

SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Sohár Pál

ALKONYI  
SZERKEZETNYOMOZÁS



Terintetes Nagy 97

személtő szabályainak 32. és a leg szót:  
újra újran választott tag, a külső kivétel  
szabályába tartozó dolgozat felolvasásáért,  
személyes megnevezés esetén beüldö  
legfelelt egy év alatt széklet foglalt; külsőben meg-

széklet megnevezésén.  
Lehetetlen esetek, melyekben kivált vidéken la-  
gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallgat-  
elűzni a szabály meg nem tartatását, amelyet  
mint összes szabályzatunkat szőlőseink tekintetén  
következéseire figyelmeztetünk J. Aladein  
széklettel.

Indoklásba hozatik tehát, hogy egyelőre az  
1861. igt. választott székletfoglalás által meg nem erős-  
ített <sup>rendes</sup> tagok nevei a kivételből kitöröltesse, az 1861-  
és 65-ig választott a szabályokra emeltesse, je-  
vőre pedig a titokzatos hivatal oda utasítsa, hogy  
evidenciában tartás végett az újban választottakat,  
míg széklet nem foglaltak, a sorozatba fel ne vegye.

853  
1865

Jan. 26. 1865.  
Zollner Mór  
Lugany Béla  
Hollán Ernő

Kemény László  
Königsberg László  
Jóshörményi  
r. tag Jolly János utca  
Gyöngyösi utca 3

Sohár Pál

## ALKONYI SZERKEZETNYOMOZÁS

(POLIHETEROCIKLUSOK ÉS FERROCÉNVEGYÜLETEK  
SZINTÉZISE, SZERKEZETFELDERÍTÉSE ÉS KOMPLEX  
NAGYMŰSZERES VIZSGÁLATA)

SZÉKFOGLALÓK  
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2007. május 7-én megválasztott  
akadémikusok székfoglalói

Sohár Pál

# ALKONYI SZERKEZETNYOMOZÁS

(POLIHETEROCIKLUSOK ÉS  
FERROCÉNVEGYÜLETEK SZINTÉZISE,  
SZERKEZETFELDERÍTÉSE ÉS KOMPLEX  
NAGYMŰSZERES VIZSGÁLATA)



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2007. szeptember 18-án

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-705-1

© Sohár Pál

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia  
Kiadásért felel: Lovász László, az MTA elnöke  
Felelős szerkesztő: Kindert Judit  
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Hat esztendeje, a levelező taggá választásom alkalmával tartott első székfoglalóm összeállításakor sokkal nehezebb dolgom volt: akkor négy évtizedes kutatói pályafutásomról kellett beszámolnom. Ezúttal csak az azóta eltelt hat esztendő-ről kell, hogy 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, és csak az első székfoglalót követő években nyílt meg számomra annak a lehetősége, hogy saját magam választotta és tervezte kémiai kutatást végezhessek. Ezért ez az előadás e két minőségben folytatott tevékenységemet tekinti át.

## I. EGYÜTTMŰKÖDÉS A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZETÉVEL

A szintetikus kollegák által előállított új vegyületek szerkezetigazolása számomra ma is éppen olyan 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, és 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, és 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 a kutatásaikban: a mai előadás első részében az ilyen közös munkákból szeretnék néhány érdekesebb momentumot felvillantani.

Legkiterjedtebb, közel 40 éve folyó együttműködésem a szegedi egyetemmel és elsősorban a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetével alakult ki, 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, és különösen nagy öröm számomra, hogy a mai tudományos osztályülés másik előadója, levelező taggá választása alkalmából, éppen 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 oligoheterociklusokat állított elő, amikor több, elvileg esetenként akár több tucat különböző szerkezetű új vegyület, többségében izomer keletkezésére van lehetőség. A szerkezetfelderítés során legtöbbször az alábbi kérdésekre kell válaszolni, illetve az alábbi feladatokat kell megoldani:



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

A fentiek tisztázására leggyakrabban alkalmazható spektroszkópai módszerek, méréstechnikák a következők: az első három kérdésre rendszerint már a rutinspektrumadatokból (IR, H- és C-NMR, tömegspektrum) és az úgynevezett HMBC-mérésekből választ kaphatunk. Utóbbi kétdimenziós módszer (*beteronuclear multi bond correlation*) az atomok kapcsolódási sorrendjéről, a molekulaváz *topológiájáról* ad felvilágosítást, jelezve, hogy egy adott hidrogén mely szénatomokkal kapcsolódik három kötésen át.

A vizsgált molekulák (háromdimenziós) térszerkezetére

- 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 egymás közti kölcsönhatásából (a molekulákban esetleg fellépő tér-gátlásokból)

következtethetünk.

E spektrumadatok meghatározásához szükség van a jelek biztos hozzárendelésére, és ehhez a tapasztalat mellett elsősorban a 2D-COSY és a 2D-HSC (homo- és heteronukleáris korrelációk) méréseiből, a C-NMR-vonalakhoz

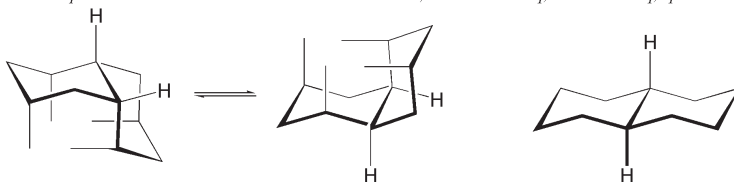
tartozó szénatomok rendűségéről pedig a DEPT- (*distortionless enhancement of polarization transfer*) spektrumokból tájékozódhatunk.

A jelhozzárendelések birtokában felismerhetők azok a tapasztalati jelenségek (így például a H-NMR-beli *anizotrop* vagy a C-NMR-spektrumokban jelentkező *téreffektusok*), amelyek eligazítanak bennünket a térszerkezetet illetően. A funkciócsoportok kölcsönös térbeli elhelyezkedéséről a DIFFNOE- (*differential nuclear Overhauser effect*) mérések adnak kvalitatív és kvantitatív információt. A molekulák flexibilitásának tanulmányozására (konformációanalízis) a DNMR-technika (dinamikus NMR, hőmérsékletfüggő vizsgálatok) a legalkalmasabb módszer.

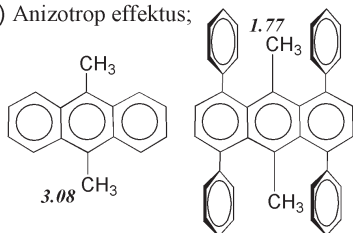
A legfontosabb, leggyakrabban alkalmazható tapasztalati szabályok a szerkezetfelderítésben (*1. ábra*) a ciklohexán-vegyületek és heteroanalógjaik körében érvényes úgynevezett

- 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 *axiálisoké*), továbbá
- a már említett anizotrop (az aromás delokalizált  $\pi$ -elektron-rendszerek „árnyékoló”, kémiai eltolódást csökkentő hatása a delokalizáció síkjára merőleges irányban elhelyezkedő hidrogénekre) és
- a téreffektusok (az egymásra térbeli gátlást kifejtő csoportokat hordozó szénatomok rendhagyóan kicsiny kémiai eltolódása).

