

XI. ERDÉLYI TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA

KOLOZSVÁR

2008. május 23–24.

FENOTIAZIN ALAPÚ ALKOHOLOK ÉS HALOGÉN SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS SZERKEZETVIZSGÁLATA

Szerző:

LINI ÁGOTA

„Babeş-Bolyai” Tudományegyetem

Kémia és Vegyészmérnöki Kar

Kémia Szakirány, IV. év

Témavezető:

LOVÁSZ TAMÁS tanársegéd

„Babeş-Bolyai” Tudományegyetem

Kémia és Vegyészmérnöki Kar

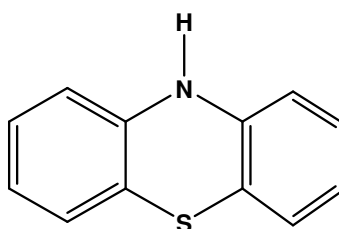
Szerves Kémia Tanszék

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	0
Bevezető	2
1. Fenotiazin származékok.....	5
1.1. Reaktivitás	5
1.2. Lehetséges vizsgálati módszerek.....	6
2. Aromás aldehidek és ketonok redukciója	7
3. Alkoholok hidroxilcsoportjának helyettesítése halogénatommal	8
4. Gyakorlati rész.....	10
4.1. N-alkil-fenotiazinok előállítása	10
4.2. N-alkil-3-formil illetve N-alkil-3,7-diformil származékok előállítása.....	10
4.3. Formil származékok redukálása	12
4.4. N-alkil-3-bromometil-fenotiazin szintézise.....	13
5. Kísérleti rész.....	14
KÖVETKEZTETÉSEK ÉS KITEKINTÉS.....	18
IDODALMI JEGYZÉK.....	19

Bevezető

A fenotiazin (1.ábra) egy aromás, heterociklikus szénhidrogén származék. Sárga, kristályos vegyület, amely széleskörű alkalmazásnak örvend különböző iparágakban, mint például a festék-, és színezékanyag ipar. Legelterjedtebben a gyógyászatban használják narkózis-növelő, antihisztamin, parkinson ellenes, gyulladásgátló és antibakteriális hatása miatt.

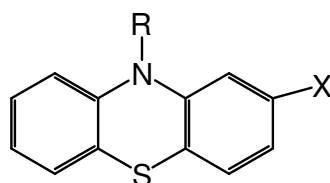


1. ábra: 10-H-fenotiazin

A fenotiazint először Bernthsen állította elő 1883-ban a difenilamin kénnel történő melegítése által I_2 katalizátor jelenlétében. Vizsgálta a kapott vegyület reaktivitását, így a nitrogén-atomon történő alkilezés lehetőségét is [1].

A fenotiazinok gyógyszerészeti kémiaja, mint számos más gyógyszeralapanyagé, a II. Világháború utáni évtizedben kezdődött. Az 1950-es évek elején ismerték fel (*Laborit*, Párizs), hogy bizonyos fenotiazin-származékok olyan sajátos központi idegrendszeri trankvilláns hatással rendelkeznek, amelynek a mechanizmusa más, mint az addig ismert nyugtató-altató szereké. A klórpromazin (1) előállítási szabadalmával, ami *Charpentier* nevéhez fűződik (*Rhone-Poulenc*, 1953) elkezdődött egy kb. 15 évet átfogó korszak, nagyszámú neuroleptikus vegyület előállításával.

A szintén neuroleptikus hatással rendelkező trifluoperazinban (2) a C_2 -klór helyett megjelenik a később széles körben alkalmazott trifluormetil-, valamint a 10-es helyzetben levő N-en aminoalkil helyett a piperazinoalkil csoport [2]. A flufenazinban (3) a piperazin 4-es helyzetben levő N atomja a hidrofílebb, illetve észteresíthető oxietil-csoporttal szubsztituált [3]. A tioridazinban (4) megjelenik a kéntartalmú C_2 -szubsztituens (1961). A pipotiazinban (5) (*Rhone-Poulenc*, 1971) a C_2 kén tartalmú szubsztituense változott [4].



R	X	Elnevezés
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cl	Klórpromazin (1)
$\text{H}_2\text{C-C} \begin{array}{l} \text{H}_2 \\ \text{H}_2 \end{array} \text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{N-CH}_3$	CF ₃	Trifluoperazin (2)
$\text{H}_2\text{C-C} \begin{array}{l} \text{H}_2 \\ \text{H}_2 \end{array} \text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{N-C} \begin{array}{l} \text{H}_2 \\ \text{H}_2 \end{array} \text{-OH}$	CF ₃	Flufenazin (3)
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{H}_3\text{C}$	SCH ₃	Tioridazin (4)
$\text{H}_2\text{C-C} \begin{array}{l} \text{H}_2 \\ \text{H}_2 \end{array} \text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{H}_2 \\ \text{H}_2 \end{array} \text{-OH}$	SO ₂ N(CH ₃) ₂	Pipotiazin (5)

A fenotiazin vegyületeknek a legújabb felhasználása az "alkalmazott fizika terén" jelentkezett. Előállítottak olyan fenotiazin származékokat, amelyek különleges fizikai sajátságokkal rendelkeznek: szokatlan elektromos és optikai jellemzők, mágnesség, nem lineáris optikai szuszceptibilitással rendelkező anyagok (folyadék kristályok), felvezetők, szigetelő és mágneses tulajdonságú vegyületek. [5,6]

A jelenlegi kutatások középpontjában azok a hosszabb szénláncal rendelkező N-alkilezett fenotiazin származékok állnak, melyek oldatokban micellákat képeznek, ezáltal ezek a rendszerek hordozóanyagként használhatóak különböző reakciók katalizátorai

szamara, valamint felhasználhatóak a fotoszintézis modellezésére fényelnyelő képességük révén. [7]

Az iparban és a gyógyszerészetben alkalmazott fenotiazin származékok szintézisében a fémorganikus vegyületek is szerepet kaptak, amelyek közül a Li, Na, és Mg organikus vegyületek a legfontosabbak.

Kutatásom célja fenotiazinil alkoholok előállítása és hidroxibrom szubsztitúció vizsgálata az előállított alkoholok esetében. Az így nyerhető vegyületek felhasználhatóak alkilezési és kapcsolási reakciókban, valamint nitril és amin szintézisekben [8].

