

**NITROGÉN HÍDFŐS HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE  
GYÓGYSZERKÉMIAI CÉLKITŰZÉSEKKEL**

**DOKTORI DISSZERTÁCIÓ**

**FÜLÖP FERENC**  
okleveles vegyész

SZEGED, 1978

NITROGÉNHÍDFŐS HETEROCIKLUSOK SZINTÉZISE  
GYÓGYSZERKÉMIAI CÉLKITÜZÉSEKKEL

DOKTORI DISSZERTÁCIÓ

FÜLÖP FERENC  
okleveles vegyész

Készült a  
József Attila Tudományegyetem  
Szerves Kémiai Tanszékén  
Szeged, 1978



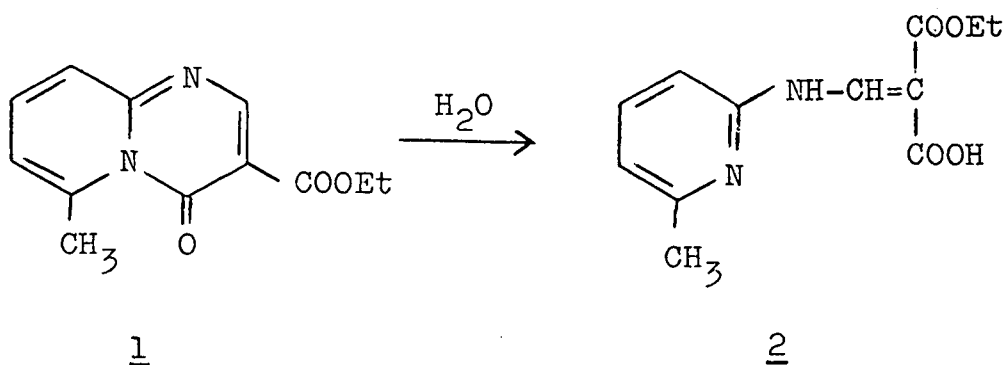
# T A R T A L O M

		Oldal
I.	BEVEZETÉS .....	1
II.	IRODALMI ÁTTEKINTÉS	
II. 1.	Pirido [1,2-a] pirimidin-4-onok szintézise .....	4
II. 2.	Pirido [2,1-b] kinazolin-11-onok és analógjaik szintézise .....	8
III.	KISÉRLETI EREDMÉNYEK	
III. 1.	2,3-Tri-, tetra-, penta- és hexametilén-4H-pirido [1,2-a] pirimidin-4-onok szintézise .....	12
III. 2.	2,3-Dialkilszubsztituált 4H-pirido [1,2-a] pirimidin-4-onok szintézise .....	17
III. 3.	Az előállított pirido-pirimidinonok és származékaik néhány reakciója	
III. 3.1.	Stabilitás, bázicitás .....	19
III. 3.2.	Termikus izomerizáció .....	21
III. 3.3.	Telítés és egyéb reakciók .....	26
III. 4.	Deka- és dodekahidro-11H-pirido [2,1-b] kinazolin-11-onok és analógjaik sztereospecifikus szintézise és konformáció analízise .....	36
III. 5.	Farmakológiai vizsgálatok .....	47
IV.	KISÉRLETI RÉSZ .....	52
V.	ÖSSZEFOGLALÁS .....	76
VI.	IRODALOMJEGYZÉK .....	79
	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	



## I. BEVEZETÉS

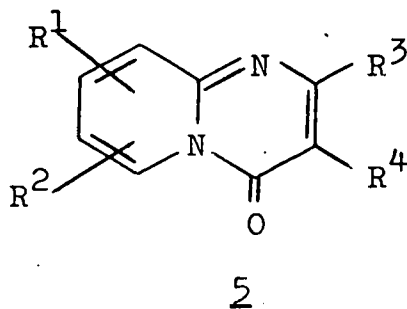
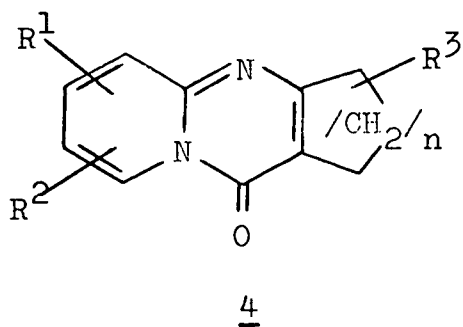
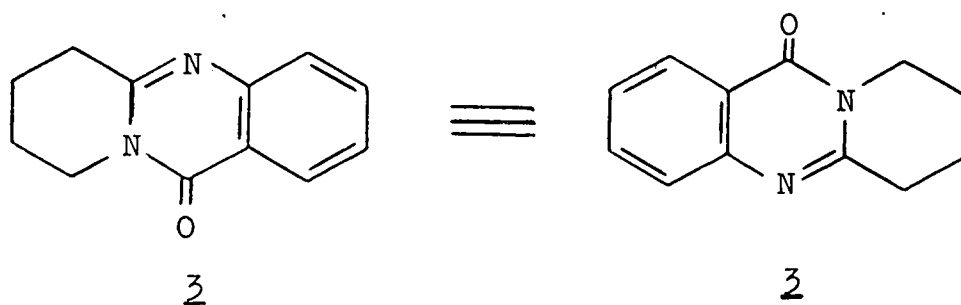
A CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyárában a nitrogénhidfős vegyületek terén folyó kutatás [1-5] egyik farmakológiailag ígéretes vegyülete a 3-etoxikarbonil-6-metil-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on (1) volt. Azonban a vegyület előnyös analgetikus hatását - a belőle vizes oldatban könnyen keletkező hidrolizis termék (2) magas toxicitása miatt - terápiásan nem tudták hasznosítani.



A József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén BERNÁTH Gábor irányításával 1975-ben kapcsolódtam be ebbe a kutatásba. Munkánk során célul tűztük ki olyan 2,3-aliciklusos gyűrűkondenzált pirido [1,2-a]pirimidinek (4) szintézisét, melyektől - a kedvező analgetikus hatás megtartása mellett - vizes oldatban nagy stabilitást vártunk.

A tématerület jelentőségét növeli, hogy a 2,3-tetrametilénszármazékokban levő pirido [2,1-b]kinazo-

lin struktura (3) számos növényből /Mackinlaya subulata, Mackinlaya macrosciadia, Peganum harmala, Adhatoda vasica, Evodia rutaecarpa/ izolált alkaloid szerkezeti eleme [6]. Érdekes, hogy az alkaloidokkal rokon szerkezet ellenére a 4 típusu vegyületeknek ezideig mindössze három tagját irták le, ezeket is az utóbbi években [7-10].



---

Az értekezésben a pirido [2,1-b]kinazolin elnevezés helyett, a 4 típusu triciklusoknál a 2,3-tetrametilén-pirido [1,2-a]pirimidin nevet használom, mivel ez a nomenklatura a C gyűrű tagszámának változtatásával nyert homológokra is alkalmazható.

Az először szintetizált triciklusos származékok (4) igen kedvező farmakológiai vizsgálati eredményei igazolni látszottak azt a feltevésünket, hogy ezen típusoknál megmarad az alapvázra jellemző kedvező analgetikus aktivitás, a kémiai vizsgálatok pedig bizonyították, hogy a vegyületcsoport vizes oldatban stabilis [11, 12].

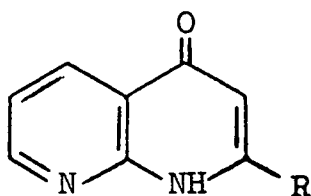
A kémiai szerkezet és farmakológiai hatás tanulmányozásakor kézenfekvő volt megvizsgálni, hogy a kedvező hatás eléréséhez szükség van-e a C gyűrűre. Gondolatban ezt a gyűrűt "felvágtuk" és az így levezethető 2,3-dialkilszubsztituált biciklusos származékok (5) számos képviselőjét elkészítettük [13, 14].

Munkánk során vizsgáltuk a szintetizált vegyületcsoport néhány jellemző reakcióját [15, 16]. Sztereokémiai vizsgálatok céljára sztereospecifikus szintézissel a 4 triciklusos vegyületcsoport részben és teljesen telített analógjait is szintetizáltuk [17].

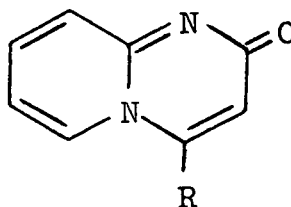
## II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### II. 1. Pirido [1,2-a]pirimidin-4-onok szintézise

A pirido [1,2-a]pirimidin-4-onok legrégebben ismert szintézismódja a  $\beta$ -keto-karbonsavészterek 2-amino-piridinekkel történő ömledékreakciója [18-24]. A reakcióban keletkező termék helyes szerkezetének tisztázása a klasszikus módszerekkel nem volt könnyű feladat. PALAZZO és TAMBURINI [18] a benzoilecetsav-etilészter és 2-amino-piridin ömledékreakciójakor kapott terméket 1,8-naftiridinnek (6) vélte.



6

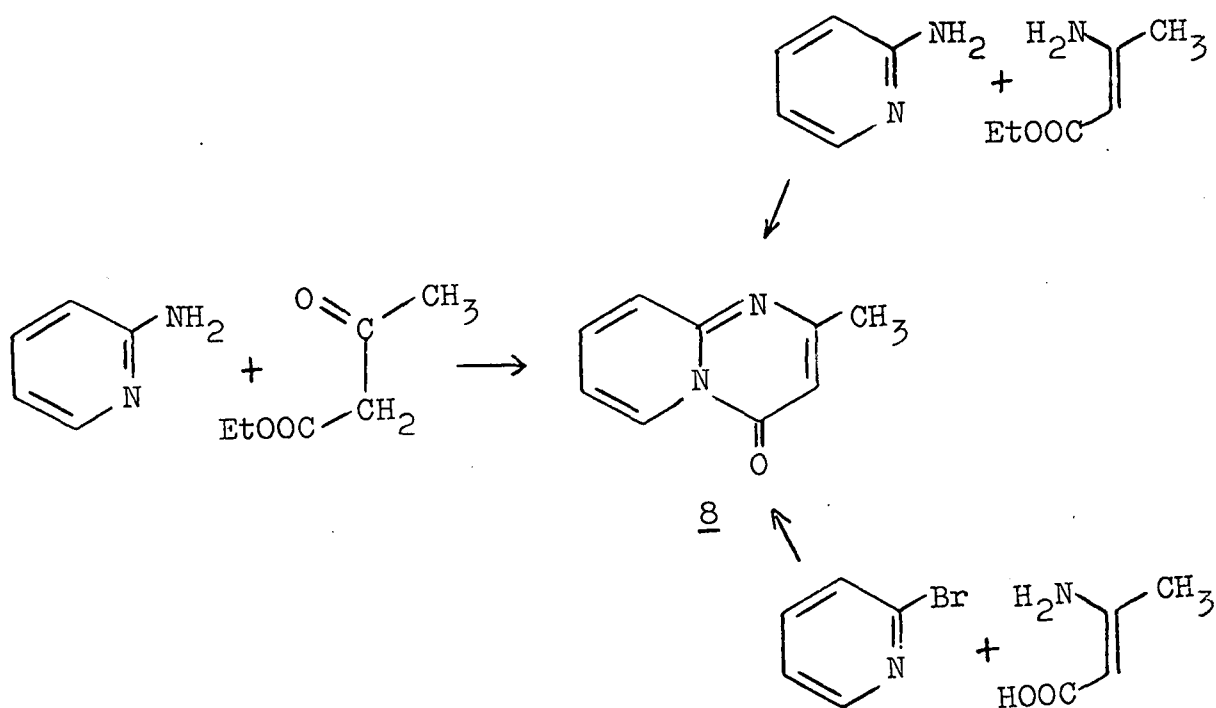


7

CSICSIBABIN [19] azon felismerés után, hogy a 2-aminopiridin "amino" és "imino" formában is reagál, SEIDE [20] 2H-pirido [1,2-a]pirimidin-2-on (7) szerkezetet javasolt az előbbi módon kapott vegyületre. CRIPPA és SCEVOLA [21] a 2-amino-piridint acetecetészterrel reagáltatva nyert terméket szintén 7 szerkezetűnek vélte. Később ANTAKI és PETROW [22] szerkezetbizonyító szintézissel (1. ábra) tisztázta a he-



lyes 4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on (8) szerkezetet.



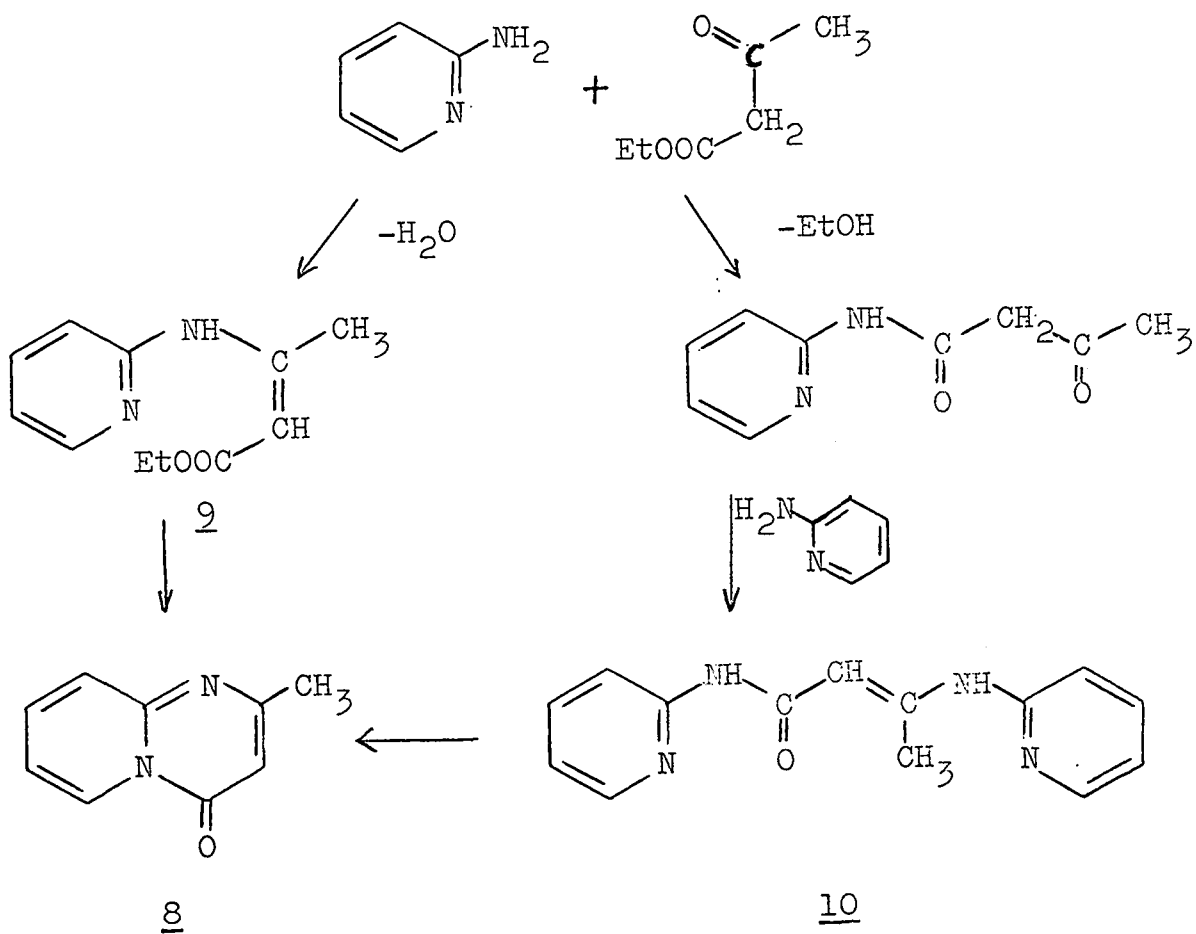
1. ábra

ADAMS és PACHTER [23] a 2-amino-piridin és acetecetészter reakciójakor kapott termék szerkezetére szintén a 4-oxo formát (8) irták fel, amit a megfelelő modellvegyületekkel összehasonlítva UV spektrumok alapján valószínűsítették.

YALE és munkatársai [24] 1973-ban 2-amino-piridin és acetecetészter reakciójával kapott 2-metil-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on (8) szerkezetét NMR és röntgendiffrakciós vizsgálattal bizonyították.

A korábbi szintéziseket hő hatására történő cik-

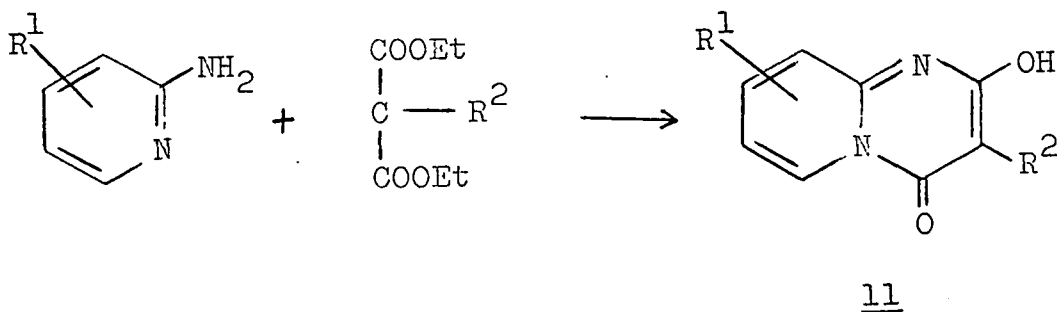
lizációval végezték. Néhány esetben [21, 25] kevés ásványi savat használtak katalizátorként. SHUR és ISRAELSTAM [26] 1968-ban polifoszforsavban (PPA) hajtotta végre a gyűrűzárást. A korábbi módszerek 30-50 %-os hozamaival szemben ezzel az eljárással a termelés 70-90 %-ra nőtt. Közleményükben a gyűrűzárás mechanizmusára is próbáltak következtetéseket levonni (2. ábra). Feltételezték, hogy a gyűrűzárás közti terméke 9, vagy 10. Mindkét vegyületet izolálták, és mindkettőt 2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onná (8) tudták alakítani.



2. ábra

MÉSZÁROS és munkatársai [5] két 6-szubsztituált pirido [1,2-a]pirimidin-4-on származékot készítettek 2-amino-6-metil- és -6-etil-piridin és acetecetészter foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsav elegyében végzett ciklizációjával.

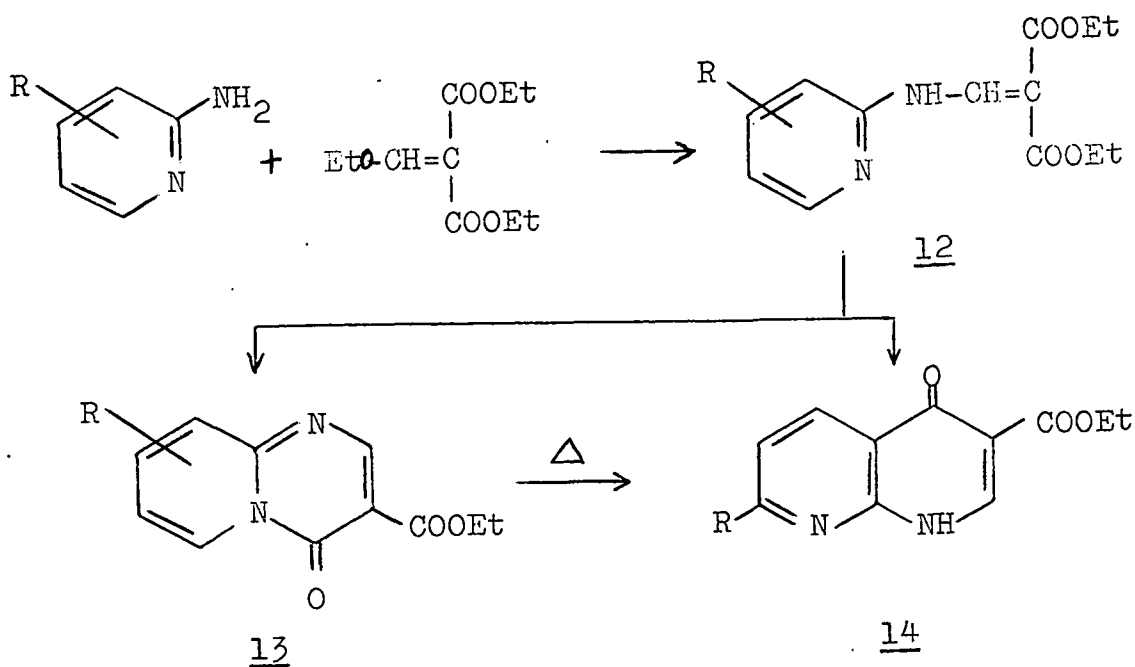
2-Amino-piridinek és malonészter<sup>x</sup> reakciójával szintén 4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-onok (11) nyerhetők (pl: [26-28]). A ciklizáció itt is hőhatásra, polifoszforsavban, vagy foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsav elegyben történt.



A harmadik részletesen vizsgált (pl: [29-31]) szintézisut<sup>x</sup> a 2-(2-piridil-amino)-akrilsav-származékok (12) gyűrűzárása (3. ábra).

---

<sup>x</sup>Ezt a két pirido [1,2-a]pirimidin-4-on előállításmódot csak röviden említem, mivel ezek a triciklusos, ill. a 2,3-dialkilszubsztituált származékok szintézisénel nem jöhetnek szóba.



