



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

# 4*H*-PIRIDO[1,2-*a*]PIRIMIDIN-4-ONOK ÉS EGY AZOXIKINOXALIN NÉHÁNY REAKCIÓJA

Tézisfüzet

Készítette: **Molnár Annamária**  
Témavezetők: **Dr. Hermecz István**  
**Dr. Faigl Ferenc**

Kihelyezett Gyógyszeripari Tanszék

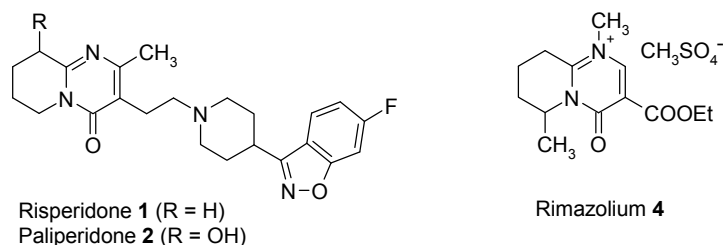


2011



## 1. Bevezetés

Kedvező farmakológiai és fizikokémiai tulajdonságaiknak köszönhetően a pirido[1,2-*a*]-pirimidinek több évtizede a gyógyszerkutatók egyik célpontjává váltak. A 4*H*-pirido[1,2-*a*]-pirimidin-4-on egységet tartalmazó származékok jelentősebb képviselői mára már gyógyszerkincsünk nélkülözhetetlen részévé váltak (**1. ábra**).<sup>1</sup>

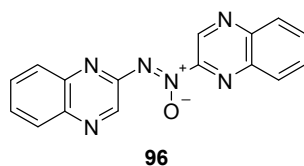


**1. ábra** Néhány gyógyszerként alkalmazott 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on

Ugyanakkor, a szakirodalom adatai szerint a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on alapváz teljes körű funkcionálizálása nem megoldott, ill. a 2-aminopiridinekből kiinduló szintézisek esetenként gyenge hozammal adják a kívánt terméket.<sup>2</sup> Ezért célul tűztük ki egy hatékony, változatos kémiai tulajdonságokkal rendelkező helyettesítők bevitelére alkalmas eljárás kidolgozását. Ehhez az irodalmat áttekintve a keresztkapcsolási reakciók tűntek megfelelő módszereknek.

Dolgozatom első felében a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékainak előállítását, ill. ezen vegyületek körében végzett Suzuki–Miyaura és Hiyama keresztkapcsolási reakciókat ismertetem.

A disszertáció második fejezetében **96** azoxikinoxalin (*N,N'*-dikinoxalin-2-ildiazén *N*-oxid) nem várt átalakulásairól számolok be. Az irodalomból kevésbé ismert a heterociklusos azoxivegyületek Wallach-átrendeződése,<sup>3</sup> ezért elhatároztuk a reakció heterobiciklusos vegyületekre való kiterjesztését. Kísérleteinket **96** azoxikinoxalinnal kezdtük (**2. ábra**). A reakciókörülményektől függően új, meglepő szerkezetű termékek keletkeztek.



**2. ábra** *N,N'*-Dikinoxalin-2-ildiazén *N*-oxid **96**

<sup>1</sup> Hermeicz, I.; Vasvári-Debreczy, L. *Compr. Heterocycl. Chem. III* **2007**, 12, 77. Jones, K.; Vol. Ed.; Katritzky, A. R.; Execut. Ed.

<sup>2</sup> Lochead, A.; Saady, M.; Yaiche, P. *Eur. Pat. Appl.* 2,138,493 (**2009**).

<sup>3</sup> Buncel, E.; Keum, S.-R.; Rajagopal, S.; Cox, R. A. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 1127.

## 2. Kísérleti módszerek

A 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékait 20 grammos méretben állítottam elő. A keresztkacsolási reakciókat 4 ml-es csavarmenetes kupakkal ellátott üvegcsekben, 100 mg-os méretben valósítottam meg. A **96** azoxikinoxalin átalakításait 1-5 g mérettartományban végeztem. A reakciókat VRK (Silica gel 60 F<sub>254</sub>), HPLC (VWR AV Hitachi Elite LaChrom), LC-MS (Acquity UPLC, *Dr. Balázs László*) ill. GC (Shimadzu GC-2010) kromatográfiás módszerekkel követtem. A nyers termékeket kristályosítással, oszlop- (Silica gel 60) vagy flash-kromatográfiával (CombiFlash Retrieve) tisztítottam.

Az előállított vegyületeket NMR (Bruker Avance 200 ill. Bruker Avance-II 400, *Boros Sándor*), MS (Shimadzu GCMS-QP2010S), HRMS (Waters LCT Premier XE, *Dr. Balázs László*), UV (Agilent 8453 UV-Visible spectrometer, *Kiss Mária*) és IR (VERTEX 70, *Faragó Lászlóné*) jellemeztem. **211,q** és **59** vegyületek szerkezetét röntgen egykristály diffrakciós mérésekkel igazoltam (Ringaku R-AXIS Rapid IP, *Dr. Párkányi László*). Az olvadáspontokat Büchi 535 készülékkel határoztam meg.

A 6-halogén-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok alapállapotú konformációit kvantumkémiai számításokkal határoztuk meg [módszer: DFT, funkcionál: B3LYP6-311++G(2d,2p)]. A számításokat *Dr. Vlád Gábor* és *Dr. Mucsi Zoltán* végezte. A számított és röntgen diffrakciós mérésekkel meghatározott geometriai jellemzők értéke jól egyezett **211,q** vegyületeknél. A **21p** 6-jód vegyületnél a B3LYP/LANL2DZ, B3LYP/DGDZVP, B3LYP/CEP31G, B3LYP/CEP121G, MP2/LANL2DZ és MP2/DGDZVP funkcionálokkal kapott legnagyobb és legkisebb értékeket adtam meg. A C(6) szubsztituensek méretének jellemzésére a Charton által, van der Waals átmérőkből levezetett  $\nu$  paramétert használtam.<sup>4</sup> Az elektrosztatikus potenciál felületeket 0,02 elektron/au<sup>3</sup> szinten ábrázoltam (**6. ábra**). A **21,58,59** termékek képződéséhez vezető termikus gyűrűzárás energetikáját is meghatároztuk, a fellépő köztitermékeket és átmeneti állapotokat számításokkal valószínűsítettük.

