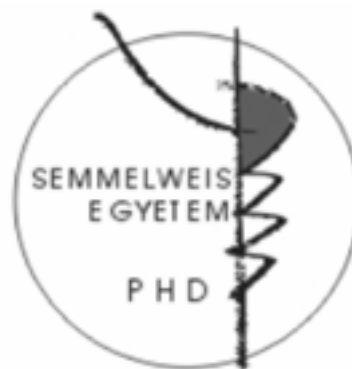


Heterogyűrűvel kondenzált diazinok előállítása

Doktori tézisek

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 halopiridazinok szubsztrát-, reagens- és hőmérsékletfüggő halogéncserés reakcióit mutatom be, a feltételezhető mechanizmussal együtt. A különböző módon végbemenő cikloaddíciós, illetve elektrociklizációs reakciókhoz kiindulási vegyületként 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 piridazinok előállításának további módjait kerestük. Erre alkalmasnak mutatkozott a halogéncserés reakciókban előállított halopiridazinok 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 klórpirimidin-származékokra és klórpirazinra 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 prekúrral 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*]-Annulated 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.

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.

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.

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. 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.

A disszertációban ismertetett szerves szintetikus kísérletes munkáknak 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.

A disszertációban 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:

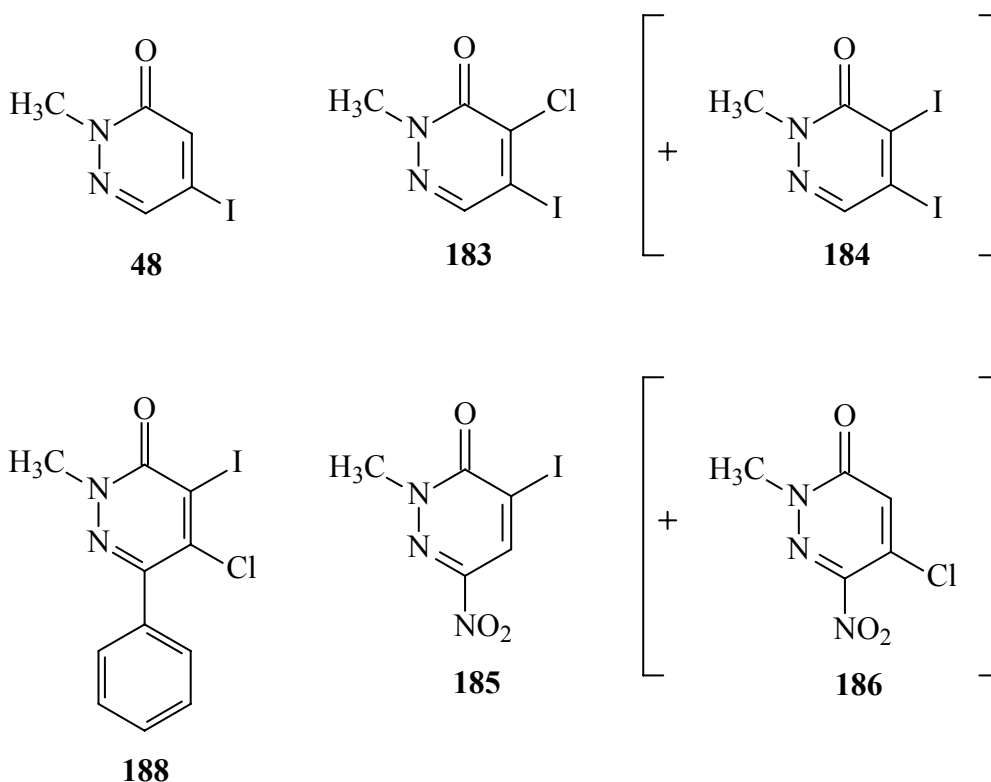
- 1) korábbi munkáink tapasztalataiból kiindulva, piridazin származékok dipoláris cikloaddíciós reakciókba vihetők. Célunk volt azonos piridazinonszármazékok minél szélesebb körben történő felhasználása. Ezért terveztük a különféle elektronos hatással rendelkező 5-szubsztituált piridazinonok *1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióival* végzendő gyűrűzárásait. Ezek a reakciók általában magas regio szelektivitással 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 – *nitrén beékelődéssel végbemenő* – gyűrűzárási reakciói voltak, amelynek vizsgálatát pirimidin és pirazinszármazékokra is terveztük kiterjeszteni.
- 3) Harmadik gyűrűzárási útként pedig *Suzuki keresztkapcsolást követő*, iminofoszforánon keresztül végbemenő *aza-Wittig típusú* ciklokondenzáció került célkitűzésre.