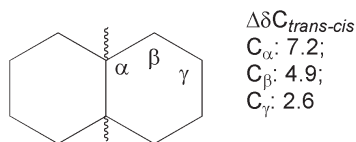
a),  $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$ ; b) Karplus reláció [ $^3J(H_{ax,ax}) \gg ^3J(H_{eq,ax}) \sim ^3J(H_{eq,eq})$ ];



c) Anizotrop effektus;



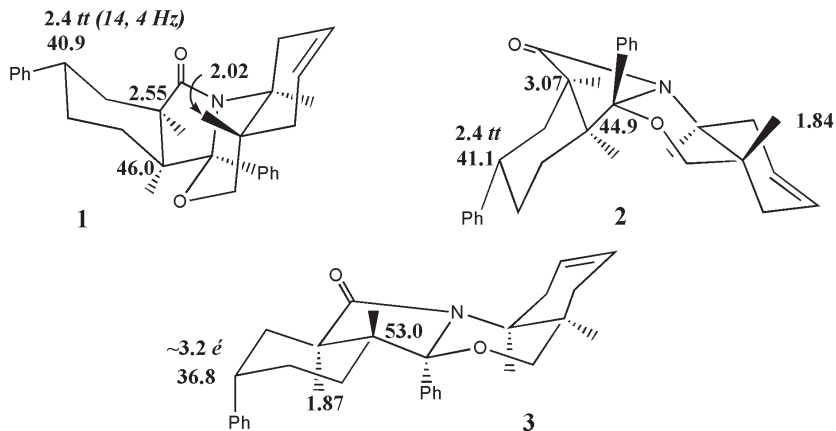
d) Téreffektus



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

## I.1. Választás hasonló szerkezetek között: diasztereomerek megkülönböztetése; izoindolon-kondenzált tri-, tetra- és pentaciklusos heterovegyületek szerkezetfelderítése [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 fenilhelyettesített 2-benzoil-ciklohexán-karbonsavakkal reagáltatva új izoindol- és izoindolon-kondenzált 3–5 gyűrűs heterociklusokat állítottak elő (2. ábra), és ezek spektroszkópiai szerkezetigazolását végeztük el. Az ezzel összefüggő eredmények közül egy esetet szeretnék kiemelni: három diasztereomer tetraheterociklus (1–3) keveréke keletkezett, és szétválasztásuk után tisztáztuk a szerkezetüket. A szerkezetigazoláshoz



2. ábra. Diasztereomerek megkülönböztetése

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

A terminális ciklohexánhoz kapcsolódó fenilhelyettesítő térállása (és ezzel a fenilszubsztituált szénatom konfigurációja) a Karplus-reláció és a téreffektus alapján bizonyítható. Az (1) és a (2) izomerekben a fenilcsoport *ekvatoriális*, és az *axiális* geminális hidrogén két-két szomszédal *diaksiális*, illetve *diekvatoriális* kölcsönhatásba lép. Jele ezért hármass triplétt a két nagy ( $\sim 14$  Hz) és a két kisebb ( $\sim 4$  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 eltolódást ( $\sim 3,2$  ppm), mint (1) és (2) spektrumában (ahol  $\sim 2,4$  ppm), a  $\delta H_{eq} \gg \delta H_{ax}$  szabállyal összhangban. Az *axiális* fenilcsoport (3) izomernél térgátlásban van az 1,3-helyzetű *axiális* hidrogénekkal, és az ezért fellépő téreffektus a fenilszubsztituált szénatom kisebb eltolódásában mutatkozik meg: amíg (1) és (2) esetén az eltolódás  $\sim 41$  ppm, addig (3) vegyületre  $\sim 37$  ppm mérhető.

A karbonillal szomszédos anellációs hidrogén az (1) és a (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 a (2) közötti nagy eltolódásbeli eltérést is: (1) molekulában az anellációs H a közeli fenilgyűrű síkja fölött helyezkedik el, és ezért kisebb az eltolódás, mint (2) spektrumában.

### 1.2. *Variációk* azonos számú azonos elemekre: diasztereoizomerek megkülönböztetése; pentaheterociklusok, például pirimidoizoidol- és pirimidofthalazin-vázrészletet tartalmazó vegyületek előállítás és szerkezetbizonyítása [3, 4]

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

A (4) és az (5) típusú diasztereomerek abban különböznek egymástól, hogy a heterobiciklusos és a csatlakozó telített terminális részletek közötti anellációs hidrogének vagy valamennyien a váz azonos ( $\alpha\alpha\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta\beta\beta$ ), vagy páronként ellenkező oldalán vannak ( $\alpha\alpha\beta\beta$ ,  $\beta\beta\alpha\alpha$ ). Ennek bizonyítékeként a norbornénszármazékok mindkét diasztereomerjéből az előbbi részlet kihasadásával, az úgynevezett rDA-reakcióval (erre a következőkben még visszatérek) ugyanaz a triciklus (8) keletkezik. Ez egyben jelzi, hogy a ciklohexán eredeti *cisz*-anellációja ezekben a termékekben nem változott meg.



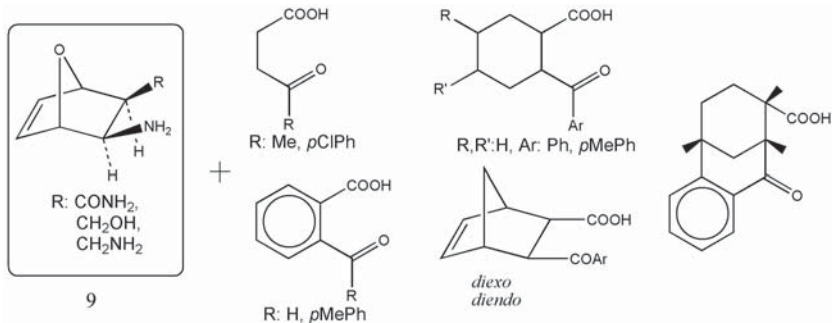
ból 190 ppm adódik erre az értékre), és ez az anellációváltozás újabb alátámasztása (vö. [5a]).

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

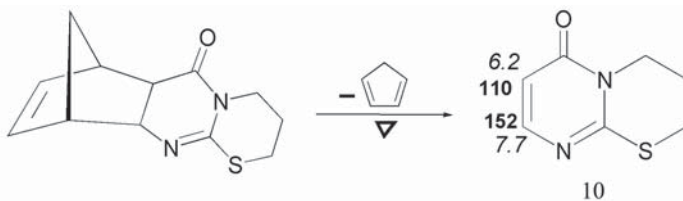
1.3. *Hasadásos (rDA) reakciók.* 2-amino-hidroxi-metil-, illetve amino-metil-oxanorbornének és az analóg karboxamidok reakciója 3-oxo-karbonsavakkal. Új heterociklusok, közöttük oxanorbornén-kondenzált izoindolonok, pirrolo-pirimidindionok, pirimido-izoindolonok, kondenzált oxazinok és kinazonok szintézise és szerkezetfelderítése [6–8]

A (9) típusú oxanorbornének – oxigénáthidalt *diexo*-2-amino-1-hidroxi-metil-, 1-amino-metil- és 1-karboxamido-származékok ciklizációja nyílt láncú és egy-, két-, illetve háromgyűrűs telített, telítetlen vagy részben telített 3-oxo-karbonsavakkal (4. *ábra*) igen sok és sokféle új heterovegyület előállítását teszi lehetővé. A norbornénkondenzált heterovegyületekkel kapcsolatban már érintettem, hogy ezekből, egyszerű melegítéssel, ciklopentadién-kihasadással (úgynevezett retro-Diels–Alder-reakcióval, vö. pl. [9]) két szomszédos szénatomon szubsztituátlan heterogyűrűs vegyületek nyerhetők (5. *ábra*), közöttük olyanok is, amelyek más úton csak nehezen vagy egyáltalán nem kaphatók meg. Az oxanorbornénekből furán hasad ki enontípusú vegyületek keletkezése közben.

Az enonfunkció jelenléte könnyen és biztosan kimutatható a kulcsinformációkat nyújtó H- és C-NMR-spektrum alapján [5b]. Erre a csoportra igen



4. ábra. A 2-amino-1-aminometil-, -1-hidroximetil- és 1-karboxamido-oxanorbornének reakciója nyílt láncú, telített, részben telített és telítetlen mono-, di- és triciklusos 3-oxo-karbonsavak

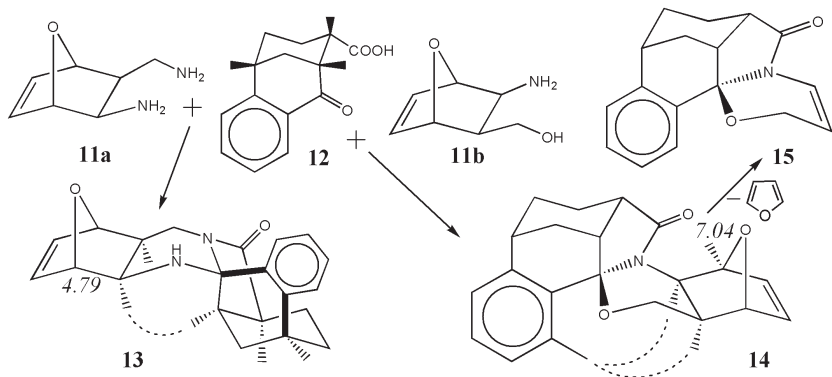


5. ábra. A retro-Diels–Alder-reakció és az enonrész  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR kémiai eltolódásai

erős kötéspolarizáció jellemző, amelynek következtében az oxigénen parciális negatív, a  $\beta$ -szénatomon parciális pozitív töltés alakul ki. Az elektronsűrűségcsökkenés a  $\beta$ -szén és  $\beta$ -H-atomok látványos kémiai eltolódásnövekedésével jár. (Az 5. ábrán látható (10) rDA-termék  $\alpha$ - és  $\beta$ -helyzetű H és C atomjainak kémiai eltolódása például 6,2 és 7,7 ppm, illetőleg 110 és 152 ppm.)

