

dc_137_10

Csámpai Antal PhD, CsC

habilitált egyetemi docens

ELTE Kémiai Intézet

**Nitrogén-és kénheterociklusok, valamint
heterociklusos ferrocénszármazékok szintézise,
szerkezetmeghatározása és kvantumkémiái
modellezése**

MTA Doktori értekezés tézisei

2011

1. Bevezetés és célkitűzés

A nitrogén- és kéntartalmú heterociklusos vegyületek rendkívül kiterjedt kémiája továbbra is kimagasló jelentőséggel bír elsősorban az alapkutatásban és a gyógyszeriparban. Ezért gazdaságos, lehetőleg egyszerű és olcsó reagenseket felhasználó szintézisek kidolgozása, új gyűrűrendszerek szisztematikus felépítése, vagy az ismert vegyületekhez vezető, hatékonyabb alternatív utak feltárása a szintetikus vegyészek számára alapvető fontosságú feladat.

Az 1960-as évektől kezdve mintegy 30 éven keresztül a kondenzált piridazinok kémiájával néhai Dr. Körmendy Károly foglalkozott az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén, akinek kutatásaiba először szaklaboratóriumi diákként, majd a Magyar Tudományos Akadémia TMB ösztöndíjasaként kapcsolódtam be. Az angulárisan kondenzált triciklusos ftalazinszármazékok területén még akkor végzett kutatások közben fordult az érdeklődésem a piridazint tartalmazó komplex gyűrűrendszerek felé, melyek különböző változatai megtalálhatók biológiai aktivitást mutató vegyületek között. Ezért munkám egyik fő célkitűzése, a gyógyszerkémiai szempontból esetleges érdeklődésre számot tartó, piridazinnal, mint közös szerkezeti egységgel rendelkező, nitrogén, valamint nitrogén- és kénatomokat egyaránt tartalmazó kondenzált heterociklusos gyűrűrendszerek ismert körének a bővítése és továbbalakítása, mindez lehetőleg egyszerű, olcsó reagensek felhasználásával. A szintetikus munka során tapasztalt nem várt átalakulások irányították figyelmemet egyes vázátrendező reakciókra, ezek mechanizmusának felderítésére, melyek kiaknázása is kutatásaink egyik kiemelt célkitűzésévé vált, ugyanis egyszerű utat kínáltak fel centrális és konformációs kiralitással egyaránt rendelkező, új közepes tagszámú gyűrűrendszerek előállítására.

Az anyagtudományban és katalitikus kémiában jelentős szerepet játszó, ugyanakkor biológiai szempontból is hosszabb távon érdeklődésre számot tartó kismolekulák egy fontos csoportját alkotják a különböző heterociklusos ferrocénszármazékok. E vegyületcsoport kémiáját mintegy másfél-két évtizede Sohár Pál professzor emelte az ELTE Kémiai Intézetének (akkor Kémiai Tanszékcsoporthoz tartozó) a kutatási témái közé, melynek művelésébe még a kezdeteknél kapcsolódtam be. Az utóbbi időben a biológiailag aktív fémorganikus vegyületek, közöttük elsősorban a ferrocénszármazékok, intenzív kutatások tárgyát képezik, evvel párhuzamosan az ún. biofémorganikus kémia egy önálló diszciplínaként nyert elismerést. Bár számos ferrocén-tartalmú heterociklus szintézisét írták le az irodalomban, a téma távolról sem tűnt kiaknázottnak, ezért célkitűzéseink között szerepelt a meglehetősen tág vegyületcsoport olyan új képviselőinek az előállítása, melyekről alapvázukat tekintve joggal feltételezhető, hogy együttműködésekben folytatott biológiai vizsgálatokban értékelhető aktivitást mutatnak. Mivel az elterjedten használt ferrocéntartalmú elektrofil komponenseket sok esetben gyakorlatilag nem, vagy csak igen kis hatékonysággal lehet reakcióba vinni, viszonylag egyszerűnek látszó szintetikus módszerek körültekintő optimalizása mellett alternatív szintetikus eljárások kidolgozása is a célkitűzések fontos részét képezte.

Az értekezés egy külön fejezetében számolok be azokról a részeredményekről melyek együttműködő partnereim által kezdeményezett, piridazin-, izotiazol- és kininszármazékok szerkezetét, reakciókészségét, ill. katalitikus aktivitását érintő témakörökben szigorúan az én munkámból származnak.

2. Az alkalmazott kísérleti és elméleti módszerek

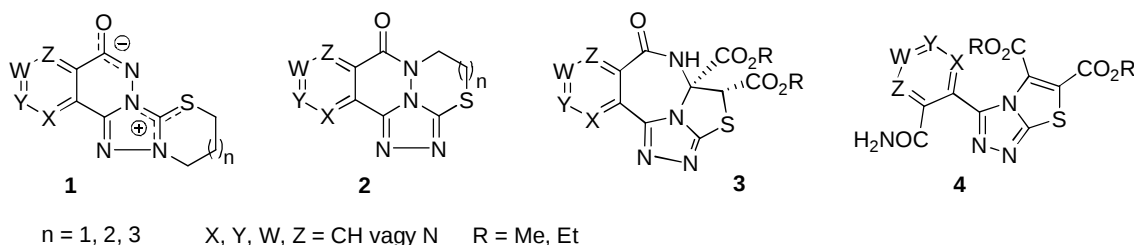
A szintézisek során a modern preparatív szerves kémiai makro- és félmikro módszerek mellett néhány reakciónál mikrohullámú besugárzást is alkalmaztunk. Szükség esetén az inert körülményeket ún. *vacuum line* berendezéssel biztosítottuk. A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiás és ^1H -NMR vizsgálatokat végeztünk. A képződött termékek keverékét frakcionált esetenként kristályosítással, többnyire oszlopkromatográfia segítségével választottuk el. Az előállított vegyületek szerkezetét és térszerkezetét IR spektroszkópia és tömegspektrometria mellett elsősorban ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR módszerek egy- és kétdimenziós változatainak a segítségével, ill egykristály röntgendiffrakciós analízissel határoztuk meg. A közepes tagszámú gyűrűrendszerek inverzióját DNMR mérésekkel és IEFPCM oldószermodell mellett kvantumkémiai számolásokkal [(B3LYP / 6-31 G(d,p))] tanulmányoztuk. Egyéb reakciók elméleti modellezésére közepes méretű bázisokon [6-31 G, 6-31 G(d), 6-31 G(d,p) és DGZVP] bázisokon szintén B3LYP funkcionált használtunk. A kvantumkémiai számolásokat különböző szintű Gaussian (03, ill. 09) programokkal végeztük.

