

PSZICHOENERGIZÁLÓ HATÁSU
HIDRAZIN-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE

Fazekas Gábor
okl.vegyész
doktori értekezése.

Készült:
az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyárban.
Budapest, 1966.



Diss.]

B 130



TARTALOMJEGYZÉK

	oldal
Bevezetés. A pszichikai erősítőszerek kialakulása.....	2.
Pszichoenergetikumok szintézise.	
Phenelzine /2-feniletihidrazin/.....	13.
Pheniprazin /1-fenil-2-hidrazino-propán/. ..	23.
Isocarboxazid /1-benzil-2-/5-metil-3-izoxazolil-karbonil/-hidrazin/.....	35.
Marsilid /1-izonikotinoil-2-izopropil hidrazin/.....	36.
Nuredal /1-izonikotinoil-2-/2'-benzilkarbamil/-etil/-hidrazin/.....	39.
A Nuredal új szintézise.....	44.
Papír- és vékonyrétegekromatográfiai vizsgálatok.....	55.
Reakciómechanizmus.....	60.
Optimális reakciókörülmények.....	70.
Az 1-izonikotinoil-2,2-di/2'-benzilkarbamil/-etil/-hidrazin szerkezete. Ultraibolya, infravörös és mágneses magrezonancia spektroszkópiai vizsgálatok.....	74.
Kísérleti rész.....	92.
Összefoglalás.....	104.
Irodalom.....	108.

B E V E Z E T É S .

A pszichikai erősítőszerek kialakulása

A mai modern ember egyik jelentős problémája, hogy a felgyorsult életritmusból adódó végletes hangulati állapotokat - egyrészt az ideges, ingerlékeny, feszült, másrészt a levertség, koncentrálóképtelenség, általános érdeklődéshiány állapotát - hogyan tudja elkerülni napi munkája közben, embertársaival való érintkezése kapcsán, vagy egy jelentős feladat megoldása előtt. A normálistól eltérő felfokozott vagy éppen depressziós hangulati állapotban az egyén nem képes a termelő vagy tudományos munka területén azt a teljesítményt nyújtani, amit képességeinek birtokában tőle elvárhatnak. Következésképp a hangulati élet gyógyszeres befolyásolása társadalmi szükségletté vált. A mai modern kemoterápia rendelkezésére is állnak ezek a hangulati életet befolyásoló szerek, amelyeknek az ideggyógyászatban való felhasználásuk a jelentősebb, de alkalmasak a fenti - nem is minden esetben kóros - hangulati állapotok megszüntetésére is.

Természetesen az emberek hangulati élete gyógyszeres befolyásolásának szükségessége nem indokolja azt a mértéktelen nyugtató-, ill. energizálószer-fogyasztást, ami szinte divatcikké tesz némely "kellemes"-hatású gyógyszert. Nagyon is igaz azon megállapítás, hogy ha a megol-

datlan probléma által kiváltott nem kóros izgalmi állapotot gyógyszeresen megszüntetjük, ezzel azt a hajtóerőt kapcsoljuk ki, mely egyik motorja volt az emberi fejlődésnek, mivel ez az izgalmi, feszültségi állapot nem gátja, hanem elengedhetetlen feltétele az emberi tevékenységnek /1/.

Az orvosilag nem indokolt, fokozott nyugtató- vagy energizálószer-fogyasztás veszélye nem csökkentheti ezen gyógyszerek jelentőségét. Megfelelő orvosi ellenőrzés mellett mindazok a sajnálatos esetek kivédhetők, melyek a felesleges gyógyszerfogyasztás káros hatásából adódnak. A különböző idegbajok kezelésében pedig ezen új hatástani csoporthoz tartozó gyógyszerek segítségével komoly eredményeket ért el az orvostudomány.

Az ideges állapotok megszüntetésére a "tisztá szedatív hatású" gyógyszerek már régóta ismertek, s az altatószerek kis adagjait is alkalmazta az orvostudomány nyugtatószerként. Azonban a klasszikus értelemben vett szedatívumok és a hipnotikumok kis adagjai /hipnoszedatívumok/ nyugtatóként csak eltompulás, ill. álmoságérzet kifejtése mellett /nem is említve az egyes gyógyszerek kumulációjából eredő mérgező hatást/ hatékonyak. Ez tette indokolttá az új típusú nyugtatószerek kutatását. Olyan új, értékes gyógyszer-tani hatású vegyületekre volt szükség, melyek kizárólag nyugtatók, minden egyéb káros melléktünet nélkül.

Ezen új hatástani csoport trankvilláns néven terjedt el a köztudatban.

A trankvilláns csoport a klasszikus szedatívumoktól és hipnoszedatívumoktól egységesen annyiban különbözik, hogy általában nincs direkt agykérgi támadáspontja és nagy adagjai sem okoznak elalvást. Két nagy alcsoportra minor- és májor trankvillánsok csoportjára osztható. Az elkülönítést a klinikai és hatástani tapasztalatok szükségessé tették, mert a gyógyszerek egy része pszichózisokban adagolva csak egy-egy tünet átmeneti csökkentésére volt képes, egy másik csoport viszont az alapkórkép javulását is eredményezte. E megfigyelés alapján az első csoportot minor, a másikat major trankvilláns névvel különítették el /1, 7/.

A trankvillánsok a fokozott izgalmi, feszült állapotok megszüntetésére alkalmasak, azonban depressziós állapotok kezelésére használhatatlanok, sőt a major trankvillánsok némely esetben ellenjavaltak is.

Az utóbbi években új gyógyszer-csoport keletkezett, melyek nem egységes hatásmechanizmus útján, depressziós állapotok befolyásolására felhasználhatók. A depressziós állapotok gyógyítására alkalmas vegyületeket is két csoportra szokás osztani: thimoanaleptikumok és pszichoenergetikumok csoportjára. A thimoanaleptiku-

mok az un. vitális depressziók oldására alkalmasak, egészséges embereken nem hoznak létre izgalmi állapotot. A pszichoenergizáló vegyületek egészséges embereknek adagolva is bizonyos hangulati emelkedést okoznak /1, 7/.

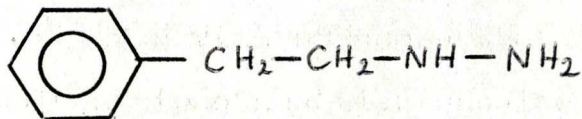
A pszichoenergetikumok hatástanilag szintén két csoportra oszthatók: monoamino-oxidaz-bénítók és nem monoamino-oxidaz-bénítók.

Jelen disszertáció a monoamino-oxidaz-bénítő /MAOI;/ 8 / pszichoenergetikumok szintézisével foglalkozik.

/Ezen új hatástani csoportok elnevezéseit /trankvilláns, timoanaleptikum, pszichoenergetikum/ egy új, önálló tudománnyá vált tudományág a pszichofarmakológia /2-6, 9/ kutatói vezették be./

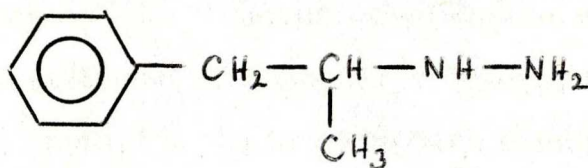
A monoamino-oxidaz-bénítő pszichoenergetikumok egyik jelentős csoportját hidrazin származékok alkotják. Gyógyszertani hatásuk állaton és emberen egyforma. Jellemző rájuk, hogy akut izgatottságot nem okoznak. Tartós adagolásuk során fejlődik ki a jellegzetes pszichoenergizáló hatás.

Kémiaailag talán legegyszerűbb szerkezetű képviselőjük a 2-feniletilhidrazin /Nardil, Monofen, Nardelazine, Phenelzindihydrogénsulfát, Stinerval, W-1544/ 10-14// I. /



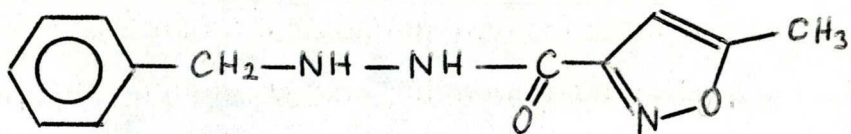
I.

és az 1-fenil-2-hidrazino-propán /Pheniprazin, Catron/ /15-19/ II/.



II.

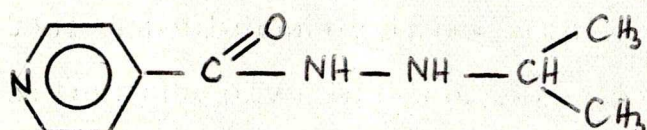
Az 1-benzil-2-/5-metil-3-izoxazolilkarbonil/-hidrazin/ Marplan, Isocarboxazid, Marplon /19// III/,



III.

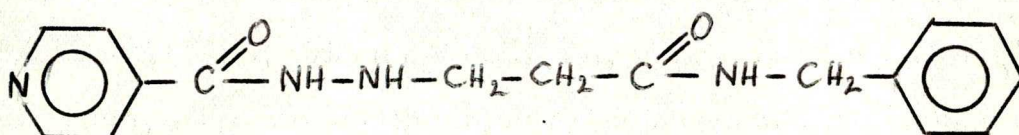
valamint az izonikotinsavhidrazid származékként felfogható 1-izonikotinoil-2-izopropil hidrazin /Marsi-

lid, Iprazid, Iproniazid, Marsalid/ 19-22// IV/,



IV.

továbbá az 1-/2'-/benzilkarbamil/-etil/-2-izonikotinoil-hidrazin /Nuredal, Miamide, Nialamide, P-1133/ 23// V/



V.

már viszonylag több funkciós csoportot tartalmazó kémiai behatások iránt érzékenyebb molekulák.

A Marsilid /1-izonikotinoil-2-izopropil-hidrazin /IV./ közeli rokona az antituberkolotikus hatásáról ismert Isonicidnek. A Marsilid farmakológiai hatásának előterében a pszichomotoros izgatottság áll, melyet a farmakológusok szoros összefüggésbe hoznak a monoamino-oxidáz-bénítő hatással. A központi idegrendszer adrenalin, nor-adrenalin, és szerotonin szintje Marsilid adagolás után jelentősen emelkedik. Feltehe-

tőleg ez okozza a pszichomotoros izgatottságot. A szervezetben valószínűleg elbomlik, mert a vizeletből csak az izonikotinsav komponens mutatható ki. Az elimináció lassu, ezért a Marsilid tartós, komulativ hatásu gyógyszer. Sulyos és középsulyos depressziók kezelésére használják.

A Phenelzin /2-feniletihidrazin;I./ ötször erősebb MAOI hatással rendelkezik, mint a Marsilid, hatása tartama is lényegesen hosszabb. Általános hatása megfelel a szimpatomimetikus aminokénak /24/. Endogén és tüneti depressziók gyógyításánál alkalmazzák.

A Pheniprazin /1-fenil-2-hidrazinopropán, II/ és az Isocarboxazid /1-benzil-2-/5-metil-3-izoxazolilkarbonil/-hidrazin, III/ indikációs területe általában megegyezik a Marsiliddal.

A Marsilid, Phenelzin a Pheniprazin és az Isocarboxazid klinikai jelentősége csökkent a jelenleg talán legértékesebb, hasznos járulékos hatásokkal is rendelkező, pszichoenergetikum a Nuredal /1-/2'-benzil-karbamil/etil/-2-izonikotinoil-hidrazin;V./ megjelenésével. A Nuredal azonos dózisa lényegesen nagyobb aktivitást eredményez lelki depressziók kezelésében, mint az eddig ismert gyógyszerek, terápiás indexe is nagyobb, mint a korábbi antidepresszánsoké.

Mivel a Nuredal képezi jelen disszertáció fő témáját farmakológiáját is részletesebben ismertetem.

A Nuredal monoaminooxidáz-enzim-bénítő /MAOI/. Állatkísérletekben az agyvelőnek mind nor-adrenalin, mind szerotonin szintjét növeli, mivel lebontásukat gátolja. MAOI hatására utal továbbá az a tény, hogy a tengerinyul 5-hidroxitriptamin kiváltotta hypertermiáját fokozza, valamint az, hogy patkányoknál a dioxifenilalanin /DOPA/-Nuredal kombináció bizonyos magatartásbeli változtatásokat okoz. A Nuredal a legalacsonyabb toxicitású MAOI-anyagok egyike. A Nuredalnak számos komplex - látszólag nem azonos, vagy csak hasonlóan ható mechanizmus szerint lezajló megbetegedésre kifejtett terápiás hatása az enzim-gátlás eredményeként jelentkező metabolikus hatások eredménye.

A Nuredal az endogén, vagy reaktív depresszió összes fokozatának /enyhe, közép súlyos, súlyos/ kezelésére javallt. A pszichoneurotikus depresszió minden tünete /szomoruság, indokolatlan önvád, koncentráció képtelenség, energiahány, étvágytalanság, álmatlanság, fáradékonyság és az általános érdeklődéshiány/ a készítmény hatására jól reagál.

Extrém stress, vagy különböző organikus állapotok kiváltotta reaktív depresszióknál is hatásos a Nuredal.

A Nuredal súlyosabb pszichotikus depressziók esetén is hasznos gyógyszer. Az elektrosokk terápiát nem helyettesíti, de bizonyos eseteknél lehetővé teszi az elektrosokk kezelések számának és gyakoriságának csökkentését. Más trankvillánsokkal kombinálva hasznos lehet súlyos deprimált schizofréniás betegek kezelésénél is.

Oligofréniás /cerebráldefektusos/ gyermekeknél a Nuredalt hasznosnak találták a hypodinamiás státus javítására. A Nuredal emeli a pszichomotoros aktivitás szintjét, javítja a gyermekek viselkedését, és javítja az emocionális hozzáférhetőséget. Intézeti kezelésnél hasznossága az apátia, az elzárkózottság, a passzivitás csökkenésében, az energia növekedésében és a hangulat pozitív irányu eltolódásában jelentkezik. A hipodinamimentális retardációhoz társult petit-mal eseteket a Nuredal jól befolyásolja. Mongoloid betegek tudatállapotát emeli, ezek reszponzivitását és együttműködési készségüket növeli.

A Nuredal krónikus és senyvesztő megbetegedések azon eseteinél, ahol ezek erős fájdalommal járnak, hasznosnak bizonyult, akár önmagában, akár más szerekkel együtt alkalmazva, a még elviselhetetlen mérvű fájdalmak - teljes vagy részleges - oldására is. Legyengülési állapotokban javítja az étvágyat és súlygyarapodást

eredményez. Az eddigi eredmények alapján különösen jónak bizonyult a Nuredal az angina pectorisos, valamint az inoperábiális malignomáknál, reumás megbetegedéseknél, neuritiseknél és neuralgiáknál fennálló fájdalmak esetén. A Nuredal alkalmazása fenti megbetegedéseknél a specifikus gyógyszerelés mennyiségének nagymérvű csökkentését eredményezheti.

Angina pectorisos betegek nagy részénél az attackok számának és gyakoriságának csökkenését eredményezi, sőt az esetek jelentős részénél az attackokat kivédi; mindenesetre a nitroglicerinnel mennyiségének csökkentését általában lehetővé teszi.

Karcinomás fájdalmak esetén a narkotikumok és analgetikumok mennyiségének jelentős csökkentését teszi lehetővé, azon túl, hogy a betegek mentális állapotát javítja.

Reumás bántalmaknál a fájdalmak legtöbbször megszűnnek Nuredal alkalmazása esetén. A Nuredal akár önmagában, akár specifikus terápiával együtt alkalmazható.

Többek között a kompresszív neuralgia, radikulitis és trigeminus neuralgia a Nuredalra jól reagálnak.

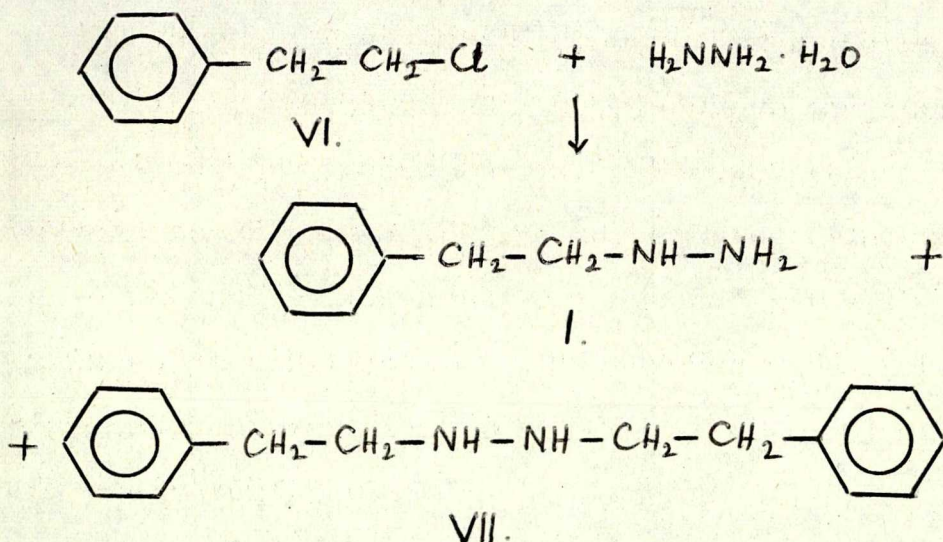
A fenti megbetegedések mindegyikéhez gyakran társul az általános állapot enervációja, amely gyen-

geségben, bizonytalanságban, kimerültségben, fáradékonyságban és neuraszténiában nyilvánul meg leggyakrabban. Ezeket a Nuredal terápia igen kedvezően befolyásolja. A Nuredal terápia folyamán ritkán és enyhe fokban jelentkeznek csak melléktünetek.

PSZICHOENERGETIKUMOK SZINTÉZISE.

2-Feniletilhidrazin /Phenelzine, I./ szintézise.

A 2-feniletilhidrazin kémiaailag viszonylag egyszerű vegyület. E. Votocek és munkatársai /25/ már 1932-ben szintetizálták. 2-feniletilkloridot /VI./ reagáltattak hidrazinhidrátval.



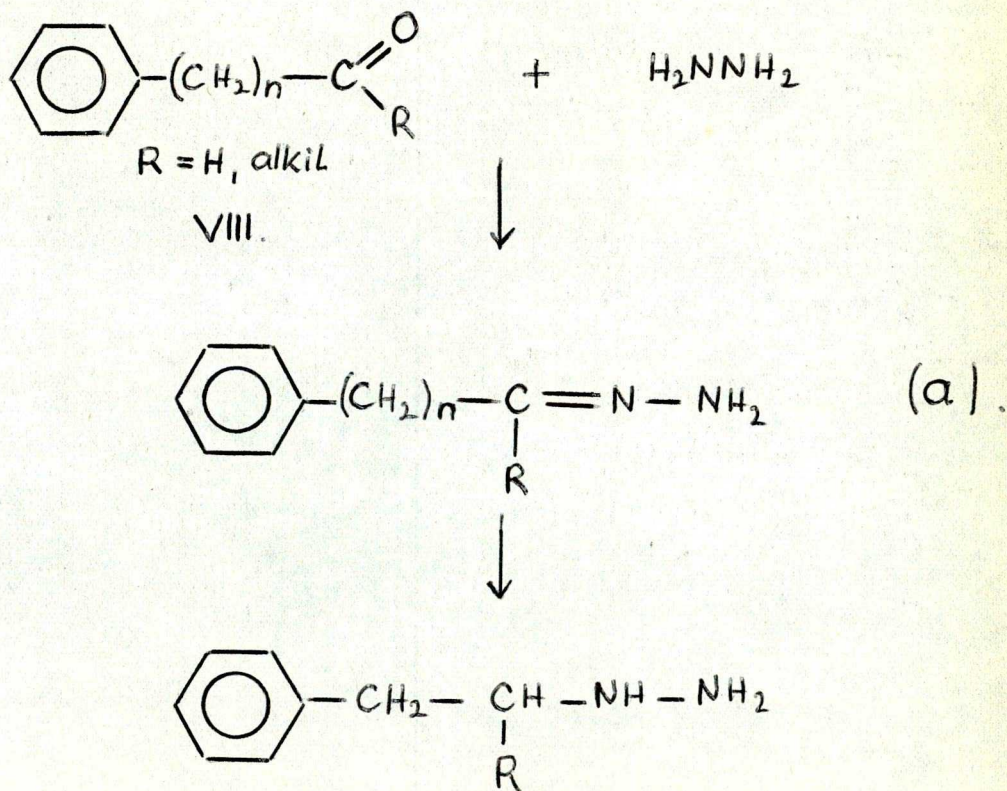
és 1,2-di/2-feniletil/-hidrazin /VII/ mellett monoszubsztituált származékot, 2-feniletilhidrazint /I/ is nyertek. Nem tulajdonítottak különösebb jelentőséget vegyületüknek, csak modellvegyületként használták, szerves hidrazinszármazékként, különböző hidrazinok előállítására.

Közel harminc év elteltével kezdtek csak ismét foglalkozni a 2-feniletilhidrazinnal. Amerikai kutatók azt vizsgálták, hogy milyen gyógyszer-tani hatás-

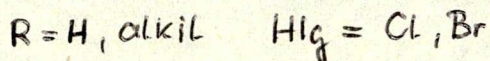
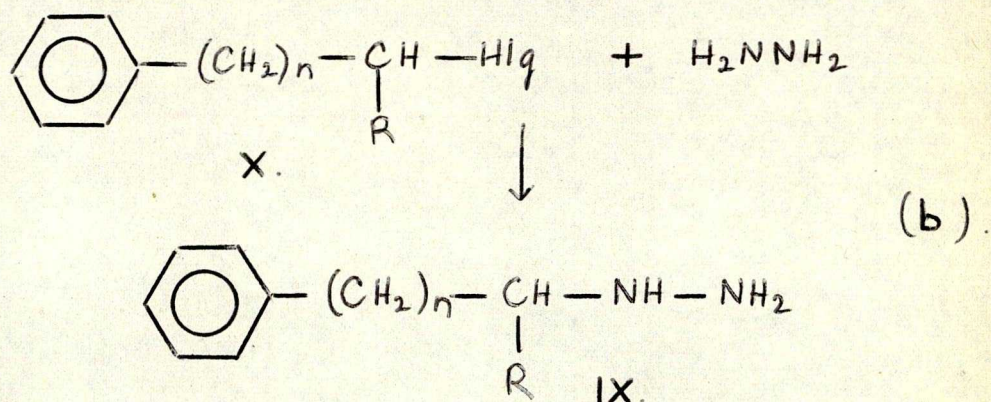
változással jár a szimpatomimetikus aminok esetében, ha az amino csoportot hidrazinra cserélik /26/.

/Az aralkilaminok közül legerősebb szimpatomimetikus hatása Barger, Dale /27/ megállapításai alapján a 2-feniletilaminnak, ill. az 1-fenil-2-aminopropánnak van. Az előbbi aminó származék hidrazin analogonja a 2-feniletilhidrazin, az utóbbié az 1-fenil-2-hidrazinopropán./ J.H. Biel és munkatársai /28/ azt tapasztalták, hogy a hidrazin analogok gyógyszerertani hatása kettős. Egyrészt a központi idegrendszerre mint direkt stimulánsok hatnak /analgetikus hatás/, másrészt a monoaminoxidáz enzimét bénítják /MAOI hatás/.

A szimpatomimetikus aminok hidrazin analogjai /IX/ szintézisét aralkilhidrazinok esetében az illető fenil-alkanon /VIII/ redukativ hidrazinolízisével /a/,



vagy a hidrazin fenilalkilhaloidokkal /X/ való szubsztitúciója révén oldották meg /b/.

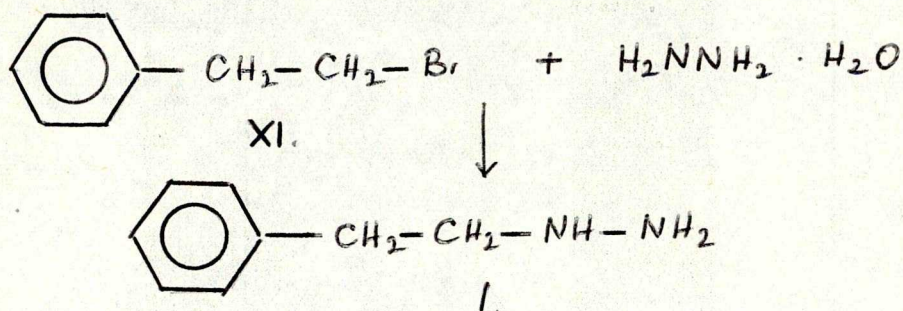


Reaktív aldehidek esetében azonban nehéz a reakciót megállítani monoszubsztituált hidrazon fázisban, hidrazon képződés mellett azin származék is keletkezik. Fenilalkilhaloidok pedig hidrazinnal polialkilezett hidrazint is eredményezhetnek. A káros melléktermékek képződését bizonyos mértékig visszaszoríthatjuk nagy feleslegben alkalmazott hidrazin reakcióba vite-lével. /3-5 mól hidrazin felesleg/.

A 2-feniletilhidrazin farmakológiai hatásá-nak ismeretében számos ipari eljárást dolgoztak ki e vegyület szintézisére, főképpen a fent említett két reakciótípus alapján.

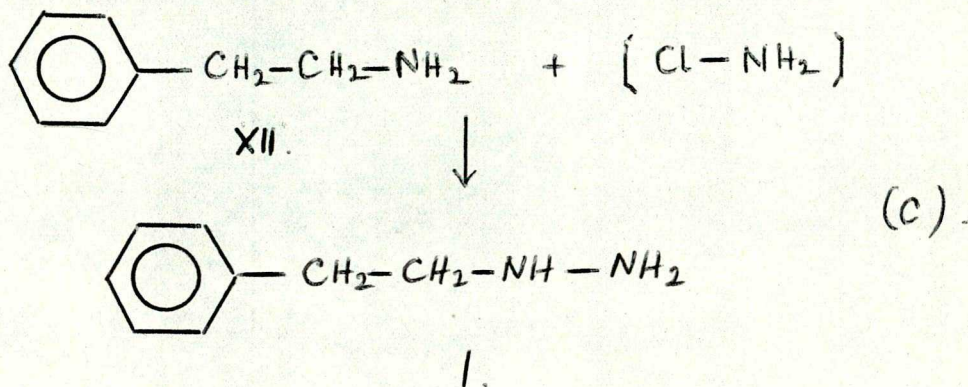
J.H. Biel és munkatársai /28/ hidrazinhidrát etilalkoholos oldatához adagolták a 2-feniletilbromi-

dot /XI/, ügyelve arra, hogy a reakció folyamán állandóan hidrazin felesleg legyen jelen.

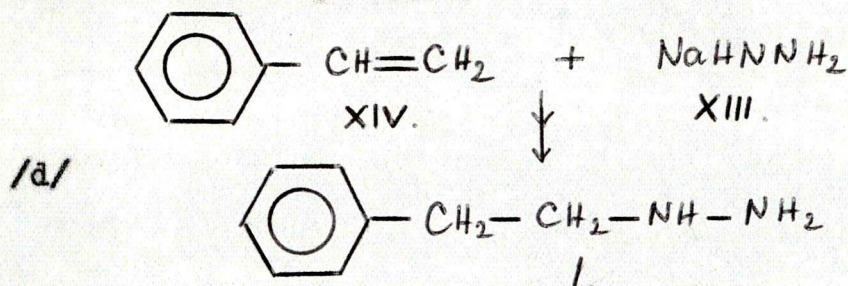


Szovjet kutatók továbbfejlesztették ezt az eljárást. Még optimálisabb reakciókörülmények kidolgozásával tulnyomórészt monoszubsztituált hidrazin származékokat /tehát hasznos terméket/kaptak . A.N. Kost és társai /29/ 2-feniletilklorid és 96 %-os hidrazinhidrát reakciója útján 83 %-os nyeredékkal /az előző leírások 40-50 %-os kitermelésével szemben/ kapták a 2-feniletilhidrazint. Más kutatók a hidrazin 2-feniletilkloriddal való szubsztituciójakor keletkezett 2-feniletilhidrazint savanyu szulfát sója alakjában preparálták ki /30/.

Módosított Raschig hidrazin szintézis /31, 32/ alkalmazása alapján is állítottak elő 2-feniletilhidrazint, vagyis a 2-feniletilaminból /XII/ klóraminnal alakították ki a hidrazin csoportot.



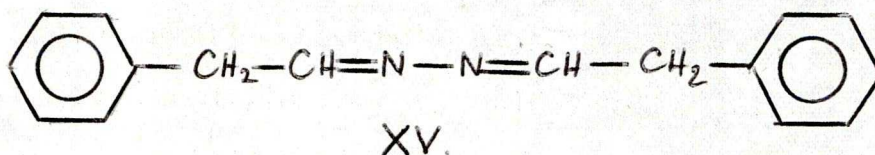
A klóramint ekvivalens alkálifém-hipo klorit és ammónia alkoholos közegben való egymáshatásából a reakcióelegyben készítik el. Egy további, újszerű reakciótípus: nátriumhidrazid /XIII/ stírolra /XIV/ történő addíciója /33/.



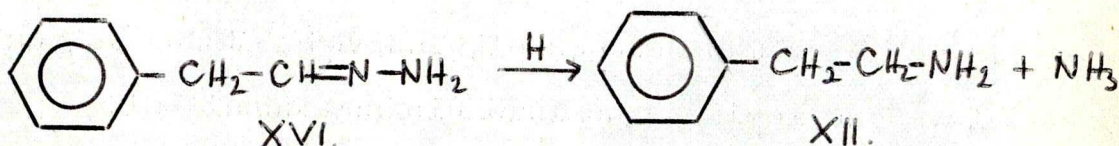
Mivel a nátriumhidrazid rendkívül explozív és nehezen eltartható vegyület e szintézismódszer preparatív jelentősége korlátozott. Az eddig ismertetett négy reakciótípus /a, b, c, d,/ alkalmazásának számos preparatív nehézsége van.

A hidrazin 2-feniletílháloidoikkal való szubsztitúciója a primer termék szempontjából optimális reakciókörülmények kiválasztása esetén is jelentős mennyiségű biszubsztituált származékot ad. E szubsztitúciós reakciónál a feleslegben alkalmazott hidrazin /legtöbbször hidrát alakban/ egyben a keletkezett halogénhidrogént só formájában megköti. A hidrazin, sőt sói is köztudomásúlag bomlékony vegyületek /34/. Hevítésre bomlanak sőt explodálhatnak. Emiatt a reakciókörülmények kiválasztásánál figyelembe kell venni ezeket a tényeket is.

A redukativ hidrazinolízis alkalmazása esetén /b/ káros mellékreakció az azinképződés /XV/.



A megfelelő hidrazon tulhidrogénezése amin képződéséhez vezethet.



Csak specifikus katalizátor alkalmas /pl Adams katalizátor/ arra a célra, hogy a hidrogénezés hidrazin fázisban megálljon. Preparatív nehézséget okoz még e reakciótípus szerinti 2-feniletílhidrazin előállításnál a kiindulási anyagként felhasznált fenilacetaldehid bomlékony volta is.

2-feniletílamínból /XII/ Raschig hidrazin szintézissel /c/ történő előállítás módnál a klórtartalom exakt mérésének nehézsége okoz problémát, a káros melléktermékképződés mellett.

