DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI:

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

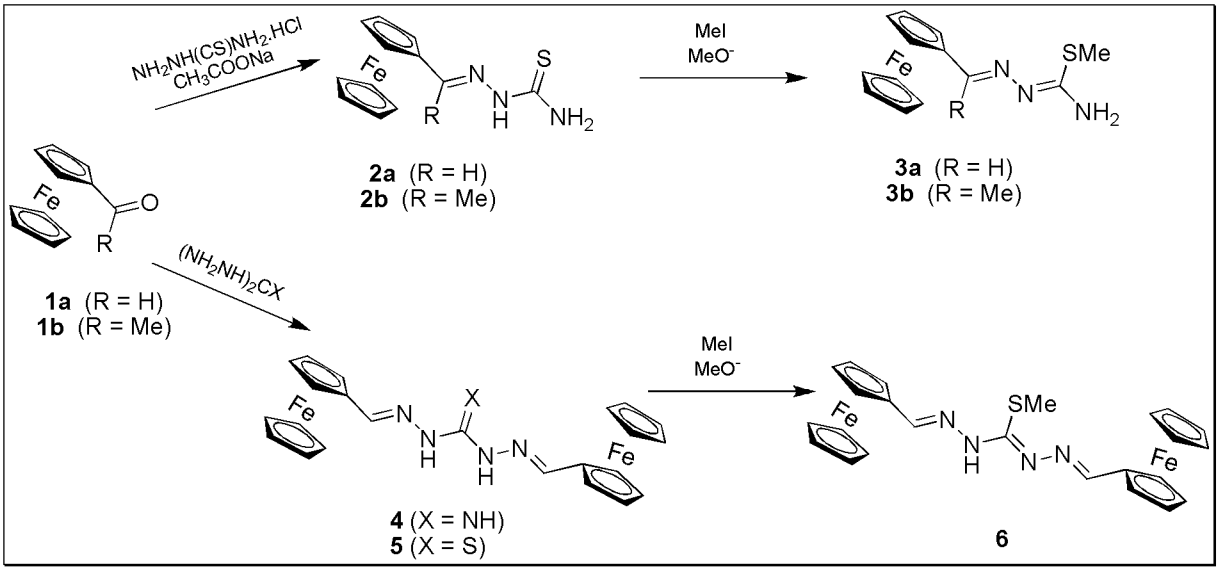
1. Célkitűzés

Célul tűztem ki olyan heterociklusos ferrocénszármazékok szintézisét, melyek könnyen továbbalakíthatók és könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból, intermedierekből egyszerű körülmények között előállíthatók. Így esett a választás 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 membrántranszport tulajdonságát a hordozó farmakológiai potenciáljával.

