

**BESZÁMOLÓ AZ F047125/2004-ES SORSZÁMÚ OTKA PÁLYÁZAT ÁLTAL
TÁMOGATOTT KUTATÁSOK EREDMÉNYEIRŐL**

Témavezető: Kotschy András

1. Bevezetés

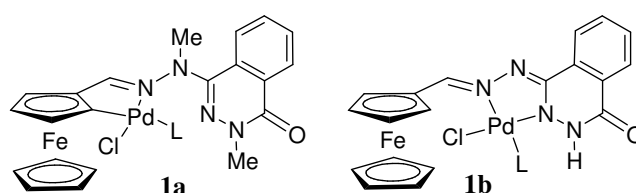
A szintetikus szerves kémiai kutatások egyik alapvető célja összetett szerkezetű molekulák hatékony előállítása egyszerű, könnyen hozzáférhető építőelemekből kiindulva. Kutatásaink során mi elsősorban heterociklusos vegyületek előállítását lehetővé tevő új szintézismódszerek kidolgozásával, valamint e folyamatok mechanizmusának vizsgálatával foglalkoztunk. Vizsgálataink az alábbi fontosabb átalakításokra terjedtek ki:

1. Vizsgáltuk palladaciklusos vegyületek szerkezetének és keresztkapcsolási reakciókban mutatott katalitikus aktivitásának kapcsolatát.
2. Vizsgáltuk arilacetilének és diarilacetilének előállítási lehetőségeit Sonogashira kapcsolatban.
3. Vizsgáltuk természetes benzofurán-származékok és nitrogén analógjaik palládiumkatalizált előállításának lehetőségeit.
4. Vizsgáltuk nukleofil heterociklusos karbénprekursorok előállítási lehetőségeit.
5. Vizsgáltuk annak lehetőségét, hogy heterociklusos vegyületek szerves származékai kiválthatják-e a fémorganikus reagensek alkalmazását keresztkapcsolási reakciókban.
6. Vizsgáltuk a tetrazinok és poláris fémorganikus reagensek között lejátszódó ún. azofil addíciós reakció kiterjeszthetőségét más gyűrűrendszerekre.
7. Vizsgáltuk a tetrazinok és nukleofil heterociklusos karbének között lejátszódó átalakulást.
8. Vizsgáltuk a konformációs mobilitás szerepét fluoreszcens szenzorok működésében.

2. Új tudományos eredmények

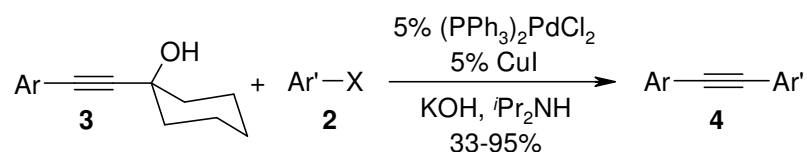
2.1. Palladaciklusok katalitikus aktivitásának vizsgálata

Vizsgáltuk különböző hidrazino-ftalazinon alapú ferrocenil-hidrazonokból képzett palladaciklusok (**1a,b**) szerkezete és katalitikus aktivitása közötti összefüggést Heck, Suzuki és Sonogashira kapcsolásokban. Összehasonlításként vizsgáltuk olyan komplexek aktivitását is ugyanezen reakciókban, amelyek a palládiumot hagyományos koordinációs kapcsolatban tartalmazzák és megállapítottuk, hogy a palladaciklus jelenléte nem eredményez látványos aktivitás-növekedést.



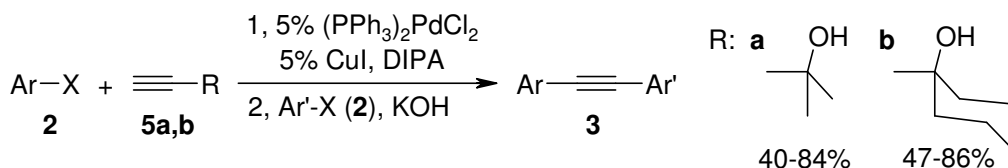
2.2. Arilacetilének és diarilacetilének előállítása Sonogashira kapcsolásban

1-Hidroxi-ciklohexil védőcsoportot hordozó arilacetilénekből (**3**) kiindulva eljárást dolgoztunk ki diarilacetilének (**4**) szintézisére. A védőcsoport eltávolítását és az aril-halogeniddel (**2**) való reakciót magába foglaló szekvenciális kapcsolásban jó hozammal állítottuk elő a kívánt célvegyületeket. Vizsgáltuk a kapcsolási sorrend hatását a reakció hozamára és megállapítottuk, hogy a legjobb eredményt abban az esetben lehet elérni, amikor az elektronban gazdagabb aril-halogenidet már beépítve hordozza a **3** kiindulási acetilénszármazék.

