

Új kihívások és megoldások a heterociklusos kémia területén

MTA Kémiai Osztály, felolvasó ülés, 2012. december 11.

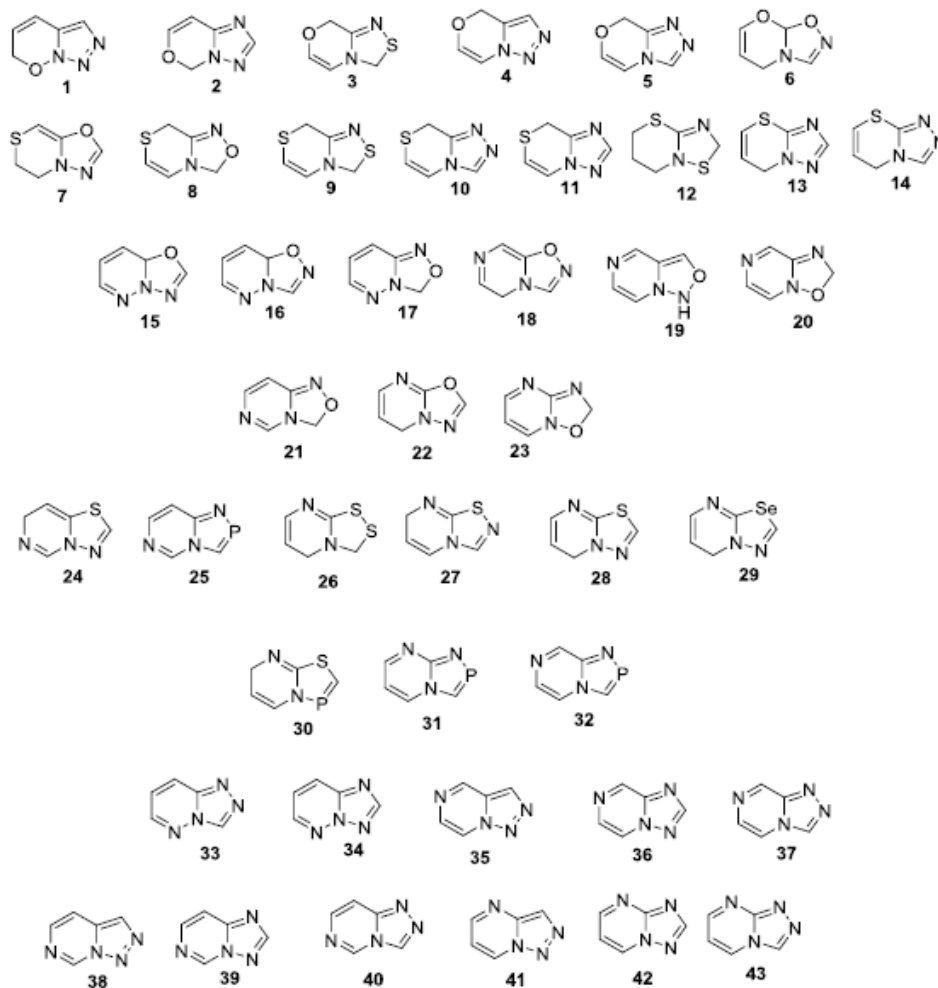
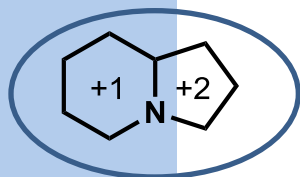
Hajós György

MTA TTK Szerves Kémiai Intézet

Sokféleség a heterociklusos kémiában

1995 és 2007 között az irodalomban előforduló gyűrűvariációk

Heteroatom variations of indolizine analogues containing 1 plus heteroatom in the 6-membered ring and 2 plus heteroatoms in the 5-membered ring



G. HAJÓS and Z. RIEDL
In Comprehensive
Heterocyclic Chem. Vol. 11,
p. 671.
Ed. A. Katritzky,
Elsevier, 2008

Tartalom

1. A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak
2. Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése
3. Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása
4. Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák
5. A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise
6. Új pirroloizokinolin-szintézis

Tartalom

1. **A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak. KIHÍVÁS: számos nagy teljesítőképességű szintézismódszer kipróbálása új gyűrűrendszerek előállítására.**
2. Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése
3. Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása
4. Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák
5. A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise
6. Új pirroloizokinolin-szintézis



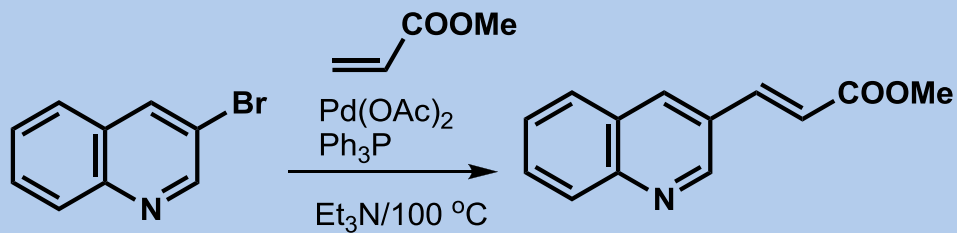
Nobel Laureates, Chemistry, 2010
"for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis".

Richard F. Heck

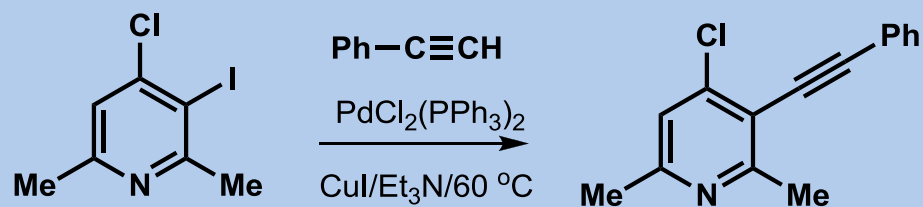
Ei-ichi Negishi

Akira Suzuki

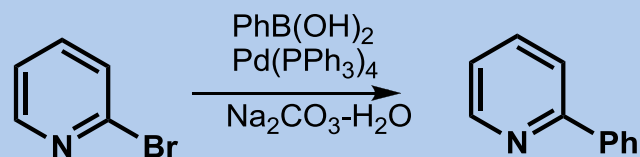
HECK-REAKCIÓ



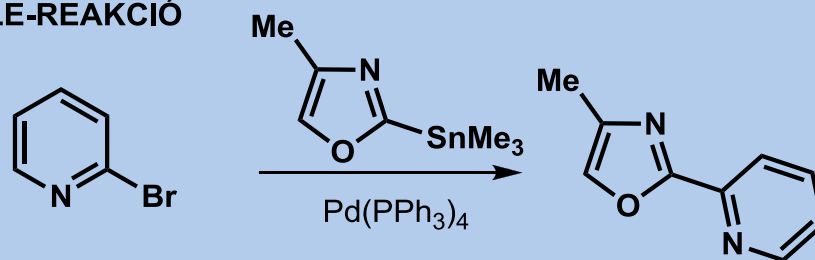
SONOGASHIRA-REAKCIÓ



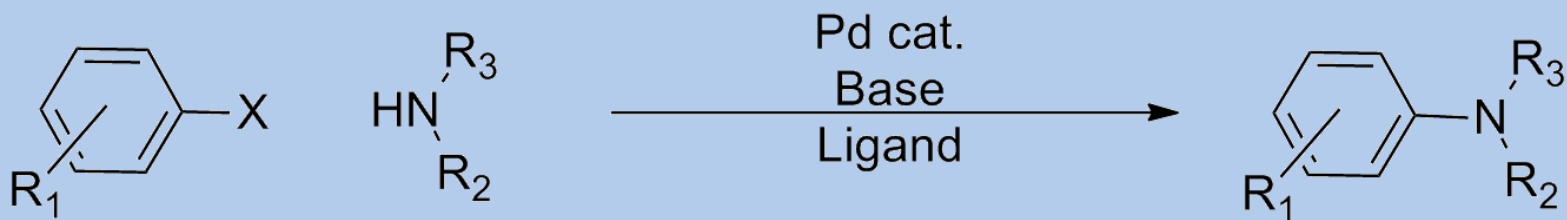
SUZUKI-REAKCIÓ



STILLE-REAKCIÓ



BUCHWALD-HARTWIG AMINÁLÁS

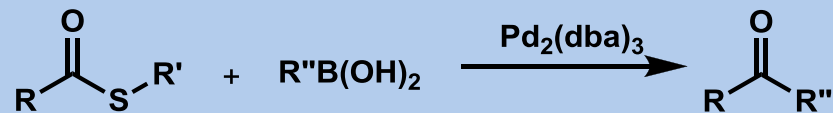


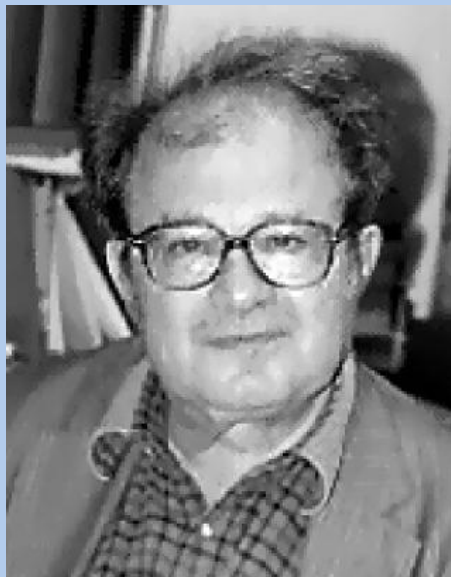
X = Cl, Br, I, OTf

R₂ = Alkyl, Aryl, H

R₃ = Alkyl, Aryl

LIEBESKIND-SROGL REAKCIÓ

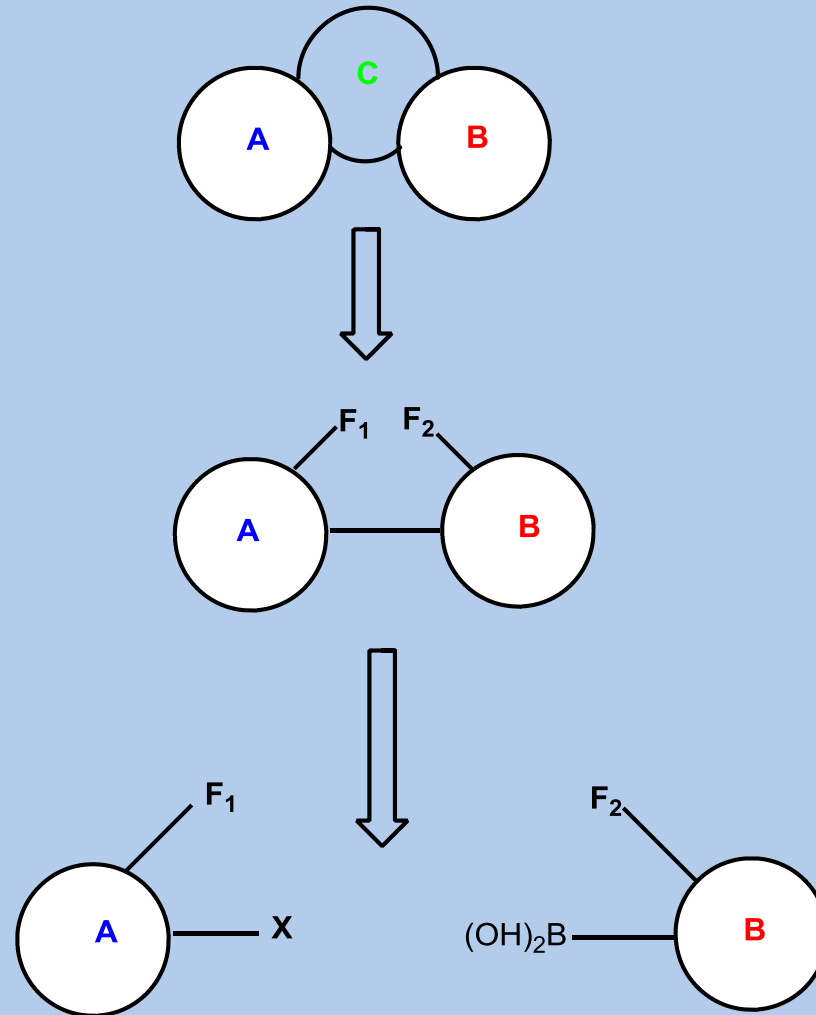




Salo GRONOWITZ
1928 - 2010

Új gyűrűzárási elv felismerése
Palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciók felhasználásával

