

Ph. D. értekezésemet az EGIS Gyógyszergyár Rt. Kémiai Kutatási Főosztály Szintetikus 2. Részlegében készítettem.

Köszönettel tartozom dr. Orbán István vezérigazgató úrnak és Dr. Blaskó Gábor kutatási igazgató úrnak, az MTA levelező tagjának, hogy munkám elkészítését lehetővé tették. Köszönetemet fejezem ki munkahelyi vezetőimnek, Dr. Simig Gyula kémiai kutatási igazgatóhelyettes úrnak, a kémiai tudomány doktorának, valamint dr. Barkóczy József főosztályvezető helyettes úrnak, a kémiai tudomány kandidátusának, hogy munkámat támogatták.

Külön köszönetet mondok témavezetőmnek Dr. Reiter Józsefnek, a kémiai tudomány doktorának munkám irányításáért, mindvégig ösztönző és igen értékes tanácsaiért.

Köszönettel tartozom továbbá valamennyi kollegámnak, akik az értekezésemben tárgyalt munkában segítségemre voltak, így Berecz Gábornak, Dr. Bokotey Sándornak, dr. Dancsó Andrásnak, néhai Hirkóné Csík Magdolnának, Kárpáti Zsófiának, dr. Kövesdi Istvánnak, dr. Pongó Lászlónak, a kémiai tudományok kandidátusának, Dr. Poszavác Lászlónak, dr. Slégel Péternek, dr. Szabó Évának, Tóthné Lauritz Máriaának, valamint Trinka Péternek.

Köszönetemet fejezem ki a preparatív munkában, illetve a spektrumok felvételében közreműködő asszisztenseknek, így Berei Lászlónénak, Freész Józsefnénak, Nyikos Lászlónénak, Nagy Magdolnának, Dr. Sólyom Sándornénak, Szilágyi Lászlónénak és Varholné Tóth Erzsébetnek.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Dr. Kálmán Alajosnak, az MTA rendes tagjának és kutatócsoportjának a röntgendiffrakciós mérések elvégzését.

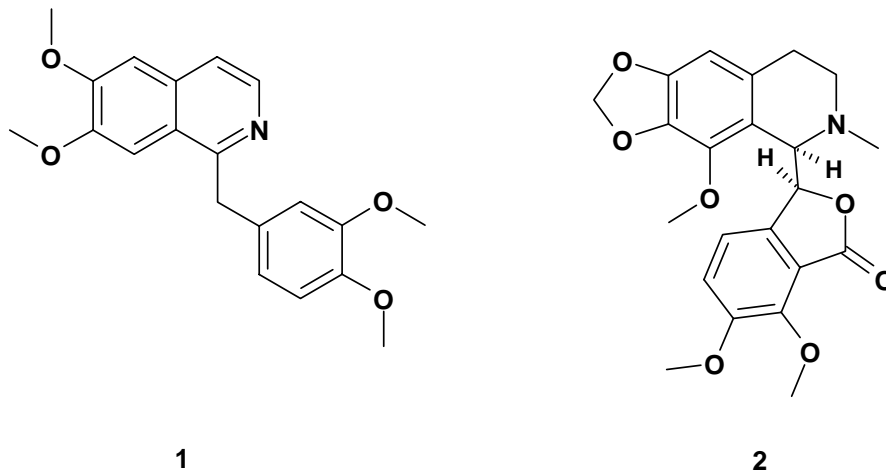
## TARTALOMJEGYZÉK

	oldalszám
<b>1. Bevezetés</b>	1
<b>2. Célkitűzés</b>	4
<b>3. Irodalmi áttekintés</b>	6
3.1. 2'-Acil-fenilacetonok szintézise	6
3.2. Benzo[ <i>c</i> ]pirilium-sók előállítása	8
3.3. 2'-Acil-fenilacetonok és benzo[ <i>c</i> ]pirilium-sók viselkedése lúgos közegben	10
3.4. 5-Amino-3-alkiltio-, illetve aralkiltio-1,2,4-triazolok szintézise	11
3.5. 5-amino-3-alkilamino-, illetve dialkilamino-1,2,4-triazolok szintézise	14
3.6. 5-Amino-3-Q-1,2,4-triazolok szerkezetvizsgálata	15
3.7. 5-Amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion szintézise	17
3.8. Izokinolinium-sók szintézise	18
3.8.1. Izokinolinium-sók szintézise izokinolinokból	18
3.8.2. Izokinolinium-sók szintézise 2'-acil-fenilacetonokból, vagy a megfelelő benzo[ <i>c</i> ]pirilium-sókból	18
3.9. 2,3-Benzodiazepinek szintézise 2'-acil-fenilacetonokból, vagy a megfelelő benzo[ <i>c</i> ]pirilium-sókból	19
3.10. 2,4-Benzodiazocinok szintézise	21
3.11. Izokinolinium-sók redukciója nátrium-, illetve kálium-bórhidriddel	22
<b>4. Saját eredmények</b>	23
4.1. <i>N</i> -azolil-izokinolinium-sók szintézise és szerkezetigazolása	23
4.1.1. Tautomer szerkezet vizsgálata szilárd fázisban	28
4.1.2. Tautomer szerkezet vizsgálata oldatban, <sup>1</sup> H- és <sup>13</sup> C-NMR spektroszkópiával	29
4.1.3. Tautomer szerkezet tanulmányozása UV-spektroszkópia segítségével	33

4.2.	<i>N</i> -(5'-Tiolo-1' <i>H</i> -1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók szintézise és szerkezetigazolása	35
4.2.1.	Az <i>N</i> -(5'-tiolo-1' <i>H</i> -1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók tautomerjeinek vizsgálata oldatban	37
4.2.2.	Az <i>N</i> -(5'-tiolo-1' <i>H</i> -1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók alkilezése dihalo-alkánokkal	39
4.3.	Amino-tiazolo[1,2,4]triazol, amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazin és amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazepin izomerek szintézise	43
4.3.1.	Az amino-tiazolo[1,2,4]triazol, amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazin és amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazepin izomerek szerkezetvizsgálata	45
4.4.	<i>N</i> -azolil-izokinolinium-sók redukciója nátrium-bórhidriddel	46
<b>5.</b>	<b>Kísérleti rész</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Összefoglalás</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Irodalomjegyzék</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Az értekezés tárgykörében megjelent közlemények</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Melléklet</b>	<b>66</b>

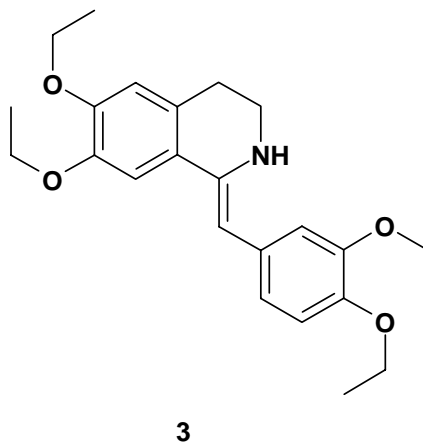
## 1. BEVEZETÉS

A természetben számos izokinolinszármazék fordul elő. Egyik csoportját alkotják az ópium alkaloidjai, melyek közül a gyógyászatban is alkalmazott görcsoldó (spazmolitikus) hatású papaverin<sup>1</sup> (1), illetve a központi idegrendszerre bódítóan ható narkotin<sup>2</sup> (2) emelkednek ki (1. ábra).



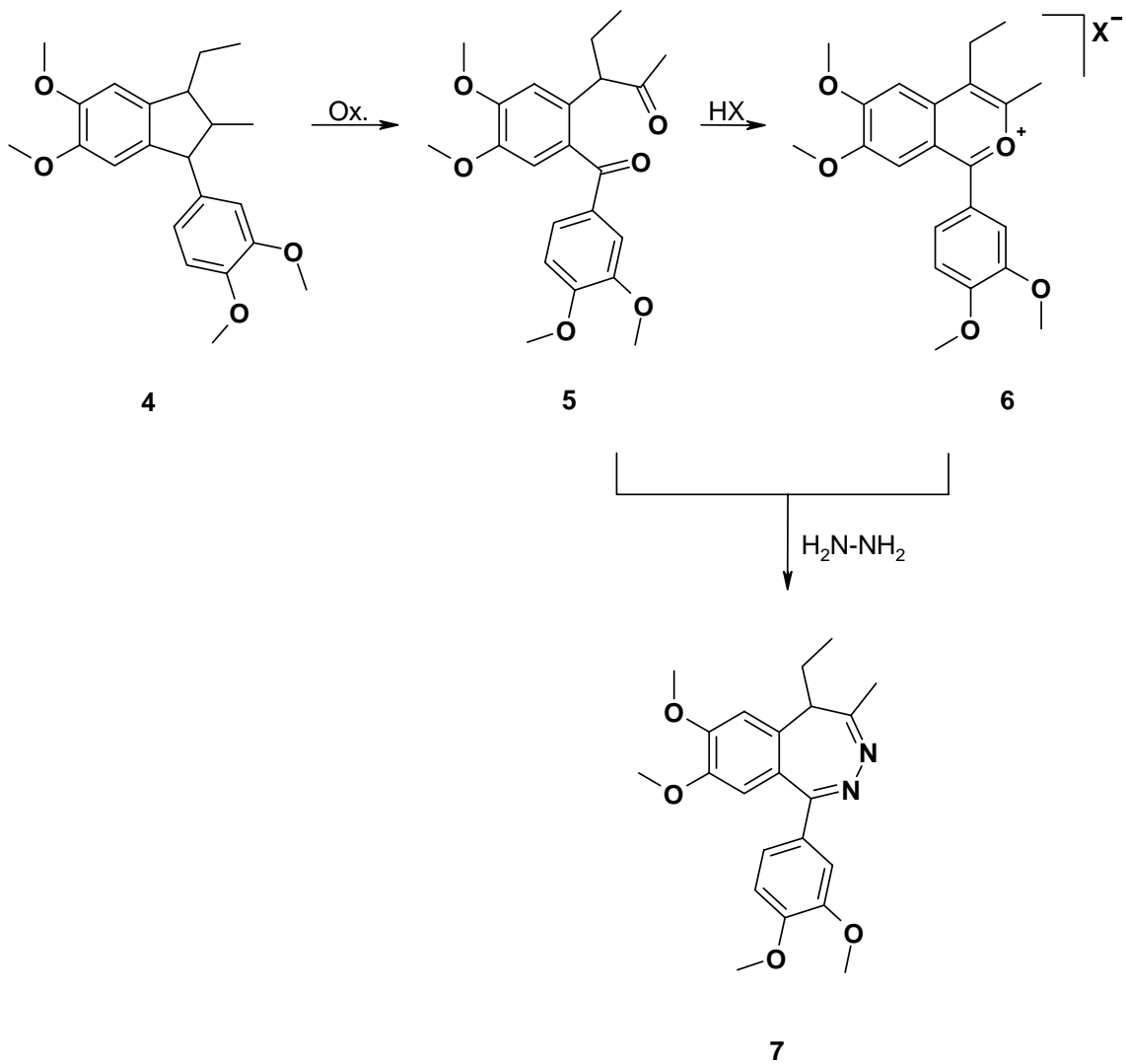
1. ábra

Magyar szerzők<sup>3</sup> nevéhez fűződik a papaverin szoros analogonja, a drotaverin (No-Spa<sup>®</sup>) (3), melyet a gyógyászatban mindmáig alkalmaznak (2. ábra).



2. ábra

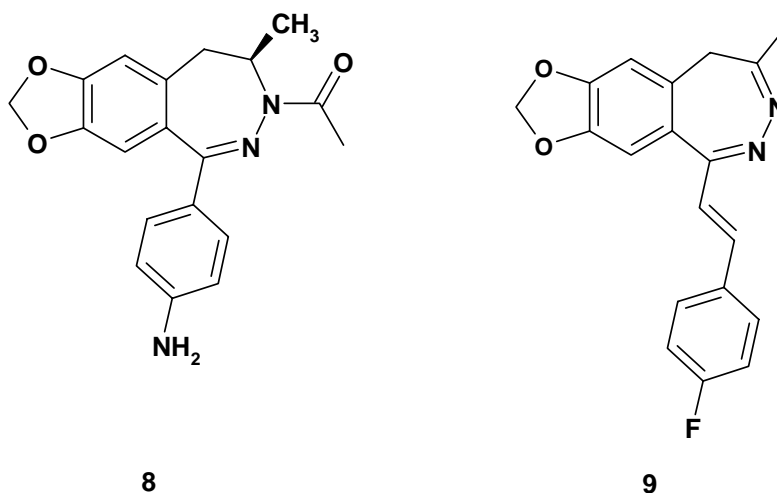
Ugyancsak hazai kutatók<sup>4,5</sup> állították elő a diizohomogenol (**4**) oxidációjával nyert *orto*-benzoil-fenilaceton származékból („POT”) (**5**), illetve a belőle savval keletkező megfelelő pirilium-sóból (**6**) hidrazinnal a mai napig forgalomban levő tofisopamot (Grandaxin<sup>R</sup>) (**7**), mely az első ismert központi idegrendszeri hatású 2,3-benzodiazepin származék (**3. ábra**).



**3. ábra**

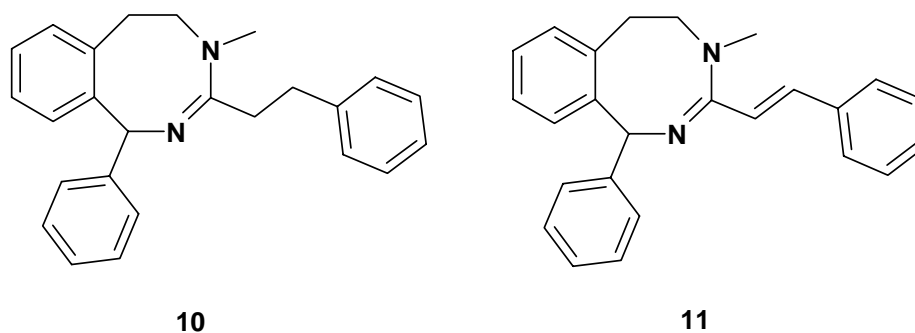
A fenti sikert követően elsősorban a Gyógyszerkutató Intézet Rt. és az EGIS Gyógyszergyár kutatói igen nagyszámú 2,3-benzodiazepin származékokat állítottak elő a megfelelő *orto*-acil-fenilaceton származékokból, vagy a belőlük készített benzo[*c*]pirilium-sókból hidrazinnal, és vizsgálták meg igen széleskörűen. E munkák

eredményeként több vegyületről derült ki, hogy a központi idegrendszert befolyásoló hatással rendelkeznek<sup>6-9</sup>, amelyek közül a neuroprotektív hatású GYKI 53773 jelű, **8** képletű Talampanel fázis II klinikai kipróbálásra került (**4. ábra**). Az EGIS Gyógyszergyár Rt.-ben kifejlesztett igen ígéretes antidepresszáns hatású EGIS-8858 (**9**) a preklinikai vizsgálatok során felismert kedvezőtlen metabolizmusa miatt sajnos nem került további fejlesztésre.



**4. ábra**

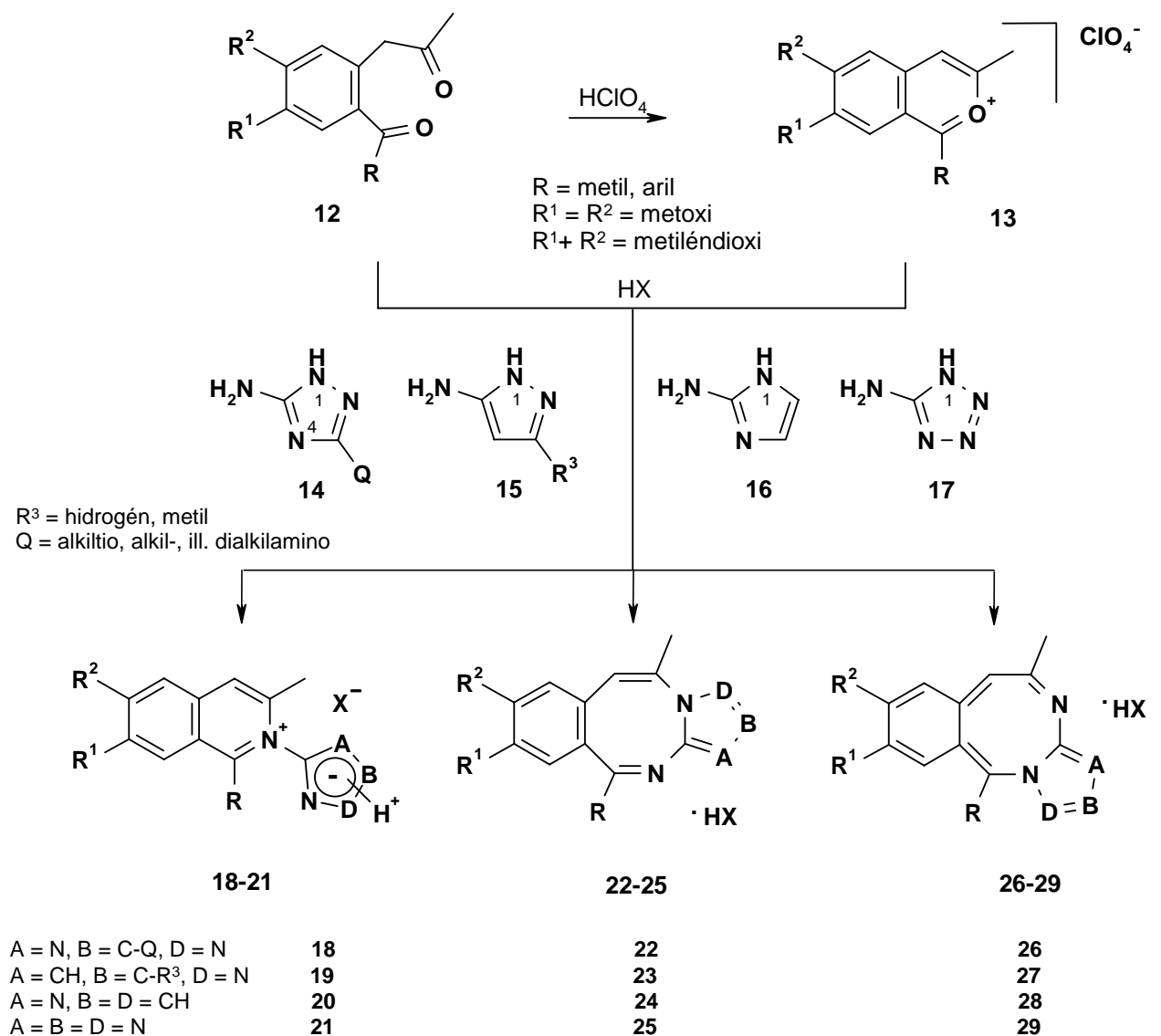
Új, még kedvezőbb biológiai hatású vegyületek után kutatva amerikai egyesült államokbeli kutatók<sup>10</sup> a benzodiazepin gyűrűt a nagyobb tagszámú 2,4-benzodiazocin gyűrűvel helyettesítették. E munka során állították elő a **10**, illetve **11** szerkezetű vegyületeket (**5. ábra**), melyek kedvező antiaritmiás hatással rendelkeztek, klinikai vizsgálatokra azonban nem került sor.



**5. ábra**

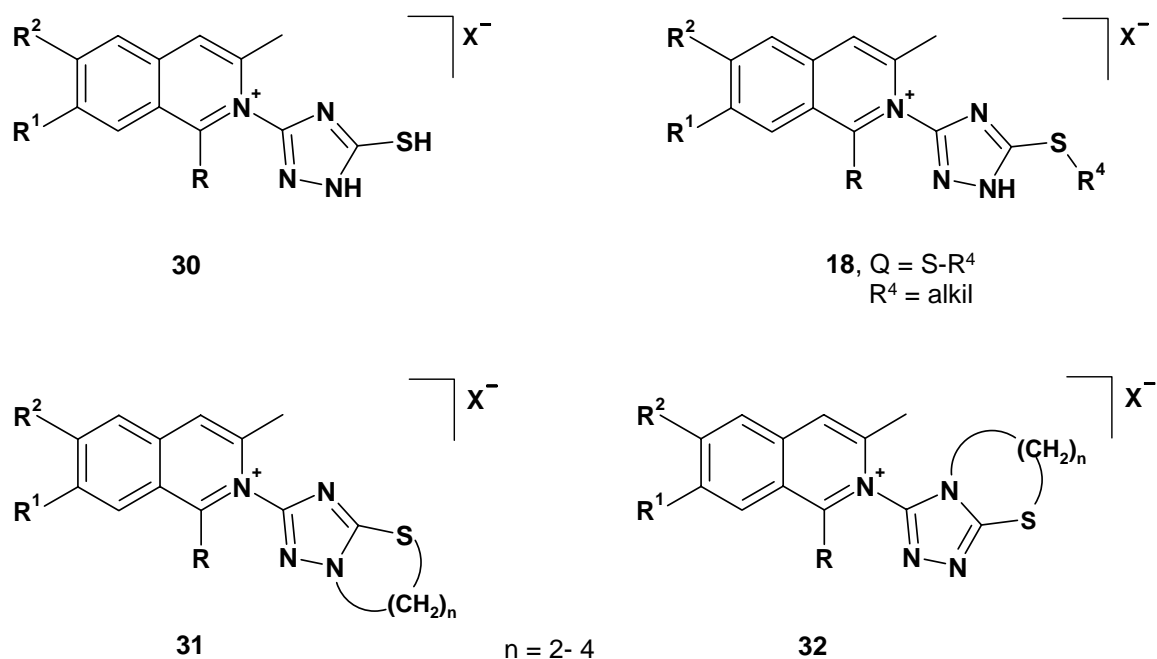
## 2. CÉLKITŰZÉS

A bevezetésben tárgyalt eredmények figyelembevételével merült fel a gondolat, hogy valószínűleg további biológiailag értékes vegyületeket kaphatunk, amennyiben az 5 típusú 2'-acil-fenilacetonekat (**12**), vagy a belőlük savakkal készíthető 6 típusú benzo[*c*]pirilium-sókat (**13**)  $\alpha$ -amino-azolokkal (**14-17**) reagáltatjuk, mert ez esetben vagy *N*-azolil-izokinolinium-sókhöz (**18-21**), vagy az azolgyűrűvel kondenzált 2,4-benzodiazocin származékokhoz (**22-25**, illetve **26-29**) juthatunk (**6. ábra**).



6. ábra

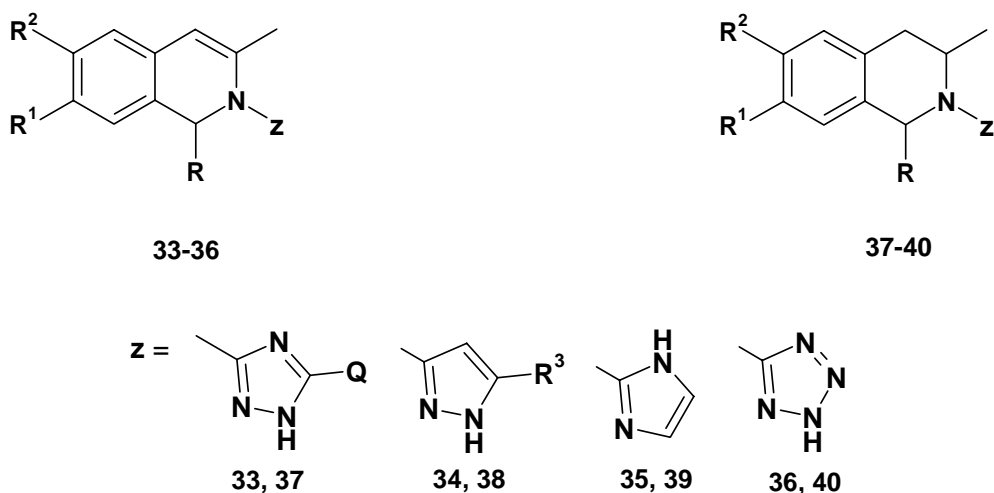
A reakciókban **18-21** típusú izokinolinium-sók keletkeztek, melyek közül egyes, *N*-(5'-alkiltio-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium származékok (**18**) kedvező, szelektív 5HT<sub>7</sub> receptor-gátló tulajdonsággal rendelkeztek. A vegyületcsalád viselkedésének alaposabb megismerése érdekében *N*-(5'-tíolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók (**30**) szintézisét tűztük ki célul, melyek alkilezése alkilhalogenidekkel igen változatos **18** típusú származékok előállítását és biológiai vizsgálatát tette lehetővé. A reakció kiterjesztéseként az alkilezést  $\alpha,\omega$ -dihaloalkánokkal is megkíséreltük, amikor is **31**, illetve **32** típusú izokinolinium-sók, valamint dimerszerű termékek keletkezése volt várható (**7. ábra**).



**7. ábra**

Annak érdekében, hogy segítsük vegyületeink áthaladását a vér-agy gáton, megkivántuk szüntetni az ikerionos szerkezetüket, ezért ezek redukcióját határoztuk el nátrium-bórhidriddel. A reakcióban az 1,2-dihidro-izokinolin (**33-36**), vagy 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (**37-40**) származékok keletkezését vártuk (**8. ábra**).





