

SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS

A téma címe: **Ferrocén-szubsztituált heterociklusok és származékaik szintézise, szerkezetigazolása és komplex spektroszkópiai vizsgálata**

A kutatás időtartama: 2003 – 2006

Tervezett programunknak megfelelően új, változatos szerkezetű, mono- és poliheterociklusokkal egyszerűen és többszörösen szubsztituált ferrocénszármazékokat állítottunk elő. Az új vegyületek szerkezetét minden esetben komplex nagyműszeres vizsgálatokkal (IR, MS, röntgendiffrakció, ^1H -, ^{13}C és ^{15}N NMR) igazoltuk ill. derítettük fel és tanulmányoztuk számos új vegyület molekuladinamikai tulajdonságait. A molekuláknál észlelt reaktivitásbeli különbséget több esetben DFT számításokkal támasztottuk alá. A biológiai szempontból ígéretes ferrocénszármazékaink hatását együttműködő partnereink vizsgálták.

A kísérletek több altémában folytak.

Formil-ferrocénből és etil-azido-acetátból Knoevenagel kondenzációval etil- β -ferrocenil- α -azido-akrilátot állítottunk elő. Ebből Staudinger reakcióban trifenil-foszfinnal foszforimin-származékot kaptunk. Az etil- β -ferrocenil- α -azido-akrilát és acetilén-dikarbonsav-dimetilészter termikus-dipoláris cikloaddíciójával 1,2,3-triazol-gyűrűs származékot állítottunk elő. Az etil- β -ferrocenil- α -trifenilfoszfin-imino-akrilát és acetilén-dikarbonsav-dimetil-észter termikus cikloaddíciójával 1-amino-4-ferrocenil-butadién-, illetve 1-foszfonium-5-ferrocenil-5-azapentadienid származékokhoz jutottunk. Különböző szubsztituált aromás karbonsav-kloridok etil- β -ferrocenil- α -trifenilfoszfinimino-akriláttal végrehajtott kondenzációjából oxazol-gyűrűs vegyületeket állítottunk elő. Az etil- β -ferrocenil- α -trifenilfoszfinimino-akrilátot fenil-izocianáttal regálatva hidantoin vázas ferrocén-származékot kaptunk. [1]

Acetilferrocénből és 1,1'-diacetilferrocénből glioxilsavval történő aldol addícióval, majd azt követő hidrazinos gyűrűzárással és dehidratálással előállítottuk az 1-[piridazin-3(2H)-on-6-il]ferrocént és az 1,1'-bis[piridazin-3(2H)-on-6-il]ferrocént. Utóbbi vegyület mellett keletkezett egy piridazinnal szubsztituált ferrocenil hidrazon és egy szimmetrikus szerkezetű, két piridazinilferrocén egységet tartalmazó azin is, melynek diallilszármazékában röntgendiffrakció segítségével sikerült kimutatni egy érdekes, lépcsőzetes elrendezésben létrejövő π - π kölcsönhatást is. Az 1,1'-bis[piridazin-3(2H)-on-6-il]ferrocént új típusú ferrocenofánok szintéziséhez is felhasználtuk. A molekulában levő két laktám NH csoportot fázistranszfer körülmények között egy sor alifás és bis-(dibrómmetil)-szubsztituált arilokkal végrehajtott dialkilezéssel, valamint N,N-diallilszármazékának Grubbs 2 katalizátorral kivitelezett, etilén-vesztéssel járó metatézisével kötöttük össze. Diklórmetánban Grubbs 1 katalizátorral végezve a diallil vegyület reakcióját dezallileződést és metilén-hidat tartalmazó ferrocenofán képződését tapasztaltuk. [2] Molekuladinamikai szempontból érdekes eredmény, hogy a naftalin-1,8-diil áthidalást tartalmazó ferrocenofán merev szerkezetű, míg az 1, ω -alkilén- valamint az aril-1,2- és 1,3- diil egységeket tartalmazó analógok flexibilis molekulák.