3. ábra

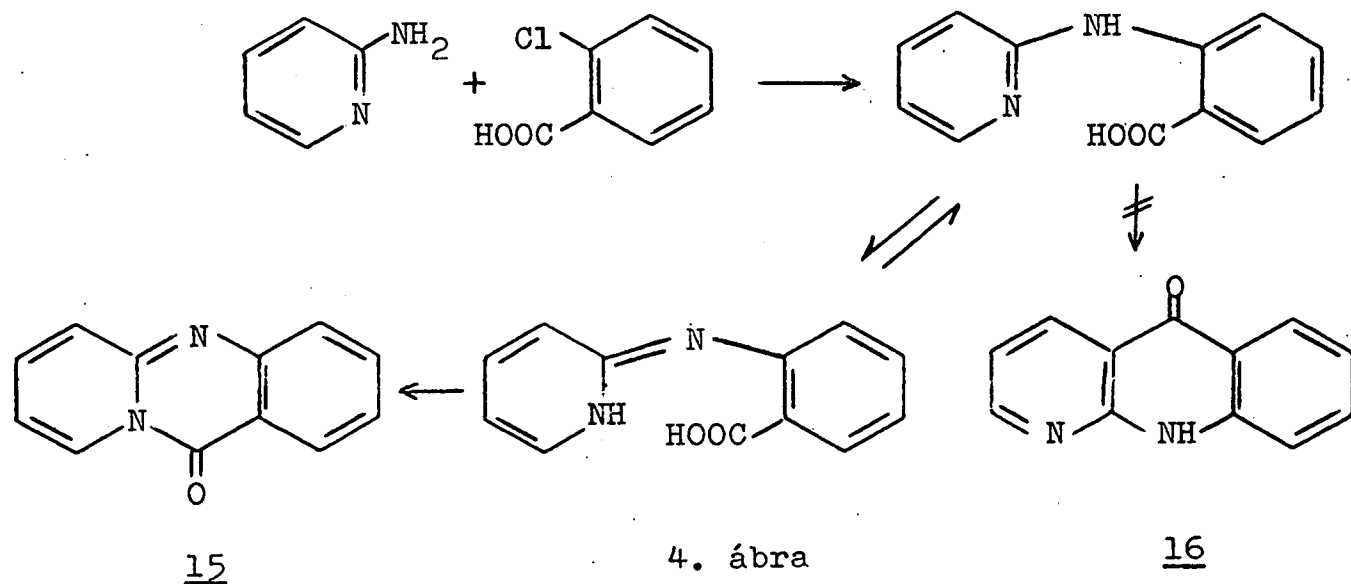
Az utóbbi években a 3. ábrán vázolt folyamatot MÉSZÁROS és munkatársai behatóan tanulmányozták [32, 33]. Felderítették, hogy a 6-szubsztituált amino-piridinéből kiindulva a reakció kétféle terméket eredményezhet. Megállapították, hogy a reakcióban először mindig pirido-pirimidin (13) keletkezik, és ez hő hatására naftiridinné (14) izomerizálódhat. /A termikus izomerizáció jelenségét a későbbiekben részletesen tárgyalom./

## II. 2. Pirido [2,1-b]kinazolin-11-onok és analógjaik szintézise

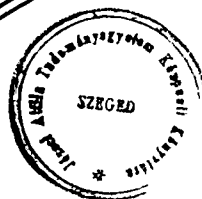
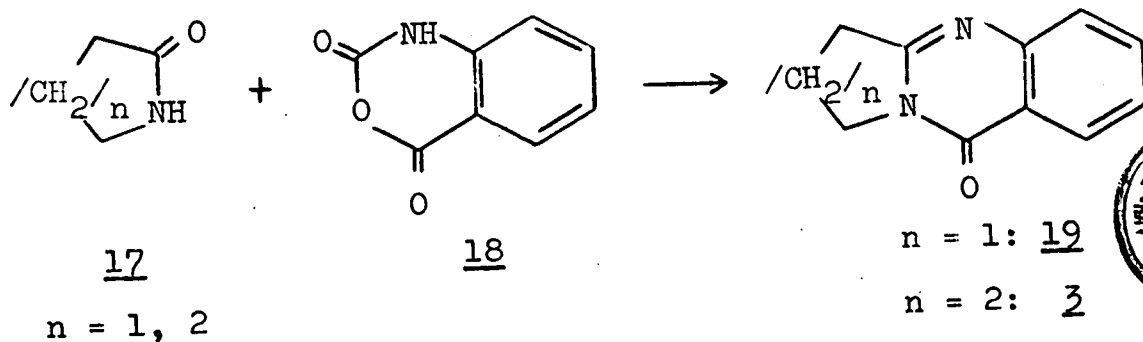
A pirido [2,1-b]kinazolin-11-onokat és analógjai-

kat kiterjedten vizsgálták. Mint a bevezetésben már említettem, néhány származékuk alkaloid, illetve alkaloid vázelemként ismert. Szintézisükre változatos módszereket dolgoztak ki.

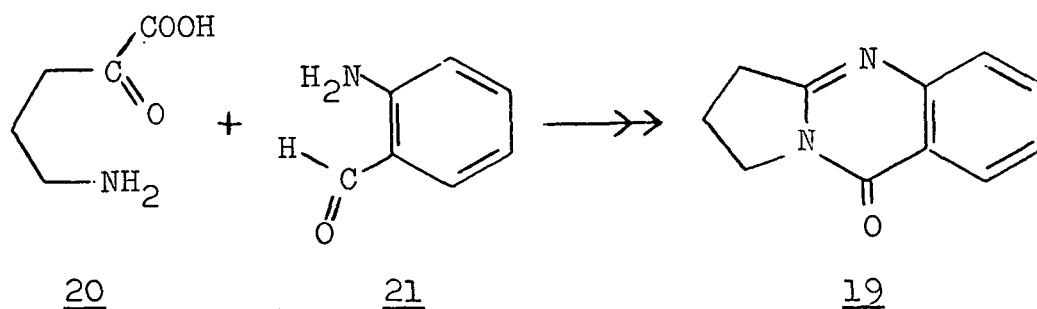
SEIDE [34] a 2-amino-piridin és 2-klór-benzoesav ömledékreakciójával állította elő a 15-öt (4. ábra). A két várható szerkezet (15, 16) eldöntésekor CSICSIBABIN eredményeire [19, 35] hivatkozott.



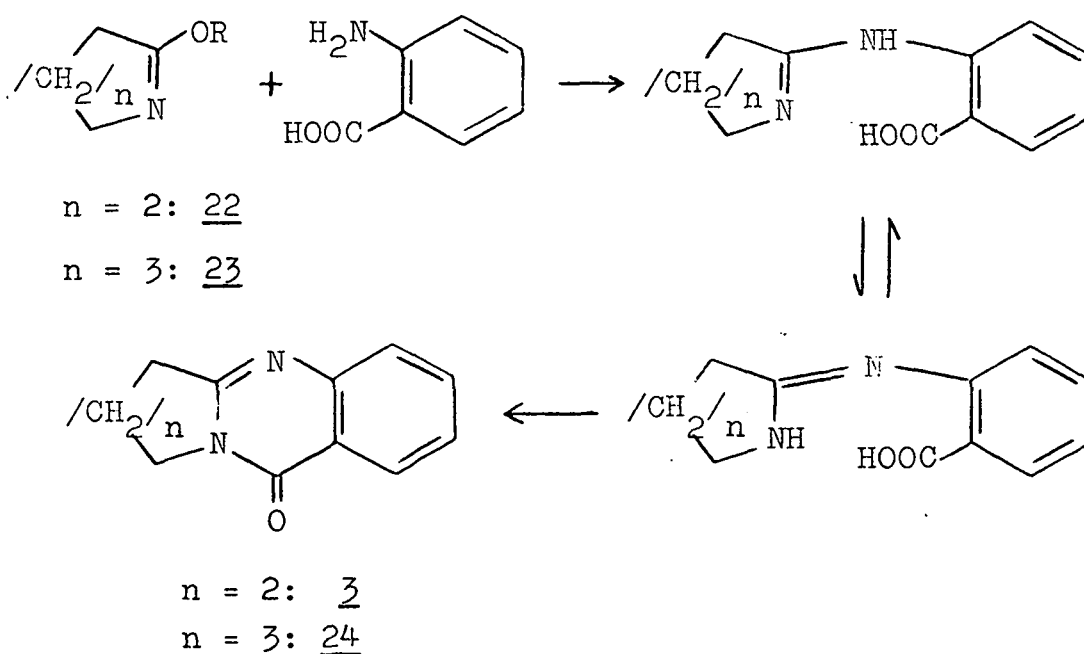
SPÄTH és PLATZER [36] az antranilsav Leuchs-anhidridje (18) és 17 laktámok ömledékreakciójakor 19-hez és 3-hoz jutott.



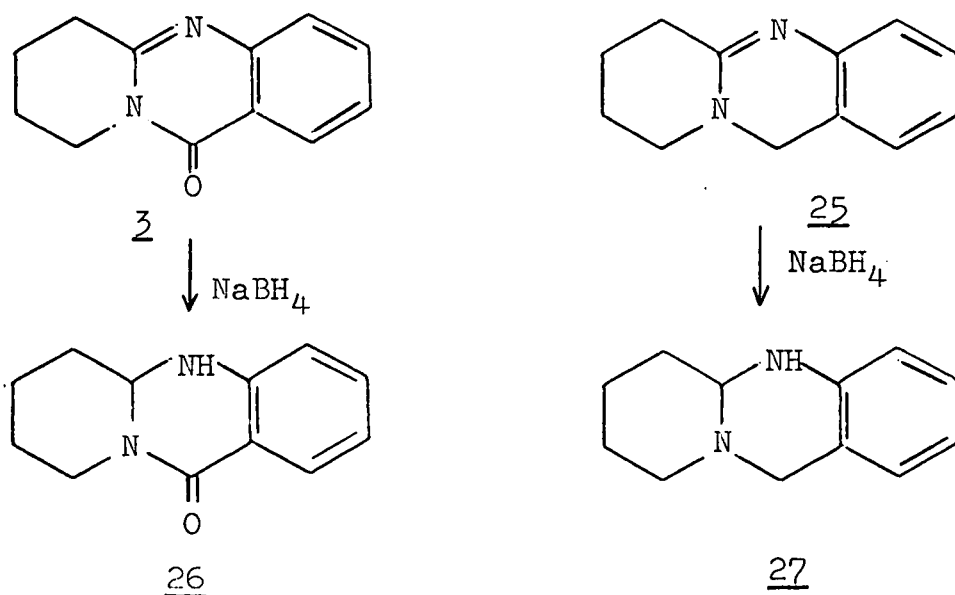
MACHOLÁN [37] a 20 és 21 két lépésben kivitelezett reakciójával 19-et kapott, melyet szovjet szerzők [38] a Peganum harmala növény alkaloidjaként izoláltak.



PETERSEN és TIETZE [39, 40] antranilsavat  $\epsilon$ -kaprolaktiméterrel ömlesztve 22-t nyert. PROFFT és BECKER [41] kiterjesztette a ciklizációs módszert. Ők antranilsav mellett egyéb  $\beta$ -aminosavakat  $\epsilon$ -kaprolaktim- (22) és  $\delta$ -valerolaktiméterrel (23) ciklizáltak. A reakció mechanizmusát is megadták (5. ábra).



FITZGERALD és munkatársai [42] a Mackinlaya subulata és Mackinlaya macrosciadia növényekből új alkaloidokat vontak ki, melyekről spektroszkópiai uton bizonyították, hogy azonosak a SPÄTH [36], MUÑOZ [43] valamint STEPHEN [44] által szintetizált 3-mal és 25-tel.



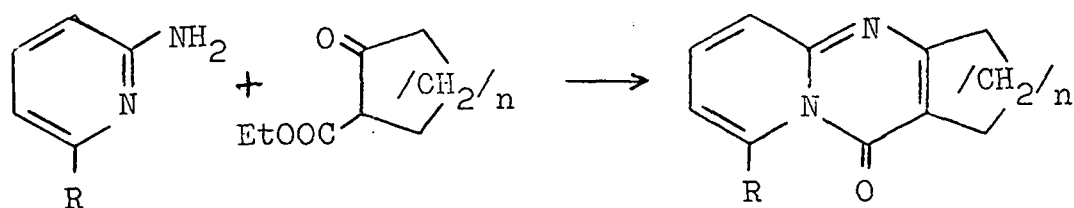
A 3 és 25 feltételezhető bioszintézisének útját is közölték. A 25 nátrium-[tetrahidro-borát(III)]-mal végzett redukciója termékeként kapott 27 transz gyűrűanellációjára IR szinképe alapján, a 2700-2800 cm<sup>-1</sup>-nél megjelenő Bohlmann-sávokból [45, 46] következtettek. A 26 vegyület IR spektrumában - mivel itt savamid nitrogénhidró van jelen - a Bohlmann sávok nem jelennek meg.

### III. KISÉRLETI EREDMÉNYEK

#### III. 1. 2,3-Tri-, tetra-, penta- és hexametilén-4H- -pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok szintézise

A szintézist aliciklusos  $\beta$ -keto-karbonsavészterek és 2-amino-piridinek kondenzációjával valósítottuk meg. A két leginkább számításba jöhető módszer a SHUR és ISRAELSTAM [26] által először alkalmazott polifoszforsavas, illetve a MÉSZÁROS és munkatársai [5] által kidolgozott foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsav elegyben történő gyűrűzárás.

Az első kísérleteket polifoszforsavban (FLUKA, techn.) 2-amino- és 2-amino-6-metil-piridinnel és 5-8 gyűrűtagszámú aliciklusos  $\beta$ -keto-karbonsavészterekkel végeztük. Egy- másfél órás vízfürdőn való kevertetés után 65-85 %-os hozammal kaptuk a kívánt vegyületeket (4a-h).



	R=H	R=CH <sub>3</sub>
n=1 :	<u>4a</u>	<u>4e</u>
n=2 :	<u>4b</u>	<u>4f</u>
n=3 :	<u>4c</u>	<u>4g</u>
n=4 :	<u>4d</u> *	<u>4h</u> *

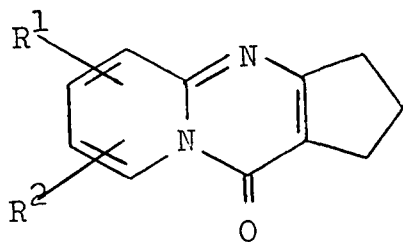
\*-gal jelzett két vegyület szintézisét JANÁKY Tamás 1975-ben laboratóriumunkban készített diplomamunkájában [47] már leírta.



A foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsavas gyűrűzárás szintén jól alkalmazható ezen aliciklusos rendszerek készítésére. Vizfürdőn való két-három óra kevertetés után a termelés csak néhány százalékkal marad el a polifoszforsavas gyűrűzárásától. Sikerrel alkalmaztuk a reakcióelegy etanolos megbontását, és ily módon a 4a-h vegyületek hidrokloridjait izoláltuk.

Csak foszfor-triklorid-oxidot használva hosszabb reakcióidő után sem tudtunk gyűrűzárást elérni. Ekkor a kiindulási anyagokat csaknem 100 %-os mennyiségben visszanyertük. A hozam a katalitikus mennyiségnél valamivel több polifoszforsav használatakor lett optimális.

Az első nyolc vegyület (4a-h) farmakológiai tesztelésénél kitűnt, hogy a 2,3-trimetilén-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-onok a legkedvezőbb farmakológiai tulajdonságúak, így kézenfekvő volt a 2-karbetoxi-ciklopentanon és különbözőképp szubsztituált 2-amino-piridinek reakciójával nagyobb sorozat (4i-u) elkészítése. Mindkét gyűrűzárási módszerrel a korábbiakhoz hasonlóan jó termeléssel kaptuk a kívánt vegyületeket.



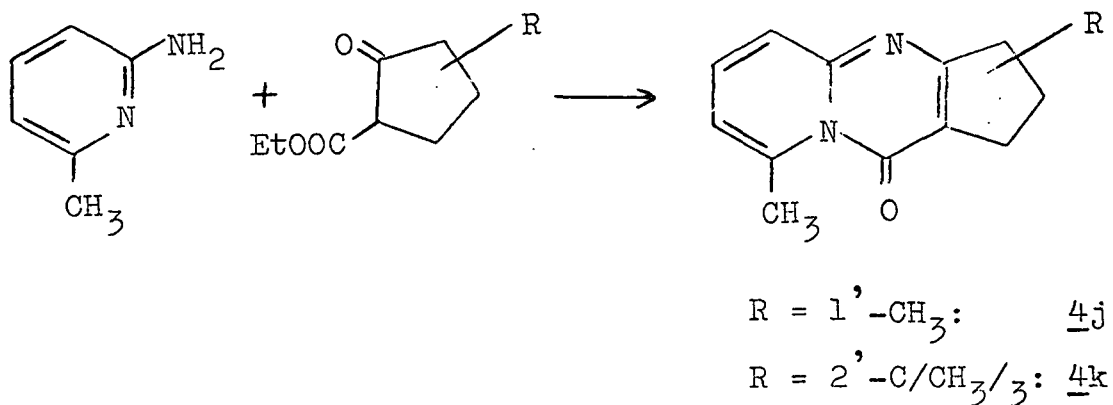
4i-u

$R^1 = 6\text{-CH}_3, 7\text{-CH}_3, 8\text{-CH}_3, 9\text{-CH}_3, 7\text{-Cl}, 7\text{-NO}_2, 9\text{-OH};$

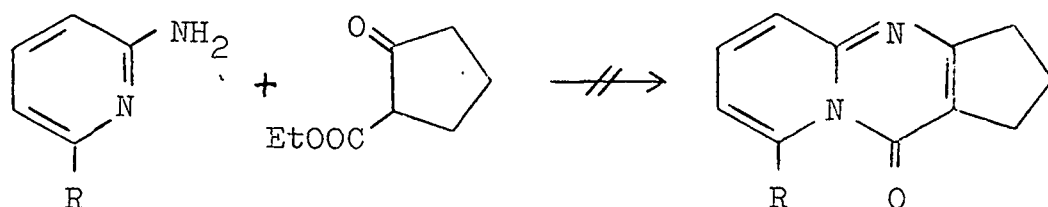
$R^2 = \text{H}, 8\text{-CH}_3.$

2-Amino-3-hidroxi-piridinből kiindulva mind a polifoszforsavas, mind a foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsavas gyűrűzárásnál a 9-hidroxi-származékokat (4p-t) izoláltuk, az utóbbinál tehát nincs, vagy igen lassu a hidroxi → klór csere.

Az etil-(2-oxo-5-metil- [48] és az etil-(2-oxo-4-terc-butil-1-ciklopentánkarboxilát)-ból [49] kiindulva hasonlóan jó termeléssel kaptunk C gyűrűn szubsztituált származékokat (4j, 4k).

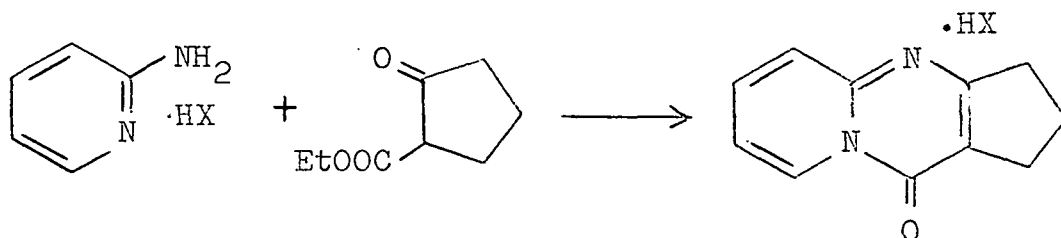


Az aliciklusos  $\beta$ -keto-karbonsavészterek 6-szubsztituált 2-amino-piridinekkel történő kondenzációjának termékei kémiailag és farmakológiailag egyaránt ígéretes vegyületek. Gyűrűzárási kísérleteket végeztünk polifoszforsavban, valamint foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsav elegyben 6-metil-, 6-hidroxi-, 6-etoxi- és 6-acetamino-2-amino-piridinből kiindulva. Gyűrűzárást azonban csak 6-metilszubsztituens esetén tudtunk elérni. Más 6-os helyettesítő esetén a kiindulási amino-piridinek bomlékonysága miatt nem jutottunk gyűrűzárt termékhez.



R = OH, OEt, NHAc

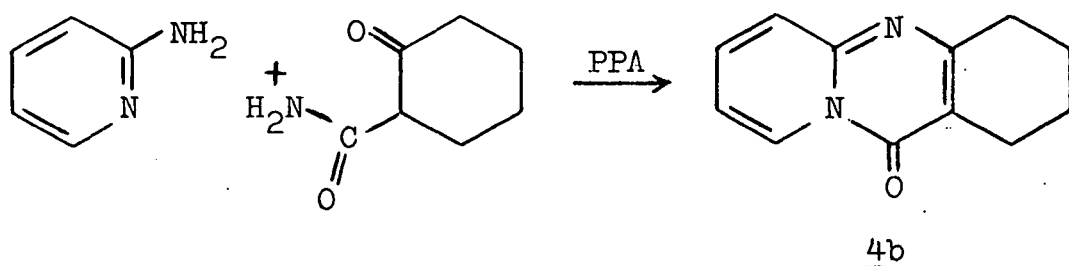
A 4 típusu triciklusos származékok szintézisére két további utat is kidolgoztunk. POTTS 1973-ban 2-amino-piridin-hidrojodid és acetecetészter piridinben végrehajtott reakciójakor jó termeléssel kapta a megfelelő pirido-pirimidin sót [50]. Módszerét - némileg módosítva a reakcióidő és a feldolgozás változtatásával - sikerült kiterjesztenünk aliciklusos ketoészterekre és a 2-amino-piridin egyéb hidrogénhaloidjaira is (2. ábra). Az előző módszerekkel összehasonlítva a termelés ennél a gyűrűzárásnál valamivel gyengébb, és a terméket is szennyezettebben kaptuk.



X = Cl, Br, I

Figyelmet érdemel a 6. ábrán látható, aliciklusos  $\beta$ -keto-karboxamidokat használó, az irodalomban ezideig még nem közölt szintézisút is. Ugyanis 1976-ban

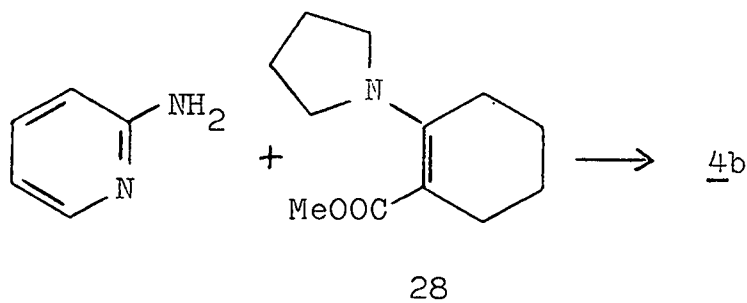
BISCHOFF és HERMA [51] a ciklohexanon-2-karboxamid szintézisére egy igen egyszerű, szellemes eljárást ismertettek. Ciklohexanonból karbamiddal a megfelelő spirokinazolin származékon keresztül jó termeléssel nyerték a ciklohexanon-2-karboxamidot, melyből mi polifoszforsavban 50 % fölötti hozammal kaptuk a megfelelő pirido-pirimidint. A reakciót  $\text{POCl}_3$ -PPA-ban végrehajtva gyűrűzárt termék csak nyomokban keletkezett.



6. ábra

Bár HALLEUX és VIEHE [7] 1970-ben leírták a metil-(2-pirollidino-1-ciklohexénkarboxilát)-ból (28) 2-amino-piridinnel a 2,3-tetrametilén-4H-pirido [1,2-a]-pirimidin-4-on (4b) szintézisét (4. ábra), mégis egy évvel később BOWDEN és BROWN [8] az etil-(2-oxo-1-ciklohexénkarboxilát) és 2-amino-piridin polifoszforsav-etilészterben (PPet) végrehajtott kondenzációja során kapott 4b-t új anyagként közölték és a termék  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiai adatait is helytelenül adták meg. Mint várható, a 6-CH proton a karbonilcsoport an-

izotrop hatása miatt jóval kisebb térerőnél ad jelet, mint a 7, 8 és 9 kváziaromás CH protonok, vagyis a közölt 7,8 ppm helyett a helyes érték 9,0 (dt) ppm, míg a 7, 8 és 9 CH protonok jele 6,8-7,8 ppm-nél található.



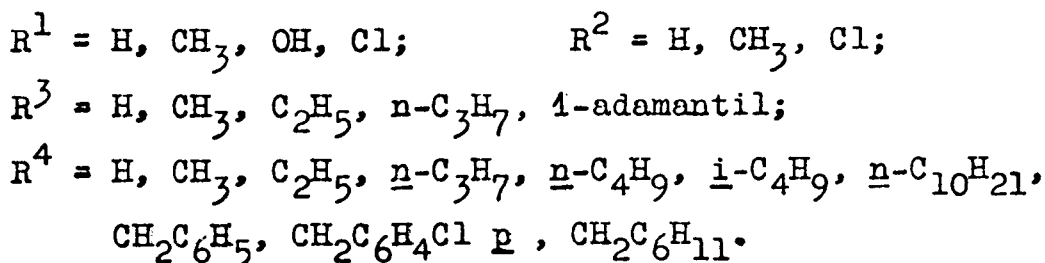
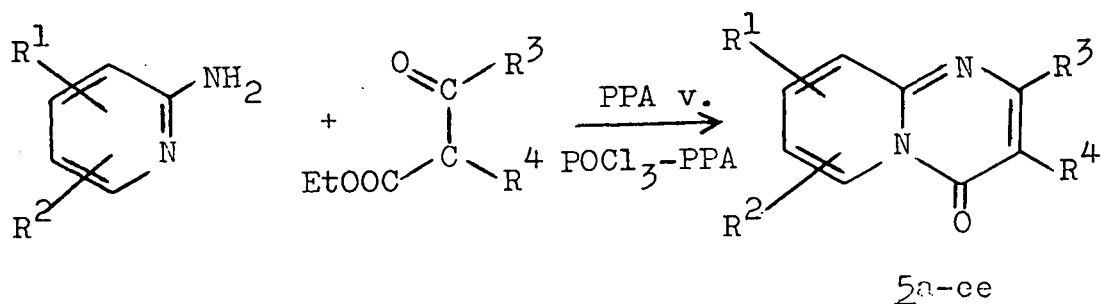
YALE 1976 júliusában megadott szabadalma [9], illetve 1977-es közleménye [10] akkor jutott el hozzánk, amikor már mi is elkészítettük az általa is leírt 2,3-trimetilén-9-metil- (4n) és 2,3-trimetilén-9-hidroxi-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ont (4p). Azonban a leírt vegyületeket (4b, 4n, 4p) a mi eljárásainkkal a korábban közöltekénél 10-25 %-kal jobb hozammal tudtuk szintetizálni.