8. ábra

### 3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

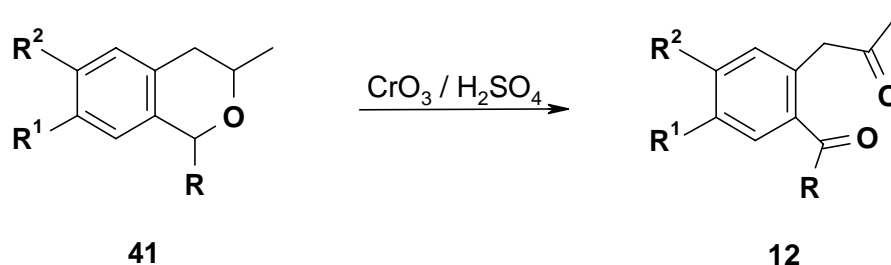
#### 3.1. 2'-Acil-fenilacetonok szintézise

A 2'-acil-fenilacetonok (12) legegyszerűbben a megfelelő 13 szerkezetű benzo[*c*]pirilium-sók gyűrűfelnyitásával állíthatók elő általában nátrium-acetáttal<sup>11</sup>, vagy 96 %-os kénsavval<sup>12</sup> (9. ábra). Bár az utóbbi módszer termelése kitűnő (94 %), preparatív jelentősége csekély, ugyanis, mint látni fogjuk, a gyakorlatban ezen átalakítást inkább fordítva alkalmazzák.



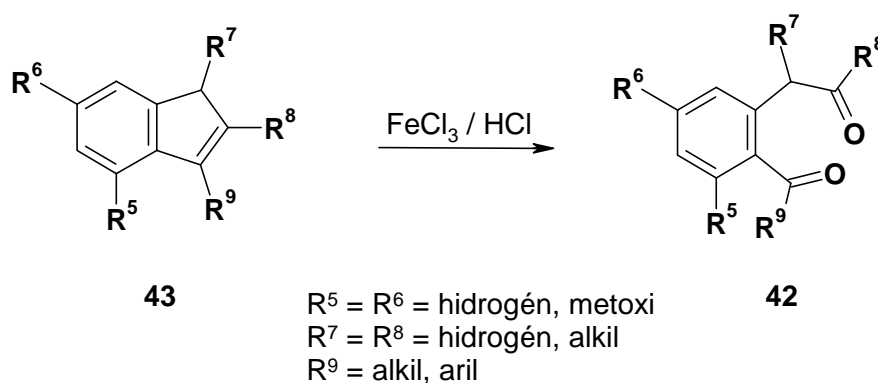
9. ábra

Gyakorlati szempontból jelentős az 1-fenilpropanolokból, vagy szubsztituált 1-fenilpropanolokból aldehidekkel könnyen előállítható 3-metil-izokromán származékok (41) oxidatív gyűrűfelnyitása kénsavas króm-trioxiddal<sup>13</sup> (10. ábra).



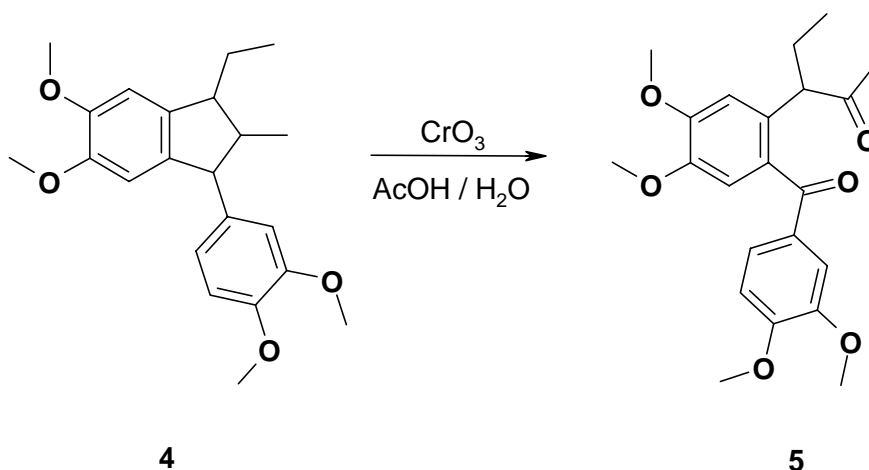
10. ábra

Ugyancsak 2'-acil-fenilacetone típusú származékokhoz (42) vezet az indének (43) oxidációja például sósavas vas(III)-kloriddal<sup>14</sup> (11. ábra).



11. ábra

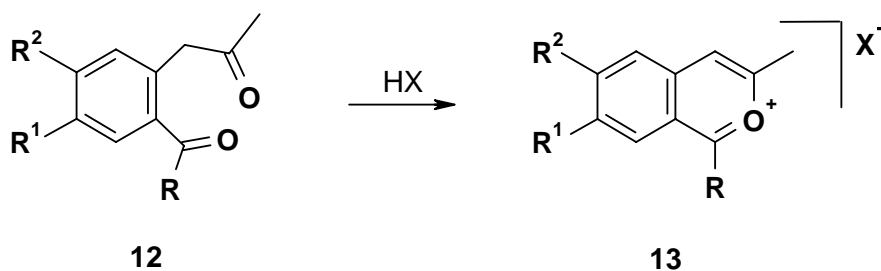
A fentivel analóg reakció megy végbe az indánok oxidációja<sup>15</sup> során is, amelyre jó példa a bevezetésben (2. oldal) említett tofisopam (Grandaxin<sup>R</sup>) prekursorának előállítása (12. ábra).



12. ábra

### 3.2. Benzo[*c*]pirilium-sók előállítása

A benzo[*c*]pirilium-sók szintézisével, illetve reakcióival Kuznetsov és munkatársai foglalkoznak az „Advances in Heterocyclic Chemistry”-ben megjelent összefoglaló közleményükben<sup>16</sup>. Eszerint a **13** típusú benzo[*c*]pirilium-sókat leginkább a **12** típusú 2'-acil-fenilacetonek erős savakkal (HClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBF<sub>4</sub>) történő gyűrűzárásával állítják elő (**13. ábra**).

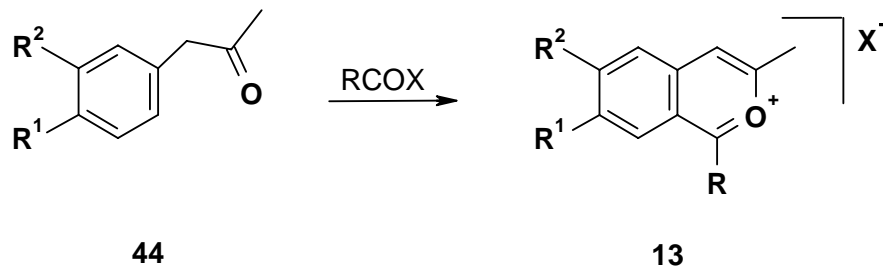


13. ábra

A fenti reakció különös jelentősége, hogy valamely, a 3.1. fejezetben (6. oldal) ismertett módszerrel előállított, általában rosszul kristályosodó és így nehezen

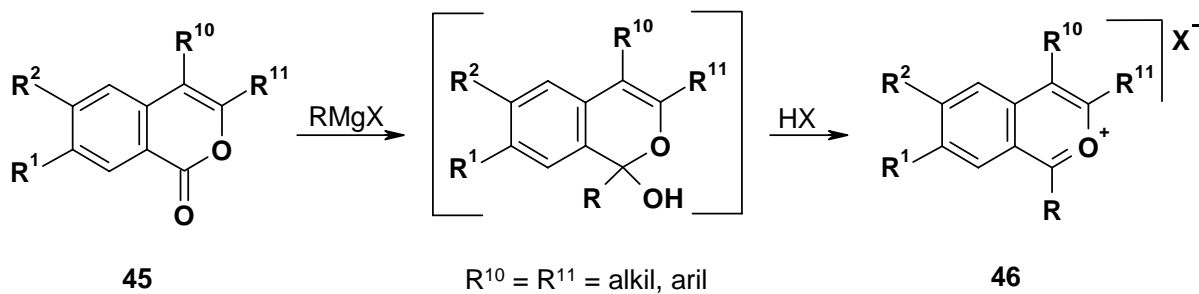
tisztítható 2'-acil-fenilacetone (12) különösen perklórsav hatására jól kristályosodó, könnyen kinyerhető benzo[*c*]pirilium-sóvá alakul át (13,  $X^- = ClO_4^-$ ).

A benzil-keetonok (44) közvetlen Friedel-Crafts *orto* acilezését benzo[*c*]pirilium-sókká (13) elsőként Dorofeenko és munkatársai<sup>17-18</sup> oldották meg sikeresen (14. ábra). Később e reakció típus általános alkalmazást nyert<sup>19-23</sup>.



14. ábra

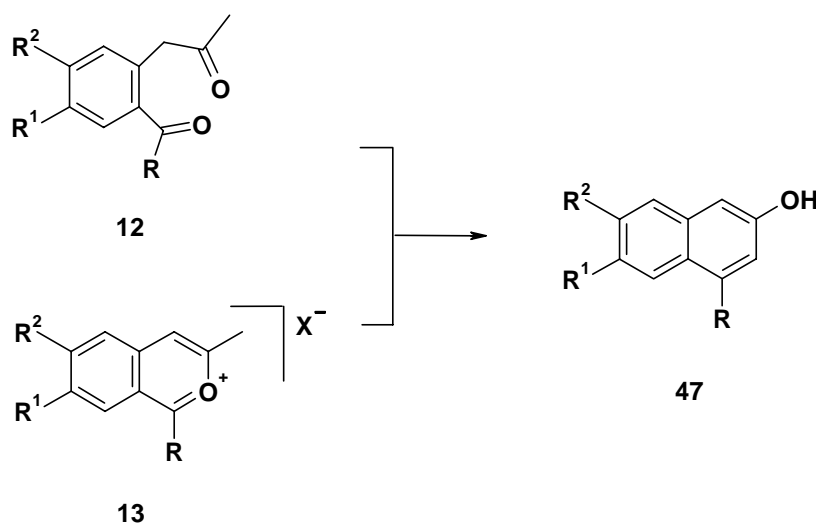
Izokumarinokból (45) Grignard reakcióval<sup>24-26</sup>, ezt követő hidrolízissel, szintén benzo[*c*]pirilium-sók állíthatók elő (46) (15. ábra). Ez a módszer ma már kevésbé elterjedt.



15. ábra

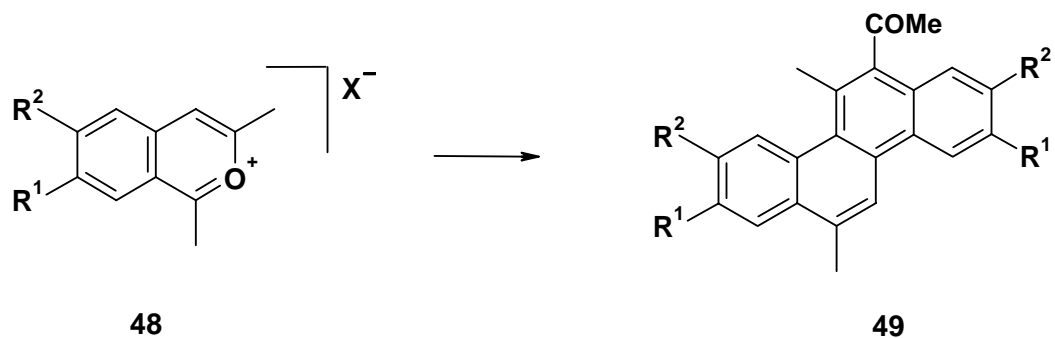
### 3.3. 2'-Acil-fenilacetonok és benzo[*c*]pirilium-sók viselkedése lúgos közegben

Érdeemes megjegyezni, hogy a 2'-acil-fenilacetonok (**12**) és a benzo[*c*]pirilium-sók (**13**) lúgos közegben mélyreható átalakuláson mennek keresztül<sup>27-28</sup>. Amennyiben az R szubsztituens nem tartalmaz aktív metilénsoportot, a fenti vegyületek lúgos közegben  $\beta$ -naftolszármazékká (**47**) alakulnak át (**16. ábra**).



16. ábra

Ezzel szemben azok a benzo[*c*]pirilium-sók, melyek 1-es helyzetében metilcsoport található, és hidrogénatomot tartalmaznak a 4-es helyzetben (**48**), vizes-alkoholos lúggal hevítve bonyolult reakciómechanizmuson<sup>29</sup> keresztül **49** krizénszármazékká dimerizálnak (**17. ábra**).

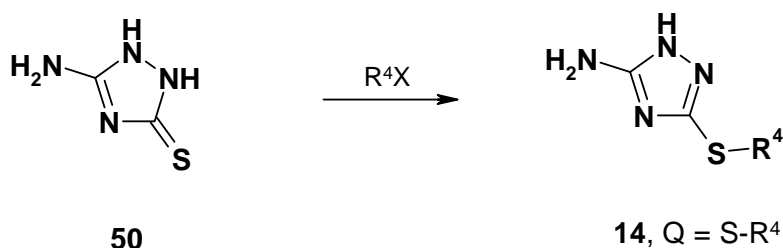


17. ábra

Ebben az esetben a megfelelő 2'-acil-fenilaceton nem köztterméke a dimerizációnak, mivel az a fenti körülmények között  $\alpha$ -naftolszármazékká alakulna az intramolekuláris gyűrűzáródás eredményeként.

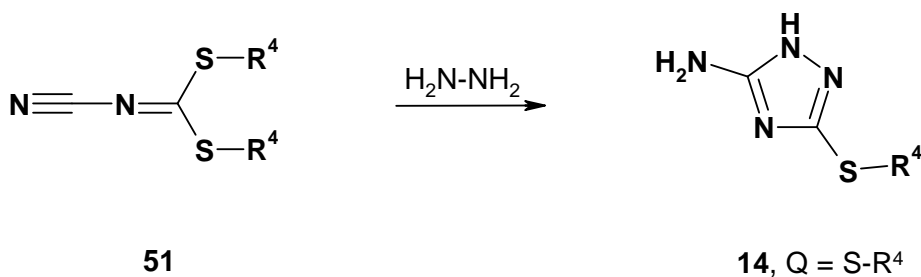
### 3.4. 5-Amino-3-alkiltio-, illetve aralkiltio-1,2,4-triazolok szintézise

Általános módszer az 5-amino-3-alkiltio-, vagy aralkiltio-1*H*-1,2,4-triazolok (**14**) szintézisére az 5-amino-1,2-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-ionok (**50**) (3.7. fejezet, 17. oldal) alkilezése alkil-, vagy aralkil-halogenidekkel (**18. ábra**).



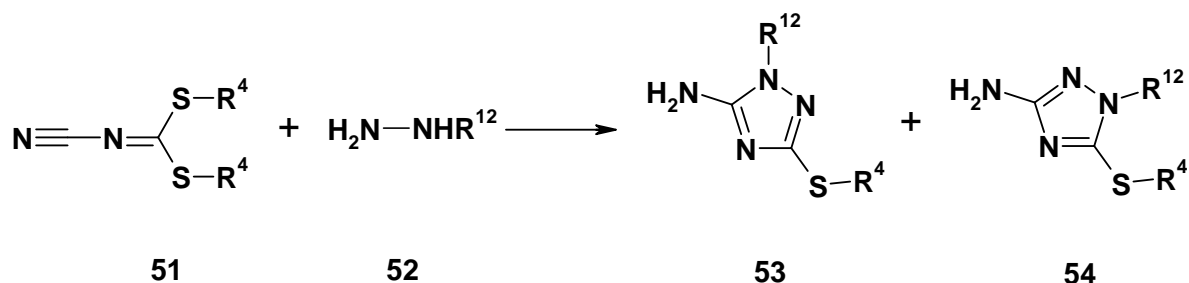
**18. ábra**

Az 5-amino-3-alkiltio- vagy aralkiltio-1*H*-1,2,4-triazolok (**14**) közvetlen szintézise dialkil-, vagy diaralkil-*N*-cián-imido-ditiokarbonátok (**51**) és hidrazin, vagy hidrazin hidrát reakciójával valósítható meg (**19. ábra**), amikor is a kívánt **14** termékek jó termeléssel keletkeznek<sup>30-32</sup>. E módszer alkalmazását nehezíti, hogy kereskedelmi forgalomban csupán a dimetil-*N*-cián-imido-ditiokarbonát (**51**, R<sup>4</sup> = metil) kapható.



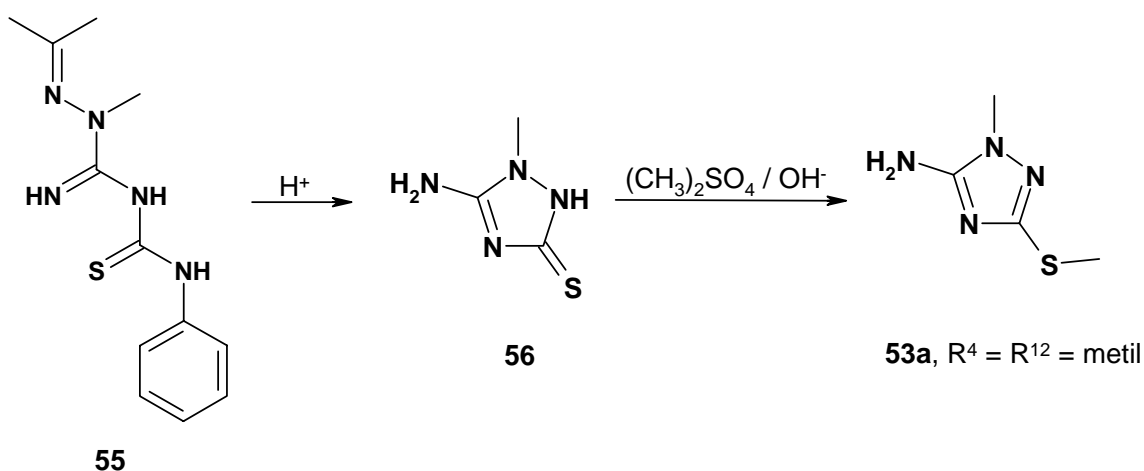
**19. ábra**

Amennyiben a dialkil-, vagy diaralkil-*N*-cián-imido-ditiokarbonátok (**51**) reakcióját alkil-, aralkil-, vagy arilhidrazinnal (**52**) hajtjuk végre, a reakcióban izomer, 1-helyettesített (**53**), illetve 2-helyettesített (**54**) *N*-alkil-1,2,4-triazol származékok keverékének keletkezése várható (**20. ábra**). A fenti reakciót behatóan Reiter és munkatársai<sup>33</sup> tanulmányozták, akik megállapították, hogy amennyiben R<sup>12</sup> elektronküldő szubsztituens, a reakció főterméke **54**, míg ha R<sup>12</sup> elektronszívó szubsztituens, **53** a főtermék. Az izomerek aránya a reakciókörülmények változtatásával gyakorlatilag nem változik.



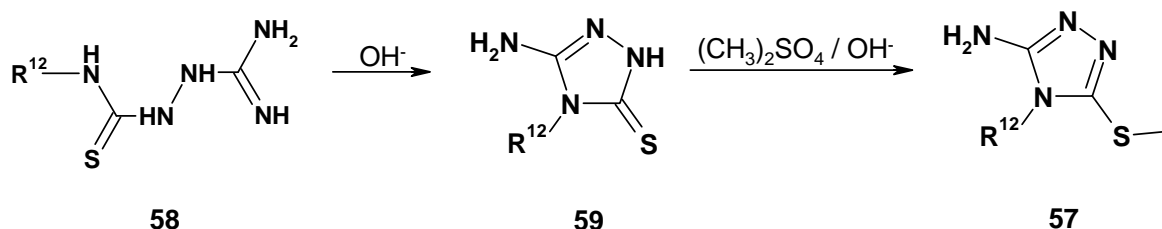
20. ábra

Mindez azt is jelenti, hogy a minor komponensként keletkező izomerek előállítására kerülő utat kell választani. Így például, míg az **54a** (R<sup>4</sup> = R<sup>12</sup> = metil) a fenti reakcióval 90 % fölötti termeléssel előállítható, addig **53a** (R<sup>4</sup> = R<sup>12</sup> = metil) szintézisét 5,7-dimetil-1-fenil-4-imino-1,3,5,6-tetraazaoktán-2-tionból (**55**) való-sították meg<sup>34</sup> (**21. ábra**). Első lépésben **55** származékot savasan gyűrűbe zárva a megfelelő **56** tiont, majd ezt dimetil-szulfáttal metilezve a kívánt **53a** terméket nyerték.



21. ábra

A 4-helyettesített 5-amino-3-alkiltio- vagy aralkiltio-1,2,4-triazolok (**57**) aminoguanidin és alkil-, vagy aralkil-izotiocianátok reakciójával nyert 1-alkil-, vagy aralkil-tiokarbamoil-szemikarbazidokból (**58**) állíthatók elő (**22. ábra**). A lúgos közegben végzett gyűrűzárás során 4-alkil-, vagy aralkil-5-amino-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-tionok (**59**) keletkeznek<sup>35</sup>, melyek dimetil-szulfáttal történő alkilezéssel **57** származékká alakíthatók<sup>36</sup>.



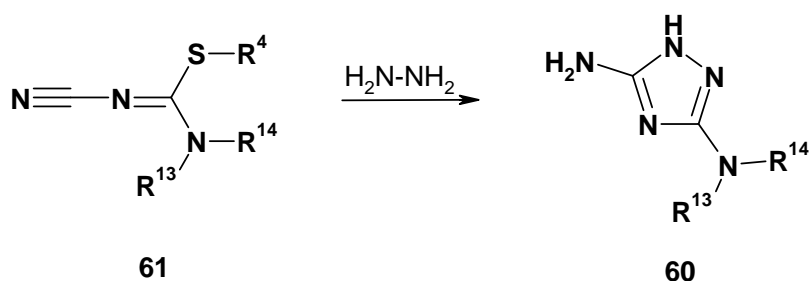
22. ábra

Az 1-, 2- és 4-es helyzetben szubsztituált izomerek (**53**, **54**, **57**) az 5-amino-3-alkiltio- vagy aralkiltio-1*H*-1,2,4-triazolokból (**14**) készített sók alkilezésével, ill. aralkilezésével<sup>36</sup> is előállíthatók, ekkor azonban izomer elegyek képződnek, (**53**: ~ 60 %, **54**: 30-35 %, **57**: 4-5 %), amelyeket kromatográfias módszerrel kell elválasztani.



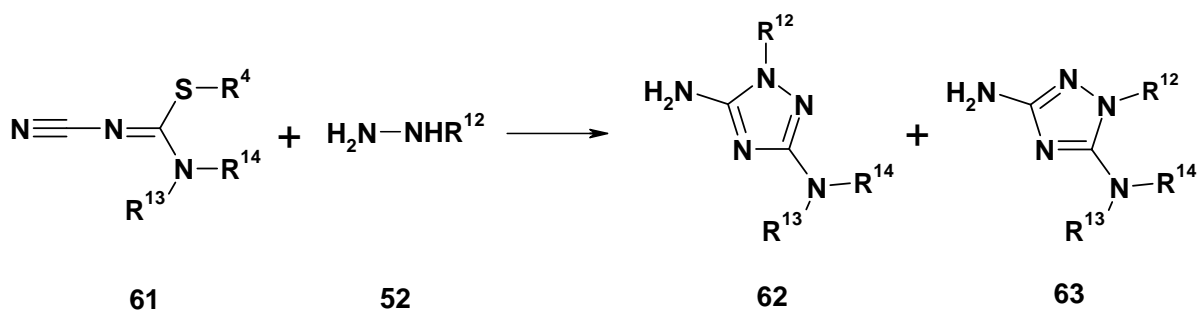
### 3.5. 5-Amino-3-alkilamino-, illetve dialkilamino-1,2,4-triazolok szintézise

Az 5-amino-3-alkilamino-, ill. dialkilamino-1*H*-1,2,4-triazolok (**60**) előállításának általános módszere, amikor a dialkil-*N*-cián-karbonimido-ditio-karbonsav-észterek és primer, ill. szekunder aminok reakciójából<sup>37</sup> származó *N*-cián-*N'*-R<sup>13</sup>,R<sup>14</sup>amino-*S*-alkil-izotiokarbamidokat (**61**) hidrazinnal, vagy hidrazin-hidráttal reagáltatják<sup>38</sup> (**23. ábra**). Természetesen ebben az esetben is a kereskedelmi forgalomban kapható dimetil-*N*-cián-imido-ditiokarbonátból nyerhető *N*-cián-*N'*-R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>amino-*S*-metil-izotiokarbamidok (**61**, R<sup>4</sup> = metil) alkalmazása a legkézenfekvőbb.