Báziskatalizált Claisen-Schmidt kondenzációval mono- és bisz-ferrocenilmetilén-cikloalkanonokat és ferrocenilmetilidén-benzilidén analógokat szintetizáltunk és tanulmányoztuk sztereoszerkezetüket (konfigurációjukat és konformációjukat) és a konjugációs viszonyokat. Spektroszkópiai tulajdonságaikat összehasonlítottuk a benzilidén-analógokéval. [3]

Formil- ill. acetilferrocénből és megfelelően szubsztituált aril-metil ketonokból ill. aromás aldehidekből aldolkondenzációval változatosan szubsztituált aril-ferrocenil-propenonokat (kalkonokat) szintetizáltunk. Hidroxicsoportot tartalmazó ferrocenil-kalkonok esetében testbarát szénhidrátcsoportot építettünk be a molekulába [4], aminocsoporttal szubsztituált kalkonvegyületekből pedig szteroidtartalmú ferrocénszármazékok előállítására nyílt lehetőség [5], ez utóbbi kutatások a Veszprémi Egyetemmel kooperációban történtek. Az új vegyületek hatástani vizsgálatát elvégezték az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban és számos esetben figyelemreméltó antitumor hatást találtak in vitro kísérletekben, humán leukémia (HL-60) sejtvonalon. A ferrocenil csoport beépítése kedvezően befolyásolta a biológiai aktivitást. [4]

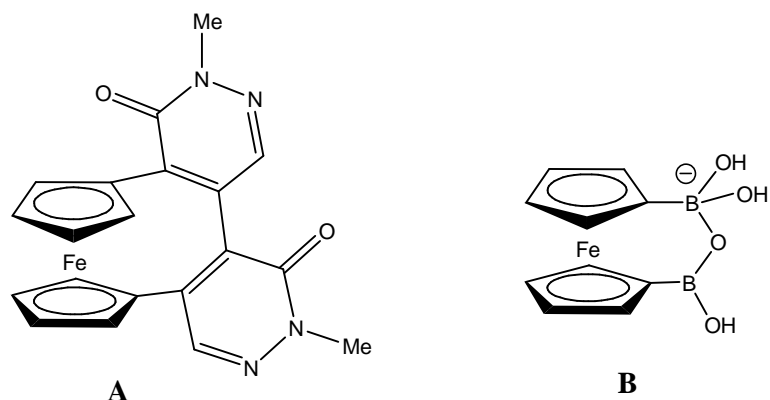
Ferrocéntartalmú kalkonok ciklizációs reakcióit tanulmányoztuk különböző hidrazinvegyületekkel és vizsgáltuk a termékeloszlást a szubsztituens függvényében. A gyűrűzáródást esetenként dehidroaromatizáció is kísérte. Metilhidrazinnal végrehajtva a reakciót két regioizomer pirazolin- és két regioizomer pirazolszármazékot tudunk izolálni [4, 6], a termékek aránya változott az oldószerrel és a hőmérséklettől függően. Az izomerek szerkezetét DIFFNOE mérésekkel állapítottuk meg. Szisztematikusan tanulmányoztuk a pirazolinok átalakíthatóságát pirazollá. Ennél a vegyülettípusnál a diklór-dicián-kinon bizonyult a legmegfelelőbb oxidálószernek. A ciklizációs reakció és a dehidroaromatizáció mechanizmusát modellvegyületeken végzett DFT számításokkal támasztottuk alá. [7]

A ferrocenil-aril-kalkonokból N-heteroarilhidrazinokkal előállítottunk új, farmakológiai szempontból érdeklődésre számot tartó 1-heteroaril-3-aril-5-ferrocenil-, ill. 1-heteroaril-5-aril-3-ferrocenilpirazolinokat, és egy nehezebben ciklizáló, csökkent nukleofilitású NH csoportot tartalmazó N-ftalazonilhidrazont. Szerkezetüket IR-, ¹H- és ¹³C-NMR mérések mellett néhány esetben röntgendiffrakcióval is igazoltuk. Dinamikus NMR mérésekkel megállapítottuk, hogy a ferrocenil csoport rotációja kis mértékben gátolt, de a H/C-2' és H/C-5' jelek tapasztalt felhasadásának fő oka a molekula kiralitása. [8]