GRONOWITZ-FÉLE GYŰRŰZÁRÁSI STRATÉGIA

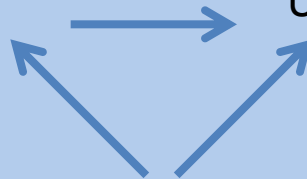




Prof. Mátyus Péter,
SOTE

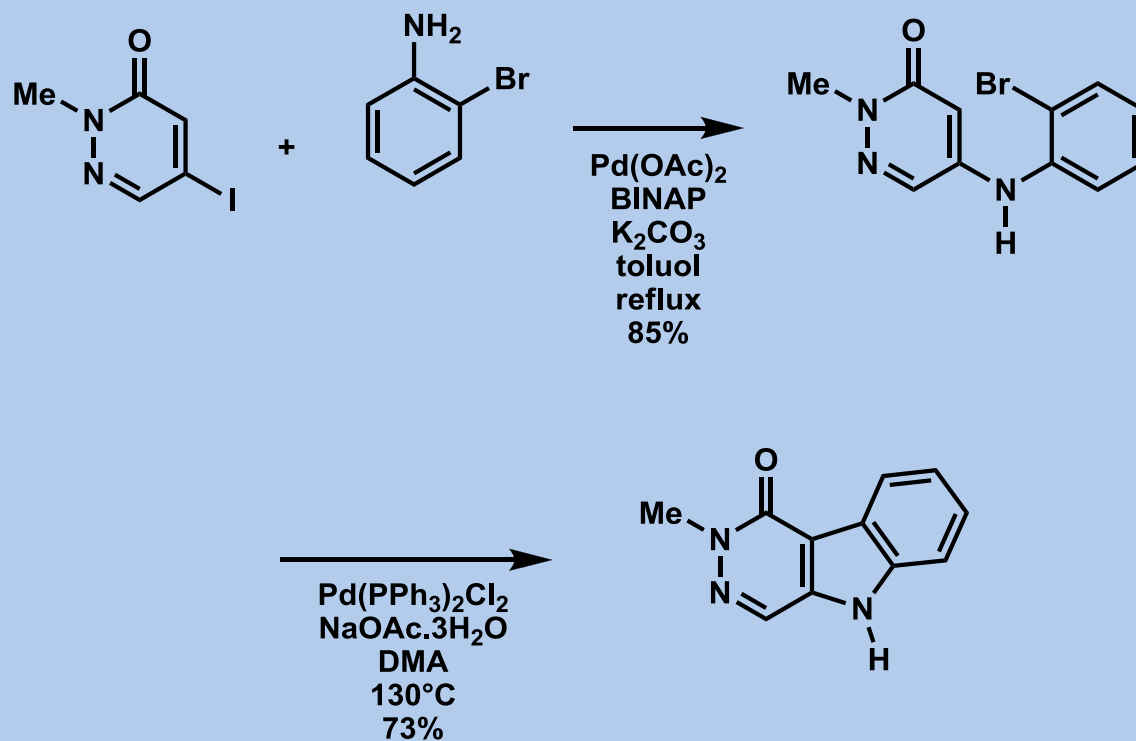


Prof. Bert Maes
University of Antwerpen



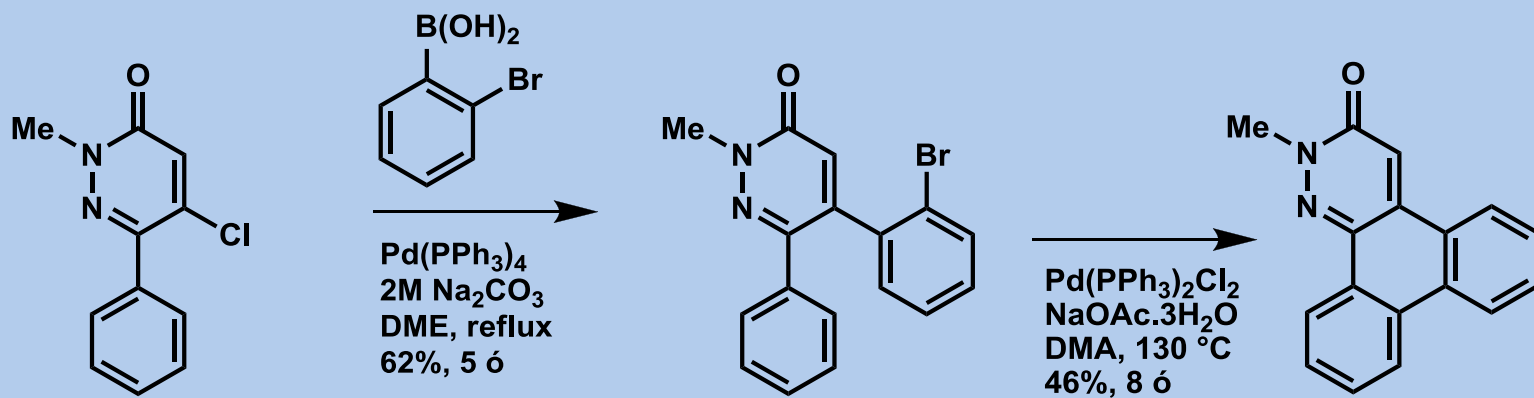
Riedl Zsuzsanna, Hajós György
MTA TTK

BUCHWALD- ÉS HECK-ÁTALAKÍTÁSOK



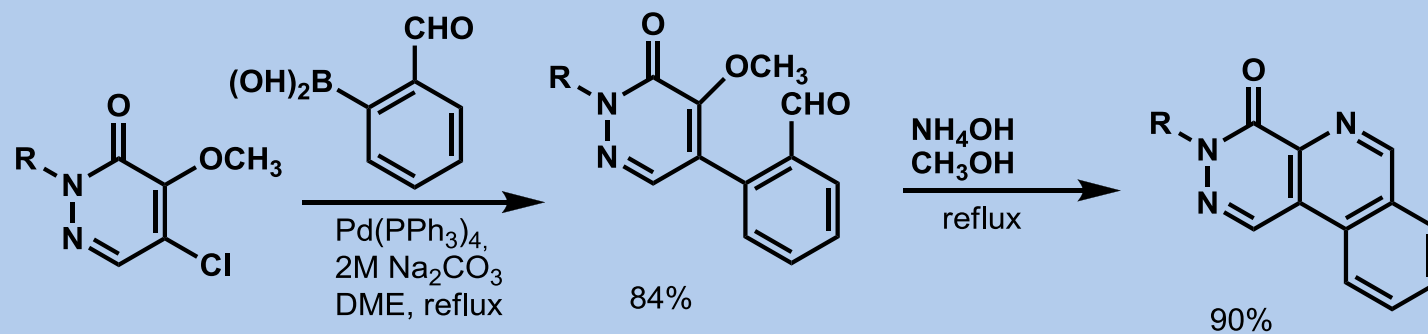
Heterocycles, 2001

SUZUKI-KAPCSOLÁS + HECK-REAKCIÓ



Tetrahedron, 2002

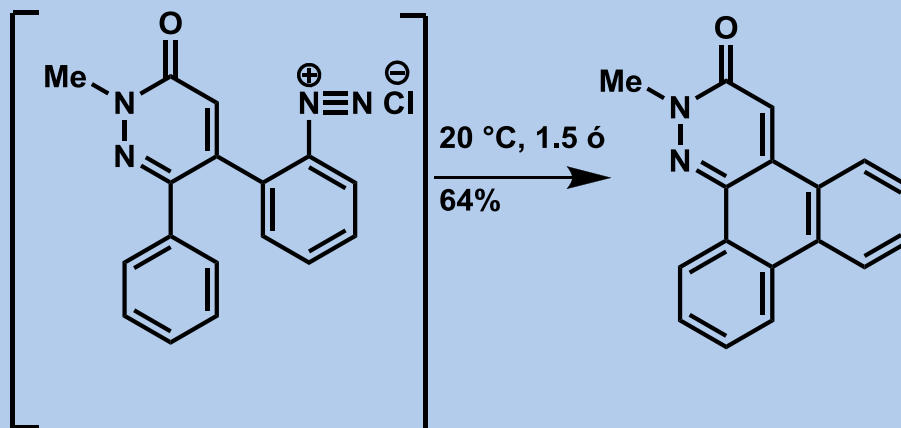
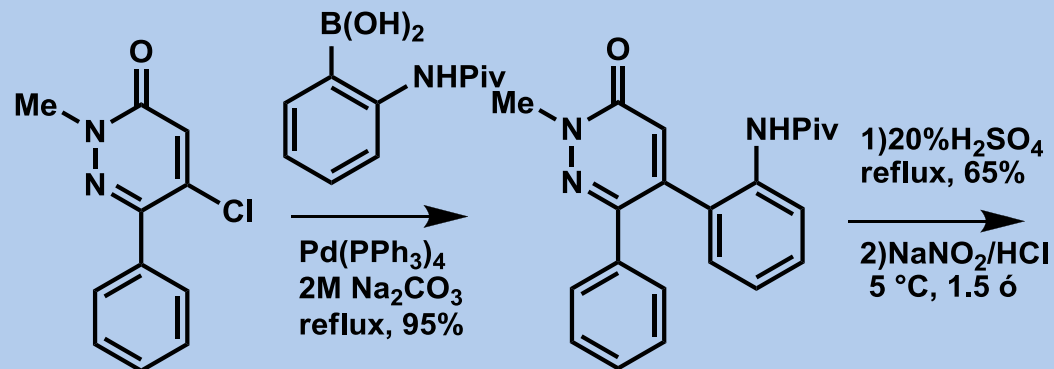
SUZUKI-KAPCSOLÁST KÖVETŐ GYŰRŰZÁRÁS



	R
a)	H
b)	CH_3
c)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

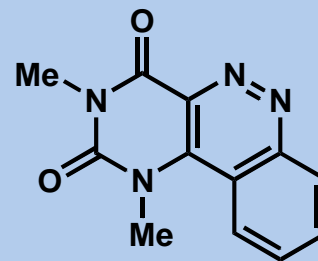
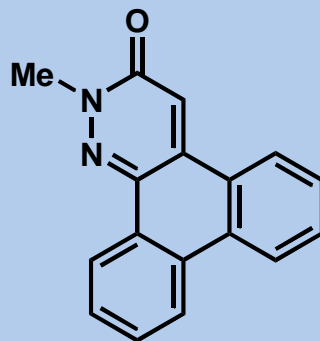
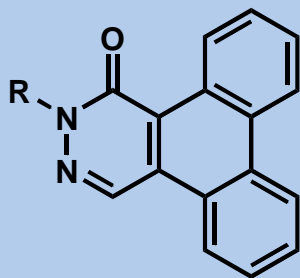
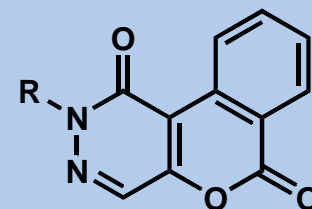
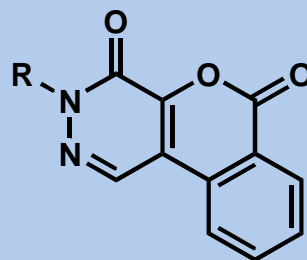
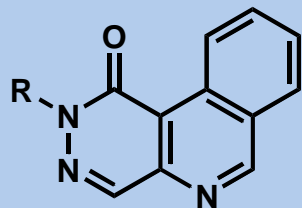
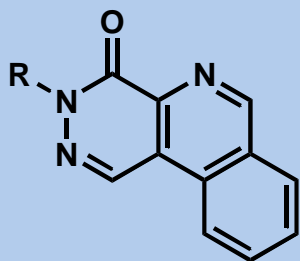
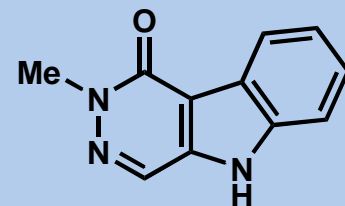
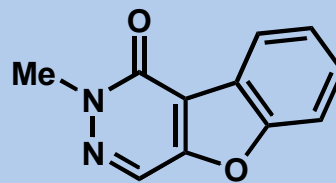
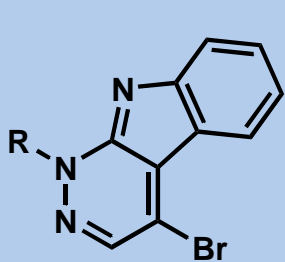
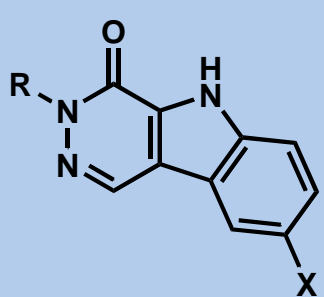
Tetrahedron, 2004

SUZUKI-KAPCSOLÁST KÖVETŐ PSCHORR-REAKCIÓ



Tetrahedron, 2003.

2001 és 2009 között 13 közlemény

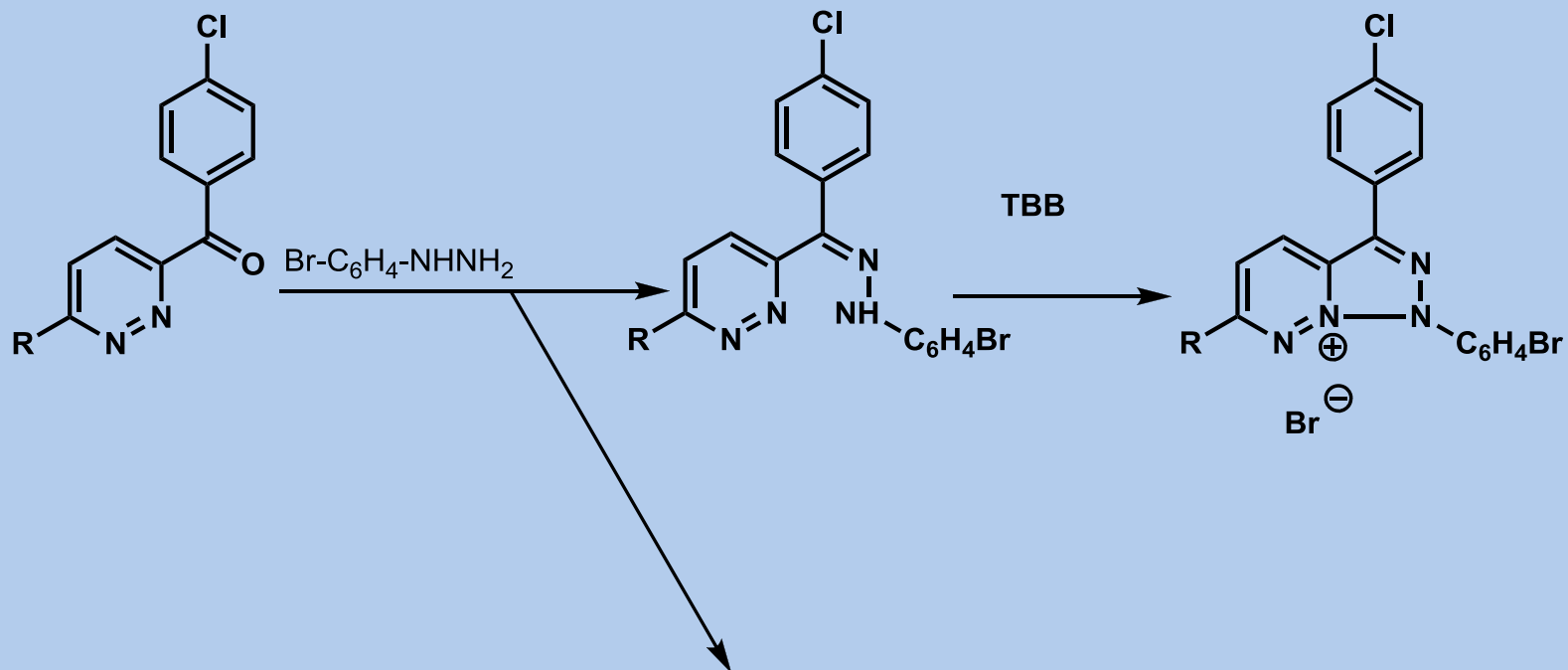


Tartalom

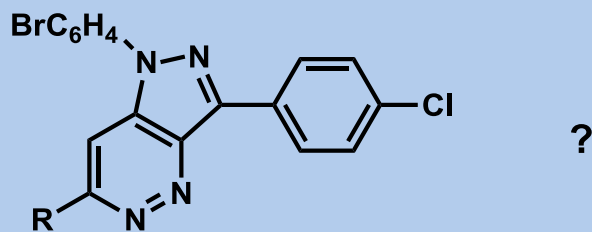
1. A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak
2. **Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése. KIHÍVÁS: lehet-e jelentősége a reakció főterméke mellett megjelenő szennyezésnek?**
3. Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása
4. Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák
5. A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise
6. Új pirroloizokinolin-szintézis