3. Eredmények ismertetése

Kutatómunkám eredményeit három fő fejezetben foglalom össze. Az első két fejezetben a kondenzált piridazin, illetve a ferrocént tartalmazó heterociklusok területén végzett, általam kezdeményezett kutatásokról számolok be, a harmadik, rövidebb fejezet azokban a cikkekben foglalt részeredményeket tárgyalja, melyek létrejöttében szerkezetkutató résztvevőként aktív szerepet vállaltam.

3.1. Kondenzált piridazinonszármazékok szintézise, vázátrendeződési reakcióik mechanizmusa, a képződött új gyűrűrendszerek szerkezetvizsgálata, valamint molekuladinamikai tulajdonságainak a tanulmányozása

Triazolo[4,3-*b*]piridazin részletet tartalmazó anguláris triciklusok gyűrűzáródását tanulmányoztuk dibromalkánokkal, dimetil-dibrómszukcináttal és dimetil acetiléndikarboxiláttal, melyek eredményeként új gyűrűrendszerekhez (**1–3**), valamint a **3** tetraciklusok gyűrűnyílásával tiazotriazolokhoz (**4**) jutottunk (1. ábra). Összefüggéseket állapítottunk meg a reakciók iránya, a képződő gyűrű mérete, a piridazinhoz kondenzált gyűrű szerkezete és a reakciókörülmények között. Felismertünk egy új gyűrűtranszformációt melyben elsődlegesen a tetraciklusos diazepinek (**3**) képződnek. A reakciók feltételezett mechanizmusát kvantumkémiai számításokkal támasztottuk alá [1, 2].

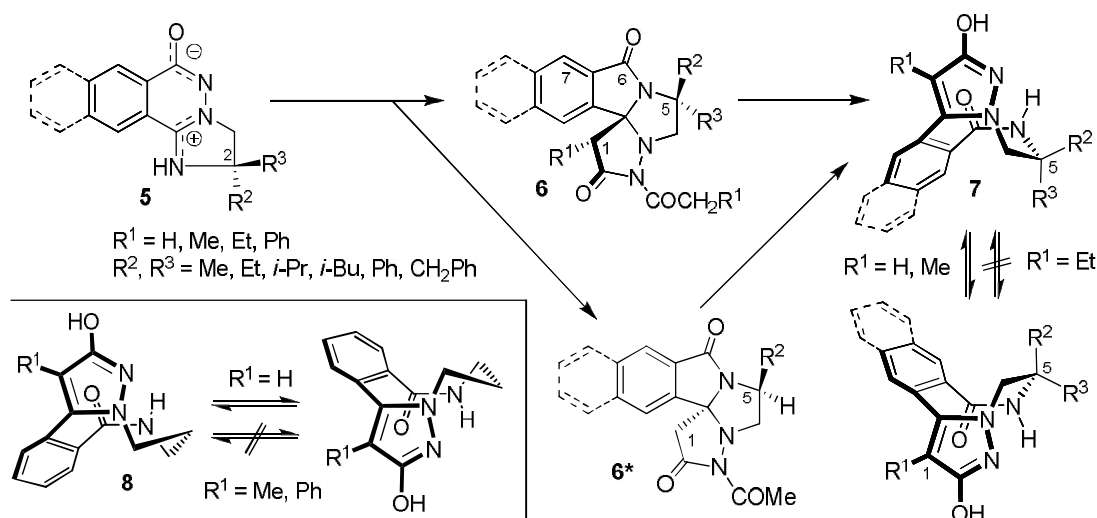


1. ábra

Ikerionos piridazíniumínium-olátok (**5**) és karbonsavanhidridek reakciójával megvalósítottuk triazapentalenoindének és benzo-kondenzált analógjaik (**6**) szintézisét [3, 4], melyek új heterociklusos gyűrűrendszerek (2. ábra). Megállapítottuk, hogy az általunk használt anhidridekkel csak akkor játszódik le átrendeződés, ha az ikerion 2-es helyzetben

alkil-csoportot hordoz, egyébként gyűrűnyílás játszódik le [3]. Egyedül a 2-es helyzetben szubsztituens nem tartalmazó 2,3-dihidro-7-nitroimidazo[2,1-*a*]ftalazin-4-ium-6-olát analóg átrendeződését tudtuk megvalósítani, de azt is csak diklórecetsavanhidriddel. Ekkor a termék egy 7-nitro-1,1-diklór-szubsztituált triazapentalenoindén volt [5].

A természetes aminosavakból több lépésben leszarmaztatható királis ikerionokból ($R^3=H$) optikailag aktív, több királitás centrumot tartalmazó optikailag aktív termékeket kaptunk. A tetra- és pentaciklusok bázissal katalizált *transz*-annuláris gyűrűnyílásával centrális és konformációs kiralitással rendelkező pirazolodiazocinokhoz (**7**) jutottunk. Epimer prekurzorok (**6** és **6***) gyűrűtágulása ugyanazt a terméket adta [4]. Preparatív kísérletekből, a termékek térszerkezetéből és kvantumkémiai számítások eredményéből következtettünk az ikerionokból induló diasztereoselektív reakciók mechanizmusára, értelmeztük a kondenzált aromás gyűrű és a reagens szerkezetének a reakciók lefutásában betöltött szerepét [4]. Vizsgáltam a csak konformációs kiralitással rendelkező pirazolodiazocinok (**7**: $R^2=R^3=Me$) racemizációval járó gyűrűinverzióját [4, 6]. Kísérletileg, és elméleti modellezéssel kapott eredmények alapján javaslatot tettem az R^1 -csoport mérete által befolyásolt folyamat mechanizmusára [6], és megállapítottam, hogy az etil szubsztituens teljesen leblokkolja az inverziót [4].



