

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

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 Gyógyszerkémia 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 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-*aróil*-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, ciklopentadién kihatással (u. n. *retro*_Diels-Alder – *rDA* – reakcióval) korábban hozzáférhetetlen hetero-

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

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-(aminometil)-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 tisztáztuk.

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 ferricínium-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 Babes 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, amidőn a ciklizációkor regioizomerek képződnek. Ezek szerkezet-bizonyítása többek között HMBC- és DIFFNOE-vizsgálatokat igényelt.

Ugyancsak nemzetközi tudományos kooperációban (Bonni Egyetem) aza-Wittig reakcióval foszforilid-intermedieren át oxazonon-, imidazonon- és triazol-származékokat állítottak elő. Kiinduló vegyületeként 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, aminobutadién származék mellett, foszfaza-hexatrién láncú 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-gliukozidokat állítottak elő, s ezek némelyike figyelmemreméltó leukémia-ellenes hatással tűnt ki.

A kutatócsoportban, ruténium-katalizált gyűrűzárással, ferrocenil-amino-imidazononok két nitrogénezen allil-szubsztituált származékából, az oldalláncban imidazonon-kondenzált diazepint tartalmazó vegyületet állítottak elő. Sikeresült megkapniok a ferrocén mindkét ciklopentadién gyűrűjén azonos, diazepin-kondenzált imidazonon-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 spektroszkópai 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 nehézfémeket 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 láncának egy-egy nitrogénjéhez koordinálódik. Ekként mono- és dipalládát-komplexekhez jutottak, s tisztázták ezek szerkezetét.

Hat esztendeje, a levelező taggá választásom alkalmával tartott első székfoglaló összeállításkor 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 szerkezetfelderítés, illetve –igazolás volt a feladatom, 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. Együttműködés a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetével.

A szintetikus kollegák által előállított új vegyületek szerkezetigazolása számomra ma is éppoly vonzó feladat, mint pályafutásom elején és minden egyes eredetileg ismeretlen molekula szerkezetigazolása IR és NMR spektrumaik alapján egy-egy apró sikerélmény és a rejtvényfejtőkéhez 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.

Együttműködő 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 öröndetesen javult, s egyre kevesebben szorulnak rá jobban felszerelt intézmények segítségére, illetve az ott dolgozó szakemberek közreműködésére, de azért maradtak hűséges 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 együttműködésem 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 együttműködését *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 oligo-heterociklusokat 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 spektroszkópai 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 kötéson 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 egymásközti kölcsönhatásából (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 (*d*istortionless *e*nhancement of *p*olarization *t*ransfer) spektrumokból tájékozódhatunk.

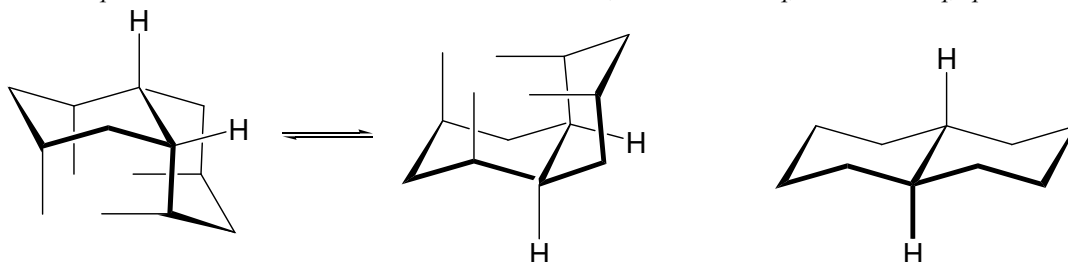
A jel-hozzárendelések birtokában felismerhetők azok a tapasztalati jelenségek (így pl. a H-NMR-beli *anizotrop*, vagy a C-NMR spektrumokban jelentkező *téreffektusok*), amelyek eligazítanak bennünket a térszerkezetet illetően. A funkciós-csoportok kölcsönös térbeli elhelyezkedéséről a DIFFNOE (*d*ifferential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

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

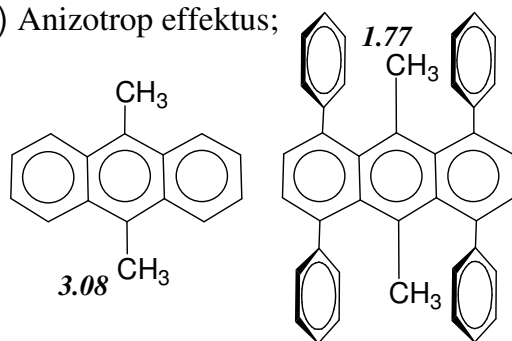
- Karplus-reláció (a vicinális *diaxiális* csatolások jóval nagyobbak, mint a megfelelő *diekvatoriális* és *ekvatoriális-axiális* kölcsönhatások) és a
- $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$ viszony (az *ekvatoriális* hidrogének kémiai eltolódása nagyobb, mint az analóg *axiális*-aké), továbbá a már említett
- anizotrop (az aromás delokalizát π -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).

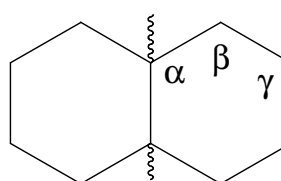
a), $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$; b) Karplus reláció [$^3J(H_{ax,ax}) \gg ^3J(H_{eq,ax}) \sim ^3J(H_{eq,eq})$];



c) Anizotrop effektus;



d) Téreffektus



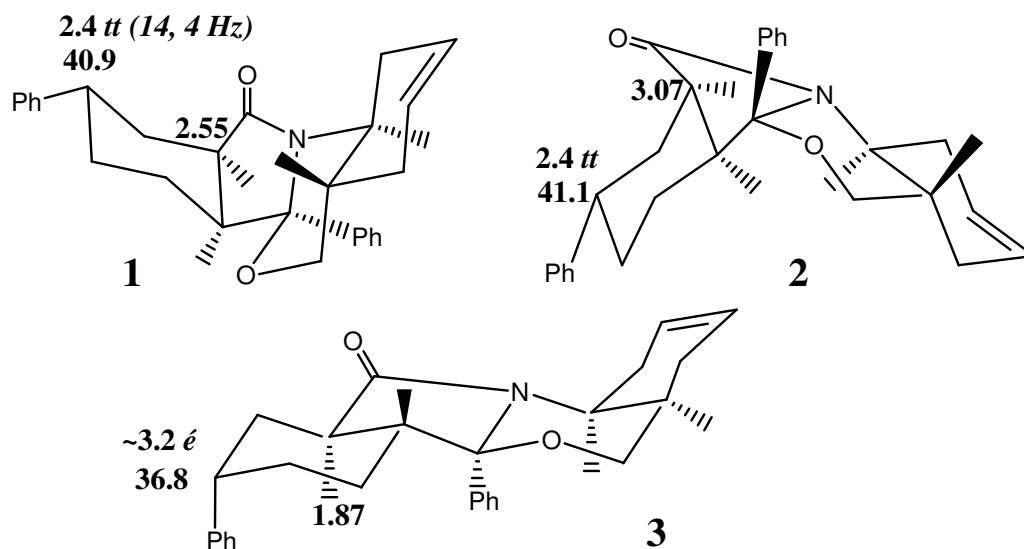
$$\Delta\delta C_{trans-cis}$$

C_{α} :	7.2;
C_{β} :	4.9;
C_{γ} :	2.6

1. ábra. A szerkezetfelderítésben alkalmazható legfontosabb tapasztalati NMR-szabályok.

I. 1. Választás hasonló szerkezetek között: Diasztereomerek megkülönböztetése. Izindolon-kondenzált tri-, tetra- és pentaciklusos heterovegyületek szerkezet-felderítése. [1, 2]

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 izoindol- és izoindolon-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.

