DOKTORI ÉRTEKEZÉS:

Új kéntartalmú heterociklusos ferrocénszármazékok szintézise és vizsgálata

Készítette:
Fábián Balázs,

az Eötvös Loránd Tudományegyetem kémia doktori iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia programjában.

Témavezetők:
Dr. Sohár Pál, egyetemi tanár
Dr. Csámpai Antal, egyetemi docens

Doktori Iskolavezető:
Dr. Inzelt György, egyetemi tanár

Programvezető:
Dr. Perczel András, egyetemi tanár

Eötvös Loránd Tudomány Egyetem
Kémia Intézet
Budapest, 2010

1. Tartalomjegyzék

1.	**Tartalomjegyzék**	*2*
2.	**Rövidítések, jelmagyarázat**	*3*
3.	**Célkitűzés**	*4*
4.	**Irodalmi áttekintés, bevezetés**	*5*
4.1.	Ferrocének a biokémiában, mikrobiológiában és terápiás alkalmazásuk	*6*
4.2.	Kutatócsoportunk által korábban vizsgált ferrocénnel szubsztituált heterociklusos vegyületcsaládok	*12*
5.	**Kutatási eredmények**	*20*
5.1.	Kulcsintermedierek	*20*
5.2.	Gyűrűben kénatomot tartalmazó heterociklusok	*23*
5.3.	Gyűrűben csak nitrogén atomot tartalmazó heterociklusok	*32*
5.4.	Az 1,1' diszubsztituált prekurzorok reakciói	*37*
5.5.	Oxidatív ciklizációk	*38*
6.	**Kísérleti rész**	*44*
6.1.	Ferrocén prekurzorok és hidrazinszármazékok kondenzációs reakciói	*44*
6.2.	Általános leírás **3a** és **3b** S-metil-tioszemikarbazon és S-metil-tiokarbodihidrazon kulcsintermedierek szintéziséhez	*46*
6.3.	Általános leírás a DMAD-val történő ciklokondenzációs reakciókhoz	*48*
6.4.	Általános leírás az oxidatív ciklizációs reakciókhoz	*53*
6.5.	A **29** tiadiazol termikus izomerizációja	*54*
6.6.	**5** S-alkilezése etil klóracetáttal	*54*
6.7.	**31** katalitikus gyűrűzárása	*55*
6.8.	**10b** és **12b** fázistranszfer metilezése	*55*
7.	**Összefoglalás**	*57*
8.	**Kitekintés**	*59*
9.	**Angol nyelvű összefoglaló (Summary)**	*61*
10.	**Irodalomjegyzék**	*63*
11.	**Függelék**	*67*
12.	**Köszönetnyilvánítás**	*71*

2. Rövidítések, jelmagyarázat

A dolgozatban található vegyületek számozása:

dőlt latin számok: irodalomban már leírt vegyületek

félkövér latin számok: új vegyületek, kulcsintermediereik

félkövér római számok: intermedierek, átmeneti állapotok

félkövér latin számok idézőjelben: feltételezett / feltételezhető szerkezetek

félkövér latin nagybetűk: reakció körülmények (részletezve az ábrák alatt)

félkövér latin kisbetűk: reakciómechanizmusok (részletezve a szövegben)

A dolgozatban található rövidítések:

Ph – fenil

DBU – diazabicikloundecén

Cp – ciklopentadienil

DMAD – dimetil-acetilén-dikarboxilát

DMFM – dimetil-fumarát

DMMA – dimetil-maleát

Fc – ferrocenil

NTS – nitrosztirol

PCC – piridínium-klorokromát

3. Célkitűzés

Doktori munkámat 2003 őszén kezdtem meg az Eötvös Loránd Tudományegyetem Általános és Szervetlen Kémia Tanszékén, az MTA ELTE Spektroszkópiai Szerkezetkutató Csoportban. Kutatócsoportunk mind szintetikus mind spektroszkópiai szempontból régóta és behatóan tanulmányoz ferrocén részt hordozó heterociklusos vegyületeket, vegyületcsaládokat. Magam is ehhez a nagy területet felölelő kutatómunka egy szegmenséhez csatlakoztam, melyben a feladatom új nitrogén-, illetve kén-tartalmú heterociklusos ferrocén származékokhoz vezető gyűrűépítési stratégia kidolgozása és megvalósítása, valamint az előállított új vegyületek képződési mechanizmusának és szerkezetének tanulmányozása volt.

Konkrét célként tűztük ki olyan heterociklusos ferrocénszármazékok szintézisét, melyek könnyen továbbalakíthatók és könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból, intermedierekből egyszerű körülmények között előállíthatók. Így esett a választásunk a kutatócsoportunkban korábban is sokat használt formil- illetve acetil-ferrocének prekurzorokként való alkalmazására, melyek megfelelő hidrazinszármazékokkal történő kondenzációja olyan, több heteroatomot tartalmazó vegyületet eredményez, melyek könnyen vihetők gyűrűzárási reakciókba a szintén egyszerű és könnyen hozzáférhető dimetil-acetilén-dikarboxiláttal (DMAD). A tervezett célvegyületek mind egy vagy több észterfunkcióval rendelkeznek és ezeken keresztül alkalmasak pl. peptid- vagy szacharid konjugátumok előállítására, melyek a későbbiekben kitüntetett figyelemre tarthatnak számot, hiszen ötvözik a heteroaromás rendszerek és a ferrocén biológiai aktivitását és membránranszport tulajdonságát a hordozó farmakológiai potenciáljával.

4. Irodalmi áttekintés, bevezetés

Az utóbbi években, évtizedekben, a ferrocén köré épülő kémia kiemelt figyelmet vívott ki magának, hiszen számos érdekes eredmény látott napvilágot a szendvics komplexek tárgyköréből, valamint egyes ferrocén származékoknak széleskörű felhasználási lehetősége van a kémiai kutatások több tudományterületén is. Ilyenek többek között például a katalitikus kémia, terápiás alkalmazás, biológiai aktivitás [1].

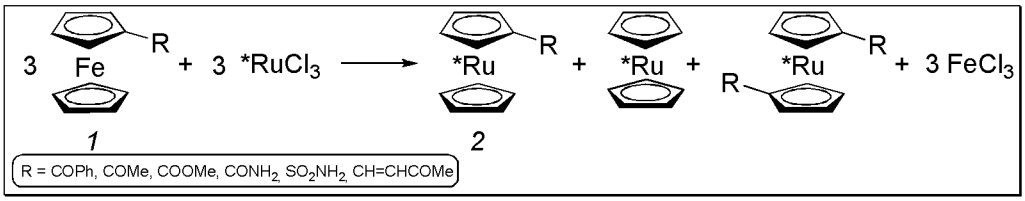
A munkám során előállított heterociklusok meghatározó szerkezeti eleme a ferrocén egység. A ferrocén, mint önálló molekula, sok más felfedezéshez hasonlóan, egy véletlen következtében került az ötvenes évek fizikai és kémiai kutatásainak látószögébe. 1951-ben Pauson és Kelly ciklopentadienil-magnézium-bromid és vas klorid reakciójával a diének oxidatív kapcsolását tanulmányozták. A kísérletben, egy akkor még ismeretlen szerkezetű, különösen stabil narancssárga kristályos anyagot izoláltak [2]. A szerkezet fizikai tulajdonságait alátámasztó elméleti interpretációig egy évnek kellett eltelni [3, 4]. Woodward és Fischer egymástól függetlenül, előbbi szinte kizárólag infravörös spektroszkópiai adatokra támaszkodva, tételezte fel a penta hapto (η^5) szerkezetet. Ezt az elméletet először röntgenkrisztallográfiai, majd NMR és tömeg spektrometriai mérésekkel is alátámasztották [5-10]. A ferrocén és más metallocének kémiájának átfogó tanulmányozásáért [11, 12] a Svéd Tudományos Akadémia 1973-ban a két úttörő kutatócsoport vezetőjét, Robert Burns Woodwardot és Ernst Otto Fischert a kémiai Nóbel-díj odaítélésével ismerte el.

Mivel mára a ferrocénnel és származékaival foglalkozó alap és alkalmazott kutatások köre olyan szélesre tágult, hogy ennek aprólékos és átfogó bemutatására jelen disszertáció keretein belül nincs mód, ezért az összefoglaló részben szubjektíven kiválasztott, általam a legizgalmasabbnak tartott témákat mutatom be, majd kutatócsoportunk elmúlt néhány évének eredményeit részletezem, hiszen ezek a kutatások rakták le az általam elvégzett munka alapköveit.

4.1. Ferrocének a biokémiában, mikrobiológiában és terápiás alkalmazásuk

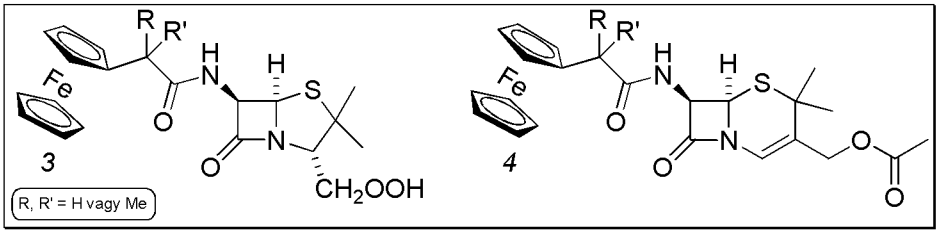
A metallocének egy átmeneti fém kettes oxidációs állapotú ionjából és két koplanárisan elhelyezkedő ciklopentadienil gyűrűből álló szenvicskomplexek. Semleges molekulák, szerves oldószerekben jól oldódnak, vízben oldhatatlanok. A metallocének, így a ferrocén is, három olyan karakterisztikus tulajdonsággal jellemezhetők, melyek alapján remek építőkövek mind *in vitro* mind *in vivo* körülmények közötti biokémiai és farmakológiai kutatásokban és terápiás alkalmazásokban. A metallocének kicsi, merev hidrofób molekulák, melyek háromdimenziós lipofil szerkezetüknek köszönhetően még poláris oldallánccal szubsztituálva is könnyen hatolnak át membránokon [13]. Szintén ebből a szerkezeti sajátosságból adódik, hogy kémiájuk és szubsztitúciós lehetőségeik szempontjából az aromás rendszerekre hasonlítanak ugyan, de az aromás vegyületek sík szerkezetével szemben háromdimenziós felépítésüknek köszönhetően gyakran van enzimaktivitást gátló hatásuk. A harmadik jelentős tulajdonság, ami a fenti szerkezeti sajátossággal magyarázható, hogy a fématom elég erősen kötött a komplexben, emiatt használhatók a szendvics komplexek *tracer*-ként is biológiai környezetben, elsősorban a radiofarmakológiai diagnosztikában akkor, ha radioaktív központi atomok célba juttatása a feladat.

A terápiás alkalmazásban megfelelő felezési idővel bíró γ-sugárzó ^{97}Ru és ^{103}Ru izotópokat hordozó metallocéneket funkcionalizált ferrocén származékokból (*1*) állítják elő halogenidjeikből, egyszerű, egylépéses, π-ligandumcserés folyamatban, melyben a termékelegy főkomponense a monoszubsztituált rutenocén (*2)* (**4-1. ábra**).



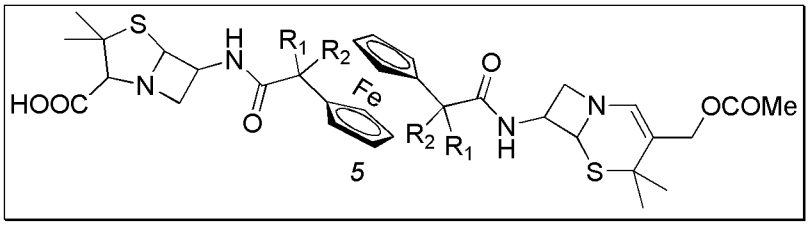
4-1. ábra

A fentebb már említett háromdimenziós szerkezeti sajátosságot használják ki, például penicillin illetve cephalosporin rezisztens baktérium törzsek elleni védekezésben [14-17]. Ezen törzsek antibiotikumokkal szembeni ellenállásukat β-laktamáz aktivitásuknak köszönhetik. Amennyiben a penicillin illetve a cephalosporin terminális Ph gyűrűjét Fc részre cserélik (*3*, *4* rendre), mely a molekula síkjára merőlegesen a harmadik dimenzióban megnöveli a kiterjedést, de nem rontja a molekula antibakteriális hatását. A bakteriális enzim aktív centruma ezáltal sztérikusan gátolt az antibiotikum β-laktám gyűrűjének megkötésében (**4-2. ábra**).



4-2. ábra

A ferrocén rész tulajdonságaiból következően ötvözhető több antibakteriális hatás is a β-laktamáz inhibitor tulajdonsággal (**4-3. ábra**).

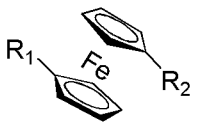


4-3. ábra

Az antibakteriális hatékonyságot és a β-laktamázzal szembeni védettség mértékét a $>CR_1R_2$ *spacer* rész kialakításával lehet befolyásolni. A szubsztitúció fokával nő az inhibíciós aktivitás, de csökken az antibakteriális hatékonyság.

Fent említett inhibíciós hatás más enzimek működését is befolyásolja. Ez egyedülálló lehetőség enzimek és receptorok aktív helyeinek tanulmányozására. Például a β-fenilalanin és β-ferrocenilalanin összehasonlításával tanulmányozható a fenilalanin aromás hidroxilezési reakciója, melyet fenilalanin hidroxiláz katalizál. Fenilalanin jelenlétében növekvő baktérium ferrocenilalanin jelenlétében nem nő, vagyis a ferrocenilalanin nem kompetitív inhibitor [18].

Több igen egyszerű ferrocén származék is ismert (*6a-f*), melyek antimikrobiális hatást mutatnak baktériumokkal, élesztő és egyéb gombákkal szemben (**4-4. ábra**).



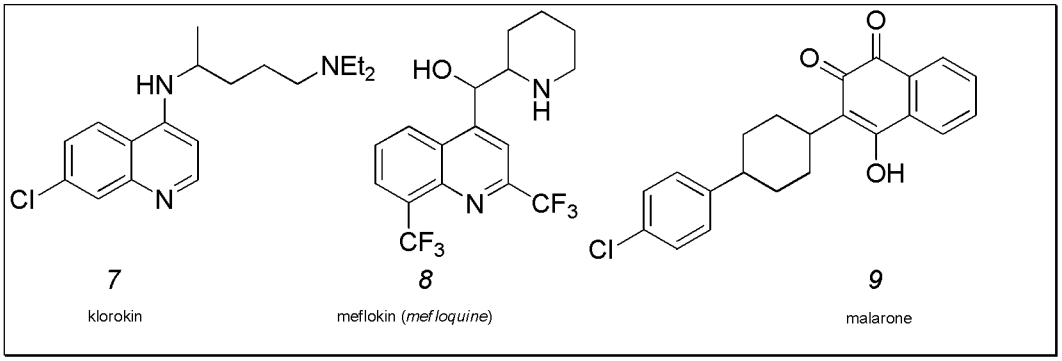
6

	R_1	R_2
6a	CO-CH=CHCl	H
6b	CO-C≡CH	H
6c	CCl=CH-CHO	H
6d	CO-CH_2-CH2Cl	CO-CH_2-CH_2Cl
6e	CO-CH=CH-Ph	CO-CH_2Cl
6f	CO-Ph-2-COOH	H

4-4. ábra

Például az **4-4. ábra** „*6f*" vegyülete, az o-karboxi-benzoil-ferrocén, bizonyítottan hatásos a fogínygyulladás kezelésében [19].

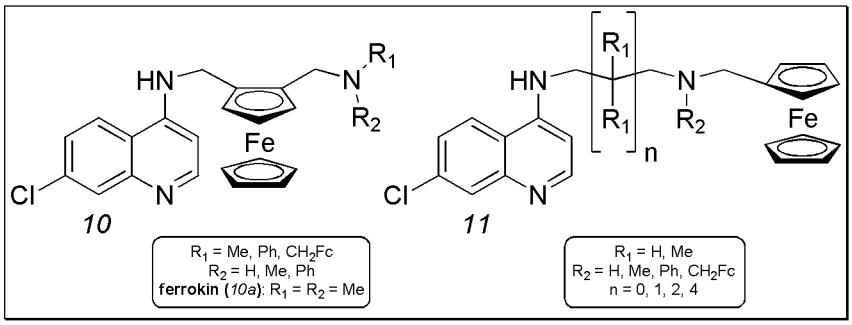
Dive, Biot és munkatársaik a malária elleni védekezésben széles körben használt klorokin (*7*, *chloroquine* – CQ) (**4-5. ábra**) több, ferrocén részt hordozó származékát állították elő (**4-6. ábra**) és az *in vitro* tesztekben bíztató eredményekhez jutottak [20, 21].



4-5. ábra

A máláriás megbetegedésekért több, a *Sporozoa* törzs *Plasmodium* nemzetségébe tartozó, *protozooikus* élősködő a felelős (*P. falciparum*, *P. vivax*, stb.). Az utóbbi évtizedekben a klorokin egyre szélesebb körű alkalmazásának eredményeképp megjelentek olyan *Plasmodium* törzsek, melyek rezisztenssé váltak számos korábban elterjedten alkalmazott hatóanyagra (*7 - 9*). Mivel a világ lakosságának hozzávetőleg fele van kitéve a malériának [22], ezért egyre nagyobb a nyomás a tudományos kutatásokon, hogy új, általánosan használható, illetve

célzottan, rezisztens törzsek ellen bevethető malária gyógyszert fejlesszenek ki. Ilyen, több gyógyszerre is rezisztens törzsek (*P. falciparum FCR3, Dd2, W2*) ellen fejt ki jelentős biológiai aktivitást a ferrokin (*10a*, *ferroquine* – FQ) és számos további származéka (*10 - 11*).



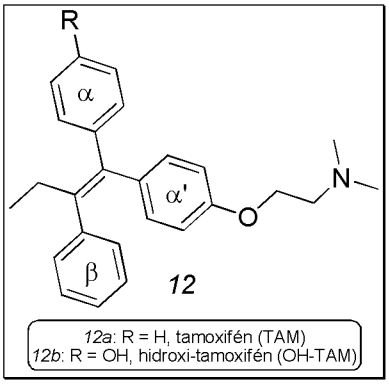
4-6. ábra

A FQ *in vitro* körülmények között a CQ szenzitív törzsön mért IC_{50} és IC_{90} értékei a CQ -val egy nagyságrendben vannak, sőt valamelyest még kisebbek is, a fent említett rezisztens törzsek ellen pedig, a CQ -nél majdnem két nagyságrenddel is jobbak.

Hisztológiai vizsgálatokban sejtalkotók elektronmikroszkópiai felismerése céljából ferrocén karbonsavat használhatnak, mert nem befolyásolja a szubsztrát működését és használatakor úgy azonosíthatók intracelluláris antigének, hogy nem történik sejtdegradáció [23].

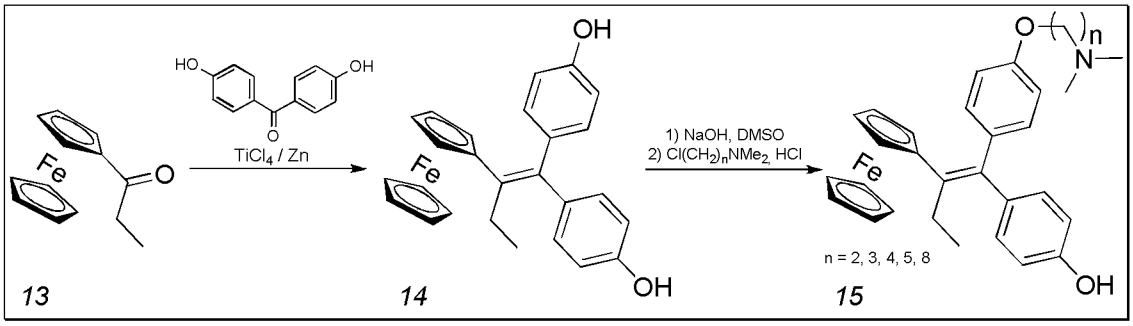
Ferrocén származékok a rák kemoterápiás kezelésében is szerephez jutnak. Egyes tumor sejtek felszínén olyan nukleinsavak jelennek meg, melyek egészséges sejteken nem találhatók meg [24, 25]. A struktúra felismerésére egy sor poliamint, többek között ferrocén és más metallocén-, illetve metallocén-dihalogenid-poliaminokat szintetizáltak és teszteltek.

A mellrák kemoterápiás kezelésében kulcsfontosságú gyógyszer a tamoxifén (*12a*) és közeli analógja, a hidroxitamoxifén (*12b*). Származékaik, többek között ferrocén analógok is, napjaink rákkutatásának gyújtópontjában állnak [26-30].



4-7. ábra

A tamoxifén és hidroxitamoxifén (TAM, OH-TAM), nem szteroid típusú anti-ösztrogének, melyeknek bizonyított hatásuk van bármely stádiumú hormon dependens mellrák (a mellrák azon típusa, ahol az ösztrogén receptorok megjelennek a sejteken – ER^+) kezelésében, aromatáz inhibítor hatásuknak köszönhetően. A TAM-hez hasonló új generációs, szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM – *selective estrogene receptor modulator*) a TAM „β" Ph gyűrűje helyett metallocéneket, többek között ferrocént hordoznak (**4-8. ábra**). A metallocén részlet beépítése a OH-TAM-be egy olyan ösztrogén vektort eredményez, melyben a biológiai médiumban primer metabolitként keletkező metallocínium kationoknak önmagukban is komoly antitumor aktivitásuk van, így erősítve fel a tamoxifének citotoxikus tulajdonságait. Az 1:1 arányú E/Z izomer elegyet eredményező szintézis McMurry kapcsolással valósítható meg, a propionil ferrocénből (*13*) induló esetekben 30% körüli bruttó termeléssel.



4-8. ábra

Fenti ferrocifének (*15*) antiproliferatív aktivitása az amin oldallánc metilén csoportjainak számától (n) függ. Az ösztrogén dependens (ER^+) MCF7 sejtvonallal szemben, n = 3, 4, 5 esetekben, az aktivitások a standard SERM-ként használt OH-TAM-nél kedvezőbbek. A ferrocifféneknek a korábban SERM-ekre érzéketlen ösztrogén independens (ER^-) MDA-MB231 sejtvonalon is jelentős antiproliferatív hatásuk van. Az IC_{50} értékük a 0,5 μM tartományba esik. A OH-TAM ebben a koncentráció tartományban tökéletesen hatástalannak bizonyult. Az ösztrogén independens citotoxicitás a ferrocén *in situ* oxidációjának tudható be:

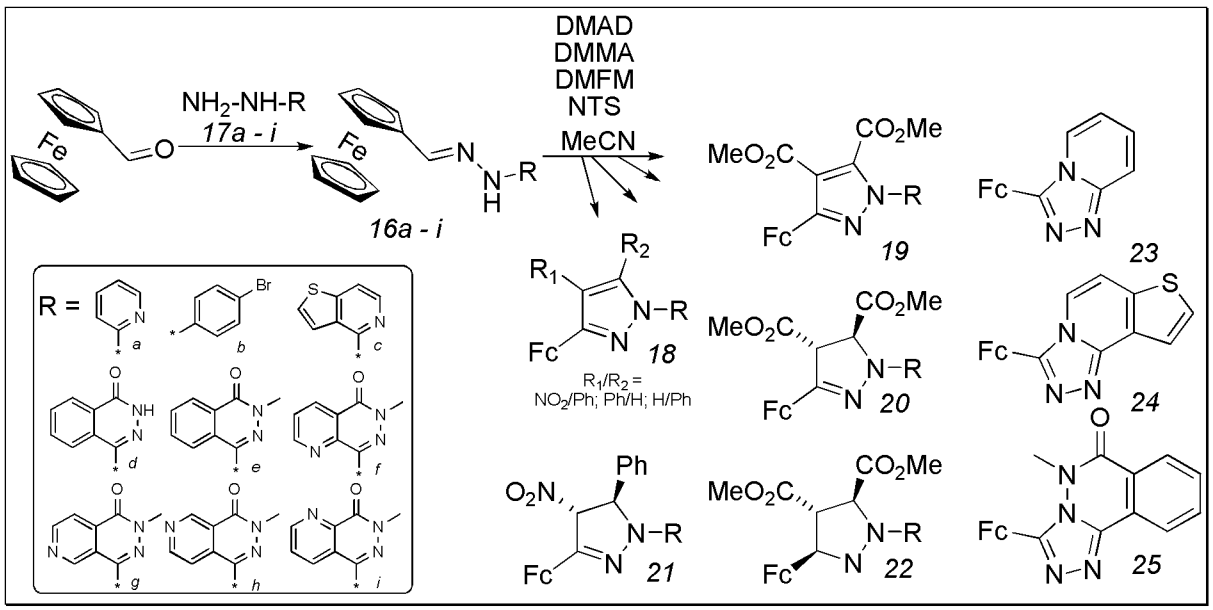
$$Fe^{2+} + O_2 \Rightarrow Fe^{3+} + O^{2-*}$$
$$Fe^{2+} + O^{2-*} \Rightarrow Fe^{3+} + H_2O_2$$
$$Fe^{2+} + H_2O_2 \Rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^*$$

Így ezek a vegyületek egyedülállóan ígéretes célzott terápiás kezelést tesznek lehetővé az eddig SERM-ekre rezisztens tumor típusokkal szemben is. Vagyis a ferrocifének olyan kettős funkciós szerek, melyekben ötvöződik az antiösztrogén hatás és az ösztrogénindependens citotoxikus aktivitás, mind az ER^+, mind az ER^- tumor típusokkal szemben.

