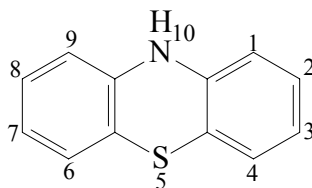


## Bevezető

### A fenotiazin származékok gyógyászati jelentősége

**A fenotiazin** (dibenzotiazin, tiodifenilamin) aromás, heterociklusos sárga kristályos vegyület, amely széleskörű alkalmazásoknak örvend a színezékiparban, polimerek gyártásában és számos gyógyszer alapanyagát is képezi.



Először *A. Berntshen* állította elő 1883-ban. A sikeres előállítás után két évvel felfedezték a fenotiazin parazitaellenes tulajdonságát [1].

Az első gyógyászatban alkalmazott fenotiazin származék a metilénkék, amelyet *H. Carro* fedezett fel 1876-ban, antibakteriális, fertőtlenítő és gyulladáscsökkentő hatása miatt jelenleg is használnak. A fenotiazint 1938–1942 között húgyúti fertőzések kezelésére, 1942 után pedig féreghajtóként is alkalmazták.

A pszichotróp hatás mellett antihisztamin, parkinson ellenes, gyulladásgátló, antibakteriális, gombaölő, sejt burjánzásgátló hatással rendelkezik, valamint gátolja az acetil-kolin (a legrábban ismert neurotranszmitter) termelődését.

1946-ban fenotiazin molekulában levő N atomra alkilamin láncokat kapcsoltak, hogy maláriaellenes hatást érjenek el, azonban ezek a vegyületek nem mutattak sem parazitaellenes, sem maláriaellenes hatást. Meglepően, az egyik származék, a *prometazin* (DCI) (Phenergan)-erős antihisztamin, míg a másik, a *dietazin*, parkinson ellenes sajátságokkal rendelkezik. 1950-ben előállították a *klórpromazint* (CPZ), melynek gyógyászati hatásait *S. Courvoisier* vizsgálta

1952-ben *J. Delay* és *P. Deneker* javasolták először a CPZ-t mentális betegségek kezelésére. *Rhone-Poulenc* Largactil néven vezette be a klórpromazint, mint sokféle hatással rendelkező gyógyszert [2].

Rövid időn belül rengeteg laboratóriumi, gyógyszerészeti kutatás folyt az egész világon, nagyon változatos fenotiazin származékokat eredményezve. A fenotiazin molekulán végzett kémiai változtatások a triciklikus rendszer 2-es és 10-es helyzetében levő alkilamin láncon különösen aktív származékokhoz vezettek, közülük jelentősebbek a neuroleptikus csillapítók (promazin) illetve a neuroleptikus erősítők (fenazin és perazin) [3].

Különböző funkcionális fenotiazin származékokat először 1950-ben skizofrénias betegek gyógyítására, 1957 és 1965 között pedig fájdalomcsillapítóként alkalmaztak [4,5]. További kutatások során előállított fenotiazin származékok narkózisnövelő és antihisztamin hatásúaknak bizonyultak. Ezek közé tartozik a klórpromazin, megnyitva a *trankvillánsok* sorát. A *trankvilláns* (jelentése: csendesít) elnevezés a jellegzetes megnyugtató hatást igyekszik kifejezni.

A trankvillánsok a központi idegrendszer aktivációs mechanizmusait speciális módon gátló vegyületek, amelyek kis adagban mélyrehatóan befolyásolják a pszichés tevékenységet, de nagy adagjaik sem fejtenek ki hipnotikus vagy narkotikus hatást. Közös jellemzőjük, hogy csökkentik a spontán mobilitást, erősen gátolják a gyógyszeresen – például amfetamin által kiváltott, felfokozott mozgékonyt. Hatásukra csökken a központi idegrendszer érzékenysége a külvilág ingereivel szemben, jellegzetes nyugalmi állapot, az érdeklődés csökkenése következik be.

Gyógyszercsoportjai:

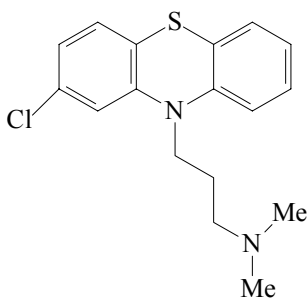
- fenotiazinok
- tioxanténok
- butirofenonok

A fenotiazinok támadáspontja valószínűleg az agytörzs felszálló retikuláris rendszerében van.

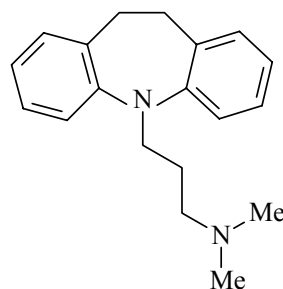
Hátrány: egyes fenotiazinok rontják a hőszabályozást. [6]

### Legfontosabb képviselőik:

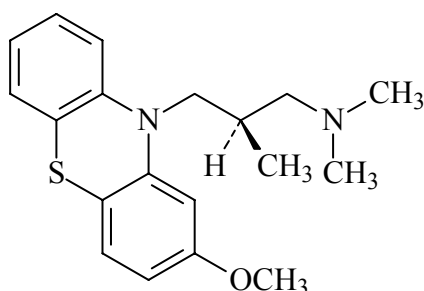
*Klórpromazin*–Largactil–pszichiátriai  
indikációval használatos



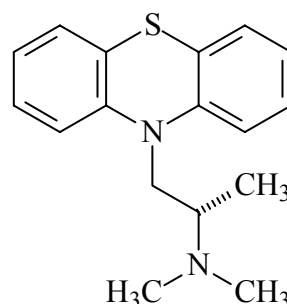
*imipramin*-Tofranil–depresszió,  
illetve skizofrénia kezelésére használatos



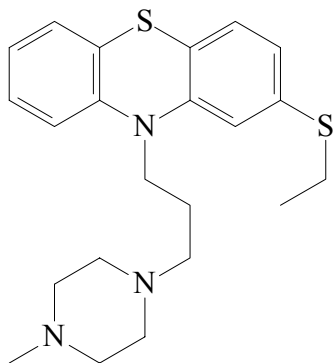
*levomepromazin*–Tisercin–pszichiátriai  
indikációval használatos



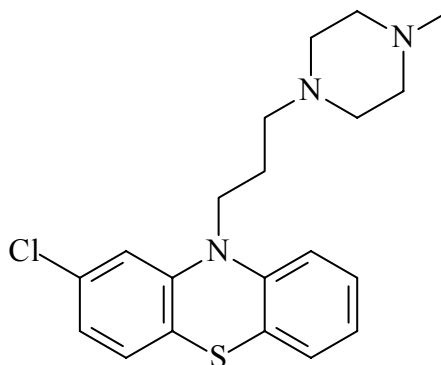
*prometazin*–Pipolphen–antihisztamin  
hatása jelentős



*tietilperazin*–Torecan–erős hányáscsillapító



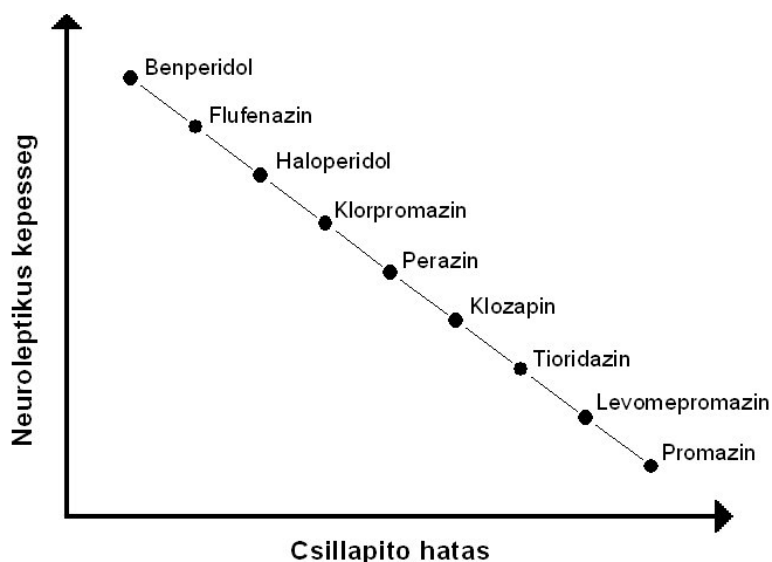
*proklórperazin*–Emetiral–napjainkban is használják hányáscsillapítóként



A kén tartalmú heterociklusos rendszerek legfontosabb biológiai hatása a pszichotróp jelleg, amely indokolja gyakori gyógyászati alkalmazásukat.

