

Priprava derivata amidina kao potencijalnih kationskih bojila

Čerkez, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Textile Technology / Sveučilište u Zagrebu, Tekstilno-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:201:236743>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Faculty of Textile Technology University of Zagreb - Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
TEKSTILNO – TEHNOLOŠKI FAKULTET
TEKSTILNA TEHNOLOGIJA I INŽINJERSTVO

ZAVRŠNI RAD

PRIPRAVA DERIVATA AMIDINA KAO POTENCIJALNIH KATIONSКИH BOJILA

Marija Čerkez

ZAGREB, RUJAN 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
TEKSTILNO – TEHNOLOŠKI FAKULTET
TEKSTILNA TEHNOLOGIJA I INŽINJERSTVO
TEKSTILNA KEMIJA, MATERIJALI I EKOLOGIJA

ZAVRŠNI RAD

PRIPRAVA DERIVATA AMIDINA KAO POTENCIJALNIH KATIONSКИH BOJILA

Izv. prof. dr. sc. Livio Racané

Marija Čerkez

ZAGREB, RUJAN 2017.

Temeljna dokumentacijska kartica

Rad je izrađen na Zavodu za primjenjenu kemiju Tekstilno – Tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u sklopu projekta Hrvatske nacionalne zaklade br. 5596 (Synthesis and cytostatic evaluations of novel nitrogen heterocyclic library SCIENCENTRY).

Broj stranica: 30

Broj slika: 27

Broj tablica: 1

Broj literaturnih izvora: 12

Članovi povjerenstva:

- Prof.dr.sc. Gordana Pavlović, predsjednik
- Izv.prof.dr.sc. Livio Racané, član (mentor)
- Doc.dr.sc. Maja Somogyi Škoc, član
- Doc.dr.sc. Iva Rezić, zamjenica člana

Datum obrane: 13. rujna 2017.

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je višestupnjevitom sintezom prirediti amidino-supstituirani 2-aminotiofenol kao ključni intermedijar u sintezi amidino-supstituiranih benzotiazola, te kondenzacijskom reakcijom s aromatskim aldehydima prirediti novi amidinski derivat. Obzirom da je amidinska funkcijska skupina protonirana pri pH 7, novo monokationsko vodotopivo bojilo može se ispitivati kao bojilo na tekstilnom supstratu.

Višestupnjevitom sintezom, polazeći iz benzotiazola, opisanim metodama efikasno je priređen 5-amidino-2-aminotiofenol (**5**) koji je poslužio kao intermedijer za reakciju kondenzacije s 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehidom (**6**). Optimiranjem postojećih reakcijskih postupaka za dobivanje ključnog intermedijera **5**, primjenom ekološki prihvatljivijih postupaka ili dobivanja produkata u boljem iskorištenju nađena je podjednako efikasna, a ekološki prihvatljivija metoda za pripravu 6-cijanobenzotiazola (**4**) Sandmeyer-ovom reakcijom, dok je iz njega Pinner-ovom reakcijom ciljani produkt **5** u zwitterionskom obliku izoliran u boljem iskorištenju. Potvrđena je mogućnost korištenja intermedijara **5** u sintezi novih vodotopivih kationskih bojila te je provođenjem reakcije kondenzacije s aldehidom **6** dobiven dosad neopisani 6-amidinij-(2-*N,N*-dimetilaminofenil)benzotiazol metansulfonat (**7**) kao žuto monokationsko vodotopivo bojilo, a struktura mu je dokazana NMR spektroskopijom.

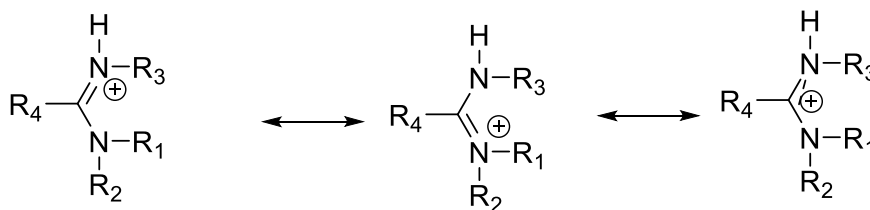
Ključne riječi: Sinteza, amidin, benzotiazol, kationska bojila

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2.1. KATIONSKA (BAZNA) BOJILA.....	2
2.1.1. Kationska bojila sa lokaliziranim nabojem.....	4
2.1.2. Kationska bojila s delokaliziranim nabojem	4
2.2. AZO BOJILA I SINTEZA AZO BOJILA.....	6
2.3. METODE PRIPRAVE AMIDINA.....	9
2.3.1. Priprava iz nitrila	9
2.3.2. Priprava iz amida ili tioamida.....	12
3. EKSPERIMENTALNI DIO	13
3.1. Priprava 6-nitrobenzotiazola (2).....	14
3.2. Priprava 6-aminobenzotiazola (3)	15
3.3. Priprava 6-cijanobenzotiazola (4).....	16
3.4 Priprava 5-amidinij-2-aminobenzentiolata (5)	19
3.5. Priprava 6-amidinij-(2- <i>N,N</i> -dimetilaminofenil)benzotiazol metansulfonat (7)	21
4. RASPRAVA	22
5. ZAKLJUČCI	28
6. LITERATURA	29

1. UVOD

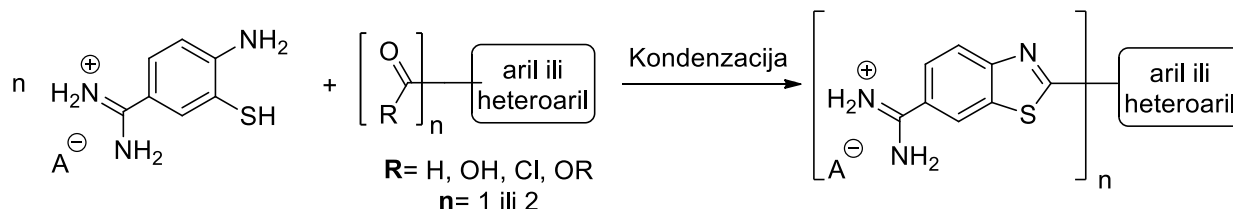
Amidine možemo svrstati u derivate karboksilnih kiselina te su strukturni dijelovi mnogih spojeva koji imaju biološko značenje te tvore važna medicinska i biokemijska sredstva. Amidini nalaze široku primjenu u organskoj sintezi naročito kod pripreme heterocikličkih spojeva [1]. Formalno gledajući, kod amidina atomi dušika su različito povezani, a to su jednostruko vezan amidni i dvostruko vezan imidni dušik. Amidini su jake organske baze. Njihovo protoniranje odvija se na imino dušiku vodeći do simetričnog amidinijevog kationa koji je stabiliziran konjugacijom. To se može prikazati rezonantnim formulama (slika 1), što dovodi do ekvivalentne duljine CN veze. Oni su slični izoelektronskim karboksilatnim anionima.



Slika 1. Prikaz rezonantnih struktura amidinijevog kationa

Amidini se mogu podijeliti na acikličke i cikličke, a funkcionalna skupina amidina može biti i dio različitih heterocikličkih prstena.

Glavni cilj ovog rada bio je višestupnjevitom sintezom prirediti amidino-supstituirani 2-aminotiofenol kao ključni intermedijari u sintezi amidino-supstituiranih benzotiazola. Obzirom da je amidinska funkcionalna skupina protonirana pri pH 7, kondenzacijskom reakcijom iz dobivenog intermedijara [2] (slika 2) mogu se dobiti nova vodotopljiva bojila te ispitivati kao kationska bojila na tekstilnom supstratu.