23. ábra

Amennyiben a fenti reakciót alkil-, vagy aralkilhidrazinokkal (**52**) végezzük el, 1-helyettesített (**62**), vagy 2-helyettesített (**63**) 5-amino-3-alkilamino-, ill. dialkilamino-1,2,4-triazolokhoz jutunk (**24. ábra**). Az így nyert termékek izomer, ill. tautomer szerkezetét szintén Reiter és munkatársai<sup>38</sup> tanulmányozták.



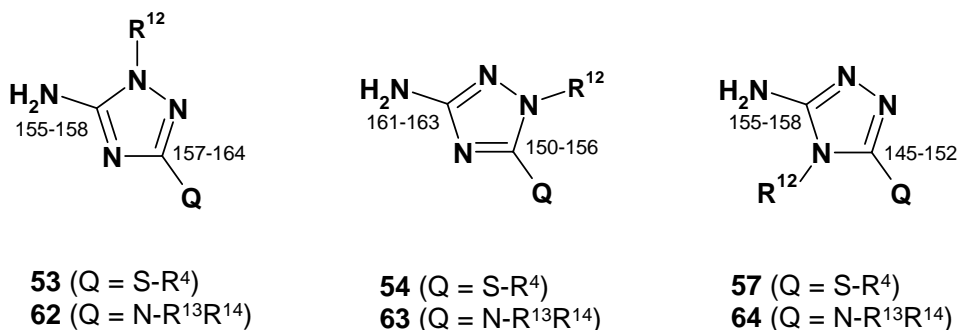
24. ábra

A 4-helyettesített 5-amino-3-alkilamino-, ill. dialkilamino-1,2,4-triazolok előállítására vonatkozó irodalmi utalást nem találtunk.

### 3.6. 5-Amino-3-Q-1,2,4-triazolok szerkezetvizsgálata

Az 5-amino-3-Q-1,2,4-triazolok szerkezetvizsgálatával részletesen Reiter és munkatársai foglalkoztak<sup>39</sup>. A szerzők összevetették a különböző szerkezetű (53, 62; 54, 63; és 57, 64) *N*-alkilezett 5-amino-3-Q-1,2,4-triazolok <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektrumaiban észlelt jelek kémiai eltolódásait (25. ábra).

Megállapították, hogy habár a DMSO-*d*<sub>6</sub> oldószerben felvett <sup>1</sup>H-NMR spektrumokban az NH<sub>2</sub> jelek a kémiai eltolódások szerint három csoportra oszthatók ( $\delta$ : ~ 6.4, 5.4 és 5.9 ppm), e jelcsoportok közötti különbség önmagában nem elegendő a három izomer szerkezetének megkülönböztetésére.

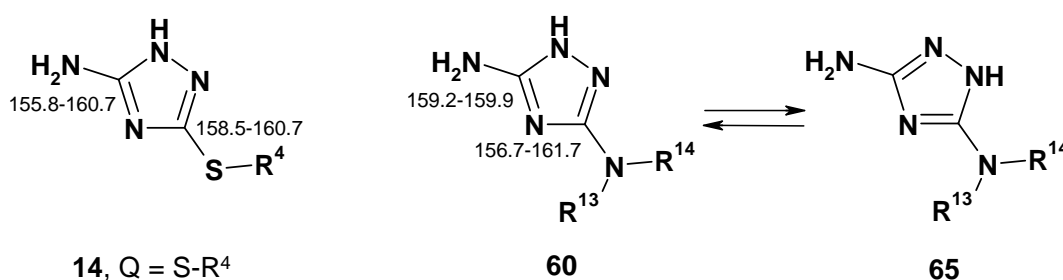


25. ábra

Ellenben általános törvényszerűség állítható fel a <sup>13</sup>C-NMR spektrumok kémiai eltolódásai alapján. A triazol szénatomok kémiai eltolódása elsősorban attól függ, hogy milyen típusú nitrogénatom kapcsolódik hozzájuk. Eszerint, ha valamely gyűrűs szénatomhoz egy *sp*<sup>2</sup> (pyridine-like) és egy *sp*<sup>3</sup> (pyrrol-like) hibridállapotú gyűrűs nitrogénatom kapcsolódik, ennek kémiai eltolódása ~ 12 ppm-mel alacsonyabb, mint azon analóg szénatomé, melyhez két *sp*<sup>2</sup> hibridállapotú gyűrűs nitrogénatom

kapcsolódik. Következésképpen az **53**, **62** és **57**, **64** szerkezetekben miután az 5-ös szénatom szomszédságában egy  $sp^2$  és egy  $sp^3$  hibridállapotú gyűrűs nitrogénatom található, ezek kémiai eltolódása körülbelül azonosnak várható. Az **53**, **62** szerkezetekben viszont a 3-as szénatomhoz két  $sp^2$  hibridállapotú, míg az **57**, **64** szerkezetekben e szénatomhoz egy  $sp^2$  és egy  $sp^3$  hibridállapotú gyűrűs nitrogénatom kapcsolódik, ezért a 3-as szénatom kémiai eltolódása az **53**, **62** szerkezetekben 157-164 ppm, míg ugyanez az **57**, **64** szerkezetű vegyületek esetében 145-152 ppm. A fenti szabály érvényes az **54**, **63** szerkezetű vegyületekre is. Így ezek 3-as szénatomja diamágnesesen tolódik el az analóg **53**, **62** szerkezetű vegyületek 3-as szénatomjához képest, míg az 5-ös szénatomjuk az **53**, **62** vegyületek 5-ös szénatomjához képest paramágnesesen eltolódva jelentkezik. A gyűrűs szénatomok kémiai eltolódását természetesen némileg befolyásolja a hozzájuk kapcsolódó különböző ( $SR^4$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ) szubsztituens is.

Az *N*-alkilezett 5-amino-3-Q-1,2,4-triazolok (**53**, **62**; **54**, **63**; és **57**, **64**) szénatomjainak kémiai eltolódását megismerve lehetőség nyílt a nitrogénatomon nem alkilezett **14** szerkezetű vegyületek tautomer szerkezetének meghatározására (26. ábra).



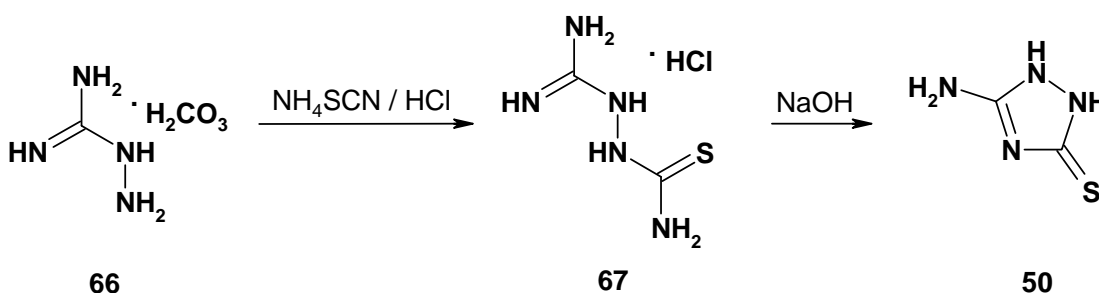
26. ábra

Eszerint a **14** típusú 5-amino-3-alkiltio-, illetve aralkiltio-1*H*-1,2,4-triazolok DMSO- $d_6$  oldatban 36 °C-on 1*H* domináns tautomer formában vannak jelen, összhangban a

$^{15}\text{N}$ -NMR mérésekkel<sup>40</sup>, míg az 5-amino-3-alkilamino-, illetve dialkilamino-1,2,4-triazolok a fenti körülmények között az 1*H*- (**60**), illetve 2*H*- (**65**) tautomerek keverékeként léteznek.

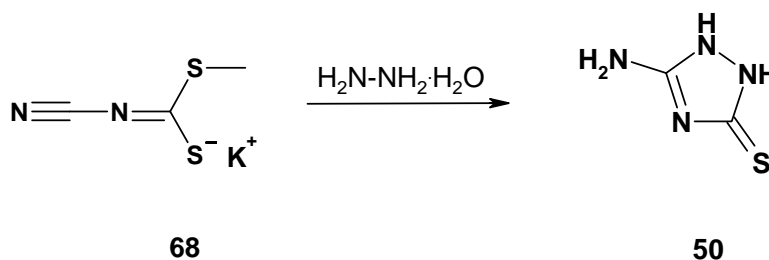
### 3.7. 5-Amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion szintézise

Az 5-amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion (**50**) előállítására az irodalomban több eljárás<sup>41-49</sup> is ismeretes, de gyakorlati jelentősége mindössze két eljárásnak van. Japán kutatók<sup>48</sup> aminoguanidin-hidrogénkarbonátot (**66**) ammónium-rodaniddal vizes sósavas közegben reagáltatva, *N*-guanidino-tiokarbamidot (**67**) állítottak elő, majd ezt 50 %-os nátrium hidroxid-oldattal hevítve nyerték az 5-amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiont (**50**) (27. ábra).



27. ábra

Elegáns Foeldenyi módszere<sup>49</sup>, aki a cianamidól könnyen előállítható *N*-cián-ditio-karbamidsav-monometil-észter kálium-sót (**68**) hidrazin-hidráttal etanolban forralva a kívánt **50** terméket 80 %-os termeléssel állította elő (28. ábra).

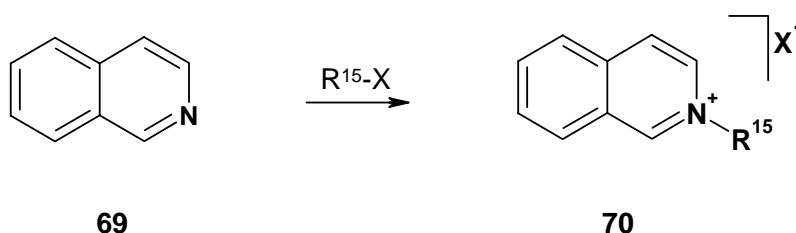


28. ábra

### 3.8. Izokinolinium-sók szintézise

#### 3.8.1. Izokinolinium-sók szintézise izokinolinokból

Közismert, hogy az izokinolinok *N*-alkilezésével (Mensutkin-reakció<sup>50</sup>) és *N*-arilezésével (Zincke<sup>51</sup>) izokinolinium-sók keletkeznek (**29. ábra**).

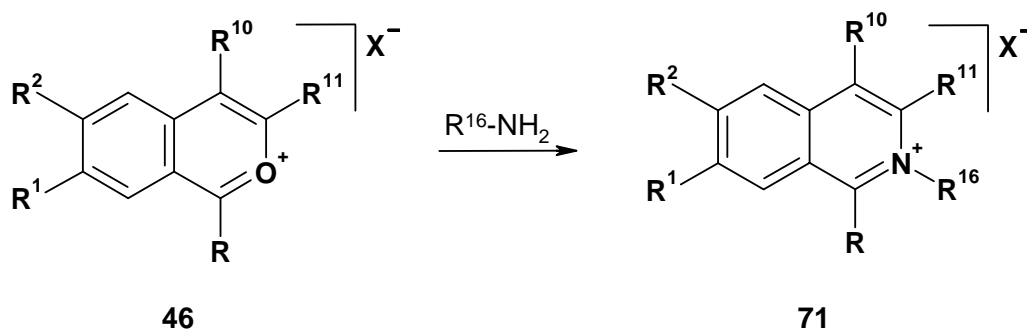


29. ábra

A reakciót számos szerző tanulmányozta. Az eredmények összefoglalása G. Grethe tollából jelent meg a “ The Chemistry of Heterocyclic Compounds” sorozat Isoquinolines című kötetében<sup>51</sup>.

#### 3.8.2. Izokinolinium-sók szintézise 2'-acil-fenilacetonekból, vagy a megfelelő benzo[*c*]pirilium-sókból

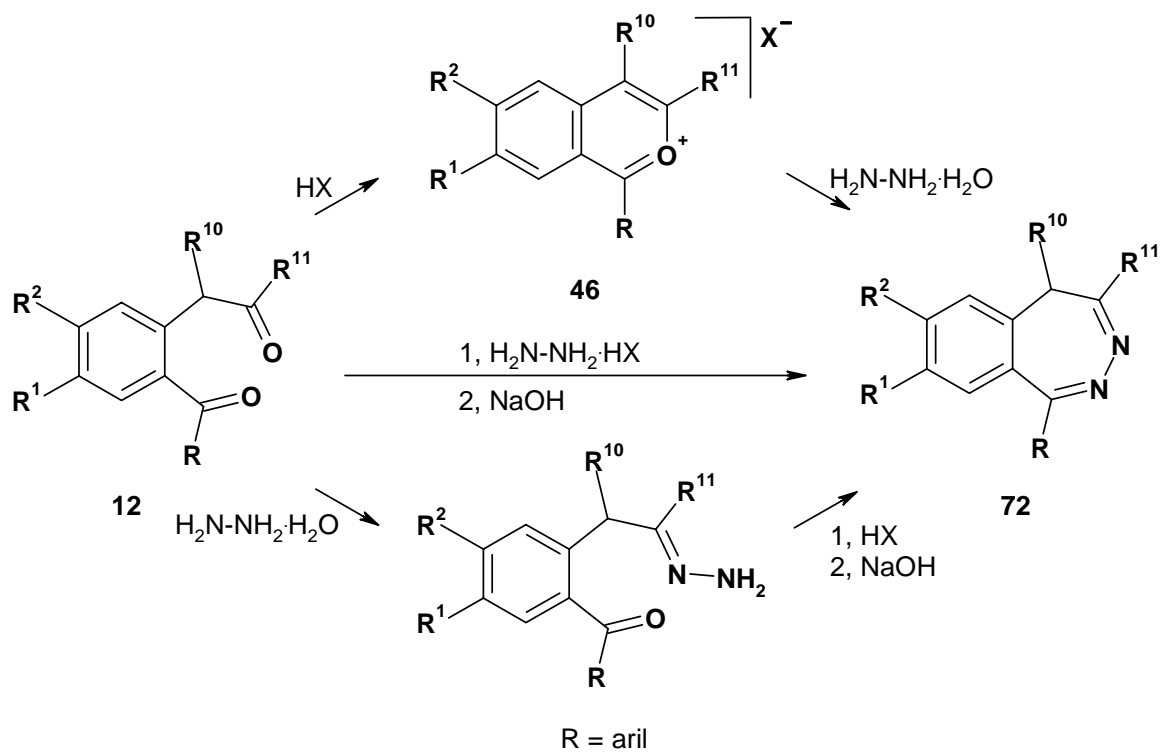
A benzo[*c*]pirilium-sókat (46) primer aminokkal reagáltatva, izokinolinium-sókhoz (71) jutunk<sup>52</sup> (**30. ábra**). A reakcióra hasonló mechanizmust tételtek fel, mint a benzo[*c*]pirilium-sók reakciójára ammóniával, miszerint az addíciót gyűrűfelnyílás, majd újrázáródás követi. Az ammóniával végbemenő reakciót magyar szerzők<sup>53-55</sup> tanulmányozták, akik egyebek között megállapították, hogy a reakció során, amit abszolút etanolban végeztek, a hőmérséklettől függetlenül, 3-hidroxi-3,4-dihidroizokinolin köztitermék keletkezik.



30. ábra

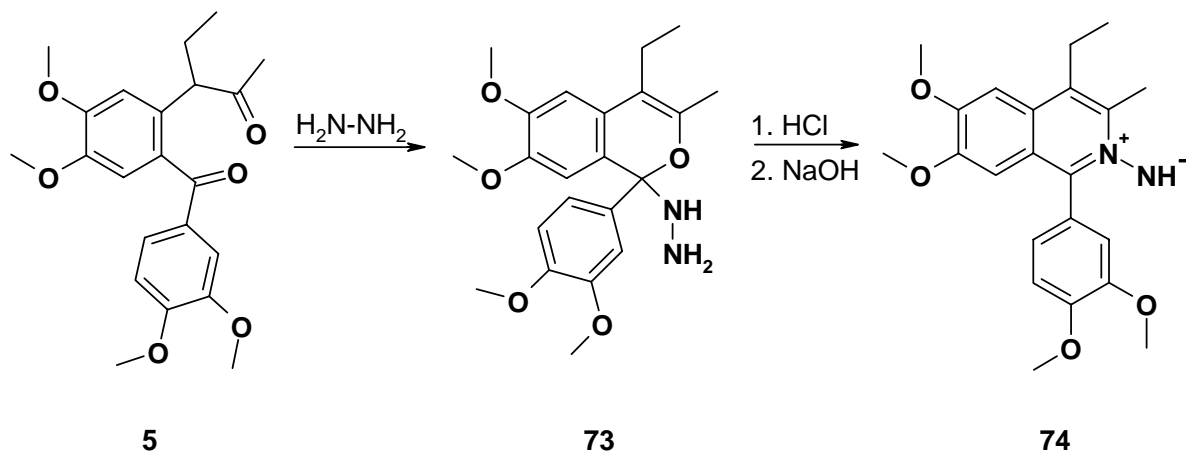
### 3.9. 2,3-Benzodiazepinek szintézise 2'-acil-fenilacetonekból, vagy a megfelelő benzo[*c*]pirilium-sókból

Magyar szerzők nevéhez fűződik<sup>4-5</sup> az 1-aryl-benzo[*c*]pirilium sók (46) hidrazin-hidráttal 2,3-benzodiazepinekké (72) történő átalakítása (31. ábra). Így állították elő a bevezetésben (2. oldal) ismertetett 2,3-benzodiazepin származékot, a tofisopamot (Grandaxin<sup>R</sup>) (7). Ezt a reakciót is gyűrűfelnyílást követő gyűrűzáródással magyarázták<sup>56</sup>. A 2'-acil-fenilacetonekból (12) hidrazin-hidrát hatására kinyerhető monohidrazonok keletkeznek, amelyek sav jelenlétében gyűrűzáródással 2,3-benzodiazepinekké (72) alakulnak.



31. ábra

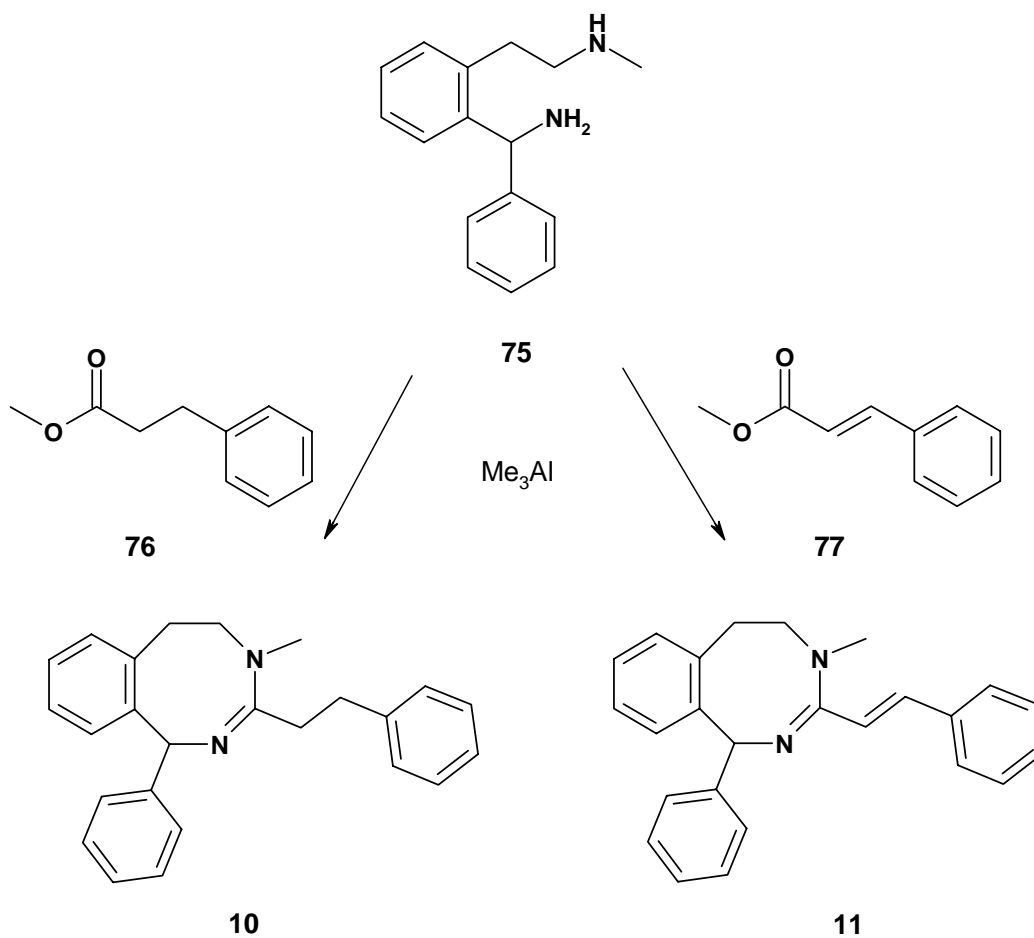
E reakciók nemkívánatos mellékterméke az izokinolinvázas *N*-imino-izokinolinium-só. Így például **5** 2'-acil-fenilacetoneból hidrazinnal a kinyerhető izokromén származékon (**73**) keresztül a megfelelő *N*-imino-izokinolinium-só (**74**) keletkezett<sup>57-58</sup> (**32. ábra**).



32. ábra

### 3.10. 2,4-Benzodiazocinok szintézise

A 2,4-benzodiazocinok szintézisére egyetlen irodalmi forrást, egy egyesült államokbeli szabadalmat<sup>10</sup> találtunk. E szabadalmi leírás szerint 2-[2-(1'-amino-benzil)]fenil-1-metil-etil-amint (**75**) dihidrofahéjsav-metilészterrel (**76**), ill. fahéjsav-metilészterrel (**77**) trimetil-alumínium jelenlétében toluolos oldatban kondenzáltatva, **10**, ill. **11** 2,4-benzodiazocin származékhoz jutottak (**33. ábra**).

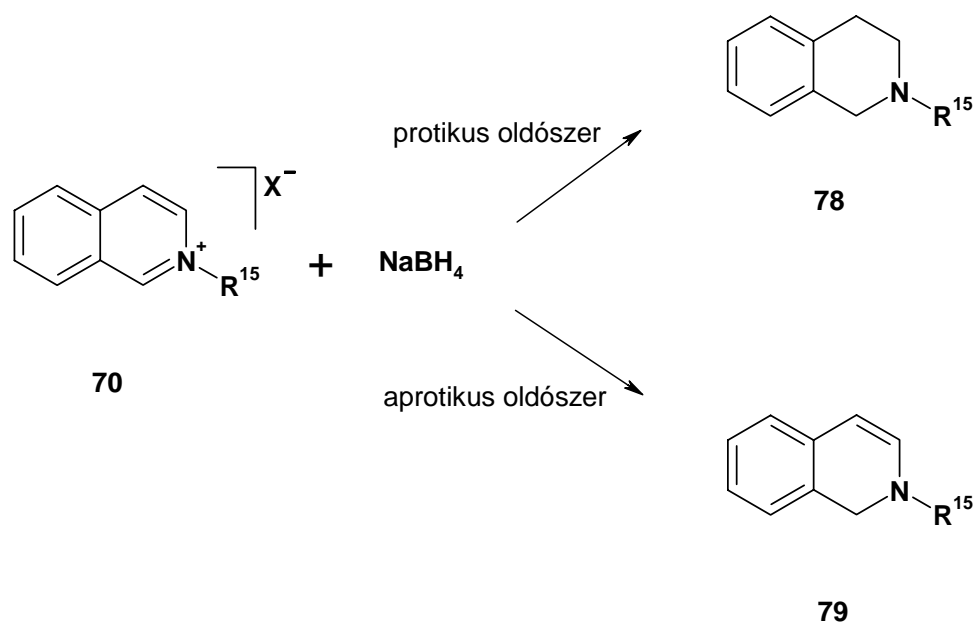


33. ábra



### 3.11. Izokinolinium-sók redukciója nátrium-, illetve kálium-bórhidriddel

Az izokinolinium-sók redukcióját nátrium-, ill. kálium-bórhidriddel két összefoglaló közlemény<sup>59-60</sup> is tárgyalja. Eszerint a redukciót protikus oldószerekben (pl. vízben, metanolban, etanolban, stb.) végrehajtva, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin származékok keletkeznek, míg aprotikus oldószerekben (pl. vízmentes piridinben, *N,N*-dimetil-formamidban, acetonitrilben), 1,2-dihidro-izokinolin származékokhoz juthatunk (34. ábra). Meg kell azonban jegyezni, hogy az izokinolinium-sók 3-as<sup>61-62</sup>, vagy 4-es<sup>63-64</sup> helyzetében lévő elektronszívó szubsztituensek (pl. COOEt, CN, stb.) a redukciót protikus oldószerekben is “megállítják” félúton, ezáltal 1,2-dihidroizokinolinokat eredményezve.