Sok neuroleptikus anyag erős altató hatást mutat, a pszichosedatív fenotiazinok esetén ez a hatás még hangsúlyozottabb. Amilyen mértékben nő a neuroleptikus képesség, olyan mértékben csökken a hipnotikus csillapító hatás. (1. ábra)

### Az altató hatás változása a neuroleptikumok esetében

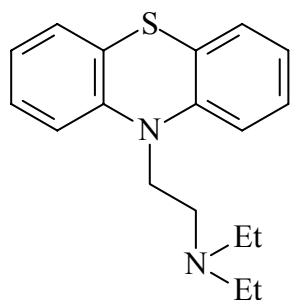


1. ábra1

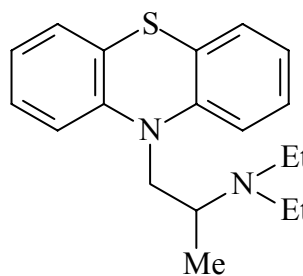
Az első fenotiazin származék, amelynél jelentős az antihisztaminikus hatás, a *Prometazin* volt.

Az alkil lánc meghosszabbítása neuroleptikus és gyenge hisztamin ellenes hatású anyagokhoz vezet. Ha a N atomhoz kapcsolódó metil csoportot etil csoportra cseréljük, a hisztamin ellenes hatás

csökken, de általában megjelenik a parkinson ellenes hatás, például a *Dietazin* vagy *Profenamin* esetén.

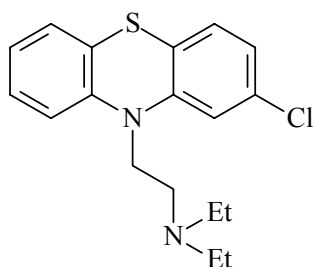


Dietazin

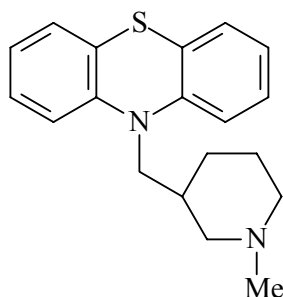


Profenamin

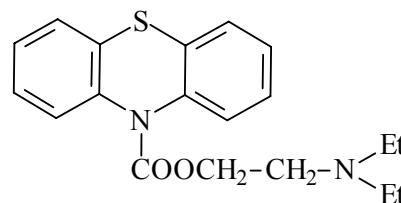
Parkinson ellenes sajátságot főleg a 10-es helyzetben etilamin csoportot tartalmazó fenotiazin származékok mutatnak. Ezek közül jelentős a *Dietazin*, a *Profenamin* (lásd a fenti molekulákat), a *Klórdinezin*, a *Pekazin* és a *Transergan* molekula.



Klórdinezin



Pekazin



Transergan

Gyulladás ellenes hatású származékaik közül a *prometazin* és a *klórpromazin* intenzívebb, míg a *flufenazin* és a *levomepromazin* gyengébb hatásúak.

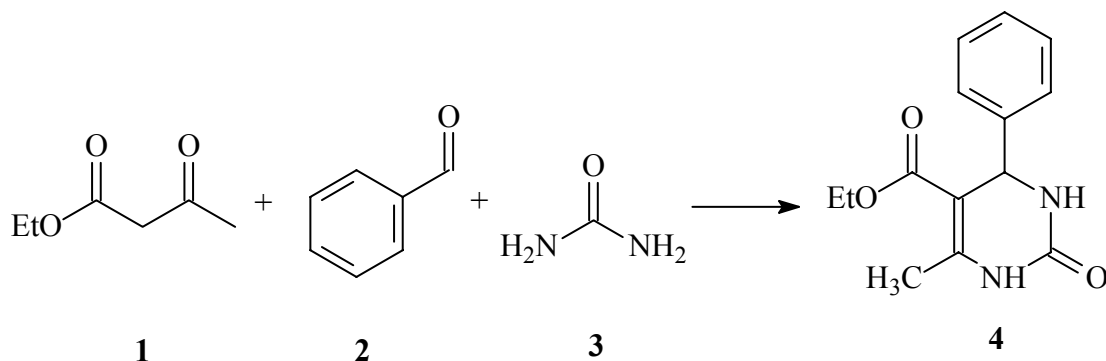
A 3-formil-10-metil-fenotiazin és N tartalmú vegyületek (főleg p-aminofenol) kondenzációja során keletkező termékek (oximok, arilazometinek, arilhidrazonok) gombaölő tulajdonsággal rendelkeznek. A nitro és halogén csoportokkal szubsztituált fenotiazinok nagyon mérgezőek a Colorado bogárra és a házi légyre. [3]

A fenotiazin származékok rákellenes hatásaival foglalkozó kutatások szintén jelentősek [7,8,9].

## 1. A Biginelli reakció

A reakciót *Pietro Biginelli* fejlesztette ki 1891-ben.

A Biginelli reakció olyan három komponensű kémiai reakció, melynek során az etil-acetoacetátból (1), egy aril aldehidből (mint a benzaldehid 2) és karbamidból (3) a 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onok keletkeznek. (egyetlen termék)



A reakciót egy edényben is végrehajthatjuk alkoholos oldatban katalitikus mennyiségű HCl jelenlétében.

A Biginelli reakció fontos szerepet játszik a szerves és orvosi kémiában, mely a keletkező dihidropirimidinonok fontosságának köszönhető. Ezekről a vegyületekről (DHPM) és a kénes analógjaikról közölték, hogy baktérium-, vírus-, tumorelles, gyulladásgátló, vérnyomáscsökkentő, valamint kalcium csatorna blokkoló,  $\alpha$ -1a-antagonista és Y neuropeptid (NPY) ellenes, vérnyomáscsökkentő hatásokkal rendelkeznek [9-17].

A klasszikus Biginelli reakciók egyik nagy hátránya, hogy a reakció hozama kicsi, főleg akkor, amikor aromás aldehideket használunk. A klasszikus Biginelli reakciók hozama a DHPM-onok esetén kicsi volt, 16-26%, míg a DHPM-2-ionok előállítására 8-36%, valamint a reakcióidő is nagyon hosszú volt. 18, illetve 35-245 h. [9].

Mivel a keletkező termékek jelentős biológiai aktivitással rendelkeztek, ezért évtizedeken át jelentős kutatások folytak a reakció hozamának növelése, illetve a reakcióidő csökkentése érdekében. Ezek között szerepelt *Hu* és *Sidler* beszámolója is, akik katalizátorként  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -ot használtak.

*Kappe* és munkatársai találtak egy egyszerű hatékony és általános eljárást a Biginelli reakcióra, mely etil polifoszfát (PPE) alkalmazásán alapul THF-ban visszafolyatva, elég enyhe reakciókörülmények között [10]. Aztán rájöttek, hogy a reakció felgyorsítható és nagyobb hozam érhető el mikrohullámú sugárzás alkalmazásával PPE (etil polifoszfát) jelenlétében, valamint vas-klorid vagy TsOH katalizátor használatakor.

A reakció eredményesen véghezvihető tetraetil-ortoszilikátot alkalmazva, mint dehidratáló anyag, izopropanolba visszafolyatva, katalitikus mennyiségű vízmentes vas-klorid jelenlétében.

