

Ferrocén-vegyületek előállítása, szerkezet-bizonyítása, kémiai és spektroszkópiai tulajdonságaik szisztematikus vizsgálata

SOHÁR Pál* és CSÁMPAI Antal

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet

Egy sikeres pályázat nyomán, 1999-ben, MTA-ELTE Spektroszkópi Szerkezetkutató Csoport elnevezésű új tanszéki MTA-kutatócsoport létesült az ELTE Általános és Szervetlen Kémiai Tanszékén. Saját kezdeményezésű kutatási témaként fémorganikus vegyületek, elsősorban ferrocén-származékok tanulmányozását választottuk, beleértve új vegyületek szintézisét, szerkezet-felderítését, kémiai és spektroszkópiai tulajdonságaik sokoldalú, szisztematikus vizsgálatát.

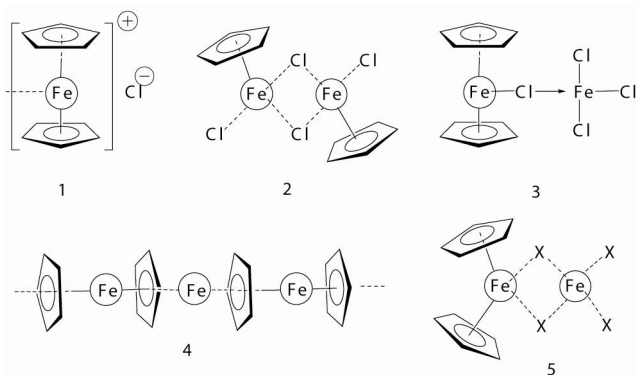
A szendvics-kötésű ferrocén nemcsak kötés-elméletileg, különleges kémiai és spektroszkópiai tulajdonságai által érdemel megkülönböztetett figyelmet, hanem azért is, mert a gyógyászatban és anyagtudományban sokoldalúan hasznosítható származékai ismereteseek.

A témaválasztást a fentiek mellett a csoportvezető korábbi kutatómunkájához csatlakozás szándéka is indokolta.

1. Előzmények

1.1. Ferricínium-sók

Az 1960-as évek végén, a Gyógyszerkutató Intézetben Kuzsman János – a vas szerkezetbe juttatására alkalmas vegyületek előállítása céljából – ferricínium-sókkal foglalkozott. E munka során merült föl az újonnan szintetizált vegyületek szerkezet-igazolásának igénye.



A ferricínium sók szerkezetét illetően az idő tájt még nem alakult ki egységes álláspont. Az irodalomban pl. az eredetileg $\text{Fc}^+ \text{Cl}^-$ sónak feltételezett, később ferricínium-tetrakloro-ferrátnak $[\text{Fc} \cdot \text{FeCl}_3]$ bizonyult molekulára több szerkezet (1 – 4) lehetősége is felmerült.¹⁻⁴

Az infravörös spektrum részletes elemzése, a ferrocén és a ferrocénium sók normálfrekvenciáinak „leszámlálása”⁵ alapján bizonyítottuk, hogy az $\text{Fc} \cdot \text{FeCl}_3$ molekula valós

szerkezetében a ferrocén- (Fc) és FeCl_3 -részekben lévő két tetraéderesen koordinált vasatomot halogénhidak kapcsolják össze és a ferrocénben eredetileg párhuzamosan elhelyezkedő ciklopentadién gyűrűk tengelye 120° -os szöveget zár be (5).^{6,7}

1.2. Ferrocenil-aril-kalkonok. Együttműködés az MTA Központi Fizikai Kutatóintézetrel.

Az MTA Központi Fizikai Kutatóintézetben Csatóné Nagy Ágnes és Márton József szerkezeti izomer ferrocén-szubsztituált kalkonok, eltérő elektronaffinitású aromás helyettesítőket tartalmazó sorozatait állították elő, s vizsgálták ezek kémiai tulajdonságait Mössbauer-spektroszkópiával és ciklikus voltammetriával.⁸

Tudományos együttműködés keretében került sor e vegyületek konfigurációs és konformációs viszonyainak, elsősorban a *syn-anti* izomeria tanulmányozására IR és NMR módszerekkel.

Az $\text{Fc}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Ar}(o-R)$ típusú sorozat vizsgálatával megállapítottuk, hogy míg az orto-szubsztituált benzol-származékoknál nincs lineáris korreláció a Hammett- és Taft-konstansokkal, addig egyrészt egyes IR-frekvenciák és az $^1\text{H-NMR}$ kémiai eltolódások, valamint az oxidációs potenciál, másrészt az R szubsztituens elektronegativitása között egyenes arányosság áll fenn. A spektrumadatok az enon részlet nem-planáris szerkezete mellett szólnak.⁹ Az $\text{Fc}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}(o-R)$ szerkezeti izomer sorozat spektrumai planáris felépítést igazolnak és az *s-cisz* rotamer preferáltságát jelzik az *s-cisz* \rightleftharpoons *s-transz* konformációs egyensúlyban.¹⁰

1.3. Ferrocén-szubsztituált benzilidén-benzo-ciklanonok. Együttműködés a Pécsi Orvostudományi Egyetem Orvosi Kémiai Intézetével.

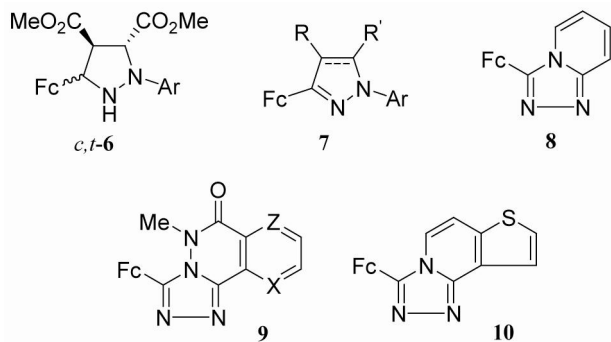
A POTE Orvosi Kémiai Intézetével együttműködve benzilidén-benzociklanonok szintézisével, illetve IR- és NMR-spektroszkópiai vizsgálatával foglalkoztunk.^{11, 12} A kutatások fő célja egyrészt az enon-részletre és a molekulák más részeire kiterjedő konjugáció (elektron-delokalizáció) függésének tanulmányozása a telített gyűrű tagszámától és az aromás rész szubsztituenseitől, továbbá a konformáció-változásoktól, másrészt a kémiai szerkezet és a biológiai hatások közötti kapcsolat felderítése volt. E munkát kiterjesztettük az arilcsoportot ferrocénre cserélve nyert molekulák vizsgálatára. Az új vegyületek térszerkezetének – konfigurációjának és konformációjának – igazolására IR- és NMR-spektrumaik mellett, MS, Mössbauer spektroszkópiai és kristallográfiai mérések adatait is felhasználtuk.¹³

