



Új, kondenzált Leucettine alkaloid analógok szintézise

Tudományos Diákköri Dolgozat

Készítette:

Koós Katalin

II. évf. MSc gyógyszervegyész-mérnök hallgató
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

Témavezetők:

Dr. Mucsi Zoltán

Vezető kutató

Servier Gyógyszerkutató Intézet

Dr. Nyerges Miklós

Hit to lead fejlesztés részlegvezető

Servier Gyógyszerkutató Intézet

Konzulens:

Dr. Keglevich György

Egyetemi tanár

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Budapest

2013

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Mucsi Zoltánnak és Dr. Nyerges Miklósnak állandó segítségükért és hasznos tanácsaikért. Köszönöm továbbá André Éva technikusnak, Nagy Gergely Máté hallgatónak, az analitikai részleg és a labor összes dolgozójának a segítségét és türelmét.

Köszönet Dr. Galbács Gábornak, az SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék egyetemi docensének a fluoreszcenciás mérésekért.

Köszönet illeti a Servier Gyógyszerkutató Intézetet, hogy lehetővé tették a munka megvalósulását.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
2.1. Az L41 Leucettine analóg (1) alapváz irodalmi szintézise	8
2.2. Az imidazoizokinolin (8a) alapváz irodalmi szintézise	9
2.3. Hidantoin (13) és boronsavak reakciója.....	10
3. CÉLKITŰZÉSEK	11
4. SAJÁT MUNKA.....	13
4.1. A 3-aminoimidazo[1,5- <i>b</i>]izokinolin-1,5-dion (9a) és analóg alapvázú származékok szintézise	13
4.1.1. A 3-aminoimidazo[1,5- <i>b</i>]izokinolin-1,5-dion (9a) irodalmi és az új, saját szintézis összehasonlítása	13
4.1.2. A benzaldehid 2-karboxi csoport (R ₁) (10a) variálása	14
4.1.3. A 2-formil-benzoészav (10a) variálása	16
4.1.4. Az imidazoizokinolin (8a) 2-es pozíciójának variálása	18
4.1.5. Az imidazoizokinolin (8a) 6-os karbonilcsoportjának helyettesítése analóg csoportok által	21
4.1.6. Az imidazoizokinolin (8a) heterociklus variálása	23
4.1.7. Az 5-hidroxiimidazo[1,5- <i>b</i>][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (39) és származékainak fluoreszcenciás vizsgálata	24
4.1.8. A reakció mechanizmusának elméleti vizsgálata	27
4.2. N-fenilkromeno[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-amin-származékok (18a-n) szintézise	32
4.2.1. N-fenilkromeno[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-amin (18a) és szubsztituált származékainak (18b-n) szintézise	32
4.2.2. N-feniltiokromeno[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-amin (51) szintézise	34
4.2.3. N-fenilkromeno[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-aminok (18a-n) fluoreszcencia spektruma..	33
4.2.4. A reakció mechanizmusának elméleti vizsgálata	38
5. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA.....	40
5.1. Készülékek	40
5.1.1. Preparatív HPLC-s tisztítás	40
5.1.2. Oszlopkromatográfia	40
5.1.4. HPLC-MS.....	40

5.1.3. HPLC	40
5.1.5. Szerkezetfelderítés.....	41
5.1.5.1. NMR-spektroszkópia	41
5.1.5.2. HPLC, HPLC-MS mérések	41
5.1.5.3. IR mérések	41
5.1.6. Fluoreszcens mérések.....	41
5.1.7. Elméleti számítások.....	41
5.2. Az elvégzett kísérletek részletes leírása és a képződött termékek jellemzése	42
5.2.1. Általános eljárás a 2-aminoszubsztituált-1,4-dihidroimidazol-5-on-származékok (8a-f) előállítására	42
5.2.1.1. Előállított vegyületek jellemzése	42
5.2.2. A 2-bezil-sulfanil-1,4-dihidroimidazol-5-on származékok (12b) előállítása.....	43
5.2.2.1. Előállított vegyületek jellemzése	43
5.2.3. Általános eljárás 3-szubsztituált-imidazo[1,5- <i>b</i>]-izokinolin-1,5-dion-származékok (9a-h,25a,b,26a-c,27a-c) előállítására	44
5.2.3.1. Előállított vegyületek jellemzése	45
5.2.4. Általános eljárás a 2-aril és 2-benzil-szubsztituált-1,4-dihidroimidazol-5-on származékok (30a,b,c,d) előállítására, illetve ezek one-pot továbbalakítása 3-aril, illetve benzilszubsztituált-imidazo[1,5- <i>b</i>]-izokinolin-1,5-dion-származékká (32c,d)	48
5.2.5. 3-aminoimidazo[1,5- <i>b</i>]izokinolin-1,5-dion (9f) előállítása.....	50
5.2.5.1. Az előállított vegyület jellemzése	50
5.2.6. Imidazo[1,5- <i>b</i>]izokinolin-1,3,5-trion (35) előállítása.....	50
5.2.6.1. Az előállított vegyület jellemzése.....	51
5.2.7. Általános eljárás 5-hidroxiimidazo[1,5- <i>b</i>][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (39) és szubsztituált analógjainak (39b-h) előállításához	51
5.2.7.1. Az előállított vegyületek jellemzése	51
5.2.8. 5,5-difluoroimidazo[1,5- <i>b</i>][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (40) előállítása.....	53
5.2.8.1. Az előállított vegyület jellemzése.....	53
5.2.9. A 3-anilino-5,5-dioxo-imidazo[1,5- <i>b</i>][1,2]benzotiazin-1-on (41) előállítása.....	53
5.2.9.1. Az előállított termék jellemzése	53

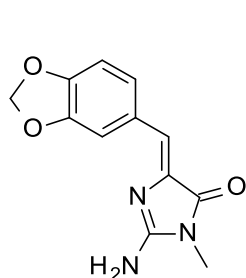
5.2.9.2. Az előállított termék jellemzése	54
5.2.10. A 3-anilino-2,6-dihidroimidazo[1,5- <i>c</i>][3]benzazepin-1,5-dion (46) előállítása	54
5.2.10.1. Az előállított gyűrűzárt termék jellemzése	54
5.2.11. A 3-fenilamino-imidazo[1,5- <i>a</i>]piridine-1,5-diont (49) előállítása	54
5.2.11.1. Az előállított gyűrűzárt termék jellemzése	55
5.2.12. N-fenilkromeno[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-amin (18a) és szubsztituált származékainak (18b-n) előállítása	55
5.2.12.1. Az előállított termékek jellemzése.....	55
5.2.13. N-feniltiokromeno[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-amin (51) előállítása	57
5.2.13.1. Az előállított termék jellemzése	58
5.2.13.2. Az előállított termék jellemzése	58
6. ÖSSZEFOGLALÁS	59
7. IRODALOMJEGYZÉK	61
JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	63

1. BEVEZETÉS

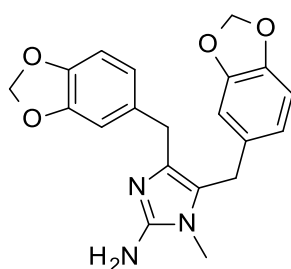
TDK dolgozatomban a *Leucetta Microraphis* nevű tengeri moszatból izolált alkaloid, a Leucettamine B új, kondenzáltvázaz analógjainak előállításáról számolok be, mely munkát a Servier Gyógyszerkutató Intézetben Dr. Mucsi Zoltán és Dr. Nyerges Miklós vezetésével végeztem.

A tengervizek élővilága köztudottan gazdag, szinte kimeríthetetlen tárháza a különféle szerkezetű és változatos biológiai aktivitással bíró molekuláknak. Köztük számos alkaloid család képviselője is fellelhető, ilyenek például az 1993-ban leírt, Palau-szigeteinek közelében gyűjtött *Leucetta Microraphis*-ből izolált Leucettamine alkaloidok [1–5], de számos rokon szerkezetű, amino-imidazolon részt tartalmazó, hasonlóan tengeri eredetű alkaloid ismert, mint például az Aplysinopsine, a Hymenialdisine vagy éppen a pirrol gyűrűt is tartalmazó Dispacamide [6,7] (**1. ábra**).

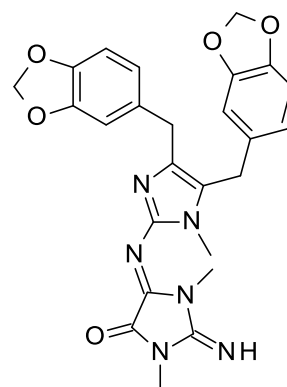
Leucettamine alkaloidok:



Leucettamine B

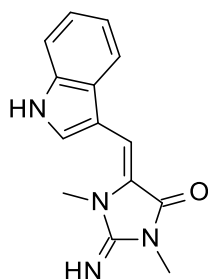


Leucettamine A

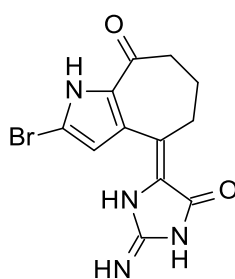


Leucettamidine

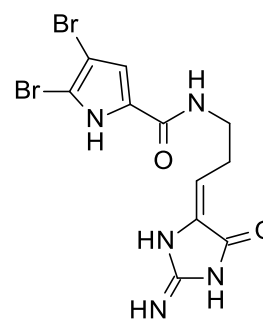
Aplysinopsine alkaloidok:



Aplysinopsine



Hymenialdisine



Dispacamide

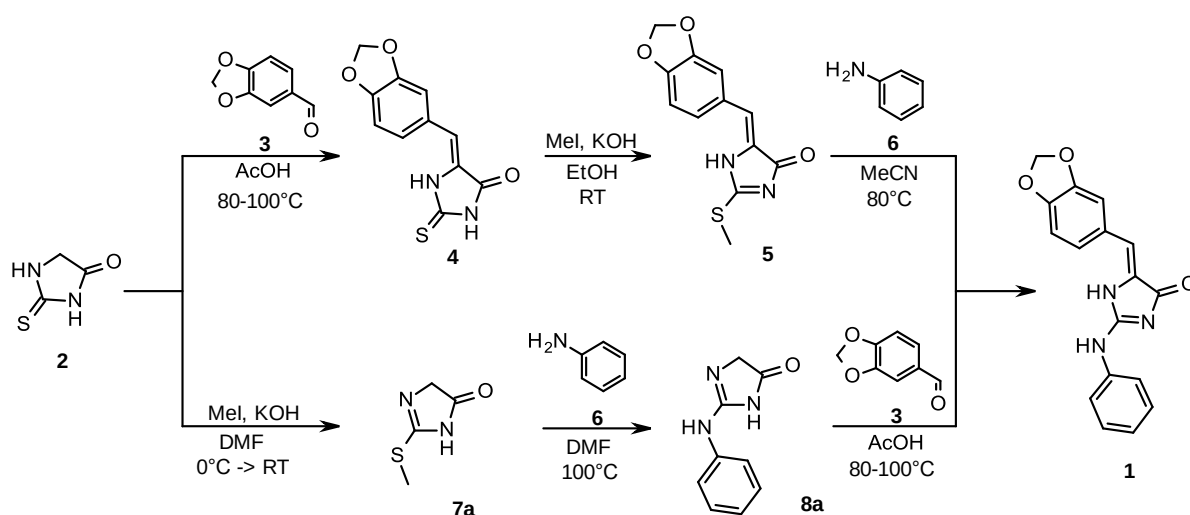
1. ábra. Néhány ismert Leucettine alkaloid analóg

Kutatómunkám során az Intézetben folyó kináz inhibitor hatású vegyületek előállítását célzó programba kapcsolódhattam be, melynek során feladatul kaptam a Leucettamine B [1–5] nevű alkaloid az eredeténél egy vagy két gyűrűvel többet tartalmazó analógjainak előállítását. A munka kiindulási pontja a Leucettamine B alkaloid volt, az irodalomból és szabadalmakból ismert adatok alapján ez a vegyület mikromólos inhibitoraktivitást mutatott a Dyrk és CLK kódjelű kinázokon[1–5,8,9], melyek kulcsszerepet játszanak a sejtszabályozásban, a rákos sejtek életciklusában, a Down-kór kialakulásában [10] és az AIDS betegség kezelésével is összefüggésbe hozták [11,12]. Korábban már felfigyeltek ezen vegyületek antimikrobális hatására is, ezért rengeteg, analóg szerkezetű molekulát állítottak elő és közöltek az irodalomban [13–16]. A Rennes-i egyetem munkatársai a Dyrk 1A kináz inhibícióra már a 90-es években felfigyeltek és az alkaloid molekula lépésről-lépésre történő módosításával eljutottak a L41-es jelű kulcsmolekulához, amit szabadalommal is védtek [1,8,9]. Az L41-es molekula a Servier Gyógyszerkutató Intézetben végzett nagy áteresztőképességű vizsgálatokba (HTS) is bekerült és mint validált találat (HIT) regisztrálásra került. Ezt követően a Servierben folytatták a molekula optimálását, melynek célja a hatás növelése mellett a farmakokinetikai profil javítása volt, ugyanis az L41 számos kedvezőtlen, klinikai fejlesztést kizáró sajátossággal rendelkezett. Időközben egy újabb, rokon, kb. 50 vegyületből álló Aplysinopsine családot izoláltak és azonosítottak [6,7], ami az előzőekben bemutatott Leucettine alkaloidokkal együtt kedvező szerotonin receptor aktiválást és MAO A és B gátlást mutattak, ami depresszió, Parkinson- és Alzheimer-kór kezelése során játszhat fontos szerepet. A vegyületcsaládról röntgenkristallográfiás analízis is készült, ami érdekes szerkezeti tulajdonságokat azonosított szilárd fázisban [17].

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Az L41 Leucettine analóg alapváz irodalmi szintézise

A **2. ábrán** látható Leucettine analóg (L41, **1**) eredeti háromlépéses szintézise egy egyetemi szabadalom által élvez védelmet [1,8,9]. A szintézis során a kiindulási tiohidantoint (**2**) Knoevenagel reakció során piperonállal (**3**) reagáltatták, majd a keletkezett intermediert (**4**) tio csoportját metiljodiddal (MeI) bázis jelenlétében aktiválták és végül egy aromás nukleofil szubsztitúcióban aromás aminokkal, például anilinnel (**6**) főzték, majd a terméket izolálták. Az intézetben egy alternatív, egyszerűbb szintézist is kidolgoztak, ami a Lempert professzor által már korábban leírt módszer [18] módosításán alapul. A szintén tiohidantoinból (**2**) kiinduló szintézis első két lépése egy „one-pot” reakció, ahol egy lépésben metilezünk metiljodiddal, majd a keletkező S-metil tiohidantoin intermediert (**7**) magasabb hőmérsékleten *in situ* reagáltatjuk anilinnel (**6**). A képződött 2-amino-imidazolon-származékot (**8a**) az utolsó lépésben reagáltatjuk piperonállal (**3**), így összességében gyorsabban és jobb termelés mellett kapjuk a kívánt terméket. Az új reakciót, tulajdonképpen az eredeti szintézis fordított megvalósításának is tekinthetjük, amit könnyedén ki lehetett terjeszteni változatos, alkilezésre érzékeny aromás szubsztituensekre is. A két szintézisút kombinált alkalmazásával gyorsan és hatékonyan lehetett igen változatosan szubsztituált az **1-es** szerkezetű molekulákkal rokon vegyületeket előállítani.



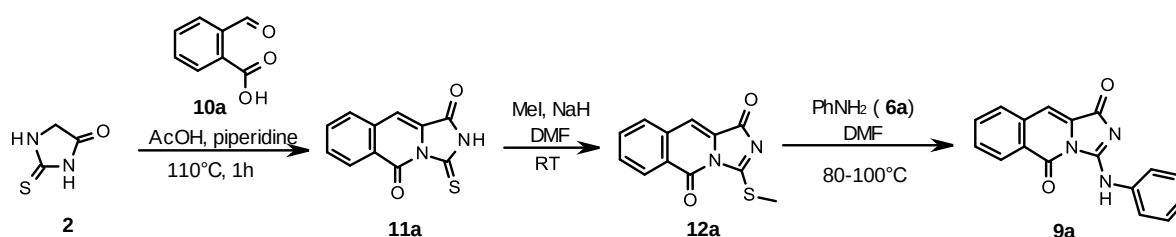
2. ábra. Leucettine analógok eredeti (felül) és új (alul) szintézise

Szintetikus munkám célja, az L41 molekula kondenzált gyűrűs szerkezeteinek előállítása volt, amire a kémiai irodalmat áttekintve, csak két vegyülettípusra találtam példát, egy imidazoizokinolinvázas vegyületre és egy boronsav-származékból képzett kondenzált heterociklusra.

2.2. Az imidazoizokinolin alapváz irodalmi szintézise

Iráni kémikusok 2004-ben előállították az általunk célként kitűzött 3-anilinoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**9a**) alapvázat és összesen csak néhány származékát írták le [19]. Korábban orosz kutatók szintén beszámoltak ennek az alapváznak a szintéziséről [20], azonban a cikk nem hozzáférhető és csak az absztrakt alapján lehet a szintézisre, illetve az előállított molekulára következtetni. A közzétett adatok alapján arra jutottunk, hogy mindkét irodalom ugyanazt a szintézisutat alkalmazta, ami szoros analógiát mutat az L41-es molekula (**1**) előállításával. Az egyes lépések azonosak voltak, csak a reakciókörülményekben mutatkoztak eltérések. Az bemutatott reakcióút, tiohidantoin (**2**) és 2-formil-benzoész (10a) Koevenagel-kondenzációjával kezdődött, ami közvetlenül egy kondenzált 3-tioxoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion gyűrűrendszerhez vezetett (**11a**), amit a következő lépésben metiljodiddal metileztek, majd a képződött terméket (**12a**) aromás nukleofil szubsztitúcióval anilinnel (**6a**) reagáltatva kapták a kívánt terméket (**9a**) (3. ábra).

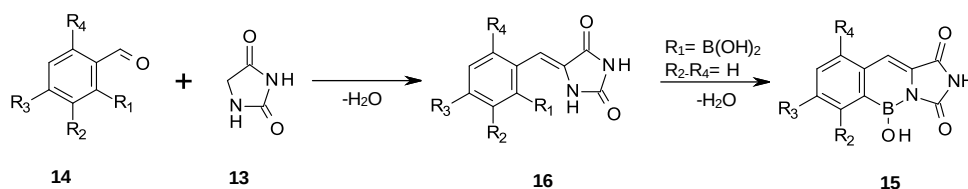
Összegzésképpen megállapítható, hogy az általam előállított imidazolonizokinolin alapváz bár ismert, azonban összesen néhány példával van reprezentálva, ami számomra nagy szintetikus mozgásteret illetve lehetőséget biztosított.



3. ábra. Leucettine analógok eredeti szintézise

2.3. Hidantoin és boronsavak reakciója

Manapság egyre nagyobb az érdeklődés a boronsavak és boronsav észterek iránt a Suzuki-Miyaura keresztkapcsolási reakciók reagensként [21], valamint fluoreszcens jelölőanyagként [22], és szintén nagy hangsúlyt fektetettek a potenciális biológiai aktivitásuk vizsgálatára. Egyes boronsav-származékok ismertek szerin proteáz gátlásukról, valamint számos analóg emberi daganatok kezelésében is fontos szerepet játszik, mint például a Bortezomib nevű gyógyszer, amit a Takeda cég 2003-óta gyárt. Ezt alapul véve Gwynne és munkatársai, annak reményében, hogy a boronsavcsoport bevitelle növeli a molekula biológiai aktivitását, hidantion (**13**) 2-formilfenil-boronsav-származékokkal (**14**) végzett reakcióját vizsgálták [23]. A szintéziseket vízben valósították meg katalitikus mennyiségű trietil-amin hozzáadásával. A szintézisút a **4. ábrán** látható. A 2-formilfenil-boronsav (**14**) és hidantoin (**13**) reakciója közben érdekes mellékreakciót tapasztaltak, ugyanis a várt termékén kívül megjelent egy kondenzált azaborin-származék (**15**), ami egy vízmolekula kilépésével képződik a főtermékből (**16**). A vegyület ^{13}B -NMR spektruma igazolja, hogy a bór atom egy háromszorosan koordinált környezetben helyezkedik el a folyadékban. Ezek a vegyületek értékes prekurzorai boronsav csoportot tartalmazó fenilalaninoknak és más aminosavaknak.



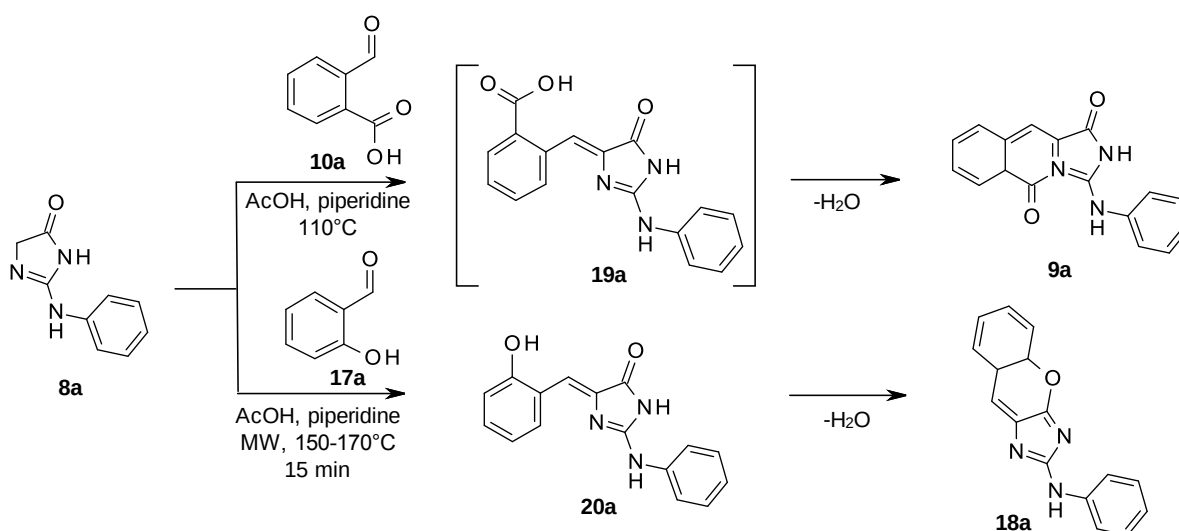
4. ábra. Hidantoin és boronsav származékok szintézise

3. CÉLKITŰZÉSEK

A célként kitűzött, kináz aktivitással rendelkező L41-es molekulával (**1**) rokon vegyületek szintézise során észrevettük, hogy ha a **8a**-as intermedierral végzett Knoevenagel addíciót orto helyzetben szubsztituált benzaldehidekkel (**10a** és **17**) végeztük, akkor érdekes fő illetve mellékreakciókat tapasztaltunk, amelyek új vegyületcsaládok (**9**, **18**) képződéséhez vezettek.

Az első esetben, amikor a Knoevenagel addíciót 2-formil-benzoessavval (**10a**) végeztük, a szokásos Knoevenagel addukt (**19a**) helyett egy kondenzált terméket, a 3-anilinoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-diont izoláltunk (**9a**). Ahogy az irodalmi bevezetőben elhangzott ez a heterociklus néhány példával ugyan le van írva [19,20], azonban az alkalmazott szintézisút eltér a miénktől.

Abban az esetben, amikor a Knoevenagel addíciót szalicilaldehiddel (**17a**) valósítottuk meg, a várt imidazon termék (**20**) képződött, ugyanakkor egy melléktermék jelent meg szignifikáns mennyiségben. Ez az új vegyület a HPLC-MS módszerrel történő analízis során az imidazonhoz (**20**) képest 18 Da-nal kisebb molekulatömeget jelzett, ami vízkilépésre utal. A feldolgozás és tisztítás során a termék egy erősen fluoreszkáló színt is mutatott és az NMR spektroszkópia az **5. ábrán** bemutatott *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (**18a**) szerkezetet valószínűsítette. Ez a gyűrűrendszer az irodalomban teljesen ismeretlen.



5. ábra. A kiindulási heterociklusok előállítása és szerkezeti váza

Munkám célja ezt követően az volt, hogy mindkét vegyületcsalád tagjainak további képviselőit állítsam elő és a **18**-as triciklus konverzióját megnöveljem. A **9** és **18** heterociklusok keletkezése véleményünk szerint az alábbi okok miatt lehetséges: mivel folytonosan kondenzált szerkezetekről beszélünk, ezért a reakció hajtóerejeként felmerül a szerkezet aromaticitásának növekedése vagy új, belső kölcsönhatások kialakulása. Az első esetben három kondenzált gyűrűt (**9**) tartalmazó molekula elektronpárjainak száma a határszerkezetektől függően 6 vagy 7 π -elektronpár lehet, ami aromás vagy nem-aromás jelleget kölcsönözhet a molekulának. A második esetben a hajtóerő kérdésére könnyen választ adhatunk, mert az itt keletkezett fenilkromeno származék (**18**) egyértelműen aromás szerkezetű 7 π -elektronpárral.