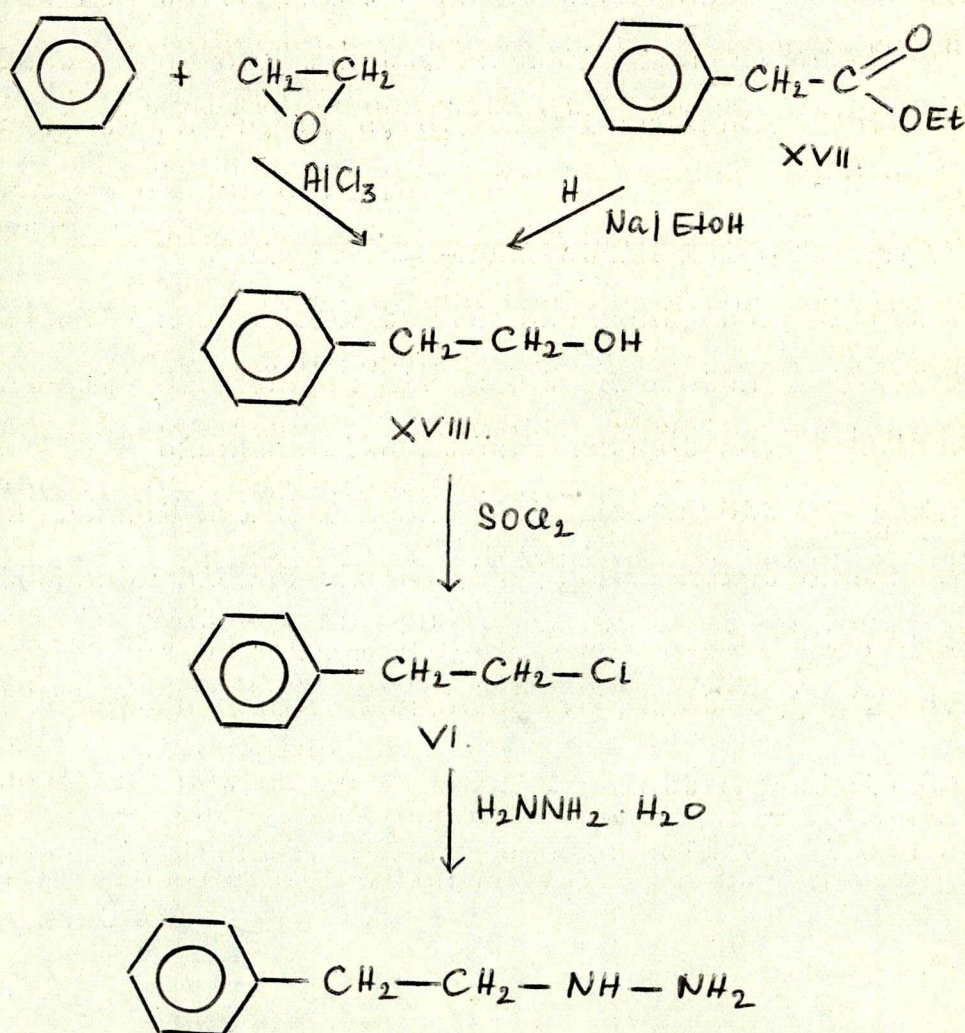
A /d/ reakcióegyenlet szerinti szintézismód nem képezheti egy ipari eljárás alapját a nátriumhidrazid explozív, bomlékony volta miatt.

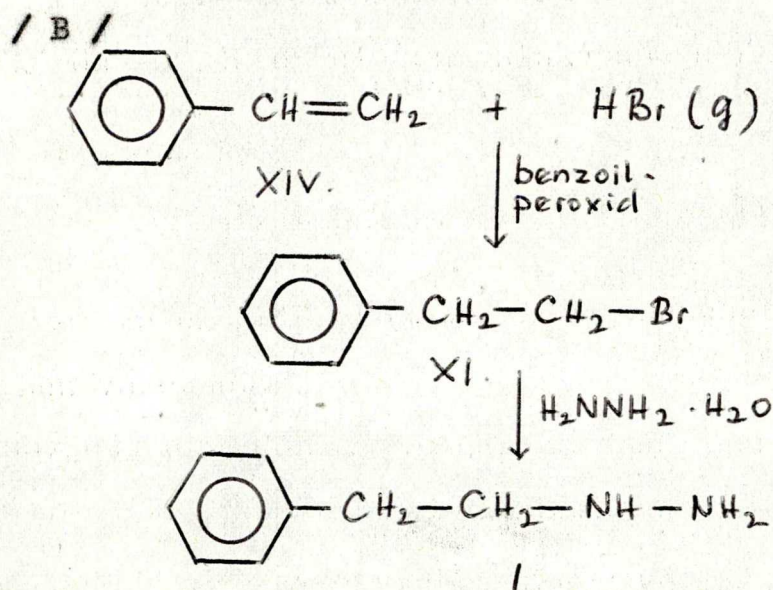
A fenti négy szintézismód részletes elemzése eredményeként megállapíthatjuk, hogy 2-feniletílhidrazin előállítására legalkalmasabb az /a/ reakciótípus,

vagyis hidrazin szubsztituálása 2-feniletilhaloidokkal. Ezt a reakcióutat választottuk az általunk kidolgozott ipari szintézis alapjául.

Mivel a közvetlen kiindulási anyagok sem álltak rendelkezésünkre, ezen viszonylag kémiailag egyszerű alapanyagok előállításával is foglalkoznunk kellett. A 2-feniletilhidrazin ipari szintézisére két, lényegesen nem eltérő szintézis-változatot dolgoztunk ki, az alábbi reakcióegyenletek alapján:

/ A /

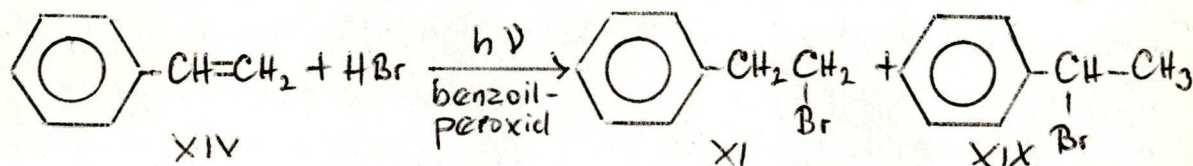




Az /A/ reakciót szerinti eljárásnál kétféle módon állítottuk elő a 2-feniletalalkoholt /XVIII/ ismert módszerek szerint, Fenilecetsavetilésztér /XVII/ redukciójával, ill. benzol és etilénoxid Friedel-Crafts reakciója útján. A fenilecetsavetilésztért naszcens hidrogénnel /nátrium+alkohol/ redukáltuk 2-feniletalalkohollá. Ez az alkohol előállításmód azonban csak a biztonságtechnikai előírások pontos betartása esetén veszélytelen, a nátrium szuszpenzió miatt./ Jobban kézbentartható és jobb nyeredéket eredményező eljárás a benzol és etilénoxid aluminiutriklorid jelenlétében végrehajtott Friedel-Crafts reakciója 2-feniletalalkohol készítésére. A 2-feniletalalkoholból tionilkloriddal képeztük a 2-feniletalkloridot /VI/, majd ez

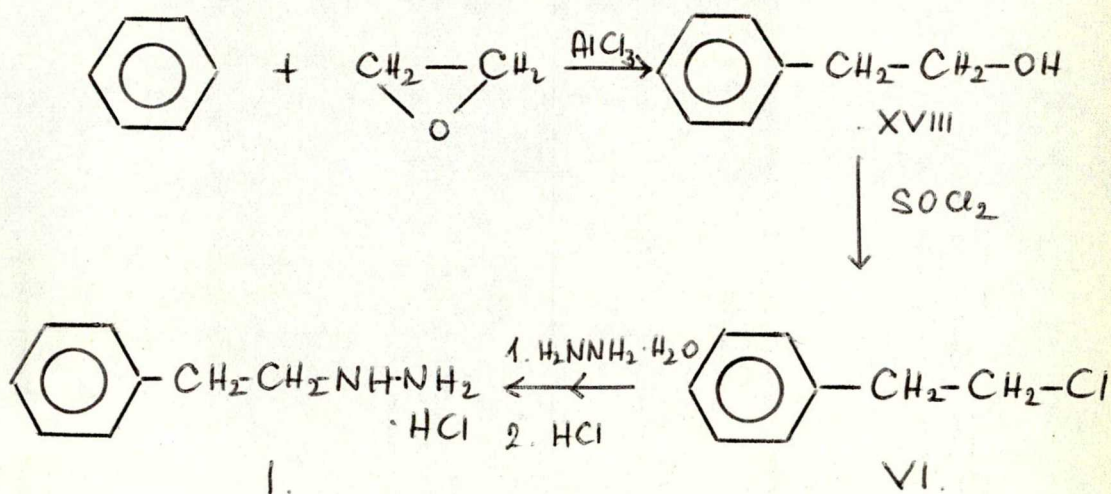
utóbbi vegyületet hidrazinhydráttal reagáltatva kaptuk a 2-feniletilhidrazint /I/, melyet stabil monohidrogén-klorid sója formájában preparáltuk ki.

A /B/ reakcióegyenlet szerinti előállítás-mód azért látszott célravezetőbbnek, mert itt stirol-ból egy lépésben, benzoilperoxid jelenlétében végrehajtott anomális hidrogénbromid addícióval képeztük a 2-feniletilbromidot. Azonban a hidrogénbromid addíciónál a benzoilperoxid és fény jelenléte ellenére 1-fenil-1-bróm-etán /XIX/ is képződött, aminek a 2-feniletilbromidtól való elválasztása még frakcionált desztillációval sem bizonyult kielégítőnek.



A 2-feniletilklorid és 2-feniletilbromid hidrazinnal lejátszódó szubsztitúciós reakciójának eredményeiből azt a következtetést vonhattuk le, hogy a kloridszármazék alkalmasabb 2-feniletilhidrazin előállítására. Közismert, hogy az alkilbromidok reaktívabbak, mint a kloridok, azonban jelen esetben az aktívabb 2-feniletilbromid felhasználásakor viszonylag több diszubsztituált hidrazin-származék keletkezik, mint 2-feniletilklorid esetében, a diszubsztituált származék pedig

gyógyászatilag értéktelen melléktermék. Ez a tény és a 2-feniletílbromid tisztítási nehézségei készítettek bennünket arra, hogy a 2-feniletílhidrazin szintézisét 2-feniletílklorid felhasználásával dolgozzuk ki. Tehát a két szintézis-változat elemzése után a 2-feniletílhidrazin előállítására választott reakcióutunk a következőképpen egyszerűsödött:

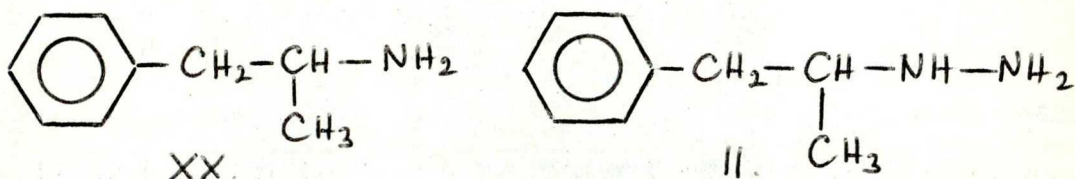


A benzol hidroxietilezése etilénoxiddal Friedel-Crafts reakció szerint ment végbe közepes nyeredékkel /30-45%/, de mindkét alapanyag viszonylag olcsó volta és a reakció egyszerű kivitelezhetősége miatt mégis ez a reakcióút adta a legrentábilisabb 2-feniletílklorid szintézist. A tionilkloriddal dimetilanilin jelenlétében végrehajtott hidroxil-klór csere a szokott módon magas nyeredékkel eredményezte a 2-feniletílkloridot. A hidrazin 2-feniletílkloriddal való szubsztitúciója után nyert 2-feniletílhidrazint monohidrokloridja alakjában

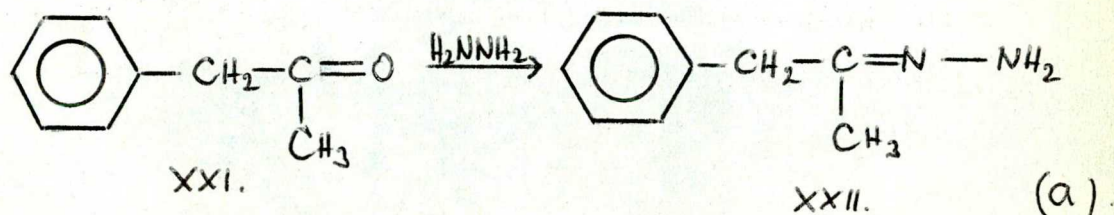
preparáltuk ki. Ez a termék satabilis és vizoldékony-sága miatt alkalmassá vált injekció formájában való gyógyszerkiszerezésre is.

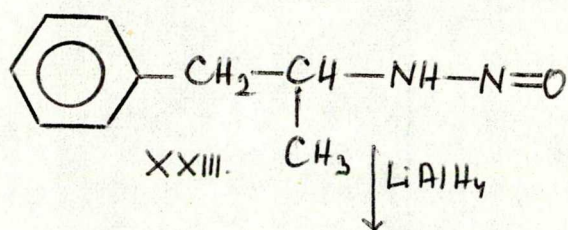
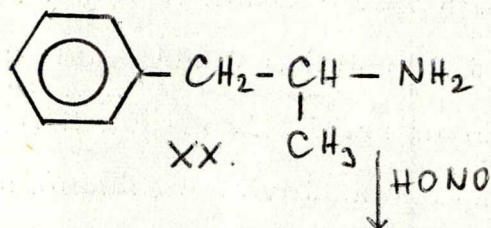
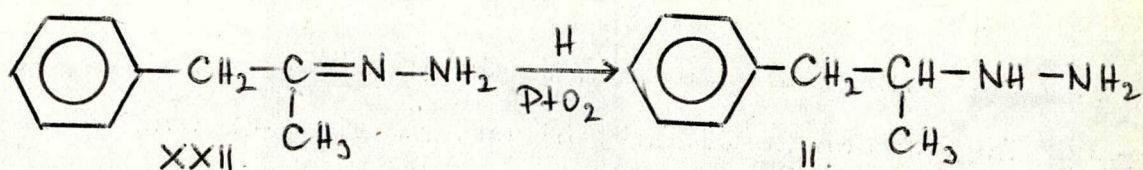
1-Fenil-2-hidrazino-propán /Catron, Pheniprazin /II/ szintézise.

Az 1-fenil-2-hidrazino-propán értékes gyógyászati tulajdonságai a 2-feniletilhidrazinéhoz hasonlóan a szimpatomimetikus aminok hidrazin analogonjai elkészítése és összehasonlító gyógyszerhatástani vizsgálatánál derült ki. Az 1-fenil-2-amino-propán /amfetamin, benzedrin, aktedron /XX// hidrazin analogonja az 1-fenil-2-hidrazino-propán.

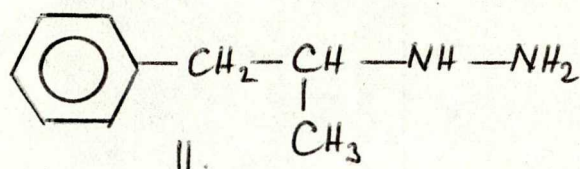


A fenti hidrazinszármazék szintézisét nagy vonalakban a 2-feniletilhidrazinhez hasonlóan oldották meg, először 1958-ban /35/. A Lakeside Laboratórium szabadalmi két reakcióutat ismertetnek /36-38/. Reduktív hidrazinolízis /a/, ill. nitrozamin származék hidrogénezése útján /b/ építik fel az 1-fenil-2-hidrazino-propánt.





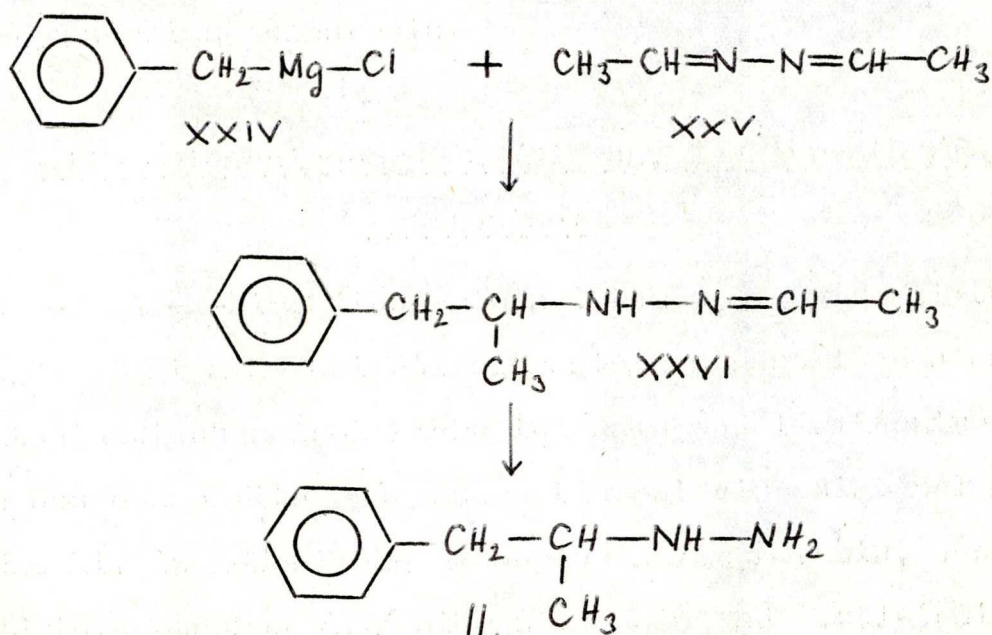
(b).



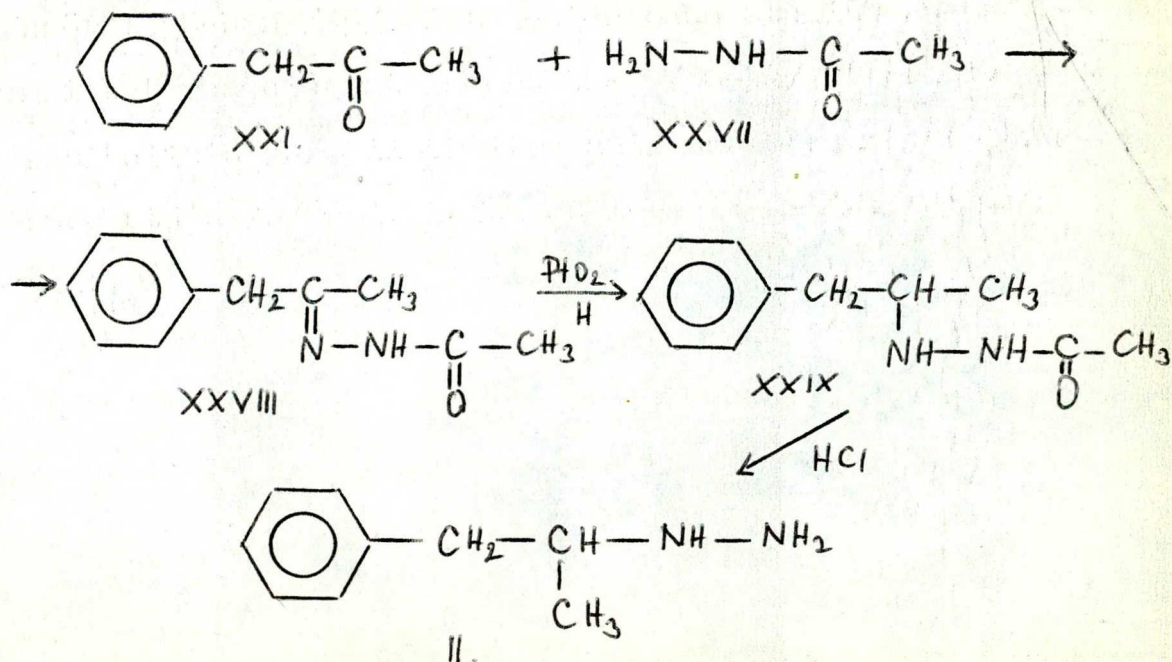
Az /a/ reakcióegyenlet szerint a fenilaceton /XXI/ és hidrazin reakciójából nyert fenilaceton-hidrazont /XXII/ Adams katalizátor felhasználásával hidrogénezik, a /b/ eljárás alapján az 1-fenil-2-propilamin /XX/ nitrozálása után kapott N-nitrozó 1-fenil-2-propilamint /XXIII/ litiumaluminium-hidriddel való hidrogénezéssel alakították át a kívánt 1-fenil-2-hidrazino propánná /II/.

Kefalas /39/ benzilmagnézium klorid /XXIV/ és acetaldazin /XXV/ egymásrahatásakor keletkező ve-

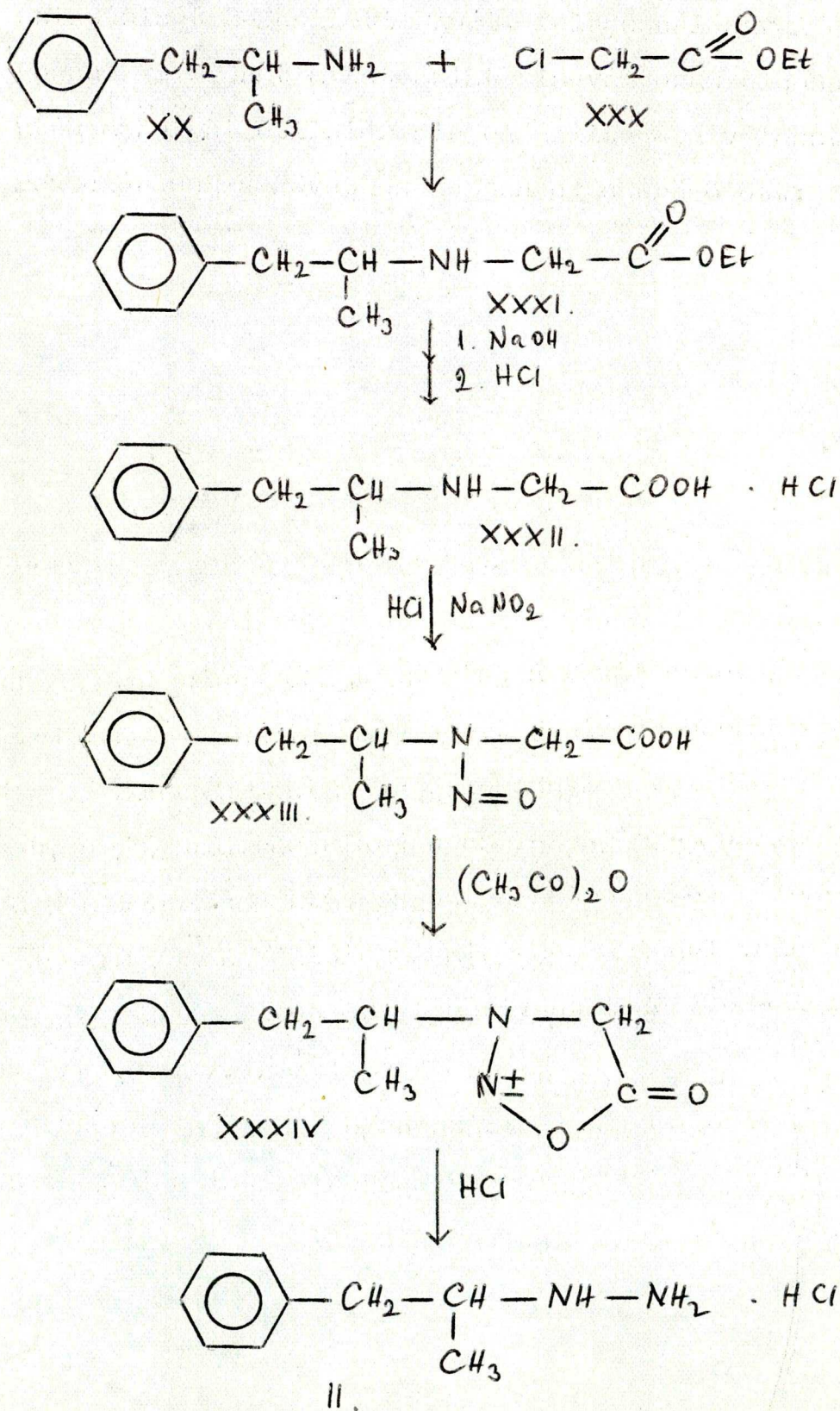
gyület /XXVI/ elbontásával nyert 1-fenil-2-hidrazino-propánt /II/.



Spanyol és japán szerzők /40-41/ az azinképződés kizárása céljából fenilacetont /XXI/ acetilhidrazinnal /XXVII/ reagáltattak, az így keletkező fenilaceton-/2-acetilhidrazont /XXVIII/ hidrogéneztek és a képződött 1-fenil-2-acetilhidrazino/-propán /XXIX/ sósavas hidrolizise után kapták az 1-fenil-2-hidrazino-propánt /II/.

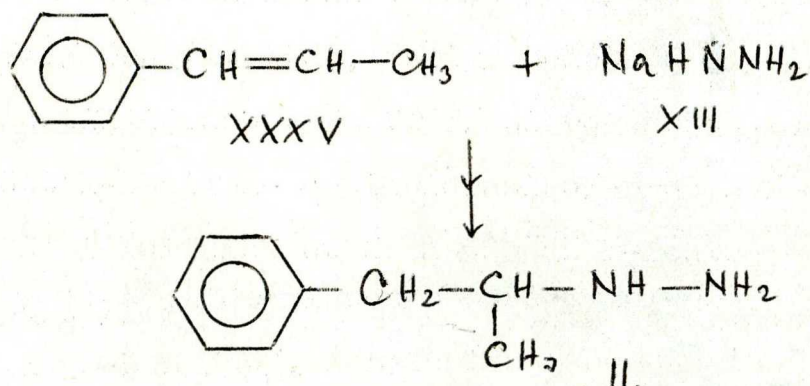


Szovjet kutatók /42-43/ az 1955-ben publikált, új hidrazin előállítási módszer /44/ alapján dolgozták ki az 1-fenil-2-hidrazino-propán szintézisét.



2-fenilizopropilamint /XX/ klórecetsavetilés-
terrel /XXXI/ kondenzáltak és az N-/2-fenilizopropil/
glicin etilészterét /XXXI/ kapták, melyet lugos el-
szappanosítás és ezt követő savanyítás után N-/2-fe-
nilizopropil/-glicinné /XXXII/ alakítottak. A nitro-
zálás után nyert N-nitrozo-N-/2-fenilizopropil/-gli-
cin /XXXIII/ ecetsavanhidrid hatására 3-/2-fenili-
zopropil/-szidnont /XXXIV/ ad, melyet sósavas bontás-
sal alakítanak át 1-fenil-2-hidrazino-propán hidroklo-
riddá /II/.

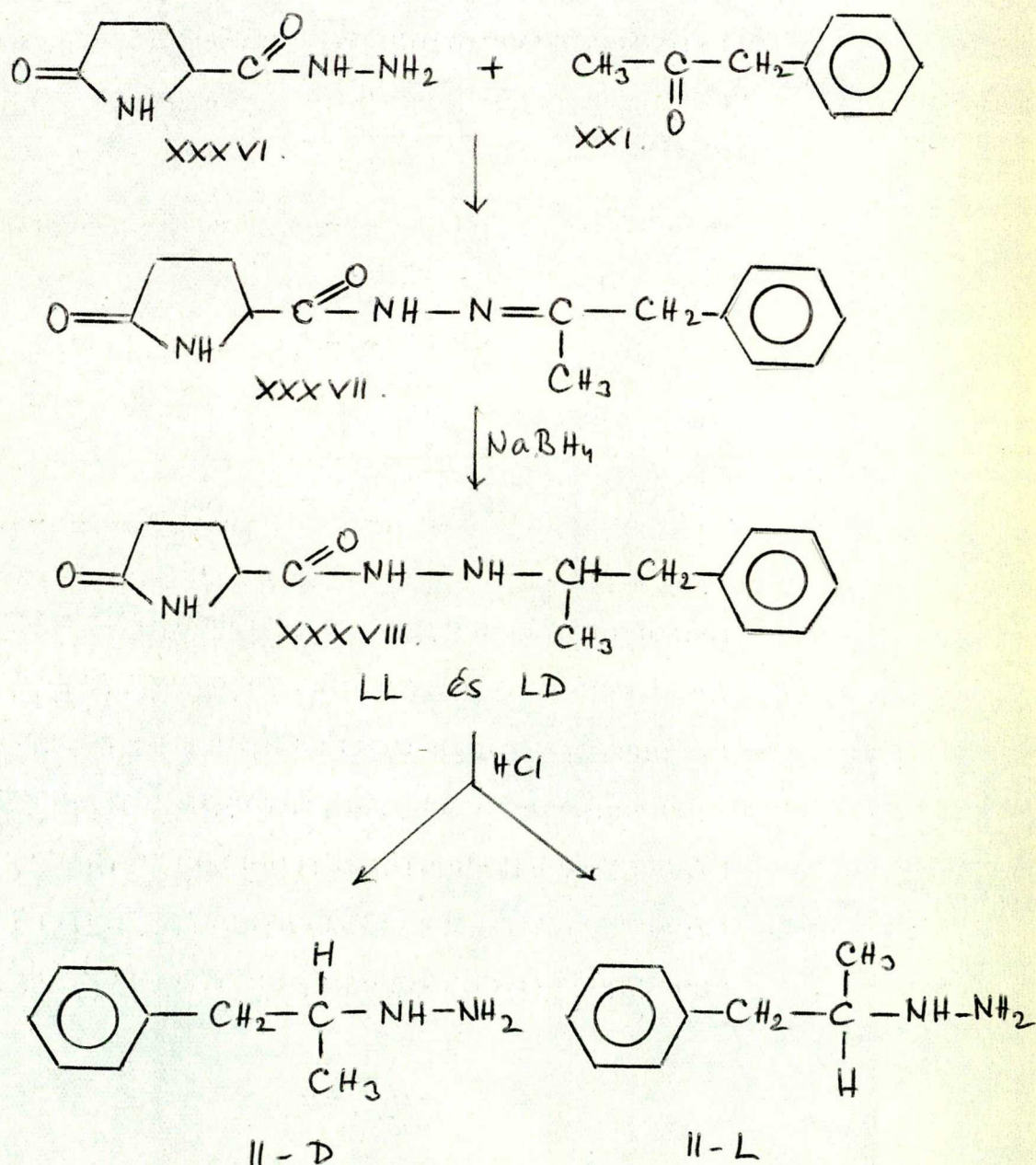
A nátriumhidrazidos hidrazin előállítási
módszert az 1-fenil-2-hidrazino^{propán} előállításánál is al-
kalmazták /45/. 1-fenilpropén /XXXV/ nátriumhidraziddal
reagáltatva 1-fenil-2-hidrazino-propánt /II/ ad.



Az 1-fenil-2-hidrazino-propán optikailag aktív szén-
atomot is tartalmaz. Ez a tény arra készítette a kuta-
tókat, hogy megvizsgálják, hogy a D és L módosulat,
ill. a racém vegyület gyógyszer-tani hatás-erőssége kö-
zött van-e eltérés /46/. Kísérleteik során azt tapasztal-

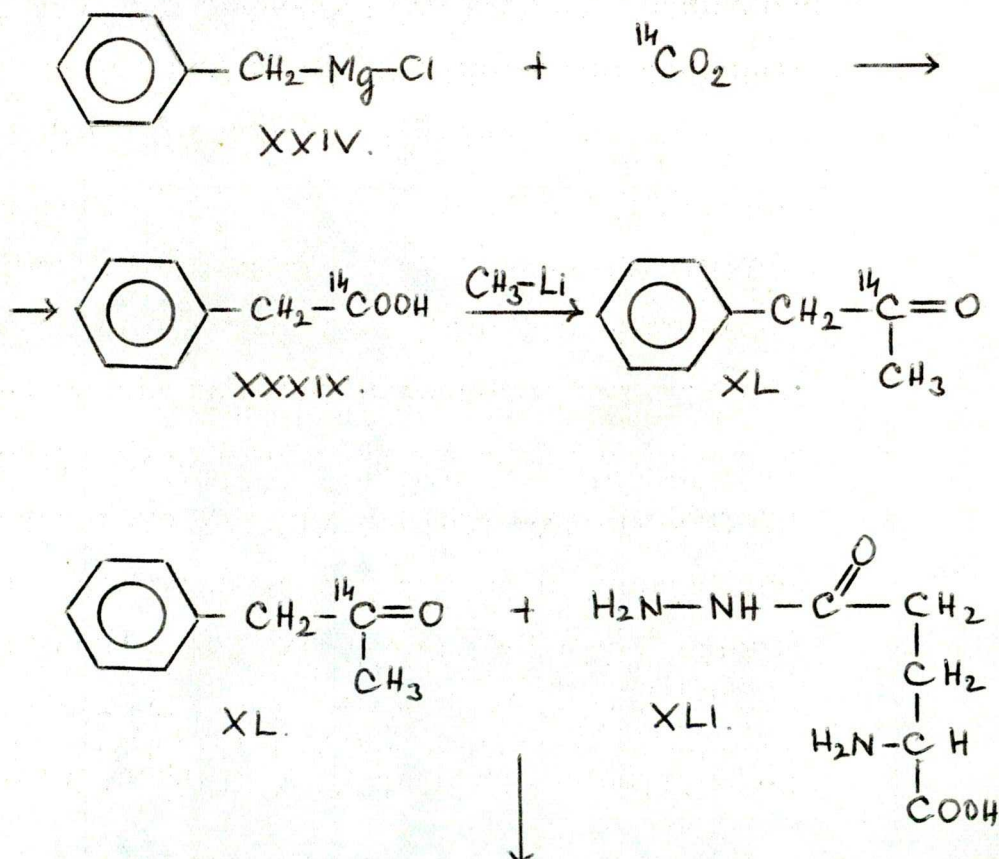
talták, hogy a tiszta D módosulat in vitro 50 %-kal aktivabb a DL vegyületnél, ill. kétszer aktivabb a L-módosulatnál MAOI hatásvizsgálat esetében. Az L-izomer analeptikus hatása egytizede a D-módosulaténak és egyharmada a racemáténak.

