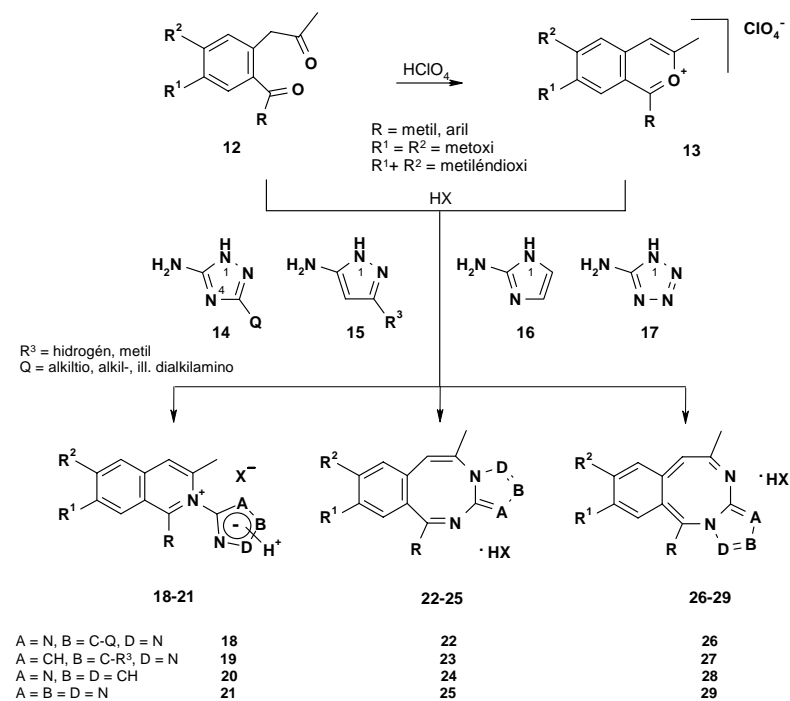


Az 1,2-dihidroizokinolin származékok (112-115) keletkezésének okát keresve, az erre a célra előállított *N*-azinil-, *N*-aril- valamint *N*-metil-izokinolinium-sókat is redukáltuk a fenti körülmények között. Megállapítottuk, hogy az *N*-azolil-izokinolinium-sók (18-21) 2-es helyzetében lévő heterogyűrű elektronszívó hatása okozza a részlegesen telített 1,2-dihidroizokinolin származékok keletkezését.

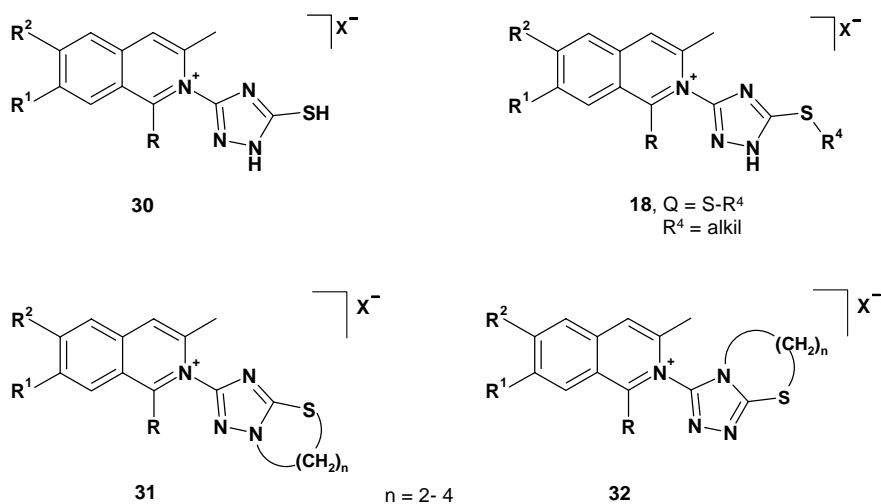
I. Bevezetés, célkitűzés

Az izokinolin és 2,3-benzodiazepin származékok központi idegrendszeri hatása közismert. Amerikai egyesült államokbeli kutatók nevéhez fűződik olyan 2,4-benzodiazocin származékok előállítására, amelyek kedvező antiaritmiás hatással rendelkeztek.