Később rájöttek, hogy a reakció katalizálható Brönsted savakkal és/vagy Lewis savakkal mint a:  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  és  $\text{CuCl}$ ,  $\text{LaCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{InBr}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ,  $\text{SmCl}_3$  vagy  $\text{ZrCl}_4$ . A DHPM-2-tionok előállítására főleg  $\text{H}_3\text{BO}_3$ -at és/vagy  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -ot (vas-hexahidrát) használtak.

Az utóbbi évtizedben számos eredményes fém-katalizátoros eljárást közöltek a Biginelli reakcióra vonatkozólag, melyek közöttük szerepelnek olyan egyszerű nukleofil anionokkal képzett fém (és ammónium) sók, mint például:  $\text{LiBr}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{BiCl}_3$  aktív katalizátorok. A fém kationok katalitikus hatása még hangsúlyozottabb, olyan eljárások esetén, amely nem nukleofil anionnal rendelkező fém sókon alapul, mint például a  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$ ,  $\text{BiONO}_3$  vagy különböző lantanoida triflátok,  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  ( $\text{Ln}=\text{Yb}$ ,  $\text{Sc}$ ,  $\text{La}$ ). A leghatékonyabb katalizátorok a bizmut-triflát, és a trimetil-szilil-triflát, amely szobahőmérsékleten a dihidropirimidinonokat jó, illetve magas hatásfokkal eredményezi.

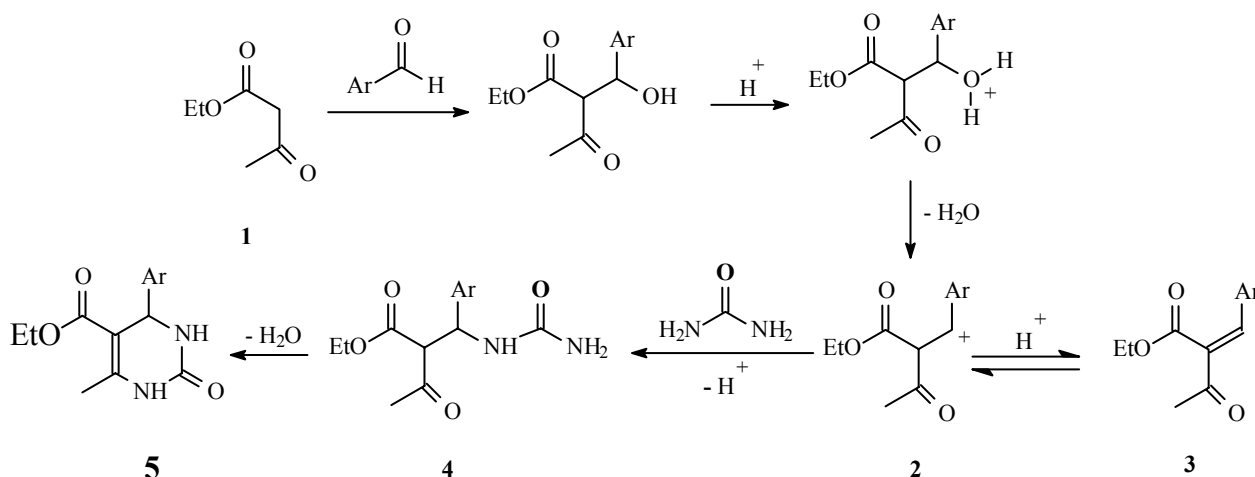
Egy másik hatékony Biginelli reakciókörülmény, olyan sztöchiometrikus reagensek alkalmazása, mint a  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  és a katalitikus  $\text{AcOH}/\text{CuCl}$  THF-ban visszafolyatva,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}(\text{TMSCl})$ ,  $\text{TMSCl}/\text{NaI}$  vagy  $\text{TMSCl}/\text{DMF}$ .

Továbbá a Biginelli reakció erősen gyorsítható különböző katalitikus mennyiségű ionos folyadékokkal, például 1-n-butil-3-metilimidazolium-tetrafluoroborát ( $\text{BMImBF}_4$ ). Végül is a reakció véghezvihető a tiszta aldehid, acetoacetát és karbamid (kevés főlösleg) keverék egyszerű  $100\text{-}105^\circ\text{C}$ -ra való melegítésével oldószermentes körülmények között néhány óra alatt közepes hozammal.

Napjainkban számos eljárás lantanoida vegyületek, más Lewis savak, illetve oldható polimerekhez kapcsolt származékok használatát javasolja, melyek csökkenthetik a klasszikus Biginelli reakciók hátrányait.

## 1.1 A Biginelli reakció mechanizmusa

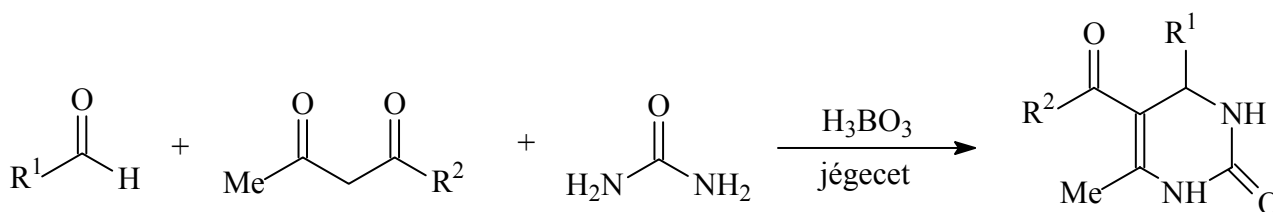
A reakció mechanizmusa bimolekuláris reakciók sorozata, mely a kívánt dihidropirimidinonhoz vezet.



A reakció sebességmeghatározó lépése az etil-acetoacetát **1** és az aril aldehid aldol kondenzációja amely karbénium iont eredményez **2**. A karbamid nukleofil addíciója **4** köztitermékhez vezet, amely gyorsan dehidratálódik és az **5** terméket eredményezi [10,11].

## 1.2 A Biginelli reakció bórsav katalizátorral jégecetes közegben

A szintézis általában 0,5-2 órán belül játszódik le és jó reakció hozamot eredményez. A kiinduló anyagok és a katalizátor (aldehid, 1,3-dikarbonil vegyület, karbamid és bórsav) legelőnyösebb adagolási aránya: 1/1/1,2/0,2 molarány.



Az **1.2-es táblázat** mutatja azoknak az aromás aldehideknek a sorozatát, amelyeken a ciklokondenzációs reakció bórsavas katalízisben kitűnő hozammal hajtható végre.

## 1.2 Táblázat

## Bórsav katalizálta dihidropirimidinonok szintézise

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Hozam (%)			Olvadáspont (°C)	
		A <sup>a</sup>	B <sup>b</sup>	C <sup>c</sup>	Mért	Közölt
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	97	94	78	202-203	202-203 <sup>20</sup>
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	93	-	51	215-217	215-218 <sup>13</sup>
3,4-OCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	90	-	49	186-187	187-188 <sup>20</sup>
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	89	91	58	207-208	207-208.5 <sup>20</sup>
4-NMe <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	86	-	-	257-258	256-257 <sup>20</sup>
2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	86	-	19	202-203	201-203 <sup>20</sup>
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	94	-	69	248-250	249-250 <sup>20</sup>
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	93	92	56	214-215	213-215 <sup>20</sup>
4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	89	-	67	228-230	227-229 <sup>20</sup>
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	92	-	-	227-229	230 <sup>15</sup>
4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	93	-	-	165-168	168-170 <sup>15</sup>
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	92	92	41	237-238	235-237 <sup>12</sup>
4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	94	87	28	193-196	192-194 <sup>12</sup>
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	98	95	56	206-208	204-207 <sup>12</sup>
4-CFC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	89	88	-	193-195	192-194 <sup>15</sup>
2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	95	-	-	280-282	-
2-NO <sub>2</sub> -5-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OMe	90	-	-	290-292	-

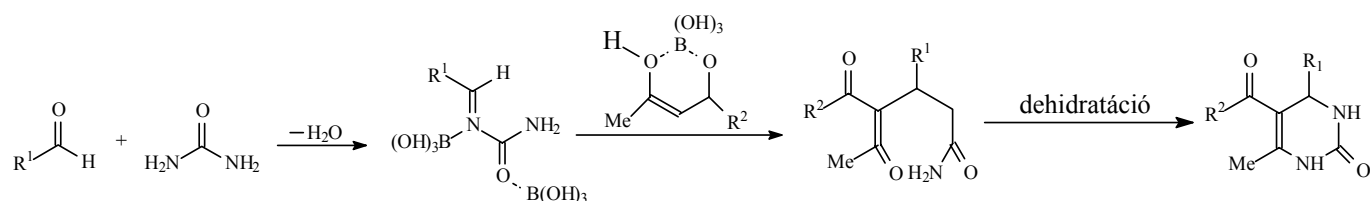
**A<sup>a</sup> módszer:** H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> katalizátor jégcetben 100°C-on 0.5-2h.