Formil- ill. acetilferrocénből és acetil- ill. formilfenotiazinokból előállítottunk több, két erősen elektronküldő csoportot tartalmazó mono- és bisz-enonszármazékot. Megállapítottuk, hogy a két egymást követő aldol kondenzáció közül a második készségesebben játszódik le, mint az első. Ezt a jelenséget az enolát intermedierek relatív nukleofilitásának elméleti meghatározásával sikerült a kísérleti tapasztalatokkal összhangban értelmezni, melynek során a HOMO energiáját és lokális betöltöttségét számoltuk ki sűrűségfüggvényes (DFT) B3LYP/6-31G(d,p) módszerrel. A számításokhoz a kísérleti körülményeket jól reprezentáló oldószermodellt (IEFPCM) alkalmaztunk. Az eredmények azt is egyértelműen mutatják, hogy a ferrocenil csoport azon kívül, hogy rendkívül hatékony elektronküldő, bizonyítottan elektron-transzmitter tulajdonsággal rendelkezik. [9] Vizsgáltuk fenotiazinil-aril kalkonok ciklizációs reakcióit hidrazinnal és metilhidrazinnal jégecetben. Az észlelt regioszelektivitást egyszerűsített modelleken végzett DFT számításokkal kapott reaktivitási indexek egyértelműen alátámasztották. A kapott elméleti eredmények figyelembevételével a pirazolokhoz vezető kondenzációs reakciók regioszelektivitása kellő biztonsággal megjósolható. Kimutattuk, hogy ultrahanggal aktivált réznitrátos oxidációval a

fenotiazinil-kalkonok szelektív módon szulfoxiddá oxidálhatók, egy esetben a telítetlen kötés epoxidálását is bizonyítottuk. [10]

