

– TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT –

ÚJ TÍPUSÚ PLANÁRIS-ÉS CENTRÁLIS KIRALITÁSSAL RENDELKEZŐ,
FERROCÉNNEL KONDENZÁLT HETEROCIKLUSOS
ORGANOKATALIZÁTOROK KIFEJLESZTÉSE

Készítette: Csókás Dániel
vegyész MSc

Témavezető: Csámpai Antal
D.Sc., habil. egyetemi docens



Eötvös Loránd Tudományegyetem Kémiai Intézet
Szervetlen Kémiai Tanszék

Budapest, 2012.

Új típusú, planáris- és centrális kiralitással rendelkező, ferrocénnel kondenzált heterociklusos organokatalizátorok kifejlesztése

Készítette: Csókás Dániel
Kémia MSc, vegyész szakirány

Témavezető: Csámpai Antal
D.Sc., habil. egyetemi docens



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Csámpai Antalnak, hogy vezetése alatt dolgozhatok, továbbá mindennemű emberi és szakmai segítségéért.

Köszönettel tartozom Károlyi Benedeknek laboratóriumi munkámhoz nyújtott teljes körű segítségéért, hasznos ötleteiért és építő kritikáiért, aki időt és energiát nem sajnálva támogatta munkámat. Köszönetet mondanék a csoport többi tagjának segítőkészségükért és támogatásukért, Kiss Kolos vegyészmérnöknek, Kocsis Lászlónak, Fodor Kingának és Kovács Zoltánnak. Köszönet illeti továbbá a csoport egykori tagját Gyömöre Ádámot a munkám első fázisában nyújtott folyamatos útmutatásáért.

Az együttműködés lehetőségét köszönöm, Dr. Soós Tibornak és csoportjának, különös tekintettel Szigeti Mariannak, ki segítséget nyújtott a tesztreakcióim problémamentes lebonyolításában. Továbbá köszönet illeti Drahos Lászlót a HRMS mérésekért. Az eredmények bővítéséhez hozzájárult Bósze Szilvia és Szabó Ildikó biológiai vizsgálatok elvégzésével, ezért szintén köszönettel tartozom feléjük.

Köszönöm Anyukámnak, hogy biztosította a megfelelő körülményeket a tanulásomhoz, illetőleg lehetővé tette, hogy elindulhassak utamon.

Hálával tartozom volt kémia tanáromnak és egyben barátomnak Schelb Tamásnak, ki bevezetett a pontos, megérthető kémiába, mely e tudományterület műveléséhez elengedhetetlen. Illetőleg olyan pályára állítva engem, aminek gyakorlása felejtést adhat az élet nehéz napjairól: hálás köszönet érte!

Köszönet továbbá a K-83874 számú OTKA programnak.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK ÁTTEKINTÉSE	2
2.1. Kinetikus rezolválás	2
2.2. Fu-féle királis ferroceno[<i>b</i>]piridinek, valamint aza-ferrocének szintézise és alkalmazása	4
2.3. Új, királis imidazo-ferroceno[<i>b</i>]piridin származékok	15
3. CÉLKITŰZÉS	17
4. SAJÁT EREDMÉNYEK ÉS KÍSÉRLETEK ISMERTETÉSE	18
4.1. Az (<i>S_p</i>)-2-formilferrocén-1-karbonsav prekursor szintézisének ismertetése	18
4.2. A ferroceno[<i>d</i>]piridazinon szintézise	19
4.3. A ferroceno[<i>d</i>]piridazinon átalakításával nyerhető új, kondenzált heterociklusos ferrocénszármazékok szintézisére tett sikertelen kísérletek	20
4.4. A ferroceno[<i>d</i>]piridazinon átalakítása ferroceno[<i>d</i>]piridazintionná, és a tio-csoport sikeres cseréje különböző akirális és királis aminoalkoholokkal	22
4.5. Az aminoalkohol-származékok gyűrűzárására tett kísérletek	25
4.6. Általam szintetizált új vegyületek szerkezetének igazolása NMR spektroszkópiával	27
4.7. A ferrocénnel kondenzált imidazopiridazinok elméleti modellezése	29
4.8. A ferrocénnel kondenzált imidazopiridazinok királis acil-transzfer katalizátorként való alkalmazása	31
4.9. Biológiai aktivitás vizsgálata	33
5. ÖSSZEFOGLALÁS	35
6. KÍSÉRLETI RÉSZ	36
6.1. Reprodukciós kísérletek	36
6.2. Az új előállítási módszer illetve általam előállított új vegyületek szintézisei	39
6.3. A racém 1-feniletanol kinetikus rezolválásának kísérlete	46
6.4. Biológiai aktivitás kísérleti része	48
6.5. Reprezentatív egy és több dimenziós NMR spektrumok	49
7. IRODALOMJEGYZÉK	55

1. BEVEZETÉS

A heterociklusos vegyületek kémiája a mai napig aktívan kutatott tudományterület. A gyógyszer- és növényvédőszerkémiájának művelése, organokatalizátorok kifejlesztése, illetve természetes vegyületek totálszintézise nem képzelhető el a heterociklusos vegyületek kémiájának mélyreható ismerete és alkalmazása nélkül. A nitrogéntartalmú heterociklusoknak központi szerep jut ezekben a széles területet felölelő kutatásokban.

Az anyagtudományban és katalitikus kémiában jelentős szerepet játszó, ugyanakkor biológiai szempontból is hosszabb távon érdeklődésre számot tartó kismolekulák egy fontos csoportját alkotják a különböző heterociklusos ferrocénszármazékok. Ferrocénnel szubsztituált vegyületek mellett sokkal kevesebb figyelem koncentrált a ferrocénnel kondenzált heterociklusos vegyületek kémiájára, ezért ez a részterület igen szűk irodalmat tudhat maga mögött. A ferrocénnel kondenzált heterociklusok előállítása és vizsgálata a csoportunkban már több éve megkezdett, aktív kutatási irány, míg a benzo- és piridopiridazinonok terén végzett munka ugyanitt évtizedes múltat tekint vissza. Többek között elsőként írtak le egy planárisan királis, piridazinonnal kondenzált királis ferrocénszármazékot, mely vegyület saját témám kidolgozásánál kiindulási anyagként szolgált.

Bár számos ferrocéntartalmú heterociklus szintézisét írták le az irodalomban, így például királis ligandumokét, valamint biológiai vizsgálatokban értékelhető aktivitást mutató vegyületekét, de mint organokatalizátorok, távolról sem tűnnek kiaknázottaknak. Ezért célkitűzéseink között szerepelt a meglehetősen szűk vegyületcsoport olyan új képviselőinek az előállítása, melyekről alapvázukat tekintve joggal feltételezhető, hogy hatékony katalizátorai lehetnek enatio- vagy diasztereoselektív reakcióknak.

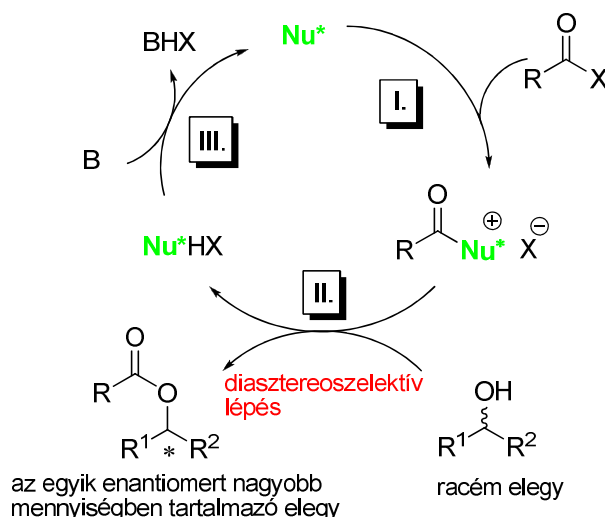
2. IRODALMI ELŐZMÉNYEK ÁTTEKINTÉSE

2.1. Kinetikus rezolválás

A királis nukleofil-katalizátorok területe¹ iránt az elmúlt években nagy érdeklődés mutatkozott, ugyanis működési mechanizmusuk felderítése sokat segíthet annak megértésében, hogy miként is tudnak kis molekulák enzimekkel összevethető hatékonysággal és szelektivitással részt venni egy sor aszimmetrikus reakcióban².

A szintetikus eljárások közül leginkább az acil-transzfer reakciók kerültek a vizsgálódás középpontjába, melyeknek egy szűkebb csoportját, szekunder alkoholok, köztük allil- és propargilszármazékok racém elegyének kinetikus rezolválásának lehetőségét³ vizsgálták legkiterjedtebben.

A mechanizmus, mellyel az acilezés történik három lépésre bontható folyamat (1. ábra). Első lépésben a katalizátor az akirális acilező ágensre támad, melynek eredményeként már kiralitással rendelkező, acilcsoportot hordozó aktív intermedier keletkezik, mely a második, meghatározó lépésben egy diasztereoselektív reakcióban a két enantiomer szekunder alkohol valamelyikével gyorsabban reagál, mely így feldúsul a termékként megjelenő észterekben. Az utolsó lépésben a feleslegben lévő bázis hatására a katalizátor regenerálódik.

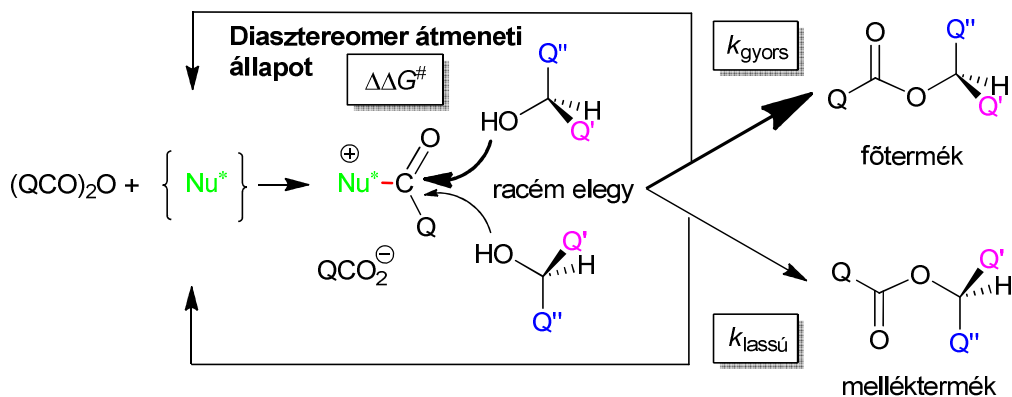


1. ábra Racém szekunder alkoholok nukleofil katalízisen alapuló kinetikus rezolválásának katalitikus ciklusa

A szelektivitás a két ellentétes konfigurációjú alkohol támadásának eltérő sebességének köszönhető, melyben a diasztereoselektivitás szterikus és elektronikus okokra vezethető vissza. A reakciókat az úgynevezett szelektivitási faktorról⁴ (s) jellemezhetjük, melynek értékét az antipód alkoholok reakcióinak sebességi együtthatóinak aránya adja meg.

$$s = \frac{k_{\text{gyors}}}{k_{\text{lassú}}} = k_{\text{rel}} = e^{\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (1.)$$

Az összefüggés szerint a szelektivitási faktor összefüggésbe hozható a szabadentalpia-különbséggel ($\Delta\Delta G^\ddagger$), mely a szelektivitást megszabó diasztereomer átmeneti állapotban (2. ábra) jelentkezik⁵.

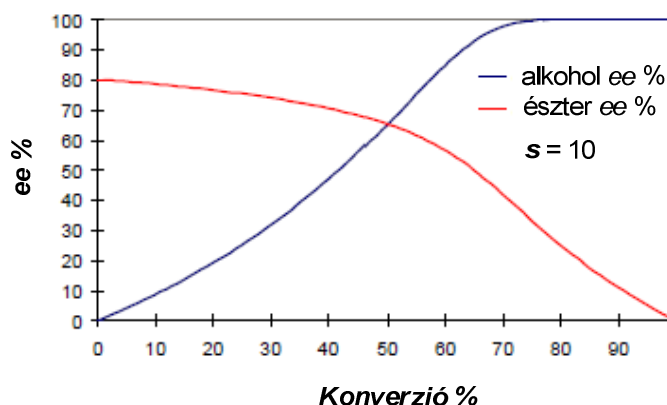


2. ábra A diasztereomer átmeneti állapotok szabadentalpiája által meghatározott eltérő reakciósebességi együtthatókkal hozható összefüggésbe az enantioszelektív acileződés.

