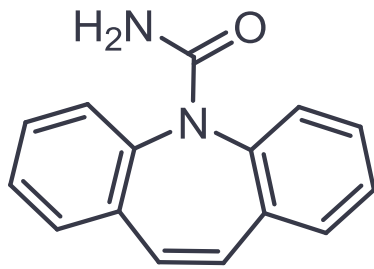




DIBENZO[*B,E*]AZEPIN-VÁZAS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS REAKCIÓIK VIZSGÁLATA

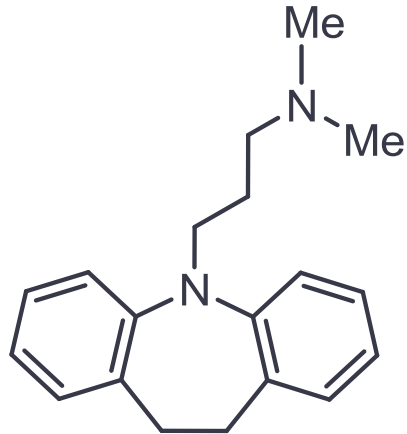
Tóth Barbara Éva

IRODALMI ELŐZMÉNYEK



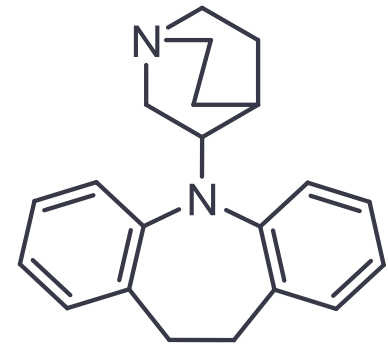
Karbamazepin

(Neurotop, Stazepine, Timonil, Tegretol)

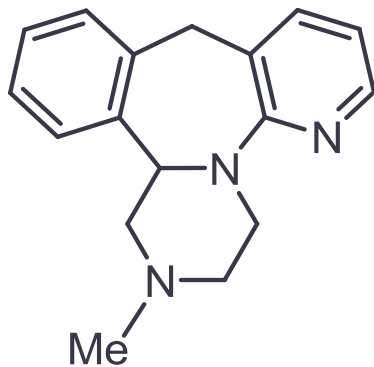


Imipramin

(Melipramin)

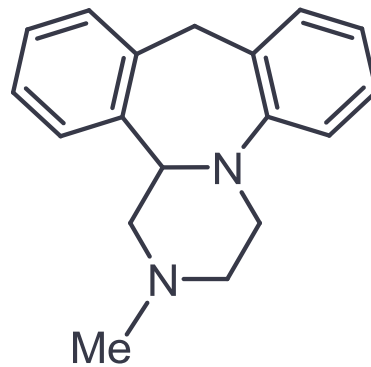


Quinupramin



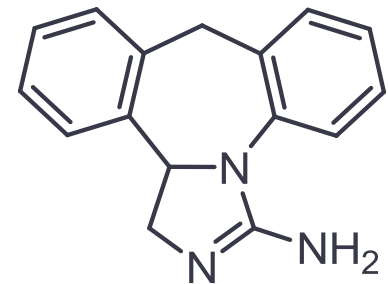
Mirtazapin

(Mirtadepi, Mirtawin)



Mianszerin

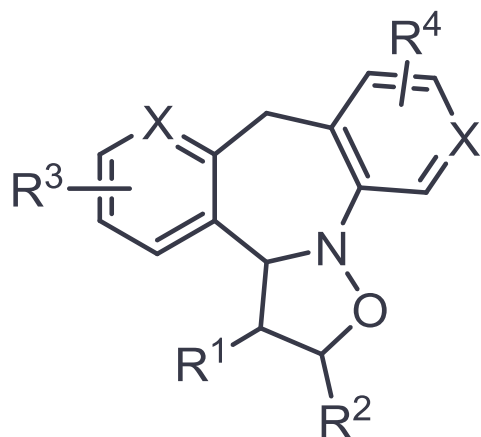
(Miagen, Tolvon)



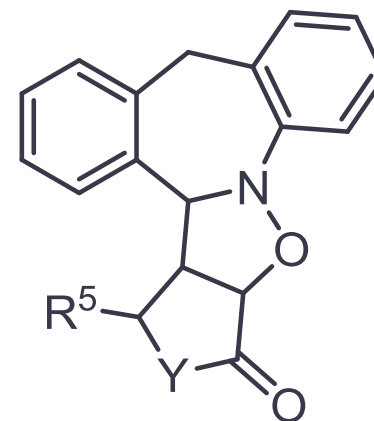
Epinasztin

(Relestat)

IRODALMI ELŐZMÉNYEK



X: CH, N; R¹: H, CH₂OH, CH₂NR'R'',
R²: CH₂OH, CHO, OH, CH₂NMe₂
R³, R⁴: H, Me, F, Cl, Br, CF₃, Ph, OMe

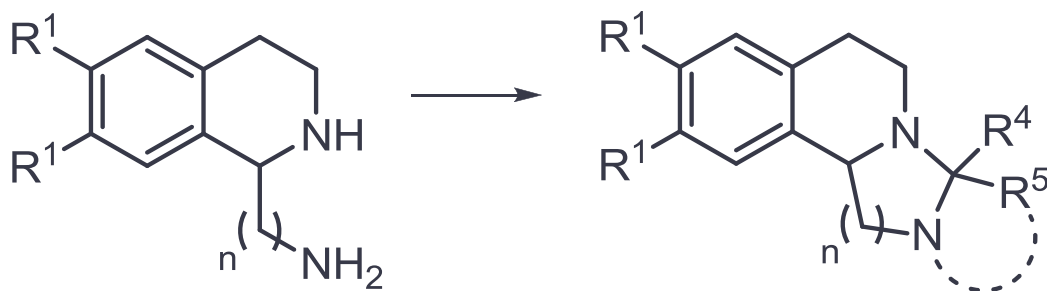
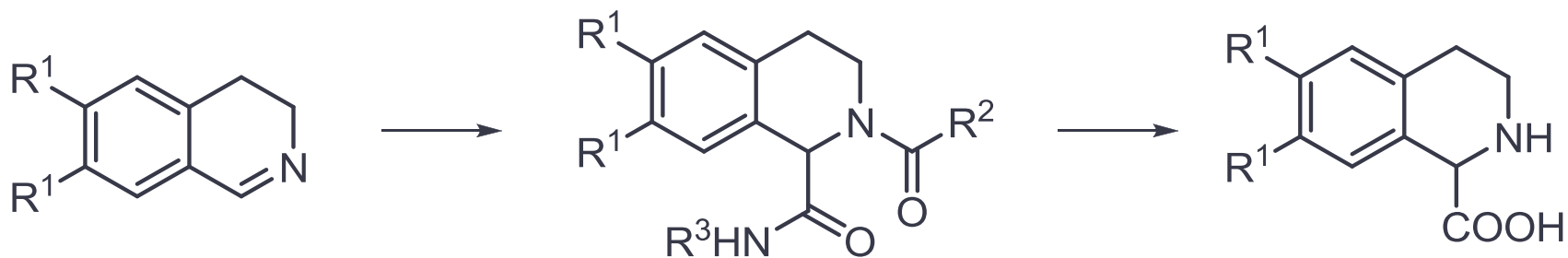