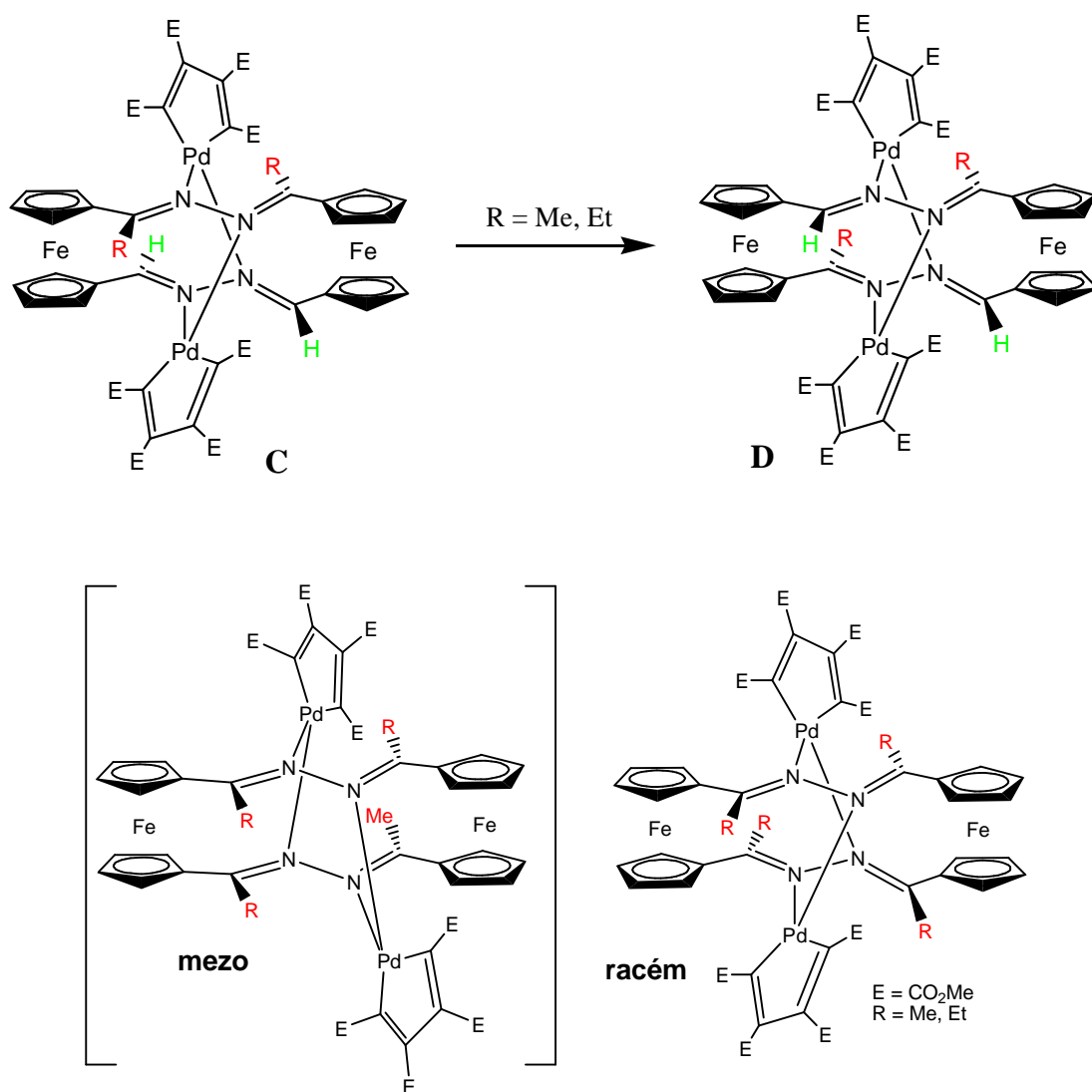
A ferrocénszármazékok körében eddig eléggé ki nem aknázott homogén-katalitikus keresztkapcsolási reakciók jó lehetőséget kínáltak új, ferrocenil-szubsztituált heterociklusos vegyületek előállítására. Ezért vizsgáltuk a ferrocén-monoboronsav és ferrocén-1,1'-diboronsav Suzuki reakcióit különböző egy vagy két brómmal szubsztituált heterociklusos vegyületekkel (9-allil-6-brómpurin, 5-bróm-1,3-dimetil-uracil, 4,5-dibróm-piridazinon). Eddigi kísérleti tapasztalataink azt mutatják, hogy a ferrocén-monoboronsavból a legegyszerűbb körülmények között [Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME-H₂O, stb] nem kapható meg a várt ferrocenil-heterociklus, míg a diboronsav-származékból minden esetben a megfelelő heterociklussal szubsztituált ferrocenil-monoboronsav képződött. A 4,5-dibróm-piridazinont ferrocén-1,1'-diboronsavval, vagy ennek bisz-pinakol észterével reagáltatva [reakcióköztülmények Pd(OAc)₂, P(o-tolil)₃ vagy dppf, Na₂CO₃, DME-H₂O] egy érdekes szerkezetű, két piridazinon egységgel áthidalt merev szerkezetű ferrocenofánt (**A**) kaptunk. Ennek képződése két keresztkapcsolással és egy redukzív kapcsolással értelmezhető. Folynak próbálkozások újabb katalizátorok (pl. a Pd-NHC-karbén típusú, ún. PEPPSI) kipróbálására és a kapcsolási reakciók optimalálása jelenleg is folyamatban van.



A ferrocén-mono- és -diboronsav reakciókészségének tanulmányozására összehasonlító sűrűség-funkcionális (DFT számítás, RB3LYP módszer) számításokat végeztünk. A számítások eredményei kísérleti tapasztalatainkkal összhangban azt mutatják, hogy a diboronsav monoanionjának stabilabb konformációjában egy kedvező háromtagú áthidalásként határozott oxigén-bór kölcsönhatás lép fel (**B**), ami segíti az akceptorként szereplő boronsav egység transzmetallációban történő részvételét. A Suzuki kapcsolás preparatív és elméleti eredményeit bemutató közlemény előkészületben van.