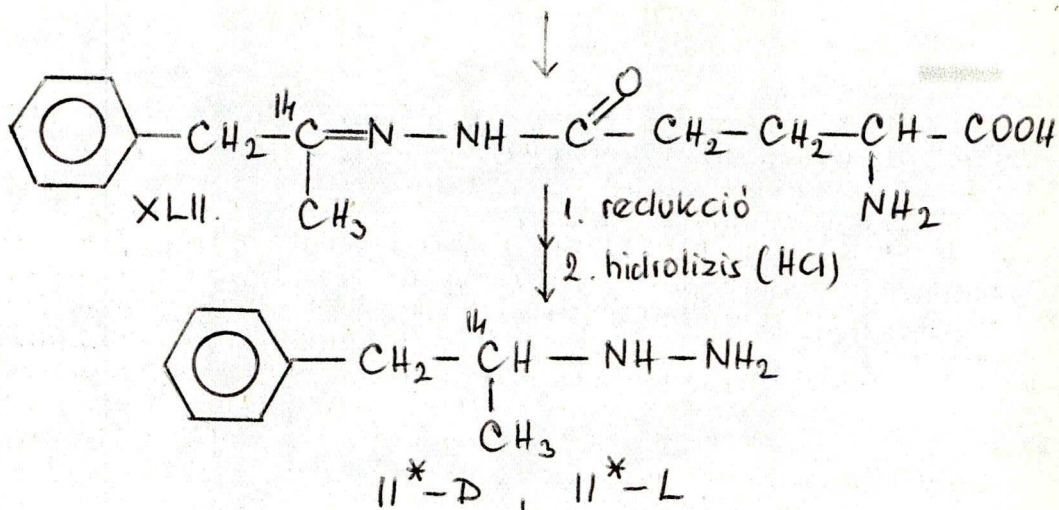
Az 1-fenil-2-hidrazino-propán antipódok elkülönítését a következő reakcióegyenlet szerint végezték el /47/.



R-pirolutaminsav-hidr azidot /5-oxo-pirrolidinkarbonsav hidrazid /XXXVI// kondenzáltak fenilacetonnal /XXI/, majd a képződött N-L-pirolutamoil-N'/1-fenil-2-propiliden/-hidrazint /XXXVII/ natriumborohidriddel redukálták. Az így kapott enantiomorf sópárt /XXXVIII/ frakcionált kristályosítással választották szét. Az egyes sópárok sósavas hidrolizise adta a D- ill. L-1-fenil-2-hidrazino-propán hidrokloridot /II-D, II-L/.

Az 1-fenil-2-hidrazino-propán gyógyszer-tani hatásmechanizmus vizsgálata céljából az optikailag aktív szénen jelzett vegyületet is szintetizálták /48/.





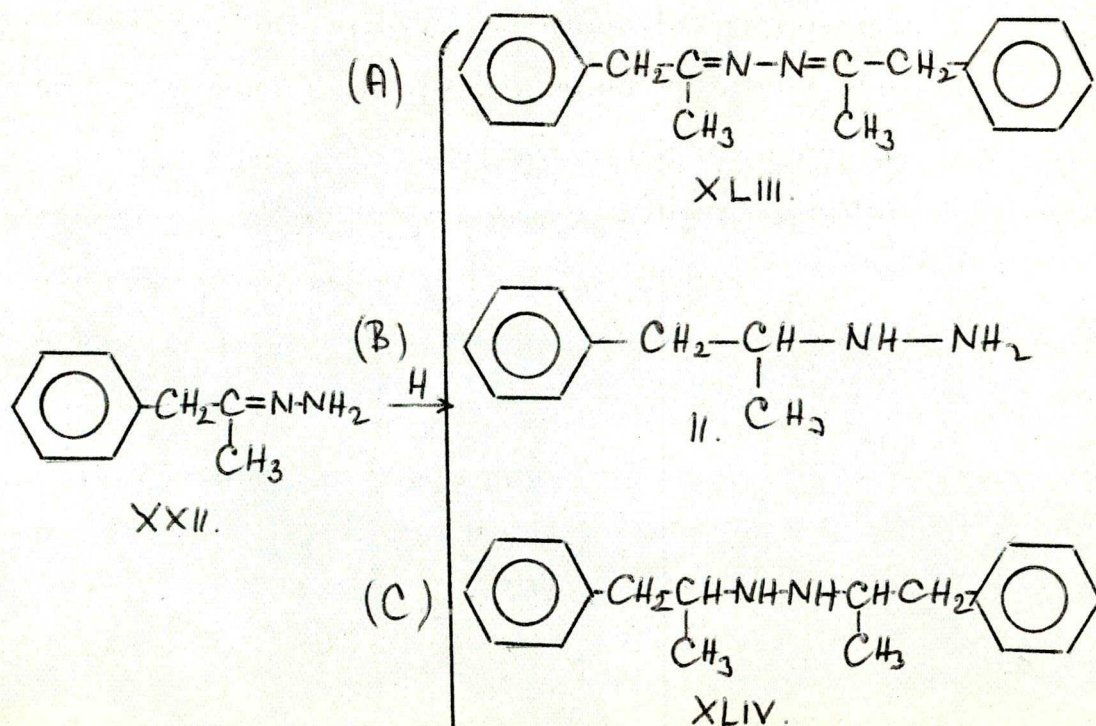
Benzilmagnéziumklorid /XXIV/ jelzett $^{14}\text{CO}_2$ -dal való Grignard-reakciója által nyert jelzett fenilecetsavat /XXXIX/ metillitiummal jelzett fenilacetonná /XL/ alakítottak, melyet kondenzáltak L-glutaminsav-hidraziddal /XLI/. A kondenzációs termék /XLII/ redukciója után kapott diasztereomer sópár frakcionált kristályosítással való szétválasztása és ezt követő sósavas hidrolízise tiszta D, ill. L, optikailag aktív szénatomon jelzett 1-fenil-2-hidrazino-propán hidrokloridot /II^{*}-D, II^{*}-L/ eredményezett.

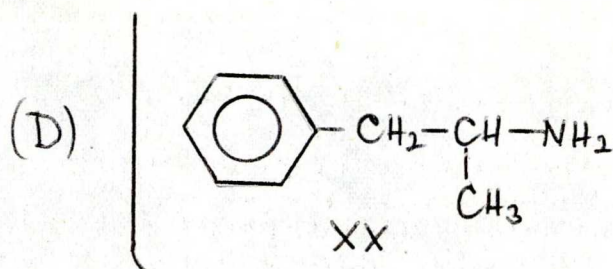
Összefoglalva az eddig ismerttetett szintézisváltozatokat, a következő reakciótípusok alapján állítottak elő 1-fenil-2-hidrazino-propánt:

- /1/ reduktív hidrazinolízis,
- /2/ amin-származék nitrozálását követő redukció,
- /3/ acetaldazin benzilmagnéziumkloriddal való Grignard reakció termékének bon-tása,

- /4/ acetilhidrazin származék elkészítése és ezt követő hidrolízis,
- /5/ fenilizopropilglicin származék nitrozálása és a kapott termék gyűrűzárás utáni elbontása,
- /6/ nátriumhidrazid addíciója 1-fenil-propen-1-re,
- /7/ a preparatív szempontból érdektelen jelzett vegyület előállításmódja.

Látszólag nagyszámu szintézismód között válogathatunk, azonban az egyes reakciótípusokat alaposabban megvizsgálva, arra a meggyőződésre juthatunk, hogy iparilag csaknem mindegyik változatnak számos nehézsége van. A redukтив hidrazinolízis reakciótípus alkalmazása esetén a melléktermékként keletkező azinszármazék elkerülése nem könnyű feladat. A hidrazon-hidrogénezés sem egyirányu folyamat /26/:





Tehát a fenilacetonhidrazon /XXII/ katalitikus hidrogénezésénél négy reakciótermék is keletkezhet. Azinészarmazék, az 1,2 di/1-fenil-2-propilidén/-hidrazin /XLIII/, 1-fenil-2-hidrazino-propán /II/, 1,2 di/1-fenil-2-propil-/ hidrazin /XLIV/ és fenil-izopropilamin /XX/.

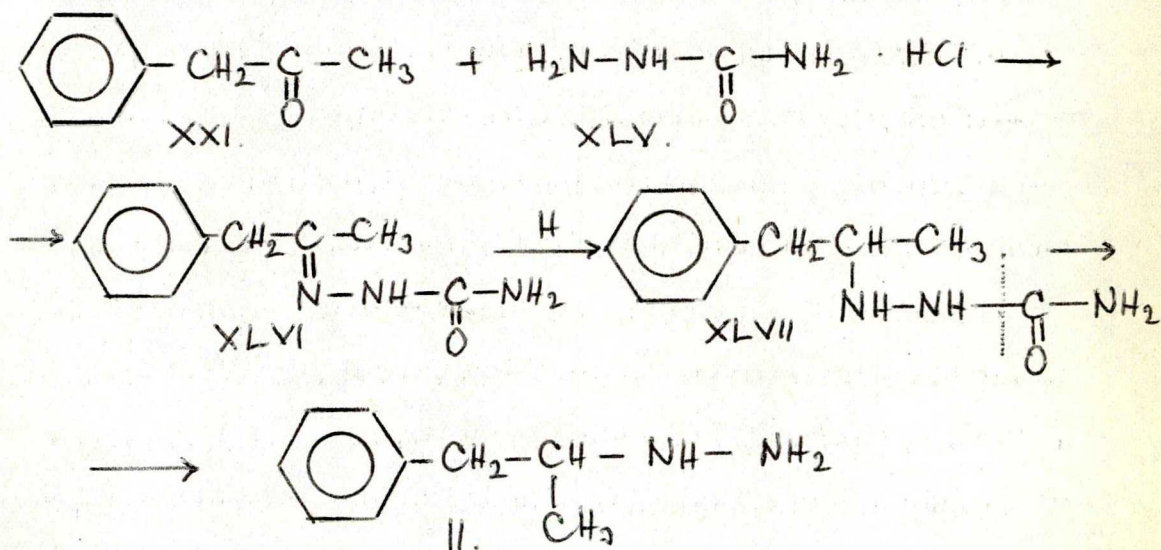
Az 1-fenil-2hidrazino-propán előállításához /B/ az optimális reakciókörülmény: 130-140 atmoszféra nyomáson, platina vagy platinoxid katalizátorral, alkohol-jégecetes közegben történő hidrogénezés. Azonban még így is csak alacsony termeléssel nyerhetjük a kívánt 1-fenil-2-hidrazino-propánt.

A nitrozálást követő redukció //2/-es reakciótípus/ preparatív nehézségei a nitrozamin származékok közismert bomlékonyságából erednek.

A /3/, /4/, /5/, /6/ típusú szintézis szintén elég sok lépésből áll, és körülményes ahhoz, hogy olcsó termékként tudjuk előállítani az 1-fenil-2-hidrazino-propánt.

Ezen szintézismódok vizsgálata kapcsán ve-

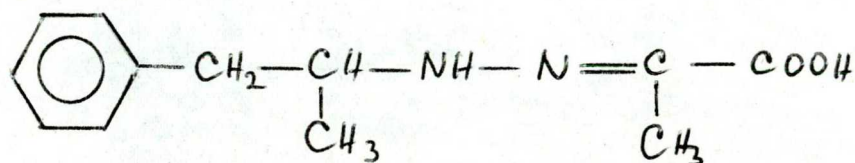
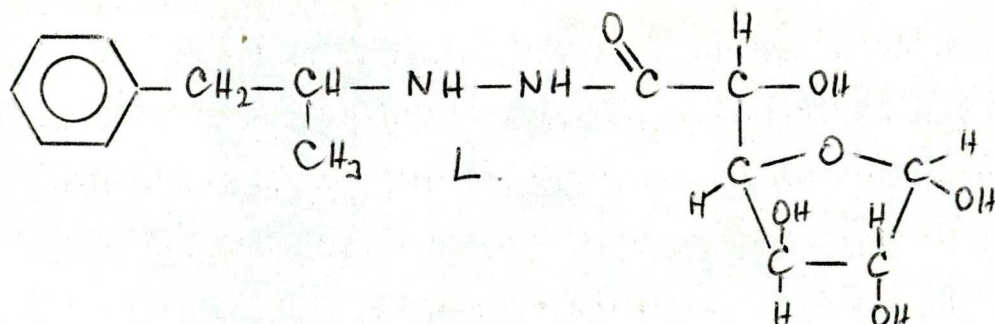
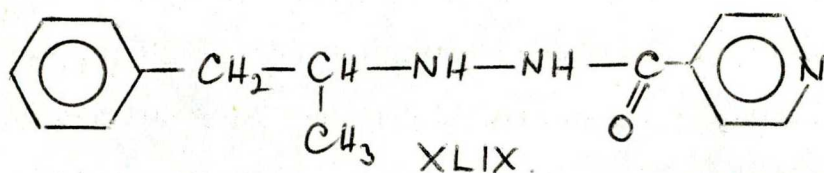
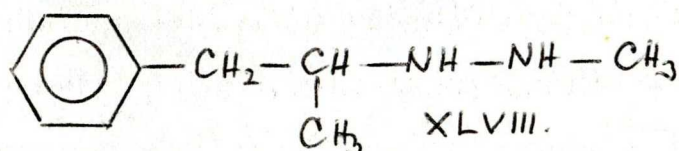
tődött fel a következő reakcióegyenlet szerint elképzelt reakciót:



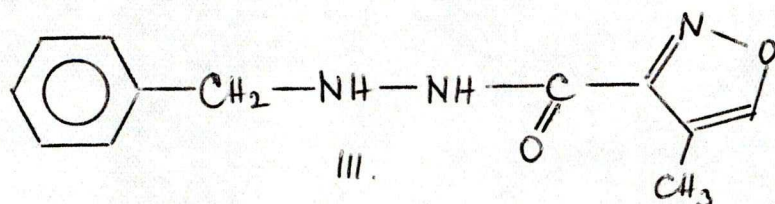
Vagyis fenilaceton-szemikarbazon /XLVI/ elkészítése után hidrogénezést követő karbamoil-csoport lehasítás /hidrolizissal vagy más uton/. A fenilaceton-szemikarbazon csaknem elméleti nyeredékkel képezhető fenilacetonból /XXI/ szemikarbazid-hidrokloriddal /XLV/ a szokásos módon. E vegyület hidrogénezését platinoxid katalizátorral jégecetes közegben végeztük szintén kiváló /95-98 %-os/ nyeredékkel. Az 1-fenil-2-szemikarbazil-propán /XLVII/ jól definiált kristályos anyag. A karbamoil-csoport lehasítása azonban erőfeszítéseink ellenére sem sikerült. Savas vagy lúgos hidrolízis alkalmazásakor enyhe reakciókörülmények között a kiindulási anyagot kaptuk vissza, drasztikusabb /töményebb sav, ill. lúg, hosszabb reakcióidő,

stb/ kísérleteink nehezen feldolgozható bomlástermékeket eredményeztek. A zárólépés megoldását új, hatásosabb vegyülettípus megjelenése miatt nem tartottuk fontosnak.

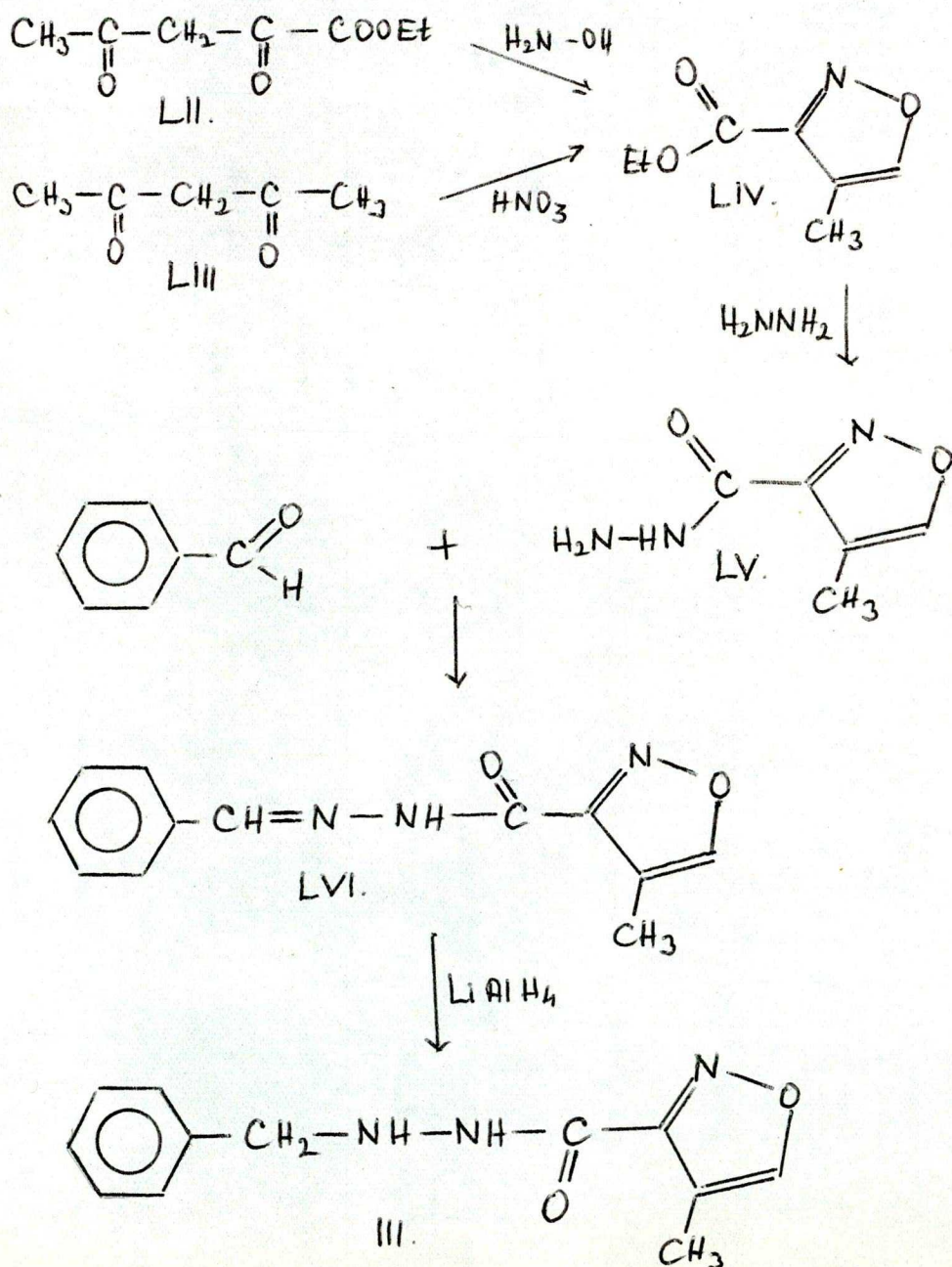
Az 1-fenil-2-hidrazino-propán hidrazin nitrogénjén szubsztituált származékait is előállították. Az N²-metil /XLVIII/ /49/, N²-izonikotinoil /XLIX/ /50/ származék, ill. az 1-fenil-2-hidrazino-propán D-glükuronsavval képzett kondenzációs terméke /L/ /51/, valamint a pyroszőlősavval kondenzált vegyület /LI/ /52/ viszonylag értékes gyógyászati hatással bíró vegyületek.



1-benzil-2-/5-metil-3-izoxazolilkarbonil/-hidrazin
/III/ Isocarboxazid/ szintézise.

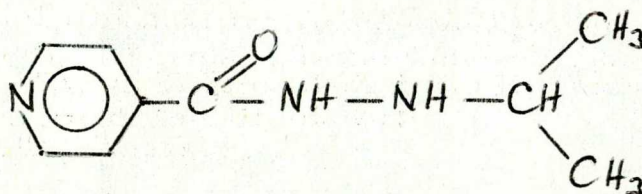


A vegyületet 1959-ben szintetizálták elő-
 szőr /53-55/ a következő reakcióegyenlet szerint:



A kulcsvegyület, a 3-karbetoxi-5-metil-izoxazol /LIV/ kétféleképpen állítható elő. Vagy acetilpiroszőlősav-etilészter /LII/ hidroxilaminnal való kondenzációja útján, vagy acetilaceton /LIII/ salétromsavval történő parciális oxidációját követő gyűrűzárással. Az 5-metil-3-karbetoxi-izoxazol /LIV/ hidrazin hidráttal reagáltatva az 5-metil-3-izoxazolilkarbonsav hidrazidot /LV/ adja. A további reakciót az előzőekben már részletesen kiértékelt módszer, a redukтив hidrazinolízis alkalmazása alapján folyik le. Vagyis e konkrét esetben benzaldehid és 5-metil-3-izoxazolilkarbonsavhidrazid /LV/ kondenzációjából nyert 1-benzidilén-2-/5-metil-3-izoxazolilkarbonil/hidrazin /LVI/ litiumaluminiumhidriddel való hidrogénezése után kapjuk a végterméket, az 1-benzil-2-/5-metil-3-izoxazolilkarbonil/-hidrazint /III/.

1-Izonikotinoil-2-izopropil-hidrazin /IV/ Marsilid,
Iproniazid/ szintézise.

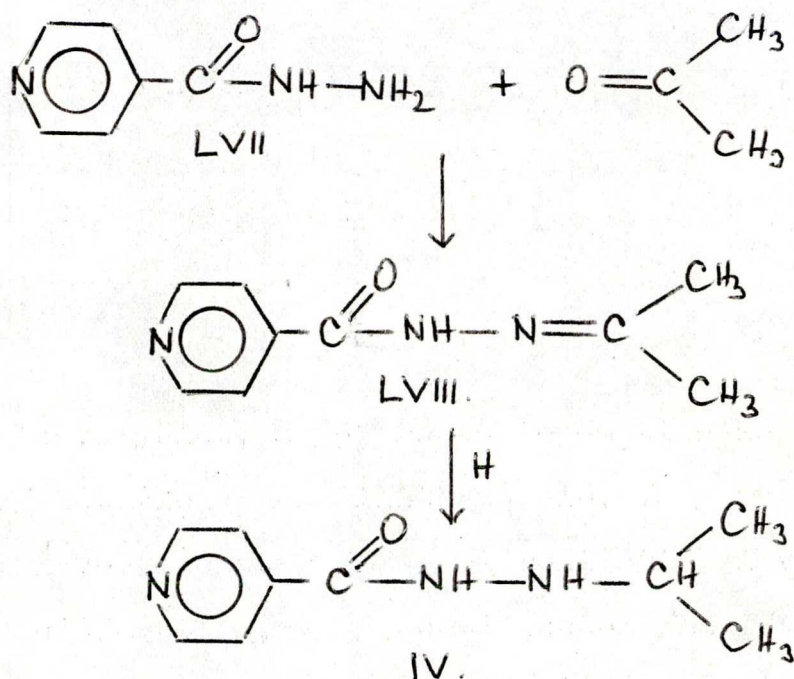


IV.

Az 1-izonikotinoil-2-izopropil-hidrazin az anti-depresszánsként alkalmazható hidrazinszármazékok közül az egyik legismertebb és legkorábban előállított vegyület.

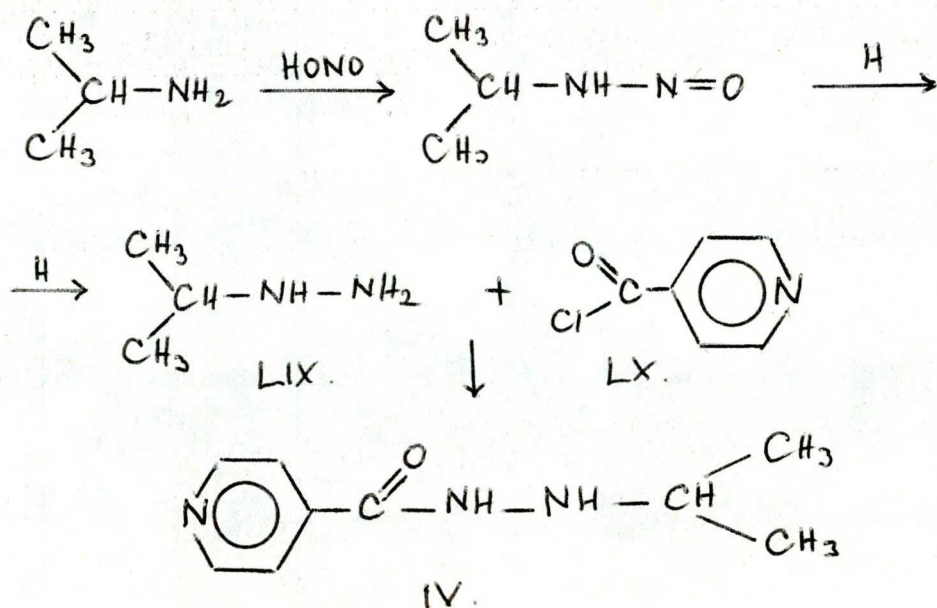
Az izonikotinsavhidrazid hidrazid-nitrogénjén szubsztituált származékait azért állították elő és vetették részletes gyógyszer-tani vizsgálatok alá, mert a tuberkolózisos betegek izonikotinsavhidraziddal való gyógyítása kapcsán bizonyos energizáló hatást tapasztaltak. Az izonikotinsavhidrazid mellékhatásaként fellépő gyenge energizáló hatás fokozódását remélték a kutatók az izonikotinsavhidrazid hidrazin-nitrogénjének különböző szubsztituensekkel való összekapcsolása révén nyert vegyületekkel, amint ezt a későbbi eredmények be is igazolták. Nagyszámu ilyen típusu vegyület elkészítése és farmakológiai vizsgálata után főleg két izonikotinsav-származék mutatott értékes gyógyszer-tani hatást. Az 1-izonikotinoil-2-izopropil hidrazin /Marsilid, Iproniazid; /IV/ és az 1-2-'/benzilkarbamil/-etil/2-izonikotinoil-hidrazin /Niamide, Nuredal//V/.

Az 1-izonikotinoil-2-izopropil-hidrazin szintézisét 1951-ben valósították meg /56-61/

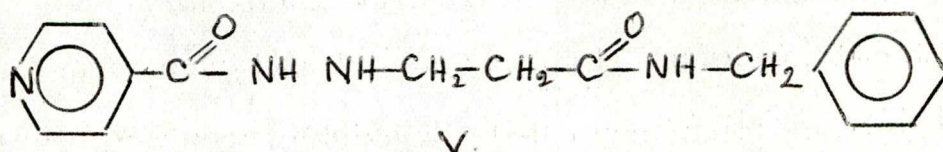


Izonikotinsavhidrazidot /LVII/ kondenzáltak acetonnal és a képződő 1-izonikotinoil-2-izopropiliden-hidrazint /LVIII/ hidrogéneztek.

Másik lehetőség az izopropil hidrazin /LIX/ izonikotinsavkloriddal /LX/ való szubsztitúciós reakciója. Az izopropilhidrazint /LIX/ izopropilamin nitrozálása és ezt követő redukciója révén nyerték /62-64/.



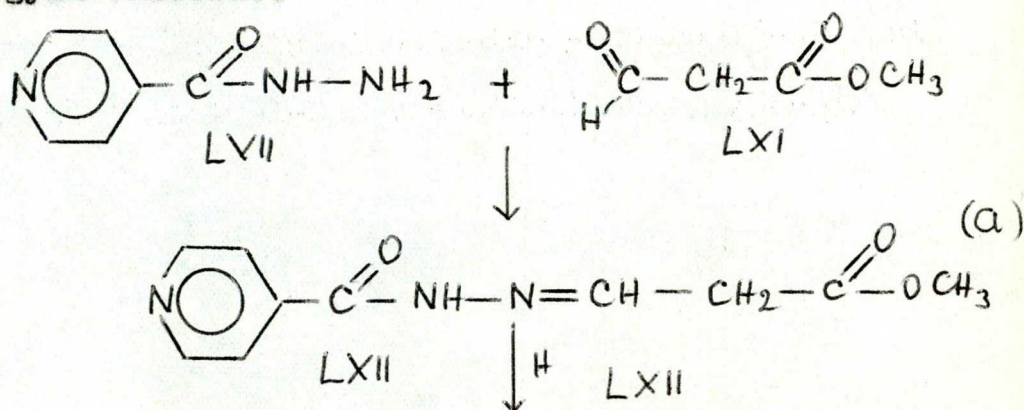
1-/2'-benzilkarbamil/-etil/-2-izonikotinoil-hidrazin /Nuredal, Niamide/ szintézise /V/.

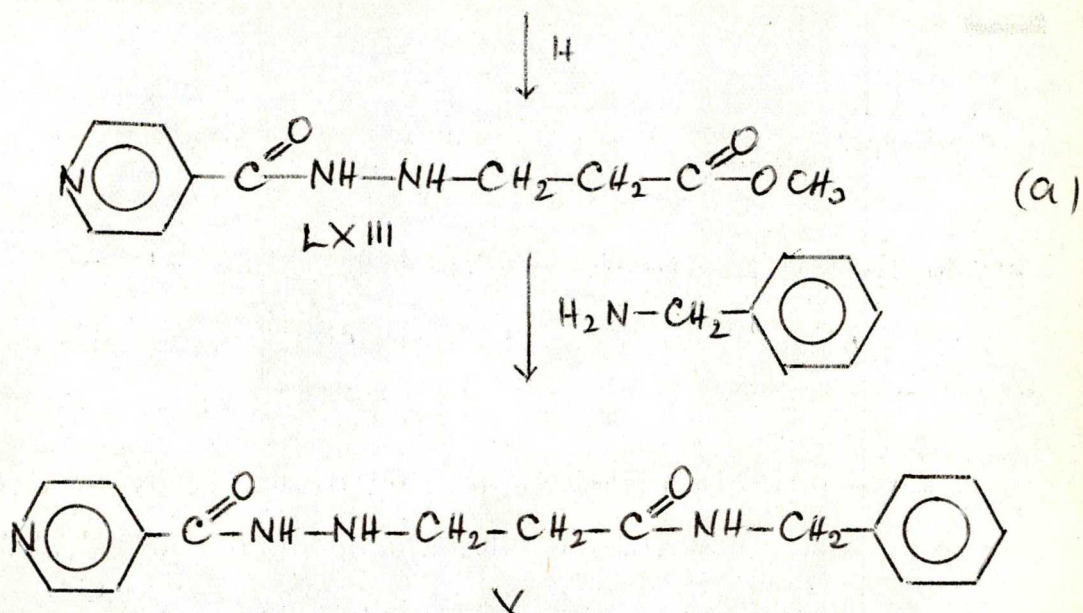


A fenti vegyület - jelenleg talán a legjobb MAOI pszichoenergetikum - lényegében három egyszerűbb vegyület összekapcsolásából vezethető le: izonikotinsavhidrazid, propionsav és benzilamin. Az előállítására irányuló szintézisek során szintén ezen alkotóelemek reaktív származékainak egymásrahatása révén építették fel a molekulát.

