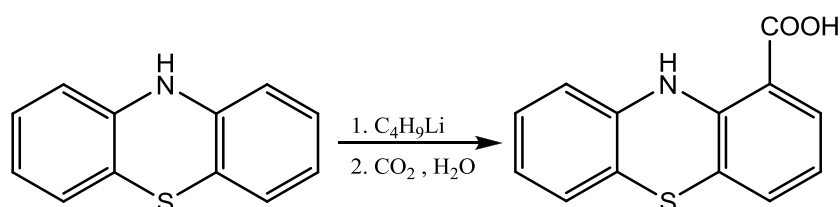
A 10-metil-fenotiazin nitrálása 10-metil-3-nitrofenotiazin-5-oxidot illetve 10-metil-3,7-dinitrofenotiazin-5-oxidot eredményezett [49]. A termékek szerkezetét úgy bizonyították, hogy összehasonlították a 3-nitrofenotiazin-5-oxid és 3,7-dinitrofenotiazin-5-oxid metilezése során keletkező termékekkel.

Fenotiazin és jégcet szuszpenziójához adagolt porított nátrium-nitrit 3,7-dinitrofenotiazint eredményez [50]. Amikor 4 mol porított nátrium-nitritet adtak 1,3-dinitrofenotiazin és hideg jégcet szuszpenziójához, a reakció 1,3,7-trinitrofenotiazint eredményez [51].

- **Metálálás**

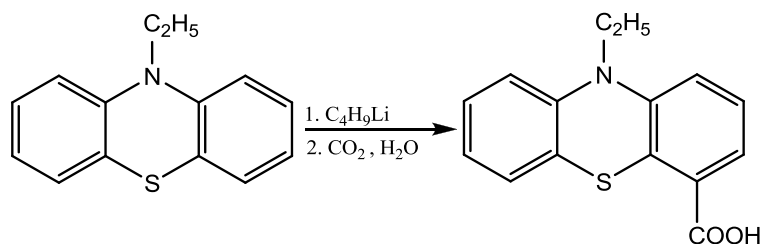
Butillitiummal lehetséges metálálni a fenotiazint, amit további reakciókba lehet vinni így lecserélni a litiumot más atomra vagy atomcsoportra.

Butillitium és fenotiazin reakciója 1-es pozícióban litiumozott fenotiazint eredményez amit széndioxid jelenlétében karboxil csoportra cserélnek le, így fenotiazin-1-karboxil savat kapnak [52].



9. Ábra: Butillitium 1-es pozícióba való szubsztitúciója és karboxil csoportra történő cseréje.

Abban az esetben, ha fenotiazin nitrogén atomján etil vagy metil csoport található a butillitiummal történő reakció a 4-es pozícióba történik [53].



10. Ábra: Az alkilezett nitrogén atom sztérikus gátlásának hatása

A litiumot halogénnel is le lehet cserélni, így a 10-etil-4-litiofenotiazint jóddal kezelve 10-etil-4-jodo-fenotiazint kaptak. Nelson metalált egyaránt fenotiazin illetve 10-es pozícióban szubsztituált fenotiazin származékokat amiket benzofenon jelenlétében melegített, így megkapta a megfelelő fenotiazil-difenilkarbinolokat [54]. A 10-[2-(1-pirrolidiletil)]-fenotiazin esetében egy dikarbonil származék keletkezett ami azt bizonyítja, hogy dimetalálás ment végbe. A sima fenotiazin és 10-etil-fenotiazin csak monokarbinol származékokat eredményezett a reakció során.

Nelson ugyan ezzel a módszerrel a 10-etil-fenotiazin-5-oxidból 10-etil-fenotiazin-4-karboxil savat állított elő, amiből arra a következtetésre jutott, hogy a szulfoxid redukálása és a litiumozás szimultán megy végbe.

- **Friedel-Crafts féle acilezés**

Elsőként Scholl és Seer [55] hajtott végre Friedel-Crafts acilezést fenotiazinon, acilező ágensként ftálsavanhidridet használtak, alumíniumklorid jelenlétében széndiszulfid oldószerben refluxáltatva. A reakció alacsony kitermeléssel ment, amit fenotiazin-3,7-diftaloil savnak neveztek el. Ezt az anyagot gyűrűzárásnak vetették alá ami során egy bisz-kinont hoztak létre, aminek a szerkeztét linearisnak tekintették. Ugyanazok a körülmények között elvégezték a kísérletet 10-metil-fenotiazinnal is, ami során hasonló linearis szerkezetű bisz-kinont kaptak.

Acetil klorid és a 10-metil-fenotiazin hasonló körülmények között végrehajtott reakciója során 2,10-diacetilfenotiazint és 2,8,10-triacetilfenotiazint állítottak elő. A termék összetétele a reakcióba vitt acetil klorid mennyiségétől függ.

A reakciót megismételték fenotiazinnal is, a kísérlet eredménye egy di(gyűrűben szubsztituált)acetil-fenotiazin származék volt, amiről később bebizonyították, hogy 3-as és 7-es pozícióban szubsztituált származékot sikerül szintetizálni.

B. A nitrogén heteroatom szubsztitúciós reakciói

Akár az előző módszer, ebben az esetben is a meglevő fenotiazin molekulát visszük reakcióban, azzal a különbséggel, hogy nem valamelyik szén atom hanem a nitrogén atom lép szubsztitúciós reakcióba valamilyen reagenssel. Két fő módszer ismeretes, az alkilezés és az acilés.

• Alkilezési reakció

a). Alkohokok mint alkilező ágens

Elsőként sikerült fenotiazint alkilezni a reakció 10-metil- és 10-etil-fenotiazint állítottak elő. Fenotiazint, alkil halogenidet és a megfelelő alkoholt melegítették 110-115°C-on egy lezárt kémcsőben [56]. Később rájöttek, hogy nem szükséges a halogenid jelenléte csak kis mennyiségű száraz sósav. Ezzel a módszerrel 60 százalékos hozammal állították elő a metil és 35 százalékos hozammal az etil származékot. Nagyobb molekulatömeggel rendelkező alkoholokkal nem ment végbe a reakció ilyen a körülmények között.

b). Szulfátok mint alkilező ágens

Alkilezett fenotiazint állítottak elő 40 százalékos hozammal metilszulfátot használva. Refluxálták a dioxánban oldott fenotiazint metilszulfáttal száraz kálium-karbonát jelenlétében 24 órán át [57]. 10-es pozícióban alkilezett fenotiazin származékot állítottak elő 3-metil-fenotiazinból, demetil szulfáttal, aceton és nátrium hidroxid jelenlétében [58].

c). Halogenidek mint alkilező ágens

Halogenidek által történő fenotiazin alkilezéséhez szükséges valamilyen bázikus reagens. Ehez a reakcióhoz alkáli-karbonátot és réz pórt használtak katalizátorként. A későbbiekben rájöttek, hogy a nátrium-amid a megfelelő választás alkil-halogenidekkel történő alkilezésre, de nem megfelelő ha az alkilező ágens egy aril-halogenid. Megfelelő alkil-bromid melegítése fenotiazinnal, nátrium-karbonát és réz pór jelenlétében xilénben 10-allil-, 10-n-decil- és 10-n-oktadecilfenotiazint eredményezett 62, 9 és 20 százalékos hozammal [31].

Fenotiazin és etil brómoacetát keverékének melegítése, kálium-karbonát és réz pór jelenlétében etil 10-fenotiazinacetátot eredményez [59].

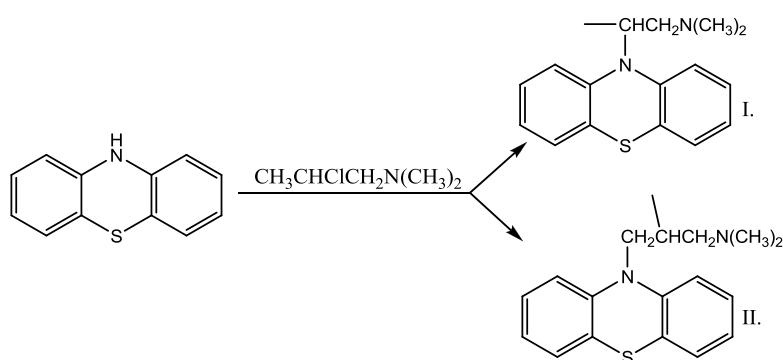
Etil β -bromopropionát reakciója etil 10-fenotiazinpropionátot eredményez. Ezeket az észtereket elszappanosították szabad savakká.

