

dc_137_10

Csámpai Antal PhD, CsC

habilitált egyetemi docens

ELTE Kémiai Intézet

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

MTA Doktori értekezés

2011

1. Bevezetés és célkit zés

A nitrogén- és kéntartalmú heterociklusos vegyületek rendkívül kiterjedt kémiája továbbra is kimagasló jelent séggel bír els sorban az alaputatásban és a gyógyszeriparban [1]. Ezért gazdaságos, lehet leg egyszer és olcsó reagenseket felhasználó szintézisek kidolgozása, új gy r rendszerek szisztematikus felépítése, vagy az ismert vegyületekhez vezet , hatékonyabb alternatív utak feltárása a szintetikus vegyészek számára alapvet fontosságú feladat.

Az 1960-as évekt l kezdve mintegy 30 éven keresztül a kondenzált piridazinok kémiájával néhai Dr. Körmendy Károly foglalkozott az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén, akinek kutatásaiba el ször szaklaboratóriumi diákként, majd a Magyar Tudományos Akadémia TMB ösztöndíjasaként kapcsolódtam be. Az angulárisan kondenzált triciklusos ftalazinszármazékok területén még akkor végzett kutatások közben fordult az érdekl désem a piridazint tartalmazó komplex gy r rendszerek felé, melyek különböz változatai megtalálhatók biológiai aktivitást mutató vegyületek között. Ezért munkám egyik f célkit zése, a gyógyszerkémiail szempontról esetleges érdekl désre számottartó, piridazinnal, mint közös szerkezeti egységgel rendelkező, nitrogén, valamint nitrogén- és kénatomokat egyaránt tartalmazó kondenzált heterociklusos gy r rendszerek ismert körének a b vítése és továbbalakítása, mindez lehet leg egyszer , olcsó reagensek felhasználásával. A szintetikus munka során tapasztalt nem várt átalakulások irányították figyelmemet egyes vázátrendezési reakciókra, ezek mechanizmusának felderítésére. Különösen a telített, vagy részben telített heterociklusok és közepes, ill. nagy tagszámú gy r rendszerek esetében sokszor felmerül a konformációs viszonyok, s ezzel összefüggésben a molekuladinamikai tulajdonságok tisztázása, ami esetleges biológiai teszteknl fontos információkkal szolgálhat a receptor-kötés tanulmányozásához is. A konformációs mozgások hőmérsékletfüggésének, valamint aktiválási paramétereinek meghatározása hőmérsékletfüggő NMR (dinamikus NMR: DNMR) mérésekbl és kvantumkémiail modellezésekbl kapott energetikai adatok összevetésével, valamint a lehetséges lokális minimumok (intermedier konformerek) és nyeregpontok (átmeneti állapotok) számításokkal történő felderítésével történik [2]. Mivel kísérleti és elméleti módszerek kombinált alkalmazásával jónéhány közepes gy r tagszámú rendszer, els sorban különböz benzodazepinek konformációs viszonyait és molekuladinamikail viselkedését sikerrel tanulmányozták [3], reális célkit zésnek mutatkozott az általunk szintetizált vegyületek gy r inverziójának DNMR mérésekkel és elméleti modellezéssel történő felderítése.

A fentebb említett gy r transzformációs reakcióknak a kiaknázása is kutatásaink egyik kiemelt célkit zésévé vált, ugyanis egyszer utat kínáltak fel centrális és konformációs kiralitással is rendelkező, új közepes tagszámú gy r rendszerek el állítására.

Az anyagtudományban és katalitikus kémiában jelentős szerepet játszó, ugyanakkor biológiai szempontból is hosszabb távon érdekl désre számottartó kismolekulák egy fontos csoportját alkotják a különböz heterociklusos ferrocénszármazékok. E vegyületcsoport kémiáját mintegy másfél-két évtizede Sohár Pál professzor emelte az ELTE Kémiai Intézetének (akkor Kémiai Tanszékcsoprtjának) a kutatási témái közé, melynek m velésébe még a kezdeteknl kapcsolódtam be. Az utóbbi id ben a biológiaiilag aktív fémorganikus vegyületek, közöttük els sorban a ferrocénszármazékok, intenzív kutatások tárgyát képezik, evvel párhuzamosan az ún. biofémorganikus kémia egy önálló diszciplínaként nyert elismerést. Bár számos ferrocéntartalmú heterociklus szintézisét írták le az irodalomban, a téma távolról sem t nt kiaknázottnak, ezért célkit zéseink között szerepelt a meg lehet sen tág vegyületcsoport olyan új képvisel inek az el állítása, melyekrl alapvázukat tekintve joggal feltételezhet , hogy együttm ködésekben folytatott biológiai vizsgálatokban értékelhet aktivitást mutatnak. Mivel az elterjedten használt ferrocéntartalmú elektrofil komponenseket sok esetben gyakorlatilag nem, vagy csak igen kis hatékonysággal lehet reakcióba vinni, viszonylag egyszer nek látszó szintetikus módszerek

körültekint optimalizása mellett alternatív szintetikus eljárások kidolgozása is a célkit zések fontos részét képezte.

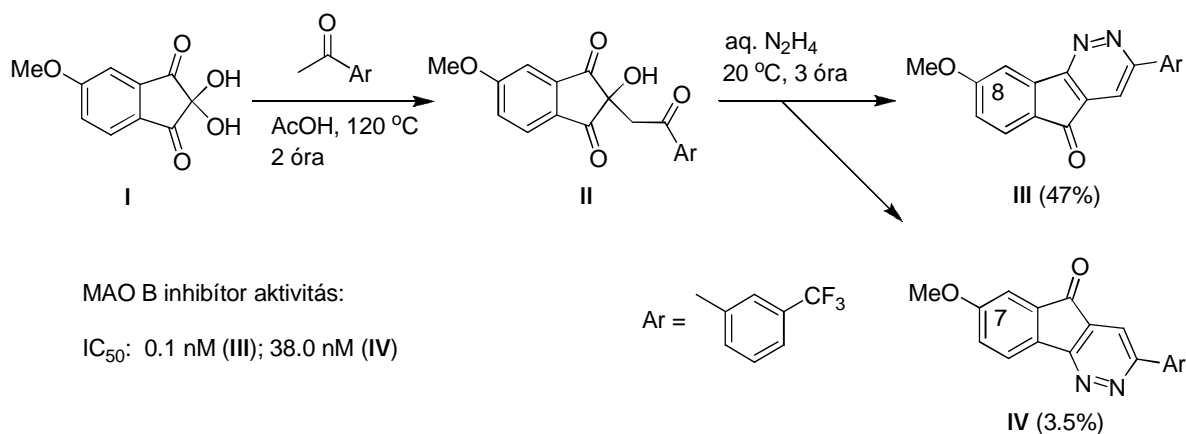
A szintetikus kémiában általában is lényeges szempont a pontos és reprodukálható eljárások kidolgozása, melyhez nélkülözhetetlenek a felhasznált reagensek és intermedierek szerkezete és reaktivitása közötti összefüggések, s a reakciók mechanizmusának minél pontosabb ismerete. Ezek meghatározása a szerves kémia általános törvényszer ségeire is támaszkodva kvantumkémiail számításokkal [4] és molekuláspektroszkópiail módszerekkel történhet. Az elméleti számításokból kapott energetikai adatok, és reaktivitási indexek mellett egyes spektrumparaméterek (pl. a széles tartományt felölel , és az elektron-delokalizáció mértékére igen érzékeny ¹⁵N-rezonancia eltolódások [5]) különösen hasznos információt adnak a kötésviszonyokról, molekuláris- és lokális donor-akceptor tulajdonságokról. Az értekezés egy külön fejezetében számolok be azokról a részeredményeokr l melyek együttm köd partnereim által kezdeményezett, piridazin-, izotiaol- és kininszármazékok szerkezetét, reakciókészségét, ill. katalitikus aktivitását érint témakörökben szigorúan az én munkámból származnak.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Válogatás a kondenzált piridazinszármazékok kémiájának és biológiai aktivitásának irodalmából

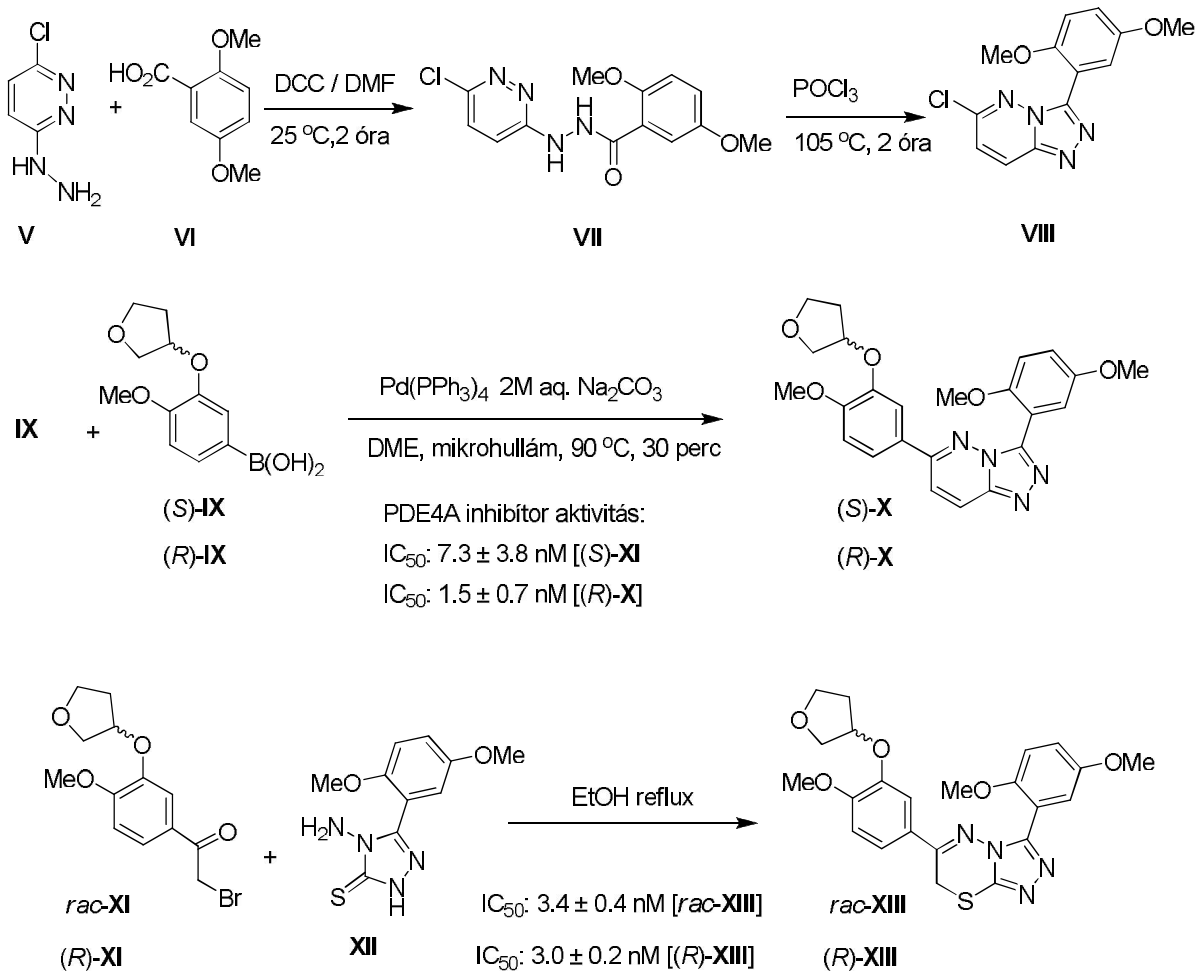
A piridazinvázis vegyületek biológiai és terápiás jelent sége kimagasló [2, 6], az irodalomban rendkívül változatos szerkezetekr l és aktivitásokról olvashatunk. A dolgozat elvárható terjedelmére tekintettel csak az általam kezdeményezett témákhoz megítélésem szerint leginkább közelálló tágabb vegyületcsalád, a kondenzált piridazinok kémiájában született eredmények válogatott ismertetésére szorítkozom. Ez a válogatás els sorban a szintetikus eljárások különböz változatainak a bemutatását célozza, oly módon, hogy lehet ség szerint a tárgyalt reakcióutak termékei gyakorlati szempontból is érdekesek legyenek.

Els példaként említem, hogy Raphael Frdrick és munkatársai a neurodegeneratív betegségek (Parkinson kór, Alzheimer kór) kezelésében érdekl désre számottartó, monoamin oxidáz B (MAO B) inhibitor aktivitással rendelkező, 5H-indeno[1,2-c]piridazin-5-on vázis vegyületek (**III** és **IV**: 1. ábra) metoxininhidrinb l (**I**) kiinduló, a **II** aldol-addukton keresztül haladó szintézisér l és röntgendiffrakciós analízisen alapuló szerkezetmeghatározásáról számoltak be [7]. Egyéb 8-alkoxi-szubsztituált, **III** típusú vegyületet is el állítottak, melyek MAO B inhibitor hatását vizsgálták. Az 1. ábrán a MAO B inhibitor aktivitásra jellemző IC₅₀ adatokat csak a **III** és **IV** izomer párra tüntettem fel, kiemelve a metoxi szubsztituens elhelyezkedésének a hatástani jelent ségét.



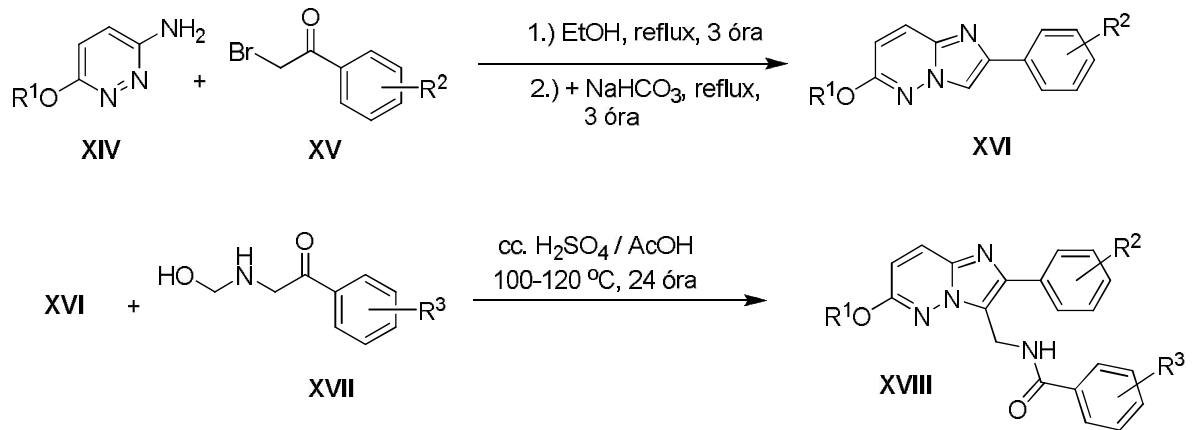
1. ábra

LeClair és munkatársai 3-klór-6-hidrazinopiridazin (**V**) és 2,5-dimetoxibenzoesav (**VI**) kétlépéses kondenzációjával kapott **VIII** klórvegyület mikrohullám alkalmazása mellett végrehajtott Suzuki-Miyaura kapcsolásával enantiomer 3,6-diaril-[1,2,4]triazolo[4,3-*h*]piridazinokat [(*S*)-**X** és (*R*)-**X**: 2. ábra] állítottak el, melyek kiváló foszfodiészteráz 4A (PDE4A) inhibitor aktivitással rendelkeznek [8]. A **XI** brómketon racém elegyét és "*R*"-enantiomerjét a **XII** amino-tiazolon-tionnal reagáltatva el állították az igen hasonló szerkezet **XIII** 7*H*[1,2,4]triazolo[3,4-*h*][1,3,4]tiadiazint racém- és *R*-formákban. E tiadiazinszármazékok esetén szintén kimagasló PDE-4A inhibitor aktivitást mutattak ki [8].



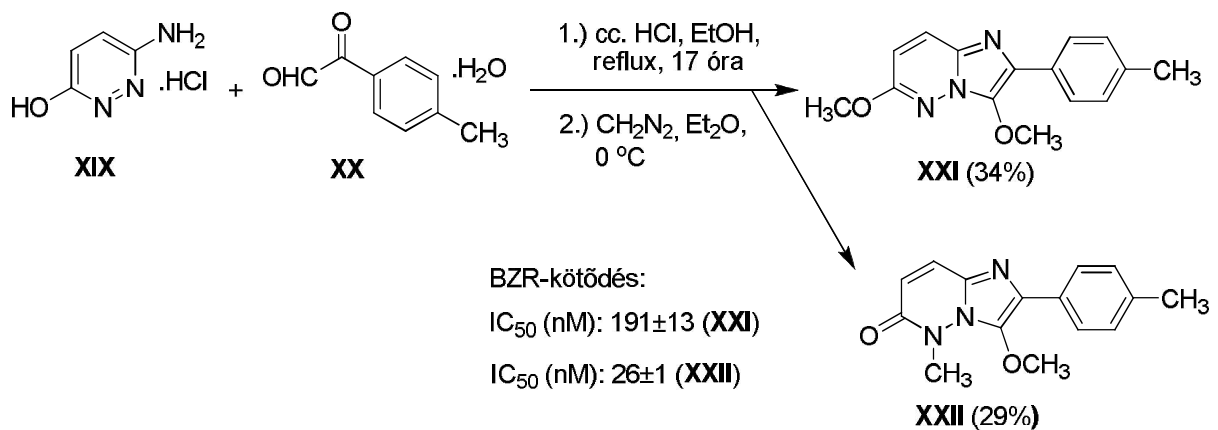
2. ábra

Harrison és munkatársai **XIV** aminopiridazinok és **XV** fenacilbromidok kondenzációját követő Mannich reakcióval (3. ábra) el állítottak egy sor 3-benzamidometil-szubsztituált 2-aryl-6-alkoxiimidazo[1,2-*h*]piridazint (**XVIII**) és „*in vitro*” tanulmányozták benzodiazepin receptorral (BZR) szemben mutatott affinitásukat [9]. A vizsgálatok eredményei szerint a 6-metoxi-2-(3,4-metiléndioxifenil) szubsztituált **XVIII** típusú imidazopiridazinok bizonyultak a leger sebben kötő molekuláknak (3. ábra). Ugyanez a csoport a 6-amino-3-hidroxipiridazin hidrokloridjának (**XIX**, 4. ábra) és a 4-tolilglioxál hidrátjának (**XX**) savas közegben kiváltott gyűrűzárásával állította el a 2-(4-tolil)-3,6-dihidroxiimidazo[1,2-*h*]piridazint, mely diazometán feleslegével két terméket szolgáltatott. A biológiai vizsgálatok szerint a 29%-os hozammal izolált **XXII** N,O-dimetilszármazék BZR-affinitása jóval felülmúlja a 34%-os hozammal képzett **XXI** dimetoxiszármazékét (4. ábra).



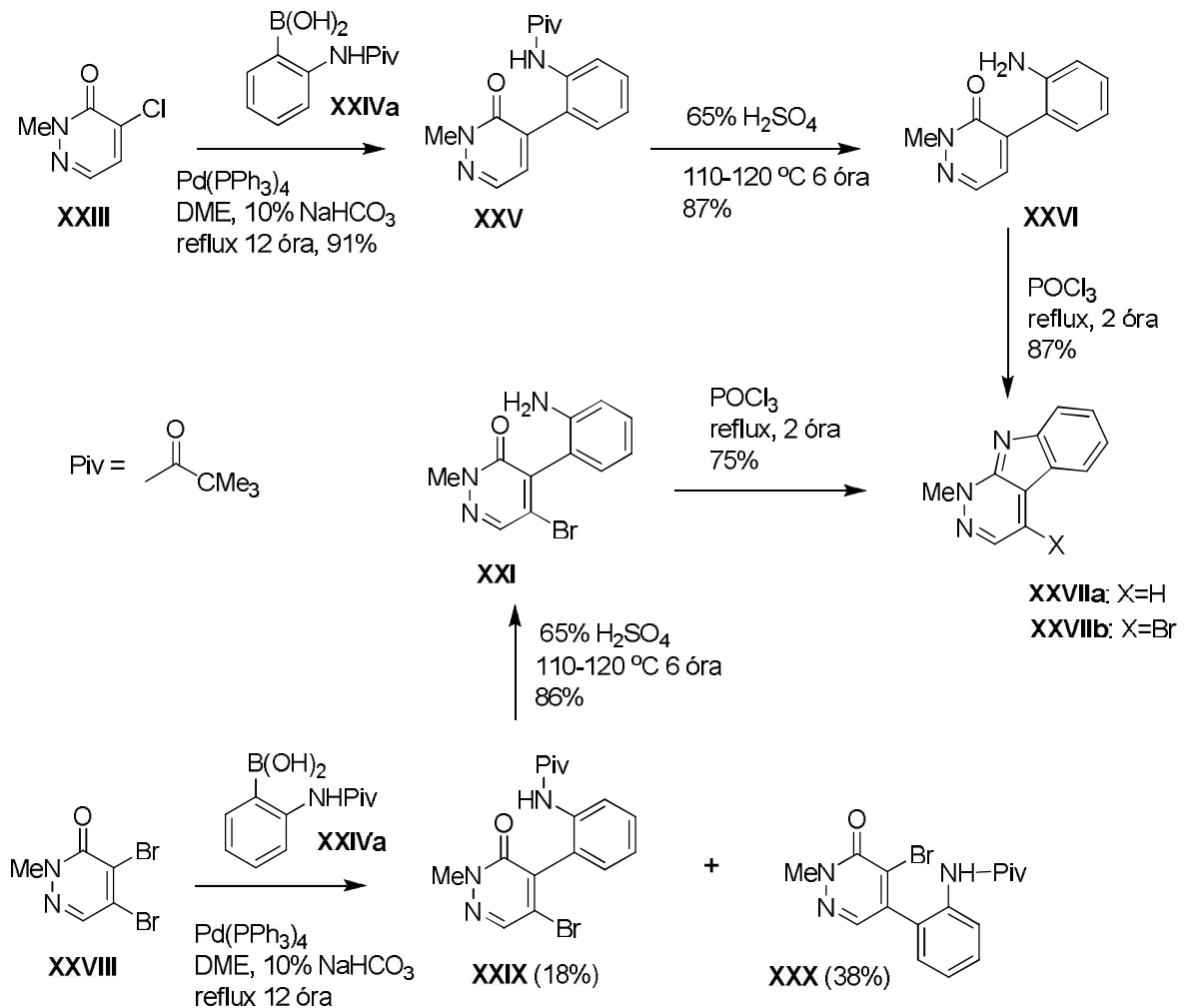
R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (nM)	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (nM)
OCH ₃	3,4-OCH ₂ O	H	7±1	OC ₂ H ₅	3,4-OCH ₂ O	2-F	31±1
OCH ₃	3,4-OCH ₂ O	2-F	14±1	OC ₂ H ₅	H	H	185±19
OCH ₃	4-CH ₃	2-F	21±3	OC ₂ H ₅	H	2-F	208±16
OC ₂ H ₅	4-CH ₃	H	35±7	OCH ₃	3,4-OCH ₂ O	3-NO ₂	8±2
OC ₂ H ₅	3,4-OCH ₂ O	H	25±1	OCH ₃	3,4-OCH ₂ O	4-NO ₂	23±5

3. ábra



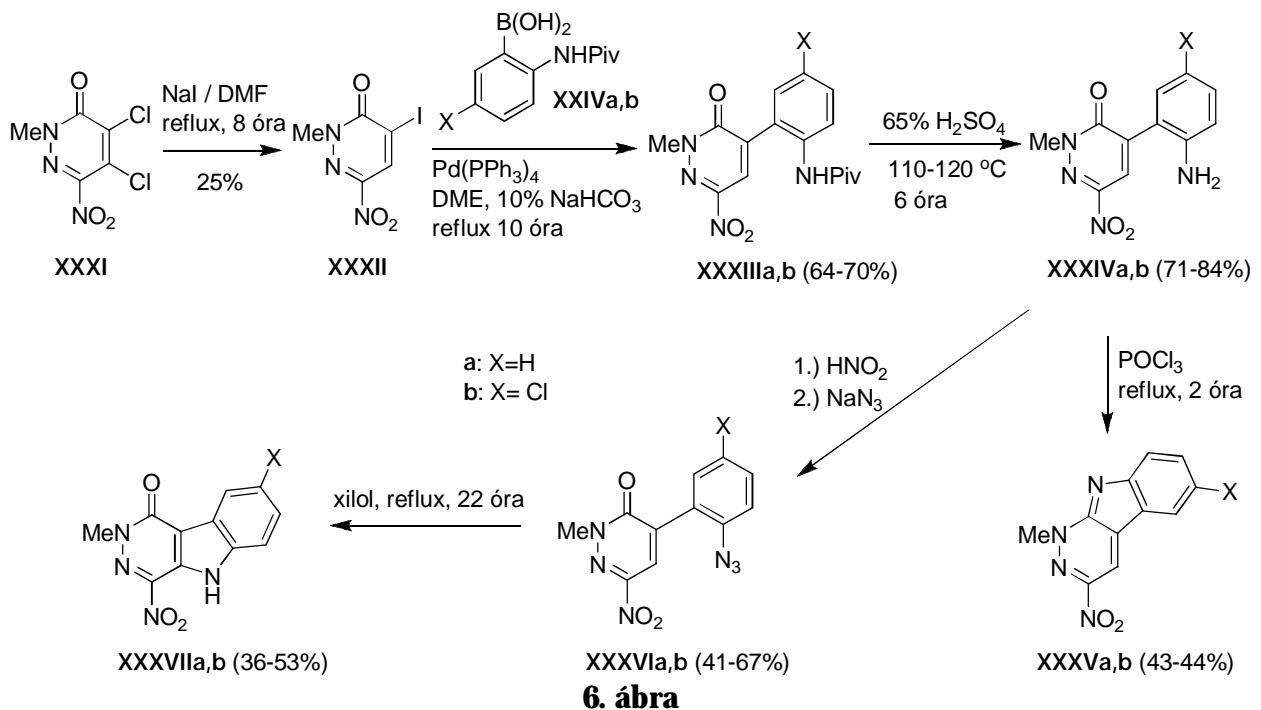
4. ábra

Riedl Zsuzsanna és munkatársai a kriptolepin-és neokriptolepin alkaloidokkal szerkezeti hasonlóságot mutató 1-metil-1*H*piridazino[3,4-*b*]indolokat állítottak el halopiridazin-3(2*H*)-onokból [10]. A 4,5-diklórpipridazin-3(2*H*)-onból két lépésben (5-helyzetben szelektíven lejátszódó hidrazinolízist követően a hidrazino csoport CuSO₄-tal kiváltott oxidatív eltávolításával) kapott 4-klórpipridazin-3(2*H*)-on (XXIII) és a 2-N-pivaloilaminofenilboronsav (XXIVa) jó hozammal kivitelezett Suzuki-Miyaura kapcsolásával jutottak a XXV intermedierhez (5.ábra). Ebből a pivaloil véd csoport savas eltávolításával nyerték a XXVI 4-(2-aminofenil)piridazinont, melynek foszforoxitrikloriddal kiváltott ciklokondenzációja eredményezte a kívánt triciklusos terméket (XXVIIa). A XXVIII 4,5-dibrómpipridazin-3(2*H*)-onnak és a XXIVa boronsavnak az elbbivel azonos módon végrehajtott kapcsolása két regioizomert (XXIX és XXX) szolgáltatott. A XXIX izomerből a véd csoport eltávolítását követően a zárással jutottak a XXVIIb 4-bróm-1-metil-1*H*piridazino[3,4-*b*]indolhoz [10].



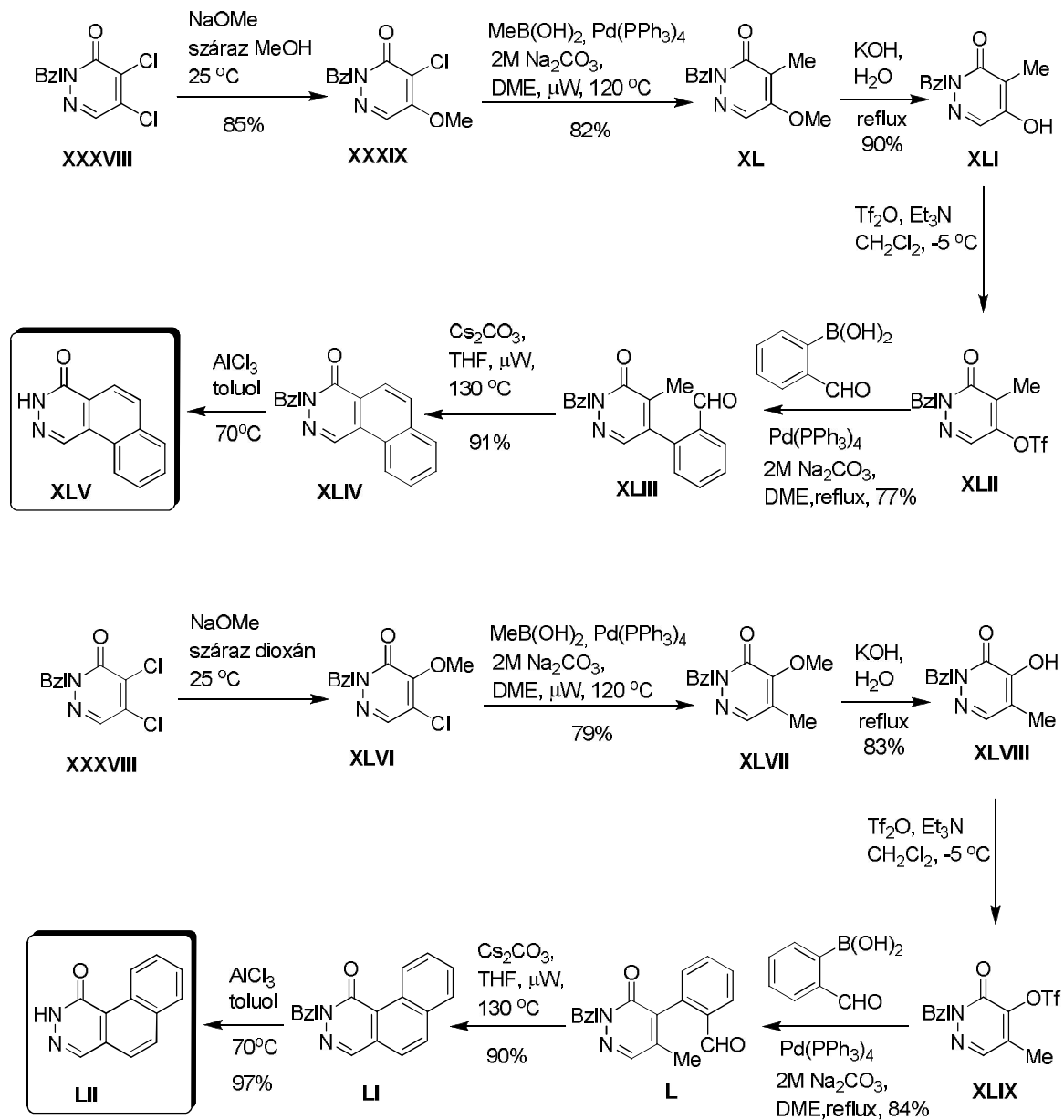
5. \u00e1bra

Az eml\u00edtett szerz k a **XXXII** 4-j\u00f3d-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on Suzuki kapcsol\u00e1s\u00e1val, majd a pivalo\u00edl v\u00e9d csoport elt\u00e1vol\u00edt\u00e1s\u00e1t követ \u00e9 r z\u00e1r\u00e1ssal el \u00e1ll\u00edtottak 3-nitro-szubsztitu\u00e1lt piridazino[3,4-*B*]indolokat (**XXXVa,b**; 6. \u00e1bra) is. A **XXXIV** t\u00edpus\u00fa intermediereket a megfelel diaz\u00f3nium s\u00f3n keresztül azidofenilpiridazinonokk\u00e1 alak\u00edtott\u00e1k, melyekb l termikus k\u00f6r\u00fclm\u00e9nyek k\u00f6z\u00f6tt kiv\u00e1ltott nitrog\u00e9n-elimin\u00e1ci\u00f3val \u00e9s nitr\u00e9n-inszerci\u00f3val piridazino[4,5-*B*]indol-1(5*H*)-onokhoz (**XXXVIIa,b**) jutottak. A **XXXI** 4,5-dikl\u00f3r-6-nitropiridazin-3(2*H*)-on Cl I cser\u00e9vel j\u00e1r\u00f3 dehalog\u00e9nez d\u00e9si reakci\u00f3j\u00e1nak \u00e9rtelmez\u00e9s\u00e9re saját kutat\u00f3munk\u00e1m tárgyal\u00e1sa sor\u00e1n r\u00e9szletesen ki fogok t\u00e9rni, ugyanis ennek \u00e9s egyéb anal\u00f3g dehalog\u00e9nez d\u00e9si folyamatokkal kapcsolatos eredm\u00e9nyeket ismertet k\u00f6zlem\u00e9nyek társszerz je vagyok [125].



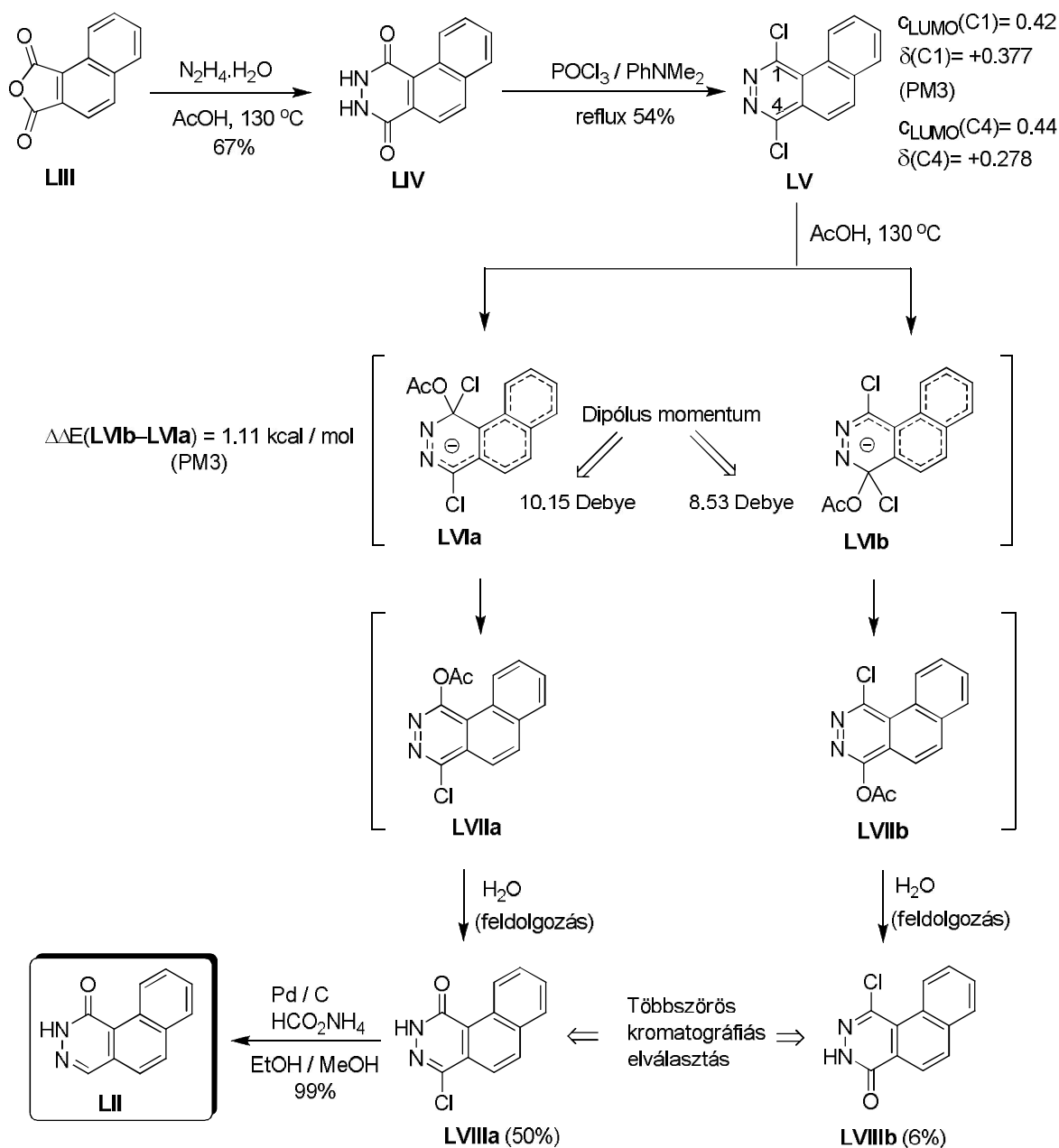
6. ábra

Szintén 4,5-diklórpíridazin prekursorokból kiindulva Mátyus, Maes és munkatársaik [11] kontrollált reakciólépéseken keresztül sikerrel valósították meg az izomer **XLV** és **LII** benzo[*A*]ftalazin-4(3*H*)-on és benzo[*A*]ftalazin-1(2*H*)-on gy r rendszerek szerkezetbizonyító szintézisét (7. ábra). Az izomer gy r rendszerekhez vezet szintézisek azonos stratégia szerint, gyakorlatilag azonos lépéseken keresztül haladtak. A két reakcióutat a **XXXVII** diklórszármazék náttiummetiláttal kivitelezett szubsztitúciós reakcióinak határozott oldószer-függése határozta meg. A száraz metanolban szobah mérsékleten végrehajtott reakcióban szelektíven az 5-helyzetű klór cseréje játszódtott le, míg száraz dioxánban szintén szobah mérsékleten a 4-helyzetben történt meg a nukleofil szubsztitúció. Az így kapott metoxi-szubsztituált **XXXIX** és **XLVI** monoklórszármazékokban a klórt mikrohullám alkalmazása mellett metilboronsavval kivitelezett Suzuki reakcióval metil csoportra cserélték, majd a metoxi szubsztituenst két lépésben trifluormetilszulfoniloxi csoporttá módosították. A következő lépésekben az izomer **XLII** és **XLIX** triflátok és a 2-formil-fenilboronsav Suzuki kapcsolásával kapott **XLIII**, ill. **L** biarilok mikrohullámmal segített bázis-katalizált intramolekuláris kondenzációjával jutottak el a megfelelő benzo[*A*]ftalazinon nitrogéne védett származékához (**XLIV**, ill. **LI**). A benzil véd csoport eltávolításához mindkét esetben alumínium kloridot használtak. A két reakciósort hasonló hatékonysággal benziloximetil (BOM) véd csoport jelenlétében is megvalósították, melynek eltávolítását 85%-os foszforsav-fenol rendszer segítségével 150 °C-on hajtották végre.



7. \u00e1bra

A szerzők egyszerbb, kevesebb lépésb l álló klasszikus szintézisutat is kipróbáltak (8. \u00e1bra). Els f\u00e1zisban a könnyen hozz\u00e1f\u00e9rhet 1,2-naftalindikarbonsav anhidridb l (**LIII**) Stanovnik \u00e9s Ti\u0161ler \u00e1ltal le\u00edr [12] klasszikus, k\u00e9tl\u00e9p\u00e9ses elj\u00e1r\u00e1ssal el \u00e1llított\u00e1k az **LV** 1,4-dikl\u00f3rbenzo[*f*]talazint. Ennek ecetsavval, majd v\u00edzzel kiv\u00e1ltott parci\u00e1lis hidrol\u00edzise az **LVIIIa** \u00e9s **LVIIIb** izomer kl\u00f3rftalazinonsz\u00e1rmaz\u00e9kok elegy\u00e9hez vezetett, melyeket csak többsz\u00f6ri kromatogr\u00e1fi\u00e1s elv\u00e1laszt\u00e1s ut\u00e1n tudtak csak tiszta form\u00e1ban 50%-os, ill. 6%-os kitermel\u00e9ssel izol\u00e1lni. A f term\u00e9kk\u00e9nt k\u00e9pz d **LVIIIa** kl\u00f3rbenzo[*f*]talazinonb\u00f3l amm\u00f3nium formi\u00e1t jelenl\u00e9t\u00e9ben kivitelezett heterog\u00e9n-katalitikus transzfer-hidrog\u00e9nez\u00e9ssel jutottak el az **LII** c\u00e9lvegy\u00fclethez gyakorlatilag kvantitat\u00edv hozammal.



8. ábra

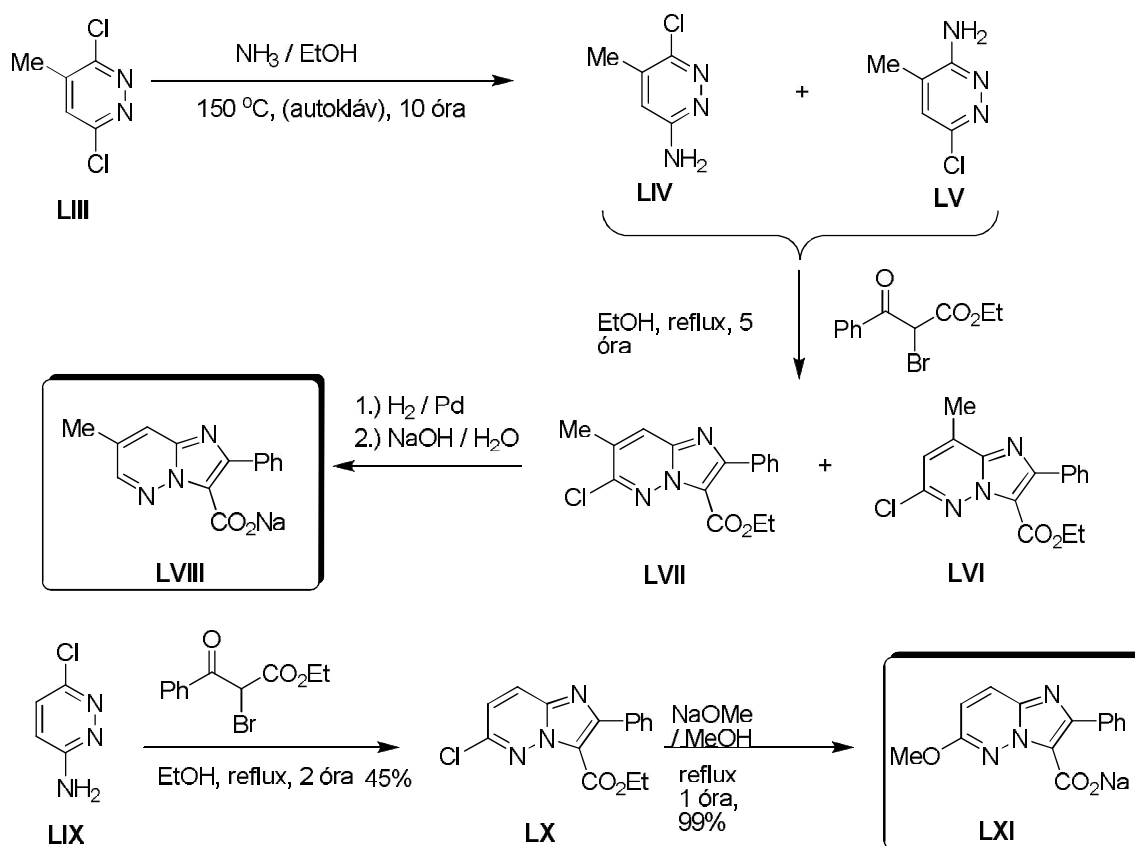
Tekintettel a 6%-os hozammal izolálható **LVIIIb** izomerre, ez a klasszikus eljárás nem t nt alkalmasnak a **XLV** célvegyület gazdaságos el állítására, így a többlépéses, szelektív nukleofil szubsztitúción, kétszeres Suzuki kapcsoláson és a mikrohullám jelenlétében végrehajtott intramolekuláris kondenzáción alapuló eljárás bizonyult el nyösebbnek.

A **XLV** és **LII** izomer pár szerkezetét egyértelm en por-röntgendiffrakcióval határozták meg. E vegyületeket NMR módszerek (pl. NOESY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC) kombinált alkalmazásával is analizálták, s a mért kémiai eltolódásokat, valamint csatolási állandókat összehasonlították a citotoxikus aktivitással rendelkező samoquasine A alkaloidra mért paraméterekkel, s megállapították, hogy az említett természetes vegyület szerkezete egyik izomerével sem azonos. Ez az összehasonlító NMR vizsgálat cáfolta Wu és csoportja [13] által a samoquasine A alkaloidra valószínűsített benzo[*a*]ftalazin-4(3*H*)-on (**XLV**) szerkezetet.

Mátyus, Maes és munkatársaik [11] szemiempirikus PM3 szinten elvégezték az aromás nukleofil szubsztitúciónban határozott regioszelektivitást mutató **LV** diklórszármazék elektronszerkezetének populációanalízisét (8. ábra) is. A C(1) és C(4) atomokra számolt hasonló

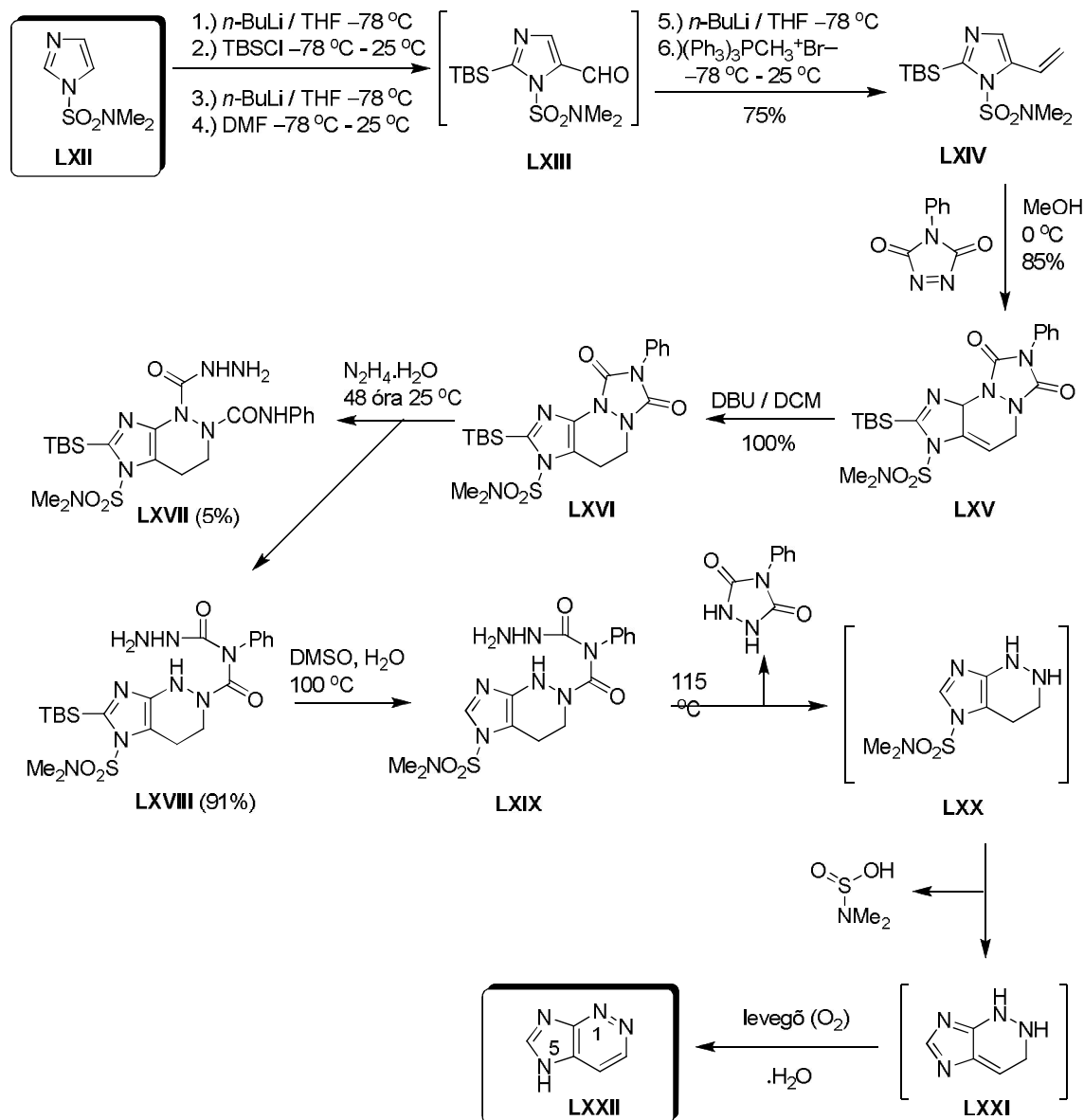
LUMO koeficiensek (0.42, ill. 0.44) önmagukban nem indokolták a kísérletileg megfigyelt reaktivásbeli különbséget, ugyanakkor a lokális töltések (+0.377, ill. +0.278) ezzel jó összhangot mutattak. Az acetát ion addíciójával levezethet **LVia** és **LVib** Meisenheimer komplexekre kapott képződéshelykülönbség (1.11 kcal/mol: 8. ábra) szintén alátámasztotta a kísérleti eredményeket. A számolt dipólusmomentumok (10.15 D, ill. 8.53 D) alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a solvatáció sem befolyásolhatja jelentősen ezen intermedierek relatív stabilitását. A szerzők ugyanakkor nem zárták ki a semleges, protonált adduktok átmeneti képződését sem.

Rimoli és munkatársai 2009-ben viszonylag egyszerű szerkezetű, imidazo[1,2-*b*]piridazin vázot tartalmazó, potenciális antiepileptikus hatással rendelkező karbonsavak nátrium sóinak (**LXIV** és **LXVII**: 9. ábra) szintézisére I és T-típusú Ca^{2+} -csatorna blokkolásánál tapasztalt biológiai aktivitásának részletes tanulmányozásáról számoltak be [14]. Az imidazo[1,2-*b*]piridazin váz szintézise az Abignent és munkatársai által korábban kidolgozott módszeren [15], a megfelelő aminopiridazin és egy α -halogénketon kondenzációján alapult. A **LXIV** metil-szubsztituált vegyület szintézise a **LIX** diklórpipridazin erőteljes körülmények között végrehajtott ammonolízisével kapott keveréknek (**LX** és **LXI**) etil-2-bróm-3-oxo-3-fenilpropanoáttal történő ciklizációján, majd az így felfertésként képződött **LXIII** klórszármazéknak a dehalogénezésén és elszapponosításán keresztül haladt. A **LXVII** metoxiszármazékot a gyűrű zárásával nyert **LXVI** klór-szubsztituált vegyületből NaOMe nukleofil felhasználásával egy lépésben állították elő.



A purin vázzal szerkezeti hasonlóságot mutató 5*H*-imidazo[4,5-*d*]piridazin (**LXXII**, 10. ábra) szintézisének egy érdekes, hetero-Diels-Alder reakción alapuló változatát írták le 1998-ban Koomen és munkatársai [16]. A váz felépítését az imidazol gyűrűvel kezdték. A cikloaddícióban dién komponenseként szereplő, kétszeresen védett, az erősen elektronvonzó dimetilaminosulfonil csoport jelenléte miatt csökkent mértékű aromacitással rendelkező **LXIV**

vinylimidazol egy reakcióedényben hat lépésben a **LXII** egyszerűen védett prekursorból állították el. Az imidazol C2-helyzetben *t*-butil-dimetilszilil (TBS) csoporttal védték, az 5-vinil szubsztituenszt lítiálást követ formilezéssel és Wittig-reakcióval vitték be (**LXII** **LXIII** **LXIV**).

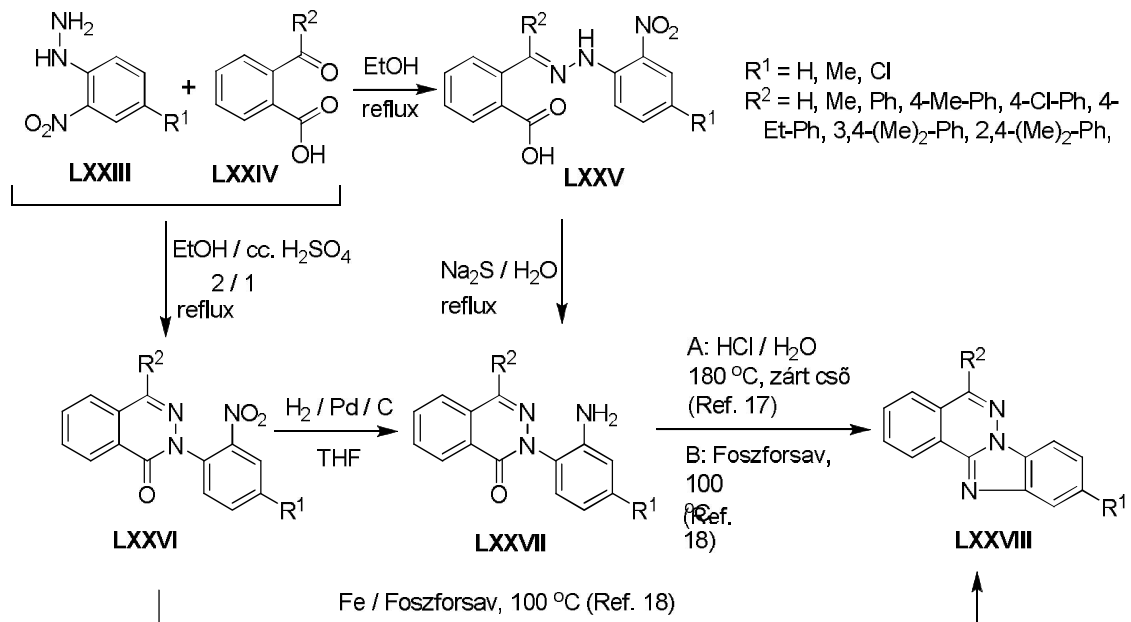


10. ábra

A kondenzált piridazin gy r t 4-fenil-4*H*[1,2,4]triazol-3,5-dion reagenst használva hetero Diels-Alder reakcióval alakították ki. A **LXV** triciklusos addukt bázis-katalizálta aromatizációja után a triazol gy r lebontását, valamint a véd csoportok intramolekuláris redoxi reakcióval járó eltávolítását hidrazinolízissel, majd az így f termékként képz d **LXVIII** vegyület vizes DMSO-ban végrehajtott melegítésével oldották meg. A szerz k a purin-analóg **LXXII** imidazopiridazin N5-ribozilszármazékát is el állították.

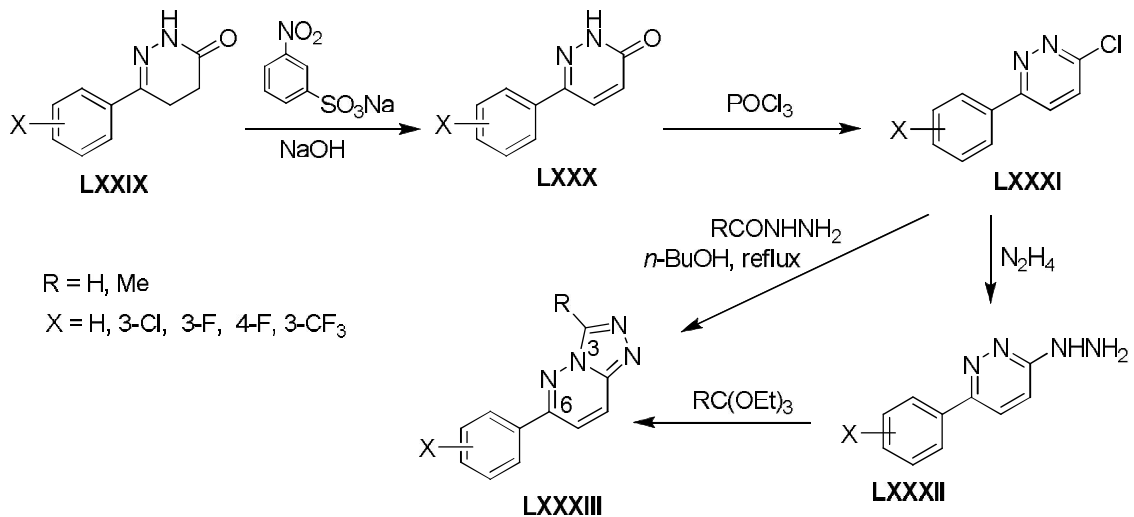
Rowe és munkatársai 1937-ben imidazopiridazin egységet magában foglaló, a krizénnel izoelektronos szerkezet benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]ftalazinokat (**LXXVIII**: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$: 11. ábra) állították el [17]. Az egyszer kondenzációval kapott **LXXV** hidrazon-karbonsavakban az NH csoport nukleofilitását jelent sen csökkenti az *ortho*-helyzetben lev nitro

csoport, melyet vizes nátrium szulfiddal redukáltak, s az intermedier aminofenilhidrazonok gy r záródása már a reakció körülményei között lejátszódott. Az így kapott **LXXVII** ftalazinszármazékok további ciklizációját vizes sósav oldat segítségével 180 °C-on zárt cs ben hajtották végre (A módszer: 11. ábra). A **LXXVIII** típusú tetraciklusok számos további képvisel jét (11. ábra) állította el egy orosz kutatócsoport 2006-ban [18]. A Az arilhidrazin- és 2-acilbenzoesav komponensek ftalazinhoz vezet gy r zárását etanol és koncentrált kénsav 2/1 elegyének a forráspontján egy lépésben sikerült megvalósítaniuk. Az így nyert **LXXVI** nitrofenilszármazékokat egy vagy két lépésben alakították tetraciklusokká: (i) a nitro csoport redukcióját fém vassal foszforsavas oldatban kivitelezve egy lépésben jutottak megfelel végtermékhez; (ii) a katalitikus hidrogénezéssel kapott **LXXVII** intermedier aminofenilszármazékok ciklizációját szintén foszforsavval melegítve hajtották végre.



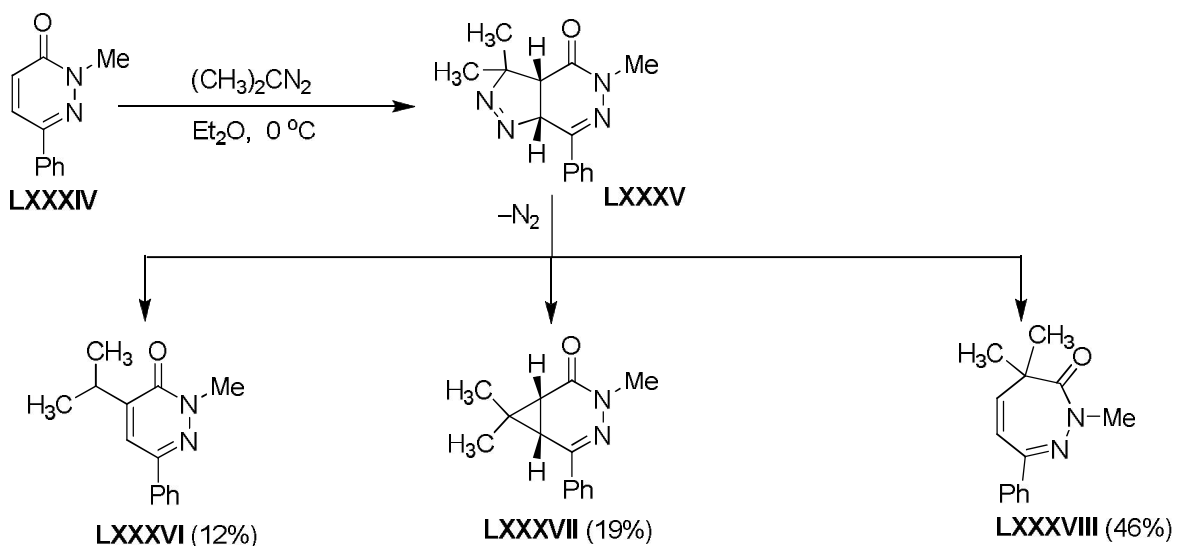
11. ábra

A heterociklussal kondenzált piridazinok további jelent s csoportját az [1,2,4]-triazolo[4,3-*b*]piridazinok alkotják, melyek számos képvisl jét biológiai aktivitásuk vizsgálatának a céljából állították el . A példák rendkívül gazdag tárházából els ként Albright és munkatársainak a munkáját említem meg, akik tipikus szintetikus eljárások sorával jutottak célvegyületeikhez (**LXXXIII**, 12. ábra), és vizsgálták anxiolitikus hatásukat [19]. A prekursor γ -oxo-karbonsav-észterek hidrazinnal kivitelezett gy r zárásával kapott **LXXIX** típusú dihidropiridazinonokat nátrium-3-nitrofenilszulfonáttal lúgos oldatban dehidrogéneztek. Az oxidációs termékeket (**LXXX**) foszforoxikloriddal reaktív klórftalazinokká (**LXXXI**) alakították, melyeket hidrazinnal, majd ortoészterekkel reagáltatva építették fel a triazolo[4,3-*b*]piridazin vázat. A klórftalazinokat acilhidrazinokkal a butanol forráspontján melegítve egy lépésben jutottak a célvegyületekhez (12. ábra). Az *in vivo* és *in vitro* vizsgálatok szerint a 6-os helyzetben fenil-, 4-fluórfenil-, 3-fluórfenil- és 3-trifluórmetilfenil csoportot tartalmazó 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinok mutatták a leger sebb anxiolitikus aktivitást.



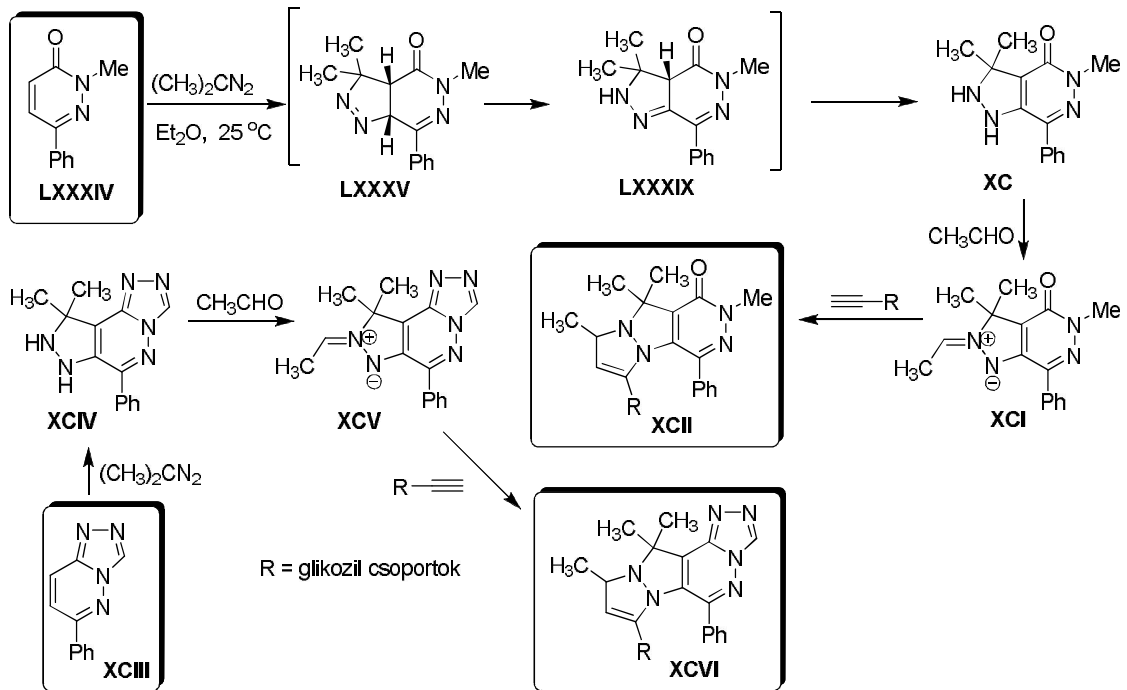
12. ábra

H tött éteres oldatban a **LXXXIV** piridazinon és a 2-diazopropán 1,3-dipoláris cikloaddíciója az instabil **LXXXV** pirazolint szolgáltatta (13. ábra) [20], melyb 1 nitrogén molekula kilépésével izopropilpiridazinon (**LXXXVI**) és 3,4-diaza-biciklo[4.1.0]heptén (**LXXXVII**) mellett f terméként a **LXXXVIII** diazepinszármazék képz dött.



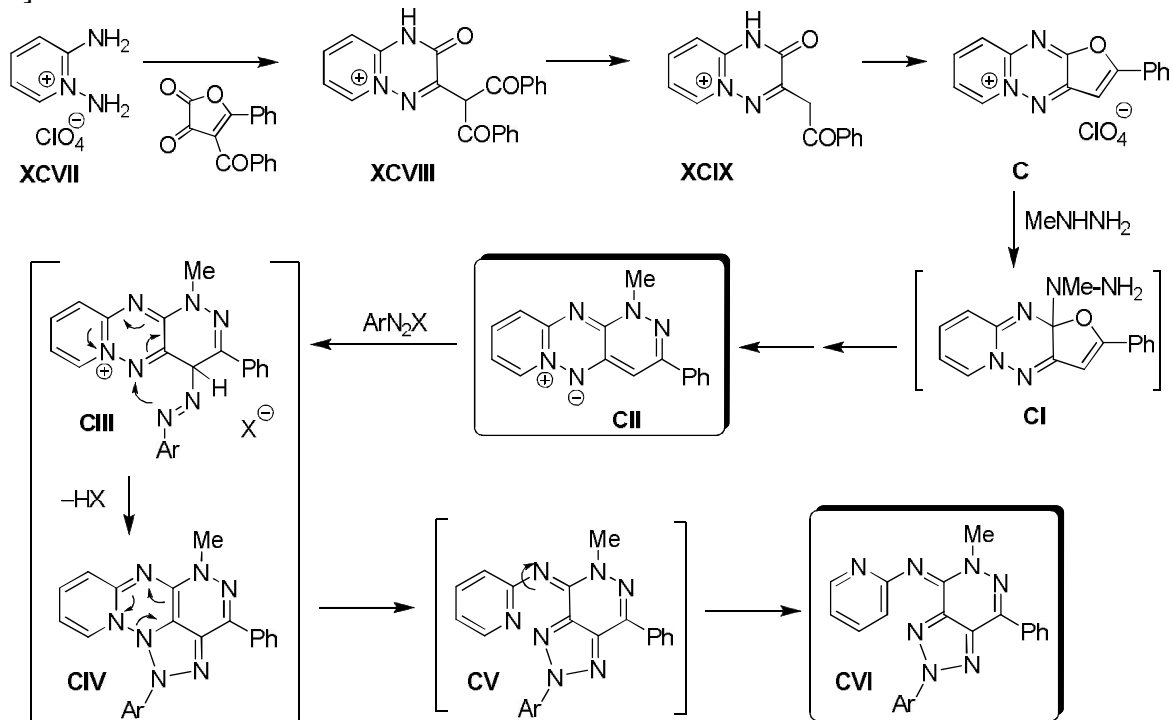
13. ábra

Stanovnik és munkatársai szobah mérsékeleten szintén végrehajtották a **LXXXIV** piridazinon és a 2-diazopropán cikloaddíciós reakcióját (14. ábra) [21a]. Ekkor az els dlegesén képz d addukt kétszeres tautomerizációval stabilizálódott (**LXXXV** **LXXXVI** **LXXXVII**). Továbbiakban a **LXXXVII** pirazolopiridazinont acetaldehiddel reagáltatták, és az így képz d ikerionos intermediert etinil-szubsztituált glikozidokkal vitték ismételt 1,3-dipoláris cikloaddícióba, mely triciklusos C-glikozidokat (**XCII**) eredményezett [21a]. Ugyanez a csoport egy triazolopiridazinból (**XCIII**) kiindulva analóg reakciólépéseken keresztül (14. ábra) megvalósította a tetraciklusos **XCVI** típusú tetraciklusos C-glikozidok szintézisét is [21b].



14. ábra

A lineárisan kondenzált ikerionos **CII** [1,2,4]triazinopiridazinon szintézisére 1 és azok kapcsolása során megfigyelt gy r transzformációjáról (15. ábra) számoltak be két közleményben Hajós és munkatársai [23a,b]. A **XCVII** 1,2-diaminopiridínium-perkloráttól és a 4-benzoil-5-fenilfurán-2,3-dionból két lépésben el állított **C** triciklusos só furán gy r jét ammóniával és hidrazinszármazékokkal pirrol- illetve piridazin gy r kké alakították [23a]. Nukleofil partnerként metilhidrazint használva a **CI** addukton keresztül jutottak a **CII** ikerionhoz [23a], melynek azok kapcsolását tanulmányozva egy érdekes gy r transzformációt ismertek fel [23b].