Az 1-/2'-benzilkarbamil/-etil/-2-izonikotinoil-hidrazint /továbbiakban csak: Nuredal/ megelőző hidrazin alapu antidepresszánsok előállításához részben hasonló módon oldották meg a Nuredal szintézisét /65-70/.

Egyik változat:

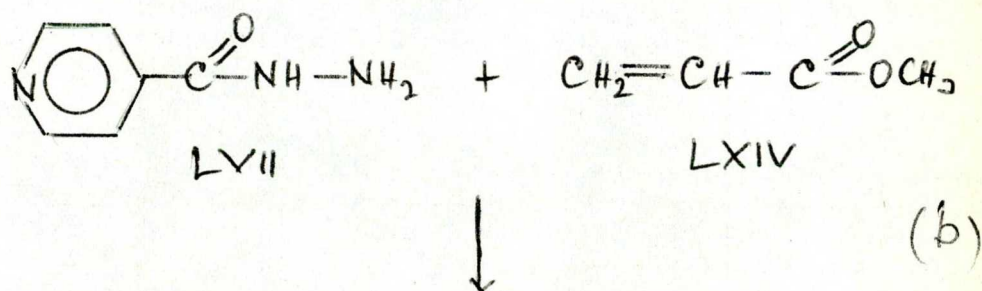


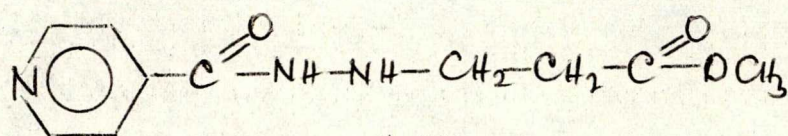


metilészterrel

az izonikotinsavhidrazid /LVII/ formilecetsav /LXI/ történő kondenzációjából nyert 1-izonikotinoil-2-karbometoxietilidén-hidrazin /LXII/ hidrogénezése révén kapott 1-izonikotinoil-2-karbometoxietil-hidrazin /LXIII/ kondenzálása benzilaminnal, mikoris Nuredal /V/ keletkezik.

Egy másik szintézisváltozat alapján az 1-izonikotinoil-2-karbonetoxietil hidrazint /LXIII/ izonikotinsavhidrazid /LVII/ és akrilsavmetilészter /LXIV/ Michael kondenzációjával nyerik, ebből az előbbi uton jutnak el a Nuredalhoz.

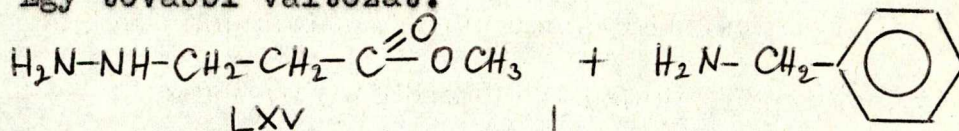




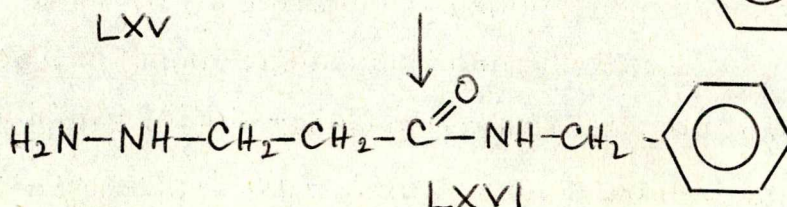
LXIII

(b)

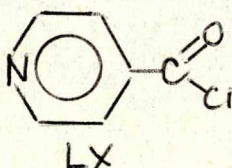
Egy további változat:



LXV

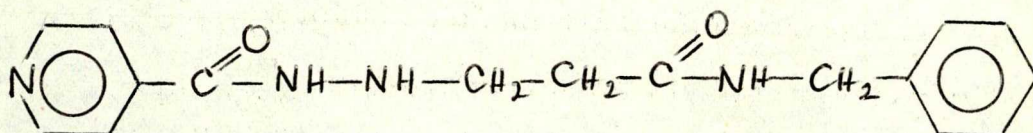


LXVI



LX

(c)

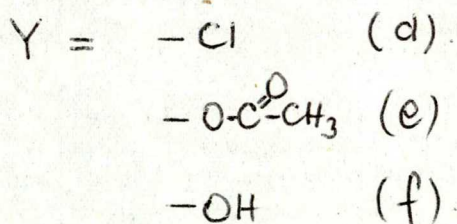
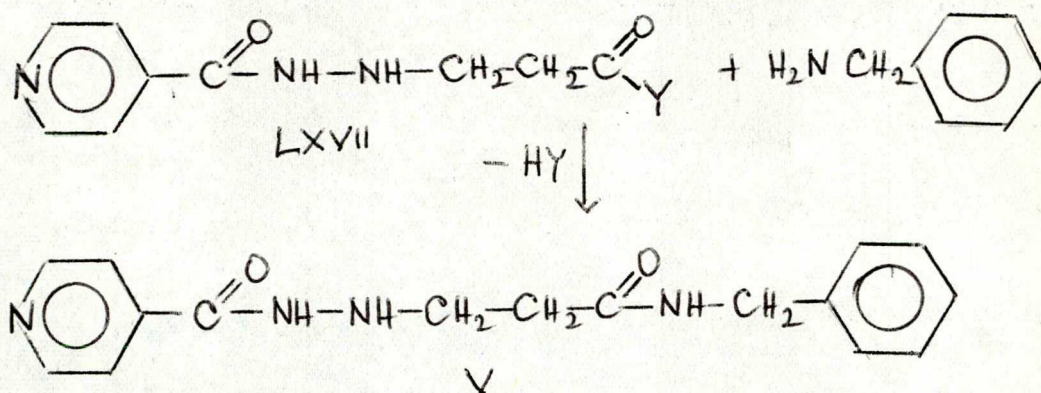


V.

β -hidrazino-propionsavmetilésztert /LXV/ benzilaminnal reagáltatnak és a keletkező β -hidrazino-propionsav-N-benzilamidot /LXVI/ izonikotinsavkloriddal /LX/ acélik.

A Nuredal molekulában lévő benzilkarbamiletil csoportot az /a/ reakcióváltozatban szereplő 1-izonikotinoil-2-karbometoxietil-hidrazin és

benzilamin reakcióján, tehát észter-amin reakción kívül még savklorid-amin /d/, savanhidrid-amin /e/ ill. sav-amin /f/ reakcióval is kiépíthetik.

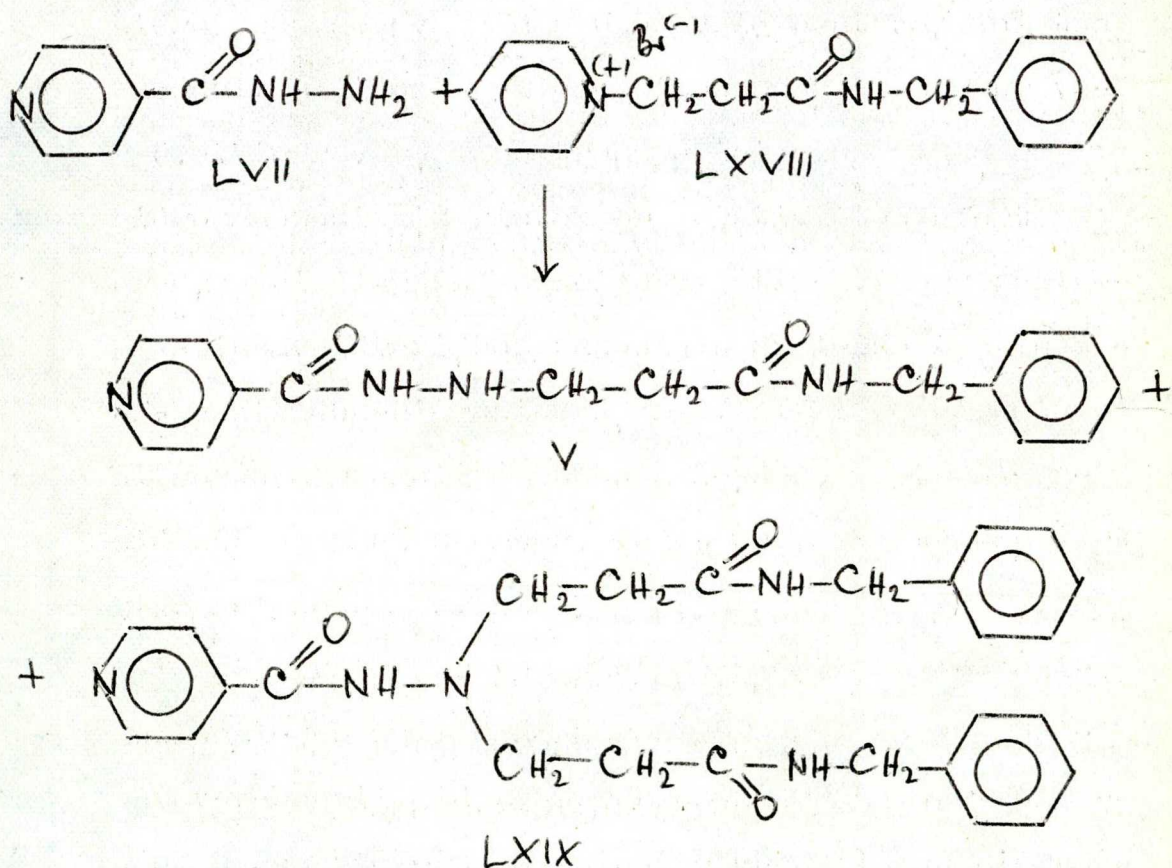


A független hazai gyártást biztosító, szabadalmaztatott Muredal szintézisünk előtt reprodukáltuk az előbbieken ismertetett amerikai paten-tekben szereplő szintézisváltozatokat. Legkönnyeb-
ben megvalósíthatónak a /b/ reakciót /izonikotin-
savhidrazid /LVII/ és akrilsavmetilészter /LXIV/
Michael kondenzációja révén nyert 1-izonikotinoil-
-2-karbometoxietil-hidrazin /LXIII/ benzilaminnal
történő összeömlésétése/ mutatkozott, azonban a
Nuredal nyeredék nagyon alacsony volt /nyeredék:
8-10 %, az izonikotinsavhidrazidra számolva/. A

Michael kondenzációval terc.-butanolos közegben jégecetes katalízis mellett 15-20 órás gőzfürdőn történő reagáltatás után 18-20 %-os nyeredéssel kaptuk az 1-izonikotinoil-2-karbometoxietil-hidrazint. Ez a vegyület nehezen tisztítható. Csekély kristályosodási készsége és alacsony olvadáspontja $/87,-88,5\text{ }^{\circ}\text{C}/$ miatt legtöbbször csak olaj állapotban nyerhető. Hőérzékenysége folytán desztillációval sem különíthető el a kísérő szennyező anyagoktól. Az 1-izonikotinoil-2-karbometoxietil-hidrazin közeg nélkül benzilaminnal, összeömlesztve $/140^{\circ}\text{C}/$ Nuredalt ad, amit etilacetátból való átkristályosítással tisztíthatunk. A többi reakciót szerinti Nuredal-előállítás az egyes szintézisekben szereplő kiindulási anyagok nehéz hozzáférhetősége, bomlékonysága miatt /pl formilecetsav/ még kevésbé rentábilis.

A NUREDAL UJ SZINTÉZISE

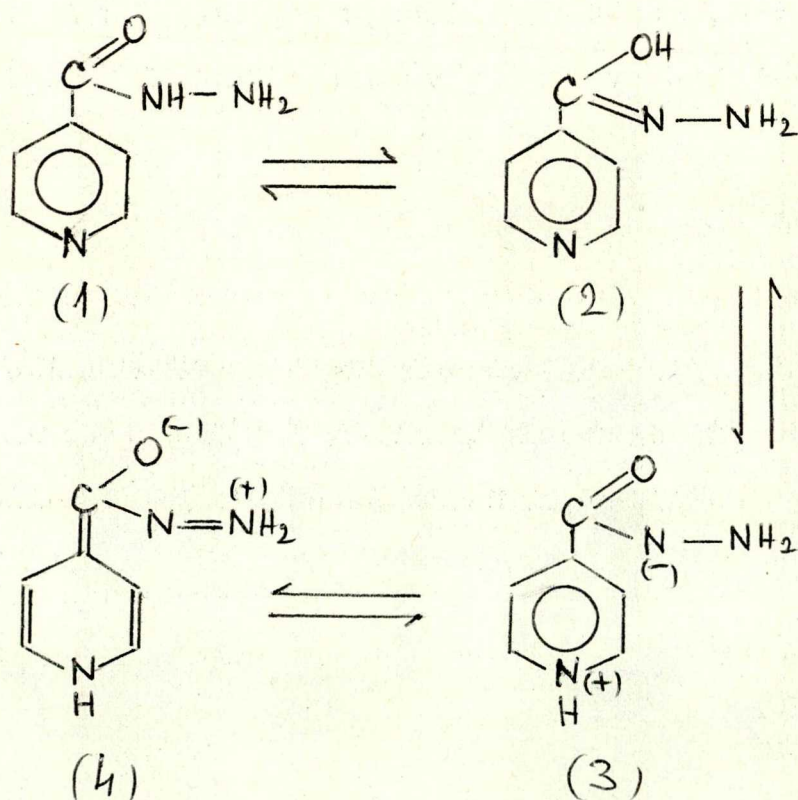
Az általunk kidolgozott, szabadalmaztatott eljárás /75, 76/ a következő reakcióegyenlet alapján született:



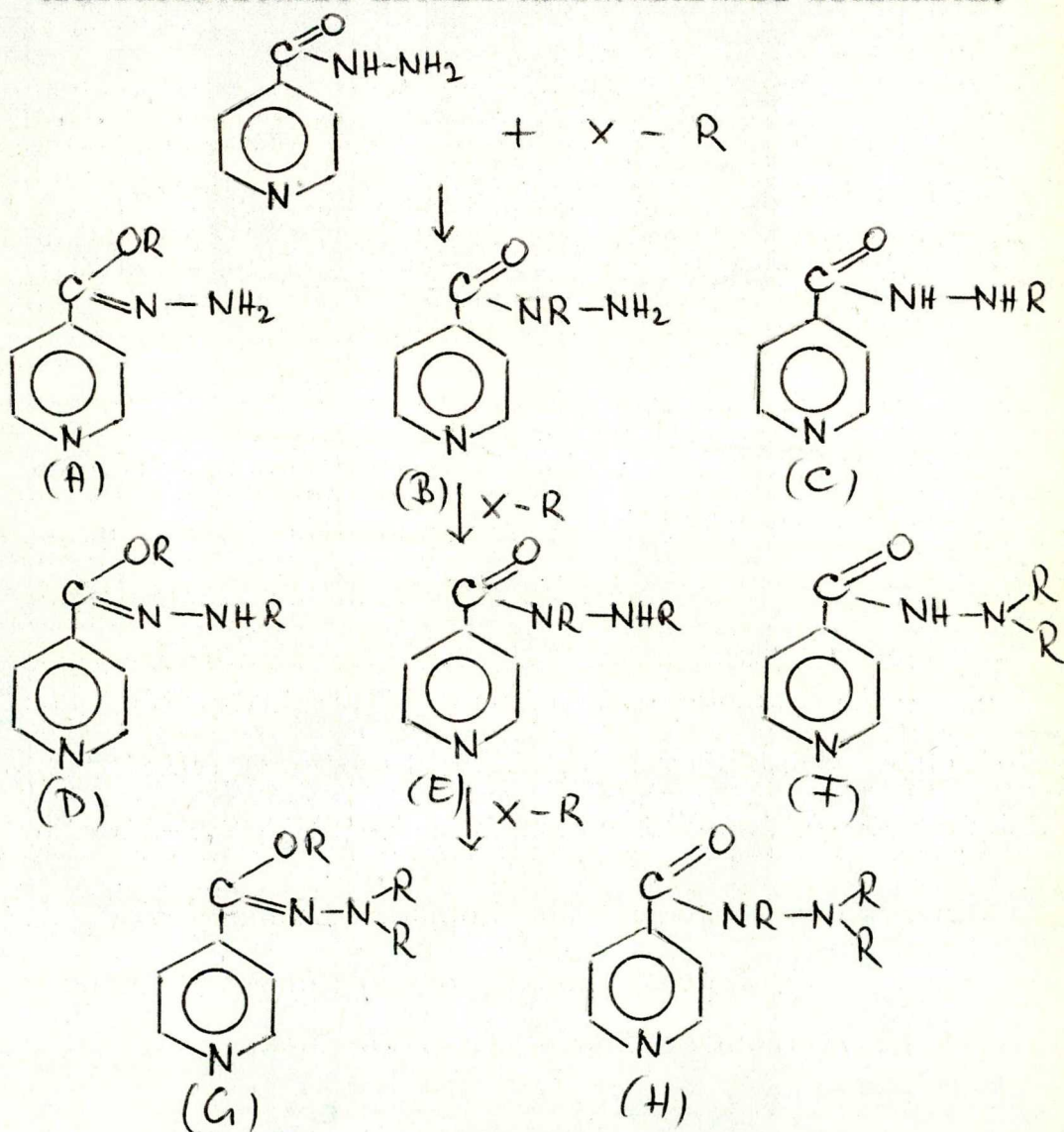
Izonikotinsavhidrazid propionsav-N-benzilamid- β -
-piridinium bromiddal /LXVIII/ Nuredalt és l-izoni-
kotinoil-2,2 di/2'-/benzilkarbamil/-etil/-hidrazint
/LXIX/ ad.

A folyamat látszólag egyszerű szubsztitúciós reakció. Az izonikotinsavhidrazid strukturájának ismeretében derül csak ki, hogy az izonikotinsavhidrazid 2-es helyzetű hidrazid nitrogénjén benzilkarbamiletil csoporttal monoszubsztituált származék előállítása a legnagyobb probléma a számos, ^{ny}nekívánatos mellékreakció, főleg a diszubsztituált termék képződése miatt.

Az izonikotinsavhidrazid molekula pH-ja 6,6, a vegyületben lévő két bázikus nitrogén csoport ellenére. Ez a kissé meghökkentő tény érthetőbbé válik az izonikotinsavhidrazid oldatban fel lépő különböző tautomer formái miatt /71/.

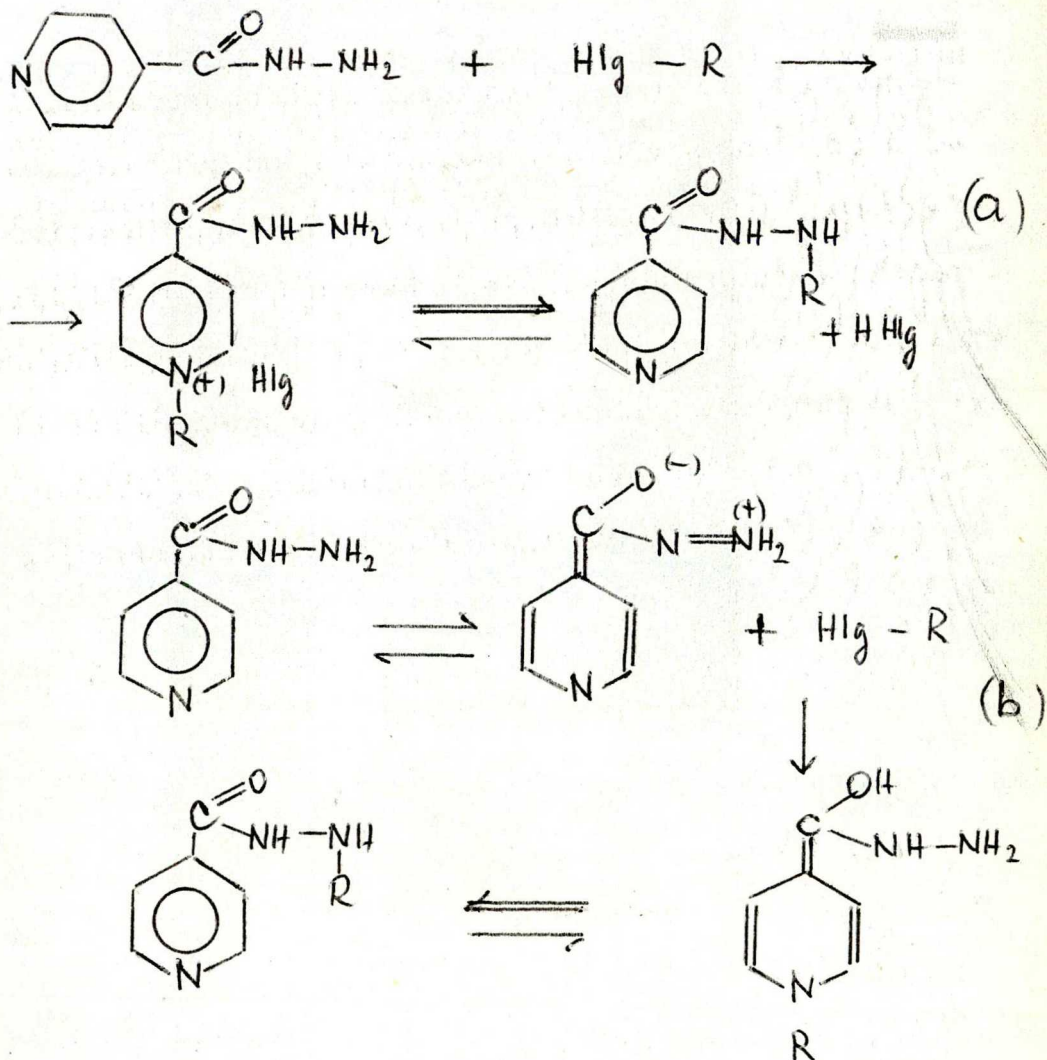


A fenti tautomer formák alapján már nem nehéz elképzelni, hogy a számos reaktív csoportot tartalmazó izonikotinsavhidrazid molekula a vegyület több pontján reakcióba léphet szerves halogén vegyületekkel, így képződhet az oxigénen, a hidrazid 1-es vagy 2-es helyzetű nitrogénjén /háttérben a piridin nitrogénen is/ mono-, di-, triszubsztituált izonikotinsavhidrazid származék.

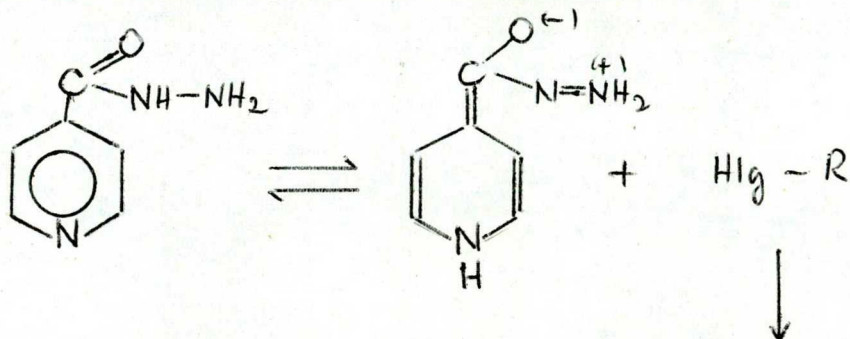


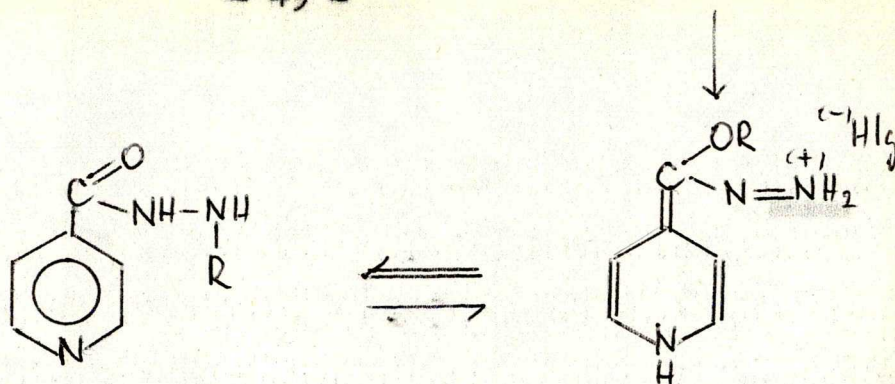
Természetesen a reakciókörülmények megfelelő kialakítása esetén leszűkíthetjük a szubsztitúciós lehetőségek számát, de kizárólag csak monoszubsztituált származékot /di-, ill. triszubsztituált származék keletkezése nélkül/ nem sikerült előállítanunk.

Az izonikotinsavhidrazid két bázikus nitrogént tartalmaz. Az első bázikus disszociációs állandót a piridin nitrogén határozza meg /73/, míg a másodikat a hidrazid csoport 2-es helyzetű nitrogénje. Tehát a molekula legtémadhatóbb pontja elektrofil szubsztitúció esetén a viszonylag legnukleofilabb rész, a piridin nitrogén. Emiatt az izonikotinsavhidrazid piridin nitrogénje mint alkilgyökátvivő szerepelhet a reakció folyamán. Vagyis monoszubsztituált származék esetén először egy labilis kvaterner piridinium só keletkezhet /a/, vagy az izonikotinsavhidrazid "kinoidális" tautomer formájában reagál /b/.

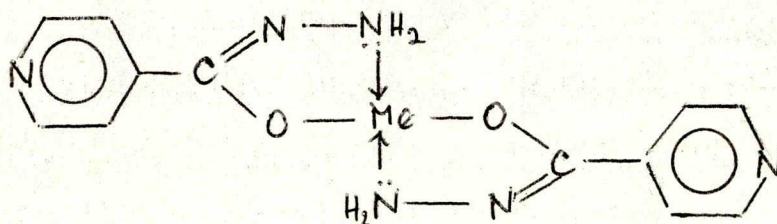


A "kinoidális" struktúra dominálása esetén az oxigén is szerepelhet alkilgyökátvivőként, s a reakció folyamán alakul csak ki az izonikotinsavhidrazid aromás /piridin aromás/ rendszere és az alkilgyök a 2-es helyzetű hidrazid nitrogénre kerül.





Az izonikotinsavhidrazid fentebb említett tautomer formáinak fellépése bizonyítotttnak vehető. Mint ismeretes /72/, az izonikotinsavhidrazid nehézfém-sókkal komplexeket képez. A komplexek szerkezete bizonyítja az "oxo-enol" tautomer forma létét.

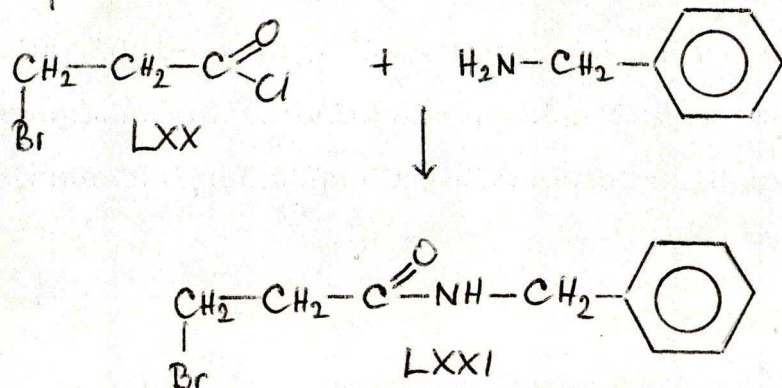


A /3/, /4/ tautomer forma létezését japán kutatók vizsgálatai alapján szintén bizonyítotttnak tekinthetjük /71/.

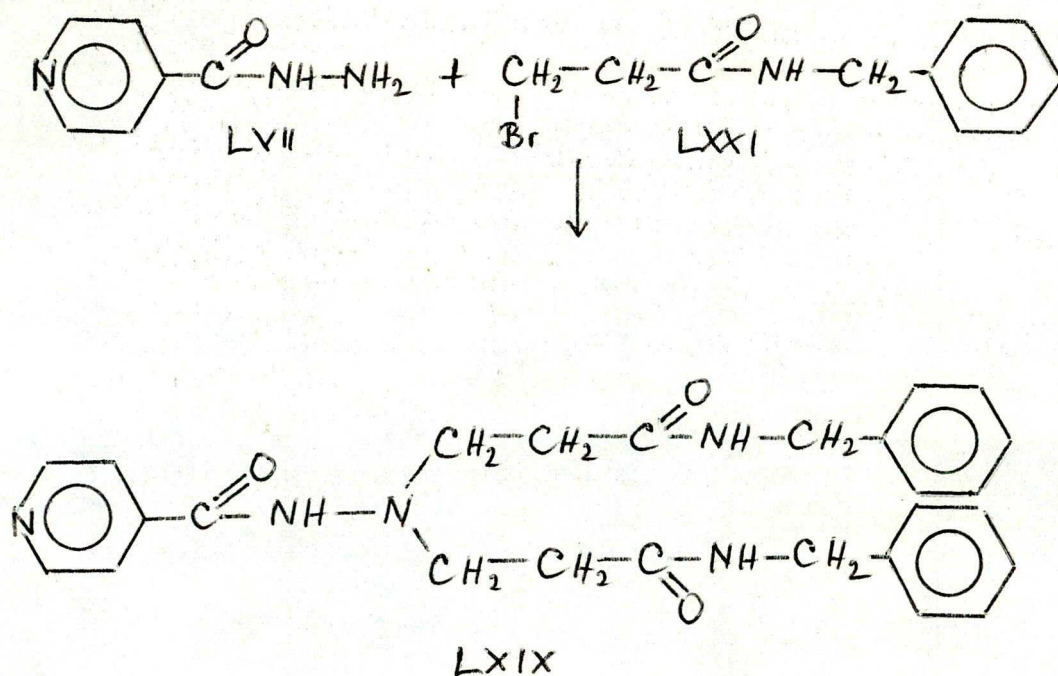
Az izonikotinsavhidrazid strukturájának, mozgékony elektronrendszerének ismeretében kezdtünk kísérleteket végezni a molekula 2-es hid-



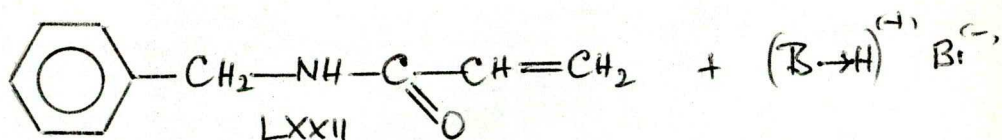
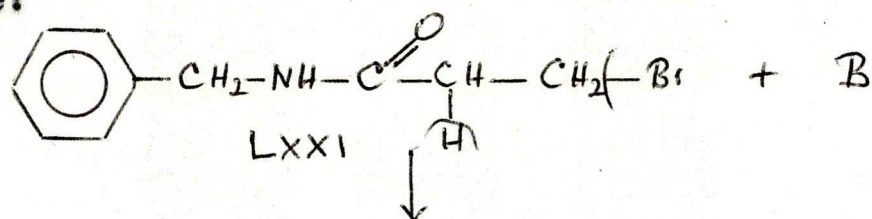
razid nitrogénjének benzilkarbamiletil csoport-
tal való monoszubsztituálására. Kulcsvegyületünk
a benzilamin Schotten-Baumann szerinti β -bróm-
-propionilkloriddal /LXX/ való acilezése után ka-
pott β -bróm-propionsav-N-benzilamid /LXXI/.



Kísérleteink kezdeti stádiumában azonban
az izonikotinsavhidrazid és β -brómpropionsav-N-
-benzilamid egymásrahatásából csak biszubsztitu-
ált származékot /LXIX/ sikerült előállítani.