**B<sup>b</sup> módszer:** 1.3 ekvimolekuláris BF<sub>3</sub>\*OEt<sub>2</sub>, 10 mol% CuCl, 10 mol% AcOH, THF-ben 65-67°C-on 18h.

**C<sup>c</sup> módszer:** HCl katalizátor EtOH-ban 78°C-on 18h.

Az aldehidnek és a karbamidnak reakciója imin keletkezésén keresztül lehetséges, melyet bórsavval stabilizálnak. Ezt követi az 1,3-diketon vagy a β-keto-észter addíciója az iminre, melyet ciklodehidratáció követ és dihidropirimidin-2(1H)-ont eredményez. Megfigyelhető hogy ez a mechanizmus különbözik a klasszikus Biginelli reakció mechanizmusától.

## 1.2 ábra



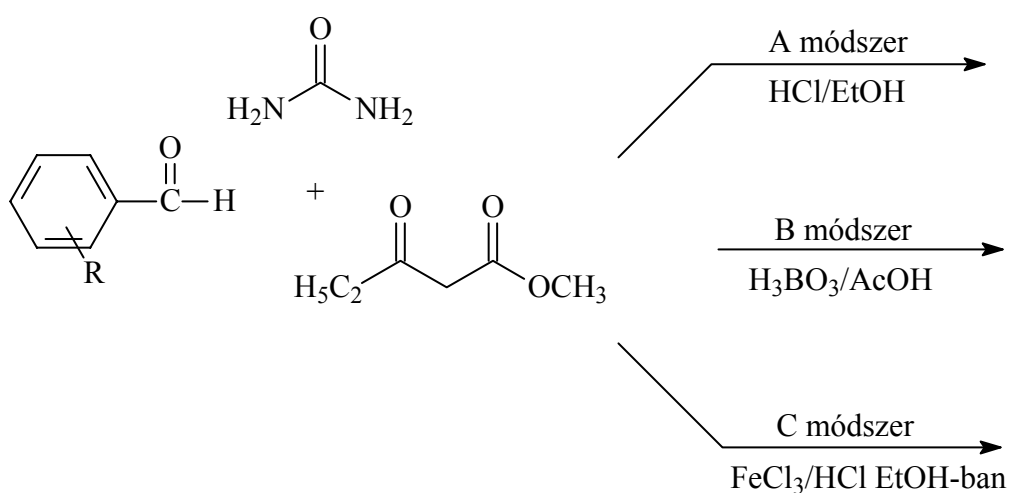
A bórsav szerepe az imin elektrofil jellegének a növelése a N és az O szabad elektronpárjainak koordinációjával, és az, hogy elősegítse az 1,3-diketon enol tautomerjének deprotonálódását a két oxigén atom komplexálásán keresztül. A bórsav katalitikus jellege az elektron donor szubsztituensekkel rendelkező aldehidek esetében a legnyilvánvalóbb, így a



4-(N, N-dimetil-amino)-benzaldehyd reakciója bórsav jelenlétében 1,7 órán belül teljes, míg annak hiányában a teljes átalakulást 5 óra után sem érné el. Ez a tény összefüggésben áll az **1.2 ábrával** illusztrált mechanizmussal [10].

A következő ábra (3) a klasszikus Biginelli reakciót (**A**), valamint a Lewis sav-katalizátoros eljárásokat (**B** és **C**) mutatja be.

**1.3. ábra**



A Lewis sav által katalizált Biginelli reakció lényegesen rövidebb idő alatt játszódik le (3-9h.) mint a klasszikus (35-245 h.), valamint, ha bórsavat használunk katalizátorként a reakció hozama 62-93% között van, míg a klasszikus esetben 16-26% között [9].

## 2. A 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onok és kénes analógjaik gyógyászati jelentősége

A Biginelli reakció fontos szerepet játszik a szerves és orvosi kémiában, mely a keletkező dihidropirimidinonok biológiai aktivitásának köszönhető. Ezekről a vegyületekről (DHPM) és a kénes analógjaikról közölték, hogy baktérium-, vírus-, tumorelles, gyulladásgátló, vérnyomáscsökkentő, valamint kalcium csatorna blokkoló,  $\alpha$ -1a-antagonista, Y neuropeptid (NPY) ellenes, hatásokkal rendelkeznek [9-17].

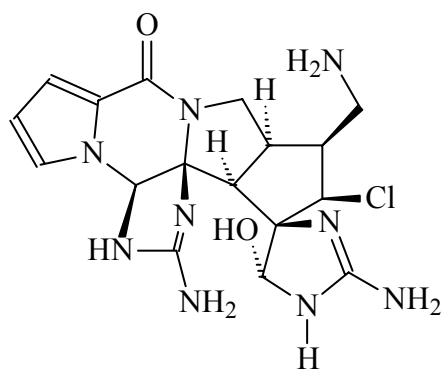
### 2.1.1 Hogyan hatnak a kalcium antagonisták?

Az erek falában izomsejtek vannak, amelyek összehúzódása csökkenti az ér keresztmetszetét és így növeli a vérnyomást. Az összehúzódáshoz szükség van kalciumra, amely kicsi csatornákon át áramlik be a sejtbe. A vérnyomás csökkentő gyógyszerek negyedik csoportja, a kalcium antagonisták lezárják ezeket a kalcium csatornákat. Ezért e gyógyszereket kalcium-csatorna gátlóknak, blokkolóknak is nevezik. Kalcium hiányában összehúzódás helyett értágulat jön létre, ami csökkenti a vérnyomást. Ugyanilyen módon ezek a szerek a szív koszorús ereit is tágítják, ezért gyakran használják őket szívkoszorúér okozta mellkasi fájdalom (angina pectoris) esetén.

Állatkísérletes és humán élettani tanulmányok tucatjai bizonyítják, hogy a kalcium-antagonisták mind a nagyartériák, mind az arteriolák szintjén erőteljes hatást fejtenek ki. A kalcium-csatorna blokkolók az artériás érhálózatnak nemcsak az „elosztó” funkcióját (a szövetek ellátása megfelelő mennyiségű vérrel) javítják, hanem érfal rugalmasságának növelése révén a szélkazanfunkcióját (szív pumpafunkciójából adódó intraartériális nyomásváltozás kiegyenlítése) is. Ennek következtében csökken a pulzushullámok amplitúdója, a szisztolés vérnyomás, a bal kamra szisztolés feszülés, valamint a nagyartériák falára nehezedő ciklusos feszülés mértéke. Ez utóbbi magyarázza a kalcium-antagonisták jótékony hatását a bal kamrai hipertrófia (egy szerv, vagy annak részének túlnövése, vagy megnagyobbodása az azt felépítő sejtek méretének növelése által) regressziójában, valamint idős betegek bal kamra funkciójának javulásában.

Számos tengeri élőlényekből izolált alkaloida (pl. a *Stylorella aurantium* nevű tengeri szivacsból izolált palau'amin nevű vegyület (2.1.1.ábra), amely tartalmaz egy fél dihidropirimidinon-5-karboxilát molekulát, szintén érdekes biológiai hatásokkal rendelkezik [19].