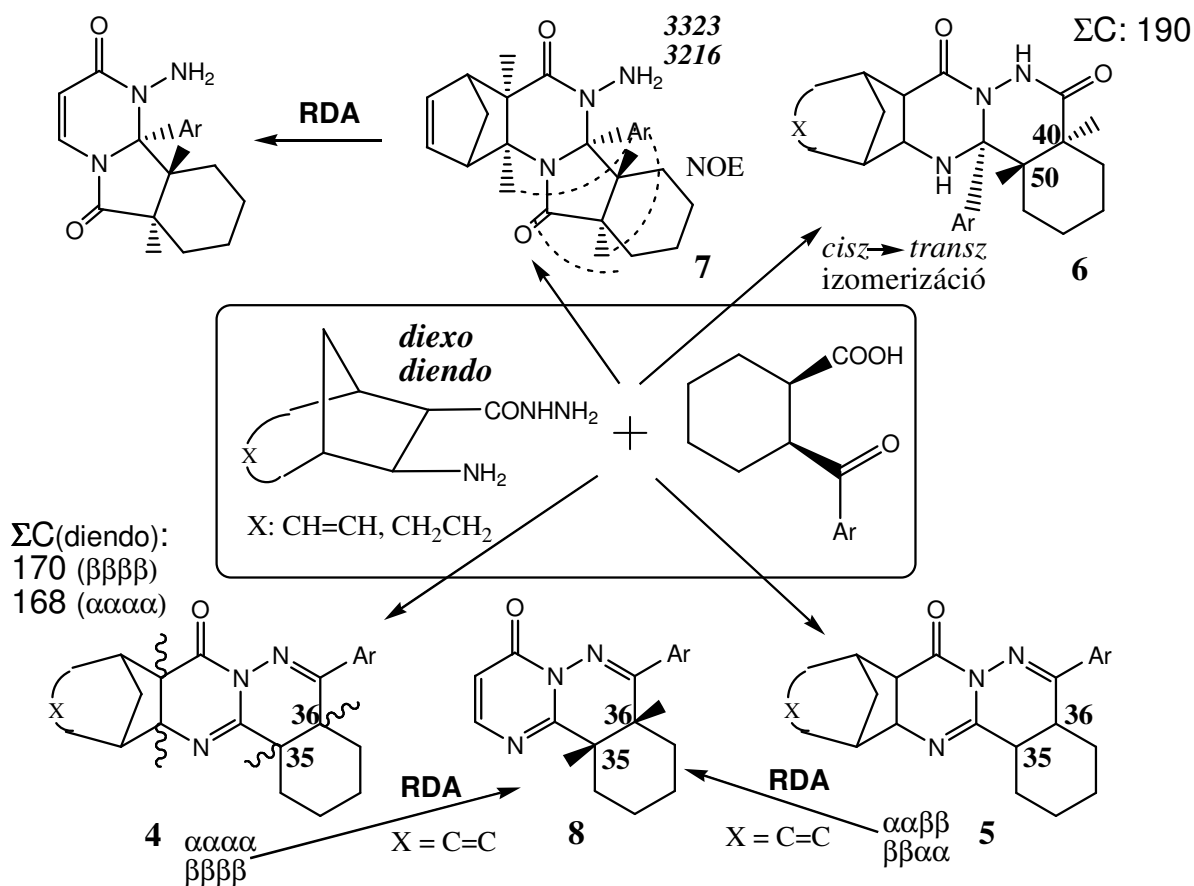
Az **1** és **2** izomerekben a fenilcsoport *ekvatoriális* és az *axiális* geminális hidrogén két-két szomszédal *diaxiális*, illetve *diekvatoriális* kölcsönhatásba lép. Jele ezért kettős triplett két nagy (~14 Hz) és két kisebb (~4 Hz) csatolási állandónak megfelelően. Ugyanakkor a **3** diasztereomer 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* hidrogénnel, 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. pirimidoizoindol- és pirimidofthalazin-vázrészletet tartalmazó vegyületek előállítás és szerkezet-bizonyítása. [3, 4]

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/én karbonsav-hidrazidok gyűrűzárása 2-aroil-*cis*-ciklohexán-karbonsavval pl. a **4** – **7** molekulákat eredményezi.



3. ábra. A *diendo*- és *diexo*-2-amino-norbornán/én-karbonsavhidrazidokból a *cis*-2-toluil-ciklohexánkarbonsavval képződő konstitúciós izomerek és rDA-termékeik

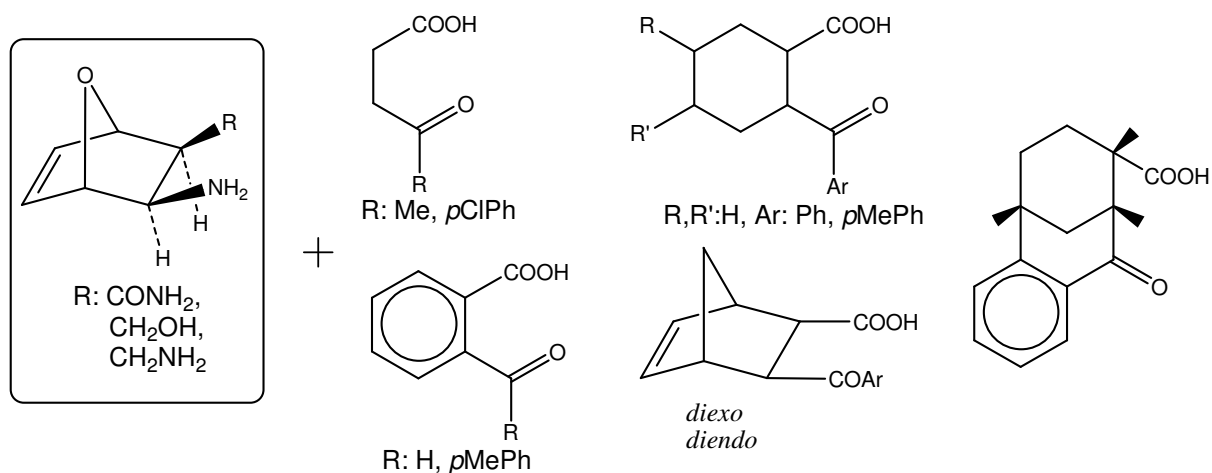
A **4** és **5** típusú diasztereomerek abban különböznek egymástól, hogy a hetero-biciklusos és a csatlakozó telített terminális részletek közötti anellációs hidrogének vagy valamennyien a váz azonos (αααα, ββββ) vagy páronként ellenkező oldalán vannak (ααββ, ββαα). Ennek bizonyítékeként a norbornén-származékok 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 *cis*-anellációja ezekben a termékekben nem változott meg.

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: toluil: 166 és 177, ill. 172 és 176 ppm-nél). A **4** és **5** C-NMR spektrumában csak egy vonal található a megfelelő eltolódás-tartományban (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 szterikus zsúfoltság *cis*-anellált gyűrűben fellépő téreffektus következtében. A ciklohexán-szenek össz-eltolódása is jóval nagyobb **6** és **7** esetén (pl. **4** két diasztereomerjénél ΣC: ~179 ppm, míg **6** spektrumából 190 ppm adódik erre az értékre), s ez az anelláció-változás újabb alátámasztása. [v. ö. 5a]

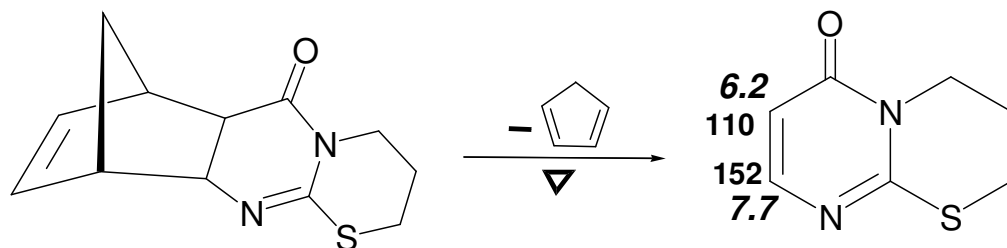
A **7** molekula N-amin szerkezetét a primer amino-csoportokra jellemző éles IR sáv-pár (3323 és 3216 cm⁻¹-nél) és a savanyú NH-hidrogének 2H-intenzitású H-NMR jele igazolja. (A **4** és **5** típusú vegyületeknek ilyen jele nincs, **6** spektrumában az NH-jel 1H-intenzitású.) Az Ar-csoport térállását 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, pirimido-izoindolonok, kondenzált oxazinok és kinazonok szintézise és szerkezet-felderítése. [6 – 8]

A 9 típusú oxanorbornének – oxigén-áthidalt *diexo*-2-amino-1-hidroxi-metil-, 1-amino-metil- és 1-karboxamido 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 hetero-vegyületekkel kapcsolatban már érintettem, hogy ezekből, egyszerű melegítéssel, ciklopentadién kihaladással (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-karboxamido-oxanorbornének reakciója nyíltláncú, telített, részben telített és telítetlen mono-, di- és triciklusos 3-oxo-karbonsavakkal

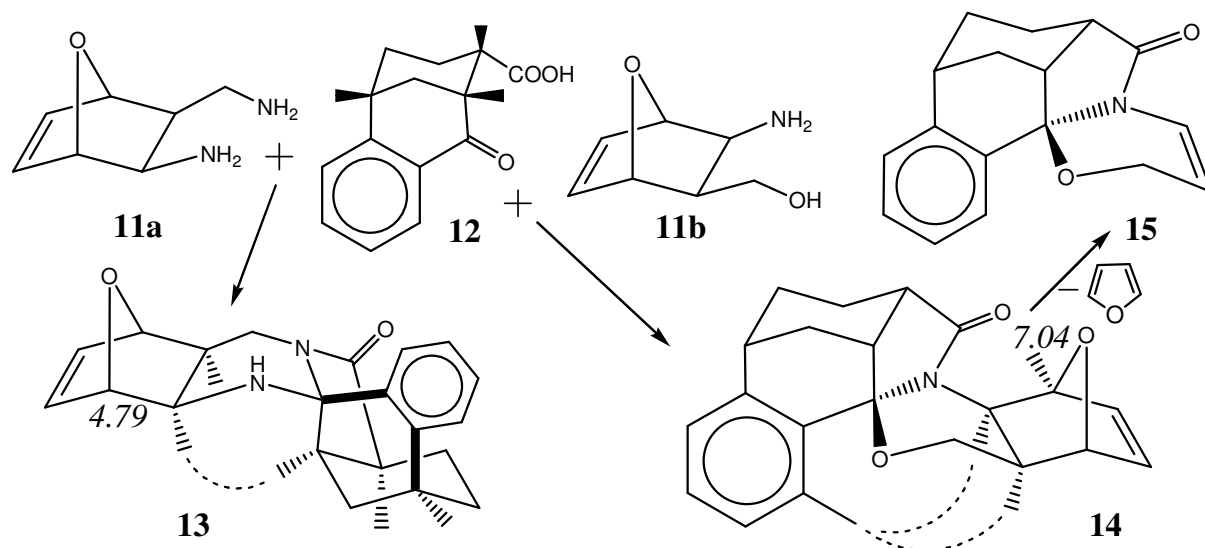


5. ábra. A *retro*-Diels-Alder reakció és az enon-szénatomok H- és C-NMR eltolódásai

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 [5b]. Erre a csoportra igen erős kötés-polarizáció jellemző, amelynek következtében az oxigéneken parciális negatív, a β -szénatomon parciális pozitív töltés alakul ki. Az elektronsűrűség-csökkenés a β -szén és β -H-atomok látványos kémiai eltolódás-növekedésével jár (Az 5. ábrán látható **10** rDA-termék α - és β -helyzetű H és C atomjainak kémiai eltolódása pl. 6.7 és 8.2 ppm, illetőleg 112 és 152 ppm.)