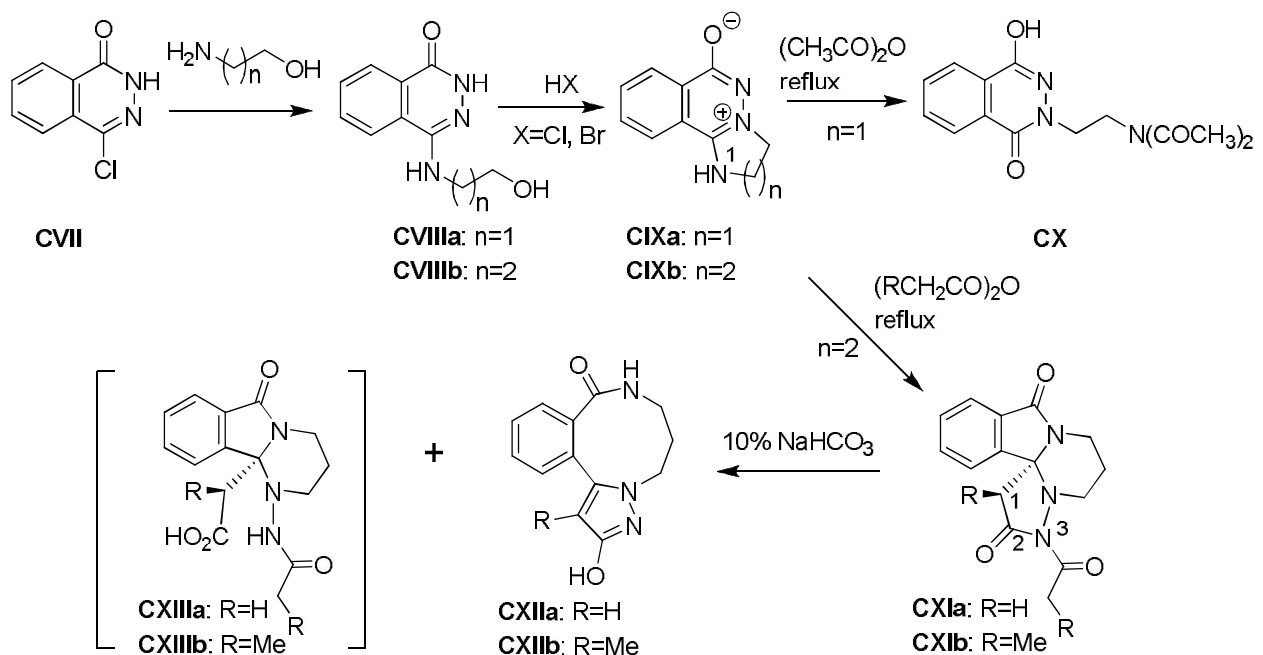


15. ábra

Az els dleges képz d **CIII** adduktban az azo csoport részvételével egy N-N kötés, s ezzel egy piridazinhoz kondenzált [1,2,3]triazol gy r alakul ki, majd ezt követ en az [1,2,4]triazin egység N-N kötése hasad fel (**CIV** **CV**). Végül az újonnan képz d gy r rendszerben a kötésben már nem lév , így egymást taszító nitrogén atomok egy C-N kötés körüli rotációnak köszönhet en távolodnak el egymástól (**CV** **CVI**).

A kondenzált piridazinok körében végzett kutatásaim közvetlen el zményét Köröndy Károlynak az 1980-as években végzett kutatásainak a következ sz k köre képezi. A **CVII** klórfthalazinon és aminoalkoholok reakciójával kapott **CVIIIa,b** hidroxialkilamino származékok savas közegben kiváltott gy r zárásával triciklusos ikerionokhoz (**CIXa,b**) jutottak (16. ábra) [24]. Forrásban lev ecetsavanhidrid hatására a két gy r homológ szintén alapvet en eltér átalakuláson ment át. A **CIXa** ikerion átalakulása az imidazol gy r nek az N1 atom acilez dését és az acetát ionnak az amidínium centrumon történ nukleofil támadását követ , O N acetilvándorlással egybekötött nyílásával értelmezhet , mely a **CX** ftálsavhidrazidot szolgáltatta [25]. Ezzel szemben a homológ **CIXb** ikerion ecetsav-és propionsavanhidridekkel reagálva olyan gy r transzformációkon ment keresztül, melynek során a reagens beépült a tetraciklusos **CXIa,b** termékek vázába [26]. Ezt az érdekes átalakulást a reagens anhidridek enol/enolát formájának az amidínium centrumon történ els dleges addícójával, ezt követ en a piridazin gy r laktám részletének acilez déssel egybekötött hasadásával és a tetrahidropirimidin N1 atomjának az intramolekuláris acilezésével értelmezték. A propionsavanhidriddel végzett reakció diasztereospecifikusnak bizonyult, a metil csoportot *exo*-pozícióban tartalmazó **CXIb** vegyületet (R=Me) egységes termékként izolálták.

Köröndy és munkatársai vizsgálták el ször a **CXI** típusú tetraciklusok bázis-katalizálta gy r transzformációját is (16. ábra). A 10% NaHCO₃-tal kiváltott reakciók irányát a pirazonon gy r ben lev N3 atomot magában foglaló imid hasadása határozta meg [27]. Az acil csoport lehasadását követ *transz*-annuláris gy r felnyílás a **CXIIa,b** pirazolidiazocinokhoz vezetett, míg a szerz k feltételezése szerint a C2-N3 kötés hasadása a triciklusos **CXIIIa,b** karbonsavakat szolgáltatta. Utóbbi termékek konstitúciós- és térszerkezetének, valamint a **CXIIa,b** vegyületek térszerkezetének a meghatározására nem került sor.



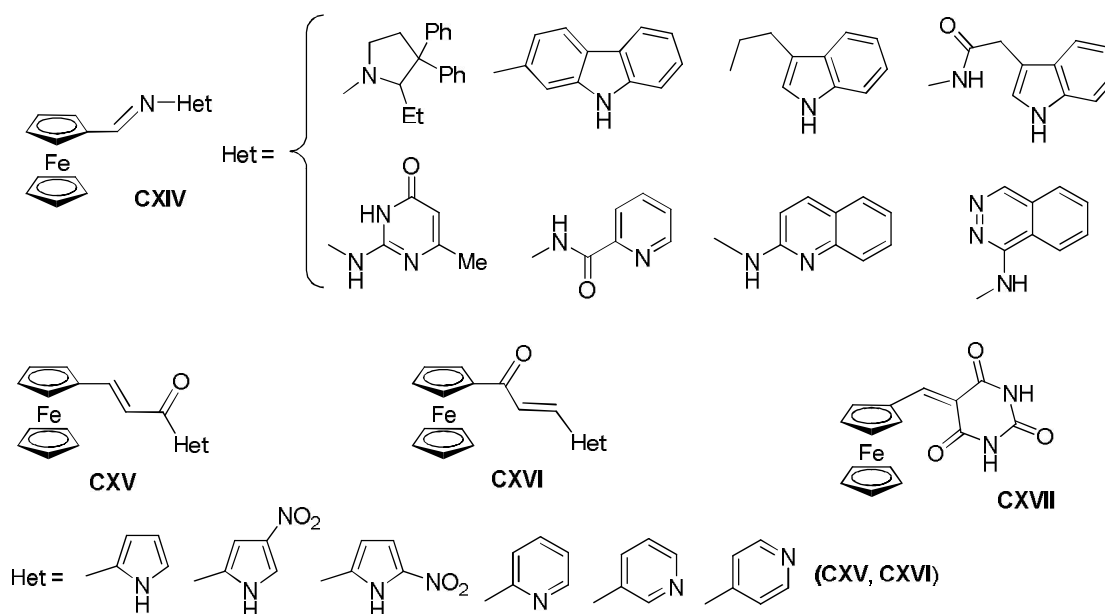
16. ábra

2.2. Válogatás a heterociklusos ferrocénszármazékok kémiájának és biológiai aktivitásának irodalmából

A másik jelentősebb kutatási témám Dr. Sohár Pál akadémikussal együttműködésben a ferrocén egységet tartalmazó, biológiai szempontból érdeklésre számot tartó, változatos szerkezetekkel rendelkező heterociklusos vegyületek szintézise, szerkezetvizsgálata, valamint szerkezet-reaktivitás összefüggéseinek tanulmányozása.

Jól ismert, hogy ferrocén egységet tartalmazó molekulák jelentős szerephez jutnak az anyagtudomány és a katalízis területén is [28], de ezek ismertetése szintén meghaladná a dolgozat kereteit így ebben az alfejezetben csak heterociklus származékok kémiájáról adok – szintén a teljesség igénye nélkül – egy áttekintést. A téma jelentőségét mutatja a várhatóan, vagy bizonyítottan biológiai jelentőséggel bíró ferrocén-tartalmú heterociklusok irodalmának utóbbi években tapasztalható bővülése. Ehhez jelentős mértékben hozzájárult az új diszciplínaként megjelenő bioferrocén kémia, melynek eredményei ígéretesek a terápiás, különösen a daganatellenes kemoterápiás alkalmazások területén is [29].

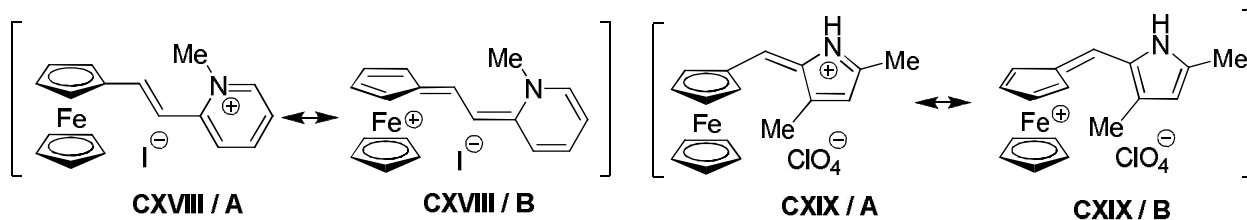
A ferrocént tartalmazó szubsztituens bevitelére többnyire az adott heterociklushoz vezető gyűrűzárás során történik. Ennek viszonylag könnyű kivitelezésére elsősorban a könnyen hozzáférhető és jól kezelhető monofunkcionalizált ferrocéntartalmú reagensek adnak kiváló lehetőséget. A formilferrocén a heterociklusos ferrocének egyik kitüntetett kiindulási anyaga. Ennek egyik oka egyszerűen állíthatósága, pl. ferrocénből [30a] vagy Mannich reakcióval és azt követően N-metilzéssel kapott ferrocenilmetil-trimetilammónium jodidból [30b]. A szintén elterjedt prekuzorként használt acetilferrocén szintén ferrocénből 1-ecetsavanhidriddel foszforsavas közegben kivitelezett egyszerű Friedel-Crafts reakcióval kapható meg [31]. A formilferrocén és heterociklusos egységet tartalmazó aminok, hidrazinok, savhidrazidok, ill. acetil-szubsztituált heterociklusok [32], valamint a barbitursav reakciójával [30a] kaptak kondenzációs termékeket (**CXIV-CXVII**: 17. ábra) melyek egy részét biológiai tesztekben vizsgálták.



17. ábra

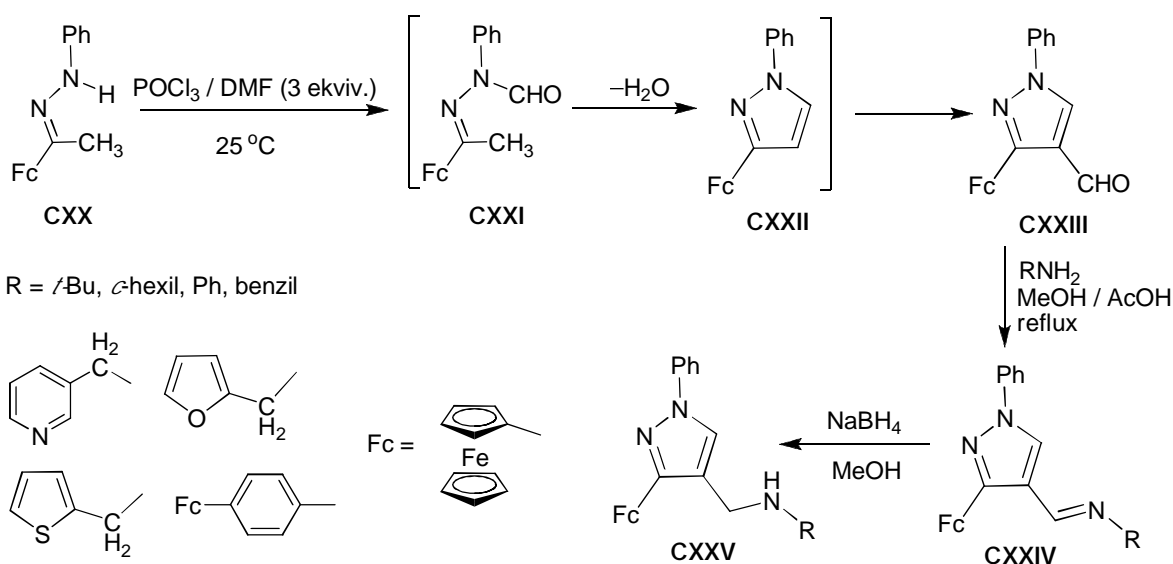
A formilferrocénnek az 1,2-dimetilpiridínium jodiddal etanolban, ill. a 2,4-dimetilpirrrolal perklórsav jelenlétében kivitelezett kondenzációjával kapott sók (**CXVIII** és **CXIX**: 18. ábra) kiváló festékanyagok [33], melyek mélyvörös színe az erős elektron-donor ferrocenil csoportot

tartalmazó kationokat jellemző „push-pull” konjugációra vezethet vissza, melyet a „B” típusú, négyes haptocitású ($^4\eta$) szubsztituált ciklopentadienil ($\text{Cp}=\text{C}_5\text{H}_4$) gyűrűvel ábrázolt határszerkezetek reprezentálnak (18. ábra). [A haptocitás azt jelzi, hogy hány donoratommal kapcsolódik a ligandum egy koordinált fémcentrumhoz. A ferrocén jelölése így módon: ($^5\eta\text{-Cp}$)₂Fe, ahol $\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5$.]



18. ábra

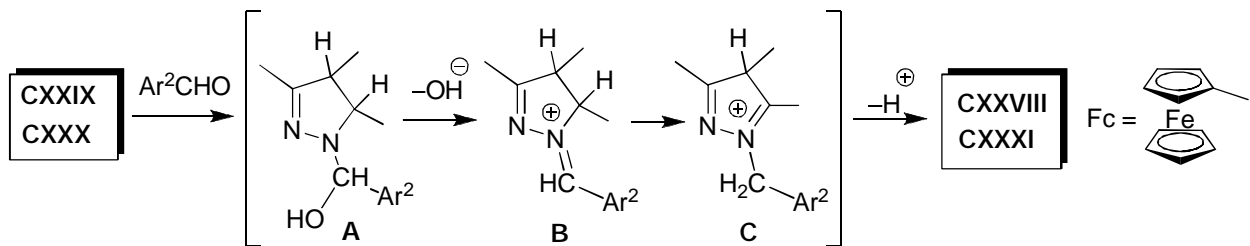
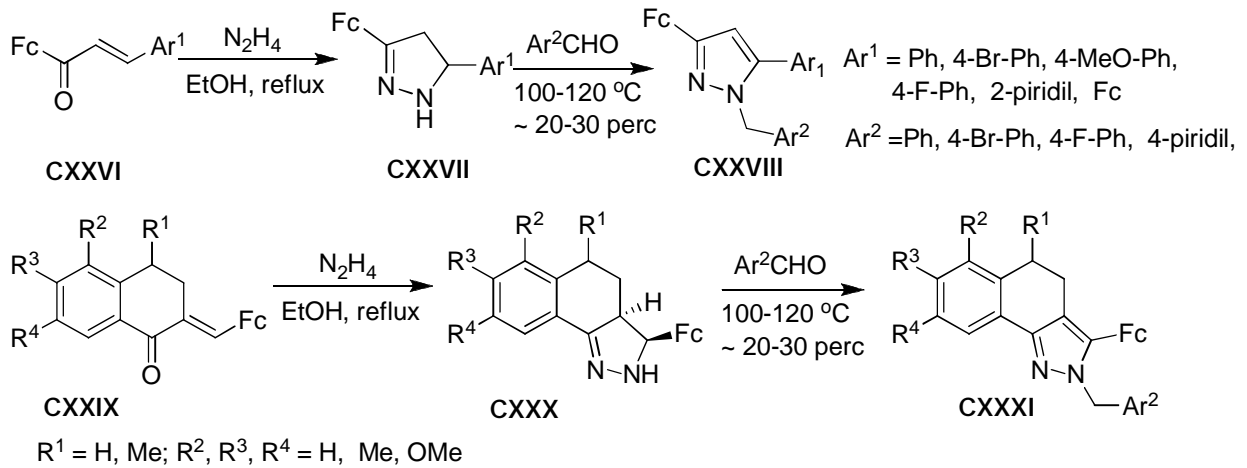
A ferrocenil-szubsztituált pirazolok jelentős csoportját alkotják a hatástani szempontból ígéretes metallocéneknek. Az irodalomban leírt számos, tisztán szerves pirazolszármazékról is kimutatták, hogy többek között viszonylag jelentős vírus/tumorellenes [34], antibakteriális [35], gyulladáscsökkentő [36], analgetikus [37], fungicid [38], valamint anti-hiperglikémiás [39] hatásokkal rendelkeznek. Ennek ismeretében indítottak el olyan kutatásokat, melyek ferrocenil-szubsztituált pirazolok előállítását és hatástani vizsgálatát tűzték ki célul. Egy szerb kutatócsoport az acetilferrocén fenilhidrazonját (**CXX**) alakították át a Vilsmeier–Haack reakció körülményei között a **CXXIII** 1-fenil-3-ferrocenil-4-formilpirazollá (19. ábra) [40], melyből primer aminokkal Schiff bázisokat (**CXXIV**), ezek további redukciójával szekunder aminokat (**CXXV**) kaptak [41]. Utóbbi termékek antibakteriális hatását vizsgálták 11 törzsön [41]. A legszélesebb körben mutatott jelentősebb aktivitást a *tert*-butil- és a ciklohexil-aminnal kapott származékok esetében találtak [41].



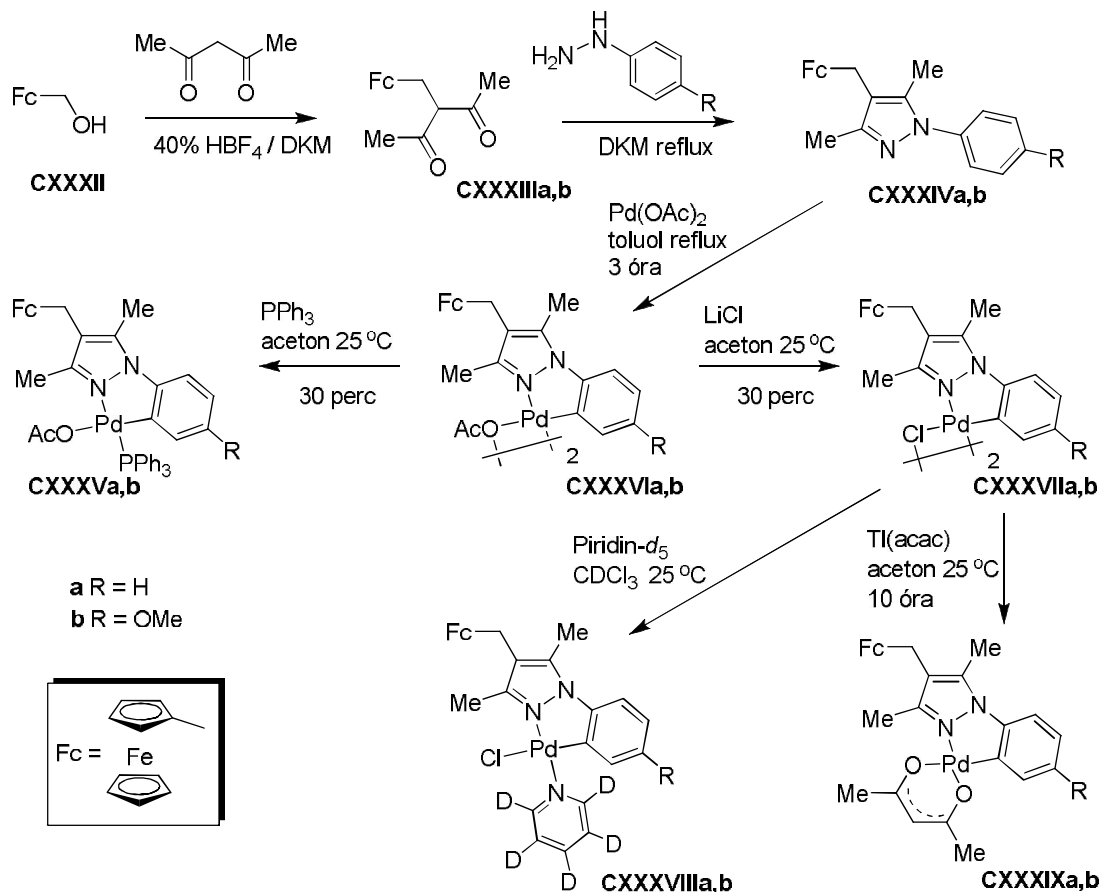
19. ábra

A **CXXIII** formilpirazolból természetes α -aminosavakkal kapott Schiff bázisok redukciójával további tagokkal bővítették a **CXXV** típusú szekunder aminok körét, melyekkel elvégezték egy sor *in vitro* vizsgálatot melanoma- és adrenokarcinoma típusú rákos sejtvonalakon [42]. Az eredmények szerint a triptofánszármazék bizonyult a leghatékonyabbnak.

Klimova és munkatársai acetilferrocén és aromás aldehidek, ill. tetralonok és formilferrocén kondenzációjából származó kalkonokat (**CXXVI**, ill. **CXXIX**: 20. ábra) hidrazinnal ciklizáltak [43a], s az így kapott pirazolinok (**CXXVII**, ill. **CXXX**) további aromás aldehidekkel magasabb fokú kivitelezett reakciójával N-arilmetil-szubsztituált pirazolokhoz (**CXXVIII**, ill. **CXXXI**) jutottak [43b]. A formil csoport redukcióját, s ezzel együtt a pirazolin gyűrű aromatizációját a szerzők a **B** típusú immínium kationok tautomerizációját követően deprotonálással értelmezték (20. ábra). Biológiai vizsgálatok során a pirazolinszármazékok gyenge gyulladáscsökkentő hatást mutattak [43a].



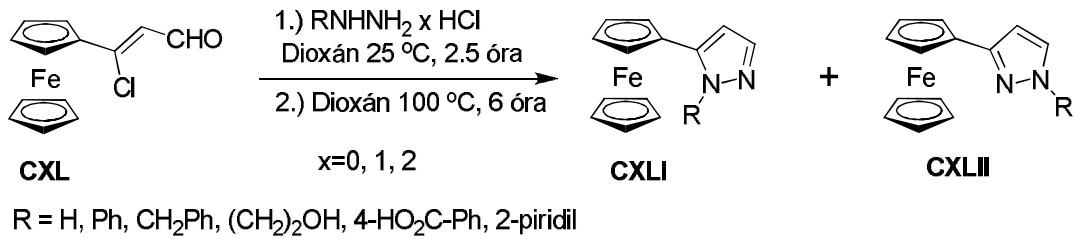
20. ábra



21. ábra

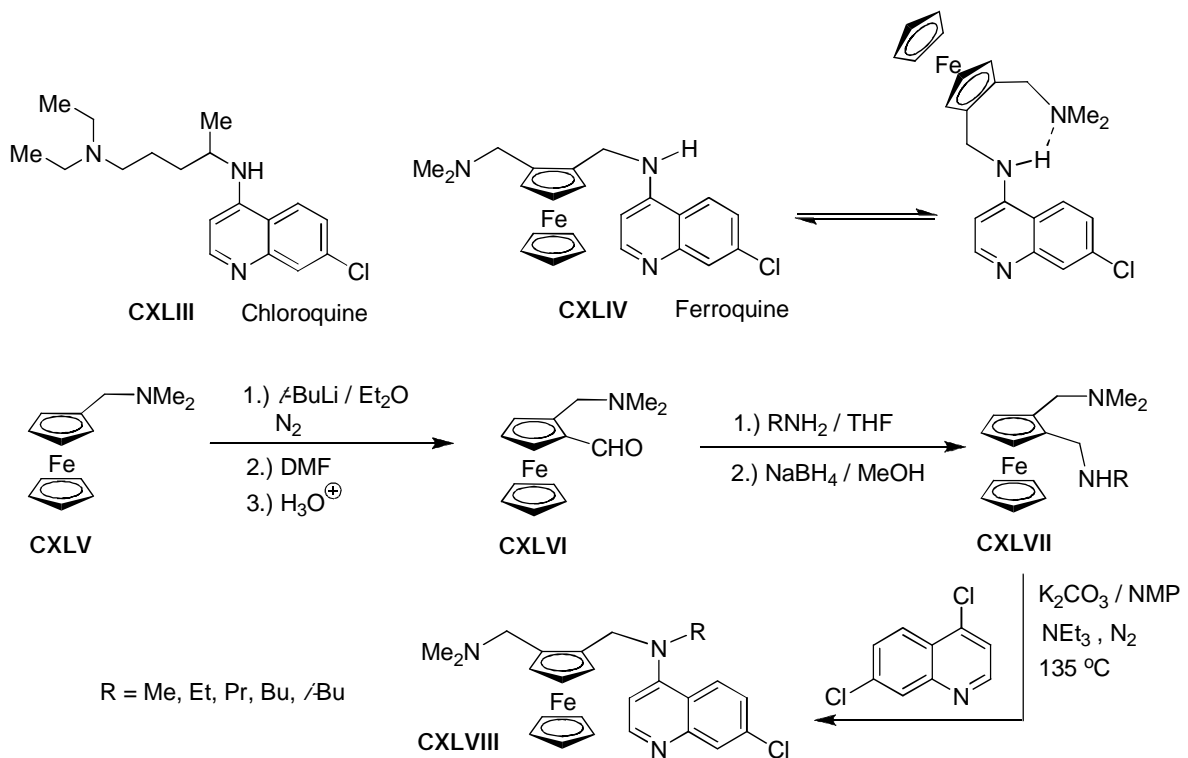
Gonzáles és munkatársai ferrocenilmetanol (**CXXXII**), acetilaceton és fenilhidrazin/4-metoxi-fenilhidrazin felhasználásával két lépésben állították el a **CXXXIVa,b** pirazolokat, és tanulmányozták koordinációs tulajdonságaikat (21. ábra) [44]. A heterociklusok és a palládium(II)-acetát forró toluolban végrehajtott reakciói ötagú palladaciklus egységek acetát-hidas dimer formáit (**CXXXVIa,b**) eredményezték, melyek enyhe körülmények között trifenilfoszfán hatására monomer foszfán komplexekké (**CXXXVa,b**), lítium kloriddal klór-hidas dimerekké (**CXXXVIIa,b**) alakultak. Figyelemre méltó, hogy a pirazol N2 nitrogénjének koordinálódása csak a fenil/4-metoxifenil csoport ötagú ciklust eredményez karbopalladálását segítette el, hatta gy r képzésével járó, ferrocenil szubsztituenst érint metallálás nem játszódtott le. A szerzők NMR- és preparatív vizsgálatokkal kimutatták, hogy a **CXXXVIIa,b** dimerekben a klór-hidas szerkezetet piridin-*d*₅ és tallium(I)-acetilacetonát egyaránt könnyen felhajtja, miközben **CXXXVIIIa,b**, ill. **CXXXIXa,b** síknégyszögletes szerkezet monomér Pd(II) komplexek keletkeznek. Ciklikus voltametria vizsgálatokkal kimutatták, hogy Pd(II)-centrum és a ferrocenil csoport molekulán belüli látszólag jelentős szeparáltsága ellenére a Pd-komplexekben a vas(II) vas(III) átmenet lényegesen nehezebben kényszeríthető ki, mint a szabad pirazol ligandumokban [44].

Zora és Görmen az acetilferrocén Vilsmeier–Haack reakciójával kapható 2-ferrocenil-2-klórakroleint (**CXL**) dioxánban hidrazinszármazékokkal, vagy ezek mono-, ill. dihidrokloridjával reagáltatták (22. ábra), és így izomer ferrocenilpirazolokhoz (**CXLI** és **CXLII**) jutottak [45]. Magával a hidrazinnal természetesen egyféle terméket kaptak (ha R = H, **CXLI** és **CXLII** két tautomer), a további reagenssel végzett reakció elsősorban, vagy kizárólagosan az 1,5-diszubsztituált termékhez (**CXLI**) vezetett. Az 1,3-diszubsztituált **CXLII** pirazol, mint f termék, csak hidrazinoetanol hatására keletkezett.



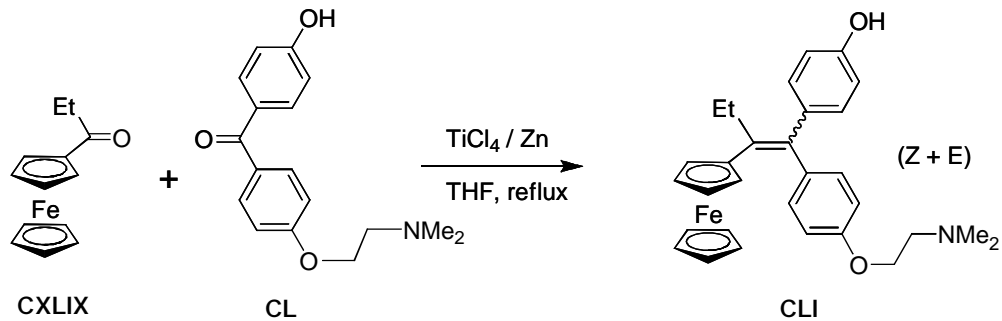
22. ábra

A heterociklusos ferrocének között az egyik legismertebb maláriaellenes hatásáról ismert. A malária kezelésében klasszikus szernek számít a Chloroquine nevű gyógyszer (**CXLIII**: 21. ábra), de a kórokozó (*Plasmodium falciparum*) részéről jelentős ellenállás fejlődött ki a szerrel szemben. Mivel a kórokozó fejlődéséhez szükséges a vörös vértestekből származó vas, ebből a tényből kiindulva elgondolás alapján fejlesztettek ki egy 7-klórkinolint és ferrocént egyaránt tartalmazó molekulát, mely a Ferroquine nevet kapta (**CXLIV**). Több sejtvonalon végzett vizsgálat szerint a fémorganikus hatóanyag aktivitása felülmúlta a tisztán szerves kinolinszármazékét [46]. A Ferroquine szintézisével analóg eljárás szerint a **CXXXIII** tercier aminből kiindulva irányított lítálását követő formilálás, redukció, végül az amin intermedierek (**CXLVII**) és a 4,7-diklórkinolin között lejátszódó S_NAr reakció segítségével elkészítették a **CXLVIII** típusú N-alkil analógokat is (23. ábra), és tanulmányozták maláriaellenes hatásukat [47]. Az eredmények azt mutatták, hogy az N-alkilezés csökkenti az eredeti hatóanyag aktivitását, amit többek között azzal hoztak összefüggésbe, hogy a sejtmembránon történő áthatoláshoz szükséges egy kelendővel stabilizált konformáció (23. ábra), melyben a lipofil ferrocén egység a molekula külső felszínén helyezkedik el [47].



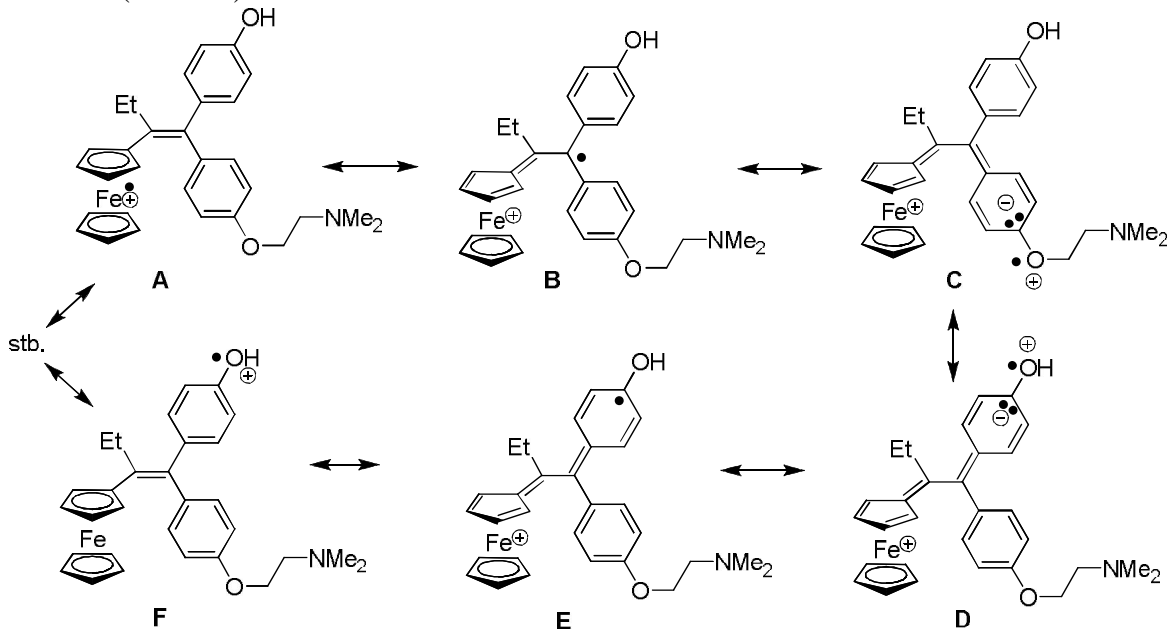
23. ábra

Bár nem sorolható a heterociklusos ferrocének közé, mégis feltétlen említést érdemel az eml rák kezelésében fontos szerepet játszó Tamoxifénnek egy analogonja, a Hidroxiferrocifén (**CLI**: 24. ábra), melynek működési mechanizmusában a ferrocenil csoport fontos szerepet játszik. Ez a *Z* és *E* sztilbösztrol-analóg izomerek keverékéből álló hatóanyag jóval nagyobb aktivitást mutatott a vizsgált sejtvonalakon, mint maga a Tamoxifén [48]. A szén-szén kettős kötetést a propionilferrocén (**CXLIX**) és a bázisos oldalláncot tartalmazó **CL** benzofenon McMurry típusú redukcióval alakították ki. Reagensként fém cinket alkalmaztak, a karbonil csoportokat TiCl_4 -dal aktiválták.



24. ábra

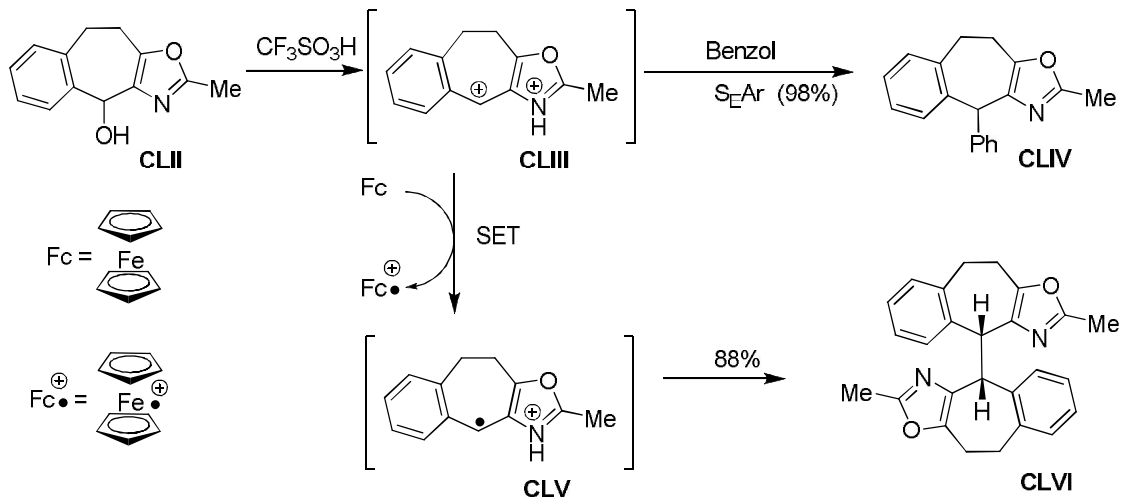
A McMurry reakció segítségével előállították és vizsgálták a szintén határozott aktivitást mutató Aminoferrocifént és ennek N-acetilszármazékát is [49]. A szerzők a ferrocifének kiváló terápiás hatását elsősorban az egy elektron készpályák kilépésével képződő, a ferrocenil csoport által is jelentősen stabilizált gyökkationoknak tulajdonították. A ferrocenil csoport stabilizáló hatását a Hidroxiferrocifénben az oxidációval képződő intermedier **B–E** határszerkezetei érzékeltetik (25. ábra).



25. ábra

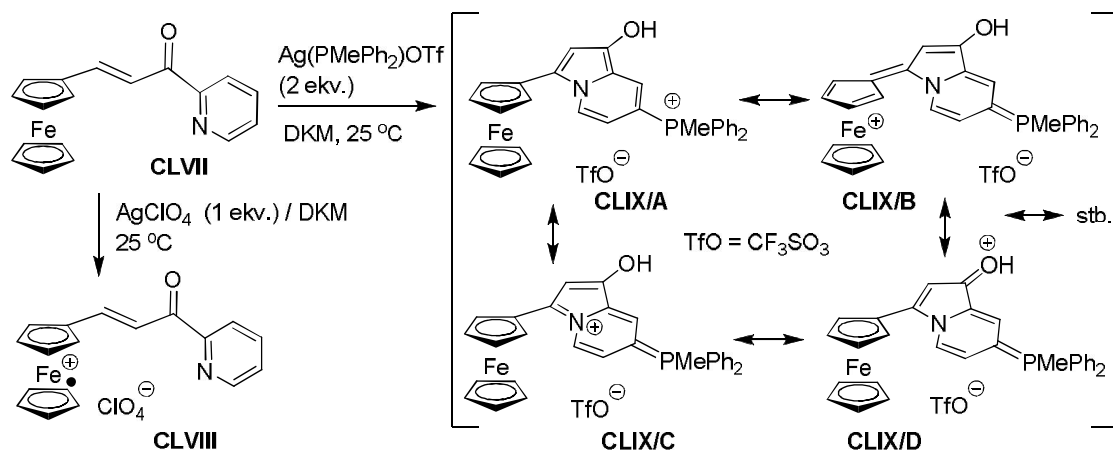
A Hidroxiferrocifén működésével összhangba hozható az a tapasztalat, miszerint a **CLII** triciklusos oxazolból trifluórmetán-szulfonsav segítségével generált **CLIII** szuperelektrofillal a benzol reakciója egy aromás elektrofil szubsztitúció termékeként a **CLIV** fenil-szubsztituált vegyületet szolgáltatva, míg a ferrocén redukálószerként lépett reakcióba (26. ábra), és az így képződött **CLV** gyök kolloidációja a **CLVI** dimert eredményezte végtermékként [50]. A „single

electron transfer" (SET) mechanizmus szerint társtermékként képz d ferricenium iont UV-látható spektroszkópiai módszerrel azonosították.



26. ábra

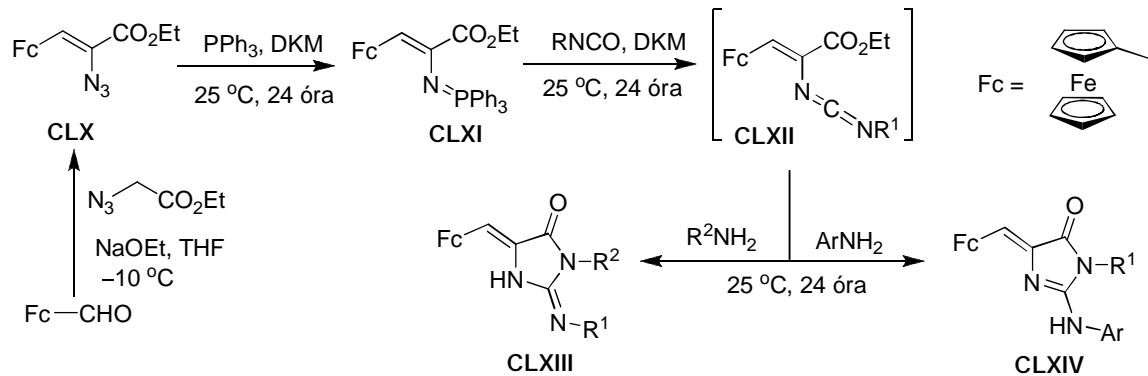
A ferrocenil csoport, mint határozott elektrondonor karakterrel rendelkező egység szerepel azokban a kísérletekben, melyekben Aguado és munkatársai [51] a formilferrocén és 2-acetilpiridin kondenzációjából származó **CLVII** kalkont diklórmetánban 25 °C-on ezüst(I)-tartalmú reagensekkel oxidálták (27. ábra). Az oxidációt egy ekvivalens ezüst perkloráttal végezve a **CLVIII** ferricenium perkloráthoz jutottak. Ha reagensként két ekvivalens ezüst-foszfánó trifluormetánszulfonátot használtak, a foszfán beépülésével lejátszódó reakció egy olyan sóhoz (**CLIX**) vezetett, melyben a foszfor-ilid típusú kation stabilitásához a ferrocenil csoport is jelentős mértékben hozzájárul (ld. a **CLIX/B** határszerkezet).



27. ábra

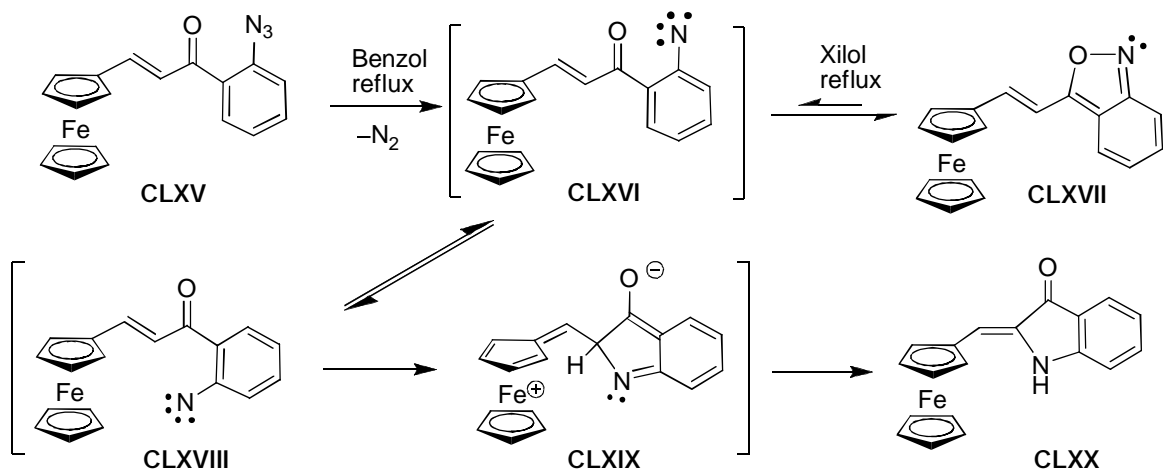
Az 1-ferrocenilpropenonok kémiaiájából kiragadott további példa, mely csoportunk egyik résztémájának elzmenye, Pedro Molina és munkatársai nevéhez f z dik. Bázisként nátrium etoxidot, oldószerként tetrahydrofuránt (THF) alkalmazva -10 °C-on végrehajtották a formilferrocén és az etil azidoacetát kondenzációját és a közleményükben leírtak szerint [52a] kizárólagosan képz d terméként izolálták a **CLX** α -azido- β -ferrocenilakrilátot, melyb l Staudinger reakcióval iminofoszfóránt (**CLXI**) kaptak (28. ábra). Ezt a kulcsintermediert

izocianátokkal, majd primer aminokkal reagáltatva ferrocenilmetilén-szubsztituált izomer imidazonokhoz (**CLXIII**, ill. **CLXIV**) jutottak [52a,b]. A reakciók irányát a **CXLII** karbodiimidból és az aminból elsődlegesen képződő guanidin intermedierben levő két acilezhető nitrogént relatív nukleofilitása határozta meg. A szerzők leírása szerint az eltérő konjugációs viszonyoknak megfelelően a kétféle termék eltérő tautomer formákban stabilizálódott.



28. ábra

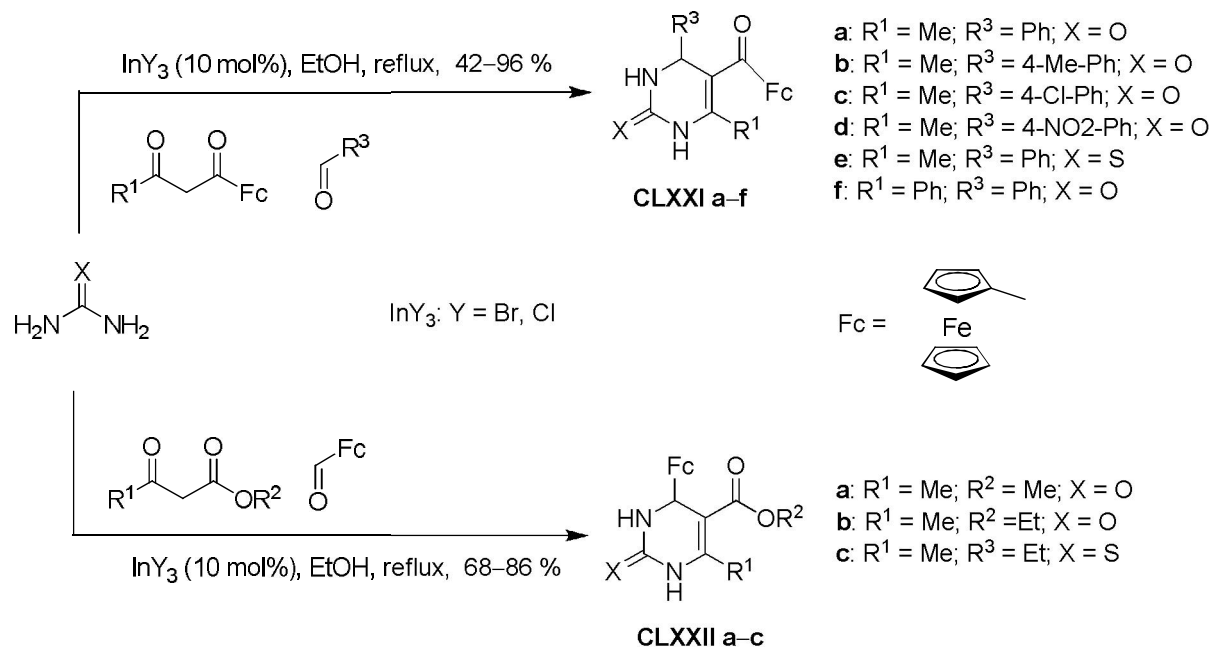
Szintén Molina és munkatársai állították el formilferrocén és 2-azidoacetofenon bázikus közegben végzett kondenzációjával a **CLXV** kalkont (29. ábra), melynek termikusan kiváltott, nitrén intermedieren (**CLXVI**) keresztül lejátszódó átalakulásait tanulmányozták [53]. A reakciót a benzol forróján kivitelezve a nitrén elektrociklizációja révén kinetikai kontrol alatt gyorsabban képződő termékként a **CLXVIII** antranilszármazékot tudták izolálni, a xilol forróján végrehajtott reakcióban termodinamikus kontrol alatt az aromás benzolgyűrűt tartalmazó, stabilabb **CLXX** 2-ferrocenilmetilénindanon képződött. Ennek megfelelően xilolban történő forralással sikerült megvalósítaniuk az antranilindanon izomerizációt, mely a **CLXVI** nitrén rotamerjének az erősen elektronküldő ferrocenil csoport által elősegített gyűrűzáródásával értelmezhető (**CLXVIII** **CLXIX** **CLXX**).



29. ábra

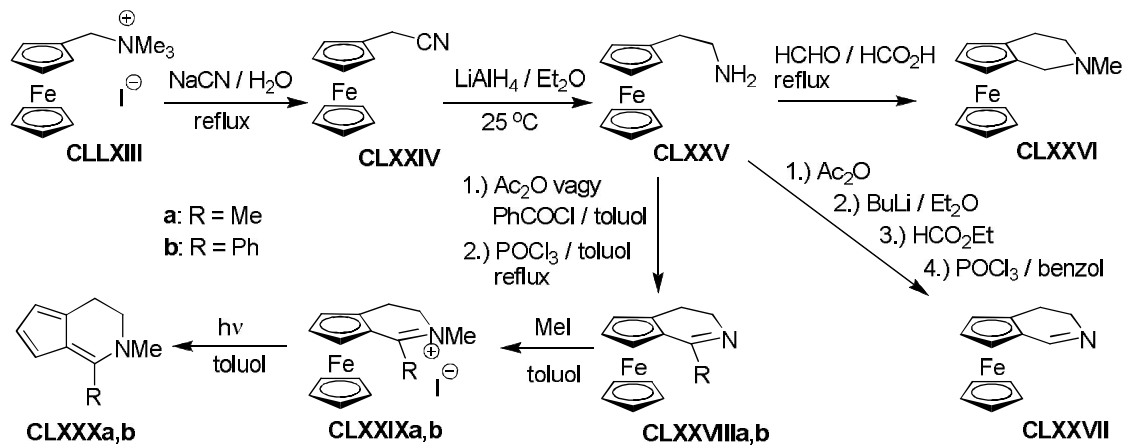
A változatos és értékes biológiai aktivitásokkal (pl. kalcium csatorna modulator, rákellenes- és HIV-ellenes hatások [54]) rendelkező 2-oxo-, ill. 2-tioxo-szubsztituált dihidropirimidinek (DHP) első ferrocéntartalmú képviselőit a jól ismert Biginelli reakció [55] segítségével savas katalizátorként indium(III) halogenideket alkalmazva elsőként Peppe és munkatársai állították

el 2003-ban (30. ábra) [56]. A termékek többsége 5-ferrocenil-subsztituált DHP (**CLXXIa-f**) volt, melyeket karbamid/tiokarbamid, aromás aldehidek, és ferrocént tartalmazó 1,3-dioxo komponensek kondenzációjából kaptak. Alkil-acetoacetátok és formilferrocén felhasználásával jutottak a **CLXXIIa-c** 4-ferrocenil-subsztituált vegyületekhez. A szerzők azért döntöttek az indium(III)-tartalmú sók alkalmazása mellett az erősen elektronküldő ferrocén egységet tartalmazó, jelentős mértékben dezaktivált elektrofil komponensek reaktivitásának növelésére, mert a saját tapasztalataik szerint ezek a Lewis savak bizonyultak a leghatékonyabbnak egyéb, általuk vizsgált Biginelli típusú reakciók katalizálására [57].



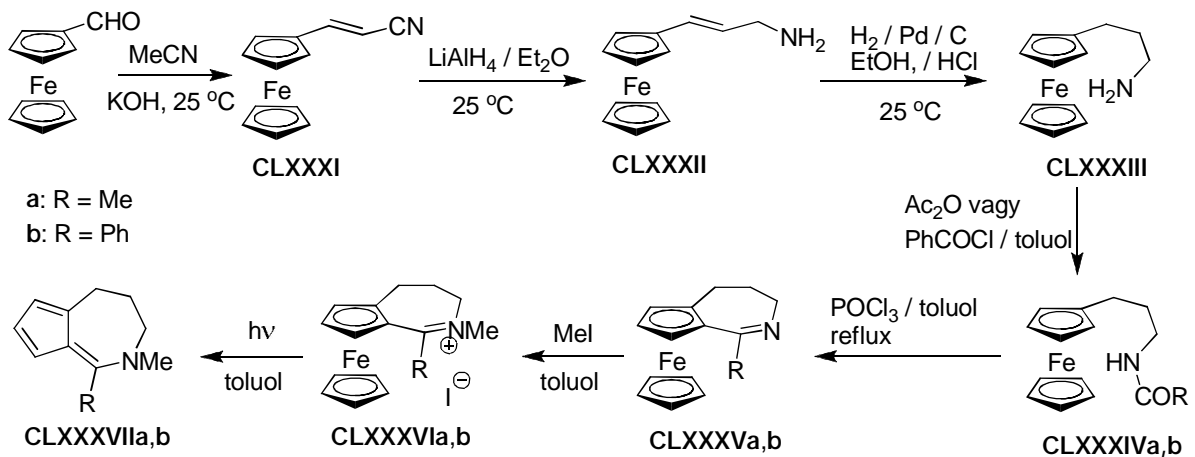
30. ábra

A ferrocént, mint szubsztituenst tartalmazó vegyületek mellett sokkal kevesebb figyelem összpontosult a ferrocénnel kondenzált heterociklusos vegyületek kémiájára. Ezen a területen elsők között Pauson és munkatársai végeztek kutatásokat, és a **CLXXIII** ammóniumsóból a **CLXXIV** nitrilén keresztül két lépésben kapott **CLXXV** amin Pictet-Spengler reakciójával építették ki az 1,2,3,4-tetrahydroferroceno[4]piridin gyűrűt (31. ábra) [58]. A formalin/hangyasav rendszer segítségével forrásponton végrehajtott gyűrűzárást redukív alkilezés követte, és így a **CLXXVI** N-metilszármazékot izolálták végtermékként. A **CLXXV** amin N-acetilszármazékának lítium sóját formilezték, és az így kapott vegyes imid Bischler-Napieralski reakciójával a **CLXXVII** dihidropiridinhez jutottak (31. ábra) [58].



31. ábra

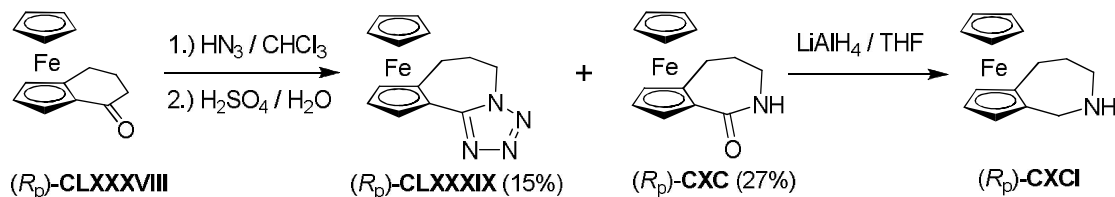
A későbbiek során Khand, Lanez és Pauson a **CLXXV** amin N-acetil- vagy N-benzoilszármazékának gyűrűzárását szintén Bischler- Napieralski reakcióval oldották meg [59]. A termék **CLXXVIIIa,b** dihidropiridinek N-metilzésével kapott **CLXXIXa,b** kvaterner sók kationjában ultraribolya besugárással megbontották a szendvicskötést sikerrel megoldva a más úton nehezen hozzáférhető **CLXXXa,b** 3,4-dihidro-2H-ciklopenta[*d*]piridinek szintézisét. Hasonló stratégia szerint jártak el az *aza*-azulén szerkezettel rendelkező **CLXXXVIIa,b** 2,3,4,5-tetrahidrociklopenta[*d*]azepinek előállításánál is (32. ábra) [59].



32. ábra

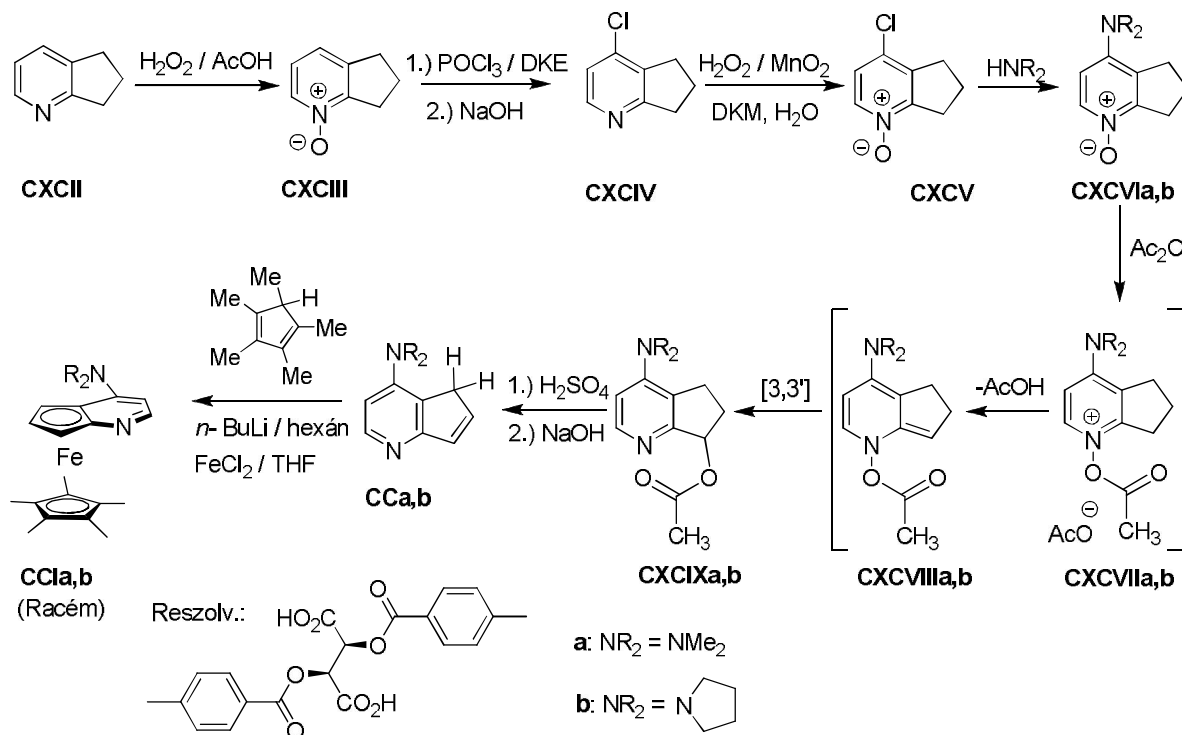
Az acilezésnek, majd gyűrűzárásnak alávetett **CLXXXIII** propilaminhoz a 3-ferrocenilakrilonitril két lépésben végrehajtott redukciójával jutottak el (**CLXXXI** **CLXXXII** **CLXXXIII**). Utóbbit a formilferrocén és acetonitril kálium hidroxiddal katalizált kondenzációjával kapták meg. A **CLXXV** etilamin (31. ábra) és a formaldehid Pictet-Spengler reakciójával racém formában előállított, planáris kiralitással rendelkező tetrahydroferroceno[*d*]piridin rezolválását Schlögl és munkatársai optikailag aktív 6,6'-dinitrobifenil-2,2'-dikarbonsav alkalmazásával oldották meg [60]. Ugyanebben a közleményben számoltak be a planáris kiralitással rendelkező, optikailag aktív ferroceno[*d*]ciklohexenon [(*R_p*)-**CLXXXVIII**] Schmidt reakciójáról (33. ábra), mely viszonylag alacsony hozammal az optikailag aktív (*R_p*)-**CLXXXIX** tetrazoloazepint és az (*R_p*)-**CLC** azepint szolgáltatta. Utóbbi redukciójával kapták az (*R_p*)-**CLC** azepint. A ferrocénben 1-borostyánkősav-anhidriddel kivitelezett Friedel-Crafts acilezéssel, Clemensen redukcióval és

savkatalizálta ciklizációval kapott racém keton-prekurzor rezolválását először Thomson hajtotta végre diasztereomer mentilhidrazonjainak az elválasztásával [61]. Jól később ugyanennek a racém elegyének egy hatékonyabb elválasztását optikailag aktív szulfoxiddal kapott diasztereomer karbinol-adduktokon keresztül valósították meg [62].



33. ábra

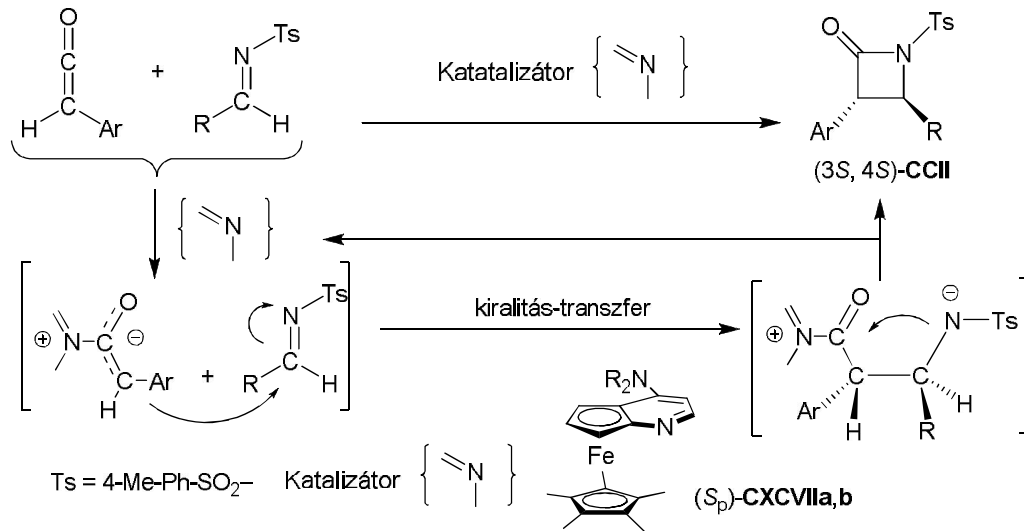
Organokatalizátorként való felhasználás céljából Gregory Fu és csoportja szintén planáris kiralitással rendelkező ferrocenopiridineket (**CCI**; 34. ábra) állított elő [63] egy olyan szintetikus utat követve, melyben a szendvics-kötés az utolsó lépésben került kiépítésre, s a keletkezett erős bázisos termék racém elegyét optikailag aktív borksav segítségével választotta el. A szintézis első fázisában a **CXCII** ciklopenta[*b*]piridinből hat lépésben jutottak el a kulcsintermedierek tekinthető **CCa,b** aminokhoz, melyeknek a pentametilciklopentadién jelenlétében két ekvivalens butillítiummal végzett deprotonálódása, s a keletkezett aromás anionok vas(II)-kloriddal történő reakciója szolgáltatva a **CCla,b** bázisok racém elegyét. A biciklusos aminopiridinekhez (**CCa,b**) vezető reakciósor a 2-alkilpiridin-N-oxidok kémiájában rutinszerűen használt lépéseket foglalja magában (34. ábra).



34. ábra

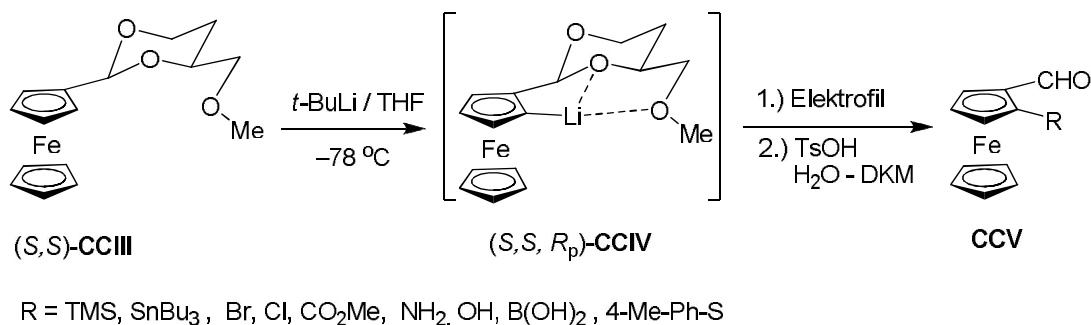
A **CCla,b** bázisokat számos enantioszelektív reakcióban használták katalizátorként, melyek közül csak egy jellemző példát mutatok be. A királis acil-transzfer katalizátorral aktivált arilszubsztituált ketének N-toluolszulfonil-iminekre történő addíciójában szimultán kialakuló

kiralitáscentrumok jelennek meg a formális [2+2] cikloaddícióban képzett **CCII** típusú β -laktámokban (35. ábra) [64].



35. ábra

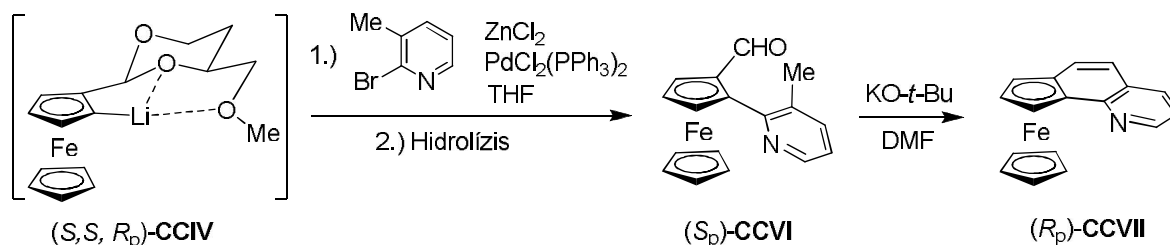
Olyan, planáris kiralitással rendelkező 1,2-diszubsztituált ferrocének előállításánál, melyek ferroceno-kondenzált heterociklusokhoz vezető reakciók kiindulási anyagai is lehetnek, fontos szerepet játszik a (2*S*,4*S*)-2-ferrocenil-4-metoximetil-1,3-dioxán [(*S,S*)-**CCIII**; 36. ábra], melynek *tert*-butillítiummal végzett diasztereoselektív irányított lítálásával, ezt követően elektrofil szubsztitúcióval és savas feldolgozással Kagan és munkatársai egy sor olyan célvegyülethez (**CCV**) jutottak, melyek optikai tisztasága csaknem teljes volt (enantiomer felesleg > 98%) [65]. Ez az érték az irányított lítálás kimagasló diasztereoselektivitásának köszönhetően minden terméket egységesen jellemzett. Az R-csoporttól függően a **CCV** típusú 2-szubsztituált formilferrocének lehetnek (*R_p*)- vagy (*S_p*) kiralitásúak. [Az (*R_p*) kiralitású boronsav kivételével a 36. ábrán szereplő formilferrocének (*S_p*) kiralitásúak.]. Az (*S,S*)-**CCIII** dioxánt a formilferrocén dimetil acetálijának száraz kloroformban (*S*)-1,2,4-butántrióllal végzett átacetálozásával, majd az intermedier szabad hidroxil csoportjának a metilézésével állították elő. További kutatócsoportok egyéb, centrális kiralitással rendelkező molekuláris részeket (pl. oxazolinokat, szulfoxidokat) tartalmazó ferrocénekben is irányított diasztereoselektív lítáláson alapuló eljárásokkal szintén planárisan királis poliszubsztituált ferrocénekhez jutottak [66].



36. ábra

Később Mamane és Fort a Kagan és munkatársai által kidolgozott diasztereoselektív lítálással kapott (*S,S,R_p*)-**CCIV** intermedierből transzmetallálással kapott zinkorganikus reagenst Pd-

katalizálta Negishi reakcióval kapcsolták 2-bróm-3-metilpiridinnel (37.ábra) [67]. Az els dlegesén képz d termékben az acetál véd csoport eltávolításával jutottak a királis **CCVI** aldehidhez, melynek bázis-katalizálta intramolekuláris kondenzációja szolgáltatta a planárisan királis (*R_p*)-**CCVII** ferroceno[*A*]kinolint. Ugyanebben a közleményben beszámoltak a végtermék racém formájának 2-ferrocenil-1,3-dioxánból kiinduló analóg el állításáról is. Az (*R_p*)-**CCVII** bázist a szerz k potenciális organokatalizátorként történ felhasználás céljából állították el , de ebben az irányban végzett kutatásokról még nem számoltak be.



37. ábra

3. Eredmények ismertetése

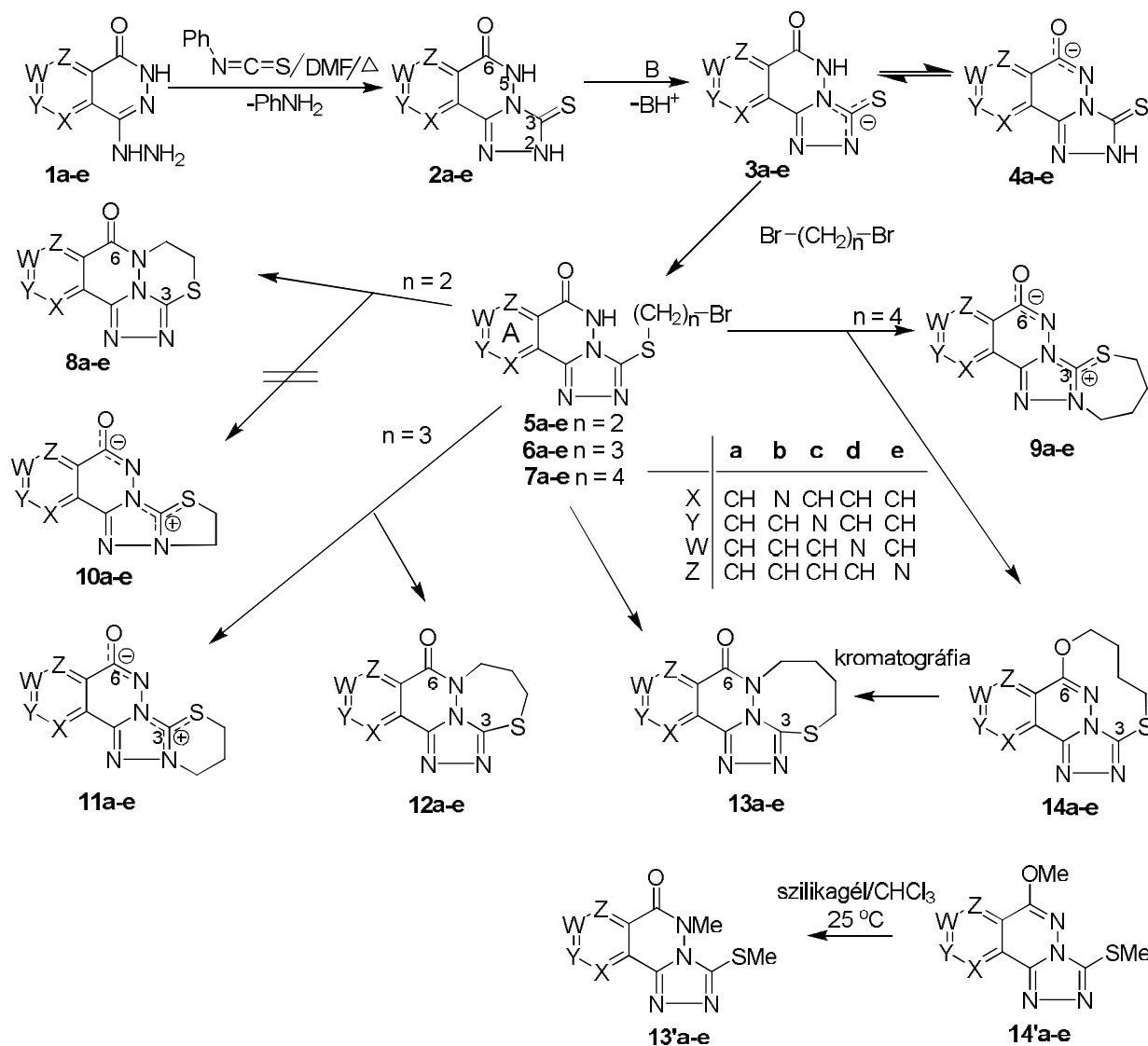
Kutatómunkám eredményeit három f fejezetben foglalom össze. Az els két fejezetben a kondenzált piridazin, illetve a ferrocént tartalmazó heterociklusok területén végzett, általam kezdeményezett kutatásokról számolok be, a harmadik, rövidebb fejezet azokban a cikkekben foglalt részeredményeket tárgyalja,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

3.1. Kondenzált piridazinonszármazékok szintézise, vázátrendező dési reakcióik mechanizmusa, a képz dött új gy r rendszerek szerkezetvizsgálata, valamint molekuladinamikai tulajdonságainak a tanulmányozása

3.1.1. Triazolo[4,3-*b*]piridazin alegységet tartalmazó anguláris triciklusok el állítása és további átalakításai dibromalkánokkal. [68].