Aril-jodidok is megfelelő alkilező ágenseknek bizonyultak. Fenotiazin reakciója jód-benzollal, kálium-karbonáttal, réz-joddal és bróm-bezollal 10-fenil-fenotiazint eredményezett [60]. Későbbiekben kiderült, hogy a bróm-benzol szükségtelen és hogy a réz-

jodid lecserélhető réz-bronzra. Így módon sok, változatos 10-es pozícióban szubsztituált fenotiazin származékot állítottak elő.

Megpróbáltak 10-etil- és 10-benzil-fenotiazint előállítani etil-bromid és benzil-klorid a fenotiazin nátrium sojának a reakciójával, amit a fenotiazin és nátrium amid reakciója eredményez (iners körülmények között) [61]. Az etil származék esetében a reakció jobban megy folyékony ammoniában, mint benzolban való refluxálással. Az 10-etil-fenotiazin sikeres előállítása után ez a módszer felhasználásával 10-n-propil-, 10-izo-propil- és 10-p-metoxibenzilfenotiazint szintetizáltak.

Fenotiazint alkileztek alkil-aminoalkil-halogenidekkel, nátrium-amid jelenlétében, ami során egy átrendeződés ment végbe. Charpentier [62] ilyen körülmények között alkilezett fenotiazint 2-kloro-1-dimetil-aminopropánnal. A reakció eredményeként 10-(1-dimetilamino-2-propil)fenotiazinra (I) számított eredményként, ennek ellenére a termék nagy része 10-(2-dimetilamino-1-propil)fenotiazin (II) volt.



11. Ábra: Fenotiazin reakciója 2-kloro-1-dimetil-aminopropánnal

Pár 1-piperidil- és 4-morfinilalkil származékot állítottak elő a 2-kloro-1-(1-piperidil)propán és 2-kloro-1-(4-morfolinil)propán hidrokloridjainak fenotiazinnal való reakciója során, két ekvivalens nátrium amid jelenlétében [63]. A kloropropánok esetében egyetlen terméket izoláltak és bebizonyították, hogy az átrendeződés terméke.

A fenotiazin alkilezhető különböző N-pirolidietil klorid származékokkal nátrium amid jelenlétében [64]. További 10-di-alkil-amino-alkil-fenotiazinokat állítottak elő fenotiazin és gyűrűn szubsztituált fenotiazin származékok reakciójával a fent leírt módszert használva [65]. Nátrium amid helyet lítium amid is használható 10-es pozícióban szubsztituált fenotiazin származékok előállítására [66].

Butillitium és fenotiazin reakciója során előállították a 10-lítiumfenotiazint, amit különböző kloroalkil p-toluolszulfonáttal reagáltatva megfelelő kloro-alkilfenotiazinokat

eredményezett, melyeket szekunder amidokkal reagáltatva 10-(di-alkil-amino-alkil)-fenotiazinokat kaptak.

Di-alkil-amino-alkil-halogenidek Grignard komplexei is megfelelő alkilező ágensnek bizonyultak 10-(dialkilaminoalkil)fenotiazinok előállításához [67].

A fenotiazin részt vesz ciano-etilezésben [68], ami β -(1-fenotiazinil)-propionitrilt eredményez.

- **Acilezési reakció**

Az első acilezési reakció során fenotiazin és ecetsav anhidrid oldatát refluxáltatták és így állították elő a 10-acetilfenotiazint [69]. Más anhidrideket [33] is felhasználtak reagensként acilezési reakciókban, ahol piridint adtak a reakcióhoz, katalizátorként. Fenotiazin és származékai könnyen vihetők acilezési reakcióba sav-kloridokkal, piridin jelenlétében [70]. Számos 10-acilfenotiazint szintetizáltak fenotiazin és hosszú láncú zsírsav-kloridok reakciójával [71].

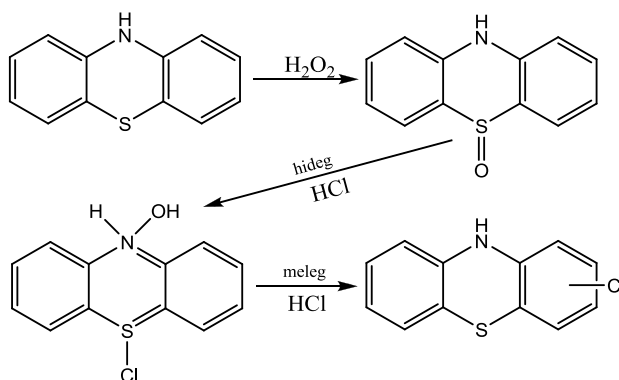
3,7-dinitrofenotiazin reakciója különböző benzolszulfonil-kloridokkal piridinben, szulfonil származékokat eredményez [70].

1.1.5. Fenotiazin halogénezése

A szubsztitúciós reakcióknak az a formája mikor egy molekula valamelyik atomját vagy atomcsoportját halogén atomra (F, Cl, Br, I) cserélünk megfelelő körülmények között.

Közvetlen klórozás csak alacsony hozammal eredményezett di- és tetraklórfenotiazin illetve tetraklórfenotiazin-5-oxid származékokat [72]. Fenotiazin és nitrogén tetroxid elegyéhez savas éter hozzáadásával végbe megy a klórozás ami mono-, di- és tetraklórfenotiazint eredményez. Az így előállított diklórfenotiazin származék, a direkt klórozás során előállított diklóro származék izomere. A monoklór származékot nem sikerült izolálni.

Az utóbbi módszert tovább tanulmányozta Page és Smiles [73] akik bebizonyították, hogy a reakció a fenotiazónium só átrendeződésén megy keresztül.

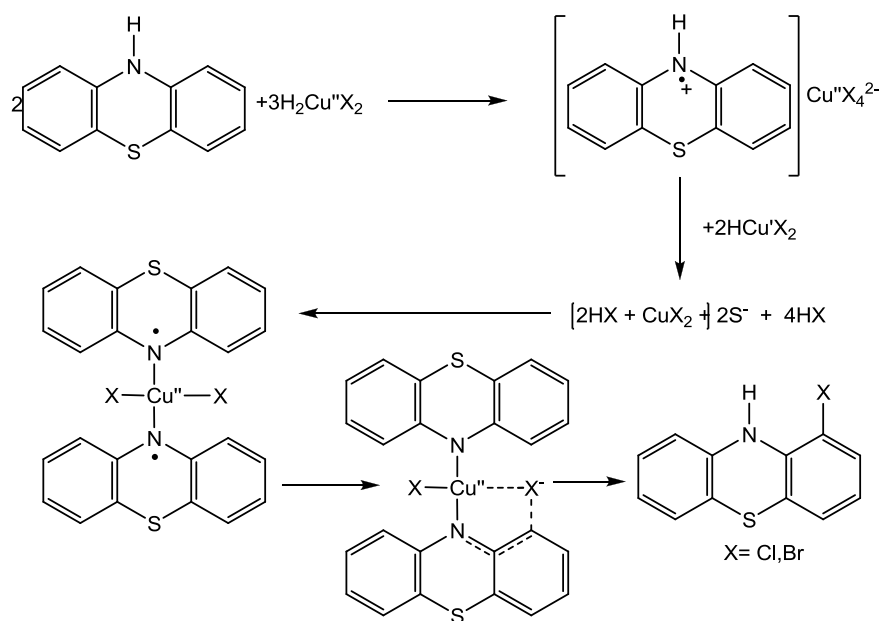


12. Ábra: Page és Smiles mehanizmus javaslata klórozási reakcióra

A reakció gyengén ment hidrogénbromiddal és egyáltalán nem ment hidrogénjoddal, tehát a halogén reaktivitása nagyban befolyásolja a reakció végbemenetelét, továbbá függ a fenotiazinon levő szubsztituensektől és számától. A 10-etil-fenotiazin-5-oxid ilyen módon történő reakciója 3-klóro-10-etil-fenotiazint eredményezett.

A fenotiazin brómmal történő reakciója 3,7-dibrómfenotiazónium bromidot vagy a fenotiazónium bromid hidrobromidját eredményezte. A 10-etil-4-litiumfenotiazin jódozása során 10-etil-4-jodo-fenotiazin állítható elő [75].

Brómozás során Cu(II) halogenidet használunk, ezzel a módszerrel a reakció nukleofil szubsztitúciós mechanizmus szerint megy végbe. A reakció során egy olyan komplex keletkezik amely hő hatására vagy bázikus közegben, poláros oldószerben deprotonálódik. Ezek a deprotonált molekulák a réz(II)-bromiddal komplexálódnak, ami során 1-bróm-fenotiazin keletkezik. A reakció nem megy végbe olyan halogénszármazékokkal amelyeknek szerves oldószerben való oldékonysága kicsi [76].