4. SAJÁT MUNKA

A munkám során elért eredményeket két fő részben kívánom bemutatni. Az első részben a 3-aminoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**9a**) gyűrűrendszer irodalmi szintézisének a reprodukálását, majd az általunk kidolgozott újszerű előállítását mutatom be, melyeket összehasonlítok egymással. A molekula szintetikus variálási lehetőségeit is feltérképeztük, majd egyszerű elméleti fejtegetéssel próbálunk magyarázatot találni a gyűrűzárásra.

A dolgozat második részében, a *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (**18a**) előállítását, majd a szintetikus variálási lehetőséget mutatom be, végül a fluoreszcenciás tulajdosságait tárgyalom.

Az elején meg szeretném jegyezni, hogy a reakciók elvégzésekor egyik esetben sem volt célunk azok optimálása, csak a termékek izolálására és azonosítására koncentráltunk.

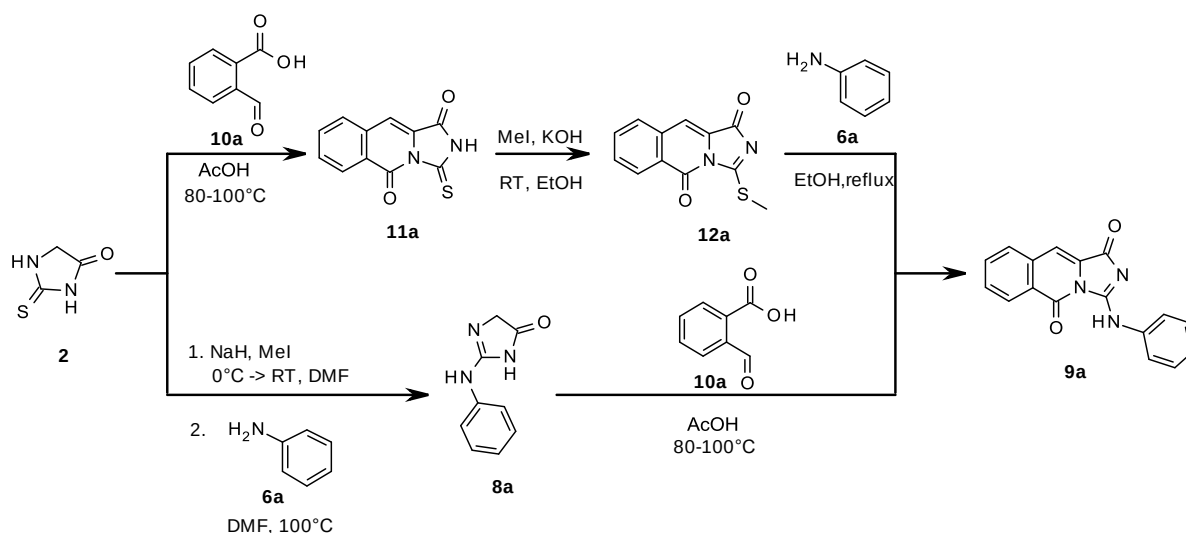
4.1. A 3-aminoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**9a**) és analóg alapvázú származékok szintézise

4.1.1. A 3-aminoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**9a**) irodalmi és az új, saját szintézis összehasonlítása

A SciFinder keresőprogrammal, az általunk előállított 3-anilinoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dionra (**9a**) összesen két találatot kaptunk [19,20]. Időrendben az első, orosz szerzők által 1970-ben publikált munka számunkra elérhetetlen volt [20], de a cikk összefoglalója alapján megállapítottuk, hogy a szintézis megegyezik a később, 2004-ben iráni szerzőktől származó szintézissel [19]. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy az irodalomban csak az egyetlen szintézisút van leírva, ami eltér az általunk felfedezettől. Az irodalmi szintézis szoros analógiát mutat a bevezetőben leírt kináz inhibitorok előállításával, melyek szintézisére számos példát találhatunk [24–29]. A három lépésből álló szintézis első lépésében tiohidantoin (**2**) és antranilsav (**10a**) közötti Knoevenagel kondenzációt és gyűrűzárást valósították meg egy lépésben, majd az izolált 3-tioxoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion intermedier (**11a**) metiljodiddal szervesetlen bázis jelenlétében a tiokarbamid szerkezeti elemet metilezték. Az így keletkezett 3-metilszulfanil-10,10a-dihidroimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**12a**) 3 féle anilin-származék (**6**) jelenlétében forralták. A közölt termelések az első

lépés kivételével közepesek (63–75%). A korrekt összehasonlítás érdekében reprodukáltuk az irodalmi szintézist, és a 3-tioxoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**11a**), valamint metilezett származéka (**12a**) rendkívül rossz oldhatósága miatt az általunk tapasztalt konverzió szintén alacsony vagy közepes volt, hosszú reakcióidők után is tipikusan csak a kiindulási anyag és a termék keverékét tudtuk izolálni. Ráadásul a végtermék kromatográfiásan nem tisztítható és az átkristályosítások sem hozták meg a kívánt eredményt.

Ezzel ellentétben, az általunk kidolgozott új szintézisút csak kétlépéses és a 2-anilino-1,4-dihidroimidazol-5-on intermedier (**8a**) oldhatósága szerves oldószerekben jó, így kiváló termeléseket tudunk elérni. Ráadásul, azzal, hogy a metilezési lépést a reakciósor legelején valósítjuk meg, a későbbiekben alkilezésre érzékeny csoportokat tartalmazó reagensekkel is dolgozhatunk (6. ábra).



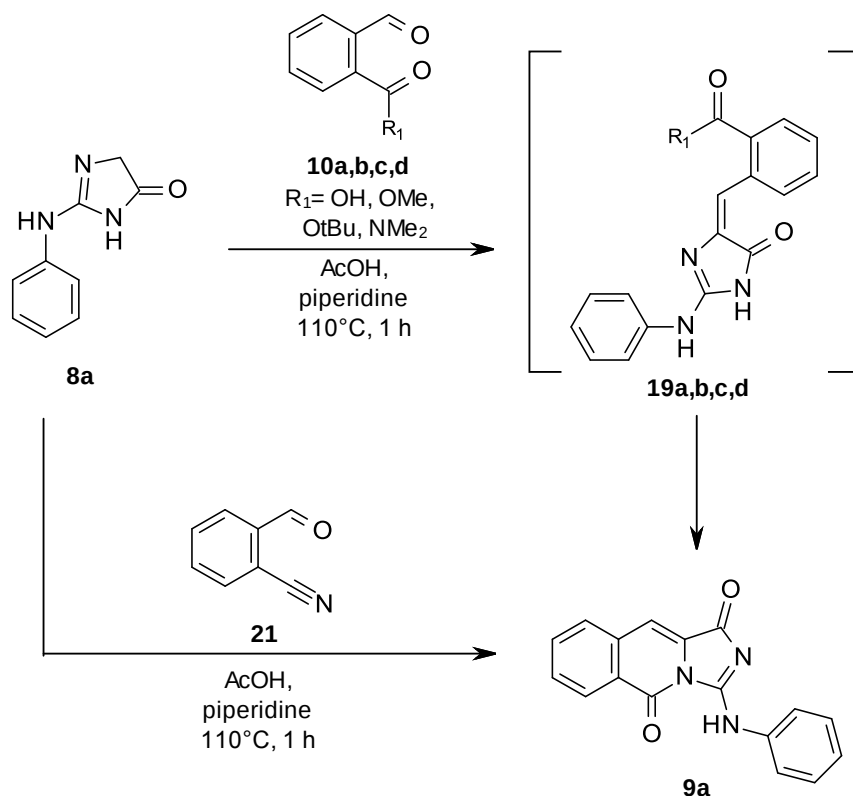
6. ábra. Az irodalmi (felül) és saját (alul) szintézis összehasonlítása

4.1.2. A benzaldehid 2-karboxil csoport (R_1)(**10**) variálása

A kísérleti munka legelején felmerült a kérdés, hogy el tudjuk-e választani a Knoevenagel kondenzációs lépést a feltehetően ezt követő gyűrűzárási lépéstől, azaz tudjuk-e az intermediert (**19**) (7. ábra) izolálni és egy külön lépésben a gyűrűzárást megvalósítani. A kapott eredményekből a reakció mechanizmusára is következtetni tudunk.

Először vizsgáltam, hogy a gyűrűzárást milyen 2-karbonil-benzaldehid-származékokkal (**10**) tudjuk megvalósítani és tudom-e izolálni vagy HPLC-MS segítségével detektálni a feltételezett Knoevenagel-kondenzációs intermediert (**19**).

A Knoevenagel-kondenzációt 110°C-on ecetsavban, katalitikus piperidin jelenlétében valósítottam meg. Az alkalmazott körülmények között mind az orto-helyzetű karbonsav (**10a**), mind a karbonsav metilészter (**10b**) is azonnal gyűrűt zár, így a második, gyűrűzárási lépésnek (**19** → **9**) az aktiválási energiája feltehetően alacsonyabb, mint az első, Knoevenagel-kondenzációs lépésé (**18** + **10** → **19**). Annak érdekében, hogy a 2-karbonil-szubsztituált Knoevenagel intermediert (**19**) izoláljam, a reakciót terc-butil észter szubsztituenssel (**10c**) is elvégeztem, de ebben az esetben is rögtön a gyűrűzárt végtermékhez (**9**) jutottam. A keresett **19**-es intermediert csak HPLC-MS-sel tudtam kis koncentrációban (kb. 5%) azonosítani. A legstabilabbnak feltételezett 2-dimetilamid szubsztituenssel rendelkező benzaldehid (**10d**), nagy meglepetésükre szintén azonnal egy lépésben a 3-fenilamino-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion terméket (**9**) adta, izolálható amino-imidazolon (**19**) intermediér nélkül. Érdekességképpen 2-ciano-benzaldehyddel (**22**) is megvalósítottam a reakciót, ám ekkor is jó termeléssel a már ismert végtermékhez (**9**) jutottam.



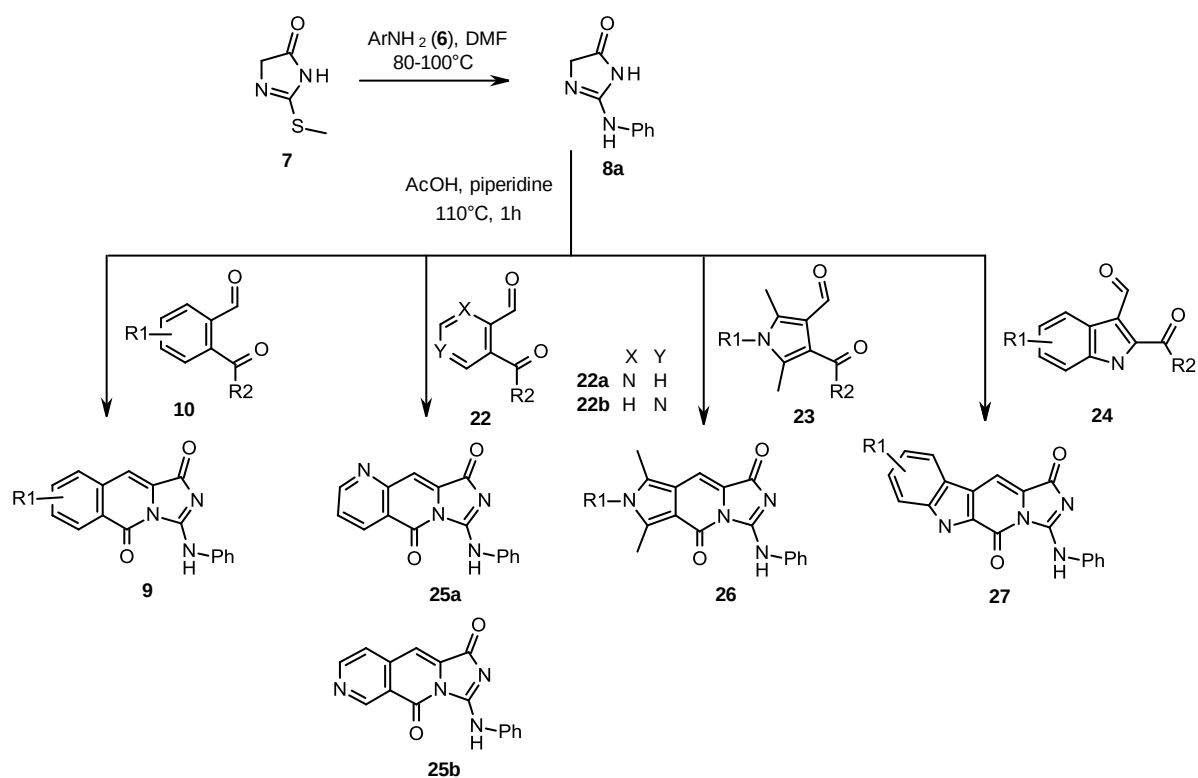
7. ábra. Benzaldehid származékok Knoevenagel szintézise

4.1.3. A 2-formil-benzoésav (**10a**) variálása

A következő lépésben 15, változatosan szubsztituált 2-formil-benzoésav-származékot (**10e–k**) a szokásos körülmények között reagáltattunk a 2-anilino-1,5-dihidro-imidazol-4-on (**8a**) reaktánsal (**8.ábra**) és általában jó vagy kiváló kitermeléssel kaptuk a várt, különbözően szubsztituált heterociklusokat (**9e–k**), amiket az **1. táblázatban** foglaltam össze. A reakciókat a már ismertetett módon valósítottam meg. Az imidazolont (**8a**) és a megfelelő aldehidet (**10e–k**; **22a,b**; **23a–c**; **24a–c**) egy-egy arányban ecetsavban katalitikus (0.1 ekv.) piperidin jelenlétében forraltam 1–5 órát és a reakció végén kivétel nélkül teljes konverziót észleltem. A reakció sebességében és a termelésekben nem találtunk jelentős eltéréseket, így feltételezhetjük, hogy a folyamat során nincs jelentős szubsztituenshatás. Fontos megjegyezni, hogy a vegyületek szinte kivétel nélkül rendkívül rossz oldhatósággal rendelkeznek, a legtöbb szerves oldószerben, de még dimetilformamidban (DMF) és dimetilszulfoxidban (DMSO) is. Ez a tulajdonáguk megkönnyíti a termék izolálását, mert a reakció végén tiszta állapotban ki lehet szűrni a reakcióelegyből, azonban esetleges gyógyszerkéimiai alkalmazhatóságuk ezzel jelentősen korlátozódott.

Kétféle piridin-származékkal, a 3-formilpiridin-4-karbonsav etil észter- (**23a**) és 3-formilpiridin-2-karbonsav etil észter- (**24b**) származékokkal is hasonló eredményre jutottunk, így teljesen új 7-anilinoimidazo[1,5-*g*][1,6]naftiridin-5,9-dion (**25a**) és 3-(amino)imidazo[1,5-*g*][1,6]naftiridin-5,9-dion (**25b**) heterociklusokat izoláltunk, bár a termelések ezúttal alacsonyabbak voltak (50–70%). A reakciókörülmények azonosak voltak az eddig bemutatottakkal, azaz ecetsavban, katalitikus piperidin jelenlétében forraltuk a két kiindulási anyagot 1–2 órát. Ellentétben a 3-aminoimidazoizokinolin gyűrűrendszerrel (**9a**), mindkét naftiridin vázú termék (**25a,b**) aránylag jó oldhatóságot mutatott szerves oldószerekben, így farmakológiai vizsgálatokra már alkalmasnak bizonyultak.

A reakciót kiterjesztettük más, formilcsoportot tartalmazó heterociklusra is. Ennek érdekében három pirrol- (**23a–c**) és három indolszármazékkal (**24a–c**) is megvalósítottuk a szintézist és általában jó termelésekkel (85–90%) teljesen új és érdekes alapvázakhoz (**26a–c**, **27a–c**) jutottunk.



8. ábra. Előállított 2-formil-benzoesav-származékok

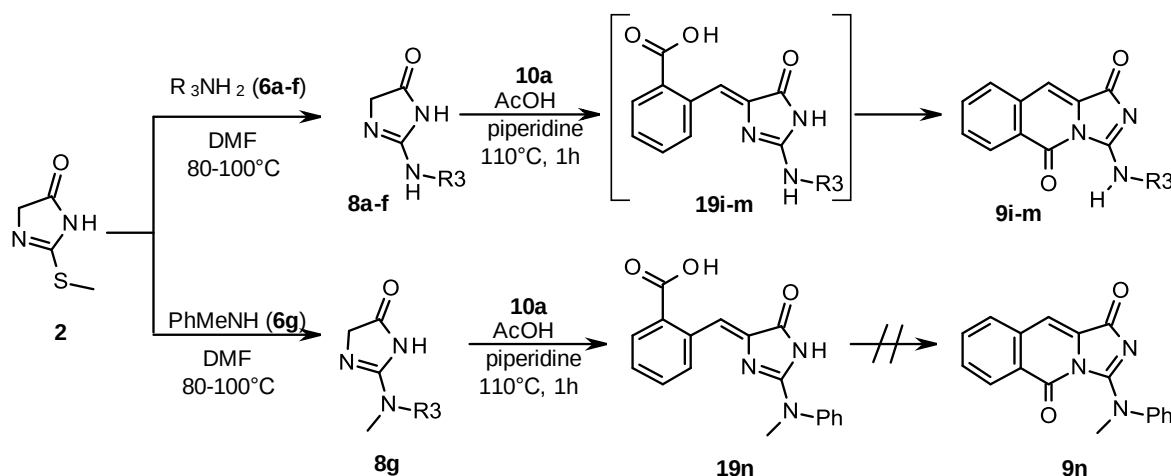
1. táblázat. Különbözően szubsztituált heterociklusok

N	Aldehidek			Termékek	
	Szám	R ₁	R ₂	Szám	Termelés
1	10a	H	OH	9a	91%
2	10b	H	OMe	9a	92%
3	10c	H	OtBu	9a	92%
4	10d	H	NMe ₂	9a	89%
5	10e	4-Cl	OH	9b	85%
6	10f	4,5diOMe	OH	9c	75%
7	10g	4-NO ₂	OH	9d	55%
8	10h	4-OMe	OH	9e	37%
9	10i	5,6-diOMe	OH	9f	39%
10	10j	4,6-diOMe	OMe	9g	64%
11	10k	6-Cl	OH	9h	70%
12	22a	–	OMe	25a	91%
13	22b	–	OH	25b	83%
14	23a	H	OMe	26a	76%
15	23b	Me	OEt	26b	39%
16	23c	Ph	OEt	26c	62%
17	24a	H	OEt	27a	76%
18	24b	5-OMe	OEt	27b	79%
19	24c	4,6-diCl	OEt	27c	77%

4.1.4. Az imidazoizokinolin (8a) 2-es pozíciójának variálása

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az imidazon (8) 2-es pozíciójában lévő szubsztituensek hatását a gyűrűzárási lépésre (9. ábra). Ennek érdekében először para-szubsztituált anilin származékokat (6b,c), majd 3-aminopiridint (6d) és benzilamint (6e) építettünk be a kulcsintermedierbe és a szintézis során a szokásos Knoevenagel kondíciók között reagáltattuk antranilsavval (10a). Mind a négy esetben a várt, gyűrűzárt termékeket (9) izoláltuk jó termeléssel. Az alábbi kísérletek igazolják, hogy a szintézis során a termék 3-aminoaril-csoportja könnyen variálható. Fontos megjegyezni azonban, hogy 3-aminopiridin (6d) kivételével, az első lépés termelése a jó konverziók ellenére is alulmaradt a fenil-származékétól, mert a vízreöntés során nem kristályosodtak ki, így a feldolgozás bonyolultabbá vált. A 3-aminopiridin (6d) esetében a konverzió is gyenge volt, mivel ez az aminocsoport már nem jó nukleofil. A reakciók termelését a 2. táblázatban foglaltam össze.

R₃=Ph(a), 4-MePh(b), 4-OMePh(c), 3-Pyr(d), Bn(e), H(f)



9. ábra. Az imidazon 3-as pozíciójában lévő szubsztituensek variálása

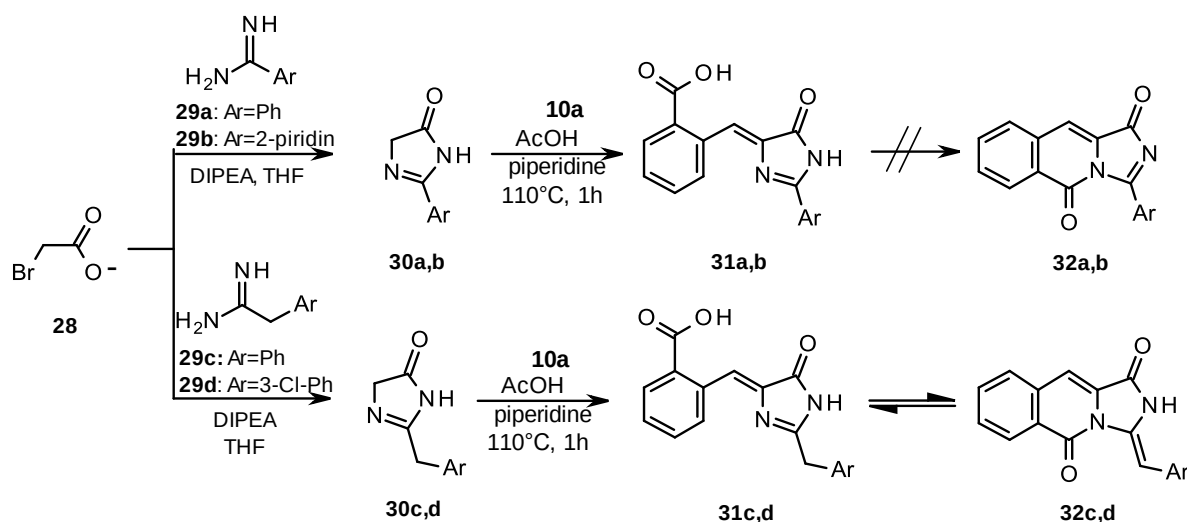
2. táblázat. Az imidazoizokinolin (8a) 2-es pozíciójának variálása során előállított származékok

N	Aminok		Köztitermékek	Termékek	
	Szám	R ₃	Szám	Szám	Termelés
1	6a	Ph	19a	9a	55%
2	6b	4-Me-Ph	19i	9i	69%
3	6c	4-OMe-Ph	19j	9j	65%
4	6d	3-Pyr	19k	9k	10%
5	6e	Bn	19l	9l	89%
6	6f	H	19m	9m	72%
7	6g	Ph, Me	19n	-	77%

A Knoevenagel reakciót az imidazolon *N*-metil anilinszármazékával (**8n**) is elvégeztük, és azt találtuk, hogy ebben az esetben csak a Knoevenagel addukt (**19n**) keletkezik és a gyűrűzárási lépés hosszabb melegítés, illetve mikrohullámú besugárzás hatására sem valósul meg. Ennek lehetséges magyarázatát az 4.1.8. fejezetben mutatom be. Itt is fontos megjegyezni, hogy az első lépésben az intermediér kitermelése elmarad az anilinnel végzett reakciótól a reakcióelegy feldolgozási problémái miatt.

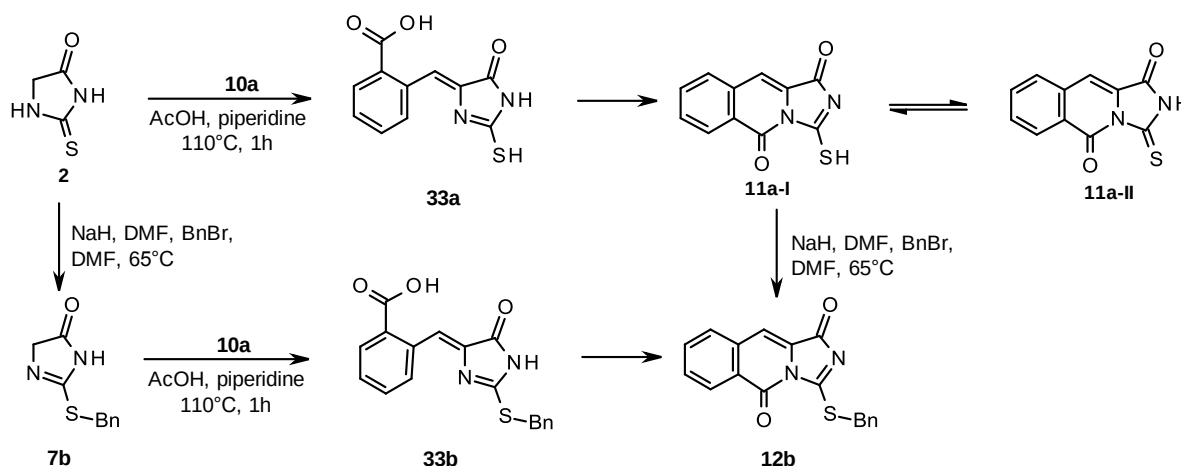
A következő szakaszban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a gyűrűzárási lépés végbemegy-e, ha az imidazolon (**8a**) 2-es pozíciójában nitrogénatom helyett szénatom található (**10. ábra**). Irodalmi leírások alapján brómcetsav-metilészterből (**28**) kiindulva a megfelelő fenil- (**29a**), 2-piridil- (**29b**), benzil- (**29c**) illetve 3-Cl-benzilamidinből (**29d**) előállítottuk a 2-fenil- (**30a**), a 2-(2-piridil)- (**30b**), a 2-benzil- (**30c**) és a 2-(3-Cl-benzil)-1,4-dihidroimidazol-5-on (**30d**) származékokat. A négy származékot a már ismert forró ecetsavas közegben piperidin jelenlétében 2-formil-benzoecsavval (**10a**) reagáltattunk.