Az Egis Gyógyszergyár Rt. originális kutatásának keretében 5-HT₇ receptorra ható, újszerű vegyületek szintézisét tűztük ki célul. E megfontolásból a 2,3-benzodiazepinek prekursorait, a 2'-acil-fenilacetonekat (12), vagy a belőlük savakkal előállítható benzo[*c*]pirilium-sókat (13) α -amino-azolokkal (14-17) reagáltattuk, mert ez esetben vagy *N*-azolil-izokinolinium-sók (18-21), vagy az azolgyűrűvel kondenzált 2,4-benzodiazocin származékok (22-25, illetve 26-29) keletkezésére számítottunk.



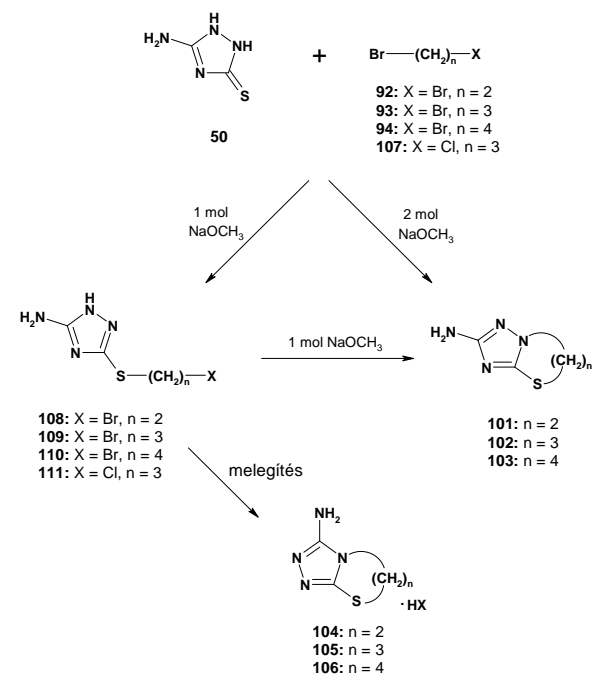
A reakciók során *N*-azolil-izokinolinium-sókat állítottunk elő, melyek közül egyes, *N*-(5'-alkiltio-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium származékok (**18**) kedvező, szelektív 5-HT₇ receptor-gátló hatással rendelkeztek. A vegyületcsalád további vizsgálata céljából *N*-(5'-tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sók (**30**) szintézisét határoztuk el, amelyeket alkil-halogenidekkel reagáltatva **18** típusú származékok, míg a reakciót α,ω -dihalo-alkánokkal végrehajtva **31**, illetve **32** típusú izokinolinium-sók keletkezését tételeztük fel.



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

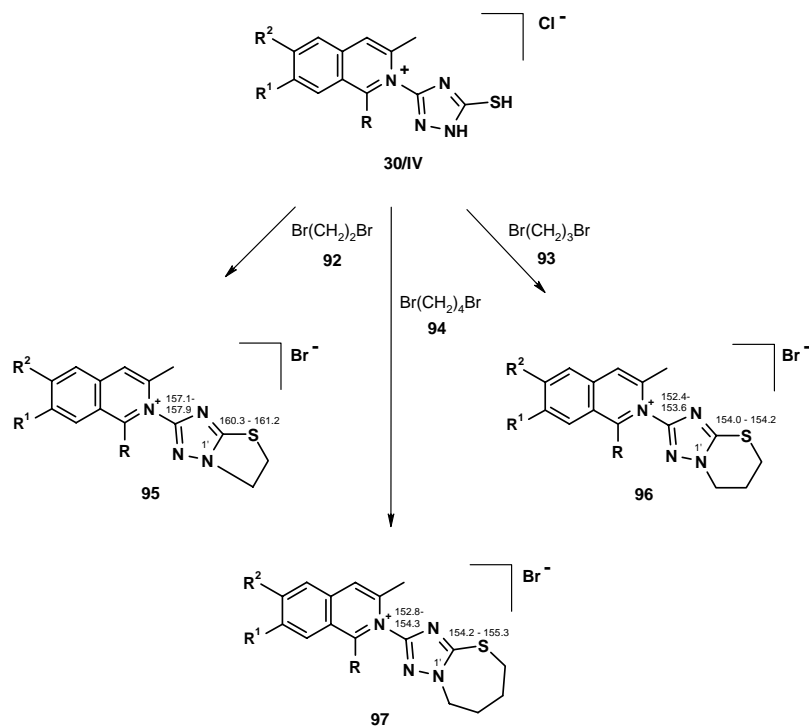
Eszerint a megfelelő 2'-acil-fenilacetont (**12c**) külön erre a célra előállított kondenzált triazolszármazékokkal (**101-103**) reagáltattuk, amikor is valóban **95**, **96**, és **97** izokinolinium-sókhöz jutottunk.