RIEDL ZSUZSANNA

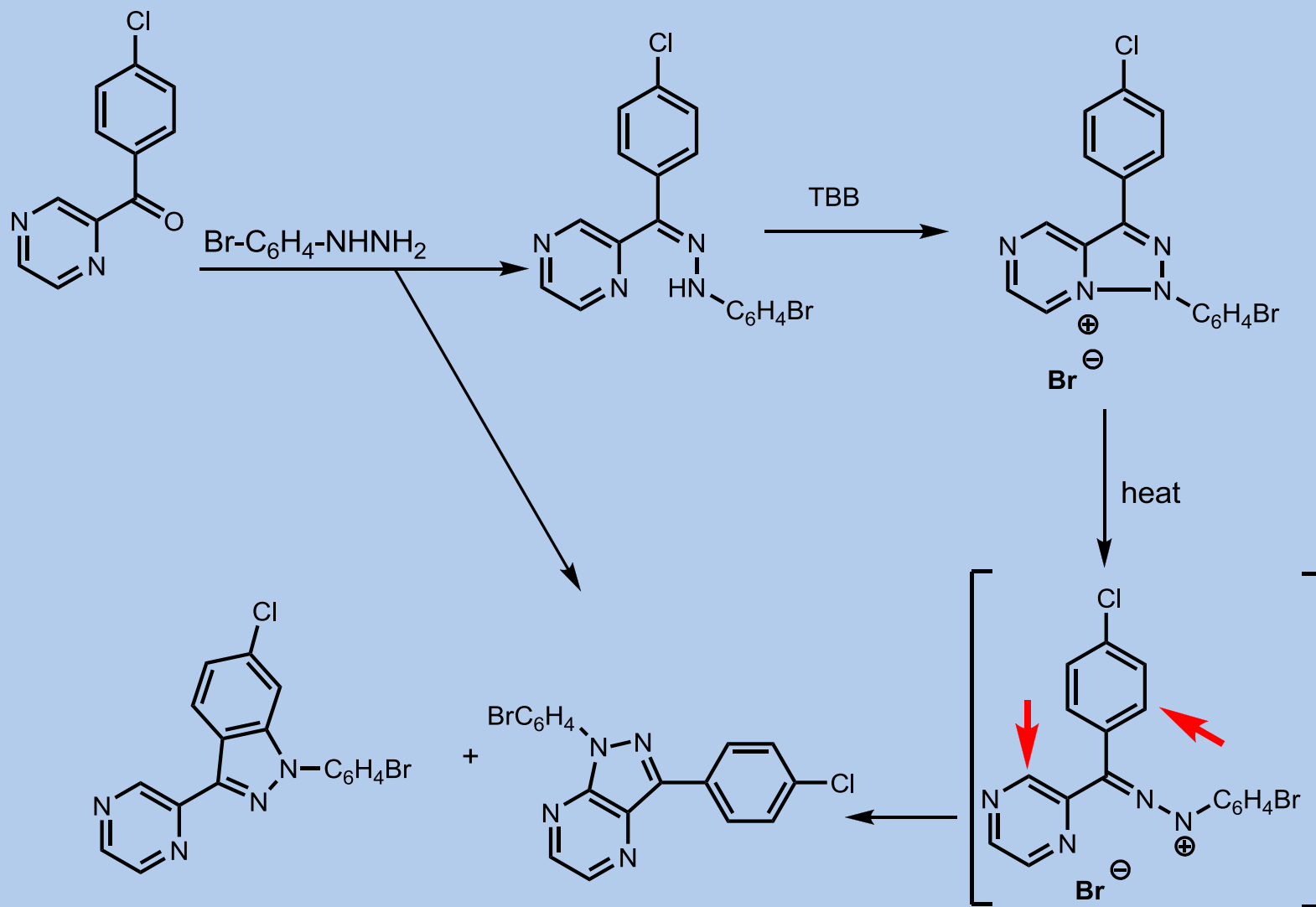


Korai (1993) megfigyelés:
„fluoreszkáló folt”