Matematikai levezetésétől eltekintve, a szelektivitási faktor pszeudoelsőrendű kinetika feltételezésével az alább feltüntetett 2. egyenlettel számolható⁴. Ez tartalmazza a reakcióban el nem reagált alkohol enantiomerfeleslegét és az ehhez tartozó konverziót. Általában $s > 10$ érték esetén szintetikus szempontból megéri alkalmazni a királis katalizátort.

$$s = \frac{\ln [(1-C)(1-ee)]}{\ln [(1-C)(1+ee)]} \quad (2.)$$

A 3. ábra az $s = 10$ szelektivitás esetén számolt enantiomerfelesleg-görbéket mutatja (3. ábra). Ezek lefutásából az a következtetés vonható le, miszerint ideális esetben a k_{rel} nagy értéke mellett a reakciót 50 %-os konverziónál meg tudjuk állítani, ezáltal jó enantioszelektivitással juthatunk a kiindulási anyaghoz és a végtermékhez is, melyek így természetesen ellentétes konfigurációval rendelkeznek.

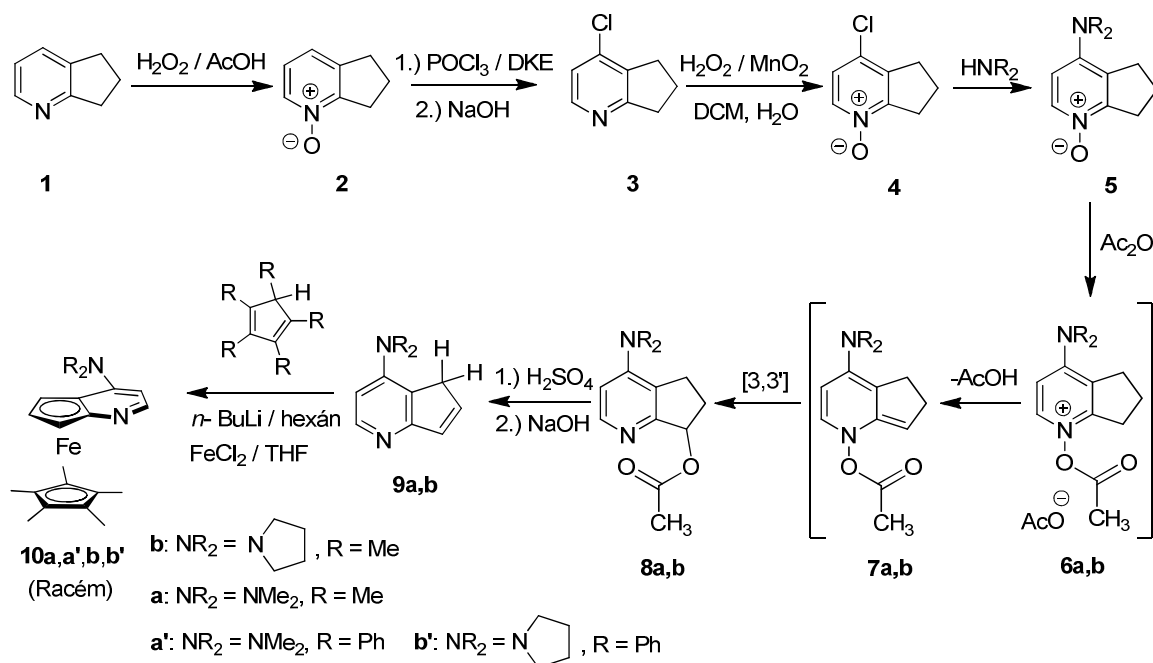


3. ábra Az $s = 10$ esetén számolható enantiomerfelesleg-görbék a kiindulási alkoholra és a keletkező észterre

Az ábrából kitűnik, hogy a gyakorlatilag enantiomertiszta (~100 ee %) kiindulási alkoholt 75 %-os konverzióval kaphatjuk meg (kék görbe). Ekkor az észter enantiomerfeleslege 30 %-ot ér el (piros görbe).

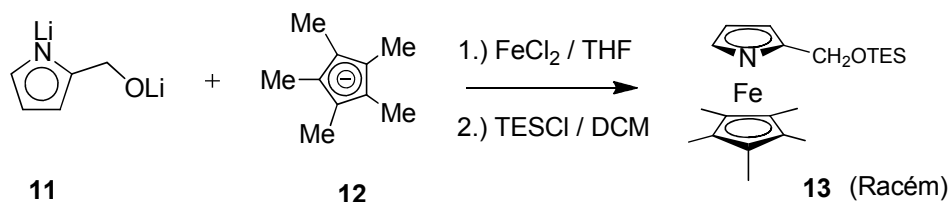
2.2. Fu-féle királis ferroceno[b]piridinek, valamint aza-ferrocének szintézise és alkalmazása

Gregory C. Fu és csoportja planáris kiralitással rendelkező ferroceno[b]piridineket állított elő⁶ egy olyan szintetikus stratégiát alkalmazva, amiben nem a ferrocén módosításával, hanem vas(II)-kloridból és a piridinnel annellált ciklopentadién egységből építették fel a megcélzott alapvázat (4. ábra). A ciklopentano[b]piridinből hat lépésen keresztül jutottak el a kulcsintermedierek tekinthető **9a,b** aminokhoz, melyeknek a pentametil- vagy fenilciklopentadién jelenlétében két ekvivalens butillítiummal végzett deprotonálása, s a keletkezett aromás anionok vas(II)-kloriddal történő reakciója szolgáltatta a (*rac*)-**10a,a',b,b'** bázisok elegyét.



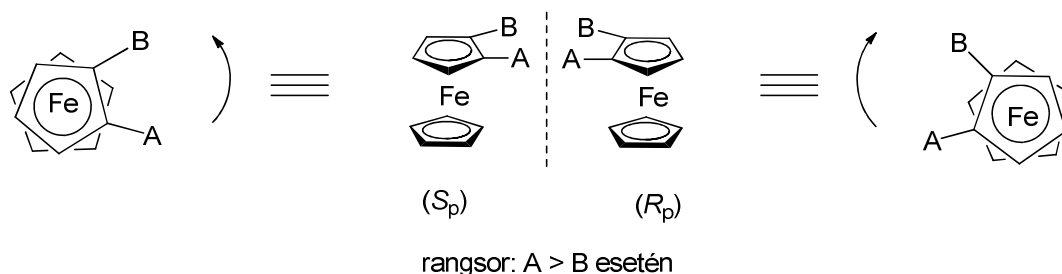
4. ábra: Ferroceno[b]piridinek szintézise

A piridinek előállításával párhuzamosan szintetizáltak királis **13** aza-ferrocén származékot is⁶. A $\text{Cp}^*\text{-H}$ butillítiummal történő deprotonálással, illetőleg az előzetesen kétszeresen deprotonált 2-hidroxi-metilpirrol lítiumsójának felhasználásával állították elő, a „Cp”-gyűrűben nitrogénatomot tartalmazó metallocént (5. ábra). Ezt követte a szabad hidroxilcsoport trimetilszilorkloriddal történő védelme.



5. ábra: Egy planárisan királis aza-ferrocénszármazék racemátjának a szintézise

Az előbb tárgyalt reakcióban képződött vegyületek egyike sem tartalmaz centrális kiralitást, azonban meg kell jegyezni, hogy a reakció során mégis enantiomerek keletkeztek. Ennek oka, hogy azonos gyűrűn diszubsztituált ferrocének esetében a molekuláris kiralitás egy új formájával találkozhatunk magunkat szemben, melyet planáris kiralitásnak nevezünk⁷ (6. ábra).



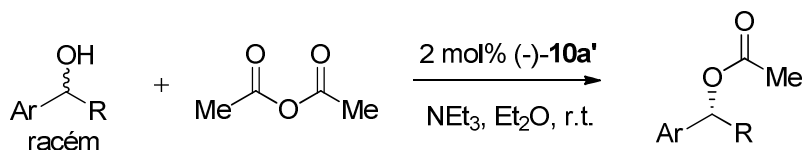
6. ábra Planáris kiralitás az azonos gyűrűn diszubsztituált ferrocének esetén

A Fu és csoportja által szintetizált metallocénben a piridinggyűrű alsó oldalát a pi-komplexálás árnyékolja. Az akirális DMAP tükörsíkját a kondenzált ciklopentadienid gyűrű szünteti meg, ezzel kiralitást kölcsönözve a **10a,a',b,b'** ferrocénszármazékoknak⁸. Az erősen bázisos termékeket optikailag aktív borkósav segítségével választották el. Aza-ferrocén esetében, maga a gyűrűben található nitrogén veszi át a szubsztituens szerepét.

Az enantiomertiszta aza-ferrocénnel végzett előkísérletek⁶ a kinetikus rezolválás terén igencsak biztatóak voltak, mely ösztönzően hatott több, DMAP szerkezeti egységet tartalmazó ferrocénszármazék vizsgálatára, mint potenciális királis nukleofil katalizátor. A **10a** permetilezett származék sajnálatukra nem a kívánt eredmény szolgáltatotta⁹, mivel nem volt megfigyelhető számottevő enantioszelektivitás a modellreakciónak számító racém 1-feniletanol keténekekkel ($s = 1$), illetőleg ecetsavanhidriddel ($s = 1.7$) történő reakciójában (7. ábra).

Ezen tapasztalat tudatában megkísérelték a katalizátor módosítását, hogy így egy megnövelt szelektivitást eredményező nitrogéncentrumot kapjanak. Sztérikusan árnyékolt nukleofil centrumot kaptak azáltal, hogy megvalósították az alsó Cp gyűrűn perfenilezett származék előállítását. A $\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$ cseréje⁹ $\eta^5\text{-C}_5\text{Ph}_5$ csoportra jelentős szelektivitásnövekedést okozott a kinetikus rezolválásban. A ferrocén, mint szubsztituens egy sor királis katalizátor részét képezi, azonban Fu és csoportja mutatott rá elsőként arra, hogy lényeges enantioszelektivitás javulás érhető el a nagy térkitöltésű perfenilezett gyűrű alkalmazásával. Az arilkarbinolok esetében a szelektivitást jelentősen befolyásolta az alkilcsoport térkitöltése, továbbá azt tapasztalták, hogy az aromás gyűrű elektronikus természetének nincs jelentékeny

szerepe az enantiomerszelektivitás alakulásában. A π -rendszerrel rendelkező allil-alkoholokat⁹ hatékonyan tudtak rezolválni a királis katalizátorukkal.



7. ábra Telítetlen részletet tartalmazó *sec*-alkoholok ecetsavanhidriddel történő enantioszelektív acilezése

1. táblázat Különböző *sec*-alkohol szubsztrátumokhoz tartozó *ee* (adott konverzió mellett), illetőleg a reakciók szelektivitási faktora.

A nagyobb mennyiségben visszamaradt alkohol						
<i>ee</i> % (konverzió%)	R= Me	95.2(62)	X= F 99.2(64) OMe 94.5(60)	99.7(63)	99.1(67)	99.0(61)
	OMe	98.8(62)				
	<i>i</i> -Pr	97.7(55)				
	<i>t</i> -Bu	92.2(51)				
szelektivitási faktor (<i>s</i>)	R= Me	14	X= F 18 OMe 15	22	14	22
	OMe	20				
	<i>i</i> -Pr	36				
	<i>t</i> -Bu	52				

Az acilezés kivitelezése egyszerűnek bizonyult, mivel a katalizátor oxigénnel és nedvességgel szemben stabilnak mutatkozott. Ezen felül a reakciókat mind levegőn, mind inert atmoszférában elvégezve, csaknem azonos szelektivitáshoz vezetett, mely a katalitikus reakció robusztusságát példázza. Végül tovább bővíti a katalizátor előnyös tulajdonságait az, hogy a reakció befejeztével szinte kvantitatívan (> 98%) vissza tudták nyerni a reakcióelegyből.

Későbbi munkájuk során a reakció optimalizálását hajtották végre¹⁰. Az oldószerek széles körét vizsgálták az ($\pm$)-1-feniletanol reakciójában, hogy miként hat az oldószer az acilezés sebességére, illetve van-e befolyásoló hatása az enantioszelektivitásra (8. ábra). Tapasztalataik arra mutattak rá, hogy döntő szerepe van az oldószernek a szelektivitás tekintetében.

Ar-CH(OH)-Me
racém

+ Me-C(=O)-O-C(=O)-Me

NEt₃, r.t.