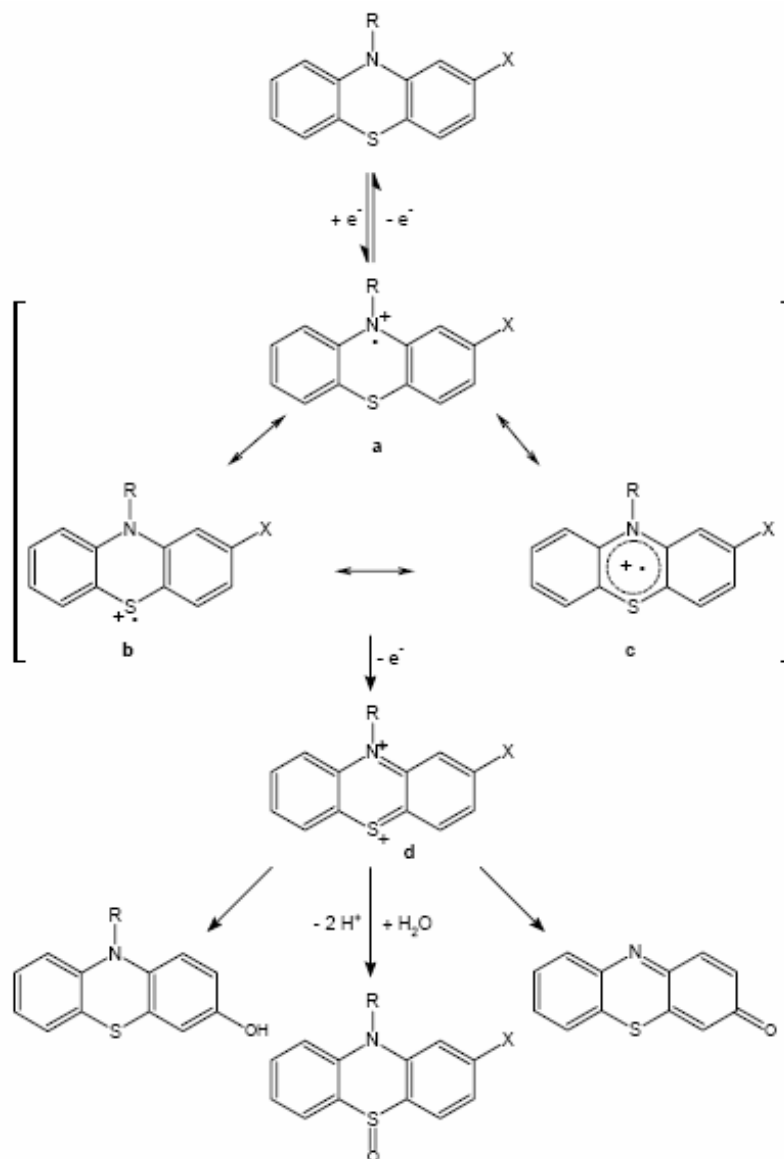
1. Fenotiazin származékok

A vegyület kémiai sajátosságait és hatását egyaránt a szerkezetében kijelölhető három jellegzetes régió: (a) a lineárisan kondenzált gyűrűrendszer; (b) a C₂ szubsztituense és (c) a 10-es helyzetben lévő oldallánc határozzák meg. A fenotiazin gyűrű, 6-6-6 triciklus, benzolgyűrűvel kondenzált 1,4-tiazin, amely nem teljesen planáris a középső gyűrű (sp³ N atomja és sp S atomja) miatt. Így a benzolgyűrűk által bezárt szög kb. 140°. A fenotiazinéhoz hasonló térszerkezet jellemző a tioxanténekre is. A heterociklusos vázak kiterjedt konjugált rendszere intenzív UV aktivitást eredményez. A neuroleptikus hatáshoz szükséges, hogy C₂ helyzetben elektronvonzó, általában kis térkitöltésű szubsztituens legyen. A gyűrű 10-es pozíciójában (fenotiazinoknál a N atomon, tioxanténeknél az sp² C atomon) egy bázikus aminfunkciót tartalmazó alkil oldallánc megléte nélkülözhetetlen. Az amin típusa azonban eltérő lehet, így alifás terciér amin, piperidin gyűrű illetve piperazin gyűrű terciér amino- N atomja.

A fenotiazin származékok fehér vagy halvány sárgás kristályos vegyületek, általában hidroklorid sóik formájában használatosak. A bázisok vízben nem, a sók viszont jól oldódnak. Egyes vegyületek, így pl. a flufenazin zsírsavval képezett észterek formájában kerülnek felhasználásra [9].

1.1. Reaktivitás

A triciklusos gyűrűrendszer reakciókészségére vezethető vissza e vegyületek *oxidációra* való hajlama és *fényérzékenysége*. Oxidációjuk általános mechanizmusának vázlatát a 2. ábra mutatja. Először egy elektronvesztéssel színes (vörös) gyökkation képződik, melyet mezomer határszerkezetek (**a–c**) stabilizálnak. Ebből azután újabb elektronvesztéssel szintelen fenaztióonium-dikation (**d**) keletkezik. Az oxidáció a reakcióköörülményektől függően több irányban futhat tovább, számos terméket (szulfon-, szulfoxid-, hidroxiszármazékot) eredményezve. Ezen oxidációs készségnek fontos szerep jut a vegyületek analitikájában (azonosítási reakciók, VRK előhívás, kvantitatív meghatározás stb.), ugyanakkor komoly stabilitási problémát okoz a szilárd halmazállapotú vegyületeknél, de különösen az oldatok tárolásakor. Az élő szervezetben nagyszámú metabolit keletkezésének egyik oka is épp ezen oxidábilis [3].



2.ábra: Fenotiazinok oxidációja

1.2. Lehetséges vizsgálati módszerek

A fenotiazin, származékok analitikájában közös szerkezeti meghatározó a hármass gyűrűrendszeren áthúzódó $n-\pi$ elektron-konjugáció, valamint az ebből eredő fényabszorpciós sajátságok, továbbá a fényérzékenység és az oxidálhatóság. Ugyancsak közös tulajdonságuk a bázicitás, ami az N_{10} -, illetve a C_9 -oldalláncban levő alifás vagy heterociklusos aminonitrogéntől ered. Azonosításuk elsődleges módszerei az infravörös spektroszkópia (IR) és a vékonyréteg- kromatográfia (VRK).