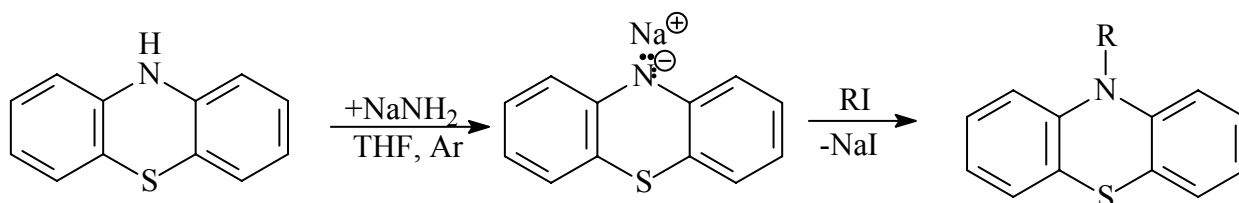
## Palau'amin



### 3. Gyakorlati rész

A Biginelli reakciók termékei, a 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onok mind kémiai, mind biológiai szempontból jelentős vegyületek. A fenotiazin származékok is jelentős biológiai aktivitással rendelkeznek, valamint számos heterociklusos vegyület előállításához kiinduló anyagként szolgálnak. Ezért e két jelentős biológiai és kémiai aktivitással rendelkező vegyületet egyesítve fenotiazin tartalmú dihidropirimidin származékokat állítunk elő és ezeknek a vegyületeknek szeretnénk vizsgálni a kémiai és biológiai jelentőségüket.

#### 10-metil, illetve 10-etil-fenotiazin előállítása



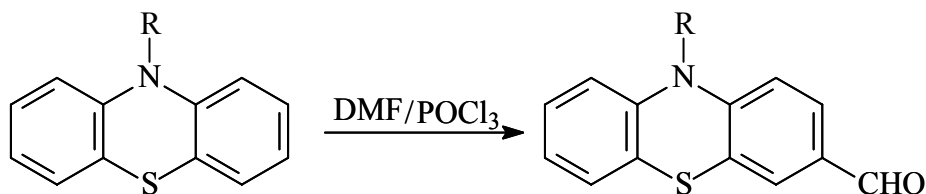
A 10-metil és 10-etil fenotiazinok szintézise történhet magas nyomású készülékekben vagy inert atmoszférában a fenotiazin nátrium sójának felhasználásával.

Mi  $\text{N}_2$  atmoszférában hajtottuk végre a szintézist. A fenotiazint THF-ben oldottuk és aztán adagoltuk hozzá a  $\text{NaNH}_2$ -ot. A keletkezett 10-Na-fenotiazinhoz  $\text{CH}_3\text{I}$  és THF keveréket adagoltunk, mely narancssárga színről színtelenné változtatta az oldatot.

A termékeket EtOH-ból történő átkristályosítással tisztítottuk..

A 10-Me-fenotiazin előállítása esetén a kitermelés 53%, a 10-Et-fenotiazin esetén pedig 58%. A termékek olvadáspontja pedig  $99-100^\circ\text{C}$ , illetve  $103^\circ\text{C}$ .

## A Biginelli reakcióhoz szükséges aromás aldehid (10-etil-3-formil-fenotiazin), illetve 3-formil-10-metil-fenotiazin előállítása [13]



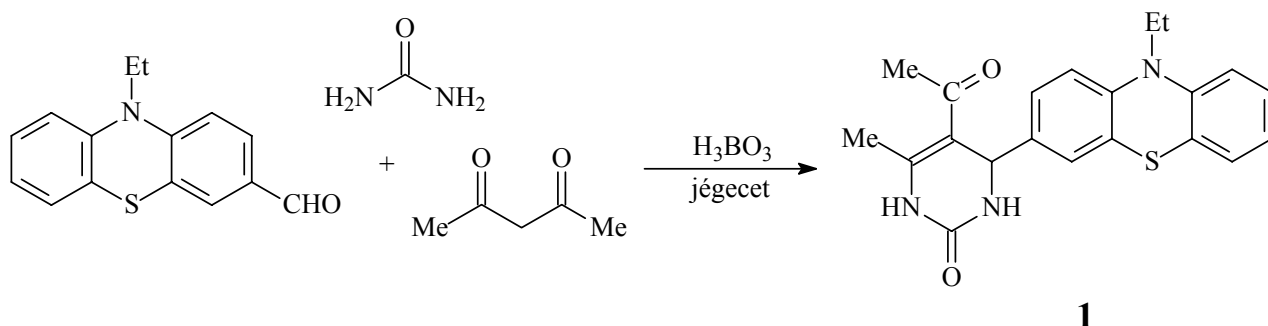
Először a DMF (dimetil-formamidot) és a POCl<sub>3</sub>-ot keverjük össze (állandó kevertetés és hűtés mellett, 15-20 perc), amelyek együttesen a formilező ágenszt képezik. Csak ezek után adagoljuk a 10-Me, illetve Et-fenotiazint. A reakcióidő letelte után (3-4h), jégre töltjük az oldatot, semlegesítjük (pH=6), majd pedig diklórmetánnal extraháljuk és MgSO<sub>4</sub>-on szárítjuk.

A keletkezett 10-Me-3-formil, illetve 10-Et-3-formil-fenotiazint oszlopkromatográfiás eljárással tisztítottuk, toluolt használva oldószerként.

Az oszlopkromatográfiás tisztítás után a reakció kitermelése a tiszta 3-formil-10-Me-fenotiazinra nézve 51%, míg a tiszta 10-Et-3-formil-fenotiazinra nézve 49%. A vegyületek olvadáspontja pedig 89°C, illetve 92-93°C.

## A vizsgált Biginelli reakciók

### Az 5-acetil-4-(10-etil-10H-fenotiazin-3-il)-3,4-dihidro-6-metil-pirimidin-2(1H)-on (**1**) előállítása



A Biginelli reakció olyan három komponensű kémiai reakció, melynek során egy aril aldehidből (mint a 3-formil-10-etil-fenotiazin), egy 1,3-dikarbonil komponensből (mint az acetilaceton) és karbamidból a 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onok keletkeznek. A reakciót katalizálható Lewis és Brönsted savakkal.

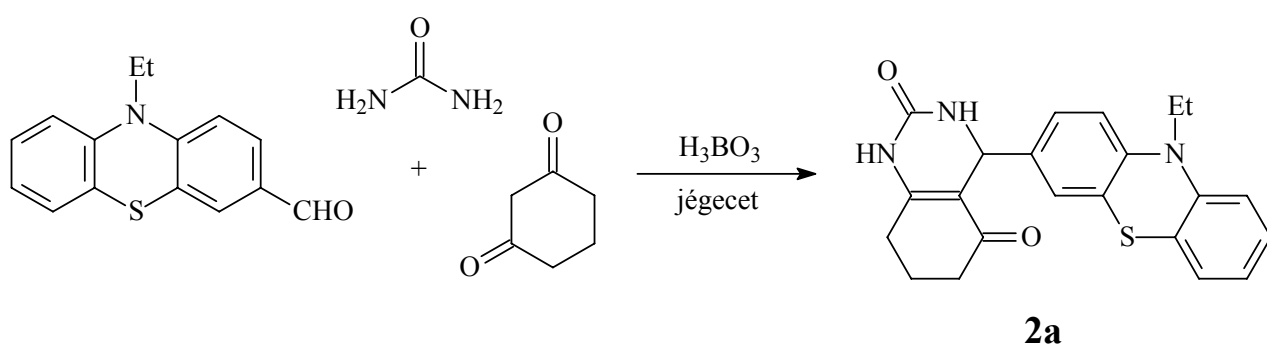
Mi a  $\text{H}_3\text{BO}_3$ -at választottuk katalizátornak, mert ez a olcsó, könnyen kezelhető katalizátor, oldószerként jégecetet használva pedig, a termék könnyen tisztítható[8].

Az **1-es** vegyületet EtOH-ból történő átkristályosítással, majd ezt követő diklórmetános mosással tisztítottuk.