4.2. A kutatócsoportunk által korábban vizsgált ferrocénnel szubsztituált heterociklusos vegyületcsaládok

Korábbi kutatásaiban csoportunk előállított és tanulmányozott számos ferrocént hordozó heterociklust, melyek potenciális - illetve néhány esetben [31] vizsgált és bizonyítottan biológiailag aktív vegyületek. Ilyenek például a ferrocenil-pirazolok és -pirazolinek, kondenzált gyűrűs 1,2,4-triazolok, imidazolok, diazepinek, oxazolok, piridazinok [32-38]. E fejezet röviden bemutatja ezen eredményeket, hiszen ezek képzik munkám közvetlen előzményeit.

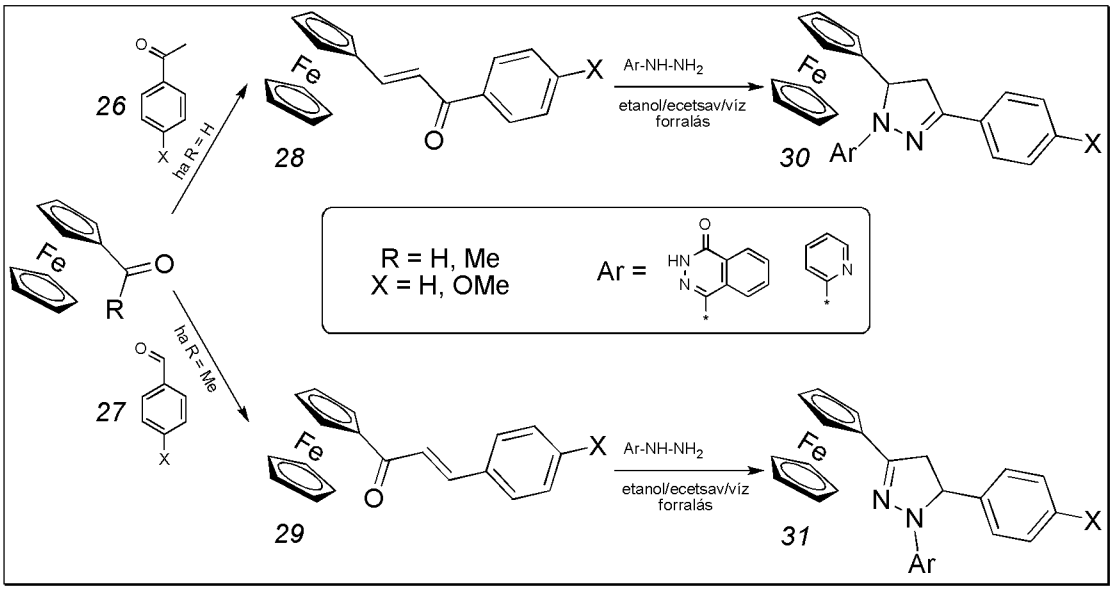
Ferrocenil-metilidén-hidrazonok (*16a-i*), melyek formil-ferrocén és a megfelelő hidrazin származékok (*17a-i*) kondenzációjával készültek, 1,3-bipoláris cikloaddíciói lehetőséget nyújtanak olyan ferrocénszármazékok szintézisére, melyekben a heterociklusos rész közvetlenül a Cp gyűrűhöz kapcsolódik. Ezek a szubsztrátok egy 1,2-protoneltolódás után (>C=N–NHAr ⇨ [>C=N$^+$H–N$^-$Ar ⇔ >C$^+$-NH-N$^-$Ar]) kiváló dipoláris intermedierek lesznek, melyek a választott dienofilekkel készségesen reagáltak (**4-9. ábra**). Ilyen megfelelő partnereknek bizonyultak a dimetil-acetilén-dikarboxilát (DMAD), a dimetil-maleát (DMMA), a dimetil-fumarát (DMFM) és a nitrosztirol (NTS) [32, 33].



4-9. ábra

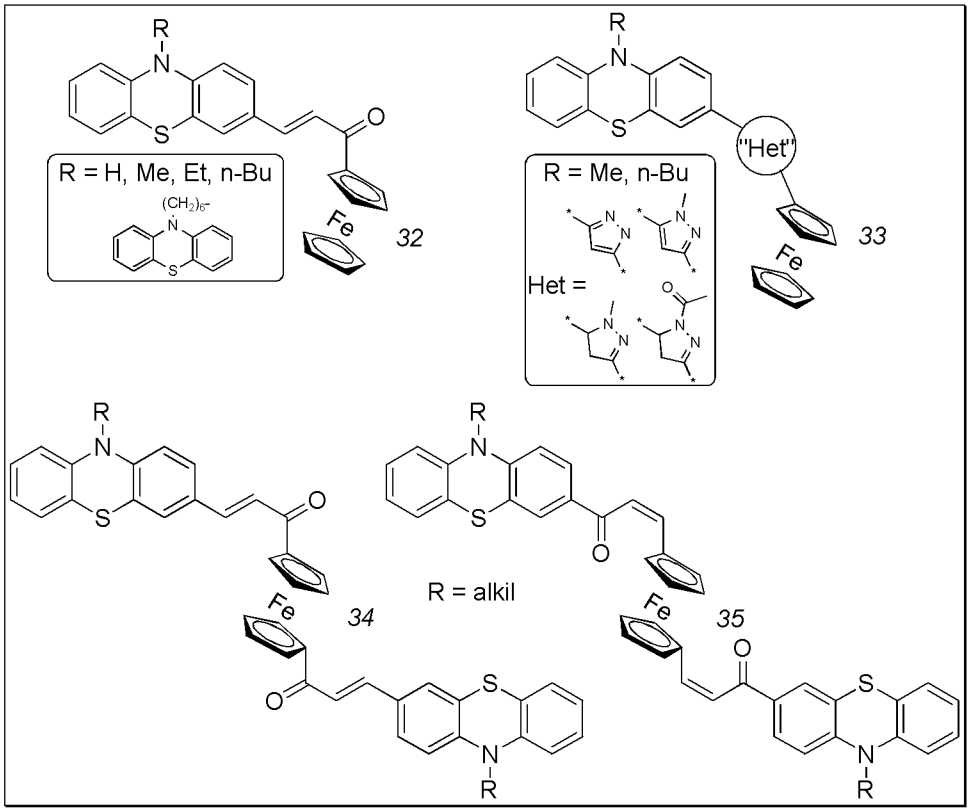
A várt pirazol (*18*, *19*), pirazolin (*20*, *21*) és pirazolidin (*22*) termékek mellett egyes hidrazonok (*16a*, *16c*, *16e*) esetében – oxidatív ciklizációs folyamatra visszavezethetően – kondenzált gyűrűs melléktermékek (*23-25)* is megjelentek számottevő mértékű konverzióval.

Fenti építőkövekből lehetőség kínálkozott további hasonló szerkezetű ferrocenil pirazolinok (*30*, *31*) szintézisére, azonban ebben az esetben a gyűrűépítési stratégia eltér az imént bemutatottól (**4-10. ábra**). A kulcsintermedierek nem a formil-ferrocén hidrazonjai, hanem a formil- vagy acetil-ferrocén megfelelő acetofenon- (*26*) vagy benzaldehid- (*27*) származékokkal végzett Claisen-Schmidt kondenzációval előállított kalkonjai (*28*, *29*) [34].



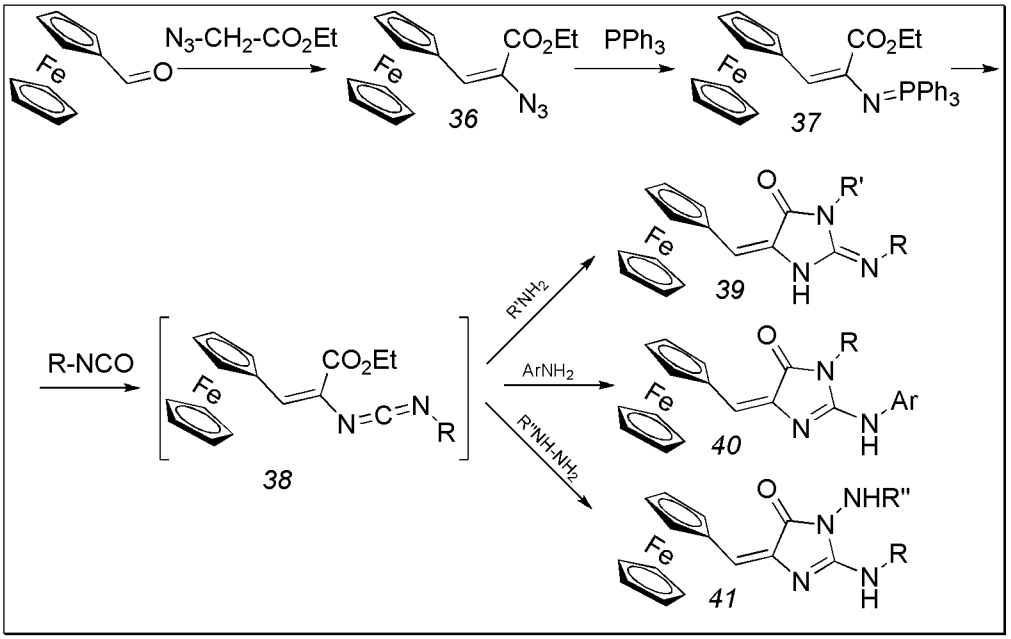
4-10. ábra

A fent bemutatott kalkonokon kívül, egy a fenotiazin származékok reaktivitásának tanulmányozását célzó kutatás keretein belül, további ferrocenil kalkonokat (*32* - *35*) is előállítottunk [35, 36]. Az alábbi ábra (**4-11.**) ezekből mutat be néhány példát.



4-11. ábra

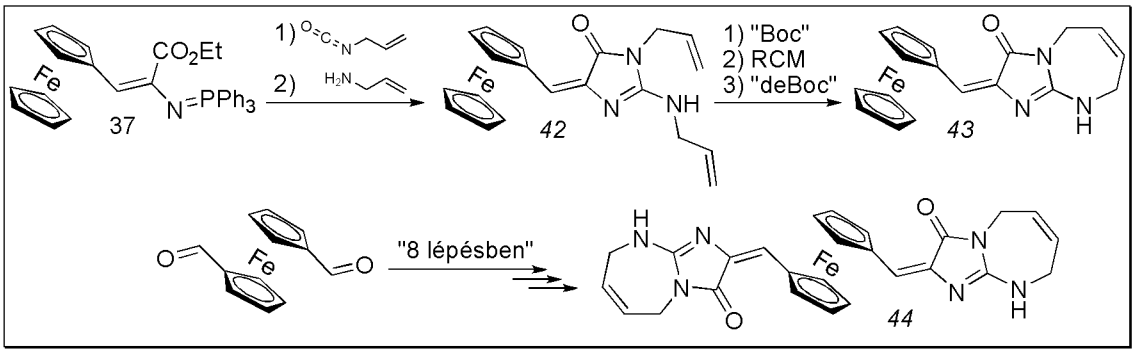
Formil ferrocén azido-ecetsav-etil-észterrel, Knoevenagel kondenzációt követő Staudinger reakcióban egy olyan könnyen továbbalakítható foszfor-ilid származékot (*37*) ad [41-42], melyet többek között kutatócsoportunk is alkalmazott számos ferrocenil-metilidén-imidazolon származék (*39* – *41*) szintézisére (**4-12. ábra**) [37].



4-12. ábra

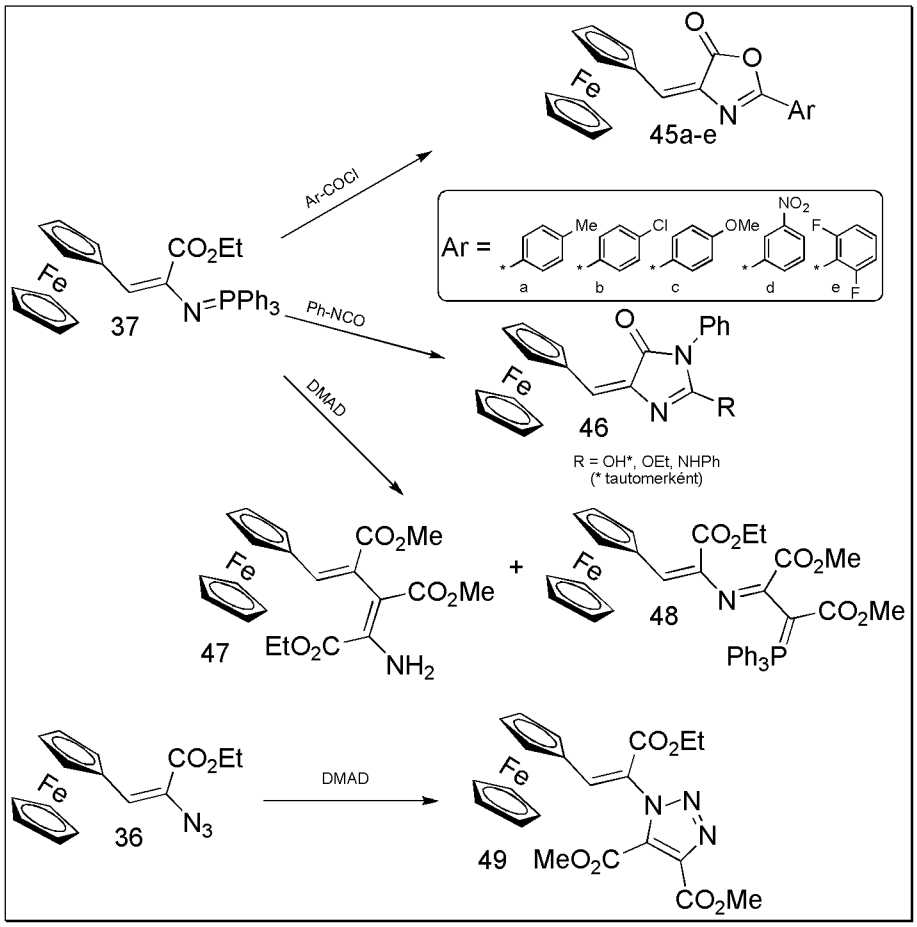
A kulcsintermedier foszfor-ilid (*37*) izocianátokkal aza-Wittig reakcióban egy *in situ* továbbalakítható karbodiimid intermediert (*38*) képez, mely a megfelelő amin és hidrazin partnerekkel, a fenti imidazolon származékokká (*39* – *41*) zárható. Érdemes továbbá megemlíteni ezen vegyületek nagy relatív stabilitását, mely a rájuk jellemző szerkezeti elemnek, az elektronküldő ferrocenil csoporthoz közvetlenül kapcsolódó enon rész által kialakított *push-pull* rendszernek tulajdonítható.

A fenti ferrocenil-metilidén azido-ecetsav származék (*36*) további gyűrűépítési stratégiák kulcsintermediere is volt (**4-13. ábra**). Ebben az esetben a megfelelően funkcionalizált imidazolonokból (*42*) egy RCM (*ring closing metathesis*) reakcióval alakították ki a kettős kötést a kívánt imidazolo-diazepinben (*43*).



4-13. ábra

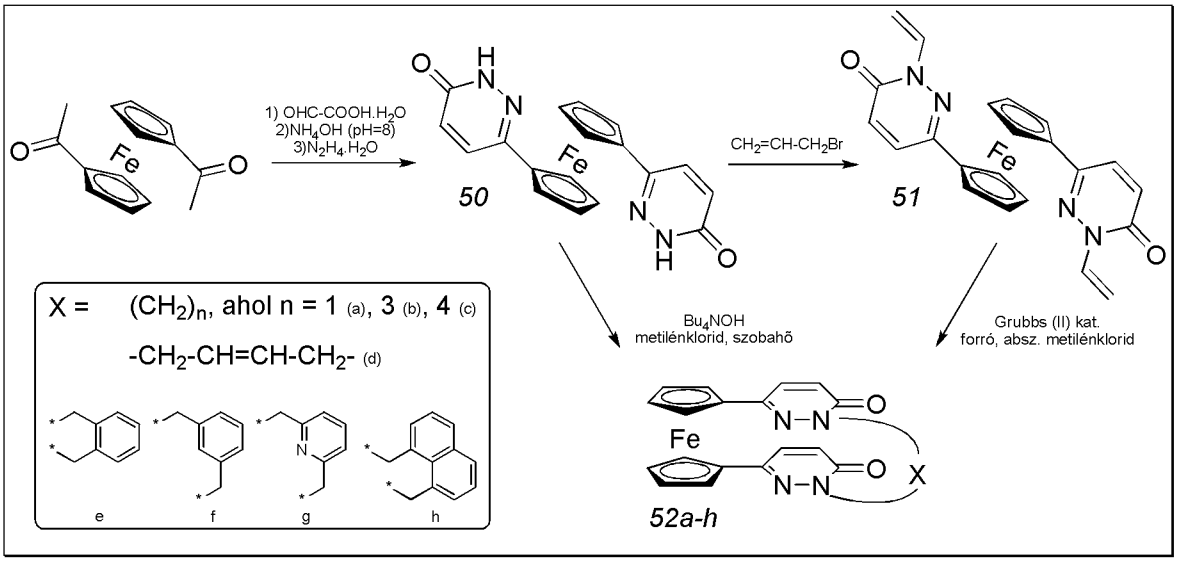
A monoszubsztituált származék mellett sikerrel elő lehetett állítani az 1,1'-diszubsztituált analógot (*44*) is, valamint a későbbiekben számos további ferrocenil-metilidén-oxazolont, imidazolont, triazolt és egyéb nyíltláncú származékokat [39], melyek kémiáját az alábbi ábra (**4-14.**) tekinti át.



4-14. ábra

A *45a – e* oxazolok a megfelelő négyes gyűrűs átmeneti állapoton keresztül képződő klór-imidoil-észter etilklorid vesztéséből vezethetők le, míg *46* imidazolonok egy N-fenil-karbodiimid intermedierből képződtek annak függvényében, hogy a feldolgozás rendre vízzel (R = OH), alkohollal (R = Et) vagy anilinnal történt (R = HPh). A két kulcsintermedier, foszfor-ilid (*37*) és azido-ecetsav (*36*), reakciói DMAD-val jelentős különbséget mutattak. Mivel *36* azid remek dipól, itt a vártaknak megfelelően a *49 v*-triazol képződött mint egyetlen termék, addig *37* foszfor-ilid reakciója egy [2+2]-cikloaddícióra visszavezethető izolálható nyíltláncú termékekből (*47* és *48*) álló elegyet eredményezett.

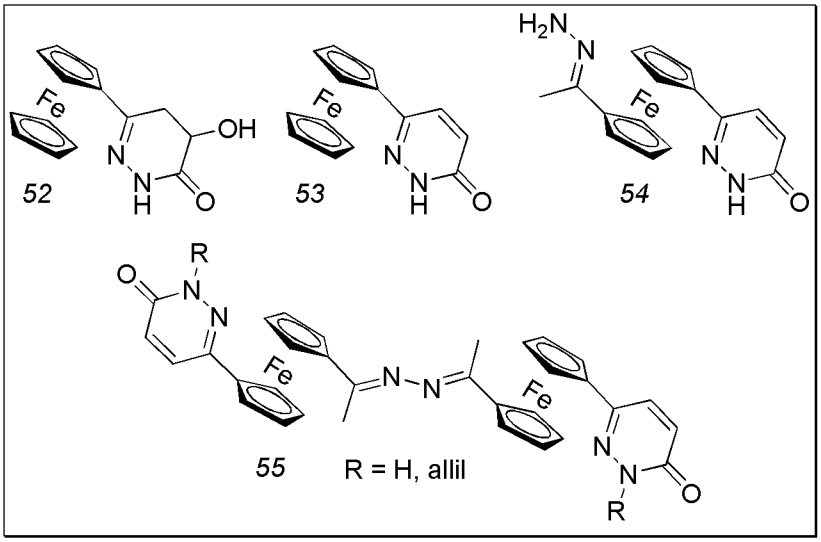
Piridazin származékok ismert biológiailag aktív vegyületek, többek között mint foszfodiészteráz (PDE-III) inhibitorok. Egyes tanulmányok két piridazin részt hordozó hatóanyagok biológiai aktivitásának relatív megnövekedését (az egy egységet hordozó analóghoz képest) a két egymáshoz térben közelkerülő heterociklusos rész jelenlétével magyarázzák. Kutatócsoportunk profiljába beleillő feladat volt olyan ferrocén származékok szintézise, melyekben a heterociklusos építőegységek a ferrocént 1,1' helyzetben szubszituálják (**4-15. ábra**) [40]. A célvegyület két reaktív laktám NH csoportja lehetőséget adott érdekes és újszerű makrociklusos ferrocenofánok szintézisére.



4-15. ábra

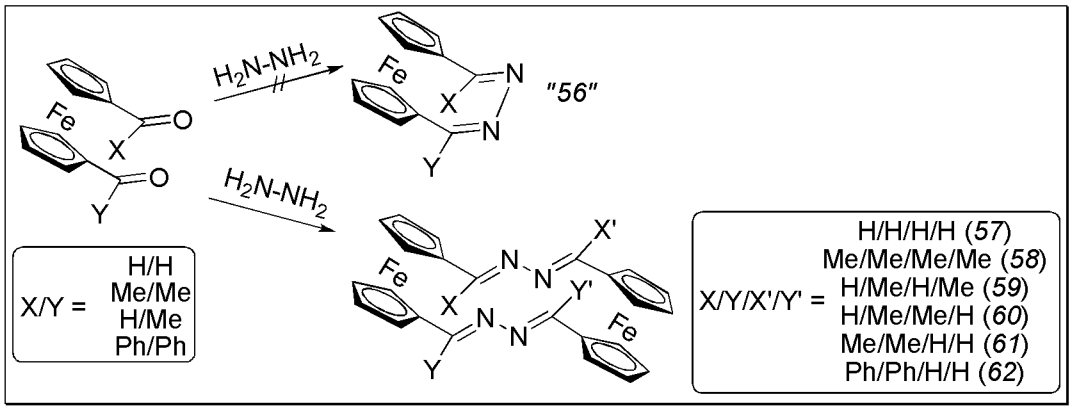
Az összes áthidalt vegyület (*52a – h*) szintézisét a megfelelő dibróm reagens felhasználásával, enyhe fázistranszfer körülmények között hajtották végre, illetve a 2-butén híd esetén (*52d*) az RCM reakció is sikeresnek bizonyult második generációs Grubbs katalizátor alkalmazása mellett.

A kutatócsoport a célkitűzésekben meghatározott célvegyületeken túl, a monoszubsztituált analóg mellett számos érdekes intermediert és melléktermékét (*52* - *55*) is izolált és határozta meg szerkezetüket (**4-16. ábra**).



4-16. ábra

Értekezésem közvetlen előzménye a munka, melyben kutatócsoportunk ferrocenil Schiff-bázis egységekből felépülő makrociklusos ferrocenofánokat szintetizált és behatóan tanulmányozta ezek szerkezetét és molekuladinamikai viselkedésüket (**4-17. ábra**) [43].



4-17. ábra

Az előállított vegyületek mindegyike diazabutadién részletekkel 1,1' helyzetben összekötött ferrocének. Olyan négyfogú ligandumok, melyek képesek egy vagy két átmeneti fémet koordinálni és katalitikus aktivitásuk is jelentős lehet. A szintetikus munka során kizárólagosan *57* - *62* típusú makrociklusok képződtek, az X

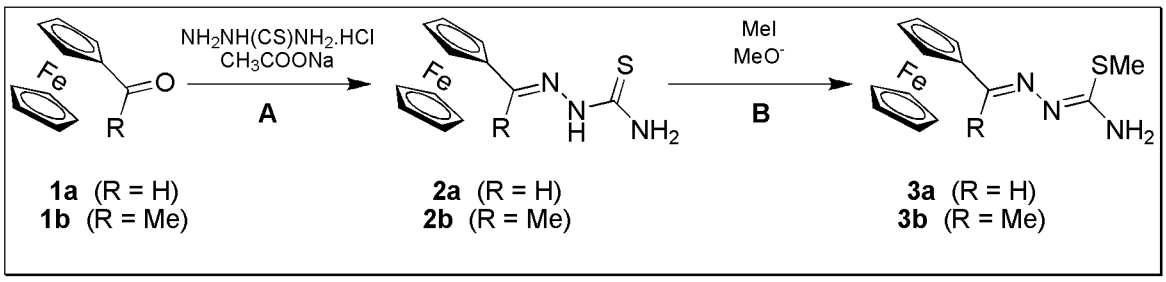
és Y szubsztituensek térigényétől függő reakcióidővel. Nagyobb térigényű szubsztituensek esetén többféle intermedier is izolálható volt a reakcióelegyekből. Az egy hidrazin egységgel áthidalt *„56”* típusú vegyületek képződését nyomokban sem lehetett kimutatni. A tapasztalt kísérleti eredmények összhangban vannak a mérési eredményekkel és számított energetikai értékekkel (képződéshők, térszerkezet-optimalizációk).

