

## Alkonyi szerkezet-nyomozás. (Polihetrociklusok és ferrocén-vegyületek szintézise, szerkezet-felderítése és komplex nagyműszeres vizsgálata)\*

SOHÁR Pál, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja

ELTE TTK Kémiai Intézet, Általános és Szervetlen Kémiai Tanszék, MTA – ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport

Hat esztendeje, a levelező taggá választásom alkalmával tartott első székfoglaló összeállításakor sokkal nehezebb dolgom volt: akkor négy évtizedes kutatói pályafutásomról kellett beszámolnom. Ezúttal csak az azóta eltelt hat esztendőről kell számot adjak, azt igazolandó, hogy ez idő alatt is tovább folytattam az aktív kutatómunkát.

Korábban kizárólag a mások kezdeményezte kutatási témák közreműködőjeként a szerkezet-felderítés, illetve-igazolás volt a feladat, s csak az első székfoglalót követő években nyílt meg számomra annak lehetősége, hogy saját magam választotta és tervezte kémiai kutatást végezhessek. Ezért ez az előadás e két minőségben folytatott tevékenységem tekinti át.

### I. Együtműködés a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetével.

A szintetikus kollegák által előállított új vegyületek szerkezetigazolása számomra ma is épp oly vonzó feladat, mint pályafutásom elején és minden egyes eredetileg ismeretlen molekula szerkezetigazolása IR és NMR spektrumaik alapján egy-egy apró sikerélmény és a rejtvényfejtőkhöz hasonló örömet okoz. Az élet nagy ajándékának tekintem, hogy munkámban mind a mai napig nagyon sok örömet lelek, s a munka nem nyűg, hanem kedvtelés, intellektuális élvezet volt és maradt.

Együtműködő partnereim köre az évek múlásával ugyan egyre szűkült, sokan már nem aktívak, sajnos az elhunytak száma is egyre gyarapszik, a következő generációk képviselői pedig inkább saját korosztályukban keresnek kooperáló partnereket. A hazai műszerezettség is örömdetesen javult, s egyre kevesebben szorulnak rá jobban felszerelt intézmények segítségére, illetve az ott dolgozó szakemberek közreműködésére, de azért maradtak hűségese pályatársak, akik mindmáig ragaszkodnak az én részvételemhez kutatásaikban és a mai előadás első részében az ilyen közös munkákból szeretnék néhány érdekesebb momentumot felvillantani.

Legkiterjedtebb, közel 40 éve folyó együtműködésem a szegedi egyetemekkel, s elsősorban a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetével alakult ki, s annak korábbi és jelenlegi vezetőivel, *Bernáth Gábor* és *Fülöp Ferenc* professzorokkal, valamint munkatársaikkal, közöttük elsősorban *Stájer Géza* és néhai *Szabó János* professzorral, több tucat közös publikáció dokumentálja a közös munka eredményeit. *Bernáth* professzor jóval több, mint 100, *Fülöp* professzor is közel félszáz közös közlemény társszerzője, s különösen nagy öröm számomra, hogy a mai tudományos osztályülés másik előadója, levelező taggá választása alkalmából, *Fülöp* professzor.

Az elmúlt hat év legtöbb eredményt, 14 közös publikációt termő együtműködését *Stájer* professzorral folytattuk. A megszabott időkerethez alkalmazkodva ezen eredmények néhány említést érdemlőnek tűnő részletét szeretném bemutatni a mai előadásban.

*Stájer* professzor két bifunkciós vegyület reakciójával oligoheterociklusokat állított elő, amikor több, elvileg esetenként akár több-tucat különböző szerkezetű új vegyület, többségében izomer keletkezésére van lehetőség. A szerkezet-felderítés során legtöbbször az alábbi kérdésekre kell válaszolni, illetve az alábbi feladatokat megoldani:

- *Mindkét reagens részt vett-e a reakcióban, s ha igen, milyen arányban?*
- *Mindkét kiinduló vegyület mindkét funkciós csoportja részt vett-e a reakcióban?*
- *Képződtek-e konstitúciós izomerek?*
- *Lejátszódott-e cisz → transz izomerizáció? (A gyűrűanelláció tisztázása)*
- *Diasztereomerek megkülönböztetése (szubsztituensek relatív térállása)*
- *Konformáció-analízis*

A fentiek tisztázására leggyakrabban alkalmazható spektroszkópiai módszerek, mérés technikák:

Az első három kérdésre rendszerint már a rutin spektrumadatokból (IR, H- és C-NMR, tömegspektrum) és az u. n. HMBC-mérésekből választ kaphatunk. Utóbbi kétdimenziós módszer (*heteronuclear multi bond correlation*) az atomok kapcsolódási sorrendjéről, a molekulaváz *topológiájáról* ad felvilágosítást, jelezve, hogy egy adott hidrogén mely szénatomokkal kapcsolódik három kötélen át.

A vizsgált molekulák tér- (háromdimenziós) szerkezetére

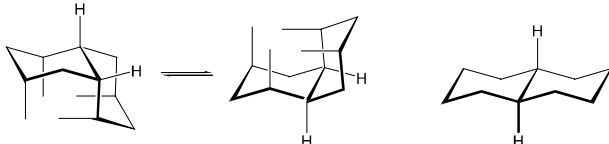
- a hidrogének multipllettjeinek szerkezetéből (a csatolási állandók nagyságából);
- a H- és C-NMR vonalak kémiai eltolódásából;
- az egyes funkciós-csoportok kölcsönös térbeli (pl. *diaxiális*, *S-cisz* vagy *-transz*, egymáshoz közeli, stb.) helyzetéből;
- és egymásközi kölcsönhatásból (a molekulákban esetleg fellépő térgátlásokból) következtethetünk.

E spektrumadatok meghatározásához szükséges a jelek biztos hozzárendelése, s ehhez a tapasztalat mellett elsősorban a 2D-COSY és 2D-HSC (homo- és heteronukleáris korrelációk) mérésekből, a C-NMR vonalakhoz tartozó szén-atomok rendűségéről pedig a DEPT (*distortionless enhancement of polarization transfer*) spektrumokból tájékozódhatunk.

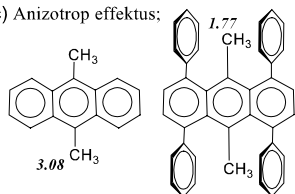
\* A 2007. szeptember 18.-án elhangzott székfoglaló előadás nyomán

A jel-hozzárendelések birtokában felismerhetők azok a tapasztalati jelenségek (így pl. a H-NMR-beli *anizotrop*, vagy a C-NMR spektrumokban jelentkező *téreffektusok*), amelyek eligazítanak bennünket a térszerkezetet illetően. A funkciós-csoportok kölcsönös térbeli elhelyezkedéséről a DIFFNOE (*differential nuclear Overhauser effect*) mérések adnak kvalitatív és kvantitatív információt. A molekulák flexibilitásának tanulmányozására (konformáció-analízis) a DNMR-technika (dinamikus NMR, hőmérséklet-függő vizsgálatok) a legalkalmasabb módszer.

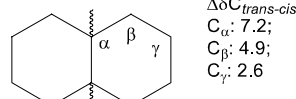
a),  $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$ ; b) Karplus reláció [ $^3J(H_{ax,ax}) \gg ^3J(H_{eq,ax}) \sim ^3J(H_{eq,eq})$ ];



c) Anizotrop effektus;



d) Téreffektus



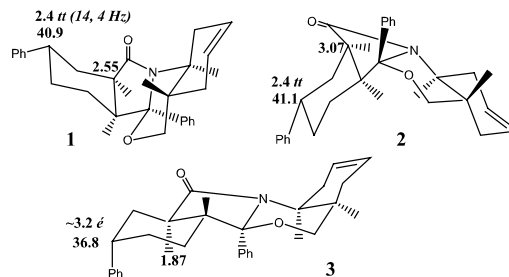
**1. Ábra.** A szerkezetfelderítésben alkalmazható legfontosabb tapasztalati NMR-szabályok.

A legfontosabb, leggyakrabban alkalmazható tapasztalati szabályok a szerkezet-felderítésben (1. ábra) a ciklohexán-vegyületek és hetero-analógjaik körében érvényes u. n.

- Karplus-reláció (a vicinális *diaxiális* csatolások jóval nagyobbak, mint a megfelelő *diekvatoriális* és *ekvatoriális-axiális* kölcsönhatások) és a
- $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$  viszony (az *ekvatoriális* hidrogének kémiai eltolódása nagyobb, mint az analóg *axiálisaké*), továbbá a már említett
- anizotrop (az aromás delokalizált  $\pi$ -elektron-rendszerek „árnyékoló”, kémiai eltolódást csökkentő hatása a delokalizáció síkjára merőleges irányban elhelyezkedő hidrogénekre) és
- téreffektusok (az egymásra térbeli gátlást kifejtő csoportokat hordozó szénatomok rendhagyóan kicsiny kémiai eltolódása).

### I.1. Választás hasonló szerkezetek között: Diasztereomerek megkülönböztetése. Izoidolon-kondenzált tri-, tetra- és pentaciklusos heterovegyületek szerkezet-felderítése.<sup>1,2</sup>

Stájer és munkatársai *diendo*- és *diexo*-norbornánok, illetve norbornének, valamint *cisz*- és *transz*-ciklohexánok és ciklohexének 1,3-amino-alkohol származékait különböző helyzetben fenil-helyettesített 2-benzoil-ciklohexán-karbonsavakkal reagáltatva új izoidol- és izoidolon-kondenzált 3-5 gyűrűs heterociklusokat állítottak elő (2. ábra), s ezek spektroszkópiai szerkezetigazolását végeztük el. Az ezzel összefüggő eredmények közül egy esetet szeretnék kiemelni, amidón három diasztereomer tetra-heterociklus (**1** – **3**) keveréke keletkezett, s szétválasztásuk után tisztáztuk szerkezetüket.



**2. Ábra.** Diasztereomerek megkülönböztetése.

A szerkezetigazoláshoz a Karplus relációt, az anizotrop- és téreffektust hívtuk segítségül. Ezek felhasználásának bemutatására egy-egy példát választottam ki.

A terminális ciklohexánhoz kapcsolódó fenil-helyettesítő térállása (s ezzel a fenil-szubsztituált szénatom konfigurációja) a Karplus reláció és a téreffektus alapján bizonyítható.