A fenotiazinok azonosításában jelentős az ultraibolya spektroszkópia (UV) szerepe is. Az azonosításban szerepet kapnak a gyűrűrendszerre jellemző oxidációs színreakciók is. Így pl. a trifluperazin esetében a brómos víz, majd tömény kénsav hozzáadására megjelenő piros

színeződés szubsztitúció és gyűrűoxidáció lezajlását jelzi. A reakcióban 3,7-dihidroxifenaztiónum-származék keletkezik [4].

A fenotiazin alapanyagú neuroleptikumok nem-gyógyszerkönyvi analitikájára jellemző a kromatográfia, ezen belül a HPLC túlsúlya, azonban a felhasznált módszereket tekintve, nagyobb a változatosság, mint a gyógyszerkönyvi analitikában. A nem-gyógyszerkönyvi irodalomban, a plazmából történő meghatározásnál, az érzékeny és szelektív MS-detektálás [9] mellett, megtalálható a nagy érzékenységgű fluorimetriás [pl.10] és az elektrometriás [pl. 11] detektálás is.

A kiterjedt n- π konjugáció, illetve a nagy oxidálhatóság folytán az utóbbi módszerek kromatográfiás kapcsolás nélkül is viszonylag gyakran teret kapnak. Így, a fenotiazinok érzékeny mérésére általában jól használható az oxidációval (CeIV, H₂O₂ stb.) kiváltott fluoreszcencia-, lumineszcencia- mérés [12, 13]. A leggyakrabban előforduló oxidációs-, redukciós- és dezalkilált- metabolitok meghatározására a HPLC mellett egy-egy esetben a gázkromatográfiával és viszonylag gyakrabban a kapilláris elektroforézissel (CE) találkozhatunk [14].

Az előállított vegyületek vizsgálata IR és NMR spektroszkópiával történt.

2. Aromás aldehidek és ketonok redukciója

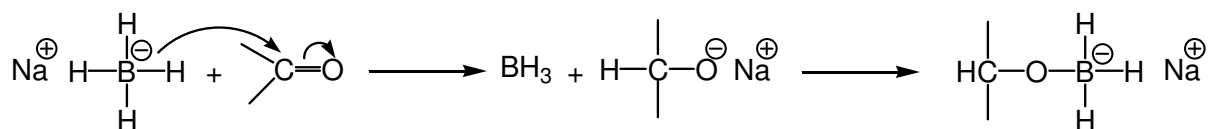
A fémhidridek, mint a lítium-alumínium-hidrid, nátrium-boro-hidrid és a lítium-boro-hidrid, a karbonil csoportok redukálási reakcióiban jól alkalmazhatóak. Ez a tulajdonságuk annak köszönhető, hogy könnyedén átadják hidrid ionjaikat a keto vagy aldehyd csoportnak.

Az ilyen fémhidridekkel történő redukció eredményeként primér és szekunder alkoholok állíthatóak elő [15].

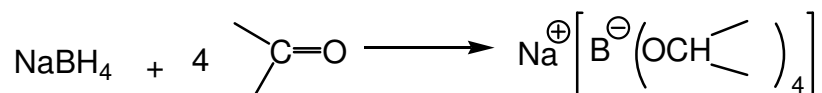
Ezeknek a reagenseknek, más redukáló ágensekkel szemben tapasztalható előnyük, hogy nem redukálják a szén-szén kettős vagy hármas kötéseket, valamint kis mennyiségben is alkalmazhatóak, mert nagy számú hidrogént tartalmaznak.

A felsorolt hidridek könnyen redukálják az aromás és heterociklikus aldehideket is. A LiAlH₄-nek egyik hátránya, hogy könnyen reagálnak a karbonil csoportok mellett alkohollal és vízzel [16].

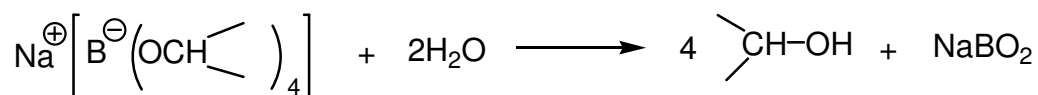
Karbonil vegyületek NaBH₄ jelenlétében végbemenő redukálódása a következő mechanizmus szerint játszódik le:



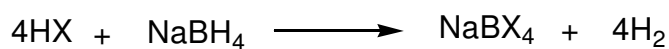
Az első reakciólépéshez hasonlóan, a hidrid az összes többi hidrogén atomjával reakcióba lép.



Az ezt követő lépésben bekövetkezik a komplex hidrolitikus kettészakadása

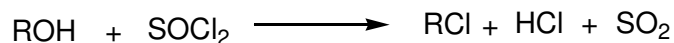
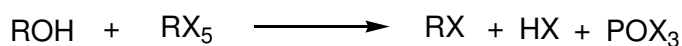
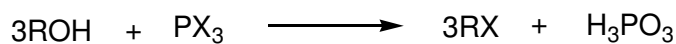


A reakció során visszamarad, el nem reagált hidridet sósavval kell kezelni annak érdekében, hogy a hidrogén molekuláris formában felszabaduljon belőle [17].

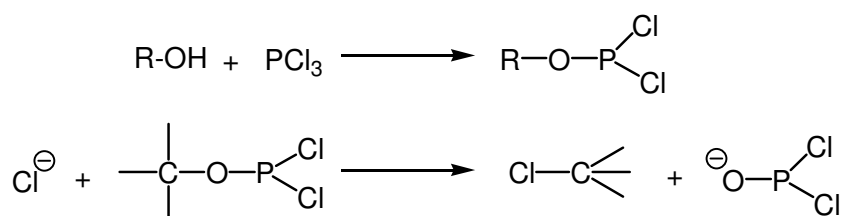


3. Alkoholok hidroxilcsoportjának helyettesítése halogénatommal

Alkil halogenidek előállíthatóak alkoholokból foszfor-tri- vagy penta-halogenidből, illetve szulfinil-kloridból.



Mindamellett, hogy nem teljesen ismert ezeknek a reakcióknak a mechanizmusa, megállapítható, hogy észter intermedierek képződnek, amelyek a halogenid ionokkal fognak reagálni, mint például:



A halogén hátulról támadja meg az észtert, ezáltal konfiguráció változást idézve elő (Walden inverzió). Analóg módon játszódik le a reakció foszfor-penta-bromiddal is.

A szulfinil-klorid esetében kétféle képpen történhet a reakció. Mindkét esetben megtörtént az észterképződés. Az észter piridin jelenlétében, a bróm támadása után fordított konfigurációjú lesz. Piridin nélkül saját konfigurációját megtartva alakul át terméké.