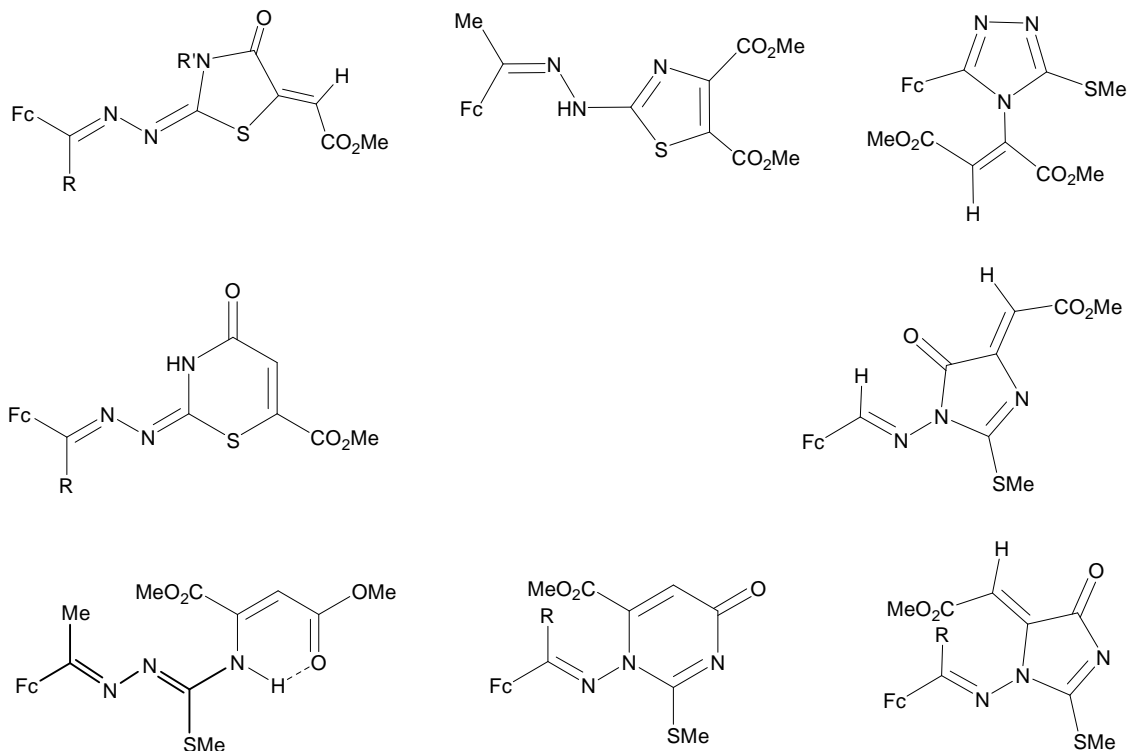
Az ismert 1,1'-diformil-, 1,1'-diacetyl-, 1,1'-dibenzoil-, 1-formil-1'-acetylferrocéneket, illetve Friedel-Crafts acilezés segítségével újonnan előállított 1,1'-dipropionil- és 1-formil-1'-propionilferrocéneket savas katalizátor jelenlétében hidrazinnal kondenzáltatva előállítottunk több olyan makrociklusos rendszert, melyekben két ferrocén egységet 2,3-diazabutadién láncok kötnek össze. A fedett és nyitott kedvezményezett konformációban előforduló diasztereomerek az összekötő láncokon levő szubsztituensektől függően egymásba alakulhatnak. Dinamikus NMR mérésekkel és ezzel összhangban elméleti sűrűségfüggő (DFT) számításokkal modellezve tanulmányoztuk ezen potenciálisan négyfogú ligandumok molekuladinamikai viselkedését. [11] Megállapítottuk, hogy a legalább egy hidrogén-szubsztituenset tartalmazó 2,3-diazabutadién összekötő láncok 180°-os elfordulása alacsony aktiválási energiát igényel, míg a két alkil csoportot tartalmazó láncok rotációja gátolt. A