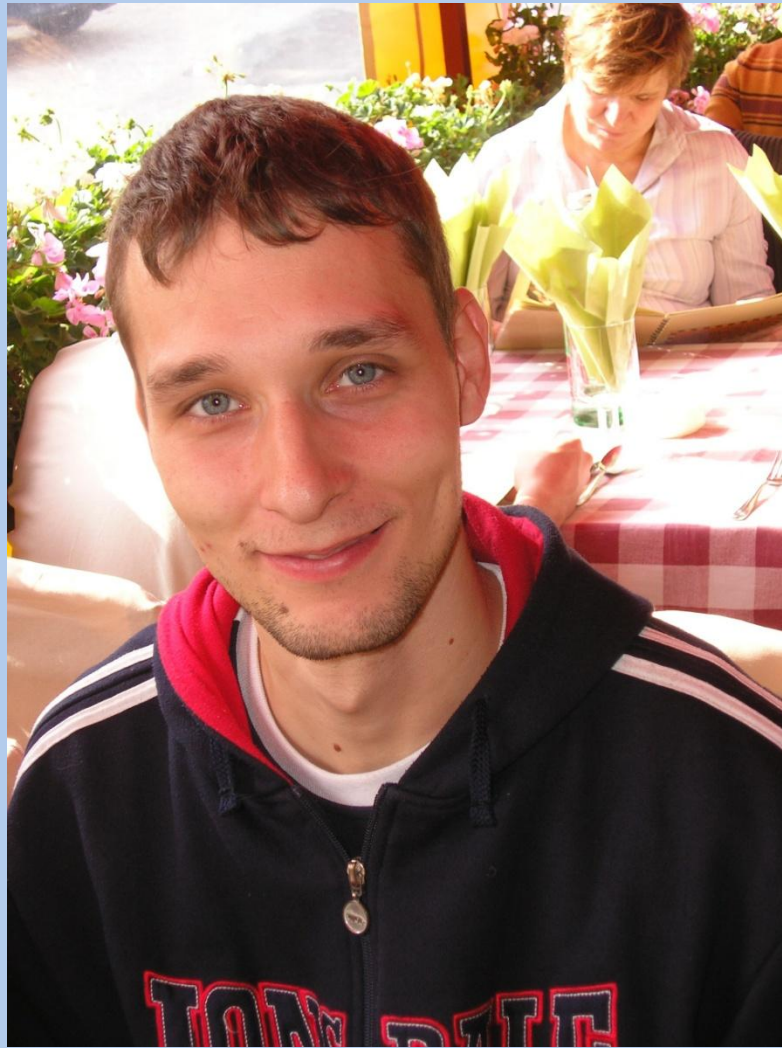




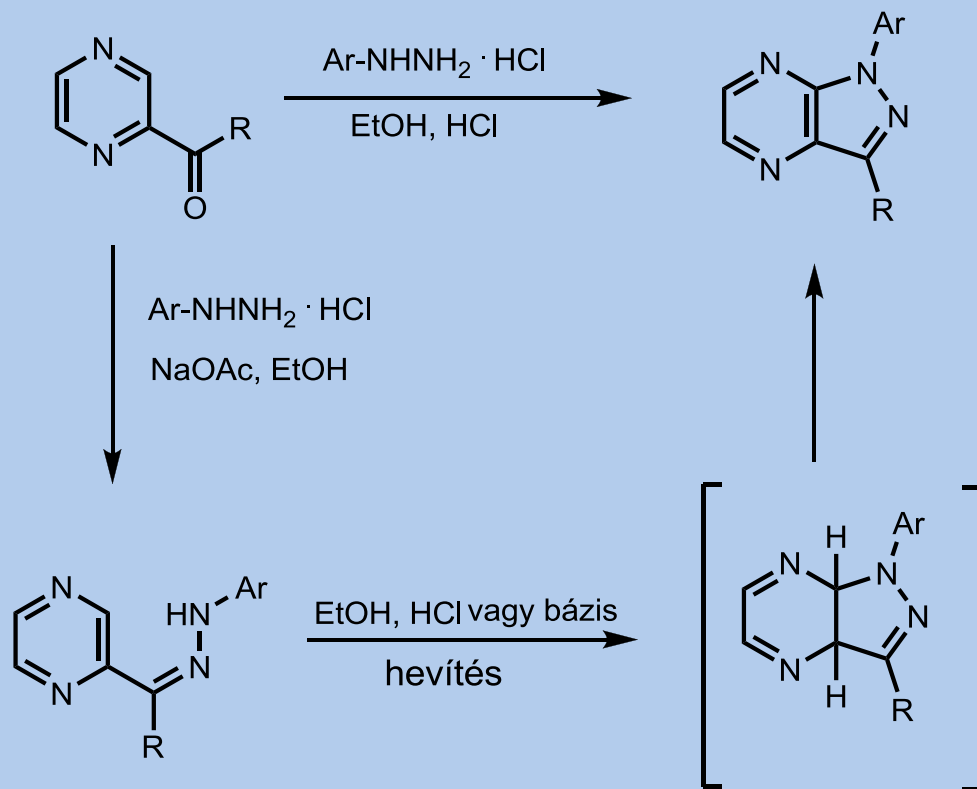
BÉRES MARIANNA



J. Org. Chem. 1999

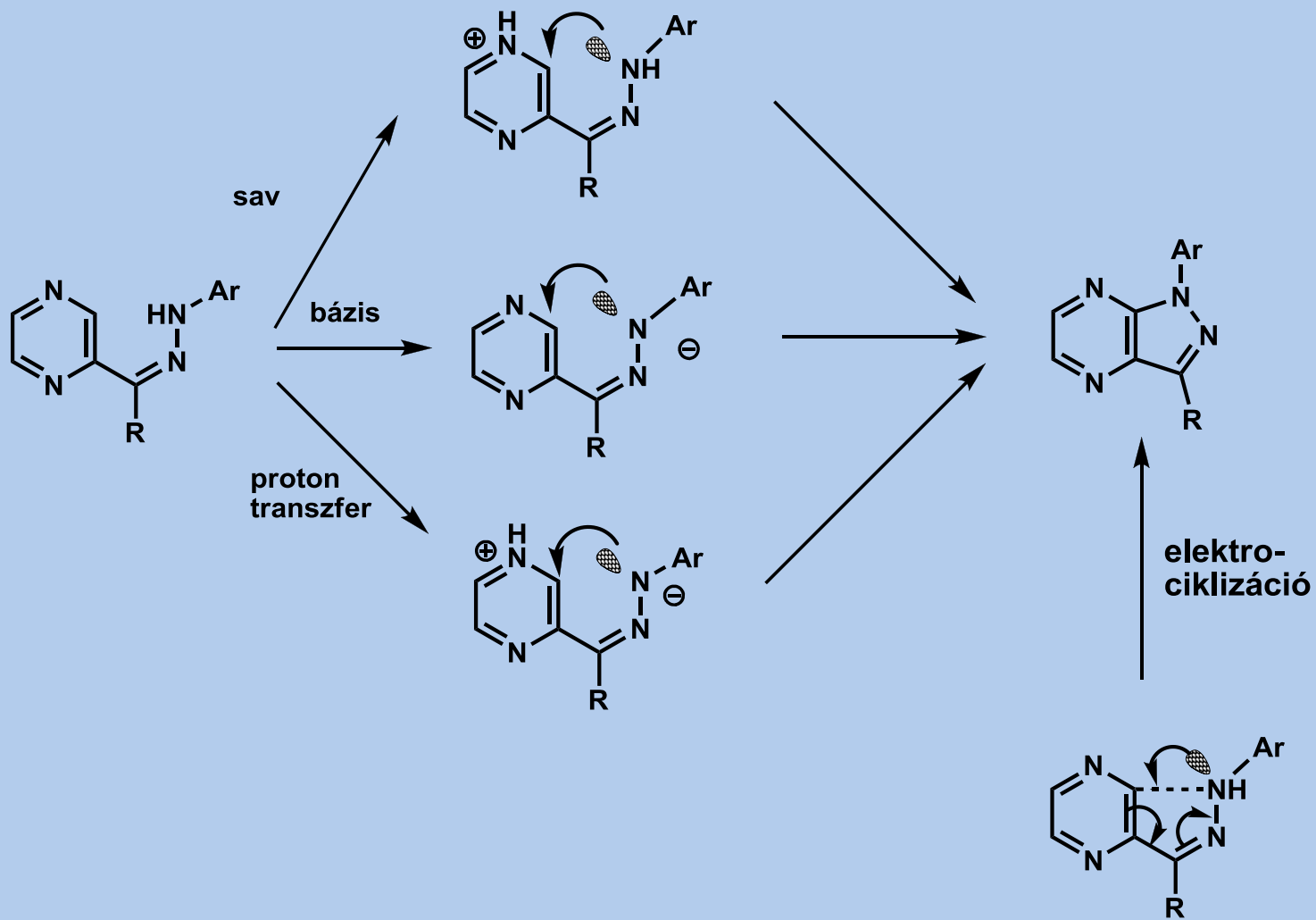


FILÁK LÁSZLÓ



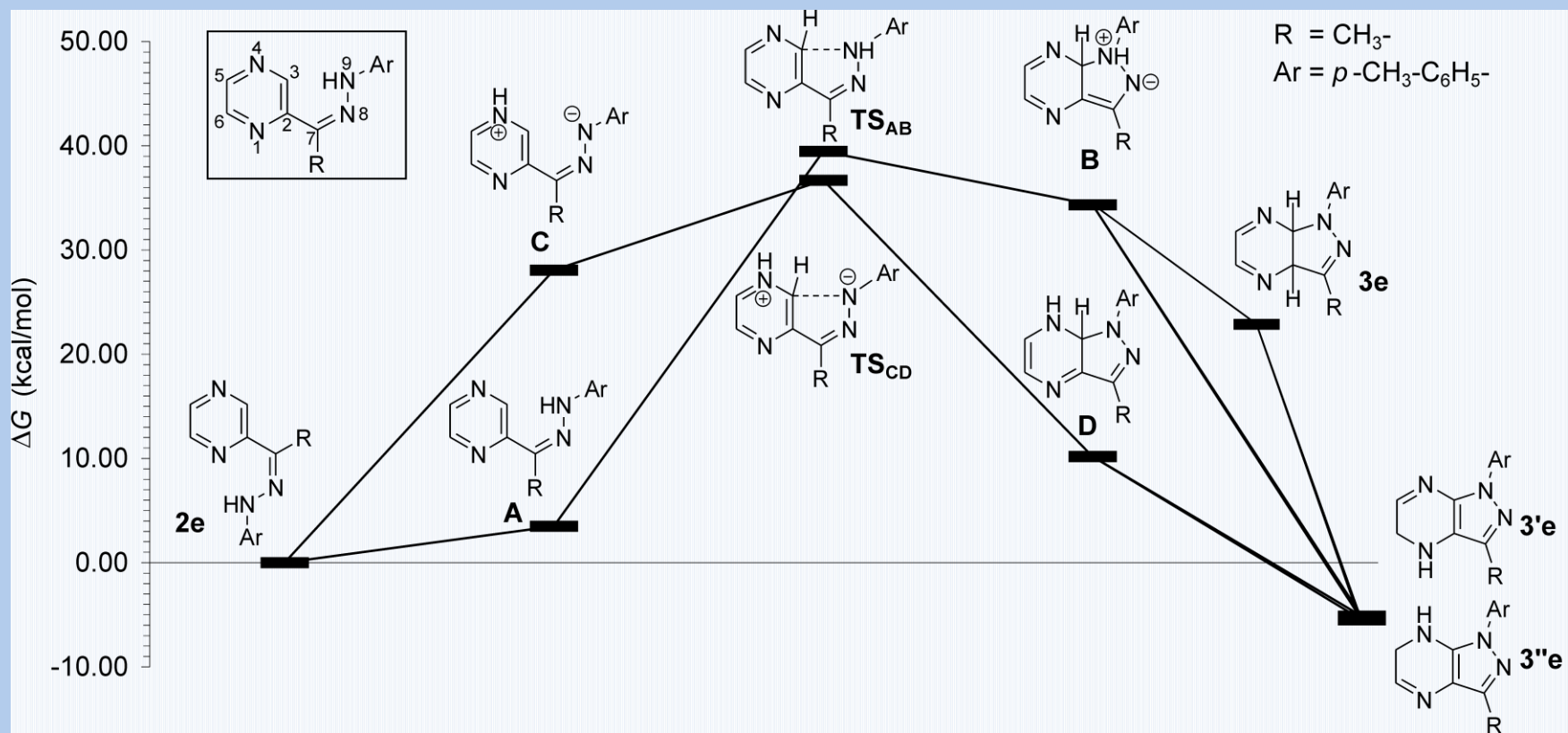
	R	Ar
a	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
b	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄
c	4-Cl-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
d	Me	4-Br-C ₆ H ₄
e	Me	4-Me-C ₆ H ₄

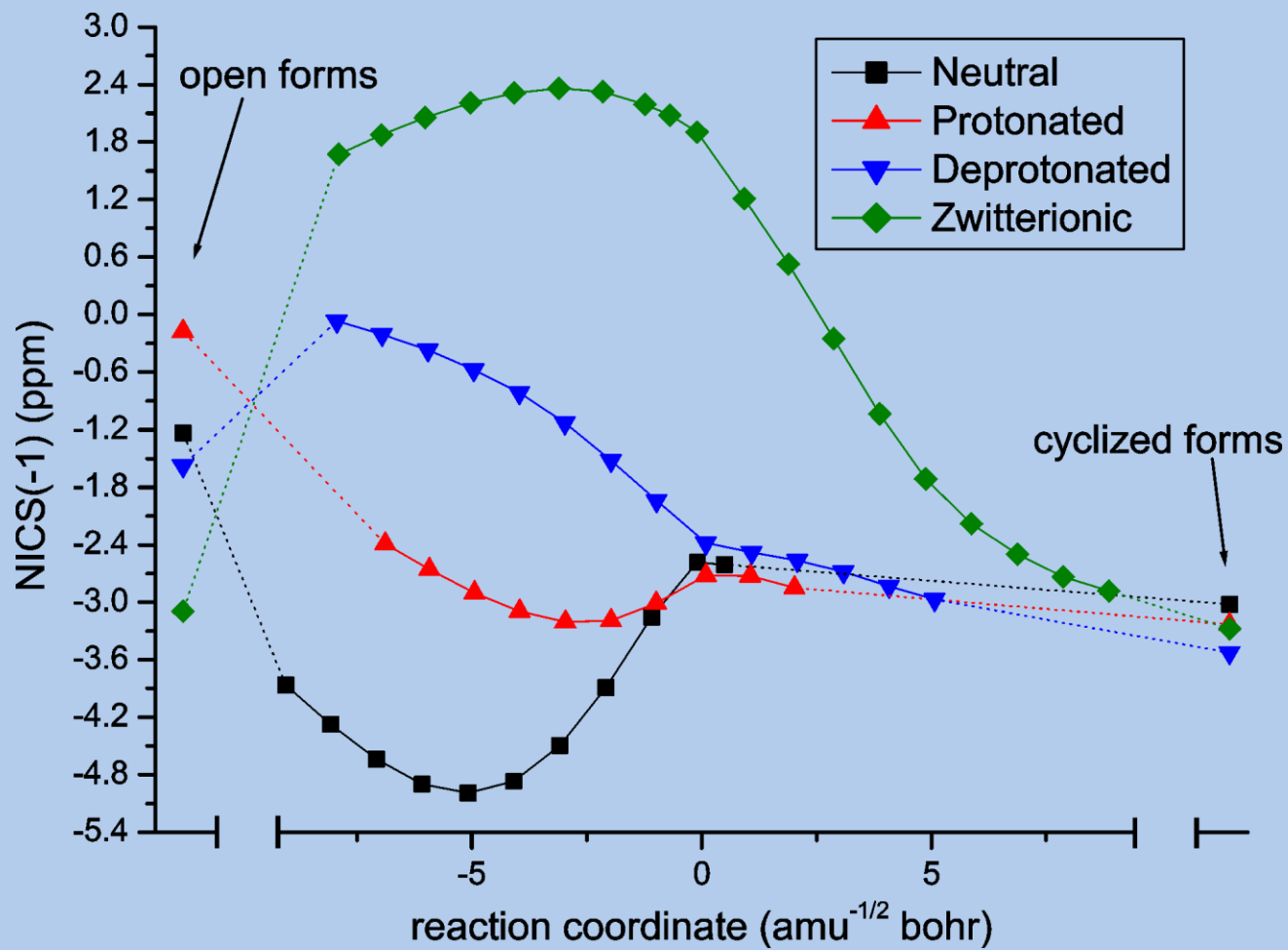
J. Org. Chem. 2008.





ROKOB TIBOR ANDRÁS

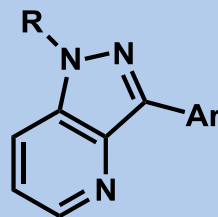




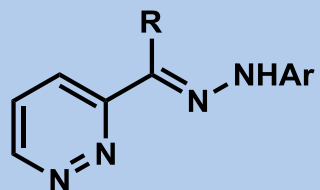
Kiterjesztések:



hevítés



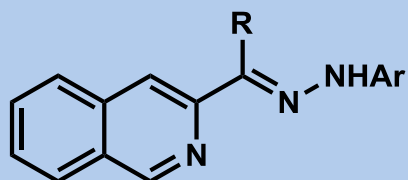
pirazolo[4,3-*b*]piridin



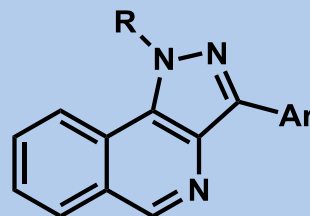
sav vagy hevítés



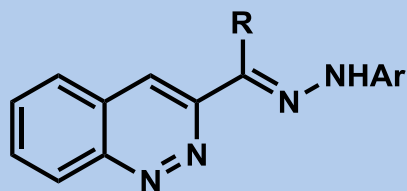
pirazolo[4,3-*c*]piridazin



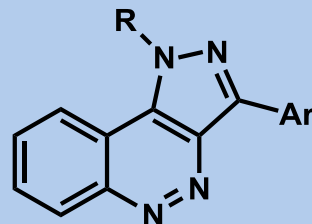
hevítés



pirazolo[4,3-*c*]izokinolin



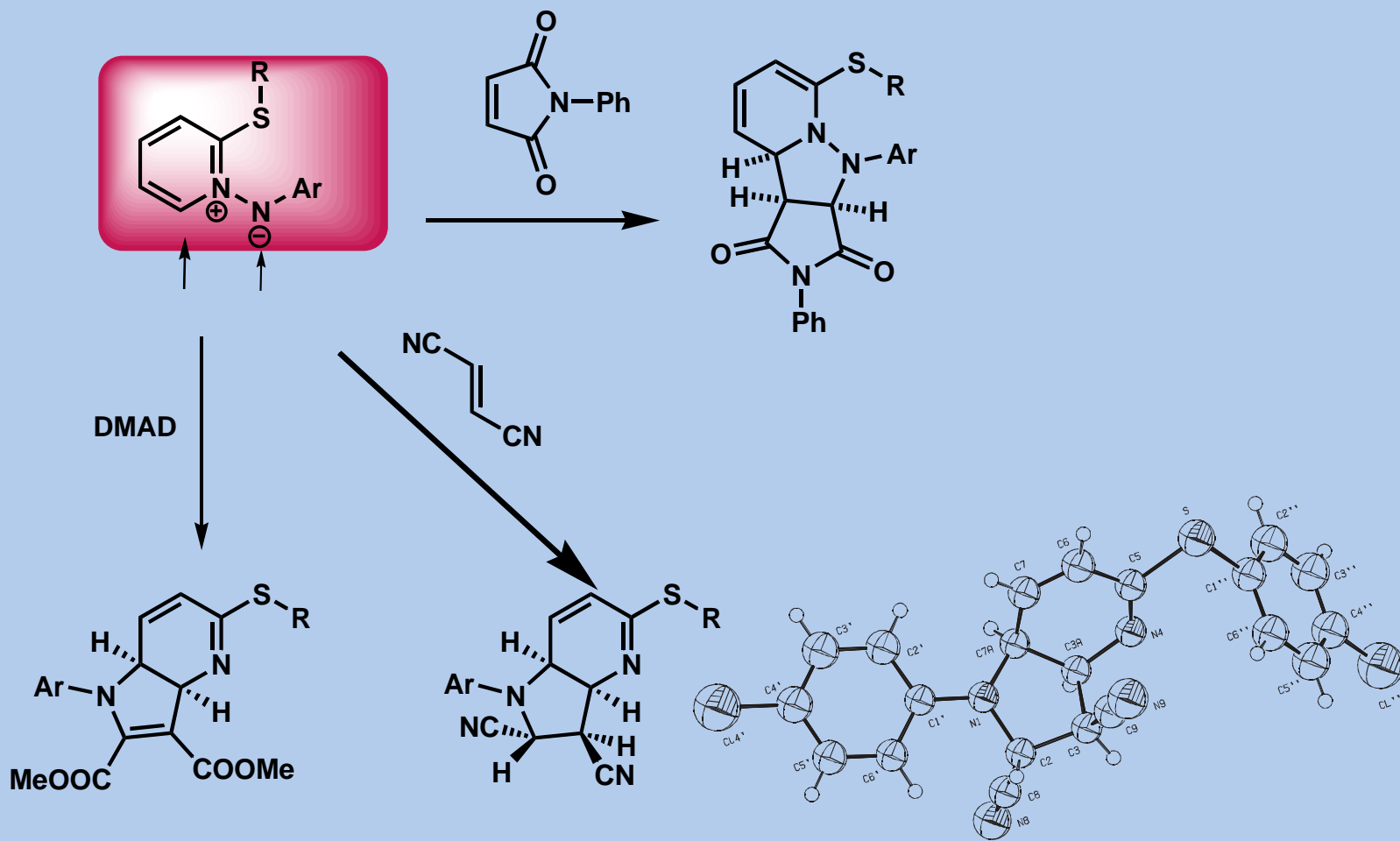
hevítés



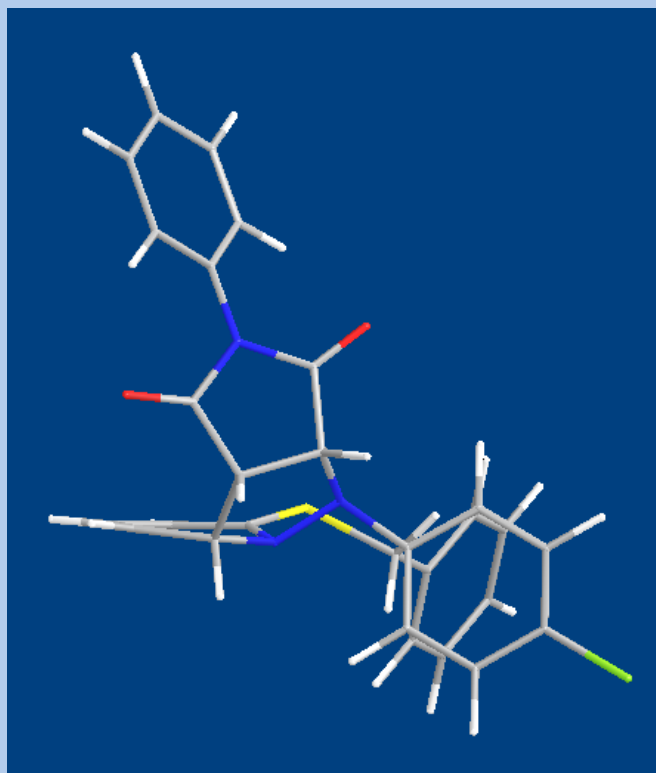
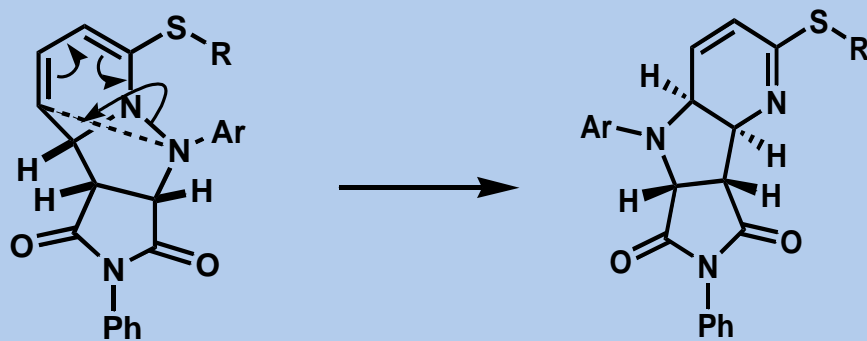
pirazolo[4,3-*c*]cinnolin