5. Kutatási eredmények

A fenti tapasztalatok és eredmények alapján kezdtünk bele doktori disszertációm tematikájának és anyagának megtervezéséhez. Szintetikus munkám kiindulási vegyületei, kulcsintermedierei a könnyen hozzáférhető formil- és acetil-ferrocén (**1a,b**), valamint tioszemikarbazidokkal képzett karbazonjaik.

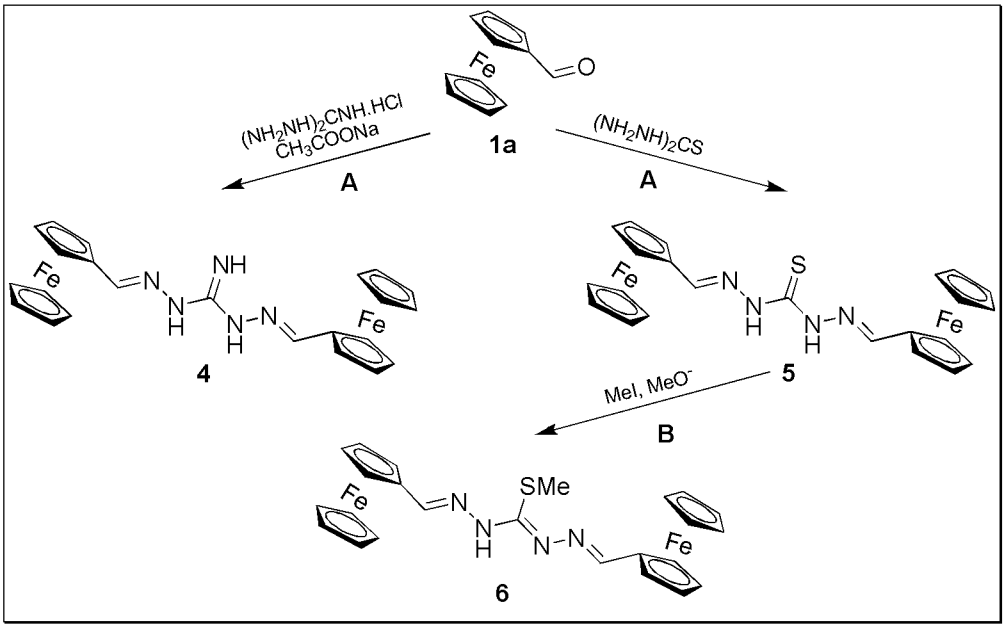
5.1. Kulcsintermedierek

A következő négy kindulóvegyület, a formil- és acetil-ferrocén (**1a** és **1b**) tioszemikarbazonjai (**2a** és **2b**), valamint ezek S-metil származékai (**3a** és **3b**), alkalmasak új heterociklusos rendszerek kiépítésére egy lépésben (**5-1. ábra**).



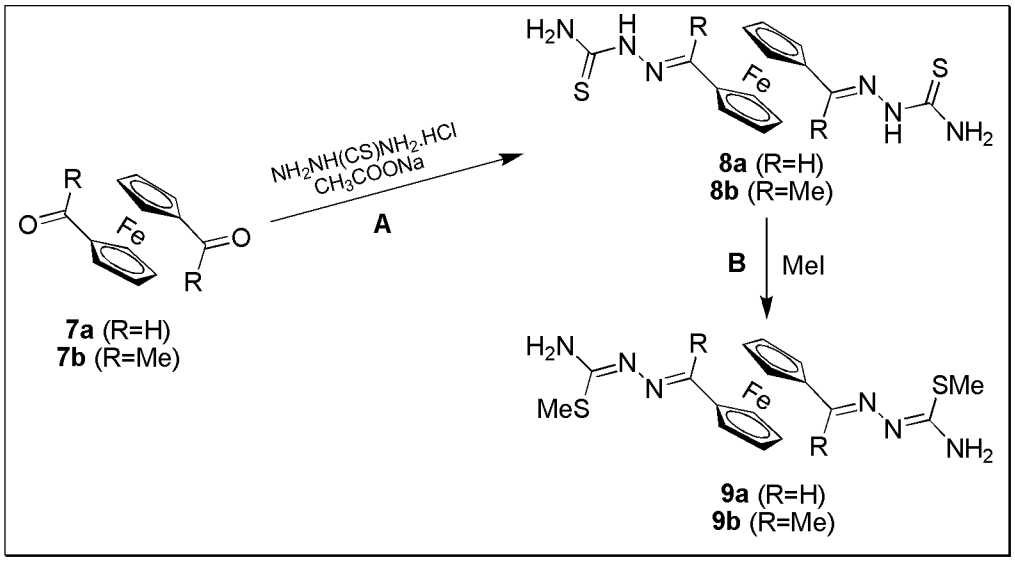
5-1. ábra
A: EtOH, 78°C, 2 óra
B: MeOH, 25°C, 2 óra

A sikerrel kecsegtető próbareakciók eredményeinek tudatában, további három vegyülettel bővítettem kindulóvegyületeim sorát. A fentiekkel analóg módon itt is a formil-ferrocént használtam ferrocén forrásként, azonban ebben az esetben szimmetrikus, tehát két ferrocén egységgel kondenzáltatható tiokarbonodihidraziddal és diaminoguanidinnel képeztem a karbazonokat (**5-2. ábra**).



5-2. ábra
A: EtOH, 78°C, 2 óra
B: MeOH, 25°C, 2 óra

Prekurzoraim sorába logikus döntés volt felvenni az 1,1'-diformil- és diacetil-ferrocén bisz-tioszemikarbazonjait (**8a** és **8b**), valamint azok S-metil származékait (**9a** és **9b**). Ezek a vegyületek potenciális többfogú nitrogéndonor tulajdonságuknál fogva, más nézőpontból is jól beleillenek csoportunk aktuális kutatómunkájába (**5-3. ábra**) [43]. Ezekben a vegyületekben a két kiépítendő heterociklusos részt a ferrocén mintegy *„spacer"*-ként hordozza.



5-3. ábra
A: EtOH, 78°C, 2 óra
B: MeOH, 25°C, 2 óra

Fenti intermedierek (**2 – 6**, **8 – 9**) mind alkalmasak további derivatizációra, hiszen a tiokarbonil csoport készségesen addícionálódhat például aktivált acetilénekre, az S-metil intermedierek pedig a kialakított diazabutadién részlet miatt jó partnerek lehetnek Diels - Alder típusú reakciókban, megfelelő dienofillel szemben, illetve terminális amin funkciójuk aktív lehet konjugált addíciós reakciókban. Az imént leírtak, kutatócsoportunk korábbi tapsztalatai, valamint irodalmi előzmények [44] alapján gyűrűzáró partnernek aktivált acetilént, dimetil-acetilén-dikarboxilátot (DMAD) választottunk.

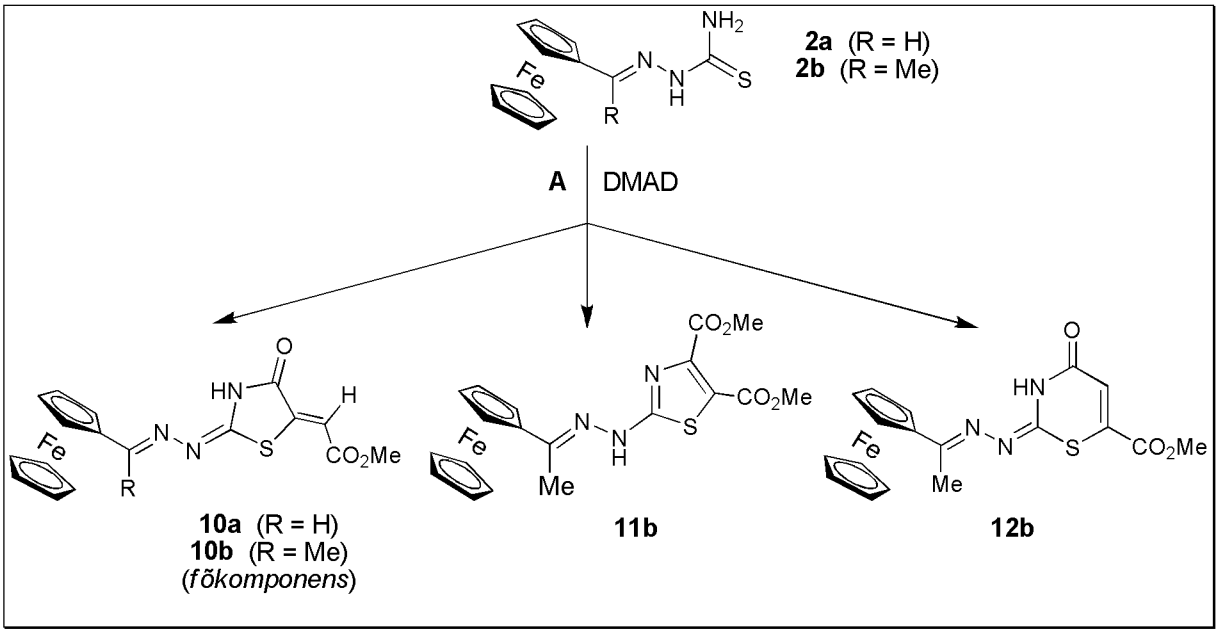
A lehetséges reakciók ilyen sokfélesége nagyszámú, a cékitűzésekben megfogalmazottaknak megfelelő öt-, hat- és héttagú heterociklusos szerkezetek kiépülését ígérte. Elméletileg lehetőség kínálkozik például tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, tiazin, tiadiazin, piridazin, pirimidin, triazin, tiadiazepin, triazepin gyűrűk kialakítására.

Az előállított és izolált vegyületek többféle, egymáshoz nagyon hasonló lehetséges szerkezete miatt esetükben a szerkezetigazolás gyakran bonyolult és összetett feladat . A vizsgált reakciókban gyakran regioizomerek, nyílt láncú átmeneti termékek, tautoméria képes szerkezetek és E/Z izomerek megjelenését lehetővé tevő, exociklusos szén - szén kettőskötést tartalmazó gyűrűrendszerek alakulnak ki. A feladatot nehezíti továbbá, hogy relatív kis molekulákról van szó, melyekben a heteroatomok nagy száma miatt az NMR spektrumok, legyen szó ^{1}H mérésekről vagy akár korrelációs vizsgálatokról, nem mindig alkalmas egyértelmű szerkezet igazolásra. Ezért az IR és NMR adatokat röntgenkrisztallográfiával és elméleti számításokkal egészítettük ki.

A reakciókban izolált termékmolekulák olyan poláris azinok és azolok, melyek a prekurzor kén atomját a metilezés függvényében vagy a gyűrűben („tio" prekurzorok) vagy metiltio csoportként gyűrűszubsztituensként (metil-tio prekurzorok) hordozzák és legalább egy karbometoxi csoporttal szubsztituáltak a heterociklusos részen, ezért jó alanyai további átalakításoknak, többek között peptid hordozóhoz való kapcsolásnak.

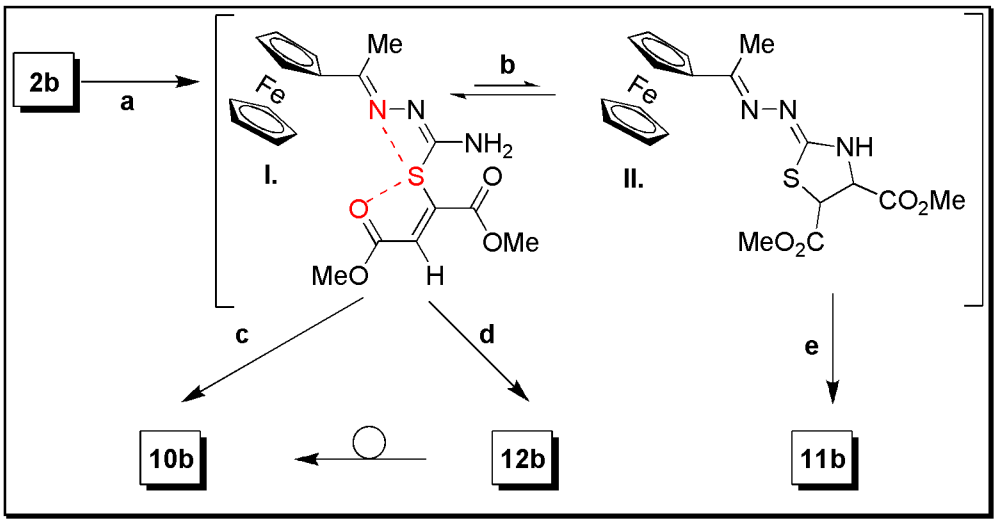
5.2. Gyűrűben kénatomot tartalmazó heterociklusok

A **2a** és **2b** tioszemikarbazidok gyűrűzárási reakcióiban (**5-4. ábra**) három különböző szerkezetű heterociklust izoláltam: 1,3-tiazol-4-on (**10a**, **10b**), 1,3-tiazol (**11b**), 1,3-tiazin-4-on (**12b**).



5-4. ábra
A: MeCN, 82°C, 1 – 3 óra

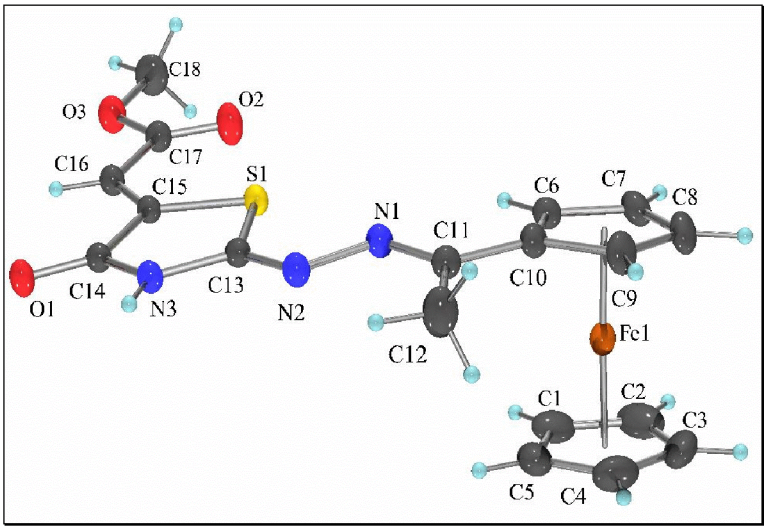
Fenti vegyületek képződésének mechanizmusát az **5-5. ábra** részletezi. A kénatom konjugált addícióját (**a**) követő intramolekuláris N-acilezés (**c**) eredményeképp keletkező **10b** (illetve **2a** tioszemikarbazonból indulva **10a**) tiazolt izoláltam mint egyedüli (**10a**), illetve mint főkomponenst (**10b**). A **2b** tioszemikarbazon reakciójából a tiazolon főkomponens mellett még két melléktermék keletkezett (**11b**, **12b**). A **11b** dikarbometoxi-tiazol képződését két konszekutív konjugált addíciót (**a**, **b**) követő spontán dehidrogéneződéssel (**e**) lehet levezetni. A **12b** tiazinon keletkezése **10a,b**–hez hasonlóan egy, a kénatom konjugált addícióját (**a**) követő, alternatív N-acileződéssel magyarázható. Joggal feltételezhető tehát egy, a kén konjugált addícióját követően kialakuló, nyílt láncú intermedier (**I**) *in-situ* kialakulása, melyből mindhárom szerkezetű termékmolekula származtatható (**c**, **d** és **b** - **e**). Hasonló szerkezetű intermedierek megjelenésére a későbbiekben (**5-9.** és **5-12. ábra**) kísérleti bizonyítékot is bemutatok.



5-5. ábra: feltételezett intermedierek és továbbalakulásuk
a: konjugált addíció; **b**: ismételt konjugált addíció; **c**: intramolekuláris N-acilezés (láncközi acetil); **d**: intramolekuláris N-acilezés (terminális acetil); **e**: dehidrogéneződés

A termékelegy főkomponenseit (**10a,b**) és az **I** metastabil átmeneti állapotot egyaránt S – O és S – N *„close contact"* kölcsönhatások stabilizálják [45], bevonva a terminális acetil funkciót és a hidrazon részt egy - egy a szubsztituált ciklopentadienil gyűrűvel és egymással is koplanárisan elhelyezkedő öt- illetve négytagú gyűrűrendszerbe. Ezekkel a szerkezetre vonatkozó állításokkal összhangban vannak a **10b** vegyület röntgenkrisztallográfiai vizsgálatából származó adatok. (**5-6. ábra**) A kölcsönható atomokat és a kölcsönhatás helyzetét **I** intermedierben az **5-5. ábrán** piros szín jelöli.

A krisztallográfiai adatokból kiderül, hogy mind a S – O mind az S – N atomtávolságok kisebbek a **10b** molekulában, mint a Van der Waals sugarak összegei, tehát a kölcsönhatás térbeli feltételei adottak. A formil-ferrocénből induló analóg reakcióban kizárólagos termékként izolált **10a** szerkezetigazolásában is nagy segítséget jelentett ez a röntgen vizsgálat, mivel a többi (IR és NMR) mérési adatot összevetve a **10b** esetén mértekkel, minden más esetlegesen feltételezhető szerkezet elvethető.



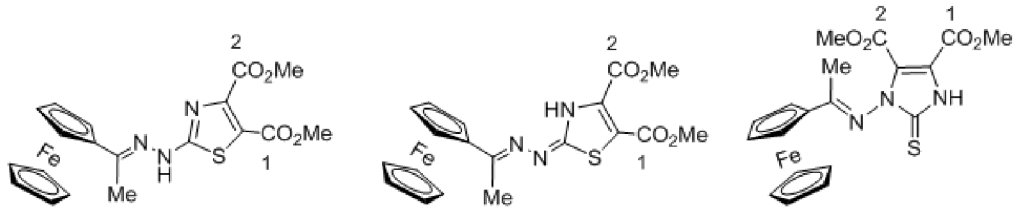
5-6. ábra:
10b röntgen szerkezete

A **10b** főkomponens és **12b** melléktermék aránya (**10b** / **12b**) a reakcióidő növelésével nő. A hattagú gyűrűs tiazinon egy kinetikailag instabil molekula, mely magas hőmérsékleten gyűrűtranszformációs folyamatban a **10b** tiazolonná alakul. Ezt a folyamatot a reakció közben felszabaduló metanol, mint egy nukleofil katalizátor segíti elő azzal, hogy megbontja a hattagú laktám struktúrát, majd az ezt követő acilezési lépés során újra kihasad. A **10b** és **12b** izomer pár relatív stabilitását DFT számításokkal becsültük meg. Összhangban a preparatív tapasztalatokkal, az optimalizált szerkezeteken, vákuumban, IEFPCM oldószermodellt alkalmazva (MeCN – ε = 36,34) [46], a számított összenergia értékek világosan rámutatnak, hogy a **10b** tiazol jelentősen stabilabb struktúra a **12b** tiazinnál. A számított értékek rendre vákuumban és oldószer modell alkalmazása mellett: ΔE(**10b**-**12b**) = -24,4 kJ/mol (vákuum) és -26,1 kJ/mol (MeCN).

Benzaldehid-tioszemikarbazon, tiokarbamid és több tioamid analóg reakciói, melyek tiazolonok képződéséhez vezetnek, már ismert folyamatok [47]. Ezen kívül olyan adott prekurzorból történő alternatív szerkezeteket eredményező gyűrűzárási reakciók is ismeretesek, melyekben tiazinonok keletkeznek [48-49]. Ezek egyidejű keletkezésére, átalakulására, elválasztására és részletes karakterizálására azonban nem találtam említést.

A melléktermékként izolált vegyületek szerkezetének meghatározása, röntgenkrisztallográfiai mérésekre alkalmas kristály hiányában, a fejezet

bevezetőjében említett okok miatt, nehéz és összetett feladat volt. Annak érdekében, hogy további kiegészítő információhoz jussunk a feltüntetett szerkezetek igazolásához, elméleti számításokat végezünk. Kiszámítottuk a szóban forgó **11b** és **12b** valamint a hozzájuk hasonló, NMR mérések adataiból egyértelműen el nem vethető struktúrák ("13", "14" illetve "15", "16" és "17") ^{13}C kémiai eltolódásait (rendre **5-7.** és **5-8. ábra**). A számításokat DFT B3LYP szinten GIAO [50] modell alkalmazásával 6 -311 +G(2d,p) bázison végeztük el. A szerkezeteket előzetesen B3LYP / 6-31 G(d) módszerrel optimalizáltuk. Az összes számításhoz a Gaussian programcsomagot használtuk [51]. A diagnosztikus ^{13}C eltolódás értékek az alábbi táblázatokban szerepelnek (ppm, δ_{TMS} = 0 ppm).



#		Fc-C=N	C-$S_{gyűrű}$ / C-$NH_{gyűrű}$ *	C-$N_{gyűrű}$ / C-N-$N_{gyűrű}$ *	S-C=N / N-C(S)-N *	COOMe (1)	COOMe (2)	Me	Σ eltérés
Mért		151,8	119	148,2	171,4	163,7	161,5	14,8	0
	11b	150,4	126,2	156,4	177,9	171,7	167,3	12,1	34.0
Számított	"13"	166,7	131,1	135,8	167,7	169,2	168,8	14,2	60,6
	"14"	188,9	120,8	135,9	169,4	165,9	163	18,6	62,9

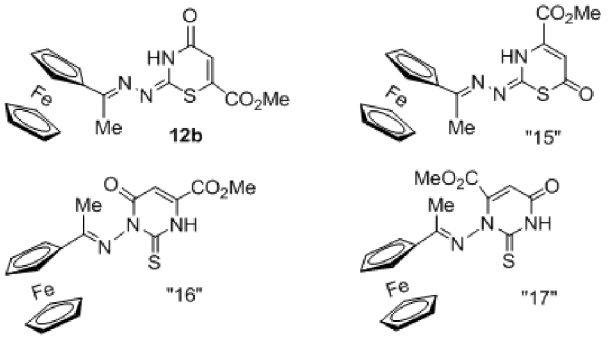
* a *"14"*-es szerkezethez

5-7. ábra
A **11b** minor komponens és a mérési adatok alapján feltételezhető hasonló („13", „14") szerkezetek, valamint a mért illetve számított NMR adatok összehasonlítása

A gyűrű szomszédos szenei között mért nagy eltolódáskülönbség (119 ppm és 148 ppm) kizárja a "14" imidazolin-2-tion szerkezetet, mely ezt nem indokolja. A tiazol gyűrűs tautomerek közül **11b** a kémiailag valószínűbb szerkezet, amit a mért és számított értékek összevetése is alátámaszt (táblázatban aláhúzással kiemelve). Emellett, ennek a tautomernek a Fc-C=N-NH- részlete egyezik meg a **2b** kiindulási anyagban is fellelhetővel, bennük a szénatomok eltolódás-különbsége 0,3 ppm (rendre: 151,8 és 151.5 ppm).

A kinetikailag instabil minor komponensnek tekinthető **12b** vegyület esetében sem lehet pusztán NMR mérésekből, röntgenkrisztallográfiai adatok híján, teljes

biztonsággal a megadott szerkezetet igazolni, ezért az előzőekben részletezett számítási módszert alkalmaztuk a szerkezet alátámasztásához. Ebben az esetben négy szerkezet között kellett választani (**5-8. ábra**).