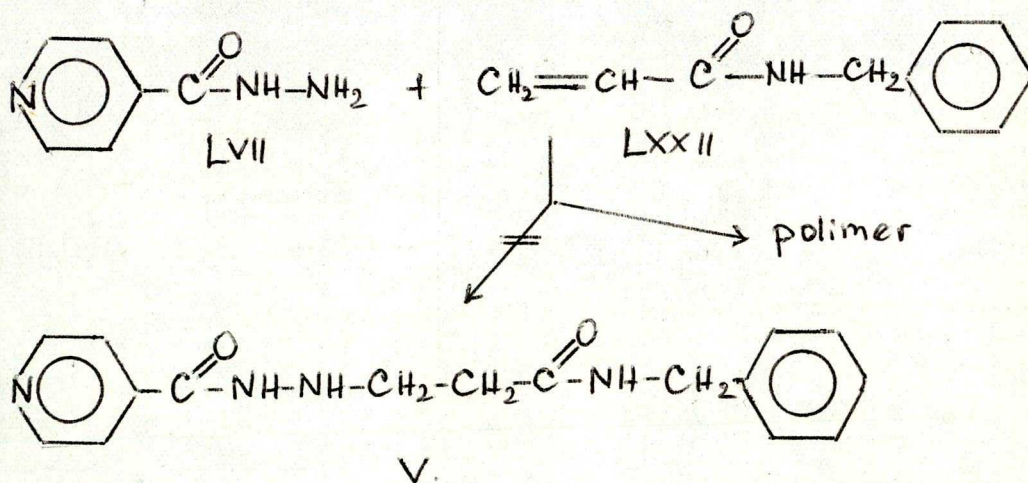


Az izonikotinsavhidrazid és β -bróm-propionsav-N-benzilamid mind közeg nélküli összeömllesztéséből, mind vizes vagy organikus oldószeres közegben végzett - savmegkötőként anorganikus és organikus bázis alkalmazása melletti - reakció esetén szinte kizárólag biszubsztituált izonikotinsav származékot sikerült kipreparálnunk, legfeljebb kromatográfiásan volt kimutatható Nuredal keletkezése. Csak dimetilformamid-piridin-es közegben sikerült a dibenzilkarbamil etil-izonikotinsavhidrazid /LXIX/ mellett Nuredalt is nyerni 20-25 %-os termeléssel. Az izonikotinsavhidrazid szubsztitúciója közben kihasadó hidrogénbromid megkötésére szánt bázis /organikus vagy anorganikus/ e funkciója mellett azonban a következő nemkívánt mellékreakciót is elősegítette:

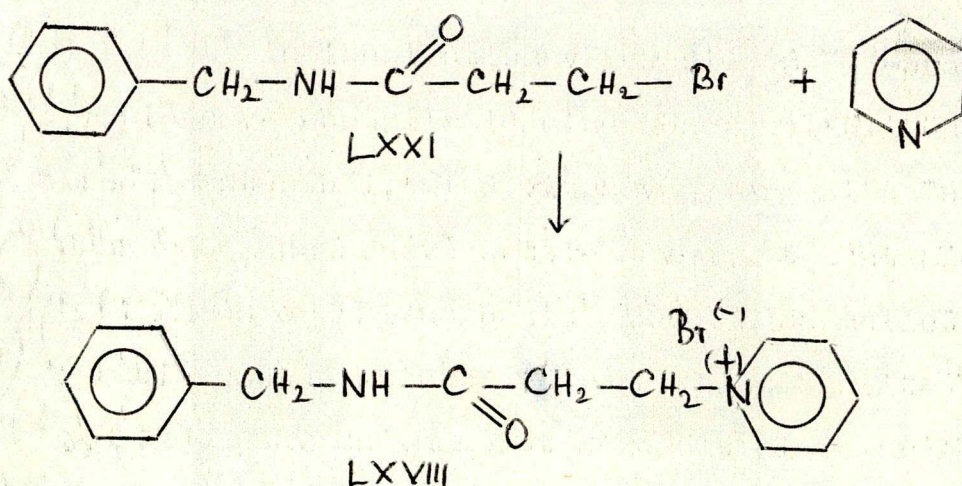


B = bázis

Vagyis elősegített a β -brómpropionsav-N-benzilamid β -helyzetű labilis halogénje miatt, egy eliminációs reakciót, ahol hidrogénbromid kilépés mellett akrilsav-N-benzilamid /LXXII/ keletkezett. Az akrilsavszármazék izonikotinsavhidrazidra történő Michael kondenzációjának reakciósebességét messze meghaladta a polimerizációs készsége.

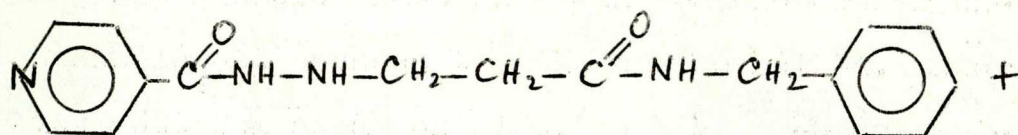
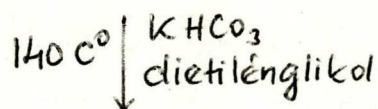
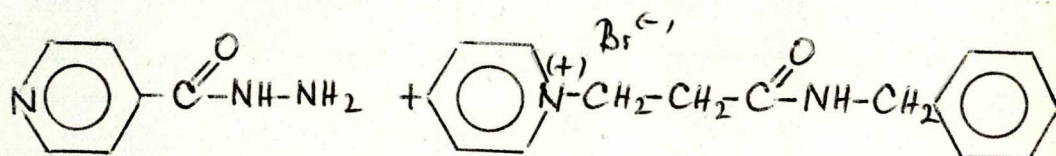


A polimerizáció miatt az egyik reakciópartner elhasználódott hasznos termék képzése nélkül. Ekkor vetődött fel az a gondolat, hogy a β -brómpropionsav-N-benzilamid olyan származékát készítsük el, amely kedvezményezetté teszi a szubsztitúciót az eliminációval szemben. Ezt a követelményt messze menőleg kielégíti a β -brómpropionsav-N-benzilamid piridinium sója.

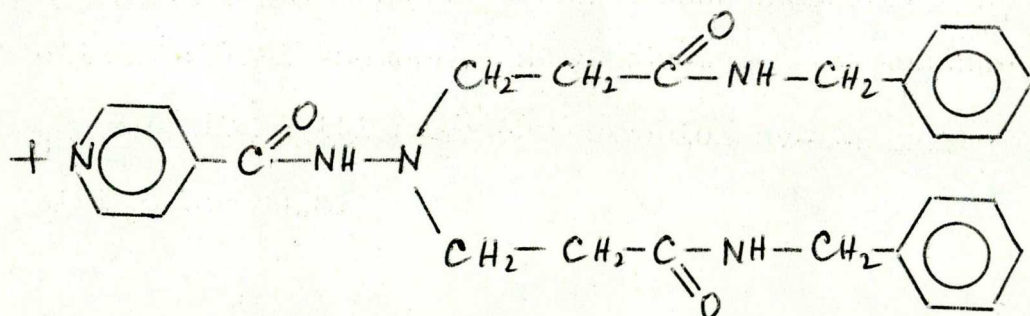


A propionsav-N-benzilamid-β-piridinium bromid stabil kristályos vegyület, azonban megfelelő reakciókörülmények között izonikotinsavhidraziddal szubsztitúciós reakcióra készíthető. A piridilgyök mintegy alkilátvivő szerepel. Így a β-brómpropionsav-N-benzilamid mobilis halogénjének stabilizálása mellett a piridinium származék előnyös "benzilkarbamiletilező"-szernek bizonyult, és mivel e molekula reaktív részének térkitöltése nagyobb, mint a β-brómpropionsav-N-benzilamid esetében, előnyösen elősegíti az izonikotinsavhidrazid szubsztituálásakor a monoszubsztituált, tehát hasznos termék keletkezését. A kémiailag új Nuredal-előállításra vonatkozó eljárásunk /75-76/ a reakció optimális paramétereinek kimérése után a következőkben foglalható össze:

β -brómpropionsav-N-benzilamidból /LXXI/ vízmentes piridinnel elkészítjük a propionsav-N-benzilamid- β -piridinium bromidot /LXVIII/, majd dietilénglikolos közegben, káliumhidrogénkarbonát savmegkötőként való alkalmazása mellett, izonikotinsavhidraziddal reagáltatjuk 140°C -on, mikoris Nuredal és 1-izonikotinoil-2,2 di-/2'-/benzilkarbamil-/etil-/hidrazin /LXIX/ keletkezik.



V.



LXIX

A reakcióelegy vizreöntésekor a biszubsztituált termék azonnal kiválik. Szűrés után a szűrletből csaknem kvantitativ krikristályosodik a Nuredal, melyet alkoholból való átkristályosítással tisztítunk.

Papir- és vékonyrétegkromatográfiai vizsgálatok.

Mivel a közegként felhasznált, magas reakcióhőmérsékletet jól tűrő dietilén-glikol magas forráspontja miatt nehezen távolítható el, továbbá a reakcióelegy intenzív színű és nagyszámu reakciópartner, ill. képződési termék van együttesen jelen, nehéz valamilyen műszeres analitikai vizsgálati módszert találni a reakciómechanizmus egzakt meghatározására.

Papir-, ill. vékonyrétegkromatográfia alkalmazásával azonban jól lehet követni a reakció lefolyását. Nagyszámu oldószer-elegy, adsorbens és előhivószer alkalmazásából származó eredmény összevetésekor a Nuredal-szintézis két fő reakcióterméke, a Nuredal és az l-izonikotinoil-2,2 di//2'-benzilkarbamil/-etil//-hidrazin /LXIX/, valamint a kiindulási anyagok, az izonikotinsav-hidrazid és a propionsav-N-benzilamid- β -piridi-

nium-bromid /LXVIII/ képződését, ill. átalakulását meg lehet figyelni. "Kieselgehl G nach Stahl" mint adszorbens és kloroform-metanol /8 : 2/ oldószerkelet a legalkalmasabb a Nuredal szintézis-termékeinek képződés-vizsgálatára. A foltok előhívása foszformolibdénsav-ammonia, ill. jód-gőz segítségével történt meg. Ezen vékonyrétegekromatográfiai módszernél élesen elkülönült foltok alakjában figyelhetjük meg az egyes vegyületek elhelyezkedését.

Papirkromatográfiai vizsgálatok:

	R _f			Szinreakció	
	I.	II.	III.	a./	b./
Izonikotinsavhidrazid	0,19	0,13	0,84	narancs-sárga	-
N u r e d a l	0,47	0,43	0,90	citrom-sárga	-
1-izonikotinoil-2,2 di-/2'-benzilkarbamil/-etilhidrazin	0,75				sárgás-barna

I.: n-butanol-25 %-os sósav-petroléter = 10:5:3,5
Wn No.1.

II.: n-butanol-25 %-os sósav petroléter = 10:5:3,5
SS 2040 bG1.

III.: n-butanol-jégecet-viz = 4:1:5

SS 2040 bG1.

a./ : p-dimetilaminobenzaldehid.

b./ : jód gőz.

Vékonyrétegkromatográfiai vizsgálatok:

	R _f			Színreakció		
	I.	II.	III.	a./	b./	c./
Izonikotinsavhidrazid	0,50	0,44	0,33	narancs-sárga	-	kék
N u r e d a l	0,53	0,57	0,63	citrom-sárga	-	kék
1-izonikotinoil-2,2-di-/2'-/benzilkarbamil/-etilhidrazin	0,58	0,94		-	sárgás-barna	-
Propionsav-N-benzilamid- -piri -diniumbromid	0,25	0,40		-	sárgás-barna	-
-brómpropionsav-N-benzilamid	0,93	0,92		-	sárgás-barna	-

I.: n-butanol-jégecet-viz = 4:1:5, Kieselgehl

G nach Stahl.

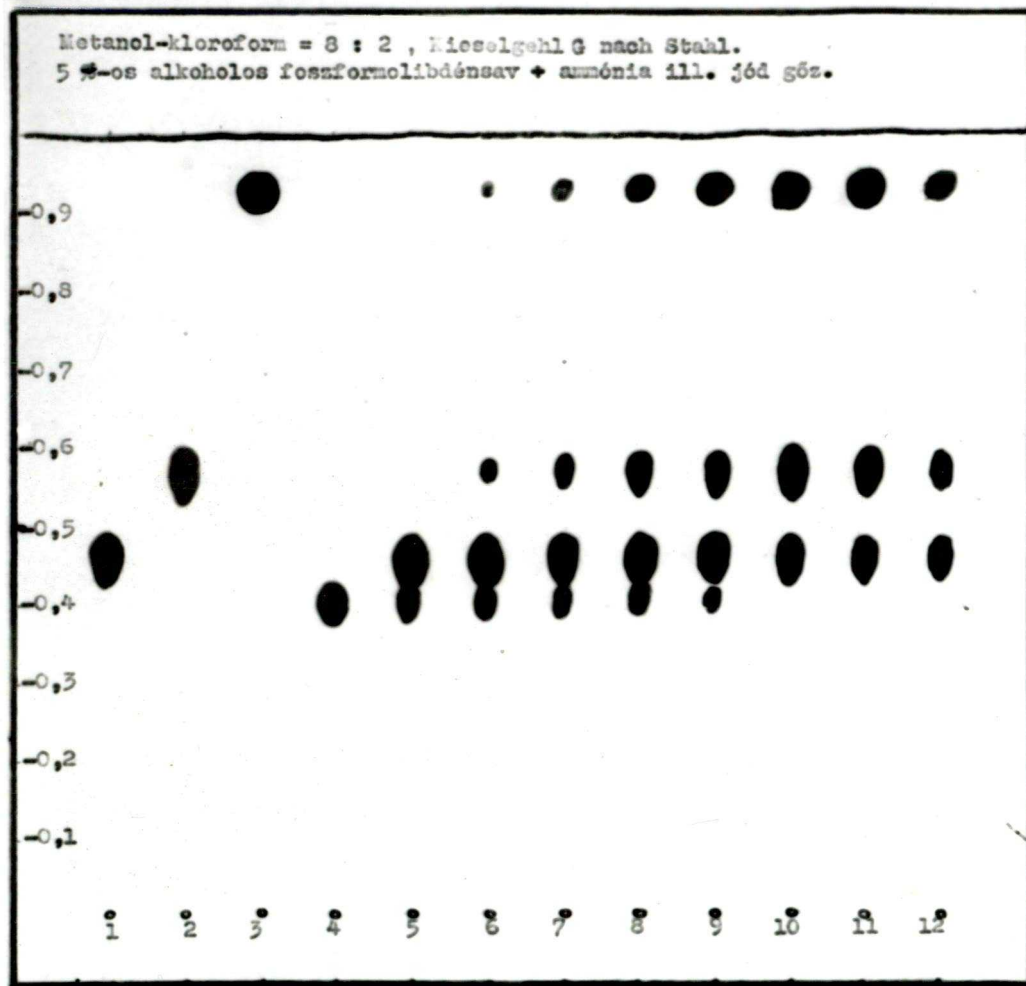
II.: kloroform-metanol = 8:2, Kieselgehl

G nach Stahl.

III.: kloroform-metanol * 8:2, Aluminiumoxid

G nach Stahl.

- a./ : p-dimetilaminobenzaldehid
b./ : jód gőz
c./ : foszformolibdénsav.



- | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| 1 : izonikotinsavhidrazid, | 7 : "Nuredal-reakcióelegy 36.perc, |
| 2 : Nuredal, | 8 : " " 54. " |
| 3 : 1-izonikotinoil-2,2 di-/2'4 | 9 : " " 72. " |
| benzilkarbamil/-etil-hidrazin, | 10 : " " 90. " |
| 4 : propionsav-N-benzilamid-β-pi- | 11 : " " 150. " |
| ridinium bromid, | 12 : " " 210. " |
| 5 : "Nuredal-reakcióelegy " 0.perc, | |
| 6 : " " 18. " | |

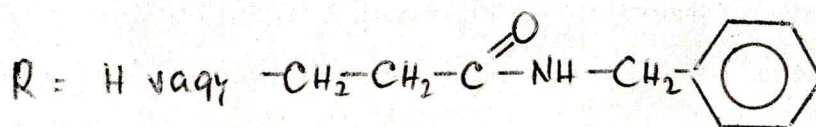
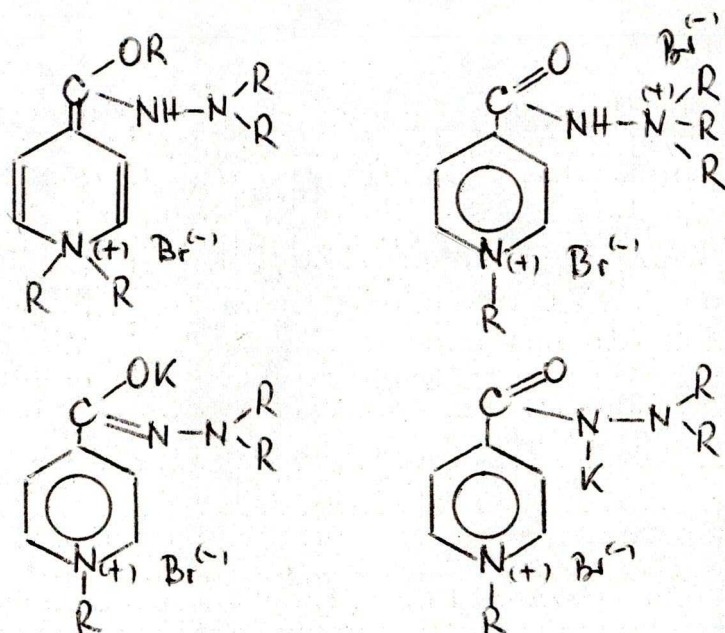
1. ábra.

Vékonyrétegkromatográfiai vizsgálataink szerint a Nuredal és az 1-izonikotinoil-2,2 di/2¹/ /benzilkarbamil/-etil/-hidrazin /LXIX/ már a reakció kezdetén jelen van és a reakció folyamán összhangban a preparatív uton nyert optimális nyeredéket célzó vizsgálatainkkal /az általunk megállapított reakcióidő végéig mennyiségében növekszik, majd bizonyos ideig stagnál, ezután a reakció magas hőmérséklete következményeként bekövetkezett bomlás miatt csökken. A propionsav-N-benzilamid- β -piridinium bromid /LXVIII/ mennyisége fokozatosan csökken és a reakció végén már nem mutatható ki. /Az el nem reagált rész piridinre és β -brómpropionsav-N-benzilamidra /LXXI/ bomlik, ezt utóbbi eliminációs reakció folytán hidrogénbromid vesztéssel akrilsavszármazékokat /LXXI/ ad, amely polimerizálódik./ A feleslegben alkalmazott izonikotinsavhidrazid egy része változatlanul visszamarad, jelentős része azonban elhidrolizál izonikotinsav kálium só és hidrazin keletkezése közben. Az a tény, hogy a Nuredal kimutatható a reakcióelegyben már a reakciófolyamat kezdetén, kizárja azt a korábbi, a vizes-diethylénglikolos oldatból való Nuredal kikristályosodás hosszú időigényére alapozott feltételezésünket, hogy az izonikotinsavhid-

razid előzőekben már ismertetett, a vártnál nagyobb reaktivitása miatt a szintézis alkalmával először kizárólag di-/ vagy tri-/szubsztituált termék keletkezik, s csak a vizreöntés után kialakuló közeg hatására, és a feleslegben alkalmazott izonikotinsavhidrazid jelenlétében képződik Nuredal, diszproporcionálódás-szerűen.

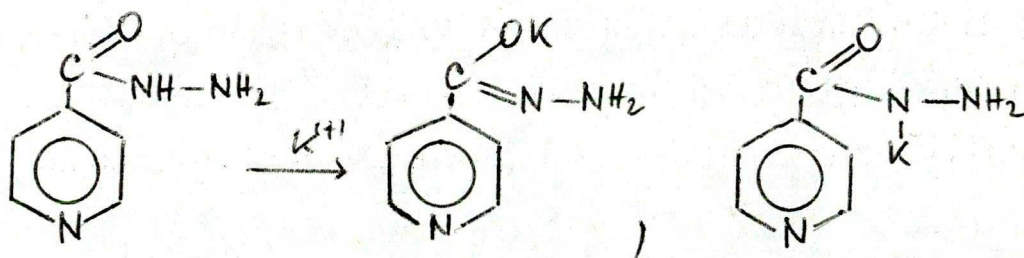
Reakciómechanizmus.

Érdekes megfigyelni a reakció folyamán fellépő színváltozást. A dietilén-glikolos közegben a propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid és az izonikotinsavhidrazid enyhe sárga színnel oldódik. A káliumhidrogénkarbonát adagolása folytán kezd beindulni a reakció. Eközben, a kezdetben enyhe sárga színű reakcióelegy színe élénk vöröses-sárgába megy át, majd reagáltatás folyamán a reakcióidő végén ismét a kezdeti színnel azonos enyhe sárga színű lesz. Az élénk vörös szín megjelenése valószínűleg az izonikotinsavhidrazid valamelyik poláros formájának, ill. az ebből képződő mozgékony elektronrendszerű /ezáltal kromoforrá váló/ ütközési komplex megjelenésére utal. Az izonikotinsavhidrazid tautomer formáinak ismerete a következő szerkezetek jelenlétét teszi számunkra elképzelhetővé:

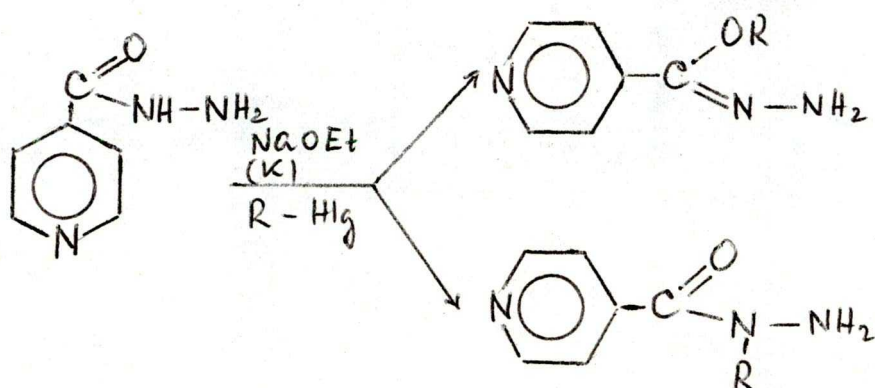


Ezen szerkezetekkel, ütközési komplexekkel átmeneti állapotokat szeretnénk csak jelölni. Természetesen nem feltétlenül szükséges mindegyikük jelenléte, de ezen határesetek elképzelése közelebb vezethet bennünket a Nuredal-szintézis reakció-mechanizmusának tisztázásához.

A káliumhidrogénkarbonát jelenléte a reakcióelegyben megengedhetővé teszi az O-K, ill. a N-K kötés kialakulását.



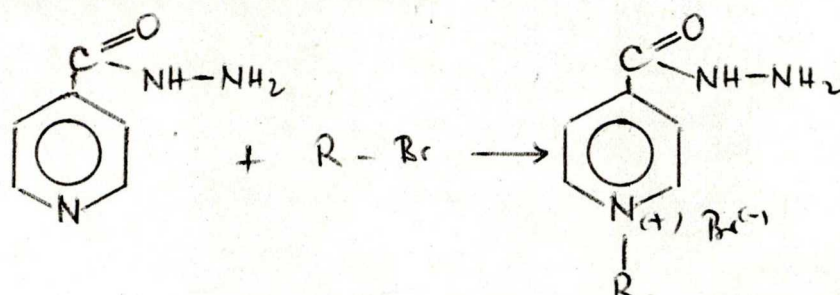
Ha a kálium-vegyületek képződése nem is annyira kifejezett és egyirányú, mint káliumalkoholátok hatására bekövetkezett változás, ami az irodalomból ismert /64/. Az izonikotinsavhidrazid alkálifém alkoholátok jelenlétében a következő két terméket képezheti a reakciókörülményektől függően:



Tehát nemcsak az "enol forma" szolgáltat disszociálabilis hidrogént, hanem a karbonilcsoport szomszédságában lévő, nitrogénhez kapcsolódó hidrogén is protonként lehasadhat.

Az izonikotinsavhidrazid molekulában a leginkább nukleofil pont a piridin nitrogén /73/, mivel ez határozza meg az első bázikus disszociáció mértékét, tehát e nitrogén nem lehet közömbös elektrofil centrumok/ esetünkben a propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid molekulában a propionsav-rész β -helyzetű elektrofil szén atomja/ affinitásával szemben. Ez alapján pedig elképzelhető a re-

akció kezdeti szakaszában, hogy az ütközési komplex szerkezete a következő:

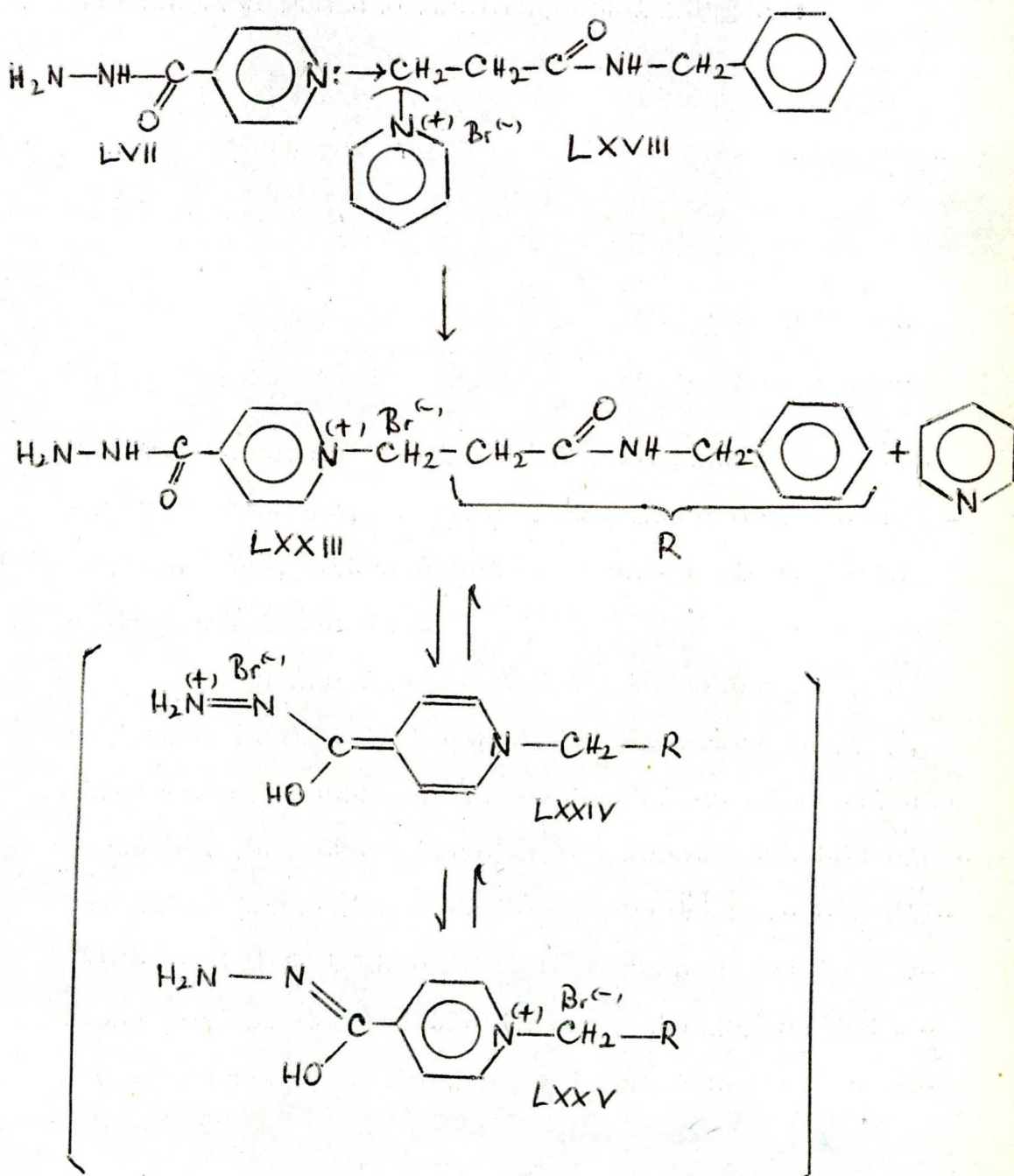


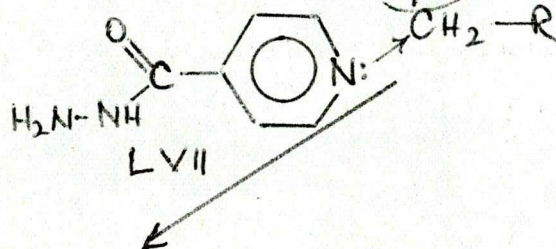
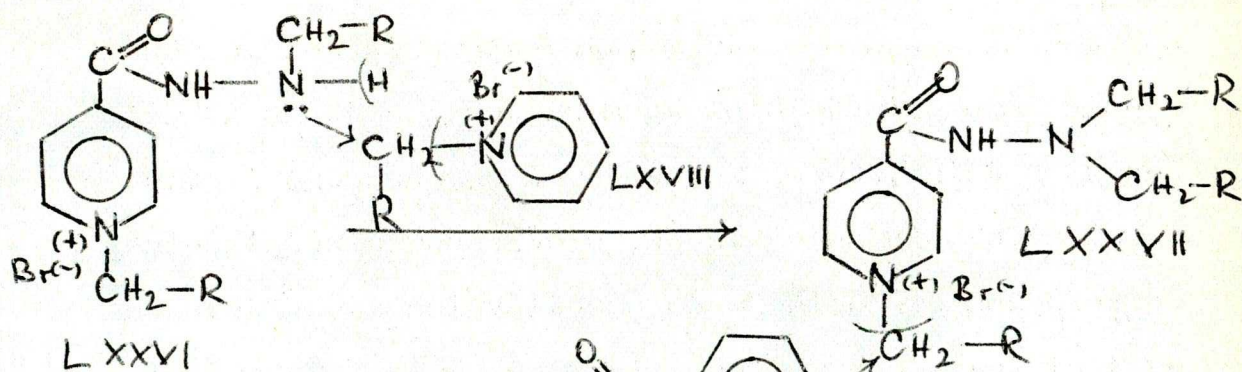
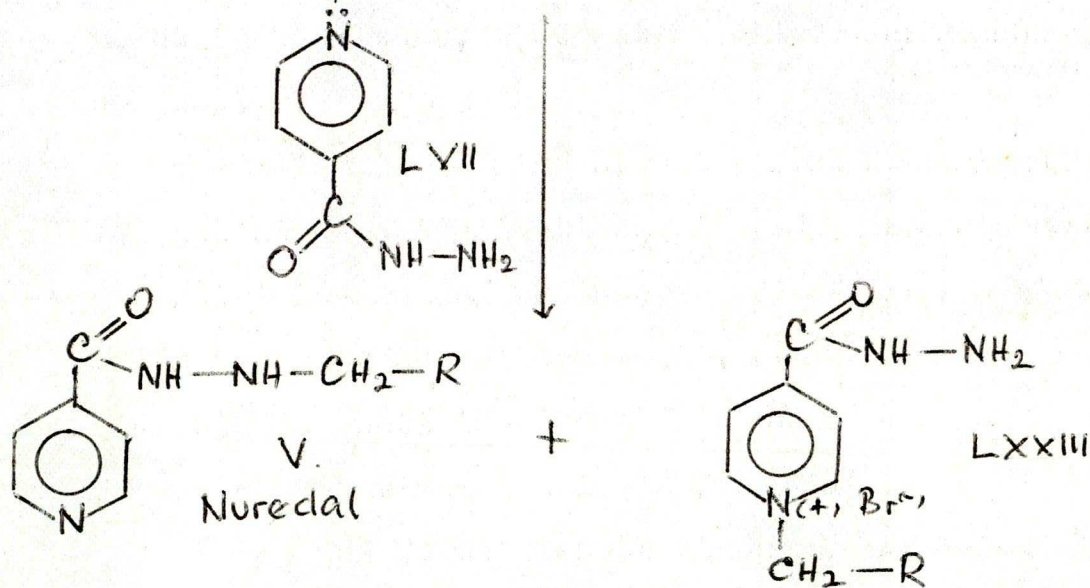
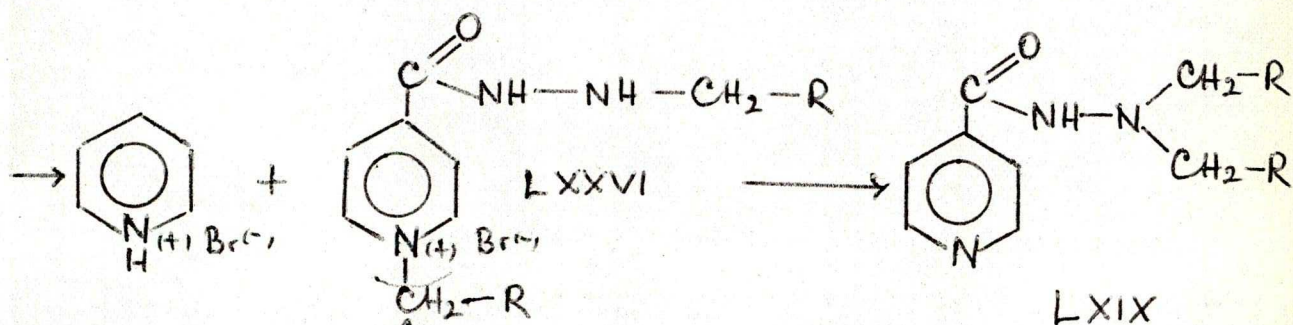
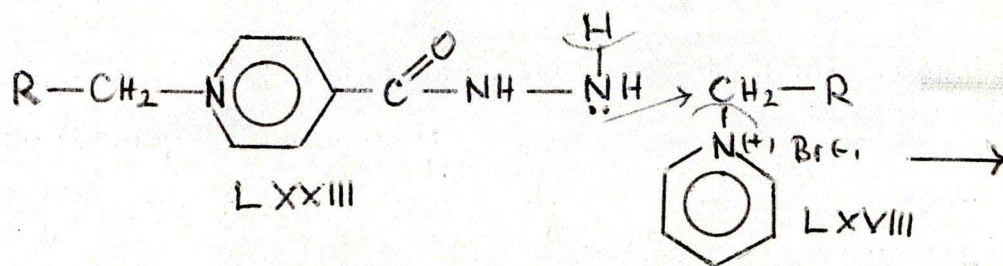
Vagyis az izonikotinsavhidrazid piridin nitrogénje intra- /vagy inter-/ molekuláris alkilgyökátvivő szerepet is betölthet, mint azt az általános részben már említettük.