2 mol% (-)-**10a'**

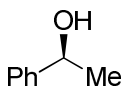
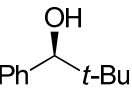
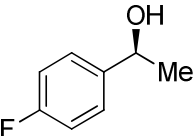
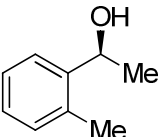
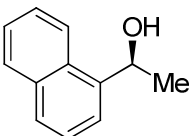
Ar-CH(O-C(=O)Me)-R

oldószer	% konverzió 1 óra után	s
DMF	6	3.4
CH ₃ CN	10	3.6
DCM	14	7.0
acetone	8	8.7
THF	4	9.6
EtOAc	6	11
toluol	13	11
Et ₂ O	8	13
<i>t</i> -amilalkohol	36	27

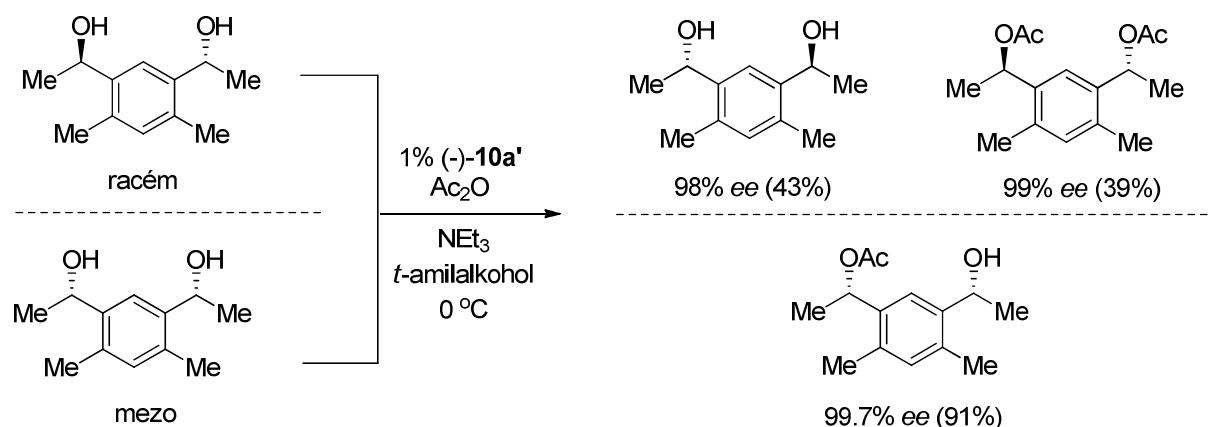
8. ábra Racém *sec*-alkoholok kinetikus rezolválásának oldószerfüggése

Tercier-amilalkohol alkalmazásakor kiugróan magas szelektivitási faktort kaptak. Érdekes módon maga az alkohol a reakció során nem acileződött számottevő mértékben. Tettek vizsgálatokat a szelektivitás hőmérsékletfüggésére is. Az eredmények tekintetében elmondható, hogy az alacsonyabb hőmérsékleten végrehajtott reakciók szelektivitása jobb. A dietil-éter esetében 0 °C-on a reakcióidő jelentősen növekedett. A szelektivitást és a reakcióidőt tekintve a *t*-amilalkohol és a 0 °C bizonyult alkalmas körülménynek az esetükben a *sec*-alkoholok kinetikus rezolválásánál.

2. táblázat Különböző aril-karbinolok kinetikus rezolválásak oldószer és hőmérsékletfüggése

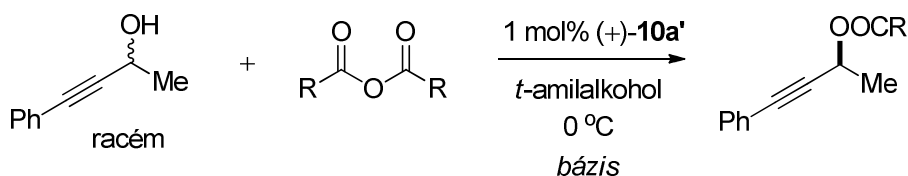
A nagyobb mennyiségben visszamaradt alkohol	s	
	Et ₂ O 2% kat. r.t.	<i>t</i> -amilalkohol 1% kat. 0 °C
	14	43 96% <i>ee</i> (55% konv.)
	52	95 99% <i>ee</i> (51% konv.)
	12	32 98% <i>ee</i> (56% konv.)
	22	71 99% <i>ee</i> (53% konv.)
	22	65 95% <i>ee</i> (52% konv.)

Fu és munkatársai az előzőekben a fent említett katalizátorral és körülmények között hatékonyan tudták rezolválni racém diolok elegyét, valamint deszimmetrizálni ezen diolok mezo formáját¹⁰ (9. ábra). Az első esetben a két egymás után lejátszódó enantioszelektív lépés kiváló *ee* értékkel szolgáltatva az acetátot, illetve a diolt. Figyelemre méltó, hogy a mezo módosulattól jó hozam mellett nagy enantioszelektivitással kapták meg a monoacilezett származékot.



9. ábra Racém és mezo diolok enantioszelektív kinetikus rezolválása

Fu és csoportja a propargil-alkoholok családjának néhány képviselőjét is sikeresen rezolválta¹¹ a **10a'** DMAP analóg segítségével (10. ábra). Ellentétben az aril-alkil-alkoholok terén végzett munkájukkal, azt találták, hogy a propargil alkoholok kinetikus rezolválásánál a bázisként hozzáadott NEt₃ jelentős mértékben kompetitív acil-transzfer reagensként katalizálja a folyamatot. Abból a célból, hogy minimalizálják ezt a mellékreakciót, mely nem rendelkezik sztereoszelektivitással, számos különböző Brönsted bázis alkalmazhatóságát vizsgálták meg. Meglepetésükre a legjobb szelektivitási faktort akkor kapták, mikor a reakcióelegy nem tartalmazott hozzáadott bázist.



10. ábra A propargil-alkohol enantioszelektív kinetikus rezolválása

 3. táblázat A szelektivitás (*s*) bázistól való függése (R=Me esetén)

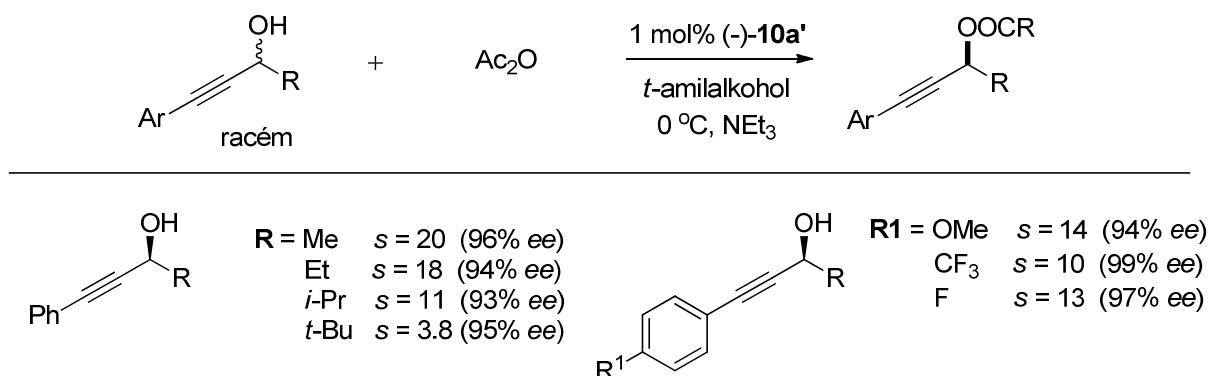
bázis	<i>s</i>
NEt ₃	6.4
N(<i>i</i> -Pr) ₂ Et	12
2,6-lutidin	13
NaHCO ₃	13
-	17

4. táblázat A szelektivitás az acilező ágens alkilcsoportjának térkitöltésétől való függése

R	<i>s</i>
Me	17
<i>n</i> -Pr	14
<i>i</i> -Pr	7.0
Ph	2.0

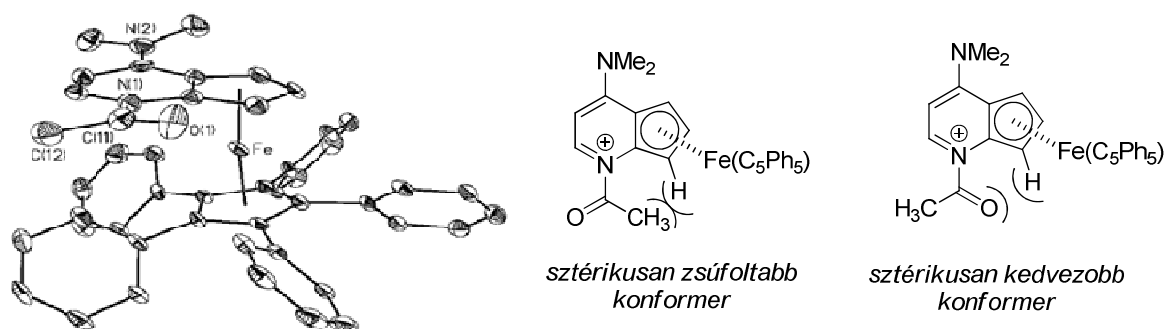
Acilező reagensként különböző savanhidrideket vizsgáltak, melyek alkalmazása hasonló meglepetéshez vezetett, mivel a legjobb enantioszelektivitást az ecetsavanhidriddel tudták elérni. Nagyobb térigényű, illetve aromás alkilcsoportot tartalmazó anhidridek esetén csökkent szelektivitást tapasztaltak. Ellentétben az aril-alkil-alkoholok terén tapasztaltakkal, ahol a

szelektivitási faktor nőtt az alkilcsoport szterikus zsúfoltságával, a propargilalkoholok esetében a ellentétes tendenciát figyeltek meg (11. ábra). Érdekes módon némi szelektivitásbeli különbséget okozott az az effektus is, miszerint a hidroxilcsoporttól a fenilgyűrűn távol elhelyezkedő *para* helyzetű szubsztituensek hogyan befolyásolják az aromás gyűrű elektronsűrűségét.



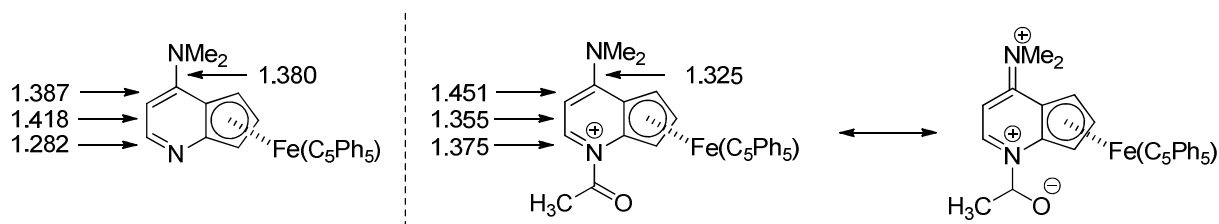
11. ábra A különböző alkilcsoportot tartalmazó propargil-alkoholok enantioszelektív kinetikus rezolválása

Ugyanebben a közleményben¹¹ számoltak be arról, hogy az aktív acilcsoportot aktivált formában tartalmazó királis DMAP-származékból sikerült növesztetniük röntgendiffrakciós kísérletre alkalmas egykristályt. Ez volt az első olyan aktív intermedier, melynek szerkezete egyértelmű igazolást nyert (12. ábra). Az acetilcsoport két lehetséges térállását tekintve a szterikusan kevésbé zsúfolt alakult ki, mint azt a röntgendiffrakciós vizsgálatok is igazolják. Továbbá érdemes megjegyezni, hogy a piridínium részlet és a perfenilezett Cp gyűrű között kialakuló taszító kölcsönhatás miatt a két ciklopentadienid gyűrű térállása kissé eltér (8°) a ferrocénben észlelhető párhuzamostól.



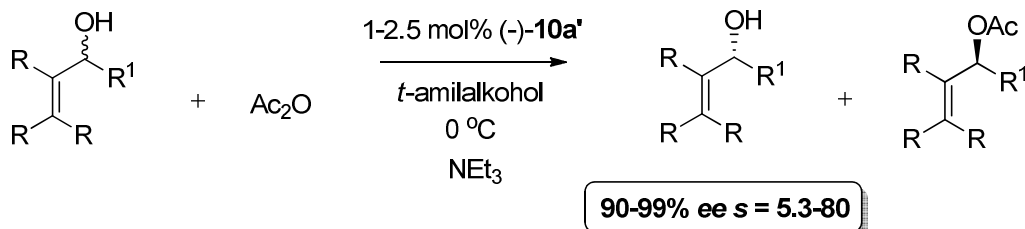
12. ábra A acilpiridínium röntgenszerkezete és az acilcsoport lehetséges térállásának szemléltetése

Az NMe₂ csoport illetve az acilcsoport piridínium ionban közel egy síkban fekszik, mely a kiterjedt konjugációnak köszönhető, mely a röntgendiffrakciós vizsgálatból kapott kötőhosszak is mutatják (13. ábra).