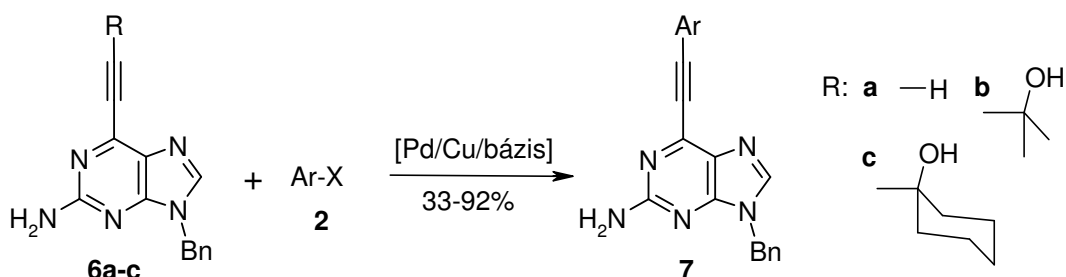


A továbbiakban olyan „egy üst” eljárást (dominó kapcsolás) dolgoztunk ki diarilacetilének (**4**) szintézisére, amely magába foglalta az aril-halogenidek (**2**) és különböző, egyik oldalon védett acetilénforrások (**5a**: 2-metil-3-butin-1-ol, **5b**: 1-etinil-ciklohexanol) Sonogashira kapcsolását, a védőcsoport eltávolítását a keletkezett arilacetilénekből, és az újabb Sonogashira kapcsolást egy aril-halogeniddel (**2**). Az alkalmazott körülmények között mind elektronban dús, mind elektronban szegény aromás részleteket hatékonyan lehet beépíteni a célmolekulába. Vizsgáltuk

az aril-halogenidek beépítési sorrendjének hatását az eljárás hatékonyságára és megállapítottuk, hogy a két acetilénszármazék (**5a**, **5b**) alkalmazása bizonyos komplementaritást mutat.

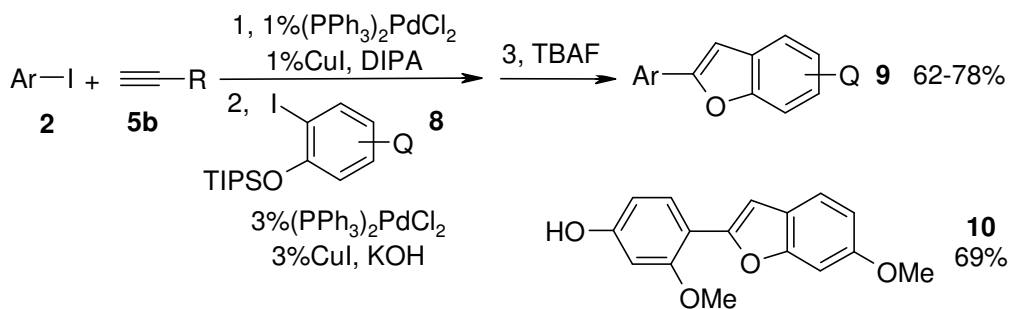


Behatóan vizsgáltuk 6-ariletinil-purin származékok (**7**) előállításának lehetőségét a **6a-c** 6-etinilpurin-származékokból kiindulva. Jó hozamot értünk el mind az **6a**-ból kiinduló lépésenkénti eljárásban, mind a szekvenciális kapcsolás alkalmazásakor, amennyiben védőcsoportként 1-hidroxi-ciklohexil részletet (**6c**) használtunk. A vizsgált reakciók közül néhányat sikeresen végrehajtottunk többgrammos méretben is.