Tartalom

1. A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak
2. Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése
3. **Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása. KIHÍVÁS: lehet-e gyakorlati haszna a reakciómechanizmus megismerésének?**
4. Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák
5. A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise. KIHÍVÁS: érdemes-e foglalkozni egy nem kívánt köztitermékkel.
6. Új pirroloizokinolin-szintézis

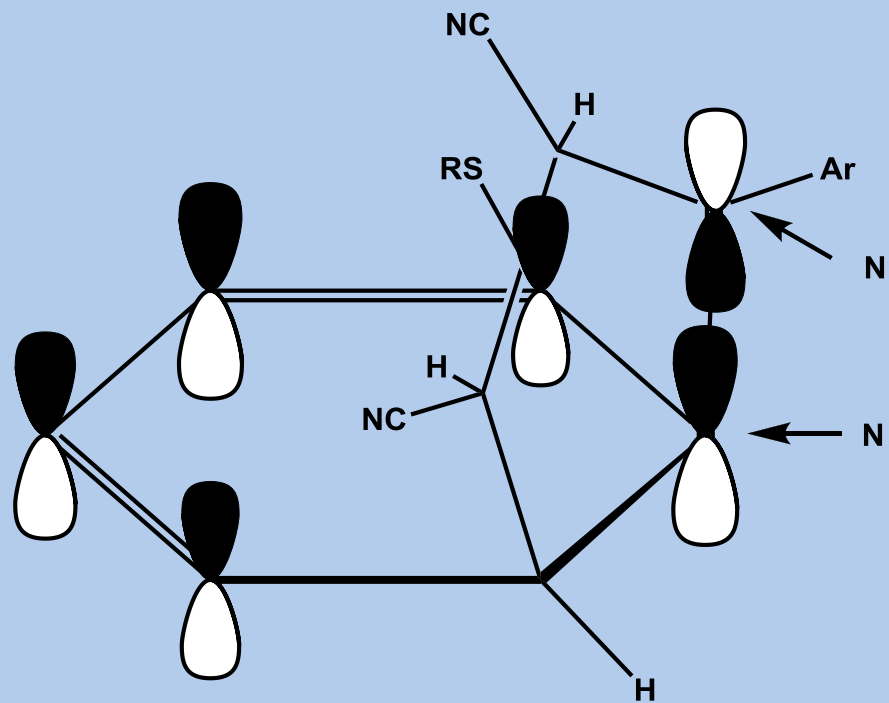
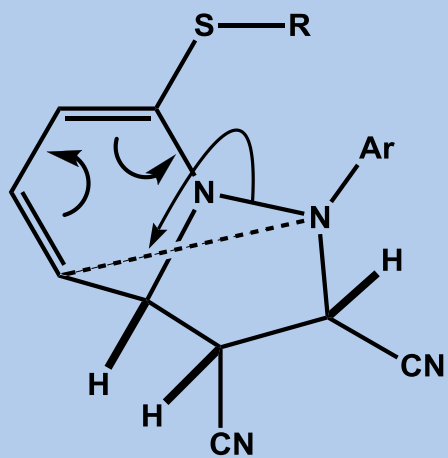


[1,5]Sigmatropic rearrangement



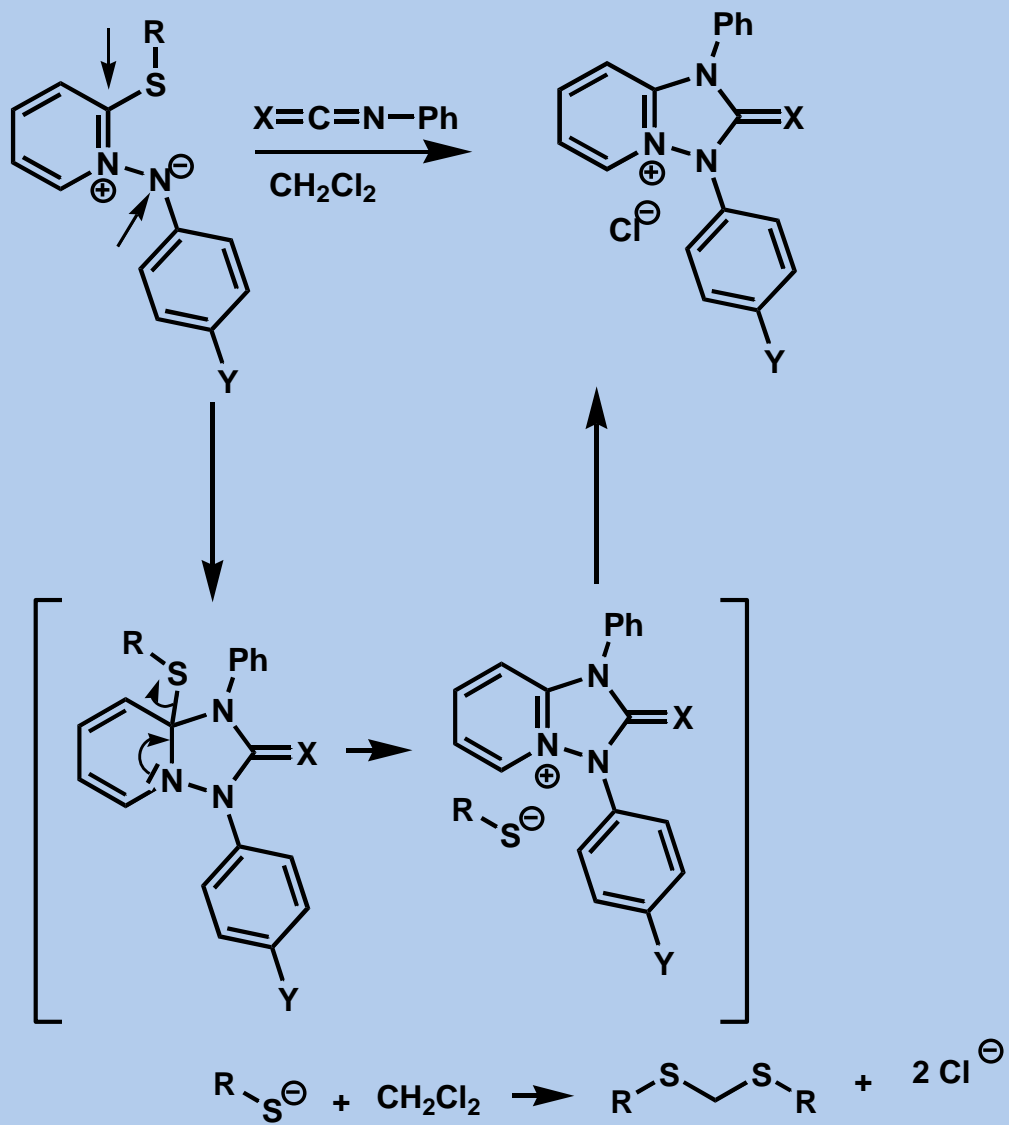
J. Org. Chem. 2003.

IDEÁLIS GEOMETRIAI ELRENDEZŐDÉS AZ [1,5] SZIGMATRÓP VÁNDORLÁSHOZ

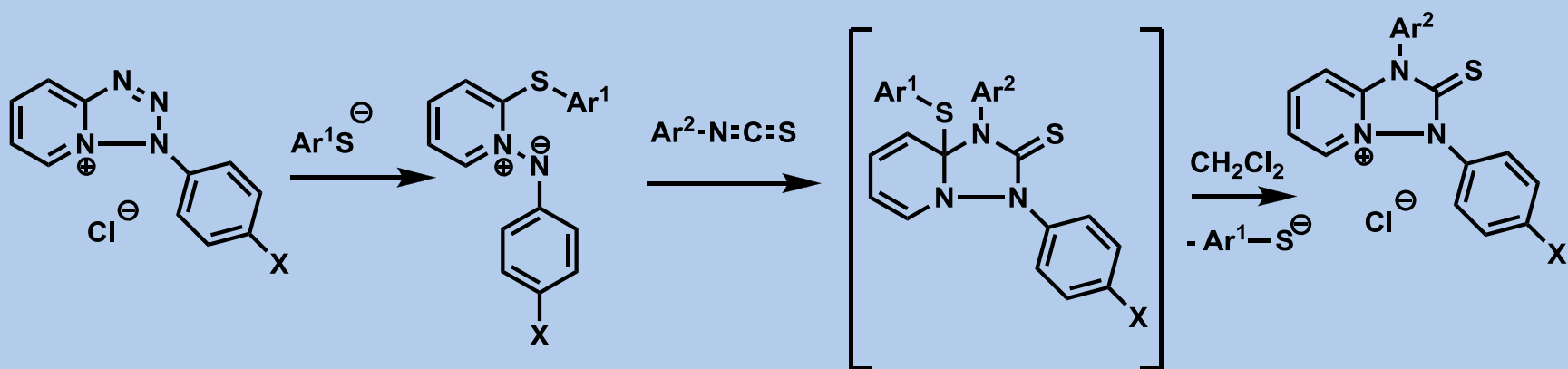




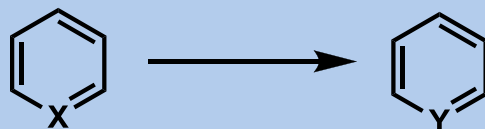
FERENCZI-PALKÓ ROBERTA



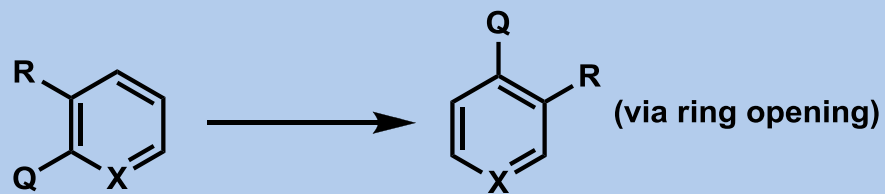
J. Org. Chem. 2006



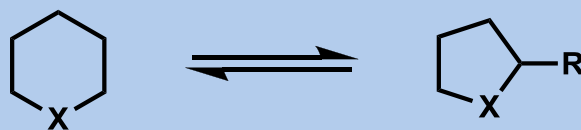
A) Classical ring transformation



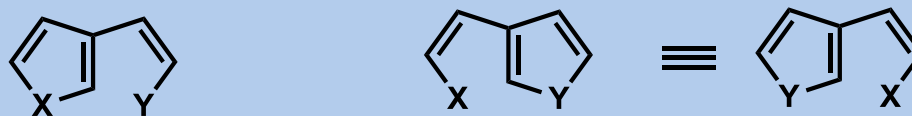
B) DEGENERATE RING TRANSFORMATION

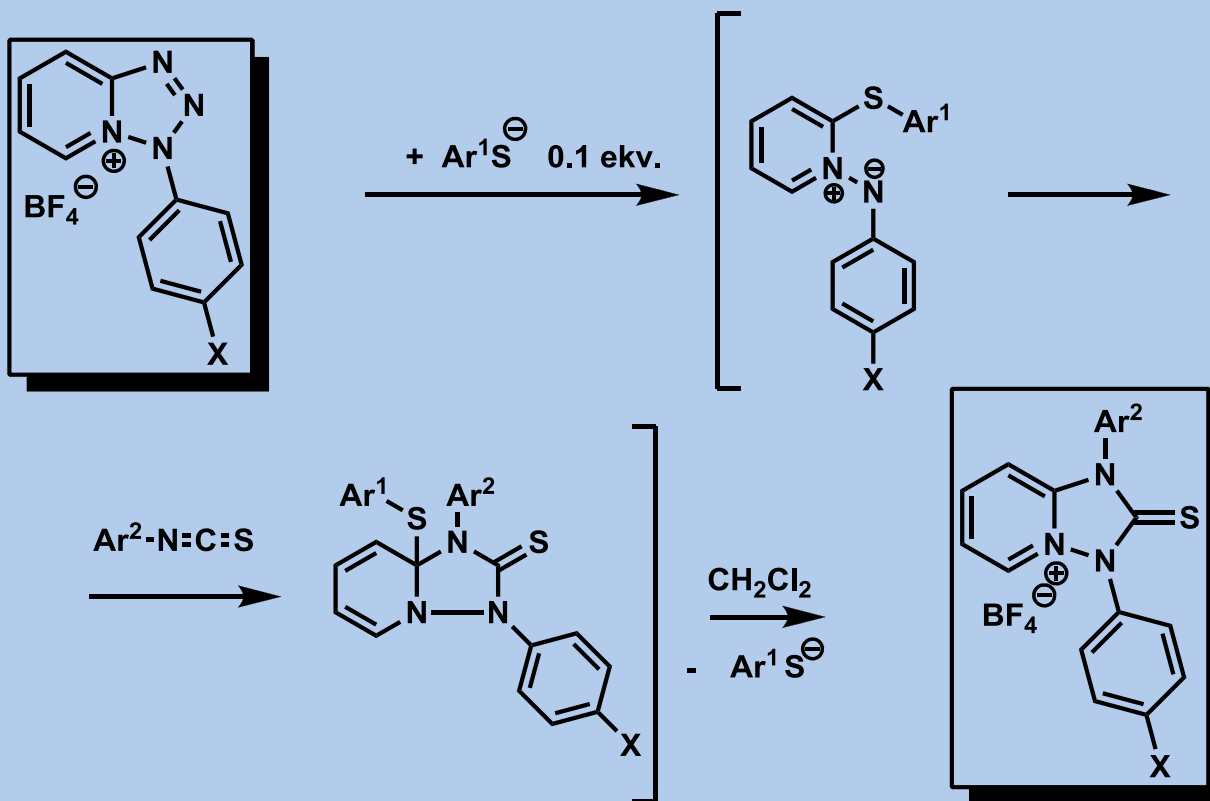


C) RING EXPANSION OR RING CONTRACTION



D) PSEUDO RING TRANSFORMATION





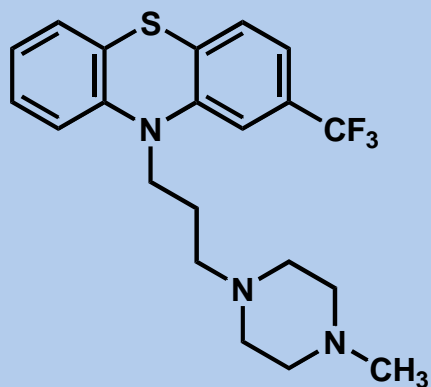
X	Ar ²	Ar ¹	%
Cl	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	92%
Cl	C ₆ H ₄ CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	92%
Me	Ph	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	63%
Me	C ₆ H ₄ CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	78%