Tisztítás után a keletkezett főtermék kitermelése 11%, olvadáspontja pedig  $225^\circ\text{C}$ .

A termék nem oldódik diklórmetánban, de polárosabb oldószerben, mint pl. az aceton igen.

#### A 4-(10-etil-10H-fenotiazin-3-il)-3,4,7,8-terahidro-kinazolin-2,5(1H,6H)-dion (**2a**) előállítása

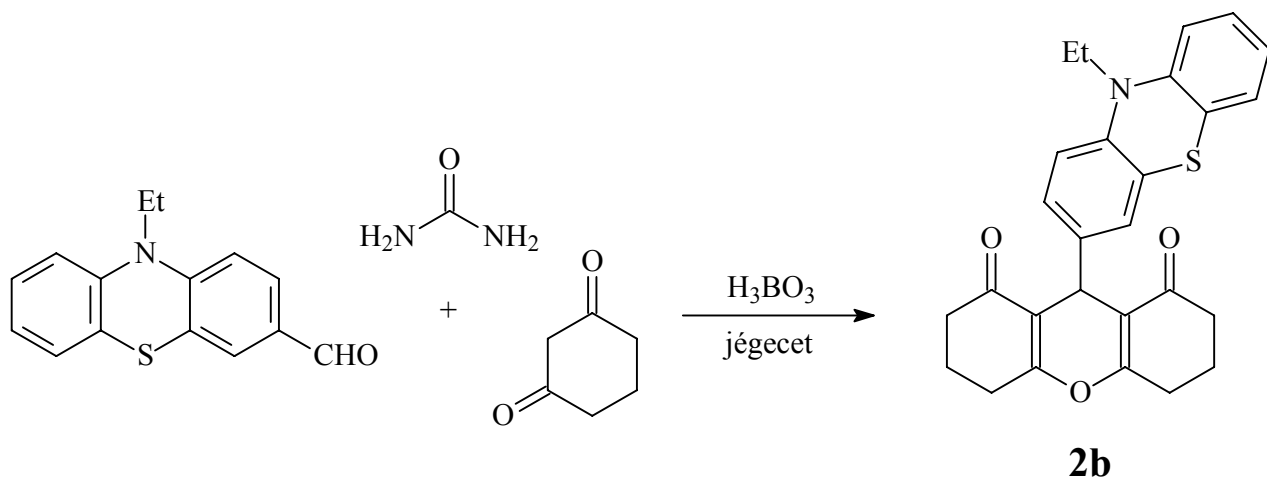


Ebben az esetben, az első szintézistől eltérően 1,3-dikarbonil komponensként az 1,3-ciklohexadiont használtuk fel a reakcióhoz.

A keletkezett terméknel úgy akartam eljárni, mint az első esetben, azonban ez a termék oldódott diklórmetánban, ezért oszlopkromatográfias eljárással tisztítottam. Eluensként először tiszta diklórmetánt, majd a diklórmetán:acetón 3:1 térfogatarányú elegyét használtam.

Az oszlopkromatográfias tisztítás után bepárolt oldatból kiváló habszerű fehér anyagot etanolban feloldottuk majd vízzel kicsaptuk, és a szűrtük.

A szerkezet vizsgálat alapján kiderült, hogy nem a várt Biginelli termék keletkezett, hanem a reakcióból egy *xantén-dion* (**2b**) képződött aminek teljes szerkezetvizsgálata folyamatban van.

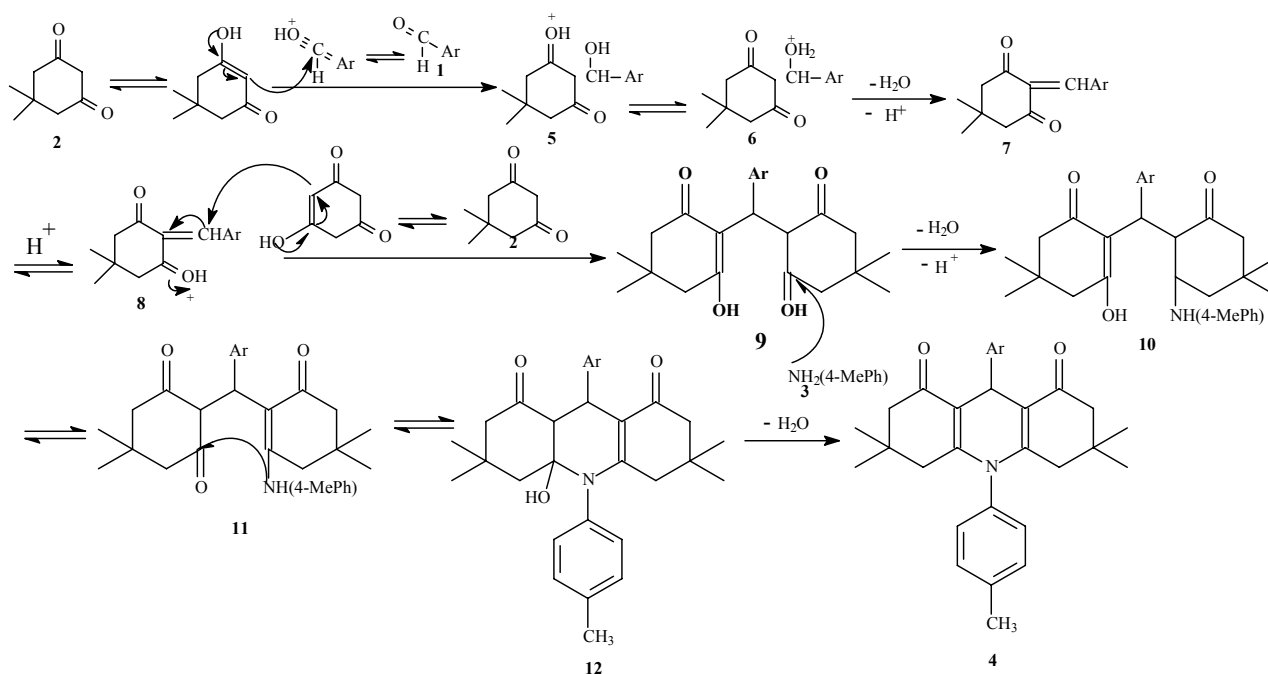


A fenti reakció terméke (**2b**), a 3,4,6,7-terahidro-9(10-etil-10H-fenotiazin-3-il)-2H-xantén-1,8(5H,9H)-dion egy szimmetrikus molekula, melynek felépítésében két ciklohexadion, és egy fenotiazin molekula vesz részt, annak ellenére, hogy a kiindulóanyagokat (1,3-ciklohexadion, 10-Et-3-formil-fenotiazin, karbamid) 1:1:1.2 mólarányban adagoltuk.

A xantén-dion képződése kizárólag az aldehid, illetve a ciklohexadion reakciójának az eredménye, a karbamid felhasználása nélkül.

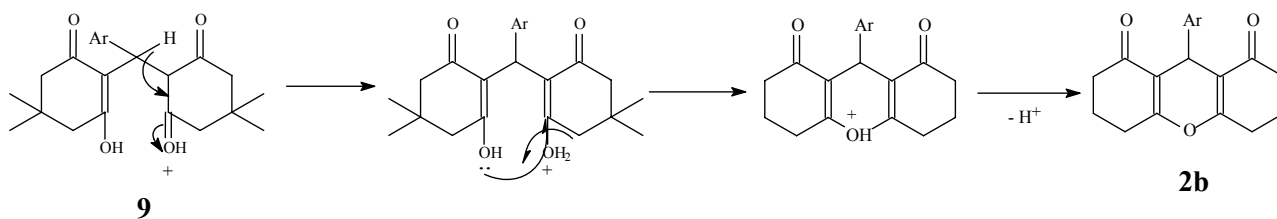
A megfigyelt reakció mechanizmusa hasonló az irodalomban leírt akridin-dionok előállításánál tapasztalt mechanizmushoz, de az amin beépülése helyett egy vízvesztéssel járó gyűrűzárás eredményeként xantén-dion képződik.