### III. 2. 2,3-Dialkilszubsztituált 4H-pirido [1,2-a]-pirimidin-4-onok szintézise

Bár a 2,3-dialkilszubsztituált pirido-pirimidinonok (5) közül több ismert [26], a bevezetésben említett farmakológiai jelentőségük miatt nagyobb sorozatot készítettünk belőlük. Mivel célunk a 2-es és

3-as helyzet optimális helyettesítőjének megkeresése volt, az alkilcsoportok tagszámát szisztematikusan változtattuk. A használt  $\beta$ -ketoészterek részben FLUKA készítmények voltak, egyrésztük pedig a szokásos szintézismódokon állítottuk elő.

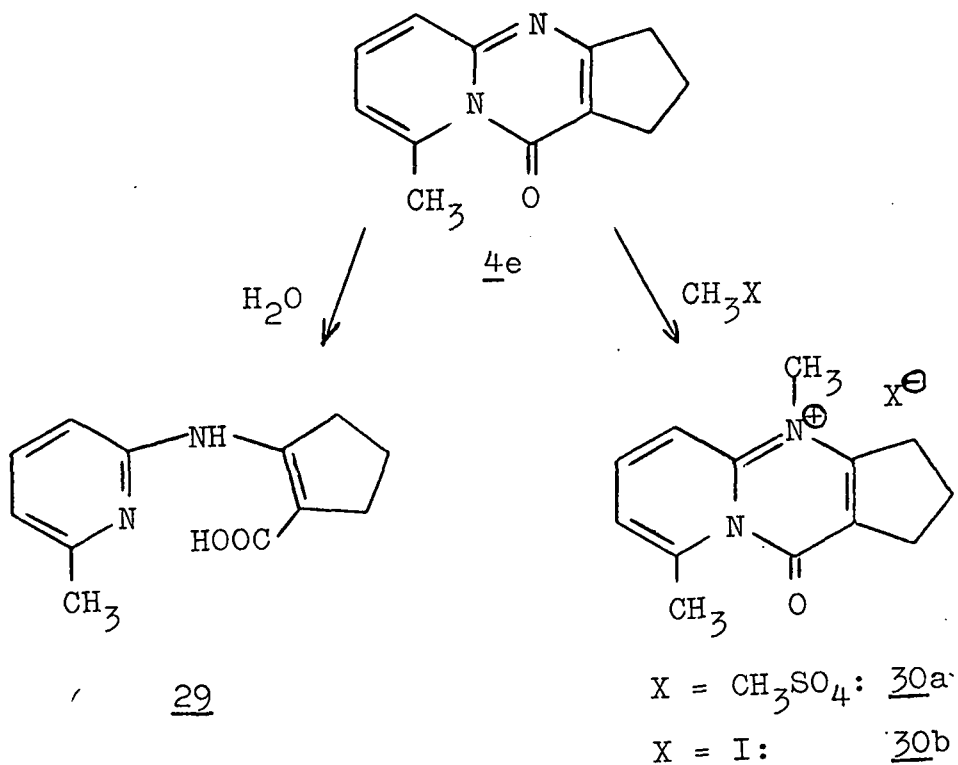
A szintézist - a triciklusos származékokhoz hasonlóan - PPA-ban, vagy  $\text{POCl}_3$ -PPA elegyben hajtottuk végre. A PPA-ban végrehajtott ciklizáció során a kívánt pirido-pirimidinonokat nagy tisztasággal, általában 70 % fölötti hozammal kaptuk. A  $\text{POCl}_3$ -PPA elegyben történő kondenzáció esetén - etanolos bontás után - a hozamok hasonlóan jók. A néhány esetben tapasztalt alacsonyabb termelés oka, hogy a termék gyengébb kristályosodási készsége miatt az izolálás nehezebb.



III. 3. Az előállított pirido-pirimidinonok és származékaik néhány reakciója

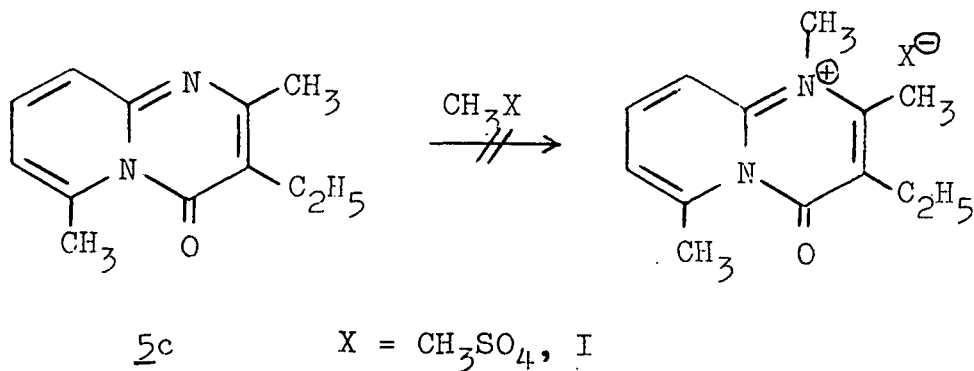
III. 3.1. Stabilitás, bázicitás

A szintetizált 4 és 5 triciklusos és 2,3-dialkilszubsztituált pirido-pirimidinonok vízben nem, organikus oldószerekben általában jól oldódó, jól kristályosodó, halványdrapp, vagy fehér kristályok. Stabilitásuk - várakozásunknak megfelelően - jó, és lényegesen meghaladja a pirido [1,2-a]pirimidin-4-on-3-karbonsavszármazékok stabilitását. Vízben, valamint 5 %-os sósavoldatban több napig refluxáltatva sem tapasztaltunk 4e → 29 típusu gyűrűfelnyílást. A vegyületek csekély bázicitásuak, hidrokloridjuk leválasztható, de az olvadáspont körüli hőmérsékleten, néhány esetben pedig már vizes oldatban is, felszabadul a bázis. A 4c vegyület dimetil-szulfáttal acetonos oldatban refluxáltatva fehér színű (30a), metil-jodiddal 100 °C-on bombacsőben reagáltatva csillogó sárga, vízben jól oldódó kvaterner só (30b) ad (8. ábra). A 4c vegyületet etil-jodiddal, vagy dietil-szulfáttal már nem tudtuk kvaternerezni.



8. ábra

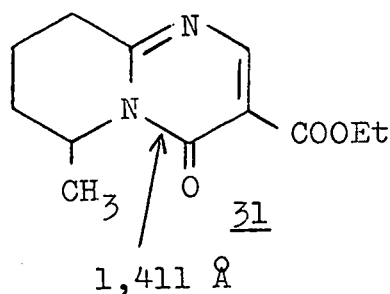
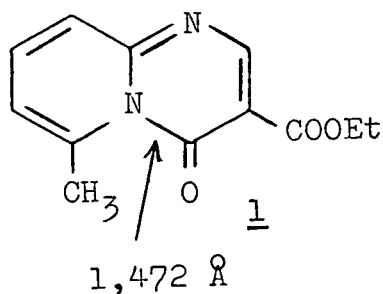
A 2,3-dialkilszármazékok - a megnövekedett tér-  
gátlás miatt - lecsökkent bázicitásával magyarázható,  
hogy az 5c-t dimetil-szulfáttal, vagy metil-jodiddal  
még az előbbieknél erélyesebb körülmények között sem  
tudtuk kvaterner származékká alakítani.





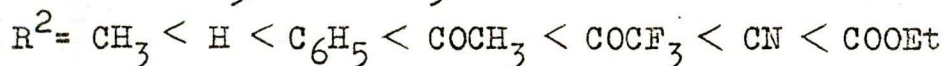
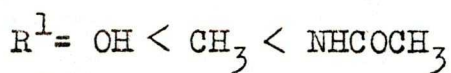
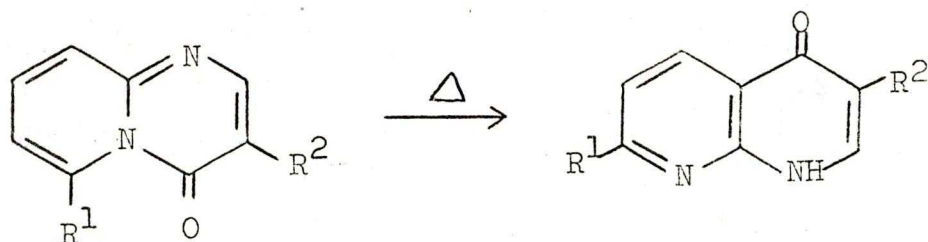
### III. 3.2. Termikus izomerizáció

MÉSZÁROS és HERMECZ [32] először számoltak be a 3-karboxi-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (1) hő hatására történő 1,3 N→C acilvándorlásáról. Az átrendeződési reakció terméke a 3-karboxi-7-metil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-4-on (14, R=CH<sub>3</sub>) volt. Röntgen-diffrakciós vizsgálattal [52] az 1 vegyületnél a C<sub>4</sub>-N<sub>5</sub> kötés erős megnyultságát (1,472 Å) mutatták ki, ami a 6-os szubsztituens és a 4-es helyzetű oxocsoport koplanaritásából következik. Összehasonlításként a 6,7,8,9-tetrahidro származéknál (31) a C<sub>4</sub>-N<sub>5</sub> kötés távolsága 1,411 Å [53]. A 31-ben a 6-metilcsoport a 4-es helyzetű oxocsoport síkjára merőleges síkban helyezkedik el.



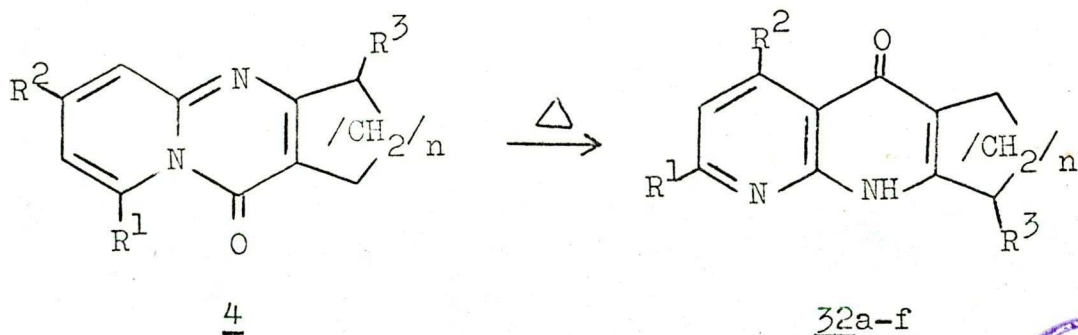
Nyilvánvaló, hogy az izomerizáció sebességét egyrészt a 6-os szubsztituens térigénye határozza meg. Másrészt figyelembe kell venni főképp a 6-os, kisebb részt a 3-as szubsztituens elektronikus tulajdonságait is [54]. A szerzők újabb közleményükben [33] más gyűrűrendszerekre is általánosították az átrendeződési reakciót, továbbá adatokat közöltek az R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup>

szubsztituensek izomerizáció sebességét befolyásoló szerepére (9. ábra).



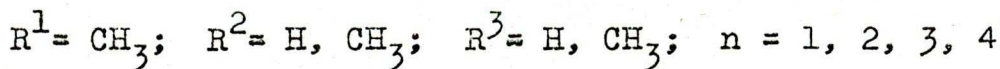
9. ábra

Az átrendeződési reakciót sikerrel alkalmaztuk az általunk szintetizált 6-szubsztituált triciklusokra is. Az izomerizáció 300 °C-on paraffinolajban 20 perc alatt csaknem kvantitatív mértékben lejátsszódott. A reakció sebességét - preparatív körülmények között - gyűrűtagszámtól függetlennek találtuk. Ha a 6-os helyzetben nincs szubsztituens, izomerizációt még magasabb hőmérsékleten sem sikerült kiváltanunk.

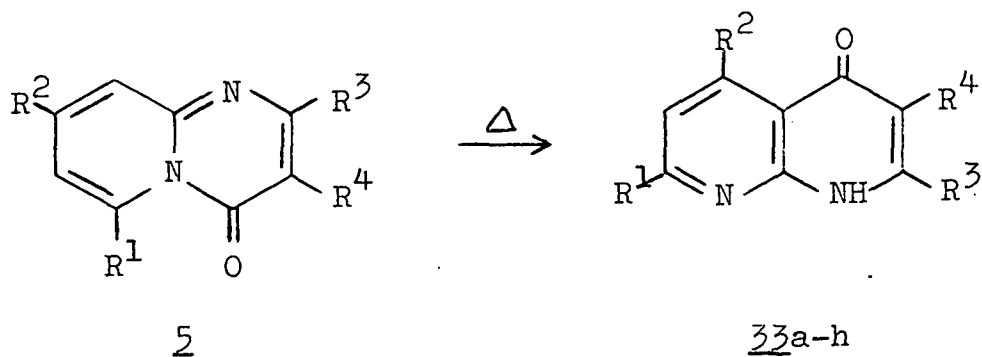


4

32a-f



Jó hozammal tudtuk naftiridinekké ( 33 ) alakítani a 2,3-dialkilszubsztituált 6-metil-pirido-pirimidineket ( 5 ) is. Az izomerizáció még akkor is végrehajtható, ha a 2-es vagy 3-as szubsztituens extrém nagy, például 1-adamantilcsoport ( 10. ábra ). Figyelmet érdemel, hogy a reakcióban alkalmazott magas hőmérséklet ellenére a keletkező naftiridineket nagy tisztasággal tudtuk kinyerni.



$R^1 = \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}, \text{CH}_3$ ;  $R^3 = \text{CH}_3, \underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7, 1\text{-adamantil}$ ;  
 $R^4 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \underline{n}\text{-C}_3\text{H}_7, \underline{n}\text{-C}_4\text{H}_9, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$ .

10. ábra

A kiindulási pirido[1,2-a]pirimidinek és a kapott 1,8-naftiridinek tulajdonságait összehasonlítva szembevetendő, hogy az utóbbiak organikus oldószerekben rendkívül rosszul oldódnak, és igen magas, 300 °C körüli olvadáspontjuk van.

A 4 és 32, valamint az 5 és 33 típusu vegyületek UV szinképük alapján is jól megkülönböztethetők. A pirido-pirimidineknél a legnagyobb hullámhosszu,  $\pi-\pi^*$

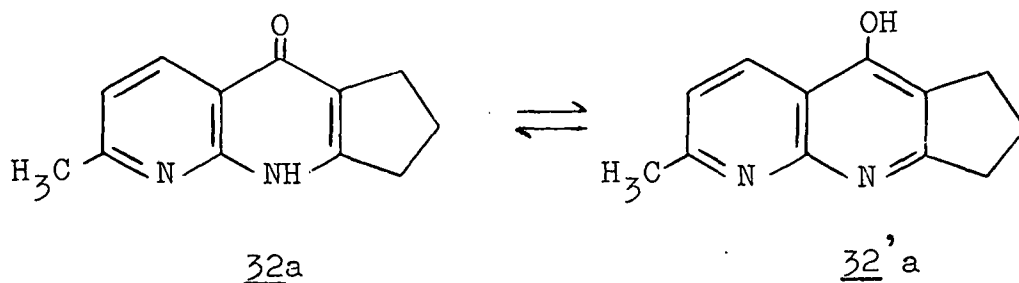
átmenettől eredő maximum 350 nm fölött, míg az 1,8-naftiridineknél 340 nm alatt jelenik meg.

A szubsztituálatlan pirido-pirimidinek (4a-d) és a 6-metilszármazékok (4e-j) elnyelési maximumait összehasonlítva a 6-metilszármazékoknál kb. 20 nm-es eltolódást találunk a nagyobb hullámhosszak felé. Ezt a batokrom eltolódást a 6-os elektronküldő szubsztituens okozza (1. táblázat).

A pirido-pirimidinek IR spektrumában a karakterisztikus frekvenciák  $30-40\text{ cm}^{-1}$ -rel nagyobb hullámzámmál jelennek meg, mint a naftiridinek esetén. A különbség a karbonil vegyértékrezgéseknél a legszembevetőbb (1. táblázat).

Az 1,8-naftiridinek kétféle tautomer - "4-oxo" (32a) és "4-hidroxi" (32'a) - formában jelenhetnek meg [55].

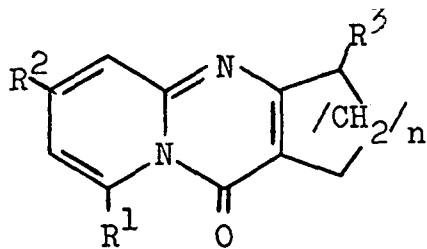
FRANK és MÉSZÁROS [56] a kinolin-4-on-3-karbonsavszármazékokról kimutatták, hogy apoláros oldószerekben a 4-hidroxi, poláros oldószerekben a 4-oxo forma felé van eltolódva a tautomer egyensúly.



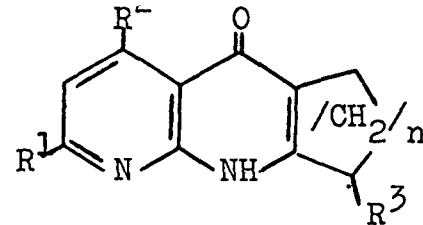
A kálium-bromid pasztillában felvett IR felvéte-

1. táblázat

UV és IR<sup>a</sup> adatok



4 a-j



32 a-f

Szám	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	Elnyelési maximumok [nm] (lgε)				ν <sub>CH<sub>2</sub></sub>	ν <sub>C=O</sub>	Vázrezgések [cm <sup>-1</sup> ]		
4a	H	H	H	1	339(4,04)	255(4,02)	246,5(3,60)	239(4,12)	2950k	1675ie	1635e	1575k	1470ie
4b <sup>b</sup>	H	H	H	2	331(4,01)	253(4,04)	245,5(3,10)	239(3,08)	2940k	1670ie	1630ke	1585k	1485ie
4c	H	H	H	3	343(4,07)	256(4,04)	248,5(4,10)	238(4,14)	2930k	1670ie	1630e	1565gy	1475ie
4d	H	H	H	4	340(4,07)	255(4,08)	247(4,15)	240(4,15)	2920k	1670e	1630k	1655k	1495e
4e	CH <sub>3</sub>	H	H	1	357(3,95)	326,5(3,81)	260(4,07)	253(4,12)	2540k	1685ie	1635k	1590k	1495ie
4f	CH <sub>3</sub>	H	H	2	355(3,92)	258,5(4,07)	251(4,12)		2950k	1670ie	1635k	1585k	1490ie
4g	CH <sub>3</sub>	H	H	3	362(3,97)	263(4,06)	254(4,10)	245(4,05)	2940k	1675ie	1635k	1585k	1490ie
4h	CH <sub>3</sub>	H	H	4	360(3,98)	260,5(4,05)	252,5(4,107)		2935e	1665ie	1635k	1585k	1490ie
4i	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	350(4,13)	248,5(4,14)			2950k	1685ie	1645k	1585gy	1485e
4j	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	357(3,93)	252(4,06)			2930k	1680ie	1630k	1585k	1480ie
32a	CH <sub>3</sub>	H	H	1	328(4,01)	289,5(3,71)	278(3,65)	248(4,40)	2910e	1605ie	1580ie	1520e	1455k
32b	CH <sub>3</sub>	H	H	2	343(3,99)	288,5(3,64)	279(3,66)	249(4,48)	2915e	1610ie	1575ie	1525ie	1455k
32c	CH <sub>3</sub>	H	H	3	334,5(4,01)	292,5(3,59)	281,5(3,61)	254(4,49)	2905e	1610ie	1565e	1520ie	1460e
32d	CH <sub>3</sub>	H	H	4	335,5(3,94)	291(3,52)	280(3,54)	253(4,43)	2905e	1610ie	1565e	1525e	1455e
32e	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1	324(3,88)	276(3,20)	250(4,18)		2920e	1605ie	1575ie	1525e	1455gy
32f	CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub>	CH	1	328(3,98)	289(3,68)	247(4,38)		2920e	1605ie	1575ie	1520e	1455k

<sup>a</sup> Rövidítések: ie = igen erős; e = erős; ke = közepesen erős; k = közepes; gy = gyenge.

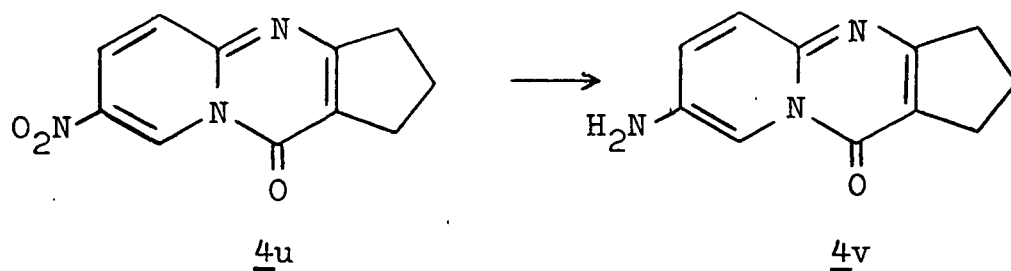
<sup>b</sup> Irodalmi [7] ν<sub>max</sub>: 1670 cm<sup>-1</sup>; Irodalmi [8] ν<sub>max</sub>: 1680, 1635, 1580 cm<sup>-1</sup>.

lek a 32a vegyületben egyértelműen a 4-oxo forma jelenlétét mutatják. A  $3450\text{ cm}^{-1}$ -nél megjelenő sáv szekunder amin, míg az  $1610\text{ cm}^{-1}$ -nél levő sáv a 4-oxo-csoport karbonil vegyértékrezgéséhez rendelhető.

HERMECZ és munkatársai [33] a 3-szubsztituált 1,8-naftiridin-4-onok UV és IR spektrumainak vizsgálatakor hasonló eredményre jutottak.

