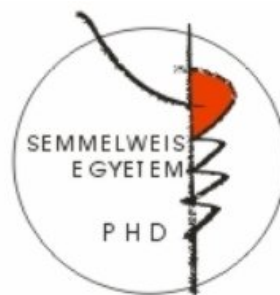


Heterogyűrűvel kondenzált diazinok előállítása

Doktori értekezés

Dr. Krajsovsky Gábor

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Mátyus Péter egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Patonay Tamás egyetemi tanár, az MTA doktora
Dr. Perjési Pál egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Vincze Zoltán egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kalas György egyetemi tanár, D.Sc.
Pápayné dr. Sár Cecília egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2007

Heterogyűrűvel kondenzált diazinok előállítása

Doktori értekezés

Dr. Krajsovsky Gábor

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Mátyus Péter egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Patonay Tamás egyetemi tanár, az MTA doktora
Dr. Perjési Pál egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Vincze Zoltán egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Kalaus György egyetemi tanár, D.Sc. Pápayné dr. Sár Cecília egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2007

Heterogyűrűvel kondenzált diazinok előállítása

Dr. Krajsovsky Gábor

Témavezető: Dr. Mátyus Péter MTA doktor, egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Szerves Vegytani Intézet

Összefoglaló

A Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében piridazinok terén folyó kutatás keretében diazinokból kiindulva különbözőképpen helyettesített kondenzált heterociklusos rendszereket állítottam elő, Suzuki keresztkapcsolást követő gyűrűzárásokkal. Mivel számos, elsősorban 4,5-anellált piridazinszármazék biológiai hatással is rendelkezik, célszerűnek látszott további, 4,5-helyzetben kondenzált vegyület előállítása. Az irodalmi és kísérleti előzményekből kiindulva célkitűzésünk az volt, hogy biológiai hatás szempontjából is értékesnek ígérkező vegyületeket állítsunk elő.

Elsőként halopiridazinonok szubsztrát-, reagens- és hőmérsékletfüggő halogéncserés reakcióit mutatom be, a feltételezhető mechanizmussal együtt. A különböző módon végbemenő cikloaddíció, illetve elektrociklizációs reakciókhoz kiindulási vegyületeként részben az általunk előállított halodiazinok, illetőleg egyéb diazinszármazékok szolgáltak.

Az 5-etilszulfonil vagy 5-klórpíridazinon 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói lehetővé tették pirazolo[3,4-*d*]piridazinok egyszerű és hatékony előállítását. A kísérleti eredményeket a határelektronpályák (FMO) analízise is alátámasztotta.

A dipoláris cikloaddíciókat követően a 4,5-anellált piridazinonok előállításának további módjait kerestük. Erre alkalmasnak mutatkozott a halogéncserés reakciókban előállított halopiridazinonok Suzuki keresztkapcsolási és azt követő (nitrénen keresztül, illetve nukleofil szubsztitúcióval végbemenő) gyűrűzárási reakciója, amellyel piridazino[4,5-*b*]indolok, valamint piridazino[3,4-*b*]indolok képződtek. A módszer alkalmazását ezután klórpírimidin-származékokra és klórpírazinra is kiterjesztettem, amelynek során (intramolekuláris azo-kapcsolási folyamattal, illetve nitrénen keresztül) pirimido[5,4-*c*]cinnolin, pirazino[1,2-*b*]indazol és pirazino[2,3-*b*]indol gyűrűrendszereket állítottam elő. Az új eljárásnak meg van az a szintetikus szempontból előnyös tulajdonsága, hogy bizonyos szubsztituensek prekursorral történő bevitele viszonylag könnyen elvégezhető.

4,5-Anellált gyűrűrendszerek előállítására szolgáló további módszerek a tandem Suzuki – aza-Wittig, illetve tandem Suzuki – kondenzáció reakció, amelyekben piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszer képződött.

Piridazino[4,5-*c*]kinolin gyűrűrendszert tandem aza-Wittig – elektrociklizáció reakcióval karbodiimid intermediéren keresztül, míg pirimido[5,4-*c*]kinolint ugyancsak karbodiimiden keresztül végbemenő gyűrűzárással tudtam előállítani. Javaslatot tettem a reakciók végbemenetelének mechanizmusára, továbbá a háromféle diazin-származék (piridazin, pirimidin és pirazin származékok) reaktivitásában tapasztalt különbséget azok eltérő elektronos tulajdonságaival értelmeztem.

Az előállított vegyületek szerkezetének igazolása spektroszkópai módszerekkel történt.

Synthesis of Hetero-ring Fused Diazines

Dr. Gábor Krajsovsky

Under the supervision of Professor Péter Mátyus, DSc
Semmelweis University, Department of Organic Chemistry

Summary

[*d*]-Annelated pyridazines have primarily been of interest as structurally related analogues of 4,5-disubstituted pyridazines possessing remarkable biological activities. These achievements have prompted us to elaborate further new methodologies for the syntheses of novel polyfused diazines, utilizing Suzuki cross coupling and subsequent ring closure reactions.

In the present work, the following reactions and substance classes have been particularly investigated, for the above purposes.

At first, substrate-, reagent- and temperature-dependent halogen-replacement reactions of halopyridazinones with iodide were studied. The monohalogen compounds thus obtained were used as starting materials for cycloaddition and electrocyclization reactions.

1,3-Dipolar cycloaddition reactions of 5-ethylsulfonyl- as well as 5-chloro-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinones led to simple and convenient preparations of pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones. The results of these experiments were also analyzed by FMO theory.

Next, Suzuki reactions of halopyridazinones and the subsequent ring closure reactions of their products *via* nitrene insertion or nucleophilic substitution, were elaborated as efficient synthetic routes for pyridazino[4,5-*b*] and -[3,4-*b*]indoles. This methodology was extended to reactions of chloropyrimidine and chloropyrazine, and pyrimido[5,4-*c*]cinnoline, pyrazino[1,2-*b*]indazole, and pyrazino[2,3-*b*]indole ring systems were synthesized. By this procedure various substituents could be easily introduced into the products using appropriately substituted precursors.

Tandem Suzuki – aza-Wittig, and tandem Suzuki – condensation reactions were developed as further methods for the syntheses of pyridazino[4,5-*c*]isoquinolines.

Pyridazino[4,5-*c*]quinoline system was obtained *via* carbodiimide intermediate by tandem aza-Wittig – electrocyclization reaction, whereas pyrimido[5,4-*c*]quinoline was also available *via* ring closure reaction utilizing a carbodiimide. The different reactivities of pyridazines, pyrimidines, and pyrazines could be well explained taking their different electronic properties into consideration.

The constitution of each product was proven by spectroscopic investigations.

TARTALOMJEGYZÉK

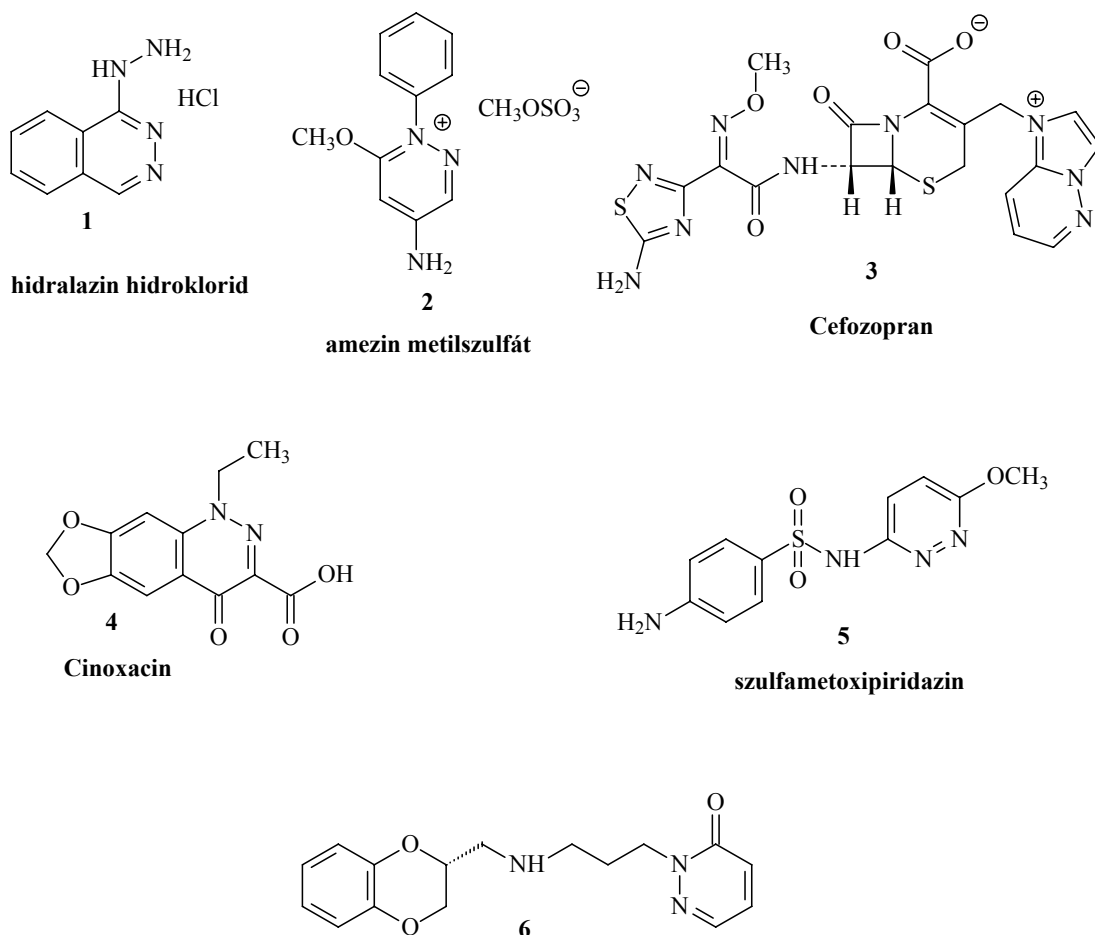
1. Bevezetés, célkitűzés	8
2. Irodalmi rész	16
2.1. Halopiridazinonok előállítása	17
2.1.1. Direkt gyűrűszintézisek	17
2.1.2. <i>N</i> -alkilezések	20
2.1.3. Nitrálás	20
2.1.4. Monoklór piridazinonok előállítása	21
2.2. Nitrogéntartalmú heterociklusok halogéncserés reakciói	22
2.2.1. Klórpíridazinok átalakítása jódszármazékká	23
2.2.2. Klórpirimidin és klórkinoxalin átalakítása jódszármazékká	26
2.2.3. Klórpíridinek halogéncserés reakciói	27
2.3. Halopiridazinonok egyéb átalakításai	28
2.3.1. Etilszulfonil származék képzése	28
2.3.2. Amino származékok képzése	29
2.4. 1,3-Dipoláris cikloaddíciós reakciók	31
2.4.1. Dipolok csoportosítása	31
2.4.2. Nitril-iminek előállítása	31
2.4.3. Piridazinonok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói	32
2.5. Suzuki keresztkapcsolási reakciók	36
2.5.1. A Suzuki keresztkapcsolási módszer rövid ismertetése	36
2.5.2. Gyűrűzárási reakciókkal kombinált alkalmazás	37
2.6. Kondenzált nitrogéntartalmú gyűrűrendszerek előállítása	38
2.6.1. Piridazino[4,5- <i>b</i>]indol gyűrűrendszer	38
2.6.2. Piridazino[3,4- <i>b</i>]indol gyűrűrendszer	40
2.6.3. Piridazino[4,5- <i>c</i>]kinolin gyűrűrendszer	42
2.6.4. Piridazino[4,5- <i>c</i>]izokinolin gyűrűrendszer	42
2.6.5. Pirimido[5,4- <i>b</i>]indol gyűrűrendszer	45
2.6.6. Pirimido[5,4- <i>c</i>]kinolin gyűrűrendszer	46
2.6.7. Pirimido[5,4- <i>c</i>]cinnolin gyűrűrendszer	47
2.6.8. Pirazino[2,3- <i>b</i>]indol gyűrűrendszer	47
2.7. Aza-Wittig típusú reakciók	48
2.7.1. Iminofosforánok előállítása és azt követő gyűrűzárások	48
2.7.1.1. Előállítások amin származékból	48
2.7.1.2. Előállítások azid származékból	53
3. Kísérleti rész	54
3.1. Diszkusszió	54
3.1.1. Halogéncsere piridazinonokon	54
3.1.1.1. Piridazingyűrűn klóratomot tartalmazó származékok vizsgálata	54
3.1.1.1.1. Reakció hidrogén-jodiddal	54
3.1.1.1.2. Reakció nátrium-jodiddal	56
3.1.1.1.3. A reakciómechanizmusok értelmezése	58
3.1.1.2. Klórszubsztituenszt tartalmazó 6-fenilpiridazinonok vizsgálata	60
3.1.1.2.1. Reakciók hidrogén-jodiddal	60
3.1.1.2.2. Reakciók nátrium-jodiddal	61
3.1.2. 1,3-Dipoláris cikloaddíciók vizsgálata 5-ös helyzetben helyettesített piridazinonokon	62
3.1.2.1. 1H-pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-4(5H)-on származékok előállítása piridazinon prekursorból hidrazonokból, illetve α -klórhidrazonokból képzett nitril-iminekkel	63
3.1.3. Suzuki keresztkapcsolások és azt követő gyűrűzárási reakciók vizsgálata diazinonokon	66
3.1.3.1. Piridazino[4,5- <i>b</i>]indol-4(3H)-on származékok előállítása nitrén intermedieren keresztül	66

3.1.3.2. Piridazino[4,5-b]indol-1(2H)-on származékok előállítása nitrén intermediereken keresztül, valamint piridazino[3,4-b]indol előállítása nukleofil szubsztitúció alkalmazásával	69
3.1.3.3. Pirimido[5,4-c]cinnolin-2,4(1H,3H)-dion származékok előállítása intramolekuláris azokapcsoláson keresztül	71
3.1.3.4. Pirazino[1,2-b]indazol és pirazino[2,3-b]indol előállítása nitrén intermediereken keresztül	74
3.1.3.5. Piridazino[4,5-c]izokinolin származékok előállítása tandem Suzuki – aza-Wittig, illetőleg tandem Suzuki – kondenzáció reakcióval	75
3.1.3.5.1. Tandem Suzuki – aza-Wittig reakció	78
3.1.3.5.2. Tandem Suzuki – kondenzáció reakció	78
3.1.3.6. Piridazino[4,5-c]kinolin gyűrűrendszer előállítása iminofoszforánból fenil-izocianáttal történő gyűrűzárási reakcióval	79
3.1.3.7. Pirimido[5,4-c]kinolin gyűrűrendszer előállítása tiokarbamid származékból karbodiimiden keresztül történő gyűrűzárási reakcióval	82
3.1.3.8. Kísérletek pirazinszármazékkal	85
3.2. A kísérletek leírása	86
3.2.1. Az alkalmazott vizsgálati módszerek	86
3.2.2. Előállított vegyületek	87
3.2.2.1. 5-Jód-4-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (183) és 4,5-dijód-2-metilpiridazin-3(2H)-on (184)	87
3.2.2.2. 4-Jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (185) és 5-klór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (186)	88
3.2.2.3. 5-jód-2-metilpiridazin-3(2H)-on (48)	90
3.2.2.4. 2-Metilpiridazin-3(2H)-on (182)	90
3.2.2.5. 6-Fenil-4-jód-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (188)	91
3.2.2.6. 6-Fenil-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (29)	91
3.2.2.7. 5-Amino-2-benzil-4-brómpiridazin-3(2H)-on (236b)	92
3.2.2.8. 4-Amino-2-benzil-5-brómpiridazin-3(2H)-on (237b)	92
3.2.2.9. 5-Metil-1,3-difenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4(5H)-on (200)	93
3.2.2.10. 1-Fenil-5-metil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4(5H)-on (201)	93
3.2.2.11. 1-Fenil-5-metil-3-(4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4(5H)-on (202)	94
3.2.2.12. 3-Fenil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4(5H)-on (203)	94
3.2.2.13. 5-Metil-3-(4-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-4(5H)-on (204)	94
3.2.2.14. 5-Fenil-2-metilpiridazin-3(2H)-on (205)	95
3.2.2.15. 2-[1-Metil-6(1H)-oxopiridazin-4-il]-N-pivaloilanilid (206a)	96
3.2.2.16. 2-[1-Fenil-6(1H)-oxopiridazin-4-il]-N-pivaloilanilid (206b)	96
3.2.2.17. 2-[2-Metil-6-nitro-3(2H)-oxopiridazin-4-il]-N-pivaloilanilid (213a)	97
3.2.2.18. 4-Klór-2-[2-metil-6-nitro-3(2H)-oxopiridazin-4-il]-N-pivaloilanilid (213b)	97
3.2.2.19. 2-[1,3-Dimetil-2,6(1H,3H)-dioxopirimidin-4-il]-N-pivaloilanilid (219a)	98
3.2.2.20. 4-Klór-2-[1,3-dimetil-2,6(1H,3H)-dioxopirimidin-4-il]-N-pivaloilanilid (219b)	99
3.2.2.21. 2-(Pirazin-2-il)-N-pivaloilanilid (228)	99
3.2.2.22. 4,5-Difenil-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (211)	99
3.2.2.23. 2-Metilpiridazino[4,5-c]izokinolin-1(2H)-on (136a)	100
3.2.2.24. 2-Benzilpiridazino[4,5-c]izokinolin-1(2H)-on (136b)	100
3.2.2.25. 3-Metilpiridazino[4,5-c]izokinolin-4(3H)-on (135a)	100
3.2.2.26. 3-Benzilpiridazino[4,5-c]izokinolin-4(3H)-on (135b)	100
3.2.2.27. 5-(2-Aminofenil)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (207a)	102
3.2.2.28. 5-(2-Aminofenil)-2-fenilpiridazin-3(2H)-on (207b)	102
3.2.2.29. 4-(2-Aminofenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (214a)	103
3.2.2.30. 4-(2-Amino-5-klórifenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (214b)	103
3.2.2.31. 6-(2-Aminofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (220a)	104
3.2.2.32. 6-(2-Amino-5-klórifenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (220b)	104
3.2.2.33. 2-(2-Aminofenil)-pirazin (229)	104
3.2.2.34. 1-Metil-3-nitro-1H-piridazino[3,4-b]indol (217a)	105
3.2.2.35. 6-Klór-1-metil-3-nitro-1H-piridazino[3,4-b]indol (217b)	105
3.2.2.36. 2-Metil-5-(2-azidofenil)piridazin-3(2H)-on (209a)	106
3.2.2.37. 5-(2-Azidofenil)-2-fenilpiridazin-3(2H)-on (209b)	106
3.2.2.38. 4-(2-Azidofenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (215a)	107
3.2.2.39. 4-(2-Azido-5-klórifenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (215b)	107

3.2.2.40. 5-(2-Azidofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (242)	107
3.2.2.41. 2-(2-Azidofenil)pirazin (231)	108
3.2.2.42. 3-Metil-5H-piridazino[4,5-b]indol-4(3H)-on (23b)	108
3.2.2.43. 3-Fenil-5H-piridazino[4,5-b]indol-4(3H)-on (23d)	109
3.2.2.44. Pirazino[1,2-b]indazol (232)	109
3.2.2.45. 2-Metil-4-nitro-5H-piridazino[4,5-b]indol-1(2H)-on (216a)	110
3.2.2.46. 8-Klór-2-metil-4-nitro-5H-piridazino[4,5-b]indol-1(2H)-on (216b)	110
3.2.2.47. 1,3-Dimetilpirimido[5,4-c]cinnolin-2,4(1H,3H)-dion (222a)	111
3.2.2.48. 9-Klór-1,3-dimetilpirimido[5,4-c]cinnolin-2,4(1H,3H)-dion (222b)	111
3.2.2.49. 2,3-Dimetil-4(3H)-oxo-5H-piridazino[4,5-b]indolium-tetrafluoroborát (210)	112
3.2.2.50. 3,5-Dimetil-5H-piridazino[4,5-b]indol-4(3H)-on (23c)	112
3.2.2.51. 4-Bróm-5-(trifenilfoszforanilidénamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (235)	113
3.2.2.52. 5-(2-Trifenilfoszforanilidénaminofenil)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (238a)	113
3.2.2.53. 2-Fenil-5-(2-trifenilfoszforanilidénaminofenil)piridazin-3(2H)-on (238b)	114
3.2.2.54. 5-(2-Trifenilfoszforanilidénamino-5-klórfenil)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (238c)	114
3.2.2.55. 5-(2-Trifenilfoszforanilidénaminofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (243)	115
3.2.2.56. 6-Fenil-5-(trifenilfoszforanilidénamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (244)	115
3.2.2.57. 2-(2-Trifenilfoszforanilidénaminofenil)pirazin (248)	116
3.2.2.58. 5-[2-(1-Metil-6(2H)-oxopiridazin-4-il)-fenilamino]-3-metilpiridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (240a)	116
3.2.2.59. 5-Fenilamino-3-metilpiridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (239a)	117
3.2.2.60. 3-Fenil-5-[2-(1-fenil-6(2H)-oxopiridazin-4-il)-fenilamino]-piridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (240b)	117
3.2.2.61. 3-Fenil-5-fenilaminopiridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (239b)	118
3.2.2.62. 5-[2-(1-Metil-6(2H)-oxopiridazin-4-il)-4-klór-fenilamino]-9-klór-3-metilpiridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (240c)	118
3.2.2.63. 5-Fenilamino-9-klór-3-metilpiridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (239c)	119
3.2.2.64. N-[2-(1,3-Dimetil-2,6(1H,3H)-dioxopirimidin-4-il)fenil]-N'-feniltiokarbamid (245)	119
3.2.2.65. 5-Fenilamino-1,3-dimetilpirimido[5,4-c]kinolin-2,4(1H,3H)-dion (247)	120
4. Összefoglalás	121
5. Irodalomjegyzék	124
6. Közlemények jegyzéke	140
6.1. Az értekezés témájában nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények	140
6.2. Az értekezés témáját bemutató előadások, előadás kivonatok és posztterek	141
7. Köszönetnyilvánítás	144

1. Bevezetés, célkitűzés

Az utóbbi évtizedekben piridazinok kémiája és gyógyszerkémiája területén intenzív kutatások folynak, amelyet a tématerületen megjelent viszonylag nagyszámú közlemény is alátámaszt. A *SciFinder Scholar* számítógépes programmal való keresés eredményeként a 2000 és 2006 közötti időintervallumban évente átlagosan kétszáz, piridazinok témakörével foglalkozó közlemény található. A Gyógyszerkutató Intézetben piridazinkémiában elért korábbi eredményekre alapozva és azokat továbbfejlesztve, a Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében Mátyus Péter intézetigazgató irányításával piridazin vegyületekkel 1997 óta foglalkoznak. Mivel számos, elsősorban 4,5-anellált piridazinszármazék biológiai hatással is rendelkezik, célszerűnek látszott további, 4,5-helyzetben kondenzált vegyületek előállítása. A biológiailag aktív piridazinszármazékok között forgalomban levő gyógyszerek is találhatók (1.1. ábra). Az *Index Nominum International Drug Directory* 2004-es kiadása alapján példaként hozható a hidralazin hidroklorid (Apresoline®) **(1)** magas vérnyomás elleni szer, az amezin metilszulfát (Regulton®) **(2)** alacsony vérnyomás elleni szer, a Cefozopran **(3)**, illetve a Cinoxacin (Cinobac®) **(4)** antibiotikumok, valamint a szulfametoxipiridazin (Sulfabon®) **(5)** kemoterápiás szulfonamid. A GYKI 16084 jelzésű molekula **(6)** (piridazinon benzodioxán származéka) pedig az Ivax-Gyógyszerkutató Intézet szelektív adrenoceptor blokkoló gyógyszer molekula jelöltje. Célkitűzésünk tehát az volt, hogy biológiai hatás szempontjából is értékesnek ígérkező vegyületeket állítsunk elő. Tehát nem a biológiai vizsgálat volt a fő cél, hanem olyan szintetikus módszerek kidolgozása, amellyel nyert vegyületekre alapozható a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálat.



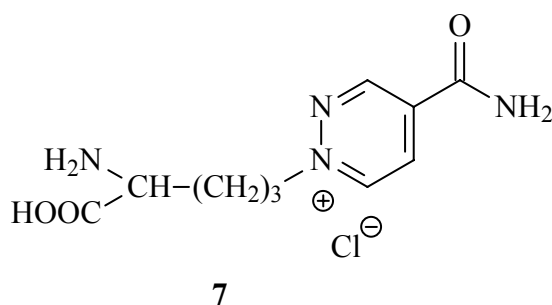
1.1. ábra

Gyógyszerként forgalomban levő, vagy gyógyszerjelölt piridazin származékok

A disszertációban ismertetett szerves szintetikus kísérletes munkáknak – amint az a bevezetésben is hangsúlyt kapott – elsősorban kémiai problémák megoldása volt a célja, de nem maradt figyelmen kívül az a szempont sem, hogy olyan származékok is előállításra kerüljenek, amelyekhez hasonló (vagy azokkal megegyező) szerkezetek - mint biológiailag, farmakológiailag aktív vegyületek - az irodalomban már szerepelnek. Az alábbi áttekintés – a teljességre törekvés igénye nélkül – néhány, az általam előállított vegyületekkel szorosabb szerkezeti rokonságot mutató vegyületcsoportot ismertet. Ezen túlmenően megadom azokat az irodalmi forrásokat is, amelyek átfogó képet adhatnak piridazinszármazékok biológiai hatásáról.

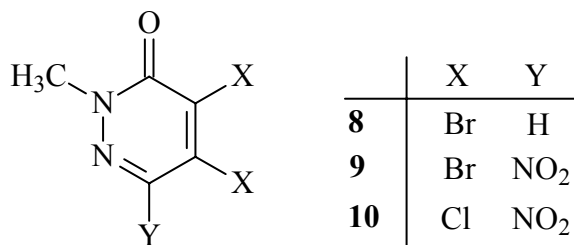
Monociklusos piridazin származékok

Tisler és Stanovnik^{1,2} két átfogó munkában referálták a piridazinkémia irodalmát. Kolar és Tisler összefoglalója ennek a két munkának további folytatása³. Ebben természetes piridazinvegyületek - például az antifungális hatással rendelkező piridazomicin (**7**) is - ismeretésre kerülnek (1.2. ábra). Mátyus Péter két munkája^{4a,b} piridazinok területén elért szintetikus és gyógyszerkémiiai eredményekről számol be, amely újabb összefoglalókkal^{4c,d} egészül ki.



1.2. ábra
Piridazomicin

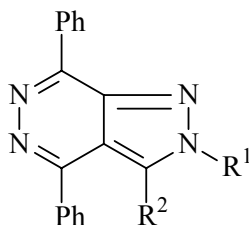
Elsőként a szintetikus piridazinonvegyületek közül antifungális hatással rendelkező **8** dihalogén-, illetőleg **9**, **10** nitro-dihalogén származékokból mutatok be három példát⁵ (1.3. ábra). Azt találták, hogy a hatás feltétele nitrocsoport, illetve a dihalogén molekulán belüli jelenléte.



1.3. ábra
Antifungális hatású halopiridazinon származékok

Kondenzált biciklusos származékok

További, antimikrobás hatással rendelkező vegyületek a pirazolo[3,4-*d*]piridazin váz különféle helyettesített származékai (**11**)⁶ (1.4. ábra). A helyettesítők az ábrán feltüntetett csoportok lehetnek. A helyettesített *N*-fenil gyűrű (R^1) szükséges a hatáshoz.



11

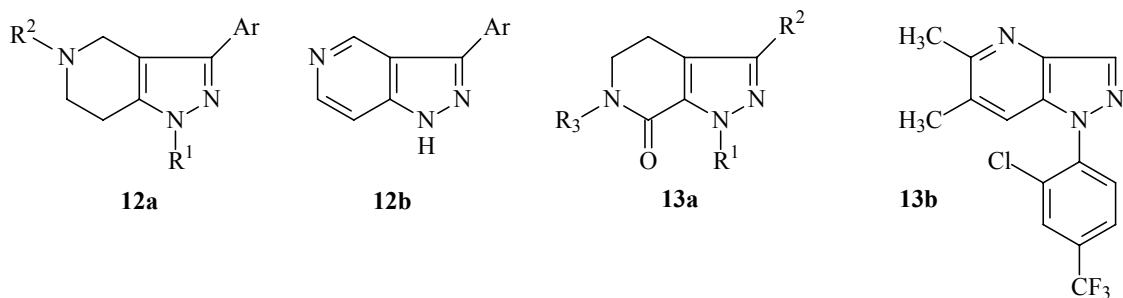
$R^1 = 2-, 4-\text{MeC}_6\text{H}_4, 2-, 4-\text{MeOC}_6\text{H}_4,$
 $4-\text{ClC}_6\text{H}_4, 2-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}_2$

$R^2 = \text{H}, \text{Ph}$

1.4. ábra

Biológiailag aktív pirazolo[3,4-*d*]piridazinok

A következőkben bemutatott pirazolopiridin vázas vegyületek (1.5. ábra) közül a pirazolo[4,3-*c*]piridin tetrahidro származékának alkil-, illetve fluoroalkil csoportokkal való helyettesítése (**12a**) a magas vérnyomás elleni szerek új osztályát adják⁷. A pirazolo[4,3-*c*]piridin gyűrűrendszert⁸ tartalmazó **12b** származékok – a szerotonin visszavétel gátló hatásuk révén - depresszió kezelésére is alkalmas vegyületek. Az aromás helyettesítő általában szubsztituált, vagy szubsztituátlan fenil-, illetőleg piridilgyűrű. A szerkezetileg rokon **13a** pirazolo[3,4-*c*]piridin gyűrűrendszer [R^1 alkil, cikloalkil, illetve ezek fluorozott származékai (fluoratom adott molekulába történő bevitele sok esetben az adott vegyület már meglevő farmakológiai hatását erősíti); R^2 alkil; R^3 aril, hetaril (tiofén, piridin)] humán eozinofil foszfodieszteráz gátló hatással rendelkeznek⁹. A pirazolo[3,2-*c*]piridin gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek 1.5. ábrán feltüntetett **13b** származéka herbicid (gyomirtó) hatással rendelkezik¹⁰.

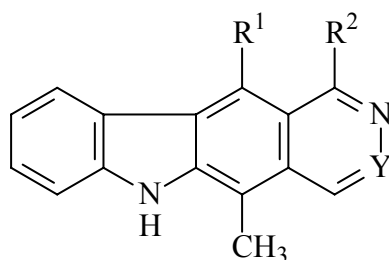


1.5. ábra

Biológiailag aktív pirazolopiridinek

Kondenzált tetraciklusos származékok

Az ellipticin^{11,12}- (1.6. ábra), illetve cryptolepin- (1.7. ábra) analóg vegyületek, a természetes forrásból izolálható ellipticin (**14**) és olivacin (**16**) alkaloidok, valamint bizonyos analógjaik¹³ tumorelles hatásúak, a reverz transzkriptáz enzim gátlása révén. Az ellipticinnek, illetve olivacinnak 3-aza bioizoszter analógjai, a 3-azaellipticin¹⁴ (**15**) és a 3-azaolivacin¹⁵ (**17**) is hatásos vegyületek (1.6. ábra).



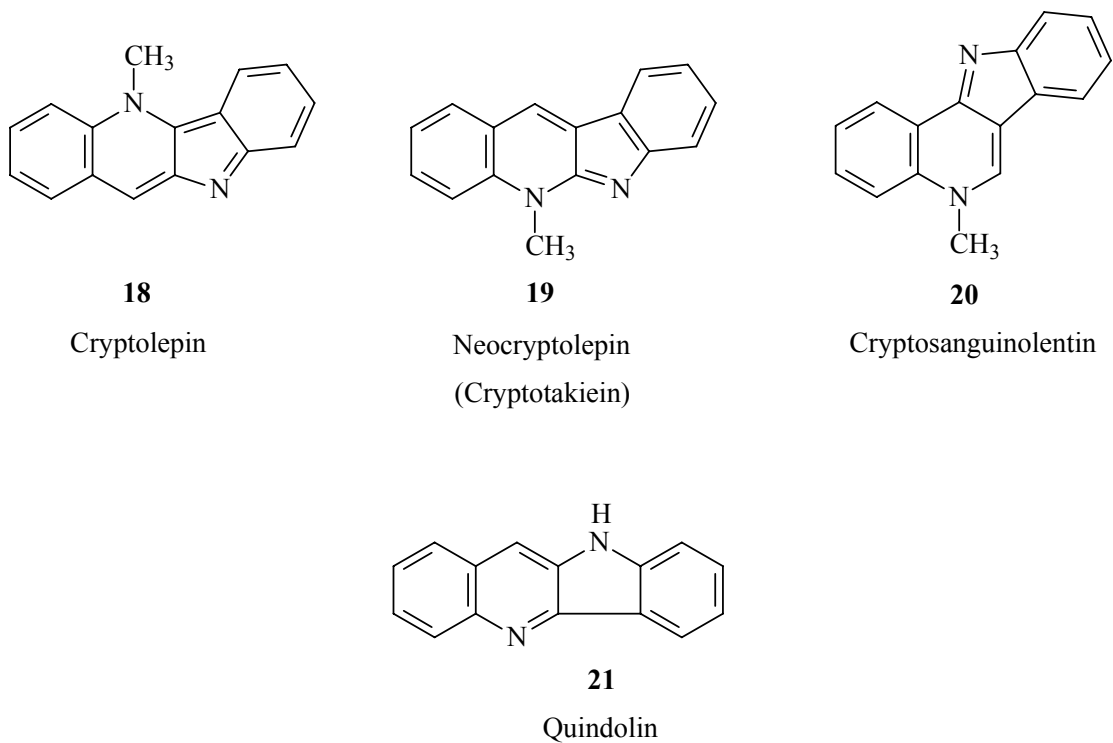
	R ¹	R ²	Y	Név
14	CH ₃	H	CH	Ellipticin
15	CH ₃	H	N	3-Azaellipticin
16	H	CH ₃	CH	Olivacin
17	H	CH ₃	N	3-Azaolivacin

1.6. ábra

Ellipticinek és olivacinok

A másik fontos csoport, az antiplazmodiás (antimaláriás), antitripanosomás tulajdonsággal rendelkező cryptolepin-származékok csoportja (1.7. ábra). Az

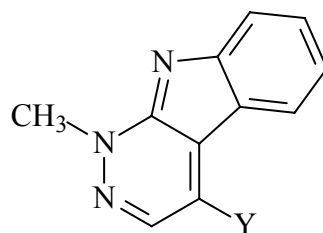
alapvegyület a cryptolepin¹⁶ (növényből izolált alkaloid **18**), amelynek analógjait, a neocryptolepint^{16,17} (**19**), a cryptosanguinolentint¹⁷ (**20**) és a quindolint¹⁷ (**21**) szintetikus úton is előállították. Az előállított molekuláknak reverz transzkriptáz gátló-, illetve interkalációs hatására történtek vizsgálatok, pozitív eredménnyel.



1.7. ábra
Cryptolepin és származékai

Kondenzált triciklusos piridazin származékok

Az 1.8. ábrán bemutatott **22** piridazinoindol - cryptolepin analóg - származékok¹⁸ különböző mértékben rendelkeznek antimaláriás hatással (és nem kívánt citotoxikus hatással is).

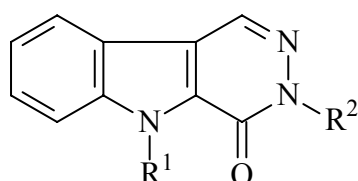


22 Y = H, Cl, Br

1.8. ábra

Antimaláriás aktivitással rendelkező piridazinoindolok

A piridazinoindolok előző származékoktól eltérő **23** gyűrűanellált változatai enyhe fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek (1.9. ábra)¹⁹.



23

R¹ = H

R² = H, Ph, *N*-etilpiperazinil

1.9. ábra

Fájdalomcsillapító hatással rendelkező piridazinoindolok

Az alább bemutatott reakciótípusokkal - alkalmazási területük és határaik figyelembevételével - saját szintetikus célkitűzéseinket a következő rendszer szerint kívántuk elvégezni.

A kondenzált diazin gyűrűrendszerek kiépítését a megfelelő diazin vázból terveztük megvalósítani. A megfelelő piridazin-, pirimidin- és pirazinszármazékok – egy kivételével - kereskedelmi forgalomban nem voltak kaphatók, így első lépésben ezeket kellett előállítani részben irodalmi, részben saját előző kísérleteinken alapuló szintézisekkel. Ezek közül külön figyelmet érdemel a 4,5-diklór-2-metil-3(2*H*)-piridazinon jodiddal történő halogéncserés reakciója. Korábbi, hidrogén-jodiddal való halogéncserés kísérletekben ezen vegyület 5-jódszármazéka képződött. A halogéncserék mechanizmusát többféle kísérleti körülmény között kívántuk elvégezni annak

érdekében, hogy egyrészt előállítsuk a további reakciókhoz szükséges halopiridazinonokat, másrészt, hogy tisztázni próbáljuk a halogéncserék mechanizmusát.

A szintetizálendő diazinokból ezek után három irányban kívántunk továbblépni:

- 1) korábbi munkáink tapasztalataiból kiindulva, piridazin származékok dipoláris cikloaddíciós reakciókba vihetők. Célunk volt azonos piridazinonszármazékok minél szélesebb körben történő felhasználása. Ezért terveztük a különféle elektronos hatással rendelkező 5-szubsztituált piridazinonok *1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióival* végzendő gyűrűzárásait. Ezek a reakciók általában magas regioszelektivitással mennek végbe, így várható volt, hogy az általunk tervezett gyűrűzárások során is a lehetséges termékek közül túlnyomóan az egyik regioizomer vegyületet nyerjük.
- 2) A második szintézisvonal halopiridazinonok, illetve halogénnel és aminocsoporttal helyettesített piridazinonok *Suzuki-keresztkapcsolási reakcióinak* és azt követő – *nitren beékelődéssel végbemenő* – gyűrűzárási reakciói voltak, amelynek vizsgálatát pirimidin és pirazinszármazékokra is terveztük kiterjeszteni.
- 3) Harmadik gyűrűzárási útként pedig *Suzuki keresztkapcsolást követő*, iminofoszfóránon keresztül végbemenő *aza-Wittig típusú* ciklokondenzáció került célkitűzésre.

Disszertációmban e vizsgálatok eredményeiről számolok be.

2. Irodalmi rész

Irodalmi előzményként a kísérletes munkámhoz szorosabban kapcsolódó közleményeket tekintem át, az alábbi csoportosításban.

- 1) Halopiridazinonok előállítása
- 2) Nitrogéntartalmú heterociklusok halogéncserés reakciói
- 3) Halopiridazinonok egyéb átalakításai (etilszulfonil-, és aminoszármazékok képzése)
- 4) 1,3-Dipoláris cikloaddíciós reakciók
- 5) Suzuki keresztkapcsolási reakciók
- 6) Kondenzált nitrogéntartalmú gyűrűrendszerek előállítása
- 7) Aza-Wittig típusú reakciók

A saját kísérleteimben előállított kondenzált gyűrűrendszerek egy kivételével (pirazino[1,2-*b*]indazol) az irodalomból már ismertek voltak. Az irodalmi úton – néhány kivételtől eltekintve – a diazino-kondenzált gyűrűrendszerek diazin részét a megfelelő, nem diazin részre történő utólagos ráépítéssel alakították ki. Ez viszont meglehetősen behatárolja ezen gyűrűrendszerek helyettesített származékainak körét. Az általunk elvégzett kísérletekben (ellentétben az irodalomban általában leírtakkal) a kondenzált policiklusokat diazin prekursorból állítottuk elő, Suzuki keresztkapcsolást követő gyűrűzárásokkal. Ennek többek között az az előnye, hogy mind a diazinok, mind a Suzuki reakcióban használt boronsavak a célnak megfelelően előzetesen funkcionálizálhatók, amelyből a helyettesített vegyületek előállíthatók. Ennek ismét csak a biológiai hatás szempontjából lehet nagyobb jelentősége.

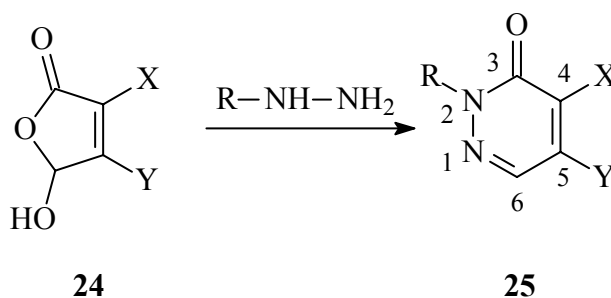
A Suzuki keresztkapcsolási reakciókban használt, kereskedelmi forgalomban levő boronsavak választéka korábban közel sem volt olyan széles, mint az utóbbi években. A pivaloilamino-fenilboronsavakat az irodalmi úttól kissé eltérően, a Központi Kémiai Kutatóintézetben kidolgozott módosított eljárás szerint állítottam elő. A fenil-, illetőleg 2-formilfenilboronsavat kereskedelmi forgalom útján szereztem be.

Fenti rövid áttekintéssel támasztom alá a kísérletes részben ismertetett reakciótípusok és szintézisek kiválasztását.

2.1. Halopiridazinonok előállítása

2.1.1. Direkt gyűrűszintézisek

Piridazinongyűrű 1,4-bifunkciós vegyületek és hidrazin, illetve szubsztituált hidrazin vagy szemikarbazid reakciójában alakítható ki. Halopiridazinonok szintézisében alapvető jelentőségűek 1,4-bifunkciós vegyületeként a mukohaloidsavak. 4,5-Dihalopiridazinon vegyületek szintézisének elterjedt módszere a direkt gyűrűszintézis^{20,21} **24** mukohaloidsavak²² és hidrazinszármazékok kondenzációs reakciójával.²³⁻²⁵ Alkilcsoporttal helyettesített hidrazinszármazékok alkalmazásával a különböző **25** *N*-alkil származékok is egy lépésben előállíthatók (2.1. ábra). A hozamok nagymértékben függenek a kiindulási (egyébként igen mérgező) hidrazin vegyületek tisztaságától is.

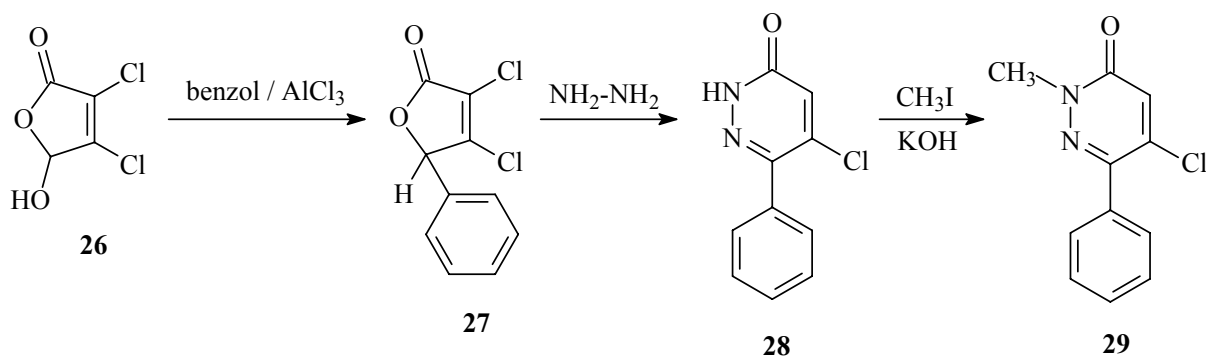


2.1. ábra

N-szubsztituált 4,5-dihalopiridazinonok általános előállítása

Mukoklórsav (**26**) Friedel-Crafts reakciója aromás vegyületekkel γ -aril-diklórokrotonolaktont eredményez. A lakton és hidrazin-hidrát reakciójában az egyik klóratom eliminációján keresztül 6-aril-5-klór-3(2*H*)-piridazinon képződik²² (2.2. ábra). A fentiek szerint állított elő 4-fenil-2,3-diklórokrotonolaktonból (**27**) 6-fenil-5-klórpíridazin-3(2*H*)-ont (**28**) Dury és Reicheneder^{26,27} hidrazin-hidráttal metilén-glikolos közegben. A módszer alkalmas szubsztituált fenilanalógok előállítására is. A megfelelő krotsavszármazékok β -formil- α,β -diklórakrilsav (**30**) – a mukoklórsav tautomer formája – és aromás vegyület kondenzációjával állíthatók elő a 2.3. ábraán látható módon. A képződött 6-fenil-5-klór vegyület a 2-es helyzetben alkilezhető, az 5-ös helyzetű klóratom cseréje szintén további származékok előállítását teszi lehetővé. Estevez és társai²⁸ a fent ismertetett módszer szerint előállított 6-fenil-5-klórpíridazin-

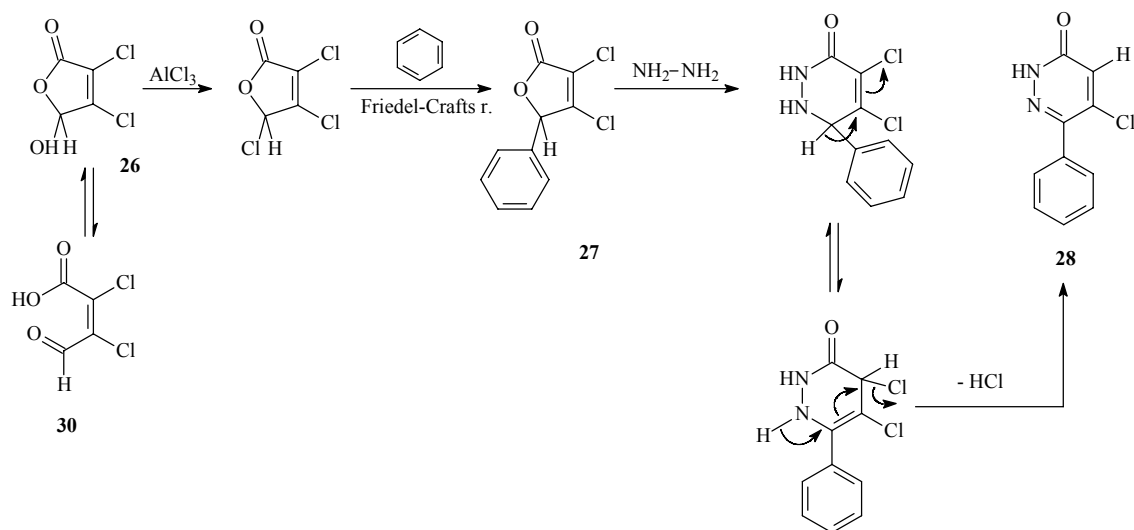
3(2*H*)-ont (**28**) kálium-hidroxidos/metanolos közegben metil-joddal **29** *N*-metil származékká alkilezték (2.2. ábra).



2.2. ábra

6-fenil-5-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on előállítása

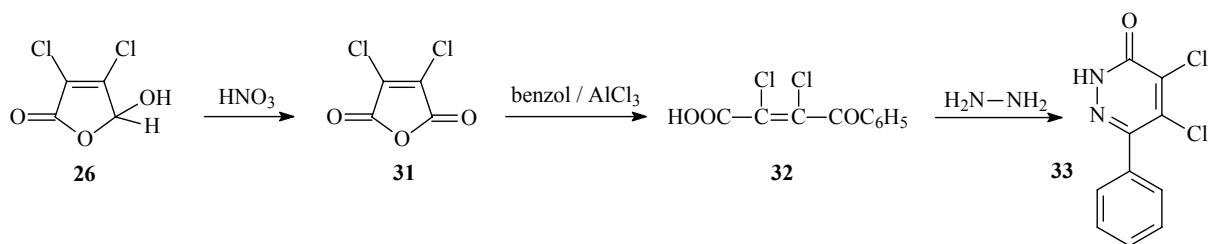
A reakció az alábbi ábrán vázolt mechanizmussal értelmezhető (2.3. ábra):



2.3. ábra

6-Aril-5-klórpíridazinonok előállításának feltételezett mechanizmusa

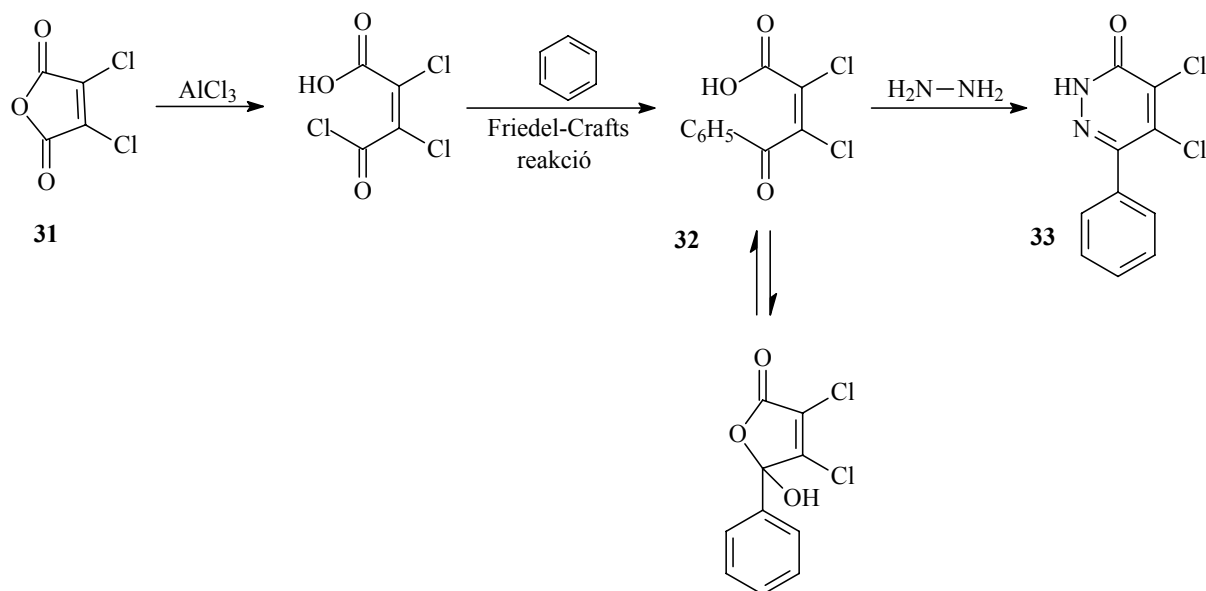
Diklórmaleinsavból vagy mukoklórsav (**26**) salétromsavas oxidációjával előállítható diklórmaleinsav-anhidrid (**31**) benzollal történő Friedel-Crafts kondenzációjában fenilmukoklórsav (**32**) keletkezik, ami hidrazin-hidráttal 6-fenil-4,5-diklór-píridazinont (**33**) képez²² (2.4. ábra).



2.4. ábra

6-Fenil-4,5-diklór-piridazinon előállítása

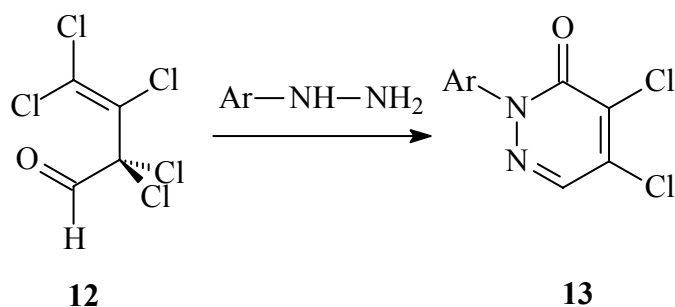
A reakció az alábbi ábrán vázolt mechanizmussal értelmezhető (2.5. ábra):



2.5. ábra

6-Fenil-4,5-diklór-piridazinon előállításának feltételezett mechanizmusa

35 N^2 -Arilszubsztituált piridazinonok 2,2,3,4,4-pentaklórbut-3-én-1-al (**34**) és a megfelelő arilhidrazinok reakciójában²⁹ is előállíthatók (2.6. ábra).