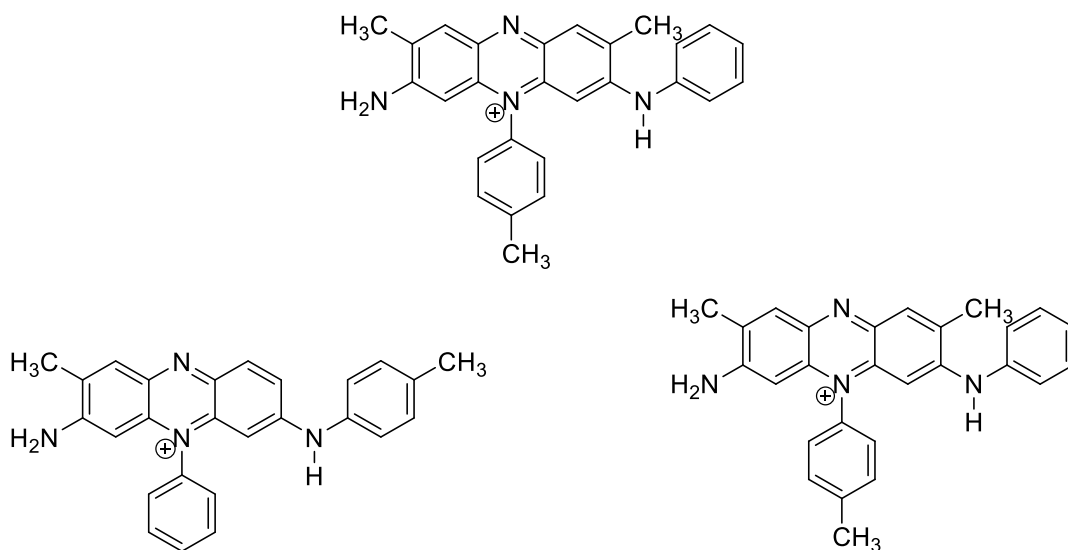


Slika 2. Kondenzacijske reakcije pripreme amidino-supstituiranih benzotiazolskih derivata

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KATIONSKA(BAZNA) BOJILA

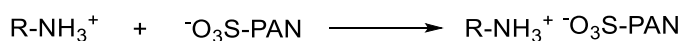
Prvo sintetizirano bojilo (slika 3) bilo je kationsko bojilo koje je sintetizirao William Henry Perkin 1855 godine. On je bio engleski kemičar koji je slučajno otkrio prvo anilinsko bojilo, nazvano Purple Mauveine, u pokušaju sinteze kinina iz anilina. Međutim, to mu nije bilo uspješno, ali je obratio pažnju na reakciju najjednostavnijeg aromatskog amina (anilin) s oksidirajućim sredstvom kalijevim dikromatom. Ta reakcija rezultirala je crnim produktom iz kojeg je Perkin otkrio da se ljubičasta boja može izdvojiti različitim otapalima. Kasnijim istraživanjima došlo je do zaključka da se anilinskim bojilom može bojadisati svila te je zahvaljujući Perkinu došlo do intenzivnog razvoja proizvodnog procesa. To prvo sintetsko bojilo pojavilo se na tržištu 1857. godine, a budući da je za proizvodnju anilinskog bojila bio potreban veliki razvoj proizvodnje anilina od benzena redukcijom nitrobenzena, Perkin je ujedno bio začetnik organske kemijske industrije [3].



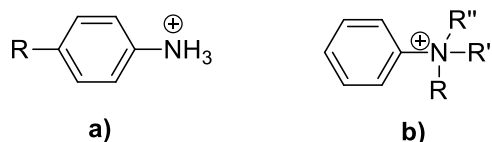
Slika 3. Prikaz mogućih struktura prvog sintetskog kationskog bojila

U početcima kationska bojila su se primjenjivala na svili, zatim na vuni ili pamuku, ali nastankom poliakrilonitrilnih vlakana (PAN) i modakrilnih vlakana (MAC), kationska bojila našla su veliku primjenu za bojadisanje upravo tih vlakana. Kationska bojila karakteristična su po svojoj briljantnosti te su to većinom fluorescentna bojila. Bojila koja se danas upotrebljavaju za bojadisanje PAN i MAC vlakana su modificirana kationska bojila. Zbog poboljšane postojanosti na svjetlo, primjenjuju se bojila čija je kromoforna skupina azo ili antrakinonska skupina. Molekule kationskih bojila su srednje veličine i nisu linearne. Kationska bojila imaju visoku supstantivnost i zbog jako brzog prijelaza na vlakno daju nejednolična obojenja, pretežito u svjetlijim tonovima, što se može poboljšati dodavanjem usporivača u kupelj za bojadisanje.

Također su bojila dobro topljiva u vodi, što znači da u vodi disociraju na katione bojila koji s vlaknom stvaraju ionsku vezu [4]. To možemo prikazati jednadžbom:



Većina kationskih bojila su protonirani aromatski amini (slika 4a) ili kvaterni amonijevi spojevi (slika 4b).



Slika 4. Strukture protoniranog amina i kvaternog amonijevog spoja

Kationska bojila ne predstavljaju posebnu skupinu bojila već su to pozitivno nabijene molekule strukturno različitih bojila, a možemo ih naći u bojilima različite kemijske strukture kao što su:

- azo bojila
- antrakinonska bojila

- di- i triarilmetinska bojila
- tiazinska bojila
- oksazinska bojila
- fenazinska bojila

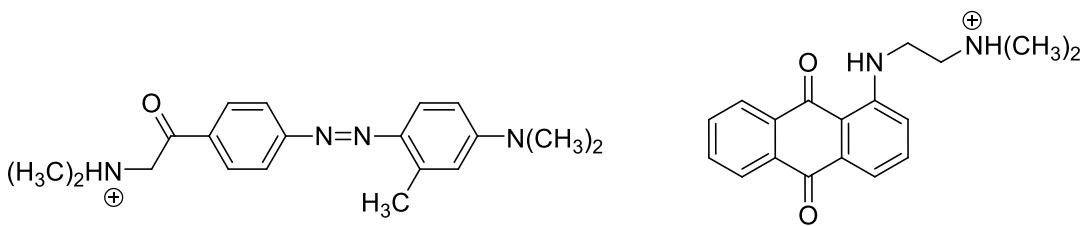
Općenito kod svih kationskih bojila karakteristično je da trgovački proizvodi dolaze najčešće kao soli klorida, a rjeđe kao oksalati ili dvostruke soli cinkovog klorida (ZnCl_2).

S obzirom na položaj pozitivnog naboja kationska bojila se dijele u dvije skupine:

- pozitivni naboj je lokaliziran na jednom atomu dušika
- pozitivni naboj nije lokaliziran već je raspoređen po cijeloj molekuli (delokalizirani naboj).

2.1.1. Kationska bojila sa lokaliziranim nabojem

U tu skupinu spadaju bojila koja imaju vrlo visoku postojanost na svjetlo, a najčešće ih nalazimo kao azo i antrakinonske spojeve (slika 5).

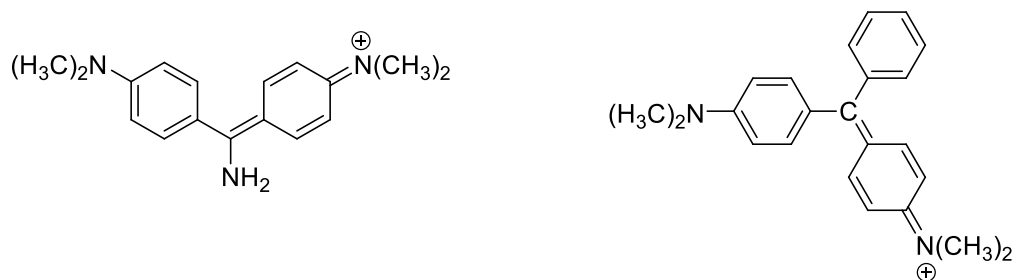


Slika 5. Strukture kationskog azo i antrakinonskog bojila s lokaliziranim nabojem

2.1.2. Kationska bojila s delokaliziranim nabojem

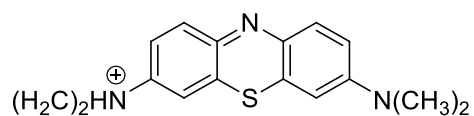
U tu skupinu spadaju bojila iz kojih se može izvesti više rezonancijskih struktura, a to su najčešće:

-di- i trifenilmetinska bojila (slika 6)



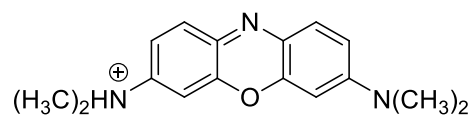
Slika 6. Auramine O (C.I. Basic Yellow 2) i Malahitno zelena (C.I. Basic Green 4)