## 3. 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on új származékai

### 3.1. Irodalmi áttekintés

#### 3.1.1. 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok szintézise

A gyakorlatban legelterjedtebb eljárás során a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on váz kialakítása a megfelelő **9** 2-aminopiridinből és 1,3-bifunkciós vegyületből (pl. **13'**) szintetizált **14'** intermedierek intramolekuláris acilezésével történik (**3. ábra**). A gyűrűzárás bekövetkezhet hő,<sup>5</sup> savak<sup>6</sup> vagy bázikus reagensek hatására.<sup>7</sup> A biciklus kialakítható együst-eljárással is. Az alkalmazott 1,3-bifunkciós vegyület lehet  $\beta$ -oxo észter, malonsav vagy (2-

<sup>4</sup> Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1552.

<sup>5</sup> a) Lappin, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3348. b) Sterling Drug Inc. *Brit. Pat.* 1,147,760 (**1969**).

<sup>6</sup> a) Hermeicz, I.; Mészáros, Z.; Vasvári-Debreczy, L.; Horváth, A.; Horváth, G.; Pongor-Csákvári, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 789. b) Vasvári-Debreczy, L.; Hermeicz, I.; Mészáros, Z.; Horváth, Á.; Simon-Párkányi, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 795.

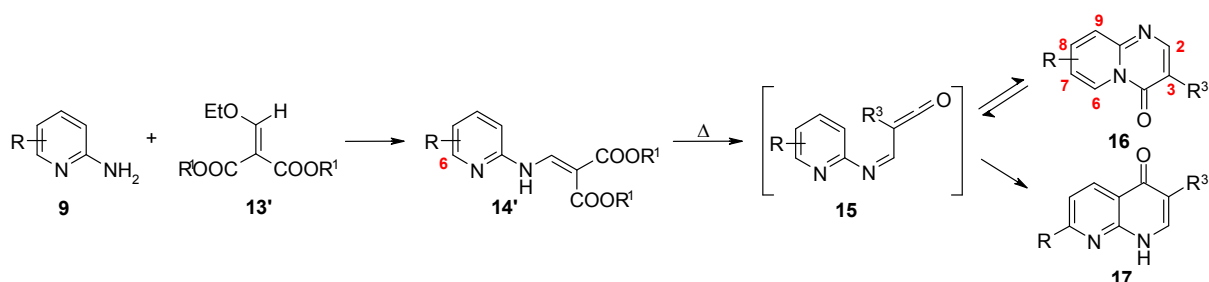
<sup>7</sup> Vasvári-Debreczy, L.; Hermeicz, I.; Mészáros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1799.

alkoximetilén)malonsav származék. A gyakorlatban a 2-(alkoximetilén)malonsav észterek használata a legkényelmesebb megoldás.

Lappin **9** 2-amino-piridineket és (2-etoximetilén)malonsav dietil észtert (**13'**) reagáltatva, majd a keletkezett **14'** malonátot difenil-éterben magas hőmérsékleten ciklizálva szintetizálta az első **16** piridopirimidon-3-karbonsav etil észtert (**3. ábra**).<sup>5a</sup> A módszert akrilsav,<sup>6a</sup> borostyánkősav és glutársav származékokra<sup>6b</sup> kiterjesztve Hermece és munkatársai számos 3-szubsztituált **16** piridopirimidont állítottak elő közepes / jó hozammal.

A C(6) helyzetben helyettesítőt nem tartalmazó **14'** intermedierek termikus gyűrűzárása **16** piridopirimidonok képződéséhez vezet, míg a 6-szubsztituált **14'** malonátokból **17** 1,8-naftiridin-4(1*H*)-on, vagy **16** és **17** keveréke keletkezik. Hermece és munkatársai megállapították, hogy a magas hőmérsékleten keletkező **15** *N*-(2-piridil)iminoketén általában először a piridingyűrű nitrogénjét acilezi, majd R és R<sup>3</sup> helyettesítőktől függően, magas hőmérsékleten **16** a **15** iminoketén intermediereken keresztül **17** terméké alakul.<sup>6</sup> Lee és munkatársai kísérletei rámutattak, hogy a C(6) helyettesítők jelentősen megkönnyítik a gyűrűfelnilyást.<sup>8</sup> A transzformáció hajtóereje a C(4)=O csoport és C(6) szubsztituens kölcsönhatásából fakadó gyűrűfeszültség megszűnése.<sup>9</sup>

Az etil-észterek mellett (**14'**, R<sup>1</sup> = Et) **14'** Meldrum-sav származékok (R<sup>1</sup> = izopropilidén) gyűrűzárását is vizsgálták. A gyűrűzárást savas körülmények között végezve, **16** piridopirimidon-3-karbonsavak keletkeztek (R<sup>3</sup> = COOH),<sup>10</sup> míg a termikus gyűrűzárás körülményei között a C(3) helyzetben dekarboxileződés következett be (**3. ábra**).<sup>5b</sup>



**3. ábra** 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok szintézise

### 3.1.2. 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok keresztkapcsolási reakciói

Az irodalomban 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on (pszeudo)halogén származékaival végzett Suzuki–Miyaura,<sup>11</sup> Stille<sup>12</sup> és Buchwald–Harwig<sup>13</sup> reakciókra találhatunk példát, azonban a gyűrűrendszer szisztematikus vizsgálata nem történt meg.

<sup>8</sup> Zhang, S.-X.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S.-C.; Hamel, E.; Mauger, A.; Narayanan, V. L.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4081.

<sup>9</sup> Hermece, I.; Vasvári-Debreczy, L.; Simon, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 1287.

<sup>10</sup> Ravina, I.; Zicane, D.; Petrova, M.; Gudriniece, E.; Kalejs, U. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 836.

<sup>11</sup> Liu, S.; Fu, J.; Kamboj, R.; Jia, Q.; Wood, M.; Chowdhury, S.; Sun, J. *PTO Int. Appl.* **WO2008/097991**.

<sup>12</sup> Yoshida, K.-i.; Nakayama, K.; Kuru, N.; Kobayashi, S.; Ohtsuka, M.; Takemura, M.; Hoshino, K.; Kanda, H.; Zhang, J. Z.; Lee, V. J.; Watkins, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1993.

<sup>13</sup> Knight, Z. A.; Chiang, G. G.; Alaimo, P. J.; Kenski, D. M.; Ho, C. B.; Coan, K.; Abraham, R. T.; Shokat, K. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4749.