E témakörből a 2-amino-1-aminometil- (11a), illetve -1-hidroximetil-*diexo*-oxanorbornén (11b) és a (12) triciklusos oxokabonsav (13) és (14) heptaciklusokat adó ciklizációját említtem meg. A termékek közül (13) nem ad rDA-reakciót, míg (14) vegyületből a (15) pentaciklus keletkezik (6. ábra). Ennek magyarázata az, hogy a (14) molekulában az elhasadó C–C kötés egyik szénatomjához az elektronegatív amid-N kapcsolódik, és ez elősegíti a hasadást.





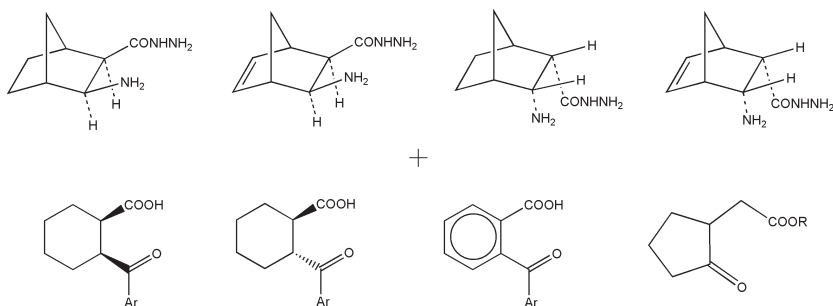
6. ábra. A (11a) és (11b) oxanorbornének cikloadíciója a (12) triciklusos 3-oxo-karbonsavval

A (13) vegyületben viszont a bázikus NH-csoport van a savanyú amid-N helyén, amely akadályozza a furánkihasadást.

A szerkezetigazolás részleteire nem térünk ki, pusztán két megjegyzést teszünk erről. A téralkat szempontjából döntő bizonyítékot a DIFFNOE-mérések szolgáltatják a 6. ábrán szaggatott vonalakkal összekapcsolt hidrogénpárok 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 oxocsoport, és ennek anizotrop effektusa [ $\gamma$ ] nagy eltolódásnövekedéssel jár. A 2,25 ppm eltolódáskülönbség a feltételezett térszerkezetek bizonyítéka.

#### 1.4. Gyűrűtágulás. Az 1-aminometil-2-amino-bicikloheptén reakciója levulinsavval [10]

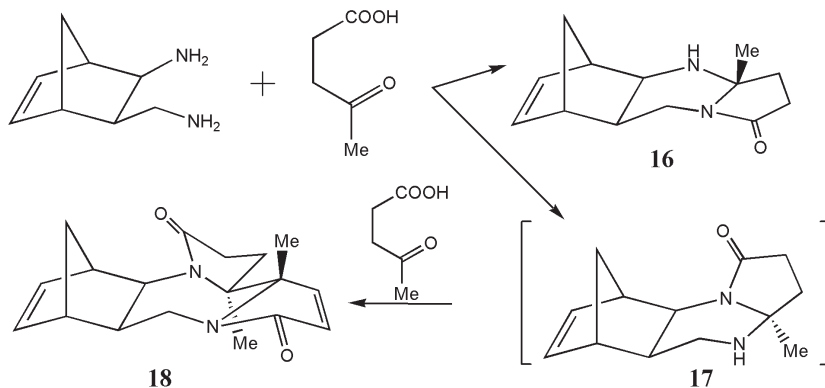
A 2-amino-bicikloheptán/én-karbonsavak, -karbonsavhidrazidok és a 2-amino-metil-analógok ciklizációja nyílt láncú, telített és telítetlen gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal változatos szerkezetű és gyűrűtagszámú oligoheterociklusokat eredményez (7. ábra) [10–12]. Köztük például pirrolo- és izoindolokinazononok, indolokinolinok 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

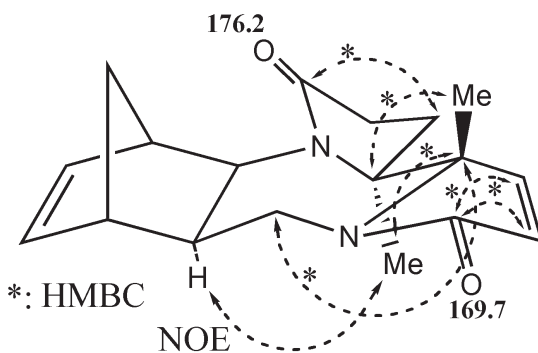
A levulinsav oxocsoportja diazaketálgyűrűs szerkezet képződése közben összekapcsolja a norbornénreagens két aminonitrogénjét, a karboxil pedig acilezi vagy az egyik, vagy a másik nitrogént, és így a (16) és a (17) termékekhez jutunk (8. ábra). A (17) vegyület azonban tovább reagál, és egy második levulinsav-molekulával pentaciklus (18) képződik.

Az eredetileg ismeretlen szerkezetű 18 molekula szerkezetének kiderítéséhez a legtöbb segítséget a HMBC-mérések szolgáltatták. Első lépésben azo-



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

nosítottuk a pirrolinon- és pirrolidinongyűrűk karbonilszeneinek vonalát (lásd a 9. ábrát). Ehhez a HMBC-mérés keresztcsúcsai szolgáltatták a bizonyítékot: előbbi szénvonallal a biztonsággal azonosítható jelű olefin-hidrogének, utóbbival az ugyancsak egyértelműen asszignálható jelet adó pirrolidingyűrűs metilén-hidrogének vannak korrelációban (igazolva, hogy három kötés kapcsolja össze őket).



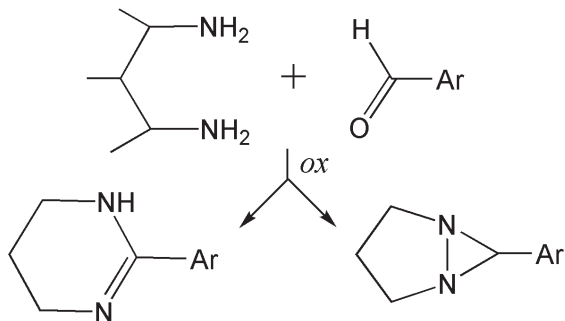
9. ábra. A (**18**) pentacilusos diazepin-származék szerkezetigazolása HMBC- és DIFFNOE-mérésekkel

A HMBC-spektrum jelezte azt is, hogy a két metilcsoport hidrogénjei kölcsönösen az ezeket a csoportokat hordozó kvaterner szenektől három kötés távolságra vannak, azaz egymással szomszédosak, tehát  $-\text{MeC}-\text{CMe}-$  szerkezeti elem fordul elő a molekulában. Az  $\text{NCH}_2$ -csoport hidrogénjei a pirrolinongyűrűs karbonil vonalával jeleztek háromkötéses csatolást, vagyis az eredeti aminometil-nitrogénnek a pirrolinongyűrűben kell lennie. Mind ezekből egyértelműen következik a **(18)** vegyület diazepingyűrűs, tehát gyűrűbővült konstitúciója. Végül DIFFNOE-méréssel bizonyítottuk, hogy a pirrolidinongyűrűs metilcsoport hidrogénjei és a norbornén aminometil-szubsztituált szenén lévő anellációs hidrogén egymáshoz közel, a váz azonos oldalán helyezkednek el (9. ábra, pontozott vonal), és ezzel a térszerkezet is tisztázódott. (A két metilcsoport szingulettje nem jelzett egymás közti Overhauser-effektust, vagyis a molekulaváz ellentétes oldalán, *transz-diaxiális* helyzetben vannak.)