### Az akridin dionok keletkezésének mechanizmusa



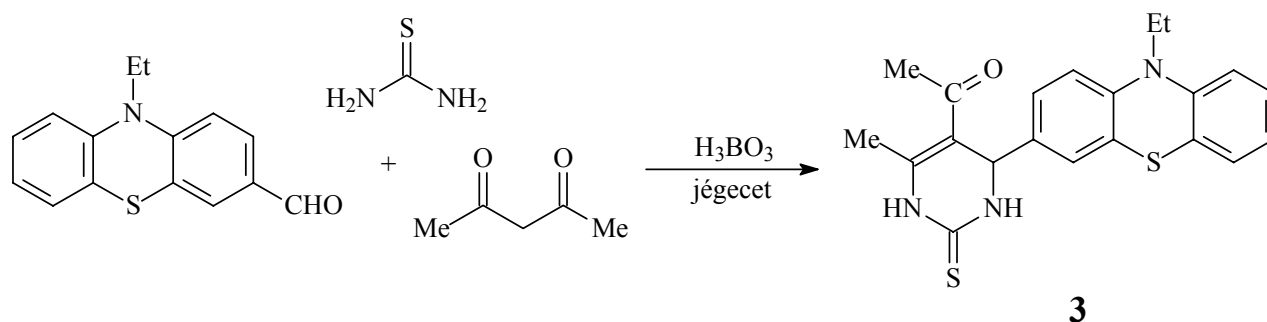
A fenti mechanizmus szerint egy molekula 5,5-dimetil-1,3-ciklohexadion (**2**) kondenzált először egy aromás aldehiddel **1-8** lépésekben. Az **1+2**→**5**→**6**→**7**→**8** egy gyors *Knoevenagel addíció*nak tekinthető. Az aktív metilén molekula egy másik 5,5-dimetil-1,3-ciklohexadionból (**2**) konjugatív addíciós reakcióban reagált a **8** molekulával és a **9** köztterméket eredményezte. Ha a p-toluidin NH<sub>2</sub> csoportja támadja a **9** köztitermék karbonil (C=O) csoportját a **10**-es köztitermék eredményezi, mert az NH<sub>2</sub> csoport nukleofil jellege erősebb, mint a OH csoporté. A **11** köztitermék a karbonil (C=O) csoportja szintén reagál a nukleofil jellegű NH csoporttal, így keletkezik a **12** gyűrűs szerkezetű köztitermék eredményezi. Végül a várt termékeket **4** vízzel való eliminációval nyerték. (**11**→**12**→**4**) [20].

### A xantén dionok keletkezésének mechanizmusa



A megfigyelt reakció mechanizmusa hasonló az irodalomban leírt akridin-dionok előállításánál tapasztalt mechanizmushoz, de az amin beépülése helyett egy vízvesztéssel járó gyűrűzárás eredményeként xantén-dion képződik.

### Az 1-[4-(10-etil-10H-fenotiazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metil-2-tioxopirimidin-5-il]-etanon (**3**) előállítása



Ebben az esetben az első szintézistől eltérően a karbamid komponens helyett tiokarbamidot használtunk.

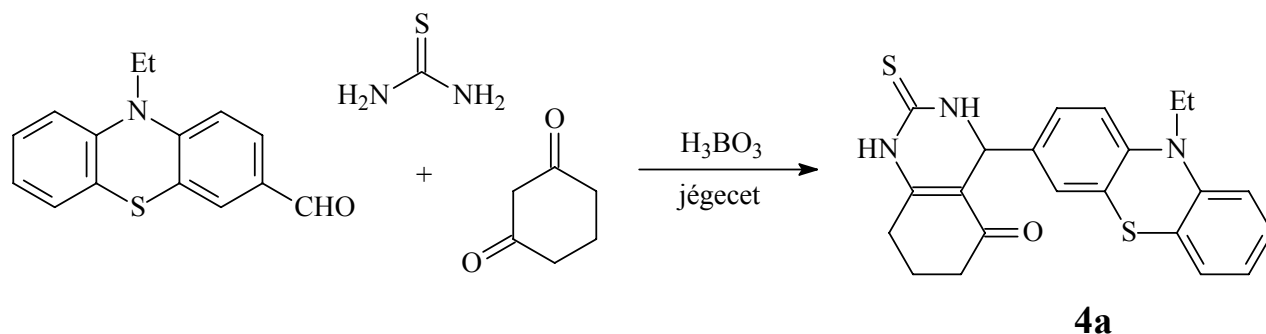
A keletkezett terméket diklórmetánnal csaptam ki, leszűrtem és a tölcséren levő anyagot újra átmosva diklórmetánnal és leszűrve a tiszta Biginelli terméket kaptam 26%-os hozammal. A termék olvadáspontja 214-215°C.

A termék tehát nem oldódik, diklórmetánban, de jól oldódik polárosabb oldószerekben, mint pl. az aceton.



#### A 4-(10-etil-10H-fenotiazin-3-il)-1,2,3,4,7,8-hexaahidro-2-tioxokinazolin-5(6H)-on (4)

##### előállítása

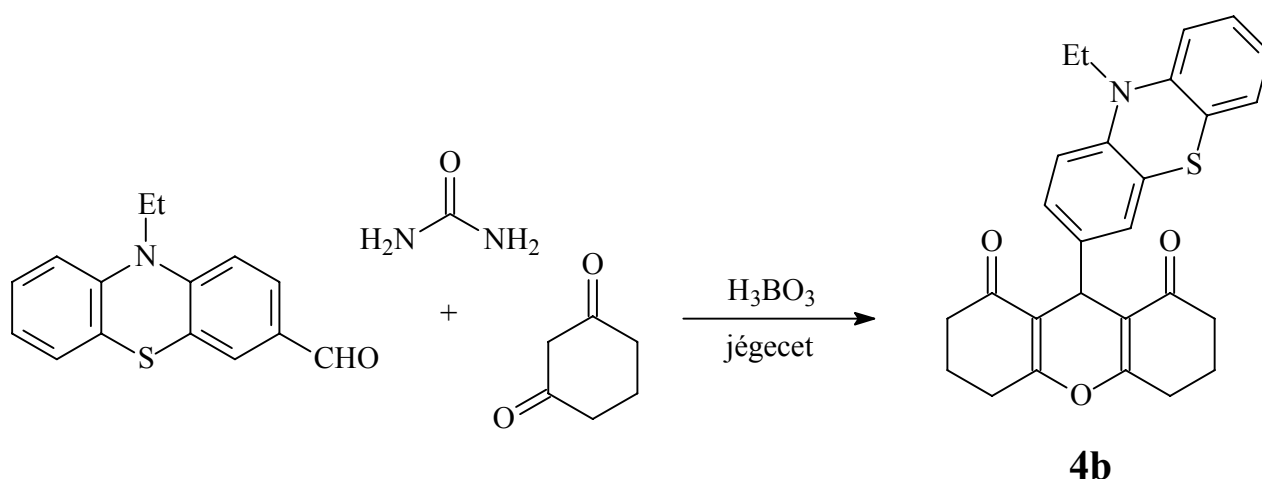


E reakció esetén a másodikhoz hasonlóan 1,3-dikarbonil komponensként 1,3-ciklohexadiont használtunk, de a karbamid komponens helyett tiokarbamidot adagoltunk.

A keletkezett termék oldódott diklórmetánban, ezért oszlopkromatográfias eljárással tisztítottuk. Eluensként először tiszta diklórmetánt, majd a diklórmetán:aceton 10:1 térfogatarányú elegyét használtuk.

Az oszlopkromatográfias tisztítás után bepárolt oldatból kiváló sárga anyagot etanolban feloldottuk majd vízzel kicsaptuk, és szűrtük. A reakció kitermelése a főtermékre nézve 22%. A főtermék 250°C-on megváltoztatja a színét, majd 260°C-nál nagyobb hőmérsékleten olvad.

NMR vizsgálat alapján kiderült, hogy második Biginelli reakcióhoz hasonlóan ebben az esetben is xantén-dion képződött a várt Biginelli termék helyett.