A fenilszármazék (**29a**) esetében a gyűrűzárási nem történt meg még extrém körülmények között sem. A benzilhelyettesített imidazolonok (**30c,d**) esetében viszont meglepő módon már a **31**-es nyílt és a **32**-es gyűrűzárt termékelegyet izoláltunk, ami közel 1:1 arányban tartalmazta a Knoevenagel adduktot (**31c,d**) és az új, irodalomban eddig le nem írt gyűrűzárt terméket (**32c,d**). A szerkezetazonosítás során, ellentétben az eddig tárgyalt imidazoizokinolin-vázis származékokkal, a **32c** és **d** termékben a kettőskötés *exo*-helyzetbe került, így végül szubosztituált sztirol-származékokhoz jutottunk.



10. ábra. N-atom cseréje C-atomra

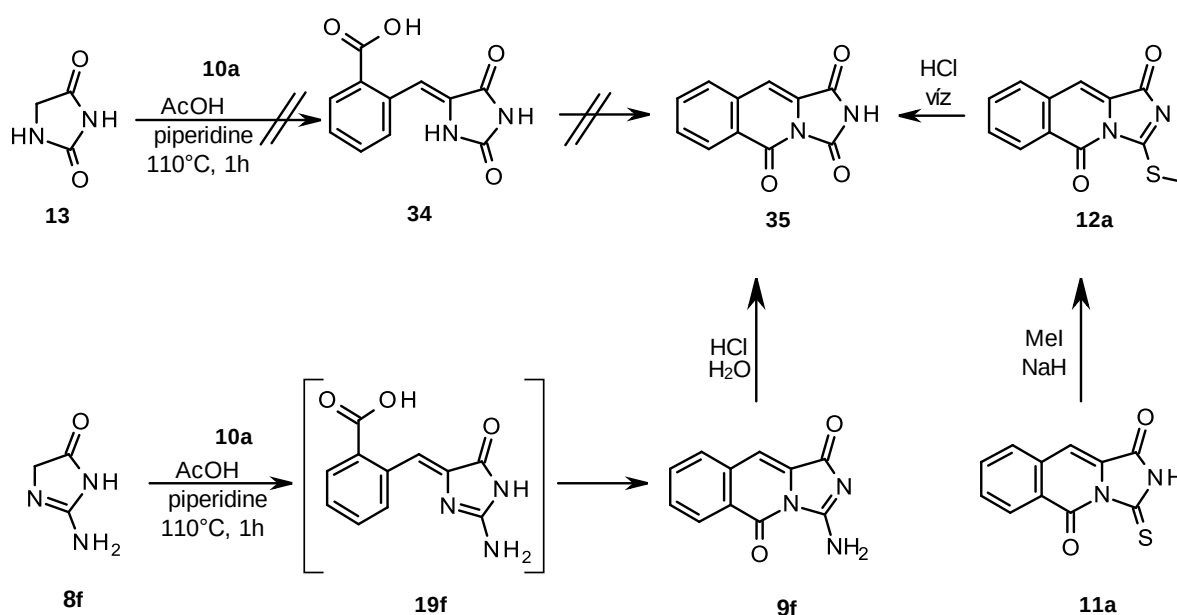
Végül a 3-as pozícióban lévő kén-helyettesítők hatását vizsgáltuk a gyűrűzárási reakcióban (**11. ábra**). Elsőként, az irodalomban már leírt, tiohidantoin (**2**) és 2-formil-benzoésav (**10a**) reakcióját ismételtük meg, ami a már ismert 3-tioxoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-diont (**11a**) szolgáltatva kiváló termeléssel. A két lehetséges **11a** és **11b** tautomerforma közül az NMR vizsgálat a **11b** szerkezetet bizonyította, ahol a kettős kötés szintén *exo* helyzetben található. Abban az esetben, amikor a gyűrűzárási reakciót S-benzil tiohidantionnal (**7b**) és 2-formil-benzoésavval (**10a**) végeztük azonos kondíciók között, a gyűrűzárt terméket (**11b**) izoláltuk, bár igen alacsony termeléssel. Ez utóbbi tiobenzil-származékot (**11b**) a 3-tioxoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion (**11a**) termékből is előállíthatjuk tipikus alkilezési körülmények között.



11. ábra. A 3-as pozícióban lévő kén-helyettesítők hatásának vizsgálata

Vizsgáltuk, hogy a hidantoin (**13**) is képes-e a tiohidantoinhoz (**2**) hasonló gyűrűzárási reakcióra (**12. ábra**), de még igen magas hőmérsékletű mikrohullámú reakciókörülmények között (210°C, 20 perc) sem képződött sem a Knoevenagel addukt (**34**), sem pedig a várt gyűrűzárt imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,3,5-trion (**35**) termék. Az utóbbi vegyület *N*-metil származékát egy tengeri moszatból, a *Hypocrea virens*-ből is izolálták és az irodalomban az analóg vegyületek előállítására több cikket is találunk [19, 31, 32]. Munkánk során az egyik irodalmi szintézist reprodukáltuk (**12. ábra**), ahol a már ismert 3-tioxoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-diont (**11a**) metil-jodiddal (MeI) nátrium hidrid (NaH) jelenlétében metilezve a 3-metilszulfanilimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion intermedierhez (**12a**) jutunk. A továbbiakban ennek savas hidrolízisével közepes termeléssel előállítottuk a várt imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,3,5-triont (**35**).

Továbbiakban vizsgáltuk a 2-amino-imidazol-5-on (**8f**) gyűrűzárási reakcióját 2-formilbenzoesavval (**10a**), ami közepes termeléssel készségesen szolgáltatja az irodalomban meglepő módon nem jellemzett kondenzált gyűrűs 3-aminoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-diont (**19f**) (**12. ábra**). A keletkezett termék ecetsavas vizes hidrolízise jó termeléssel szintén a **35**-ös származékhoz vezetett.

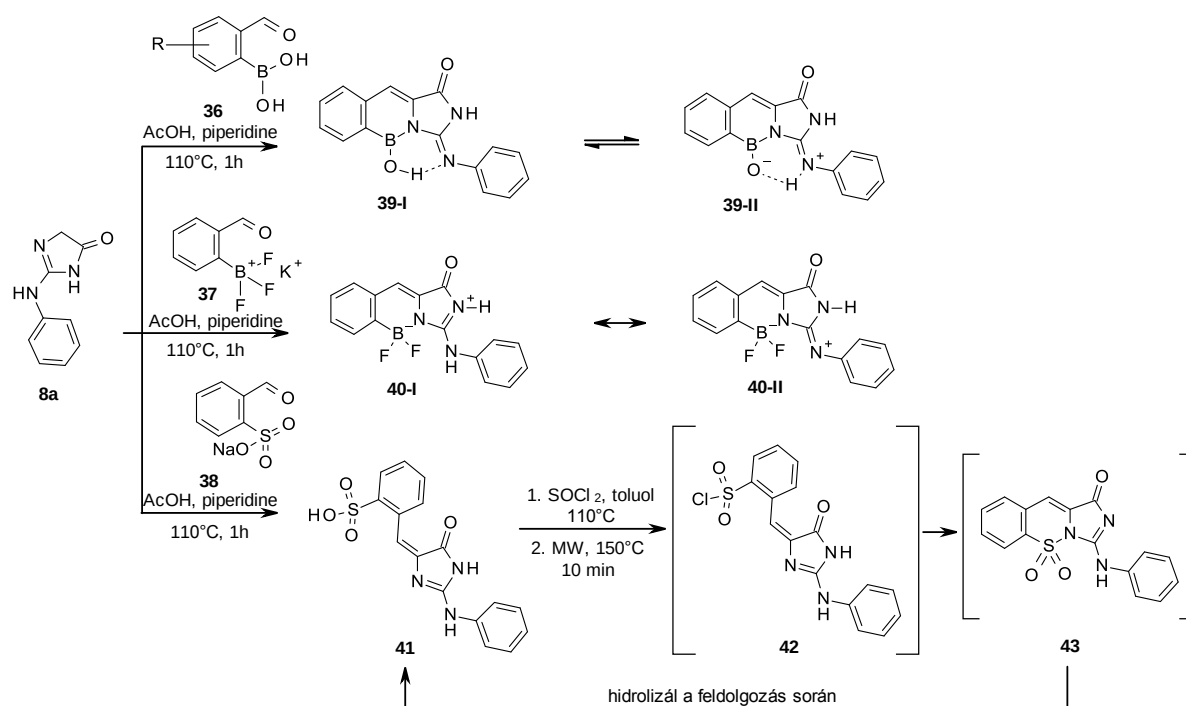


12. ábra. Hidantoin és 2-amino-imidazon reakciója 2-formil-benzoesavval

4.1.5. Az imidazoizokinolin (**8a**) 6-os karbonilcsoportjának helyettesítése analóg csoportok által

A munka további részében az imidazoizokinolin (**8a**) 6-os karbonilcsoportját variáltuk szintetikus analógjaival (**13. ábra**, **2. táblázat**). A szokásos reakciót először a 2-anilinoimidazol-5-ont (**8a**) (2-formilfenil)-boronsavval (**36**) és néhány beszerezhető származékával (**36b-h**) is reagáltattuk. Azonos reakciókörülmények között a gyűrűzárási reakció azonnal lejártszódik és egy érdekes, új, eddig le nem írt börtartalmú heterociklusokhoz, az 5-hidroxiimidazo[1,5-*b*][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-onhoz (**39-I**) és ezek szubsztituált analógjaihoz jutunk (**39b-h**). Az oldatfázisú NMR mérések szerint azonban a valós szerkezet inkább az ezen vegyületek **39-II**-vel jelölt ikerionos tautomerjeinek felel meg, ahol a boronsav az aminocsoportot protonálja és a bóratom NMR-eltolódása szerint a negatív töltés a bóratomon lokalizálódik. Hasonló gyűrűrendszer a kémiai irodalomban csak egy cikkben, egy példával van bemutatva [13], azonban ez a 3-as helyzetben karbonil-csoportot tartalmaz.

Fluoreszcenciás mérések szerint ezek a vegyületek megfelelő UV gerjesztés mellett erős fluoreszcenciás spektrumot adnak. Az ikerionos szerkezetből adódó jó oldhatóságuk a fluoreszcenciás tulajdonságukkal együtt potenciális jelölőanyagok lehetnek a mikroszkópia területén.



13. ábra. Az imidazoizokinolin (**8a**) 6-os karbonilcsoportjának helyettesítése analóg csoportok által

3. Táblázat. 5-hidroxiimidazo[1,5-b][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (**49-I**) és ezek szubsztituált analógjai (**49b-h**)

N	Aldehyd (43)		Termék (49)	
	Szám	R	Szám	Kitermelés (%)
1	36a	H	39a	37
2	36b	4,5-O-CH ₂ -O-	39b	54
3	36c	5-F	39c	73
4	36d	4-OMe	39d	47
5	36e	4-Cl	39e	12
6	36f	5-Cl	39f	85
7	36g	5-Me	39g	97
8	36h	5-OCF ₃	39h	84

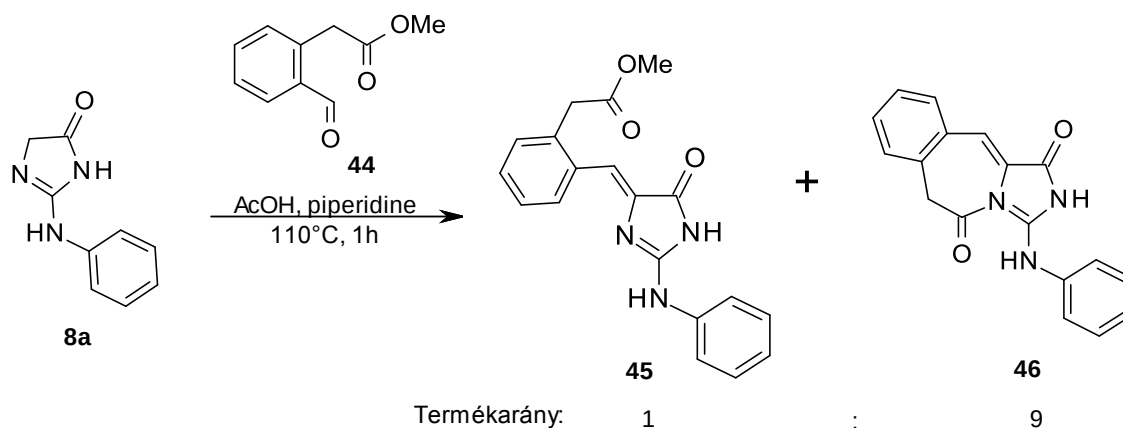
Analóg reakciót tudtunk megvalósítani (2-formilfenil)-trifluoroborát káliumsójjával (**37**) is, ahol a 2-anilino-imidazol-5-on (**8a**) készségesen reagál és egy lépésben gyűrűt is zár, miközben egy új, érdekes heterociklust (**40**) szolgáltat. Az NMR mérések szerint a keletkezett termék feltehetően szintén a felírt ikerionos szerkezetnek (**40-I** és **40-II**) felel meg és szintén

erős fluoreszcenciás tulajdonsággal bír. Ez a vegyület szoros analógiát mutat más, biokémiában használt fluoreszcens festékekkel is, ami felveti az **40** vegyület ezen a tudományterületen való alkalmazhatóságát.

Végül az 5-ös karbonil-csoportot az irodalomban ismeretlen szulfon csoporttal kívántuk helyettesíteni, ezért vizsgáltuk a 2-formil-benzoszulfonát (**38**) és a 2-anilino-imidazol-5-on (**8a**) gyűrűzárási reakcióját (**13. ábra**). A szokásos reakciókörülmények között, a várt gyűrűzárt 3-anilino-5,5-dioxo-imidazo[1,5-*b*][1,2]benzotiazin-1-on (**43**) termék még nyomokban sem képződik, csak a felnyílt szerkezetű Koevenagel addukt (**41**) került izolálásra. A továbbiakban többféle módon próbáltuk bezárni a gyűrűt, de végül csak tionil-klorid reagenssel képzett szulfonsav-klorid származék (**42**) mikrohullámú besugárzása során sikerült a gyűrűt bezárni és a 3-anilino-5,5-dioxo-imidazo[1,5-*b*][1,2]benzotiazin-1-on terméket (**43**) tömegspektrometriásan azonosítani. Az izolálás során azonban a szulfonamidgyűrű felnyílt és csak a kiindulási anyagot sikerült visszanyerni.

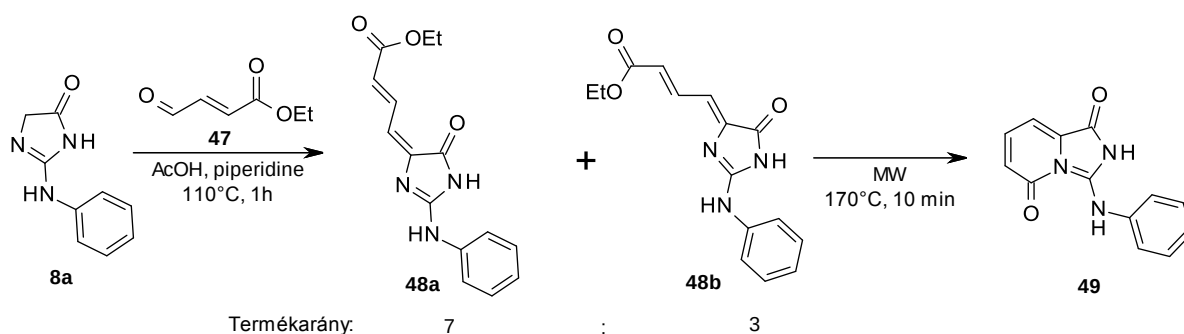
4.1.6. Az imidazoizokinolin heterociklus variálása

Az utolsó lépésben az imidazoizokinolin (**8a**) gyűrűrendszert próbáltuk változtatni és egyszerűsíteni (**14. ábra**). A 2-anilino-imidazol-5-on (**8a**) kiindulási vegyületet metil-2-(2-formilfenil) acetáttal (**44**) reagáltatva a nyílt, Koevenagel addukt (**45**) és egy új 3-anilino-2,6-dihidroimidazo[1,5-*c*][3]benzazepin-1,5-dion gyűrűzárt termék (**46**) keverékét izoláltuk 1 : 9 arányban. Az utóbbi, irodalomban teljesen ismeretlen heterociklus (**46**) keletkezése azért fontos eredmény, mert ez esetben a folytonos konjugáció megszűnik a két szélső gyűrű között, amiből arra lehet következtetni, hogy nem az aromás rendszer kiterjedése a hajtóerő, sokkal inkább más belső stabilizáló hatások.



14. ábra. A gyűrűrendszer változtatása

Megpróbáltuk a három gyűrűből álló heterociklust a benzolgyűrű elhagyásával két gyűrűre csökkenteni és a megfelelő 3-fenilamino-imidazo[1,5-*a*]piridine-1,5-diont (**49**) előállítani (**15. ábra**). Ez az alapváz az irodalomban teljesen ismeretlen. Ennek érdekében etil-(*E*)-4-oxobut-2-enoátot (**47**) reagáltattunk 2-anilino-imidazol-5-onnal (**8a**) viszont csak az 4*E*- és 4*Z*-etil (**E**)-4-(2-anilino-5-oxo-1*H*-imidazol-4-ilidén)but-2-enoát (**48a,b**) termékelegyet tudtuk izolálni. Az utóbbi intermediert (**48b**) csak extrém mikrohullámú körülmények között (210°C, 20 perc) tudtuk rossz termelés mellett a várt gyűrűs szerkezetű (**49**) terméké alakítani. Az izolált termék spektroszkópiás azonosítása megtörtént, de meg kellett állapítanunk, hogy maga a termék vizes körülmények között, például a feldolgozás alatt lassan hidrolizál és a HPLC-MS mérés alapján feltehetően a nyíltlancú vegyület (**48**) savszármazékává alakul át. Több kísérletet tettünk arra, a kitermelés növelése érdekében, hogy a reakciót egy lépésben megvalósítsuk, azonban ez nem volt lehetséges.



15. ábra. A gyűrűrendszer csökkentése

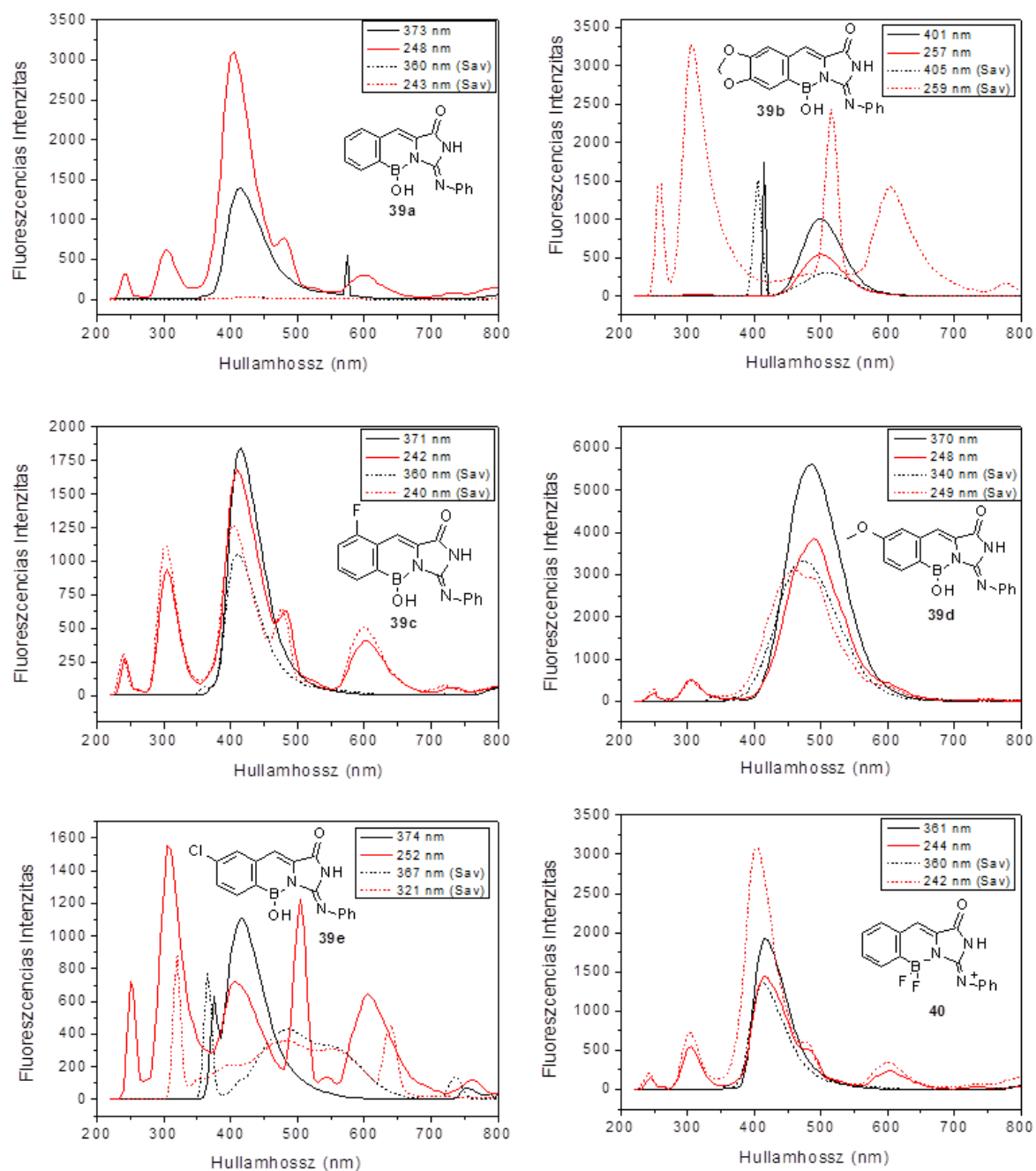
4.1.7. Az 5-hidroxiimidazo[1,5-*b*][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (**39**) és származékainak fluoreszcenciás vizsgálata

A fluoreszcencia spektroszkópia a fotolumineszcencia leginkább elterjedt válfaja. A fluoreszcencia során az anyag ultraibolya vagy látható fénysugárzás hatására gerjesztődik, majd az elnyelt energiát fény formájában, az elnyelttel azonos vagy nagyobb hullámhosszúságú fényként kisugározza. A folyamat során a besugárzott molekula gerjesztett állapot élettartama rövid, ns-től μ s-ig terjedhet, majd visszakerül az alacsonyabb energiaszintre. Minden szerves anyag más hullámhosszú fénnel besugározva készíthető fluoreszkálásra, ráadásul az emittált fénysugárzás spektruma is eltérő anyagról anyagra. A heterociklusos boronsav származékok fluoreszcenciás tulajdonságaiknak és ezek biokémiai kísérletekben való alkalmazásuknak nagy irodalma van, mivel kiváló, szűk tartományban

intenzív fluoreszcenciás spektrummal rendelkeznek, továbbá az abszorpció és az emissziós spektrum is az alsó UV és a látható tartományban helyezkednek el. Számos ilyen vegyület már kereskedelmi forgalomban is kapható, azonban új vegyületek akár jobb tulajdonságokkal is rendelkezhetnek, ezért célszerű volt az általunk előállított molekulákat ebből a szempontból is megvizsgálni.

A vizsgált vegyületeket két különböző UV frekvencián, (250 nm és 400 nm környékén) sugároztuk be és a kapott spektrumokat a 16. ábrán összegeztük. Gyakorlatilag mindegyik **39**-es vegyület erős, intenzív fluoreszcencia válaszjelt adott. Látható, hogy a magasabb hullámhosszon történt besugárzás hatására egy egyszerű határozott fluoreszcencia sáv jelent meg (fekete), míg a 250 nm-nél történt gerjesztés komplex spektrumot adott (piros). Az alapváz esetében (**39a**) a sáv kb. 100 nm szélességű és 400 nm-nél található, ami az elektronküldő csoportoknál (**39b**, **39d**) 500 nm felé tolódik el és intenzívebbé válik. A Cl és F szubsztitúció (**39c**, **39e**) esetében az intenzitás csökkent vagy nem változott, de a sáv 400 nm-nél maradt. A mintákhoz savat adva, a jelerősség határozottan csökkent, de a sáv nem tolódott el más hullámhossztartományba, azaz a vegyületek fluoreszcenciás spektruma nem pH függő. Az alapváznál a sav hozzáadására a spektrum eltűnt, ami lehet, hogy a gyűrű felnyílására utal. A **39e** molekulánál a sav hatására komplex spektrum került regisztrálásra.