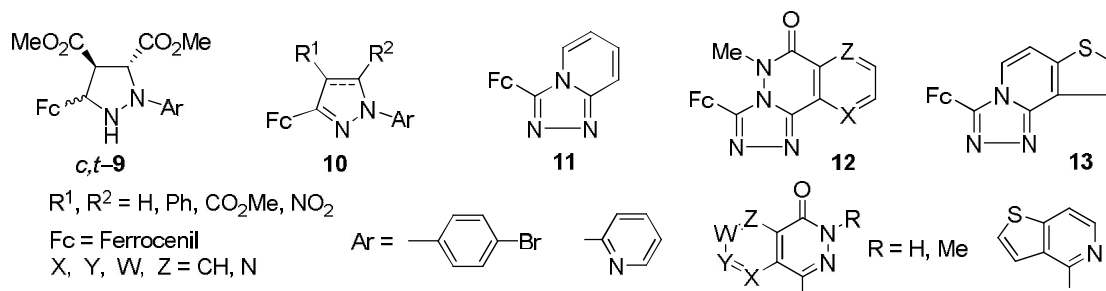
2. ábra

Vizsgáltam egy ikerionból kiindulva az előbb említettekkel analóg lépésekben kapott pirazolobenzodiazoninok (**8** 2. ábra) térszerkezetét és racemizációját [6]. Megállapítottam, hogy ennek a gyűrűrendszernek a fenil-szubsztituens mellett már az $R^1=$ metil csoport is gyakorlatilag teljes mértékben leállítja az inverzióját [6]. A DNMR mérések és a DFT számítások eredményei alapján egy kétlépéses mechanizmust javasoltam az alapváz inverziójára. Kísérleteket tettünk a merev metil-szubsztituált pirazolodiazonin több módon történő áthidalására, de csak 1,3-bisz-(dibrómmetil)-benzollal sikerült egy dialkilezett terméket előállítani, melybe az áthidaló elem DFT számítások szerint jelentősebb feszültség okozása nélkül épült be [6].

3.2. Ferrocént tartalmazó heterociklusos vegyületek szintézise, reaktivitása és szerkezetvizsgálata.

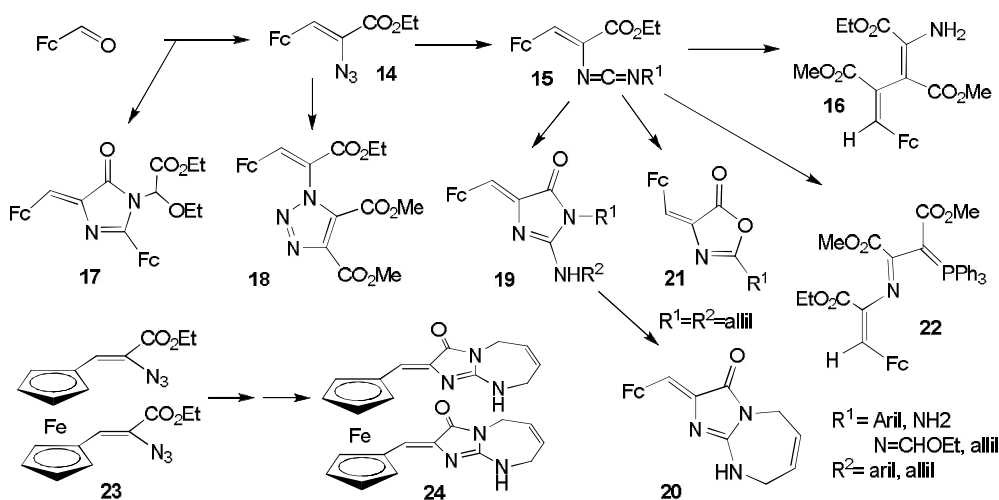
Előállítottuk aromás- és heteroaromás hidrazinszármazékok formilferrocénnel képzett hidrazonjait és vizsgáltuk 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióikat elektronszívó

szubsztituensekkel aktivált alkénekkal (dimetil-fumarát- és maleát, ill. ω -nitrosztírol), valamint dimetil-acetiléndikarboxiláttal (DMAD) [10–12].



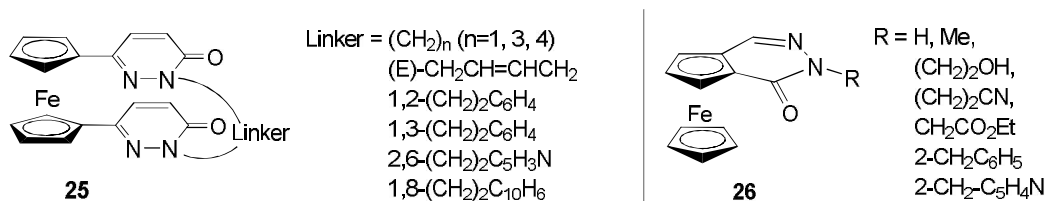
3. ábra

A hidrazon egységen belül 1,2-hidrogénvándorlással induló cikloaddíciós reakciókkal előállítottunk egy sor 3-ferrocenilpirazol/pirazolin/pirazolidin-származékot (c,t -**9–10**: 3. ábra). A pirazolok/pirazolinok képződése a gyűrűzárást követő spontán dehidrogéneződéssel, vagy HNO_2 -eliminációval történik. Egyes cikloaddíciós reakciók mellett ferrocenil-szubsztituált kondenzált [1,2,4]triazolokhoz (**11–13**) vezető oxidatív ciklizáció is lejátszódik. Értelmeztük a reakciókat, a termékek szerkezetét IR, 1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópai módszerekkel azonosítottuk, néhány vegyület szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós analízis is igazolta.