-tiazinska bojila (slika 7)



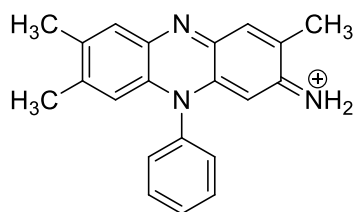
Slika 7. Metilensko plava (C.I. Basic Blue 9)

-oksazinska bojila (slika 8)



Slika 8. Maxilon Blue 5G (C.I. Basic Blue 3)

-fenazinska bojila (slika 9)

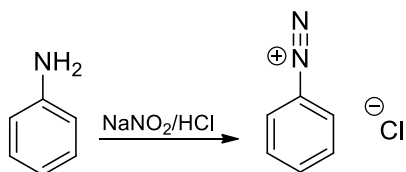


Slika 9. Safranin T Extra (C.I. Basic Red 2)

2.2. AZO BOJILA I SINTEZA AZO BOJILA

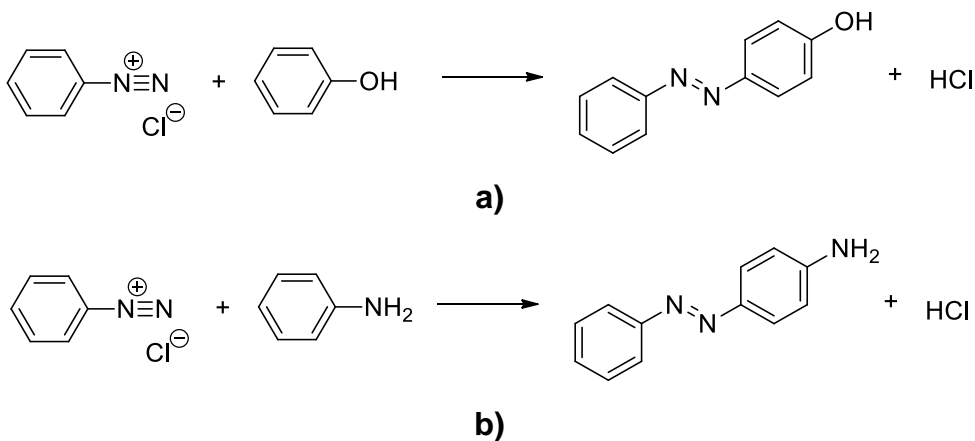
Azo bojila su organska sintetska bojila koja sadrže najmanje jednu azo-skupinu (-N=N-) vezanu ma aromatsku jezgru. Ona su u tekstilstvu najzastupljenija od svih sintetskih bojila s udjelom od 60-70% [5].

Azo bojila se dobivaju reakcijama diazotacije i kopulacije, koje je prvi otkrio Peter Griess 1858. godine. Najvažniji način pripreme diazonijevih soli je obrada aromatskih amina (npr. anilina) s nitritnom kiselinom koja se provodi in situ uobičajeno iz natrijevog nitrita i neke mineralne kiseline (slika 10). U vodenoj otopini diazonijeve soli su nestabilne na temperaturama iznad 5°C te se odmah koriste u reakciji kopulacije.



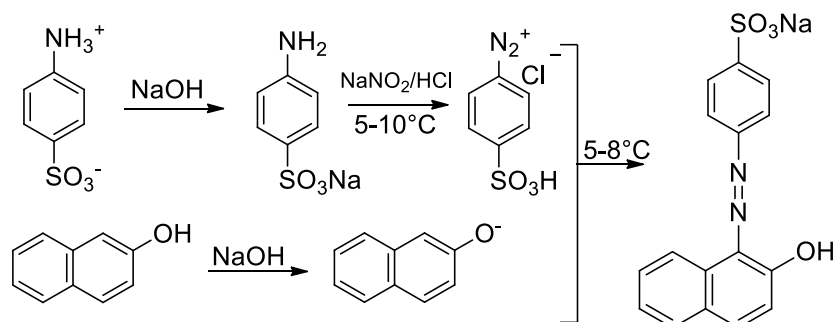
Slika 10. Reakcija diazotacije

U tom procesu diazonijev spoj se povezuje sa aromatskim supstratom koji je aktivni elektor donorski supstrat. To se može prikazati reakcijom diazonijeve soli i fenola (slika 11a) ili reakcijom diazonijeve soli i anilina [3] (slika 11b).



Slika 11. Reakcija kopulacije

Najčešći primjeri azo bojila sadrže naftalenske jezgre te se ta bojila dobivaju reakcijama diazotacije odgovarajućih amina s derivatima naftalena kao što je primjer kod pripreve β -naftoloranža [7].



Slika 12. Priprava β -naftoloranža

Kationska azo bojila u svojoj strukturi imaju protoniranu amino skupinu ili kvaternu amonijevu skupinu, a uvodi se ili kroz proces diazotacije i koplucije ili nakon provedenog postupka sinteze azo spoja. Neki primjeri komercijalno dostupnih kationskih azo bojila prikazani su u Tablici 1 [6].

Tablica 1. Komerrijalno dostupna kationska azo bojila

NAZIV	STRUKTURA
C.I. Basic Yellow 15	
C.I. Basic Orange 1	
C.I. Basic Orange 2	
C.I. Basic Red 18	
C.I. Basic Red 46	
C.I. Basic Blue 41	
C.I. Basic Blue 54	
C.I. Basic Brown 1	

2.3. METODE PRIPRAVE AMIDINA

Najčešće metode pripreve amidina mogu se podijeliti ovisno o prirodi polaznog supstrata [8] na:

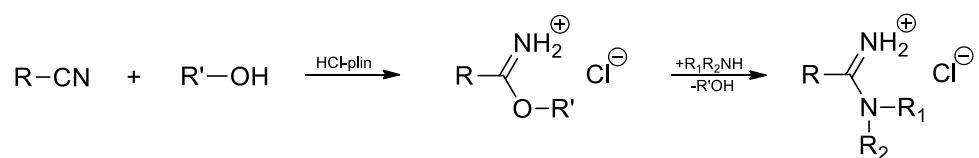
- pripravu iz nitrila
- pripravu iz amida ili tioamida
- pripravu iz specifičnih polaznih spojeva (šifova baza, hidrazona, amidooksima, karbodiimidata i dr.).

2.3.1. Priprava iz nitrila

Pripravu amidina iz nitrila može se provesti reakcijom u dva stupnja: preko imidoil-etera kao intermedijara u kiselo kataliziranoj ili bazno kataliziranoj adiciji alkohola na nitrile u prvom stupnju te supstituciji alkosid iona sa supstituiranim ili nesupstituiranim aminom u drugom stupnju. Također je moguće amidine prirediti i reakcijom u jednom stupnju, taljenjem nitrila sa solima primarnog amina [2].

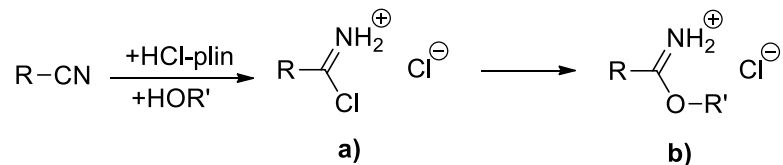
Kiselo katalizirana adicija alkohola na nitrile

Kiselo katalizirana adicija alkohola na nitrile naziva se još i Pinnerova metoda i predstavlja najrašireniju metodu pripreve amidina koja je korištena i u ovom radu, a prikazana je na reakcijskoj shemi (slika 13) i odvija se u dva koraka:



Slika 13. Reakcijska shema Pinnerove metode

Ključni stupanj reakcije je priprava imidoil-eter hidroklorida (Pinnerova sol, slika 14) koja predstavlja kiselo kataliziranu adiciju alkohola na nitrile.

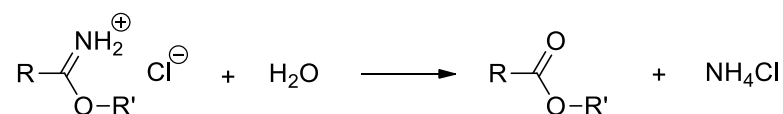


Slika 14. Reakcijska shema priprave Pinnerove soli

Prvi stupanj reakcije predstavlja adiciju HCl-a na nitril, a dobiveni međuprodukt (a) dalje reagira s alkoholom pri čemu dolazi do supstitucije klora s alkoksidnom skupinom.