Az **1** és **2** izomerekben a fenilcsoport *ekvatoriális* és az *axiális* geminális hidrogén két-két szomszédal *diaxiális*, illetve *diekvatoriális* kölcsönhatásba lép. Jele ezért kettős tripllett két nagy (~14 Hz) és két kisebb (~4 Hz) csatolási állandónak megfelelően. Ugyanakkor a **3** diasztereomer geminális hidrogénje jóval kisebb mértékben felhasadt, ezért egybeolvadt jelet ad ( $\Delta\nu \approx 10$  Hz). Ez utóbbi jel nagyobb eltolódású (~3.2 ppm), mint **1** és **2** spektrumában (ahol ~2.4 ppm), a  $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$  szabállyal összhangban. Az *axiális* fenilcsoport **3** izomernél térgátlásban van az 1,3-helyzetű *axiális* hidrogénekkel, s az ezért fellépő téreffektus a fenil-szubsztituált szénatom kisebb eltolódásában mutatkozik meg: amíg **1** és **2** esetén az eltolódás ~41 ppm, addig **3** vegyületre ~37 ppm mérhető.

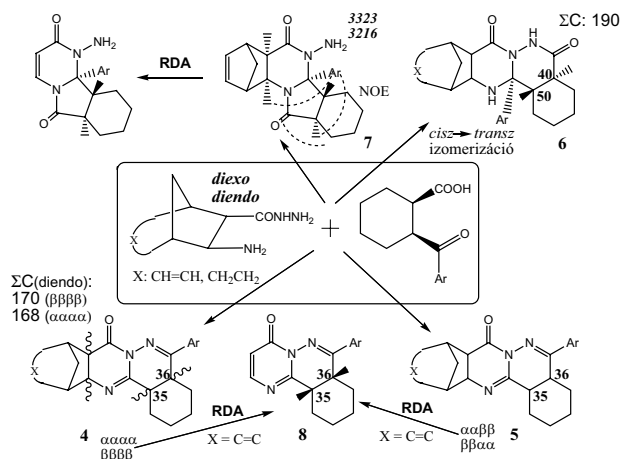
A karbonillal szomszédos anellációs hidrogén az **1** és **2** diasztereomerekben jóval nagyobb eltolódású (2.55 és 3.07 ppm), mint **3** esetén (1.87 ppm) az *ekvatoriális* állás ( $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$ ) és a **3**-nál fellépő azonos irányú különbséget okozó anizotrop effektus következtében. Az utóbbi effektus okozza az **1** és **2** közötti nagy eltolódásbeli eltérést is: **1** molekulában az anellációs H a közeli fenilgyűrű síkja fölött helyezkedik el, s ezért kisebb az eltolódás, mint **2** spektrumában.

### I.2. Variációk azonos számú azonos elemekre: Konstitúciós izomerek megkülönböztetése. Penta-heterociklusok, pl. pirimidoizoidol- és pirimidofalazin-vázrészletet tartalmazó vegyületek előállítása és szerkezetbizonyítása.<sup>3,4</sup>

A 2-amino-bicikloheptan/en-karbonsav-hidrazidok ciklizációja gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal változatos penta-heterociklusokhoz, közöttük diasztereomerekhez vezet (3. ábra). Előfordult, hogy négy termék keletkezett egymás mellett, s a következőkben erre szeretnék egy példát bemutatni. A reakció esetenként a kiinduló vegyületek konfigurációjának megváltozásával jár. A 2-amino-*diexo* és *diendo*-norbornán/en karbonsav-hidrazidok gyűrűzárása 2-aroil-*cisz*-ciklohexán-karbonsavval pl. a **4** – **7** molekulákat eredményezi.

A **4** és **5** típusú diasztereomerek abban különböznek egymástól, hogy a hetero-biciklusos és a csatlakozó

telített terminális részletek közötti anellációs hidrogének vagy valamennyien a váz azonos ( $\alpha\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta\beta$ ) vagy páronként ellenkező oldalán vannak ( $\alpha\alpha\beta$ ,  $\beta\beta\alpha$ ). Ennek bizonyítékként a norbornén-származékok mindkét diasztereomerjéből az előbbi részlet kihasadásával, az u. n. rDA reakcióval (erre a következőkben még visszatérek) ugyanaz a triciklus (**8**) keletkezik. Ez egyben jelzi, hogy a ciklohexán eredeti *cisz*-anellációja ezekben a termékekben nem változott meg.



3. Ábra. A *dien*do- és *diexo*-2-amino-norbornán/én-karbonsavhidrazidokból a *cisz*-2-toluilciklohexánkarbonsavval képződő konstitúciós izomerek és rDA-termékeik.

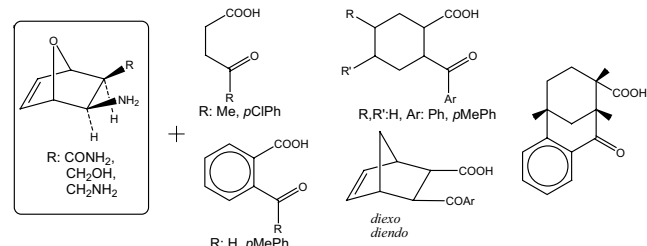
Amíg a **4** és **5** izomerekben egy, a **6** és **7** vegyületekben két oxo-csoport fordul elő, tehát utóbbi kettő az előző kettő konstitúciós izomerje. Ezt **6** és **7** karbonilokra jellemző két, nagy eltolódású vonala jelzi (*diexo*-norbornén, Ar: toliil: 166 és 177, ill. 172 és 176 ppm-nél). A **4** és **5** C-NMR spektrumában csak egy vonal található a megfelelő eltolódástartományban (166 ppm-nél). A **6** és **7** molekulákban a ciklohexán *transz*-anellált, tehát ezeknél a gyűrűzárás konfigurációváltozással járt. Ezt a ciklohexán-gyűrű anellációs szénatomjainak látványos eltolódás-növekedése bizonyítja (~ 40 és ~ 50 ppm-nél van a két vonal, míg **4** és **5** esetében 35 és 36 ppm körül), a sztérikusan zsúfoltabb *cisz*-anellált gyűrűben fellépő téreffektus következtében. A ciklohexán-szenek össz-eltolódása is jóval nagyobb **6** és **7** esetén (pl. **4** két diasztereomerjénél  $\Sigma C$ : ~179 ppm, míg **6** spektrumából 190 ppm adódik erre az értékre), s ez az anelláció-változás újabb alátámasztása. [v. ö. 5a]

A **7** molekula N-amin szerkezetét a primer aminos csoportokra jellemző éles IR sáv-pár (3323 és 3216  $\text{cm}^{-1}$ -nél) és a savanyú NH-hidrogének 2H-intenzitású H-NMR jele igazolja. (A **4** és **5** típusú vegyületeknek ilyen jele nincs, **6** spektrumában az NH-jel 1H-intenzitású.) Az Ar-csoport térállását DIFFNOE-mérések bizonyítottuk.

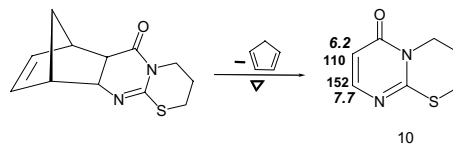
### I.3. Hasadásos (rDA) reakciók. 2-amino-hidroxi-metil-, ill. amino-metil-oxanorbornének és az analóg karboxamidok reakciója 3-oxo-karbonsavakkal. Új heterociklusok, közöttük oxanorbornén-kondenzált izoindolonok, pirrolo-pirimidindionok, pirimidizoindolonok, kondenzált oxazinok és kinazonok szintézise és szerkezet-felderítése.<sup>6-8</sup>

A **9** típusú oxanorbornének – oxigén-áthidalt *diexo*-2-amino-1-hidroxi-metil-, 1-amino-metil és 1-karboxamidok

származékok ciklizációja nyílt-láncú és egy-, két-, ill. 3-gyűrűs telített, telítetlen vagy részben telített 3-oxo-karbonsavakkal (4. ábra) igen sok és sokféle új heterovegyület előállítását teszi lehetővé. A norbornén-kondenzált heterovegyületekkel kapcsolatban már érintettem, hogy ezekből, egyszerű melegítéssel, ciklopentadién kihasadásával (u. n. retro-Diels-Alder reakcióval, v. ö. pl. [9]) két szomszédos szénatomon szubsztituátlan heterogyűrűs vegyületek nyerhetők (5. ábra), közöttük olyanok is, amelyek más úton csak nehezen vagy egyáltalán nem kaphatók meg.



4. Ábra. A 2-amino-1-aminometil-, -1-hidroxi-metil- és 1-karboxamid-oxanorbornének reakciója nyíltláncú, telített, részben telített és telítetlen mono-, di- és triciklusos 3-oxokarbonsavakkal.



5. Ábra. A retro-Diels-Alder reakció és az enon-szénatomok H- és C-NMR eltolódásai.

Az oxanorbornénekből furán hasad ki enon-típusú vegyületek keletkezése közben.

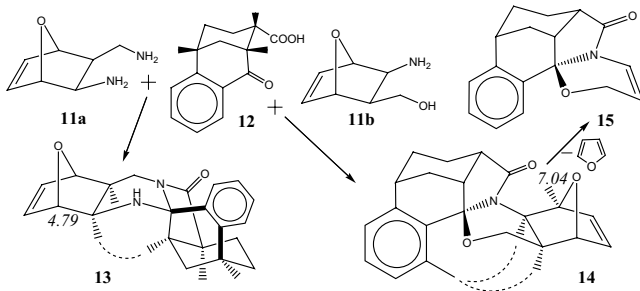
Az enon-funkció jelenléte könnyen és biztosan kimutatható a kulcsinformációkat nyújtó H- és C-NMR spektrum alapján.<sup>5b</sup> Erre a csoportra igen erős kötés-polarizáció jellemző, amelynek következtében az oxigéneken parciális negatív, a  $\beta$ -szénatomon parciális pozitív töltés alakul ki. Az elektronsűrűség-csökkenés a  $\beta$ -szén és  $\beta$ -H-atomok látványos kémiai eltolódás-növekedésével jár (Az 5. ábrán látható **10** rDA-termék  $\alpha$ - és  $\beta$ -helyzetű H és C atomjainak kémiai eltolódása pl. 6.2 és 7.7 ppm, illetőleg 110 és 152 ppm.)

E témakörből a 2-amino-1-aminometil- (**11a**), illetve -1-hidroxi-metil-*diexo*-oxanorbornén (**11b**) és a **12** triciklusos oxo-karbonsav **13** és **14** heptaciklusokat adó ciklizációját említettem meg. A termékek közül **13** nem ad rDA reakciót, míg **14** vegyületből a **15** pentaciklus keletkezik (6. ábra). Ennek magyarázata, hogy a **14** molekulában az elhasadó C–C kötés egyik szénatomjához az elektronegatív amid-N kapcsolódik, s ez elősegíti a hasadást. A **13** vegyületben viszont a bázikus NH csoport van a savanyú amid-N helyén, ami akadályozza a furán-kihasadást.