E témakörből a 2-amino-1-aminometil- (**11a**), illetve -1-hidroximetil-*diexo*-oxanorbornén (**11b**) és a **12** triciklusos oxo-karbonsav **13** és **14** heptaciklusokat adó ciklizációját említem 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 elektromegatív 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.

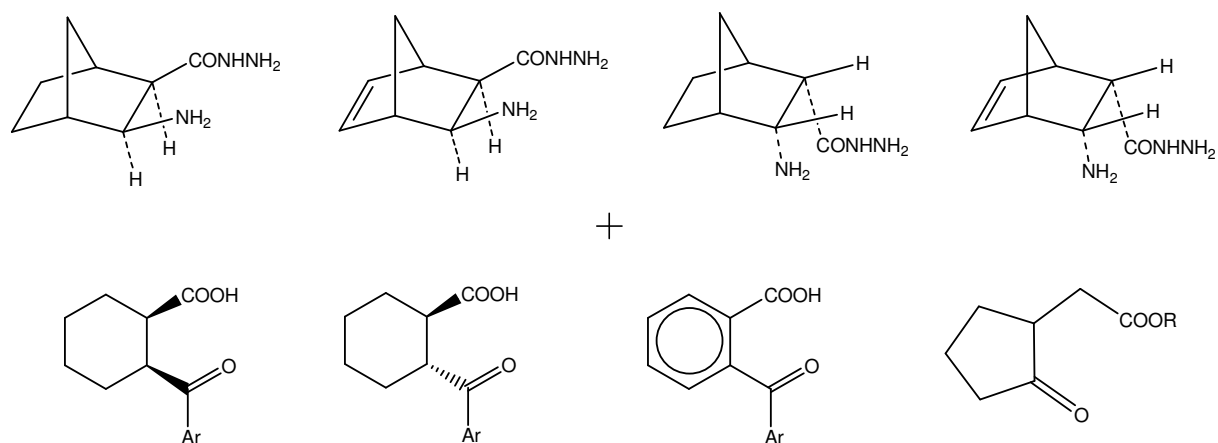


6. ábra. A **11a** és **11b** oxanorbornének cikloaddíciója a **12** triciklusos 3-oxo-karbonsavval

A szerkezetigazolás részleteire nem térek ki, pusztán két megjegyzés erről: A téralkat szempontjából döntő bizonyítékot a DIFFNOE-mérések szolgáltatták 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 [5c] nagy eltolódás-növekedéssel jár. A 2.25 ppm eltolódás-különbség a feltételezett térszerkezetek bizonyítéka.

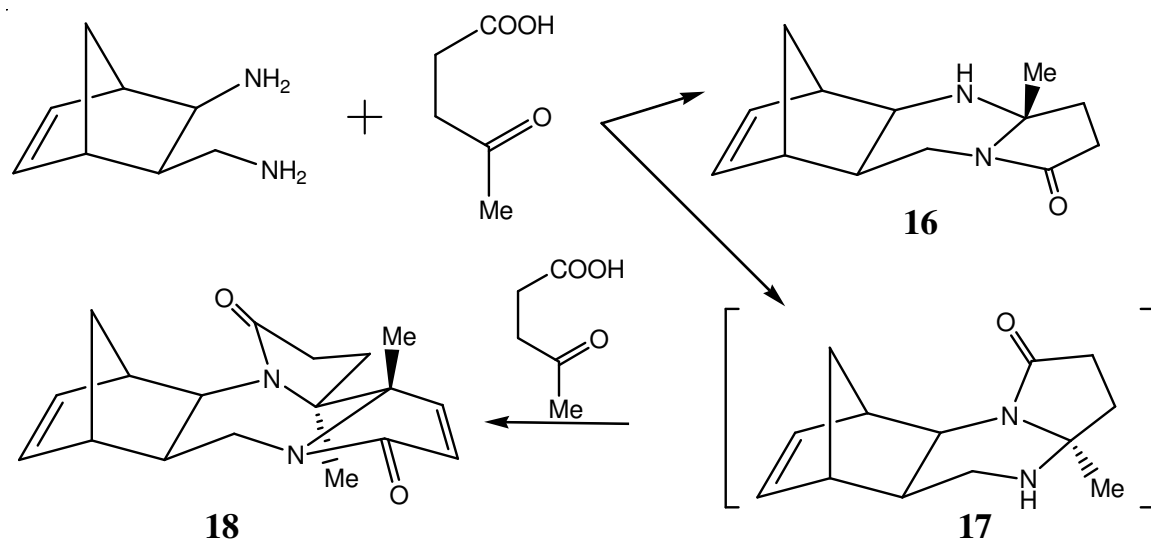
I. 4. Gyűrűtágulás. Az 1-aminometil-2-amino-bicikloheptén reakciója levulinsavval. [10]

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). [10 – 12] Köztük pl. pirrolo- és izoindolo-kinazolinonok, indolo-kinolinok és -benzoxazinok, továbbá kinazolo-ftalazinok fordulnak elő. E témából szemléltetésül a címben megadott gyűrűbővüléssel járó reakciót és a termék szerkezetigazolását választottam ki.



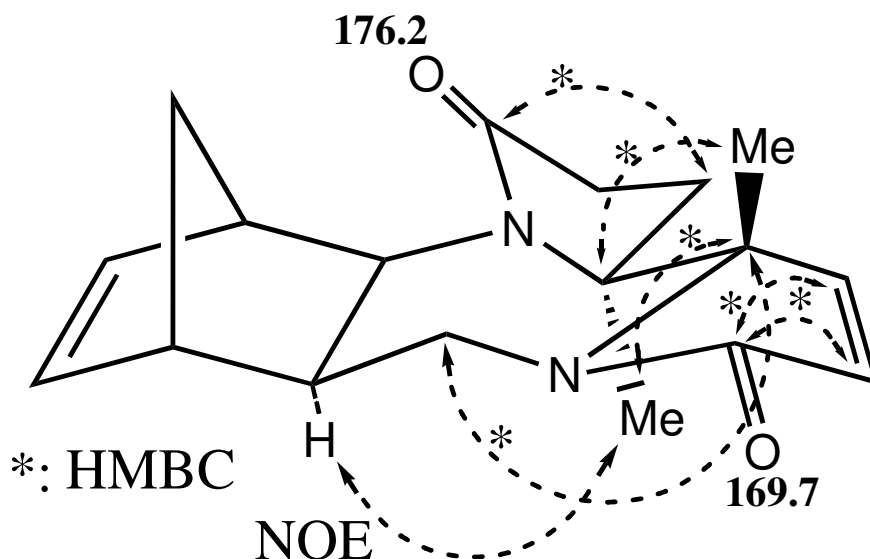
7. ábra. A 2-amino-diexo- és diendo-norbornán/én-karbonsavhidrazidok reakciója telített és telítetlen gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal

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).

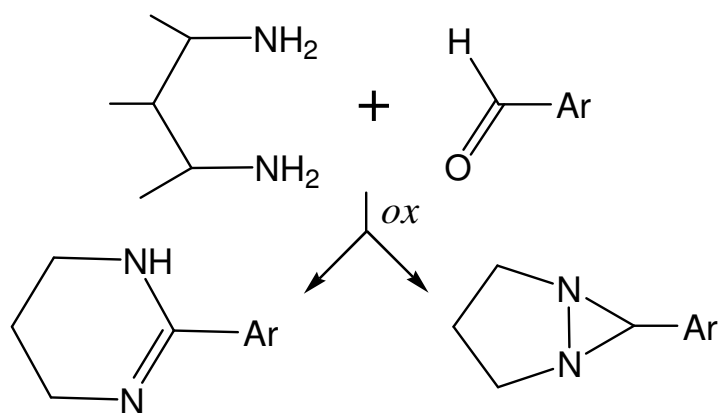


9. ábra. A **18** pentacilusos diazepin-származék szerkezetigazolása HMBC- és DIFFNOE-mérésekkel

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 NCH₂ 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 szénén 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 közti Overhauser-effektust, vagyis a molekulaváz ellentétes oldalán, *transz-diaxiális* helyzetben vannak.)

I. 5. Feszült gyűrűs diaziridinek. 1,3-diaminok-reakciója aril-aldehidekkel. [13]

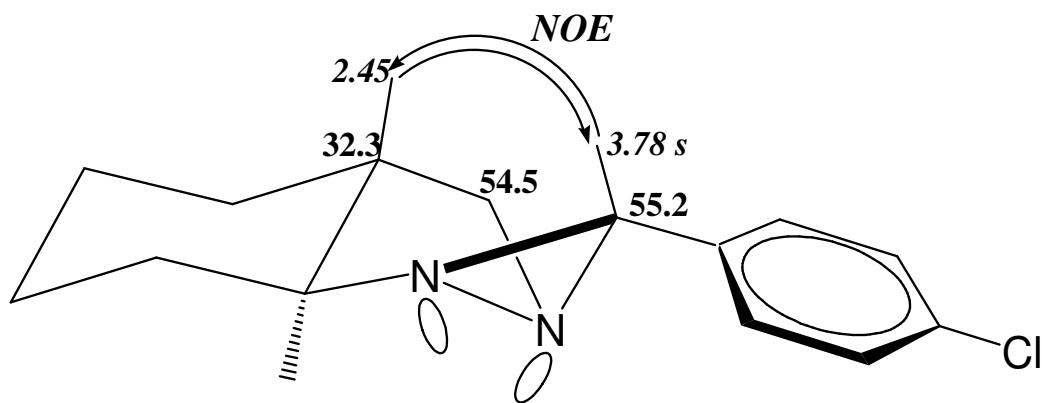
A Stájer professzorral közös kutatások közül ötödikként, s egyben utolsónál, a címben szereplő reakciót említtem. E témának társszerzője Fülöp professzor, a mai másik székfoglaló előadója. Az irodalom szerint oxidatív gyűrűzárással pirimidin-származékok keletkezése várható. Azt tapasztaltuk, hogy – a várákozásnak 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 bizonyítékeként **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.