Tijekom reakcije mogu se pojaviti sporedne reakcije :

a) hidroliza imidoil-eter hidroklorida (slika 15)



Slika 15. Reakcija hidrolize Pinnerove soli

Da bi se izbjegla hidroliza potrebno je reakciju provoditi u apsolutno suhim uvjetima (na vlagu su posebno osjetljivi alifatske Pinnerove soli).

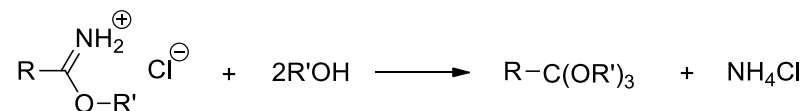
b) nastajanje amida (slika 16)



Slika 16. Reakcija nastajanje amida iz Pinnerove soli

Na povišenoj temperaturi dolazi do razgradnje Pinnerove soli u amid.

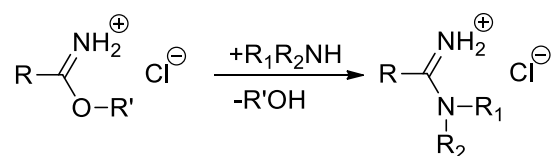
c) nastajanje *ortho*-estera (slika 17)



Slika 17. Reakcija nastajanje *ortho*-estera iz Pinnerove soli

Do ove sporedne reakcije dolazi kada se reakcija provodi u velikom suvišku alkohola i produljenim vremenom reakcije. Kod aromatskih Pinnerovih soli ova sporedna reakcija je rijetka.

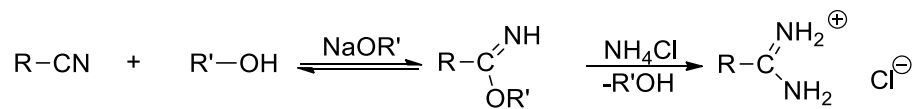
Drugi stupanj priprave amidina uključuje reakciju imidoil-eter hidroklorida sa primarnim ili sekundarnim aminom (slika 18).



Slika 18. Reakcija nastajanje amidina iz Pinnerove soli

Bazno katalizirana adicija alkohola na nitrile

Osim Pinnerove metode (kiselo katalizirane adicije alkohola na nitril) adicija alkohola može se provesti i uz bazne katalizatore. Reakcija teče prema reakcijskoj shemi (slika 19).

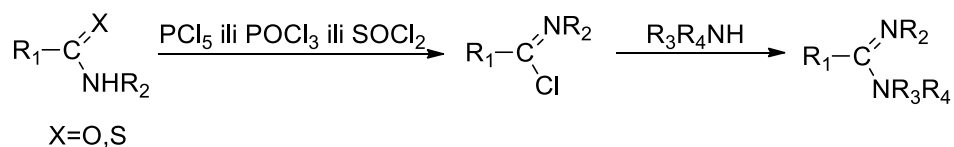


Slika 19. Bazno katalizirana reakcija priprave amidina

Ograničenje ove reakcije je u tome što i alifatski i aromatski nitrili moraju imati elektronakceptorsku skupinu kao supstituent. S elektrondonorskom supstituentima imidoil-eter se dobiva u malom iskorištenju (ispod 40 %). Kod bis-nitrila ustanovljeno je da reakcija teče u dva stupnja. U prvom stupnju nastaje mono imidoil-eter u visokom iskorištenju (utjecaj druge CN skupine kao jake elektronakceptorske skupine). U drugom stupnju odvija se konverzija druge CN skupine, ali u malom iskorištenju obzirom da je već nastala imidoil-eterska skupina, slaba elektronakceptorska skupina. Zato se ovom reakcijom dobije smjesa produkata koja se sastoji od 70 % mono- i 30 % di- imidoil-etera. Za daljnju reakciju imidoil-etera s primarnim ili sekundarnim aminom (slika 19) nužno je da amin bude u obliku hidroklorida.

2.3.2. Priprava iz amida ili tioamida

Na slici 20. prikazana je priprava supstituiranih amidina iz primarnih ili sekundarnih amida ili tioamida [8]. U prvom stupnju reakcije iz primarnog amida sa PCl_5 , POCl_3 ili SOCl_2 priređuje se odgovarajući imidoil-klorid. Reakcijom imidoil-klorida sa primarnim ili sekundarnim aminom dobivaju se odgovarajući amidini.



Slika 20. Reakcija priprave amidina iz amida ili tioamida

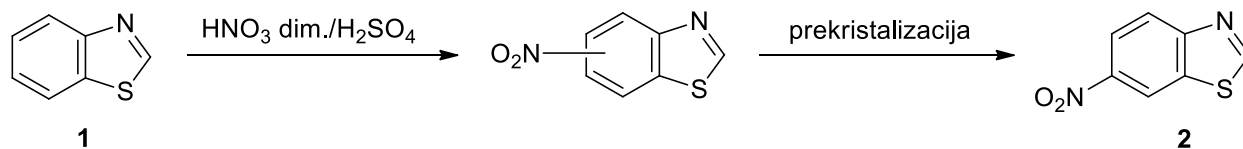
3. EKSPERIMENTALINI DIO

Opće napomene

Tališta su određena pomoću Kofler Mikroheitzisch aparata (Reichert, Wien).

^1H NMR spektri snimljeni su pomoću instrumenta Bruker Avance DPX-600 u deuteriranom dimetilsulfoksidu ($\text{DMSO-}d_6$) uz tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard. Kemijski pomaci navode se u dijelovima prema milijun (ppm, eng. *parts per million*) relativno prema TMS-u.

3.1. Priprava 6-nitrobenzotiazola (2)



Upotrebene kemikalije:

50 ml H₂SO₄

26 ml (0,225 mol) benzotiazola

25 ml HNO₃, d=1,5

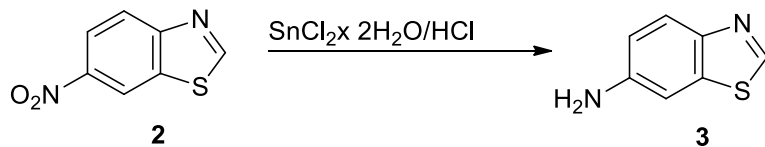
NH₄OH

etanol

Postupak:

U Erlenmeyerovu tikvicu od 250 ml ulije se 50 ml konc. H₂SO₄ koja se ohladi u ledenoj kupelji uz miješanje magnetskom miješalicom na 5° C. Ohlađenoj H₂SO₄ uz održavanje temperature ispod 20° C i uz stalno miješanje polako se dokapava iz menzure 26 ml (0,225 mol) benzotiazola (1). Potom se iz lijevka za dokapavanje dokapava 25 mL dimeće HNO₃ (d=1.5) uz održavanje temperature do 20° C. Nakon što se sva HNO₃ dokapa, reakcijska smjesa se ostavi dalje miješati dva dana. Uljasta smjesa produkata se izlije na oko 500 g leda u čaši od 1000 ml uz miješanje staklenim štapićem. Potom se neutralizira s koncentriranom otopinom amonijaka. Istaloženi produkt se odfiltrira preko Büchnerovog lijevka i višekratno ispere s vodom. Prekristalizacijom iz etanola, dobiveno je 17,05 g (41.2%) svjetlosmeđih kristala, *t*_m = 177°C, literaturno [9] *t*_m = 176-177°C.