**ÚJ TETRAZÓLIUM → TRIAZÓLIUM
 GYŰRŰTRANSZFORMÁCIÓ**

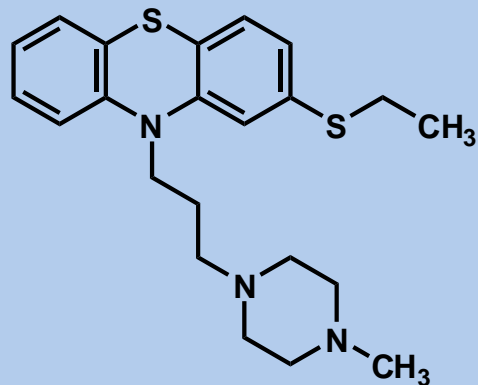
Tartalom

1. A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak
2. Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése
3. Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása
4. **Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák. KIHÍVÁS: heterociklusos kémiai eredmények hogyan állíthatók a gyógyszerkémia szolgálatába?**
5. A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise. KIHÍVÁS: érdemes-e foglalkozni egy nem kívánt köztitermékkel.
6. Új pirroloizokinolin-szintézis

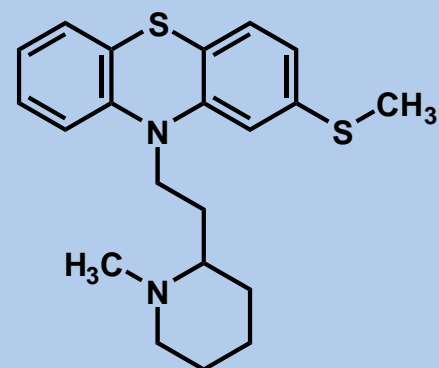
Multidrog-rezisztenciát gátló fenotiazin származékok



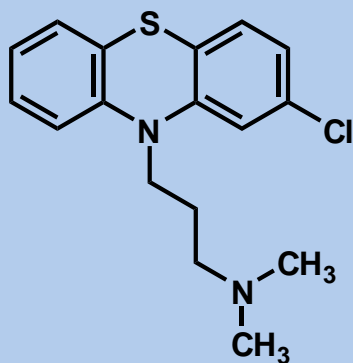
Trifluoperazin



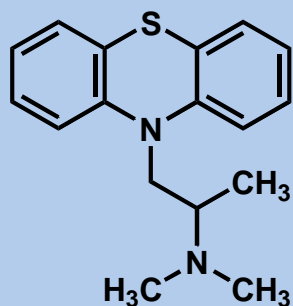
Thiethylperazin



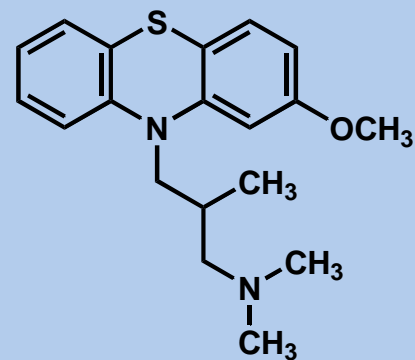
Thioridazin



Chloropromazin



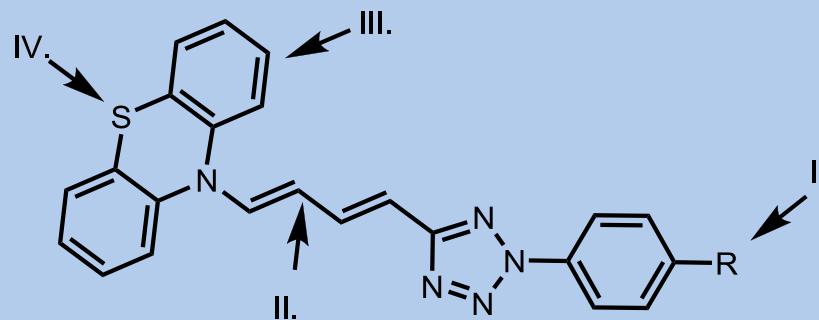
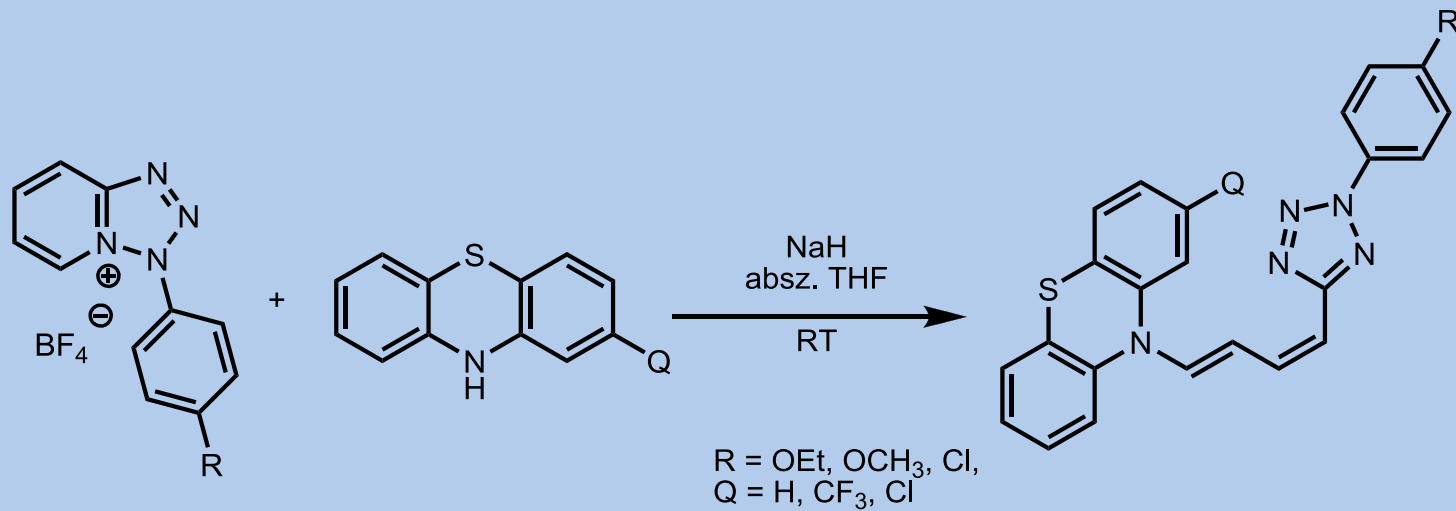
Prometazin

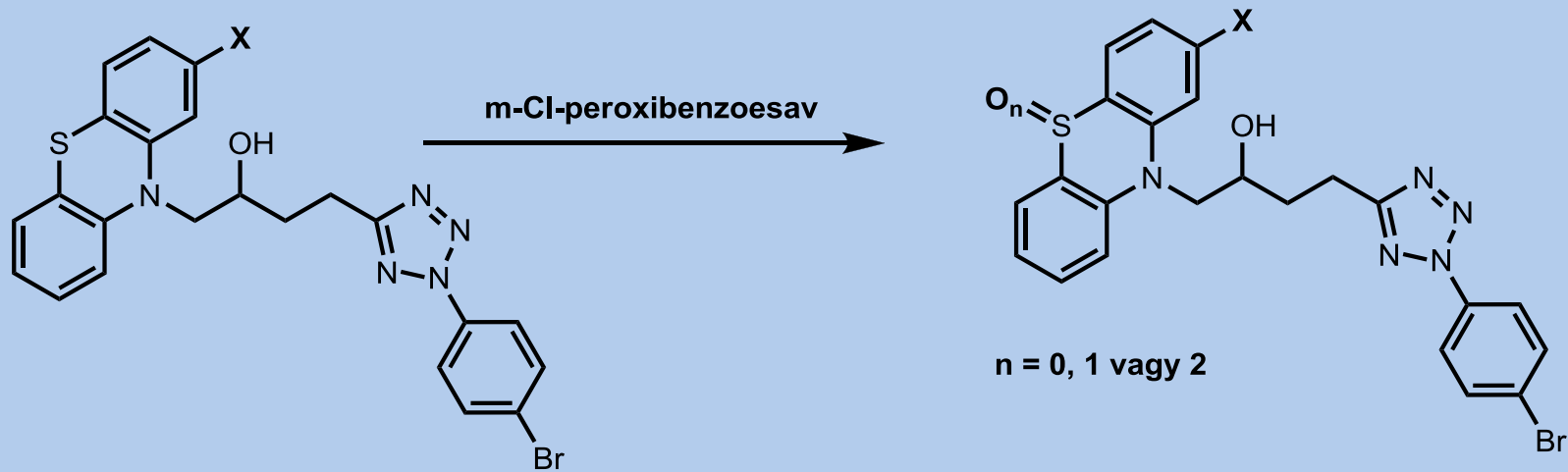
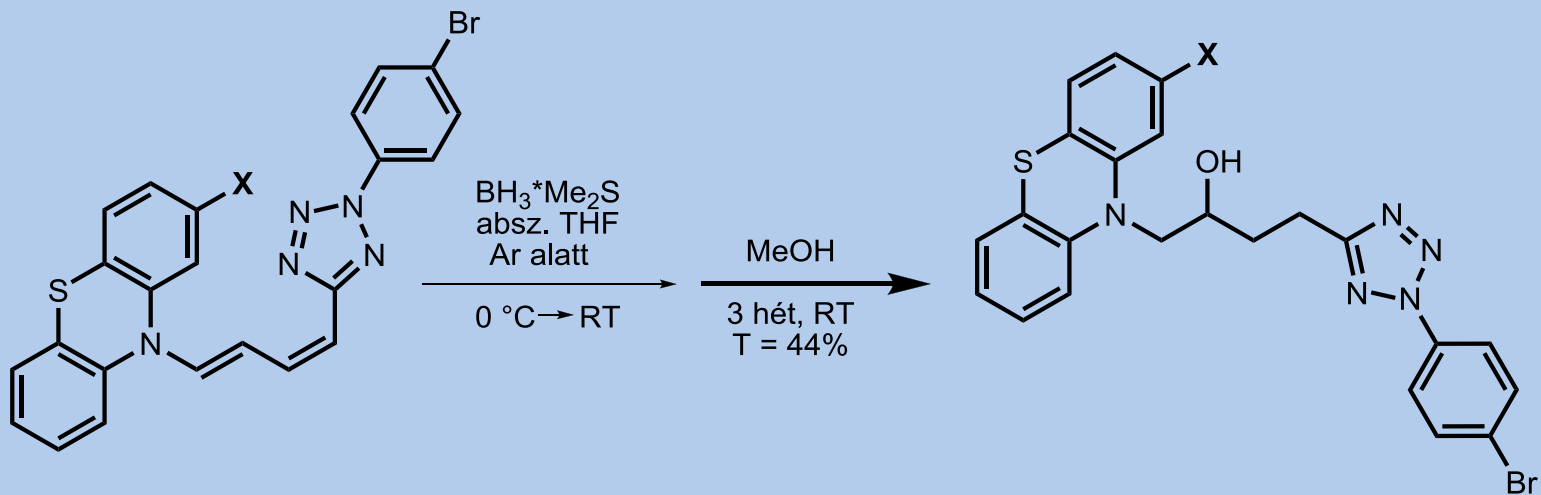