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.

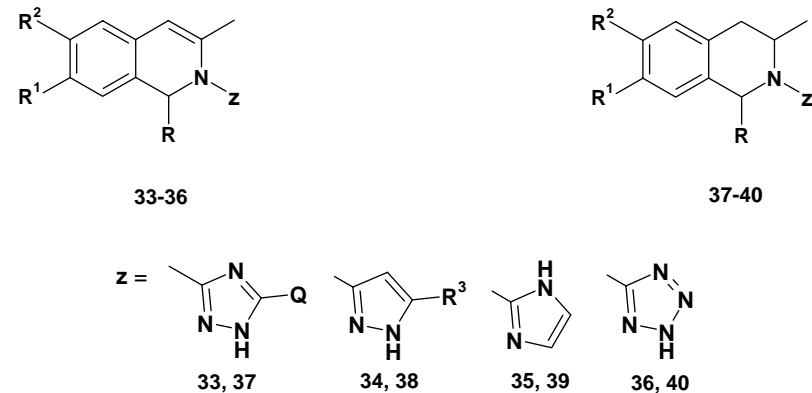
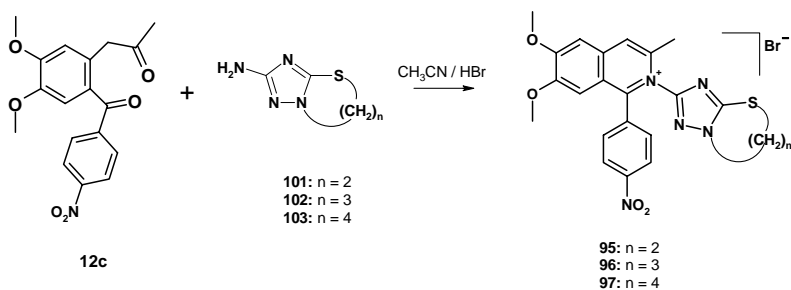


A 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepin (**103**) és a 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3]tiazepin (**106**) előállításával új gyűrűrendszereket alakítottunk ki. Az izomerek szerkezetét UV-, ¹H- és ¹³C-NMR spektroszkópiával tanulmányoztuk.

6. Az *N*-azolil-izokinolinium-sókat (**18-21**) metanolban nátrium-bórhidriddel redukáltuk, amikor is az irodalomtól eltérően nem 1,2,3,4-tetra-hidro-izokinolinokhoz (**116-119**), hanem 1,2-dihydroizokinolinokhoz (**112-115**) jutottunk.



A tiazol-, tiazin-, és tiazepingyűrűvel kondenzált *N*-triazolil-izokinolinium-sók (**95-97**) újszerű gyűrűrendszerek, szerkezetüket ^{13}C -NMR spektroszkópia segítségével és szintetikus úton is bizonyítottuk.