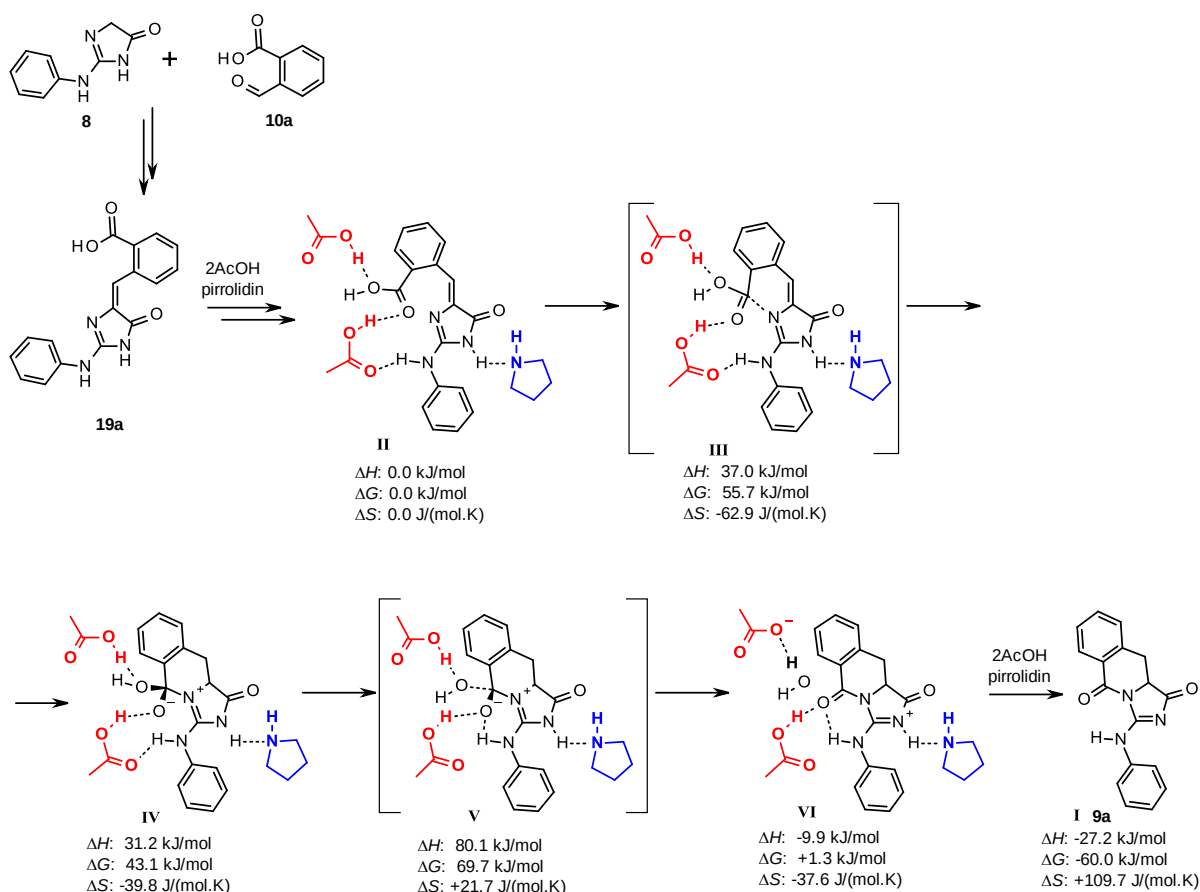
A **39d** jelű molekula kiemelkedő tulajdonságokkal rendelkezik, ugyanis a sáv intenzitása rendkívül magas és a spektrum nem függ jelentősen a besugárzási frekvenciától. A 370 nm-es besugárzástól a fluoreszcenciás sáv közepe több, mint 100 nm-re tolódott el és a besugárzási hullámhosszon nincs jelentős intenzitás. A sáv félmagasságánál mért sáv szélesség 130–140 nm, ami már elég szűk lehet biokémiai alkalmazásra is. Az **40**-es molekula szintén szép intenzív jelet mutatott, de a 400 nm túl magasan található. A sáv szélessége azonban rendkívül kedvező, ezért a metoxi-szubsztituált származék előállítása terveink között szerepel. A vizsgált vegyületcsoport oldhatósága igen kedvező szerves és vizes oldatokban, ami a lehetséges biokémiai alkalmazásnál fontos szempont.



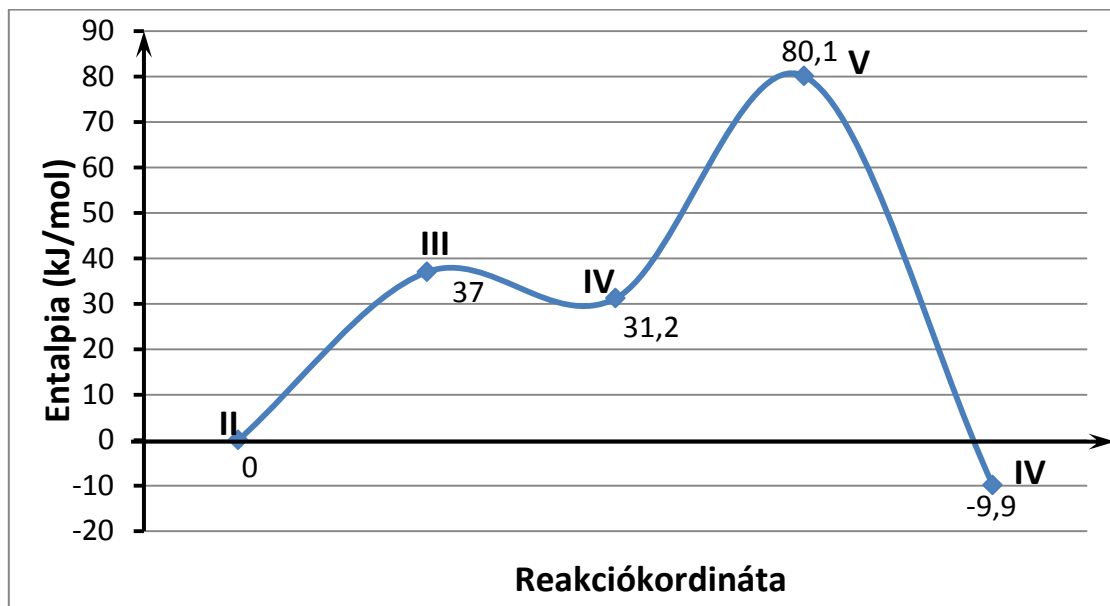
16. ábra. Az előállított *N*-5-hidroxiimidazo[1,5-*b*][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (**39a–e**) és a **40**-es vegyület fluoreszcencia spektrumai két besugárzás mellett. Több vegyületnél az oldathoz savat is adtunk, és a spektrumukat hasonló körülmények között regisztráltuk (szaggatott vonal).

4.1.8. A reakció mechanizmus elméleti vizsgálata

Témavezetőmmel, Mucsi Zoltánnal, elméleti kémiai módszerekkel vizsgáltam a gyűrűzárás lehetséges mechanizmusát. Ebben a fejezetben a számolt molekulakomplexeket római számokkal jelöltük. Az imidazonizokinolin végtermék (**9a, I**) két lépésben keletkezik a kiindulási 2-formil-benzaldehidből (**10a**) és az anilinoimidazonból (**8**). Az első lépésben a Knoevenagel-adukt (**19a, II**) képződik, mely folyamat mechanizmusát nem vizsgáltuk, mivel az irodalom számos esetben foglalkozott már ezzel a reakcióval, és csak a gyűrűzárási lépésre koncentráltunk. Az elméleti számításokat a G09 programmal [33], DFT módszerrel [B3LYP/6-31G(d,p)] [34] végeztük és az optimalás során implicit-explicit oldószermodellel [35–37] vettük figyelembe az alkalmazott reakcióközeget, két explicit ecetsav és egy pirrolidin molekula formájában. Implicit oldószermodellként PCM (Polarizable Continuum Model) módszert használtunk és a relatív permittivitásként (ϵ) 8,31-et vettünk alapul, ami jó modellje az ecetsavas közegnek. A gyűrűzáródás a **17. ábrán** bemutatott két részfolyamatban szolgáltatja a terméket. Az első lépésben a **II**-es molekulakomplex imidazon bázikus nitrogénatomja egy kis energiájú **III**-as átmeneti állapoton keresztül ($\Delta H = 37.0$ kJ/mol; $\Delta G = 55.7$ kJ/mol) a karbonsav karbonilcsoportjára támad és endoterm entalpiaprofil mellett a **IV**-es gyűrűzárt intermedierhez jutunk ($\Delta H = 31.2$ kJ/mol; $\Delta G = 43.1$ kJ/mol). Az így képződő hidroxicsoprot a jelenlévő ecetsav hatására protonálódik, majd egy magasabb **V**-ös energiagáton át ($\Delta H = 80.1$ kJ/mol; $\Delta G = 69.7$ kJ/mol) disszociál a molekuláról és a **VI**-os protonált végtermékhez jutunk ($\Delta H = -9.9$ kJ/mol; $\Delta G = 1.3$ kJ/mol). Végül a protont az alkalmazott pirrolidin eltávolítja a végső terméket adva (**I**; $\Delta H = -27.2$ kJ/mol; $\Delta G = -60.0$ kJ/mol). Az számolt entalpiákból arra következtethetünk, hogy a reakciónak az alacsony átmeneti állapotoknak köszönhetően nincs kinetikai akadály és az enyhén exoterm entalpiaprofil a termék keletkezésének kedvez. A gyűrűzárási folyamat entrópia szempontjából bár kedvezőtlen a molekula csökkenő flexibilitása miatt, ami azonban kompenzálódik a 118°C-os reakcióelegyből kiforró víz miatt, kedvezően befolyásolva a termék kialakulását ($\Delta S = 109.7$ J/mol.K). Előzetes adatok alapján, a Knoevenagel reakció aktiválási entalpiája 100 kJ/mol felett van, így érthető, hogy az intermediert nem tudtuk izolálni, mivel a reakció sebesség meghatározó lépése a Knoevenagel reakció.



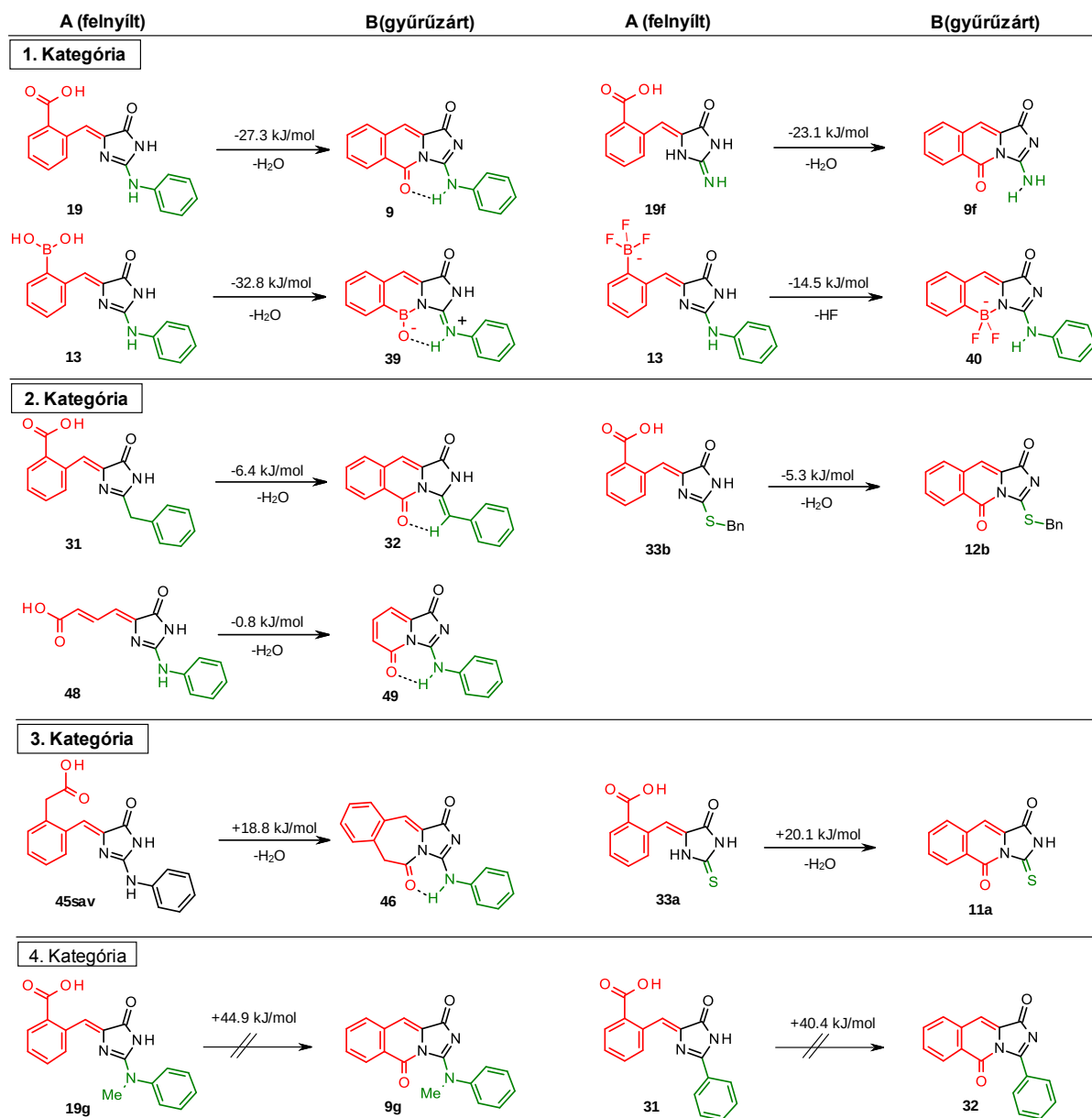
17. ábra. A Gyűrűzárási lépés feltételezett mechanizmusa



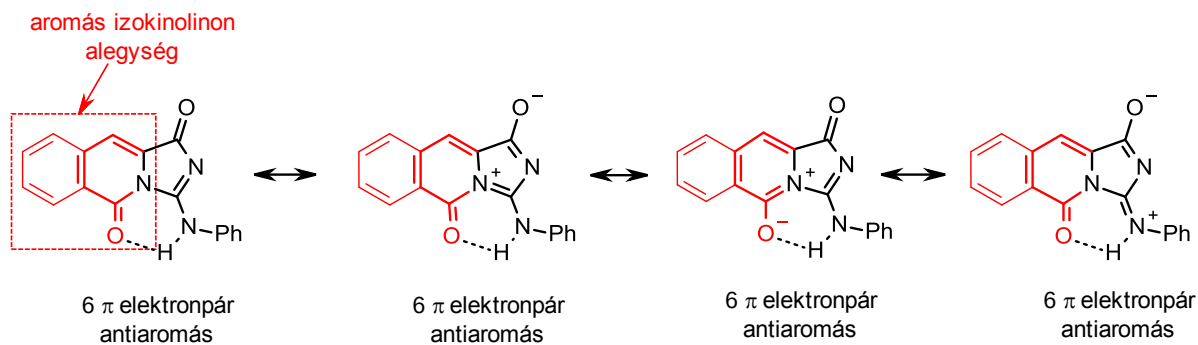
18. ábra. Az imidazolone-quinolin (9a, VIII) reakciómechanizmusának entalpiaprofilja a reakciókoordináta függvényében (I→VIII) kJ/mol egységben.

A továbbiakban a kísérleti részben bemutatott származékok gyűrűzárási (felnyílási) folyamatának termodinamikai oldalát vizsgáltuk elméleti módszerekkel, azaz kiszámítottuk a megfelelő felnyílt (A) és a gyűrűzárt (B) termékek közti entalpiakülönbséget és ebből próbáltunk következtetni a reakció hajtóerejére. A reakciókat a kísérleteknek megfelelően két csoportba soroltuk. A **19. ábrán** láthatók a számolt entalpiakülönbségekkel együtt azok a reakciók, melyekből az alkalmazott kísérleti körülmények a megfelelő gyűrűzárt termék izolálva vagy HPLC-MS-sel azonosítva lett, avagy termodinamikai szempontból kisebb vagy nagyobb mértékben a gyűrűzárási irányába vannak eltolva. A **19. ábra** végén a vizsgált körülmények között gyűrűzárt termékeket nem szolgáltató reakciókat gyűjtöttük össze, ezeknél feltehetően a reakció a nyitott termék irányába van eltolva.

A számolt entalpia adatok alapján látható, hogy azokban az esetekben, ahol egyértelműen a gyűrűzárt termék keletkezett (1. kategória), ott a folyamat entalpiaváltozása egyértelműen exoterm, -20 kJ/mol körüli érték. Ezen termékek esetében új belső kölcsönhatás, egy hidrogén kötés alakult ki. Az **9a**, **9f** és **46** esetében például a hidrogénkötés a karbonil-csoport és az anilin oldallánc NH csoportja között jön létre, ami erős szerkezeti stabilitást jelent. Felmerült a kérdés, hogy a középső gyűrű kialakulása pozitívan vagy negatívan befolyásolja az entalpiaváltozást és mélyebb, itt nem részletezett analízisek alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a kialakuló heterociklus antiaromás határszerkezettel is rendelkezik (**20. ábra**). Bár ennek súlyát az aromás izokinolin alegység csökkenti, összességében kijelenthető, hogy maga a gyűrű kialakulása sem elektronikusan, sem pedig szterikusan nem kedvező, sőt inkább kedvezőtlen folyamat.

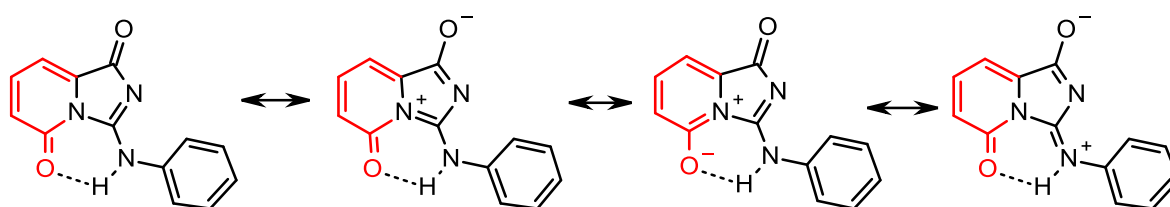


19. ábra. A felnyílt (A) és a gyűrűzárt (B) termékek közti entalpiakülönbség



20. ábra. Antiaromás határszerkezetek (I)

Azokban az esetben, amikor a gyűrűzárás részlegesen ment vagy termékelegyet észleltünk, a számított entalpiakülönbség egy alacsony exoterm érték. Ebben a kategóriában is új kölcsönhatás stabilizálja a gyűrűrendszert. A **32**-es származék esetében a hidrogénkötés lényegesen gyengébb, mert csak egy C–H stabilizálja a rendszert, míg a **11a**-s és a **12b**-s molekuláknál feltehetően egy gyenge oxigén-kén kölcsönhatás ($>\text{C}=\text{O}\cdots\text{S}<$) felelős az enyhén kedvező entalpiaértékért. Szokatlan, gyakorlatilag 0 kJ/mol entalpiakülönbséget kaptunk a szintén erős NH hidrogénkötést tartalmazó **49** molekulára, ami szignifikánsan eltér a **9a** molekulától. Ebben az esetben a kedvező erős hidrogén kötést éppen csak fedezi a gyűrűzárás közben kialakuló, antiaromás határszerkezetekkel felírható heterociklus (**21. ábra**) kedvezőtlen entalpiavesztését, míg a nagyobb heterociklusoknál (**46**) szintén fellépő antiaromás határszerkezet a benzolgyűrűnek köszönhetően csökken.



21. ábra. Antiaromás határszerkezetek (II)

A 3. kategóriába soroltam azokat a reakciókat, ahol a gyűrűzárás részben (**46**) vagy teljesen (**11a**) lezajlott, de a kapott entalpiaérték határozottan endoterm. Az **46** vegyületnél a kísérlet során termékelegyet izoláltunk, ezért következtethetünk arra, hogy a gyűrűzárás kedvezőtlen, ami nem engedi a teljes átalakulást, de az extrém körülmények miatt képződhet termék. Az tiohidantoin származék (**11a**) esetében viszont a számított endoterm entalpiakülönbség nem magyarázza a kiváló konverziót. A továbbiakban feltehetően más mechanizmust kell figyelembe vennünk ennél a gyűrűzárásnál.

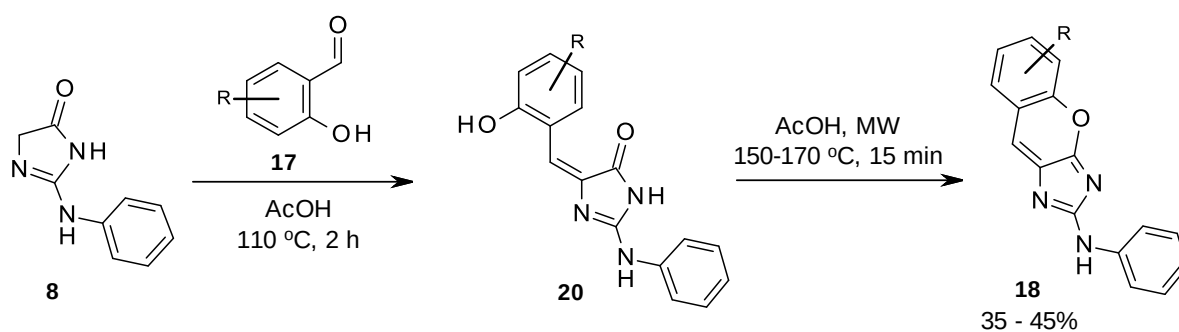
A 4. kategóriába tartozó reakciók gyűrűs terméket még extrém körülmények között sem adtak. Ezt alátámasztják a nagyon pozitív entalpiakülönbségek is. Megfigyelhetjük, hogy itt a gyűrű kialakulása során új, kedvező kölcsönhatás nem alakul ki, így semmi sem kompenzálhatja a heterociklus kedvezőtlen, antiaromás határszerkezetéből adódó kedvezőtlen entalpiaváltozást. Felhívnom a figyelmet arra, hogy a **32**-es molekula esetében az aromás gyűrű hidrogénje nem képes hidrogénkötés kialakítására, mert a fenil gyűrű merőlegesen áll az imidazolon gyűrűre, tehát szterikusan gátolt.

4.2. *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin-származékok (18a-n) szintézise

4.2.1. *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (18a) és szubsztituált származékainak szintézise

A Servier kutatóintézetben folytatott kináz inhibitorok program során több száz 2-aminoaril-4-(aryl)metilén-1*H*-imidazol-5-on (20) alapvázsal rendelkező vegyület készült el a 2-anilino-imidazol-5-on intermedier (8a) és aril aldehidek (17) Knoevenagel-kondenzációjával forró ecetsavban katalitikus piperidin jelenlétében. A preparatív munka során észrevették, hogy 2-hidroxi-benzaldehid reagens (17a) esetében azonos reakciókörülmények között a várt 2-anilino-4-[(2-hidroxyfenil)metilén]-1*H*-imidazol-5-on (20a) termék mellett egy új, szignifikáns koncentrációban megjelenő (5–10%) gyűrűzárt termék is keletkezett, ami az izolálást követő NMR szerkezetvizsgálat során az *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-aminnak (18a) adódott, ami az irodalomban teljesen új heterociklusnak tekinthető (22. ábra).

Célom az volt, hogy ezt az új terméket a reakció főtermékévé tegyem és a heterociklus számos más származékát is előállítsam. A reakciókörülmények hosszas optimalálása után, a termék konverzióját csak mikrohullámú (MW) reaktorban tudtam jelentősen növelni (45–50%), de itt is viszonylag magas 170°C-os hőmérsékleten. A munka folytatásaként számos, változtatásos szubsztituált 2-hidroxi-benzaldehid reagenst (17b–n) alkalmaztam a már bevett MW körülmények között. A reakció erős szubsztituensfüggést mutatott, így a hőmérsékletprogramot széles tartományban kellett változtatni. A legtöbb, szubsztituált 2-hidroxi-benzaldehid alkalmazása során (17a–n) a reakció konverziója gyengétől közepesig terjedt, azonban számos esetben, főleg elektronszívó szubsztituenseknél (NO₂, CF₃) a gyűrűzárási lépés nem történt meg még a legszélsőségesebb körülmények hatására sem. A termék izolálását minden esetben preparatív HPLC-vel végeztem, mivel az alkalmazott magas hőmérséklet során több melléktermék és bomlástermék is megjelent. Végül 13 db terméket sikerült előállítani és izolálni (4. táblázat), melyek főként elektronküldő-csoporttal rendelkeznek, így biztosítva változatos színeket a molekuláknak. A legtöbb előállított anyag már normál laborkörülmények között is szép fluoreszcenciás jelenséget mutat. A reakció hajtóereje nyilvánvalóan az aromaticitás kiterjedése a három gyűrűre.