* H-1518 Budapest, P. O. Boks 32, e-mail: sohar@chem.elte.hu

2. Saját kezdeményezésű kutatások

2.1. Dipoláris cikloaddíciók, oxidatív gyűrűzárás

Az MTA-ELTE kutatócsoporton belül indult munka keretében heterociklusos hidrazinokból formil-ferrocénnel nyert hidrazonok cikloaddícióját tanulmányoztuk különböző dipolarofilekkel. Előállítottuk aromás és heteroaromás hidrazin-származékok formil-ferrocénnel képzett hidrazonjait és vizsgáltuk 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakcióikat elektronszívó szubsztituensekkel aktivált alkénekkel (dimetil-fumarát és -maleát, ill. β -nitrosztírol), valamint dimetil-acetilén-dikarboxiláttal (DMAD).¹⁴⁻¹⁶



Fc = ferrocenil; R, R' = H, Ph, CO₂Me, NO₂;

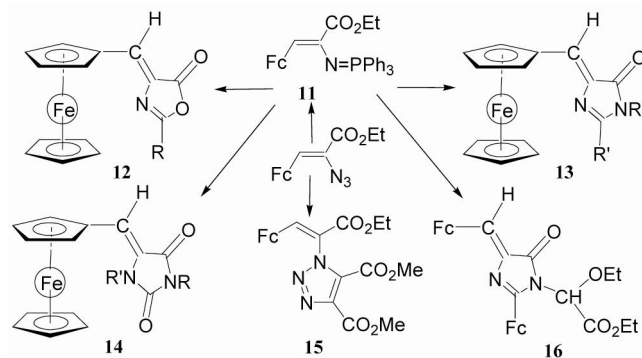
Ar: *p*-Br-fenil, α -piridil, 1-ftalzil és benzotiofén és azaanalógiak

A hidrazon egységen belül 1,2-hidrogénvándorlással induló cikloaddíciós reakciókkal számos 3-ferrocenil-pirazol-, pirazolin- és pirazolidin-származékhoz (*c,t*-6, 7) jutottunk. A pirazolok/pirazolinok képződése a gyűrűzárást követő spontán dehidrogénezéssel, vagy HNO₃-eliminációval megy végbe. Egyes cikloaddíciós reakciók mellett ferrocenil-szubsztituált kondenzált [1,2,4]triazolokhoz (8–10) vezető oxidatív ciklizáció is lejátszódik. Értelmeztük a reakciókat, és a termékek szerkezetét IR, ¹H- és ¹³C-NMR spektrumaikkal igazoltuk, néhány esetben a szerkezeteket egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel is megerősítettük.¹⁴⁻¹⁶

2.2. Cikloaddíciók. Foszforilidek aza-Wittig reakciója. Váz-átrendeződések. Együttműködés a Bonni Egyetem Kekulé Intézetével

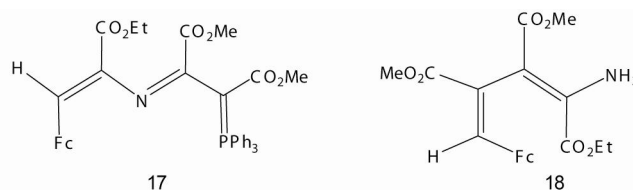
A Bonn-i Egyetem Kekulé (Szerves Kémiai) Intézetében Heinrich Wamhoff professzorral fennálló több évtizedes tudományos együttműködés folytatásaképpen alkalmaztunk foszforilideket új ferrocén-szubsztituált heterovegyületek előállítására. A munka során érdekes vázátrendeződések lejátszódását figyeltük meg.

A kulcsvegyület a 2-ferrocenil-1-azido-akrilsav-etilészter trifenil-foszforimidje (**11**) volt, amelyből cikloaddícióval, aza-Wittig és Staudinger-reakcióval, illetve hidrazinó-vagy aminolízissel,¹⁷ oxazolón (**12**), imidazolón (**13**), imidazol-dion (**14**) és egy triazol-gyűrűs vegyülethez (**15**) jutottunk.^{17,18} Az imidazolón-származékok közül különösen érdekes a két ferrocenil-helyettesítőt tartalmazó 16 molekula képződése. Javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára és kristallográfiai úton igazoltuk a meglegő szerkezetet.¹⁷



R, R' = H, Ar, NR'', OAlk, Fc: ferrocenil-)

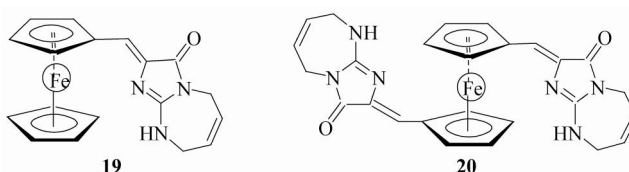
A **11** prekursor cikloaddíciói közül különösen érdekesnek bizonyult a DMAD-val lejátszódó reakció. Aszerint, hogy a cikloaddíció az N=P vagy a C=C kötésen játszódott le, foszfaza-ciklobutén vagy amino-ciklobutén intermedieren át, egymás mellett – vázátrendeződéssel – a láncban nitrogént tartalmazó 4-aza-hexatrién (**17**), illetve aminobutadién-vázis vegyület (**18**) keletkezett.¹⁸



A váratlan szerkezeteket az NMR spektroszkópia korszerű mérési módszereit, így a DIFFNOE, HMQC és HMBC 2D-méréstechnikákat felhasználva tisztáztuk. A **18** szerkezetet röntgendiffrakciós vizsgálattal is alátámasztottuk.¹⁸

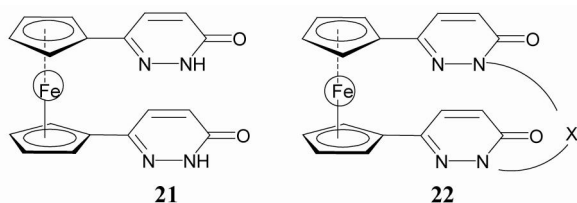
2.3 Imidazolón-kondenzált diazepinek ferrocén-származékai. RCM reakciók.