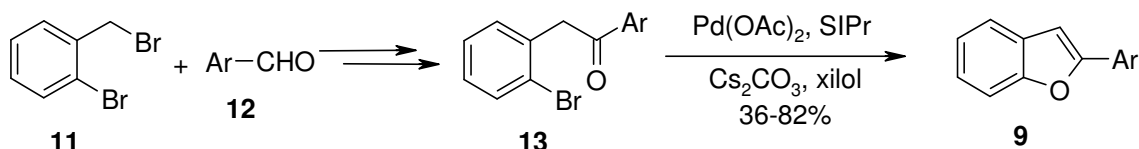


2.3. Benzofurán-származékok és nitrogén analógjaik palládiumkatalizált szintézise

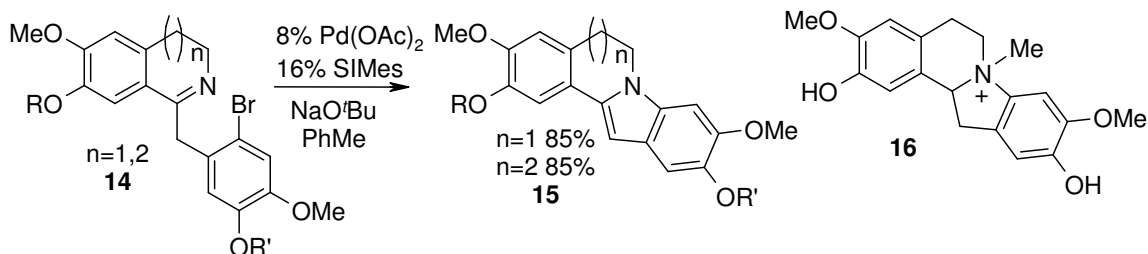
A diarilacetilén-származékok szintézisére kidolgozott dominó Sonogashira kapcsolást sikeresen kiterjesztettük 2-aril-benzofuránok (**9**) előállítására. Az aril-halogenidekből (**2**) és oxigéneken védett 2-halofenolokból (**8**) kiinduló eljárásban több acetilénforrás alkalmazását is megvizsgáltuk és a legjobb eredményeket 1-etinil-ciklohexanol (**5b**) felhasználásakor értük el. A kidolgozott eljárást sikeresen kiterjesztettük a természetben megtalálható vignafurán (**10**) előállítására is.



Vizsgáltuk a benzofuránváz egy alternatív, (*orto*-brómbenzil)-ketonokból kiinduló, palládiumkatalizált előállításának lehetőségét. 2-Bróm-benzilbromidból (**11**) és aromás aldehidekből (**12**) kiindulva három lépésben jutottunk az eljárás kulcsintermedierjeinek számító **13** aril-brómbenzil-ketonokhoz. A megfelelő palládiumforrás, ligandum és bázis alkalmazásával jó hatékonysággal tudtuk megvalósítani a benzofurángyűrű (**9**) szintézisét. A kiváltott gyűrűzárás egymást követő tautomer átalakulás és palládiumkatalizált aromás nukleofil szubsztitúciós reakciók kombinációjaként értelmezhető.



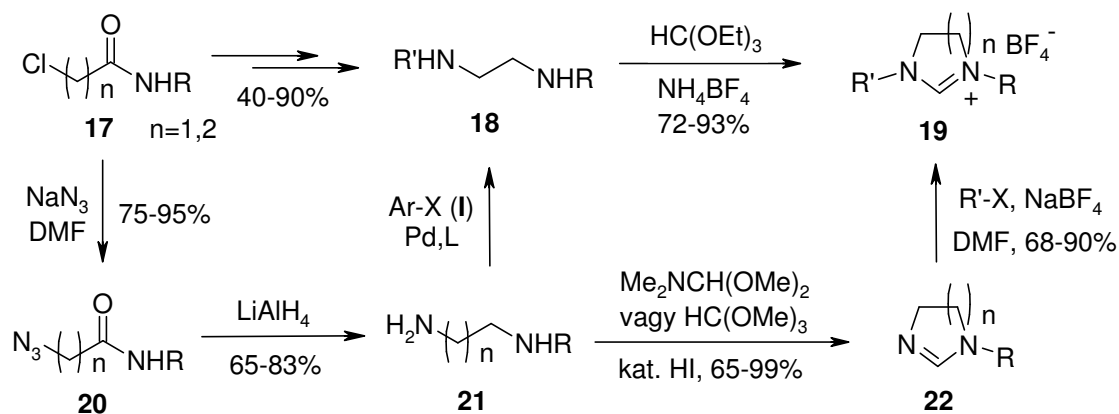
Megvalósítottuk a benzofuránváz szintézisére kidolgozott eljárás kiterjesztését nitrogén heterociklusok előállítására is. Dihidro-izokinolin (**14**, $n=1$), és dihidro-benzazepin-származékokból (**14**, $n=2$) kiindulva, a katalizátorrendszer és reakciókörülmények optimalása után, kiváló hozamban kaptuk a **15** tetraciklusos vegyületeket. A kifejlesztett gyűrűzárási reakcióra alapozva eljárást dolgoztunk ki a természetben előforduló, indolo[2,1-*a*]dihidroizokinolin vázas, mangochinin (**16**) racém formájának szintézisére.