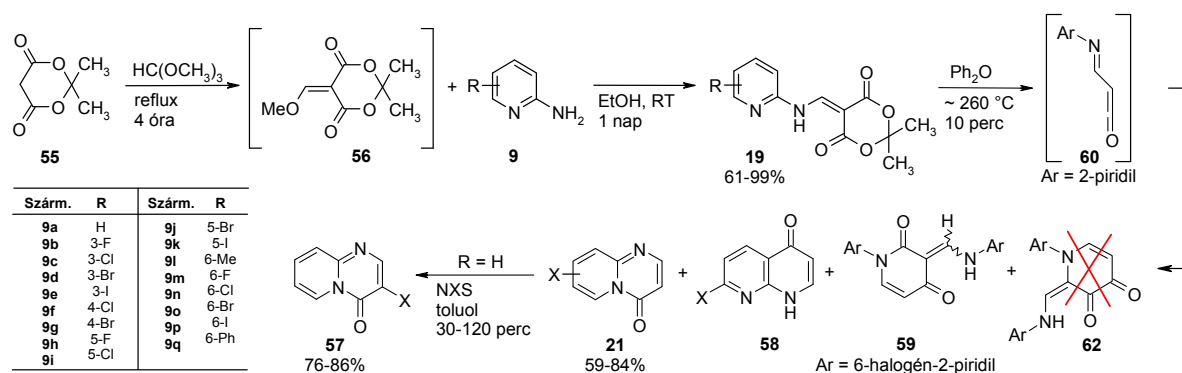
Suzuki–Miyaura keresztkapcsolást valósítottak meg egyes 3-jód, 3-, 7- és 9-bróm, ill. 9-triflát származékokkal általában  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bázis és 5 mol%  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalizátor jelenlétében.<sup>11</sup> A jellemzően hosszú reakcióidő az elektronban dús  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  katalizátor és / vagy mikrohullámú technika alkalmazásával csökkenthető.<sup>14</sup> Yoshida és munkatársai MexAB-OprM specifikus efflux pumpa inhibitorok szintézisét oldották meg a biciklus 2-Cl származékát reagáltatva alkenil- és arilboronsav-származékokkal. Jellemzően hosszú reakcióidő után, enyhe körülmények között közepes hozammal termékek elegyéhez jutottak.<sup>12</sup> Knight és munkatársai egy 9-bróm származék Buchwald–Hartwig aminálására dolgoztak ki eljárást: benzil-amin és anilin származékokat állítottak elő általában gyenge hozammal.<sup>13</sup>

## 3.2. Eredmények

### 3.2.1. 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékainak előállítása

Az ismertett eljárások közül **19** izopropilidén-malonátok termikus gyűrűzárását választottuk, mert így közvetlenül a C(3) helyzetben karbonsav funkciót nem tartalmazó **21** piridopirimidonokhoz jutottunk, és mert a kiindulási Meldrum-sav (**55**) erősebb CH-sav mint a dimetil-malonát.<sup>15</sup> A szintézist a **4. ábra** foglalja össze. C(6) helyettesítőt nem tartalmazó **12** malonátok közepes / jó hozammal (59-84%) adták a várt termékeket. Az irodalomban leírt feldolgozáson változtatva, **21i-k** (R = 7-Cl, 7-Br, 7-I) származékokhoz 15-30%-kal jobb termeléssel jutottam.<sup>10, 16</sup> A **21a** (R = H) biciklus C(3) pozícióban szelektíven, jó hozammal (76-86%) halogénezhető *N*-halogénszukcinimidekkel.<sup>17</sup> Összesen 13 halogén származékot (9 új vegyület) állítottam elő.

A C(6) helyettesítőt tartalmazó **19** malonátok termikus gyűrűzárása meglepő eredményt adott (**1. táblázat**). A 6-fluor, 6-klór és 6-bróm származékokból (**19m-n**) a piridopirimidonok helyett 7-halogénaftiridonok (**58m-o**) és **59m-o** új típusú termékek, 1-(6-halogén-2-piridil)-3-



4. ábra 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok előállítása

<sup>14</sup> a) Palani, A.; Rao, A. U.; Chen, X.; Shao, N.; Huang, Y. R.; Aslanian, R. G. *PTO Int. Appl.* WO2010/071819. b) Palani, A.; Berlin, M. Y.; Aslanian, R. G.; Vaccaro, H. M.; Chan, T.-Y.; Xiao, D.; Degrado, S.; Rao, A. U.; Chen, X.; Lee, Y. J.; Sofolarides, M. J.; Shao, N.; Huang, Y. R. *PTO Int. Appl.* WO2010/045303.

<sup>15</sup> a) Arnett, E. M.; Harrelson Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809. b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1870.

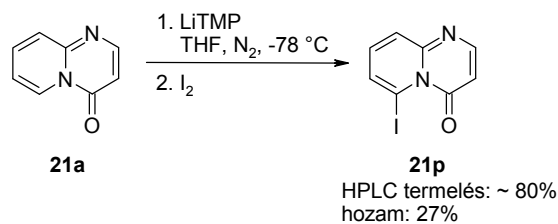
<sup>16</sup> Lee, W.-C.; Sun, L.; Shan, F.; Chuaqui, C.; Cornebise, M.; Pontz, T. W.; Carter, M.; Singh, J.; Boriaci-Sjodin, P. A.; Ling, L.; Setter, R. C. *PTO Int. Appl.* WO2004/072033.

<sup>17</sup> Adams, R.; Pachter, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1845.

1. táblázat 19m-p malonátok termikus gyűrűzárása

Szárm.	6-R	21 [%]	58 [%]	59 [%] <sup>[a]</sup>
19m	F	– <sup>[b]</sup>	71	6
19n	Cl	–	75	8
19o	Br	–	69	6
19p	I	81	+	+

<sup>[a]</sup> HPLC tisztaság: 80-95% (220 nm); <sup>[b]</sup> + / – : LC-MS mérésekkel kimutatható / nem mutatható ki



5. ábra 6-Jód-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (21p) előállítása

[(6-halogén-2-piridilamino)metilén]-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2,4-dionok, keveréke keletkezett. **58** és **59** vegyületeket frakcionált kristályosítással választottam el.