2.6. ábra

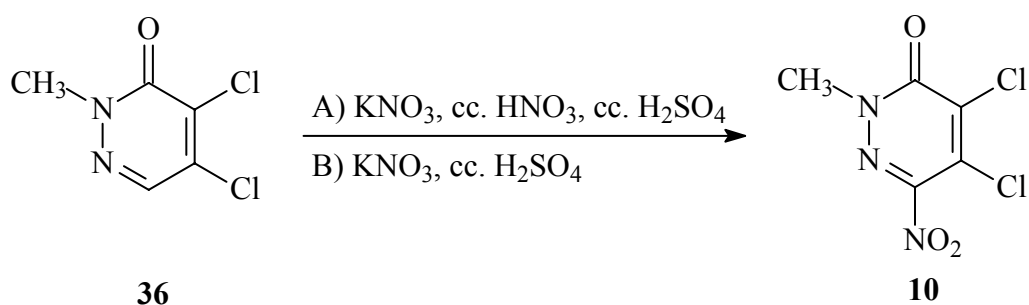
N-aril-4,5-diklórpíridazinonok előállítása 2,2,3,4,4-pentaklórbut-3-én-1-alból

2.1.2. *N*-alkilezések

Píridazinonok 2-alkil származékainak előállítása a direkt gyűrűszintéziseknél bemutatott utakon történhet, vagy a píridazinongyűrű *N*-alkilezésével dialkil-szulfáttal³⁰ vagy alkil-halogeniddel.³¹⁻³³ A dialkil-szulfáttal történő alkilezések esetében különösen fontos szempont a hőmérséklet betartása. Hűtés (10°C) mellett végezve a reakciót, nagy szelektivitással *N*¹ alkilszármazék, míg magasabb hőmérsékleten nagyobb mennyiségben *N*² alkilszármazék (ikerionos só) képződik.

2.1.3. Nitrálás

A píridazinon gyűrű (36-os vegyületben) a 6-os helyzetben helyettesíthető nitrocsoporttal, a nitroszármazék (10) redukciójával pedig – szükség esetén - aminoszármazék állítható elő. A nitrálás füstölgő salétromsav, kálium-nitrát és tömény kénsav („A”) vagy tömény kénsav és kálium-nitrát („B”) reagensekkel történhet^{30,34,35} (2.7. ábra).

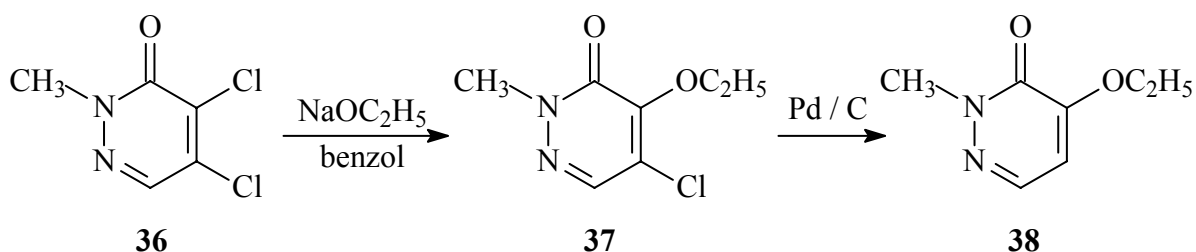


2.7. ábra

Diklórpiridazinon nitrálása

2.1.4. Monoklór piridazinonok előállítása

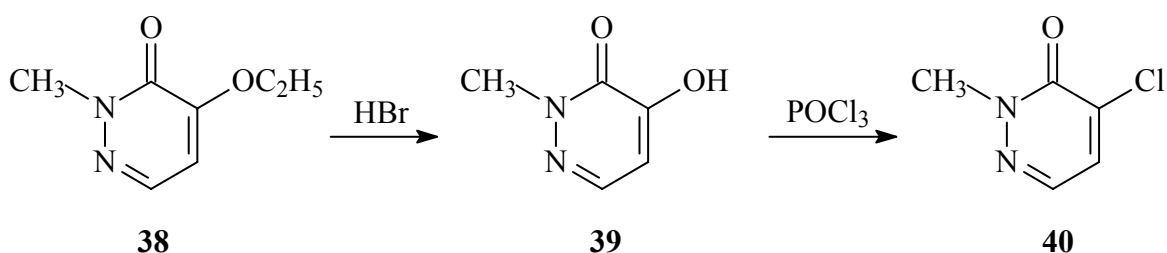
Halopiridazinonok előállíthatók szubsztituált piridazinonokból kiindulva a gyűrűn végzett nukleofil szubsztitúciós reakcióval. Takaya és társai³⁶ 4-etoxi-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onból (**38**) állítottak elő 4-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont (**40**). A szintézis kiindulási vegyületként alkalmazott 4-etoxi-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**38**) 4,5-diklór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onból (**36**) állítható elő nátrium-etoxiddal benzolos közegben forralással, a keletkezett 4-etoxi-5-klór termékéből (**37**) katalitikus redukcióval Pd/C jelenlétében a 4-etoxi származék (**38**) keletkezik³⁷ (2.8. ábra).



2.8. ábra

4-Etoxipiridazinon előállítása 4,5-diklórpiridazinonból

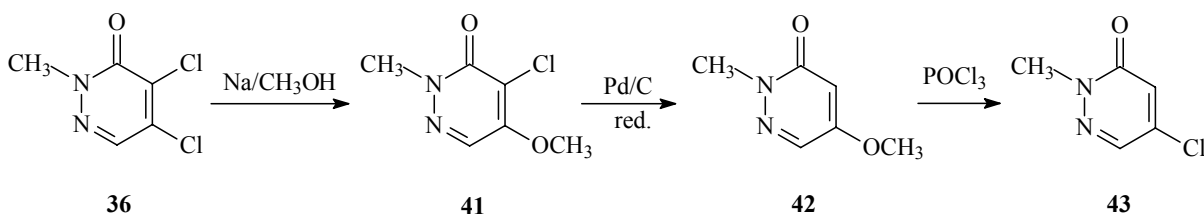
A 4-etoxi vegyületből (**38**) hidrogén-bromidos reakcióban állították elő a 4-hidroxi származékot (**39**), amelyből foszforoxikloriddal nyerték a 4-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont (**40**) (2.9. ábra).



2.9. ábra

4-Klórpiridazinon előállítása 4-etoxipiridazinonból

Takahashi és társai³⁸ az 5-klór izomer (43) előállítását írták le. 4,5-Diklór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (36) reakciója nátrium-metoxiddal metanolos közegben a 4-klór-5-metoxi származékot (41) adta. A 4-es helyzetű klóratomot Pd/C jelenlétében végzett katalitikus redukcióval távolították el. A képződött vegyületet (42) az 5-ös helyzetben foszforoxikloriddal klórozták, amelynek során az 5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (43) végterméket kapták (2.10. ábra).



2.10. ábra

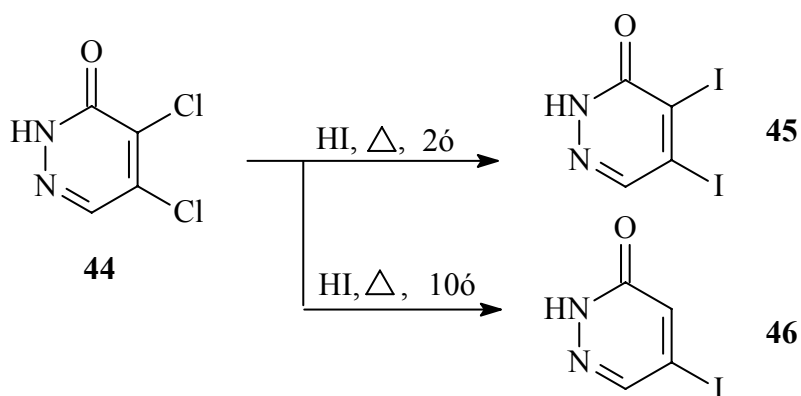
5-Klórpiridazinon előállítása 4,5-diklórpiridazinonból

2.2. Nitrogéntartalmú heterociklusok halogéncserés reakciói

A halogéncserés reakciók közül a klór→jód cserékkal foglalkozom, mivel szorosabban csak ez kapcsolódik a kísérletes részben ismertetett saját preparatív munkához.

2.2.1. Klórpíridazinok átalakítása jódszármazékká

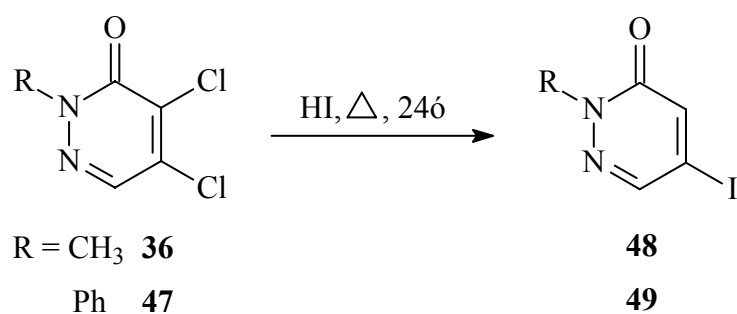
Jódpiridazinok előállításának egyik legegyszerűbb módja klórpíridazinok nukleofil halogéncserés reakciója valamilyen jódforrásként szolgáló vegyülettel. 4,5-Diklórpíridazin-3(2*H*)-on (**44**) 4,5-dijód (**45**) illetve 5-jód (**46**) származékot eredményező reakcióját hidrogén-jodiddal Mátyus és munkatársai közölték³⁹. A mono-, illetve diszubsztituált vegyületek képződése az idő függvényében változó. A kiindulási vegyület hosszabb idejű forralásakor hidrogén-jodiddal redukzív dehalogéneződés következik be (2.11. ábra).



2.11. ábra

4,5-Diklórpíridazinon jódpiridazinonná alakítása

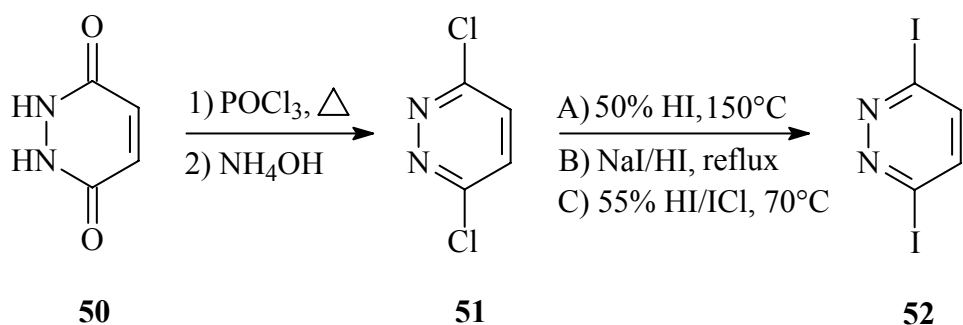
Mátyus és munkatársai az 5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**48**)^{40,41}, illetve a 2-fenil-5-jódpiridazin-3(2*H*)-on (**49**)³³ előállítását is leírták, 4,5-diklór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onból (**36**), illetve 2-fenil-4,5-diklórpíridazin-3(2*H*)-onból (**47**) halogéncserés reakcióval (2.12. ábra).



2.12. ábra

4,5-Diklór-*N*-metil/fenilpiridazinon 5-jódpiridazinonná alakítása

Coad és társai⁴² szubsztituált piridazin származékok vizsgálatához kapcsolódóan írták le 3,6-diklórpiridazin (**51**) halogéncserés reakcióit. Halogéncserés reakcióval **50** piridazindion foszforoxikloridos reakciójával nyert diklórpiridazinnál egyszerűen állítható elő a jódszármazék (**52**). Coad és társai a jódpiridazinok előállítására két eljárást dolgoztak ki (2.13. ábra).



2.13. ábra

3,6-Diklórpiridazin 4,5-dijódpiridazinná alakítása

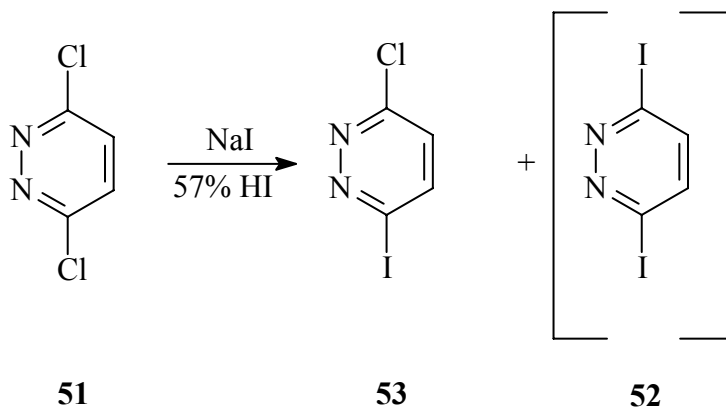
Az első módszernél („A”) 50%-os hidrogén-jodidot és forralást alkalmaztak, a reakcióban az **52** dijód termék keletkezett. (A módszer alapjául Bruce és Perez-Medina korábbi kísérlete szolgált⁴³, 5-ciano-4,6-diklór-2-metil-3-nitropiridin nitrocsoportjának redukciójakor hidrogén-jodidban 4,6-dijód származék képződött, ezen eredmény alapján valószínűsíthető volt, hogy klórpiridazinok hidrogén-jodidban forralva halogéncserés reakcióban vehetnek részt.) A fenti módszer alkalmasnak bizonyult a jódszármazék előállítására, hátránya azonban, hogy a termékek nehezen izolálhatóak és a kitermelés alacsony.

A második módszerben („B”) acetonos közegben nátrium-jodidot és katalitikus mennyiségű hidrogén-jodidot alkalmaztak. Ebben az esetben is az **52** dijód termék képződött, ebben az esetben jó kitermeléssel.

Shin és társai⁴⁴ 3,6-diklóripiridazin halogéncserés reakciójához hidrogén-jodid és jódklór reagenseket alkalmaztak („C”) (2.13. ábra). A piridazin-3,6-dionból (**50**) előállított diklór vegyület halogéncseréjét hidrogén-jodid és jódklór elegyével 70°C-on, 24 órás reakcióidővel végezték, a reakcióban 75%-os kitermeléssel az **52** dijód termék képződött.

Goodman és társai⁴⁵ szimmetrikusan klór-szubsztituált nitrogéntartalmú heterociklusok – köztük az előbbieken ismertetett 3,6-diklóripiridazin - halogéncserés reakcióit írták le joddal; a kísérletek célja aszimmetrikusan szubsztituált vegyületek előállítása, illetve a halogéncserés reakciók szelektivitásának vizsgálata volt különböző körülmények esetén. A kiindulási vegyületek 3,6-diklóripiridazin, 4,6-diklóripirimidin, 2,3-diklórkinoxalin illetve 2,6-diklóripiridin voltak.

3,6-Diklóripiridazin (**51**) halogéncserés reakciójában 57%-os hidrogén-jodid és nátrium-jodid keverékével 40°C-on 4 óráig reagáltatva a vegyületet 3-klór-6-jódpiridazin (**53**) képződött az **52** dijód termék keletkezése nélkül. Magasabb hőmérsékleten vagy hosszabb reakcióidő esetén azonban jelentősen növekedett a dijód termék mennyisége, a 3-klór-6-jód termék aránya csökkent (2.14. ábra).

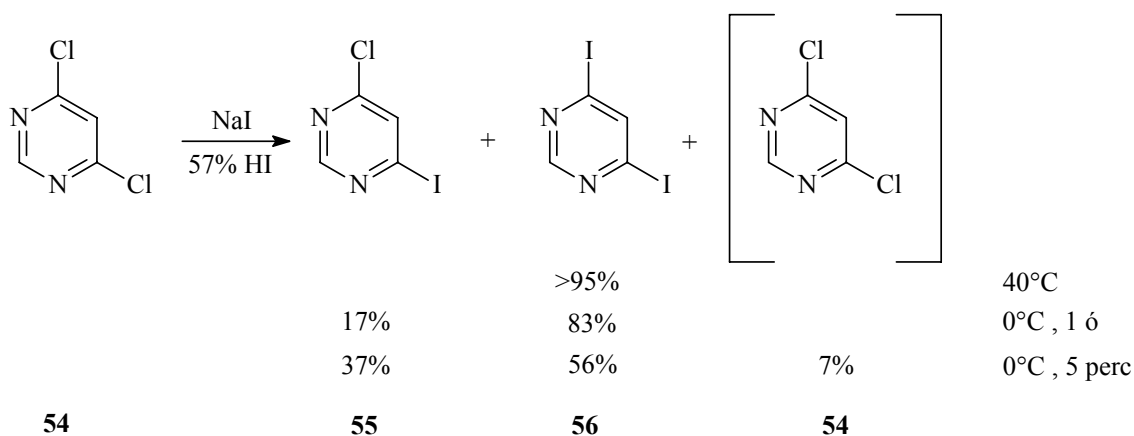


2.14. ábra

3,6-Diklóripiridazin 3-klór-6-jódpiridazinná alakítása

2.2.2. Klórpirimidin és klórkinoxalin átalakítása jódszármazékká

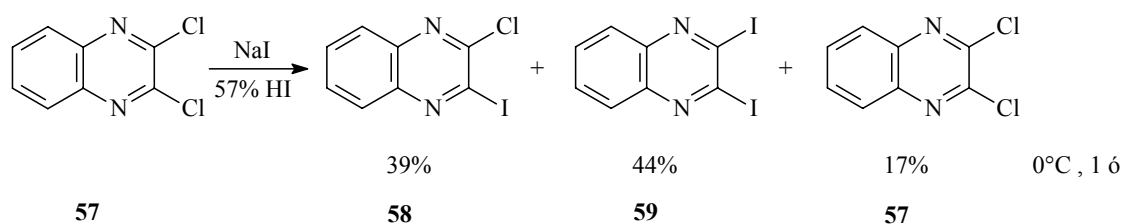
A 4,6-diklórpirimidin (**54**) hidrogén-jodiddal és nátrium-jodiddal való reakcióiban keverékek képződtek (2.15. ábra). Alacsony hőmérsékleten is jelentős mennyiségű **56** dijód termékképződés volt megfigyelhető. A hőmérséklet és az idő függvényében különböző százalékos arányban képződtek az egyes vegyületek, 40°C-on az **56** dijód származék volt a főtermék (95%), 0°C-on 1 óra után 83% dijód (**56**) és 17% monojód (**55**) termék képződött, 0°C-on 5 perc után 56% dijód (**56**) és 37% monojód (**55**) termék 7% el nem reagált kiindulási vegyület (**54**) mellett. -20°C-on 20 perc után a reakcióelegy főleg a kiindulási vegyületet (**54**) tartalmazta.



2.15. ábra

4,6-Diklórpirimidin reakciója jodiddal

2,3-Diklórkinoxalin (**57**) a 4,6-diklórpirimidinhez hasonló reaktivitást mutatott, nátrium-jodiddal és hidrogén-jodiddal 0°C-on 1 óra után 39% 2-klór-3-jódkinoxalin (**58**) és 44% 2,3-dijódkinoxalin (**59**) képződött 17% el nem reagált kiindulási vegyület (**57**) mellett (2.16. ábra).⁴⁵ A pirimidinnel és kinoxalinnal végzett halogéncserés reakciók hátránya a keverékképződés.

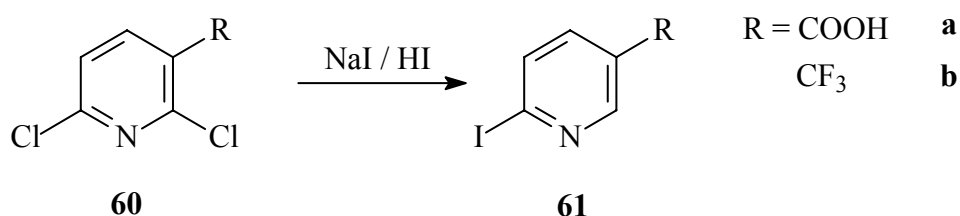


2.16. ábra

2,3-Diklórkinoxalin reakciója jodiddal

2.2.3. Klórpíridinek halogéncserés reakciói

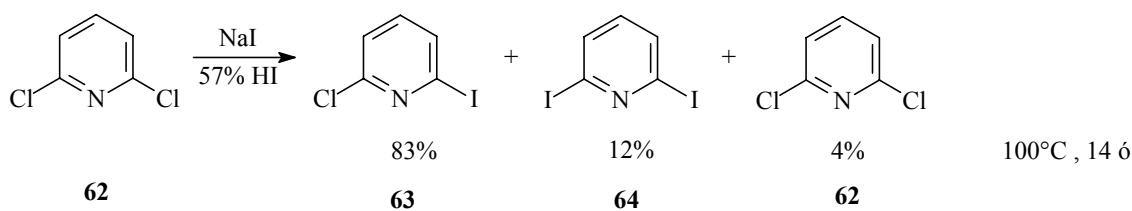
Newkome és társai⁴⁶ 2,6-diklórpirimidinek specifikus redukív dehalogénezését vizsgálva írtak le klór-jód cserés reakciókat. A reakciókat nátrium-jodid és tömény (57%-os) hidrogén-jodid elegyével végezték. Szelektív dehalogéneződést figyeltek meg 2,6-diklórnikotinsav (**60a**) halogéncseréjében, a várt 2,6-dijódnikotinsav termék helyett főtermékként a **61a** 2-jód vegyület képződött. Hasonlóképp szelektíven ment végbe 3-trifluorometil-2,6-diklórpiridin (**60b**) halogéncseréje, **61b** 2-jód termék képződésével (2.17. ábra).



2.17. ábra

2,6-Diklórpiridin származékok reakciója jodiddal

Goodman és társai⁴⁵ kísérletében 2,6-diklórpiridin (**62**) reakciója nátrium-jodiddal hidrogén-jodidban keverék (**63**: 83%, **64**: 12%) képződéséhez vezetett, el nem reagált kiindulási vegyület (**62**: 4%) jelenléte mellett (2.18. ábra). Ebben az esetben is a keverékképződés volt a reakció fő problémája.

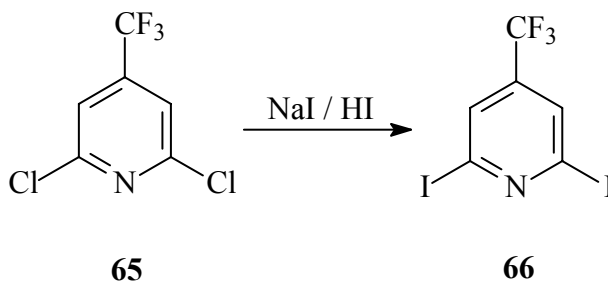


2.18. ábra

2,6-Diklórpíridin reakciója joddal

Newkome és társai⁴⁶ szerint 3,5-diklór-, 3-hidroxi-2-klór-, 5-hidroxi-2-klórpíridin vegyületeknél nem ment végbe a klór-jód csere, a reakcióban az el nem reagált kiindulási vegyületeket kapták vissza.

4-trifluorometil-2,6-diklórpíridin (**65**) reakciójában a 2,6-dijód termék (**66**) keletkezett (2.19. ábra).



2.19. ábra

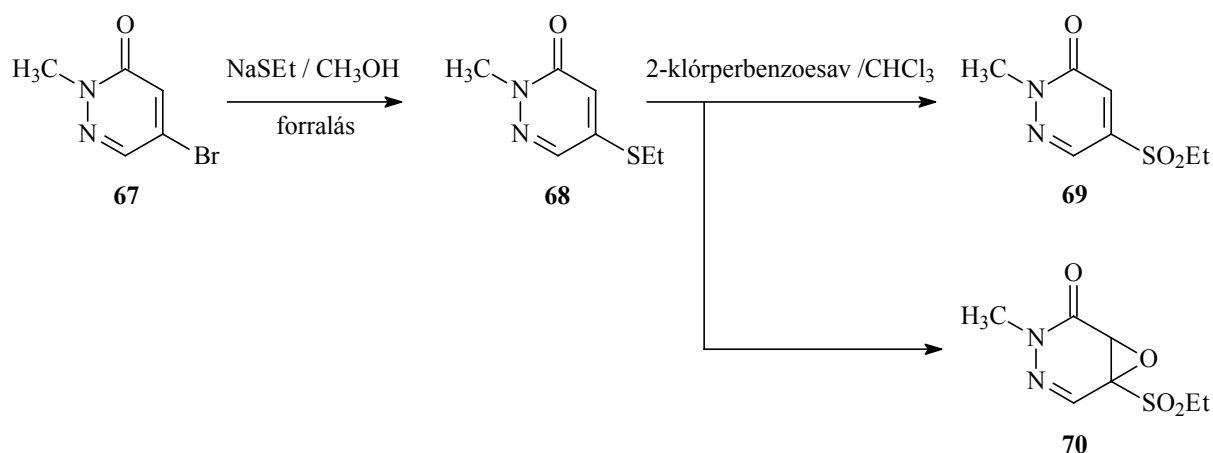
4-Trifluormetil-2,6-diklórpíridin reakciója joddal

2.3. Halopiridazinonok egyéb átalakításai

2.3.1. Etilszulfonil származék képzése

Farina és társai⁴⁷ 5-bróm-2-metil-3(2*H*)-piridazinonból (**67**) nátrium-etántioláttal az 5-ös helyzetben etilszulfanil csoporttal helyettesített **68** származékot állítottak elő, amelyből kétszeres mólfeleslegben alkalmazott 2-klórperbenzoesavval történő oxidációval főtermékként a **69** etilszulfonil származékot nyerték (2.20. ábra). Ötszörös feleslegben alkalmazott oxidálószer használatakor azonban a **70** epoxi-származék képződött főtermékként. A reakcióban kétszeres mólfeleslegben alkalmazott oxidálószer

esetén is tapasztalható epoxidképződés, oszlopkromatográfiás elválasztás után azonban tisztán nyerhető a **69** termék.



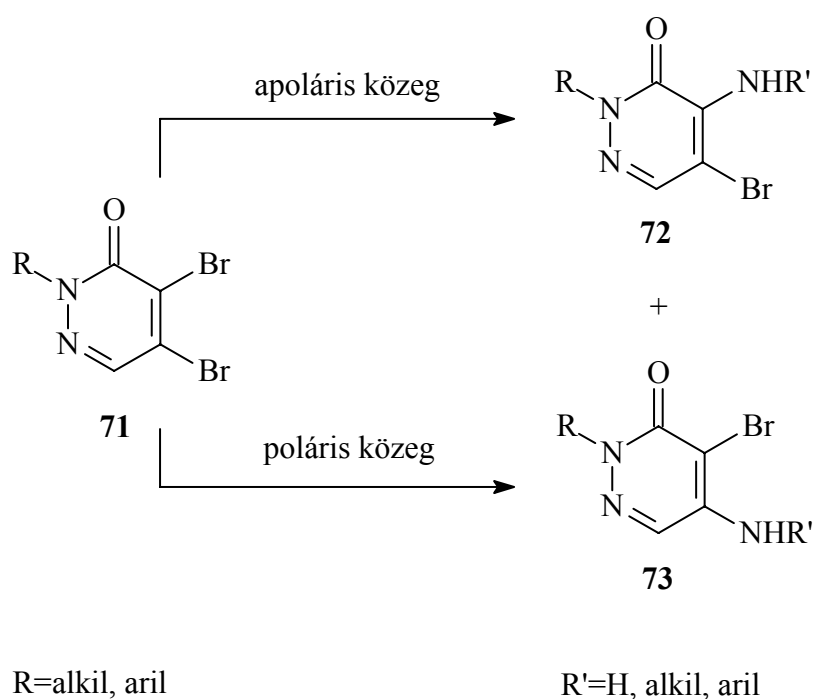
2.20. ábra

5-Brómpiridazinon átalakítása 5-etilszulfonil származékokká

2.3.2. Amino származékok képzése

A **71** 4,5-dihalopiridazinonokból – a közeg polaritásától függően – 4-, illetve 5-aminoszármazékok állíthatók elő^{48,49} (2.21. ábra). A kísérleti eredmények szerint 2-es helyzetben metil-, illetve benzilcsoporttal helyettesített 4,5-dibróm (és diklór) vegyületeknek a megfelelő aminoszármazékkal (vagy ammóniával) vizes-alkoholos közegben (poláris oldószer) végzett nukleofil szubsztitúciós reakciói főként az 5-ös helyzetben szubsztituált **72** aminoszármazékhoz vezetnek, míg vízmentes dioxánban (kevésbé poláris közeg) a 4-es helyzetben helyettesített **73** aminoszármazékot adják. A 4-es és 5-ös helyzetben végbemenő reakciók regioselektivitása kinetikus okokra vezethető vissza⁵⁰. Piridazinonok 4,5-dihalogén származékainak (**71**) nukleofil szubsztitúciós reakcióiban mind a C-4, mind a C-5 atomok fokozott reaktivitására lehet számítani. A C-5 helyzet reaktivitásának növekedését a karbonilcsoport ('enon' rendszer) jelenléte, míg a C-4 helyzet nagyobb reaktivitását a hozzá képest 4-es helyzetben levő nitrogénatom okozhatja. A szubsztitúciós reakciók két lépésben – addíciós-eliminációs mechanizmus szerint - mennek végbe. A két regioizomer aktiválási paramétereinek különbsége alapján az aktiválási entalpia szempontjából az 5-klór (az

aktiválási entalpia nagyobb mértékű csökkenése), az aktiválási entrópia szempontjából a 4-klór (az aktiválási entrópia kisebb negatív irányú változása) szubsztitúciója a kedvezőbb. Etanolban C-4 és C-5 atomok közötti töltésmegoszlással indokolható az 5-ös helyzet nagyobb reaktivitása, de ezzel a toluolban mért izomerarány nem magyarázható. Az apoláris vagy kevésbé poláris oldószerben végbemenő reakciók eredménye a számítással meghatározott átmeneti állapotok dipólus momentuma alapján értelmezhető. Az 5-ös izomerhez vezető út átmeneti állapotához vezető út solvatációs igénye nagyobb (polárisabb intermedier), és ez a hozzá vezető reakcióút aktiválási entrópiájában negatív irányú (tehát kevésbé kedvező) változást okoz. Másrészt, a polárisabb intermedier poláris oldószerben jobban stabilizálódik, mint apolárisban, így az 5-ös izomer aktiválási entalpiája poláris közegben nagyobb mértékben csökken. A 4-es és 5-ös izomerek arányát e két hatás eredője határozza meg.



2.21. ábra

4(5)-Alkilamino-5(4)-brómpiridazinonok előállítása 4,5-dibrómpiridazinonból

2.4. 1,3-Dipoláris cikloaddíciós reakciók

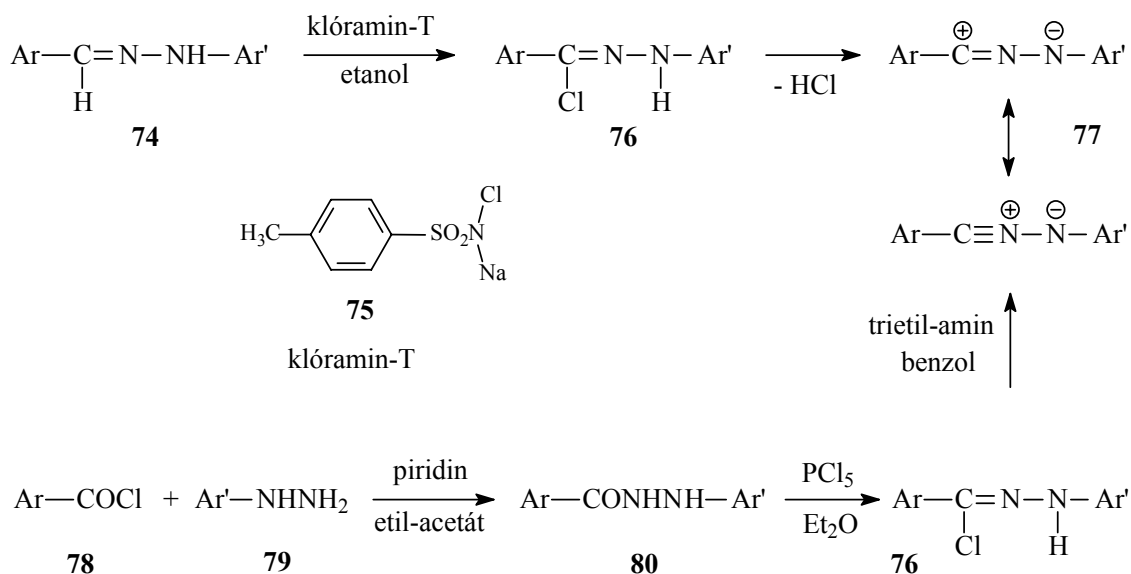
2.4.1. Dipolok csoportosítása

A dipoláris cikloaddíciós reakciókban résztvevő dipolokat A. Padwa a ma is használt felosztás szerint csoportosítja⁵¹. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciókban résztvevő dipolok π -elektron szerkezete az allil-anionéval egyezik meg (három centrumú négyelektronos kötésrendszer), azzal izokonjugált.

2.4.2. Nitril-iminek előállítása

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókban használatos nitril-imin típusú dipolok előállításának – a kísérleti részben általam is alkalmazott - két útját mutatom be (2.22. ábra). Az első út a megfelelő – oxovegyület és arilhidrazin reakciójában nyert - diarilhidrazon (74) etanolos közegben *N*-klór-*p*-toluolszulfonsavamid-nátriummal (klóramin-T) (75) végzett oxidációja, amelynek során klórimin származék (fenilhidrazid-klorid) (76) képződik.⁵² Ebből sósav eliminációval alakul ki a 77 dipol, amelynek cikloaddíciós reakcióba vitele *in situ* történik.

A másik út 78 aroilkloridból indul ki, amelyből 79 arilhidrazinnal 80 savhidrazid képződik (2.22. ábra). Ezt követő foszforpentakloridos reakcióval ugyancsak 76 klóriminen keresztül bázis (triethyl-amin) hatására történő sósav eliminációval képződik a 77 vegyület⁵³. A nitril-iminek képződött mennyisége klóramin-T jelenlétében és/vagy a cikloaddíció és az oxidatív körülmények között létrejövő bomlási reakciók miatt csökkenhet (ami a kísérleti részben ismertetett reakciók termelési százalékaiból is következtethető).

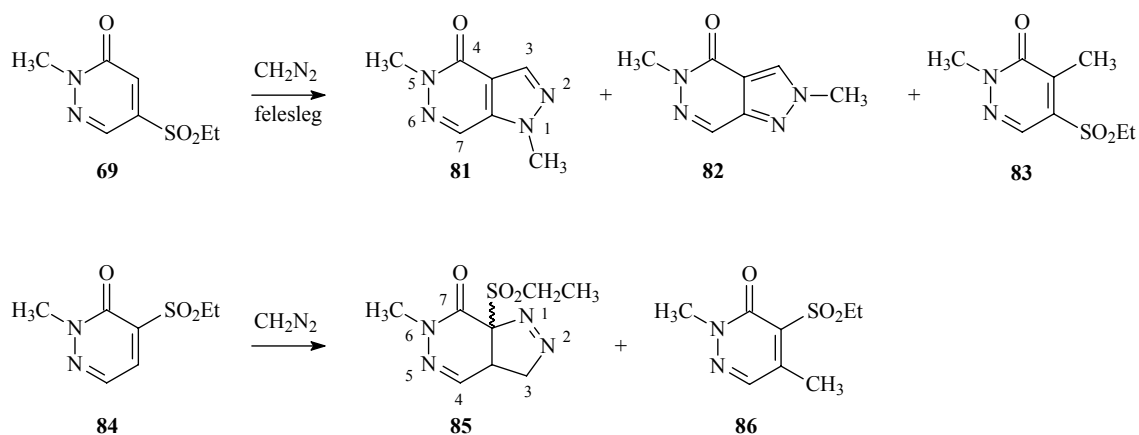


2.22. ábra

Nitril-imin típusú dipolok előállítási útjai

2.4.3. Piridazinonok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói

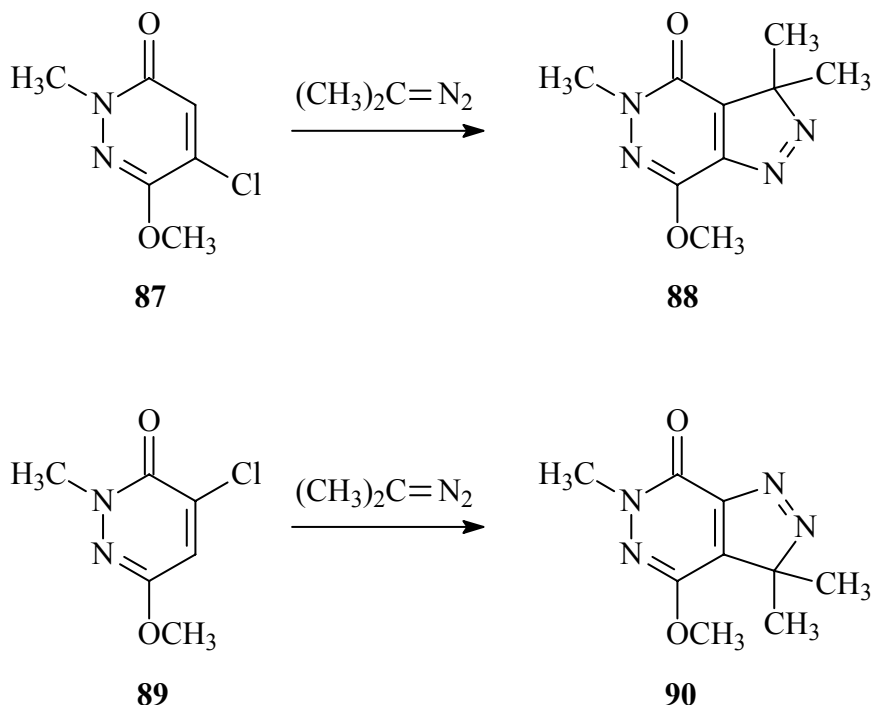
4,5-Anellált piridazinonok előállítása történhet 1,3-dipoláris cikloaddícióval 4-, illetve 5-ös helyzetben különféle helyettesítőket tartalmazó monociklusos piridazinonokból⁵⁴. A kísérleti tapasztalatok azt támasztják alá, hogy legreaktívabbak azok a piridazinon származékok, amelyek 4-es, vagy 5-ös helyzetben elektronszívó csoportot tartalmaznak⁵⁵. Mivel a saját kísérletekben felhasznált piridazinon a **69** 5-etilszulfonil származék volt, ezért most az ezzel (és izomerjével) elvégzett irodalmi reakciókból – mint irodalmi előzményekből - mutatok be néhány, szorosabban kapcsolódó példát. Dipolként diazometánt alkalmazva (2.23. ábra), **69** 5-etilszulfonil-piridazinonból **81** *N*¹-metil gyűrűzárt vegyület igen kis arányban (7,4%) képződik. Főtermékként (74%) **69** 4-es helyzetben alkilezett származéka, **83** képződik, míg 18,5%-ban az *N*²-metil származék **82**. (A százalékban kifejezett értékek ebben az esetben nem hozamokat, hanem egymáshoz viszonyított arányokat jelentenek!) A 4-es helyzetű **84** etilszulfonil-piridazinon izomerből kiindulva első lépésben **85** kondenzált termék képződik, amely azonban az adott reakciókörülmények között **84** kiindulási vegyületté, illetve **86** alkilezett származékká alakul.



2.23. ábra

Etilszulfonil-piridazinonok reakciója diazometánnal

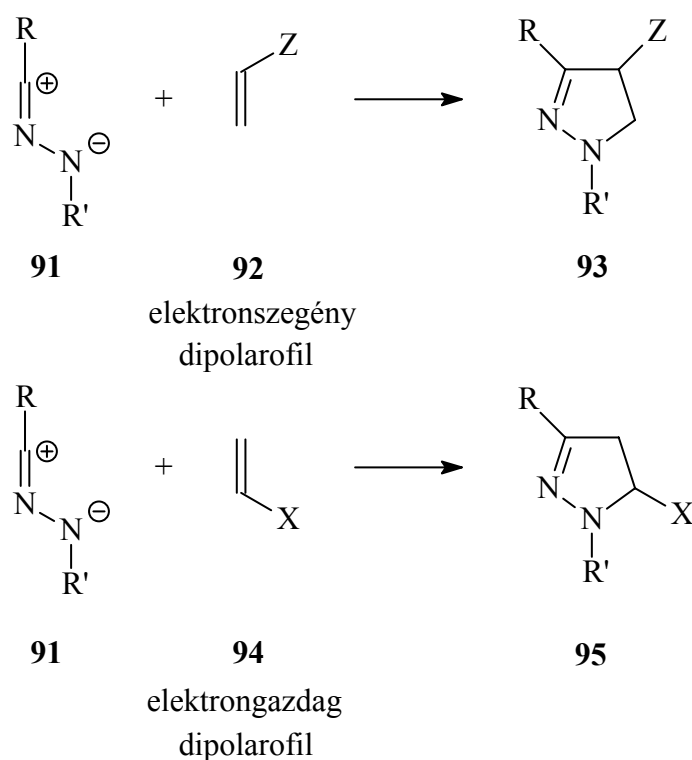
5-Klór-6-metoxi- (**87**), illetve 4-klór-6-metoxipiridazinonok (**89**) 2-diazopropánnal ugyancsak pirazolopiridazin gyűrűrendszert eredményeznek⁵⁵ (2.24. ábra). A **88** és **90** pirazolopiridazin regioizomer rendszerek a megfelelő klórszubsztituált piridazinonokból mindkét esetben regiospecifikusan képződnek (hozzávetőlegesen 70%-os hozammal), amely lehetővé teszi adott regioizomerek előállításának tervezését.



2.24. ábra

Klór-metoxipiridazinonok reakciója diazopropánnal

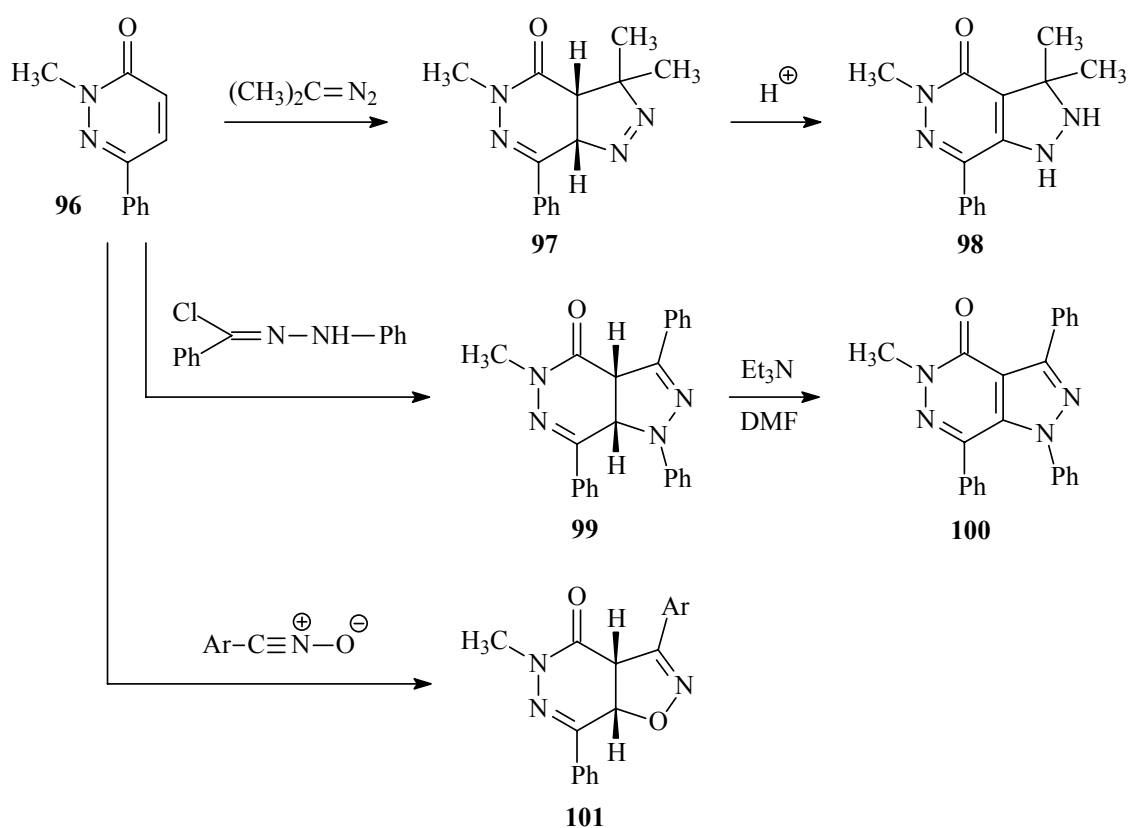
Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók regiokémiáját az irodalomban a határelektronpályák (FMO) elméletével értelmezik. A **91** nitril-iminek elektronszívó- (**92**), illetve elektronszállító (**94**) szubsztituenset tartalmazó kettőskötésű vegyületekkel eltérő regiokémia szerint reagálnak⁵¹ (2.25. ábra). A. Padwa szerint ezek a reakciók koncertált reakciók. Egyszerű nitril-iminek elektron-gazdag dipolarofilekkel (például **94** olefinekkel) végbemenő cikloaddíciói LUMO (1,3-dipol) – HOMO (dipolarofil) kontrolláltak. A **92** elektron-szegény dipolarofilekkel a cikloaddíció HOMO (1,3-dipol) – LUMO (dipolarofil) kontrollált. A két reakció során eltérő regiokémiájú vegyületek (**93** és **95**) képződnek. Konjugált dipolarofilek esetén mind a HOMO, mind a LUMO kölcsönhatások számottevőek. A.S. Shawali és társai benzálacetofenon, illetve dibenzoil-metán difenilnitriliminnel végbemenő dipoláris cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata során megállapították, hogy – összhangban a kísérleti eredményekkel – azok a kölcsönhatások dominálnak, amelyekben a nagyobb pályakoefficiensekkel rendelkező molekulapályák kombinálódnak egymással⁵⁶.



2.25. ábra

1,3-Dipoláris cikloaddíciók regiokémiája

Pirazolopiridazin származékokat B. Stanovnik és társai állítottak elő dipoláris cikloaddícióval^{57,58} (2.26. ábra). 6-Fenilpiridazinon (**96**) 2-diazopropánnal **97** cikloadduktot eredményezi, amelyből sósav hatására tautomerizációval képződik a **98** termék³⁸. Ugyancsak **96** kiindulási vegyület *in situ* képződő diarilnitriliminnel **99** reakció intermediereken keresztül (a diarilklórhidrazon oxidációs hatása miatt oxidatív lépést is magában foglaló úton) trifenil-pirazolopiridazinont (**100**) eredményez, arilnitril-oxiddal pedig regioszelektíven izoxazolopiridazinon (**101**) állítható elő⁵⁸.



2.26. ábra

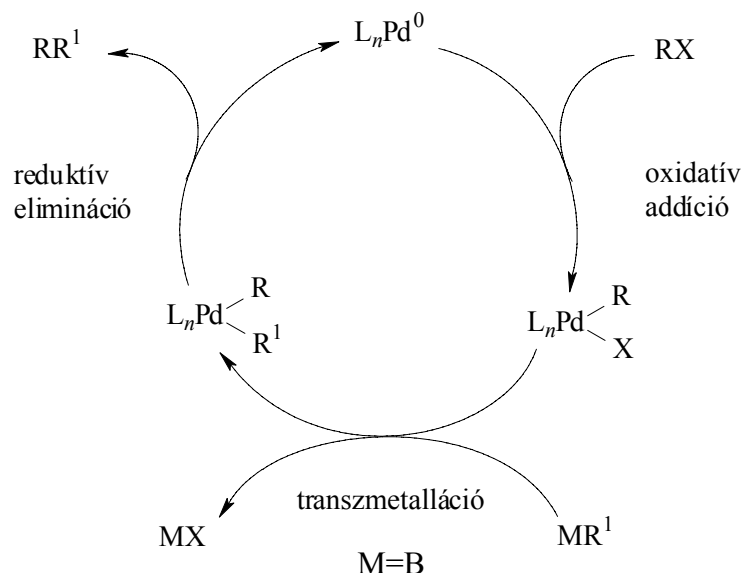
6-Fenilpiridazinon reakciója különféle dipolokkal

2.5. Suzuki keresztkapcsolási reakciók

Suzuki keresztkapcsolási reakcióban – amelynek jelentősége napjainkban újra megnövekedett^{59,60} – szelektíven alakítható ki C-C kötés palládium katalízissal aril-, 1-alkenil-boronvegyületek és halogenid, triflát származékok között. A Suzuki keresztkapcsolási reakciókban alkalmazott *arilboronsavak* előnyei, hogy hőstabilisak, vízre, oxigénre általában nem érzékenyek, felhasználásuk nem igényel speciális feltételeket, a kapcsolási reakció velük viszonylag enyhe körülmények között kivitelezhető, így a reakció széles körben alkalmazható különböző funkciós csoportokat tartalmazó vegyületek szintézisére.

2.5.1. A Suzuki keresztkapcsolási módszer rövid ismertetése

Boronsavak palládium katalizált keresztkapcsolási reakciójának katalitikus körfolyamatát a következő ábra szemlélteti⁶¹ (2.27. ábra):



2.27. ábra

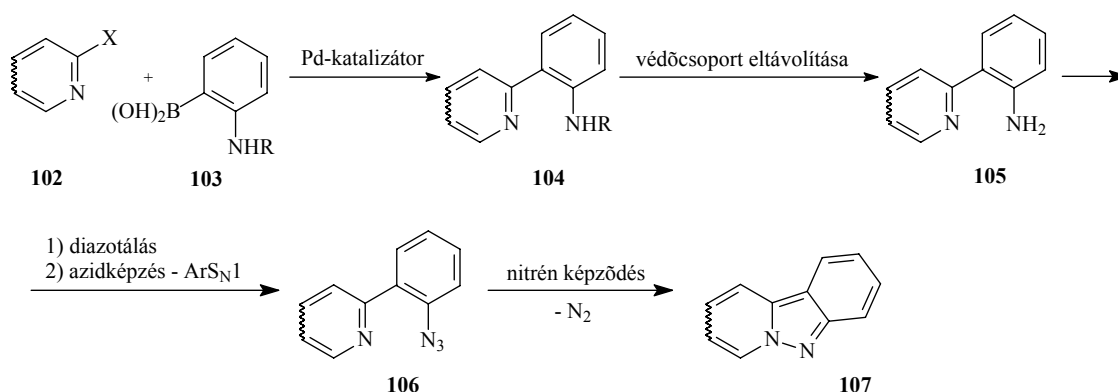
Suzuki keresztkapcsolási reakció körfolyamata

A reakció oxidatív addíciós, transzmetallációs és redukzív eliminációs lépéseken keresztül játszódik le. Az aril-halogenidek palládium(0) komplexhez történő oxidatív addíciója stabil palládium(II) komplexet képez. A katalitikus körfolyamatnak gyakran az oxidatív addíció a sebességmeghatározó lépése. A halogenidek reaktivitása (összehasonlításként a triflátot is bemutatva) a jód>triflát>bróm>>klór sorrendben csökken. A reakcióban sokféle palládium(0) katalizátor alkalmazható, a legelterjedtebb a tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) ($\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$)⁶². A szerves vegyület redukzív eliminációjával újraképződik a kiindulási palládium(0) komplex. Az arilboronsavak szelektíven reagálnak aril-halogenidekkel vagy triflátokkal negatív töltésű bázikus vegyület jelenlétében; a bázisok vizes oldatban vagy szerves oldószerben szuszpendálva is alkalmazhatók. Többféle reakciókörülményt dolgoztak ki a keresztkapcsolás elvégzésére, az irodalomban a legelterjedtebb módszer tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0), vizes nátrium-karbonát és 1,2-dimetoxietán kombinációja. A reakció heterogén körülményeken kívül bizonyos esetekben homogén körülmények között is elvégezhető; arilboronsavak keresztkapcsolási reakciója víz jelenlétében is kivitelezhető, enyhe reakciókörülmények között⁶³. A szerves oldószer megfelelő oldékonyságot biztosít a keresztkapcsolással képződött végtermék részére (amely a vizes fázisban maradva esetlegesen bomlást szenvedhet).

2.5.2. Gyűrűzárási reakciókkal kombinált alkalmazás

Az arilboronsavakkal végzett keresztkapcsolási reakciókon alapuló szintézisutak új megközelítést jelentenek különböző kondenzált heterociklusos gyűrűrendszerek szintézisére. A Központi Kémiai Kutatóintézetben Hajós, Riedl és munkatársaik dolgoztak ki nitrénen keresztül történő gyűrűzárásokat a kilencvenes évek elején⁶⁴. Gronowitz, Timári és társaik *kinolin* és *izokinolin* gyűrűrendszerek előállítására alkalmaztak Suzuki kapcsolási reakción alapuló szintézis utat⁶⁵. A szintézis első lépése megfelelően funkcionizált **102** heterociklusos vegyület Suzuki keresztkapcsolási reakciója *orto* helyzetben védett aminocsoportot tartalmazó **103** fenilboronsavval. Az így képződött **104** savamidból - a védőcsoport eltávolítása után – **105** amint, majd **106** azidot képeztek. A gyűrűzárás az azidból *in situ* képződő nitrén elektrofil támadásával megy végbe a gyűrű nitrogénatomján, a megfelelő **107** kondenzált vegyületet eredményezve (2.28. ábra). A módszer további előnye, hogy a gyűrűszintézisek során

megfelelően funkcionáliszt boronsavakból és arilhalogenidekből kiindulva kívánt szubsztituensekkel rendelkező végtermékek nyerhetők.