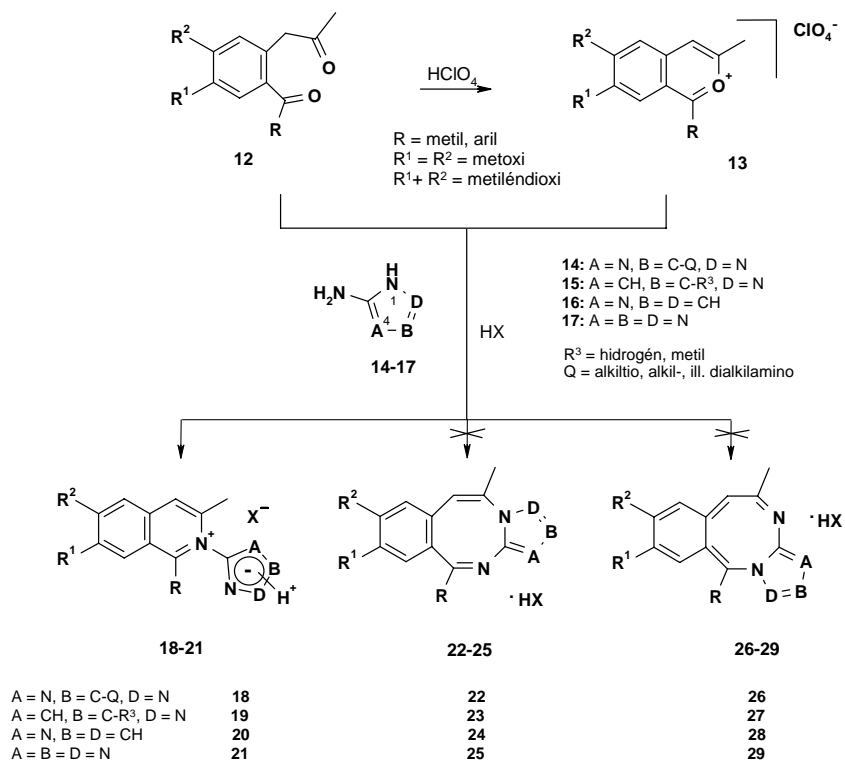


II. Vizsgálati módszerek

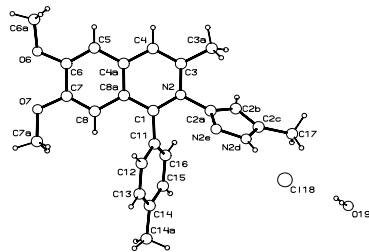
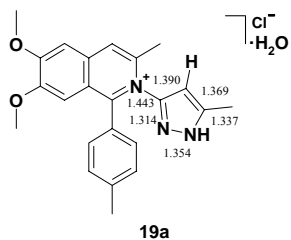
Munkánk során a preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztuk. A reakciók előrehaladását, a termékek kinyerését és tisztítását vékonyréteg kromatográfiával követtük. Egyes félmikro méretben végzett szintézist nagynyomású folyadékromatográfiával egybekötött tömegspektrometriával (HPLC-MS) tanulmányoztunk. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározásához ^1H - és ^{13}C -NMR-, IR-, UV-spektroszkópiai módszereket, illetve tömegspektrometriás méréseket használtunk. Egyes vegyületek esetében röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározást is végeztünk. A biológiai vizsgálatokat az Egis Gyógyszergyár Rt. farmakológiai, illetve biokémiai osztályán végezték.

III. Új tudományos eredmények

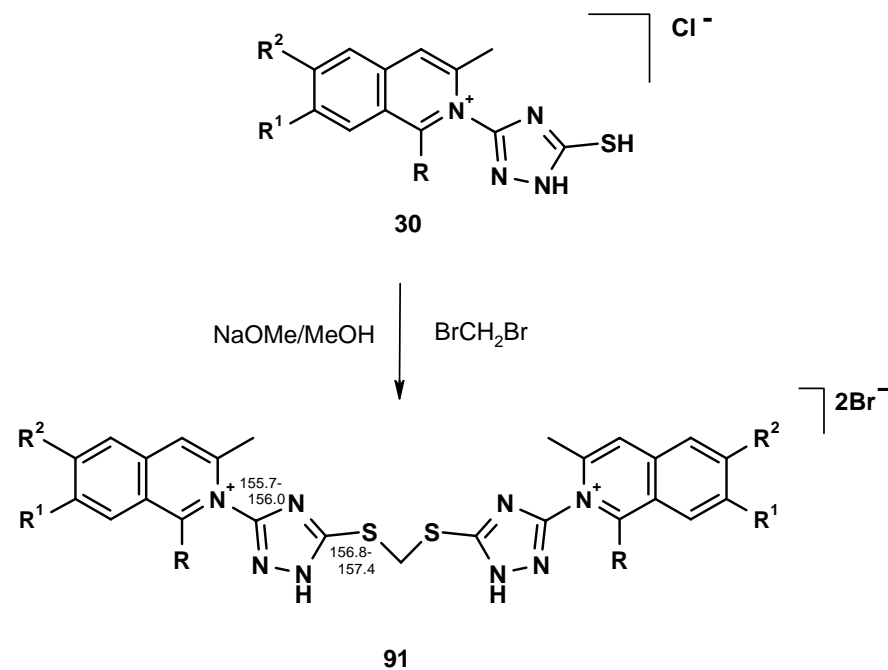
1. Munkánk során a 2'-acil-fenilacetonek (**12**), vagy benzo[*c*]pirilium-sók (**13**) és α -amino-azolok (**14-17**) reakcióját tanulmányoztuk. A reakcióban *N*-azolil-izokinolinium-sók (**18-21**) keletkezését tapasztaltuk. Az elvileg keletkező lineárisan, illetve angulárisan anellált 2,4-benzodiazocin származékok (**22-25**, ill. **26-29**) kialakulását ^1H -, és ^{13}C -NMR valamint NOE spektrumok segítségével kizártuk.