Ruténium-katalizált gyűrűzárással, ferrocenil-amino-imidazolónok két nitrogénen allil-szubsztituált származékából, az oldalláncban imidazolón-kondenzált diazepint tartalmazó vegyületet (**19**) állítottunk elő. Sikerült megkapnunk a ferrocén mindkét ciklopentadién gyűrűjén azonos, diazepin-kondenzált imidazolón-gyűrűs részletet magában foglaló oldalláncot hordozó származékot (**20**) is. A formil- és 1,1'-diformil-ferrocén és etil-azidoacetát kondenzációs reakciójával előállított mono- és bis- α -azido-akriláttól aza-Wittig reakció, 1,3-dipoláris cikloaddíció és homogén katalitikus körülmények között Grubbs-I katalizátorral [Cl₂Ru(PCy₃)₂CHPh] kivitelezett RCM (ring closing metathesis) reakció¹⁹ segítségével jutottunk a **19** és **20** vegyületekhez.²⁰ Értelmeztük a reakciók mechanizmusát. A termékek szerkezetét IR, ¹H- ¹³C- és ¹⁵N-NMR spektrumaik alapján derítettük fel.



2.4 Ferrocenofánok

Diacetil-ferrocén és glioxilsav aldol addíciójával nyert bisz-(α -hidroxi- β -oxo)-propionsav típusú intermediert hidrazinnal ciklizálva előállítottuk az 1,1'-bisz-[piridazin-3(2*H*)-on-6-il]ferrocént (**21**) és nagy hígításban végzett dialkilezésével néhány áthidalt, ferrocenofán származékhoz (**22**) jutottunk.²¹

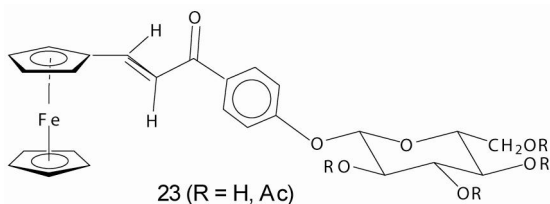


X = (CH₂)_n (n=1, 3, 4); E-CH₂CH=CHCH₂;
1,2/3-(CH₂)₂C₆H₄; 2,6-(CH₂)₂C₅H₃N; 1,8-(CH₂)₂C₁₀H₆

A **22** [X: (E)-CH₂CH=CHCH₂] szimmetrikus alkén-származék szintézisét megvalósítottuk a megfelelő diallil-szubsztituált bisz-piridazinon metatézis reakciójával is. Kimutattuk, hogy az adott funkciós csoportok jelenlétében a másod-generációs Grubbs féle ruténium(II)-bisz-karbenoid bizonyult alkalmas katalizátornak, míg az első-generációs Grubbs-katalizátor (a ruténium(II)-mono-karbenoid) hatástalannak bizonyult.²¹

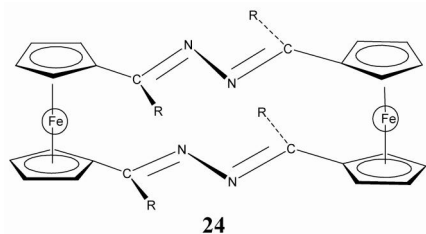
2.5. Ferrocenil-kalkon-glükozidok

A saját kezdeményezésű kutatócsoportbeli téma keretében „testbarát” ferrocén-vegyületek előállítását tűztük ki célul. E munka során ferrocenil-kalkon-glükozidokat (**23**) állítottunk elő, s ezek némelyike figyelemre méltó leukémia-ellenes hatással tűnt ki.²²

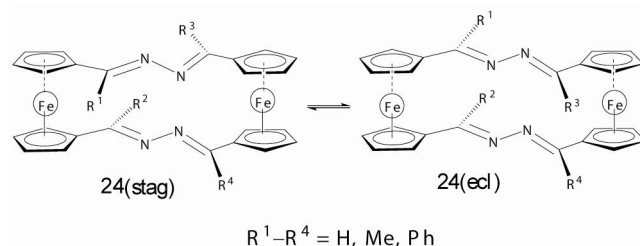


2.6. Kétszeresen áthidalt, két ferrocén-részletet tartalmazó makrociklusok és fémkomplexeik

Ugyancsak a „testbarát-ferrocén-vegyületek” program megvalósításának jegyében két ferrocén-egység egy-egy ciklopentadién-gyűrűjét nitrogéneket tartalmazó láncsal összekapcsolva, makrociklusos vegyületeket állítottunk elő. A biológiai hatás szempontjából ígéretes **24** típusú ferrocenofánokat diacil-ferrocén-vegyületek és hidrazin kondenzációs reakciójával nyertük.²³

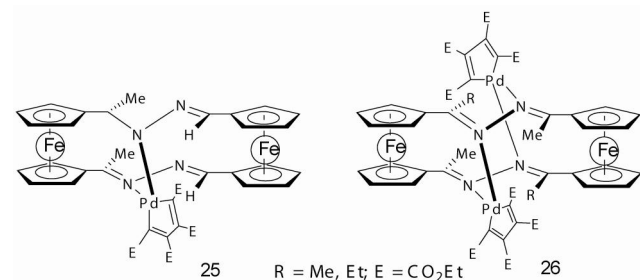


A szerkezetek spektroszkópiai úton elvégzett bizonyítását követően, részletesen tanulmányoztuk a makrociklus konformációs tulajdonságait és molekuladinamikáját, az NMR spektrumokban tükröződő szimetriaviszonyok figyelembe vételével és hőmérséklet-függő NMR- (VT-NMR-) vizsgálatokkal. Az összekötő diazabutadién típusú láncokon levő szubsztituensek függvényében különböző dinamikai viselkedést figyeltünk meg. Az így nyert eredményeket kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk és igazoltuk, hogy a „staggered” és „eclipsed” konformerek egymásba alakulása legalább egy H-szubsztituenset hordozó összekötő lánc forgásával, két külön fázisban, egy lokális intermediéren és két átmeneti állapoton keresztül megy végbe.



R¹-R⁴ = H, Me, Ph

A kutatási tervek között szerepelt a makrociklus középpontjában nehézfémet tartalmazó komplexek előállítása. Ezek a klorofill és hemoglobin háromdimenziós rokonai lehetnének. Azt tapasztaltuk, hogy e **24**-típusú vegyületek két-, vagy négyfogú nitrogén-donor ligandumként viselkednek.