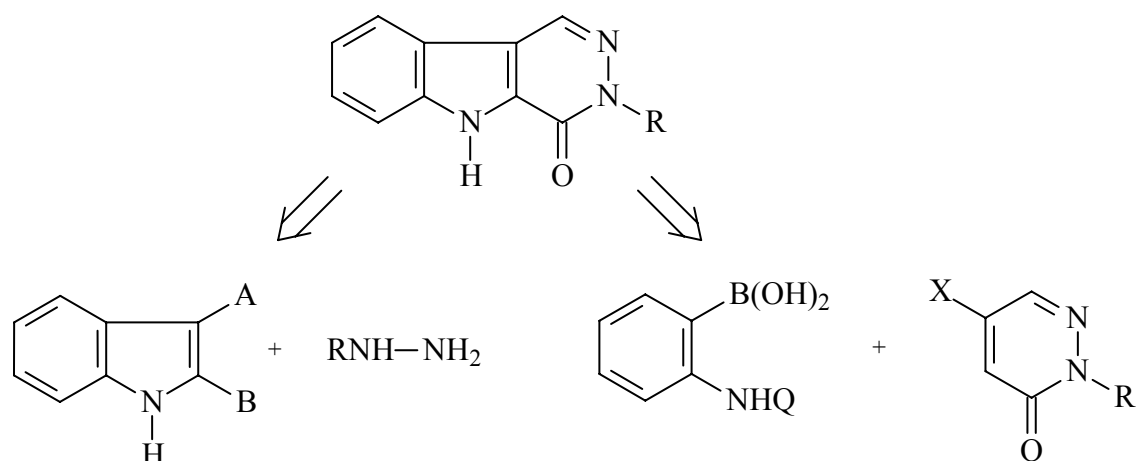
2.28. ábra

Gyűrűzárás Suzuki reakciót követő nitren beékelődésen keresztül

2.6. Kondenzált nitrogéntartalmú gyűrűrendszerek előállítása

2.6.1. Piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszer

Piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszerek előállítása a korábban leírt szintézisekben a piridazin rész gyűrűzárásával történt indol származékból kiindulva. Új megközelítést jelentenek a piridazin származékból kiinduló szintézisek, amelyekben a piridazin vegyület arilboronsavval történő keresztkapcsolási reakciójával, majd ezt követő gyűrűzárással alakítható ki a termék indol szerkezeti egysége⁶⁶. Az alábbi ábra a lehetséges szintézisutak retroszintetikus analízisét mutatja be (2.29. ábra):



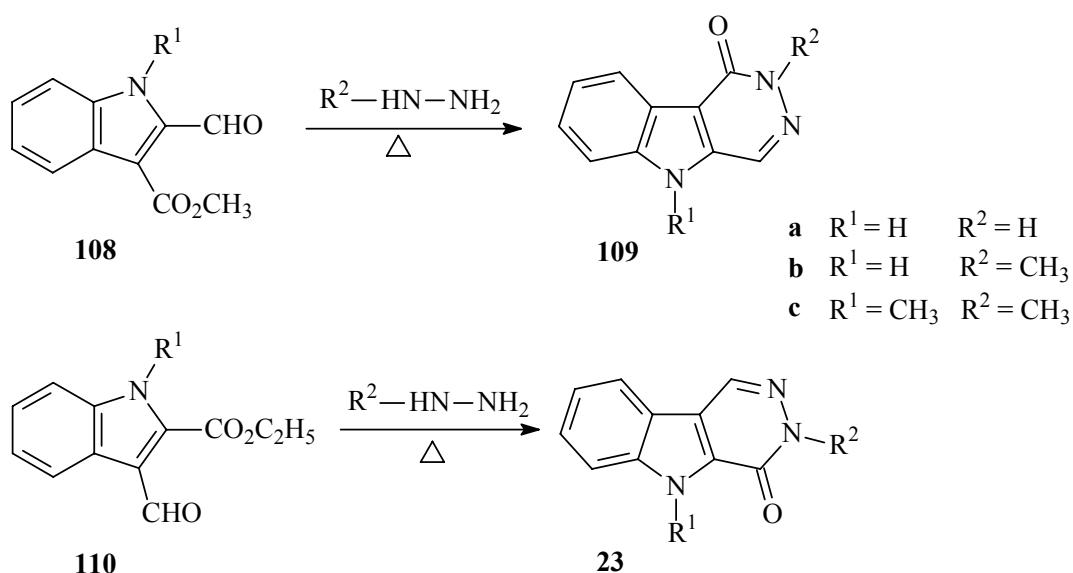
R: alkilcsoport; A: formilcsoport; B: karboxil-, vagy alkoxikarbonil csoport;

Q: pivaloilamino csoport; X: klór, vagy bróm

2.29. ábra

Piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszer retroszintetikus analízise

Gueven és Jones⁶⁷ megfelelően funkcionizált indol kiindulási vegyületből állított elő piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszert, illetve ennek alkilcsoporttal helyettesített származékait - a hidrazin, illetve a kiindulási indol megfelelő alkilszármazékait alkalmazva - hidrazinos gyűrűzárással (2.30. ábra).



2.30. ábra

Piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása indol származékból

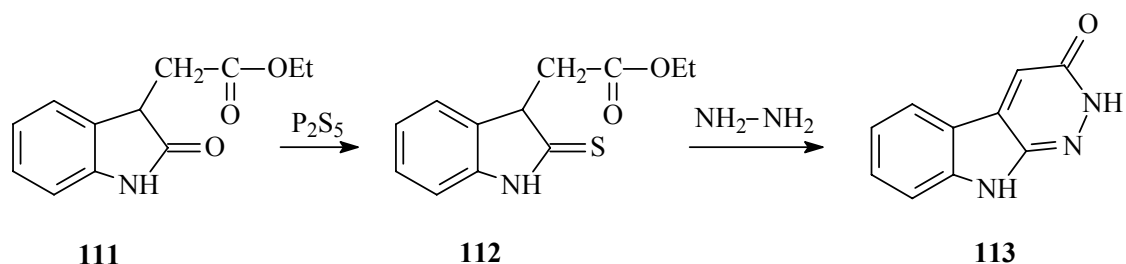
1,2-Dihidro-1-oxo-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszer (**109**) szintéziséhez indol kiindulási vegyületként (**108**) metil-2-formilindol-3-karboxilátot vagy ennek 1-metil származékát alkalmazták, a piridazinon gyűrű kialakítása hidrazin-hidráttal propán-2-olban vagy 2-etoxietanolban, illetve metilhidrazinnal propán-2-olban történt.

3,4-Dihidro-4-oxo-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszer (**23**) szintézisét ugyanezen szerzők a fentihez hasonló úton végezték, a kiindulási indol vegyület (**110**) ebben az esetben etil-3-formilindol-2-karboxilát vagy ennek 1-metil származéka volt, a gyűrűzárás hidrazin-hidráttal 2-etoxietanolban vagy metilhidrazinnal glicerinnel történt (a metilhidrazin- erős toxicitásán túlmenően – nehezen hozzáférhető reagens).

2.6.2. Piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszer

Kobayashi⁶⁸, illetve Bergman és társai⁶⁹ megfelelően szubsztituált indol kiindulási vegyületből állították elő a fenti gyűrűrendszert.

Kobayashi és társai⁶⁸ szintézisének kiindulási vegyülete etil-oxindol-3-acetát (**111**) volt, amelyet foszforpentaszulfiddal reagáltattak. A reakcióban etil-tioxindol-3-acetát (**112**) képződött, amelyből hidrazin-hidráttal metanolos közegben nyerték a kondenzált gyűrűs 9*H*-piridazino[3,4-*b*]indol-3(2*H*)-ont (**113**) (2.31. ábra).

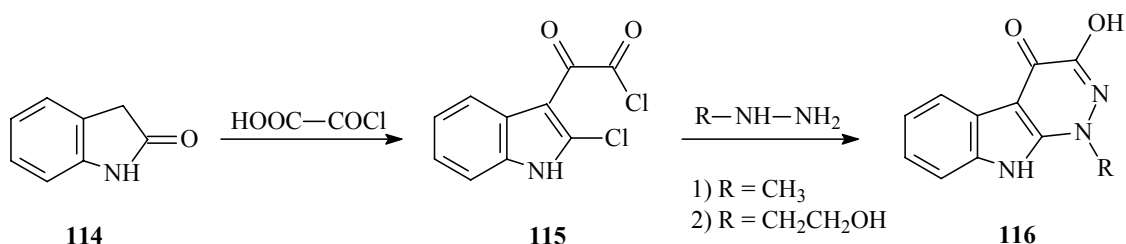


2.31. ábra

Piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása indol származékból I.

Bergman és társai⁶⁹ szintézise szintén oxindolból (**114**) indult ki. A szintézis első lépése az indolvegyület oxalil-kloriddal való reakciója volt, amelynek során a **115** savklorid képződött. A gyűrűzárás ebben az esetben is hidrazinszármazékkal, metil- illetve hidroxi-etil-hidrazinnal történt vizes-metanolos közegben, amelynek során a megfelelően helyettesített **116** piridazino[3,4-*b*]indol termékek képződtek - 3-hidroxi-1-metil-4*H*-

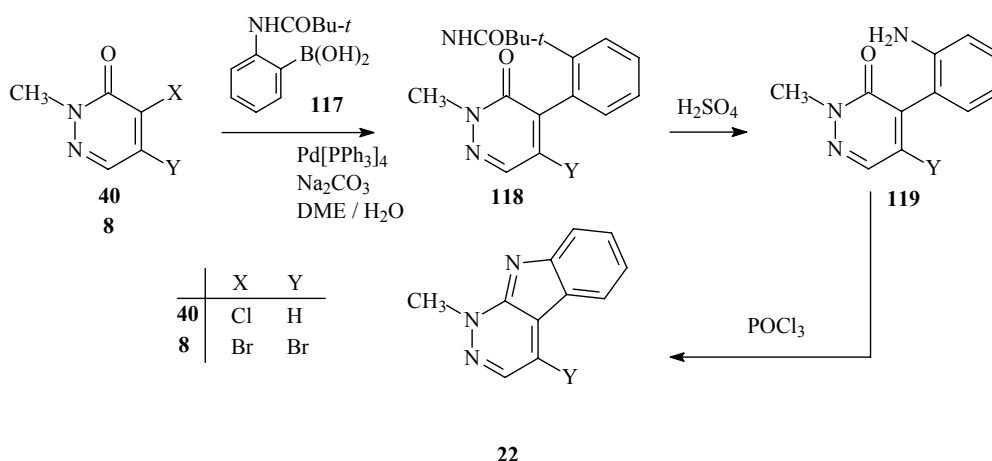
piridazino[3,4-*b*]indol-4-on, illetve 3-hidroxi-1-(2-hidroxietyl)-4*H*-piridazino[3,4-*b*]indol-4-on (2.32. ábra).



2.32. ábra

Piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása indol származékból II.

Hajós, Riedl és munkatársai *N*-metilezett 4-klór- (**40**), illetve 4,5-dibrómpiridazinonból (**8**) - a kereskedelmi forgalomban nem kapható - 2-pivaloilaminofenilboronsavval^{70,71} (**117**) történt Suzuki kapcsolási reakciót követő gyűrűzárással piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszert állítottak elő. A **40** és **8** vegyületek **117** védett anilinboronsavval Suzuki kapcsolat körülményei között elvégzett reakcióival a megfelelő **118** arilpiridazinonok képződtek¹⁸ (2.33. ábra). A pivaloil védőcsoport eltávolításával nyert **119** aminok foszforoxi-kloriddal végrehajtott reakcióban az aminocsoport nitrogénatomja nukleofil szubsztitúciós reakcióban a piridazingyűrű C-3 atomjához kapcsolódott és így piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszer (**22**) jött létre.



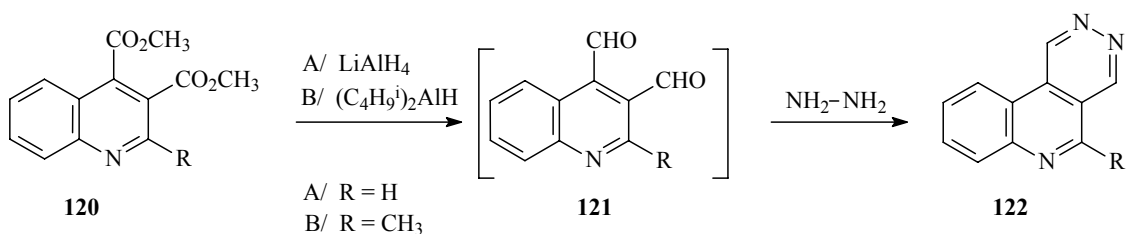
2.33. ábra

Piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása piridazin származékból

Suzuki keresztkapcsolási reakcióval

2.6.3. Piridazino[4,5-*c*]kinolin gyűrűrendszer

A címben említett **122** gyűrűrendszert dimetil-kinolin-3,4-dikarboxilát (**120**) lítium-alumíniumhidrides redukciójának termékeként képződött kinolin-3,4-dikarbaldehidből (**121**) állították elő Godard és társai hidrazinos gyűrűzárással⁷². Piridazino[4,5-*c*]kinolin 5-metil származékát a fentihez hasonló módon állította elő Godard és Queguiner, a fenti indolészter 2-metil származékát alkalmazva. A redukció ebben az esetben diizobutil-alumíniumhidriddel történt⁷³ (2.34. ábra).

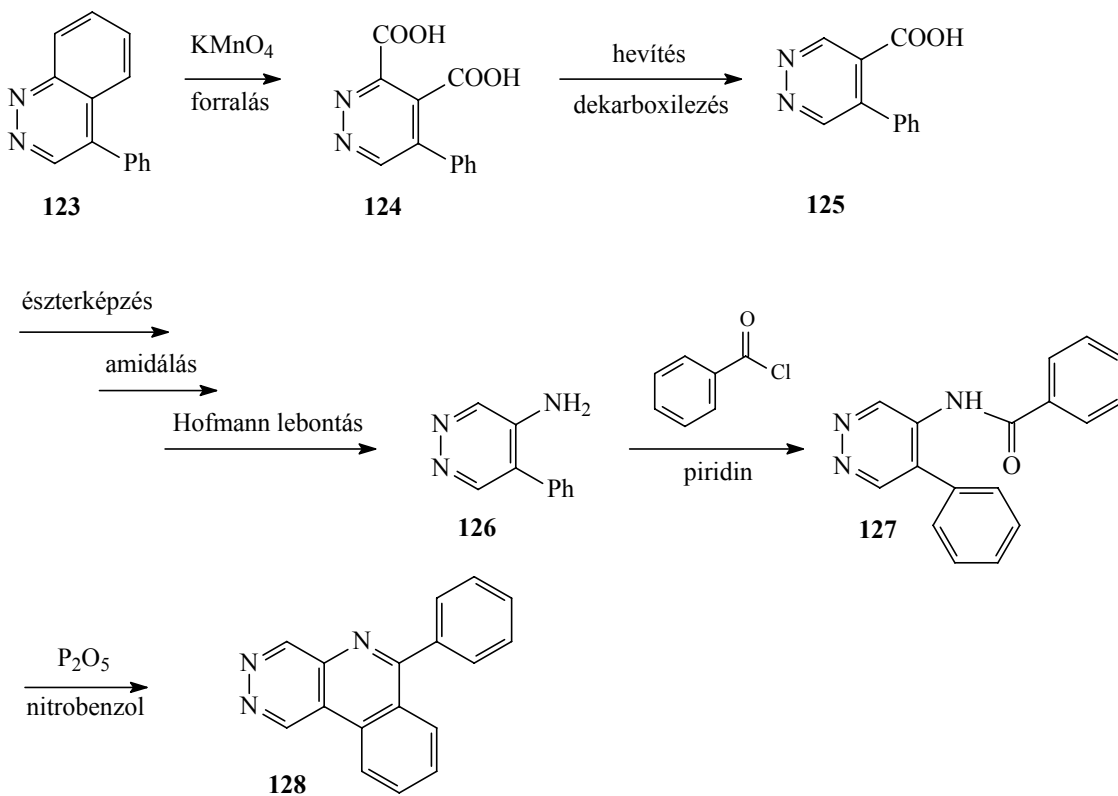


2.34. ábra

Piridazino[4,5-*c*]kinolin gyűrűrendszer előállítása kinolin prekursorból

2.6.4. Piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszer

Atkinson és Rodway⁷⁴ piridazin prekursorból állított elő piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszert. 4-Fenilcinnolinból (**123**) első lépésben kálium-permanganátos oxidációval 5-fenilpiridazin-3,4-dikarbonsavat (**124**) alakítottak ki, majd dekarboxilezéssel 5-fenilpiridazin-4-karbonsavat (**125**). Ezt követően észterképzéssel, amidálással és Hofmann lebontással 4-amino-5-fenilpiridazint (**126**) nyertek, majd az ebből előállított 4-benzamido-5-fenilpiridazin (**127**) nitrobenzolban foszforpentoxiddal történt forralásával kapták a piridazino[4,5-*c*]izokinolin (**128**) származékot (2.35. ábra).

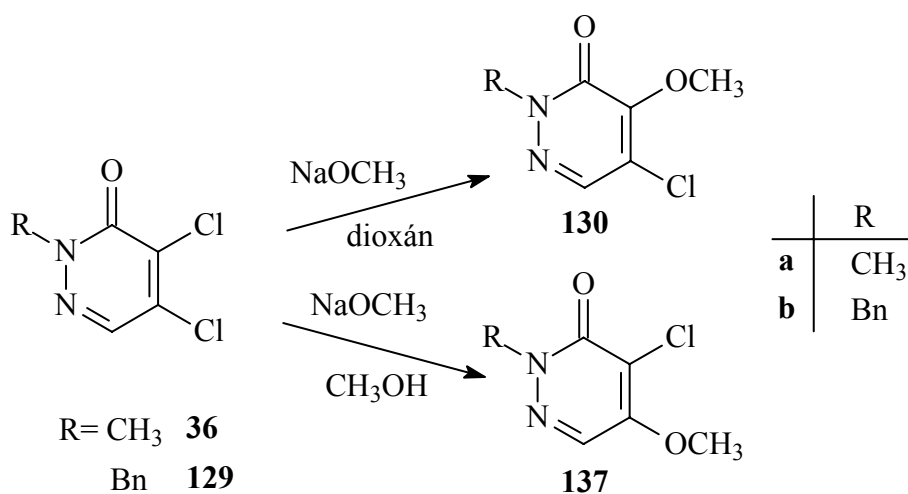


2.35. ábra

Piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszer előállítása kondenzált piridazin prekursorból

Hajós, Riedl és társai⁷⁵ - szintén piridazin prekursorból - Suzuki keresztkapcsolási reakciót követő gyűrűzárással állítottak elő piridazin[4,5-*c*]izokinolin származékokat klórmtoxipiridazinonokból. A kiindulási klórmtoxipiridazinonokat (**36**, **129**) 4,5-diklórpíridazin-3(2*H*)-onból (**44**) – 2-es helyzetben történő alkilezést (metilezés, illetve benzilezés) követően állították elő nátrium-metoxiddal. A klór→metoxi csere megfelelő reakciókörülmények alkalmazásával szelektívvé tehető, a reakció regio szelektivitása az oldószerrel befolyásolható⁷⁶. Kis dielektromos állandóval rendelkező oldószerek alkalmazásakor (dioxán) a 4-metoxi (**130a**⁷⁷, **130b**), nagy dielektromos állandóval rendelkező oldószerek alkalmazásakor (metanol) pedig az 5-metoxi (**131a**⁷⁸, **131b**) termék képződése kedvezményezett (2.36. ábra). Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy a kevésbé poláris (dioxán) közegben a 4-es regioizomer átmeneti állapotát a nátriumion, a karbonil oxigén és a 4-es helyzetbe belépő metoxidion közötti *elektrosztatikus* kölcsönhatás jelentősen stabilizálhatja. Poláris közegben (metanol) viszont az oldószerrel történő solvatació miatt erre gyakorlatilag nincs lehetőség, ezért

ilyen oldószerben az *elektronos* tényezők határozzák meg a regiokémiát és így főként az 5-ös regioizomer képződik.

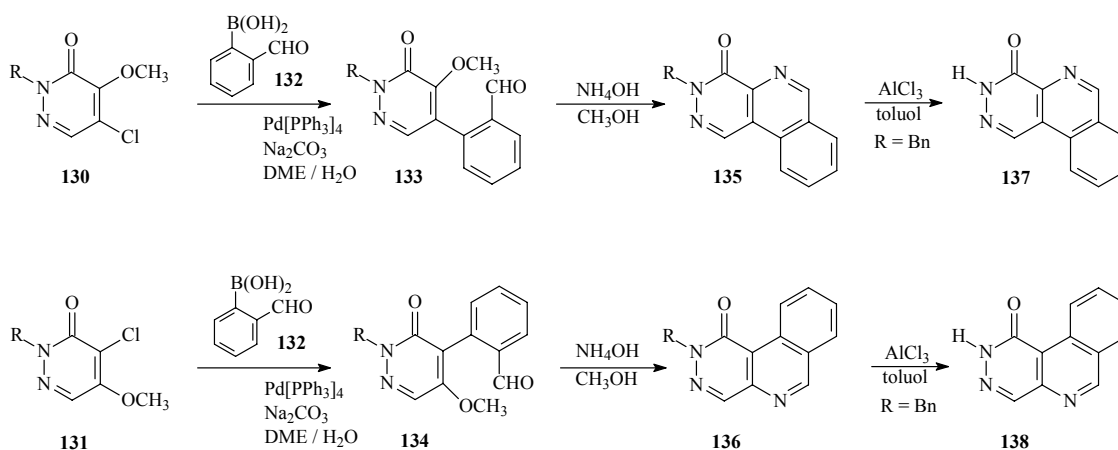


2.36. ábra

Klórmetoxi piridazinonok előállítása diklórpiridazinonból

2-Szubsztituált-4,5-diklórpiridazin-3(2*H*)-onok Suzuki keresztkapcsolási reakciója arilboronsavakkal a két lehetséges monoaril termék keverékét eredményezi, a reakció az egyik klóratom előzetes metoxi-cseréjével azonban szelektívvé tehető.

A **130**, **131** klórmetoxi izomerek Suzuki reakcióját a kereskedelmi forgalomban is kapható 2-formilfenilboronsavval⁷⁹⁻⁸¹ (**132**) kétfázisú (1,2-dimetoxietán/nátrium-karbonát vizes oldata) rendszerben, tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) katalizátorral végezték, a reakció a megfelelő **133**, **134** monoaril termékeket eredményezte. A gyűrűzárás – amelynek során a kívánt gyűrűrendszer **135**, **136** helyettesített származékai képződtek - vizes ammóniával metanolos közegben történt. A 2-es helyzetű benzilcsoport a gyűrűzárást követően alumínium-kloriddal eltávolítható, lehetőséget adva a szubsztituátlan nitrogénatomot tartalmazó **137**, **138** származékok további átalakítására (2.37. ábra)⁷⁵.

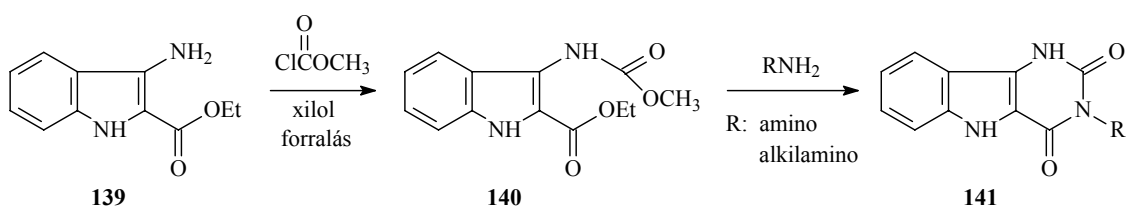


2.37. ábra

Piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszer előállítása piridazin prekursorból
Suzuki keresztkapcsolási reakcióval

2.6.5. Pirimido[5,4-*b*]indol gyűrűrendszer

Russo és társai⁸² megfelelően diszubsztituált **139** indolszármazékból kiindulva metil-klórformiáttal az indol vázon diészter funkciós csoportot alakítottak ki (**140**), amelyből alkándiaminnal alakították ki a pirimidin gyűrűt tartalmazó **141** végterméket (2.38. ábra). A gyűrűzárás hidrazinnal is lehetséges, amelynek során aminoszármazék képződik⁸³.

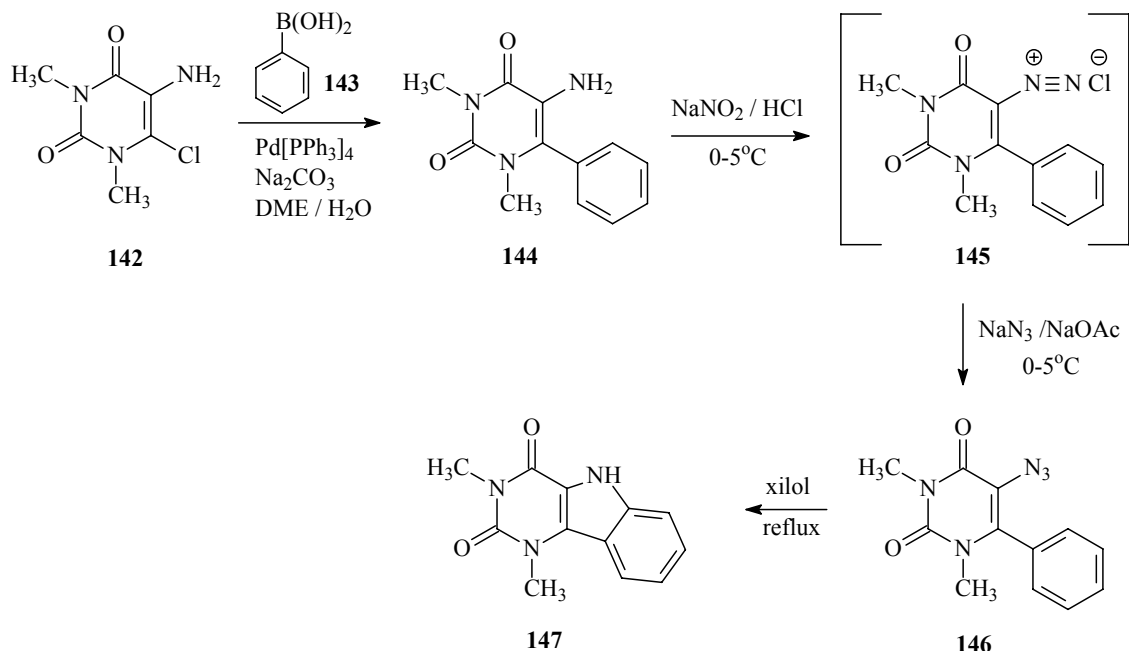


2.38. ábra

Pirimido[5,4-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása indol prekursorból

Tapolcsányi, Mátyus és társai⁸⁴ fenti gyűrűrendszert Suzuki keresztkapcsolási reakcióval is előállították, **142** haloaminouracil származékból kiindulva (2.39. ábra). A kiindulási vegyület a kereskedelmi forgalomban is kapható fenilboronsavval⁷⁹ (**143**) - a korábban már ismertetett Suzuki reakció körülményei között – **144** aminoszármazékot

eredményezte, amelyet ezután **145** diazónium són keresztül **146** aziddá alakítottak⁶⁴. Az azidból xilolban történő forralással *in situ* nitrént képeztek, amely a fenilcsoport 2-es helyzetébe támadva **147** kondenzált gyűrű kialakulását eredményezte.

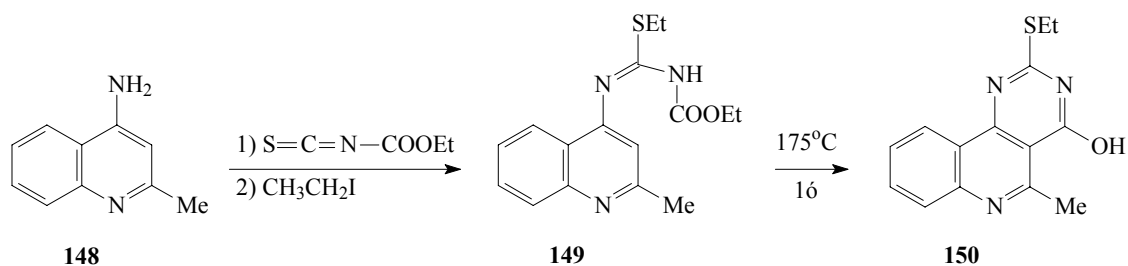


2.39. ábra

Pirimido[5,4-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása pirimidin prekursorból
 Suzuki keresztkapcsolási reakcióval

2.6.6. Pirimido[5,4-*c*]kinolin gyűrűrendszer

Haede⁸⁵ a megfelelő **148** aminokinolin prekuzort etoxikarbonil-izotiocianáttal reagáltatta, amelynek során **149** etoxikarbonil-tiokarbamid származékot kapott (2.40. ábra). Ebből hevítéssel nyerte a **150** pirimidokinolin gyűrűrendszert.

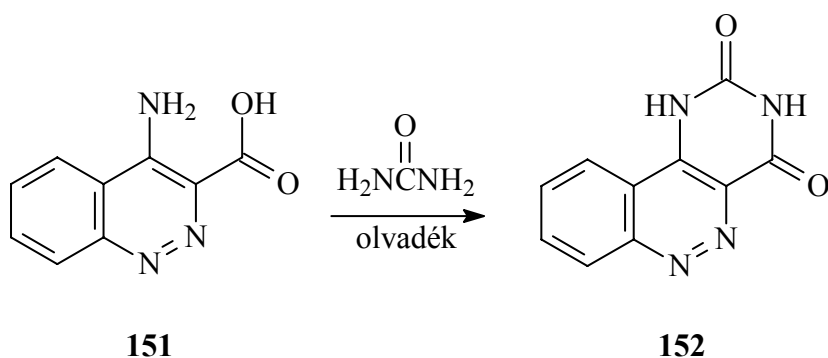


2.40. ábra

Pirimido[5,4-*c*]kinolin gyűrűrendszer előállítása kinolin prekursorból

2.6.7. Pirimido[5,4-*c*]cinnolin gyűrűrendszer

Stanczak és társai⁸⁶ aminocinnolin-karbonsavat (**151**) karbamiddal olvadékfázisban reagáltatva végeztek gyűrűzárást, melynek eredményeképpen **152** pirimidinocinnolin gyűrűrendszert kaptak (2.41. ábra).

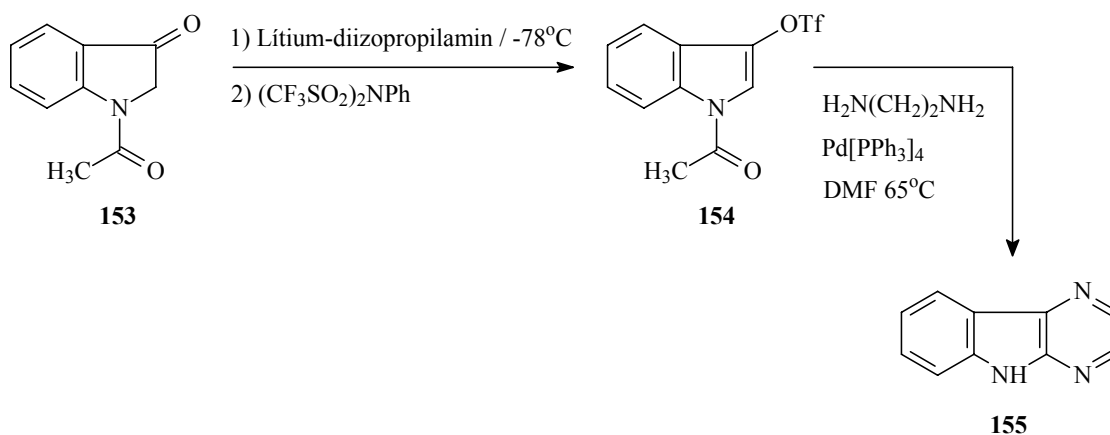


2.41. ábra

Pirimido[5,4-*c*]cinnolin gyűrűrendszer előállítása cinnolin prekursorból

2.6.8. Pirazino[2,3-*b*]indol gyűrűrendszer

Andrieu és társai⁸⁷ *N*-acetilindoxilból (**153**) lítium-diizopropilaminban *N*-feniltriflimiddel⁸⁸ indol-triflátot (**154**) állítottak elő (2.42. ábra). Ebből etilén-diaminnal, a Suzuki keresztkapcsolási reakciónál is alkalmazott tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) katalizátor jelenlétében dimetil-formamidban gyűrűzárást végeztek, melynek során pirazinoindolt (**155**) kaptak.



2.42. ábra

Pirazino[2,3-*b*]indol gyűrűrendszer előállítása indol prekursorból

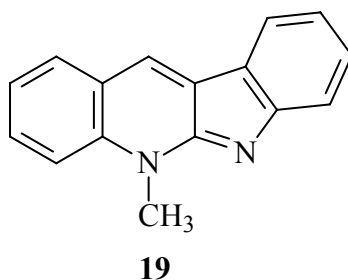
2.7. Aza-Wittig típusú reakciók

2.7.1. Iminofoszfóránok előállítása és azt követő gyűrűzárások

Diazino-iminofoszfóránok az irodalomból^{89,90} ismeretesek, de ezekből nem írtak le aza-Wittig reakciót, hanem aminoszármazékokká alakították őket. Iminofoszfóránok karbonilvegyületekkel imineket képeznek, aril-izocianáttal, aril-izotiocianáttal pedig a megfelelő heterokumuléneket. Az iminofoszfóránok jelentősége a $\text{C}=\text{N}$ kettős kötést tartalmazó vegyületek szintézisében megnövekedett, különösen fontosak intra- vagy intermolekuláris aza-Wittig reakció alkalmazásával nitrogén heterociklusok előállítására.⁹¹ Iminofoszfóránok aril-aminokból, illetve aril-azidokból állíthatók elő trifenilfoszfínnal.

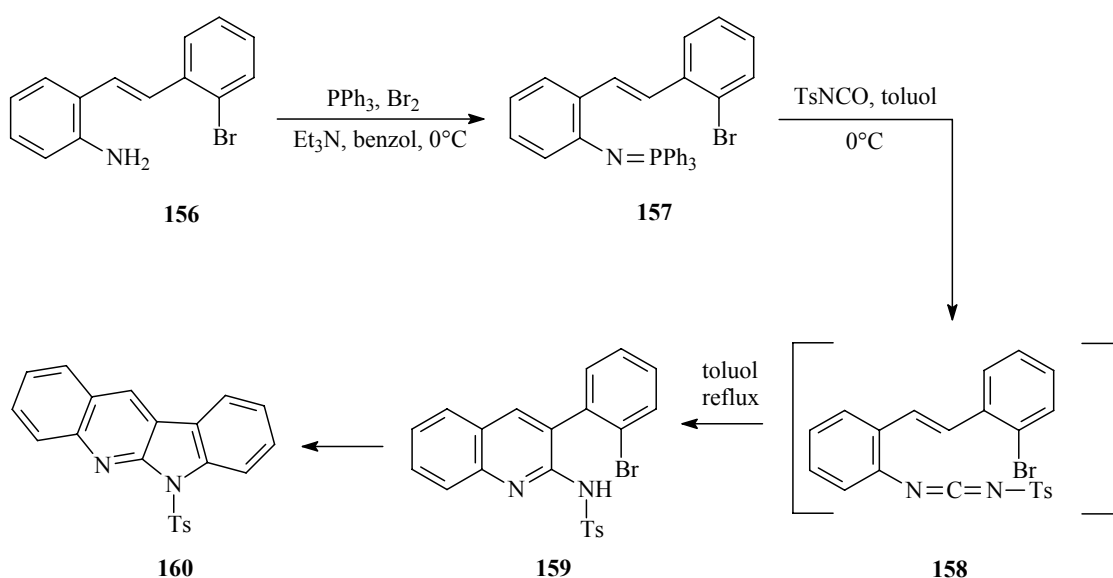
2.7.1.1. Előállítások amin származékból

Molina és társai⁹² az afrikai *Cryptolepis sanguinolenta*-ból izolált, antimaláriás aktivitású neocryptolepin (cryptotackiein) alkaloiddal (19) (2.43. ábra) analóg szerkezet szintézise során, az indolo[2,3-*b*]kinolin rész előállításához alkalmaztak aza-Wittig/elektrociklusos gyűrűzárási stratégiát.



2.43. ábra
Neocryptolepin

A **157** iminofoszfórán köztterméket **156** aminosztilbén származékból állították elő elemi brómmal, trifenilfoszfínnal trietil-amin jelenlétében (Appel eljárás). Aza-Wittig típusú reakcióban tozil-izocianáttal **158** karbodiimid képződött. Ebből hőkezelés során végbement a gyűrűzárás, amelynek során első lépésben **159** tozilamino-intermedier képződött. Ebből egy második gyűrűzárási lépésben képződött a **160** végtermék (2.44. ábra).

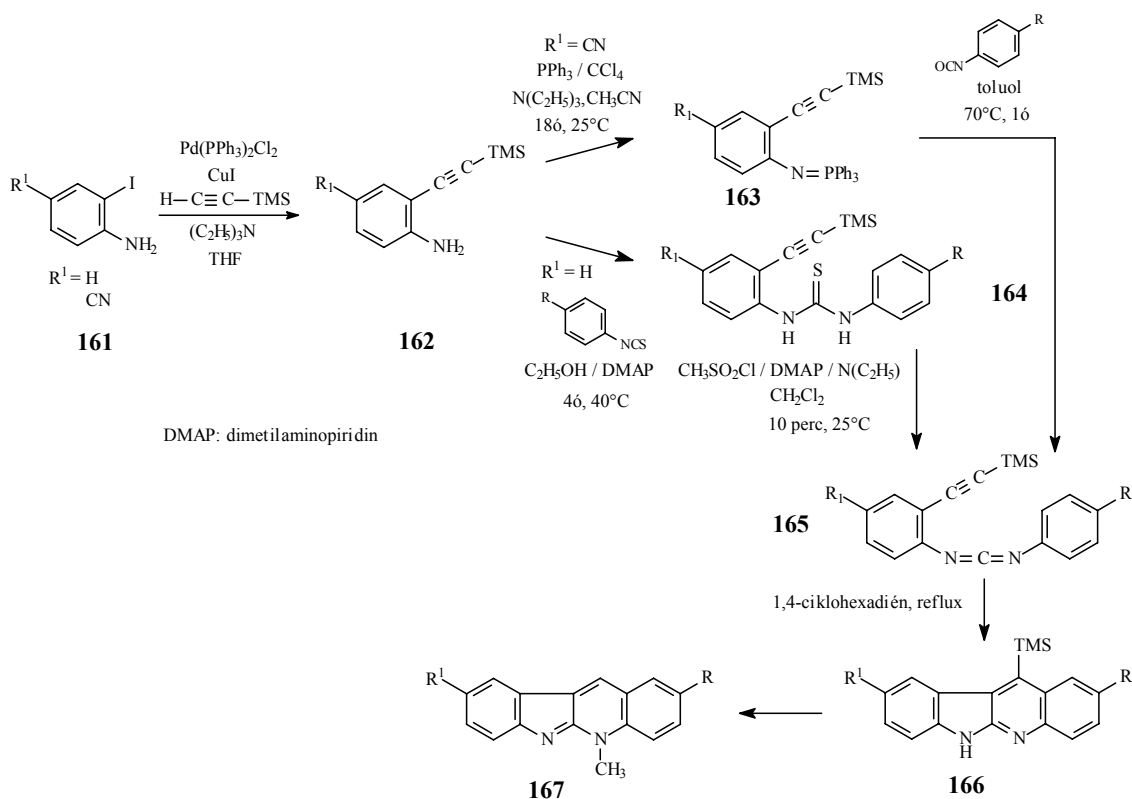


2.44. ábra

Neocryptolepin analóg vegyület előállítás aza-Wittig/elektrociklizációs reakcióban

Jonckers és társai¹⁶ szubsztituált neocryptolepin analógokat állítottak elő karbodiimiden keresztül. Sonogashira reakcióban **161** *o*-jódanilinokból **162** 2-trimetilszilil-etinilanilineket képeztek (2.45. ábra). A cianovegyületből előállított **163** iminofoszfórán

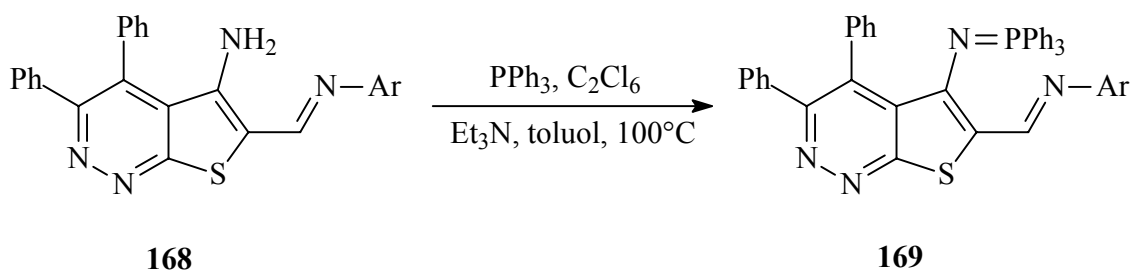
aza-Wittig reakciójában fenil-izocianáttal kapták a **165** karbodiimid származékot. Az 1,4-ciklohexadién jelenlétében, forralással történő gyűrűzárásban szubsztituált **166** 11-trimetilszilil-6*H*-indolo[2,3-*b*]kinolinok képződtek. Ezeket – a tetrametilszilil csoport eltávolítását követően - az 5-ös nitrogénatomon történő metilezéssel alakították a **167** szubsztituált neocryptolepin származékokká. 2-(2-Trimetilsziletilenil)anilin esetén a karbodiimideket egy másik úton, fenil-izotiocianáttal **164** tiokarbamid származékon keresztül képezték (2.45. ábra).



2.45. ábra

Neocryptolepin analóg vegyület előállítása iminofoszfórán, illetőleg tiokarbamid származékon keresztül

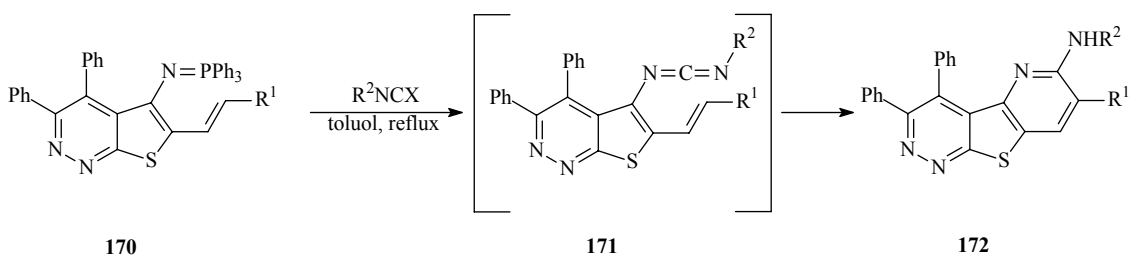
Alvarez-Sarandes és társai⁹³ pirido[2',3':4,5]tieno[2,3-*c*]piridazin (2.47. ábra) és pirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]piridazin (2.48. ábra) gyűrűrendszerek szintézisét írták le aza-Wittig reakciólépésen keresztül. A **169** iminofoszfórán intermediereket a megfelelő aminból (**168**) trifenilfoszfín/trietil-amin/hexaklórétán rendszerben toluolos közegben (Appel módszer) képezték (2.46. ábra).



2.46. ábra

Tienopiridazin-iminofoszfóránok előállítása aminből

Pirido[2',3':4,5]tieno[2,3-*c*]piridazin gyűrűrendszer szintézise során a piridin gyűrűt aza-Wittig/elektrociklusos gyűrűzárási lépésekkel alakították ki. Az iminofoszfórán vegyületet aromás ($R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) vagy alifás ($R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$) izo(tio)cianáttal toluolos közegben forralva közvetlenül a pirido[2',3':4,5]tieno[2,3-*c*]piridazin terméket (**172**) kapták. A gyűrűzárás első lépése az igen reaktív **171** karbodiimidet eredményező aza-Wittig reakció a **170** iminofoszfórán és az izo(tio)cianát között. Második lépésben elektrociklizációval piridingyűrű képződik (2.47. ábra).



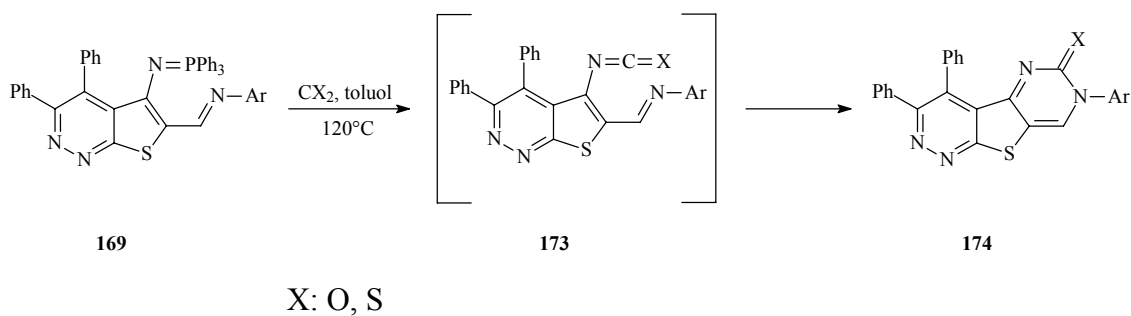
R^1 : COOEt, CN; R^2 : C_6H_{11} , $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 4-Y- C_6H_4 Y: H, F, Cl, Me, MeO; X: O, S

2.47. ábra

Piridotienopiridazin gyűrűrendszer kialakítása

A pirimido[4',5':4,5]tieno[2,3-*c*]piridazin gyűrűrendszer (**174**) szintézisének is **169** iminofoszfórán származék volt a kulcsintermediere. Ezt zárt ampullában szén-dioxiddal vagy szén-diszulfiddal hevítve keletkezett toluolos közegben a megfelelő **173** kumulált kettős kötéses rendszeren keresztül a **174** pirimidin gyűrűs végtermék (2.48. ábra).⁹³

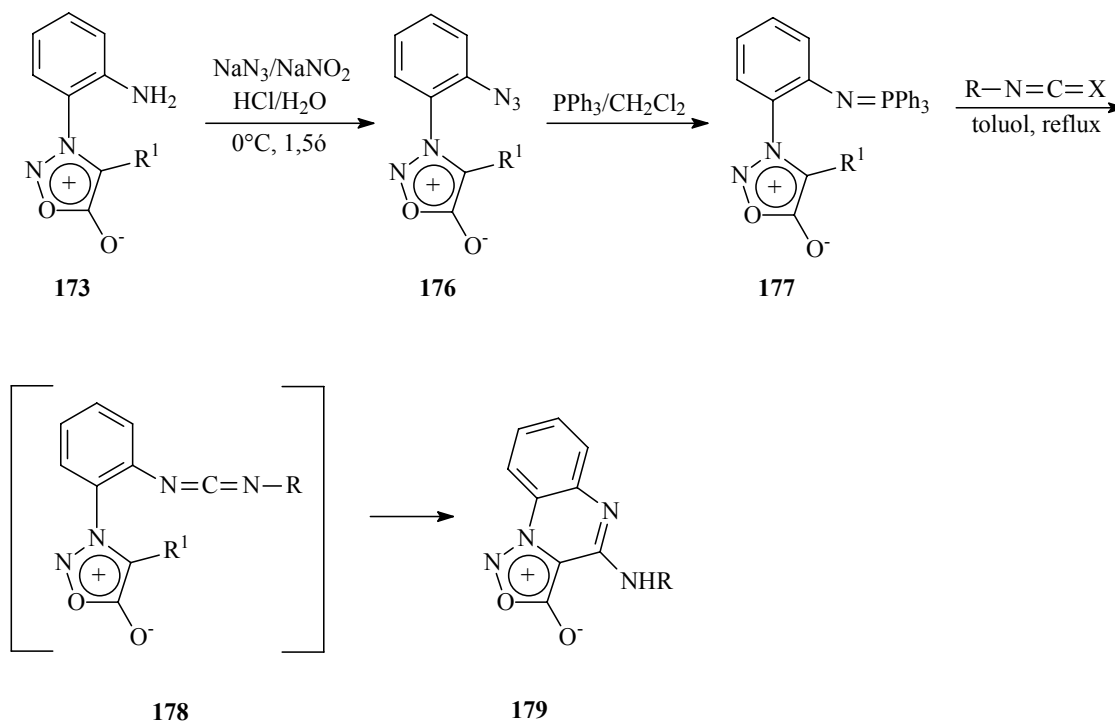
Az eljárások előnye, hogy a kiindulási vegyületek könnyen hozzáférhetők, az iminofoszfórán előállítását és a gyűrűzárási lépést hozzávetőlegesen 90%-os kitermelés jellemzi.



2.48. ábra

Pirimidotienopiridazin gyűrűrendszer kialakítása

Burson és társai⁹⁴ szidnokinoxalinok előállítására alkalmaztak intramolekuláris aza-Wittig reakciólépést tartalmazó szintézisutat. A szintézis prekursora 3-(2-aminofenil)szidonon (**175**) volt, amelyből első lépésben **176** azidot képezték. Ezt trifenilfoszfínnal diklórmétános közegben **177** iminofoszfórán származékká alakították. Az iminofoszfórán karbonil csoportot tartalmazó vegyületekkel, izocianáttal vagy izotiocianáttal hőkezelés hatására **178** karbodiimiden keresztül a kondenzált gyűrűs 4-(arilamino)szidno[3,4-*a*]kinoxalin terméket (**179**) adta (2.49. ábra).

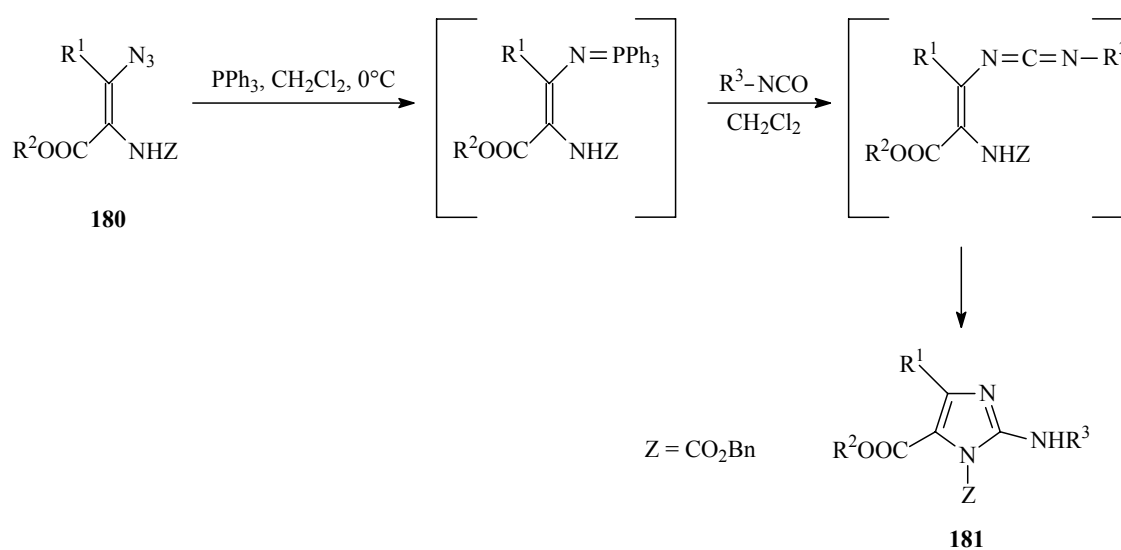


2.49. ábra

Szidnokinoxalin előállítása aza-Wittig típusú reakcióval

2.7.1.2. Előállítások azid származékból

Molina és társai⁹⁵ **181** 2-aminoimidazol származékok előállítására alkalmaztak aza-Wittig reakción alapuló szintézist, amelynek fő lépései megegyeznek az előző reakcióknál leírtakkal, az iminofoszfórán előállítása azonban a megfelelő **180** azidból történt (2.50. ábra).



2.50. ábra

Aminoimidazol származék előállítása aza-Wittig típusú reakcióval

3. Kísérleti rész

3.1. Diszkusszió

Az irodalmi részben a kísérletes munkámhoz szorosabban kapcsolódó közleményekről adtam áttekintést, idézve néhány fontos, Intézetünk által publikált irodalmat is. Az irodalmi rész felépítéséhez lehetőség szerint igazodva, ebben a fejezetben saját kísérleti eredményeim ismertetésével a két fejezet egymással képzett egységét is céloim bemutatni.