2. Eredmények

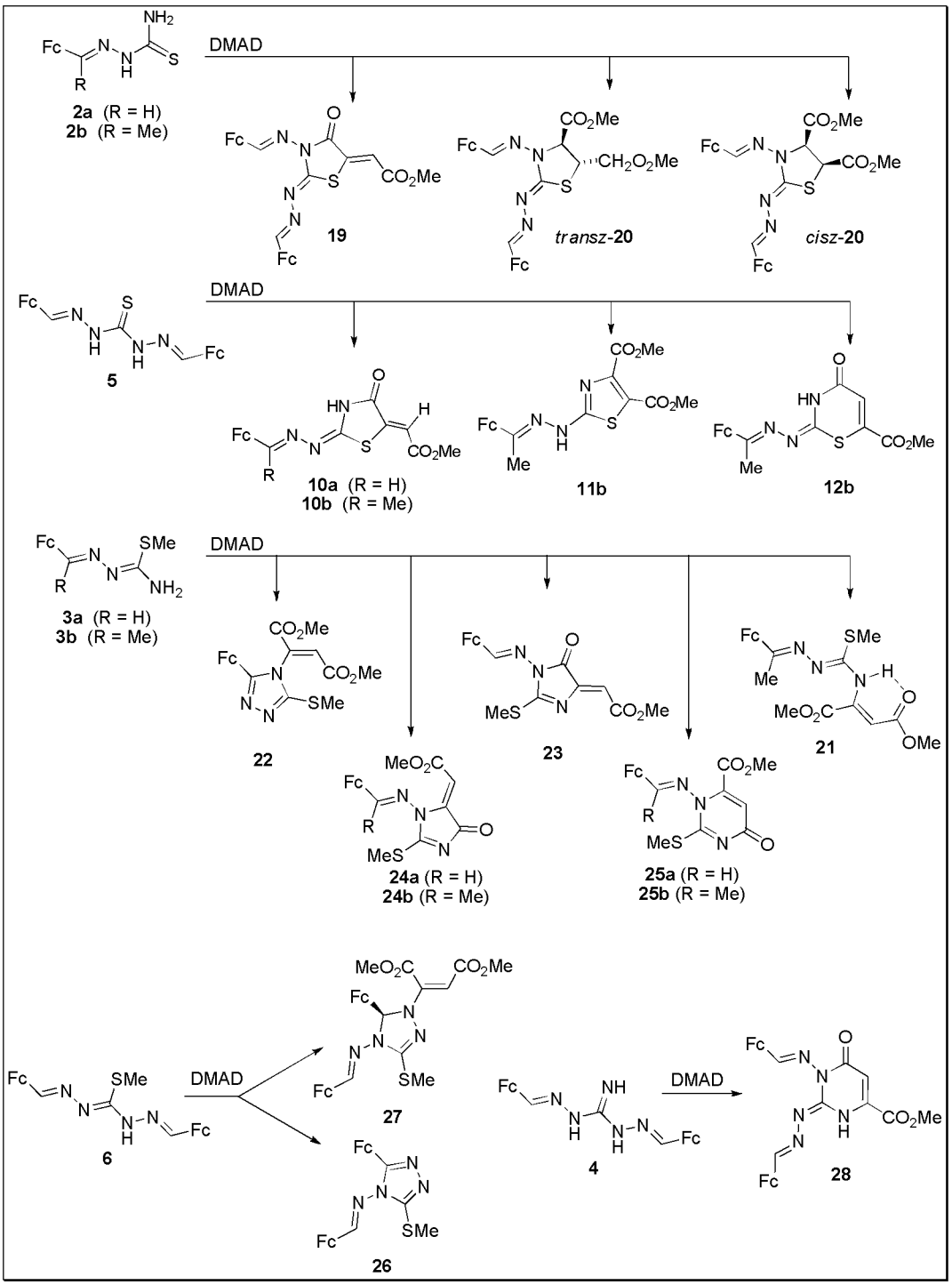
2.1. Bevezetés, kulcsintermedierek

Előállítottam a formil- és acetil-ferrocén tioszemikarbaziddal (**2a**, **2b**), illetve a formil ferrocén tiokarbono-dihidraziddal (**5**) és diamino-guanidinnel kondenzált (**4**) származékait, valamint ezek S-metilezett analógjait (**3a**, **3b**, **6**). Melyek ciklizációja dimetil-acetilén-dikarboxiláttal (DMAD) metiltio csoporttal szubsztituált, nitrogén-heterociklusokat, vagy kén-nitrogén-heterociklusokat eredményezett, annak függvényében, hogy az intermedier metilezve volt-e vagy sem. Tanulmányoztam továbbá az **5** szimmetrikus bisz-hidrazon oxidatív ciklizációs reakcióit.

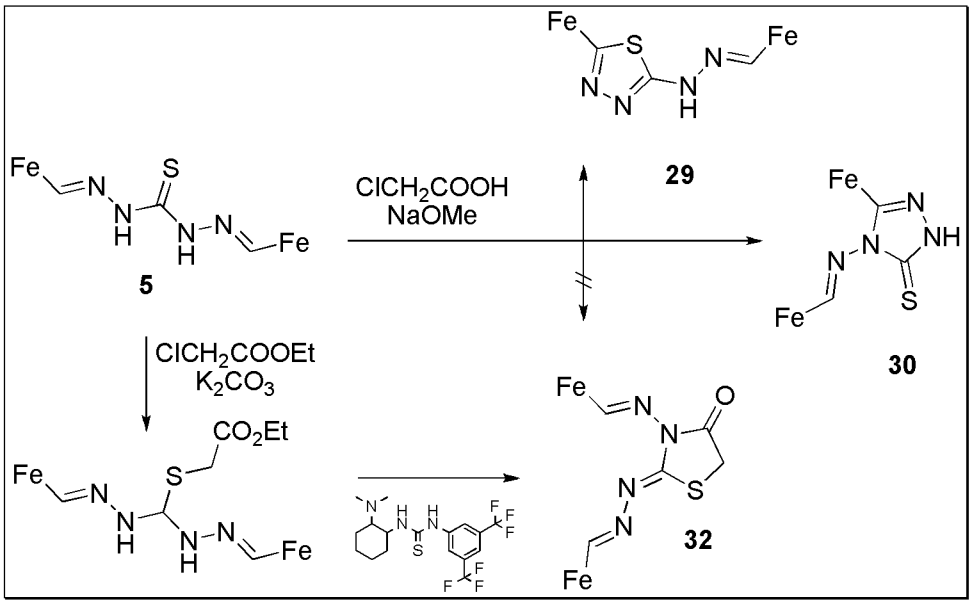


2.2. Ciklizációk DMAD-val és az oxidatív ciklizációk

1) Alábbi kulcsintermediereket (**2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **4**, **5**, **6**) DMAD-val forró acetonitrilben reagáltattam inert atmoszféra alatt. A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiával követtem. A keletkezett termékeket oszlopkromatográfiás elválastás után izoláltam.



2) A **32** tiazolidin szintézisének érdekében klórecetsavval kíséreltem meg **5** tiokarbodihidrazidot gyűrűvé zárni, S-alkilezést követő intramolekuláris acilezéssel, NaOMe bázis jelenlétében forró metanolban. A reakcióban a várt termék képrődése helyett azonban **29** tiadiazol és **30** triazol keletkezett.



3) Az oxidatív ciklizációs folyamatot többféle oxidálószer jelenlétében, különböző körülmények között is megismételetem, valamint a **32** tiazolidin szintézisét is megvalósítottam.

4) Az oxidatív ciklizáció és a termékek egymásba alakulásának mechanizmusát, a termékek relatív stabilitását, valamint a ferrocén csoportok átmeneti állapotokra gyakorolt stabilizáló hatását DFT számítások segítségével tanulmányoztam.

5) 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.

6) A reakciók lehetséges mechanizmusára, valamint az intermedierek (izolált és feltételezett egyaránt) szerkezetére javaslatot tettem.

3. Publikációs lista

1 B. Fábián, V. Kudar, A. Csámpai, T. Zs. Nagy, P. Sohár *J. Organomet. Chem.* **692** (2007) 5621

2 B. Fábián, A. Csámpai, T. Zs. Nagy, M. Czugler, P. Sohár *J. Organomet. Chem.* **694** (2009) 3732

3 B. Fábián, V. Kudar, A. Csámpai, P. Sohár *„Ferrocenil - tioszemikarbazon származékok változatos reakciói dimetil-acetilén-dikarboxiláttal" 2006, Balatonszemes – MTA Heterociklusos Munabizottsági Ülés (Szóbeli előadás)*