### 1.5. Feszült gyűrűs diaziridinek. 1,3-diaminok reakciója arilaldehidekkel [13]

A Stájer professzorral közös kutatások közül ötödikként, és egyben utolsón, a címben szereplő reakciót említem. E témának társszerzője Fülöp professzor, a mai másik székfoglaló előadója. Az irodalom szerint oxidatív gyűrűzárással pirimidinszármazékok keletkezése várható. Azt tapasztaltuk, hogy – a várákozásnak megfelelően – valóban pirimidinek képződnek e reakcióban, de mellettük pirrolidinkondenzált diaziridinek is keletkeztek (10. ábra). Ezek egyik képviselője a **(19)** vegyület.

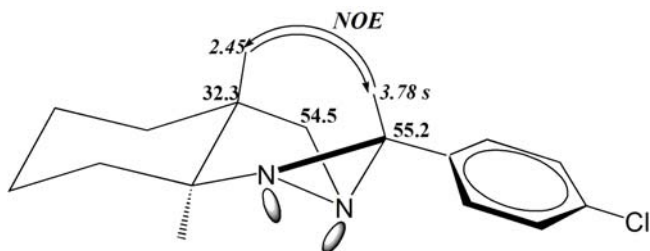
A feszült, háromtagú gyűrűs szerkezet bizonyítékeként **(19)** C-NMR-spektrumában a pirimidinek  $\text{N}=\text{C}(\text{Ar})-\text{NH}-$  típusú kvaterner szénatomjának jele helyett a 3-tagú gyűrűkre jellemző [5d], erősen árnyékolt (55,2 ppm) metin-(CH-) szénatom vonala jelentkezik. (Összehasonlításként a másodrendű és csak egy elektronegatív nitrogénnel szomszédos metilén-szén-vonal közel azonos



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

eltolódású, 54,5 ppm-nél van.) A diaziridinyűrűs szerkezet további bizonyítéka az ebben a gyűrűben lévő, izolált „formil-H” szingulett jele 3,78 ppm-nél, miután a pirimidinszármazékokban ilyen hidrogén nincs.

A térszerkezetről itt is a DIFFNOE-mérés nyújt információt, jelezvén a nitrogénekhez  $\beta$ -helyzetű anellált és diaziridinyűrűs hidrogének egymáshoz közeli helyzetét és ezzel a 11. ábrával szemléltetett térszerkezetet. A nemkötő elektronpárok *transz*-állását e hidrogénekkel a diaziridinyűrűs hidrogén viszonylag kis kémiai eltolódása (3,78 ppm) bizonyítja.



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

## 2. SAJÁT KEZDEMÉNYEZÉSŰ KUTATÁSOK AZ MTA–ELTE SPEKTROSKÓPIAI SZERKEZETKUTATÓ CSOPORTBAN: FERROCÉN-HETEROCIKLUSOK

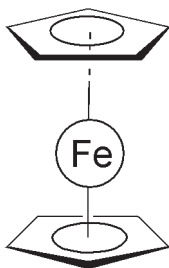
A Kémiai Tudományok Osztálya azzal tisztelt meg, hogy sikeres pályázatom nyomán, tanszéki önálló kutatócsoport létrehozásával és vezetésével bízott meg, 1999-ben. Az MTA–ELTE Spektroszkópiai Szerkezetkutató Csoport két cikluson át, 2006-ig működött (életkorom miatt harmadik ciklusra már nem pályázhattam),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

A csoport létezése, a felfutási szakaszt is figyelembe véve, szinte pontosan ugyanarra az időszakra esett, amelyről székfoglalómban számot kell adnom. A szűkös lehetőségek ellenére is nagy öröm volt számomra, hogy kutatói pályafutásom vége felé, rövid időre, de mégis lehetővé vált számomra, hogy nemcsak mások témáinak résztvevőjeként, de magam tervezte kutatásokat is végezhessek. 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, és abban munkatársaival együtt részt venni. Önálló témául ferrocénszubsztituált heterociklusok szintézisét, szerkezetigazolását és szisztematikus spektroszkópiai tanulmányozását választottam.

### 2.1. *Szendvics*vegyületek: ferrocénkémiai kutatások. Előzmények

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

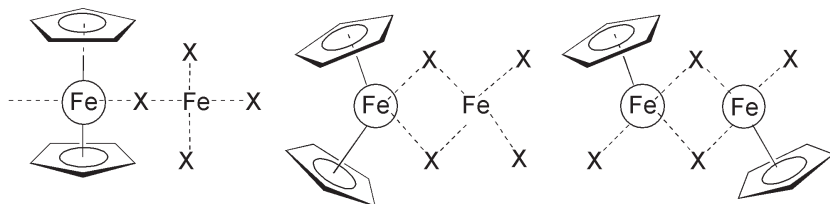
A szendvicskötésű ferrocén (12. *ábra*) nemcsak kötéselméletileg, különleges kémiai és spektroszkópai jellegzetességei révén keltett és kelt máig is megkülönböztetett figyelmet, de a gyógyászatban és az anyagtudományban sokoldalúan hasznosítható származékainak köszönhetően folyamatosan az érdeklődés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



12. *ábra*. Ferrocén

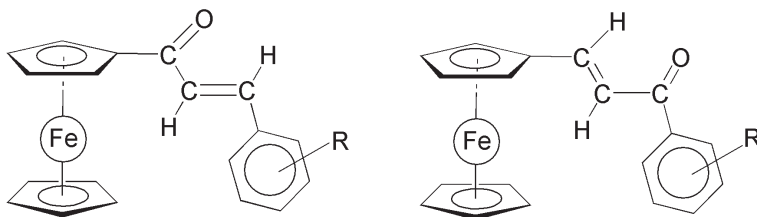
Saját kutatói pályafutásom során először majd 40 éve, a 60-as évek végén bukkant föl, amikor a Gyógyszerkutató Intézetben kedves barátom, Kuzsmann János professzor kapott megbízást ferricíniumsók előállítására, és nekem jutott az a feladat, hogy bizonyítsam az új vegyületek szerkezetét. A ferricíniumsók szerkezete ugyanis akkoriban még nem volt bizonyított, és élénk viták dúltak a javasolt különböző, feltételezett szerkezetváltozatokról (13. *ábra*). A ferricínium-klorid tetraéderes polimerszerkezetét, az infravörös spektrumát felhasználva, elméleti úton igazoltuk [14].

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 ferrocéntéma.



13. ábra. A ferricínium-klorid ( $X = \text{Cl}$ ) korábban vitatott szerkezetei

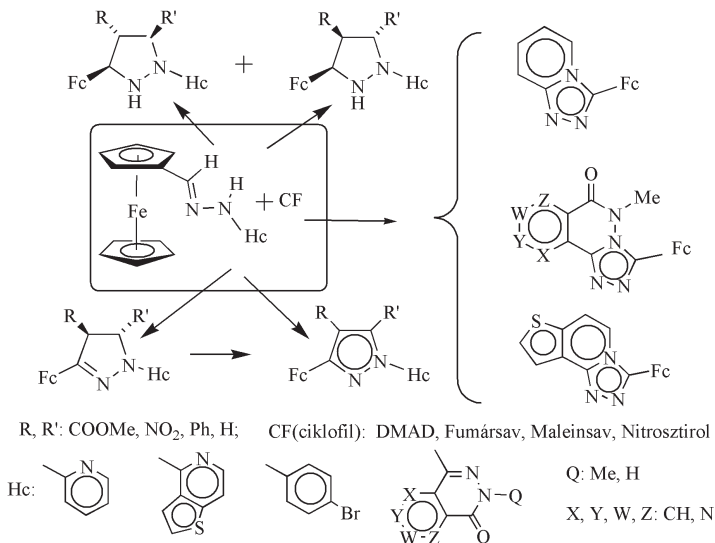
E munka során ferrocenil-aril-kalkonok (14. ábra) szintézisével, voltametriás, Mössbauer-, IR- és NMR-spektroszkópai vizsgálatával foglalkoztunk [lásd pl. 15].