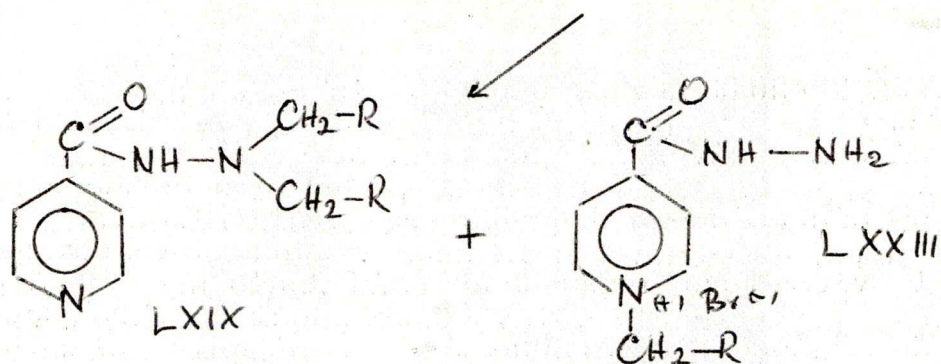
A "kinoidális" strukturájú ütközési komplex létezése az izonikotinsavhidrazid molekula aromás /piridin-aromás/ rendszerre való törekvés miatt talán a legkevésbé elképzelhető, de az izonikotinsavhidrazid átmeneti ionizált állapotaként elfogadható japán kutatók vizsgálatai alapján /71/.

Ezen feltételezett ütközési komplexek kimutatása természetesen vékonyrétegkromatográfiai módszerrel sem sikerülhetett, mert az adszorbens rétegen már az adott helyzetnek megfelelő stabil forma alakult ki egészen más körülmények között, mint a Nuredal-szintézis reakcióelegyében. A reakció folyamán bekövetkezett színváltozás ennek ellenére mozgékony elektronrendszerű, ezáltal kromofór csoportot is tartalmazó ütközési komplex tartós jelenlétére utal.

Az ütközési komplexekre vonatkozó feltételezéseink, vékonyrétegkromatográfiai vizsgálataink, valamint optimális nyeredékű Nuredal-szintézis reakciókörülményeinek kimérését célzó preparatív kísérleteink alapján a következőképpen képzeljük el a Nuredal-szintézis reakciómechanizmusát:



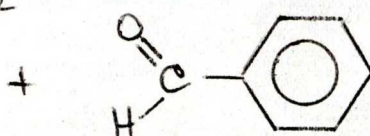
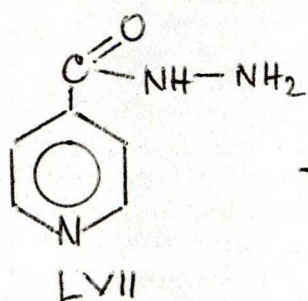




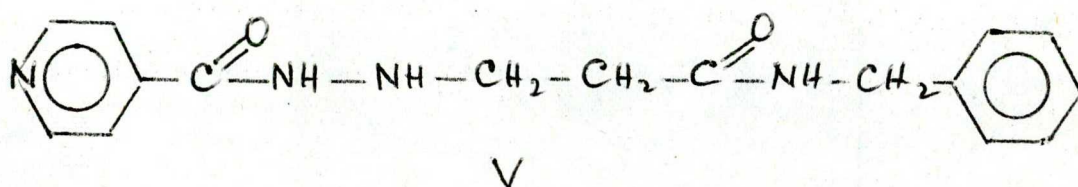
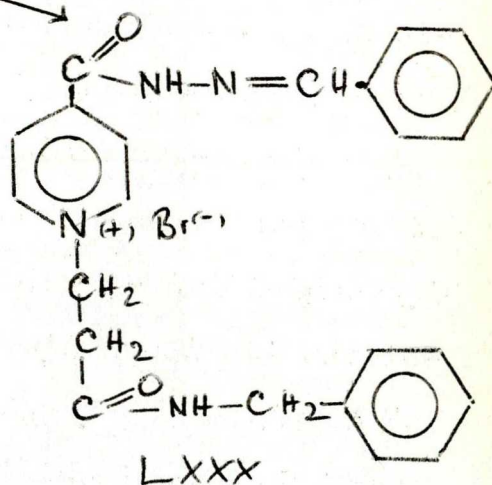
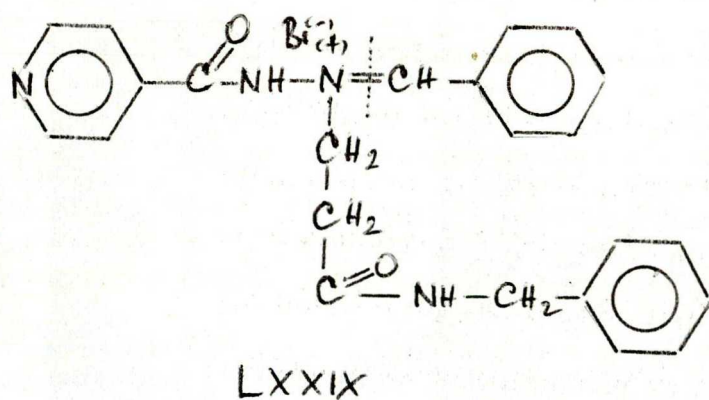
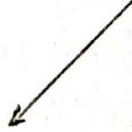
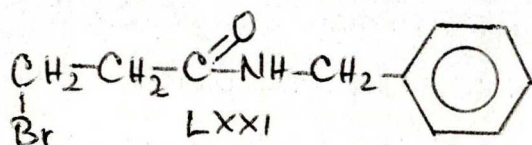
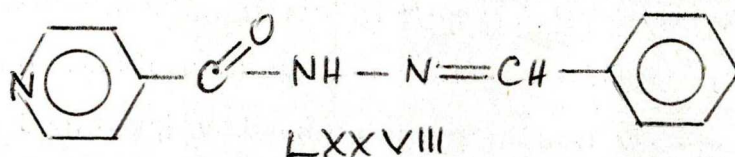
Az izonikotinsavhidrazid /LVII/ legnukleofilebb részével a piridin nitrogén kötetlen elektronpárjával támad a propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid /LXVIII/ molekula elektrofil szén atomjára és az izonikotinsav hidrazid benzilkarbamileto bromidja képződik /LXXIII/ és piridin. A feltételezett ütközési komplex határeseteként a /LXXIV/ és /LXXV/ tautomer forma is elképzelhető. Az izonikotinsavhidrazid benzilkarbamileto bromidja /LXXIII/, mivel ebben a molekulában már csak a 2-es hidrazid nitrogén képezheti a támadható nukleofil csoportot, egy újabb propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid molekulával N^2 -benzilkarbamiletil izonikotinsavhidrazid benzilkarbamileto bromidja képződik /LXXVI/. E vegyületből egyrészt további izonikotinsavhidrazid hatására Nuredal és az előbbi ütközési komplex /LXXIII/ keletkezhet, másrészt intramolekuláris alkilgyök-átrendeződés, vagy további propionsav-N-benzilamid- β -piridinium bromid hatására az N^2N^2 di/benzilkarbamiletil/-izonikotinsavhidrazid /LXIX/ képződik.

Az általunk feltételezett ütközési komplex létezésére /LXXIII/ az a kissé szokatlan tény is enged következtetni, hogy az izonikotinsavhidrazid 2-es nitrogénje kevésbé nukleofil jellege és a reakciópartnerként felhasznált benzilkarbamiletil csoport nagy térkitöltése ellenére is kedvezményezett a biszubsztituált izonikotinsavhidrazid-származék keletkezése, sőt csak kivételes reakciókörülmények kedveznek a monoszubsztituált termék előállításának. Tehát feltétlenül szükséges valamilyen, az izonikotinsavhidrazid alapstrukturáját fellazító, polárosabb tautomer molekulaformában reakcióképesebb szerkezet létezése. Erre utal a viszonylag magas hőmérséklet követelménye is, és az alábbi kísérletek eredménye:

Nuredal-előállításra egy másik szintézisváltozat lehetősége is felmerült, amely csökkentette volna a mellékreakciók lehetőségét. Ez a szintézismód az izonikotinsavhidrazid 2-es hidrazid nitrogénjének reakciókészségét kívánta volna fokozni a biszubsztituált termék képződési lehetőségének kizárása mellett. Az elképzelt reakciót a következő:



+



Az izonikotinsavhidrazid benzaldehyd Schiff bázist /LXXVIII/ 1-izonikotinoil-2-benziliden hidrazin/, mely ismert módon kiváló nyeredékkal képezhető izonikotinsavhidrazid és benzaldehyd reakciójával, β -brómpropionsav-N-benzilamiddal /LXXI/ kvaternerezve a képződött 1-izonikotinoil-2-benzilkarbamiletil-2-benziliden hidraziniumbromid /LXXIX/ hidrogénezése /vagy más úton való bontása/ folytán Nuredalt állíthatnánk elő. Azonban a kvaterner vegyület infravörös spektroszkópai vizsgálata és hidrogénezési kísérletek preparatív úton nyert eredményei alapján be kellett látnunk, hogy az izonikotinsavhidrazidhoz hasonlóan az 1-izonikotinoil-2-benziliden-hidrazinban /LXXVIII/ is a piridin nitrogén a reakcióképesebb a 2-es helyzetű hidrazid nitrogénnal szemben. Tehát nem az általunk várt 2-es helyzetű hidrazid nitrogénen benzilkarbamiletilezett kvaterner vegyület képződött az 1-izonikotinoil-2-benziliden hidrazin és a β -brómpropionsav-N-benzilamid kvaternerezési reakciója folyamán, hanem az 1-izonikotinoil-2-benziliden hidrazin piridin nitrogénjére addicionálódott a β -brómpropionsav-N-benzilamid /LXXX/. Ez utóbbi vegyület pedig hidrogénezés, vagy termikus behatás után nem Nuredalt eredményezett, hanem a kiindulási anyagaira bomlott, β -bróm-propionsav-N-benzilamid /LXXI/ és 1-izonikotinoil-2-benziliden hidrazin /LXXVIII/ keletkezett.

A fenti, egyrésről negatív kísérleti eredmény is indirekte megerősíti az előzőekben részletesen ismertetett Nuredal-szintézisünk reakció-mechanizmusának ismertetése közben feltételezett ütközési komplex /LXXXIII/ létezését.

Optimális reakciókörülmények.

Az általunk kidolgozott Nuredal-szintézis a reakciókörülmények szisztematikus elemzése után alakult ki. Vizsgáltuk, hogy a közeg, a reakcióidő, a reakcióhőmérséklet, az egyes reakciópartnerek molaránya, a savmegkötőként alkalmazott bázisok, a feldolgozástechnológia, stb változtatása milyen hatással van a Nuredal nyeredékre, vagyis meghatároztuk az optimális reakciókörülményeket.

Az izonikotinsavhidrazid és a propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid egyaránt jó vízoldékonysága és a kívánt termék, a Nuredal vízben csaknem oldhatatlan volta a vizes közeg alkalmazását mutatta célszerűnek, azonban az ilyen körülmények között végrehajtott szintézisek a reakcióidő növelése ellenére, csak pár százalék Nuredalt eredményeztek.

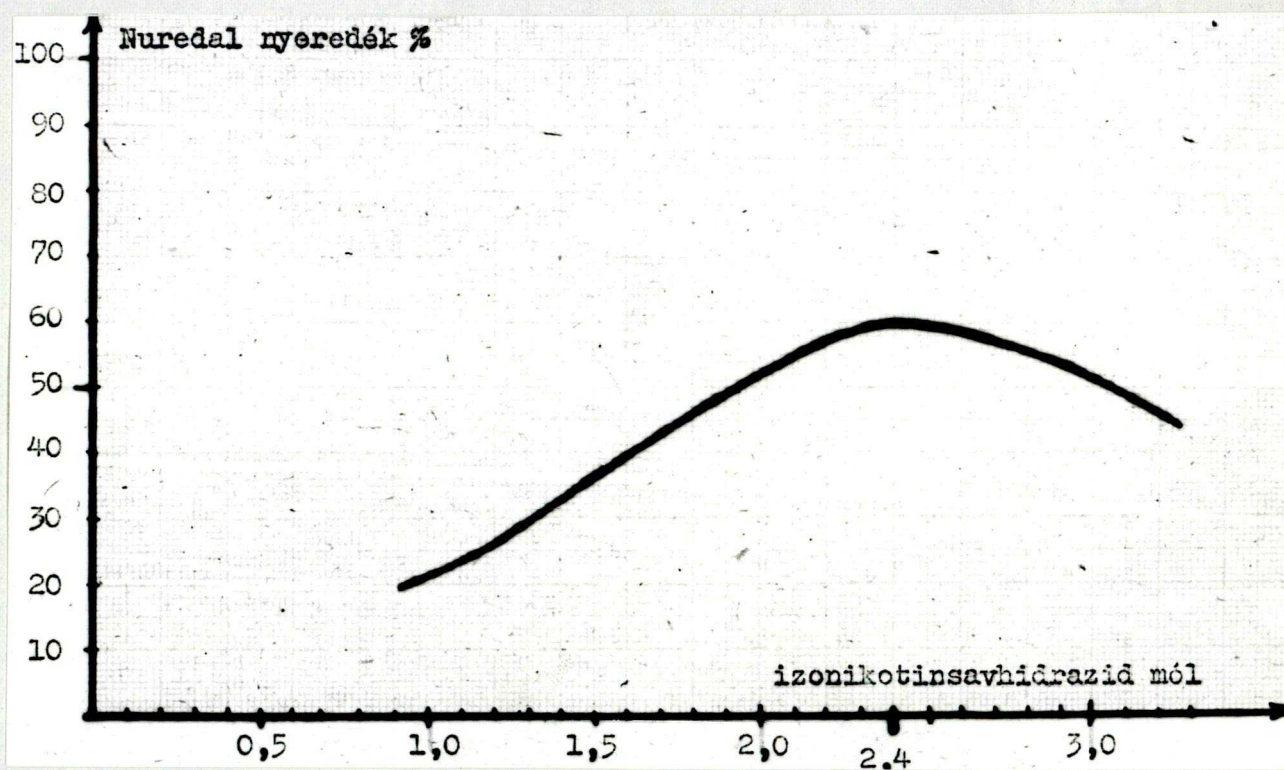
Alacsony forráspontu szerves oldószerek egyrészt nem tették lehetővé a reakció lejátszódásához szükséges magas hőmérséklet alkalmazását, másrészt használatukkor heterogén fázisban kellett vol-

na lejátszatni a reakciót az iznikotinsavhidrazid és az anorganikus bázisok szerves oldószerben való rossz oldékonysága miatt. Ezért viszonylag magas forráspontu, poláros, a reakcióban felhasznált organikus és anorganikus anyagokkal szemben egyaránt megfelelő oldékonyságot mutató oldószereket kellett keresnünk. Dimetilformamid, kolidin, piridin, dimetilszulfoxid, etilénglikol, butanol közegként való alkalmazása után dietilénglikolban találtuk meg a célunknak megfelelő tulajdonságokkal rendelkező oldószert.

A Nuredal-szintézisnél megadott hőmérséklet és reakcióidő preparatív, ill. papir- és vékonyrétegkromatográfiai vizsgálataink eredményeinek elemzése után született. Alacsonyabb, ill. magasabb reakcióhőmérséklet, rövidebb, ill. hosszabb reakcióidő esetén a nem teljes reakció, ill. a képződött termékek elbomlása miatt csökkent nyeredékkal tudtunk csak Nuredalt előállítani.

Az izonikotinsavhidrazid és szerves halogénvegyületek reakciójakor a kedvezményezett reakciót: biszubsztituált izonikotinsavhidrazid származékok képződése. E folyamat visszaszorítása érdekében az egyéb paraméterek optimális kialakítása mellett

izonikotinsavhidrazid felesleget kellett alkalmaznunk, hogy a lehetőségeken belül Nuredal-képződés irányába toljuk el a reakcióegyensúlyt. A szintézis folyamán Nuredal-nyeredék szempontjából optimális, ha 1 mól propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromiddal 2,4 mól izonikotinsavhidrazidot viszünk reakcióba.



2. ábra.

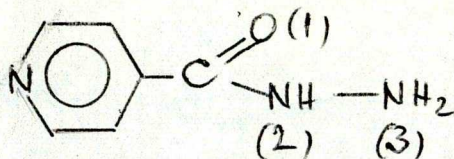
A reakció folyamán keletkező hidrogénbromid, megkötésére ill. a reakció lejátszódásához szükséges pH biztosítására nagyszámu szerves és anorganikus bázist próbáltunk ki. Kísérleteink alapján nyert eredményeinkből kitűnt, hogy szerves bázis alkalmazása nem célszerű, mivel mellékreakcióként ezek benzilkarbamiletilezése versenyt futhat a Nuredal-képződéssel. Erős anorganikus bázisok viszont az előzőekben már említett akrilsavbenzilamid képződését segíthetik elő, emiatt alkalmazásuk nem kívánatos. Az alkálifémhidrokarbonátok /különösen a káliumhidrogénkarbonát/ mutatkoztak a leghasználhatóbbnak. pH viszonyaik még nem segítik elő az akrilsavbenzilamid származék keletkezését eredményező hidrogénbromid eliminációt, de alkalmassá teszik őket az izonikotinsavhidrazid szubsztitúciójakor keletkező hidrogénbromid megkötésére.

A reakció lejátszódása után eljárásunkban leírt feldolgozás viszonylag egyszerű módon biztosítja a Nuredal és az 1-izonikotinoil-2,2-di//2'-benzilkarbamil/-etil/-hidrazin, valamint az elreagálatlan izonikotinsavhidrazid, és egyéb bomlástermékek egyszerű elválasztását. A dietilén-glikolos reakcióelegy vízreöntése és a diszubsztit-

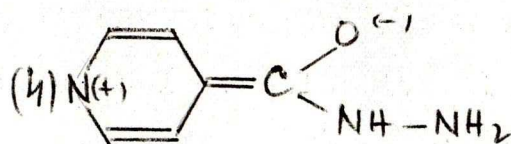
tuált származék kiszűrése /azonnal kiválik/ után nyert szűrletből kvantitativ kikristályosodik a képződött Nuredal, és egyszeri alkoholos átkristályosítással való tisztítás után már gyógyászati célokra alkalmas tisztaságu Nuredal eredményez.

1-Izonikotinoil-2,2 di-/2'-/benzilkarbamil/-etil/-
-hidrazin szerkezete.

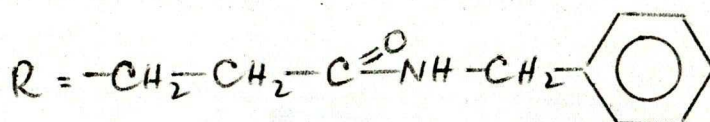
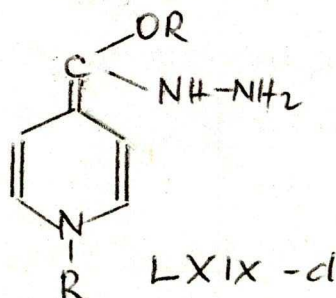
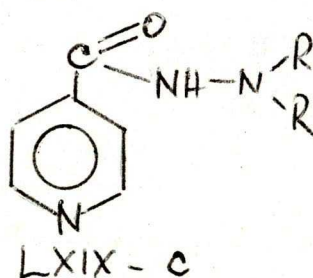
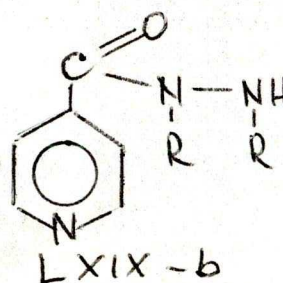
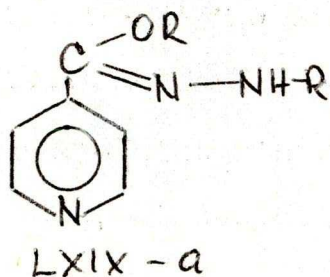
A Nuredal-szintézis folyamán, a melléktermékként képződött, biszubsztituált izonikotinsavhidrazid-származék strukturáját ultraibolya, infravörös, ill. mágneses magrezonancia spektroszkópai vizsgálatokkal állapítottuk meg. Az elementáris analízis alapján már kezdetben világossá vált előttünk, hogy kétszeresen ^{benzil-}karbamiletilezett izonikotinsavhidrazid a szerkezetfelderítésre váró vegyületünk. Az izonikotinsavhidrazid három atomcsoportján alkilezhető,



a karbonil oxigénen, az 1-es és 2-es helyzetű hidrazin nitrogénen, ill. ha az izonikotinsavhidrazid "kinoidális" tautomer formáját is figyelembe vesszük, még a piridin nitrogénen is.



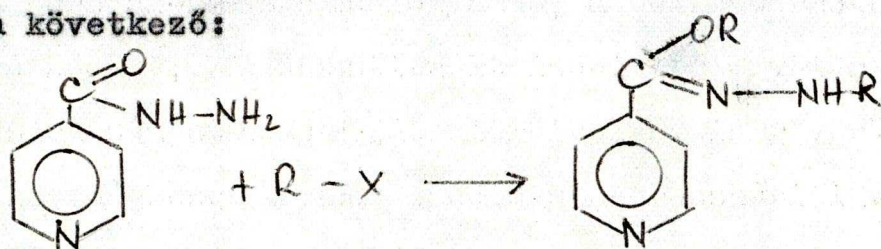
A fentiek alapján biszubsztituált származék esetén négy izomer létezése a legvalószínűbb.



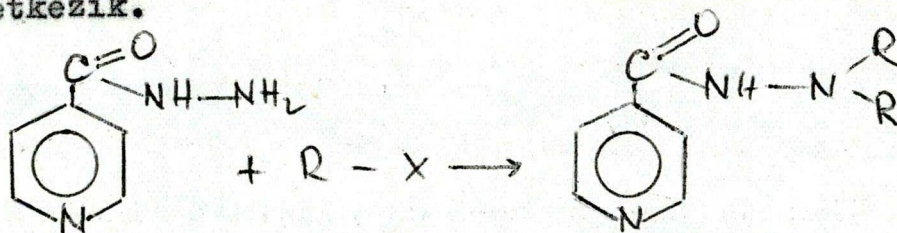
- a./ az oxigénen és a 2-es helyzetű hidrazid nitrogénen /LXIX-a/,
- b./ az 1-es és 2-es helyzetű hidrazid nitrogénen /LXIX-b/,
- c./ a 2-es helyzetű hidrazid nitrogénen biszubsztituált /LXIX-c/,
- d./ a piridin nitrogénen és az oxigénen /LXIX-d/

szubsztituált izonikotinsavhidrazid.

Távoli analógvegyületek alacsony szénatomszámu alkilcsoporttal biszubsztituált izonikotinsavhidrazid származékainak strukturájáról jelentek meg közlemények, de ellentmondó eredményt tartalmaznak. Egyik kutatócsoport /74/ szerint az izonikotinsavhidrazid alacsony-szénatomszámu alkil haloidekkel való szubsztitúciójakor keletkező biszubsztituált származékok szerkezete a következő:



tehát az oxigénen és a 2-es helyzetű hidrazid nitrogénen alkilezett. Ezzel ellentétben más kutatók arról számolnak be /64/, hogy hasonló körülmények között az N^2, N^2 dialkil izonikotinsavhidrazid keletkezik.

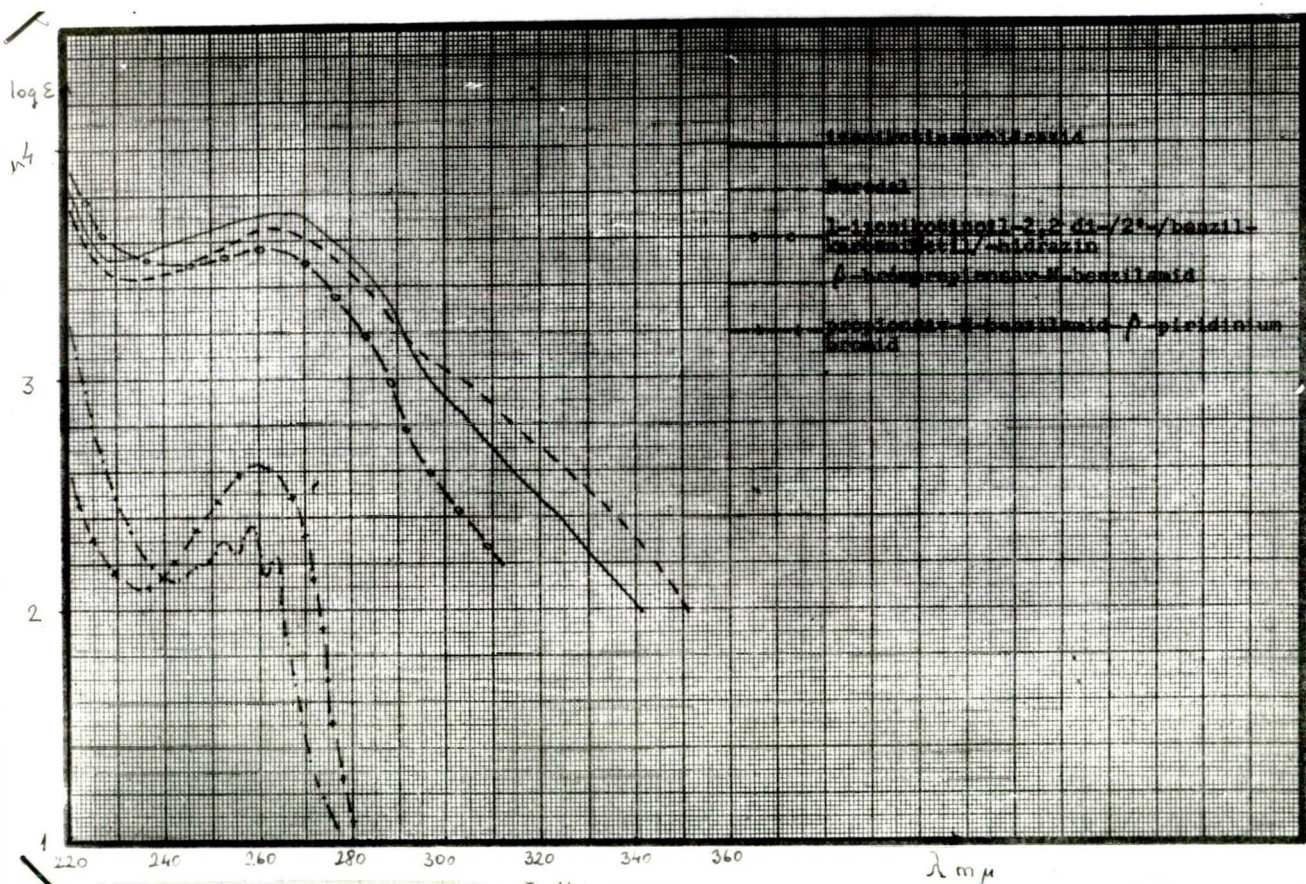


X = halogén R = metil, etil

Ezen megállapítások csak alacsony szénatomszámu al-

kil /metil, etil/ gyökkel szubsztituált izonikotinsavhidrazid származékokra vonatkozik.

A Nuredal-szintézis folyamán benzilkarbamiletil csoporttal biszubsztituált izonikotinsavhidrazid származék ultraibolya spektrumának felvételei még önmagukban nem viszik előre a szerkezetfelderítést, mert az összehasonlító anyagokként felvett izonikotinsavhidrazid β -brómpropionsav-N-benzilamid, propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid Nuredal, ill. a biszubsztituált származék spektruma /3.ábra/ a jellegzetes csoportok tekintetében azonos /-C=O és -C=N csoporttal konjugált piridinyűrű/. A β -brómpropionsav-N-benzilamid jellegzetes benzilamin spektrumot, a propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid pedig benzilamin + piridin spektrumot ad. Ezek intenzitása oly csekély, hogy nem befolyásolja az izonikotinsavhidrazid spektrumát /az ábrázolás logaritmikus!/.



3. ábra.

A Perkin-Elmer "Infracord" készülékkel káliumkloridos szilárd fázisban az ultrabolya spektrum-felvételeknél is alkalmazott öszszehasonlító vegyületek, és a dibenzilkarbamiletil izonikotinsavhidrazid-származék infravörös spektrumának értékelése már közelebb vezetett

az utóbbi vegyület szerkezetének felderítéséhez.

A dibenzilkarbamiletil-izonikotinsavhidrazid IR spektrumának elemzése: /4-8. ábra/

Sávpozíció:

3,02 μ és 3,10 μ

5,98 μ

Hozzárendelés:

Savhidrazid és savamid N-H frekvenciáinak sávjai.

Savamid-kapcsolatban elhelyezkedő C=O rezgés sávja.

A két -C=O rezgés eltérő pozíciója a konjugációs lehetőségek különbségére vezethető vissza:



Ezért kötéshossz-differenciák mutatkoznak a -C=O és -C=N vonatkozásokban.

6,44 μ

Feltehetően NH és C=N kevert frekvenciák által létrehozott sáv. /A karakterisztikus, aromás gyűrű-frekvenciákat a két előző sáv teljesen átfedheti/.

6,80 μ és 7,50 μ között

Alifás CH₂ deformációs rezgés-változatai.

7,60 μ és 8,26 μ

A két sáv valószínűleg C-N rezgésekhez rendelhető. /Esetleg C-N-N/.