13. Ábra: Fenotiazin Cu(II) halogeniddal történő halogénezésének mechanizmusa

Jégecetbe való főzés során 1,3,7-tribróm- illetve 1,3,7,9-tetrabróm-fenotiazin keletkezik, szobahőmérsékleten viszont sikeresen izolálható a 3,7-dibróm-fenotiazin [77,78]. Ezzel a módszerrel monobróm származékot nem sikerült előállítani, de lehetséges hexabróm előállítása nitrobenzol jelenlétében vagy akár oktabróm származék szintetizálása, fenotiazin és bróm oldószer nélküli refluxáltatása során [79].

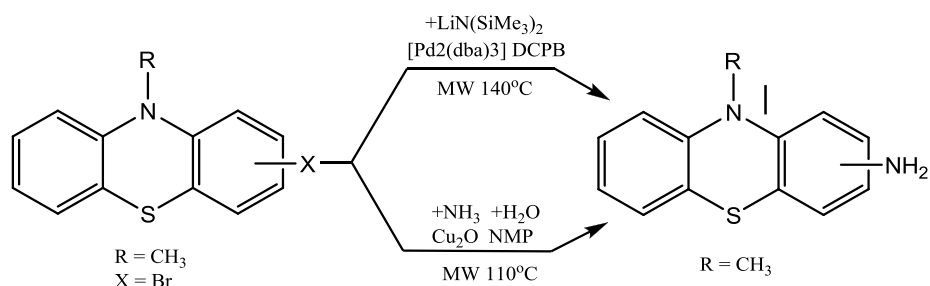
Amikor 10-alkil-fenotiazinból indulnak ki a hozzáadott bróm mennyisége határozza meg, hogy hányszorosan szubsztituált származék jön létre.

Fenotiazint nem csak elemi brómmal lehet brómozni, hanem különböző bróm származékokkal, például S_2Br_3 - vagy PBr_3 -al. $KBrO_3$ - KBr keverék is alkalmas brómozó ágensként, oxidáló hatása miatt bróm-fenotiazin-5-oxid származékok keletkeznek, a reakció savas közegben megy végbe [80].

1.1.6. Fenotiazinil-halogenidek aminálása mikrohullámban

Mikrohullámú reaktorban végrehajtott szerves szintézisek nagy népszerűségnek örvendenek a vegyészek körében. Ez annak tudható be, hogy mikrohullámú teret alkalmazva a reakcióidő lerövidül ráadásul gyorsan és egyszerűbben lehet a különböző kémiai reakciókat optimalizálni.

Két féle módszert alkalmaztak a katalitikus mikrohullámú aminálás során, annak érdekében hogy régiószelektíven szintetizáljanak primer aminokat. Minden esetben a kiindulási anyag a megfelelő pozícióban szubsztituált fenotiazinil-halogenid volt.



14. Ábra: Palládium- és réz-katalizálta mikrohullámú aminálás

- **Ullman-féle mikrohullámú aminálás**

Annak érdekében, hogy 3-amino- illetve 3,7-diamino-fenotiazint állítsunk elő, kiinduló anyagként mono- és dibrom-fenotiazin származékot használnak, réz (II)-oxid katalizátor jelenlétében NMP (N-metil-pirolidinon) és ammónia 1:1 arányú keverékében.

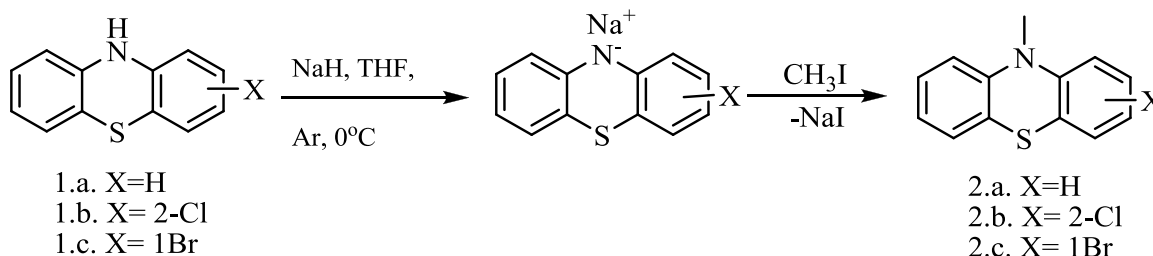
- **Buckwald-Hartwig-féle mikrohullámú aminálás**

Mikrohullámú reaktorban a palládium-katalizálta aminálás az 1-amino- illetve 2-amino-fenotiazin származékok előállítására bizonyult megfelelő módszernek. Palládium-katalizálta aril-halogenidek aminálásának egy módosított változatát alkalmazták fenotiazinil-halogenidekre $LiN(SiMe_3)_2$ oldoszerben (2M tetrahidrofurán oldata), $[Pd_2(dba)_3]$ (tris(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)-kloroform addukt) és DCPB (2-diciklo-hexil-foszfinodifenil) katalizátorok jelenlétében [81].

2. Gyakorlati rész

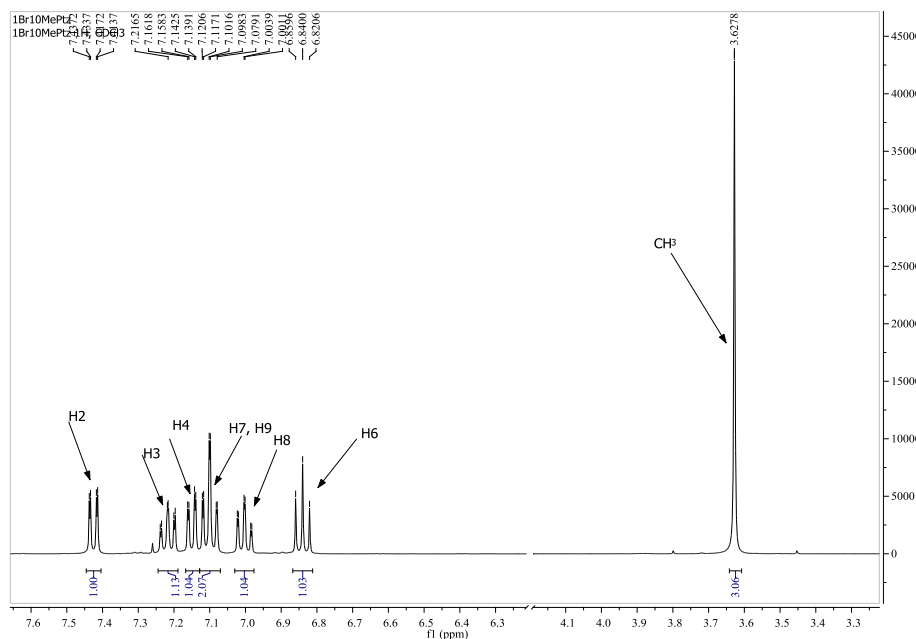
2.1. Fenotiazin alkilezése

Első lépésben a fenotiazint/2-kloró/ 1-bromó származékát alkileztük metiljodiddal, vízmentes tetrahidrofuránt használva oldószerként. A fenotiazin nitrogén atomját, nátrium-hidriddel deprotonáltuk, inert atmoszférában (35. Ábra).



19. Ábra A fenotiazin származékok alkilezési reakciója

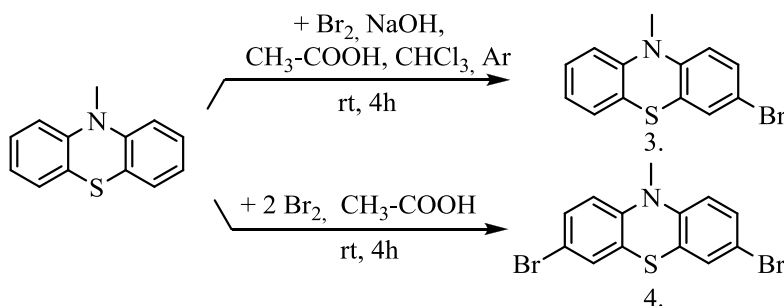
Egy háromnyakú gömblombikba beleteszünk 0,1 mol fenotiazin származékot, amit 100 ml vízmentes tetrahidrofuránba feloldunk argon áramoltatás közbe, állandó keverés és hűtés mellett. Miután a fenotiazin feloldódott fokozatosan, kis mennyiségekben hozzáadjuk a 0,12mol nátrium-hidridet. A reakció inert atmoszférán, 30-40 perc alatt megy végbe. Ezután a 10 ml vízmentes tetrahidrofuránba oldott, 0,1mol metil-jodidot ($\rho=2,27\text{g/cm}^3$) csepegtetőtölcséren adjuk hozzá, mivel a reakció exoterm. A metil-jodid oldat hozzáadása után, a reakcióelegy lépcsőzetesen narancssárgáról, szürkére változtatja a színét. 12 óra elteltével az így nyert terméket vízre öntjük, majd leszűrjük. A kívánt csapadékot tovább mossuk vízzel míg fehér színű nem lesz. Vékonyréteg kromatográfiás módszerrel ellenőrizzük termék tisztaságát.