### III. 3.3. Telítés és egyéb reakciók

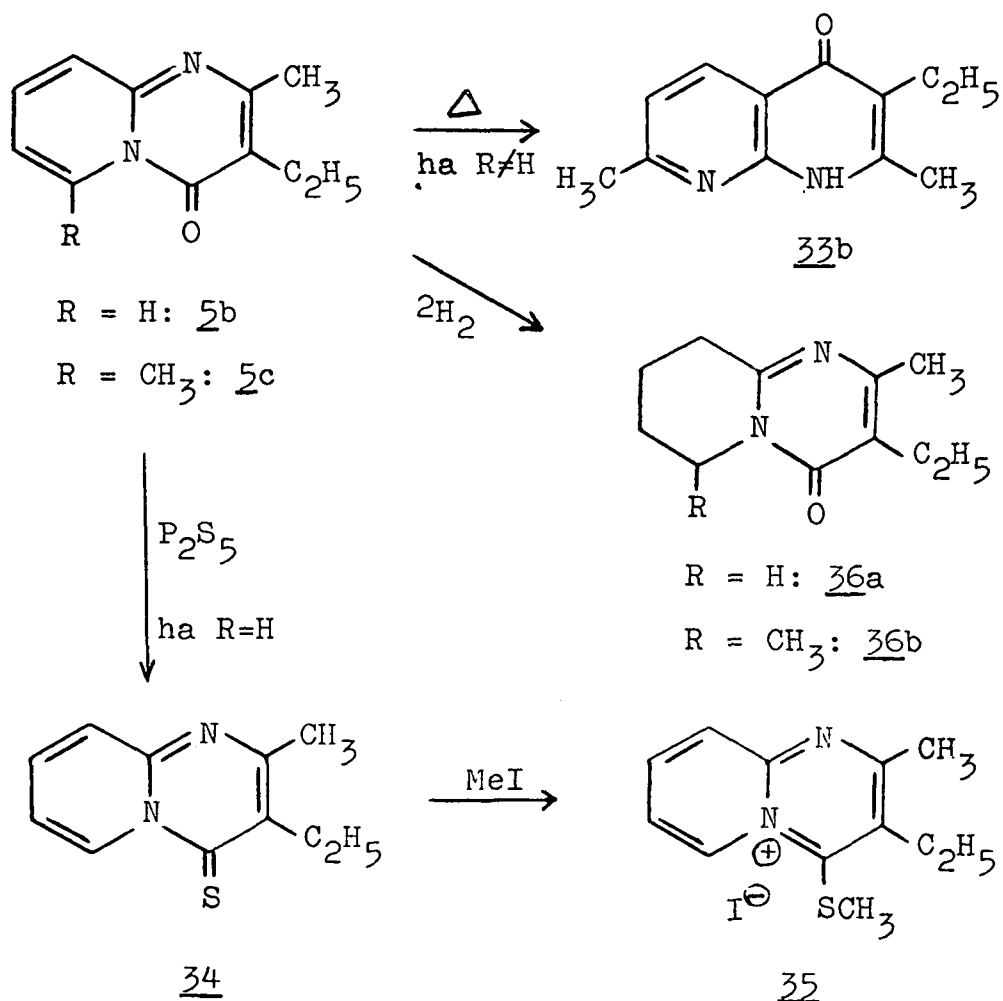
A 4u Bechamp-redukciójával elkészítettük a 4v 7-amino-származékot. Az előállított 4v oldékonysága igen rossz, olvadáspontja meglepően magas ( $260\text{-}264\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) volt.



A MÉSZÁROS és munkatársai által korábban vizsgált 6-szubsztituált és 6-os helyen szubsztituenst nem tartalmazó pirido-pirimidin-3-karbonsavszármazékok között jelentős reaktivitásbeli különbségeket találtak [32, 33, 57]. Ezért vizsgálataink arra irányultak, hogy a 6-szubsztituált és a 6-os helyen szubsztituenst nem tartalmazó vegyületek jelentős reaktivitásbeli különb-

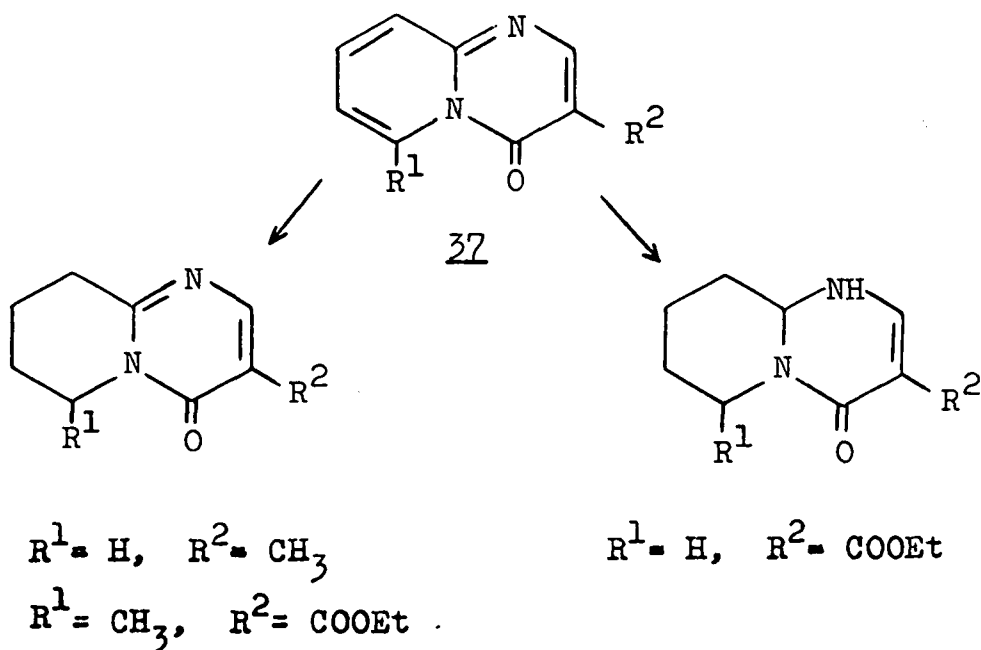
ségeit kimutassuk és értelmezzük. Modellvegyületként a farmakológiai vizsgálatok során igen jelentős analgetikus aktivitást mutató 2,6-dimetil-3-etil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on (5c), valamint 6-os helyen szubsztituenst nem tartalmazó analógját (5b) választottuk.

Az előző fejezetben már bemutattuk, hogy termikus izomerizáció csak a 6-szubsztituált származékok esetén volt kiváltható. Ezzel szemben a POTTS és munkatársai által 2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on-ra (8) leírt [50] oxo → tio csere csak 6-szubsztituálatlan származék esetén következett be. A kapott tio-



származékot ( 34 ) izolálás nélkül metil-jodiddal szoba-hőmérsékleten jó hozammal 35-té alakítottuk. Az 5c 6-metilszármazékból kiindulva az oxo→tio cserét még e-relyesebb körülmények között sem tudtuk kiváltani. A reakció elmaradása a 6-os szubsztituens térgátlásával értelmezhető.

MÉSZÁROS és munkatársai [57] a 37 vegyületek Ra-ney-nikkellel végzett redukciójakor minden esetben tetrahidro származékokhoz ( 38 ) jutottak. Palládium csontszén katalizátor használatakor egyetlen kivételt talál-  
tak. Ha a 6-os helyen nincs szubsztituens és a 3-as helyzetben elektronszívó csoport van, a redukció nem kettő, hanem három mól hidrogén felvétele után állt le (12. ábra) és ekkor, közel kvantitatív hozammal a megfelelő hexahidroszármazékot ( 39 ) izolálták.

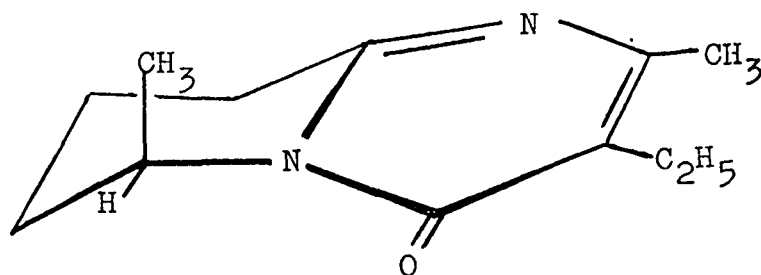


12. ábra



Az 5b és 6-metil származékának (5c) palládium-csontszenes redukciójakor nem tapasztaltunk különbséget. A vegyületeket palládium-csontszén, vagy Raney-nikkel katalizátorral szobahőmérsékleten és légköri nyomáson redukálva kvantitatív hozammal a megfelelő 6,7,8,9-tetrahidroszármazékokhoz (36a, 36b) jutottunk (11. ábra).

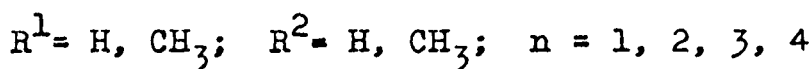
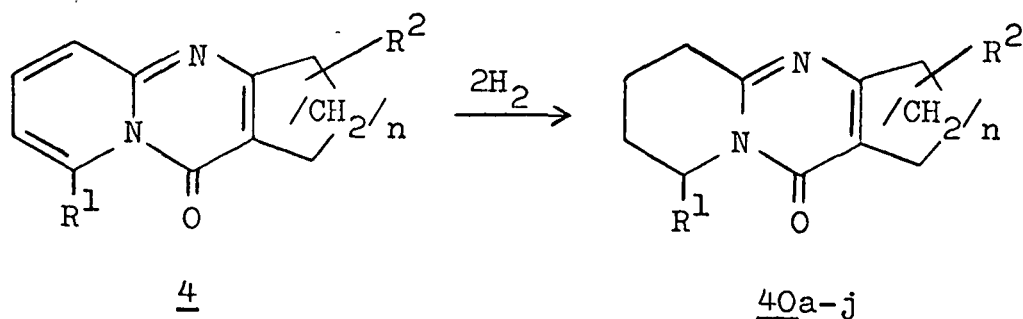
A 36a  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában szembeűnő, hogy a vegyületnél a pirimidinonyűrűhöz kapcsolódó két metilénecsoport ( $6\text{-H}_2$ ,  $9\text{-H}_2$ ) axiális és ekvatoriális protonjai közel azonos kémiai eltolódásuak, ami a piperidingyűrű flexibilitásának a következménye. Viszont a 36b esetén a 6-os metilénecsoport a konformációs mobilitást megsűnteti. Itt - hasonlóan a megfelelő triciklusos származékokhoz - az a konformer a domináns, ahol a 6-metilénecsoport a pirimidinonyűrű síkjához képest axiális állásu.



36b

A 4 triciklusos származékok katalitikus redukciójja során szintén hasonló eredményre jutottunk. Mind a 6-szubsztituált, mind a 6-szubsztituálatlan származékok-

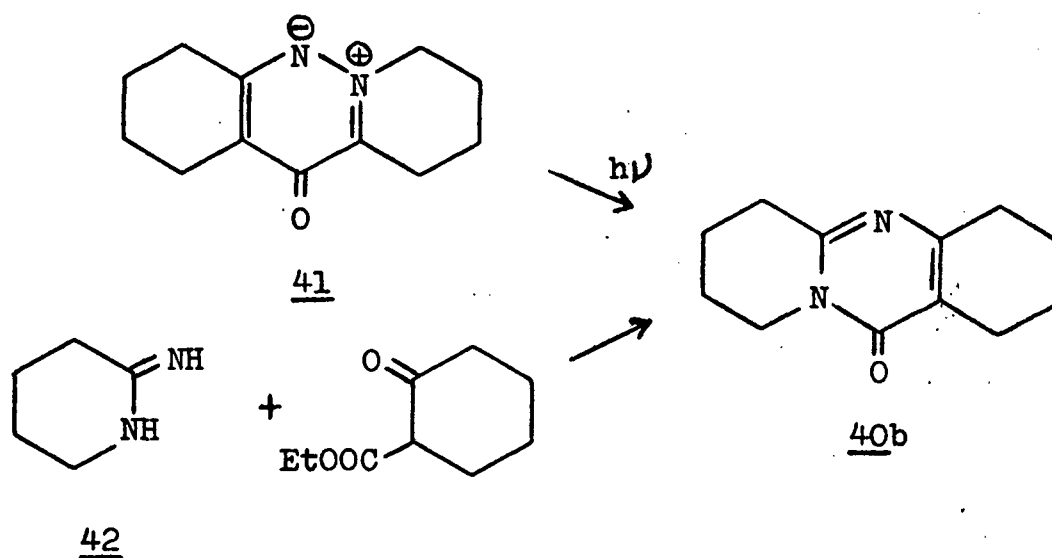
ből kiindulva, palládium csontszén, vagy Raney-nikkel katalizátor használata esetén is, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson 4-6 óra, magasabb hőmérsékleten, illetve nyomáson már néhány perc alatt a redukció 2 mól hidrogén felvétele után élesen leállt, és valamennyi esetben - a gyűrűtagszámtól függetlenül - kvantitatív hozammal a 6,7,8,9-tetrahidroszármazékokhoz ( 40a-j ) jutottunk.



Az előállított tetrahydro-pirido-pirimidinonok olvadáspontja alacsony, általában 100 °C alatti. A vegyületek oldékonysága rendkívül jó. Általában petroléterből, vagy n-hexánból kristályosíthatók, egyéb oldószerekben szinte korlátlanul oldódnak. Az alacsonyabb szénatomszámú homológok vízben is jól oldódnak, a magasabb szénatomszámúak vízben melegítve oldhatók.

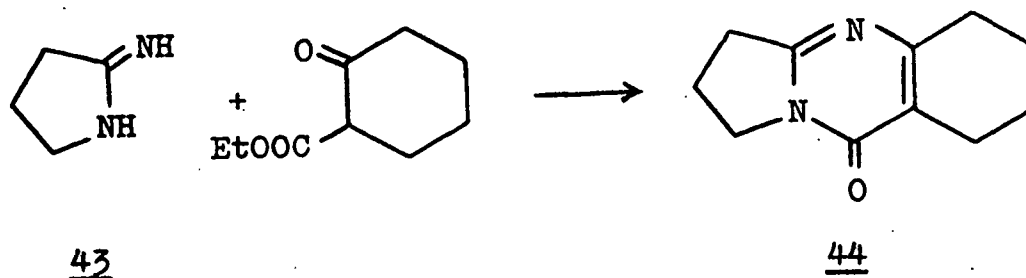
NING és munkatársai [58] a 41-ből fotokémiai reakcióval nyerték a 40b-t. A vegyületet szerkezetigazoló szintézissel 2-imino-piperidin-hidrokloridból ( 42 ) etil-(2-ciklohexanon-1-karboxilát)-tal is előállították

14 %-os hozammal (13. ábra). Mi ez utóbbi reakciót úgy végeztük, hogy először nátrium-etiláttal "in situ" felszabadítottuk az imino-piperidin bázist, majd a megfelelő ketoészterrel etanolban refluxáltattuk. E módosítással sikerült elérnünk, hogy 70 % fölötti hozammal kapjuk a 40b-t:



13. ábra

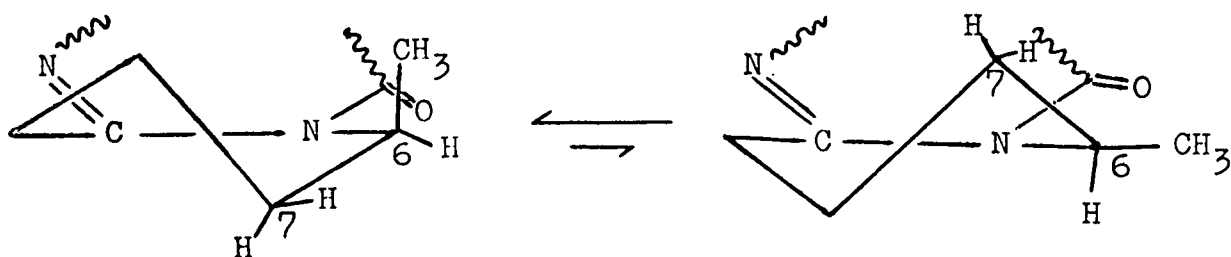
A redukciós módszer mellett ez utóbbi kondenzációs reakciót azért előnyös, mert így az amidin, illetve a ketoészter gyűrűtagszámának változtatásával mind az A, mind pedig a C gyűrű tagszámának változtatására is mód nyílik. Így elkészítettük a 2,3-trimetilén-5,6,7,8-tetrahidro-kinazolin-4-ont (44).



NING és munkatársai [58] a 40b·HBr térszerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal határozták meg. Méréseik szerint a B gyűrű kvázisikbéli, míg az A és a C gyűrű csavart-szék konformációju.

Vizsgálataink szerint 40b deutero-kloroformban felvett  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában a pirimidinongyűrűhöz kapcsolódó négy metilénecsoport axiális és ekvatoriális protonjai közel azonos kémiai eltolódásuak, ami arra utal, hogy oldatfázisban mind az A mind a B gyűrű flexibilis, és a gyors konformációs mozgás eredményezi a kiátlagolódást. Hasonlóan értelmezhetők a spektrumok 5, 7 és 8-tagu C-gyűrű esetén is.

A 40e-j 6-metilszarmazékok esetén megszűnik a piperidingyűrű metilénprotonjainak fent tapasztalt kiátlagolódása. Ez arra utal, hogy az A gyűrű két félszék konformerjének energiája eltérő, és oldatfázisban az egyik dominánssá válik.



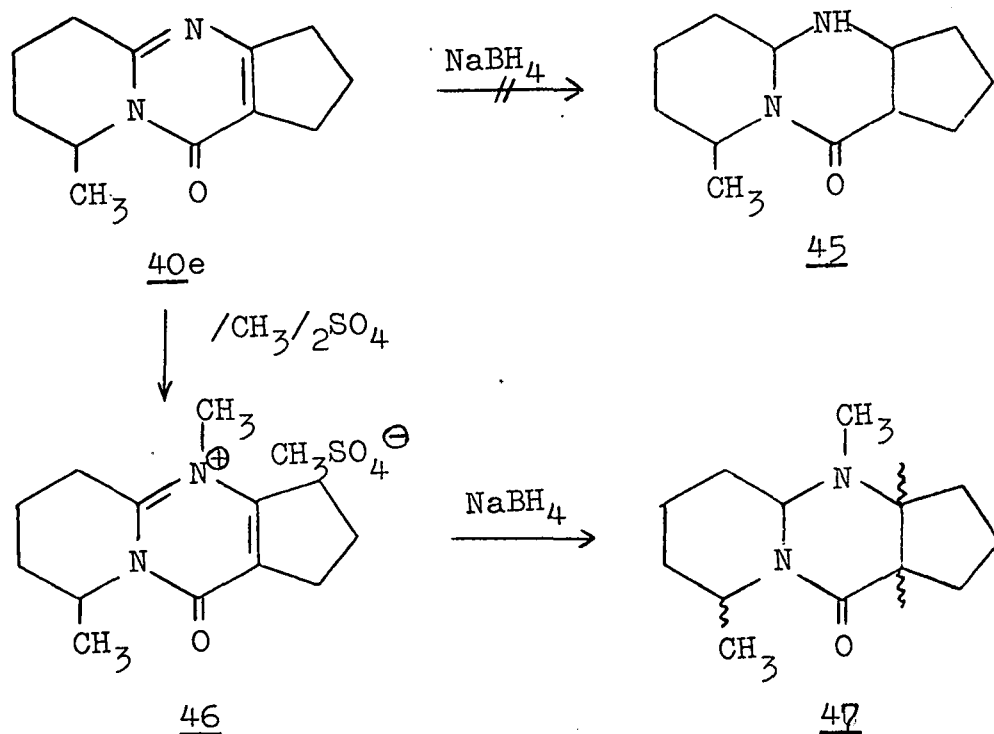
Bár általában a nagyobb térkitöltésű csoport ekvatoriális állása a kedvezőbb, mégis ezeknél a vegyületeknél ilyen konformáció esetén a metilcsoport és a szomszédos

amidkarbonil közt kedvezőtlen szterikus kölcsönhatás fellépésével kell számolnunk. A kedvezményezett konformer meghatározása a 6-H jelének vizsgálata ad lehetőséget. A meglehetősen nagy (5,00 ppm) kémiai eltolódás ugyan már ekvatoriális protonra utal, a kérdés egyértelmű megválaszolásához azonban szükséges a 7-es metilénprotonokkal való spin-spin csatolási állandók meghatározása. A mért csatolási állandók ( $J_{7e,6e} = J_{7a,6e} = 3$  Hz) alapján a 6-H mindkét szomszédos metilénprotonhoz gauche állásu, ami csak akkor képzelhető el, ha a 6-H ekvatoriális.

Célunk volt a teljesen telített triciklusos származékok konfiguráció- és konformációanalízise, ezért vizsgáltuk a további telítés lehetőségeit is. A 40e vegyületet nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-mal - a C=N kötés kis polarizáltsága miatt - nem tudtuk telíteni. Ez a reakció ugyanis a  $BH_4^-$  ion 2a szénatomon történő nukleofil támadásával indul és NÁRAY-SZABÓ és munkatársai [57, 59] kvantumkémiai számításai szerint csak akkor megy végbe, ha a 2a szénatom töltése 0,258-nál nem kisebb, vagyis a C=N kötés erősen polarizált.

A 47 perhidroszármazékhoz a dimetil-szulfáttal készített kvaterner són (46) keresztül jutottunk el (14. ábra). A 46-ot nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-mal redukálva nyert termék vékonyrétegkromatográfián szilikagél lapon, benzol:etanol = 4:1 futtatószerrel

kétfoltosnak ( $R_f$ : 0,6, 0,65, arány: 40:60) bizonyult.

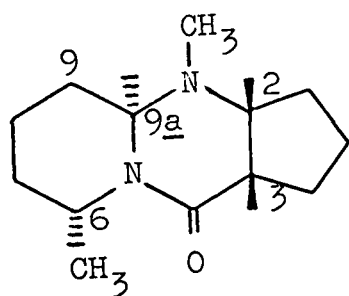


14. ábra

A keletkező izomerek konfiguráció és konformáció-meghatározása igen bonyolult. A 6-metilcsoport axiális, vagy ekvatoriális állásu lehet. Hasonló rendszereken végzett vizsgálatok során megállapították, hogy a BH<sub>4</sub><sup>-</sup> ion a 6-metilcsoport felőli oldalán támad, és így transz hidfőkapcsolat kialakulása mellett a 6-os metilcsoport axiális állásu marad [60]. Ezek alapján várható, hogy termékünkben (**47**) - mivel a kiindulási **46**-ban a metilcsoport axiális - a 6-os metilcsoport axiális állásu lesz. Az A és B gyűrűkapcsolatnál a nitrogénhidfő jelenléte miatt három konformer (transz és két cisz) képzelhető el [61], míg a B és C gyűrűkap-

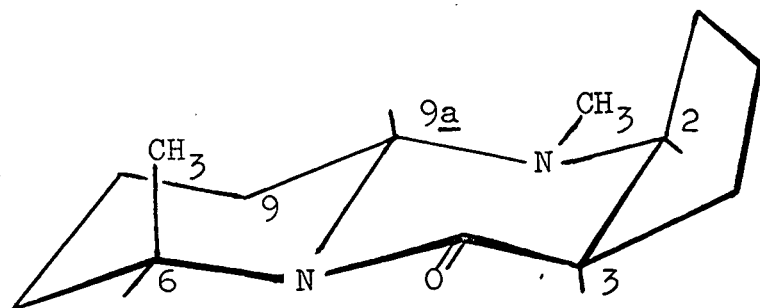
csolatnál transz és két konformációban feltételezhető cisz izomer képződésével számolhatunk.

A nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-mal végzett redukció termékeiből a hidrogén-klorid só leválasztásával sikerült a nagyobb mennyiségben levő izomert (47a) tisztán kinyerni, és ennek a szerkezetvizsgálatát  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiás módszerrel elvégezni. A spektrumadatokból a 15. ábrán bemutatott térszerkezet valószínűsíthető [62]. A vegyület röntgendiffrakciós vizsgálata folyamatban van.



47a

6-H 5,08 /m,  $J_{6a7e}=J_{6e7a}=3$  Hz/  
9-H 4,18 /dd,  $J_{aa}=10,5$  Hz,  
 $J_{ae}=2,5$  Hz/  
2-H 3,29 /m,  $J_{2,3}=7$  Hz/  
3-H 2,75 /q,  $J_{3,2}=7$  Hz/  
NCH<sub>3</sub> 2,45 /s/



47a

15. ábra

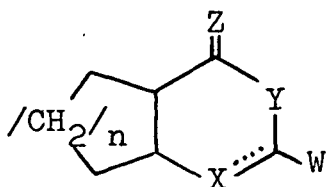
III. 4. Deka- és dodekahidro-11H-pirido [2,1-b] kinazolin-11-onok és analógjaik sztereospecifikus szintézise és konformáció analízise

BERNÁTH és munkatársai az 1,3-difunkciós aliciklusos rendszerek reakcióit tanulmányozva számos két heteroatomos biciklusos kondenzáltvázás telített heterociklus (48) sztereospecifikus szintéziséről és konformációvizsgálatáról számoltak be. Ugy találták, hogy a vizsgált cisz-5,6-trimetilén-, cisz- és transz-5,6-tetrametilén- és 5,6-pentametilén-tetrahidro-1,3- és 3,1-oxazinok [63, 64] az analóg dihidro-1,3- és 3,1-oxazinok [65, 66], tetrahidro-1,3- és 3,1-oxazin-2-onok [67, 68] tetrahidro-1,3-oxazin-4-onok [69, 70], és dihidro-1,3-pirimidin-4-onok (69), cisz izomerjeinél valamennyi esetben a két lehetséges konformer (48a, 48b) közül az a domináns (48a), ahol az anellációs pontokhoz kapcsolódó heteroatom (O, N, NH) axiális, míg a metilén-, vagy karbonilcsoport ekvatoriális állásu.