A szerkezetigazolás részleteire nem térek ki, pusztán két megjegyzés erről: Atéralkatszemponyjából döntő bizonyítékot a DIFFNOE-mérések szolgáltatották. A **13** vegyületnél a 6. ábrán szaggatott vonalakkal összekapcsolt anellált hidrogén-párok közötti Overhauser effektusok jelentkezése révén. Fontos adat a nitrogénhez közelebbi, oxigénnel szomszédos anellált hidrogén igen eltérő (4.79 és 7.04 ppm) kémiai eltolódása **13** és **14** H NMR spektrumában. Ennek oka, hogy **14**



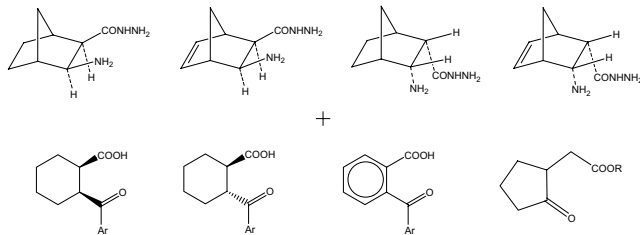
molekulában e hidrogénhez közel, koplánárisan helyezkedik el az oxo-csoport, s ennek anizotrop effektusa<sup>5c</sup> nagy eltolódásnövekedéssel jár. A 2.25 ppm eltolódás-különbség a feltételezett térszerkezetek bizonyítéka.



6. Ábra. A 11a és 11b oxanorbornének cikloaddíciója a 12 triciklusos 3-oxo-karbonsavval.

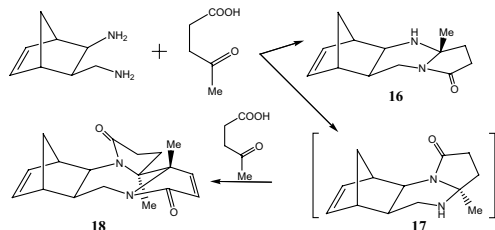
#### I.4. Gyűrűtágulás. Az 1-aminometil-2-aminobicikloheptén reakciója levulinsavval.<sup>10</sup>

A 2-amino-bicikloheptán/én-karbonsavak, -karbonsavamidok és a 2-aminometil-analógok ciklizációja nyílt láncú, telített és telítetlen gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal változatos szerkezetű és gyűrű-tagszámú oligo-heterociklusokat eredményez (7. ábra).<sup>10-12</sup> Köztük pl. pirrolo- és izoindolokinazolinonok, indolo-kinolinok és -benzoxazinok, továbbá kinazolo-ftalazinok fordulnak elő. E témából szemléltetésül a címben megadott gyűrűbővítéssel járó reakciót és a termék szerkezetigazolását választottam ki.



7. Ábra. A 2-amino-dioxo- és diendo-norbornán/én-karbonsavhidrazidok reakciója telített és telítetlen gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal.

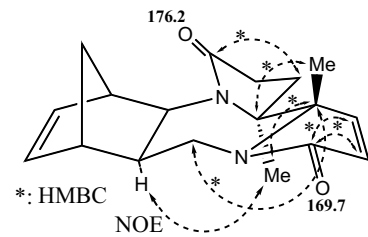
A levulinsav oxo-csoportja diazaketál-gyűrűs szerkezet képződése közben összekapcsolja a norbornén-reagens két amino-nitrogénjét, a karboxil pedig acilezi vagy az egyik, vagy a másik nitrogént, s így a 16 és 17 termékekhez jutunk (8. ábra). A 17 vegyület azonban tovább reagál és egy második levulinsav molekulával pentaciklus (18) képződik.



8. Ábra. A 2-amino-1-aminometil-norbornén ciklizációja levulinsavval.

Az ismeretlen molekula szerkezetének kiderítéséhez a legtöbb segítséget a HMBC-mérések szolgáltatták. Első lépésben azonosítottuk a pirrolinon és pirrolidinon gyűrűk karbonil-szeneinek vonalát (lásd a 9. ábrát). Ehhez a HMBC-mérés keresztcsúcsai szolgáltatták a bizonyítékot: előbbi szén-vonallal a biztonsággal azonosítható jelű

olefin-hidrogének, utóbbival az ugyancsak egyértelműen asszignálható jelet adó pirrolidin-gyűrűs metilén-hidrogének vannak korrelációban (igazolva, hogy három kötés kapcsolja össze őket).

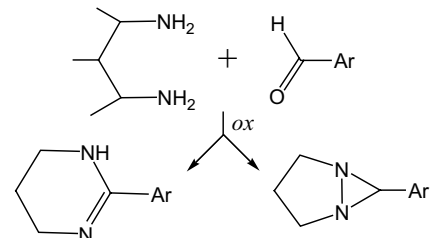


9. Ábra. A 18 pentaciklusos diazepin-származék szerkezetigazolása HMBC- és DIFFNOE-mérésekkel.

A HMBC spektrum jelezte azt is, hogy a két metil-csoport hidrogénjei kölcsönösen az ezeket a csoportokat hordozó kvaterner szenektől 3 kötés távolságra vannak, azaz egymással szomszédosak, tehát –MeC–CMe– szerkezeti elem fordul elő a molekulában. Az NCH<sub>2</sub> csoport hidrogénjei a pirrolinon-gyűrűs karbonil vonalával jeleztek három-kötéses csatolást, vagyis az eredeti aminometil-nitrogén a pirrolinon-gyűrűben kell legyen. Mindezekből egyértelműen következik a 18 vegyület diazepin-gyűrűs, tehát gyűrűbővült konstitúciója. Végül DIFFNOE-méréssel bizonyítottuk, hogy a pirrolidinon-gyűrűs metil-csoport hidrogénjei és a norbornén aminometil-szubsztituált szenén lévő anellációs hidrogén egymáshoz közel, a váz azonos oldalán helyezkednek el (9. ábra, pontozott vonal), s ezzel a térszerkezet is tisztázódott. (A két metil-csoport szingulettje nem jelzett egymás közötti Overhauser-effektust, vagyis a molekulaváz ellentétes oldalán, *transz-diaxiális* helyzetben vannak.)

#### I.5. Feszült gyűrűs diaziridinek. 1,3-diaminok reakciója aril-aldehidekkel.<sup>13</sup>

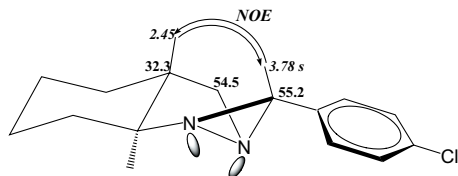
A Stájer professzorral közös kutatások közül ötödikként, s egyben utolsónál, a címben szereplő reakciót említem. E témának társszerzője Fülöp professzor, a mai másik székfoglaló előadója. Az irodalom szerint oxidatív gyűrűzárással pirimidin-származékok keletkezése várható. Azt tapasztaltuk, hogy – a várakozásnak megfelelően – valóban pirimidinek képződnek e reakcióban, de mellettük pirrolidin-kondenzált diaziridineket is keletkeztek (10. ábra). Ezek egyik képviselője a 19 vegyület.



10. Ábra. Diaziridinek képződése a várt pirimidinek mellett 1,3-diaminok és arilaldehidek reakciójában.

A feszült, háromtagú-gyűrűs szerkezet bizonyítékaként 19 C-NMR spektrumában a pirimidinek N=C(Ar)–NH– típusú kvaterner szénatomjának jele helyett a 3-tagú gyűrűkre jellemző [5d], erősen árnyékolt (55.2 ppm) metin- (CH-) szénatom vonala jelentkezik. (Összehasonlításként a

másodrendű és csak egy elektronegatív nitrogénnel szomszédos metilén-szénvonal közel azonos eltolódású, 54.5 ppm-nél van.) A diaziridin-gyűrűs szerkezet további bizonyítéka az ebben a gyűrűben lévő, izolált „formil-H” szingulett jele 3.78 ppm-nél, miután a pirimidin-származékokban ilyen hidrogén nincs.



11. Ábra. A 19 diaziridin-származék szerkezetét igazoló perdöntő NMR-adatok.

A térszerkezetről itt is a DIFFNOE-mérés nyújt információt, jelezvén a nitrogénekhez  $\beta$ -helyzetű anellált és diaziridin-gyűrűs hidrogének egymáshoz közeli helyzetét, s ezzel a 11. ábrával szemléltetett térszerkezetet. A nem-kötő elektronpárok *transz*-állását e hidrogénekkel a diaziridingyűrűs hidrogén viszonylag kis kémiai eltolódása (3.78 ppm) bizonyítja.

## II. Saját kezdeményezésű kutatások az MTA – ELTE Spektroszkópai Szerkezetkutató Csoportban: Ferrocén-heterociklusok.

A Kémiai Tudományok Osztálya azzal tisztelt meg, hogy sikeres pályázatom nyomán, tanszéki önálló kutatócsoport létrehozásával és vezetésével bízott meg, 1999-ben. Az MTA – ELTE Spektroszkópai Szerkezetkutató Csoport két cikluson át, 2006-ig működött (életkorom miatt harmadik ciklusra már nem pályázhattam), *Zsoldosné Mány Virág* tudományos főmunkatárs személyében egyetlen kutatóval (ui. csak vezetője, de tagja nem voltam a csoportnak).

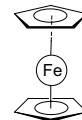
A csoport létezése, a felfutási szakaszt is figyelembe véve, szinte pontosan ugyanarra az időszakra esett, amelyről székfoglalómban számot kell adnom. A szűkös lehetőségek ellenére is nagy öröm volt számomra, hogy kutatói pályafutásom vége felé, rövid időre, de mégis lehetővé vált számomra, hogy nem csak mások témáinak résztvevőjeként, de magam tervezte kutatásokat is végezhessenek. Ezért a lehetőségért nagyon hálás vagyok a Kémia Tudományok Osztályának! A szerény kutatói kapacitást együttműködésekkel igyekeztem bővíteni és szerencsémre több, nagy tekintélyű, kitűnő hazai és külföldi pályatársam is kész volt az általam elképzelt és elindított kutatási témához csatlakozni, s abban munkatársaival együtt részt venni.

Önálló témául ferrocén-szubsztituált heterociklusok szintézisét, szerkezetigazolását és szisztematikus spektroszkópai tanulmányozását választottam.

### II.1. Szendvics-vegyületek: Ferrocén-kémiai kutatások. Előzmények.

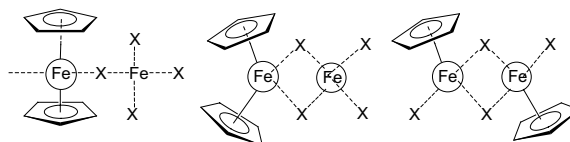
Az „Előzmények”-ben azon ferrocén-témájú kutatásaim rövid felsorolására térek ki, amelyekről már első székfoglalómban, 2001-ben beszámoltam.