20 Ábra. 2.c. vegyület ^1H NMR, CDCl_3 , 300MHz

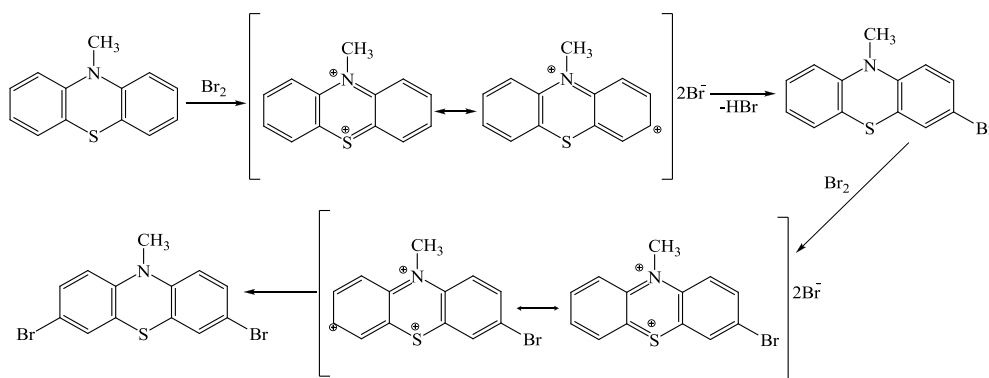
2.2 A fenotiazin származékok bromozása

10-metil-fenotiazin bromozása 3-bróm- (1mol brómmal reagáltatva), illetve 3,7-dibróm- (2mól brómmal reagáltatva), származékhoz vezetnek (36. Ábra).



21. Ábra. A 10-metil-fenotiazin bromozása.

A reakció, aromás elektrofil szubsztitúció alapján megy végbe (22.Ábra) :



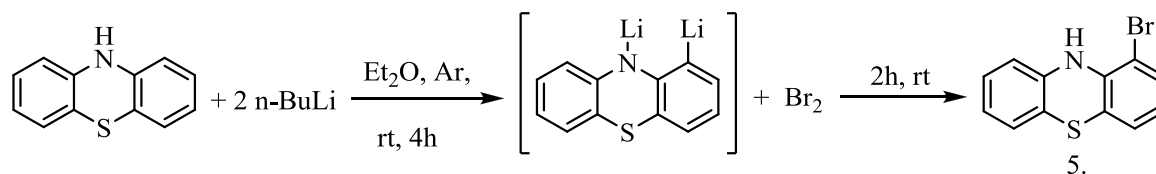
22. Ábra A fenotiazin bromozásának a mechanizmusa.

Argon atmoszféra alatt egy háromnyakú lombikba kimérünk 250 ml jégecetet és feloldunk benne 4,12 g nátrium-hidroxidot. Feloldunk 7,5 g 10-metil-fenotiazint 50 ml kloroformban és egy csepegtető tölcserrel a lombikba adagoljuk. Mindeközben a reakcióelegyet folyamatosan kevertetjük és jéggel hűtjük. Majd 1,81 ml bróm és 30 ml jégcet keveréket adjuk a reakcióelegyhez a csepegtető tölcserén keresztül, óvatosan, cseppenként. A reakcióelegy színe lilássá változik. A reakciót 1 órát, kevertetni hagyjuk szobahőmérsékleten.

A reakció végbemenetelét vékonyrétegekromatográfiával ellenőriztük. A lombik tartalmát rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk a jégcetet. Bepárlás után a terméket nátrium-bikarbonát vizes oldatával semlegesítjük, a kapott oldathoz dikloró-metánt adunk. A keletkezett két fázist egy elválasztó tölcserrel szétválasztjuk. A vizes fázist 3x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist bepároljuk. A visszamaradt szilárd anyagot izopropanolba átkristályosítjuk. A kapott csapadékot szűrjük, halvány rózsaszín szilárd anyagot kapunk, ami a 3-bróm-10-metil-fenotiazin, további tisztítást oszlop kromatográfiával végeztük (eluens toluol).

2.3. Fenotiazin bromozása litium organikus vegyületen keresztül

A fenotiazin 1-es pozíciójának a szubsztitúciója litium-organikus vegyületen keresztül történik. Első lépésben a fenotiazin nitrogén atomján lévő hidrogén cserélődik le, majd a főlegbe adott n-BuLi az 1-es pozícióba lép be. A kapott di-lítiumozott származék a bromozó ágenssel reagál, a nitrogén atom protonálódik, termékként az 1-brom-fenotiazint kapjuk (23. Ábra).



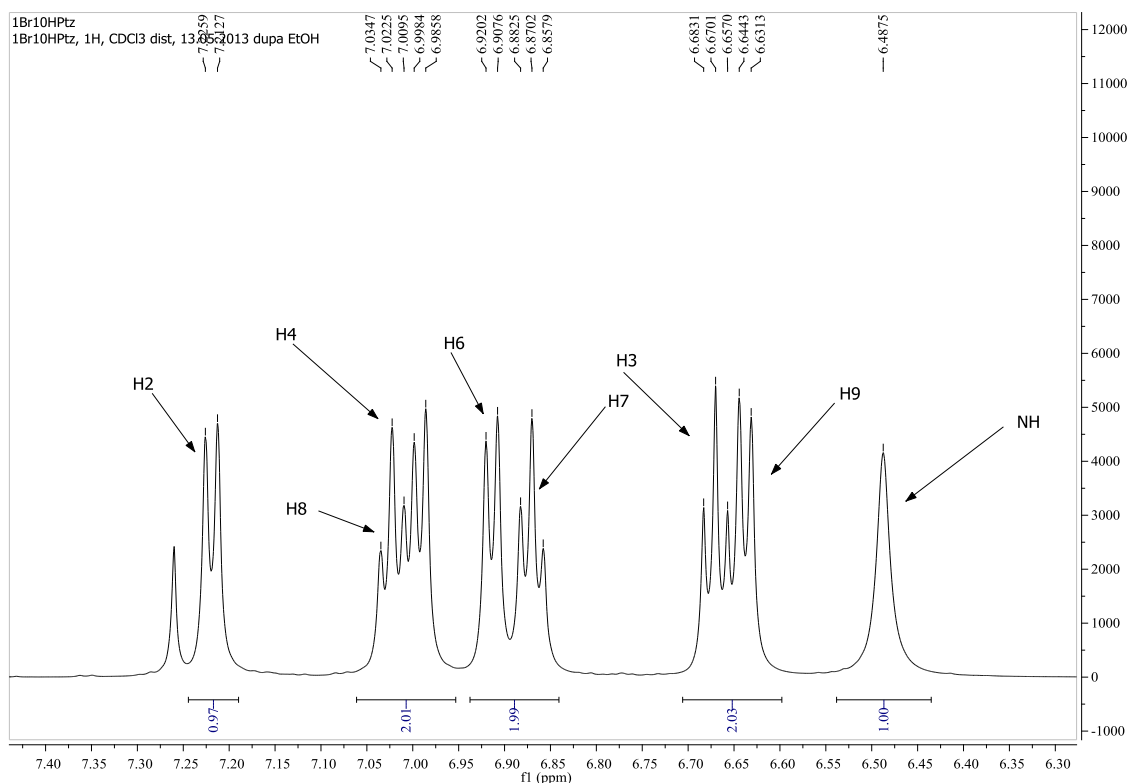
23. Ábra. 1-brom-fenotiazin előállítása.

1-bróm-fenotiazin szintézise

Kimerünk 5 g fenotiazint egy háromnyakú lombikba. Ebben az esetben is argon atmoszféra alatt dolgozunk, 130 ml Et₂O-t adagolunk a fenotiazinhoz, folyamatos keverés és hűtés mellett. Miután beoldódott az összes fenotiazin 10 ml TMEDA-t adunk az oldathoz. Majd a reakció elegyhez csepegtetünk 40 ml 1,5 M-os n-BuLi-ot. Miután hozzáadtuk az n-BuLi-ot 2,5 órát hagyjuk, hogy a reakció végbe menjen.

Állandó kevertetés és hűtés mellett 3,6 ml brómot adagolunk a a reakció elegyhe. 2 Óra elteltével a reakcióelegyhez 50 ml vizet adagolunk. A két fázis elválasztjuk, az éteres fázist bepároljuk. A kapott termék keveréket oszlop kromatográfia segítségével tisztítjuk.