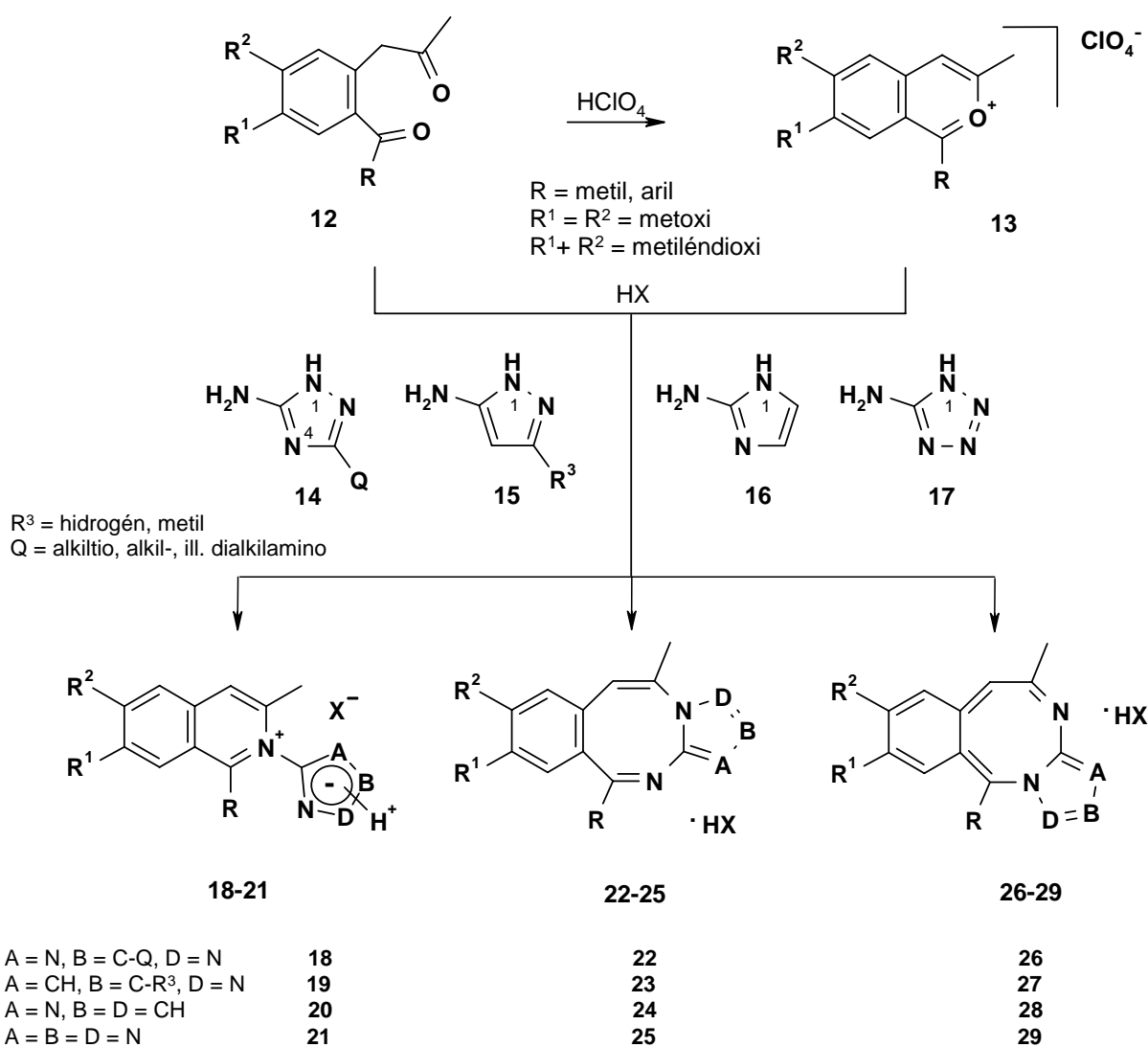


34. ábra

## 4. SAJÁT EREDMÉNYEK

### 4.1. *N*-azolil-izokinolinium-sók szintézise és szerkezetigazolása

A 2'-acil-fenilacetonekat (**12**), vagy a belőlük erős ásványi savakkal előállítható benzo[*c*]pirilium-sókat (**13**)  $\alpha$ -amino-azolokkal (**14-17**) ecetsavban, ill. ekvimoláris sósavat tartalmazó acetonitriles oldatban reagáltatva, egységes, jól kristályosodó termékeket állítottunk elő (közleményünkben<sup>65</sup> **8/1-8/46**, közleményünkben<sup>66</sup> **8a/1-8a/8**, és **8b/1-8b/7**, valamint közleményünkben<sup>67</sup> **3c/1-3c/2**) (6. ábra).



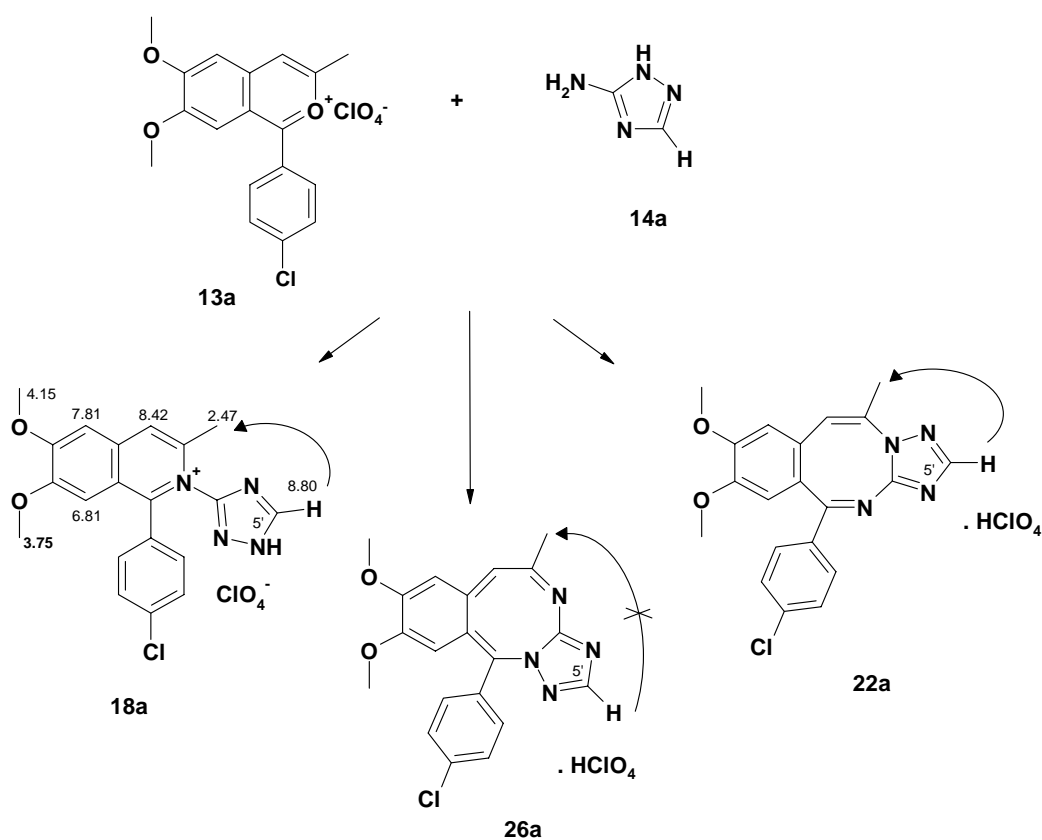
6. ábra

Az előállított vegyületek elméletileg három lehetséges szerkezettel írhatók le (**18-21**, **22-25**, **26-29**), attól függően, hogy a reakcióban az amino-azoloknak csak az *exo* helyzetű aminocsoportja, vagy mellette az azolgyűrű valamelyik NH-csoportja is részt vesz. Abban az esetben, ha csak az *exo* helyzetű primer aminocsoport lép reakcióba a kiindulási **12**, vagy **13** származékkal, *N*-azolil-izokinolinium-só (**18-21**) keletkezik. Amennyiben a gyűrűzáródásban az *exo* aminocsoporton kívül a heterogyűrű 1-es, ill. 4-es nitrogénatomja is részt vesz, lineárisan, ill. angulárisan annellált azolobenzodiazocin gyűrűrendszerek (**22-25**, **26-29**) alakulhatnak ki. A reakcióelegy feldolgozását savas, ill. lúgos pH tartományban végeztük. Erős ásványi savak alkalmazásakor a termékeket só formájában nyertük ki. A reakcióelegy lúgos feldolgozásakor viszont ikerionos szerkezetű izokinolinium-sók keletkezésére számíthattunk.

A három vegyülettípus relatív molekulatömege, elemösszetétele azonos, rutin <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR méréssel, továbbá IR, UV-spektrumuk alapján nem különböztethetők meg. Annak eldöntésére, hogy az előállított vegyületeknek melyik szerkezet felel meg, speciális NMR vizsgálatokra volt szükség. A mérésekhez olyan modellvegyületet választottunk, amelyben közvetlenül hidrogénatom kapcsolódik az azolgyűrűhöz, ugyanis azzal számoltunk, hogy annak NOE kölcsönhatása a 3-as pozíciójú metilcsoport, illetve az 1-es helyzetű R-csoport protonjaival lehetővé teszi a fenti három szerkezet megkülönböztetését. Erre a célra a [6,7-dimetoxi-1-(4-klór-fenil)-3-metil-benzo[*c*]pirilium]-perklorát (**13a**) (közleményünkben<sup>65</sup> **2**) és az 5-amino-1*H*-1,2,4-triazol (**14a**, amitrol) (közleményünkben<sup>65</sup> **7/4**) jégecetben végzett reakciójával előállított perklorát-sót választottuk (**35. ábra**, 25. oldal).

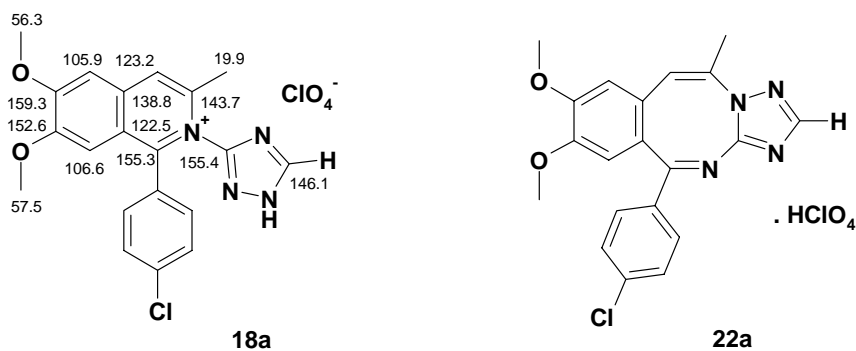
A vegyületről DMSO-*d*<sub>6</sub> oldószerben <sup>1</sup>H-és <sup>13</sup>C-NMR spektrumokat vettünk fel. Az <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR jelek egyértelmű hozzárendelését 1D szelektív INEPT módszer segítségével végeztük el (**35. és 36. ábra**, 25. oldal). A termék NOE spektrumának felvételekor az 5' protont besugározva, a 3-as helyzetű metilcsoport jelen intenzitásnövekedést észleltünk. Ez alapján az angulárisan annellált benzodiazocin gyűrűrendszer (**26a**) (közleményünkben<sup>65</sup> **10/4**) keletkezése kizárható, hiszen ez

esetben a kérdéses 5'-H és 3-as pozíciójú metilcsoport térben távol helyezkednek el egymástól.



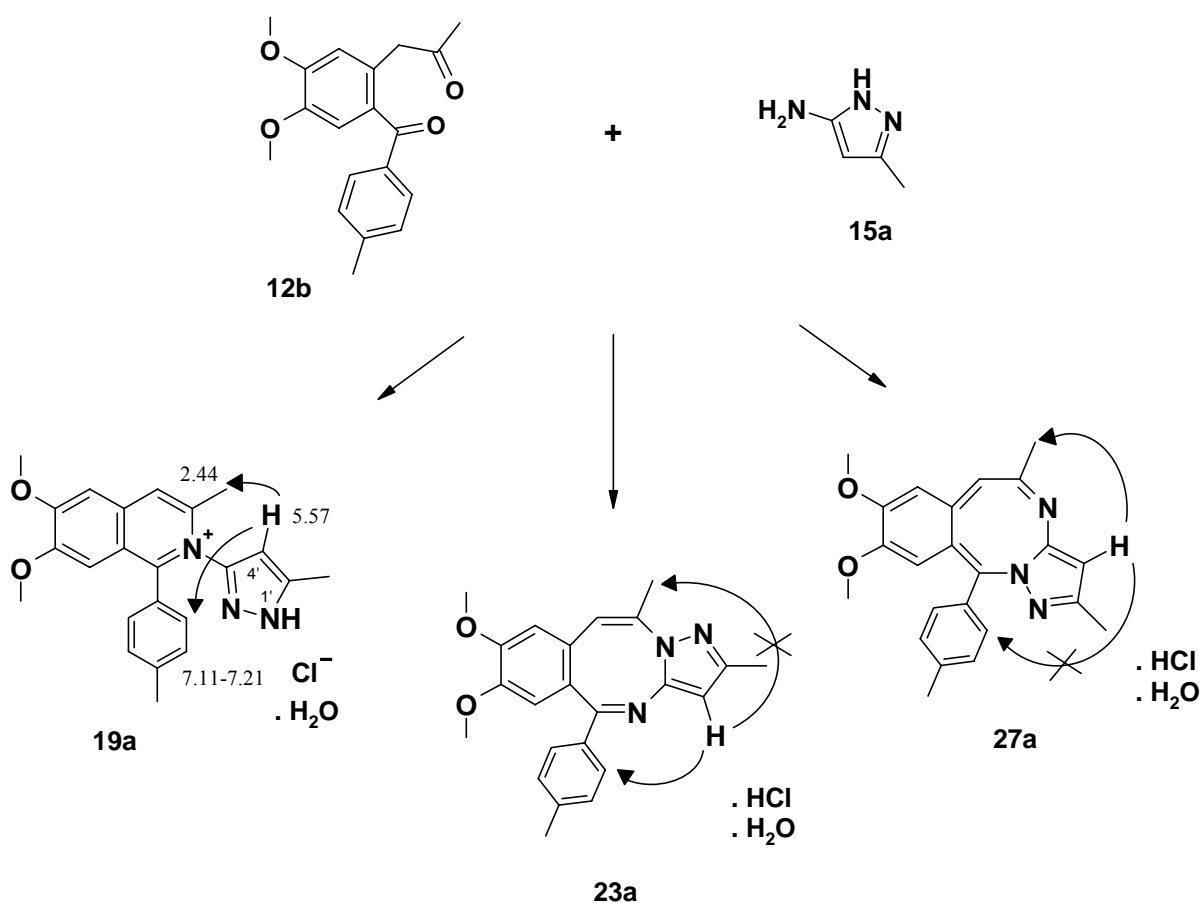
35. ábra

A másik két lehetséges szerkezet 18a, ill. 22a (közleményünkben<sup>65</sup> 8/4, 9/4) közötti különbség megállapítására azonban az NOE módszer nem nyújtott elegendő információt.



36. ábra

Ezért újabb modellvegyületet kerestünk. Az 1-[4,5-dimetoxi-2-(4-metilbenzoi)fenil]aceton (**12b**) (közleményünkben<sup>66</sup> **1a/5**) és 5-amino-3-metil-1*H*-pirazol (**15a**) (közleményünkben<sup>66</sup> **5a**) acetonitrilben, tömény sósav jelenlétében végzett reakciójával előállított termék (**19a**) (közleményünkben<sup>66</sup> **8a/5**) NOE spektrumát felvettük. A molekula pirazolgyűrűjének 4' protonját besugározva, mind a 3-as metilprotonokon, mind az 1-es helyzetű 4-metil-fenilcsoport protonjain jelintenzitás növekedést észleltük (**37. ábra**).

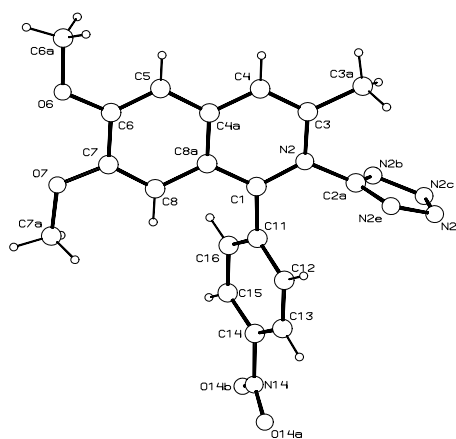
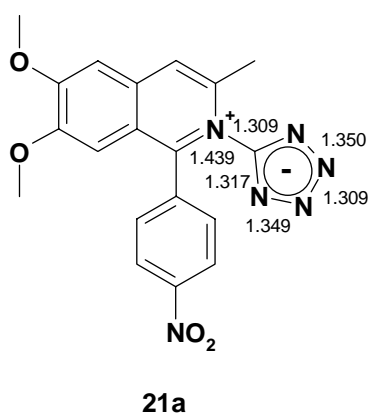
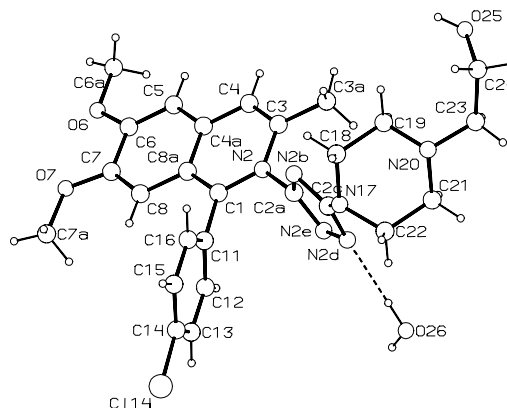
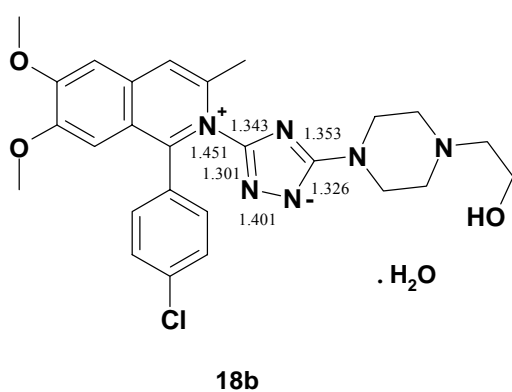
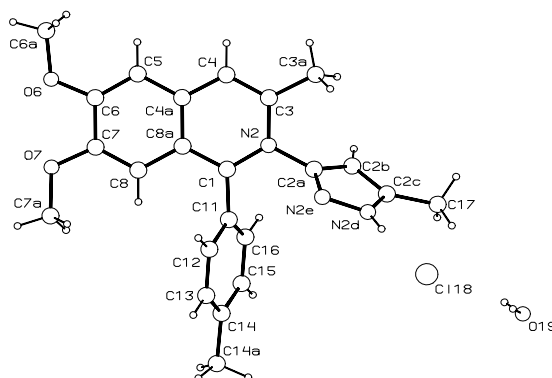
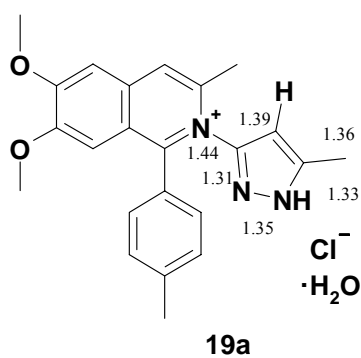


37. ábra

Mivel a fenti csoportok egymáshoz viszonyított térközelsége csak az izokinolinvázis molekulában (**19a**) valósulhat meg, így a reakció során a benzodiazocin szerkezetek kialakulása kizárható.

Az általunk előállított vegyületek szerkezetére vonatkozó döntő bizonyítékot az egykristály röntgendiffrakciós módszer szolgáltatta. Az *N*-pirazolil-, *N*-triazolil- és *N*-

tetrazolil-izokinolinium-sók egy-egy képviselőjéből (19a, 18b, 21a) egykristályt növesztettünk, amelyek röntgendiffrakciós felvételei valóban igazolták e származékok izokinolinvázas szerkezetét (38. ábra).

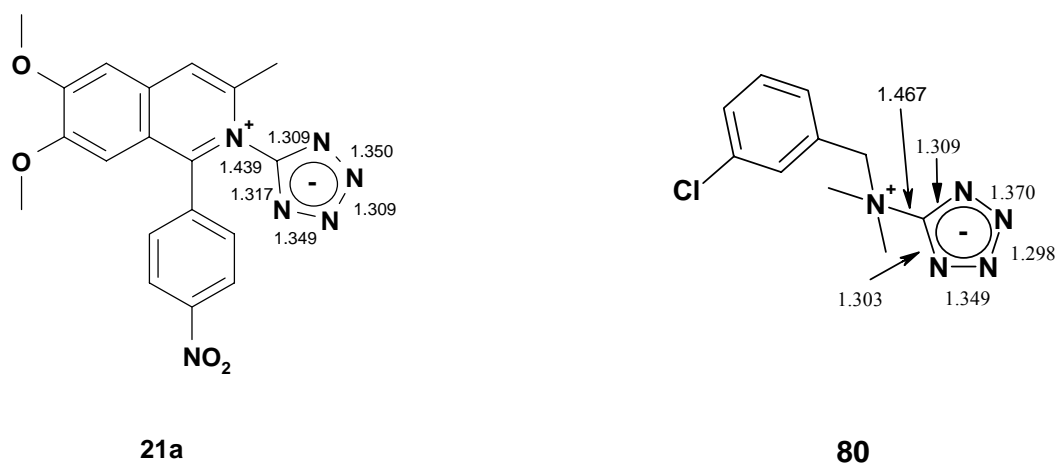


**38. ábra**

A munkánk során előállított pirazolil-izokinolinium-sók (közleményünkben<sup>66</sup> **8a/1-8a/8**), triazolil-izokinolinium-sók (közleményünkben<sup>65</sup> **8/1-8/46**), valamint tetrazolil-izokinolinium-sók (közleményünkben<sup>66</sup> **8b/1-8b/7**) <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR kémiai eltolódásai, IR-, valamint UV-spektrumai teljes analógiát mutatnak a **19a**, **18b**, ill. **21a** származékok megfelelő értékeivel, ami arra utal, hogy szerkezetük is analóg.

#### 4.1.1 Tautomer szerkezet vizsgálata szilárd fázisban

A röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározással megállapított kötэшossz értékek azt mutatják (**39. ábra**), hogy a **21a** *N*-tetrazolil-izokinolinium belső sóban (közleményünkben<sup>66</sup> **8b/7**) a tetrazolgyűrű szimmetrikus, azaz a negatív töltés teljes mértékben delokalizálódik a heterogyűrűben. Megállapításunk összhangban van a G. B. Ansell által leírt<sup>68</sup>, 5-[(3-klór-benzil)-dimetil-ammonium]-tetrazolát (**80**) röntgendiffrakciós analízisének eredményeivel.



**39. ábra**

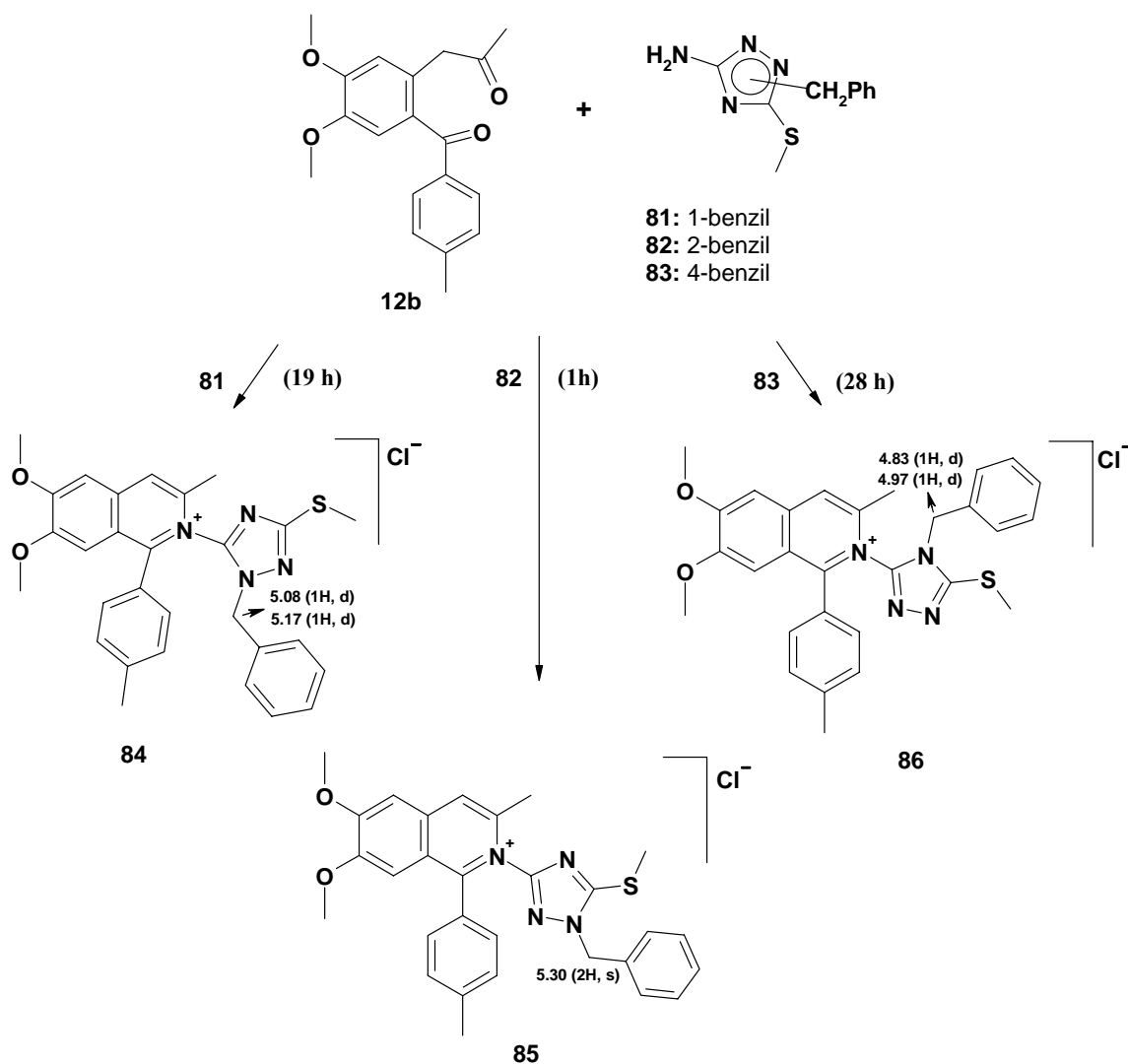
Az *N*-pirazolil-izokinolinium származék (**19a**) esetén (**38. ábra**, 27. oldal) a sósav hidrogénatomja protonálja az N-1' atomot, ezáltal a molekula *1H* tautomer formában van jelen. A negatív töltésnek az N-1' atomra történő lokalizációja

figyelhető meg a **18b** *N*-triazolil-izokinolinium belső só (közleményünkben<sup>65</sup> **8/46**) esetében (**38. ábra**, 27. oldal), mivel a molekulához kötött kristályvíz az N-1' atomhoz kötődik H-híd formájában.