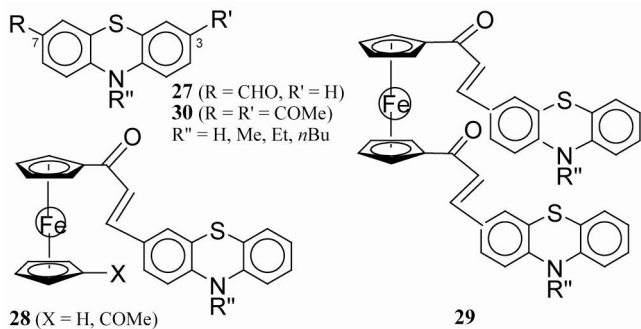


Fémkomplexeiket eddig csak trisz-(dibenzilidénaceton)-dipalládiummal DMAD jelenlétében sikerült előállítani, amikor a palládium-atom öttagú aromásgyűrű alkotórészeként a makrociklus két összekötő láncának egy-egy nitrogénjéhez koordinálódik. Ekként mono- (**25**) és dipalládát-komplexekhez (**26**) jutottak, s tisztáztuk ezek szerkezetét.²⁴

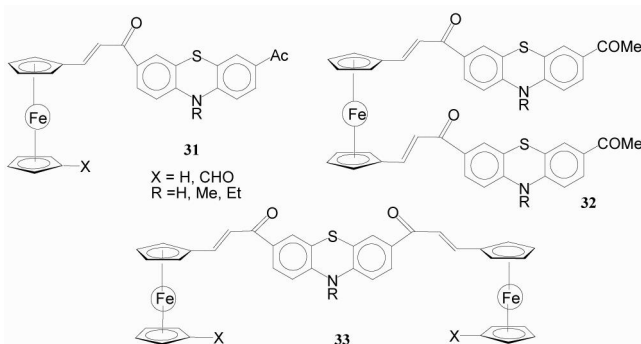
2.7. Ferrocenil-fentiazinok. Együttműködés a kolozsvári Babes-Bolyai Egyetemmel.

A kolozsvári Babes-Bolyai Egyetem Szerves Kémiai Intézetével, TÉT pályázatokon elnyert támogatással folytatott együttműködés keretében bekapcsolódtunk a Ioan A. Silberg akadémikus vezetésével hosszabb ideje folyó fentiazin-származékok, s közöttük kalkonok szintézisét megvalósító kutatásokba, összekapcsolva ezt a mi ferrocén-témánkkal. Ez a kutatási terv sok szempontból ígéretesnek látszott. A remélt 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-fentiazinok (**27**, R: CHO, R': H) reakciójából bázis-katalizált aldol-kondenzációval 1:1, illetve 2:1 összetételű (egy ferrocén- és egy, illetve két fentiazin-részletet tartalmazó) kalkonokat (**28**, **29**) állítottunk elő, amelyekben az áthidaló enon-rész karboniljához kapcsolódott a ferrocenil-csoport.²⁵



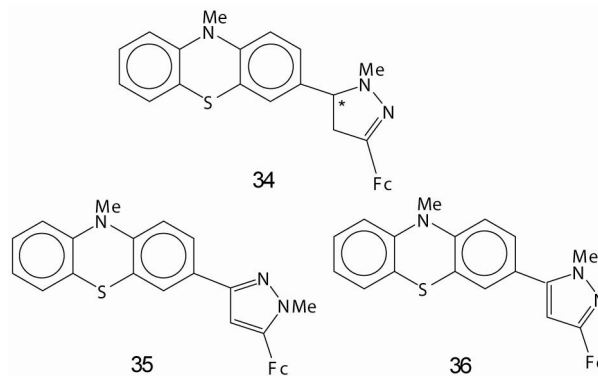
A 3,7-diacetyl-fentiazinok (**30**, R = R': Ac) kondenzációja formil-, illetve 1,1'-diformil-ferrocénnel a „fordított” kalkonokat eredményezte, amikor az enon-karbonilhoz a fentiazin csatlakozik. Az 1:1 termék (**31**) mellett itt két fentiazin részletet és egy ferrocént (**32**), valamint egy fentiazint és két ferrocént magába foglaló vegyületekhez jutottunk (**33**).²⁵



Említést érdemel, hogy a **30** vegyület szerkezetét tévesen, 2,8-diacetyl-származékként adták meg az irodalomban.²⁶ Az ¹H-NMR jelek multiplicitását és várható kémiai eltolódását²⁷ figyelembe véve egyértelműen bizonyítottuk a 3,7-diacetyl-szal **27** molekulára a 3-acetyl-szerkezetet.²⁵

Az e témában végzett szerkezetigazolások közül egyetlen esetet kiragadva, az N-metil-3-formil-fentiazinból acetyl-ferrocénnel nyert kalkon metilhidrazinnal végrehajtott ciklizációját említjük, amelynek termékeként egy pirazolin gyűrűs vegyület (**34**) mellett, két regioizomer N-metil-pirazol (**35**, **36**) keletkezett. Megfigyeltük, hogy a különböző R helyettesítőket tartalmazó kalkonok cikloaddíciójának regioselectivitása szubsztituensfüggő.²⁸

A **34** pirazolin-vegyület szerkezete már egyedül a metilcsoport ¹H-NMR jeléből és a vele szomszédos CH csoport ¹³C-NMR vonalának megjelenéséből nyilvánvaló. A királis szerkezet következményeképpen 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 **35** és **36** regioizomerek szerkezete részben a DIFFNOE-mérésből, részben a 2D-HMBC spektrum keresztcsúsaiból egyértelműen következett.

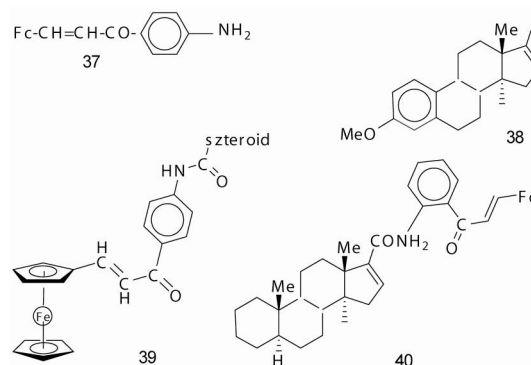
Ultrahang alkalmazása mellett megkíséreltük réz(II)-nitráttal néhány N-acetyl-pirazolin aromatizációját, de oxidáció csak a fentiazinil csoporton ment végbe, így termékként szulfoxidokat kaptunk, míg a metil-pirazolinok aromatizációja spontán lejtátszódt.²⁸

Az erősen elektronküldő fentiazin- és ferrocén egységeket együttesen tartalmazó, kiterjedt konjugációval jellemezhető molekulák kondenzációs reakcióiban az intermediér monokalkonok készségesebben vesznek részt, mint a kiindulási 1,1'-diacetyl-ferrocén vagy a 3,7-diacetyl-fentiazin.²⁵ A kalkonok képződésénél és ezek reakciójánál²⁸ megfigyelt szerkezet – reaktivitás összefüggéseket kvantumkémiai számításokkal kapott energetikai adatok és DFT reaktivitás indexek alapján kielégítően sikerült értelmezni.