Elsőként különbözőképpen helyettesített piridazinonok halogéncserés reakcióit tárgyalom, reagensként különböző jodidforrásokat alkalmazva. A fejezet többi részében szereplő 4,5-anellált vegyületek szintéziséhez a halogéntartalmú prekursorok a halogéncserés reakciók következtében rendelkezésre álltak.

3.1.1. Halogéncsere piridazinonokon

Az 5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onnál az irodalmi részben már ismertetett regio szelektív dehalogénezéssel kivitelezett egyszerű előállítási mód^{40,41}, továbbá ezen vegyület széleskörű szintetikus alkalmazhatósága policiklusos vegyületek előállításában a módszer alkalmazási körének és korlátainak vizsgálatára indított minket.

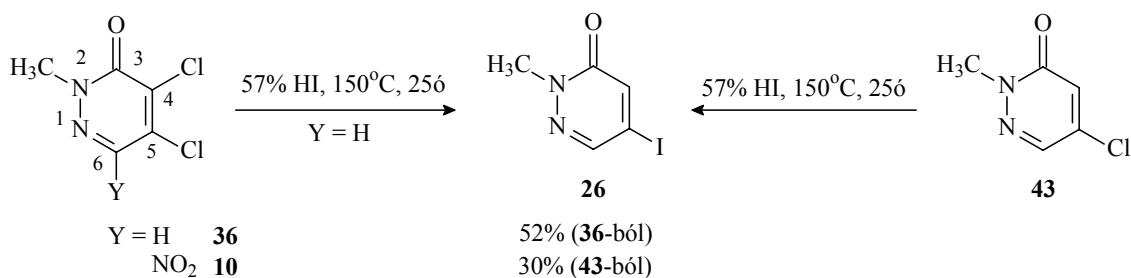
Kísérleteimben 4-, illetve 5-monoklór és 4,5-diklórpíridazin-3(2*H*)-onok, valamint különféle származékainak 57%-os hidrogén-jodiddal, vagy nátrium-jodiddal dimetilformamidban különböző körülmények között kivitelezett reakcióit vizsgáltam³³.

3.1.1.1. Piridazingyűrűn klóratomot tartalmazó származékok vizsgálata

3.1.1.1.1. Reakció hidrogén-jodiddal

Először 4,5-diklórpíridazin-3(2*H*)-onok reakcióit vizsgáltam két sorozatban, a 6-os helyzetben különböző szubsztituenseket tartalmazó **36** és **10** vegyületekét 57%-os

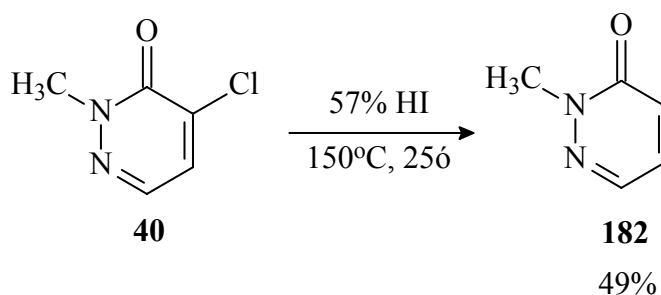
hidrogénjodiddal magas hőmérsékleten. A **36** vegyület esetén hosszabb idejű melegítés után a **48** 5-monójód származék volt izolálható (3.1. ábra).



3.1. ábra

5-Jódpiridazinon előállítása hidrogén-jodiddal történő reakcióban

Az 5-ös illetve a 4-es helyzetű klóratom reaktivitásának vizsgálatára 5-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont (**43**) illetve 4-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont (**40**) reagáltattam 57%-os hidrogén-jodiddal. Az első reakcióban 5-jód-2-metil származék (**48**) képződött. A **40** vegyület reakciójában 2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**182**) volt izolálható, ami feltételezhetően nukleofil reakciót követő hidrodehalogéneződés során képződött (3.2. ábra). A fenti kísérletek világosan mutatják, hogy a 4-es helyzetű halogénatom (leginkább jódatom) megnövekedett eséllyel vesz részt hidrodehalogénezéssel járó redukcióban. (Sem a **43**, sem a **40**-es vegyület nem reagált nátriumjodiddal dimetil-formamidban [DMF]).



3.2. ábra

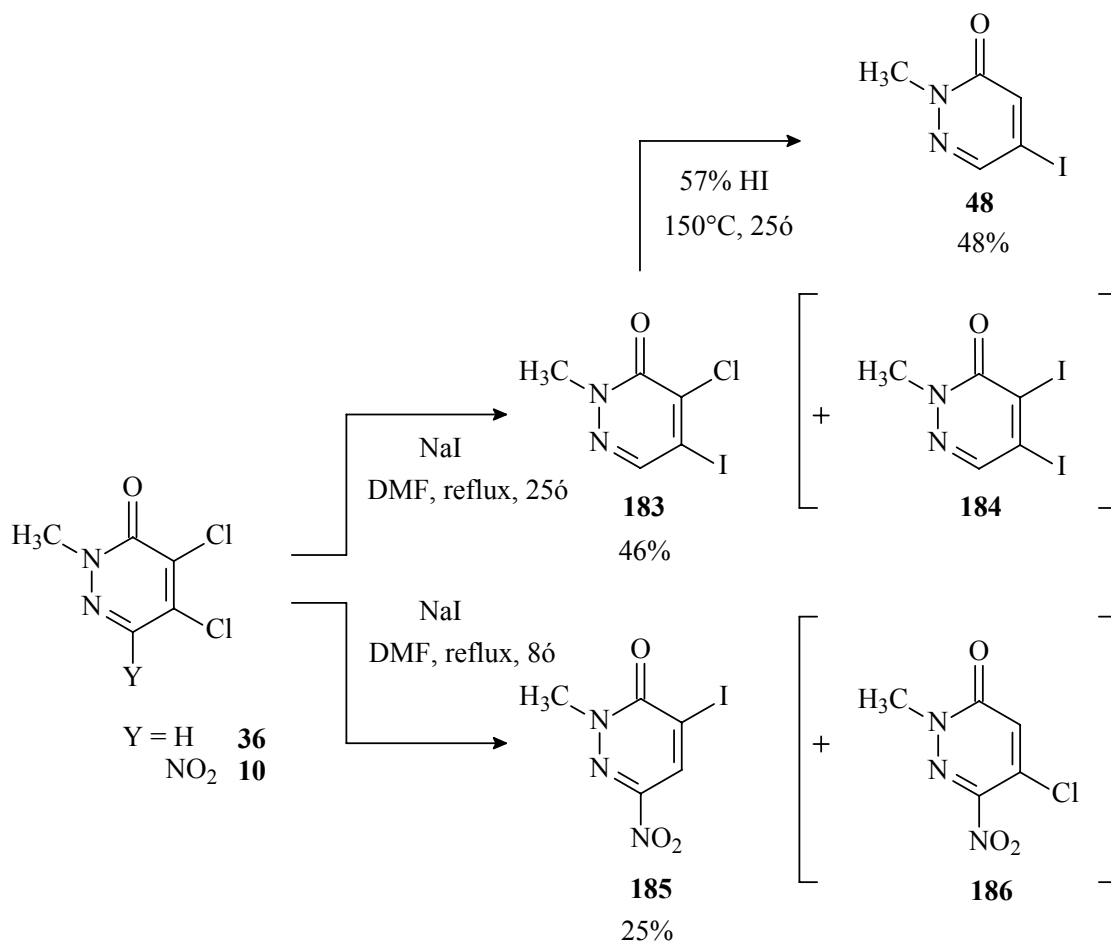
4-Klórpiridazinon reakciója hidrogén-jodiddal

A következő kísérletben 4,5-diklór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**10**) kiindulási vegyület reakcióját vizsgáltuk 150°C-on hidrogén-jodiddal. Nem teljesen váratlanul, a reakció termékeként különböző vegyületek keveréke képződött, amelyek a már

korábban elvégzett előkísérletek (Mátyus és munkatársai) eredményeit erősítik meg. A reakció termékeként NMR spektroszkópiás mérések alapján minden esetben sokkomponensű, főterméket nem tartalmazó elegy képződött, szétválasztásukra és pontos szerkezetfelderítésükre azonban nem fordítottam további munkát, mivel a cél 6-nitro-monojódpiridazinon származék előállítása volt.

3.1.1.1.2. Reakció nátrium-jodiddal

A további kísérletekben nátrium-jodid reagenst alkalmaztam dipoláris aprotikus dimetil-formamid oldószerben 150°C-on a **36** vegyület illetve 6-nitro származékának (**10**) helyettesítési reakcióihoz (3.3. ábra).

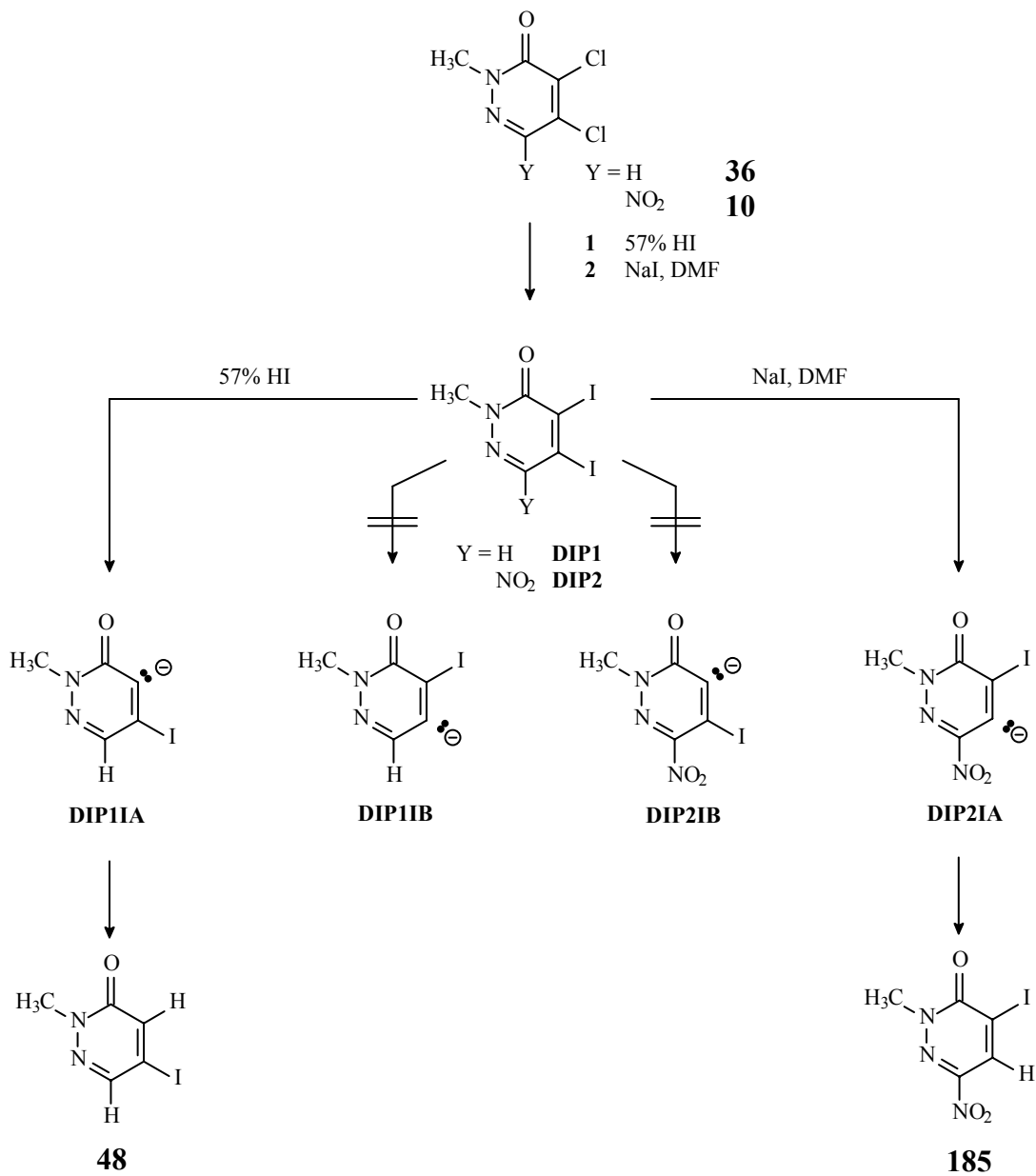


3.3. ábra

4,5-Dihalopiridazinonok reakciói nátrium-jodiddal, illetve hidrogén-jodiddal

A **36** vegyület reakciójában 5-jód-4-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**183**) volt izolálható, illetve a **184** dijód termék képződése is észlelhető volt (**183/184**: 17/3). A **184** a **183** vegyületből képződhet nukleofil szubsztitúciós reakcióval. Ezt követően a **183** vegyület könnyen átalakítható volt a **48** 5-jódpiridazinon származékká 57%-os hidrogén-jodiddal történő forralással. Érdekes módon a **10** nitro származék nátrium-jodidos reakciójában DMF-ban 150°C-on 4-jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**185**) termék volt izolálható, minor komponensként pedig az 5-klór-6-nitro vegyület (**186**) volt mérhető (**185/186**: 3/1) (3.3. ábra).

3.1.1.1.3. A reakciómechanizmusok értelmezése



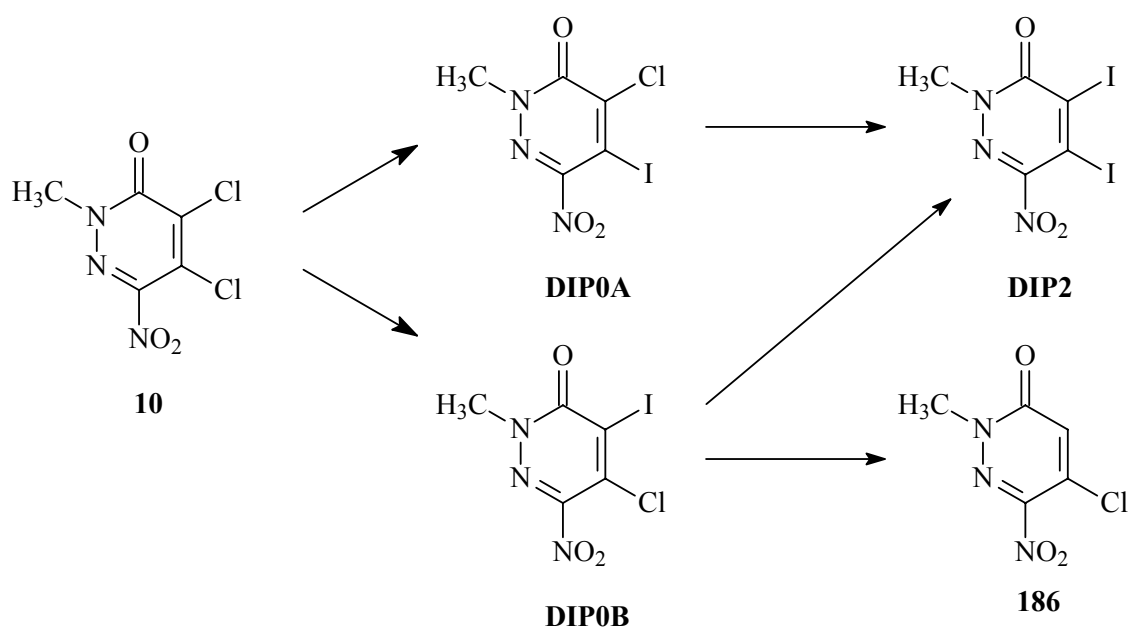
3.4.1. ábra

4,5-Diklóripiridazinonok halogéncserés reakcióinak javasolt mechanizmusa I.

A **36** és **10** dihalopiridazinon átalakítására javasolt mechanizmus látható a 3.4.1. ábrán. A **48** és **185** 5-monojód, illetve 4-monojódpiridazin-3(2*H*)-onok **36** és **10** 4,5-diklóripiridazin-3(2*H*)-onokból a 6-os szubsztituenstől és a reakciókörülményektől függő képződése 4,5-dijódpiridazinon **DIP1** és **DIP2** elektronszegényebb jódatomjának jodid anionnal történő regioszelektív redukciójával racionalizálható. (Bár a **DIP1** és

DIP2 dijódszármazékok nem izolálhatóak tiszta formában, képződésük a **45** dijó analóg izolálása alapján valószínűsíthető). Várhatóan erősen savas körülmények között **DIP1** (Y=H) a karbonil oxigénen protonálódik (a kísérletekhez releváns vegyületeknél kísérletes és elméleti vizsgálatok szerint bekövetkezik piridazinonok *O*-protonálódása⁹⁶⁾ és a megnövekedett elektronszívó hatás teszi kedvezőbbé a jodid támadását a 4-es helyzetben **DIP1** 4,5-dijódpiridazinon esetén, ami a **DIP1IA** intermediér képződéséhez vezet. A 6-nitro származék reakciója esetében semleges körülmények között az erősen elektronszívó nitrocsoport jelenléte miatt a támadás a **DIP2** (Y=NO₂) 5-ös helyzetében kedvezőbb, ez a **DIP2IA**-t eredményezi.

A következő ábrán (3.4.2.) a **DIP2** intermediér, illetve a **186** klórpíridazinon javasolt képződési mechanizmusa látható. Ebben a reakciósorozatban elsőként a **10** 4,5-diklór vegyületben az 5-ös (ez a valószínűbb a nitrocsoport elektronvonzó hatása miatt) vagy 4-es helyzetű klóratom jódra cserélődik, és így a **DIP0A/DIP0B** intermediér képződik. A reakció ezután két irányba mehet tovább. Első esetben a **DIP0** intermedierekben az 5-ös vagy 4-es klóratom jódra történő cseréje mehet végbe a **DIP2** intermediér képződésével. A másik úton a **DIP0B** intermediér redukzív dejódozásával képződik a **186** monoklór származék. A reakciómechanizmusokat a **DIP0A/DIP0B** és **DIP2** intermedierek jelenlétének tömegspektromertiás kimutatása erősíti meg. Feltételezve a vizsgált halogénvegyületek hasonló ionizációs mértékét, a **DIP0A/DIP0B** és **DIP2** intermedierek mennyisége a különböző reakcióidők (0,5 óra, 2 óra és 8 óra) során képződött nyerstermékekben csökkenő arányt mutatott. A **10** kiindulási vegyület pedig egyik mintában sem volt kimutatható. Így a **185** és **186** termékek képződése a feltüntetett intermedierekből mehet végbe (ezekben a halogéncserés reakciókban a jódatom nem cserélődhet klórra a jodidion feleslege és nagyobb nukleofilitása miatt).



3.4.2. ábra

4,5-Diklórpíridazinonok halogéncserés reakcióinak javasolt mechanizmusa II.

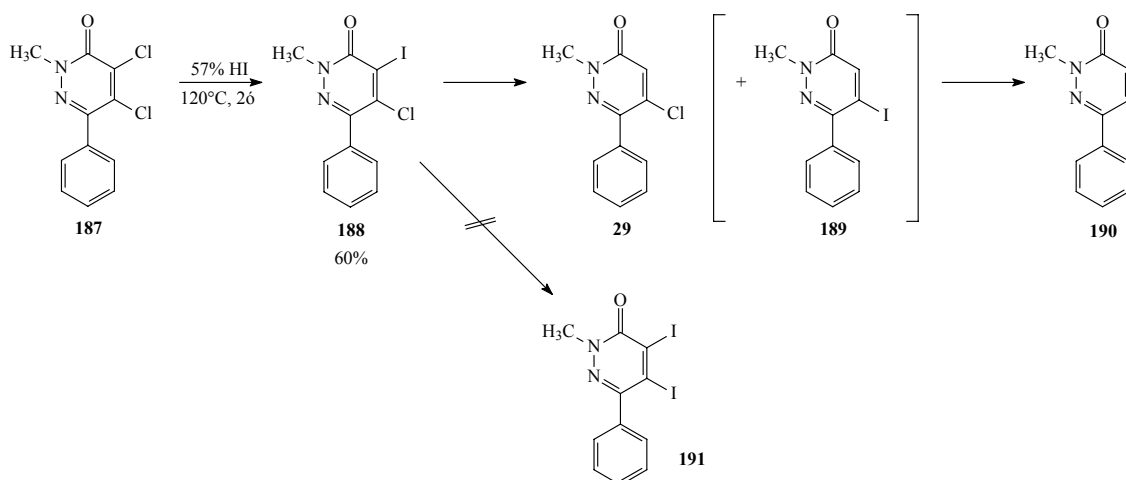
3.1.1.2. Klórszubsztituenst tartalmazó 6-fenilpiridazinonok vizsgálata

A 6-fenilpiridazinon származékok közül hidrogén-jodiddal, illetve nátrium-jodiddal történő reakciókat vizsgáltam, hasonlóan az előző fejezet részben ismertetett származékokhoz.

3.1.1.2.1. Reakciók hidrogén-jodiddal

A 6-fenil-4,5-diklór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (**187**) tömény hidrogén-jodiddal történő reakciója a forralási hőmérséklettől, illetve a forralási időtől függően eltérő termékeket eredményezett. Magasabb hőmérsékleten (155°C, 2 óra) történő forralással főtermékként 6-fenil-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (**29**) képződött, 6-fenil-5-jód-2-metilpiridazin-3(2H)-on (**189**) kisebb mennyiségű jelenléte mellett (**29/189**: 89/11 arány a nyers termék NMR spektruma alapján, az *N*-metilcsoportok jelét figyelembe véve). A reakció két lépésben kivitelezve 6-fenil-4-jód-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (**188**) izolált reakció köztiterméken keresztül játszódott le. A **187** kiindulási vegyületet 120°C-on 2 órán át forralva **188** vegyületet eredményezett 60%-os izolált, tiszta formában (3.5.

ábra). Ezt követően **212**-t 140°C-on ugyancsak 2 órán át forralva **29**terméket kaptam (a nyers termék NMR spektruma megegyezett az irodalmi úton előállított **29** vegyület spektrumával), a **189** vegyület csekély (10%-os) mennyisége mellett (a nyers termék NMR spektruma alapján, az *N*-metilcsoportok jelét figyelembe véve). Ebből azt a következtetést lehetett levonni, hogy a reakció nem áll meg a **29** 5-klór származék képződésénél. Az intézeti munkacsoport további, még nem publikált vizsgálatai szerint **29** vegyületet 150°C hőmérsékleten különböző ideig (2-100 óra) 57%-os hidrogén-jodiddal forralva **29**, **189** és **190** vegyületek eltérő arányú keverékét kapták. A **189** vegyületet tiszta formában nem lehetett izolálni, képződését a nyers termékből elvégzett tömegspektrometriás méréssel lehetett igazolni. Ez azzal magyarázható, hogy a **189**→**190** reakció sebessége nagyobb, mint a **29**→**189** reakció sebessége. A **191** 4,5-dijód származék sem NMR spektrometriásan, sem tömegspektrometriásan nem volt kimutatható a reakciók nyers termékeiben, amely azt valószínűsíti, hogy – ellentétben a **48** és **185** vegyületeknél leírtakkal – nem **191** 4,5-dijód származékon keresztül megy a reakció.

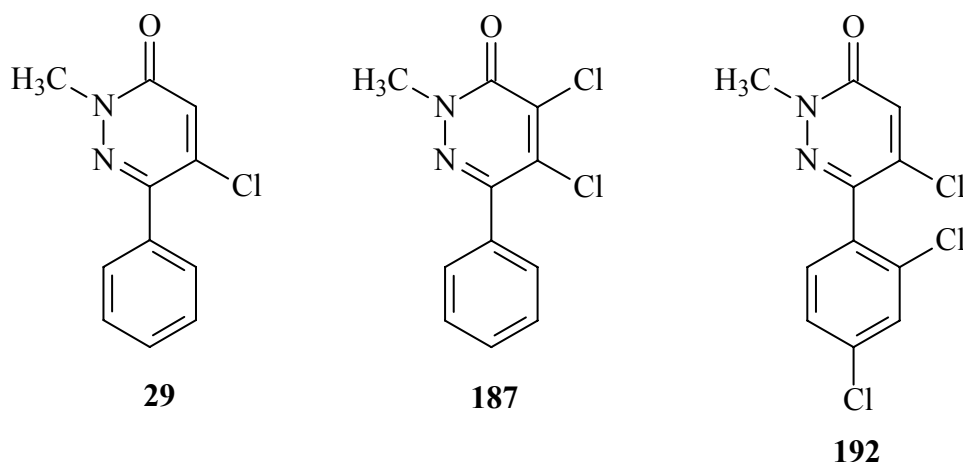


3.5. ábra

6-Fenil-4,5-diklórpíridazinon reakciója hidrogén-jodiddal

3.1.1.2.2. Reakciók nátrium-jodiddal

Az alábbi ábrán bemutatott vegyületeket (**29**, **187** és **192**) nátrium-jodiddal dimetil-formamidban (3.6. ábra) 60 órán keresztül forralva az alábbi eredményeket kaptam.



3.6. ábra

Klórszubsztituenst tartalmazó fenilpiridazinonok reakciója nátrium-jodiddal

A **29** és **192** vegyületek esetében a 80, illetve 85%-ban visszkapott kiindulási vegyületeken kívül más főterméket nem tudtam izolálni. A **187** diklór-származék hasonló körülmények között reagáltatva ugyan eltűnt a termékelegyből, azonban igen komplex nyerstermék képződött: NMR spektroszkópiával a nyerstermékben 6 különböző metil jel volt kimutatható. Ez egybevág a fenilcsoportot nem tartalmazó származékoknál szerzett tapasztalatokkal; csak a 4,5-diklórpiridazinonok (a monoklór piridazinonok nem) mutatnak kellő reaktivitást nátrium-jodiddal, mint jód-nukleofillel szemben.

3.1.2. 1,3-Dipoláris cikloaddíciók vizsgálata 5-ös helyzetben helyettesített piridazinonokon

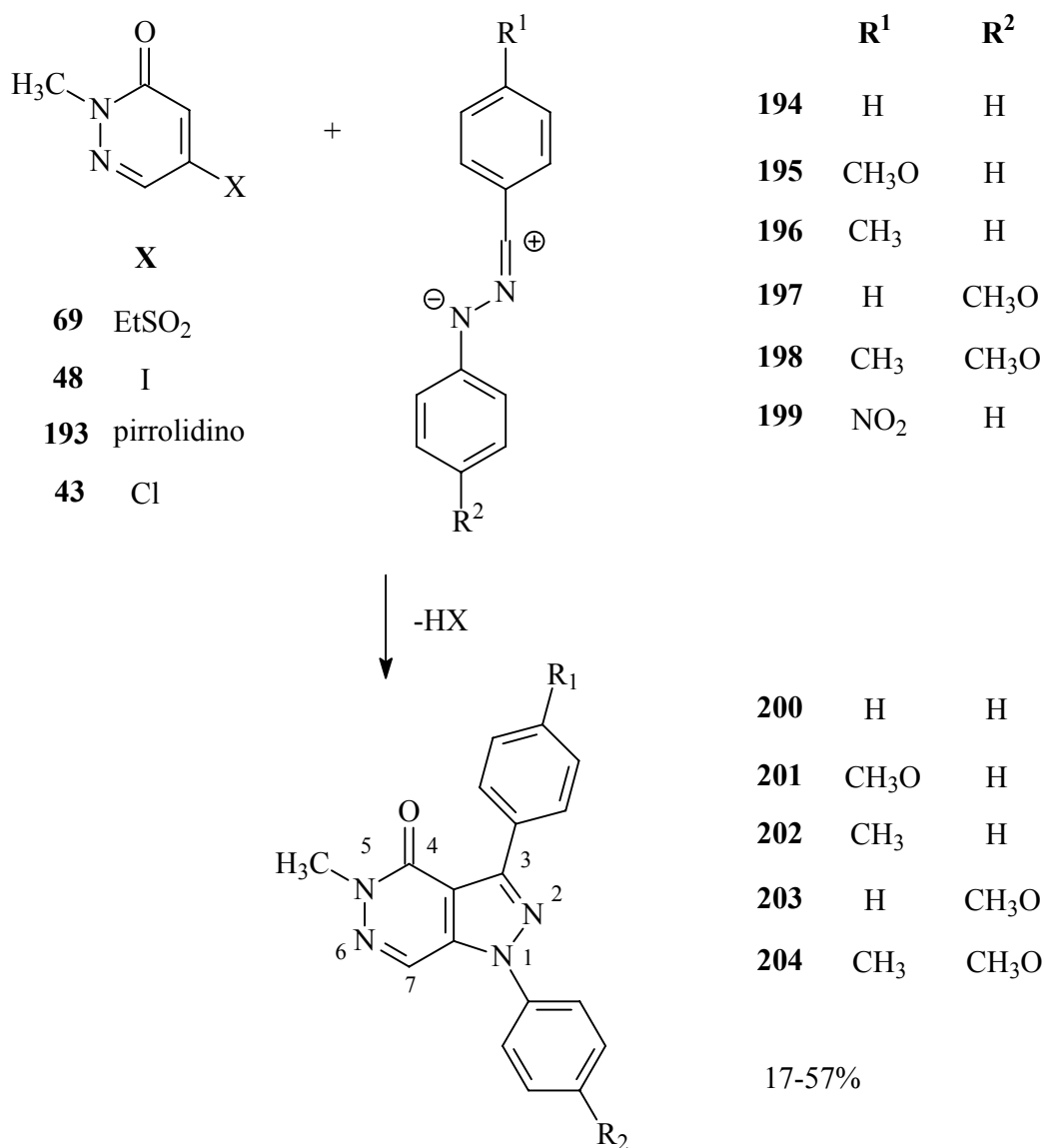
Diazo-alkánok 3(2*H*)-piridazinonokkal történő 1,3-dipoláris cikloaddíciója pirazolo[3,4-*d*]piridazinokhoz vezetett. Ezt a reakciót az irodalmi részben ismertetett szerzők^{57,97} kiterjedten tanulmányozták, azonban az említett gyűrűrendszernek az előállítására nitril-imint dipolként csak néhány esetben alkalmaztak. Oda és munkatársai elvégezték ugyan az 5-metil-1,3-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on (**200**) szintézisét 5-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**43**) α-klórbenzilidénfenilhidrazinnal trietil-amin jelenlétében való kezelésével⁹⁸, és Stanovnik szintén tudósított nitril imineknek 4,5-szubsztituátlan

piridazinonokkal történt cikloaddíciós reakcióiról, amelyek pirazolo[3,4-*d*]piridazinokat adtak⁵⁸. Ezen közlemények azonban a reakciók regiokémiájáról nem adtak felvilágosítást.

A pirazolo[3,4-*d*]piridazinok, illetőleg ezzel rokon szerkezetű vegyületek irodalmi részben ismertetett farmakológiai jelentőségére való tekintettel - a korábbi piridazinkémiához kapcsolódóan – ebben az alfejezetben az 5-szubsztituált 3(2*H*)-piridazinonoknak benzaldehid-fenilhidrazonból, illetőleg α -klórbenzilidénfenilhidrazinból *in situ* generált nitril-iminekkel való 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciós kísérleteimet mutatom be⁹⁹. (Az 1,3-dipoláris cikloaddíciók elektronelméleti háttere a határelektronpálya elmélettel¹⁰⁰ értelmezhető.)

*3.1.2.1. 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on származékok előállítása piridazinon prekursorból hidrazonokból, illetve α -klórhidrazonokból képzett nitril-iminekkel*

A kísérletekben alkalmazott dipolarofilek az elektronos hatás szempontjából különböznek, a választást is ez indokolja. A legelső vizsgált dipolarofil az 5-etilszulfonil-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**46**) volt, amely erős elektronvonzó csoportot tartalmaz. Ez a vegyület magas reakciókészséget mutatott normál elektronigényű Diels-Alder reakcióban^{12,101}, illetőleg diazometánnal végzett dipoláris cikloaddíciós reakcióban⁹⁷. A **69** vegyület reagált a megfelelő hidrazonokból képzett **194-198** nitril-iminekkel. A kiindulási vegyületeket klóramin-T-vel etanolban forraltam, amelynek során a **200-204** 1,3-diaryl-1*H*-pirazolopiridazin-4(5*H*)-onok képződtek, egyedüli izolálható termékeként. A cikloaddíciót követően minden esetben etánszulfonsav eliminálódik a molekulából (3.7. ábra). A **200** és **202-204** vegyületeknél ugyan alacsonyabb a kitermelés (21, 24, 29 és 17%), és csak a **201** 3-(4-metoxifenil) származék esetében magasabb, mégis ¹H NMR spektroszkópiával a **B** típusú regioizomer nem volt detektálható (3.8. ábra). Amikor a **194** nitril-imin generálása α -klórbenzilidénfenilhidrazinból trietil-aminnal történt, a cikloaddíciós reakció szintén a **200** vegyület képződéséhez vezetett, azonos regiokémiával, a klóramin-T alkalmazásával végzett reakcióhoz képest másfélszeres hozammal.



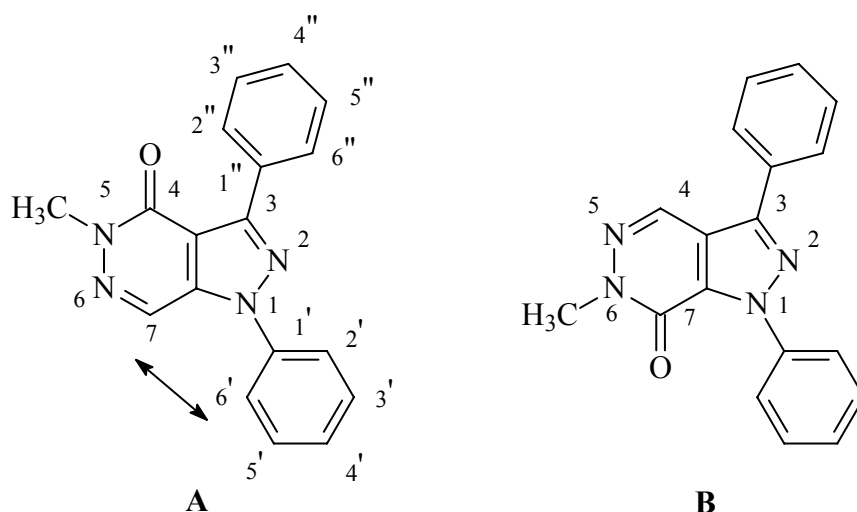
3.7. ábra

Pirazolopiridazinok előállítása

Érdekes, hogy a **48** és **43** 5-halopiridazinok – amelyek közepesen erős elektronvonzó csoporttal rendelkeznek - dipolaroalként való használata esetén a **200** pirazolopiridazin preparatív kitermelése erősen függött a reakciókörülményektől. A **200** vegyületet 61, illetve 57%-os hozammal izoláltam, attól függően, hogy 5-jód-, vagy 5-klórpiridazinont (**48** és **43**) használtam az α-klórbenzilidénfenilhidrazinnal trietil-amin jelenlétében lejátszódó reakcióban. Ugyancsak fenti két halopiridazinonnal (**48**, **43**) viszont csak kis mennyiségű **200** pirazolopiridazin származék képződött abban az esetben, ha a **194** dipolt benzaldehyd fenilhidrazonból generáltam klóramin-T-vel. Ezek az eredmények a

194 nitril-imin klóramin-T jelenlétében való csökkent stabilitásával és/vagy a cikloaddíció és az oxidatív körülmények között létrejövő bomlási reakciók kismértékű kompetíciójával magyarázhatók.

A **69** vagy **193** piridazinon (utóbbi elektronküldő csoportot hordoz) megfelelő hidrazonból vagy α -klórhidrazonból generált **199** nitrofenil-szubsztituált nitril-iminnel történt kezelése egyik sem vezetett a megfelelő pirazolopiridazin cikloaddukt kialakulásához, ehelyett teljességgel a kiindulási piridazinon származékot kaptuk vissza. Hasonlóképpen, a **193** 5-pirrolidino-piridazin származék etanolban történt refluxolással nem lépett reakcióba a **194** nitril-iminnel. A **193** vegyület tehát egyik, fent vizsgált nitril-iminnel sem lépett reakcióba.



3.8. ábra

Lehetséges pirazolopiridazin regioizomerek

A termékek analízise spektroszkópiás módszerekkel történt. Ezekben a reakciókban elméletileg két regioizomert (3.8. ábra: **A**-val és **B**-vel jelölt képletek) várunk. Minden egyes pirazolopiridazin ^1H NMR, illetve ^{13}C NMR spektrumában valamennyi hidrogén, illetve szénatom jele megtalálható.

Az ^1H NMR spektrumban egy jelsorozat látható, amely azt támasztja alá, hogy a lehetséges regioizomerek közül csak az egyik képződött. A ^{13}C NMR spektrumban található négy dupla intenzitású jel (129,8: C-3',5'; 129,0: C-2'',6''; 128,3: C-3'',5''; 123,5: C-2',6'). Ezek közül a legalacsonyabb kémiai eltolódás értékű (123,5 ppm) a gyűrű nitrogén atomjához képest *orto*-helyzetben elhelyezkedő fenil-gyűrű szénatomjaihoz rendelhető. A kémiai eltolódás értékének csökkenését a gyűrűben

elhelyezkedő nitrogénatom pozitív mezomer effektusa idézi elő. Másrészt a szén-proton korrelációs mérések (egykötéses szén-proton csatolások, 2D HMQC) azt igazolták, hogy a 7,70 ppm kémiai eltolódású hidrogén atomok kapcsolódnak a 2' és 6' szénatomokhoz. A szerkezetbizonyítás nOe (*nuclear Overhauser effektus*) mérések segítségével vált teljessé. A 7-es hidrogén és az előbb említett hidrogének besugárzása térbeli közelségüket támasztják alá, amely viszont csak az **A** szerkezetre igaz, a **B**-re nem.

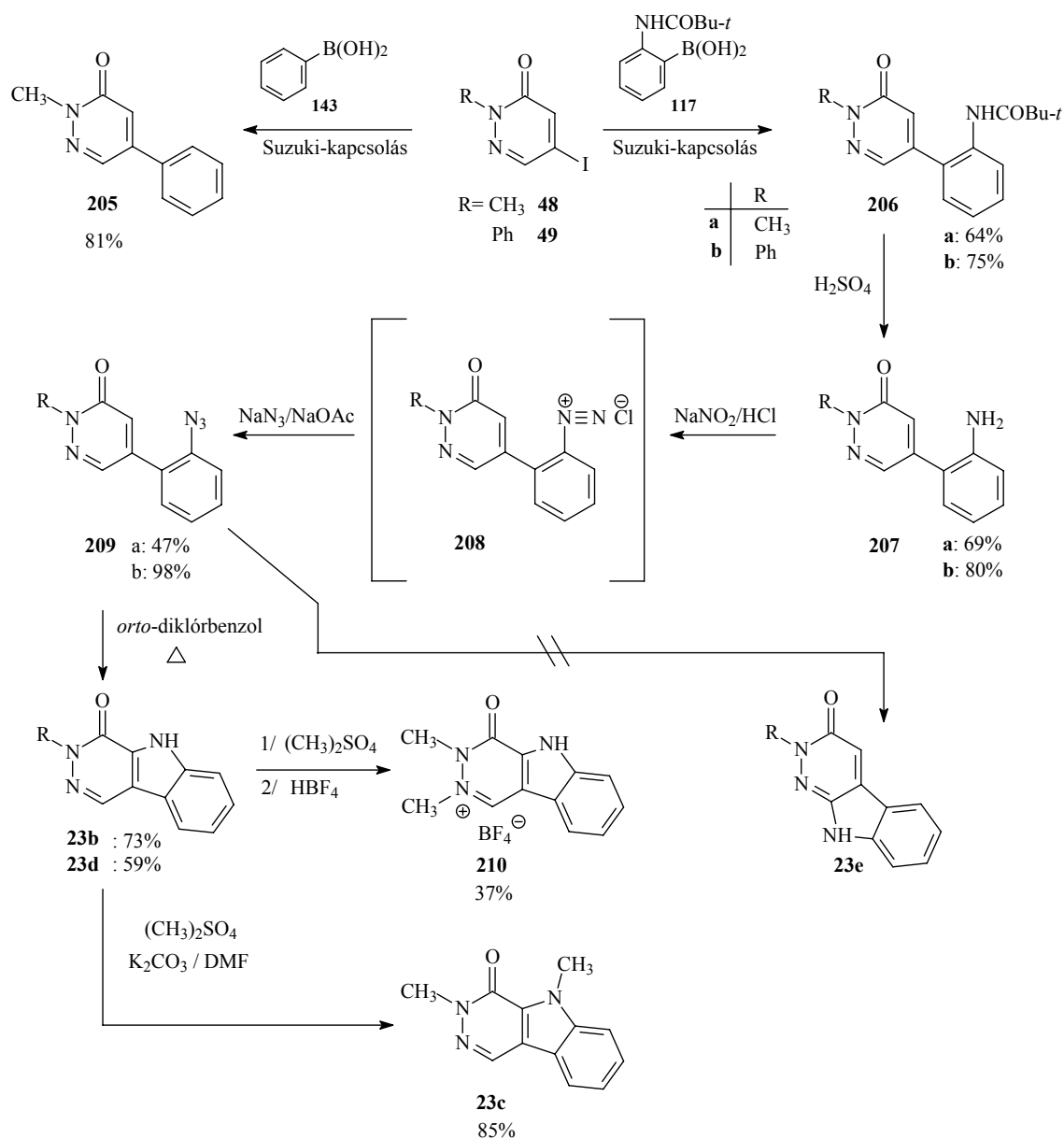
3.1.3. Suzuki keresztkapcsolások és azt követő gyűrűzárási reakciók vizsgálata diazinokon

Az 1,3-dipoláris cikloaddíciókkal 4,5-anellált piridazinokhoz jutottam. Mivel célkitűzésünk piridazino-anellált vegyületek előállítása volt, ezért a 4,5-anellált vegyületek előállításának további módjait kerestük. Erre alkalmasnak mutatkozott a halogéncserés reakciókban előállított halopiridazinonok Suzuki keresztkapcsolási és azt követő (nitrénen keresztüli, illetve nukleofil szubsztitúcióval végbemenő) gyűrűzárási reakciója. Az alfejezet első részében a módszer piridazinokra történő alkalmazásáról számolok be.

3.1.3.1. Piridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-on származékok előállítása nitrén intermedieren keresztül

A kondenzált indolgyűrűs rendszerek közül a β -karbolinok és rokon vegyületek iránt az irodalomban^{102,103} nagy érdeklődés mutatkozik, potenciális biológiai aktivitásuknak köszönhetően. Részben az új piridazin származékok^{99,104} előállítása kapcsán szerzett tapasztalatok, részben a Pd(0) által katalizált gyűrűzárási eljárások eredményei^{105,106} késztettek arra, hogy kidolgozzuk azakarbolinok halopiridazinokból történő újfajta ciklizációját. Ezekhez a kísérletekhez kiindulási vegyületként különösen alkalmasnak bizonyultak a könnyen hozzáférhető 5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**48**)^{40,41}, illetve a 2-fenil-5-jódpiridazin-3(2*H*)-on (**49**)³³ (3.9. ábra). Halopiridazinonok megfelelő

fenilboronsavval történő keresztkapcsolási reakcióját már publikálták^{77,107}, így ebben a megközelítésben az itt ismertetett szintézisek piridazinszármazékból indulnak, és csak az ezt követő lépésekben kerül sor az indolgyűrű kialakítására. A bemutatott gyűrűrendszerekhez vezető szintetikus utakat az irodalomban már leírták, de azokban indol-származékból való ciklizációval állították elő a piridazin részt. A Pd(0) által katalizált Suzuki keresztkapcsolási reakciók előnye többek között az, hogy a kívánt funkciós csoportokat nem utólag kell bevinni a molekulába (amire – szelektíven – a legtöbb esetben nem is volna lehetőség), hanem a kiindulási vegyület már eredendően tartalmazza ezeket.



3.9. ábra

5-Jódpiridazinonok Suzuki reakciói és azt követő gyűrűzárások

A haloazinok Suzuki kapcsolásáról szóló irodalom^{63,108,109} azt mutatja, hogy ezekben az átalakításokban a jód-származékok igen jól reagálnak. Fentiekkel összhangban mi is azt találtuk, hogy az *N*-2 helyettesített **48** és **49** 5-jódpiridazin-3(2*H*)-onok könnyedén reagálnak **117**, **143**⁷⁹ arilboronsavakkal és jó hozammal adják a **205**, **206** 5-arilpiridazinonokat.

A **206a**, **206b** védett anilin származékok megfelelő kiindulási vegyületeknek bizonyultak olyan belső gyűrűzárási reakciókhoz, amelyek a már korábban kidolgozott ciklizációs eljárásokhoz kapcsolódnak. A védőcsoportok eltávolítása után a **207a** és **207b** aminekhez jutottam, amelyeket a következő lépésben diazotáltam (**208a**, **208b**), majd *in situ* végrehajtott aza-transzfer azidációval a **209** arilazidokká alakítottam. Ezeknek az azidoknak a hőkezelésével nitréneket generáltam, amelyek a piridazin gyűrűre közvetlenül a kapcsolódás melletti helyzetekbe támadhatnak. Amikor a **209** vegyületeket *orto*-diklórbenzolban 1 órán keresztül forraltam, egyetlen termék képződését észleltem, és annak NMR asszignációja nyilvánvalóvá tette, hogy szelektíven a **23b**^{85,19} és **23d**¹⁹ vegyületek képződtek, a **23e** jelenléte NMR spektrometriásan nem volt kimutatható. A leírt szerkezetet a szignifikánsan paramágneses eltolódásnál jelentkező H-6 jel megjelenése, illetőleg a H-4 szingulett jelének eltűnése támasztja alá. A triciklusos vegyületek fizikai állandói a már közölt^{67,109}, de más úton előállított, illetőleg az általunk leírt vegyületek azonosságát erősítik meg. A regioszelektivitást a piridazinon C-4 és C-6 szénatomjainak elektronsűrűség különbsége magyarázhatja. A C-6 atom elektronsűrűsége a szomszédos nitrogénatom elektronszívó hatásának következtében alacsonyabb, mint a C-4 atomé (mivel utóbbi egy heterokonjugált rendszer részeként polarizáltságából adódóan viszonylagosan elektrongazdagabb atom). A kísérleti adatokat a képződéshő különbség értékek, valamint a releváns határelektronpályák energiaszint különbségei és a gyűrűzáras során kölcsönhatásba lépő pályák pályakoefficiens értékei is alátámasztják.

Minthogy a **23b** vegyület vízdoldhatatlannak bizonyult és a vízben való oldhatóság a biológiai vizsgálatoknak gyakran elengedhetetlen feltétele, ezért fenti triciklust metilezéssel kvaterner sóvá alakítottam. Azt találtam, hogy dimetil-szulfáttal történő kezelés, majd hidrogén-fluoroboráttal való reakció a **210** sót eredményezte. A metilezést dimetil-szulfáttal kálium-karbonát jelenlétében dimetil-formamidban végezve a **23c**⁶⁷ származékhoz jutottam. A szekunder nitrogénatom az alkalmazott bázis és dipoláris

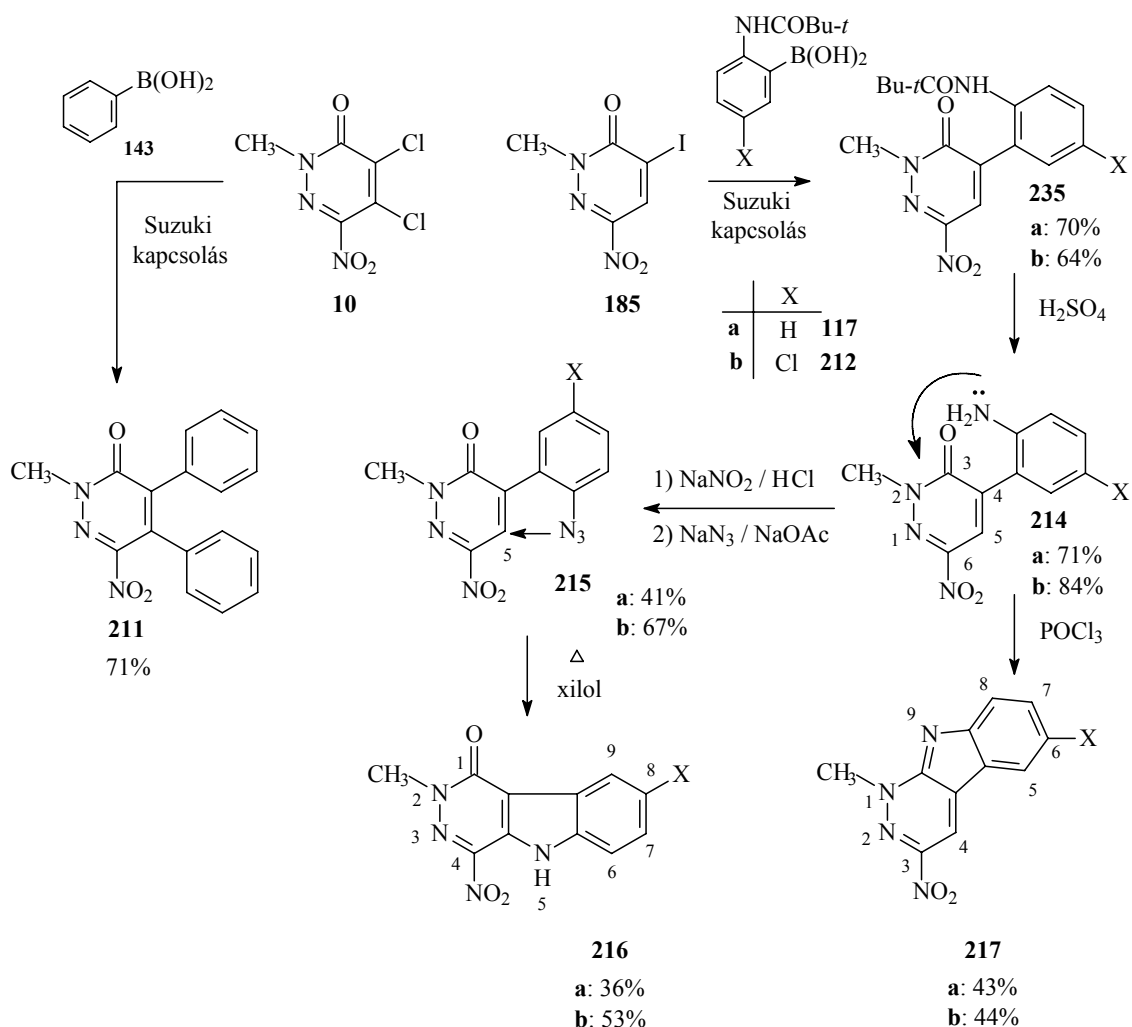
aprotikus oldószer együttes hatása következtében megnövekedett nukleofilitással rendelkezik a piridazinon gyűrű tercier nitrogénatomjához képest, ami magyarázatként szolgálhat a metilezés közegtől függő szelektivitására.

3.1.3.2. Piridazino[4,5-b]indol-1(2H)-on származékok előállítása nitrén intermedieren keresztül, valamint piridazino[3,4-b]indol előállítása nukleofil szubsztitúció alkalmazásával

Az ebben a reakciósorozatban használt **185** piridazinon prekursor kiválasztását az alábbiak indokolták. A 4,5-diklór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (**36**) - a Riedl és munkatársai által kivitelezett Suzuki keresztkapcsolási reakciókban¹⁸ - csak kevésbé és nem szelektíven reagált 2-pivaloilaminofenil-boronsavval; alacsony hozammal keverék képződött. Ezért gondoltunk arra, hogy ennek 6-nitro származékából (**10**) végezzük el a Suzuki reakciót, arra számítva, hogy a nitrocsoport az 5-ös helyzetben levő halogénatomot szelektíven aktiválja. A kapcsolás eredményeként egységesen 4,5-difenilpiridazinon (**211**) képződött jó hozammal; a reakciót a (dipoláris) dimetoxi-etánban (DME) kapott alacsonyabb kitermelés miatt (apoláris) toluolban is megismételtém, amelynek során a termelés jelentősen megnövekedett (36%, illetve 65% izolált hozamok). A hozamnövekedésnek az lehet az oka, hogy a végtermék – a két fenilgyűrű következtében - erősen apoláris és képződésekor sokkal nagyobb mértékben oldódik át toluolba, mint dimetoxi-etánba (a vizes fázisban maradó termék feltételezhetően bomlást szenved). Monotermék előállítása érdekében kisebb molarányú boronsavat alkalmazva sem tudtam 5-fenil-4-klór piridazinon származékot előállítani. Ennek az lehetett az oka, hogy a 6-os helyzetben levő nitrocsoport a 4-es helyzetű halogénatomot is elég erősen aktiválja ahhoz, hogy a kapcsolási reakció ezzel is végbemenjen. Ezért a következő kísérletben a korábban halogéncserés reakcióval előállított 4-jód-6-nitropiridazinonból (**185**) végeztem Suzuki reakciót.