merev tetraalkil-szubsztituált makrociklusok közül előállítottunk egy fedő állású konformációjú származékot, melynek egy-egy királis nyitott- és belső tükörsíkja van és röntgendiffrakciós vizsgálattal bizonyítottuk szerkezetét. Kísérleti- és elméleti módszerekkel megállapítottuk, hogy a dihidrogén-dialkil-szubsztituált konstitúciós izomerek savkatalizálta (pl. szilikagél) N-N kötés hasadást követő rekombinációja révén egymásba alakulhatnak, miközben a nagyobb entrópiájú, azaz nagyobb forgási szabadságú izomer dúsul fel az egyensúlyi rendszerben. Hasonló transzformációt (C → D) figyeltünk meg palladol komplexekben is, itt a savas katalizátor szerepét maga a Pd(II) centrumot tartalmazó palladol gyűrű tölti be. A mechanizmust DFT számításokkal (B3LYP/LANL2DZ) is alátámasztottuk. Az alkalmazott bázis (LANL2DZ) átmenetifémek vegyületeinek modellezésére a legalkalmasabb. Az alternatív szerkezetű dipalladol komplexek elvileg mezo, ill racém formában fordulhatnak elő. Szimmetrikus konstitúció esetén a két konfiguráció között csak királis shiftreagens [Eu(HFC)₃] segítségével tudtunk dönteni. Mivel a jelek megkettőződtek, a csavart szerkezetű racém formát sikerült igazolni. Az említett izomerizáció is csak ilyen típusú szerkezettel értelmezhető. A palladol komplexek előállításáról, szerkezetigazolásáról, átrendeződéséről és elméleti modellezéséről egy közlemény szintén előkészületben van.

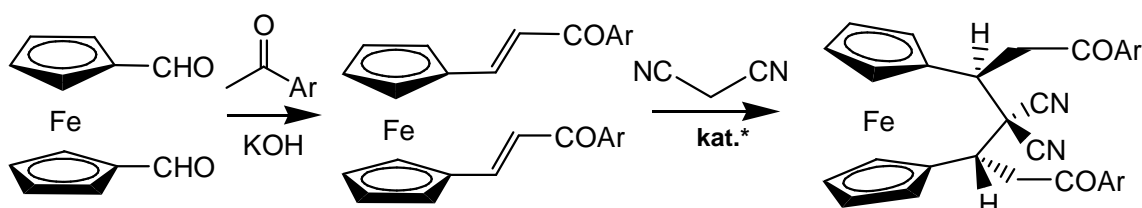


Tanulmányoztuk a ferrocén mono-, illetve 1,1'-diszubsztituált formil- és acetyl származékainak kondenzációs reakcióit szemikarbaziddal, tioszemikarbaziddal, diamino-

guanidinnal és tiokarbodihidraziddal. A ferrocén mono- és ditioszemikarbazonját és metiltio analogonjait dimetilacetyléndikarboxiláttal reagáltatva egy sor új heterociklust állítottunk elő, szerkezetüket igazolásukat spektrálisan és röntgendiffrakciós analízissel, valamint összehasonlító NMR számításokkal (GIAO módszer) végeztük.[12]