A **35** és **36** aromás pirazolgyűrűs regioizomerekhez hasonló ferrocenil-pirazolin-típusú szerkezeti izomereket hetaril-hidrazinok ciklokondenzációjával Fc-CH=CH-CO-Ar, illetve Fc-CO-CH=CH-Ar típusú kalkonokból is sikerült, sztereoselektíven előállítanunk. Míg előbbi kalkonból kizárólag 3-aril-vegyületekhez jutottunk, addig utóbbiból –ugyancsak egyedüli termékként – 5-aril-pirazolinokat nyertünk.²⁹

2.8. Ferrocén-szubsztituált szteroidok. Együttműködés a veszprémi Pannon Egyetemmel és a Debreceni Egyetemmel.

A ferrocén-vegyületeket újabban bioszenzorként (elektronátmenetek közvetítőjeként), analitikai célokra is alkalmazzák^{pl.30, 31} és ennek érdekében különféle

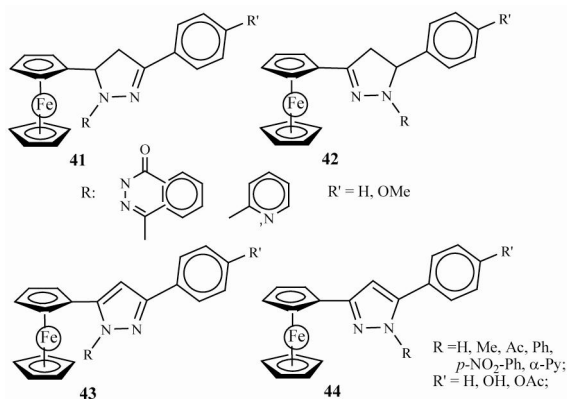


biomolekulák ferrocén-származékait szintetizálták (pl. aminosavakkal, peptidokkal).³² Felmerült az ötlet, hogy az arra alkalmas ferrocenil-kalkonjainkat különböző szteroidokkal összekapcsolva jussunk új bioszenzorokhoz. E cél megvalósítására a Veszprémi Egyetemen tanulmányozott homogén-katalitikus karbonilezési reakció kínálkozott.

A **37** ferrocenil-kalkon-származékot néhány (köztük **38**) szteroid vegyülettel palládium-trifenil-foszfín katalizátor jelenlétében reagáltatva nyertük a **39**-típusú molekulákat. Szerkezetüket IR, MS, NMR és a **40** vegyület estén a Debreceni Tudományegyetemmel együttműködésben, röntgenkristallográfiás mérésekkel igazoltuk.³³

2.9. Ferrocenil-pirazolinok és pirazinok. Regioizomerek.

Tanulmányoztuk az Fc-CH=CH-CO-Ar (Ar: Ph, *p*-OH-Ph, *p*-OAc-Ph) kalkonok ciklokondenzációját szubsztituált hidrazinokkal (R-NH-NH₂; R: H, Me, Ac, Ph, *p*-NO₂-Ph, α -Py) és a pirazol:pirazolin termékösszetétel szubsztituens-függését. Azt találtuk, hogy az arány oldószer- és hőmérséklet-függő. Az aromás és dihidro-analogok egymás melletti képződését kinetikai- és termodinamikai kontrollal lejátszó reakciókkal magyaráztuk, s a két folyamat mechanizmusára DFT-számításokra épülő javaslatot adtunk.³⁴



E munka során azt tapasztaltuk, hogy esetenként regioizomerek keverékei is keletkeztek, mind a pirazolinok [**41** (R: Me, R':H) és **42** (R: Me, R': H)], mind pedig a pirazolok [**43** (R: Me, R':H) és **44** (R: Me, R':H)] között.

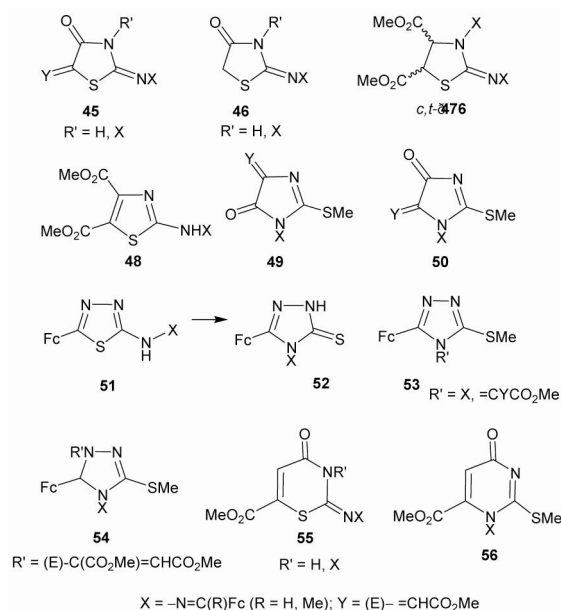
Vizsgáltuk a dehidro-aromatizációs reakciót és azt találtuk, hogy a DDQ (2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinon) a legalkalmasabb oxidálószer a **41** \rightarrow **43**, **42** \rightarrow **44**, s további analog átalakításokra. Az oxidáció energiatülsúlyát EI MS mérésekkel tanulmányoztuk.

Az új ciklokondenzációs termékeket kombinált IR-NMR vizsgálatokkal igazoltuk, felhasználva DIFFNOE, 2D-HMQC, 2D-HMBC és DEPT-mérések eredményeit. Néhány vegyület [így pl. **41** (R: α -Py, R': *p*-OMe-Ph), **41** (R: *p*-NO₂-Ph, R': Ph), **43** (R: Ph, R': *p*-OH-Ph)] szerkezetét az MTA Központi Kémiai Kutatóintézzettel és a Chinoin Gyógyszergyárral kooperációban Röntgen-diffrakcióval is megerősítettük.

2.10. Új öt- és hattagú heterociklusok előállítása ferrocenil-szemikarbazonokból és a tio-, illetve guanidin-analógokból DMAD cikloadíciójával.

A biológiai hatás szempontból hasznos vegyületek egy jellegzetes csoportját képezik a szemikarbazonok, tio-analógjaik és a guanidin-származékok. Ekként ígéretesnek látszott számunkra a könnyen hozzáférhető acil-ferrocén tio-szemikarbazonok és tio-karbono-hidrazidok, illetve *S*-metil-származékaik előállítása, majd ezek és a DMAD reakciójából nyerhető és sokféle módon tovább funkcionálítható ferrocén-tartalmú heterociklusok szintézise és tanulmányozása.