Y: O, NH, NNH₂
R⁵: H, OMe, OH

anxiolitikus, antidepresszáns, antipszichotikus hatás

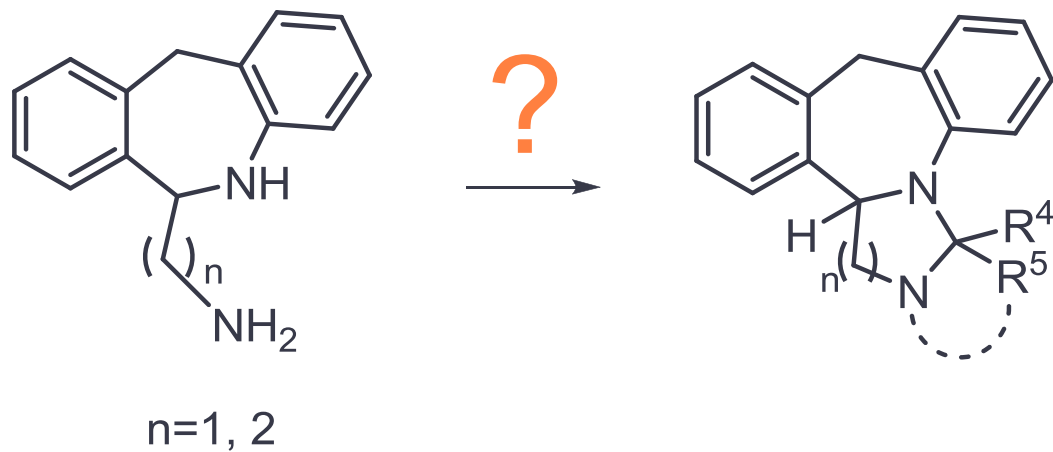
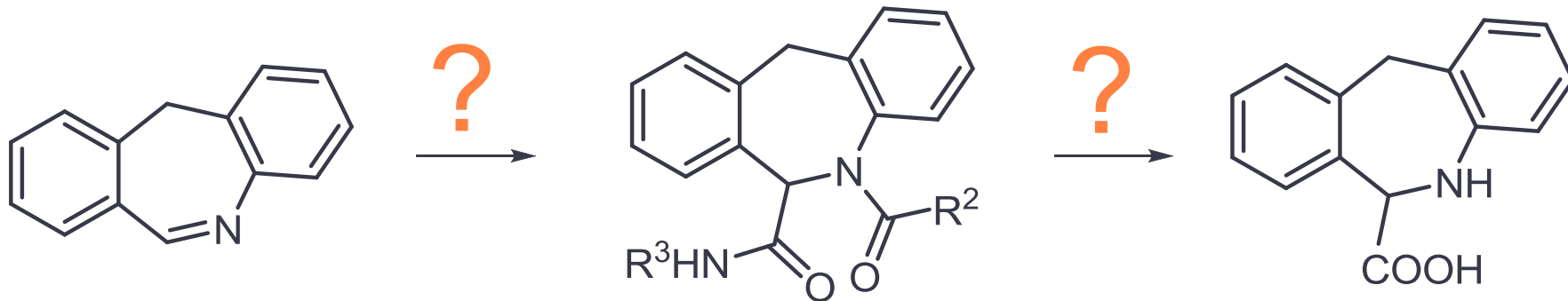
- J. I. Andrés, J. M. Alonso, J. Fernández, L. Iturrino, P. Martinez, T. F. Meert, V. K. Sipido, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 3573-3577.
- F. Stappers, R. Broeckx, S. Leurs, L. van Den Berg, J. Agten, A. Lambrechts, D. van Den Heuvel, D. De Smaele, *Org. Proc. Res. Develop.*, **2002**, 6, 911-914.
- M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, M. V. Shevchenko, R. R. Kostikov, D. Vidovic, *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, 41, 1496-1501.
- J. L. G. Ruano, C. Fajardo, A. Fraile, M. R. Martín, J. F. Soriano, *ARKIVOC*, **2010**, iii, 303-318.