4. ábra

A formil- és 1,1'-diformilferrocén és etil-azidoacetát kondenzációs reakciójával előállított mono- és bisz α -azidoakrilátokból (**14**, **23**, 4. ábra) Staudinger- és aza-Wittig reakció, hidrazinolízis/aminolízis [10], homogén katalitikus körülmények között Grubbs I katalizátorral $[Cl_2Ru(PCy_3)_2CHPh]$ kivitelezett metatézis [11], és 1,3-dipoláris cikloaddíció segítségével egy sor imidazon- és imidazo[1,2-*a*][1,3]diazepin-származékot (**17**, **19**, **20**, **24**), valamint egy β -ferrocenilvinil-szubsztituált [1,2,3]triazolt (**18**) állítottunk elő [12]. Az α -azidoakrilából kapott iminofoszfánból aroilkloridokkal ferrocenilmetilénnoxazonokhoz (**21**), dimetilacetiléndikarboxiláttal (DMAD) a **16** diénaminhoz és a **22** foszforilidhez jutottunk [12]. Értelmeztük a reakciók mechanizmusát, a termékek szerkezetét IR, 1H - ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópai módszerekkel azonosítottuk, a **16** és **22** vegyületek szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós analízis is igazolta [12].

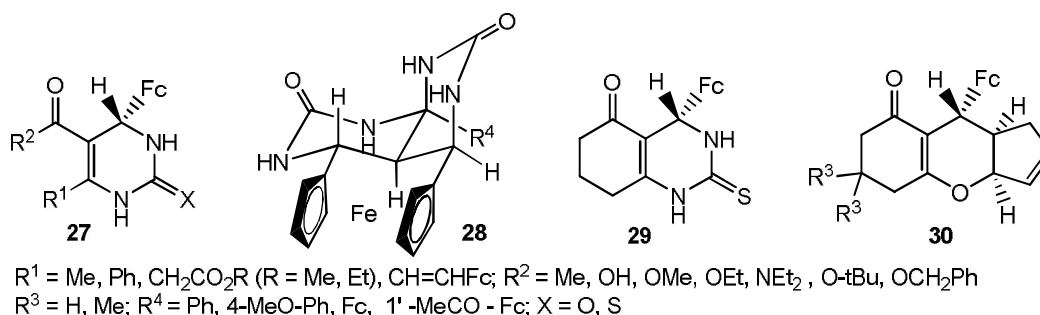


5. ábra

A diacetylferrocén és a glioxilsav aldol addíciójával kapott *bisz*-(α -hidroxi- β -oxo)propionsav típusú intermediert hidrazinnal ciklizálva előállítottuk az előzetes irodalmi adatok alapján hatástani szempontból is ígéretesnek tűnő 1,1'-*bisz*-[piridazin-3(2*H*)-on-6-il]ferrocént és egy sor áthidalt származékát (**25**: 6. ábra) [13]. A ferrocenofánok szintézisét fázistranszfer körülmények között nagy hígításban végrehajtott dialkilezéssel oldottuk meg. Egy szimmetrikus alkénszármazék [Linker = $(E)\text{-CH}_2\text{CH=CHCH}_2$] szintézisét megvalósítottuk a megfelelő diallil-szubsztituált *bisz*-piridazinon metatézis reakciójával is. Kimutattuk, hogy az adott funkciós csoportok jelenlétében a másodgenerációs Grubbs féle ruténium(II)-*bisz*-karbenoid bizonyult alkalmas katalizátornak, míg az elsőgenerációs ruténium(II)-*mono*-karbenoid Grubbs katalizátor hatástalannak bizonyult [13].

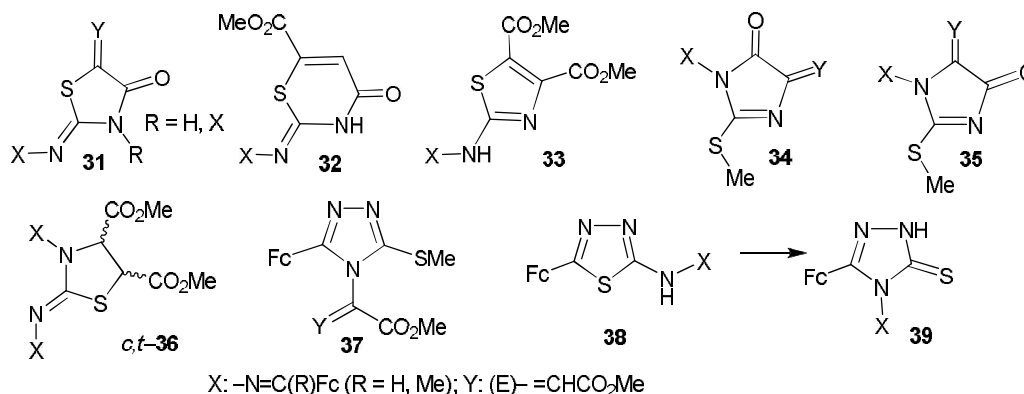
Megfelelően védett királis, optikailag aktív formilferrocén diasztereoselektív lítiálásával és azt követő karboxilezéssel kapott formilkarbonsavból két vagy három lépésben sikerült előállítanunk optikailag aktív formában planárisan királis ferrocenopiridazinonokat (**26**: 5. ábra), melyek egy új gyűrűrendszer első képviselői [14]. A gyűrűzárások reaktív kiindulási anyagaként szolgáló, általunk bevezetett, kényelmesen kezelhető (S_p)-2-formil-1-fluorokarbonilferrocénből minden bizonnyal sok egyéb planárisan királis heterociklus is előállítható. Kvantumkémiai modellezéssel értelmeztem a karbonsavból, savfluoridból, és a 2-formilbenzoesavból képződő hidrazon intermedierek eltérő reakciókészségét [14].