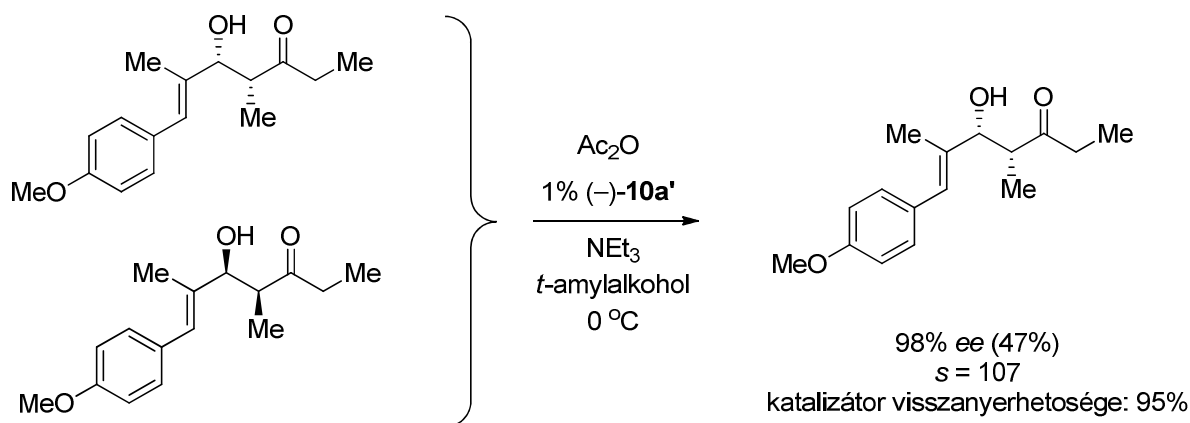
13. ábra A röntgendiffrakciós vizsgálatból kapott kötéshosszak (Å), illetve a kiterjedt konjugáció szemléltetése

Munkájuk során számos allil-alkohol család kinetikus rezolválását is vizsgálták¹², melyek optimalizált körülmények között igen jó enantioszelektivitást eredményeztek (14. ábra). Az enantioszelektivitás attól függően változott, hogy a kettőskötéshez képest milyen helyzetben, és mekkora térigényű csoport foglalt helyet.



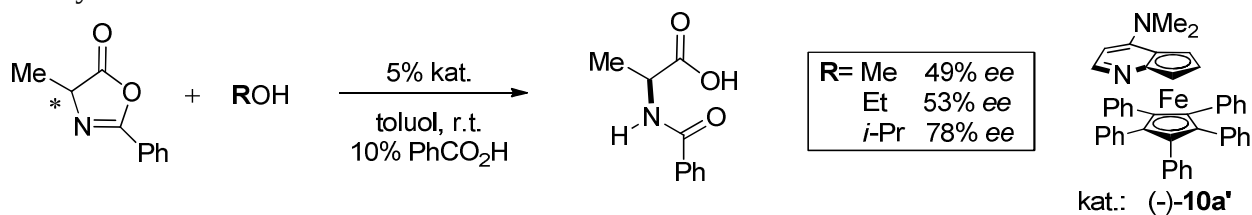
14. ábra Allil-alkoholok enantioszelektív kinetikus rezolválása

A módszer hatékonyságát bizonyítja az, hogy olyan allil-alkohol részletet tartalmazó vegyületet is rezolváltak¹² kimagasló enantioszelektivitással, mely kulcsintermedier természetes vegyületek totálszintézisében (15. ábra).



15. ábra A potenciálisan rákellenes epotilon A szintézisében kulcsintermediernek tekinthető alkohol kinetikus rezolválása

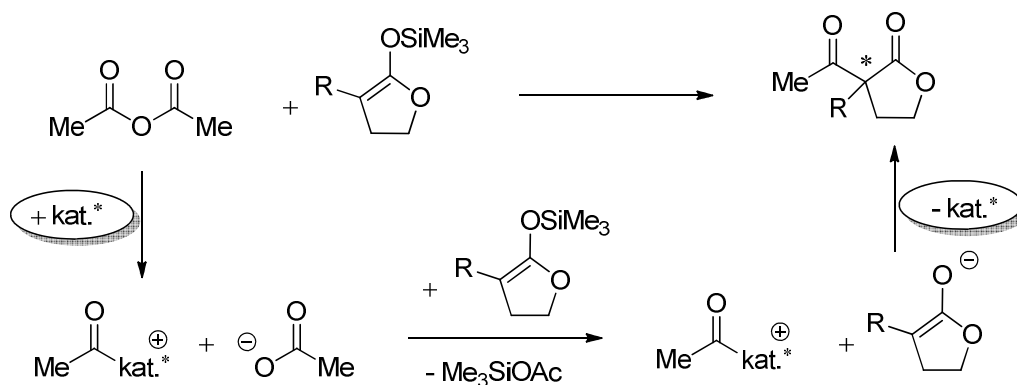
Az α -aminosavak enantioszelektív szintézise nagy gyakorlati jelentőséggel bír ma a kémiában széles körben megnyilvánuló biológiai aktivitásuk miatt. Egy egyszerű szintetikus stratégia a védett α -aminosavszármazékok előállítására az aza-laktonok gyűrűfelnnyílási reakciója. A probléma, hogy e vegyületek a megnövekedett C-H savasságuk ($pK_a \sim 9$) könnyen racemizálnak. Fu és csoportja a **10a'** katalizátor alkalmazhatóságát vizsgálták aza-laktonok alkoholízisében¹³ (16. ábra). A reakció oldószerfüggése mellett az alkohol alkilcsoportjának térigényének növekedésével párhuzamosan jelentősen megnőtt a folyamat enantioszelektivitása. Hátránya, hogy az adott reakciókörülmények között a gyűrűfelnnyílási reakció igen lassúnak bizonyult.



16. ábra Racém aza-laktonok enantioszelektív gyűrűnyitási reakciója

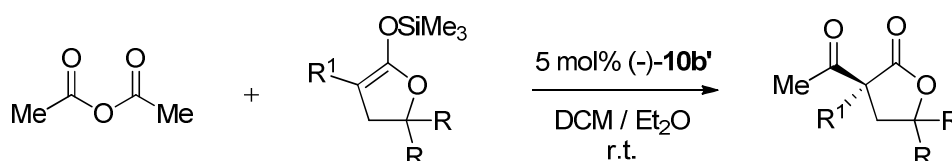
Az aza-laktonok széles körét vizsgálták, melyek szerény enantioszelektivitás mellett, de jó termeléssel szolgáltatott az aminosavszármazékokat. Érdekes megjegyezni, hogy nem enzimikus körülmények között végrehajtott reakció esetében az irodalomban akkoriban közölt ee értékek egyike se éri el a Fu által kapottakat. A szerzők nem vizsgálták részletesen a szelektivitás eredetét, azonban közleményükben beszámolnak arról, hogy feltételezésük szerint a sztereoszelektivitást meghatározó lépés nem a katalizátor addíciója a szubsztrátra. Ezt azzal magyarázták, hogy az eredmények erősen függöttek az alkoholok alkilcsoportjának térigényétől.

A királis kvaterner szénatom kiépítése már régóta kihívást jelentett az aszimmetrikus szintézisek terén. A királis DMAP analógokkal végzett további kísérletek lehetővé tették azok alkalmazhatóságának kiterjesztését intermolekuláris C-acilezési¹⁴ reakciókra. A katalizátor első lépésben létrehozza az acilező piridínium ágenst, majd a keletkező acetátion deszililezési reakcióban a szililacetált az aktív nukleofil enoláttá alakítja (17. ábra). Az utolsó lépésben történik meg az acetilcsoport diasztereoszelektív átadása a reakciópartnerek között, és így létrejön a C - C kötéssel együtt az új kiralitáscentrum.



17. ábra Lehetséges reakciómechanizmus a királis nukleofil katalizált C-acilezésre

A katalizátor távollétében a szilil-ketén-laktonok ecetsavanhidriddel történő reakciója még 60 óra után sem megy végbe. Ezzel ellentétben a **10a,a',b,b'** katalizátorok segítségével a reakció 24 órán belül lezajlott. Az előzőekhez hasonlóan a perfenilezett Cp gyűrűt tartalmazó komplexszel kimagaslóan nagyobb szelektivitást tudtak elérni a permetilezett származékkal szemben (18. ábra). Az új kvaterner szénatom igen jó enantioszelektivitással volt elérhető a legtöbb szilillakton szubsztát esetén. Ezen felül az általuk alkalmazott körülmények között a reakciók sikeresen lejátszódtak elektronikus- és szterikus tulajdonságaikat tekintve is különböző aromás szubsztituenseket tartalmazó származékokkal kiváló szelektivitással és hozammal.



18. ábra A szilillakton prokirális szénatomjának enantioszelektív acilezése

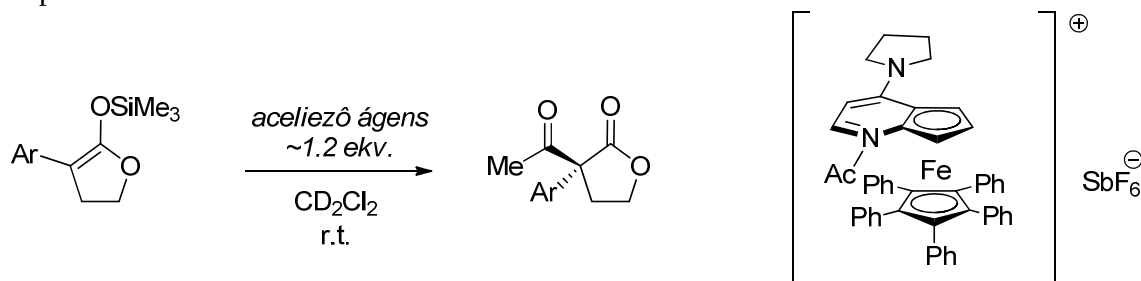
5. táblázat A különböző R és R¹ csoport esetén kapott enantioszelektivitás értékek és termelések

R ¹	R	% ee	Termelés %
Ph	Me	90	80
4-(MeO)C ₆ H ₄	Me	95	78
4-(F ₃ C)C ₆ H ₄	H	90	84
1-naftill	Me	99	82
2-tienil	Me	76	84
3-(N-metilindolil)	Me	94	92

Nemcsak a lakton típusú szubsztátok esetében jártak sikerrel, hanem a szilil-ketén-acetálokkal is az előzőekhez hasonlóan tudtak szelektíven hozzájutni a királis kvaterner szénatomot hordozó termékhez.

A reakció mechanizmusa igen sok érdekességet rejt. Tapasztalataik szerint az előzetesen aktivált acilező ágenszt, az acilpiridínium sóját hozzáadva a szubsztátot tartalmazó elegyhez, nem történt jelentékeny termékképződés szobahőmérsékleten. Emellett az Me₄NOAc egy jó, de nem szelektív katalizátora a reakciónak, melynek jelenlétében igen gyorsan lejátszódik az

acilcsoport vándorlása. Mindezeket összevetve a táblázatban összefoglalt adatok az mutatják, hogy az acetát- és az acilpiridínium ion a felelős a rövid reakcióidőért illetve a magas enantioszelektivitásért, mely összhangban van azzal, hogy a katalitikus folyamat kulcsfontosságú reaktív spéciesze a szabad enolát anion.

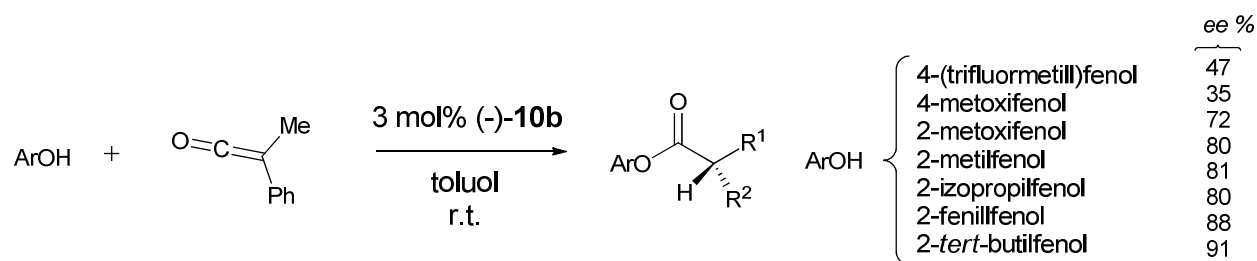


19. ábra Az intermolekuláris C-acilezési reakciók vizsgálata

6. táblázat A C-acilezési reakciók vizsgálatokor alkalmazott acilező ágens és a hozzá tartozó felezési idők

Acilező ágens	$t_{1/2}$ (reakció)
Ac ₂ O	<2% konverzió 60 óra
Ac ₂ O, 5 % 10b' -katalizátor	0,3 óra
[10b' -katalizátor] ⁺ [SbF ₆] ⁻	<2% konverzió 60 óra
Ac ₂ O, 5 % Me ₄ NOAc	0,1 óra

Mérsékelt, de ez idáig a legjobbnak minősülő enantioszelektivitással állítottak elő királis észterek sorát¹⁵, az alkoholoknak keténre történő addíciójával (20. ábra).