A konjugált addícióval, a nitrogénatom acilezésével és esetenként spontán dehidrogénezéssel lejátszó reakciók egy-, vagy két ferrocenil-csoportot tartalmazó, polifunkciós, változatos öt- és hattagú gyűrűs vegyületeket (**45**–**56**) adtak.^{35, 36} Az új heterociklusok között tiazol (**48**),



tiazolidinon (**45**, **46**), tiazolidin (**47**), tiazinon (**55**), imidazolon (**49**, **50**), tiadiazol (**51**), pirimidinon (**56**) és oxidatív gyűrűzárással, illetve gyűrűizomerizációval keletkező triazol (**53**), illetve triazolin (**52**, **54**) gyűrűs vegyületek fordultak elő. A **47** (R: H) tiazolidinnek *cis* és *transz* gyűrűizomerjeinek (diasztereomerjeinek) képződését észleltük. Szobahőmérsékleten *cis* \rightarrow *transz* izomerizáció játszódik le. A *cis*-izomer gyűrűnyílást követő gyűrű-visszazárással a **45** (R: H) tiazolon-származékká alakul.

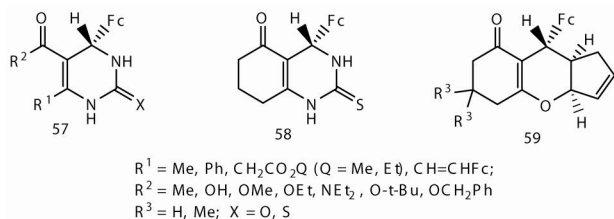
Megfigyeltünk egy, bizonyíthatóan a ferrocenil szubsztituensek segítette gyűrű-izomerizációt (**51** \rightarrow **52**).³⁶ A reakciók mechanizmusát preparatív kontroll-kísérletekkel és elméleti (DFT) számításokkal igazoltuk.³⁶

Az új hetero-vegyületek szerkezet-meghatározása a lehetséges, egymáshoz igen hasonló szerkezeti alternatívák miatt nem volt egyszerű. Az IR és NMR (¹H-, ¹³C-, ¹⁵N-) spektrumadatok mellett felhasználtunk kiegészítő NMR-méréseket (2D-HMQC, 2D-HMBC, 2D-COSY, DIFFNOE, DEPT), elméleti számításokkal (GIAO NMR) nyert ¹³C-NMR

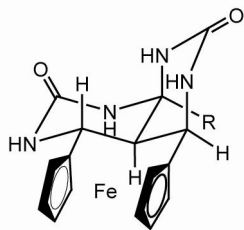
kémiai eltolódásokat, a lehetséges szerkezetek relatív stabilitására, ill. képződésük energiaigényére vonatkozó DFT-számítások eredményét és néhány esetben [45 (R: H, R': Me), 50 (R': Me), 53 (R': X), 56 (R': Me)] egykristály-diffrakciós vizsgálatokat is.

2.11. Ferrocén-szubsztituált dihidro-pirimidinek és pirimido-pirimidin-áthidalt ferrocének.

Formil- és 1,1'-diformil-ferrocénből Biginelli reakciók különböző savas katalizátorokat alkalmazó változatai segítségével ferrocén-tartalmú dihidro-pirimidineket (57, 58) állítottunk elő. Megállapítottuk, hogy ezek az átalakulások bórsavat tartalmazó jégecetben játszódtak le a legjobb termeléssel. Igazoltuk, hogy az 59 triciklus a ferrocén bomlásából képződő ciklopentadién és a ciklusos dionokból, valamint a formil-ferrocénből képződő en-dion [4+2]-cikloaddíciójából származik.³⁷ Preparatív kontroll-kísérletek mellett kvantumkémiai számításokkal szintén kielégítő módon sikerült értelmezni a szubsztrát-, regio- és diasztereoselektív reakciók lehetséges mechanizmusát.³⁷



A diformil-ferrocén különböző metil-ke-tonok és karbamid kondenzációjával pirimido-pirimidin vázzal áthidalt ferrocéneket (60) kaptunk.³⁸ A reakciók ekvimoláris trimetil-klórszilán és katalitikus mennyiségű vas(III)-klorid



60 (R = Ph, *p*-MeO-Ph, Fc, 1'-Ac-Fc)

jelenlétében játszódnak le, és minden bizonnyal egyéb aril-metil ke-tonokra is kiterjeszthetők. A 60 típusú ferrocenofánok további változatos szerkezetű áthidalt heterociklusok kiindulási anyagai is lehetnek.

3. Összefoglalás

Az MTA-ELTE Spektroszkópi Szerkezetkutató Csoport (1999-2006) potenciálisan biológiailag aktív ferrocén-szubsztituált heterociklusok szintézisét, szerkezet-felderítését és szisztematikus spektroszkópiai vizsgálatát tűzte ki céljául. E vizsgálatok egyben folytatását képezték a csoportvezető ferrocenil-származékokkal kapcsolatos korábbi, eseti kutatásainak.

Ezen előzmények során elméleti és kísérleti IR spektroszkópiai vizsgálatokra alapozva ferricinium-sók szerkezetének felderítésére, továbbá ferrocén-aril-

kalkonok kémiai tulajdonságainak, konfigurációs és konformációs viszonyainak, elsősorban a *syn-anti* izoméria tanulmányozására került sor IR, NMR és Mössbauer-spektroszkópiával, illetve ciklikus voltammetriával. A ferrocén-szubsztituált benzilidén-benzo-ciklanonokkal kapcsolatos vizsgálatok célja egyrészt a konjugációs viszonyok függésének tanulmányozása volt a molekulaszervezettől, másrészt a kémiai szerkezet és a biológiai hatások közötti kapcsolat felderítése volt. A térszerkezetek igazolása IR, NMR, MS, Mössbauer és krisztallográfiai mérésekre épült.

A kutatócsoport önálló kezdeményezésű kutatásai keretében heterociklusos hidrazinokból formil-ferrocénnel nyert Schiff-bázisok 1,3-dipoláris cikloaddícióját tanulmányoztuk. E reakciókkal számos 3-ferrocenil-pirazol-, pirazolin-, és pirazolidin-származékhoz jutottunk, melyek képződése esetenként oxidatív gyűrűzárással, spontán dehidrogéneződéssel, illetve HNO₂-eliminációval játszódik le. Az új vegyületek szerkezetbizonyítása IR, NMR és röntgendiffrakciós mérésekkel történt.