14. ábra.  $\text{Fc-CO-CH=CH-Ar}$  és  $\text{Ar-CO-CH=CH-Fc}$  típusú kalkonok vizsgálata

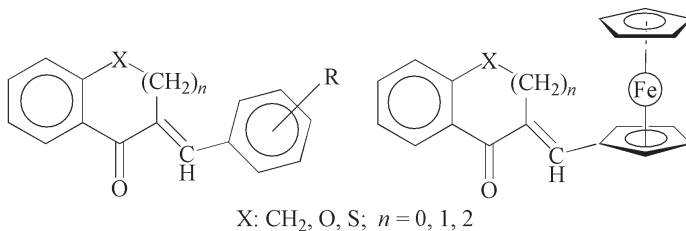
Az MTA-ELTE Spektroszkópai Szerkezetkutató Csoportban 2000-ben elkezdett kutatómunka első lépéseként heterociklusos hidrazinokból formil-ferrocénnel nyert Schiff-bázisok cikloaddícióját tanulmányoztuk különböző ciklofilekkel [16–19]. Ezúton diasztereomer C-ferrocenil-N-heterociklus-szubsztituált pirrolidinokat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





15. ábra. Heterogyűrűs hidrazinokból formil-ferrocénnel nyert Schiff-bázisok cikloaddíciója

Hazai együttműködő partnereim közül Perjési Pál egyetemi docens (POTE) csatlakozott a ferrocénkutatásokhoz. A közös munka a KFKI-s téma egyfajta folytatásának tekinthető. A Perjési szintetizálta benzociklanonok gyűrűs kalkanok, amelyek arilszubsztituensét helyettesítettük ferrocénnel (16. ábra). Részletesen vizsgáltuk e vegyületek konformációs viszonyait és biológiai aktivitását, továbbá az IR és az NMR mellett, Mössbauer-spektroszkópiái és tömegspektrometriai tulajdonságait [20–22]. A témában széles körű 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 Bergeni és Haywardi Egyetemek kémiai intézetei voltak.

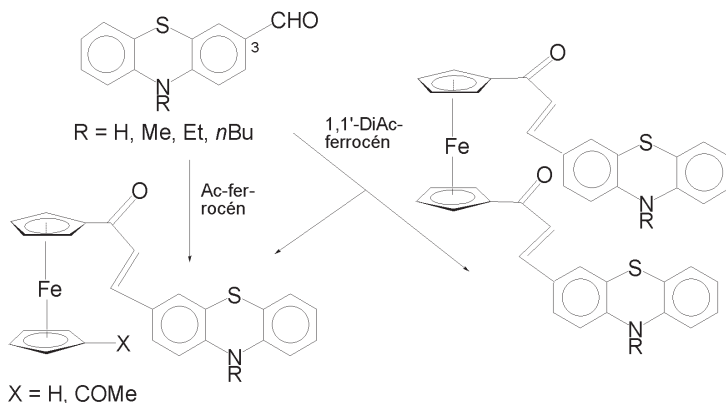


16. ábra. Ferrocénszubsztituált benzociklanonok

## 2.2. „Kétarcú” kalkonok. Ferrocenil-fentiazinok és fentiazinil-ferrocének. Együttműködés a kolozsvári Babeş-Bolyai Egyetemmel [23, 24]

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

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

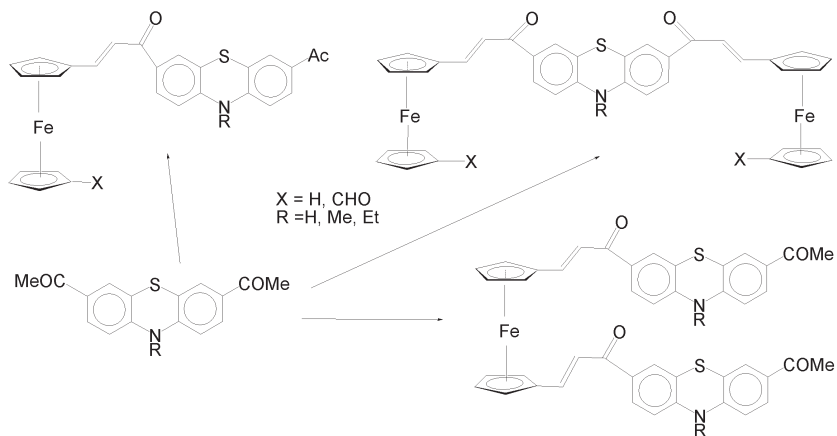


17. ábra. 3-Formil-fentiazin és acetil-, illetve 1,1'-diacetyl-ferrocén-aldol kondenzációja: Fc-CO-CH=CH-FT  
(Fc: ferrocenil-, FT: fentiazinil-) típusú kalkonok előállítása

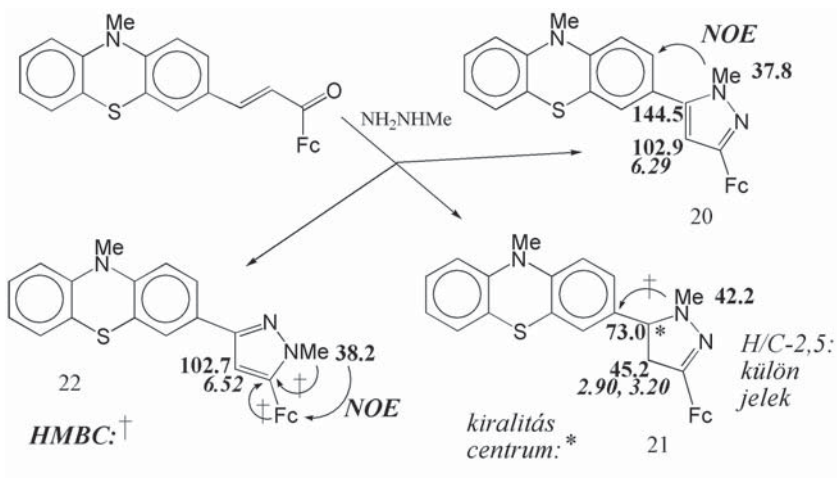
A 3,7-diacetyl fentiazin kondenzációja formil-, illetve 1,1'-diformil-ferrocénnel a „fordított” („másik arcú”) kalkonokat eredményezte, amikor az enon-karbonilhoz a fentiazin csatlakozik. Az 1 : 1 termék mellett itt két fentiazint és egy ferrocént, valamint egy fentiazint és két ferrocént magába foglaló vegyületekhez jutottunk (18. ábra). A preparatív munka kolozsvári főszereplői, csoportunk vendégkutatóiként Luisa Găină és Lovász Tamás egyetemi tanársédek voltak.

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

A (20) pirazolinvegyület 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



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 előállítása



19. ábra. A pirazolin (20) és pirazolok, illetve utóbbiak regioizomerjeinek (21, 22) szerkezetigazoló NMR-adatai és a regioizomerek megkülönböztetése

ciklopentadién-gyűrű két-két, a szubsztituált szénnel szomszédos, illetve távolabbi (2,5- és 3,4-helyzetű) H és C atomjai külön jelet adnak, és ez önmagában is bizonyítja a kiralitáscentrum, azaz a részben telített heterogyűrű előfordulását.

A regioizomerek szerkezetének hozzárendelése részben a DIFFNOE-mérésből, részben a HMBC-spektrum keresztcúsaiból egyértelműen következett. Egyedül a kémiai eltolódások nem teszik lehetővé a regioizomerek biztos megkülönböztetését. Így például 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-szénvonalak eltolódása pedig 37,8 és 38,2 ppm. A (22) izomernél a pirazolgyűrűs N-metilcsoport hidrogénjei kölcsönösen Overhauser-effektust adtak a közeli (2,5-helyzetű) ferrocénbeli ciklopentadién-gyűrűs hidrogénekkel, míg a (21) regioizomernél ez a kölcsönhatás nem jelentkezett. Ugyanezen hidrogéneknek (22) esetén keresztcúsa van a HMBC-spektrumban a ferrocénszubsztituált szénatommal is. A (21) analóg metilhidrogénjei előbbi kölcsönhatás helyett a fentiazinszubsztituált pirazolszénnel vannak korrelációban.

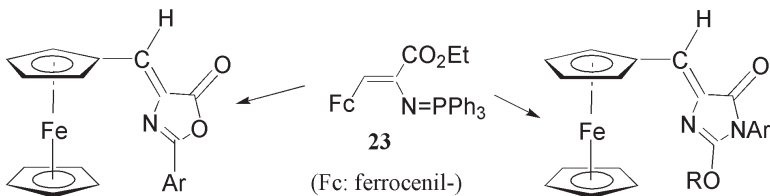
2.3.1. „*Metamorfózis*” a kémiában 1. Ferrocenil-akrilészter-foszforsimid cikloaddíciója: foszforilid közvetítette láncátrendeződs.