22. ábra. *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (**18**) és szubsztituált származékainak előállítása

4. táblázat. Az előállított *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (**18**) származékok

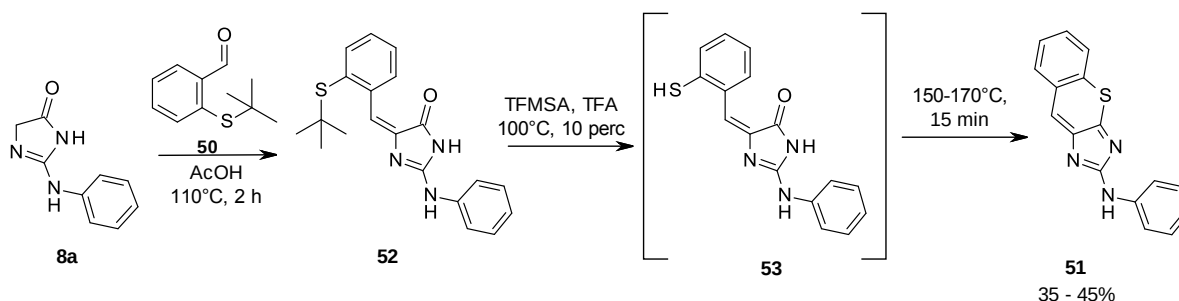
N	Aldehyd (17)		Köztitermék (20)		Termék (18)	
	Szám	R	Szám	T (%)	Szám	T (%)
1	17a	H	20a	6	18a	9
2	17b	5-OMe	20b	17	18b	16
3	17c	4-OMe	20c	62	18c	15
4	17d	5-NEt ₂	20d	44	18d	16
5	17e	3,5-diOMe	20e	7	18e	7
6	17f	5-Me	20f	6	18f	25
7	17g	4,6-diBr	20g	2	18g	3
8	17h	6-Br	20h	1	18h	2
9	17i	3,5-diCl	20i	7	18i	3
10	17j	5-tBu	20j	20	18j	17
11	17k	6-F	20k	18	18k	12
12	17l	6-OEt	20l	7	18l	9
13	17m	4-Br	20m	11	18m	20
14	17n	2-OH-1-naftaldehid*	20n	17	18n	21

*Teljes aldehyd molekula neve.

4.2.2. *N*-feniltiokromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (**51**) szintézise

Kísérletet tettünk arra, hogy az oxigén atomot más heteroatomra, például kénatomra cseréljük (**23. ábra**). Ennek érdekében *S*-tercbutil-benzaldehydet (**50**) reagáltattunk 2-anilinoimidazol-5-on intermediérral (**8a**) forró ecetsavban katalitikus piperidin jelenlétében. A várt 2-anilino-4-[(2-terc-butil-szulfanilfenil)metilén]-1*H*-imidazol-5-on (**52**) Knoevenagel terméket jó termeléssel sikerült kinyerni. Az alkalmazott körülmények között a terc-butil védőcsoport stabil, csak erős sav jelenlétében, magas hőmérsékleten (100°C) MW körülmények között sikerült eltávolítani, aminek következtében a képződött tiofenol-származék (**53**) már spontán gyűrűt zárt, *N*-feniltiokromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amint (**51**) szolgáltatva.

A reakciót amino-benzaldehydekekkel megismételve, nyomokban láttam a terméket, de még nem kerültek izolálásra. Itt, az aminocsoport védésével fogok próbálkozni és a reakciót végrehajtani.



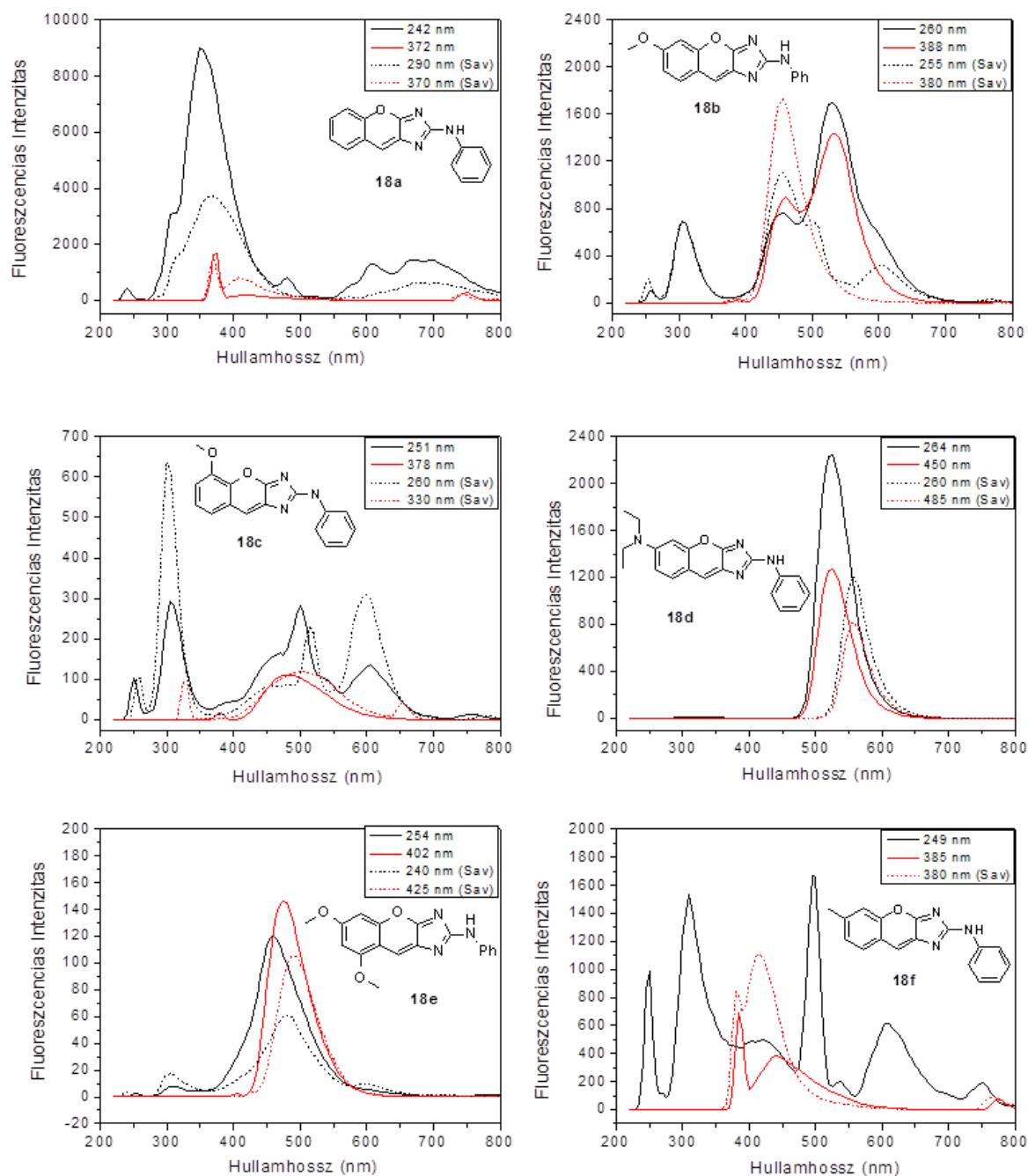
23. ábra. Oxigén atom cseréje kén atomra

4.2.3. *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-aminok fluoreszcencia spektruma

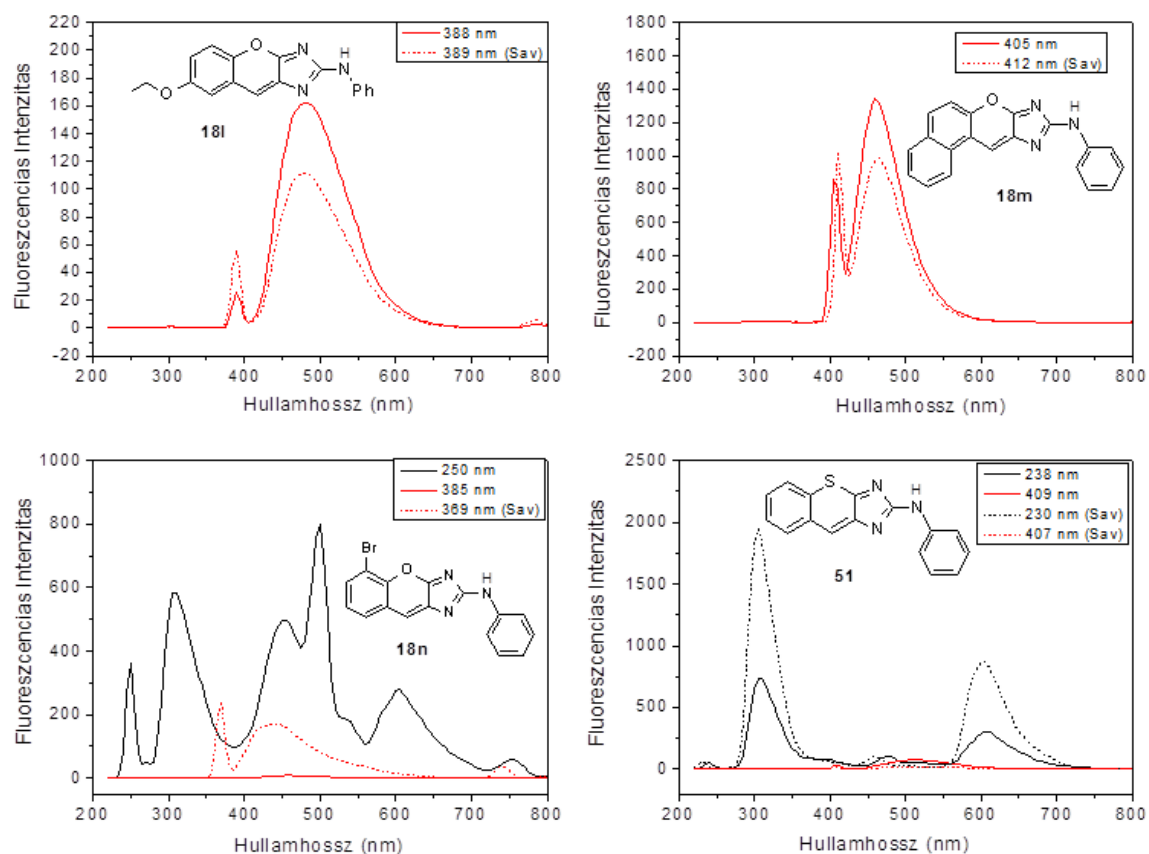
A vizsgált vegyületeket két különböző UV frekvencián, (250 nm, fekete; és 400 nm környékén, piros) sugároztuk be és a kapott spektrumokat a **24A** és **B ábrán** összegeztük. Mindegyik, **18**-as alapvázú vegyület adott fluoreszcencia válaszjelet. Általában, mindkét besugárzás esetén komplex spektrumot kaptunk, ami több esetben 800 nm-ig tart. Az alapváz esetében (**49a**) az alacsonyabb hullámhosszú gerjesztésnél (fekete) a válaszjel intenzív, ami a magasabb besugárzásnál nagyon lecsökken. A 6-os pozícióban található elektronküldő csoportok (**18c,d,f**) nagyon intenzív jelet adnak, más szubsztitúciós pozíciók viszont csökkentik a jel intenzitását és a spektrum is értelmezhetetlenné válik.

Sav hatására a minták fluoreszcenciás spektruma nem változik jelentősen, a jelerősség határozottan csökken, de a sáv nem tolódik el más hullámhossztartományba. Az egyetlen molekula, ami számottevő pH függést mutatott, a **18b**, ahol mindkét besugárzásnál megtalálható legintenzívebb 540 nm-es sáv 450 nm-re tolódott el és a spektrum is leegyszerűsödött egy határozott, keskeny sávzá, ráadásul a savas közegű spektrumban az 540 nm-es helyen a fluoreszcenciás jel intenzitása kicsi. A probléma viszont abban rejlik, hogy a 450 nm-es helyen neutrális környezetben is van egy sáv, ami megnehezíti a vegyület pH érzékeny fluoreszcenciás alkalmazását.

Kiemelkedő tulajdonságokkal csak a **18d** molekula rendelkezik, ugyanis a mért fluoreszcenciás sáv intenzitása rendkívül magas, a spektrum egyszerű (520 nm a közepe) és nem függ jelentősen a besugárzási frekvenciától sem. A 450 nm-es besugárzástól a fluoreszcenciás sáv közepe több, mint 70 nm-re tolódott el és a besugárzási hullámhosszon nincs jelentős intenzitás, ami kényelmes alkalmazást tesz lehetővé. A sáv félmagasságánál mért sáv szélesség csak 70–75 nm, ami már kielégíti a biokémiai alkalmazások szigorú követelményét is. A kénnel helyettesített **51**-es molekula szintén mutat fluoreszcenciás tulajdonságot, de jelentősége elhanyagolható.



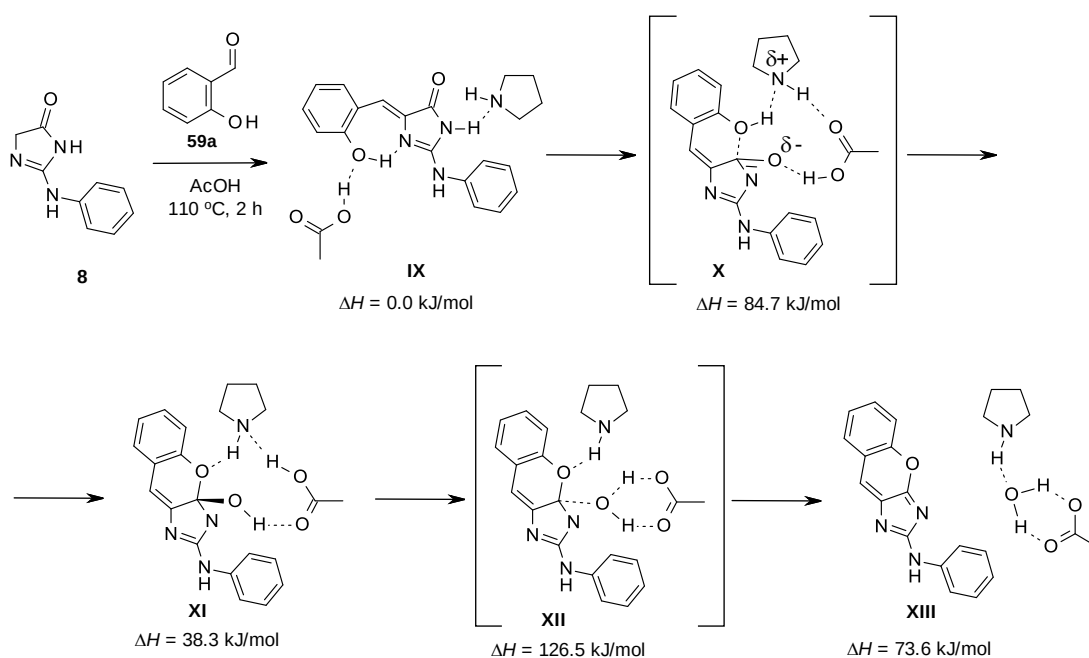
24A. Ábra. Néhány *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**18a–f**) és *N*-feniltiokromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**51**) fluoreszcencia spektrumai két besugárzás mellett. Több vegyületnél az oldathoz savat is adtunk, és a spektrumukat analóg körülmények között regisztráltuk (szaggatott vonal).



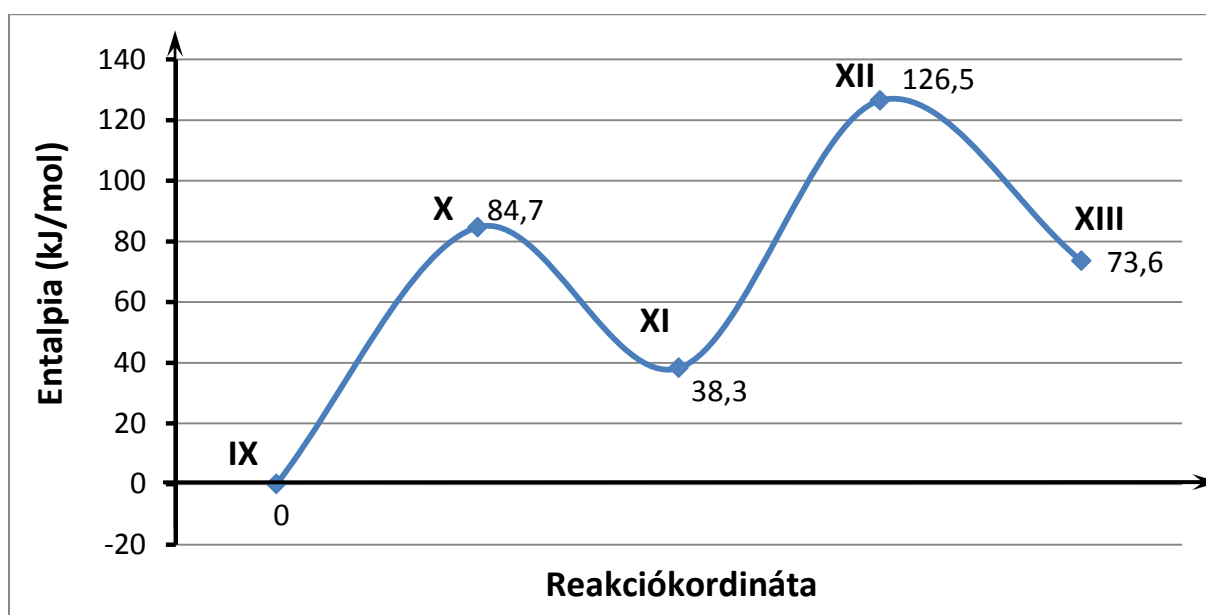
24B. Ábra. Néhány *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**18l–n**) és *N*-feniltiokromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**51**) fluoreszcencia spektrumai két besugárzás mellett. Több vegyületnél az oldathoz savat is adtunk, és a spektrumukat analóg körülmények között regisztráltuk (szaggatott vonal).

4.2.4. A reakció mechanizmusának elméleti vizsgálata

A továbbiakban elméleti kémiai módszerekkel vizsgáltam az *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**18a**) keletkezésének lehetséges mechanizmusát. A végtermék (**18a**, **XIII**) két lépésben keletkezik a kiindulási 2-formil-fenolból (**17a**) és az anilinoimidazonból (**8**), ahol analóg módon az imidazokinolinnal, az első lépésben a Knoevenagel adukt (**20a**, **IX**) képződik, mely folyamat mechanizmusát szintén nem vizsgáltuk, de az előzetes adatok szerint az aktiválási entalpia 100 kJ/mol körüli érték. Az elméleti számításokat, az előzőekkel analóg módon, DFT módszerrel [B3LYP/6-31G(d,p)] [34] végeztük implicit-explicit oldószermodell [35–37] figyelembe vételével (PCM; $\epsilon = 8,31$). Az alkalmazott reakcióközeget egy explicit ecetsav és egy pirrolidin molekula formájában képeztük le. A gyűrűzáródás a **25. ábrán** bemutatott két részfolyamatban játszódik le, ahol az első lépésben a (**IX** $\rightarrow$ [**X**] $\rightarrow$ **XI**) a fenolos hidroxicsoprot a pirrolidin részvételével az imidazon karbonilcsoportjára támad, miközben az ecetsav a karbonilcsoportot protonálja. A folyamat aktiválási entalpiája nem túl magas, 84.7 kJ/mol. A következő elemi lépésben (**XI** $\rightarrow$ [**XII**] $\rightarrow$ **XIII**) a keletkezett hidroxicsoprot ecetsav segítségével távozik egy már magasnak tekinthető 126.5 kJ/mol entalpiájú átmeneti állapoton keresztül, miközben kialakul a teljes aromás gyűrűrendszer.



25. ábra. *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**18a**) keletkezése



26. ábra. *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-anilin (**18a**, **XIII**) reakciómechanizmusának entalpiaprofilja a reakciókoordináta függvényében (**IX**→**XIII**) kJ/mol egységben.

Mivel ez utóbbi energiaszint a teljes folyamat során, a Knoevenagel reakciót is beleértve, a legmagasabb, az utolsó lépés tekinthető a sebesség meghatározó lépésnek, így érthető, hogy a kísérletek során az elsősorban intermedierek tekinthető Knoevenagel adduktot (**20a**) tudtuk jó termeléssel izolálni. A reakció gyűrűzárási lépése erősen endoterm (**IX** → **XIII**; +73.6 kJ/mol), ezért a gyűrűzárási reakció nem kedvezményezett. Ez utóbbi adat annak tényében meglepő, hogy a termékben, egy folytonosan konjugált aromás heterociklus keletkezik, ami általában kedvező folyamat szokott lenni. A kutatóintézetben korábban egy analóg gyűrűzárásnál [38] hasonlóan meglepő endoterm képződéshőt kaptak, aminek analízise és értelmezése az itt bemutatott reakcióval együtt folyamatban van.

5. Kísérletek részletes leírása

5.1. Készülékek

5.1.1. Preparatív HPLC-s tisztítás

Preparatív HPLC: Gilson pumpa (333 PUMP); Gilson mintaelőkészítő (GX-281); Detektor (UV-VIS-155)

Oszlop: Phenomenex, Gemini 250x50.00 mm; 10 µm, C18, 110A tölettel

Eluens A: 4 g ammonium-hidrogénkarbonát / 10 l vízben

Eluens B: acetonitril

Elúció: gradiens, minden anyagra külön optimálva

5.1.2. Oszlopkromatográfia

Flash kromatográf: ICSO Teledyne Combi Flash Rf

Detektor: UV (200-780 nm) két hullámhosszos

Oszlop: előre töltött RediSepRf szilikagél oszlopok (40-tól 330g-ig)

Eluens: metanol:diklórometán, etil-acetát:heptán

Elúció: gradiens, parabolikus profil szerint

5.1.3. HPLC

Készülék típus: Agilent 1200 Series

Oszlop: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7µm 2,1 x 30mm

Eluens: víz:acetonitril:trifluor-ecetsav 2000 ml:100 ml:1 ml /acetonitril

5.1.4. HPLC-MS

Készülék típusa: Agilent Technologies 1200 Series /Agilent Technologies 6140 Quadrupole

Oszlop: Gemini-NX3u C18.110 A 50 x 3.00 mm

A Eluens: víz:acetonitril:NH₄HCO₃ 2000 ml:100 ml:0,7906 g

B Eluens: acetonitril

5.1.5. Szerkezetfelderítés

Az általam előállított vegyületek szerkezet felderítését a Servier Gyógyszerkutató Intézet analitikai részlegén végezték el ^1H -, DEPTQ-, HSQC-, HMBC- és NOE-NMR, továbbá IR és HPLC-HRMS mérések segítségével.

5.1.5.1. NMR-spektroszkópia

Az ^1H , és ^{13}C NMR méréseket Bruker Avance III. 400, és 500 MHz-es készülékeken hajtották végre. A minták DMSO- d_6 oldószerben mérték. Az kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat Hz-ben adtam meg.

Multiplicitások jelölése: s=szingulett, d=dublett, t=triplett, q=kvartett, m=multipllett, brs=széles szingulett (broad singlet)

5.1.5.2. HPLC, HPLC-MS mérések

A végtermékek tisztaságát a következő készülékeken mérték: Agilent 6230 TOF LC/MS, Agilent 1200 Series HPLC, illetve Shimadzu LC MS-IT-TOF, UFLC-XR HPLC.

Oszlop: ACQUITY UPLC®BEH C18 1,7 μm 2,1 x 30 mm és Gemini-NX3u C18 110A 50 x 3.00 mm

5.1.5.3. IR mérések

Az IR méréseket Bruker Tensor 27 FT-IR készülékkel végezték, ATR feltétellel.

5.1.6. Fluoreszcens mérések

Az fluoreszcenciás méréseket Dr. Galbács Gábor egyetemi docens végezte a SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén egy Hitachi F-2000 típusú spektrofluoriméterrel. Oldószerként acetonitrilt használtunk és a vizsgált anyagok koncentrációját a 0.6–0.8mM/l tartományban állítottuk be.