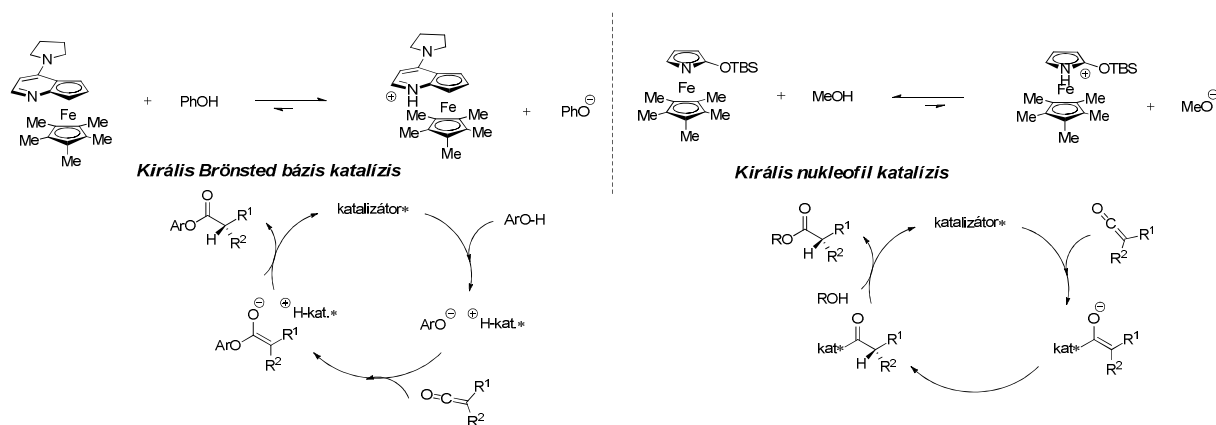


20. ábra Keténre történő királis észterek szintézise

A keténre szubsztituált fenolokkal történő reakció tárgyalásánál, megállapítható volt, hogy a támadó fenolon *para* helyzetben lévő elektronszívó csoport csökkenti, elektronszállító szubsztituens pedig növeli az enantioszelektivitás mértékét. Emellett a reakció szelektivitása tovább nőhet az *orto* szubsztituensek térkitöltésének növekedésével. Legjobb szelektivitást természetesen az *orto* helyzetben lévő *tert*-butil származék eredményezte. Ezen felül vizsgálták a keténre levő szubsztituensek szelektivitást befolyásoló hatását, azonban az előzőekhez hasonlóan egyértelmű tendenciát nem lehetett megállapítani.

Egy korábbi munkájukban javaslatot tettek a reakció mechanizmusára, melyben a vizsgált vegyületüket nukleofil katalizátorként jellemzik. Későbbi munkájuk során spektroszkópiai, sztereokémiai és kinetikai adatok alapján azt a következtetést vonták le, hogy a 2-cianopropil-keténre történő addíciójában Brønsted típusú sav-bázis katalízis játszódhat le a

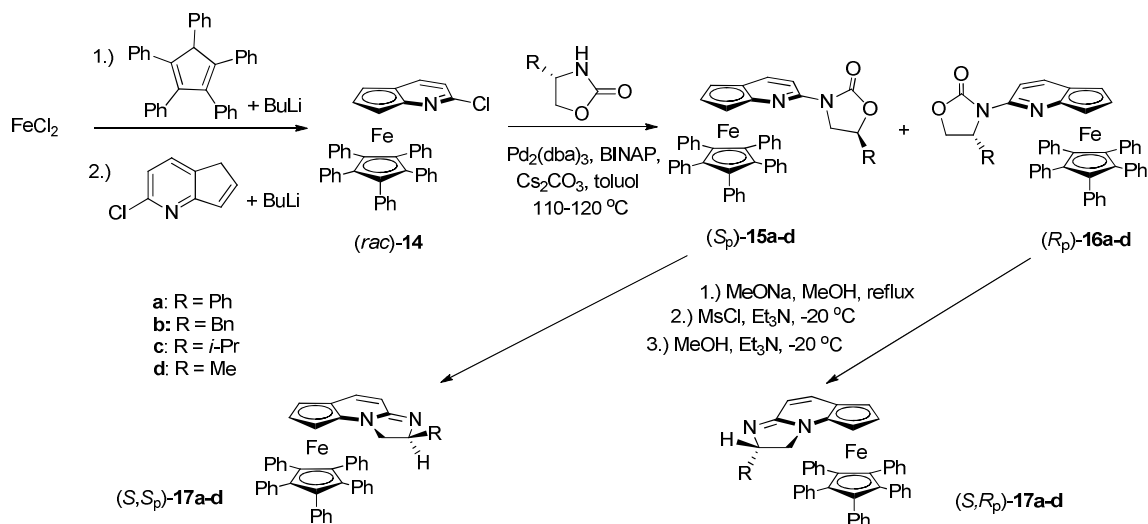
királis DMAP analóg közreműködésével. Ahhoz, hogy a reakció ezen az úton haladjon, szükséges, hogy a sav-bázis reakció egyensúlyi állandója az ionpár képződésének irányába legyen eltolódva. Metanol és aza-ferrocén összeöntésekor nem detektáltak olyan H^1 -NMR jelet, mely arra a következtetésre adott volna okot, hogy deprotonálás történik az elegyben. Egyértelmű volt, hogy az alkohol, avagy a katalizátor bázicitásának növekedtével a sav-bázis reakció bekövetkeztének valószínűsége párhuzamosan nő. Valóban, a fenol hidrogénje elegendően savas volt már ahhoz, hogy azt a királis bázis gyakorlatilag teljes mértékben deprotonálja. Ez azt vonja maga után, hogy a DMAP származékok felhasználhatóak királis Brönsted bázis katalizátorként is (21. ábra).



21. ábra A Fu-féle származékok bázicitása és lehetséges szerepük enantioszelektív katalízisben

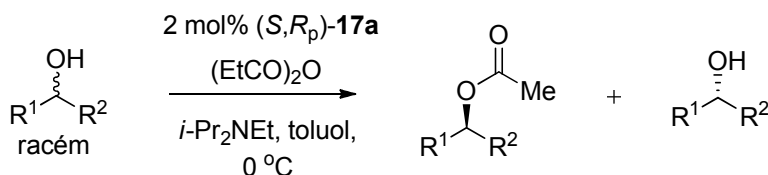
2.3. Új, királis imidazo-ferroceno[b]piridin származékok

Organokatalizátorként való felhasználás céljából Bin Hu és csoportja szintén planáris kiralitással rendelkező 2-szubsztituált (*S,S*_p)-1,2-dihidroferroceno[e]imidazo[1,2-*a*]piridineket állítottak elő¹⁶ egy olyan szintetikus utat követve, melyben a szendvics-kötés az utolsó lépésben került kiépítésre (22. ábra).



22. ábra A királis imidazo-ferroceno[b]piridinek szintézise

A (*rac*)-14 szintézise a Fu által kidolgozott protokoll szerint történt, amit Pd-katalizált C – N kapcsolat követett különböző R-szubsztituált királis (*S*)-4-feniloxazolidin-2-onokkal. A kapott (*S*_p)-15a-d és (*R*_p)-16a-d diasztereomer párok kromatográfiásan elválaszthatóak voltak. Ezt követte egy „együst” reakcióban az oxazolin hidrolízise, majd a metánszulfonil-kloriddal (MsCl-dal) történő gyűrűzárás, mely az optikailag aktív (*S,S*_p)-17a-d és (*S,R*_p)-17a-d heterociklusos vegyületeket eredményezett. Bin és munkatársai hasonló módon enantioszelektív aciltranszfer reagensként használták az általuk előállított vegyületeket, mint Fu és csoportja. Kiemelkedő enantioszelektivitással és jó konverzióval mentek végbe a racém fenilpropanol ecetsavanhidriddel történő észteresítési reakciói különböző körülmények között (*ee* = 80-96 %). A reakciókörülmények optimálása után számos szubsztrátot vizsgáltak, melynek néhány esetén az enzimekkel összevethető szelektivitási faktort értek el. Fontos megjegyezni, hogy a vascentrumtól exo helyzetben lévő fenilcsoportot tartalmazó (*S,S*_p)-17a vegyület teljesen inaktívnak mutatkozott, mivel az szterikusan leárnyékolta a katalitikus centrumot, így nem történhetett meg az acilcsoport transzferje. Az endo helyzetű szubsztituensek között is eltérések mutatkoztak a szelektivitás terén. Az alkilszubsztituenst hordozó katalizátorok esetén a szelektivitás romlása volt megfigyelhető az aromás szubsztituensekhez képest. A szelektivitás mértéke nagyban függött az alkalmazott hőmérséklettől, azonban ezt az aktivitás csökkenése is kísérte. Ecetsavanhidridet, mint elektrofil forrást használva, csökkent szelektivitást tapasztaltak. Ugyanez volt tapasztalható, de markánsabb szelektivitásromlást okozott, mikor a nagyobb térkitöltésű izo-butánsavanhidridet alkalmazták.



23. ábra sec-alkoholok enantioszelektív kinetikus rezolválása

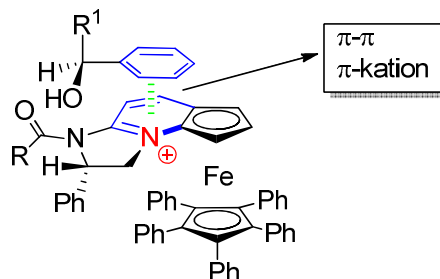
7. táblázat A különböző szubsztituenst tartalmazó karbinolok rezolválásánál kapott konverziók és szelektivitások

R ¹	R ²	t / óra	észter ee %	alkohol ee %	Konverzió %	s
Ph	Me	8	83.0	87.6	51.3	31
Ph	Et	7	85.7	97.9	53.3	58
Ph	<i>i</i> -Pr	8	92.4	92.3	50.0	84
Ph	<i>t</i> -Bu	10	99.1	81.1	45.0	534
Ph ^a	<i>t</i> -Bu	18	99.5	72.1	42.0	801
Ph^b	<i>t</i>-Bu	24	99.8	62.0	38.3	1892
<i>o</i> -OMePh	Me	8	94.1	54.5	38.7	57
<i>m</i> -OMePh	Me	8	86.9	90.1	50.9	44
<i>p</i> -OMePh	Me	8	86.1	83.9	49.3	35
1-naftil	Me	7	86.1	94.1	52.2	47
<i>p</i> -ClPh	Me	8	85.1	92.7	52.1	41
<i>p</i> -BrPh	Me	8	82.5	94.6	53.4	37
sztiril	Me	8	85.2	36.1	29.7	18

^a 5 % (S,R_p)-17a, - 20 °C ^b 5 % (S,R_p)-17a, - 40 °C

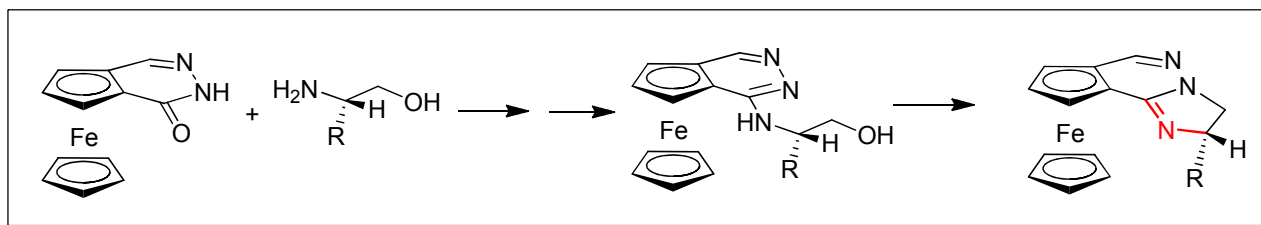
Az aril-karbinolok alkil-részének térkitöltése is hatással volt a szelektivitásra, a sztérikusan zsúfoltabb alkillánc jobb szelektivitást eredményezett. A 7. táblázatban található adatok, az első olyan példák a szekunder alkoholok nem enzimatis körülmények között lejátszódó kinetikus rezolválására, melynek során a szelektivitási faktor nagyobb volt, mint 500, illetőleg az észter 99 ee % -kal nagyobb enantioszelektivitással képződött a reakció során.

A kimagasló szelektivitás oka még nem tisztázott, de bizonyosan számos faktor játszhat szerepet a királis felismerésben. A legfontosabb faktorok, melyek a sztereoszelektivitást befolyásolhatják a π - π ¹⁷ és a π -kation¹⁸ kölcsönhatások, melyek az aromás gyűrűt tartalmazó karbinolok és a katalizátorból acilezéssel képződő aktív intermedier piridínium gyűrűje között alakulnak ki (24. ábra). Nem kizárt, hogy további, finomabb kölcsönhatások is szerepet játszanak az acilezési lépés kimagasló diasztereoselektivitásában. Egy ilyen lehetséges tényező lehet a CH- π ¹⁹ kölcsönhatás is, melynek létjogosultságát analóg rendszereknél elméleti modellezéssel igazolták.

24. ábra: Szerzők által javasolt, szelektivitást meghatározó, π - π - és π -kation kölcsönhatásokkal stabilizált átmeneti állapot

3. CÉLKITŰZÉS

Munkám során a fentebb ismertetett vegyületekével összevethető hatásspektrummal jellemezhető katalizátorok egyszerű és gazdaságos szintézisét, valamint enantioszelektív transzformációkban történő tesztelését terveztem megvalósítani. Mivel az új potenciális katalizátorokat minél kevesebb reakciólépésben, jól tervezhető módon és rezolválás alkalmazása nélkül szándékoztam előállítani, a molekulákba beépítendő modulokként királis aminoalkoholokra és alább ismertetendő, néhány reakciólépés segítségével viszonylag könnyen hozzáférhető, planárisan királis ferrocenopiridazinon prekursorra esett a választásom. A rezolválás elkerülése mellett további előnynek tűnt, hogy a célvegyületekben a 25. ábrán piros színnel kiemelt nukleofil centrum egy angulárisan kondenzált szerkezeten belül foglal helyet, acil-transzfer reakciókban való részvétele még szubsztituátlan Cp gyűrű mellett is jelentős mértékű királis indukciót eredményezhet.