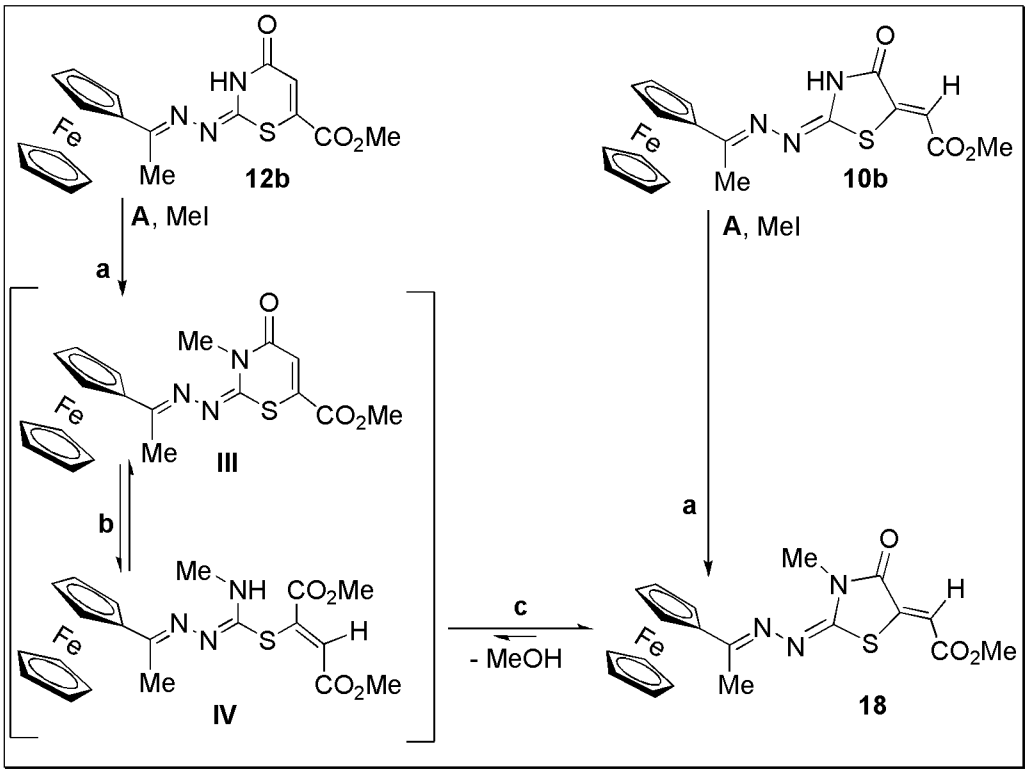


#		Fc-C=N	CHgyűrű	C=Ogyűrű	C-CO_2Me	N-C=N / C=S *	CO_2Me	Me	CO_2Me	Σ eltérés
Mért		166,8	121,6	164	133,3	154	165,6	16,6	53,1	0
Számított	**12b**	172,5	128,9	165.9	155,9	162,1	171,8	14,1	55,2	55,2
	"15"	172,7	105,1	190,2	144,2	164.2	172,6	14,2	55,6	81,6
	"16"	196,2	113,3	162	152,6	182	170,8	19,7	55	97,1
	"17"	187,4	110,7	162,4	141,7	180,9	170,6	17,1	55,7	76,3

* a *"16"*-os és *"17"*-es szerkezetekhez

5-8. ábra
A **12b** mellék komponens és a mérési adatok alapján feltételezhető hasonló („15", „16", „17") szerkezetek és a mért, illetve számított NMR adatok összehasonlítása

Ugyan a **12b** szerkezet tűnik az összehasonlítás alapján a legvalószínűbbnek, de sem a mért és számított, sem az összehasonlításukból származtatott adatok nem elég meggyőzőek a feltételezett 1,3-tiazin-4-on szerkezet egyértelmű igazolásához, ezért a problémára preparatív úton kerestünk megoldást (**5-9. ábra**).

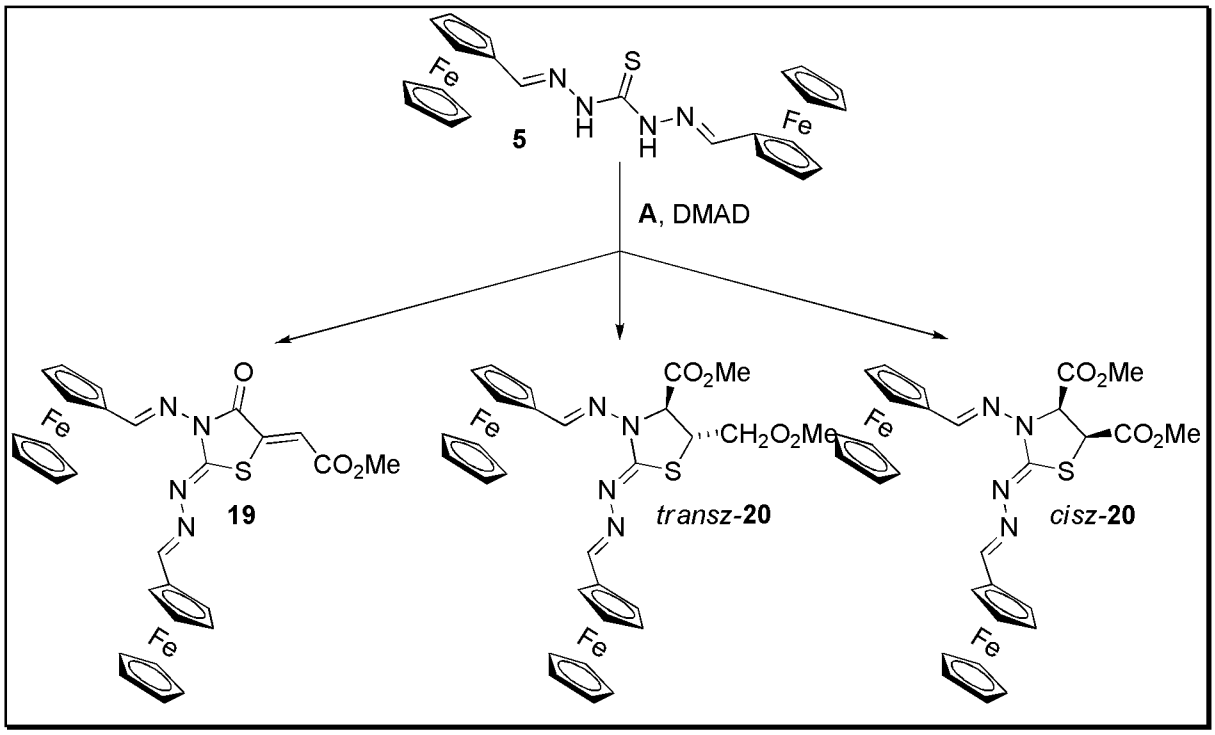


5-9. ábra
A: CH_2Cl_2, Bu_4NOH, MeI, 25°C, Ar
a: N-alkilezés; b gyűrűfelnyílás; c: átacileződés (láncközi acetil)

12b és **10b** enyhe fázistranszfer körülmények melletti metilezése azonos terméket eredményez, a **18** N-metil-tiazolont. Ez a tiazinon - tiazolon gyűrűtranszformáció a **12b** metilezéséből (**a**) közvetlenül képződő **III** N-metil laktám gyűrű felnyílását (**b**) követő alternatív átacileződéssel (**c**) magyarázható. A bázikus környezetben keletkező terminális karboxilátból a metil-jodid felesleg hatására a **IV** dimetil-fumarát származék keletkezik, melyből metanol vesztéssel az acilezésen keresztül előáll a **10b**-ből is azonos feltételek mellett keletkező **18** tiazolon. Ez az átalakulás párhuzamba hozható a **10**, **11** és **12** vegyületek képződéséhez vezető, a feltételezett **I** szintén nyíltláncú intermedieren keresztül lejátszódó és korábban már részletezett (**5-5. ábra**) mechanizmussal.

Ez a kísérleti tapasztalat, hogy mind a tiazolon mind a tiazinon gyűrűk metilezése ugyanahhoz a metil-tiazolon szerkezethez vezet, egyértelműen kizárja a “15”, “16” és “17” szerkezeteket a feltételezhető hattagú gyűrűs struktúrák sorából és alátámasztja **12b** vegyület képződését.

Az **5** 1,5-bisz-(ferrocenil-metilidén)-karbonohidrazid gyűrűzárásait, a fent leírtakhoz hasonló módon, DMAD-val argon atmoszféra alatt, forró acetonitrilben végeztem. Az izolált vegyületek új, két ferrocénegységet hordozó, kéntartalmú heterociklusok voltak (**5-10. ábra**).

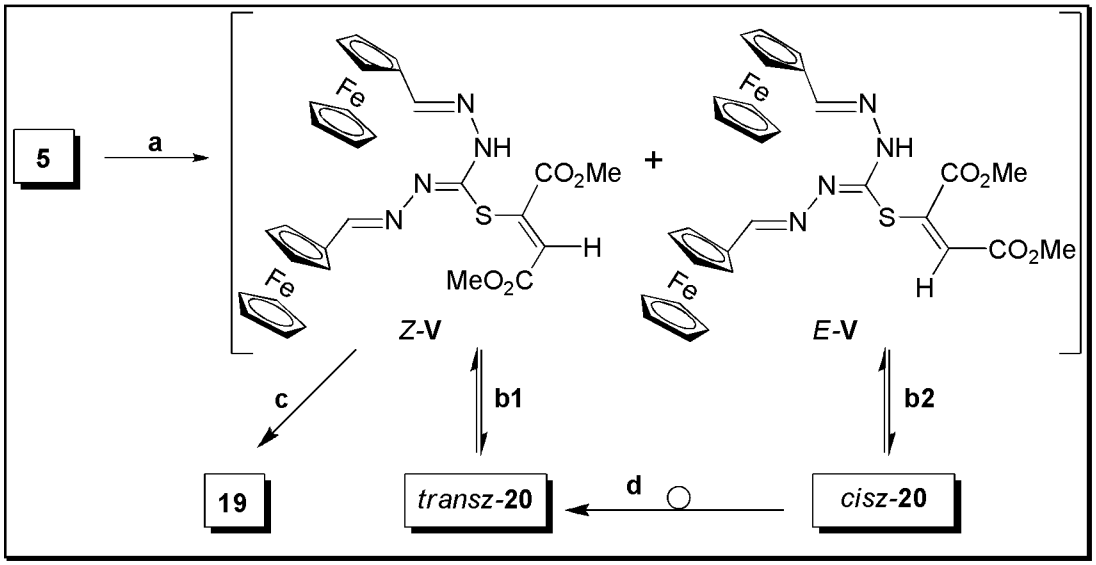


5-10. ábra
A: MeCN, 82°C, 1 – 8 óra

Relatíve rövid, egy órás reakcióidő mellett, a **19** tiazol-4-ont és egy tiazol dikarboxilát diasztereomer keverékét (*cisz*-**20**, *transz*-**20**) izoláltam közel azonos hozammal (22 %; 29 %, 25 %). A reakcióidő öt órára való növelésével *cisz*-**20** izomer még nyomokban sem volt kimutatható, a *transz*-**20** izomer mennyisége pedig 10 %-ra csökkent, míg **19** tiazolon 69 %-ra nőtt. Nyolc óra reakció idő mellett már kizárólag **19** tiazolont izoláltam

reakcióidő (óra)	izolált termelés (%)		
	19	**cisz-20**	**tr-20**
1	22	29	25
5	69	0	10
8	77	0	0

77 %-os termeléssel. Ezek a kísérleti eredmények az alábbi (**5-11. ábra**) mechanizmussal magyarázhatók.



5-11. ábra
a: konjugált addíció, b1,2: gyűrűzáródások, c: konjugált addíció, d: epimerizáció

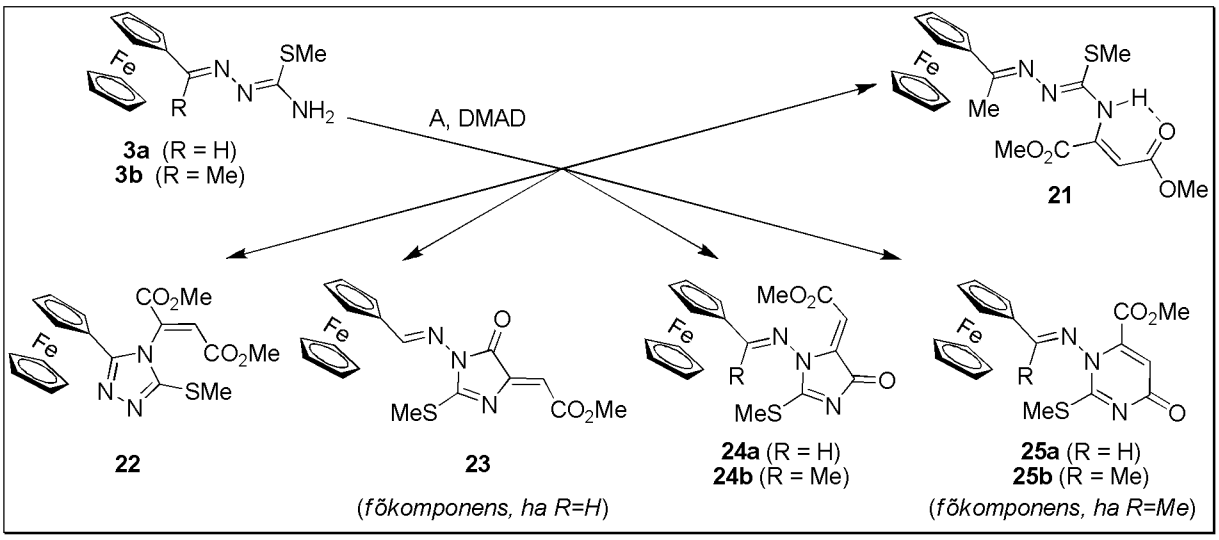
Az első lépés a kénatom konjugált addíciója (**a**) az aktivált szén-szén hármas kötésre, melyet *Z*-**V** és *E*-**V** intermedierek reverzibilis gyűrűzáródásán keresztül *transz*-**20** és *cisz*-**20** vegyületek képződése (**b1**, **b2**), illetve *Z*-**V** irreverzibilis gyűrűzáródásából (**c**) **19** tiazol képződése követ. *Z*-**V** intermedier képződése egy másik úton, a kevésbé stabil *cisz*-**20** epimerizációján (**d**) és a képződő *transz*-**3** ezt követő reverzibilis gyűrűfelnyílásán keresztül is megvalósulhat. Utóbbi folyamat kísérleti eredményekkel is alátámasztható. A *cisz*-**20** - *transz*-**20** epimerizáció megvalósul deuterokloroformban szobahőmérsékleten. Ez a folyamat NMR mérésekkel nyomon követhető és bizonyítható, valamint reprodukálható magas hozammal (91%), nyolc órás forralással acetonitrilben. Fontos megjegyezni, hogy a fenil analóg hasonló reakciója ismert [52] és **19** tiazol-4-on analógját eredményezi kizárólagos termékként, tiazol-dikarboxilátok képződése nélkül.

A *transz*-**20** és *cisz*-**20** vegyületekre javasolt szerkezet az NMR adatok alapján bizonyítható. A két izomer megkülönböztethető a diéderes szögekre jellemző vicinális csatolások nagysága (rendre: ~144° - 3.0 Hz, ~0° - 7.7 Hz, [63]), valamint ugyanezen két karakterisztikus gyűrűhidrogén relatív eltolódása (a transz izomernél nagyobbak, a hidrogénekkel a gyűrű azonos oldalára eső észter csoport anizotróp

szomszédcsoport hatása [64] miatt) alapján. A **19** tiazolon egy több, az azometin hidrogének és a hidrogén donor heteroatomok között létrejött, gyenge hidrogén kötésekkel stabilizált, planáris szerkezetű vegyület, ami összhangban áll minden mérési adattal.

5.3. Gyűrűben csak nitrogén atomot tartalmazó heterociklusok

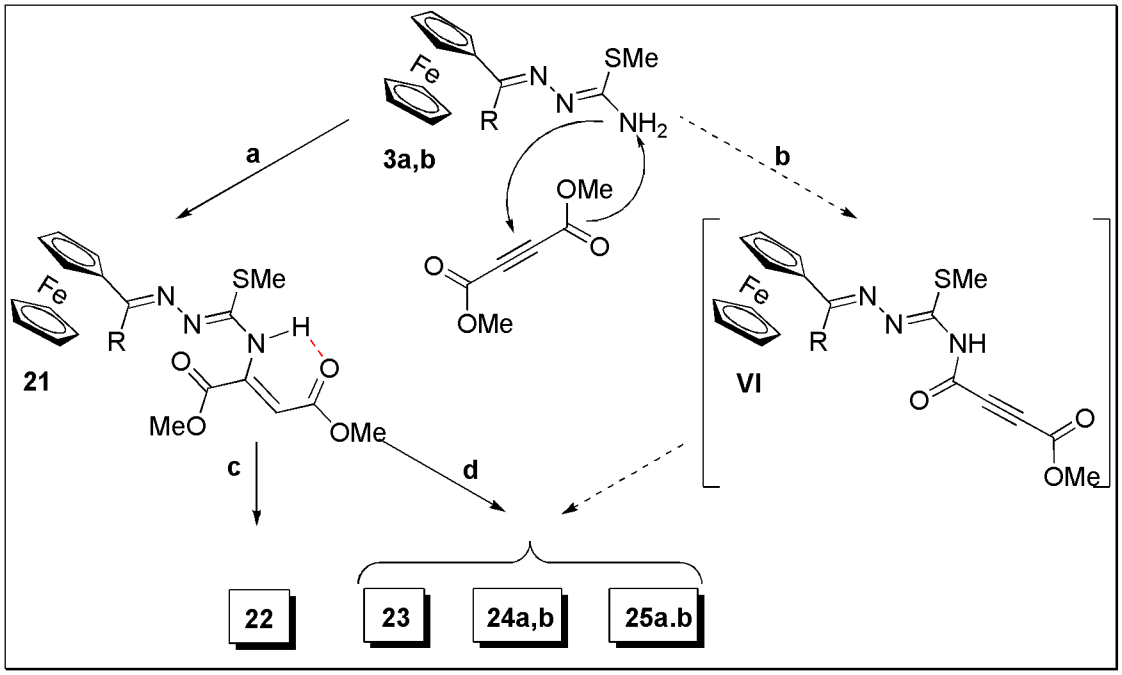
A 3a és **3b** metil-tioszemikarbazonok gyűrűzárási reakciói komplex összetételű reakcióelegyeket eredményeztek. Az **5-12. ábrán** látható négy heterociklusos rendszer, triazol (**22**), imidazolon (**23**, **24a,b**) és pirimidon (**25a,b**) mellett a **21** nyíltláncú intermediert is izoláltam.



5-12. ábra
A: MeCN, 82°C, 1 – 3 óra

A **3a** és **3b** diazabutadién részleteénél fogva joggal volt feltételezhető a DMAD-val való Diels – Alder típusú [2+4]-cikloaddícióra visszavezethető piridazinok képződése, erre azonban kísérletes bizonyítékot nem találtam. A szerkezetekből jól látható, hogy a prekurzorokból származó kénatom a heterociklusos részleten metiltio csoport formájában gyűrű-szubsztituensként van jelen. Fontos kiemelni, hogy ez esetben a **21** enamino-észter nem csupán egy logikusan feltételezhető átmeneti állapot, melyből levezethetők egyes heterociklusos termékek. Ellentétben a korábban bemutatott hasonló nyíltláncú szerkezetekkel (**I**, **IV**, **V**), **21** egy rövid reakcióidő mellett valóban izolált és stabil, vizsgálható intermedier. Ez a kísérleti tény közvetve ugyan, de alátámasztja a fentebb említett (**5-5.** és **5-9. ábra**) szintén nyíltláncú intermedierek átmeneti képződését.

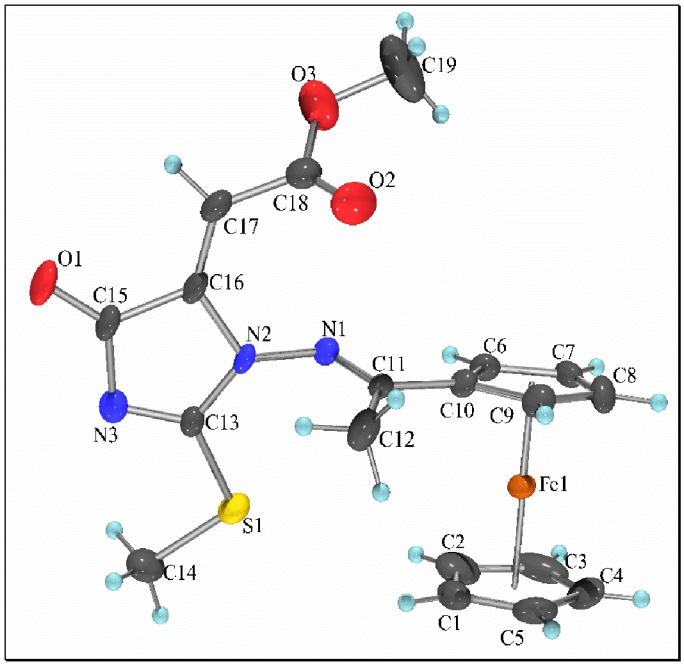
Az alábbi **5-13. ábra** a **3a,b** tioszemikarbazonok kondenzációiból izolált heterociklusok képződési mechanizmusát mutatja be a **21** izolált és egy feltételezett (**VI**) intermedieren keresztül.



5-13. ábra
a: konjugált addíció, **b**: acilezés, **c**: oxidatív ciklizáció, **d**: intramolekuláris acilezések

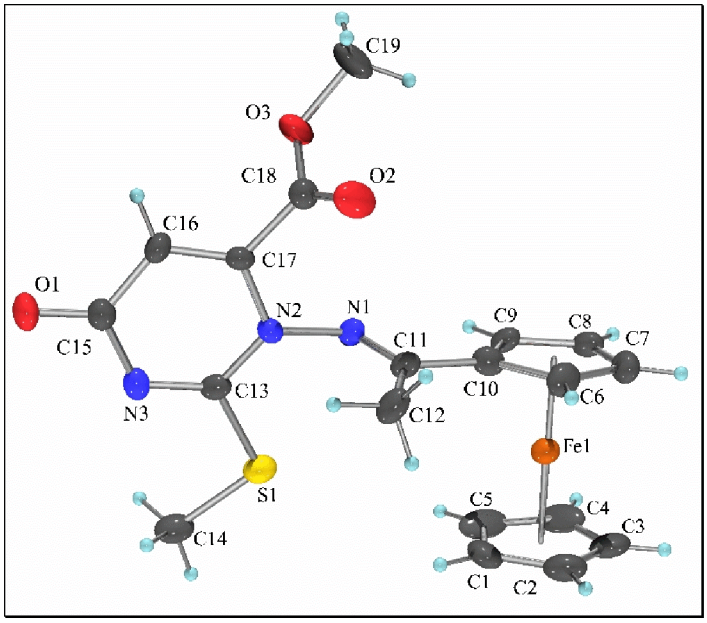
A hattagú kelátgyűrű által stabilizált **21** intermedier levezethető a terminális amino csoport konjugált addíciójával a DMAD hármas kötésére (**a**). Míg a feltételezett **VI** egy acilezéssel (**b**) vezethető le. Ugyan a nyíltláncú intermediert csak **3b** metil-tioszemikarbazon reakciójából tudtam izolálni, azonban a **3a** kulcsintermedier reakciójából izolált összes vegyület szintén levezethető egy ilyen szerkezetű analóg intermedierből. Ebből **22** triazol egy oxidatív ciklizáció (**c**) eredménye, míg **23**, **24a,b** és **25a,b** egy-egy intramolekuláris acilezéssel (**d**) vezethetők le. Vagyis ennek az intermediernek az izolálása valószínűsíti az addíció - acilezés részlépés sorrendet a másik feltételezett, **VI**-on keresztüli acilezés - intramolekuláris addíció, fordított sorrenddel szemben.

A korábban már említett okok miatt a pontos szerkezet azonosítás **22** – **25** vegyületek esetében sem egyértelmű pusztán IR és NMR mérési adatok alapján. Különösképpen **23** – **24a** – **25a** valamint **24b** – **25b** konstitúciós izomerek azonosítása és megkülönböztetése jelentett nehézséget. A probléma megoldását az tette lehetővé, hogy **24b** imidazolonból és **25b** pirimidonból sikerült röntgen krisztallográfiai mérésre alkalmas kristályokat előállítani. Eltekintve a heterociklus gyűrűtagszámától, ez a két vegyület térszerkezete rendkívül hasonló ugyanúgy, mint a mért NMR és IR adatok is.