Levomepromazin

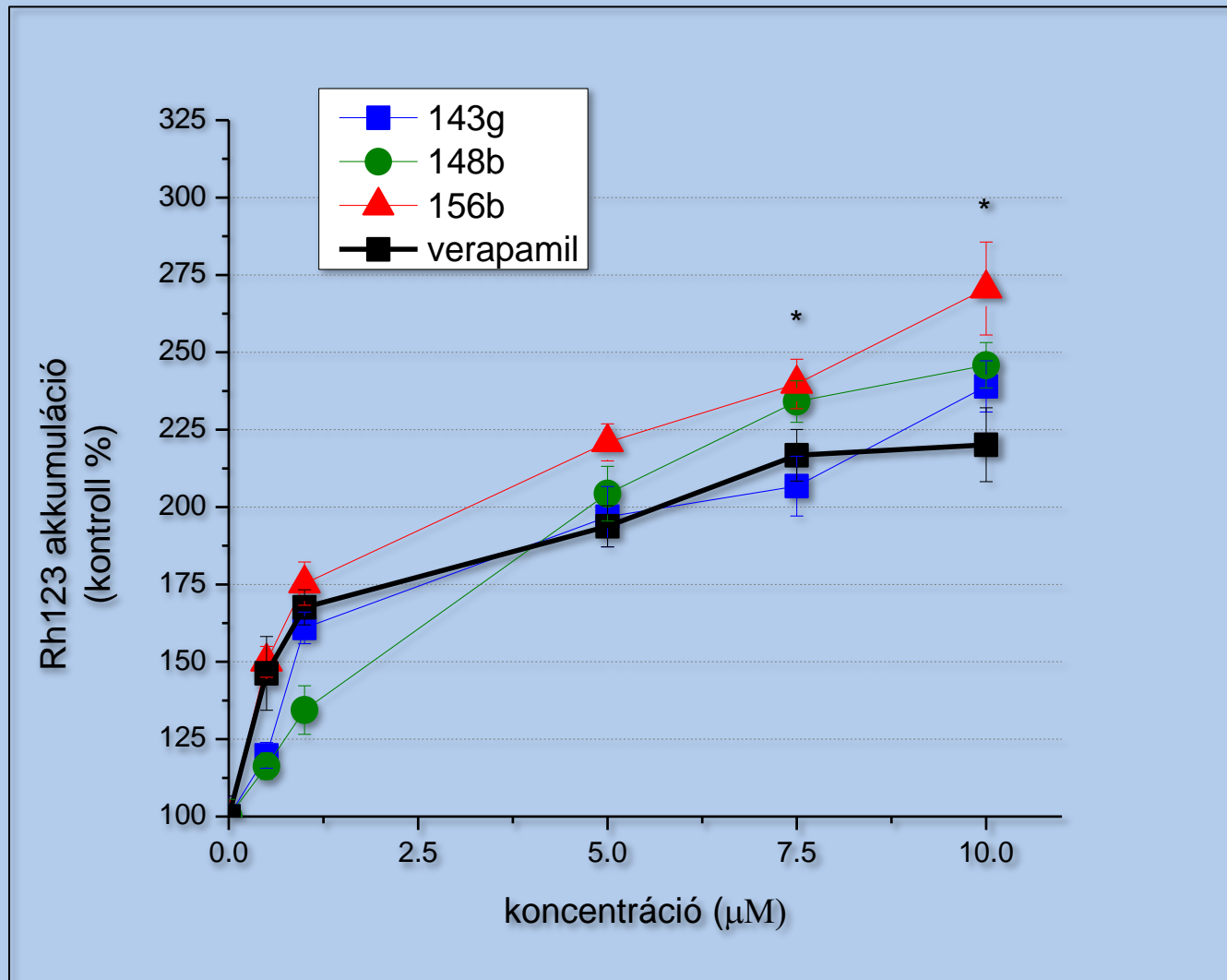


TAKÁCS DANIELLA PhD. hallgató





Bioorg. Med. Chem. 2012.



Közlés előtt

Tartalom

1. A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak
2. Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése
3. Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása
4. Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák
5. **A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise. KIHÍVÁS: érdemes-e foglalkozni egy nem kívánt köztitermékkel.**
6. Új pirroloizokinolin-szintézis

„SERENDIP” – Ceylon ősi neve



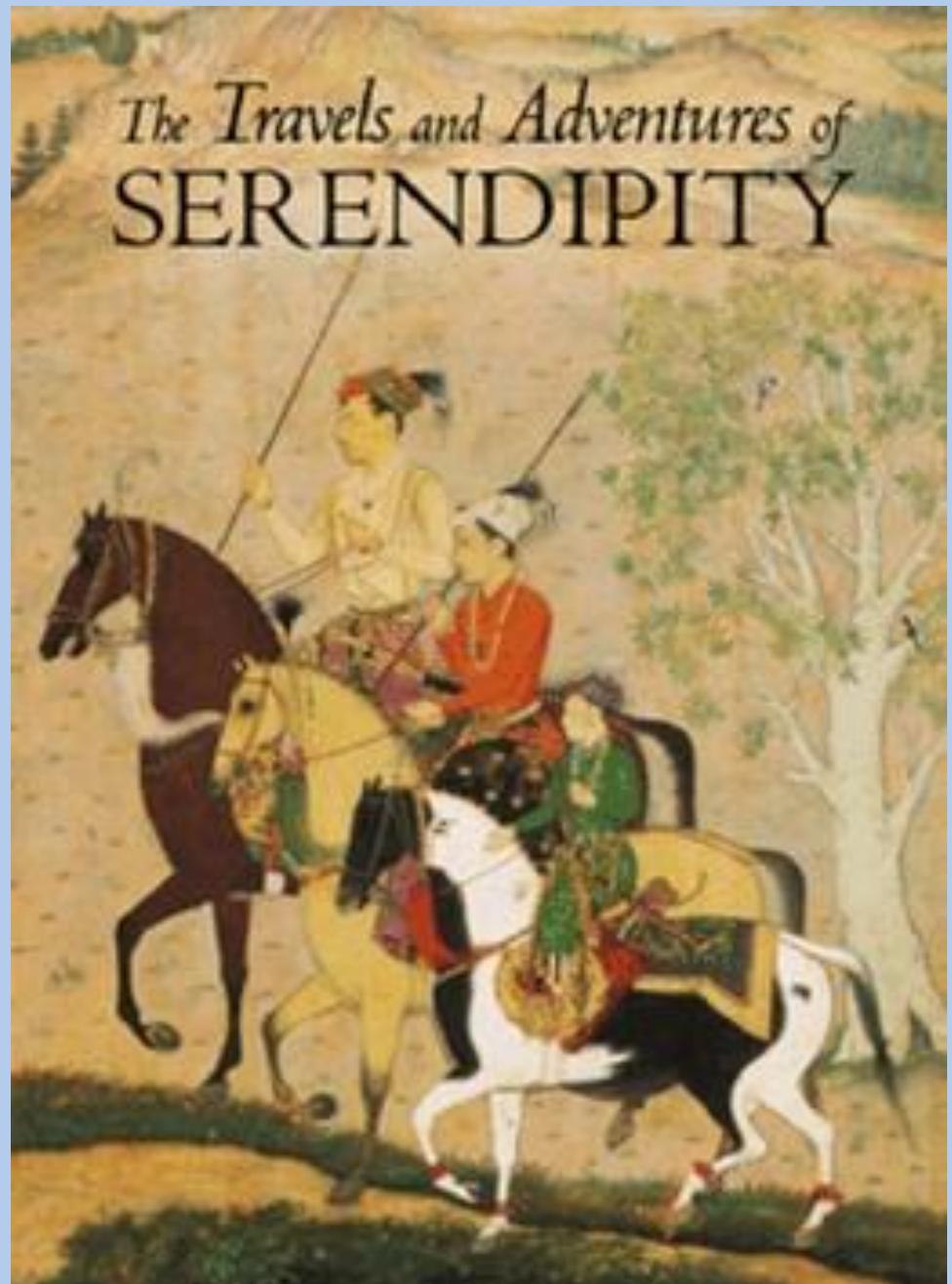
Horace Walpole (1717 – 1797)

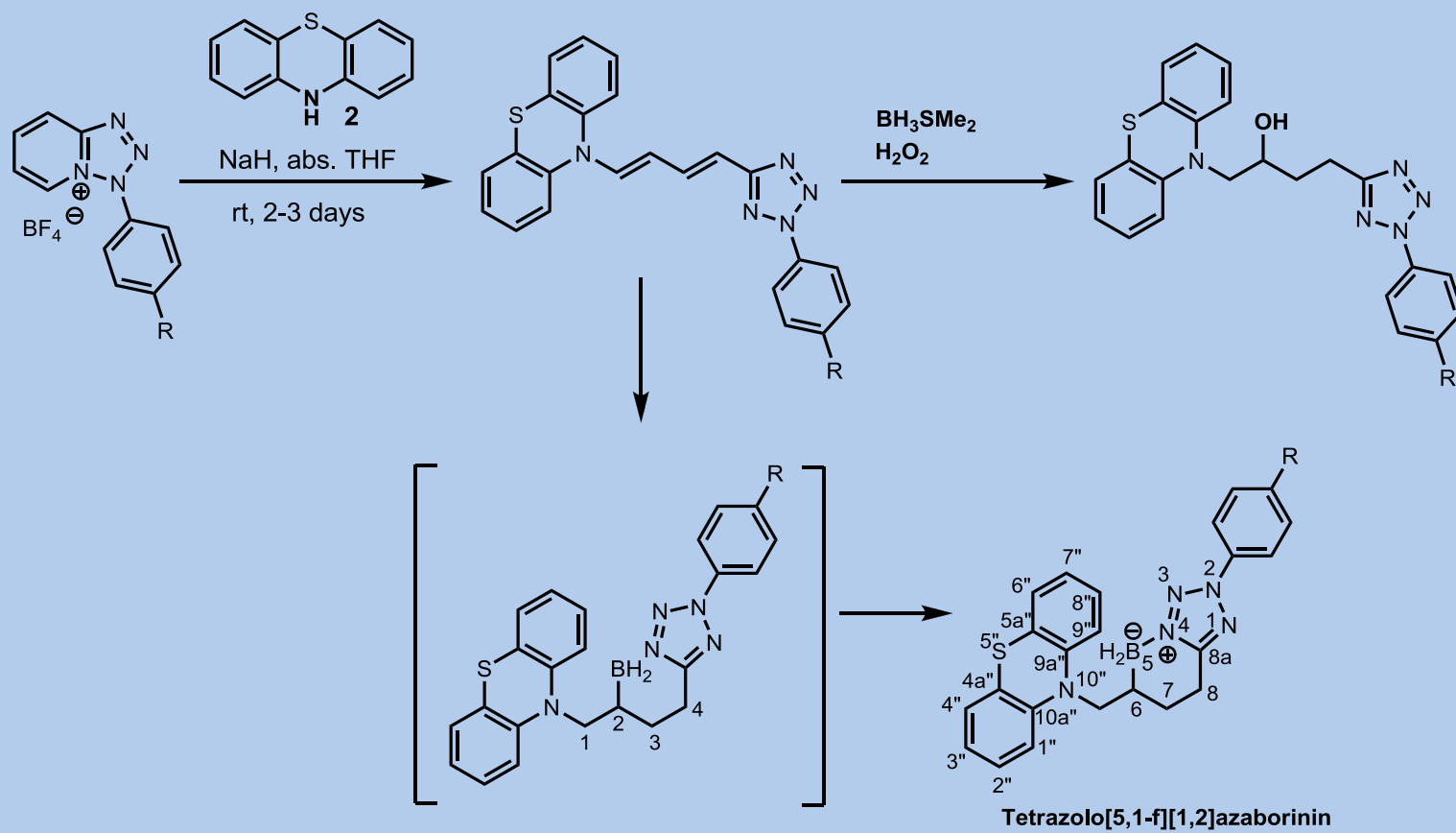
Serendip három hercege:

**A mese szereplői úton-útfélén
olyan dolgokat fedeztek fel
véletlenül, amelyeket nem is
kerestek**

Louis Pasteur:

**„A véletlen a felkészült elmét
segíti.”**

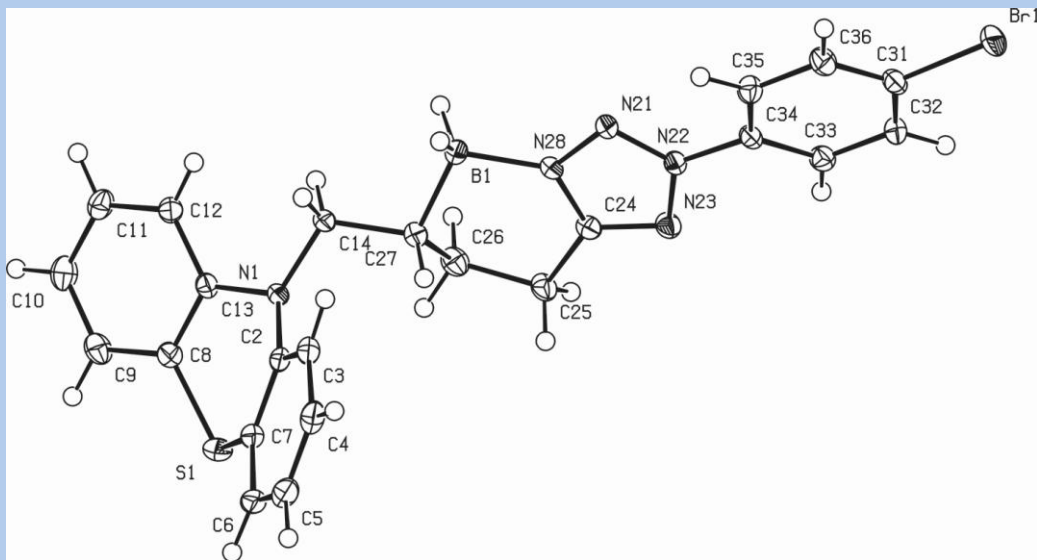




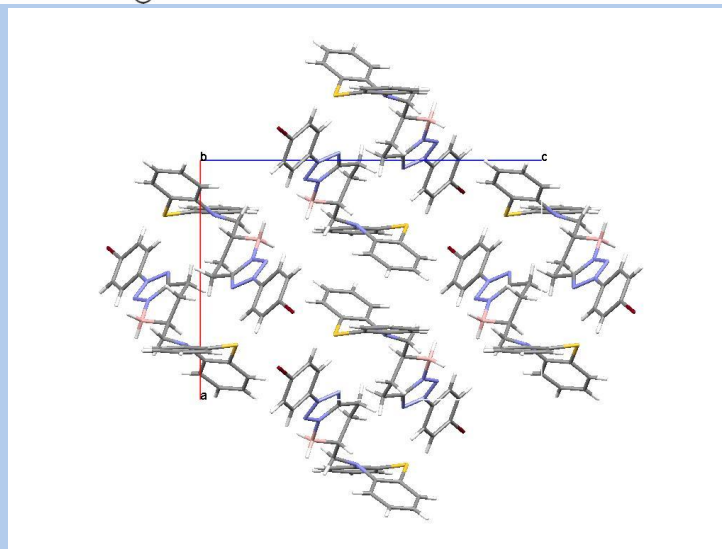
J. Organomet. Chem. 2010.