Foszforilid-intermediereken át új ferrocén-szubsztituált heterovegyületek előállítására nyílt lehetőség. E reakciók közben érdekes vázátrendeződések is lejátszódtak. Katalitikus RCM reakciókkal imidazolon-kondenzált diazepinek ferrocén-származékait nyertük és értelmeztük a reakciók mechanizmusát. Diacetyl-ferrocén és glioxilsav aldol addíciójával nyert intermediereket hidrazinnal ciklizálva és ezt követő dialkilezésekkel áthidalt ferrocenofán származékokhoz jutottunk.

„Test-barát” ferrocén-vegyületek előállítása céljából ferrocenil-kalkon-glükozidok előállítására került sor, s ezek némelyike figyelemreméltó leukémia-ellenes hatással tűnt ki.

E program megvalósításának jegyében két ferrocén-egység egy-egy ciklopentadién-gyűrűjét nitrogéneket tartalmazó láncsal összekapcsolva, makrociklusos vegyületeket állítottunk elő. Részletesen tanulmányoztuk a makrociklusok konformációs tulajdonságait és molekula-dinamikáját. A makrociklus középpontjában nehézfémeket tartalmazó komplexek a klorofill és hemoglobin háromdimenziós rokonai lehetnének. Fémkomplexeket azonban eddig csak trisz-(dibenzilidén-aceton)-dipalládiummal, DMAD jelenlétében sikerült előállítani, amikor a palládium-atom öttagú aromás gyűrű alkotórészeként, a makrociklus két összekötő láncának egy-egy nitrogénjéhez koordinálódik.

A potenciális bioaktivitás mellett, az anyagtudomány (nem-lineáris optikai sajátságok) és elektrokémia számára is hasznos anyagok felfedezését vártuk az acil-ferrocénekből és acil-fentiazinokból nyerhető 1:1, 1:2, 2:1 és 2:2 összetételű kalkonok vizsgálatától. A kalkonok metilhidrazinos ciklizációjával pirazol- és pirazolin-vegyületeket kaptunk, közöttük regioizomer párokat. Megállapítottuk, hogy a regioszelektív szubsztituens-függő.

Bioszenzorok nyerésének reményében szteroidok ferrocén-származékait szintetizáltuk, homogén-katalitikus karbonilezési reakciót felhasználva.

Számos új öt- és hattagú heterociklust szintetizáltunk ferrocenil-szemi-karbazonokból és a tio-, illetve guanidin-analógokból, DMAD cikloaddíciójával. Az új heterociklusok között tiazol, tiazolidinon, tiazolidin, tiazinon, imidazonon, tiadiazol, pirimidinon és oxidatív gyűrűzárással, illetve gyűrűizomerizációval keletkező triazol, és triazolin gyűrűs vegyületek fordultak elő. E reakciók között gyűrűizomerek (diasztereomerjeinek) képződése és *cisz* → *transz* izomerizáció figyelhető meg. Az egymáshoz igen hasonló szerkezeti alternatívák miatt a szerkezetek tisztázásához az IR és NMR spektrumok mellett kiegészítő NMR-mérésekre (HMQC, HMBC, COSY, DNOE, DEPT), elméleti számításokra (GIAO NMR, DFT) és krisztallográfiai vizsgálatokra is szükség volt.

Biginelli reakcióval ferrocenil-dihidro-pirimidineket állítottunk elő. Preparatív kontroll-kísérletek mellett számításokkal értelmeztük a szubsztrát-, regio- és diasztereoselektív reakciók lehetséges mechanizmusát. Az 1,1'-diformil-ferrocén, metil-keetonok és karbamid kondenzációjával pirimido-pirimidin vázzal áthidalt molekulákat kaptunk. E ferrocenofánok további áthidalt ferrocén-származékok kiindulási anyagai lehetnek.

Köszönetnyilvánítás

Kutatásainkhoz MTA, OTKA és Tét pályázatokkal jutottunk támogatáshoz, amiért ezúton is köszönetet mondunk. Köszönet illeti együttműködő kutató kollégáinkat, a kutatásainkban közreműködő doktoranduszokat és a szakdolgozó egyetemi hallgatókat. Neveik a közös publikációk társszerzőiként az irodalomjegyzékben szerepelnek.

Hivatkozások

- Pavlik, I.; Klikorka, J. *Coll. Czech Chem. Comm.*, **1965**, *30*, 664.
- Pavlik, I.; Plechacek, W. *Coll. Czech Chem. Comm.*, **1966**, *31*, 2083.
- Fritz, H. P.; Schäfer, L. *Z. Naturforsch.* **1964**, *19*, 169.
- Maitlis, P. M.; Brown, J. D. *Z. Naturforsch.* **1965**, *20b*, 597.
- Holly, S.; Sohár, P. *Infravörös spektroszkópia*. Műszaki Könyvkiadó: Budapest, **1968**.
- Sohár, P.; Kuzsmann, J. *J. Mol. Struct.* **1969**, *3*, 359-368.
- Sohár, P.; Kuzsmann, J. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1969**, *75*, 427-432.
- Nagy, A. G.; Márton, J.; Sohár, P. *Acta Chim. Hung.* **1991**, *128*, 961-964.
- Nagy, G.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 217-225.
- Nagy, G.; Márton, J.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *410*, 357-364.
- Perjési, P.; Nusser, T.; Tarczay, Gy.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **1999**, *479*, 13-19.
- Tarczay, Gy.; Vékey, K.; Ludányi, K.; Perjési, P.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2000**, *520*, 97-102.
- Sohár, P.; Perjési, P.; Törnroos, K. W.; Husebye, S.; Vértes, A.; Vankó, Gy.; Bozak, R. E. *J. Mol. Structure* **2000**, *524*, 297-304.
- Abrán, Á.; Csámpai, A.; Harmath, V.; Sohár, P. *Acta Chim. Hung., Models Chem.* **1998**, *135*, 439-447.
- Abrán, Á.; Csámpai, A.; Böcskei, Zs.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5441-5448.