5-14. ábra:
24b röntgen szerkezete

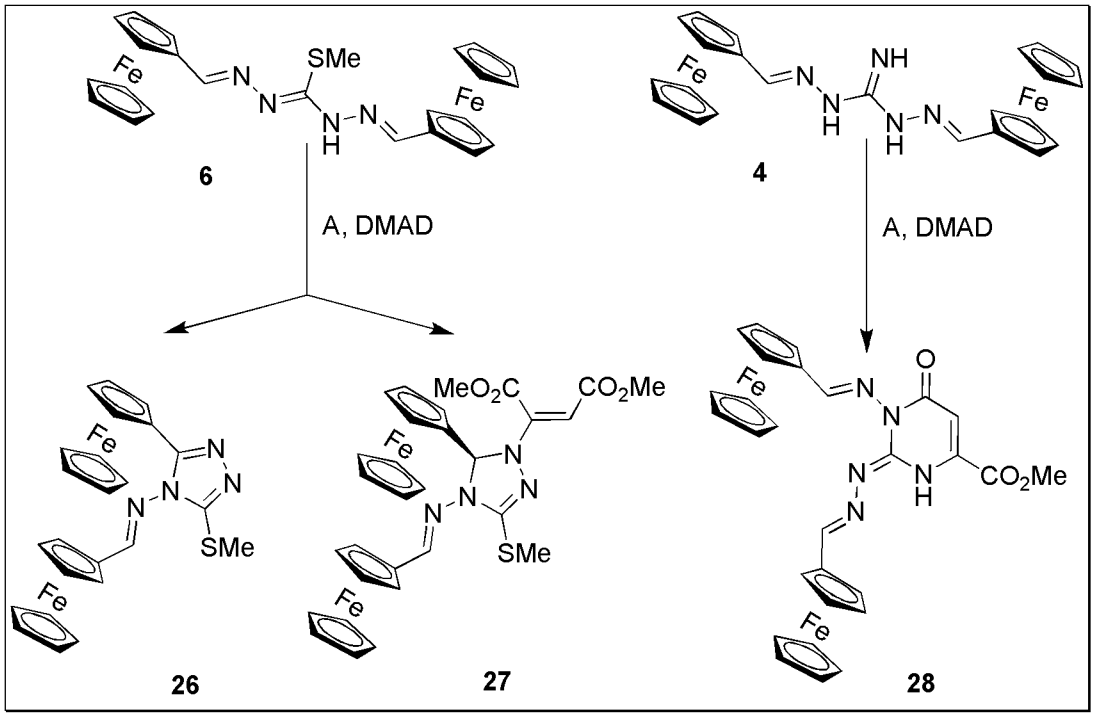
Eltérően a korábban bemutatott **10b** tiazolon szerkezetétől, e két vegyületben a heterogyűrű és a szubsztituált Cp gyűrű közel merőlegesek egymáshoz képest (**24b**: 82.9°; **25b**: 78.5°), ezzel csökkentve a sztérikus zsúfoltságot a molekulákban. A karbometoxi csoportok a ferrocén egységhez képest *exo*, míg a metiltio csoportok *endo* helyzetben vannak.



5-15. ábra:
25b röntgen szerkezete

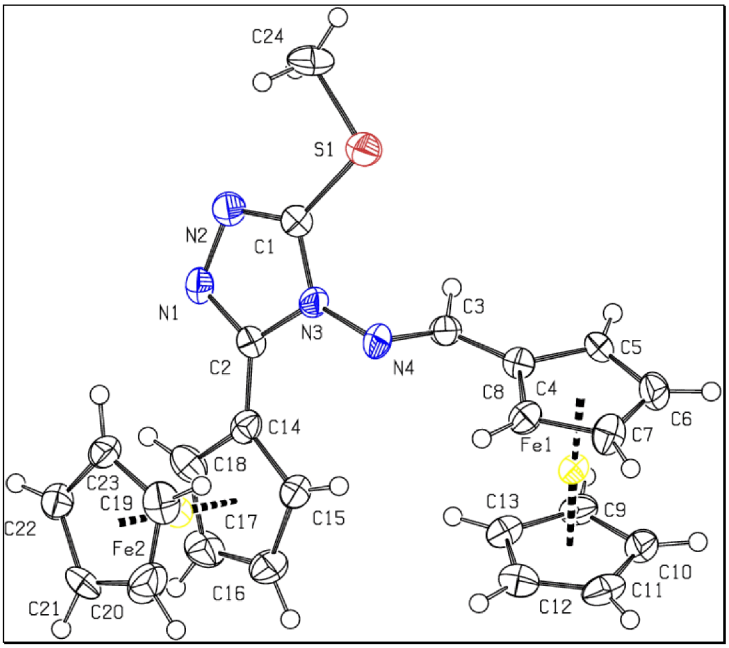
A röntgenmérésekkel szerkezet-igazolt **24b** és **25b** „ferrocenil-etilidén" vegyületek NMR spektrumait összevetve **24a** és **25a** „ferrocenil-metilidén" párjaikéval utóbbiak feltételezett szerkezete is nyilvánvaló. A **22** triazolszármazék szerkezetéhez nem fér kétség az IR, ^{1}H- és ^{13}C-NMR adatok alapján, hiszen itt a triazol gyűrű közvetlenül kapcsolodik a Fc részhez és ez jelentős különbséget okoz. A **23** vegyületé pedig, a többi már igazolt szerkezettel, elsősorban a **24a** vegyületével összehasonlítva adódik.

A csak nitrogén heteroatomos, két ferrocén egységet hordozó heterociklusok kialakítására alkalmas prekurzorok az **5** tiokarbonodihidrazid S-alkilezésével kapott **6** metil-tio származék és a **4** bisz-ferrocenil-metilidénamino-guanidin (**5-16. ábra**).



5-16. ábra
A: MeCN, 82°C, 1 – 3 óra

A **6** vegyület reakciója DMAD-val (A) a korábban is alkalmazott körülmények között, 1,5-ciklizációval és az azt követő dehidrogéneződéssel, illetve konjugált addíción keresztül a **26** triazolt, mint főkomponenst (54 %), valamint melléktermékként (21 %) **27** triazolint eredményezi. A bázikus karakterű **4** guanidin prekurzornak elektrofil reagensekkel szemben nagyobb affinitása van, s kondenzációjával **28** pirimidon képződik, mint egyedüli termék közepes termeléssel (62%).

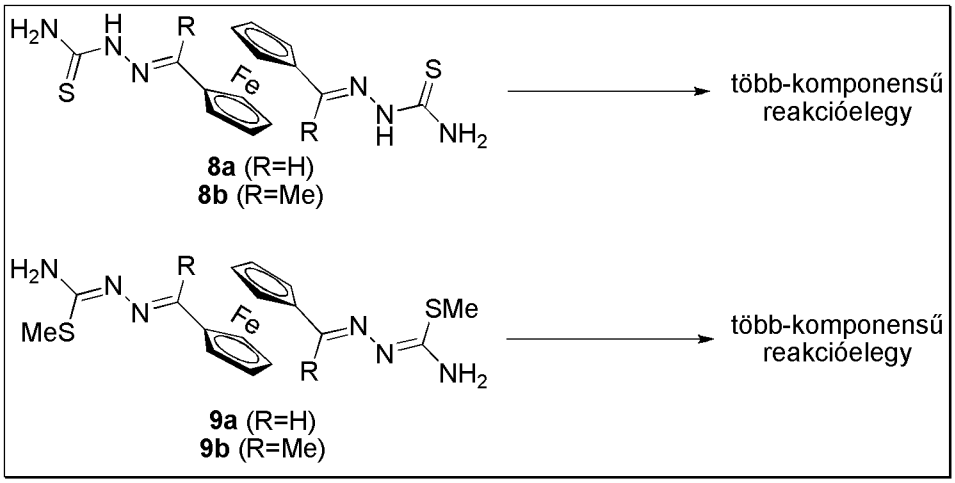


5-17. ábra:
26 röntgen szerkezete

A **26** triazol szerkezetére a röntgenfelvétel mellett, további bizonyíték még az ^{1}H-NMR spektrumból az NH és CH=N jelek eltűnése (**6** kinduló anyaghoz képest) és a DMAD beépülésére utaló jelek hiánya. A **27** analóg triazolban a DMAD beépülését a karbometoxi és a metin jelek bizonyítják, az oldallánc *E* konfigurációját NOE mérésekkel bizonyítottuk. A **28** vegyületben a hatos gyűrű kiépülését és a feltüntetett konstitúció helyességét ^{1}H - ^{15}N-HMBC mérésekkel lehetett egyértelműen igazolni.

5.4. Az 1,1' diszubsztituált ferrocének reakciói

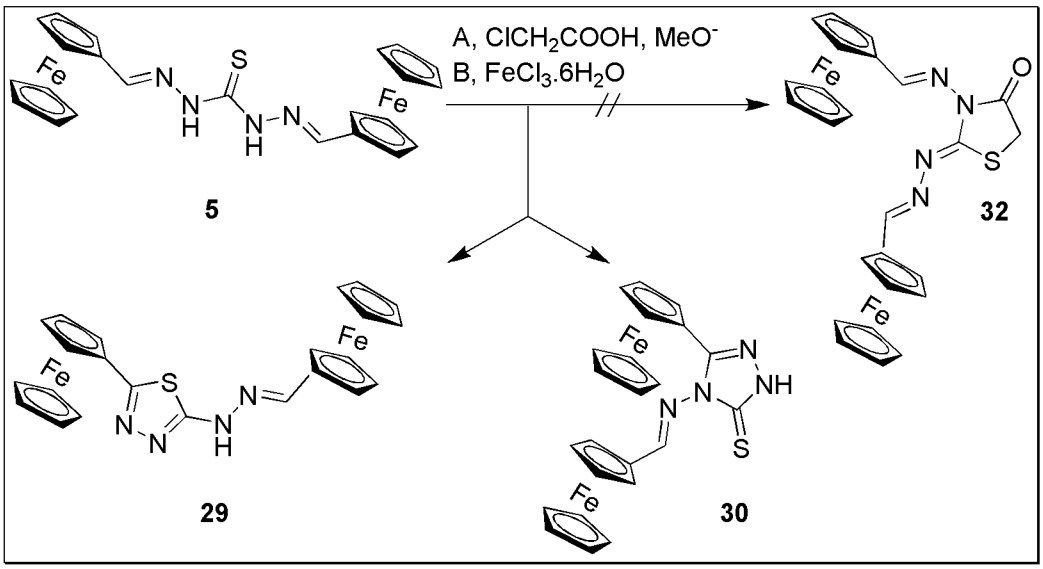
A monoszubsztituált ferrocén-analógok körében általánosan alkalmazott körülmények között (forró acetonitril, 3 óra) a DMAD-s gyűrűzárási kísérletek mindegyike sokkomponensű reakcióelegyekhez vezetett (**5-18. ábra**). Ez a feldolgozás és értelmezés szempontjából kedvezőtlen körülmény a reakcióidő és hőmérséklet változtatásával elvégzett próbareakciókban sem változott jelentősen.



5-18. ábra

5.5. Oxidatív ciklizációk

Egy további diferrocenil származék szintézisének érdekében, mely **19** 5-szubsztituálatlan analógja (**32**), klórecetsavval kíséreltem meg **5** tiokarbodihidrazidot gyűrűvé zárni, S-alkilezést követő intramolekuláris acilezéssel (**5-9. ábra**).



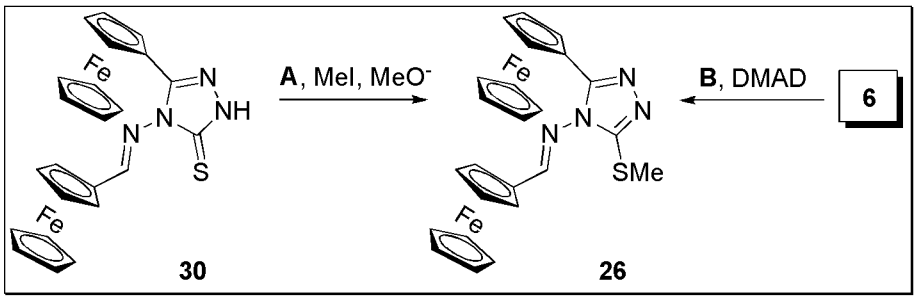
5-19. ábra
A: MeOH, 65°C, 1 óra
B: EtOH, 78°C, 1/2 óra, majd 12 óra 25°C

A reakció az adott körülmények között, NaOMe bázissal forró metanolban, a várt tiazolon helyett, a **29** 1,3,4-tiadiazol (32 %) és **30** 1,2,4-triazoltion (9 %) képződéséhez vezetett. Ugyan nem a várt termék képződött, az eredmény mégsem teljesen meglepő, hiszen hasonló ferrocenil-metilidénhidrazono származékok esetében korábban találkoztunk már oxidatív ciklizációs folyamatokra visszavezethető mellékreakciókkal, melyek számottevő mértékben léptek fel és szolgáltatták a gyűrűzárt melléktermékeket a várt termék, termékek mellett. [32] A jelenség a ferrocén csoport erős elektronküldő sajátságával magyarázható és erre az alábbiakban kísérletes bizonyítékok is bemutatásra kerülnek.

A gyenge termeléssel izolált két vegyület mellett jelentős mennyiségű elkátrányosodott melléktermék képződött. Argon alatt kiforralt metanolban egy órás reakcióidőt alkalmazva hasonló termékeloszlást tapasztaltam, azonban a hozamok jobbnak bizonyultak (**29**: 40 %, **30**: 14 %), tehát a reagens, mint oxidálószer vehet

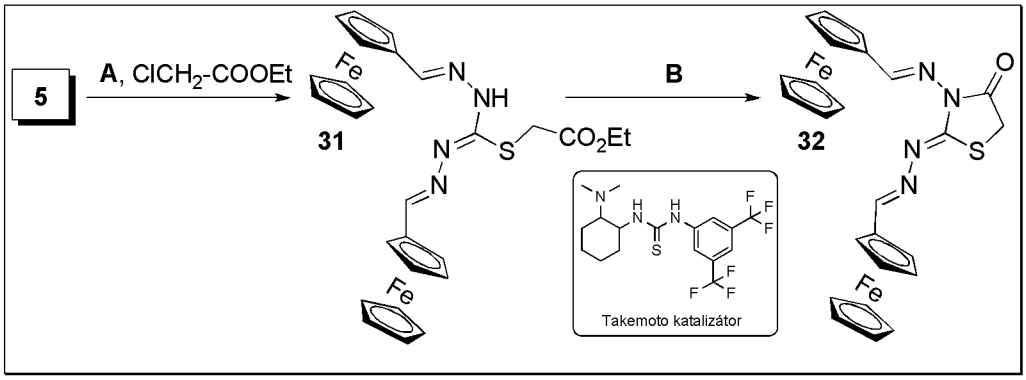
részt a reakcióban. Hasonló oxidációs folyamatokra visszavezethető termékek képződésére számítottam DBU vagy PCC oxidáló szerek alkalmazásakor, azonban mindkét esetben csak bomlástermékek és a kiinduló anyag volt a reakcióelegyben. Ellenben, ha az oxidációt, a difenil analóg oxidatív gyűrűzárására ismert módon [53], etanolban, erélyesebb oxidálószer, $FeCl_3$ jelenlétében végeztem, a konverzió további javulását tapasztaltam. (**29**: 62 %, **30**: 27 %).

A spektroszkópiai adatokon kívül **30** tiazol szerkezetére további kísérleti bizonyíték a metilezéséből jó termeléssel (82 %) kapott vegyület, mely azonosnak bizonyult a **6** intermedier DMAD-s gyűrűzárásából izolált és fentebb már bemutatott **26** 3-metiltio-triazolinnal (**5-20. ábra**).



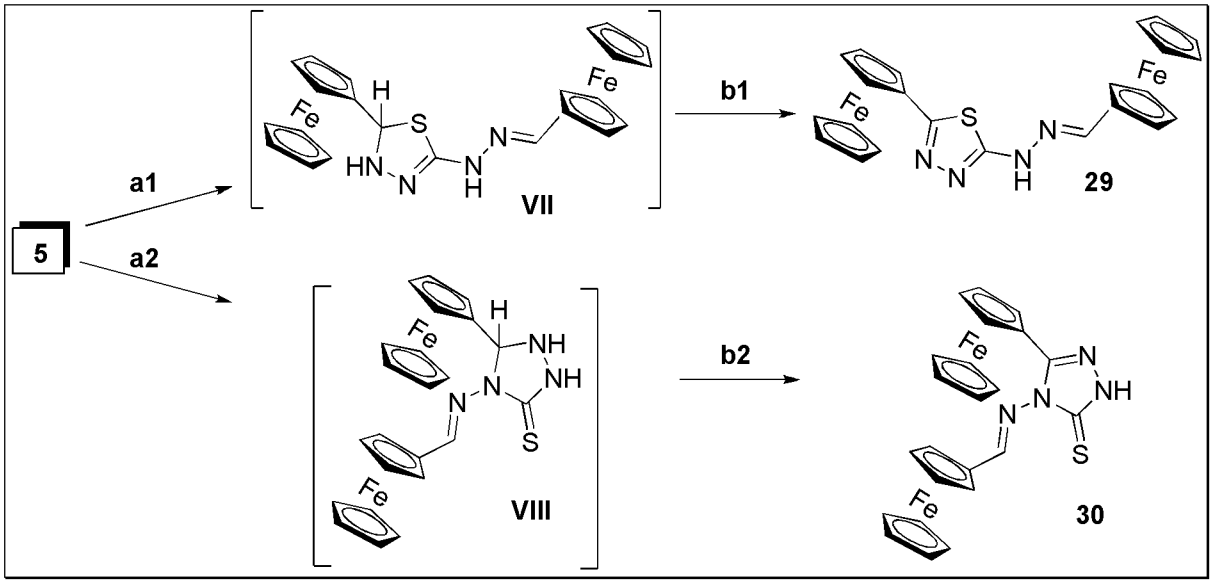
5-20. ábra
A: MeOH, 25°C, 2 óra
B: MeCN, 86°C

A nem kívánt oxidatív átalakulások kiküszöbölésének érdekében az **5** tiokarbonodihidrazidot először klórecetsav-etilészterrel alkileztem, majd az izolált **32** észter intramolekuláris gyűrűzárást egy bifunkciós organokatalizátorral [54], az (N-(2-dimetilamino)-ciklohexil-N'-[3,5-*bisz*-(trifluormetil]feniltiourea)-val végeztem (**5-21. ábra**).



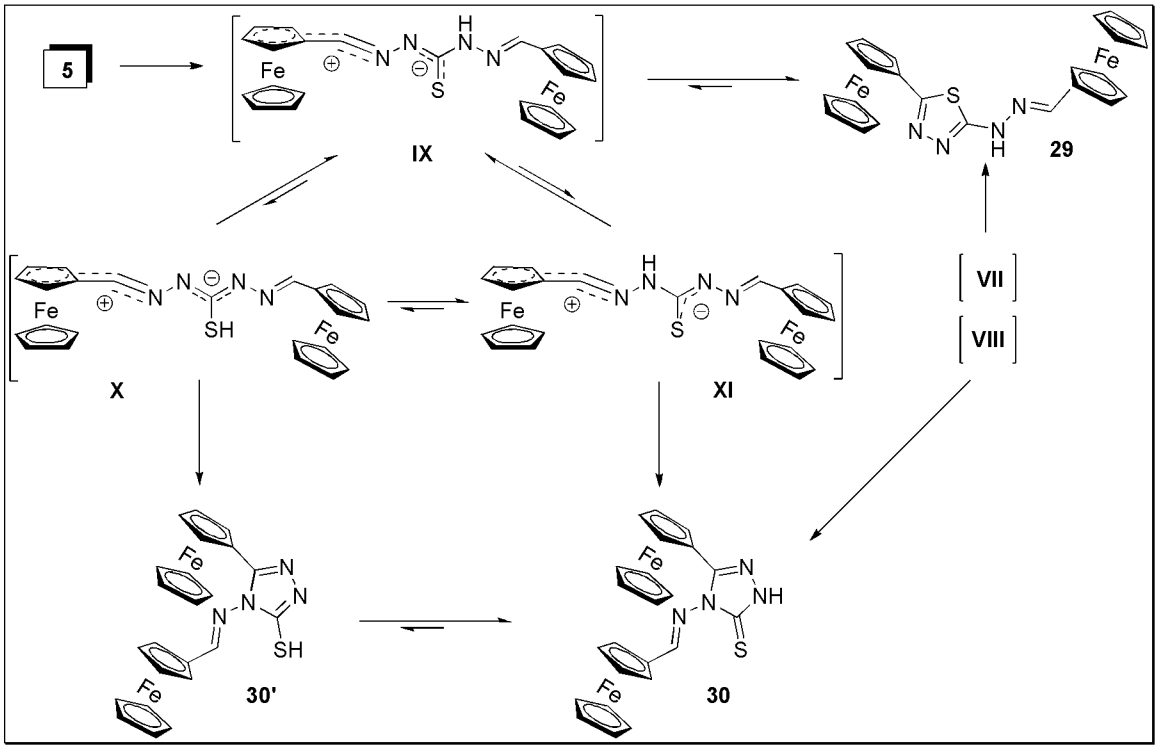
5-21. ábra
A: aceton, K_2CO_3, 56°C, 1 óra
B: metilén-klorid, 40°C, 5 óra

A **29** tiadiazol és a **30** triazol-tion vegyületek képződéséhez lehetséges, de nem kizárólagos út, a kén atomon vagy az egyik C=N kötés nitrogénjén végbemenő intramolekuláris addíciót (**VII** és **VIII** átmeneti állapotok) követő dehidrogéneződés (**5-22. ábra**).



5-22. ábra
a1,2: intramolekuláris addíciók, **b1,2**: dehidrogéneződés

A difenil analóg kapcsán leírt $FeCl_3$-os oxidáció alapján, az **5** → **29** és **5** → **30** átalakulásokban figyelembe veendő továbbá a **IX** nitrilimin átmeneti állapoton keresztüli út is, mint lehetőség (**5-23. ábra**).



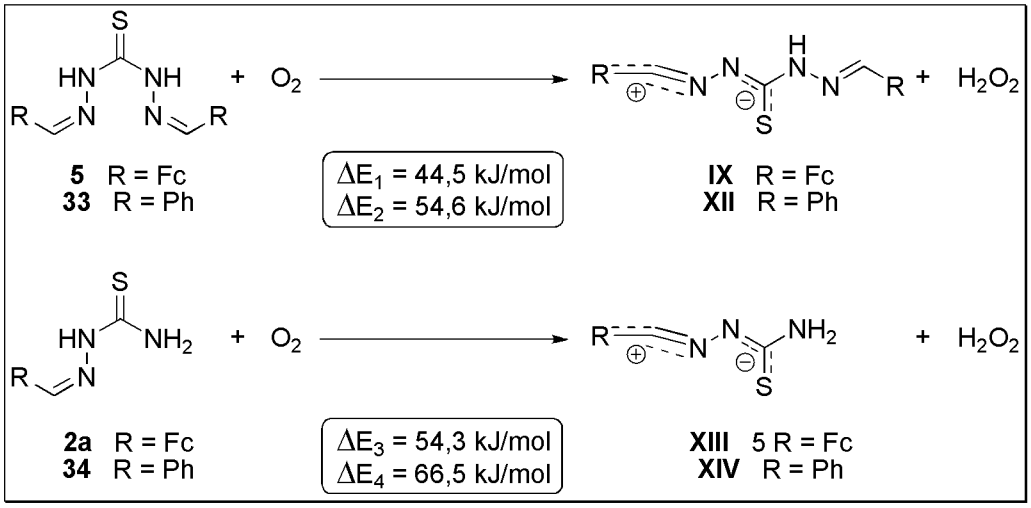
5-23. ábra
A **29** (kinetikailag kedvezőbb) és **30** (termodinamikailag favorizálz) termékek képződésének, valamint a **29** → **30** izomerizációnak lehetséges részlépései.

Habár minden fentebb tárgyalt esetben a **29** tiadiazol volt a főkomponens a termékelegyekben, xilénben, argon atmoszféra alatt 5 óra forralással **29** tiadiazol **30** triazollá alakul 50 %-os termeléssel, elkátrányosodott termékek képződése mellett.

A kísérleti eredmények és a bemutatott átalakulások lehetséges mechanizmusainak mélyebb értelmezése érdekében DFT számításokat végeztünk **29** és **30** vegyületek stabilitásának meghatározására. [55-58] A B3LYP/6-31G(d,p) bázison végzett számítások eredménye szerint **30** triazol stabilabbnak bizonyult **29** tiadiazolnál (ΔE(**30**–**29**) = –55.5 kJ/mol). Ez bizonyítja, hogy az oxidatív ciklizációs gyűrűzáródások kinetikai kontrol alatt állnak. A forró xilénben tapasztalt **29** → **30** izomerizáció, a **IX** nitrilimin átmeneti állapotba történő, reverzibilis endoterm gyűrűfelnyílás eredménye (ΔE(**IX**–**29**) = 131.7 kJ/mol). Ez az intermedier egy – egy reverzibilis endoterm hidrogénvándorlással **X** (ΔE(**IX**–**X**) = 46.8 kJ/mol) illetve **XI** (ΔE(**IX**–**XI**) = 110.4 kJ/mol) tautomerekké alakulhat. E tautomerek exoterm ciklizációja **30** keletkezését eredményezi közvetlenül (ΔE(**30**–**XI**) = –187.2 kJ/mol), vagy a **30'** [1,2,4]triazol-3-tiol tautomer formán keresztül (ΔE(**30'**–**X**) = –156.7 kJ/mol). Összhangban a spektroszkópiai adatokkal, a számított energia értékek

szerint is a **30** triazol-tion szerkezet stabilabb a **30'** tiol tautomerénél [ΔE(**30'–30**) = 75.7 kJ/mol]. Az elemi lépésekre számított energiaértékek összehasonlításából adódik, hogy a forró xilénben végrehajtott **29** → **30** termikus izomerizáció a **IX** → **X** → **30'** intermediereken át a leginkább kedvezményezett.

A **IX** intermedier relatív stabilitását szintén B3LYP/6-31 G(d,p) bázison vett modellezéssel vizsgáltuk (**5-24. ábra**).