#### 4.1.2 Tautomer szerkezet vizsgálata oldatban, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektroszkópiával

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a triazolil-izokinolinium-sók (**18**) esetében a negatív töltés N-1' atomra történő lokalizációja oldatban is megfigyelhető-e. E célra az elméleti részben összefoglalt (3.6. fejezet, 15. oldal) ún. triazol szabályt kívántuk alkalmazni, amely a nem alkilezett származékok különböző *N*-alkilezett 5-amino-3-*Q*-1,2,4-triazolokkal való összehasonlításán alapul. E szabályt azonban nem lehetett közvetlenül a triazolil-izokinolinium-sókra alkalmazni, mert az ikerion-jelleg erősen befolyásolja a <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR kémiai eltolódások értékeit. Ezért a megfelelő analógia érdekében *N*-alkil-(1,2,4-triazol-3-il)izokinolinium-sókra volt szükségünk, mely vegyületeket a megfelelő 2'-acil-fenilacetontól (**12b**) és 5-amino-*N*-benzil-3-metiltio-1,2,4-triazol izomerekből (**81**, **82**, **83**) (közleményünkben<sup>65</sup> **11**, **12**, **13**) kiindulva állítottuk elő (**40. ábra**).

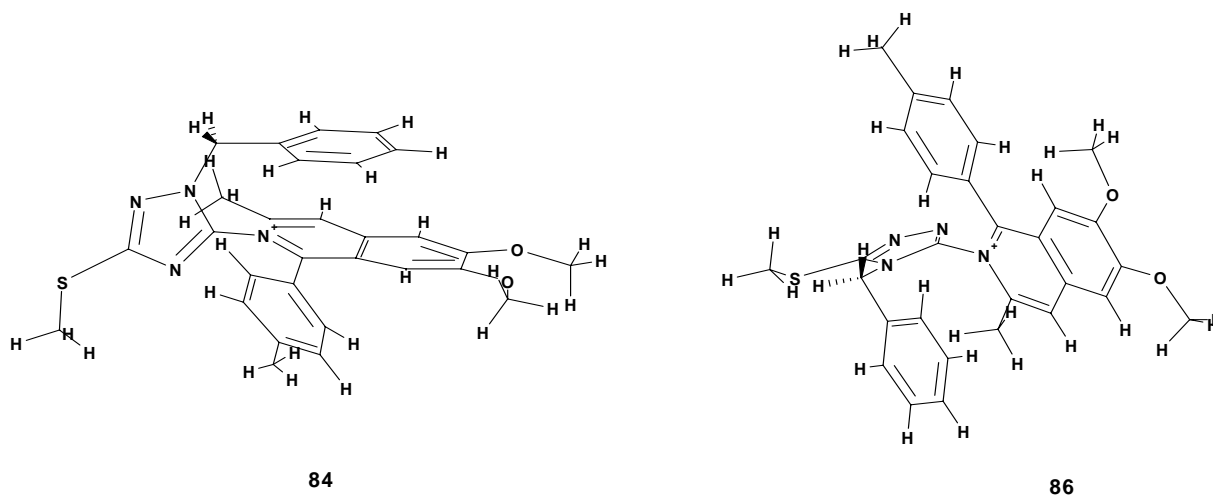




40. ábra

Érdekes, hogy amíg **82** acetonitrilben, tömény sósav jelenlétében végzett reakciója **12b**-vel gyorsan, jó hozammal végbement, addig a másik két izomer (**84**, **86**) keletkezése (közleményünkben<sup>65</sup> **14**, **16**; itt jegyzem meg, hogy a közlemény 6. ábráján tévesen a **14-16** vegyületek 3-as helyzetű metilcsoportja hiányzik) hosszú időt igényelt és csekély hozamú volt. A jelenség valószínűleg szterikus okokra vezethető vissza, amit alátámaszt a **84** és **86** izomer termékek HyperChem MM+ konformáció analízissel számolt, az energiaminimumhoz közelítő 3D szerkezete (**41. ábra**, 31. oldal) (közleményünkben<sup>65</sup> 7. ábra; itt jegyzem meg, hogy a közleményben **84**

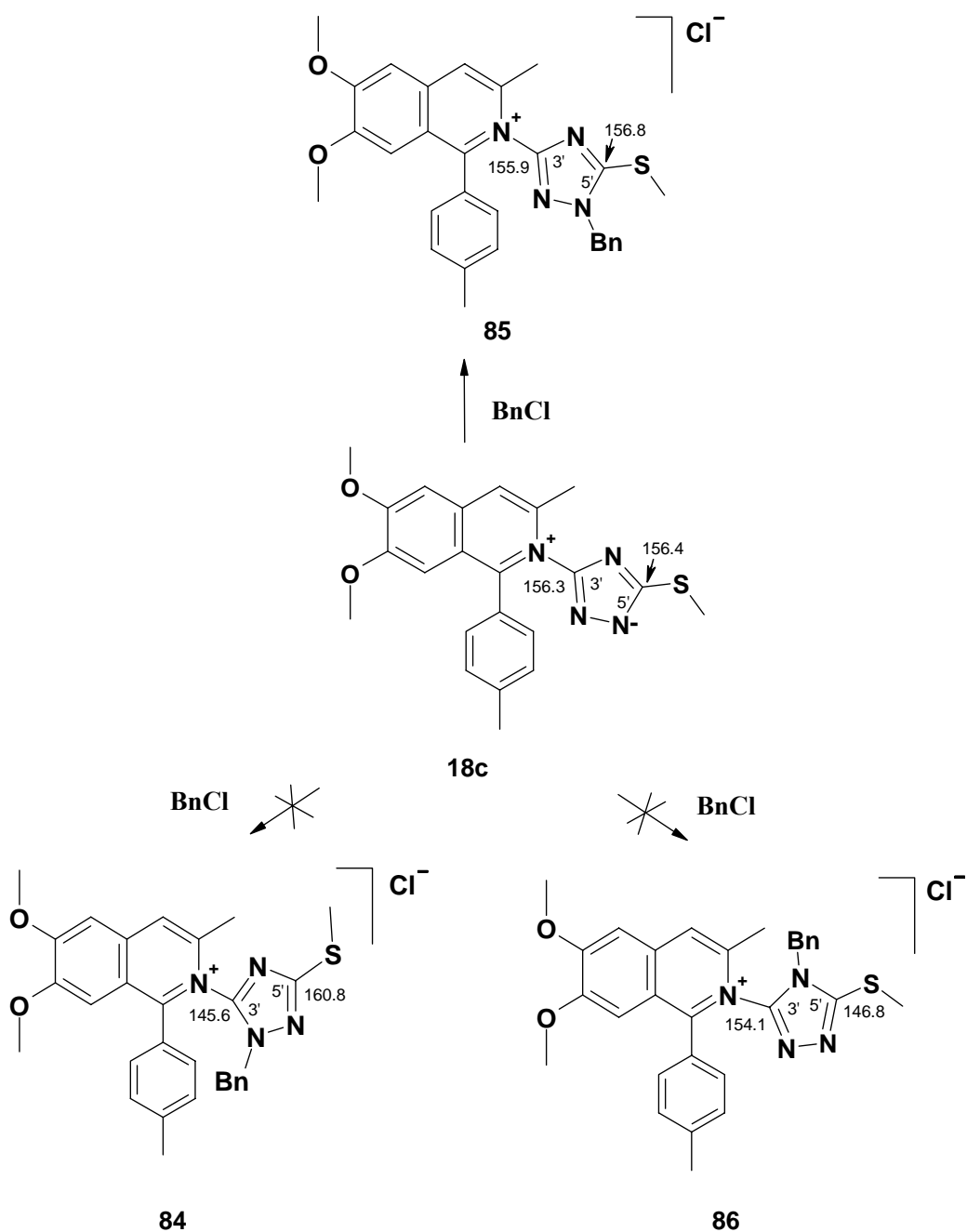
származék 1-es helyzetű 4-metil-fenilcsoportja tévesen 3-metil-fenilcsoportként van feltüntetve).



41. ábra

A 2'-benzil-, ill. 4'-benzilszármazékokban (**84**, **86**) a benzilcsoport síkja csaknem párhuzamos az izokinolinváz síkjával. Ennek következménye, hogy a benzil-CH<sub>2</sub> protonok nem ekvivalensek, aminek eredményeként ezek a <sup>1</sup>H-NMR spektrumban dublettként jelennek meg. A **85** (közleményünkben<sup>65</sup> **15**) származékban a benzil-CH<sub>2</sub> jele szingulett, mivel a benzilcsoport térben távol helyezkedik el az alapvázról.

A DMSO-d<sub>6</sub> oldatban felvett <sup>13</sup>C-NMR spektrumban a különböző izomerek (**84**, **85**, **86**) triazol szénatomjainak kémiai eltolódása a benzilezés helyétől függően eltérő (**42. ábra**, 32. oldal).



42. ábra

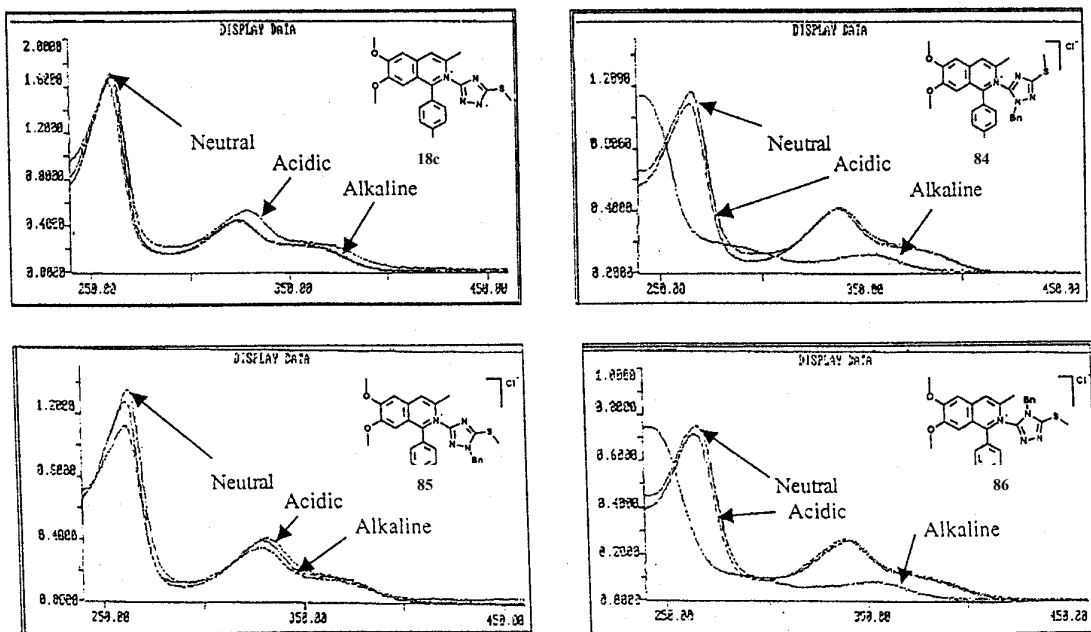
A **40. ábrán** (30. oldal) ismertetett módon előállított **84** és **86** származékok C-3' ill. C-5' atomjainak kémiai eltolódása 145.6 és 160.8 ppm, ill. 154.1 és 146.8 ppm, míg **85** izomer megfelelő szénatomjai 155.9 és 156.8 ppm eltolódásnál jelennek meg. A nem benzilezett származék (**18c**) (közleményünkben<sup>65</sup> **8/6**) triazol C-3' és C-5' szeneinek kémiai eltolódását (156.3 és 156.4) összevetve a fenti adatokkal, egyértelmű a

szerkezeti hasonlóság **18c** és [2-(1'-benzil-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium]-klorid (**85**) között. Döntő tényező, hogy **18c** nem tartalmaz 145-146 ppm kémiai eltolódású triazol szénatomot. Mindebből azt feltételezhetjük, hogy a vizsgált **18c** ikeroiban a negatív töltés az N-1' atomra lokalizálódik DMSO-d<sub>6</sub> oldatban.

Az általunk előállított triazolil-izokinolinium-sók (közleményünkben<sup>65</sup> **8/1-8/46**) <sup>13</sup>C-NMR spektrumait felvettük DMSO-d<sub>6</sub> oldatban (közleményünkben<sup>65</sup> II. táblázat), és azt tapasztaltuk, hogy a triazolilcsoport szénatomjainak kémiai eltolódása jó egyezést mutatott **85** és **18c** származékok megfelelő szénatomjainak kémiai eltolódásával, ami arra utal, hogy DMSO-d<sub>6</sub> oldatban ezek a vegyületek 1*H* tautomer formában vannak jelen.

#### 4.1.3. Tautomer szerkezet tanulmányozása UV-spektroszkópia segítségével

A (2'-, 1'- és 4'-benzil-1,2,4-triazolil-izokinolinium)-kloridok (**84**, **85**, **86**) (**42. ábra**, 32. oldal) és a megfelelő nem benzilezett triazolil-izokinolinium belső só (**18c**) UV-spektrumait felvettük semleges, savas és lúgos körülmények között etanolban (**43. ábra**) (közleményünkben<sup>65</sup> 9. ábra; itt jegyzem meg, hogy a közleményben a 2-benzilszármazék (**84**) triazolgyűrűjében a kettős kötések tévesen vannak felrajzolva).



43. ábra

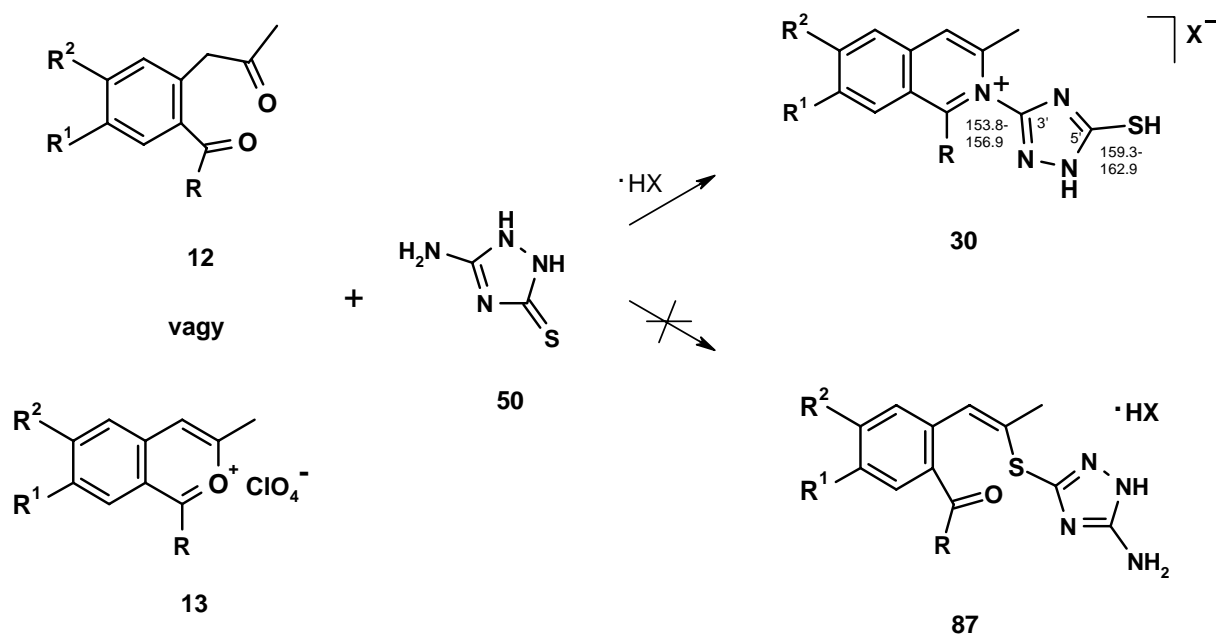
Jól látható, hogy amíg a **85** és **18c** vegyületek UV-spektrumának lefutása mindhárom pH tartományban közel azonos, addig **84** és **86** származékok UV-spektruma lúgos oldatban mind a maximum helyében, mind intenzitásában jelentősen eltér a savas ill. semleges közegben felvett spektrumoktól. A benzilcsoportot nem tartalmazó izokinolinium-só (**18c**) UV-spektruma nem változott meg jelentősen lúgos körülmények között, ami arra utal, hogy az ikerionban a negatív töltés etanol oldatban szintén az N-1' atomra lokalizálódik.

A többi *N*-triazolil-izokinolinium-só (közleményünkben<sup>65</sup> **8/1-8/46**) UV-spektruma is jó egyezést mutatott a **18c** származék UV-spektrumával, így a <sup>13</sup>C-NMR vizsgálatokkal összhangban e vegyületek tautomer szerkezete etanolban is hasonló.

Eredményeinkkel összhangban van az a kísérleti tapasztalat is, miszerint a **18c** direkt benzilezésével a [2-(1'-benzil-5'-metiltio-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium]-kloridhoz (**85**) jutottunk (42. ábra, 32. oldal).

## 4.2. *N*-(5'-Tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók szintézise és szerkezetigazolása

A 2'-acil-fenilacetonek (**12**), vagy a megfelelő benzo[*c*]pirilium-sók (**13**) és 5-amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion (**50**) (közleményünkben<sup>69</sup> **5**) acetonitril-sósav elegyében végzett reakciója egységes terméket eredményezett (**44. ábra**). A triazolszármazék amino- ill. tiokarbonilcsoportjának reaktivitásától függően, kétféle termék keletkezésére számíthatunk. Abban az esetben, ha az aminocsoport lép reakcióba a **12**, vagy a **13** kiindulási vegyülettel, **18** típusú *N*-(5'-tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-só keletkezik (**30**) (közleményünkben<sup>69</sup> **6**), amennyiben pedig a tiokarbonilcsoport reagál, **87** típusú *S*-alkil-származék (közleményünkben<sup>69</sup> **7**) alakulhat ki.

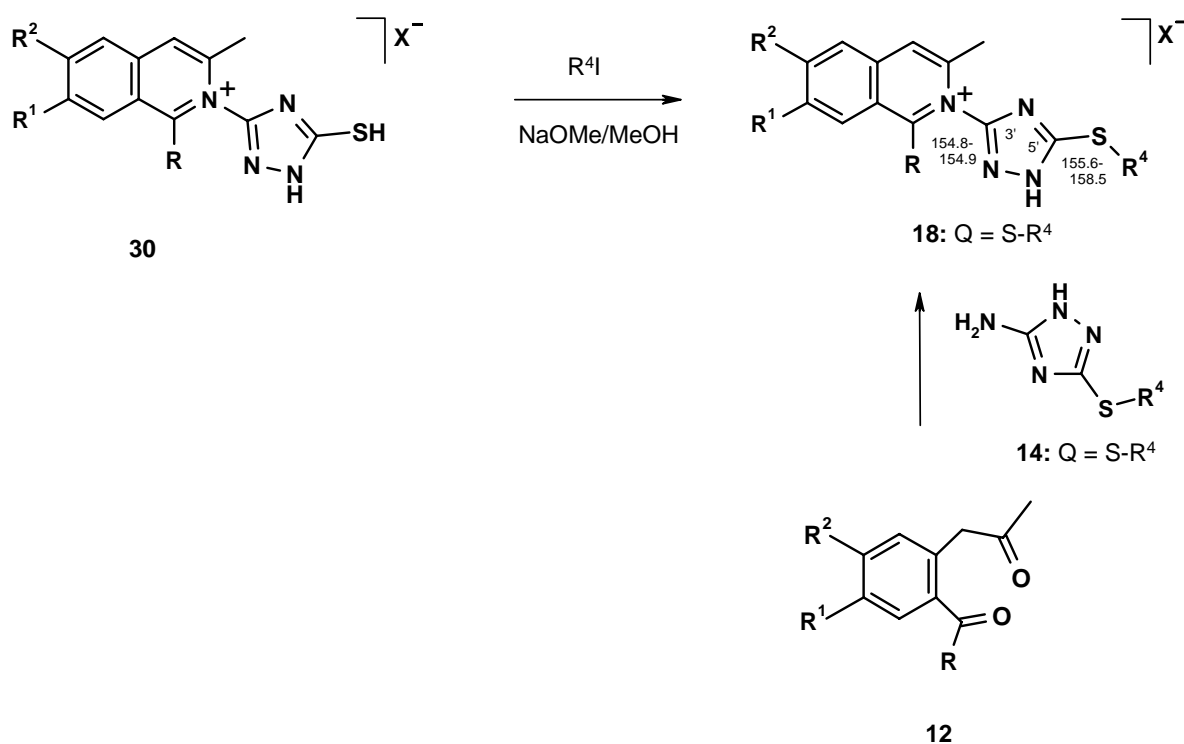


44. ábra

Mivel a **30** és **87** származékok relatív molekulatömege különböző, tömegspektrometriai méréssel egyszerűen ki tudtuk zárni a **87** típusú *S*-alkilszármazékok keletkezését (közleményünkben<sup>69</sup> I. táblázat).

A szintetizált *N*-(5'-tíolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium származékok átkristályosítással történő tisztítása a vegyületek oldhatatlansága és bomlékonysága miatt nehézségbe ütközött. Ennek következtében sztöchiometrikus sókat nem sikerült előállítani, ezért a táblázatban (közleményünkben<sup>69</sup> I. táblázat) a mért MS spektrumok hozzárendelésén kívül más analitikai adatot nem tüntettünk fel.

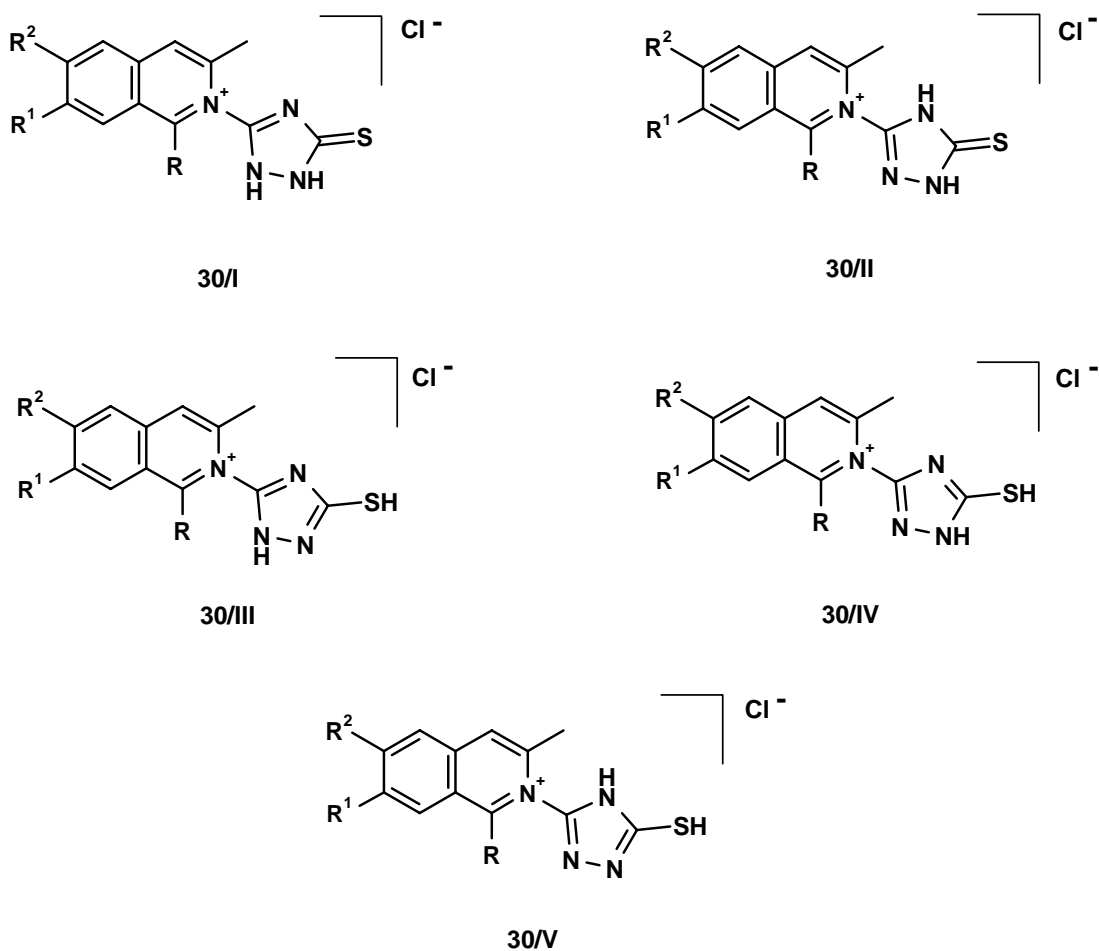
A fenti reakció során keletkező **30** szerkezetét szintetikus úton is igazoltuk. E célból az *N*-(5'-tíolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sókat (**30**) alkil-jodiddal alkileztük, és így a 4.1. fejezetben (23. oldal) ismertetett, **12** 2'-acil-fenilacetonekból direkt szintézissel előállított **18** típusú *S*-alkilszármazékokhoz jutottunk (**45. ábra**).