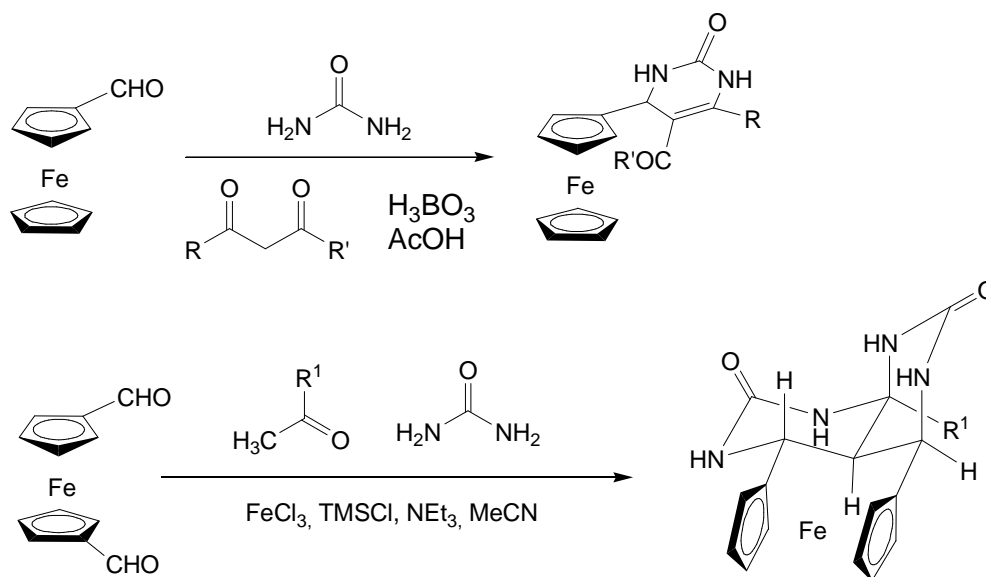


Áthidalt királis ferrocénszarmazékokat állítottunk elő bisz-kalkon származékokból organokatalízissel kiváltott tandem Michael addíció segítségével. Az új típusú termékek abszolút konfigurációját VCD spektroszkópiával határoztuk meg. Kiváló enantio- és diasztereoselektivitásokat értünk el, bár a kémiai hozamok még elég alacsonyak. A körülmények optimalizálása folyamatban van.



További résztemánk volt a hatástani szempontból is érdekes aril-szubsztituált 4,5-dihidropirimidin-2-onok körének bővítése ferrocénnel szubsztituált származékokkal. A 4-ferrocenil-4,5-dihidropirimidonokat 1,3-dioxovegyületek, ill β -ketoészterek, karbamid és formil-, valamint 1,1'-diformilferrocén Biginelli típusú kondenzációs reakciójával állítottuk elő, oldószerként jégecetot, katalizátorként bórsavat használtunk. A 4-aryl-6-ferrocenil szubsztituált- és 4,6-diferrocenil szubsztituált származékok szintézisét úgy oldottuk meg,

hogy az acetilferrocént trimetilklórszilánnal trimetilszilil-vinil éterre alakítottuk, melyet izolálás nélkül aromás aldehidekkel vagy formilferrocénnel és karbamiddal acetonitrilben reagáltattunk. E kondenzációkhoz Lewis sav katalizátorként vas(III) kloridot alkalmaztunk. A módszer egy változatánál aldehidkomponensként 1,1'-diformilferrocént használtunk, és így sikerült előállítanunk néhány olyan stabil [3]ferrocenofánt, melyekben az áthidalást egy, a ferrocénnel szembeni anellációs pontján aril- vagy ferrocenil csoportot hordozó tetraza-cisz-dekalin-dion egység alkotja. Az új molekulák térszerkezetét IR-, továbbá multinukleáris 1D- és 2D-NMR mérésekkel határoztuk meg. [13] Az eredményekből egy kézirat összeállítás alatt van.



Irodalomjegyzék

- [1] A. Csámpai, Gy. Túrós, V. Kudar, K. Simon, H. Oeynhausén, H. Wamhoff, P. Sohár: Ethyl- α -triphenylphosphoranylidene-amino- β -ferrocenylacrylate as precursor in [2+2] cycloadditions including aza-Wittig reaction *Eur. J. Org. Chem.* 4 (2004) 717-723.
- [2] A. Csámpai, Á. Abrán, V. Kudar, Gy. Túrós, H. Wamhoff, P. Sohár: Synthesis, NMR, IR spectroscopic and X-ray study on novel [pyridazin-3(2H)-one-6-yl]ferrocenes and related ferrocenophanes. Study on ferrocenes. Part 14. *J. Organomet. Chem.*, 690 (2005) 802-810.
- [3] P. Sohár, A. Csámpai, P. Perjési: Synthesis and structure of some (E)-ferrocene-methylenecycloalkanones and their benzyldene analogues *ARKIVOC*, 2003, 114-120.

