



**6-Jód- és 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítása és
aminokarbonilezése heterogén palládium katalizátor jelenlétében**

TDK dolgozat

Szerző: Máriás Attila

1. évfolyam Vegyészmérnök MSc

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Egyetemi tanár, Mérnöki Kar, Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoport

Lezárva: 2024.11.06.

Tartalom

1. Kivonat	3
2. Rövidítésjegyzék	4
3. Bevezetés	5
4. Irodalmi áttekintés	6
4.1. Imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin származékok jelentősége	6
4.2. Az imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin váz kiépítése	7
4.3. Funkciós csoportok kialakítása a vázon	10
4.4. Aminokarbonilezési reakciók	12
4.4.1. Homogén katalitikus reakciók	14
4.4.2. Heterogén katalitikus reakciók	14
4.4.3. Amidcsoport beépítése az imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin vázba	14
5. Kísérleti eredmények	16
5.1. 2-Amino-3-jód- és 2-amino-5-jódpiridin szintézise	16
5.2. Gyűrűzárási reakció	17
5.2.1. Fémkatalizált gyűrűzárási reakciók	17
5.2.2. Háromkomponensű gyűrűzáras	18
5.2.3. Kondenzációs gyűrűzáras	19
5.3. Az aminokarbonilezésben használt katalizátor előállítása	19
5.4. Jódimidazo[1,2- <i>a</i>]piridinek aminokarbonilezése	21
5.4.1. 6-Jódimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin (3a) aminokarbonilezése aromás aminokkal	21
5.4.2. 6-Jódimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin (3a) aminokarbonilezése morfolinnal	23
5.4.3. Katalizátor újrafelhasználhatóságának vizsgálata morfolinnal	25
5.4.4. 6-Jódimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin (3a) aminokarbonilezése alifás aminokkal	28
5.4.5. 8-Jódimidazo[1,2- <i>a</i>]piridinek (3b-c) aminokarbonilezése	29
6. Metodikai rész	32

6.1. Kísérletek kivitelezése.....	32
6.2. Analitikai vizsgálatok.....	37
6.2.1. Az előállított vegyületek analitikai adatai:	38
Összefoglalás.....	54
Irodalomjegyzék.....	56
Mellékletek.....	62

1. Kivonat

Az imidazo[1,2-*a*]piridin vázas vegyületek döntő többsége kedvező biológiai aktivitással – például antivirális, antioxidáns, enzimgátló, vagy akár rákellenes hatással – rendelkezik. [1] A kutatás célja kettős: egyrészt eddig ismeretlen származékok előállítása karboxamid funkciós csoport beépítésével, másrészt a kutatócsoportban kidolgozott heterogén palládiumkatalizátor tesztelése a vegyületcsalád három képviselőjének átalakításában.

A heterogén katalizátorok használata gazdasági szempontból egyre jelentősebb, mivel a homogén katalízissal szemben a termék tisztítása egyszerűbb, a katalizátor könnyen ülepíthető, szűrhető, valamint a nyers termék fémtartalma mérsékelhető. A többszöri felhasználás pedig lehetővé teszi a katalizátor-hulladék mennyiségének, valamint a környezetterhelésnek a csökkentését.

Az új csoportok kialakítását több lépésben terveztem megoldani. Irodalmi módszerek alapján egy 6-jód- és kettő 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin származékot állítottam elő. A jód funkciós csoport lehetővé teszi különféle csoportok beépítését Pd-katalizált reakciókban. Én a jódvegyületet aminokarbonilezési reakcióban kívántam karboxamidokká alakítani heterogén palládiumkatalizátor jelenlétében. [2]

Különböző reakciókörülmények között vizsgáltam a katalizátor aktivitását és szelektivitását az aminokarbonilezési reakcióban aromás és alifás aminok mint reakciópartnerek jelenlétében. Megállapítottam, hogy az aminokarbonilezéssel és kettős karbonilezéssel képződő termékek arányát a hőmérséklet és nyomás mellett mind az amin reakciópartner, mind a szubsztrátum szerkezete befolyásolja.

Többféle oldószer és bázis felhasználásával tanulmányoztam a katalizátor újrafelhasználhatóságát különböző paraméterek mellett. A vizsgálatok során bizonyítottam, hogy a katalizátor minimális fémlemosódás mellett többször felhasználható.

Kulcsszavak: imidazo[1,2-*a*]piridin, palládium, heterogén katalizátor, újrafelhasználhatóság, aminokarbonilezés, jódozás, kondenzációs gyűrűzárás, aromás amin, alifásamin, amid, ketoamid

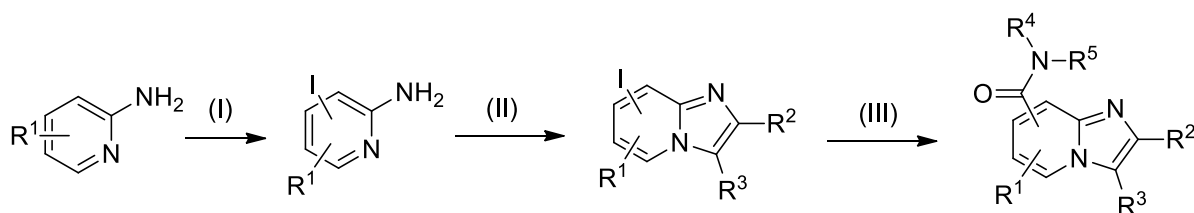
2. Rövidítésjegyzék

t-AmOH	2-metilbután-2-ol
Cu(OAc) ₂	réz(II)-acetát
Cu(OTf) ₂	réz(II)-trifluormetánszulfonát
dba	dibenzálaceton
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DKM	diklórmétán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
TBTU	2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminium-tetrafluoroborát
THF	tetrahidrofurán
Rh ₂ (OAc) ₄	ródium(II)-acetát
OTs	p-toluol-szulfoniloxi-csoport

3. Bevezetés

Közel egy évszázada foglalkoznak a kutatók nitrogéntartalmú heterociklusok előállítására irányuló módszerek kidolgozásával, elsősorban szerteágazó biológiai aktivitásuk miatt, melyek közül napjainkban főleg az antivirális és rákellenes hatások kerülnek előtérbe. [1; 3; 4] A különféle imidazopiridin molekulák közül az imidazo[1,2-*a*]piridin váz található meg leggyakrabban természetes vegyületekben és gyógyszermolekulákban. [5] Ez indokolja a kialakításukra szolgáló új reakcióutak felkutatását, a meglévő módszerek fejlesztését és új vegyületek előállítását.

Munkám során célom olyan új származékok szintézise volt, melyek a váz piridin gyűrűjén amidcsoportot hordoznak. Ezt a funkciós csoportot Pd-katalizált aminokarbonilezés segítségével terveztem kialakítani (1. ábra III. lépés). Ehhez először elő kellett állítanom a megfelelő jódivegyületeket. A gyűrűzárás (II. lépés) kiindulási anyagaként szolgáló 2-aminojódpiridin származékokat részben magam szintetizáltam 2-aminopiridinek jódozásával (I. lépés).



1. ábra: Amidcsoportot tartalmazó imidazo[1,2-*a*]piridinek előállítására tervezett reakcióút

Az aminokarbonilezési reakciók során a kutatócsoportban korábban kifejlesztett, szilikagélre rögzített heterogén palládiumkatalizátort használtam, [2] vizsgáltam hatékonyságát, újrafelhasználhatóságát, illetve a palládium lemosódását.

A szilárd hordozóhoz rögzített katalizátorok használatakor a homogén katalízishez képest a katalizátor elválasztása egyszerűbb, hiszen a katalizátor könnyen ülepezíthető, szűrhető. A nyers termék fémtartalma minimálisra csökkenthető. Az újrafelhasználhatóság pedig lehetővé teszi a katalizátor-hulladék mennyiségének csökkentését. A tapasztalatok szerint azonban a katalizátor-veszteség nem csupán az alkalmazott körülményektől, hanem a szubsztrátumok minőségétől is függ, így egy új vegyületcsalád átalakításakor mindenképpen érdemes több szempontból megvizsgálni a katalizátor teljesítményét.

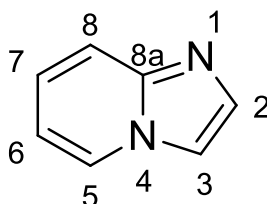
4. Irodalmi áttekintés

Kutatómunkám folyamán a célom az volt, hogy áttekintsem az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállításai lehetőségeit, majd kiválasszam a jódegyületek szintézisére valószínűleg alkalmazható módszereket. Emellett bemutatom az aminokarbonilezési reakciókkal kapcsolatos legfontosabb ismereteket is.

4.1. Imidazo[1,2-*a*]piridin származékok jelentősége

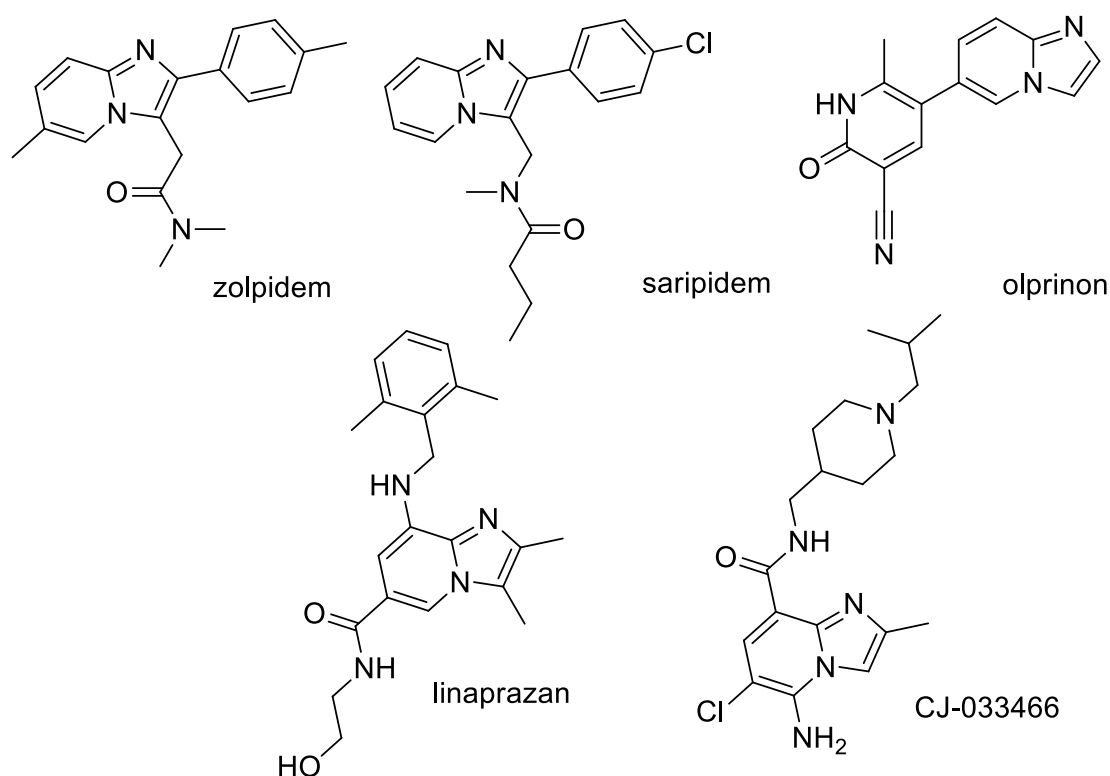
Sokféle nitrogéntartalmú heteroaromás vegyületet alkalmaznak gyógyszerként szerteágazó biológiai hatásuk miatt, [6] így nem meglepő, hogy az elmúlt évek folyamán számos kutatás és fejlesztés indult meg a heterociklusos vegyületek szintézisére és vizsgálatára.

Az imidazo[1,2-*a*]piridin vázat egy öt- és egy hattagú gyűrű építi fel, szerkezetét a 2. ábra szemlélteti. Az alapvegyületet 1925-ben Csicsibabin állította először elő. [7] Azóta számos más módon is megvalósították hasonló származékok szintézisét, így többkomponensű reakciókkal, tandem reakciókkal, oxidatív kapcsolási reakciókkal vagy kondenzációs reakciókkal. [6; 8; 9]



2. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridin szerkezete

Az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok széleskörű gyógyszerkémiai hatással rendelkeznek, ami jelentős mértékben függ a beépített szubsztituens pozíciójától és minőségétől. [6] Kedvező farmakológiai tulajdonságaikat olyan hatóanyagok bizonyítják, mint például az alvászavarok kezelésére használt zolpidem, [10] a szorongás ellen alkalmazható saripidem [11] és a szívösszehúzódást segítő olprinon (3. ábra). [12] További imidazopiridin vázat tartalmazó molekulák gombaellenes, antibakteriális, lázcsillapító, gyulladáscsökkentő, daganatellenes, vírusellenes hatással is rendelkezhetnek. [3; 4] A váz piridingyűrűjéhez közvetlenül kapcsolódó amidcsoportot hordozó linaprazan a gyomorsav elválasztást szabályozza, [13] a CJ-033466 jelű hatóanyag pedig a gyomor tartalmának ürítését segíti elő. [14]

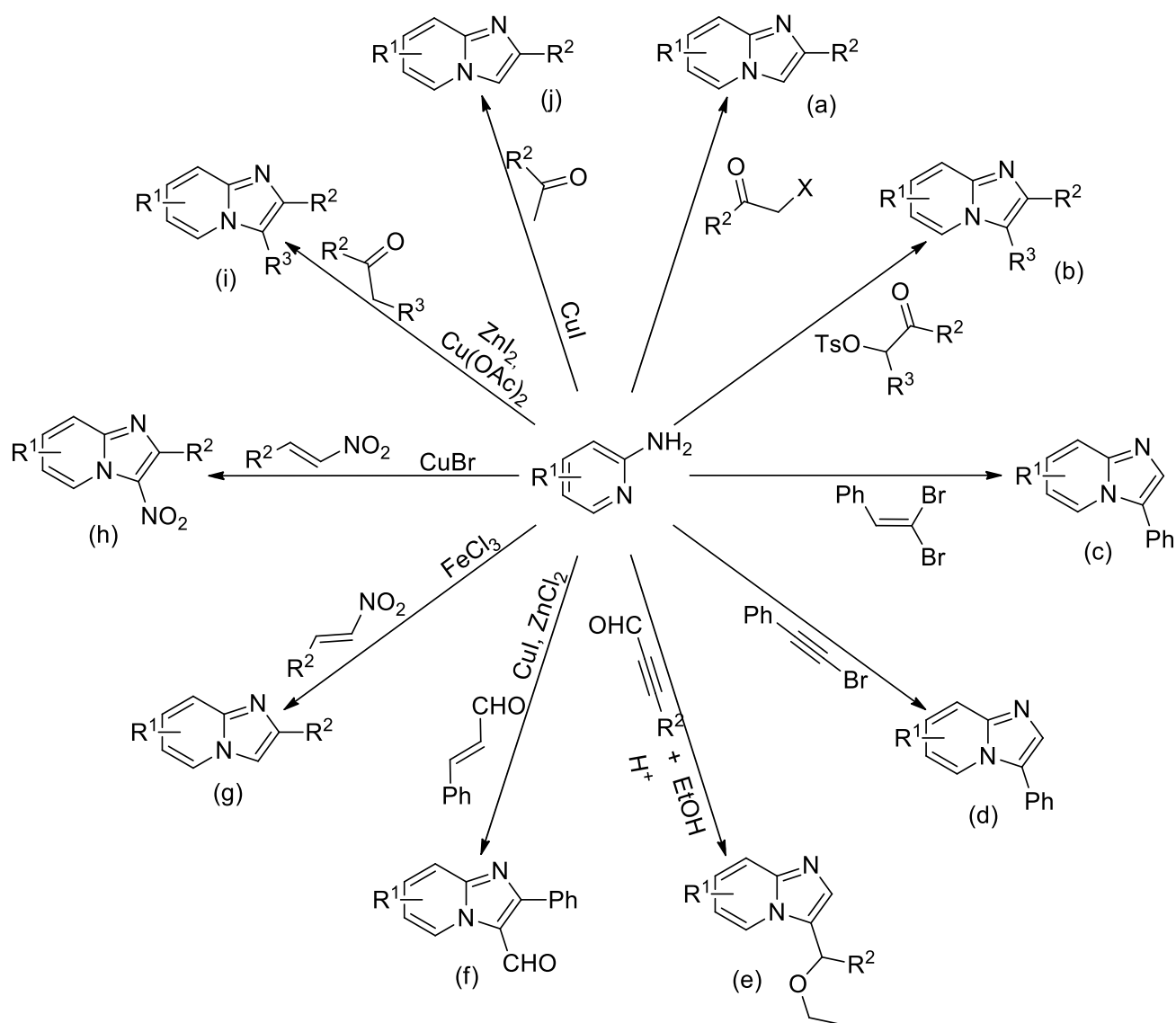


3. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridin vázas hatóanyagok

4.2. Az imidazo[1,2-*a*]piridin váz kiépítése

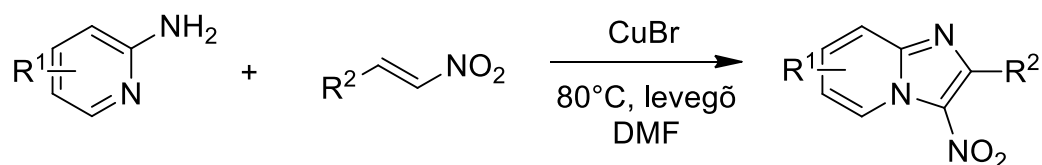
A továbbiakban a váz kialakítására alkalmas számos módszer közül mutatok be néhányat. A szintézisutak mindegyike 2-aminopiridint, vagy annak valamilyen helyettesített származékát alkalmazza kiindulási vegyületként. A reakciók között vannak mind fémkatalizált-, mind fémmentes eljárások.

A fémmentes reakciók között megemlíthető az α -haloketonok (4. ábra, a), [15] vagy α -toziloxiketonok [16] ciklokondenzációja (b), illetve 1,1'-dibrómalkének (c) vagy brómalkének (d) kaszkádreakciója. [17] Számos többkomponensű reakciót is kidolgoztak, [18] ahol a 2-aminopiridin mellett valamilyen karbonilvegyület és egy harmadik komponens, az (e) példában alkohol [19] vesz részt a céltermék kialakításában. A fémkatalizált reakciók reagenseinek palettája szerteágazó a konjugált telítetlen karbonilvegyületektől (f) [20] a nitroolefineken át (g, h) [21] a ketonokig (i, j). [22] Ezek a gyűrűzárások a legtöbb esetben oxidatív körülmények között, C-H aktiválás révén mennek végbe. A leggyakrabban alkalmazott katalizátorok réz-, vagy vastartalmúak, ritkán aranyat, [23] ezüstöt, [24] kobaltot [25] is használnak, melyeket halogenid-, acetát-, vagy triflát-só [26] formájában adnak a reakcióelegyekhez. Esetenként szerves ligandumokat és/vagy Lewis-sav ko-katalizátorokat is alkalmaznak.



4. ábra: Néhány példa 2-aminopiridinek imidazo[1,2-*a*]piridinekké történő átalakítására

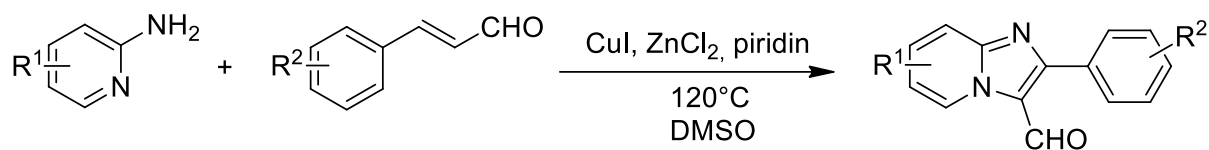
A módszerek közül most négy olyan eljárást emelek ki, amelyeket magam is kipróbáltam. Yan és munkatársai rézkatalizált reakcióban, levegő jelenlétében valósították meg 2-aminopiridinek és nitroalkének kapcsolását (5. ábra). Különböző réz-sók közül legalkalmasabb katalizátornak a CuBr-ot illetve a CuI-ot találták. [27]



5. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridinek szintézise 2-aminopiridinek és nitroalkének oxidatív kapcsolásával réz(I)-bromid katalizátor jelenlétében

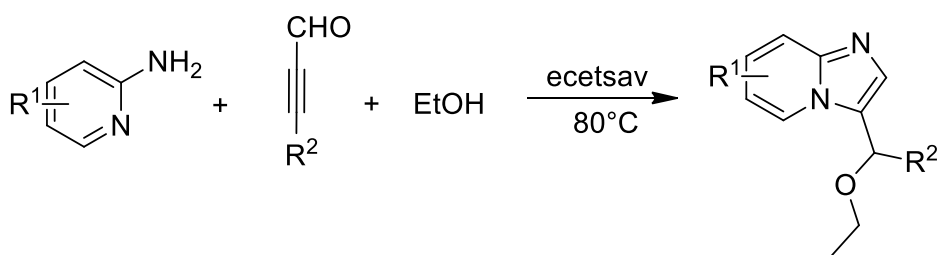
Az aromás gyűrűn különböző funkciós csoportokat tartalmazó fahéjaldehidek és 2-aminopiridinek Cu(I)-katalizált oxidatív kapcsolását a formilcsoport oxidációja nélkül sikerült

megvalósítani különböző Lewis- és Brønsted-sav ko-katalizátorok jelenlétében (6. ábra). [20] Ezek közül legalkalmasabbnak a ZnCl_2 -ot találták. Meg kell említeni, hogy a reakcióban Cl- és Br-szubsztituenszt tartalmazó 2-aminopiridineket is sikeresen alakítottak át.



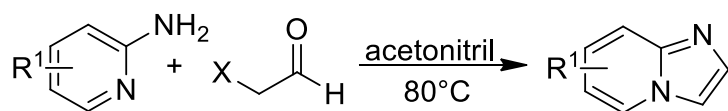
6. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridinek szintézise 2-aminopiridinek és fahéjaldehid származékok oxidatív kapcsolásával

Egy 2014-es kutatás alapján ecetsav jelenlétében 2-aminopiridin és propiolaldehidek reakciójával állítottak elő imidazo[1,2-*a*]piridin származékokat (7. ábra). A többkomponensű reakcióban a harmadik reakciópartner az alkohol, mely egyben oldószerként is szerepel. A módszer kedvező tulajdonsága, hogy a reagenseken kívül nem szükséges plusz oldószer hozzáadása, valamint hogy a katalizátor önmagában nem káros az egészségre és a környezetre. [19; 28]



7. ábra: Propiolaldehid származékokkal végzett többkomponensű gyűrűzárási reakció

A kondenzációs reakciók során leggyakrabban α -haloketonokat használnak reagensként (8. ábra). A reakcióra számos módot találtak az évek alatt, ezek között vannak katalitikus és nem-katalitikus eljárások is. Az utóbbi esetben az α -jód- vagy α -brómketonokat gyakran a reakcióelegyben *in situ* módon állítják elő. Egy szabadalomban leírt módszerben 2-aminopiridin és klóracetaldehid reakciójában nyerték az imidazo[1,2-*a*]piridin vázat, acetonitril oldószerben 80°C-on. [29]

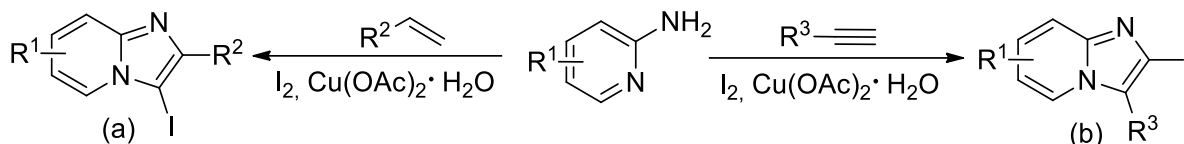


8. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítása kondenzációs reakcióval

4.3. Funkciós csoportok kialakítása a vázon

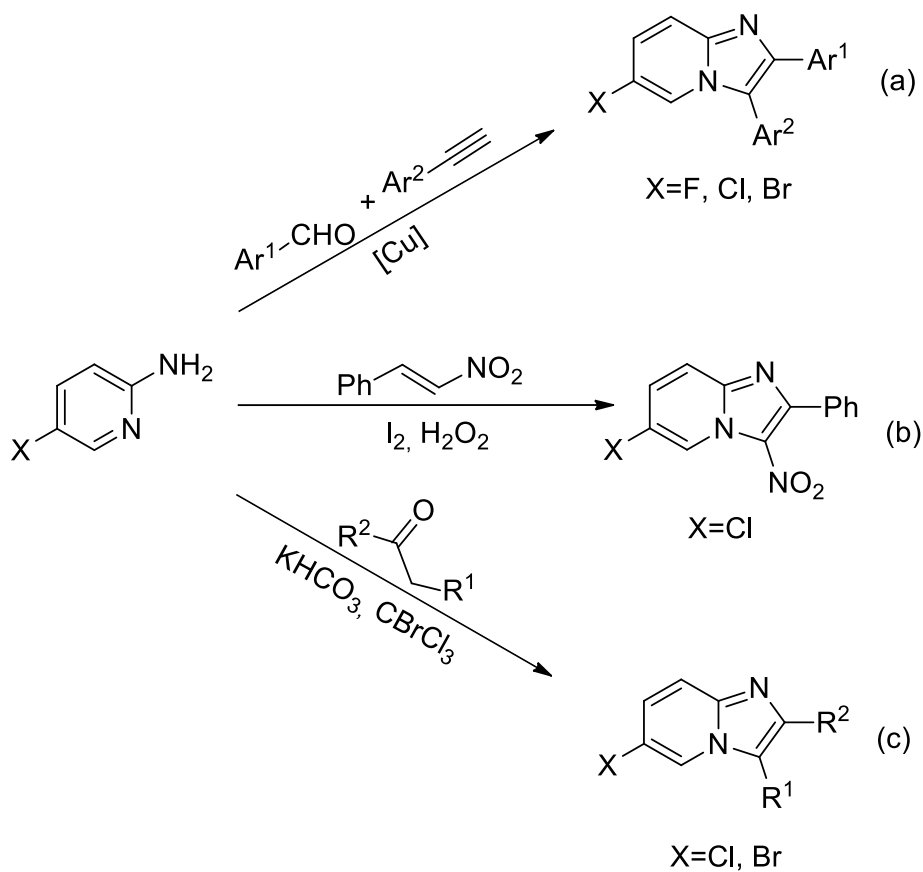
A lehetséges csoportok közül a továbbiakban halogén-szubsztituált és amidcsoportot hordozó származékok előállítására mutatok be néhány példát.

A halogén funkciós csoport beépítése történhet a váz kialakítását megelőzően, közben, illetve azt követően is. Gyűrűzárási reakciók folyamán és az utólagos halogénezési reakciókban a halogén az imidazo[1,2-*a*]piridin váz 2-es és 3-as számú szénatomjára (3. ábra) kerül. Ha a gyűrűzárási reakciót I₂ mint oxidálószer jelenlétében kivitelezik, alkén (9. ábra, a) [30] vagy metil-keton reakciópartner [31] esetén a C3, alkin (b) reakciópartnerrel a C2 pozícióba kerül a jód. [30] C2-Halogénszármazékok állíthatók elő alkinsavakból [32] vagy terminális alkinekből úgy is, hogy a réz-halogenidet nem katalizátorként, hanem sztöchiometrikus mennyiségben használják. [33]



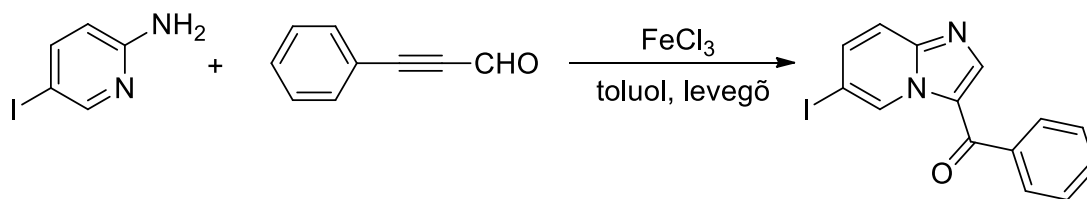
9. ábra: 2-Jód- és 3-jódimidazo[1,2-*a*]piridinek előállítása

A kész imidazo[1,2-*a*]piridin váz halogénezése különféle reagensekkel kivitelezhető, ilyenek pl. a NaXO₂, [34] NaX + K₂S₂O₈ (X=halogén) [35] vagy a trihalocianursavak. [36] Ekkor a halogénatom a C2 pozícióba, eleve C2-szubsztituált vegyületeknél a 3-as szénatomra lép be. Kimondható, hogy ilyen módszerekkel csak az öttagú gyűrű további funkcionálisálására van lehetőség. Ha a halogén beépítése a gyűrűzárás előtt, valamely reagens előzetes módosításával történik meg, akkor nem csupán az öttagú-, hanem a hattagú gyűrűn szubsztituált származékok is előállíthatók. Előbbire példa haloalkinek gyűrűzárása 2-aminopiridinekkel. [26] A 6-os (vagy 8-as) szénatomokon helyettesített vegyületekhez juthatunk 5-ös (vagy 3-as) helyzetben halogénezett 2-aminopiridinek átalakításával. Leggyakrabban klór- és brómszármazékok előállítását vizsgálták, jódvegyületek szintézisére csak kevés példa akad. 6-Halogénezett származékokat nyertek a megfelelő 2-aminopiridin, aromás aldehidek és terminális acetilének rézkatalizált reakciójában (10. ábra, a), [37; 38] 2-aminopiridinek és nitroalkének (b), [39] vagy *in situ* előállított α-bróm-ketonok (c) [40] gyűrűzárásával.

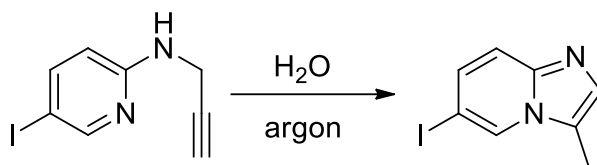


10. ábra: 6-Halogénezett imidazo[1,2-*a*]piridinek előállítása

6-Jód- (vagy 8-jód-) származékokhoz jóddal helyettesített 2-aminopiridinek és alkinalok vaskatalizált oxidatív gyűrűzárásával (11. ábra), [41] vagy *N*-propargil-származékok víz jelenlétében lejátszódó hidroaminálási reakciójával jutottak (12. ábra). [42]

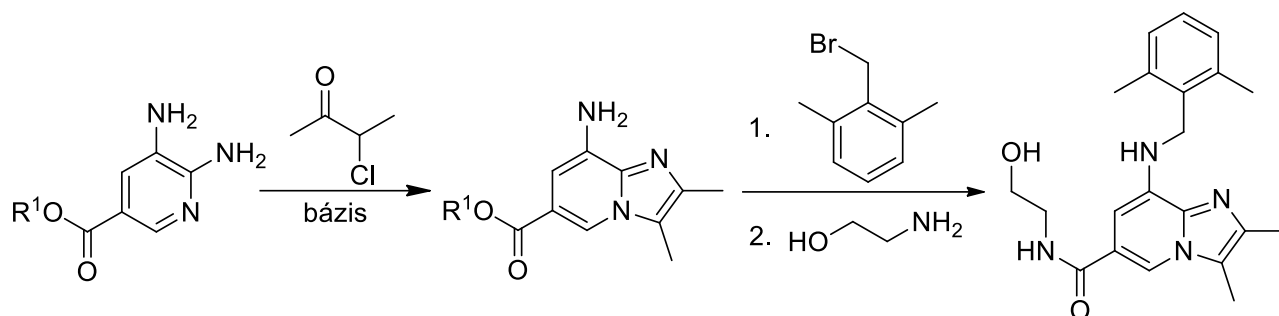


11. ábra: Vaskatalizált oxidatív gyűrűzárás



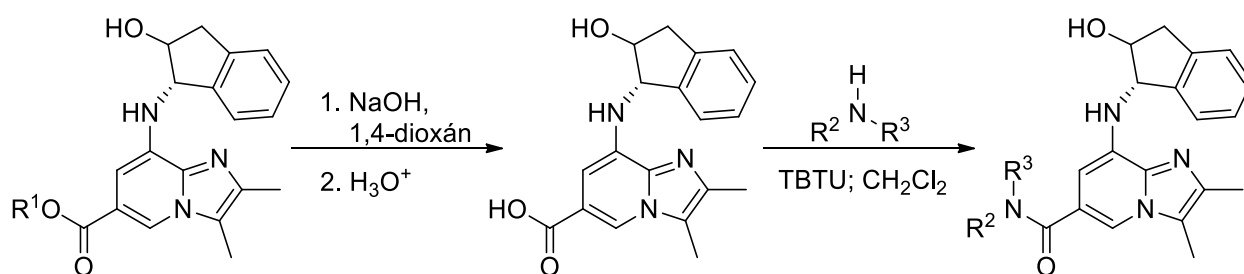
12. ábra: Gyűrűzárás hidroaminálással

Az amidcsoport kialakítását a linaprazan és hasonló vegyületek esetén a vázba épített észterfunkció egy- (13. ábra) [43] vagy több lépésben [44] történő átalakításával oldották meg.



13. ábra: Linaprazan előállítása

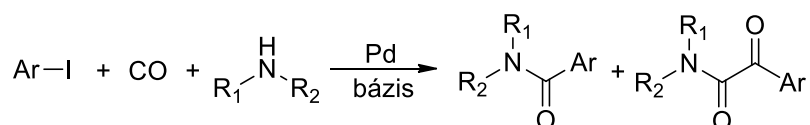
Az észterek amidálási reakciójakor az amin mint nukleofil reagens megtámadja a karbonilcsoport szénatomját, majd a megfelelő alkohol ($R^1\text{-OH}$) távozik. Kétlépéses szintézis során az észter hidrolízisét valósítják meg elsőként, majd végrehajtják az amidálási reakciót (14. ábra). [45] További lehetőség amidok szintézisére a megfelelő halogénszármazékok aminokarbonilezési reakciója. Erre részletesen a következő fejezetben térek ki.



14. ábra: Két lépésben kialakított amidcsoportot tartalmazó származék szintézise

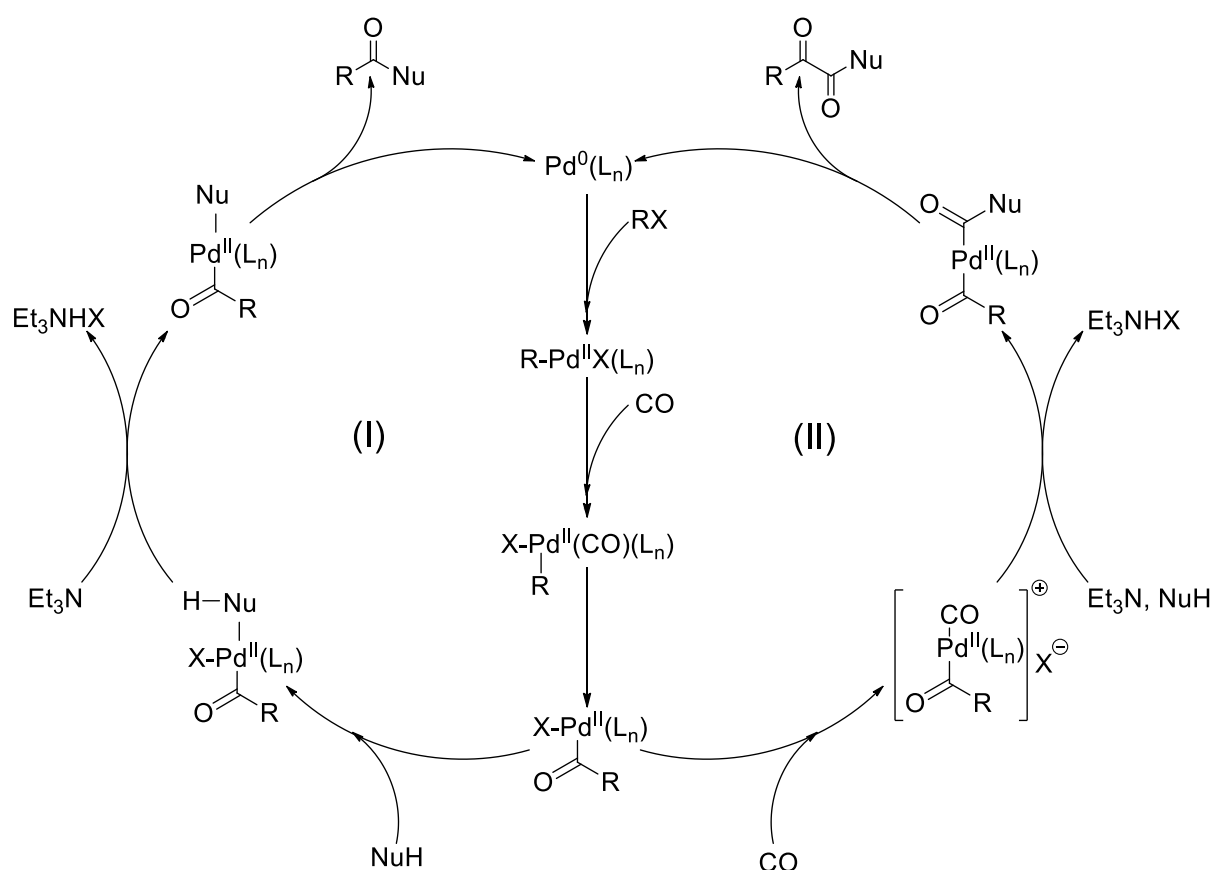
4.4. Aminokarbonilezési reakciók

Az aminokarbonilezési reakciókban aminok és aromás (vagy telítetlen) halogénszármazékok kapcsolhatók össze egy, illetve kettő szén-monoxid beékelődésével. A reakcióban amidok és α -ketoamidok keletkezhetnek (15. ábra). [46] A kapcsoláshoz és a CO aktiválásához fémkatalizátor szükséges, a leggyakrabban használt fém az aminokarbonilezési reakciókban a palládium. A keletkező hidrogén-halogenid megkötése bázis hozzáadásával történik.