IRODALMI ELŐZMÉNYEK

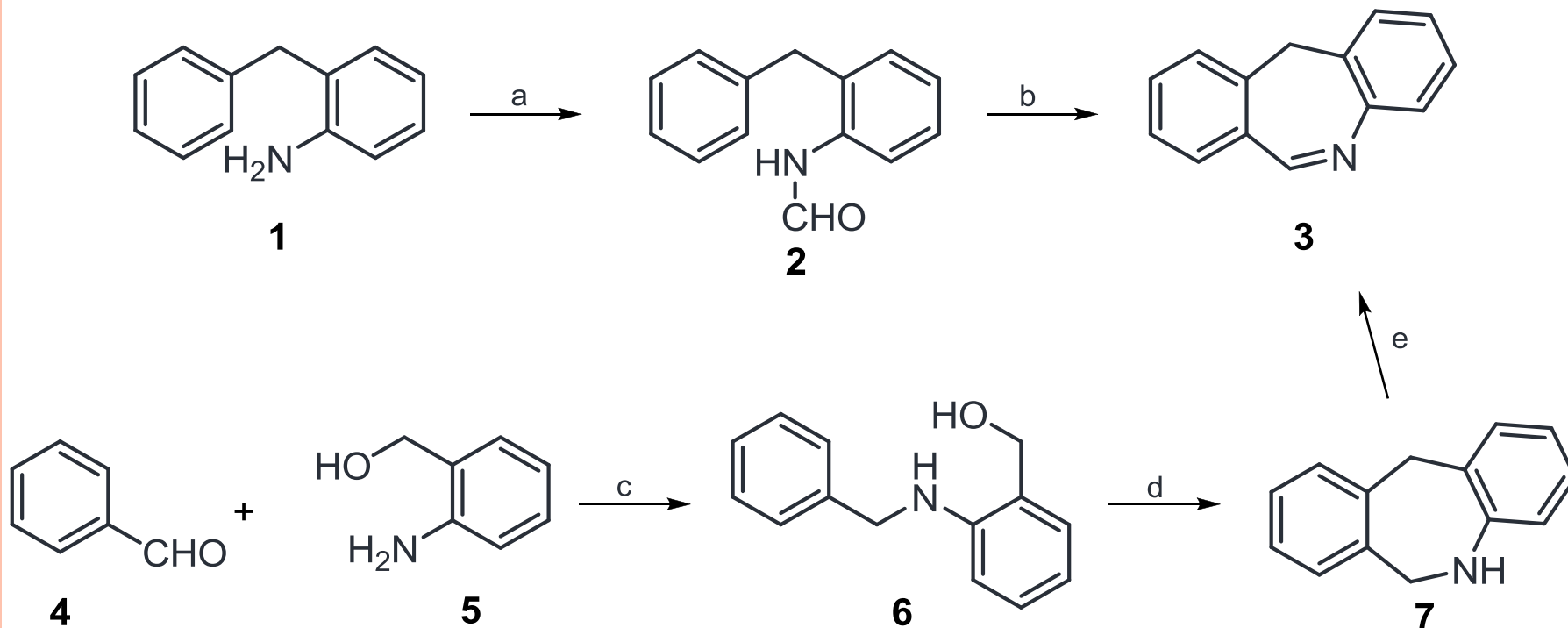


- I. Schuster, A. Sztojkov-Ivanov, L. Lázár, F. Fülöp, *Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4, 102-108.
- I. Schuster, L. Lázár, F. Fülöp, *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 2488-2498.
- A. Hetényi, T. A. Martinek, L. Lázár, Z. Zita, F. Fülöp, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5705-5712.
- H. Kivelä, P. Tähtinen, O. Martiskainen, K. Pihlaja, L. Lázár, E. Vigóczki, F. Fülöp, *J. Mol. Struct.*, **2010**, 983, 62-72.