4-Jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-onból (**185**)³³, illetőleg 4,5-diklór-2-metil-6-nitro-3(2H)-piridazinonból (**10**) **117**, **143**, és a kereskedelmi forgalomban nem kapható **212**^{70,71} arilboronsavakkal Suzuki keresztkapcsolási reakcióban **211**, **213a**, és **213b** arilpiridazinonokat nyertem. A **213a**, és **213b** vegyületekből gyűrűzárásokkal ugyancsak kondenzált piridazin gyűrűrendszereket állítottam elő¹⁸. A **185** vegyület

készségesen reagált védett anilinboronsavakkal Suzuki kapcsolás körülményei között, amelynek során a megfelelő **213** arilpiridazinonok képződtek. Ezekből két különböző úton történt gyűrűzárási eljárással **239** piridazino[3,4-*b*]indol, illetve **238** piridazino[4,5-*b*]indol vegyületeket képeztem.



3.10. ábra

4-Jód-6-nitropiridazinon Suzuki reakciói és azt követő gyűrűzárások

A Suzuki kapcsolási reakciókban a **185** vegyületből képződött védett anilinszármazékok (**213**) védőcsoportjának eltávolítása után **214** aminokhoz jutottam. Ezekből a vegyületekből két úton végeztem további reakciókat. Első esetben a **214** aminokat foszforoxikloriddal reagáltattam, amelynek során az aminocsoport nitrogénatomja nukleofil szubsztitúciós reakcióban a piridazingyűrű C-3 atomjához kapcsolódott és így piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűrendszer (**217**) jött létre. A második reakcióúton a **214**

aminovegyületeket diazotáltam, majd *in situ* végrehajtott azatranszfer azidálással **215** arilazidokká alakítottam. Ezeknek az azidoknak a hőkezelésével nitréneket képeztem (a nukleofil nitrogénatom ezáltal elektrofillá vált), amelyek a piridazingyűrűnek közvetlenül a kapcsolódás melletti, hidrogént tartalmazó szénatomjára támadtak. A **215** azidok xilolban történő 22 órás forralásakor egyetlen főtermék keletkezett, amelynek NMR asszignációja nyilvánvalóvá tette, hogy szelektíven piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszer (**216**) képződött, ugyanis a **215** vegyületekben a H-5 jelének eltűnése a leírt gyűrűzáródást támasztja alá (3.10. ábra).

A fentiekben bemutatott eljárásoknak megvan az a szintetikus szempontból előnyös tulajdonsága, hogy nitrocsoport, továbbá klóratom bevitele (utóbbi a végtermékek 6-os, illetőleg 8-as helyzetébe) viszonylag könnyen elvégezhető, amint azt a **216** és **217** vegyületek előállítása jól szemlélteti.

A **217a** vegyület a biológiai vizsgálatok során antimaláriás hatást mutatott, viszonylag magas citotoxicitás érték mellett. A szerkezet-hatás összefüggések előzetes vizsgálata alapján a piridazino[3,4-*b*]indol-vázsal rendelkező vegyületek a potenciális antitripanoszmás aktivitással rendelkező vegyületek csoportját alkotják.

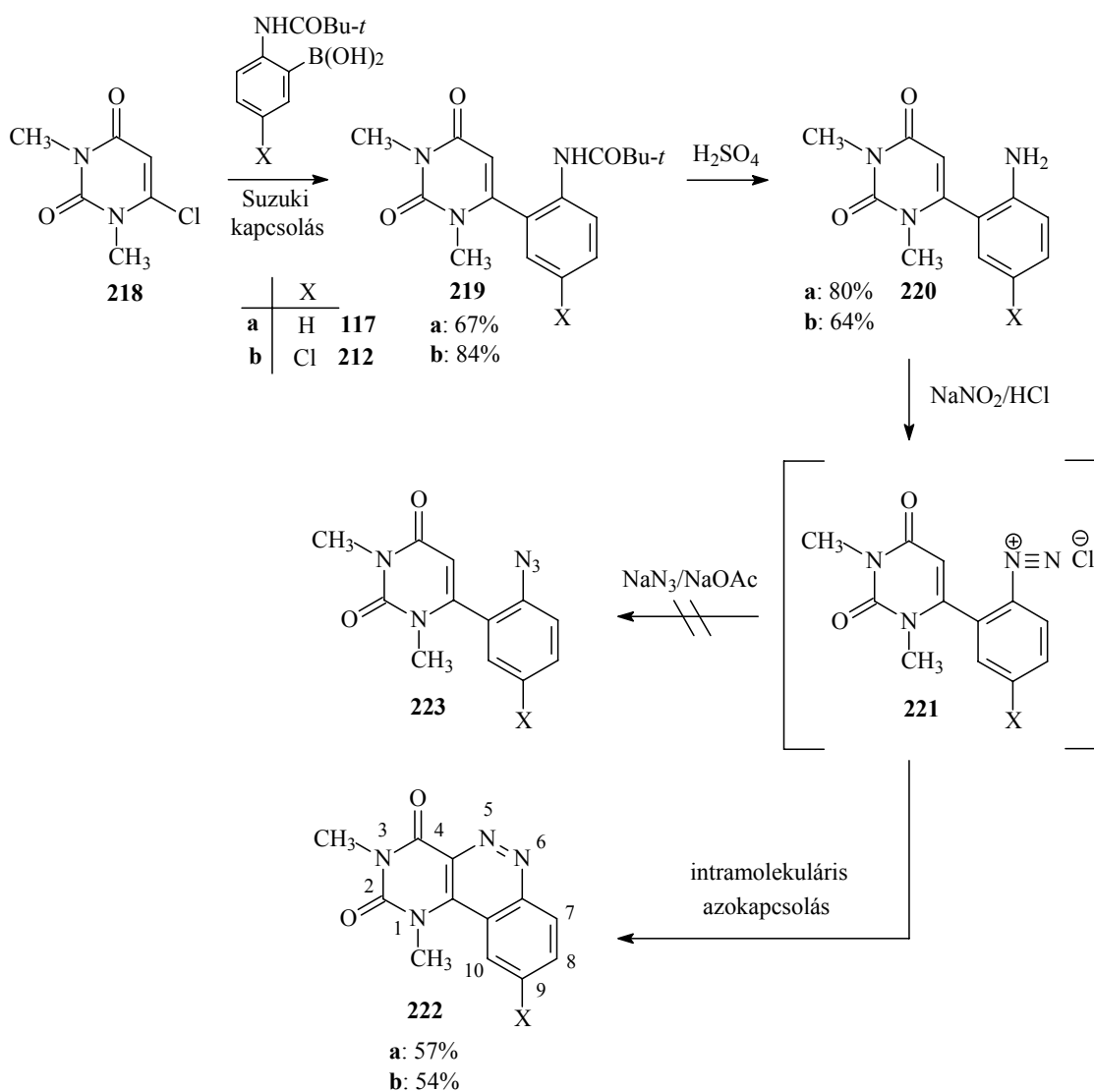
3.1.3.3. *Pirimido[5,4-*c*]cinnolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion származékok előállítása intramolekuláris azokapcsoláson keresztül*

Suzuki reakció alkalmazása halopiridazinonokra egy új módszer bevezetését jelentette kondenzált policiklusok előállítására. Ezért célszerűnek tűnt megvizsgálni, hogy mennyire széles körben alkalmazható. Így indokolt volt a módszer további diazinokra történő kiterjesztése.

A Suzuki keresztkapcsolási reakciók érvényességét és korlátait tovább vizsgálva, pirimidin és pirazinszármazékok megfelelően helyettesített arilboronsavakkal történő Suzuki reakcióit és az így képződött arildiazinok gyűrűzárásait ismertetem⁸⁴. Jóllehet, az 5-bróm-2-metil-6-fenilpiridazin-3(2*H*)-on különféle boronsavakkal történő Suzuki arilezését Ravina és munkatársai¹¹⁰ elvégezték, amelynek során 5-aril-6-fenilpiridazin-

3(2*H*)-onokat kaptak, de ezeknek a vegyületeknek piridazinkondenzált gyűrűrendszerekké történő továbbalakítását nem írták le.

A kísérletekhez elsőként kiindulási vegyületként a könnyen hozzáférhető és funkcionálizálható 6-klór-1,3-dimetiluracilt (**218**) alkalmaztam (3.11. ábra). Jóllehet, uracil kémiával sokan foglalkoztak, de uracil származékok Suzuki arilezésének területéről mostanáig csak néhány példát¹¹¹ közöltek.

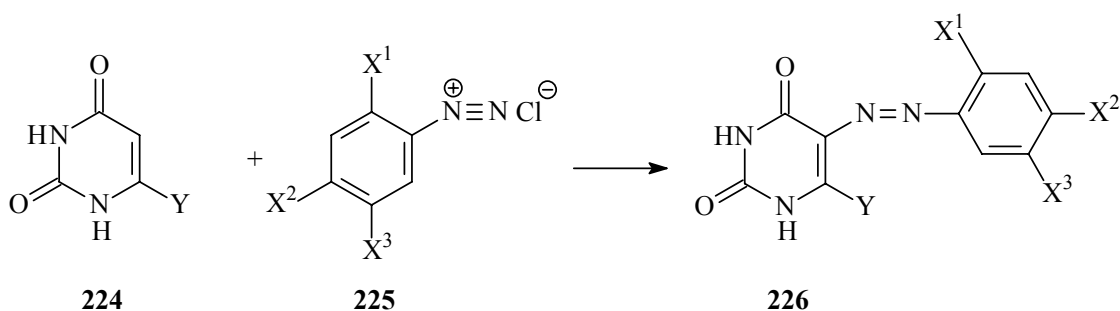


3.11. ábra

6-Klóruracil származék Suzuki reakciói és azt követő gyűrűzárások

Ezekben a kísérletekben a piridazino[4,5-*b*]indol gyűrűrendszerhez vezető szintézismódszert alkalmaztam 6-klór-1,3-dimetiluracilból¹¹² (**218**) kiinduló szintézisre. Azt tapasztaltam, hogy **218** vegyület 2-pivaloilaminofenilboronsavval (**117**), illetőleg annak 5-klórszármazékával (**212**) végzett Suzuki reakcióban **219a**, **219b** megfelelő pivaloilaminouracilokat adta elfogadható hozammal. A védőcsoport eltávolításával képződött **220a**, **220b** aminofeniluracilokat diazotáltam. Az így nyert **221a**, **221b** diazóniumsókat nátrium-aziddal kezeltem **223a**, **223b** azidovegyület előállítására céljából. Az átalakulásnak ennél a lépésénél, a várakozásokkal szemben, nem azidhoz vezető nukleofil szubsztitúciós reakció volt, hanem intramolekuláris azokapcsolás játszódott le, amelynek során **222a**, **222b** pirimido[5,4-*c*]cinnolin származékok képződtek. Emellett nukleofil szubsztitúciós reakciót nem észleltem. A termékek ¹H NMR spektruma azt mutatja, hogy a gyűrűzáródás valóban lejátszódott, mivel a kiindulási **220** aminovegyületek H-5 protonjának 5,74 ppm-nél levő jelei a végtermékekben nem voltak észlelhetők. A tömegspektroszkópiás és elemanalízis adatok összhangban vannak a **222** pirimidocinnolin gyűrűrendszer képződésével. Maga a pirimido[5,4-*c*]cinnolin gyűrűrendszer⁸⁶ ismert, de származékait más úton állították elő, cinnolin építőelem alkalmazásával.

A várt reakció helyett lejátszódó intramolekuláris azokapcsolásra az irodalomban több példa is található (3.12. ábra). A **224** uracilszármazékok **225** szubsztituált diazóniumsókkal intermolekuláris azokapcsolási reakcióba lépnek, amelynek során **226** azovegyületek képződnek.^{113,114} Ezzel kísérleti igazolást nyer a **224** uracilszármazékok C-5 helyzetének azokapcsoláshoz elégséges elektronsűrűsége.



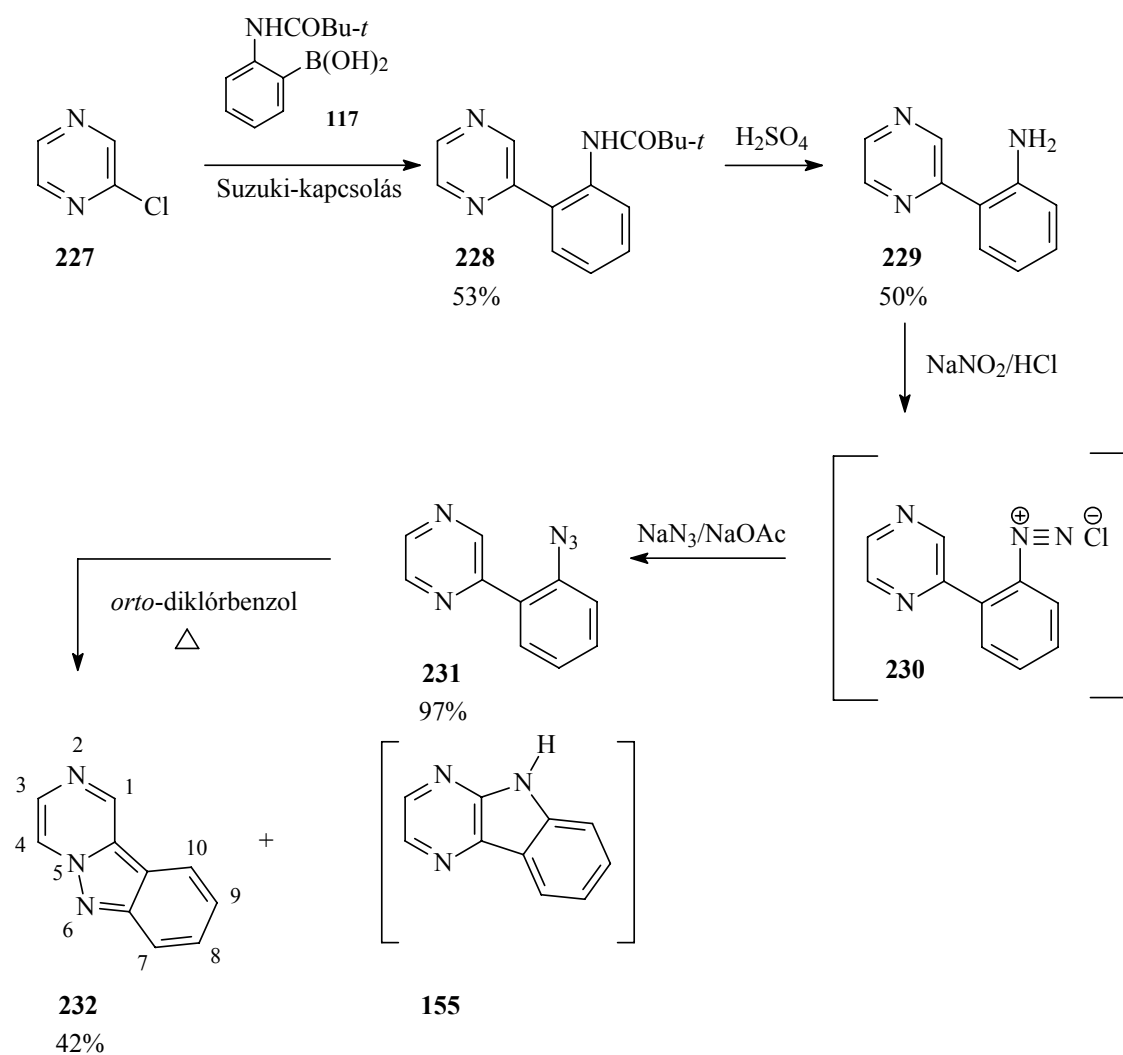
3.12. ábra

Intramolekuláris azokapcsolás uracilszármazékok esetében

X¹, X³: H, Me, NO₂, Cl, Br, COOH; X²: H, Me, NO₂, Br; Y: Me, NHOH

3.1.3.4. Pirazino[1,2-*b*]indazol és pirazino[2,3-*b*]indol előállítása nitrén intermedieren keresztül

Az aminofenil csoporttal helyettesített piridazin és pirimidin származékok diazotáláskor és azt követő gyűrűzárási eljárások során mutatott eltérő viselkedése késztetett minket arra, hogy a harmadik fajta diazinnak, a pirazinnak is megvizsgáljuk a reaktivitását.



3.13. ábra

2-Klórpirazin Suzuki reakciója és azt követő gyűrűzárások

A 2-klórpirazin (**227**) arilboronsavval végzett Pd (0) katalizátor jelenlétében végzett keresztkapcsolási reakciója az irodalomból¹¹⁵ már ismert, de ez a reakció 2-pivaloilaminofenilboronsavval (**117**) még nem volt leírva (3.13. ábra). A 2-klórpirazin **117** boronsavval végzett Suzuki keresztkapcsolási reakciója **228** képződéséhez vezetett.

A védőcsoport eltávolításával a **229** amint kaptam, amelynek szintén elvégeztem a diazotálását. Az ezt követő aza-transzfer reakció a **230** terméken keresztül piridazin analóg vegyületnél tapasztaltakkal azonosan ment végbe és a várt azidofenilpirazinhoz **231** vezetett. Gyűrűzárás céljából *orto*-diklórbenzolban melegítve pirazino[1,2-*b*]indazol (**232**) képződött főtermékként, pirazino[2,3-*b*]indol^{87,88} (**155**) csupán melléktermékként volt kimutatható (**232/155**=94:6, ¹H NMR spektroszkópiás mérési adatok alapján). **232** NMR kémiai eltolódás értékei egybevágnak a felírt szerkezettel; H-1 proton jelének telítése pozitív nOe-t hoz létre a H-10 protonon, míg a H-10 telítése esetén a H-1 és H-9 proton jelen volt megfigyelhető intenzitás növekedés, amely szintén a szerkezet alátámasztására szolgált. A pirazino[1,2-*b*]indazol (**232**) képződése azzal értelmezhető, hogy a **231** pirazin intermedier gyűrű-nitrogénatomja jóval nukleofilebb, mint a C-3 helyzet, amiért is a gyűrűzárás a nitrogénatom beépülésével megy végbe¹⁰⁵.

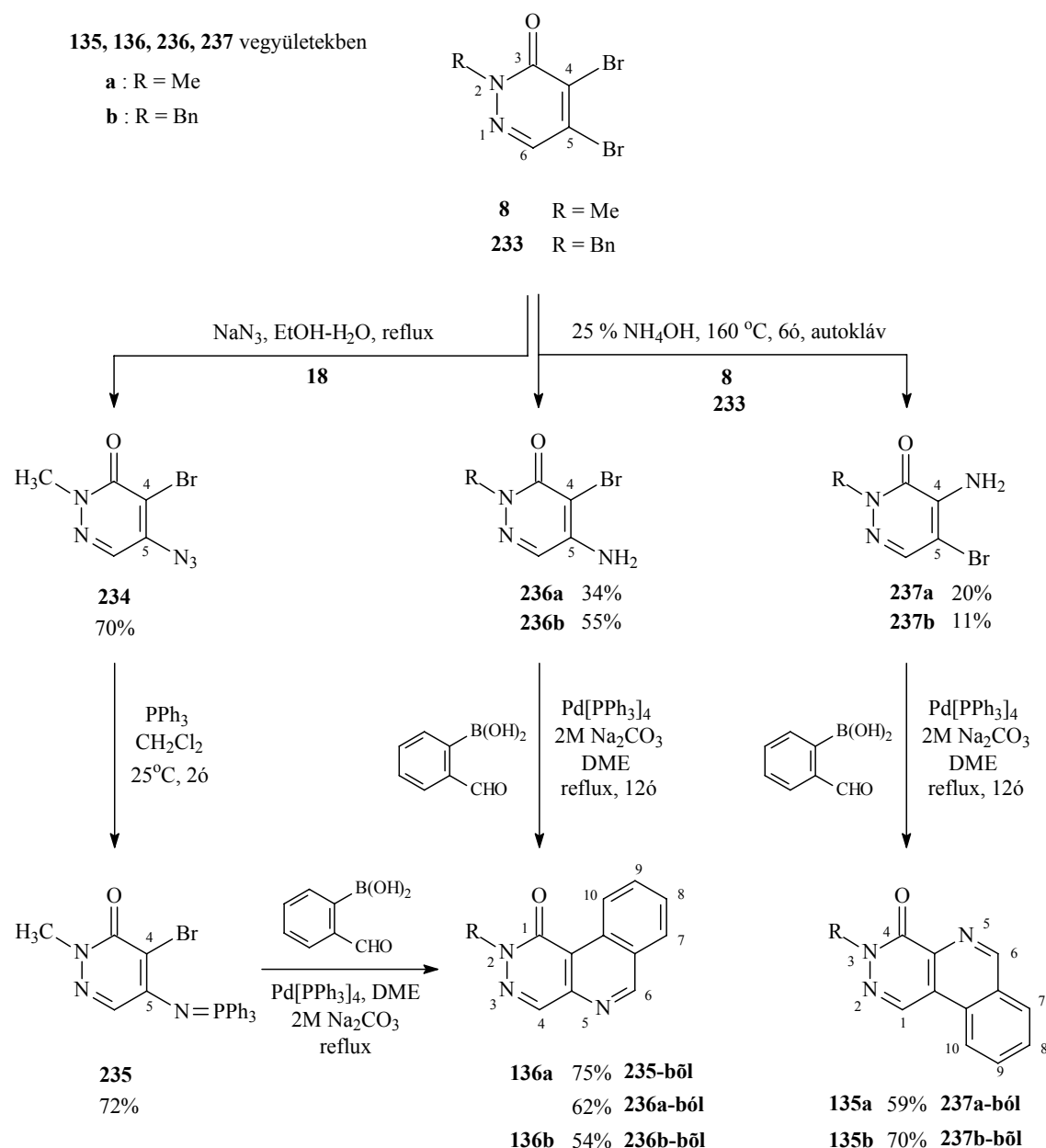
3.1.3.5. Piridazino[4,5-*c*]izokinolin származékok előállítása tandem Suzuki – aza-Wittig, illetőleg tandem Suzuki – kondenzáció reakcióval

A Suzuki reakció kétféle gyűrűzárási módszerrel történő kombinálásáról az előzőekben volt szó. Most két további, szintén Suzuki reakcióval kombinált gyűrűzárást mutatok be. Az alábbi reakciók *tandem* reakciók, azaz egy lombikban egymást követően mennek végbe. Ezekkel a reakciókkal – a piridazinoindol gyűrűrendszer homologizálásaként – az irodalomban már ismert piridazinoizokinolin gyűrűrendszer előállítását valósítottam meg. A reakciót elvileg **8**, **233** *N*-alkil/aryl-4,5-dibrómpiridazin-3(2*H*)-on *orto*-amino(imino)metilfenil-boronsavval történő Suzuki keresztkapcsolási, majd azt követő gyűrűzárási reakcióval is véghez lehetne vinni. (A 2-aminometilfenilboronsav kereskedelmi forgalomban ugyan kapható, de rendkívül magas ára és nehezebb hozzáférhetősége miatt nem volt célszerű alkalmazni.) A dibrómpiridazinonokból az 5-azido-származékot (ellentétben az 5-amino-származékkal) szelektíven elő lehet állítani, így a tandem *Suzuki-aza-Wittig* reakció ebből az izomerből kivitelezhető. A 4,5-dibróm vegyületet ammóniával reagáltatva keverék képződik, amelyek komponensei azonban egymástól elválaszthatók, így a két izolált izomerből kivitelezhető a tandem *Suzuki-kondenzáció* reakció.

A piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszer előállítása izokinolin prekursorból az irodalomból jól ismert⁷⁴. A közelmúltban egy másik megközelítést mutattunk be⁷⁵, amelyben Suzuki kapcsolási reakcióban nyert **133** és **134** reakció intermediereken keresztül jutottunk piridazino[4,5-*c*]izokinolin származékokhoz, 4-klór-5-metoxi-, illetőleg 5-klór-4-metoxi-3(2*H*)-piridazinból kiindulva. Érdekesnek látszott további új módszerek kidolgozása piridazinon gyűrű-halogén→nitrogén cseréjére, majd azt követő gyűrűzárási reakciókra. Az egyik esetben a dihalopiridazinont haloiminofoszfóránná, a másik esetben pedig haloaminná alakítva történt meg a nitrogénatom bevitele. A fejezetnek ebben a részében fenti gyűrűrendszer előállítására alkalmazott tandem *Suzuki* – *aza-Wittig*, illetőleg tandem *Suzuki* – *kondenzáció* (Schiff bázis képzés) reakciók együtteséről számolok be.

Eddig az irodalomban két általános módszert közöltünk nitrogénatom bevezetésére. Az egyik azidokon keresztül történt^{66,84}, a másik pedig halopiridazinonok amin vegyületekkel történt helyettesítésével^{49,50}.

Tekintettel arra, hogy az aminnal történő nitrogénbevétel nem regioszelektív, reményt keltő volt a dihalopiridazinonok nátrium-aziddal történő reakciója. Ezért először az aziddal való reakciót végeztem el, amelynek során közvetlenül a gyűrűre vittem be azidocsoportot. Ezután próbálkoztam meg a sokkal egyszerűbb, ammóniával történő nitrogén bevittel. Azid aminná történő redukciója azért nem célszerű, mert kínálkozik egy másik lehetőség is, nevezetesen iminofoszfórán képzése azidból trifenilfoszfínnal.



3.14. ábra

Piridazinonok tandem Suzuki - aza-Wittig és Suzuki – kondenzáció reakciói

A **8** és **233** dibrómpiridazinonokat az irodalomban leírt módszer szerint a megfelelő prekursorból alkilezéssel nyertem¹¹⁶. A 4,5-dibrom-2-metilpiridazin-3(2H)-onból (**8**)⁴⁸, illetőleg 2-benzil-4,5-dibrómpiridazin-3(2H)-onból (**233**)¹¹⁷ vizes ammóniával való reakció során **236a**⁴⁸ és **236b**¹¹⁸ 5-amino-4-brómszármazékok mellett kisebb mennyiségben **237a**⁴⁸ és **237b** is képződött. Ezzel szemben **234** 5-azido származékot¹¹⁹ **8** dibrom vegyületből nátrium-aziddal történő reakcióval, az irodalomban leírt módszert alkalmazva szelektíven nyertem (3.14. ábra).

3.1.3.5.1. Tandem Suzuki – aza-Wittig reakció

Az irodalomból ismeretesek diazinok - nevezetesen piridazin⁸⁹ és uracil⁹⁰ -, valamint 4-brómpiridazinon¹²⁰ iminofoszfórán származékai. Ebben a kísérletsorozatban azidból képzett iminofoszfórát reagáltattam a megfelelő boronsavval, amelynek során megtörtént a gyűrűzárás. A **235** 4-bróm-5-iminofoszfórán - amely **234** azidból trifenilfoszfínnal képződött - 2-formilfenilboronsavval (**126**)⁷⁹⁻⁸¹ reagáltatva **136a** piridazino[4,5-*c*]izokinolin-1(2*H*)-onokhoz vezetett. Az iminofoszfórán rész – trifenilfoszfín-oxid kilépése mellett – aza-Wittig reakcióba lépett a boronsav formilcsoportjával, illetőleg Suzuki keresztkapcsolási reakcióban jött létre új szén-szén kötés.

3.1.3.5.2. Tandem Suzuki – kondenzáció reakció

Ha az aminovegyületet csak a megfelelő azidon keresztül tudjuk előállítani annak redukciójával, akkor a gyűrűzárásra választhatjuk az alább tárgyalt *Suzuki – kondenzáció* tandem reakciót is, amennyiben az azid→amin→Suzuki lépések jobb hozammal mennek, mint a nekik megfelelő azid→iminofoszfórán→Suzuki lépések.

A **234** azido származék viszont **8** dibróm vegyületből jó hozammal (70%) nyerhető, így a gyűrűzárást ennél a halogén izomernél iminofoszfóránból célszerű elvégezni.

A 4-azido-5-bróm-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont (**253a**) 4,5-dibróm-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**8**) kiindulási vegyületből - apoláris körülmények között (nátrium-azid, vízmentes toluol, [15]korona[5], forralás) - nem tudtam előállítani. Vékonyréteg kromatogram szerint sokkomponensű, főterméket nem tartalmazó termékelegy képződött, amelynek szétválasztásával és analízisével a továbbiakban már nem foglalkoztam. Ezért ezen regioizomer **237a** és **237b** nitrogén analógjainak **135a** és **136b** vegyületekké történő gyűrűzárását ammóniával történt reakcióiban (tehát poláris körülmények között) valósítottam meg.

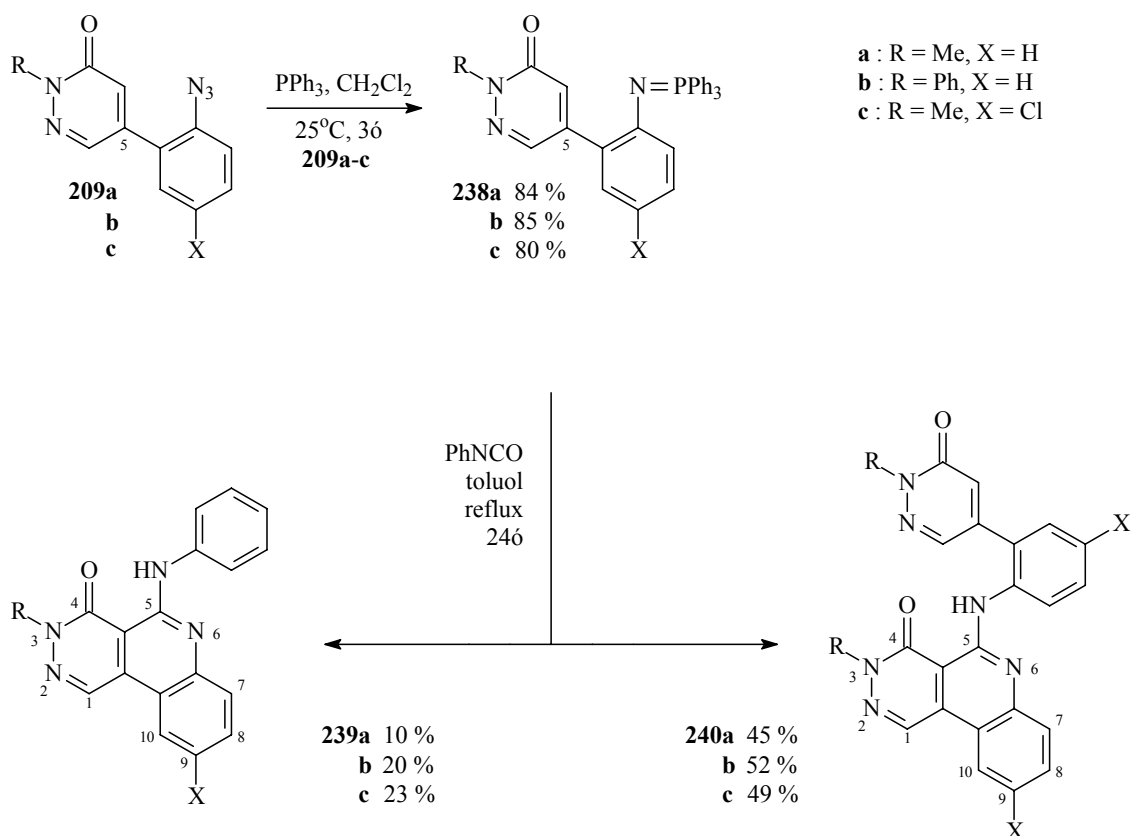
3.1.3.6. Piridazino[4,5-*c*]kinolin gyűrűrendszer előállítása iminofoszfóránból fenil-izocianáttal történő gyűrűzárási reakcióval

A piridazinoindol gyűrűrendszer homologizálásának egyik változatát a fent ismertetett tandem reakciókkal sikerült megoldani. Ehhez kapcsolódóan érdekesnek ígérkezett a homologizálás másik útjának megvalósítása, amelyben a nitrogénatom az előállítandó gyűrűrendszerben az előzőhöz képest szomszédos helyzetben van, azaz a piridazinokinolin gyűrűrendszer előállítása.

Ehhez elsőként a Suzuki keresztkapcsolással előállított és ezt követően továbbalakított 2-metil-5-(2-azidofenil)piridazin-3(2*H*)-on (**209a**) Vilsmeier formilezését próbáltam meg, amely azonban nem vezetett eredményre. A **209a** vegyületet 4-es helyzetben formilezve, majd a 2'-azidocsoportot trifenil-foszfínnal iminofoszfóránná alakítva, a gyűrűzáras a karbonil és iminofoszfórán rész között azonnal lejátszódhatott volna, piridazino[4,5-*c*]kinolin gyűrűrendszer képződésével. Mivel ez az út nem volt járható, egy másik, ugyancsak aza-Wittig típusú reakciót alkalmazva, az alábbiakban bemutatott érdekes eredményeket kaptam. A reakciótípust ebben az esetben is mindhárom diazinnal (piridazin, pirimidin és pirazin) kipróbáltam.

A Suzuki kapcsolást követő gyűrűzárási eljárások eredményeit követően 4,5-anellált piridazinok további ciklizációs eljárásait dolgoztam ki, korábban már közölt reakciókban⁶⁶ szintézis intermedierként képződött *N*²-metilazidokból, illetve azok *N*²-fenil analógjából. Egy új, szintén Suzuki reakcióval kombinált gyűrűzárási stratégiával piridazino[4,5-*c*]kinolin származékokat állítottam elő tandem *aza-Wittig-elektrocilizáció* alkalmazásával. Első lépésben piridazinil-azidokat iminofoszfórán származékká alakítottam, majd ezt fenil-izocianáttal reagáltattam, végül a képződött karbodiimidből gyűrűzárt vegyületeket képeztem.

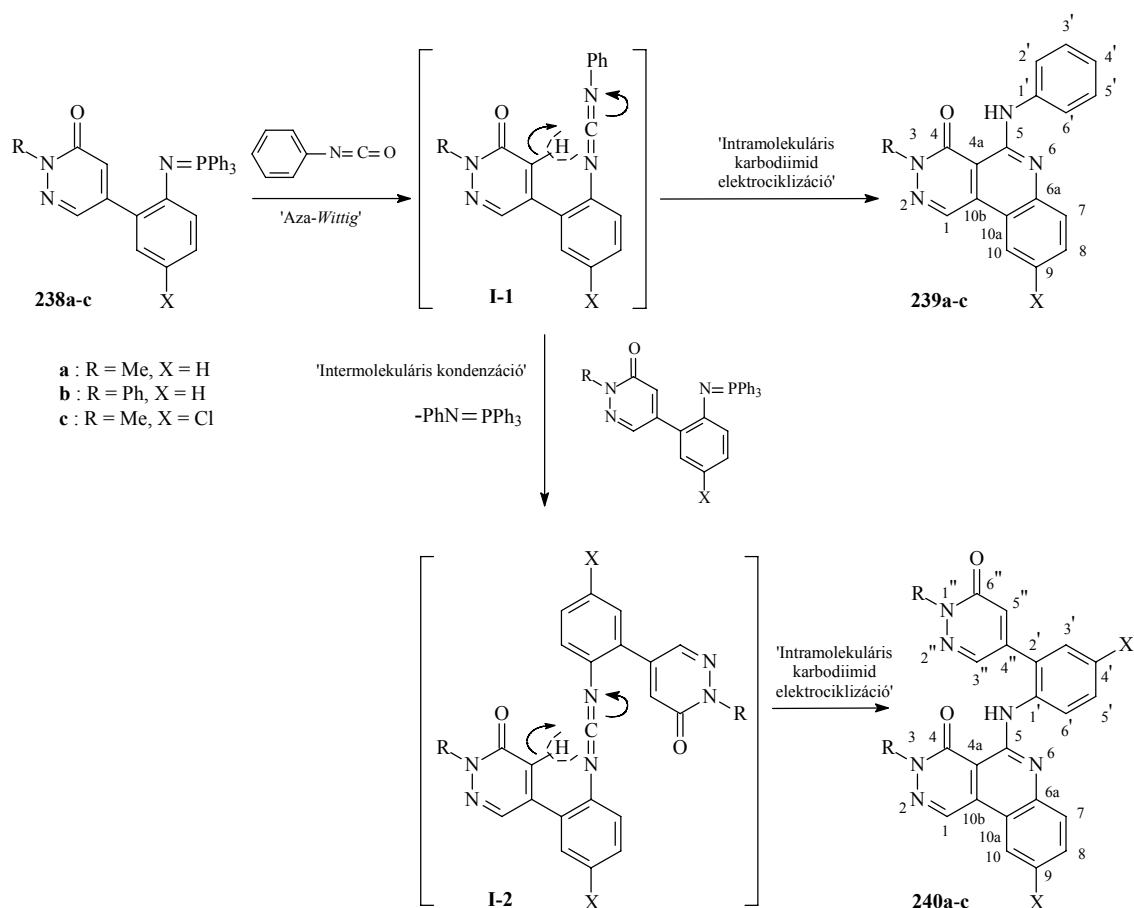
Ariliminofoszfóránok fenil-izocianáttal történő reakciója az irodalomból jól ismert, többek között karbodiimidek egyik előállítási módszereként⁹⁵. A diarilkarbodiimid - amennyiben nem ez a célvegyület - izolálás nélkül vízmentes oldószerben - rendszerint toluolban - tovább forralva gyűrűzárási reakcióba vihető⁹². Ezt, az egyébként széles körben elterjedt reakciótípust¹²¹ alkalmaztam piridazinonok átalakítására.



3.15. ábra

Piridazinoiminofoszforánok tandem aza-Wittig – elektrocilizáció reakciói

A reakciósorozat első lépésében a megfelelő, Suzuki kapcsolás után több lépésben nyert izolált **209a-c** biciklusos azidokat trifenilfoszfínnal diklórmétánban szobahőmérsékleten 4 órát kevertetve jutottam a **238a-c** iminofoszforán származékokhoz (3.15. ábra). A kulcsintermedier karbodiimidet (**I-1**, 3.16. ábra) *in situ* állítottam elő iminofoszforánból fenil-izocianáttal. A gyűrűzárást a karbodiimid izolálása nélkül, toluolban való forralással hajtottam végre. A reakcióban két termék keletkezett; 24 órás forralást követően piridazino[4,5-*c*]kinolin 5-ös helyzetben helyettesített származékait nyertem különböző arányban. A várt **239a-c** fenilamino-kinolin termékek kisebb arányú képződése mellett **240a-c** piridazinilfenilamino-kinolin főtermékeket kaptam.



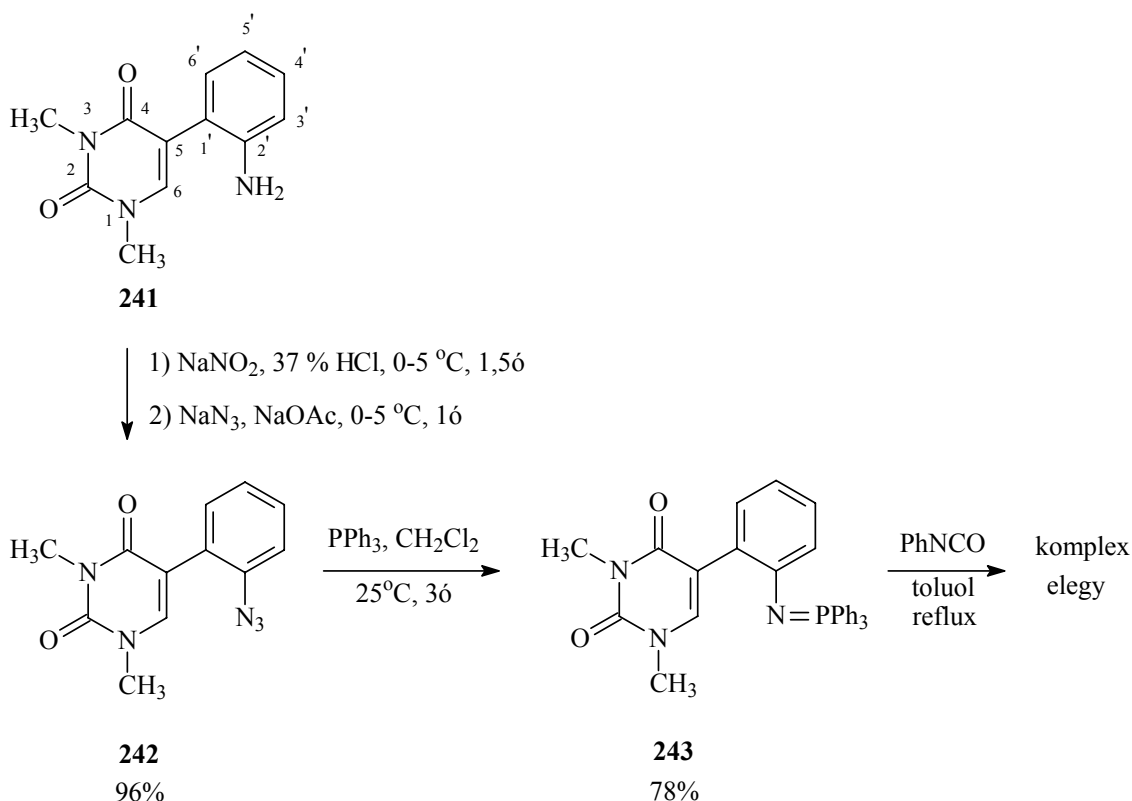
3.16. ábra

Tandem aza-Wittig – elektrociklizáció reakciók javasolt mechanizmusa

A gyűrűzárás mechanizmusa a következőképpen értelmezhető (3.16. ábra): első lépésben a fenil-izocianát aza-Wittig típusú reakciójában az iminofoszfóránál trifenilfoszfin-oxid kilépése mellett karbodiimid (**I-1**) képződik, a kétféle gyűrűzáródás feltételezhetően ebből a közös intermedierből történik. A karbodiimidből a reakció két irányba mehet. A főtermék esetén intermolekuláris reakcióban – egy másik molekula iminofoszfórán (**257**) erősen nukleofil nitrogénatomjának az **I-1** karbodiimid *sp* szénatomjára történő támadásával trifenilfoszfino-fenilimin kihasadása mellett **I-2** bisz(piridazinilfenil)-karbodiimid képződik, amely intramolekuláris gyűrűzáródással **240** piridazinilfenilamino-kinolin származékká alakul. A **239** minor komponens intramolekuláris gyűrűzáródással keletkezik a **I-1** karbodiimid intermedierből. Ezt a mechanizmust a későbbiekben ismertetett 6-feniluracil-származék karbodiimiden keresztül végbemenő gyűrűzárási reakciója is alátámaszt (3.19. ábra).

3.1.3.7. *Pyrimido[5,4-c]kinolin gyűrűrendszer előállítása tiokarbamid származékból karbodiimiden keresztül történő gyűrűzárási reakcióval*

Tekintettel arra, hogy az aza-Wittig típusú reakciók alkalmazása piridazinoknál sikerrel járt, célszerűnek láttuk alkalmazni azokat pirimidin és pirazin származékok esetében is. Elsőként, az Intézetünkben Suzuki keresztkapcsolási reakcióval előállított **241** uracil származékon (Tapolcsányi P., Mátyus P. nem publikált eredményei) próbáltam elektrociklizációs gyűrűzárást végezni *in situ* előállított karbodiimiden keresztül.



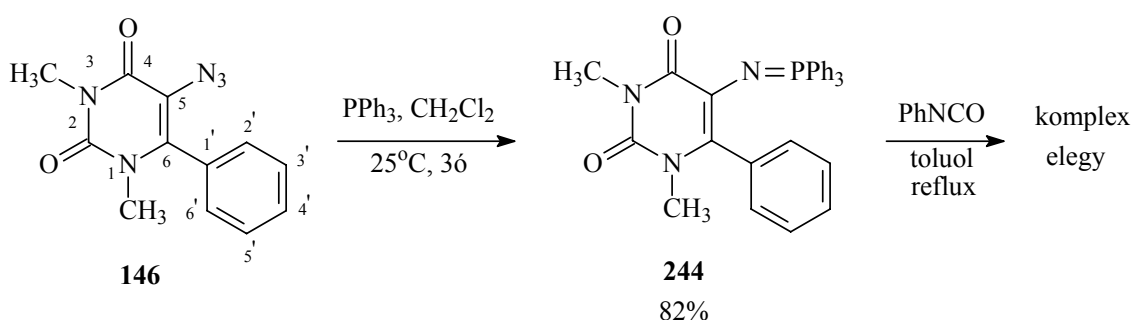
3.17. ábra

Gyűrűzárási kísérlet 5-feniluracil-származékkal

Ehhez első lépésben a **242** azidot trifenil-foszfinnal **243** iminofoszforán származékká alakítottam, majd fenil-izocianáttal reagáltattam (3.17. ábra). Hosszú ideig történő forralás (160 óra) után egységes főtermék izolálása helyett (a kiindulási vegyület vékonyréteg-kromatográfiás [VRK] vizsgálat szerint elreagált) VRK és NMR vizsgálatok szerint sokkomponensű, főterméket nem tartalmazó elegyet („komplex elegy”) kaptam. Ez összhangban van az uracil-származék 6-os szénatomjának igen

alacsony elektronsűrűségével, amellyel a karbodiimid elektrofil szénatomja legfeljebb csak kis mértékben reagál.

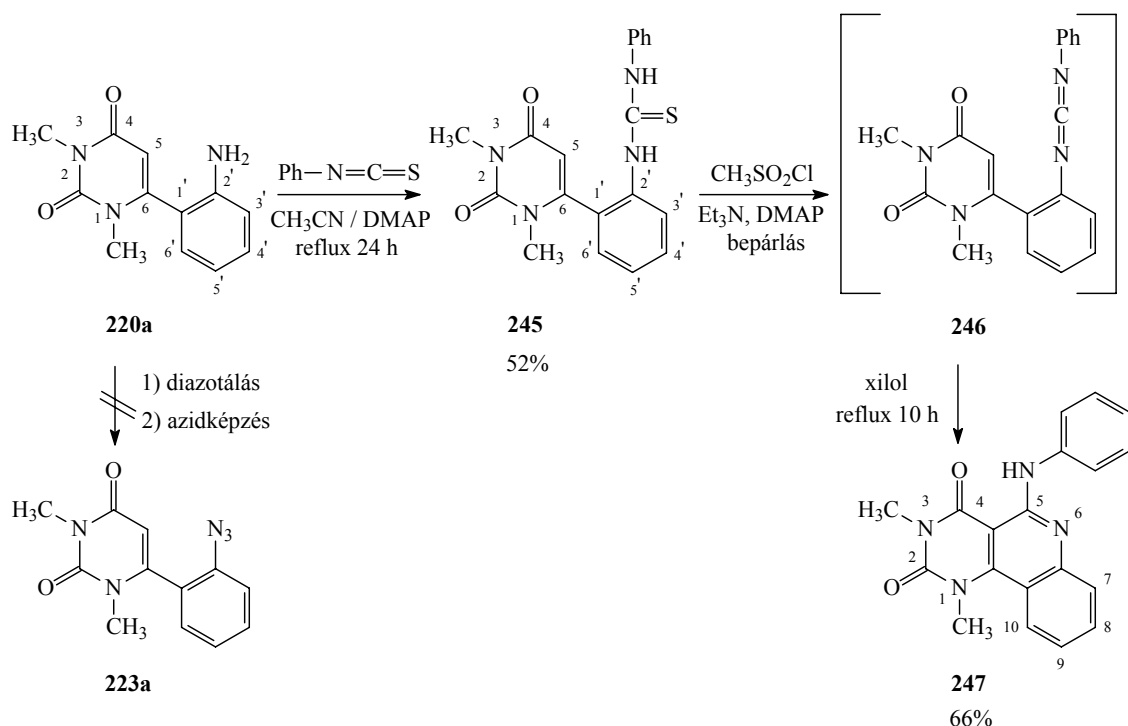
Hasonló a helyzet egy másik, ugyancsak korábban előállított uracil-származék esetében; a **146** azido-uracil származékból⁶⁴ képződött **244** iminofoszfórán fenil-izocianáttal történő reakciójában szintén sokkomponensű, főterméket nem tartalmazó termékelegy képződött (3.18. ábra).



3.18. ábra

Gyűrűzárási kísérlet 6-feniluracil-származékkal

Mivel a piridazin származékoknál a gyűrűzáras javasolt mechanizmusa kulcsintermedierjének a karbodiimidet (**I-1**) tekintettük, célszerűnek látszott fentiekől eltérő uracil modellvegyületek karbodiimid származékát is (legalább *in situ* képződő és továbbalakítható intermedier szintjén) előállítani és ebből elvégezni a gyűrűzárást. Ehhez ismét csak korábbi munkáinkban előállított uracil származék szolgált modellvegyületként (3.19. ábra).



3.19. ábra

6-Feniluracil-származék gyűrűzárása karbodiimiden keresztül

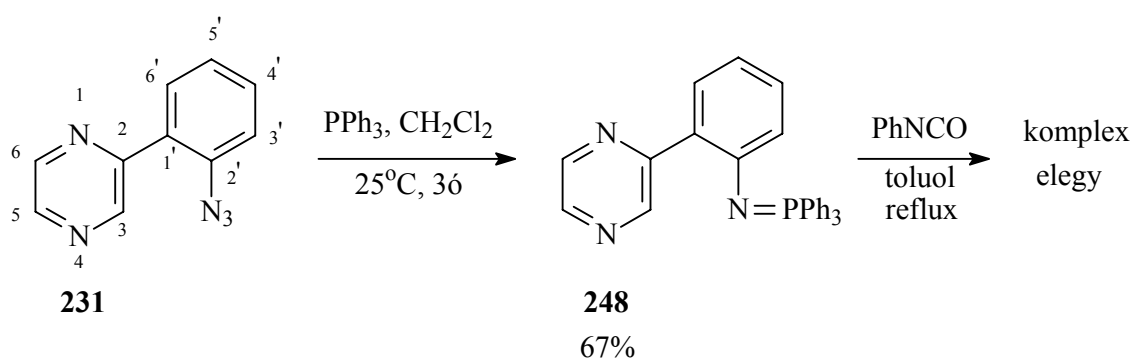
Ebben a reakciósorozatban azonban - az előzőektől eltérően - nem végezhettem reakciókat a kiválasztott uracilnak **223a** azid származékából, hanem a karbodiimidet a fentiektől eltérő úton kellett előállítani. Ennek az volt az oka, hogy – amint azt a diszkussziós részben már bemutattam - **223a** vegyület a megfelelő amin prekursorból diazotálással és ezt követő nátrium-aziddal való kezeléssel nem volt előállítható, mivel az első lépésben képződő diazóniumsó - az uracil származék fokozott reaktivitása következtében - intramolekuláris azokapcsolási reakcióba lépett⁸⁴.

A **220a** aminból a további, az elektrociklizációt is magába foglaló reakciókhoz szükséges iminofoszfórán származék Appel típusú reakciókkal¹²² sem volt előállítható. Ezért - **220a**-ból kiindulva - karbodiimid előállítására egy harmadik irodalmi eljárást¹⁶ alkalmazva, első lépésben fenil-izocianáttal acetonitrilben, 4-dimetilaminopiridin (DMAP) katalizátor jelenlétében **245** tiokarbamid származékhoz jutottam, amelyből a következő reakciólépésben metánszulfonil-kloriddal vízmentes toluolban **246** karbodiimidet képeztem. Ezt a nyersterméket forralással alakítottam a **247** pirimido[5,4-*c*]kinolin gyűrűrendszerre⁸⁵. A **246** uracil-karbodiimid melléktermék nélküli átalakulása **247** terméké az azt támasztja alá, hogy a **246** karbodiimid nem mutat intermolekuláris

reakciót a **245** tiokarbamid származékkal, ellentétben a 3.16. ábrán bemutatott, piridazinoknál végbemenő reakció javasolt mechanizmusával.

3.1.3.8. Kísérletek pirazinszármazékkal

Az iminofoszfóránon keresztül történő gyűrűzárási kísérletet pirazin modellvegyületen is elvégeztem. Korábbi munkáinkban⁸⁴ előállított **231** azidofenil-pirazint reagáltattam trifenil-foszfínnal a piridazinoknál alkalmazott eljárás szerint (3.20. ábra). Első lépésben a pirazin **248** iminofoszfórán származékát kaptam, amelyet fenil-izocianáttal történő gyűrűzárási reakcióba vittem. A reakció - a fent ismertetett **243**, **244** uracil iminofoszfóránokhoz hasonlóan - sokkomponensű, főterméket nem tartalmazó termékelegyet eredményezett.