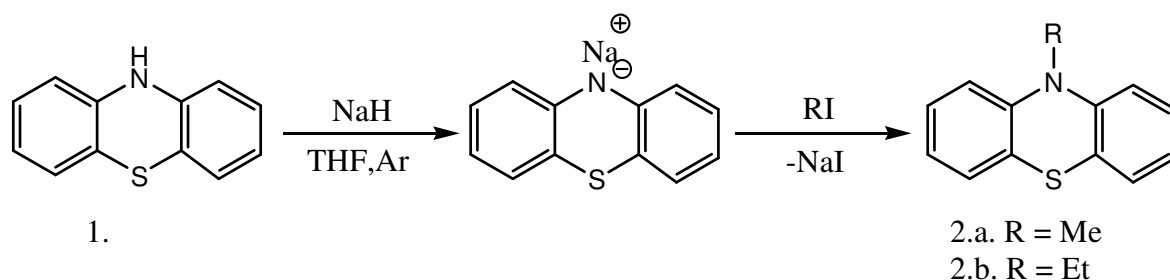
Mivel ezeknek a reakcióknak a lejátszódásakor mindig savhalogenidek képződnek, a reagenseket főlegben adagoljuk. Ezt figyelembe kell venni a termék és a reagens elválasztásakor.

Alkil halogenidek előállítása az említett szerves bromidok segítségével, primer, szekunder, terciér alkoholok esetében előnyösebb módszer, mint a direkt észterezése a halogénsavaknak. Ha olyan anyagokat adagolnak, amelyek savhoz kötődnek (piridin) és alacsony hőmérsékleten dolgozunk, a reakció kis mennyiségű olefin termelődéssel játszódik le [17].

A Foszfor-tribromid és foszfor-trijodid előállítható a reakció ideje alatt, vörösfoszforból és a megfelelő halogénből. Ez az eljárás jól alkalmazható alkil jodidok esetében [18].

4. Gyakorlati rész

4.1. N-alkil-fenotiazinok előállítása

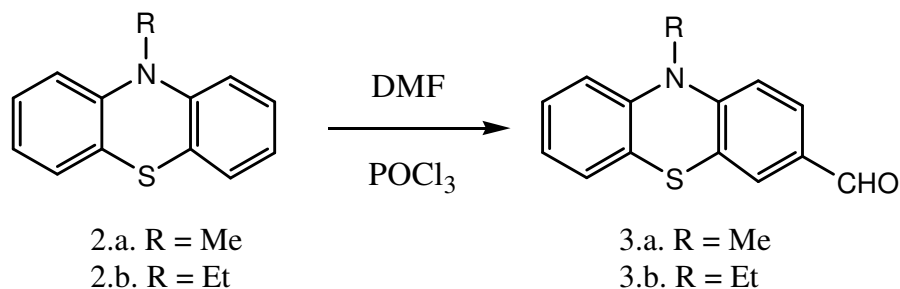


A 10-metil és 10-etil fenotiazinok szintézise két különböző módon történhet: magas nyomású készülékekben valamint inert atmoszféa alatt, a fenotiazin nátrium sójának felhasználásával [19].

Munkánk során N_2 atmoszférában hajtottuk végre a szintézist. A fenotiazint THF-ban oldottuk és aztán adagoltuk hozzá a szintén THF-ban oldott nátrium-hidridhez, ami lehetővé teszi a teljes fenotiazin mennyiség Na-sóvá történő átalakulását. A keletkezett 10-Na-fenotiazinhoz CH_3I vagy EtI és THF keveréket adagoltuk, mely hatására narancssárga színről színtelenné változtatta az oldatot [20]. Hidrolízis és elválasztás után a termékeket etanolból történő átkristályosítással tisztítottuk.

4.2. N-alkil-3-formil illetve N-alkil-3,7-diformil származékok előállítása

a) 10-metil-3-formil-fenotiazin és 10-etil-3-formil-fenotiazin előállítása



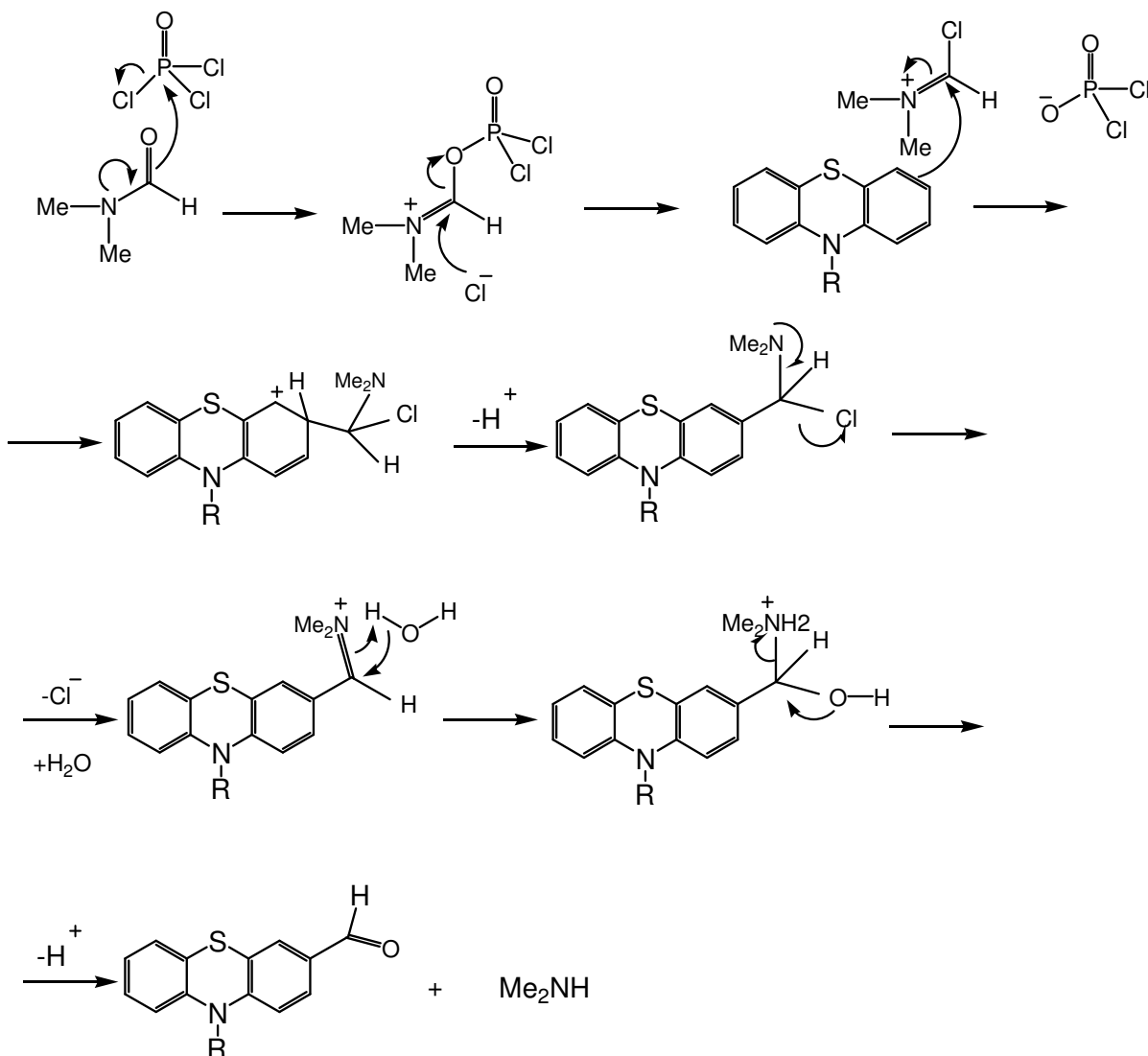
A vegyületek előállítása Vilsmeier-Haack formilezéssel történt [21]. A reakció során először a DMF (dimetil-fomiamidot) és a $POCl_3$ -ot elegyét készítjük elő, állandó kevertetés és hűtés mellett (15-20 perc, $0^\circ C$), amelyek együttesen a foszforilid formilező ágenszt képezik. A reakcióedénybe előkészített formilező ágenszhez oldat vagy szuszpenzió formájában adagoljuk a 10-Me illetve 10-Et-fenotiazint. A megadott reakcióidő letelte után (3-4h), jégre