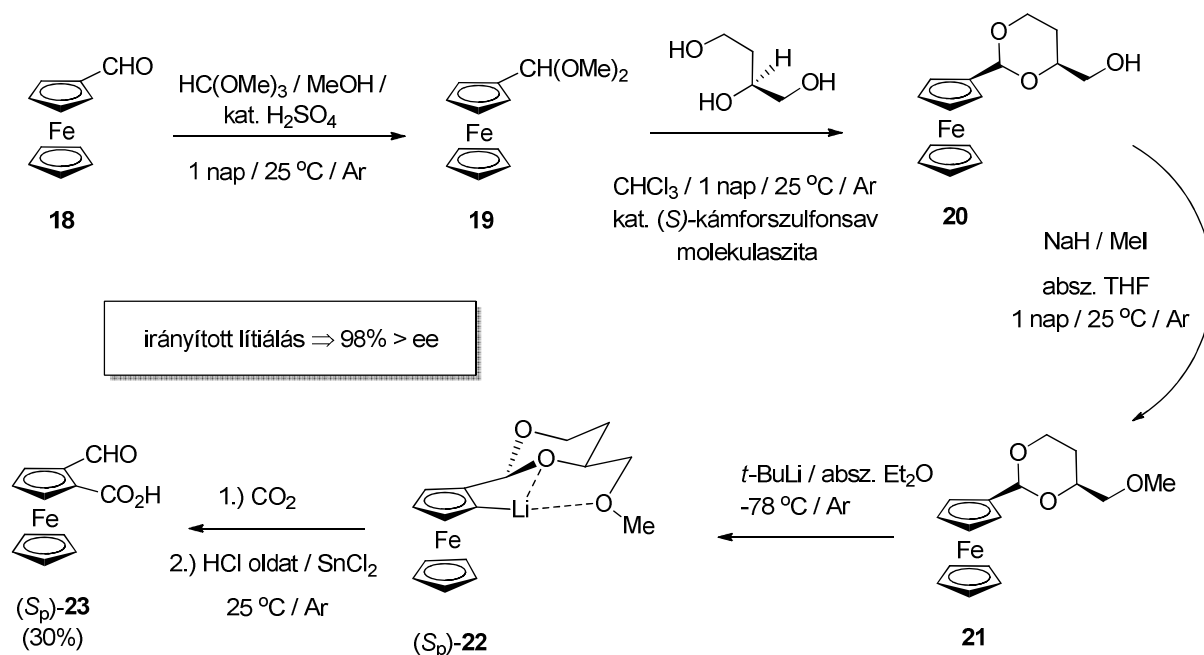
4. SAJÁT EREDMÉNYEK ÉS KISÉRLETEK ISMERTETÉSE

4.1. Az (S_p)-2-formilferrocén-1-karbonsav prekursor szintézisének ismertetése

Munkám során alapvető követelménynek tartottuk, hogy a szintéziseim során enantiomertiszta diszubsztituált ferrocénszármazékkal dolgozzak, mert ez az előállított vegyületek aszimmetrikus reakciók katalizátoraként történő felhasználását teszi lehetővé. Kutatásaim kiindulási alapjául szolgáló prekursor az (S_p)-**23** formilkarbonsav, egy planáris kiralitással rendelkező bifunkciós vegyület. Az (S_p)-**23** formil-ferrocénkarbonsav előállítása mind ferrocénkarbonsavból²⁰, mind formilferrocénből kiindulva megvalósítható. A csoport korábbi kutatómunkája alapján a ferrocénkarbonsav oxazolin védőcsoporttal történő maszkírozása nem tűnt könnyen kezelhető szintézisstratégiának, illetve a hozamok sem szolgáltattak jó eredményeket. Ezért munkám során az **18** formilferrocénből indultam ki, mely kereskedelembe könnyen hozzáférhető „building block”-nak számító vegyület. Az (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonsav előállítását csoportunk hajtotta végre elsőként²¹, Kagan-féle királis acetálvédőcsoport²² felhasználásával.

Az (S_p)-2-formil-ferrocénkarbonsav előállítását a csoportunk által kidolgozott módszer alapján kíséreltem meg (25. ábra). Két lépésben maszkíroztam a formilcsoportot: elsőként az **18** aldehidet trimetil-ortoformiát jelenlétében, savkatalízis mellett a **19** dimetoximetilferrocénné alakítottam, majd a királis védőcsoportként alkalmazott (S)-1,2,4-butántriollal száraz kloroformban végrehajtott átacetálózással a **20** *cisz*-(2S,4S)-4-(hidroximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxánhoz jutottam. Argon atmoszférában végezve a reakciót elkerülhető volt az irodalomban írt polimer bomlástermék nagy mennyiségben történő keletkezése. A *cisz*- és *transz*-dioxolánok keletkezésének minimalizálása megvalósítható volt, ha a reakció szobahőmérsékleten, aktivált molekulaszita mellett és (S)-kámforszulfonsav királis Brönsted sav katalizátor jelenlétében történik. Ezután a **20** intermedier szabad hidroxilcsoportjának metilezése volt szükséges a C–H deprotonálást megelőzően. Az **21** metiléterhez két lépésben keresztül jutottam, először nátrium-hidriddel a megfelelő alkoholáttá alakítottam a **20** vegyületet, majd a kapott alkoxidot metiljodiddal reagáltatva kaptam az **21** metilezett dioxánszármazékot. A hidroxilcsoport savas protonjának eltávolítása után a lítiálás végrehajtható volt. A kapott **21** (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxánt terc-butillítiummal lítiáltam abszolút dietil-éterben acetonszárazjég hűtőrendszer mellett (-78 °C). A reakcióelegybe szén-dioxidot buborékolttam, majd a savas feldolgozást követően az (S_p)-**23** kulcsintermedierhez jutottam el.

Az irányított lítiálás kimagasló diasztereoselektivitásának köszönhetően a termék optikai tisztasága csaknem teljes (ee > 98 %)²². Értelmeszerűen a **23** formilkarbonsav és az összes belőle szintetizált új vegyület enantiomer tisztaságát egységesen a megadott érték jellemzi.

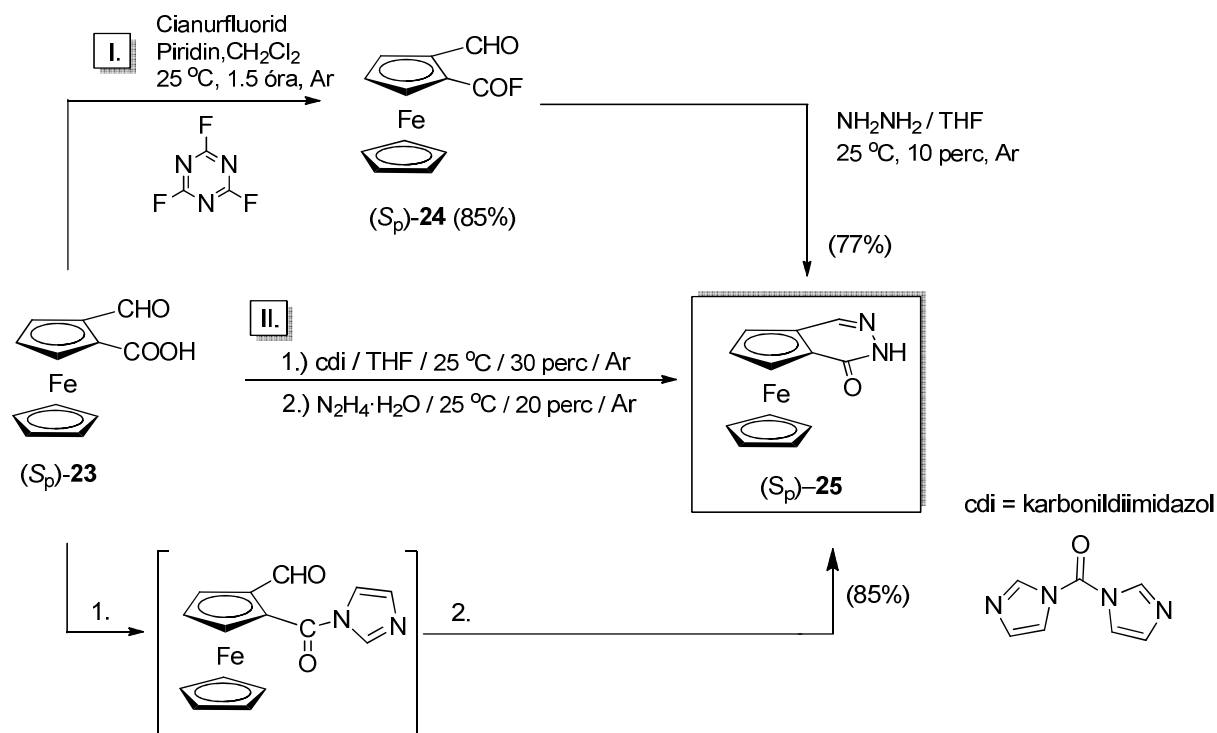
25. ábra Az (S_p)-2-formilferrocén-1-karbonsav szintézise

Az (S_p)-23 formilkarbonsav tisztítására új módszert dolgoztam ki, kiváltva az oszlopkromatográfiás tisztítást. Ezzel megvalósítható volt a reakció- és a tisztítási folyamat méretnövelése. A lítálás során képződő kátrányos bomlástermékektől kálium-hidroxid oldattal való extrahálással, majd sósavval történő visszasavanyítással, és újabb extrakcióval nyertem ki a célvegyületet. Ezen intermediér funkciós csoportjaiból adódóan igen változatos kémiai átalakítások alapanyagaként szolgálhat.

4.2. A ferroceno[d]piridazinon szintézise

Csoportunk elsőként állított elő ferrocénnel kondenzált piridazinont és ennek származékait²¹, ezzel bővítve a ferrocénnel kondenzált heterociklusok viszonylag szűk körét. A ferrocén elektronküldő sajátsága révén dezaktiváló hatást fejt ki a karboxilcsoport elektrofil szénatomjára. Ennek kiküszöbölése érdekében, a karboxilcsoport előzetes aktiválása szükséges. A kutatásom kiindulási alapanyagának tekinthető (S_p)-25 ferroceno[d]piridazinont először savfluoridon keresztül állítottam elő²¹ (26. ábra). Fluorozószerként cianurfluoridot használtam²³, és a reakciót száraz metilén-kloridban végeztem el 1,5 ekvivalens piridin jelenlétében. Az oldószer előzetes abszolútizálása elengedhetetlen volt, a diklórmétánban található stabilizálószerként jelenlevő etanol eltávolítása végett, így elkerülhető volt a formilkarbonsav etilészterének keletkezése. A kapott savfluorid stabil, teflonedényben eltartható, ugyanakkor prekursoránál jóval nagyobb reaktivitással rendelkező intermediérnek bizonyult. Ezek után az (S_p)-24 bifunkcionális vegyületet hidrazin-hidráttal gyűrűvé zártam, megkapván a kívánt ferrocenopiridazinont. Munkám első fázisában a cianurfluorid elérhető termék volt a vegyszergyártók termékpalettáján, azonban később forgalmazását felfüggesztették, így új kapcsolási módszert kellett kidolgozni az (S_p)-25 célvegyület előállításához.

Az irodalmi előzményben beszámoltam arról, hogy a ferrocén elektronküldő hatása révén jelentős dezaktiválást fejt ki az elektrofil szénatomra. Az aktiválást az 1,1'-karbonildiimidazollal hajtottam végre²⁴ (26. ábra). Az aktiválást és a ciklizációt hidrazinnal „együst” reakcióban tudtam kivitelezni, mindezt igen jó termeléssel (85 %). A karbonildiimidazol aktiváló hatása feltehetően a ferrocenoil csoporthoz kapcsolódó imidazol nitrogénatomjának nagy parciális pozitív töltésének köszönhető, ezzel a karbonilszén elektrofilitását nagymértékben növelve.



26. ábra A savfluoridon keresztül (I.) vezető illetve az általam kidolgozott (II.) szintézisút az (S_p)-ferroceno[d]piridazinon előállítására

Az (S_p)-25 célvegyület szintézise után, a gyűrűben található laktám részletet kívántuk továbbalakítani annak érdekében, hogy a piridazin részlethez egy újabb kondenzált gyűrűt tudjunk építeni. A gyűrű kiépítését aminoalkoholok bevitelével, majd gyűrűzárásával kívántuk megvalósítani. Ehhez arra volt szükség, hogy a termodinamikailag igen stabil szén-oxigén kötést eliminálni tudjuk a molekulából, helyette nukleofil szubsztitúcióra alkalmas ligandumot téve, hogy az különböző aminoalkohollokkal reakcióba vihető legyen.