15. ábra: Az aminokarbonilezési reakciók általános sémája

A reakció érzékeny az alkalmazott reakciókörülményekre, elsősorban a hőmérsékletre és a nyomásra. Ez bizonyos esetekben lehetővé teszi a szelektivitás befolyásolását. A kis CO nyomás a monokarbonilezési reakciónak kedvez, míg a közepes nyomás a kettős karbonilezésnek. A túl nagy nyomás negatívan befolyásolja a termékek képződését, mert ekkor olyan karbonilkomplexek keletkezhetnek, melyek katalitikusan inaktívak. Viszonylag alacsony hőmérsékleten az α -ketoamid típusú termék aránya nő, míg magasabb hőmérsékleten a szelektivitás az amidok felé tolódhat. Poláris oldószerekben általában az α -ketoamidok, apolárisakban pedig az amidok képződnek nagyobb mennyiségben. A negyedik tényezőt a kiindulási vegyületek tulajdonságai képviselik: a szterikus gátlás, az elektronikus tulajdonságok vagy a kialakuló fémkomplex miatt változhat a reakciókészség és a szelektivitás is. [47] A palládiumkatalizált aminokarbonilezési reakciók általános mechanizmusát mutatja be a 16. ábra, az I-es körben az amidok képződésének a mechanizmusa látható, míg az α -ketoamidokét a II-es kör szemlélteti. [48]



16. ábra: Mono- (I) és kettős karbonilezés (II) mechanizmusa

4.4.1. Homogén katalitikus reakciók

Homogén katalitikus reakciókban különböző Pd(0)- (pl. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) vagy Pd(II)-komplexeket (pl. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) vagy Pd(II)-sókat (pl. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) használnak katalizátor-prekuzorként. Pd(II) vegyületek esetén a katalitikusan aktív Pd(0)-komplex keletkezésének érdekében szükséges egy redukciós reakció, mely leggyakrabban a ligandumként is alkalmazott foszfin jelenlétében megy végbe. A foszfinok környezetvédelmi szempontból károsak, valamint a homogén katalizátorok nem visszanyerhetők a reakció lejárásának követően. Így a fémszennyeződés nehezítheti a termékek feldolgozását, ez főként gyógyszerek szintézisének jelenthet gondot.

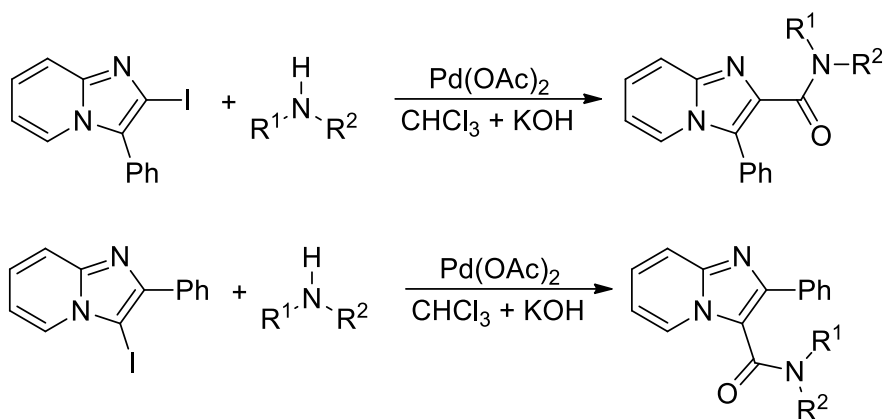
4.4.2. Heterogén katalitikus reakciók

A heterogén katalizátorok megoldást jelenthetnek egyes homogén katalitikus reakciókban fennálló problémákra. A kétfázisú rendszerek alkalmazása, illetve a fém szilárd hordozóra rögzítése lehetővé teszi a katalizátornak a reakcióelegytől való könnyebb elválasztását. Ennek következtében a módszerek másik nagy előnye a katalizátor újrafelhasználhatósága. [49]

Kutatómunkám során heterogén katalizátort alkalmaztam a jódimidazo[1,2-*a*]piridinek aminokarbonilezésekor. Választásom a kutatócsoportban korábban kifejlesztett rögzített palládiumkatalizátorra esett, melynek tulajdonságait (szerkezetét, aktivitását, újrafelhasználhatóságát, a palládium lemosódását) részletesen vizsgálták. [2] A palládium jobb megkötése érdekében egy piridínium ionfolyadékkal módosított hordozót alkalmaztak. A kifejlesztett katalizátort jódbenzol és morfolin reakciójával tesztelték különböző körülmények között. Megállapították, hogy minimális fémlamosódással (0,1-0,2%) és észrevehető aktivitáscsökkenés nélkül használható legalább 5 körön keresztül. Emellett 100 °C-on és 30 bar nyomáson kitűnő hozammal és szelektivitással vezet α -ketoamidok, valamint magasabb hőmérséklet (120 °C) és alacsonyabb nyomás (5 bar) alkalmazásával amidok képződéséhez.

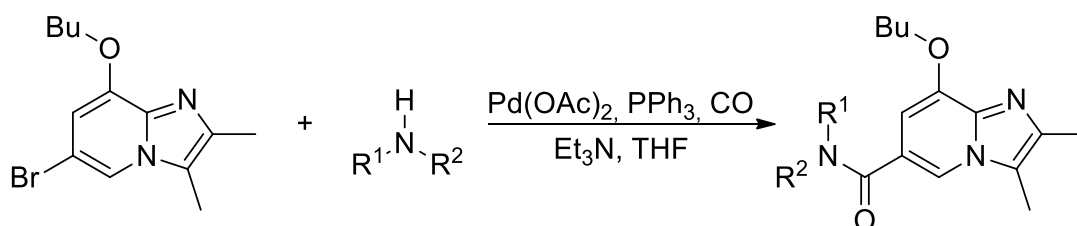
4.4.3. Amidcsoport beépítése az imidazo[1,2-*a*]piridin vázba

Imidazo[1,2-*a*]piridinek 2-es és 3-as pozícióban történő aminokarbonilezési reakcióival kapcsolatban több közlemény is született az elmúlt évek alatt. Das és munkatársai kimutatták, hogy 2-es és 3-as pozíciójú amid származékok (17. ábra) állíthatóak elő $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és kétfogú ligandumok (pl.: 1,2-bisz(difenil-foszfino)-etán) jelenlétében. Kloroformot és kálium-hidroxidot használtak, melyekből *in-situ* szén-monoxid képződik a reakció folyamán, így légköri nyomáson dolgoztak, ami az amidok képződésének kedvez. [50, 51]



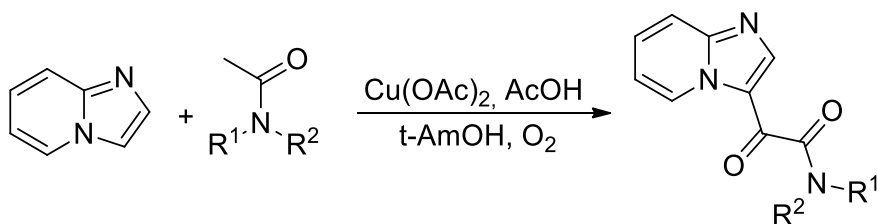
17. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridinek aminokarbonilezése *in situ* képződő szén-monoxid jelenlétében

A 6-os helyzetben történő aminokarbonilezésre egyetlen példát találtam. Ebben a szintézisben (18. ábra) a bróm-származékot alakították át amiddá, homogén katalizátorként Pd(OAc)₂-ot és trifenil-foszfin ligandumot alkalmaztak, 10 bar szén-monoxid nyomáson 81%-os hozammal képződött a termék. [45]



18. ábra: 6-Bróimidazo[1,2-*a*]piridin származék aminokarbonilezése

Fontos kiemelni, hogy α -ketoamidok előállítására kevés lehetőség van annak ellenére, hogy ezen szerkezet fontos eleme természetes anyagoknak, valamint antibakteriális, antivirális, tumorelles és nyugtató hatású hatóanyagoknak. [52] Az imidazo[1,2-*a*]piridin váz kettős karbonilezéssel történő átalakítására nem találtam példát. 3-Ketoamidokat gyökös reakcióban rézkatalizátor és oxigén jelenlétében szintetizáltak *N,N*-dimetil-, *N,N*-dietil- és *N,N*-difenilacetamid reagenssel (19. ábra). [53, 54]



19. ábra: Imidazo[1,2-*a*]piridin oxidatív amidálási reakciója

5. Kísérleti eredmények

Munkám egyik célja, hogy olyan potenciálisan biológiailag aktív vegyületeket állítsak elő, melyeket az irodalomban még nem írtak le, de szerkezetük hasonlít ismert hatóanyagokhoz. A kívánt karboxamid-, valamint α -ketoamid termékek előállításához az imidazo[1,2-*a*]piridin vázat palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban módosítottam. A karbonilezéshez elengedhetetlen a halogén jelenléte, így első lépésként jódtartalmú imidazo[1,2-*a*]piridinek előállítását valósítottam meg.

Az aminokarbonilezési reakcióban a kutatócsoportban korábban kifejlesztett rögzített palládiumkatalizátor [2] alkalmazhatóságát és újrafelhasználhatóságát tanulmányoztam. A katalizátort korábban jódbenzol származékok aminokarbonilezésénél alkalmazták és bizonyították ezen reakciókban mutatott nagy aktivitását, hatékonyságát, visszaforgathatóságát, valamint a palládium csekély lemosódását.

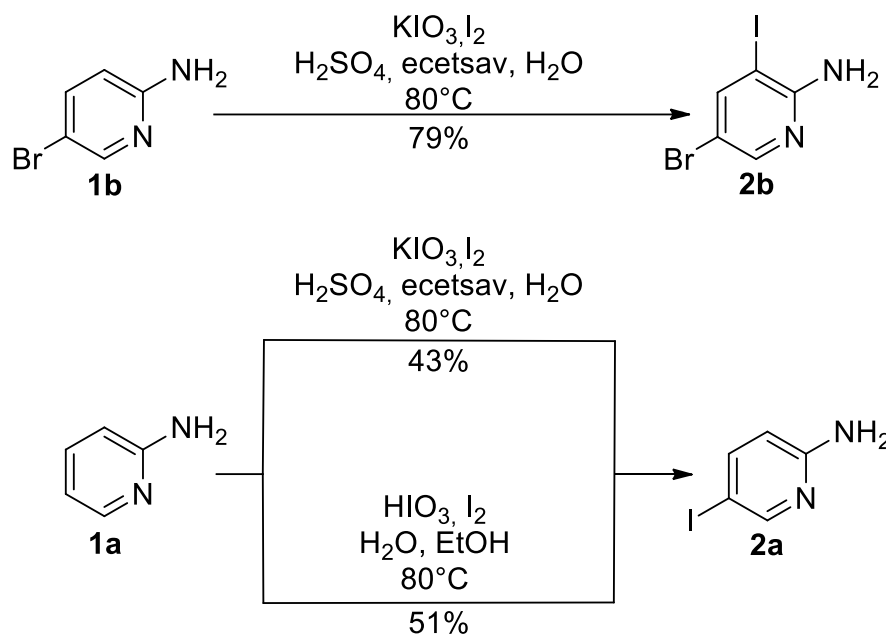
5.1. 2-Amino-3-jód- és 2-amino-5-jódpiridin szintézise

Az imidazo[1,2-*a*]piridinek piridin gyűrűjén különböző helyzetben amid- és α -ketoamid funkciót tartalmazó vegyületeket terveztem előállítani, amihez elsőként 2-aminopiridinek jódozását hajtottam végre. A 2-aminopiridin jódozásával kapcsolatos korábbi eredmények [55] azt mutatták, hogy a jód az 5-ös pozícióba épül be. Annak érdekében, hogy a jód a 3-as szénatomra kapcsolódjon, a 2-aminopiridinnek az aminocsoporthoz képest para pozícióban valamilyen szubsztituenst kell tartalmaznia. A választás a 2-amino-5-brómpiridinre esett, ugyanis a bróm funkciós csoport lehetővé teszi a későbbiekben új származékok előállítását, pl. Suzuki vagy Sonogashira-kapcsolás révén.

Első lépésként a 2-amino-5-bróm-3-jódpiridint állítottam elő, egy 2014-es kutatás alapján, melyben 2-amino-5-brómpiridin jódozását valósították meg jód, kálium-jodát, kénsav és ecetsav elegyével vizes közegben 80°C-on (20. ábra). [56] Oszlopkromatográfiás elválasztást követően 79%-os hozamot állapítottam meg.

A 2-aminopiridin jódozásakor azonos körülményeket használtam. Ebben az esetben a GC-MS vizsgálatokból arra a következtetésre jutottam, hogy nagy arányban képződött a kétszeresen jódozott termék. Az oszlopkromatográfiás tisztítás után a kívánt terméket 43%-os, míg a 3,5-dijód származékot 38%-os hozammal sikerült elkülönítenem. A jobb hozam elérése érdekében más hőmérsékleten vagy egyéb reagensek felhasználásával is végeztem kísérleteket. Az alacsonyabb hőmérsékleten (50°C) kivitelezett reakció eredménye hasonló volt az eredeti

szintézishez. A kénsav elhagyásával megvalósított reakció tapasztalatai alapján gyengébb sav alkalmazása is elegendő, így a további reakciókhoz jódsavat választottam, ezzel a kálium-jodát felhasználását is kiváltottam. A következő reakciót etanolban végeztem, az ekkor kapott hozam azonban csupán 18% volt. A reakció megismétlésekor vizet is adtam az elegyhez, ekkor 51%-os hozamot tudtam elérni. Oszlopkromatográfiás tisztítást alkalmaztam mindkét termék elválasztásakor, az eluens etil-acetát, toluol 10/1 arányú elegye, míg az állófázis szilikagél volt.



20. ábra: 2-Aminopiridinek jódozása

A 2-amino-3-jódpiridin (**2c**) előállítására nem találtunk megbízható és rövid szintézismódszert, ezért a későbbiekben tárgyalt reakciókban kereskedelmi forgalomban kapható anyagot használtam.

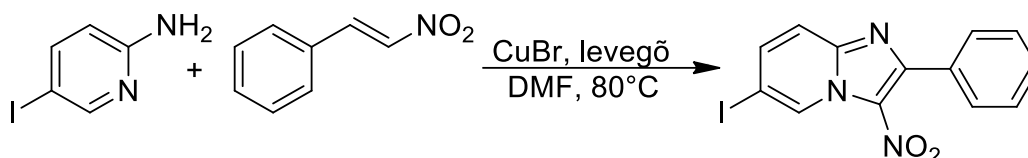
5.2. Gyűrűzárási reakció

A szakirodalomban számos jó hozamú módszert közöltek imidazo[1,2-*a*]piridinek és származékaik előállítására. Ezek közül választottam ki néhány ígéretesnek ható eljárást, melyekhez a 2-amino-jódpiridineken kívül a kiindulási anyagok és segédanyagok rendelkezésemre álltak. Meg kell jegyezni, hogy a módszerek eredetileg nem jódtartalmú származékok előállítására szolgáltak.

5.2.1. Fémkatalizált gyűrűzárási reakciók

A legtöbb fémkatalizált gyűrűzárási reakció, melyet vizsgáltam réz(I)-sókat igényelt, a reakciók 80°C -on játszódtak le, légköri atmoszférában. A Yan és munkatársai által végzett

kutatások [27] reprodukálását követően, a 2-amino-5-jódpiridin reakciójában (21. ábra) kapott termékelegyek GC és GC-MS vizsgálata alapján a konverzió nem volt teljes, és melléktermékek is keletkeztek. Gáz-kromatográfiás mérés alapján a termék részaránya a reakcióelegyben 10% volt, így arra a következtetésre jutottam, hogy ezen reakció nem alkalmas 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridin származékok előállítására.



21. ábra: Réz(I)-katalizált gyűrűzárás nitroalkén reakciópartnerrel

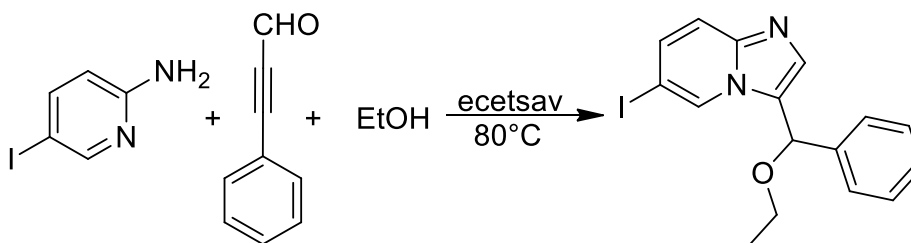
Egy 2015-ös kutatás [20] alapján elvégzett reakció (22. ábra) gáz-kromatográfiás vizsgálatát követően megállapítottam, hogy a termék részaránya az elegyben 46%. A tisztítási folyamat során azonban nem tudtam eltávolítani az elegyből az oldószert teljes egészében, ennek eredményeképpen az oszlop-kromatográfiás elválasztás sikertelen volt, a frakciók vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata is alátámasztotta a termék szennyezettségét. Ennek következtében ezt a módszert is elvetettem.



22. ábra: Réz(I)- és cink(II)-katalizált gyűrűzárás fahéjaldehid reakciópartnerrel

5.2.2. Háromkomponensű gyűrűzárás

A továbbiakban Cao munkájából [19] kiindulva, fenil-propiolaldehid reagenssel valósítottam meg a gyűrűzárási reakciót (23. ábra).



23. ábra: Háromkomponensű gyűrűzárási reakció

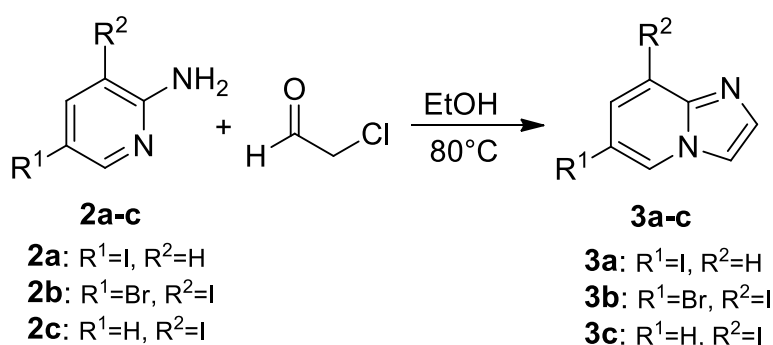
A reakcióelegy gáz-kromatográfiás elemzése egyetlen új komponens megjelenését mutatta, melynek részaránya 93% volt. A további GC-MS vizsgálatok azonban kimutatták, hogy két különböző anyag keletkezett, melyek a gáz-kromatográfiás mérés során nem

különlülnek el és a GC-MS-ben is átfedve érkeznek a detektorba. Bár GC-MS mérések alapján nehéz következtetést levonni a két komponens arányáról, mégis úgy tűnt, azok közel azonos mennyiségben képződtek. Oszlopkromatográfiás elválasztás során a két anyagot nem lehetett elkülöníteni.

Ezután módosítottam az oldószert izopropil-alkoholra, de ez nem volt hatással a keletkező anyagok arányára, így arra a döntésre jutottam, hogy a jódtartalmú termék előállítására nem alkalmas a módszer.

5.2.3. Kondenzációs gyűrűzárás

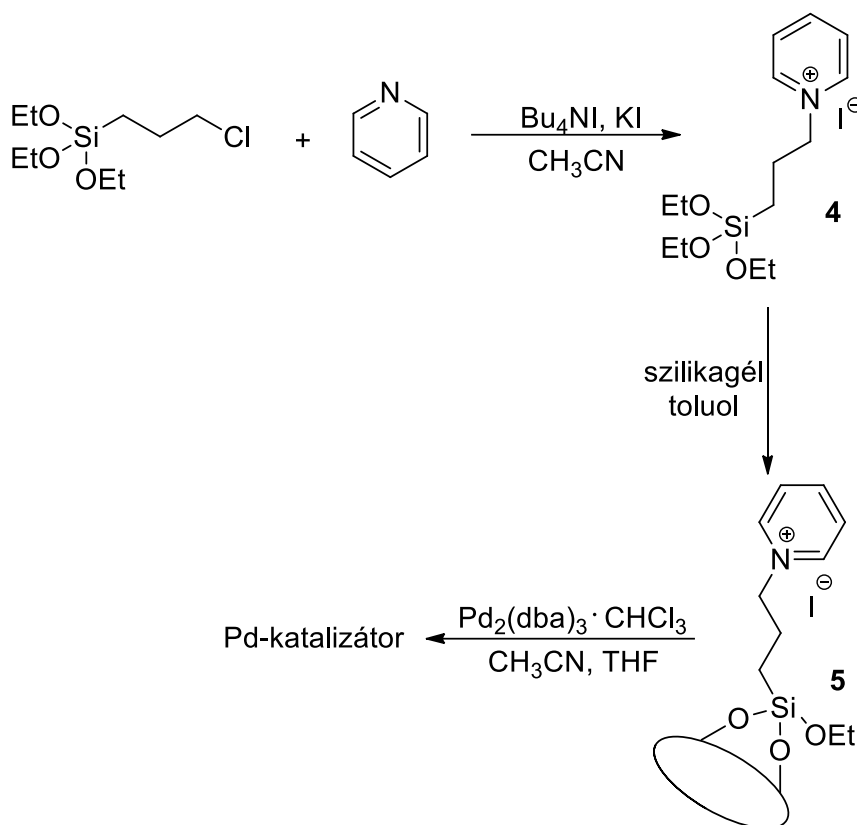
A kondenzációs reakciók közül egy szabadalomban leírt eljárást [29] próbáltam ki. Az acetonitrilben előállított és oszlopkromatográfiával tisztított termék (**3a**) hozama 60% volt és a vizsgálatok alapján tisztán kinyerhető lett. A környezettudatosság, gazdaságosság és a jobb hozam reményében az oldószert etanolra cseréltem. Ekkor a 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridint (**3a**) 91%-os, a 6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridint (**3b**) 86%-os, a 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridint (**3c**) 84%-os hozammal nyertem (24. ábra). Az elválasztást oszlopkromatográfiával végeztem, szilikagél állófázison, a mozgó-fázis etil-acetát és metanol 50/1 arányú elegye volt.



24. ábra: Kondenzációs gyűrűzárási reakciók etanolban

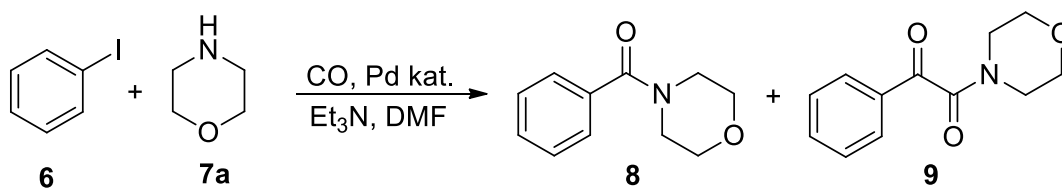
5.3. Az aminokarbonilezésben használt katalizátor előállítása

Az aminokarbonilezési reakcióban egy piridíniumsóval módosított szilikagél hordozós palládiumkatalizátort használtam, melyet magam állítottam elő. Az első lépés a szükséges ionfolyadék, az *N*-((3-trietoxiszilil)-propil)piridínium-jodid (**4**) előállítása volt (25. ábra). Ezt követően az ionfolyadékot a trietoxiszililcsoportok és a felületi hidroxilcsoportok kondenzációs reakciója révén kémiaiilag rögzítettem a szilikagél felületére (**5**), majd a palládiumot is felvittem a módosított hordozóra.



25. ábra: A palládiumkatalizátor előállítása

A katalizátort többször is előállítottam, az ICP-OES vizsgálatok szerint a palládiumtartalom minden esetben 0,68-0,72% között volt, ami megfelelt a korábbi eredményeknek. A kész katalizátort egy modellreakcióban: jódbenzol (**6**) és morfolin (**7a**) reakciójában teszteltem (26. ábra).



26. ábra: Aminokarbonilezési modellreakció

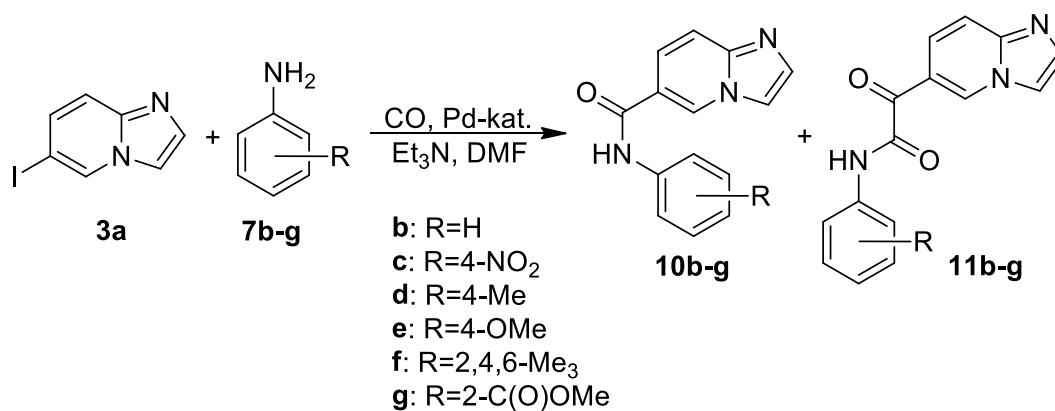
A reakcióban szokásosan két termék keletkezik, egy amid (**8**) és egy α -ketoamid (**9**). A vizsgálatok alapján a 100 °C-on, 30 bar nyomáson végbement reakció a várt eredményeket adta. Az α -ketoamid (**9**) jelent meg fő termékként, az amid (**8**) mennyisége 6% volt, melléktermékek elhanyagolható mértékben keletkeztek. A katalizátor újrafelhasználhatóságának vizsgálatakor a jódbenzol (**6**) átalakulása 5 körön keresztül teljes volt.

5.4. Jódimidazo[1,2-a]piridinek aminokarbonilezése

A katalizátor előállítását, tesztelését és ICP-OES vizsgálatát követően a katalizátort az általam előállított jódimidazo[1,2-a]piridinek aminokarbonilezési reakcióiban használtam fel. A kísérletek során két különböző nyomás és hőmérséklet paraméter pár alkalmazásával dolgoztam. Az amid keletkezésének kedvez a magas hőmérséklet és kis szén-monoxid nyomás. A korábbi, jódbenzol reakciójában nyert tapasztalatok alapján 120°C-ot és 5 bar nyomást alkalmaztam. Az α -ketoamidok alacsonyabb hőmérsékleten és nagy szén-monoxid nyomáson alakulnak ki, így előállításuk érdekében 100°C-on és 30 bar nyomáson dolgoztam. Az adott paraméterek kiválasztásakor figyelembe vettem a katalizátorral kapcsolatos korábbi vizsgálatok eredményeit. [2]

5.4.1. 6-Jódimidazo[1,2-a]piridin (3a) aminokarbonilezése aromás aminokkal

A kondenzációs reakcióban előállított 6-jódimidazo[1,2-a]piridint (**3a**) és anilint (**7b**), valamint a trietil-amint, a katalizátort és az oldószerként alkalmazott DMF-et egy üvegbetétes autoklávban reagáltattam (27. ábra), mind a α -ketoamid (1. táblázat, 1-3. sor), mind az amid (4-6.sor) képződésének kedvező körülmények között.



27. ábra: 6-Jódimidazo[1,2-a]piridin aminokarbonilezése anilinnel és származékaival

A hét órás reakciót követően GC-MS vizsgálatokkal megállapítottam, hogy a karbonilezés végbement, és az amid típusú termék (**10b**) volt a fő termék mindkét paraméter pár esetén. Ez az előzetes várákozásnak megfelel, aromás aminok esetén kettős karbonilezés nem, vagy elhanyagolható mértékben játszódik le. [57] A kísérletek eredményeit összevetve elmondható, hogy az α -ketoamid (**11b**) származék képződése csak a nagy nyomású reakciók esetén volt megfigyelhető. A nyomás növelésével aránya növekedett a termékelegyben, de még 50 bar CO nyomáson is csupán 8%-ban volt jelen a termékek között. Jelenléte

gázkromatográfiás módszerekkel (GC, GC-MS) kimutatható volt, de az oszlopkromatográfiás elválasztás során nem lehetett tisztán elválasztani az amid származéktól (**10b**).

1. táblázat A 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3a**) anilinnel (**7b**) végzett aminokarbonilezésének eredményei^a

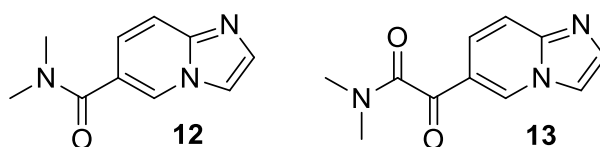
	T (°C)	p (bar)	reakcióidő (h)	Konverzió (%) ^b	Termékarány (%) ^b		
					10b	11b	12+13
1	100	30	3	78	95	4	1
2	100	30	7	99	92	4	4
3	100	50	7	100	92	8	0
4	120	5	4	83	97	0	3
5	120	5	7	95	91	0	9
6 ^c	120	5	7	100	100	0	0

^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **3a**, 0,25 mmol **7b**, 0,5 mmol Et₃N, 1 ml DMF, Pd-katalizátor (2,8 μmol

Pd); ^b: gázkromatográfiás mérés alapján; ^c: reakciókörülmények: 0,5 mmol DBU, 1 ml toluol

Ki kell emelni, hogy az 50 bar nyomású reakciót követően fekete csapadék (palládium(0)) kiválás volt tapasztalható. A csapadékot csak tömény salétromsav oldotta fel, ami a katalizátor bomlására utal.

A reakcióelegyekben megjelentek a 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridinből (**3a**) képződő és az oldószerként alkalmazott DMF bomlásával magyarázható melléktermékek (28. ábra, **12**, **13**), arányuk kicsi, de nem elhanyagolható. Toluol oldószerben 5 bar nyomáson kizárólag az amid termék képződése volt kimutatható (6. sor).



28. ábra: 6-Jódimidazo[1,2-*a*]piridinből (**3a**) keletkező melléktermékek

A feleslegben lévő aminből (**7b**) egyéb melléktermékek is keletkeznek a reakció során (*N*-formil-anilin, *N,N'*-difeniloxamid), melyek mennyisége számottevő lehet. A reakció sikerességét azonban nem befolyásolják, mivel ezen anyagok keletkezése az imidazopiridinek aminokarbonilezését követően kezdődik meg, és könnyen elválaszthatók a terméktől. Az amidot (**10b**) oszlopkromatográfiás módszerrel, szilikagél állófázison kloroform, etil-acetát, metanol 10/2/1 arányú elegyével választottam el, 84%-os hozammal.

Különböző anilin származékok (**7c-g**) reakcióinak vizsgálatával folytattam munkámat (27. ábra, 2. táblázat). Minden esetben kis nyomáson (120°C, 5 bar CO) dolgoztam, mivel a korábbi eredmények alapján a megfelelő amidok szintézisére törekedtem.

2. táblázat Anilin származékokkal (**7b-g**) végzett aminokarbonilezési reakciók eredményei^a

	Reagens	Konverzió (%) ^b	Termékarány (%) ^b		Hozam (%) ^c
			10	12+13	
1	7b	95	91	9	84
2	7c	98	98	2	78
3	7d	100	100	0	82
4	7e	99	93	7	64
5	7f	100	94	6	69
6	7g	94	100	0	62

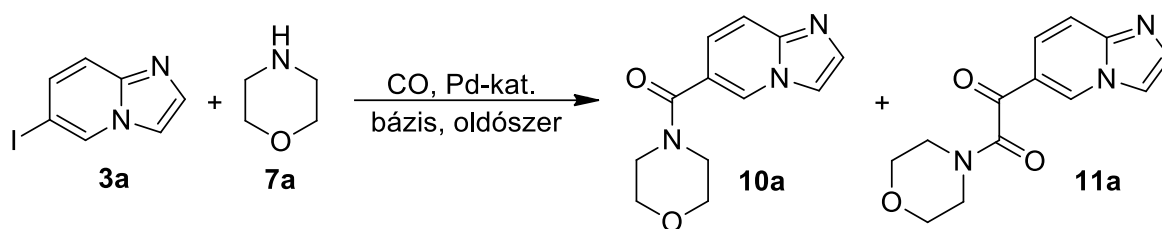
^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **3a**, 0,25 mmol **7b-g**, 0,5 mmol Et₃N, 1 ml DMF, Pd-katalizátor (2,8 μmol Pd), 120°C, 5 bar CO, 7h; ^b: gázkromatográfiás mérés alapján; ^c: oszlopkromatográfia után

Oldószerként DMF-ot választottam, annak ellenére, hogy a toluolban végzett reakció (1. táblázat 6. sor) jobb eredményt mutatott. Az anilin származékokból képződő termékek rosszul oldódnak toluolban, a reakció során kiválnak a katalizátor felületén, ezáltal akadályozva az átalakulást. A 2,4,6-trimetil-anilinnel (**7f**) végzett reakció terméke (**10f**) DMF-ból is kivált, DMSO hozzáadásával gázkromatográfia és GC-MS segítségével az elegy elemezhetővé vált. Többszöri oszlopkromatográfiával, nagy mennyiségű eluens felhasználásával volt tisztítható a termék, megfelelő tisztaság és hozam mellett. NMR spektrumot azonban nem lehetett készíteni, mert az anyag (**7f**) 8 mg-ja DMSO-d₆-ban csak 120°C-on oldódott fel.

A *p*-nitroanilinből (**7c**) képződő termék (**10c**) elválasztása szilikagél állófázis használatakor nem volt megvalósítható, mivel több mellékterméktől (**12** és **13**) sem lehetett elkülöníteni. Az elválasztást így alumínium-oxid állófázison DKM, etil-acetát és metanol 16/5/1 arányú elegyével végeztem, a hozam 78%-os volt.

5.4.2. 6-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3a**) aminokarbonilezése morfolinnal

Az előállított 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridint (**3a**) és a morfolint (**7a**), valamint a trietil-amint és a katalizátort egy üvegbetétes autoklávban reagáltattam egymással DMF oldószerben (29. ábra), mind az α-ketoamid (3. táblázat, 1-4 sor), mind az amid képződésének kedvező körülmények között (5-8 sor).