3.2. Priprava 6-aminobenzotiazola (3)



Upotrebijene kemikalije:

12,0 g (0,066 mol) 6-nitrobenzotiazola (**2**)

60 g SnCl₂ x 2H₂O

120 ml metanola

120 ml konc. HCl

25% NaOH

dieti-eter

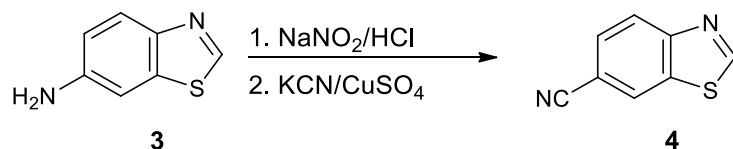
toluen

Postupak:

U čaši se priredi otopina od 60 g SnCl₂ x 2 H₂O, 120 ml metanola i 120 ml konc. HCl-a. U okruglu tikvicu od 500 ml odvažuje se 12 g (0,066 mol) 6-nitrobenzotiazola (**2**), stavi magnetni mješač i ulije prethodno priređena otopina reducensa. Reakcijska smjesa se refluksira 15 minuta i potom upari na pola volumena. Ostatak se otopi u vodi i neutralizira s 25 % NaOH. U lijevku za odjeljivanje provede se ekstrakcija 6-aminobenzotiazola s dietil-eterom (3 x 150 mL), a spojeni eterski ekstrakti se suše iznad bezvodnog MgSO₄. Uparavanjem etera zaostaje sirovi produkt koji se prekrizalizira iz toluena uz aktivni ugljen. Dobiveno je 10,48 g bezbojnih kristala produkta u iskorištenju od 87,3 %, *t*_m = 82-83 °C, literaturno [10] *t*_m = 85-86°C.

3.3. Priprava 6-cijanobenzotiazola (4)

Metoda a) uz bakrov(II) sulfat (CuSO_4) i kalijev cijanid (KCN)



Upotrebene kemikalije:

12,0 g (0,040 mol) 6-aminobenzotiazola

24 ml konc. HCl

6,0 g (0,087 mol) NaNO_2

30 g (0,46 mol) KCN

22,2 g $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$

Dietil-eter

Toulen

Al_2O_3

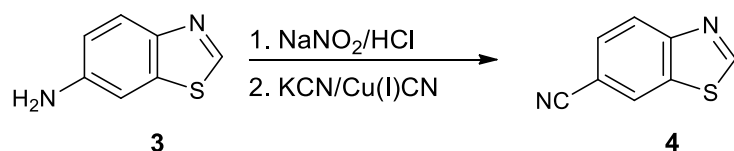
Postupak:

U Erlenmayerovoj tikvici od 200 ml otopi se 12,0 g (0,040 mol) 6-aminobenzotiazola (3) u 24 ml konc. HCl i 60 ml vode te se smjesa ohladi na 0-5°C. Otopina se diazotira s 6,0 g NaNO_2 otopljenog u 30 ml vode uz održavanje temperature od 5-10°C i miješa još 30 minuta na 5°C.

U dvogrloj tikvici od 1000 ml priredi se otopina od 30 g KCN u 100 ml vode. Tome se polako dodaje otopina od 22,2 g $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ u 100 ml vode. Reakcijska smjesa se potom zagrije na 40-50°C i u malim obrocima se dodaje prethodno priređena diazonijeva sol. Reakcijska smjesa se nastavi dalje miješati 30 minuta na temperaturi od 50°C. Zatim se doda 15 g KCN otopljenog u 150 ml vode i miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Ohlađena reakcijska smjesa se ekstrahira eterom,

a eterski ekstrakti se suše iznad bezvodnog MgSO_4 . Uparavanjem etera zaostaje sirovi produkt (11,6 g), koji se otopi u toulenu (250 ml) i propusti kroz kolonu s 20 g Al_2O_3 . Bezbojna toulenska otopina se upari na rotovaporu. Dobiveno je 7,66 g (59,8 %) bezbojnih kristala produkta, $t_f=136-138^\circ\text{C}$, literaturno [10] $t_f=138^\circ\text{C}$.

Metoda b) uz bakrov(I) cijanid (Cu(I)CN) i kalijev cijanid (KCN)



Upotrebijene kemikalije:

6,0 g (0,040 mol) 6-aminobenzotiazola

12 ml konc. HCl

3,0 g (0,0869 mol) NaNO_2

4 g (0,0445 mol) Cu(I)CN

7,25 g (0,111 mol) KCN

Dietil-eter

Toulen

Al_2O_3

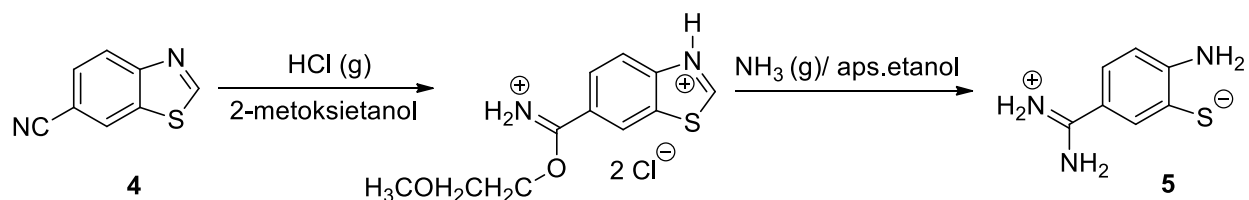
Postupak:

U Erlenmayerovoj tikvici od 200 ml otopi se 6,0 g (0,040 mol) 6-aminobenzotiazola (3) u 12 ml konc. HCl i 60 ml vode te se smjesa ohladi na $0-5^\circ\text{C}$. Otopina se diazotira s 3,0 g NaNO_2 otopljenog u 30 ml vode uz održavanje temperature od $5-10^\circ\text{C}$ i miješa još 30 minuta na 5°C .

U dvogrloj tikvici od 500 ml priredi se otopina od 7,25 g (0,111 mol) KCN i 4 g (0,0445 mol) Cu(I)CN u 40 ml vode. Reakcijska smjesa se potom zagrije na $40-50^\circ\text{C}$ i u malim obrocima se dodaje prethodno priređena diazonijeva sol (jako gusta

suspencija, pa razrijeđeno s još oko 80 ml vode). Reakcijska smjesa se nastavi dalje miješati 30 minuta na temperaturi do 50°C. Ohlađena reakcijska smjesa se ekstrahira eterom, a eterski ekstrakti se suše iznad bezvodnog MgSO₄. Uparavanjem etera zaostaje sirovi produkt (5,08 g), koji se otopi u toulenu i propusti kroz kolonu s 20 g Al₂O₃. Bezbojna toulenska otopina se upari na rotovaporu. Dobiveno je 3,35 g (55.9 %) bezbojnih kristala produkta $t_f=136-138^\circ\text{C}$, literaturno [10] $t_f=138^\circ\text{C}$.

3.4. Priprava 5-amidinij-2-aminobenzotiolata (5)



Upotrebljene kemikalije

5,0 g (0,0312 mol) 6-cijanobenzotiazola

70 ml 2-metoksietanola

500 ml etera

120 ml apsolutnog etanola

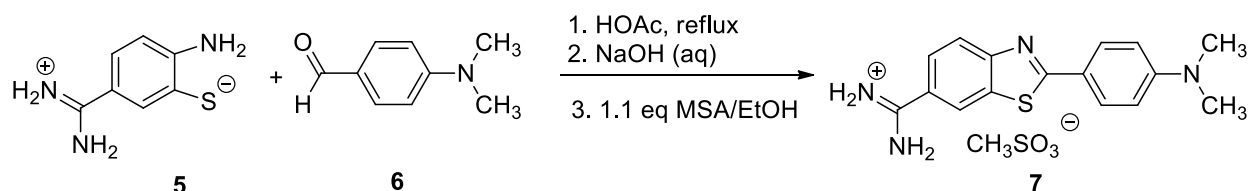
150 ml metanola

Postupak:

U dvogrloj tikvici od 250 ml suspendira se 5,0 g (0,0312 mol) 6-cijanobenzotiazola (4) u 70 ml suhog 2-metoksietanola. Reakcijska smjesa se zasiti s plinovitim HCl-om na 15°C, tikvica se začepi i ostavi miješati sljedećih 5 dana. Zatim se suvišak HCl-a ukloni propuhivanjem dušika kroz reakcijsku smjesu. Suspenzija se zatim izlije u 500 ml etera, a talog se odfiltrira te ispere suhim eterom. Sušenjem intermedijernog produkta u eksikatoru pod vakuumom iznad KOH dobiveno je 9,46 g (97,3%) bijelih kristala imidatnog estera dihidroklorida, koji je upotrijebljen odmah u sljedećem stupnju reakcije. Kristali Pinnerove soli suspendirani su u 120 ml apsolutnog etanola i u smjesu se uvodi plinoviti amonijak do zasićenja na 15°C (oko 2 sata). Potom se tikvica začepi i ostavi miješati na sobnoj temperaturi 5 dana. Suvišak amonijaka ispuše se u struji dušika pri čemu dolazi do taloženja produkta. Nakon hlađenja preko noći produkt se odfiltrira, ispere eterom i suši u vakuumu. Sirovi produkt suspendiran je u 150 ml odzračenog metanola dobivenog propuhivanjem s dušikom, potom se smjesa zagrije do vrenja i hladi pod dušikom

na smjesi led-voda. Nakon 30 minuta hlađenja produkt je odfiltriran i ispran s eterom i sušen u vakuumu iznad KOH. Dobiveno je 3,82 g (74 %) čistog blijedožutog produkta u obliku zwitteriona $t_m = 235-240^\circ\text{C}$, literaturno [2] $t_m = 235-240^\circ\text{C}$.