CÉLKITŰZÉSEK



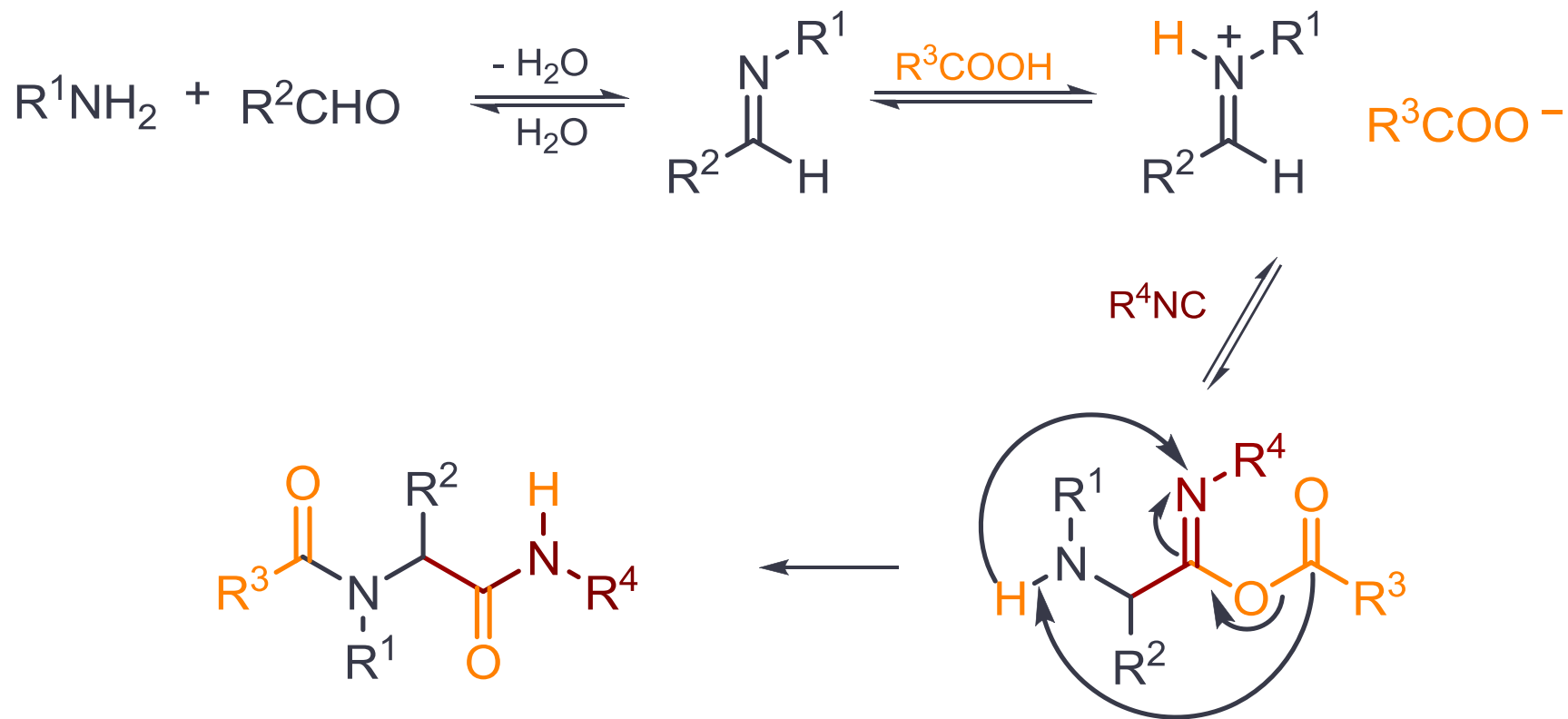
DIBENZO[B,E]AZEPIN ELŐÁLLÍTÁSA



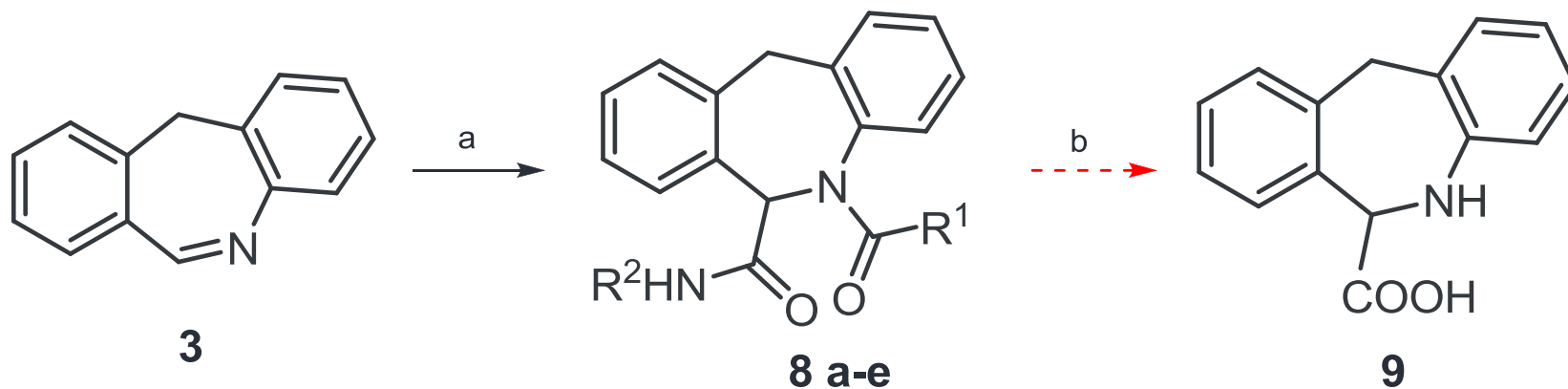
a: HCOOH, ömlesztés, 86%, b: POCl₃, toluol, forralás, 1 óra, 25%.
c: 1. MeOH, szobahőmérséklet, 1 óra, 96%, 2. NaBH₄, EtOH, 24 óra, 92%;
d: cc. H₂SO₄, 1 óra, 76%; e: KMnO₄, THF, 1 óra, 71%;

- F. Hunziker, F. Künzle, O. Schindler, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta*, **1964**, 47, 1163-1172.