29. ábra: Aminokarbonilezés morfolinnal (**7a**)

3. táblázat Morfolinnal (**7a**) végzett aminokarbonilezési reakciók eredményei^a

	T (°C)	p (bar)	Oldószer	Bázis	Konverzió (%) ^b	Termékarány (%) ^b		
						10a	11a	12+13
1	100	30	DMF	Et ₃ N	100	2	97	1
2 ^c	100	30	DMF	Et ₃ N	>99	4	95	1
3	100	30	1,4-dioxán	DBU	100	30	70	0
4	100	30	toluol	DBU	100	36	64	0
5	120	5	DMF	Et ₃ N	100	34	61	5
6	120	5	1,4-dioxán	DBU	100	77	23	0
7	120	5	THF	DBU	100	70	30	0
8	120	5	toluol	DBU	100	82	18	0
9	120	1	toluol	DBU	45	92	8	0
10 ^d	120	1	toluol	DBU	100	90	10	0

^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **3a**, 0,25 mmol **7a**, 0,5 mmol bázis, 1 ml oldószer, Pd-katalizátor (2,8 μmol Pd), 7h; ^b: gázkromatográfiás mérés alapján; ^c: reakcióidő: 3h; ^d: reakcióidő: 24h

A reakciót követően GC-MS vizsgálatokkal megállapítottam, hogy az aminokarbonilezés végbement, az amid (**10a**) és az α-ketoamid (**11a**) típusú termékeket mindkét körülmény esetén sikerült kimutatni. A várakozásnak megfelelően kisebb nyomáson és magasabb hőmérsékleten (3. táblázat, 5. sor) az amid aránya nagyobb volt, mint a másik paraméterpár esetén (1. sor), mégis az α-ketoamid keletkezett nagyobb mennyiségben mindkét esetben. A reakcióban a melléktermékek (**12** és **13**) aránya kicsi, de az amid képződésének kedvező körülmények mellett (5.sor) nem elhanyagolható. Bár a reakció már 3 óra után is csaknem teljesen végbement (2. sor), mégis a hosszabb reakcióidő mellett döntöttem, mert a korábbi tapasztalatok azt mutatták, hogy ez kedvez az esetlegesen leoldódott palládium hordozóra történő visszakötődésének.

A következőkben a reakció körülményeinek módosításával kívántam elérni az amid arányának növekedését a kísérletek során. A szakirodalmi áttekintések alapján DBU bázissal és apoláris oldószerek használatával jobb amid szelektivitást tapasztaltak. [2] Így a továbbiakban tárgyalt reakciók esetén DBU bázist, illetőleg oldószerként 1,4-dioxánt, toluolt

és THF-t alkalmaztam. A nagynyomású reakciók esetén (3-5. sor) a fő termék továbbra is az α -ketoamid (**11a**) volt, bár az amid (**10a**) aránya növekedett a korábbihoz képest.

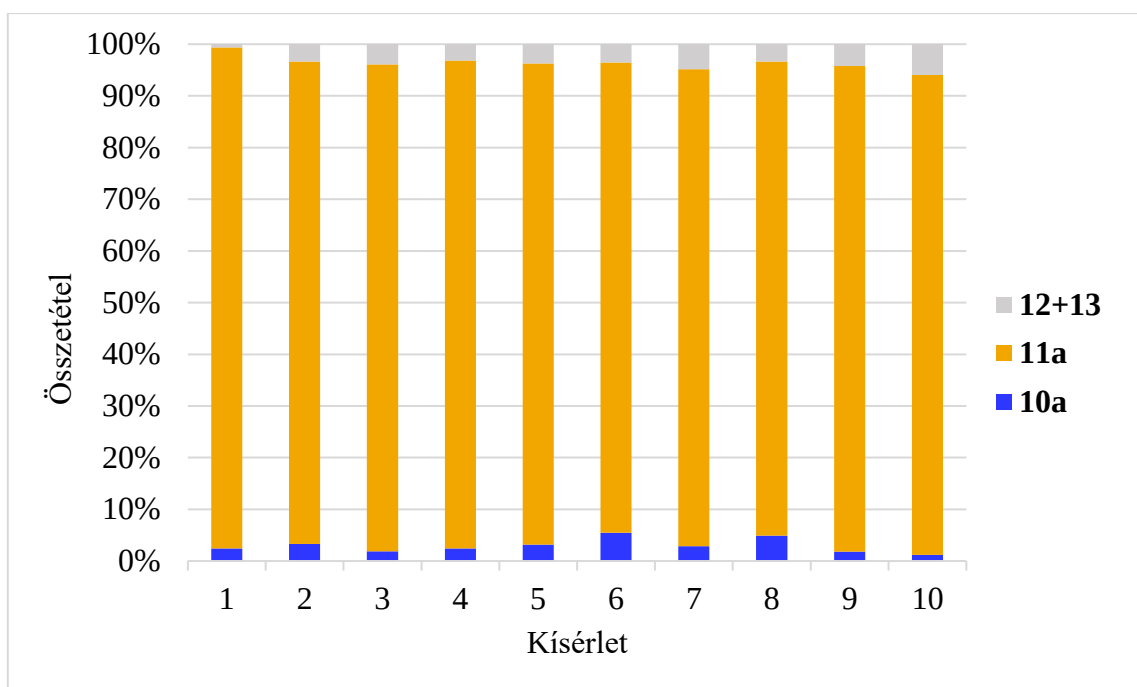
Az 5 bar nyomáson végzett reakciók elegyeinek GC és GC-MS vizsgálata azt mutatta, hogy a változtatások révén sikerült nagyobb mennyiségben előállítani az amidot. További előnye ezen reakcióknak, hogy nem keletkezik bennük olyan melléktermék, mely a kiindulási anyag (**3a**) és a DMF reakciójából származtatható (**12**, **13**).

A terméket oszlopkromatográfia segítségével választottam el a melléktermékektől. A tiszta α -ketoamidot (**11a**) 91%-os hozammal sikerült elkülöníteni a 100°C-on, 30 bar CO nyomáson végbemenő reakció esetén, míg az amidot 75%-kal a 3. táblázat 8. sorának megfelelő körülmények közt. Meg kell jegyezni, hogy az aminokarbonilezés 1 bar CO nyomáson is végbement, de a teljes átalakulás eléréséhez jóval hosszabb reakcióidőre volt szükség (9, 10. sor).

5.4.3. Katalizátor újrafelhasználhatóságának vizsgálata morfolinnal

A morfolinnal (**7a**) végzett kísérletek folytatásaként a katalizátor újrafelhasználhatóságát vizsgáltam. Ennek során a fenti reakciót (29. ábra) hajtottam végre egymást követően 5-10 alkalommal, mindig friss reagenseket adva az előző lépés reakcióelegyéből kiszűrt katalizátorhoz. Többféle oldószer és bázis kombinációját is kipróbáltam a visszaforgathatóság tesztelésére.

A reakcióelegyek vizsgálatát követően megállapítottam, hogy a heterogén katalizátor DMF oldószer és Et₃N bázis alkalmazásakor 100°C-on és 30 baron kivitelezett reakció esetén 10 körön keresztül kiváló teljesítményt nyújtott az aminokarbonilezések során (30. ábra). Az első, második és ötödik kísérlet reakcióelegyét feltártam, a mintákban a palládiumtartalmat ICP-OES módszerrel határozták meg. Az értékek alapján a palládium-lemosódás első körben az eredeti mennyiség 1,7%-ának, a második körben 2,4%-nak, az ötödik körben 4,4%-nak adódott (4. táblázat).



30. ábra: Katalizátor visszaforgathatósága DMF és Et₃N felhasználásával (100°C, 30 bar)

4. táblázat Az újrafelhasználhatósági kísérletek elegyeiből meghatározott palládium-lemosódás^a

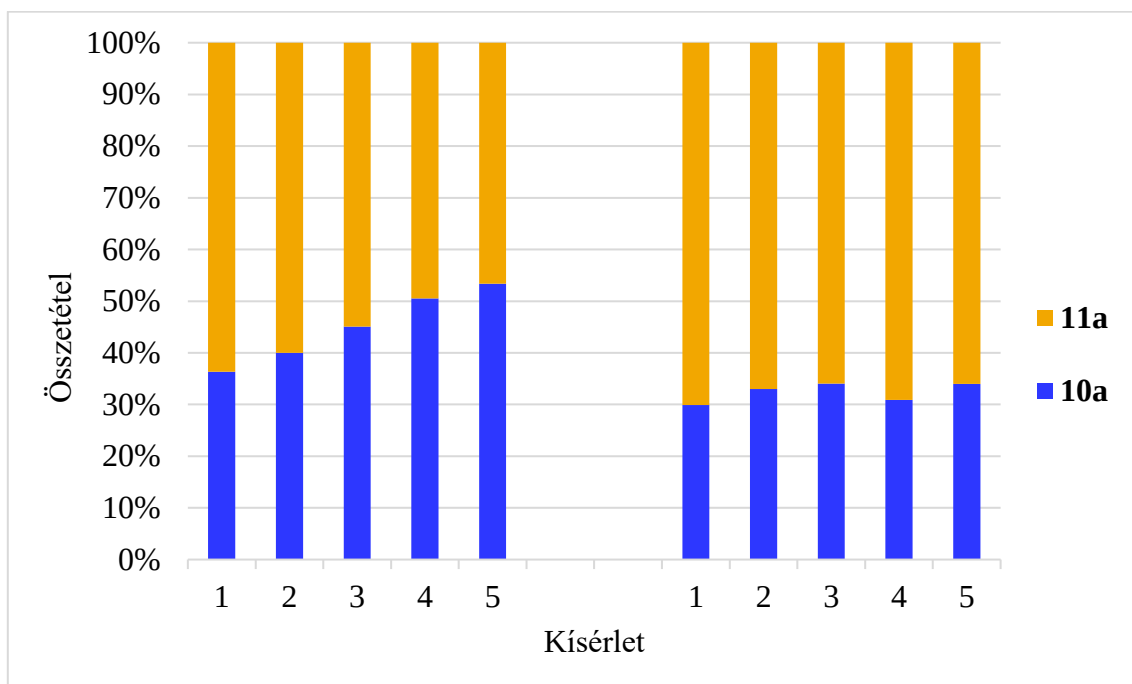
	T (°C)	p (bar)	Oldószer	Bázis	Kísérlet	Pd-lemosódás (%) ^b
1 ^c	100	30	DMF	Et ₃ N	1	1,7
2 ^c	100	30	DMF	Et ₃ N	2	2,4
3 ^c	100	30	DMF	Et ₃ N	5	4,4
4 ^d	100	30	toluol	DBU	1	<0,5
5 ^d	100	30	toluol	DBU	2	<0,5
6 ^e	100	30	1,4-dioxán	DBU	1	3,2
7 ^e	100	30	1,4-dioxán	DBU	2	0,8
8 ^f	120	5	toluol	DBU	1	2,7
9 ^f	120	5	toluol	DBU	2	0,8
10 ^f	120	5	toluol	DBU	5	<0,5

^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **3a**, 0,25 mmol **7a**, 0,5 mmol bázis, 1 ml oldószer, Pd-katalizátor (2,8 μmol Pd), 7h; ^b: ICP-OES mérés alapján az eredeti katalizátor Pd-tartalmához viszonyítva; ^c: lásd 30. ábra; ^d: lásd 31. ábra (bal); ^e: lásd 31. ábra (jobb); ^f: lásd 32. ábra

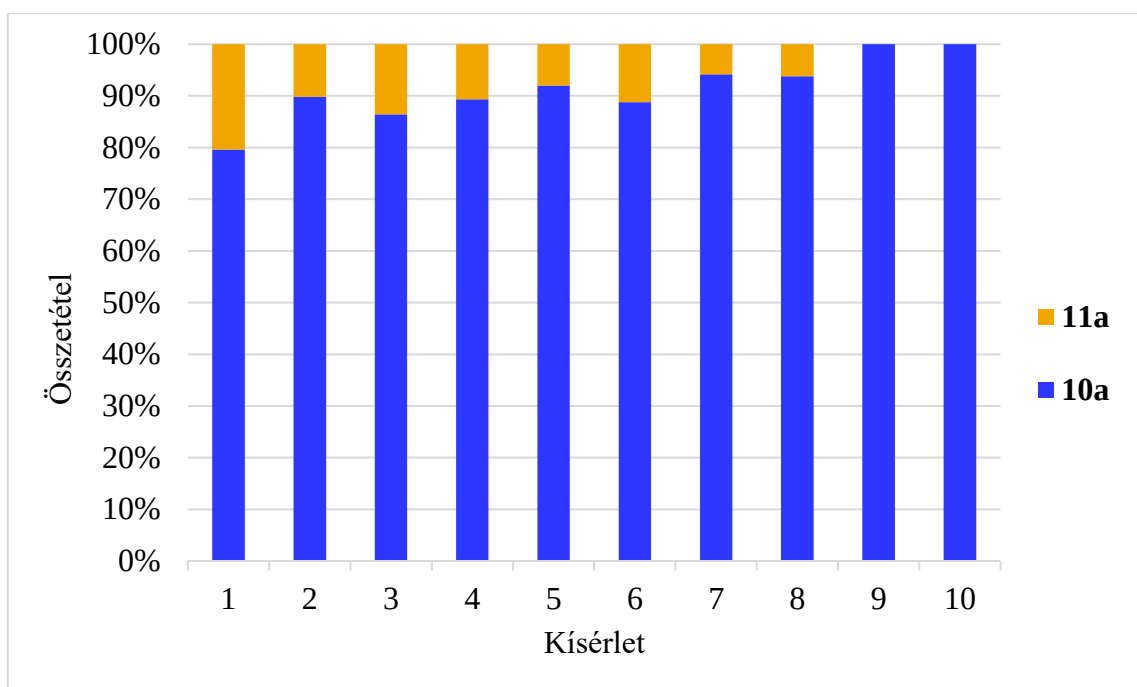
Ezután apoláris oldószerekben, toluolban (31. ábra, bal) és 1,4-dioxánban (jobb) DBU bázis jelenlétében végeztem 5-5 körön keresztül a vizsgálatokat az α-ketoamidoknak kedvező körülmények (100°C, 30 bar) között. Az eredmények alapján mind a két esetben rossz volt a szelektivitás a katalizátor visszaforgatása során is, de a palládium-lemosódás az 1,4-dioxánban végzett kísérletsorozatban csökkenő tendenciát mutatott, míg a toluolban lejátszódó reakciók

elegyeiben kimutatási határérték alatt maradt a fémtartalom. Ezért a monokarbonilezési reakcióban az újrafelhasználhatóságot 10 körön keresztül toluol/DBU rendszerben vizsgáltam, 5 bar szén-monoxid nyomást és 120°C-os hőmérsékletet alkalmazva (32. ábra).

A kísérletsorozat adatait áttekintve megállapítottam, hogy 10 körön keresztül nagy szelektivitással amid keletkezett, aránya a katalizátor többszöri használatával növekedett, míg a palládium-lemosódás csökkenő tendenciát mutatott. Az első körben 2,7%-os, a második körben 0,8%-os, az ötödik körben <0,5%-os volt a lemosódás mértéke (4. táblázat).



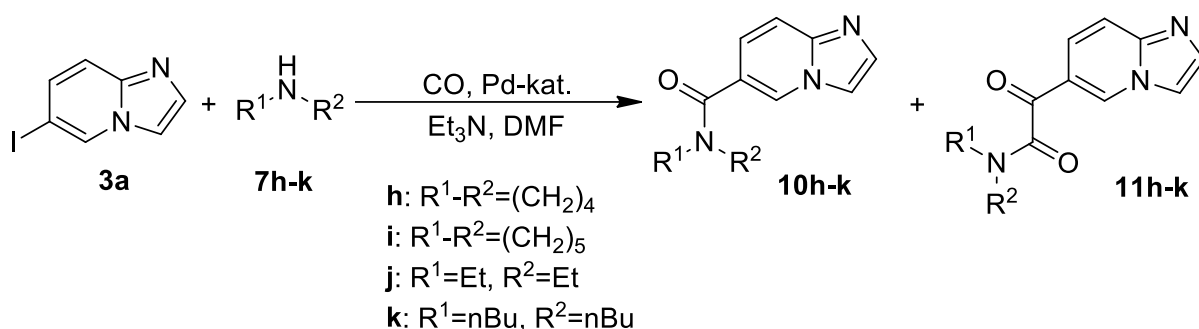
31. ábra: Katalizátor újrafelhasználhatósága toluolban (bal) és 1,4-dioxánban (jobb) DBU bázis felhasználásával (100°C, 30 bar)



32. ábra: Katalizátor újrafelhasználhatósága toluolban DBU bázis felhasználásával (120°C, 5 bar)

5.4.4. 6-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin (3a) aminokarbonilezése alifás aminokkal

Pirrolidin (**7h**), piperidin (**7i**), dietil-amin (**7j**) és dibutil-amin (**7k**) reagensekkel (33. ábra) is elvégeztem az aminokarbonilezési reakciókat (5. táblázat). Az amidok (**10h-k**) előállításához toluolt és DBU-t használtam, körülményeknek 120°C-ot és 5 bar nyomást állítottam be, míg az α -ketoamidok (**11h-k**) szintézisekor DMF-ot és Et₃N-t, valamint 100°C-ot és 30 bar nyomást választottam. A várakozásnak megfelelően mindegyik reakcióban jó szelektivitással keletkeztek amidok (120°C, 5 bar) és α -ketoamidok (100°C, 30 bar). A DMF bomlásával képződő termékek (**11** és **12**) csak nyomokban voltak kimutathatók. A termékek könnyen elválaszthatóak voltak oszlopkromatográfia segítségével. A dietil-amin (**7j**) és főleg a dibutil-amin (**7k**) reakciójában a teljes átalakulás eléréséhez hosszabb reakcióidőt kellett alkalmaznom a kis nyomású kísérletek esetén (9. és 12. sor). A tiszta termékeket ezekből az elegyekből különítettem el.



33. ábra: 6-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3a**) aminokarbonilezése alifás aminokkal

5. táblázat Alifás aminokkal (**7a**, **7h-k**) végzett aminokarbonilezési reakciók eredményei^a

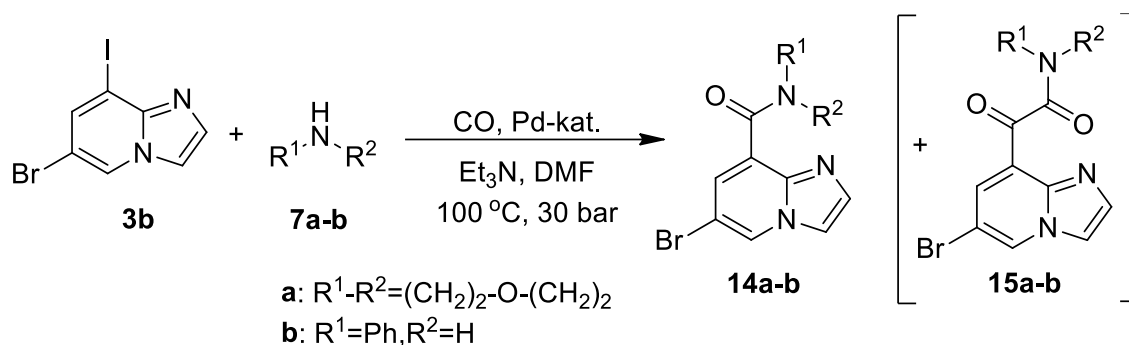
	Reagens	Körülmények	Konverzió (%) ^b	Termékarány (%) ^b			Hozam (%) ^c
				10	11	12+13	
1	7a	A	100	2	97	1	91
2	7a	B	100	82	18	0	75
3	7h	A	99	8	91	1	84
4	7h	B	100	87	13	0	82
5	7i	A	98	3	97	0	80
6	7i	B	100	90	10	0	82
7	7j	A	100	18	82	0	75
8	7j	B	94	81	19	0	-
9 ^d	7j	B	100	83	17	0	76
10	7k	A	100	21	79	0	71
11	7k	B	69	80	20	0	-
12 ^e	7k	B	100	88	12	0	82

^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **3a**, 0,25 mmol **7a/7h-k**, 0,5 mmol bázis, 1 ml oldószer, Pd-katalizátor (2,8 μmol Pd), 7h. A körülmény : Et₃N, DMF, 100°C, 30 bar. B körülmény : DBU, toluol, 120°C, 5 bar. ^b: gázkromatográfiás mérés alapján; ^c: oszlopkromatográfia után; ^d: reakcióidő: 14h; ^e: reakcióidő: 21h

Összességében elmondható, hogy a körülmények megfelelő megválasztásával alifás szekunder amin reakciópartnerek esetén mind az amid-, mind az α-ketoamid típusú termékek jó/kiváló hozammal előállíthatók.

5.4.5. 8-Jódimidazo[1,2-*a*]piridinek (**3b-c**) aminokarbonilezése

A kutatómunkám során 6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3b**) előállításával is foglalkoztam. Aminokarbonilezését a fentiekben tárgyalt trietil-amin bázissal, palládium katalizátorral és DMF oldószerben végeztem, morfolin (**7a**) és anilin (**7b**) reagensekkel (34. ábra, 6. táblázat). Az eredmények összevethetősége érdekében mindkét esetben 100°C-on, 30 bar CO nyomáson dolgoztam.



34. ábra: 6-Bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3b**) aminokarbonilezése morfolinnal (**7a**) és anilinnel (**7b**)

6. táblázat 6-Bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3b**) aminokarbonilezései reakcióinak eredményei^a

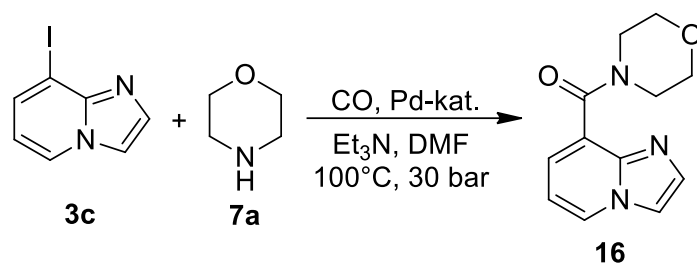
Reagens	Konverzió (%) ^b	Szelektivitás (%) ^b		Hozam (%) ^c
		14	15	
7a	100	100	0	85
7b	97	100	0	81

^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **3b**, 0,25 mmol amin (**7a-b**), 0,5 mmol Et₃N, 1 ml DMF, Pd-katalizátor (2,8 μmol Pd), 100°C, 30 bar CO, 7h; ^b: gázkromatográfiás mérés alapján; ^c: oszlopkromatográfia után

A kísérletek elvégzése után a vizsgálatok kimutatták, hogy a reakciók sikeresek voltak. Az anilinnel (**7b**) végzett reakcióban elvárásaimnak megfelelően csak az amid termék (**14b**) keletkezett. A morfolinnal végbement reakció lényeges újdonságot jelentett számomra, a vártak ellenére 100%-os szelektivitás mellett csak az amid (**14a**) keletkezett. Előzetes feltételezéseim alapján a kiindulási anyag (**3b**) szterikus és/vagy elektronikus tulajdonságai adhatnak magyarázatot a várt eredménytől való eltérésre, melyre a későbbiekben térek ki.

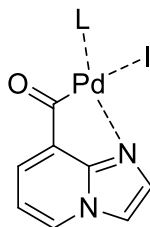
A brómatom cseréjével képződő terméket egyik reakcióban sem sikerült kimutatnom. A megmaradó bróm funkciós csoport lehetőséget ad további csoportok beépítésére Suzuki- vagy Sonogashira-reakciók során. Az anilinnel végzett aminokarbonilezési reakció termékét (**14b**) használtam fel kiindulási vegyületként palládium katalizátor (Pd(II)-acetát) jelenlétében kivitelezett homogén katalitikus Suzuki-kapcsolásban. A kísérletek folyamatban vannak, eddig gázkromatográfia és GC-MS segítségével bizonyítottam a termék jelenlétét a reakcióelegyben. További tervem ezen reakció optimalizálása és tanulmányozása heterogén katalizátor jelenlétében, valamint többféle kapcsolt származék előállítása.

A szelektív amidképződés tanulmányozása érdekében 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3c**) felhasználásával is elvégeztem az aminokarbonilezési reakciót (35. ábra). Ekkor szintén csak az amid (**16**) keletkezését figyeltem meg, a termék hozama 83%-nak adódott.



35. ábra: 8-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3c**) aminokarbonilezése morfolinnal (**7a**)

A 8-bróm-6-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3b**) vegyület reakciókészségét befolyásolhatja a 6-bróm szubsztituens elektronikus hatása vagy a jódnak a másik származéktól (**3a**) eltérő helyzete. A **16** amid kizárólagos keletkezése a 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3c**) aminokarbonilezése során azt mutatja, hogy nem a bróm szubsztituens a felelős a szelektivitás változásáért. Meg kell jegyezni azt is, hogy a kutatócsoportban 1-jódnaftalinnal végzett aminokarbonilezési reakcióban csökkent ugyan az α -ketoamid aránya a termékelegyben, de továbbra is az képződött nagyobb mennyiségben. [58] Tehát a kondenzált gyűrű nem zárja ki a kettős karbonilezés lehetőségét. Így elképzelhető, hogy a kiindulási vegyületek (**3b-c**) 1-es pozíciójában lévő nitrogén koordinálódik az acil-komplex fématomjához (36. ábra), ezáltal gátolva a második szén-monoxid beépülését.



36. ábra: A palládium feltételezett koordinációja a 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin 1-es helyzetű nitrogénatomjához.

6. Metodikai rész

6.1. Kísérletek kivitelezése

2-Amino-5-jódpiridin előállítása: Egy gömblombikba bemértem a szilárd komponenseket, a 2-aminopiridint (1 mmol; 94 mg), a jódot (0,4 mmol; 101,6 mg) és a jódsavat (0,2 mmol; 35,2 mg), ezt követően belehelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a vizet (0,02 mmol; 360 μ l) és 0,4 ml etanolt. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 2 órára. A reakcióidő végét követően az elegyet bepároltam. Ezután DKM, telített Na₂S₂O₃-oldat, majd telített Na₂CO₃-oldat felhasználásával extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel elválasztottam a terméket (állófázis: szilikagél, eluens: toluol/etil-acetát = 1/10). 51 %-os hozamot értem el.

2-Amino-5-bróm-3-jódpiridin előállítása: Egy gömblombikba bemértem a szilárd komponenseket, a 2-amino-5-brómpiridint (0,2 mmol; 34,6 mg), a jódot (0,08 mmol; 203,2 mg) és a jódsavat (0,04 mmol; 70,4 mg), ezt követően belehelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a jégecetet (2 mmol; 115 μ l), a vizet (0,02 mmol; 360 μ l) és a H₂SO₄-at (96%) (0,065 mmol; 3,5 μ l). A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 2 órára. A reakcióidő végét követően az elegyet bepároltam. Ezután DKM, telített Na₂S₂O₃-oldat, majd telített Na₂CO₃-oldat felhasználásával extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel elválasztottam a terméket (állófázis: szilikagél, eluens: toluol/etil-acetát = 1/10). 79%-os hozamot értem el.

Cu(I)-bromid-katalizált gyűrűzárás: Egy Schlenk-edénybe bemértem a szilárd komponenseket: a 2-amino-5-jódpiridint (0,1 mmol; 22 mg), a β -nitrosztirolt (0,12 mmol; 17,9 mg), a Cu(I)-bromidot (0,1 mmol; 1,5 mg), ezt követően belehelyeztem a Schlenk-edénybe egy keverőbabát és 0,7 ml DMF-et adtam hozzá. Az elegyet 80°C-os olajfürdőbe helyeztem és 4 órán át kevertem. A reakcióelegy elemzése (VRK, GC és GC-MS vizsgálatok) azt mutatta, hogy a reakció sikertelen volt.

Ag₂CO₃-katalizált gyűrűzárás: Egy Schlenk-edénybe bemértem a szilárd komponenseket: a 2-amino-5-jódpiridint (0,1 mmol; 22 mg), a β -nitrosztirolt (0,12 mmol; 17,9 mg), az Ag₂CO₃-ot (0,1 mmol; 27,9 mg), ezt követően belehelyeztem a Schlenk-edénybe egy keverőbabát és 0,7 ml DMF-et adtam hozzá. Az elegyet 80°C-os olajfürdőbe helyeztem és 4

órán át kevertem. A reakcióelegy elemzése (VRK, GC és GC-MS vizsgálatok) azt mutatta, hogy a reakció sikertelen volt.

Cu(I)-jodid- és cink(II)-klorid-katalizált gyűrűzárás: Egy Schlenk-edénybe bemértem a szilárd komponenseket: a 2-amino-5-jódpiridint (0,2 mmol; 44 mg), a fahéjaldehidet (0,1 mmol; 12,6 μ l), a Cu(I)-jodidot (0,01 mmol; 1,9 mg) és a cink(II)-kloridot (0,01 mmol; 1,4 mg), ezt követően behelyeztem a Schlenk-edénybe egy keverőbabát, majd automata pipetta segítségével a piridint (0,01 mmol; 1 μ l) és 0,7 ml DMSO-t adtam hozzá. Az elegyet 80°C-os olajfürdőbe helyeztem és 4 órán át kevertem. A reakcióidő leteltét követően az elegyet vákuumban szárítottam, majd oszlopkromatográfiás módszerrel próbáltam elválasztani, sikertelenül.

Háromkomponensű (fémmentes) gyűrűzárási reakció: Egy gömblombikba bemértem a 2-amino-5-jódpiridint (1 mmol; 220 mg), ezt követően behelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a 3-fenil-propionaldehidet (1 mmol; 123 μ l), a jégecet (0,025 mmol; 1,5 μ l) és a 4 ml etanolt. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 8 órára. A reakció lejártát követően az elegyet vákuumban szárítottam, majd a komponenseket oszlopkromatográfiás módszerrel próbáltam elválasztani (állófázis: szilikagél, eluens: toluol/etil-acetát/etanol = 10/1/1). A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatok azt mutatták, hogy a termékek retenciós faktora különböző oldószerkeverékekben is azonos, terméket és a mellékterméket a rendelkezésemre álló eszközökkel nem tudtam elválasztani.

6-Jódimidazo[1,2-a]piridin előállítása acetonitrilben: Egy gömblombikba bemértem a 2-amino-5-jódpiridint (0,5 mmol; 110 mg), ezt követően behelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a klóracetaldehidet (50%-os vizes oldat) (0,9 mmol; 115 μ l) és a 11 ml acetonitrilt. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 14 órára. A reakció lejártát követően az elegyet bepároltam, telített Na₂CO₃-oldatot öntöttem hozzá, hogy felszabadítsam a sósavas sóból a terméket, majd DKM-nal extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel (állófázis: szilikagél, eluens: etil-acetát/metanol = 50/1) elválasztottam, a terméket 60%-os hozammal nyertem.

6-Jódimidazo[1,2-a]piridin előállítása etanolban: Egy gömblombikba bemértem a 2-amino-5-jódpiridint (0,5 mmol; 110 mg), ezt követően behelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a klóracetaldehidet (50%-os vizes oldat) (0,9 mmol; 115 μ l) és a 11 ml etanolt. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 8 órára.

A reakció lejártát követően az elegyet vákuumban szárítottam, telített Na_2CO_3 -oldatot öntöttem hozzá, hogy felszabadítsam a sósavas sóból a terméket, majd DKM-nal extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel (állófázis: szilikagél, eluens: etil-acetát/metanol = 50/1) elválasztottam, a terméket 91%-os hozammal nyertem.

6-Bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin előállítása etanolban: Egy gömblombikba bemértem a 2-amino-5-bróm-3-jódpiridint (0,2 mmol; 59,8 mg), ezt követően belehelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a klóracetaldehidet (50%-os vizes oldat) (0,36 mmol; 45,7 μl) és a 4,4 ml etanolt. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 8 órára. A reakció lejártát követően az elegyet bepároltam, telített Na_2CO_3 -oldatot öntöttem hozzá, hogy felszabadítsam a sósavas sóból a terméket, majd DKM-nal extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel (állófázis: szilikagél, eluens: etil-acetát/metanol = 50/1) elválasztottam, a terméket 86%-os hozammal nyertem.

8-Jódimidazo[1,2-*a*]piridin előállítása etanolban: Egy gömblombikba bemértem a 2-amino-3-jódpiridint (0,5 mmol; 110 mg), ezt követően belehelyeztem a lombikba egy keverőbabát. Egy automata pipettával hozzáadagoltam a klóracetaldehidet (50%-os vizes oldat) (0,9 mmol; 115 μl) és a 11 ml etanolt. A reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem 8 órára. A reakció lejártát követően az elegyet vákuumban szárítottam, telített Na_2CO_3 -oldatot öntöttem hozzá, hogy felszabadítsam a sósavas sóból a terméket, majd DKM-nal extraháltam. A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -tal szárítottam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel (állófázis: szilikagél, eluens: etil-acetát/metanol = 50/1) elválasztottam, a terméket 84%-os hozammal nyertem.

N-((3-Trietoxiszilil)-propil)piridinium-jodid ionfolyadék előállítása: Egy Schlenk-edényben inert (argon) atmoszférát alakítottam ki és végig inert körülmények között dolgoztam. Bemértem az acetonitrilt (5 ml), majd a klórpropil-trietoxiszilánt (4,15 mmol; 1 ml), a piridint (4,17 mmol; 340 μl), a kálium-jodidot (6,57 mmol; 1,09 g) végül a tetrabutyl-ammonium-jodidot (0,87 mmol; 320 mg). Ezután az elegyet egy előmelegített olajfürdő fölé helyeztem, ezt követően golyóshűtőt és argonnal töltött labdát helyeztem rá és argonnal öblítettem át a rendszert. Belehelyeztem az olajfürdőbe a lombikot, majd 90°C-on refluxáltam az elegyet 24 órán keresztül. A reakció lejártát követően a reakcióelegyet inert körülmények között forrón szűrtem. A szűrőn fennmaradt sót forró acetonitrillel (2×2 ml) mostam. A szűrletet bepároltam,

így a lombikban citromsárga színű sűrűn folyó ionfolyadékot kaptam, mely pár nap elteltével megszilárdult.

Ionfolyadék rögzítése szilárd hordozó felületére: Egy gömblombikba bemértem inert körülmények között a szilárd komponenseket: a *N*-((3-trietoxiszilil)-propil)piridínium-jodid ionfolyadékot (1,24 mmol; 0,51 g) és az előzetesen kiizzított szilikagélt (1 g) és keverőbabával láttam el, majd 6 ml vízmentes toluolt adtam a rendszerhez, mindezt inert körülmények között. Golyóshűtővel és argon gázzal töltött labdával láttam el a lombikot, majd 110°C-on refluxáltam 24 órán keresztül. A reakcióidő lejártát követően inert körülmények között szűrtem, rendre (3×2 ml) toluollal, metanollal (4 ml) és abszolút éterrel (4 ml) mostam és vákuum alatt szárítottam minimum 8 órát. Az elkészült hordozó citromsárga színű por lett.

Katalizátor hordozóra való rögzítése: Inert körülmények között dolgoztam. Egy gömblombikba bemértem a THF-t (2 ml) az acetonitrilt (2 ml) és a Pd₂(dba)₃·CHCl₃-ot (0,02 mmol; 20,7 mg), ezután legalább 15 percig kevertem az elegyet szobahőmérsékleten. A keverést követően hozzáadtam a hordozót (550 mg), majd szobahőmérsékleten 24 órát kevertem. Az oldószert a reakcióidő letelte után inert szűrővel távolítottam el. Az elkészült katalizátort vákuum alatt szárítottam minimum 8 órát, az így kapott katalizátor barna színű lett. A katalizátor Pd-tartalmát ICP-OES módszerrel határozták meg. A munka folyamán a katalizátort többször előállítottam, Pd-tartalmuk 0,68-0,72 (m/m)% között volt.