Célul t ztük ki a biológiai szempontból érdekl désre számottartó triazolopiridazin egységet tartalmazó polikondenzált gy r rendszerek körének b vítését. A reaktív funkciós csoportokat további gy r zárásokhoz alkalmas pozícióban tartalmazó **2a–e** benzo- és pirido-kondenzált [1,2,4]triazolo[4,3-*d*]piridazinon-tionokat az **1a–e** hidrazinszármazékok fenilzotiocianáttal megvalósított gy r zárásával kaptuk meg (38. ábra). Utóbbiakhoz a ftálhidrazidból, illetve a megfelelő piridopiridazindionokból foszfor(V)-tartalmú reagensekkel végrehajtott kétszeres klórozást követ részleges hidrolízissel, majd a többszörös átkristályosítással elválasztott monoklór-szubsztituált izomerek hidrazinolízével jutottunk. A bifunkciós **2a–e** prekursorok dibromalkánokkal történ cikloalkilezési reakcióit preparatív, spektrális és elméleti módszerekkel tanulmányoztuk. Oldószermodell (IEFPCM, $\epsilon = 46.70$) alkalmazása mellett DFT B3LYP számításokkal megállapítottuk, hogy minden vizsgált reakció a kénatom alkilezésével indul, s a gy r zárások irányát a lánchossz, a piridazinhoz kondenzált gy r szerkezete és az oldószer polaritása határozza meg. (A számolásokat és azokértelmezését Szlávik Zoltánnal és Kotschy Andrásal együtt végeztük.) A kénatom els dleges alkilez dését a következ k alapján

valószínűsíttük. A **3** és **4** típusú anionokra igen hasonló protonaffinitás értékek adódtak, vagyis összemérhető koncentrációban vannak jelen az adott bázikus reakcióközegben (1. táblázat). Továbbá, az optimalizált szerkezetek NBO populációanalízise szerint a **3a-e** anionokban a kén jelentős negatív töltéssel rendelkezik, mely az S_N2 reakciókra jellemző határozott pályakontroll mellett szintén ennek a nukleofil centrumnak az alkilezését segíti elő.



38. ábra

Az 1. táblázatban feltüntetett értékek azt is jelzik, hogy a laktám részlet deprotonálódásával keletkező **4a-e** anionokban is a kén töltése jelentősen nagyobb, mint a semleges **2a-e** triciklusokban, ami valószínűleg az amidát részlet nitrogénatomjának térbeli közelségéből (3.31-3.32) adódik. E töltésnövekedés mellett a pályakontroll jelentős hozzájárulását is tekintetbe véve a **4a-e** anionok S-alkilezését sem zárható ki.

Az elsődlegesen képződő **5a-e** intermedierekben a brómetiltio lánc a kondenzált gyűrű szerkezetétől és az alkalmazott bázistól és oldószertől [A módszer: K₂CO₃/DMF; B módszer: Bu₄NOH/CHCl₃-MeOH (5:1)] függetlenül a laktám-nitrogént alkilezve zárt gyűrűt, és jó hozammal sikerült a tetraciklusos **8a-e** 1,3,4-tiazinokhoz jutni (2. táblázat), **10** típusú ikerionok nyomokban sem képződtek. Ezzel szemben a **6a-e** és **7a-e** intermedierekben a brómpropil-, ill. brómbutil lánc az „A” gyűrű szerkezetétől és az alkalmazott oldószertől függően

mértékben a laktám-nitrogént és a triazol nitrogént is alkilezi. A brómpropiltio lánc a benzo-kondenzált intermedierben, valamint a pirido[3,4-*d*]piridazinon és a pirido[4,3-*d*]piridazinon részleteket tartalmazó intermedierekben 1,3,4-tiadiazepinszármazékok képzése közben szintén a laktám nitrogén alkilezésével zárt gyűrűt (**6a,c,d** **12a,c,d**), míg a termékeloszlások alapján (2. táblázat) a pirido[2,3-*d*]piridazinon és a pirido[3,2-*d*]piridazinon egységek intramolekuláris alkilezése jóval kedvezőtlenebb lépés, így a triazol nitrogén kvaternerizálásával fő terméként hatagú 1,3-tiazin-kondenzált tetraciklusos ikerionok jelentek meg (**6b,e** **11b,e**). A várakozásoknak megfelelően a kisebb polaritású közegben az ikerionos vegyületek képzése kissé háttérbe szorult.

1. Táblázat. A **3a–e** és izomer **4a–e** anionok protonaffinitása, a lehetséges nukleofil centrumok NBO töltései, valamint a **2a–e** triciklusokban ugyanezen atomokra számolt NBO töltések [B3LYP/IEFPCM ($\epsilon = 46.70$), használt bázis: H atomokra: 6-31G; C atomokra: 6-31G(d); N, O és S atomokra: 6-31+G(d)]

	Protonaffinitás (kcal/mol)	(NBO töltések)			
		O	N2	N5	S
2a		-0.671	0.085	0.050	-0.311
3a	289.54	-0.702	-0.443	0.049	-0.489
4a	290.48	-0.791	0.064	-0.482	-0.403
2b		-0.631	0.095	0.064	-0.293
3b	290.11	-0.696	-0.425	0.062	-0.466
4b	290.24	-0.788	0.071	-0.466	-0.389
2c		-0.620	0.092	0.063	-0.298
3c	289.28	-0.693	-0.432	0.062	-0.477
4c	288.02	-0.787	0.066	-0.468	-0.393
2d		-0.674	0.092	0.054	-0.295
3d	286.91	-0.702	-0.426	0.054	-0.471
4d	286.70	-0.789	0.067	-0.481	-0.393
2e		-0.642	0.083	0.041	-0.306
3e	285.77	-0.675	-0.441	0.042	-0.485
4e	287.58	-0.755	0.061	-0.494	-0.402

A termékeloszlások alapján megállapítható, hogy a brómbutiltio lánc tetraciklusos ikerionokhoz vezet intramolekuláris alkilezésére már kisebb mértékű még a pirido[2,3-*d*]piridazinon és a pirido[3,2-*d*]piridazinon rendszereken belül is. A **14** típusú, tíztagú gyűrű is tartalmazó vegyületek megjelenése a nyerstermékekben egyértelműen jelzi, hogy első sorban a kisebb polaritású közegben ennek a láncnak a gyűrű záródása a laktám oxigénen is megtörténhet (**7a–e** **14a–e**).

2. Táblázat. A **2a–e** triciklusos tionok dibromalkánokkal végrehajtott gy r zárási reakcióinak termékeloszlása az alternatív gy r k tagszámának és az alkalmazott módszernek (*A/B*) a függvényében.

Kiind. anyag	Az <i>A/B</i> módszerekkel kapott nyerstermékben detektált hozamok [%]. (¹ H-NMR, DMSO-d ₆)				Oszlopkromatográfiával izolált hozamok (<i>A/B</i> módszer) [%]	
		8a	89/94		8a	70/77
2a	11a	10/–	12a	76/89	11a	7/–
	9a	17/7	13a	22/27	14a	18/24
		8b	85/95		8b	73/87
2b	11b	93/37	12b	4/51	11b	87/28
	9b	27/10	13b	21/30	14b	–/16
		8c	91/97		8c	82/84
2c	11c	14/–	12c	72/83	11c	9/–
	9c	28/12	13c	24/30	14c	–/19
		8d	95/92		8d	85/85
2d	11d	13/–	12d	81/87	11d	8/–
	9d	21/6	13d	23/37	14d	–/24
		8e	83/86		8e	70/74
2e	11e	81/71	12e	5/21	11e	80/66
	9e	46/35	13e	11/14	14e	–/6
		9e	36/27	13e	7/15	

^a Néhány mg-ban izolált termék.

A kromatográfiás elválasztás során lejátszódó gy r sz külésnek köszönhetően (**14a–e** **13a–e**) viszont csak a termodinamikailag stabil, izomer 1,3,4-tiadiazonint tudtuk izolálni (2. táblázat). Ezt az a tény bizonyítja, hogy utóbbi termékeknek a hozama a nyerstermékben mérhető képest meglehetősen alacsony (1. táblázat), vagyis **14a–e** vegyületek kinetikai kontrollal képződő metastabil molekulák. Erre további bizonyítékként szolgál, hogy a **2a–e** prekursorokból az „*A*” és „*B*” módszerekkel kapott **14’a–e** S,O-dimetilszármazékok szilikagéllal kevert kloroformban keverve már szobahőmérsékleten a **13’a–e** S,N-dimetilszármazékokká izomerizálódtak. Az intermedier **14a–e** és a tisztán izolálható **14’a–e** vegyületek képződése arra utal, hogy a deprotonált laktám részlet az oxigén atomon készségesen alkilezhető abban az

esetben, ha ez sztérikusan megengedett folyamat, ami az 1. táblázatban feltüntetett NBO értékekkel jól értelmezhető.

A poláros közegben végrehajtott reakciónál tapasztalt kísérleti termékeloszlásokkal jó összhangban vannak a lehetséges izomer gy r rendszerekre DFT B3LYP/6-31G módszerrel végzett számítások eredményei (3. táblázat). A vákuumban optimalizált szerkezetekre IPCM oldószer modellel a dimetilformamidot reprezentáló $\epsilon=46.70$ dielektromos állandót paraméterként használva kaptunk korrigált energiaértékeket, melyekből képzett különbségek a relatív stabilitásokra adnak közelítést. A táblázat adatai szerint a **11b,e** ikerionok képzése a kísérleti eredményekkel összhangban kedvező folyamat. A számadatokból az is kitűnik, hogy a **14a-e** vegyületek valóban metastabil termékek. A **9b,e** ikerionok termodinamikailag egyébként viszonylag kedvező képzésének esélyét nyilván csökkenti, hogy egy helyett már két párhuzamos reakcióra (**7-13** és **7-14-13**) is nyílik lehetőség. Az „A” gy r szerkezetét függetlenül a **10** típusú ikerionok és a megfelelő **8** tiadiazinok stabilitása között számolásokkal kimutatott igen jelentős különbség szintén jó összhangban van a preparatív megfigyelésekkel.

Az új kondenzált gy r rendszerek szerkezetét 2D-NMR módszerek, elsősorban ¹H-¹³C-HMBC segítségével határoztam meg. A **8**, **12** és **13** típusú tetraciklusok spektrumaiban az NCH₂ protonok a C3 jellel, az SCH₂ protonok a C6 jellel adnak keresztcsúcsot. A **9** és **11** típusú ikerionok spektrumaiban mind a két protonjel a C3 szénjellel ad keresztcsúcsot. A **14a-e** makrociklusokban a proton- és széneltolódások, valamint HSQC direkt korreláció alapján könnyen azonosítható OCH₂ protonok triplétt jele a C6 szénjellel ad keresztcsúcsot.

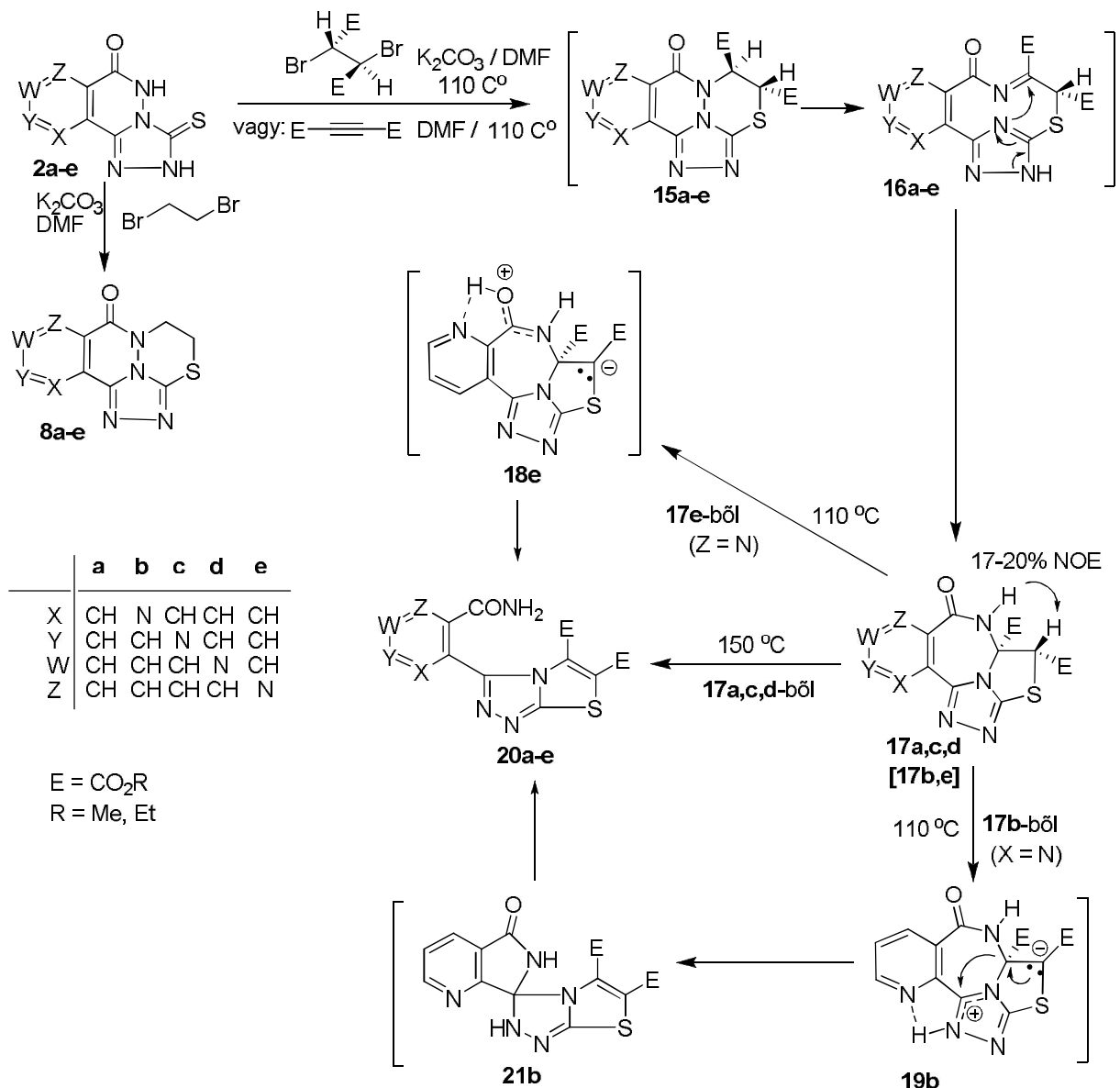
3. Táblázat. Az 1. ábrán szereplő izomer gy r rendszerekre IPCM/B3LYP/6-31G módszerrel ($\epsilon=46.70$) számolt képződéshelyi különbségek

	$\Delta H(\mathbf{8-10})$	$\Delta H(\mathbf{12-11})$	$\Delta H(\mathbf{13-9})$	$\Delta H(\mathbf{9-14})$
a	-17.08	-0.82	-2.01	-21.45
b	-20.75	+0.66	+0.87	-24.00
c	-20.13	-3.34	-5.54	-17.61
d	-23.73	-5.02	-6.78	-14.90
e	-18.14	-0.02	-1.74	-19.35

3.1.2. *Triazolo[4,3-b]piridazin alegységet tartalmazó anguláris triciklusok gy r transzformációs reakciói [69].*

Abból a célból, hogy a készségesen képződő **8** típusú gy r rendszerek tovább funkcionálizálható dikarbonsavszármazékaihoz jussunk, a **2a-e** triazol-tionok gy r záródását dimetil-dibrómszukcináttal és dimetil acetiléndikarboxiláttal (DMAD) is megkíséreltük (39. ábra). Ekkor a várt kondenzált *bisz*-karbometoxi-1,3,4-tiadiazinok (**15a-e**) helyett a reagens, a hőmérséklet és a piridazin egységhez kondenzált gy r szerkezetének a függvényében a **17** típusú diazepineket, vagy a belső gy r nyílással képződő **20** típusú triazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazolokat kaptuk [69].

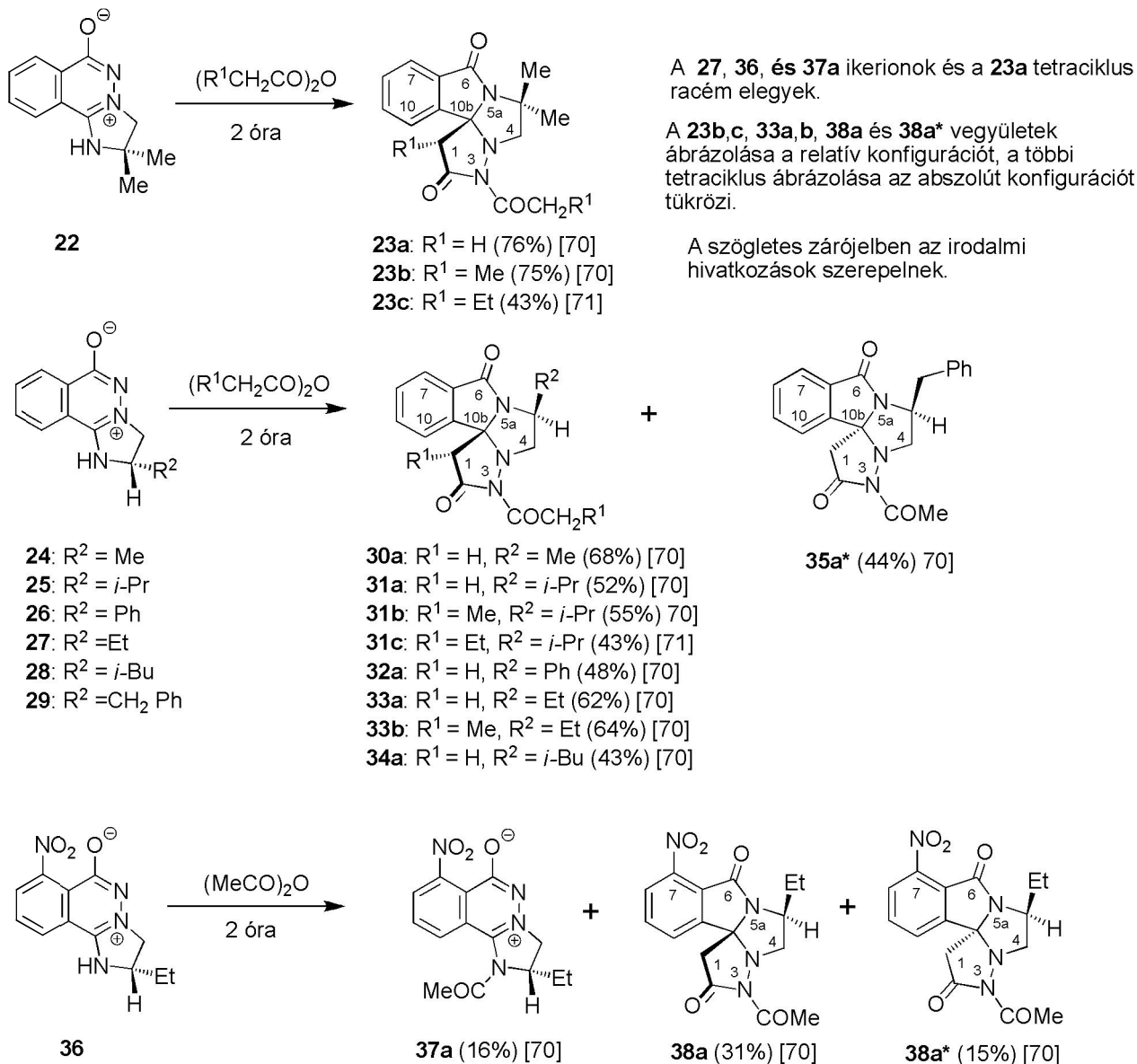
A gy r transzformáció mechanizmusára a következő mechanizmust javasoltuk (39. ábra). A stabil **8a–e** vegyületekkel szemben az els dlegesén képz d **15a–e** diészterekben a kondenzált tiadiazin gy r ben a lazított NCH csoport deprotonálódhat, s az ezzel együttjáró N-N kötés hasadása a megfelel **16** tiadiazecin képz déséhez vezet, melynek *transz*-anulláris gy r zárása a **17** diazepint adja. Ebben a diasztereoselektív lépésben a triazol nitrogén a planáris imin részletet a szomszédos karbometoxi csoporttal ellentétes oldalról támadja. Az izolálható **17a,c,d** *cisz*-diészterek térszerkezetét a tiazolin CH és a laktám részlet NH protonja között mérhet jelent s NOE igazolja. A **17** **20** gy r nyílásokban megfigyelt jelent s szubsztrátszelektivitást szemiempirikus (AM1) számítások alapján ikerionos intermedierek feltételezésével értelmeztem, melyek között – a preparatív megfigyelésekkel összhangban – az intramolekuláris hidrogénkötésekkel stabilizált **18e** és **19b** szerkezetek kialakulása a legvalószínűbb. Az AM1 számítások szerint a laktám nitrogén 1,3-vándorlásával képz d **21b** spirociklus is lokális minimumnak adódott. A szintén exoterm **17a,c,d** **20a,c,d** gy r nyílásokat dimetilformamidban 150 °C-on melegítve tudtuk megvalósítani.



39. ábra

3.1.3. Ikerionos imidazo- és pirimido[2,1-a]piridazínium-olátok és egyes benzo-kondenzált analogonjainak savanhidridekkel kiváltott gy r transzformációs reakciói. [70-72, 78]

Ahogy az irodalmi áttekintésben tárgyaltam, a Körmeny és munkatársai által tanulmányozott anhidrid-katalizálta gy r transzformációs reakciók érdekes szubsztrát szelektivitást mutattak (16 ábra). Forró ecetsavanhidrid hatására a **CIXb** pirimidoszármazékkal ellentétben a **CIXa** imidazoftalazínium-olát nem tetraciklusos terméket adott, hanem az N1 atom acilezését követ acetát-addícióval, majd O N acilvándorlással alakult tovább [25].

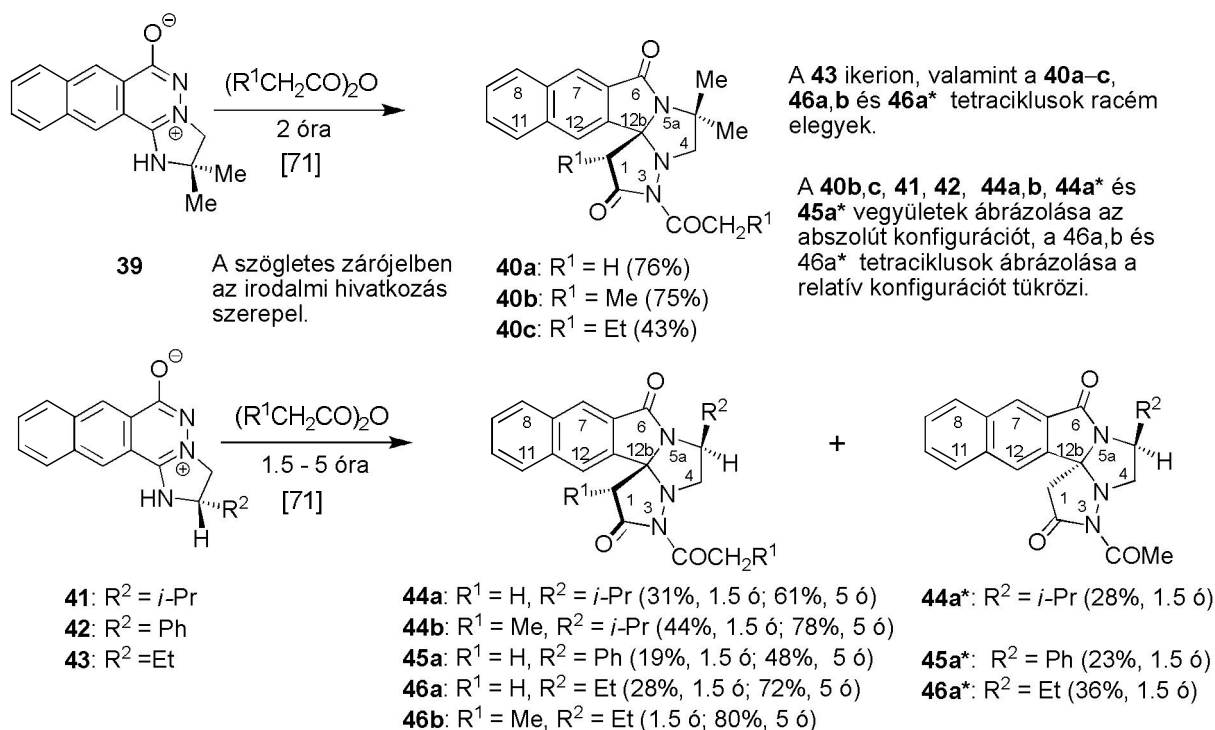


40 ábra

El zetes feltételezéseink szerint **CIXb**-ben az N1 nitrogén sztérikusan árnyékoltabb helyzetben van, mint a **CIXa** vegyületben, ezért el bbinék a komplex átalakulása az N6 imidát-nitrogén acilezésével indul. Ebb l a feltevésb l kiindulva jutottunk arra a következtetésre, hogy ha az imidazoftalazínium-olátokban a C2 atomon szubsztituenseket elhelyezve az N1 atomot leárnyékoljuk, ez a triciklus is egy, az N5 imidát-nitrogéneen induló komplex átalakulásra készíthet , amivel egy új heterociklusos gy r rendszer alakulhat ki. Így kézenfekv nek t nt,

hogy megvizsgáljuk ftálsavanhidridekből és elágazó, többek között királis 2-aminoetanolokból több lépésben készült triciklusos ikerionok (**22**, **24–29**, **36**; 40. ábra) anhidridekkel szemben mutatott reakciókészségét [70, 71]. Várakozásunknak megfelel en ezek a prekursorok ecetsavpropionsav és vajsavanhidriddel melegítve diasztereoselektív gy r transzformációs reakciókkal egy-, két-, ill. három kiralitáscentrumot tartalmazó **23**, **30–35**, és **38** típusú tetraciklusos termékeket szolgáltatottak (40. ábra) [70]. A közeli nitro csoport –I és –K effektusa következtében a **36** ikerionban a laktám gy r acilezésével induló, a **38a** és **38a*** diasztereomer tetraciklusokhoz vezető reakciók mellett a **37** ikerion képzésével járó N1-acilezés is lejátszódik [70]. A **37** ikerion ecetsavanhidriddel igen hosszú reakcióidő (20 óra) alatt sem készíthető további átalakulásra. Ebből arra is lehet következtetni, hogy a **CIXa** szubsztituátlan ikerion imidazol gy r felnyílásával járó reakciója egy laktám egységen és N1-atomon egyaránt acilezett kationon keresztül halad, mely a nukleofilként szereplő acetát ionnal készítségesen reagál, szemben egy semleges ikerionnal, mint amilyen például a **37** nitroszármazék.

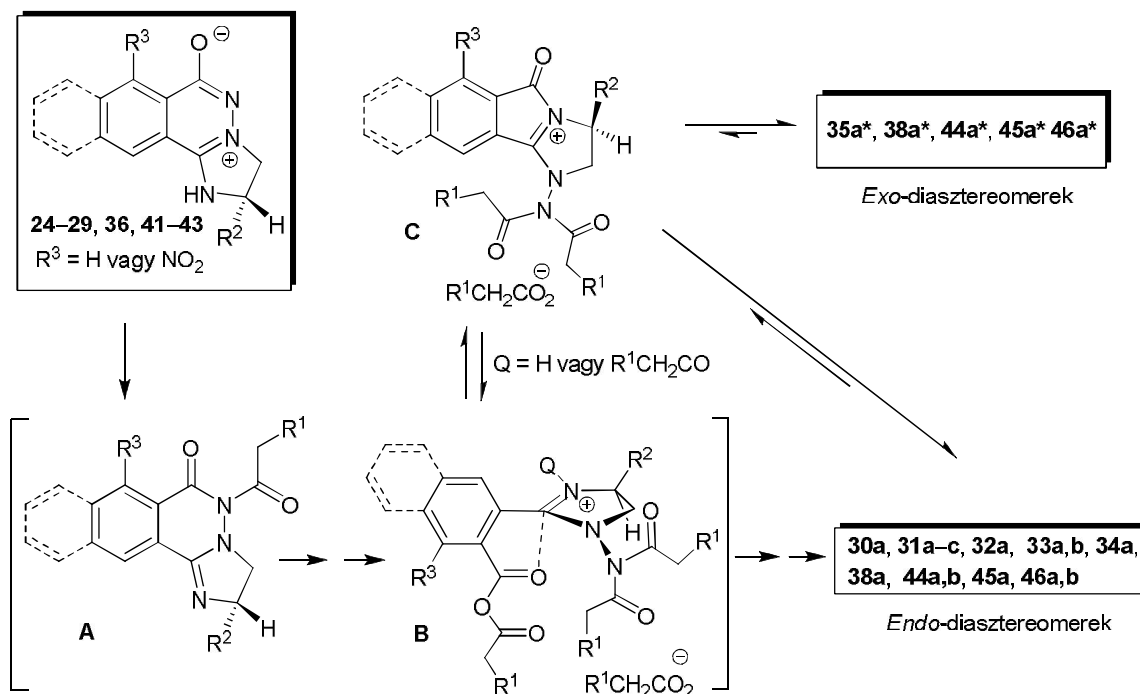
Végrehajtottuk néhány, naftalinnal kondenzált ikerion (**39**, **41–43**) analóg gy r transzformációját is, melyek a **41–43** kiindulási anyagok esetében érdekes, reagensből és időtől függő diasztereoselektivitást mutattak (41. ábra) [71]. Ecetsavanhidriddel rövidebb idő alatt végrehajtott reakció után *exo* diasztereomereket (**44a***, **45a*** és **46a***) is sikerült izolálnunk, hosszabb idő után csak az *endo* termékek (**44a,b**, **45a** és **46a,b**) jelentek meg magasabb izolált hozammal.



41. ábra

A **41–43** ikerionok reakcióiból kapott termékárányok időben megfigyelt változása vetette fel az a lehetőséget, hogy az általános elvárásokkal ellentétben az *endo* diasztereomerek termodinamikai stabilitása nagyobb, mint az *exo* izomereké. Ennek a tisztázására DFT számolásokat [73] végeztem az R² = izopropil-szubsztituált tetraciklusos **31a*/31a** és **31b*/31b** (40. ábra), valamint a pentaciklusos **44a*/44a** és **44b*/44b** (41. ábra) izomer párokra. Az elméleti számolások B3LYP funkcionál [74] segítségével a standard 6-31 G(d,p) bázis [75] használata mellett történtek. Az optimalizált szerkezetekre frekvenciaszámolással kaptam, a reagens forráspontja által

meghatározott hőmérsékletre korrigált relatív szabadentalpia értékek valóban egyértelmű összhangot mutattak a kísérleti tapasztalattal [$\Delta G(\text{exo-endo})$: +2.65 kcal/mol (**31a***/**31a**); +3.60 kcal/mol (**31b***/**31b**); +2.70 kcal/mol (**44a***/**44a**); +3.49 kcal/mol (**44b***/**44b**).], vagyis az *endo* izomerek képződése termodinamikailag kontrollált folyamat. Ezek után felmerült a kérdés, hogy az elméletileg tanulmányozott modellek körében a kinetikai kontrol alatt gyorsan képződő *exo* izomerek miért csak a nafto-kondenzált vegyületek esetében és csak ecetsavanhidriddel kiváltott reakciókban jelentek meg izolálható termékként. Továbbá az adatokból az is kitűnik, hogy ΔG inkább függ az R^1 -szubsztituensről, a kondenzált gyűrű jellege alig befolyásolja. A problémákat a 42. ábrán szereplő lehetséges reakcióutak kulcsintermedierjeinek összehasonlító DFT analízisével próbáltuk megoldani [71]. A javasolt mechanizmus szerint az imidát nitrogén elsődleges acileződését valószínűleg a piridazin gyűrű hasadása követi (**A** → **B**), és az így keletkezett imidazolínium kationokban a reagens által acilezett vagy a jelenlevő savnak köszönhetően protonált imidazolínium kation pozitív polaritású sp^2 szénatomja és a vegyes anhidrid részlet karbonil oxigénje között az R^2 -csoporttal ellentétes oldalról egy nemkötődő kölcsönhatás alakul ki. Ezért a diacilamino részletből származó enol/enolát nukleofil intramolekuláris támadása csak ezzel a kölcsönhatással ellentétes, következésképp az R^2 -csoporttal azonos oldalról valósulhat meg, ami végeredményben a megfelelő *endo* termék képződéséhez vezet. Ekkor az utolsó lépés a vegyes anhidrid részvételével lejátszódó intramolekuláris acileződés. Ha a sztereokémiai szempontból döntő lépést, a szén-szén kötés kialakulását megelőzi a vegyes anhidrid részvételével lejátszódó ciklizáció (**B** → **C**), és zárólépésként a diacilamino részletből származó enol/enolát nukleofil intramolekuláris támadása így elsősorban az R^2 -csoporttal ellentétes oldalról történik, döntően a megfelelő *exo* diasztereomer képződik.



42. ábra

Az intermedier kationok (**B** és **C**: $Q = R^3 = H$; $R^2 = \neq Pr$; $R^1 = H$ vagy Me ; kondenzált gyűrű = benzo vagy nafto) optimalizált szerkezetét és termodinamikai paramétereit B3LYP/6-31 G(d,p) számításokkal kaptam meg (4. táblázat). A fentebb említett nemkötődő C--O kölcsönhatást a **B** típusú intermedierekben igazolják a számolt atom-atom távolságok (< 2.62 Å; 4. táblázat). A várakozásnak megfelelően a reakció hőmérsékletekre (az alkalmazott ecetsav- és

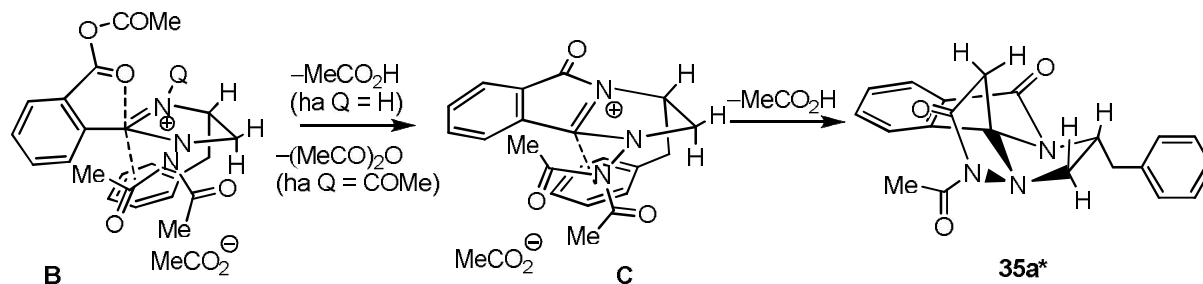
propionsavanhidridek forráspontjára: 413 K, ill. 440 K) korrigált szabadentalpia-változások azt mutatják, hogy a kondenzált naftalin gy r jelent sebb mértékben segíti el a **B** **C** típusú ciklizációkat, mint a gyengébb π -elektron-donor tulajdonságokkal rendelkező benzol gy r , s ez végeredményben lehet vé teszi az *exo*-diasztereomerek képz dését. Mivel azonban a **B** **C** típusú ciklizációkat egy jellemző szubsztituens-függ entrópia-változás kíséri (4. táblázat), a nagyobb szabadsági fokkal rendelkező dipropionilamino csoport ($R^1 = \text{Me}$) inkább gátolja ezt a lépést, közvetve ezen keresztül az *exo*-diasztereomerek képz dését, mint a diacetilamino csoport ($R^1 = \text{H}$), különösen magasabb hőmérsékleteken. Bár az elméleti számolásokkal a ΔG és ΔS értékekben tükrözött különbségek viszonylag kicsik, tendenciájuk szerint elég jó összhangban vannak a kísérleti tapasztalatokkal.

4. Táblázat. Nemkötés C---O távolságok reprezentatív **B** típusú intermedierekben ($Q = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{tPr}$, $R^1 = \text{H}$ vagy Me , kondenzált gy r = benzo vagy nafto) és a megfelelő **C** típusú gy r s imidazolínium kationokhoz vezető gy r zárások (42. ábra) termodinamikai paraméterei. [Az értékek B3LYP/6-31G(d,p) számolásokból adódtak.]

R^1 ; kondenzált gy r	d(C---O) [Å] (a B típusú intermedierekben)	$\Delta G(\textit{exo-endó})$ [kcal/mol] ^a	$\Delta S(\mathbf{C-B})$ [cal/molK]	$\Delta G(\mathbf{C-B})$ [kcal/mol] ^a
H; benzo	2.613	+2.65	-27.68	+0.16
H; nafto	2.607	+3.60	-27.86	-1.96
Me; benzo	2.607	+2.70	-34.92	+1.72
Me; nafto	2.608	+3.49	-35.22	-0.30

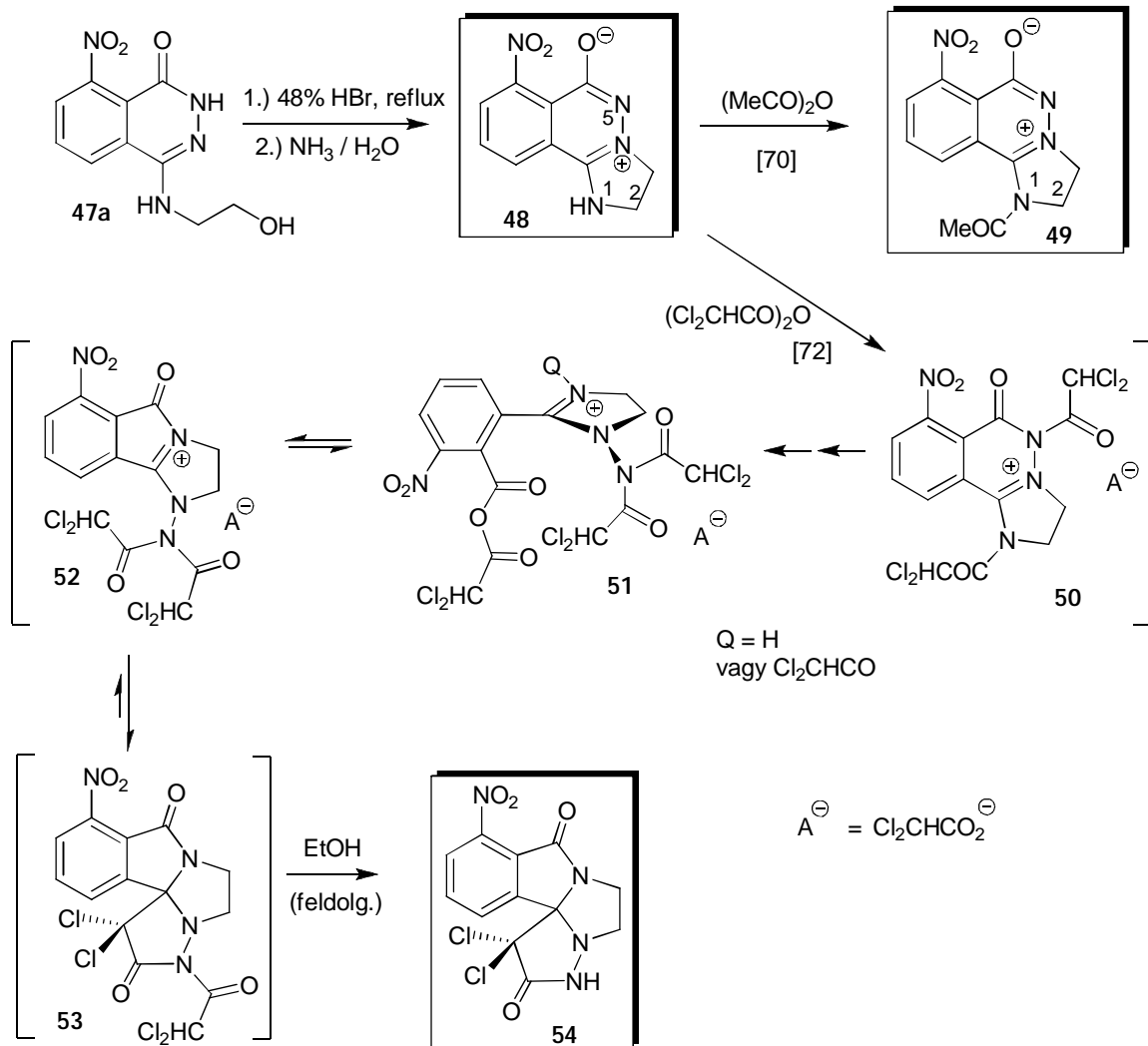
^a Az ecetsavanhidrid és a propionsavanhidrid forráspontjára (413 K, ill. 440 K) korrigált értékek.

Azokat a tapasztalatokat miszerint a nitro- és benzil csoportok (Q , ill. R^2) el segítik az *exo*-diasztereomerek (**38a*** és **35a***) képz dését még a megfelelő benzo-kondenzált ikerionos prekursorok (**36** és **29**) reakciói során is (40. ábra), a **B** típusú intermedierek szerkezetén keresztül a következőképpen lehet értelmezni [70]. Ha a **B** intermedierben $R^3 = \text{NO}_2$, a külső reagens mellett a C---O kölcsönhatás kialakítására kevésbé hajlamos, ehelyett inkább fokozott elektrofilítással rendelkező vegyes anhidrid is acilezheti az imidazolín gy r t (**B** **C**, $Q = \text{H}$; $R^3 = \text{NO}_2$; $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Et}$; kondenzált gy r = benzo: 42. ábra), ezért a **38a*** képz désére is lehetőség nyílik. Az $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ csoport π - π kölcsönhatással szintén megakadályozza az enolát anion azonos oldalról történő támadását (43. ábra), ami végül a **B** **C** gy r zárást követően az utolsó lépésben történhet meg, s ekkor szintén csak a továbbra is π - π kölcsönhatásban levő benzil-csoporttal ellentétes térfélről, így a reakció kizárólagos termékként szolgáltatja a **35a*** *exo*-diasztereomert. A benzil csoportnak a π - π kölcsönhatásban való részvételét közvetve igazolja az a tény is, hogy az $R = \text{Ph}$ csoportot tartalmazó **26** ikerion reakciója szelektíven a **32a** *endo*-tetraciklushoz vezet (40. ábra).



43. ábra

A 4-(2-hidroxiethylamino)-8-nitroftalazin-1(2*H*)-on (**47a**) [76] savas gyűrű zárásával kapott, 2-es pozícióban szubsztituátlan **48** ikerionban (44. ábra) az N1-atom – hasonlóan, mint a **CIXa** ikerionban (16. ábra) – nincs szterikusan árnyékolt helyzetben. Ennek megfelelően, ecetsavanhidridben 2 órát forralva egyedül izolálható, rosszul oldódó termékként a **49** N1-acetilszármazékot szolgáltatotta, mivel a további átalakulások el feltételét, az N5-atom acilezését a közeli nitro csoport megakadályozta [70].



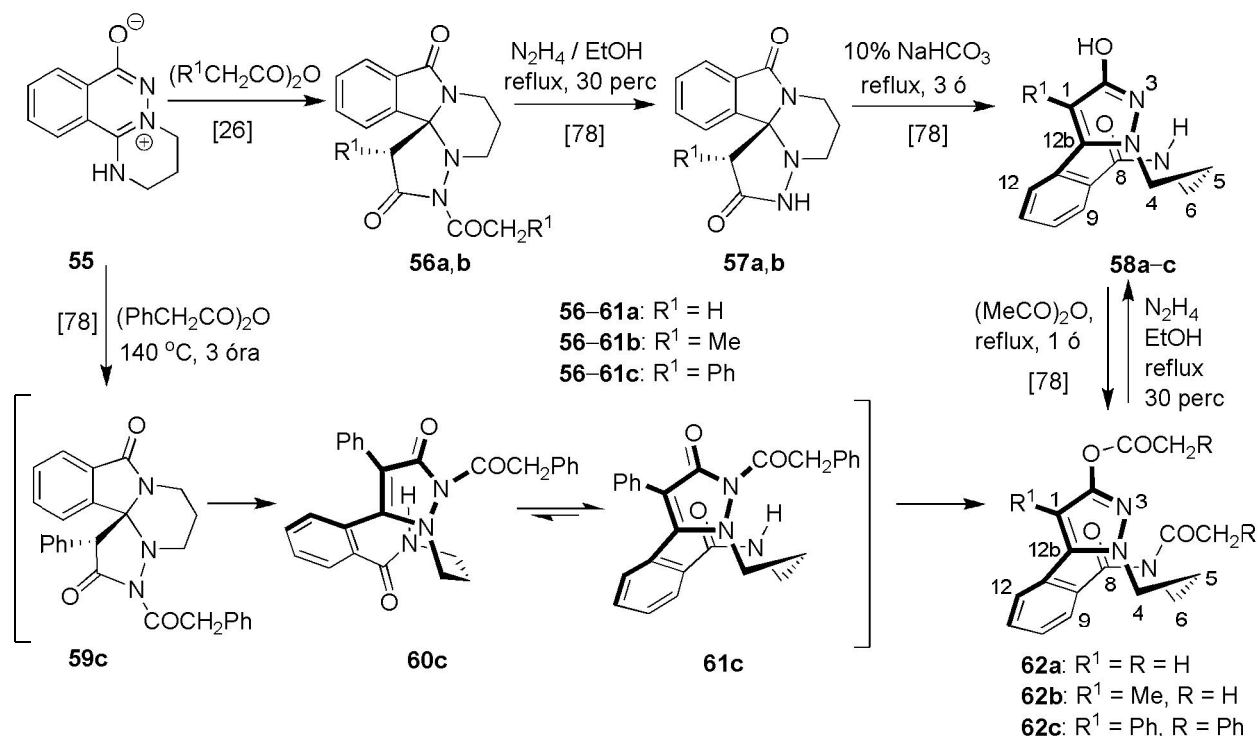
44. ábra

Jóval reaktívabb acilező szerként diklórecetsavanhidridet használva a reakcióelegy etanollal történő feldolgozása után az **54** tetraciklushoz jutottunk [72]. A reakció valószínűleg az **50** diacilezett intermedieren keresztül halad, mely a piridazinon gyűrű felnyílásával járó további acilezési lépésekkel alakul egy igen reaktív vegyes anhidriddé (**51**). Ennek az intermediernek a ciklizációját (**51** → **52**) követően az enol/enolát addíciójával épül ki a tetracyclicus gyűrűrendszer. Az elsődlegesen képződő termék dezacilezésével (**53** → **54**) minden bizonnyal a feldolgozás során játszódik le.

A tárgyalt gyűrűtranszformációs reakciókban terméként kapott két, vagy három királiscentrummal rendelkező optikailag aktív tetra- és pentacyclicus gyűrűrendszerek a hozzájuk vezető reakciók sztereomechanizmusa mellett azért is érdekesek, mert tartalmazzák azt a 2,3-dihidropirrolo[2,1-*b*]imidazol-5(7*H*)-on alegységet, mely szerepel számos, racém

formában el állított HIV-1 „reverse transcriptase” inhibitor aktivitást mutató hatóanyagbanban [77].

A tetraciklusos gy r rendszerek képvisel inek számát a reagens anhidridek körének b vítésével kívántuk növelni. A jól bevált ecetsav-és propionsavanhidrideken kívül kipróbáltuk a vajsavanhidridet, melynek használata a reakciókat kísér fokozottabb kátrányosodás miatt korlátozott sikerrel járt, ugyanakkor közepes kitermeléssel megvalósítottuk a 40. és 41. ábrán feltüntetett **22 23c, 25 31c** és **39 40c** reakciókat. A nagy térigény , de aromás gy r kkel stabilizált fenilecetsavanhidriddel el ször megpróbáltuk egy sor imidazoftalazínium-olát gy r transzformációt, de izolálható terméket egy esetben sem kaptunk. Érdekes módon ezzel az anhidriddel melegítve az **55** pirimidofthalazínium-olát a **62c** pirazolodiazocinná alakult (45. ábra) [78].



[A 16. ábrán az **55** ikerion **CIXb** jelöléssel szerepel. Ugyanott az **56a,b** tetraciklusok **CXIa,b**, az **58a,b** diazocinok (más ábrázolással) **CXIIa,b** jelöléssel vannak feltüntetve.]

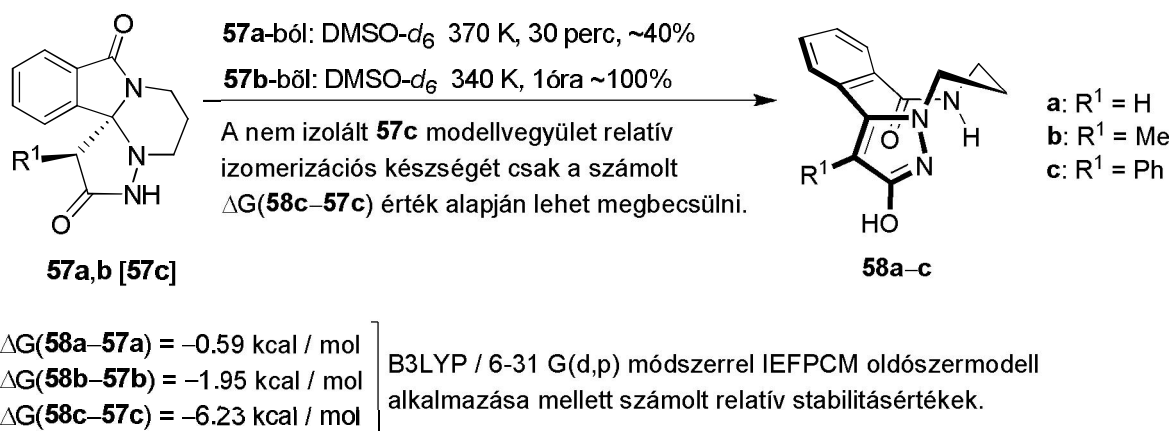
45. ábra

A reakció valószínűleg az első lépésben képződő **59c** tetracyklus *transz*-annuláris gy r nyílásával, majd az így képződő laktám izomerizációját (**60c 61c**) követ további acilezéssel és N O acilvándorlással értelmezhet. [A 16. ábrán az **55** ikerion **CIXb** jelöléssel szerepel. Ugyanott az **56a,b** tetracyklusok **CXIa,b**, az **58a,b** diazocinok (más ábrázolással) **CXIIa,b** jelöléssel vannak feltüntetve. Az említett vegyületek jelölésének megváltoztatására a további tárgyalás könnyebb követhet ségének érdekében került sor.]

Etanolban hidrazin jelenlétében melegítve a **62c** vegyület kétszeres dezacilezése az **58c** pirazolodiazocin képzése közben rövid idő alatt (~ 30 perc) gyakorlatilag teljessé tehető (45. ábra: hozam: 94%). Mint a 16. ábrán feltüntettem, az **56a,b** tetracyklusok **58a,b** diazocinokhoz vezető gy r tágulását Körmeny és munkatársai reagensként 10% NaHCO₃ oldatot használva valósították meg, maximum 50–55%-os termeléssel, mivel a szerzők feltevése szerint karbonsav típusú termékek (**CXIIIa,b**: 16. ábra) is képződtek jelentősebb mennyiségben.

[27]. Ezt elkerülendő egy újabb eljárás szerint az **56a,b** tetraciklusokból az **58a,b** vegyületeket gazdaságosabban, két lépésben sikerült el állítanunk [78]. A N3 atom hidrazinnal kiváltott dezacilezése az etanol forráspontján készségesen végbement [termelések: 80% (**57a**); 88% (**57b**)]. Második lépésben az **57a,b** laktámoknak a 10% NaHCO₃ oldat forrpontján végrehajtott *transz*-annuláris gy r tágulással járó izomerizációi a pirazol gy r nemkívánatos hasadása nélkül (vagy esetleg igen kismértékű, de nem kimutatott hasadásával) szintén jó termeléssel játszódtak le [92% (**58a**), 96% (**58b**)] [78]. Az aromás pirazol gy r t tartalmazó triciklusok stabilitására jellemző, hogy az **58a,b** vegyületek ecetsavanhidridben melegítve *transz*-annuláris gy r sz küléssel nem alakulnak vissza az **56** típusú tetraciklusokká, hanem a laktám nitrogénen és a pirazol hidroxil csoportján acetilez dnek (**58a,b** **62a,b**: 45. ábra). A **62a,b** diacetilszármazékok szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval is sikerült egyértelm en bizonyítani [78]. A kilenctagú laktám stabilitására jellemző, hogy forró etanolban oldott hidrazin hatására **62a–c** vegyületek vázuk szerkezetének a megtartása mellett gyors reakcióban csak dezacilez désen mennek keresztül (45. ábra).

Az **56a,b** tetraciklusok hidrazinnal végzett dezacilezésével jó hozammal kapott **57a,b** laktámok és a nem izolálható 1-fenil-szubsztituált analóg (**57c**) relatív stabilitását kísérleti és elméleti módszerekkel tanulmányoztam (46. ábra) [78]. Az **57a,b** **58a,b** izomerizációs folyamatokat ¹H-NMR méréssel követtem nyomon (oldószer: DMSO-*d*₆).



46. ábra

Az **57b** metilszármazék *transz*-annuláris gy r tágulása már 340 K h mérsékleten egy óra alatt gyakorlatilag teljessé tehet , míg a mérsékeltébb térbeli zsúfoltsággal jellemezhet **57a** vegyület ezen a h mérsékleten stabilnak bizonyult, részleges gy r tágulása (~40%) csak magasabb h mérsékleten (370 K) játszódtott le. Mintegy 30 perc után az **57a/58a** arány (~2/3) nem változott, ami egy egyensúlyi állapot beállítására utal.

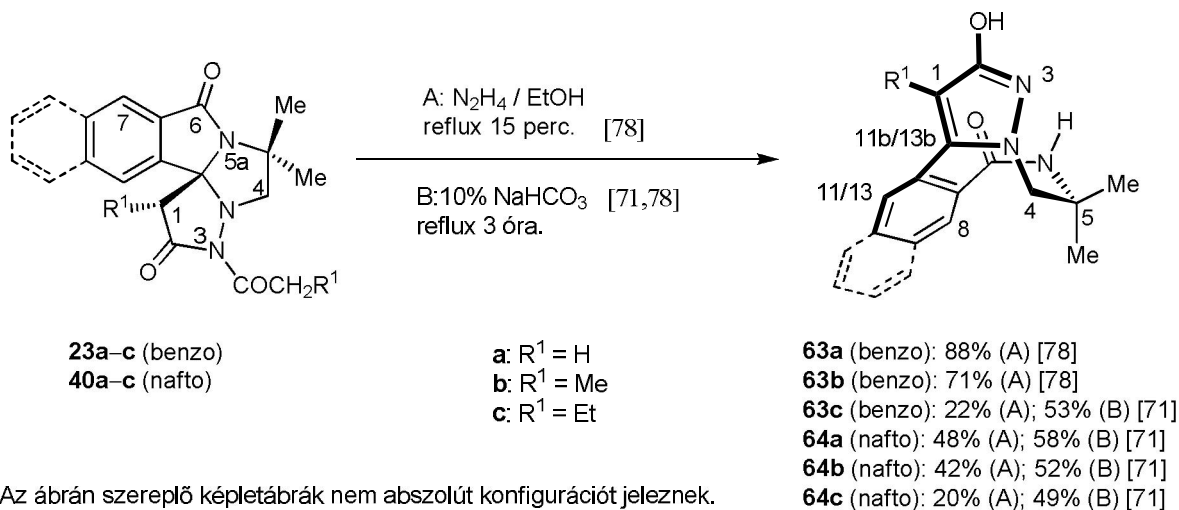
Mivel a hipotetikus **57c** fenilszármazék izomerizációját kísérletileg nem lehetett nyomon követni, az **57a–c** **58a–c** reakciók energetikai viszonyait IEFPCM oldószermodell [79] alkalmazása mellett B3LYP / 6-31 G(d,p) módszerrel tanulmányoztam. A szerkezetek optimalizálása és az azt követő termokémiai számolások során az NMR kísérleteket reprezentáló dielektromos állandót ($\epsilon_{\text{DMSO}} = 46.70$) használatam. A számolt G értékek az R¹-csoport térigényével egyértelm összefüggést mutatnak (46.ábra), és jó összhangban vannak az **57a,b** modellek kísérletileg megfigyelt eltér izomerizációs készségével, valamint az intermedierként feltételezett **59c** 1-fenil-szubsztituált, nem izolálható tetraciklus készséges gy r tágulásával (**59c** **60c**: 45. ábra). A nem izolálható **57c** és **59c** tetraciklusok fokozott gy r tágulási készsége minden bizonnyal a jelent s térigény 1-fenil szubsztituens és a hozzá térben közel lev

kondenzált aromás gy r *per* helyzet hidrogénje között fellép tasztító kölcsönhatásra vezethet vissza.

3.1.4. Tetraciklusos triazapentaleno[3a,3-a]indének és pentaciklusos triazabenzof[pentaleno[3a,3-a]indének konformációs kiralitással rendelkező pirazolo[1,5-d]benzo[f][1,4]diazocinokhoz és pirazolo[1,5-d]nafto[2,3-f][1,4]diazocinokhoz vezető gy r transzformációs reakciói. [71, 78].

Az el z alfejezetben tárgyalt, izolálható, ill. csak reaktív intermediereként megjelen triazaindeno[3a,3-a]indének (56a–c) pirazolobenzodiazoninokhoz vezető *transz*-annuláris gy r tágulási reakcióit ki kívántuk terjeszteni a triazapentaleno[3a,3-a]indénekre és triazabenzof[pentaleno[3a,3-a]indénekre is, melyek analóg átalakulásai új, biológiai szempontból is érdekl désre számottartó közepes tagszámú gy r rendszerek [80], nevezetesen pirazolo[1,5-d]benzo[f][1,4]diazocinok és pirazolo[1,5-d]nafto[2,3-f][1,4]diazocinok felé nyithatnak utat. A közepes tagszámú gy r rendszerek potenciális biológiai aktivitásuk, els sorban a központi idegrendszerre gyakorolt hatásuk [80a] mellett azért is érdekes vegyületek, mert el állításuk gyakran nehézségekbe ütközik komoly kihívás elé állítva a szintetikus vegyészt. Sok esetben a nyíltláncú prekursorok jelent s entrópia-csökkenéssel járó közvetlen ciklizációja nem bizonyul elég hatékornak. Ha a nyíltláncú komponens(ek) konformációja bizonyos mértékig rögzített, az entrópia-effektus kisebb mértékben érvényesül, és a közepes tagszámú gy r képz dése kedvez bbé válik [81]. Éppen ezért, számos közepes tagszámú gy r rendszer szintézisét alkalmasan megválasztott, általában öt- és hattagú gy r ket tartalmazó heterociklusok gy r tágulási reakcióival oldották meg [82]. Jellegzetes eljárásokként említhet k, hogy indol részletet is magában foglaló policiklusos gy r rendszer oxidációs hasításával [82a–c] vagy 1-[2-(-aminoalkil)-fenil]-azetidín-2-onok savkatalizálta intramolekuláris transzacionálissal [82d] végrehajtott gy r tágulási reakciókkal jutottak különféle, néhány esetben biológiai vizsgálatokban sikerrel tesztelt [82b,c] benzodiazocinokhoz és benzodiazoninokhoz. Ezek a példák is jelzik, hogy a közepes tagszámú heterociklusos vegyületek kémiájának továbbfejlesztésében különösen fontos a *transz*-annuláris gy r tágulások lehetséges körének a kib vítése, és a velük kapcsolatos szerkezet-reaktivitás összefüggések feltárása.

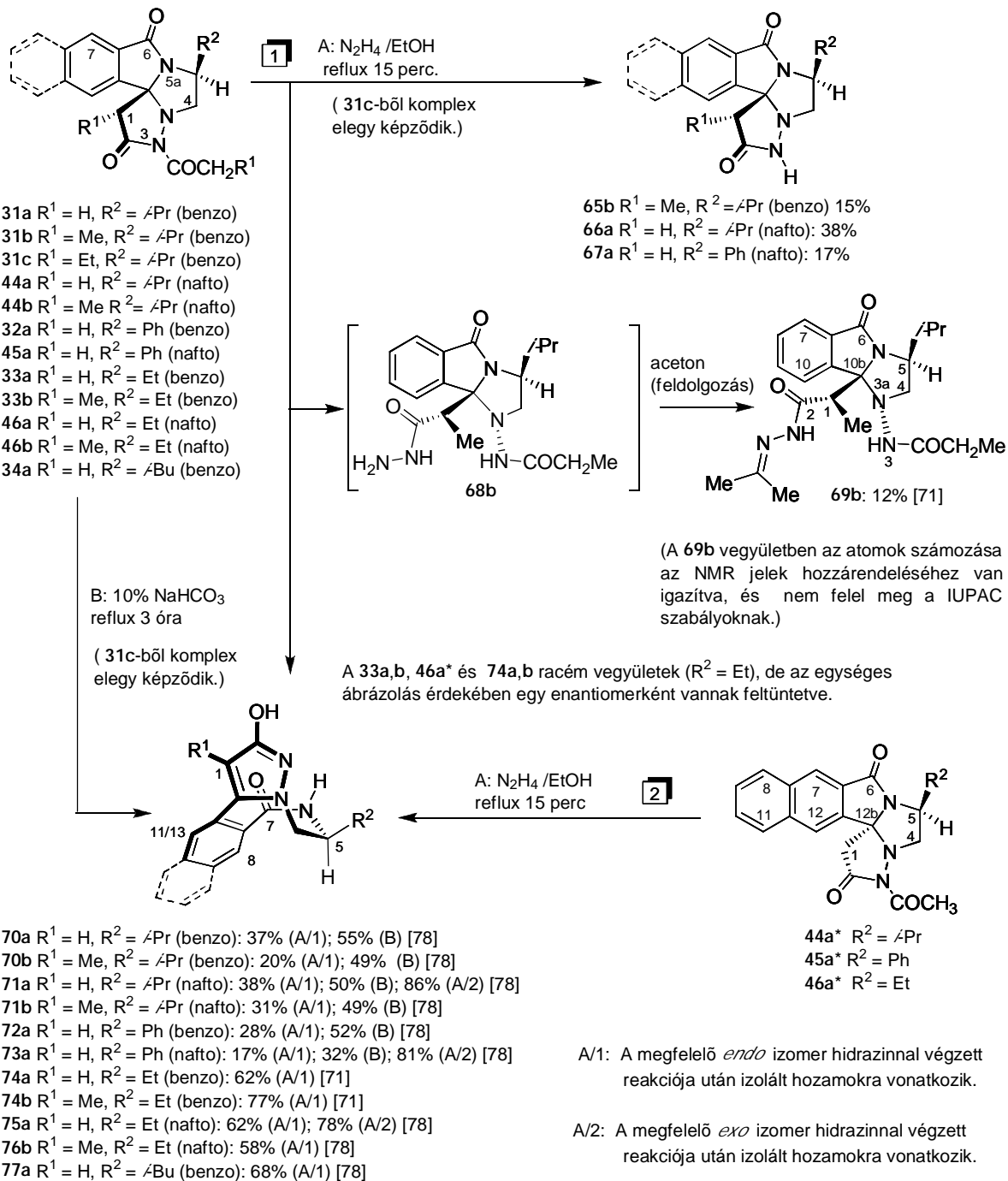
Az 5,5-dimetil-szubsztituált tetra- és pentaciklusokat forró etanolban rövid ideig (15 perc) hidrazinnal reagáltatva (“A” módszer) egy lépésben kaptuk meg a megfelelő pirazoldiazocinokat (63a–c, 64a–c: 47. ábra) [71, 78], 3-as helyzetben dezacilezett laktámokat egy esetben sem tudtunk izolálni. Mivel a 63c és a 64a–c vegyületek, különösen az etil-szubsztituált származékok (63c és 64c) kitermelése viszonylag alacsony volt, a 23c és 40a–c kiindulási anyagok reakcióit 10% NaHCO₃ reagenssel (“B” módszer) is elvégeztük, így a kitermelésekben némi javulás volt tapasztalható (47. ábra).



47. ábra

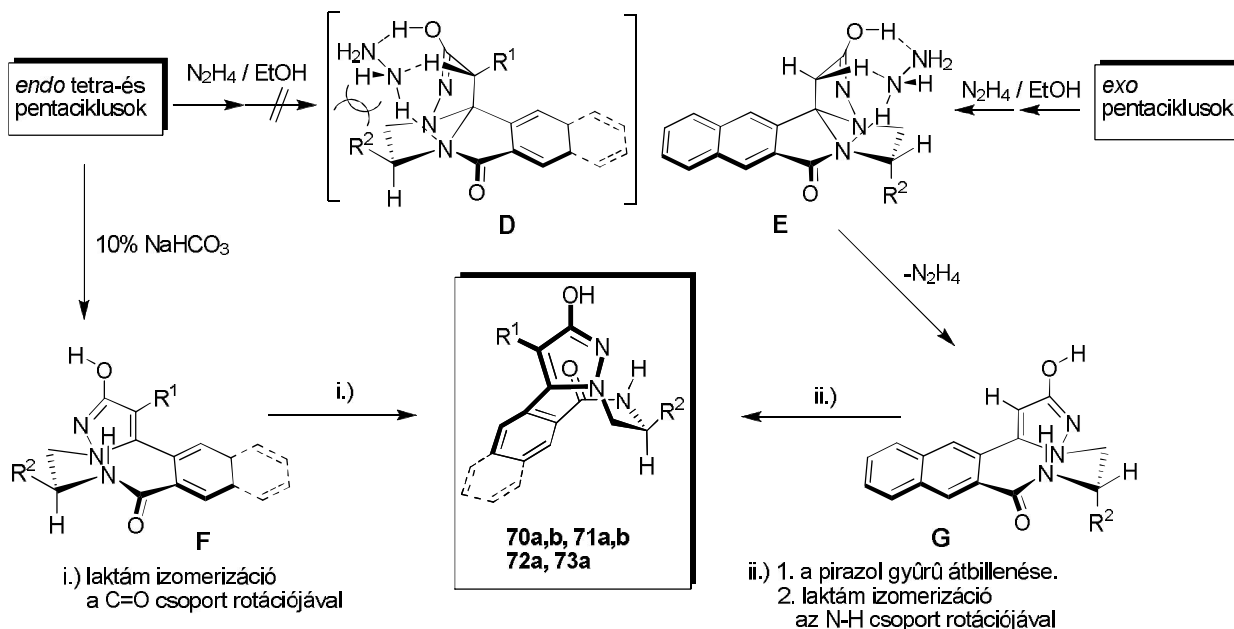
A hidrazinnal és nátrium hidrogénkarbonáttal elvégzett reakciókat kiterjesztettük egy sor, az 5-ös helyzetben monoszubsztituált tetra- és pentaciklusra, közöttük *endo-exo* diasztereomer párokra is (48. ábra) [71, 78]. Mivel ezek többsége az el z fejezetben tárgyalt diasztereoselektív gy r transzformációk eredményeképp optikailag aktív formában állt rendelkezésre, a termékek közül jónéhányan centrális kiralitással, és a gy r rendszer térszerkezetéb l következőn konformációs kiralitással is rendelkeznek. A **31–34** típusú tetraciklusos– és a **44–46** típusú pentaciklusos *endo* diasztereomereknek az etanol forrpontján hidrazinnal kivitelezett reakciói (“*A*” módszer) többnyire jóval alacsonyabb hozammal szolgáltatták a megfelelő pirazolidiazocinokat, mint az 5,5-dimetil-szubsztituált **23a–c** és **40a–c** vegyületek azonos körülmények között végrehajtott, 47. ábrán szerepl reakciói. Ez alól érdekes módon kivételt képeznek az R² = etil- és izobutil csoportot tartalmazó prekursorok gy r transzformációi, melyek viszonylag jó termeléssel (58–77%) vezettek a kívánt termékhez (**74a,b**, **75a,b** és **75a**: 78. ábra). Az 1-etil-szubsztituált **31c** tetraciklusos prekuzorral végzett reakció után csak sok komponensb l álló termékelegyhez jutottunk. A **31b** tetraciklus (R¹ = Me, R² = *i*-Pr) reakcióját követ en a várt **70b** (20%) mellett a **65b** dezacilezett terméket (15%) és az acetonnal végzett feldolgozásnak köszönhet en a **69b** hidrazont (12%) sikerült izolálnunk. Utóbbi nyilván a pirazol gy r hasadásával képz d **68b** savhidrazid viszonylag jól kristályosodó származéka. A pirazol gy r hasadása lényegében megfelel a Körmendi és munkatársai által feltételezett **CXIIIa,b** karbonsavakhoz vezet hidrolízisnek (16. ábra) [27]. A nem kívánt mellékreakciók egyik típusára utaló analóg hidrazidot a többi reakció után nem tudtunk semmilyen formában azonosítani. Külön figyelmet érdemel, hogy a **44a***, **45a*** és **46a*** *exo* diasztereomerek hidrazinnal kivitelezett, dezacetilezéssel egybekötött gy r tágulása jobb termeléssel adja ugyanazokat a pirazolidiazocinokat (**71a**, **73a** és **75a**: 48. ábra), mint a **44a**, **45a** és **46a** *endo* diasztereomerek azonos körülmények között végrehajtott reakciói.