Disszertációmban e vizsgálatok eredményeiről számolok be.

EREDMÉNYEK

A disszertáció célkitűzésében megfogalmazott kérdésekre a dolgozat alapján a következő válaszok adhatók. (A tézisfüzetben szereplő képletek számozása megegyezik a dolgozatban alkalmazott számozással.)

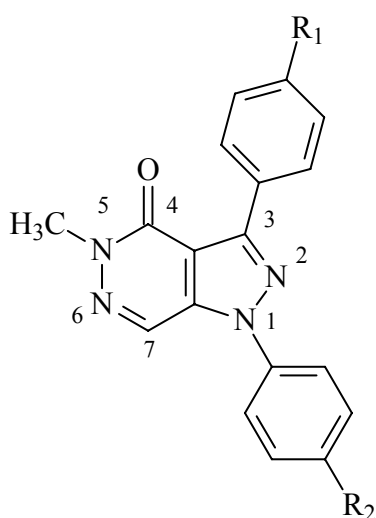
i) A kísérletes részében ismertetett, különböző módon végbemenő cikloaddíciós, illetve electrociklizációs reakciókhoz kiindulási vegyületeként részben az általam előállított halodiazinok, illetőleg egyéb diazinszármazékok szolgáltak. A halopiridazin kiindulási vegyületeket szubsztrát-, reagens- és hőmérsékletfüggő 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 jó szarmazékokká, amelyek részt vehetnek redukív dejódózási reakciókban

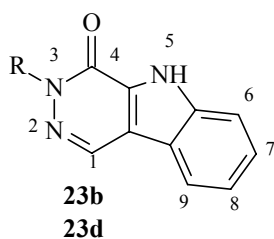
(hidrogén-jodiddal **48** és **188**, nátrium-jodiddal **183-186** termékek képződnek). A redukció a szubsztráton levő szubsztituensek függvénye. Minél elektronszegényebb a piridazin gyűrűn levő jódatom, annál stabilabb az anionos köztitermék, amelyik könnyebben vesz részt hidrodejódózásban. Mivel a 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-iminekkel reagáltattuk, amelynek során **200-204** pirazolo[3,4-*d*]piridazinok 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.

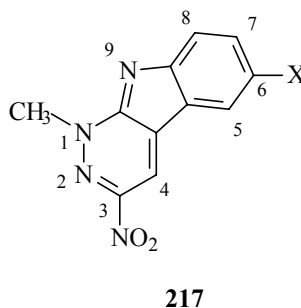
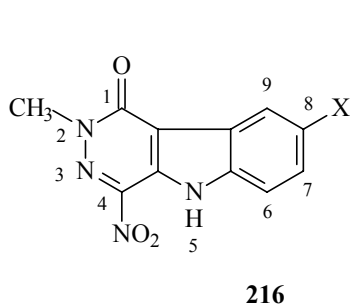
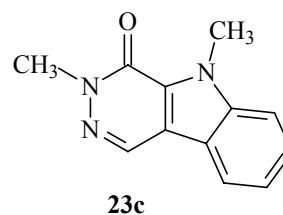
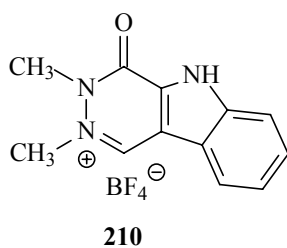