Aminokarbonilezési modellreakció: Egy autokláv üvegbetétjébe bemértem a palládiumkatalizátort (2,8 μmol Pd-tartalom), a DMF felét (0,5 ml) adtam hozzá, hogy a katalizátor a lehető legkevesebb ideig érintkezzen levegővel. Automata pipettával hozzáadagoltam a jódbenzolt (0,2 mmol; 22,4 μl), a trietil-amint (0,25 mmol; 35 μl) és a morfolint (0,5 mmol; 44 μl) és a DMF másik felét (0,5 ml). Ezt követően az üvegbetétet behelyeztem az autoklávba, melyet ezután 30 bar nyomásra töltöttem szén-monoxiddal, majd 100°C hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem 3 órára. A reakció lejártát követően fecskendővel elválasztottam a katalizátortól az elegyet, melyet analitikai (GC, GC-MS) módszerekkel vizsgáltam.

Aminokarbonilezés: Egy autokláv üvegbetétjébe bemértem a 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridint/6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridint/8-jódimidazo[1,2-*a*]piridint (0,2 mmol), majd a palládiumkatalizátort (2,8 μmol Pd-tartalom), az oldószer (DMF/toluol/THF/1,4-dioxán) felét (0,5 ml) adtam hozzá, hogy a katalizátor a lehető legkevesebb ideig érintkezzen levegővel. Automata pipettával hozzáadagoltam a bázist (Et₃N/DBU) (0,25 mmol) és a reagenst (0,5

mmol) és az oldószer másik felét (0,5 ml). Ezt követően az üvegbetétet behelyeztem az autoklávba, melyet ezután 5/30 bar nyomásra töltöttem szén-monoxiddal, majd 100/120°C hőmérsékletű olajfürdőbe helyeztem általában 7 órára. A reakció lejártát követően fecskendővel elválasztottam a katalizátortól az elegyet, melyet analitikai (GC, GC-MS) módszerekkel vizsgáltam. Végül oszlopkromatográfiás módszerrel választottam a termékeket (állófázis: szilikagél, eluens: etil-acetát/metanol = 3/1 (**10a**, **10h**); kloroform/etil-acetát/metanol = 10/2/1 (**10b**); diklórmétán/etil-acetát/metanol = 8/5/2 (**10d**); diklórmétán/etil-acetát/metanol = 16/10/1 (**10e**); etil-acetát/metanol = 10/1 (**10f**); etil-acetát/toluol = 1/1 (**10g**); etil-acetát/etanol = 5/1 (**10i**, **10j**, **11h**); etil-acetát/etanol = 10/1 (**10k**); etil-acetát/toluol/metanol = 5/1/1 (**11a**, **11i**, **11k**, **14a**); etil-acetát/toluol/metanol = 10/2/3 (**11j**); hexán/etil-acetát = 4/1 (**14b**); etil-acetát/metanol = 5/1 (**16**); állófázis: alumínium-oxid, eluens: diklórmétán/etil-acetát/etanol = 16/10/1 (**10c**)).

6.2. Analitikai vizsgálatok

A gázkromatográfiás vizsgálatot a Szerves Kémiai Szintézis és Katalízis Kutatócsoportnál található Hewlett Packard készülékkel (HP4890D) hajtottam végre. A mérés adatai:

- kezdeti hőmérséklet: 100 °C (2 percen keresztül)
- felfűtési sebesség: 20 °C/perc
- véghőmérséklet: 300 °C (10 percen keresztül)

Kolonnák:

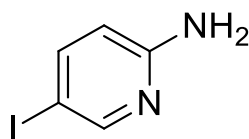
- SPB-1 (30 méter)
- MDN-5 (30 méter)

A GC-MS mérések elkészítéséhez Shimadzu GC-MS-QP2010SE készülék állt rendelkezésemre. Az ^1H NMR és ^{13}C NMR spektrumokat CDCl_3 , illetve DMSO-d_6 oldószerekben, Bruker Avance 400 spektrométeren, 400, illetve 101 MHz-en készítették.

Az ICP-OES méréseket Spectroflame Modula E készüléken végezték. A mintákat a következők szerint készítettem elő: A palládiumkatalizátor esetén 10-15 mg-ot, míg a reakcióelegy vizsgálatához 20-25 mg-ot bemértem egy gömblombikba. A lombik tartalmához 3 ml tömény salétromsavat (65%) adagoltam óvatos rázogatós közben. Az elegyet fűtőkosár fölé helyeztem egy elszívófülkében, majd kettő Vigreux-hűtőt szereltem a lombikra. A lombikot elhelyeztem a fűtőkosárba, melyet utána 200°C-ra állítottam be. Három óra elteltével a fűtést megszüntettem, a lombik tartalmát lehűlés után áttöltöttem egy 25 ml-es mérőlombikba, desztillált vízzel átmostam a minta maradékát, majd desztillált vízzel jelre állítottam a mérőlombikot.

6.2.1. Az előállított vegyületek analitikai adatai:

2-amino-5-jódpiridin:



2a

Hozam: 51% (sárga kristály); Op.: 128-131 °C; R_f: 0,70 (EtOAc/toluol = 10/1)

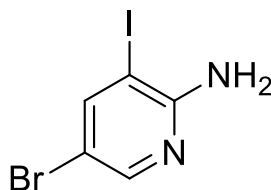
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 4,32 (brs, 2H), 6,37 (dd, *J* = 8,6 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,2 (dd, *J* = 2,2 Hz, 0,7 Hz, 1H)

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 158,0; 154,2; 146,3; 111,8; 78,5

MS m/z (rel. int. %): 220 [M]⁺ (83); 127 (32); 93 (23); 66 (100); 50 (35); 39 (70)

IR: (cm⁻¹) 822; 995; 1142; 1258; 1315; 1381; 1547; 1584; 2361; 3146; 3393

2-amino-5-bróm-3-jódpiridin:



2b

Hozam: 79% (halványsárga kristály); Op.: 110-112 °C; R_f: 0,63 (toluol/EtOAc = 2/1)

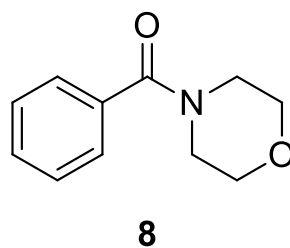
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H); 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H)

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 156,5; 148,6; 148,3; 107,4; 77,7

MS m/z (rel. int. %): 297/299 [M]⁺ (72); 195/197 (10); 127 (43); 92 (52); 66 (100); 50 (17); 39 (67)

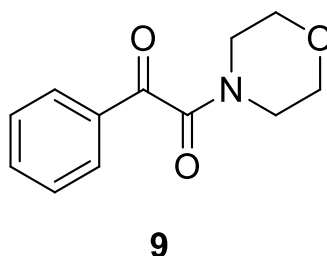
IR: (cm⁻¹) 629; 671; 741; 895; 1016; 1238; 1454; 1566; 1616; 2349; 3144; 3265; 3447

morfolino(fenil)metanon:



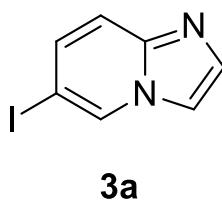
MS m/z (rel. int. %): 191[M]⁺ (11); 190 (34); 176 (9); 160 (6); 105 (100); 86 (12); 77 (68); 51 (24)

1-morfolino-2-feniletán-1,2-dion:



MS m/z (rel. int. %): 219 [M]⁺ (6); 114 (11); 105 (100); 86 (4); 77 (54); 70 (26); 51 (22)

6-jódimidazo[1,2-a]piridin:



Hozam: 91% (halványsárga kristály); Op.: 127-130 °C; R_f: 0,42 (EtOAc/MeOH = 50/1)

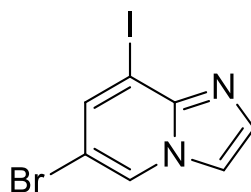
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (dd, *J* = 1,6 Hz, 0,9 Hz, 1H); 7,59 (brs, 1H); 7,53 (brs, 1H); 7,42 (dd, *J* = 9,4 Hz, 0,8 Hz, 1H); 7,32 (dd, *J* = 9,4 Hz, 1,6 Hz, 1H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 144,2 ; 134,1; 132,5; 130,8; 119,1; 112,3; 75,4

MS m/z (rel. int. %): 244 [M]⁺ (38); 127 (100); 117 (31); 90 (33); 76 (9); 63 (8); 52 (38); 38 (48)

IR: (cm⁻¹) 713; 721; 799; 829; 874; 1130; 1306; 1337; 1417; 1501; 3063; 3105; 3125

6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin:



3b

Hozam: 86% (világos barna kristály); Op.: 145-147 °C; R_f: 0,80 (EtOAc/MeOH = 50/1)

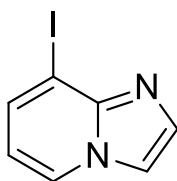
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,68 (s, 2H, 2-H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 143,8; 136,5; 134,8; 126,2; 114,9; 106,8; 85,0

MS *m/z* (rel. int. %): 322/324 [M]⁺ (69); 195/197 (14); 168/170 (17); 143 (15); 127 (84); 116 (53); 89 (39); 62 (100); 52 (31); 38 (53)

IR: (cm⁻¹) 718; 818; 860; 903; 1070; 1146; 1202; 1296; 1319; 1481; 1499; 3065; 3102

8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin:



3c

Hozam: 84% (halványzöld kristály); Op.: 115-117 °C; R_f: 0,56 (EtOAc/MeOH = 50/1)

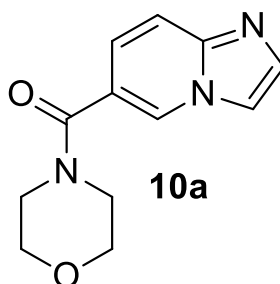
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (dd, *J* = 6,9, 1,1 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 7,65 (dd, *J* = 6,9 Hz, 1,1 Hz, 1H); 6,53 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ = 144,9; 133,9; 126,1; 114,5; 113,3; 84,5

MS *m/z* (rel. int. %): 244 [M]⁺ (100); 127 (13); 117 (48); 90 (67); 63 (36); 62 (13); 39 (24)

IR: (cm⁻¹) 721; 738; 763; 771; 825; 894; 1138; 1204; 1300; 1494; 1618; 3026; 3092; 3129

imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(morfolino)metanon:



Hozam: 75% (halványsárga kristály); Op.: 149–151 °C; R_f: 0,55 (EtOAc/EtOH = 3/1)

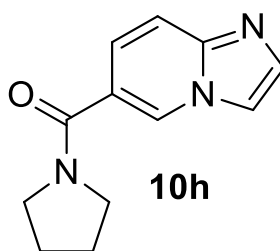
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃, 227K) δ: 8,42 (dd, *J* = 1,8 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,62–7,66 (m, 1H); 7,17 (dd, *J* = 9,3 Hz, 1,8 Hz, 1H); 3,80 (brs, 4H); 3,65 – 3,71 (m, 2H); 3,54 – 3,59 (m, 2H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃, 227K) δ: 167,3; 144,6; 134,9; 126,9; 123,1; 120,6; 117,4; 113,6; 66,8; 66,7; 48,3; 42,7

MS *m/z* (rel. int. %): 231 [M]⁺ (39); 159 (12); 145 (100); 117 (76); 90 (52); 73 (48); 63 (47); 56 (100); 41 (39)

IR: (cm⁻¹) 744; 1024; 1113; 1222; 1286; 1311; 1425; 1438; 1463; 1620; 1643; 2856; 2920; 2966; 3092

imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(pirrolidin-1-il)metanon:



Hozam: 82% (halványsárga kristály); Op.: 94–96 °C; R_f: 0,24 (EtOAc/MeOH = 3/1)

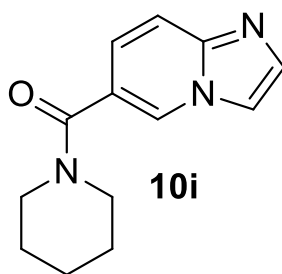
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (dd, *J* = 1,6 Hz, 0,9 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,59–7,62 (m, 2H); 7,32 (dd, *J* = 9,3 Hz, 1,6 Hz, 1H); 3,60–3,69 (m, 2H); 3,48–3,57 (m, 2H); 1,88–2,01 (m, 4H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃, 227K) δ: 166,5; 145,1; 134,9; 126,7; 123,5; 122,8; 117,3; 113,3; 49,8; 46,7; 26,7; 24,5

MS m/z (rel. int. %): 215 [M]⁺ (15); 145 (56); 117 (59); 90 (29); 73 (5); 63 (26); 56 (10); 41 (100); 39 (55)

IR: (cm⁻¹) 715; 732; 1140; 1311; 1423; 1435; 1456; 1506; 1539; 1558; 1606; 1635; 1645; 2875; 2981; 3088; 3130

imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(piperidin-1-il)metanon:



Hozam: 82% (barnás olaj); R_f: 0,26 (EtOAc/EtOH = 5/1)

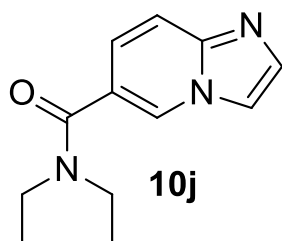
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃, 233K) δ: 8,35 (dd, *J* = 1,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,63–7,64 (brs, 1H); 7,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,15 (dd, *J* = 9,2 Hz, 1,5 Hz, 1H); 3,63–3,72 (m, 2H); 3,38–3,46 (m, 2H); 1,61–1,71 (m, 4H); 1,49–1,58 (m, 2H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃, 233K) δ: 167,1; 144,7; 134,6; 126,1; 123,3; 121,7; 117,2; 113,4; 49,0; 43,5; 26,5; 25,4; 24,3

MS m/z (rel. int. %): 229 [M]⁺ (7); 145 (39); 117 (28); 90 (14); 73 (2); 63 (18); 55 (59); 42 (100); 39 (48)

IR: (cm⁻¹) 744; 819; 1006; 1132; 1221; 1288; 1311; 1425; 1444; 1470; 1620; 1641; 2855; 2938; 3089

***N,N*-dietilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



Hozam: 76% (halványsárga kristály), Op.: 55–59 °C, R_f: 0,30 (EtOAc/EtOH = 5/1)

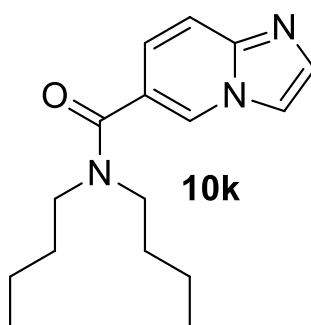
^1H NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 227 K) δ : 8,7 (dd, $J = 1,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H); 7,66–7,72 (m, 3H); 7,25 (dd, $J = 1,6$ Hz, 9,5 Hz, 1H); 3,54 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,35 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CDCl_3 , 227 K) δ : 167,7; 144,2; 133,7; 125,3; 123,8; 122,9; 117,1; 113,6; 43,6; 39,6; 14,5; 12,8

MS m/z (rel. int. %): 217 $[\text{M}]^+$ (29); 146 (19); 145 (100); 118 (31); 117 (47); 90 (21); 72 (11); 63 (14); 42 (9); 39 (8)

IR: (cm^{-1}) 752; 795; 822; 1078; 1134; 1312; 1423; 1456; 1616; 1636; 2928; 2967; 3032; 3099

***N,N*-dibutilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



Hozam: 82% (halványsárga olaj); R_f : 0,34 (EtOAc/EtOH = 10/1)

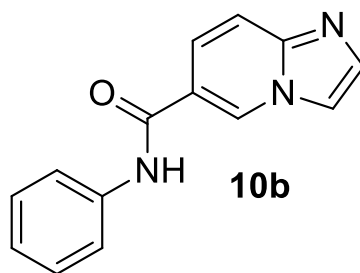
^1H -NMR (400,13 MHz, CDCl_3 , 227 K) δ : 8,28–8,32 (brs, 1H); 7,61–7,70 (m, 3H); 7,11–7,18 (m, 1H); 3,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,54–1,66 (m, 2H); 1,45–1,54 (m, 2H); 1,34 (quart, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,12 (quart, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CDCl_3 , 227 K) δ : 168,1; 144,4; 134,3; 125,3; 123,2; 122,6; 117,3; 113,4; 49,0; 44,7; 30,7; 29,3; 20,3; 19,8; 14,2; 13,9

MS m/z (rel. int. %): 273 $[\text{M}]^+$ (13); 244 (6); 230 (6); 145 (100); 117 (30); 90 (11); 63 (6); 41 (9); 39 (5)

IR: (cm^{-1}) 669; 748; 816; 1217; 1312; 1458; 1618; 1638; 2931; 2949

***N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



Hozam: 84% (halványsárga kristály); Op.: 218–219 °C; R_f: 0,39

(CHCl₃/EtOAc/MeOH = 10/2/1)

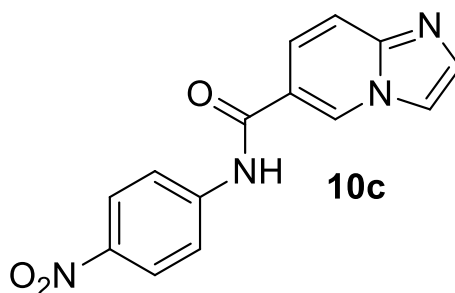
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,24 (s, 1H); 9,26 (brs, 1H); 8,11 (brs, 1H); 7,72–7,79 (m, 3H); 7,69 (brs, 1H); 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,34–7,40 (m, 2H); 7,09–7,15 (m, 1H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 163,4; 143,3; 138,9; 134,6; 128,9; 128,7; 123,8; 123,2; 120,3; 120,2; 116,2; 114,4

MS *m/z* (rel. int. %): 237 [M]⁺ (41); 145 (100); 117 (56); 90 (33); 77 (6); 63 (34); 52 (8); 39 (34)

IR: (cm⁻¹) 742; 813; 1132; 1203; 1238; 1313; 1442; 1494; 1558; 1670; 3032; 3138

***N*-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



Hozam: 78% (halványsárga kristály); Op.: 276–278 °C; R_f: 0,47

(CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 16/10/1)

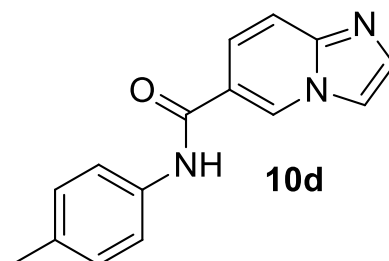
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,99 (s, 1H); 9,39 (brs, 1H); 8,26–8,33 (m, 2H); 8,17 (s, 1H); 8,04–8,11 (m, 2H); 7,85 (dd, *J* = 9,4 Hz, 1,8 Hz, 1H); 7,78 (brs, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164,0; 145,2; 144,1; 142,6; 133,5; 129,7; 124,8; 124,2; 120,1; 119,9; 115,8; 114,7

MS m/z (rel. int. %): 282 [M]⁺ (4); 237 (26); 145 (69); 117 (48); 92 (26); 90 (45); 73 (26); 65 (100); 52 (33); 39 (56)

IR: (cm⁻¹) 750; 850; 1315; 1338; 1506; 1541; 1558; 1683; 3064; 3336

***N*-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



Hozam: 67% (halványbarna kristály); Op.: 208–210 °C; R_f: 0,51
(CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 8/5/2)

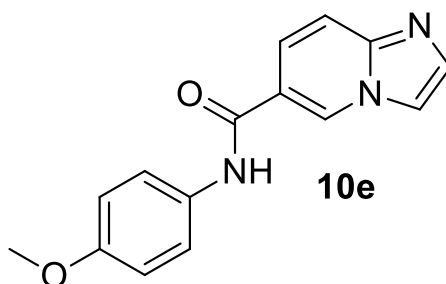
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,32 (s, 1H); 9,28 (dd, *J* = 1,9Hz, 0,9Hz, 1H); 8,13 (brs, 1H); 7,81 (dd, *J* = 9,3Hz, 2,3Hz, 1H); 7,74 (d, 2,3 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 9,3Hz, 1H); 7,63–7,67 (m, 2H); 7,16–7,19 (m, 2H); 2,29 (s, 3H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, DMSO-d₆) δ: 162,8; 143,9; 136,1; 133,2; 132,6; 128,9; 128,7; 123,9; 120,5; 120,19; 115,4; 114,3; 20,3

MS m/z (rel. int. %): 251 [M]⁺ (26); 145 (92); 117 (87); 106 (62); 90 (59); 77 (100); 65 (52); 52 (37); 39 (37)

IR: (cm⁻¹) 750; 808; 1122; 1309; 1512; 1602; 1618; 1664; 2931; 3032; 3292

***N*-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



Hozam: 64% (halványbarna kristály); Op.: 210–213 °C; R_f: 0,47
(CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 16/10/1)

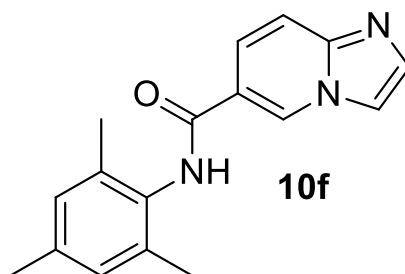
^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,28 (s, 1H); 9,28 (brs, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,81 (dd, J = 9,4 Hz, 1,7 Hz, 1H); 7,74 (brs, 1H); 7,65–7,72 (m, 3H); 6,92–6,97 (m, 2H); 3,75 (s, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 162,8; 155,7; 144,2; 133,6; 131,9; 128,8; 123,9; 122,0; 120,6; 115,7; 114,5; 113,8; 55,2

MS m/z (rel. int. %): 267 $[\text{M}]^+$ (19); 223 (16); 178 (5); 145 (24); 133 (12); 122 (33); 117 (21); 90 (16); 73 (100); 63 (13); 52 (25)

IR: (cm^{-1}) 829;1024; 1251; 1515; 1529; 1541; 1622; 1649; 2841; 2968; 3088; 3344

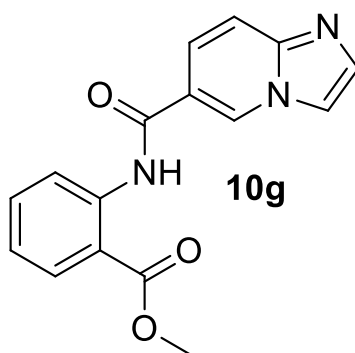
N-mezitilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid



Hozam: 69% (fehér kristály)

MS m/z (rel. int. %): 267 $[\text{M}]^+$ (19); 223 (16); 178 (5); 145 (24); 133 (12); 122 (33); 117 (21); 90 (16); 73 (100); 63 (13); 52 (25)

metil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamido)benzoát



Hozam: 62% (fehér kristály); Op.: 182-183°C; R_f : 0,14 (EtOAc/toluol = 1/1)

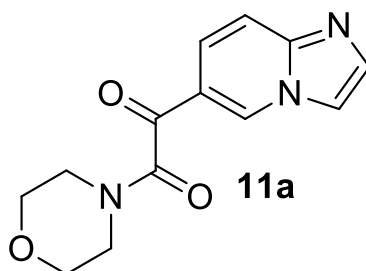
^1H NMR (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 12,14 (s, 1H); 8,98 (dd, J = 1,7 Hz, 1,0 Hz, 1H); 8,88 (dd, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H); 8,10 (ddd, J = 8,1 Hz, 1,6 Hz, 0,4 Hz, 1H); 7,69–7,78 (m, 4H); 7,62 (ddd, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz, 0,3 Hz, 1H); 7,15 (ddd, J = 8,1 Hz, 7,3 Hz, 1,2 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 169,4; 163,2; 145,8; 141,6; 135,4; 135,1; 131,2; 128,6; 123,2; 122,1; 121,1; 120,6; 117,7; 115,3; 113,9; 52,8

MS m/z (rel. int. %): 295 $[\text{M}]^+$ (12); 263 (74); 219 (15); 145 (47); 117 (52); 90 (100); 63 (60); 50 (18); 39 (31)

IR: (cm^{-1}) 664; 696; 752; 810; 1078; 1146; 1271; 1314; 1458; 1508; 1684; 2347; 2963; 3115; 3254

1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-morfolinoetán-1,2-dion:



Hozam: 91% (fehér kristály); Op.: 103–106 °C; R_f: 0,61 (EtOAc/toluol/MeOH = 5/1/1)

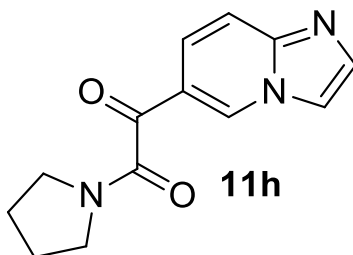
^1H NMR (400,13 MHz, CDCl_3) δ : 8,96 (brs, 1H); 7,63–7,77 (m, 4H); 3,75–3,82 (m, 4H); 3,65–3,71 (m, 2H); 3,42–3,48 (m, 2H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CDCl_3) δ : 187,6; 164,2; 145,9; 135,9; 133,0; 122,6; 120,4; 118,2; 114,4; 66,9; 66,7; 46,7; 42,1

MS m/z (rel. int. %): 259 $[\text{M}]^+$ (19); 145 (100); 117 (74); 90 (51); 70 (52); 63 (58); 56 (55); 42 (65); 39 (19)

IR: (cm^{-1}) 760; 921; 981; 1109; 1172; 1273; 1317; 1435; 1635; 1664; 2866; 2933; 3101; 3144

1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-1-il)etán-1,2-dion:



Hozam: 84% (halványbarna kristály); bomlott 170 °C-on; R_f: 0,43 (EtOAc/MeOH = 5/1)

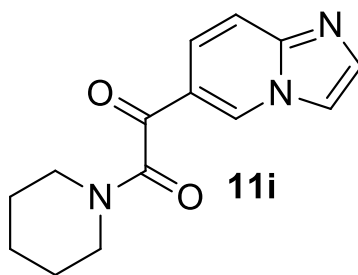
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 9,19 (brs, 1H); 7,81 (dd, *J* = 9,4Hz, 1,7Hz, 1H); 7,68–7,76 (m, 3H); 3,63–3,69 (m, 2H); 3,52–3,59 (m, 2H); 1,94–2,02 (m, 4H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 187,5; 163,1; 145,5; 134,9; 133,6; 123,7; 120,7; 117,7; 114,5; 47,4; 46,1; 26,2; 24,0

MS *m/z* (rel. int. %): 243 [M]⁺ (16); 145 (47); 117 (67); 98 (65); 90 (52); 70 (12); 63 (57); 55 (100); 41 (66); 39 (52)

IR: (cm⁻¹) 692; 748; 1124; 1167; 1294; 1315; 1431; 1456; 1506; 1521; 1628; 1683; 2879; 2974

1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperidin-1-il)etán-1,2-dion:



Hozam: 79% (halványbarna kristály); Op.: 58–60 °C; R_f: 0,61 (EtOAc/toluol/MeOH = 5/1/1)

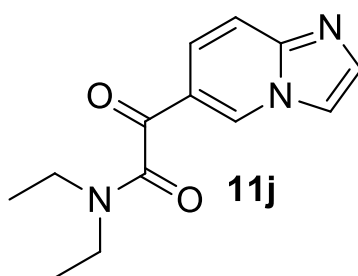
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,90 (dd, *J* = 1,6Hz, 1,0Hz, 1H); 7,66–7,75 (m, 4H); 3,70–3,74 (m, 2H); 3,34–3,38 (m, 2H); 1,69–1,75 (m, 4H); 1,57–1,64 (m, 2H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 188,6; 164,3; 145,8; 135,8; 132,6; 122,6; 120,5; 118,0; 114,4; 47,4; 42,7; 26,4; 25,6; 24,4

MS m/z (rel. int. %): 257 [M]⁺ (8); 145 (46); 117 (89); 112 (54); 90 (52); 69 (66); 63 (47); 56 (37); 41 (100); 39 (53)

IR: (cm⁻¹) 758; 822; 852; 875; 914; 974; 1121; 1175; 1250; 1304; 1433; 1628; 1665; 2870; 2947; 3145

***N,N*-diethyl-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid:**



Hozam: 75% (halványbarna kristály); Op.: 89–91 °C; R_f: 0,60 (EtOAc/toluol/MeOH = 10/2/3)

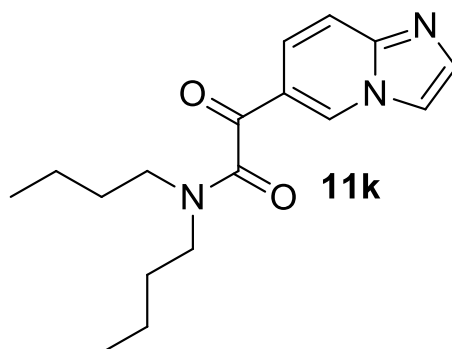
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (dd, *J* = 1,7, 1,1 Hz, 1H); 7,66–7,73 (m, 4H); 3,56 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 188,4; 165,6; 146,0; 136,1; 132,6; 122,6; 120,4; 118,2; 114,3; 42,6; 39,5; 14,5 ; 13,0

MS m/z (rel. int. %): 245 [M]⁺ (23); 217 (19); 145 (73); 117 (45); 100 (99); 90 (27); 72 (100); 63 (26); 56 (4); 44 (32); 42 (10); 39 (11)

IR: (cm⁻¹) 738; 767; 849; 1020; 1113; 1261; 1311; 1431; 1624; 1633; 1658; 2937; 2976; 3155

***N,N*-dibutil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid:**



Hozam: 71% (halványbarna kristály); Op.: 71–72 °C; R_f: 0,65 (EtOAc/toluol/MeOH = 5/1/1)

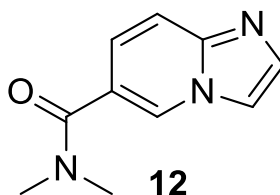
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,88 (dd, *J* = 1,4 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,66–7,75 (m, 4H, 2-H); 3,47–3,52 (m, 2H); 3,18–3,24 (m, 2H); 1,62–1,70 (m, 2H); 1,52–1,60 (m, 2H); 1,41 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,21 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 188,3; 165,9; 145,9; 135,9; 132,5; 122,9; 120,6; 118,1; 114,3; 47,8; 44,7; 31,0; 29,6; 20,4; 20,0; 14,0; 13,8

MS *m/z* (rel. int. %): 301 [M]⁺ (8); 273 (9); 156 (30); 145 (41); 117 (28); 100 (21); 90 (13); 63 (9); 57 (100); 41 (35); 39 (7)

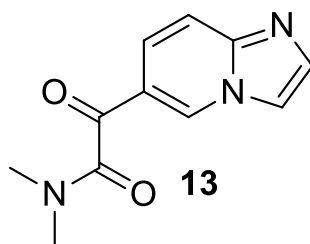
IR: (cm⁻¹) 679; 738; 871; 949; 1182; 1282; 1313; 1429; 1630; 1636; 1683; 2866; 2955; 3098

***N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid:**



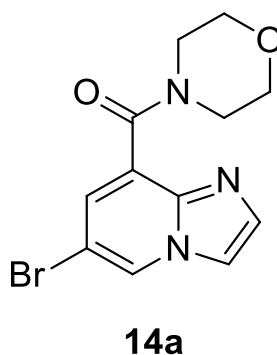
MS *m/z* (rel. int. %): 89 [M]⁺ (38); 145 (95); 117 (79); 90 (27); 73 (11); 63 (37); 52 (14); 42 (100); 39 (14)

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-*N,N*-dimetil-2-oxoacetamid:



MS m/z (rel. int. %): 217 [M]⁺ (8); 145 (27); 117 (29); 90 (15); 72 (100); 63 (20); 56 (18); 42 (60); 39 (6).

(6-brómimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-(morfolino)metanon:



Hozam: 85% (barna kristály); Op.: 164–167 °C; R_f: 0,51 (EtOAc/toluol/MeOH = 5/1/1)

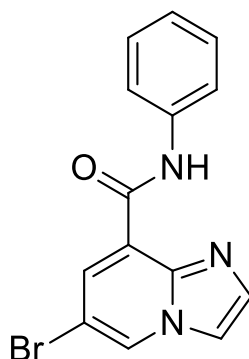
¹H-NMR (400,13 MHz, CDCl₃) δ: 8,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H); 7,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 3,86–3,92 (m, 2H); 3,80–3,85 (m, 2H); 3,63–3,70 (m, 2H); 3,29–3,37 (m, 2H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃) δ: 164,3; 140,4; 135,1; 127,0; 126,8; 126,6; 113,3; 106,6; 67,0; 66,8; 47,8; 42,7

MS m/z (rel. int. %): 309/311 [M]⁺ (1); 195/197 (13); 117 (13); 89 (11); 76 (4); 62 (13); 56 (100); 54 (21); 42 (25); 39 (4)

IR: (cm⁻¹) 715; 825; 995; 1107; 1141; 1207; 1281; 1300; 1437; 1458; 1491; 1546; 1624; 2853; 2905; 3036

6-bróm-N-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-karboxamid:



14b

Hozam: 81% (halványsárga kristály); Op.: 204–207 °C; R_f: 0,47 (hexán/EtOAc = 4/1)

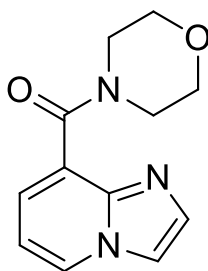
¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,25 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 8,12 (brs, 1H); 8,08 (brs, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,17 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H)

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159,3; 140,9; 137,9; 132,9; 130,4; 129,8; 128,9 (2C); 124,2; 120,7; 119,6 (2C); 114,6; 105,4

MS *m/z* (rel. int. %): 315/317 [*M*]⁺ (2); 195/197 (5); 168/170 (1); 143 (3); 117 (12); 91 (27); 77 (10); 73 (46); 65 (100); 51 (14); 39 (42)

IR: (cm⁻¹) 721; 752; 810; 870; 902; 923; 1022; 1076 1148; 1224; 1276; 1302; 1313; 1489; 1564; 1599; 1667; 3064; 3086; 3111; 3136

imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il(morfolino)metanon:



16

Hozam: 83% (halványbarna kristály); Op.: 137–140 °C; R_f: 0,27 (EtOAc/MeOH = 5/1)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,62 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 8,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,25 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 3,68 (brs, 4H); 3,52 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H); 3,15 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,0; 141,0; 133,5; 127,8; 125,2; 123,1; 113,8; 111,7; 66,3; 66,0; 47,11; 41,9

MS m/z (rel. int. %): 231 $[\text{M}]^+$ (4); 145 (21); 118 (100); 90 (17); 63 (7); 56 (5); 42 (2) 39 (5)

IR: (cm^{-1}) 716; 752; 993; 1105; 1219; 1284; 1310; 1456; 1645; 2857; 2962; 3101; 3142

Összefoglalás

A kémiai kutatás kiemelkedően fontos területe napjainkban a különféle heterociklusos vegyületek előállítása és funkcionálizálása. Számos oxigén- és nitrogéntartalmú heteroaromás vegyületet alkalmaznak gyógyszerek alapanyagaként szerteágazó biológiai hatásaik miatt. Kutatásom során egy nitrogéntartalmú heterociklus, az imidazo[1,2-*a*]piridin származékainak előállítását vizsgáltam. Legfőbb célom volt az imidazopiridin vázas amid- és α -ketoamid származékok előállítása, gazdasági és környezetvédelmi szempontokat figyelembe véve kerestem (és fejlesztettem) módszert. Kutatásom során az irodalomban már ismert, biológiai aktivitással rendelkező molekulák szerkezetét alapul véve, azok módosításával új, potenciálisan farmakológiailag aktív vegyületek szintézisét valósítottam meg.

Egy szabadalomban leírt, klóracetaldehidet alkalmazó szintézist alapul véve jó hozammal tudtam előállítani a kiindulási vegyületként szolgáló jódtartalmú imidazo[1,2-*a*]piridin származékokat. Az eredetileg alkalmazott acetonitril oldószert etanolra cserélve kiemelkedő hozammal nyertem termékeket.