3.5. Priprava 6-amidinij-(2-*N,N*-dimetilaminofenil)benzotiazol metansulfonat (7)



Upotrebene kemikalije:

0,167 g (1,0 mmol) 5-amidinij-2-aminobenzentiolata (**5**)

0,150 g (1,0 mmol) 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehida (**6**)

5 ml octene kiseline

10 ml etanola

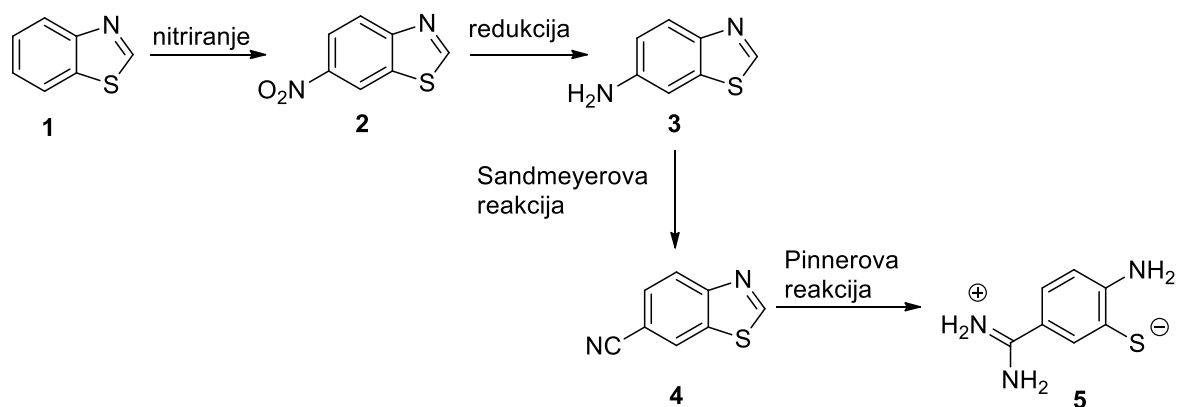
58 μ l (0,9 mmol) metansolfonske kiseline

Postupak:

U otopinu od 0,167 g (1,0 mmol) zwitteriona **5** u 5 ml HOAc, doda se 0,150 g (1,0 mmol) aldehida **6** i reakcijska smjesa se miješa na temperaturi refluksa 4 sata pod dušikom. Otopina se zatim ohladi, izlije u 50 ml vode i zaluži s otopinom NaOH do pH=12. Istaloženi produkt se odfiltrira, ispere vodom i suši u vakuumu iznad KOH. Dobiveno je 0,243 g (82 %) sirovog produkta u obliku slobodne baze koja je odmah prevedena u metansulfonatnu sol. Slobodna baza se uz zagrijavanje suspendira u 10 ml EtOH, te joj se doda 58 μ l (0,9 mmol) metansolfonske kiseline. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 2 sata i hladi u preko noći u hladnjaku. Produkt se odfiltrira, ispere acetonom i suši na 75 °C. Dobiveno je 0.231 g (58,9 %) limun žutog produkta. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ ppm): 9.35 (s, 2H, -C(NH $_2$) $_2^+$), 9.03 (bs, 2H, -C(NH $_2$) $_2^+$), 8.54 (d, 1H, J = 1.5 Hz, Ar- H), 8.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Ar- H), 7.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar- H), 7.86 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 8.5 Hz, Ar- H), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar- H), 3.05 (s, 6H, -N(CH $_3$) $_2$), 2.36 (s, 3H, CH $_3$ SO $_3$).7

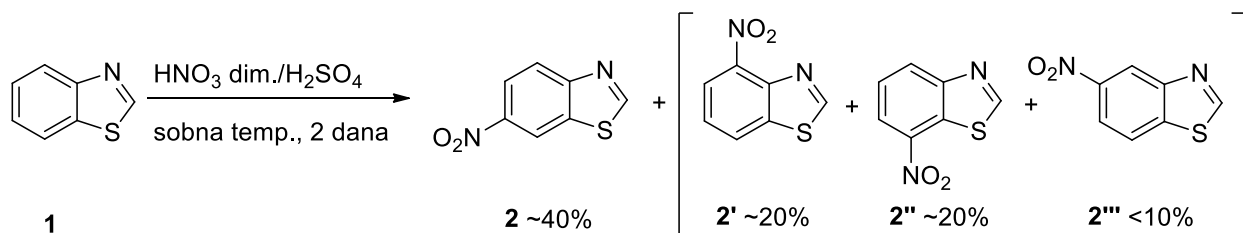
4. RASPRAVA

Glavni cilj ovog rada bilo je istraživanje mogućnosti modifikacije u literaturi opisanih sintetskih postupaka za višestupnjevitu sintezu 5-amidino-2-aminotiofenola **5** [2] primjenom ekološki prihvatljivijih postupaka ili optimiranja postojećih reakcijskih postupaka za dobivanje ciljanog produkta u boljem iskorištenju i/ili kraćem vremenu. Višestupnjevita sinteza temelji se na nizu reakcija koje polaze od komercijalno dostupnog benzotiazola kao što je prikazano na reakcijskoj shemi (slika 21)



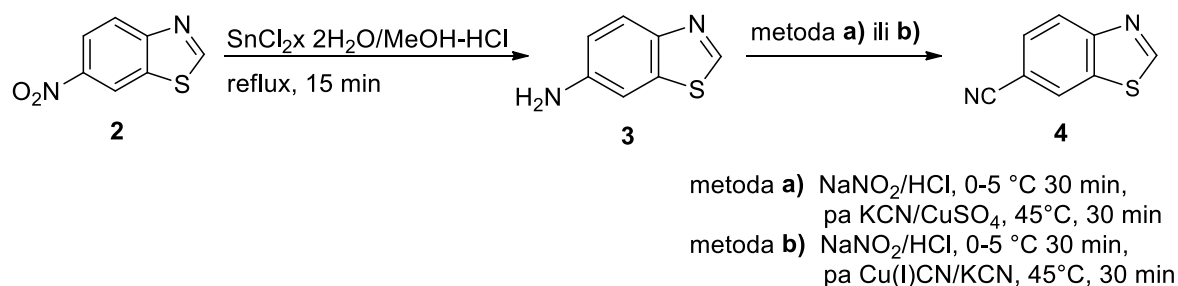
Slika 21. Višestupnjevita sinteza 5-amidino-2-aminotiofenola **5**

Prema reakcijskoj shemi (slika 21), polazeći od benzotiazola (**1**), reakcijom nitiranja s dimećom dušičnom kiselinom uz koncentriranu sumpornu kiselinu priređen je 6-nitrobenzotiazol (**2**) u iskorištenju od 41%. Položaj ulaska nitro skupine na benzenskom dijelu benzotiazolne jezgre u toj reakciji elektrofilne aromatske supstitucije određuje elektronski utjecaj kondenzirane tiazolne jezgre te se osim 6-nitrobenzotiazola (**2**) dobiju se i izomerni produkti nitiranja benzotiazola kod kojih je nitro skupina u položajima 4- **2'**, 7- **2''** i 5- **2'''**, ali u znatno manjim iskorištenjima [9]. Prekristalizacijom iz etanola izomerni benzotiazoli lako se odvajaju od željenog 6-nitro-izomera **2**.