A melléktermék **60** iminoketén intermediérből képződik [4+2]-cikloaddícióval. A ciklodimerizáció head-to-head térállásban **62** piridin-3,4-dion szerkezethez, míg a head-to-tail cikloaddíció **59** piridin-2,4-dionok képződéséhez vezet. A kvantumkémiai számítások alapján az utóbbi ~ 30 kJ/mol-lal stabilabb. **59** szerkezetét a részletes NMR vizsgálatok alátámasztják.<sup>18</sup>

A **19p** 6-jód származék termikus gyűrűzárása, az előbbiekkal ellentétben, jó hozammal (81%) **21p** piridopirimidon keletkezéséhez vezetett. **21p** szerkezetét független szintézissel bizonyítottam: **21a** (X = H) biciklus szelektíven litiálható C(6) helyzetben, és a lítiumvegyület elemi jódval a **21p** terméket adja (5. ábra). Tudomásunk szerint, ez az első példa a 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on váz C(6) helyzetben történő funkcionálizálására.<sup>19</sup>

Ezen meglepő eredményeket és a C(6) szubsztituens gyűrűtranszformációra gyakorolt hatását kvantumkémiai számítások segítségével értelmeztem. **21a, l-p** vegyületek alapállapotú konformációját meghatároztam, a kapott geometriai és elektronos jellemzőkből következtettem a karbonilcsoport és a C(6) helyettesítő között fellépő kölcsönhatásokra. Néhány jellemző adatot a 2. táblázatban foglaltam össze.

A kísérleti tapasztalatokat és számítási eredményeket összegezve, megállapítottuk, hogy a **21** piridopirimidonok termodinamikai stabilitását, így a gyűrűtranszformációra való hajlamát a *peri* helyzetű helyettesítő térkitöltése és a C(6)szubsztituens és a C(4)=O csoport között fellépő elektrosztatikus kölcsönhatás együtt határozza meg. A gyűrűhöz kapcsolódó

2. táblázat 6-Halogén-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok (21a,l-p) számításokkal meghatározott geometriai jellemzői

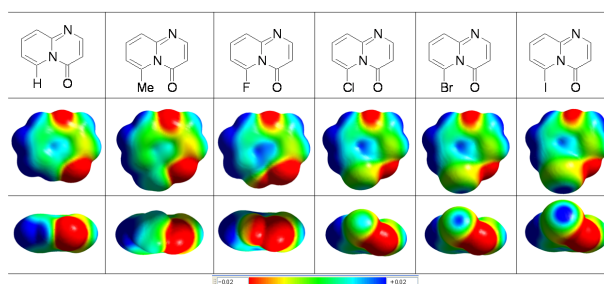
Szárm.	6-R	$\nu$	Kötéshossz N(5)–C(4) [pm]	Kötéshossz C(6)–R [pm]	Távolság O...R <sup>[a]</sup> [pm]	Torziósszög O=C(4)...C(6)–R [°]
21a	H	0	146,5	107,8	222,4	0,01
21l	Me	0,52	147,2	150,5	263,6	15,2
21m	F	0,27	149,4	132,1	251,8	12,6
21n	Cl	0,55	148,4	173,4	278,6	30,0
21o	Br	0,65	148,2	190,2	287,1	30,8
21p	I	0,78	147,7-150,1	212,2-215,1	296,9-308,6	27,5-33,8

[a] geometriai középpontok távolsága

<sup>18</sup> 2-piridilketénekből hasonló, dimer típusú termékek képződése: Khun, A.; Plüg, C.; Wentrup, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1945.

<sup>19</sup> A többi 6-halogén származékot (**14m-o**) nem sikerült lítiumorganikus vegyületen keresztül előállítani. Kísérletek Br<sub>2</sub>, 1,2-dibromoethane, NBS, NCS, CO<sub>2</sub>, DMF és Me–S–S–Me elektrofilekkel sikertelenek voltak.

atomon nemkötő elektronpár(ok)kal rendelkező helyettesítőknél (pl. X = F) a szubsztituens és a karbonilcsoport oxigénjének magános elektronpárjai között fellépő elektrosztatikus taszító kölcsönhatás dominál.<sup>20</sup> Az elektrosztatikus taszítás, a C–X kötés hosszának növekedésével, a távolság négyzetével a  $F > Cl > Br > I$  származékok irányában csökken (**6. ábra**),<sup>21</sup> amit a jódatom nagy fokú polarizálhatósága még tovább csökkent. Továbbá **21p** származékban feltételezhető egy gyenge intramolekuláris halogénkötés,<sup>22</sup> így a 6-jódpiridopirimidon (**21p**) a reakciókörülmények között kellően stabil.

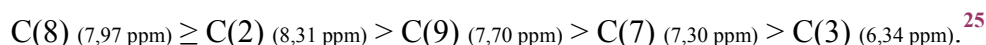


6. ábra 6-Halogén-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok **21a, l-p** elektrosztatikus potenciál felülete

### 3.2.2. 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok keresztkapcsolási reakciói

A biztató irodalmi előzmények és a boronsavak könnyű kezelhetősége miatt vizsgálataimat a Suzuki–Miyaura keresztkapcsolással kezdtem.

A biciklus reaktivitását a 2-, 3-, 7-, 8- és 9-klór származékok (**63,57a,21c,f,i**)<sup>23</sup> és fenilboronsav modellreakcióján vizsgáltuk. A reakciókat HPLC technikával követtem, a relatív reaktivitás jellemzésére a 4 órás HPLC termelést adtam meg. Bizonyítottuk, hogy a **7. ábrán** bemutatott körülmények között a Handy és Zhang által publikált reaktivitási „szabály” korlátozottan alkalmazható,<sup>24</sup> hiszen a C(2) és C(8) pozíciók sorrendje a várthoz képest fordított:



Az eltérés egy lehetséges magyarázata, hogy a 8-klór származék (**21f**) inkább  $S_N1$  mint  $S_N2$  mechanizmus szerint reagál.

A 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on váz széleskörű funkcionálizálhatóságát bizonyítandó a megfelelő kloridokat (**21c,f,i,57a,63**) 10 különböző (het)aril-, alkenil- és benzilboronsavval (észterrel) kapcsoltam. 21 vegyületet (17 irodalomból nem ismert) szintetizáltam közepes / jó

<sup>20</sup> Heteroatomok nemkötő elektronpárjainak konformációra gyakorolt hatása: a) Ballesteros-Garrido, R.; Blanco, F.; Ballesteros, R.; Leroux, F. R.; Abarca, B.; Colobert, F.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5765. b) Chein, R. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 132.

<sup>21</sup> A 6-fluor, 6-klór és 6-bróm származékok (**14m-o**) csökkent stabilitása összhangban van Ferrarini és munkatársai megfigyeléseivel: Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Manera, C.; Martinelli, A.; Mori, F.; Saccomanni, G.; Barili, P. L.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Trincavelli, L.; Lucacchini, A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2814.