Együttműködés a Bonni Friedrich Wilhelms Egyetem Kekulé Intézetével [25, 26]

Több évtizedes együttműködést követően, amelynek során spektroszkópos közreműködőként vettem részt a Bonni Egyetem Kekulé és Emil Fischer nevével fémjelzett Szerves és Biokémiai Intézetében folyó szintetikus kutatásokban, partnerem Heinrich Wamhoff professzor megtisztelt azzal, hogy csatlakozott ferrocénkémiai kutatásainkhoz, és hasznát vehettük sok évtizedes preparatív kémikusi tapasztalatainak, mély és széles körű elméleti tudásának. Az ő javaslatára alkalmaztunk foszforilideket új ferrocénszubsztituált heterovegyületek előállítására. Munkatársaink és doktoranduszaink kölcsönös, sorozatos tanulmányútjai során került sor – Wamhoff professzor ötleteit fel-

használva – 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.

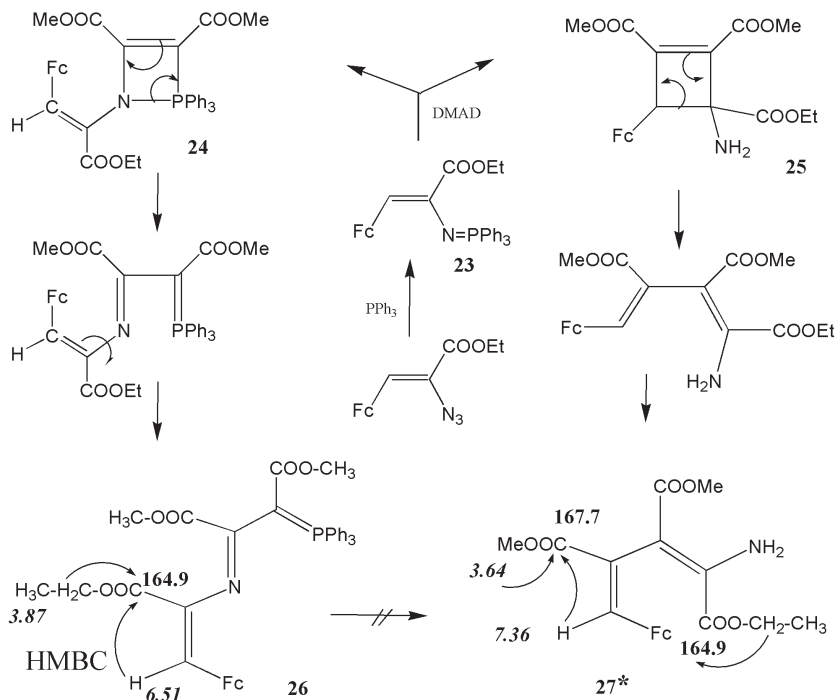
E téma kulcsvegyülete a 2-ferrocenil-1-azido-akrilsav-etilészter trifenilfoszforimidje (**23**) volt, amelyből cikloaddícióval, aza-Wittig-reakción át, imidazonok és oxazonok, továbbá triazolgyűrűs vegyületekhez jutottunk (20. ábra).



20. ábra. Imidazonok és oxazonok előállítás 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, foszfazaciklobutén (**24**) vagy aminos-ciklobutén (**25**) intermedieren át, egymás mellett – vázátrendeződéssel – a láncban nitrogént tartalmazó 4-aza-hexatrién- (**26**), illetve aminos-butadién-vázás vegyület (**27**) keletkezett (21. ábra).

A PPh<sub>3</sub>-csoport jelenléte, illetve hiánya a két végtermékben a rutinspektrumokból nyilvánvaló a fenilszubsztituensek jeleinek megmaradása, illetve eltűnése révén, a kiinduló vegyület spektrumaival összehasonlítva. A karboxilcsoport változatlan helyzetét a (**26**) vegyületben az olefin- (6,51 ppm) és metilén-hidrogének (3,87 ppm) HMBC-keresztcsúcsai igazolják a 164,9 ppm-nél lévő karbonil-szén-vonallal. A (**27**) termékénél az O-metil-hidrogének (3,64 ppm)

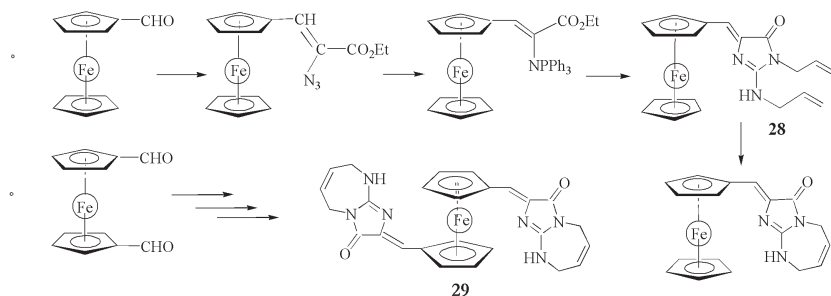


21. ábra. Ferrocenil-akrilészter-foszforimid és acetilén-dikarbonsav-dimetilészter  
vázátrendeződéssel járó cikloaddíciós reakciója  
(\*= röntgendiffrakciós vizsgálattal is igazolt szerkezet)

és az olefin-H (7,36 ppm) egyaránt a 167,7 ppm-nél lévő karbonilvonallal korrelál, bizonyítva, hogy utóbbi hidrogén nem lehet vicinális a karboxilcsoporttal, vagyis a (23) prekursor vázátrendeződéséhez vezetett a cikloaddíció. A (27) szerkezetet röntgendiffrakciós vizsgálattal is alátámasztottuk.

### 2.3.2. „Metamorfózis” a kémiában 2. Ferrocenil-kalkonglikozidok [26, 27]

Felhasználva a jól bevált „bonni” foszforilid-prekurzort az *exo*- és az egyik gyűrűs nitrogénen diallilszubsztituált, a ferrocén egyik és mindkét ciklopentadién-gyűrűjéhez kapcsolva 2-amino-imidazonon részletet tartalmazó intermedierek úgynevezett RCM- (ruténiumkatalizált metatézis) reakciójával ferrocenil-mono- (**28**) és -bisz-imidazo-diazepineket (**29**) állítottunk elő (22. ábra), kolozs-vári 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 ruténiumkatalizált ciklizációval

### 2.4.1. „Testbarát” molekulák 1. Ferrocenil-kalkon-glikozidok előállítása [28]

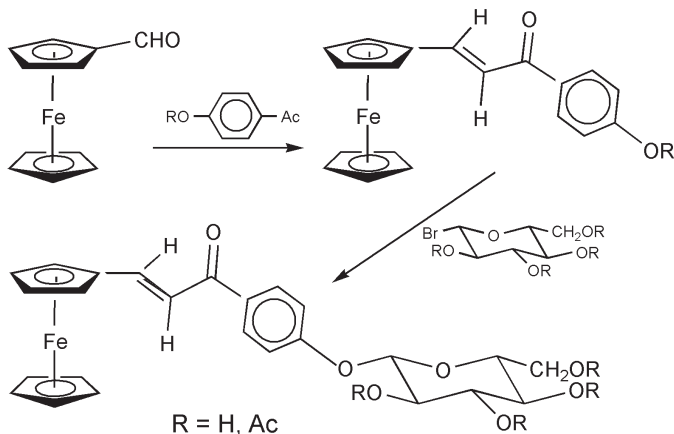
Amikor lehetőséget kaptam önálló kutatócsoport létesítésére, és kutatási témául a ferrocénkémiát választottam, nemcsak a már felsorolt szempontok: a különleges szendvicsekötésű vegyületek kötéselméleti, molekuladinamikai és spektroszkópiai érdekessége, várható gyógyászati és anyagtudománybeli hasznosíthatósága és a korábbi években többször is felbukkant vonzó téma iránti



nosztalgia vezérelt, hanem egykori tisztelt, nagyrabecsült és szeretett munkahelyi főnököm, Vargha László professzor egy rám mély benyomást gyakorló gondolata: az tudniillik, hogy a hasznos biológiai tulajdonságú, de toxikus vegyületek mérgező hatását úgy lehet mérsékelni, esetleg megszüntetni, ha „testbarát” molekulához kapcsoljuk. Vargha akadémikus a gondolatát a gyakorlatba is átültette, és az erősen toxikus, ugyanakkor az erőteljes rákellenes hatású úgynevezett 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 szervezet 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 részzel kapcsoljuk össze. Ezért terveztük ferrocenil-kalkonjaink glükózidjainak az előállítását. E célra olyan kalkonszármazékokat szintetizáltunk, amelyekben az enonrészhez ferrocén- és *para*-hidroxi-fenol-szubsztituensek kapcsolódnak. A fenolos hidroxil-funkció pedig könnyen glükózidokká alakítható (23. ábra). A glükózidokat Zsoldosné Máty Virág tudományos főmunkatárs készítette, szaklaborosai közreműködésével.