4.3. A ferroceno[d]piridazinon átalakításával nyerhető új, kondenzált heterociklusos ferrocénszármazékok szintézisére tett sikertelen kísérletek

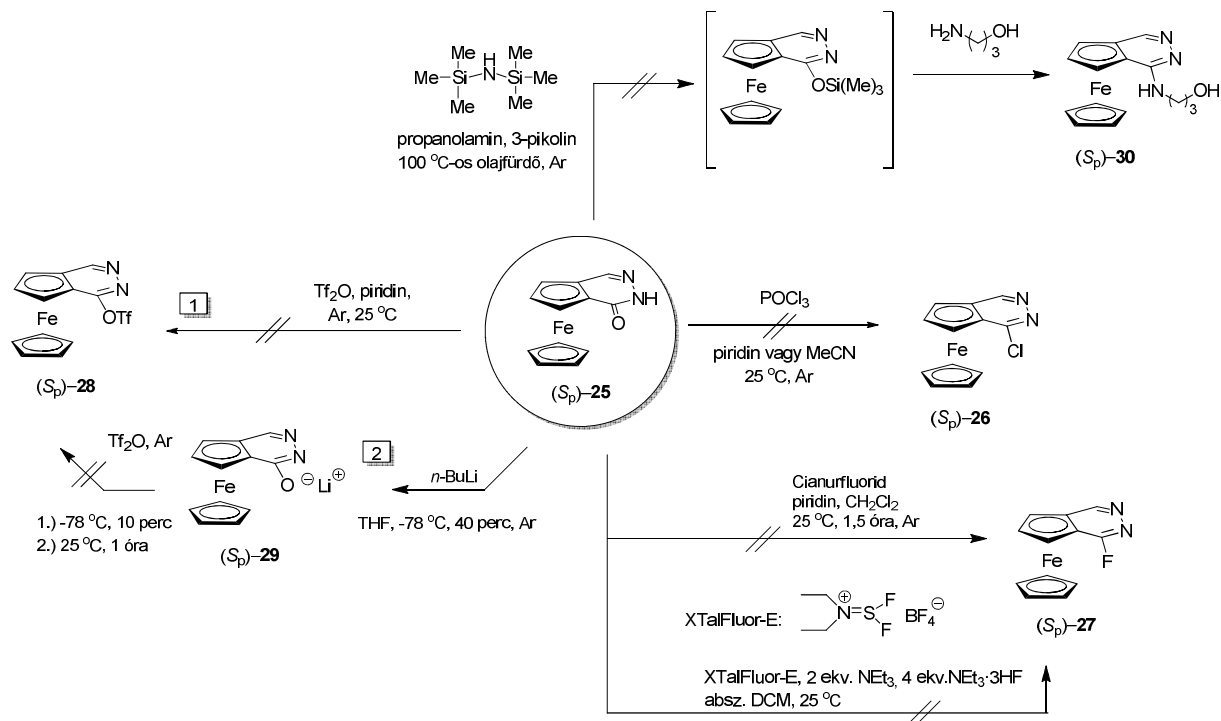
Ebben a fejezetben az aminoalkohol részlet bevitelére tett sikertelen kísérletekről számolnék be, mely reakciók a ferrocénszármazék fokozott érzékenységét példázzák.

A benzopiridazinonok körében az $=O \rightarrow Cl$ csere foszforoxiklorid segítségével rutin reakciónak tekinthető²⁵, azonban ferrocénnel kondenzált piridazinok esetében ez az út nem volt járható, mivel mind acetonitrilben, mind piridinben szobahőmérsékleten Ar áram mellett elvégezve a reakciót kizárólagosan csak bomlásterméket kaptam (27. ábra). Az (S_p) -**26** klórozott célterméket egyáltalán nem sikerült előállítani.

Az (S_p) -**25** piridazinon laktám részlet karbonilcsoportját megkísértem különböző fluorozószerekkel fluorozni²⁶, de sajnos ismét csak eredménytelenül. Fluor bevitelére alkalmas reagensként cianurfluoridot illetve XtalFluor-E-t alkalmaztam (27. ábra). A reakcióelegyek mindkét esetben rövid időn belül teljes egészében elkátrányosodtak.

Az elmúlt években igen nagy népszerűsége tett szert az aromás aminok előállítására alkalmas *Buchwald-Hartwig* keresztkapcsolás²⁷, mint lehetséges szintézisút az aminoalkoholok bevitelére. E reakcióban aromás aminokat reagáltatnak halogén, illetve trifláttartalmú vegyületekkel palládiumtartalmú katalizátor jelenlétében. Számunkra előnyt jelentett, hogy az irodalomban leírt aromás triflátok közül az elektronban gazdagok szolgáltatták a legjobb termelést²⁸. Továbbá ígéretesnek tűnt, mivel ehhez hasonló reakciót etanolaminnal már a közelmúltban megvalósítottak²⁹. Ennek alapján kiindulva, megkísértem az (S_p) -**25** piridazinon trifluormetánszulfonsavval képzett észterét előállítani³⁰, de sem direkt reakció útján, sem kvantitatív depronálással nem sikerült előállítanom az (S_p) -**28** *Buchwald-Hartwig* keresztkapcsolásra alkalmas partnert (27. ábra).

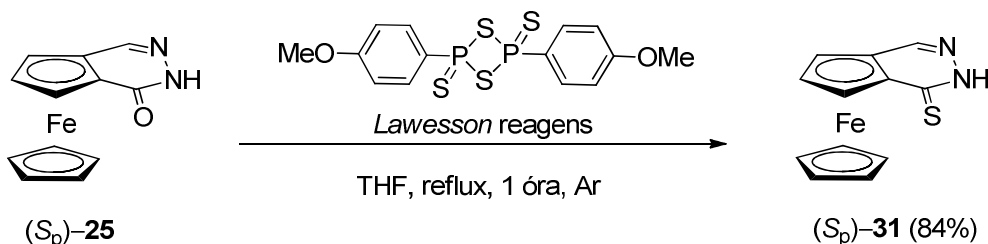
Megkísértem a ferroceno[d]piridazinon karbonilcsoportjának aktiválását hexametil-diszilazánnal és szubsztitúcióját „együst” reakcióban irodalmi analógiát követve³¹. Azonban a reakció során változatlanul formában maradt vissza az (S_p) -**25** kiindulási vegyületet és nem sikerült a (S_p) -**30** célterméket keletkezését kimutatni (27. ábra).



27. ábra Az aminoalkoholok bevitelére tett sikertelen kísérletek összefoglalása

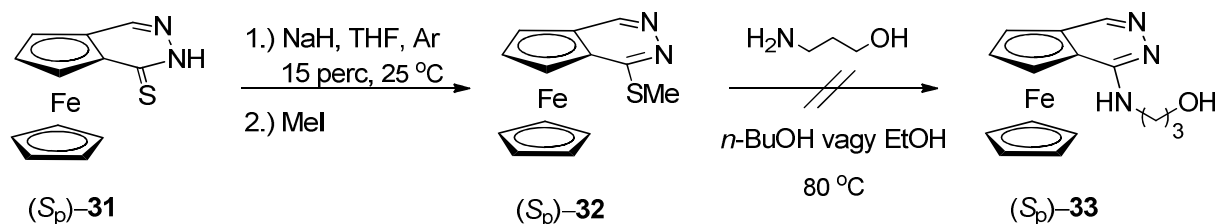
4.4 A ferroceno[d]piridazinon átalakítása ferroceno[d]piridazintionná, és a tio-csoport sikeres cseréje különböző akirális és királis aminoalkoholokkal

Számos, az irodalomban megjelent közleményben leírták a *Lawesson* reagenst³², mint karbonil $\rightarrow$ tiokarbonil átalakításra alkalmas vegyület³³. Ennek alapján megkíséreltem az (*S_p*)-**25** vegyületben lévő oxigént kénatomra cserélni³⁴. A kísérlet első lépésében a piridazinont 1 ekvivalens *Lawesson* reagens jelenlétében szobahőmérsékleten keverttem abszolút tetrahidrofuránban. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtem, ami a kiindulási (*S_p*)-**25** vegyületet és az (*S_p*)-**31** célvegyületet mutatta 7 óra elteltével is. Az elegy bepárlását követő oszlopkromatográfiás tisztítás után a terméket lila színű szilárd anyagként kaptam meg alacsony hozammal (29 %) (28. ábra). A reakciót refluxáló tetrahidrofuránban elvégezve azonos reagensmennyiség mellett a teljes konverzió 1 óra alatt volt elérhető: mintát véve a reakcióelegyből a VRK vizsgálat kizárólagosan a céltermék jelenlétét mutatta. Feldolgozást követően igen jó termelés mellett (84 %) sikerült izolálnom a célvegyületet. Az (*S_p*)-**31** tiopiridazinon egy igen értékes intermediér lett számomra, mivel belőle kiindulva több reakcióút is vezethet további gyűrűzárások intermediereihez.



28. ábra *Lawesson* reagens jelenlétében végzet oxigén-kén csere

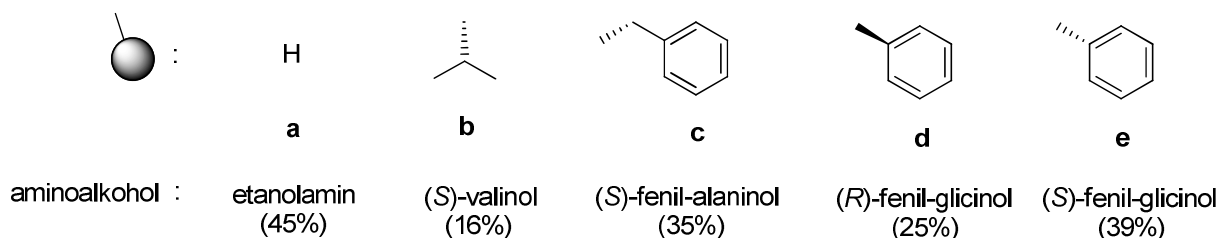
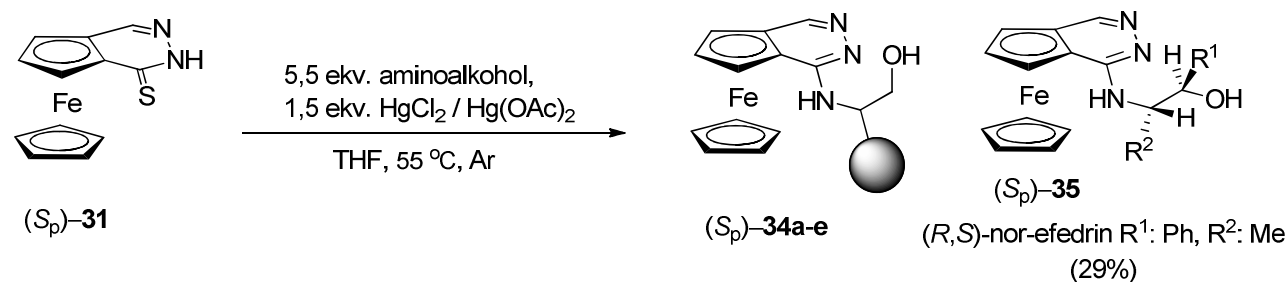
Ezután az (*S_p*)-**31** vegyületet a kénatomon metileztem (29. ábra), annak az érdekében, hogy így egy jó távozó metiltiocsoportot alakítsak ki a molekulában, ugyanis ennek szubsztitúcióját analóg rendszeren már sikeresen végrehajtották. Az (*S_p*)-**31** vegyület előzetesen abszolútizált tetrahidrofurános oldatát csepegtettem a NaH szuszpenziójára Ar áram mellett, majd 15 perc kevertetés után adtam hozzá a metil-jodidot. A reakció 30 perc alatt végbement. Oszlopkromatográfiás tisztást követően az (*S_p*)-**32** metiltioszármazék 72 %-os termeléssel volt előállítható. A legjobb termelést szobahőmérsékleten való kevertetés mellett kaptam. Számos közlemény számol be ennek az átalakításnak az előnyéről, minthogy a szubsztitúciós reakciók során gáz halmazállapotú metilmerkaptán lép ki a molekulából³⁵. Ennek megfelelően az (*S_p*)-**32** vegyületet propanolaminnal 80 °C-os *n*-butanolban reagáltattam, de várakozásunkkal ellentétben sajnos a kiindulási anyag bomlása volt csak észlelhető. A reakciót etanolban elvégezve hasonló eredményhez vezetett.