- J. I. Andrés, J. Alcázar, J. M. Alonso, A. Díaz, J. Fernández, P. Gil, L. Iturrino, E. Matesanz, T. F. Meert, A. Megens, V. K. Sipido, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 249-253.

UGI REAKCIÓ



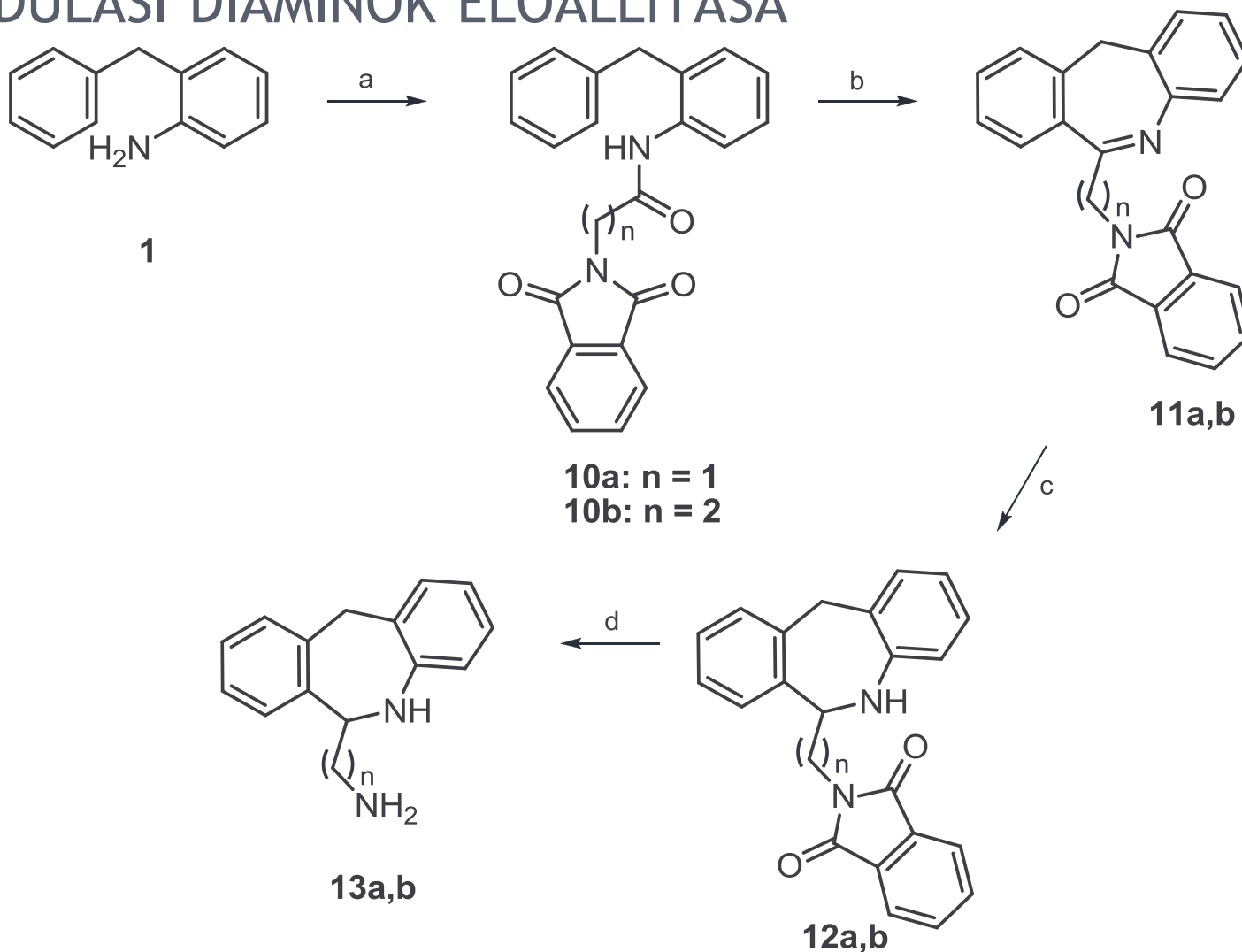
UGI REAKCIÓ



a: R¹-COOH, R²-NC, MeOH, szobahőmérséklet, 1 nap, 55-89%, b: 10% HCl, forralás, 10-20 óra.