5.1.7. Elméleti számítások

Az elméleti számításokat a Gaussian (G09) programmal [33] a szegedi egyetem szerverén, DFT módszerrel [B3LYP/6-31G(d,p)] [34] végeztük. A geometriaoptimalások során a a hiperfelszín minimumpontjait RFO az átmeneti állapotot QST3 módszerrel kerestük. Minden esetben, az optimalást követően frekvenciaszámolással ellenőriztük, hogy a talált stacionárius pont minimum vagy átmeneti állapot. A számítások során a reakcióközeget implicit-explicit oldószermodellel [35–37] vettük figyelembe. Implicit oldószermodellként PCM (Polarizable

Continuum Model) módszert alkalmaztunk és a relatív permitivitásként (ϵ) 8,31-et vettünk alapul, ami jó modellje a kísérletekben használt ecetsavas közegnek.

5.2. Az elvégzett kísérletek részletes leírása és a képződött termékek jellemzése

5.2.1. Általános eljárás a 2-aminoszubsztituált-1,4-dihidroimidazol-5-on-származékok (8a-f) előállítására

50,0 g (0,43 mol, 1 ekv.) tiohidantoint (2) 200 ml absz. DMF-ben feloldunk, majd jeges vízzel 0–5°C-ra hűtjük és részletekben hozzáadunk 16,0 g (0,43 m, 1 ekv.) nátrium-hidridet. Az adagolás során erős gázfejlődés figyelhető meg. Az elegyet felengedjük szobahőmérsékletre, majd 30 percig kevertetjük. Ismét 0–5°C-ra hűtjük és 24,0 g (0,41 mol, 0,95 ekv.) MeI-ot csepegtetünk hozzá és ismét 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük. Végül 0,43 mol (1 ekv.) megfelelő amin-származékot (6a-f) adunk hozzá és 5 órán át 110°C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és körülbelül 300 ml jeges vízre öntjük. Fél óra múlva a kivált kristályokat szűrjük. A szilárd terméket desztillált vízzel mossuk és szárítjuk.

5.2.1.1. Előállított vegyületek jellemzése

2-Anilino-1,4-dihidroimidazol-5-on. (8a) Termelés: 82%; Megjelenés: barna, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 87%; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 175,1902 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 176,0972; Df. = 2,25 ppm; Összegképlet: C₉H₉N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.93 (1H, NH, s); 7.56 (1H, NH, brs); 7.48 (2H, CH, d); 7.32 (2H, CH₂, s); 7.07 (1H, CH, s); 3.72 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 187.4, 169.4, 139, 129.4 (2C), 123.6, 120.9 (2C), 49.4.

2-p-Tolilamino-1,4-dihidroimidazol-5-on.(8b) Termelés: 52%; Megjelenés: fekete, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 82%; IR(KBr): $\nu(>C=O)$: 1645 cm⁻¹, $\nu(-CH)$: 2861 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 189,0902 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 190,0982; Df. = 3,68 ppm; Összegképlet: C₁₀H₁₁N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.26 (1H, NH, s); 8.34 (1H, NH, s); 7.35 (2H, CH, br); 7.13 (2H, CH, d); 3.69 (2H, CH₂, s); 2.26 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 187.5, 170.2, 136.6, 132.9, 123.7 (2C), 122.1 (2C), 49.5, 20.9.

2-(4-Metoxi-fenilamino)-1,4-dihidroimidazol-5-on. (8c) Termelés: 45%; Megjelenés: fekete, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 65,3%; IR(KBr): $\nu(>C=O)$: 1652 cm⁻¹, $\nu(-COC)$: 1028 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 205,0851 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 206,0934; Df. = 4,85 ppm; Összegképlet: C₁₀H₁₁N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ

(ppm) 10.16 (1H, NH, s); 9.45 (1H, NH, s); 7.35 (2H, CH, d); 6.90 (2H, CH, d); 3.73 (3H, CH₃, s); 3.68 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 187.4, 170.4, 156.2, 131.9, 125.7 (2C), 126.9 (2C), 55.7, 49.6.

2-(Piridin-3-ilamino)-1,4-dihidroimidazol-5-on. (8d) Termelés: 47%; Megjelenés: fekete, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 80,5%; IR(KBr): ν(-CH): 2919 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 176,0698 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 177,0762; Df. = -5,08 ppm; Összegképlet: C₈H₈N₄O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.55 (1H, CH, br); 8.24 (1H, CH, d); 7.87 (1H, CH, br); 7.33 (1H, CH, dd); 3.77 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 176.8, 145.8, 144.4, 142.6, 128.2, 124.1, 49.3 (2C).

2-Benzilamino-1,4-dihidroimidazol-5-on. (8e) Termelés: 61%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 55,1%; IR(KBr): ν(>C=O): 1652 cm⁻¹, ν(-NH): 3084 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 189,0902 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 190,0982; Df. = 3,68 ppm; Összegképlet: C₁₀H₁₁N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.34 (1H, NH, s); 8.36 (1H, NH, s); 7.19-7.39 (5H, CH, m); 4.30 (2H, CH₂, d); 3.65 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 187.3, 173.2, 139.1, 127.6 (2C), 124.5, 121.3 (2C), 50.3, 42.5.

2-(Metil-fenil-amino)-1,4-dihidroimidazol-5-on. (8f) Termelés: 90%; Megjelenés: fekete, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,5%; IR(KBr): ν(amid): 1571 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 189,0902 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 190,0971; Df. = 2,23 ppm; Összegképlet: C₁₀H₁₁N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7.64 (1H, NH, br); 7.45 (2H, CH, t); 7.38 (2H, CH, d); 7.33 (1H, CH, t); 3.71 (2H, CH₂, s); 3.36 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 187.1, 172.2, 142.8, 127.6, 126.8 (2C), 123.5 (2C), 51.2, 39.4.

5.2.2. A 2-bezilszulfanil-1,4-dihidroimidazol-5-on (7a) származékok előállítása

11,6 g (0,1 mol, 1 ekv.) tiohidantoint (2) 50 ml absz. dimetilformamidban feloldunk, majd jeges vízzel 0–5°C-ra hűtjük és részletekben 16,0 g (0,43 m, 1 ekv.) nátrium-hidridet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre engedjük, majd 30 percig kevertetjük. Ismét 0–5°C-ra hűtjük és 17,1 g (0,1 mol, 1 ekv.) benzil-bromidot csepegtetünk hozzá és újra 30 percig szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 100 ml jeges vízre öntjük, majd fél óra múlva a kivált kristályokat szűrjük. A szilárd terméket desztillált vízzel mossuk és szárítjuk.

5.2.2.1. Előállított vegyületek jellemzése

2-Benzilszulfanil-1,4-dihidroimidazol-5-on. (7a) Termelés: 57%; Megjelenés: fekete, szilárd anyag; HPLS: Tisztaság: 81,9%; IR(KBr): ν(>C=O): 1660 cm⁻¹, ν(-NH): 3104 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 206,514 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 207,0584; Df. = 1,38 ppm; Összegképlet: C₁₀H₁₀N₂OS; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.95 (1H,

NH, s); 7.41 (2H, CH, d); 7.32 (2H, CH, t); 7.27 (1H, CH, t); 4.35 (2H, CH₂, s); 4.08 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 182.2, 160.5, 134.5, 129.5 (2C), 129.0 (2C), 127.8, 59.6, 33.0.

3-Benzilszulfanil-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (12b) Termelés: 14%; Megjelenés: világos barna, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 61,6 %; IR(KBr): ν(>C=O): 1719, 1680 cm⁻¹, ν(-NH): 3069 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 320,0619 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 321,0609; Df. = 0,65 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₂N₂O₂S; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.34 (1H, CH, d); 8.03 (1H, CH, d); 7.93 (1H, CH, t); 7.78 (1H, CH, t); 7.73 (1H, CH, s); 7.53 (2H, CH, d); 7.39 (2H, CH, t); 7.32 (1H, CH, t); 4.61 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 179.1, 172.9, 157.6, 136.3, 135.5, 135.2, 131.2, 130.8, 130.0, 129.9 (2C), 129.2 (2C), 128.9, 128.2, 127.6, 105.7.

2-(2-Benzilszulfanil-5-oxo-1,4-dihidro-imidazol-5-ilidénmetil)-benzoesav. (12b izolált nyíltláncú mellékterméke) Termelés: 35%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 85,4%; IR(KBr): ν(>C=O): 1700, 1626 cm⁻¹, ν(-NH): 3058 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 320,0619 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 339,0760; Df. = 1,15 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₄N₂O₃S; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.71 (1H, CH, d); 7.74 (1H, CH, s); 7.55 (1H, CH, d); 7.51 (2H, CH, d); 7.34 (2H, CH, t); 7.34 (1H, CH, t); 7.28 (1H, CH, d); 7.27 (1H, CH, t); 4.53 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171.4, 171.3, 163.8, 144.0, 137.8, 131.7, 131.5, 129.6 (2C), 129.1, 129.0, 128.9, 127.9, 33.8.

5.2.3. Általános eljárás 3-szubsztituált-imidazo[1,5-b]-izokinolin-1,5-dion származékok (9a-h, 25a,b,26a-c,27a-c) előállítására

A módszer:

0,175 g (1 mmol, 1 ekv.) 2-anilino-1,5-dihidroimidazol-4-ont (**8a**) feloldunk 4 ml ecetsavban, majd 1 mmol (1 ekv.) megfelelő 2-karbonil-benzaldehid származékot (**10a-h**) és 50 µl piperidint adunk hozzá. A reakcióelegyet 110°C-on 2-3 órán át kevertetjük, attól függően, hogy elértük-e a kívánt konverziót, amit HPLC-MS segítségével ellenőrizünk. Általában a keletkező termék szilárd anyagként kiválik, amit az oldat szobahőmérsékletre való visszahűtése után szűrünk, majd 10 ml hideg etanollal és 10 ml vízzel, majd ismét 10 ml etenollal mossuk, végül szárítjuk. Abban az esetben, amikor a termék nem válik ki a reakcióelegyből, az elegyet 3-4 ml metanollal hígítjuk. Ekkor a termék általában kivált. Ha szükséges, a terméket preparatív HPLC segítségével a megadott módszerrel tisztítjuk.

B módszer:

0,175 g (1 mmol, 1 ekv.) 2-anilino-1,5-dihidroimidazol-4-ont (**8a**) feloldunk 4 ml ecetsavban, majd 1 mmol (1 ekv.) megfelelő 2-karbonil-benzaldehid származékot (**10a**) és 50 µl piperidint adunk hozzá. A reakcióelegyet 150°C-on 20 percig mikrohullámú besugárzásnak tesszük ki, a

kívánt konverziót HPLC-MS segítségével ellenőrizzük. Az így előállított termékek feldolgozása azonos az A módszerrel.

5.2.3.1. Előállított vegyületek jellemzése

3-Fenilamino-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9a) Termelés: 52%; Megjelenés: halvány sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,6%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1726 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1648 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 290,0821 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 291,1008; (Df. = 0,96 ppm); Összegképlet: C₁₇H₁₁N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.40 (1H, NH, s); 8.40 (1H, CH, dm); 8.04 (1H, CH, dm); 7.95 (1H, CH, m); 7.86 (2H, CH, brm); 7.79 (1H, CH, m); 7.61 (1H, CH, s); 7.49 (2H, CH, m); 7.29 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): 173.4, 160.4, 136.6, 136.4, 135.2, 130.6, 130.4, 129.7 (2C), 128.4, 127.0, 126.4, 122.3, 108.4; ¹⁵N NMR (500MHz, DMSO-d₆): 166, 113.

3-Anilino-7-kloro-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9b) Termelés: 98%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,9%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1731 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1650 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 323,0462 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 324,0533; Df. = 0,34 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₀N₃O₂Cl; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.32 (1H, NH, brs); 8.33 (1H, CH, d); 8.09 (1H, CH, d); 8.02 (1H, CH, dd); 7.83 (2H, CH, brs); 7.64 (1H, CH, s); 7.49 (2H, CH, m); 7.29 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 173.2, 159.3, 136.6, 135.2, 135.2, 132.3, 129.7 (2C) 128.6, 127.4, 126.4, 122.5 (2C), 107.5.

3-Anilino-7,8-dimetoxi-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9c) Termelés: 76%; Megjelenés: fehér, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: nem oldódik DMSO-ban; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1735 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1665 cm^{-1} , $\nu(-\text{COC})$: 1169 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 349,35 Da; Összegképlet: C₁₇H₁₁N₃O₄; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.56 (1H, NH, brs); 7.87 (2H, CH, brm); 7.75 (1H, CH, s); 7.60 (1H, CH, s); 7.48 (2H, CH, m); 7.47 (1H, CH, brs); 7.27 (1H, CH, m); 3.96 (3H, OCH₃, s); 3.96 (3H, OCH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 159.6, 154.8, 151.3, 129.7 (2C), 126.1, 122.1 (2C) 111.0, 108.4, 108.0.

7-Nitro-3-fenilamino-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9d) Termelés: 55%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 98,7%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1733 cm^{-1} , $\nu(-\text{NO}_2)$: $1520, 1345\text{ cm}^{-1}$; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 334,0702 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 335,0763; (Df. = -3,58 ppm); Összegképlet: C₁₀H₁₁N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.28 (1H, NH, br); 9.01 (1H, CH, d); 8.70 (1H, CH, dd); 8.29 (1H, CH, d); 7.85 (2H, CH, br); 7.76 (1H, CH, s); 7.50 (2H, CH, t); 7.31 (1H, CH, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.9, 159.5, 148.0, 141.4, 136.4, 132.5, 132.1, 129.7 (2C), 128.9, 127.8, 126.7, 123.4, 122.8, 106.8.

3-Anilino-7-metoxi-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9e) Termelés: 37%; Megjelenés: halvány sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 98,4%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1726 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1640 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 319,0957 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 320,1024; Df. = 1,70 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₃N₃O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-

d_6): δ (ppm) 11.42 (1H, NH, s); 8.00 (1H, CH, d); 7.80 (1H, CH, d); 7.59 (1H, CH, s); 7.58 (2H, CH, brm); 7.57 (1H, CH, dd); 7.49 (2H, CH, m); 7.28 (1H, CH, m); 3.95 (3H, OCH₃, s); ¹³C (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.4, 161.5, 161.1, 160.1, 136.6, 132.2, 129.8, 129.8 (2C), 128.7, 127.8, 126.3, 123.7, 122.1 (2C), 110.2, 108.6, 56.3.

6,7-Dimetoxi-3-fenilamino-[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9f) Termelés: 39%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,6%; IR(KBr): $\nu(>C=O)$: 1725 cm⁻¹, $\nu(-C=N)$: 1654 cm⁻¹, $\nu(-C-O-C)$: 1222 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 349,1063 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 350,1137; Df. = -0,26 ppm; Összegképlet: C₁₉H₁₅N₃O₄; ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.51 (1H; NH; brs); 7.85 (2H, CH, brs); 7.77 (1H, CH, d); 7.71 (1H, CH, d); 7.48 (1H, CH, s); 7.47 (2H, CH, m); 7.26 (1H, CH, m); 3.94 (3H, OCH₃, s); 3.87 (3H, OCH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.1, 161.7, 159.2, 154.8, 151.0, 136.6, 130.3, 129.6 (2C) 127.8, 127.1, 126.2, 122.4 (2C), 121.0, 120.2, 109.0.

3-Anilino-7,9-dimetoxi-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9g) Termelés: 64%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,3%; IR(KBr): $\nu(>C=O)$: 1737 cm⁻¹, $\nu(-C=N)$: 1649 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 349,1063 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 350,1133; Df. = 0,73 ppm; Összegképlet: C₁₉H₁₅N₃O₄; ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.40 (1H, NH, brs); 7.82 (2H, CH, brm); 7.49 (2H, CH, m); 7.40 (1H, CH, d); 7.39 (1H, CH, s); 7.28 (1H, CH, m); 7.10 (1H, CH, d); 4.00 (3H, OCH₃, s); 3.95 (3H, OCH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.2, 162.4, 159.6, 158.4, 136.6, 129.7 (2C) 129.3, 127.1, 126.2, 122.1 (2C), 120.1, 105.0, 102.2, 101.9.

9-Kloro-3-fenilamino-imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion. (9h) Termelés: 25%; Megjelenés: zöldes sárga, szilárd anyag; Tisztaság: nem oldódik DMSO-ban; IR(KBr): $\nu(-NH)$: 3355 cm⁻¹, $\nu(-C=N)$: 1651 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 323,0462 Da; Összegképlet: C₁₇H₁₁N₃O₂Cl; ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.33 (1H, NH, brs); 8.40 (1H, CH, dm); 8.12 (1H, CH, dm); 7.84 (2H, CH, brs); 7.80 (1H, CH, t); 7.49 (2H, CH, m); 7.47 (1H, CH, s); 7.29 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172.8, 159.5, 136.6, 135.4, 134.0, 133.1, 131.2, 129.7 (2C), 129.1, 127.8, 126.5, 122.6 (2C), 102.6.

3-Fenilamino-2,3a,8-triaza-ciklopenta[*b*]naftalén-1,4-dion. (27a) Termelés: 85%; Megjelenés: szürke, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95,1%; IR(KBr): $\nu(>C=O)$: 1731cm⁻¹, $\nu(-NH)$: 3067 cm⁻¹, $\nu(-C=N)$: 1643 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 290,0804 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 291,0876; Df. = 0,25 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₀N₄O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.32 (1H, NH, brs); 9.12 (1H, CH, dd); 8.73 (1H, CH, dd); 7.84 (2H, CH, brs); 7.79 (1H, CH, dd); 7.50 (2H, CH, m); 7.41 (1H, CH, s); 7.30 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.0, 161.8, 160.3, 156.6, 153.4, 136.6, 136.3, 133.4, 129.7 (2C), 126.7, 125.0, 123.8, 122.6 (2C), 108.8.

6-Metoxi-1-fenilamino-9H-2,9,10a-triaza-ciklopenta[*b*]fluorén-3,10-dion. (27b) Termelés: 79%; Megjelenés: sötét sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: nem oldódik DMSO-ban; IR(KBr): $\nu(>C=O)$: 1726 cm⁻¹, $\nu(-NH)$: 3241 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 358,1066 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 359,1134; Df. = 1,20 ppm; Összegképlet: C₂₀H₁₄N₄O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 12.83 (1H, NH, s); 11.57 (1H, NH, s); 8.09 (1H, CH, s); 7.86 (2H, CH, d); 7.84 (1H, CH, d); 7.53 (1H, CH, d); 7.50 (2H, CH, t); 7.29 (1H, CH, t); 7.18 (1H, CH, dd); 3.85 (3H, OCH₃, s); ¹³C (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.1, 161.5, 155.4, 136.7, 135.9, 129.8 (2C), 129.2, 126.6, 126.2, 124.1, 123.9, 122.1 (2C), 119.6, 114.6, 104.8, 102.9, 56.

Imidazo[1,5-b] 1,3-dimetil-2,5-dihidropirroló-1,5-dion. (26a) Termelés: 70%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 96,1%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1698 cm^{-1} , $\nu(-\text{NH})$: 3019 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 306,1117 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 307,1187; Df. = 0,84 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 12.95 (1H; NH; s); 11.35 (1H; NH; s); 8.11 (1C; CH; s); 7.80 (2H; CH; d); 7.44 (2H; CH; t); 7.21 (1H; CH; t); 2.60 (3H; CH₃; s); 2.39 (3H; CH₃; s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.2, 161.0, 160.1, 136.6, 134.1, 129.6 (2C), 126.5, 126.5, 125.5, 121.6 (2C), 118.6, 109.5, 104.5, 12.6, 10.9.

5,6,7,-Trimetil-3-fenilamino-6H-2,3a,6-tiaza-indakén-1,4-dion. (26b) Termelés: 11%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95,5%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1708 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 320,1273 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 321,1355; Df. = 2,80 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.31 (1H, NH, s); 7.78 (2H, CH, m); 7.44 (2H, CH, m); 7.32 (1H, CH, s); 7.22 (1H, CH, m); 3.56 (3H, CH₃, s); 2.64 (3H, CH₃, s); 2.40 (3H, CH₃, s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.0, 161.0, 159.7, 137.0, 135.5, 129.6 (2C), 128.5, 126.3, 125.5, 121.5 (2C), 118.2, 108.9, 31.5, 11.4, 10.3, ^{15}N NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 210, 174, 160, 110.

NÉV? (26c) Termelés: 62%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; Tisztaság: nem oldódik DMSO-ban; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: $1666, 1714\text{ cm}^{-1}$, $\nu(-\text{NH})$: 3049 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 382,1430 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 383,1522; Df. = 4,96 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11,33 (1H; NH; brs); 7.82 (2H; CH; m); 7.64 (2H; CH; m); 7.62 (1H; CH, m); 7.46 (1H; CH; s); 7.45 (2H; CH; m); 7.45 (2H; CH; m); 7.24 (1H; CH; m); 2.45 (3H; CH₃; s); 2.23 (3H; CH₃; s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.1; 135.8; 130.3 (2C); 130.1; 129.6 (2C); 128.8; 128.2 (2C); 125.7; 121.7 (2C); 118.7; 110.1; 105.5; 12.3; 10.9.

3-p-Tolilamino-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (9i) Termelés: 37%; Megjelenés: fekete, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 96,7%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1725 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 303,1008 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 304,1085; Df. = -1,32 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.37 (1H, NH, br); 8.41 (1H, CH, d); 8.04 (1H, CH, d); 7.95 (1H, CH, t); 7.79 (1H, CH, t); 7.60 (1H, CH, s); 7.29 (1H, CH, d); 2.33 (3H, CH₃, s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.3 (1C, CO); 160.5 (1C, CO); 136.4 (1C, C); 135.8 (1C, C); 135.2 (1C, CH); 134.0 (1C, C); 130.6 (1C, CH); 130.4 (1C, CH); 130.1 (2C, CH); 128.4 (1C, CH); 122.2 (2C, CH); 108.3 (1C, CH); 2.33 (1C, CH₃).

3-Benzilamino-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (9j) Termelés: 69%; Megjelenés: fehér, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 97,9%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: $1651, 1731\text{ cm}^{-1}$, $\nu(-\text{NH})$: 3253 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 303,1008 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 304,1087; Df. = -2,15 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.01 (1H, NH, t); 8.35 (1H, CH, d); 7.98 (1H, CH, d); 7.90 (1H, CH, t); 7.74 (1H, CH, t); 7.46 (1H, CH, s); 7.45 (2H, CH, d); 7.36 (2H, CH, t); 7.29 (1H, CH, t); 4.79 (2H, CH₂, d); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 173.0, 164.3, 159.7, 137.9, 136.4, 134.9, 131.6, 130.2, 130.2, 128.9 (2C) 128.3, 128.2 (2C), 127.9, 127.1, 107.3, 46.8.

3-Benzilamino-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (9l) Termelés: 69%; Megjelenés: fehér, szilárd anyag; Tisztaság: 97,9%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: $1651, 1731\text{ cm}^{-1}$, $\nu(-\text{NH})$: 3253 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 303,1008 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 304,1087; Df. = -2,15 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.01 (1H,

NH, t); 8.35 (1H, CH, d); 7.98 (1H, CH, d); 7.90 (1H, CH, t); 7.74 (1H, CH, t); 7.46 (1H, CH, s); 7.45 (2H, CH, d); 7.36 (2H, CH, t); 7.29 (1H, CH, t); 4.79 (2H, CH₂, d); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 173.0; 164.3; 159.7; 137.9; 136.4; 134.9; 131.6; 130.2; 130.2; 128.9 (2C); 128.3; 128.2 (2C); 127.9; 127.1; 107.3; 46.8.

3-Imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (9m) Termelés: 53%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; Tisztaság: 95,5%; IR(KBr): ν(>C=O): 1726, 1657 cm⁻¹, ν(-NH): 3350, 3005 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 213,0538 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 214,0612; Df. = -0,24 ppm; Összegképlet: C₁₁H₇N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.90 (1H, NH, brs); 8.87 (1H, NH, brs); 8.36 (1H, CH, dm); 7.97 (1H, CH, dm); 7.89 (1H, CH, m); 7.74 (1H, CH, m); 7.39 (1H, CH, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.9; 159.8; 136.6; 134.8; 131.3; 130.1; 130.1; 128.3; 127.2; 106.8.

3-Fenilamino-2,3a,8-triaza-ciklopenta[b]naftalén-1,4-dion. (25a) Termelés: 85%; Megjelenés: szürke, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95,1%; IR(KBr): ν(>C=O): 1731cm⁻¹, ν(-NH): 3067 cm⁻¹, ν(-C=N): 1643 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 290,0804 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 291,0876; Df. = 0,25 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₀N₄O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.32 (1H, NH, brs); 9.12 (1H, CH, dd); 8.73 (1H, CH, dd); 7.84 (2H, CH, brs); 7.79 (1H, CH, dd); 7.50 (2H, CH, m); 7.41 (1H, CH, s); 7.30 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 173.0, 161.8, 160.3, 156.6, 153.4, 136.6, 136.3, 133.4, 129.7 (2C), 126.7, 125.0, 123.8, 122.6 (2C), 108.8.