töltjük az oldatot, semlegesítjük (pH=6), majd pedig 100 °C-ra melegítjük. Ezután diklormetánnal extraháljuk és MgSO₄-on szárítjuk. A keletkezett 10-Me-3-formil-fenotiazin, illetve 10-Et-3-formil-fenotiazint oszlopkromatográfias eljárással tisztítottuk, toluolt használva eluensként [22].

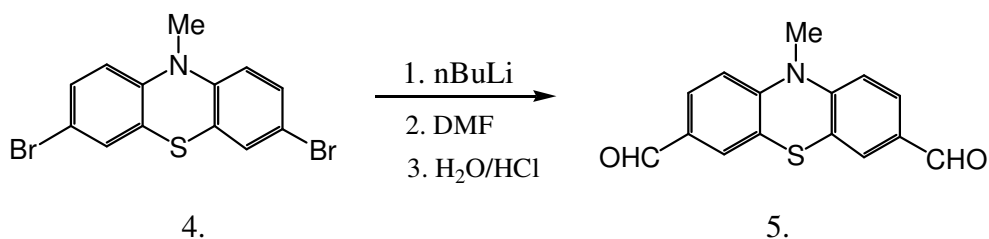
A Vilsmeier-Haack (másnéven Vilsmeier) reakció szubsztituált amidok, foszfor-oxiklorid és egy aktivált arén között játszódik le, aril aldehidet vagy ketont eredményezve. A szubsztituált amid és a POCl₃ reagáltatása klóriminium iont eredményez, ezt Vilsmeier reagensnek nevezik. Az átmeneti termék egy iminium ion, amely a megfelelő aromás aldehiddé vagy ketonná hidrolizál.

A reakció mechanizmusa:

Az amid és a POCl₃ reakciója során egy elektrofil iminium kation keletkezik. Ezt követően aromás elektrofil szubsztitúcióval egy iminium ion intermedierré alakul, aminek a hidrolízise után megkapjuk a várt aromás ketont vagy aromás aldehidet [23].



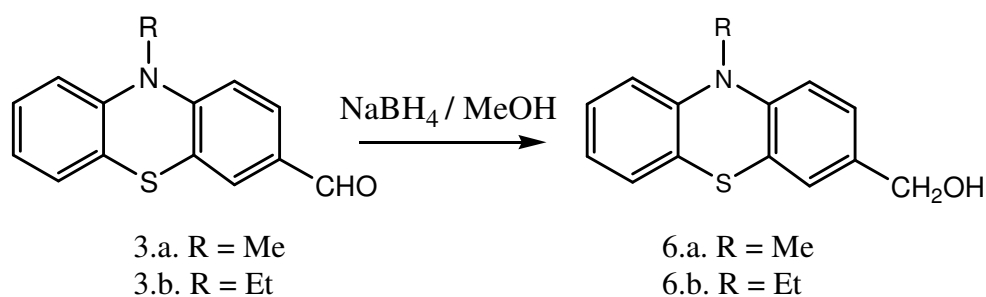
b) 10-metil-3,7-diformil-fenotiazin előállítása



10-Me-3,7-dibróm-fenotiazinból kiindulva állítottunk elő 10-Me-3,7-dilitium-fenotiazint nBuLi felhasználásával, majd reagáltattuk DMF-el [24]. Az így képződő só hidrolízisekor a 10-Me-3,7-diformil származék képződött. A szintézis során a folyamatos jeges hűtés mellett (0°C), nitrogén atmoszférában dolgozunk. Oszlop-kromatográfias tisztítással történt, diklórmetán eluent használva [25]. A szintézis eredményeként megkaptuk a tiszta 10-Me-3,7-diformil-fenotiazint.

4.3. Formil származékok redukálása

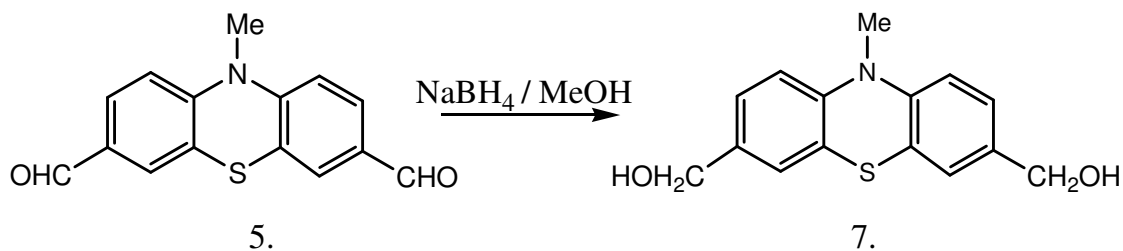
a) 10-alkil-3-formil-fenotiazin redukálása



A redukáló ágenszt szintéziseim során nátrium-borohidrid és metanol elegye képezte. Az reakcióedényben metanol és víz elegyében feloldottuk formilezett fenotiazin származékokat, majd fokozatosan, kis adagokban hozzáadagoltuk a kellő mennyiségű NaBH_4 -et. A reakcióidő elteltével (1-2 óra) az elszíntelenedett reakcióelegyet sósavval kezeltük. A víz hozzáadása után fehér csapadék keletkezik, amit szűrővel nyertünk ki [15].