	R ¹	R ²	Termelés
8a	Ph	Ciklohexil	64%
8b	Ciklohexil	Ciklohexil	57%
8c	Et	Ciklohexil	82%
8d	Ph	<i>t</i> -Bu	55%
8e	Ph	CH ₂ Ph	89%

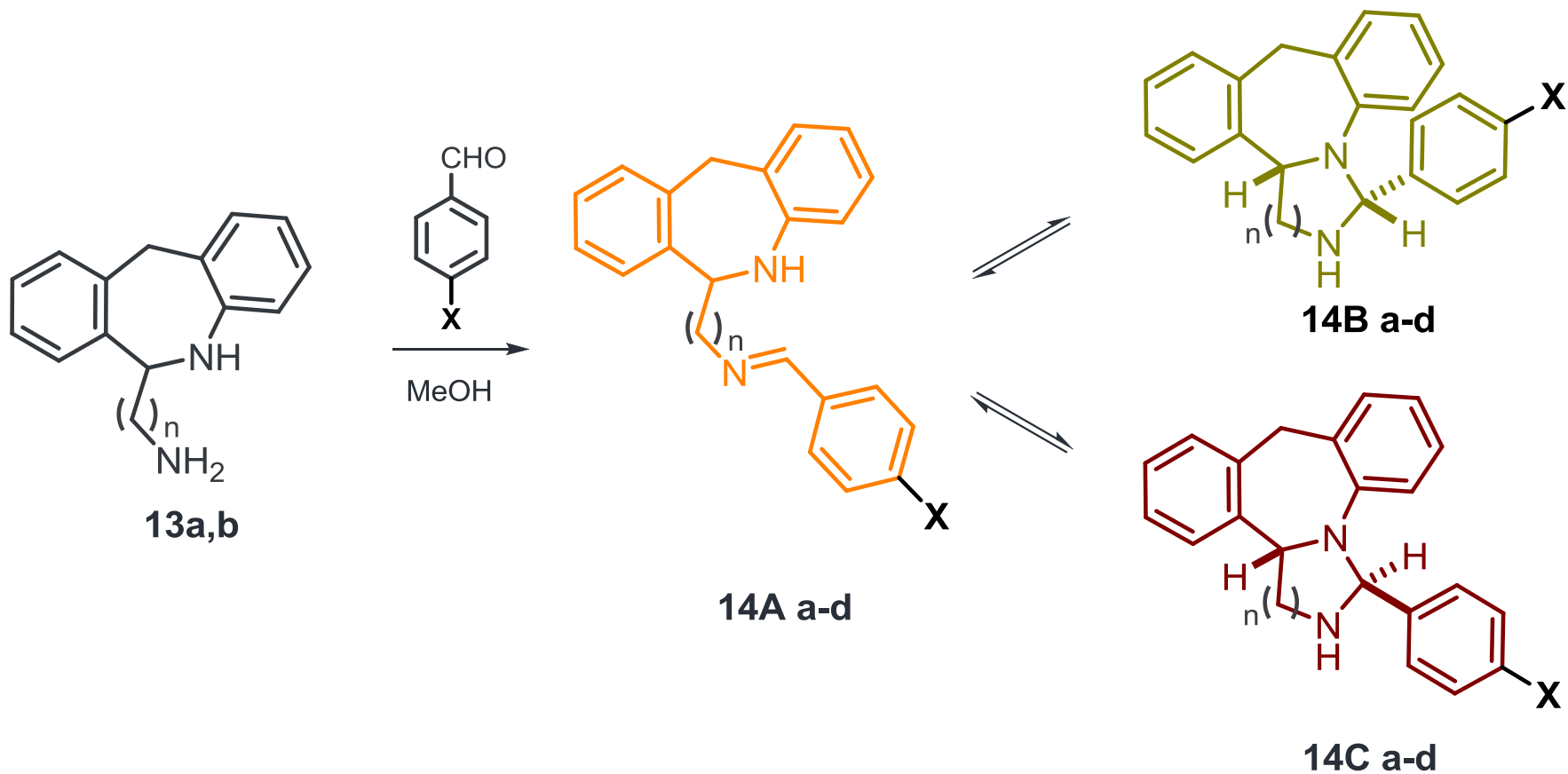
KIINDULÁSI DIAMINOK ELŐÁLLÍTÁSA



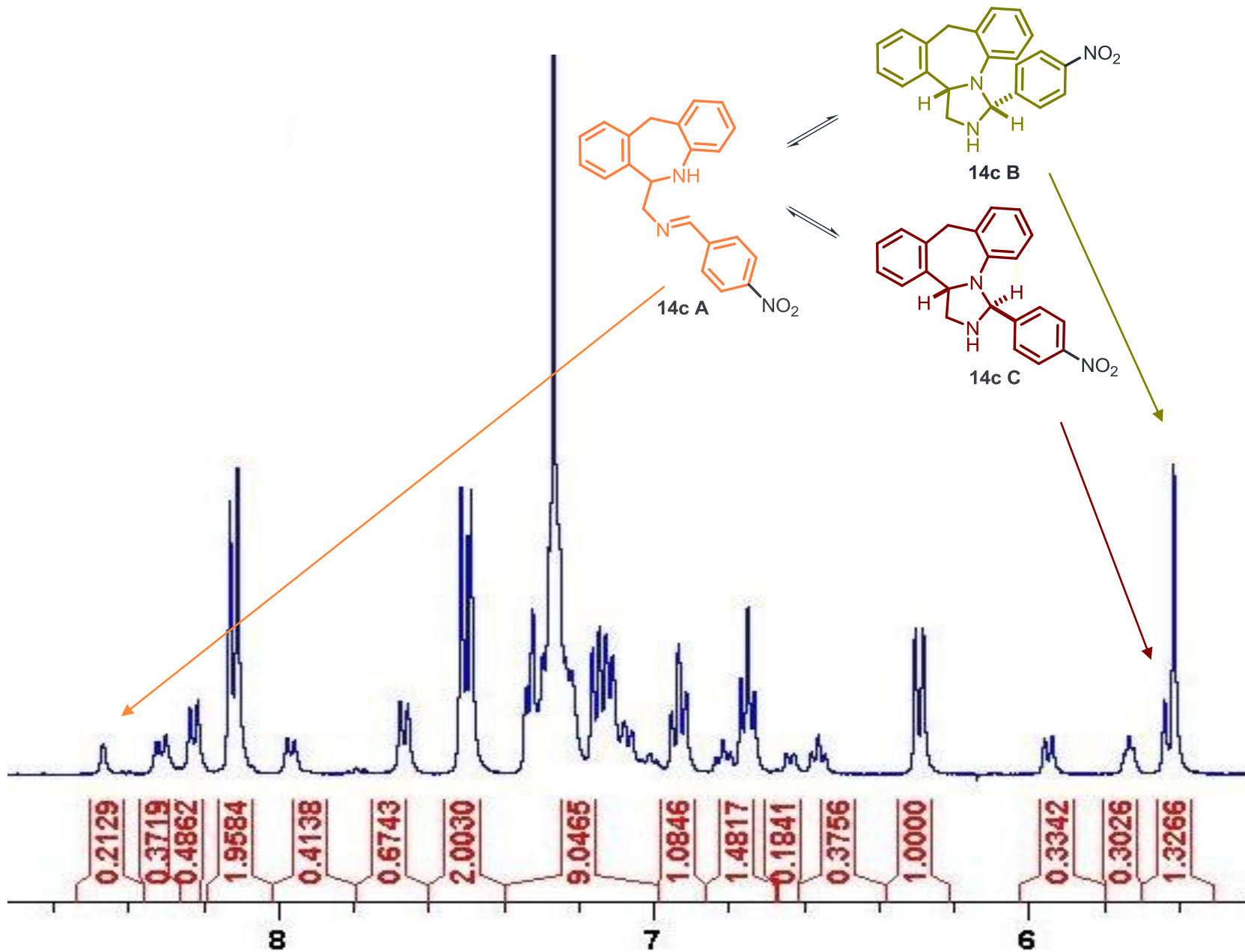
a: N-ftaloilglicin / N-ftaloil- β -alanin, Et_3N , ClCOOEt , CH_2Cl_2 , 1 óra, 81-85%; b: POCl_3 , absz. MeCN, 6 óra, 49-72%; c: NaBH_4 , AcOH, 35 °C, 8 óra, 80-88%; d: EtOH, 99% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, forralás, 8 óra, 78-96%

○ Shimamura, H.; Terashima, K.; Yamashita, T. JP2001131177 A2 2001.