Formil- és 1,1'-diformilferrocénből Biginelli reakciók különböző savas katalizátorokat alkalmazó változatai segítségével ferrocéntartalmú dihidropirimidineket (**27**, **29** : 6. ábra) állítottunk elő [15, 16]. Megállapítottuk, hogy ezek az átalakulások bórsavat tartalmazó jégecetben játszódtak le a legjobb kitermeléssel. Igazoltuk, hogy a **30** triciklus a ferrocén bomlásából képződő ciklopentadién és a ciklusos dionokból, valamint a formilferrocénből képződő endion [4+2] cikloaddíciójából származik [16]. Preparatív kontrollkísérletek mellett kvantumkémiai számításokkal szintén kielégítő módon sikerült értelmezni a szubsztrát-, regio- és diasztereoselektív reakciók lehetséges mechanizmusát [16]. A diformilferrocén metilketonok és karbamid kondenzációjával pirimidopirimidin vázzal áthidalt ferrocéneket (**28**: 6. ábra) kaptunk [15]. A reakciók ekvimoláris trimetilklórszilán és katalitikus mennyiségű vas(III)-klorid jelenlétében játszódtak le, és minden bizonnyal egyéb aril-metil ketonokra is kiterjeszthetők. A **28** típusú ferrocenofánok további változatos szerkezetű áthidalt heterociklusok kiindulási anyagai is lehetnek.



6. ábra

A biológiai szempontból esetlegesen érdeklődésre számotartó, tovább funkcionálizálható ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek következő csoportját a könnyen hozzáférhető acilferrocén tioszemikarbazonok és tiokarbonhidrazidok, ill. S-metilszármazékaik és a dimetil acetilén-dikarboxilát (DMAD) reakcióival állítottuk elő [17, 18]. A konjugált addícióval, nitrogénatom acilezésével és esetenként spontán dehidrogéneződéssel lejártszódó reakciók egy- vagy két ferrocenil csoportot tartalmazó, polifunkcionalizált, változatos öt- és hattagú gyűrűs vegyületeket (**31–39**: 7. ábra) adtak. Megfigyeltünk egy, bizonyítottan a ferrocenil szubsztituensek által segített gyűrűizomerizációt (**38** → **39**) is [18]. A reakciók mechanizmusát preparatív kontrollkísérletekkel és elméleti számításokkal igazoltuk [18].

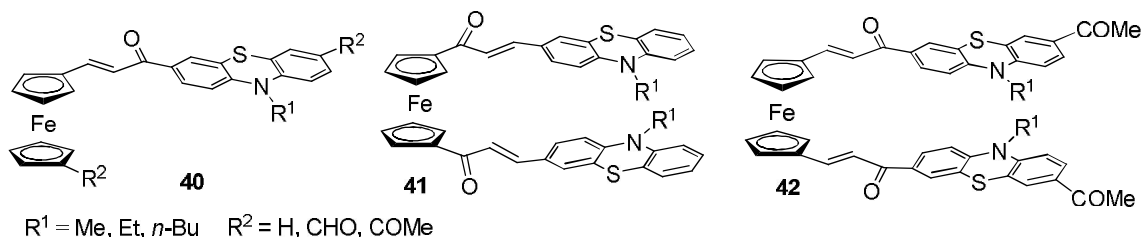


7. ábra

Egy román-magyar együttműködés keretén belül a megfelelő metil ketonok és aldehidek bázis-katalizálta kondenzációjával előállítottunk egy sor, erősen elektrunküldő fenotiazin- és ferrocén egységet egyaránt tartalmazó, kiterjedt konjugációval jellemezhető *mono*- és *bisz* kalkonszármazékot (pl. **40–42**: 8. ábra) [19], melyek anyagtudományban való esetleges felhasználásuk mellett hatástani szempontból is érdekesek lehetnek. Azt tapasztaltuk, hogy az intermedier *mono*-kalkonok készségesebben vesznek részt a kondenzációs reakciókban, mint a kiindulási 1,1'-diacetylferrocén vagy a 3,7-diacetylphenotiazin [19].

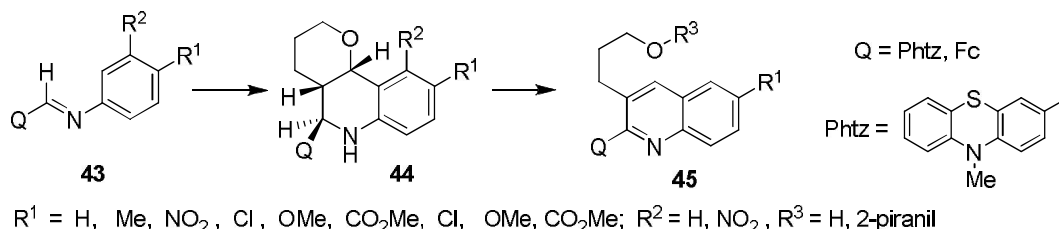
Tanulmányoztuk néhány *mono*-kalkon hidrazinnal és metilhidrazinnal kiváltott ciklizációs reakcióit, melyek egy sor új pirazolin- és pirazolszármazékot szolgáltattak [20]. A metilhidrazinnal végzett reakcióknál szubsztituensektől függő regioszelektivitást figyeltünk meg. Ultrahang alkalmazása mellett réz(II)-nitráttal megkíséreltük néhány N-acetylpirazolin aromatizációját de oxidáció csak a fenotiazinil csoporton történt, így termékként szulfoxidokat kaptunk, míg a metilpirazolinok aromatizációja spontán lejártszódott [20].

A kalkonok képződésénél [19] és további reakcióinál [20] megfigyelt szerkezet-reaktivitás összefüggéseket kvantumkémiai számításokkal kapott energetikai adatok és DFT reaktivitás indexek alapján kielégítően sikerült értelmezni.