A tiszta anyag szerkezetét NMR mérésekkel igazoltuk (24. Ábra). A proton spektrumban megtalálható a szabad NH csoport jele, amely 6,48 ppm-nél ad egy széles szingletet. Az aromás részen megtalálhatóak a fenotiazin protonjainak jelei. A kettes pozícióban lévő proton a legkevésbé árnyékolt, jele 7,22 ppm-nél dublettként jelenik meg, a hármas pozícióban lévő proton csatolása végett.

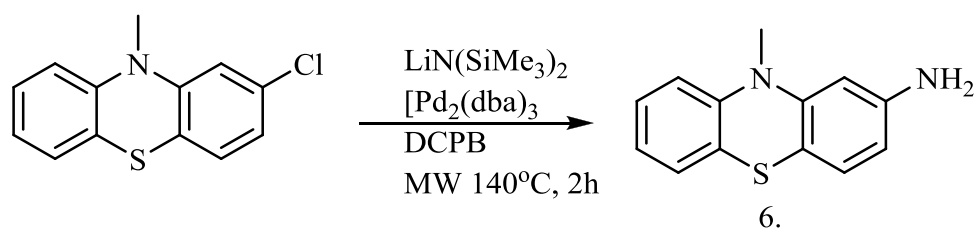


24. Ábra. Az 5. Vegyület ^1H NMR, CDCl_3 , 600MHz.

2.4. Fenotiazin származékok aminálása

2.4.1. Buchwald-Hartwig féle aminálás

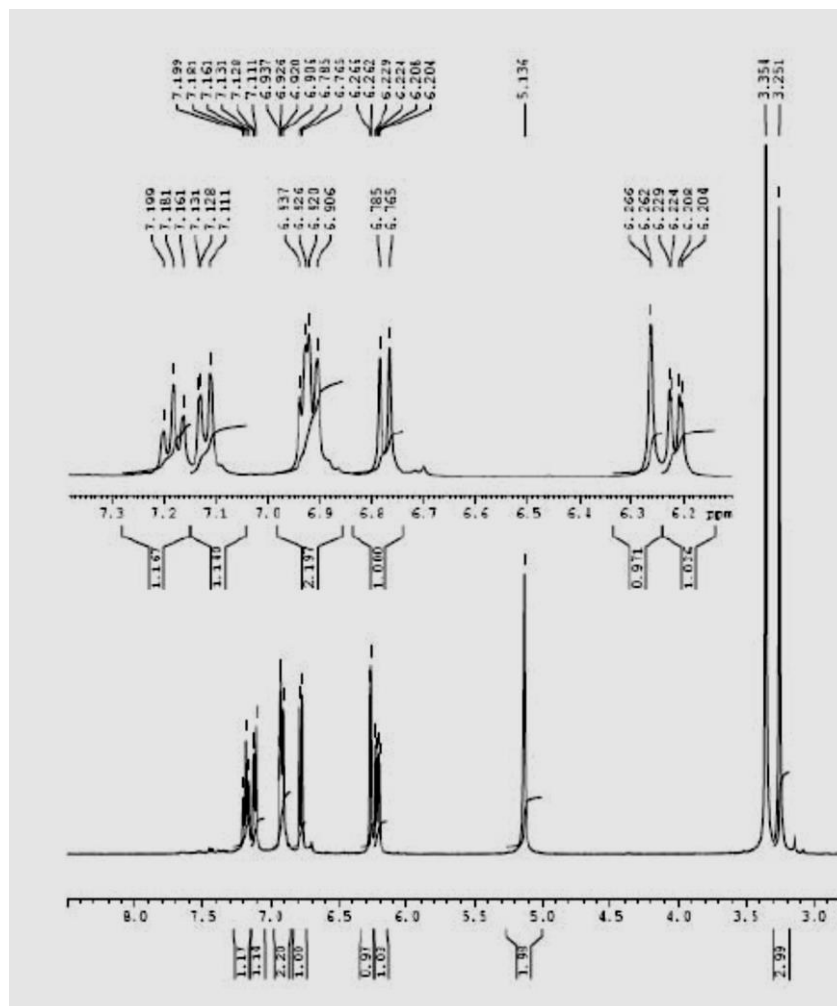
A 2-kloró-10-metil fenotiazint palládium katalizált keresztcsatolási reakcióba vittük amely segítségével C-N kötés alakult ki, a reakció mikrohullámú aktiválást igényel, ezzel a szintézissel állítottuk elő a 2-amino fenotiazint (25. Ábra).



25. Ábra. Buchwald-Hartwig aminálás.

A mikrohullámú kvarc reaktorába kimérjük 10-metil-2-kloró-fenotiazint (1 mmol), Pd₂(dba)₃ (4.6 5 μmol, 0.5 mol%) és 2- diciklohexilfoszfinobifenilt (12 μmol, 1.2%), a kapott keveréken argont buborékolatunk át és hozzáadjuk a LiN(SiMe₃)₂ (1.2 mL, 1M THF oldata, 1.2 mmol). A reaktor edényt behelyezzük a mikrohullámú készülékbe, majd 140°C 1órán keresztül mikrohullámmal sugározzuk. A reakció befejezte után a kapott keveréket 150ml dietil-éterre

öntjük, a pH-t 3-ra állítjuk (5ml, 15% HCl). A kapott csapadékot szűrjük és éterrel mossuk. További tisztítás oszlopkromatográfiával történik.

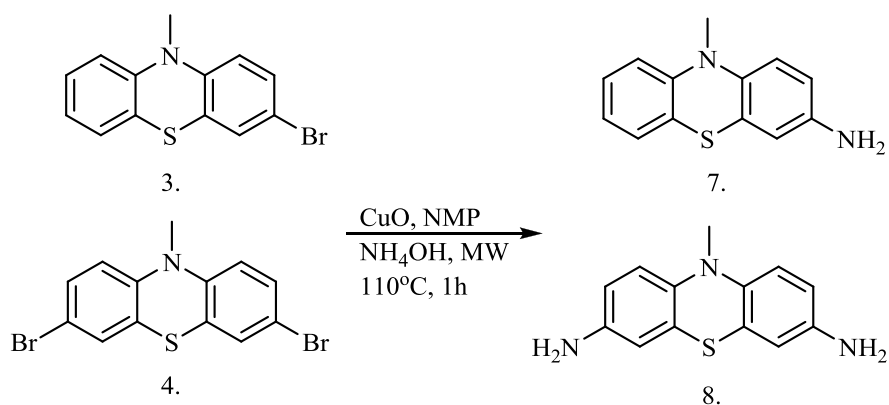


46. Ábra. A 2-amino-10-metil-fenotiazin ¹H NMR-je, d₆-DMSO, 400MHz.

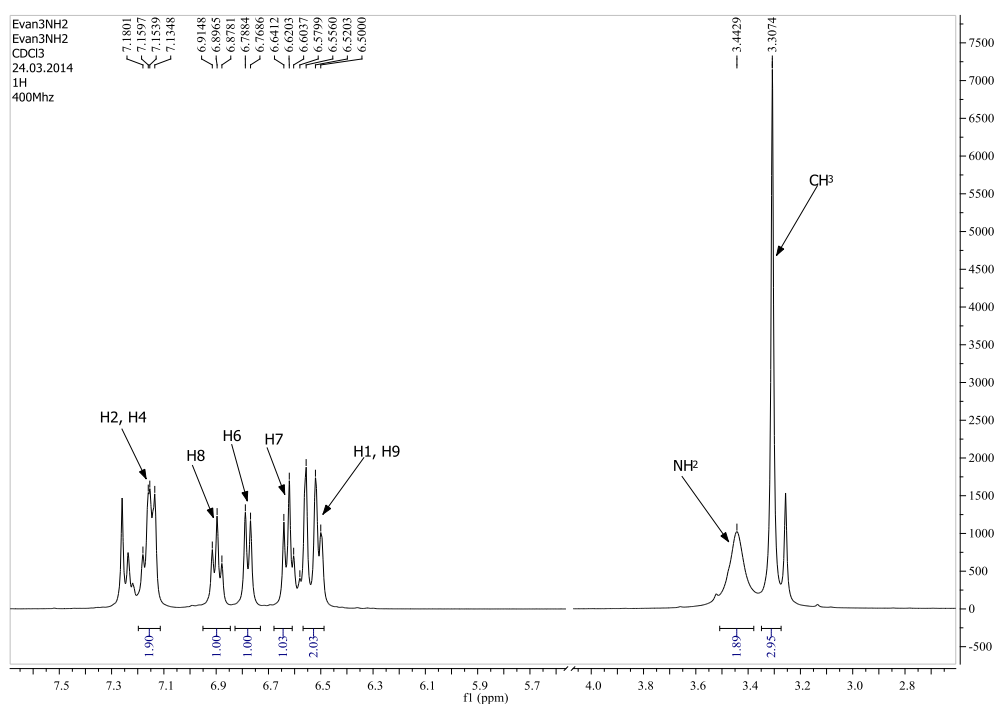
A tiszta anyag szerkezetét NMR és tömegspektrometriás módszerrel vizsgáltuk. A proton spektrumban megtalálható az alifás metil csoport (CH₃) 3,35 ppm-nél, míg a primer amin jele 5,13 ppm-nél szingletként ad jelet. A fenotiazin aromás protonjai magasabb ppm- értékeknél adnak jelet, az egyes pozícióban lévő proton 6,23 ppm-nél található. A tömegspektrumban az alapon a molekula ion, az első fragmentálódás során a metil csoport szakad le.