**45. ábra**

#### 4.2.1 Az *N*-(5'-tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók tautomerjeinek vizsgálata oldatban

A kiindulási 2'-acil-fenilacetonekból (**12**), vagy **13** benzo[*c*]pirilium-sókból az 5-amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion (**50**) reakciójával keletkező **30** származékok különböző tautomer formában fordulhatnak elő (**30/I-30/V**) (közleményünkben<sup>69</sup> **6a-6e**) (46. ábra).



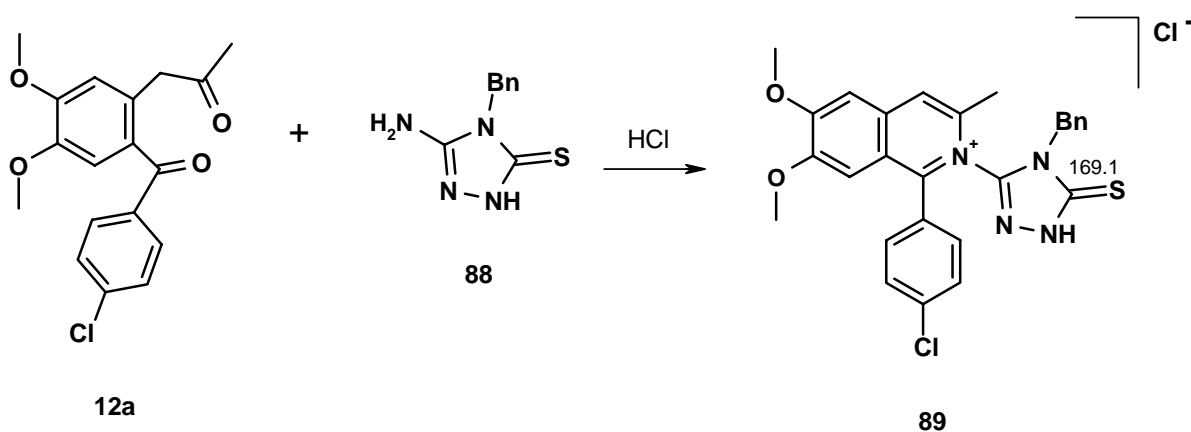
46. ábra

UV-spektroszkópia segítségével megvizsgáltuk, hogy oldatban a **30** vegyületeknek vajon melyik tautomer szerkezet felel meg. Erre a célra a **30** UV spektrumait felvettük semleges, savas és lúgos etanolban (közleményünkben<sup>69</sup>



Ia táblázat). Az UV-spektrumokban detektált jelek maximuma és intenzitása mind a három pH tartományban csaknem azonos volt. Ez alapján az 5'-tio-származékok (**30/I-30/II**) létezését kizárhatjuk, mivel a lúgos oldatban keletkező megfelelő sóknál a kötések átrendeződésével kell számolnunk. Ezen felül, összhangban a 4.1.3. fejezetben (33. oldal) leírtakkal, a **30/III** és **30/V** származékok lúgos etanolban felvett spektrumainak is jelentősen el kell térnie a semleges és savas pH tartományban felvett spektrumoktól. Mivel ilyen jelenséget nem észleltünk, ez arra utal, hogy a **30** típusú vegyületek szerkezetének etanolos oldatban a **30/IV** tautomer forma felel meg.

Eredményeinket további vizsgálatokkal is igazolni kívántuk. Abból a célból, hogy rámutassunk az 5'-tio- ill. 5'-tiolocsoportok különbözőségéből adódó spektroszkópai különbségekre, egy *N*-benzilcsoporttal rögzített triazol-tiont, nevezetesen a 5-amino-4-benzil-2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiont (**88**) (közleményünkben<sup>69</sup> **8**) acetonitril-sósav elegyében reagáltattunk 1-[4,5-dimetoxi-2-(4-klór-benzoil)fenil]acetonnal (**12a**) (közleményünkben<sup>69</sup> **2**), amikor is egy biztosan triazol-tion szerkezetű, **30/II** típusú, [1-(4-klór-fenil)-6,7-dimetoxi-3-metil-*N*-(4'-benzil-1',5'-dihidro-1,2,4-triazol-5'-tion-3'-il)izokinolinium]-kloridhoz (**89**) (közleményünkben<sup>69</sup> **9**) jutottunk (47. ábra).



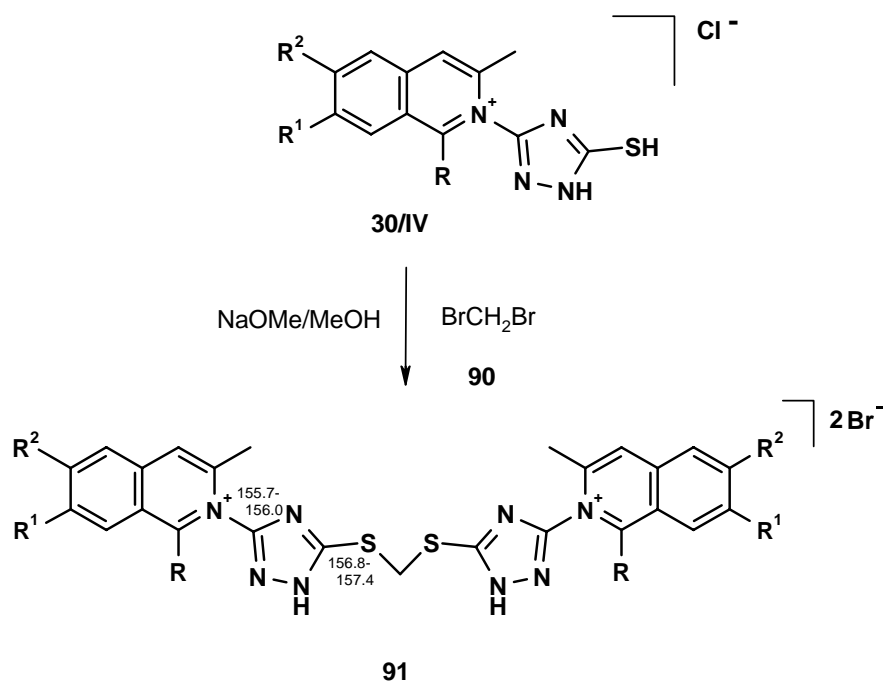
47. ábra

A kapott **89** termék 5' helyzetű szénatomjának  $^{13}\text{C}$ -NMR kémiai eltolódása 169.1 ppm, ami összhangban van a tiokarbonil szerkezettel, és jelentős paramágneses eltolódás a nem benzilezett **30/IV** típusú származékok 5' szénatomjainak 159.3-162.9 ppm közötti kémiai eltolódásához képest.

Várakozásunknak megfelelően, a **89** UV-spektruma lúgos oldatban jelentősen megváltozott a semleges, ill. savas körülmények között felvett spektrumokhoz képest, ami szintén az 5' helyzetű tiokarbonilcsoport jelenlétére utal.

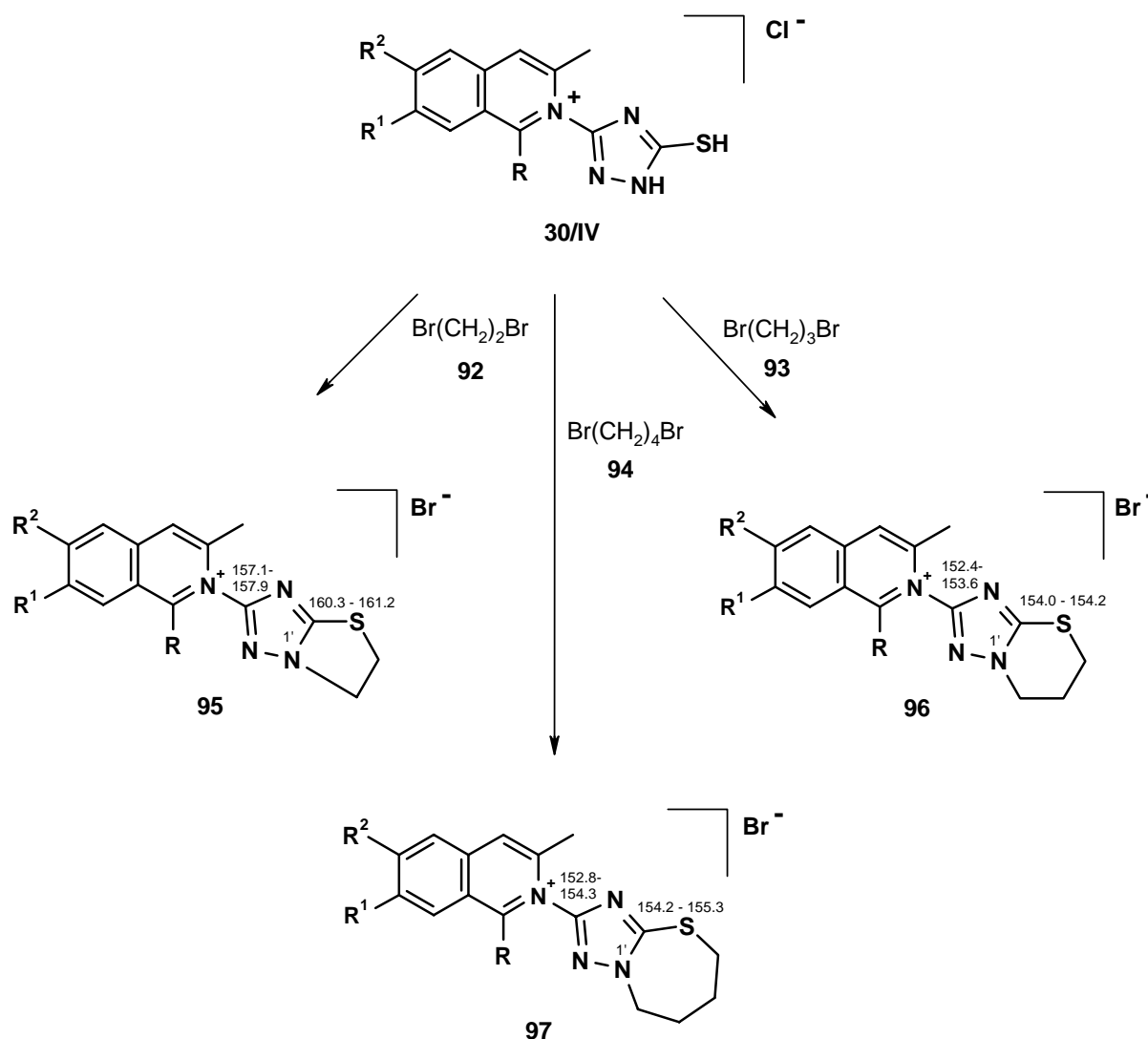
#### **4.2.2. Az *N*-(5'-tíolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók alkilezése dihalo-alkánokkal**

Különböző *N*-(5'-tíolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sókat (**30/IV**) dibrom-alkánokkal metanolban, nátrium-metoxid jelenlétében alkileztünk. Elsőként dibrom-metánnal (**90**) (közleményünkben<sup>69</sup> **10**) végeztük el a reakciót, amikor dimerszerű termékekhez (**91**) (közleményünkben<sup>69</sup> **11**) jutottunk (**48. ábra**, 40. oldal). A vegyületek tömegspektruma (közleményünkben<sup>69</sup> kísérleti rész) egyértelműen igazolta, hogy a dibrom-metán két molekula **30/IV** származékkal lépett reakcióba. A  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumban a triazolgyűrű C-3' és C-5' szénatomjainak kémiai eltolódását (155.7-156.0 ppm és 156.8-157.4 ppm) összevetve a 4.1.2 fejezetben (**42. ábra**, 32. oldal) leírt **18c** típusú *S*-alkilszármazékok megfelelő szénatomjainak kémiai eltolódásával (156.3 és 156.4 ppm) jó egyezést tapasztaltunk, ami a vegyületek hasonló tautomer szerkezetére utal.



48. ábra

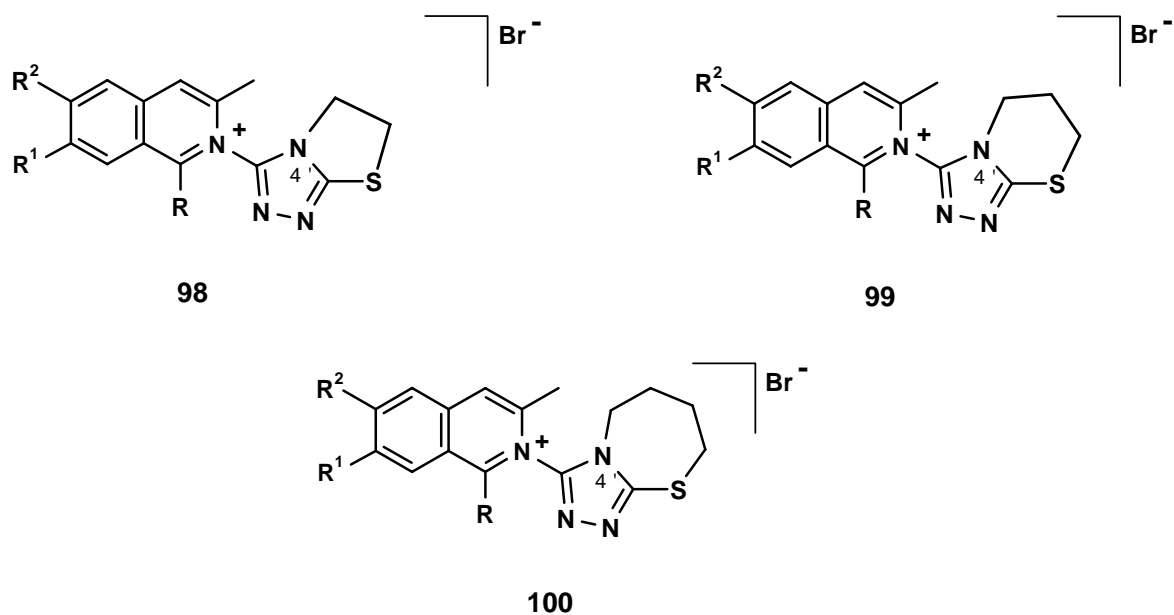
A fenti reakciót 1,2-dibróm-etánnal (**92**) (közleményünkben<sup>69</sup> **12**), 1,3-dibróm-propánnal (**93**) (közleményünkben<sup>69</sup> **13**), és 1,4-dibróm-butánnal (**94**) (közleményünkben<sup>69</sup> **14**) végrehajtva újszerű, **31** típusú (5. oldal) gyűrűrendszereket kaptunk (**49. ábra**). Így a dibróm-alkánok lánchosszától függően [*N*-(5',6'-dihidrotiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)izokinolinium]-bromidokat (**95**) (közleményünkben<sup>69</sup> **15**), [*N*-(6',7'-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazin-2-il)izokiolinium]-bromidokat (**96**) (közleményünkben<sup>69</sup> **16**), és [*N*-(5',6',7',8'-tetrahidro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepin-2-il)izokinolinium]-bromidokat (**97**) (közleményünkben<sup>69</sup> **17**) állítottunk elő. A termékek tömegspektruma igazolta, hogy a reakció során intramolekuláris gyűrűzáródás történt.



49. ábra

Ezt követően azt kívántuk eldönteni, hogy a gyűrűzáródás valóban a triazolilcsoport 1' nitrogénatomján következett-e be, ugyanis amennyiben a 4' nitrogénatomon játszódott le a gyűrűzáródás, **98**, **99** és **100** (közleményünkben<sup>69</sup> **18**, **19**, és **20**) izomerek keletkezése lett volna várható (**50. ábra**).

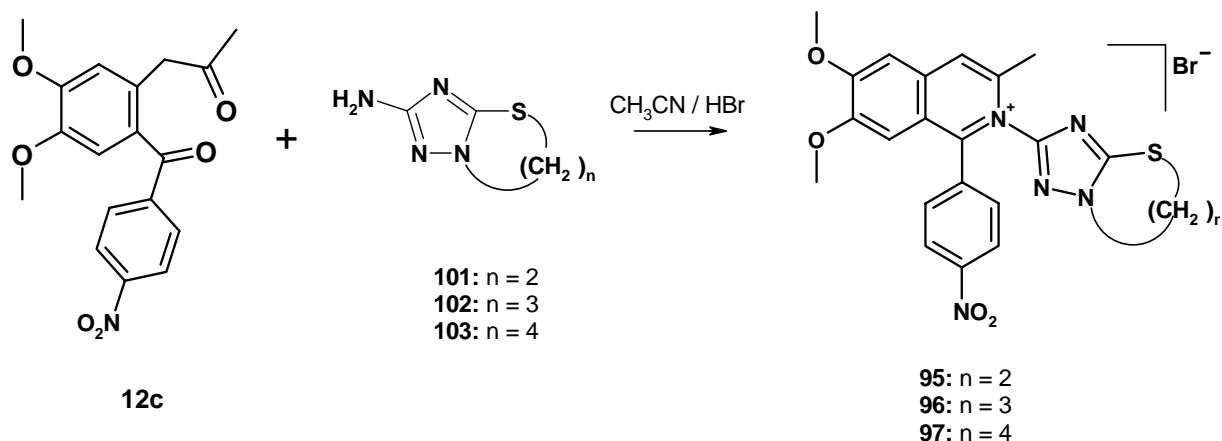
E célból felvettük a termékek <sup>13</sup>C-NMR spektrumát, és a triazolgyűrű szénatomjainak kémiai eltolódását (**49. ábra**) összehasonlítottuk a 4.1.2 fejezetben ismertett **85** és **86** *N*-benzilezett izomerek (**42. ábra**, 32. oldal) megfelelő triazol szénatomjainak kémiai eltolódásával.



50. ábra

A termékek az 1'-benzilszármazékkal (**85**) mutattak jó egyezést. Nem tapasztaltunk triazolszénatom jelet 146 ppm értéknél, mint azt a **86** izomerrel analóg esetben észlelnünk kellett volna. Mindebből az következik, hogy az intramolekuláris gyűrűzáródás a molekulában valóban az 1' helyzetű nitrogénatomra történt.

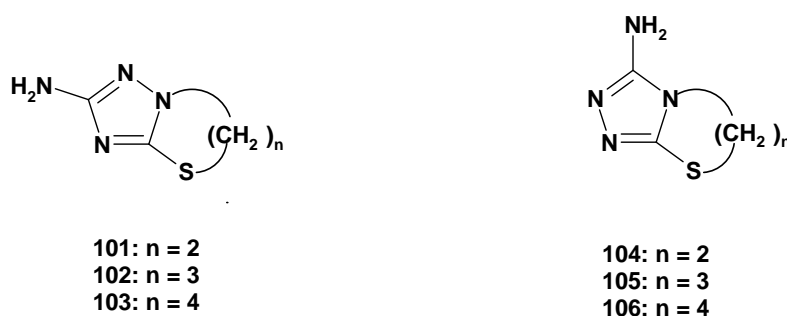
A **95**, **96** és **97** vegyületek szerkezetét szintetikus úton is igazoltuk. E célból az 1-[4,5-dimetoxi-2-(4-nitro-benzoil)fenil]acetont (**12c**) (közleményünkben<sup>69</sup> **2**) 2-amino-5,6-dihidrotiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazollal (**101**) (közleményünkben<sup>69</sup> **24**), 2-amino-6,7-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazinnal (**102**) (közleményünkben<sup>69</sup> **25**), és 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]-triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepinnel (**103**) (közleményünkben<sup>69</sup> **26**) (előállításukat lásd a 4.3. fejezetben, 44. oldal) reagáltattuk acetonitrilben tömény hidrogén-bromid jelenlétében, és valóban **95**, **96** és **97** izokinolinium-bromidokhoz jutottunk (**51. ábra**).



51. ábra

### 4.3. Amino-tiazolo[1,2,4]triazol, amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazin és amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazepin izomerek szintézise

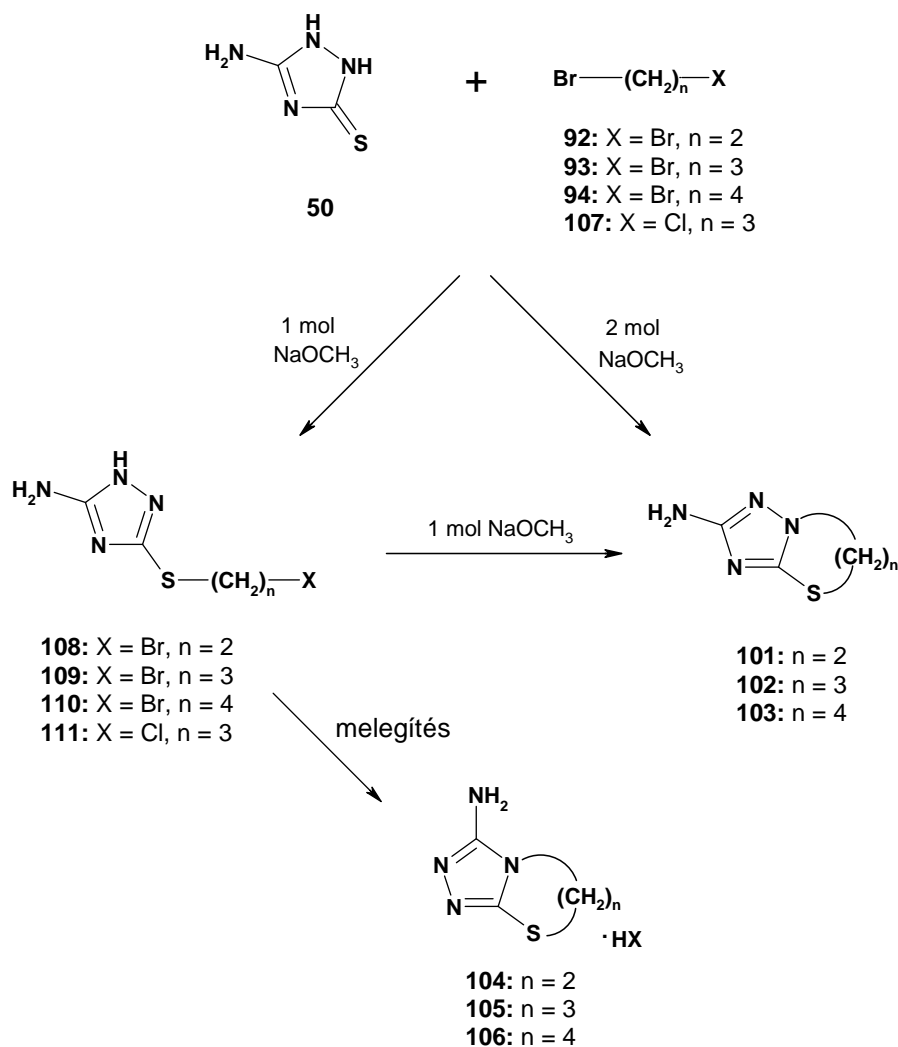
A tiazol-, tiazin- és tiazepingyűrűvel kondenzált amino-1,2,4-triazolok **101-103** (közleményünkben<sup>70</sup> **1**), illetve **104-106** (közleményünkben<sup>70</sup> **2**) típusú izomer szerkezettel írhatók le (**52. ábra**).