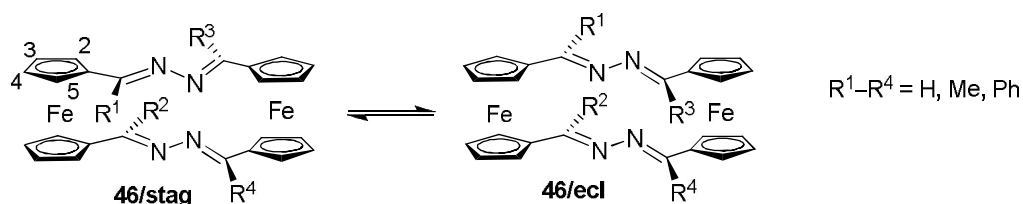
8. ábra

Újnak tekinthető, mikrohullámú besugárzást és elemi jódot, mint katalizátort egyidejűleg használó eljárással sikerült megvalósítanunk fenotiazinil-, ill. ferrocenil csoporttal dezaktivált iminek (**43**: 9. ábra) és a dihidropirán fordított elektronigényes [4+2] cikloaddíciós reakcióit, így piráno[3,2-*c*]kinoliokhoz (**44**), vagy ezek spontán dehidrogéneződésével és gyűrűnyílásával aromás kinolinokhoz (**45**) jutottunk [21]. A módszer hatékonyságát mutatja, hogy a reakciókat nem tudtuk végrehajtani egyéb aromás aldehidekből kapott iminek analóg átalakításainál jól bevált katalitikus rendszerekkel. Kvantumkémiai számításokkal bebizonyítottam, hogy a cikloaddíció nem egylépéses szinkron folyamat, hanem egy messze nem koplanáris szerkezetű jódimminium ion részvételével több lépésben lejátszódó reakció. Az általunk vizsgált iminek csökkent reakciókészsége mellett a cikloaddíciót jellemző diasztereoselektivitást és regioszelektivitást, valamint a triciklusok aromatizációra való hajlamát az intermedierek kvantumkémiai modellezésével egyértelműen lehetett értelmezni [21].

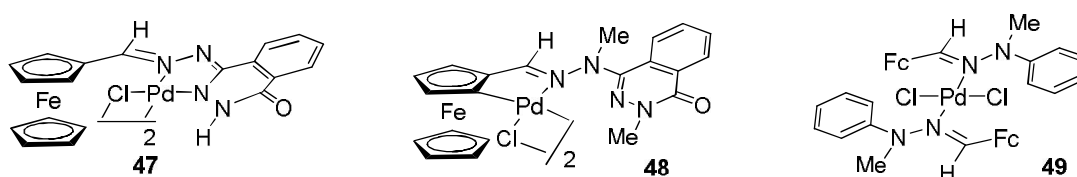


9. ábra

A biológiai szempontból ígéretesnek tekinthető ferrocenil-szubsztituált heterociklusos vegyületek mellett célul tűztük ki új típusú ferrocéntartalmú ligandumok előállítását is. Diacilferrocén komponensek és hidrazin kondenzációs reakciójával egy sor, két ferrocén egységet tartalmazó **46** típusú ferrocenofánhoz (10. ábra) jutottunk [22], melyek előzetes kísérleti tapasztalataink alapján kettő, vagy négyfogú nitrogéndonor ligandumként viselkednek. Hőmérsékletfüggő NMR mérésekkel az összekötő diazabutadién típusú láncokon levő szubsztituensek függvényében különböző dinamikai viselkedést figyeltünk meg. Elméleti modellezéssel igazoltuk, hogy a „staggered” és „eclipsed” konformerek egymásba alakulása legalább egy H-szubsztituenst hordozó összekötő lánc forgásával, két külön fázisban, egy lokális intermedieren és két átmeneti állapoton keresztül történik [22].



10. ábra

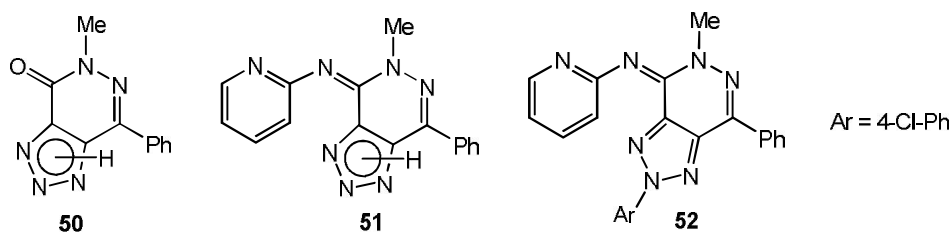


11. ábra

Ferrocenilhidrazonokból új típusú palládium komplexeket (**47–49**: 11. ábra) állítottunk elő, majd vizsgáltuk szerkezetük és keresztkapcsolási reakciókban mutatott reaktivitásuk közötti összefüggéseket [23]. A komplexek oldatbeli szerkezetét ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR módszerekkel határoztam meg [23]. Katalitikus aktivitásukat egyszerű keresztkapcsolási

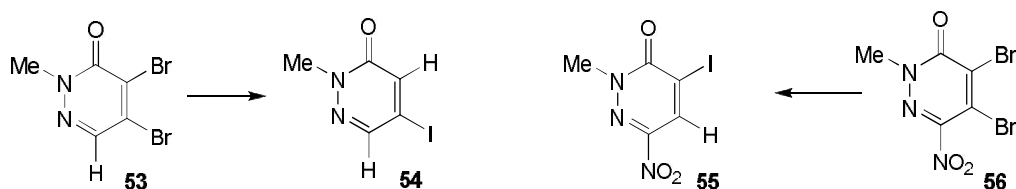
reakciókban tanulmányoztuk és megállapítottuk, hogy a vizsgált rendszerekből különböző mechanizmus szerint ugyanaz a katalitikusan aktív forma alakul ki [23]. Megállapítottuk, hogy a **47** komplex valószínűleg az erős Pd-N2 kötés nehéz hasadásának köszönhetően rendelkezik a leghosszabb aktiválási periódussal.