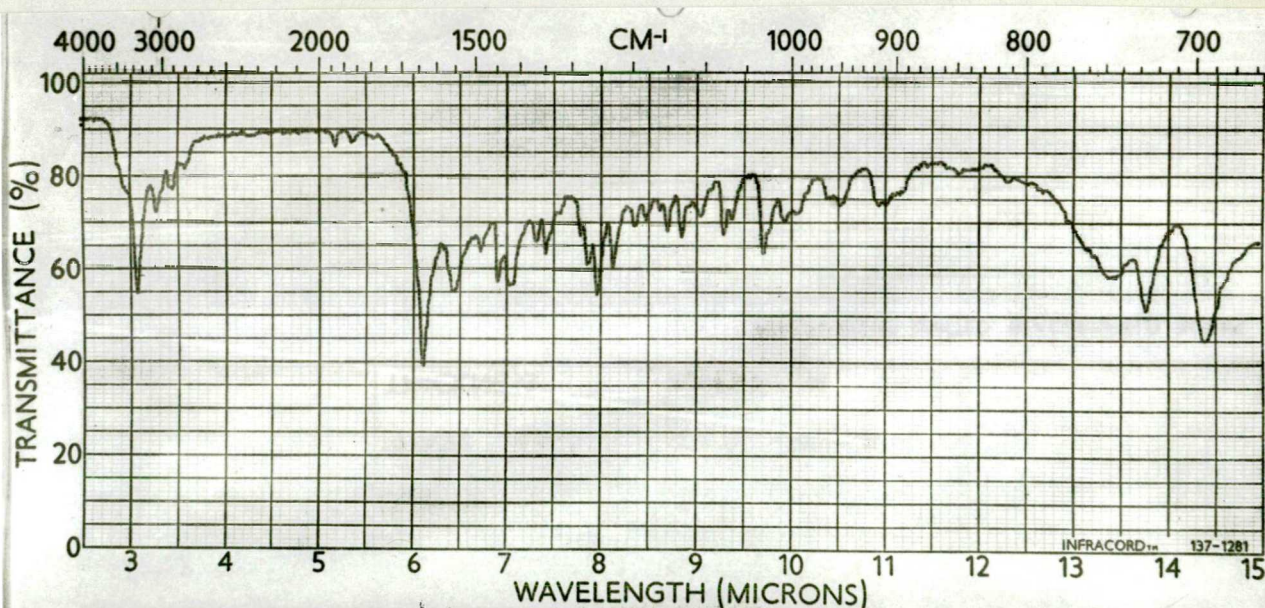
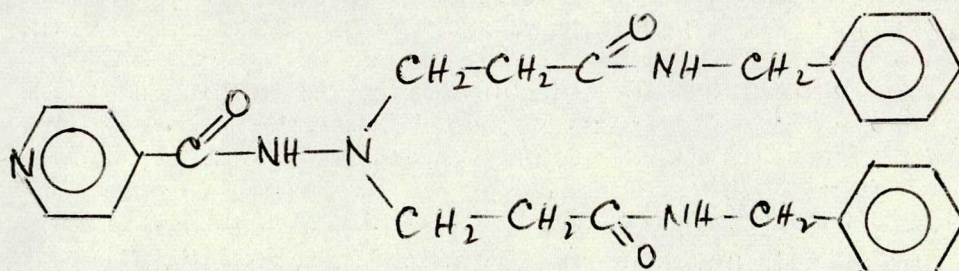
9,50 μ -11,00 μ
között

Síkban deformált aromás CH és alifás C-C rezgések sávjai.

13,00 μ -14,5 μ
között

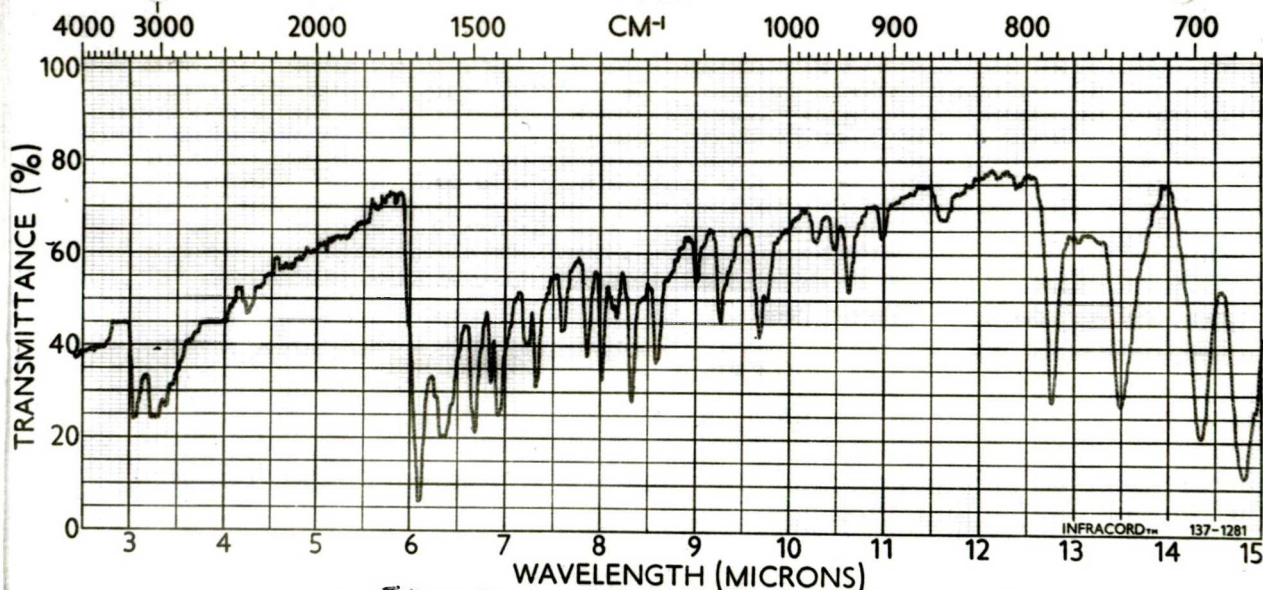
Síkból deformált aromás CH frekvenciák.

A fenti értékelés alapján az IR-spektrumból az N²N²-benzilkarbamiletil szerkezetre lehet következtetni:



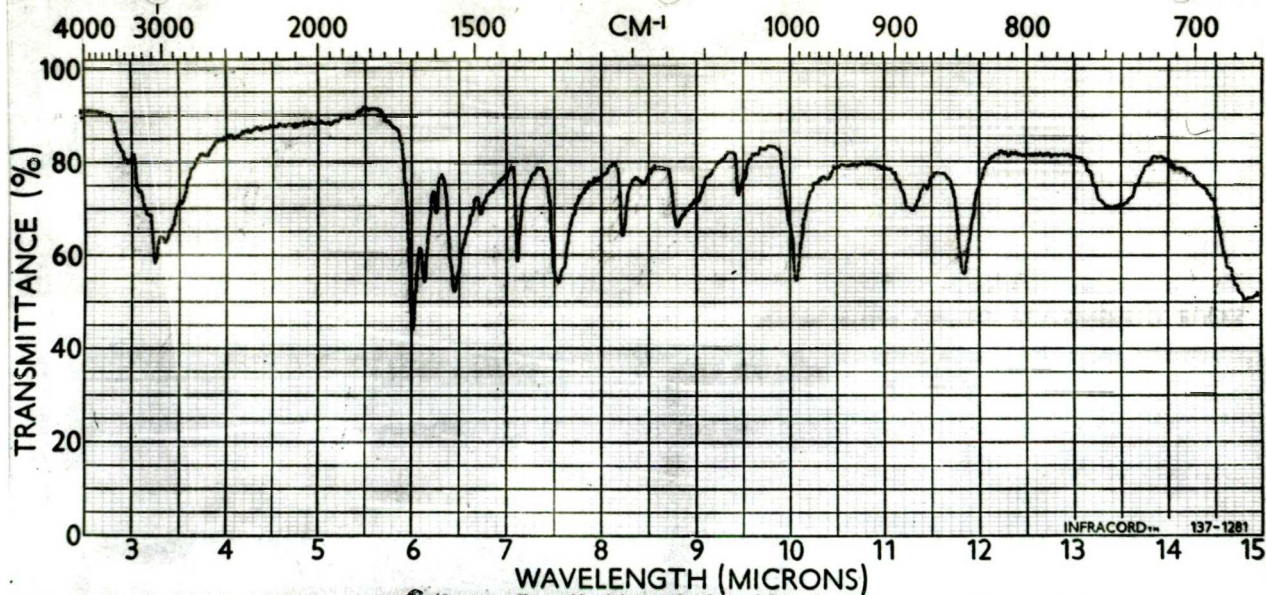
4. ábra. β -brómpropionsav-N-benzilamid.

4. ábra.



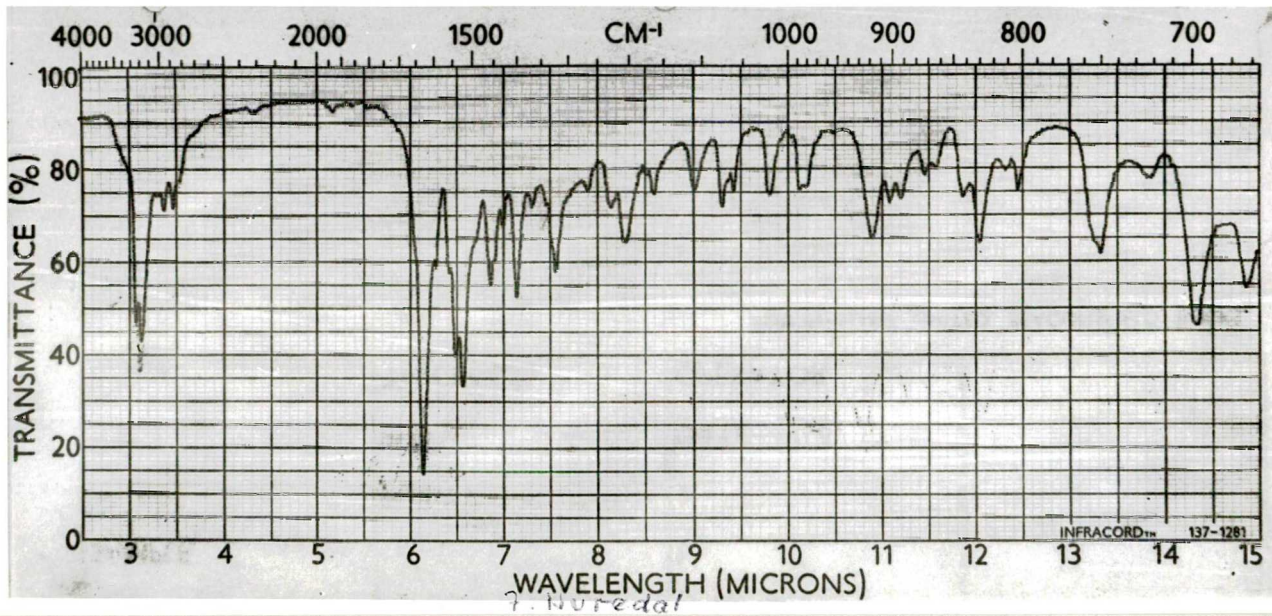
5. ábra. Propionsav-N-benzilamid-β-piridinium bromid.

5. ábra.

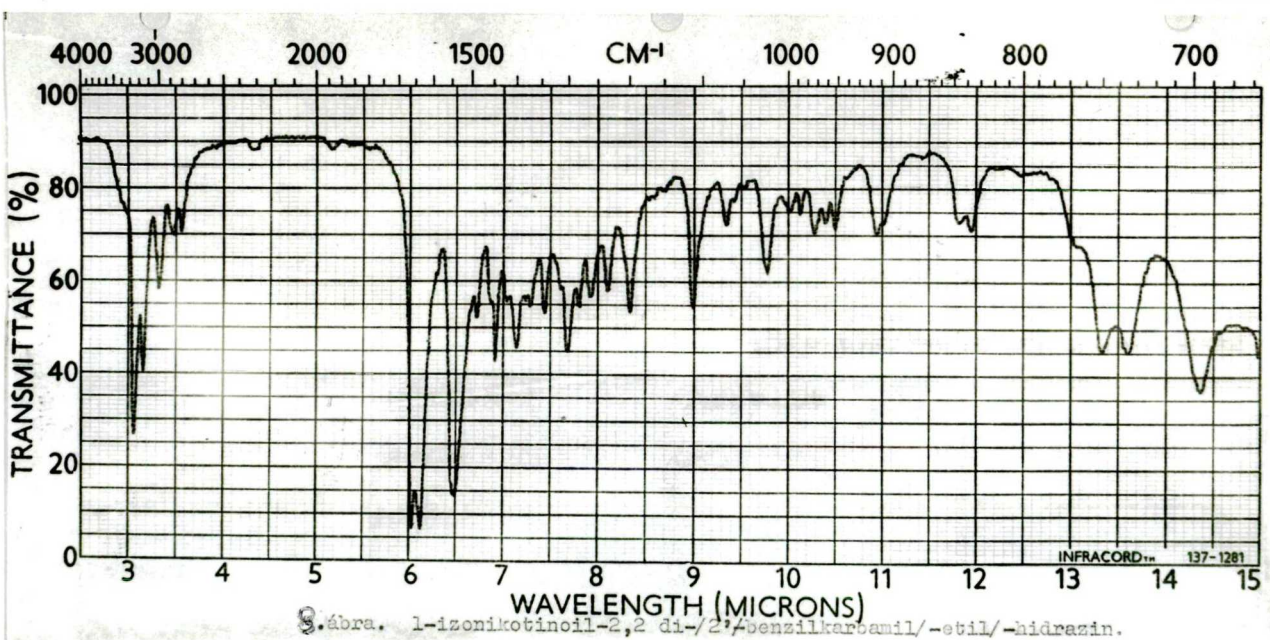


6. ábra. Izonikotinsavhidrazid.

6. ábra.



7. ábra.



8. ábra.

Nagyfelbontású mágneses magrezonancia spektroszkópiai vizsgálatok:

A mérések során a Nuredal-hidroklorid és a Nuredal-szintézis során keletkezett díbenzilkarbamiletil izonikotinsavhidrazid protonrezonancia sajátosságait tanulmányoztuk.

/Kísérleti körülmények: A méréseket AEI-gyártmányú, 60 MHz-en működő spektrométeren végeztük. A vizsgálati minták oldására nehézvizet, ill. sósavval meg-savanyított nehézvizet alkalmaztunk. Az oldatok koncentrációja 5-10 súly/térf.% volt. A kémiai eltolódások meghatározása a szokásos oldalsáv-technikával történt /mérési pontosság: $\pm 0,01$ ppm/. Belső referensként a nehézviz HDO vonala szolgált /eltolódása: 4,65 ppm/.

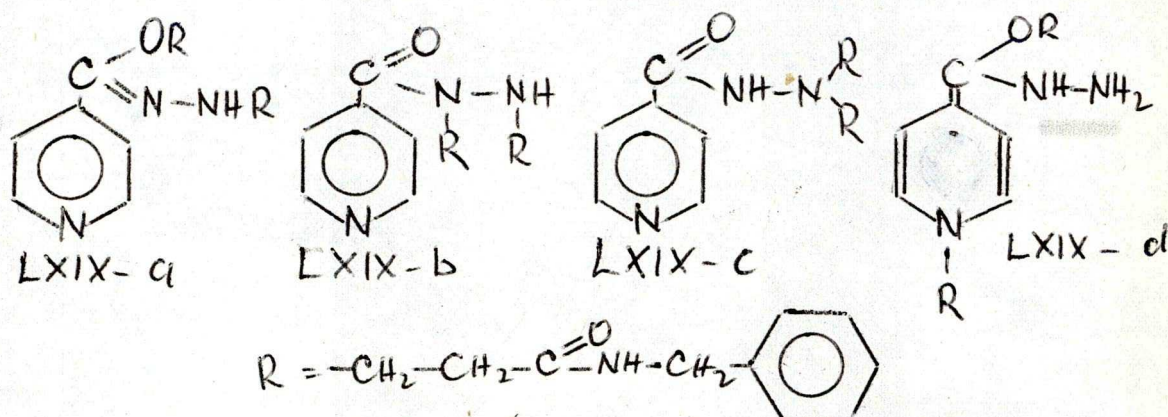
A Nuredal-hidroklorid spektrumát a 9. ábra tünteti fel. Az egyes vonalak, ill. vonalcsoportok hozzárendelése a következő:

A 8,44 és 7,74 ppm-nél jelentkező két dublett, amely ezenkívül kis kapcsolási állandóju, további felhasadást is mutat, a piridingyűrű alfa-, ill. béta-protonjaitól származik. 6,77 ppm-nél látható a fenilgyűrű öt ekvivalens protonjának megfelelő éles szingulett, 4,65 ppm-nél a nehézvizben lévő protonok /HDO/ vonala, majd 3,85 ppm-nél a benzil-csoport

ugyancsak ekvivalens CH_2 protonjaitól származó szingulett. Az utóbbtól jobbra /nagyobb mágneses térben/ található két triplett-struktúra, a két szomszédos metilénecsoport A_2B_2 típusu spin-rendszert alkotó protonjaihoz rendelhető hozzá; ezek közül a 2,90 ppm eltolódású triplett a nitrógén melletti, a 2,19 ppm eltolódású pedig a karbonilcsoport melletti CH_2 protonokhoz tartozik.

A Nuredal képződési reakciója során keletkező biszubsztituált izonikotinsavhidrazid spektruma a 10. ábrán látható. A két spektrum egybevetésekor megállapítható, hogy a biszubsztituált termék spektruma ugyanazokat a vonalakat tartalmazza, mint a Nuredal-hidrokloridé; az egyes vonalak kémiai eltolódási - a mérési hibahatárokon belül - a két spektrumban megegyezik. Egyetlen szembeötlő változást a benzil-karbamiletil-csoporthoz tartozó vonalak intenzitásának megkétszereződése jelent /összehasonlításként a piridinyűrű protonjainak vonalintenzitása szoltálhat/. Ez utóbbi észrevétel egybevág a kémiai analízis eredményeivel, amely szerint a biszubsztituált termék két benzilkarbamiletil gyököt tartalmaz.

A kémiai eltolódások megegyezése leginkább a LXIX-c szerkezettel áll összhangban. Ez a következőképpen látható be:

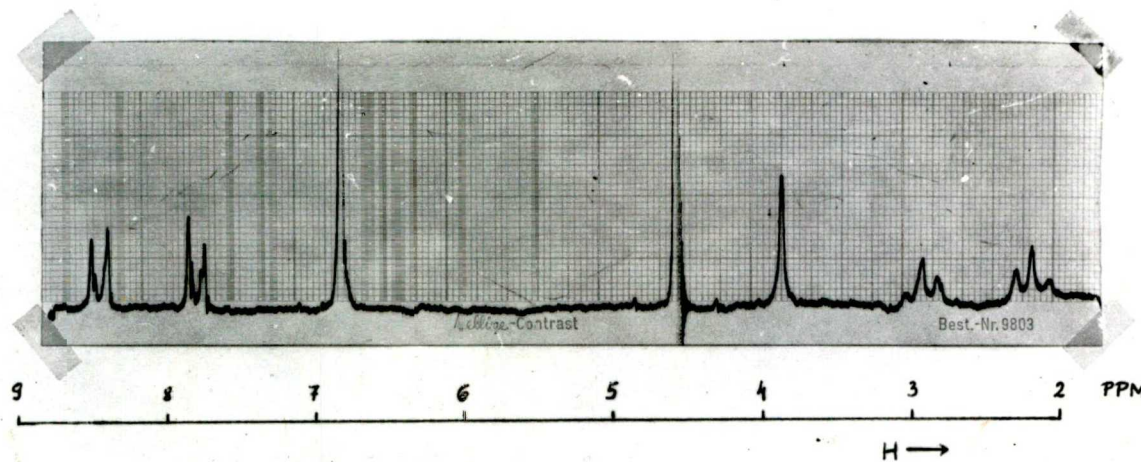


A LXIX-a és a LXIX-b strukturák esetében a benzil-karbamiletil csoport egyike oxigén-, ill. karbonil csoporttal szomszédos nitrogén-atomhoz csatlakozik. E két atom elektronegativitása jelentős mértékben eltér a primer amino-csoport nitrogén-atomjától. Ennek szükségszerű következménye az lenne, hogy az említett két szerkezeti alternatíva protonrezonancia spektrumában a heteroatomhoz kapcsolódó CH_2 csoport protonjainak kémiai eltolódása mintegy 0,5-1,0 ppm nagyságú növekedést mutatna, azaz a 2,90 ppm-nél jelentkező triplett mellett egy ugyanolyan intenzitású, kb 3,4-3,9 ppm eltolódású triplett jelentkezne. /tekintettel arra, hogy a heteroatom elektronegativitásának megváltozása a tőle béta-helyzetben lévő CH_2 csoport kémiai eltolódásában csak kismértékben - 0,03-0,1 ppm jelentkezik, a 2,19 ppm eltolódású triplettnak megfelelő CH_2 protonok ezen szerkezeti alternatívák esetén is a 10. ábrán látható módon jelentkeznének./

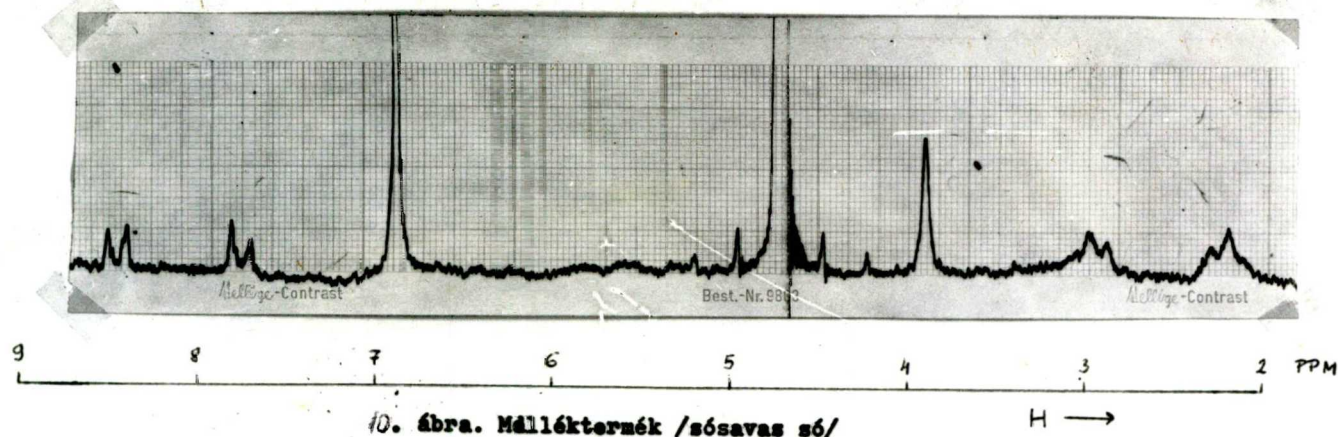
A LXIX-d struktura egyik legszembeötlőbb következménye a piridingyűrű protonjaihoz tartozó vonalak helyzetének és számának megváltozása lenne. Az aromás struktura helyett feltételezett "kinoidális"-szerkezet esetében ugyanis a heterogyűrű protonjai a megfigyelttől jelentős eltérő kémiai eltolódással és a telítetlen rendszerekre jellemző spin-spin kapcsolási állandókkal jelentkeznének. A piridin protonok vonalainak változatlan megjelenése miatt, tehát ezt a strukturát is egyértelműen ki kell zárunk.

A fentiek figyelembevételével megállapíthatjuk, hogy a biszubsztituált izonikotinsavhidrazid-molekula szerkezete legnagyobb valószínűséggel azzal a strukturával hozható összhangba, amelyben mindkét gyök ugyanolyan elektronegativitású heteroatomhoz kapcsolódik, ami egyedül a LXIX-c struktura esetén áll fenn.

/Megemlítjük, hogy a 2,90 és 2,19 ppm-nél jelentkező triplett vonalainak kismértékű kiszélesedése a biszubsztituált termék spektrumában az $-NR_2$ csoport forgási gátoltságával hozható összefüggésbe, ami az R csoportok nagy térigénye miatt kézenfekvőnek látszik./

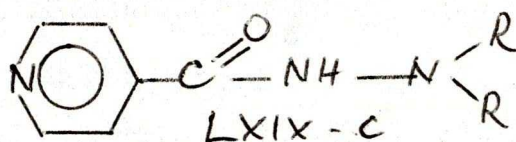


9. ábra. Nuredál-hidroklorid



10. ábra. Mállékternék /sósavas só/

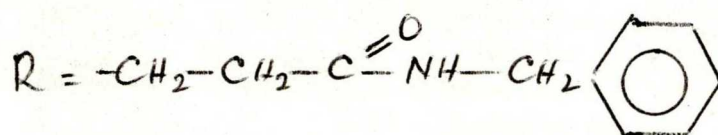
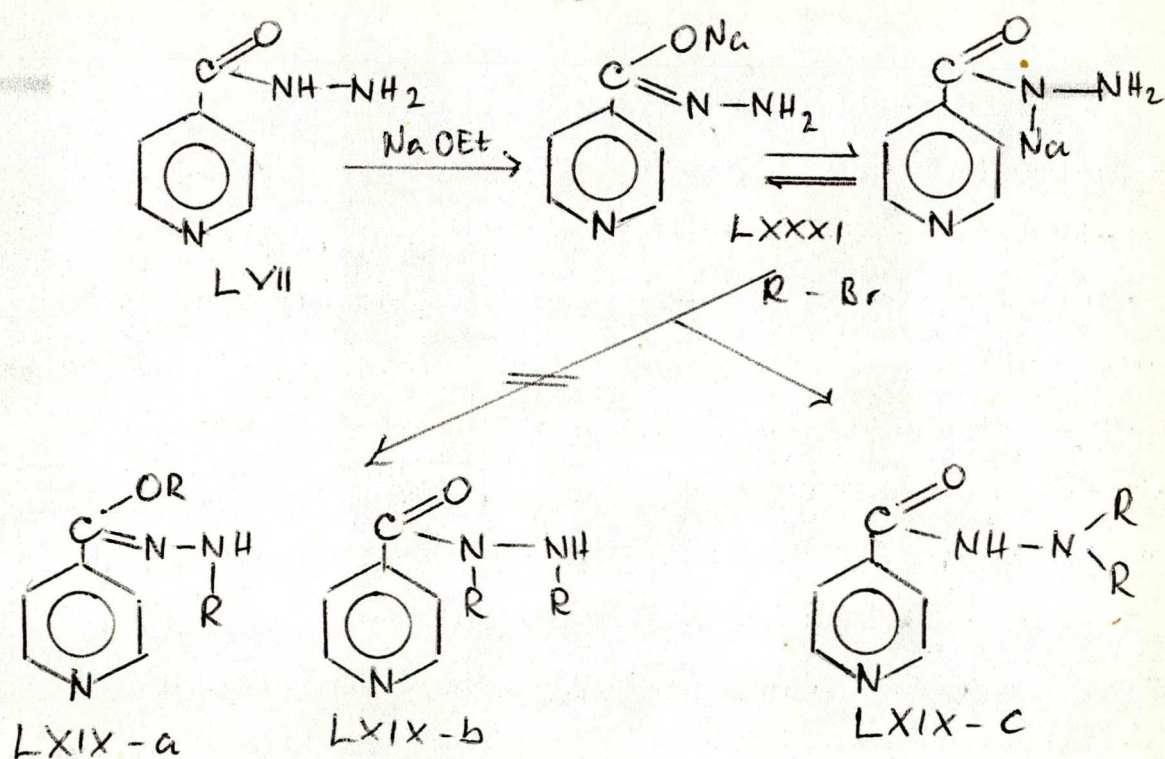
A nagy térkitöltésű benzilkarbamiletil-csoport okozhatja azt az első meglátásra meglepő kísérleti eredményt, hogy benzilkarbamiletil-csoporttal diszubsztituált izonikotinsav-származékok esetén az izonikotinsavhidrazid molekula előzőekben már részletesen ismertetett poláros tautomer formái következtében fennálló, a molekula több pontján szubsztitúcióra hajlamos atomcsoportjai ellenére, csak egyfajta struktúra a kedvezményezett: a 2-es helyzetű hidrazid nitrogénen biszubsztituált forma.



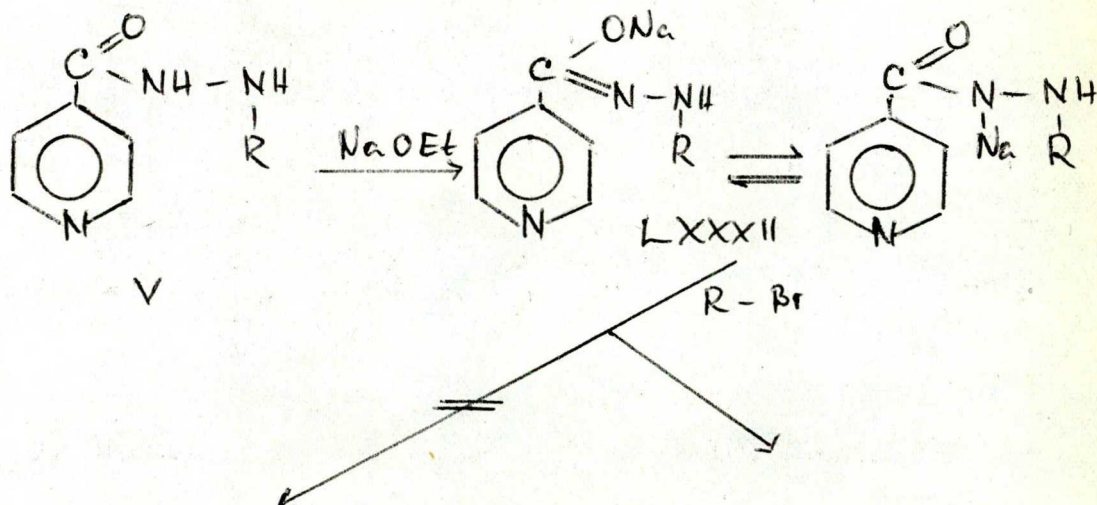
$R = \text{benzilkarbamiletil}$

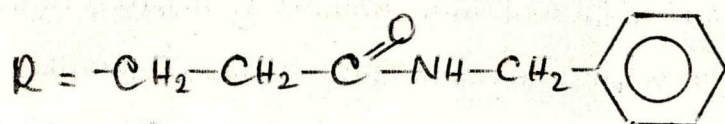
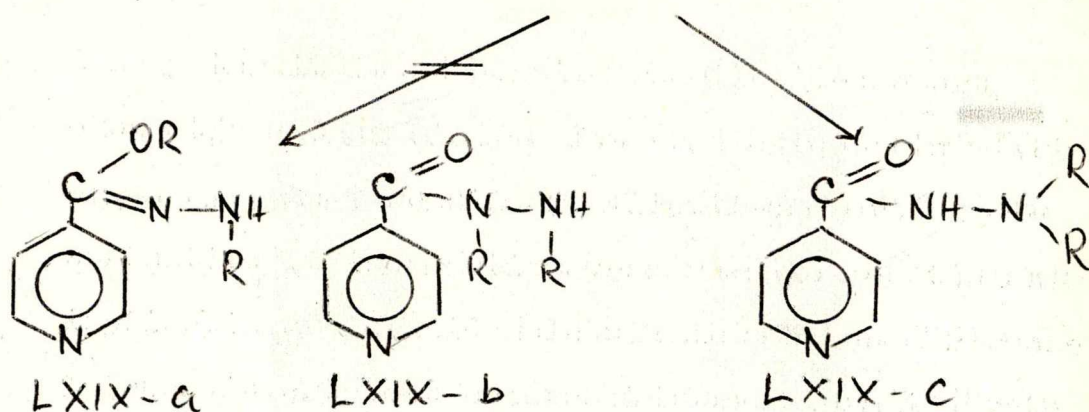
Ha céltudatosan oxigénen vagy az 1-es hidrazin nitrogénen benzilkarbamiletilezett biszubsztituált terméket akarunk előállítani, akkor is az előző vegyülethez jutunk.

Izonikotinsav nátriumvegyülete /LXXXI/, amely vagy "enolát-nátrium", vagy az 1-es hidrazin nitrogénen tartalmaz nátriumot / β -brómpropionsav-N-benzilamiddal reagáltatva nem a várt O, N^2 vagy N^1, N^2 dibenzilkarbamiletil izonikotinsavhidrazidot /LXIX-a, LXIX-b/ adta, hanem az N^2, N^2 -származékot /LXIX-c/.



Azonos eredményhez jutunk, ha a Nuredal-nátrium vegyületével /LXXXII/, /amely szintén "enolát-nátrium", vagy N¹-nátrium formában létezik/ hoztuk reakcióba a β -brómpropionsav-N-benzilamidot.