Slika 22. Produkti u reakciji nitriranja benzotiazola

Sljedeći reakcijski stupanj u nizu bila je priprava 6-aminobenzotiazola (**3**) reakcijom redukcije nitro derivata **2** s kositrovim(II) kloridom u kloridno-kiselom mediju [10]. Amino derivat **3** priređen je ovom metodom u odličnom iskorištenju od 87 %, a bio je nužan supstrat za pripravu 6-cijanobenzotiazola (**4**) [10]. Cijano derivat **4** priređen je Sandmeyer-ovom reakcijom u dva koraka: diazotacijom kloridno-kisele otopine amina **3** s otopinom natrijevog nitrita, te u drugom koraku supstitucijom diazo skupine s cijano skupinom (slika 23). Sirovi produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na aluminijevom oksidu uz toluen kao eluens, te je nakon uparavanja otapala dobiven čisti cijano derivat **4** u iskorištenju od 65 %.

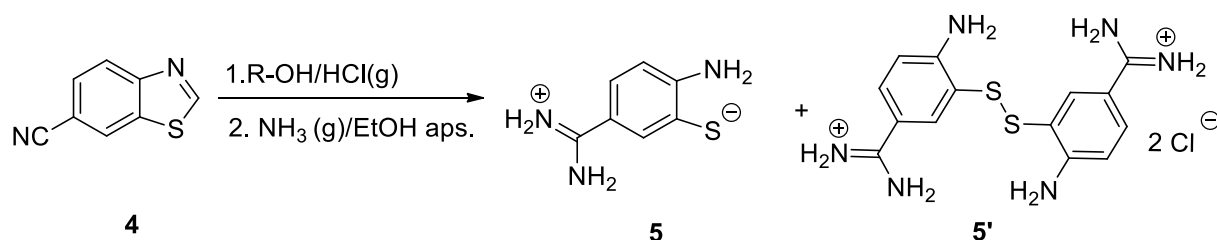


Slika 23. Reakcije priprave 6-cijanobenzotiazola (**4**)

Kod sinteze cijano derivata **4** Sandmeyerovom reakcijom prema opisanoj proceduri koristi se kao reagens kalijev cijanid/bakrov(II) sulfat pri čemu je ekološki neprihvatljiv KCN u velikom suvišku (metoda **a**). Stoga se pokušalo reakciju provesti

koristeći smjesu bakrovog(I) cijanida/kalijevog cijanida jer ta metoda zahtijeva manji suvišak KCN-a, a uspješno je primijenjena kod sinteze *p*-cijanotoluena Sandmeyerovom reakcijom [11]. Pokazalo se, neovisno o upotrijebljenom reagensu u Sandmeyerovoj reakciji, da je iskorištenje na produktu podjednako, a uz Cu(I)CN korištena je 3 puta manja količina KCN-a (metoda **b**). Time se našao ekološki prihvatljiviji postupak za pripravu 6-cijanobenzotiazola.

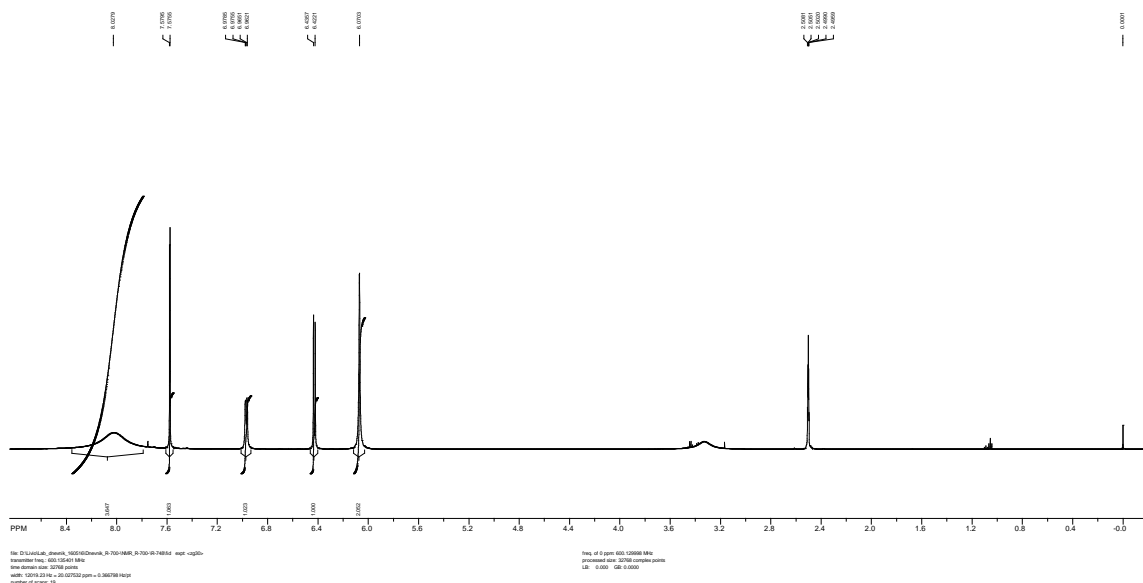
Posljednji reakcijski stupanj potreban za pripravu ključnog intermedijara **5** bila je njegova sinteza iz nitrila **4** Pinnerovom reakcijom, ali uz optimiranje prethodno opisanog reakcijskog postupka (Slika 24) s ciljem dobivanja produkta **5** u boljem iskorištenju.



Slika 24. Opisana Pinnerova reakcija na 6-cijanobenzotiazolu (**4**)

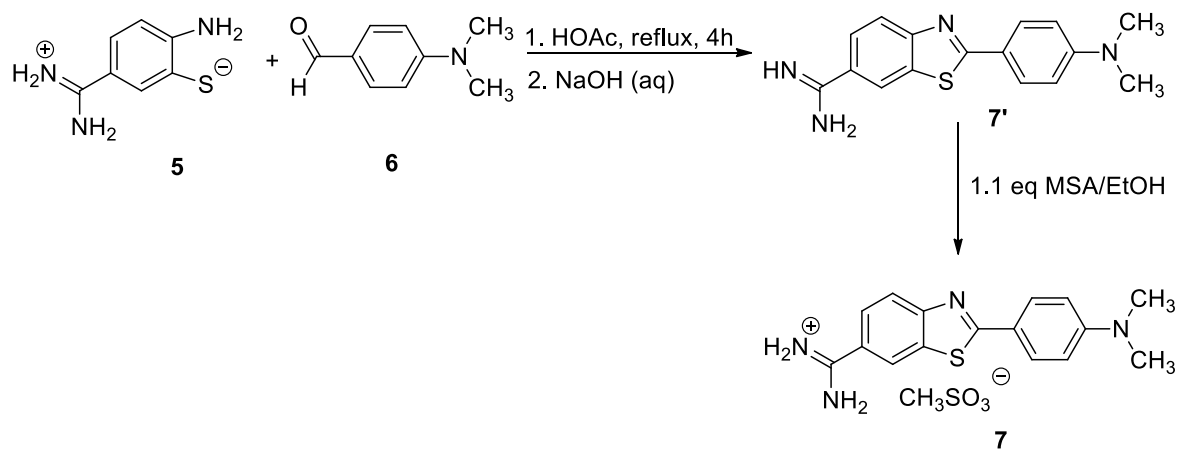
Poznato je da u drugom stupnju te reakcije s amonijakom Pinnerova sol reagira dajući amidin, ali pritom dolazi i do otvaranja benzotiazolskog prstena pri čemu se nakon izolacije 5-amidino-2-aminobenzenthiol izolira u zwitterionskom **5** i disulfidnom **5'** obliku. Do stvaranja neželjenog disulfida **5'** dolazi zbog oksidativne dimerizacije kisikom iz zraka najvjerojatnije u stupnju prekrystalizacije sirovog produkta. Zbog toga se pokušalo stupanj čišćenja sirovog produkta dobivenog Pinnerovom reakcijom prekrystalizacijom, zamijeniti jednostavnim ispiranjem pri čemu ne bi došlo do otapanja zwitteriona **5**, a uklonili bi se nus-produkti. Stoga je nakon provedene reakcije sirovi produkt zagrijan u deaeriranom metanolu pri čemu nije došlo do otapanja zwitteriona **5** i izoliran je čisti produkt **5** u iskorištenju od 74 % što je znatno bolje nego prekrystalizacijom kod koje je ranije dobiveno iskorištenje od oko 50 %

[2]. Čistoća tako dobivenog produkta dokazana je snimanjem njegovog ^1H NMR spektra (slika 25) i tališta s literaturnim vrijednostima za prekrizalizirani produkt koje su potpuno iste.