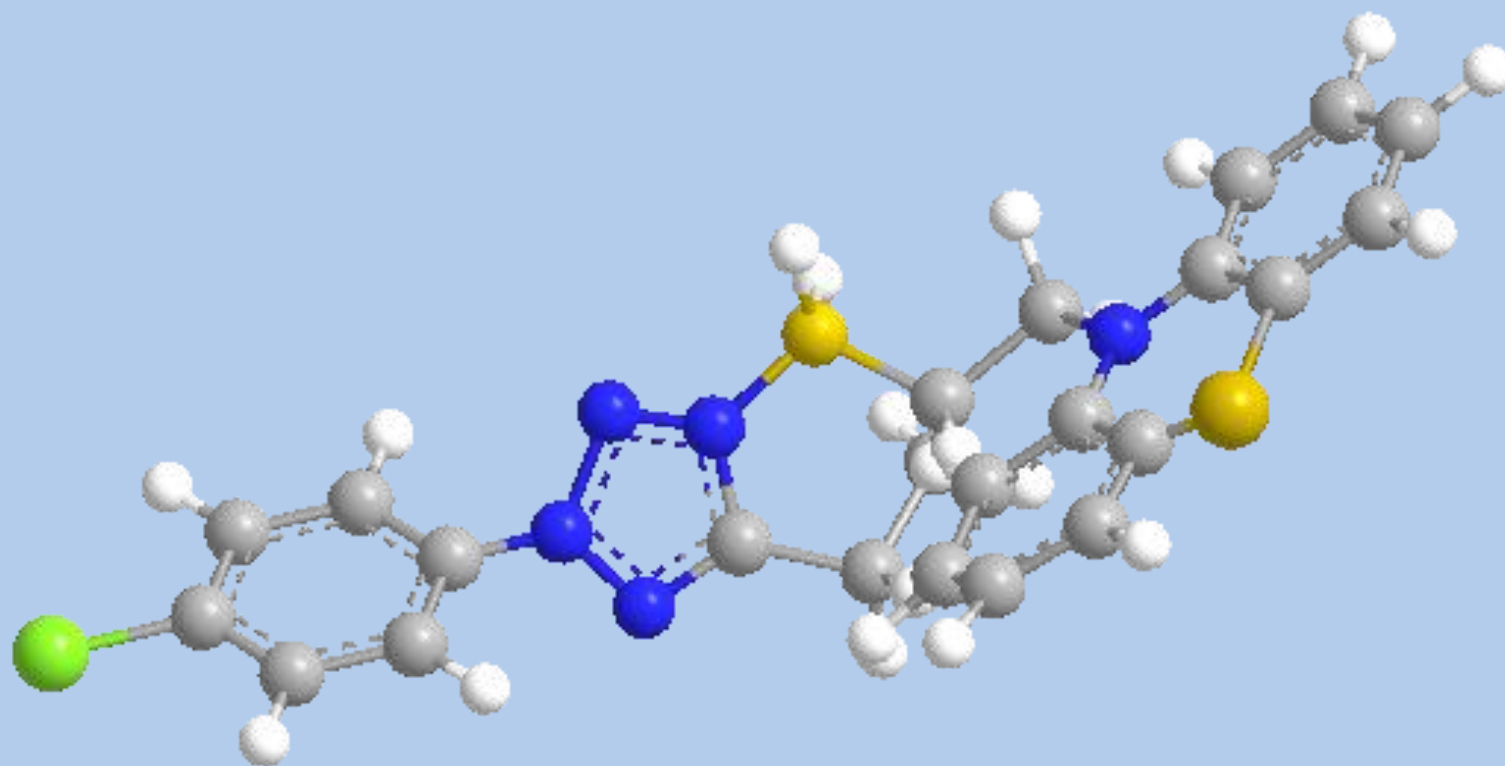
Röntgen-diffrakciós analízis

ORTEP-diagram:



„Packing” diagram:





Tartalom

1. A Pd-katalizált keresztkapcsolások lehetőségének felismerése: új piridazinnal kondenzált gyűrűvázak
2. Kutatások egy szennyező folt mentén: kondenzált pirazolhoz vezető új út felismerése és értelmezése
3. Egy gyűrűtranszformációs átalakítás lehetőségének felismerése és alkalmazása
4. Újdonságok a fenotiazinok területén: ígéretes rezisztenciagátló molekulák
5. A szerendipitás ajándéka: egy új bórtartalmú gyűrűváz szintézise.
6. **Új pirroloizokinolin-szintézis. Kihívás: egy Indiából érkező ösztöndíjas 3 hónapos szintetikus munkájának megtervezése**



Dr. Bharat Dixit

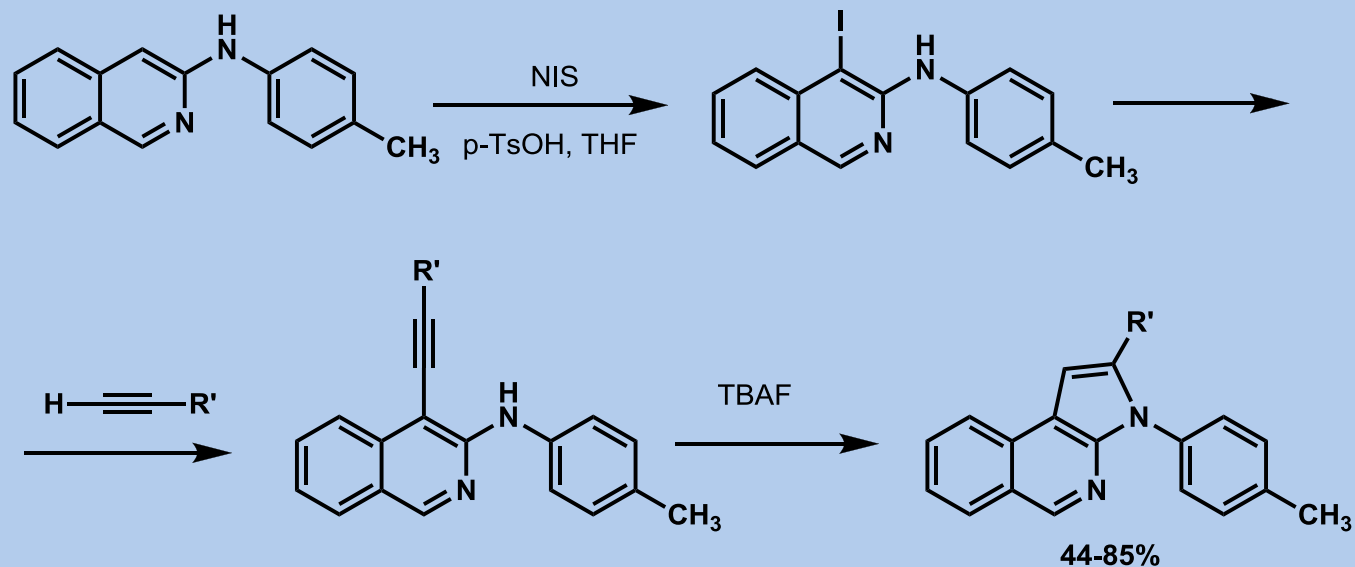
(Vallabh Vidyanagar, India)

Budapesten: 2011. április-július

Balog József PhD. hallgató

3-Aminoizokinolinin átalakítása Buchwald-Hartwig reakcióval





R = Ph, 2-NO₂Ph, 4-NO₂Ph, CH₂H, C₂H₄OH

pirrolo[2,3-c]izokinolin

Tetrahedron 68 (2012) 3560–3565



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet



New approach for the synthesis of 3H-pyrrolo[2,3-c]isoquinoline derivatives

Bharat Dixit^a, József Balog^b, Zsuzsanna Riedl^b, László Drahos^b, György Hajós^{b,*}

^aChemistry Department, V.P. & R. P. T. P. Science College, Affiliated to Sardar Patel University, Vallabh Vidyanagar 388120, Gujarat, India

^bChemical Research Center, Hungarian Academy of Sciences, Pusztaszeri út 59, H-1025 Budapest, Hungary

Megjelent:
2012. április

Kihívásaink:

- ❖ Keresztkapcsolási reakciók felhasználása piridazinnal kondenzált új gyűrűvázak előállítására
- ❖ Izolált, nem várt reakciótermék képződésének értelmezése
- ❖ Reakciómechanizmus ismerete alapján jól járható szintézisút kidolgozása
- ❖ Gyógyászatban potenciálisan hasznosítható vegyületek keresése
- ❖ A véletlen felfedezés lehetőségének kihasználása
- ❖ Külföldi vendégkutató rövid tanulmányútjának megtervezése

Megoldásaink:

- 10 különböző kondenzált piridazin-gyűrűváz szintézisének kidolgozása
- Preparatív tapasztalatok és elméleti számítások együttes felhasználásával valószínű reakciómechanizmus megfogalmazása
- Egy piridotetrazol-piridotriazol gyűrűtranszformáció ötletének gyakorlati megvalósítása
- Új típusú, multidrog-rezisztenciát gátló fenotiazinok felismerése és szintézise
- Egy azaborinin gyűrűváz első előállítása
- Sikeres gyűrűzárás pirrolo[3,2-c]izokinolinokhoz

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A. Múlt



Dr. Messmer András (1922 – 2007)



Prof. Dr. Günther Snatzke (1928-1992)

B. Jelen

Dr. Riedl Zsuzsanna
Dr. Timári Géza
Dr. Bátori Sándor
Dr. Kotschy András
Dr. Soós Tibor
Prof. Mátyus Péter

Dr. Czugler Mátyás
Dr. Bombicz Petra
Dr. Egyed Orsolya
Dr. Vékey Károly
Dr. Drahos László
Dr. Szabó Pál
Gömöry Ágnes

Prof. J. G. Schantl (Univ. Innsbruck)
Prof. G. Kollenz (Univ. Graz)
Prof. Bert Maes

Prof. Molnár József (Szegei Tudományegyetem)
Prof. Jean-Marie Pages (Univ. Marseille)
Prof. Leonard Amaral (Univ. Lisbon)

\$

OTKA
EU COST B16, ATENS

C. Jövő

A munkában résztvevő post. doc. / doktorandusz munkatársak:

Dr. Kövér Péter

Dr. Béres Mariann

Dr. Nagy Ildikó

Dr. Filák László

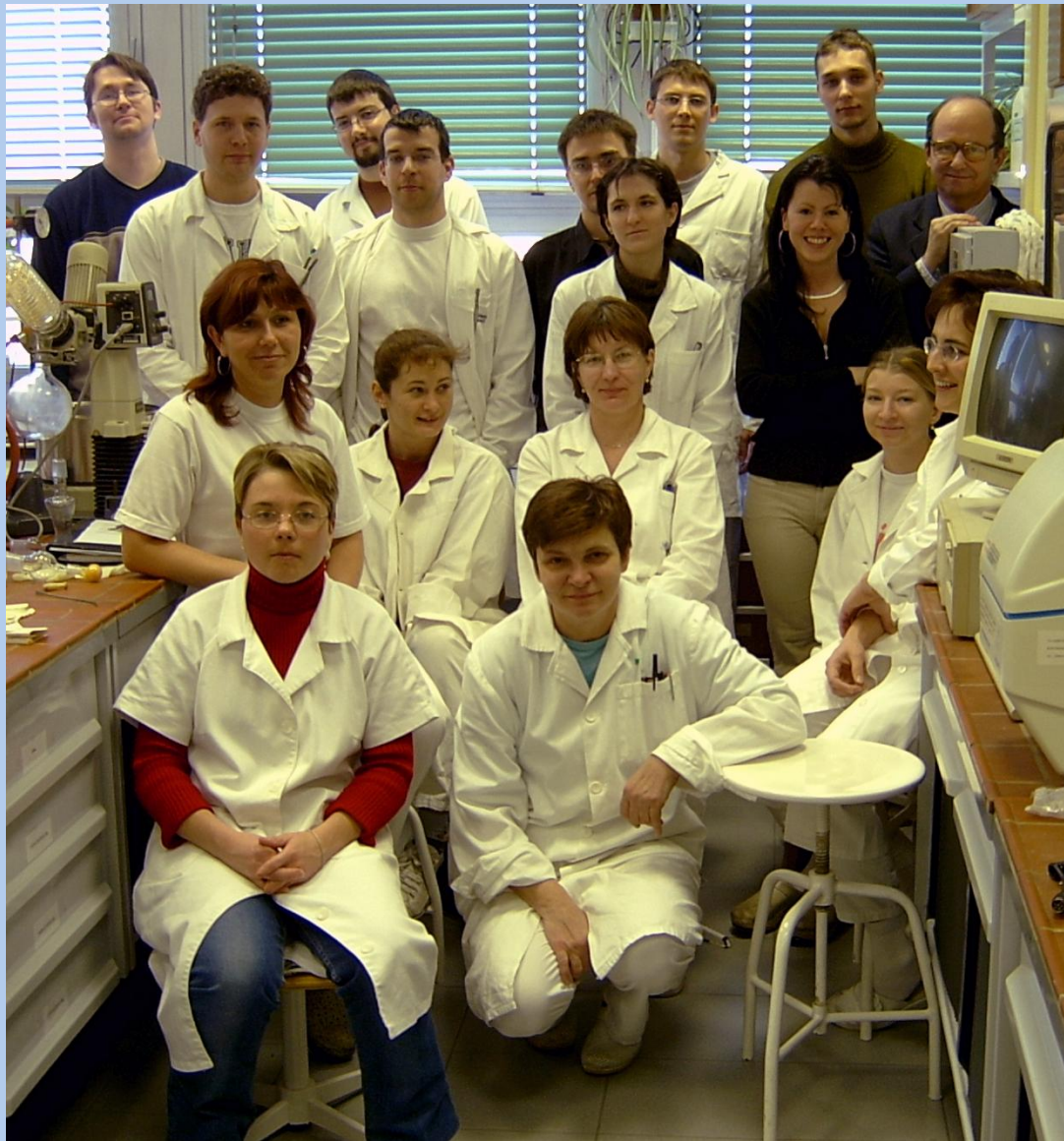
Dr. Ferenczi-Palkó Roberta

Dr. Rokob T. András

Vaskó Ágnes Gyöngyvér

Takács Daniella

Balog József



**KÖSZÖNÖM A
MEGTISZTELŐ
FIGYELMET!**