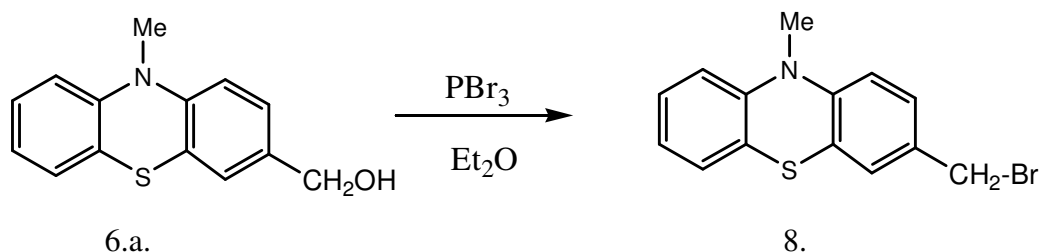
A kapott 3-(bromometil)-10-metil-10H-fenotiazint és a 3-(bromometil)-10-etil-10H-fenotiazint oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagélen, toluolt használva eluensként.

b) 10-metil-3,7-diformil-fenotiazin redukálása



A 3,7-di-(hidroximetil)-10-metil-10H-Ptz előállítási módja nagy mértékben megegyezik a monoformil előállítási módszerével. A különbség annyiban áll, hogy egy helyett két mólnyi nátrium-borohidriddel kell reagáltatni, ahhoz, hogy mindkét formil csoport átalakuljon alkohollá. A reakcióidő leteltével, ebben az esetben is semlegesítjük a reakció termékét sósavval. Tisztítási eljárásként etil-acetátból történő átkristályosítást használtam.

4.4. N-alkil-3-bromometil-fenotiazin szintézise



(10-Me-10H-fenotiazin-3-il) metanoltól kiindulva állítottunk elő a 3-(bromometil)-10-metil-10H-fenotiazint, Et₂O-ben oldott foszfor-tribromid felhasználásával. A szintézis során a folyamatos jeges hűtés mellett (0°C), nitrogén atmoszféra alatt dolgozunk. Di-éterrel történő extrahálással nyertük ki a szerves fázist, amit később NaSO₄-on szárítottunk. Oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk a kapott vegyületet, petrol-étert használva eluensként.

5. Kísérleti rész

10-metil és 10-etil fenotiazin előállítása

Feloldunk 0,1 mol (2,4 g) nátrium-hidridet (NaH) 10mL tetrahidro-furánban (THF) nitrogén atmoszféra alatt. Az előkészített oldathoz lassan hozzáadjuk a 30 mL THF-ban feloldott 0,1 mol (20 g) fenotiazint, hűtés (0°C) alatt. 1-1,5 óra elteltével a képződött 10-Na-fenotiazinhoz lassan hozzáadjuk a 0,1 mol (14,2g, $\rho = 2,28 \text{ g /cm}^3$) metil-jodidot, 10 mL tetrahidro-furánban oldva. 10-etil-fentiazin előállítása is hasonlóan történik az előzőekben leírtakkal, a kivétel, hogy 0,1 mol (15,6g, $\rho = 1,95 \text{ g /cm}^3$) EtI-ot használunk.

A reakcióelegyet ez után szobahőmérsékleten 12 órán keresztül kevertetjük. A reakció lejátszódása után a keletkezett anyaghoz 500 mL vizet adagolunk, kevertetjük és a keletkezett szilárd terméket, a 10-Me vagy 10-Et-fenotiazint szűrővel kinyerjük, majd etanolból történő átkristályosítás útján tisztítjuk.

A 10-Me-fenotiazin előállítása eseten a kitermelés 75%, a 10-Et-fenotiazin eseten pedig 89%. A termékek olvadáspontja pedig 99-100°C (2.a), illetve 103°C (2.b).

(2.a.)¹H-RMN 400MHz, CDCl₃:

δ (ppm): 3,38ppm (s, 3H, C_a); 6,82ppm (d, 2H, ³J= 8,4Hz, H_{1,9}); 6,93ppm (td, 2H, H_{3,7}); 7,14ppm (dd, 2H, ³J= 7,1Hz, ⁴J= 1,2Hz, H_{4,6}); 7,17ppm (td, 2H, ⁴J= 1,2Hz, H_{2,8})

¹³C-RMN, CDCl₃:

δ (ppm): 35,3ppm (CH₃, C_a); 114,0ppm (CH, C₁); 122,4ppm (CH, C₃); 123,4ppm (C_q, C_{4a}); C₂ 127,1ppm (CH, C₂); 127,4ppm (CH, C₄); 145,80ppm (C_q, C_{9a}).

(2.b.)¹H-RMN 400MHz , CDCl₃:

δ (ppm): 1,38ppm (t, 3H, ³J= 6,8Hz, H_b); 3,88ppm (q, 2H, ³J= 6,8Hz, H_a); 6,83ppm (d, 2H, ³J= 8Hz, H_{1,9}); 6,87ppm (t, 2H, H_{3,7}); 7,11ppm (m, 4H, ³J= 7,6Hz, H_{2,8} și H_{4,6});

¹³C-RMN, CDCl₃:

δ (ppm): 13,0ppm (CH₃, C_b); 41,7ppm (CH₂, C_a); 115,0ppm (CH, C₁); 122,2ppm (CH, C₃); 124,4ppm (C_q, C_{4a}); 127,2ppm (CH, C₂); 127,3ppm (CH, C₄); 144.9ppm (CH, C_{9a})

10-R-3-formil-fenotiazin előállítása (3.a, 3.b)

Egy kétnyakú gömblombikba 30 mL dimetil-formidot (DMF, $\rho = 0,944 \text{ g/cm}^3$) teszünk és lassan hozzáadagoljuk a 10 mL POCl_3 -ot ($\rho = 1,645 \text{ g/cm}^3$). Körülbelül 20 percig kevertetjük hűtés (0°C) közben, majd hozzáadjuk, szintén kis adagokban a 0,1 mol (20g) 10-metil-fenotiazint (3.a) vagy a 0,1 mol (25,5g) 10-etil-fenotiazint (3.b), 20 mL DMF-ben feloldva. Négy óra melegítés (100°C) után a reakcióelegy sötét-piros színűvé változik. A reakcióelegyet 500g jégre öntjük és beállítjuk a megfelelő 6-os pH értéket nátrium-acetáttal vagy nátrium-hidrogén-karbonáttal, ez után 4x200 mL toluollal extraháljuk és magnézium-szulfáton szárítjuk a szerves fázisokat, majd alacsony nyomáson szárazra pároljuk.