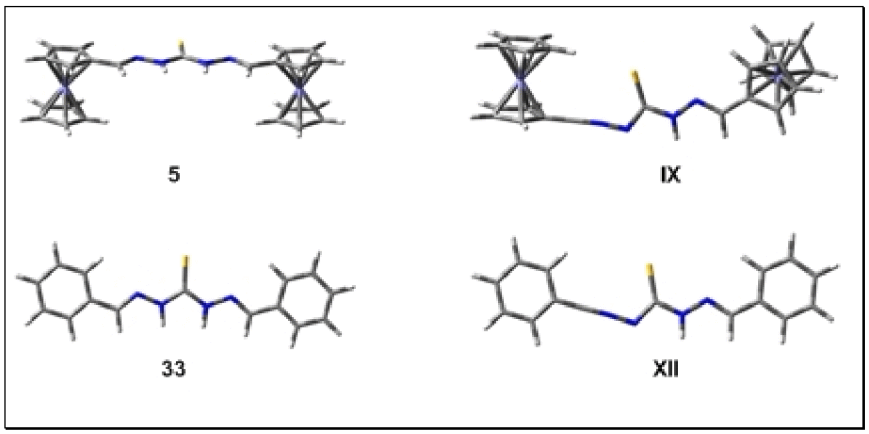


5-24. ábra

A hipotetikus oxigén-közvetítette dehidrogénezések termodinamikáját **5**, **33**, **2a** és **34** modellek vizsgálatával végeztük. Az adatokból látható, hogy a nitrilimin intermediereket (**IX**, **XII** – **XIV**) stabilizáló hatás nagysága erősen függ a láncvégi szubsztituensek számától és típusától. Összhangban az elvártakkal és tapasztaltakkal, a két ferrocén csoportot hordozó **IX** intermedier bizonyult a legstabilabbnak. A közel azonos ΔE_2 és ΔE_3 értékek arra engednek következtetni, hogy egy ferrocén egység nitrilimin részre gyakorolt stabilizáló hatása hozzávetőleg két fenil csoportéval egyenértékű. A **2a** és **33** tiokarbamid származékok klórecetsavval végzett ciklizációs reakciói az irodalomban ismertek. [59, 60]

A két prekurzor - intermedier pár (**5** – **IX** és **33** – **XII**) optimalizált szerkezetéből látható (**5-25. ábra**), hogy míg a **33** fenilanalóg esetében az aromás szubsztituensek koplanáris helyzete megőrződik **XII** intermedierben, addig **5** dehidrogéneződéséből levezethető **IX** intermedierben a koplanaritás megszűnik és

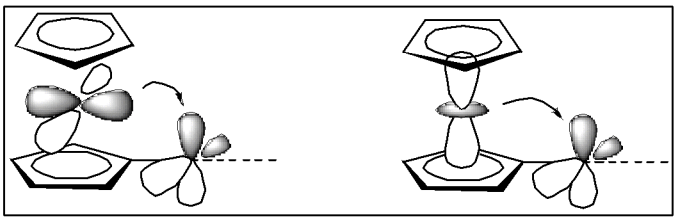
egy olyan *twisted* konformáció bizonyult az optimálisnak, melyben a két ferrocén egység Cp síkjai közel merőlegesek egymásra (Θ = 97.1°).



5-25. ábra
Az optimalizált nitrilimin átmeneti állapotok háromdimenziós szerkezet

IX intermedier nagy relatív stabilitása részben magyarázható egy vas központú donor jellegű ferrocén d pálya és az elektronhiányos lineáris nitrilimin csopport akceptor jellegű π^* pályája között kialakuló gyenge donor - akceptor kölcsönhatással (**5-26. ábra**).

További DFT számítások szerint ugyanilyen szerkezeti sajátosságok állnak fönn a **2a/XIII** és **34/XIV** modell vegyületek - intermedier párok esetében is.



5-26. ábra

Hasonló jellegű külcsönhatások jól ismertek analóg ferrocénszármazékok esetében is, ahol a ciklopentadienil gyűrűhöz közvetlenül erős π-akceptor csoport kapcsolódik. [61, 62]

6. Kísérleti rész

A preparatív munka során a reakciók lefutását és az izolált intemedierek, termékek tisztságát vékonyréteg kromatográfiával ellenőriztem. (Merck TLC aluminium sheets silica gel 60 F_{254}). A nyers termékelegyeket szilikagéllel (silica gel 60, 0.040-0.060 mm, 230-400 mesh ASTM) töltött oszlopon kromatografáltam, a termékeket esetenként cellitágyon áteresztve és az esetek túlnyomó részében átkristályosítással tisztítottam. Az olvadáspontok meghatározását Boetius féle mikroszkópos olvadáspontmérő berendezéssel nyitott kapillárisban végeztem és az eredmények korrigálatlanok.

Az infravörös spektrumok Opus 3.0 szoftvercsomaggal irányított IFS-55 FT spektrofotométerrel készültek.

Az ^{1}H és ^{13}C NMR felvételek $CDCl_3$ vagy DMSO-d_6 oldatban készültek 5 mm-es mintacsövekben, Bruker DRX-500 típusú spektrométerben 500.13 MHz (^{1}H) és 125.76 MHz (^{13}C) frekvenciákon, TMS belső referenssel. A DEPT, 2D - COSY, HMQC, HMBC és DIFFNOE spektrumokhoz a standard Bruker pulzusprogramokat használtam.

A röntgenkrisztallográfiai mérések Rigaku R - Axis Rapid (**10b, 26**) illetve Rigaku AFC6S (**24b**, **25b**) diffraktométereken készültek. A szerkezetekhez tartozó krisztallográfiai adatok a Cambridge Crystallographic Data Center adatbázisában vannak tárolva rendre 294707, 727238, 294705 és 294706 CCDC számokon.

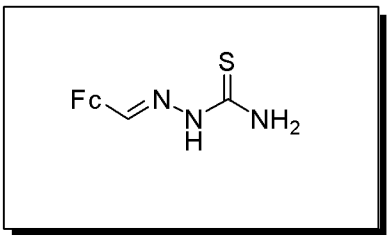
6.1. Ferrocén prekurzorok és hidrazinszármazékok kondenzációs reakciói

A kiindulási ferrocén (**1a**,**b**, **7a**,**b**) (50 mmol) és a megfelelő hidrazinszármazék (55 mmol) etanolos (absz., 25 ml) oldatát forraltam két órán keresztül. Bepárlás után a maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltam, eluenskét metilén kloridot használtam. Az izolált termékeket n-hexánnal kristályosítottam, szűrtem, majd vákuumban szárítottam.

Megjegyzések: 1) Bifunkciós ferrocén prekurzorok (**7a**,**b**) esetében 0,55 ekvivalens hidrazinszármazékot, míg a szimmetrikus hidrazinok beépítésekor 1,82 ekvivalens ferrocén partnert alkalmaztam. 2) Ugyan 2a,b és 8a,b vegyületek ismertek az irodalomban, mind magam állítottam elő őket, az itt részletezett módon.

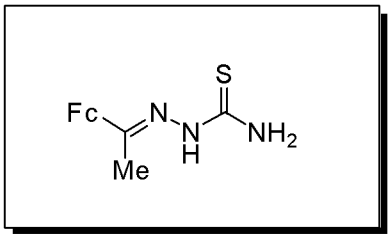
*6.1.1. 1-ferrocenil-metilidénaminotioszemikarbazid (**2a**)*

narancssárga por, termelés: 12,30 g, 42,86 mmol, 92 %; op.: 171 – 173 °C



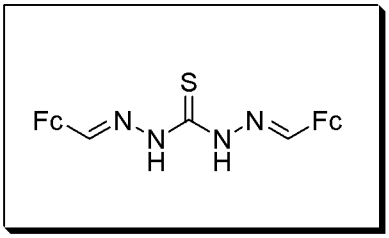
*6.1.2. 1-ferrocenil-etilidénaminotioszemikarbazid (**2b**)*

narancssárga por, termelés: 9,24 g, 30,70 mmol, 70 %; op.: 170 – 172 °C



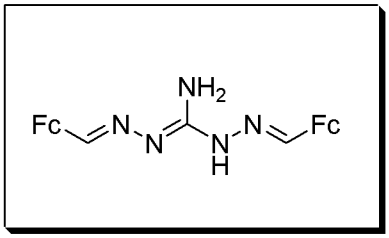
*6.1.3. 1,5-diferrocenil-metilidéntiokarbonohidrazid (**5**)*

barna por; termelés: 22,25 g, 27,9 mmol, 89 %; op.: 173 – 175 °C; számított: $C_{23}H_{22}Fe_2N_4S$ (498.22); C 55.45, H 4.45, N 11.25 S 6.44 %; mért C 55.42, H 4.43, N 11.29 S 6.40 %



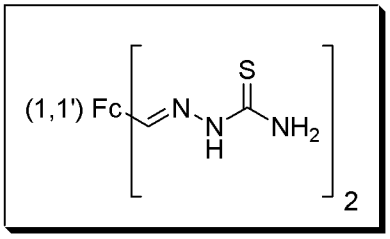
*6.1.4. 1,3-bisz(ferrocenil-metilidénamino)guanidin (**4**)*

sötét narancssárga por; termelés: 20,40 g, 42,4 mmol, 85 %; op.: 109 – 111 °C; számított: $C_{23}H_{23}Fe_2N_5$ (481.17); C 57.41, H 4.82, N 14.55 %; mért C 57.32, H 4.94, N 14.70 %



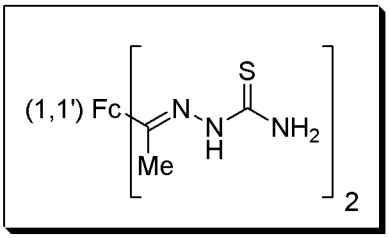
*6.1.5. 1,1'-ferrocenil(bisz)metilidénaminotioszemikarbazid (**8a**)*

bordó por, termelés: 3,10 g, mmol, 78 %; op.: 203 °C (dekomp.)



*6.1.6. 1,1'-ferrocenil(bisz)etilidénaminotioszemikarbazid (**8b**)*

sötét vörös por, 2,37 g, mmol, 62 %; op.: 196 - 201°C (dekomp)

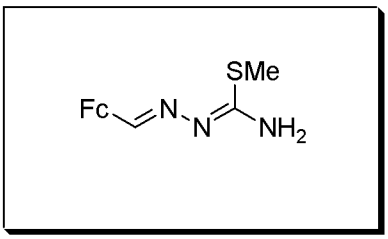


6.2. Általános leírás 3a és 3b S-metil-tioszemikarbazon és S-metil-toikarbodihidrazon kulcsintermedierek szintéziséhez

A megfelelő tioszemikarbazont vagy tiokarbokarbodihidrazidot (**2a**, **2b, 4**; 10 mmol), majd metiljodidot (1,42 g, 10 mmol) adtam nátrium (230 mg, 10 mmol) metanolos (50 ml) oldatához. A reakcióelegyet argonatmoszféra alatt 1 órán át forraltam, majd szárazra pároltam. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikán, eluensként metilén-kloridot használtam. A termékeket n-hexánnal vagy n-hexán – etanol (körülbelül 10:1) oldószer eleggyel kristályosítottam.

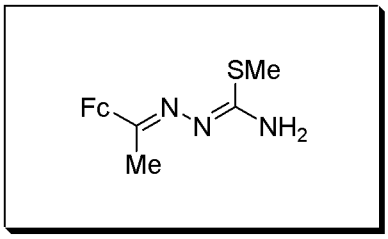
*6.2.1. (1Z)-1-Ferrocenil-metilidénamino-2-metilizotiourea (**3a**)*

narancssárga por; termelés: 821 mg, 2,73 mmol, 91 %; op.: 99 - 101 °C; számított: $C_{13}H_{15}FeN_3S$ (301.20) C 51.84, H 5.02, N 13,95 %; mért C 53.40,H 5.12, N 13.81 %



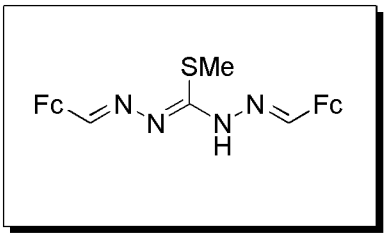
6.2.2. *(1Z)-1-Ferrocenil-etilidénamino-2-metilizotiourea (**3b**)*

narancssárga por; termelés: 803 mg, 2,55 mmol, 85 %; op.: 83 - 84 °C; számított: $C_{14}H_{17}FeN_3S$ (315.22) C 53.35, H 5.44, N 13.33 %; mért C 53.11, H 5.50, N 13.73 %



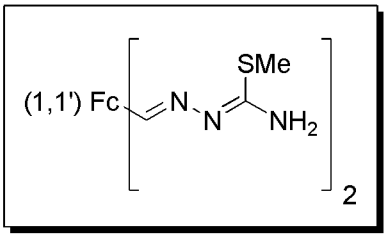
6.2.3. *1,3-bisz(ferocenil-metilidénamino)-2-metilizotiourea (**6**)*

sötét vörös por; termelés: 2,38 g, 4,65 mmol, 93 %; op.: 79 – 81 °C; számított: $C_{24}H_{24}Fe_2N_4S$ (512,24) C 56.28, H 4.72, N 10.94, S 6.26 %; mért: C 56.37, H 4.82, N 11.02, S 6.24 %



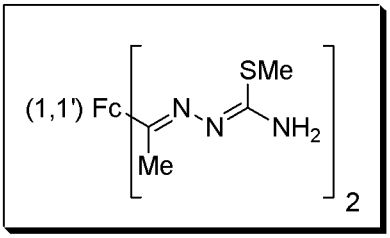
6.2.4. *(1,1'-Z,Z)-Bisz((ferrocenil-metilidénamino)-2-metilizotiourea) (**9a**)*

Sötét vörös por, termelés:761 mg, 1,83 mmol, 71 %; op.: 65 – 67 °C



6.2.5. *(1,1'-Z,Z)-Bisz((ferrocenil-etilidénamino)-2-metilizotiourea) (**9b**)*

Barna por, termelés: 619 mg, 1,39 mmol, 58 %; op.: 80 – 83 °C



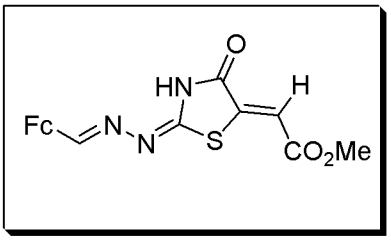
6.3. Általános leírás a DMAD-val történő ciklokondenzációs reakciókhoz

A megfelelő tiokarbamid intermedier vagy S-metil származékának (**2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5, 6**; 4 mmol) acetonitriles oldatához (50 ml) kevertetés közben, inert atmoszféra (Ar) alatt lassan dimetil-acetilén-dikarboxilátot adtam (5 mmol). A reakció hőmérsékletét 3 órára forráspontig (82°C) emeltem, majd az elegyet szárazra pároltam. A bepárolt nyers reakcióelegyet n-hexánnal kristályosítottam majd kiszűrtem. Az így kapott sötét narancs vagy bíbor port metilén-kloridban (30 ml) oldottam, majd vízzel extraháltam (2 x 30 ml). A szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 fölött szárítottam, végül bepároltam. A nyers termékelegyet szilikagélen kromatografáltam, eluensként n-hexán - etil-acetát, etil-acetát - metanol illetve kloroform (vagy metilén-klorid) – metanol rendszereket használtam a vékonyréteg kromatográfiás tapasztalatok és a termékelegy összetételének a függvényében.

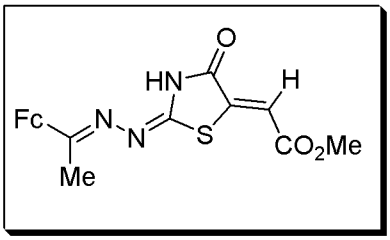
Megjegyzések: 1) Több kisérletben a reakcióidőt a fent leírt három óráról módosítottam (1 - 8 óra), ezekre az esetekre az **5.** fejezetben külön kitértem. 2) Az **5.4.** fejezetben bemutatott kísérleteket is fenti általános leírás alapján viteleztem ki, azzal a különbséggel, hogy DMAD-ból a leírt 1,2 ekvivalens helyett 2,2 ekvivalenst használtam, lévén a kiindulási anyagok bifunkciósak.)

*6.3.1. (2Z)-Metil 2-{(2Z)-2-[(E)-2-(ferrocenil-metilidén)hidrazono]-4-oxotiazol-idin-5ilidén}acetát (**10a**)*

vörös por; termelés: 1,223 g, 3,08 mmol, 77 % (reakcióidő: 1 óra); op.: 232-240 °C; számított: $C_{17}H_{15}FeN_3O_3S$ (397.23); C 51.40, H 3.81, N 10.58, S 8.07 %; mért C 51.41, H 4.01, N 10.12, S 7.96 %

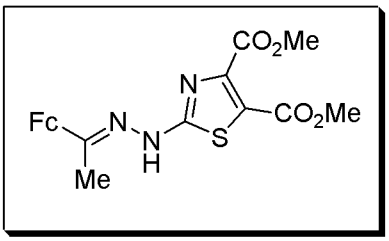


*6.3.2. (2Z)-Metil 2-{(2Z)-2-[(E)-2-(1-ferrocenil-metilidén)hidrazono]-4-oxotiazol-idin-5ilidén}acetát (**10b**)*



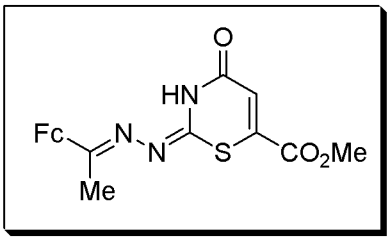
vörös por; termelés: 460 mg, 1,12 mmol, 28 % (reakcióidő: 1 óra), 872 mg, 2,12 mmol 53 % (reakcióidő: 3 óra); op.: 211-214 °C; számított: $C_{18}H_{17}FeN_3O_3S$ (411.27) C 52.57, H 4.17, N 10.22, S 7.80 %; mért: C 52.35, H 4.25, N 10.12 , S 7.95 %

*6.3.3. Dimetil-2-[(E)-2-(1-ferrocenil-etilidén)hidrazinil]tiazol-4,5-dikarboxilát (**11b**)*



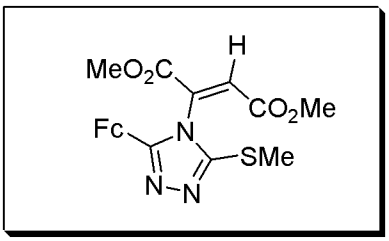
vörös por; termelés: 229 mg, 0,52 mmol, 13 % (reakcióidő: 1 óra), 176 mg, 0,40 mmol, 10 % (reakcióidő: 3 óra); op.: 182-184 °C; számított: $C_{19}H_{19}FeN_3O_4S$ (441.28) C 51.71, H 4.34, N 9.52, S 7.27 %; mért: C 51.93, H 4.46, N 9.71, S 7.16 %

*6.3.4. (2E)-Metil-2-[(2E)-2-(1-ferrocenil-etilidén)hidrazono]-3,4-dihidro-4-oxo-2H-1,3-tiazon-6-karboxilát (**12b**)*



vörös por; termelés: 740 mg, 4.51 mmol, 45 % (reakcióidő: 1 óra), 164 mg, 0,40 mmol, 10 % (reakcióidő: 3 óra); op.: 134-137 °C; számított: $C_{18}H_{17}FeN_3O_3S$ (411.27) C 52.57, H 4.17, N 10.22, S 7.80 %; mért: C 52.43, H 4.22, N 10.08, S 7.88 %

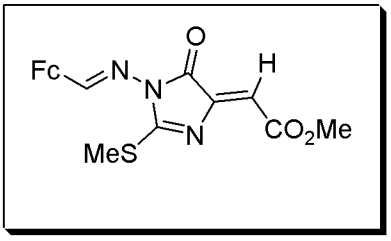
*6.3.5. Dimetil-2-[ferrocenil-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-4-il]fumarát (**22**)*



Bíbor por; termelés: 353 mg, 0,80 mmol, 20 %; op.: 127-129 °C; számított: $C_{19}H_{19}FeN_3O_4S$ (441.29) C 51.71 H 4.34 N 9.52, S 7.27 %; mért: C 51.57, H 4.38, N 9.42, S 7.32 %

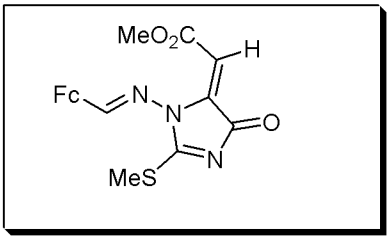
*6.3.6. (2Z)-Metil 2-[1-(ferrocenil-metilidénamido)-2-(metiltio)-5-oxo-1H-imidazol-4(5H)-ilidén]acetát (**23**)*

vörös por; termelés: 576 mg, 1,40 mmol, 35 %; op.: 122-124 °C; számított: $C_{18}H_{17}FeN_3O_3S$ (411.27) C 52.57, H 4.17, N 10.22, S 7.80 %; mért: C 52.61, H 4.10, N 10.04, S 7.82 %



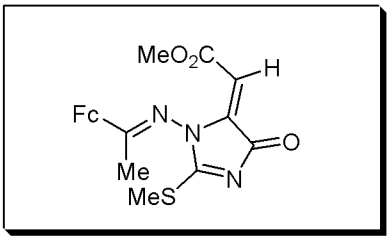
*6.3.7. (2E)-Metil [2-(1-ferrocenil-metilidénamino)-2-metiltio-4-oxo-1H-imidazol-5(4H)-ilidén]acetát (**24a**)*

vörös por; termelés: 247 mg, 0,60 mmol, 15 %; op.: 143-145 °C; számított: $C_{18}H_{17}FeN_3O_3S$ (411.27) C 52.57, H 4.17, N 10.22, S 7.80 %; mért: C 52.60, H 4.26, N 10.11, S 7.84 %



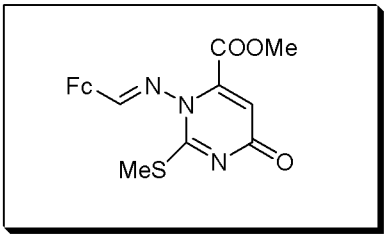
*6.3.8. (2E)-Metil [2-(1-ferrocenil-etilidénamino)-2-metiltio-4-oxo-1H-imidazol-5(4H)-ilidén]acetát (**24b**)*

vörös por; termelés: 306 mg, 0,72 mmol, 18 %; op.: 159-161 °C; számított: $C_{19}H_{19}FeN_3O_3S$ (425.29) C 53.66, H 4.50, N 9.88 , S 7.54 %; mért: C 53.52, H 4.68, N 9.96, S 7.48 %



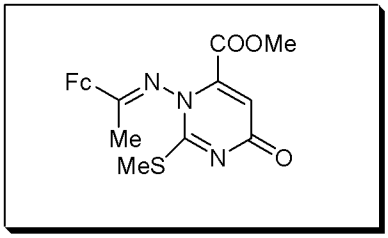
*6.3.9. Metil 3-(ferrocenil-metilidénamino)-3,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidin-4-karboxilát (**25a**)*

narancssárga por; termelés: 329 mg, 0.80 mmol, 20 %; op.: 132-135 °C; számított: $C_{18}H_{17}FeN_3O_3S$ (411.27) C 52.57, H 4.17, N 10.22, S 7.80 %; mért: C 55.72 H 4.38, N 10.62, S 7.90 %



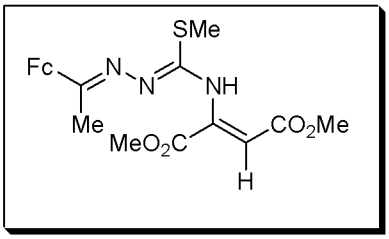
*6.3.10. Metil 3-(ferrocenil-etilidénamino)-3,6-dihidro-2-metiltio-6-oxopirimidin-4-carboxilát (**25b**)*

narancssárga por; termelés: 510 mg, 0,83 mmol, 30 %; op.: 112-116 °C; számított: $C_{19}H_{19}FeN_3O_3S$ (425.29) C 53.66, H 4.50, N 9.88, S 7.54 %; mért: C 53.75, H 4.54, N 9.85, S 7.59 %



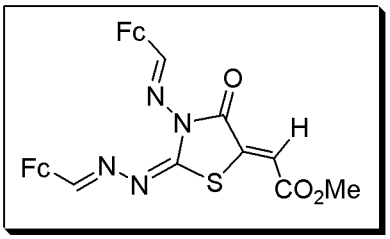
*6.3.11. Dimetil 2[(1Z)-(1-ferrocenil-etilidénamino)-2-metilizotioureido]fumarát (**21**)*

narancssárga por; termelés: 585 mg, 1,28 mmol, 32 %; op.: 138-140 °C; számított: $C_{20}H_{23}FeN_3O_4S$ (457.34) C 52.53, H 5.07, N 9.19, S 7.01 %; mért: C 53.58, H 5.18, N 9.27, S 6.96%