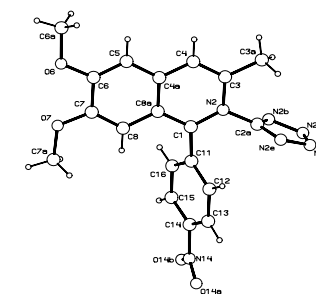
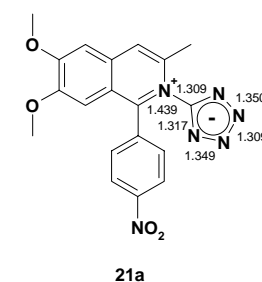
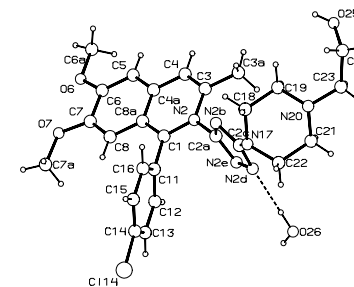
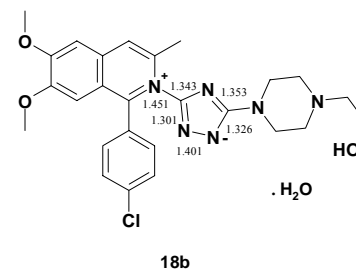
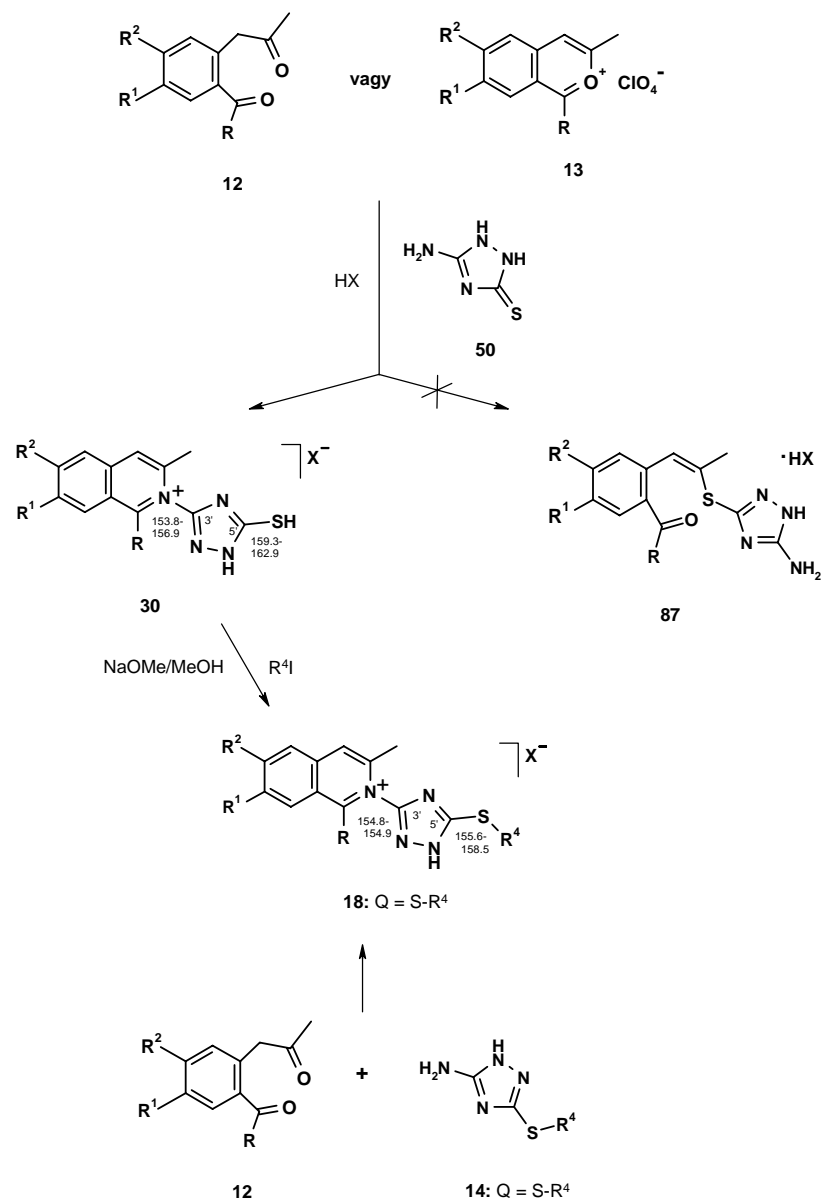
Az *N*-azolil-izokolinium-sók szerkezetére vonatkozó döntő bizonyítékot a **19a**, **18b** és **21a** származékokról készült egykristály röntgendiffrakciós felvétel szolgáltatta.