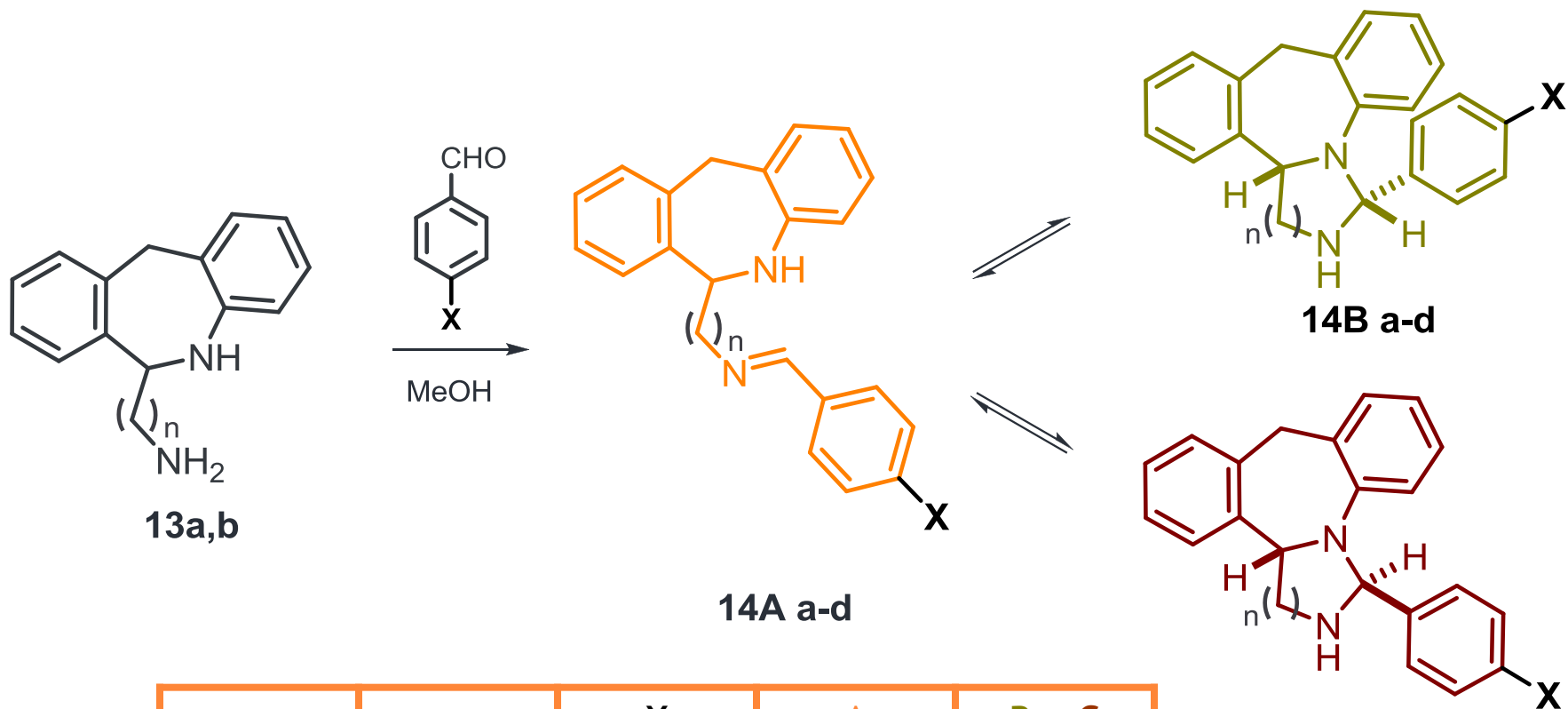
GYŰRŰZÁRÁS AROMÁS ALDEHIDEKKEL



GYŰRŰZÁRÁS AROMÁS ALDEHIDEKSEL

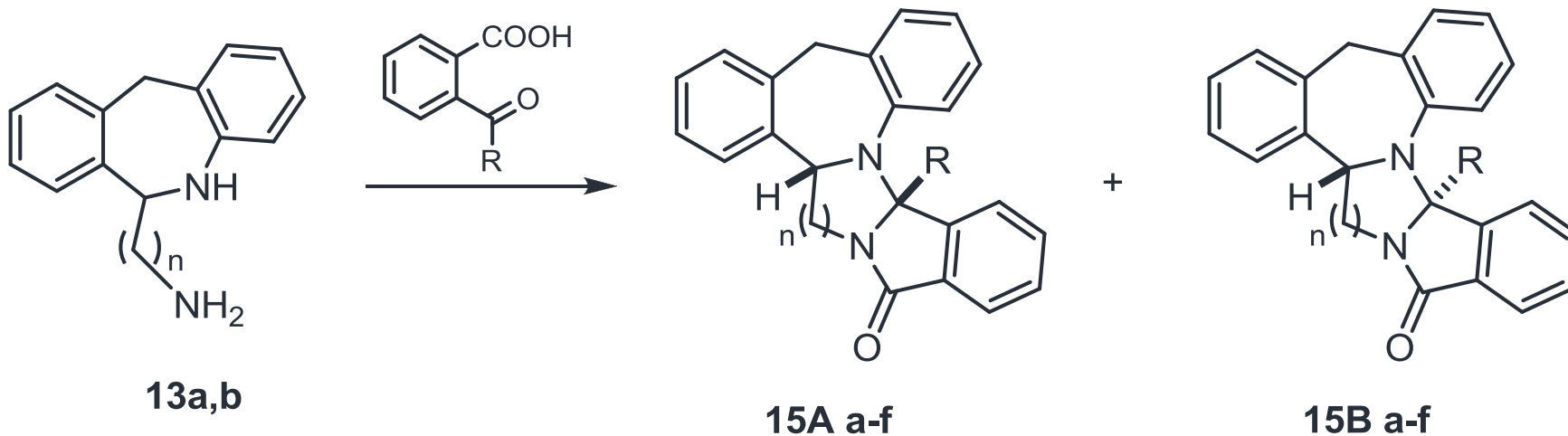


GYÜRŰZÁRÁS AROMÁS ALDEHIDEKKEL



	n	X	A	B + C
14a	1	NMe ₂	88%	12%
14b	2	NMe ₂	~100%	~0%
14c	1	NO ₂	19%	81%
14d	2	NO ₂	71%	29%