A szendvics-kötésű ferrocén (12. ábra) nemcsak kötés-elméletileg, különleges kémiai- és spektroszkópai jellegzetességei révén keltett és kelt máig is megkülönböztetett figyelmet, de a gyógyászatban és anyagtudományban sokoldalúan hasznosítható származékainak köszönhetően folyamatosan az érdeklődés fókuszában áll.



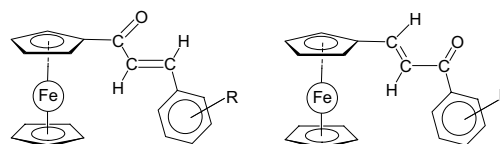
12. Ábra. Ferrocén.

Saját kutatói pályafutásom során először, majd 40 éve, a 60-as évek végén bukkant föl, amikor a Gyógyszerkutató Intézetben kedves barátom, *Kuszmán János* professor kapott megbízást ferricínium sók előállítására, s nekem jutott a feladat, hogy bizonyítsam az új vegyületek szerkezetét. A ferricínium sók szerkezete u. i. akkoriban még nem volt bizonyított és élénk viták dúltak a javasolt különböző, feltételezett szerkezet-változatokról (13. ábra). A ferricínium-klorid tetraédres polimer szerkezetét infravörös spektrumát felhasználva, elméleti úton igazoltuk.<sup>14</sup>



13. Ábra. A ferricínium klorid (X = Cl) korábban vitatott szerkezetei.

Másodszor a KFKI-val, a 80-as évek végén létrejött, de ottani partnereim, *Csatóné Nagy Ágnes* és *Márton József* tudományos tanácsadók sajnálatos elhunytja miatt idő előtt félbeszakadt, csak rövid ideig tartó együttműködés keretében került elő a ferrocén-téma.

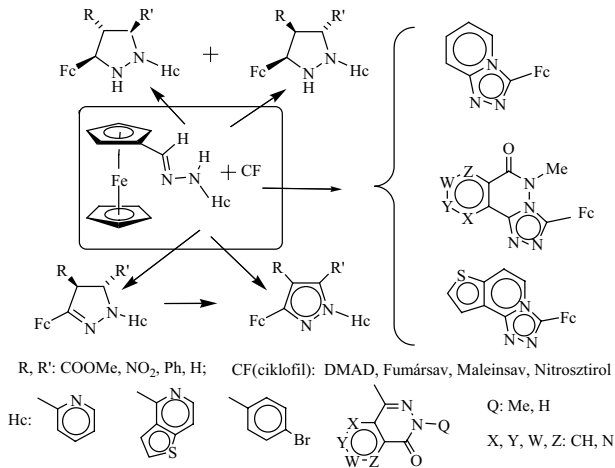


14. Ábra. Fe-CO-CH=CH-Ar és Ar-CO-CH=CH-Fc típusú kalkanok vizsgálata.

E munka során ferrocenil-aril-kalkanok (14. ábra) szintézisével, voltammetriás, Mössbauer-, IR és NMR-spektroszkópai vizsgálatával foglalkoztunk. [lásd pl. 15]

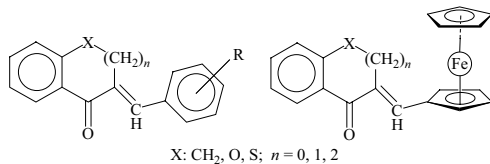
Az MTA – ELTE Spektroszkópai Szerkezetkutató Csoportban 2000-ben elkezdett kutatómunka első lépéseként heterociklusos hidrazinokból formil-ferrocénnel nyert Schiff-bázisok cikloaddícióját tanulmányoztuk különböző ciklofillekkel.<sup>16-19</sup> Ezúton diasztereomer C-ferrocenil-N-heterociklus-szubsztituált pirrolidinokat és pirrolinokat, oxidatív gyűrűzárással pedig két- és három-heterogyűrűs kondenzált triazol-vázis vegyületeket nyertünk (15. ábra). E munka oroszlanrészét *Sárpátkiné Abrán Árvácska* doktorandusz végezte. Az új, ismeretlen molekulák szerkezetfelfedezéséről már 2001-ben számot adtam.

Hazai együttműködő partnereim közül *Perjési Pál* egyetemi docens csatlakozott a ferrocénkutatásokhoz. A közös munka



15. Ábra. Heterogyűrűs hidrazinokból formilferrocénnel nyert Schiff-bázisok cikloaddíciója.

a KFKI-s téma egyfajta folytatásának tekinthető. A *Perjesi* szintetizálta benzo-ciklanonok gyűrűs kalkonok, amelyek aril-szubsztituensét helyettesítettük ferrocénnel (16. ábra). Részletesen vizsgáltuk e vegyületek konformációs viszonyait és biológiai aktivitását, továbbá az IR és NMR mellett, Mössbauer spektroszkópiái, és tömegspektrometriai tulajdonságait.<sup>20-22</sup> A témában széleskörű együttműködés alakult ki, amelynek résztvevői csoportunk és a POTE mellett az ELTE Általános és Szervetlen Kémiai, Elméleti Kémiai és Magkémiai tanszékei, az MTA Kémiai Kutatóközpont Tömegspektrometriai Osztálya, továbbá a Bergen-i és Hayward-i egyetemek kémiai intézetei voltak.

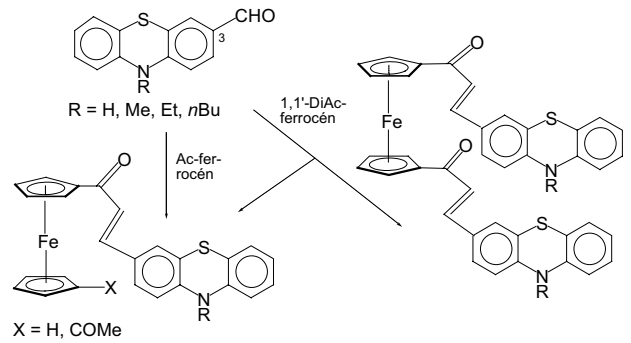


16. Ábra. Ferrocén-szubsztituált benzociklanonok.

## II.2. „Kétarcú” kalkonok. Ferrocenil-fentiazinok és fentiazinil-ferrocének. Együttműködés a Kolozsvári Babeş-Bolyai Egyetemen.<sup>23, 24</sup>

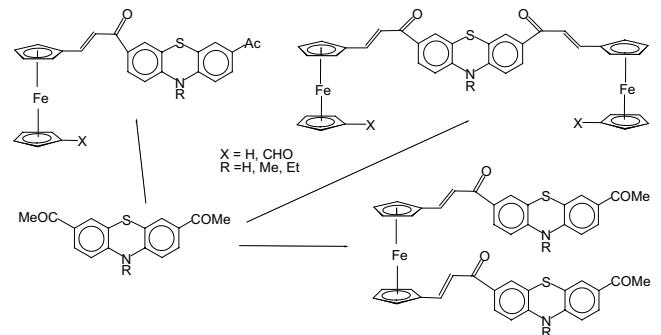
A kapacitásbővítés jegyében, TÉT pályázatok keretében, együttműködést kezdeményeztünk a kolozsvári Babeş-Bolyai Egyetem Szerves Kémiai Intézetével, nem utolsó sorban tehetséges, fiatal romániai magyar kutatók magyarországi tanulmányútjának elősegítése érdekében. A Kolozsvárott *Ioan A. Silberg* akadémikus vezetésével hosszabb ideje folyó fentiazin-származékok, s közöttük kalkonok szintézisét megvalósító kutatások összekapcsolása a ferrocén-témával sok szempontból ígéretesnek látszott. Egyebek között, a remélhető hasznos biológiai aktivitás és kémiai érdekességek mellett, az anyagtudomány, illetőleg az alkalmazott fizika (nem-lineáris optikai sajátságok) és elektrokémia (redox-rendszerek) számára is értékes új anyagok felfedezését vártuk ettől a munkától.

Acetil- és 1,1'-diacetyl ferrocén és N-szubsztituált 3-formil-fentiazin reakciójából aldolkondenzációval 1:1, illetve 2:1 összetételű (egy ferrocén- és két fentiazin-részletet tartalmazó) kalkonokat állítottunk elő, amelyekben az áthidaló enon-rész karboniljához kapcsolódott a ferrocenil-csoport (17. ábra).



17. Ábra. 3-Formil-fentiazin és acetyl-, illetve 1,1'-diacetyl-ferrocén aldol kondenzációja:  $\text{Fc-CO-CH=CH-FT}$  (Fc: ferrocenil-, FT: fentiazinil-) típusú kalkonok előállítása.

A 3,7-diacetyl fentiazin kondenzációja formil-, illetve 1,1'-diformil ferrocénnel a „fordított” („másik arcú”) kalkonokat eredményezte, amikor az enon-karbonilhoz a fentiazin csatlakozik. Az 1:1 termék mellett itt két fentiazint és egy ferrocént valamint egy fentiazint és két ferrocént magába foglaló vegyületekhez jutottunk (18. ábra).



18. Ábra. 3,7-Diacetyl-fentiazin és formil-, illetve 1,1'-diformil-ferrocén aldol kondenzációja:  $\text{FT-CO-CH=CH-Fc}$  (FT: fentiazinil-, Fc: ferrocenil-) típusú kalkonok előállítása.

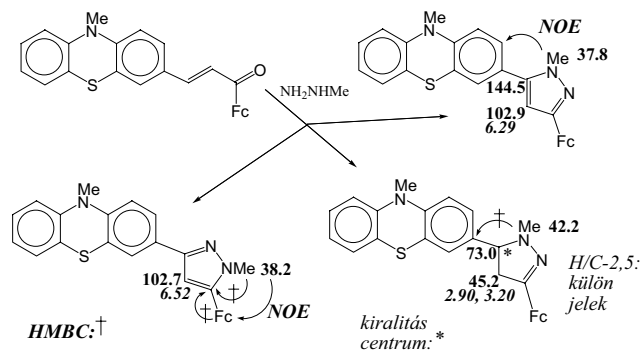
A preparatív munka kolozsvári főszereplői, csoportunk vendégkutatóiként *Luiza Găină* és *Lovász Tamás* egyetemi tanársegédek voltak.

Az e témában végzett szerkezetigazolásból egyetlen momentumot ragadok ki. Az N-metil-3-formil-fentiazinból acetyl-ferrocénnel nyert kalkon metil-hidrazinos cikloaddíciója egy pirazolin gyűrűs vegyület (20) mellett, két regioizomer N-metil-pirazolt (21, 22) eredményezett (19. ábra).