Ezekből a kísérleti eredményekből csak azt a következtetést vonhatjuk le, hogy ha átmenetileg keletkezik is O, N^2 diR, vagy N^1, N^2 di R vegyület, ez átrendeződik, és a dibenzilkarbamiletil izonikotinsavhidrazid-származék abban az egyedül stabilis formában létezik, amely a nagy térigényű csoportok "legtágabb" elhelyezkedését teszi lehetővé, vagyis a N^2, N^2 di R formációban /LXIX-c/.

Az izonikotinsavhidrazid-nátrium és a Nuredal-nátrium β -prómpropionsav-N-benzilamiddal lejátszódó reakciók esetében, valamint a Nuredal-szintézis folyamán keletkező - bizonyítottan N^2, N^2 di R strukturájú - dibenzilkarbamiletil-izonikotinsavhidrazid származékok elementáris analízis-eredménye, olvadáspontja, papir-, ill. vékonyrétegekromatográ-

fiai vizsgálatokor kapott R_f -értékek, a keverék-
olvadáspontok_x olvadáspont-depresszió hiánya, az
infravörös és ultraibolya spektrumok teljes azo-
nossága bizonyítja e háromféle reakcióból nyert
anyagok azonosságát.

K I S É R L E T I R É S Z

1./ 2-Feniletilalkohol /XVIII/.

A./ 500 g abs. benzolt és 85 g /0,64 mól/ vízmentes alumíniumkloridot 5°C alá hűtünk és hozzáadagolunk 50 g 2%-os abs.benzolos, 0°C -re hűtött, etilénoxid oldatot 20 perc alatt, ügyelve arra, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 5°C fölé ne emelkedjék. Majd azonos reakciókörülmények között 30-30 percenként a következő súlyu, ill. töménységű abs.benzolos etilénoxid oldatot adagolunk a reakcióelegyhez: 50 g 5 %-os, 50 g 10 %-os, 50 g 15 %-os, 50 g 20 %-os. Az összes etilénoxid-oldat /etilénoxid-tartalom 26 g /0,59 mól// beadagolása után még keverjük a reakcióelegyet 30 percen át $0-5^{\circ}\text{C}$ -on és egy órán át szobahőmérsékleten. Ezt követően 800 ml vizet adagolunk a lombik tartalmához lassan, hűtés közben. A reakcióelegy két fázisra válik. A benzolos részt elválasztjuk a vizes fázistól, a vizes részt kiextraháljuk benzollal. Az egyesített benzolos extraktumokat savmentesítjük káliumkarbonát oldattal való kimosással és vízmentes magnéziumsulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A benzol ledesztillálása után visszamaradt nyers

2-feniletalalkoholt frakcionált desztilláció-
val tisztítjuk.

Nyeredék 58 g /40 %/. Fp.: 99-102 C° / 10 Hgmm.

Analízis : C₈H₁₀O /122,17/

Számított : C 78,65 % H 8,26 %
O 13,10 %

Talált : C 78,45 % H 8,35 %

B./ 560 g abs. toluolt és 192 g /8,35mól/
fém-nátriumot lassan addig melegítünk, míg a ná-
trium meg nem olvad. Ekkor intenzív kevertetéssel
szuszpendáljuk a nátriumot. A 60 C°-ra hűlt reak-
cióelegyhez kevertetés mellett 228 g /1,39 mól/
fenilecetsavetilészter 870 ml-es "super dry" alko-
holos oldatát adjuk 3 óra alatt. 1150 ml alkohollal
elbontjuk az elreagálatlan nátriumot és 1,5 órán át
visszafolyatjuk a rendszert, majd bepároljuk. A visz-
szamradt termékhez 1000 ml vizet adunk és kiextrahál-
juk benzollal. Vizmentes magnéziumsulfáton való szá-
ritás, derítés, szűrés, és a benzol ledesztillálása
után nyert anyagot frakcionáljuk.

Nyeredék : 544,2 g /32 %/.

Fp. : 95-100 C° /6-7 Hgmm.

Analízis : C₈H₁₀O /122,17/

Számított : C 78,65 % H 8,26 % O 13,10 %

Talált : C 78,60 % H 8,40 %

2./ 2-Feniletilklorid /VI/.

600 g /4,8 mól/ 2-feniletilalkohol és 5,96 g dimetilanilin elegyéhez 613 g /5,15 mól/ tionikloridot adunk 45 perc alatt, majd a reakcióelegyet 80-100 C°-on kevertetjük 2 órán át. A kapott terméket 1000 ml vízre öntjük és éterrel kiextraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat nátriumkarbonát oldattal való kimosással savmentesítjük, vízmentes magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük és az étert ledesztilláljuk. A visszamaradt olajat frakcionáljuk.

Nyeredék : 599,2 /87 %/.

Fp. : 80-82,5 C°/10 Hgmm.

Analízis : C₈H₉Cl /140,62/

Számított : C 68,33 % H 6,45 % Cl 25,22 %

Talált : C 68,30 % H 6,52 % Cl 25,31 %

3./ 2-Feniletilbromid /XI/.

200 g etilbenzolt felmelegítünk 95 C°-ra és 0,6g/perc sebességű hidrogénbromid-gáz bevezetés mellett 20,8 g /0,2 mól/ stirol 42 g-os etilbenzolt és 2,4 g benzoilperoxidot tartalmazó elegyét adjuk hozzá 45 perc alatt. Ezt követően addig vezetünk hidrogénbromid-gázt a reakcióelegybe, míg a sulyszaporulata el nem éri az elméleti értéket. A kapott termé-

ket nátriumkarbonát oldattal való kimosással savmentesítjük, vizmentes magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük és 15 Hgmm-en frakcionáltan desztilláljuk. A 2-feniletilbromidot 100-102 C° párahőmérsékleten kapjuk.

Nyeredék : 32 g /88 %/.

Analízis : C₈H₉Br /185,08/.

Számított : C 51,92 % H 4,90 % Br 43,18 %

Talált : C 52,00 % H 4,95 % Br 43,27 %

4./ 2-Feniletilhidrazin /I/.

A./ 140,6 g /1,0 mól/ 2-feniletilklorid, 178,5 g 42 %-os /1,5 mól/ vizes hidrazinhidrát és 1500 ml alkohol elegyét gőzfürdön melegítünk 5 órán át. A két fázisra vált reakcióelegyet elválasztjuk, a felső /alkoholos/ fázist 400 ml cc sósavba öntjük. A kivált kristályos anyagot kiszűrjük és egyesítjük a szűrlet frakcionált bepárlása, lehütése, ill. szűrése utáni termékeivel. Az így kapott anyagot, ami 2-feniletilhidrazin, 1,2 di/2-feniletilhidrazin és hidrazin hidrokloridjaiból áll, 1200 ml alkohollal forraljuk 15 percig, a nem oldódó hidrazinhidrokloridokat kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az ezután nyert kristálymasszát 500 ml 10-15 C°-os hőmérsékletű vízzel elkeverjük, a nem oldódó részt /1,2 di/2-feniletilhidrazinhidroklorid/ szűréssel eltá-

volitjuk és a mostmár zömében csak 2-feniletilhidrazinhidrokloridot tartalmazó termékből 50 %-os káliumhidroxiddal felszabadítjuk a bázist. A szilárd káliumhidroxiddal telteltetetté tett oldatot éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumok száritása /vizmentes magnéziumsulfáton/, szűrése és bepárlása után nyert terméket frakcionáljuk.

Az így nyert 2-feniletilhidrazin erősen fénytörő, jellemző virágszagu, szintelen olaj. Levegőn fény hatására gyorsan oxidálódik nitrogéngáz fejlődése mellett.

Nyeredék : 58,6 g /38,5 %/.

Analízis : $C_8H_{12}N_2$ /136,20/

Számított : C 70,55 % H 8,81 % N 20,57 %

Talált : C 70,50 % H 9,02 %

B./ 2-Feniletilbromid felhasználásával

A./-módszer szerint 12-15 %-os nyeredéssel kaptunk 2-feniletilhidrazint /a diszubsztituált származék mennyiségének növekedése mellett/.

5./ 2-Feniletilhidrazin hidroklorid.

133 g /0,978 mól/ 2-feniletilhidrazint feloldunk 2600 ml alkoholban és kevertetés közben hozzáadunk 120,4 g /101,6 ml, 0,978 mól/ cc sósavat. Vákuumban bepároljuk, majd alkoholból átkristályosítjuk.

Nyeredék : 163,7 g /97 %/.

Op : 106-172 C°.

A 2-feniletildrazin-hidroklorid fehér pikkelyes, vízben jól oldódó, stabil kristályos anyag. Meglepő az analitikailag egységes, tiszta termék elhuzódó olvadáspontja.

Analízis : $C_8H_{13}ClN_2$ /172,67/

Számított : C 55,65 % H 7,59 % Cl 20,53 % N 16,23 %

Talált : C 55,52 % H 7,62 % Cl 20,47 % N 16,31 %

6./ 1-Fenil-2-szemikarbazil-propán /XLVII/.

18 g /0,095 mól/ fenilaceton-szemikarbazont 40 ml 70 C°-os jégecetes oldatként 0,125 g előhidrogénezett platinoxid katalizátor fölött hidrogénezzük atmoszférikus nyomáson. A teoretikus mennyiségű hidrogén felvétele után kiszűrjük a katalizátort és a reakcióelegyet bepároljuk. A kapott terméket vízből átkristályosítjuk.

Nyeredék : 17,7 g /97 %/.

Op : 137-139 C°.

Analízis : $C_{10}H_{14}N_3O$ /192,25/.

Számított : C 62,48 % H 7,34 % N 21,86 % O 8,15 %

Talált : C 62,46 % H 7,35 % N 21,80 % O 8,15 %

7./ 1-Izonikotinoil-2-/2'-/karbometoxi/-etil/-hidrazin /LXIII/.

28,0 g /0,4 mól/ akrilsavmetilésztert egy óra alatt adagoljuk olyan oldathoz, mely 54,8 g /0,4 mól/ izoni-

kotinsavhidrazidot, 10 ml jégecetet, 400 ml terc.-butilalkoholt tartalmaz, majd 18 órán át gőzfürdőn melegítjük. Bepároljuk 100 ml-re a reakcióelegyet és lehűtés után kiszűrjük az elreagálatlan izonikotinsavhidrazidot. A szűrletet bepároljuk és az így kapott szirupszerű terméket vizmentes éterrel való eldörzsöléssel kristályosítjuk, majd izopropilalkoholból átkristályosítjuk.

Nyeredék : 17,5 g /19,8 %/.

Op : 84-86 °C.

Analízis : $C_{10}H_{13}N_3O_3$ /223,25/

Számított : C 53,81 % H 5,87 % N 18,85 %

Talált : C 53,65 % H 5,92 % N 19,02 %

8./ β -Brómpropionsav-N-benzilamid /LXXI/.

640 ml vizet, 141 g /1,32 mól/ benzilamint és 25 g nátriumhidrogénkarbonátot tartalmazó reakcióelegyet -3 °C-ra lehűtünk és keverés mellett párhuzamosan hozzáadagolunk 216,4 g /1,26 mól/ β -brómpropionkloridot és 91,0 g /össz.mól:1,38/ nátriumhidrogénkarbonátot olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 5 °C fölé emelkedjék. További 30 percig keverjük a rendszert, majd kiszűrjük a nyers β -brómpropionsav-N-benzilamidot. Szárítás után metilalkoholból átkristályosítjuk.

Nyeredék : 246 g /80 %/

Op. : 98-100 C°.

Analízis : $C_{10}H_{12}BrNO$ /242,0/

Számított : C 49,57% H 5,00% Br 33,05%

N 5,77 % O 6,61%

Talált : C 49,50% H 5,81% Br 32,97%

N 5,74 % O 6,58%

9./ Propionsav-N-benzilamid- β -piridiniumbromid
/LXVIII/.

180 g /0,745 mól/ β -brómpropionsav-N-benzilamidot
70,3 g /0,89 mól/ abs.piridinnel felmelegítünk
120 C°-ra. Lehűtés után acetonnal eldörzsöljük a
nyers terméket, majd alkoholból átkristályosítjuk.

Nyeredék : 203 g /85 %/

Analízis : $C_{15}H_{17}BrN_2O$ /321,23/

Számított : C 56,07 % H 5,33 % N 8,72 %

Br 24,90 % O 4,98 %

Talált : C 56,12 % H 5,41 % N 8,70 %

Br 24,80 % O 4,81 %

10./ N u r e d a l /V/.

A./ 15 g /0,068 mól/ 1-izonikotinoil-2-
/2'-/karbometoxi/-etil/-hidrazin és 10 g /0,093 mól/
benzilamin szuszpenzióját 3 órán át 130 C°-on kever-
tetjük. A lehűlt terméket etilacetátból átkristá-
lyosítjuk.

Nyeredék : 8,0 g /40 %/.

Op. : 151-152 C°.

Analizis : C₁₆H₁₈N₄O₂ /298,34/

Számított : C 64,43 % H 6,07 % N 18,77 %

Talált : C 64,40 % H 6,11 % N 18,65 %

B./ 121 g /0,5 mól/ β -brómpropionsav-
-N-benzilamidot, 43,5 g /0,55 mól/ vizmentes pri-
dint felmelegítünk 120 C°-ra és hozzáadunk keverés
mellett 380 g dietilén-glikolt, 165 g /1,2 mól/ izo-
nikotinsavhidrazidot, és 121 g /1,2 mól/ káliumhid-
rogénkarbonátot részletekben, majd 1,5 órán át 140
C°-on keverjük a reakcióelegyet. Lehűlés után 1200ml
vizre öntjük, a kivált 1-izonikotinoil-2,2 di/2'-/-
benzilkarbamil/-etil/-hidrazint /feldolgozását lásd
11./ alatt/ kiszűrjük és a szűrletet 48 órán át
0-5 C°-on tartjuk. A kikristályosodott nyers Nure-
dal-t kiszűrjük, acetonos és vizes mosás után alko-
holból átkristályosítjuk.

Nyeredék : 89,2 g /60 %/.

Op. : 152,5-153 C°.

Analizis : C₁₆H₁₈N₄O₂ /298,34/.

Számított: C 64,43 % H 6,07 % N 18,77 %

Talált : C 64,43 % H 6,05 % N 18,75 %

11./ 1-Izonikotinoil-2,2 di/2'-/-benzilkarbamil/-etil/-
-hidrazin /LXIX/.

A./ A Nuredal-előállítás során a vizes,

dietilénглиkolos reakcióelegyből kiszűrt termék-
ket acetonos és vizes mosás után alkoholos át-
kristályosítással tisztítunk.

Op : 217-128 C°.

Analizis : $C_{26}H_{29}N_5O_3$ /459,558/

Számított: C 67,96 % H 6,36 % N 15,24 % O 10,44%

Talált : C 67,94 % H 6,50 % N 15,30 % O 10,37%

B./ 2,3 g /0,10 mól/ nátriumból 50 ml abs.
alkoholban nátriumetilátot készítünk, majd 13,7 g
/0,10 mól/ izonikotinsavhidrazid 200 ml-es alkoho-
los szuszpenzióját adjuk hozzá. 15 perc forralás
után 48,4 g /0,20 mól/ β -brómpropionsav-N-ben-
zilamid 300 ml-es alkoholos oldatát öntjük a re-
akcióelegyhez és 3 órán át forraljuk. A forró re-
akcióelegyből kiszűrjük a nátriumbromidot és szűr-
letet lehűtés után 2500 ml vízre öntjük. A kivált
kristályos terméket kiszűrjük és alkoholból átkris-
tályosítjuk.

Op : 217-218 C°.

Keverék Op. /LXIX/-el: 217-218 C°.

Analizis : $C_{26}H_{29}N_5O_3$ /459,558/

Számított : C 67,96 % H 6,36 %

N 15,24 % O 10,44%

Talált : C 67,85 % H 6,15 %

N 15,26 % O 10,32%

C./ 1,15 g /0,05 mól/ nátriumból
30 ml abs. alkoholban nátriumetilátot készí-
tünk és 14,91 g /0,05 mól/ Nuredal /V/ 100 ml-
es /70 C°-os/ oldatát adjuk hozzá. 15 perc for-
ralás után 12,1 g /0,05 mól/ β -brómpropionsav-
-N-benzilamid 50 ml-es /70 C°-os/ alkoholos ol-
datát öntjük a rendszerhez, és 3 órán át for-
raljuk, keverés mellett. A lehűtött, sűrű kris-
tálykását szűrjük, mossuk 2x100 ml vízzel, és
szárítás után alkoholból átkristályosítjuk.

Op : 217-218 C°.

Keverék Op. /LXIX-A/-val és

/LXIX-B/-vel : 217-218 C°.

Analízis : $C_{26}H_{29}N_5O_3$ /459,558/

Számított: C 67,96 % H 6,36 % N 15,24 % O 10,44%

Talált : C 67,88 % H 6,22 % N 15,18 % O 10,20%

12./ Nuredal hidroklorid /V-HCl/.

200 g /0,67 mól/ Nuredalt 1000 ml abs.alkoholban
forrón felolósunk, és kevertetés közben hozzáadunk
67,36 g /0,67 mól/ 36,4 %-os vizes sósavat, majd
lehűtés után kiszűrjük az enyhén sárga kristályos
anyagot.

Nyeredék : 220 g /96 %/.

Op : 188-189 C°.

Analízis : $C_{16}H_{19}ClN_4O_2$ /334,79/

Számított: C 57,39 % H 5,72 % N 16,75 %

Cl 10,15 %

Talált : C 57,32 % H 5,90 % N 16,79 %

Cl 10,36 %

Ö S S Z E F O G L A L Á S

1957-ben fedték fel, hogy bizonyos alkilhidrazinok a súlyos depresszív állapotban idén kedvező hatásuak. A korábban ismert és alkalmazott pszichofarmakonokkal ellentétben ezek, különösen a Marsilid elnevezésű 1-izonikotinoil-2-izopropil-hidrazin hatását arra vezették vissza, hogy ezek a vegyületek a monoamino-oxidáz enzim /MAO/ hatását in vitro és in vivo erősen gátolják. Nem sokkal később azt találták, hogy különösen a Marsilidet az angina pectoris esetében is jól lehetett a terápiás gyakorlatban használni. Ezek a megfigyelések olyan rangot és lehetőséget sejtettek e vegyületcsoportban, hogy ennek nyomán széleskörű érdeklődés és kutatómunka indult el. Ez néhány év alatt több helyen számottevő, és a gyógyítás céljait eredményesen szolgáló új vegyületek felfedezésével járt /Phenelzine, Pheniprazin, Isocarboxazid/. A szisztematikus kutatás nyomán a MAO bénítókat elsősorban depresszív állapotok kezelésére, angina pectoris ellen használják, ezenkívül a pszichomotoros aktivitás növelésére, neuritises, neuralgiás karcinomás és reumás fájdalmak kedvező befolyásolására is alkalmasak.

A hidrazin-hidrazid témában végzett gyógyszerkémiai és elsősorban gyógyszeripari kutatás egyrészt arra irányult, hogy az eddigi kutatási eredmények alapján a vegyület-családban jelenleg leghatásosabbnak talált gyógyszer független hazai szintézisét megvalósítsuk, másrészt, hogy a kémiai struktúra és MAOI hatás közötti összefüggésben az eddig megállapítottakat ellenőrizzük, és lehetőség szerint bővítsük. Az ismert vegyületcsaládban jelenleg a nyugaton Niamid, Nialamid néven bevezetett 1-izonikotinoil-2-/2'/benzilkarbamil/-etil/-hidrazin gyógyszeriatilag a legmegfelelőbb.

A vegyület szintézisének a következő kémiai problémák merültek fel:

A szabadalmaztatott eljárások közül a legrentábilisabb akrilsavmetilészterre épül, amelyből igen gyenge termeléssel első lépésben kettőskötésre, az izonikotinsavhidrazidot addicionáltatjuk, majd második lépésként a β -izonikotinil-hidrazino propionsav metilészterből benzilamiddal amidot képeznek. A folyamat igen gyenge, 10-12 % összhozama magyarázza a cikk jelenlegi igen magas világpiaci árát.

Kémiai és népgazdasági szempontból egyaránt szükségesnek látszott jobb szintézis-

nek a kidolgozása. Munkahipotézisünk szerint az akrilsav metilészternél könnyebben kezelhető és olcsóbb alapvegyületet az etilénclanhidrinből általunk kidolgozott egyszerű módszer szerint képezhető béta-brómpropionsavat választottuk. Ebből savkloridot, majd benzilamidot képeztünk. Utolsó lépésként az izonotinsav hidrazid béta-nitrogénjét kívántuk a benzilkarbamiletil-csoporttal szubsztituálni. Ez utóbbi lépés is megvalósíthatónak bizonyult /e tárgyban első szabadalmunk/, azonban a végtermékhez vezető szintézis-lépés mindössze kétszeresen multa felül az amerikai szabadalomban leirt 10-12 %-ot.

A reakció körülményeinek elemzése után megállapítható volt, hogy a szükséges bázisos kémiai milióban - a béta-helyzetű bróm mobilizálása nukleofil ágenseket követel - versenyt fut az alfa-helyzetű protont igénybevevő béta-elimináció a kívánt szubsztitucióval. A szubsztitució esélyeinek megnövelése érdekében az alkilkation átmene-ti képzésének lehetőségét kerestük a szubsztitució érdekében. A kutatás sikerrel járt és a szintézisnek egyetlen egyszerű lépéssel való meghosszabbítása csaknem megháromszorozta a kívánt szubsztitució hozamát. Ha ui. elkészítjük ekvivalens piri-

dinnel a béta-brómpropionsav N-benzilamid piridiniumsóját, ez, mint potenciális alkilkation donor az izonikotinsavhidrazid béta-helyezettü, bázisos nitrogénjét fő reakcióként alkilezi; a monoalkil termék /60 %/ mellett az általunk bizonyított strukturájú N^2 , N^2 -di-/2-/benzilkarbamil/etil/ izonikotinsavhidrazid keletkezik.

Ilymódon olcsó alapanyagból egyszerű, az amerikai eljárásokat mintegy ötszörösen felülmúló hozammal, saját eljárást dolgoztunk ki a Nuredal néven bevezetésre került MAO bénító 1-izonikotinoil-2-/2'-/benzilkarbamil/-etil/-hidrazin független gyártására.

I r o d a l o m .

- 1./ Pataky I.: Új gyógyszerek 1963. 33-39, 74.
/Medicina 1964./
- 2./ P.B.Bradley, P. Denicker és C.Radonco-Thomas:
Neuropsychopharmacology. Elsevier. Amsterdam.
1959.
- 3./ J.Delay, P. Denicker: Psychopharmacologie
et médicaments psychiatriques. Acquisitions
Médicales Recents. Flammarion. Paris.
1957.
- 4./ Knoll J.: A pszichofarmakológia aktuális kérdései.
MTA V. Osztályközleményei. 12, 177/1961/.
- 5./ Knoll J.: Pszichofarmakológiai vizsgálómódszerek.
A kísérleti orvostudomány vizsgálómódszerei 6. kötet
227 old. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1962.
- 6./ E.Rothlin: Neuropsychopharmacology. Elsevier.
Amsterdam. 1961.
- 7./ Knoll J.: Gyógyszertan. 89, 112. old. /Medicina,
1965./
- 8./ A. Pletscher, K.F. Gey és P. Zeller: Monoaminooxydase-Hemmer.
Fortschritte der Arzneimittelforschung. Vol.2.p.417. /Birkhäuser
Verlag. Basel, 1960./

- 9./ R.A.Lucas: Pharmacology of psychotomimetics and psychoterapeutic agents. Ann. N.Y. Acad Sci 66, 417 /1957/.
- 10./ M.Chessin, B.Dubnick, G.Leeson és C.C.Scott: Biochemical and pharmacological studies of phenyl-ethylhydrazine and selected related compounds. Ann.N.Y. Acad.Sci. 80. 597-608 /1959./
- 11./ S.S.Liberman: Pharmacology of Phenelzine, inhibitor of MAO-s. Farmacol i Toksikol. 25, 175-179 /1962/.
- 12./ J.Mercier, M.Gavend, S. Dessaigne és M.R. Gavend: Pharmacodinamic study of MAOI. -phenylethylhydrazine /phenelzine/. Bull. Soc. Pharm.Marseille. 12, No.45, 11-29 /1963/.
- 13./ J.Mc. Neill és B.E. Riedel: The effects of phenelsine on serotonin noradrenaline and MAO in the rat. Can. J.Physiol. Pharmacol. 42, /1/ 33-9 /1964/.
- 14./ A.L.Green: Mechanism of inhibition of MAO by hydrazine derivatives. Biochem. Pharmacol. 13, /2/ 249-61 /1964/.
- 15./ A.Horita: -phenylisopropylhydrazine, a potent and long-acting MAOI. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 122, 176-81 /1958/.

- 16./ E.Genovese, E. Arrigoni-Martelli és P.
Fresia: Pharmacology of a new MAOI, 2-
-phenylisopropylhydrazine. Farmaco /Pavia/
Ed. Sci. 14, 516-526 /1959/.
- 17./ L.G.Eltherington és A.Horita: Some pharmaco-
logical actions of -pheylisopropylhydrazine.
J.Pharmacol. Expt. Therap. 128, 7-14 /1960/.
- 18./ J.D.Taylor, A.A.Wykes, Y.C. Gladish és W.B.
Martin: New inhibitor of MAO. Nature 187,
941-2 /1960/.
- 19./ Tetsuho Mineshita: Hydrazine derivatives III.
Pharmacological study. Shionogi Kenkyusho
Nempo. 14, 58-76 /1964/.
- 20./ W.A.Davis: Hystory of Marsilid. J.Clin. Exptl.
Psychopathol. 19, Supp. 1., 1-10 /1958/.
- 21./ M.D.Mashkovskii: Iproniazid, its pharmacolo-
gical properties and clinical use. Zhur. Neu-
ropatol.i Psikhiatrii im.S.S.Korsakova. 59,
385-95 /1959/.
- 22./ F.Brücke: The action of iproniazid and other
inhibitors of MAO. Psychiat.et. Neurol. 140,
No. 1, 207-9 /1960/.
- 23./ EGYT-Dokumentáció: Nuredal bibliográfiája.
- 24./ K.H.Beyer: Sympathomimetic amins. Physiol.
Rev. 26, 169 /1946/.

- 25./ E.Votocek és O. Leminger: Collection 4,
271-81 /1932/.
- 26./ J.H.Biel, A.E.Drukker, T.F.Mitchell, E.P.
Sprengeler, P.A.Nuhfer, A.C. Conway és A.
Horita: J.Am.Schem.Soc. 81, 2805-13 /1959/.
- 27./ G.Barger és H.H.Dale: J.Physiol. 41, 19 /1910/.
- 28./ J.H.Biel: U.S.P. 3 000 903 /1959.
- 29./ A.N.Kost, R.S. Sagitullin és Yü-Shan Sun:
Zhur, Obschei Khim. 30. 3280-7 /1960/.
- 30./ A.Sacha és L.Malasnicki: Pol.P. 46 237 /1962/.
- 31./ L.F.Audrieth és L.H.Diamond: J.Am.Chem.Soc.
76, 4869 /1954/.
- 32./ L.H.Diamond és L.F.Audrieth: J.Am.Chem.Soc.
77, 3131 /1955/.
- 33./ T.Kaufmann, C.Kosel és D. Wolf: Chem.Ber.
95, 1540-51 /1962/.
- 34./ L.F.Audrieth: The Chemistry of hydrazine.
/John Wiley, NewYork. 1951/ 94.o., 168 o.
- 35./ J.H.Biel, A.E.Drukker, P.A. Chore, Sydney
Spector és B.B.Brodie: J.Am.Chem.Soc. 80,
1519 /1958/.
- 36./ J.H.Biel: U.S.P. 3 000 903 /1959.
- 37./ J.H.Biel: U.S.P. 2 978 461 /1961/.
- 38./ Lakeside Laboratories, Inc.: Brit.P. 863 158
/1957/.

- 39./ A.S.Kefalas: Dan.P. 88 429 /1960/.
- 40./ E.S.Rosenfeld: Span. P.261 529 /1960/.
- 41./ Japan P. 13 972 /62/ /1962/.
- 42./ T.P.Sycheva, Y.G. Nekhlin és M.N. Shchukina:
Med.Prom.SSSR. 15, No. 12, 14-17 /1961/.
- 43./ V.G.Yashunskii, V.F. Vasilieva, Ya. G.
Nekhlin, T.P.Sycheva és M.N. Shchukina:
U.S.S.S.R. P. 148 062 /1962/.
- 44./ J.Fugger, J.M. Thien és I.M. Hunsberger:
J.AM.Chem.Soc. 77, 1843 /1955/.
- 45./ T.Kaufmann, K.Loetzsch, E.Rauchm és W.Scho-
eneck: Chem.Ber. 98, /3/ 904-22 /1965/.
- 46./ J.H.Biel, A.C. Conway, F.Di Pierro, A.E.
Drucker és P.A. Nuhfer: J.Am.Chem.Soc. 81,
4995 /1959/.
- 47./ J.Bernstein, K.A.Losee, C.I. Smith és B.
Rubin: J.Am.Chem.Soc. 81, 4433 /1959/.
- 48./ L.Eberson: Acta Chem.Scand 17 /8/ 2349-50
/1963/.
- 49./ Laboratoris Miquel: Span.P. 262 712 /1960/.
- 50./ J.Bernstein, K.A.Losee: U.S.P. 3 060 192
/1962/.
- 51./ Japan P. 11 015 /62//1962/.
- 52./ Japan P. 2864 /63/ /1963/.
- 53./ T.S.Gardner, J. Lee és E. Wenis: U.S.P.
2 908 688 /1959/.

- 54./ Shinzaburo Sumimoto: Kogyo Kagaku Zasshi
66 /12/, 1831-~~8~~ /1963/.
- 55./ Yasunao Ogawa: Shionogi Kenkyusho Nempo
14, 50-7 /1964/.
- 56./ H.H.Fox: Fran P. 1 050 783 /1952/.
- 57./ H.H. Fox: U.S.P. 2 685 585 /1954/.
- 58./ H.H.Fox: Sw.P. 306 202 /1955/.
- 59./ H.L.Yale, K.Losee, J.Martins, M.Holsing,
F.M. Perry és J. Bernstein: J.Am.Chem.Soc.
75, 1933, 2261 /1953/.
- 60./ H.H.Fox és J.T. Gibas: J.Org.Chem. 18,
983-993 /1953/.
- 61./ H.H.Fox és J.T.Gibas: J.Org.Chem. 18,
994-1002 /1953/.
- 62./ H.H.Fox: Sw.P. 320 575 /1957/.
- 63./ Span.P. 242 575 /1958/.
- 64./ H.H.Fox, J.T.Gibas és A.Motchane: J.Org.Chem.
21, 349 362 /1956/.
- 65./ B.B.Malcolm, K.Garndens és R.E.Carnahan:
/Chas.Pfizer/: U.S.P. 2 894 972 /1959/.
- 66./ B.B.Malcolm, J. Heights és R.E. Carnahan
/Chas. Pfizer/: Magyar bej. PI-142 /1959/.
- 67./ Chas.Pfizer: Indiai P. No. 67093 /1960/.
- 68./ Chas.Pfizer: Brit.P. 880 752 /1961/.

- 69./ Chas.Pfizer.: Brit.P. 880 753 /1961/.
- 70./ Chas.Pfizer.: OsztrákP. Nr. 239 784 /1965/.
- 71./ Zenzo Tamura és Kozo Nagano: Chem.Pharm.
Bull. /Tokyo/ 11, 793-804 /1963/.
- 72./ Silvio Fallab: Helv.Chim.Acta 36, 3-13 /1953/.
- 73./ Velimir D.Camic: Glasnik Khem.Drushtva
/Beograd/ 21, 193-9 /1956/.
- 74./ Libermann és Grumbach: Compt.rend. 237,
338 /1953/.
- 75./ Fazekas G. és Rákóczi J.: Magyar P. 149 532
/1961/.
- 76./ Rákóczi J.: Magyar P. 150 315 /1961/.