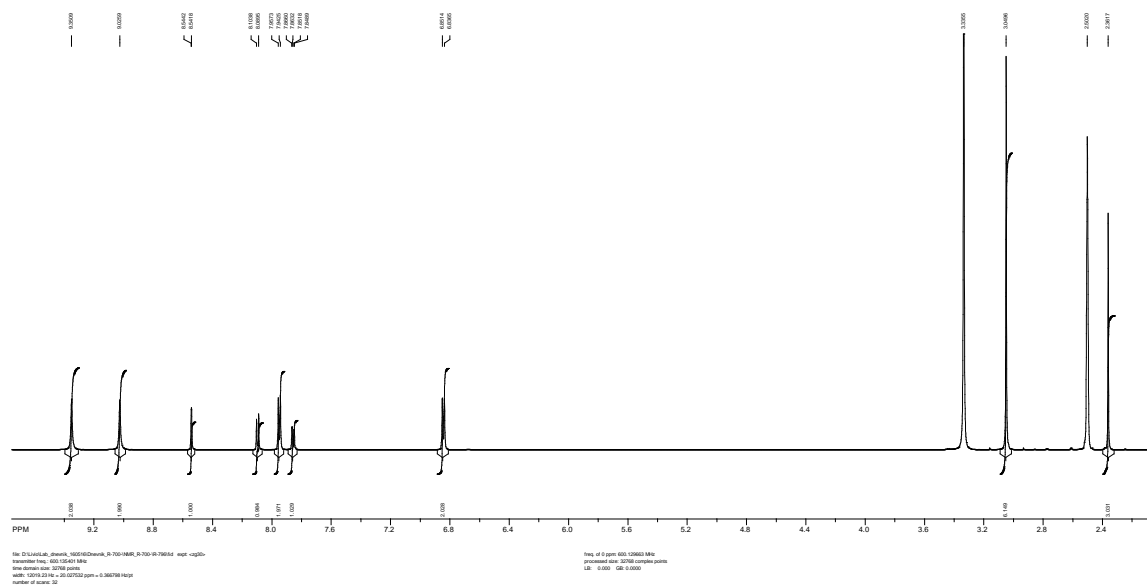
Slika 25. ^1H NMR spektar zwitteriona **5**

Da bi potvrdili mogućnost korištenja dobivenog intermedijara **5** u sintezi novih vodopivih kationskih bojila, provedena je reakcija priprave 6-amidinij-(2-*N,N*-dimetilaminofenil)benzotiazol metansulfonata (**7**) kondenzacijskom reakcijom s 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehida (**6**) u octenoj kiselini (slika 26) prema nedavno razrađenoj metodi [12].



Slika 26. Jednadžba reakcije priprave novog kationskog bojila **7**

Sinteza ciljanog kationskog spoja **7** provedena je u dva koraka. Prvi korak bila je kondenzacijska reakcija zwitteriona **5** s aldehidom **6** u octenoj kiselini na temperaturi refleksa kroz 4 sata te po provedbi reakcije izolacija produkta u obliku slobodne amidinske baze **7'** jednostavnim zaluzivanjem reakcijske smjese otopinom NaOH do pH 12. Iz sirove slobodne baze **7'** u drugom koraku sinteze jednostavnom kiselo-baznom reakcijom u etanolnoj otopini dodatkom metansulfonske kiseline u 10 %-tnom suvišku izolirana je limun žuta monokationska sol **7** u obliku metansulfonata u ukupnom iskorištenju od 59 %. Struktura i čistoća tako dobivenog produkta **7** dokazana je ^1H NMR spektroskopijom (Slika 27).



Slika 27. ¹H NMR spektar novog derivata amidina **7**

5. ZAKLJUČCI

1. Višestupnjevatom sintezom, polazeći iz benzotiazola, opisanim metodama efikasno je priređen 5-amidino-2-aminotiofenol **5** koji je izoliran u zwitterionskom obliku i poslužio kao intermedijer za reakciju kondenzacije s 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehidom (**6**)

2. Optimiranja postojećih reakcijskih postupaka za dobivanje ključnog intermedijera primjenom ekološki prihvatljivijih postupaka ili dobivanja produkata u boljem iskorištenju nađena je podjednako efikasna metoda za pripravu 6-cijanobenzotiazola (**4**) uz bakrov(I) cijanid/kalijev cijanid kao reagens u Sandmeyer-ovoj reakciji pri čemu je suvišak kalijevog cijanida smanjen tri puta u odnosu na opisanu metodu koja koristi bakrov(II) sulfat pentahidrat/kalijev cijanid kao reagens. Nadalje kod postupka pripreme amidinskog derivata **5** Pinnerovom reakcijom iz cijano derivata **4** čisti zwitterionski produkt **5** dobiven je u većem, 75 %-tnom iskorištenju primjenom jednostavne metode čišćenja temeljene na ispiranju, za razliku od ranije opisane prekristalizacije kod koje je dobiveno iskorištenje na zwitterionu **5** od 50 %.

3. Potvrđena je mogućnost korištenja intermedijara **5** u sintezi novih vodotopivih kationskih bojila te je provođenjem reakcije kondenzacije s aldehidom **6** dobiven dosad neopisani 6-amidinij-(2-*N,N*-dimetilaminofenil)benzotiazol metansulfonat (**7**) kao limun žuto monokationsko vodotopivo bojilo, a struktura mu je dokazana NMR spektroskopijom.

6. LITERATURA

- [1] Häfelinger, G., Kuske, F.K.H.: *General and theoretical aspects of amidines and related compounds* u *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Ed. Vol. **2**; Wiley & Sons, New York, USA, 1991., str. 1-101
- [2] Racané, L., Tralić-Kulenović, V., Mihalić, Z., Pavlović, G.; Karminski-Zamola, G. Synthesis of new amidino-substituted 2-aminothiophenoles: mild basic ring opening of benzothiazole, *Tetrahedron*, **64**, (2008), 11594-11602
- [3] Christie, R. M.: *Color Chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2001.
- [4] Parac-Osterman Đ., Karaman, B.: *Osnove teorije bojenja tekstila*, Tekstilno-tehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2013.
- [5] Zollinger, H.: *Color Chemistry*, 3. ed., VCH, Zürich, 2003.
- [6] Hunger, K. (Ed.): *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications*, Wiley-VCH, 2003.
- [7] Tralić-Kulenović, V., Karaman, B., Fišer-Jakić, L.: *Uvod u organsku kemiju*, Tekstilno-tehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2004.
- [8] Boyd, G.V.: *Reaction and Synthetic uses of amidines* u *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Ed. Vol. **2**; Wiley & Sons, New York, USA, 1991., str. 367-424
- [9] Ward, E.R., Poesche W.H.: A quantitative study of the nitration of benzothiazole, *J. Chem. Soc.*, (1961) 2825-2828
- [10] Boggust, W.A., Cocker, W.: Experiments in the chemistry of benzthiazole, *J. Chem. Soc.*, (1949) 355-362
- [11] Furniss, B. S., Hannaford, A., J., Smith, P., W. G., Tatchell A., R.: *Vogel's Textbook of practical organic chemistry*, Vol. **5**, Longman Group UK Limited, London, 1989.
- [12] Racané, L., Sedić, M., Ilić, N., Aleksić, M., Kraljević Pavelić, S., Karminski-Zamola, G.: Novel 2-Thienyl- and 2-Benzothienyl-Substituted 6-(2-Imidazoliny)Benzothiazoles: Synthesis; in vitro Evaluation of Antitumor Effects

and Assessment of Mitochondrial Toxicity, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **17**
(2017), 57-66