[4] V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, F. Hudecz, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, P. Sohár:

Synthesis, structure and *in vitro* antitumor activity of some new glycoside derivatives of ferrocenyl-chalcones and ferrocenyl-pyrazolines

ChemMedChem 1 (2006) 1119-1125.

(Jogelődje 2006-ig: *ChemBioChem*)

[5] J. Balogh, V. Zsoldos-Mády, D. Frigyes, A. C. Bényei, R. Skoda-Földes, P. Sohár: Synthesis of novel ferrocene labelled steroidal derivatives via palladium-catalysed carbonylation. X-ray structure of 17-(N-(4'-((2-ferrocenyl-ethenyl)-carbonyl)-phenyl)carbamoyl)-5 α -androst-16-ene

J. Organomet. Chem. 692 (2007) 1614-1618.

[6] V. Zsoldos-Mády, J. Pásztor, O. Ozohanics, A. Csámpai, R. Szabó, J. Reményi, F. Hudecz, P. Sohár:

New ferrocenyl enones, pyrazolines, pyrazoles and their glycosides. Synthesis, structure, and *in vitro* antitumor activity

13th FEChem Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Sopron, Hungary, 2006. 05. 28-31, poszter PO-50, Abstr. p. 96.

[7] O. Ozohanics, A. Csámpai, V. Zsoldos-Mády, D. Frigyes, V. Kudar, P. Sohár:

Ferrocenyl pyrazolines: Preparation, structure and DFT study on regioselective ring-closure and redox properties (közlemény összeállítás alatt)

[8] V. Kudar, V. Zsoldos-Mády, K. Simon, A. Csámpai, P. Sohár:

Synthesis, IR-, NMR- and X-ray investigations on some novel N-hetaryl-dihydro-pyrazolyl ferrocenes and their aryl analogues. Study on ferrocenes, Part 16.

J. Organomet. Chem., 690 (2005) 4018-4026.

[9] T. Lovász, L. Găină, Gy. Túrós, A. Csámpai, D. Frigyes, B. Fábíán, I. A. Silberg, P. Sohár:

Structure elucidation and DFT-study on substrate-selective formation of chalcones containing ferrocene and phenothiazine units. Study on ferrocenes, Part 17.

J. Mol. Struct., 751 (2005) 100-108.

[10] L. Găină, A. Csámpai, Gy. Túrós, T. Lovász, V. Zsoldos-Mády, I. A. Silberg, P. Sohár: (*E*)-3-(2-Alkyl-10H-Phenothiazin-3-yl)-1-arylprop-2-en-1-ones: Preparative, IR, NMR and DFT Study on their Substituent-Dependent Reactivity in Hydrazinolysis and Sonication-assisted Oxidation with Copper(II)-nitrate

Organic & Biomolecular Chemistry, 4 (2006) 4375-4386,

[11] P. Sohár, A. Csámpai, Á. Abrán, Gy. Túrós, E. Vass, V. Kudar, K. Újszászy, B. Fábíán: Macrocyclic double ferrocenes. Their structure, and an IR and NMR Spectroscopic, X-ray Crystallographic, and Conformational and Dynamic Investigation

Eur. J. Org. Chem., 2005, 1659-1664.

[12] B. Fábíán, V. Kudar, A. Csámpai, T. Zs. Nagy, P. Sohár

Synthesis, IR-, NMR-, DFT and x-ray study of ferrocenyl heterocycles from thiosemicarbazones. Study on ferrocenes. Part 21. Közlésre beküldve (*J. Organomet. Chem.*)

[13] A. Csámpai, Gy. I. Túrós, D. Kovács, P. Sohár:
Application of Biginelli Reaction to the Synthesis of 3,4-dihydro-4/6-ferrocenylpyrimidine-
2(1H)-ones and [3]ferrocenophane-containing *cis*-fused Hexahydropyrimido[4,5-
d]pyrimidine-2,7(1*H*,3*H*)-diones
13th FEChem Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Sopron, Hungary,
2006. 05. 28-31, poszter PO-49, Abstr. p. 95.