4. Az *N*-(5'-tiolo-1'*H*-1,2,4-triazol-3-il)izokolinium-sókat (**30**) dibrom-metánnal reagáltatva dimerszerű termékek (**91**) keletkeztek.



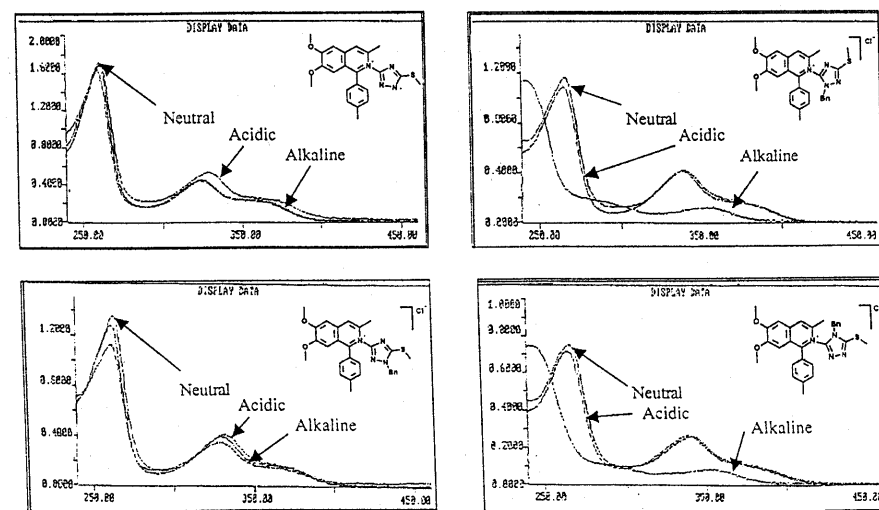
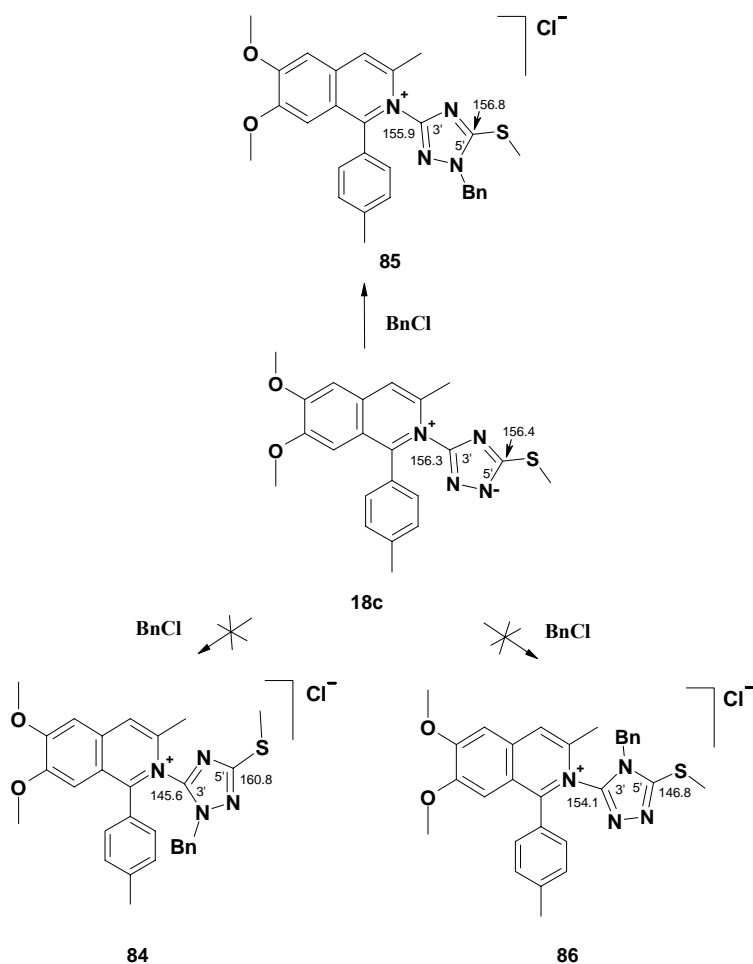
A reakciót 1,2-dibróm-etánnal (**92**) végrehajtva [*N*-(5',6'-dihidro-tiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)izokolinium]-bromidokat (**95**), 1,3-dibróm-propán (**93**) esetén [*N*-(6',7'-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazin-2-il)izokolinium]-bromidokat (**96**), míg 1,4-dibróm-bután (**94**) esetén [*N*-(5',6',7',8'-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazepin-2-il)izokolinium]-bromidokat (**97**) állítottunk elő.