3.20. ábra

Gyűrűzárási kísérlet 2-fenilpirazin-származékkal

3.2. A kísérletek leírása

3.2.1. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A vegyületek spektroszkópiai vizsgálatához, a fizikai állandók, és az elemi-összetétel meghatározásához alkalmazott módszerek és eszközök részletes leírását a mellékelt közleményekben adom meg.

Az NMR spektrumok felvétele szobahőmérsékleten történt, az oldószer ^2H jelét használva lock-ként és tetrametilszilánt belső standardként ($\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm). Az oldószert az adott vegyület jellemzésénél adom meg. A kémiai eltolódás értékeket (δ) ppm-ben, a csatolási állandókat (J) Hz-ben adom meg. A multiplicitás megadására a spektroszkópiában általánosan használt jelöléseket alkalmaztam. A különböző finomszerkezetű jelekhez tartozó azonos csatolási állandó értékek (például J_{AB} és J_{BA}) kétszer kerültek megmérésre, de az értékeket csak egyszer tüntettem fel. A disszertációban ismertetett, de közlésre még nem került vegyületek méréseihez (a közleményekben megadottakon túlmenően) használt eszközöket az alábbiakban adom meg; a tömegspektrometriás felvételek Finnigan MAT 8430 spektrométeren [felbontás: 1250, iongyorsító feszültség: 3 kV, ionforrás hőmérséklet: 250°C/ „Electron Ionization Mass Spectra” (EIMS), „Chemical Ionization Mass Spectra” (CIMS), 25°C/ „Fast Atom Bombardment Mass Spectra” (FABMS)], „quadrupole-time-of-flight mass” spektrométeren (Q-ToF-II, Micromass, Manchester, UK; gyorsító feszültség 35V és kapilláris feszültség 3,3 kV), illetve Agilent HPLC/MSD készüléken (elektrospray ionforrás, kapilláris feszültség: 3 kV, ionforrás hőmérséklet: 350°C) történtek.

Metilpiridazin-3(2*H*)-onok halogéncserés reakcióinál a nyers termékek keverékének analízise ^1H -NMR mérésekkel (az *N*-metilcsoport, illetőleg a piridazinongyűrű integrált jelarányaiból) történt. A jelek asszignációját az izolált és/vagy szerkezetileg analóg vegyületekkel való összehasonlítással erősítettük meg. Az NMR adatokat az új vegyületek és a korábban leírt, de spektroszkópiásan nem jellemzett vegyület esetén megadtuk. Az új vegyületek szerkezete összhangban volt az NMR spektrumukkal. Néhány esetben a szerkezet igazolására ^1H - ^{13}C , ^1H - ^{15}N heteronukleáris korrelációs mérések, valamint DEPT mérések is történtek.

3.2.2. Előállított vegyületek

Az alábbi vegyületeket a megadott irodalom szerint állítottam elő: **29**²⁸, **36**^{22,30}, **10**³⁰, **40**^{36,123}, **43**³⁸, **48**^{40,41}, **49**³³, **69**⁴⁷, **117**^{70,71}, **8**¹²⁴, **146**⁶⁴, **193**²⁵; **194-199** nitril-iminek hidrazon prekursorai¹²⁶⁻¹³¹, illetőleg a **194** és **199** nitril-iminek α -klórhidrazon prekursorai^{53,132,133} az idézett eljárások szerint készültek; **200**⁹⁸, **209c**⁷¹, **212**⁷¹, **218**¹¹², **233**¹¹⁷, **234**¹¹⁹, **236a**⁴⁸, **236b**¹¹⁸, **237a**⁴⁸.

Az irodalmi úttól eltérően általam előállított, de az irodalomban szereplő (és azzal azonos) vegyületek: **23b**⁶⁷, **23c**⁶⁷, **23d**¹⁹, **135a-b**⁷⁵, **136a-b**⁷⁵, **182**¹³⁴, **184**¹³⁵.

Az alábbi vegyületek a közlés alatt levő saját-, illetve általam felhasznált, de intézeti munkacsoport által előállított vegyületek;

- a) saját vegyületek: **188**, **189**, **206b**, **207b**, **208b**, **209b**, **235**, **238a-c**, **239a-c**, **240a-c**, **242**, **243**, **244**, **245**, **246**, **247**, **248**;
- b) nem saját vegyületek: **187**, **192**, **241**.

Kereskedelmi forgalomból beszerzett kiindulási vegyületek: **143**, **132**, **227**.

Klórpiridazin-3(2H)-onok reakciója nátrium-jodiddal

3.2.2.1. 5-Jód-4-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (183) és 4,5-dijód-2-metilpiridazin-3(2H)-on (184)

4,5-Diklór-2-metilpiridazin-3(2H)-ont (**36**) (10,00 mmol, 1,79 g) feloldottam dimetil-formamidban (DMF) (20 ml) és az oldathoz nátrium-jodidot (20,00 mmol, 3,00 g) adtam, majd 1 óráig forraltam. Ezt követően ismét nátrium-jodidot (10,00 mmol, 1,50 g) adtam az oldathoz és további 1 óráig forraltam. A fenti lépést még egyszer ismételtam, majd az elegyet 23 órán keresztül forraltam. Utána a dimetil-formamidot vákuumban lepároltam, a maradékhoz nátrium-tioszulfát vizes oldatát (10%) adtam a jód elszíntelenedéséig. Az oldatot kloroformmal (4×30 ml) extraháltam, az egyesített

szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítottam, szűrés után az oldatot bepároltam. Az így nyert nyerste termék (1,55 g) két terméket tartalmazott [5-jód-4-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**183**) és 4,5-dijód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (**184**)] 17/3 arányban ¹H NMR analízis szerint. Metanolból történő átkristályosítással analitikai tisztaságú, fehér színű, kristályos **5-jód-4-klór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont** (**183**) kaptam 46%-os kitermeléssel. Op.: 143,7-145,1°C; R_f (toluol/metanol 3:1): 0,60; IR (KBr) ν_{max}: 2943, 1638, 1559, 1410, 1300, 1210, 1026, 917, 867, 748, 686, 612, 525 cm⁻¹; δ_H (500 MHz, CDCl₃): 7,95 (s, 1H, H-6), 3,75 (s, 3H, NCH₃); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 155,7 (C-3), 142,8 (C-4), 141,7 (C-6), 104,4 (C-5), 40,8 (NCH₃); δ_N (50 MHz, CDCl₃): 335 (N-1), 203 (N-2). Számított: C₅H₄ClIN₂O (270,46): C, 22,21; H, 1,49; N, 10,36. Mért: C, 22,40; H, 1,32; N, 10,37.

A **4,5-dijód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont** (**184**)¹³⁵ nem izoláltam tiszta formában, NMR-el azonosítottuk; δ_H (500 MHz, CDCl₃): 7,80 (s, 1H, H-6), 3,75 (s, 3H, NCH₃); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 158,2 (C-3), 141,2 (C-6), 120,5 (C-5), 116,2 (C-4), 41,5 (NCH₃).

3.2.2.2. 4-Jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**185**) és 5-klór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**186**)

4,5-Diklór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-ont (**10**) (10,00 mmol, 2,24 g) oldottam dimetil-formamidban (20 ml), és az oldathoz nátrium-jodidot (20,00 mmol, 3,00 g) adtam, majd 1 órán keresztül forraltam. Ezt követően ismét nátrium-jodidot (10,00 mmol, 1,50 g) adtam az oldathoz és további 1 óráig forraltam. A fenti lépést még egyszer ismételtam, majd az elegyet további 6 órán keresztül forraltam. Utána jeges vízre öntöttem (kb. 45 ml) és kloroformmal extraháltam (3×30 ml). A szerves fázishoz szilikagél (25 g) adtam. 1 óra állás után az oldatot szűrtem, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítottam, majd az oldószert vákuumban lepároltam. Az így nyert nyerste termék (0,86 g) két terméket tartalmazott [4-jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**209**) és 5-klór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**186**)] 3/1 arányban ¹H NMR analízis szerint. Etanolból történő átkristályosítással analitikai tisztaságú, világosbarna, kristályos **4-jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-ont** (**185**) kaptam 25%-os kitermeléssel. Op.: 189,5-191,0°C; R_f (diklórmétán/petroléter 3:1): 0,30; IR (KBr) ν_{max}: 3424, 1658, 1594, 1380, 1252, 1115, 938 cm⁻¹; δ_H (500 MHz, CDCl₃): 8,73 (s, 1H, H-5), 3,95 (s, 3H, NCH₃); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 158,4 (C-3), 144,7 (C-6), 135,2 (C-5),

107,2 (C-4), 42,7 (NCH₃); δ_N (50 MHz, CDCl₃): 333 (N-1), 195 (N-2). Számított: C₅H₄IN₃O₃ (281,01): C, 21,37; H, 1,44; N, 14,95. Mért: C, 21,57; H, 1,27; N, 14,77. MS (ESI): 282, 283.

Az **5-klór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-ont (186)** nem izoláltam tiszta formában, NMR-el azonosítottuk; δ_H (500 MHz, CDCl₃): 8,21 (s, 1H, H-4), 3,89 (s, 3H, NCH₃); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 157,0 (C-3), 144,4 (C-6), 138,5 (C-5), 124,2 (C-4), 42,2 (NCH₃); δ_N (50 MHz, CDCl₃): 330 (N-1), 200 (N-2). MS (ESI): 190, 191, 192.

5-Jód-4-klór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (DIP0A), 4-jód-5-klór-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (DIP0B) és 4,5-dijód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (DIP2) tömegspektrometriás adatai: **DIP0** MS (ESI): 316, 318. **DIP2** MS (ESI): 408, 409. Eluens: acetonitril-víz = 1:1 (0,1 % trifluorecetsav).

HMBC keresztcsúcsok			
Vegyületek	H-6	NCH ₂ -H	H-5
183	N ¹ C-4 N ² C-5 C-6	N ¹ N ²	
184	C-4 C-5 C-6		
185			N ¹
186		C-4	

4.1. táblázat

A szerkezetigazolás szempontjából fontos keresztcsúcsok (**183-186**)

Klórpiridazin-3(2H)-onok reakciója hidrogén-jodiddal

Az ismert vegyületek azonosítása ^1H NMR és ^{13}C NMR spektroszkópiás úton történt. Az általam előállított vegyületek fizikai adatai megegyeznek az irodalomban leírtak adataival.

5-jód-2-metilpiridazin-3(2H)-on (48) és 2-metilpiridazin-3(2H)-on (182) ismert vegyületek előállítása

3.2.2.3. 5-jód-2-metilpiridazin-3(2H)-on (48)

A) 4,5-Diklór-2-metilpiridazin-3(2H)-onhoz (**36**) (22,35 mmol, 4,00 g) 57%-os hidrogén-jodidot (40 ml) adtam és 150°C-on 25 órán keresztül forraltam. Lehűtés után a kivált kristályokat szűrtem, porítottam, majd vízben (100 ml) szuszpendáltam. A barna szuszpenzióhoz 40°C-on a jód színének eltűnéséig szilárd nátrium-tioszulfátot adtam. Ezután a szilárd nyersterméket kiszűrtem, vízzel mostam. Metanol-víz 2:1 elegyből történő átkristályosítással kristályos formában nyertem a halványsárga végterméket (2,72 g, 52%).

B) 5-Klór-2-metilpiridazin-3(2H)-onhoz (**43**) (6,23 mmol, 0,90 g) 57%-os hidrogén-jodidot (9 ml) adtam és 150°C-on 25 órán keresztül forraltam. Lehűtés után a kivált kristályokat szűrtem, porítottam, majd vízben (25 ml) szuszpendáltam. A barna szuszpenzióhoz 40°C-on a jód színének eltűnéséig szilárd nátrium-tioszulfátot adtam. Ezután a szilárd nyersterméket kiszűrtem, vízzel mostam. Metanol-víz 2:1 elegyből történő átkristályosítással kristályos formában nyertem a halványsárga végterméket (0,44 g, 30%).

3.2.2.4. 2-Metilpiridazin-3(2H)-on (182)

4-Klór-2-metilpiridazin-3(2H)-onhoz (**40**) (6,23 mmol, 0,90 g) 57%-os hidrogén-jodidot (9 ml) adtam és 150°C-on 25 órán keresztül forraltam. Lehűtés után a kivált kristályokat szűrtem, porítottam, majd vízben (25 ml) szuszpendáltam. A barna szuszpenzióhoz 40°C-on a jód színének eltűnéséig szilárd nátrium-tioszulfátot adtam. Ezután a szilárd nyersterméket kiszűrtem, vízzel mostam, majd vízben (30 ml) szuszpendáltam. Diklór-

metánnal (3x30 ml) történt extrakció után az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, majd bepároltam, amelynek során halványsárga végterméket nyertem (0,34 g, 49%).

3.2.2.5. 6-Fenil-4-jód-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (188)

6-Fenil-4,5-diklór-2-metilpiridazin-3(2H)-onhoz (**187**) (3,92 mmol, 1,00 g) 57%-os hidrogén-jodidot (10 ml) adtam és 120°C-on 2 órán keresztül forraltam. Lehűtés után a kivált kristályokat szűrtem, porítottam, majd vízben (40 ml) szuszpendáltam. A barna szuszpenzióhoz 40°C-on a jód színének eltűnéséig szilárd nátrium-tioszulfátot adtam. Ezután a szilárd nyersterméket kiszűrtem, vízzel mostam. Acetonból történő átkristályosítással kristályos formában nyertem a barnás végterméket (0,80 g, 60%). Op.: 221-222°C; R_f (toluol/metanol 3:1): 0,64; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3046, 1650, 1552, 1496, 1442, 1404, 1354, 1282, 1020, 962, 774, 752, 700, 598 cm⁻¹; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃): 7,52-7,45 (m, 5H, fenil protonok), 3,89 (s, 3H, NCH₃); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃): 158,3 (C-3), 144,9 (C-5), 144,5 (C-6), 111,5 (C-4), 134,3 (C-1'), 129,6 (C-4'), 129,2 (C-3',5'), 128,3 (C-2',6'), 41,6 (NCH₃); C': fenilcsoport jelei. Számított: C₁₁H₈ClIN₂O (220,66): C, 38,12; H, 2,32; N, 8,08. Mért: C, 38,40; H, 2,16; N, 8,04.

6-Fenil-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (8) ismert vegyület jellemzése

3.2.2.6. 6-Fenil-5-klór-2-metilpiridazin-3(2H)-on (29)

Op.: 140-141°C (Op. irod.³⁴: 135-137°C); R_f (kloroform): 0,52; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3060, 1666, 1582, 1570, 1492, 1444, 1404, 1382, 1304, 1256, 1088, 1004, 972, 884, 764, 706 cm⁻¹; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃): 7,56 (m, 2H, H-2',6'), 7,47 (m, 3H, H-3',4',5'), 7,12 (s, 1H, H-4), 3,83 (s, 3H, NCH₃); H': fenilcsoport jelei; δ_{C} (125 MHz, CDCl₃): 159,1 (C-3), 145,0 (C-6), 139,6 (C-5), 133,6 (C-1'), 129,5 (C-4'), 129,1 (C-3',5'), 128,3 (C-2',6',C-4), 40,0 (NCH₃); C': fenilcsoport jelei; δ_{N} (50 MHz, CDCl₃): 341 (N-1), 205 (N-2).

5-Amino-2-benzil-4-brómpiridazin-3(2H)-on (236b) ismert vegyület és 4-amino-2-benzil-5-brómpiridazin-3(2H)-on (237b) előállítása és jellemzése

3.2.2.7. 5-Amino-2-benzil-4-brómpiridazin-3(2*H*)-on (236b)

2-Benzil-4,5-dibrómpiridazin-3(2*H*)-ont (**233**) (7,12 mmol, 2,45 g) autoklávban (160°C, 6ó) kevertetés alatt ammóniával (50 ml, 25%) reagáltattam. Lehűtés után a képződött csapadékot szűrtem, vízzel mostam és etil-alkoholból kristályosítottam át, amelynek során fehér kristály képződött (1,10 g, 55%). Op.: 230,5-231°C (Op. irod.¹¹⁸: 217-219°C); R_f (toluol/metanol 20:1): 0,10; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3444, 3288, 3240, 3164, 3026, 2960, 1636, 1600, 1454, 1418, 1206, 738, 700 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 7,55 (s, 1H, H-6), 7,31-7,24 (m, 5H, fenil protonok), 6,76 (s, 2H, NH₂) 5,16 (s, 2H, CH₂); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 157,1 (C-3), 147,4 (C-5), 137,3 (C-1'), 129,6 (C-6), 128,4 (C-3',5'), 127,6 (C-2',6'), 127,3 (C-4'), 95,4 (C-4), 54,0 (CH₂); C': fenilcsoport jelei. Számított: C₁₁H₁₀BrN₃O (280,12): C, 47,17; H, 3,60; N, 15,00; Br, 28,52. Mért: C, 47,08, H, 3,37; N, 14,96; Br, 28,70.

3.2.2.8. 4-Amino-2-benzil-5-brómpiridazin-3(2*H*)-on (237b)

233-ből kiindulva **236b** anyalúgjának *flash* kromatográfiás tisztításával halványsárga kristályok képződtek (0,22 g, 11%). Op.: 109,7-110,2°C; R_f (toluol/metanol 20:1): 0,37; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3470, 3384, 3300, 2962, 2928, 1604, 1542, 1510, 1454, 1336, 1224, 878, 836 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 7,79 (s, 1H, H-6), 7,32-7,26 (m, 5H, fenil protonok), 6,72 (s, 2H, NH₂) 5,20 (s, 2H, CH₂); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 154,2 (C-3), 143,1 (C-4), 139,4 (C-6), 136,7 (C-1'), 128,4 (C-3',-5'), 127,8 (C-2',-6'), 127,4 (C-4'), 95,5 (C-5), 54,1 (CH₂); C': fenilcsoport jelei. MS (ESI): 92, 201, 203, 280, 282; HRMS (ESI) C₁₁H₁₀BrN₃O [M+H]⁺: számított 280,0085; mért 280,0078.

1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on származékok (200-204) előállítása

Általános eljárások

“A” módszer. Nitril iminek generálása hidrazonokból klóramin-*T*-vel

A megfelelő hidrazon (1,00 mmol), piridazinon származék (1,00 mmol) és klóramin-Tx3H₂O elegyét (1,30 mmol) 6 órán át etanolban (15 ml) refluxoltattam. Ezután a reakcióelegyet leszűrtem, majd a szűrletet vákuumban bepárooltam. A maradékot

oszlopkromatográfiásan tisztítottam petroléter/etil-acetát 4:1 eleggyel. A nyerstermékeket etanolból (**200-202**), illetőleg izopropanolból (**203-204**) kristályosítottam át.

“B” módszer. Nitril iminek generálása α -klórhidrazonokból

A piridazinon származék (1,00 mmol), α -klóraldehid-fenilhidrazon (1,00 mmol) és a trietil-amin (1,00 mmol) elegyét 8 órán keresztül vízmentes benzolban refluxoltattam. Ezután az elegyhez kloroformot (20 ml) adtam, majd 3%-os vizes sósavoldattal (5 ml) mostam. A szerves fázist szárítás után bepároltam, a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam petroléter/etil-acetát 4:1 eleggyel, végül etanolból átkristályosítottam.

3.2.2.9. 5-Metil-1,3-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on (200)

Termelés: 21% (**69**-ből; A módszer), 31, 61, 57% (**69**, **48**, **43**-ből; B módszer); Op.: 192-193°C (Op. irod.⁹⁸: 196-197°C); R_f: 0,27; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3061, 2941, 1670, 1560, 1498, 1457, 1236, 761 cm⁻¹; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 8,43-8,38 (m, 2H, H-2'',6''), 8,20 (s, 2H, H-7), 7,67-7,62 (m, 2H, H-2',6'), 7,58-7,37 (m, 6H, H-3',4',5',3'',4'',5''), 3,85 (s, 3H, NCH₃). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 157,7(C-4), 150,5(C-3), 138,6, 138,2 (C-1', C-7a), 130,7 (C-1''), 129,8 (C-3',5'), 129,2 (C-4'), 129,0 (C-2'',6''), 128,7 (C-4''), 128,3 (C-3'',5''), 124,3 (C-7), 123,5 (C-2',6'), 114,2 (C-3a), 39,5 (NCH₃). Számított: C₁₈H₁₄N₄O (302,34): C, 71,51; H, 4,67; N, 18,53. Mért: C, 71,55; H, 4,71; N, 18,54. MS (ESI): 51, 77, 274, 302.

3.2.2.10. 1-Fenil-5-metil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on (201)

Termelés: 53% (**69**-ből; A módszer); Op.: 164-165°C; R_f: 0,25; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3077, 2926, 1662, 1597, 1502, 1435, 1250, 1180, 950, 780 cm⁻¹; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 8,45-8,39 (AA': AA'XX' rendszer része, 2H, H-2'',6''), 8,24 (s, 1H, H-7), 7,72-7,67 (m, 2H, H-2',6'), 7,63-7,57 (m, 2H, H-3',5'), 7,53-7,47 (m, 1H, H-4'), 7,05-6,99 (XX': AA'XX' rendszer része, 2H, H-3'',5''), 3,89 (s, 3H, NCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 160,5 (C-4''), 157,8 (C-4), 150,4 (C-3), 138,5, 138,3 (C-7a, C-1'), 130,5 (C-3',5'), 129,8 (C-2'',6''), 128,5 (C-4'), 124,3 (C-7), 123,4 (C-2',6'), 113,7 (C-3'',5''),

55,3 (OCH₃), 38,4 (NCH₃). Számított: C₁₉H₁₆N₂O₄ (332,36): C, 68,66; H, 4,85; N, 16,86. Mért: C, 68,97; H, 5,02; N, 16,35. MS (ESI): 51, 77, 166, 304, 332.

3.2.2.11. 1-Fenil-5-metil-3-(4-metilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on (202)

Termelés: 24% (**69**-ből, A módszer); Op.: 178-180°C; R_f: 0,36; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3069, 2914, 1662, 1596, 1500, 1443, 1137, 950, 778 cm⁻¹; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): 8,32-8,28 (AA': AA'XX' rendszer része, 2H, H-2'',6''), 8,22 (s, 1H, H-7), 7,70-7,65 (m, 2H, H-2',6'), 7,61-7,54 (m, 2H, H-3,5'), 7,51-7,45 (m, 1H, H-4'), 7,30-7,25 (XX': AA'XX' rendszer része, 2H, H-3'',5''), 3,87 (s, 3H, NCH₃), 2,39 (s, 3H, Ar-CH₃). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃): 157,8 (C-4), 150,8 (C-3), 139,3 (C-4''), 138,6, 138,4 (C-1',5), 129,9(C-3',5'), 129,1, 129,0 (C-2'',3'',5'',6''), 128,7 (C-4'), 127,9 (C-1''), 124,3 (C-7), 123,5 (C-2',6'), 114,2 (C-3a), 39,5 (NCH₃), 21,4 (CH₃). Számított: C₁₉H₁₆N₄O (316,36): C, 72,14; H, 5,10 N, 17,71. Mért: C, 72,17; H, 5,13; N, 17,61. MS (ESI): 51, 77, 91, 288, 316.

3.2.2.12. 3-Fenil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on (203)

Termelés: 29% (**69**-ből, A módszer); Op.: 146-147°C; R_f: 0,15; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2928, 1669, 1517, 1455, 1303, 1251 cm⁻¹; δ_{H} (200 MHz, CDCl₃): 8,41 (m, 2H, H-2'',6''), 8,17 (s, 1H, H-7), 7,57 (m, 2H, H-2',6'), 7,52-7,42 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7,11 (m, 2H, H-3',5'), 3,91, 3,89 (2xs, 2x3H, OCH₃, NCH₃); δ_{C} (50 MHz, CDCl₃): 159,9 (C-4'), 157,8 (C-4), 150,3 (C-3), 138,8 (C-7a), 131,3 (C-1'), 130,9 (C-1''), 129,2 (C-4''), 129,1 (C-2'',6''), 128,4 (C-3'',5''), 125,2 (C-2',6'), 124,4 (C-7), 115,0 (C-3',5'), 113,9 (C-3a), 55,7 (OCH₃), 39,5 (NCH₃). Számított: C₁₉H₁₆N₄O₂ (332,36): C, 68,66; H, 4,85; N, 16,86. Mért: C, 69,00; H, 4,91; N, 16,91.

3.2.2.13. 5-Metil-3-(4-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4(5*H*)-on (204)

Termelés: 17% (**69**-ből, A módszer); Op.: 145-146°C; R_f: 0,18; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2924, 1659, 1513, 1442, 1248, 1025 cm⁻¹; δ_{H} (200 MHz, CDCl₃): 8,31 (m, 2H, H-2'',6''), 8,16 (s, 1H, H-7), 7,58 (m, 2H, H-2',6'), 7,29 (m, 2H, H-3'',5''), 7,08 (m, 2H, H-3',5'), 3,90,

3,88 (2xs, 2x3H, OCH₃ és NCH₃), 2,41(s, 3H, 4''-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃): 159,9 (C-4'), 157,9 (C-4), 150,4 (C-3), 139,2 (C-4''), 138,7 (C-7a), 131,4 (C-1'), 129,1, 129,0 (C-2'',3'',C-5'',6''), 125,2 (C-2',6'), 124,4 (C-7), 115,0 (C-3',5'), 113,8 (C-3a), 55,7 (OCH₃), 39,5 (NCH₃), 21,5 (CH₃). Számított: C₂₀H₁₈N₄O₂ (346,39): C, 69,35; H, 5,24; N, 16,18. Mért: C, 69,77; H, 5,42; N, 15,74.

Általános eljárás arilpiridazinonok előállítására Suzuki keresztkapcsolási reakcióval

Őn (II)-kloridról desztillált dimetoxi-etánban (6 ml) feloldottam a megfelelő piridazin kiindulási vegyületet (5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on **48**, illetve 2-fenil-5-jódpiridazin-3(2*H*)-on **49**) (1,00 mmol) és a tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium (0) katalizátort (0,05 mmol) és argon atmoszférában szobahőmérsékleten 30 percig kevertettem. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadtam a megfelelő arilboronsavat (fenilboronsav **143**, illetve 2-pivaloilaminofenilboronsav **117**) (1,25 mmol) és a nátrium-karbonát oldatot (2*M*, 1 ml), majd 8 órán át refluxoltattam. A forralást követően a reakcióelegyet lehűtöttem, jeges vízre öntöttem (8 ml), kloroformmal (3x10 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, végül a kloroformos oldatot bepároltam. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsöltem, majd a kivált kristályokat szűrtem, átkristályosítással tisztítottam.

3.2.2.14. 5-Fenil-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on (205)

48-ból kiindulva a kapott nyerstermék (1,25 g) diizopropil-éterből történt átkristályosításával sárgás kristályt kaptam (0,60 g, 81%); Op.: 118-119°C; *R_f* (kloroform/metanol 50:1): 0,41; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3060, 1659, 1592, 1443, 1300, 770 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, CDCl₃): 8,03 (d, 1H, *J*_{4,6}=2,3 Hz, H-6), 7,08 (d, 1H, H-4), 7,80-7,20 (m, 5H, H-Ph), 3,83 (s, 3H, H-N-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃): 135,5 (C-6), 130,1 (C-4'), 129,2, 126,7 (C-2',3',5',6'), 124,1 (C-4), 39,8(N-CH₃). Számított: C₁₁H₁₀N₂O (186,21): C, 70,95; H, 5,41; N, 15,04. Mért: C, 70,66; H, 5,48; N, 15,12.

3.2.2.15. 2-[1-Metil-6(1*H*)-oxopiridazin-4-il]-*N*-pivaloilanilid (206a)

48-ből kiindulva, a kapott nyers termék (5,49 g) diizopropil-éterből történt átkristályosításával drapp kristályt kaptam (3,65 g, 64%); Op.: 135-136°C, R_f (kloroform/metanol 50:1): 0,16; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3248, 2965, 1690, 1647, 1573, 1519, 1448, 1285, 1160, 996 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 7,83 (d, 1H, $J_{5,6}=7,8$ Hz, H-6), 7,78 (d, 1H, $J_{3',5'}=2,2$ Hz, H-3'), 7,57 (s, 1H, H-NH), 7,47-7,24 (m, 3H, H-3,4,5), 6,82 (d, 1H, H-5'), 3,77 (s, 3H, H-N-CH₃), 1,24 (s, 9H, H-(CH₃)₃); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 176,8 (NHCO), 160,2 (C-6'), 143,0 (C-4'), 137,0 (C-3'), 134,6 (C-2), 130,5, 129,2, 128,1, 125,9, 125,2 (C-5', 3,4,5,6), 127,0 (C-1), 39,9 (N-CH₃), 39,5 (C(CH₃)₃), 27,4 (C(CH₃)₃). Számított: C₁₆H₁₉N₃O₂ (285,35): C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73. Mért: C, 67,25; H, 6,80; N, 15,65.

3.2.2.16. 2-[1-Fenil-6(1*H*)-oxopiridazin-4-il]-*N*-pivaloilanilid (206b)

49-ből kiindulva, a kapott nyers termék acetonnitrilből történt átkristályosításával sárga kristályt kaptam (2,61 g, 75%); Op.: 191,1-192,0°C; R_f (toluol/metanol 4:1): 0,25; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3308, 2956, 1660, 1512, 1450, 1298, 758, 694 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 7,94 (d, $J_{3',5'}=2,1$ Hz, 1H, H-3'), 7,77 (d, $J_{5,6}=8,1$ Hz, 1H, H-6), 7,60 (d, $J_{2'',3''}=J_{5'',6''}=7,7$ Hz, 2H, H-2'',6''), 7,58 (s, 1H, NH), 7,48 (m, 1H, H-5), 7,45 (t, 2H, H-3'',5''), 7,38 (t, $J_{3'',4''}=J_{4'',5''}=8,0$ Hz, 1H, H-4''), 7,33 (m, 1H, H-3), 7,32 (m, 1H, H-4), 6,96 (d, 1H, H-5'), 1,26 (s, 9H, CO(CH₃)₃); δ_C (125 MHz, CDCl_3): 176,9 (OCC(CH₃)₃), 159,6 (C-6'), 143,1 (C-4'), 141,0 (C-1''), 137,9 (C-3'), 134,7 (C-1), 130,7 (C-5), 129,2 (C-3), 128,7 (C-3'',5''), 128,5 (C-5'), 128,4 (C-2), 128,3 (C-4''), 126,2 (C-4), 125,8 (C-6), 125,1 (C-2'',6''), 39,5 (C(CH₃)₃), 27,4 (C(CH₃)₃). H'', C'': fenilcsoport jelei. MS (ESI): 310, 327, 344, 365; HRMS (ESI) C₂₁H₂₁N₃O₂ [M+H]⁺: számított 348,1712; mért 348,1705.

Általános eljárás arilnitropiridazinonok előállítására Suzuki keresztkapcsolási reakcióval

Őn (II)-kloridról desztillált dimetoxi-etánban (25 ml) feloldottam a 4-jód-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (**185**) (7,12 mmol) kiindulási vegyületet és a tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium (0) katalizátort (0,36 mmol) és argon atmoszférában szobahőmérsékleten 1 órán át kevertettem. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadtam a

megfelelő arilboronsavat (2-pivaloilaminofenilboronsav **117**, illetve 4-klór-2-pivaloilaminofenilboronsav **212**) (7,13 mmol) és a nátrium-karbonát oldatot (2M, 16 ml), majd 7 órán át refluxoltattam. A forralást követően a reakcióelegyet lehűtöttem, jeges vízre öntöttem (50 ml), diklór-metánnal (3x60 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam. A szerves fázis bepárlásával kaptam meg a nyersterméket, amelyet mindkét esetben diizopropil-éterből kristályosítottam át. A képződött halványsárga kristályokat szűréssel különítettem el.

3.2.2.17. 2-[2-Metil-6-nitro-3(2*H*)-oxopiridazin-4-il]-*N*-pivaloilanilid (**213a**)

185-ből kiindulva, a kapott nyerstermék acetonitrilből történt átkristályosításával sárgásfehér kristályt kaptam (1,65 g 70%); Op.: 187-188°C; R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,41; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3568, 3424, 3242, 2966, 2934, 2870, 1682, 1638, 1580, 1534, 1516, 1476, 1442, 1360, 922, 788, 750 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 8,60 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, H-5'), 7,75 (m, 1H, H-6), 7,58-7,49 (m, 1H, H-5), 7,32-7,26 (m, 2H, H-3,4), 4,04 (s, 3H, N-CH₃), 1,21 (s, 9H, CO(CH₃)₃); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 171,3 (OCC(CH₃)₃), 160,4 (C-3'), 146,2 (C-6'), 142,7 (C-1), 136,9 (C-4'), 131,4 és 130,8 (C-3,5), 127,5 (C-2), 127,0, 126,1, 125,9 (C-5',6,4), 42,3 (N-CH₃), 39,5 (C(CH₃)₃), 27,5 (C(CH₃)₃). Számított: C₁₆H₁₈N₄O₄ (330,35): C, 58,17; H, 5,49; N, 16,96. Mért: C, 58,12; H, 5,48; N, 17,02. MS (ESI): 170, 247. HRMS (ESI) C₁₆H₁₈N₄O₄ [M+H]⁺: számított 331,1406; mért 331,1407.

3.2.2.18. 4-Klór-2-[2-metil-6-nitro-3(2*H*)-oxopiridazin-4-il]-*N*-pivaloilanilid (**213b**)

185-ből kiindulva, a kapott nyerstermék acetonitrilből történt átkristályosításával sárgásfehér kristályt kaptam (1,66 g, 64%); Op.: 180-181°C; R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,53; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3568, 3436, 3274, 2964, 2932, 2872, 1682, 1644, 1586, 1500, 1480, 1402, 1362, 928, 788, 754 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 8,53 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H, H-5'), 7,71 (d, $J_{5,6}$ =8,6 Hz, 1H, H-6), 7,48 (dd, $J_{3,5}$ =2,4 Hz, 1H, H-5), 7,31 (d, 1H, H-3), 4,04 (s, 3H, N-CH₃), 1,20 (s, 9H, CO(CH₃)₃); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 177,3 (OCC(CH₃)₃), 160,1 (C-3'), 146,0 (C-6'), 141,1 (C-1), 135,6 (C-4'), 131,3 (C-4), 131,2, 130,3 (C-3,5), 128,8 (C-2), 128,2, 126,2 (C-5',6), 42,3 (N-CH₃), 39,5 (C(CH₃)₃), 27,4

(C(CH₃)₃). MS (ESI): 57; HRMS (ESI) C₁₆H₁₈ClN₄O₄ [M+H]⁺: számított 365,1017; mért 365,1024.

Általános eljárás arildiazinok előállítására Suzuki keresztkapcsolási reakcióval

Ón (II)-kloridról desztillált dimetoxi-etánban (12 ml) feloldottam a megfelelő diazint (2,00 mmol) és a tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium (0) katalizátort (0,10 mmol) és argon atmoszférában szobahőmérsékleten 20 percen át kevertettem. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadtam a megfelelő arilboronsavat (2-pivaloilaminofenilboronsav **117**, illetve 4-klór-2-pivaloilaminofenilboronsav **212**) (2,50 mmol) és a nátrium-karbonát oldatot (2M, 2 ml), majd 8 órán át refluxoltattam. A forralást követően a reakcióelegyet lehűtöttem, jeges vízre öntöttem (30 ml), kloroformmal (3x30 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam. A szerves fázis bepárlásával kaptam meg a nyersterméket, amelyet átkristályosítással (**219a**, **219b**), illetőleg oszlopkromatográfiásan (**228**) tisztítottam.

3.2.2.19. 2-[1,3-Dimetil-2,6(1*H*,3*H*)-dioxopirimidin-4-il]-*N*-pivaloilanilid (219a)

218-ból kiindulva, a kapott nyerstermék *n*-butanolból történt átkristályosításával sárga kristályt kaptam (0,42 g, 67%); Op.: 172-173°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,28; IR (KBr) ν_{max}: 3350, 2962, 1652, 1620, 1438, 1371, 1166, 1008, 830, 763, 551 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, CDCl₃): 8,02 (d, *J*_{5,6}=8,2 Hz, 1H, H-6), 7,51 (m, 1H, H-5), 7,18-7,31 (m, 2H, H-3,4), 5,72 (s, 1H, H-5'), 3,42 (s, 3H, N-CH₃), 3,13 (s, 3H, N-CH₃), 1,21 (s, 9H, C(CH₃)₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃): 176,6 (OCC(CH₃)₃), 162,1 (C-6'), 152,5, 151,5 (C-2',1), 134,7 (C-4'), 131,2 128,4 125,3, 123,9 (C-2,3,4,5,6), 102,7 (C-5'), 39,7 (C(CH₃)₃), 33,7, 28,2 (1'-CH₃, 3'-CH₃), 27,4 (C(CH₃)₃). Számított: C₁₇H₂₁N₃O₃ (315,37): C, 64,75; H, 6,71; N, 13,32. Mért: C, 64,70; H, 6,77; N, 13,11.

3.2.2.20. 4-Klór-2-[1,3-dimetil-2,6(1*H*,3*H*)-dioxopirimidin-4-il]-*N*-pivaloilanilid (219b)

218-ből kiindulva, a kapott nyerste­r­mék *n*-butanolból történt átkristályosításával sárga kristályt kaptam (0,59 g, 84%); Op.: 193-194°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,30; IR (KBr) ν_{max} : 3301, 2962, 1707, 1655, 1508, 1398, 1366, 1286, 1248, 1205, 1159, 1090, 1018, 971, 883, 822 cm⁻¹; δ_{H} (200 MHz, CDCl₃): 7,96 (dd, $J_{5,6}=8,8$ Hz, $J_{3,6}=1,9$ Hz, 1H, H-6), 7,46 (dd, $J_{3,5}=2,4$ Hz, 1H, H-5), 7,34 (s, 1H, NH), 7,23 (d, $J_{3,5}=2,4$ Hz, 1H, H-3), 5,68 (s, 1H, H-5'), 3,39 (s, 3H, N-CH₃), 3,13 (s, 3H, N-CH₃), 1,20 (s, 9H, C(CH₃)₃); δ_{C} (50 MHz, CDCl₃): 176,7 (OCC(CH₃)₃), 161,9 (C-6'), 152,2 (C-2'), 150,1 (C-4'), 133,4 (C-1), 131,2, 128,2 (C-3',5'), 130,7 (C-4), 126,7 (C-2), 125,4 (C-6), 102,9 (C-5'), 39,7 (C(CH₃)₃), 33,7, 28,2 (1'-CH₃, 3'-CH₃), 27,3 (C(CH₃)₃). Számított: C₁₇H₂₀ClN₃O₃ (349,82): C, 58,37; H, 5,76; N, 12,01. Mért: C, 58,34; H, 5,64; N, 11,66.

3.2.2.21. 2-(Pirazin-2-il)-*N*-pivaloilanilid (228)

227-ből kiindulva, a kapott nyerste­r­méket *flash* kromatográfiával tisztítva színtelen olajat kaptam (0,27 g, 53%); R_f (kloroform/etil-acetát 9:1): 0,40; Op.: 193-194°C; IR (KBr) ν_{max} : 3342, 2962, 1682, 1584, 1528, 1478, 1440, 1309, 1164, 1073, 1021, 923, 849, 756; δ_{H} (200 MHz, CDCl₃): 11,6 (s, 1H, NH), 9,07 (s, 1H, H-3'), 8,64 (d, 1H, H-6), 8,63 (s, 2H, H-5',6'), 7,72 (dd, $J_{3,4}=7,7$ Hz, $J_{3,5}=1,4$ Hz, 1H, H-3), 7,48 (td, $J_{4,5}=J_{5,6}=7,7$ Hz, $J_{3,5}=1,4$ Hz, 1H, H-5), 7,21 (t, $J_{3,4}=J_{4,5}=7,7$ Hz, 1H, H-4), 1,31 (s, 9H, C(CH₃)₃); δ_{C} (50 MHz, CDCl₃): 177,4 (COC(CH₃)₃), 153,5 (C-2'), 144,5, 142,3, 141,1 (C-3',5',6'), 138,3 (C-1), 131,1, 128,6 (C-3,5), 123,6, 122,4 (C-4,6), 122,9 (C-2), 40,1 (COC(CH₃)₃), 27,6 (COC(CH₃)₃). Számított: C₁₅H₁₇N₃O (255,32): C, 70,56; H, 6,71; N, 16,46. Mért: C, 70,27; H, 6,79; N, 16,35.

3.2.2.22. 4,5-Difenil-2-metil-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on (211)

A módszer: Ón (II)-kloridról desztillált dimetoxi-etánban (6,5 ml);

B módszer: vízmentes toluolban (5,1 ml)

feloldottam a 4,5-diklór-2-metil-6-nitro-3(2*H*)-piridazinont (**10**) (1,00 mmol) és a tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium (0) katalizátort (0,05 mmol) és argon atmoszférában

szobahőmérsékleten 30 percen át kevertettem. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadtam a fenilboronsavat (**143**) (**A**: 2,50 mmol; **B**: 1,90 mmol) és a nátrium-karbonát oldatot (2*M*, 2 ml), majd refluxoltattam (**A**: 6 óra; **B**: 10 óra). A forralást követően a reakcióelegyet lehűtöttem, jeges vízre öntöttem (15 ml), kloroformmal (3x7 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, végül a kloroformos oldatot bepároltam. A nyersterméket dietil-éterrel eldörzsöltem, majd a kivált sárgás kristályokat szűrtem, etanolból kristályosítottam (**A** módszer: kiindulási **48** 10,00 mmol, végtermék 1,10 g, 3,58 mmol, 36%; **B** módszer: kiindulási **10** 17,50 mmol, végtermék 3,47 g, 11,29 mmol, 65%). Op.: 191-192°C; *R_f* (kloroform): 0,41; IR (KBr) ν_{max} : 1662, 1592, 1540, 1445, 1372, 1332, 876, 744, 698 cm^{-1} ; δ_{H} (200 MHz, CDCl_3): 7,24-6,98 (m, Ar-H, 10H), 3,86 (s, N-CH₃, 3H); δ_{C} (50 MHz, CDCl_3): 159,51 (C-3), 149,16 (C-6), 141,22, 135,48, 131,32, 130,89 (C-4,5,1',1''), 129,93-127,79 (C-2',3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''), 40,91 (N-CH₃). Számított: C₁₇H₁₃N₃O₃ (307,31): C, 66,44; H, 4,26; N, 13,67. Mért: C, 66,60; H, 4,16; N, 13,73. MS (ESI): 146, 185, 233, 234, 261. HRMS (ESI) C₁₇H₁₃N₃O₃ [M+H]⁺: számított 308,1035; mért 308,1034.

Piridazino[4,5-*c*]izokinolin gyűrűrendszert tartalmazó ismert vegyületek (136a, 136b, 135a, 135b) előállítása

3.2.2.23. 2-Metilpiridazino[4,5-*c*]izokinolin-1(2*H*)-on (136a)

3.2.2.24. 2-Benzilpiridazino[4,5-*c*]izokinolin-1(2*H*)-on (136b)

3.2.2.25. 3-Metilpiridazino[4,5-*c*]izokinolin-4(3*H*)-on (135a)

3.2.2.26. 3-Benzilpiridazino[4,5-*c*]izokinolin-4(3*H*)-on (135b)

Az ismert vegyületek azonosítása ¹H NMR és ¹³C NMR spektroszkópiás úton történt. Az általam előállított vegyületek fizikai adatai megegyeznek az irodalomban leírtak adataival.

A) Suzuki-kondenzáció tandem reakcióval haloaminból

Ón (II)-kloridról desztillált dimetoxi-etánban (30 ml) feloldottam a megfelelő aminovegyületet (**236a**, **236b**, **237a**, **237b**) (2,00 mmol) és a tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium (0) katalizátort (0,12 mmol) és argon atmoszférában szobahőmérsékleten 20 percen át kevertettem. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadtam a 2-formilfenilboronsavat (4,00 mmol) (**132**) és a nátrium-karbonát oldatot (2M, 2 ml), majd 12 órán át refluxoltattam. A forralást követően a reakcióelegyet lehűtöttem, jeges vízre öntöttem (60 ml), diklór-metánnal (3x45 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam. A szerves fázis bepárlásával kaptam meg a nyersterméket (**135a**, **135b**, **136a**, **136b**), amelyet *flash* oszlopkromatográfiával tisztítottam.

236a-ból kiindulva, toluol/metanol 7:3 elegyben oszlopkromatografálva $R_f=0,48$; Termelés: **136a** 0,39 g, 62%.

236b-ből kiindulva, toluol/metanol 4:1 elegyben oszlopkromatografálva $R_f=0,65$; Termelés: **136b** 0,31 g, 54%.

237a-ból kiindulva, toluol/metanol 7:3 elegyben oszlopkromatografálva $R_f=0,77$; Termelés: **135a** 0,12 g, 59%.

237b-ből kiindulva, toluol/metanol 4:1 elegyben oszlopkromatografálva $R_f=0,41$; Termelés: **135b** 0,08 g, 70%.

B) Suzuki-aza-Wittig tandem reakcióval haloiminofoszforánból

Ón (II)-kloridról desztillált dimetoxi-etánban (30 ml) feloldottam a megfelelő iminofoszforánt (**235**) (2,00 mmol) és a tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium (0) katalizátort (0,12 mmol) és argon atmoszférában szobahőmérsékleten 20 percen át kevertettem. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadtam a 2-formilfenilboronsavat (2,00 mmol) (**132**) és a nátrium-karbonát oldatot (2M, 10 ml), majd 7 órán át refluxoltattam. A forralást követően a reakcióelegyet lehűtöttem, jeges vízre öntöttem (60 ml), diklór-metánnal (3x80 ml) extraháltam, az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam. A szerves fázis bepárlásával kaptam meg a nyersterméket (**141a**), amelyet *flash* oszlopkromatográfiával tisztítottam.

235-ből kiindulva, toluol/metanol 7:3 elegyben oszlopkromatografálva $R_f=0,48$; Termelés: **136a** 0,31 g, 75%.

Általános eljárás arildiazinok pivaloilcsoportjának hidrolízisére

A megfelelő pivaloilamino-arildiazint (**207a**, **207b**: 2,00 mmol; **214a**, **214b**, **220a**, **220b**, **229**: 5,00 mmol) 65%-os kénsavhoz (120 ml) adva 6 órán keresztül forraltam. Lehűtés után vizes ammóniával (25%) az elegy pH-ját 8-ra állítottam. Ezt követően a vizes rendszert diklórmétánnal (3x100 ml) extraháltam, a szerves fázis bepárlásával kristályos termékhez jutottam.

3.2.2.27. 5-(2-Aminofenil)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (207a)

206a-ból kiindulva, a kapott nyertermék (0,52 g) vízmentes acetonitrilből történt átkristályosításával sárga kristályt kaptam (0,28 g 69%); Op.: 126,5-127,5°C; R_f (kloroform/metanol 9:1): 0,50; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3406, 3316, 3228, 3046, 1653, 1599, 1487, 1293, 756 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 7.92 (d, 1H, $J_{4,6}=2.2$ Hz, H-6), 7.27-6.75 (m, 4H, H-Ar), 7.02 (d, 1H, H-4), 3.91 (s, 2H, H-NH₂), 3.81 (s, 3H, H-NCH₃); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 160.68 (C-3), 143.78, 143.59 (C-5,2'), 137.30 (C-6), 130.80, 129.51, 126.65, 119.03, 116.47 (C-4,3',4',5',6'), 119.64 (C-1'), 39.91 (N-CH₃). Számított: C₁₁H₁₁N₃O (201,23): C, 65.66; H, 5.51; N, 20.88. Mért: C, 65.72; H, 5.47; N, 20.76.

3.2.2.28. 5-(2-Aminofenil)-2-fenilpiridazin-3(2H)-on (207b)

206b-ből kiindulva, a kapott nyertermék vízmentes acetonitrilből történt átkristályosításával sárgásbarna kristályt kaptam (1,38 g 80%); Op.: 144,5-145,8°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,38; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3390, 3354, 2960, 1654, 1582, 1490, 752, 692 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 8,10 (d, $J_{4,6}=1,9$ Hz, 1H, H-6), 7,67 (d, $J_{2'',3''}=J_{5'',6''}=7,9$ Hz, 2H, H-2'',6''), 7,50 (t, 2H, H-3'',5''), 7,41 (t, $J_{3'',4''}=J_{4'',5''}=7,5$ Hz, 1H, H-4''), 7,26 (t, $J_{3',4'}=J_{4',5'}=7,2$ Hz, 1H, H-4'), 7,19 (d, $J_{5',6'}=7,5$ Hz, 1H, H-6'), 7,15 (d, 1H, H-4), 6,89 (t, 1H, H-5'), 6,80 (d, 1H, H-3'); δ_C (125 MHz, CDCl_3): 160,0 (C-3), 143,2 (C-2'), 141,3 (C-1''), 138,1 (C-6), 134,8 (C-5), 131,0 (C-4'), 129,6 (C-6'), 128,8

(C-3'',5''), 128,2 (C-3'',5''), 128,2 (C-4,4''), 125,2 (C-2'',6''), 119,9 (C-1'), 119,7 (C-5'), 117,1 (C-3'). H'', C'': fenilcsoport jelei. MS (ESI): 256, 261; HRMS (ESI) C₁₆H₁₃N₃O [M+H]⁺: számított 264,1137; mért 264,1128.

3.2.2.29. 4-(2-Aminofenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (214a)

213a-ból kiindulva, a kapott nyerterméknek dietil-éterrel történt szuszpendálásával, majd vízmentes acetonitrilből történt átkristályosításával narancssárga kristályt kaptam (0,85 g 71%); Op.: 217-218°C; R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,20; IR (KBr) ν_{max}: 3446, 3366, 1648, 1624, 1598, 1586, 1566, 1524, 1488, 1356, 1114, 758 cm⁻¹; δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,11 (s, 1H, H-5), 7,13 (t, *J*_{3',4'}=*J*_{4',5'}=7,0 Hz, 1H, H-4'), 7,10 (d, *J*_{5',6'}=8,0 Hz, 1H, H-6'), 6,74 (d, 1H, H-3'), 6,62 (t, 1H, H-5'), 5,16 (s, 2H, NH₂), 3,82 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (125 MHz, DMSO-*d*₆): 159,2 (C-3), 146,6 (C-2'), 145,8 (C-6), 140,0 (C-4), 130,3 (C-4'), 130,2 (C-6'), 125,0 (C-5), 117,4 (C-1'), 115,7 (C-5'), 115,6 (C-3'), 41,3 (N-CH₃). Számított: C₁₁H₁₀N₄O₃ (246,23): C, 53,66; H, 4,09; N, 22,75. Mért: C, 53,04; H, 3,82; N, 20,94. MS (ESI): 142, 144, 170, 201; HRMS (ESI) C₁₁H₁₀N₄O₃ [M+H]⁺: számított 247,0831; mért 247,0820.

3.2.2.30. 4-(2-Amino-5-klórphenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (214b)

213b-ből kiindulva, a kapott nyerterméknek dietil-éterrel történt szuszpendálásával, majd vízmentes acetonitrilből történt átkristályosításával narancssárga kristályt kaptam (1,04 g, 84%); Op.: 249-249,5°C; R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,20; IR (KBr) ν_{max}: 3420, 3362, 3068, 1654, 1628, 1582, 1526, 1486, 1360, 1260, 834 cm⁻¹; δ_H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,17 (s, 1H, H-5), 7,16 (dd, *J*_{3',4'}=8,6 Hz, *J*_{4',6'}=2,2 Hz, 1H, H-4'), 7,12 (d, 1H, H-6'), 6,75 (d, 1H, H-3'), 5,35 (s, 2H, NH₂), 3,81 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (125 MHz, DMSO-*d*₆): 159,0 (C-3), 145,7 (C-6), 145,6 (C-2'), 138,3 (C-4), 129,9 (C-4'), 129,3 (C-6'), 125,5 (C-5), 118,7 (C-5'), 118,3 (C-1'), 116,9 (C-3'), 41,3 (N-CH₃). Számított: C₁₁H₉N₄O₃Cl (280,68): C, 47,07; H, 3,23; N, 19,96; Cl, 12,63. Mért: C, 46,94; H, 3,08; N, 20,00; Cl, 12,69. MS (ESI): 176, 178, 204; HRMS (ESI) C₁₁H₉ClN₄O₃ [M+H]⁺: számított 281,0437; mért 281,0433.