Várakozásaink beválni látszanak, miután e vegyületek ígéretes antitumoraktivitását bizonyították a humán-leukémiasejtekkel végzett *in vitro* kísérletek. A biológiai vizsgálatok elvégzésére az MTA–ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport vállalkozott, Hudecz Ferenc professzor, egyetemünk jelenlegi rektora vezetésével.



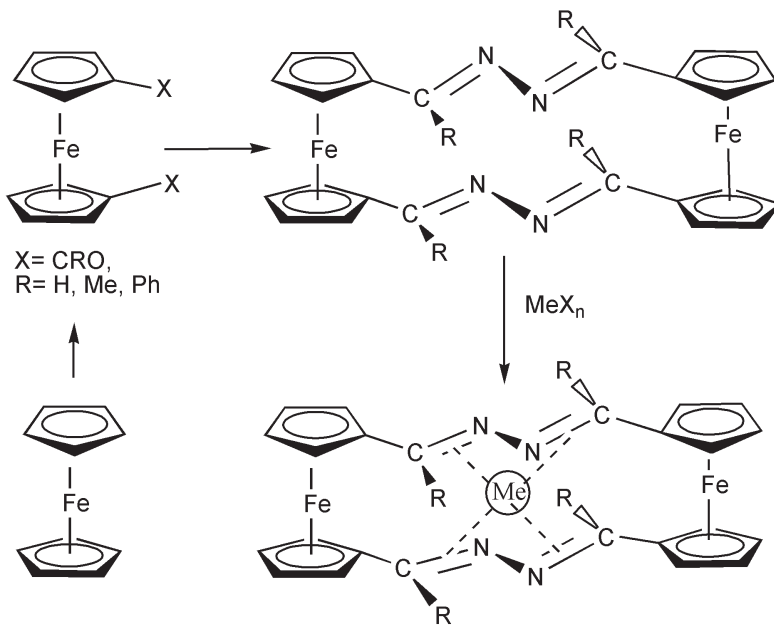
23. ábra. Ferrocenil-kalkonok glükozidjainak előállítása

#### 2.4.2. „Testbarát” molekulák 2. Két ferrocénrész magába foglaló makrociklusok és fémkomplexeik. Elképzések és 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 funkcionáliszt 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.

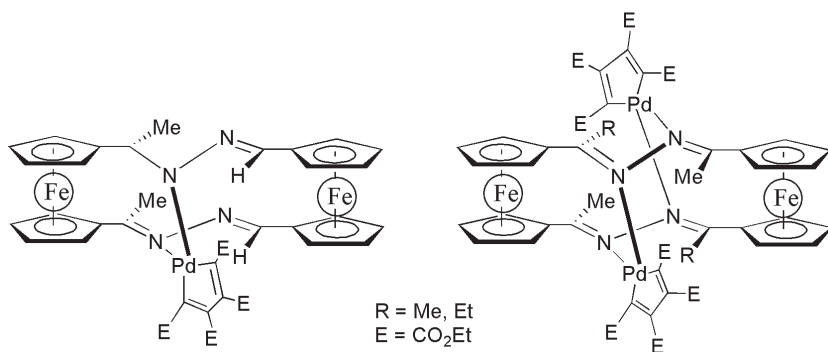
$1,1'$ -diformil-,  $1,1'$ -diacetyl-,  $1$ -formil- $1'$ -acetyl- és dibenzoil-ferrocént hidrazinnal reagáltatva sikerült is előállítanunk a tervezett makrociklusokat (24. ábra), amelyek szerkezetét az IR- és NMR-spektrumaik mellett a tömegspektrometriai és diffrakciós mérések is igazolták. Részletesen tanulmányoztuk e vegyületek igen érdekes molekuladinamikáját, és az NMR-adatokból

erre vonatkozó következtetéseink helytállóságát elméleti (ún. 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 ferrocénrészlet összekötő lánc belső forgása és 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 ferrocénrészlet tartalmazó és ezek egy-egy ciklopentadién gyűrűjén át összekapcsolt makrociklusok és ezek középpontban fématomot tartalmazó komplexek

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



25. ábra. Makrociklusos palládium komplexeinek a szerkezete

\*\*\*

„Omnia fert aetas”, ’mindent meghoz az idő’ – mondja a latin szólás. Wagner utolsó zenedrámájában, a Parsifalban<sup>1</sup> pedig ezt mondja az ősz Grál-lovag Gurnemanz (NB: évtizedekkel a relativitáselméletet megelőzve): „zum Raum wird hier die Zeit”, vagyis ’Itt térré válik az idő’. Esetemben akadémiai rendes tagsággá vált az idő, és itt a helye, hogy ezért köszönetet mondjak a Kémiai Tudományok Osztályának.

Köszönetem azonban, mindenekelőtt, a Gondviselést illeti, mert elegendő időt adott számomra, hogy akadémiai rendes taggá válhassak. Köszönöm szüleimnek és tanárainknak, hogy tisztességre, igazmondásra, őszinteségre, haza- és hivatásszeretetre, hagyománytiszteletre, elveimhez való ragaszkodásra, kötelességtudásra és ezzel becsületes, alapos és szorgalmas munkavégzésre neveltek, csupa manapság nem igazán divatos dologra, amelyekhez azonban a magam részéről tölem telhetően igyekeztem ragaszkodni. Köszönöm családomnak a szeretetteljes, békés, biztonságos háttérrel nyújtó otthont, és főként feleségemnek, hogy ígéretes sportkarrierjét kedvemért feladva, saját szakmai karrierjét nem egyszer háttérbe szorítva, a gyermeknevelés és a háztartás teendőinek országnrészét fel- és átvállalva állt mellettem, immár majd fél évszázada, tűrve rossz természetem és rigolyáim. Utoljára, ám annál hangsúlyozottabban köszönettel tartozom kollegáimnak és munkatársaimnak, akik részt vettek kutatómunkámban, csatlakoztak, vagy más módon segítettek (26. ábra).

Köszönöm Heinrich Wamhoff, néhai Ioan A. Silberg, valamint Hudecz Ferenc professzoroknak, hogy csatlakoztak ferrocénkémiai kutatásainkhoz, és nagy tudásukkal, tapasztalataikkal, ötleteikkel, a rendelkezésükre álló személyi és technikai kapacitással igen jelentősen támogatták szűkös lehetőségeinket.

---

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

Hálás köszönetem illeti a legszorosabb és legtermékenyebb együttműködő intézmény, a Szegedi Egyetem Gyógyszerkémiai Intézetének korábbi és jelenlegi vezetőjét Bernáth Gabor és Fülöp Ferenc professzorokat, a sok évtizedes közös munkáért, bizalmukért. Köszönettel tartozom munkatársaiknak, 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, és ő végezte az NMR-mérések túlnyomó részét is. A „kutatócsoport”-ban 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 ügyintéзések terhét. Doktoranduszaim, Fábíán 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.