A kapott vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítjuk, állófázisként szilikagélt, eluensként pedig toluolt használunk. A frakciók minőségét folyamatosan ellenőrizzük vékonyréteg kromatográfiás eljárással. Az oldószer eltávolítása után, a kapott sárga, gyantás termék EtOH-al történő átkristályosítás eredményeként tiszta, sárga, kristályos 10-Me-3-formiol-fenotiazin (3.a), illetve 10-Et-3-formil-fenotiazin (3.b) izolálható.

A reakció kitermelése a tiszta 3-formil-10-Me-fenotiazinra nézve 71%, míg a tiszta 10-Et-3-formil-fenotiazinra nézve 65%. A vegyületek olvadáspontja 89°C (3.a), illetve $92-93^\circ\text{C}$ (3.b).

3.a $^1\text{H-RMN}$ 400MHz, CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm})$: 3,42ppm (s, 3H, C_a); 6,84ppm (d, H, $^3\text{J}=8\text{Hz}$, H_9); 6,85ppm (t, 1H, $^3\text{J}=8.4\text{Hz}$, H_1); 6,98ppm (t, 1H, $^3\text{J}=7.6\text{Hz}$, H_7); 7,12ppm (dd, 1H, $^4\text{J}=1.4\text{Hz}$, $^3\text{J}=7.6\text{Hz}$, H_6); 7,18ppm (td, 1H, $^3\text{J}=8\text{Hz}$, H_8); 7,59ppm (d, 1H, $^4\text{J}=2\text{Hz}$, H_4); 7,65ppm (dd, 1H, $^4\text{J}=2\text{Hz}$, $^3\text{J}=8.4\text{Hz}$, H_2); 9,80ppm (s, 1H, H_{3a});

$^{13}\text{C-RMN}$, CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm})$: 35,84ppm (CH_3); 113,72ppm (C_1); 114,78ppm (C_9); 123,64ppm (C_7); 123,98ppm (C_{4a}); 125,53ppm (C_{5a}); 127,31ppm (C_6); 127,78ppm (C_8); 127,96ppm (C_4); 130,48ppm (C_2); 131,16ppm (C_3); 144,09ppm (C_{9a}); 151,10ppm (C_{10a})

3.b $^1\text{H-RMN}$ 400MHz, CDCl_3 :

$\delta(\text{ppm})$: 1,38ppm (t, 3H, CH_3); 3,92ppm (q, 2H, CH_2); 9,78ppm (s, 1H, H_{3a}); 7,65ppm (dd, 1H, $^4\text{J}=2\text{Hz}$, $^3\text{J}=8.4\text{Hz}$, H_2); 7,62ppm (d, 1H, $^4\text{J}=2\text{Hz}$, H_4); 7,18ppm (td, 1H, $^4\text{J}=1.4\text{Hz}$,

$^3J=8\text{Hz}$, \mathbf{H}_8); 7,12ppm (dd, 1H, $^4J=1.4\text{Hz}$, $^3J=7.6\text{Hz}$, \mathbf{H}_6); 6,98ppm (t, 1H, \mathbf{H}_1); 6,88ppm (d, 1H, $^3J=8\text{Hz}$, \mathbf{H}_9)

^{13}C -RMN, CDCl_3 :

δ (ppm): 14,34ppm (CH_3); 42,58ppm (CH_2); 114,56ppm (C_1); 115,79ppm (C_9); 131,22ppm (C_3); 125,52ppm (C_{4a}); 122,53 (C_{5a}); 130,48ppm (C_2); 127,96ppm (C_4); 123,64ppm (C_7); 127,31ppm (C_6); 127,78ppm (C_8); 144,09ppm (C_{9a}); 149,83ppm (C_{10a}); 189,9ppm (CHO)

10-metil-3,7-diformil-fenotiazin (5) előállítás

1g (0,027mol), dietil éterben oldott 10-metil-3,7-dibromo-fenotiazinhoz (0,011mol) BuLi-ot adunk feleslegben. Ennek eredményeként a 10-Me-3,7-dilitio-fenotiazin keletkezik, amelyhez DMF-et adva és a sósavas (5%-os) hidrolízisnek alávetve a 10-Me-3,7-diformil-fenotiazin fog keletkezni. A szintézist inert atmoszféra alatt végezzük. Diklormetánnal extraháljuk és az összegyűjtött szerves fázisokat a Na_2SO_4 -on történő szárítás után bepároljuk.

A tisztítást oszlopkromatográfiával végezzük, szilikagélt használva állófázisként és toluol-etil acetát 5:1 elegyét eluensként. A keletkezett 10-Me-3,7-diformil-Ptz narancssárga, kristályos anyag. A reakció hozama 88%, a mért olvadáspont 195^0C .

^1H -RMN, 400MHz, CDCl_3 :

δ (ppm): 3.49ppm (s, 3H, CH_3); 6.92ppm (d, 2H, $^3J=8.5\text{Hz}$, \mathbf{H}_1); 7.69ppm (dd, 2H, $^3J=8.5\text{Hz}$, $^4J=1.2\text{Hz}$, \mathbf{H}_2); 7.61ppm (s, 2H, \mathbf{H}_4); 9.83ppm (CHO)

^{13}C -RMN, CDCl_3 :

δ (ppm): 36.2ppm(CH_3); 114.5ppm (C_1); 132ppm (C_3); 123.4ppm (C_{4a}); 128ppm (C_2); 130,4ppm (C_4); 149.30ppm (C_{9a}).