2.4.2. Ullman féle aminálás

A mikrohullámú kvarc reaktorába bemérünk 10-metil-3-, illetve 3,7-dibromo-fenotiazint (1 mmol), vizes ammonia oldatát (1 mL, 35%), Cu₂O (0.01 g, 0.7 mmol) és N-metil-pirolidinont (0.1 mL, 1 mmol), majd melegítjük 110°C-on 1 órát mikrohullám segítségével. A reakció elegy lehűlése után vízre öntjük (150ml), majd a kapott csapadékot szűrjük és vízzel mosuk. További tisztítás oszlopkromatográfiával történik (eluens toluol) (26. Ábra).



26. Ábra. 3-, 3,7-di-amino-10-metil-fenotiazin szintézise.



27. Ábra. 7. vegyület ¹H NMR, CDCl₃, 400MHz.

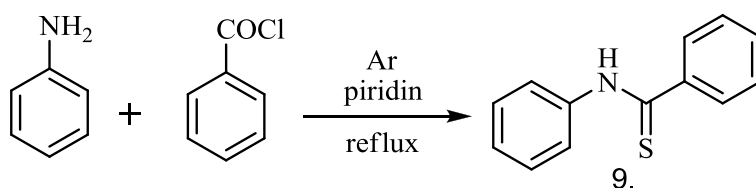
A kapott anyagok szerkezetét NMR mérésekkel igazoltuk (¹H, ¹³C, COSY). Összehasonlítva a 2-amino-10-metil fenotiazin NMR spektrumával, amely deuterált dimetilszulfoxidban volt mérve, a 3-amino -10-metil fenotiazin, amely deuterált klorofomban volt mérve, észrevehető az aminocsoport jelének az eltolódása az oldószer hatására. Ebben az esetben az amino csoport 3,44 ppm-nél ad jelet, széles szingletként.

2.4.3. Aminok funkcionálizálása

Benzamid szintézise

Egy háromnyakú lombikba kimérünk 4,9 ml anilint és hozzáadunk 200 ml piridint, iners körülmények között, a lombikba adagolunk 5,1 ml benzoil-kloridot, a kapott reakcióelegyet 4 órán át refluxáltatjuk.

A reakció végbemenetele után, az elegyet jégre öntjük, aminek eredményeként fehér csapadék keletkezik, a csapadékot szűrjük. A reakció végbemenetelét vékonyrétegekromatográfiával ellenőriztük. A kapott csapadék megfelelően tiszta volt, további tisztítást nem igényelt.

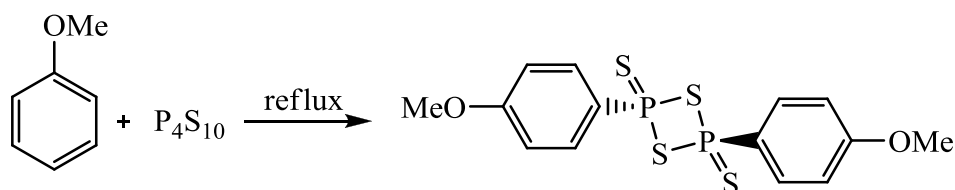


28. Ábra: Benzamid előállítása anilinnél és benzoil-kloridból

Lawesson-reagens szintézise

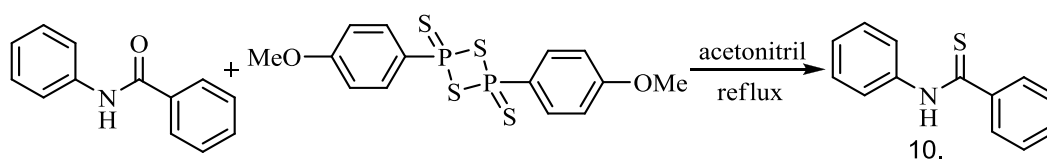
Reflux hűtővel ellátott 50 ml-es lombikba kimértünk 10 g foszfor-pentaszulfidot és 24 g anizolt. Az elegyet mágneses keverővel kevertetjük, közbe a reakció hőmérsékletét fokozatosan az anizol forráspontjára emeltük. Hat óra elteltével a reakcióelegy homogén lett, egy újabb óra után elkezdődött a Lawesson-reagens kicsapódása.

Miután lehűlt a lombik a tartalmát szűrtük majd a keletkezett csapadékot száraz éterrel mostuk. A keletkezett termék halvány-sárga kristályos kellemetlen szagú anyag.



Szulfamid szintézise

Reflux hűtővel ellátott 10 ml lombikba kimértünk 1 g benzamidot, 0,643 g Lawesson-reagenst és 6 ml acetonitrilt. Refluxáltattuk 30 percet ami egy kétfázisú rendszert eredményezett, amit bepároltunk. A kapott oldatot 15 ml vízre öntöttük. A kapott barna szilárd anyagot szűrtük és vízzel mostunk. Metanolból való átkristályosítással tisztítottuk.



30. Ábra: Szulfamid szintézise a megfelelő amidból Lawesson-reagenssel

3. Következtetések

Kutatásom során fenotiazinból kiindulva sikeresen előállítottam különböző fenotiazin származékokat, különböző pozícióban szubsztituált fenotiazinil-halogenidek, 1-bróm-10-metil-fenotiazin, 3-bróm-10-metil-fenotiazin, 3,7-dibróm-10-metil-fenotiazin.

Ezeket a halogenideket mikrohullámú reaktor segítségével amináltam, megfelelő körülmények és katalizátor segítségével, így sikeresen szintetizáltam 2-amino-10-metil-fenotiazint, 3-amino-10-metil-fenotiazint illetve 3,7-diamino-10-metil-fenotiazint.

Az előállított aminok kiindulási anyagként szolgálnak különböző amidok illetve szulfamidok előállításához. Az előállított szulfonamidokat gyűrűzárásra szeretnénk felhasználni, mint kiindulási anyag, így a fenotiazin vázhoz egy újabb kén és nitrogén tartalmú 5 tagú heterociklust kapcsolunk, várhatóan növelve ezen anyagok biológiai aktivitását.

4. Kísérleti rész

10-metil-fenotiazin szintézise

0,1 mol (20 g) fenotiazin, 0,1 mol NaH (2,4 g) és 0,1 mol metil-jodid (14,2 g; $\rho = 2,28 \text{ g/cm}^3$).

Hozam 19g ($\eta = 95\%$); o.p. = 99°C ,

MS(m/e) 213(M^+), 198

^1H -RMN, 300MHz, CDCl_3 , H_a : $\delta = 3,39 \text{ ppm}$ (s, 3H); $\text{H}_1\text{-H}_9$: $\delta = 6,68 \text{ ppm}$; (d, 2H; $\text{J}_{\text{H}1\text{-H}2} = 8,1 \text{ Hz}$); $\text{H}_2\text{-H}_8, \text{H}_6\text{-H}_4$: $\delta = 7,24 \text{ ppm}$ (m, 4H); $\text{H}_3\text{-H}_7$: $\delta = 7,02 \text{ ppm}$ (t, 2H; $\text{J}_{\text{H}3\text{-H}4} = 7,2 \text{ Hz}$)

^{13}C -NMR, 75 MHz, CDCl_3 : C_a : $\delta = 35,36 \text{ ppm}$; $\text{C}_1\text{-C}_9$: $\delta = 114,18 \text{ ppm}$; $\text{C}_{10a}\text{-C}_{9a}$: $\delta = 145,87 \text{ ppm}$; $\text{C}_{5a}\text{-C}_{4a}$: $\delta = 123,41 \text{ ppm}$; $\text{C}_2\text{-C}_8$: $\delta = 127,22 \text{ ppm}$; $\text{C}_7\text{-C}_3$: $\delta = 122,53 \text{ ppm}$; $\text{C}_6\text{-C}_4$: $\delta = 127,53 \text{ ppm}$

1-bróm-fenotiazin szintézise

0,1 mol (20 g) fenotiazin, 0,25 mol (29 g; $\rho = 0,77 \text{ g/cm}^3$) TMEDA, 0,25 mol (16 g; $\rho = 0,68 \text{ g/cm}^3$) BuLi és 0,25 mol (40 g; $\rho = 3,102 \text{ g/cm}^3$) bróm, $\eta = 93.2$

^1H -RMN, 300MHz, CDCl_3 , ppm, NH: $\delta = 6,48 \text{ ppm}$ (s, 1H); H_9 : $\delta = 6,64 \text{ ppm}$; (d, 1H; $\text{J}_{\text{H}8\text{-H}9} = 7,1 \text{ Hz}$); H_3 6,67 (t, 1H, $\text{J}_{\text{H}2\text{-H}3} = 6,8 \text{ Hz}$, $\text{J}_{\text{H}3\text{-H}4} = 7,3 \text{ Hz}$), H_7 (t, 1H, $\text{J}_{\text{H}8\text{-H}7} = 7,2 \text{ Hz}$, $\text{J}_{\text{H}7\text{-H}6} = 7,3 \text{ Hz}$), H_6 6,9 (d, 1H, $\text{J}_{\text{H}7\text{-H}6} = 7,3 \text{ Hz}$), H_4, H_8 (m, 2H), H_2 (d, 1H, $\text{J}_{\text{H}2\text{-H}3} = 6,8 \text{ Hz}$).