1D-és 2D-NMR spektrumok alapján az anyagok szerkezete bizonyított. A Biginelli reakciók során képződött anyagok spektrumának kiértékelése folyamatban van.

## 4. Kísérleti rész

### *10-metil, illetve 10-etil-fenotiazin előállítása*

Feloldunk 0.2 mól fenotiazint (Ptz) 100 ml tetrahidro-furánban (THF). Az így nyert oldathoz kis mennyiségekben 0.2 mól  $\text{NaNH}_2$ -ot adagolunk inert (pl.  $\text{N}_2$ ) atmoszférában. A keletkezett 10-Na-fenotiazinhoz 0.5 mól, 10 ml THF-ban oldott metil-, illetve etil-jodidot adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24h.-t kevertetjük. A reakció lejátszódása után a keletkezett anyaghoz 100 ml vizet adagolunk. Az így nyert oldathoz még adunk 1L vizet, keverjük és a keletkezett szilárd terméket a 10-Me-, illetve Et-fenotiazint szűrővel kinyerjük majd etanolból átkristályosítjuk.

### *3-formil-10-metil-fenotiazin illetve 10-etil-3-formil-fenotiazin előállítása*

Egy lombikban 15-20 perces keverés és jéggel való hűtés mellett összekeverünk 10 ml dimetil-formamidot (DMF) ( $d=0.944 \text{ g/cm}^3$ ) és 5 ml  $\text{POCl}_3$ -ot ( $d=1.645 \text{ g/cm}^3$ ). Az így keletkezett formilező ágenshez hozzáadunk 9 g 10-Et-Ptz-t és  $100^\circ\text{C}$  -on 3-4h-t reagáltatjuk. A reakció befejeződése után a lombik tartalmát jégre töltjük Ezek után az oldatot semlegesítjük  $\text{NaHCO}_3$ -tal vagy  $\text{NaAc}$ -tal. Ezután 3X100 ml diklórometánnal (DCM) extraháljuk. A terméket tartalmazó a szerves fázist  $\text{MgSO}_4$ -tal szárítjuk, és bepároljuk. A formil fenotiazinokat oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

### *A Biginelli reakciónál alkalmazott általános eljárás*

Egy lombikba 3 mmol 10-Et-3-formil-fenotiazint, 3 mmol diketont, 3.6 mmol karbamidot illetve tiokarbamidot, 0.6 mmol  $\text{H}_3\text{BO}_3$ -at adagolunk. 10 ml jégecetben állandó keverés mellett olajfürdőn  $100^\circ\text{C}$ -on 0.5-2h-t reagáltatjuk. A reakcióidő letelte után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd 50 ml jeges vízre töltjük. A szilárd terméket szűrővel kinyerjük, mossuk vízzel és EtOH-al (95%), szárítjuk és EtOH-ból való átkristályosítással a tiszta Biginelli terméket kapjuk.

A nem Biginelli reakciótermék oszlopkromatográfiával tisztítható, diklórometán eluens felhasználásával.

## 5. Következtetések és kitekintés

Kitűzött céljaim fenotiazin tartalmú dihidropirimidonok, illetve kénes analógjaik előállítása volt. Aldehid komponensként 10-etil-3-formil-fenotiazint használtam, mely jelentős vegyület, mind kémiai, mind biológiai szempontból. A Biginelli reakció termékei is fontos biológiai aktivitással rendelkező molekulák.

Célomat csak részben sikerült elérnem. Az első és harmadik Biginelli reakció esetén, amikor 1,3-dikarbonil komponensként acetilacetont használtam a várt Biginelli termékek: 3,4-dihidropirimidinon, illetve 3,4-dihidropirimidin-tion származékok keletkeznek. A második, illetve a negyedik szintézis esetén, amikor 1,3-dikarbonil komponensként 1,3-ciklohexadiont használunk, a reakció nem a várt Biginelli terméket, hanem xantén-dion molekulát eredményez. A képződő molekulának a felépítésében 2 ciklohexadion, és egy 10-etil-fenotiazin és molekula vesz részt, annak ellenére, hogy a kiinduló anyagokat (1,3-ciklohexadion, 10-etil-3-formil-fenotiazin, karbamid vagy tiokarbamid) 1:1:1.2 mólarányban adagoltuk

További kutatásaim során szeretném kipróbálni, hogy milyen termék keletkezik abban az esetben, ha 1,3-ciklohexadiont, 10-etil-3-formil-fenotiazint és anilint reagáltatok 2:1:1 mólarányban, illetve abban az esetben, ha formil-ferrocént használok aldehid komponensként Biginellis körülmények között.

A Biginelli reakciókat bórsavas katalizátorral hajtottam végre jégecetes közegben. Ezt a módszert alkalmazva a klasszikus Biginelli reakciókhoz képest rövidebb volt a reakcióidő és a terméket nagyobb hozammal sikerült előállítani.

További kutatásaim során más katalizátor használatával is szeretném vizsgálni a Biginelli típusú reakciót, valamint mikrohullámú reaktorban bórsav katalizátorral vizes közegben.

## Irodalomjegyzék

1. Bernthsen, *Berichte Dtsch. Chem Ges.*, (1883) 16, 2896
2. S. Courvoisier, J. Fournel,,R. Ducrot, M. Kolsky, P. Koetschet, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, (1953) 92, 305
3. Mircea Diudea, Michaela Pitea, Mioara Butan, Fenotiazine și medicamente structural înrudite, *Editura Dacia*, Cluj-Napoca, (1992)
4. S. Smiles, P.T. Hilditch, *J. Chem. Soc.*, (1908) 93, 145
5. E. K. Fields, S. Meyerson, *J. Org. Chem.*, (1965) 30, 937
6. P. H. Sackett, J. S. Mayausky, T. Smith, S. Kalus, R. L. McCreery, *J. Med. Chem.*, (1981) 24, 1324
7. F. M. Faust, M. Slisz, H. Jarrett, *J. Biol. Chem.*, (1987) 262, 1938
8. M. V Diudea, I. Silaghi Dumitrescu, *Rev. Roumaine Chim.*, (1989) 34
9. L. Găină, T. Lovász, C. Cristea, I. A. Silberg, C. Deleanu, *Rev. Roum. Chim.*, (2003) 48 (3), 549-554
10. Inci Selin Zorkun, Selma Sarac, Semra Celebi and Kevser Erol, *Bioorg. Med. Chem*, (2006), doi: 10.1016/j.bmc.2006.08.031
11. Shujang Tu, Fang Fang, Chunbao Miao, Hong Jiang, Youjian Feng, Daqing Shi, Xiangshan Wang, *Tetrahedron Letters*, (2003) 44, 6153-6155
12. Ivica Cepanec, Mladen Litvié, Anamarija Batolonicié, Marija Lovrié, *Tetrahedton Letters*, 61, 4275-4280 (2005)
13. Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.*, (1933) 55, 3784-3791
14. Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, (1973) 95, 7841-8749
15. Hima Rani Kalita, Prodeep Phukan, *Catalysis Communications*, 8 (2007) 179-182
16. Ichiro Suzuki, Yoko Suzumura, Kei Takeda, *Tetrahedron Letters* (2006), doi:10.1016/j.tetlet.2006.09.019
17. Li Ming, Guo-Wei Si, Wen Li Rong, Li Ya-Feng, Yang Hua-Zheng, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, (2006) 258 133-138
18. Rajesh S. Bhosale, Sidhanath V. Bhosale, Sheshanath V. Bhosale, Tianyu Wang and P. K. Zubaidha, *Tetrahedron Letters*, (2004) 45 9111-9113
19. London GM, Safar ME. Arterial compliance and affect of calcium antagonists. In Epstein M. Calcium antagonists in clinical medicine. (pp.199-216) Hanley & Belfus, Philadelphia (1998)
20. Tong-Shou Jin, Jian-She Zhang, Tong-Tong Guo, Ai-Qing Wang, Tong-Shuang Li, *Synthesis*, (2004) 12 2001-2005