3.2.2.31. 6-(2-Aminofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (220a)

219a-ból kiindulva, a kapott nyerstermék vízmentes acetonitrilből történt átkristályosításával sárgásbarna kristályt kaptam (0,37 g, 80%); Op.: 175-176°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,24; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3411, 3343, 3239, 1691, 1645, 1460, 1428, 1367, 1258, 1005, 816, 755 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 7,27 (m, 1H, H-4'), 7,04 (d, $J_{4,5}=7,6$ Hz, 1H, H-6'), 7,75-7,87 (m, 2H, H-3',5'), 5,74 (s, 1H, H-5), 3,84 (s, 2H, NH_2), 3,40 (s, 3H, N- CH_3), 3,20 (s, 3H, N- CH_3); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 162,4 (C-4), 152,7 (C-2), 143,4 (C-2'), 131,4, 128,8 (C-4',6'), 118,7, 116,0 (C-6,1',3',5'), 102,7 (C-5), 33,0, 28,0 (N^1 - CH_3 , N^3 - CH_3). Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (231,25): C, 62,33; H, 5,67; N, 18,17. Mért: C, 62,61; H, 5,67; N, 17,85.

3.2.2.32. 6-(2-Amino-5-klórfenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (220b)

219a-ból kiindulva, a kapott nyerstermék vízmentes acetonitrilből történt átkristályosításával sárga kristályt kaptam (0,34 g, 64%); Op.: 221-222°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,17; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3422, 3350, 3246, 1694, 1648, 1483, 1010, 823 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 7,25 (dd, $J_{3,4'}=8,6$ Hz, $J_{4',6'}=2,2$ Hz, 1H, H-4'), 7,05 (d, 1H, H-6'), 6,74 (d, 1H, H-3'), 5,74 (s, 1H, H-5), 3,85 (s, 2H, NH_2), 3,40 (s, 3H, N- CH_3), 3,21 (s, 3H, N- CH_3); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 162,5 (C-4), 152,5 (C-2), 151,1 (C-6), 141,8 (C-2'), 131,3, 128,4 (C-4',6'), 123,6 (C-5'), 119,9 (C-1'), 117,5 (C-3'), 103,0 (C-5), 33,1, 28,1 (N^1 - CH_3 , N^3 - CH_3). Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (265,70): C, 54,25; H, 4,55; N, 15,81. Mért: C, 54,55; H, 4,57; N, 15,94.

3.2.2.33. 2-(2-Aminofenil)-pirazin (229)

228-ből kiindulva, a kapott nyersterméket *flash* kromatográfiával tisztítva sárga kristályt kaptam (0,17 g, 50%); R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,20; Op.: 80-81°C; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3376, 3268, 3156, 3082, 3038, 2924, 2764, 2684, 2342, 1614, 1514, 1482, 1442, 1402, 1354, 1332, 1304, 1260, 1190, 1164, 1140, 1074, 1042, 1018, 954, 926, 844, 764, 698 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 8,99 (d, $J_{3,5}=1,4$ Hz, 1H, H-3), 8,52 (dd, $J_{5,6}=2,6$ Hz, 1H, H-5), 8,43 (d, 1H, H-6), 7,60 (dd, $J=2,6$ Hz, 1,4 Hz, 1H, H-6'), 7,22 (td, $J_{3,4'}=J_{4',5'}=7,3$ Hz, $J_{4',6'}=1,4$ Hz, 1H, H-4'), 6,75-6,85 (m, 2H, H-3',5'), 5,70 (s, 2H, NH_2), δ_C (50 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$): 154,1(C-2), 146,7 (C-2'), 143,1, 141,5, 140,7

(C-3,5,6), 130,5, 128,5 (C-4',6'), 117,9, 117,3, 117,1 (C-1',3',5'). Számított: C₁₀H₉N₃ (171,20): C, 70,16; H, 5,30; N, 24,54. Mért: C, 69,81; H, 5,23; N, 24,55.

Általános eljárás foszforoxikloriddal történő gyűrűzésre

A megfelelő amint (0,10 g) 1 órán át foszforoxikloriddal (5 ml) forraltam. A forralási idő leteltével a foszforoxiklorid maradékát vákuumban lepároltam. A maradékhoz jeges vizet (10 g) adtam és az elegy pH-ját vizes ammóniával (25%) 8-ra állítottam. Ezt követően a vizes elegyet diklórmétánnal extraháltam (4x20 ml), a szerves fázis bepárlása után kaptam a nyersterméket. Dietil-éteres szuszpendálás és oszlopkromatográfiás tisztítás után piros kristályos terméket nyertem.

3.2.2.34. 1-Metil-3-nitro-1*H*-piridazino[3,4-*b*]indol (217a)

214a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **217a** terméket (0,10 g, 43%); Op.: 209-210°C; R_f (etil-acetát): 0,65; IR (KBr) ν_{max}: 3430, 2924, 1652, 1622, 1554, 1528, 1508, 1356, 1330, 1296, 764 cm⁻¹; δ_H (500 MHz, CDCl₃): 8,99 (s, 1H, H-4), 8,23 (d, J_{5,6}=7,8 Hz, 1H, H-5), 7,92 (d, J_{7,8}=8,2 Hz, 1H, H-8), 7,80 (t, J_{6,7}=7,7 Hz, 1H, H-7), 7,43 (t, 1H, H-6), 4,66 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃): 157,4 (C-8a), 152,4 (C-9a), 144,9 (C-3), 135,1 (C-4a), 133,1 (C-7), 123,1 (C-5), 122,4 (C-4b), 121,9 (C-6), 119,6 (C-8), 112,8 (C-4), 43,5 (N-CH₃). MS (ESI): 229, 183, 156; HRMS (ESI) C₁₁H₉N₄O₂ [M+H]⁺: számított 229,0726; mért 229,0714.

3.2.2.35. 6-Klór-1-metil-3-nitro-1*H*-piridazino[3,4-*b*]indol (217b)

214b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **217b** terméket (0,08 g, 44%); Op.: 224-225°C; R_f (etil-acetát): 0,76; IR (KBr) ν_{max}: 3068, 1556, 1502, 1432, 1352, 1332, 1296, 832, 690 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, DMSO-*d*₆): 9,49 (s, 1H, H-4), 8,59 (d, J_{5,7}=3,0 Hz, 1H, H-5), 7,78 (d, J_{7,8}=7,5 Hz, 1H, H-8), 7,71 (dd, 1H, H-7), 4,51 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (50 MHz, DMSO-*d*₆): 155,2, 152,8 (C-3,9a), 145,5 (C-8a), 133,2 (C-6), 132,0 (C-4), 125,2, 123,7 (C-4a,4b), 123,5, 120,4, 116,3 (C-5,7,8), 43,4 (N-CH₃). MS (ESI): 263, 217, 190. HRMS (ESI) C₁₁H₈ClN₄O₂ [M+H]⁺: számított 263,0336; mért 263,0328.

Általános eljárás aminodiazinok azidálására

Diazotálás: A megfelelő aminoarildiazint (5,00 mmol) feloldottam 37%-os sósavban (**209a,b**, **242**, **231** esetében 40 ml – **215a,b** esetében 100ml) és kevertetés közben 0°C-ra hűtöttem. Ezután az oldathoz hozzácepegtettem nátrium-nitrit (0,73 g, 10,62 mmol) vízzel (27 ml) készült oldatát úgy, hogy a hőmérséklet 5°C alatt maradjon. Ezután az elegyet 1,5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettem.

Azidképzés: A kevertetési idő letelte után a sósavas oldathoz 0-5°C hőmérsékleten hozzácepegtettem nátrium-azid (0,66 g, 10,62 mmol) és vízmentes nátrium-acetát (5,74 g, 70,02 mmol) vízzel (24 ml) készült oldatát és 1 órán át ezen a hőmérsékleten kevertettem. Ezután az oldat pH-ját telített nátrium-karbonát oldattal semlegesre állítottam, majd diklór-metánnal (3x100 ml) ráztam ki, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítottam, végül rotációs vákuumbepárlón (hidegen) bepároltam, éterrel eldörzsöltem és szűrtem. A termék levegőn elbomlik, ezért tárolása argon atmoszféra alatt hűtve történik.

3.2.2.36. 2-Metil-5-(2-azidofenil)piridazin-3(2H)-on (209a)

207a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **209a** fehér kristályt (0,53 g, 47%); R_f (kloroform/metanol 9:1): 0,88; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2930, 2132, 1661, 1595, 1570, 1290 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, 1H, $J_{4,6}=2,2$ Hz, H-6), 7,52-7,25 (m, 4H, H-Ar), 6,97 (d, 1H, H-4), 3,83 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 160,5 (C-3), 141,9, 137,6 (C-5,2'), 137,3 (C-6), 131,1, 130,3, 127,6, 125,4, 119,0 (C-4,3',4',5',6'), 125,5 (C-1'), 39,9 (N-CH₃).

3.2.2.37. 5-(2-Azidofenil)-2-fenilpiridazin-3(2H)-on (209b)

207b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **209b** barnás kristályt (2,15 g, 98%); R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,68; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3057, 2124, 1670, 1488, 1292, 756, 720, 686 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 8,10 (d, $J_{4,6}=2,2$ Hz, 1H, H-6), 7,68 (m (átfedő), 2H, H-2'',6''), 7,54 (t, $J_{3',4'}=J_{4',5'}=8,0$ Hz, 1H, H-4'), 7,51 (m (átfedő), 2H, H-3'',5''), 7,42 (d, $J_{5',6'}=7,0$ Hz, 1H, H-6'), 7,42 (m (átfedő), 1H, H-4''), 7,38 (d, 1H, H-3'), 7,29 (t, 1H, H-5'), 7,12 (d, 1H, H-4); δ_C (125 MHz, CDCl_3): 159,9 (C-3), 141,8 (C-5),

141,3 (C-1''), 138,2 (C-6), 137,9 (C-2'), 131,4 (C-4'), 130,4 (C-6'), 129,2 (C-4), 128,3 (C-3'',5''), 128,3 (C-4''), 126,0 (C-1'), 125,5 (C-5'), 125,3 (C-2'',6''), 119,1 (C-3'). H'', C'': fenilcsoport jelei.

3.2.2.38. 4-(2-Azidofenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (215a)

214a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **215a** barnás kristályt (0,13 g, 41%); R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,67; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3420, 2924, 2140, 2100, 1668, 1586, 1572, 1520, 1490, 1360, 1300, 830, 784, 768 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 8,16 (s, 1H, H-5), 7,53 (t, $J_{3',4'}=J_{4',5'}=7,8$ Hz, 1H, H-4'), 7,47 ($J_{5',6'}=7,5$ Hz, 1H, H-6'), 7,31 (d, 1H, H-3'), 7,26 (t, 1H, H-5'), 3,98 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl_3): 159,2 (C-3), 145,1 (C-6), 139,0 (C-4), 138,5 (C-2'), 131,5 (C-4'), 130,9 (C-6'), 125,2 (C-5), 124,9 (C-5'), 124,2 (C-1'), 118,9 (C-3'), 41,8 (N-CH₃).

3.2.2.39. 4-(2-Azido-5-klórfenil)-2-metil-6-nitropiridazin-3(2H)-on (215b)

214b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **215b** barnás kristályt (0,50 g, 67%); R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,69; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3420, 2926, 2142, 1674, 1582, 1522, 1484, 1358, 1346, 1314, 826, 784, 760 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, CDCl_3): 8,16 (s, 1H, H-5), 7,48 (m, 1H, H-4'), 7,46 (m, 1H, H-6'), 7,25 (m, 1H, H-3'), 3,97 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl_3): 158,8 (C-3), 145,2 (C-6), 137,5 (C-4), 137,1 (C-2'), 131,4 (C-4'), 130,8 (C-6'), 130,3 (C-5'), 125,6 (C-5), 125,4 (C-1'), 120,1 (C-3'), 41,9 (N-CH₃).

3.2.2.40. 5-(2-Azidofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion (242)

241-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **242** sárga kristályt (0,34 g, 96%); R_f (kloroform/etil-acetát 10:1): 0,27; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3068, 2928, 2116, 1704, 1654, 1632, 1574, 1496, 1444, 1348, 930, 784, 750 cm^{-1} ; δ_H (400 MHz, CDCl_3): 7,40 (m, 1H, H-4'), 7,29 (dd, $J_{5',6'}=8,0$ Hz, $J_{4',6'}=1,6$ Hz, 1H, H-6'), 7,23 (s, 1H, H-6), 7,22 (dd, $J_{3',4'}=8,0$ Hz, $J_{3',5'}=0,8$ Hz, 1H, H-3'), 7,17 (td, $J_{4',5'}=8,0$ Hz, 1H, H-5'), 3,46 (s, 1H, N¹-CH₃), 3,41 (s, 1H, N³-CH₃); δ_C (100 MHz, CDCl_3): 162,7 (C-4), 152,2 (C-2), 142,9

(C-6), 139,3 (C-2'), 132,7 (C-6'), 130,3 (C-4'), 125,4 (C-5'), 125,1 (C-1'), 119,2 (C-3'), 111,5 (C-5), 37,8 (N^1 -CH₃), 28,9 (N^3 -CH₃).

3.2.2.41. 2-(2-Azidofenil)pirazin (231)

229-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **231** sárgásbarna kristályt (0,96 g, 97%); R_f (kloroform/etil-acetát 10:1): 0,27; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3442, 2130, 2096, 1600, 1580, 1492, 1462, 1446, 1396, 1288, 1152, 1072, 1016, 766, 742 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, CDCl₃): 9,03 (s, 1H, H-3), 8,67 (s, 1H, H-5), 8,53 (s, 1H, H-6), 7,73 (dd, $J_{5,6}=8,4$ Hz, $J_{4,6}=1,7$ Hz, 1H, H-6'), 7,50 (td, $J_{3,4}=J_{4,5}=8,0$ Hz, 1H, H-4'), 7,29 (m, 2H, H-3', 5').

Általános eljárás diazin-arilazidok gyűrűzárási reakciójára nitréneken keresztül

A megfelelő azidot (1,00 mmol) *o*-diklórbenzolban (10 ml) 1 órán át refluxoltattam, majd az *o*-diklórbenzolt vákuumban ledesztilláltam. A maradék sárgásfehér kristályt éterrel eldörzsöltem, majd szűréssel különítettem el.

3.2.2.42. 3-Metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-on (23b)

209a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **23b** sárgásfehér kristályt (0.15 g, 73%); Op.: 288-290°C (*n*-butanol) (Op. irod.^{67,19}: 298-300°C); R_f (kloroform/metanol 9:1): 0,60; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3081, 1652, 1520, 1321, 1251, 736 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆): 12,59 (s, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, H-1), 8,01 (d, 1H, $J_{8,9}=8,0$ Hz, H-9), 7,57 (d, 1H, $J_{6,7}=8,2$ Hz, H-6), 7,42 (t, 1H, $J_{7,8}=7,7$ Hz, H-7), 7,24 (t, 1H, H-8), 3,82 (s, 3H, H-N-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆): 154,6 (C-4), 139,1 (C-5a), 132,1 (C-1), 131,4 (C-4a), 126,4, 121,0, 120,8 (C-7,8,9), 120,5, 117,1 (C-9a,9b), 112,8 (C-6), 36,8 (N-CH₃). Számított: C₁₁H₉N₃O (199,21): C, 66,32; H, 4,55; N, 21,09. Mért: C, 66,42; H, 4,58; N, 21,12.

3.2.2.43. 3-Fenil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-on (23d)

209b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **23d** barnás kristályt (0,39 g, 59%); Op.: 323-324°C (izopropanol); R_f (toluol/metanol 4:1): 0,56; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3150, 3086, 3010, 1656, 1600, 1532, 1454, 1308, 760, 738 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,91 (s, 1H, N^5 -H), 8,92 (s, 1H, H-1), 8,21 (d, $J_{8,9}=8,0$ Hz, 1H, H-9), 7,65 (d (átfedő), $J_{6,7}=7,5$ Hz, 1H, H-6; m, 2H, H-2',6'), 7,54 (m (átfedő), 1H, H-7), 7,53 (m, 2H, H-3',5'), 7,43 (t, $J_{7,8}=7,3$ Hz, 1H, H-8), 7,36 (t, $J_{3',4'}=J_{4',5'}=7,5$ Hz, 1H, H-4'); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 154,4 (C-4), 142,0 (C-1'), 139,4 (C-5a), 133,7 (C-1), 131,7 (C-4a), 128,4 (C-3',5'), 127,5 (C-8), 127,1 (C-7), 126,2 (C-2',6'), 121,6 (C-4'), 121,5 (C-9), 120,7 (C-9a), 116,9 (C-9b), 113,1 (C-6). H', C': fenilcsoport jelei. Számított: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \times 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 71,10; H, 4,47; N, 15,55. Mért: C, 71,37; H, 4,15; N, 15,36; MS (ESI): 171, 219, 235, 262, 263; HRMS (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: számított 262,0980; mért 262,0992.

3.2.2.44. Pirazino[1,2-*b*]indazol (232)

Az általános eljárás során **231**-ből kapott nyersteget szilikagélén szűrtem, kloroformmal (50 ml), majd etil-acetáttal (250 ml) eluáltam. Az etil-acetátos frakciót bepároltam, amelynek során szürke kristályokat nyertem. A kapott nyersteget *flash* kromatográfiával tisztítva, majd metanolból történt átkristályosítással fehér kristályt kaptam (0,07 g, 38%); R_f (kloroform/etil-acetát 9:1): 0,25; Op.: 146-147°C; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3055, 3010, 1725, 1588, 1510, 1427, 1333, 1273, 1204, 1154, 990, 889, 811, 752 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, DMSO- d_6): 9,82 (d, $J_{1,3}=1,4$ Hz, 1H, H-1), 9,06 (dd, $J_{3,4}=4,7$ Hz, 1H, H-3), 8,44 (d, $J_{9,10}=8,2$ Hz, 1H, H-10), 8,34 (d, 1H, H-4), 7,93 (d, $J_{7,8}=8,6$ Hz, 1H, H-7), 7,67 (dd, $J_{8,9}=6,8$ Hz, 1H, H-8), 7,44 (dd, 1H, H-9); δ_C (50 MHz, DMSO- d_6): 148,8 (C-6a), 144,1 (C-1), 134,7 (C-4), 130,3 (C-10b), 129,2 (C-8), 122,5 (C-9), 121,7 (C-3), 120,6 (C-10), 116,3 (C-7), 115,1 (C-10a). Számított: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3$ (169,19): C, 70,99; H, 4,17; N, 24,84. Mért: C, 70,90; H, 4,12; N, 24,82. MS (ESI): 115, 142, 169, 170.

Általános eljárás nitropiridazinon-arilazidok gyűrzárási reakciójára nitrénen keresztül

A megfelelő azidot (1,00 mmol) xilolban (5 ml) 22 órán át refluxoltattam, majd a xilolt vákuumban ledesztilláltam. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottam, etanolból történt átkristályosítás után halványsárga kristályokat kaptam.

3.2.2.45. 2-Metil-4-nitro-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1(2*H*)-on (216a)

215a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **216a** terméket (0,03 g, 36%); Op.: 314-316°C; R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,33; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3276, 1654, 1592, 1544, 1436, 1342, 1322, 760 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,65 (s, 1H, NH), 8,23 (d, $J_{8,9}=7,8$ Hz, 1H, H-9), 7,82 (d, $J_{6,7}=8,3$ Hz, 1H, H-6), 7,59 (t, $J_{7,8}=7,7$ Hz, 1H, H-7), 7,42 (t, 1H, H-8), 3,92 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 158,0 (C-1), 139,0 (C-5a), 136,9 (C-4), 129,1 (C-4a), 127,5 (C-7), 122,6 (C-8), 121,9 (C-9a), 121,2 (C-9), 113,5 (C-6), 112,7 (C-9b), 40,7 (N-CH₃). MS (ESI): 245, 199, 169, 144. HRMS (ESI) C₁₁H₉N₄O₃ [M+H]⁺: számított 245,0675; mért 245,0675.

3.2.2.46. 8-Klór-2-metil-4-nitro-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1(2*H*)-on (216b)

215b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **216a** terméket (0,12 g, 53%); Op.: 354-354,5°C; R_f (kloroform/etil-acetát 95:5): 0,48; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3258, 1652, 1590, 1550, 1440, 1338, 1232, 800 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,15 (s, 1H, H-9), 7,81 (d, $J_{6,7}=8,8$ Hz, 1H, H-6), 7,61 (dd, $J_{7,9}=2,1$ Hz, 1H, H-7), 3,91 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 157,5 (C-1), 137,4 (C-5a), 136,5 (C-4), 129,7 (C-4a), 127,2 (C-7), 126,8 (C-8), 122,7 (C-9a), 119,8 (C-9), 114,8 (C-6), 111,7 (C-9b), 39,5 (N-CH₃). MS (ESI): 279, 233, 207, 203, 198, 152, 149, 121, 57. HRMS (ESI) C₁₁H₈ClN₄O₃ [M+H]⁺: számított 279,0285; mért 279,0298.

Általános eljárás uracil-arilaminok gyűrűzárási reakciójára diazóniumsón keresztül

A megfelelő aminodiazint (5,00 mmol) feloldottam 37%-os sósavban (40 ml) és kevertetés közben 0°C-ra hűtöttem. Ezután az oldathoz hozzácepegtettem nátrium-nitrit (0,73 g, 10,62 mmol) vízzel (27 ml) készült oldatát úgy, hogy a hőmérséklet 5°C alatt maradjon. Ezután az elegyet 1.5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettem. Ezután az oldat pH-ját telített nátrium-karbonát oldattal semlegesre állítottam, majd diklór-metánnal (3x100 ml) ráztam ki, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítottam, végül a szerves fázist rotációs vákuumbepárlón bepároltam. A kapott nyerstermék *n*-butanolból történt átkristályosításával nyertem a tisztított végterméket.

3.2.2.47. 1,3-Dimetilpirimido[5,4-*c*]cinnolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (222a)

220a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **222a** fehér kristályos terméket (0,69 g, 57%); Op.: 257-258°C; R_f (kloroform/metanol 9:1): 0,55; IR (KBr) ν_{max}: 1718, 1673, 1512, 1457, 1375, 1063, 786 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, CDCl₃): 8,74 (d, *J*_{7,8}=8,0 Hz, 1H, H-7), 8,50 (d, *J*_{9,10}=8,0 Hz, 1H, H-10), 8,04 (t, 1H, *J*_{8,9}=8,0 Hz, H-9), 7,89 (t, 1H, H-8), 4,06 (s, 1H, 3-CH₃), 3,63 (s, 1H, 1-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃): 159,8 (C-4), 151,8 (C-2,6a), 137,2 (C-10b), 132,5, 131,6, 130,9 (C-8,9,10), 124,1 (C-7,4a), 115,0 (C-10a), 38,2 (*N*¹-CH₃), 29,2 (*N*³-CH₃). Számított: C₁₂H₁₀N₄O₂ (242,24): C, 59,50; H, 4,16; N, 23,13. Mért: C, 59,47; H, 4,17; N, 22,84. MS (ESI): 102, 114, 129, 242, 243.

3.2.2.48. 9-Klór-1,3-dimetilpirimido[5,4-*c*]cinnolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (222b)

220b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **222b** halvány sárga kristályos terméket (0,75 g, 54%); Op.: 218-219°C; R_f (kloroform/metanol 9:1): 0,63; IR (KBr) ν_{max}: 1721, 1668, 1502, 1441, 1363, 1286, 1246, 1216, 1084, 847 cm⁻¹; δ_H (200 MHz, CDCl₃): 8,58 (d, *J*_{7,8}=9,0 Hz, 1H, H-7), 8,46 (d, *J*_{8,10}=1,5 Hz, 1H, H-10), 7,93 (dd, 1H, H-8), 4,04 (s, 3H, N-CH₃), 3,57 (s, 3H, N-CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃): 159,3 (C-4), 151,3, 149,9, 137,3, 136,3, 133,4, 132,8 (C-8,10), 130,2, 123,3 (C-7), 115,8 (C-10a), 38,0, 29,2 (*N*¹-CH₃, *N*³-CH₃). Számított: C₁₂H₉ClN₄O₂ (276,78): C, 52,09; H, 3,28; N, 20,25; Cl, 12,81. Mért: C, 52,22; H, 3,26; N, 20,20 Cl, 12,80. MS (ESI): 44, 163, 243, 276, 277.

Metilezés dimetil-szulfáttal, valamint ezt követő sóképzés hidrogéntetrafluoroboráttal

3.2.2.49. 2,3-Dimetil-4(3*H*)-oxo-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indolium-tetrafluoroborát (210)

3-Metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-ont (**23b**) (1,00 mmol, 0,20 g) dimetil-szulfátban (5 ml) szuszpendáltam, majd 7 órán át 100°C-n melegítettem. A reakcióidő letelte után a dimetil-szulfátot vákuumban ledesztilláltam, a maradékhoz jeges vizet (5 g) adtam, 10 percig kevertettem. Ezt követően hidrogén-tetrafluoroboráttal (2 ml) 2 órán át ismét kevertettem, majd a képződött fehér kristályokat (0,25 g) szűrtem, acetonitril-víz elegyből kristályosítottam át (0,11 g, 37%); Op.: 292-295°C; R_f (butil-acetát/ecetsav/etanol/víz 3:2:1:1): 0,28; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3420, 3180, 1650, 1600, 1540, 1370, 1260, 1180, 1040, 740 cm^{-1} ; δ_H (200 MHz, DMSO- d_6): 14,17 (s, 1H, H-NH₂), 9,94 (s, 1H, H-1), 8,10 (d, 1H, $J_{8,9}$ = 8,0 Hz, H-9), 7,80-7,40 (m, 3H, H-6,7,8), 4,45 (s, 3H, H-N(2)CH₃), 4,03 (s, 3H, H-N(3)CH₃); δ_C (50 MHz, DMSO- d_6): 151,72 (C-4), 139,81 (C-5a), 138,19 (C-1), 133,53 (C-4a), 128,79, 124,10, 121,35 (C-7,8,9), 121,5 (C-9b), 114,2 (C-6), 113,4 (C-9a), 47,5 (N^2 -CH₃), 32,18 (N^3 -CH₃). Számított: C₁₂H₁₂N₃OBF₄ (301,05): C, 47,88; H, 4,02; N, 13,96; Mért: C, 47,75; H, 4,11; N, 13,86.

Metilezés dimetil-szulfáttal

3.2.2.50. 3,5-Dimetil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-on (23c)

3-Metil-5*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-ont (**23b**) (0,50 mmol, 0,10 g) vízmentes dimetil-formamidban (3 ml) oldottam, majd ehhez kálium-karbonátot (1,44 mmol, 0,20 g) adtam, és dimetil-szulfáttal (2,10 mmol, 0,27 g, 0,20 ml) szobahőmérsékleten 4 órán át kevertettem. Utána a reakcióelegyet jeges vízre (15 g) öntöttem, kloroformmal (3x20 ml) extraháltam, vízmentes nátrium-szulfáton szárítottam, bepároltam, a szilárd anyagot dietil-éterrel eldörzsöltem, majd a képződött fehér kristályt leszűrtem (0,09 g, 85%); Op.: 211-212,5°C (Op. irod.⁶⁷: 211°C); R_f (kloroform/metanol 9:1): 0,89; δ_H (200 MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H, H-1), 8,00 (d, 1H, H-9), 7,58-7,34 (m, 3H, H-6,7,8), 4,35 (s, 3H, N^5 -CH₃), 3,93 (s, 3H, N^3 -CH₃); δ_C (50 MHz, CDCl₃): 132,3 (C-1), 127,2, 121,9, 121,0 (C-7,8,9), 110,6 (C-6), 39,3 (N^3 -CH₃), 31,5 (N^5 -CH₃).

Általános eljárás iminofoszforánok előállítására

A megfelelő arilazidot (1,00 mmol) trifenilfoszfínnal (1,00 mmol) desztillált diklórmétánban (15 ml) szobahőmérsékleten argon atmoszférában 3 órán keresztül kevertettem, amelynek során a megfelelő iminofoszforán képződött. Bepárlást követően a sárga nyersterméket átkristályosítással (**235**, **244**), illetőleg oszlopkromatográfiásan (**238a**, **238b**, **238c**, **243**, **244**, **248**) tisztítottam.

3.2.2.51. 4-Bróm-5-(trifenilfoszforanilidénamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (235)

234-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **235** terméket (4,39 g, 72%); Op.: 223-223,8°C (diklór-metán); R_f (toluol/metanol 7:3): 0,33; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3052, 2940, 1638, 1568, 1478, 1436, 1396, 1332, 1226, 1108, 942, 720, 692, 530, 504 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 7,82-7,63 (m, 15H, fenil protonok), 6,88 (s, 1H, H-6), 3,50 (s, 3H, CH_3); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 158,3 (C-3), 150,9 (C-5), 132,9 (C-4'), 132,3 (C-6), 132,1 (C-2',6'), 129,4 (C-3',5'), 128,4 (C-1'), 110,0 (C-4), 39,4 (CH_3); C' fenil jelek; P-C csatolási állandók: $^1J_{\text{P,C-1'}} = 101$, $^2J_{\text{P,C-2',-6'}} = 11$, $^3J_{\text{P,C-3',-5'}} = 12$, $^4J_{\text{P,C-4'}} = 2,3$, $^3J_{\text{P,C-4}} = 24$, $^3J_{\text{P,C-6}} = 12$. Számított: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{POBr}$ (464,30): C, 59,50; H, 4,12; N, 9,05. Mért: C, 59,95; H, 4,07; N, 9,06.

3.2.2.52. 5-(2-Trifenilfoszforanilidénaminofenil)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (238a)

209a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **238a** terméket (0,17 g, 84%); Op.: 81-82°C; R_f (etilacetát/kloroform 4:1): 0,51; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3854, 3422, 1654, 1586, 1472, 1436, 1338, 1106, 750, 718, 694 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 8,42 (d, $J_{4,6}=1,5$ Hz, 1H, H-6), 7,67 (m, 6H, H-2'',6''), 7,54 (m, 6H, H-3'',5''), 7,46 (m, 3H, H-4''), 7,20 (d, $J_{5',6'}=7,0$ Hz, 1H, H-6'), 7,08 (d, 1H, H-4), 6,94 (t, $J_{3',4'}=J_{4',5'}=7,0$ Hz, 1H, H-4'), 6,70 (t, 1H, H-5'), 6,54 (d, 1H, H-3'), 3,83 (s, 3H, NCH_3); δ_C (125 MHz, CDCl_3): 161,5 (C-3), 149,2 (C-2'), 147,0 (C-5), 140,1 (C-6), 132,5-128,5 (C-4',6',1'',2'',3'',4'',5'',6''), 126,2 (C-4), 122,2 (C-3'), 117,6 (C-5'), 39,4 (NCH_3); H', C': fenilamino csoport fenil-hidrogén- és szénatomjai; H'', C'': trifenilfoszforanilidén csoport hidrogén- és szénatomjai. Számított: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OPx}1/2\text{H}_2\text{O}$ (470,51): C, 74,03; H, 5,36; N, 8,93. Mért: C, 74,41; H, 5,22; N, 8,70.

3.2.2.53. 2-Fenil-5-(2-trifenilfoszforanilidénaminofenil)piridazin-3(2H)-on (238b)

209b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **238b** terméket (0,89 g, 85%); olaj; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,44; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3052, 2924, 1660, 1586, 1472, 1434, 1336, 1106, 718, 692 cm^{-1} . δ_H (500 MHz, CDCl_3): 8,56 (d, $J_{4,6}=8,0$ Hz, 1H, H-6), 7,73 (m, 2H, H-2'',6''), 7,54 (m, 3H,4'''), 7,51 (m, 2H, H-3'',5''), 7,46 (m, 6H, H-3''',5'''), 7,39 (m, 1H, H-4''), 7,30 (m, 6H, H-2''',6'''), 7,29 (m, 1H, H-6'), 7,15 (d, 1H, H-4), 6,99 (m, 1H, H-4'), 6,76 (m, 1H, H-5'), 6,58 (m, 1H, H-3'), δ_C (125 MHz, CDCl_3): extrém módon kiszélesedett jelek. H'', C'': *N*-fenilcsoport hidrogén- és szénatomjai; H''', C''': trifenilfoszforanilidén csoport hidrogén- és szénatomjai. MS (ESI): 520, 525; HRMS (ESI) $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: számított 524,1892; mért 524,1897.

3.2.2.54. 5-(2-Trifenilfoszforanilidénamino-5-klórfenil)-2-metilpiridazin-3(2H)-on (238c)

209c-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **238c** terméket (0,31 g, 80%); Op.: 181,2-181,8°C; R_f (kloroform/metanol 50:1): 0,20; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3052, 1654, 1582, 1468, 1436, 1326, 1108, 806, 720, 694 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,29 (d, $J_{4,6}=2,0$ Hz, 1H, H-6), 7,68 (m, 6H, H-2'',6''), 7,63 (m, 6H, H-3'',5''), 7,54 (m, 3H, H-4''), 7,28 (dd, $J_{4',6'}=3,0$ Hz, $J_{3',6'}=2,0$ Hz, 1H, H-6'), 7,08 (d, 1H, H-4), 6,94 (dd, $J_{3',4'}=8,7$ Hz, 1H, H-4'), 6,36 (d, 1H, H-3'), 3,71 (s, 3H, NCH_3), δ_C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 159,9 (C-3), 148,1 (C-2'), 144,7 (C-1'), 138,6 (C-6), 132,2 (C-4''), 132,0 (C-2'',6''), 129,6 (C-5), 129,5 (C-4'), 129,2 (C-1''), 129,0 (C-3'',5''), 128,9 (C-6'), 125,9 (C-4'), 122,5 (C-3'), 120,7 (C-5'), 39,0 (NCH_3); P-C csatolási állandók: $^1J(\text{P}, \text{C}-1'') = 100,0$ Hz, $^2J(\text{P}, \text{C}-2'',6'') = 10,0$ Hz, $^3J(\text{P}, \text{C}-3'',5'') = 12,0$ Hz, $^4J(\text{P}, \text{C}-4'') = 2,3$ Hz, $^3J(\text{P}, \text{C}-3') = 11,0$ Hz, $^4J(\text{P}, \text{C}-6') = 1,0$ Hz; H', C': fenilamino csoport fenil-hidrogén és szénatomjai; H'', C'': trifenilfoszforanilidén csoport hidrogén- és szénatomjai. Számított: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{OP}$ (495,95): C, 70,23; H, 4,67; N, 8,47. Mért: C, 70,27; H, 4,70; N, 8,35.

3.2.2.55. 5-(2-Trifenilfoszforanilidénaminofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (243)

242-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **243** terméket (0,46 g, 78%); olaj; R_f (toluol/metanol 4:1): 0,40; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3052, 3006, 2926, 1700, 1656, 1586, 1482, 1436, 1338, 1274, 750, 694 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 7,65 (m, 6H, H-2'',6''), 7,49 (m, 3H, H-4''), 7,41 (m, 6H, H-3'',5''), 7,32 (s, 1H, H-6), 7,27 (m, 1H, H-6'), 6,85 (td, $J_{4',5'}=J_{5',6'}=7,4$ Hz, $J_{3',5'}=1,8$ Hz, 1H, H-5'), 6,69 (t, $J_{3',4'}=7,0$ Hz, 1H, H-4'), 6,52 (dt, $J_{3',6'}=1,0$ Hz, 1H, H-3'), 3,36, 3,35 (s, 1H, N^l -CH₃; s, 1H, N^3 -CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl_3): 163,3 (C-4), 152,7 (C-2), a többi jel extrém kiszélesedett jel; H': trifenilfoszforanilidén csoport hidrogénatomjai. MS (ESI): 239, 279, 344, 388; HRMS (ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: számított 492,1841; mért 492,1801.

3.2.2.56. 6-Fenil-5-(trifenilfoszforanilidénamino)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (244)

146-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **244** terméket (0,62 g, 82%); Op.: 217-218°C (vízmentes etanol); R_f (etil-acetát/kloroform 4:1): 0,50; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3052, 1686, 1634, 1588, 1570, 1480, 1434, 1348, 1106, 746, 714, 694, 524 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,55 (t, $J_{2',3'}=J_{3',4'}=J_{4',5'}=J_{5',6'}=6,6$ Hz, 2H, H-3',5'), 7,52 (t, $J_{4',5'}=7,9$ Hz, 1H, H-4'), 7,46 (m, 3H, H-4''), 7,45 (m, 6H, H-2'',6''), 7,42 (d, 2H, H-2',6'), 7,36 (m, 6H, H-3'',5''), 3,08 (s, 1H, N^3 -CH₃), 3,00 (s, 1H, N^l -CH₃); δ_C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 162,3 (C-4), 149,8 (C-2), 137,4 (C-6), 134,7 (C-1',1''), 131,9 (C-2'',6''), 129,9 (C-2',6'), 128,7 (C-5), 128,4 (C-3',5',3'',5''), 127,9 (C-4',4''), 34,4 (N^l -CH₃), 28,2 (N^3 -CH₃); P-C csatolási állandók: $^1J(\text{P}, \text{C}-1'') = 102,0$ Hz, $^2J(\text{P}, \text{C}-2'',6'') = 9,5$ Hz, $^3J(\text{P}, \text{C}-3'',5'') = 11,7$ Hz, $^4J(\text{P}, \text{C}-4'') = 2,5$ Hz; H', C': fenilcsoport hidrogén- és szénatomjai; H'', C'': trifenilfoszforanilidén csoport hidrogén- és szénatomjai. Számított: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{Px}1/2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (514,56): C, 72,36; H, 5,68; N, 8,17. Mért: C, 72,32; H, 5,22; N, 8,09.

3.2.2.57. 2-(2-Trifenilfoszforanilidénaminofenil)pirazin (248)

231-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **248** terméket (0,28 g, 67%); Op.: 142,5-143,5°C; R_f (toluol/metanol 4:1): 0,45; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3052, 1656, 1590, 1484, 1464, 1436, 1350, 1298, 716, 694 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CDCl_3): 9,63 (m, 1H, H-3), 8,59 (m, 1H, H-5), 8,38 (d, 1H, H-6), 7,68 (m, 7H, H-6',2'',6''), 7,53 (m, 3H, H-4''), 7,45 (m, 6H, H-3'',5''), 6,97 (m, 1H, H-4'), 6,83 (m, 1H, H-5'), 6,63 (m, 1H, H-3'); δ_C (125 MHz, CDCl_3): extrém kiszélesedett jelek; H'', C'': trifenilfoszforanilidén csoport hidrogén- és szénatomjai. Számított: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{P}$ (431,48): C, 77,94; H, 5,14; N, 9,74; Mért: C, 77,76; H, 5,09; N, 9,60. MS (ESI): 388, 409, 476. HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: számított 432,1630; mért 432,1637.

Általános eljárás fenilizocianáttal történő gyűrűzárási reakcióra

A megfelelő iminofoszforánhoz (1,00 mmol) – amelyet vízmentes toluolban (20 ml) oldottam fel, majd 0°C-ra hűtöttem le – 0-5°C között, argon atmoszférában, vízmentes toluolban (10 ml) oldott fenil-izocianátot (1,34 mmol, 0,15 ml) csepegtettem, majd a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 órán át kevertettem. Ezután 140°C-n 24 órát forraltam, ezt követően szárazra pároltam, végül oszlopkromatográfiás elválasztást alkalmazva (az eluensek a megfelelő vegyületeknél kerültek feltüntetésre) nyertem a két sárga színű kristályos terméket.

3.2.2.58. 5-[2-(1-Metil-6(2H)-oxopiridazin-4-il)-fenilamino]-3-metilpiridazino[4,5-c]kinolin-4(3H)-on (240a)

238a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **240a** terméket (0,12 g, 45%); Op.: 274-275°C; R_f (etilacetát/kloroform 9:1): 0,36; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3445, 1651, 1583, 1542, 1401, 1189, 1117, 758 cm^{-1} ; δ_H (400 MHz, CF_3COOD): 9,22 (s, 1H, H-1), 8,62 (s, 1H, H-3''), 8,50 (d, $J_{9,10}=8,3$ Hz, 1H, H-10), 7,97 (t, $J_{7,8}=J_{8,9}=8,1$ Hz, 1H, H-8), 7,88-7,75 (m, 6H, H-9,3',4',5',6',5''), 7,65 (d, 1H, H-7), 4,08, 4,05 (s, 3H, N^3CH_3 ; s, 3H, $\text{N}^{1''}\text{CH}_3$); δ_C (100 MHz, CF_3COOD): 166,4 (C-4), 164,2 (C-6''), 156,1 (C-5), 149,1 (C-4''), 146,2 (C-3''), 143,2 (C-10b), 140,9 (C-8), 140,6 (C-6a), 137,9 (C-5'), 137,7 (C-1), 135,9 (C-3',4'), 135,5 (C-1'), 134,1 (C-2'), 132,5 (C-9), 131,7 (C-6'), 130,6 (C-5''),

129,0 (C-10), 122,8 (C-7), 120,2 (C-10a), 114,3 (C-4a), 45,0, 44,6 (N^3 -CH₃, $N^{l''}$ -CH₃); H', C': fenilcsoport jelei; H'', C'': piridazinilcsoport jelei. MS (ESI): 199, 212, 411. Számított: C₂₃H₁₈N₆O₂ (410,43): C, 67,31; H, 4,42; N, 20,48. Mért: C, 67,00; H, 4,38; N, 20,39.

3.2.2.59. 5-Fenilamino-3-metilpiridazino[4,5-*c*]kinolin-4(3*H*)-on (239a)

238a-ból kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **239a** terméket (0,04 g, 10%); Op.: 178-181°C; R_f (etilacetát/kloroform 9:1): 0,85; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3568, 3422, 3062, 2852, 1654, 1640, 1598, 1542, 744 cm⁻¹; δ_{H} (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11,86 (s, 1H, NH), 9,31 (s, 1H, H-1), 8,59 (d, $J_{9,10}$ =8,3 Hz, 1H, H-10), 8,03 (d, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=7,9$ Hz, 2H, H-2',6'), 7,80 (m, 2H, H-7,8), 7,50 (m, 1H, H-9), 7,41 (t, $J_{3',4'}=7,4$ Hz, 2H, H-3',5'), 7,08 (t, $J_{4',5'}=7,4$ Hz, 1H, H-4'), 3,87 (s, 3H, NCH₃); δ_{C} (125 MHz, DMSO-*d*₆): 159,8 (C-4), 151,1 (C-5), 148,3 (C-6a), 139,7 (C-1'), 134,9 (C-4a), 134,0 (C-1), 132,6 (C-8), 128,9 (C-3',5'), 128,3, 116,4 (C-10b, C-10a), 126,8 (C-7), 124,3 (C-10), 124,0 (C-9), 122,5 (C-4'), 119,5 (C-2',6'), 39,5 (NCH₃); H', C': fenilcsoport jelei. MS (ESI): 303, 274. HRMS (ESI): C₁₈H₁₅N₄O[M+H]⁺: számított 303,1246; mért 303,1252.

3.2.2.60. 3-Fenil-5-[2-(1-fenil-6(2*H*)-oxopiridazin-4-il)-fenilamino]-piridazino[4,5-*c*]kinolin-4(3*H*)-on (240b)

238b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **240b** terméket (0,15 g, 52%); Op.: 310-311°C; R_f (kloroform/etilacetát 10:1): 0,19; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3424, 3058, 2924, 1662, 1648, 1588, 1568, 1536, 1450, 756, 684 cm⁻¹; δ_{H} (500 MHz, CF₃COOD): 9,3 (s, 1H, H-1), 8,53 ($J_{3'',5''}=1,9$ Hz, 1H, H-3''), 8,50 (d, $J_{9,10}$ =8,3 Hz, 1H, H-10), 7,95 (t, $J_{7,8}=J_{8,9}=7,9$ Hz, 1H, H-8), 7,78 (átfedő, 1H, H-5''), 7,77 (átfedő, 1H, H-9), 7,73-7,80 (átfedő, 4H, H-3',4',5',6'), 7,67 (d, $J_{7,9}=7,9$ Hz, 1H, H-7), 7,30-7,60 (átfedő, 10H, Ph-H); δ_{C} (125 MHz, CF₃COOD): 165,3, 164,5 (C-4,-6''), 156,5 (C-5), 148,6 (C-4''), 145,4 (C-3''), 143,8 (C-10b), 143,1, 143,0 (Ph-C-1''', Ph-C-1'''), 141,4 (C-8), 141,2 (C-6a), 138,6 (C-1), 137,9 (C-5'), 136,0 (C-3',4'), 135,5 (C-1'), 135,2, 135,1, 134,1, 134,0 (Ph-C-2'''-6'''-2''''-6'''), 134,3 (C-2'), 133,4 (C-6'), 132,9 (C-9), 131,4 (C-5''), 129,3 (C-10), 122,9 (C-7), 120,5 (C-10a), 115,1 (C-4a); H''': N^3 -fenilcsoport jelei; H''': $N^{l''}$ -

fenilcsoport jelei. MS (ESI): 536, 541. HRMS (ESI): $C_{33}H_{22}N_6O_2$ $[M+H]^+$: számított 535,1882; mért 535,1884.

3.2.2.61. 3-Fenil-5-fenilaminopiridazino[4,5-*c*]kinolin-4(3*H*)-on (239b)

238b-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **239b** terméket (0,08 g, 20%); Op.: 189-190°C; R_f (kloroform/etilacetát 10:1): 0,88; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3426, 2924, 1724, 1658, 1602, 1578, 1552, 1448, 1314, 756, 688 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6): 11,70 (s, 1H, NH), 9,46 (s, 1H, H-1), 8,64 (d, $J_{9,10}=8,2$ Hz, 1H, H-10), 8,02 (d, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=7,8$ Hz, 2H, H-2',6'), 7,83 (m, 2H, H-7,8), 7,67 (d, $J_{5'',6''}=7,7$ Hz, 1H, H-6''), 7,59 (t, $J_{4'',5''}=7,5$ Hz, 1H, H-5''), 7,52 (m (átfedő), 2H, H-9,4''), 7,40 (t, 2H, H-3',5'), 7,08 (t, $J_{3',4'}=J_{4',5'}=7,4$ Hz, 1H, H-4'); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6): 159,8 (C-4), 151,3 (C-5), 148,6 (C-6a), 141,3 (C-1'), 139,6 (C-1''), 134,9 (C-10b), 134,8 (C-1), 132,9 (C-8), 128,9 (C-3'',5''), 128,8 (C-3',5'), 128,4 (C-9), 126,9 (C-7), 126,3 (C-2',6'), 124,4 (C-10), 124,2 (C-4'), 122,6 (C-4''), 119,6 (C-2'',6''), 116,4 (C-10a), 110,0 (C-4a); H', C': N^3 -fenilcsoport jelei; H'', C'': N^5 -fenilaminocsoport fenil-jelei. MS (ESI): 272, 365. HRMS (ESI) $C_{23}H_{16}N_4O$ $[M+H]^+$: számított 365,1402; mért 365,1397.

3.2.2.62. 5-[2-(1-Metil-6(2*H*)-oxopiridazin-4-il)-4-klór-fenilamino]-9-klór-3-metilpiridazino[4,5-*c*]kinolin-4(3*H*)-on (240c)

238c-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **240c** terméket (0,10 g, 49%); Op.: 316,8-317,2°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,62; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3422, 3070, 1654, 1582, 1562, 1534, 1406, 1330, 826, 708 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CF_3COOD): 9,15 (s, 1H, H-1), 8,52 (s, 1H, H-3''), 8,48 (s, 1H, H-10), 7,91 (d, $J_{7,8}=9,0$ Hz, 1H, H-8), 7,80 (d, $J_{5',6'}=9,0$ Hz, 1H, H-5'), 7,79 (s, 1H, H-5''), 7,73 (s, 1H, H-3'), 7,72 (d, 1H, H-6'), 7,64 (dd, $J_{7,10}=1,6$ Hz, 1H, H-7), 4,07, 4,02 (s, 3H, N^3-CH_3 ; 3H, $N^{1''}-CH_3$); δ_C (125 MHz, CF_3COOD): 167,2, 164,2 (C-4,6''), 156,4 (C-5), 147,5 (C-4'), 145,3 (C-3''), 143,0 (C-4'), 142,4 (C-10b), 141,3 (C-8), 139,8 (C-6a), 139,3 (C-9), 137,8 (C-5'), 137,6 (C-1'), 137,5 (C-1), 136,0 (C-3'), 133,4 (C-6'), 132,6 (C-2'), 131,8 (C-5''), 128,7 (C-10), 124,2 (C-7), 121,6 (C-10a), 115,0 (C-4a), 45,0 (N^3-CH_3 , $N^{1''}-CH_3$); H', C': fenilcsoport jelei; H'', C'': piridazinilcsoport jelei. Számított: $C_{23}H_{16}Cl_2N_6O_2$ (479,33): C, 57,63; H, 3,36; N, 17,53; Cl, 14,79. Mért: C, 57,87; H, 3,43; N, 17,20, Cl, 14,77.

3.2.2.63. 5-Fenilamino-9-klór-3-metilpiridazino[4,5-*c*]kinolin-4(3*H*)-on (239c)

238c-ből kiindulva a fenti eljárás szerint állítottam elő a **239c** terméket (0,07 g, 23%); Op.: 259,5-260°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,92; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3428, 2924, 1654, 1614, 1598, 1540, 1108, 820, 752 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CF_3COOD): 9,14 (s, 1H, H-1), 8,44 (s, 1H, H-10), 7,86 (d, $J_{7,8}=8,9$ Hz, 1H, H-8), 7,66 (m, 2H, H-3',5'), 7,61 (m, 2H, H-7,4'), 7,49 (d, $J_{2',3'}=J_{5',6'}=7,3$ Hz, 2H, H-2',6'), 4,13 (s, 3H, NCH_3); δ_C (125 MHz, CF_3COOD): 162,0 (C-4), 153,5 (C-5), 140,2 (C-4a), 139,0 (C-8), 137,1 (C-6a,9), 135,4 (C-1), 133,6 (C-3',5'), 133,4 (C-1'), 133,3 (C-4'), 128,0 (C-2',6'), 126,4 (C-10), 122,0 (C-7), 118,8 (C-10a), 112,8 (C-10b), 42,8 (NCH_3); H', C': fenilcsoport jelei. MS (ESI): 337, 308. HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$: számított 337,0856; mért 337,0844.

Tiokarbamid származék előállítása aminovegyületből

3.2.2.64. *N*-[2-(1,3-Dimetil-2,6(1*H*,3*H*)-dioxopirimidin-4-il)fenil]-*N'*-feniltiokarbamid (245)

6-(2-Aminofenil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diont (**220a**) (1,00 mmol, 0,23 g) feloldottam vízmentes acetonitrilben (10 ml), utána hozzáadtam fenil-izotiocianátot (1,00 mmol, 0,14 g, 0,12 ml), katalizátorként pedig 4-dimetilaminopiridint (0,17 mmol, 0,02 g) és a reakcióelegyet 85°C-n 24 órán át argon atmoszférában forraltam. A kivált szürkésfehér kristályokat (0,19 g, 52%) szűréssel izoláltam. Op.: 212-212,5°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,20; IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3280, 3130, 2964, 1694, 1652, 1534, 1508, 1444, 1272, 762, 700 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,86 (s, 1H, NH-C-1''), 9,38 (s, 1H, NH-C-2'), 7,62 (dd, $J_{5',6'}=7,9$ Hz, $J_{4',6'}=0,9$ Hz, 1H, H-6'), 7,53 (td, $J_{4',5'}=7,6$ Hz, $J_{3',5'}=1,8$ Hz, 1H, H-5'), 7,44 (dd, $J_{3',4'}=7,6$ Hz, 1H, H-3'), 7,39 (d, $J_{2'',3''}=J_{5'',6''}=6,6$ Hz, 2H, H-2'',6''), 7,38 (m (átfedő), 1H, H-4'), 7,31 (t, $J_{4'',5''}=7,5$ Hz, 2H, H-3'', -5''), 7,13 (t, $J_{3'',4''}=7,3$ Hz, 1H, H-4''), 5,69 (s, 1H, H-5), 3,24 (s, 3H, $\text{N}^3\text{-CH}_3$), 3,07 (s, 3H, $\text{N}^1\text{-CH}_3$); δ_C (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 180,4 (C=S), 161,5 ($\text{C}^4=\text{O}$), 152,0 ($\text{C}^2=\text{O}$), 151,7 (C-6), 139,0 (C-1''), 136,8 (C-2'), 130,1 (C-5'), 129,6 (C-1'), 129,3 (C-4'), 128,9 (C-6'), 128,5 (C-3'',5''), 126,2 (C-3'), 124,7 (C-4''), 123,5 (C-2'',6''), 101,9

(C-5), 33,8 (N^1 -CH₃), 27,5 (N^3 -CH₃); H⁺, C⁺: S=C-NH-Ph jelek. MS (ESI): 283, 327, 344, 388. HRMS (ESI) C₁₉H₁₈N₄O₂S [M+H]⁺: számított 367,1229; mért 367,1240.