52. ábra

Mivel az irodalomban talált publikációk<sup>71-84</sup> nem szolgálnak általános érvényű módszerrel e két izomer előállítására és szerkezetigazolására vonatkozóan, ezért úgy döntöttünk, hogy tanulmányozzuk az 5-amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion (**50**)

(közleményünkben<sup>70</sup> **11**) és  $\alpha,\omega$ -dihalo-alkánok (**92-94**, **107**) (közleményünkben<sup>70</sup> **6a-d**) különböző körülmények között végrehajtott reakcióját (**53. ábra**).



**53. ábra**

Amennyiben a reakció során ekvimoláris nátrium-metoxidot alkalmaztunk metanolban, szobahőmérsékleten néhány óra alatt 5-amino-3-( $\omega$ -halo-alkiltio)-1H-1,2,4-triazol (**108-111**) (közleményünkben<sup>70</sup> **12a-d**) köztitermék keletkezett. E származék oldatban, melegítés hatására néhány óra elteltével, ill. önmagában állás közben 1-2 nap múlva **104-106** típusú izomer hidrogén-halid sóvá (**104-106. HX**) (közleményünkben<sup>70</sup> **2a-c. HX**) alakult át. Abban az esetben, ha a kiindulási vegyületekhez (**50** és **92-94**, **107**)

2 mol nátrium-metoxidot adtunk, kromatográfiás tisztítást követően **101-103** izomert nyertünk ki. Ugyanezt a terméket kaptuk akkor is, ha az  $\omega$ -halo-alkiltio-triazol származékot metanolban, ekvimoláris nátrium-metoxid vagy nátrium-hidroxid jelenlétében kevertettük szobahőmérsékleten.

A kísérleti eredményekből kitűnik, hogy a fenti reakció első lépésében a mono-*S*-alkil **108-110** köztitermék keletkezik (mely izolálható is), majd második lépésben a gyűrűzáródás a triazol 2, ill. 4 helyzetű nitrogénatomján következik be az alkalmazott körülményektől függően. Erős bázis hozzáadása nélkül valószínűleg a reakció közben felszabaduló hidrogén-halogenid protonáló hatása következtében a **108-110** származékokban a 4 nitrogénatom erősebb nukleofilitása határozza meg a gyűrűzáródás irányát, **104-106**. **HX** sót eredményezve. Ezzel szemben az erős bázis hatására keletkező triazolát-anionban a 2 nitrogénatom nukleofilitása megnő a 4 nitrogénatoméhoz képest, ami **101-103** izomer kialakulásához vezet. Mindez összhangban van a 3.4. fejezetben (11. oldal) ismertetett 5-amino-3-alkiltio-1*H*-1,2,4-triazolok *N*-alkilezésének eredményével. Eszerint erős bázis jelenlétében végezve az alkilezést, főtermék az 1-*N*-alkilszármazék ~ 60 %-ban, a 2-*N*-alkilszármazék ~ 35 %-ban, míg a 4-*N*-alkilszármazék csupán 4-5 %-ban keletkezik.

Az előállított különböző kondenzált gyűrűs amino-1,2,4-triazolok közül a 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepin (**103**) és a 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3]tiazepin (**106**) új gyűrűrendszert képviselnek.

#### **4.3.1. Az amino-tiazolo[1,2,4]triazol, amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazin és amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazepin izomerek szerkezetvizsgálata**

Jóllehet a **101-103** és **104-106** típusú izomerek egyszerűen megkülönböztethetők vékonyréteg kromatográfiával, ugyanis  $R_f$  értékük 0.5 ill. 0.1-0.2 (kloroform : metanol = 6:1) között mérhető, szerkezetükre vonatkozó pontosabb felvilágosítást azonban csak spektroszkópai módszerekkel kaphatunk.



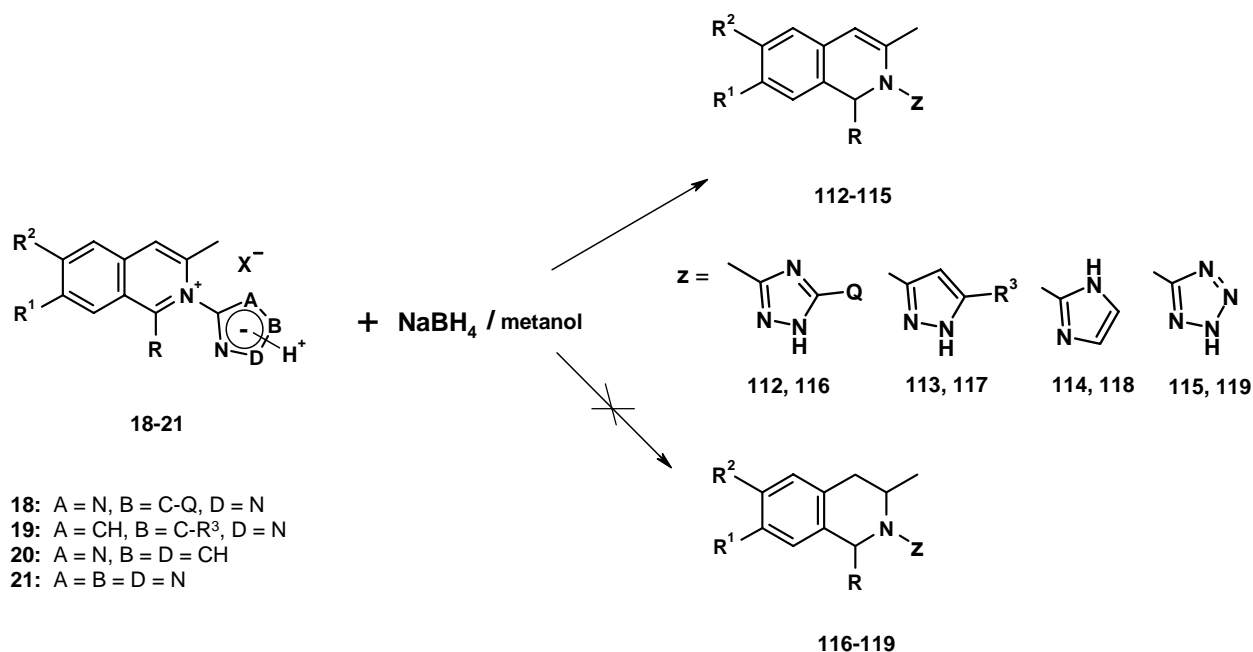
Az előállított **101-103** és **104-106** származékok UV-spektrumát felvettük semleges, savas és lúgos etanolban (közleményünkben<sup>70</sup> kísérleti rész), majd összehasonlítottuk a megfelelő izomerpárok spektrumait. Az **101-103** típusú izomerek UV-spektrumában található maximumok batokróom eltolódását figyeltük meg a **104-106** típusú izomerek megfelelő maximumaihoz képest az alkalmazott mindhárom pH tartományban.

A fenti izomerek DMSO-d<sub>6</sub> oldatban felvett <sup>1</sup>H-NMR spektrumában **101-103** és **104-106** vegyületek aminocsoportjának kémiai eltolódása (5.18-5.37 ppm és 5.72-5.92 ppm) között jelentős különbséget (~ 0.6 ppm) észleltünk, ami jó analógiát mutat a 3.6. fejezetben (15. oldal) szereplő 2- és 4-*N*-alkil-5-amino-3-alkiltio-1,2,4-triazolok (**54** és **57**) aminocsoportjának kémiai eltolódás értékeivel, illetve azok különbségével.

A fenti oldószerben felvett <sup>13</sup>C-NMR spektrumban a triazol gyűrű aminocsoportja melletti szénatom kémiai eltolódása **101-103** esetén 168.8, 162.6 és 162.3 ppm, míg **104-106** esetén 153.1, 155.2 és 155.9 ppm. Fenti adatok szintén összhangban vannak a 3.6. fejezetben (15. oldal) leírt 2- és 4-*N*-alkilszármazékok (**54** és **57**) 5-ös helyzetű szénatomjának kémiai eltolódásával.

#### 4.4. *N*-azolil-izokinolinium-sók redukciója nátrium-bórhidriddel

A 4.1. (23. oldal) fejezetben ismertetett [6,7-dimetoxi-3-metil-1-*R-N*-(5'-*Q*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium]-kloridok (**18**) (közleményünkben<sup>67</sup> **3a**), 6,7-dialkoxi-3-metil-1-*R-N*-(pirazol-3'-il)- (**19**), 6,7-dimetoxi-3-metil-1-*R-N*-(imidazol-2'-il)- (**20**) és 6,7-dimetoxi-3-metil-1-*R-N*-(tetrazol-5'-il)- (**21**) izokinolinium-sók (közleményünkben<sup>67</sup> **3b-d**) redukcióját metanolban, nátrium-bórhidriddel végezve, 1,2-dihidroizokinolinokhoz (**112-115**) (közleményünkben<sup>67</sup> **8a-d**) jutottunk (**54. ábra**).



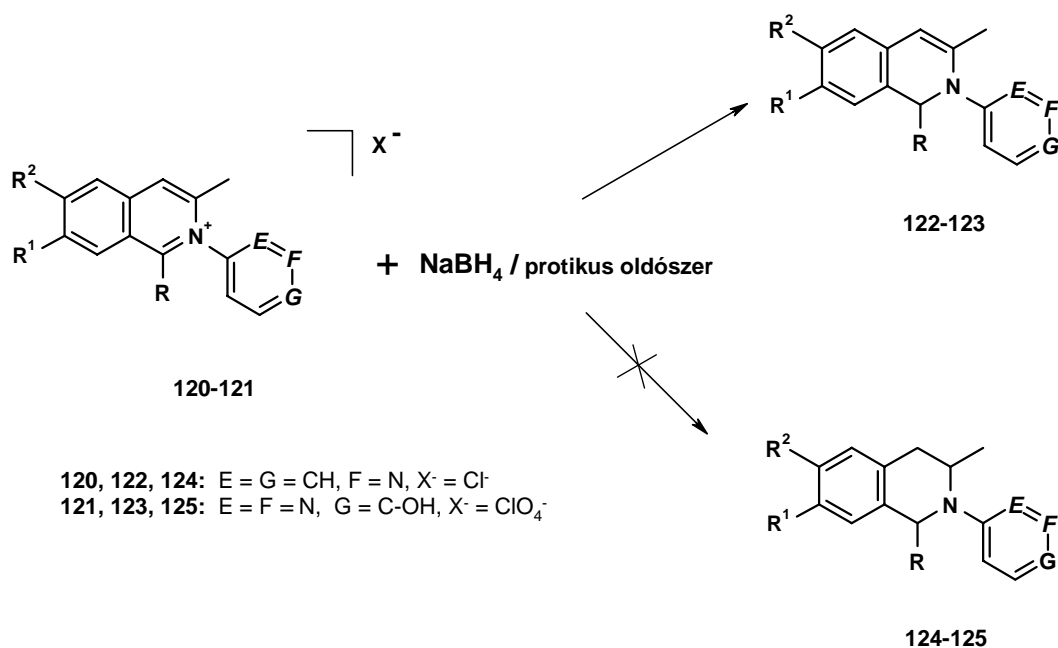
54. ábra

Amint azt a 3.11. fejezetben (22. oldal) kifejtettük, az irodalom szerint az izokinolinium-sók nátrium-bórhidrides redukciója protikus oldószerben 1,2,3,4-tetrahydroizokinolinokat (**116-119**) eredményez. A fenti körülmények között 1,2-dihydroizokinolinok keletkezéséről kizárólag azokban az esetekben számoltak be, ha az izokinolinium származék 3-as, ill. 4-es helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazott.

Mivel az általunk tanulmányozott kiindulási izokinolinium-sók (**18-21**) a 3-as, ill. 4-es helyzetben nem tartalmaztak elektronszívó szubsztituenst, sőt a molekula 3-as pozíciójában minden esetben elektronszívó metilcsoport volt, a nem várt 1,2-dihydroizokinolinok keletkezésére magyarázatot kerestünk. E célból a redukción olyan izokinolinium-sókkal is megkíséreltük elvégezni, amelyek 2-es helyzetben nem öttagú, hanem hattagú heteroaromás gyűrűt tartalmaztak. Ehhez a 4.1. fejezetben (23. oldal) ismertetett módon (közleményünkben<sup>67</sup> kísérleti rész) előállítottuk a 3-piridil- (**120**) (közleményünkben<sup>67</sup> **9a**) és 2-piridazinil- (**121**) (közleményünkben<sup>67</sup> **9b**) izokinolinium-sókat. Az utóbbi 6-hidroxi-piridazin származékot (**121**), mely természetesen amid formában van jelen, 3-amino-6-klór-piridazinból és a megfelelő benzo[*c*]pirilium-sóból állítottuk elő jégecetes közegben. Az irodalomból<sup>85</sup> ismert,

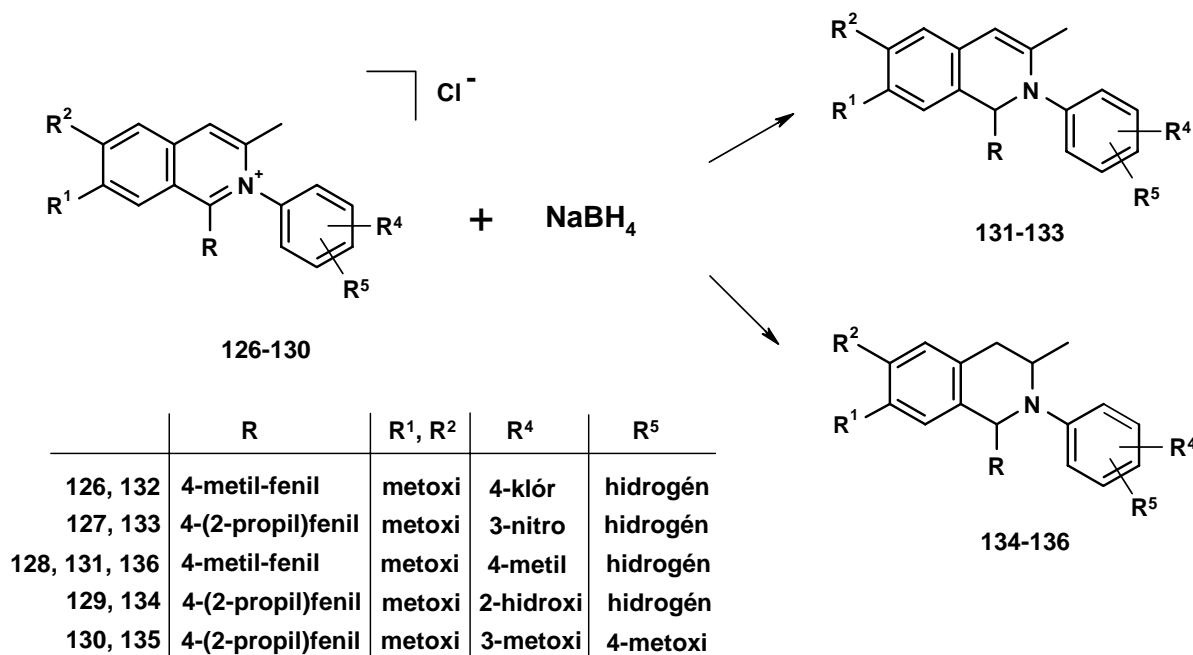
hogy jégecetben reagáltatva a 3-amino-6-klór-piridazin 6-os klóratomja hidroxilcsoportra cserélődik.

Nátrium-bórhidriddel, metanolban redukálva a **120-121** vegyületeket szintén 1,2-dihidroizokinolinok (**122-123**) (közleményünkben<sup>67</sup> **11a-b**) keletkezését tapasztaltuk (**55. ábra**).



**55. ábra**

Mivel a **124-125** származékok nem keletkeztek, ebből arra következtettünk, hogy a 2-azolinil- ill. azinil-izokinolinium-sók esetében feltehetőleg maga a 2-es helyzetű hetarilgyűrű elektronszívó jellege stabilizálja az 1,2-dihidro-szerkezetet. E feltételezés igazolására előállítottunk olyan izokinolinium-sókat, melyekhez 2-es helyzetben elektronszívó, ill. elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó fenilcsoport kapcsolódott (közleményünkben<sup>67</sup> kísérleti rész, valamint V és VI táblázat). Az így elkészült vegyületeket (**126-130**) is nátrium-bórhidriddel reagáltattuk metanolban (**56. ábra**).

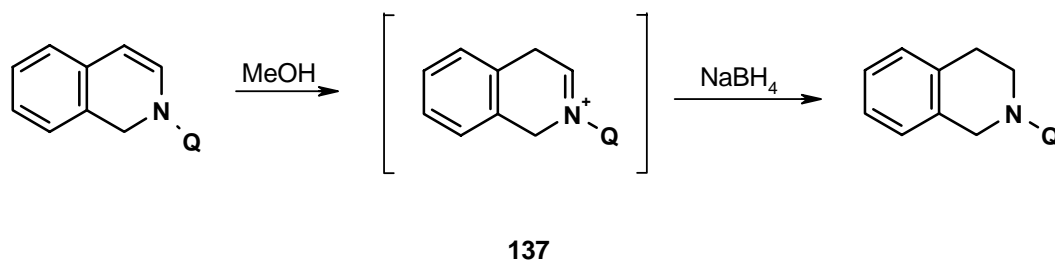


56. ábra

Összhangban a várakozással, az elektronszívó 4-klór- (**126**) (közleményünkben<sup>67</sup> **12a**) és 3-nitro- (**127**) (közleményünkben<sup>67</sup> **12b**) fenilcsoportot tartalmazó származék redukciójával 1,2-dihidroizokinolint (**132-133**) (közleményünkben<sup>67</sup> **14a-b**), míg az elektronküldő 2-hidroxi- (**129**) (közleményünkben<sup>67</sup> **12d**) és 3,4-dimetoxi- (**130**) (közleményünkben<sup>67</sup> **12e**) fenilcsoportot tartalmazó származék redukciójával diasztereomer 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinokat (**134-135**) (közleményünkben<sup>67</sup> **13d-e**) izoláltunk jó hozammal. A *cisz-transz* diasztereomereket úgy különböztettük meg egymástól, hogy felvettük a **134-135** származékok NOE spektrumát, amikor is az 1-es helyzetű hidrogénatomot besugároztuk. Mivel a *cisz*-térállás esetén az 1-es helyzetű fenil- és a 3-as pozíciójú metilcsoportok ekvatoriálisak, következésképpen az 1-es és 3-as helyzetű hidrogénatomok axiálisak, a 3-as hidrogénatomon észleltünk NOE effektust. Ezzel szemben a *transz*-izomerben az 1-es helyzetű fenilcsoport ekvatoriális, a 3-as pozíciójú metilcsoport axiális, ezért a 3-as metil protonokon várható NOE effektus.

Kísérleti eredményeink jó összhangban vannak az R. Mirza által javasolt reakciómechanizmussal<sup>86</sup>, miszerint az izokinolinium-sók redukciója nátrium-bórhidriddel protikus oldószerben két lépésben történik. Az első lépésben 1,2-

dihidroizokinolin keletkezik, majd ez alakul át 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinná oly módon (**57. ábra**), hogy az oldószer az 1,2-dihidroizokinolin 4-es helyzetű szénatomját protonálja, ezáltal 1,4-dihidroizokinolinium-só (**137**) (közleményünkben<sup>67</sup> **15**) alakul ki, melynek izolált kettős kötése könnyen redukálódik a megfelelő 1,2,3,4-tetrahidro-származék keletkezése közben.



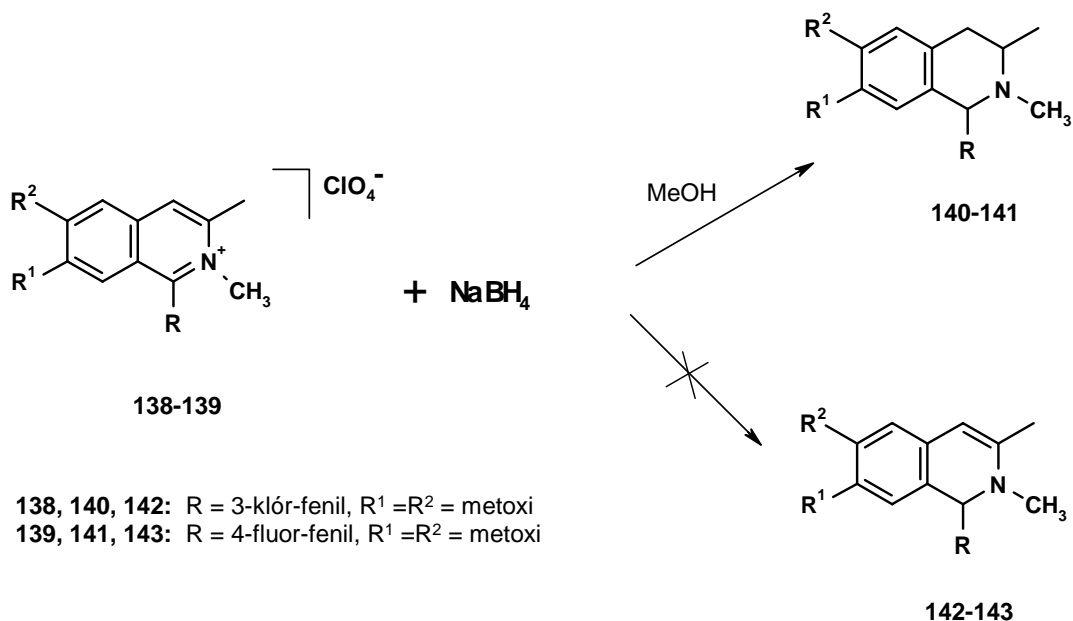
**57. ábra**

Mindebből az következik, hogy a protonálódás sikerességét nagymértékben meghatározza az izokinolinium-só 4-es helyzetű szénatomjának elektronsűrűsége. Ez az oka, hogy a 3-as, ill. 4-es helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó származékok esetén a 4-es pozíciójú szénatomon annyira lecsökken az elektronsűrűség, hogy nem alakul ki a **137** átmeneti termék, tehát a redukció végterméke 1,2-dihidroizokinolin lesz. Hasonló megfontolásból a 2-es helyzetű Q szubsztituens minősége az enaminszerű szerkezeti résznek köszönhetően szintén befolyásolhatja az átmeneti termék létrejöttét, ezáltal a részlegesen vagy teljesen telített izokinolin keletkezését. Így amennyiben Q szubsztituens elektronszívó jellegű, a redukció végterméke 1,2-dihidroizokinolin, ha pedig elektronszívó sajátosságú, akkor 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin.

E két határeset között átmenetet képez a 2-es pozícióban 4-metil-fenilcsoportot tartalmazó izokinolinium-klorid (**128**) (közleményünkben<sup>67</sup> **12c**) redukciója (**56. ábra**, 49. oldal). A reakció előrehaladását HPLC-MS módszerrel követtük és azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási anyag 1-3 perc alatt átalakult 1,2-dihidroizokinolinná (**131**) (közleményünkben<sup>67</sup> **14c**), majd néhány óra elteltével a reakcióelegyben megnövekedett az 1,2,3,4-tetrahidro-származék (**136**) (közleményünkben<sup>67</sup> **13c**)

mennyisége. A jelenség valószínűleg arra vezethető vissza, hogy a fenilcsoport elektronszívó jellegét többé-kevésbé kompenzálja a 4-es helyzetben hozzákapcsolódó metilcsoport elektronküldő jellege.

Az izokinolinium-sók 2-es helyzetében lévő szubsztituensnek a redukció kimenetelére gyakorolt hatását az alábbi kísérlettel is alátámasztottuk. A (6,7-dimetoxi-3-metil-1-R-benzo[*c*]pirilium)-perklorát és metil-amin reakciójával (közleményünkben<sup>67</sup> kísérleti rész) nyert (2,3-dimetil-6,7-dimetoxi-1-R-izokinolinium)-perklorát sókat (**138-139**) (közleményünkben<sup>67</sup> **16a-b**) nátrium-bórhidriddel, metanolban redukáltuk (**58. ábra**). A reakcióelegy feldolgozása után a 2-es helyzetű metilcsoport elektronküldő jellegének megfelelően 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinokhoz (**140-141**) (közleményünkben<sup>67</sup> **17a-b**) jutottunk, a részlegesen telített **142-143** származékok (közleményünkben<sup>67</sup> **18a-b**) keletkezését nem tapasztaltuk.