A térszerkezetről itt is a DIFFNOE-mérés nyújt információt, jelezvén a nitrogénekhez β -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 diaziridin-gyűrűs hidrogén viszonylag kis kémiai eltolódása (3.78 ppm) bizonyítja.



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

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

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

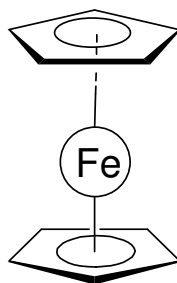
A csoport létezése, a felfutási szakaszt is figyelembe véve, szinte pontosan ugyanarra az időszakra esett, amelyről székközlalómban számot kell adnom. A szűkös lehetőségek ellenére is nagy öröm volt számomra, hogy kutatói pályafutásom vége felé, rövid időre, de mégis lehetővé vált számomra, hogy nem csak mások témáinak résztvevőjeként, de magam tervezte kutatásokat is végezhsek. Ezért a lehetőségért nagyon hálás vagyok a Kémia Tudományok Osztálynak! 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 spektroszkópiai tanulmányozását választottam.

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

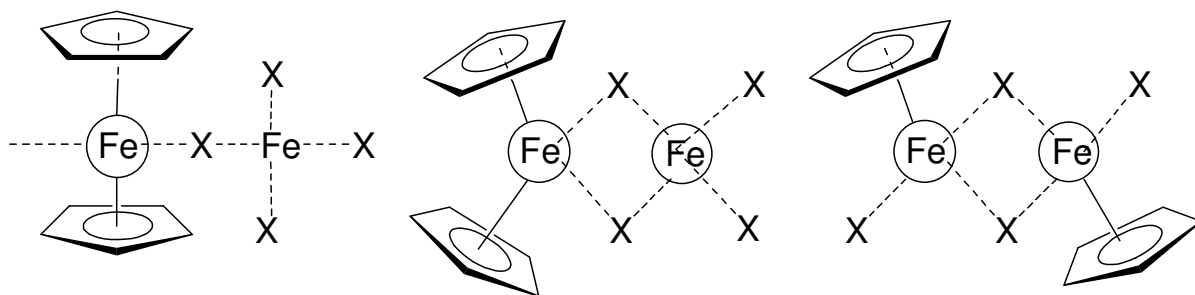
Az „Előzmények”-ben azon ferrocén-témájú kutatásaim rövid felsorolására térek ki, amelyekről már első székközlalómban, 2001-ben beszámoltam.

A szendvics-kötésű ferrocén (12. ábra) nemcsak kötés-elméletileg, különleges kémiai- és spektroszkópiai 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

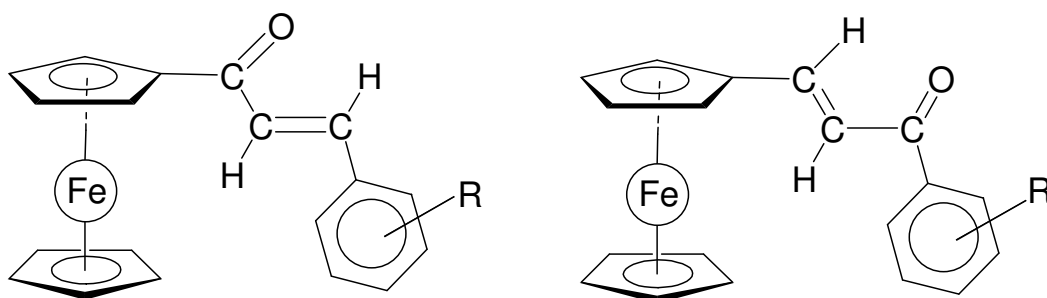
Saját kutatói pályafutásom során először, majd 40 éve, a 60-as évek végén bukkant föl, amikor a Gyógyszerkutató Intézetben kedves barátom, *Kuszmán János* professzor kapott megbízást ferricínium sók előállítására, s nekem jutott a feladat, hogy bizonyítsam az új vegyületek szerkezetét. A ferricínium 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 [14].



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

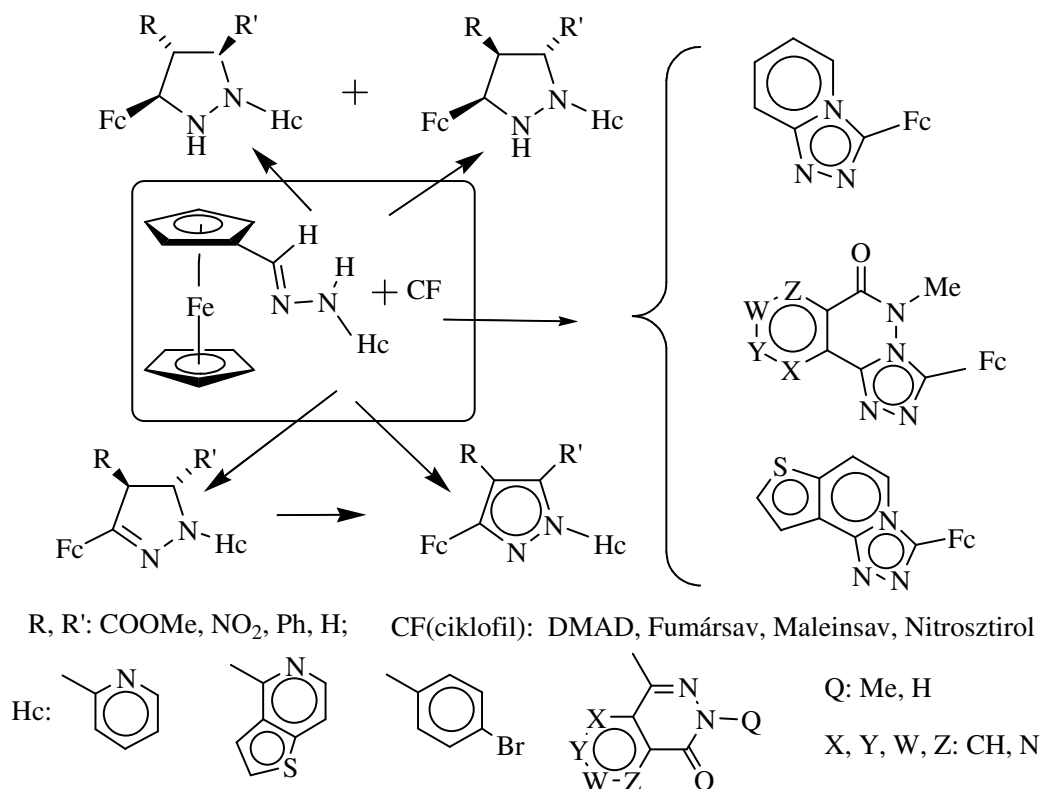
Másodszor a KFKI-val, a 80-as évek végén létrejött, de ottani partnereim, *Csatóné Nagy Ágnes* és *Márton József* tudományos tanácsadók sajnálatos elhunytja miatt idő előtt félbeszakadt, csak rövid ideig tartó együttműködés keretében került elő a ferrocén-téma.

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



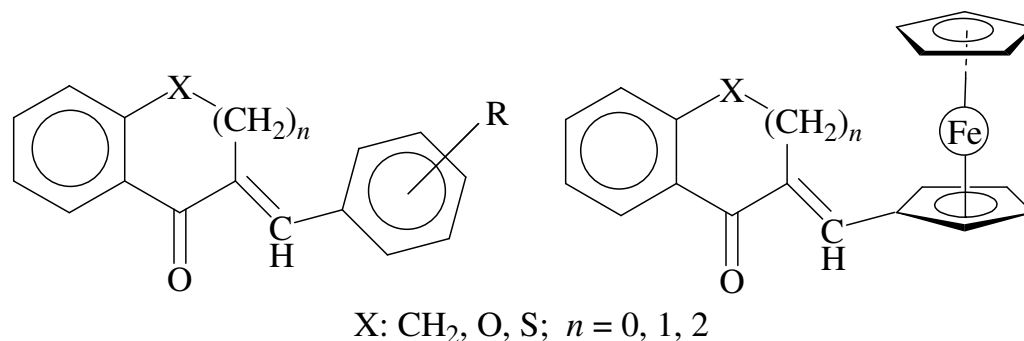
14. ábra. Fc-CO-CH=CH-Ar és Ar-CO-CH=CH-Fc típusú kalkonok vizsgálata

Az MTA – ELTE Spektroszkópiai Szerkezetkutató Csoportban 2000-ben elkezdett kutatómunka első lépéseként heterociklusos hidrazinokból formil-ferrocénnel nyert Schiff-bázisok cikloaddícióját tanulmányoztuk különböző ciklofilekkel. [16 – 19] Ezúton diasztereomer C-ferrocenil-N-heterociklus-szubsztituált pirrolidinokat és pirrolinokat, oxidatív gyűrűzárással pedig két- és háromheterogyűrűs kondenzált triazol-vázás vegyületeket nyertünk (15. ábra). E munka oroszánrészét *Sárpátkiné Abrán Árvácska* doktorandusz végezte. Az új, ismeretlen molekulák szerkeze-felderítéséről már 2001-ben számot adtam.