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

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

# 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. Négygyűrűs, kondenzált oxazolo-pirazolidinon-származékok egymás mellett keletkező diasztereomerjeinek megkülönböztetése olyan esetekben, ahol két-három termék keveréke keletkezett, és az elvileg akár tucatnyi lehetséges sztereoizomer közül kellett kiválasztani az elválasztott komponensek valódi szerkezetét.
2. A *cisz*-3-aroil-ciklohexán-karbonsav diexo- és diendo-2-amino-norbornán/én-savhidrazidokkal penta-heterociklusos vegyületekké ciklizál. Egy ilyen reakcióban két szerkezeti izomer és egy harmadik, pentaheterociklus 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/hidroxi-metil)-oxanorbornének ciklizációja nyílt láncú és különböző tagszámú gyűrűs telített, telítetlen vagy részben telített 3-oxo-karbonsavakkal igen sok és sokféle új heterovegyülethez vezet. A norbornénkondenzált molekulákból, egyszerű melegítéssel, ciklopenta-dién kihalással (ún. retro-Diels-Alder-rDA-reakcióval) korábban hozzáférhetetlen heterogyűrűk nyerhetők. Elvégezték az új vegyületek szerkezetigazolását, és megmagyarázták az rDA-reakció lejátszódásának vagy elmaradásának az okát. Ezt egy konkrét esetben szemlélteti az előadás.
4. A 2-amino-bicikloheptán/én-karbonsavak, -karbonsavhidrazidok és a 2-aminometil-analógok ciklizációja nyílt láncú, telített és telítetlen gyűrűs 3-oxo-karbonsavakkal változatos szerkezetű és gyűrűtagyszámú oligo-heterociklusokhoz vezet, közöttük például pirrolo- és izoindolo-kinazolinonok, indolo-kinolinok és -benzoxazinok, továbbá kinazolo-ftalazinok fordulnak elő. A 2-amino-1-(amino-metil)-norbornén a levulinsavval két tetraheterociklust eredményez. Ezek egyike egy második levulinsav-molekulával, gyűrűbővülés közben, pentaciklusos pirazolinon- és pirazolidinonkondenzált terméké alakul. E vegyület szerkezetét a rutinspektrumok adatait úgynevezett HMBC- és DIFFNOE-mérésekkel kiegészítve tisztáztuk.
5. Az 1,3-diamino-vegyületek oxidatív gyűrűzáródásakor, aromás aldehidekkel, a várt pirimidingyűrűs származékok mellett kondenzált diaziridinek képződnek. Ezek szerkezetét a feszült gyűrűk jellegzetes NMR-adatai, térszerkezetüket a DIFFNOE-mérések eredményei igazolták.

Az előadó ferrocénkémiai kutatásainak több évtizedre visszanyúló előzményei vannak. A 60-as évek végén ferricíniumsók szerkezetét tisztázta csoportelméleti alapon, IR-spektrumok elméleti értelmezésével. Két évtizeddel később ferrocenil-aril-kalkonok komplex IR–NMR–Mössbauer-spektroszkópai 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 szerkezetfelderítése terén elért kezdeti eredményeiről első székfoglalóján adott számot a szerző. Párhuzamosan került sor, együttműködésben (POTE), ferrocenil-benzociklanonok előállítására, szerkezetbizonyítására és részletes konformációanalízisére.

Nemzetközi együttműködésben (kolozsvári Babeş–Bolyai Tudományegyetem) ferrocenil-fentiazinil-kalkonok előállítása és ezek ciklizációs és oxidációs reakciói terén intenzív kutatómunka kezdődött az évezred elején. Ennek egy érdekes momentumra szerez fel az előadásban, amikor a ciklizációkor regioizomerek képződnek. Ezek szerkezetbizonyítása többek között HMBC- és DIFFNOE-vizsgálatokat igényelt.

Ugyancsak nemzetközi tudományos kooperációban (Bonni Egyetem) aza-Wittig-reakcióval foszforilid-intermediereken át oxazon-, imidazon- és triazolszármazékokat állítottak elő. Kiinduló vegyületként a 2-ferrocenil-1-azido-akril-etilészter foszforiminoszármazéka szolgált. Ugyanezt az intermediert alkalmazták acetilén-dikarbonsav-dimetilészterrel végrehajtott cikloaddíciós reakcióban. Ez úton ciklobutén és foszfaza-ciklobutén közti terméken át, vázátrendeződéssel, amino-butadién származék mellett, foszfaza-hexatrién-láncú termék képződött. A szerkezeteket HMBC-, HSC- és DIFFNOE-mérésekkel kiegészített NMR-, továbbá röntgenvizsgálatok igazolták.

A saját kezdeményezésű kutatócsoportbeli téma keretében „testbarát” ferrocénvegyületek előállítását tűzték ki célul. E munka keretében ferrocenil-

kalkon-glükozidokat állítottak elő, és ezek némelyike figyelemre méltó leukémiellenes hatással tűnt ki.

A kutatócsoportban, ruténiumkatalizált gyűrűzárással, ferrocenil-aminoimidazonok két nitrogéneen allilszubsztituált származékából, az oldalláncban imidazon-kondenzált diazepint tartalmazó vegyületet állítottak elő. Sikertült megkapniuk a ferrocén mindkét ciklopentadién-gyűrűjén azonos, diazepinkondenzált imidazolonyűrűs részletet magában foglaló oldalláncot hordozó származékot is.

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

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

# IRODALOM

(A kerek zárójeles számok Sohár Pál publikációs jegyzékének sorszámai)

- [1] (393) G. Stájer, A. E. Szabó, F. Csende, Gy. Argay and P. Sohár: Application of t-2-benzoyl-t-5-phenylcyclohexane-1-1-carboxylic acid for the preparation of saturated isoindole-fused heterocycles. *Ĵ. Chem. Soc., Perkin 2*, 657–662 (2002).
- [2] (407) P. Sohár, A. Csámpai, G. Magyarfalvi, A. E. Szabó and G. Stájer: Synthesis and stereo-structure 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. *Ĵ. Chem. Soc., Perkin 1*, 558–564 (2001).
- [4] (390) G. Stájer, F. Miklós, P. Sohár and R. Sillanpää: Preparation of 9-amino-1,9-diazatri-cyclo[6.4.0.0.4,8]-dodecane-2,10-dione by a Retro-Diels-Alder reaction. *Eur. Ĵ. Org. Chem.*, 4153–4156 (2001).
- [5] (K13) P. Sohár: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1983. a) Vol. 2, 165; b) Vol. 2, 52, 181; c) Vol. 1, 32, 33 and Vol. 2, 2; d) Vol. 2, 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. Ĵ. 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-norbornene-carboxamide. *Ĵ. 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. *Ĵ. 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. *Ĵ. 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. Ĵ. 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. *Ĵ. Mol. Struct.*, 694, 139–144 (2004).
- [12] (414) G. Stájer, A. E. Szabó, Gy. Túrós and P. Sohár: Indoloquinolines, indolobenz-oxazines and quinazolophthalazines prepared from norbornane/ene amino acids and hydrazides. *Eur. Ĵ. 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. Kuzsmann: IR spectroscopic study of ferricinium salts. *J. Mol. Structure*, 3, 359–368 (1969).
- [15] (28r) 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] (41r) 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-Benzylidene-benzocycloclanones, 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-benzocycloclanones. Synthesis, stereostructure, NMR, IR, X-ray, and Mössbauer spectroscopic investigation. *J. Mol. Struct.*, 524, 297–304 (2000).
- [23] (412) T. Lovász, Gy. Túrócs, L. Gäinã, 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. Gäinã, A. Csámpai, Gy. Túrócs, 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. Túrócs, V. Kudar, K. Simon, H. Oeynhauen, H. Wamhoff and P. Sohár: Ethyl- $\alpha$ -triphenylphosphimino- $\beta$ -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. Fábíán: 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).

Erdy János  
Bochtovich Ruffózsé

Wenzel Gusztáv

Jábiar Gabon

Nagy János

Terintetes Nagygyűlés! Arany János

Minia felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:  
Mindem sijnomán választott tag, a külsőből kivétel  
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,  
vagy személyes meg nem jelenhetős esetén beüldé  
sével, legfeljebb egy év alatt sörét foglat; külsőben meg  
választása meg nem működően:

Tehetnek esetek, melyekben kivált vidéken la  
kolé gátolhatatlan a határidőt megtartani: de hallga  
tag elvérsni e szabály meg nem tartatását, amnyel  
tesz, mint összes szabályzatunkat erőltetve terintetes  
át sörétségtelen. Judithányba koratár tehát, hogy egyelőre a  
át sörétségtelen. határidőt s sörétfoglatás által meg nem  
határidőt s sörétfoglatás által meg nem tartatását, az 186