3-Fenilamino-2,3a,6-triaza-ciklopenta[b]naftalén-1,4-dion. (25b) Termelés: 42%; Megjelenés: sötét sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,3%; IR(KBr): ν(>C=O): 1729, 1646, cm⁻¹, ν(-C=N): 1620 cm⁻¹; ν(-CH): 2923 cm⁻¹; ν(amid): 1578 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 290,0804 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 291,0866; Df. = 3,59 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₀N₄O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.35 (1H, NH, bs); 9.54 (1H, CH, s); 9.00 (1H, CH, d); 7.98 (1H, CH, d); 7.82 (2H, CH, t); 7.58 (1H, CH, s); 7.50 (2H, CH, t); 7.30 (1H, CH, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.8, 159.8, 153.9, 150.7, 142.5, 136.7, 129.7 (2C), 126.5, 122.9, 122.7 (2C), 121.9, 105.7.

5.2.4. Általános eljárás a 2-aril és 2-benzil-szubsztituált-1,4-dihidroimidazol-5-on származékok (30a,b,c,d) előállítására, illetve ezek one-pot továbbalakítása 3-aril- illetve benzil-szubsztituált imidazo[1,5-b]-izokinolin-1,5-dion származékká (32c,d)

5 mmol (1 ekv.) amidin származékot (29a,b,c,d) 10 ml acetonitrilben oldunk, majd 0,55 ml (0,005 m, 1 ekv.) brómecetsav metilésztert (28) és 1,8 ml (0,105 m, 21 ekv.) diizopropil etil-amint adunk hozzá. Az elegyet MW reaktorban 110°C-on 10 percig reagáltatjuk. Az intermediert (31a,b,c,d) HPLC-MS technikával azonosítjuk és ugyanabban az edényben azonnal az imidazoloizokinolin végtermékké alakítjuk tovább.

5-(Amino-piridin-2-il-metilén)-2-piridin-2-il-3,5-dihidro-imidazol-4-on. (30b) Termelés: 84%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; Tisztaság: 99,7%; IR(KBr): $\nu(>\text{NH})$: 3157 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1667 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1626 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 365,0964 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 366,1055; Df. = 7,14 ppm; Összegképlet: C₁₄H₁₁N₅O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.86 (1H, NH, s); 9.31 (1H, CH, dm); 9.26 (1H, NH₂, d); 8.79 (1H, CH, dm); 8.62 (1H, CH, dm); 8.28 (1H, NH₂, dm); 8.20 (1H, CH, dm); 8.07 (1H, CH, m); 7.92 (1C, CH, m); 7.61 (1C, CH, m); 7.44 (1C, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.7, 150.1, 149.6, 149.6, 149.4, 148.5, 146.5, 137.6, 137.4, 128.3, 126.3, 124.6, 120.9, 117.6; ¹⁵N NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 307, 305, 242, 154, 91.

2-[2-(3-Kloro-benzil)-5-oxo-1,5-dihidro-imidazol-4-ilidénmetil]-benzoesav. (30d)

Termelés: 43%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 51,1%; IR(KBr); HR-MS: Számolt molekulatömeg: 340,0615 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 323,0580; Df. = 0,50 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₃ClN₂O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.38 (1H, OH, s); 11.14 (1H, NH, s); 8.27 (1H, CH, d); 7.83 (1H, CH, m); 7.83 (1H, CH, m); 7.67 (1C, CH, m); 7.54 (1H, CH, s); 7.36 (1H, CH, d); 7.35 (1H, CH, s); 7.27 (1H, CH, d); 4.07 (2H, CH₂, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.2, 161.6, 136.1, 133.6, 130.2, 129.5, 129.1, 128.7, 127.4, 127.2, 122.3 (2C), 120.6 (2C), 117.5, 111.6, 109.4, 43.3.

2-(5-Oxo-2-fenil-1,5-dihidro-imidazol-4-ilidénmetil)-benzoesav. (30a)

Termelés: 9%; Megjelenés: barna, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 97,3%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1710 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1632 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 292,0848 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 293,0910; Df. = 3,81 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₂N₂O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.57 (1H, NH, s); 7.45 (1H, CH, brs); 7.28 (1H, CH, m); 7.05 (2H, CH, m); 7.05 (1H, CH, m); 7.03 (1H, CH, m); 6.81 (2H, CH, m); 6.62 (1H, CH, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 165.5, 153.4, 148.2, 143.9, 140.3, 137.0, 131.2, 129.3, 128.8, 127.2 (2C), 127.0, 123.9, 120.6, 120.4, 110.9; ¹⁵N NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 146, 141, 132.

A nyers reakcióelegyhez 5 ml ecetsavat, 150 mg (5 mmol, 1 ekv.) 2-formil-benzoesavat (**10a**) és 300 μl piperidint adunk, majd mikrohullámú reaktorban 150°C-on 10 percig reagáltatjuk. A termékelegyet feldolgozás nélkül két vagy több részletben preparatív HPLC-vel tisztítjuk.

3-Benzilidén-2,3-dihidro-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (32c)

Termelés: 14%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 60,3%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: $1721, 1680\text{ cm}^{-1}$, $\nu(-\text{NH})$: 3061 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 288,0899 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 289,0969; Df. = 0,91 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₂N₂O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.79 (1H, NH, s); 8.43 (1H, CH, dm); 8.01 (1H, CH, dm); 7.88 (1H, CH, m); 7.75 (1H, CH, s); 7.73 (1H, CH, m); 7.50 (1H, CH, s); 7.47 (2H, CH, m); 7.40 (2H, CH, m); 7.26 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 161.4, 159.3, 135.2, 134.6, 133.7, 129.4, 129.2, 129.2 (2C), 128.0, 127.1 (2C), 127.1, 104.5, 97.8; ¹⁵N NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 162, 137.

3-(3-Kloro-benzilidén)-2,3-dihidro-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (32d)

Termelés: 51%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; Tisztaság: 44,4%; HR-MS: Számolt molekulatömeg:

340,0615 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 341,0681; Df. = 1,86 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₁ClN₂O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.96 (1H, NH, s); 8.43 (1H, CH, d); 8.02 (1H, CH, d); 7.89 (1H, CH, t); 7.74 (1H, CH, t); 7.69 (1H, CH, s); 7.52 (1H, CH, s); 7.52 (1H, CH, s); 7.37 (1H, CH, d); 7.31 (1H, CH, d); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 161.7; 161.5; 159.4; 133.8; 130.2; 129.6; 129.3; 128.6; 128.1; 127.4; 126.9; 104.8; 96.2.

Izolált melléktermék: Termelés: 19%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 85,3%; IR(KBr): ν(-NH): 3209 cm⁻¹, ν(>C=O): 1681 cm⁻¹, ν(-C=N): cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 306,1004 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 307,1077; Df. = -0,07 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₄N₂O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 13.31 (1H, OH, brs); 12.21 (1H, NH, s); 8.91 (1H, CH, dm); 8.16 (2H, CH, m); 7.91 (1H, CH, dm); 7.81 (1H, CH, dm); 7.70 (1H, CH, m); 7.66 (1H, CH, m); 7.60 (2H, CH, m); 7.52 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.7, 169.0, 162.3, 141.7, 134.3, 133.2, 133.1, 133.0, 132.0, 130.7, 129.9, 129.5 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 122.9, 121.0. ¹⁵N NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 233, 152.

5.2.5. 3-aminoimidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion (**9f**) előállítása

400 mg (3 mm, 1 ekv.) 2-amino-imidazol-5-ont (**8f**) és 450 mg (3 mm, 1 ekv.) 2-formilbenzoesavat (**10a**) feloldunk 8 ml ecetsavban. Az oldathoz hozzáadunk 200 µl piperidint és a reakcióelegyet kevertetjük 110°C-on 2 órán keresztül. A keletkezett terméket preparatív HPLC segítségével tisztítjuk. Kis koncentrációban imidazo[1,5-b]izokinolin-1,3,5-trion (**35**) melléktermék keletkezése volt megfigyelhető.

5.2.5.1. Az előállított vegyület jellemzése

3-Imino-2,3-dihidro-imidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-dion. (9f) Termelés: 53%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95,5%; IR(KBr): ν(>C=O): 1726, 1657 cm⁻¹, ν(-NH): 3350, 3005 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 213,0538 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 214,0612; Df. = -0,24 ppm; Összegképlet: C₁₁H₇N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.90 (1H, NH, brs); 8.87 (1H, NH, brs); 8.36 (1H, CH, dm); 7.97 (1H, CH, dm); 7.89 (1H, CH, m); 7.74 (1H, CH, m); 7.39 (1H, CH, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.9, 159.8, 136.6, 134.8, 131.3, 130.1, 130.1, 128.3 (2C), 127.2, 106.8.

5.2.6. Imidazo[1,5-b]izokinolin-1,3,5-trion (**35**) előállítása

100 mg (0,47 mm, 1 ekv.) 3-aminoimidazo[1,5-b]izokinolin-1,5-diont (**9f**) feloldunk 2 ml ecetsavban. Ehhez egy csepp sósavat adunk, majd a reakcióelegyet 2 órán át 110°C-on forraljuk. A terméket preparatív HPLC segítségével tisztítjuk.

5.2.6.1. Az előállított vegyület jellemzése

Imidazo[1,5-b]izokinolin-1,3,5-trion. (35) Termelés: 30%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1798, 1719, 1682 cm^{-1} , $\nu(-\text{NH})$: 3068 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 214,0378 Da; Összegképlet: $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9.90 (1H, NH, brs); 8.87 (1H, NH, brs); 8.36 (1H, CH, dm); 7.97 (1H, CH, dm); 7.89 (1H, CH, m); 7.74 (1H, CH, m); 7.39 (1H, CH, s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172.9, 159.8, 136.6, 134.8, 131.3, 130.1 (2C), 130.1, 128.3 (2C), 106.8; ^{15}N NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 164.

5.2.7. Általános eljárás 5-hidroxiimidazo[1,5-b][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on (39a) és szubsztituált analógjainak (39b-h) előállításához

175,19 mg (1 mmol, 1,0 ekv.) 2-anilino-1,5-dihidroimidazol-4-ont (8a) feloldunk 4 ml ecetsavban. Ehhez 1 mmol (1. ekv.) mennyiségű megfelelő boronsav származékot (36a-h) és 50 μl piperidint adunk. A termék nem válik ki, ezért azt preparatív HPLC segítségével nyerjük ki.

5.2.7.1. Az előállított vegyületek jellemzése

3-Anilino-5-hidroxi-imidazo[1,5-b][2,1]benzazaborinin-1-on. (39a) Termelés: 37%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 93,6%; IR(KBr): $\nu(-\text{NH})$: 3058 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1570 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 289,1129 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 289,1023; Df. = 0,81 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BN}_3\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.73 (1H; CH; br); 7.73 (1H; CH; br); 7.71 (1H; CH; d); 7.26 (1H; CH; br); 7.06 (2H; CH; t); 6.99 (1H; CH; t); 6.75 (1H; CH; s); 6.69 (2H; CH; d); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 167.8, 152.8, 144.9, 141.9, 138.3, 136.8, 132.6, 129.3, 129.0 (2C), 128.5, 128.0, 126.3 (2C), 126.1, 110.7.

(3E)-9-Fluoro-5-hidroxi-3-fenilimino-imidazo[1,5-b][2,1]benzazaborinin-1-on. (39c) Termelés: 63%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 90,4%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1693 cm^{-1} , $\nu(-\text{NH})$: 1693 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 307,0928 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 307,1029; Df. = 2,73 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BFN}_3\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.63 (1H; NH; s); 7.47 (1H; CH; dm); 7.24 (1H, CH, t); 7.21 (1H; CH; m); 7.08 (2H; CH; m); 7.05 (2H; CH; m); 6.95 (1H; CH; m); 6.79 (1H; CH; m); 6.55 (1H; CH; s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 165.3, 159.5, 153.3, 143.4, 140.4, 129.8, 129.5, 128.9, 128.3, 127.1 (2C), 127.0 (2C), 125.2, 114.0, 102.3. ^{15}N (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 150, 140, 133; ^{10}B (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1.2.

3-Anilino-8-kloro-5-hidroxi-imidazo[1,5-b][2,1]benzazaborinin-1-on. (39e) Termelés: 12%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,9%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1692

cm⁻¹, ν (-NH): 3052 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 323,0633 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 323,0740; Df. = 0,49 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₁BClN₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.57 (1H; NH; brs); 7.64 (1C; CH; d); 7.30 (1H; NH; d); 7.20 (1H; CH; dd); 7.09 (2H; CH; t); 7.04 (1H; CH); 6.77 (2H; CH; d); 6.58 (1H; CH; s); ¹³C NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 165.4, 140.8, 140.2, 138.8, 134.2, 132.5, 129.8, 129.0 (2C), 128.3, 127.6, 126.8, 126.8 (2C), 110.3.

3-Anilino-5-hidroxi-7-metoxi-imidazo[1,5-b][2,1]benzazaborinin-1-on. (39d) Termelés: 47%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 80,8%; IR(KBr): ν (>C=O): 1687 cm⁻¹, ν (-COC): 1171 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 319,1237 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 319,1128; Df. = 0,09 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₅N₃O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.37 (1H, NH, s); 7.19 (1H, CH, d); 7.17 (1H, CH, d); 7.07 (2H, CH, t); 7.01 (1H, CH, t); 6.75 (2H, CH, d); 6.73 (1H, CH, dd); 6.58 (1H, CH, s); 3.76 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 165.5, 159.7, 152.4, 142.9, 141.2, 131.3, 131.1, 128.9 (2C), 126.7 (2C), 126.6, 126.4, 116.4, 114.9, 112.4, 55.6.

3-Anilino-9-kloro-5-hidroxi-imidazo[1,5-b][2,1]benzazaborinin-1-on. (39f) Termelés: 85%; Megjelenés: szürke, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,6%; IR(KBr): ν (>C=O): 1689 cm⁻¹, ν (-CH): 2923 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 323,0633 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 323,0740; Df. = 0,65 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₁BClN₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.55 (1H, NH, s); 7.57 (1H, CH, d); 7.20 (1H, CH, d); 7.16 (1H, CH, dd); 7.09 (2H, CH, t); 7.03 (1H, CH, t); 6.80 (2H, CH, d); 6.59 (1H, CH, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 165.5, 153.1, 143.2, 140.5, 136.6, 133.0, 131.8, 131.1, 129.0, 128.9 (2C), 127.7, 127.0 (2C), 126.9, 111.1.

4-Hidroxi-6-metil-3-fenilamino-4H-2,3-diaza-4-bora-ciklopenta[b]naftalén-2-on. (39g) Termelés: 97%; Megjelenés: halvány sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,9%; IR(KBr): ν (>C=O): 1691 cm⁻¹, ν (-CH): 2919 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 303,1179 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 303,1293; Df. = -5,46 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₄BN₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (1H, NH, brs); 7.59 (1H, CH, s); 7.20 (1H, CH, d); 7.08 (1H, CH, d); 7.08 (2H, CH, t); 7.00 (1H, CH, t); 6.67 (2H, CH, d); 6.59 (1H, CH, s); 2.31 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 165.5, 151.7, 142.0, 138.7, 137.6, 135.7, 133.4, 129.5, 129.4, 129.0 (2C), 128.0, 126.0 (2C), 126.0, 111.1, 21.7.

7-Trifluor-metoxi-hidroxi-imidazo[1,5-b][2,1]benzazaborinin-1-on. (39h) Termelés: 84%; Megjelenés: szürke, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 97,8%; IR(KBr): ν (>C=O): 1692 cm⁻¹, ν (-NH): 3067 cm⁻¹, ν (-CF₃): 1339, 1104 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 373,0864 Da, Mért molekulaiion: (M+H)⁺ 374,0919; Df. = -0,53 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₁BF₃N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11.35 (1H, NH, bs); 9.54 (1H, CH, s); 9.00 (1H, CH, d); 7.98 (1H, CH, d); 7.82 (2H, CH, t); 7.58 (1H, CH, s); 7.50 (2H, CH, t); 7.30 (1H, CH, t); 7.04 (1H, CH, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172.8, 163.4, 159.8, 153.9, 150.7, 142.5, 136.7, 132.7, 129.7 (2C), 126.5, 122.9, 122.7 (2C), 121.9, 119.5, 105.7.

6,7-metilén-dioxid-3-fenilamino-4H-2,3-diaza-4-bora-ciklopenta[b]naftalén-2-on. (39b)

Termelés: 54%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,9%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1724 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}-\text{O}-\text{C})$: 1090 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 333,0921 Da, Mért molekulaion: $(\text{M}+\text{H})^+$ 334,0990; Df. = -2,10 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BN}_3\text{O}_4$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.41 (1H; OH; br); 8.02 (1H, CH, d), 7.24 (1H; CH; s), 7.13 (2H; CH; t); 7.02 (1H; CH; t); 6.96 (1H; CH; s); 6.69 (2H; CH; d); 6.59 (1H; CH; s); 6.02 (2H; CH_2 ; s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 165.4, 148.3, 147.9, 142.8, 133.6, 133.4, 129.1 (2C), 125.7 (2C), 125.4, 122.4, 117.1, 111.7, 110.4, 108.9, 101.3.

5.2.8. 5,5-difluoroimidazo[1,5-b][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on előállítása (40)

0,175 g (1 mm, 1 ekv.) 2-anilino-imidazol-5-ont (**8a**) feloldunk 4 ml ecetsavban, ehhez 0,178 (1 mm, 1 ekv.) (2-formilfenil)-trifluoroborát káliumsóját (**37**) és 50 μl piperidint adunk. Az elegyet 2 órán át 110°C -on kevertetjük. A terméket preparatív HPLC segítségével nyerjük ki a reakcióelegyből.

5.2.8.1. Az előállított vegyület jellemzése

5,5-Difluoroimidazo[1,5-b][2,1]benzazaborine-3-anilino-1-on. (40) Termelés: 45%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99,9%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1742 cm^{-1} , $\nu(-\text{NH})$: 3311 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 309,0751 Da, Mért molekulaion: $(\text{M}+\text{H})^+$ 310,0963; Df. = 0,69 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 12.23 (1H, NH, brs); 10.58 (1H, NH, s); 7.58 (1H, CH, dm); 7.47 (2H, CH, m); 7.45 (1H, CH, dm); 7.42 (2H, CH, m); 7.38 (1H, CH, m); 7.34 (1H, CH, m); 7.30 (1H, CH, m); 7.00 (1H, CH, s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 164.9, 155.0, 144.7, 135.4, 134.6, 131.4, 129.9 (2C), 129.5, 129.4, 129.1, 128.2, 127.8, 126.8 (2C), 116.7. ^{12}B NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 3.0.

5.2.9. A 3-anilino-5,5-dioxo-imidazo[1,5-b][1,2]benzotiazin-1-on (43) előállítása

0,208 g (1 mm, 1 ekv.) 2-formil-benzoszulfonátot (**38**) és 0,175 g (1 mm, 1 ekv.) 2-anilino-imidazol-5-ont (**8a**) feloldunk 4 ml ecetsavban, 50 μl piperidint adunk hozzá és kevertetjük az elegyet 4 órán át 110°C -on. A terméket preparatív HPLC-vel tisztítjuk.

5.2.9.1. Az előállított termék jellemzése**2-(5-Oxo-2-fenilamino-1,5-dihidroimidazol-4-ilidénmetil)benzolszulfonsav. (41)**

Termelés: 7%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 96,1%; IR(KBr): $\nu(-\text{NH})$: 3053 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1572 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 325,0521 Da, Mért molekulaion: $(\text{M}+\text{H})^+$ 344,0691; Df. = -2,62 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$; ^1H NMR

(500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.62 (1H, NH, s); 9.81 (1H, NH, s); 8.83 (1H, CH, d); 7.83 (1H, CH, d); 7.79 (2H, CH, brd); 7.72 (1H, CH, s); 7.37 (2H, CH, t); 7.22 (1H, CH, t); 7.06 (1H, CH, t); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171.0, 155.4, 147.4, 140.5, 139.3, 132.9, 131.3, 128.9, 127.3, 127.1, 125.5 (2C), 123.2, 121.8 (2C), 114.9.

100 mg (0,27 mmol, 1 ekv) 2-(5-oxo-2-fenilamino-1,5-dihidroimidazol-4-ilidénmetil)benzolszulfonsavat (**41**) feloldunk 4 ml toluolban és 70 μl (1 mmol, 3,7 ekv.) tionil-kloridot csepegtetünk hozzá. Az elegyet mikrohullámú körülmények között 150°C-on 10 percig reagáltatjuk. A keletkezett terméket preparatív HPLC segítségével tisztítjuk a megadott módszerrel.

5.2.9.2. Az előállított termék jellemzése

4,4-Dioxo-3-fenilamino-4H-4 λ *6*tia-2,3a-diaza-ciklopenta[b]naftalén-1-on. (43)

Termelés: 10%; Megjelenés: sötét sárga, szilárd anyag; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 325,0521 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 326,0583; Df. = 3,30 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. A minta nem megfelelő tisztasága nem engedte meg az NMR asszignálást.

5.2.10. A 3-anilino-2,6-dihidroimidazo[1,5-c][3]benzazepin-1,5-dion (**46**) előállítása

175 mg (1 mmol, 1 ekv.) 2-anilino-imidazol-5-on (**8a**) kiindulási vegyületet feloldunk 4 ml ecetsavban, majd ehhez hozzáadunk 178 mg (1 mmol, 1 ekv.) metil-2-(2-formilfenil) acetátot (**53**) és 50 μl piperidint. A reakcióelegyet 110°C-on 4 órán át reagáltatjuk. A keletkezett terméket preparatív HPLC-vel tisztítjuk.

5.2.10.1. Az előállított gyűrűzárt termék jellemzése

1-Fenilamino-9H-2,10a-diaza-benzo[f]azulén-3,10-dion. (46) Termelés: 25%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 75.3%; IR(KBr): $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1685 cm^{-1} , $\nu(-\text{C}=\text{N})$: 1602 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 303,1008 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 304,1081; Df. = -0,08 ppm; Összegképlet: $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.65 (1H, NH, brs); 7.72 (2H, CH, brm); 7.68 (1H, CH, dm); 7.52 (1H, CH, m); 7.50 (1H, CH, m); 7.46 (1H, CH, m); 7.43 (2H, CH, m); 7.34 (1H, CH, s); 7.23 (1H, CH, m); 3.90 (2H, CH_2 , s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174.6, 169.1, 161.6, 136.8, 132.3, 131.4, 130.5, 130.5, 130.3, 129.4 (2C), 128.7, 128.6, 126.1, 122.7 (2C), 117.2, 44.8. ^{15}N NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 164.

5.2.11. A 3-fenilamino-imidazo[1,5-a]piridine-1,5-diont (**49**) előállítása

175 mg (1 mmol, 1 ekv.) 2-anilino-imidazol-5-ont (**8a**) feloldunk ecetsavban, majd 128 mg (1 mmol, 1 ekv.) etil (E)-4-oxobut-2-enoátot (**47**) és 50 µl piperidint adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át 110°C-on kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet mikrohullámú reaktorban 10 percig 130°C-on reagáltatjuk. A keletkezett terméket preparatív HPLC-vel tisztítjuk.

5.2.11.1. Az előállított gyűrűzárt termék jellemzése

3-Fenilamino-imidazo[1,5-a]piridin-1,5-dion. (49) Termelés: 9%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 72,8%; IR(KBr): $\nu(\text{amid})$: 1595 cm^{-1} , $\nu(>\text{C}=\text{O})$: 1679 cm^{-1} , $\nu(-\text{NH})$: 3052 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 239,0695 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 240,0762; Df. = 2,34 ppm; Összegképlet: C₁₃H₉N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7.44 (1H, CH, dd); 7.21 (2H, CH, t); 7.08 (2H, CH, d); 7.15 (1H, CH, t); 6.91 (1H, CH, t); 6.41 (1H, CH, d); 6.40 (1H, CH, d); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 199.0, 172.9, 158.7, 158.5, 150.7, 139.6, 128.3 (2C), 124.5, 124.0 (2C), 123.6, 122.0. ¹⁵N NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 187.9.

5.2.12. N-fenilkromeno[2,3-d]imidazol-2-amin (**18a**) és szubsztituált származékainak (**18b-n**) előállítása

175 mg (1 mmol, 1 ekv.) 2-anilino-imidazol-5-ont (**8a**) feloldunk 4 ml ecetsavban. Ehhez 1 mmol (1 ekv.) megfelelő aril aldehidet (**17a-n**) és 50 µl piperidint adagolunk. Az elegyet mikrohullámú körülmények között körülbelül 10-20 percig reagáltatjuk 150-170°C-os hőmérséklettartományban. A keletkezett termék egyik esetben sem vált ki a reakcióelegyből, ezért azt preparatív HPLC segítségével nyertük ki.

5.2.12.1. Az előállított termékek jellemzése

(4-Oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-fenil-amin. (18a) Termelés: 9%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95,7%; IR(KBr): $\nu(-\text{C}=\text{C})$: 1648 cm^{-1} , $\nu(-\text{NH})$: 3028 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 261,0902 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 262,0973; Df. = 0,83 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₁N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.64 (1H, NH, s); 7.97 (2H, CH, d); 7.90 (1H, CH, d); 7.85 (1H, CH, s); 7.82 (1H, CH, d); 7.61 (1H, CH, t); 7.50 (1H, CH, t); 7.36 (2H, CH, t); 7.04 (1H, CH, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.7, 167.5, 149.3, 141.7, 140.2, 129.3, 128.9, 125.7, 124.6 (2C), 122.9, 122.3, 120.0 (2C), 118.3.