3.3. Kén- és nitrogéntartalmú heterociklusok szerkezetvizsgálata- és kvantumkémiai modellezése tudományos együttműködések keretén belül



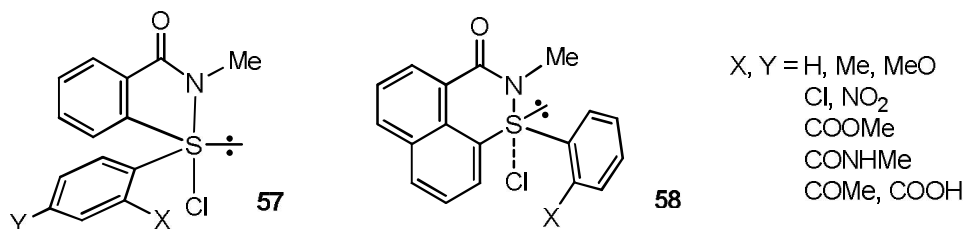
12. ábra

Tudományos együttműködés keretén belül ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiás módszerek 1- és 2-dimenziós változatainak a segítségével meghatároztam az együttműködő partnereim által polifunkciós triazolopiridazinok (**50**, **51** és **52**: 12. ábra) metilezési reakcióival kapott vegyületek szerkezetét, és a triazol gyűrűn szubsztituenszt nem hordozó származékok esetén a legnagyobb koncentrációban megjelenő tautomer formákat [24].



13. ábra

A piridazinok kémiájának területét érintő további együttműködésben részt vettem az **53** és **56** dibrómszármazékok Br $\rightarrow$ I cserével járó dehalogéneződési reakcióinak mechanizmus-felderítésében, valamint 1- és 2-dimenziós ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiás módszerekkel meghatároztam a termék **54** és **55** monojódszármazékok szerkezetét (13. ábra) [25]. A regioszelektív reakciók irányát kvantumkémiai számításokkal értelmeztük [25].



14. ábra

Egy egyetemen belüli együttműködés során meghatároztam az **57** és **58** típusú, kén(IV) centrumot tartalmazó izotiazolnak, ill. 1,2-tiazinnak tekinthető modellvegyületek szerkezetét ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR mérésekkel CDCl_3 , DMSO-d_6 és CD_3OD oldószerekben [26]. Megállapítottam, hogy a gyűrűk tagszámától, a szubsztituensektől és az oldószertől függvényében megjelenő rendkívül változatos szerkezetekben a kéncentrum és a nitrogénatom távolságára közvetett, de igen megbízható információként szolgáltak az amid

részleten belüli elektron-delokalizációra igen érzékeny ^{15}N -NMR eltolódások [26]. A gyűrűk egymáshoz viszonyított orientációjára proton-proton NOE mérésekből következtettem.

Szerkezetkutató együttműködőként vettem részt a Soós Tibor által kezdeményezett kutatásban, mely új, hatékony enantioszelektív organokatalitikus Michael addíciós reakciók kifejlesztését tűzte ki célul [26]. Ennek keretén belül 1- és 2-dimenziós ^1H -és ^{13}C -NMR módszerek változatainak a segítségével meghatároztam három, kininből félszintézissel előállított, tiokarbamid szerkezeti részletet tartalmazó organokatalizátor térszerkezetét [27].

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája a pontos címekkel ([zárójelben] az értekezésben szereplő sorszámokkal)

1. Csámpai, A*.; Simó, M.; Szlávik, Z.; Kotschy, A.; Magyarfalvi, G.; Túrós, Gy. Preparative and theoretical study on chain length-dependence and substrate selectivity in the cycloalkylation of condensed [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine-6(5*H*)-one-3(2*H*)-thiones. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8963-8972. [68]
2. Simó, M.; Csámpai, A*.; Harmat, V.; Barabás, O.; Magyarfalvi, G. Novel ring transformations of condensed [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine-6(5*H*)-one-3(2*H*)-thiones effected by dialkyl-acetylenedicarboxylates. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7191-7198. [69]
3. Szabó, A.; Csámpai, A*.; Körmendy, K.; Böcskey, Zs. Substituent-dependent asymmetric induction in the ring transformation of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*a*]phthalazin-4-ium-6-olates effected by acetic and propionic anhydrides. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7021-7034. [70]
4. Gyömöre, Á.; Holczbauer, T.; Czugler, K.; Csámpai, A*. Study on Medium Ring Heterocycles: Synthesis and Structure of Novel Condensed Pyrazolo[1,4]-diazocinones Including Single Enantiomers *Tetrahedron*, **2011**, doi:10.1016/j.tet.2011.02.034. [71]
5. Fuxreiter, M.; Csámpai, A*.; Császár, J. Formation of a new strained triazapentalenoidene skeleton via the rearrangement of 2,3-dihydro-7-nitro-1*H*-imidazo[2,1-*a*]phthalazin-4-ium-6-olate effected by dichloroacetic anhydride. *Heterocycles*, **1994**, 38, 1453-1457 [72].
6. Gyömöre, Á.; Kovács, Z.; Nagy, T.; Kudar, V.; Szabó, A.; Csámpai, A*. DNMR-, DFT- and Preparative Study on the Conformation of (Z)-4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo-[1,5-*e*]benzo[*g*]-[1,5]diazonin-8-ones and (Z)-4,5-Dihydropyrazolo[1,5-*d*]benzo[*f*]-[1,4]diazocin-7(6*H*)-ones. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10837-10848. [78]
7. Abrán, Á.; Csámpai, A*.; Harmath, V.; Sohár, P.* Synthesis and structure of ferrocenylhydrazinophthalazinones and- pyrido[2,3-*d*]pyridazinones. *ACH Models in Chemistry*, **1998**, 135, 439-447. [93]
8. Abrán, Á.; Csámpai, A*.; Sohár, P*.; Böcskei, Zs. 1,3-Dipolar cycloadditions of heterocyclic hydrazones of formylferrocene. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5441-5448. [94]
9. Abrán, Á.; Csámpai, A*.; Kotschy, A.; Barabás, O.; Sohár, P.* Study on Ferrocenes, Part 9. Substrate selective transformations of some ferrocenylhydrazones. *J. Mol. Struct.* **2001**, 569, 185-194. [95]
10. Túrós, Gy.; Csámpai, A*.; Czugler, M.; Wamhoff, H.; Sohár, P*. An efficient iminophosphorane-mediated synthesis, NMR, IR spectroscopic and X-ray study of novel ferrocenylimidazole derivatives. Study on ferrocenes, Part 9. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 634, 122-130. [96]
11. Túrós, Gy.; Csámpai, A*.; Lovász, T.; Györfi, A.; Wamhoff, H.; Sohár, P*.: Convenient RCM-mediated synthesis and spectroscopic study of novel ferrocenyl-substituted 2,5,8,9-tetrahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*][1,3]diazepin-3-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3801-3806. [97]
12. Csámpai, A*.; Túrós, Gy. I.; Kudar, V.; Simon, K.; Oynhausen, H.; Wamhoff, H.; Sohár, P.* Ethyl- α -(Triphenylphosphoranylidene)amino- β -ferrocenylacrylate as a Starting Material for [2+2] Cycloadditions, Including Aza-Wittig Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 717-723. [98]