Szintén a **31c** kivételével az *endo* szerkezet tetra- és pentaciklusok gy r tágulását forró 10% NaHCO₃ oldattal (“*B*” módszer) sikerült megvalósítani 50% körüli hozamokkal (48. ábra). Spektroszkópai vizsgálatok (¹H-NMR) szerint a további, összesen mintegy 50%-ot kitev termékelegyet a tetra- és pentaciklusok laktám részleteinek hasadásából származó karbonsavak és egyéb azonosítatlan komponens alkotják, melyek elválasztását eddig nem sikerült megoldanunk.



48. ábra

Az "A" és "B" módszereknek az *endo* diasztereomerek átalakításaiban mutatott eltér hatékonyságát, valamint a **44a/44a***, **45a/45a*** és **46a/46a*** *endo/exo* diasztereomer párok hidrazinnal végzett reakcióiban tapasztalt jellegzetes szubsztrátszelektivitást a **D** és **E** típusú komplexeknek (49. ábra) az R²-csoport térigényét l és orientációjától függ eltér stabilitásával értelmeztük [71]. E komplexekben lehet ség nyílik arra, hogy a dezacilezett pirazol iminohidrin tautomerje által hidrogén-kötéssel rögzített hidrazin szimultán sav- és bázis katalizátorként m ködve egy lépésben idézze el az (*E*)-laktám részletet tartalmazó nyolctagú gy r kialakulását, miközben megtörténik a pirazol gy r aromatizációja.

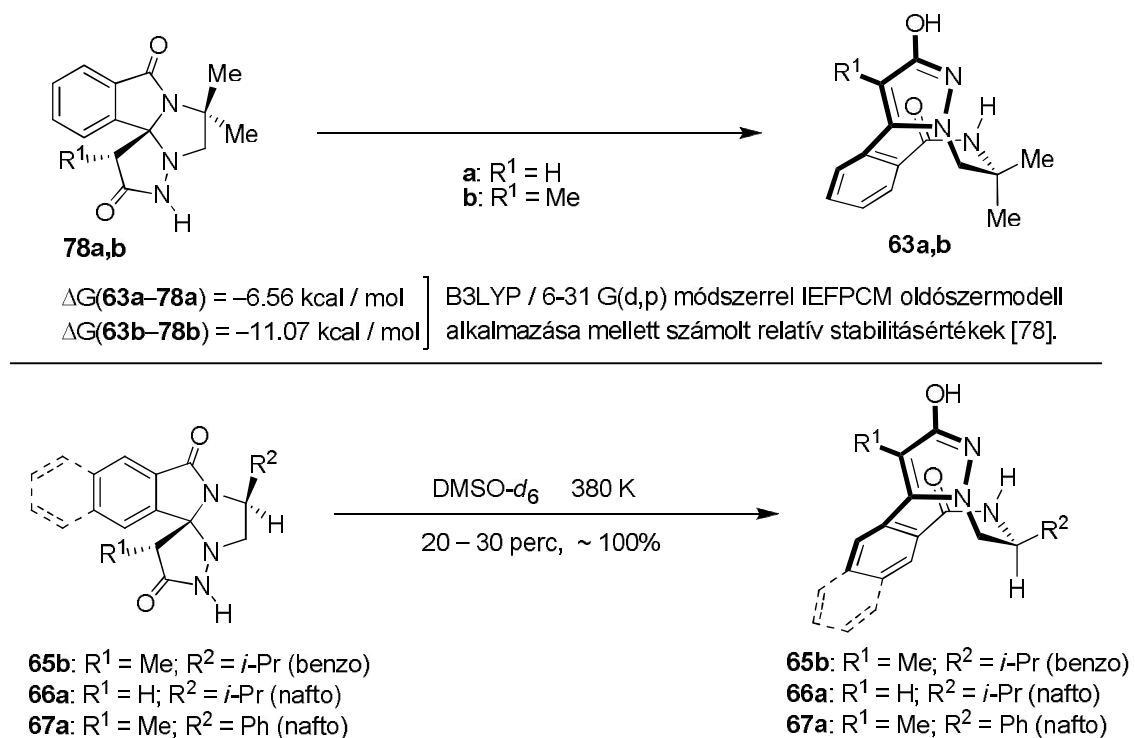


49. ábra

A **D** típusú komplexek *endo* diasztereomerekből történő képzését a nagy térkitöltés és a vázhoz közvetlen kapcsolódó szénatomon már elágazó R^2 -csoportok ($\neq Pr$, Ph) minden bizonnyal gátolják, míg az *exo* diasztereomerekből az **E** típusú komplexek képzését elvileg sokkal kevésbé akadályozzák. A **44a***, **45a*** és **46a*** *exo* diasztereomerek hidrazinnal kiváltott, fentebb már tárgyalt reakcióinak viszonylag magas hozammal járó szelektivitása kielégítően értelmezhető az **E** típusú komplexek képzésének előnyös kialakulásával. Az így keletkezett (*E*-laktámok (**G**)) a pirazol gyűrű átbillenését követően az NH csoport rotációjával végbemenő laktám-izomerizációval alakulnak a (*Z*-laktám részletet tartalmazó végtermékké (49. ábra). Mivel a **D** típusú komplexek kialakulása szterikusan gátolt, az *endo* diasztereomerek képzésének előnyös kialakulása hidrazin jelenlétében valószínűleg leggyakrabban protontranszfer lépéseken keresztül történik, de a határozott nukleofil tulajdonsággal rendelkező reagens az ötagú, feszült laktám gyűrűket is hasítja, és további egyéb lépések is minden bizonnyal lejárásznak csökkentve a céltermék pirazolidiazocinok kitermelését. Érdekes módon az $R^2 =$ etil és izobutil csoportokkal szubsztituált tetra- és pentacyclicsok képzési reakciói még hidrazinnal is viszonylag magas kitermeléssel mentek végbe, aminek egy valószínű értelmezése azon alapulhat, hogy a vázhoz közvetlen kapcsoló metilén szénatomon levő metil, ill. izopropil csoportok ($R^2 = Et$, ill. $\neq Bu$ esetén) a gyűrű rendszerből kifelé orientálódnak, kisebb mértékben zavarva csak a **D** típusú komplex kialakulását. Ide kívánczik, hogy a **23** és **40** típusú geminális dimetil-szubsztituált tetra- és pentacyclicsok hidrazinnal kiváltott reakciói (49. ábra) alapján lehetségesnek tűnik, hogy egy 5-*endo* helyzetben levő kisebb méretű szubsztituens nem gyakorol jelentős gátlást egy **D** és **E** komplexekkel analóg reaktív intermedier képzésére. Az *endo* diasztereomereknek 10% $NaHCO_3$ -tal kiváltott reakcióiban magát a gyűrű nyílást valószínűleg a kis térigényű hidroxidion által katalizált protontranszfer segíti elő. Utóbbi folyamat természetesen bármely itt tárgyalt reakcióban kaphat kisebb-nagyobb szerepet.

Felvetődik az a kérdés, hogy míg a triazaindenoindének hidrazinnal kiváltott reakciói jó hozammal adtak egyszerű dezacilezett terméket (**56a,b**, **57a,b**; 45. ábra), a triazapentalenoindének reakcióinak vizsgálata során csak három esetben talákoztunk hasonló jelenséggel, az izolálható **65b**, **66a** és **67a** dezacilezett laktámok hozama ekkor is alacsony volt (48. ábra). Mint az **57** és **58** típusú izomerizációk esetén is (46. ábra), elvégeztem a **23a,b** tetracyclicsok dezacilezéséből levezethető **78a,b** nem izolált, hipotetikus modellek **63a,b**

vegyületekhez vezet izomerizációjára az összehasonlító energetikai számolásokat B3LYP / 6-31 G(d,p) módszerrel IEFPCM oldószermodell alkalmazása mellett (50. ábra) [78]. Az **57**–**58** típusú folyamatokkal való összevetés céljából a szerkezetek optimalizálása és a termokémiai adatok számolása is $\epsilon = 46.70$ dielektromos állandó használata mellett történt. A számolt G értékek az R^1 -csoport téregényével itt is a várt összefüggést mutatják (50. ábra), de az **57a,b**–**58a,b** reakciókra kapott adatokkal ($G = -0.59$ kcal/mol és -1.95 kcal/mol; 46. ábra) összevetve az is egyértelműen látszik, hogy a három ötagú és egy hattagú gyűrű kondenzációjával felépült triazapentalenoindén váz (pl. **78a,b**) jóval nagyobb belső feszültséggel rendelkezik, mint a két ötagú- és két hattagú gyűrű kondenzációjával összeállt triazaindenoindén váz (pl. **57a,b**; 46. ábra), és ez indokolhatja, hogy előbbiekek reakciói után kisebb eséllyel izolálhatóak egyszerű dezacilezett intermedierek. Az izolálható **65b**, **66a** és **67a** dezacilezett laktámok továbbalakulása az "A" módszer körülményei között a fentebb tárgyalt okok miatt kinetikailag gátolt folyamatnak tekinthető. Ezzel a nézetettel összhangban $^1\text{H-NMR}$ mérésekkel kimutatható volt (oldószer: $\text{DMSO-}d_6$), hogy ezek a vegyületek magas hőmérsékleten (380 K) mintegy 20–30 percen belül gyakorlatilag teljes mértékben átalakulnak a megfelelő pirazolodiazocinná (50. ábra). Valószínűleg legkínesebb okokra vezethető vissza az a tapasztalat is, hogy a 360–370 K hőmérséklet alatt felvett spektrumok szinte alig mutattak valami átalakulást.



50. ábra

A tárgyalt gyűrűtranszformációs reakciókban érintett vegyületek pontos szerkezetét elsősorban ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR mérésekkel határoztam meg, a **34a** triazapentalenoindén [70], a **62a,b** diacetilezett pirazolodiazoninok [78] és a **64c** pirazolodiazocin [71] szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós analízis is megerősítette. A dolgozatban az NMR módszerekkel történt szerkezetmeghatározás legfontosabb lépéseiről adok az alábbiakban egy áttekintést.

A triazapentalenoindén alapvázára leginkább jellemző mért ^{13}C -NMR adat a C10b(benzo)/C12b(nafto) vonal 80–90 ppm körüli eltolódása. Ennek ismeretében a kétdimenziós ^1H - ^{13}C -HMBC spektrumokban jelentkező keresztcsúcsok alapján egyértelműen azonosítható az aromás gyűrűn levő H10(benzo)/H13(nafto) atomtól származó dublett/szingulett. A H1_{ero} proton

jelének egyértelmű azonosítása a H10/H13 protonokkal való NOE kölcsönhatásokon keresztül történt. A H10/H11 proton és az R¹-csoport protonjai között mért NOE bizonyítja utóbbi *exo* orientációját. A 40. és 41. ábrán szereplő **30–34**, **38** és **44–46** típusú *endo* diasztereomerekben a H1 *endo* proton és az R²-csoport protonjai között detektált NOE kölcsönhatásokból (4–8%) lehetett következtetni a relatív konfigurációra. Szintén a 40. és 41. ábrán szereplő **35a***, **38a***, **44a***, **45a*** és **46a*** *exo* diasztereomerekben relatív konfigurációjukkal összhangban a H1 *endo* proton és a H5-, valamint a H4 *endo* protonok között lehetett NOE kölcsönhatást (2–4%) mérni. Jellemző módon a térben közel levő 6-oxo csoport anizotróp hatásának következtében az *exo* izomerekben az R² csoport CH- vagy CH₂ jelei 0.7–1.2 ppm értékkel az alacsonyabb tér irányában tolódtak el a megfelelő *endo* izomer azonos jeleihez képest. A **69b** hidrazon konstitúcióját bizonyítják többek között a 43.0 ppm-nél és 97.2 ppm-nél megjelenő C1 és C10b jelek és az ¹H-¹⁵N-HMBC spektrum alapján azonosított öt nitrogén jel [$\delta(\text{NH}_{3\text{liq}}) = 0$ ppm értékhez viszonyítva [ppm]: 308 (=N–NH); 171 (=N–NH); 153 (N3); 125 (N5a); 99 (N3a)]. Utóbbiak azonosítását a kétdimenziós spektrumban megjelenő korrelációs keresztcsúcsok segítségével végeztem el. Így pl. a triciklusos vázban levő N3a atomtól származó jel hozzárendelése a H1-, 3NH-, H4_{exo}, H4_{endo} és H5 atomokkal mutatott korrelációk alapján történt (az *endo* jelölés itt az *f*Pr csoporthoz viszonyított *cis* helyzetre utal). Mindemellett az ¹H-¹³C-HMBC spektrumban ugyanezek a protonok keresztcsúcsot adnak a C10b atommal, ami további korrelációkat mutat a H10 protonnal és az 1-metil csoport protonjaival is. A vegyület 48. ábrán feltüntetett relatív, s ebből következően abszolút konfigurációját bizonyítják többek között az izopropil csoport CH protonja és a H1 proton között, valamint a 3NH és H4_{exo}-protonok között mérhető NOE kölcsönhatások (4–9%).

Az **58a–c** és **62a–c** pirazolodiazoninok vázszerkezetére jellemző vicinális proton-proton csatolások megfelelnek a **62a,b** diacetilszármazékok esetében egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott konformációnak. A kilenc tagú gyűrűben az N3a, C4, C5, C6 és N7 atomokat magában foglaló, székalkathoz hasonló konformációban rögzített részlet jelenlétét igazolják a transz diaxiális kölcsönhatásokra jellemző ³J(H4_{ax}, H5_{ax}), ³J(H5_{ax}, H6_{ax}) és ³J(7NH_{ax}, H6_{ax}) csatolási állandók (10–12 Hz), valamint a H4_{ax} és H6_{ax} protonok között detektált NOE értékek (6–8%). Az **58a–c** és **62a–c** vegyületekre mért ¹H-¹³C és ¹⁵N-NMR paraméterek a pirazol gyűrű aromás szerkezetére utalnak. Ezek közül a leginkább jellemzők az N3- és N3a atomok ¹H-¹⁵N-HMBC spektrumban azonosított jeleinek eltolódása (274 ± 14 ppm, ill. 182 ± 2 ppm) [78]. Az aromás pirazol gyűrű jelenlétét a pirazolobenzodiazocinokban is első sorban az N3- és N3a atomok jeleinek az előbb említett tartományokban található eltolódása támasztja alá. Ennek a gyűrű rendszernek az alapszerkezetét a **64c** nafto-kondenzált dimetilszármazék (47. ábra) egykristály röntgendiffrakciós analízise egyértelműen igazolta [71]. A **63a–c** és **64a,b** vegyületekre mért, a vázszerkezetre nézve diagnosztikus ¹H-¹³C és ¹⁵N-NMR paraméterek [$\delta(2\text{OH})$: 9.7 ± 0.2 ppm, $\delta(7\text{NH})$: 7.8 ± 0.2 ppm, $\delta(\text{H4}_{\text{exo}})$: 3.75 ± 0.05 ppm, $\delta(\text{H4}_{\text{endo}})$: 3.50 ± 0.05 ppm, ²J(H4_{endo}, H4_{exo}): 15.3 ± 0.3 Hz, $\delta(5\text{CH}_3_{\text{exo}})$: 1.34 ± 0.02 ppm, $\delta(5\text{CH}_3_{\text{endo}})$: 1.14 ± 0.02 ppm, $\delta(\text{C4})$: 56.1 ± 0.05 ppm, $\delta(\text{C5})$: 54.9 ± 0.1 ppm, $\delta(\text{C7})$: 171.2 ± 0.3 ppm, $\delta(5\text{CH}_3_{\text{exo}})$: 29.6 ± 0.1 ppm, $\delta(5\text{CH}_3_{\text{endo}})$: 29.2 ± 0.1 ppm, $\delta(\text{N3})$: 273 ± 4 ppm, $\delta(\text{N3a})$: 182 ± 1 ppm, $\delta(6\text{NH})$: 138 ± 1 ppm] (oldószer: DMSO-*d*₆) jó egyezést mutatnak a **64c** vegyületre mért megfelelő adatokkal [71] elegendő bizonyítékként szolgálva a szerkezeti analógiára. Az 5-ös helyzetben monoszubsztituált pirazolodiazocinokra (**70a,b**, **71a,b**, **72a**, **73a**, **74a,b**, **75a,b**, **77a**: 48. ábra) mért ¹H-¹³C és ¹⁵N-NMR paraméterek [$\delta(2\text{OH})$: 9.7 ± 0.2 ppm, $\delta(7\text{NH})$: 8.1 ± 0.2 ppm, $\delta(\text{H4}_{\text{endo}})$: 4.05 ± 0.05 ppm (R² = alkil) és 4.32 ± 0.01 ppm (R² = Ph), $\delta(\text{H4}_{\text{exo}})$: 3.80 ± 0.05 ppm (R² = alkil) és 4.22 ± 0.02 ppm (R² = Ph), $\delta(\text{H5})$: 3.25 ± 0.02 ppm (R² = alkil) és 4.87 ± 0.02 ppm (R² = Ph), ²J(H4_{endo}, H4_{exo}): 13.6 ± 0.4 Hz, ³J(H4_{endo}, H5): 10.3 ± 0.3 Hz, ³J(H4_{exo}, H5): 4.7 ± 0.2 Hz, ³J(7NH, H5): 9.4 ± 0.1 Hz, $\delta(\text{C4})$: 56.4 ± 0.2 ppm, $\delta(\text{C5})$: 57.6 ± 0.2 ppm, $\delta(\text{C7})$: 171.7 ± 0.3 ppm, $\delta(\text{N3})$: 273 ± 3 ppm, $\delta(\text{N3a})$: 183 ± 3 ppm, $\delta(7\text{NH})$: 128 ± 2 ppm] (oldószer: DMSO-

d) szintén összhangban vannak az aromás pirazol- és a kádalkatú [1,4]diazocin gy r jelenlétével. A kádalkatú nyolctagú gy r höz kapcsolódó R²-csoport *exo* pozícióját a következő protonpárok között mért NOE kölcsönhatások igazolták: H5–H8 (2-3%); H4_{endo}–H5 (12-14%); H4_{endo}–H11(benzo kondenzált)/H13(nafto kondenzált) (3-5%); H4_{exo}–NH (4-6%) [71].

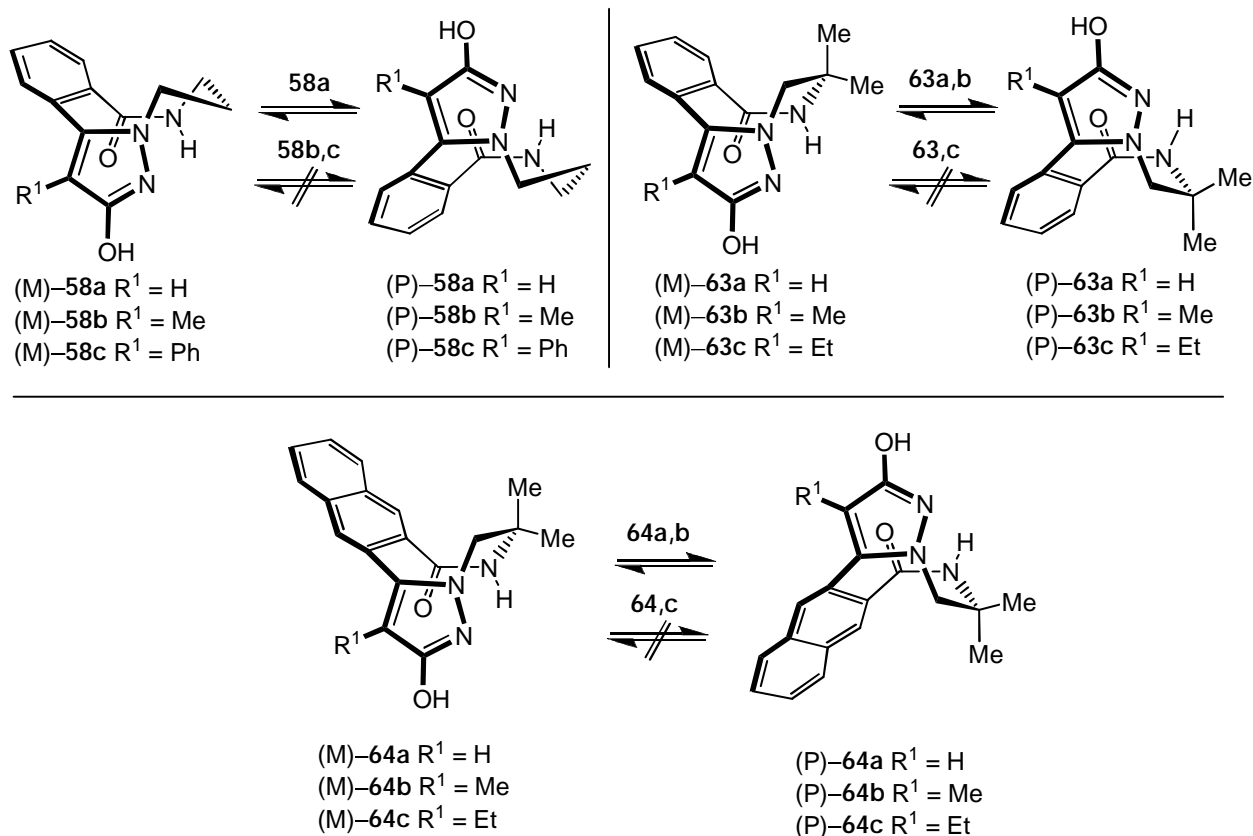
3.1.5. *Konformációs kiralitással rendelkező pirazolo[1,5-d][1,5]diazoninok és pirazolo[1,5-d][1,4]diazocinok racemizációval járó gy r inverzióinak vizsgálata. [71, 78].*

A közepes tagszámú gy r rendszerek változatos konformációs viszonyai mindig is az érdeklés homlokterében álltak. Az irodalom érdekes példákat említ a közismerten potenciális CNS-aktivitással rendelkező benzodiazepinek és benzotriazepinek konformációs analízisére és molekuladinamikai viselkedésére. A H mérsékletfüggő NMR (Dinamikus NMR, rövidítése DNMR) mérésekkel és elméleti modellezéssel széles körben tanulmányozták a kádalkatú, viszonylag flexibilisnek mutató héttagú gy r k konformációs mozgását [80b, 83]. Számos közlemény számol be a nagyobb mértékű flexibilitással jellemezhető benzodiazocinok és benzodiazoninok konformációs viszonyainak kísérleti- és elméleti módszereket egyaránt alkalmazó molekuladinamikai vizsgálatáról is [82b, 84], de további kondenzált gy r t tartalmazó közepes tagszámú heterociklusok konformációs viszonyairól kevesebb információ áll rendelkezésre [85]. Ezen a téren némileg hiánypótlónak számítanak a fentebb tárgyalt, konformációs kiralitással rendelkező pirazolo[1,5-*d*][1,5]diazoninok és pirazolo[1,5-*d*][1,4]diazocinok gy r inverziójának vizsgálata során összegyűjtött kísérleti információk és az ebből elméleti módszerekkel levonható következtetések, melyekről ebben az alfejezetben számolok be.

Térszerkezetük felderítésével párhuzamosan vizsgáltam a csak konformációs kiralitással rendelkező **58a–c** pirazolodiazoninok és az 5,5-dimetil-szubsztituált pirazolodiazocinok (**63a–c**, **64a–c**) racemizációval járó gy r inverzióját is (51 ábra). A különböző h mérsékleteken felvett ¹H-NMR spektrumokban (oldószer: DMSO-*d*₆) a nem síkalkatú vázakban levő CH₂ csoportok diasztereotóp protonjaitól származó jelek összeolvadása az ún. koaleszcencia h mérsékleten (T_{koal}) figyelhető meg, mivel a felgyorsult gy r inverzió következtében a kémiai környezetük kiátlagolódik. Ekkor a folyamat oly mértékben felgyorsul, amit a spektrométer idő szerinti felbontásban nem tud követni, és egy síkalkatú molekulára jellemző spektrum detektálható. A koaleszcencia h mérsékletet és a diasztereotóp csoportoktól származó jelek frekvenciában mért eltolódáskülönbségét paraméterként felhasználó Eyring egyenlet segítségével megkapható egy adott gy r inverzió aktiválási szabadentalpiája [86].

Az **58a** vegyület (R¹ = H) gy r inverziója már 60 °C-on oly mértékben felgyorsult (T_{koal} = 333 K), hogy a szobah mérsékleten felvett spektrumban leginkább szétvált H4_{eq} és H4_{ax} jelek (Δν = 300 Hz) is teljes mértékben összeolvadtak. Ezeket a paramétereket az Eyring egyenletbe behelyettesítve 15.8 kcal/mol adódott, mint kísérleti aktiválási szabadentalpia (ΔG_{exp}[‡], 5. táblázat). Ezzel szemben az **58b,c** analogonok (R¹ = Me, ill. Ph) diasztereotóp metilén protonjaitól származó jelek 370 K h mérsékleten még csak kiszélesedést sem mutattak, vagyis az 1-es helyzetben nagyobb térkitöltésű szubsztituensek a teljes váz flexibilitását gyakorlatilag megszüntetik. A vizsgált kilenc tagú gy r rendszerrel ellentétben a **63a,b** pirazolodiazocinok (R¹ = H, ill. Me) konformációs stabilitása nem sokkal különbözik egymástól, ugyanis a szobah mérsékleten szeparált H4_{endo} és H4_{exo} jelek (Δν = 140 Hz) összeolvadása nagyon hasonló h mérsékleten volt megfigyelhető [T_{koal} = 355 K (**63a**) és 360 K (**63b**)] [78], de a **63c** 1-etilszármazék már teljesen merevnek mutatkozott [71]. A diasztereotóp protonok jelei 380 K h mérsékleten még csak ki sem szélesedtek. Nem meglepő módon az 1-etil-szubsztituált nafto-kondenzált analóg (**64c**) DNMR vizsgálata szintén teljesen merev szerkezetről tanúskodott [71]. A **64a** és **64b** modellekre mért T_{koal} értékek (368 K és 376 K) azt mutatják, hogy a kondenzált

naftalin gy r némileg csökkenti a pirazolodiazocin váz flexibilitását, bár az 1-metil szubsztituens ennek a gy r rendszernek sem blokkolja le az inverzióját. A megfelelő kísérleti adatok felhasználásával az Eyring egyenlet a **63a** és **63b** vegyületekre 17.9 kcal/mol és 18.2 kcal/mol, a **64a** és **64b** vegyületekre 18.6 kcal/mol és 19.0 kcal/mol aktiválási szabadenergia értékeket szolgáltatott (5. táblázat). Koaleszcencia hőmérséklet hiányában az **58b,c**, a **63c** és a **64c** modellekre $\Delta G_{\text{exp}}^{\ddagger}$ értékeket nem lehetett meghatározni.



Kísérleti adatok hiányában a (P) és (M) önkényesen használt jelölések az ábrán szereplő vegyületek esetén.

51. ábra

A gy r inverziók mechanizmusára elméleti modellezés segítségével próbáltam következtetni. Az egy lépésen keresztül történő racemizáció eleve kizárható volt, ugyanis belső tükörsíkkal rendelkező átmeneti állapotot egy esetben sem lehetett lokalizálni a potenciálfelületen az alkalmazott módszerekkel (Berny-féle gradiens optimalizálás [87], QST2- és QST3 analízisek [88]). Ehelyett két elvileg lehetséges mechanizmus intermedierjeinek és a megfelelő átmeneti állapotoknak (52. és 53. ábrák) az optimalizálását végeztem el B3LYP / 6-31G(d,p) számolásokkal IEFPCM oldószermodell alkalmazása mellett [78]. A lokális minimumokat (intermedierek) és nyeregpontokat (átmeneti állapotok) frekvenciaszámolással jellemeztem. Az előbbiekre és utóbbiakra kapott imaginárius frekvenciák száma nulla, ill. egy volt, ami megfelel a potenciálfelület stacionárius pontjaira vonatkozó kritériumoknak [89].

5. táblázat Az **58a–c**, **63a,b** és **64a,b** vegyületek gy r inverziójára (51–53. ábrák) mért koaleszencia hőmérsékletek (T_{koal} [K]) és kísérleti aktiválási szabadentalpia értékek ($\Delta G_{\text{exp}}^{\ddagger}$ [kcal/mol])^a, valamint a feltételezett alternatív "A" és "B" mechanizmusok (52. és 53. ábrák) lehetséges elemi lépéseire számolt elméleti aktiválási paraméterek ($\Delta G_{\pm n}^{\ddagger}$ [kcal/mol])^{b,c}

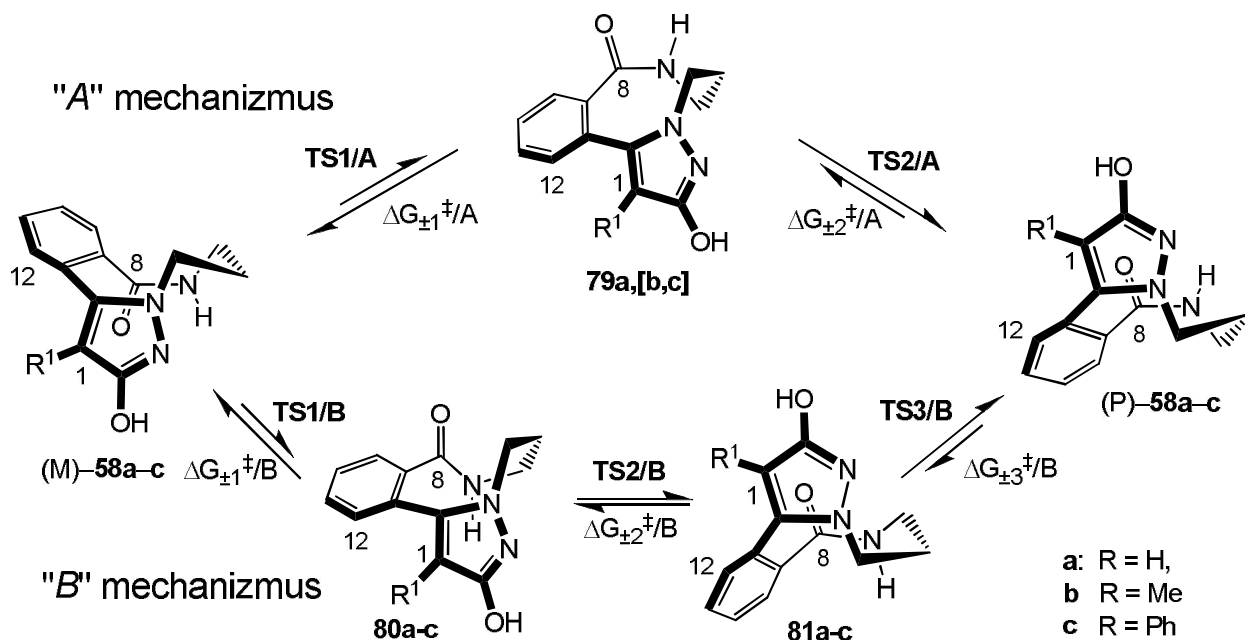
	T_{koal} [K]	$\Delta G_{\text{exp}}^{\ddagger}$	$\Delta G_1^{\ddagger}/A$	$\Delta G_2^{\ddagger}/A$	$\Delta G_1^{\ddagger}/B$	$\Delta G_2^{\ddagger}/B$	$\Delta G_3^{\ddagger}/B$
			$\Delta G_{-1}^{\ddagger}/A$	$\Delta G_{-2}^{\ddagger}/A$	$\Delta G_{-1}^{\ddagger}/B$	$\Delta G_{-2}^{\ddagger}/B$	$\Delta G_{-3}^{\ddagger}/B$
58a	333	15.8	13.3	2.2	19.7	21.8	17.9
			2.5	13.1	14.3	20.3	24.8
58b	– ^c	–	–	–	18.8	24.6	17.9
					10.7	24.9	25.6
58c	– ^d	–	–	–	18.9	25.1	18.0
					12.0	26.0	24.0
63a	355	17.9	–	–	14.6	17.1	10.3
					6.9	14.6	20.5
63b	360	18.2	–	–	16.5	17.9	10.5
					6.3	17.3	21.3
64a	368	18.6	–	–	14.0	17.6	10.8
					7.2	14.0	21.2
64b	376	19.0	–	–	16.9	18.1	11.4
					7.7	17.7	21.0

^a. A DNMR mérésekből (oldószer: DMSO-*d*₆) kapott T_{koal} és Δv paraméterek felhasználásával az Eyring egyenlettel számolt értékek.

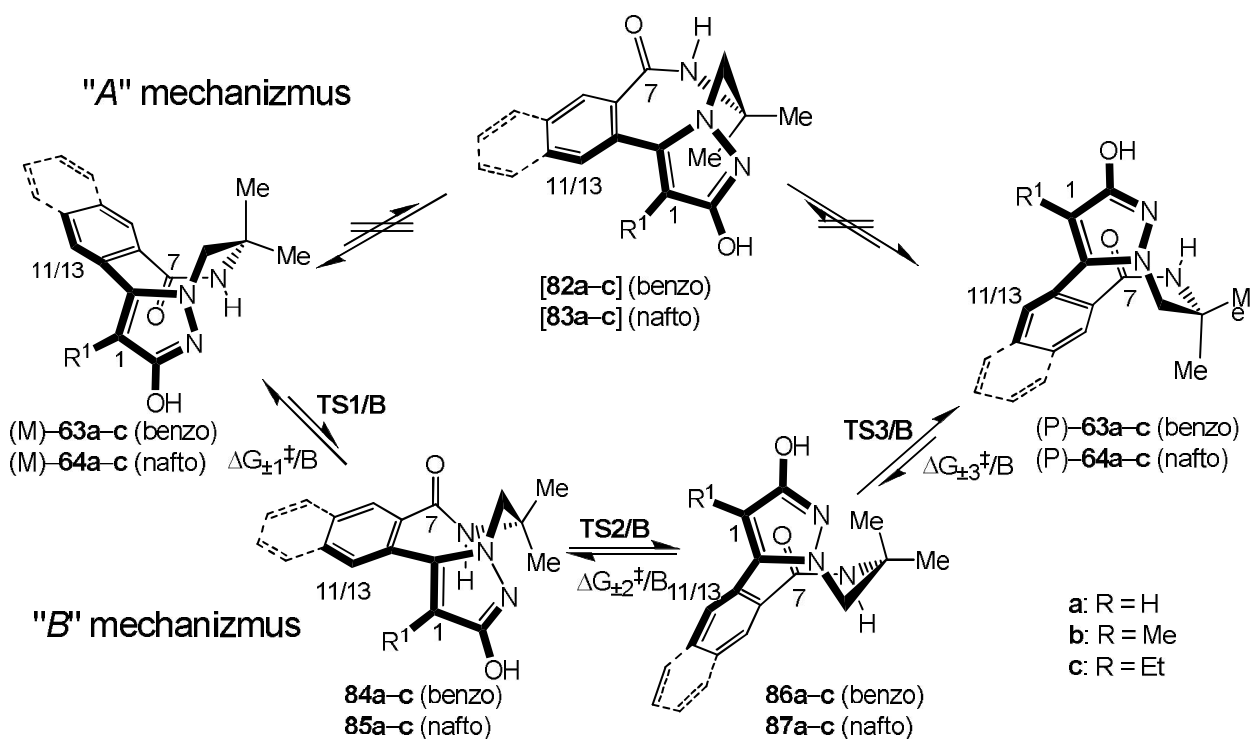
^b. A kísérleti körülményeket jól reprezentáló paramétert (DMSO, $\epsilon=46.70$) használva IEFPCM oldószermodell mellett B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel számolt értékek.

^c. Konvergencia problémák miatt a **63c** és **64c** 1-etil-szubsztituált modellek esetén nem sikerült az átmeneti állapotoknak megfelelő nyeregponthoz megtalálni a potenciálfelületeken.

^d. Koaleszencia nem volt megfigyelhető.



52. ábra



53. ábra

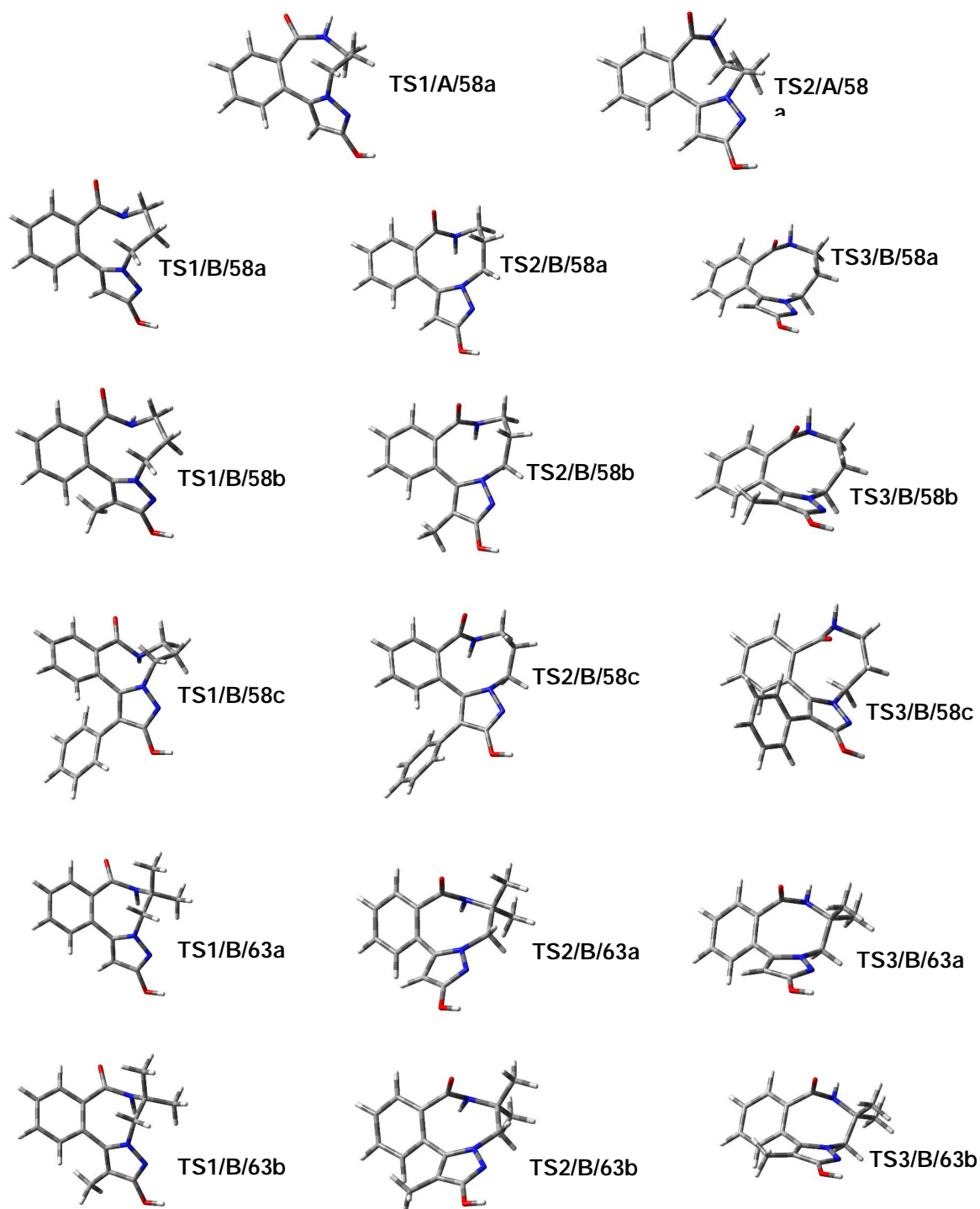
Az **58a-c** modellek racemizációjára elzetesen feltételezett kétlépéses mechanizmus szerint ("A" mech.: 52. ábra) a gy r inverzió a (*Z*)-laktám és a kondenzált pirazol gy r síkjának egymást követ átbillenésével történik. Az ellentétes irányban orientált laktám és pirazol egységeket tartalmazó, lokális minimumnak megfelel szerkezetet (**79a**) csupán az **58a** benzodiazonin esetén lehetett találni a potenciálfelületen. Az els átmeneti állapotban

(**TS1/A/58a**) a laktám részlet és a benzolgyűrű, a második átmeneti állapotban (**TS2/A/58a**) a pirazol egység kerül csaknem egy síkba a kondenzált aromás gyűrűvel (a megfelelő síkok által bezárt szögek: 4.4° , ill. 0.1°). (A számolt TS szerkezetek az 54. ábrán szerepelnek.) A nagyobb térkitöltés R^1 szubsztituensekkel sem analóg nyeregponthoz (**TS1/A/58b,c** és **TS2/A/58b,c**), sem lokális minimumnak megfelelő szerkezeteket (**79b,c**) nem lehetett találni a potenciálfelületen. Mindez kizárja az "A" mechanizmust a kísérletileg gyakorlatilag teljesen merevnek bizonyult **58b,c** vegyületek akár igen magas hőmérsékleten lejátszódó gyűrű inverziójának elvileg lehetséges mechanizmusai közül. A kétlépéses mechanizmus a **63a-c** pirazolidiazocinok gyűrű inverziójának értelmezésénél sem jöhet számításba (53. ábra), ugyanis **79** típusúhoz hasonló, ellentétesen orientált „Z”-laktám- és pirazol egységeket tartalmazó szerkezetek optimalizálása lokális minimum (**82a-c**) helyett a megfelelő globális minimumhoz (**63a-c**) vezetett. [Hasonlóan, a **79a** reális intermedierben a H1 atomot metil- vagy fenil csoportra cserélve a szerkezetek optimalizálása nem lokális minimumot (**79b,c**), hanem globális minimumot (**58b,c**) eredményezett (52. ábra).]

Az alternatív "B" mechanizmus szerint a teljes gyűrű inverzió két lokális minimumon és három átmeneti állapotban keresztül játszódik le (52. és 53. ábrák). Az első lépés a közepes tagszámú laktámnak az oxo-csoport rotációjával történő Z/E izomerizációja [(M)-**58a-c** **80a-c**, 52. ábra; (M)-**63a-c** **84a-c**, 53. ábra]. A következő lépésekben a pirazol gyűrű átbillenését [**80a-c** **81a-c**, 52. ábra; **84a-c** **86a-c**, 53. ábra] a laktámnak az NH csoport rotációjával járó E/Z izomerizációja követi [**81a-c** (P)-**58a-c**, 52. ábra; **86a-c** (P)-**63a-c**, 53. ábra]. Az átmeneti állapotoknak megfelelő szerkezetek (54. ábra) QST3/B3LYP/6-31G(d,p)/IEFPCM számolások eredményei, a paraméterként használt dielektromos állandó ($\epsilon = 46.70$) a DNMR mérések körülményeit reprezentálja (oldószer: DMSO-*d*₆). [Az 54. ábrán csak a benzo-kondenzált közepes tagszámú gyűrű rendszerek inverziójának átmeneti állapotai vannak feltüntetve, a **64a,b** nafto-kondenzált diazocinok racemizációjára kapott átmeneti állapotok megjelenésükben lényegi újdonságot nem hordoznak a **63a,b** benzo-kondenzált analogonok racemizációjára számolt **TS(1-3)/B** típusú szerkezetekhez képest.]

Mint ahogy fentebb már említettem, a **63c** és **64c** modellek esetén egyik **TS** szerkezetet sem sikerült lokalizálni, valószínűleg az inverzió elemi lépései során a számos szabadsági fokkal rendelkező etil csoport megfelelő belső koordinátáit nem sikerült helyesen rögzíteni. Az viszont bizonyosan elmondható, hogy az említett pirazolidiazocinok gyűrű inverzióját a különösen magasabb hőmérsékleten intenzív rotációt végző 1-etil szubsztituens gátolja, melynek szabadsági foka nagymértékben csökkenne a pirazol gyűrű átbillenésének a **TS2/B** típusú átmeneti állapotában.

A DFT számolások eredményei (5. táblázat) mutatják, hogy az **58a-c** diazoninok "B" mechanizmus szerint történő racemizációjának második lépésének, a pirazol gyűrű átbillenésének kell legyen a legmagasabb aktiválási gátat. A **TS2/B** típusú átmeneti állapotokat az R^1 -szubsztituens és a hozzá közel, a kondenzált aromás gyűrűn elhelyezkedő H12 atom között fellépő tasztító kölcsönhatás destabilizálja. A nagyobb térkitöltés $R^1 = \text{Me}$ és Ph csoportok jelenléte miatt a **TS2/B/58b** és **TS2/B/58c** átmeneti állapotok olyan magas energiagátakat képviselnek [$\Delta G_2^\ddagger/B = 24.6$ kcal/mol (**58b**) és 25.1 kcal/mol (**58c**): 5. táblázat], melyek a pirazol gyűrű átbillenését elvileg csak 500 K körül tennék lehetővé. Ezek a számolt értékek összhangban vannak az **58b** és **58c** vegyületek kísérletileg tapasztalt rendkívül merev vázszerkezetével. Mivel a **TS2/B/58a** szintén olyan magas energiagátat jelent ($\Delta G_2^\ddagger/B = 21.8$ kcal/mol, 5. táblázat), ami csak 450 K hőmérséklet körül válik leküzdhetővé, a "B" mechanizmus nem vehet számításba az **58a** pirazolidiazonin kísérletileg tapasztalt, természetesen könnyen kikényszeríthető gyűrű inverziójánál. Az "A" mechanizmusra elméletileg számolt aktiválási szabadentalpia értékek sokkal jobb egyezést mutatnak a DNMR mérésekből kapott kísérleti értékkel (5. táblázat).



54. ábra

Az "A" mechanizmus két lépésére számolt igen hasonló aktiválási szabadentalpia értékek szerint **58a** racemizációja során a két lépés sorrendje megfordítható, ugyanakkor a **63a,b** vegyületek "B" mechanizmus szerint lejátszódó racemizációjában a lépések sorrendje nem felcserélhető, mivel a **63a,b** **84a,b** laktám izomerizációk energetikai gátjai igen magasak [$\Delta G_{-3}^{\ddagger}/B = 20.5$ kcal/mol (**63a**) és 21.3 kcal/mol for (**63b**)], melyeken a gy r rendszer szintén csak 440–450K hőmérséklet körül juthat keresztül. A $\Delta G_{+1}^{\ddagger}/B$, $\Delta G_{+2}^{\ddagger}/B$ és a $\Delta G_{+3}^{\ddagger}/B$ értékek (5. táblázat) alapján tehát valószínűsíthető, hogy a **63a,b** vegyületek racemizációja a (*Z*)-laktám

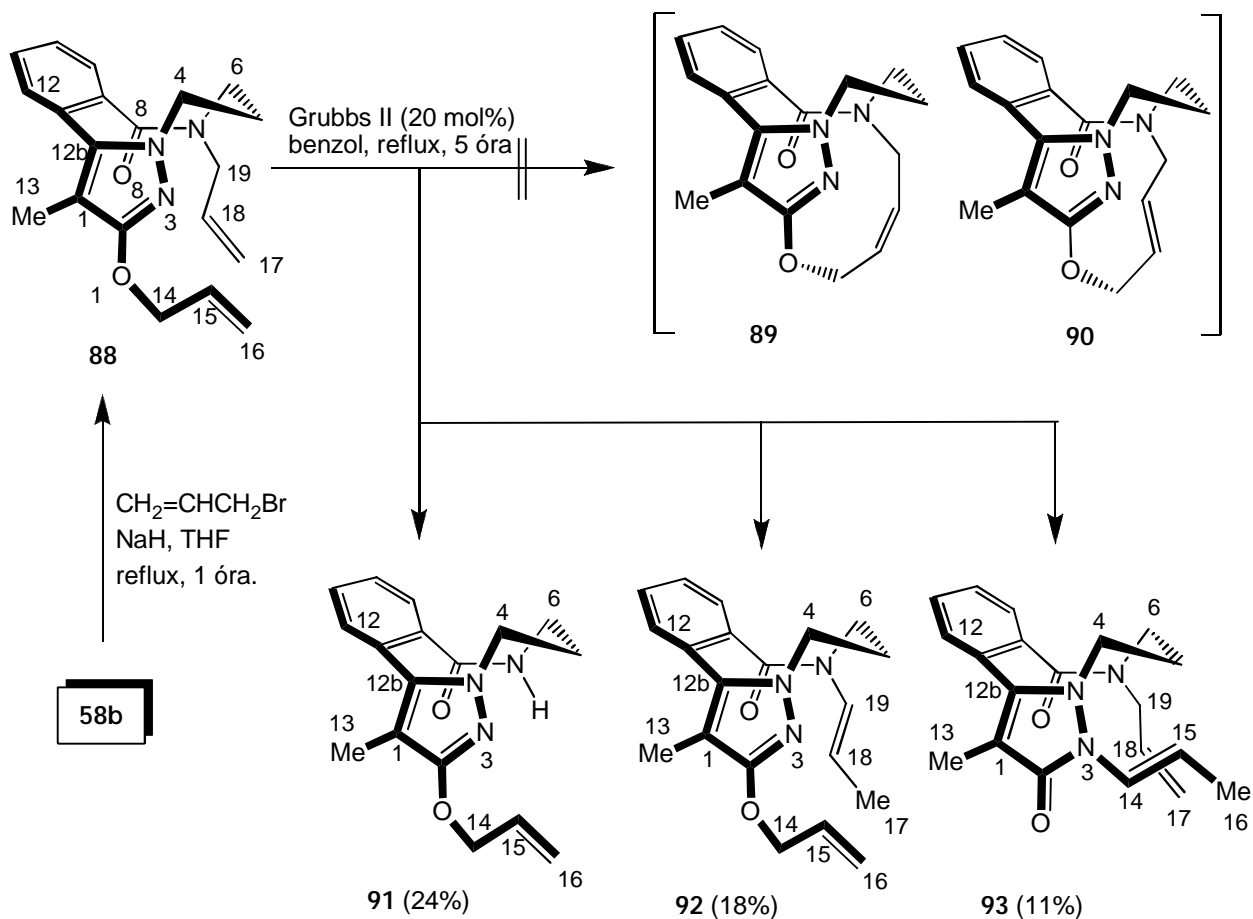
C=O csoport rotációjával indul, amit a sebességmeghatározó második lépésben a pirazol gy r átbillenése követ, s a folyamatot az (*E*)-laktámnak az NH csoport rotációjával járó izomerizációja zárja le. A sebességmeghatározó második lépés aktiválási gátja alacsonyabb, mint az **58a–c** kilenctagú gy r s vegyületek "*B*" mechanizmus szerint végbemen racemizációjának analóg lépésére kapott érték. Ez valószínűleg annak tudható be, hogy pl. a H1 és H11 atomok között fellép taszító kölcsönhatás mértéke minden bizonnyal kisebb a **TS2/B/63a** átmeneti állapotban, mint az egymáshoz sokkal közelebb elhelyezkedő H1/H12 atompár között létrejövő taszítás a **TS2/B/58a** átmeneti állapotban. Ezt a feltételezést igazolják az optimalizált szerkezetekben fellelhető atom-atom távolságok [$d_{H1-H11}=2.262$ (**TS2/B/63a**), $d_{H1-H12}=1.926$ (**TS2/B/58a**)]. Ez a különbség a nemkötő atomok közti távolságokban azzal kapcsolatos, hogy a benzol- és pirazol gy r k síkja által bezárt szög a **TS2/B/63a** szerkezetben jóval nagyobb ($\alpha=31.7^\circ$), mint a **TS2/B/58a** átmeneti állapotban ($\alpha_1=16.9^\circ$). Amint a $\Delta G_2^\ddagger/B$ értékek tanúsítják, (5. táblázat), az említett síkok által bezárt szögek közötti különbségből adódik az is, hogy míg a **TS2/B/63a** és **TS2/B/63b** átmeneti állapotokban a térbeli zsúfoltság mértéke csaknem azonos, a **TS2/B/58a** átmeneti állapotban a H1 atomot metil- vagy fenil csoportra cserélve a térbeli zsúfoltság sokkal nagyobb mértékben növekszik igen magas gátat állítva a pirazol gy r átbillenése elé.

A kísérletileg elméletileg meghatározott ΔG^\ddagger értékek szerint a kondenzált naftalin gy r némileg csökkenti a **64a,b** modellekben a pirazolidiazocin egység flexibilitását, ami valószínűleg azzal hozható kapcsolatba, hogy a kondenzált benzol gy r a **83a,b** intermediereket konjugáció révén némileg kisebb mértékben stabilizálja, mint az analóg szerkezeteket az erősebb π -donor kondenzált naftalain gy r. Ezzel a feltevéssel lehet összhangban az a szerkezeti jellegzetesség, hogy a π -akceptor C=O csoport és a π -donor aromás gy r síkja által bezárt szög az említett intermedierekben rendre jóval kisebb, mint a megfelelő **TS2/B** típusú átmeneti állapotban [$\alpha_2=32.6^\circ$ (**84a**) / 69.4° (**TS2/B**); 37.0° (**85a**) / 69.4° (**TS2/B**); 37.8° (**84b**) / 69.0° (**TS2/B**); 37.4° (**85b**) / 68.8° (**TS2/B**)].

3.1.6. Áthidalási reakciók az **58b** pirazolo[1,5-d][1,5]diazoninon belül [78].

Preparatív módszerekkel próbáltuk felderíteni, hogy az igen merev vázszerkezettel rendelkező **58b** pirazolidiazoninon belül a konformációnak milyen mértékű torzulása idézhető el különböző áthidaló egységek beépítése által. Azért erre a modellre esett a választás, mert emellett, hogy egyszer, kényelmesen végrehajtható lépéseken keresztül jó hozammal el állítható, a pirazol hidroxil csoportján kívül a kilenctagú laktám NH csoportja is szterikusan viszonylag könnyen hozzáférhető, pl. alkilezési reakciókban. Az említett funkciós csoportok, mint pillérpontok szerepelhetnek az áthidalt származékokban. Az áthidalásokat gy r zárással járó olefin metatézissel (ring closing metathesis: RCM) [90] és bifunkciós reagenssel történő dialkilezéssel terveztük kipróbálni.

Az **58b** prekursor N,O-diallilezését forrásban levő tetrahydrofuranban NaH, mint bázis jelenlétében hajtottuk végre (55. ábra). A **88** diallilszármazékban az etén kilépésével járó metatézist a Grubbs féle második generációs ruténium-karbenoid katalizátorral (20 mol%) próbáltuk a benzol forráspontján végrehajtani. Az elvileg várható izomer olefinek (**89** és **90**) egyike sem képződött, az izolált termékek szerkezetéből (**91–93**: 55. ábra) ítélve a reakció körülményei között a katalizátor az N7-atom dezallilezését és két különböző olefin-izomerizációt segített el [78]. A **93** pirazonon képződése során az (*E*)-izopropenil lánc kialakulását valószínűleg megelőzi egy szinkron folyamatban lejátszódó O–N allilvándorlás is. (Az olefin metatézissel párhuzamosan, vagy helyette lejátszódó analóg reakciókat az irodalomban is publikáltak [91, 92]). Az izolált vegyületek alacsony kitermelése minden bizonnyal nemkívánatos polimerizációs reakcióknak tudható be.



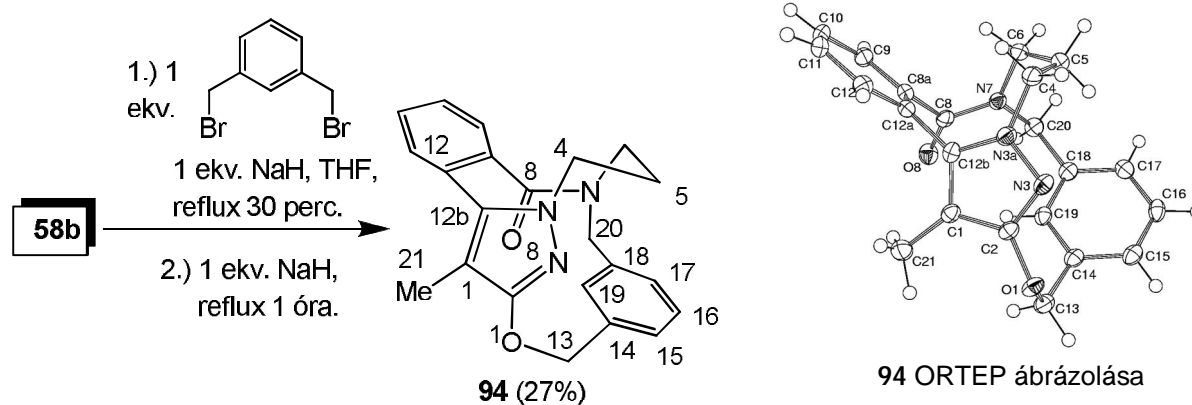
55. ábra

A **88** prekursor szerkeztének ismeretében kétdimenziós COSY-, HSQC-és HMBC spektrumok alapján a **91** és **92** termékek szerkezete az NH-csoport, ill. az (*E*)-konfigurációval rendelkező izopropenil csoport lokalizálásán keresztül viszonylag könnyen azonosítható volt, a **93** pirazolonszármazék szerkezetére következő spektroszkópai adatok alapján lehetett következtetni: (i) az IR spektrumban két amid- I sáv jelent meg (1662 és 1651 cm⁻¹); (ii) a C2- és C11b-vonalak a magasabb eltolódásoknál jelentkeztek (166.4, ill. 153.4 ppm), mint az aromás pirazolt tartalmazó **91** és **92** vegyületek ¹³C-NMR spektrumaiban (160.0–160.7, ill. 139.8–140.7 ppm); (iii) az N3- és N3a-rezonanciák eltolódásai szintén a pirazonon gy r jelenlére utalnak (153, ill. 105 ppm), míg ugyanezen nitrogénatomok elektronpárjainak a delokalizációja sokkal nagyobb mértékű a **91** és **92** vegyületekben (δN3 = 261–262, δN3a = 182 ppm).

Az RCM reakciók sikertelensége a pirazolobenzodiazonin váznak a kompresszióval szembeni ellenállásával hozható összefüggésbe. A gy r rendszer feszültségmentes vagy minimális feszültséggel járó, az O1 és N7 pillératomokon keresztül történő áthidalásához az (*E*)- vagy (*Z*)-konfigurációjú CH₂CH=CHCH₂ lánc túl rövid. Ezt a megállapítást támasztják alá a **88** diallilszármazékokra és a két hipotetikus áthidalt vegyületre B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel számolt szerkezeti- és termodinamikai paraméterek. A **89** és **90** vegyületekben akkumulált kompresszióra lehet következtetni a számolt O1-N7 távolságokból, melyek jóval rövidebbek, mint a **88** prekursorban (4.726 és 4.772 Å, ill. 5.465 Å). A kompresszióval kapcsolatos gy r feszültség mértékét a hipotetikus RCM reakciókra számolt entalpiaváltozások [ΔH = +14.77 kcal/mol (**88** → **89** + C₂H₄) és +10.55 kcal/mol (**89** → **90** + C₂H₄)] érzékeltetik. Bár ezeket a

reakciókat entrópiánövekedés kíséri, a számolt ΔG értékek (+6.73 kcal/mol, ill. +4.77 kcal/mol) is a reakciók sikertelenségét vetítik el re.

Modellekkel végzett kísérletek szerint **58b** gy r rendszerének kismérték torzulásával járó áthidalása reális lehet ségnek t nt akkor, ha az O1 és N7 pillératomokat egy némileg hosszabb linkert szolgáltató reagenssel, az 1,3-*bisz*(brómmetil)benzollal alkilezzük. Ennek a várakozásnak megfelel en NaH bázis két lépésben történ alkalmazása mellett a tetrahydrofuran forráspontján végrehajtott reakció 27%-os hozammal szolgáltatta a **94** áthidalt származékot (56. ábra), melynek szerkezetét ¹H-, ¹³C- és ¹⁵N-NMR spektroszkópiai vizsgálatokkal és egykristály röntgendiffrakcióval (56. ábra) egyértelm en igazoltuk [78].



56.ábra

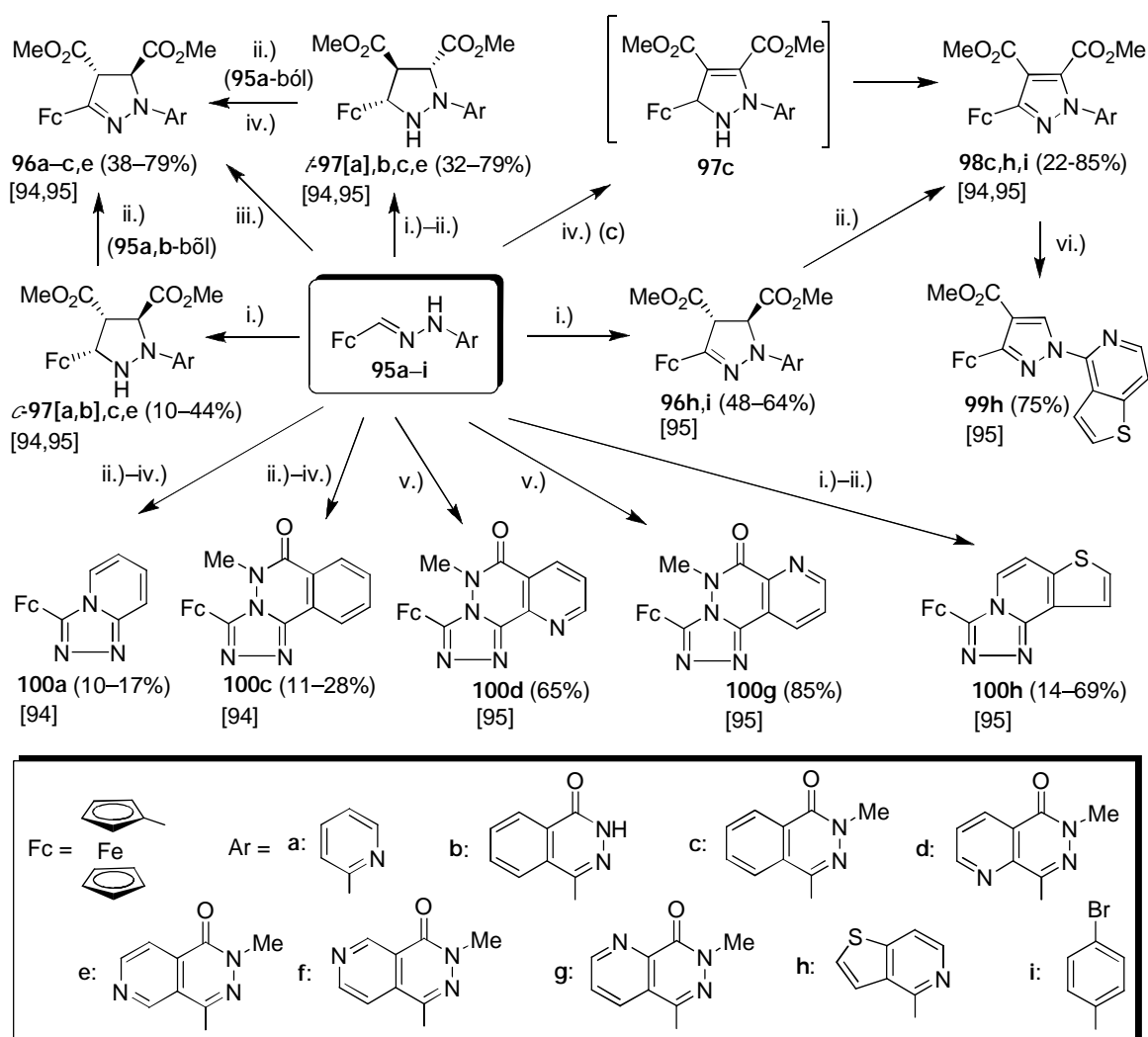
Az áthidaló elem orientációja oldószerben (CDCl₃) is hasonlóan mutatkozott, mint szilárd fázisban, ugyanis DNOE kísérletek határozott kölcsönhatást (5%) mutattak ki a H19 proton és a H21 protonok között. A **94** áthidalt vegyületben a torzulás kisebb mértékét mutatják a röntgendiffrakciós analízissel mért O1-N7 atomtávolság [(5.345(2) Å)], ami nem sokkal különbözik a **62b** diacetilszármazékban (45. ábra) mért ugyanezen nemköt távolságtól [5.260(2) Å].

A **94** vegyületben levő gy r feszültséget egy, csak kovalens kötés molekula részvételével lejátszódó hipotetikus kondenzáció [**58b**+1,3-*bisz*(hidroximetil)-benzol → **94**+2H₂O] elméleti modellezésével jellemeztem. A B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel kapott termodinamikai paraméterek ($\Delta H=6.74$ kcal/mol, $\Delta G=0.28$ kcal/mol) összhangban vannak az O1 és N7 atomok kísérletileg meghatározott távolságával [78].

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

3.2.1. Ferrocenil- és aril/heteroaril-szubsztituált pirazolszármazékok szintézise hidrazonok és aktivált olefinek vagy acetilének cikloaddíciós reakcióival [93-95].

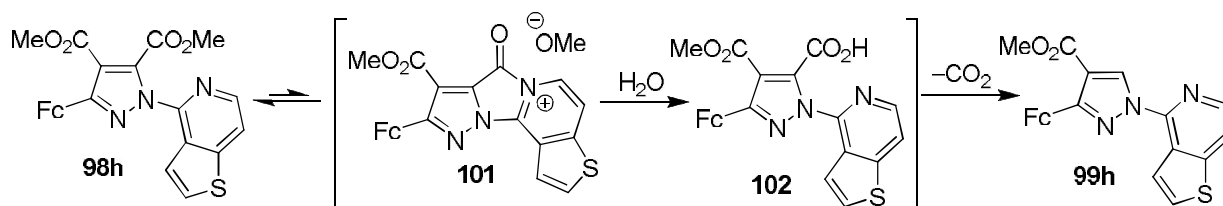
Az irodalmi áttekintésben néhány kiragadott példán keresztül szemléltettem, hogy egyes ferrocéntartalmú pirazolszármazékok értékes biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek [40–45]. A vegyületcsoport b vítésének és biológiai tesztek céljából el állítottuk aromás- és heteroaromás hidrazinszármazékok formilferrocénnel képzett hidrazonjait (**95**: 57. ábra) [93, 95], és vizsgáltuk 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióikat elektronszívó szubsztituensekkel aktivált alkénnel (dimetil-fumaráttal- és maleáttal, ill. -nitroszirollal), valamint dimetil-acetiléndikarboxiláttal (DMAD) [57.ábra] [94, 95]. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciós lépések a hidrazonból 1,2-protonvándorlással képz d azometin ilid típusú intermedierek részvételével játszódnak le.



i.) dimetilfumarát, MeCN, 70 °C; ii.) dimetilfumarát, MeCN, reflux; iii.) dimetilmaleát, MeCN, reflux; iv.) DMAD, MeCN, reflux; v.) DDQ, DKM, 25°C, 6 óra; vi.) MeCN-H₂O (97-3%), reflux, 15 perc; i.)-iv.) módszereknél a reakcióidő: 3–40 óra [94, 95].