A 20 pirazolin-vegyület szerkezete már egyedül a metilén-csoport H NMR jeléből (két kettős dublett 2.91 és 3.20 ppm-nél) és a csatolódo CH csoport C-NMR vonalának megjelenéséből (73 ppm-nél) is nyilvánvaló. Érdekes megjegyezni, hogy a királis szerkezet következtében a szubsztituált ciklopentadién-gyűrű két-két, a szubsztituált szénnel szomszédos, illetve távolabbi (2,5- és 3,4-helyzetű) H és C atomjai külön jelet adnak, s ez önmagában is bizonyítja a királis centrum előfordulását, azaz a részben telített heterogyűrű előfordulását.

A regioizomerek szerkezetének hozzárendelése részben a DIFFNOE-mérésből, részben a HMBC spektrum keresztcsúcaiból egyértelműen következett. Egyedül a kémiai eltolódások nem teszik lehetővé a regioizomerek

biztos megkülönböztetését. Így pl. a pirazol-CH csoport H és C NMR jeleinek eltolódása alig különbözik: 6.3 és 6.5 ppm, illetve 102.9 és 102.7 ppm. Az N-metilszénvonalak eltolódása pedig 37.8 és 38.2 ppm. A **22** izomernél a pirazolgyűrűs N-metilcsoport hidrogénjei kölcsönösen Overhauser effektust adtak a közeli (2,5-helyzetű) ferrocénbeli ciklopentadién-gyűrűs hidrogénekkel, míg a **21** regioizomernél ez a kölcsönhatás nem jelentkezett. Ugyanezen hidrogéneknek **22** esetén keresztcsúcsa van a HMBC spektrumban a ferrocénszubsztituált szénatommal is. **21** analóg metil-hidrogénjei előbbi kölcsönhatás helyett a fentiazinszubsztituált pirazol-szénnel vannak korrelációban.

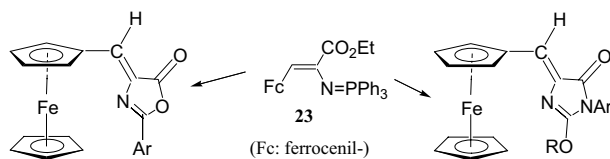


19. Ábra. A pirazolin (**20**) és pirazolok, illetve utóbbiak regioizomerjeinek (**21**, **22**) szerkezetigazoló NMR adatai és a regio-izomerek megkülönböztetése.

### II.3.1. „Metamorfózis” a kémiában-1. Ferrocenil-akrilészter-foszforimid cikloaddíciója: foszforilid-közvetítette láncátrendeződés. Együttműködés a Bonn-i Egyetem Kekulé Intézetével.<sup>25, 26</sup>

Több évtizedes együttműködést követően, amelynek során spektroszkópus közreműködőként vettem részt a Bonn-i Egyetem Kekulé és Emil Fischer nevével fémjelzett Szerves és Biokémiai Intézetében folyó szintetikus kutatásokban, partnerem *Heinrich Wamhoff* professzor megtisztelt azzal, hogy csatlakozott ferrocén-kémiai kutatásainkhoz, s hasznát vehettük sok-évtizedes preparatív kémikusi tapasztalatainak, mély és széleskörű elméleti tudásának. Az ő javaslatára alkalmaztunk foszforilideket új ferrocén-szubsztituált heterovegyületek előállítására. Munkatársaink és doktoranduszaink kölcsönös, sorozatos tanulmányútjai során került sor – *Wamhoff* professzor ötleteit felhasználva – érdekes vázátrendeződések tanulmányozására, Bonnban és Budapesten, Egyetemünkön.

A közös munkából a *Csámpai Antal* egyetemi docens és *Túros György* doktorandusz bonni tanulmányútjain szintetizált vegyületek vizsgálatának egy részeredményét vázoló.

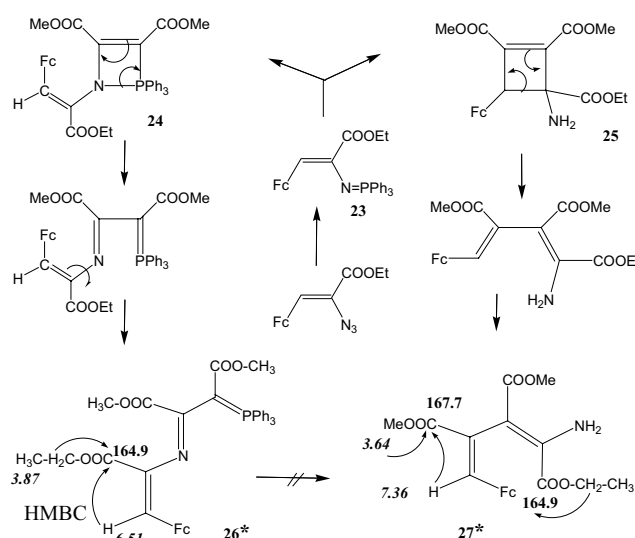


20. Ábra. Imidazolok és oxazolok előállítása a 2-ferrocenil-1-azido-akril-etilészter foszforimidján át az ilid-intermedier aza-Wittig reakciójával.

E téma kulcsvegyülete a 2-ferrocenil-1-azido-akril-sav-etilészter trifenil-foszforimidje (**23**) volt, amelyből

cikloaddícióval, aza-Wittig reakción át, imidazon és oxazonon, továbbá triazol gyűrűs vegyületekhez jutottunk (20. ábra).

A **23** prekursor cikloaddíciói közül különösen érdekesnek bizonyult az acetilén-dikarbonsavdimetilészterrel (ADDM) lejátszódó reakció. Aszerint, hogy a cikloaddíció az N=P vagy a C=C kötésen játszódott le, foszfaza-ciklobutén (**24**) vagy amino-ciklobutén (**25**) intermedieren át, egymás mellett – vázátrendeződéssel – a láncban nitrogént tartalmazó 4-aza-hexatrién (**26**), illetve aminobutadién-vázás vegyület (**27**) keletkezett (21. ábra).



21. Ábra. Ferrocenil-akrilészter-foszforimid és acetilén-dikarbonsavdimetilészter vázátrendeződéssel járó cikloaddíciós reakciója.

\*: Röntgendiffrakciós vizsgálattal is igazolt szerkezetek.

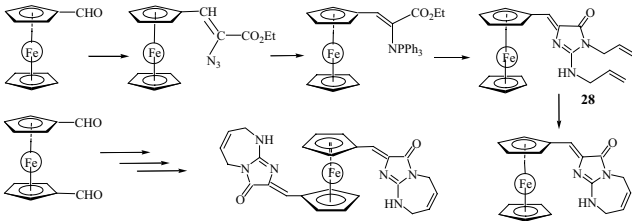
A PPh<sub>3</sub> csoport jelenléte, illetve hiánya a két végtermékben a rutin-spektrumokból nyilvánvaló a fenil-szubsztituensek jeleinek megmaradás, illetve eltűnése révén, a kiinduló vegyület spektrumaival összehasonlítva. A karboxi-részlet változatlan helyzetét a **26** vegyületben az olefin- (6.51 ppm) és metilén-hidrogének (3.87 ppm) HMBC-keresztcsúcsai igazolják a 165 ppm-nél lévő karbonil-szén-vonallal. A **27** termékénél a metilénhidrogének (3.64 ppm) a 168 ppm-nél lévő, míg az olefin-H (7.36 ppm) a 165 ppm-es karbonil-vonallal korrelál, bizonyítva, hogy utóbbi hidrogén nem lehet vicinális a karboxi-csoporttal, vagyis a **23** prekursor vázátrendeződéséhez vezetett a cikloaddíció. A **27** szerkezetet Röntgen-diffrakciós vizsgálattal is alátámasztottuk.

### II.3.2. „Metamorfózis” a kémiában-2. Ferrocenil-kalkonglükozidok.<sup>26, 27</sup>

Felhasználva a jól bevált „bonni” foszforilid-prekuzort az exo- és egyik gyűrűs nitrogéne diallil-szubsztituált, a ferrocén egyik- és mindkét ciklopentadién-gyűrűjéhez kapcsolva 2-amino imidazon részletet tartalmazó intermedierek u. n. RCM (ruténium katalizált metatézis) reakciójával ferrocenil-mono- (**28**) és -bisz-imidazodiazepineket (**29**) állítottunk elő (22. ábra), kolozsvári vendégkutatók, *Györfi Attila* tudományos főmunkatárs és *Lovász Tamás* egyetemi tanársegéd közreműködésével. Az ekként háromoldalú nemzetközi együttműködés szintetikus része is Budapesten, kutatócsoportunkban folyt,



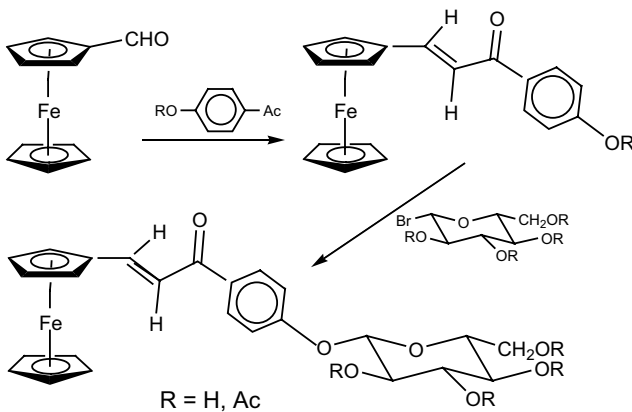
Csámpai Antal irányításával és doktoranduszaim Kudar Veronika, Sárpátkiné Abrán Arvácska és Túros György közreműködésével.



22. Ábra. Ferrocenil-imidazo-diazepinek előállítását ruténium-katalizált ciklizációval.

#### II.4.1. „Test-barát” molekulák-1. Ferrocenil-kalkon-glükozidok előállítása.<sup>28</sup>

Amidőn lehetőséget kaptam önálló kutatócsoport létesítésére, s kutatási témául a ferrocénkémiaát választottam, nemcsak a már felsorolt szempontok: a különleges szendvicskötésű vegyületek kötéselméleti, molekuladinamikai és spektroszkópiai érdekessége, várható gyógyászati és anyagtudománybeli hasznosíthatósága és a korábbi években többször is felbukkant vonzó téma iránti nosztalgia vezérelt, hanem egykori tisztelt, nagyra becsült és szeretett munkahelyi főnököm, Vargha László professzor egy rám mély benyomást gyakorló gondolata: az t. i., hogy a hasznos biológiai tulajdonságú, de toxikus vegyületek mérgező hatását úgy lehet mérsékelni, esetleg megszüntetni, ha „test-barát” molekulához kapcsoljuk. Vargha akadémikus gondolatát a gyakorlatba is átültette és az erősen toxikus, ugyanakkor erőteljes rák-ellenes hatású u. n. nitrogénmustár molekulát cukormolekulákkal kombinálta. Ebből az ötletből született meg az egyik első, hatásosnak bizonyult, sok éven át széleskörűen alkalmazott rákellenes gyógyszer, a Degranol. Ekként a témaválasztás két szálon is visszanyúlók első munkahelyem a Gyógyszerkutató Intézet felé.