^{13}C -NMR, 75 MHz, CDCl_3 , ppm, $\text{C}_1\text{-C}_9$: 114,18 ppm; $\text{C}_{10a}\text{-C}_{9a}$: $\delta = 145,87 \text{ ppm}$; $\text{C}_{5a}\text{-C}_{4a}$: $\delta = 123,41 \text{ ppm}$; $\text{C}_2\text{-C}_8$: $\delta = 127,22 \text{ ppm}$; $\text{C}_7\text{-C}_3$: $\delta = 122,53 \text{ ppm}$; $\text{C}_6\text{-C}_4$: $\delta = 127,53 \text{ ppm}$

3-bróm-10-metil-fenotiazin szintézise

0,03 mol (7.5 g) 10-metil-fenotiazin, 0,1 mol (4,12g) NaOH, 0,03 mol (5.76g, 1.8ml) Br₂, 280ml CH₃COOH, 50ml CHCl₃, η= 81.4%.

¹H-RMN, CD₂Cl₂ (250 MHz): CH₃, δ=3.33ppm, s, (3H); H₂, δ=7.26ppm, m, (2H), H₄, δ=7.26ppm, m, (2H), H₈, δ=7.17ppm, m, (1H), J(H₈-H₆)=1.0 Hz, J(H₈-H₇)=7.5 Hz ; H₆, δ=7.12ppm, dd, (1H), J(H₈-H₆)=1.5Hz, J(H₆-H₇)=7.5 Hz; H₇, δ=6.95ppm, td, (1H), J(H₇-H₆)=7.5 Hz, J(H₇-H₉)=1; H₁, δ=6.83ppm, d, (1H), J(H₁-H₂)=8.0 Hz ; H₉, δ=6.68ppm, d, (1H), J(H₈-H₉)=8.3 Hz.

3,7-dibróm-10-metil-fenotiazin szintézise

0,03 mol (7.5 g) 10-metil-fenotiazin, 0,06 mol (11.52g, 3.6ml) Br₂, 280ml CH₃COOH, η= 75%.

¹H-RMN, 400MHz, CDCl₃: CH₃, δ=3.41ppm, s, (3H); H₁, δ=7.33ppm, d, (2H), J(H₁-H₂)=8Hz, H₂, δ=7.7ppm; dd, (2H), J(H₁-H₂)=8Hz, J(H₄-H₂)=1.2Hz; H₄, δ=7.8ppm, s, (2H).

¹³C-RMN, CDCl₃: CH₃ δ=35.28ppm, C₁ δ=118.04ppm, C₃ δ=115.46ppm, C_{4a} δ=122.41ppm, C₂ δ=132.14ppm, C₄ δ=129.40ppm, C_{9a} δ=135.80ppm

2-Amino-10-metil-fenotiazin szintézise (Buchwalt-Hartwig-féle mikrohullámú aminálás)

1 mmol (0,29 g) 10-metil-fenotiazinil-bromid, 5μmol (4,6 mg, 0.5 mol-%) [Pd₂(dba)₃], 12 μmol (4,2 mg, 1,2 %) 2-(diciklohexilfoszfanyl)bifenil és 1,2 mmol (1,2 ml, 1 m THF-ban) LiN(SiMe₃)₂, η=90%.

¹H NMR, 400 MHz, d₆ DMSO: δ H 3.51 (s, 3H, CH₃), 5.14 (s, 2H, NH₂), 6.22 (d, 3J = 8Hz, 1H, Ar-H), 6.26 (s, 1H, Ar-H), 6.77 (d, 3J = 8Hz, 1H, Ar-H), 6.89- 6.93 (m, 2H, Ar-H), 7.12 (d, 3J = 7.2Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (t, 3J = 7.8Hz, 1H, Ar-H);

¹³C NMR, 100 MHz, d₆DMSO: δC 34.9, 101.3, 106.3, 108.1, 114.3, 121.9, 123.6, 126.4, 127.0, 127.1, 145.6, 146.5, 148.9;

3-Amino-10-metil-fenotiazin szintézise (Ullmann-féle mikrohullámú aminálás)

1 mmol 10-metil-fenotiazinil-bromid, 1 ml (35 %) ammónia, 0,7 mmol (0,01 g) Cu₂O és 1 mmol (0,1 ml) N-metil-pirolidon.

¹H NMR, 300 MHz, CDCl₃: δH 3.33 (3H, s, CH₃), 4.83 (2H, bb, NH₂), 6.52 (1H, dd, 3J = 8.5Hz, 4J = 2.5Hz, Ar-H), 6.55 (d, 3J = 2.5Hz, 1H, Ar-H), 6.65 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, 3J = 8.2Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (td, 3J = 7.5, 4J = 1.2, 1H, Ar-H), 7.16 (dd, 3J = 7.5, 4J = 1.2, 1H, Ar-H), 7.17 (t, 3J = 7.5, 1H, Ar-H) ppm

¹³C NMR, 75MHz, CDCl₃: δC 35.2, 114.1, 114.4, 114.7, 116.0, 121.7, 123.0, 124.5, 127.0, 127.3, 138.1, 141.6, 146.5, η=93%.

Benzamid szintézise

225 mmol ($\rho = 1,02 \text{ g/ml}$) anilin, 450 ml piridin, 186mmol ($\rho = 1,53 \text{ g/ml}$) 4-nitrobenzoil-klorid, η

MS: M^+ 197

Lawesson-reagens szintézise

0,1 mol (44,5 g) foszfor szulfid és 560 ml (0,98 g/ml) száraz piridin.

Hozam 62,3 g, $\eta = 85.7 \%$.

Szulfamid szintézise

40 mmol benzamid, 12 mmol (4,56 g) Lawson-reagens és 40 ml ($\rho = 0,78 \text{ g/ml}$) acetonitril.

MS: M^+ 213

5. Irodalmi hivatkozás

- [1] Lauth, C., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1876**, 9, 1035
- [2] Badische Anilin- und Sodafabrik [BASF] (Mannheim, Germany), "Verfahren zur Darstellung blauer Farbstoffe aus Dimethylanilin und anderen tertiären aromatischen Monaminen" (Method for preparation of blue dyes from dimethylaniline and other tertiary aromatic monoamines), Deutsches Reich Patent no. 1886 (December 15, 1877). Available on-line at: P. Friedlaender, *Fortschritte der Theerfarbenfabrikation und verwandter Industriezweige* (Progress of the manufacture of coal-tar dyes and related branches of industry), volume 1 (Berlin, Germany: Julius Springer, 1888), [pages 247-249.](#)
- [3] Bernthsen, A., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1883**, 16 (2), 2896-2904
- [4] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 73-212
- [5] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 88, 93,
- 95 [6] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 91
- [7] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 100
- [8] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 100-108
- [9] Unger, O., and Hoffman, K. : *Ber.* **1896** 29, 1362
- [10] Kehrmann, F. : *Ann.* **1902** 322, 54
- Kehrmann, F., and Dardel, J.H. : *Ber.* **1922** 55B, 2346
- Kehrmann, F., and Diserens, L. : *Ber.* **1922** 48, 318
- Kehrmann, F., and Nossenko, O. : *Ber.* **1913** 46, 2809
- Kehrmann, F., and Ringer, F. : *Ber.* **1913** 46, 3014
- Kehrmann, F., and Schild, L. : *Ber.* **1899** 32, 2605
- Kehrmann, F., and Steinberg, J. : *Ber.* **1911** 44, 3011
- Kehrmann, F., and Vessely, O. : *Ann.* **1902** 322, 54
- [11] Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M., and Koetschet, P.: *Arch. Intern. Pharmacodynamie* **1953** 92, 305
- [12] Halpern, B. N., and Ducrot, R.: *Compt. Rend. Soc. biol.* **1946** 140, 361
- [13] Campbell, F. L., Sullivan, W. N., Smith, L. E., and Haller, H. L.: *J. Econ. Entomol.* **1934** 27, 1176
- [14] de Eds, F., and Thomas, J. O.: *J. Parasitol.* **1942** 24, 363
- [15] Findlay, G. M.: *Recent Advances in Chemotherapy*, **1950** 3rd edition, Vol. I, p. 124. The