- Abrán, Á.; Csámpai, A.; Kotschy, A.; Barabás, O.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2001**, *569*, 185-194.
- Türós, Gy.; Csámpai, A.; Czugler, M.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 122-130.
- Csámpai, A.; Türós, Gy.; Kudar, V.; Simon, K.; Oeynhauen, H.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 717-723.
- (a) Schrock, R. R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875 and ref. therein; (b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413 and ref. therein; (c) Philips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichim. Acta* **1999**, *32*, 75-88.
- Türós, Gy.; Csámpai, A.; Lovász, T.; Györfi, A.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3801-3806.
- Csámpai, A.; Abrán, Á.; Kudar, V.; Türós, Gy.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 802-810.
- Zsoldos-Mády, V.; Csámpai, A.; Szabó, R.; Mészáros-Alapi, E.; Pásztor, J.; Hudecz, F.; Sohár, P. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1119-1125.
- Sohár, P.; Csámpai, A.; Abrán, Á.; Türós, Gy.; Vass, E.; Kudar, V.; Újszászy, K.; Fábán, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1659-1664.
- Simó, M.; Abrán, Á.; Csámpai, A.; Sohár, P.: Nem publikált vizsgálatok.
- Lovász, T.; Türós, Gy.; Gáinâ, L.; Csámpai, A.; Frigyes, D.; Fábán, B.; Silberg, I. A.; Sohár, P. *J. Mol. Struct.* **2005**, *751*, 100-108.
- Cauquil, G.; Cassadevall, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, *4*, 769.
- Sohár, P. *Nuclear Magn. Res. Spectroscopy*. Vol. I - III. CRC Press: Boca Raton, Florida, **1983**.
- Gáinâ, L.; Csámpai, A.; Türós, Gy.; Lovász, T.; Zsoldos-Mády, V.; Silberg, I. A.; Sohár, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4375-4386.
- Kudar, V.; Zsoldos-Mády, V.; Simon, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4018-4026.
- Nakayama, M.; Ihara, T.; Nakano, K.; Maeda, M. *Talanta* **2002**, *56*, 857.
- Beer, P. D.; Hayes, E. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 167.
- Moriuchi, T.; Nomoto, A.; Kazuhiro, Y.; Ogawa, A.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *68*, 123.
- Balogh, J.; Zsoldos-Mády, V.; Frigyes, D.; Bényei, A. C.; Skoda-Földes, R.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1614-1618.
- Zsoldos-Mády, V.; Ozohanics, O.; Csámpai, A.; Kudar, V.; Frigyes, D.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 4185-4195.
- Fábán, B.; Kudar, V.; Csámpai, A.; Nagy, T. Zs.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5621-5632.
- Fábán, B.; Csámpai, A.; Nagy, T. Zs.; Czugler, M.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3732-3741.
- Kiss, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1852-1857.
- Csámpai, A.; Györfi, A.; Türós, Gy.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3667-3673.

Synthesis, structure determination and a systematic study of the chemical and spectroscopic behaviour of ferrocene compounds

The Research Group of Spectroscopic Structural Investigation of MTA-ELTE (1999-2006) targeted the synthesis, structure-determination and systematic spectroscopic investigation of ferrocene-substituted heterocycles with potential biological activity. This work is the continuation of the principal investigator's previous case-studies on ferrocene derivatives.

Based on theoretical- and experimental IR spectroscopic investigations, these precedental works including structure-determination of ferricinium salts, studies on chemical reactivity as

well as configuration and conformation of ferrocenyl-aryl chalcones with special regard to *syn-anti* isomerism, were performed by IR-, NMR- and Mössbauer spectroscopy and cyclic voltammetry.

Besides the studies on correlations between conjugation and molecular structure, the purpose of the research associated with ferrocene-substituted benzylidene-benzocycloalkanones was the exploration of the dependency of biological activities on the chemical structure. The stereostructures were evidenced by IR-, NMR-, MS-, Mössbauer- and single crystal x-ray measurements.

On the initiation of the research group we investigated the 1,3-dipolar cycloadditions of hydrazones obtained by the condensation of formylferrocene with heterocyclic hydrazines. By means of these reactions we obtained a number of 3-ferrocenyl-pirazole/pirazoline/pirazolidine derivatives, some of them formed by spontaneous dehydrogenation, HNO₂-elimination and oxidative cyclisation. The structure determination was carried by IR-, NMR- and single crystal x-ray measurements.

Phosporylide intermediates allowed the preparation of novel ferrocene-substituted hetero compounds. In the course of the reactions employed interesting skeletal rearrangements also took place. Catalytic RCM reactions afforded ferrocene derivatives of diazepines condensed to imidazolones. The mechanism of the reaction was also interpreted. On subsequent treatment with hydrazine and bifunctional alkylating agents, the intermediates resulted from the aldol addition of diacetylferrocene and glyoxylic acid led to the formation of bridged ferrocenophanes.

In order to obtain ferrocene compounds compatible to biological systems we synthesized glycosyl-bonded ferrocenyl chalcones some of which displayed remarkable activity against leukemia. In the frame of this program we also prepared macrocyclic compounds incorporating two ferrocene units connected with nitrogen-containing chains. The conformation and dynamics of these macrocycles were studied in detail. Their complexes with heavy metals in central position could be considered as three-dimensional analogues of chlorophyll and haemoglobine. However, the preparation of metal complexes containing five-

membered palladacycles coordinated to two nitrogen atoms could only be achieved by the treatment of the macrocycles with tris-(dibenzylideneacetone)dipalladium in the presence of DMAD.

Besides potential bioactivity we expected the discovery of such compounds among the chalcones of 1:1, 1:2, 2:1 and 2:2 compositions resulted from the condensation reactions of acylferrocenes- and phenothiazines which are also useful for material sciences (non-linear optical properties) and electrochemistry. The reactions of chalcones effected by methylhydrazine afforded regioisomeric pairs. We established that this type of regioselectivity is dependent on the substituents.

In the hope of obtaining biosensors we also synthesized ferrocene derivatives of steroids by carbonylation reactions conducted under the conditions of homogenous catalysis.

By means of cycloadditions of DMAD with ferrocenyl semicarbazones, thio- and guanidine analogues we prepared a number of novel five- and six-membered heterocycles including thiazoles, thiazolidinones, thiazolidines, thiazinones, imidazolones, thiadiazoles, pirimidinones. The triazole- and triazoline products were resulted from oxidative cyclisation and ring isomerisation reactions. The formation of ring isomers (diastereomers) and *cis* → *trans* isomerisation are also among of these transformations. Due to highly similar structural alternatives, besides routine IR and NMR spectra supplementary NMR measurements (HMQC, HMBC, COSY, DNOE, DEPT), theoretical calculations (GIAO NMR, DFT) and crystallographic studies were also necessary to clarify the molecular structures.

Employing Biginelli reactions we prepared ferrocenyl-dihydropyrimidines. The possible mechanisms of the substrate-, regio- and diastereoselective reactions were interpreted by the results of preparative control experiments and theoretical calculations. The condensation of 1,1'-diformylferrocene and urea with methylketones gave ferrocenophanes containing pyrimido-pyrimidine as bridging element. These products can be used as precursors for the synthesis of further bridged ferrocene derivatives.