Következő célom az imidazo[1,2-*a*]piridin származékok további funkcionálizálása volt aminokarbonilezési reakciókban, heterogén katalizátor alkalmazásával. Az aminokarbonilezési reakciókat számos aromás és alifás aminnal elvégeztem, az analitikai vizsgálatok alapján a legtöbb reakció sikeres volt. A kísérletek során az aromás aminokkal végzett reakciók terméke az amid típusú vegyület volt mind kis, mind magas szén-monoxid nyomáson. Az aromás származékok szintézise mellett alifás aminok reakcióját is tanulmányoztam. Megállapítottam, hogy DMF-ben mindkét vizsgált körülmény esetén az α -ketoamid típusú vegyületek keletkeztek nagyobb mennyiségben. A megfelelő amidokat DBU bázis jelenlétében, apoláris oldószerekben sikerült fő terméként előállítanom.

A 6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin aminokarbonilezési reakcióit 30 bar CO nyomáson végeztem el az összehasonlíthatóság kedvéért. Az anilinnel végzett reakció elvárásaimnak megfelelően ment végbe, míg a morfolin esetén az α -ketoamid keletkezése helyett tisztán az amid típusú vegyület képződött. Az utóbbi reakciót megismételtem 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin felhasználásával, aminek eredménye szintén az amid típusú származék lett. A vártaktól való eltérés oka az imidazo[1,2-*a*]piridin váz 1-es pozíciójában lévő nitrogén lehet, amely valószínűleg koordinálódik a palládiumhoz, ezáltal gátolva a második szén-monoxid beépülését a molekulába.

Megállapítottam, hogy a kutatócsoportban korábban kifejlesztett szilikagélhez rögzített palládiumkatalizátor alkalmas a 6-jód- és 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin aminokarbonilezésére különböző körülmények között. A kísérletek eredménye alapján a katalizátor többszöri felhasználásra alkalmas mind mono-, mind kettős aminokarbonilezés esetén, minimális fémlemosódás mellett. Ezáltal gazdasági és környezetvédelmi megfontolásból is kiváló lehet.

Összességében elmondható, hogy hatékony módszert találtam a számomra szükséges jódtartalmú imidazopiridinek előállítására, majd ezen vegyületek aminokarbonilezési reakcióját eredményesen valósítottam meg.

További célom a 6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridinből kiindulva további amidok szintetizálása, valamint ezen termékek Suzuki- és Sonogashira-reakciókban való átalakítása.

Irodalomjegyzék

- [1] Hayakawa, M., Kaizawa, H., Kawaguchi, K. I., Ishikawa, N., Koizumi, T., Ohishi, T., & Workman, P. (2007). Synthesis and biological evaluation of imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives as novel PI3 kinase p110 α inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 403-412.
- [2] Adamcsik, B., Nagy, E., Urbán, B., Szabó, P., Pekker, P., & Skoda-Földes, R. (2020). Palladium nanoparticles on a pyridinium supported ionic liquid phase: A recyclable and low-leaching palladium catalyst for aminocarbonylation reactions. *RSC Advances*, 10(40), 23988-23998.
- [3] Mohan, D. C., Rao, S. N., Ravi, C. & Adimurthy, S. (2014). Copper(I)iodide catalyzed aerobic oxidative C-N and C-S bond formations through C-H activation: Synthesis of functionalized imidazo[1, 2-*a*]pyridines. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 3(5), 609-613.
- [4] Yet, L. (2018). Bicyclic pyridines containing ring-junction nitrogen. *Privileged structures in drug discovery: medicinal chemistry and synthesis*, pp. 481-535. John Wiley and Sons, Inc.
- [5] Bagdi, A. K., Santra, S., Monir, K., & Hajra, A. (2015). Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: A decade update. *Chemical Communications*, 51(9), 1555-1575.
- [6] Heravi, M. M., & Zadsirjan, V. (2020). Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: An overview. *RSC Advances*, 10(72), 44247-44311.
- [7] Tschitschibabin, A. E. (1925). Zur Tautomerie des α -aminopyridins, IV. Mitteilung: Eine darstellungsmethode des pyrimidazols und seiner homologen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 58(8), 1704-1706.
- [8] Sofi, F. A., Gogde, K., Mukherjee, D., & Masoodi, M. H. (2023). Sustainable approaches towards the synthesis of functionalized imidazo[1,2-*a*]pyridines: Recent advancements. *Journal of Molecular Structure*, 137012.
- [9] Wang, Y., Jiang, M., Liu, B., Xianzhang, W., Yumeng, Z., & Yao, L. (2024). Synthesis of fused imidazoles and pyrimidinones from 2-aminoazines. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 13(3), e202300626.
- [10] Keating, G. M. (2005). Zolpidem: A review of its use in the management of insomnia.

CNS Drugs, 19(1), 65-89.

- [11] Sanger, D. J. (1995). Behavioural effects of novel benzodiazepine (ω) receptor agonists and partial agonists: Increases in punished responding and antagonism of the pentylenetetrazole cue. *Behavioural Pharmacology*, 6(2), 116-126.
- [12] Mizushige, K., Ueda, T., Yukiiri, K., & Suzuki, H. (2002). Olprinone: A phosphodiesterase III inhibitor with positive inotropic and vasodilator effects. *Cardiovascular Drug Reviews*, 20(3), 163-174.
- [13] Amin, K., Dahlström, M., Nordberg, P., & Starke, I. (2001). US6,313,137.
- [14] Mikami, T., Ochi, Y., Suzuki, K., Saito, T., Sugie, Y., & Sakakibara, M. (2008). CJ-033,466, 5-Amino-6-chloro-N-[(1-isobutylpiperidin-4-yl)methyl]-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridine-8-carboxamide, a novel and selective 5-hydroxytryptamine 4 receptor partial agonist: Pharmacological profile in vitro and gastroprokinetic effect in conscious dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 325 (1) 190-199.
- [15] Hand, E. S., & Paudler, W. W. (1982). Mechanism of the reaction of 2-haloketones with 2-aminopyridine. *Tetrahedron*, 38(1), 49-55.
- [16] Xie, Y. Y., Chen, Z. C., & Zheng, Q. G. (2002). Organic reactions in ionic liquids: Ionic liquid-accelerated cyclocondensation of α -tosyloxyketones with 2-aminopyridine. *Synthesis*, 2002(11), 1505-1508.
- [17] Wu, Z., Pan, Y., & Zhou, X. (2011). Synthesis of 3-arylimidazo[1,2-*a*] pyridines by a catalyst-free cascade process. *Synthesis*, 2011(14), 2255-2260.
- [18] Goel, R., Luxami, V., & Paul, K. (2015). Recent advances in development of imidazo[1,2-*a*]pyrazines: Synthesis, reactivity and their biological applications. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(12), 3525-3555.
- [19] Cao, H., Liu, X., Zhao, L., Cen, J., Lin, J., Zhu, Q., & Fu, M. (2014). One-pot regiospecific synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: A novel, metal-free, three-component reaction for the formation of C–N, C–O, and C–S bonds. *Organic Letters*, 16(1), 146-149.
- [20] Zhai, L. H., Guo, L. H., & Sun, B. W. (2015). Copper-catalyzed intramolecular dehydrogenative cyclization: Direct access to sensitive formyl-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines. *RSC Advances*, 5(113), 93631-93634.

- [21] Santra, S., Bagdi, A. K., Majee, A., & Hajra, A. (2013). Iron(III)-catalyzed cascade reaction between nitroolefins and 2-aminopyridines: Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines and easy access towards zolimidine. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355(6), 1065-1070.
- [22] Bagdi, A. K., Rahman, M., Santra, S., Majee, A., & Hajra, A. (2013). Copper-catalyzed synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines through tandem imine formation-oxidative cyclization under ambient air: One-step synthesis of zolimidine on a gram-scale. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355(9), 1741-1747.
- [23] Talbot, E. P., Richardson, M., McKenna, J. M., & Toste, F. D. (2014). Gold-catalyzed redox synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines using pyridine *n*-oxide and alkynes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356(4), 687-691.
- [24] He, C., Hao, J., Xu, H., Mo, Y., Liu, H., Han, J., & Lei, A. (2012). Heteroaromatic imidazo[1,2-*a*]pyridines synthesis from C–H/N–H oxidative cross-coupling/cyclization. *Chemical Communications*, 48(90), 11073-11075.
- [25] Rasheed, S., Rao, D. N., & Das, P. (2016). Cobalt(II)-Catalyzed C–N bond formation: Synthesis of aryl-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 5(10), 1213-1218.
- [26] Gao, Y., Yin, M., Wu, W., Huang, H., & Jiang, H. (2013). Copper-catalyzed intermolecular oxidative cyclization of halo-alkynes: Synthesis of 2-halo-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines, imidazo[1,2-*a*]pyrazines and imidazo[1,2-*a*]pyrimidines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 355(11-12), 2263-2273.
- [27] Yan, R. L., Yan, H., Ma, C., Ren, Z. Y., Gao, X. A., Huang, G. S., & Liang, Y. M. (2012). Cu(I)-catalyzed synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from aminopyridines and nitroolefins using air as the oxidant. *Journal of Organic Chemistry*, 77(4), 2024-2028.
- [28] Kurteva, V. (2021). Recent progress in metal-free direct synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines *ACS Omega*, 6(51), 35173-35185.
- [29] Beight, D. W., Burkholder, T. P., Decollo, T. V., Godfrey, A. G., Heap, C. R., King, C. H. R., Li, H. Y., Mcmillen, W. T., Sawyer, J. S., Wang, Y., Diefenbacher, C. G., Engler, T. A., Malhotra, S., & Mundla, S. R. (2004) Novel compounds as pharmaceutical agents, WO 2004/050659 A1
- [30] Samanta, S., Jana, S., Mondal, S., Monir, K., Chandra, S. K., & Hajra, A. (2016).

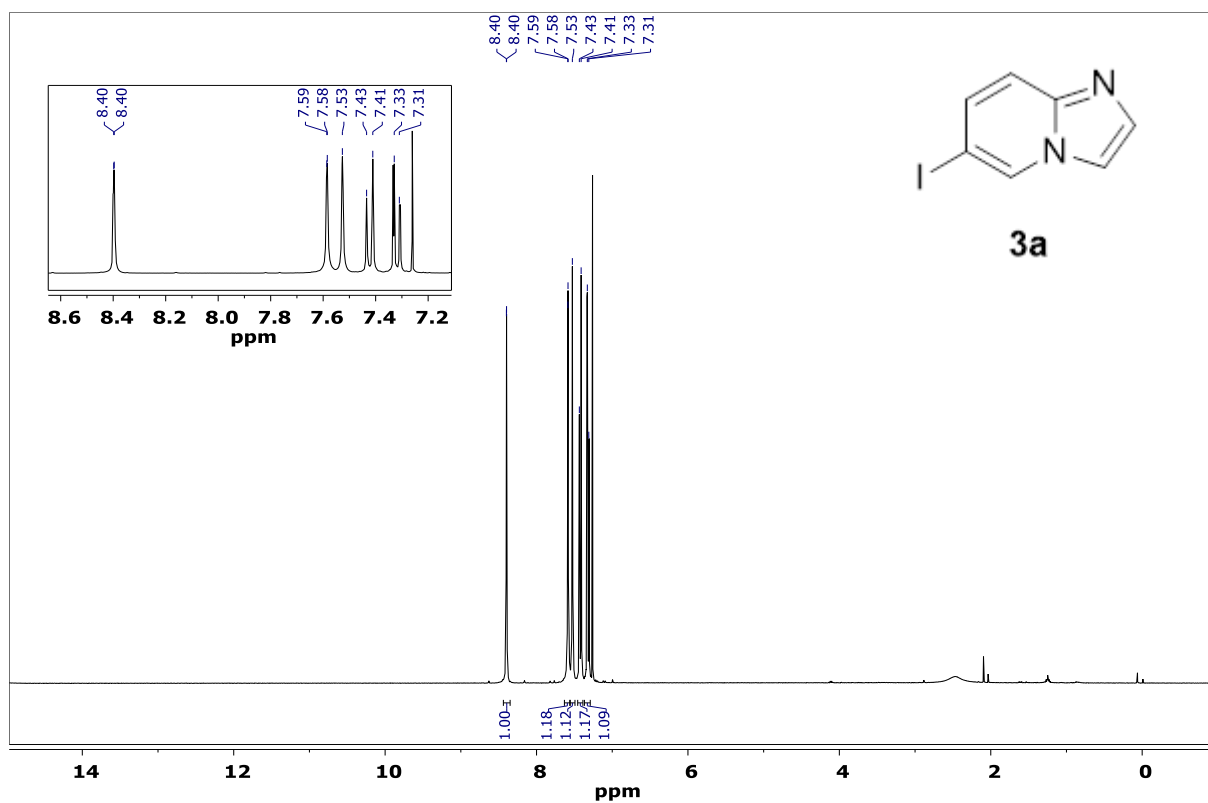
- Switching the regioselectivity in the copper-catalyzed synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(22), 5073-5078.
- [31] Meng, X., Yu, C., Chen, G., & Zhao, P. (2015). Heterogeneous biomimetic aerobic synthesis of 3-imidazo[1,2-*a*]pyridines via CuO x/OMS-2-catalyzed tandem cyclization/iodination and their late-stage functionalization. *Catalysis Science & Technology*, 5(1), 372-379.
- [32] Liu, Y., Wang, W., Han, J., & Sun, J. (2017). A Cu(II)-promoted tandem decarboxylative halogenation and oxidative diamination reaction of 2-aminopyridines with alkynoic acids for the synthesis of 2- haloimidazo[1,2-*a*]pyridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(44), 9311-9318.
- [33] Liu, Y., Zhang, Y., & Sun, J. (2019). Copper-promoted annulation of terminal alkynes with 2-aminopyridines to assemble 2-halogenated imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(10), 2804-2810.
- [34] Li, J., Tang, J., Wu, Y., He, Q., & Yu, Y. (2018). Transition-metal-free regioselective C–H halogenation of imidazo[1,2-*a*]pyridines: Sodium chlorite/bromite as the halogen source. *RSC Advances*, 8(9), 5058-5062.
- [35] Katrun, P., & Kuhakarn, C. (2019). K₂S₂O₈-Mediated halogenation of 2- arylimidazo[1,2-*a*]pyridines using sodium halides as the halogen sources. *Tetrahedron Letters*, 60(14), 989-993.
- [36] Neto, J. S., Balaguez, R. A., Franco, M. S., de Sa Machado, V. C., Saba, S., Rafique, J., & Braga, A. L. (2020). Trihaloisocyanuric acids in ethanol: An eco-friendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. *Green Chemistry*, 22(11), 3410-3415.
- [37] Chernyak, N., & Gevorgyan, V. (2010). General and efficient Cu-catalyzed three component coupling reaction toward imidazoheterocycles: One-pot synthesis of alpidem and zolpidem. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 49(15), 2743.
- [38] Liao, Y., Huang, B., Huang, X., & Cai, M. (2019). Heterogeneous copper-catalyzed cascade three-component reaction towards imidazo[1,2-*a*]pyridines: Efficient and practical one-pot synthesis of alpidem. *ChemistrySelect*, 4(8), 2320-2326.
- [39] Tachikawa, Y., Nagasawa, Y., Furuhashi, S., Cui, L., Yamaguchi, E., Tada, N., & Itoh,

- A. (2015). Metal-free synthesis of imidazopyridine from nitroalkene and 2-aminopyridine in the presence of a catalytic amount of iodine and aqueous hydrogen peroxide. *RSC Advances*, 5(13), 9591-9593.
- [40] Roslan, I. I., Ng, K. H., Wu, J. E., Chuah, G. K., & Jaenicke, S. (2016) Synthesis of disubstituted 3-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridines via a 2-aminopyridine/CBrCl₃ α -bromination shuttle. *Journal of Organic Chemistry*, 81(19), 9167–9174.
- [41] Chen, Z., Liu, B., Liang, P., Yang, Z., & Ye, M. (2018). Iron(III)-catalyzed synthesis of 3-arylimidazo[1,2-*a*]pyridines from 2-aminopyridines and ynals. *Tetrahedron Letters*, 59(7), 667-670.
- [42] Mohan, D. C., Rao, S. N., & Adimurthy, S. (2013). Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: “Water-mediated” hydroamination and silver-catalyzed aminooxygenation. *Journal of Organic Chemistry*, 78(3), 1266-1272.
- [43] Dahlström, M. (2015). US8,993,589.
- [44] Iguchi, S., Katsu, Y., Kon, K., Noguchi, H., & Uchida, C. (2006). US7,012,080.
- [45] Zimmermann, P. J., Buhr, W., Brehm, C., Palmer, A. M., Feth, M. P., Senn-Bilfinger, J., & Simon, W. A. (2007). Novel indanyl-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines as potent reversible inhibitors of the gastric H⁺/K⁺-ATPase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(19), 5374-5378.
- [46] Beller, M., & Wu, X. F. (2013). Hydroxy-, alkoxy- and aminocarbonylations of C–X bonds. In *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions*, pp. 13-52. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [47] Das, D., & Bhanage, B. M. (2020). Double carbonylation reactions: Overview and recent advances. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(15), 3022-3058.
- [48] Adamcsik, B. (2018). Hordozóhoz kötött palládium-katalizátorok vizsgálata karbonilezési reakciókban, Diplomadolgozat, Pannon Egyetem
- [49] Urbán, B., Papp, M., & Skoda-Földes, R. (2019). Carbonylation of aryl halides in the presence of heterogeneous catalysts. *Current Green Chemistry*, 6(2), 78-95.
- [50] Nitha, P. R., Joseph, M. M., Gopalan, G., Maiti, K. K., Radhakrishnan, K. V., & Das, P. (2018). Chloroform as a carbon monoxide source in palladium-catalyzed synthesis of 2-amidoimidazo[1,2-*a*]pyridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(35), 6430-

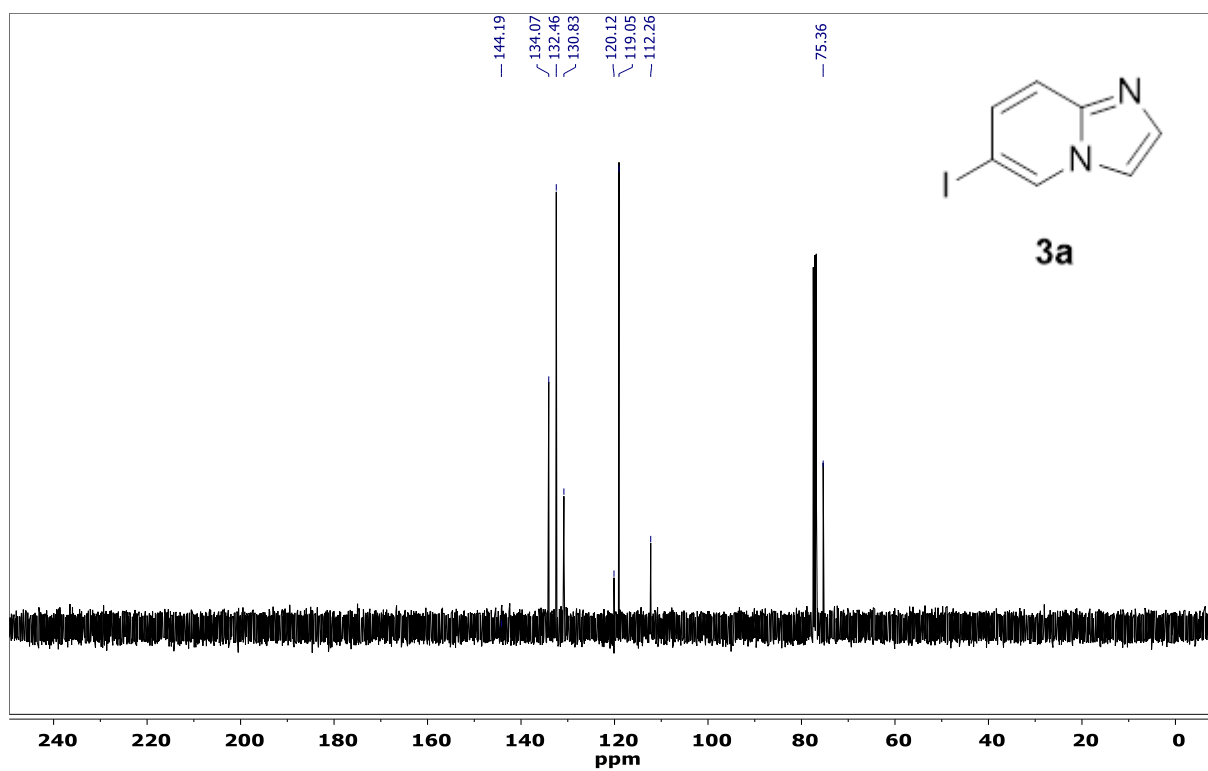
6437.

- [51] Sofi, F. A., Dubey, G., Sharma, R., Das, P., & Bharatam, P. V. (2020). Palladium-catalyzed aminocarbonylation of 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridines using chloroform as carbon monoxide source and their mechanistic studies. *Tetrahedron*, 76(13), 131060.
- [52] Robello, M., Barresi, E., Baglini, E., Salerno, S., Taliani, S., & Settimo, F. D. (2021). The alpha keto amide moiety as a privileged motif in medicinal chemistry: Current insights and emerging opportunities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(7), 3508-3545.
- [53] De Risi, C., Pollini, G. P., & Zanirato, V. (2016). Recent developments in general methodologies for the synthesis of α -ketoamides. *Chemical Reviews*, 116(5), 3241-3305.
- [54] Wang, C., Lei, S., Cao, H., Qiu, S., Liu, J., Deng, H., & Yan, C. (2015). Regioselective copper-catalyzed dicarbonylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with *N,N*-disubstituted acetamide or acetone: an approach to 1,2-diketones using molecular oxygen. *Journal of Organic Chemistry*, 80(24), 12725-12732.
- [55] Csillag, R. (2020). 6-Jód-imidazopiridin előállítása és aminokarbonilezése. TDK dolgozat, Pannon Egyetem
- [56] Leboho, D. K. C. T, Van Vuuren, S., & Michael, J. (2014) The acid-catalysed synthesis of 7-azaindoles from 3-alkynyl-2-aminopyridines and their antimicrobial activity, *Organic and Biomolecular Chemistry* 12(2), 307–315
- [57] Urbán, B., Szabó, P., Srankó, D., Sáfrán, G., Kollár, L., & Skoda-Földes, R. (2018). Double carbonylation of iodoarenes in the presence of reusable palladium catalysts immobilised on supported phosphonium ionic liquid phases. *Molecular Catalysis*, 445, 195-205.
- [58] Papp, M., Szabó, P., Srankó, D., Sáfrán, G., Kollár, L., & Skoda-Földes, R. (2017). Mono-and double carbonylation of aryl iodides with amine nucleophiles in the presence of recyclable palladium catalysts immobilised on a supported dicationic ionic liquid phase. *RSC Advances*, 7(70), 44587-44597.

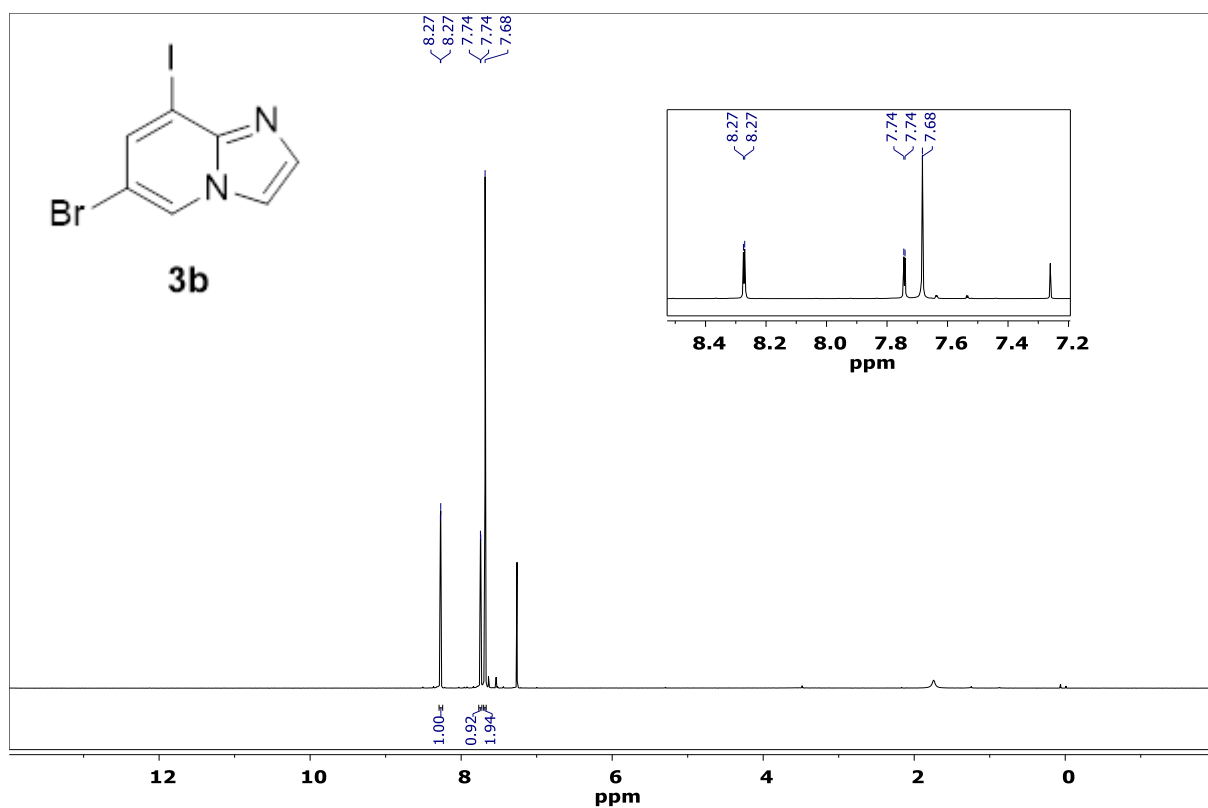
Mellékletek



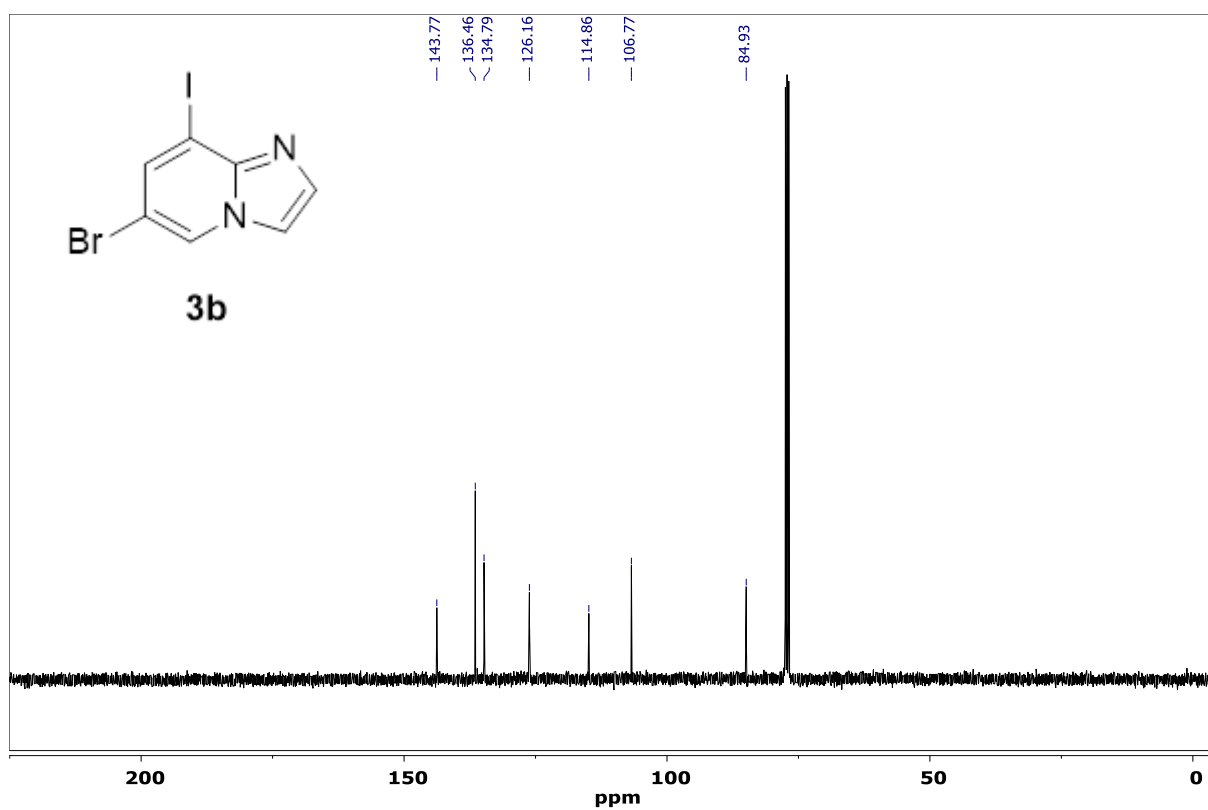
1. melléklet: ¹H NMR spektrum: 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3a**) (CDCl₃)



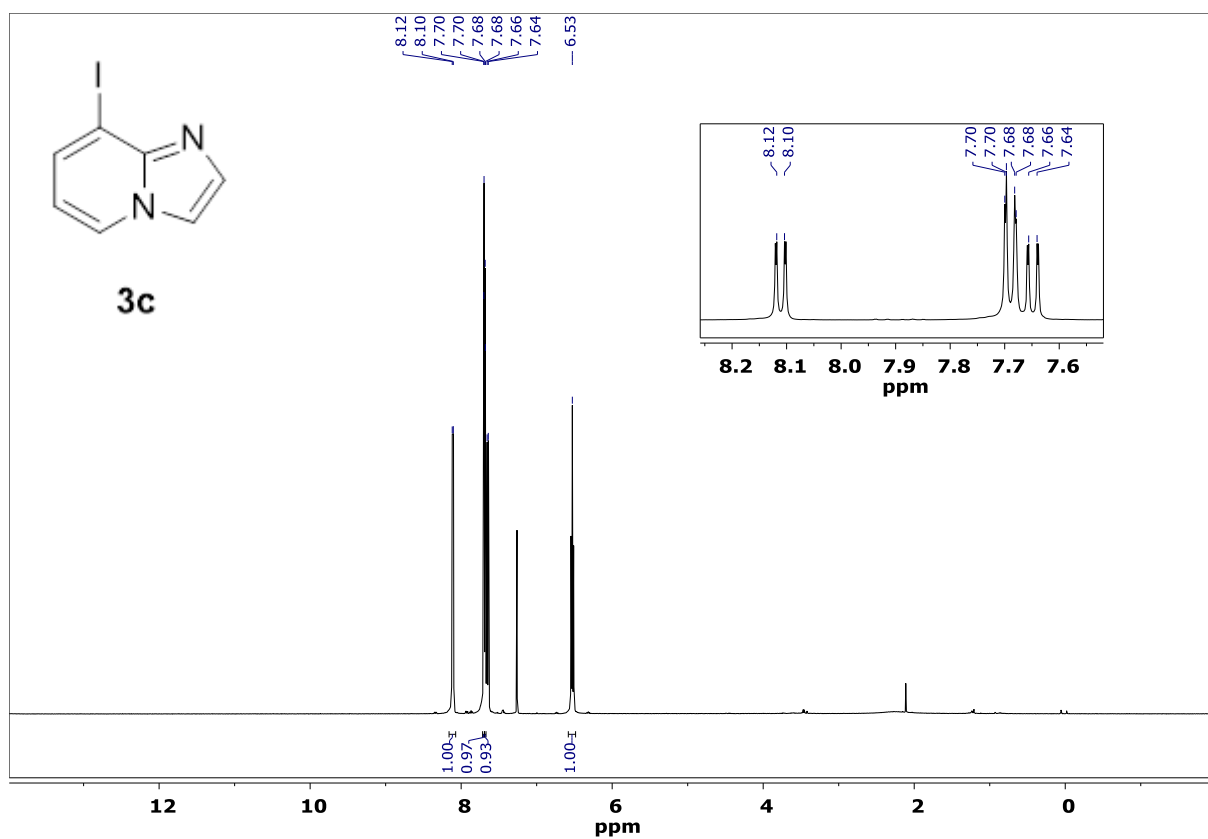
2. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: 6-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3a**) (CDCl₃)



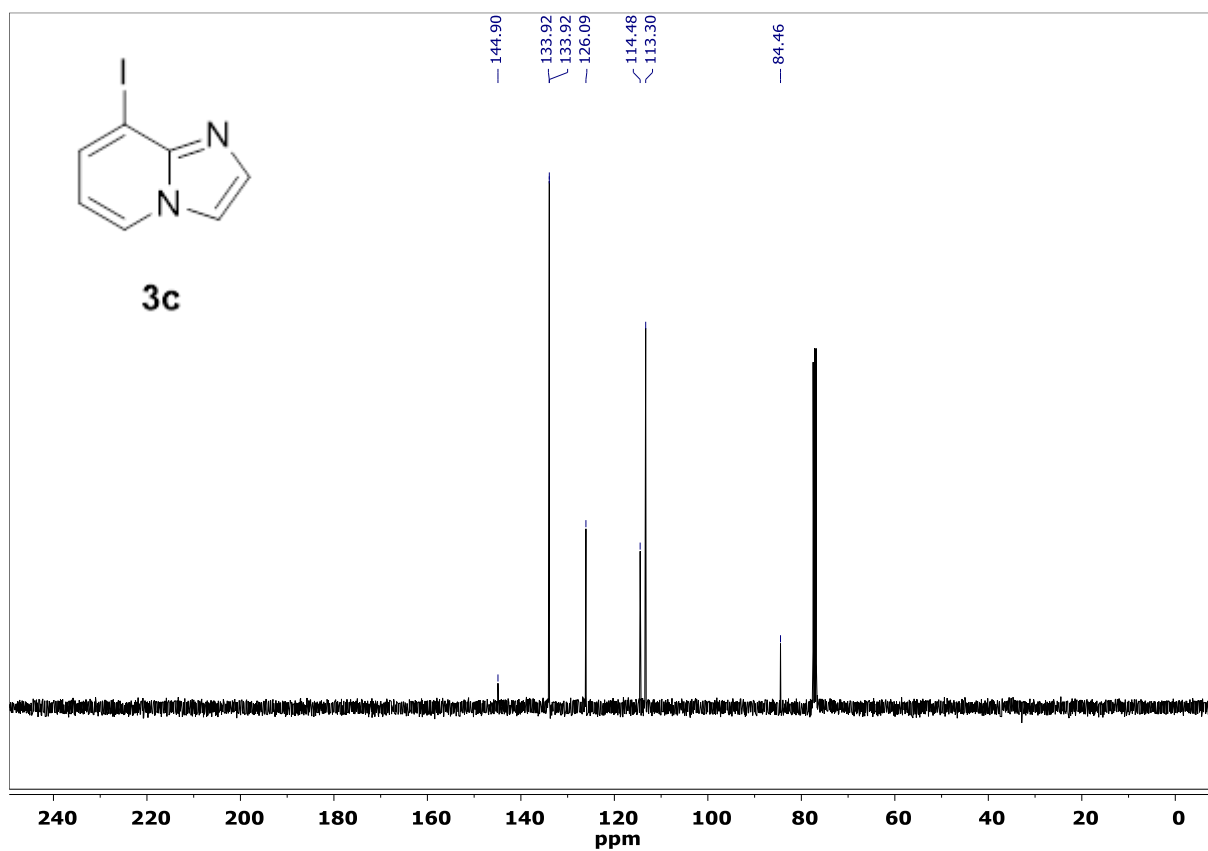
3. melléklet: ¹H NMR spektrum of 6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3b**) (CDCl₃)