E vizsgálatokkal egyidőben BHATTI és ANTEUNIS [71] azt találták, hogy a biciklusos 1,3-dioxánok domináns konformációja a tri- és tetrametilénszármazékok esetén a fentivel megegyező, míg a penta és hexametilénszármazékoknál megváltozik a kedvezményezett konformáció. Tehát a penta- és hexametilén-1,3-dioxánok azon konformációja a domináns, amelyben az anellációs ponthoz kap-



csolódó oxigénatom ekvatoriális. A jelenség magyarázatát nem tudták megadni.



48

X = O, N, NH;

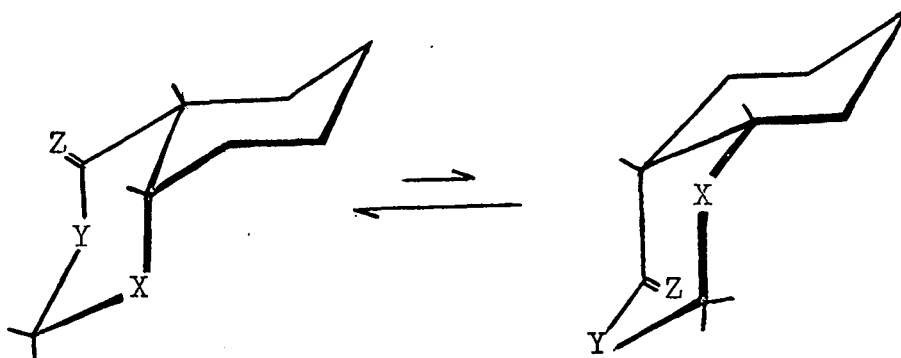
Y = O, N, NH;

Z = O, H<sub>2</sub>;

W = O, Ar, ArH;

n = 1, 2, 3, 4

Konfiguráció: cisz, v. transz



48a

48b

16. ábra

Az előbbiek alapján célszerűnek láttuk vizsgálatainkat kiterjeszteni a III. l. pontban tárgyalt triciklusok részben és teljesen telített származékainak,

---

A sztereospecifikus szintézisekkel készült triciklusos származékokra a pirido [2,1-b] kinazolin nomenklaturát alkalmazom, ezzel is érzékeltetve a korábban szintetizált kondenzáltvázás heterociklusokkal fennálló rokonságot.

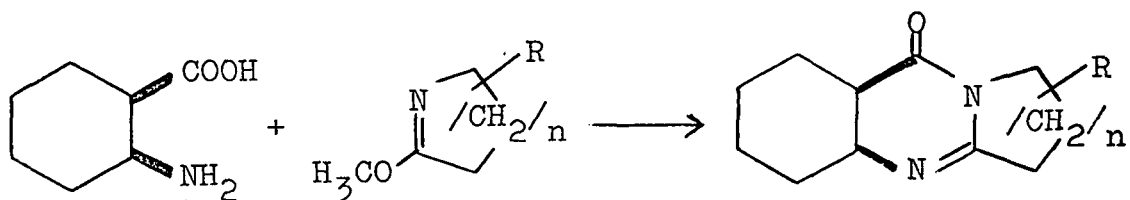
a deka- és dodekahidro-pirido [2,1-b]kinazolin-11-onoknak (45b, c, 52a, b), valamint ezek A és C gyűrűben 5 és 7 tagszámú homológjainak szintézisére és sztereokémiai vizsgálatára. A tématerület elvi sztereokémiai jelentősége - a telített és részben telített heterociklusok szintézisére napjainkban irányuló széleskörű figyelem [72-76] - mellett említést érdemel, hogy a vizsgált vázrendszer számos alkaloidnak is szerkezeti eleme [6, 77].

Mint az előző fejezetben láttuk, a telítetlen triciklusok redukciója nem sztereokontrollált, így célszerű a telített származékokat sztereospecifikus szintézissel elkészíteni. A szintézist három uton valósítottuk meg.

Az irodalmi áttekintésben már utaltunk arra, hogy aminosavak és laktiméterek reakciójával már korábban számos pirimidinonszármazék szintézisét irták le [39-41, 78-79]. PETERSEN és TIETZE [40] konfigurációjában nem jelzett hexahidroantranilsavat  $\xi$ -kaprolaktiméterrel reagáltatva 100 °C-on olvadó terméket nyert.

Sztereoegységes cisz- és transz-hexahidroantranilsavat klór-benzol forráspontján 5-7 gyűrűtagszámú laktiméterekkel reagáltatva jó termeléssel kaptuk a kívánt termékeket (49a-f). Az  $\xi$ -kaprolaktiméterrel nyert sztereoegységes termékek olvadáspontjai (49c cisz: 81-82 °C, ill. 49e transz: 128-129 °C) alapján PETERSEN és TIETZE feltehetőleg cisz-transz aminosavelegyből indult ki és

igy cisz-transz izomerelegyhez (49c+49e) jutott.



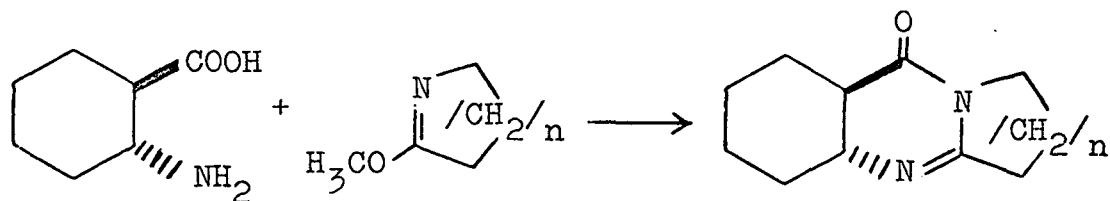
n = 1: 49a

n = 2: 49b

n = 3: 49c

n = 3: 49f

/R = 7-terc-butil/



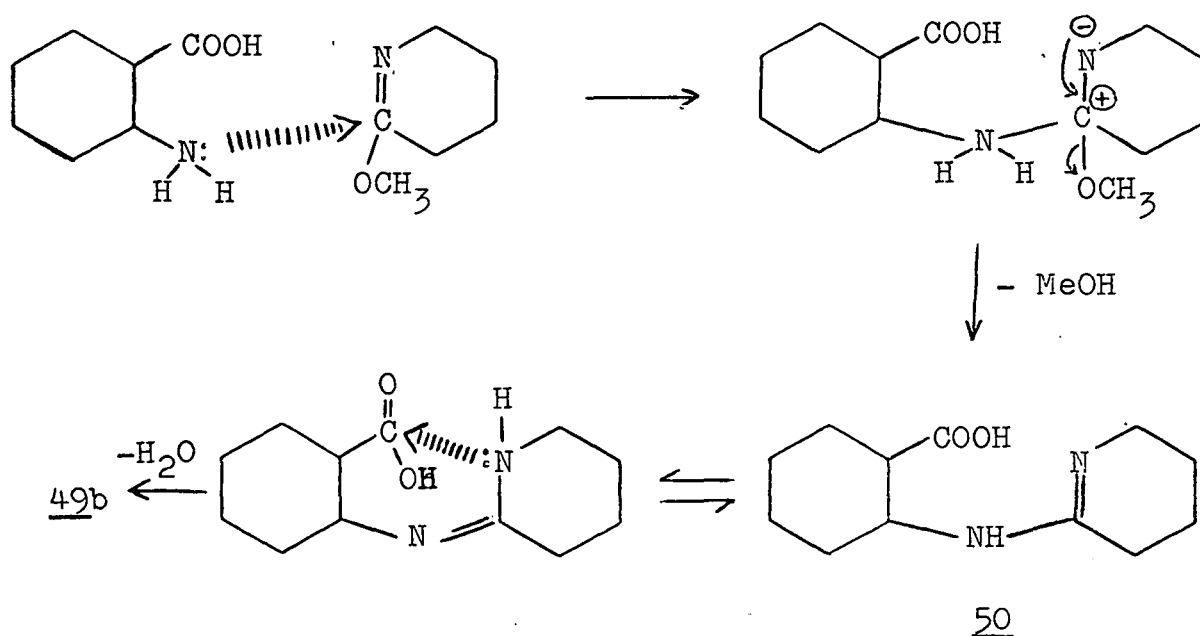
n = 2: 49d

n = 3: 49e

cisz-2-Amino-ciklohexánkarbonsavat  $\delta$ -valerolak-timéterrel absz. etanolban refluxáltatva 15 perc után a reakció amidin közti terméke (50) jó hozammal izolálható volt. A reakciót továbbfolytatva, vagy a közti terméket etanolban refluxáltatva közel kvantitatív hozammal kaptuk a 49b gyűrűzárt terméket. Ily módon hasonló szerkezetű közti termékeket tudtunk izolálni az aminoalkoholok és aminosavak iminoéterekkel történő reakciója során [80, 81] is.

A reakció mechanizmusát részletesen a 17. ábrán adtuk meg. A folyamat első lépése az aminocsoport

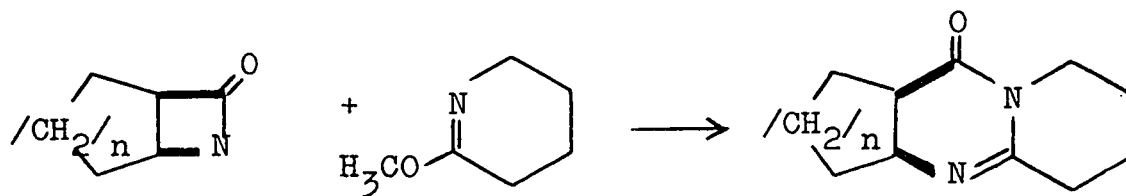
nukleofil támadása, ezt etanol kilépése követi. Az amidin közti termék amino  $\rightleftharpoons$  imino tautomer formában létezhet [82] és az imino forma intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióval, vízkilépés mellett, alakul 49b-vé.



17. ábra

Hasonló módon jó hozammal jutottunk a 49 triciklusokhoz az 51a, 51b kondenzáltvázas azetidionok [83, 84]  $\delta$ -valerolaktiméterrel történő gyűrűbővítésével. A reakcióban - 5 órás klór-benzolban történő forralás után - mindig sztereoegységes cisz konfigurációjú terméket (49g, 49b) kaptunk. BORMANN [85]  $\delta$ -kapolaktiméter és cisz-2,3-tetrametilén-azetidin-2-on (51b) reakciójával 80-81 °C-on olvadó, konfigurációjá-

ban nem jelzett terméket nyert. Munkánk alapján a BORMANN által leirt vegyület cisz konfigurációjú.



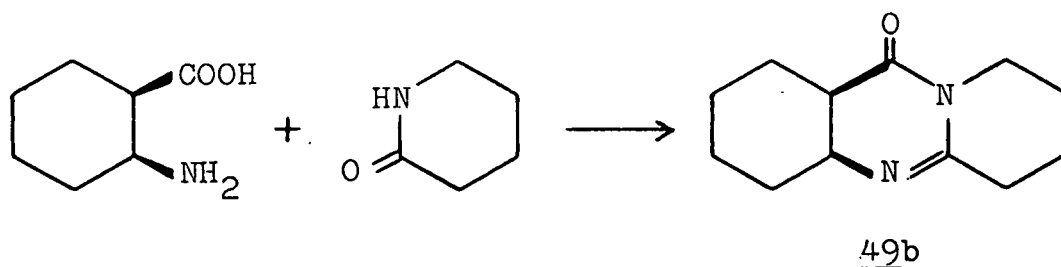
n = 1: 51a

n = 2: 51b

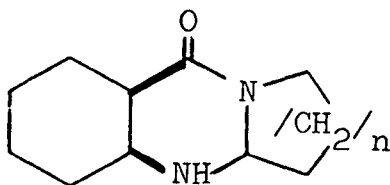
n = 1: 49g

n = 2: 49b

$\beta$ -Aminosavak és laktámok foszfor-triklorid-oxid-ban végrehajtott ciklizációja szintén alkalmazható célvegyületeink szintézisére [86-88], azonban a TÓTH és munkatársai [86] által leirt utat követve  $\delta$ -valerolaktám és cisz-hexahidroantranilsav benzolos közegben végrehajtott reakciójakor a 49b pirido-kinazolinon származék hozama 10 % alatti.

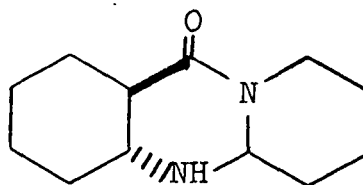


A 49 dekahidro-pirido-kinazolinonok vizes--metanolos közegben nátrium- [tetrahidro-borát(III)] -mal könnyen perhidroszármazékká (52a-d) telítődtek.

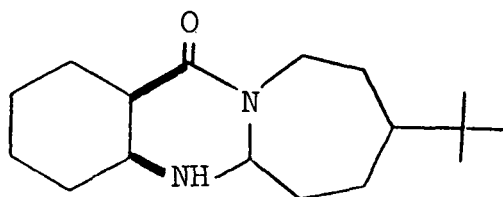


n = 2: 52a

n = 3: 52b



52c

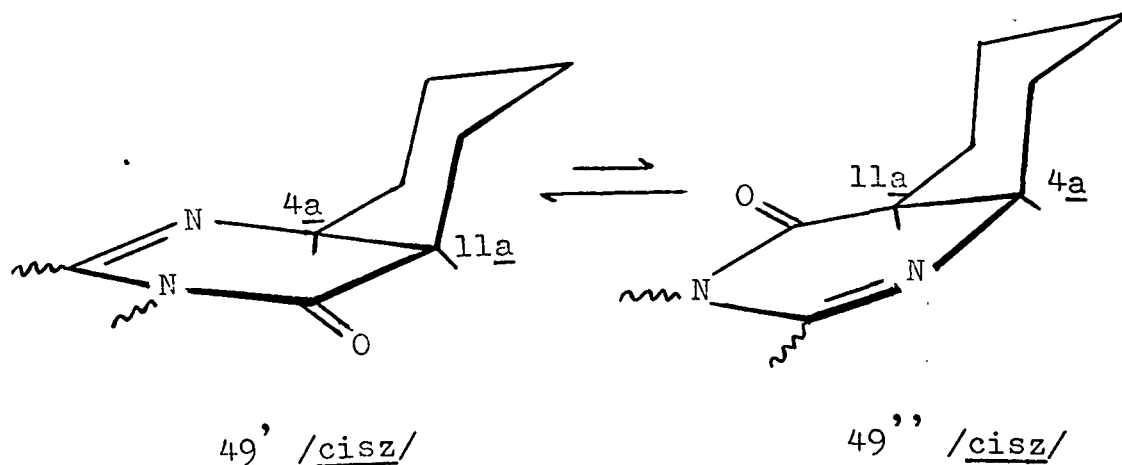


52d

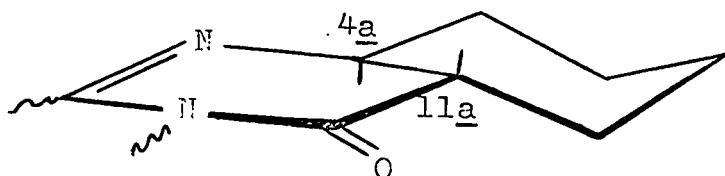
A reakciótermékek NMR spektruma alapján megállapítható, hogy a szintetizált 49 dekahidroszármazékok sztereoeegységesek és a C=N kettőskötés az 5-5a helyzetben van. A 49a, b, d, g cisz vegyületek C gyűrűje flexibilis és a konformerek szobahőmérsékleten bekövetkező gyors interkonverziója az axiális és ekvatoriális metilénprotonok kémiai eltolódásértékeinek közelítő kiátlagolódását eredményezi. Viszont a 49f vegyület a terc-butil-csoport jelenléte miatt egy olyan kitüntetett konformációban van, amelyben a  $9_e$ -H proton feltehetőleg koplánáris a C=O csoporttal, melynek anizotrop effektusa okozza a viszonylag nagy kémiai eltolódásértéket (4,78 ppm). BOHLMANN és SCHUMANN [89], valamint CAHILL és CRABB [90] oktahidro-kinolizin-4-on,

illetve hexahidro-pirido [2,1-c] [1,4]oxazin-4-on  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiás vizsgálata során, az analóg proton nagy eltolódásértékéből szintén hasonló következtetésre jutottak.

A 49 cisz vegyületekben az A/B cisz gyűrűkapcsolat következtében lehetséges két szék-szék konformer közül - a korábbi rokon származékoknál nyert eredményekkel [63, 67-49, 71] egyezően - az a domináns, melyben a 4a-H proton ekvatoriális (49'). Ezt ezen proton jelének nagy (3,60-3,75) kémiai eltolódása és a minden esetben megfigyelhető három 4 Hz-es csatolási állandó bizonyítja.



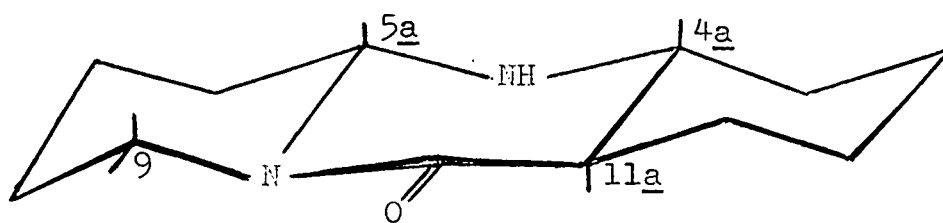
A 49d, c transz vegyületekben a 4a-H proton kémiai eltolódása 3,04, illetve 2,95 ppm, azaz több mint fél ppm-mel kisebb, mint a cisz izomerek esetén, és egy gauche és két transz diaxiális csatolási állandó figyelhető meg. Az előbbieket összhangban vannak a transz A/B gyűrűkapcsolattal.



49 /transz/

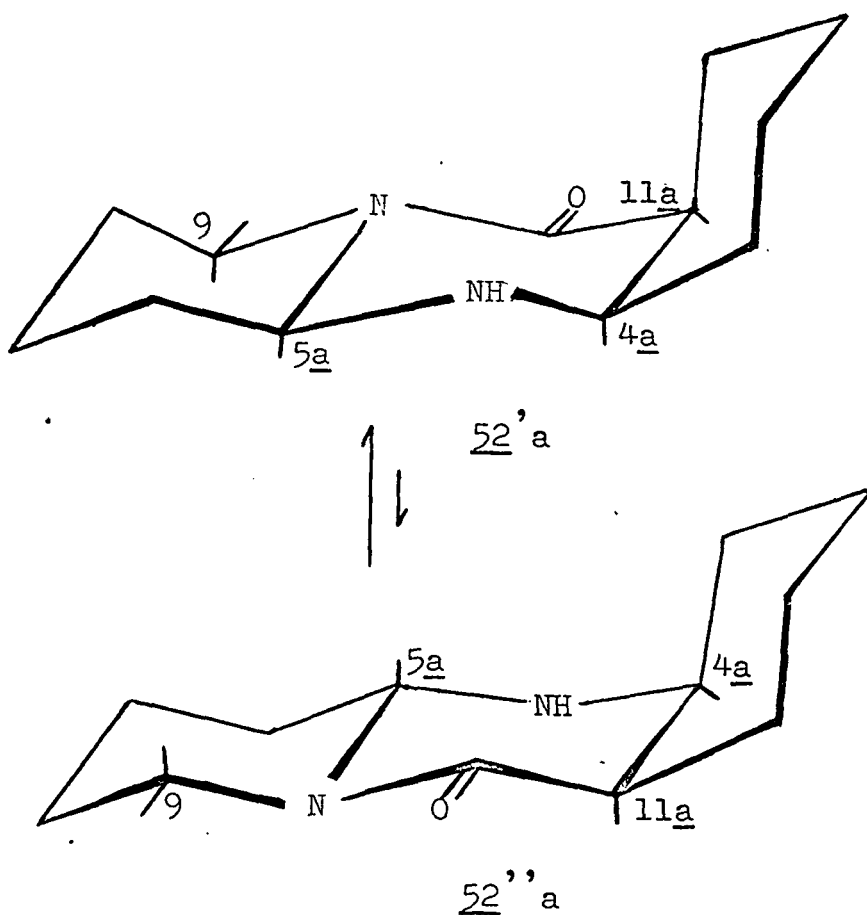
Az 52c transz dodekahidro-származék spektruma meglehetősen komplex. Elkülönülten mindössze két szignál jelentkezik (4,16, 4,71 ppm). A jelek multiplicitása és kettős rezonancia mérések alapján megállapítható volt, hogy - a várakozással ellentétben - nem az 5a-H, hanem a 9<sub>e</sub>-H kémiai eltolódása a nagyobb. Ez utóbbi igen nagy érték arra utal, hogy az a konformer dominál, melyben a pirimidin gyűrű félszék, ekkor ugyanis a 9<sub>e</sub>-H proton koplanáris, peri helyzetű a C=O csoporttal, melynek anizotrop árnyékolása okozza a nagy kémiai eltolódást. Viszont a 9<sub>a</sub>-H proton a C=O síkja felett, annak diamágneses eltolódást okozó tartományában helyezkedik el és kémiai eltolódása a kettősrezonancia mérés alapján csak 2,40 ppm. Az 5a-H jelének dd (J= 9,6 és 2,5 Hz) multiplicitása egyértelműen bizonyítja ezen proton axiális állását. Ezek alapján tehát az 52c dodekahidro vegyületnek mind az A/B, mind a B/C gyűrűkapcsolata transz anellált.





52c

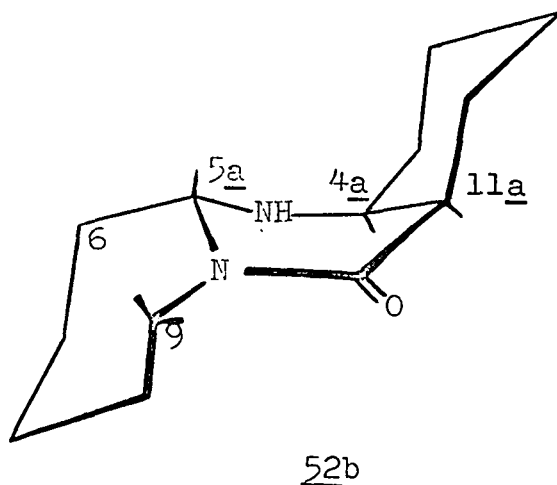
Az 52a cisz dodekahidro származék spektrumában a piperidingyűrűre jellemző kémiai eltolódások és jel multiplicitások gyakorlatilag megegyeznek az 52c transz vegyületnél mértekkel (2. táblázat). Ez alapján a B/C gyűrűkapcsolat mindkét vegyületben transz. A 4a-H jelű 3,24 ppm-nél elkülönülten jelenik meg a spektrumban. A három 3,5 Hz-es csatolási állandó alapján ez a proton ekvatoriális, azaz az A/B cisz gyűrűkapcsolat folytán lehetséges két szék-szék konformer közül ez esetben is az a domináns, amelyben a ciklohexángyűrűhöz kapcsolódó nitrogénatom axiális, a C=O csoport pedig ekvatoriális (52'a). A rendszert 2,35 ppm-nél besugározva a 4a<sub>e</sub>-H szignálja tripletté egyszerűsödik, mivel ezen eltolódásérték felel meg a 11a<sub>a</sub>-H-nek.