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

Hazai együttműködő partnereim közül *Perjési Pál* egyetemi docens csatlakozott a ferrocén-kutatásokhoz. A közös munka a KFKI-s téma egyfajta folytatásának tekinthető. A *Perjési* 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 spektroszkópiát, és tömegspektrometriai tulajdonságait. [20 – 22] 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.

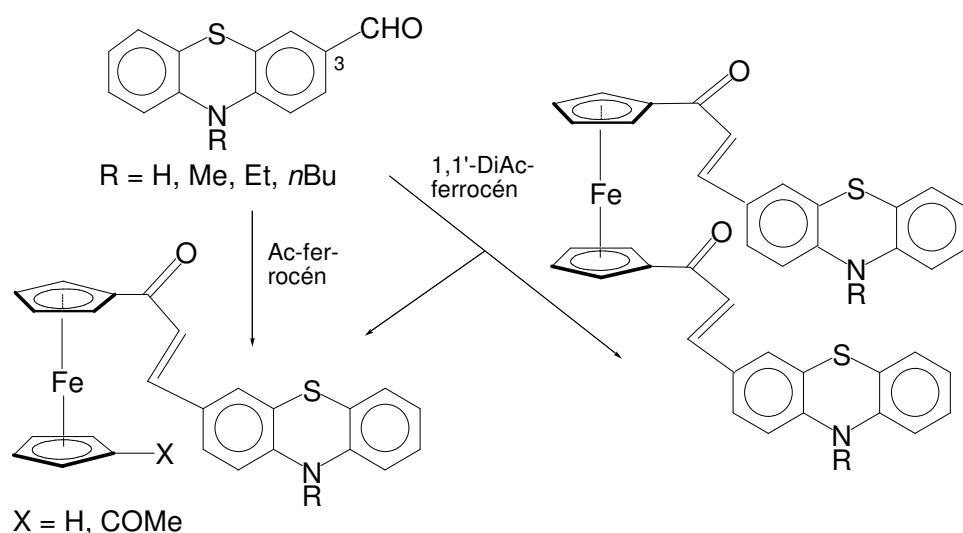


16. ábra. Ferrocén-szubsztituált benzociklanonok

II. 2. „Kétarcú” kalkonok. Ferrocenil-fentiazinok és fentiazinil-ferrocének. Együttműködés a Kolozsvár-i Babes-Bolyai Egyetemen. [23, 24]

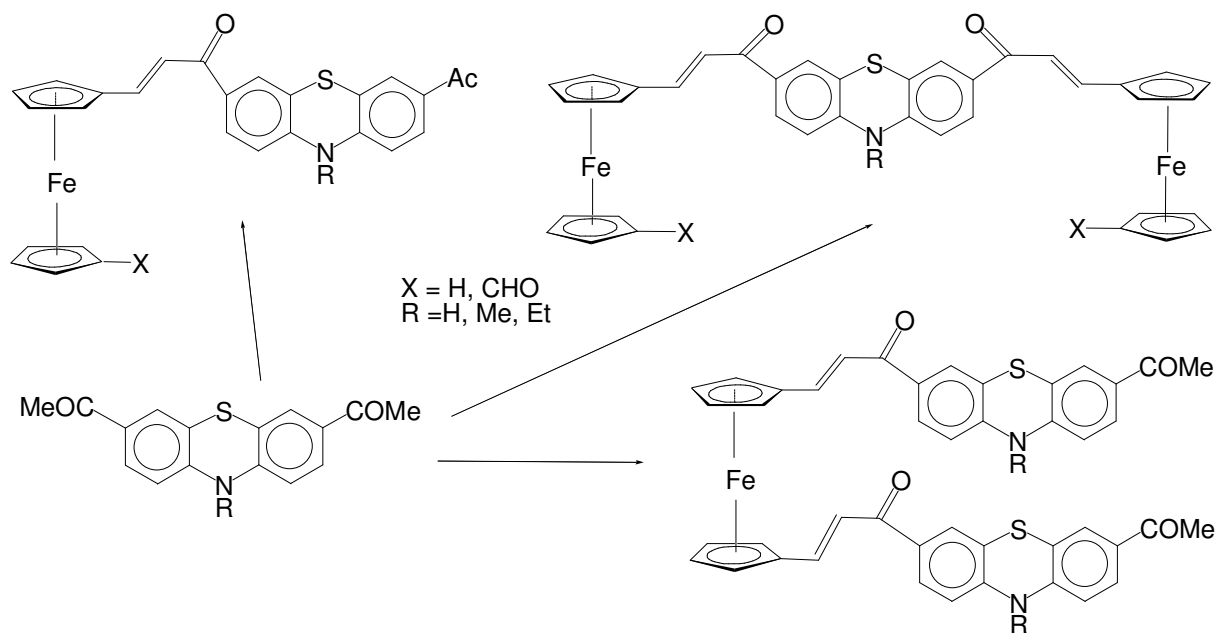
A kapacitásbővítés jegyében, TÉT pályázatok keretében, együttműködést kezdeményeztünk a kolozsvári Babes-Bolyai Egyetem Szerves Kémiai Intézetével, nem utolsósorban tehetséges, fiatal romániai magyar kutatók magyarországi tanulmányútjának elősegítése érdekében. A Kolozsvárott *Ioan A. Silberg* akadémikus 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'-diacetil 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 acetil-, illetve 1,1'-diacetil-ferrocén aldol kondenzációja: Fc-CO-CH=CH-FT (Fc: ferrocenil-, FT: fentiazinil-) típusú kalkonok előállítása

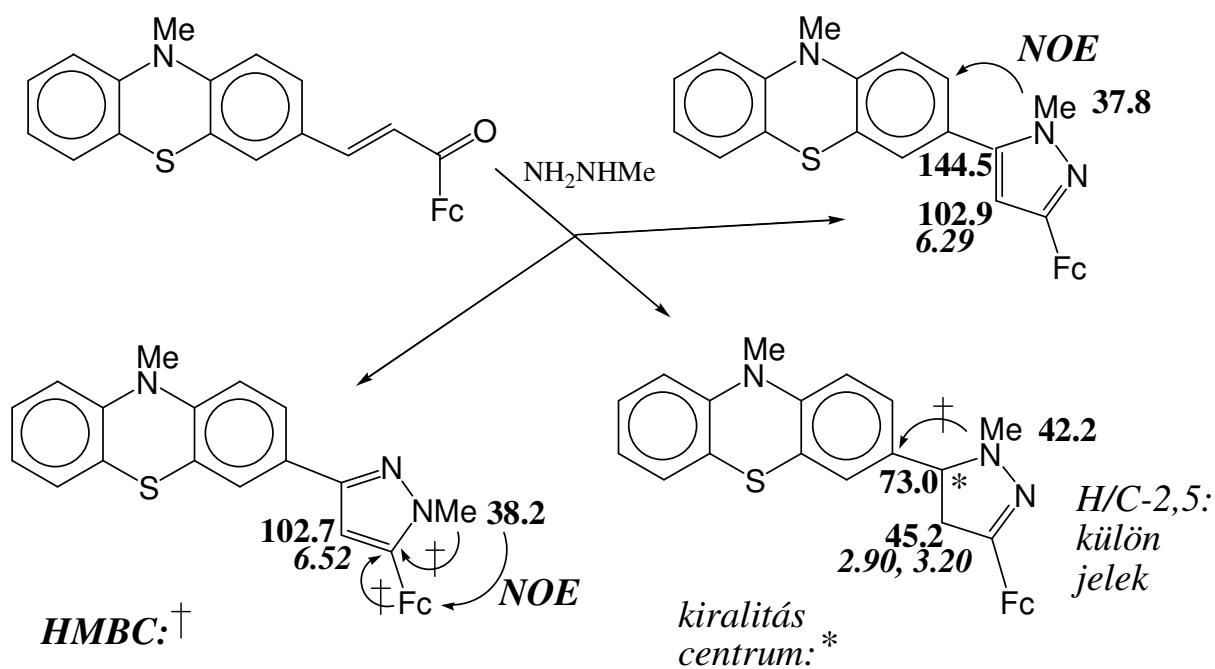
A 3,7-diacetil fentiazin kondenzációja formil-, illetve 1,1'-diformil ferrocénnel a „fordított” („másik arcú”) kalkonokat eredményezte, amikor az enon-karbonilhoz a fentiazin csatlakozik. Az 1:1 termék mellett itt két fentiazint és egy ferrocént valamint egy fentiazint és két ferrocént magába foglaló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



18. ábra. 3,7-Diacetil-fentiazin és formil-, illetve 1,1'-diaformil-ferrocén aldol kondenzációja: FT-CO-CH=CH-Fc (FT: fentiazinil-, Fc: ferrocenil-) típusú kalkonok előállításá

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

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



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

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 csatoló 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 kiralitás-centrum előfordulását, azaz a részben telített heterogyűrű előfordulását.