2. A munkánk során előállított *N*-azolil-izokinolinium-sók tautomer szerkezetét szilárd fázisban a röntgendiffrakciós mérési eredmények felhasználásával tanulmányoztuk. 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 *1H* tautomer formában van jelen és **18b** *N*-triazolil-izokinolinium belső sóban a negatív töltés a heterogyűrű 1' helyzetű nitrogénatomjára lokalizálódik.

Az *N*-triazolil-izokinolinium-sók (**18**) tautomer szerkezetét oldatban ¹³C-NMR és UV-spektroszkópia segítségével vizsgáltuk külön e célra előállított *N*-benzil-izomerek (**84**, **85** és **86**) megfelelő spektrumaival való összehasonlítás révén.

A vizsgálandó **18c** származék DMSO-*d*₆ oldatban készült ¹³C-NMR spektrumában megjelenő triazol C-3' és C-5' szénatomok kémiai eltolódása az 1'-benzil származék (**85**) megfelelő szénatomjaival mutatott jó egyezést, igazolva, hogy **18c** ikeroinban a



A **18c** *N*-triazolil-izokinolinium belső só és az 1'-benzil-származék (**85**) UV spektrumainak lefutása közötti hasonlóság arra utal, hogy **18c** ikerionban a negatív töltés etanolos oldatban is a triazolgyűrű 1' helyzetű nitrogénatomjára lokalizálódik.

Az általunk előállított számos *N*-triazolil-izokinolinium-só ¹³C-NMR és UV-spektruma jó egyezést mutatott **18c** és **85** megfelelő spektrumaival, így megállapítható, hogy e vegyületek a röntgendiffrakciós módszer eredményeivel összhangban DMSO-d₆ és etanolos oldatban 1*H* tautomer formában vannak jelen.

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'-tioso-1'*H*-1,2,4-triazol-3'-il)izokinolinium-sókat (**30**) állítottunk elő, melyek szerkezetét tömegspektrometriás méréssel, UV-, ¹H- és ¹³C-NMR spektroszkópiával, valamint preparatív úton is igazoltuk. Ez utóbbi esetben a **30** származékokat alkil-joddal alkilezve a 2'-acil-fenilacetonekból (**12**) direkt szintézissel előállított **18** típusú *S*-alkilszármazékokhoz jutottunk.

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

Felvettük **18c** és az *N*-benzil-izomerek (**84**, **85** és **86**) UV spektrumait semleges, savas, és lúgos körülmények között etanolban.

Ph. D. értekezés tézisei

***N*-AZOLIL-IZOKINOLINIUM-SÓK ELŐÁLLÍTÁSA**

Prauda Ibolya

okleveles vegyész

Témavezető: Dr. Reiter József

Készült

az EGIS Gyógyszergyár Rt.

Kémiai Kutatási Főosztályán

2004

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-fenilacetonek 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
8th 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
9th 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
10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry
Vienna, Austria, September 3-6, 2003 , Congress Abstracts PO-149