23. Ábra. Ferrocenil-kalkonok glükozidjainak előállítása.

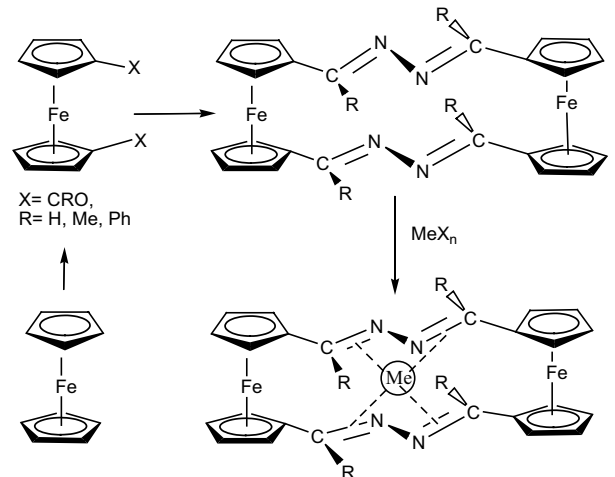
A ferrocén – a szerkezet számára fontos vastartalma révén – önmagában is testbarát molekula és sok származéka gyógyszerként forgalomba került. Logikus ezért feltételezni, hogy kedvező biológiai tulajdonságai még tovább javíthatók, ha alkalmas származékait szénhidrát-résszel kapcsoljuk össze. Ezért terveztük ferrocenil-kalkonjaink glükozidjainak előállítását. E célra olyan kalkonszármazékokat szintetizáltunk, amelyekben az enon-részhez ferrocén- és para-hidroxi-fenolszubsztituensek kapcsolódnak. A fenolos

hidroxil-funkció pedig könnyen glükozidokká alakítható (23. ábra). A glükozidokat Zsoldosné Mány Virág tudományos főmunkatárs készítette, szaklaborosai közreműködésével.

Várakozásaink bevélni látszanak, miután e vegyületek ígéretes antitumor aktivitását bizonyították a humán leukémia sejtekkel végzett in vitro kísérletek. A biológiai vizsgálatok elvégzésére az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport vállalkozott, Hudecz Ferenc professzor, egyetemünk jelenlegi rektora vezetésével.

#### II.4.1. „Test-barát” molekulák-2. Két ferrocén-részt magába foglaló makrociklusok és fémkomplexeik. Elképzelések, s ami eddig megvalósult ezekből.<sup>29</sup>

Az értékes gyógyhatású új vegyületek kutatásában jó kilátásokkal kecsegtet olyan vegyületek előállítását, amelyek élettanilag fontos anyagok szerkezetéhez hasonlóak. A mindkét ciklopentadién gyűrűn funkcionális ferrocén két molekuláját fémek koordinációjára hajlamos hidakkal összekapcsolva, olyan makrociklusok állíthatók elő, amelyek középpontjában egy fématomot beültetve a hemoglobinra és klorofillra emlékeztető, de azok sík szerkezetével ellentétben háromdimenziós molekulák állíthatók elő.

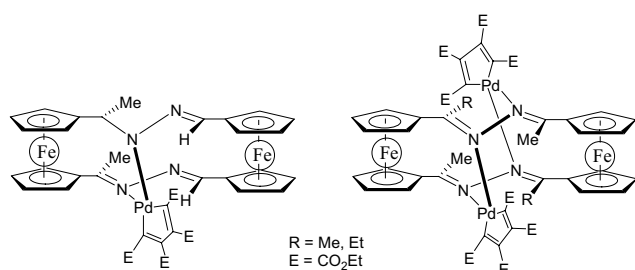


24. Ábra. A két ferrocén részt tartalmazó és ezek egy-egy ciklopentadién gyűrűjén át összekapcsolt makrociklusok, s ezek középpontban fématomot tartalmazó komplexe.

1,1'-Diformil-, 1,1'-diacetyl-, 1-formil-1'-acetyl- és dibenzoyl-ferrocént hidrazinnal reagáltatva sikerült is előállítanunk a tervezett makrociklusokat (24. ábra), amelyek szerkezetét az IR és NMR spektrumaik mellett a tömegspektrometriai és diffrakciós mérések is igazolták. Részletesen tanulmányoztuk e vegyületek igen érdekes molekuladinamikáját, s az NMR adatokból erre vonatkozó következtetéseink helytállóságát elméleti (u. n. DFT-) számításokkal is alátámasztottuk. A konformációs viszonyokról levonható csoportelméleti következtetések részben az NMR spektrumok szerkezetéből, részben ezek hőmérsékletfüggő (VT-NMR-) vizsgálatából adódtak. Megállapítottuk, hogy a két ferrocén-részletet összekötő lánc belső forgása, s ezáltal a két kedvezményezett (fedő és csavart: eclipsed és staggered) konformáció egymásba alakulása a láncbéli szubsztituensek térigényétől függően vagy szabadon megy végbe, vagy nem lehetséges. Ettől függően a makrociklusok vagy flexibilis, vagy merev molekulák.



Eddig azonban nem sikerült a makrociklus középpontjában valamilyen nehézfém atomot tartalmazó, és így a klorofila és hemoglobinnal emlékeztető, de 3D-szerkezetű komplexet előállítani. Sikeresen járt viszont, ADDM jelenlétében, olyan mono- és di-palládium komplexek előállítása, amelyekben a palládium öttagú aromagyűrűbe beépülve, a makrociklus két áthidaló láncában lévő egy-egy nitrogénhez koordinálódik, s ekként újabb áthidalást létesít (25. ábra). Kiderült, hogy a komplexképzés is a lánc-szubsztituensek, s ezzel a konformációs viszonyok függvénye. Ezzel azonban már a folyamatban lévő, még lezáratlan kutatásaink területére értem, s legfőbb ideje, hogy befejezzem az előadást. Azt azonban nem mulasztatom el, hogy a komplexek előállításával kapcsolatos munka fő részeseit *Csámpai Antal* docenst, a preparatív munka irányítóját, továbbá *Sárpátkiné Abrán Árvácska* és *Simó Mónika* doktoranduszok nevét, akik ezeket a vegyületeket készítették, meg ne említsem.



25. Ábra. A makrociklus palládium komplexeinek szerkezete.

„Omnia fert aetas” – „mindent meghoz az idő” mondja a latin szólás. Wagner utolsó zenedrámájában, a Parsifalban pedig ezt mondja az ősz Grál-lovag Gurnemanz (NB: évtizedekkel a relativitás-elméletet megelőzve) „zum Raum wird hier die Zeit” vagyis „itt térré válik az idő”. Esetemben akadémiai rendes tagsággá vált az idő, s itt a helye, hogy ezért köszönetet mondjak a Kémiai Tudományok Osztályának.

Köszönetem azonban, mindennek előtt, a Gondviselést illeti, mert elegendő időt adott számomra, hogy az akadémiai rendes tagsággá válhasson. Köszönöm szüleimnek és tanáraimnak, hogy tisztességre, igazmondásra, őszinteségre, haza- és hivatás-szeretetre, hagyomány-tiszteletre, elveimhez való ragaszkodásra, kötelességtudásra, s ezzel becsületes, alapos és szorgalmas munkavégzésre neveltek, csupa manapság nem igazán divatos dologra, amikhez azonban a magam részéről tölem telhetően igyekeztem ragaszkodni. Köszönöm családomnak a szeretetteljes, békés, biztonságos háttérrel nyújtó otthont, s főként feleségemnek, hogy ígéretes sportkarrierjét kedvemért feladva, saját szakmai karrierjét nem egyszer háttérbe szorítva, a gyermeknevelés és háztartás teendőinek oroszlánrészét fel- és átvállalva állt mellettem, immár majd fél évszázada, túrva rossz természetesen, s rigolyáim.

Utoljára, ám annál hangsúlyozottabban köszönettel tartozom kollegáimnak és munkatársaimnak, akik részt

<sup>1</sup>Itt jegyzem meg, hogy a székfoglaló részben nem szakmai hallgatóságának számára szerettem volna az előadást elviselhetőbbé tenni. Ennek érdekében az egyes kutatási témák mottójaként a témához valamiképpen illeszkedő képzőművészeti alkotásokat, az erdélyi havasok egy-egy lenyűgöző szépségű részletét és Wagner zenedrámáit ábrázoló bélyegek képét vetítettem. Utóbbiakat három fő hobbym – a kémia, a Wagner-zene és a bélyeggyűjtés közös szimbólumaként.

vettek kutatómunkámban, csatlakoztak, vagy más módon segítettek azt (26. ábra).

Köszönöm *Heinrich Wamhoff*, néhai *Ioan A. Silberg* és *Hudecz Ferenc* professzoroknak, hogy csatlakoztak ferrocén-kémiai kutatásainkhoz és nagy tudásukkal, tapasztalataikkal, ötleteikkel, a rendelkezésükre álló személyi és technikai kapacitással igen jelentősen tágították szűkös lehetőségeinket. Hálás köszönetem illeti a legszorosabb, s legtermékenyebb együttműködő intézmény, a Szegedi Egyetem Gyógyszerkémiai Intézetének korábbi és jelenlegi vezetőjét *Bernáth Gábor* és *Fülöp Ferenc* professzorokat, a sok évtizedes közös munkáért, bizalmukért. Köszönettel tartozom munkatársaimnak, közöttük is elsősorban *Stájer Géza* professzornak, több, mint 100 közös publikáció társszerzőjének, akivel a legtöbb eredményt hozó együttműködésem folyt az utóbbi években. Diffrakciós vizsgálatokért jár köszönet *Sillanpää* professzornak és *Simon Kálmán* osztályvezetőnek, valamint *Lóránd Tamás* egyetemi docensnek az együttműködésért.

Közvetlen munkatársaim közül első helyen *Csámpai Antal* egyetem docensnek szeretném megköszönni, hogy önként csatlakozott kutatásaimhoz, ötleteivel gazdagította és irányította a szintetikus munkát, s ő végezte az NMR-mérések túlnyomó részét is. A „kutatócsoport”-nak *Zsoldosné Máty Virágnak* nemcsak páratlanul alapos, gondos, nagy odaadással és szakértelemmel végzett preparatív munkájáért, de azért is hálás vagyok, mert levette vállamról a számomra legterhebb adminisztratív teendők és egyéb ügyintézők terhét. Doktoranduszaim, *Fábián Balázs*, *Kudar Veronika*, *Sárpátkiné Abrán Árvácska* és *Túrós György*, szorgalmasan és lelkesen végzett munkája nélkül nem születtek volna meg a ma bemutatott kutatási eredmények. Fogadják ezért köszönetem. Valamennyi jelenlévőnek figyelmét, türelmét és azt köszönöm, hogy megtiszteltek részvételükkel a mai előadói ülésen.