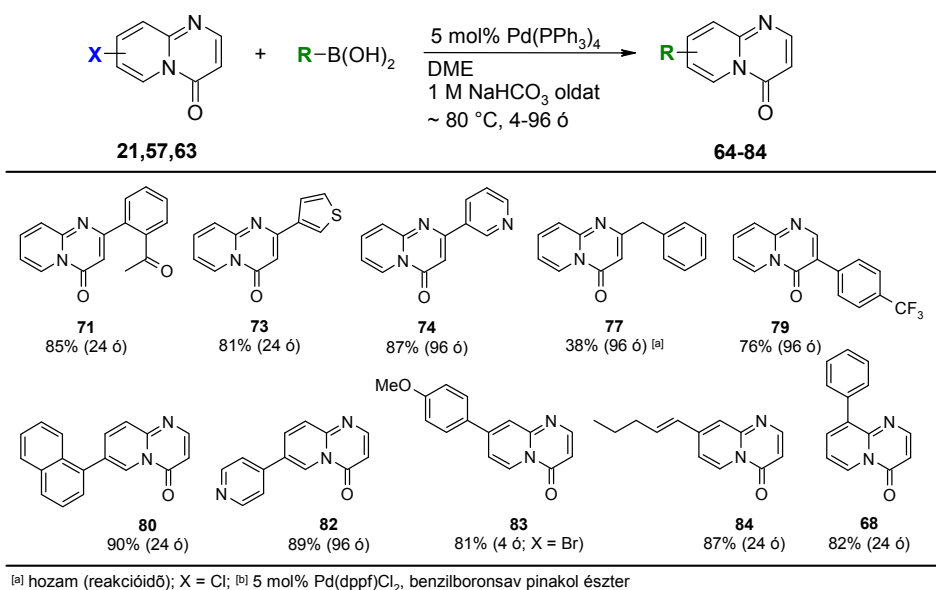
<sup>22</sup> Intramolekuláris halogén kötés: Palusiak M.; Grabowski S. *J. Struct. Chem.* **2008**, *19*, 5.

<sup>23</sup> 2-Klór-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (**63**) kereskedelmi forgalomban kapható. Diizopropil-éterből történő átkristályosítás után használtam fel.

<sup>24</sup> Handy és Zhang egy egyszerű és gyors útmutatót adtak polihalogénezett heterociklusok relatív reaktivitásának meghatározására: az alapváz proton kémiai eltolódás értékei jól közelítik a halogének reaktivitási sorrendjét. Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 299.

<sup>25</sup> Mivel a 6-H kémiai eltolódását (8,96 ppm) a szomszédos C(4)=O karbonil csoport anizotrop hatása befolyásolja, így a relatív reaktivitás becsléshez nem használható.





### 7. ábra 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékainak Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakciói

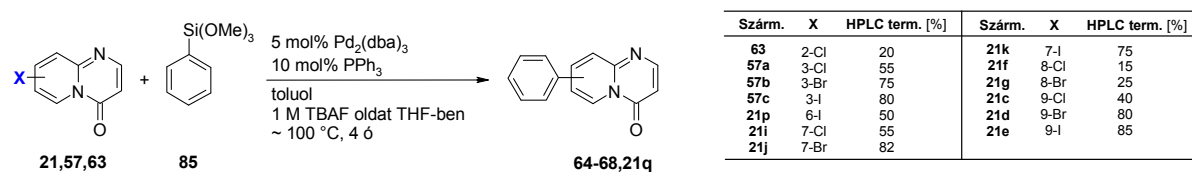
hozammal (38-99%), néhány példát a **6. ábrán** feltüntettem. A reakcióelegyek feldolgozását nem optimáltam, a nyers termékeket oszlop- vagy flash-kromatográfiával tisztítottam.

A kloridokból kiinduló szintézisek hátránya a hosszú reakcióidő (24-96 ó), ezért bróm- és jódszármazékokkal is elvégeztem néhány kapcsolást. A C(3) és C(7) helyzetekben, különösen a jódszármazékoknál, jelentős hidrodehalogéneződést tapasztaltunk (~ 10%), így az olcsóbb, de lassabban reagáló kloridok jobb hozammal adták a várt termékeket.

Az eredményeket összegezve, az olcsóbb kloridok jó hozammal helyettesíthetők (het)aril- és alkenilcsoportokkal egyszerű reakciókörülmények között.

A szilícium-organikus vegyületek Hiyama keresztkapcsolási reakciója alternatív lehetőséget nyújt biaril vegyületek előállítására.<sup>26</sup> A dolgozat tartalmazza a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok körében végzett Hiyama kapcsolások előzetes vizsgálatainak eredményeit, ill. ezek összehasonlítását a Suzuki–Miyaura reakcióval.

Modell vegyületnek a Suzuki–Miyaura reakcióban közepesen aktív 7-bróm származékot (**21j**) választottam. Néhány homogén Pd<sup>(0)</sup> és Pd<sup>(II)</sup> katalizátor, fluoridion-forrás és oldószer számos kombinációját teszteltem, a legelfogadhatóbbnak a **8. ábrán** bemutatott kombináció bizonyult. Mivel a szilícium-organikus vegyületek aktiválásához erősebb bázisok szükségesek, mint a boronsavakéhoz, és a piridopirimidon váz N(5)–C(4) intramolekuláris amid kötése bázisokra érzékeny, a várt **66** 7-fenil termék, a Suzuki–Miyaura kapcsolással összehasonlítva, csak közepes hozammal képződött. A többi halogén származék is gyenge / közepes HPLC termeléssel adta a várt fenilszármazékokat (~ 15-85% HPLC termelés).



### 8. ábra 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékainak Hiyama keresztkapcsolási reakciója

<sup>26</sup> Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *653*, 58.