57. ábra

A dimetil fumaráttal és diemetil acetiléndikarboxiláttal végrehajtott cikloaddíciós reakciók egy sor 3-ferrocenilpirazol/pirazolin/pirazolidin-származék (**96–98**) mellett a nitrogénhez kapcsolódó aril szubsztituenst l és az alkalmazott h mérséklett l függ en, de alacsony hozammal kondenzált [1,2,4]-triazolokat (**100a,c**: 57. ábra) is eredményeztek [94, 95]. A DMAD jelenlétében kivitelezett reakciók során némileg nagyobb mértékben játszódott le oxidatív ciklizáció. Az 1,3-dipoláris cikloaddíciókban els dlegesen képz d , dehidrogénez désre hajlamos diasztereomer pirazolidineket (**97b,c,e** és **97c,e**) csak er s elektronszívó ftalazonil- és egy pirido[2,3-*d*]piridazinil csoporttal szubsztituált hidrazonokból kiinduló reakciók után sikerült izolálni, többnyire spontán dehidrogénez dés következtében **96** típusú *transz*-pirazolinok pirazolinok jelentek meg végtermékként. A **95c** hidrazonból kiinduló cikloaddíció mérsékelt diasztereoszelektivitással játszódott le, mint a jóval inertebb **95e** pirazolidinekhez vezet reakciója (70 °C-on végzett kísérletek után: **97c** / **97c** ~ 40%/32%; **97e** / **97e** ~ 38%/4%). Utóbbi hidrazonnak az acetonitril forráspontján végzett reakciójánál a hozamok javulása mellett némileg alacsonyabb diasztereoszelektivitás volt tapasztalható (**97e** / **97e** ~ 44%/10%), míg a **95c** hidrazon ezen a h mérsékleten a **96c** pirazolinná alakult, nyilván a **97c** és **97c** pirazolidinek spontán dehidrogénez désének a következtében. A piridopiridazinil csoport az oxidációval szemben nagyobb stabilitást kölcsönöz a **97e** és **97e** diasztereomereknek, melyeket 2,3-diciano-5,6-diklórkinonnal (DDQ) szobah mérsékleten diklórmetánban dehidrogénezve sikerült csak a **96e** pirazolinhoz jutni, de aromatizáció ekkor sem játszódott le. A fokozott reaktivitású DMAD hatására a **96c** hidrazonokból közvetlenül aromás pirazol dikarbonsav észter képz dött, a **97c** pirazolinot nem sikerült izolálnunk, ugyanakkor a reakció körülményei között a **100c** triazoloftalazinonhoz vezet oxidatív ciklizáció is lejátszódott [94]. A **95a–c** hidrazonokat dimetilmaleáttal is reagáltattuk, a **100a,c** kondenzált triazolok mellett f termékként ekkor is *transz*-pirazolinokhoz (**96a–c**) jutottunk [94]. Szinkron folyamatban lejátszódó cikloaddíciót feltételezve valószínűsíthető, hogy az els dlegesen képz d *cisz*-dikarbonsav észterek epimerizációval szolgáltatták a stabilabb végtermékeket. Az elektronokban gazdagabb tienopiridil- és 4-brómfenil csoportokkal szubsztituált **95h,i** hidrazonok cikloaddíciós reakciói sokkal készségesebben, rövidebb id alatt kielégítő konverzióval játszódtak le (3–5 óra, szemben a **95a–c** hidrazonoknál alkalmazott 8-40 óra reakcióid vel). A reakciók után egy esetben sem sikerült pirazolidin típusú terméket (**96h,i**) izolálni, ezek spontán oxidációja révén pirazolinok, s t aromás pirazolok (**98h,i**) is keletkeztek [95]. A **95h** prekursor cikloaddíciós reakcióit is kísérte oxidatív gy r zárás (**95h** **100h**), különösen magasabb h mérsékleten ez az átalakulás került el térbe (70 °C-on / a reagens forrpontján végzett reakciónál a **100h** triciklus hozama: 14% / 69%). Amellett, hogy a **95e** piridopiridazinil-szubsztituált hidrazon fentebb említett cikloaddíciót is csak viszonylag alacsony kitermeléssel és hosszú alkalmazásával lehetett csak megvalósítani, mégis figyelemreméltó, hogy az izomer **95d,f,g** hidrazonok cikloaddíciót az adott körülmények között nem tudtuk kikényszeríteni [95]. A **95d** és **95g** izomerek oxidatív ciklizációi DDQ hatására készségesen játszódtak (**95d,g** **100d,g**), de a **95f** hidrazonból bomlástermékek képz dtek.



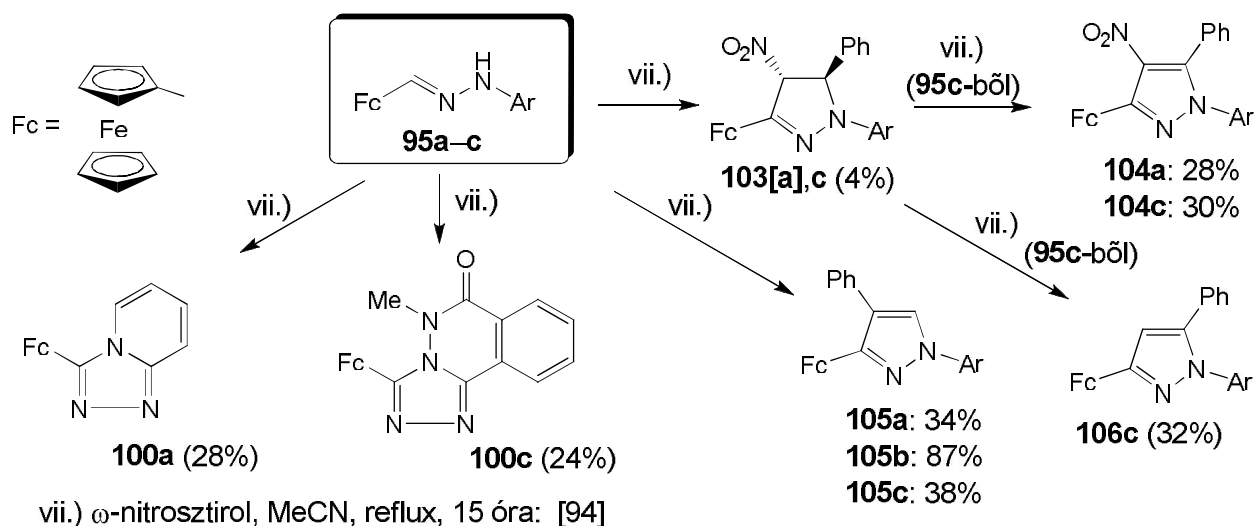
58. ábra

Említést érdemel, hogy a **98h** triazol kevés vizet tartalmazó acetonitrilben rövid forralás közben regioselektív hidrolízist követ dekarboxilez désrel a **99h** monokarbonsav észterre

alakítható (57. ábra). A regioselektivitás és a gyors reakció a tienopiridil szubsztituens szomszédcsoport-részvételével a következőképpen értelmezhető. Az érintett metoxikarbonyl csoport a térben közel levő piridin-nitrogénhez záródik, és az így keletkezett aktív acílium ion (101: 58. ábra) a jelenlevő vízzel készségeesen reagálva adja a 102 karbonsavat, mely az elegy forróján könnyen dekarboxileződik.

A 95a–c hidrazonok ω -nitrosztirollal végrehajtott reakciói során nem sikerült egy esetben sem izolálnunk pirazolidin típusú intermediert, melyek elsősorban dehidrogénezéssel követő salétromossav-eliminációval, vagy két, egymást követő dehidrogénezéssel pirazolszármazékokká (104–106: 59. ábra) alakultak [94]. Intermediert pirazolit (103c) csak egy esetben, és akkor is csak alacsony kitermeléssel sikerült izolálni. A 95a és 95c hidrazonok reakcióiban szintén megjelentek a megfelelő kondenzált triazolszármazékok (100a,c). A termékpirazolok szerkezetéből arra lehet következtetni, hogy maga a cikloaddíció egy szikron, egy lépéses folyamat, ugyanis a polaritási viszonyokra tekintettel egy kétlépéses mechanizmus szerint lejátszódó reakció valószínűleg szinte kizárólag 5-fenil-szubsztituált pirazolokat (pl. 104 és 106 típusúakat) eredményezne [94]. A tanulmányozott reakciók egyértelműen mutatják, hogy a cikloaddíciós reakciókra és az ezeket esetlegesen követő dehidrogénezésekre jelentős befolyást gyakorolnak a hidrazonokban levő N-aryl szubsztituensek. A várakozásnak megfelelően a kondenzált piridopiridazinok egyértelműen csökkentik az említett reakciók esélyét, a kevésbé elektronszívó ftalazonil csoport kisebb mértékű gátlást gyakorol. A cikloaddíciós lépést megelőző 1,2-protonvándorlással képződő ikerionos intermediereknek az átmeneti állapot kialakításában döntő szerepet játszó HOMO energiaszintjét nyilván a szubsztituensek elektronikus tulajdonságai határozzák meg. Az említett N-piridazinil szubsztituensekkel szemben az elektronszívó ferrocenil csoport a HOMO energiaszintjének emelésével a hidrazonok reakcióképességét növeli. Ezt a megállapítást támasztja alá az a tény, hogy a 95c hidrazon benzaldehyddel és veratrilaldehyddel készített analogonjai az általunk alkalmazott reakciókörülmények között dimetilfumaráttal nem léptek reakcióba. A donor-akceptor kölcsönhatások (HOMO-LUMO) jelentőségét mutatja az a tapasztalat is, hogy a 95a–c típusú hidrazonok az ω -nitrosztirollal ellentétben fahéjsav etilészterrel nem léptek reakcióba.

A 95a–c hidrazonok cikloaddíciós és oxidatív ciklizációs reakcióiban képződő új vegyületek szerkezetét IR, ^1H - és ^{13}C -NMR módszerek egy- és kétdimenziós (DEPT, DNOE, ill. COSY, HSQC, HMBC) változatainak a segítségével határoztuk meg [94, 95], a 95b pirazolin és a 105b pirazol szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós mérések is alátámasztották [94].

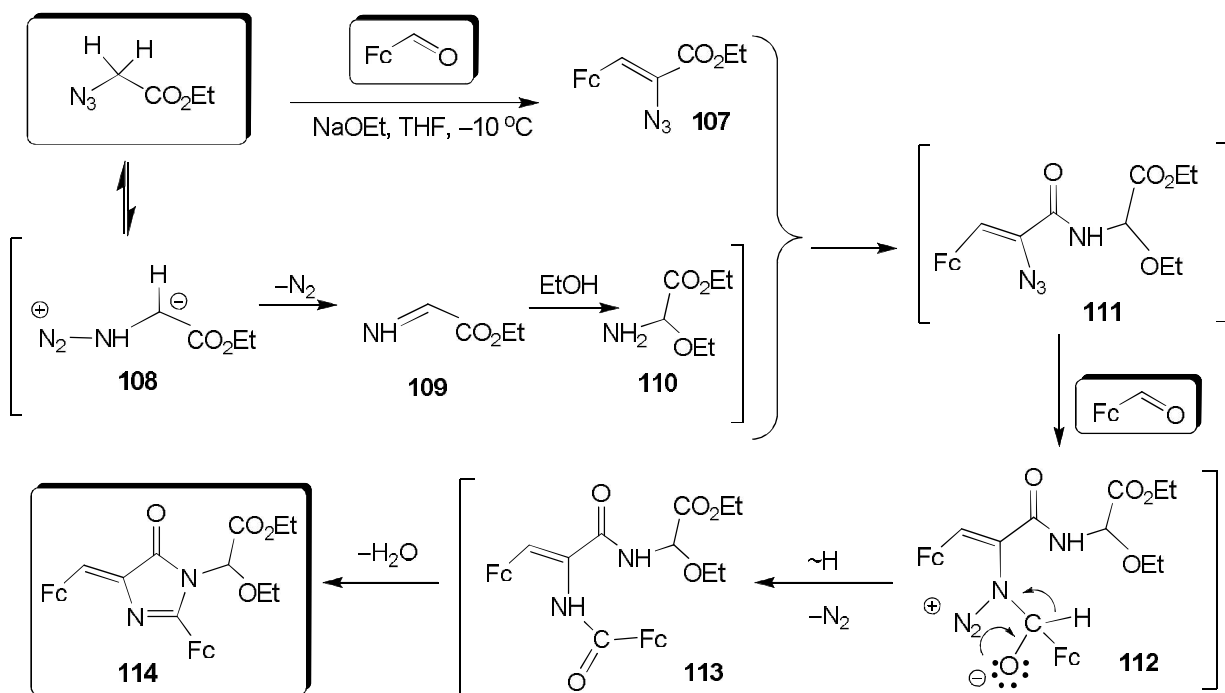


59. ábra

3.2.2. Változatos ferrocenil-szubsztituált heterociklusok etil- α -azido- β -ferrocenil-akrilátokból kiinduló szintézise [96–98]

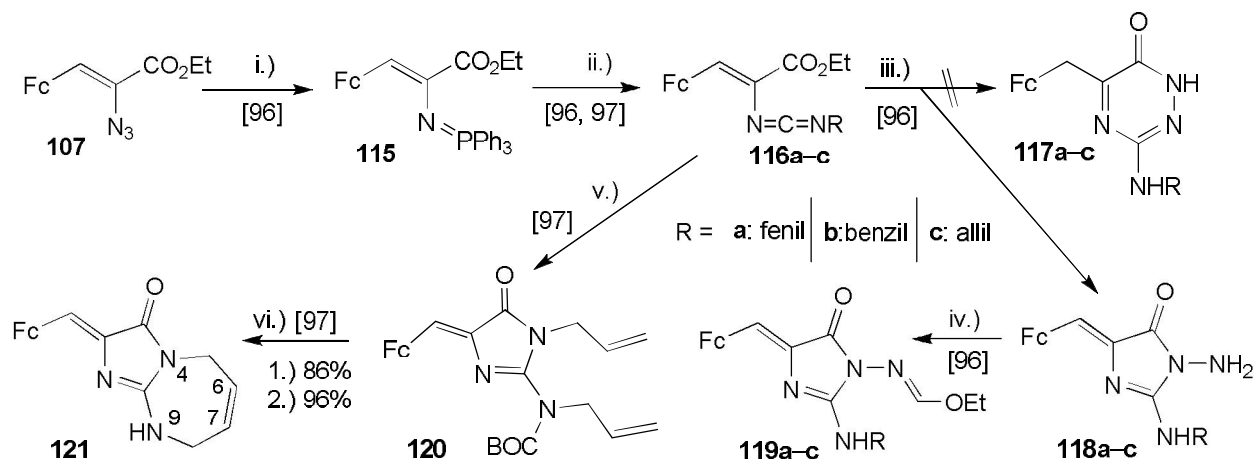
Úgy véltük, hogy a Molina és munkatársai által [52a] el állított etil- α -azido- β -ferrocenil-akrilát (**107**: 60 ábra) kémiája még távolról sem kiaknázott terület, és hogy ez a könnyen hozzáférhető vegyület, valamint a belé Staudinger- és azt követő *aza*-Wittig reakcióval nyerhető iminofoszfán és karbodiimidok (**115** és **116**: 61. ábra) még további érdekes ferrocenil-szubsztituált heterociklus el állítására is alkalmas prekursorok lehetnek. [A 28. ábrán az **107** azidoakrilát **CLX** jelöléssel szerepel. Ugyanott a **115** iminofoszfán és a **116** típusú karbodiimidok **CLX**, ill. **CLXII** jelöléssel vannak feltüntetve. Az említett vegyületek jelölésének megváltoztatására a további tárgyalás könnyebb követhetőség érdekében került sor.] Az is terveink közé tartozott, hogy a sikeresnek bizonyult eljárásokat kiterjesztjük az 1,1'-diformilferrocénből elvileg elérhető *bisz*-azidoakrilátra is.

Először megkíséreltük a formilferrocén és az etil-azidoacetát már korábban leírt kondenzációjával [52a] el állítani a kívánt **107** észtert. Az alacsony hőmérsékleten tetrahydrofuranban nátrium etoxid jelenlétében kivitelezett reakció után a várt termék mellett oszlopkromatográfiás elválasztással jelentős mennyiségben lehetett izolálni a **114** ferrocenilimidazolont is (60. ábra) [96]. E termék képzésének mechanizmusára a következő javaslatot tettük [96]. A reagens egy részének protonvándorlással egybekötött nitrogénvesztésével képződik a **109** imin, ami a jelenlevő etanol nukleofil támadásával a **110** aminoacetállá alakul. Ez az intermedier a kívánt kondenzációból származó **107** észterrel reagálva adja a **111** azidoszarmazékot, mely a formilferrocén feleslegével egy nukleofil addíciót (**111**–**112**) követően anionos hidrogén-migrációval nitrogén molekula vesztese közben reagál, és az így képződő **113** amid az utolsó lépésben ciklokondenzációval szolgáltatja az imidazon típusú végterméket.



60. ábra

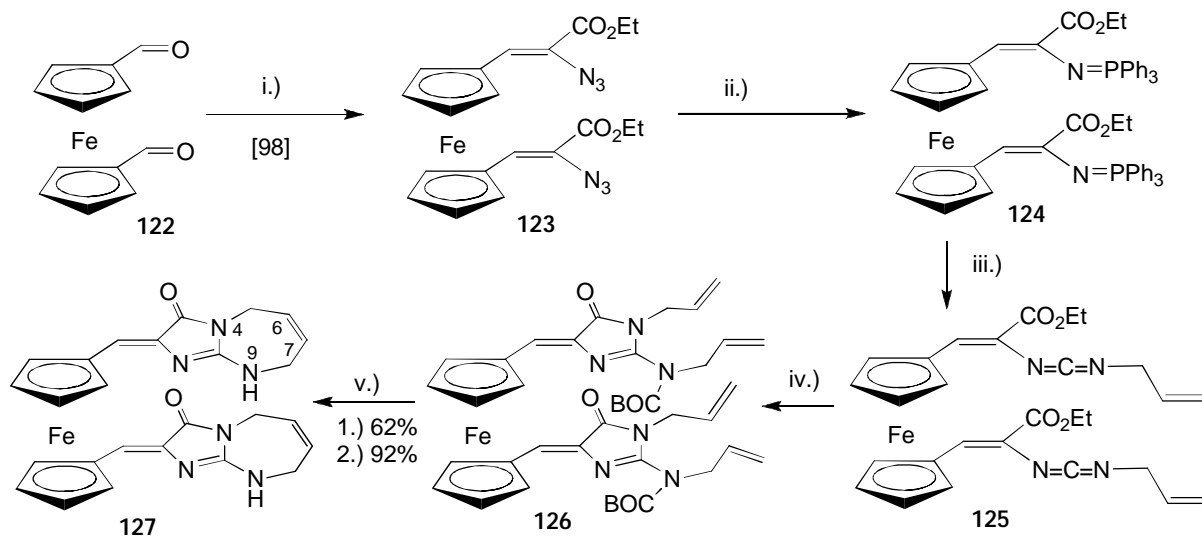
A Staudinger- és *aza*-Wittig reakciókon alapuló szintézisutat szerettük volna **117** típusú ferrocenilmetil[1,2,4]triazin-6(1*H*)-onok előállítására alkalmazni (61. ábra). A **116a-c** karbodiimidek és a hidrazin reakciója után triazinokat nem tudtunk izolálni, ehelyett izomer ferrocenilmetilén-imidazonok (**118a-c**) képzését figyeltük meg [96]. Az imidazonokban fellelhet a stabil ferrocenil enon szerkezeti egység, a triazinokban a konjugációból kizárt ferrocenil csoport telített szénatomon keresztül kapcsolódik a heterociklusos vázhoz.



i.) 1. PPh₃, CH₂Cl₂, reflux; ii.) RN=C=O, reflux; iii.) N₂H₄, CH₂Cl₂, reflux; iv.) HC(OEt)₃, TsOH, reflux; v.) 1. allilamin, CH₂Cl₂, 2. (BOC)₂O, DMAP, CH₂Cl₂; vi.) 1. RuCl₂[P(C₆H₁₁)₃]₂=CHPh, CH₂Cl₂, reflux, 2. TFA, reflux.

61. ábra

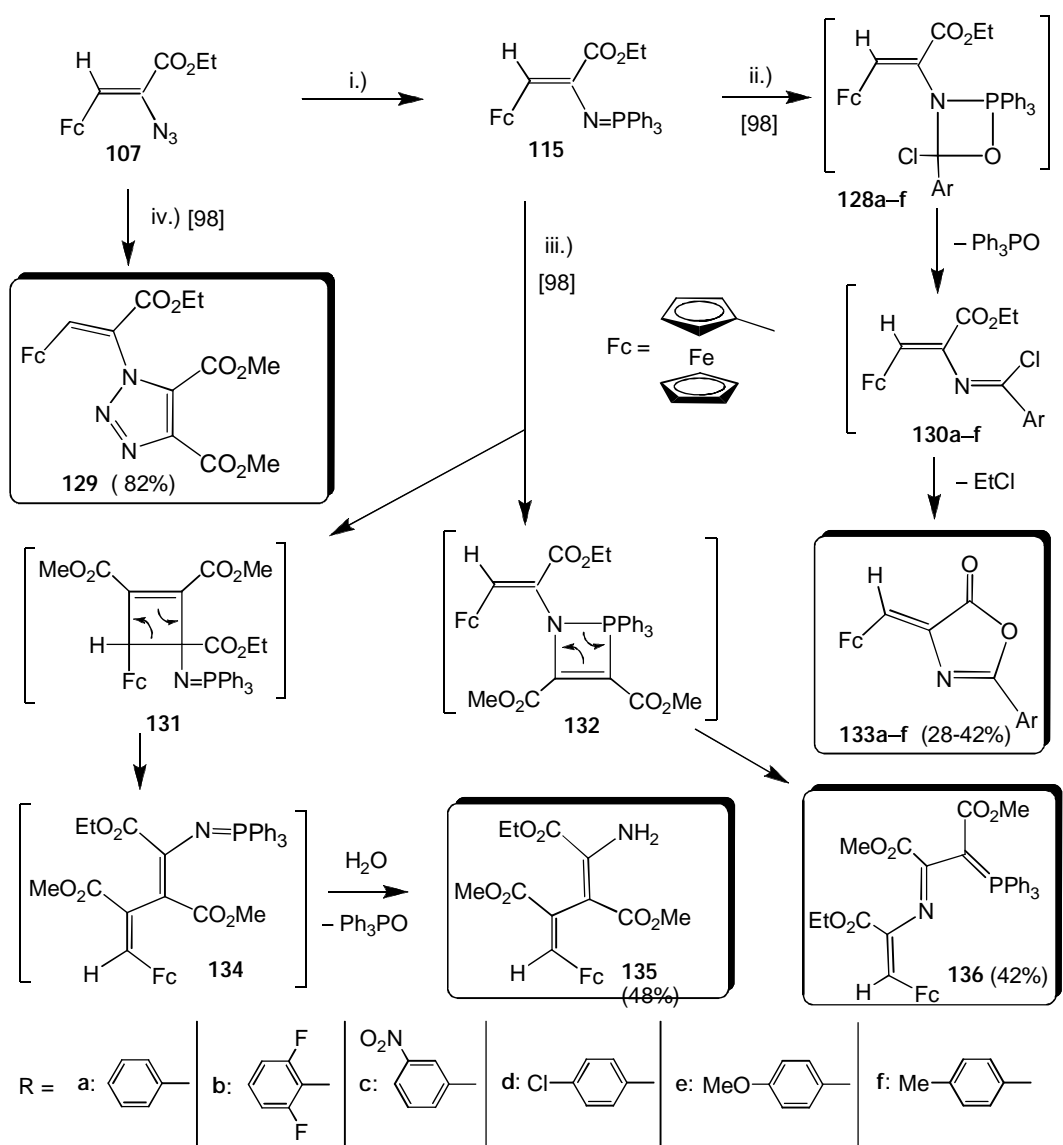
Kísérletet tettünk a **118a-c** 1,2-diaminoimidazonok gy r zárására trietilortoformiáttal nyomnyi *p*-toluolszulfonsav (PTSA) jelenlétében, de az adott körülmények között csak a **119a-c** iminoéterek keletkeztek (61. ábra). A gy r zárás elmaradása valószínűleg a 2-helyzet szubsztituált amino csoport csökkent nukleofilitásának és a hidrazin egységhez kapcsolódó etoximetilén csoport csökkent elektrofilitásának tudható be [96].



i.) N₃CH₂CO₂Et, NaOEt, THF, -10 °; ii.) PPh₃, CH₂Cl₂, reflux; iii.) 2. allilzocianát, CH₂Cl₂, reflux; iv.) 1. allilamin, CH₂Cl₂, 2. (BOC)₂O, DMAP, CH₂Cl₂; v.) N₂H₄, CH₂Cl₂, reflux; vi.) 1. RuCl₂[P(C₆H₁₁)₃]₂=CHPh, CH₂Cl₂, reflux, 2. TFA, reflux.

62. ábra

A *mono*- és *bisz*iminofoszfánokból (**115**: 61. ábra; **124**: 62. ábra) allilizocianáttal kapott N-allilkarbodiimidok (**116c**: 61. ábra; **125**: 62. ábra) allilaminnal végrehajtott gy r zárásával jutottunk 1-allil-2-allilamino-szubsztituált imidazolonok *mono*- és *bisz* változataihoz [97], melyeknek el állítottuk N-BOC-védett (BOC: *tert*-butoxikarbonil) származékait (**120**: 61. ábra; **126**: 62. ábra). A védett allilszármazékokat homogén katalitikus körülmények között Grubbs I katalizátorral [Cl₂Ru(PCy₃)₂CHPh] kivitelezett metatézis segítségével sikerült gy r be zárunk, majd a BOC véd csoport(ok) savas eltávolítása után jó hozammal megkaptuk a kívánt imidazo[1,2-*a*][1,3]diazepineket (**121**: 61. ábra; **127**: 62. ábra) [97]. Az új vegyületek szerkezetének meghatározásához IR felvételek mellett egy- és kétdimenziós ¹H- ¹³C- és ¹⁵N-NMR spektrumokat használtunk. Az imidazo[1,2-*a*][1,3]diazepinok vázszerkezetét, azon belül a kett skötés helyzetét ¹H-, ¹³C- és ¹H-¹⁵N-HMBC módszerekkel igazoltuk. A metatézis lejátszódására pl. egyértelm en lehetett következtetni abból, hogy a kétdimenziós ¹H-¹⁵N-HMBC spektrum többek között kölcsönhatást mutat a H6 és H7 olefin protonok és a diazepin gy r ben lev N4-, ill. N9 atomokkal.



i.) PPh₃, CH₂Cl₂, reflux; ii.) ArCOCl, toluol, reflux; iii.) DMAD, toluol, reflux. iv.) DMAD, MeCN, 25 °C

63. ábra

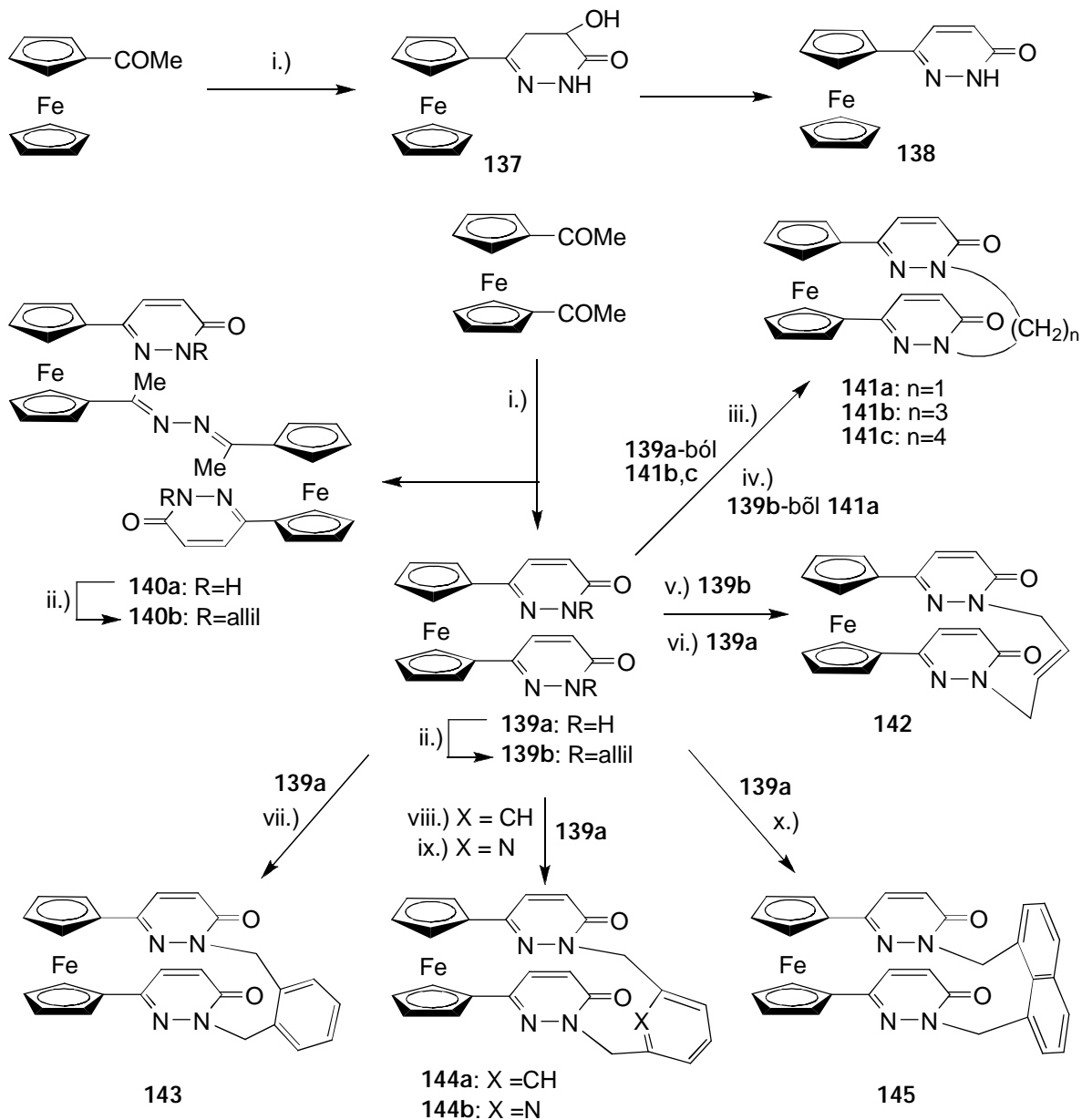
A **107** α -azidoakrilátból kapott **115** iminofoszfán izocianátokon kívül további elektrofil ágensekkel, így karbonsavkloridokkal és dimetil acetiléndikarboxiláttal (RCOCl, DMAD) is reagáltattuk (63. ábra) [98]. A feltehetően négytagú gyűrűs intermediereken (**128a–f**, **131** és **132**) keresztül lejátszódó reakciók ferrocenil-metilénnoxazonokat (**133a–f**), egy aminobutadiént (**135**), valamint egy foszforilidet (**136**) eredményeztek.

A savkloridok az iminofoszfán szerkezeti részlettel a Wittig reakcióval analóg módon reagáltak, és a **128** típusú intermedierekből trifenilfoszfánoxid kilépésével képződött imidoilkorid (**130a–f**) intramolekulárisan acilezi az etoxikarbonil csoport negatívan polározott oxogénatomját, majd az így képződött ciklusos alkoxónium ion a klorid ion alkilezésével adja a **133a–f** ferrocenilmetilénnoxazonokat, miközben etilklorid képződik társterméként.

A DMAD és a **115** iminofoszfórán toluolban melegítve két párhuzamos úton reagálnak egymással. Mindkét reakció az aktivált elektron-akceptor hármaskötés [2+2] cikloaddíciójával értelmezhető. Az elektronküldő ferrocenil csoporttal aktivált C=C kötések lejátszódó cikloaddícióban elsődlegesen képződött **131** ciklobutén gyűrű felnyílása a **134** foszforiminobutadiénhez vezet, mely a konjugált helyzetben levő alkoxikarbonil csoportok elektronszívó hatása miatt az oldószerben jelenlevő vízzel hidrolizál, és végtermékként a **135** 4-ferrocenil-1-amino-1,3-butadién jelenik meg. A másik mechanizmus szerint a reagens elektrongyáns hármaskötése a foszforimin részlettel reagál, és az intermediereként feltételezett **132** *aza*-foszfitén gyűrű nyílása vezet az erősen stabilizált **136** foszforilidhez. A **107** α -azidoakrilát és a DMAD szobahőmérsékleten kivitelezett reakciójában a C=C kötés érintetlen maradt, és a várakozásoknak megfelelően egy 1,3-dipoláris cikloaddíciós lépésben jó termeléssel (82%) a **129** triazol dikarbonsav dimetilészter képződött [98], mely számos további heterociklusos származék szintézisének lehet könnyen hozzáférhető kiindulási anyaga. A **135** és **136** vegyületek pontos szerkezetének meghatározása egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel történt [98].

3.2.3. Ferrocenil-piridazinok és ferrocenopiridazinok szintézise és szerkezetmeghatározása [99, 100]

A metallocén egységet tartalmazó heterociklusos vegyületek körét ferrocenil-szubsztituált piridazinokkal és néhány, planárisan királis ferroceno[*d*]piridazinszármazékkal is b vítették.



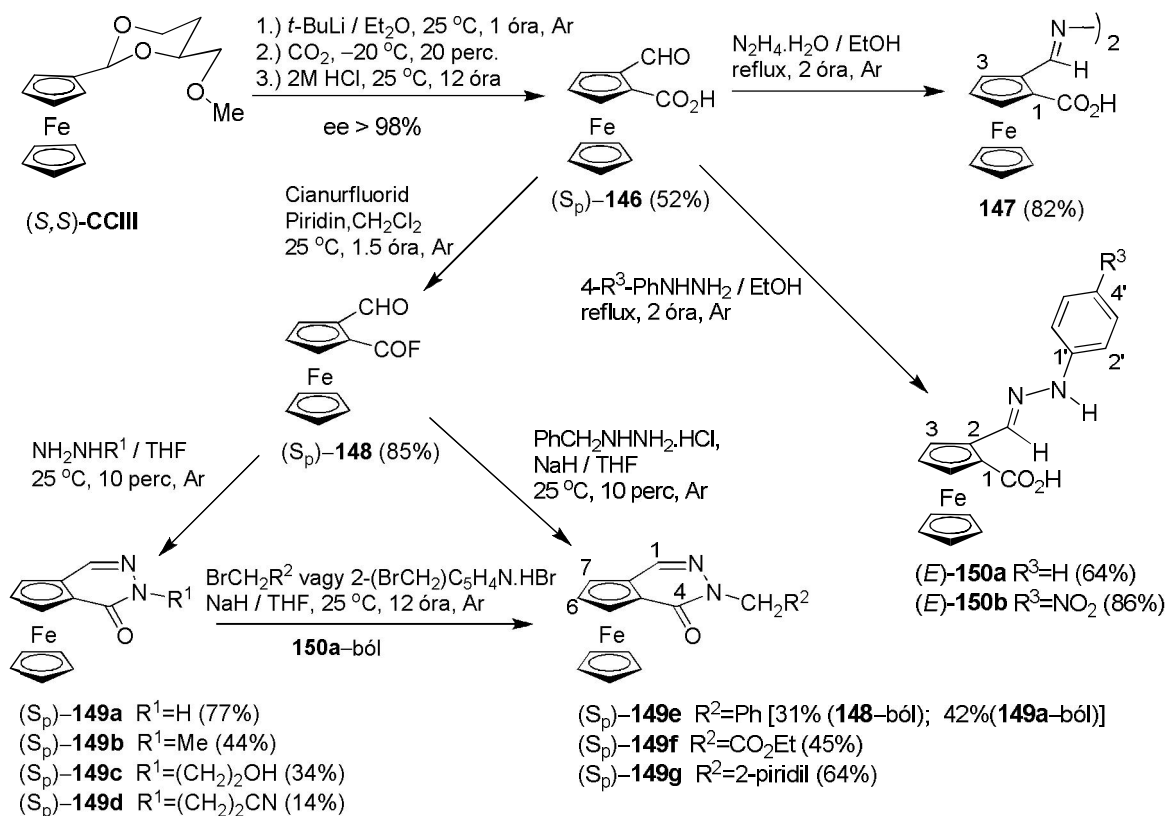
i.) OHC-CO₂H, AcOH, reflux; majd N₂H₄·H₂O, reflux. ii.) allilbromid, Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (50-1), 25 °C. iii.) Br(CH₂)_nBr (n = 3, 4), Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (50-1), 25 °C; iv.) Grubbs II katalizátor, CH₂Cl₂, reflux. v.) Grubbs II katalizátor, benzol, reflux. vi.) *E*-BrCH₂CH=CHCH₂Br, Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (50-1), 25 °C; viii.) 1,3-(BrCH₂)₂C₆H₄, Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (50-1), 25 °C. ix.) 1,6-(BrCH₂)₂C₅H₃N, Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (50-1), 25 °C. x.) 1,8-(BrCH₂)₂C₁₀H₆, Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (50-1), 25 °C.

64. ábra

Az acetilferrocén és a glioxilsav aldol addíciójával kapott (α-hidroxi-β-oxo)propionsav típusú intermediert hidrazinnal ciklizálva kaptuk a **137** hidroxipiridazinont és az ebből víz kilépésével könnyen képződő **138** végterméket (64. ábra) [99]. Az oldószerként ecetsavat

alkalmazó eljárást kiterjesztettük a diacetylferrocén analóg konverziójára is. A reakcióban a várt 1,1'-*bisz*[piridazin-3(2*H*)-on-6-il]ferrocén (**139a**) mellett egy dimer azin (**139a**) is képződött, ami a nem teljes mértékben lejátszódó aldol addícióból származik. A **139a** *bisz*-piridazinon áthidalását sikerült megvalósítanunk egy sor dialkilez szerrel. A reakciókat fázistranszfer körülmények között nagy hígításban hajtottuk végre, így változatos áthidalásokat tartalmazó új típusú ferrocenofánokhoz (**141b,c**, **142**, **143**, **144a,b** és **145**) jutottunk. A 2-butén-1,4-diil áthidaló egységet tartalmazó **142** ferrocenofánt **139a** dialkilezésén kívül el állítottuk a diallilszubsztituált *bisz*-piridazinon (**139b**) metatézis reakciójával is, melyet a ruténium(II)-*bisz*-karbenoid típusú Grubbs II katalizátorral valósítottuk meg. Oldószerként benzolt használtunk, a diklórmetánban kivitelezett kísérlet során dezallilezés történt, amit az oldószer metilén csoportjának a beépülése követett (**139b** → **141a**). Az els generációs Grubbs I ruténium(II)-*mono*-karbenoid katalizátor mindkét oldószerben hatástalannak bizonyult. ¹H- és ¹³C NMR vizsgálatok szerint a **141–144** ferrocenofánok konformációs flexibilitásuk miatt szobah mérsékleten id átlagban szimmetrikus spektrumot adnak (a ferrocén részletben a H2/5, H3/4, valamint a C2/5 és C3/4 atompárok jele nem hasad fel), míg a **145** naftalinszármazékban ugyanezek a jelek szeparálódnak, ami egyértelműen merev szerkezetre utal.

A ferrocénnel kondenzált heterociklusok körét [58–63, 67] bővítve el állítottunk néhány, planárisan királis ferroceno[*d*]piridazint is [100]. Egyszeren hozzáférhető és hidrazin reagensekkel könnyen gyártható zárási reakcióba vihető planárisan királis bifunkciós prekursorokat mint a 2-formilferrocén-1-karbonsav [(*S_p*)-**146**: 65. ábra], melynek szintézisét a Kagan és munkatársai [65] által el állított (*S,S*)-**CCIII** királis dioxánszármazékból (36. ábra) kiindulva valósítottuk meg. Az enantioselectivitást az irányított litiálás diasztereoselectivitása [65] szabta meg (ee > 98%). Értelmszerűen a **146** formilkarbonsav és az összes belőle szintetizált új vegyület enantiomer tisztaságát egységesen a megadott érték jellemzi.

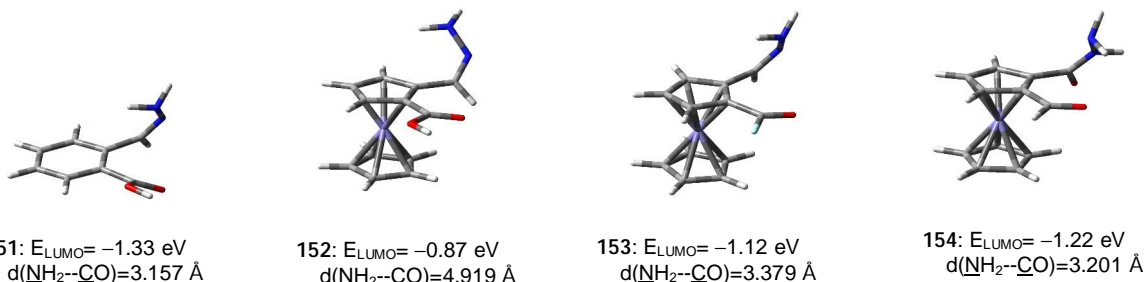


65. ábra

El ször megkíséreltük a **146** karbonsav gy r zárását forró etanolban hidrazinnal végrehajtani (65. ábra), mivel úgy gondoltuk, hogy az így el állítani szándékozott **149a** ferrocenopiridazinon egyszer N-alkilezése számos további származék hozzáférését teszi lehetővé. Várakozásainkkal ellentétben a reakcióban nem a várt termék, hanem jó hozammal a **147** dimer azin keletkezett (82%). A reakcióelegy bepárlásával kapott elegyben ferrocenopiridazin jelenlétét ¹H-NMR módszerrel nem sikerült kimutatni. Ugyanolyan körülmények között metilhidrazin, 2-(2-hidroxietyl)hidrazin és 2-(2-cianoetyl)-hidrazin jelenlétében csak bomlástermékekhez lehetett jutni. Mivel úgy t nt, hogy az elektronküld ferrocénnel történ kölcsönhatás miatt a karboxil csoport elektrofiliséje nem elegend a sikeres gy r zárásokhoz, a **146** karbonsavat megpróbáltuk piridin jelenlétében diklórmetylben szobah mérsékleten cianurfluoriddal jóval reaktívabb savfluoriddá alakítani. Ezzel az eljárással [101] a 2-formil-1-fluorokarbonilferrocént (**148**) a várakozásainkat felülmúló termeléssel (85%) kaptuk meg, mely kényelmesen kezelhet , teflon edényben jól tárolható, ugyanakkor kell reaktivitással rendelkez intermedierek bizonyult [100]. Els reakcióját frissen desztillált száraz tetrahydrofuranban hidrazin-hidrattal hajtottuk végre. Szobah mérsékleten 10 perc alatt a kívánt gy r zárási reakció jó konverzióval játszódott le, és a **149a** ferrocenopiridazinot 77%-os hozammal tiszta formában tudtuk izolálni. Azonos körülmények között a **148** savfluorid alkilhidrazinokkal is a várt termékeket (**149b–e**) szolgáltatotta, de a kitermelések lényegesen alacsonyabbak voltak (14–44%). Magasabb h mérsékletet (50–60 °C) és hosszabb reakcióid t (1 óra) alkalmazva ismét csak bomlástermékeket kaptunk. Ellenben, a könnyen hozzáférhet **149a** laktám kéméletes körülmények között (NaH/THF, 25 °C) benzilbromiddal, 2-brómmetylpiridinnel és etil brómacetylattal végrehajtott N-alkilezési reakcióival közepes termelésekkel (42–64%) jutottunk a **149e–g** funkcionális származékokhoz.

A **148** savfluoridot száraz tetrahydrofuranban szobah mérsékleten megpróbáltuk aromás hidrazinszármazékokkal is reagáltatni, de sajnos ismét csak eredménytelenül. Forró etanol oldatban a **146** karbonsavnak fenil- és 4-nitrofenilhidrazinnal végrehajtott kondenzációja jó hozammal (64% és 86%) eredményezte a megfelelő hidrazonokat [(*Z*)-**150a,b**], melyek gy r zárását eddig még nem sikerült megvalósítanunk.

Miután a rutin szerves kémiai gyakorlatban a 2-formilbenzoesy hidrazinokkal készségesen reagál ftalazinszármazékok képz dése közben [102], a közeli analógnak tekinthet **146** ferrocénszármazék látványosan csökkent reaktivitásának okát a feltehetően a gy r zárást megelőzően képz d , "Z"-konfigurációjú **151** és **152** hidrazon intermedierek, valamint a **148** savfluoridból levezethet **153** intermedier hidrazon (66. ábra) elméleti modellezésének a segítségével próbáltam meg értelmezni. A szerkezetek optimalizálását B3LYP / 6-31 G(d) módszerrel végeztem el. Az optimalizált szerkezetekben a számolt NH₂-CO távolságok, a gy r zárás szempontjából dönt fontosságúnak tekinthet paraméterek, kiváló összhangban vannak a kísérleti tapasztalatokkal, és a karbonil csoport reaktivitását jellemz LUMO-energiaértékekkel is.



A **152** és **153** hidrazonok a valós sztereokémiai viszonyokat tükrözik, míg az egységes ábrázolás kedvéért a valós **154** hidrazidnak az enantiomerje szerepel ezen az ábrán.

66. ábra

Az $\text{NH}_2\text{-CO}$ távolságok és a velük korrelációba hozható E_{LUMO} értékek egyértelműen arra utalnak, hogy a ferrocén jelentős mértékben dezaktiválja az elektrofil centrumot, és ezt a dezaktiváló hatást a fluóratom nagyrészt kompenzálja. A **148** savfluorid és a hidrazin között úgy is végbemehet a reakció, hogy első lépésben acilezéssel a **154** amid intermedier képződik, mely a következő lépésben zárgyűrűt. A **154** amid DFT analízisének eredményei szintén azt mutatják, hogy a hidrazid részlet amino csoportja jó eséllyel támadhatja a hozzá térben nem túl távol elhelyezkedő és kellően elektrofil formil karbonilt (66. ábra).

A **146–150** vegyületek viszonylag egyszerű szerkezetét IR, ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiai módszerekkel egyértelműen igazolni lehetett, csupán a következő jellegzetességekre hívom fel a figyelmet.

Érdekes módon a **148** savfluorid az NMR spektrumok felvétele alatt deuterokloroformos oldatban is elég stabilnak mutatkozott. Az oldatáról készült ^{13}C -NMR spektrumban a fluórhoz közvetlen kapcsolt karbonil szén vonalának felhasadása 336.3 Hz ($^1J_{\text{C-F}}$), de a fluórtól két, ill. három kötéssel elválasztott C1- és C2 atomok jelei már jóval kisebb felhasadást mutatnak ($^2J_{\text{C-F}} = 72.4$ Hz, ill. $^3J_{\text{C-F}} = 4.6$ Hz).

A planáris kiralitásnak köszönhetően a **149b–g** ferrocenopiridazinokban az N3 atomhoz közvetlenül kapcsolódó CH_2 csoport diasztereotóp protonjaitól származó jelek elkülönülnek.

Az NH proton és a C4a atom között jelentkező 3J csatolásnak köszönhetően határozott keresztcsúcs jelent meg a **149a** vegyületre készült ^1H - ^{13}C -HMBC spektrumban, ami egyértelmű igazolása a ferrocénhez kondenzált piridazin gyűrű jelenlétének.

A **150a,b** hidrazonokban a $\text{C}=\text{N}$ kötés körüli konfigurációt bizonyítják az NH- és CH protonok között mért NOE kölcsönhatások (6–9%).

A **149a–g** ferrocenopiridazinok ^1H - ^{15}N -HMBC spektrumaiban a H1 proton korrelációt mutat az N2- és N3 atomok 320 ± 2 ppm-nél, ill. 180 ± 3 ppm-nél detektálható jeleivel, igazolva a szomszédos imino- és laktám szerkezeti egységek pozícióját. A **149b–g** vegyületek ^1H - ^{15}N -HMBC spektrumaiban úgy az N2-, mint az N3-atom korrelációt mutat az N3 atomhoz közvetlenül kapcsolódó CH_3 - vagy CH_2 csoportok protonjaival, a **149a** spektrumában pedig szatellitként jelenik meg a H3 és N3 magok kölcsönhatásából származó keresztcsúcs ($^1J_{\text{N-H}} = 95$ Hz), ami a laktám tautomer jelenlétének egyértelmű bizonyítéka (oldószer: DMSO- d_6).

3.2.4. *Ferrocenil-szubsztituált dihidropirimidinek el állítása, a reakciók mechanizmusának és a termékek szerkezetének a vizsgálata [103, 104]*

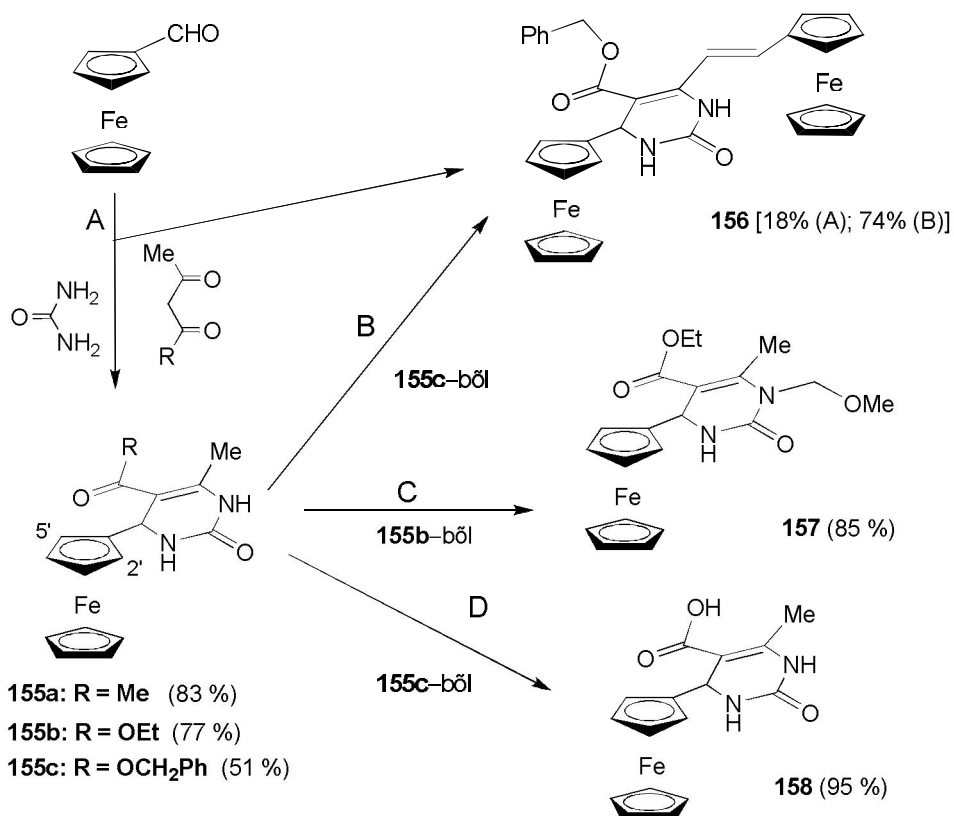
Az általunk el állított ferrocenén-tartalmú diazinok egy másik csoportját a 4-ferrocenil-dihidropirimidinek (DHP) alkotják, melyektől a tisztán szerves származékokra vonatkozó irodalom [54] alapján változatos biológiai aktivitások egész sora várható. Mint az irodalmi áttekintésben már említettem, a mi munkánkat megelőzően elsősorban ferrocenil csoportot tartalmazó dihidropirimidinek el állításáról számoltak be Peppe és munkatársai, s a Biginelli reakcióban [55] In(III)-halogenideket használtak savas katalizátorként [56]. A vegyületek körének bővítésén kívül céltűztük ki a ferrocenil-szubsztituált dihidropirimidinek hatékony el állításának további változatainak a kidolgozását.

Néhány elzetes próbálkozás után választásunk a bórsav-ecetsav rendszerre esett, mellyel elsősorban Wang és munkatársai sikerrel hajtottak végre Biginelli típusú reakciókat [105]. A formilferrocén (1 ekv.), karbamid (1.2 ekv.) és a megfelelő 1,3-dioxo komponens (1 ekv.) elegyét 0.2 ekvivalens bórsav jelenlétében jégecetben 100 °C hőmérsékleten melegítettük (*A* módszer, 67. ábra), és viszonylag rövid reakcióidő alatt (1 óra) jó hozammal kaptuk a várt termékeket (**155a–c**) [103]. A **155c** benzil észter mellett a formilferrocén és a 6-metil csoport kondenzációjából származó **156** alkén is megjelent a termékek között. A tisztán izolált **155c** észtert formilferrocénnel 0.2 ekvivalens bórsav jelenlétében hosszabb ideig (4 óra) jégecetben melegítve (*B* módszer) jobb hozammal (74%) kaptuk meg a **156** ferrocenilvinil vegyületet [103].

Változatosan továbbalakítható, kapcsolási reakciók céljából jól aktiválható karbonsavszármazék el állításának céljából megkíséreltük a **155b** etilészter hidrolízisét enyhe körülmények között végrehajtani. Erre a célra a tetrabutilammónium hidroxid (Bu₄NOH) diklórmetán-metanol 20:1 eleggyel készült oldatát próbáltuk meg használni (*C* módszer), de a szobahőmérsékleten kivitelezett reakció körülményei között a savasabb NH csoport alkilezésével a **157** metoximetil-szubsztituált vegyület képződött. A kívánt karbonsavhoz (**158**) a **155c** benzilészter katalitikus hidrogénezésével (*D* módszer) sikerült eljutnunk [103].

A jól bevált etil 3-oxobutanoát két ekvivalensét használva 1,3-dioxo komponensként megkíséreltük az 1,1'-diformil-ferrocén (**22**) kétszeres Biginelli reakcióját is kétszeres mennyiségű karbamid (2.4 ekv.) és bórsav-katalizátor (0.4 ekv.), valamint 4 órás reakcióidő alkalmazásával (*E* módszer). Ennek eredményeképp közepes termeléssel jutottunk a **159 bisz** DHP termékhez, ami mellett a **160** formilszármazék és a (*Z*)-**161**, valamint (*E*)-**161** izomer alkének is megjelentek izolálható melléktermékként. A reakcióidőt 6 órára növelve 4 ekvivalens karbamid használata mellett (*F* módszer) a termékarányt a kívánt irányba sikerült eltolni, így a **159** vegyületet jobb termeléssel (70%) kaptuk meg [103].

Egy további kísérletben céltűztük ki a 4,6-diferrocenil DHP el állítását egy Fang és munkatársai által kidolgozott protokoll [106] segítségével. Az 5-helyzetben szubsztituens nem tartalmazó dihidropirimidinek szintézisére kifejlesztett eljárás szerint a DHP vázába karbamid és aldehid komponensek mellett többnyire metil ketont építenek be. Utóbbi komponens szilil-énoléterként történő aktiválására 1 ekvivalens trimetilklórszilánt, az aldehid aktiválására katalitikus mennyiségű vas(III)-kloridot, oldószerként acetitrilt használnak. Ennek megfelelően formil- és acetilferrocénből, valamint karbamidból kiindulva a 69. ábrán feltüntetett körülmények (*G* módszer) között elvégeztük a tervezett reakciót, és a jelentős mennyiségben képződő bomlástermék mellett elfogadható hozammal sikerült izolálnunk a **162** primidint.



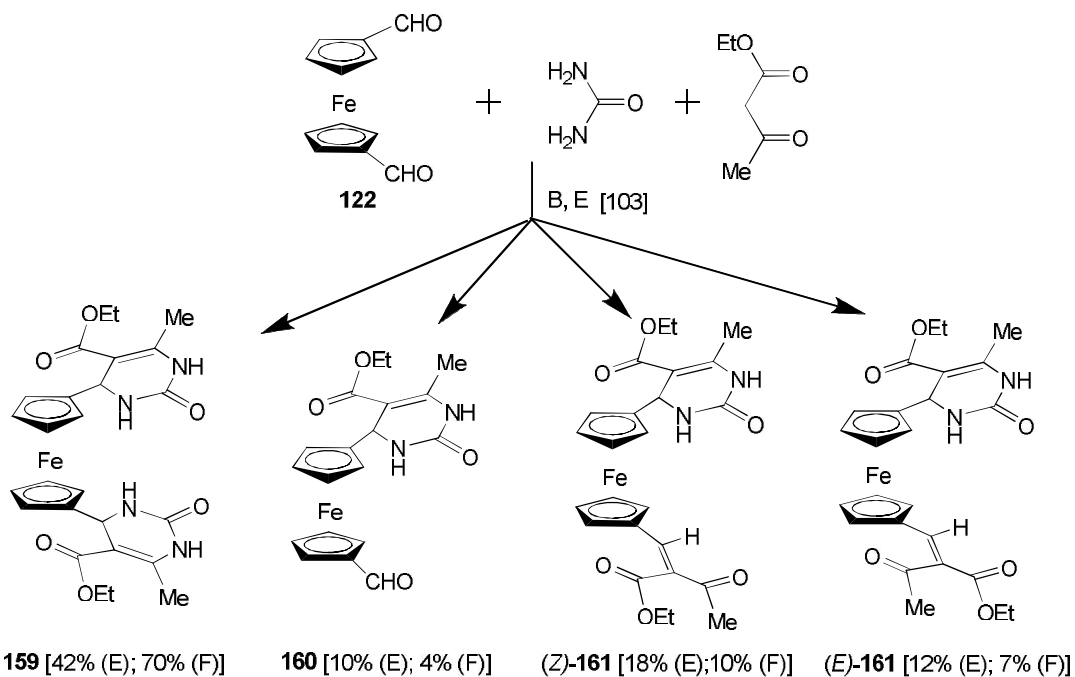
A: H₃BO₃ (0.2 ekv.), 1,3-dikarbonil komponens (1 ekv.), karbamid (1.2 ekv.), AcOH, 100 °C, 1 óra

B: H₃BO₃ (0.2 equiv), formilferrocén (1 ekv.), AcOH, 100 °C, 4 óra;

C: Bu₄NOH, CH₂Cl₂-MeOH (20:1), 25 °C, 5 óra;

D: H₂/Pd/C EtOAc-AcOH (3-1), 1 óra

67. ábra

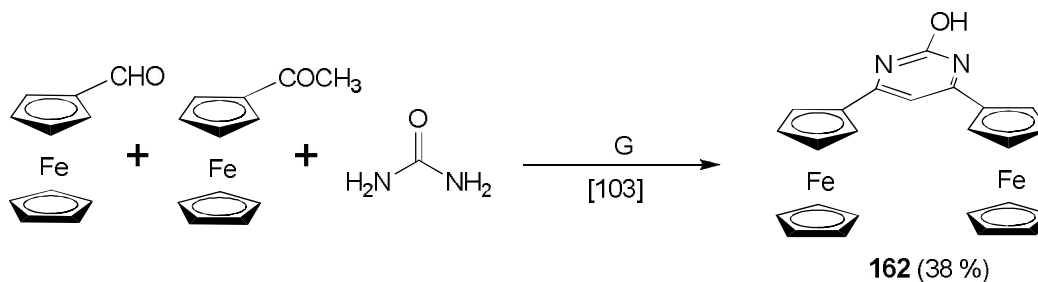


E: H₃BO₃ (0.4 ekv.), 1,3-dikarbonil komponens (2 equiv.), karbamid (2.4 ekv.), AcOH, 100 °C, 4 óra

F: H₃BO₃ (0.4 ekv.), 1,3-dikarbonil komponens (2 equiv.), karbamid (4 ekv.), AcOH, 100 °C, 6 óra

68. ábra

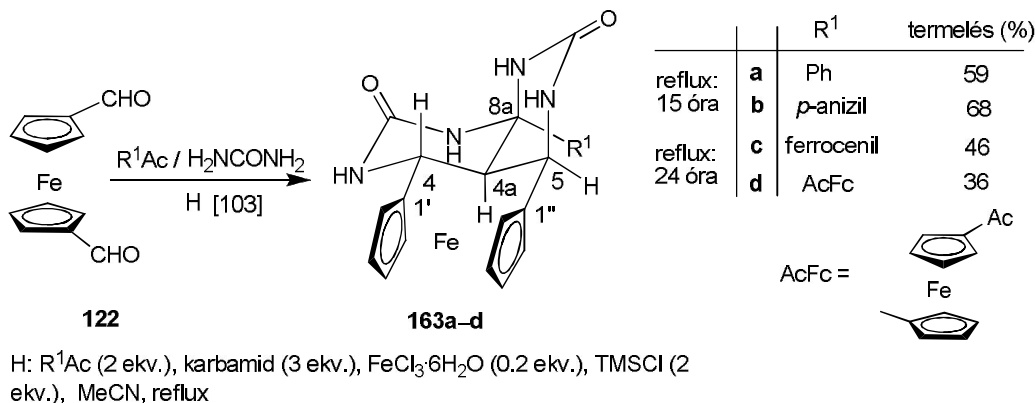
A várt DHP a reakció körülményei között, vagy a feldolgozás során nyilván dehidrogéneződött, mely folyamatot a két ferrocenil csoport valószínűleg nagymértékben elsegítette.



G: karbamid (1.5 ekv.), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1 ekv.), TMSCl (1 ekv.), MeCN, reflux: 24 óra

69. ábra

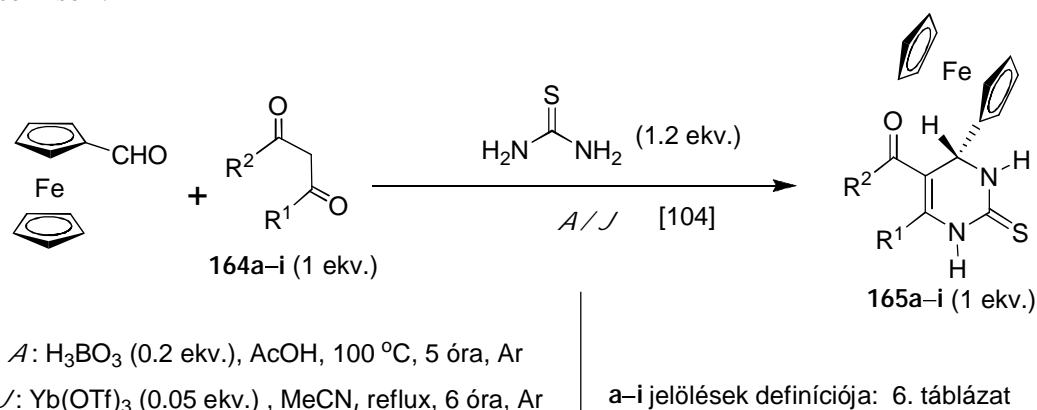
A reagensek arányának megfelelő változtatásával az eljárást megpróbáltuk alkalmazni a **122** diformilferrocén analóg átalakításaira is (*H* módszer: 70. ábra), de az adott körülmények között nem *bisz*-DHP típusú termékek, hanem érdekes, *cisz*-anellált hexahidropirimido[4,5-*d*]pirimidin gyűrűrendszerrel áthidalt [3]-ferrocenofánok (**163a–d**) képződtek [103]. Az új gyűrűrendszer felépülését a metil keton és a **122** komponens két formil csoportja között lejátszódó, a [3]-ferrocenofán szerkezeti egység kialakulásával járó aldol reakcióval, majd ezt követően két molekula karbamiddal történő kondenzációval lehet értelmezni. A négy, kémiaiag különböző pozícióban lévő NH csoportnak köszönhetően a **163a–d** vegyületek és lehetséges analogonjaik alkalmas kiindulási anyagok lehetnek egy sor további érdekes reakciónak.



70. ábra

Az előállított új vegyületek szerkezetét IR, ¹H- és ¹³C-NMR spektrumok alapján azonosítottuk. Külön említést a **163** típusú vegyületek vázszerkezetének a meghatározása érdemel. A két piridin gyűrű *cisz*-anellációjára az AMX spinrendszerbe sorolható H4/H4a- és a H4a/H5 protonpárok között mérhető csatolási állandók nagyságából (9–10 Hz, ill. 2–3 Hz) lehetett következtetni. Az ¹H-¹³C-HMBC spektrum kölcsönhatást mutat a H4a atom és a C1', ill. C1'' szénatomok között, ami a [3]ferrocenofán szerkezet jelenlétét igazolja.

Következ kben a karbamidot tiokarbamiddal felváltva formilferrocénb l egy sor dioxo komponens (**164a–i**: 71. ábra) felhasználása mellett az el z ekben jól bevált bórsav-ecetsav rendszer segítségével (*A* módszer) megkíséreltünk 4-ferrocenil-2-tioxo-dihidropirimidineket (**165a–i**) is el állítani [104]. Összehasonlításépp a reakciókat forró acetonitrilben egy Lewis sav katalizátor [Y(OTf)₃] jelenlétében is elvégeztük (*J* módszer). [A dolgozatban a Biginelli reakciókhoz használt módszerek megjelölésének sorában az *J*bet következne, ehelyett a vizuálisan sokkal jobban azonosítható *J* bet t használok.] Az izolált termelések összehasonlítása jól mutatja, hogy a bórsav-ecetsav rendszer használata el nyösebb, az ytterbium trifláttal katalizált reakciót bomlástermékek képz dése kíséri.



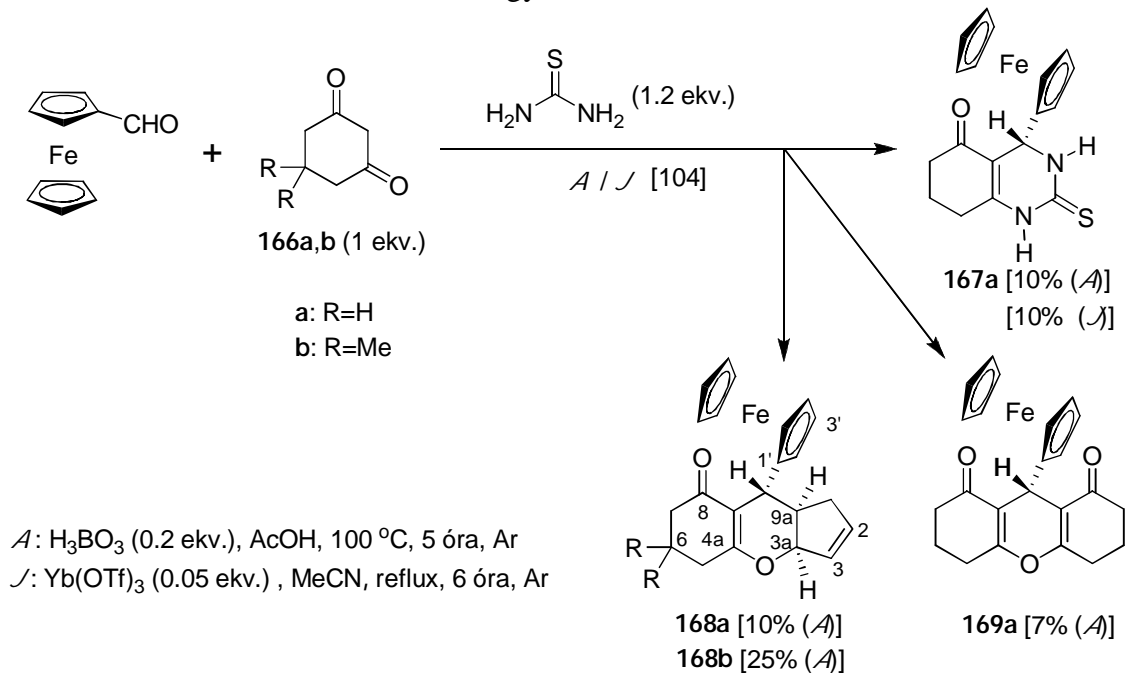
71. ábra

6. Táblázat. A **165a–i** 4-ferrocenil-2-tioxo-dihidropirimidinek izolálható kitermelése a formilferrocén, a **164a–i** dioxo komponensek, valamint a tiokarbamid *A* és *J* módszerekkel kivitelezett Biginelli reakciói után (71. ábra)

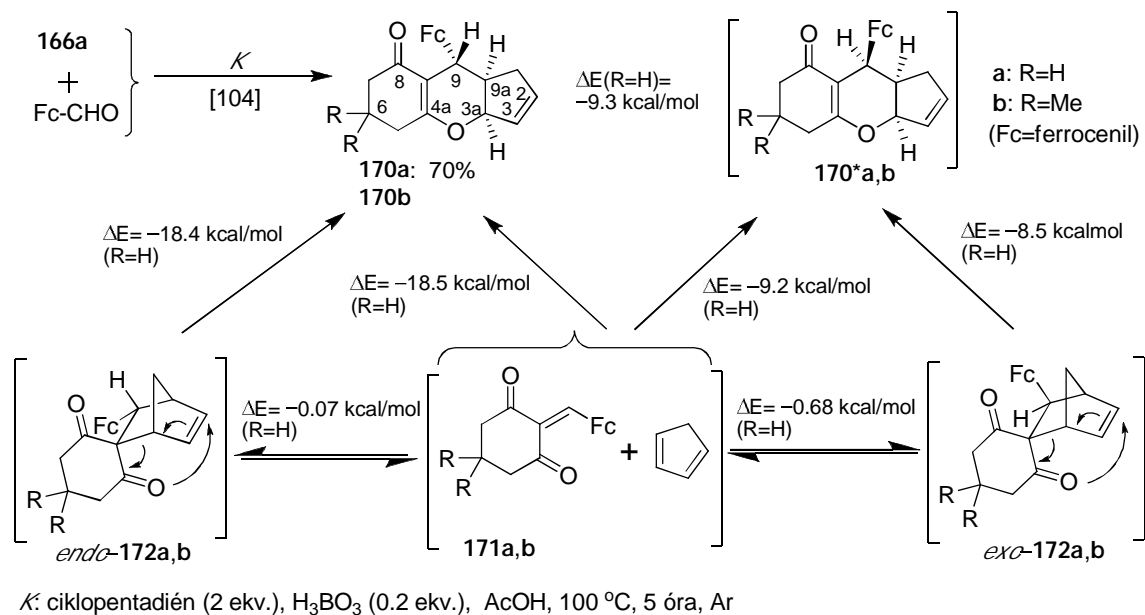
	R ¹	R ²	Termelés (<i>A</i>) (%)	Termelés (<i>J</i>) (%)
a	Me	Me	46	31
b	Me	OMe	55	53
c	Me	OEt	37	30
d	Me	O ^t Bu	36	25
e	Me	NEt ₂	50	40
f	Me	Ph	53	4
g	Ph	OEt	36	10
h	CH ₂ CO ₂ Me	OMe	21	3
i	CH ₂ CO ₂ Et	OEt	21	7

A továbbiakban célul t ztük ki a Biginelli típusú reakciókat 4-ferrocenil-2-tioxokinoxalinok el állítására felhasználni [104]. Ehhez megfelel reakciópartnerként az 1,3-ciklohexándiont és a dimedont próbáltuk felhasználni (**166a,b**: 72. ábra), így formilferrocén és tiokarbamid jelenlétében a bórsav-ecetsav rendszert (*A* módszer) alkalmazva végrehajtottuk e ciklusos 1,3-dionok reakcióit. Az adott körülmények között a **166a** ciklohexándion csak alacsony hozammal (10%) szolgáltatta a várt **167a** kinoxalint (72. ábra), ugyanakkor ezzel összemérhet mennyiségben képz dött 9-ferrocenilciklopenta[*d*]kromenon (**168a**) és 9-ferrocenilxantén-dion

(169a). A **166b** dimedon reakciója után csak az utóbbi típusú terméket (**169b**) sikerült tiszta formában, némileg jobb kitermeléssel (25%) izolálnunk. A **167b** kinoxalinhoz a **166b** itterbium trifláttal katalizált reakciója révén (*J* módszer) jutottunk, de csak alacsony hozammal (10%). Ekkor érdekes módon nem sikerült **168** vagy **169** típusú terméket izolálni, ehelyett formilferrocént lehetett jelentős mennyiségben oszlopkromatográfiás elválasztással visszanyerni a bomlástermékeket is tartalmazó reakcióelegyből [104].