Az 52b spektrumában a 4<sub>a</sub>-H kémiai eltolódása és multiplicitása megegyezik az 52a esetén mérttel, így az A/B gyűrűkapcsolatra itt is a fent elmondottak érvényesek. Jellemző eltérések figyelhetők meg azonban a 9-H és 5<sub>a</sub>-H jelénél. Ez utóbbi nagy kémiai eltolódása és multiplicitása ( $J = 4 \text{ Hz}, 3 \text{ Hz}$ ) alapján ez a proton ekvatoriális és mindkét 6-H<sub>2</sub> metilénprotonhoz képest gauche helyzetű. Ez viszont csak a pirimidinon gyűrű csavart kád konformációja esetén valósulhat meg. Ekkor már a 9<sub>e</sub>-H sem koplanáris a C=O csoporttal, a 9<sub>a</sub>-H pedig távolabb kerül attól. Ezzel össz-

hangban van az előbbi proton kémiai eltolódásának csökkenése és az utóbbi eltolódásának növekedése. Így a köztük levő különbség csak 1,45 ppm, szemben az 52a és 52c vegyületeknél talált 2,3 ppm értékkel.

Mint a 2. táblázat adataiból is kitűnik, az 52b és 52d dodekahidroszarmazékok megfelelő NMR adatai - a 49c és 49f dekahidro analógokkal ellentétben - egyezők, következésképpen a C gyűrűben terc-butil-csoportot tartalmazó (52d) és a nem tartalmazó (52b) vegyületek valószínű konformációja azonos.



### III. 5. Farmakológiai vizsgálatok

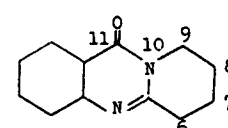
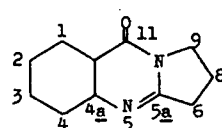
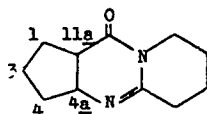
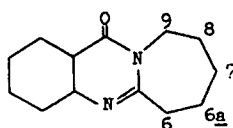
A szintetizált vegyületek farmakológiai vizsgálatát a SOTE Gyógyszertani Intézetében KNOLL József akadémikus vezetésével végzik. A jelenleg is folyamatban levő munka során megállapították, hogy a vegyületek kevéssé toxikusak. Az  $LD_{50} = 100-300$  mg/kg között változik i.v. adva, p. os és s.c. pedig 500 mg/kg, vagy e-

## 2. táblázat

## A 49 és 52 vegyületek kémiai eltolódás és csatolási állandó értékei

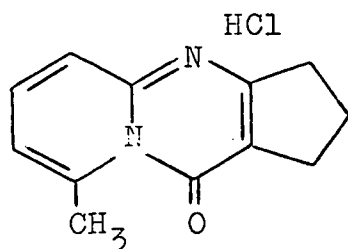
Szám	9 <sub>e</sub> -H	9 <sub>a</sub> -H	8-H <sub>2</sub>	6-H <sub>2</sub>	5 <sub>a</sub> -H	4 <sub>g</sub> -H	11 <sub>a</sub> -H	Vázprotonok átfedő sávjai
49a	3,77 (2 H)		2,10	2,74	—	3,75 J 4 Hz, 4 Hz, 4 Hz	2,53 J 9 Hz, 5 Hz, 4 Hz	1,30—2,00 (8 H)
49b	3,72 (2 H)		1,85 <sup>M</sup>	2,59	—	3,60 J 4 Hz, 4 Hz, 4 Hz	2,59	1,30—2,00 (12 H)
49c	4,00 (2 H)		1,75 <sup>M</sup>	2,70	—	3,63 J 4 Hz, 4 Hz, 4 Hz	2,56 J 9 Hz, 5 Hz, 4 Hz	1,20—2,05 (14 H)
49d	4,14 J <sub>gem</sub> 13,0 Hz J 4 Hz, 4 Hz	3,39 J 8 Hz, 2 Hz	1,88 <sup>M</sup>	2,59	—	3,04 J 11,0 Hz, 11,0 Hz, 2 Hz		4 <sub>a</sub> -H 1,35 <sup>M</sup>
49e	4,18 J <sub>gem</sub> 15,0 Hz J 4 Hz, 2,5 Hz	3,49 J 9 Hz, 2 Hz	1,70 <sup>M</sup>	2,67	—	2,95 J 13,0 Hz, 11,0 Hz, 2,5 Hz	1,85 <sup>M</sup>	4 <sub>e</sub> -H 2,32 <sup>M</sup> 1,20—2,45 (15 H) 4 <sub>a</sub> -H 1,45 <sup>M</sup> 4 <sub>e</sub> -H 2,25 <sup>M</sup>
49f	4,78 J <sub>gem</sub> 14,5 Hz J 6,0 Hz, 1,5 Hz	3,06 J 10,0 Hz, 1 Hz	8 <sub>e</sub> -H 2,15 <sup>M</sup>		—	3,63 J 4 Hz, 4 Hz, 4 Hz		1,10—2,80 (16 H) (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C 0,92 (9 H)
49g	3,72 (2 H)			2,55	—	3,93 J 4,5 Hz, 4,5 Hz, 4,5 Hz	2,65	1,30—2,35 (10 H)
52a	4,72 J <sub>gem</sub> 13,2 Hz J 3,5 Hz, 1,7 Hz 4J 1,7 Hz	2,40 <sup>M</sup>			4,13 J 10,0 Hz, 2,5 Hz	3,24 J 3,5 Hz, 3,5 Hz 3,5 Hz	2,35 <sup>M</sup>	1,15—2,60 (16 H) 4-H <sub>2</sub> 1,75 <sup>M</sup>
52b	4,20 J <sub>gem</sub> 14,0 Hz J 4 Hz, 3 Hz	2,75 <sup>M</sup> J 9,5 Hz, 2 Hz	1,75 <sup>M</sup>	2,00 <sup>M</sup>	4,56 J 4 Hz, 3 Hz	3,28 J 3,5 Hz, 3,5 Hz, 3,5 Hz	2,35 J 11,2 Hz, 3,5 Hz, 3,5 Hz	1,20—2,20 (16 H)
52c	4,71 J <sub>gem</sub> 13,8 Hz J 3,5 Hz, 1,7 Hz 4J 1,7 Hz	2,40 <sup>M</sup>		1,25 <sup>M</sup>	4,16 J 9,6 Hz, 2,5 Hz			0,90—2,20 (14 H) 2,30—2,75 (3 H)
52d	4,31 J <sub>gem</sub> 14,0 Hz J 4 Hz, 3 Hz	2,61 J 11,0 Hz, 1,5 Hz			4,58 J 4 Hz, 3 Hz	3,26 J 3,5 Hz, 3,5 Hz,	2,32 J 11,5 Hz 3,5 Hz, 3,5 Hz	1,00—2,20 (15 H) (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C 0,90 (9 H)

<sup>M</sup> Az érték kettősrezonancia kísérlettel lett meghatározva. A különböző gyűrűtagszámú vegyületeknél a spektroszkópiai adatok összehasonlíthatósága érdekében a számozás az alábbi:

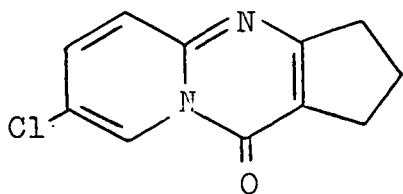


fölötti érték. Viszonylag nagy toxicitásu ( $LD_{50} = 39$  mg/kg) a 2,3-trimetilén-2'-terc-butyl-6-metil-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on-hidroklorid (JATE 1019).

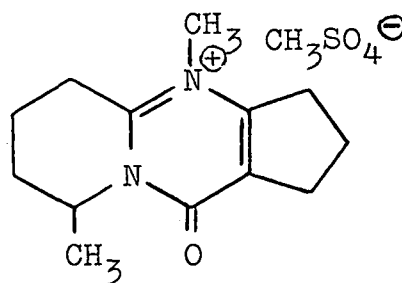
A vegyületek fájdalomcsillapító hatását "hot plate" és "algotikus" teszten önmagában és morfinnal kombinálva vizsgálták. A triciklusos származékok közül néhány igen értékes fájdalomcsillapító hatást mutatott. A legkiemelkedőbb hatása a 2,3-trimetilén-6-metil-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on-hidroklorid (JATE 1005) volt. A JATE 1024 és a PROBON<sup>R</sup> analógnak tekinthető JATE 1026 vegyületek jelentékeny narkózis-potencirozó hatásának bizonyultak. A triciklusos származékok legtöbbje kiemelkedő morfinpotencirozó hatása.



JATE 1005

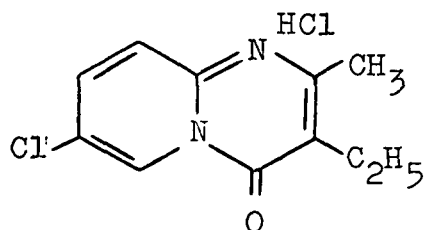


JATE 1024

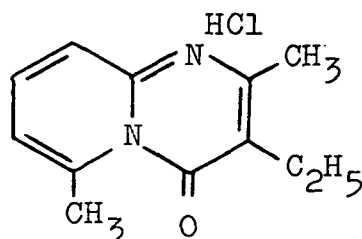


JATE 1026

Az elkészített nagyszámu 2,3-dialkilszubsztituált pirido-pirimidin származék közül néhány még a triciklusoknál is kiemelkedőbb analgetikus hatásnak bizonyult. "Hot plate" teszten a JATE 1038 terápiás indexe (p. os: 12,7) igen kedvező. Érdekes módon éppen a leghatásosabbnak talált triciklusos származékból, a JATE 1005-ből levezethető, annak "nyitott" analógjának tekinthető, 2-metil-3-etil-származék (JATE 1023) bizonyult a leghatásosabb 2,3-dialkilszármazéknak.



JATE 1038



JATE 1023

	LD <sub>50</sub>		ED <sub>50</sub> (hot plate)		Terápiás index	
	s.c.	p.os	s.c.	p.os	s.c.	p.os
JATE 1005 [mg/kg]	460	780	65	250	7	3
JATE 1023 [mg/kg]	520	740	29	35	18	21
PROBON <sup>R</sup> [mg/kg]	790	1600	75	225	10,5	7

A JATE 1023 egyértelműen jobb hatásszélességű és erősebb hatású, mint a jelenleg forgalomban levő, és a kutatás kiindulópontjául szolgáló PROBON<sup>R</sup>. A vegyület orálisan algolitikus teszten önmagában is hatékony. Orális hatásszélessége rendkívül jó, hatástartalma kedvezően hosszú. Előnye a vegyületnek, hogy gyorsan metabolizálódó elem nincs a molekulában és valószínűleg jórészt bomlatlanul ürül a szervezetből. Ezenkívül a vegyület venobarbitállal és morfinnal kitűnően kombinálható. Mindezen igen kedvező vizsgálati eredmények [91] alapján a CHINOIN Gyógyszergyár a vegyületet CHINOIN 150 jelzéssel gyógyszerre fejlesztésre kiválasztotta.

#### IV. KISÉRLETI RÉSZ

A szintetikus kísérleteket félmikro méretben végeztük. Olyan esetekben, amikor a termék farmakológiai tesztelésre került, a kísérletet makro méretben ismételtük meg. A reakciókat valamennyi esetben vékonyrétegkromatográfiásan (75x25 mm-es lapon, Kieselgél G: Kieselgél 6OPF 254+366= 1:1 hordozón) követtük. A futtatószer a legtöbb esetben benzol:etanol = 4:1 elegy volt.

Az olvadáspontokat Boetius készüléken 4 °C/perc fűtési sebességnél határoztuk meg. Az értékek nem korrigáltak.

Az UV spektrumok etanolos oldatban Unicam SP 800, az IR spektrumok KBr pasztillában, Unicam SP 200 készüléken lettek felvéve. Az <sup>1</sup>H-NMR spektrumok JEOL 60 és Perkin-Elmer R-12 készülékeken tetrametilszilán belső standard használatával készültek.

#### 2,3-Tri-, tetra-, penta és hexametilén-4H-pirido [1,2-a]- pirimidin-4-onok (4a-u) előállítása

A módszer: 3,12 g (0,02 mól) Etil-(2-ciklopentanon-1-karboxilát)-ot, 2,16 g (0,02 mól) 2-amino-6-metil-piridint és 20 g PPA-t keverővel és visszafolyós hűtővel ellátott lombikban vízfürdőn 1,5 órán át kevertettünk. A forró reakcióelegyet 15-20 ml vízzel hi-



gitottuk, majd 10 %-os nátrium-hidroxiddal hűtés közben semlegesítettük. A reakcióelegyből kivált kristályokat üvegszűrőn szűrtük, kevés vízzel mostuk. A kapott terméket (4e) diizopropil-éterből kristályosítottuk.  $^1\text{H-NMR}$ : 8-H, 9-H  $\delta=7,3$  (m), 7-H 6,6 (m), 6- $\text{CH}_3$  3,0 (s), 1'- $\text{H}_2$ , 3'- $\text{H}_2$  2,95 (m), 2'- $\text{H}_2$  2,15 (kvint). Az IR és UV adatokat az 1. táblázat tartalmazza. A 4e és az azonos módon készült 4a-u vegyületek fizikai és analitikai adatai a 3. táblázatban vannak összefoglalva.

B módszer: 15,6 g (0,1 mól) Etil-(2-ciklopentanon-1-karboxilát) és 10,8 (0,1 mól) 2-amino-6-metil-piridin elegyéhez 28 ml (46 g, 0,3 mól) foszfor-triklorid-oxid és 7 g polifoszforsav elegyét csepegtettük, majd 120 °C-os olajfürdőn 3 órát kevertettük.

1: A reakcióelegyet 50 ml hideg vízzel jeges hűtés közben óvatosan (!) megbontottuk, majd 10 %-os nátrium-hidroxiddal semlegesítettük. A kivált olaj dörzsölésre kristályosodott. A kristályokat üvegszűrőn szűrtük, kevés vízzel mostuk. A kapott termék (4e, 14,6 g, 73 %) fizikai és spektroszkópiái adatai azonosak az "A módszer" szerint készült 4e anyagéval.

2: A reakcióelegyet 70-80 °C-ra hűtöttük és 100 ml absz. alkohollal óvatosan megbontottuk. A kivánt termék (4e) hidrokloridját egy éjszaka állás után 67 %-os hozammal, fehér kristályokként izoláltuk. Az ily módon készült sók fizikai és analitikai adatait a 2. táblázat tartalmazza.

C módszer: 2,82 g (0,02 mól) 2-Oxo-1-ciklohexánkarboxamidot és 1,88 g (0,02 mól) 2-amino-piridint az "A módszer" szerint PPA-val reagáltatva 46 %-os hozammal nyertük a 4b vegyületet. IR  $\nu_{\max}$ : 2940, 1670, 1630, 1585, 1485  $\text{cm}^{-1}$ ; UV  $\lambda_{\max}$  (EtOH): 331 ( $\lg \epsilon = 4,01$ ), 253 (4,04), 245,5 (3,10), 239 (3,08) nm;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6-H  $\delta = 9,0$  (dt), 8-H, 9-H 7,65 (m), 7-H 7,05 (m),  $4 \times \text{CH}_2$  2,8, 1,9 (m). Irodalmi [7] IR  $\nu_{\max}$ : 1670  $\text{cm}^{-1}$ ; UV  $\lambda_{\max}$  (MeOH): 215 (4,20), 245 (4,10), 329 (4,04) nm;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 6-H  $\delta = 8,85$  (dt), 8-H, 9-H 7,5 (m), 7-H 6,95 (m),  $4 \times \text{CH}_2$  2,7 (m), 1,85 (m). Irodalmi [8] IR  $\nu_{\max}$ : 1680, 1635, 1580  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 6-H  $\delta = 7,8$  (dt), 7-H, 8-H, 9-H 6,86-7,64 (m),  $4 \times \text{CH}_2$  1,8 (m), 2,8 (m).

D módszer:

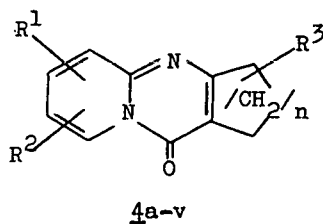
1: 0,02 mól 2-Amino-piridin-hidrojodidot 50 ml piridinben 0,03 mól etil-(2-ciklopentanon-1-karboxilát)-tal 6 órán át refluxáltattunk. Az oldószer és az el nem reagált ketoészter ledesztillálása után a maradékot etanolból kristályosítva 212-214 °C-on olvadó kristályokat nyertünk, hozam 76 %. A bázist hig nátrium-hidroxiddal felszabadítva 2,3-trimetilén-4-oxo-4H-pirido [1,2-a] pirimidinhez (4a) jutottunk.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$  (312,13). Számított C 42,19; H 3,54. Talált C 41,82; H 3,63 %.

2: 2-Amino-piridin-hidrobromidból készült etil-(2-ciklopentanon-1-karboxilát)-tal a D/1 módszer szerint. Reakcióidő 8 óra, hozam 62 %, etanolból kristá-

3. Táblázat

2,3-Trimetilén-, 2,3-tetrametilén-, 2,3-pentametilén-  
és 2,3-hexametilén-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onok  
analízis- és olvadáspontértékei



Szám	n	Szubsztituens	Összegképlet Molekulasúly	Olvadáspont (°C) Oldószer	Analízis (%)		Számított Talált		Hozam <sup>a</sup> (%)
					C	H	N	Cl <sup>-</sup>	
4a	1	-	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O 188,21	151,5-152,5 diizo- propil-éter	70,95 70,78	5,41 5,67	15,05 15,26	-	66
			C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O 222,67	165-167 etanol-éter	59,33 59,00	4,98 5,15		15,92 16,01	64
4b	2	-	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 200,23	103-104 diizo- propil-éter	71,98 71,87	6,04 6,09	13,99 14,02	-	86
			C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O 236,70	178-183 etanol-éter	60,89 60,56	5,54 5,56		14,98 14,91	77
4c	3	-	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	136 etil-acetát	72,86 72,63	6,59 6,98	13,08 12,95	-	84
			C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O 250,73	175-181 etanol-éter	62,27 62,20	6,03 5,77		14,14 14,08	81
4d	4	-	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 228,28	114-115 diizo- propil-éter	73,65 73,65	7,06 6,94	12,27 12,44	-	66
			C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O 264,76	193-203 etanol-éter	63,51 63,20	6,47 6,03		13,39 13,18	62
4e	1	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 200,23	160,5 etanol	71,98 71,75	6,04 6,27	13,99 14,37	-	84
			C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O 236,70	221-224 etanol-éter	60,89 60,45	5,54 5,00		14,98 14,51	67
4f	2	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	122-123 etanol	72,86 72,60	6,59 6,87	13,08 13,16	-	67
			C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O 250,73	211-218 etanol-éter	62,27 61,82	6,03 6,05		14,14 14,09	62
4g	3	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 228,28	97-98 diizo- propil-éter	73,65 73,50	7,06 7,20	12,27 12,66	-	61
			C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O 264,76	222-227 etanol-éter	63,51 64,10	6,47 6,60		13,39 13,36	58
4h	4	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 242,31	102 etanol-viz	74,35 74,20	7,49 7,32	11,56 11,39	-	75
			C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O 278,78	200-206 etanol-éter	64,62 64,95	6,87 6,99		12,72 12,64	68
4i	1	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	163-164 etanol	72,86 72,90	6,59 6,59	13,08 12,76	-	81
		8-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O 250,73	190-203 etanol-éter	62,27 62,42	6,03 6,14		14,14 13,92	72
4j	1	1'-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	86-87 éter	72,86 72,74	6,59 6,71	13,08 13,12	-	76
		6-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O 250,73	178-188 etanol-éter	62,27 61,67	6,03 6,04		14,14 13,61	68

3. táblázat (folytatás)

4k	1	2'-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 6-CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 256,34	147 éter	74,96 74,87	7,86 7,92	10,93 11,12	-	57
			C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O 292,81	195-200 etanol--éter	65,63 65,38	7,23 7,09	12,11 12,65	45	
4l	1	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 200,23	145-146 etanol	71,98 71,70	6,04 6,25	13,99 13,72	-	72 <sup>c</sup>
			C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O 236,70	206-215 etanol	60,89 60,74	5,54 5,21	14,98 14,64	86	
4m	1	8-CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 200,23	168-169 etil-acetát	71,98 72,04	6,04 6,02	13,99 13,76	-	84
			C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O 236,70	202-210 etanol--éter	60,89 60,37	5,54 6,11	14,98 14,94	80	
4n	1	9-CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 200,23	109 etanol	71,98 71,79	6,04 6,12	13,99 13,78	-	81 <sup>d</sup>
			C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O 236,70	170-180 etanol--éter	60,89 60,87	5,54 5,84	14,98 14,32	77	
4o	1	7-Cl	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O 220,64	151-152 etanol	59,88 59,68	4,11 3,98	12,69 13,18	-	82
			C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O 257,10	203-206 etanol	51,39 51,39	3,92 4,00	13,79 13,51	76	
4p	1	9-OH	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 202,21	159 70 %-os etanol	65,33 65,22	4,98 5,12	13,89 13,74	-	69 <sup>e</sup>
4r	2	9-OH	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 216,23	129 70 %-os etanol	66,65 66,72	5,59 5,64	12,96 13,00	-	71
4s	3	9-OH	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 230,26	137-138 70 %-os etanol	68,00 67,92	5,84 6,04	11,70 12,31	-	64
4t	4	9-OH	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 244,28	156-158 70 %-os etanol	68,83 68,42	6,60 6,54	11,47 11,23	-	62
4u	1	7-NO <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 231,21	168-169 etanol	57,14 56,84	3,92 4,13	18,18 17,70	-	45
4u <sup>f</sup>	1	7-NH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O 201,22	260-264 etanol	65,67 65,13	5,51 5,40	20,88 20,86	-	35

A hozamok bázisok esetén polifoszforsavas gyűrűzárásra, hidrokloridok esetén foszfor-triklorid-oxid--polifoszforsavas gyűrűzárásra, etanolos elbontásra vannak megadva.

<sup>b</sup> Irodalmi [7] op.: 99-102 °C, hozam 60 %. Irodalmi [8] op.: 101,5-103 °C, hozam 50 %.

<sup>c</sup> A termék kinyerése a reakcióelegyből kloroformos extrakcióval történt.

<sup>d</sup> Irodalmi [10] op.: 102-104 °C, hozam 60 %.

<sup>e</sup> Irodalmi [10] op.: 153-155 °C, hozam 55 %.

<sup>f</sup> A 4u Bechamp-redukciójával készült.

lyositva op.: 275-277 °C. A bázist felszabadítva a 4a-hoz jutottunk.

$C_{11}H_{11}BrN_2O$  (267,13). Számított C 49,46; H 4,15. Talált C 49,80; H 4,37 %.

3: 2-Amino-piridin-hidrokloridból készült etil-(2-ciklopentanon-1-karboxilát)-tal a D/1 módszer szerint. A reakcióidő 16 óra, a hozam 48 % volt. A keletkezett 2,3-trimetilén-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidin hidroklorid (4a.HCl) fizikai és spektroszkópiai adatai megegyeztek a "B módszer" szerint készült 4a.HCl adataival.

2,6-Dimetil-3-etil-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on (5c)

A 2,3-tri-, tetra-, penta- és hexametilén-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-onokhoz hasonlóan, A és B módszerrel készült. IR  $\nu_{max}$ : 1665, 1640, 1485  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $CH_2CH_3$   $\delta$ =1,15 (t), 2- $CH_3$  2,41 (s),  $CH_2CH_3$  2,63 (q), 6- $CH_3$  3,04 (s), 8-H 6,60 (m), 7-H, 9-H 7,3 (m).