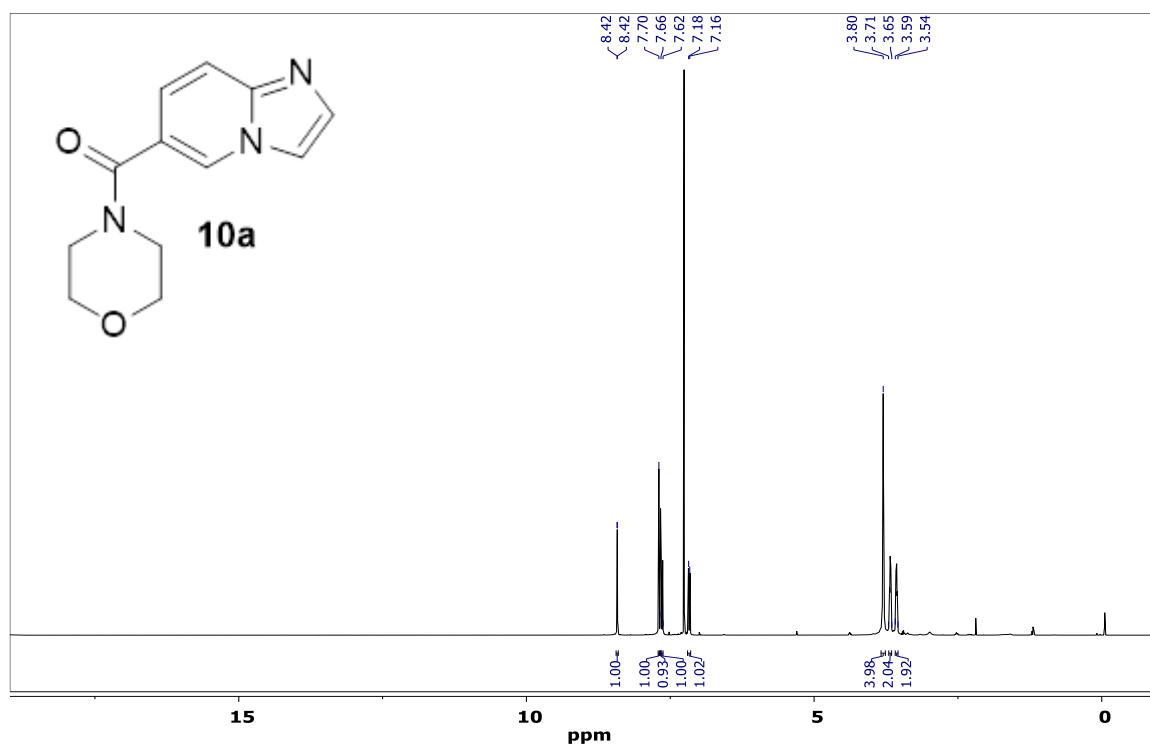
4. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: 6-bróm-8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3b**) (CDCl₃)



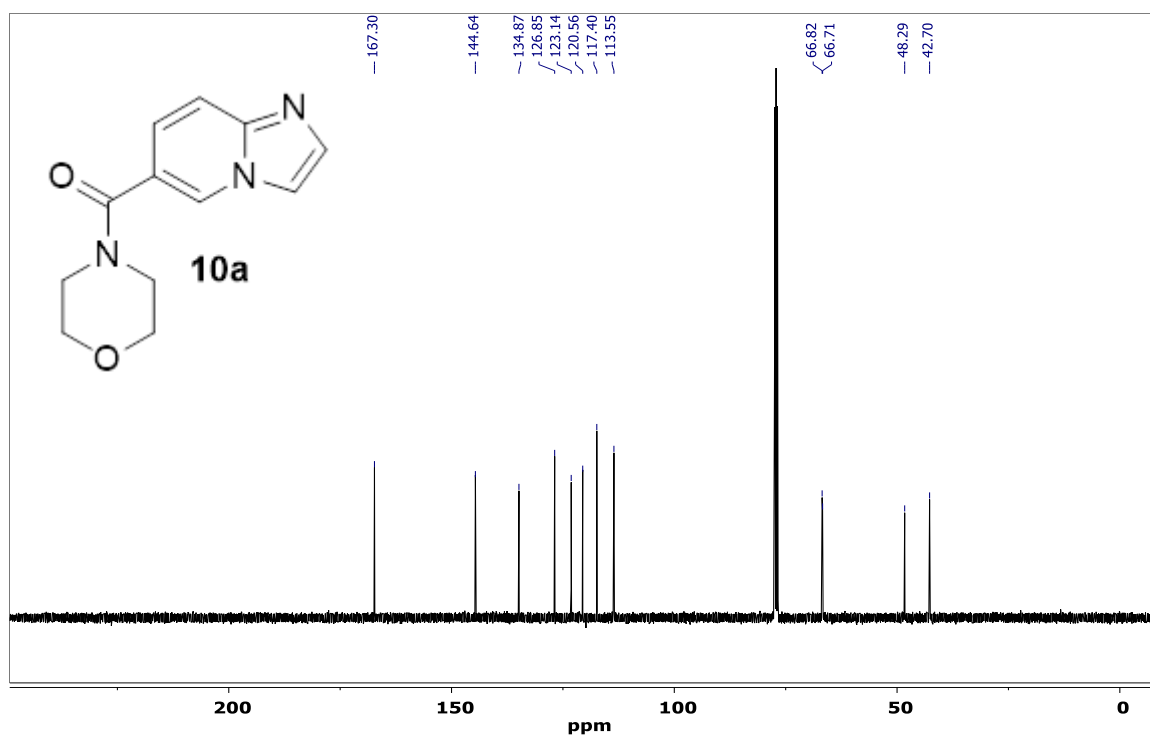
5. melléklet: ¹H NMR spektrum: 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3c**) (CDCl₃)



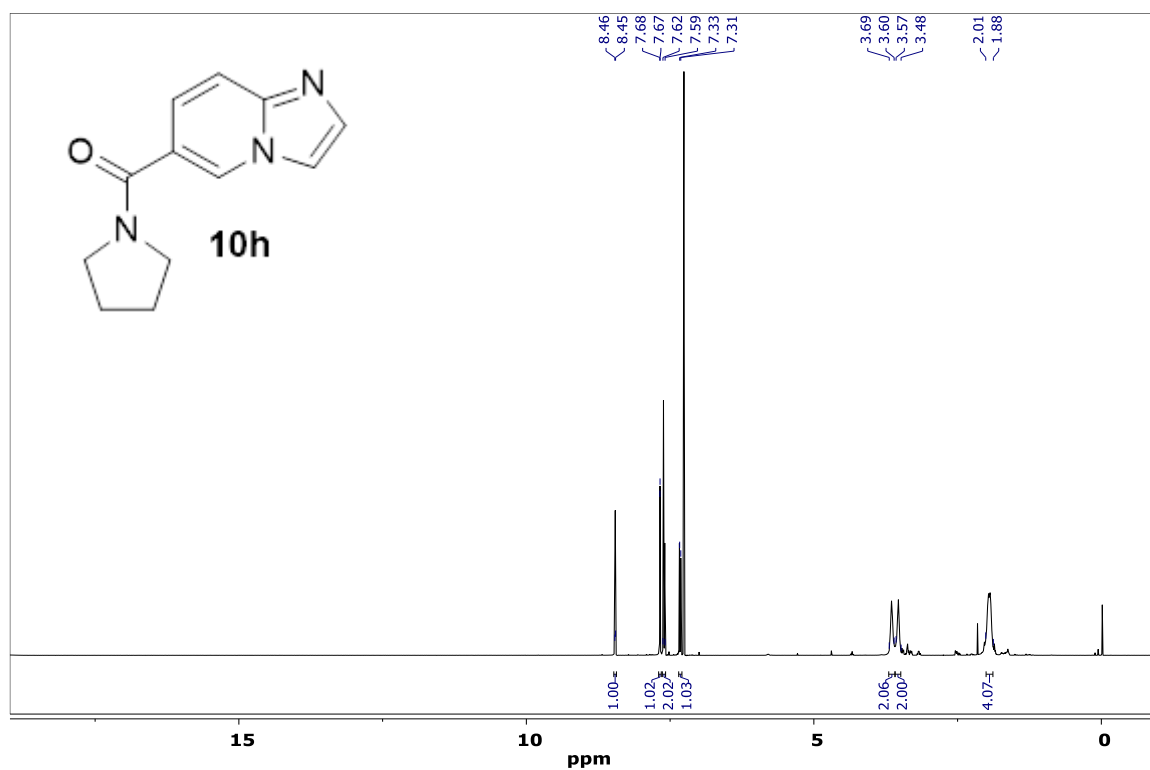
6. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: 8-jódimidazo[1,2-*a*]piridin (**3c**) (CDCl₃)



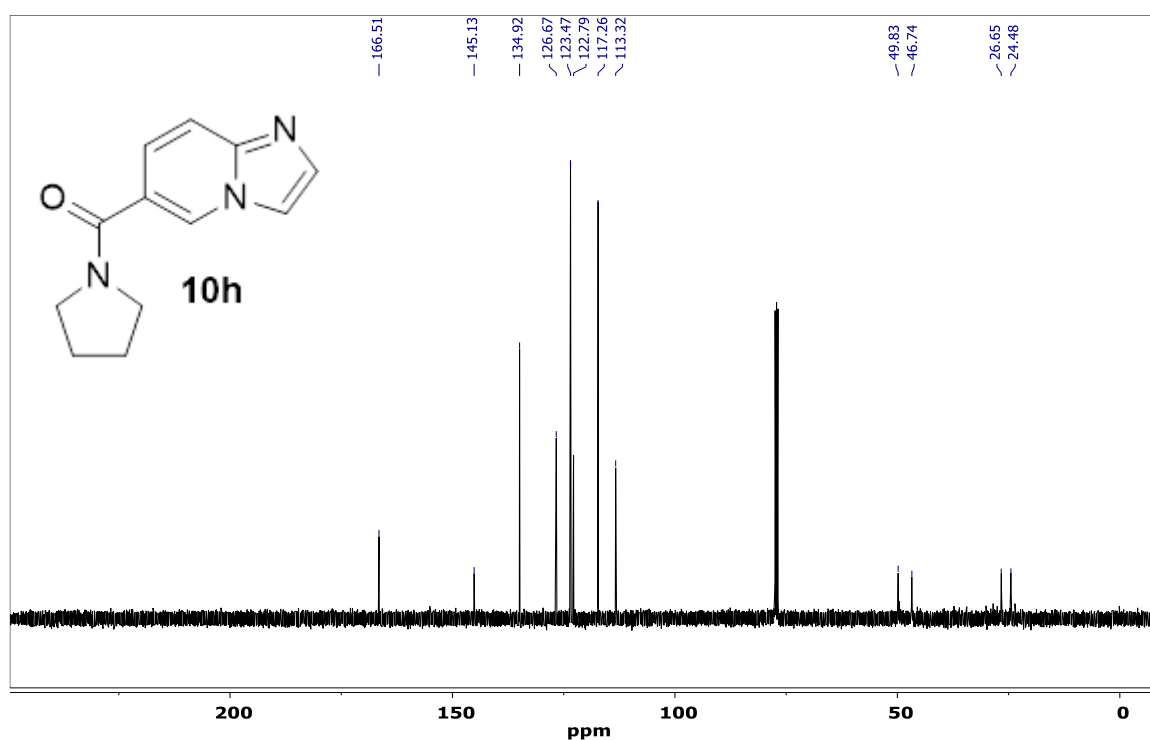
7. melléklet: ^1H NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(morfolino)metanon (**10a**)
(CDCl_3 , 227K)



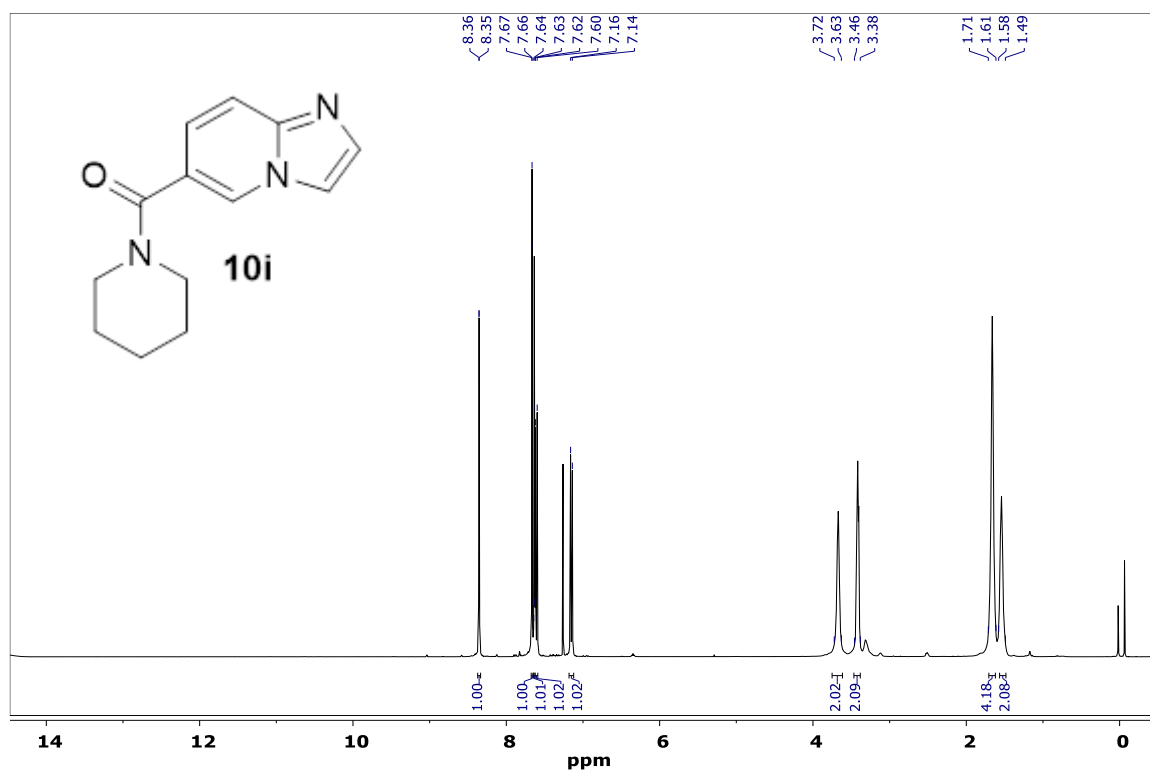
8. melléklet: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(morfolino)metanon (**10a**)
(CDCl_3 , 227K)



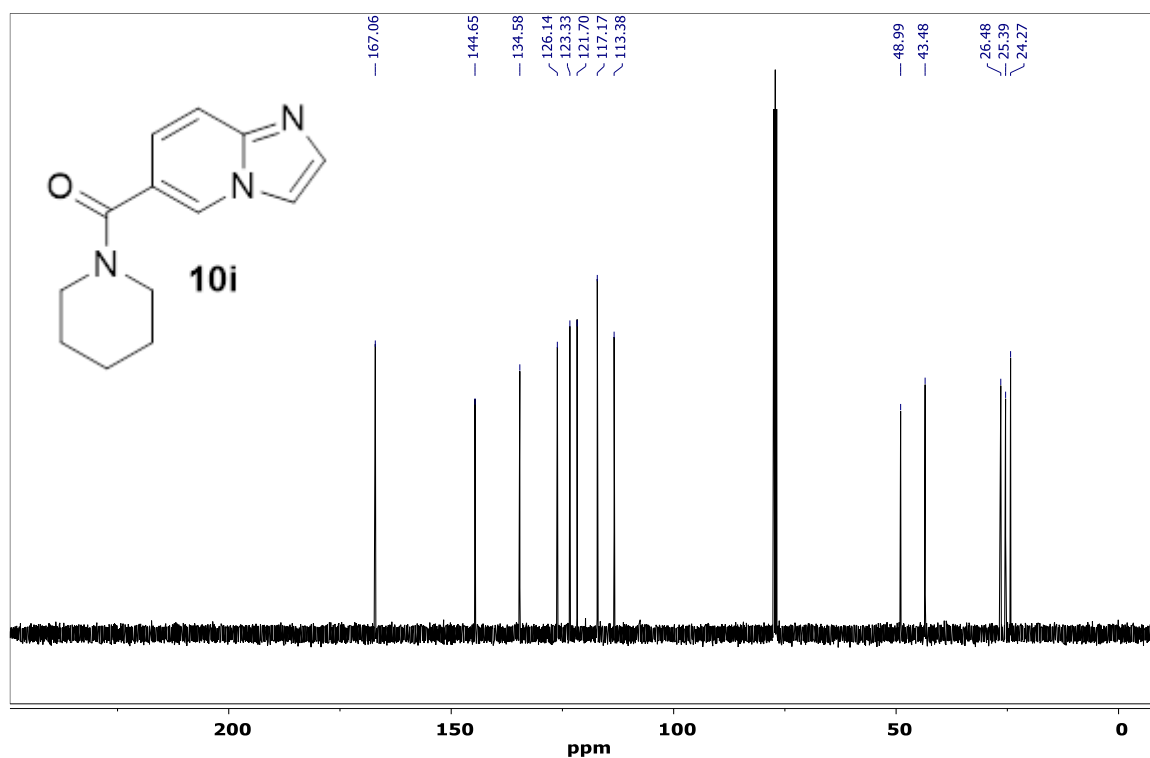
9. melléklet: ¹H NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(pirrolidin-1-il)metanon (**10h**) (CDCl₃)



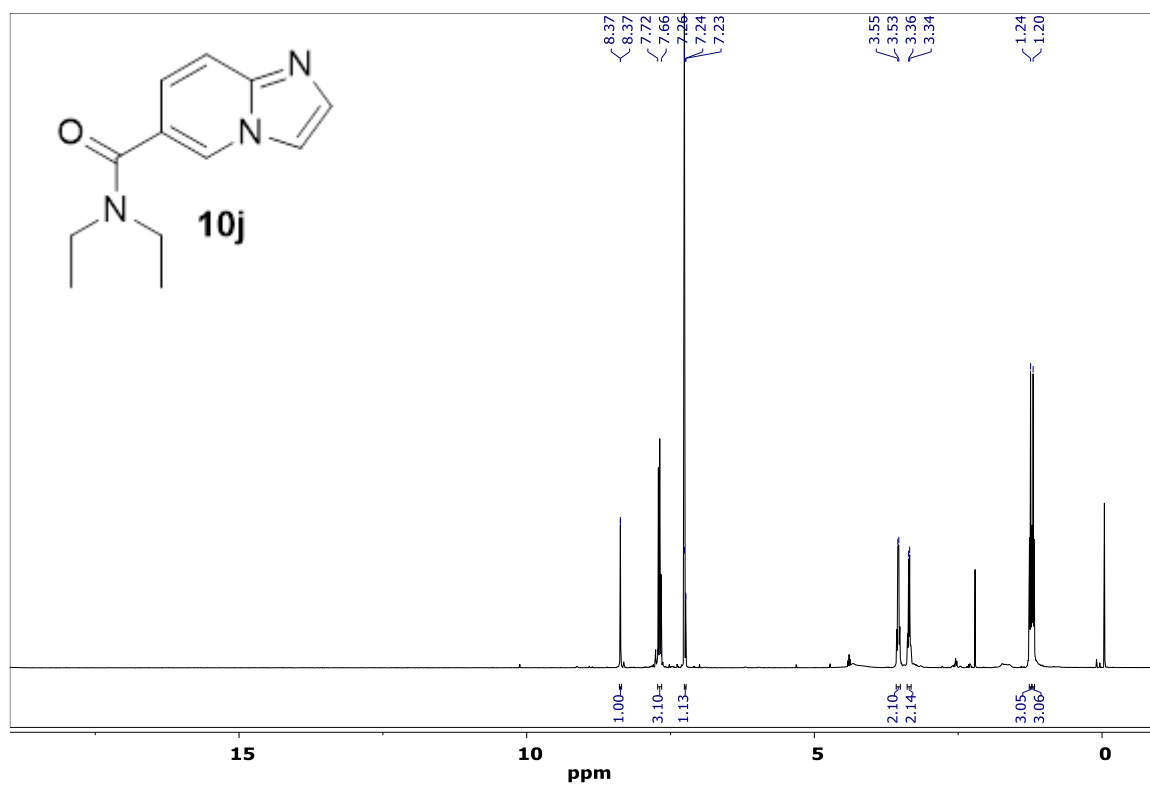
10. melléklet: ¹³C{¹H} spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(pirrolidin-1-il)metanon (**10h**) (CDCl₃)



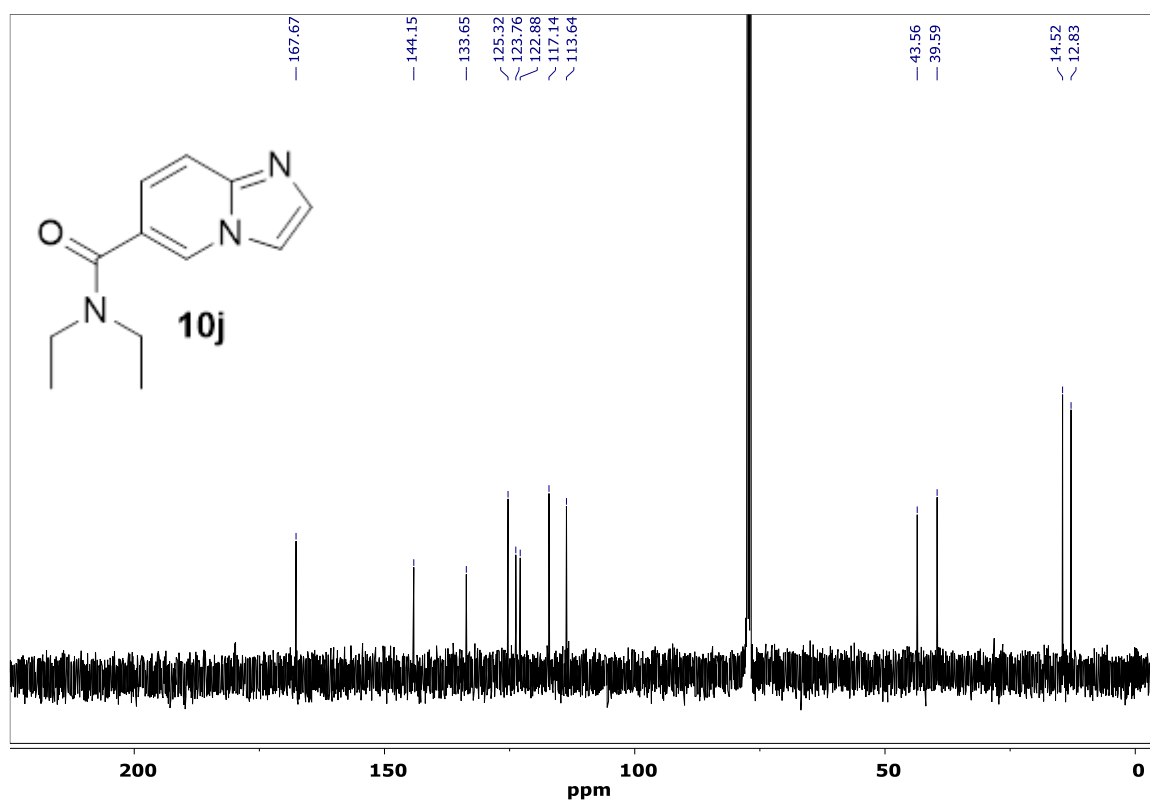
11. melléklet: ¹H NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(piperidin-1-il)metanon (**10i**) (CDCl₃, 233K)



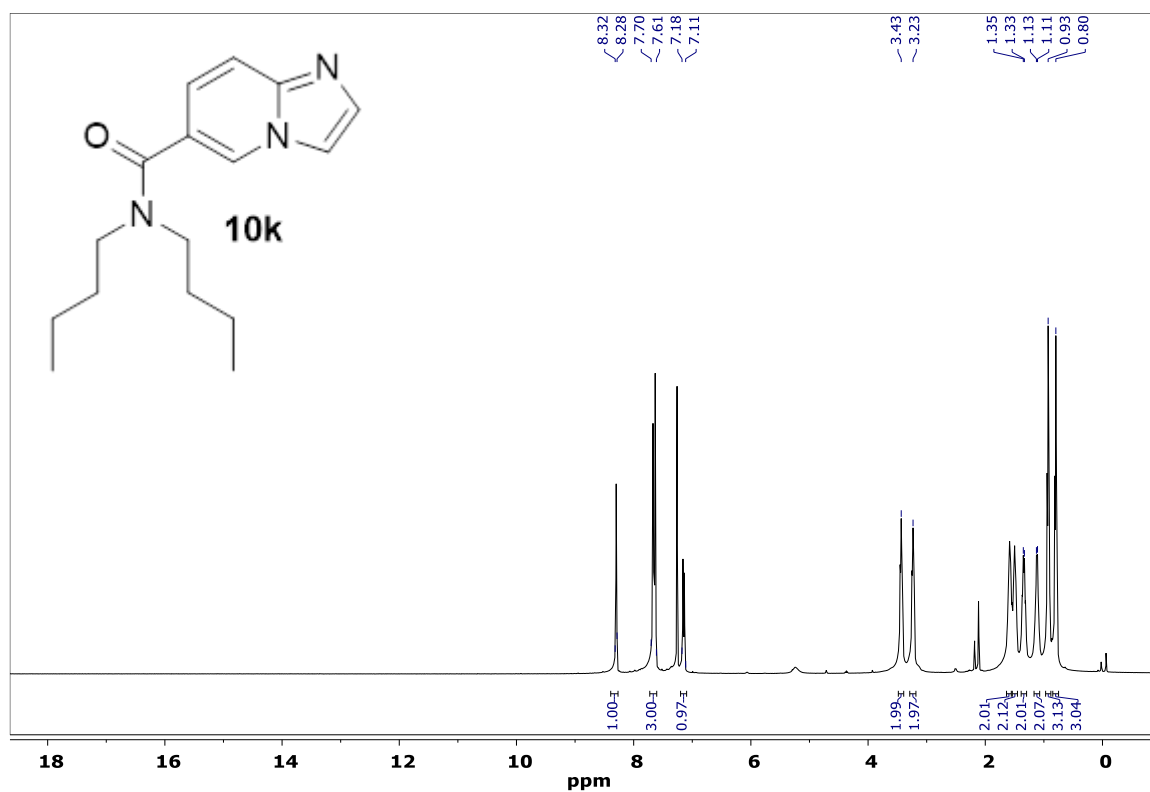
12. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il(piperidin-1-il)metanon (**10i**) (CDCl₃, 233K)



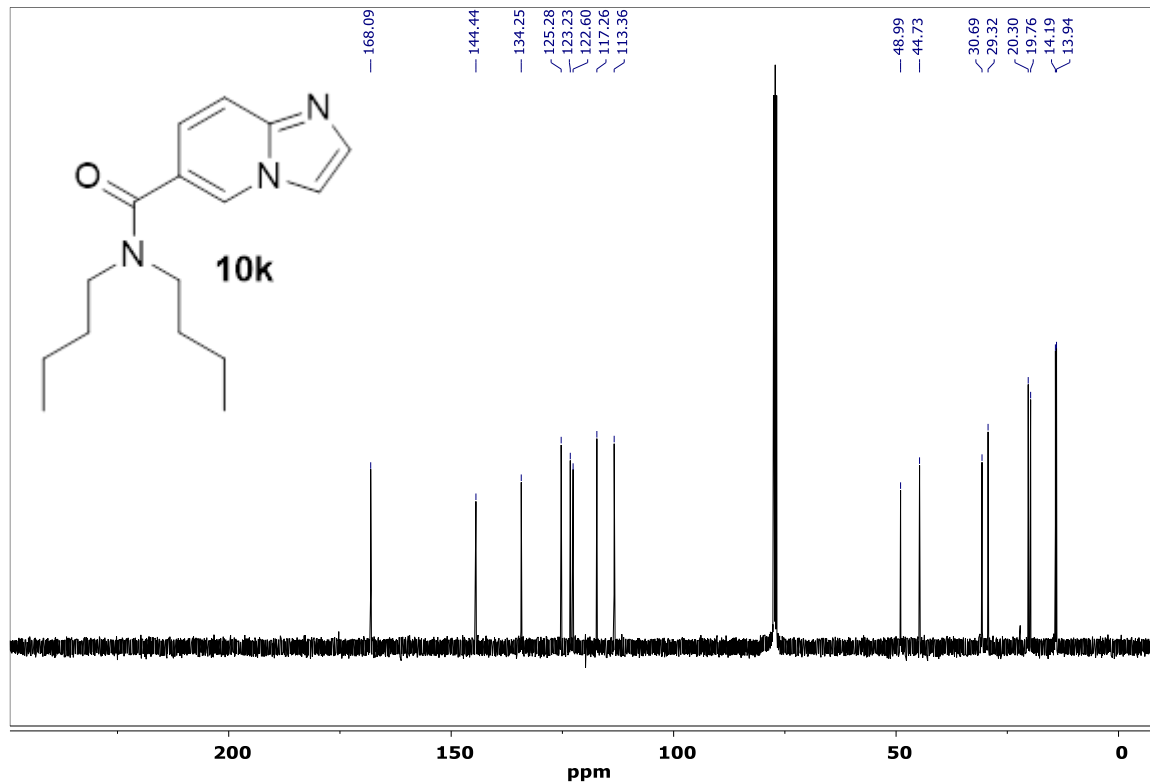
13. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N,N*-dietilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10j**) (CDCl₃)



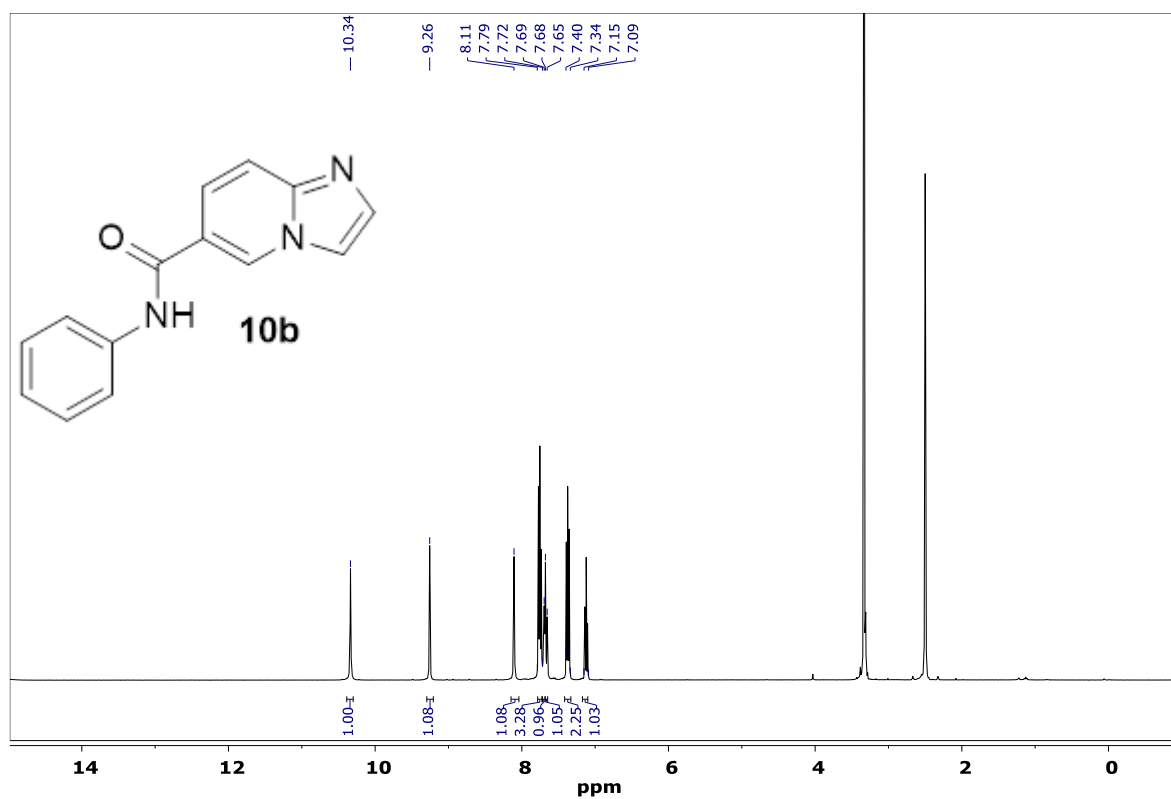
14. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N,N*-dietilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10j**) (CDCl₃)



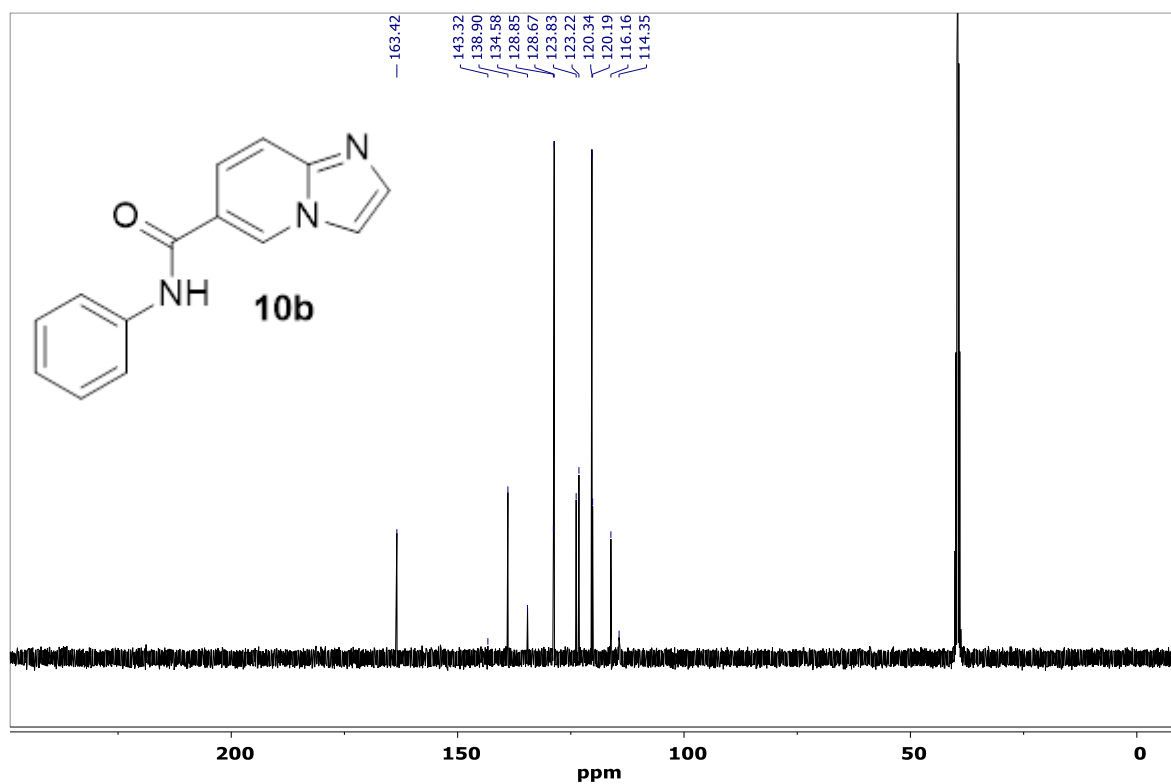
15. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N,N*-dibutilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10k**) (CDCl₃, 227 K)