## 4. Egy azoxikinoxalin váratlan reakciói

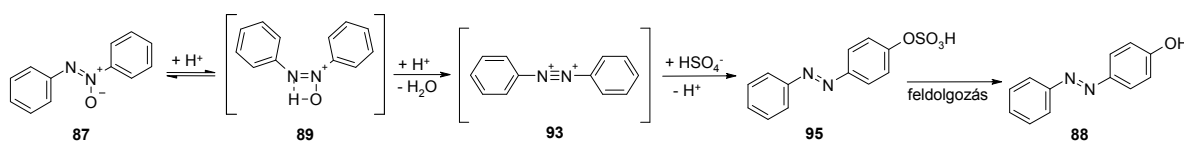
### 4.1. Irodalmi áttekintés

#### 4.1.1. Wallach-átrendeződés

Az azoxibenzolok (**87**) erős savak hatására, hidroxiazobenzollá (**88**) történő átalakulását Wallach-átrendeződésnek nevezzük (**9. ábra**). Általában a *para*-hidroxi termék (**88**) képződik, de ismert *orto*-átrendeződés is,<sup>27</sup> ill. mindkét *para* helyzetben helyettesített azo vegyületek esetén *ipso* szubsztitúció is bekövetkezhet.<sup>28</sup> Erősen savas, tömény oldatokban egyéb melléktermékek is keletkezhetnek, pl. azobenzol,<sup>29</sup> anilin és aromás szulfonsavak polimerjei.<sup>27</sup>

A szemi-empirikus AM1 számítási módszerrel meghatározott intermedierek és átmeneti állapotok jó egyezést mutatnak a kinetikai és izotópjelöléses méréseken alapuló mechanizmus-javaslatokkal.<sup>30</sup> A reakció pontos mechanizmusa azonban nem tisztázott.

Az azoxibenzolok esetén általánosan elfogadott a *dikation intermediér* mechanizmus, azonban egyes szubsztrátoknál, pl. azoxinaftalinoknál, felmerültek egyéb, egyszeresen pozitív töltésű kulcsintermediereket tartalmazó javaslatok (aszimmetrikus kinonoid<sup>31</sup> ill. *N,N*-oxid intermediér<sup>32</sup>). A **9. ábrán** bemutatott, *dikation intermediér* mechanizmus javaslat nevét a kétszeresen pozitív, szimmetrikus kulcsintermedierről (**93**) kapta. Oláh és munkatársai **89** és **93** karbokationok jelenlétét -50 °C-on, HSbF<sub>6</sub> szupersavban végzett <sup>1</sup>H-NMR mérésekkel igazolta.<sup>33</sup>



9. ábra Wallach-átrendeződés

## 4.2. Eredmények

### 4.2.1. A **96** azoxikinoxalin savkatalizált átalakulása

A **96** azoxikinoxalint tipikus Wallach-átrendeződési körülmények között, 10 percig 140 °C-on melegítettem konc. kénsavban. Az átkristályosítással tisztított termék elemi összetételét HRMS mérésekkel határoztuk meg. Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a várt átrendeződés helyett formálisan egy HNO elimináció történt. Az imidazo[1,2-*a*:4,5-*b'*]dikinoxalin (**98**) termék szerkezetét 2D NMR-mérésekkel határoztuk meg (**3. táblázat**). A pentaciklus szerkezetét független szintézissel is alátámasztottuk: az imidazolgyűrűt Buchwald–Hartwig aminálással alakítottuk ki.<sup>34</sup>

<sup>27</sup> Dolenko, A.; Buncel, E. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 623.

<sup>28</sup> Shimao, I.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 643.

<sup>29</sup> Shimao, I.; Fujimori, K.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 546.

<sup>30</sup> a) Özen, A. S.; Erdem, S. S.; Aviyente, V. *Struct. Chem.* **1998**, *9*, 15. b) Cox, R. A.; Fung, D. Y. K.; Csizmadia, I. G.; Buncel, E. *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 535.

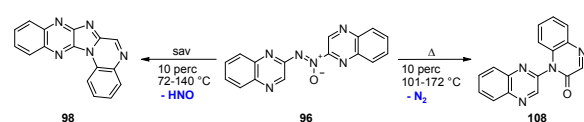
<sup>31</sup> Cox, R. A.; Buncel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1871.

<sup>32</sup> Yamamoto, J.; Aimi, H.; Masuda, Y.; Sumida, T.; Umezumi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 1565.

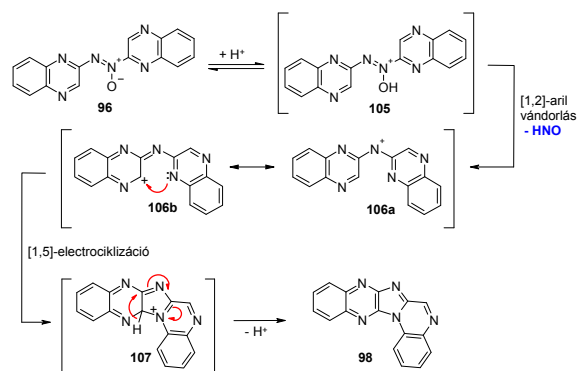
<sup>33</sup> Olah, G. A.; Dunne, K.; Kelly, D. P.; Mo, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7438.

<sup>34</sup> Bogányi, B.; Kámán, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 33.

### 3. táblázat A saverősség és hőmérséklet hatása **96** azoxikinoxalin reakcióira



Oldószer	pK <sub>a</sub>	Hőm. [°C]	Termék	Hozam [%]
konc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-3,0	140	<b>98</b>	63
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	-2,6	140	<b>98</b>	56
CF <sub>3</sub> COOH	-0,25	72	<b>98</b>	56
HCOOH	3,77	101	<b>98</b>	67
AcOH	4,76	118	<b>108</b>	85
Ac <sub>2</sub> O		140	<b>108</b>	87
glikol		140	<b>108</b>	80



**10. ábra** Mechanizmus javaslat **98** imidazodikinoxalin képződésére

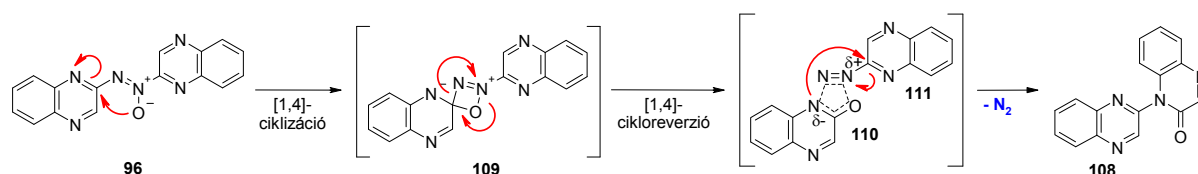
Munkám során vizsgáltam a hőmérséklet és saverősség reakcióra gyakorolt hatását. Az eredményeket a **3. táblázatban** foglaltam össze. A **96** azoxikinoxalin erős szerves és szervetlen savakban melegítve, egyaránt közepes (56-63%) hozammal **98** pentaciklus képződéséhez vezetett. A termék képződésének mechanizmusára javaslatot tettem, melynek kulcslépése egy [1,5]-elektrociklizáció (**10. ábra**).