Blakiston Company, Philadelphia

- [16] B. N. Halpern, R. Ducrot, C. R. Seances Soc. Biol. Ses. Fil. **1946** 140 361
- [17] D. E. Pearson in R. C. E. Elderfield (ed.): *Heterocyclic Compounds*, **1967** vol. 6, Wiley, New York, p. 624 ff.
- [18] Friend, D. G., and Cummins, J. F. : J. Am. Med. Assoc. **1953** 153, 481
- [19] D. S. Folse, *Agric. Exp. Stn. Tech. Bull. Kansas* 115 **1961** p. 216 ff.
- [20] Murphy, C. M., Rainer, H., and Smith, N. L.: *Anal. Chem.* **1950** 42, 2479
- [21] Burger, A.: *Medicinal Chemistry*, **1951** Vol. I, p. 456. Interscience Publishers, Inc., New York
- [22] R. R. Gupta (ed.): *Bioactive Molecules*, **1988** vol. 4, Elsevier, Amsterdam, pp. 705 – 774. G. Jones, N. Robert, Tumori 71 no. 6, 563 – 569; *Chem. Abstr.* **1985** 108, 68 140 z. D. Farge, M. Messer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4395 – 4402.
- [23] Patterson, A. M., and Capell, L. T.: *The Rin Index, American Chemical Society Monograph Series*, **1940** No. 84, p. 252. Reinhold Publishing Corporation, New York
- [24] G. Fronza, E. Ragg, R. Mondelli, *Actual. Chim. Ther.* 8th **1981** 245 – 264. J. Fouch_e, S. Comorisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1693 – 1698. S. Saraf, M. A. Khan, S. Al-Mousawi, *Heterocycles* **1982** 19 1149 – 1187.
- [25] H. Chiou, P. C. Reeves, E. R. Biehl, J. *Heterocycl. Chem.* **1976** 13 77 – 82.
- [26] Ackermann, F.: *German patent* **1911** 224,348; *Chem. Zentr.*, I, 1080. Knoevenagel, E.: *J. prakt. Chem* **1914** 89, 2
- [27] Ackermann, F.: *German patent* 222,879; *Friedlander* **1911** 10, 144
- [28] Geiger, L. M. and Beck, C. N.: U. S. patent 2,433,658; *Chem. Abstracts* **1948** 42, 1974
- [29] Knoevenagel, E.: *J. prakt. Chem* **1914** 89, 2
- [30] Kehrmann, F., and Dardel, J. H.: *Ber.* **1915** 55B, 2346
- [31] Gilman, H., and Shirley, D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66, 888
- [32] Houston, D. F., Kester, E. B., and de Eds, F.: *J. Am. Chem. Soc.* **1949** 71, 3819
- [33] Baltzy, R., Harfenist, M., and Webb, R. O. P.: *Lancet* **1948** 255, 964
- [34] Houston, D. F., Kester, E. B., and de Eds, F.: *J. Am. Chem. Soc.* **1949** 71, 3816
- [35] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 73-212
Massie, S. P.: Unpublished observations.
- [36] Desai, R. D.: *J. Indian Inst. Sci.* 1, 235 (1924); *Chem. Abstracts* **1925** 19, 2645
- [37] Smith, N. L.: *J. Org. Chem.* **1950** 15, 1125
- [38] Baltzy, R., Harfenist, M., and Webb, R. O. P.: *Lancet* **1948** 255, 964

- Gilman, H., and Shirley, D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66, 888
- Gilman, H., Shirley, D. A., and Van Ess, P. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66, 626
- [39] Barnes, R. B., Gore, R. C., Stafford, R. W., and Williams, V. Z.: *Anal. Chem.* **1948** 20, 402
- [40] Kehrmann, F., and Steinberg, J. : *Ber.* **1911** 44, 3011
- [41] Kehrmann, F., and Ringer, F. : *Ber.* **1913** 46, 3014
- [42] Evans, W. J., and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1935**, 181
- Evans, W. J., and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263
- Wight, C. F., and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1935**, 340
- [43] Bennet, G. M.: *J. Chem. Soc.* **1953**, 4192
- [44] Wight, C. F., and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1935**, 340
- [45] Ulmann, F., Engl, G., Wosnessenky, N., Kuhn, E., and Harpe, E.: *Ann.* **1909**, 366, 79
- [46] Evans, W. J., and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1935**, 181
- [47] Michels, J. G., and Amsutz, E. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 888
- [48] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 100-108
- [49] Kehrmann, F., and Zybs, P.: *Ber.* **1919**, 52B, 130
- [50] Kehrmann, F., and Nossenko, O. : *Ber.* **1913** 46, 2809
- [51] Kehrmann, F., and Ringer, F. : *Ber.* **1913** 46, 3014
- [52] Gilman, H., Shirley, D. A., and Van Ess, P. R.: *J. Org. Chem* **1944**, 66, 626
- [53] Gilman, H., Van Ess, P. R., and Shirley, D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1216
- [54] Nelson, R. D.: *Doctoral Dissertation, Iowa State College*, **1951**
- [55] Scholl, R., and Seer, C.: *Ber.* **1911**, 44, 1233
- [56] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 88, 93, 95
- [57] Gilman, H., and Nelson, R. D.: *J. Am. Soc* **1953**, 75, 5422
- [58] Buu-Hoï, Ng. Ph., and Hoán, N. G.: *J. Chem. Soc.* **1951**, 1834
- [59] Cauquil, G., and Cassadevall, A.: *Compt. Rend.***1947**, 225, 578
- [60] Bernett, E. DeB., and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1910**, 97, 188
- [61] Gilman, H., Nelson, R. D., and Champaigne, J. F., Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4205
- [62] Charpentier, P.: *Compt. Rend.* **1947**, 225, 306
- [63] Dahlbom, R.: *Acta Chem. Scand.* **1949**, 3, 247
- Société des usines chimiques Rhône-Poulenc: *British patent* 632,277; *Chem. Abstracts* **1950**, 44, 5399
- [64] Reid, W. R., Jr., Wright, J. B., Kolloff, H. G., and Hunter, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3100

- [65] Charpentier, P.: *U. S. patent* 2,319,886; *Chem. Abstracts* **1951**, 45, 673
Société des usines chimiques Rhône-Poulenc: *British patent* 608,208; *Chem. Abstracts* **1949**, 43, 2647
- [66] Wright, J. B., Lincoln, E. H., Heinzelman, R. V., and Hunter, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3536
- [67] Berg, S. C., and Ashley, J. N.: *U. S. patent* 2,607,773; *Chem. Abstracts* **1953**, 47, 6989
- [68] Smith, N. L.: *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 1125
- [69] Bernthsen, A., *Ann.* **1885** 230, 88, 93, 95
- [70] Hazlet, S. E., and Roderick, E. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 496
- [71] Ford, G. M.: *Doctoral Dissertation, Iowa State College*, **1937**
- [72] Unger, O., and Hoffman, K.: *Ber.* **1896**, 29, 1362
- [73] Page, H. J. and Smiles, S.: *J. Chem. Soc.* **1910**, 97, 1115
- [74] Pummerer, R., and Gassner, S.: *Ber.* **1913**, 46, 2322
- [75] Gilman, H., Ingham, R. K., Champaigne, J. F., Jr., Diehl, J. W., and Ranck, R. O.: *J. Org. Chem* **1954**, 19, 560
- [76] Mircea Diudea, I. Al. Silberg, *Journal f. Prakt Chim.*, **1982**, 324(5), 769-776
- [77] N. Levantis, M. Chen, C. Sotirion-Levantis, *Tetrahedron*, **1997**, 53(29), 10083-10092
- [78] Hsin- hung lin, Cheng- chung chang, **2009** , *Dyes and Pigments* 83 (2009) 230–236
- [79] C. Bodea, M. Terdic, I. A. Silberg, *Ann. Chem.*, **1964**, 673, 113-120
- [80] C. Bodea, I. A. Silberg, *Advan. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 9, 325-475
- [81] L. I. Găină, L. N. Mățărângă-Popa, E. Gal, P. Boar, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, C. Bischin, R. Silaghi-Dumitrescu, I. Lupan, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, *Eur. J. O. C.* **2013**, 24, 5500-550