## Összefoglalás

A székfoglaló a szerző levelező taggá választása óta eltelt hat esztendő, negyven tudományos közleménnyel dokumentált kutatási eredményeiről ad áttekintést. Az előadás két fő részből áll: az első rész a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetével, *Stájer Géza* professzor vezetésével folyó szintetikus-kémiai kutatásokbeli együttműködés néhány részletét mutatja be. E munkában az előadó munkatársaival a Szegeden előállított új vegyületek szerkezetigazolását végezte IR és NMR spektroszkópiai vizsgálatokkal. A második rész a *Sohár Pál* vezetésével 1999-től 2006-ig működő tanszéki MTA-kutatócsoport, az ELTE – MTA Spektroszkópiai Szerkezetkutató Csoport keretében, hazai és nemzetközi együttműködésben folytatott, saját kezdeményezésű ferrocén-kémiai kutatásokról ad számot.

Az előadás bevezetése vázolja a megoldandó szerkezetigazolási feladatok stratégiáját és a leggyakrabban alkalmazott spektroszkópiai alapelveket, tapasztalati szabályokat és mérési technikákat. Ezt követően a szegedi együttműködés öt érdekesnek tűnő részeredményét vázolja.

1) Négy gyűrűs, kondenzált oxazolo-pirazolidinon származékok egymás mellett keletkező diasztereomerjeinek

Közvetlen munkatársak	Külső együttműködők		
	ELTE, POTE, Chinoín	SZTE	Külföld
<i>Csámpai Antal</i> CSc (22)	<i>Prof. Hudecz Ferenc</i> DSc (2)	<i>Prof. Bernáth Gábor</i> DSc (SZTE, 3)	<i>Luiza Găină</i> PhD (Babeş-Bolyai Tudományegyetem, 3)
<i>Fábián Balázs</i> doktorandusz (2)	<i>Frigyes Dávid</i> PhD (2)	<i>Csende Ferenc</i> PhD (SZTE, 2)	<i>Lovász Tamás</i> PhD (Babeş-Bolyai Tudományegyetem, 3)
<i>Kudar Veronika</i> PhD (3)	<i>Kocsis Béla</i> CSc (POTE, 2)	<i>Csomós Péter</i> PhD (SZTE, 2)	† <i>Prof. I. A. Silberg</i> akadémikus (Babeş-Bolyai Tudományegyetem, 3)
<i>Sárpátkiné Abrán Árvácska</i> PhD (3)	<i>Lóránd Tamás</i> CSc (POTE, 2)	<i>Prof. Fülöp Ferenc</i> akadémikus (SZTE, 3)	<i>Prof. Reijo Sillanpää</i> (Turku-i Egyetem, 5)
<i>Simó Mónika</i> PhD	<i>Prof. Nagy Géza</i> DSc (POTE, 2)	<i>Fodor Lajos</i> CSc (SZTE, 2)	<i>Prof. Dr. H. Wamhoff</i> (Bonni Egyetem, 4)
<i>Túrós György</i> PhD (6)	<i>Simon Kálmán</i> DSc (Chinoín-Sanofi, 2)	<i>Kanizsai Iván</i> PhD (SZTE, 3)	
<i>Zsoldosné Mány Virág</i> PhD (4)		<i>Miklós Ferenc</i> PhD (SZTE, 6)	
		<i>Prof. Stájer Géza</i> DSc (SZTE, 14)	
		<i>Szabó A. Enikő</i> PhD (SZTE, 5)	

26. **Ábra.** A 2001 – 2007 években megjelent 40 tudományos közlemény társszerzői (zárójelben a közös cikkek száma). További 52, összesen 78 társszerző.

megkülönböztetése olyan esetekben, ahol 2-3 termék keveréke keletkezett, s az elvileg akár tucatnyi lehetséges sztereoizomer közül kellett kiválasztani az elválasztott komponensek valódi szerkezetét.

2) A *cisz*-3-aroil-ciklohexán-karbonsav *diexo*- és *diendo*-2-amino-norbornán/én-savhidrazidokkal penta-heterociklusos vegyületekké ciklizál. Egy ilyen reakcióban három szerkezeti izomer, közöttük egyik két diasztereomerje is keletkezett. Egyes termékek esetében, reakció közben az egyik kiinduló vegyület konfigurációja is megváltozott: *cisz*-*transz* izomerizáció játszódott le. E vegyületek spektroszkópiai vizsgálatok alapján javasolt szerkezetét szintetikus úton is alátámasztották.

3) A 2-amino-1-(amino/hidroxy-metil)-oxanorbornének ciklizációja nyílt-láncú és különböző tagszámú gyűrűs telített, telítetlen vagy részben telített 3-oxo-karbonsavakkal igen sok és sokféle új hetero-vegyülethez vezet. A norbornén-kondenzált molekulákból, egyszerű melegítéssel, ciklopenta-dién kihalással (u. n. *retro*-Diels-Alder - *rDA* - reakcióval) korábban hozzáférhetetlen hetero-gyűrűk nyerhetők. Elvégezték az új vegyületek szerkezetigazolását és megmagyarázták az *rDA* reakció lejátszódásának vagy elmaradásának okát. Ezt egy konkrét esetben szemlélteti az előadás.

4) A 2-amino-bicikloheptán/én-karbonsavak, -karbonsavamidok és a 2-aminometil-analógok ciklizációja nyílt láncú, telített és telítetlen gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal változatos szerkezetű és gyűrű-tagszámú oligo-heterociklusokhoz vezet, közöttük pl. pirrolo- és izoindolo-kinazolinonok, indolo-kinolinok és -benzoxazinok, továbbá kinazolo-ftalazinok fordulnak elő. A 2-amino-1-(amino-metil)-norbornén a levulinsavval két tetra-heterociklust eredményez. Ezek egyike egy második levulinsav-molekulával, gyűrűbővülés közben, pentaciklusos pirazolinon és pirazolidinon-kondenzált terméké alakul. E vegyület szerkezetét

a rutinspektrumok adatait u. n. HMBC és DIFFNOE mérésekkel kiegészítve tisztázták.

5) Az 1,3-diamino-vegyületek oxidatív gyűrűzáródásakor, aromás aldehidekkel, a várt pirimidin-gyűrűs származékok mellett kondenzált diaziridinek képződnek. Ezek szerkezetét a feszült gyűrűk jellegzetes NMR adatai, térszerkezetüket a DIFFNOE mérések eredményei igazolták.

Az előadó ferrocén-kémiai kutatásainak több évtizedre visszanyúló előzményei vannak. A 60-as évek végén ferricinium-sók szerkezetét tisztázta csoportelméleti alapon, IR spektrumok elméleti értelmezésével. Két évtizeddel később ferrocenil-aril-kalkonok komplex IR-NMR-Mössbauer spektroszkópiai vizsgálatában vett részt, együttműködés (KFKI) keretében. Újabb két évtized múltán, a vezetésével megalakult MTA-ELTE kutatócsoport első témájaként heterogyűrűs hidrazinokból nyert Schiff-bázisok cikloaddíciós reakcióival foglalkozott. Az ezek szintézise és szerkezet-felderítése terén elért kezdeti eredményeiről első székfoglalóján adott számot a szerző. Párhuzamosan került sor, együttműködésben (POTE), ferrocenil-benzociklanonok előállítására, szerkezet-bizonyítására és részletes konformáció-analízisére.

Nemzetközi együttműködésben (Kolozsvári Babeş Bolyai Egyetem) ferrocenil-fentiazinil-kalkonok előállítása, s ezek ciklizációs és oxidációs reakciói terén intenzív kutatómunka kezdődött az évezred elején. Ennek egy érdekes momentumja szerepel az előadásban, amidón a ciklizációkor regioizomerek képződnek. Ezek szerkezet-bizonyítása többek között HMBC- és DIFFNOE-vizsgálatokat igényelt.

Ugyancsak nemzetközi tudományos kooperációban (Bonni Egyetem) aza-Wittig reakcióval foszforilid-intermedien át oxazonon-, imidazonon- és triazol-származékokat állítottak elő. Kiinduló vegyületként a 2-ferrocenil-1-azido-akril-etilészter foszforimino-származéka szolgált.

Ugyanezt az intermediert alkalmazták acetilén-dikarbonsav-dimetilészterrel végrehajtott cikloaddíciós reakcióban. Ezúton, ciklobutén és foszfaza-ciklobutén közti terméken át, vázátrendeződéssel, amino-butadién származék mellett, foszfaza-hexatrién lánccú termék képződött. A szerkezeteket HMBC, HSC és DIFFNOE mérésekkel kiegészített NMR-, továbbá Röntgen vizsgálatok igazolták.

A saját kezdeményezésű kutatócsoportbeli téma keretében „test-barát” ferrocén-vegyületek előállítását tűzték ki célul. E munka keretében ferrocenil-kalkon-glükozidokat állítottak elő, s ezek némelyike figyelemreméltó leukémia-ellenes hatással tűnt ki.

A kutatócsoportban, ruténium-katalizált gyűrűzárással, ferrocenil-amino-imidazonok két nitrogénezen allil-szubsztituált származékából, az oldalláncban imidazon-kondenzált diazepint tartalmazó vegyületet állítottak elő. Sikeresült megkapniok a ferrocén mindkét ciklopentadién gyűrűjén azonos, diazopin-kondenzált imidazon-gyűrűs részletet magában foglaló oldalláncot hordozó származékot is.

A „testbarát-ferrocén-vegyületek” program keretében két ferrocén-egység egy-egy ciklo-pentadién-gyűrűjét nitrogéneket tartalmazó oldallánccal összekapcsolva, makrociklusos vegyületeket állítottak elő. A szerkezet spektroszkópiái vizsgálatokkal elvégzett tisztázását követően, részletesen tanulmányozták a makrociklus konformációs tulajdonságait és molekuladinamikáját, az NMR spektrumokban tükröződő szimmetriaviszonyok figyelembevételével és hőmérséklet-függő NMR-(VT-NMR-) vizsgálatokkal. Az így nyert eredményeket kvantumkémiai számításokkal is alátámasztották.

A kutatási tervek között szerepel a makrociklus középpontjában nehézfém tartalmazó komplexek előállítása. Ezek a klorofill és hemoglobin háromdimenziós rokonai lehetnének. Fémkomplexet eddig csak palládium-kloriddal acetilén-dikarbonsav-dimetilészter jelenlétében sikerült előállítani, amikor a palládium-atom öttagú aromásgyűrű alkotórészeként a makrociklus két összekötő lánccának egy-egy nitrogénjéhez koordinálódik. Ekként mono- és dipalládát-komplexekhez jutottak, s tisztázták ezek szerkezetét.