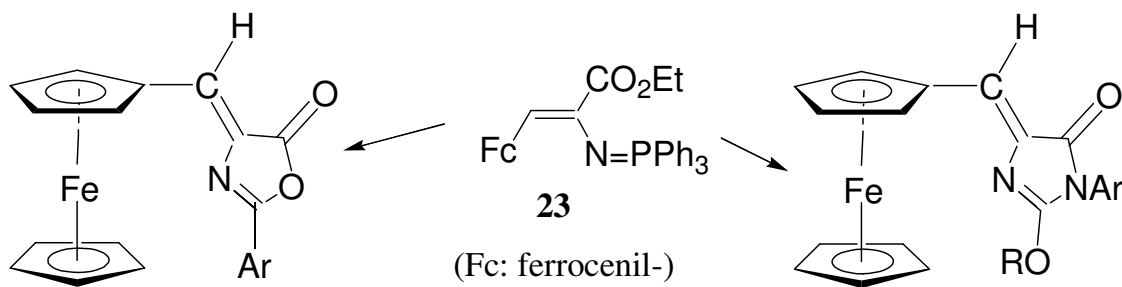
A regioizomerek szerkezetének hozzárendelése részben a DIFFNOE-mérésből, részben a HMBC spektrum keresztcsúcaiból egyértelműen következett. Egyedül a kémiai eltolódások nem teszik lehetővé a regioizomerek biztos megkülönböztetését. Így pl. a pirazol-CH csoport H és C NMR jeleinek eltolódása alig különbözik: 6.3 és 6.5 ppm, illetve 102.9 és 102.7 ppm. Az N-metil-szén-vonalak 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 hidrogénekkal, míg a **21** regioizomernél ez a kölcsönhatás nem jelentkezett. Ugyanezen hidrogéneknek **22** esetén keresztcsúca van a HMBC spektrumban a ferrocén-szubsztituált szénatommal is. **21** analóg metil-hidrogénjei előbbi kölcsönhatás helyett a fentiazin-szubsztituált pirazol-szénnel vannak korrelációban.

II. 3. 1. „Metamorfózis” a kémiában-1. Ferrocenil-akrilészter-foszforimid cikloaddíciója: foszforilid-közvetítette láncátrendeződés. Együttműködés a Bonn-i Egyetem Kekulé Intézetével. [25, 26]

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 az-
zal, 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.

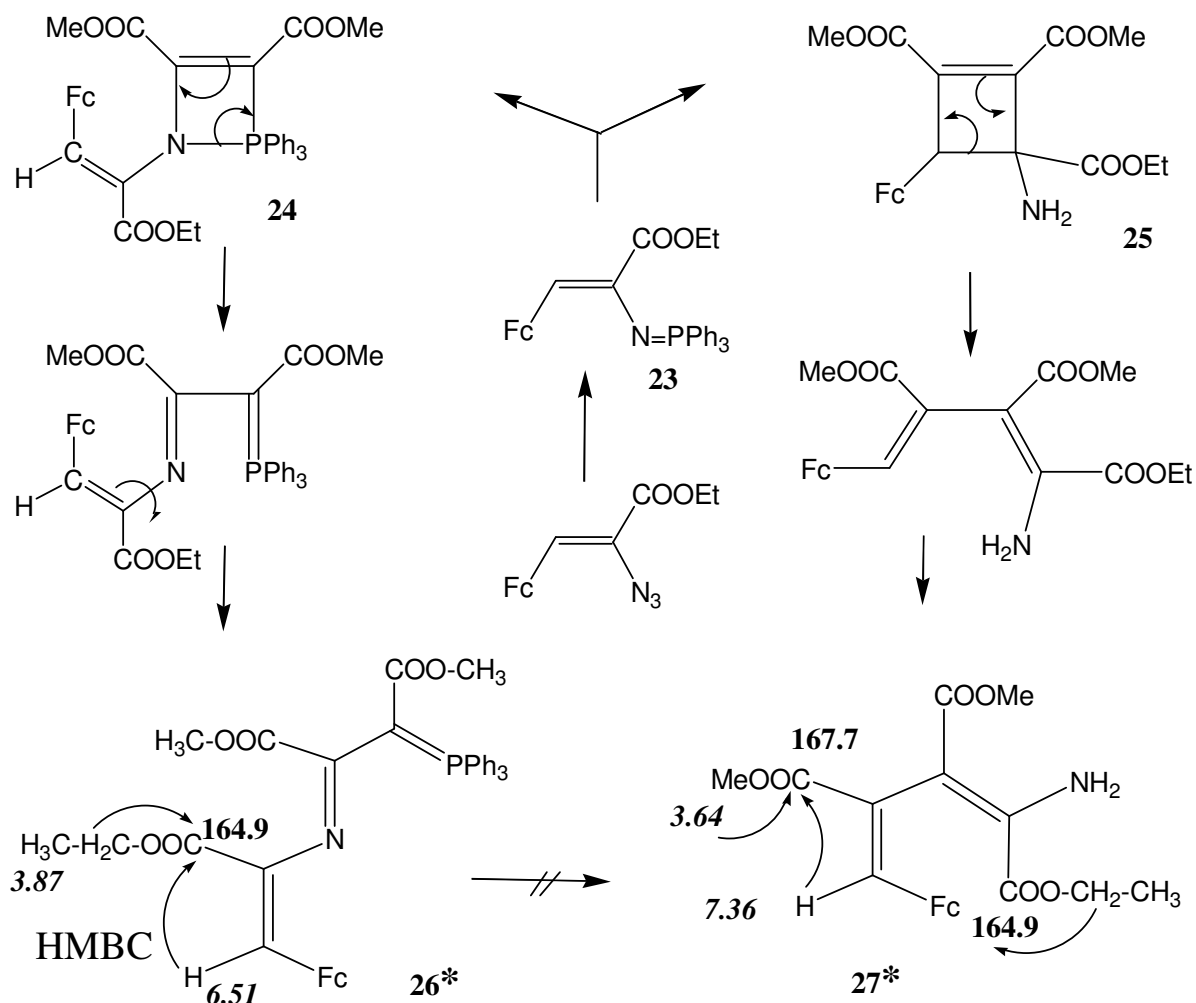
A közös munkából a *Csámpai Antal* egyetemi docens és *Túros György* doktorandusz bonni tanulmányútjain szintetizált vegyületek vizsgálatának egy részeredményét vázolom.

E téma kulcsvegyülete a 2-ferrocenil-1-azido-akril-sav-etilészter trifenil-foszforimidje (**23**) volt, amelyből cikloaddícióval, aza-Wittig reakción át, imidazonon és oxazonon, továbbá triazol gyűrűs vegyületekhez jutottunk (20. ábra).



20. ábra. Imidazonok és oxazonok előállítása a 2-ferrocenil-1-azido-akril-etilészter foszforimidjén át az ilid-intermedier aza-Wittig reakciójával

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



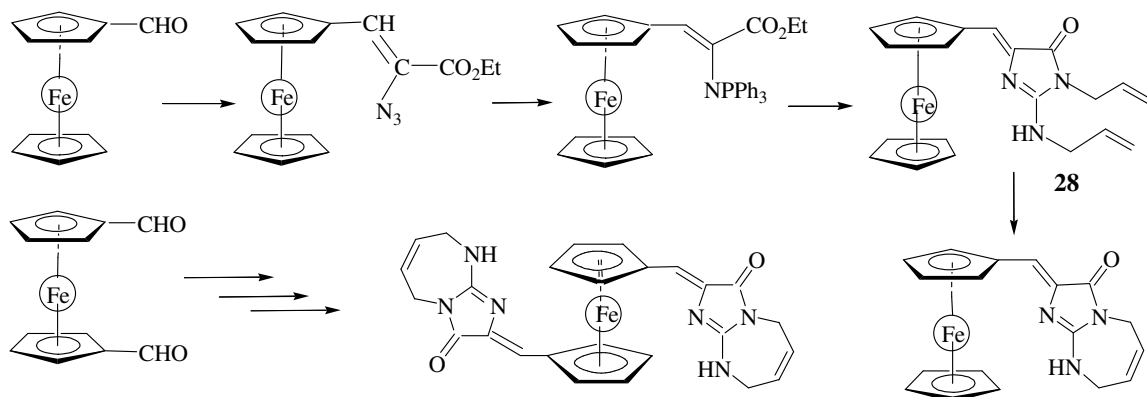
21. ábra. Ferrocenil-akrilészter-foszforimid és acetilén-dikarbonsav-dimetilészter vázátrendeződéssel járó cikloaddíciós reakciója

*: Röntgendiffrakciós vizsgálattal is igazolt szerkezetek

A PPh₃ 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. [26, 27]

Felhasználva a jól bevált „bonni” foszforilid-prekurzort az *exo*- és egyik gyűrűs nitrogénen diallil-szubsztituált, a ferrocén egyik- és mindkét ciklopentadién-gyűrűjéhez kapcsolva 2-aminoimidazon részletet tartalmazó intermedierek u. n. RCM (ruténium katalizált metatézis) reakciójával ferrocenil-mono- (**28**) és -bisz-imidazo-diazepineket (**29**) állítottunk elő (22. ábra), kolozsvári vendégkutatók, *Győrfi 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 Árvácska* és *Túros György* közreműködésével.

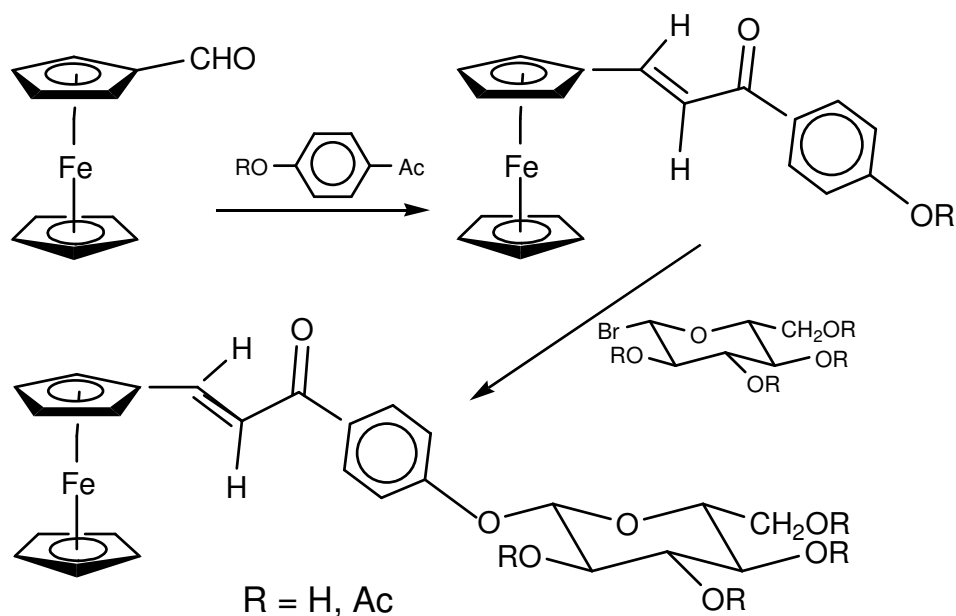


22. ábra. Ferrocenil-imidazo-diazepinek előállítása ruténium-katalizált ciklizációval

II. 4. 1. „Test-barát” molekulák-1. Ferrocenil-kalkon-glükozidok előállítása. [28]

Amidőn lehetőséget kaptam önálló kutatócsoport létesítésére, s kutatási témául a ferrocén-kémiát választottam, nemcsak a már felsorolt szempontok: a különleges szendvicskötésű vegyületek kötélméleti, molekuladinamikai és spektroszkópai 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 visszanyúlik első munkahelyem a Gyógyszerkutató Intézet felé.