13. Csámpai, A.*; Abrán, Á.; Kudar, V.; Túrós, Gy.; Wamhoff, H.; Sohár, P.* Synthesis, NMR, IR spectroscopic and X-ray study on novel [pyridazin-3(2H)-one-6-yl]ferrocenes and related ferrocenophanes. Study on ferrocenes. Part 14. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690(3), 802-810. [99]
14. Gyömöre, Á.; Csámpai, A.* Synthesis and structure of planar chiral ferroceno[d]pyridazinones, the first representatives of a novel class of fused metallocenes. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, doi: 10.1016/j.jorganchem.2011.01.032. [100]
15. Csámpai, A.*; Túrós, Gy. I.; Györfi, A.; Sohár, P.* Application of Biginelli reaction to the synthesis of ferrocenylpyrimidones and [3]-ferrocenophane-containing pyrimido[4,5-d]pyrimidinediones. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 3667-3673. [103]
16. Kiss, K.; Csámpai, A.*; Sohár, P. New ferrocenyl-substituted heterocycles: Formation under Biginelli conditions, DFT modelling and structure determination. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 1852-1857. [104]
17. Fábián, B.; Kudar, V.; Csámpai, A.*; Nagy, T. Zs.; Sohár, P.* Synthesis, IR-, NMR-, DFT and x-ray study of ferrocenyl heterocycles from thiosemicarbazones *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 5621-5632. [107]
18. Fábián, B.; Csámpai, A.*; Nagy, T. Zs.; Czugler, M.; Sohár, P.* Synthesis, ring transformations, IR-, NMR and DFT study of heterocycles with two ferrocenyl units. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 3732-3741. [108]
19. Lovász, T.; Túrós, Gy.; Gaina, L.; Csámpai, A.*; Frigyes, D.; Fábián, B.; Silberg, I. A.; Sohár, P.* Structure elucidation and DFT-study on substrate-selective formation of chalcones containing ferrocene and phenothiazine units. Study on ferrocenes, part 17. *J. Mol. Struct.* **2005**, 751, 100-108. [111]
20. Găină, L.; Csámpai, A.*; Túrós, Gy.; Lovász, T.; Zsoldos-Mády, V.; Silberg, I. A.; Sohár, P.* (E)-3-(2-Alkyl-10H-Phenothiazin-3-yl)-1-arylprop-2-en-1-ones: Preparative, IR, NMR and DFT Study on their Substituent-Dependent Reactivity in Hydrazinolysis and Sonication-assisted Oxidation with Copper(II)nitrate. *Org. and Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 4375-4386 [112].
21. Gál, E.; Cristea, C.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Lovász, T.; Csámpai, A.* Iodine-catalysed Stepwise [4+2] Cycloaddition of Phenothiazine- and Ferrocene-containing Schiff bases with DHP Promoted by Microwave Irradiation. *Tetrahedron*, **2010**, 66(52), 9938-9944 [114].
22. Sohár, P.*; Csámpai, A.*; Abrán, Á.; Túrós, Gy.; Vass, E.; Kudar, V.; Újszászy, K.; Fábián, B. Macrocyclic double ferrocenes. Their structure, and an IR and NMR Spectroscopic, X-ray Crystallographic, and Conformational and Dynamic Investigation. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1659-1664. [122]
23. Nagy, T. Zs.; Csámpai, A.*; Kotschy, A.* Ferrocenyl-palladium complexes in cross-coupling reactions: a comparative study. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9767-9774. [123]
24. Csámpai, A.; Kövér, P.; Hajós, Gy.*; Riedl, Zs.: Selectivity of methylation of some new [1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridazines and structure elucidation by ¹H-¹⁵N-NMR spectroscopy. *J. Mol. Struct.*, **2002**, 616, 73-78. [124].
25. Krajsovsky, G.; Károlyházy, L.; Riedl, Zs.; Csámpai, A.; Dunkel, P.; Lernyei, Á.; Dajka-Halász, B.; Hajós, Gy.; Mátyus, P.* Reaction of chloropyridazin-3(2H)-ones with iodide. Part I. A mechanistic study *J. Mol. Struct. Theochem.* **2005**, 713 (1-3), 235-243. [125].
26. Nagy, P.; Csámpai, A.; Szabó, D.; Varga, J.; Harmat, V.; Ruff, F.*; Kucsman, Á. Structure and mechanism of hydrolysis of diaryl(acylamino)-(chloro)-λ⁴-sulfanes and diaryl(acylamino)-sulfonium salts. *J. Chem. Soc. Perkin 11.* **2001**, 339-349. [126]
27. Vakulya, B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T.* Highly enantioselective conjugate addition of nitromethane to chalcones using bifunctional chinchona organocatalysts. *Org. Lett.*, **2005**, 7(10), 1967-1969. [127]