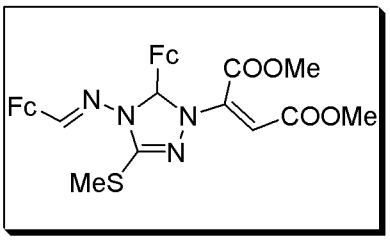
*6.3.12. Metil 2-(ferrocenlmetilidénhidrazono)-3-(ferrocenil-metilidénamino)-4-oxotiazolidin-5-ilidén)acetát (**19**)*

sötét narancssárga por; termelés: 535 mg, 0,88 mmol, 22 % (reakció idő: 1 óra), 1.677 g, 2,76 mmol, 69 % (reakció idő: 5 óra), 1.873 g, 3,08 mmol, 77 % (reakcióidő: 8 óra), op.: 188-191 °C (dekomp.); számított: $C_{28}H_{24}Fe_2N_4O_3S$ (608,29) C 55.29, H 3.98, N 9.21, S 5.27 %; mért: C 55.35, H 4.04, N 9.13, S 5.30 %



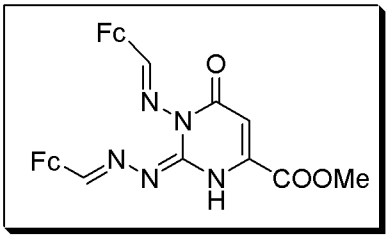
*6.3.13. Dimetil 2-(4-(ferrocenil-metilidéamino)-4,5-dihidro-3-(metiltio)-5-ferrocenil-1,2,4-triazol-1-il)maleát (**27**)*

narancssárga por; termelés: 550 mg, 0,84 mmol, 21%; op.: 96–98 °C; számított: $C_{30}H_{30}Fe_2N_4O_4S$ (654,36) C 55.07, H 4.62, N 8.56, S 4.90 %; mért: C 55.12, H 4.55, N 8.49, S 4.93 %



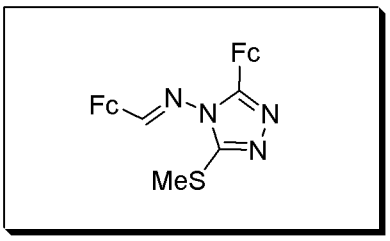
*6.3.14. metil 2-(ferrocenil-metilidénhidrazono)-1-(ferrocenil-metilidén-amino)-1,2,3,6-tetrahidro-6-oxopirimidin-4-carboxilát (**28**)*

narancssárga por; termelés: 1.465 g, 2,48 mmol, 62 %; op.: 110-112°C; számított: $C_{28}H_{25}Fe_2N_5O_3$ (591,22) C 56.88, H 4.26, N 11.85; mért: C 56.99, H 4.20, N 11.94 %



*6.3.15. 3-Metiltio-4-(ferrocenil-metilidénamino)-5-ferrocenil-4-H-1,2,4-triazol (**26**)*

narancssárga por, termelés: 1.102 g, 2,16 mmol, 54%; op.: 106-109°C számított: $C_{24}H_{22}Fe_2N_4S$ (510.21) C 56.50, H 4.35, N 10.98, S 6.28 %; mért: C 56.60, H 4.31, N 11.06, S 6.21 %



6.4. Általános leírás az oxidatív ciklizációs reakciókhoz

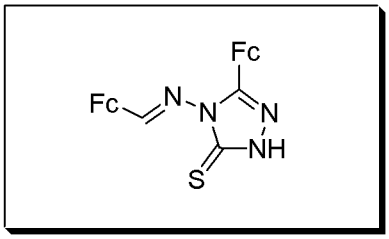
A) Nátrium-metoxid oldathoz (47 mg, 2,0 mol nátrium, 25 ml metanol) adtam kevertetés közben egymás után az **5** diferrocenil-metilidéntiokarbonohidrazidot (996 mg, 2,0 mmol) majd klórecetsavat (189 mg, 2,0 mmol). Az így keletkezett oldatot egy órán át forraltam, bepároltam, majd a bepárlási maradék metilén kloridos (100 ml) oldatát, 10% -os bikarbonát oldattal (30 ml) és azt követően vízzel (2 x 20 ml) mostam. A Na_2SO_4 -on szárított, szűrt és bepárolt nyersterméket kromatografáltam (szilikagél, n-hexán - etil-acetát 5:1). Mind a **31** tiadiazolt (első frakció), mind a **30** triazolt (második frakció) éteres kristályosítás után izoláltam.

Megjegyzés: A **5.5.** fejezetben részletezettek szerint a reakciót levegőn végeztem el először, majd argon atmoszféra alatt is megismételtem.

B) $FeCl_3.6H_2O$ (1,35 g, 5,0 mmol) etanolos oldatához (25 ml) adtam **5** diferrocenil-metilidéntiokarbonohidrazidot (996 mg, 2,0 mmol) és fél órát forraltam, majd 12 órát még szobahőmérsékleten kevertettem. Ezek után az elegyhez vizet (10 ml) adtam és a kivált sötét csapadékot kiszűrtem, vízzel mostam és vákuumban szárítottam. Az termékek tisztítása és elválasztása az A) pontban leírtak szerint történt, és fizikai valamit spektroszkópiai paramétereik megegyeztek a korábban izoláltakéval.

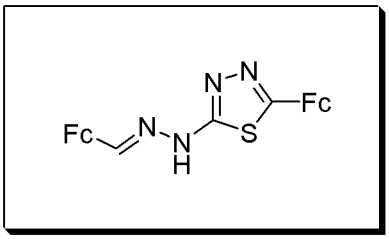
*6.4.1. 4-(ferrocenil-metilidénamino)-5-ferrocenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tion (**30**)*

narancssárga por; termelés: 89 mg, 0,18 mmol, 9 % ($ClCH_2$-COOH); 139 mg, 0,28 mmol, 14 % ($ClCH_2$-COOH, Ar); 268 mg, 0,54 mmol, 27 % ($FeCl_3$); 248 mg 0,50 mmol, 50 % (29 → 30 izomerizáció xilénben); op.: 235 – 238 °C; számított: $C_{23}H_{20}Fe_2N_4S$ (496.20) C 55.67, H 4.06, N 11.29, S 6.46 %; mért: C 55.77, H 4.15, N 11.35, S 6.56 %



*6.4.2. 2-ferrocenil-metilidén-1-(5-ferrocenil-1,3,4-tiadiazo-2-il)hidrazin (**29**)*

narancssárga por; termelés: 317 mg, 0,64 mmol, 34 % ($ClCH_2$-COOH); 396 mg, 0,80 mmol, 40 % ($ClCH_2$-COOH, Ar), 615 mg, 1,24 mmol, 62 % ($FeCl_3$); op.: 210 – 213 °C (dekomp.); számított: $C_{23}H_{20}Fe_2N_4S$ (496.20) C 55.67, H 4.06, N 11.29, S 6.46 %; mért: C 55.80, H 3.98, N 11.19, S 6.50 %



6.5. A 29 tiadiazol termikus izomerizációja

29 tiadiazolt (496 mg, 1,0 mmol) száraz, gázmentes xilénben (20 ml) szuszpendáltam, majd 5 órán át forraltam (139 °C) argon atmoszféra alatt. A bepárlás után kapott nyersterméket szilikagéllel töltött oszlopon tisztítottam (n-hexán - etil-acetát 5:1) és dietil-éterrel kristályosítottam. Az izolált termék minden szempontból azonosnak bizonyult **30** triazollal (*6.4.1.* fejezet).

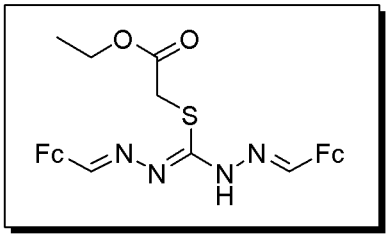
6.6. 5 S-alkilezése etil klóracetáttal

Etil klóracetát (735 mg, 6,0 mmol) acetonos (5 ml, vízmentes) oldatát csepegtettem öt perc alatt, 25°C -on az **5** diferrocenil-metilidéntiokarbonohidrazid (2,49 g, 5,0 mmol) és kálium-karbonát (345 mg, 2,5 mmol) kevertetett acetonos (75 ml, vízmentes) szuszpenziójához. Ezután a reakcióelegyet egy órán át 56°C -on

kevertettem tovább, majd szárazra pároltam. Az olajos bepárlási maradékot metilén-kloridban (50 ml) felvettem, majd az oldhatatlan szervetlen komponenseket kiszűrtem. Az anyalevet vízzel extraháltam (2 x 50 ml) a szerves fázist nátrium-szulfáton megszárítottam és ismét bepároltam. A maradékokat szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáltam (metilén-klorid - metanol 80:1), a terméket ciklohexánból kristályosítottam át.

*6.6.1. 1,3-bisz(ferrocenil-metilidénamino)-2-(etoxikarbonil)metilizotiourea (**31**)*

narancssárga por, termelés: 2,16 g, 3,70 mmol, 74 %; op.: 82 - 85 °C; számított: $C_{27}H_{28}Fe_2N_4O_2S$ (584.29): C, 55.50; H, 4.83; N, 9.59; S, 5.49 %; mért: C, 55.42; H, 4.93; N, 9.64; S, 5.43 %.

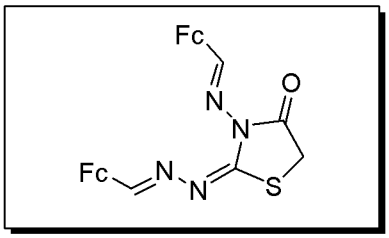


6.7. 31 katalitikus gyűrűzárása

A **31** intermedier (584 mg, 1,0 mmol) metilén-kloridos oldatához (10 ml) adtam a Takemoto katalizátort (15%), majd 40 °C -on, argon alatt kevertettem 5 órán át. A bepárlás után kapott nyersterméket kromatogafáltam (szilikagél, n-hexán - etil-acetát 5:1), majd a terméket ciklohexánból való átkristályosítás után izoláltam.

*6.7.1. 2-(2-ferrocenil-metilidénhidrazono)-3-(ferrocenil-metilidénamino)tiazolidin-4-on (**32**)*

narancssárga por, termelés: 484 mg, 0,90 mmol, 90 %; op.: 115 - 117 °C; számított: $C_{25}H_{22}Fe_2N_4OS$ (538.22): C, 55.79; H, 4.12; N, 10.41; S, 5.96 %; mért: C, 55.88; H,4.04; N, 10.51; S, 6.00 %.

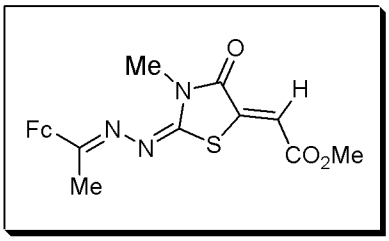


6.8. 10b és 12b fázistranszfer metilezése

Folyamatos kevertetés közben **10b** illetve **12b** (411 mg, 1,0 mmol) metilén-kloridos oldatához (25 ml) Bu_4NOH 1M -os metanolos oldatát (2,5 ml,

2,5 mmol), majd metil-jodidot (568 mg, 4,0 mmol) adtam inert atmoszféra alatt (Ar), szobahőmérsékleten. A fél óra alatt 25°C -on keletkező sötétvörös homogén oldatot bepároltam, majd kevés hideg etanollal kristályosítottam és szűrtem. A szilárd maradékot szilikagélen kromatografáltam, eluensként metilén-kloridot használtam. Mindkét esetben termékként **22** metil-tiazolont izoláltam, melyet kevés hideg etanollal kristályosítottam.

*6.8.1. (2Z)-Metil 2-{(2Z)-2-[(E)-2-(1-ferrocenil-etilidén)hidrazono]-3-metil 4-oxotiazolidin-5-ilidén}acetát (**18**)*

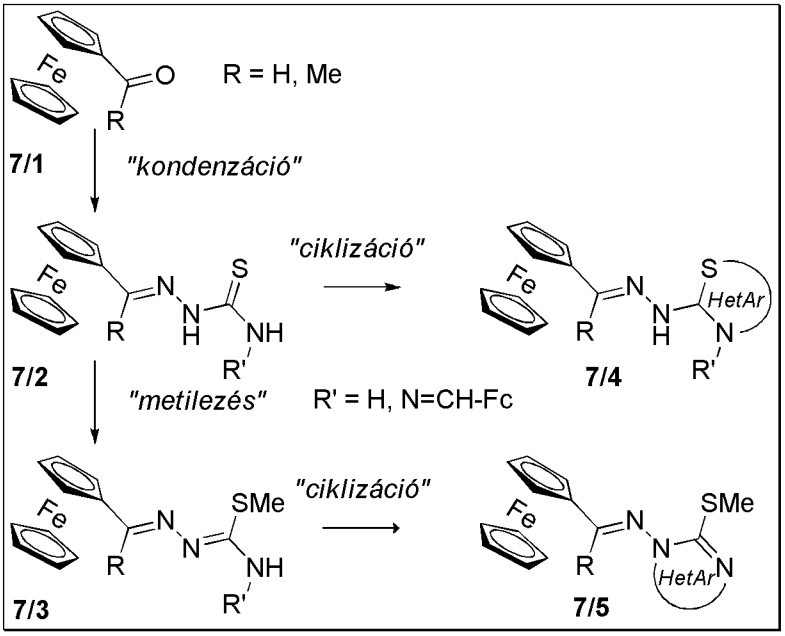


vörös por; termelés: 302 mg, 0,71 mmol, 71 %, (**10b** -ből) és 89 mg 0,21 mmol, 21 % (**12b** -ből); op.: 174 - 175 °C; számított: $C_{19}H_{19}FeN_3O_3S$ (425.28) C 53.66, H 4.50, N 9.88, S 7.54 %; mért: C 53.76, H 4.43, N 10.02, S 7.45 %

7. Összefoglalás

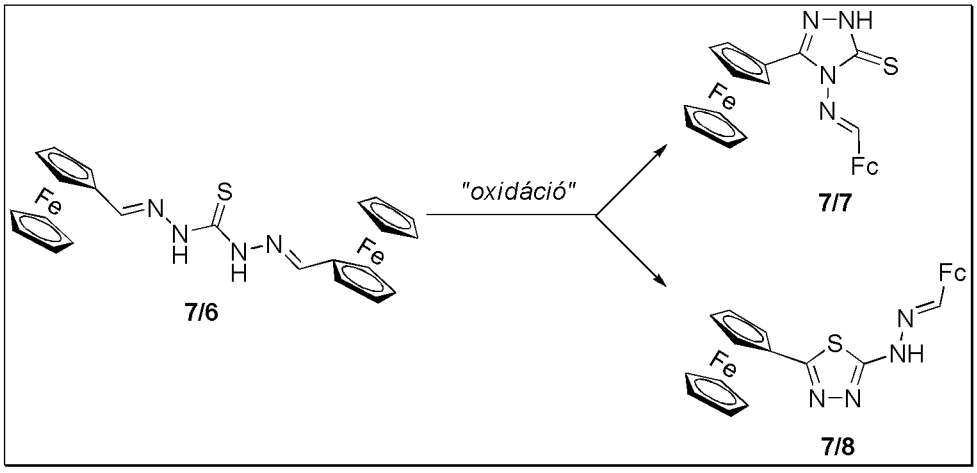
Doktori munkám során ferrocenil-alkilidén-amino és ferrocén-alkilidén-hidrazono csoporttal, csoportokkal szubsztituált, kéntartalmú azinok (tiazinon, pirimidon) és azolok (tiazol, tiazolon, triazol, imidazol, tiadiazol) szintézisének új és hatékony módszerét vizsgáltam. Munkám során huszonkilenc új vegyületet izoláltam és határoztam meg a szerkezetét.

Az elsőként tanulmányozott utakat a **7-1. ábra** mutatja be. A ferrocén prekurzorok megfelelő hidrazin származékkal történő kondenzációjával, majd az ezt követő metilezéssel olyan intermedierekhez jutottam (**7/1** és **7/2**), melyek ciklizációja dimetil-acetilén-dikarboxiláttal (DMAD) metiltio csoporttal szubsztituált, nitrogén-heterociklusokat (**7/4**), vagy kén-nitrogén-heterociklusokat (**7/5**) eredményezett, annak függvényében, hogy az intermedier metilezve volt-e vagy sem.



7-1. ábra
gyűrűzárások DMAD-val

További lehetőség a kívánt típusú vegyületek szintézisére a következő út (**7-2. ábra**). Egy bifunkciós hidrazinszármazék ($(NH_2NH)_2CS$) és a formil-ferrocén kondenzációjából izolált vegyület többféle oxidációs körülmény hatására is ciklizálódik.



7-2. ábra
oxidatív gyűrűzáródások

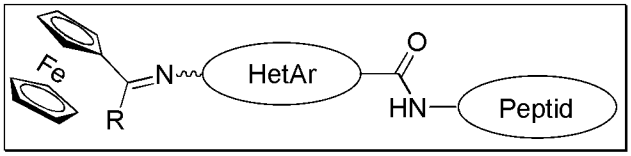
Az izolált vegyületek szekezetét egy- és kétdimenziós NMR technikák (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, DEPT, COSY, HMQC, HMBC és DIFFNOE), infravörös spektroszkópia, röntgen diffrakciós mérések, DFT számítások, valamint bizonyító erejű kémiai kísérletek segítségével meghatároztam. A reakciók lehetséges mechanizmusára, valamint az intermedierek (izolált és feltételezett egyaránt) szerkezetére javaslatot tettem.

Az izolált vegyületektől az anyagtudomány számára érdekes tulajdonságokat és potenciális biológiai aktivitást vártunk, s ígéretes alanyai lehetnek további kutatásoknak és kísérleteknek is.

8. Kitekintés

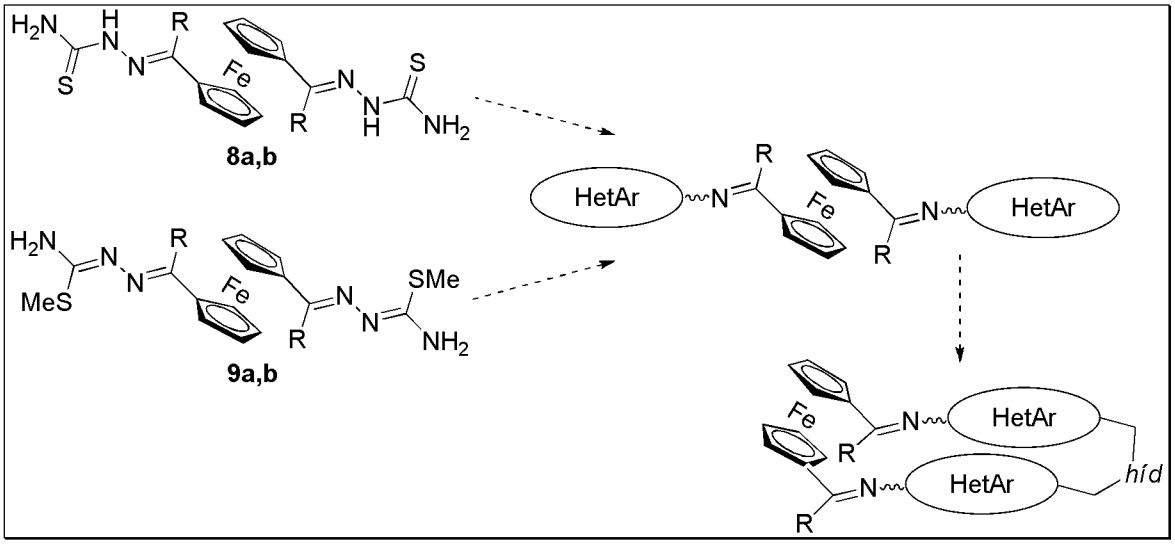
Az elvégzett kutatás és a nyert eredmények tükrében több lehetőség valamint új irányvonal kínálkozott, melynek alapjait jelen disszertáció képzi.

1) Már a munka megtervezésekor cél volt olyan ferrocén egységet, egységeket hordozó heterociklusok szintézise, melyek peptid hordozóra kapcsolva vizsgálhatók később célzott biológiai vizsgálatokban. Erre a célra talán a legkézenfekvőbb választás az egy karbometoxi csoportot hordozó vegyületek (**8-1. ábra**).



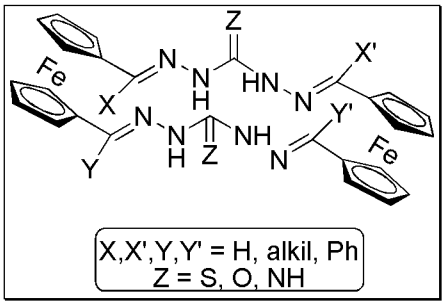
8-1. ábra

2) Próbareakciók szintjén kísérletet tettem a 1,1' diszubsztituált kulcsintermediereim ciklizációira, azonban ezek a reakciók eddig nem vezettek sikerre. A reakciókörülmények további optimalizálásával érdekes és újszerű ferrocénszármazékokat nyerhetünk, melyek többek között alkalmasak ferrocenofánok kialakítására (**8-2. ábra**).



8-2. ábra

3) További makrociklusos ferrocénszármazékok szintézisére kínálnak lehetőséget egy lépésben az 1,1' diszubsztituált prekurzorok és a szimmetrikus hidrazinszármazékok reakciói. Ezek a ferrocenofánok a hidrazinnal áthidalt és a 4. fejezetben (**4.17. ábra**) bemutatásra került analógjaikhoz hasonlóan érdekesek lehetnek mind molekuladinamikai kutatások alanyaiként, mind koordinációs kémiai viselkedésük szempontjából (**8-3. ábra**).



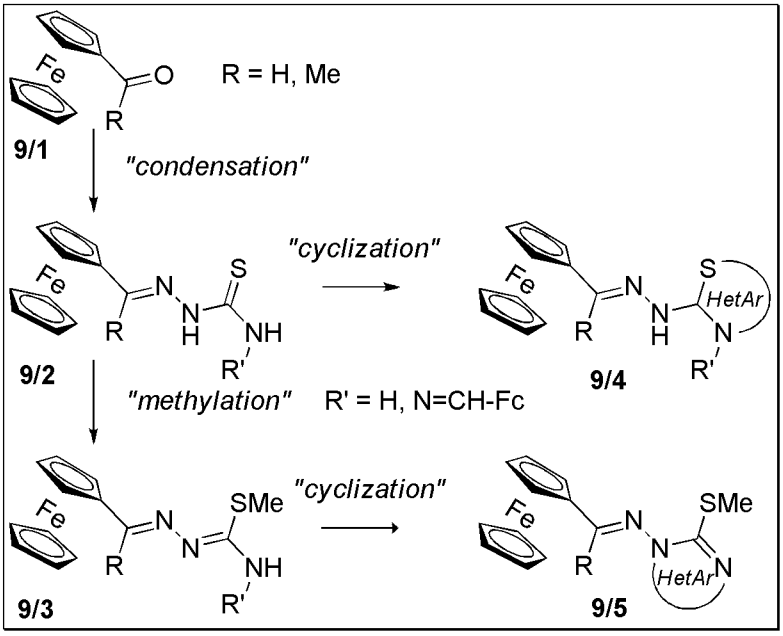
8-3. ábra

4) Az oxidatív ciklizációs reakciók tanulmányozását érdemes kiterjeszteni más szubsztrátokra is, így a konjugált rendszerekhez kapcsolódó ferrocén csoportok reaktivitásra gyakorolt hatásáról további információk nyerhetők.

9. Summary

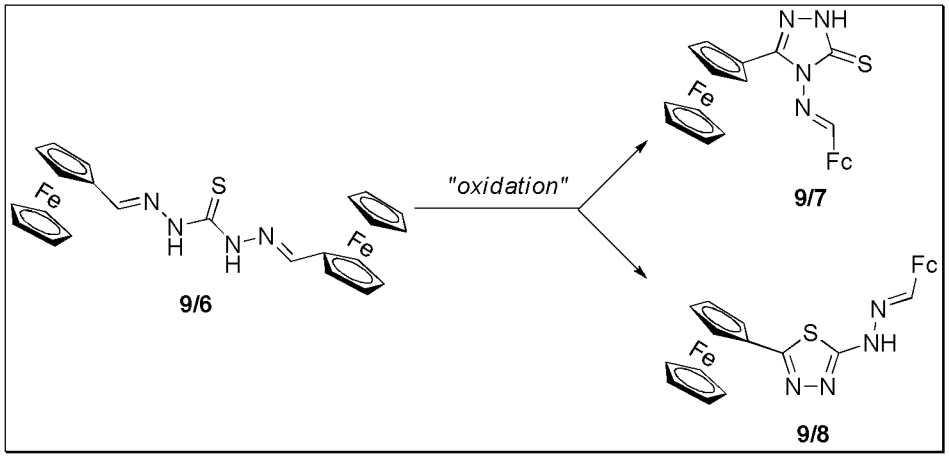
Dissertation above discusses facile synthetic routes to obtain ferrocenyl-alkylidene-amino and / or ferrocenyl-alkylidene-hydrazino substituted five or six membered nitrogen and sulfur containing azole and azine type ring systems such as thiazoles, thiazolones, triazoles, imidazolones, thiadiazoles, thiazinons and pyrimidones (alkylidene = methylidene, ethylidene) and their precursors. Altogether twenty-nine new compounds have been isolated and described.