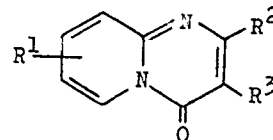
Az 5c és a hasonló módon készült 5a-5ee dialkilszubsztituált származékok fizikai és analitikai adatait a 4. táblázatban foglaltuk össze.

1,6-Dimetil-2,3-trimetilén-4-oxo-4H-pirido [1,2 a]pirimidin-metoszulfát (30a)

4,0 g (0,02 mól) 4e-t (n=1, 6- $CH_3$ ) 50 ml absz. ace-

## Szubsztituált 4H-pirido[1,2-g]pirimidin-4-onok olvadáspont

## és analízisadatai



5a-5ee

Szám	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Összegképlet Molekulasúly	Olvadáspont (°C) (Oldószer)	A n a l i z i s (%)						
						C	Számított H	Cl(-)	C	Talált H	Cl(-)	Hozam (%)
5a	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 188,22	155-156 (petroléter)	70,18	6,43	-	70,16	6,40	-	86
					215-től szublimál	58,81	5,83	15,78	58,41	5,83	15,77	90
5b	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 188,22	92-93 <sup>d</sup> (éter)	70,18	6,43	-	70,20	6,60	-	78
					185-190	58,81	5,83	15,78	58,74	5,62	15,64	64
5c	6-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	127-128 (etanol)	71,26	6,98	-	71,50	7,22	-	79
					190-194	60,38	6,33	14,85	60,44	6,40	14,61	92
5d	7-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	151-152 (etanol)	71,26	6,98	-	71,30	6,71	-	87
					210-220	60,38	6,33	14,85	60,41	6,47	14,61	
5e	8-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	127-129 (petroléter)	71,26	6,98	-	71,34	6,87	-	69
					195-200	60,38	6,33	14,85	60,41	6,38	14,67	64
5f	9-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	94-95 (petroléter)	71,26	6,98	-	71,41	7,18	-	77
					130-140	60,38	6,33	14,85	60,32	6,40	14,54	
5g	6,8-diCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 216,27	128-129 (etanol)	72,19	7,46	-	72,24	7,54	-	77
					195-205	61,78	6,78	14,03	62,08	6,81	13,82	71
5h	7-Cl	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O 222,79	114-116 (diizopropil- éter)	59,30	4,98	-	59,41	5,03	-	90
					176-180	50,98	4,67	13,68	50,82	4,74	13,44	92
5i	7,9-diCl	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O 257,12	178-180 (etanol) e	51,39	3,92	-	51,42	3,86	-	61
5j	9-OH	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 204,22	128 (70 %-os etanol)	64,69	5,92	-	64,90	6,15	-	73
					175-178	55,12	5,47	14,79	55,22	5,51	14,67	59
5k	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	87-88 (petroléter)	71,26	6,98	-	71,14	6,76	-	75
					195-202	60,38	6,33	14,85	60,11	6,70	14,56	76
5l	6-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 230,30	74-76 (petroléter)	73,01	7,88	-	73,04	7,98	-	76
					160-165	63,02	7,18	13,29	63,28	7,32	13,15	75



#### 4. táblázat (folytatás)

- <sup>a</sup> A felső sorokban a bázisok, az alsó sorokban hidrokloridjaik adatai szerepelnek.
- <sup>b</sup> Valamennyi hidrokloridot etanol--éterből kristályosítottuk.
- <sup>c</sup> A felső termelésadatok PPA-s, az alsók  $\text{POCl}_3$ -PPA-s gyűrűzárásra, etanolos bontásra vannak megadva.
- <sup>d</sup> Irodalmi [26] op.: 92-93, hozam 76 %.
- <sup>e</sup> A leválasztott hidrokloridot etanolból kristályosítva a bázist kaptuk vissza.



tonban oldottunk és 2,52 g (0,02 mól) dimetil-szulfátot hozzáadva 16 órát refluxáltattuk, majd az oldatot felére párolva 4,96 g (76 %) 30a-t nyertünk. Etanol--éterből kristályosítva fehér kristályok, op.: 148-150 °C. IR  $\nu_{\max}$ : 1710, 1620, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (326,36). Számított C 51,52; H 5,56; N 8,58. Talált C 51,98; H 5,58; N 8,53 %.

1,6-Dimetil-2,3-trimetilén-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidinium-jodid (30b)

2,0 g (0,01 mól) 3e-t ( $n=1$ , 6- $\text{CH}_3$ ) 25 ml absz. acetonban oldottunk és 7,1 g (0,05 mól) metil-jodidot hozzáadva bombacsőben 10 órán át 100 °C-on tartottuk, majd 15 ml-re bepárolva egy éjszaka állás után a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrtük (2,15 g, 67 %, op.: 225-228 °C). Etanolból kristályosítva csillogó sárga kristályok, op.: 228-230 °C. IR  $\nu_{\max}$ : 1725, 1610, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

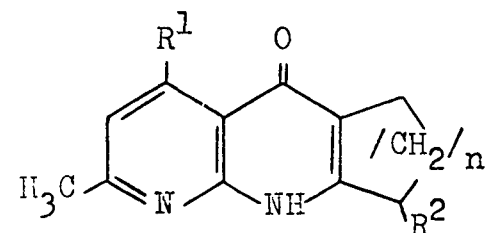
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}$  (322,17). Számított C 45,63; H 4,42. Talált C 45,62; H 4,43 %.

2,3-Tetrametilén-1,4-dihidro-7-metil-1,8-naftiridin-4-on (32b)

Az izomerizációt paraffinolajban 5 %-os oldatban végeztük. A 300 °C-ra melegített oldószerbe adagoltuk

5. Táblázat

2,3-Trimetilén-, 2,3-tetrametilén-, 2,3-pentametilén-  
és 2,3-hexametilén-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-4-onok  
olvadáspont és analízisadatai



32a-f

Szám	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Összegképlet		Számított			Hozam (%)
				Molekulasúly	Oldószer	Analízis:	Talált	%	
						C	H	N	
<u>32a</u>	1	H	H	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 200,23	300 DMF <sup>a</sup>	71,98 72,04	6,04 6,10	13,99 13,67	92
<u>32b</u>	2	H	H	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	300 DMF <sup>a</sup>	72,87 72,69	6,59 6,38	13,08 13,22	88
<u>32c</u>	3	H	H	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 228,28	300 DMF <sup>a</sup>	73,65 73,44	7,06 7,09	12,27 12,02	90
<u>32d</u>	4	H	H	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 242,31	300 DMF <sup>a</sup>	74,35 74,55	7,49 7,55	11,56 11,66	90
<u>32e</u>	1	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	300 DMF <sup>a</sup>	72,87 73,00	6,59 6,65	13,08 12,95	87
<u>32f</u>	1	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 214,26	275-277 etanol	72,87 72,82	6,59 6,66	13,08 13,24	89

<sup>a</sup> Dimetil-formamid

a megfelelő 4f pirido-pirimidint és az oldatot 20 per-  
cig ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd lehűtve pet-  
roléterrel kétszeres térfogatúra higitottuk. A kivált  
kristályokat üvegszűrőn szűrtük, petroléterrel többször  
mostuk. A 32b és az azonos módon készült 32a-f nafti-  
ridinek fizikai és analitikai adatait az 5. táblázat,  
IR és UV adatait az 1. táblázat tartalmazza.

2,7-Dimetil-3-etil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-4-on (33b)

A 2,3-tetrametilén-1,4-dihidro-7-metil-1,8-nafti-  
ridin-4-onhoz hasonló módon készült. IR  $\nu_{\max}$ : 1615,  
1525, 1460  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (dTFA):  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $\delta = 1,30$  (t),  
 $\text{CH}_2\text{CH}_3$  2,92 (q), 2- $\text{CH}_3$  2,94 (s), 7- $\text{CH}_3$  2,95 (s), 6-H  
7,67 (d), 5-H 9,92 (d).

A 33b és a hasonló módon készült alkilszubsztitu-  
ált naftiridinek fizikai és analitikai adatait a 6. táb-  
lázatban foglaltuk össze.

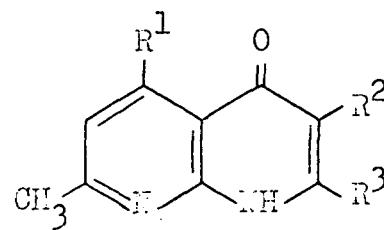
2,3-Trimetilén-7-amino-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on

(4v)

2,31 g (0,01 mól) 4u-t (n=1, 7- $\text{NO}_2$ ) és 3,9 g (0,07  
mól) vasport 20 ml vízben szuszpendáltunk, majd a reak-  
cióelegyet vízfürdőn 3 órát kevertettük, miközben 3-4  
ml sósavat csepegtettünk hozzá. Az elegyet redős szűrőn  
szűrtük, a szűrletet 10 %-os nátrium-hidroxiddal semle-  
gesítettük és a kivált pelyhes csapadékot melegítéssel

## 6. Táblázat

Szubsztituált 1,4-dihidro-1,8-naftiridin-4-onok olvadáspont és analízisadatai



Szám	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Összegképlet	Olvadáspont (°C)	Analízis	Számított Talált	(%)	Hozam (%)
				Molekulasúly					
<u>33a</u>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O 188,22	300 DMF	70,18 70,12	6,43 6,56		81
<u>33b</u>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	268-270 etanol	71,26 71,45	6,98 7,12		89
<u>33c</u>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 216,27	236-239 etanol	72,19 72,36	7,46 7,45		85
<u>33d</u>	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 202,25	215-217 etanol	71,26 71,17	6,98 6,91		68
<u>33e</u>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 216,27	255-257 etanol	72,19 72,22	7,46 7,51		92
<u>33f</u>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 230,30	227-228 etanol	73,01 73,16	7,88 7,91		76
<u>33g</u>	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O 270,36	292-293 etanol	75,52 75,48	8,20 8,26		72
<u>33h</u>	H	H	1-adamantil	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O 294,38	259-262 etanol	77,52 77,66	7,53 7,51		51

tömörítettük, majd 4x20 ml kloroformmal extraháltuk. A szerves részt szárítás után bepárolva 0,72 g (35 %) sárga színű terméket kaptunk. Etanolból kristályosítva op.: 260-264 °C. A vegyület analitikai adatai a 3. táblázatban találhatóak. IR  $\nu_{\max}$ : 1660, 1640, 1470  $\text{cm}^{-1}$ .

2-Metil-3-etil-4-metiltio-pirido [1,2-a]pirimidin-5-ium-jodid (35)

1,88 g (0,01 mól) 5b-t 50 ml piridinben 16 órát refluxáltattunk, majd a reakcióelegyet hűtés után jégre öntöttük és éterrel extraháltuk. Az extraktumot magnézium-szulfáton történő szárítás után szárazra pároltuk, a maradékot 10 ml absz. benzolban oldottuk és 5 ml metil-jodidot hozzáadva egy éjen át állni hagytuk. A kivált sárga kristályokat szűrtük (2,3 g, 66,6 %, op.: 124-127 °C). Etanolból ujrakristályosítva op.: 126-128 °C. IR  $\nu_{\max}$ : 3000, 1625, 1580  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\text{CH}_2\text{CH}_3$   $\delta$  = 1,41 (t), 2- $\text{CH}_3$  2,85 (s),  $\text{SCH}_3$  3,02 (s),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  3,40 (q), 7-H, 8-H, 9-H 8,6 (m), 6-H 10,12 (m).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{S}$  (346,23). Számított C 41,53; H 4,37.

Talált C 41,46; H 4,38 %.

2-Metil-3-etil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on (36a)

A módszer: 1,88 g (0,01 mól) 5b-t 25 ml etanolban oldottunk és 2 g Raney-nikkellel szobahőmérsékleten és

légköri nyomáson hidrogéneztek. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után (4 óra) a katalizátort kiszűrtük, az oldatot szárazra pároltuk és a kapott színtelen olajat galléros lombikból desztilláltuk (fp.: 146-148 °C/6 Hgmm). A desztillátum (1,8 g, 94 %) rövid állás után bekrisztályosodott. IR  $\nu_{\max}$ : 2960, 1655, 1540  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $\delta=1,10$  (t), 7- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$  1,95 (m),  $\text{CH}_3$  2,28 (s),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  2,57 (q), 9- $\text{H}_2$  2,88 (t), 6- $\text{H}_2$  3,95 (t).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (192,25). Számított C 68,72; H 8,39. Talált C 68,67; H 8,40 %.

B módszer: Raney-nikkel helyett 10 % fémtartalmu palládium-csontszenet használva (25 ml etanolban 0,01 mól anyaghoz 0,2 g katalizátor), a redukció 5 óra alatt kvantitatív hozammal lejátszódott. A termék spektroszkópiái adatai megegyezők az A módszer szerint készült termékével.

2,6-Dimetil-3-etil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a]-  
pirimidin-4-on (36b)

Az előzőek szerint redukálva mind az A, mind a B módszerrel a hozam kvantitatív. Fp.: 127-128 °C/6 Hgmm (bekristályosodik). IR  $\nu_{\max}$ : 2960, 1650, 1535  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $\delta=1,10$  (t), 6- $\text{CH}_3$  1,35 (d), 7- $\text{H}_2$ , 8- $\text{H}_2$  1,9 (m), 2- $\text{CH}_3$  2,17 (s),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  2,55 (q) 9- $\text{H}_2$  2,90 (m), 6-H 4,95 (m).

$C_{12}H_{18}N_2O$  (206,28). Számított C 69,87; H 8,80.

Talált C 69,82; H 8,40 %.

2,3-Tri-, tetra-, penta- és hexametilén-6,7,8,9-tetra-  
hidro-4H-pirido 1,2-a pirimidin-4-onok (40a-j) előál-  
litása

A módszer: 4,0 g (0,02 mól) 4e-t ( $n=1$ , 6- $CH_3$ ) a 36a előállításához hasonló módon 4 g Raney-nikkellel redukáltunk. A redukció befejeztével az oldatot szárazra pároltuk, és kvantitatív termeléssel kaptuk a 85-87 °C-on olvadó hófehér 2,3-trimetilén-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ont (40c).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 6- $H_e$   $\delta=5,01$  (m,  $J_{6e,7e}=J_{6e,7a}=3$  Hz), 9- $H_2$  2,98 (m), 1'- $H_2$ , 3'- $H_2$  2,85 (t), 2'- $H_2$  2,10 (kvint), 7- $H_2$ , 8- $H_2$  1,98 (m), 6- $CH_3$  1,37 (d).

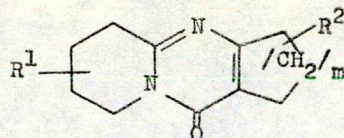
B módszer: Raney-nikkel helyett palládiumcsontszenet használva a 36a vegyület előállításánál leirtak szerint a redukció 5-6 órát vett igénybe. A hozam itt is kvantitatív.

Az A és B módszerrel előállított anyagok fizikai és spektroszkópiai adatai megegyezők. A 40a-j vegyületek olvadáspontjait, analitikai és IR adatait a 7. táblázat tartalmazza.

C módszer: 2,7 g (0,02 mól) 2-Iminopiperidin-hidrokloridot ekvivalens nátrium-etiláttal 20 ml vizmen-

7. Táblázat

2,3-Trimetilén-, 2,3-tetrametilén-, 2,3-pentametilén- és  
2,3-hexametilén-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a]-  
pirimidin-4-onok analízis és olvadáspontadatai



40a-j

Szám	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Összegképlet		Analízis C	Számított (%)			IR $\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )
				Molekulasúly	Olvadáspont (°C) Oldószer		Talált H	N	N	
40a	1	H	H	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O 190,24	96-97 petroléter	69,44 69,30	7,42 7,59	14,73 14,89	1660, 1515	
40b <sup>a</sup>	2	H	H	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 204,26	172-173 <sup>b</sup> n-hexán	70,56 70,45	7,90 8,22	13,72 13,74	2920, 1655, 1535	
40c	3	H	H	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 218,29	159 n-hexán	71,52 71,49	8,31 8,22	12,83 12,94	2920, 1640, 1530	
40d	4	H	H	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 232,32	110 petroléter	72,38 72,22	8,68 8,64	12,06 12,09	2945, 1640, 1535	
40e	1	6-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 204,26	86-87 petroléter	70,56 70,44	7,90 7,85	13,72 13,80	1670, 1505	
40f	2	6-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 218,29	128-130 n-hexán	71,52 71,42	8,31 8,31	12,83 12,72	2950, 1655, 1530	
40g	3	6-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 232,32	93-94 petroléter	72,38 72,44	8,68 8,81	12,06 12,04	2910, 1640, 1525	
40h	4	6-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O 246,34	70-71 petroléter	73,13 73,04	9,00 9,10	11,37 11,32	2920, 1640, 1525	
40i	1	6-CH <sub>3</sub>	1'-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 218,29	88-91 n-hexán	71,52 71,44	8,31 8,42	12,83 12,90	2940, 1660, 1510	
40j	1	6-CH <sub>3</sub>	2'-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O 260,37	98-100 éter	73,80 73,76	9,29 9,34	10,76 10,76	2960, 1670, 1515	

<sup>a</sup> Hidrokloridját etanol--éterből kristályosítva hófehér kristályok, op.: 185-195 °C.

<sup>b</sup> Irodalmi [58] op.: 168-170 °C, IR:  $\nu_{\max}$  1660 cm<sup>-1</sup>.





tes etanolban sójából felszabadítottunk, majd egy óra állás után a kivált nátrium-kloridot redős szűrőn szűrtük. A kapott oldatot 3,4 g (0,02 mól) etil-(2-ciklohexanon-1-karboxilát)-tal 1 órát refluxáltattuk, majd az oldatot bepárolva kapott olajat acetone-hexán elegyből kristályosítva 74 %-os hozammal nyertük a kívánt 40b-t, melynek fizikai és spektroszkópiai adatai megegyeztek az A és B módszer szerint készültével.  $^1\text{H-NMR}$ : 6-H<sub>2</sub>  $\delta$ =3,96 (t), 9-H<sub>2</sub> 2,92 (t), 1'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub> 2,5-2,67 (m), 4xCH<sub>2</sub> 1,7-2,1 (m). A vegyületre az irodalomban [58] hasonló eltolódásértékeket adtak meg, azonban a sávok aszignációját azonban nem közölték.

2,3-Trimetilén-6,7,8,9-tetrahidro-kinazolin-4-on (44)

A fentebb leírt C módszerrel készült 2-iminopirroolidin-hidrokloridból etil-(2-ciklohexanon-1-karboxilát)-tal. A terméket acetone-hexán elegyből kristályosítva op.: 120-121 °C, hozam 63 %.  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>  $\delta$ =1,7-1,9 (m), 2'-H<sub>2</sub> 2,28 (kvint), 5-H<sub>2</sub>, 8-H<sub>2</sub> 2,45-2,70 (m), 3'-H<sub>2</sub> 3,12 (t), 1'-H<sub>2</sub> 4,13 (t).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (190,24). Számított C 69,44; H 7,42; N 14,73. Talált C 69,23; H 7,40; N 14,91 %.

Hidrokloridját etanol-éterből kristályosítva op.: 159-164 °C. Analízise a számítottnak megfelelő.

2,3-Trimetilén-1,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pi-  
rido [1,2-a]pirimidin-4-on-metoszulfát (46)

A 30a-hoz hasonlóan készült 4e-ből dimetil-szulfáttal, 8 óra reflux után a termelés 73 %. Aceton--éterből kristályosítva fehér kristályok, op.: 129-132 °C.

$C_{14}H_{22}N_2O_5S$  (330,39). Számított C 50,90; H 6,71; N 8,47. Talált C 50,52; H 6,77; N 8,32 %.

2,3-Trimetilén-1,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pi-  
rido [1,2-a]pirimidin-4-on-metoszulfát (46) redukciója  
nátrium- [tetrahidro-borát(III)] -mal

3,3 g (0,01 mól) 11-et 15 ml vízben oldottunk és lassan rázogatva 0,38 g (0,01 mól) nátrium-(tetrahidro-borát(III)] 10 ml vizes oldatát adtuk hozzá. A reakcióelegy hőmérséklete 35-40 °C-ra melegedett fel. Két óra állás után a reakcióelegyet a szokásos módon bontottuk, a terméket kloroformmal extraháltuk. A szerves részt szárítás után bepárolva visszamaradó terméket (47) Hickman-féle galléros lombikból desztilláltuk. A főpárlat 128-130 °C/4 Hgmm-en desztillált (1,8 g, 81 %).

$C_{13}H_{22}N_2O$  (222,32). Számított C 70,23; H 8,96; N 12,60. Talált C 70,20; H 9,86; N 12,46 %.

A desztillált olajból etanolos sósavval leválasztott hidrokloridot etanol--éterből kristályosítva hó-

fehér kristályok, op.: 223-227 °C.

$C_{13}H_{23}ClN_2O$  (258,78). Számított C 60,34; H 8,96; Cl<sup>-</sup> 13,70. Talált C 60,41; H 9,12; Cl<sup>-</sup> 13,28 %.

A hidrokloridból ismételten felszabadított bázist ujradesztillálva a desztillátum rövid állás után be-kristályosodott. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6-CH<sub>3</sub> δ=1,21 (d), 6xCH<sub>2</sub> 1,4-2,2 (m), N-CH<sub>3</sub> 2,45 (s), 3-H 2,75 (q, J= 7 Hz), 2-H 3,29 (m, J<sub>2,3</sub>= 7 Hz, J<sub>gauche</sub>= 6 Hz), 9<sub>a</sub>-H 4,18 (dd, J<sub>aa</sub>= 10,5 Hz, J<sub>ae</sub>= 2,5 Hz), 6-H<sub>e</sub> 5,08 (m, J<sub>6e,7e</sub>= J<sub>6e,7a</sub>= 3 Hz).

cisz-1,2,3,4,4a,6,7,8,9,11a-Dekahidro-11H-pirido-  
[2,1-b]kinazolin-11-on (49b)

A módszer: 0,72 g (5 mmól) gondosan elporított cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsavat 0,57 g (5 mmól) δ-valerolaktiméterrel 20 ml klór-benzolban az aminosav beoldódásáig (4-8 óra) refluxáltattunk, majd a reakcióelegyet szárazra párolva a terméket 4x20 ml. acetonnal kioldtuk. Az acetont lepárolva 0,91 g (88 %) 67-69 °C-on olvadó terméket (49b) kaptunk. A 49b és a hasonló módon készült 49a-f vegyületek adatait a 8. táblázatban foglaltuk össze.

B módszer: 1,25 g (10 mmól) cisz-3,4-Tetrametilén-azetidín-2-ont (51b) és 1,13 g (10 mmól) δ-valerolaktimétert klór-benzolban 5 órát refluxáltattunk, majd az oldatot szárazra párolva etanolos hidrogén-

-kloriddal a termék (49b) sóját leválasztottuk. Hig nátrium-karbonát oldattal a bázist felszabadítva kapott termék fizikai és spektroszkópiai adatai megegyeztek az előző módszerrel készült báziséval. A 49b.HCl és a hasonló módon készült 49g.HCl fizikai és analitikai adatait a 8. táblázat tartalmazza.

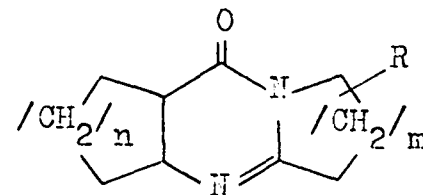
C módszer: 0,99 g (10 mmól)  $\epsilon$ -valerolaktámot 50 ml absz. benzol és 15 ml foszfor-triklorid-oxid elegyében 15 percig vízfürdőn refluxáltattunk, majd 1,57 g (11 mmól) cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsavat adtunk hozzá és vízfürdőn 6 órát refluxáltattuk. A lehűtött reakcióelegyet 1 N ammónium-hidroxiddal semlegesítettük és a vizes fázist kloroformmal kétszer extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat szárítás után bepároltuk. A kapott sárga maradékot II aktivitásu alumíniumoxidon (30 g) petroléterrel kromatografáltuk. A frakciókat vékonyrétegkromatográfiásan (szilikagél, benzol:etanol=4:1) ellenőrizve és a megfelelő tiszta frakciókat bepárolva 0,18 g (9,7 %) 68-70 °C olvadáspontu terméket (49b) kapunk. A termék fizikai és spektroszkópiai adatai megegyeznek az előző módszerekkel készült 49b adataival.