2.4. Nukleofil heterociklusos karbénprekurzorok szintézise

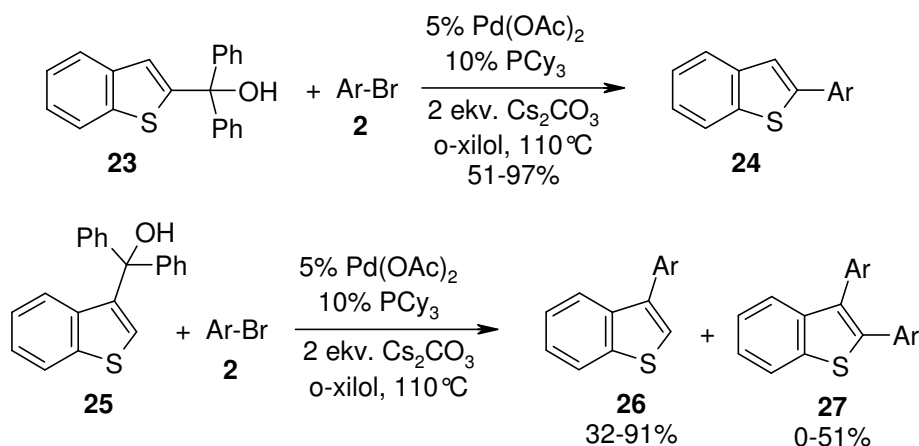
Eljárást dolgoztunk ki az 1-es és 3-as helyzetben különböző alifás és aromás helyettesítőket hordozó dihidro-imidazólium és tetrahydro-pirimidínium-vázis karbénprekurzorok (**19**) szintézisére. A kidolgozott szintézisutak a könnyen hozzáférhető ω -klóracil-aminokra (**17**) épültek. Ezekből kiindulva, primer aminokkal kiváltott nukleofil szubsztitúciót és redukciót követően, a kapott diszubsztituált **18** diaminok gyűrűzárása közvetlenül **19**-hez vezetett. Alternatív megközelítésként, a klóracil-aminokat (**17**) a megfelelő azidokon (**20**) keresztül a **21** monosubsztituált diaminokká alakítottuk, majd ezek gyűrűzárásával a megfelelő heterociklusokhoz jutottunk (**22**), amelyek alkilezése szintén a **19** végterméket adta. Amennyiben

a karbénprekursor mindkét nitrogén atomjára aromás helyettesítőt akartunk beépíteni, úgy **21**-et aril-halogenidekkel kapcsoltuk, majd a keletkezett diamin gyűrűzárásával megkaptuk a célvegyületet (**19**). A kidolgozott eljárás segítségével sikeresen valósítottuk meg királis helyettesítő beépítését is egyes karbénprekursorokba.



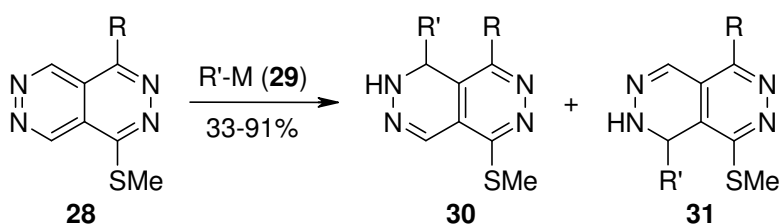
2.5. Fémorganikus reagensek kiváltása heterociklusos vegyületek keresztkapcsolási reakcióiban

Tercier benzotienil-karbinolok (**23**, **25**) és aril-halogenidek (**2**) palládiumkatalizált reakcióit vizsgálva megállapítottuk, hogy az α -arilezés és az *ipso*-arilezés általában egymással versengve léphet fel ezekben a reakciókban. A reakciókörülmények optimalizálását követően jó szelektivitással és hozamban valósítottuk meg a **24** 2-aril-benzo[*b*]tiofének **23**-ből kiinduló előállítását. A **25**-ből kiinduló analog átalakításokban nem sikerült teljes szelektivitást elérnünk, és az alkalmazott aril-halogenidtól függően különböző arányban kaptuk termékként a megfelelő 3-aril-benzo[*b*]tioféneket (**26**) és 2,3-diaril-benzo[*b*]tioféneket (**27**), melyek közül az előzőeket izoláltuk a reakcióelegyből.