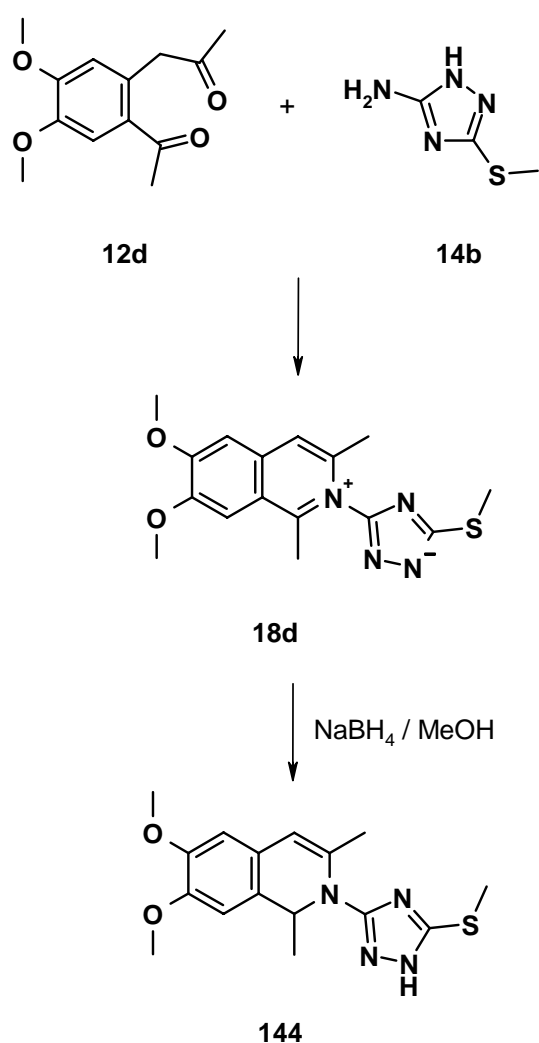


**58. ábra**

A diasztereomereket a már ismertett módszerrel azonosítottuk (49. oldal), a *cisz-transz* izomerek aránya mindkét esetben közelítőleg 9 : 1 volt.

Végül tanulmányoztuk, hogy a fenti körülmények között végrehajtva a reakciót az izokinolinium-sók 1-es helyzetű szubsztituense is befolyásolja-e redukció

végeregedményét. E célból a már korábban az R helyén különböző módon helyettesített fenilcsoportok mellett előállítottuk a 4.1. fejezetben (23. oldal) leírt módon az 1-(4,5-dimetoxi-2-acetilfenil)aceton (**12d**) és 5-amino-3-metiltio-1*H*-1,2,4-triazol (**14b**) reakciójával az R helyén metilcsoportot tartalmazó 1,3-dimetil-6,7-dimetoxi-*N*-(5'-metiltio-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium belső só (**18d**) (közleményünkben<sup>65</sup> **8/5**). E vegyület redukciója nátrium-bórhidriddel, metanolban szintén a megfelelő 1,2-dihidroszármazékot (**144**) (közleményünkben<sup>67</sup> **8a/8**) szolgáltatva, bizonyítva, hogy a redukció végeregedménye független az R-csoport minőségétől (**59. ábra**).



**59. ábra**

## 5. KÍSÉRLETI RÉSZ

Vegyületeink előállításánál a szerves preparatív kémia szokásos eljárásait alkalmaztuk. A reakciók előrehaladását, a termékek kinyerését, illetve tisztítását vékonyréteg kromatográfiával (VRK) követtük. Egyes félmikro méretben végzett szintézist nagynyomású folyadékromatográfiával egybekötött tömegspektrometriával (HPLC-MS) tanulmányoztuk. A termékek olvadáspontját Kofler-Boetius olvadáspontmérő készülékkel határoztuk meg.

Az elemanalízist Perkin-Elmer 2400 típusú berendezésen végeztettük. Az infravörös spektrumok felvétele Bruker IFS-113v Fourier-transzformációs spektrométeren történt, KBr pasztillában, az ultraibolya spektrumok Varian Cary 1E UV-VIS spektrométeren készültek. Az  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumok felvétele Varian Gemini-200, illetve Varian Unity Inova 400 készüléken történt tetrametil-szilán belső standard alkalmazásával. A szerkezetmeghatározást 1D szelektív INEPT, Standard Varian HSQC, HMBC, NOE módszerekkel végeztük. A tömegspektrumok KRATOS MS 902 tömegspektrométeren készültek. A röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározást Enraf-Nonius CAD4 diffraktométeren végezték.

A biológiai vizsgálatokat az EGIS Gyógyszergyár Rt. farmakológiai, illetve biokémiai osztályán végezték.

Mivel a doktori értekezésben szereplő valamennyi kísérletünket, és az előállított valamennyi termék spektroszkópiai mérési eredményeit már közzétettük, e fejezetben külön nem tárgyaljuk. A publikációk fénymásolatát a melléklet tartalmazza.

### A 4.1. fejezetben szereplő *N*-azolil-izokinolinium-sók:

Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>18</b>	65	<b>8/1-8/46</b>	68-69, 72-76
<b>19</b>	66	<b>8a/1-8a/8</b>	81, 83
<b>20</b>	67	<b>3c/1-3c/2</b>	91, 92
<b>21</b>	66	<b>8b/1-8b/7</b>	82, 84



Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>18a</b>	65	<b>8/4</b>	68, 72
<b>19a</b>	66	<b>8a/5</b>	81, 83
<b>18b</b>	65	<b>8/46</b>	69, 76
<b>21a</b>	66	<b>8b/7</b>	82, 84

A 4.1.2. fejezetben szereplő *N*-azolil-izokinolinium-sók:

Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>84</b>	65	<b>14</b>	77
<b>85</b>	65	<b>15</b>	78
<b>86</b>	65	<b>16</b>	78
<b>18c</b>	65	<b>8/6</b>	68, 72

A 4.2. fejezetben szereplő *N*-azolil-izokinolinium-sók:

Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>30</b>	69	<b>6</b>	101, 102
<b>89</b>	69	<b>9</b>	104
<b>91</b>	69	<b>11</b>	106
<b>95</b>	69	<b>15</b>	107
<b>96</b>	69	<b>16</b>	108
<b>97</b>	69	<b>17</b>	109

## A 4.3. fejezetben szereplő triazolszármazékok:

Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>101</b>	70	<b>1a</b>	113
<b>102</b>	70	<b>1b</b>	114
<b>103</b>	70	<b>1c</b>	114
<b>104</b>	70	<b>2a</b>	113
<b>105</b>	70	<b>2b</b>	113
<b>106</b>	70	<b>2c</b>	114
<b>108</b>	70	<b>12a</b>	112
<b>109</b>	70	<b>12b</b>	112
<b>110</b>	70	<b>12c</b>	112
<b>111</b>	70	<b>12d</b>	112

A 4.4. fejezetben szereplő *N*-azolil-izokinolinium-sók és 1,2-dihidro-, illetve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok:

Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>112</b>	67	<b>8a</b>	87, 89
<b>113</b>	67	<b>8b</b>	87, 89-90
<b>114</b>	67	<b>8c</b>	87, 90
<b>115</b>	67	<b>8d</b>	88, 90
<b>120</b>	67	<b>9a</b>	93, 94
<b>121</b>	67	<b>9b</b>	93, 94
<b>122</b>	67	<b>11a</b>	96
<b>123</b>	67	<b>11b</b>	96
<b>126</b>	67	<b>12a</b>	93, 94
<b>127</b>	67	<b>12b</b>	93, 94
<b>128</b>	67	<b>12c</b>	93, 94
<b>129</b>	67	<b>12d</b>	93, 94

Vegyület száma az értekezésben	Közlemény száma	Vegyület száma a közleményben	Melléklet oldalszáma
<b>130</b>	67	<b>12e</b>	93, 94
<b>131</b>	67	<b>14c</b>	97
<b>132</b>	67	<b>14a</b>	96
<b>133</b>	67	<b>14b</b>	97
<b>134</b>	67	<b>13d</b>	97
<b>135</b>	67	<b>13e</b>	97
<b>136</b>	67	<b>13c</b>	97
<b>138</b>	67	<b>16a</b>	98
<b>139</b>	67	<b>16b</b>	98
<b>140</b>	67	<b>17a</b>	98
<b>141</b>	67	<b>17b</b>	98
<b>18d</b>	65	<b>8/5</b>	68, 72
<b>144</b>	67	<b>8a/8</b>	81, 83

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

1. Munkánk során 2'-acil-fenilacetonek (**12**), vagy **13** benzo[*c*]pirilium-sók és  $\alpha$ -amino-azolok (**14-17**) reakcióját tanulmányoztuk. A reakció során *N*-azolil-izokinolinium-sók (**18-21**), vagy antracénszerű (**22-25**), illetve fenantrénszerű (**26-29**) 2,4-benzodiazocin származékok keletkezését tételeztük fel. Megállapítottuk, hogy a reakció *N*-azolil-izokinolinium-sók (**18-21**) képződéséhez vezet, amelyek szerkezetét NOE spektrumok segítségével, és röntgendiffrakciós módszerrel igazoltuk.
2. Az előállított *N*-azolil-izokinolinium-sók (**18-21**) tautomer szerkezetét szilárd fázisban a röntgendiffrakciós mérési eredmények felhasználásával, oldatban <sup>13</sup>C-NMR és UV-spektroszkópia segítségével vizsgáltuk külön erre a célra előállított *N*-benzil-izomerek megfelelő spektrumaival összehasonlítva. Megállapítottuk, hogy kristályos állapotban a **21a** *N*-tetrazolil-izokinolinium belső sóban a negatív töltés a heterogyűrűben teljes mértékben delokalizálódik, míg a **19a** *N*-pirazolil-izokinolinium-só 1*H* tautomer formában van jelen. Az *N*-triazolil-izokinolinium-sók (**18**) etanolban és DMSO-*d*<sub>6</sub> oldatban 1*H* tautomer formában vannak jelen, összhangban **18b** egykristály röntgendiffrakciós úton meghatározott szerkezetével.
3. A vegyületcsalád további tanulmányozásának céljából a 2'-acil-fenilacetonek (**12**), vagy a megfelelő benzo[*c*]pirilium-sók (**13**) és 5-amino-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tion (**50**) reakciójával **18** típusú *N*-(5'-tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sókat állítottunk elő (**30**), melyek szerkezetét tömegspektrometriás méréssel, UV-, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektroszkópiával, valamint preparatív úton is igazoltuk.
4. Az *N*-(5'-tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sókat (**30**) dibrom-metánnal reagáltatva dimerszerű termékhez (**91**) jutottunk. A reakciót 1,2-dibrom-

etánnal (92) végrehajtva [*N*-(5',6'-dihidro-tiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)izokinolinium]-bromidokat (95), 1,3-dibróm-propán (93) esetén [*N*-(6',7'-dihidro-5'*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazin-2-il)izokiolinium]-bromidokat (96), míg 1,4-dibróm-bután (94) esetén [*N*-(5',6',7',8'-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepin-2-il)izokinolinium]-bromidokat (97) állítottunk elő. E származékok újszerű gyűrűrendszerek, szerkezetüket <sup>13</sup>C-NMR spektroszkópia segítségével és szintetikus úton is bizonyítottuk.

5. Általános módszert dolgoztunk ki az amino-tiazolo[1,2,4]triazol, amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazin és amino-[1,2,4]triazolo[1,3]tiazepin izomerek szintézisére. A 2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepin (103) és a 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3]tiazepin (106) előállításával új gyűrűrendszereket alakítottunk ki. Az izomerek szerkezetét UV-, <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR spektroszkópiával tanulmányoztuk.
6. Az *N*-azolil-izokinolinium-sókat (18-21) metanolban nátrium-bórhidriddel redukálva az irodalomtól eltérően nem 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinokhoz (116-119), hanem 1,2-dihidroizokinolinokhoz (112-115) jutottunk. Az 1,2-dihidroizokinolin származékok (112-115) keletkezésének okát keresve, az erre a célra előállított *N*-azinil- (120-121), *N*-aril-(126-130) valamint *N*-metil-(138-139) izokinolinium-sókat is redukáltuk a fenti körülmények között. Megállapítottuk, hogy az *N*-azolil-izokinolinium-sók (18-21) 2-es helyzetében lévő heterogyűrű elektronszívó hatása okozza a részlegesen telített 1,2-dihidroizokinolin származékok keletkezését.

## 7. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Zemlén, G. Szerves Kémia, 936. oldal, Akadémia Kiadó (1952)
- [2] Zemlén, G. Szerves Kémia, 938. oldal, Akadémia Kiadó (1952)
- [3] Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., BE 621,917 alapszámú belga szabadalom (1962); *Chem. Abstr.*, **59**, P 8713g (1963)
- [4] Kőrösi, J. és Láng, T., HU-155,572 lajstrom számú magyar szabadalom, *Chem. Abstr.*, **70**, 115026 (1969)
- [5] Kőrösi, J. és Láng, T., *Chem. Ber.*, **107**, 3883 (1974)
- [6] Ling, J., Podányi, B., Hámori, T. és Sólyom, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*, **11**, 1423 (1995)
- [7] Anderson, B. A., Hansen, M. M., Harkness, A. R., Henry, C. L., Vicenzi, J. T. és Zmijewski, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 12358 (1995)
- [8] Hámori, T., Sólyom, S., Berzsenyi, P., Andrási, F. és Tarnawa, I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 899 (2000)
- [9] Vágó P. és munkatársai, HU-221,508 lajstromszámú magyar szabadalom, *Chem. Abstr.*, **125**, 221885u (1996)
- [10] Johnson, R. Ed, Schlegel, D. Ch., Eur. Pat. Appl. EP 475527 (1992), *Chem. Abstr.*, **117**, P 90333x (1992)
- [11] Korobka, I. V., Voloshina, A. I. és Kuznetzov, E. V., *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **11**, 1214 (1984); Engl. Transl.: *Chem. Heterocyclic Comp.*, **20**, 11 (1984)
- [12] Zhdanov, Yu., Verin, S. V., Korobka, I. V. és Kuznetsov, E. V., *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **9**, 1185 (1988); Engl. Transl.: *Chem. Heterocyclic Comp.*, **24**, 9 (1988)
- [13] Gatta, F., Piazza, D., Giudice, M. R. és del. Masotti, M., *Farmaco, Ed. Sci.*, **40**, 942 (1985)
- [14] Bringmann, G. és Jansen, J. R., *Liebigs Ann. Chem.*, 2116 (1985)
- [15] Doering, W. E. és Berson, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1118 (1950)
- [16] Kuznetsov, E. V., Shcherbakova, I. V. és Balaban, A. T., "Benzo[e]Pyrilium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties", *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. **50**, p. 187, Ed. Katritzky, A. R., Academic Press, 1990

- [17] Dorofeenko, G. N., Krivun, S. V. és Dulenko, V. I., USSR Pat. 176,592 (1965), *Chem. Abstr.* **64**, 9689 (1966)
- [18] Dorofeenko, G. N., Kuznetsov, E. V. és Krivun, S. V., *Zh. Org. Khim.*, **2**, 1499 (1966)
- [19] Krivun, S. V., Dulenko, V. I., Dulenko, L. V. és Dorofeenko, G. N., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **166**, 359 (1966)
- [20] Dorofeenko, G. N., Semenov, A. D., Dulenko, V. I. és Krivun, S. V., *Zh. Org. Khim.*, **2**, 1492 (1966)
- [21] Dorofeenko, G. N., Sadekova, E. I. és Pyshkina, L. N., *Khim. Geterotsikl. Soedin, Sb.*, **2**, 196 (1970)
- [22] Dorofeenko, G. N., Sadekova, E. I. és Pyshkina, L. N., *Khim. Geterotsikl. Soedin, Sb.*, **2**, 213 (1970)
- [23] Dorofeenko, G. N., Sadekova, E. I. és Beletskaya, V. I., *Zh. Org. Khim.*, **6**, 1118 (1970)
- [24] Shriner, R. L., Johnston, H. W. és Kaslow, C. E., *J. Org. Chem.*, **14**, 204 (1949)
- [25] Shriner, R. L. és Knox, W. R., *J. Org. Chem.*, **16**, 1064 (1951)
- [26] Dimroth, K. és Odenwalder, H., *Chem. Ber.* **104**, 2984 (1971)
- [27] Kuznetsov, E. V., Shcherbakova, I. V. és Balaban, A. T., "Benzo[e]Pyrilium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties", *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. **50**, p. 209, Ed. Katritzky, A. R., Academic Press, 1990
- [28] Verin, S. V. és Kuznetsov, E. V., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **8**, 1039-1041 (1989); *Chem. Heterocycl. Compd.* (Engl. Transl.); **25**, **8**, 866-868 (1989)
- [29] Kuznetsov, E. V., Shcherbakova, I. V. és Balaban, A. T., "Benzo[e]Pyrilium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties", *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. **50**, p. 229, Ed. Katritzky, A. R., Academic Press, 1990
- [30] Arndt, F., és Milde, E., *Chem. Ber.*, **54**, 2089 (1921)
- [31] Minnesota Mining and Manufg. Co., Netherlands Appl. No. 6,501,015; *Chem. Abstr.*, **64**, 5108c (1966)
- [32] Godfrey, L. E. A., és Kurzer, F., *J. Chem. Soc.*, 3437 (1960)

- [33] Reiter, J., Somorai, T., Jerkovich, Gy., és Dvortsák, P., *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 1157 (1982)
- [34] Blank, B., Nichols, D. M. és Vaidya, P. D., *J. Med. Chem.*, **15**, 694 (1972)
- [35] Godfrey, L. E. A. és Kurzer, F., *J. Chem. Soc.*, 5137 (1961)
- [36] Reiter, J., Somorai, T., Dvortsák P. és Bujtás, Gy., *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 385 (1985)
- [37] Reiter, J., Somorai, T., Kasztreiner, E., Toldy, L., Somogyi, T. és Balogh, T., HU-181,743 lajstromszámú magyar szabadalom; *Chem. Abstr.*, **99** P 70405d (1983)
- [38] Reiter, J., Pongó, L., Somorai T. és Dvortsák, P., *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 401 (1986)
- [39] Dvortsák, P., Reiter, J., Somorai, T. és Sohár, P., *Magn. Reson. Chem.*, **23**, 194 (1985)
- [40] Orendt, A. M., Michl, J. és Reiter, J., *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 1 (1989)
- [41] Arndt, F. és Milde, E., *Chem. Ber.*, **54**, 2110 (1921)
- [42] Arndt, F., *Chem. Ber.*, **55**, 13 (1922)
- [43] Fromm, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **437**, 115 (1924)
- [44] Mazurewitch, S., *Zh. Russ. Fiz.-Kim. O.-va*, **59**, 34 (1927); *ibid.*, **62**, 1141 (1930)
- [45] Mazurewitch, S., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **41**, 653 (1927); *ibid.*, **47**, 1178 (1930)
- [46] Guha, I. and Mehta, G., *J. Indian Inst. Sci. Scet. A*, **21**, 51 (1938); *Chem. Zentralbl.*, **109** II, 2933 (1938)
- [47] Sirakawa, K., *Yakugaku Zasshi*, **80**, 1542 (1960)
- [48] Yoshe, T., Sasaki, M., Shibabuchi, H. and Imai, Y., JP 06041096-A lajstromszámú japán szabadalom, *Chem. Abstr.*, **121**, P 35617a (1994)
- [49] Foeldenyi, R., *Monatsh. Chem.*, **127**, 725 (1966)
- [50] Menschutkin, N., *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **34**, 411 (1902); *Chem. Zentralbl.*, **73** II, 86 (1902)



- [51] Grethe, G., *Isoquinolines, Part One*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, p. 386, Ed. Weisberger, A. and Taylor, E. C., John Wiley & Sons, 1981
- [52] Kuznetsov, E. V., Shcherbakova, I. V. és Balaban, A. T., “Benzo[e]Prylium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties”, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. **50**, p. 195, Ed. Katritzky, A. R., Academic Press, 1990
- [53] Lempert-Sréter, M., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **50**, 381 (1966)
- [54] Müller, A., El-Sawy, M., Mészáros, M. és Ruff, F., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **50**, 387 (1966)
- [55] Müller, A., El-Sawy, M., Mészáros, M. és Ruff, F., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **52**, 261 (1967)
- [56] Kuznetsov, E. V., Shcherbakova, I. V. és Balaban, A. T., “Benzo[e]Prylium Salts: Syntheses, Reactions and Physical Properties”, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. **50**, p. 203, Ed. Katritzky, A. R., Academic Press, 1990
- [57] Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár, Brit. Pat. No. 1,202,579 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, P 109706 (1970)
- [58] Grethe, G., *Isoquinolines, Part One*, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, p. 413, Ed. Weisberger, A. and Taylor, E. C., John Wiley & Sons, 1981
- [59] Dyke, S. F., “Reduction of Isoquinolinium Salts” in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. **14**, p. 280, Academic Press, 1972
- [60] Keay, J. G., “Partial and Complete Reduction of Pyridines and their Benzo Analogs” in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. **8**, p. 587, Pergamon Press, 1991
- [61] Moustad, K., Dinh An, N., Lauda, B., Mercier, M-F. és Sedqui, A., *Can. J. Chem.*, **70**, 802 (1992)
- [62] Meziane, M. A. A. A. és Bazureau, J. P., *Molecules*, **7**, 252 (2002)
- [63] Bradsher, Ch. K., “Reduction and Oxidation of Isoquinolinium Salts” in *Heterocyclic Compounds*, Vol **38**, Part 1, p. 427, John Wiley & Sons, 1981
- [64] Beckwith, A. L. J., Westwood, S. W., *Tetrahedron*, **45**, 5269 (1989)

- [65] Prauda, I., Kövesdi, I., Trinká, P. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 403 (2001)
- [66] Prauda, I. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 199 (2001)
- [67] Prauda, I. Tóth-Lauritz, M. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **41**, 000 (2004)
- [68] Ansell, G. B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1200 (1975)
- [69] Prauda, I. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **40**, 1041 (2003)
- [70] Prauda, I. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **40**, 821 (2003)
- [71] Iwata, Ch., Watanabe, M., Okamoto, Sh., Fujimoto, M. Sakae, M. Katsurada M. és Imanishi, T., *Synthesis (Communications)*, **1988**, 261.
- [72] Singh, A., Handa, R. N. és Pujari, H. K., *Indian J. Chem. Sect. B*, **16**, 475 (1978).
- [73] Dhaka, K. S., J. Mohan, J., Chadha, V. K. és Pujari, H. K., *Indian J. Chem.*, **12**, 485 (1974).
- [74] Gupta, R. P., Sachdeva, M. L. és Pujari, H. K., *Indian J. Chem. Sect. B*, **15**, 746 (1977).
- [75] Jain K. K. és Pujari, H. K., *Indian J. Chem. Sect. B*, **22**, 249 (1983).
- [76] Sasaki, T., Ohno, T. és Ito, E., *Chem. Pharm Bull.*, **32**, 5040 (1984).
- [77] Goswami, B. N., Kataký, J. C. S. és Baruah, J. N., *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1439 (1986).
- [78] Pal, R., Sharma, R., Kumar, S., Dahiya, R. és Pujari, H. K., *Indian J. Chem. Sect. B*, **33**, 634 (1994).
- [79] Ali., S., Eilkie, J. S. és Winzenberg, K. N., *Aust. J. Chem.*, **50**, 911 (1997).
- [80] Joshi, P. C. és Joshi, P. C., *J. Indian Chem. Soc.* **55**, 465 (1978).
- [81] Pant, M. K., Durgapal, R., Rekha, J. és Puran, C., *Indian J. Chem. Sect. B*, **22**, 712 (1983).
- [82] El-Samii, Z. K. A. és El-Feký, S. A., *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **101**, 29 (1995).
- [83] Foks, H., Czarnocka-Janowicz, A., Rudnicka, W., Damasiewicz, B. és Nasal, A., *Acta Pol. Pharm.*, **52**, 415 (1995).
- [84] Wang, Zh., Shi H. és Shi, H., *Synthetic Communications*, **31**, 2841 (2001).

- [85] Mátyus, P., Kosáry, J., Kasztreiner, E., Makk, N. és Diesler, E., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ter.*, **27**, 107 (1992)
- [86] Mirza, R, *J. Chem. Soc.*, 4400 (1957)

## **8. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK**

Cikkek:

1. Prauda, I. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 199 (2001)
2. Prauda, I., Kövesdi, I., Trinka, P. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 403 (2001)
3. Prauda, I. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **40**, 821 (2003)
4. Prauda, I. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **40**, 1041 (2003)
5. Prauda, I. Tóth-Lauritz, M. és Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, **41**, 000 (2004)

#### Előadások:

1. Izokinolinium belső sók képződése 2-amino-azolok és 2'-acil-fenilacetonok reakciójában  
Prauda I. és Reiter J.  
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése Balatonszemes, 1998
2. Várhatóan központi idegrendszerre ható pirazolil- és tetrazolil-izokinolinolinium zwitter ionok szintézise  
Prauda I. és Reiter J.  
Clauder Ottó Emlékverseny, Budapest, 2000 szeptember 21-23.
3. 1,2-Dihidro-izokinolinok váratlan keletkezése 2-azolil-izokinolinium-sók nátrium-bórhidrides redukciója során  
Prauda I. és Reiter J.  
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése Balatonszemes, 2004

#### Poszterek:

1. Synthesis and Structure elucidation of 1,2,4-Triazolyl Isoquinolinium Zwitter Ions  
I. Prauda and J. Reiter  
8<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry  
Bled, Slovenia, September 24-27, 2000 , Congress Abstracts PO-73
2. Synthesis of novel Isoquinolinium Salts  
I. Prauda and J. Reiter  
9<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry  
Tatranská Lomnica, Slovak R., June 16-20, 2002 , Congress Abstracts PO-107
3. Synthesis of 1,2-Dihydro-2-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-yl)-isoquinolines  
I. Prauda and J. Reiter  
10<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry  
Vienna, Austria, September 3-6, 2003 , Congress Abstracts PO-149

## 9. MELLÉKLET