72. ábra

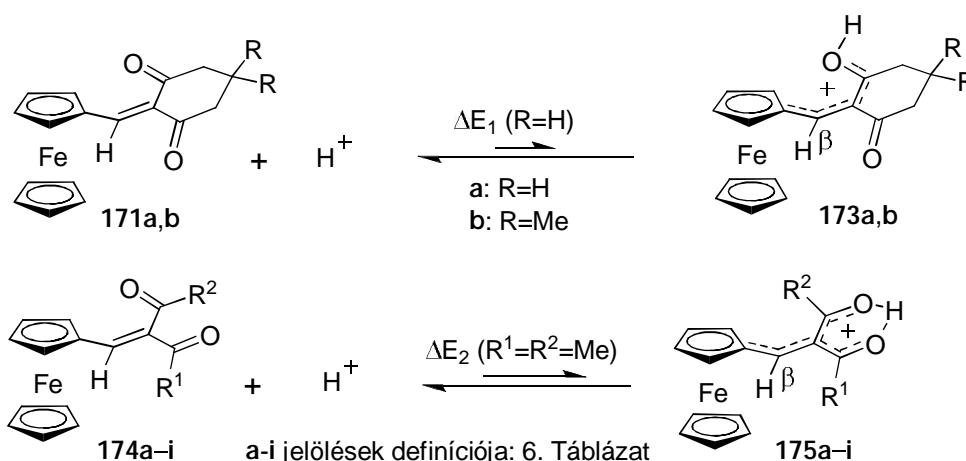


73. ábra

A **168a,b** triciklusok váratlan képzése a **171a,b** Knoevenagel intermediekből és a formilferrocén sav által elidézett részleges bomlásából származó ciklopentadién formális [4+2] cikloaddíciójával értelmezhető (73. ábra). Ezt a feltételezést a következő kísérleti tapasztalatok

támaszthatják alá: (i) a hidratált vas(II) ion jelenlétét mutatta a vizes feldolgozás során megjelenő zöld szín, másrészt a reakcióelegyben a kátrányos anyagok megjelenése, legalábbis részben, valószínűleg a formilferrocén bomlásából származó másik bomlástermék, a hidroxifulvén savkatalizálta polimerizációjának tudható be; (ii) a formilferrocén (1 ekv.), a **166a** dion (1 ekv.) és a ciklopentadién (2 ekv.) keverékét 0.2 ekvivalens bórsavat tartalmazó jégcetben 100 °C-on 5 órán keresztül melegítve (*K* módszer) jó termeléssel (70 %) jutottunk a **170a** triciklushoz (73. ábra) [104].

A **171a,b** intermedierek és a ciklopentadién elektronszerkezetére tekintettel a **170** típusú triciklusokhoz vezető formális [4+2] cikloaddícióra elvileg két párhuzamos reakcióút valószínűleg létezik. Az egyik lehetséges mechanizmus szerint egy inverz elektronigényes *oxa*-Diels-Alder (DA) reakció egy lépésben adja a végterméket. A másik, kétlépéses mechanizmus szerint egy „normál” DA reakciót követően a spirociklusos intermedier [3,3'] *oxa*-Cope átrendezése eredményezi a végterméket (**171a,b** + ciklopentadién *endo*-**172a,b** **170a,b**: 73. ábra). A reakcióelegyekben nem tudtuk kimutatni a **170*a,b** triciklusok jelenlétét, ami azt mutatja, hogy a cikloaddíció gyakorlatilag teljes diasztereoselektivitással játszódik le. A mechanizmus tisztázásának céljából B3LYP / 6-31 G(d) módszerrel kiszámoltam a 73. ábrán feltüntetett elemi lépéseket kísérő energiaváltozásokat a ciklohexán gyűrűn metil csoportokat nem hordozó reaktáns (**171a**, ciklopentadién), potenciális termékek (**170a**, **170*a**)- és intermedierek (*endo*-**172a**, *endo*-**172a**) szerkezetének optimalizálása után [104]. A számolt energiaváltozások szerint a hetero DA reakciók erősen exoterm lépések, ugyanakkor a kísérleti tapasztalatokkal összhangban a ferrocenil csoportot *exo*-pozícióban tartalmazó **170a** triciklus jóval stabilabb, mint a **170a*** *endo* diasztereomer [$\Delta E(\mathbf{170a}-\mathbf{170a}^*) = -9.3$ kcal/mol]. A **170** típusú vegyületek képzése az alternatív kétlépéses mechanizmus szerint gyakorlatilag kizárható, ugyanis a számolt energetikai adatok szerint a végtermékek térszerkezetét meghatározó első lépést (esetleg el egyensúlytól) nem várható jelentős diasztereoselektivitás. Ekkor az összemérhető mennyiségben megjelenő *exo*-**172a** és *endo*-**172a** intermediereknek a hasonló energiagáttal jellemezhető *oxa*-Cope átrendezései [$\Delta E^\ddagger(\mathbf{endo-172a}-\mathbf{170a}) = 15.3$ kcal/mol, $\Delta E^\ddagger(\mathbf{exo-172a}-\mathbf{170a}^*) = 16.5$ kcal/mol] szintén összemérhető mennyiségben szolgáltatnák a **170a** és **170a*** diasztereomereket. Az intramolekuláris lépések átmeneti állapotát QST2 módszerrel [88] határoztam meg.



Bármilyen protonforrásra: $\Delta E_1(\mathbf{173a}-\mathbf{171a}) - \Delta E_2(\mathbf{175a}-\mathbf{174a}) = + 10.1$ kcal/mol
 [B3LYP/6-31 G(d)módszerrel számolt adat]

74. ábra

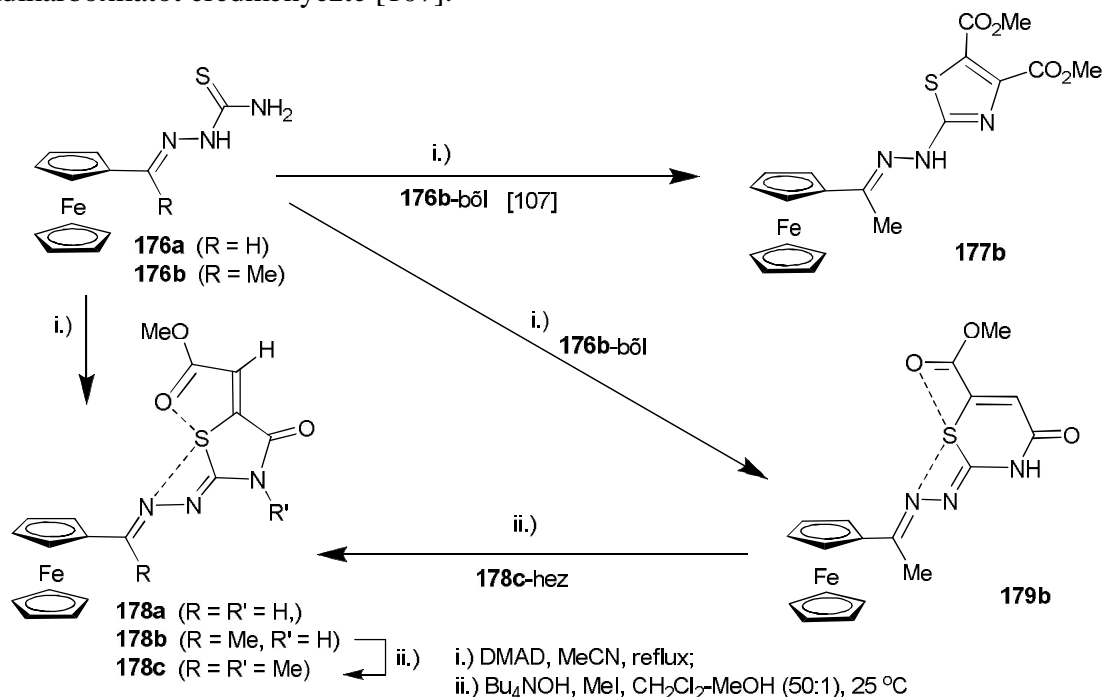
Mivel pirán gyűrűt tartalmazó vegyületeket nem találtunk a nyíltláncú 1,3-dioxovegyületek bórsavval katalizált reakcióinak a termékei között, kézenfekvően feltételeztem,

miszerint a belük formilferrocénnel Knoevenagel kondenzációval képzett **174a-i** intermedierek nem veszik fel a hetero DA reakcióhoz szükséges "single cisz" konformációt, ehelyett protonálódással stabil, kelát szerkezetű kationokká alakulnak. Valószínű, hogy a β szénatomon reaktív elektrofil centrummal rendelkező **175** típusú kation és a karbamid komponens között lejátszódó konjugált addíciót követi a DHP gyűrű záródása. A **174** típusú intermediereknek a **171a,b** ciklusos dionokhoz viszonyított jóval erősebb bázicitását a 74. ábrán feltüntetett egyensúlyi protonálódási reakciók B3LYP/6-31 G(d) módszerrel számolt energetikai viszonyai a várakozásoknak megfelelően egyértelműen igazolják. (A DFT analízist két-két egyszerű modellel végeztem el). A számolások eredményének a tükrében ésszerűnek tartom az a feltételezés is, miszerint a potenciális kelátképző ligandumnak tekintett nyíltláncú **174a-i** intermedierek nem csak a protonnal, hanem az elektronhiányos bórcentrummal szemben is nagyobb affinitással rendelkeznek, mint a **171a,b** ciklusos dionok.

A **170a,b** triciklusok relatív konfigurációját DNOE kísérletek alapján lehetett meghatározni. A ferrocenil csoport H2' és H5' hidrogénjeinek a jelét besugározva a H3a- és H9a protonoktól származó jelek intenzitása egyaránt növekedett, amiből a pirán és a ciklopentén gyűrűk *cisz* anellációjára és a ferrocenil csoportnak a gyűrű rendszerben elfoglalt *exo* pozíciójára lehetett következtetni [104].

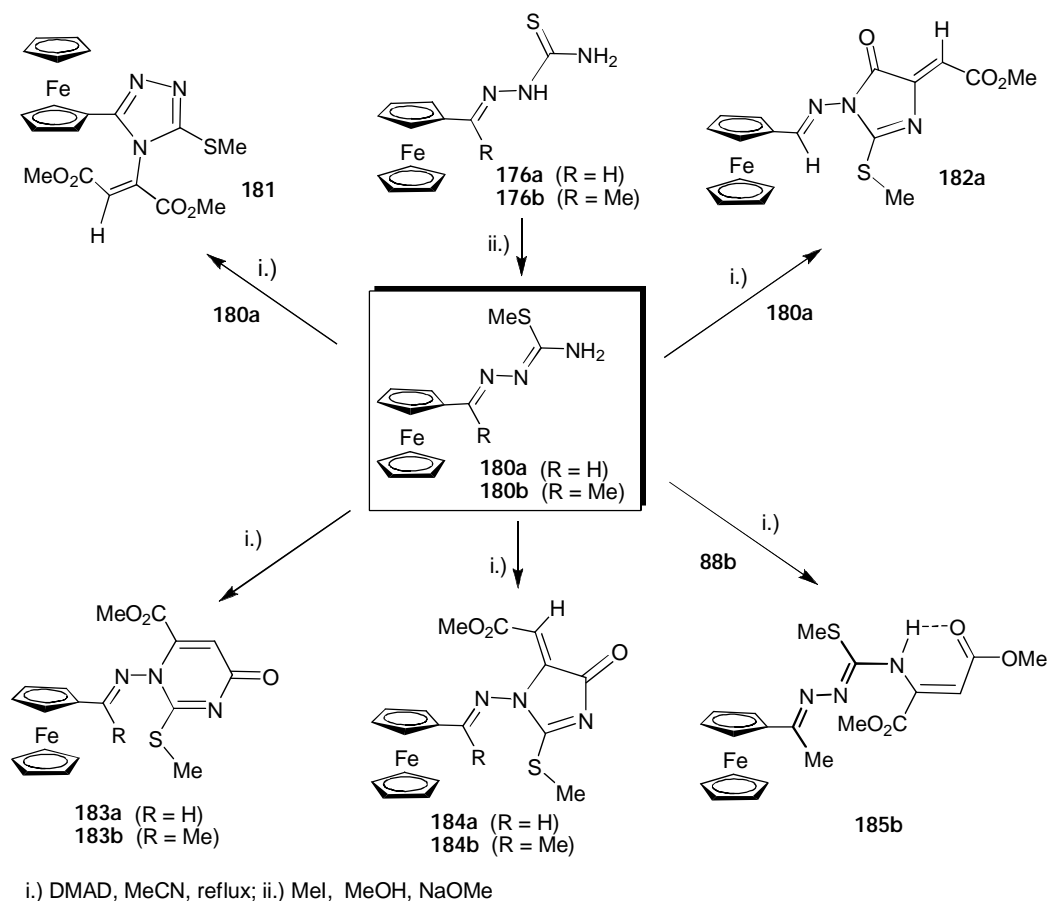
3.2.5. Ferrocenil-szubsztituált kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek előállítása, a reakciók mechanizmusának és a termékek szerkezetének vizsgálata [107, 108]

A biológiai szempontból esetlegesen érdeklésre számot tartó ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek következő csoportját a könnyen hozzáférhető formil-, ill. acetilferrocén tioszemikarbazonok (**176a,b**; 75. ábra) és a dimetil acetilén-dikarboxilát (DMAD) reakcióival állítottuk elő [107]. A lágy nukleofil centrumként funkcionáló kénatomnak a konjugált addíciójával és a terminális nitrogénatom acilezésével lejátszódó reakciók két tiazolon- (**178a,b**) és egy 1,3-tiazin-4-on származékhoz (**179b**) vezettek. A kénatom és a terminális nitrogén konjugált addícióját követően spontán dehidrogénezés és a **177b** dimetil-4,5-tiazoldikarboxilátot eredményezte [107].



75. ábra

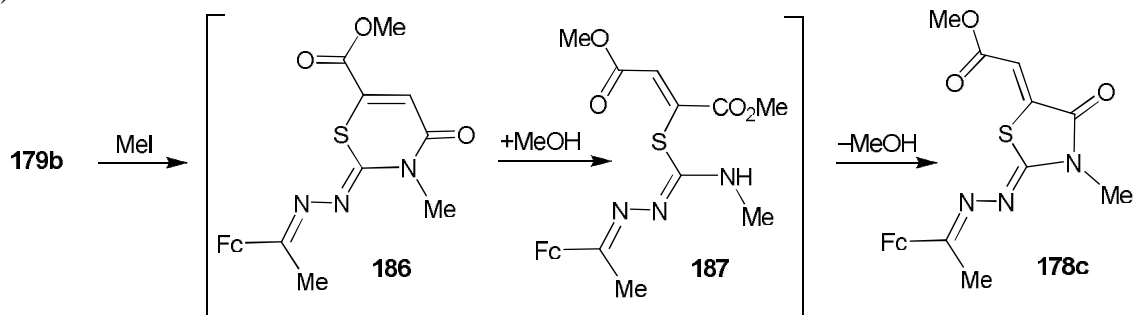
A kénatom metilezésével kapott prekursorok (**180a,b**: 76. ábra) azonos körülmények között kivitelezett reakciói során metiltio-szubsztituált imidazonokhoz (**182a, 184a,b**) és pirimidonokhoz (**183a,b**), valamint egy kelátgy r vel stabilizált fumaráthoz (**185b**) jutottunk [107]. Egy további átalakulásban a **180a** prekursor oxidatív ciklizációját követ konjugált addíció a **181** triazolt eredményezte (76. ábra). A **178b** tiazolon, a **183b** pirimidon és a **184b** imidazon szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg, az analóg szerkezetek (**178a, 183a, 184a**) a megfelel ¹H- és ¹³C-NMR eltolódások összevetéséb l nyertek egyértelm igazolást. A **178b** tiazolonban mért határozott S---O és S---N kölcsönhatásokat a s r ségfunkcionális (DFT) számításokkal [B3LYP/6-31G (d)] optimalizált szerkezetekben is kimutattam. A mért ($d_{S-O} / d_{S-N} = 2.863 \text{ \AA} / 2.873 \text{ \AA}$) és számított ($d_{S-O} / d_{S-N} = 2.841 \text{ \AA} / 2.808 \text{ \AA}$) távolságok viszonylag jó egyezést mutatnak. A magasabb B3LYP / 6-31G (2d) szinten elvégzett geometria-optimalizálás a kísérletileg kapott atomtávolságokhoz jobban közelít értékeket szolgáltatott ($d_{S-O} / d_{S-N} = 2.858 \text{ \AA} / 2.864 \text{ \AA}$).



76. ábra

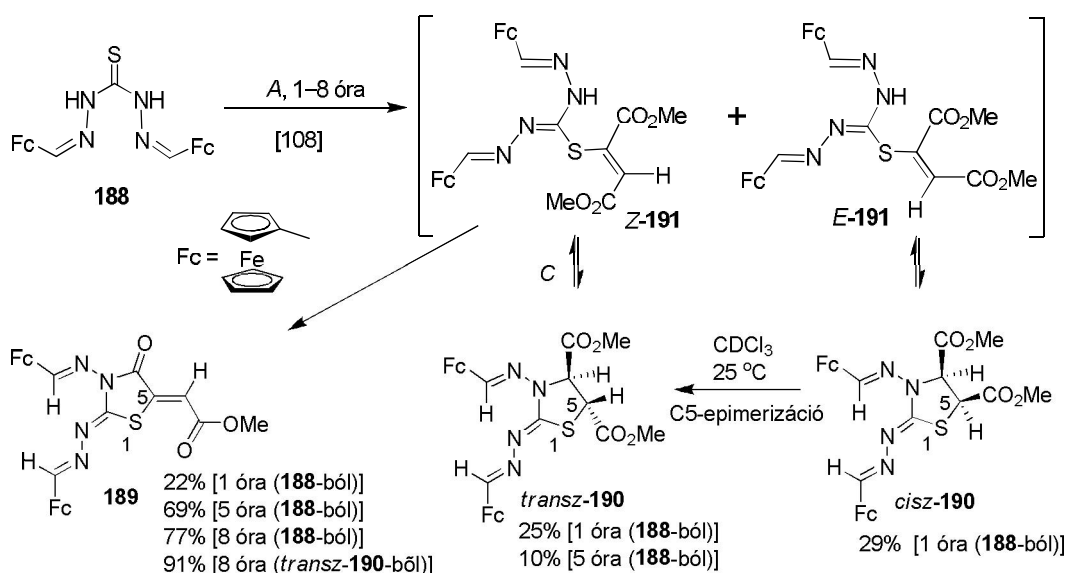
A **179b** tiazinonra is elvégeztem B3LYP / 6-31G(d) módszerrel a geometria optimalizálását. Azt találtam, hogy a heterociklus síkja közel koplanáris a ferrocén szubsztituált Cp gy r jével ($\alpha = 4.8^\circ$), és a szerkezetet határozott S---O és S---N kölcsönhatások stabilizálják ($d_{S-O} / d_{S-N} = 2.863 \text{ \AA} / 2.748 \text{ \AA}$). A **177b** tiazol és **179b** tiazinon, valamint az NMR mérések alapján egyértelm en nem kizárható izomerjeik B3LYP / 6-31G(d) módszerrel optimalizált szerkezeteire a magasabb B3LYP / 6-311 +G(2d,p) szinten GIAO módszerrel kiszámoltam a ¹³C-NMR eltolódásokat, s ezeket összehasonlítottuk a mért spektrumokkal [107]. A számolt és a mért adatok között a legkisebb különbségek az eredetileg feltételezett szerkezetek között adódtak meger síve azok valóságát. Érdekes módon, a **179b** tiazinon szerkezetigazolás céljából fázistranszfer körülmények között elvégzett metilezése gy r sz küléssel járt együtt, s

gy r transzformációval a **178c** tiazolon keletkezett (75. ábra). Kontrollként azonos körülmények között elvégeztük a **178b** tiazolon metilezését is, s az említett gy r szűkülés közvetett bizonyítékeként szintén a **178c** vegyületet kaptuk [107]. A reakció a **186** N-metil-tiazinon gy r nyílásával képz d nyítláncú **187** intermedier alternatív ciklizációjával értelmezhető (77. ábra).



77. ábra

Célul t ztük ki két ferrocenil csoporttal szubsztituált, kén- és nitrogéntartalmú új heterociklusos dikarbonsav észterek szintézisét is, ezért a dimetil acetiléndikarboxiláttal (DMAD) forró acetonitrilben kiváltott reakciókat (*A* módszer) megkíséreltük a **188** 1,5-*bisz*(ferrocenilmetilén)tiokarbonhidrazidra is kiterjeszteni (78. ábra) [108]. Viszonylag rövid reakcióid után hasonló termelésekkel a **189** tiazolon mellett a diasztereomer *cisz*-**190** és *transz*-**190** tiazol dikarboxilátokat tudtuk izolálni (22%, 29% és 25%). Hosszabb reakció (5 óra) után *cisz*-**190** diészttert nem kaptunk, ekkor a melléktermékként képz d *transz*-**190** izomer (10%) mellett a **189** tiazolon f terméként jelent meg (69%). Mindezek után a várakozásainknak megfelelően 8 órás reakció követ en a 77%-os hozammal izolálható **189** vegyületen kívül a másik két vegyület jelenlétét nem tudtuk kimutatni a reakcióelegyben. Ezeknek a kísérleti eredményeknek az alapján valószínűsíthető mechanizmus szerint a reakció első lépése a kéncentrumnak az aktivált hármaskötésen lejátszódó konjugált addíciója, és az így képz d fumarát-, ill. maleát adduktok (*Z*-**191**, ill. *E*-**191**) reverzibilis gy r zárása vezet az izolálható *transz*-**190** és *cisz*-**190** diésztterekhez, míg a *Z*-**191** irreverzibilis ciklizációja adja a stabil **189** tiazolont.

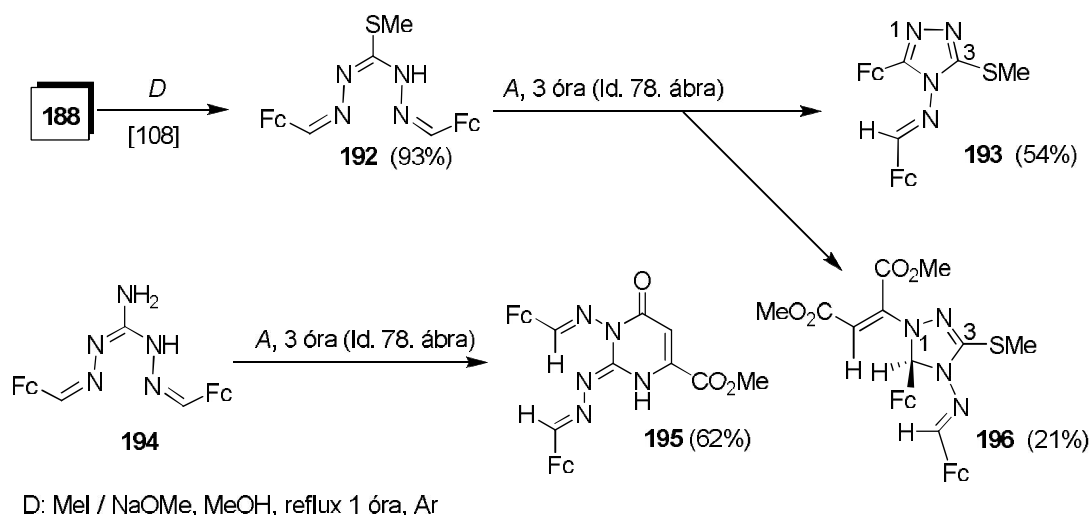


A: DMAD, MeCN, reflux, Ar; C: MeCN, reflux, 8 óra, Ar.

78. ábra

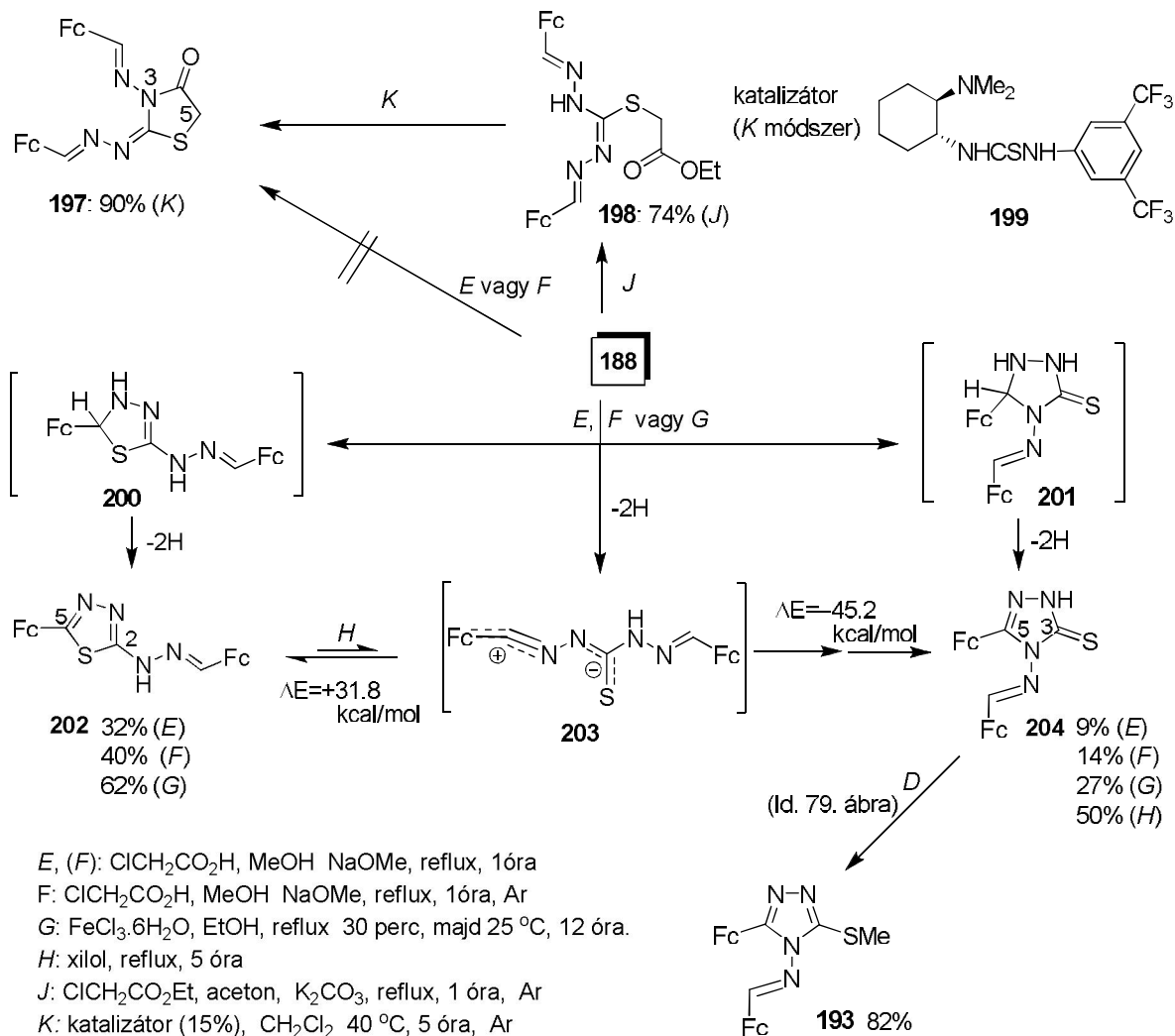
A reakcióelegyben a *Z*-**191** fumarát intermedier megjelenhet a kevésbé stabil *cis*-**190** diészter epimerizációjával képződő *transz*-**190** izomer reverzibilis gyűrnyílásának eredményeképp is. A deuterokloroformban már 25 °C-on lassan végbemenő *cis*-**190** *transz*-**190** epimerizációt ¹H-NMR méréssel is sikerült egyértelműen kimutatni. A javasolt mechanizmus mellett szól az a kísérleti tapasztalat is, mely szerint a *transz*-**190** diésztert egy külön kísérletben acetonitrilben melegítve (*C* módszer: 78. ábra) 91%-os hozammal jutottunk a **189** tiazolonhoz [108].

Viszonylag könnyen funkcionálizálható, a gyűrben csak nitrogénatomot tartalmazó metiltio- vagy amino-szubsztituált heterociklusos diészterek előállításának a céljából tanulmányoztuk a **188** vegyület S-metilezésével kapott **192** prekuzornak, valamint a **194** guanidinszármazéknak a reakcióit az *A* módszer által biztosított körülmények között (79. ábra). Ekkor a **192** metiltio vegyület oxidatív ciklizációja (**192** **193**: 79. ábra) mellett egy olyan gyűrződés is lejátszódott, melynek során az elsődlegesen képződő triazolin intermedier gyűrűs NH csoportja addicionálódik a reagens DMAD aktivált szén-szén hármaskötésére (**192** **196**: 79. ábra), míg a **194** prekuzor csak a reagenssel lépett reakcióba, aminek eredményeképp viszonylag jó termeléssel képződött a **195** pirimidon (79. ábra) [108].



79. ábra

Az 5-helyzetben szubsztituénst nem tartalmazó **197** diferroceniltiazolon előállítása céljából a **188** tiokarbonhidrazid egyszeri ciklizációját megpróbáltuk megvalósítani klórecetsavval metanolban 1 ekvivalens nátrium metoxid bázis jelenlétében (*E* módszer: 80. ábra). Meglepetésünkre még S-alkilezés sem volt megfigyelhető, ehelyett a **202** tiadiazolt (32%) és a **204** 1,2,4-triazol-3-tiont (9%) tudtuk a jelentős mennyiségben képződő bomlástermékek mellett tiszta formában elkülöníteni [108]. Ugyanezt a reakciót elvégeztük argon atmoszféra alatt is, oldószerként szintén argonnal előzetesen alaposan átöblített metanol használtunk (*F* módszer). Mivel ekkor is a **202** és **204** vegyületek képződése volt csak tapasztalható, és az izolált termelések is javultak (40%, ill. 14%), elképzelhető, hogy az adott körülmények között az alkalmazott szubsztráttal szemben maga a reagens viselkedik oxidálószerként (pl. klórozószerként). Oxidálószerként etanolban oldott vas(III)-klorid hexahidrátot alkalmazva (*G* módszer) a **202** és **204** heterociklusokat jobb hozammal tudtuk előállítani (62%, ill. 27%). Szerkezetének preparatív bizonyítékaként a **204** tion S-metilezése jó hozammal (82%) adta a **193** metiltiotriazolt (80. ábra), mely a **192** metiltio vegyület oxidatív ciklizációjának egyik termékeként már előzetesen azonosítottunk (79. ábra).



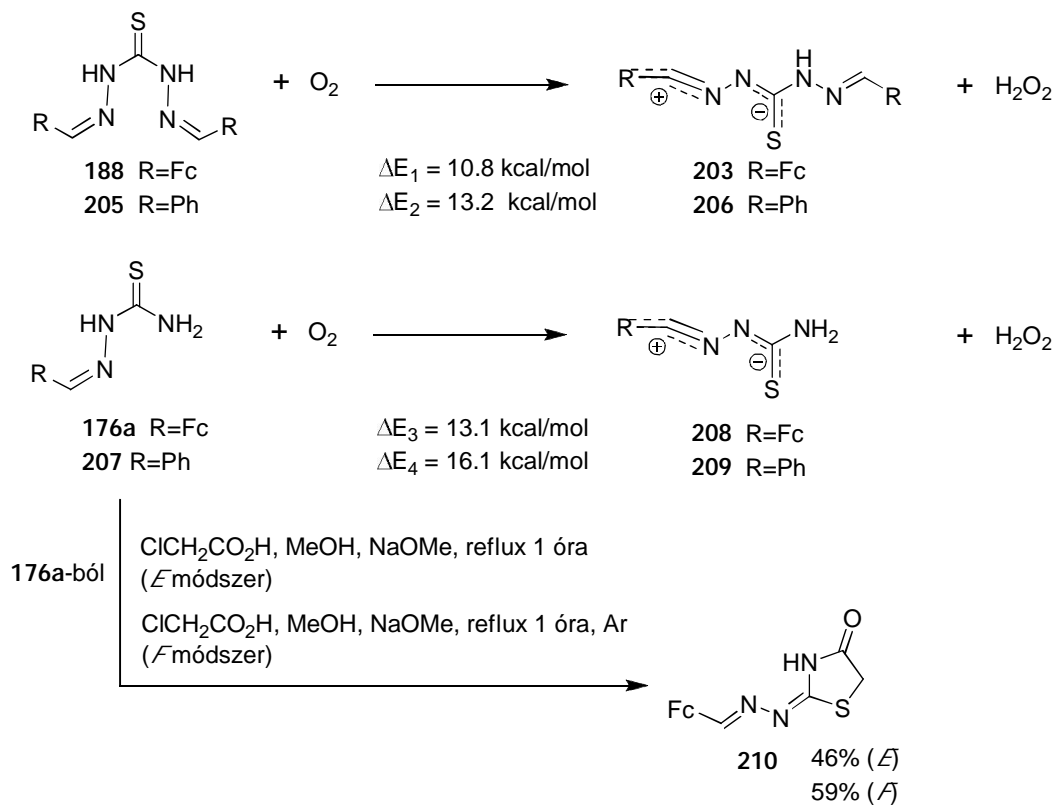
80. ábra

A tiadiazol- és triazol termékekhez vezet reakciók egyik lehetséges mechanizmusa szerint az alternatív **188** **200** és **188** **201** addíciós gy r zárásokat követi a dehidrogénezés (**200** **202** és **201** **204**; 80. ábra). Ugyanakkor a **202** tiadiazolt xilolban 5 órát forralva (H módszer) 50%-os kitermeléssel a **204** triazolhoz lehetett eljutni, s ez a reakció minden bizonnyal az endoterm reverzibilis gy r nyílással kis koncentrációban képződő, ferrocenil csoportokkal stabilizált **203** nitrilimin intermedieren keresztül játszódik le (80. ábra). A **202** **204** izomerizáció összhangban van a két gy r rendszer B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel számolt relatív stabilitásával [$E(204-202) = -13.4$ kcal/mol], amiből egyúttal arra is lehet következtetni, hogy a **188** prekursorból kiinduló oxidációs reakciókban a **202** tiadiazolt eredményező átalakulások gyorsabban játszódnak le (kinetikus kontrol), mint a **204** triazolhoz vezet lépések sora.

A **197** tiazolon el állítására végül mégis sikerült egy kényelmesen kivitelezhető egyszer szintetikus eljárást találnunk (80. ábra). A **188** vegyületet etil klóracetáttal kálium karbonát bázis jelenlétében acetonban alkilezve jó termeléssel jutottunk a **198** észterhez, aminek gy r zárását a jól ismert, Takemoto és munkatársai által [109] kifejlesztett amin-tiokarbamid típusú bifunkcionális organokatalizátor (**199**) segítségével kíméletes körülmények között hajtottuk végre (K módszer).

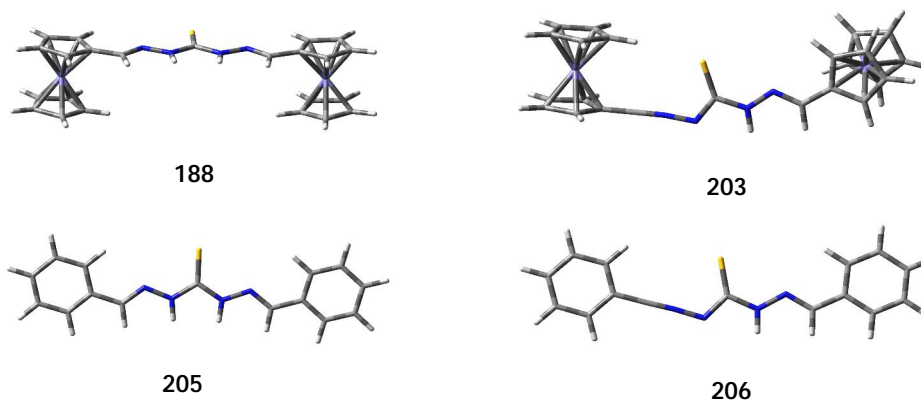
A 81. ábrán feltüntetett hipotetikus oxidációs reakciókban szereplő komponensek elméleti modellezésével [B3LYP / 6-31 G(d,p)] meghatároztam a **202** **204** izomerizáció intermedierjeként feltételezett **203** diferrocenil-szubsztituált nitriliminnek a **206**, **208** és **209**

nitriliminekekhez viszonyított relatív stabilitását. A reakciókra számolt energiaváltozások értékei szerint az ikerionok stabilitásához egy ferrocenil csoport hozzávet leg olyan mértékben járul hozzá, mint két fenil szubsztituens [$\Delta E_2 = 13.2$ kcal/mol; $\Delta E_3 = 13.1$ kcal/mol]. Ennek alapján érthető, hogy a **176a** tiokarbonhidrazont klórecetsavval az *E* és *F* körülmények között reagáltatva közepes termelésekkel megkaptuk a **210** 2-hidrazonotiazolont (81. ábra) [108].



81. ábra

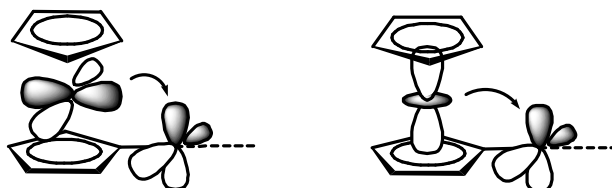
Érdeemes összehasonlítani a **188/203** és **205/206** prekursor/intermedier párok optimalizált szerkezetét. Míg a **205** tiokarbonhidrazonra jellemző koplánáris szerkezet megmarad a **206** nitriliminben, addig a **188** vegyületben eredetileg koplánáris ferrocenil csoportok csaknem teljesen helyezkednek el egymáshoz képest a **203** nitriliminben (82. ábra).



A **188/203** és **205/206** modellpárok B3LYP / 6-31 G(d,p) módszerrel optimalizált szerkezetete

82. ábra

A DFT modellezés szerint ugyanez a szerkezeti különbség adódott a **176/208** és a **207/209** modell párokra is. A ferrocenil-szubsztituált ikerionok stabilitását legalább részben a vas-centrumon koncentráltó d típusú donor pályák és az elektronhiányos nitrilimin részlet akceptor π^* pályái között létrejövő gyenge átfedéseknek lehet tulajdonítani (83. ábra).



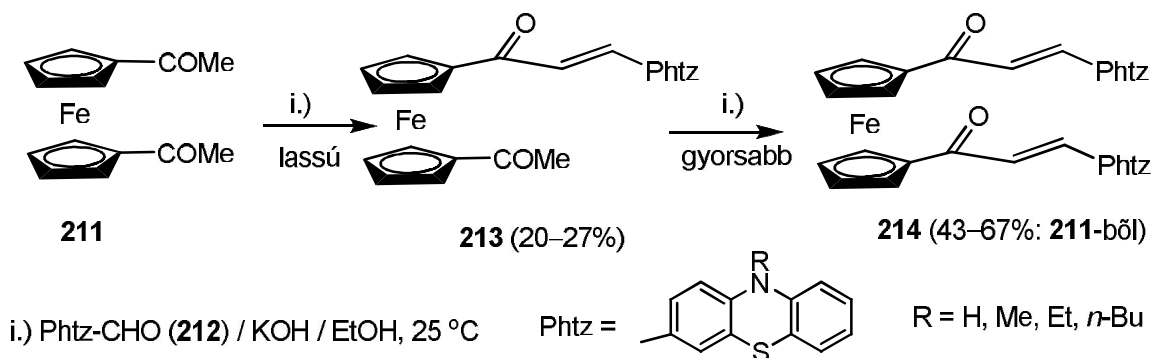
A vason centrált d pályák és a nitrilimin részleten mer legesen orientált pálya között kialakuló donor-akceptor kölcsönhatások egyszer sített ábrázolása.

83. ábra

3.2.6. Fenotiazin- és ferrocén egységeket tartalmazó heterociklusos vegyületek el állítása, a reakciók mechanizmusának és a termékek szerkezetének a vizsgálata [111, 112]

Ioan Silberg professzornak a kolozsvári Babes-Bolyai Egyetemen m köd csoportja már hosszú ideje foglalkozott a fenotiazinszármazékok kémiájával, mieltt egy román-magyar TÉT projekt keretén belül kialakítottunk velük egy tudományos együttm ködést. A fenotiazin szerkezeti részletet tartalmazó vegyületek között található terápiás (pl. nyugtató, antihisztamin hatások)- és növényvéd szerek, de fontos szerepet kapnak egyes analitikai (pl. redox indikátorok, spektrofotometriás adalékanyagok)- és ipari alkalmazásokban (pl. ken anyagok, festékek) [110]. Együttm ködésünk célja az el nyös tulajdonságokkal rendelkező fenotiazin- és ferrocén szerkezeti részleteket egyaránt tartalmazó új heterociklusos származékok szintézise és elméleti modellezése volt.

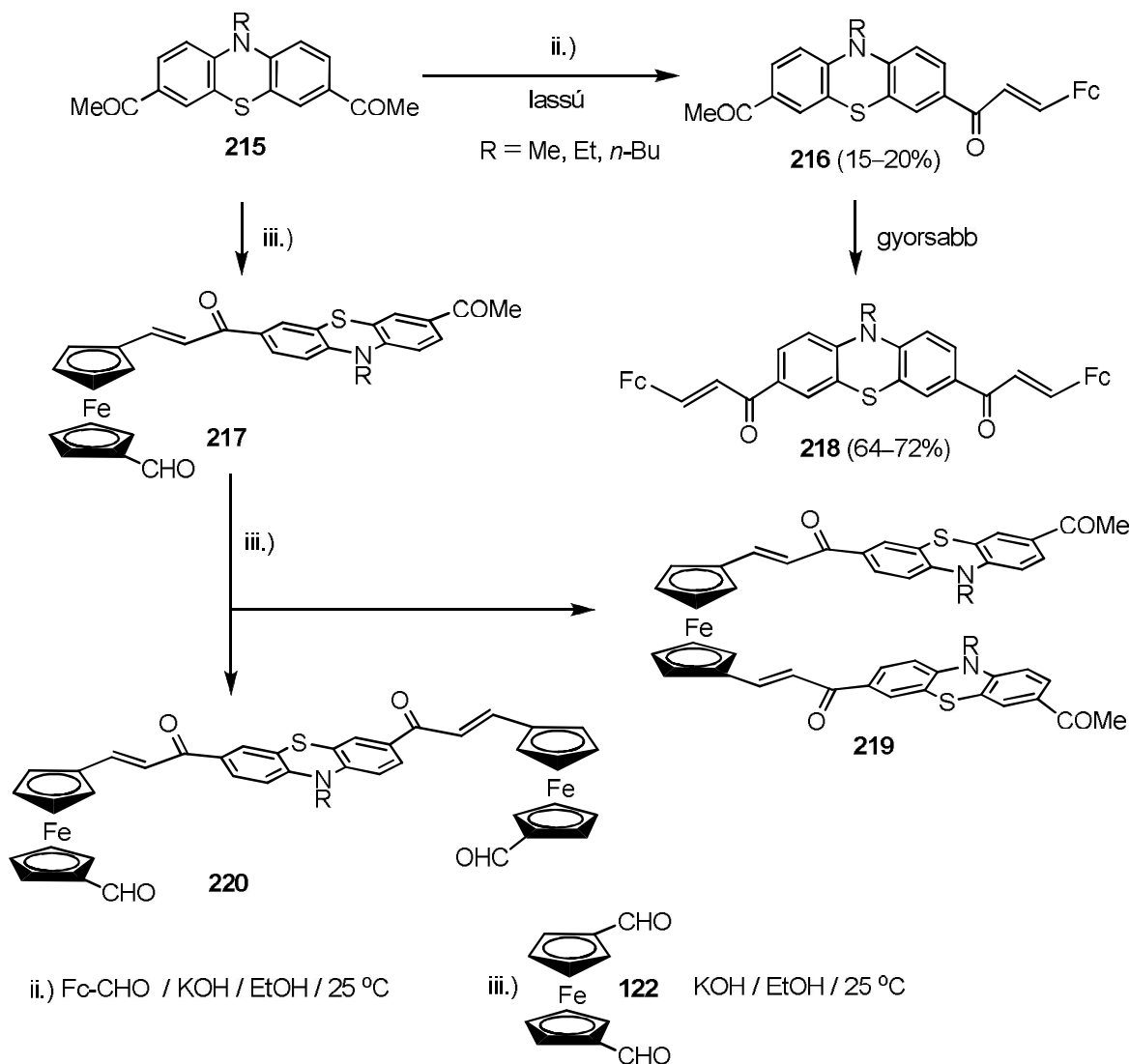
A szintetikus munka els fázisában a megfelelő metil ketonok és aldehidek bázis-katalizálta kondenzációjával el állítottunk egy sor, er sen elektronküld fenotiazin- és ferrocén egységet egyaránt tartalmazó *mono*- és *bisz*-kalkonszármazékot (**213**, **214**, **216–219**: 84. és 85. ábrák), melyek további heterociklusok szintézisében kiindulási anyagok lehetnek [111]. Szembeötl preparatív tapasztalat szerint az aldehid komponens a **211** 1,1'-diacetilferrocénnel és a **214** 3,7-diacetilfenotiazinnal jóval lassabban reagál, mint az els dlegesen képz d *mono*-kalkon intermedier(**213** vagy **216**, 84. és 85. ábrák), ugyanis utóbbiak rendre minor komponensként jelentek meg a *bisz*-kalkon típusú f termék mellett.



84. ábra

Az észlelt reaktivitásbeli különbségeket a lehetséges enolát anionok (86. ábra) elméleti modellezésének eredményei értelmeztem [111]. összehasonlítása alapján. A s r ségfunkcionális

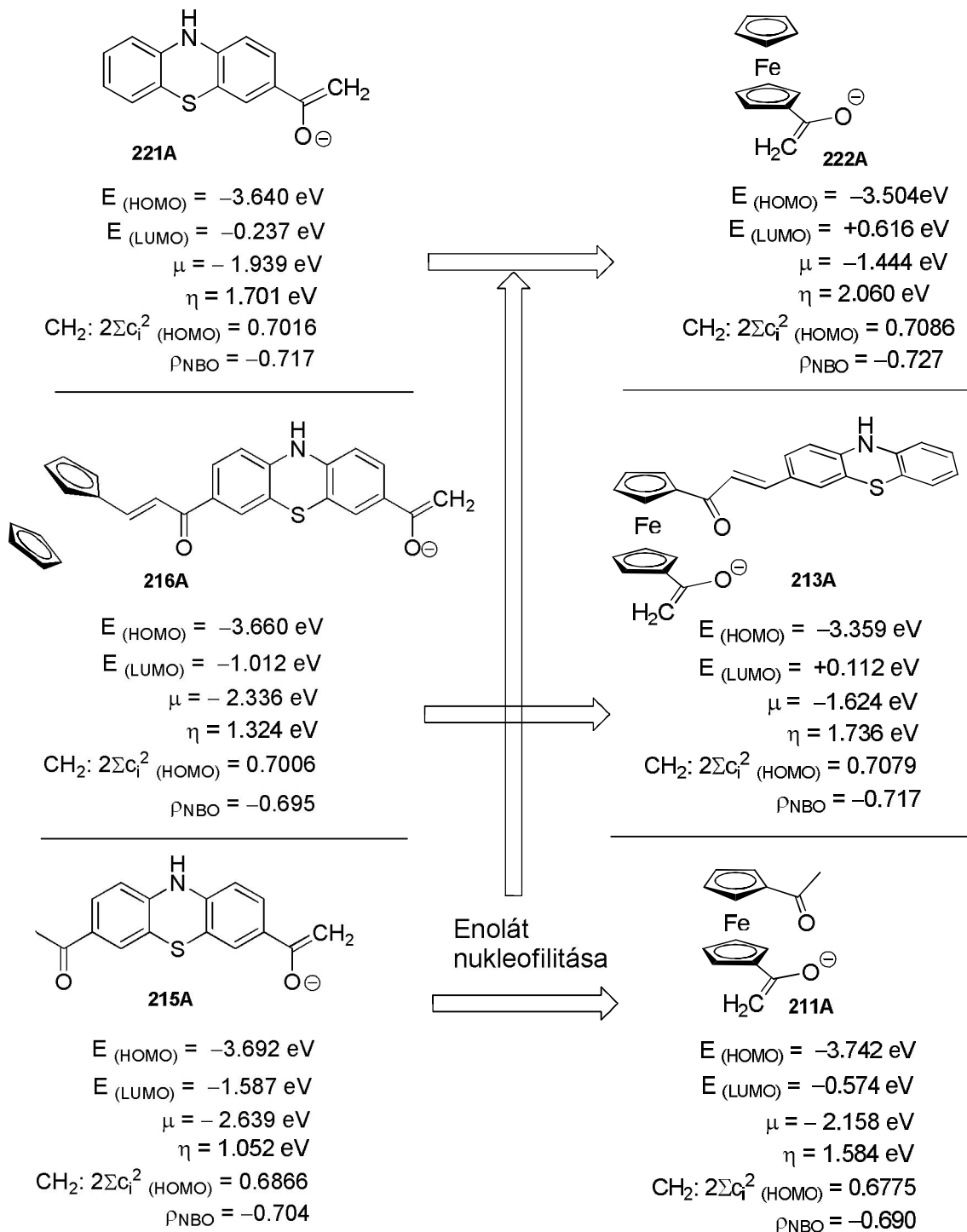
elmélet B3LYP / 6-31 G(d,p) szintjén IEFPCM oldószer modellel (oldószer: EtOH, $\epsilon = 24.55$) optimalizált szerkezetek reaktivásindexei [4] a határmolekulapályák [113] energiájából és populációanalíziséből adódtak. Molekuláris reaktivásindexként kaptam az elektron kémiai potenciált [$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$] [2], mely a molekula globális elektrondonor/akceptor tulajdonságait jellemzi, valamint a „kémiai keménységet” [$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2$] [4], ami azt mutatja, hogy egy nukleofil/elektrofil reakció lépésben a molekula részéről az elektrosztatikus kölcsönhatások vagy a pályáátfedések dominálnak. Lokális reaktivásindexként az enolát szénatomon a HOMO elektronsűrűségét ($2 \cdot c_{\text{HOMO}}^2$) [113] és a természetes töltéseket [(NBO)] populációanalízissel kaptam meg.



85. ábra

A megfelelő enolát anion párokra (**215A – 216A** és **211A – 213A**, 86. ábra) kapott értékek összhangba hozhatók a fentebb ismertetett preparatív tapasztalatokkal, miszerint a *mono*-kalkon intermedierek nukleofilitása felülmúlja a diacetilfenotiazin, ill. a diacetilferrocén anionjainak a nukleofilitását. Az intakt acetyl csoport erősen elektronszívó hatását a karbonil csoporttal konjugált helyzetben levő kettős kötés gyengíti, ami nyilvánvalóan egyrészt a *mono*-kalkon intermediereknél molekuláris szinten első sorban a magasabb elektron kémiai potenciálban (μ), másrészt lokális szinten abban, hogy a nukleofil centrum enolát szénatomján a kiterjedtebb konjugáció ellenére is a HOMO némileg nagyobb mértékben koncentrálódik, ugyanakkor az

atomi töltésben nem mutatkozik jelentős változás (86. ábra). Utóbbival kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy az alacsony kémiai keménység értékek (η) szerint a nukleofil addíciókban a pályakontrol mellett a töltéskontrol nem játszik jelentős szerepet.



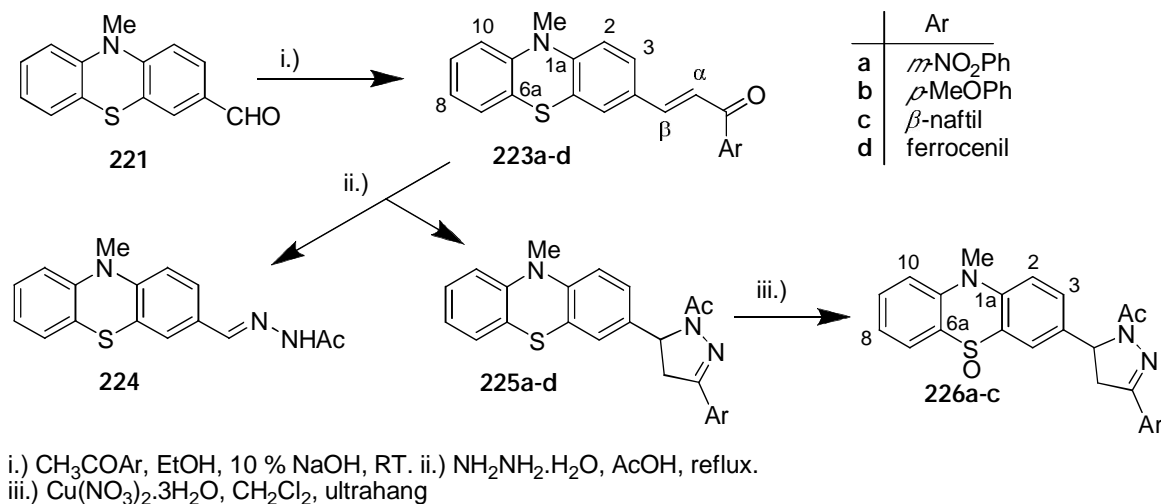
86. ábra

A szubsztituenseknek a reaktivásra gyakorolt hatása jól tükröződik a dezaktiváló csoportokat nem tartalmazó, 3-acetilfenotiazinból és acetilferrocénből származó enolát anionokra (**221A** és **222A**: 86. ábra) számolt reakcióindexekből, melyekből az eddig tárgyalt anionokénál nagyobb mértékű reaktivitásra lehet egyértelműen következtetni. További összehasonlításokból az is kitűnik, hogy az acetilferrocén enolátjainak nukleofilitása meghaladja a megfelelő

acetilfenotiazinból származó anionét, ami a ferrocenil csoport igen erős elektronküldő tulajdonságának köszönhető.

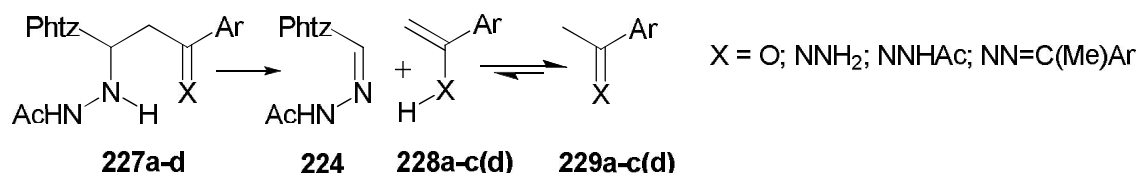
Külön említést érdemel, hogy a **122** diformilferrocén és a 10-metil-3,7-diacetilfenotiazin (**215**, R = Me) kondenzációjából származó **217** *mono*-kalkon intermedier nagyjából azonos valószínűséggel viselkedik nukleofil, mint elektrofil reakciópartnerként, összemérhető mennyiségben szolgáltatva a **219** és **220** *bisz*-kalkonokat (85. ábra). Bár az eddig tárgyaltak alapján a **220** vegyületet várnánk fő terméknek, **219** képződését valószínűleg az egymás fölött elhelyezkedő kiterjedt π -elektronrendszerek kölcsönhatása teszi viszonylag kedvezményezetté.

A **221** formilfenotiazinból származtatható aril- és ferrocenil kalkonokat (**223a–d**, 87. ábra) hidrazin-hidráttal jégecetben forralva jó hozammal N-acetilpirazolinokhoz (**225a–d**) jutottunk, melléktermékként három esetben megjelent a **224** hidrazon is [112]. Az oxidációra érzékeny ferrocenil csoportot nem tartalmazó N-acetilpirazolinokat (**225a–c**) réz(II)-nitráttal ultrahang segítségével diasztereomer szulfoxidokká (**226a–c**) alakítottuk, melyek elválasztását nem tudtuk megoldani. Az adott körülmények között a pirazolin gyűrű aromatiszációja nem történt meg. Érdekes módon az enon szerkezeti részleten belüli szén-szén kötés hasadásával járó, **224** hidrazonhoz vezető fragmentációt a **223d** ferrocenilszármazék reakciója során nem figyeltünk meg, míg a **223a** nitrofenil-szubsztituált prekursor reakciójában a **224** hidrazon viszonylag jelentősebb mennyiségben képződött, s emellett még a lehasadó ketont is sikerült azin formában izolálni [112].



87. ábra

A tapasztalt szubsztituens-függést a fragmentációs reakció feltételezett mechanizmusának (88. ábra) DFT számításokkal történő modellezésével sikerült kielégítően értelmezni [112]. Eszerint a döntő lépés a **227a–d** β -adduktokban a C α -C β σ -kötés hasadása, ami a kettőskötés- és proton áthelyeződésével, vagyis lényegében az Ar(C=X)CH₂ részlet tautomerizációjával jár együtt. Ezért a bruttó folyamatot a **229a–d** aril-metil-kezonok (X = O) tautomerizációs egyensúlyának az összehasonlításával próbáltam közelíteni. A **228/229** tautomer párok optimalizált szerkezetére B3LYP / 6-31G(d,p) szinten IEFPCM oldószermodell (AcOH, ϵ = 6.15) használata mellett frekvenciaszámolásokat végeztem. A kapott szabadentalpia értékekből származtatható tautomerizációs egyensúlyi állandók (7. táblázat) összehasonlításából egyértelműen adódott, hogy a **229d** acetilferrocén tautomerizációs készsége legalább három nagyságrenddel kisebb, mint a többi modell kezoné. A várakozásoknak megfelelően az elektronszívó (3-nitrofenil)-metil-kezon (**229a**) enolizációja a legkedvezőbb.

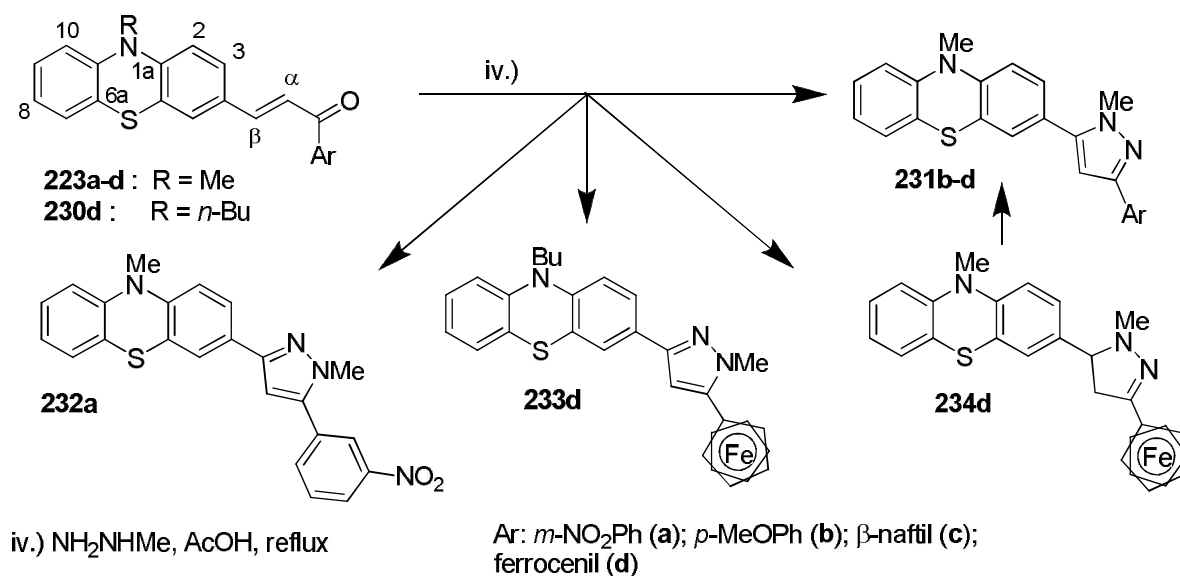


88. ábra

7. Táblázat. B3LYP/6-31G(d,p) / IEFPCM oldószer modellel (AcOH, $\epsilon = 6.15$) a **228a–d** enolokra és a **229a–d** aril-metil ketonokra számolt szabad energia értékek (G) és az ezekből kapott tautomerizációs egyensúlyi állandók (K)

	G(229) (au)	G(228) (au)	G(228–229) (kcal/mol)	K(228/229)
a	-589.317091	-589.298461	11.8	3.04 exp(-9)
b	-499.311991	-499.288729	14.8	2.29 exp(-11)
c	-538.419438	-538.397319	14.1	7.37 exp(-11)
d	-1803.218399	-1803.193065	19.0	2.23 exp(-14)

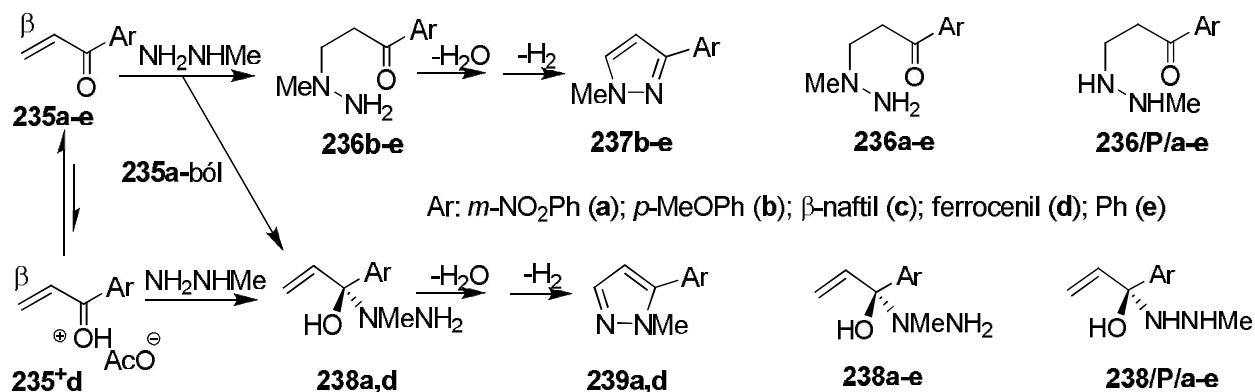
A **223a–d** és **230d** kalkonokat metilhidrazinnal reagáltatva regioizomer metilpirazolokhoz (**231b–d**, **232a**, **233d**) jutottunk (89 ábra), melyeket ¹H- és ¹³C-NMR mérésekkel, többek között DNOE és 2D-HMBC mérések alapján azonosítottunk. Az oxidációval szemben rezisztens N-acetilpirazolinokkal szemben az intermedier N-metilpirazolinok aromatizációja spontán lejátsszódik, közülük csak a **234d** ferrocenilszármazékot tudtuk izolálni [112].



89. ábra

A regioizomer termékek képzését aril/ferrocenil-vinil ketonok (**235a–e**), valamint O-protonált formáik (**235⁺a–e**), mint egyszer sített modellek DFT módszerrel számolt molekuláris- és lokális reaktivitásindexei alapján értelmeztem (90. ábra, 8. táblázat) [112]. A számolásokat ismét B3LYP / 6-31G(d,p) szinten IEFPCM oldószer modellel (AcOH, $\epsilon = 6.15$) végeztem el. Az

optimalizált szerkezeteken számolt frontális molekulapályák energiáiból molekuláris reaktivitásindexként kaptam az el bbiekben már ismertetett elektron kémiai potenciált (μ) és a „kémiai keménységet” (η).



90. ábra

8. Táblázat. A **235a–e** enonokra és protonált formáira (**235⁺a–e**) B3LYP/6-31G(d,p) / IEFPCM oldószer modellel (AcOH, $\epsilon = 6.15$) számolt HOMO és LUMO energiák, elektron kémiai potenciál (μ)- és kémiai keménység (η) értékek, NBO töltések, és lokális LUMO elektron hiány a $\underline{C}=\underline{O}$ / $\underline{C}-$ atompárokra,^a valamint a fenilpropenonéra (**235e**) vonatkoztatott relatív protonaffinitások és ezekb l kapott egyensúlyi állandók (K_a).

235 235⁺	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	μ (eV)	η (eV)	$\rho(\text{NBO})$ $\underline{C}=\underline{O}$	$\rho(\text{NBO})$ $\underline{C}-$	$c_{\underline{C}=\underline{O}}^2$ LUMO^b	$c_{\underline{C}-}^2$ LUMO^b	G^c (kcal/mol)	$K(\mathbf{235}/\mathbf{235}^+)$
a	-7.25	-2.75	-5.00	2.50	0.542	-0.320	0.169^e	0.159 ^f	-4.7	7.58 exp(-34)
	-8.29	-4.12 ^e	-6.21	2.09	0.601	-0.246	<i>0.277^f</i>	0.181 ^f		
b	-6.30	-1.91	-4.10	2.19	0.529	-0.339	0.184	0.201	+3.4	6.17 exp(-28)
	-7.15	-3.55	-5.35	1.80	0.551	-0.293	<i>0.261</i>	0.172		
c	-6.01	-2.17	-4.09	1.92	0.535	-0.332	0.157	0.167	+2.5	1.26 exp(-28)
	-6.60	-3.78	-5.19	1.41	0.572	-0.242	<i>0.257</i>	0.171		
d	-5.43	-1.73	-3.58	1.85	0.527	-0.347	0.205	0.240	+4.8	6.62 exp(-27)
	-6.29	-3.33	-4.81	1.48	0.515	-0.296	<i>0.279</i>	0.202		
e	-6.93	-2.05	-4.49	2.44	0.536	-0.333	0.184	0.194	0	1.98 exp(-30)
	-7.72	-3.80	-5.76	1.96	0.587	-0.271	<i>0.273</i>	0.178		

^a A nukleofilra (MeNHNH₂) számolt megfelelő értékek: $\mu = -1.77$ eV; $\eta = 4.22$ eV; $\rho(\text{NBO}) / c_{\text{HOMO}}^2 = -0.547 / 0.488$ (MeNH) és $-0.767 / 0.155$ (NH₂)

^b A **félkövénen** írt nagyobb értékek a preferált elektrofil centrumokra vonatkoznak a semleges **235a–e** enonokban, a *d l bet vel* írt értékek a preferált elektrofil centrumokra vonatkoznak a **235⁺a–e** kationokban.

^c A protonaffinitásokból számolt értékek.

^f A **235a** modellre az enon részleten koncentrálódó LUMO+1-re ($E = -2.26$ eV) vonatkozó lokális értékek vannak feltüntetve a nitro csoporton koncentrálódó LUMO adatok helyett [c_{LUMO}^2 : 0.257 (N); 0.014 ($\underline{C}=\underline{O}$); 0.017 ($\underline{C}-$)].

^e A **235⁺a** kationban $c_{\text{LUMO}+1}^2$: 0.0003 (N)

Lokális reaktivitásindexeként a karbonil szénatom és a β -szénatom, mint alternatív reakciócentrumok LUMO részesejét (c_{LUMO}^2) [113] és a természetes töltéseket [(NBO)] populációanalízissel kaptam meg. Az optimalizált szerkezeteken végzett

frekvenciaszámolásokból a **235a–e** modellek protonálódási egyensúlyi állandóihoz jutottam [K(**235⁺/235**): **235** + AcOH **235⁺** + AcO].