The first investigated options of the synthesis of targeted compounds are shown below (**Scheme 9-1.**). Condensation of ferrocene precursors with hydrazine derivatives and subsequent methylation gave two types of key intermediates (**9/2** and **9/3**). Their cyclization with dimethyl acetylenedicarboxylate (DMAD) yielded heterocycles **9/5**, substituted with SMe moiety or heterocycles **9/4**, depends on the intermediate was respectively methylated or not.



Scheme 9-1.
DMAD mediated cyclizations

Another method to obtain the desired heterocycles is shown in **scheme 9-2.** Intermediate **9/6**, the condensation product of thio-carbonodihydrazide (a bifunctional hydrazine derivative) and formyl-ferrocene, underwent cyclization reactions with various oxidative agents to afford thiadiazole **9/7** and triazole-tion **9/8**.



Scheme 9-2.
oxidative cyclizations

The structures of the isolated compounds were determined by NMR (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N one and two dimensional techniques, DEPT, COSY, HMQC, HMBC and DIFFNOE measurements) and IR spectroscopy, X-ray diffraction, various DFT calculations and additional chemical experiments. Possible routes were suggested for the studied reaction mechanisms and the intermediates (both isolated and theoretical) of these pathways were discussed.

The obtained compounds are valuable subjects of further studies and experiments due to their interesting properties and potential biological activity.

10. Irodalomjegyzék

1. K. E. Domrowski, W. Baldwin, J. E. Sheats *J. Organomet. Chem.* **302** (1986) 281
2. T. J. Kealy, P. L. Pauson *Nature* **168** (1951) 1039
3. G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 2125
4. E. O. Fischer, W. Pfab; Z. *Naturforsch.* B7 (1952) 377
5. P. F. Eiland, R. Pepinsky *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 4971
6. J. D. Dunitz, L. E. Orgel; *Nature* **171** (1953) 121
7. G. Wilkinson, J. M. Birmingham; *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 342
8. L: Friedman, A. P. Irsa, G. Wilkinson *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 3689
9. J. Dunitz, L. Orgel, A. Rich Acta Crystallographica **9** (1956) 373
10. P. Laszlo, R. Hoffmann Angew. Chem. Int. Ed. **39** (2000) 123
11. F. A. Cotton *J. Org. Chem.* **637-639** (2001) 18
12. E. O. Fischer, R. Jira *J. Org. Chem.* **637-639** (2001) 7
13. I. Willner, E. Katz *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** (2000) 1180
14. E.I. Edwards, R. Epton, G. Man, *J. Organomet. Chem.* **107** (1976) 351
15. E.I. Edwards, R. Epton, G. Man, *J. Organomet. Chem.* **122** (1976) 49
16. E.I. Edwards, R. Epton, G. Man, *J. Organomet. Chem.* **168** (1976) 259
17. E.I. Edwards, R. Epton, G. Man, *J. Organomet. Chem.* **85** (1975) 23
18. R. P. Hanzlik, P. Soine, W. H. Soine *J. Med. Chem.* **22** (1979) 424
19. P.C. Kong, T. Theophanides; *Inorg. Chem.* **13** (1974) 1167
20. L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, J. Brocard. D. Camus, D. Dive *Parasitol. Res.* ***87*** (2001) 239
21. C. Biot, W. Daher, C. M. Cheikh, P. Melnyk, B. Pradines, N. Chavain, A Pellet, L. Fraisse, C. Jarry, J. Brocard, J Khalife, I. Forfar-Bares, D. Dive *J. Med. Chem.* **49** (2006) 4707
22. *WHO Weekly Epid Rec.* **72** (1997) 269 – 276 és 285 – 292
23. R. Tiggeman, M. V. Govidan *Experimenta* **37** (1981) 1066
24. B. Rosenberg; Cancer Chemoter. Rep. 59 (1975) 589
25. S. K. Aggarwal, R.W. Wagner, P.K. McAllister, B. Rosenberg; *Proc. Nal. Acad Sci.* **72** (1975) 928

26. S. Top, J. Tang, A. Vessieres, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen; *Chem. Commun* (1996) 955
27. S. Top, A. Vessieres, C Cabestaing, I. Laios, G. Leclercq, C. Povot, G. Jaouen; *J. Organomet. Chem.* **637-639** (2001) 500
28. S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché and G. Jaouen, *Chemistry, a European Journal* **9** (2003) 5223
29. G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq, M. J. McGlinchey, *Current Med. Chem.* **11** (2004) 2505
30. E. Hillard, A. Vessieres, L. Thouin, G. Jauen, C. Amatore; *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 285
31. V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, F. Hudecz, P. Sohár, *ChemMedChem* **1** (2006) 1119
32. Á. Abrán, A. Csámpai, P. Sohár, Zs. Böcskei, *Tetrahedron* **55** (1999) 5441
33. Á. Abrán, A. Csámpai, A. Kotschy, O. Barabás, P. Sohár, *J. Mol. Struct.* **569** (2001) 185
34. V. Kudar, V. Zsoldos-Mády, K. Simon, A. Csámpai, P. Sohár, *J. Organomet. Chem.* **690** (2005) 4018
35. T. Lovász, Gy. Túrós, L. Găină, A. Csámpai, D. Frigyes, Balázs Fábián, I. A. Silberg, P. Sohár, *J. Mol. Struct.* **751** (2005) 100
36. L. Găină, A. Csámpai, Gy. Túrós, T. Lovász, V. Zsoldos-Mády, I. A. Silberg, P. Sohár, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 4375
37. Gy.I. Túrós, A. Csámpai, M. Czugler, H. Wamhoff, P. Sohár, *J. Organomet. Chem.* **634** (2001) 122
38. Gy.I. Túrós, A. Csámpai, T. Lovász, A. Györfi, H. Wamhoff, P. Sohár, *Eur. J. Org. Chem.* (2002) 3801
39. A. Csámpai, Gy.I. Túrós, V. Kudar, K. Simon, H. Oeynhausen, H. Wamhoff, P. Sohár, *Eur. J. Org. Chem.* (2004) 717
40. A. Csámpai, Á. Abrán, V. Kudar, Gy.I. Túrós, H. Wamhoff, P. Sohár, *J. Organomet. Chem.* **690** (2005) 802.
41. P. Molina, A. Pastor, M. J. Vilaplana, M. Desamparados Velasco, M. C. Ramirez de Arellano *Organometallics* **16** (1997) 5836
42. P. Molina, A. Tarraga, J. L. López, J. C. Martinez *J. Organomet. Chem.* **584** (1999) 147

43. P. Sohár, A. Csámpai, Á. Abrán, Gy. Túrós, E. Vass, V. Kudar, K. Újszászy, B. Fábián, *Eur. J. Org. Chem.* (2005) 1659
44. L.I. Giannola, S. Palazzo, P. Agozzino, L. Lamartina, L. Ceraulo,J. Chem. Soc., *Perkin Trans. 1* **11** (1978) 1428
45. P. Nagy, A. Csámpai, D. Szabó, J. Varga, V. Harmat, F. Ruff, Á. Kucsman, J. *Chem. Soc. Perkin 1* **I.** (2001) 339
46. S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, J. Chem. Phys. **55** (1981) 117
47. J. B. Hendrickson, R. Rees, J. F. Templeton *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 107
48. J. W. Lown, J. C. N. Ma *Canadian J. Chem.* **45** (1967) 938
49. L. I. Giannola, S. Palazzo, P. Agozzino, L. Lamartina, L. Ceraulo *J. Chem. Soc., Perkin I.* **11** (1978) 1428
50. K. Wolinski, J. F. Hilton, and P. Pulay *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 8251
51. Gaussian: Gaussian 98 (Revision A.1), M. J. Frisch et al, Gaussian Inc., Pittsburgh PA, 1998
52. M.M. Heravi, N.B. Navabeh, H.O. Oskooie, R. Hekmatshoar, *J. Chem. Res.* **11** (2006) 722 (2006) 722
53. A. Shavali, A. Sayed, J. Sulfur Chem. 27(3), 2006, 233
54. T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem.* Soc. **125**, (2003), 12672
55. P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.* **136**, (1964), B864
56. W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, (1965), A1133
57. R. G. Parr and W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules* (Oxford Univ. Press, Oxford, 1989)
58. W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory;* Wiley: New York, 1986.
59. M. A. Badawy, S. A. Abdel-Hadi,Y. A. Ibrahim, *Liebigs Annal. Chem.* **4**, (1990), 393
60. F. D. Popp, E. B. Moynahan, *J. Med. Chem.* **13(5)**, (1970), 1020
61. H. Braunschweig, K. Radacki, D. Rais, F. Seeler, *Organometallics* **23** (2004) 5545
62. M. Scheibitz, M. Bolte, J.W. Bats, H.-W. Lerner, I. Nowik, R.H. Herber, A. Krapp, M. Lein, M.C. Holthausen, M. Wagner, *Chem. A Eur. J.* **11** (2004) 584
63. P. Sohár, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **Vol. 2**, (CRC Press, Florida, 1983) 22

64. P. Sohár, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **Vol. 2**, (CRC Press, Florida, 1983) 12

11. Függelék

1. táblázat: Az egy Fc egységet hordozó vegyületek ^{1}H NMR adatai [a,b] (500 MHz-en, kémiai eltolódások ppm-ben (δTMS = 0 ppm))

#	SCH_3 s (3H)	OCH_3 s (3H)	N=CR s (1H/3H) [c]	H-2',5' (2H) [d]	H-3',4' (2H) [d]	H-1''-5'' s (5H) [e]	C=CH s (1H)	NH_2 (2H)	NH (1H)
2a	-	-	7,86	4,69	4,38	4,17	-	7,56; 7,98	11,13
2b	-	-	2,18	4,78	4,35	4,16	-	7,64; 8,08	9,93
11b	-	3,86; 3,95	2,15	4,64	4,38	4,17	-	-	~ 9,15
10a	-	3,78	8,34	4,71	4,53	4,22	6,64	-	-
10b	-	3,76	2,28	4,72	4,46	4,18	6,61	-	-
18	3,38 [f]	3,83	2,40	4,81	4,54	4,25	6,77	-	-
12b	-	3,85	2,32	4,71	4,42	4,19	6,33	-	~ 9,6
3a	2,61	-	8,25	4,64	4,39	4,22	-	5,40	-
3b	2,50	-	2,33	4,67	4,33	4,17	-	5,25	-
22	2,80	3,82; 4,00	-	4,87	4,35	4,12	6,47	-	-
23	2,72	3,86	8,42	4,77	4,63	4,31	5,90	-	-
25a	2,57	3,89	8,37	7,82	4,69	4,42	6,50	-	-
25b	2,52	3,84	2,23	4,77; 4,83	4,59	4,35	6,50	-	-
24a	2,72	3,65	8,28	4,73	4,58	4,34	6,18	-	-
24b	2,70	3,51	2,30	4,66; 4,91	4,52; 4,54	4,31	8,07	-	-
21	2,56	3,77; 3,79	2,18	4,71	4,35	4,14	5,54	-	9,86

[a]: DMSO-d_6 -ban: **2a,b**, **10a,b**, **18**, **21**, **24a,b**, **25a,b**; $CDCl_3$ -ban: **3a,b** **11b**, **12b**, **22**, **23**
[b]: további mérések: HMQC (**10a,b**, **18**, **12b**, **21**, **22**, **23**, **25a,b**); HMBC (**2a,b**, **3a**, **11b**, **18**); DIFFNOE (**24a,b**, **25a,b**)
[c]: R = H; R = Me (**2b**, **3b**, **10b**, **11b**, **12b**, **24b**, **25b**)
[d]: szubsztituált Cp
[e]: szubsztituálatlan Cp
[f]: NMe csoport

2. táblázat: A két Fc egységet hordozó vegyületek ^{1}H NMR adatai [a,b,c] (500 MHz-en, kémiai eltolódások ppm-ben (δ_{TMS} = 0 ppm), csatolási állandók Hz-ben)

#	SCH_3 s (3H)	OCH_3 s (3H)	N=CH s (1H)[d]	N=CH s (1H)[e]	H- Cp',Cp'' (10H)[f]	H-2,5 (2H)[d]	H-3,4 (2H)[d]	H-2,5 (2H)[e]	H-3,4 (2H)[e]	NH s, br
5	-	-	-	8,17	4,25	4,72	4,45	-	-	10,99
19	-	3,89	8,43	8,75	4,37; 4,20	4,72	4,46	4,84	4,58	-
tr-20 [g]	-	3,83; 3,84	8,28	8,66	4,21; 4,23	4,61	4,37	4,63	4,40	-
c-20 [g]	-	3,80; 3,81	8,25	8,82	4,31; 4,20	4,81	4,38	4,67	4,43	-
6	2,30	-	8,14	8,06	4,21; 4,21[h]	4,79	4,43	4,54	4,38	10,50
26	2,78	-	-	8,45	4,15; 4,37	4,91	4,35	4,86	4,66	-
4	-	-	-	7,95	4,20	-	-	4,71	4,39	11,6[j]
28	-	3,82	8,33	9,23	4,31; 4,20	4,64	4,45	4,75	4,52	8,97
27 [g]	2,53	3,71; 3,98	-	7,26	4,15; 4,24	4,49	4,33	7,26	4,15	-
32	3,82[k]	-	8,62	8,32	4,34; 4,16	4,80	4,53	4,65	4,39	-
29	-	-	-	7,93	4,20; 4,24	4,81	4,47	4,63	4,44	12,00
30	-	-	-	9,32	4,41; 4,12	4,84	4,47	4,91	4,70	13,8
31	3,72[k]	4,10[i]	8,00	8,04	4,16; 4,19	4,74	4,40	4,52	7,36	10,57

[a]: DMSO-d_6 -ban: 4, **5**, **30**, **31**; $CDCl_3$ -ban: **6**, **19**, **20** (**c/tr**), **26**, **27**, **28**, **29**, **32**

[b]: további mérések: HMQC; HMBC; COSY (**tr-20**); DIFFNOE (**tr-20**, **c-20**, **27**)

[c]: további jelek: =CH, s (1H): 6.96 (19 5-ös szenén), 6.05 (**28**), 4.88 (oldallánc, **27**); H-5: 4.24, d, *J: 3.2* (**tr-20**), 4.59, d, *J: 7.7* (**c-20**), 6.09, s (**27**); H-4, d: 5.40 (**tr-20**), 5.01 (**c-20**), CH3 (t, **31**): 1.20 (*J: 7.2*).

[d]: Fc–CH=N–N=; **27** ill. **30** esetében a Fc a heterogyűrű sp^3 ill. sp^2 szenéhez kapcsolódik

[e]: Fc–CH=N–N(sp^3)

[f]: szubsztituálatlan Cp gyűrűk

[g]: királis vegyületek esetén szubszt. Cp gyűrű 2,5 ill. 3,4 pozíciói nem ekvivalensek: H-2,5: 4.65[d], 4.69[e] (**tr-20**), 4.65[d], 4.71[e] (**c-20**), 4.54d, 4.37[e] (**27**), H-3,4: 4.34[d], 4.22[e] (**27**).

[h]: átfedő jelek

[i]: OCH_2

[j]: 3H

[k]: CH_2

3. táblázat: Az egy Fc egységet hordozó vegyületek ^{13}C NMR adatai [a,b] (125 MHz-en, kémiai eltolódások ppm-ben (δ_{TMS} = 0 ppm))

#	SCH_3	CCH3	C=O (észter)	C=O (gyűrű)	C=CH	=C- (kvat.)	OCH3	N=CH vagy N=CCH_3	=C-S vagy C=S	C-1'	C-2',5'	C-3',4'	C-1"-5"
2a	-	-	-	-	-	-	-	144,2	177,8	79,8	68,5	70,9	69,8
2b	-	15,9	-	-	-	-	-	151,5	178,9	84,0	68,1	70,6	69,9
11b	-	14,8	161,5	163,7[d]	119,0[e]	148,2[f]	52,8	151,7	171,2	82,6	67,5	70,8	69,8
10a	-	-	166,9[g]	166,8[g]	114,7	144,1	53,3	160,9	157,9	78,5	69,3	72,0	70,1
10b	-	16,8	166,9[h]	166,9[h]	114,3	144,7	53,2	166,1	157,6	82,9	68,4	70,3	70,2
18	30,5[i]	16,7	166,8	165,3	115,1	143,1	53,3	167,5	156,8	82,7	68,5	71,4	70,2
12b	-	16,6	165,5	164	121,6	133,3	53,1	166,8	154,0	82,2	68,3	71,1	70,0
3a	13,2	-	-	-	-	-	-	155,2	160,3	79,9	68,5	70,6	69,6
3b	13,1	16,0	-	-	-	-	-	161,1	158,3	84,6	67,6	70,2	69,7
22	17	-	162,6	165,3[d]	111,2	140,6	52,7	164,6	156,4	74,1	68,4	70,1h	70,1[h]
23	15,2	-	164,9	170,5	105,4	138,6	53,0	168,2	181,0	75,2	69,7	73,0	70,4
25a	14,8	-	160,5	167,2	111,4	141,0	53,6	175,1	163,4	73,6	70,0	73,1	69,9
25b	14,9	18,4	160,7	167,8	111,4	141,6	53,8	187,1	163,1	78,4	69,0, 69,6	72,7	70,4
24a	15,5	-	164,8	174,2	103,3	136,4	52,6	169,1	185,0	75,2	69,2	72,6	70,2
24b	15,3	18,6	164,5	174,8	103,2	137,8	52,4	185,2	184,6	79,1	67,9; 70,3[h]	72,1; 72,5	70,3[h]
21	13,8	16,2	164,9	170,0[d]	99,1	147,0	52,2	164,0	154,5	83,3	68,1	70,7	69,8

[a]: DMSO-d_6 -ban: **2a,b**, **10a,b**, **18**, **25a,b**, **24a,b**, **21**; $CDCl_3$ -ban **11b**, **12b**, **3a,b**, **22**, **23**

[b]: egyéb mérések: DEPT (kivéve **2a**, **18**, **22**, **23**, **24a**, **21**), HMQC (**10a,b**, **18**, **12b**, **22**, **23**, **25a**, **24b**, **21**); HMBC (kivéve **2a,b**, **11**, **3a**)

[c]: A két OCH_3 csoportot hordozó vegyületek másik OCH_3 jelei: 53.3 (**11b**), 53.8 (**22**), 53.0 (**21**)

[d]: észter csoport, N-től ß helyzetben (**11b**, **21**, **22**)

[e,f]: tiazol gyűrű C-5/4 jelei

[g]: felcserélhető hozzárendelések

[h]: átfedő jelek

[i]: N-CH_3 csoport

4. táblázat: A két Fc egységet hordozó vegyületek ^{13}C NMR adatai [a,b,c] (125 MHz-en, kémiai eltolódások ppm-ben (δ_{TMS} = 0 ppm))

#	SCH_3	OCH_3	C-1-5 Cp[d,f]	C-1	C-2,5	C-3,4	C-1-5[e,f]	C-1	C-2,5	C-3,4	C-2	CH=N	CH=N	C=O / C=S
5	-	-	69,9	79,9	68,6	70,9	-	-	-	-	-	-	148,4	174,4
19	-	52,9	69,9[h]	77,9	69,3	71,7	70,7	75,4	69,9[h]	72,8	155,3	162,0	170,4	166,9
tr-20	-	53,5; 53,9	69,9[j]	79,4	68,7[k]	70,8[l]	69,7[j]	79,2	68,5[k]	70,7[l]	160,6	156,3	153,3	170,0; 170,0
c-20	-	53,1; 53,6	70,0[j]	79,3	68,4	70,7	69,7[j]	78,2	68,5	71,1	162,9	156,4	160,1	168,7; 169,0
6	13,2	-	69,8[h]	80,6	68,9	70,7	69,8[h]	80,7	67,7	70,4	-	154,3	143,0	-
26	15,8	-	70,0[j]	71,0	68,7	69,9	70,4[j]	75,5	69,7	72,9	153,2	-	168,4	-
4	-	-	-	-	-	-	69,7	81,0	68,2	70,5	-	-	146,9	-
28	-	52,4	70,3[j]	78,5	68,8	71,4	69,8[j]	77,6	69,0	72,0	148,0	159,4	162,1	165,2
27	13,6	51,7; 53,3	70,1[j]	86,3	68,1	68,4[h]	69,7[j]	79,6	67,4	70,4	75,0	-	140,6	164,4; 167,7
32	31,5[m]	-	70,6[j]	75,6	69,83	72,5	69,80[j]	78,5	69,0	71,2	158,9	170,4	160,0	168,1
29	-	-	70,7[j]	76,4	68,4	70,6	69,8[j]	80,2	67,9	70,8	183,6	-	145,9	-
30	-	-	71,0[ü]	70,1	68,7[n]	70,9[n]	70,3[j]	76,1	69,9[n]	73,1[n]	-	-	170,7	161,9
31	32,8[m]	61,5[o]	69,8[j]	80,4	68,0	70,9	69,76[j]	80,6	67,8	70,6	-	154,8	143,4	170,2

[a]: DMSO-d_6-ban: **4**, **5**, **30**, **31**; $CDCl_3$-ban: **6**, **19**, **tr-20**, **c-20**, **26**, **27**, **28**, **29**, **32**

[b]: további mérések: HMQC; $^1H,^{13}C$-HMBC (kivéve: **4**); $^1H,^{15}N$-HMBC (**19**, **tr-20**, **6**, **28**, **27**, **30**); DEPT (**tr-20**, **c-20**, **6**, **27**, **28**, **30**, **31**, **32**)

[c]: további jelek: =CH– (oldlláncban): 116.3 (**2**), 85.2 (**27**); C-5[p]: 141.6 (**19**), 43.6 (**tr-20**), 44.4 (**c-20**), 146.3 (**26**), 101.7 (**28**) 154.6 (**27**), 169.3 (**29**), 150.1 (**30**);
C=O (laktám): 161.5 (**19**), 157.1 (**28**); C-4[p]:67.2 (**tr-20**), 67.8 (**c-20**); –N=C(S vagy NH_2)–NH– csoport: 159.4 (**6**), 173.0 (**4**), 157.9 (**31**); C-6[p]: 138.5 (**28**); N–C= (kvat., oldallánc): 149.4 (**27**);

[d]: Fc–CH=N–N= csoport, Fc–C(sp^3): **27**; Fc–C(sp^2): **30**

[e]: Fc–CH=N–N(sp^3) csoport

[f]: szubsztituálatlan Cp gyűrű

[g]: észter; C=S (**5**, **30**); laktám (**32**)

[h]: átfedő jelek

i: királis vegyületek esetén szubszt. Cp gyűrű 2,5 ill. 3,4 poziciói nem ekvivalensek: C-2,5: 68.53 (**tr-20**), 68.8[d], 69.2[e] (**c-20**), 68.0d, 68.4[e,h] (**27**), C-3,4: 70.8[l] és 70.93[l] (**tr-20**), 70.78[d], 71.19[e]

[j,k,l]: felcserélhető hozzárendelések

[m]: SCH_2; [n]: széles; [o]: OCH_2; [p]: hetero gyűrűben

12. Köszönetnyilvánítás

Sokaknak tartozom őszinte köszönettel, amiért eljutottam idáig és az elmúlt néhány évben mindenben támogattak, segítettek és mellettem álltak.

Elsőként szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Sohár Pál professzor úrnak és Csámpai Antal docens úrnak. Megteremteték a lehetőséget, hogy még egyetemi hallgatóként egy TDK mumka keretein belül, megismerkedhessek a kutatócsoport munkájával és kapcsolódhassak is hozzá. Ezenkívül köszönöm, hogy megszerettették velem a preparatív szerves kémiát, valamint, hogy beható ismeretekre tehettem szert a hozzá kapcsolódó szerkezetkutatási módszerekben is.

Köszönöm továbbá Túrós György István doktornak, hogy precíz laborvezetőkent figyelmes és pontos munkára tanított és megmutatta a szintetikus kémiai munkavégzés sok értékes, apró fortélyát. Köszönöm továbbá Nagy Tibor Zsigmond doktornak, hogy laborunkban mindig baráti légkör uralkodott.

Köszönet illeti minden volt és jelenlegi kollégám. Az ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszékének, a kolozsvári BBTE Szerves Kémiai Tanszékének, valamint a Bio Blocks Kft. munkatársait, akikre mindig számíthattam és akik mindig elláttak szakmai és baráti segítségükkel, jótanácsaikkal.

Végül, de korántsem utolsó sorban köszönöm barátaimnak és családomnak a támogatást, hogy jóban, rosszban mellettem álltak és hogy mindig mindenben számíthattam rájuk.