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 kalkon-származékokat szintetizáltunk, amelyekben az enon-részhez ferrocén- és para-hidroxi-fenol-szubsztituensek kapcsolódnak. A fenolos hidroxil-funkció pedig könnyen glükozidokká alakítható (23. ábra). A glükozidokat *Zsoldosné Mády Virág* tudományos főmunkatárs készítette, szaklaborosai közreműködésével.



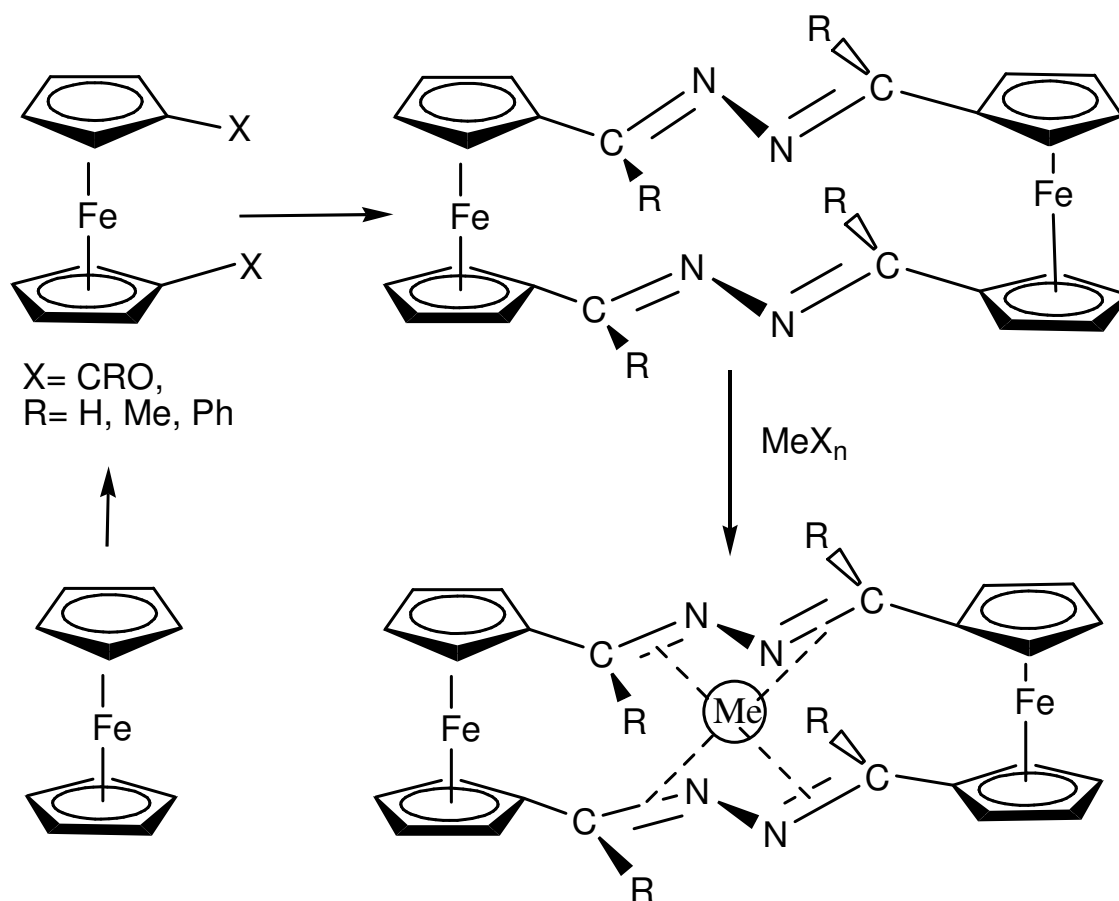
23. ábra. Ferrocenil-kalkonok glükozidjainak előállítása

Várakozásaink beválni 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. [29]

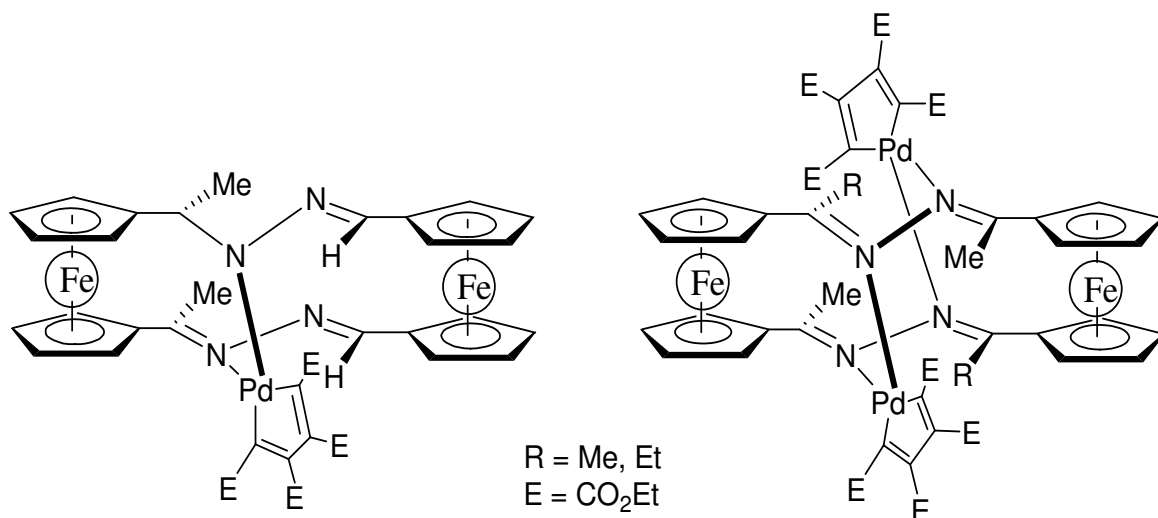
Az értékes gyógyhatású új vegyületek kutatásában jó kilátásokkal kecsegtet olyan vegyületek előállítása, amelyek élettanilag fontos anyagok szerkezetéhez hasonlóak. A mindkét ciklopentadién gyűrűn funkcionizált ferrocén két molekuláját fémek koordinációjára hajlamos hidakkal összekapcsolva, olyan makrociklusok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

1,1'-Diformil-, 1,1'-diacetyl-, 1-formil-1'-acetyl- és dibenzoil-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.



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

Eddig azonban nem sikerült a makrociklus középpontjában valamilyen nehézfém atomot tartalmazó, és így a klorofilra és hemoglobinra emlékeztető, de 3D-szerkezetű komplexet előállítani. Sikerral járt viszont, ADDM jelenlétében, olyan mono- és di-palládium komplexek előállítása, amelyekben a palládium öttagú aromásgyűrűbe 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 mulaszthatom 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, mindenek előtt, a Gondviselést illeti, mert elegendő időt adott számomra, hogy az akadémiai rendes tagsággá válhasson. Köszönöm szüleimnek és tanárainak, 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 orosz-lánrészét fel- és átvállalva állt mellettem, immár majd fél évszázada, túrve rossz természetesen, s rigolyáim.

Utoljára, ám annál hangsúlyozottabban köszönettel tartozom kollegáimnak és munkatársaimnak, akik részt vettek kutatómunkámban, csatlakoztak, vagy más módon segítették azt (26. ábra).

[†] Itt jegyzem meg, hogy a székfoglaló részben nem szakmai hallgatóságának számára szerettem volna az előadást elvisselhetőbbé 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 bélyegeket képét vetítettem. Utóbbiakat három fő hobbym – a kémia, a Wagner-zene és a bélyeggyűjtés közös szimbólumaként.