N*6*,N*6*-dietil-N*2*-fenil-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2,6-dion. (18d) Termelés: 16%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 93,9%; IR(KBr): $\nu(-\text{C}=\text{C})$: 1601 cm^{-1} , $\nu(-\text{CH})$: 2924 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 332,1637 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 333,1707; Df. = 0,95 ppm; Összegképlet: C₂₀H₂₂N₄O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.24 (1H, NH, br); 8.01 (1H, CH, s); 7.93 (2H, CH, d); 7.74

(1H, CH, s); 7.63 (1H, CH, dd); 7.31 (2H, CH, t); 6.96 (1H, CH, t); 6.94 (1H, CH, d); 6.90 (1H, CH, dd); 3.48 (2H, CH₂, q); 1.15 (3H, CH₃, t); 1.45 (3H, CH₃, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 169.7, 152.4, 149.1, 140.8, 136.5, 129.8, 123.6 (2C), 122.3 (2C), 121.9, 121.1, 111.0, 110.9, 98.1, 44.5, 43.4, 12.8, 12.7.

(6-Metoxi-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-penil-amin. (18b) Termelés: 16%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 94,4%; IR(KBr): ν(-C=C): 1650 cm⁻¹, ν(-NH): 3025 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 291,1008 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 292,1078; Df. = 0,73 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₃N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.50 (1H, NH, s); 7.94 (2H, CH, m); 7.83 (1H, CH, s); 7.81 (1H, CH, d); 7.44 (1H, CH, d); 7.35 (2H, CH, m); 7.14 (1H, CH, dd); 7.01 (1H, CH, m); 3.90 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.4, 168.5, 160.7, 150.9, 140.4, 137.8, 129.8, 129.2 (2C), 122.6, 119.4, 119.1 (2C), 115.7, 114.3, 102.0, 56.3.

(6,8-Dimetoxi-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-fenil-amin. (18e) Termelés: 7%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 64%; IR(KBr): ν(-C=C): 1620 cm⁻¹, ν(-NH): 3032 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 321,1113 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 322,1185; Df. = 0,41 ppm; Összegképlet: C₁₈H₁₅N₃O₃; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.44 (1H, NH, brs); 7.94 (2H, CH, m); 7.76 (1H, CH, s); 7.34 (2H, CH, m); 7.05 (1H, CH, d); 7.00 (1H, CH, m); 6.70 (1H, CH, d); 3.97 (3H, CH₃, s); 3.90 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167.2, 154.1, 140.9, 135.7, 129.2 (2C), 125.3, 123.7, 122.4, 118.9 (2C), 113.7, 96.5, 94.2, 57.0, 56.5.

(6-Metil-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta-[b]naftalén-2-il)-fenil-amin. (18f) Termelés: 25%; Megjelenés: sötét sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 98,2%; IR(KBr): ν(-NH): 3021 cm⁻¹, ν(-C=N): 1650 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 275.1059 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 276.1121; Df. = 3,69 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₃N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.57 (1H, NH, s); 7.95 (2H, CH, m); 7.82 (1H, CH, s); 7.78 (1H, CH, d); 7.65 (1H, CH, brs); 7.35 (2H, CH, m); 7.33 (1H, CH, dd); 7.03 (1H, CH, m); 2.48 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)) 170.6, 168.9, 149.4, 144.3, 140.2, 140.0, 136.3, 129.2 (2C), 128.6, 126.9, 122.8, 119.3 (2C), 118.7, 118.0, 21.6.

(7-Metoxi-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-fenil-amin. (18c) Termelés: 24%; Megjelenés: sötét sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 95,2%; IR(KBr): ν(-C=C): 1645 cm⁻¹, ν(-NH): 3012 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 291,1008 Da, Mért molekulaion: (M+H)+ 292,1083; Df. = -0,76 ppm; Összegképlet: C₁₇H₁₃N₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.66 (1H, NH, s); 7.95 (2H, CH, d); 7.80 (1H, CH, s); 7.75 (1H, CH, d); 7.43 (1H, CH, d); 7.36 (2H, CH, t); 7.20 (1H, CH, dd); 7.04 (1H, CH, t); 3.86 (3H, CH₃, s); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.7, 167.4, 164.3, 156.6, 143.9, 140.1, 125.4 (2C), 123.0, 123.0, 122.6 (2C), 118.8, 118.2, 117.5, 110.5, 56.2. ¹⁵N NMR 113.

(5-Bróm-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-fenil.amin. (18h) Termelés: 16%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 71,2%; IR(KBr): ν(>C=O): 1652 cm⁻¹, ν(-NH): 3030 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 339,0007 Da, Mért molekulaion:

(M+H)⁺ 340,0079; Df. = 0,31 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₀BrN₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.72 (1H, NH, brs); 7.97 (2H, CH, m); 7.90 (1H, CH, dm); 7.89 (1H, CH, dm); 7.83 (1H, CH, s); 7.42 (1H, CH, dd); 7.38 (2H, CH, m); 7.06 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.8, 167.8, 165.9, 145.5, 140.0, 132.4, 129.3 (2C), 128.6, 126.6, 124.2, 123.2, 119.5 (2C), 117.4, 110.6.

(11-Oxa-8,10-diaza-ciklopenta[b]fenentrén-9-il)-fenil-amin. (18n) Termelés: 17%; Megjelenés: sötét sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 79,2%; IR(KBr): ν(>C=O): 1653 cm⁻¹, ν(-NH): 3017 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 311,1059 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 312,1123; Df. = 2,77 ppm; Összegképlet: C₂₀H₁₃N₃O; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.64 (1H, NH, s); 8.60 (1H, CH, dm); 8.11 (1H, CH, dm); 8.01 (1H, CH, s); 8.00 (2H, CH, m); 7.99 (1H, CH, d); 7.92 (1H, CH, d); 7.80 (1H, CH, m); 7.72 (1H, CH, m); 7.38 (2H, CH, m); 7.05 (1H, CH, m); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.3, 167.4, 144.8, 142.0, 140.3, 133.3, 129.2 (2C), 128.7, 128.1, 128.1, 125.8, 125.6, 123.6, 122.8, 121.1, 119.3 (2C), 118.9, 118.6.

(5-Fluoro-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-fenil-amin. (18k) Termelés: 26%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 91,4%; IR(KBr): ν(-OH): 3343 cm⁻¹, ν(-C=N): 1650 cm⁻¹, ν(-C=C): 1620 cm⁻¹, ν(-OH): 3343 cm⁻¹, ν(aromás): 1557 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 297,0914 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 280,0875; Df. = 1,94 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₀FN₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.77 (1H, NH, s); 7.97 (2H, CH, d); 7.86 (1H, CH, s); 7.70 (1H, CH, d); 7.57 (1H, CH, dd); 7.55 (1H, CH, t), 7.47 (1H, CH, m); 7.38 (2H, CH, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.2, 154.1, 150.5, 142.6, 140.0, 137.3, 129.3 (2C), 125.7, 124.6, 124.3, 122.4, 119.5 (2C), 117.4, 115.4.

(7-Bróm-4-oxa-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-fenil-amin. (18m) Termelés: 31%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 85,0%; IR(KBr): ν(>C=O): 1648 cm⁻¹, ν(aromás): 1559 cm⁻¹; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 357,0113 Da, Mért molekulaion: (M+H)⁺ 340,0082; Df. = -0,82 ppm; Összegképlet: C₁₆H₁₀BrN₃O₂; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10.75 (1H, NH, s); 8.13 (1H, CH, d); 7.97 (2H, CH, d); 7.78 (1H, CH, d); 7.76 (1H, CH, s); 7.72 (1H, CH, dd); 7.37 (2H, CH, t); 7.05 (1H, CH, t); ¹³C NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170.8, 167.9, 148.3, 142.5, 140.0, 131.4, 130.7, 129.3 (2C), 124.4, 123.1, 120.0, 119.5 (2C), 117.4, 116.5.

5.2.13. *N*-feniltiokromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin (51) előállítása

175 mg (1 mmol, 1 ekv.) 2-anilino-imidazol-5-ont (8a) feloldunk 4 ml ecetsavban. Ehhez 194 mg (1 mmol, 1 ekv.) S-tercbutil benzaldehidet (50) és 50 µl piperidint adunk. Az elegyet 110°C-on 4 órán keresztül kevertetjük. A keletkezett termék kivált az oldatból, az oldatot hűtjük, ezután a terméket szűrjük, mossuk 30 ml vízzel, 30 ml etanollal és ismét vízzel, majd szárítjuk.

5.2.13.1. Az előállított termék jellemzése

5-(2-Terc-butilszulfanil-benzilidén)-2-fenilamino-3,5-dihidro-imidazol-4-on. (52)

Termelés: 65%; Megjelenés: fehér, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 99%; IR(KBr): $\nu(-CH)$: 2960 cm^{-1} , $\nu(-C=N)$: 1642 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 351,1405 Da, Mért molekulaion: $(M+H)^+$ 352,1475; Df. = 0,86 ppm; Összegképlet: $C_{20}H_{21}N_3OS$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.78 (1H, NH, br); 9.93 (1H, NH, br); 8.95 (1H, CH, brd); 7.79 (2H, CH, brd); 7.60 (1H, CH, d); 7.52 (1H, CH, t); 7.41 (1H, CH, brs); 7.39 (2H, CH, t); 7.31 (1H, CH, t); 7.09 (1H, CH, t); 3.16 (1H, CH, m), 1.24 (9H, CH_3 , s); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171.1, 154.6, 144.8, 140.6, 139.7, 139.1, 138.7, 133.1, 129.9, 128.1, 127.5, 125.6 (2C), 123.5, 122.6 (2C), 113.0, 31.2 (3C).

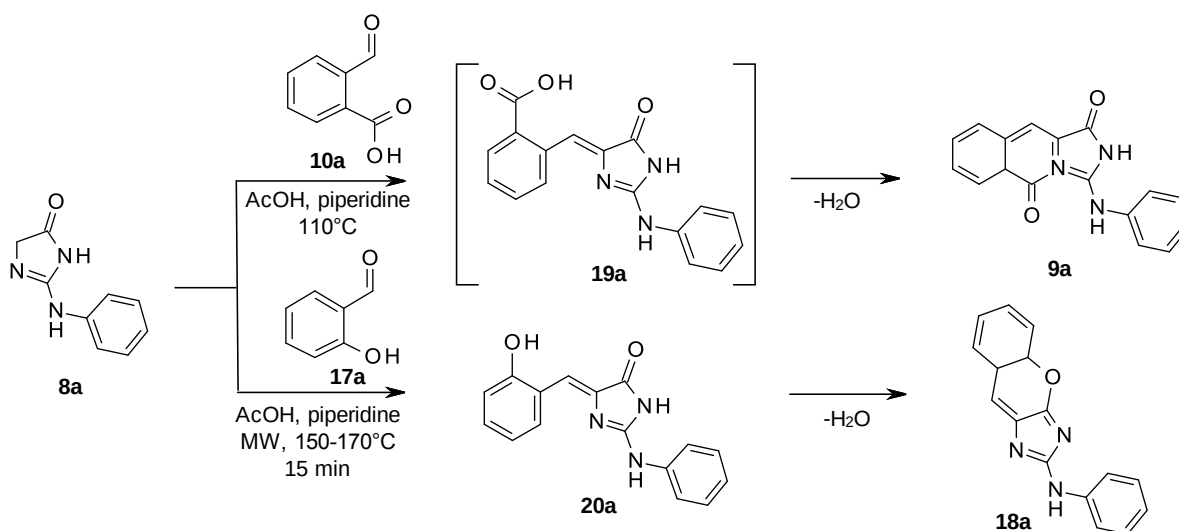
200 mg (0,57 mmol, 1 ekv) 5-(2-terc-butilszulfanil-benzilidén)-2-fenilamino-3,5-dihidro-imidazol-4-ont (52) feloldunk 1 ml TFA-ban, hozzáadunk 100 μ l TFMSA-at és szobahőmérsékleten kevertetjük 1 órán át. A reakcióelegyhez hozzáadunk 4 ml ecetsavat és 50 μ l piperidint. Ezt követően mikrohullámú körülmények között 10 percig 150°C -on reagáltattuk. A keletkezett terméket preparatív HPLC segítségével tisztítottuk. A reakció során melléktermék képződött szignifikáns koncentrációban, viszont ennek izolálása nem történt meg, csak az azonosítása HPLC-MS vizsgálattal.

5.2.13.2. Az előállított termék jellemzése

Fenil-(4-tia-1,3-diaza-ciklopenta[b]naftalén-2-il)-amin. (51) Termelés: 35%; Megjelenés: sárga, szilárd anyag; HPLC: Tisztaság: 96,8%; IR(KBr): $\nu(-C=C)$: 1601 cm^{-1} , $\nu(\text{aromás})$: 1505 cm^{-1} , $\nu(-CH)$: 2962 cm^{-1} ; HR-MS: Számolt molekulatömeg: 277,0674 Da, Mért molekulaion: $(M+H)^+$ 278,0747; Df. = -0,19 ppm; Összegképlet: $C_{16}H_{11}N_3S$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.62 (1H, NH, s); 8.18 (1H, CH, s); 8.10 (1H, CH, m); 8.10 (1H, CH, m); 7.99 (2H, CH, dd); 7.63 (1H, CH, m); 7.63 (1H, CH, m); 7.37 (2H, CH, t); 7.03 (1H, CH, t); ^{13}C NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168.7, 167.8, 148.2, 140.4, 132.3, 129.8, 129.0, 128.2, 127.5, 127.5, 125.6, 123.2 (2C), 122.4 (2C), 122.7, 122.4; ^{15}N NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 203, 109.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

TDK dolgozatomban egy tengeri moszatból (*Leucetta Microraphis*) izolált alkaloid új, kondenzáltvázas analógjainak előállításával foglalkoztam. A munka alapját az irodalomból ismert Leucettamine B alkaloid képezte, ami több kinázon mikromólos inhibitor aktivitást mutatott. A rennes-i egyetem munkatársai az alkaloid molekula lépésről-lépésre történő módosításával eljutottak egy hatékony molekuláig, ami bekerült a Servier felfedező kutatásába. A szintetikus munka során érdekes mellékreakciókra figyeltek fel, amikor a szintézisben intermediereként használt **8a**-as vegyülettel Knoevenagel-addíciót orto helyzetben szubsztituált **10a** és **17a** aldehidekkel végezték. Ezek a reakciók új, a 3-aminoimidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,5-dion **9a** és *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin-származékok **18a** vegyületcsaládokhoz vezettek.



27. ábra. Az új heterociklusok (**9a**, **18a**) szerkezete és előállítása

Munkám célja az volt, hogy a két új vegyületcsalád tagjait megsokszorozzam. Míg a **9a** számmal jelzett molekulacsalád pár tagja az irodalomban le van írva, addig az **18a**-as heterociklus az irodalomban még teljesen ismeretlen. Vizsgáltam továbbá, hogy a gyűrűzárás mely esetekben játszódik le és melyekben nem. Ennek érdekében számos ponton variáltam a két gyűrűrendszert. A **9a** gyűrűrendszer esetében változtattam a 2-formil-benzoesavat, a benzaldehid 2-karboxi csoportját, a **8a** imidazoizokinolin 2-es poíciójában lévő szubsztituenseket, valamint 6-os karbonilcsoportját helyettesítettem analóg csoportok által, továbbá variáltam az imidazoizokinolin heterociklust. A vizsgálódás eredményeképpen elmondhatjuk, hogy a gyűrűzárt termékeknél egy új, intramolekuláris H-kötés alakul ki, amely erős szerkezeti stabilitást jelent. A kialakuló heterociklus antiaromás határszerkezettel

is rendelkezik, bár ennek súlyát az aromás izokinolin alegység csökkenti. Összességében kijelenthető, hogy maga a gyűrű kialakulása sem elektronikusan, sem pedig sztérikusan nem kedvező, sőt inkább kedvezőtlen folyamat.

A másik, *N*-fenilkromeno[2,3-*d*]imidazol-2-amin-származékok gyűrűrendszer (**18a**) számos tagját előállítottam a kiindulási szalicilaldehid szubsztituenseinek változtatásával, valamint az oxo-vegyületek mellett sikerült tio-származékot is azonosítanunk. Kémiai számolásokkal arra jutottunk, hogy a reakció gyűrűzárási lépése erősen endoterm folyamat, ezért a gyűrűzárás nem kedvezményezett. Ez utóbbi adat annak tényében meglepő, hogy a termékben, egy folytonosan konjugált aromás heterociklus keletkezik, ami általában kedvező folyamat szokott lenni.

Számos elkészült vegyületről fluoreszcenciás spektrumot rögzítettünk. Néhány vegyület kedvező fluoreszcenciás spektrumot mutatott, amelyek a vegyületcsalád további potenciális alkalmazási területeit vetítik előre, ilyen terület lehet például a biotechnológia.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Ermoli, A.; Bargiotti, A.; Brasca, M.G.; Ciavolella, A.; Colombo, N.; Fachin, G.; Isacchi, A.; Menichincheri, M.; Molinari, A.; Montagnoli, A.; Pillan, A.; Rainoldi, S.; Sirtori, F.R.; Sola, F.; Thieffine, S.; Tibolla, M.; Valsasina, B.; Volpi, D.; Santocanale, C.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4380–4390.
2. Tahtouh, T.; Burgy, G.; Delhommel, F.; Bazureau, J.-P.; Elkins, J. M.; Durieu, E.; Filippakopoulos, P.; Cochet, C.; Oberholzer, A. E.; Knapp, S.; Soundararajan, M.; Schmid, R. S.; Pearl, Laurence H.; Meijer L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9312–9330.
3. Debdab, M.; Carreaux, F.; Renault, S.; Soundararajan, M.; Fedorov, O.; Filippakopoulos, P.; Lozach, O.; Babault, L.; Tahtouh, T.; Baratte, B.; Ogawa, Y.; Masatoshi, H.; Eisenreich, A.; Rauch, U.; Knapp, Stefan.; Meijer, L.; Bazureau, J.-P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4172–4186.
4. Burgy, G.; Tahtouh, T.; Durieu, E.; Foll-Josselin, B.; Limanton, E.; Laurent, M.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 728–737.
5. Subtel'na, I.; Atamanyuk, D.; Szyman'ska, E.; Kiec'-Kononowicz, K.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella Andrzej.; Lesyk, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5090–5102.
6. Porwal, S.; Chauhan, S.S.; Chauhan, P. M. S.; Shakya, N.; Verma, A.; Gupta, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5793–5802.
7. Kevin Lewellyn, K.; Bialonska, D.; Chaurasiya, N. D.; Tekwani, B. L.; Zjawiony, J. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4926–4929.
8. Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Renault, S.; Meijer, L.; Lozach, O. *Preparation of imidazolone derivatives, derivatives of marine alkaloid Leucettamine B as dual specificity tyrosine-regulated kinase-1A inhibitors*, Fr. Demande (2009), FR 2919608 A1 20090206.
9. Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Renault, S.; Meijer, L.; Lozach, O. *Preparation of imidazolone derivatives, derivatives of marine alkaloid Leucettamine B as dual specificity tyrosine-regulated kinase-1A inhibitors*, PCT Int. Appl. (2009), WO 2009050352 A2 20090423
10. Schultz S.J., Nigg E.A. *Cell Growth Differ.* **1994**, *4*, 821–830.
11. Bol, S.M.; Moerland, P.D.; Limou, S.; van Remmerden, Y.; Coulonges, C.; van Manen, D.; Herbeck, J.T.; Felley, J.; Sieberer, M.; Sietzema, J.G.; van't Slot, R.; Martinson, J.; Zagury, J.F.; Schuitemaker, H.; van't Wout, A.B. *PloS-ONE* **2011**, *6*, 17190.
12. Al-Madi, S. H.; Al-Obaid, A. M.; El-Subbagh, H. I. *Anti-Cancer Drugs*, **2001**, *12*, 835–839.
13. Szymanska, E.; Kiec-Kononowicz, K. *Farmaco*, **2002**, *57*, 355–362.
14. Szymanska, E.; Kiec-Kononowicz, K.; Bialecka, A.; Kasproicz, A. *Farmaco*, **2002**, *57*, 39–44
15. Chauhana, K.; Sharma, M.; Saxenab, J.; Singhc, S.V.; Trivedid, P.; Srivastavab, K.; Purib, S. K.; Saxenac J. K.; Chaturvedid, V.; Chauhan, P. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 693–704.
16. Kiec-Kononowicz, Katarzyna; Szymanska, E.; Motyl, M.; Holzer, W.; Bialecka, A.; Kasproicz, A. *Pharmazie* **1998**, *53*, 680–684.
17. Karolak-Wojciechowska, J.; Szymanska, E.; Mrozek, A.; Kiec-Kononowicz, K. *J Mol. Struct.* **2009**, *930*, 126–134.
- 18a. Lempert, K.; Doleschall, G. *Acta Chim. Hung. Tomus* 1963, *37*, 457–466. b: Lempert, K.; Breuer, J. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1963**, *69*, 323–328.
19. Khodair, Ahmed I.; Gesson, Jean-Pierre; El-Ashry, El-Sayed H. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2004**, *179*, 2653–2665.
20. Zubenko, V. G.; Mikhalevich, M. K. *Khim. Issled. Farm.* **1970**, 26–29.
21. Miyaura, Norio.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457–2483.
22. Amat-Guerri, F.; Liras, M.; Carrascoso, M.L.; Sastre, R. *Photochemistry and Photobiology*, **2003**, *77*, 577–584.
23. Gwynne, E.A.; Holt, J. C.; Dwan, J. R.; Appoh, F. E.; Vogels C. M.; Decken A.; Westcott, S. A. *Helvetica Chimica Acta* **2010**, *93*, 1093–1100.
24. El-Barbary, A. A.; Abou El-Ezz, A. Z.; Sharaf, A. M.; Nielsen, C. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2007**, *182*, 1621–1632.
25. Kadry, A.M.; Mansour, S.A. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 155–157.
26. Khodair, A. I.; El-Subbagh, H. I.; Al-Obaid, A. M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **1998**, *140*, 159–181.
27. Daboun, H.A.; Ibrahim, Y.A. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 41–43.
28. Kadry, Azza M.; Mansour, Salwa A. *J. Heterocyclic Chemistry* **1985**, *22*, 155–157.
29. Daboun, Hamed A.; Ibrahim, Yehia A. *J. Heterocyclic Chemistry* **1982**, *19*, 41–43.
30. Liu, T.; Li, Z.-L.; Wang, Y.; Tian, L.; Pei, Y.-H.; Hua, H.-M. *Natural Product Research* **2011**, *25*, 1596–1599.

31. Turkevich, N. M.; Zubenko, V. G. *Ukrains'kii Khemichnii Zhurnal*, **1960**, 26, 222-226.
32. Niopas, I.; Smail, Gordon A. *Organic and Bio-Organic Chemistry*, **1991**, 1, 113-117.
33. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 03 6.0, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
34. Beke, A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
35. Mucsi, Z.; Szabó, A.; Hermecz, I.; Kucsman, Á.; Csizmadia I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7615–7631.
36. Frank, E.; Mucsi, Z.; Zupkó, I.; Réthy, B.; Falkay, G.; Schneider, Gy.; Wölfling J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3894–3904.
37. Mucsi, Z.; Porcs-Makkay, M.; Simig, G.; Csizmadia, I.G.; Volk, B. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 7282–7290.
38. Gráczol-Fördös, E.; Novák, T.; Blaskó, G.; Fejes, I.; Perron-Sierra, F.; Nyerges, M. *Heterocycles*, **2013**, 87, 2053–2069.

JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Ar:	aril csoport
Ph:	fenil csoport
Pyr:	piridin
Bn:	benzil csoport
Me:	metilcsoport
Et:	etilcsoport
tBu:	terc-butil csoport
MAO:	monoamin oxidáz enzim
IR:	infravörös spektrum
HRMS:	nagy felbontású tömegspektroszkópia
UV:	ultra ibolya sugárzás
MS:	tömegspektrum
NMR:	mágneses magrezonancia spektrum
δ :	kémiai eltolódás
ν :	hullámszám
HPLC:	nagy nyomású folyadék kromatográfia
AcOH:	ecetsav
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamid
RT:	szobahőmérséklet
DMSO:	dimetilszulfoxid
TFA:	trifluorecetsav
TFMSA:	trifluor-metánszulfonsav
MW:	mikrohullámú besugárzás
ΔG :	szabadentalpia változás
ΔH :	entalpiaváltozás
ΔS :	entrópia változás
DIPEA:	diizopropiletilamin
DFT:	Density Functional Theory (Sűrűségfukciónál elmélet)