#### Hivatkozások

1. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Csende, F.; Argay, Gy.; Sohár, P. *J. Chem. Soc., Perkin 2*, **2002**, 657.
2. Sohár, P.; Csámpai, A.; Magyarfalvi, G.; Szabó, A. E.; Stájer, G. *Monatshfte für Chemie* **2004**, 135, 1519.
3. Sohár, P.; Miklós, F.; Csámpai, A.; Stájer, G. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2001**, 558.
4. Stájer, G.; Miklós, F.; Sohár, P.; Sillanpää, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4153.
5. Sohár, P. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. CRC Press, Boca Raton, Florida, **1983**. a) Vol. 2, p. 165; b) Vol. 2, pp. 52, 181; c) Vol. 1, p. 32, 33 and Vol. 2, p. 2; d) Vol. 2, p. 161, 164;
6. Stájer, G.; Miklós, F.; Kanizsai, I.; Csende, F.; Sillanpää, R.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3701.
7. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R. *J. Mol. Struct.* **2006**, 784, 239.
8. Kanizsai, I.; Miklós, F.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R.; Stájer, G. *J. Mol. Struct.* **2007**, 831, 37.
9. Sohár, P.; Miklós, F.; Csámpai, A.; Stájer, G. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2001**, 558.
10. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Csámpai, A.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1318.
11. Sohár, P.; Csámpai, A.; Szabó, A. E.; Stájer, G. *J. Mol. Struct.* **2004**, 694, 139.
12. Stájer, G.; Szabó, A. E.; Túrós, Gy.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4154.
13. Sohár, P.; Csámpai, A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F.; Stájer, G. *Heterocycles* **2007**, 71, 1315.
14. Sohár, P.; Kuzsmann, J. *J. Mol. Structure* **1969**, 3, 359.
15. Nagy, Á. G.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 390, 217.
16. Abrán, Á.; Csámpai, A.; Harmath, V.; Sohár, P. *Acta Chim. Hung., Models Chem.* **1998**, 135, 439.
17. Abrán, Á.; Csámpai, A.; Böcskei, Zs.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5441.
18. Abrán, Á.; Csámpai, A.; Kotschy, A.; Barabás, O.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2001**, 569, 185.
19. Kudar, V.; Zsoldos-Mády, V.; Simon, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4018.
20. Perjési, P.; Nusser, T.; Tarczay, Gy.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **1999**, 479, 13.
21. Tarczay, Gy.; Vékey, K.; Ludányi, K.; Perjési, P.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2000**, 520, 97.
22. Sohár, P.; Perjési, P.; Törnroos, K. W.; Husebye, S.; Vértes, A.; Vankó, Gy.; Bozak, R. E. *J. Mol. Struct.* **2000**, 524, 297.
23. Lovász, T.; Túrós, Gy.; Gáinã, L.; Csámpai, A.; Frigyes, D.; Fábián, B.; Silberg, I. A.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2005**, 751, 100.
24. Gáinã, L.; Csámpai, A.; Túrós, Gy.; Lovász, T.; Zsoldos-Mády, V.; Silberg, I. A.; Sohár, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4375.
25. Csámpai, A.; Túrós, Gy.; Kudar, V.; Simon, K.; Oeynhauen, H.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 717.
26. Csámpai, A.; Abrán, Á.; Kudar, V.; Túrós, Gy.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 802.
27. Túrós, Gy.; Csámpai, A.; Lovász, T.; Györfi, A.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3801.
28. Zsoldos-Mády, V.; Csámpai, A.; Szabó, R.; Mészáros-Alapi, E.; Pásztor, J.; Hudecz, F.; Sohár, P. *ChemMedChem* **2006**, 1, 1119.
29. Sohár, P.; Csámpai, A.; Abrán, Á.; Túrós, Gy.; Vass, E.; Kudar, V.; Újszászy, K.; Fábián, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1659.

#### Structure inquiry in sunset. Synthesis, clearing up structure and complex instrumental investigation of poliheterocycles and ferrocene-compounds

The inaugural gives a survey of research results – documented by 40 scientific papers – of a six year long period passed since the author's election to be a corresponding member of the Hungarian Academy of Sciences. The lecture consists of two parts: the first one presents a few details of the scientific cooperation in synthetic chemical research directed by Prof. Géza Stájer in the Institute of the Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged. In this work the participation of the lecturer and his assistance was the structure elucidation of the new compounds synthesised in Szeged by IR and NMR spectroscopy. The second part of the inaugural gives an account of the author's own research in the ELTE-HAS Research Group for Structural Chemistry and Spectroscopy initiated and guided by Pál Sohár between 1999 and 2006, in the field of ferrocene-chemistry within the framework of a many-sided domestic and international cooperation.

The introduction of the presentation outlines the strategy and the most frequently used spectroscopic principles, empirical rules



and measuring techniques for solving the problems of structure determination. After this five partial results of the common research with Szeged, which seem to be interesting, are outlined.

1) Differentiation of diastereomers formed as mixtures of tetracyclic condensed oxazolopyrazolidinone derivatives in such cases when a mixture of 2-3 components came into being, and the true structures had to be selected from a dozen principally possible stereo isomers.

2) The *cis*-3-aryl-cyclohexane-carboxylic acid with diexo- and diendo-2-amino-norbornane/ene acid hydrazide cyclizes to hetero pentacyclic compounds. In such a reaction three different constitutional isomers formed, among them two diastereomers of one of them. In certain products during the reaction the configuration of one of the starting molecules changed: a *cis* → *trans* isomerization took place. The structures of these compounds proposed on the basis of spectroscopic investigation were also supported synthetically.

3) The ring-closing reaction of 2-amino-1-(amino/hydroxymethyl) oxanorbornenes with open-chain and different-membered cyclic saturated or partly saturated 3-oxo-carboxylic acids leads to many and diverse new heterocycles. Earlier inaccessible heterocycles can be gained from the norbornene-condensed molecules by simple heating – via split off of cyclopentadiene (so-called retro Diels-Alder – rDA – reaction). The structures of the new compounds were proved and the cause of presence or absence of the rDA reaction was explained. The lecture illustrates the above in a particular case.

4) The ring-closing reaction of 2-amino-bicycloheptane/ene-carboxylic acid amides and their 2-aminomethyl analogues with open-chain and cyclic saturated or unsaturated 3-oxo-carboxylic acids leads to oligoheterocycles of diverse structures and different memberedness, among them to e.g., pyrrolo-, isoindolo-quinazolines, indoloquinolines and benzoxazines, as well as quinazolo-phthalazines. The 2-amino-1-(aminomethyl)-norbornene and the levulinic acid produce two tetraheterocycles. One of them with a second molecule of levulinic acid via ring-enlargement converted into pentacyclic pyrazolinone- and pyrazolidinone-condensed product. The structure of this unexpected compound was confirmed by IR, <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR routine spectra completed by so called HMBC and DIFFNOE measurements.

5) The oxidative ring-closing reaction of 1,3-diamines with aromatic aldehydes besides the expected pyrimidine derivatives resulted in condensed diaziridines. Their structures were confirmed by the characteristic NMR data of strained rings, the stereo structures by DIFFNOE results.

The researches of the author in the field of ferrocene chemistry have preliminaries going back to decades. About the end of 60's he cleared the structure of ferricinium salts using group theory based on theoretical explanation of IR spectra. Two decades later he took part in a complex investigation by IR, NMR and Mössbauer spectroscopy of ferrocenyl-aryl-chalcones, in frame of an cooperation with the Central Research Institute of Physics (KFKI). Two decades later, in the first project of the newly established MTA-ELTE Research Group he dealt with cycloaddition reactions of Schiff-bases obtained from heterocyclic hydrazines. Of the first results in synthesis and structure-determination of the compounds

in question the author gave account in his first inaugural in 1999. Simultaneously, in a cooperation with the University of Pécs (POTE), the research on ferrocenyl-benzocyclanones, synthesis, structure determination and detailed conformational analysis, was also in progress.

In an international scientific cooperation (with the Babes-Bolyai University, Kolozsvár) intensive research work started in the field of synthesis, cyclization and oxidative reactions of ferrocenyl-phenthiazinyl-chalcones at the beginning of the new millennium. One interesting moment is included in this paper, when regioisomers were formed in the cyclisation reaction. The structure elucidation of these isomers was asserted, among others, by HMBC and DIFFNOE measurements.

Likewise in an international scientific cooperation (with the University of Bonn) including aza-Wittig reaction via phosphorylide intermediate oxazolone-, imidazolone and triazole derivatives were synthesized. As starting material, the triphenyl-phosphoryl-imino derivative of 2-ferrocenyl-1-azido-acrylic-ester was applied. The same intermediate was used in cycloaddition reaction with acetylene-dicarboxylic acid diethylester. This way, via cyclobutene and phosphazacyclobutene intermediates, with skeletal rearrangement, a product containing a phosphazahexatriene chain was formed – besides amino-butadiene. The structures were proved by NMR spectroscopy with supplementary 2D-HSC, 2D-HMBC and DIFFNOE measurements as well as x-ray diffraction.

The synthesis of 'body-friendly' ferrocene compounds was targeted by the initiative of the author within the research group. During this project ferrocenyl-chalcone glucosides were produced and some of them remarkably excelled in *in-vitro* anti-leukemia activity.

In the research group, starting from N,N'-allyl-disubstituted ferrocenyl-amino-imidazolones in the side-chain imidazolone-condensed diazepine ring containing compounds were synthesized by ruthenium-catalyzed ring-closing reaction. We also succeeded to get identical diazepine-condensed imidazolone moiety containing side-chain substituted derivatives on both cyclopentadiene rings of the ferrocene.

In the frame of the project of 'body-friendly' ferrocene compounds macrocycles, in which both cyclopentadiene rings of two ferrocene moieties were bridged by two-nitrogens-containing chains, were produced. After proving the structure by spectroscopic investigations (NMR, mass spectrometry), the conformational behaviours and molecular dynamic of the macrocycles were studied in details, taking the symmetric relationships reflecting in the NMR spectra and the temperature-dependence of the NMR spectra into consideration. The results obtained in that way were also supported by quantumchemical calculations.

The synthesis of complexes containing heavy metal in the centre of the macrocycle is among the aims of the research plans. They would be three-dimensional relatives of chlorophyll and haemoglobin. Until now, production of metal-complexes was successful only in the presence of acetylene-dicarboxylic acid dimethylester, when the palladium as a constituent of a five-membered aromatic heteroring connects one-one nitrogen of the two bridging chains. In this way mono- and dipalladate complexes were obtained and their structures were proved.