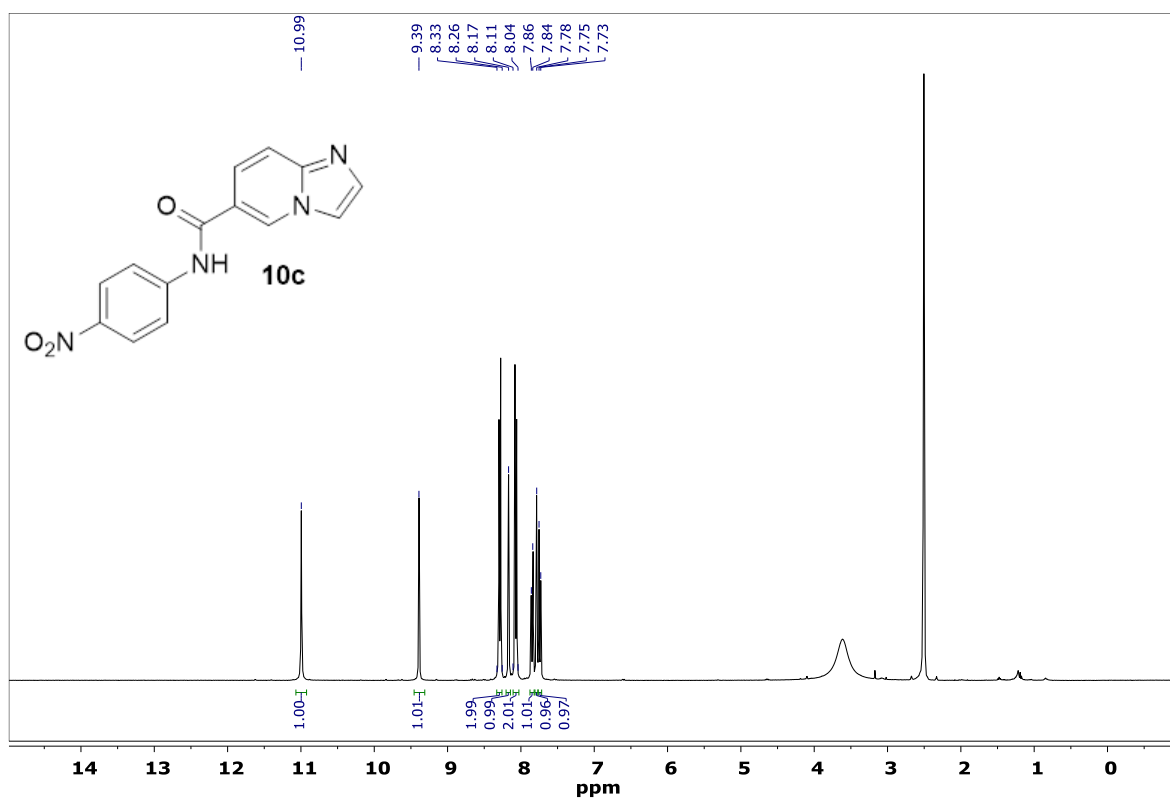
16. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N,N*-dibutilimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10k**) (CDCl₃, 227 K)



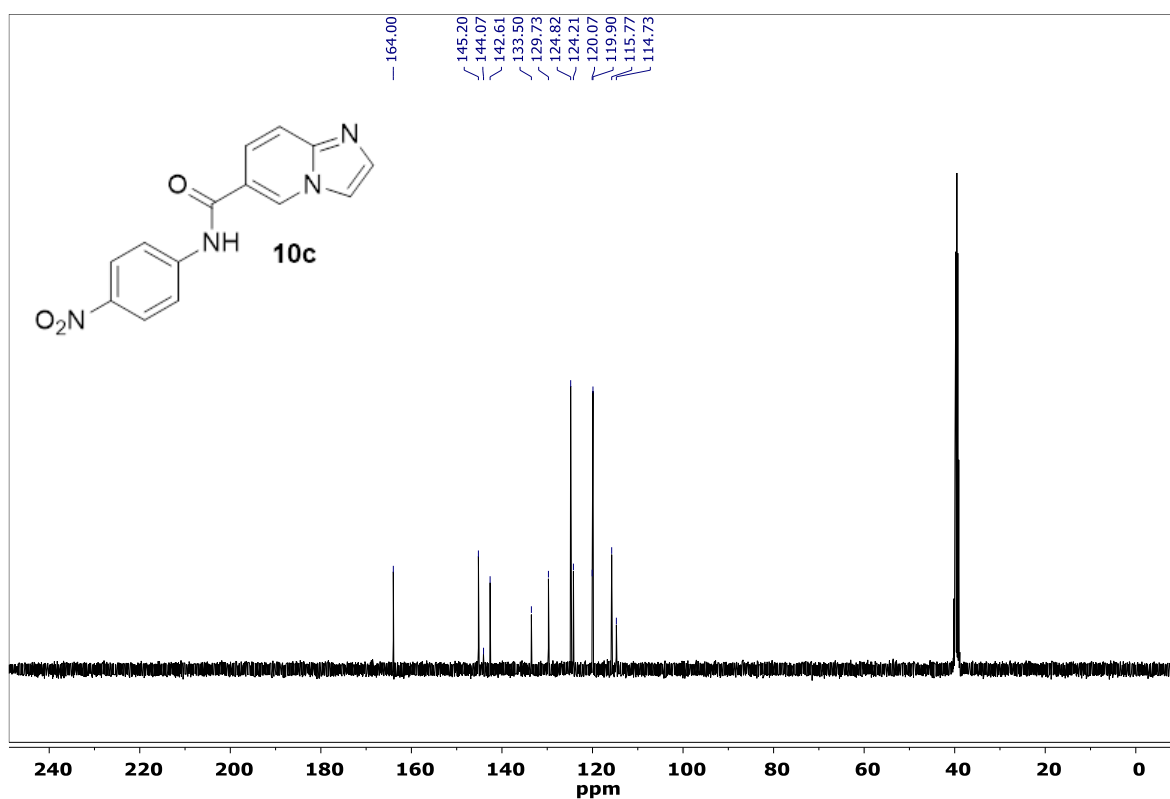
17. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N*-fenylimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10b**) (DMSO-d₆)



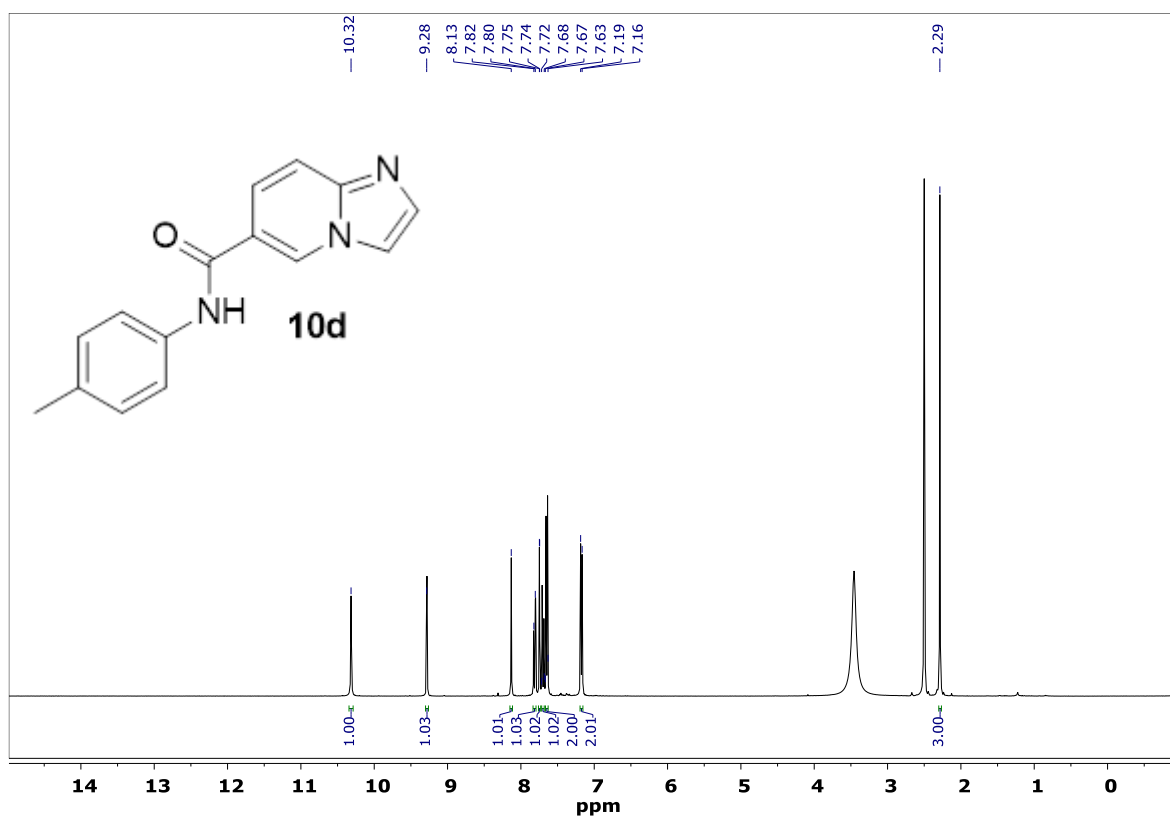
18. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N*-fenylimidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10b**) (DMSO-d₆)



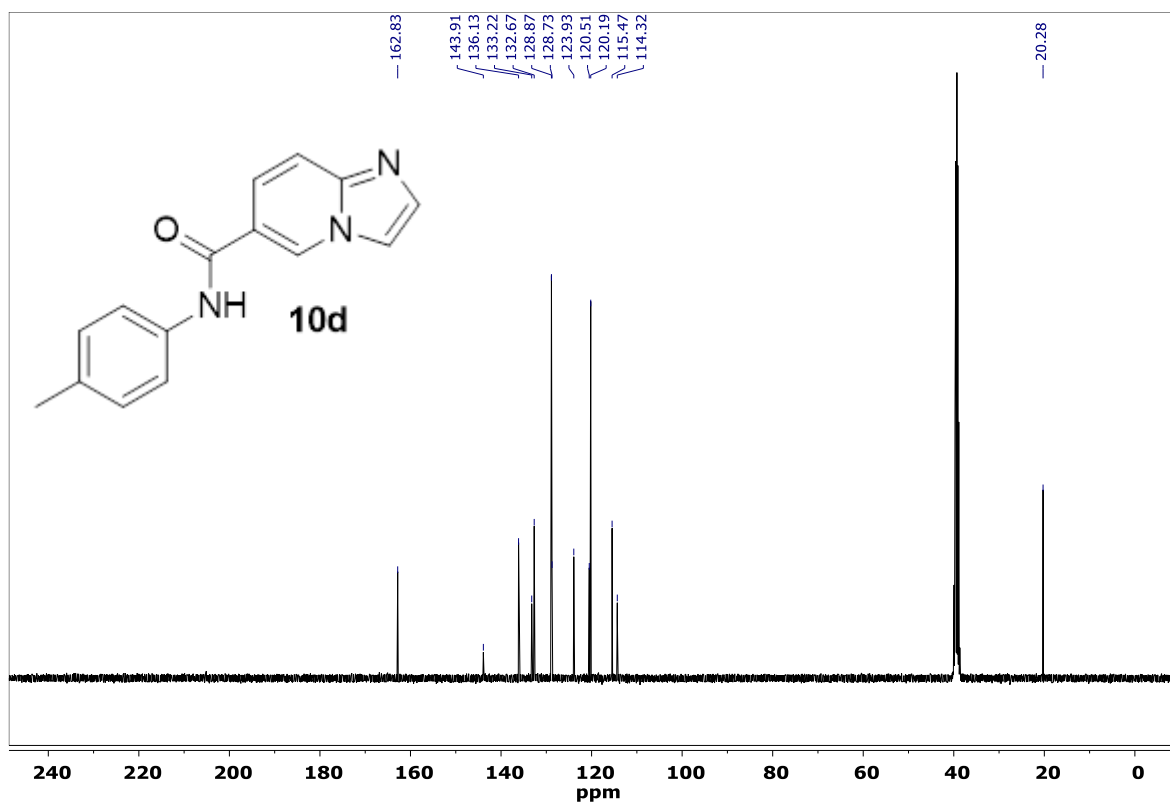
19. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N*-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10c**) (DMSO-d₆)



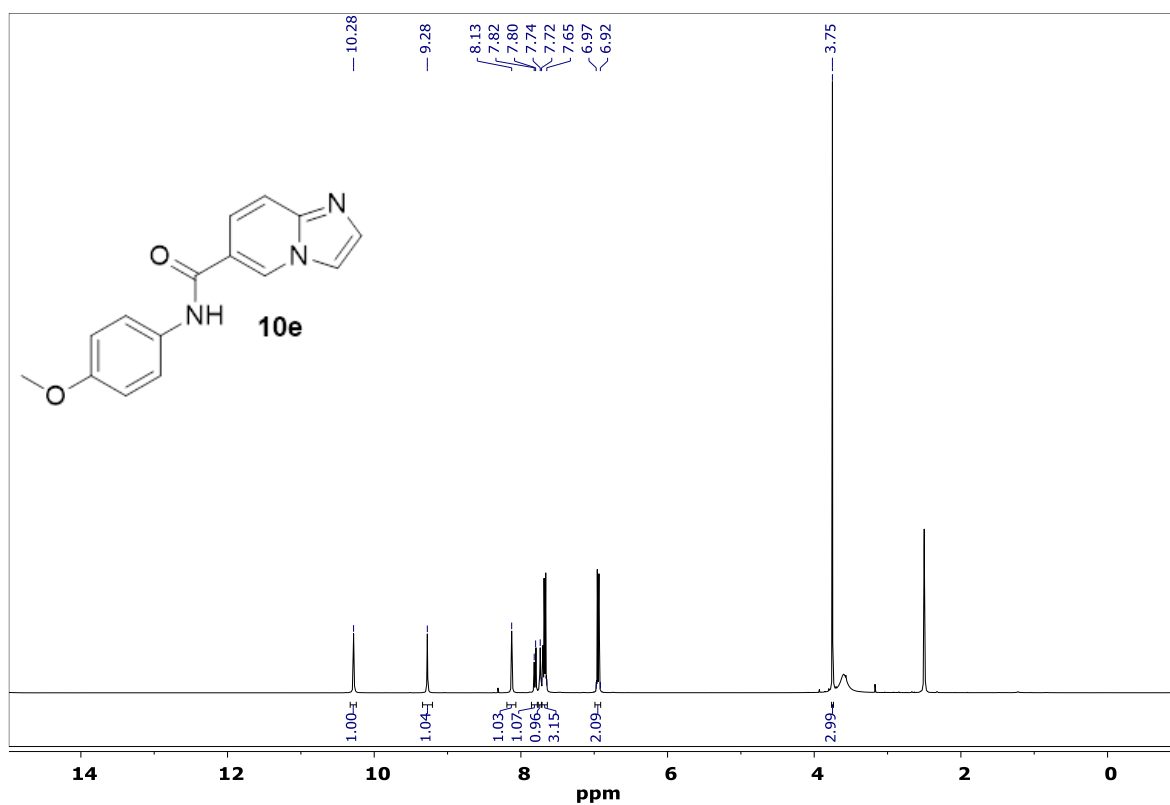
20. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N*-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10c**) (DMSO-d₆)



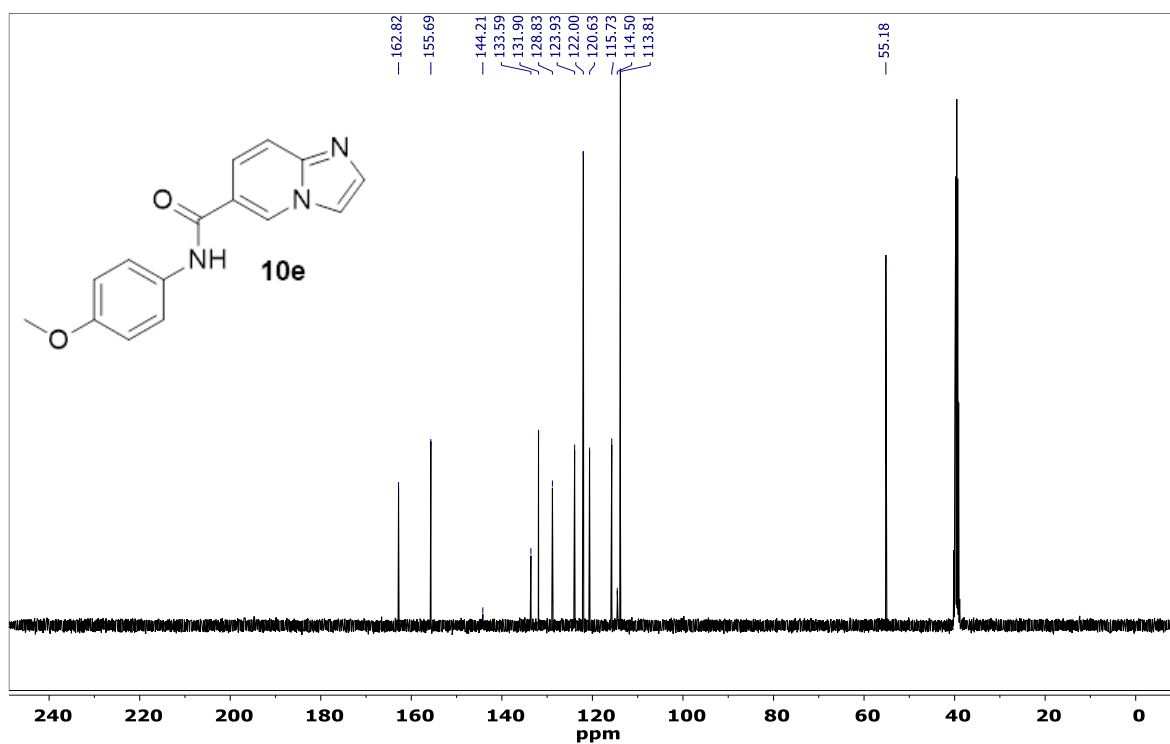
21. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N*-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10d**) (DMSO-d₆)



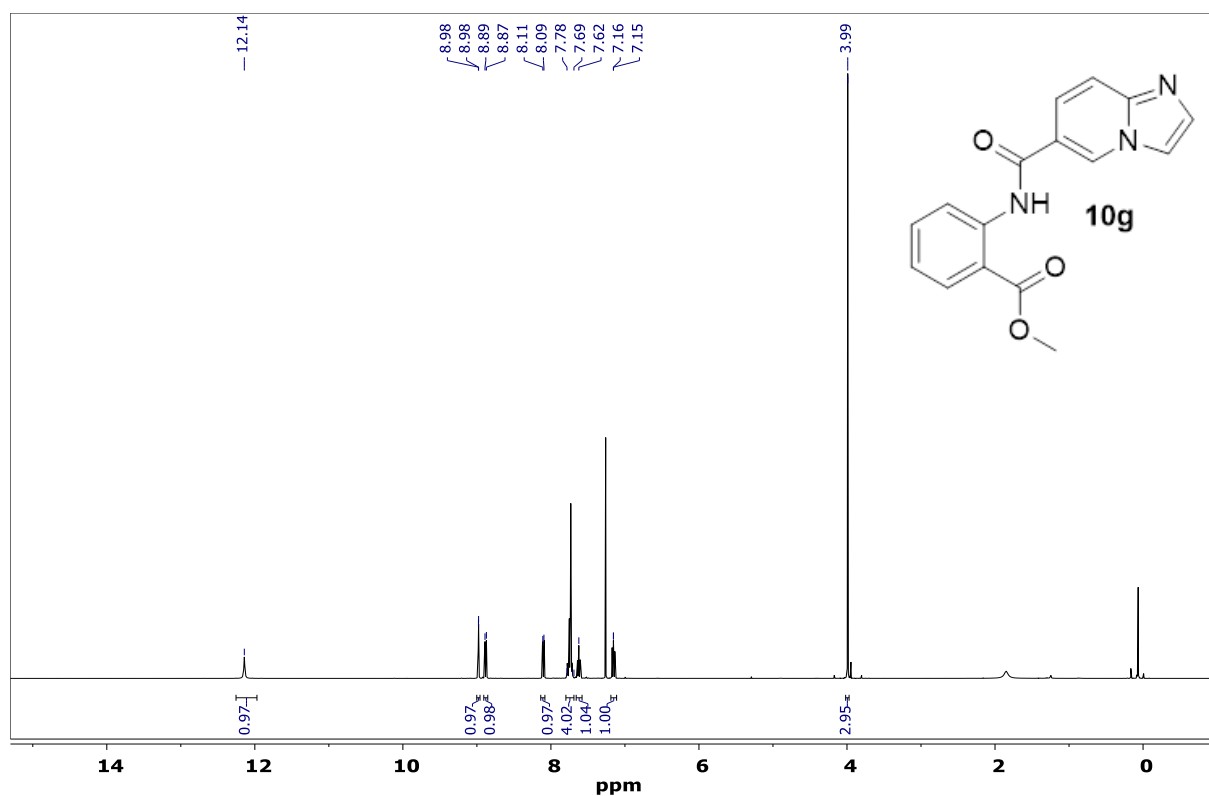
22. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N*-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10d**) (DMSO-d₆)



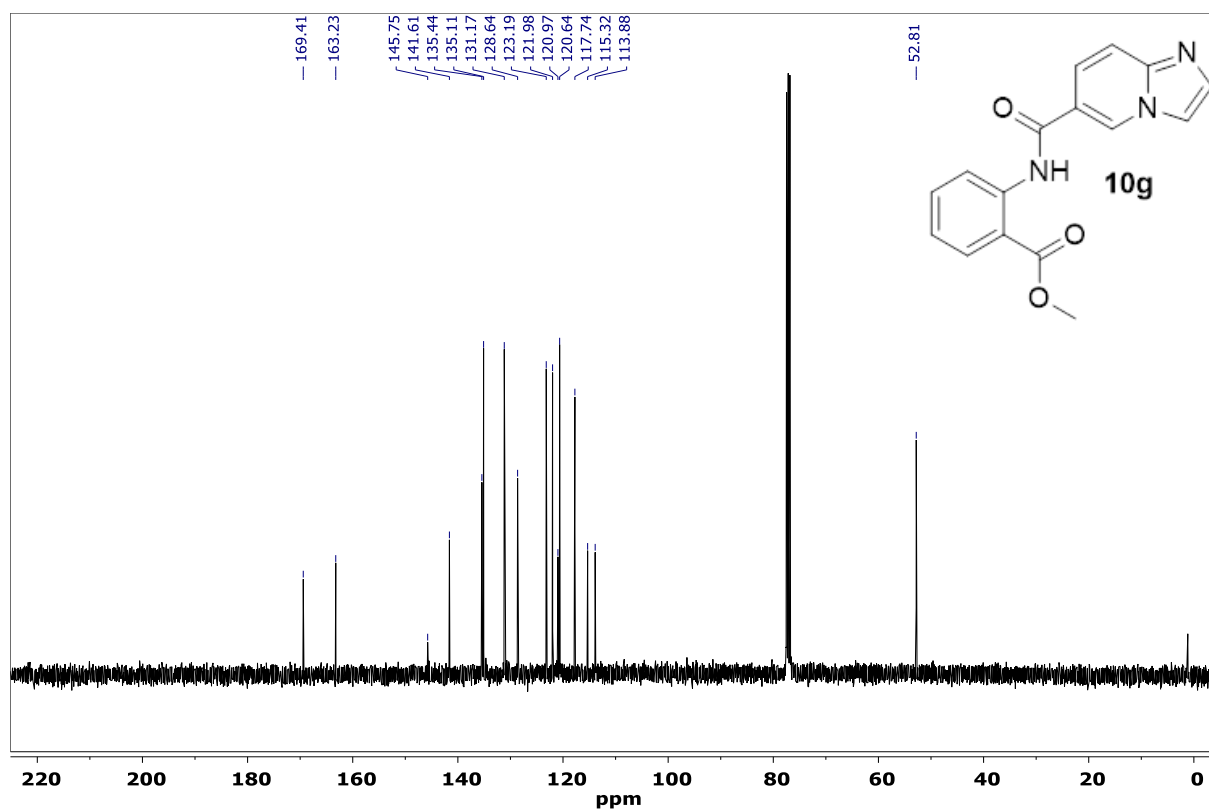
23. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N*-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10e**) (DMSO-d₆)



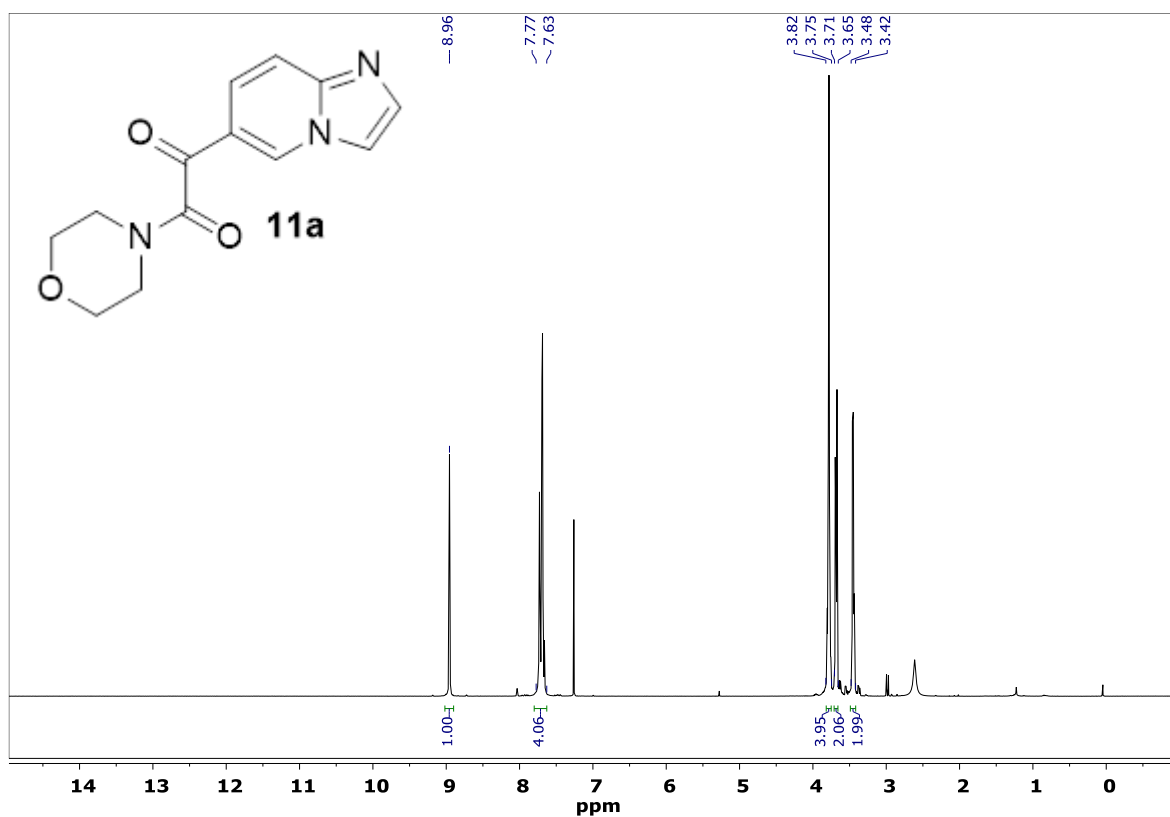
24. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N*-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-karboxamid (**10e**) (DMSO-d₆)



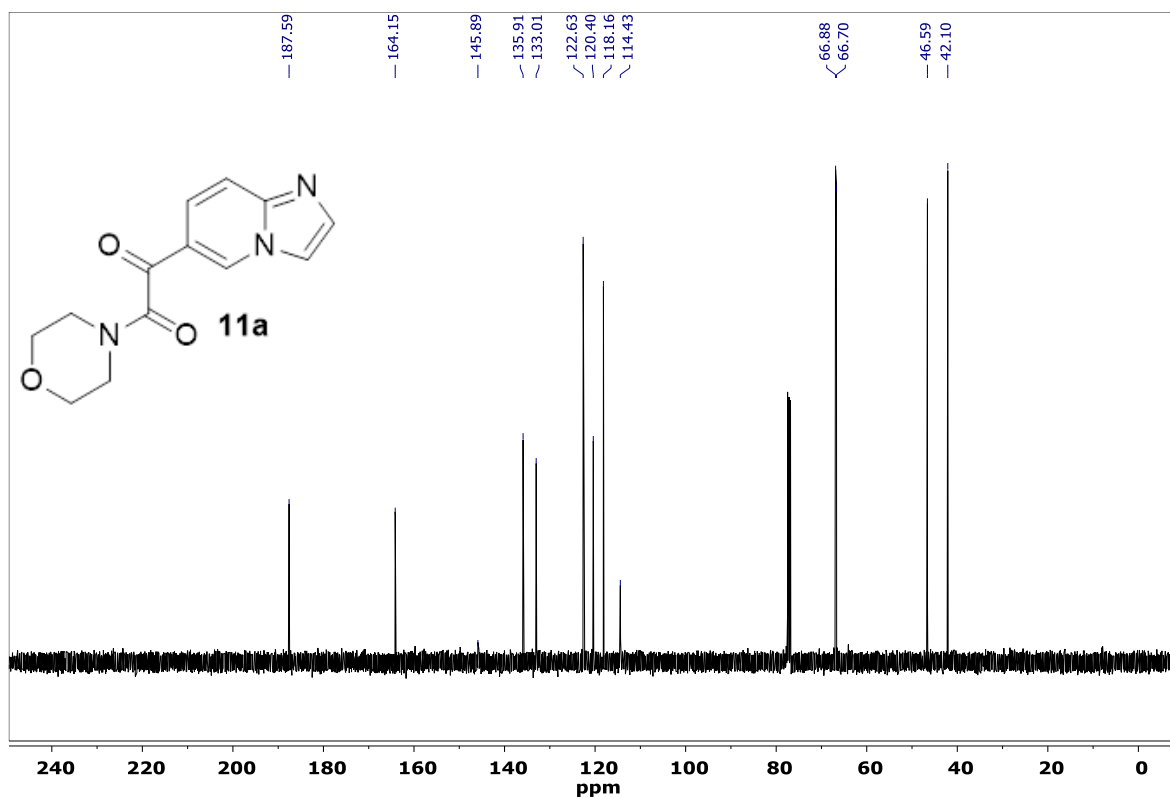
25. melléklet: ^1H NMR spektrum: metil-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-karboxamido)benzoát (**10g**) (CDCl_3)



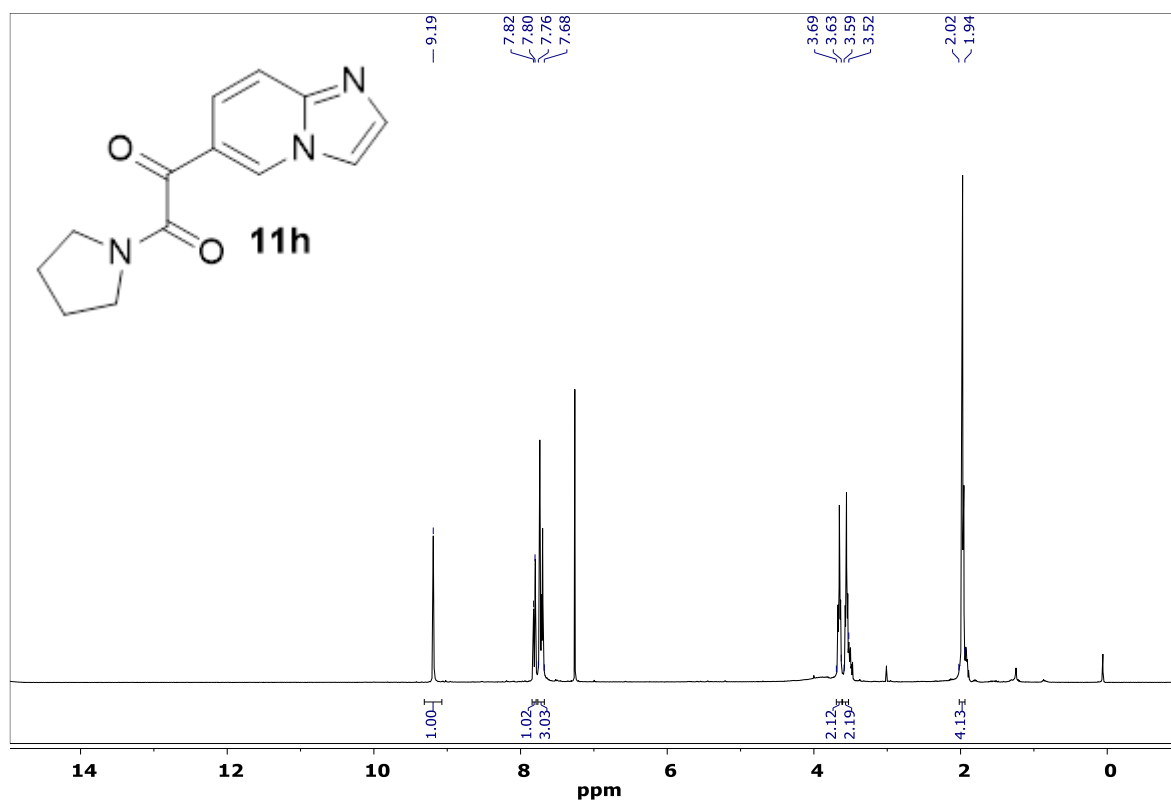
26. melléklet: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum: metil-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-karboxamido)benzoát (**10g**) (CDCl_3)



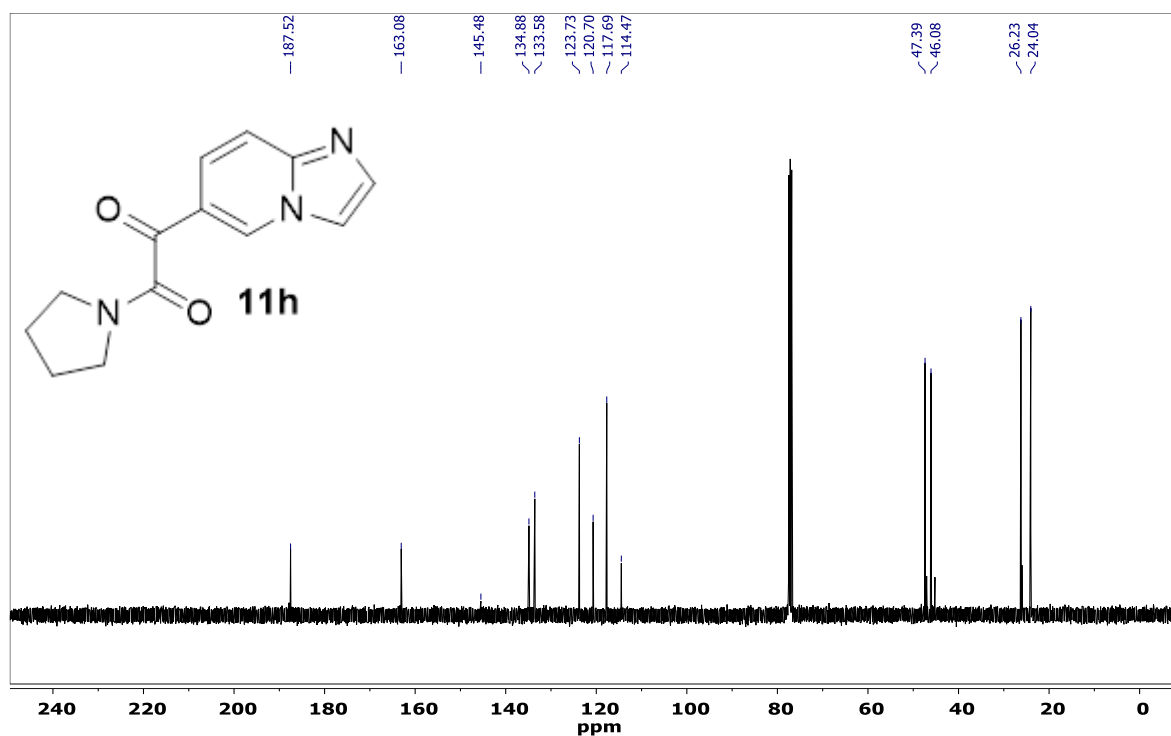
27. melléklet: ¹H NMR spektrum: 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-morfolinoetán-1,2-dion (11a) (CDCl₃)