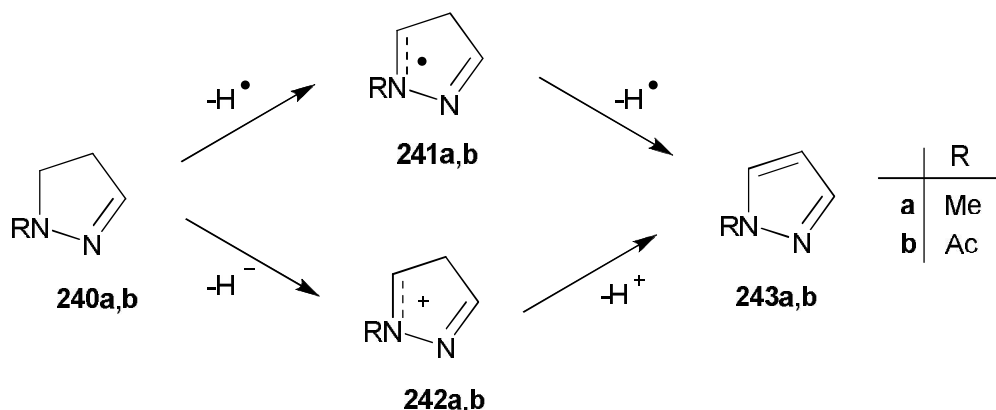
A várakozásnak megfelelően a *m*-nitrofenil vinil keton (**235a**) a leginkább elektrofil modell ($\mu = -5.00$ eV) és a ferrocenil vinil keton **235d** a legkevésbé elektrofil ($\mu = -3.58$ eV). Érdemes megjegyezni, hogy utóbbi még protonált formában (**235d⁺**) is kevésbé elektrofil ($\mu = -4.81$ eV), mint a semleges **235a**. Bár azt várnánk, hogy a **235⁺** kationok első sorban töltéskontrollált reakcióban vegyenek részt, a protonálódás csökkenti a „kémiai keménységet” is, vagyis egyidejűleg növeli a pályakontrollált kölcsönhatások hatékonyságát is. Ez megnyilvánul a karbonil szénatomokon nem csupán a pozitív töltés, hanem a LUMO részesezés (c_{LUMO}^2) jelentős növekedésében is. A semleges enon modellek sorozatán belül is megfigyelhető, hogy a „keménység” csökkenésével mindkét elektrofil centrumon nő a Σc_{LUMO}^2 érték. A $\text{C}=\text{O}$ / $\text{C}-\beta$ atomokra és a metilhidrazin NHMe / NH₂ nitrogén atomjaira számolt (NBO) töltések ($\rho = -0.547$ / $\rho = -0.767$) alapján az lenne várható, hogy a töltéskontrollált reakciókban az aril csoporttól függetlenül első lépésben a **238/P/a–e** allilalkohol intermedierek képződnének (90. ábra), melyek gyűrűzáródása a „normál” **237** típusú pirazolokhoz vezetne (90. ábra). A négy lehetséges típusú addukt (**236a–e**, **236/a–e**, **238a–e** és **238/a–e**) relatív stabilitását szintén IEFPCM oldószer modell (AcOH, $\epsilon = 6.15$) felhasználásával B3LYP/6-31G(d,p) számításokkal határoztuk meg (9. táblázat). A ΔG értékek alapján aril szubsztituenstől függetlenül a legstabilabbak a **236/P/a–e** β -adduktok, melyek gyűrűzáródása és azt követő aromatiszációja a „nem várt” **239** típusú pirazolokat szolgáltatná.

9 Táblázat. A **235a–e** modellek enonok metilhidrazin-adduktjainak (**236a–e**, **236/P/a–e**, **238a–e** és **238/P/a–e**: 90. ábra) regioizomer párjaira B3LYP/6-31G(d,p) / IEFPCM ($\epsilon = 6.15$) módszerrel számolt relatív szabadentalpiák (ΔG). (A „P” jelzés a primer amino csoport addíciójával képződő adduktokra utal.)

	G(236–236/P) (kcal/mol)	G(238–238/P) (kcal/mol)	G(238–236) (kcal/mol)	G(238/P–236/P) (kcal/mol)
a	3.5	3.5	19.1	19.1
b	2.1	3.9	22.4	20.7
c	3.6	4.1	20.8	20.4
d	3.9	2.3	20.2	21.8
e	3.5	4.0	21.4	20.9

A kinetikus töltéskontroll és a termodinamikai kontroll kizárása után a regio szelektivitást eldöntő egyedül lehetséges tényező a kinetikus pályakontroll maradt a kísérleti tapasztalatok értelmezésére [112]. A **235a–e** és a protonált **235⁺a–e** modellek $\text{C}=\text{O}$ / $\text{C}-\beta$ atomjaira számolt c_{LUMO}^2 értékek és a metilhidrazin NHMe / NH₂ nitrogén atomjaira ugyanolyan módszerrel számolt c_{HOMO}^2 értékek (0.488 és 0.155) egyidejűleg figyelembevételével arra a következtetésre jutottam, hogy pályakontrollált reakciókban egyedül a leginkább a semleges enonok közül az elektronhiányos **235a** mutat nagyobb reakciókészséget a karbonil szénatomon, mint a β szénatomon, míg a **235b–e** modelleknél az ellenkező tendencia mutatkozik. Ez azt jelenti, hogy metilhidrazinnal a **235a** nitrofenil enon a **238a** allilalkohol addukt képződése közben reagál, aminek gyűrűzáródása és az azt követő dehidrogénezés a **239a** pirazolt eredményezi, míg a **235b–e** modellek konjugált addícióval induló reakciója végeredményben a **237** típusú regioizomer pirazolokhoz vezet. A LUMO populációanalízise azt is mutatja, hogy aril csoporttól függetlenül az O-protonált **235⁺** típusú kationok mindegyike mind a c_{LUMO}^2 , mind a (NBO)

értékek alapján lényegesen nagyobb reaktivást mutat a karbonil szénatomon, mint az alternatív reakciócentrumon, vagyis metilhidrazinnal várhatóan allil alkohol intermediereken keresztül **239** típusú pirazolok képzése közben reagálnak (**235**⁺ **238** **239**). Az elektron kémiai potenciál (μ) értékekből az is kitűnik, hogy a kiemelkedően elektronküldő tulajdonsággal rendelkező ferrocenil szubsztituens jelentősen csökkenti az enon részlet elektrofilitását, és a többi modellel összevetve a reaktivitás csak a protonált **235**⁺**d** formától várható. Ugyanakkor a **235** + AcOH **235**⁺ + AcO folyamatra számolt relatív protonaffinitásokból és protonálódási egyensúlyi állandókból az is kiderül, hogy a **235d** keton – éppen a ferrocenil csoport kiemelkedő elektronküldő hatása miatt – protonálódhat a legnagyobb százalékban a reakcióközegben, így nagy valószínűséggel a **235**⁺**d** kation **239d** pirazolhoz vezető reakciója is lejátszódhat. A **235**⁺**a–c,e** protonált ketonok analóg átalakulása jóval alacsonyabb koncentrációjuk miatt gyakorlatilag elhanyagolható. Az ismertetett modell jó összhangban van a kísérleti tapasztalatokkal, miszerint csupán a **223a** nitrofenil- és a **230d** ferrocenil-szubsztituált kalcion reakciójában képződött 1-metil-3-(7-fenotiazinil)-pirazol (**232a**, **233d**: 89. ábra). A **223d** (R = Me) és a **230d** (R = *n*-Bu) ferrocenilszármazékok eltérő reaktivitásának oka még nem tisztázott, de a keletkező kátrányos anyagok jelentős mennyiségét és a „normál” regioizomerek (**231d**, **234d**: 89. ábra) alacsony hozamát (18% és 27%) tekintve **223d** alternatív regioizomerhez vezető reakciója sem zárható ki.



91. ábra

Az *N*-acetil- és *N*-metilpirazolinok spontán aromatiszációs hajlamában mutatkozó látványos különbséget szintén B3LYP/6-31G (d,p) módszerrel kapott eredmények alapján értelmeztem. A számításokat az egyszer sített **240a,b–243a,b** modelleken (91. ábra) IEFPCM oldószermodell (AcOH, $\epsilon = 6.15$) használatával végeztem el [112].

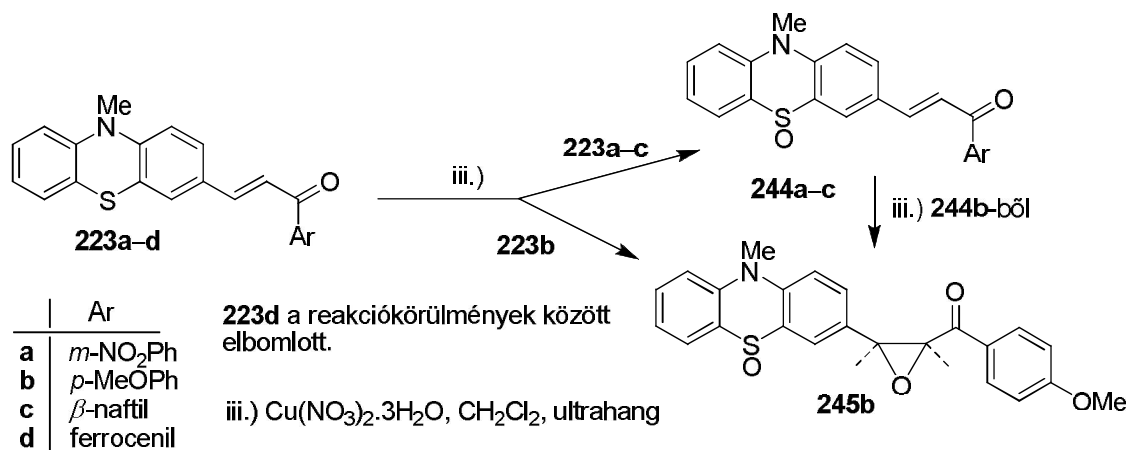
10 Táblázat. A **240a,b** pirazolinok, a **241a,b** gyökök, a **242a,b** kationok és a **243a,b** pirazolok (91. ábra) megfelel párjaira B3LYP/6-31G(d,p) / IEFPCM ($\epsilon = 6.15$) módszerrel számolt szabadentalpia-változások (ΔG).

	G(241–240) ^a (kcal/mol)	G(242–240) ^a (kcal/mol)	G(243–240) ^a (kcal/mol)
a	403.8	480.7	737.4
b	406.0	503.5	748.8
a–b	–3.8	–22.8	–11.4

^a A harmadik sorban a G értékek szerepelnek.

Két mechanizmust vizsgáltam. A **241a,b** gyökös- és a **242a,b** kationos intermediereken keresztül lejátszódó reakciókat hasonlítottam össze [112]. A frekvenciaszámításokból kapott szabadentalpia különbségek (10. táblázat) egyértelműen mutatják, hogy a várakozásnak megfelelően a nitrogénatomhoz kapcsolódó metil csoport a gyökös és kationos intermedierek is nagyobb stabilitást kölcsönöz, mint az elektronszívó acetyl csoport. Mivel az ionos intermedierek pára több mint tízszeres stabilitásbeli különbség adódott, mint a gyökös analógokra (22.8 kcal/mol, ill. 3.8 kcal/mol), az N-acetilpirazolinok kísérletileg tapasztalt kimagasló stabilitásának figyelembevételével az N-metilpirazolinok oxidációjára a hidrid anion elvonásával induló ionos mechanizmust valószínűsítettem. Az N-metilpirazolin aromatizációja termodinamikailag is kedvezőbb, mint az N-acetilpirazoliné ($\Delta\Delta G = 11.4$ kcal/mol, 10. táblázat, 3. sor).

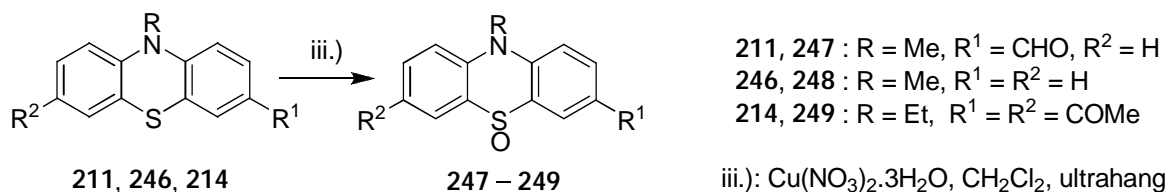
Az N-acetilpirazolinok (**225a–d**) aromatizációját megkíséreltük egyéb oxidálószerrel is. Értékelhető átalakulás csak a fenotiazin gyűrű kétatomjának oxidációja volt, mikor oxidálószerként a kristályos réz(II)-nitrát diklórometános szuszpenzióját használtunk ultrahanggal történő besugárzás mellett (87. ábra) [112]. A keletkező diasztereomer szulfoxidokat (**226a–c**) nem sikerült elválasztanunk. A pirazolin gyűrű dehidrogénezése nem játszódott le, bár ezt a módszert már sikeresen alkalmazták pirazolinok aromatizációjára. Ez a tapasztalat azt mutatja, hogy a fenotiazinil csoportnak a reagenssel ultrahanggal generált nitrogéndioxid által kiváltott elsőleges egy-elektron oxidációja kedvezőbb lépés, mint a pirazolin gyűrű hidrogénatom vesztese. A **225d** ferrocenilszármazékból az alkalmazott körülmények között sajnos csak bomlástermékek keletkeztek. A módszer viszont alkalmasnak bizonyult a **223a–c** fenotiazinil enonok, valamint a **211** formilfenotiazin, a **246** fenotiazin és **214** diacetylfenotiazin szelektív oxidációjára (92. és 93. ábrák) is [112].



92. ábra

Szulfon egyik reakcióban sem képződött, mellékreakcióként csupán a **245b** epoxid képződését figyeltük meg, melyet külön kísérletben a **244b** enon-szulfoxid oxidációjával is

el állítottunk (92. ábra). A **244b** enon kettő skötésének kiemelkedő reakciókészsége nyilván az elektronküldő anizil csoportnak köszönhető, mely a karbonil csoportnak a C=C kötésre gyakorolt dezaktiváló hatását mérsékli. A módszer hatékonyságára és kemoszelektivitására jellemző, hogy a **211** formilfenotiazin oxidációja során a formil csoport érintetlen marad, másrészt az erosen dezaktivált **214** diacetilszármazék is szulfoxiddá alakítható (93. ábra) [112].



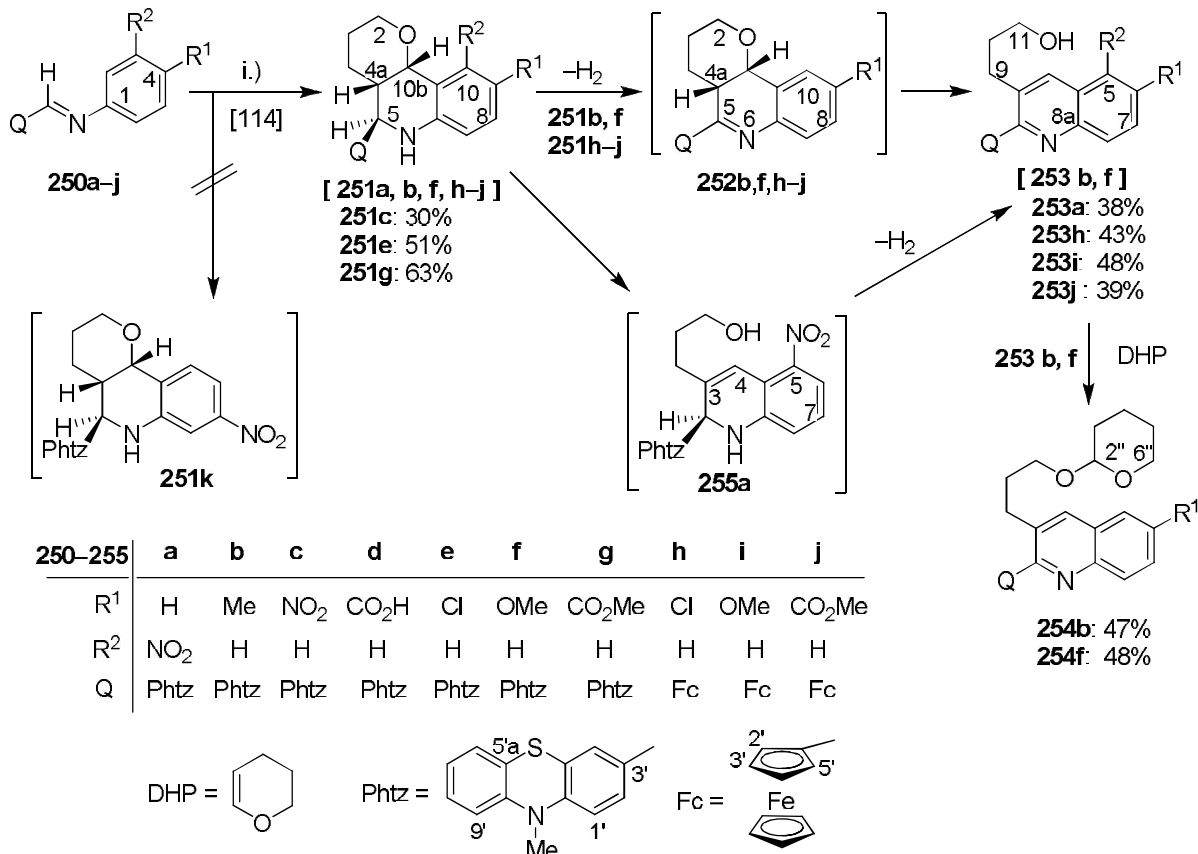
93. ábra

További terveink között szerepelt aromás aminok és 10-metil-3-formilfenotiazin, ill. formilferrocén kondenzációjából származó **250a–j** Schiff bázisok és a 3,4-dihidro-2H-pirán (DHP) inverz elektronigényű, formális *aza*-Diels-Alder reakciójával egy lépésben **251** típusú fenotiazinil-, ill. ferrocenil szubsztituált hexahidro-2H-pirán[3,2-*c*]kinolinokat elállítani (94. ábra) [114]. Mivel egyrészt ismeretes, hogy SET reakció révén a fenotiazin- és ferrocén-tartalmú molekulákból egyaránt könnyen képződnek tumorelles aktivitásokban jelentős szerepet játszó gyökkationok [115, 116], másrészt számos kinolinszármazék található természetes és szintetikus hatóanyagok között [117], a reakciók kémiai érdekességén túl a célvegyületeket további együttműködések keretén belül megvalósuló hatástani vizsgálatok céljából szándékoztunk elállítani.

Az irodalomban számos, savkatalízisen alapuló módszert dolgoztak ki már az elmúlt években is analóg [4+2] cikloaddíciókra [118–120]. Az eljárások során az enolizálható aldehidek és enoléterek reakciópartnereként szereplő imineket vagy közvetlenül reaktánsként alkalmazták, vagy a reakcióelegyben „*in situ*” állították el aldehidekből és aromás aminokból. A katalizátorok között a leggyakrabban használt Lewis savakon (pl. BF₃OEt₂, TiCl₄, AlCl₃, LiBF₄, AlCl₃-szalén, FeCl₃, NbCl₅, Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃ [118]) kívül megtalálható a TFA [119] és az elemi jód is [120]. Aromás aminok, aldehidek és a DHP trifluórecetsavval katalizált, hexahidro-2H-pirán[3,2-*c*]kinolinokhoz vezető reakciót mikrohullámú besugárzás mellett hajtották végre [119].

Az erosen electron-donor fenotiazinil- vagy ferrocenil csoportot tartalmazó **250a–j** Schiff bázisok és a DHP reakcióját megpróbáltuk megvalósítani leírt eljárások alapján pl. TFA, BF₃·OEt₂, AlCl₃, és FeCl₃ jelenlétében mikrohullámú besugárzás mellett és termikus körülmények között is, de a csökkent elektrofilítással rendelkező dezaktivált iminek reakciót egy esetben sem tudtunk kiváltani. Kellemes meglepetésünkre katalitikus mennyiségű jód és mikrohullámú besugárzás együttes alkalmazása sikerrel járt, és mivel az acetonitrilben végrehajtott reakciókat bomlási folyamatok is kísérték, közepes termelésekkel jutottunk az új **251–253** típusú kinolinszármazékokhoz (94. ábra) [114]. Vékonyréteg kromatográfiai vizsgálatok szerint a jód, mint katalizátor mikrohullámú besugárzás nélkül is működött, de a reakciók sokkal lassabban játszódtak le, miközben az oxidációra érzékeny komponensek jelenlétének köszönhetően egyre több kátrányos anyag képződött. A fenotiazint tartalmazó **251a–c,e,f** iminek mikrohullámú alkalmazása mellett is észrevehetően készségesebben reagáltak, mint a ferrocenil csoport által még inkább dezaktivált **251h–j** vegyületek (optimális reakcióidő: 30 perc, ill. 1 óra). Azt tapasztaltuk, hogy a **251d** iminokarbonsav az adott körülmények között egyáltalán nem lépett reakcióba. További megfigyeléseink szerint a 9-helyzetben elektronvonzó csoportokat tartalmazó 5-(fenotiazin-3-il)-szubsztituált **251c,e,g** triciklusokkal ellentétben a **251b**

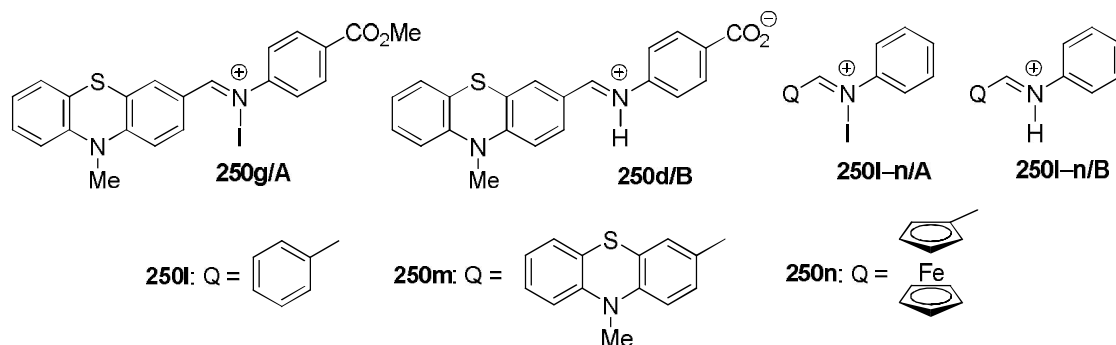
(R¹ = Me) és a **251f** (R¹ = OMe) analógokat nem tudtuk izolálni. Ezek a vegyületek imino csoport kialakulásával járó dehidrogénezést követően a pirán gyűrű felnyílásával aromatizálódtak (**251b,f**, **252b,f**, **253b,f**), és az így képződő 2-(3-hidroxi-propil)kinolinok a reakcióelegyben jelenlevő dihidropiránnal reagálva adták a **254b,f** ciklusos acetálokat. Tekintettel az izolált hozamokra (47% és 48%), és arra, hogy az imin és DHP ekvimoláris mennyiségét reagáltattuk, valószínűleg, hogy a lassú cikloaddíciót és aromatizálódást követően acetál képződés a leggyorsabb folyamat. A **251h-j** triciklusokat annak ellenére sem lehetett izolálni, hogy a 9-es helyzetben elektronvonzó csoportokat tartalmaznak, készséges dehidrogénezésüket (**251h-j**, **252h-j**) a későbbiekben bizonyított módon a ferrocenil-szubsztituens segíti elő.



i.) DHP (1 ekv), MeCN, I₂ (1 mol%), MW (100 W), 80°C, 30 perc (**250a-g**) és 1 óra (**250h-j**).

94. ábra

A szubsztituensek elektronikus tulajdonságainak a tükrében először meglepőnek tűnt, hogy a **251a** triciklus (R²=NO₂) sem jelent meg izolálható termékként, hanem csak a belőle származtatható **253a** hidroxipropilkinolin. Ennek képződése úgy értelmezhető, hogy a **251a** pirano[3,2-*d*]kinolint a gyűrűs oxigén atom és a 10-es helyzetben levő nitro csoport térbeli közelségéből eredő tasztító kölcsönhatás destabilizálja, ami a pirán gyűrű felhasadásához vezet, viszont az így képződő **255a** 2,3-dihidrokinolin intermediert a 3,4-helyzet közötti kötődés és a nitro csoport között a benzolgyűrű aromás elektronrendszere által közvetített konjugáció stabilizálja. A végtermékhez vezető utolsó lépés ebben az esetben a dehidrogénezés (**255a** → **253a**).



A cikloaddíciós reakciókban feltételezhető, DFT modellezéssel tanulmányozott aktivált intermedierek

95. ábra

A **253a,h-j** vegyületek és a DHP reakciójából származó **254** típusú acetálokat nem tudtuk a reakcióelegyekben kimutatni, képzésüket valószínűleg a hidroxipropil csoport térbeli árnyékoltsága gátolja, ami az 5-nitro csoportnak (**253a**), ill. a magasabb hőmérsékleten intenzív rotációt végző háromdimenziós 2-ferrocenil csoportnak (**253h-j**) köszönhető.

Az egyes reakciólépéseknél kísérletileg tapasztalt jellegzetes szerkezet-reaktivitás összefüggések értelmezésének céljából megfelelően megválasztott modelleken (95. ábra) DFT számításokat végeztem [114] B3LYP funkcionál és DGZVP bázis [121] alkalmazása mellett. Magának a cikloaddíciónak a szempontjából fontos aktivált intermediereknek, a jodoimmínium kationoknak és a protonált imineknek az összehasonlításával válasz kapható el ször is azokkal a kísérleti tapasztalatokkal kapcsolatosan felvetődő kérdésekre, hogy pl. a jóddal ellentétben a TFA miatt nem bizonyult hatékony katalizátornak a **250** típusú iminek és a DHP reakciójának a kiváltásához, és miért egyedül a **250d** karbonsav nem reagált az alkalmazott körülmények között. Utóbbi kérdésre adandó válasz azon alapul, hogy a **250d** karbonsav feltehetően ikerionos formában (**250d/B**: 95. ábra) van jelen a reakcióelegyben, míg pl. a **250g** észterből képződhet jodoimmínium ion (**250g/A**: 95. ábra). Az iminek jódkationnal, ill. protonnal történő aktiválásának az összehasonlítására pedig az egyszerűsített **250l-n/A** és **250l-n/B** intermedierek (95. ábra) modellezésén keresztül nyílt lehetőség [114]. Az említett modellek optimalizált szerkezeteire kapott frontális molekulapályák energiáiból globális reaktivitási indexként kiszámoltam az elektron kémiai potenciál értékét [$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$] és a kémiai keménységet [$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})/2$] (11. táblázat). Lokális reaktivitásindexekként az aktivált imino csoport elektrofil szénatomjának a LUMO- és LUMO+1 részesedését (c_{LUMO}^2 és $c_{\text{LUMO}+1}^2$) [113], valamint a természetes töltését [$\rho(\text{NBO})$] populációanalízissel kaptam meg (11. táblázat).

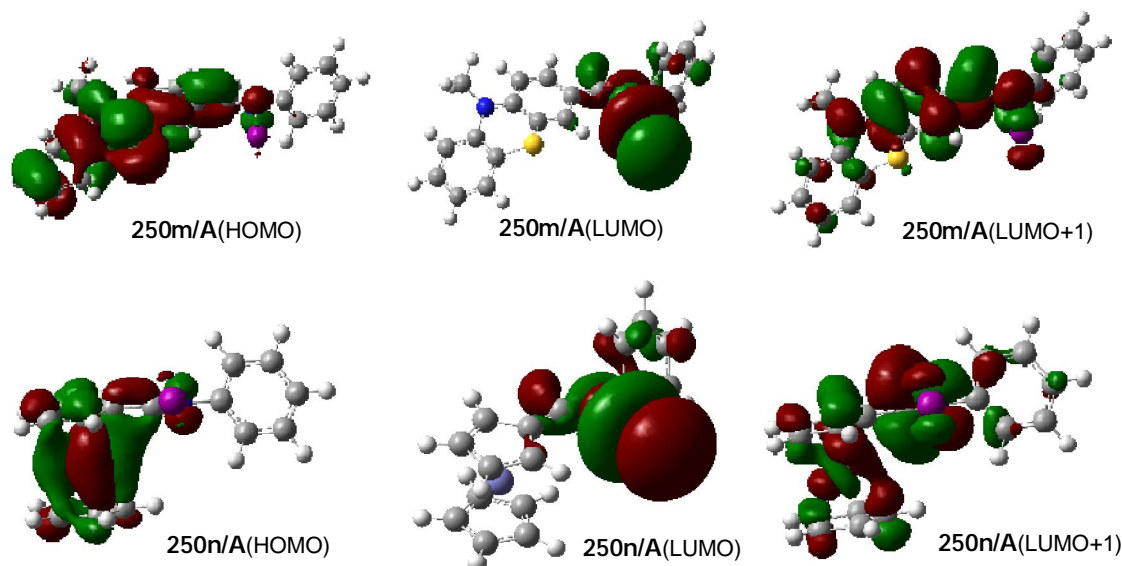
11. Táblázat. Az aktivált model iminek [**250g/A**, **250d/B**, **250l-n/A** és **250l-n/B** (95. ábra)] optimalizált szerkezeteire^a B3LYP/DGZVP módszerrel számolt globális és lokális reaktivitás indexek.

	ϵ_{HOMO} (eV)	ϵ_{LUMO} (eV)	μ (eV)	η (eV)	$\epsilon_{\text{LUMO}+1}$ (eV)	c_{LUMO}^2 C=N	$c_{\text{LUMO}+1}^2$ C=N	$\rho(\text{NBO})$ C=N
250g/A	-8.52	-6.53	-7.53	0.95	-5.93	0.0202	0.3320	0.215
250d/B	-4.87	-3.81	-4.34	0.53	-2.04	0.2810	0.0125	0.157
250l/A	-10.67	-7.18	-8.93	1.75	-6.69	0.0206	0.3820	0.259
250l/B	-10.50	-6.94	-8.72	1.78	-4.49	0.3779	0.0066	0.246
250m/A	-8.46	-6.45	-7.46	1.00	-5.93	0.0241	0.3308	0.217
250m/B	-8.52	-6.15	-7.34	1.19	-4.19	0.3302	0.0174	0.204
250n/A	-9.33	-6.78	-8.50	1.28	-5.90	0.0220	0.4920	0.228
250n/B	-9.41	-6.18	-7.80	1.62	-4.19	0.4750	0.0142	0.222

^a Az imin és N-fenil csoportok síkjai által bezárt szögek ($[\text{ }^\circ]$) a következők: 88.2 (**250g/A**); 8.6 (**250d/B**); 80.8 (**250l/A**); 22.5 (**250l/B**); 89.2 (**250m/A**); 23.6 (**250m/B**); 71.9 (**250n/A**); 20.9 (**250n/B**).

Az általános elvárásoknak megfelel en az elektron kémiai potenciál értékek és az imino szénatomra kapott NBO töltés is azt mutatják, hogy a **250g/A** kation jóval reaktívabb kell, hogy legyen, mint a semleges **250d/B** ikerion. (11. táblázat). A globális minimumnak megfelelő szerkezetekben egy jellegzetes eltérés mutatkozik. A **250d/B** ikerionban az imin és az N- aril csoport csaknem koplanárisak, (a síkjaik között bezárt szög: $\alpha = 8.6^\circ$), ezzel szemben a **250g/A** kationban ezek a síkok gyakorlatilag mer legesek egymásra ($\alpha = 88.2^\circ$), ami egyben arra is utal, hogy utóbbi intermedier és a DHP cikloaddíciója nem egy egylépéses szinkron folyamat, hanem lépésenként játszódik le. Szintén figyelemre méltó, hogy a jódimminim csoport szénatomján a LUMO részesedése minimális ($c^2_{LUMO} = 0.0202$), ugyanakkor a számolt értékek szerint az ezen a centrumon jóval nagyobb mértékben koncentrálódó LUMO+1 ($c^2_{LUMO+1} = 0.3320$) kell, hogy dönt játszon a DHP-addukt képz désében, ami a cikloaddíció els lépése. A **250d** és **250g** reakciókészségében tapasztaltakkal az is összhangban van, hogy a **250g/A** kationban a LUMO+1 energiaszintje mélyebben van, mint a semleges **250d/B** ikerionban a LUMO energiaszint (-5.93 eV, ill. -4.34 eV: 11. táblázat).

A jóddal, ill. protonnal történ imin-aktiválás hatékonyságát, valamint az imin részlet C-szubsztituensének a reakciókészségre gyakorolt hatását a **250l-n/A** és **250l-n/B** kationok DFT modellezésével (B3LYP / DGZVP) tanulmányoztam [114]. Az eredmények azt mutatják, hogy a **250g/A** kationhoz hasonlóan a szintén jóddal aktivált **250l-n/A** intermedierekben az imin részlet és az N-fenil szubsztituens síkjai közel mer legesek egymásra ($\alpha = 80.2-89.2^\circ$), valamint az elektrofil centrumon az akceptor pályák részesedésének aránya ($c^2_{LUMO+1} / c^2_{LUMO}$) is hasonló. A protonált **250l-n/B** iminekben a C=N kötés és az N-fenil csoport síkjai által bezárt szög jóval kisebb ($\alpha = 20.9-23.6^\circ$), amely valószínűleg már lehet vé teszi a szinkron egylépéses cikloaddíciós lépést, emellett a LUMO is els sorban a szénatomon ($\underline{C=N}$) koncentrálódik (11. táblázat).

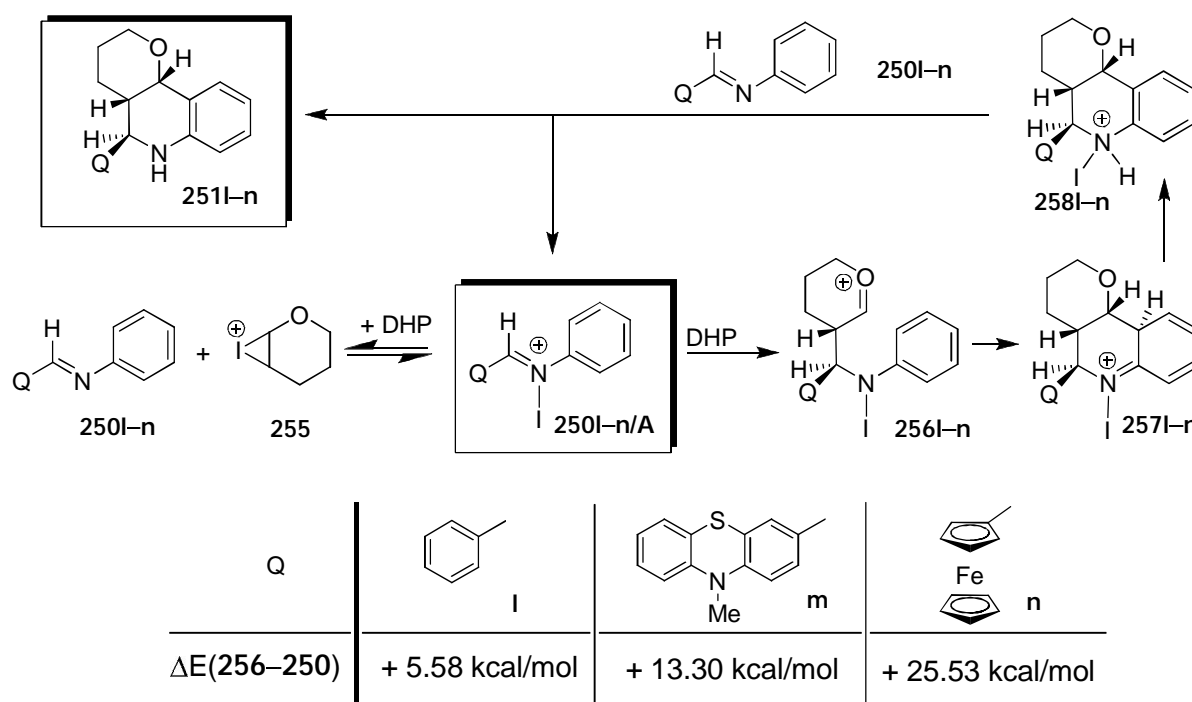


Fenotiazin- és ferrocén-tartalmú N-jódimminium kationok (**250m,n/A**) B3LYP/DGZVP módszerrel számolt határmolekulapályái

96. ábra

A jóddal aktivált iminekben a legnagyobb LUMO-részesedéssel a jódcentrum rendelkezik, (96. ábra), ami egyben azt jelenti, hogy a jóddal aktivált cikloaddícióknál egy olyan el egyensúlyal is számolni kell, melyben a dihidropiránból epijodónium ion (**255**) képz dik (97.

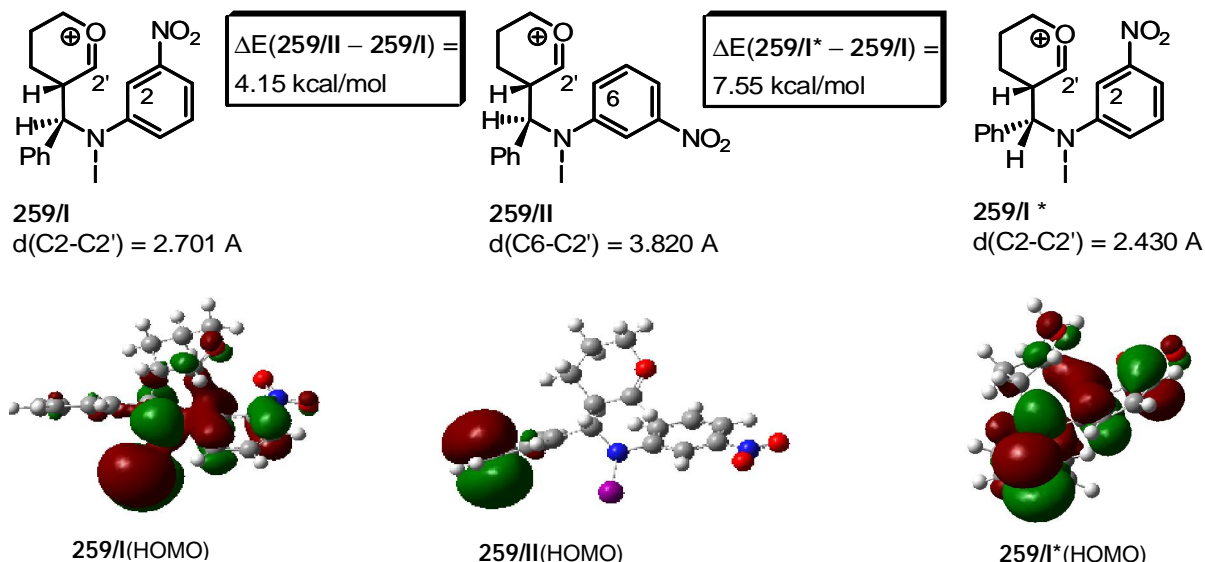
ábra) Az elektron kémiai potenciál értékek egyértelműen bizonyítják, hogy a kísérleti tapasztalatokkal összhangban a jódimminium ionok reaktívabb akceptor komponensek, mint a protonált iminek (11. táblázat), a leglátványosabb különbség a ferrocénnel szubsztituált kationoknál mutatkozik [$\mu(250n/A) = -8.50$ eV, $\mu(250n/B) = -7.80$ eV]. Bár az imino szénatomon az NBO töltések is némileg nagyobbak a **250/A** típusú ionokban, mint a **250/B** típusú protonált analógokban (11. táblázat), a számolt kémiai keménység értékekből (η) arra lehet következtetni, hogy a **256I-n** DHP adduktok képződése inkább pálya-, mint töltéskontrollált lépés (**250** → **256**; 97. ábra). A **250I-n/A** modellekben a **250** → **256** lépésben döntő szerepet játszó LUMO+1 energiaszintje és a LUMO energiaszint között viszonylag nem nagy a különbség (0.22 eV – 0.28 eV). Szintén a kísérleti tapasztalatokkal mutatnak jó egyezést a C-aril szubsztituens elektronikus tulajdonságait tükröző reaktivitás indexek. A **250I/A** kation elektron kémiai potenciálja, s ezzel együtt a LUMO+1 energiaszintje is azt bizonyítja, hogy reaktívabb species, mint az elektronküldő fenotiazinil- és ferrocenil-szubsztituált analógok (**250I/A**). A jód-katalizált reakció mechanizmusára tett javaslatom szerint az elsődlegesen képződő DHP addukt gyors zárását (**256** → **257**) az immár kondenzált benzolgyűrű rearomatizálódása követi, s a katalitikus ciklus zárásaként a **258** típusú jódammonium kation a termék képződése közben átadja a jód kationt a prekursor iminnek (97. ábra).



97. ábra

Mivel a **250m/A** és **250n/A** kationokra számolt μ és c_{LUMO+1}^2 reaktivásindexek összehasonlítása (11. ábra) ellentmondani látszott annak a fentebb említett kísérleti tapasztalatnak, miszerint a vizsgált cikloaddíciókban a **250h-j** ferroceniliminek még kevésbé reaktívak, mint a **250a-c,e-g** fenotiazinszármazékok, kiszámoltam a **250I-n/A** → **256I-n/A** addíciókat kísérő energiaváltozásokat is (97. ábra). Az eredményekből kitűnik, hogy ezt a lépést a ferrocenil csoport gátolja a leginkább, vagyis az erősen konjugált jódimminium kationok stabilitása a Q-csoportok elektronküldő tulajdonságával a várakozásoknak megfelelően párhuzamosan változik. A **250n/A** kation kimagasló stabilitása valószínűleg összefüggésbe hozható a fémcentrum és az imino szénatom között a HOMO részvételével kialakuló részleges kötéssel (96. ábra).

A nitrofenil-szubsztituált **250a** imin cikloaddíciója során tapasztalt határozott regioselektivitás értelmezése céljából az elmélet B3LYP / DGZVP szintjén elvégeztem a **259/I** és **259/II** rotamer DHP-adduktok DFT modellezését (98. ábra). A **251a** intermedierrel (94. ábra) anélkül, hogy a **259/I** rotamer nagyobb stabilitása. Ebben a modellben a ciklizációban érintett atomok jóval közelebb helyezkednek el egymáshoz [$d(\text{C}2-\text{C}2') = 2.701 \text{ \AA}$], mint a **251k** triciklussal (94. ábra) anélkül, hogy a **259/II** rotamerben [$d(\text{C}6-\text{C}2') = 3.820 \text{ \AA}$]. Ennek megfelelően a **259/I** rotamerben a HOMO delokalizációja figyelhető meg a kölcsönhatásban levő C2 és C2' atomok között (98. ábra), míg a kevésbé stabil **259/II** rotamerben a HOMO a fenil csoporton koncentrálódik.

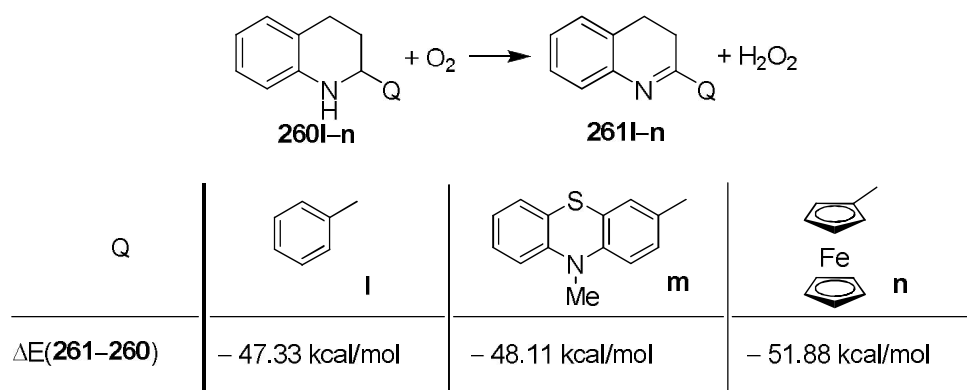


98. ábra

A DHP-adduktokban létrejövő $\pi-\pi$ kölcsönhatásnak köszönhetően, hogy a gyűrű zárásuk (**256** **257**: 97. ábra) csak *cis*-anellált pirán és kinolin gyűrűket tartalmazó triciklusokhoz vezet. Ezzel a tapasztalattal összefüggésben kvantumkémiailag számításokkal nem sikerült olyan lokális minimumnak megfelelő konformert találni, melyek a gyűrű zárása *transz*-anellált triciklust eredményezne. Ennek a „negatív eredménynek” az érvényessége bizonyára kiterjeszthető az általunk kísérletileg tanulmányozott aril-szubsztituált iminek reakcióira is, mivel a nyerstermékekben nyomokban sem lehetett ¹H-NMR mérésével kimutatni *transz*-anellált triciklusokat. Másrészt a két lehetséges *cis*-anellált diasztereomer gyűrűrendszer képviselői közül csak (4aR*,5S*,10bR*) relatív konfigurációval rendelkező triciklusokat tudtunk izolálni, bár az irodalomban [118] beszámoltak reaktívabb iminek és a DHP között mérsékelt diasztereoselektivitással lejátszódó cikloaddíciókban C5-epimer (4aR*,5R*,10bR*)-hexahidro-2*H*-pirán[3,2-*c*]kinolinok képzéséről is. Az elektronkülönböztető fenotiazinil csoporttal dezaktivált iminek reakciói ennek megfelelően jóval nagyobb mértékű diasztereoselektivitással játszódnak le. (A ferrocenil-szubsztituált modellvegyületek cikloaddíciójának diasztereoselektivitásáról nincs információnk, mivel végtermékként csak aromás kinolinokat tudtunk izolálni.) Mivel a DHP addukt képzését követően a gyűrű zárás a fentebb tárgyaltak szerint csak *cis*-anellált triciklusokat adhat, a lehetséges C5-epimer aránya az első lépésben kell, hogy eldőljön. Ennek a feltételezésnek a bizonyítása céljából B3LYP / DGZVP módszer alkalmazásával elvégeztem a **259/I*** diasztereomer DHP-addukt modellezését is (98. ábra) [114]. Az eredmények szerint a globális energiaminimumot reprezentáló szerkezetben a gyűrű zárásban résztvevő C2 és C2' atomok még közelebb helyezkednek el egymáshoz, mint a **259/I** diasztereomer adduktban és

ennek megfelel en szintén határozott HOMO-delokalizáció figyelhet meg közöttük (98. ábra). Mindebb l arra lehetne következtetni, hogy els sorban a (4aR*,5R*,10bR*) relatív konfigurációval jellemezhet triciklusosok jelennek meg végtermékként. Ennek ellenére a sztérikusan zsúfoltabb **259I*** intermedier helyett a stabilabb **259I** addukt [$\Delta E(\mathbf{259I^*} - \mathbf{259I}) = 7.55$ kcal/mol] képzése kerül el térbe, és ennek köszönhet en a (4aR*,5S*,10bR*)-piránokinolinok válnak f terméké (esetleg, mint esetünkben, gyakorlatilag kizárólagosan izolálható terméké) a termodinamikailag kontrollált reakciólépésben.

A témakörben utolsó olyan preparatív tapasztalat, amelynek értelmezéséhez kvantumkémiai módszert használtam, a nem izolált 5-ferrocenil-szubsztituált piránokinolinok készsége dehidrogénezése (**251h-j** **252h-j**; 94. ábra) [114]. Ezt a lépést modellezi a **260l-n** tetrahydrokinolinok hipotetikus oxidációja (99. ábra), melyre B3LYP / DGZVP módszerrel számolt energiaváltozások a várakozásoknak megfelel en azt tükrözik, hogy a C=N kötéssel kialakuló különösen er s konjugációs kölcsönhatás miatt a ferrocenil csoport stabilizálja leginkább a képz d dihydrokinolint.

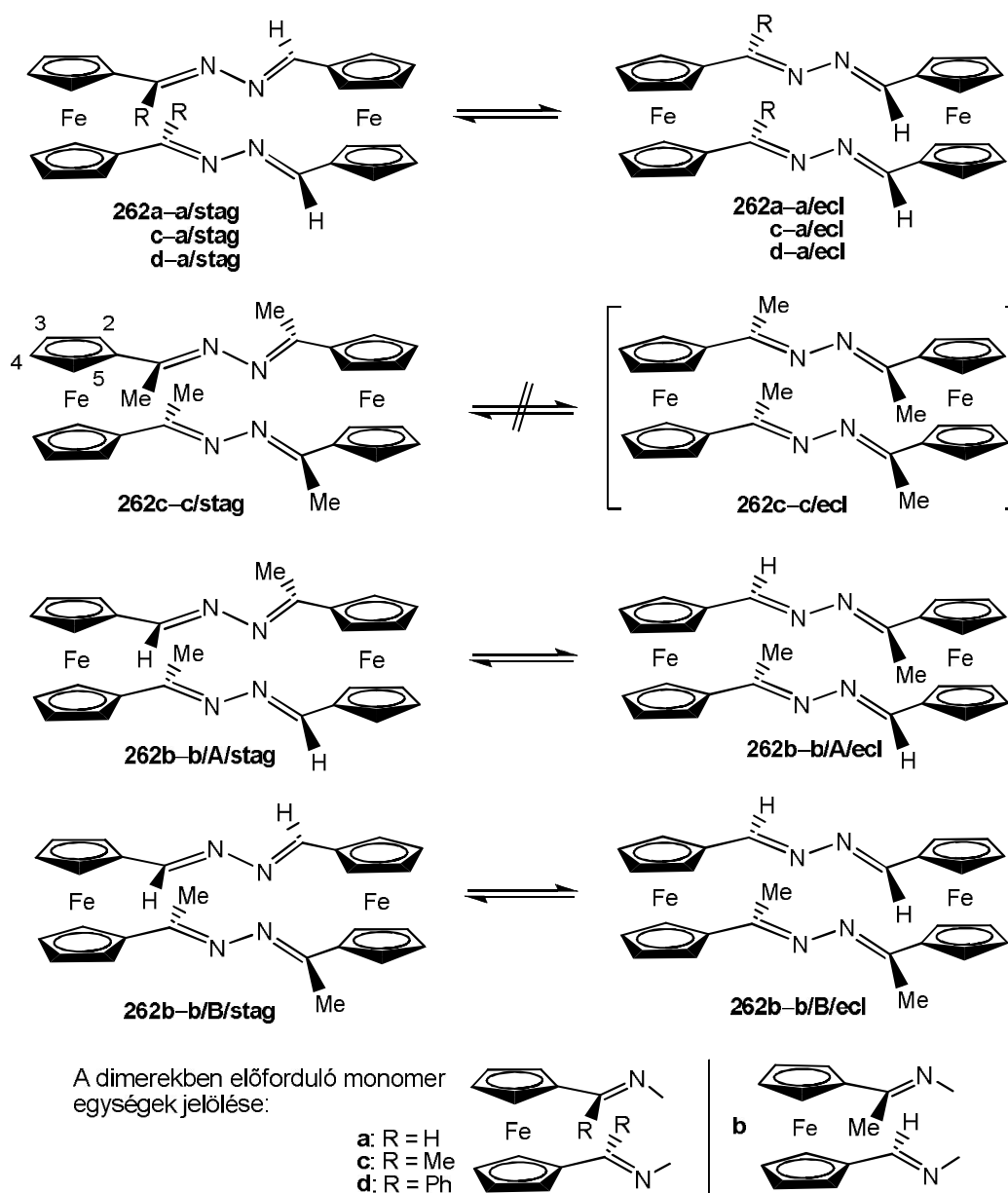


99. ábra

A cikloaddíciós reakciók termékeinek szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR spektrumaik alapján azonosítottam [114]. A **251c,e,g** triciklusokban *cisz*-anellált hattagú gy r k jelenlétére és a fenotiazinil csoport pseudoaxiális pozíciójára, és ezek alapján a vegyületek relatív konfigurációjára a H5-, H4a- és H10b protonok között fellép vicinális csatolások mértékéb l [³J(H4a/H10b) = 2.1–2.5 Hz; ³J(H4/H5) = 10.7–11.0 Hz] lehet egyértelm en következtetni. A *cisz*-anelláció további bizonyítékeként szolgált, hogy a H5 proton besugárzásának hatására a fenotiazinil szubsztituensnek a H2'- és H5' protonoktól származó jelei mellett az ekvatoriális H4- és az axiális H3 protonok jelei is intenzitás-növekedést mutattak. A **251c,e,g**, **253h-j** és a **254b,d** vegyületekben az R¹-szubsztituens pozícióját a kondenzált aromás gy r protonjaitól származó AMX spektrumok igazolják (³J_{AM} = 7.5–8.9 Hz, ⁴J_{MX} = 0–2.0 Hz, ⁵J_{AX} = 0 Hz). A **253a** 5-nitrokinolinban az AMX spinrendszerbe sorolható gy r protonok spektrumát két nagyobb csatolási állandó jellemzi [³J_{AM} = 7.8 Hz, ³J_{MX} = 8.3 Hz, ⁴J_{AX} ~ 0 Hz (jelszélesedés)]. Az aromás **253h-j** és **254b,d** kinolinok ¹H-¹³C-HMBC spektrumaiban a gy r höz közvetlenül kapcsolódó CH₂ csoport protonjai (H9) és a C2–C4 atomok között jelentkező keresztcsúcsok bizonyítják a Q-szubsztituens és a hidroxipropil/piraniloxipropil lánc vicinális helyzetét. A **254b,d** acetálokban a 2''-alkoxi csoportnak a pirán gy r n elfoglalt axiális pozícióját az ekvatoriális H2'' protonok kettős dublettjén mérhet csatolási állandók (³J = 4.3 és 2.7 Hz) igazolják. Az 5-nitro csoport közelségének köszönhet en a H4 proton jele jóval magasabb eltolódásnál (8.90 ppm) jelentkezik a **253a** nitroszármazék ¹H-NMR spektrumában, mint a **253h-j** kinolinok spektrumaiban (7.71–7.88 ppm).

3.2.7. Ferrocén egységeket tartalmazó heterociklusos ligandumok el állítása, szerkezetük és koordinációs tulajdonságaik vizsgálata és néhány palládium komplex katalitikus raktívitásának tanulmányozása [122, 123]

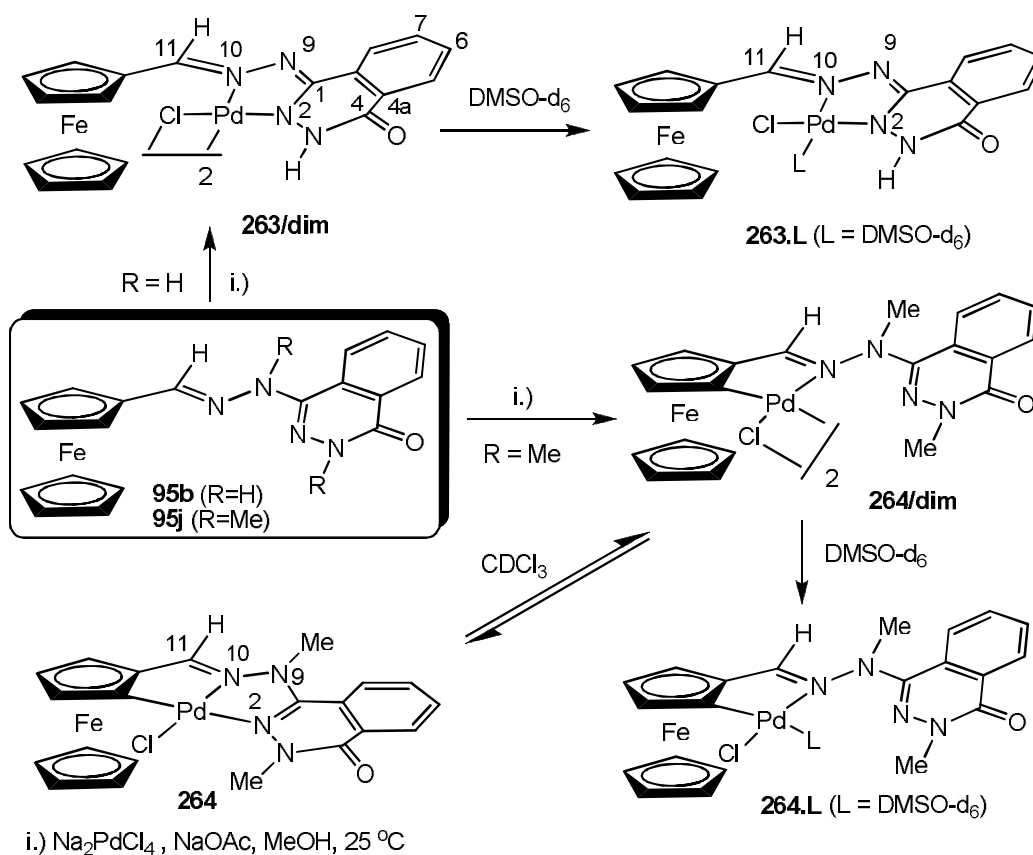
A biológiai szempontból ígéretesnek tekinthet ferrocenil-szubsztituált heterociklusos vegyületek mellett célul tűztük ki új típusú ferrocéntartalmú ligandumok el állítását, valamint szerkezetük és molekuladinamikai tulajdonságaik tanulmányozását is [122]. Diacilferrocén komponensek és hidrazin kondenzációs reakciójával egy sor két ferrocén egységet tartalmazó **262** típusú ferrocenofánhoz (100. ábra) jutottunk, melyek – **262a–a** kivételével – el zetes, még nem publikált kísérleti tapasztalatok alapján Pd(II) centrumot tartalmazó tetra(metoxikarbonil)palladollal szemben valóban kettő, vagy négyfogú nitrogéndonor ligandumként viselkednek. H mérsékletfügg NMR mérésekkel az összekötő diazabutadién típusú láncokon levő szubsztituensek függvényében különböző dinamikai viselkedést figyeltünk meg.



100. ábra

Elméleti modellezéssel (B3LYP/LANL2DZ számításokkal) igazoltuk, hogy az „eclipsed” és „staggered” konformerek egymásba alakulása legalább egy H-szubsztituenst hordozó összekötő lánc forgásával, két külön fázisban, egy lokális intermedieren és két átmeneti állapoton keresztül történik (A számolásokat és azok értelmezését Vass Elemérrel együtt végeztem.) Ekkor a modell szerint az egyik R-csoport a gy r rendszeren kívül, másik R-csoport – a lánc nyújtott „s-transz” konformációjának megtartása mellett – a gy r rendszeren belül leírt félfordulattal cserélhet pozíciót. Elbbi így lehet még fenil csoport is, míg utóbbi feltételnek csak az R=H szubsztituens felel meg. Megállapítottuk, hogy a röntgendiffrakciós analízissel „staggered” konformerként azonosított tetrametil-szubsztituált modell (**262c-c/stag**) még 430K h mérsékleten is merev szerkezettel jellemezhető. A DFT számítások eredményeivel összhangban a **262a-a**, **c-a**, **d-a**, valamint a **262b-b/A** ferrocenofánok ¹H-és ¹³C-NMR spektrumaiban a H2/5-, H3/4-, C2/5- és C3/4 jelpárok koaleszcenciája már szobah mérsékleten is megfigyelhető, ami az összekötő láncok szabad forgását jelzi. Az említett jelpárok szeparációja nem csak a merev szerkezet **262c-c/stag** vegyület szobah mérsékleten felvett spektrumaiban jelentkezik, hanem csupán az egy szabadon forgó láncot tartalmazó **119b-b/B** spektrumaiban is, mivel az érintett magpárok kémiai környezete csak mindkét lánc forgása mellett átlagolódhat ki.

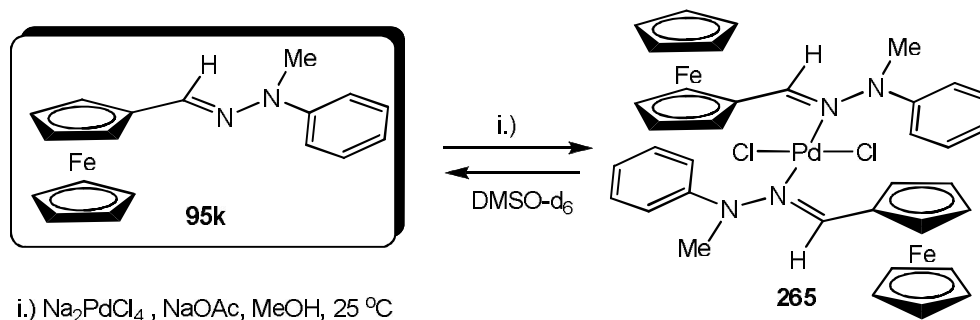
A **95b,j** és **95k** ferrocenilhidrazonokból új típusú palládium komplexeket (**263**, **264** és **265**, 101. és 102 ábrák) állítottunk elő, és vizsgáltuk szerkezetük és keresztkapcsolási reakciókban mutatott reaktivitásuk közötti összefüggéseket [123]. A komplexek oldatbeli szerkezetét ¹H-, ¹³C- és ¹⁵N-NMR módszerekkel tanulmányoztam.



101. ábra

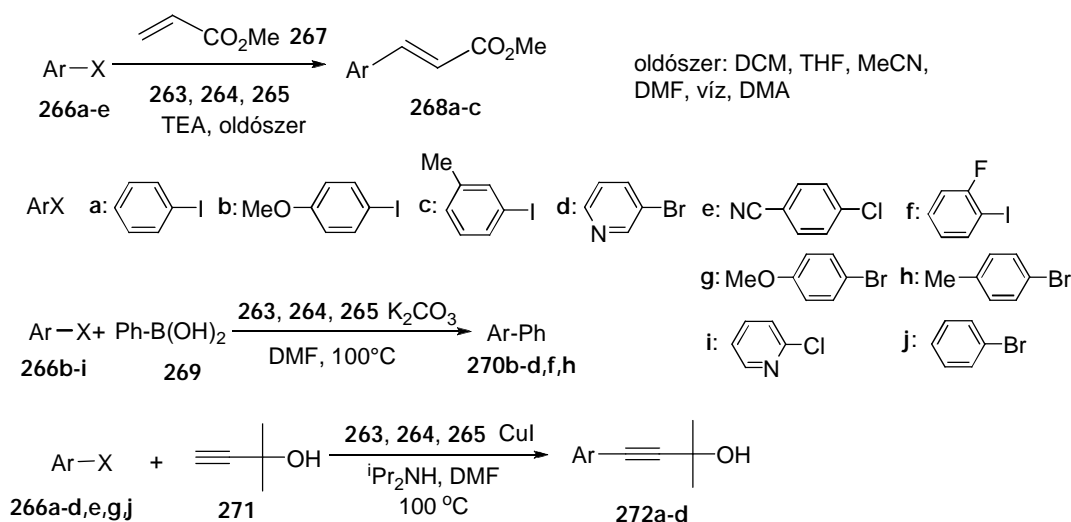
A szabad **95b** ligandumban és a **263** komplexben mért C1, C11, N2, N9 és N10 eltolódások összehasonlítása alapján megállapítottam, hogy utóbbiban az amid típusú er s Pd-N2 kötés még az er sen koordinálódó dimetilszulfoxidban is stabil marad, mely csak az eredeti klórhidas

szerkezetet hasítja fel. A karbopalladált **264** komplexben a dimetilszulfoxid szintén csak a klórhidas szerkezetet sznteti meg, míg a ligandum hidrazonokat csak koordinatív kötésben tartalmazó **265** komplex az er sen koordinálódó oldószerben elbomlik, és csak a szabad **95k** ligandum spektruma detektálható. A jellegzetes C1, C11, N2, N9 és N10 eltolódások alapján megállapítottam, hogy a gyengén koordinálódó CDCl₃-ban oldva a karbopalladált **264** komplex alapvet szerkezeti változáson megy keresztül, melynek során a Pd(II) centrum negyedik koordinációs helyére a heterociklus N2 donorként kapcsolódik.



102. ábra

Kotschy Andrásal és Nagy Tiborral tanulmányoztuk az új komplexek katalitikus aktivitása és szerkeze közötti összefüggéseket a 103. ábrán feltüntetett keresztkapcsolási reakciókban [123].



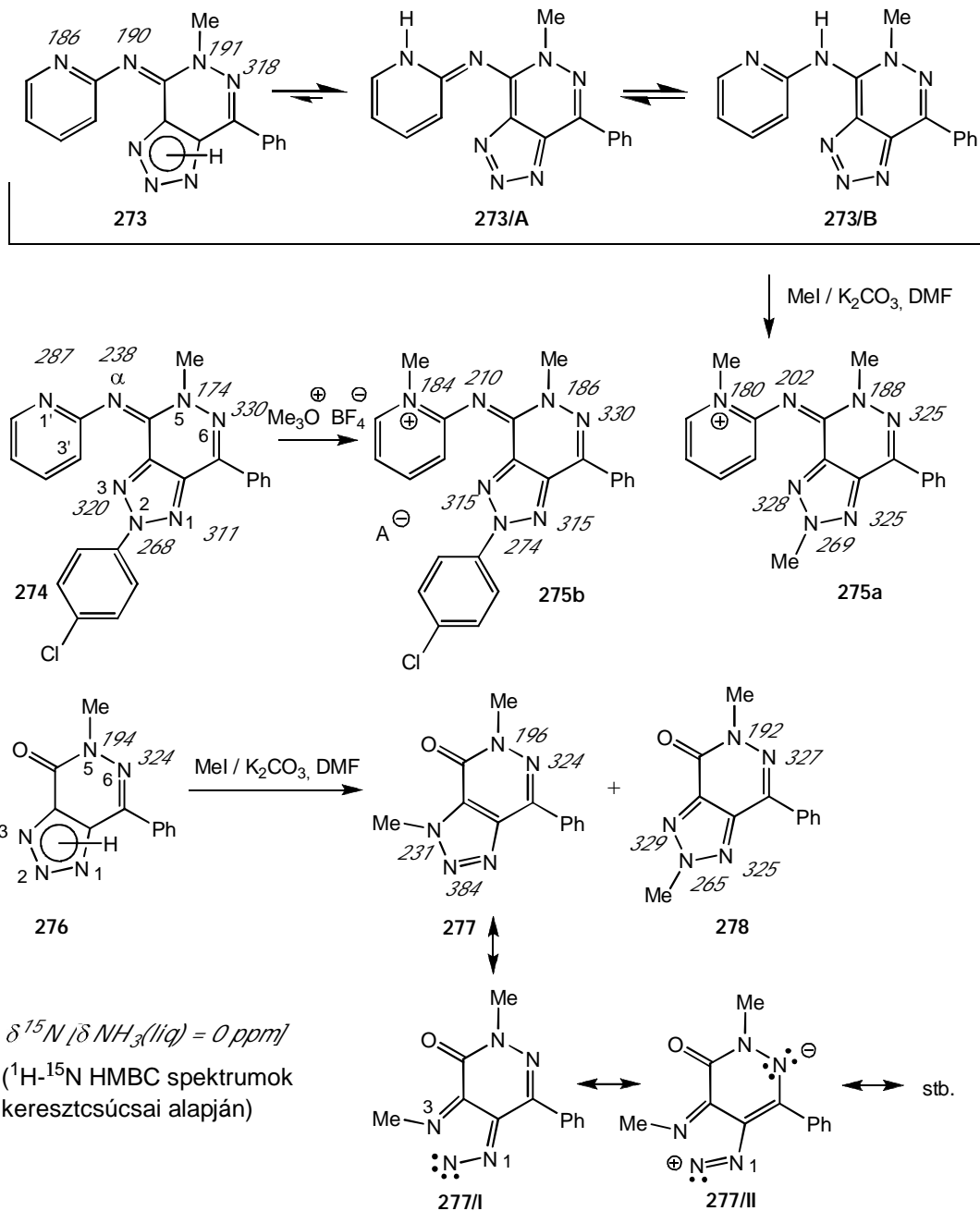
103. ábra

Részletes összehasonlító kinetikai vizsgálatok alapján egyértelm nek t nt, hogy a **266** típusú arilhalogenidek Heck-, Suzuki- és Sonogashira reakcióiban (**266 + 267** **268**, **266 + 269** **270**, és **266 + 271** **272**) az új komplexek katalizátorként csak a jód- és aktivált brómszármazékok esetében voltak alkalmazhatók, továbbá nem mutattak nagyobb aktivitást, mint a referenciaként használt Pd(OAc)₂-PPh₃ katalitikus rendszer. Megállapítottuk, hogy a különböző lefutású aktiválási periódust követ en a reakciók hasonló sebességgel haladnak el re, ami arra utal, hogy a vizsgált rendszerekb l különböző mechanizmus szerint ugyanaz a katalitikusan aktív forma alakul ki. A **263** komplex valószínű leg az er sen kovalens Pd-N2 kötés nehéz hasadásának köszönhető en a leghosszabb aktiválási periódussal rendelkezik. Bár az új komplexek katalizátorként történ használata szintetikus szempontból nem jelent el nyt az eddig elterjedten alkalmazott rendszerekhez képest, szerkezetük és aktivitásuk közt feltárt

összefüggések hozzájárulhatnak a katalitikus keresztkapcsolási reakciók mechanizmusának jobb megismeréséhez.