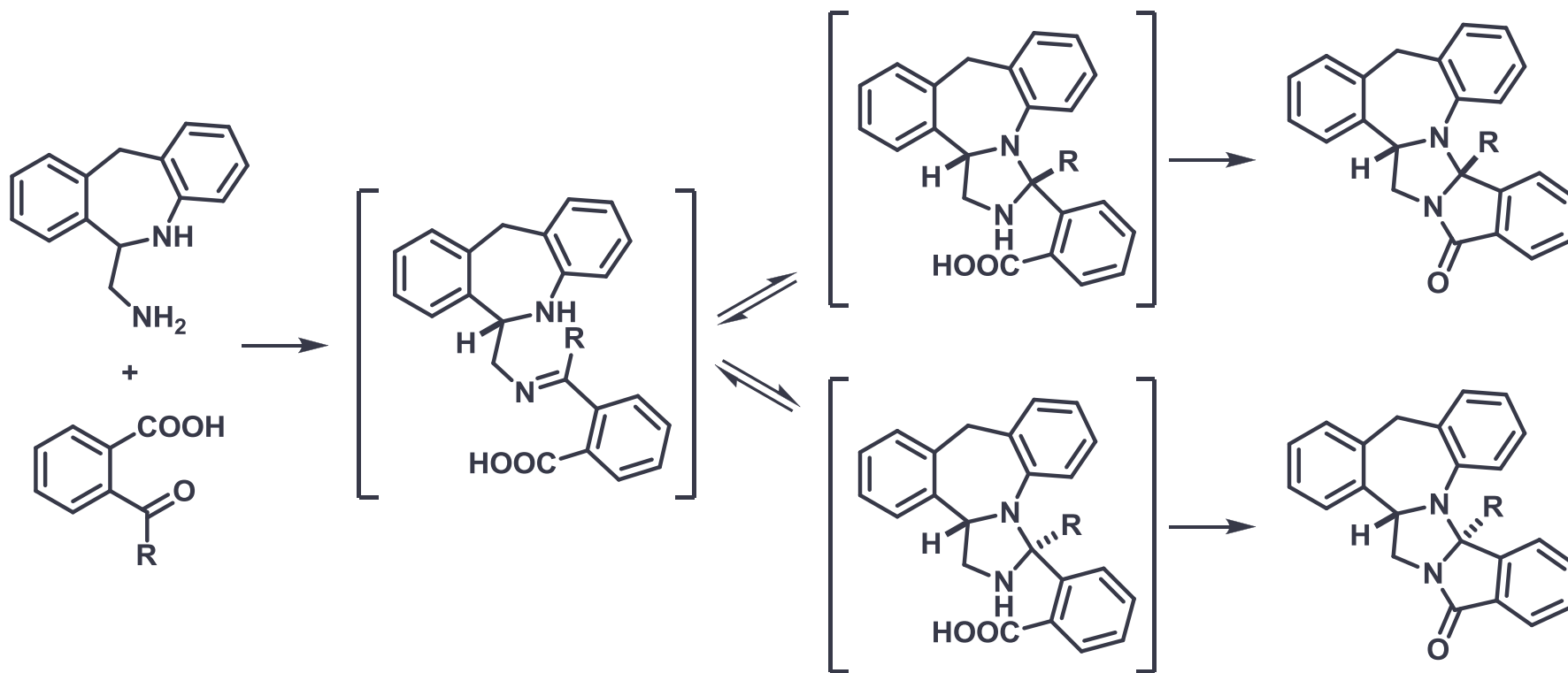
OXOSAVAS GYÜRÜZÁRÁS



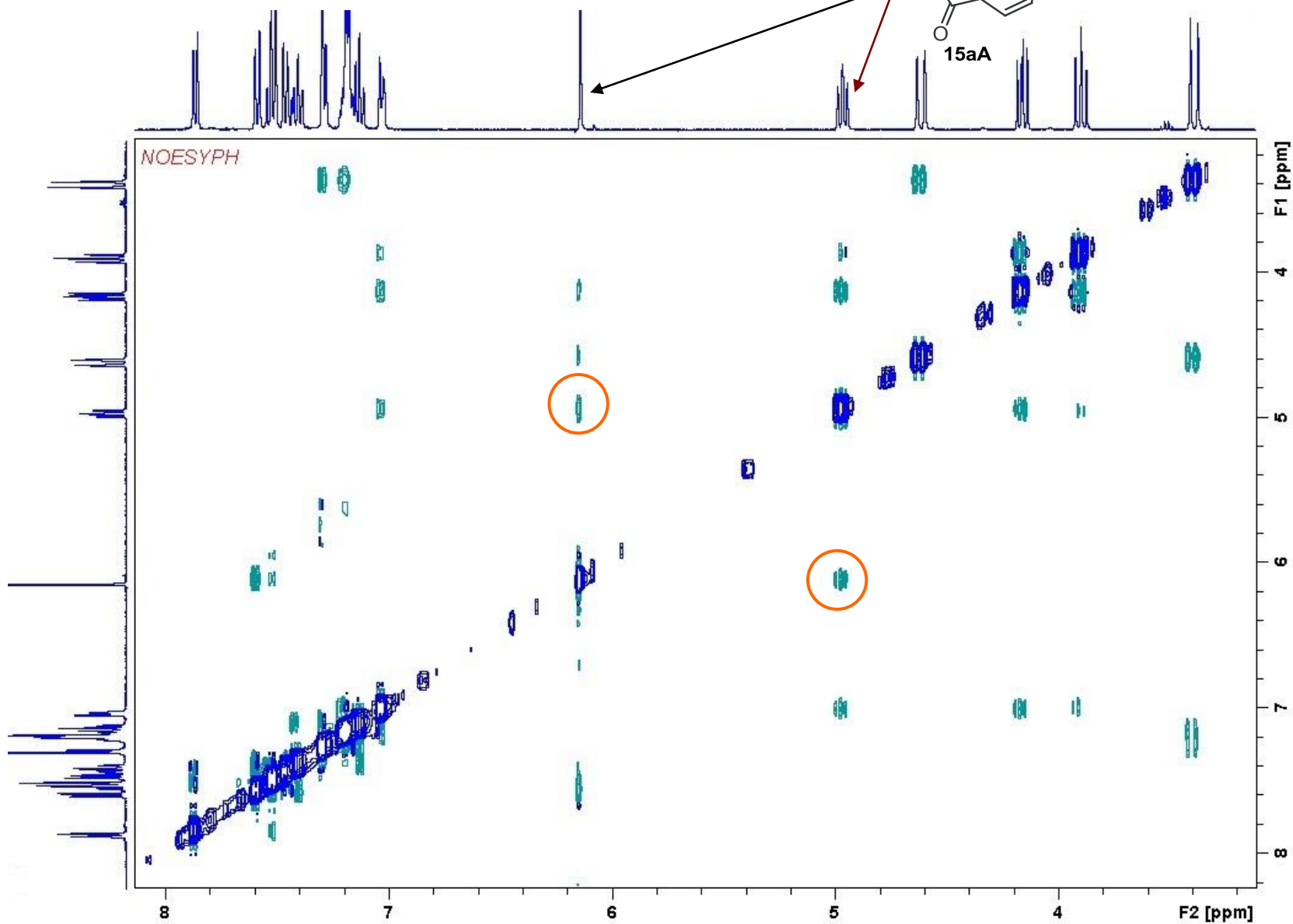
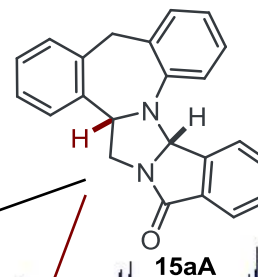
a: oxosav (R = H, Me, Ph), toluol, 120 °C, 4 óra, 19-86%.

	n	R	A	B	Izolált termelés (A)
15a	1	H	~100	~0	26%
15b	2	H	~100	~0	54%
15c	1	Me	~100	~0	52%
15d	2	Me	~88	~12	32%
15e	1	Ph	~50	~50	19%
15f	2	Ph	~100	~0	46%

OXOSAVAS GYÜRŰZÁRÁS



OXOSAVAS GYŰRŰZÁRÁS



ÖSSZEFOGLALÁS

- Irodalmi módszerek kombinációjával 11H-dibenzo[*b,e*]azepint, (6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il)metánamint és (6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il)etánamint állítottam elő.
- A 11H-dibenzo[*b,e*]azepint imin komponensként alkalmazva a 3-komponensű Ugi reakcióban, dibenzo[*b,e*]azepin-vázás α -acilamino karboxamidokat állítottam elő.
- A dibenzo[*b,e*]azepin-vázás diaminok aromás aldehidekkel történő gyűrűzárási reakciók során előállított heterociklusos vegyületek gyűrű-lánc tautomériát mutatnak, melyet az aromás gyűrű szubsztituense és a diamin lánchossza jelentősen befolyásol.
- A dibenzo[*b,e*]azepin-vázás diaminok γ -oxosavakkal történő gyűrűzárási reakciói új hexaciklusos gyűrűrendszereket eredményeztek.



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

SAJÁT MUNKARÉSZ LEÍRÁSA

- A szintézisek kivitelezése (15 irodalomban még nem publikált, új vegyület előállítás)
- Az előállított vegyületek tisztítása (átkristályosítás, oszlopkromatográfia)
- Az előállított vegyületek fizikai paramétereinek (VRK, olvadáspont) meghatározása

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005