N-(2-Piperid-1-enil)-cisz-2-amino-1-ciklohexánkarbonsav (50)

0,72 g (5 mmól) cisz-2-Amino-1-ciklohexánkarbon-

cisz- és transz-1,2,3,4,4a,6,7,8,9,11a-Dekahidro-11H-  
-pirido[2,1-b]kinazolin-11-onok és néhány homológjuk

analízis és olvadáspontadatai



Szám	Konfi- guráció	n	m	Összegképlet	Olvadáspont (°C)	Analízis C	Számított (%)		Hozam (%)	
				Molekulasúly	Oldószer		Talált	H	A	B módszer
<u>49a</u>	<u>cisz</u>	2	1	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O 192,26	Fp: 142 °C/6 Hgmm	68,72 68,64	8,39 8,51		86	
<u>49b<sup>a</sup></u>	<u>cisz</u>	2	2	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 206,28	68-71 éter	69,87 69,44	8,80 8,66		88	
<u>49c<sup>b</sup></u>	<u>cisz</u>	2	3	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 220,31	81-82 éter	70,87 71,36	9,15 8,62		71	81 <sup>c</sup>
<u>49d</u>	<u>transz</u>	2	2	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O 206,28	129-130 petroléter	69,87 69,71	8,80 8,81		79	
<u>49e</u>	<u>transz</u>	2	3	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 220,31	128-129 petroléter	70,87 70,67	9,15 9,29		66	
<u>49<sup>d</sup></u>	<u>cisz</u>	2	3	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O 276,41	96-100 <u>n</u> -hexán	73,86 73,57	10,21 10,17		74	
<u>49g<sup>e</sup></u>	<u>cisz</u>	1	2	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O 228,72	238-240 etanol--éter	57,76 57,62	7,05 7,10			84

<sup>a</sup> Hidrokloridját etanol--éterből kristályosítva op.: 238-245 °C, analízise a számítottnak megfelelő. <sup>b</sup> Irodalmi [85] op.: 80-81 °C. <sup>c</sup> Irodalmi [85] adat. <sup>d</sup> 7-terc-butil származék.

<sup>e</sup> Hidroklorid só.

savat és 0,57 g (5 mmól)  $\delta$ -valerolaktimétert absz. etanolban (20 ml) 15 percig forrásban tartottunk. Az oldatot szárazra párlásával nyert fehér kristályokat éterrel eldörzsölve szűrtük (0,91 g, 81 %, op.: 186-190 °C). Etanol--éter elegyből kristályosítva op.: 188-191 °C. IR  $\nu_{\max}$ : 2940, 1660, 1505  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (224,30). Számított C 64,26; H 8,99; N 12,49. Talált C 64,21; H 8,92; N 12,59 %.

cisz-1,2,3,4,4a,6,7,8,9,11a-Dekahidro-11H-pirido-  
[2,1-b]kinazolin-11-on (49b) előállítás az 50 ami-  
dinből

0,45 g (2 mmól) N-(2-Piperid-1-enil)-cisz-2-  
-amino-1-ciklohexánkarbonsavat (50) 20 ml absz. eta-  
nolban 3 órán át refluxáltattunk, majd az oldatot szá-  
razra pároltuk. Az így kapott hófehér kristályos 49b-t  
(0,37 g, 91 %) éterből kristályosítva 68-71 °C-on ol-  
vadó kristályokat nyertünk, melynek spektroszkópiai  
adatai megegyezők az A, B és C módszerekkel készült  
49b vegyülettel.

transz-1,2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,11a-Dodekahidro-11H-  
-pirido [2,1-b]kinazolin-11-on (52c)

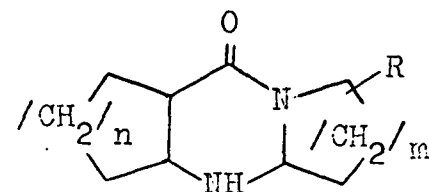
206 mg (1 mmól) 49d-t 10 ml metanolban oldottunk,  
majd rázogatózás közben 10 ml vízben oldott 76 mg  
(2 mmól) nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-at adtunk

hozzá. Két óra állás után a reakcióelegyet a szokásos módon elbontva, majd a metanolt lepárolva a vizes részt 3x20 ml éterrel extraháltuk. Az éteres oldatot szárítás után bepárolva 160 mg (77 %) 175-177 °C-on olvadó fehér kristályokat nyertünk. Az 52c és a hasonló módon készült 52a-d anyagok fizikai és analitikai adatait a 9. táblázatban foglaltuk össze.



9. Táblázat

cisz- és transz-1,2,3,4,4a,5,5a,6,7,8,9,11a-Dodekahidro-11H-  
-pirido [2,1-b] kinazolin-11-onok és homológjaik analízis és  
olvadáspontadatai



52a-d

Szám	Konfi- guráció	n	m	Összegképlet	Olvadáspon	Analízis	Számított		Hozam
				Molekulasuly	(°C)		Talált	(%)	
52a	cisz	2	2	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 208,30	111-113 éter	69,19 69,22	9,68 9,74	76	
52b	cisz	2	3	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O 222,32	126-128 éter	70,23 70,16	9,97 9,89	72	
52c	transz	2	2	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O 208,30	175,5 éter	69,19 69,07	9,68 9,46	77	
52d <sup>a</sup>	cisz	2	3	C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O 278,43	154-156 <sup>b</sup> éter	73,33 73,20	10,86 10,72	70	

<sup>a</sup> 7-terc-butilszarmazék

<sup>b</sup> Hidrokloridját etanol-éterből kristályosítva op.: 258-261 °C, analízise a számítottak megfelelő.



## V. ÖSSZEFOGLALÁS

Szubsztituált 2-amino-piridinek és aliciklusos  $\beta$ -keto-karbonsavészterek kondenzációjával nagyszámu, az irodalomban ezideig még nem ismert 2,3-trimetilén-, 2,3-tetrametilén-, 2,3-pentametilén- és 2,3-hexametilén-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on származékot állítottunk elő. A reakció mind polifoszforsavban, mind foszfor-triklorid-oxid és polifoszforsav elegyében jó hozammal játszódott le. Szubsztituált aliciklusos  $\beta$ -keto-karbonsavészterek kondenzációjával a  $\zeta$  gyűrűn szubsztituált vegyületeket nyertünk.

A 2-amino-piridin hidrogénhaloidjaiból piridinben szintén előállítottuk az előbbi triciklusos származékokat. Ciklohexanon-2-karboxamidből kiindulva az irodalomban ezideig még nem ismert uton is eljutottunk a kívánt triciklusokhoz.

Farmakológiai céllal az előbbi triciklusok " $\zeta$  gyűrűn nyitott" analógjaiból is nagyszámu vegyületet szintetizáltunk, szisztematikusan változtatva a 2-es és 3-as alkil szubsztituenseket.

A 6-szubsztituált származékokra sikerrel alkalmaztuk a MÉSZÁROS és munkatársai által leirt [32, 33] N $\rightarrow$ C acilvándorlási reakcióval bekövetkező átrendeződést. A triciklusos származékoknál az átrendeződés sebességét - preparatív körülmények között - a gyűrűtagszámtól függetlennek találtuk. Rámutattunk a pi-

rido-pirimidinek és a naftiridinek IR és UV spektrumában mutatkozó jellegzetes különbségekre.

Míg a naftiridinné történő izomerizáció csak 6-szubsztituált pirido-pirimidinonoknál játszódik le, addig a 4-oxocsoport kénre cserélése csak 6-szubsztituálatlan származékok esetén volt kiváltható.

A szintetizált pirido-pirimidinonok palládium-csontszén, vagy Raney-nikkel katalizátorral történő telítésekor 6-szubsztituált és 6-szubsztituálatlan származékok esetén egyaránt kvantitatív termeléssel a 6,7,8,9-tetrahidroszármazékokhoz jutottunk.

A 2,3-trimetilén-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-on (40e) kvaterner sóján keresztül perhidroszármazékot készítettünk. A redukcióban keletkező két izomerből a nagyobb mennyiségben képződött sikerült tisztán kinyernünk. A vegyület <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiás analízisével megállapítottuk a tiszta izomer konfigurációját és valószínű konformációját.

További konfiguráció és konformációvizsgálat céljára sztereospecifikus szintézissel, három különböző uton elkészítettük a cisz- és transz-dekahidro-pirido [2,1-b]kinazolin-11-ont, valamint ezek A és C gyűrűben 5 és 7 tagszámú analógjait. A cisz-2-amino-ciklohexánkarbonsav és δ-valerolaktiméter gyűrűzárási reakciójának közti termékét jó hozammal izoláltuk. A dekahidroszármazékokat nátrium-[tetrahydro-borát-(III)]-mal jó termeléssel dodekahidro vegyületekké

alakítottuk. Az  $^1\text{H}$  adatokból kitűnt, hogy a szintetizált vegyületek minden esetben sztereoeegységesek. A dekahidroszarmazékok C gyűrűje szobahőmérsékleten konformative mobilis. Ez a mobilitás a terc-butil szubsztituenst tartalmazó vegyületben megszűnik. A cisz-dekahidroszarmazékoknál a két lehetséges szék-szék konformer közül - a korábbi rokon szarmazékoknál nyert eredményekkel [63, 67, 69, 71] egyezően - az a domináns, melyben a cikloalkángyűrűhöz kapcsolódó heteroatom axiális, míg a karbonilcsoport ekvatoriális állásu.

A B/C gyűrűkapcsolat valamennyi vegyület esetén transz. A dodekahidro vegyületek esetén a C gyűrű mobilitása megszűnik. A cisz szarmazékoknak az a konformációja a domináns, amelyben a B gyűrű karbonilcsoportja ekvatoriális, a nitrogén atom pedig axiális a ciklohexángyűrű síkjához képest.

A farmakológiai vizsgálatokra leadott nagyszámu szarmazék közül néhány igen kiemelkedő analgetikus aktivitásunak és kimagasló morfinpotencirozó hatásunak bizonyult. Igen kedvező farmakológiai vizsgálati eredményei alapján a 2,6-dimetil-3-etil-4H-pirido [1,2-a]-pirimidin-4-on-hidrokloridot (JATE 1023) a CHINOIN Gyógyszergyár gyógyszerre fejlesztésre kiválasztotta.

VI. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Knoll, J., Mészáros, Z., Szentmiklósi, P., Fürst, Zs.: *Arzneim.-Forsch.* 21, 717 (1971).
- [2] Knoll, J., Fürst, Zs., Mészáros, Z.: *Arzneim.-Forsch.* 21, 719 (1971).
- [3] Knoll, J., Fürst, Zs., Mészáros, Z.: *Arzneim.-Forsch.* 21, 727 (1971).
- [4] Knoll, J., Magyar, K., Bánfi, D.: *Arzneim.-Forsch.* 21, 733 (1971).
- [5] Mészáros, Z., Knoll, J., Szentmiklósi, P., Dávid, Á., Horváth, G., Hermecz, I.: *Arzneim.-Forsch.* 22, 815 (1972).
- [6] Armarego, W. L. F.: *Quinazolines (A "Fused Pyrimidines" sorozatban, Ed.: Weissberger, A.)*, Part I. Interscience Publishers, New York, 1967.
- [7] Halleux, A., Viehe, H. G.: *J. Chem. Soc. C* 1970, 881.
- [8] Bowden, K., Brown, T. H.: *J. Chem. Soc. C* 1971, 2163.
- [9] Yale, H.L.: 3,965,100 sz. USA szabadalom bejelentve 1975. febr. 26. ; *C.A.* 85, 177477 (1976).
- [10] Yale, H. L.: *J. Heterocyclic Chem.* 14, 207 (1977).
- [11] Hermecz I., Fülöp F., Mészáros Z., Bernáth G., Knoll J.: Eljárás 2,3-polimetilén-4-oxo-4H-pirido [1,2-a]pirimidinek előállítására. Magyar szabadalmi bejelentés, 1977 augusztus 19 (CI-1766 szám) (számos külföldi bejelentéssel).

- [12] Fülöp F., Mészáros Z., Hermecz I., Bernáth G.:  
Előadás, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977.  
augusztus 26. Előadásvázlatok 30. oldal.
- [13] Knoll J., Mészáros Z., Hermecz I., Fülöp F.,  
Bernáth G., Virág S., Nagy G., Szentmiklósi P.:  
Eljárás 2,3-diszubsztituált-4-oxo-4H-pirido-  
[1,2-a]pirimidinek előállítására. Magyar szabada-  
dalmi bejelentés, 1977 augusztus 19. (CI-1765  
szám) (számos külföldi bejelentéssel).
- [14] Fülöp F.: Előadás a "Biológiailag aktív anyagok  
kutatása" című "Ifjusági előadói napok"-on. Bu-  
dapest, 1977 szept. 5.
- [15] Bernáth, G., Fülöp, F., Mészáros, Z., Hermecz, I.,  
Tóth, G.: Közlésre beküldve a J. Heterocyclic  
Chem.-be.
- [16] Mészáros, Z., Fülöp, F., Hermecz, I., Dombi, Gy.,  
Bernáth, G.: Közlésre beküldve a J. Heterocyclic  
Chem.-be.
- [17] Bernáth, G., Tóth, G., Fülöp, F., Göndös, Gy.,  
Gera, L.: Közlésre beküldve a J.C.S. Perkin I-be.
- [18] Palazzo, F. C., Tamburini, A.: Atti. accad. Lincei  
20, 37 (1911).
- [19] Csicsibabin, A. E., Konovalova, R., Konovalova, A.:  
Ber. 54, 814 (1921).
- [20] Seide, O.: Ber. 58, 352 (1925).
- [21] Crippa, G. B., Scevola, E.: Gazz. Chim. Ital. 67,  
327 (1937).

- [22] Antaki, H., Petrow, V.: J. Chem. Soc. 1951, 551.
- [23] Adams, R., Pachter, I. J.: J. Am. Chem. Soc. 74, 5491 (1952).
- [24] Yale, H. L., Toeplitz, B., Gougoutas, J. Z., Puar, M. S.: J. Heterocyclic Chem. 10, 123 (1973).
- [25] Khitrik, Sz. N.: Zsurn. Obs. Him. 9, 1109 (1939).
- [26] Shur, M., Israelstam, S.: J. Org. Chem. 33, 3015 (1968).
- [27] Lappin, G. R., Peterson, Q. R., Wheeler, C. E.: J. Org. Chem. 15, 377 (1950).
- [28] Buu-Hoi, N. P., Declery, M.: Rec. Trav Chim. 73, 376 (1959).
- [29] Lappin, G. R.: J. Am. Chem. Soc. 70, 3348 (1948).
- [30] Antaki, H.: J. Am. Chem. Soc. 80, 3066 (1958).
- [31] Nishigaki, S., Ichiba, M., Shinomura, K., Yonoda, T.: J. Heterocyclic Chem. 8, 759 (1971).
- [32] Mészáros, Z., Hermech, I.: Tetrahedron Letters 1975, 1019.
- [33] Hermech, I., Mészáros, Z., Debreczi, L., Horváth, Á., Horváth, G., Csákvári, M.: J.C.S. Perkin I, 1977, 789.
- [34] Seide, O.: Annalen 440, 311 (1924).
- [35] Csicsibabin, A. E.: Ber. 54, 822 (1921).
- [36] Späth, E., Platzner, N.: Ber. 68, 2221 (1935).
- [37] Macholán, L.: Chem. listy 51, 2122 (1957).
- [38] Kopeckaja, N. I., Utkin, L. M.: Zsurn. Obs. Him. 28, 1187 (1958).
- [39] Petersen, S., Tietze, E.: Annalen 623, 166 (1959).

- [40] Petersen, S., Tietze, E.: Ger. Pat. 1.088.968  
Sept. 15., 1960 ; C.A. 55, P27381f (1961).
- [41] Profft, E., Becker, F. I.: J. prakt. Chem. 30,  
18 (1965).
- [42] Fitzgerald, J. S., Johns, S. R., Lamberton, J.  
A., Redcliffe, A. H.: Aust. J. Chem. 19, 151  
(1966).
- [43] Muñoz, G. G., Mañdroñero, R.: Chem. Ber. 95,  
2192 (1962).
- [44] Stephen, T., Stephen, H.: J. Chem. Soc. 1956,  
4694.
- [45] Bohlmann, F.: Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
- [46] Skolik, J., Krueger, P. J., Wiewiorowski, M.:  
Tetrahedron 24, 5439 (1968).
- [47] Janáky T.: Diplomadolgozat, Szeged JATE Szerves  
Kémiai Tanszék (1975).
- [48] Sisido, K., Utimoto, K., Isida, T.: J. Org. Chem.  
29, 2781 (1964).
- [49] Bernáth, G., Svoboda, M.: Tetrahedron 28, 3475  
(1972).
- [50] Potts, K. T. Dugas, R., Surapaneni, C. R.: J. He-  
terocyclic Chem. 10, 821 (1973).
- [51] Bischoff, C., Herma, H.: J. prakt. Chem. 318, 773  
(1976).
- [52] Sasvári, K., Simon, K.: Acta Cryst. B. 28, 2405  
(1972).
- [53] Sasvári, K., Simon, K.: Acta Cryst. B. 29, 1245  
(1973).

- [54] Hermecz I., Mészáros Z., Debreczy L., Horváth Á., Hasszán A. O.: Előadás, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977. augusztus 25. Előadásvázlatok 36. oldal.
- [55] Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A. R., Linda, P.: The Tautomerism of Heterocycles. Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1. (Ed.: Katritzky, A. R., Boulton, A. J.). Academic Press New York, 1976.
- [56] Frank J., Mészáros Z.: Előadás, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977. augusztus 26. Előadásvázlatok 29. oldal.
- [57] Náray-Szabó, G., Hermecz, I., Mészáros, Z.: J.C.S. Perkin I, 1974, 1753.
- [58] Ning, R. Y., Blount, J. F., Chen, W. Y., Madan, P. B.: J. Org. Chem. 40, 2201 (1975).
- [59] Náray-Szabó, G., Dudar, E., Horváth, G.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 74, 281 (1972).
- [60] Breining, T., Hermecz, I., Mészáros, Z., Tóth, G., Kajtár, M.: Előadás, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977 aug. 25. Előadásvázlatok 27. oldal.
- [61] Crabb, T. A., Newton, R. F., Jackson, D.: Chem. Rev. 71, 109 (1971).
- [62] Tóth G.: Nem közölt eredmények.
- [63] Bernáth, G., Láng, K. L., Kovács, K., Radics, L.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 73, 81 (1972).
- [64] Bernáth, G., Göndös, Gy., Gera, L., Török, M., Kovács, K., Sohár, P.: Acta Phys. et Chem. Szeged 19, 147 (1973).



- [65] Ribár, B., Lázár, D., Kálmán, A., Sasváry, S., Bernáth, G., Hackler, L., *Cryst. Struct. Comm.* 6, 671 (1977).
- [66] Bernáth G., Gera L., Láng K. L., Hackler L., Sohár P.: Előadás, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977. augusztus 23. Előadásvázlatok 69. oldal.
- [67] Bernáth, G., Göndös, Gy., Kovács, K., Sohár, P.: *Tetrahedron* 29, 981 (1973).
- [68] Sohár, P., Bernáth, G.: *Org. Magn. Resonance* 5, 159 (1973).
- [69] Bernáth, G., Göndös, Gy., Gera, L., Fülöp, F., Ecsery, Z., Sohár, P.: Előadás, International Symposium on Stereochemistry, Kingston Kanada 1976. június 28. Abstract M4.
- [70] Bernáth G., Fülöp F.: Előadás, MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977 augusztus 23. Előadásvázlatok 30. oldal.
- [71] Bhatti, A. K., Anteunis, M.: *Tetrahedron Letters* 1973, 71.
- [72] Armarego, W. L. F.: *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*. John Wiley and Sons, New York (1977).
- [73] Ferguson, I. J., Katritzky, A. R., Road, D. M.: *J.C.S. Perkin II* 1977, 818.
- [74] Crabb, T. A., Mitchell, J. S.: *J.C.S. Perkin II* 1977, 1592.
- [75] Riddel, F. G., Kidd, A. J.: *J.C.S. Perkin II* 1977, 1816.

- [76] Booth, H., Griffiths, D. V., Jozefowicz, M. L.: J.C.S. Perkin II 1976, 895.
- [77] Devi, G., Kapil, R. S., Popli, S. P.: Indian J. Chem. 14B 354 (1976).
- [78] Glushkov, R. G., Granik, V. G.: The Chemistry of Lactim Ethers. Az "Advances in Heterocyclic Chemistry" sorozatban Ed.: Katritzky, A. R., Boulton, A. J. Academic Press, New York and London. 1970, 12. kötet, 185. oldal.
- [79] Rajappa, S., Advani, B. G.: Tetrahedron 29, 1299 (1973).
- [80] Bernáth G. és munkatársai: Később közlendő eredmények.
- [81] Bernáth G. és munkatársai: Később közlendő eredmények.
- [82] Sieveking, H. U., Lüttke, W.: Annalen 1977, 189.
- [83] Bestian, H., Biener, H., Clauss, K., Heyn, H.: Annalen 718, 94 (1968).
- [84] Nativ, E., Rona, P.: Israel J. Chem. 10, 971 (1972).
- [85] Bormann, D.: Chem. Ber. 103, 1797 1970 .
- [86] Tóth, G., Horváth-Dóra, K., Clauder, O., Duddeck, H.: Annalen 1977, 529.
- [87] Horváth-Dóra, K., Tóth, G., Tamás, J., Clauder, O.: Acta Chim. (Budapest) 94, 345 (1977).
- [88] Shakhidoyatov, Kh. M., Irisbaev, A., Yun, L. M., Oripov, E., Kadyrov, Ch. Sh.: Khim. Get. Soed. 1976, 1564.

- [89] Bohlmann, F., Schumann, D.: Tetrahedron Letters  
1965, 2435.
- [90] Cahill, R., Crabb, T. A.: Org. Magn. Resonance  
4, 283 (1972).
- [91] Knoll J. és munkatársai: Később közlendő eredmé-  
nyek.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok Dr. Bartók Mihály tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy az általa vezetett tanszéken lehetővé tette doktori disszertációm elkészítését.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Bernáth Gábor egyetemi tanárnak a kitüntető figyelméért, mellyel eddigi munkámat végigkísérte, és gazdag tapasztalatával témámat irányította.

Dr. Mészáros Zoltán c. egyetemi tanár, kutatási igazgatónak és dr. Hermez István osztályvezetőnek a témafelvetésért és az értékes szakmai konzultációkért mondok köszönetet.

Köszönettel tartozom dr. Göndös György egyetemi adjunktusnak és dr. Gera Lajos okleveles vegyésznek munkám során nyújtott baráti segítségükért.

A mikroanalízisek elvégzéséért Dr. Bartók Mihály-nak és Gács Györgynének mondok köszönetet.

Az IR és  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiai felvételekért és azok kiértékelésében nyújtott segítségéért dr. Tóth Gábornak, dr. Dombi Györgynek és Kiss Jánosnak fejezem ki köszönetemet.

Köszönettel tartozom Krajcsi Péternek az egyes kísérletekben való részvételéért, valamint Toldi Miklósnak technikai jellegű segítségéért.

Köszönetet mondok továbbá minden kollégámnak, akik munkámban segítséget nyújtottak.