3.3. Kén- és nitrogéntartalmú heterociklusok szerkeztvizsgálata- és kvantumkémiai modellezése tudományos együttm kódések keretén belül

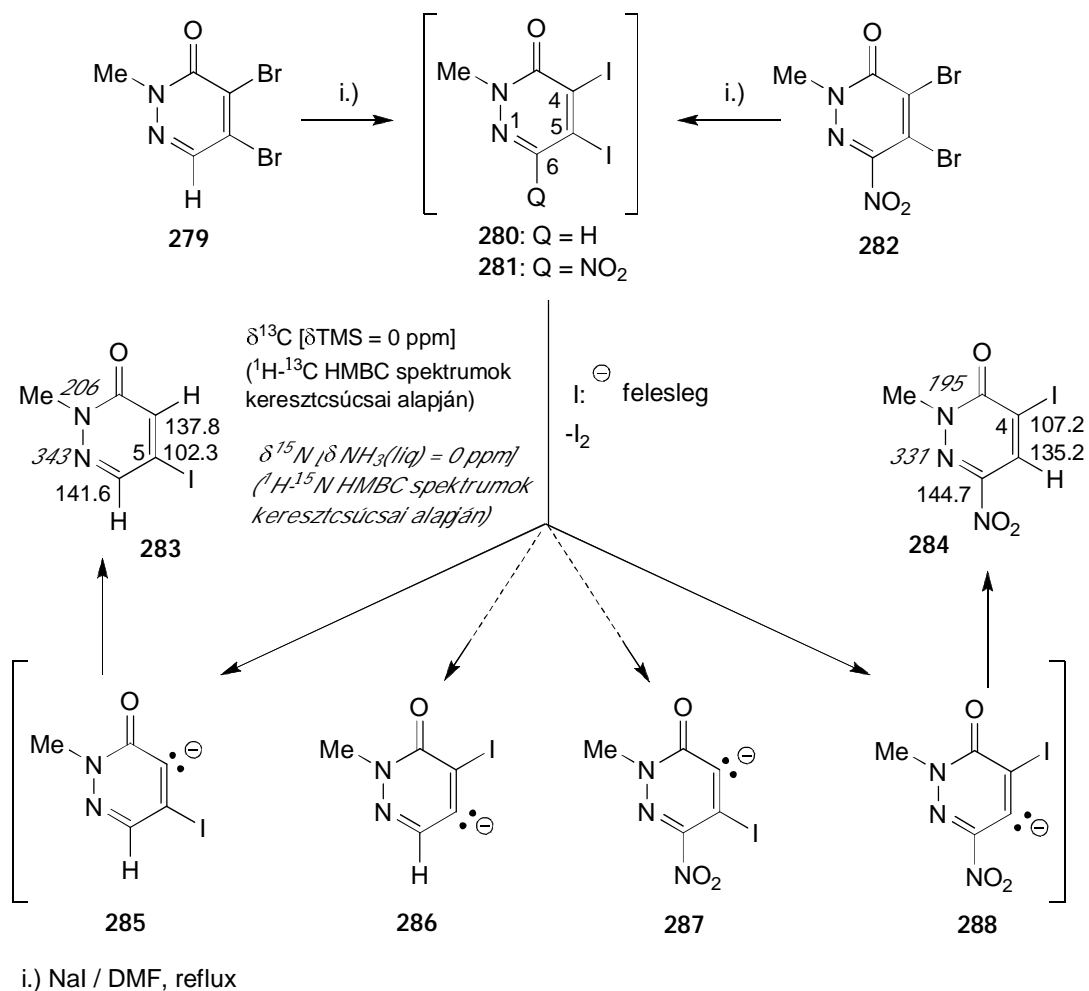
Hajós György professzor csoportjával való tudományos együttm kódés keretén belül ¹H-, ¹³C- és ¹⁵N-NMR spektroszkópiás módszerek 1- és 2-dimenziós változatainak a segítségével felderítettem az együttm kód partnereim által el állított **273–278** [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]piridazinonszármazékok (104. ábra) pontos szerkezetét, a szubsztituensek helyét [124]. (A **276** típusú vegyületek a 15. ábrán a **CVI** jelöléssel szerepelnek.) Az egyes nitrogénatomok egyértelmű jelhozzárendelését a ¹H-¹⁵N-HMBC spektrumokban megjelen , az adott nitrogénatomtól két, ill három kötéstávolságra lev protonoktól származó keresztcsúcsok alapján végeztem el.



104. ábra

Az N1'- és N α atomok jelei egyértelműen azonosíthatók a piridin gyűrű H3' protonján keresztül, míg az N5 és N6 jelek az 5-Me-csoport protonjaival adnak keresztcsúcsot az ¹H-¹⁵N-HMBC spektrumokban. Figyelemreméltó, hogy a piridin gyűrűn metilezett **275a** és **275b** sókban és a **273** vegyületben mért N1' eltolódások értéke hasonló (**273**: 190 ppm; **275a**: 180 ppm; **275b**: 184 ppm), ami közvetve arra utal, hogy a **273** vegyület oldatában a **273/A** tautomer van jelen a legnagyobb koncentrációban. A piridin gyűrű N1'-metilezését az ¹H-¹³C-HMBC spektrumokban megjelenő keresztcsúcsok is bizonyítják (pl H6'/N1'CH₃, C6'/N1'CH₃, és C2'/N1'CH₃ atompárok között). A kétdimenziós ¹H-¹⁵N-HMBC spektrumokban az N1'CH₃ protonok és az N α atom között megjelenik egy határozott keresztcsúcs, ami hidrogénkötésen keresztül létrejövő kölcsönhatásból származhat. Ez a kölcsönhatás a piridin gyűrűnek az N α -C2' kötés körüli gátolt rotációját bizonyítja, és a detektált rotamert is stabilizálja. A **277** dimetilszármazékban mért kiugróan magas N2 eltolódás a kondenzált triazol gyűrűben az N2-N3 kötés gyengülését jelzi, amit a **277/I-III** határszerkezetek érzékeltetnek, melyekben az N2 atom a diazocsoport elektronhiányos terminális pozíciójában jelenik meg.

Mátyus Péter professzor csoportjához társulva a piridazinok kémiájának egy másik területét érintő munkában is együttműködő partnerként vettem részt. A kutatás a **279** és **282** dibrómszármazékok nátrium jodiddal kiváltott, Br/I cserével járó dehalogénezési reakcióiban (105 ábra) képződő termékek szerkezetének és a lehetséges mechanizmusoknak a felderítésére irányult [125].

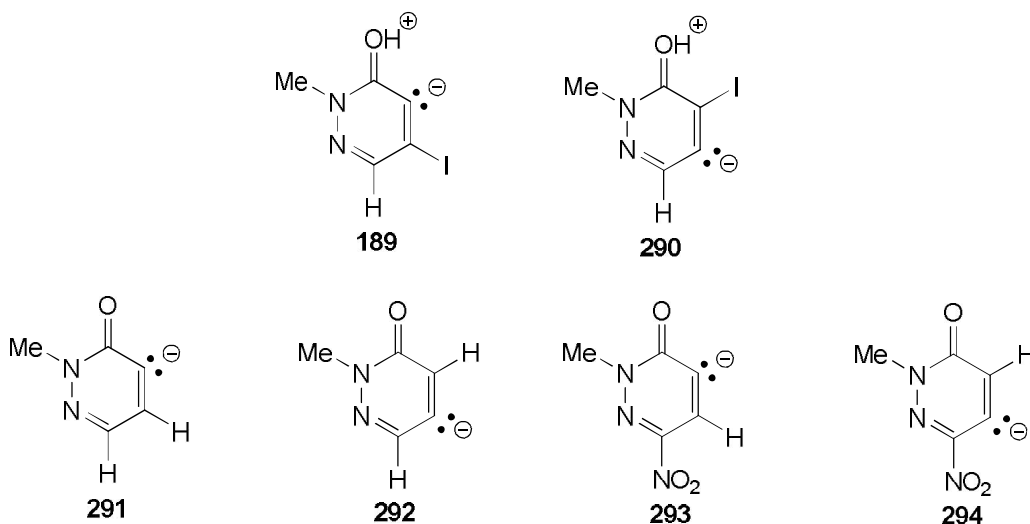


105. ábra

Nagyfelbontású ^1H -, ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiás módszerek 1- és 2-dimenziós változatainak a segítségével meghatároztam a termék **283** és **284** monojódszármazékok szerkezetét kizárva az alternatív regioizomer szerkezeteket [125]. A **284** vegyületben a jódot viselő szénatomot az ún. nehézatom-effektusnak köszönhetően alacsony eltolódásból lehetett egyértelműen azonosítani. Ezt követően el kellett dönteni, hogy ez a C4 vagy C5 atom. Az alacsony eltolódású szénrezonancia jel és az N-metil csoport protonjainak jele között az ^1H - ^{13}C -HMBC spektrumban egy gyenge, „W” típusú, négy kötésen keresztül létrejövő kölcsönhatást lehetett detektálni, aminek alapján egyértelműen a C4 atom jeleként lehetett azonosítani.

Feltételezéseink szerint a regioszelektív reakciók a két brómatom szubsztitúciójával keletkező intermedier dijódszármazékokon (**280** és **281**) játszódnak le. A feleslegben jelenlevő jodid ionok a piridazin vázhoz kapcsolódó jódatomokon, mint potenciális elektrofil centrumokon támadnak, és az elemi jód mellett képződnek **285**, ill. **288** anionok, mint preferált távozó csoportok szerepelnek ebben az elemi lépésben. Kvantumkémiai számításokkal (HF/3-21G és B3LYP/3-21G) kapott energetikai adatok alapján a preparatív megfigyelésekkel összhangban kimutattam, hogy az alternatív izomerekhez vezető reakciók intermedierjei (**286**, ill. **287**) kisebb valószínűséggel képződhetnek a megfelelő dijódszármazékból, mint a **285**, ill. **288** anionok (12. Táblázat).

A 6-helyzetben NO_2 -csoportot tartalmazó **288–287** izomerpárnál a preparatív tapasztalatokkal összhangban már a HF számítások eredményei is markáns stabilitásbeli különbséget mutatnak, míg a **285–286** izomerpárnál csak a DFT számításokból kapott minimális energiakülönbség hozható összhangba a **283** 5-jódszármazék kísérletileg megfigyelt preferált képződésével. Viszont ennek a terméknek a jódhidrogénsavas közegben megfigyelt kedvezményezett képződése a feltételezett **289** O-protonált intermediernek (106. ábra) az alternatív **290** izomerhez viszonyított határozott stabilitásával jól értelmezhető. Mindkét számítási módszer egyöntetűen a **289** intermedier nagyobb stabilitását bizonyítja. A szerkezetekben előforduló kölcsönhatások tisztázásának érdekében összehasonlítóképp B3PYP/6-31G(d) számításokat végeztem a jódot nem tartalmazó **291–292** és **293–294** anionpárokra is (106. ábra). A kapott energetikai adatok mutatják, hogy az anionos centrum stabilizálódik a piridazin enon szerkezeti egységének β szénatomján, vagyis a C5 atomon. A **285–288** intermedierekben ezen a tényezőkön kívül szerepet játszik a terjedelmes jód szubsztituens és a közeli funkcionális csoportok közötti taszítás is. Különösen a jód és a nitro csoport térbeli közelsége jelentős destabilizáló tényezők.



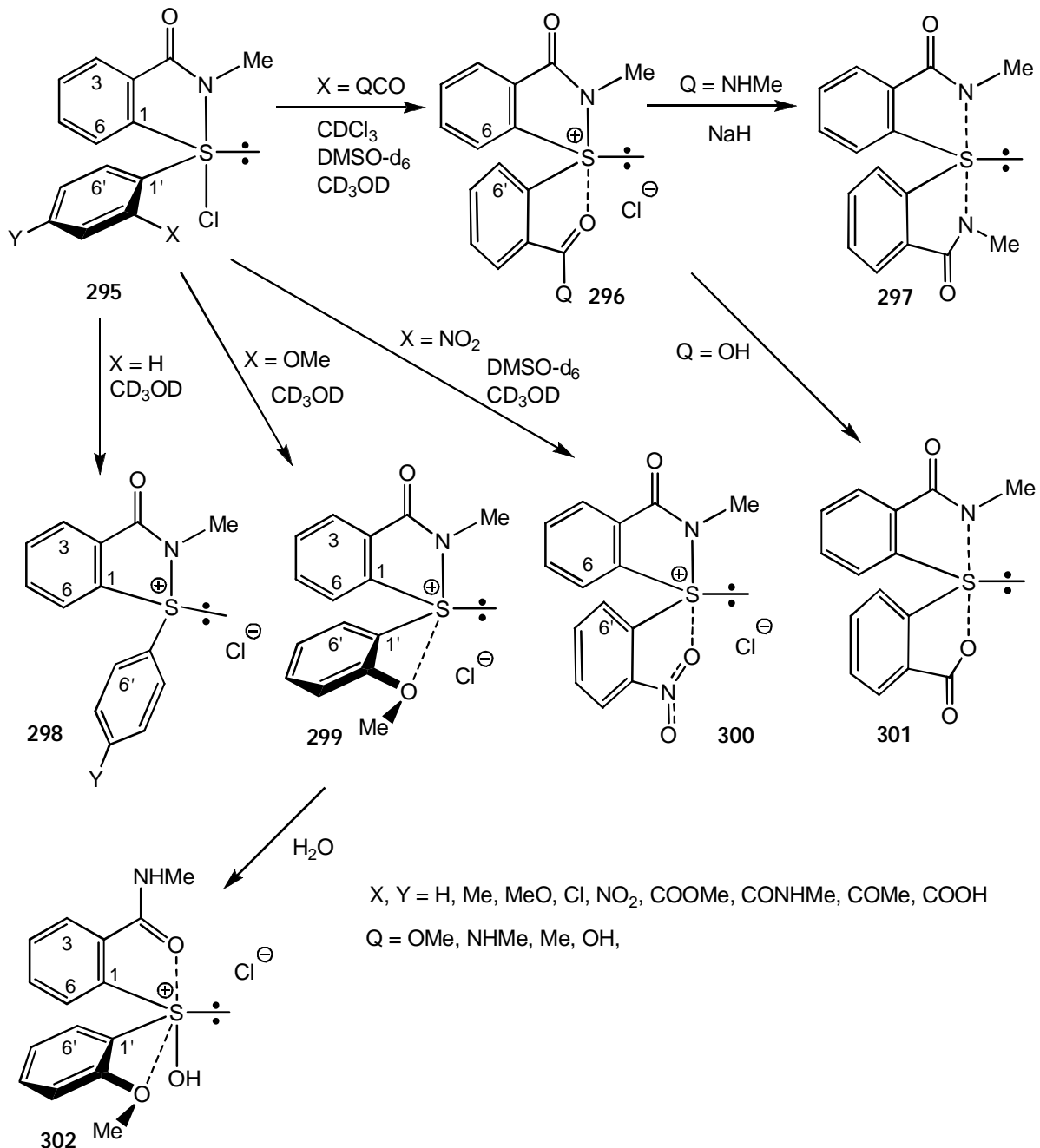
106. ábra

12. Táblázat. A dehalogénez dési reakciók feltételezett intermedierjeire Hartree-Fock (HF) és DFT-B3LYP módszerekkel atomi egységekben számított teljes energia értékek [au] és ezek alapján az egyes izomer párokra kapott relatív energia értékek [kcal/mol]^a. Az alkalmazott bázisok: 3-21G (a **285-290** jódszármazékokra) és 6-31G(d) (a **291-294** modellekre).

	$E_{\text{tot}}[\text{au}]$ (HF)	ΔE (kcal/mol) (HF)	$E_{\text{tot}}[\text{au}]$ (B3LYP)	ΔE (kcal/mol) (B3LYP)
285	-7261.0812700		-7266.0995989	-0.85
286	-7261.0883876	-4.52	-7266.0982578	
288	-7463.3926021	-20.18		
287	-7463.3608054			
289	-7261.6253088	-6.53	-7266.6295872	-7.39
290	-7261.6150198		-7266.6179428	
291			-378.19856147	
292			-378.20454530	-3.80
294			-582.72718950	-4.84
293			-582.71955989	

^a. A relatív energia értékek a stabilabb izomerrel egy sorban vannak feltüntetve.

Az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén szerkezetkutató együttm köd ként részt vettem a ciklusos λ^4 -szulfán ill. szulfónium szerkezeti egységet tartalmazó benzo[*d*]izotiazol-3(2*H*)-onok (**295–297**, **301**, **302**: 107. ábra, és **303**: 108. ábra) és nafto[1,8-*de*][1,2]tiazin-3(2*H*)-onok (**304**, **305**: 108. ábra) hidrolízisében megfigyelt és kinetikailag jellemzett szerkezet-reaktivitás összefüggések értelmezésében [126].



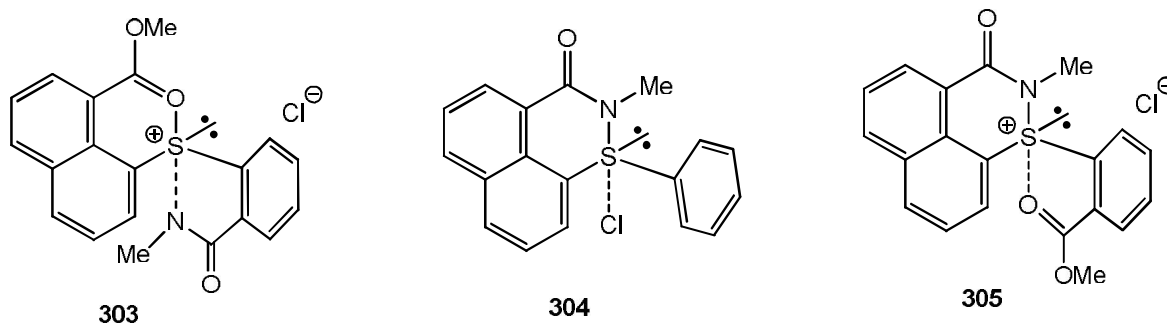
107. ábra

Meghatároztam a modellvegyületek szerkezetét ¹H-, ¹³C- és ¹⁵N-NMR mérésekkel CDCl₃, DMSO-d₆ és CD₃OD oldószerekben. A szimmetrikus **297** a λ^4 -szulfán szerkezete nem mutatott oldószerfüggést, a nem szimmetrikus **299** a λ^4 -szulfánban az amid részleten belüli elektron-delokalizációra igen érzékeny ¹⁵N-NMR eltolódások mutattak a kén-nitrogén kötéstávolságban némi változást. Pl. a CDCl₃-ban valószínűleg sítet némileg kifejezettebb szulfán jelleghez képest

az er sen poláros és protikus CD₃OD-ban a kötésrendszer acilaminó szulfóniumsó jellege er södött, ami az S-N kötés rövidülésével, és az S—O kölcsönhatás távolságának növekedésével jár együtt. Mivel a pozitív kéncentrum a hozzá közelebb kerül nitrogén elektronpárjának a C=O csoport felé történ delokalizációját jelent sebb mértékben képes korlátozni, CD₃OD-ban alacsonyabb ¹⁵N eltolódás volt mérhet , mint CDCl₃-ban (132 ppm, ill. 123 ppm). A szintén poláros, de aprotikus DMSO-d₆-ban mért ¹⁵N eltolódás (129 ppm) a **301** vegyület szulfóniumsó jellegének csak egy kismérték er sődését mutatta. Az **297** szimmetrikus λ⁴-szulfánban a magas ¹⁵N eltolódások (CDCl₃: 169 ppm; DMSO-d₆: 169 ppm; CD₃OD: 171 ppm) nagyfokú amid-konjugációt jeleznek, ami összhangban van az elvárt nagy S--N távolságokkal. (Egykristályröntgendiffrakcióval mért S—N távolságok: a **297** diizopropil analógjában 1.899 ; a **301** nem szimmetrikus szulfánban: 1.734). E referenciaértékeket tekintve a határozott szulfóniumsó jelleg jól tükröz dik a **296** típusú vegyületekben, melyekben a már CDCl₃-ban is rövid S-N távolság az S—O kölcsönhatást fellazító polárosabb oldószerekben még tovább csökken [$\delta^{15}\text{N}$ (CDCl₃): 115–116 ppm; $\delta^{15}\text{N}$ (DMSO-d₆): 108–112 ppm; $\delta^{15}\text{N}$ (CD₃OD): 101–102 ppm]. A $\delta^{15}\text{N}$ eltolódások jó összhangban vannak az N-metilkarbamoiliszármazéokra (**296**, Q = NHMe) röntgendiffrakcióval mért rövid S-N távolsággal (1.685). A nitro-csoporttal poláros közegben létrejöv S—O kölcsönhatás is kimutatható volt (**300**: 107. ábra) a metilezett nitrogén eltolódásának változása alapján [$\delta^{15}\text{N}$ (CDCl₃): 129 ppm (**295** típusú λ⁴-szulfán szerkezet); $\delta^{15}\text{N}$ (114 ppm; $\delta^{15}\text{N}$ (CD₃OD): 101 ppm]. Ha X = H, a **295** klórsulfán szerkezetek voltak azonosíthatók CDCl₃-ban és DMSO-d₆-ban ($\delta^{15}\text{N}$: 123–130 ppm), melyek az er sen ionizáló CD₃OD-ban a **298** típusú szulfónium kloridokká disszociálnak ($\delta^{15}\text{N}$: 110 ppm). A nitrogén-rezonancia eltolódásokon kívül a **295** szerkezetekben a λ⁴-acilaminó-klórsulfán kötésrendszer jól azonosítható a térben közeli S--Cl kötés árnyékolást csökkent anizotróp hatása következtében magas H₆ eltolódások (9.5–9.7 ppm) alapján is. A klorid ion távolodásával párhuzamosan a H₆ eltolódás csökken (a szulfóniumsókban 8.2–8.9 ppm). Az *orto*-szubsztituált **295** klórsulfánokban (X = H) az aromás gy r k közel mer leges elrendezését a H₆' jel diamágneses eltolódása (6.4–6.7 ppm (X = H); 7.1–7.8 ppm (**296–298**, **300**, **301**)), valamint a H₆ és H₆' protonok között mérhet NOE (4.3–5.4%) bizonyítja. Ezzel szemben a további intramolekuláris kölcsönhatásokkal stabilizált **296**, **297**, **300** és **301** szerkezetekben a H₆' proton és az NMe protonok között mérhet diagnosztikus NOE (5.9–7.6%). A **299** szulfónium kationban [$\delta^{15}\text{N}$ (CD₃OD): 105 ppm] az aromás gy r k közel mer leges elrendezése mellett a pozitív kéncentrum és az *orto*-helyzet OMe csoport között ekvatoriális irányból egy új típusú szerkezeti elemnek tekinthet 1-4 S—O kölcsönhatás alakul ki. Ennek következtében a két, egymásra mer leges gy r távolabbra kerül. Mindezt a következ k bizonyítják. A H₆' proton és az NMe protonok között nem mérhet NOE, ellenben a H₆ és H₆' protonok között mérhet kis NOE (1.7%) azok nagyobb távolságára utal. A H₆' proton már nem érzi olyan mértékben a kondenzált aromás gy r diamágneses árnyékoló hatását [$\delta\text{H}_{6}'$ (**299**): 7.55 ppm], mint a megfelelő **295** (X=OMe) vegyületben [$\delta\text{H}_{6}'$: 7.12 ppm (CDCl₃); 7.39 ppm (DMSO-d₆)] Az 1-4 S—O kölcsönhatás az S-Cl kötés, s ezzel együtt a λ⁴-szulfán jellegét is csökkenti a szulfónium jelleg párhuzamos növekedése mellett, ami látható a **295** (X=OMe) vegyületben a $\delta^{15}\text{N}$ értékben [121 ppm (CDCl₃); 119 ppm (DMSO-d₆)]. Az NMR adatok alapján feltételezett 1-4 S—O kölcsönhatást a hidrolízissel kapott **302** hidroxiszulfónium sóban röntgendiffrakciós mérésekkel is kimutatták.

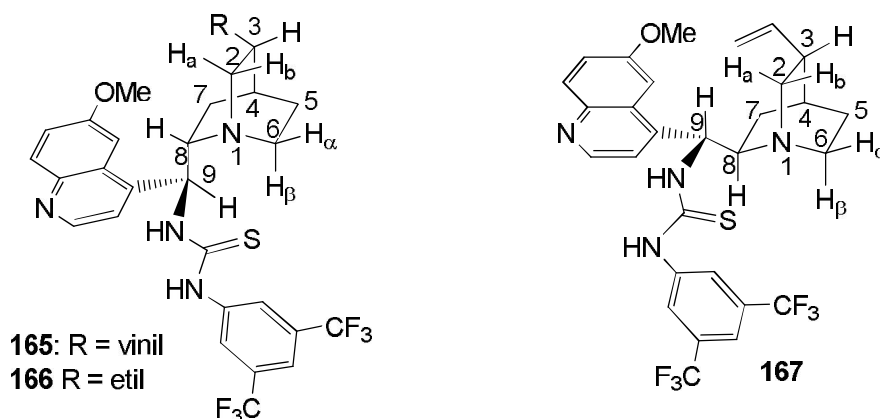
A **303** szulfóniumsóban lev er s 1,6 S—O kölcsönhatás (108. ábra) mindhárom vizsgált oldószerben megmarad, amit egyértelm en bizonyítanak a megnyúlt S-N kötésre jellemz ¹⁵N-NMR eltolódások [$\delta^{15}\text{N}$ (CDCl₃): 123 ppm; $\delta^{15}\text{N}$ (DMSO-d₆): 116 ppm; $\delta^{15}\text{N}$ (CD₃OD): 115 ppm], melyek az amid nitrogén elektronpárjának a karbonil csoport felé irányuló fokozott mérték delokalizációját jelzik. Ezen adatokat érdemes összevetni az analóg 1,5 S—O kölcsönhatással jellemezhet **296** (Q=OMe) vegyületre mért értékekkel [$\delta^{15}\text{N}$ (CDCl₃): 116 ppm;

$\delta^{15}\text{N}$ (DMSO- d_6): 110 ppm; $\delta^{15}\text{N}$ (CD_3OD): 102 ppm]. A hattagú gy r kön belül kialakuló er s kölcsönhatásoknak köszönhet en kimutatható volt, hogy a **304** és **305** vegyületek (108. ábra) oldószert l gyakorlatilag függetlenül er sen megnyúlt S—Cl, ill S—O és rövid S-N kötések tartalmazó szulfóniumsó szerkezettel rendelkeznek, ami a nitrogén elektronpárjának er sen csökkent mérték konjugációval jár együtt [$\delta^{15}\text{N}$ (CDCl_3 , DMSO- d_6 , CD_3OD): 88–90 ppm].



108. ábra

Szerzetkutató együttm köd ként vettem részt a Soós Tibor által kezdeményezett kutatásban, mely új, hatékony enantioszelektív organokatalitikus Michael addíciós reakciók kifejlesztését tüzte ki célul [127]. A kininb l néhány lépésben el állított **306–308** organokatalizátorok (109. ábra) m ködési mechanizmusuk szempontjából alapvet en fontos térszerkezetét ^1H -és ^{13}C -NMR módszerek 1- és 2-dimenziós változatainak a segítségével határoztam meg. Els lépésben a proton- és szénrezonancia jelek teljes jelhozzárendelését 2D COSY, HSQC és HMBC spektrumok alapján végeztem el. A 10 Hz körüli $^3J(\text{H}_8\text{-H}_9)$ csatolási állandók bizonyítják, hogy a tiourea- és a kinolin szerkezeti részletek mindhárom vegyületben a biciklusos kinuklidin gy r höz képest az *exo* pozíciót foglalják el. A relatív konfigurációt NOE mérésekkel állapítottam meg. A $\text{H}_9/\text{H}_{6\beta}$ és H_8/H_{2a} protonpárookra mért kölcsönhatások (4.8–5.4%) egyértelm en igazolják, hogy a **306** és **307** vegyületekben a kinolin és tiokarbamid egységeket hordozó C9 atom az etil-, ill. vinil csoporttal azonos térfélen helyezkedik el. A **308** diasztereomer térszerkezetét a $\text{H}_8/\text{H}_{6\beta}$ és H_9/H_{2a} protonpárookra mért NOE értékek (3.7–4.9%) bizonyítják. El zetesen a H_{2a} protont az R-csoport protonjaival mért NOE kölcsönhatásai (2.5–2.9%) alapján, a 6H_{β} protont a vele geminális $\text{H}_{6\alpha}$ proton és a H_{2a} protonnal geminális H_{2b} proton között mért NOE (3.1–3.3%) alapján azonosítottam.



109. ábra

3.4. Összefoglalás és értékelés

Az értekezésben ismertetett kutatások során egy sor piridinnel, [1,2,4]triazollal, 1,3-tiazinnal, 1,3-tiazepinnel, 1,3-tiazocinnal és imidazollal kondenzált piridazint, ill. ftalazint, vagy ezek újtípusú transzformációs reakcióiból származó heterociklus vegyületet, közöttük tiazolo[3,4-*a*][1,3]diazepineket, tiazolo[3,2-*d*][1,2,4]triazolokat, pirazolo[1,5-*e*][1,5]diazoninokat és pirazolo[1,5-*d*][1,4]diazocinokat, és változatos szerkezet heterociklusos ferrocéneket (pirazol-, piridazin-, ferroceno[*a*]piridazin-, pirido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-, pirido[3,2-*d*][1,2,4]triazolo-[4,3-*b*]piridazin-, pirimidin-, imidazon-, imidazo[1,2-*a*][1,3]diazepinon-, oxazon-, tiazolon-, 1,3-tiazinon-, [1,2,3]triazol-, fenotiazin- és kinolinszármazékokat), valamint néhány palládium komplexet állítottunk el. Szerkezetüket IR, ¹H-, ¹³C- és ¹⁵N-NMR spektroszkópiai módszerekkel, egyes esetekben egykristály röntgendiffrakcióval határoztuk meg. Tisztán kémiai érdekességükön kívül e vegyületcsoportok gyakorlati jelentése els sorban esetleges biológiai aktivitásukban nyilvánulhat meg, de tanulmányoztuk egyes ferrocenilhidrazonokból kapott palládium komplexek koordinációs viszonyait és evvel összefüggésben keresztkapcsolási reakciókban mutatott katalitikus aktivitását is. Néhány általunk el állított vegyületcsoport egyes képviselőit potenciális citosztatikumként tesztelik egy együttes ködés keretein belül.

A használt szintézismódszerek a rutinszerűen alkalmazott átalakítások mellett (többek között pl. alkilezési- és kondenzációs, köztük Biginelli típusú reakciók, 1,2- és 1,4-addíciók, 1,3-dipoláris cikloaddíciók, inverz elektronigény [4+2] cikloaddíciók, Staudinger- és *aza* Wittig reakciók, formális [2+2] cikloaddíciók, oxidációs reakciók) kiterjedtek ruténium-karbenoidokkal katalizált olefin-metatézisre, mikrohullám- és ultrahang alkalmazására épülő eljárásokra, valamint vázátrendező reakciókra.

Az általunk kifejlesztett, tisztázott mechanizmus szerint lejátszódó gy r transzformációs reakciók szintetikus hatékonyságát illusztrálja, hogy a 3-tioxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinon a reakcióh mérséklet és az alapvázhhoz kondenzált aromás gy r függvényében egy lépésben kaphatók tiazolo[3,2-*d*][1,2,4]triazolok, vagy tetraciklusos tiazolodiazepinek. További példaként emelem ki, hogy egyszer en kivitelezhet lépések sorával, könnyen hozzáférhet királis aminoalkoholokból viszonylag egyszer és olcsó reagensek (ftálsavamid, naftalin-2,3-dikarbonsavamid, hidrazin, NaHCO₃) felhasználásával sikerült megvalósítanunk centrális és konformációs kiralitással egyaránt rendelkező pirazolodiazocinok szintézisét. Ezek egyben új heterociklusos gy r rendszerek els képviselői, melyek farmakológiai, els sorban CNS-orientált vizsgálatok szempontjából is érdeklődésre tarthatnak számot. E vegyületek szubsztituensektől jellegetes módon függő konformációs stabilitása és gy r inverziója, valamint az önmagukban is érdekes, több kiralitáscentrumot tartalmazó intermedier triazapentalenoidénekhöz és benzo kondenzált analógonjaikhoz vezető reakciók és az ezeket követő *transz*-annuláris gy r nyílásokban megnyilvánuló reagens- és diasztereoselektivitás érdekes új sztereokémiai problémákat vetettek fel, melyek megoldása többek között új gy r inverziós mechanizmusok megismeréséhez vezetett. Ezek valóságtartalmát támasztja alá, hogy a molekuladinamikai vizsgálatokból származó kísérleti (DNMR) adatok és kvantumkémiai módszerrel (DFT) számolt paraméterek jó összhangot mutatnak.

Az új vegyületek széles tárházán kívül e kutatások olyan új, magas szintű kvantumkémiai számításokkal megbízhatóan alátámasztott mechanizmusok és szerkezet-reaktivitás összefüggések feltárásához is vezettek, melyek figyelembevételével egyes reakciótipusok esetleg jobban tervezhetővé válnak. Eredményeink szerint a ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek szintézise és további átalakulásaik során a ferrocenil csoport kimagasló elektronküldő képessége miatt a tisztán szerves aromás vegyületekétől jelentősen eltérő reakciókkal, vagy reakciókészséggel is számolni kell. Többek között erre szolgál jó példaként egy [1,3,4]-tiadiazol ferrocenil-szubsztituált nitrilimineken keresztül lejátszódó, [1,2,4]-triazolhoz vezető

gy r transzformációja, valamint a 2-formilferrocén-1-karbonsavnak a 2-formilbenzoesavéhoz viszonyított csökkent reakciókészsége, és a bel le általunk szintetizált, a végrehajtani kívánt ciklizációs reakciókban optimális reaktivitással rendelkező és éppen ezért kényelmesen kezelhető savfluorid. Ez a kulcsintermedier nyitotta meg az utat a szintén új gy r rendszert reprezentáló, planáris kiralitással rendelkező ferroceno[σ]piridazinonszármazékokhoz, melyek önmagukban is sokrétű biológiai és szerkezeti kémiai kutatások tárgyát képezhetik (pl. a kiroptikai spektroszkópia területén), de változatos funkcionálási eljárások során királis építőelemei lehetnek újabb, esetleg egyéb gyakorlati alkalmazások (pl. enantioszelektív organokatalízis) területén is érdekes, ferrocénnel kondenzált gy r rendszereknek.

Az a körülmény, hogy a ferrocéntartalmú elektrofil komponenseket hagyományos, jól bevált körülmények között sok esetben gyakorlatilag nem lehet reakcióba vinni, szükségessé teheti alternatív szintetikus módszerek kidolgozását. Erre szolgál példaként, hogy a fenotiazinil- vagy ferrocenil csoportok által értesen dezaktivált iminek piránokinolinokhoz, ill. végeredményben kinolinokhoz vezető fordított elektronigényes cikloaddíciós reakcióit csak az általunk bevezetett, mikrohullámú besugárzást is alkalmazó jód-katalizálta eljárás segítségével tudtuk megvalósítani. Ugyanezzel a témakörrel kapcsolatos, hogy az aktivált imin intermedierek elméleti modellezéséből olyan általánosítható elméleti következtetésekhez is lehetett jutni, melyeket érdemes tekintetbe venni további újabb protokollok kidolgozásánál.

A 3.3 fejezetben ismertetett eredmények első sorban szintén szerkezet-reaktivitás- és spektrumparaméter-szerkezet összefüggéseként tekinthetők, melyek további szintetikus- és szerkezeti problémák megoldásában jó támpontként szolgálhatnak (pl. 4,5-dihalopiridazinonok szubsztitúciós reakcióiban jelentkező regioszelektivitást, ill. S—N kötéshosszakat, vagy elektron-delokalizáció mértékét érintő kérdésekben).

A bemutatott eredményekhez vezető kutatások közül a 3.1.1–3.1.6 és 3.2.1–3.2.7 alfejezetekben tárgyalt témáknak a kezdeményezője és a szintetikus munka irányítója voltam. Az e témákon belül ismertetett elméleti számításokat és azok értelmezését legtöbb esetben magam, vagy munkatársaimmal együtt végeztem el (A megfelelő helyeken erre konkrét utalásokat tettem.). A 3.1.1.–3.1.6. alfejezetekben tárgyalt témák kidolgozása során a spektroszkópiai szerkezetkutatás is teljes egészében a feladatomból volt, míg a ferrocénszármazékok kémiaiával kapcsolatos munkák többségében (3.2.1.–3.2.7. alfejezetek) Sohár Pál professzor mellett a feladat végrehajtásának aktív részese voltam, de a 3.2.3., ill. a 3.2.6. alfejezetekben tárgyalt [100] és [114] számú publikációkban a szerkezetek felderítéséről közölt eredmények szintén csak a saját munkámból származnak. A Sohár Pál és Ioan Silberg professzorokkal együtt kezdeményeztem, fenotiazin és ferrocén egységeket tartalmazó vegyületekkel kapcsolatos kutatásokban (a 3.2.6 alfejezetbe foglalt [111] és [112] közlemények anyaga) a szintetikus munkát irányítottam, valamint elméleti számítások segítségével értelmeztem a tapasztalt szerkezet-reaktivitás összefüggéseket. Az új típusú palládiumkomplexek előállítását és katalitikus aktivitásának a vizsgálatát megcélzó kutatásokat (a 3.2.7 alfejezetbe foglalt [123] közlemény anyaga) Kotschy Andrással együtt kezdeményeztük, a komplexeket Nagy Tiborral együtt állítottuk elő, oldatban kialakuló szerkezetüket multinukleáris NMR mérésekkel magam határoztam meg. A 3.3. fejezetben tárgyalt, együttes kódásban végzett kutatásoknak szigorúan csak azokat az eredményeit mutatom be, melyek az én munkámból származnak.

Irodalomjegyzék

1. (a) Choong, I.; Ellman, J. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1996**, *31*, 309. (b) Patchet, A. A.; Nargund, R. P. *Rep. Med. Chem.* **2000**, *35*, 289.
2. Példák: (a) Frank, H.; Heinisch, G., *Pharmacologically active pyridazines. Part 1*, In G.P. Ellis and G. B., West (Eds) Progress in Medicinal Chemistry, Elsevier, Amsterdam, **1990**, *27*, 1. (b) Frank, H. Heinisch, G., *Pharmacologically active pyridazines. Part 2*, In G.P. Ellis and D. K. Luscombe (Eds) Progress in Medicinal Chemistry, Elsevier, Amsterdam, **1992**, *29*, 141. (c) Meyers, C.; Yáñez, M.; Elmaatougi, A.; Verhelst, T.; Coelho, A.; Fraiz, N.; Lemièrre, G. L. F.; García-Mera, X.; Laguna, R.; Cano, E.; Maes, B.U.W.; Sotelo, E. 2-Substituted 4-, 5-, and 6-[(1E)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]pyridazin-3(2H)-ones and 2-substituted 4,5-*bis*[(1E)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]pyridazin-3(2H)-ones as potent platelet aggregation inhibitors: Design, synthesis, and SAR studies. *Bioorg & Med. Chem. Lett.* **2008**, *2*, 793-797. (d) Watanaba, N.; Kabasawa, Y.; Takase, Y.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Adachi, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3367. Pyridazines. Part 1. In *Progress in Medicinal Chemistry*.
3. Ellis, G. P.; West, G. B., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1990; Vol. 27, p1. (b) Takaya, M.; Sato, M.; Terashima, K.; Tanizawa, H.; Maki, Y. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 53. (c) Thyges, M.; Lehmann, H. D.; Griess, J.; König, H.; Kretzschmar, R.; Kunze, J.; Lebkücher, R.; Lenke, D. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 800.
4. Példák: a.) Parr, R. G., Yang, W. *Density Functionnal Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University, Oxford, 1989; b.) Pearson, R. G. *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1997**; c.) Chermette H. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 129-154; d.) Ponti, A., Molteni, G. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5252-5255; e.) Ponti, A., Molteni, G. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5225-5229; f.) Aurell, M. J., Domingo, L. R., Pérez, P., Contreras, R., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11503-11509; g.) Woodward, S., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1017-1050; h.) Meza, R., Gordillo, B., Galvan, M., *J. Quantum Chem.*, **2005**, *104*, 29-37.
5. Példák: (a) Martin, G. E.; Crow, F. W.; Kaluzny, B. D.; Gordon Marr, J.; Fate, G.; Gilbertson, T. J. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1998**, *36(9)*, 635-644. (b) De Benassuti, L.; Recca, T.; Molteni, G. *Tetrahedron*, **2007**, *63(16)*, 3302-3305. (c) Bednarek, E.; Modzelewska-Bananchievich, B.; Cyra ski, M. K.; Sitkowski, J.; Wawer, I. *J. Mol. Struct.* **2001**, *562(1-3)*, 167-175.
6. (d) Schoenafinger, K.; Hoelder, S.; Will, D. W.; Matter, H.; Muller, G.; Bossart, M. WO 2005/085230 A1, 2005; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 306326. (e) Estevez, I.; Ravina, E.; Sotel, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1421. (f) Ting, P. C.; Aslanian, R. G.; Cao, J.; Kim, D.; W.-S.; Kuang, R.; Zhou, G.; Herr, R. J.; Zych, A. J.; Yang, J.; Wu, H.; Zorn, N. WO 2008/115381 A1, 2008; *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 402395.
7. Frdrick, R.; Willy Dumont, W.; Frdric, O.; Aschenbach, L.; Van der Schyf, C. J.; Castagnoli, N.; Wouters, J.; Krief, A. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49(12)*, 3743-3747.
8. Skoumbourdis, A.P., LeClair, C.A., Stefan, E., Turjanski, A.G., Maguire, W., Titus, S.A., Huang, R., Auld, D.S., Inglese, J., Austin, C.P., Michnick, S.W., Xia, M., Thomas, C.J., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2009**,
9. PW Harrisont, GB Barlint, LP Davies, SJ Ireland, P Mátyus, MG Wong, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 651-662.
10. Zsuzsanna Riedl, Katrien Monsieurs, Gábor Krajsovsky, Petra Dunkel, Bert U. W. Maes, Pál Tapolcsányi, Orsolya Egyed, Sándor Boros, Péter Mátyus, Luc Pieters, Guy L. F. Lemièrre and György Hajós, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 121-129.

11. Monsieurs, K.; Tapolcsányi, P.; Loones, K. T. J.; Neumajer, G.; Dirk De Ridder, J. A.; Goubitz, K.; Lemiére, G. L. F.; Dommissé, R. A.; Mátyus, P.; Maes, B. U. W. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3870-3881.
12. Kobe, J.; Krbavcic, A.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *Croat. Chem. Acta*, **1969**, *41*, 245-250.
13. Yang, Y. L.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 319-322.
14. Rimoli M. G.; Russo, E.; Cataldi c, M.; Citraro R.; Ambrosino, P.; Melisi, D.; Curcio, A.; De Lucia, S.; Patrignani, P.; De Sarro, G.; Abignente, E. *Neuropharmacology*, **2009**, *56*, 637-646.
15. Abignente, E.; Arena, F.; Luraschi, E.; De Caprariis, P.; Marmo, E.; Vitagliano, S.; Donnoli, D. 1990a. Research on heterocyclic compounds. XXVI. Antiinflammatory and related activities of some 2-phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazines. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 67, 43-54.
16. Paymaneh Y. F.; Deghati, M. J. W.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4561-4564.
17. Rowe, F. M.; Adams, D. A. W.; Peters, A. T.; Gillam, J. M. *J. Chem. Soc* **1937**, 90-109.
18. Kuznetsov, V. A.; Shubin, K.M.; Schipalkin, A. A.; Petrov, M. L. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10018-10030.
19. Albright, J. D.; Moran, D. B.; Wright, Jr., W. B.; Collins, J. B.; Beer, B.; Lippa, A. S.; Greenblatt, E. N. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*(5), 592-600.
20. Franck-Neumann, M.; Leclerc, G.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, *14*, 1063-1065.
21. (a) Stimac, A.; Stanovnik, B.; Tisler, M.; Golic, L. *Tetrahedron*, **1990**, *46*(19), 6915-6930; (b) Stanovnik, B.; Jelen, B.; Zlicar, M. *Farmaco*, **1993**, *48*(2), 231-242.
22. Kövér, P.; Riedl, Zs.; Hajós, Gy.; Riedl, Zs.; Kollenz, G.; *Chem. Commun.* **2000**, *18*, 1785-1786.
23. Riedl, Zs.; Hajós, Gy.; Gács-Baitz, E.; Kollenz, G.; Messmer, A. *Chem. Ber.* **1989**, *122*(10), 1935-1938.
24. Körmendy, K.; Ruff, F. *Acta Chim. Hung.* **1983**, *112*(1), 65-82.
25. Körmendy, K.; Ruff, F.; Kövesdi, I. *Acta Chim. Hung.* **1984**, *117*(4), 371-382.
26. Körmendy, K.; Kálmán, A.; Koritsánszky, T.; Kövesdi, I.; Sohár, P.; Ruff, F. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *123*, 15.
27. Körmendy, K.; Ruff, F.; Kövesdi, I. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *125*, 415-426.
28. Hayashi, T.; Togni, A. (Eds.) *Ferrocenes* (VCH, Weinheim, **1995**)
29. Példák: (a) K. E. Dombrowki, W. Baldwin, J. E. Sheats: *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *302*, 281; (b) P. Köpf-Maier and H. Köpf-Maier: *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1137; (c) E. W. Neuse, M. G. Meirim, N.F. Blam: *Organometallics* **1988**, *7*, 2562; (d) V. Scarcia, A. Furlani, B. Longato, B. Corain, G. Pilloni *Chim. Acta*, **1988**, *67*, 153; (e) D. T. Hill, R. K. Johnson, P. D. Stupic, J. H. Zhang, W. M. Reiff, D. S. Egleston *Inorg. Chem.*, **1989**, *28*, 3529; (f) A. Houlton, R. M. G. Roberts, J. Silver: *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *418*, 107; (g) S. Top, J. Tang, A. Vessieres, D. Carrez, C. Prorot, G. Jaouen *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 955; (h) S. Top, A. Vessiéres, C. Cabestaing, I. Laios, G. Leclercq, C. Provot, G. Jaouen *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *637-639*, 500; (i) T. Klimova, E. I. Klimova, M. Martinez Garcia, E. A. Vázquez López, C. Alvarez Toledano, A. R. Toscano, L. Ruíz Ramírez: *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *628*, 107; (j) H. Ma, Y. Hou, Y. Bai, J. Lu, B. Yang: *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *637-639*, 7427; (k) L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, J. Brocard. D. Camus, D. Dive *Parasitol. Res.*, **2001**, *87*, 239. (e) Grasso, S.; DeSarro, G.; Micale, N.; Zappala, M.; Puia, G.; Baraldi, M.; Demicheli, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2851.
30. (a) Graham, G. J.; Lingsey, R. V.; Parshall, G. W.; Peterson, M. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3416; (b) Rosenblum, M.; Bonejree, A. K.; Danieli, N.; Fish, R. W.; Schlatter, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3316.

31. Richards, C.J. in: Gibson, S.E.; Harwood, L. M.; Moody, C. J. (Eds.), *Transition Metals in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **1997**, 68.
32. (a) Cusic, J. W.; Yonan, P. U.S. Patent *3,395,144* (1968); *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 96450v.; (b) Popp, F. D.; Moynahan, E. B. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 739; (c) Popp, F. D.; Moynahan, E. B. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1020; (d) Tirouflet, J.; Boichard, J. *C. R. Acad. Sci.* **1960**, *250*, 1861; (e) Boichard, J.; Monin, J., Tirouflet, J. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1963**, 851; (f) Boichard, J.; Tirouflet, J. *C. R. Acad. Sci.* **1960**, *251*, 1394.
33. (a) Broadhead, G. D., Osgerby, J. M.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 650; (b) Treibs, A.; Zimmer-Galler, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2539.
34. (a) Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P. G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M. E.; Pani, A.; Tramontano, E.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 917; (b) Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi Pier, G.; Bonora, M.; Marangoni, M.; Simoni, D.; Pani, A.; Scintu, F.; Pinna, E. *Anticancer Drug Des.* **1996**, *11*, 193. (c) Katayama, H.; Oshiyama, T. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 913; (d) Park, H.-A.; Lee, K.; Park, S.-J.; Ahn, B.; Lee, J.-C.; Cho, H. Y.; Lee, K.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3307.
35. (a) Cecchi, L.; Melani, F.; Palazzino, G.; Filacchioni, G.; Porretta, G. C. *Farmaco* **1984**, *39*, 888; (b) Cecchi, L.; Melani, F.; Palazzino, G.; Filacchioni, G. *Farmaco* **1984**, *39*, 953; (c) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
36. (a) Bekhit, A. A.; Fahmy, H. T. Y.; Rostom, S. A. F.; Baraka, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 27. (b) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
37. Menozzi, G.; Mosti, L.; Fossa, P.; Mattioli, F.; Ghia, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 963.
38. Rich, S.; Horsfall, J. G. *Phytopathology* **1952**, *42*, 457.
39. (a) Kees, K. L.; Fitzgerald, J. J., Jr.; Steiner, K. E.; Mattes, J. F.; Mihan, B.; Tosi, T.; Mondoro, D.; McCaleb, M. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3920; (b) Bebernitz, G. R.; Argentieri, G.; Battle, B.; Brennan, C.; Balkan, B.; Burkey, B. F.; Eckhardt, M.; Gao, J.; Kapa, P.; Strohschein, R. J.; Schuster, H. F.; Wilson, M.; Xu, D. D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2601.
40. Joksović, M. D.; Ratković, Z.; Vukićević, M.; Vukićević, R. D. *Synlett* **2006**, 2581.
41. Damljanović, I.; Vukićević, M.; Radulović, N.; Palić, R.; Ellmerer, E.; Ratković, Z.; Joksović, M. D.; Vukićević, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093.
42. M. D. Joksović, V. Marković, Z. D. Juranic, T. Stanojković, L. S. Jovanović, I. S. Damljanović, K. M. Szécsényi, N. Todorović, S. Trifunović, R. D. Vukicević *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3935.
43. (a) Klimova, E. T.; Apan, T. R.; Camacho, A. N.; Esparza, R. M.; Zea, C. D.; Garcia, M. M. *Heterocycles*, **2004**, *63(5)*, 1045; (b) Lopez, E. A. V.; Klimova, E. I.; Klimova, T.; Toledano, C. A.; Ramirez, L. R.; Toscano, R. A.; Garcia, M. M. *Synthesis*, **2004**, *15*, 2471.
44. González, A.; López, C.; Solans X.; Font-Bardía, M.; Molins, E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2119.
45. Zora, M.; Görmen, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5026.
46. Delhaes, L.; Abessolo, H.; Biot, C.; Berry, L.; Delcourt, P.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Camus, D.; Dive, D. *Parasitol Res.* **2001**, *87*, 239.

47. Biot, C.; Chavain, N.; Dubar, F.; Pradines, B.; Trivelli, X.; Brocard, J.; Forfar I.; Dive, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 845.
48. (a) Top, S., Tang, J., Vessiéres, A.; Carrez, D.; Prorot, C.; Jaouen, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 955; (b) Top, S., Vessiéres, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclerq, G.; Prorot, C.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 500.
49. Pigeon P.; Top, S.; Zekri, O.; Hillard, E. A.; Vessi res, A.; Plamont, M.-A.; Buriez, O.; Labbé, E.; Huché, M.; Boutamine, S.; Amatore, C.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 895.
50. Sai, K. K. S.; Tokarz, M. J.; Malunchuk, A. P.; Zheng, C.; Gilbert, T. M.; Klumpp, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14388.
51. Aguado, J. E.; Catiuela, C.; Gimeno, M.; Conception, J. P. G.; Laguna, A.; Sarroca, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2*, 216.
52. (a) Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.; Ramirez de Arellano, M. C. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7829; (b) Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M. J.; Desamparados Velasco, M.; Ramirez de Arellano, M. C. *Organometallics*, **1997**, *16*, 5836.
53. Molina, P.; Tarraga, A.; Lopez, J. L.; Martinez, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 147.
54. Kappe, C.O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
55. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
56. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Pang, M.-L., Wang, J.-T.; Peppe, C. *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *672*, 52.
57. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Cao, Z.; Wang, S.-W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
58. Osgerby, J. M.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1961**, 4600.
59. Khand, I. U.; Lanez, T.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1989**, 2075.
60. Schlöegl, K.; Fried, M.; Falk, H. *Monat. Chim.*, **1964**, *95(2)*, 576-597.
61. Thomson, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *6*, 26.
62. Knehle, M.E.; Dai, W.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66(5)*, 1560-1566.
63. Wurz, R. P.; Lee, E. C.; Rubble, J. C.; Fu, G. C. *Adv. Synthesis & Catalysis* **2007**, *349(14 + 15)*, 2345-2352.
64. Berlin, J. M.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47(37)*, 7048-7050.
65. Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.
66. (a) Weber, I.; Heinemann, F. W.; Zenneck, U. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90(4)*, 820; (b) Marquarding, D.; Kluhaseck, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5389; (c) Marquarding, D.; Kluhaseck, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 371.
67. Mamane, V.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8220-8223.
68. Csámpai, A., Simó, M., Szlávik, Z., Kotschy, A., Magyarfalvi, G. Túrós, Gy. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8963-8972.
69. Simó M., Csámpai A., Harmat V., Barabás O. and Magyarfalvi G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7191-7198.
70. Szabó A., Csámpai A. Körmendy K. and Böcskey Zs. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7021-7034.
71. Gyömöre, Á.; Csámpai, A.; Holczbauer, T.; Czugler, M. *Tetrahedron*, **2011**, doi:10.1016/j.tet.2011.02.034.
72. Fuxreiter M., Csámpai A., Császár J. *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1453-1457.
73. (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford, University Press: New York, 1989; (b) Zeigler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651-667.
74. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.

75. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V.R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley: New York, 1986.
76. Szabó A.; Fuxreiter M.; Csámpai A.; Körmendy K.; Császár J. *Heterocyclic Communications*, **1997**, *3(6)*, 555-562.
77. (a) Schäfer, W.; Friebe, W.-G.; Leinert, H.; Mertens, A.; Poll, T.; van der Saal, W.; Zilch, H.; Nuber, B.; Ziegler, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 726; (b) Mertens, A.; Zilch, H.; König, B.; Schäfer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Lesr, U.; Leinert, H. *Med. Chem.* **1993**, *36*, 2526.
78. Gyömöre, Á.; Kovács, Z.; Nagy, T.; Kudar, V.; Szabó, A.; Csámpai, A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10837-10848.
79. Miertus, S.; E. Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.
80. Példák közepes tagszámú heterociklusos vegyületek biológiai aktivitására: (a) Akitada, N.; Shoko, K. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, **1972**, *20(7)*, 1445; *Chem. Abstr.*, **1972**, *77*, 114378; (b) Finner, F.; Zeugner, H.; Benson, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1989**, *322*, 507.
81. a.) Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.*, **2001**, *216*, 125; b.) Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2073; c.) Evans, P.A.; Holmes, B. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9131; d.) Lindström, U. M.; Somfai, P. *Chem.-Eur. J.*, **2001**, *7*, 94; e.) Bieräugel, H.; Jansen, T. P., Shoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2673; f.) Derrer, S.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 2597.
82. (a) Bengelmans, R.; Herlem, D.; Husson, H.-P.; Khoung-Hun, F.; Le Goff, M.-T. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 435-438; (b) Kurihara, T.; Sakamoto, Y.; Takai, M.; Ohishi, H.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43(7)*, 1089-95; (c) McDonald, I. M.; Dunstone, D. J.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Low, C. M. R.; Pether, M. J.; Steel, K. I. M.; Tozer, M. J.; Vinter, J. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43(19)*, 3518-3529; (d) Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem.Soc.*, **2004**, *126*, 3529-3533.
83. Jellemz példák: (a) Aversa, M. C.; Giannetto, P.; Romeo, G.; Ficcaro, P.; Vigorita, M. G. *Org. Magn. Reson.*, **1981**, *15*, 394; (b) Gilman, N. W.; Rosen, P.; Earley, J. V.; Cooke, C. M.; Todaro, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3969; (c) Gilman, N. W.; Rosen, P.; Earley, J. V.; Cooke, C. M.; Blount, J. F.; Todaro, L. J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3285; (d) Sanner, M. A.; Josef, K.; Johnson, R. E.; Dambra, T. H.; Kowalczyk, P.; Kullning, R. K.; Michaels, F.; (e) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q.; Greenhill, J. V.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1299; (f) Simeonov, M. F.; Fülöp, F.; Sillanpää, R.; Pihlaja, K. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5089-5095.
84. Jellemz példák: (a) Andronati, S. A.; Rudenko, O. P.; Bogatskii, A. V. *Z. Obs. Khim.* **1975**, *45(2)*, 389-96. (b) Andronati, S. A.; Chepelev, V. M.; Voronina, T. A. *Khim. Farm. Zhurnal*, **1985**, *19(5)*, 535-539; (c) Endo, Y.; Imada, T.; Yamaguchi, K.; Shudo, K. *Heterocycles*, **1994**, *39(2)*, 571-579; (d) Elguero, J.; Fruchier, A.; Llouquet, G.; Marzin, C. *Can. J. Chem.*, **1976**, *54(7)*, 1135-1138; (e) Kleinpeter, E.; Schroth, W. *Zeitschrift Chem.*, **1989**, *29(2)*, 62-63.
85. (a) Miglia, O.; Plescia, S.; Diana, P.; DiStefno, V.; Camarda, L.; Dall'Olio, R. *Arkivoc* **2004**, *5*, 44-53; (b) Bremner, J. B.; Russell, H. F.; Shelton, B. V.; White, A. H. *Heterocycles* **2000**, *53*, 277-290; (c) Bremner, J. B.; Sengpracha, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 941-953; (d) Broggini, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G., *Org. Prep. and Proc. Int.*, **1996**, *28(6)*, 699-701.
86. (a) Sutherland, I. O.; Ramsay, M. V. J. *Tetrahedron*, **1965**, *21(12)*, 3401; (b) Lansbury, P.T.; Saeva, F. D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *48*, 5991; (c) Kessler, H. *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 237; (d) Dosen-Micovic, L.; Allinger, N. L. *Tetrahedron*, **1978**, *34(23)*, 3385; (e)

- Larive, C. K.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2833; (f) Soi, A.; Bauer, W.; Mauser, H.; Moll, C.; Hampel, F.; Hirsch, A. *J. Chem. Soc. Perkin 2.* **1998**, *6*, 1471.
87. Schlegel, H. B. *J. Comp. Chem.* **1987**, *3*, 214.
88. (a) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comp. Chem.* **1996**, *17*, 49. (b) Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 375.
89. Tapia, O.; Andrés, J. *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *109*, 471-477.
90. (a) *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; Vols. 1-3; (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117; (d) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; (e) Nicola, T.; Brenner, M.; Donsbach, K.; Kreye, P. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 513; (f) Vinokurov, N.; Michrowska, A.; Szmigielska, A.; Drzazga, Z.; Wójciuk, G.; Demchuk, O. M.; Grela, K.; Pietrusiewicz, K. M.; Butenschön, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 931; (g) Martin, W. H. C.; Blechbert, S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1521.
91. (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem.-A Eur. J.* **2003**, *9*(23), 5793; (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem.-A Eur. J.* **2006**, *12*(10), 2874; (c) Panayides, E.-L.; Pathak, R.; De Koning, C. B.; Van Otterlo, W. A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *29*, 4953.
92. (a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1259; (b) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865; (c) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160; (d) Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Wagener, K. B. *Organometallics* **2006**, *25*, 6074.
93. Abrán Á., Csámpai A., Harmath V., Sohár P. *ACH Models in Chemistry*, **1998**, *135*, 439-447.
94. Abrán Á., Csámpai A., Sohár P., Böcskei Zs. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5441-5448.
95. Abrán Á., Csámpai A., Kotschy A., Barabás O., Sohár P. *J. Mol. Struct.* **2001**, *569*, 185-194.
96. Túrós, Gy., Csámpai, A., Czugler, M., Wamhoff, H., Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *634*, 122-130.
97. Túrós, Gy., Csámpai, A., Lovász, T., Györfi, A., Wamhoff, H., Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3801-3806.
98. Csámpai, A., Túrós, Gy. I., Kudar, V., Simon, K., Oynhausen, H., Wamhoff, H. and Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 717-723.
99. Csámpai, A., Abrán, Á., Kudar, V., Túrós, Gy., Wamhoff, H., Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*(3), 802-810.
100. Gyömöre, Á.; Csámpai, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, doi: 10.1016/j.jorganchem.2011.01.032.
101. (a) Oláh, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, *8*, 487; (b) Zhao, N.; Berova, N.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1996**, *53*, 2777.
102. (a) Csámpai, A.; Körmendy, K.; Sohár, P.; Ruff, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5539; (b) Kuznetsov, V. A.; Shubin, K. M.; Schipalkin, A. A.; Petrov, M. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10018.
103. Csámpai, A.; Túrós, Gy. I.; Györfi, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 3667-3673.
104. Kiss, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 1852-1857.
105. Xu, L-W.; Xia, C-G.; Wang, H-Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7951.
106. Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jiang, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.
107. Fábíán, B.; Kudar, V.; Csámpai, A.; Nagy, T. Zs.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 5621-5632.

108. Fábíán, B.; Csámpai, A.; Nagy, T. Zs.; Czugler, M.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 3732-3741.
109. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
110. *Phenothiazines and 1,4-benzothiazines. Chemical and Biomedical Aspects" in Bioactive Molecules* vol 4. Edited by R.R. Gupta, Elsevier 1988.
111. Lovász, T.; Túrós, Gy.; Gaina, L.; Csámpai, A.; Frigyes, D.; Fábíán, B.; Silberg, I. A.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2005**, *751*, 100-108.
112. G in , L.; Csámpai, A.; Túrós, Gy.; Lovász, T.; Zsoldos-Mády, V.; Silberg, I. A.; Sohár, P. *Org. and Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 4375-4386.
113. a.) K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* 1952, **20**, 722-725.; b.) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, *J. Chem. Phys.* 1957, **26**, 831-842.
114. Gál, E.; Cristea, C.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Lovász, T.; Csámpai, A. *Tetrahedron*, **2010**, *66(52)*, 9938-9944.
115. Reprezentatív példák a fenotiazinil gyökkationok biológiai aktivitására: (a) Holt Sackett, P.; McCreery, R. L. *J. Med. Chem.* **1979**, *22(12)*, 1447-1453; (b) Kawai, K.; Takada, T.; Tojo, S.; Majima, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *43(1)*, 89; (c) Muraoka, S.; Miura, T. *Pharmacology & Toxicology*, **2003**, *92(2)*, 100; (d) Gutierrez-Correa, J.; Krauth-Siegel, R. L.; Stoppani, A. O. M. *Free Radical Res.* **2003**, *37(3)*, 281; (e) Striplin, D.R.; Reece, S. Y.; McCafferty, D. G.; Wall, C. G.; Friesen, D. A.; Erickson, B. W.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126(16)*, 5282.
116. Reprezentatív példák a ferricénium kationok biológiai aktivitására: (a) Koepf-Maier, P.; Koepf, H.; Neuse, E. W. *J. Cancer Res. and Clinical Oncology* **1984**, *108(3)*, 336; (b) Neuse, E. W.; Kanzawa, F. *Appl. Organomet. Chem.* **1990**, *4(1)*, 19; (c) Tamura, H.; Miwa, M. *Org. Lett.* **1997**, *11*, 1177; (d) Caldwell, G.; Meirim, M. G.; Neuse, E.W.; Van Rensburg, C. E. J. *Appl. Organomet. Chem.* **1998**, *12(12)*, 793; (e) Kuchler, B.; Abdel-Ghany, A. G.; Bross, P.; Nandy, A.; Rasched, I.; Ghisla, S. *Biochem. J.* **1999**, *337(2)*, 225; (f) Neuse, E. W. *Macromolecular Symposia* **2001**, *172*, 127.
117. (a) Balasubramanian, M.; Keay, J. G. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, *5*, 245; (b) Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 396; (c) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A.M.; Baker, R.; Forster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1942.
118. (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madhuri, C. R.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, *7*, 1065; (b) Babu, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3225; (c) Crousse, B.; Begue, J. P.; Delpon, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5765; (d) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462; (e) Magesh, C. T.; Makesh, S. V.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 2035;
119. Xing, X.; Wu, J.; Dai, W. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11200.
120. Lin, X.-F.; Cui S.-L.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3127.
121. Godbout, N.; Salahub, D. R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 560.
122. Sohár, P.; Csámpai, A.; Abrán, Á.; Túrós, Gy.; Vass, E.; Kudar, V.; Újszászy, K.; Fábíán, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1659-1664.
123. Nagy, T. Zs., Csámpai, A., Kotschy, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9767-9774.
124. Csámpai, A. Kövér, P. Hajós, Gy. Riedl, Zs. *J. Mol. Struct.*, **2002**, *616*, 73-78.
125. Krajsovsky, G., Károlyházy, L., Riedl, Zs., Csámpai, A., Dunkel, P., Lernei, Á., Dajka-Halász, B., Hajós, Gy., Mátyus, P. *J. Mol. Struct. Theochem.* **2005**, *713(1-3)*, 235-243.
126. Nagy P.; Csámpai A.; Szabó D.; Varga J.; Harmat V.; Ruff F.; Kucsman Á. *J. Chem. Soc. Perkin II.* **2001**, 339-349.
127. Vakulya, B., Varga, Sz., Csámpai, A., Soós, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7(10)*, 1967-69.

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-*a*]benzo[*g*]-[1,5]diazocin-8-ones and (*Z*)-4,5-Dihydropyrazolo[1,5-*a*]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-*a*]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- -(Triphenylphosphoranylidene)amino- -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(2*H*)-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 ferrocenof[*d*]pyridazin-ones, 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. Fábíán, 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. Fábíán, 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.; Fábíán, 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. G in , L.; Csámpai, A.*; Túrós, Gy.; Lovász, T.; Zsoldos-Mády, V.; Silberg, I. A.; Sohár, P.* (*E*)-3-(2-Alkyl-10*H*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.; Fábíán, 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.; Lerner, Á.; Dajka-Halász, B.; Hajós, Gy.; Mátyus, P.* Reaction of chloropyridazin-3(2*H*)-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)- λ^4 -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]

Tartalomjegyzék

(A [zárójelben] a 3.1.1-3.1.6. és a 3.2.1.-3.2.7. alfejezetekben, valamint a 3.3. fejezetben tárgyalt témakörökben született publikációknak az értekezésben szereplő sorszáma szerepel.)

1. Bevezetés és célkitűzés	1. o.
2. Irodalmi áttekintés	2. o.
<i>2.1. Válogatás a kondenzált piridazinszármazékok kémijának és biológiai aktivitásának irodalmából</i>	2. o.
<i>2.2. Válogatás a heterociklusos ferrocénszármazékok kémijának és biológiai aktivitásának irodalmából</i>	15. o.
3. Eredmények ismertetése	27. o.
<i>3.1. Kondenzált piridazinon-származékok szintézise, vázátrendező dési reakcióik mechanizmusa, a képződött új gyűrűrendszerek szerkezetvizsgálata, valamint molekuladinamikai tulajdonságainak a tanulmányozása</i>	27. o.
3.1.1. Triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin alegységet tartalmazó anguláris triciklusok előállítására és további átalakításai dibrómalkánokkal. [68]	27. o.
3.1.2. Triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin alegységet tartalmazó anguláris triciklusok gyűrűtranszformációs reakciói [69]	31. o.
3.1.3. Ikerionos imidazo- és pirimido[2,1- <i>a</i>]piridazínium-olátok és egyes benzo-kondenzált analogonjainak savanhidridekkel kiváltott gyűrűtranszformációs reakciói. [70-72, 78]	33. o.
3.1.4. Tetraciklusos triazapentaleno[3 <i>a</i> ,3- <i>a</i>]indének és pentaciklusos triazabenzopentaleno[3 <i>a</i> ,3- <i>a</i>]indének konformációs kiralitással rendelkező pirazolo[1,5- <i>d</i>]benzo[<i>f</i>]1,4]diazocinokhoz és pirazolo[1,5- <i>d</i>]nafto[2,3- <i>f</i>]1,4]diazocinokhoz vezető gyűrűtranszformációs reakciói. [71, 78]	40. o.
3.1.5. Konformációs kiralitással rendelkező pirazolo[1,5- <i>d</i>]1,5]diazoninok és pirazolo[1,5- <i>d</i>]1,4]diazocinok racemizációval járó gyűrűinverzióinak vizsgálata. [71, 78]	46. o.
3.1.6. Áthidalási reakciók az 58b pirazolo[1,5- <i>d</i>]1,5]diazoninon belül [78]	52. o.
<i>3.2. Ferrocént tartalmazó heterociklusos vegyületek szintézise, reaktivitása és szerkezetvizsgálata.</i>	55. o.
3.2.1. Ferrocenil- és aril/heteroaril-szubsztituált pirazolszármazékok szintézise hidrazonok és aktivált olefinek vagy acetilének cikloaddíciós reakcióival [93-95]	55. o.
3.2.2. Változatos ferrocenil-szubsztituált heterociklusok etil- α -azido- β -ferrocenil akrilátokból kiinduló szintézise [96-98]	58. o.
3.2.3. Ferrocenilpiridazinok és ferrocenopiridazinok szintézise és szerkezet meghatározása [99, 100]	62. o.
3.2.4. Ferrocenil-szubsztituált dihidropirimidinek előállítására, a reakciók mechanizmusának és a termékek szerkezetének a vizsgálata [103, 104]	66. o.

3.2.5. Ferrocenil-szubsztituált kén- és nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek el állítása, a reakciók mechanizmusának és a termékek szerkezetének a vizsgálata [107, 108]	72. o.
3.2.6. Fenotiazin- és ferrocén egységeket tartalmazó heterociklusos vegyületek el állítása, a reakciók mechanizmusának és a termékek szerkezetének a vizsgálata [111, 112]	78. o.
3.2.7. Ferrocén egységeket tartalmazó heterociklusos ligandumok el állítása, szerkezetük és koordinációs tulajdonságaik vizsgálata és néhány palládium komplex katalitikus raktivitásának tanulmányozása [122, 123]	94. o.
<i>3.3. Kén- és nitrogéntartalmú heterociklusok szerkezetvizsgálata- és kvantumkémiai modellezése tudományos együttm kódések keretén belül</i> [124-127]	97. o.
4. Összefoglalás és értékelés	104. o.
Irodalomjegyzék	106. o.
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája a pontos címekkel	114. o.