#### 4.2.2. A **96** azoxikinoxalin termikus átalakulása

Az alkalmazott közeg saverősségét tovább csökkentve, jelentős változást következett be: **96** azoxivegyületet 10 percig ecetsavban forralva, a korábbi piros szuszpenzió helyett, sárga, homogén reakcióelegyet kaptunk. Az átkristályosított termék elemi összetételét HRMS, szerkezetét 2D NMR mérésekkel állapítottuk meg: formálisan, N<sub>2</sub> eliminációval 1-(kinoxalin-2-il)kinoxalin-2(1*H*)-on (**108**) képződött, szerkezetét röntgendiffrakciós mérés igazolta (**3. táblázat**).<sup>35</sup>

Feltételezéseink szerint, **108** képződése nem a közeg savasságától, hanem a hőmérséklettől függ, ezért vizsgálatainkat semleges oldószerekre is kiterjesztettük. A termikus átalakulást DSC, TG és DTG termoanalitikai módszerekkel vizsgálva erős oldószerhatást figyeltünk meg. Az eredményeket a **3. táblázatban** foglaltam össze.

**108** képződésének mechanizmusára **11. ábra** szerinti javaslatot tettem. A **96** azoxi-vegyület C–N kötéseinek a hasadásához egy [2+2]-cikloreverzió és az azt követő rekombináció vezet. Az azoxi vegyületek termikus átalakítása az irodalomból kevésbé ismert, hő hatására bekövetkező N<sub>2</sub> vesztesre összesen egy példát találtunk.<sup>36</sup>



**11. ábra** Mechanizmus javaslat kinoxalon **108** képződésére

<sup>35</sup> Melléktermékként (4%) képződik kinoxalin *N*-oxid ecetsav-anhidridben történő hevítések: Iijima, C. *Yakugaku Zasshi* **1967**, 87, 942.

<sup>36</sup> Moskalenko, G. G.; Sedova, V. F.; Mamaev, V. P. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (English Trans.)* **1987**, 36, 642. (Ford., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1987**, 3, 701.)

## 5. Tézispontok

1. Az irodalomból ismert szintézis módosításával egy hatékonyabb *együst* eljárást dolgoztam ki 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékainak előállítására. Ennek kulcslépése a 2-amino-piridin halogénszármazékaiból és trimetil ortoformiátból és meldrumsavból *in situ* előállított izopropilidén-metoximetilénmalonátból szintetizált izopropilidén (2-piridil-amino)metilénmalonátok termikus dekarboxileződése és gyűrűzárása. A kidolgozott eljárással 7 új halogén származékot állítottam elő.<sup>[1]</sup>

2. Megállapítottam, hogy az izopropilidén (6-fluor, 6-klór és 6-bróm-2-piridil-amino)metilénmalonátok termikus gyűrűzárása a 7-halogén-1,8-naftiridin-4(1*H*)-onok mellett új típusú 1-(6-halogén-2-piridil)-3-[(6-halogén-2-piridilamino)metilén]-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2,4-dion termékek képződéséhez vezet. Az utóbbi szerkezetét és *N*-(2-piridil)iminoketén intermedierből [4+2] *head-to-tail* ciklodimerizációval történő képződését kvantumkémiai modellezéssel támasztottam alá [módszer: DFT, funkcionál: B3LYP6-311++G(2d,2p)].<sup>[1],[2]</sup>

3. A (6-jód-2-piridilamino)metilénmalonátból termikus gyűrűzárással kapott 6-jód-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on szerkezetét független szintézissel igazoltam. A 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on alapváz C(6) helyzetű szelektív litiálásával eddig le nem írt, új módszert dolgoztam ki ezen biciklus C(6) pozícióban történő funkcionálására. Az eljárást egyéb 6-helyettesített származékok előállítására nem tudtam kiterjeszteni.<sup>[2]</sup>

4. Kvantumkémiai modellezéssel vizsgáltam a C(6) helyzetű helyettesítő 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on gyűrűre gyakorolt (de)stabilizáló hatásait [módszer: DFT, függvény: B3LYP6-311++G(2d,2p)], és a számítások eredményei alapján megmutattam, hogy a 6-szubsztituált 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok termodinamikai stabilitását ill. (6-halogén-2-piridil-amino)metilénmalonátok termikus gyűrűzárását a C(6) helyzetű helyettesítő térkitöltése és a C(6) szubsztituens és C(4)=O karbonilcsoport elektrosztatikus kölcsönhatásai együtt határozzák meg. Továbbá megmutattam, hogy a gyűrűhöz kapcsolódó atomon nemkötő elektronpár(ok)kal rendelkező helyettesítők esetén a szubsztituens és a karbonilcsoport oxigénjének nemkötő elektronpárjai között fellépő taszító kölcsönhatás a meghatározó.<sup>[2]</sup>

5. Eljárást dolgoztam ki a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakcióval történő funkcionálására. 17 új 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on származékot állítottam elő az olcsóbb klórszármazékokból enyhe körülmények között jó / kiváló hozammal. Kísérletekkel bizonyítottam, hogy a biciklus reaktivitása az alkalmazott reakciókörülmények között  $C(8) \geq C(2) > C(9) > C(7) > C(3)$  sorrendben csökken.<sup>[3]</sup>

6. Sikeresen megvalósítottam a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on halogén származékainak körében a szakirodalomban ezidáig le nem írt, trimetoxifenilszilánnal végzett Hiyama keresztkapcsolási reakciót. Felismertem és kísérleti úton bizonyítottam, hogy a 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-on alapváz N(5)–C(4) intramolekuláris amid-kötése érzékeny a reakciókörülmé-

nyekre, az erősen bázikus közegben hidrolizál. Kísérleti úton bizonyítottam, hogy a Suzuki–Miyaura keresztkapcsolási reakcióval összehasonlítva gyengébb, közepes HPLC termeléssel keletkeznek a várt termékek.<sup>[4]</sup>

7. Megvalósítottam az *N,N'*-dikinoxalin-2-il-diazén *N*-oxid két új átalakulási reakcióját. Felismertem és kísérleti úton bizonyítottam, hogy az alkalmazott reakcióközegtől függően kétféle termék képződhet: ecetsavnál gyengébb savakban hő hatására nitrogén kilépéssel 1-(kinoxalin-2-il)kinoxalin-2(1*H*)-on, míg hangyasav és ennél erősebb savakban imidazo[1,2-*a*:4,5-*b'*]dikinoxalin képződik. Az előbbi szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal, az utóbbiét Buchwald–Hartwig amináláson alapuló független szintézissel igazoltam. Javaslatot tettem a termékek képződésének lehetséges mechanizmusára.<sup>[5],[6]</sup>