	R ₁	R ₂
200	H	H
201	CH ₃ O	H
202	CH ₃	H
203	H	CH ₃ O
204	CH ₃	CH ₃ O

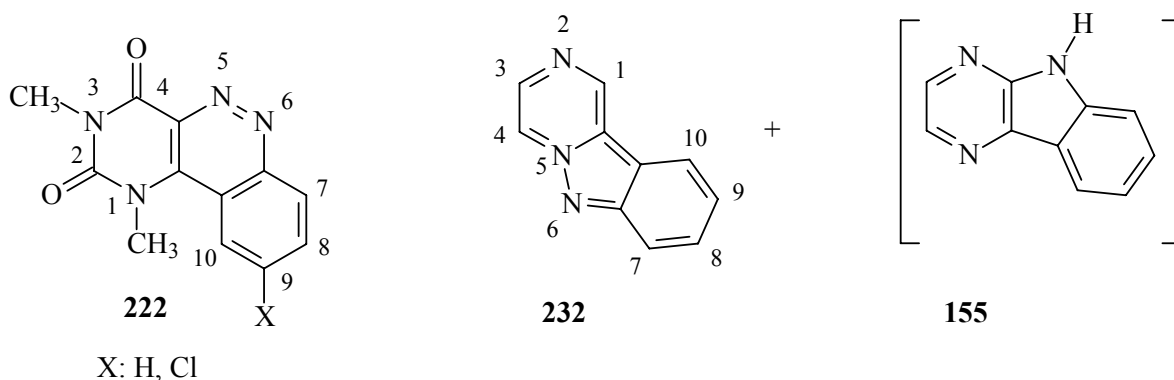
iii) A dipoláris cikloaddíciók további, más típusú addíciós reakciók elvégzését alapozták meg. A Központi Kémiai Kutatóintézzel (jelenleg MTA, Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet) együttműködve, halodiazinok Suzuki keresztkapcsolási reakcióit, és azt követő gyűrűzárásokat valósítottunk 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 **23** és **216** piridazino[4,5-*b*]indolok 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 gyűrűzárás piridazinok és pirazin esetében aminoaril-származékból diazotálást és azidálást követően nitrén intermedieren keresztül történt. A pirimidinszármazékoknál a gyűrűzárás diazóniumvegyületből intramolekuláris azokapcsoláson keresztül ment végbe, **222** pirimido[5,4-*c*]cinnolin gyűrűrendszert eredményezve. Pirazin esetében két termék, **232** pirazino[1,2-*b*]indazol és **155** pirazino[2,3-*b*]indol képződött. Az aminoaril-származékot nitropiridazinonok esetében egy másik úton, intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval **217** piridazino[3,4-*b*]indol gyűrűvé zártam. Utóbbi szintézis utat egy nemrég indult antimaláriás projekttel összhangban vizsgáltuk.