Karbodiimid előállítása tiokarbamid származékból és azt követő gyűrűzárás

3.2.2.65. 5-Fenilamino-1,3-dimetilpirimido[5,4-c]kinolin-2,4(1H,3H)-dion (247)

245 Tiokarbamid származékot (0,82 mmol, 0,30 g) diklórmétánban (200 ml) oldottam, hozzáadtam trietil-amint (3,14 mmol, 0,32 g, 0,44 ml), 4-dimetilaminopiridint (0,23 mmol, 0,03 g) és az oldathoz csepegtettem metánszulfonil-kloridot (5,30 mmol, 0,61 g, 0,41 ml). 3 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után zöldessárga oldatot kaptam. Vákuumban történő bepárlást követően a nyersterméket (karbodiimidet) azonnal tovább dolgoztam.

246 Karbodiimidet - a nyers karbodiimid tömegére vonatkoztatott tízszeres mennyiségű - vízmentes xilolban forrón oldottam, majd 10 órás forralás után a xilolt lepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, végül metanolból történő átkristályosítással kaptam a **247** sárgásbarna kristályos végterméket (0,18 g, 66%); Op.: 208-208,5°C; R_f (kloroform/metanol 40:1): 0,77; IR (KBr) ν_{max}: 4400-1800 (széles), 1700, 1660, 1596, 1548, 1352, 1042, 800, 754, 690 cm⁻¹; δ_H (500 MHz, CDCl₃): 11,26 (s, 1H, NH), 8,01 (d, J_{9,10}=7,5 Hz, 1H, H-10), 7,94 (d, J_{2',3'}=J_{5',6'}=10,0 Hz, 2H, H-2',6'), 7,75 (d, J_{7,8}=7,5 Hz, 1H, H-7), 7,62 (t, J_{8,9}=7,5 Hz, 1H, H-8), 7,36 (t, J_{3',4'}=J_{5',6'}=8,0 Hz, 2H, H-3',5'), 7,22 (t, 1H, H-9), 7,07 (t, 1H, H-4'), 3,91 (s, 3H, N^1 -CH₃), 3,50 (s, 3H, N^3 -CH₃); δ_C (125 MHz, CDCl₃): 163,9 (C⁴=O), 152,9 (C²=O), 152,5, 152,0, 150,9 (C-6a,10b,5), 140,6 (C-1'), 133,1 (C-8), 129,4 (C-3',5'), 128,8 (C-7), 126,1 (C-10), 123,4 (C-4'), 122,5 (C-9), 121,3 (C-2',6'), 114,0 (C-10a), 98,3 (C-4a), 41,5 (N^1 -CH₃), 29,2 (N^3 -CH₃). MS (ESI): 300, 327, 344, 388. HRMS (ESI) C₁₉H₁₆N₄O₂ [M+H]⁺: számított 333,1352; mért 333,1353.

4. Összefoglalás

A disszertáció célkitűzésében megfogalmazott kérdésekre a dolgozat alapján a következő válaszok adhatók.

i) A kísérletes részében ismertetett, különböző módon végbemenő cikloaddíciós, illetve elektrociklizációs reakciókhoz kiindulási vegyületként részben az általam előállított halodiazinok, illetőleg egyéb diazinszármazékok szolgáltak. A halopiridazin kiindulási vegyületeket szubsztrát-, reagens- és hőmérsékletfüggő halogéncserés reakciókkal állítottam elő, egyben javaslatot téve a halogéncserék mechanizmusára is. (Bizonyos esetekben kvantumkémiai számításokkal próbáltunk információt nyerni a reakciók kísérleti eredményeinek alátámasztására. Ezek a számítások és kiértékeléseik javarészt együttműködések keretén belül készültek, így csak távolabbról kapcsolódnak jelen dolgozat anyagához.) Megállapítható, hogy hidrogén-jodid vagy nátrium-jodid alkalmazásával klórpíridazinonok átalakíthatóak jód származékokká, amelyek részt vehetnek redukív dehidroaromatizációs reakciókban. A redukció a szubsztráton levő szubsztituensek függvénye. Minél elektronszegényebb a piridazin gyűrűn levő jódatom, annál stabilabb az anionos köztitermék, amelyik könnyebben vesz részt hidredehidroaromatizációban. Mivel a köztitermék relatív stabilitását - protikus közegben végzett reakciók esetében - az *O*-protonálódás nagymértékben befolyásolhatja, a reakciókörülményeknek is meghatározó szerepük lehet a redukcióban. Diklórpíridazinonok megjósolható regiokémiával alakíthatóak át monojódpíridazinonokká.

ii) Az 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókhoz elsőként az 5-etilszulfonil-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ont használtam kiindulási vegyületként. Normál elektronigényű cikloaddíciókban ez a származék jó dienofil komponenst, ezért esett a választás elsőként erre a vegyületre (hiszen ezzel már voltak kísérleti tapasztalatok). Arra gondoltunk, hogy az etilszulfonil származék az eddig leírtakon kívül másfajta dipollal is reakcióba vihető. Éppen ezért fenti származékot *in situ* képzett nitril-imineekkel reagáltattuk, amelynek során pirazolopiridazinok képződtek (ennek a gyűrűrendszernek más úton történő előállítása az irodalomból ismert). A kísérleteket ezután piridazinon 5-jód, klór, illetve pirrolidino származékával is elvégeztem, vizsgálva a különféle elektronos

hatással rendelkező piridazinonok dipoláris cikloaddíciós készségét. Nemcsak a piridazinonok, hanem - a cikloaddíciót különbözőképpen helyettesített difenil-nitriliminekkal kivitelezve - a dipolok elektronos hatását is megvizsgáltam. Az eredmények azt mutatták, hogy a difenil nitril-iminek 5-etilszulfonil-, vagy 5-halo-3(2*H*)-piridazinonokkal való 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói lehetővé teszik pirazolopiridazinonok egyszerű és hatékony előállítását.

iii) A dipoláris cikloaddíciók további, más típusú addíciós reakciók elvégzését alapozták meg. A Központi Kémiai Kutatóintézzel (jelenleg MTA, Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet) együttműködve, halodiazinok Suzuki keresztkapcsolási reakcióit, és azt követő gyűrűzárásokat valósítottunk meg, többek között 4,5-anellált piridazinonok előállítására (ez volt tehát az addíciós reakciók egy következő, általunk alkalmazott módja). Halopiridazinonok készségesen reagáltak védett anilinoboronsavakkal Suzuki keresztkapcsolás körülményei között, amelynek során a megfelelő arilpiridazinonok képződtek. Ezekből többlépéses reakciót követő gyűrűzárással piridazinoindolok képződtek. Az új eljárásnak megvan az a szintetikus szempontból előnyös tulajdonsága, hogy bizonyos szubsztituensek prekuzorral történő bevitele viszonylag könnyen elvégezhető. Mindhárom diazinra megvizsgálva a reakciót azt találtuk, hogy az mindhárom esetben eltérő módon megy végbe. A gyűrűzáras piridazinok és pirazin esetében aminoaril-származékból diazotálást és azidálást követően nitrén intermediereken keresztül történt. A pirimidinszármazékoknál a gyűrűzáras diazóniumvegyületből intramolekuláris azokapcsoláson keresztül ment végbe. Az aminoaril-származékot nitropiridazinonok esetében egy másik úton, intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval is gyűrűvé zártam. Mindkét esetben piridazinoindol gyűrűrendszer képződött. Utóbbi szintézisutat egy nemrég indult antimaláriás projekttel összhangban vizsgáltuk.

iv) Ezt követően a megfelelő piridazinon haloazid származékból egy másik irányba, nevezetesen az iminofoszforánon keresztül történő gyűrűszintézis irányába indultunk el. Ezzel a reakciótípussal az addíciós módszerek egy következő fajtáját, az aza-Wittig típusú reakciót kívántuk megvalósítani. Tandem *Suzuki* – *aza-Wittig* reakcióban haloiminofoszforánon keresztül, illetőleg tandem *Suzuki* – *kondenzáció* reakcióban haloaminokon keresztül piridazinoizokinolin gyűrűrendszert állítottam elő. A tandem *Suzuki* – *aza-Wittig* reakció alkalmazása akkor indokolt, ha egyrészt a kívánt haloamin

csak szelektíven előállított haloazidszármazékból redukciós lépéssel lenne kinyerhető, illetőleg ha a kívánt helyzetben azidocsoportot tartalmazó származék a dihalogén vegyületből szelektíven egy lépésben nyerhető. Ekkor a Suzuki kapcsolási reakció haloiminofoszfóránból történhet.

A következő kísérletben a Suzuki reakció nitrén intermedierjének közvetlen prekursorából, a megfelelő piridazinarilazidból első lépésben ugyancsak iminofoszfórát képezve, majd ezt karbodiimiddé alakítva tandem *aza-Wittig – elektro ciklizáció* reakcióval piridazinokinolin gyűrűrendszert állítottam elő. Pirimidinszármazék esetében pedig tiokarbamid származékból nyert *karbodiimiden* keresztül végeztem gyűrűzárást, amely pirimidinokinolin gyűrűrendszert eredményezett. Az általam vizsgált pirazinszármazék aza-Wittig típusú reakciója nem vezetett gyűrűzárt termékhez.

Javaslatot tettem a reakciók lefutásának mechanizmusára is. A háromféle diazin (piridazin, pirimidin és pirazin) reaktivitásában tapasztalt különbség azok eltérő elektronos tulajdonságával értelmezhető.

5. Irodalomjegyzék

1. M. Tisler, B. Stanovnik, Recent Advances in Pyridazine Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **24** (1979) 363-457.
2. M. Tisler, B. Stanovnik, Advances in Pyridazine Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **49** (1990) 385-474.
3. P. Kolar, M. Tisler, Recent Advances in the Chemistry of Pyridazines. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **75** (2000) 167-241.
4. a) Mátyus Péter: Piridazin származékok – Szintetikus és gyógyszerkémiail eredmények. Doktori értekezés 2001.
b) P. Mátyus, 3(2*H*)-Pyridazinones: some recent aspects of synthetic and medicinal chemistry. *J. Heterocycl. Chem.* **35** (1998) 1075-1089.
c) P. Tapolcsányi, P. Mátyus, Recent development in the chemistry of 4,5-dihalo-3(2*H*)-pyridazinones, in O.A. Attanasi, D. Spinelli (Eds.) Targets in Heterocyclic Systems; Chemistry and Properties, 6. Italian Society of Chemistry, Roma, 2002. 369-398.
d) B.U.W. Maes, P. Tapolcsányi, Caroline Meyers, P. Mátyus, Palladium-catalyzed reactions on 1,2-diazines. *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 377-417.
5. Gy. Beke, L. Károlyházy, G. Krajsovsky, R.D. Enriz, S.A. Zacchino, F. Hernádi, P. Kovács, P. Mátyus, Pyridazine Derivatives with Potential Antifungal Activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **11** Suppl. 1 (2000) S106.
6. S. Hiremath, C.V. Yelamagge, B.V. Badami, 1,3-Dipolar cycloadducts of sydnones: Versatile synthons for the synthesis of 2-aryl-4,7-diphenyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **5** (1995) 19-22.

7. P. Singht, R.C. Sharma, Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on a New Class of Antihypertensive Agents: Derivatives of 3-Aryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine. *Quant. Struct-Act. Relat.* **9** (1990) 29-32.
8. G.M. Shutske, K.J. Kapples, J.D. Tome, US 5,264,576; *Chem. Abstr.* **120** (1994) P 217669.
9. A.J. Duplantier, C.J. Andersen, J.B. Cheng, V.L. Cohan, C. Decker, F.M. DiCapua, K.G. Kraus, K.L. Johnson, C.R. Turner, J.P. UmLand, J.W. Watson, R.T. Wester, A.S. Williams, J.A. Williams, 7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridines as Novel Inhibitors of Human Eosinophil Phosphodiesterase. *J. Med. Chem.* **41** (1998) 2268-2277.
10. W.J. Michaely, J.K. Curtis, C.G. Knudsen, US 5,300,478; *Chem. Abstr.* **121** (1994) P 57503.
11. G. Tímári, T. Sóós, Gy. Hajós, A. Messmer, J. Nacsá, J. Molnár, Synthesis of novel ellipticine analogs and their inhibition of Moloney leukemia reverse transcriptase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **6** (1996) 2831-2836.
12. N. Haider, J. Kaeferböck, P. Mátyus, Diels-Alder reaction of pyrano[3,4-*b*]indolones with an electron-deficient pyridazinone: a new pathway to carbazole-fused pyridazines. *Heterocycles* **51** (1999) 2703-2710.
13. a) G.W. Gribble in '*The Alkaloids*' Vol. 39, ed. A. Brossi, Academic Press, San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto 1990. 239-352.
b) M. Ohashi, T. Oki, Ellipticine and related anticancer agents. *Exp. Opin. Ther. Patents* **6** (1996) 1285-1294.
14. N. Haider, Pyridazine-fused carbazoles: synthesis, reactivity, and antitumor activity. *J. Heterocycl. Chem.* **39** (2002) 511-521.

15. N. Haider, E. Sotelo, 1,5-Dimethyl-6*H*-pyridazino[4,5-*b*]carbazole, a 3-Aza Bioisoster of the Antitumor Alkaloid Olivacine. *Chem. Pharm. Bull.* **50** (2002) 1479-1483.
16. T.H.M. Jonckers, S. Miert, K. Cimanga, C. Bailly, P. Colson, M.-C. Pauw-Gillet, H. Heuvel, M. Claeys, F. Lemiére, E.L. Esmans, J. Rozenski, L. Quirijnen, L. Maes, R. Dommissie, S.L.F. Lemiére, A. Vlicinck, L. Pieters, Synthesis, Cytotoxicity, and Antiplasmodial and Antitrypanosomal Activity of New Neocryptolepine Derivatives. *J. Med. Chem.* **45** (2002) 3497-3508.
17. Gy. Haj s, Zs. Riedl, G. T m ri, P. Mátyus, B.U.W. Maes, G.L.F. Lemiére, Synthesis of new polyfused heterocycles of biological importance by means of Pd(0) catalysis. *Molecules* **8** (2003) 480-487.
18. Zs. Riedl, K. Monsieurs, G. Krajsovsky, P. Dunkel, B.U.W. Maes, P. Tapolcsányi, O. Egyed, S. Boros, P. Mátyus, L. Pieters, G.L.F. Lemiére, Gy. Haj s, Synthesis of novel 1-methyl-1*H*-pyridazino[3,4-*b*]indoles. *Tetrahedron* **62** (2006) 121-129.
19. T. Nogrady, L. Morris, Pyridazino[4,5-*b*]indole derivatives. *Can. Journal Chem.* **47** (1969) 1999-2002.
20. J. Bourdais, Heterocyclic series. III. Reaction of aliphatic and arylaliphatic amines with 4,5-dihalo-3(2*H*)-pyridazinones. *Bull. Soc. Chim. France* (1964) 2124-2132.
21. E. Gudriniece, A. Karklins, Reaction between bromomuconic acid and hydrazine derivatives. *Kimijas Serija* (1967) 474-477.
22. K. Dury, Neue Wege in der Chemie der Pyridazinone. *Angew. Chem.* **7** (1965) 282-290.
23. D.T. Mowry, Mucochloric Acid. II. Reactions of the Aldehyde Group. *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 1909-1910.

24. F. Reicheneder, A. Fischer, Fr. Pat. 1507008 (1966); *Chem. Abstr.* **70** (1969) 28932z
25. H. Iserson, H.Q. Smith, US. Pat. 3342582 (1967); *Chem. Abstr.* **68** (1968) 2181n
26. K. Dury, F. Reicheneder, Belg. Pat. 630379 (1963); *Chem. Abstr.* **60** (1964) 13256
27. K. Dury, F. Reicheneder, Fr. Pat. 1352099 (1964); *Chem. Abstr.* **60** (1964) 15888
28. I. Estevez, E. Ravina, E. Sotelo, Pyridazines. XV. Synthesis of 6-aryl-5-amino-3(2*H*)-pyridazinones as potential platelet aggregation inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.* **35** (1998) 1421-1428.
29. A. Roedig, W. Wenzel, Perchlorovinylacetaldehyde and a new synthesis of 4,5-dichloro-1-aryl-6(1*H*)-pyridazinones. *Justus Liebigs Ann Chem.* **728** (1969) 1-11.
30. T. Terai, H. Azuma, R. Hattori, Jap. Pat. 1300 (1967); *Chem. Abstr.* **66** (1967) 65497z
31. G.F. Duffin, J.D. Kendall, The Structure and Reactivity of Pyridazine Quaternary Salts. *J. Chem. Soc.* (1959) 3789-3799.
32. S.-D. Cho, W.-Y. Choi, Y.-J. Yoon, Concurrent alkylation-methoxylation of 4,5-dihalopyridazin-6-ones and synthesis of 5-halo-4-hydroxypyridazin-6-ones. *J. Heterocycl. Chem.* **33** (1996) 1579-1582.
33. G. Krajsovsky, L. Károlyházy, Zs. Riedl, A. Csámpai, P. Dunkel, Á. Lerner, B. Dajka-Halász, Gy. Hajós, P. Mátyus, Reaction of chloropyridazin-3(2*H*)-ones with iodide. Part I. A mechanistic study. *Journal of Mol. Struct. (Theochem)* **713** (2005) 235-243.

34. D.-H. Kweon, S.-D. Cho, S.-K. Kim, J.-W. Chung, Y.-J. Yoon, Reaction of 4,5-dichloro-3-nitropyridazin-6-one with dimethylchloromethylenammonium chloride. *J. Heterocycl. Chem.* **33** (1996) 1915-1918.
35. J.-W. Park, D.-H. Kweon, Y.-J. Kang, W.S. Lee, S.-D. Cho, Y.-J. Yoon, Synthesis of novel acyclonucleosides containing pyridazine. *J. Heterocycl. Chem.* **37** (2000) 5-10.
36. M. Takaya, T. Yamashita, A. Yamaguchi, H. Kohara, Studies on Pyridazinone derivatives. IX. Synthesis and hemostatic activity of 2,4,5-trisubstituted-3(2*H*)-pyridazinones. *Yakugaku Zasshi* **98** (1978) 1530-1535. *Chem. Abstr.* **90** (1979) 87377h
37. M. Takaya, M. Sato, K. Terashima, H. Tanizawa, Y. Maki, A new nonsteroidal analgesic-antiinflammatory agent. Synthesis and activity of 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2*H*)-pyridazinone and related compounds. *J. Med. Chem.* **22** (1979) 53-58.
38. T. Takahashi, Y. Maki, H. Kizu, M. Takaya, T. Miki, Pyridazinone derivatives. II. Synthesis of 2-methyl (or cyclohexyl)-3(2*H*)-pyridazinone derivatives. *Yakugaku Zasshi* **86** (1966) 1168-1172. *Chem. Abstr.* **67** (1967) 3048.
39. P. Mátyus, K. Czakó, 4,5-Dihalo-3(2*H*)-pyridazinones – regiochemistry and synthetic utility for fused pyridazine derivatives. *Trends in Heterocyclic Chemistry* **3** (1993) 249-264.
40. B. Dajka-Halász, K. Monsieurs, O. Éliás, L. Károlyházy, P. Tapolcsányi, B.U.W. Maes, Zs. Riedl, Gy. Hajós, R.A. Dommissé, G.L.F. Lemiere, J. Kosmrlj, P. Mátyus, Synthesis of 5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indoles and their benzofurane analogues utilizing an intramolecular Heck-type reaction. *Tetrahedron* **60** (2004) 2283-2291.
41. P. Mátyus, K. Fuji, K. Tanaka, The Diels-Alder reaction of pyridazinones as dienophiles. *Heterocycles* **36** (1993) 1975-1978.

42. P. Coad, R.A. Coad, S. Clough, J. Hyepock, R. Salisbury, C. Wilkins, Nucleophilic Substitution at the Pyridazine Ring Carbons. I. Synthesis of Iodopyridazines. *J. Org. Chem.* **28** (1963) 218-221.
43. W.F. Bruce, L.A. Perez-Medina, Pyridine Derivatives. II. Some 6-Methyl-4-hydroxy-2-pyridones and their Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 2571-2574.
44. M.-S. Shin, Y.-J. Kang, H.-A. Chung, J.-W. Park, D.-H. Kweon, W.S. Lee, Y.-J. Yoon, S.-K. Kim, Synthesis of some 3,6-disubstituted pyridazines. *J. Heterocycl. Chem.* **36** (1999) 1135-1142.
45. A.J. Goodman, S.P. Stanforth, B. Tarbit, Desymmetrization of dichloroazaheterocycles. *Tetrahedron* **55** (1999) 15067-15070.
46. G.R. Newkome, C.N. Moorfield, B. Sabbaghian, Chemistry of heterocyclic compounds series. Part 108. Reductive dehalogenation of electron-poor heterocycles: nicotinic acid derivatives. *J. Org. Chem.* **51** (1986) 953-954.
47. F. Farina, M.V. Martin, M. Romanach, F. Sanchez, Synthesis of 3(2*H*)-pyridazin-3(2*H*)-ones with sulfur groups in the 4- and 5-positions. *Anales de Quimica* **84** (1988) 173-175.
48. K.H. Pilgram, G.E. Pollard, 4(And 5)-Cyclopropylamino-5(and 4)halo-3(2*H*)pyridazinones. Formation and Characterization of Isomers. *J. Heterocycl. Chem.* **14** (1977) 1039-1043.
49. O. Éliás, L. Károlyházy, G. Stájer, F. Fülöp, K. Czakó, V. Harmath, O. Barabás, K. Keserű, P. Mátyus, Theoretical and experimental studies on ring closure reactions of 4(5)-chloro-5(4)-hydroxyalkylamino-6-nitro-3(2*H*)-pyridazinones. *Journal of Mol. Struct. (Theochem)* **545** (2001) 75-96.

50. P. Mátyus, K. Czakó, Á. Behr, I. Varga, B. Podányi, M. von Armin, P. Várkonyi, Kinetic and theoretic aspects of regiochemistry in the reaction of 4,5-dihalo-3(2*H*)-pyridazinones with benzylamines. *Heterocycles* **36** (1993) 785-798.
51. A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Vol. 2. John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore 1984. 277-406.
52. K.M. Lokanatha Rai, A. Hassner, Chloramine-T in Heterocyclic Synthesis; a Simple Procedure for the Generation of Nitrilimines and its Application to the Synthesis of Pyrazolines. *Synthetic Communications* **19** (1989) 2799-2807.
53. R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, Diphenyl-nitrilimin und seine 1,3-dipolaren additionen an alkene und alkine. *Tetrahedron* **17** (1962) 3-29.
54. F. Farina, M.V. Martin, F. Sánchez, A. Tito, Pyrazolopyridazinones by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazomethane to Pyridazin-3(2*H*)-ones. *Heterocycles* **18** (1982) 175-178.
55. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. A Review of the Literature 1982-1995 Vol **6** A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven Pergamon, USA, UK 1996. **6.01** Pyridazines and their Benzo Derivatives. 13-38.
56. H.M. Hassaneen, R.H. Hilal, N.M. Elwan, A. Harhash, A.S. Shawali, The Regioselectivity in the Formation of Pyrazolines and Pyrazoles from Nitrile Imines. *J. Heterocycl. Chem.* **21** (1984) 1013-1016.
57. A. Stimac, B. Stanovnik, M. Tisler, L. Golic, 1,3-Dipolar cycloaddition of 2-diazopropane to 2-methyl-6-phenylpyridazin-3(2*H*)-one. The formation of pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine derivatives. *Tetrahedron* **46** (1990) 6915-6930.

58. B. Stanovnik, Recent advances in pyridazine series. New syntheses of pyridazines, azatryptophanes and C-nucleosides. *Acta Pharm. Hung. Suppl.* **66** (1996) S19-S23.
59. S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* **58** (2002) 9633-9695.
60. I.J.S. Fairlamb, Palladium catalysis in synthesis: where next? *Tetrahedron* **61** (2005) 9661-9662.
61. A.F. Littke, G.C. Fu, Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 4176-4211.
62. F.A. Cotton, *Inorganic Synthesis* Vol. **XIII**. Mc Graw-Hill Book Company New York 1972. 121-124.
63. N. Miyaura, A. Suzuki, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews* **95** (1995) 2457-2483.
64. P. Mátyus, B.U.W. Maes, Zs. Riedl, Gy. Hajós, G.L.F. Lemiere, P. Tapolcsányi, K. Monsieurs, O. Éliás, R.A. Dommissie, G. Krajsovsky, New pathways towards pyridazino-fused ring systems. *Synlett* **7** (2004) 1123-1139.
65. a) S. Gronowitz, G. Timári, On the Synthesis of Thieno[3,2-*c*]quinoline N-Oxide and Thieno[3,2-*c*]isoquinoline N-Oxide. The NMR spectra of the Six Isomeric Thieno-fused Quinoline and Isoquinoline N-oxides. *J. Heterocycl. Chem.* **27** (1990) 1127-1129.
b) S. Gronowitz, G. Timári, A New Method for the Synthesis of 4-Oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]quinoline. *J. Heterocycl. Chem.* **27** (1990) 1159-1160.
66. G. Krajsovsky, P. Mátyus, Zs. Riedl, D. Csányi, Gy. Hajós, New synthetic approach to pyridazino[4,5-*b*]indoles by Pd(0)-catalyzed cross-coupling reaction. *Heterocycles* **35** (2001) 1105-1111.

67. A. Gueven, R.A. Jones, Potentially Tautomeric 1,2-Dihydro-1-oxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole and 3,4-Dihydro-4-oxo-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole. *J. Chem. Res. Miniprint* **9** (1993) 2411-2428.
68. G. Kobayashi, S. Furukawa, Y. Matsuda, R. Natsuki, Indole derivatives. VIII. Synthesis of thieno[2,3-*b*]indole derivatives and their reactions. *Yakugaku Zasshi* **89** (1969) 58-63. *Chem. Abstr.* **70** (1969) 96665
69. J. Bergman, R. Carlsson, B. Sjöberg, The Reaction of Indole and the Indole Grignard Reagent with Phosgene. A Facile Synthesis of Indole-3-carboxylic Acid Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **14** (1977) 1123-1134.
70. W. Fuhrer, H.W. Gschwend, Ortho functionalization of aromatic amines: ortho lithiation of *N*-pivaloylanilines. *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1133-1136.
71. P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, Connection between metalation and cross-coupling strategies. A new convergent route to azacarbazoles. *Tetrahedron* **49** (1993) 49-64.
72. A. Godard, G. Quéguiner, P. Pastour, Synthesis of pyridazino[4,5-*c*]quinoline and derivatives. *C. R. Acad. Sci. Ser. C.* **281** (1975) 941-942.
73. A. Godard, G. Quéguiner, Polyazaphenanthrenes. Synthèse de pyridazino[4,5-*c*]quinoleines. *J. Heterocycl. Chem.* **21** (1984) 27-32.
74. C.M. Atkinson, R.E. Rodway, Triazaphenanthrenes. Part III. Synthesis of Some 9-Aryl-2,3,10-triazaphenanthrenes. *J. Chem. Soc.* (1959) 1-5.
75. Zs. Riedl, B.U.W. Maes, K. Monsieurs, G.L.F. Lemiere, P. Mátyus, Gy. Hajós, Synthesis of new pyridazino[4,5-*c*]isoquinolinones by Suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron* **58** (2002) 5645-5650.
76. J.W. Lyga, The Reaction of 2-Substituted-4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinones with Alkoxides and Alkylthiolates. *J. Heterocycl. Chem.* **25** (1988) 1757-1760.

77. B.U.W. Maes, O.R'Kyek, J. Kosmrlj, G.L.F. Lemiere, E. Esmans, J. Rozenski, R.A. Dommisse, A. Haemers, Suzuki reactions on chloropyridazinones: an easy approach towards arylated 3(2*H*)-pyridazinones. *Tetrahedron* **57** (2001) 1323-1330.
78. G.B. Barlin, P. Lakshminarayana, Tautomerism in *N*-Heterocycles. Part 3. 3,4,5-Trimercaptopyridazine. *J. Chem. Soc. Perkin I.* (1977) 1038-1044.
79. F.R. Bean, J.R. Johnson, Derivatives of phenylboric acid, their preparation and action upon bacteria. II. Hydroxyphenylboric acids. *J. Am. Chem. Soc.* **54** (1932) 4415-4417.
80. R.T. Hawkins, H.R. Snyder, Arylboronic Acids. Aminoboronic Anhydrides and a New Heterocycle Containing Boron. *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 3863-3866.
81. K. Torssell, Zur Kenntnis der Arylboronsaeuren. III. Bromierung der Tolyboronsaeuren nach Wohl-Ziegler. *Arkiv för Kemi* **10** (1957) 507-509.
82. F. Russo, G. Romeo, S. Guccione, A. Blasi, Pyrimido[5,4-*b*]indole derivatives. 1. A new class of potent and selective alpha 1 adrenoceptor ligands. *J. Med. Chem.*, **34** (1991) 1850-1854.
83. E.F. Alvarez, Synthesis of 3-Amino-5*H*-pyrimido[5,4-*b*]indol-4-one Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **24** (1987) 437-439.
84. P. Tapolcsányi, G. Krajsovsky, R. Andó, P. Lipcsey, Gy. Horváth, P. Mátyus, Zs. Riedl, Gy. Hajós, B.U.W. Maes, G.L.F. Lemiere, Synthesis of some diazino-fused tricyclic systems via Suzuki cross-coupling and regioselective nitrene insertion reactions. *Tetrahedron* **58** (2002) 10137-10143.
85. W. Haede, Herstellung Kondensierter 2-Alkylthio-4-hydroxypyrimidine. *J. Heterocycl. Chem.*, **18** (1981) 1417-1419.

86. A. Stanczak, W. Lewgowd, W. Pakulska, Synthesis and biological activity of some 4-amino-3-cinnolinecarboxylic acid derivatives. Part 4. 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[5,4-*c*]cinnolines. *Pharmazie* **53** (1998) 156-161.
87. B.M. Andrieu, J-Y. Mérour, Synthesis and reactivity of substituted 3-([(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy)-1*H*-indole-2-carboxylate in palladium-catalyzed reactions. *Tetrahedron* **54** (1998) 11079-11094.
88. B.M. Andrieu, J-Y. Mérour, Reactions of 3-([(Trifluoromethyl)sulfonyl]oxy)-1*H*-indole derivatives with diamines and carbon nucleophiles. Synthesis of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline derivatives. *Tetrahedron* **54** (1998) 11095-11110.
89. T. Kappe, A. Pfaffenschlager, W. Stadlbauer, Synthesis of Aminopyridazines from Azidopyridazines and Tetrazolo[1,5-*b*]pyridazines. *Synthesis* (1989) 666-671.
90. V.V. Lapachev, W. Stadlbauer, Th. Kappe, 4-Aminouracils and pyrimido [4,5-*b*]indoliones from 4-azidouracils. *Monatshefte für Chemie* **119** (1988) 97-102.
91. a) H. Wamhoff, G. Richardt, S. Stoelben, Iminophosphoranes: Versatile Tools in Heterocyclic Synthesis. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **64** (1995) 159-249.
 b) S. Eguchi, T. Okano, T. Okawa, In *Recent Res. Devel. Org. Chem. Transworld Research Network Trivandrum*, Pandalai S.G. Wiley 1997. Vol **1**.
 c) T. Okawa, S. Eguchi, Synthesis of pyrazino[2,3-*e*][1,4]diazepin-5-one and pyrazino[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5-one derivatives via the intramolecular aza-Wittig reaction. *Tetrahedron* **54** (1998) 5853-5868.
92. P. Molina, P.M. Fresneda, S. Delgado, Iminophosphorane-mediated synthesis of the alkaloid cryptotackieine. *Synthesis* (1999) 326-329.
93. R. Alvarez -Sarandes, C. Peinador, J.M. Quintela, Iminophosphoranes in heterocyclic chemistry. A simple one-pot synthesis of pyridothienopyridazines and pyrimidothienopyridazines. *Tetrahedron* **57** (2001) 5413-5420.

94. W.C. Burson, D.R. Jones, K. Turnbull, P.N. Preston, Intramolecular Aza-Wittig Routes to Sydnoquinoxalines. *Synthesis* (1991) 745-746.
95. P. Molina, C. Conesa, M.D. Velasco, Iminophosphorane-mediated synthesis of 2-aminoimidazole derivatives. *Synthesis* (1996) 1459-1462.
96. P. Mátyus, K. Fuji, K. Tanaka, J. Rohonczy, R. Hargitay, P. Sohár, Density functional calculations on heterocyclic compounds. Part 2. On the protonation of 4,5-dichloro-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinone. *Heterocycles* **38** (1994) 1957-1960.
97. F. Farina, M.V. Martin, M. Romanach, F. Sanchez, 1,3-Dipolar cycloaddition of diazomethane to differently substituted 2-methylpyridazin-3(2*H*)-ones. *Heterocycles* **27** (1988) 1431-1436.
98. H. Oda, Y. Masoki, H. Nagashima, E. Imai, K. Ohira, JP 63,145,282 Jap. Pat. *Appl. Chem. Abstr.* **109** (1988) P 170450.
99. G. Krajsovsky, A. Gaál, N. Haider, P. Mátyus, 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of 5-substituted pyridazinones with nitrile imines: synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines. *Journal of Mol. Struct. (Theochem)* **528** (2000) 13-18.
100. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley and Sons London, New York, Sydney, Toronto 1976. 87-181.
101. E. Zára, P. Mátyus, Selective and simultaneous deprotection of amine and lactam functions in the syntheses of pyridazino[4,5-*b*]oxazinones and pyridazino[4,5-*b*]thiazinones. *Heterocycles* **36** (1993) 519-528.
102. D. Csányi, G. Hajós, Zs. Riedl, G. Timári, Z. Bajor, F. Cochard, J. Sapi, J-Y. Larozzone, Synthesis of two new heteroaromatic β -carboline-fused pentacycles. Observation of a new intercalating agent. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **10** (2000) 1767-1769.

103. B.E. Love, Synthesis of β -carbolines. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* **28** (1996) 1-64.
104. A. Schwartz, G. Beke, Z. Kovári, Z. Böcskey, Ö. Farkas, P. Mátyus, Applications of *tert*-amino effect and a nitron-olefin 1,3-dipolar cycloaddition reaction: synthesis of novel angularly annelated diazino heterocycles. *Journal of Mol. Struct. (Theochem)* **528** (2000) 49-57.
105. D. Csányi, G. Timári, Gy. Hajós, An alternative synthesis of quindoline and one of its closely related derivatives. *Synth. Comm.* **29** (1999) 3959-3969.
106. T. Soós, G. Timári, G. Hajós, A concise synthesis of furostifoline. *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 8607-8609.
107. B.U.W. Maes, G.L.F. Lemièr, R.A. Dommissie, K. Augustyns, A. Haemers, A new approach towards the synthesis of 3-amino-6-(hetero)arylpyridazines based on palladium catalyzed cross-coupling reactions. *Tetrahedron* **56** (2000) 1777-1781.
108. V. Snieckus, Directed Ortho Metalation. Tertiary Amide and *O*-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics. *Chem. Rev.* **90** (1990) 879-933.
109. S. Nara, J. Martinez, C-G. Wermuth, I. Parrot, Palladium-catalyzed cross-coupling reactions on pyridazine moieties. *Synlett* (2006) 3185-3204.
110. A. Coelho, E. Sotelo, I. Estevez, E. Ravina, Pyridazines part XXIII: efficient arylation at position 5 of the 6-phenyl-(2*H*)-pyridazin-3-one system using a Suzuki cross-coupling reaction. *Synthesis* (2001) 871-876.
111. a) U. Wellmar, A.B. Hornfeldt, S. Gronowitz, Syntheses of various 5-(bromoaryl)-substituted uracils. *J. Heterocycl. Chem.* **32** (1995) 1159-1160.
b) U. Wellmar, A.B. Hornfeldt, S. Gronowitz, Syntheses of various 5-(3'-substituted phenyl)uracils. *J. Heterocycl. Chem.* **33** (1996) 409-414.

112. V.V. Kuzmenko, T.A. Kuzmenko, G.G. Aleksandrov, A.F. Pozharskii, A.V. Gulevskaya, Purines, pyrimidines, and condensed systems based on them. 2. Synthesis of 1-methyl-9-aminoxanthine and 9-aminotheophylline. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* (1987) 836-844.
113. V.K. Mahesh, V. Kumar, Synthesis of some 5-arylazopyrimidine derivatives. *Journal of the Indian Chemical Society* **59** (1982) 1192-1193.
114. A.A. Yavolovskii, E.I. Ivanov, A.V. Mazepa, Yu.E. Ivanov, Synthesis of [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine 3-oxides. *Russian Journal of General Chemistry* **73** (2003) 1486-1488.
115. a) N.M. Ali, A. McKillop, M. Michell, R. Rebelo, Palladium-catalysed cross-coupling reactions of arylboronic acids with π -deficient heteroaryl chlorides. *Tetrahedron* **48** (1992) 8117-8126.
 b) M. B. Mitchell, P. J. Wallbank, Coupling of Heteroaryl Chlorides with Arylboronic Acids in the Presence of [1,4-bis(Diphenylphosphine)Butane]Palladium (II) Dichloride. *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 2273-2276.
 c) Y. Gong, H.W. Pauls, A convenient synthesis of heteroarylbenzoic acids via Suzuki reaction. *Synlett* (2000) 829-834.
116. Ger. Pat. DE 2003461, *Chem. Abstr.* **75** (1971) P 98584q
117. T. Yamasaki, E. Kawaminami, T. Yamada, T. Okawara, M. Furukawa, Novel Heterocyclization of Hydrazinopyridazinones with Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Dehydrogenation and Rearrangement. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1991) 991-996.
118. Ger. Pat. DE 1912770, *Chem. Abstr.* **74** (1971) 53824f
119. D-H. Kweon, Y-J. Kang, H-A. Chung, Y-J. Yoon, Dehalogenation of 1-methyl-5-halo-4-substituted-pyridazin-6-ones. *J. Heterocycl. Chem.* **35** (1998) 819-826.

120. Ger. Pat. 2162046 (1971), *Chem. Abstr.* **77** (1972) 126668
121. P. Molina, M.J. Vilaplana, Iminophosphoranes: Useful Building Blocks for the Preparation of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Synthesis* (1994) 1197-1218.
122. a) R. Appel, Tertiaeres Phosphan/Tetrachlormethan, ein vielseitiges Reagens zur Chlorierung, Dehydratisierung und PN-Verknüpfung. *Angew. Chem.* **87** (1975) 863-874.
 b) W. Schupp: „Zur Cycloadditionstendenz des Uracilmoleküls”. Diplomarbeit, Bonn 1983
123. M. Yunai, T. Kinoshita, Synthesis of pyridazine derivatives. IV. Rearrangement of alkoxy pyridazine 1-oxide to 1-alkoxy pyridazinones. *Yakugaku Zasshi* **85** (1965) 344-352. *Chem. Abstr.* **63** (1965) 5638.
124. N.A. Santagati, F. Duro, A. Caruso, S. Trombadore, M. Amico-Roxas, Synthesis and pharmacological study of a series of 3(2*H*)-pyridazinones as analgesic and antiinflammatory agents. *Farmaco Ed. Sci.* **40** (1985) 921-929.
125. P. Mátyus, K. Fuji, K. Tanaka, Efficient and facile syntheses of [4,5]-annelated pyridazines from 4-pyridazinecarbaldehydes. *Heterocycles* **37** (1994) 171-174.
126. H.E. Zimmermann, R.D. Solomon, A Photochemical Reaction Leading from Cyclohexanones to Cyclobutanones; Mechanistic and Exploratory Organic Photochemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 6276-6289.
127. S. Araki, N. Aoyama, Y. Butsugan, Quinonoid Mesoions, (2,3-Diphenyltetrazol-5-yl)phenolates. *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 4289-4292.
128. A.K. Chakraborti, S. Bhagat, S. Rudrawar, Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron Letters* **45** (2004) 7641-7644.

129. M. Padoa, L. Santi, Influence of Auxochromes on Phototrophy. *Sci. Fis. Mat. Nat. Rend.* **20** II (1911) 196-200.
130. M. Padoa, The relation between constitution and phototrophy. *Gazz. Chim. Ital.* **44** (1914) 535-562.
131. M.A. Mohamed, Synthesis and characterizations of new 4-tricyanovinylphenyl hydrazones. *Journal of Saudi Chemical Society* **7** (2003) 77-88.
132. W.R. Bowman, J.A. Forshaw, K.P. Hall, J.P. Kitchin, A.W. Mott, Reduction of Ag(I) by 1-acyl-2-arylhydrazines: mechanism of photographic infectious development. *Tetrahedron* **52** (1996) 3961-3972.
133. R. Huisgen, R. Grashey, H. Knupfer, R. Kunz, M. Seidel, 1,3-Dipolar additions. VI. Addition of nitrilimines to azomethines and isocyanates. *Chem. Ber.* **97** (1964) 1085-1095.
134. K. Eichenberger, R. Rometsch, J. Druey, Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. Pyridazine IX. Substitutionsreaktionen am 3,4,6-Trichlor-pyridazin. *Helv. Chem. Acta* **39** (1956) 1755-1764.
135. A. Coelho, E. Sotelo, H. Novoa, O.M. Peeters, N. Blaton, E. Ravina, Pyridazine derivatives. Part 39: Reactivity of 5-iodopyridazin-3(2*H*)-ones in palladium-catalyzed reactions. *Tetrahedron* **60** (2004) 12177-12189.

6. Közlemények jegyzéke

6.1. Az értekezés témájában nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. G. Krajsovsky, A. Gaál, N. Haider, P. Mátyus: **1,3-Dipolar cycloaddition reaction of 5-substituted pyridazinones with nitrile imines: synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines.** *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **528** (2000) 13-18. (IF: 0,961)
2. G. Krajsovsky, P. Mátyus, Zs. Riedl, D. Csányi, G. Hajós: **New Synthetic Approach to Pyridazino[4,5-*b*]indoles by Pd (0)-catalysed Cross-Coupling Reaction.** *Heterocycles* **55** (2001) 1105-1111. (IF: 0,970)
3. P. Tapolcsányi, G. Krajsovsky, R. Andó, P. Lipcsey, Gy. Horváth, P. Mátyus, Zs. Riedl, Gy. Hajós, B.U.W. Maes, G.L.F. Lemiére: **Synthesis of some diazino-fused tricyclic systems via Suzuki cross-coupling and regioselective nitrene insertion reactions.** *Tetrahedron* **58** (2002) 10137-10143. (IF: 2,420)
4. P. Mátyus, B.U.W. Maes, Zs. Riedl, Gy. Hajós, G.L.F. Lemiére, P. Tapolcsányi, K. Monsieurs, O. Éliás, R.A. Dommissé, G. Krajsovsky: **New Pathways Towards Pyridazino-Fused Ring Systems.** *Synlett* (2004) 1123-1139. (IF: 2,738)
5. G. Krajsovsky, L. Károlyházy, Zs. Riedl, A. Csámpai, P. Dunkel, Á. Lerner, B. Dajka-Halász, Gy. Hajós, P. Mátyus: **Reaction of chloropyridazin-3(2*H*)-ones with iodide. Part I.** *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **713** (2005) 235-243. (IF: 1,045)
6. Zs. Riedl, K. Monsieurs, G. Krajsovsky, P. Dunkel, B.U.W. Maes, P. Tapolcsányi, O. Egyed, S. Boros, P. Mátyus, L. Pieters, G.L.F. Lemiére, Gy. Hajós: **Synthesis of Novel 1-Methyl-1*H*-Pyridazino[3,4-*b*]indoles.** *Tetrahedron* **62** (2006) 121-129. (IF: 2,610)

6.2. Az értekezés témáját bemutató előadások, előadás kivonatok és poszterek

1. Krajsovszky G., Gaál A., Norbert H., Mátyus P.: **Pirazolo[3,4-*d*]piridazinok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval.** *Vegyészkonferencia* 1999. június 22-24. Eger (P)
2. Krajsovszky G., Mátyus P., Riedl Zs., Hajós G.: **Halopiridazinok palládium-kapcsolási reakciói és további átalakítások.** *Heterociklusos Munkabizottsági Ülés* 2000. május 25-26. Balatonszemes (E)
3. G. Krajsovszky, P. Mátyus, Zs. Riedl, D. Csányi, G. Hajós: **Palladium(0)-catalysed Cross-Coupling Reactions of Halopyridazinones and Further Transformations.** *8th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry* 2000. szeptember 24-27. Bled (Szlovénia) (P)
4. Gy. Beke, L. Károlyházy, G. Krajsovszky, R.D. Enriz, S.A. Zacchino, F. Hernádi, P. Kovács, P. Mátyus: **Pyridazine Derivatives with Potential Antifungal Activity.** *6th European Congress of Pharmaceutical Sciences* 2000. szeptember 16-19. Budapest (P)
European Journal of Pharmaceutical Sciences **11** Suppl. 1 (2000) S106 (EK) IF: 1,212
5. Tapolcsányi P., Krajsovszky G., Andó R., Lipcsey P., Mátyus P., Riedl Zs., Hajós G.: **Szén-szén kapcsolási reakciók alkalmazása policiklusos diazinok szintézisében.** *Heterociklusos Munkabizottsági Ülés* 2002. május 23-24. Balatonszemes (E)
6. G. Krajsovszky, P. Tapolcsányi, Gy. Horváth, P. Mátyus, Zs. Riedl, G. Hajós: **A Novel Efficient Synthesis of Pyridazino[3,4-*b*]indole and Pyrimidino[5,4-*c*]cinnoline Ring System.** *9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry* 2002. június 16-20. Tatra Lomnic (Szlovák Köztársaság) (P)
7. P. Mátyus, O. Éliás, L. Károlyházy, G. Krajsovszky, P. Tapolcsányi, B. Halász-Dajka, Gy. Hajós, Zs. Riedl, B.U.W. Maes, G.L.F. Lemiére: **Syntheses of Diazino-Fused Ring Systems with Pharmacological Interest.** *5th Hungarian-Korean Symposium on Organic Chemistry* 2002. november 25-27. Szeged (E)
8. Krajsovszky G., Riedl Zs., Tapolcsányi P., Csámpai A., Dunkel P., Hajós Gy., Bert U.W. Maes, Guy L.F. Lemiére, Mátyus P.: **Suzuki kapcsolási és gyűrűzárási reakciók vizsgálata piridazinok körében.** *Vegyészkonferencia* 2003. június 26-28. Hajdúszoboszló (P)

9. P. Mátyus, P. Tapolcsányi, B. Dajka, O. Éliás, L. Károlyházy, G. Krajsovsky, Zs. Riedl, Gy. Hajós, Bert U.W. Maes, Guy L.F. Lemiére: **Application of C-C Coupling Reactions for the Synthesis of Polycyclic Diazines.** *XVth FEChem Conference on Organometallic Chemistry* 2003. augusztus 10-15. Zürich (Svájc) (P)
10. G. Krajsovsky, Zs. Riedl, P. Tapolcsányi, A. Schwartz, A. Csámpai, P. Dunkel, Gy. Hajós, Bert U.W. Maes, Guy L.F. Lemiére, P. Mátyus: **A New Efficient Route to Pyridazinoindoles by the Application of Suzuki Cross-Coupling Reactions.** *10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry* 2003. szeptember 3-6. Bécs (Ausztria) (P)
11. P. Tapolcsányi, Bert U.W. Maes, K. Monsieurs, Guy L.F. Lemiére, Zs. Riedl, Gy. Hajós, G. Krajsovsky, R.A. Dommissé, P. Mátyus: **Synthesis of Dibenzophthalazine and Dibenzocinnoline Ring Systems via Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions.** *10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry* 2003. szeptember 3-6. Bécs (Ausztria) (P)
12. G. Krajsovsky, Zs. Riedl, P. Tapolcsányi, A. Csámpai, P. Dunkel, Gy. Hajós, Gy. Horváth, S. Boros, Bert U.W. Maes, K. Monsieurs, Guy L.F. Lemiére, P. Mátyus: **Studies of Halogen-Displacement Reactions of Halopyridazin-3(2H)-ones.** *XXI. European Colloquium on Heterocyclic Chemistry* 2004. szeptember 12-15. Sopron (P)
13. P. Mátyus, G. Krajsovsky, L. Károlyházy, P. Dunkel, Á. Lerner, N. Kállay, S. Boros, Zs. Riedl, Gy. Hajós, Bert U.W. Maes, L.F. Lemiére: **Suzuki - Aza-Wittig in Tandem: an Efficient Access to Pyridazino[4,5-c]Isoquinolines.** *XXI. European Colloquium on Heterocyclic Chemistry* 2004. szeptember 12-15. Sopron (P)
14. L. Károlyházy, G. Krajsovsky, Á. Lerner, P. Dunkel, N. Kállay, S. Boros, P. Mátyus: **Synthesis of Pyridazinoisoquinoline and Pyridazinoquinoline Ring Systems Utilizing Pyridazinoiminophosphoranes in Tandem Reaction Sequences.** *Sixth Tetrahedron Symposium - Challenges in Organic Chemistry* 2005. június 29-július 1. Bordeaux (Franciaország) (P)
15. G. Krajsovsky, L. Károlyházy, B. Dajka-Halász, A. Csámpai, P. Dunkel, Zs. Riedl, Gy. Hajós, P. Mátyus: **Halogen-Displacement Reactions on Halopyridazinones: a Mechanistic Study.** *Pharmacy: Smart Molecules for Therapy* 2005. október 12-14. Magyar Tudományos Akadémia (Budapest) (P)

16. L. Károlyházy, G. Krajsovsky, Á. Lerner, P. Dunkel, P. Mátyus: **Syntheses of Pyridazinoisoquinolines and Pyridazinoquinolines by Tandem Reactions.** *Pharmacy: Smart Molecules for Therapy* 2005. október 12-14. Magyar Tudományos Akadémia (Budapest) (P)
17. P. Tapolcsányi, V. Nagy, Bert U.W. Maes, Zs. Riedl, G. Krajsovsky, Gy. Hajós, P. Mátyus: **Synthesis of Diazino-fused Polycycles as Potential Antimalarial Agents.** *Pharmacy: Smart Molecules for Therapy* 2005. október 12-14. Magyar Tudományos Akadémia (Budapest) (E)
18. P. Tapolcsányi, Bert U.W. Maes, K. Monsieurs, Zs. Riedl, G. Krajsovsky, Gy. Hajós, P. Mátyus: **Diazinoindoles and Benzophthalazines as Potential Antimalarial Agents. II.** *PhD Joint Meeting on Biomedical Sciences* 2005. november 6-7. Magyar Tudományos Akadémia (Budapest) (E)
19. Krajsovsky G., Dunkel P., Károlyházy L., Lerner Á., Boros S., Mátyus P.: **Diazinokinolin gyűrűrendszerek hatékony szintézise.** *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII.* 2006. május 25-27. Budapest (P)

(E): előadás

(EK): előadás kivonat

(P): poszter

7. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, *professzor Mátyus Péter* tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki biztosította az Intézetben végzett munkám feltételeit, értékes elméleti és gyakorlati útmutatásaival támogatta disszertációm elkészítését, valamint gondos lektorálásával elősegítette annak végső formába öntését.

Megköszönöm *dr. Hajós György* kutatási igazgatónak, hogy lehetővé tette számomra a Központi Kémiai Kutató Intézetben végzett munkámat, valamint *dr. Riedl Zsuzsanna* tudományos főmunkatársnak ebben nyújtott szíves segítségét.

Köszönetet mondok *dr. Norbert Haider* egyetemi tanárnak, akinek irányítása alatt a Bécsei Egyetemen kutatómunkát végezhettem.

Az NMR spektrumok felvételéért és kiértékeléséért *dr. Podányi Benjáminnak, Boros Sándornak* és *dr. Csámpai Antalnak* tartozom köszönettel. A kvantumkémiai számítások elvégzéséért és kiértékeléséért *dr. Csámpai Antalnak, Balogh Balázs*nak és *Keserű Katalinnak* mondok köszönetet. *Dr. Horváth Gyulának, dr. Ludányi Krisztinának* és *Caroline Meyersnek* a tömegspektroszkópiai mérésekért, *Puhrné Forgó Ágnesnek* a mikroanalízisekért, ifj. *dr. Tétényi Péternek* pedig az infravörös spektrumok felvételéért tartozom köszönettel.

Megköszönöm továbbá a disszertáció témájához kapcsolódó közlemények, posztterek és előadások valamennyi társszerzőjének segítségét.

Külön köszönöm tudományos diákkörös hallgatóimnak, *Gaál Andreának* és *Dunkel Petrának* a vegyületek előállításában nyújtott segítségét. A kísérleti munkáimhoz alkalmanként rendelkezésre bocsátott kiindulási vegyületekért a *Szerves Vegytani Intézet* munkatársait illeti köszönet.

Köszönöm az Osztrák-Magyar Akcióprogram, valamint az OTKA (Országos Tudományos Kutatási Alapprogram) és az ETT (Egészségügyi Tudományos Tanács) anyagi támogatását.

Végezetül köszönetet mondok mindazoknak, akik disszertációm elkészítését bármilyen módon támogatták.