Közvetlen munkatársak	Külső együttműködők		
	ELTE, POTE, Ch	SZTE	Külföld
Csámpai Antal CSc (22) Fábián Balázs doktorandusz (2) Kudar Veronika PhD (3) Sárpátkiné Abrán Árvácska , PhD (3) Simó Mónika PhD Túrós György PhD (6) Zsoldosné Mády Virág PhD (4)	Prof. Hudecz Ferenc DSc (2) Frigyes Dávid PhD (2) Kocsis Béla CSc (POTE, 2) Lóránd Tamás CSc (POTE, 2) Prof. Nagy Géza DSc (POTE, 2) Simon Kálmán DSc (Chinoin-Sanofi, 2)	Prof. Bernáth Gábor DSc (SZTE, 3) Csende Ferenc PhD (SZTE, 2) Csomós Péter PhD (SZTE, 2) Prof. Fülöp Ferenc akadémikus (SZTE, 3) Fodor Lajos cSc (SZTE, 2) Kanizsai Iván PhD (SZTE, 3) Miklós Ferenc PhD (SZTE, 6) Prof. Stájer Géza DSc (SZTE, 14) Szabó A. Enikő PhD (SZTE, 5)	Luiza Găină, PhD (Kolozsvári Egyetem, 3) Lovász Tamás , PhD (Kolozsvári Egyetem, 3) † Prof. I. A. Silberg akadémikus (Kolozsvári Egyetem, 3) Prof. Reijo Sillanpää (Turku-i Egyetem, 5) Prof. Dr. H. Wamhoff (Bonni Egyetem, 4) <p style="text-align: center;">További 52, összesen 78 társszerző</p>
(zárójelben a közös cikkek száma)			

26. ábra. A 2001 – 2007 években megjelent 40 tudományos közlemény társszerzői

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 tágtították 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 Mády Virágnak* nemcsak páratlanul alapos, gondos, nagy odaadással és szakértelemmel végzett preparatív munkájáért, de azért is hálás vagyok, mert levette vállamról a számomra legterheesebb adminisztratív teendők és egyéb ügyintézés terhéét. 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.

Irodalom (a kerek zárójeles számok publikációs jegyzékem sorszámai)

- [1] (393) G. Stájer, A. E. Szabó, F. Csende, Gy. Argay and P. Sohár: Application of t-2-benzoyl-t-5-phenylcyclohexane-r-1-carboxylic acid for the preparation of saturated isoindole-fused heterocycles. *J. Chem. Soc., Perkin 2*, 657-662 (2002).
- [2] (407) P. Sohár, A. Csámpai, G. Magyarfalvi, A. E. Szabó and G. Stájer: Synthesis and stereostructure of saturated isoindolone-fused hetero tri-, tetra- and pentacyclic compounds. *Monatshefte für Chemie*, 135, 1519-1527 (2004).
- [3] (384) P. Sohár, F. Miklós, A. Csámpai and G. Stájer: Preparation of pyrimido[2,1-a]phthalazines and aminopyrimido[2,1-a]isoindole by retro Diels-Alder reaction. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 558-564 (2001).
- [4] (390).. G. Stájer, F. Miklós, P. Sohár and R. Sillanpää: Preparation of 9-amino-1,9-diazatricyclo[6.4.0.04,8]-dodecane-2,10-dione by a Retro-Diels-Alder reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, 4153-4156 (2001).
- [5] (K13) P. Sohár: 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] (406) G. Stájer, F. Miklós, I. Kanizsai, F. Csende, R. Sillanpää and P. Sohár: Application of furan as a diene: Preparation of condensed 1,3-oxazines by retro-Diels-Alder reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, 3701-3706 (2004).
- [7] (417) G. Stájer, A. E. Szabó, P. Sohár, A. Csámpai and R. Sillanpää: A retro Diels-Alder method for the preparation of pyrrolo[1,2-a]pyrimidinediones from diexo-aminooxa-norbornenecarboxamide. *J. Mol. Struct.*, 784, 239-243 (2006).
- [8] (422) I. Kanizsai, F. Miklós, P. Sohár, A. Csámpai, R. Sillanpää and G. Stájer: Preparation and structure of pyrrolo[2,3-b]- and isoindolo[1,2-b][3,1]epoxi-quinazolines. *J. Mol. Struct.*, 831, 37-45 (2007).
- [9] (384) P. Sohár, F. Miklós, A. Csámpai and G. Stájer: Preparation of pyrimido[2,1-a]phthalazines and aminopyrimido[2,1-a]isoindole by retro Diels-Alder reaction. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 558-564 (2001).
- [10] (401) G. Stájer, A. E. Szabó, A. Csámpai and P. Sohár: Reaction of levulinic acid with norbornane/ene amino acids and diamines. *Eur. J. Org. Chem.*, 1318-1322. (2004).
- [11] (402) P. Sohár, A. Csámpai, A. E. Szabó and G. Stájer: Preparation and structure of pyrrolo- and isoindolo-quinazolinones. *J. Mol. Struct.*, 694, 139-144 (2004).
- [12] (414) G. Stájer, A. E. Szabó, Gy. Túrós and P. Sohár: Indoloquinolines, indolobenzoxazines and quinazolophthalazines prepared from norbornane/ene amino acids and hydrazides. *Eur. J. Org. Chem.*, 4154 - 4161 (2005).
- [13] (423) P. Sohár, A. Csámpai, R. Sillanpää, F. Fülöp and G. Stájer: Preparation and structure of cycloalkane-condensed aryldiaziridines accompanied by pyrimidines.

Heterocycles, 71, 1315-1325 (2007).

- [14] (37) P. Sohár and J. Kuzmann: IR spectroscopic study of ferricinium salts. *J. Mol. Structure*, 3, 359-368 (1969).
- [15] (281) Á. G. Nagy and P. Sohár: Spectroscopic investigation of chalcone-analogous ferrocenes ortho-substituted in the aromatic ring. *J. Organomet. Chem.*, 390, 217-225 (1990).
- [16] (365) Á. Abrán, A. Csámpai, V. Harmath and P. Sohár: Study on ferrocenes, Part 6. Synthesis and structure of ferrocenyl-methylidenehydrazino-phthalazinones and pyrido[2,3-d]pyridazinones. *Acta Chim. Hung., Models Chem.*, 135, 439-447 (1998).
- [17] (368) Á. Abrán, A. Csámpai, Zs. Böcskei and P. Sohár: Study on ferrocenes, Part 7. 1,3-Dipolar cycloadditions of heterocyclic hydrazones of formylferrocene. *Tetrahedron*, 55, 5441-5448 (1999).
- [18] (388) Á. Abrán, A. Csámpai, A. Kotschy, O. Barabás and P. Sohár: Study on ferrocenes, Part 9. Substrate selective transformations of some ferrocenylhydrazones. *J. Mol. Struct.*, 569, 185-194 (2001).
- [19] (411) V. Kudar, V. Zsoldos-Mády, K. Simon, A. Csámpai and P. Sohár: Synthesis, IR-, NMR- and x-ray investigation of some novel N-hetaryl-dihydro-pyrazolyl ferrocenes. Study on ferrocenes, Part 17. *J. Organomet. Chem.*, 690, 4018-4026 (2005).
- [20] (367) P. Perjési, T. Nusser, Gy. Tarczay and P. Sohár: E-2-Benzylidenebenzo-cycloalkanones. Stereostructure and NMR spectroscopic investigation. *J. Mol. Struct.*, 479, 13-19 (1999).
- [21] (380) Gy. Tarczay, K. Vékey, K. Ludányi, P. Perjési, P. Sohár: E-2-Benzilidene-benzocyclanones, II. IR and mass spectrometric investigations. *J. Mol. Struct.*, 520, 97-102 (2000).
- [22] (382) P. Sohár, P. Perjési, K. W. Törnroos, S. Husebye, A. Vértes, Gy. Vankó and R. E. Bozak: Study on ferrocenes, Part 8. E-2-Ferrocenemethylene-1-benzocyclanones. Synthesis, stereostructure, NMR, IR, X-ray, and Mössbauer spectroscopic investigation. *J. Mol. Struct.*, 524, 297-304 (2000).
- [23] (412) T. Lovász, Gy. Túrós, L. Gâinâ, A. Csámpai, D. Frigyes, B. Fábrián, I. A. Silberg and P. Sohár: Substrate-selective formation and structure elucidation of chalcone-containing ferrocene and phenothiazine units. Study on ferrocenes, Part 16. *J. Mol. Struct.*, 751, 100-108 (2005).
- [24] (420) L. Gâinâ, A. Csámpai, Gy. Túrós, T. Lovász, V. Zsoldos-Mády, I. A. Silberg and 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. *Org. Biomol. Chem.*, 4, 4375-4386 (2006).

- [25] (401) A. Csámpai, Gy. Túrós, V. Kudar, K. Simon, H. Oeynhauen, H. Wamhoff and P. Sohár: Ethyl- α -triphenylphosphimino- β -ferrocenylacrylate as versatilely transformable precursor in [2+2] cycloadditions including *aza*-Wittig reaction. Study on ferrocenes, Part 13. *Eur. J. Org. Chem.*, 717-723 (2004).
- [26] (408) A. Csámpai, Á. Abrán, V. Kudar, Gy. Túrós, H. Wamhoff and P. Sohár: Synthesis, NMR, IR spectroscopic and x-ray study of novel [pyridazin-3(2H)-one-6-yl] ferrocenes and related ferrocenophane derivatives. Study on ferrocenes, Part 14. *J. Organomet. Chem.*, 690, 802-810 (2005).
- [27] (397) Gy. Túrós, A. Csámpai, T. Lovász, A. Györfi, H. Wamhoff, and P. Sohár: Convenient RCM-mediated synthesis and spectroscopic study of novel ferrocenyl-substituted 2,5,8,9-tetrahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*][1,3]diazepin-3-ones. Study on ferrocenes, Part 12. *Eur. J. Org. Chem.*, 3801-3806 (2002).
- [28] (419) V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, F. Hudecz and P. Sohár: Synthesis, structure and *in vitro* antitumour activity of some new glycoside derivatives of ferrocenyl-Chalcones and ferrocenyl-pyrazolines. Study on ferrocenes, Part 17. *ChemMedChem*, **1**, 1119-1125 (2006).
- [29] (410) P. Sohár, A. Csámpai, Á. Abrán, Gy. Túrós, E. Vass, V. Kudar, K. Újszászy and B. Fábrián: Macrocyclic double ferrocenes. Their stereo structure and an IR and NMR spectroscopic, x-ray crystallographic study and conformational and dynamic investigation. Study on ferrocenes, Part 15. *Eur. J. Org. Chem.*, 1659-1664 (2005).