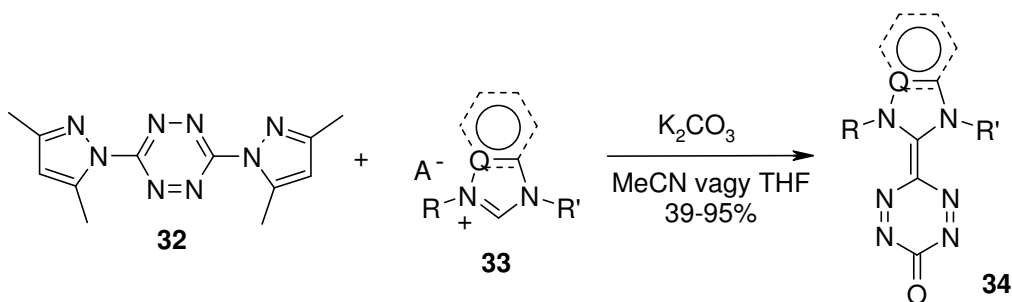
2.6. Az azofil addíció kiterjeszhetőségének vizsgálata

A tetrazinokhoz szerkezetileg hasonló piridazino[4,5-*d*]piridazin rendszer (**28**) poláris fémorganikus reagensekkel (**29**) kiváltott átalakulásait vizsgálva megállapítottuk, hogy a gyűrűn levő helyettesítők koordinációs készségétől függetlenül a nukleofilek kedvezményezett támadási helye a gyűrű egyik, helyettesítőt nem hordozó *peri*-helyzete (**30**). Az 1-es és 4-es helyzetben eltérő szubsztituenst hordozó vegyületeken az átalakításban általában jó regioselektivitást értünk el, bár szinte minden esetben ki tudtuk mutatni a **31** melléktermék jelenlétét is a reakcióelegyben.



2.7. Tetrazinok és nukleofil heterociklusos karbének reakciói

Két távozócsoportot hordozó tetrazinok (**32**) és nukleofil karbénprekursorokból (**33**) előállított karbének reakciójában egy egyedi, az irodalomban ez idáig ismeretlen szerkezetű vegyületcsalád, a kinoidális tetrazinok (**34**) első képviselőit állítottunk elő. A reakció lejátszódásának előfeltétele karbonát bázisok jelenléte, melyek nem csak a bázis szerepét töltik be, de egyben a tetrazingyűrűhöz kapcsolódó oxigénatom forrásaként is szolgálnak. Az eljárást sikeresen kiterjesztettük különböző alapvázú karbénekre és megállapítottuk, hogy az átalakítás hozama jelentősen függ a karbén stabilitásától. A termékek különleges szerkezetét a hagyományos spektroszkópai vizsgálatok mellett több esetben röntgen-diffrakcióval is igazoltuk.



2.8. A konformációs mobilitás szerepe fluoreszcens szenzorok működésében

Vizsgáltuk a fluoreszcencia-kioltás hatékonyságát különböző nitrogén heterociklusokat hordozó szenzorokban (**35**) és megállapítottuk, hogy a heterociklus konformációs viszonyai jelentős hatással vannak a fluoreszcens jelkioltás hatékonyságára. E felismerés oda vezetett, hogy előállítottuk egy újfajta elven működő szenzorcsalád első képviselőit (**36**). E vegyületek vizsgálatával bizonyítottuk, hogy lehetséges a konformációs dinamika megváltozásának érzékelésén alapuló szenzorokat alkotni és ezen vegyületek képesek a vendégmolekulák méret szerinti megkülönböztetésére.

Vizsgáltuk a különböző R'-csoportokat hordozó 1,10-diaza-18-korona-6 alapú szenzorok (**37**) viselkedését és megállapítottuk, hogy az R'-csoport méretének megváltoztatása jelentős hatással van a molekuláris felismerést kísérő fluoreszcens jelre. Megfelelő helyettesítők esetén (pl. R'=Bn) a felismeréssel járó várt fluoreszcencia erősítés helyett fluoreszcencia gyengítést észleltünk. Ezt a váratlan észleletet a konformációs viszonyok megváltozásával magyaráztuk.