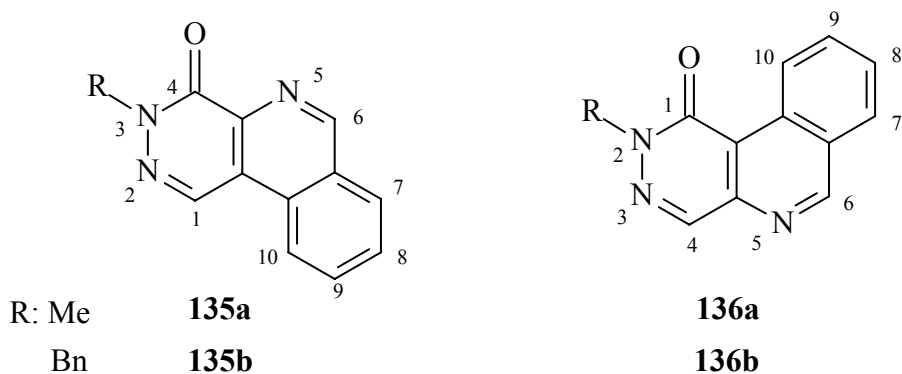
R: Me, Ph



X: H, Cl

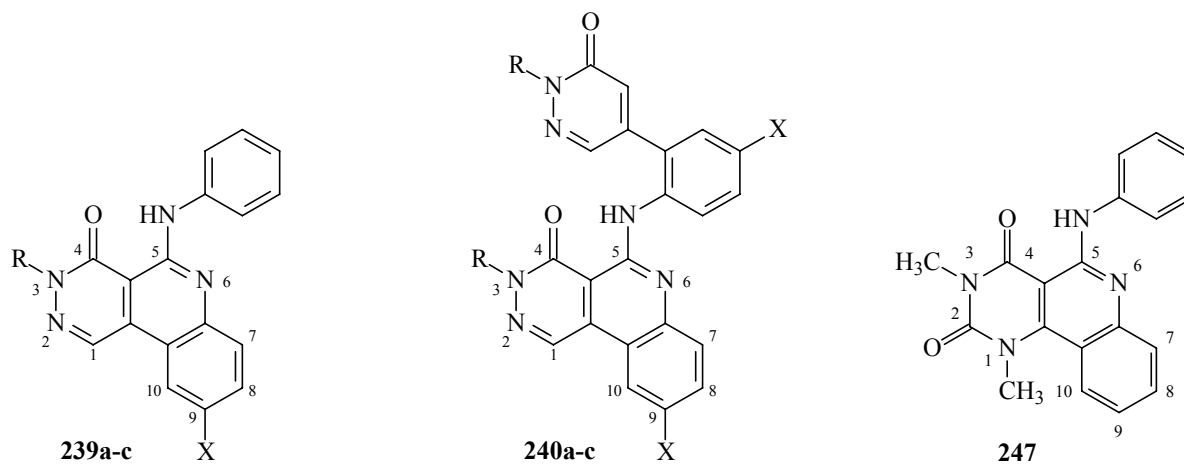


iv) Ezt követően a megfelelő piridazinon haloazid származékból egy másik irányba, nevezetesen az iminofoszfórán keresztül történő gyűrűszintézis irányába indultunk el. Ezzel a reakciótípussal az addíciós módszerek egy következő fajtáját, az aza-Wittig típusú reakciót kívántuk megvalósítani. Tandem *Suzuki* – *aza-Wittig* reakcióban haloiminofoszfórán keresztül, illetőleg tandem *Suzuki* – *kondenzáció* reakcióban haloaminokon keresztül **135-136** piridazino[4,5-*c*]izokinolin 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* – *elektrociklizáció* reakcióval **239-240** piridazino[4,5-*c*]kinolin gyűrűrendszert állítottam elő. Pirimidinszármazék esetében pedig tiokarbamid származékból nyert *karbodiimiden* keresztül végeztem gyűrűzárást, amely **247**

pirimidino[5,4-*c*]kinolin gyűrűrendszert eredményezett. Az általam vizsgált pirazinszármazék aza-Wittig típusú reakciója nem vezetett gyűrűzárt termékhez.



R: Me, Ph

X: H, Cl

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

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

(az értekezés témájában)

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. (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. (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. (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. Dommissie, G. Krajsovsky: **New Pathways Towards Pyridazino-Fused Ring Systems.** *Synlett* (2004) 1123. (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. (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. (IF: 2,610)

Előadás kivonat

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 (IF: 1,212)

Előadások és posztterek

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)
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. Krajsovszky, 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. Kállai, 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

(P): poszter

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 Bécsi 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 Balázsnak* 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.