## 6. Közlemények

### 6.1. Disszertáció alapjául szolgáló közlemények

- [1] Molnár, A.; Faigl, F.; Podányi, B.; Finta, Z.; Balázs, L.; Hermecz, I.: *SYNTHESIS OF HALOGENATED 4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONES – Heterocycles* **2009**, *78*, 2477-2488 (IF: 0.98).
- [2] Molnár, A.; Mucsi, Z.; Vlád, G.; Simon, K.; Holczbauer, T.; Podányi, B.; Faigl, F.; Hermecz, I.: *RING TRANSFORMATION OF UNSATURATED N-BRIDGEHEAD FUSED PYRIMIDIN-4(3H)-ONES: ROLE OF REPULSIVE ELECTROSTATIC NONBONDED INTERACTION – J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 696-699 (IF: 4.219; 2009).
- [3] Molnár, A.; Kapros, A., Párkányi, L.; Mucsi, Z.; Vlád, G.; Hermecz, I.: *SUZUKI–MIYAUURA CROSS-COUPPLING REACTIONS OF HALO DERIVATIVES OF 4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONES – közlésre beküldve (Org. Biomol. Chem.)*.
- [4] Molnár, A.; Hermecz, I.: *HIYAMA CROSS-COUPPLING REACTIONS OF HALO DERIVATIVES OF 4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONES – szerkesztés alatt*.
- [5] Hermecz, I.; Molnár, A.; Boros, S.; Simon, K.; Gönczi, Cs.: *UNEXPECTED RING TRANSFORMATIONS OF AN AZOXYQUINOXALINE – Eur. J. Pharm. Sci., Suppl.* **2009**, *38*, S187-S189.
- [6] Molnár, A.; Boros, S.; Simon, K.; Hermecz, I.; Gönczi, Cs.: *UNEXPECTED TRANSFORMATIONS OF AN AZOXYQUINOXALINE – ARKIVOC* **2010**, *x*, 199-207 (IF: 1.090, I: 1; 2009).

### 6.2. Előadások

- [7] Molnár, A.: *SYNTHESIS OF HALOGENATED DERIVATIVES OF 4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONES – Sanofi-aventis Thesis Day, Budapest, 2008. december 4.*
- [8] Molnár, A.; Boros, S.; Simon, K.; Faigl, F.; Hermecz, I.; Gönczi, Cs.: *UNEXPECTED TRANSFORMATIONS OF AN AZOXYQUINOXALINE – Sanofi-aventis Thesis Day, Budapest, 2009. november 18.*
- [9] Molnár, A.; Boros, S.; Simon, K.; Hermecz, I.; Gönczi, Cs.: *ACID CATALYZED AND THERMAL RING TRANSFORMATIONS OF AN AZOXYQUINOXALINE – YoungChem2009 – VII International Congress of Young Chemists, Varsó, Lengyelország, 2009. október 14-18.*
- [10] Molnár, A.: *SYNTHESIS OF HALOGENATED 4H-PYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONES AND THEIR CROSS-COUPPLING REACTIONS – Sanofi-aventis Thesis Day – LaLonde Conference, Arles, Franciaország, 2010. szeptember 31 - október 1.*

- [11] Molnár, A.: *NITROGÉNHIDFŐS GYŰRŰRENDSZEREK HALOGÉNSZÁRMAZÉKAINAK SZERKEZET-MÓDOSÍTÁSA ÁTMENETIFÉMEK KATALIZÁLT REAKCIÓKBAN – Sanofi-aventis Thesis Day*, Budapest, 2008. március 26.
- [12] Molnár, A.: *4H-PIRIDO[1,2-a]PYRIMIDIN-4-ONOK HALOGÉNSZÁRMAZÉKAINAK ELŐÁLLÍTÁSA – XXXI. Kémiai Előadói Napok*, Szeged, 2008. október 27-29.
- [13] Mucsi, Z.; Molnár, A.; Vlád, G.; Finta, Z.; Podányi, B.; Hermeecz, I.: *[N-(2-PIRIDIL)IMINOMETILÉN]KETÉNEK GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓIRÓL – Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottsági Ülés*, Budapest, 2008. december 1.
- [14] Molnár, A.; Boros, S.; Hermeecz, I.; Gönczi, Cs.: *EGY AZOXIKINOXALIN ÁTRENDEZŐDÉSI REAKCIÓI – Heterociklusos Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes, 2009. május 20-22.
- [15] Molnár, A.; Mucsi, Z.; Vlád, G.; Finta, Z.; Balázs, L.; Faigl, F.; Hermeecz, I.: *[2-(PIRIDIL-AMINO)METILÉN]MALONÁTOK GYŰRŰZÁRÁSI REAKCIÓIRÓL – Heterociklusos Munkabizottsági Ülés*, Balatonszemes, 2009. május 20-22.

### 6.3. Poszter előadások

- [16] Molnár, A.; Mucsi, Z.; Vlád, G.; Finta, Z.; Hermeecz, I.; Faigl, F.: *SYNTHESIS OF HALOGENATED DERIVATIVES OF 4H-PYRIDO[1,2-a]PYRIMIDIN-4-ONES – 2<sup>nd</sup> International Symposium on Organic Chemistry*, Szófia, Bulgária, 2008. december 13-16.
- [17] Molnár, A.; Boros, S.; Simon, K.; Hermeecz, I.; Gönczi, Cs.: *UNEXPECTED RING TRANSFORMATIONS OF AN AZOXYQUINOXALINE – 3<sup>rd</sup> BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences*, Antalya, Törökország, 2009. október 26-28.
- [18] Molnár, A.; Finta, Z.; Hermeecz, I.; Faigl, F.: *KERESZTKAPCSOLÁSI REAKCIÓK 4H-PIRIDO[1,2-a]PYRIMIDIN-4-ONOK KÖRÉBEN – Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21.
- [19] Molnár, A.; Kapros, A.; Faigl, F.; Hermeecz, I.: *4H-PIRIDO[1,2-a]PYRIMIDIN-4-ON HALOGÉNSZÁRMAZÉKOK SUZUKI-MIYAUURA ÉS HIYAMA REAKCIÓJA – Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, 2010. június 31 - július 2.