10-alkil-3-formil-fenotiazin redukálása

Feloldjuk a 0,01mol (2,41g) 10-metil-3-formil-fenotiazint (3.a) 100 mL metanol és 5 mL víz elegyében. A reakcióelegyhez folyamatos kevertetés mellett, kis adagokban hozzáadjuk a 0,0016mol (0,06g) NaBH_4 5 mL vízes oldatát (5 mL H_2O). Az 1-2 óra elteltével a reakcióelegy elszíntelenedik. A kapott elegyet 5%-os sósav oldattal kezeljük, majd 10 mL desztillált vizet adunk hozzá. Fehér csapadék keletkezik, amelyet szűréssel nyerünk ki. Az

oszlopkromatográfiás tisztítást toluol:etil-acetát 20:1 elegyével végezhető. Az elválasztást követően a kitermelés 65%, a termék olvadáspontja pedig 87⁰C.

Hasonló eljárást alkalmazunk a 0,01mol (2,55g) 10-etil-3-formil-fentioiazin, 0,0016 mol (0,06g) NaBH₄-el történő redukálása során. A tisztítás után számított hozam 60%, a mért olvadáspont pedig 94⁰C.

10–metil–3,7–diformil redukálása

A redukálási eljárás hasonlóképpen működik az előbbieken leírtakkal diformil esetben is. 0,01 mol (2,69g) 10-Me-3,7-diformil-Ptz-ből indulunk ki és hasonló oldószer mennyiséget használunk. A 0,004mol (0,15g) NaBH₄-et kis adagokban adjuk a reakcióelegyhez. Az 1-2 órás reakcióidő letelte után 5mL, 5%-os sósavval semlegesítjük és 10 mL vizet adunk hozzá. Oszlopkromatográfiával tisztítjuk, toluol:aceton 10:1 elegyét használva eluensként. Ezt követően a kitermelés 60% , a termék olvadáspontja pedig 65⁰C.

3-(bromometil)-10-metil-10H-fentioiazin szintézise

30 mL Et₂O-ben oldott 0,01 mol (2,43g) (10-Me-10H-Ptz-3-il)metanolhoz, folyamatos keverés és hűtés (0⁰C) mellett, cseppenként hozzáadjuk a 10mL Et₂O-ben oldott PBr₃-ot. 4 óra elteltével hagyjuk a reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletre melegedni, majd 50g jégre öntjük. Miután 3x30mL Et₂O-el extraháltuk, az összegyűjtött szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítjuk. A tisztítást szilikagélen történő oszlopkromatográfiával végezzük, eluensként petrol-étert használva.

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS KITEKINTÉS

Kutatásunk célja olyan N-alkilezett fenotiazin alapú formil, alkohol és halogén származékok előállítása és szerkezet vizsgálata volt, amelyek foszfán ligandumok alapanyagát képezhetik.

A mono formilezett fenotiazin származékok szintézise a Vilsmeier-Haack eljárás alapján, dimetil-formamid és POCl_3 felhasználásával, a diformil származékok előállítása pedig lítium-organikus vegyületek alkalmazásával történt. Kihasználva ezeknek a mono- és diformilezett vegyületeknek azon tulajdonságát, hogy fémhidridekkel redukálhatóak, nátrium-borohidrid jelenlétében primer alkoholokká alakítottuk őket, majd az előállított heterociklikus vegyület hidroxil-csoportját halogénre cseréltük. Az előállított halogén származékok jól alkalmazhatóak alkilezési és kapcsolási reakciókban, valamint nitril és amin szintézisekben.

Az előállított vegyületeket szerkezetét IR és NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltuk.

További kutatásaimat szeretném más fenotiazin alapú mono- és di-alkil halogenidek előállításával folytatni, majd ezeknek a kapcsolási reakciókban való részvételét vizsgálni.

IDODALMI JEGYZÉK

1. A. Bernthsen, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2896
2. M. Diudea, M. Pitea, M. Butan, *Fenotiazine si medicamente structural incrudite*, Ed. Dacia-Cluj, **1992**
3. Gy. Szász, K. Takácsné Novák, *Acta Pharm. Hung.* **2004**, 74, 187–200
4. K. Takács-Novák, A. Avdeef, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 14. **1996**, 1405–1413
5. A. Kisternmacher, Ih. Socka, U. Baier, K. Ueberofen, K. Ueberofen, Chr. Bubech, *Acta Polym.*, **1994**, 45(3), 228-234, C.A.121., 109805j (1994)
6. K. Okada, T. Imura, M. Oda, H. Murai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 3047-3048
7. Y.S. Kang, P. Baglioni, L. Kevan, *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, 7944-7947
8. H. Yonemura, H. Nakamura, H. Matsuo, *J. Chem. Phys.*, 1992, 162, 69-78
9. M. Takács: *Gyógyszerek fényérzékenysége és annak vizsgálata. Gyógyszerészet* 34, 563–573, **1991**.
10. K. Eger, R. Troschütz, H.J. Roth: *Arzneistoff-analyse*, Ed. 4. Deutsch. Apoth. Verl., Stuttgart, **1999**.
11. K. Takács-Novák, G. Völgyi: *Anal. Chim. Acta* 507, **2004**, 275–280
12. K. J. Swart, F. C. H. Sutherland, G. H. van Essen, H. K. I. Hundt, A. F. Hundt, *J. Chromatogr. A* 628, **1998**, 219–227
13. R. F. Suckow, M. Fein, C. U. Correll, Th. B. Cooper, *J. Chromatogr. B* 799, **2004**, 201–208
14. P. Nicolas, F. Fauvelle, A. Ennachachibi, M. O. Petitjean, *J. Chromatogr. B* 381, **1986**, 393–400
15. M. Tosa, Cs. Paizs, C. Majdik, P. Moldovan, L. Novak, *J. of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 17, **2002**, 241-248
16. Johnson, Rickborn, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1041
17. H. Becker, W. Berger, *Chimia organica preparativa*, Ed. Stiintifica Si Enciclopedia, Bucuresti, **1982**
18. A. Furka, *Szerves Kemia*, Nemzeti Tankonyvkiado Rt, Budapest, **1998**
19. A. Berthsen, *Ann.*, **1885**, 230, 88-95
20. S. P. Massie, *The Chemistry of Phenothiazine*, **1957**, 797-833
21. A. Vilsmeier, A. Haack, *Chem. Ber.*, **1927**, 69, 119

22. Ng. Ph. Buu-Hoi, N. G. Hoan, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1834
23. N. J. Leonard, R. W. Fulmer. *Organic Syntheses, Coll.* **1963**, Vol. 4, p.331
24. C. Bodea, M. Terdic, *Studii și cercetări chimice*, București **1962**, XIII, 81
25. Soren Ebdrup, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, **1998**, 1147-1150