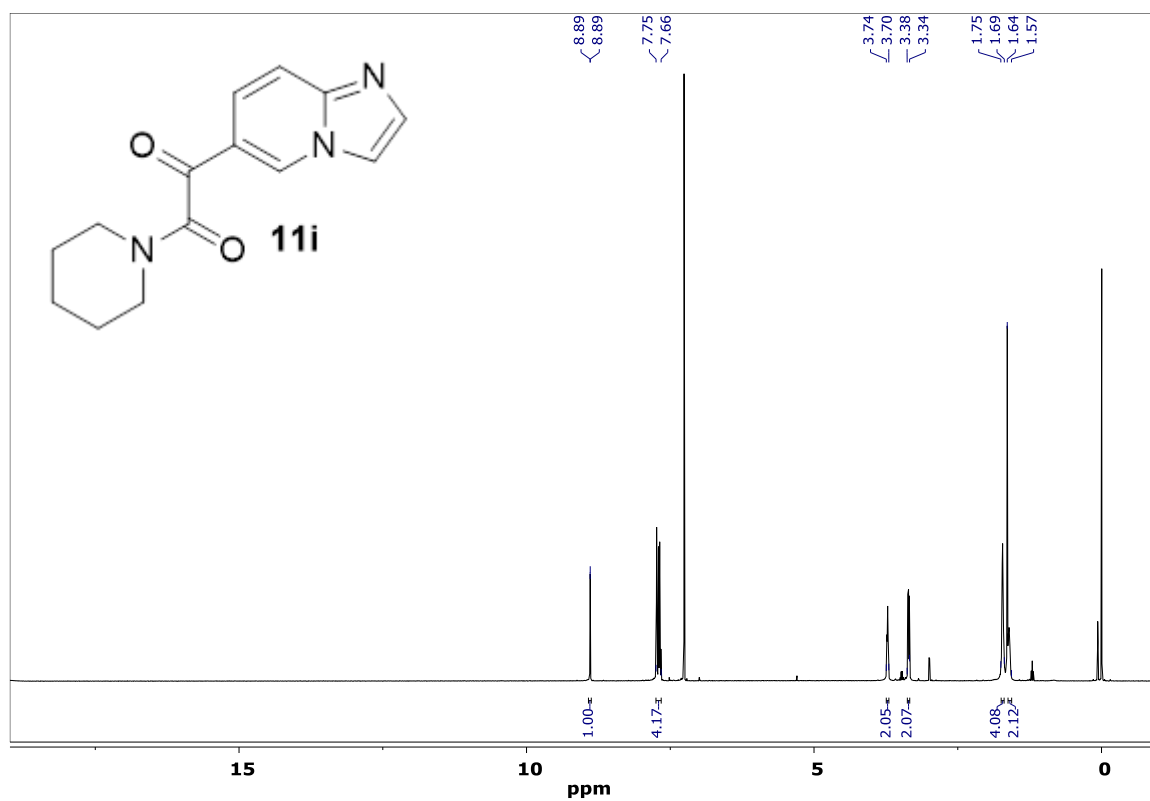
28. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-morfolinoetán-1,2-dion (11a) (CDCl₃)



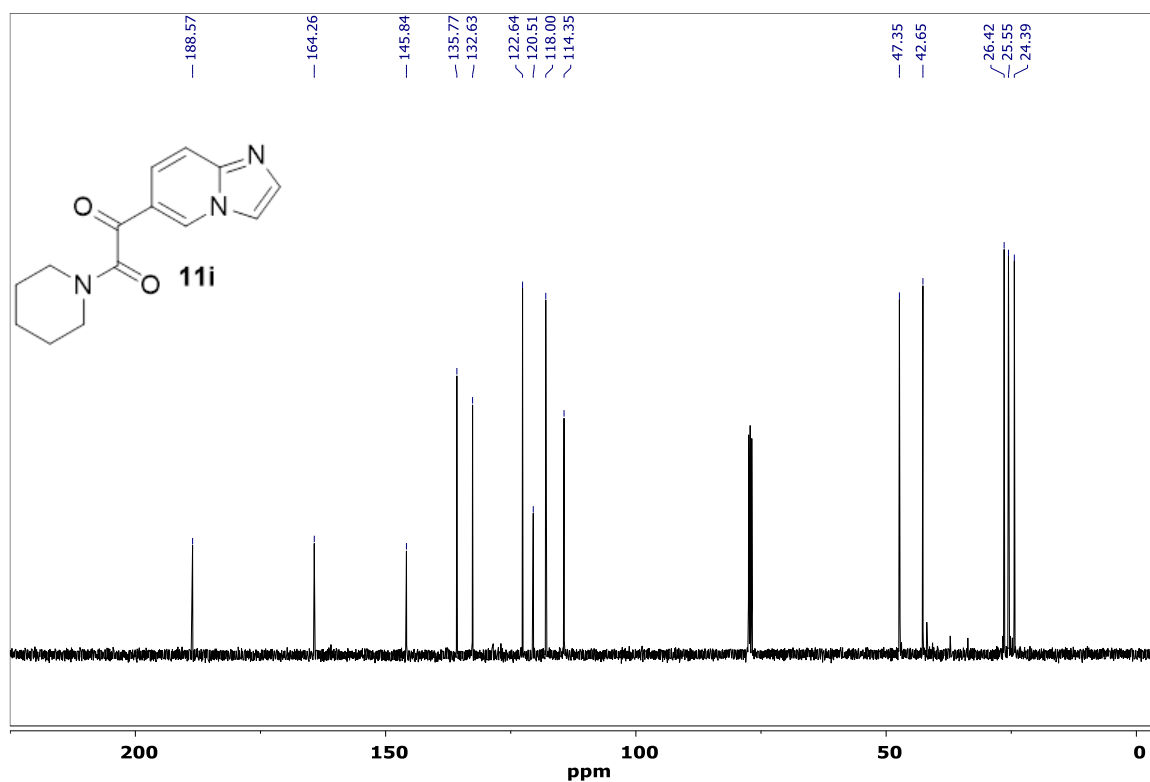
29. melléklet: ^1H NMR spektrum: 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-1-il)etán-1,2-dion (**11h**) (CDCl_3)



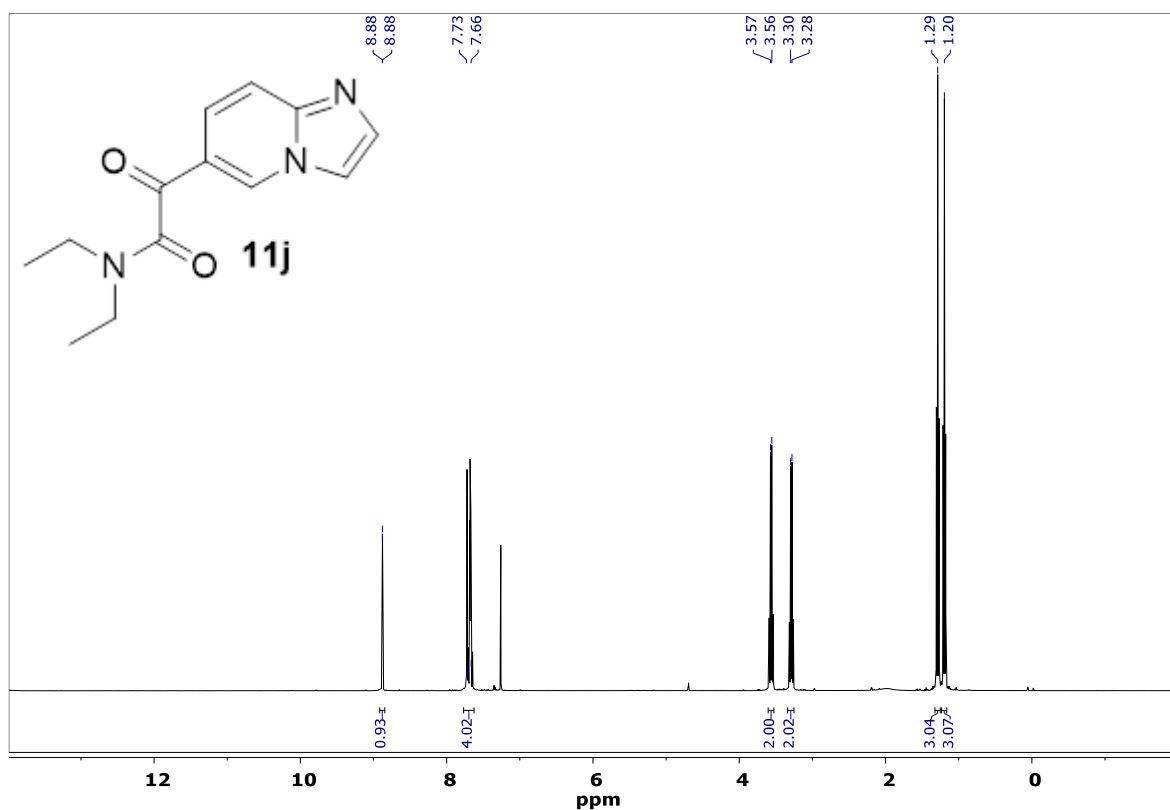
30. melléklet: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum: 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(pirrolidin-1-il)etán-1,2-dion (**11h**) (CDCl_3)



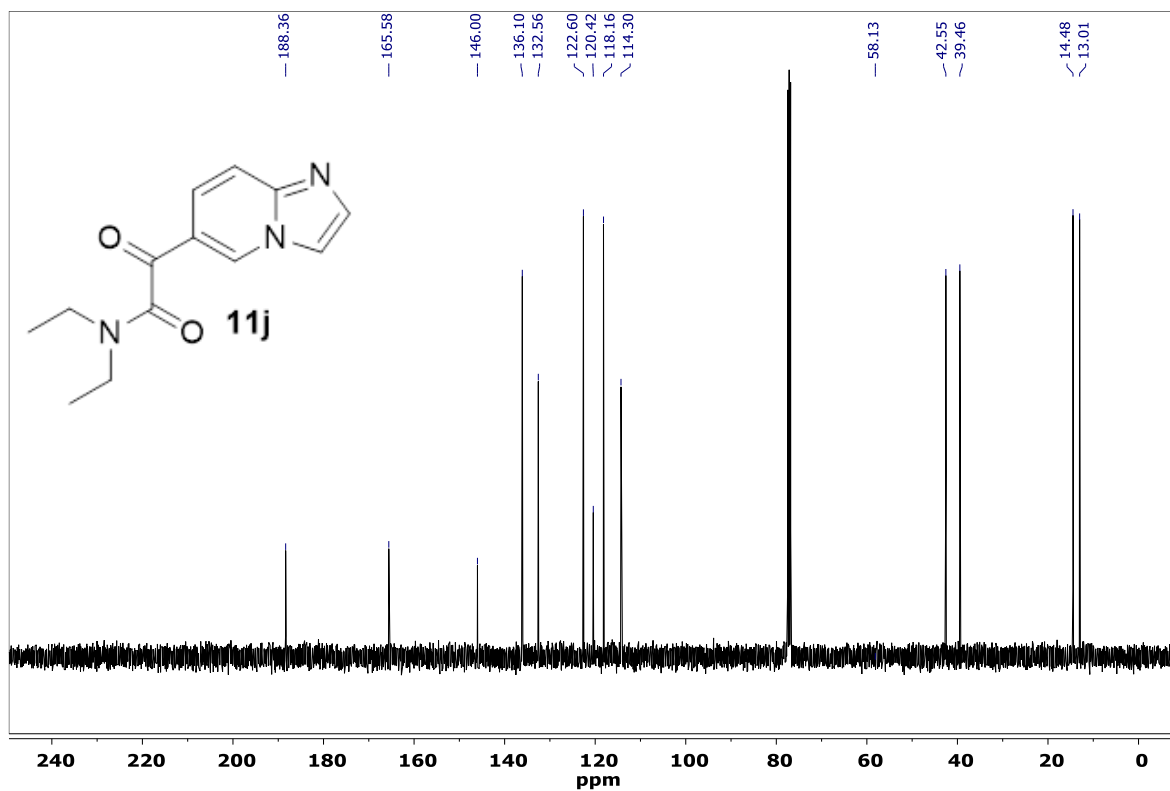
31. melléklet: ^1H NMR spektrum: 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperidin-1-il)-etán-1,2-dion (**11i**) (CDCl_3)



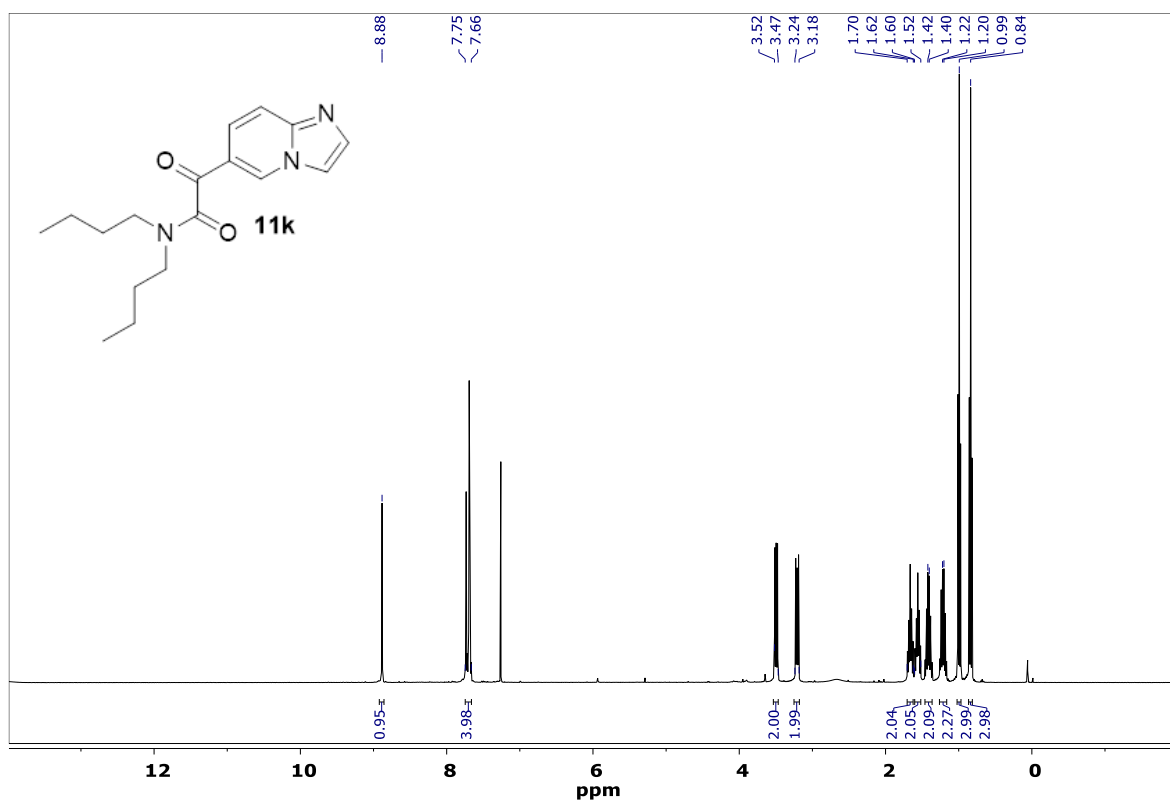
32. melléklet: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum: 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-(piperidin-1-il)etán-1,2-dion (**11i**) (CDCl_3)



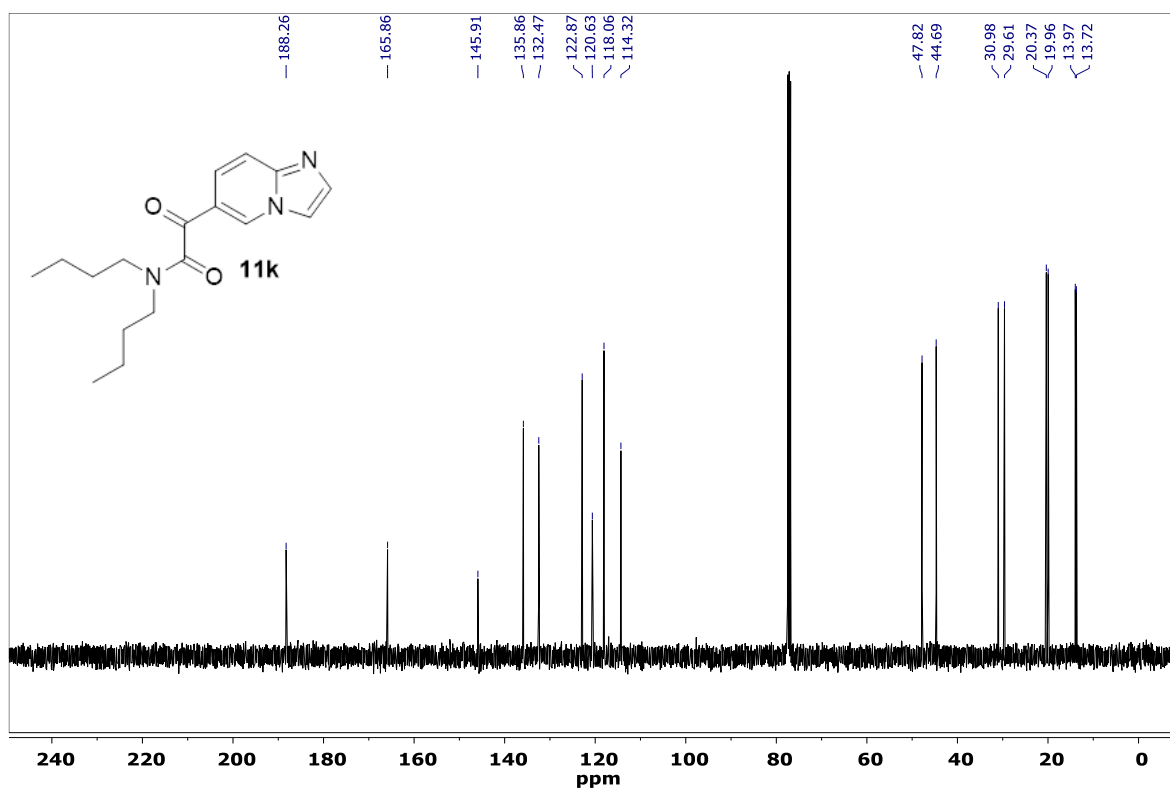
33. melléklet: ^1H NMR spektrum: *N,N*-dietil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid (**11j**) (CDCl_3)



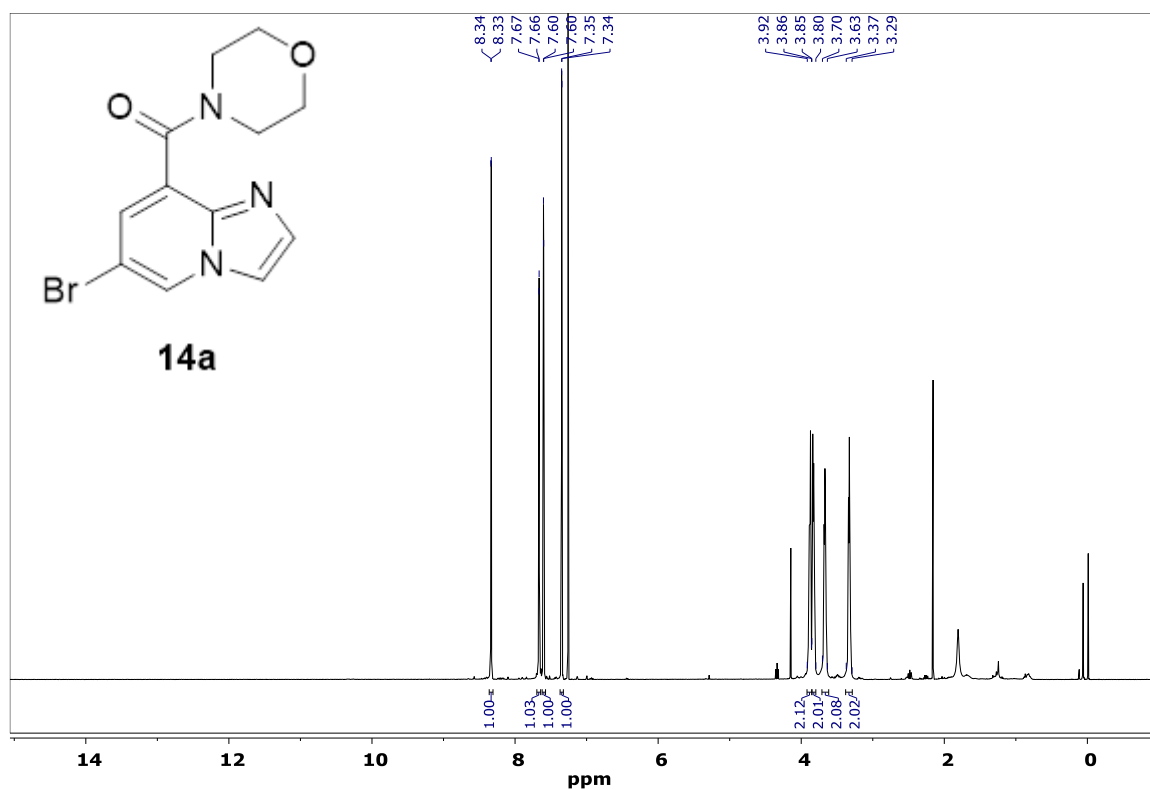
34. melléklet: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum: *N,N*-dietil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid (**11j**) (CDCl_3)



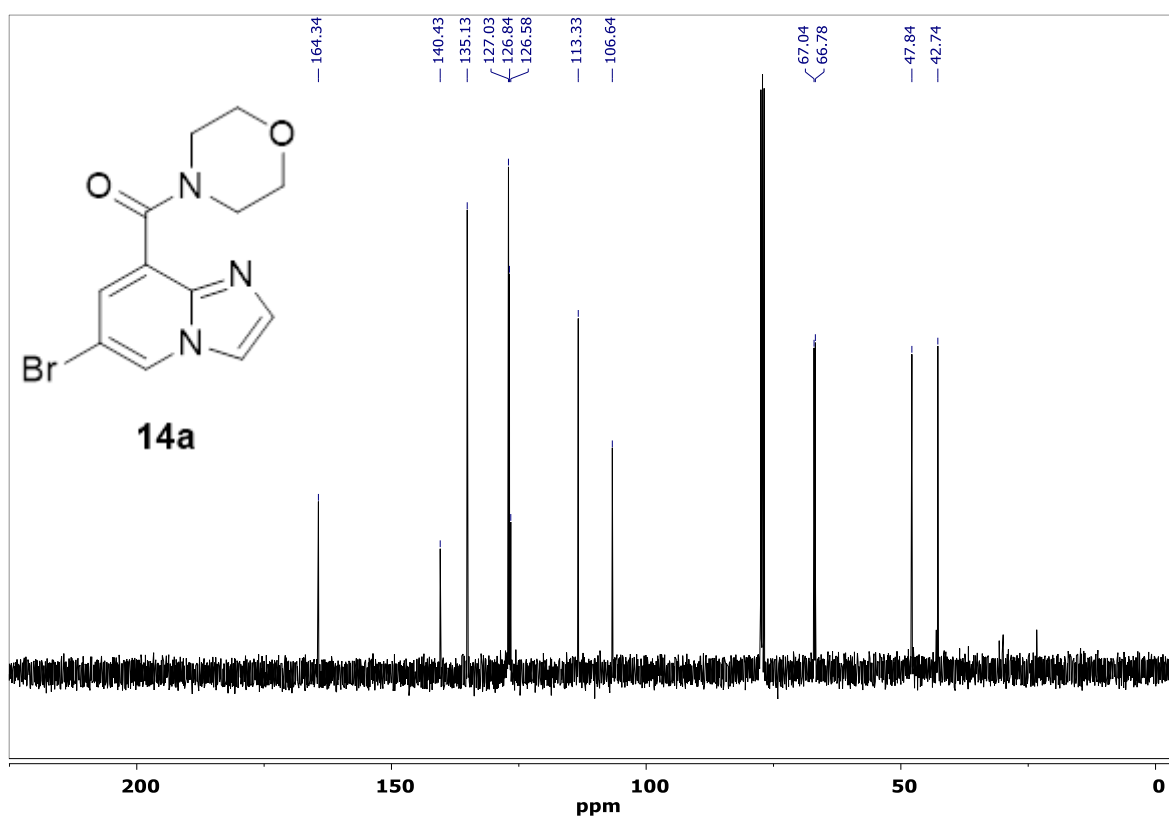
35. melléklet: ¹H NMR spektrum: *N,N*-dibutil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid (**11k**) (CDCl₃)



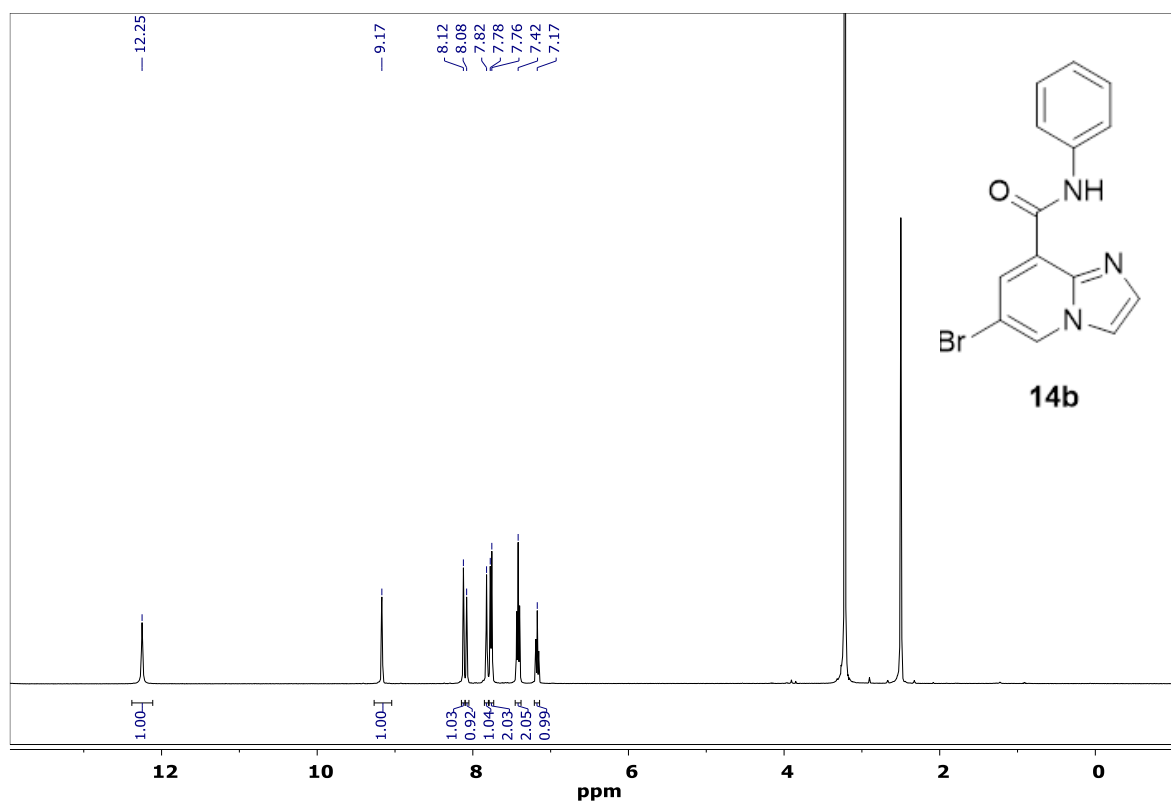
36. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: *N,N*-dibutil-2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-2-oxoacetamid (**11k**) (CDCl₃)



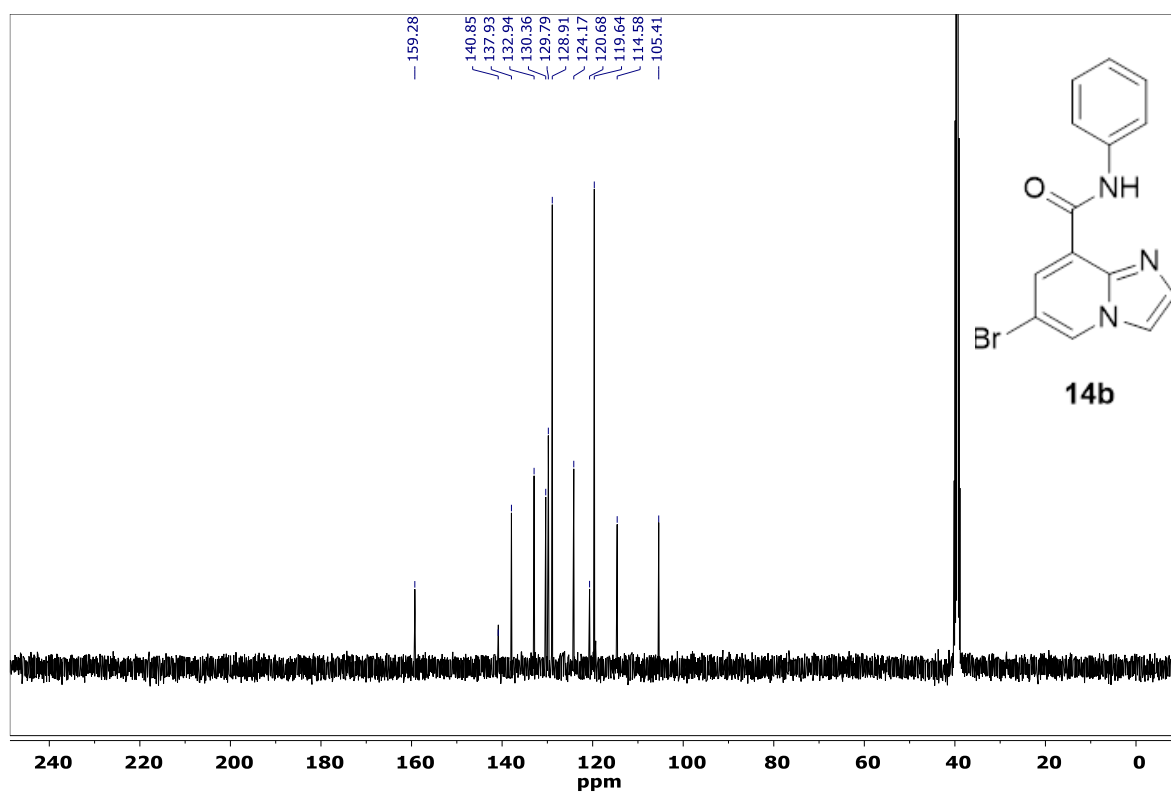
37. melléklet: ¹H NMR spektrum: (6-brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-(morfolino)metanon (**14a**) (CDCl₃)



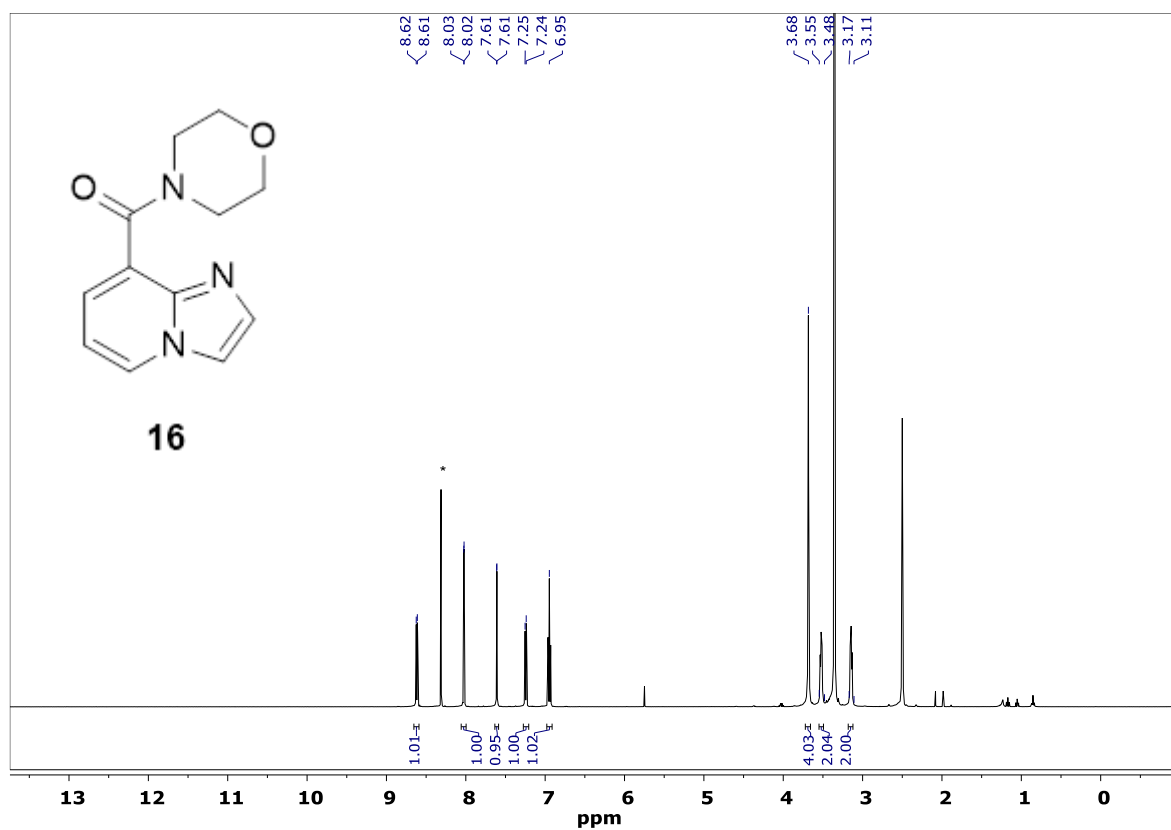
38. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: (6-brómimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-(morfolino)metanon (**14a**) (CDCl₃)



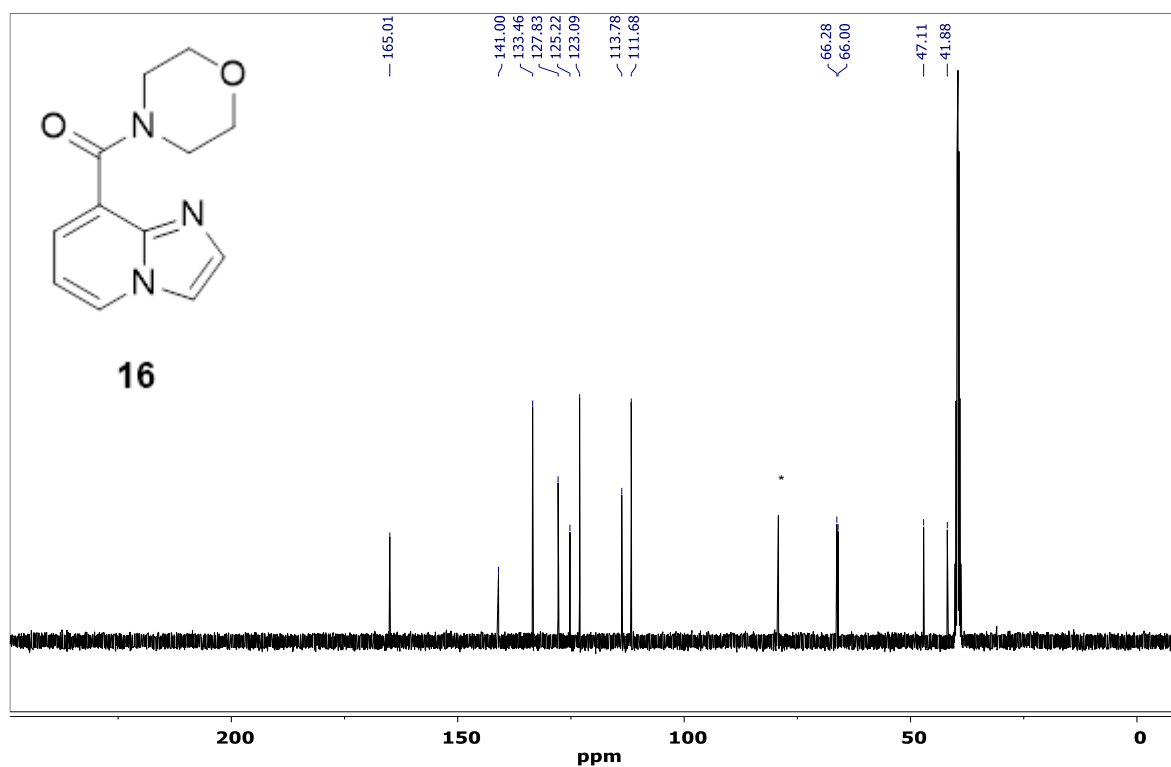
39. melléklet: ¹H NMR spektrum: 6-bróm-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-karboxamid (**14b**) (DMSO-d₆)



40. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: 6-bróm-*N*-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-8-karboxamid (**14b**) (DMSO-d₆)



41. melléklet: ¹H NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il(morfolino)metanon (**16**)
(DMSO-d₆) (*: CHCl₃)



42. melléklet: ¹³C{¹H} NMR spektrum: imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il(morfolino)metanon (**16**)
(DMSO-d₆) (*: CHCl₃)