29. ábra A kénatom metilezése, majd annak sikertelen szubsztituálása propanolammal

Számos közlemény számolt be, arról hogy a gyűrűben lévő tioamidcsoport lágy elektrofil jellegű fémsók jelenlétében készségesen reagál különböző rendű alifás aminokkal az amidin funkciós részlet kialakulása mellett³⁶. A leginkább alkalmazott fémsó a higany(II)-klorid volt, de emellett higany(II)-acetáttal, illetve ezüst-trifluormetánszulfonáttal³⁷ is végrehajtottak hasonló reakciókat.

Az **(S_p)-31** vegyületemet reagáltatva Hg-sók jelenlétében aminoalkoholokkal sikerült előállítanom az **(S_p)-33,34a-e,35** vegyületeket, amelyek kulcsintermediereknek számítanak a további gyűrű építésében (30. ábra). A reakció kivitelezése a következőképpen történt: az **(S_p)-31** tion tetrahydrofurános oldatához hozzáadtam a megfelelő aminoalkoholt, ezután az reakcióelegyet Ar áram mellett 55 °C-ra melegítettem, majd a kívánt hőmérsékletet elérése után, adtam hozzá a megfelelő fémsót. Fontos megjegyezni, hogy a reagensek hozzáadásának sorrendjének betartása lényeges volt a reakció sikeres kimenetelében. Az átmenetifém-sók jelenlétében kivitelezett reakciók 1-1,5 óra után a kiindulási vegyületre nézve már nem mutattak változást.



30. ábra Aminoalkoholok bevétele a meglévő piridazin gyűrűrendszerbe

A reakcióelegy feldolgozása több kihívást állított elem. A hasonló reakciók feldolgozása az irodalom szerint telített nátrium-tioszulfát oldattal történik, amit a HgS melléktermék kiszűrése előz meg. Így a higany(II)-ionok egyszerű mosással távolíthatók el a reakcióelegyből, azonban a kapott (S_p)-**33,34a** vegyület kiválóan oldódott vízben, így ez az út nem volt járható. Az első próbareakcióm propanolamin felesleg (5.5 ekv.) alkalmazása mellett történt HgCl₂ jelenlétében. A keletkező terméket P₂O₅ felett szárítottam 10 napon át vákuumexszikkátorban. Ezt követte a nyerstermék szilikagéllel töltött oszlopon való kromatográfiálása. Ezzel a tisztítási módszerrel az (S_p)-**33** vegyületet szilárd formában izoláltam, mint egyedüli komponenst viszonylag alacsony hozam mellett (33 %). Nem zártuk ki annak a lehetőségét sem, hogy a reakció során a higany-só jelenlétében bekövetkezik a kívánt gyűrűzárási reakció. Ez azonban az adott körülmények között nem következett be. Az etanolamin esetében kapott (S_p)-**34a** terméket P₂O₅ felett szárítottam 2,5 napon keresztül vákuumexszikkátorban. Ezután az (S_p)-**33** hidroxipropilamino-szubsztituált származéknál alkalmazott hasonló oszlopkromatográfias módszerrel nem sikerült az (S_p)-**34a** terméket a gyűrűzáras szempontjából zavaró etanolamin mellől tiszta formában elkülöníteni. Tapasztalatunk szerint az etanolamin szilikagélen elnyúló frakcióként jelentkezik. Így feltételeztük, hogy az előzetes, P₂O₅ fölött végzett szárítás ideje nagymértékben hozzájárul az elválasztás hatékonyságához. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy a vegyületek a vákuumexszikkátorban jelenlévő kevés oxigén hatására is bomlást szenvednek. Ezek tudatában más kromatográfias rendszert kellett választanom. Az (S_p)-**34a** hidroxietilamino-származékot semleges alumínával töltött oszlopon sikerült megtisztítanom a feleslegben levő etanolamintól. Az előzetes VRK vizsgálatok azt mutatták, hogy az etanolamin egy jól meghatározott foltként fut elől semleges alumina lapon. A frakciók bepárlását követően szilárd anyagként kaptam meg az (S_p)-**34a** vegyületet.

Célunk volt több, királis, aromás szubsztituenst tartalmazó aminoalkohollal is elvégezni a reakciót, azonban e vegyületek forráspontja már jóval nagyobb, így a vákuumexszikkátoros szárítás nem volt alkalmazható, valamint a VRK vizsgálatok is azt tanúsították, hogy szilikagéles oszlopkromatográfiával nehéz lett volna az aminoalkoholtól megszabadulni. Ezzel szemben az (S_p)-**34b-e,35** termékek vízzoldhatósága már annyira kicsi volt, hogy a bepárlást követő vizes dörzsöléssel szilárd formában voltak hozhatók, ugyanis a reagens aminoalkoholok vízben kiválóan oldódtak. Ezután semleges alumínán történő egyszerű oszlopkromatográfiával egységes anyagként tudtam izolálni az aminoalkohol-származékokat (30. ábra).

Az elektrofil katalízis hatásosságát vizsgáltam az irodalomban alkalmazott több só kipróbálásával. A vizsgálatom tárgyát a szinte molekuláris higany(II)-klorid³⁶, az ionosabb higany(II)-acetát³⁷, illetve a mindhárom közül a legionosabb ezüst-trifluormetánszulfonát³⁷ képezte. Azonos körülmények között végrehajtva velük a reakciót termelés szempontjából a legjobbnak a higany(II)-acetát adódott. Ezüst-só jelenlétében nem sikerült izolálni a kívánt terméket.

8. táblázat Az aminoalkoholok kapcsolásánál alkalmazott higany-sók, illetőleg ehhez tartozó termelés adatok

Fémsó	Termelés %
HgCl ₂ ^a	28
Hg(OAc) ₂ ^a	36
AgOTf ^b	-

a (S)-fenil-alaninol esetén, b etanolamin esetén

A királis aminoalkoholok kereskedelmi ára miatt szükségesnek találtam annak vizsgáltat, hogy a reakcióban alkalmazott 5,5 ekvivalens meglete szükséges-e a reakció a fent említett hozammal

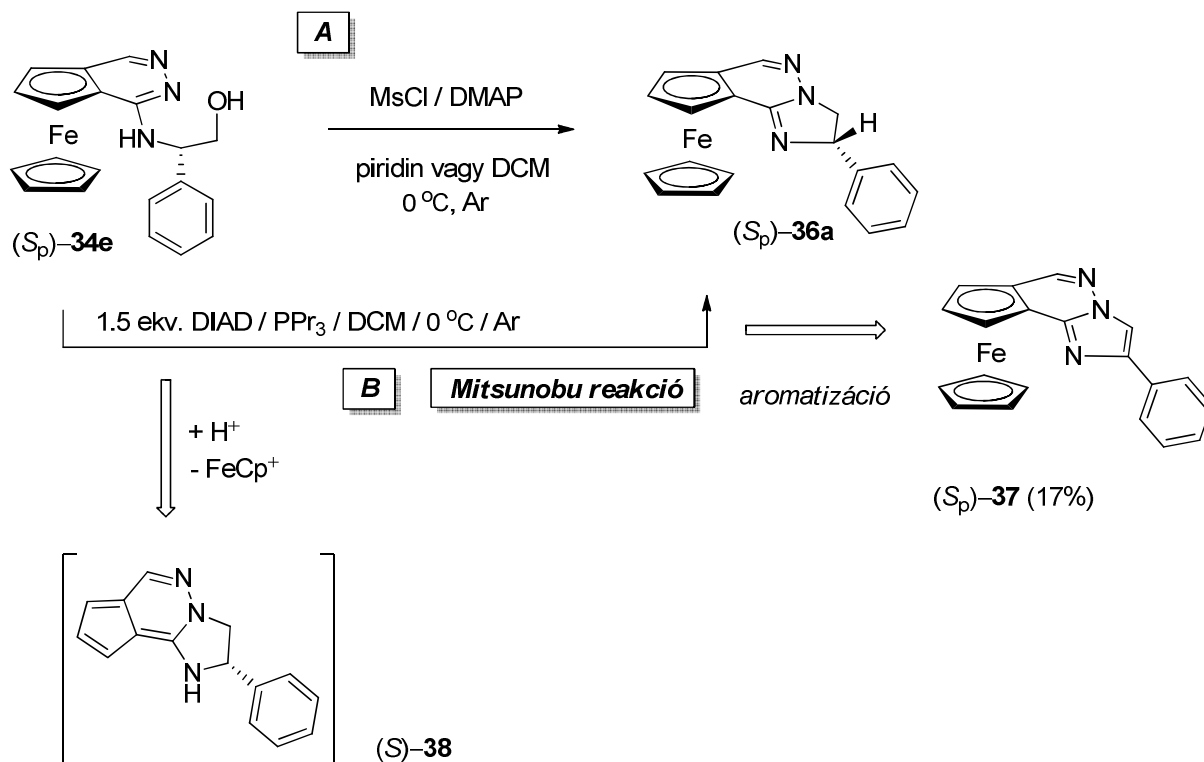
való lejátszódásához. Azt tapasztaltam, hogy a hozamot jelentősen befolyásolja az aminoalkohol felesleg, 2,5 ekvivalens alkalmazásánál a reakció termelése drasztikus romlást mutatott.

9. táblázat Az aminoalkoholok kapcsolásánál alkalmazott aminoalkohol felesleg és az így kapott termelés adatok

Alkalmazott ekvivalens	Termelés %
2,5	12
5,5	39

4.5. Az aminoalkohol-származékok gyűrűzárására tett kísérletek

Analóg rendszereknél a hidroxilcsoport aktív állapotba kerülését és intramolekuláris szubsztitúcióját mezil-klorid felhasználásával végezték^{16,39}. Az irodalomban leírt módszer szerint megkíséréltem a ciklizációs reakciót, de a termékelegy feldolgozása igen nehézkesnek bizonyult. Ezért, és az alacsony termelés miatt, ezt az eljárást (A) elvetettük, mint lehetséges módszert a ciklusok előállítására (31. ábra).

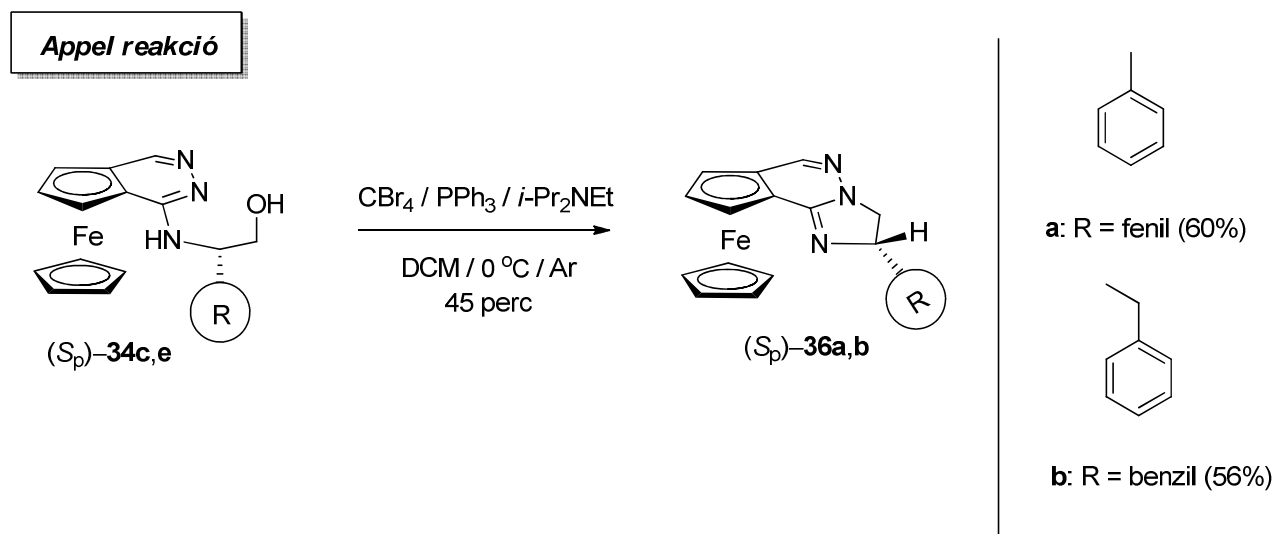


31. ábra A gyűrűzárásra tett kísérletek (A, B), illetve a keletkező melléktermékek szerkezete

A vonatkozó irodalom feldolgozása során figyeltem arra, hogy analóg kondenzációkat az enyhébb körülményeket igénylő Mitsunobu reakció^{16,40} segítségével is végrehajtottak, mely pl. diizopropil-azodikarboxilát és PPh₃ alkalmazását igényli (31. ábra). Elvégezve a reakciót a trifenilfoszfánt helyettesítő, és egyben reaktívabb tripropilfoszfánnal (B) alacsony hozammal

jutottam az (S_p)-**36a** céltermékhez, de emellett egy érdekes melléktermék képződését is megfigyeltük, melyet sikerült tisztán izolálnom. Ez a melléktermék NMR vizsgálatok szerint az aromás imidazol gyűrűt tartalmazó (S_p)-**37** vegyületnek bizonyult (31. ábra). A mellékreakció érdekessége, hogy ilyen körülmények között végbemenő aromatizációra az irodalomban nem találhatunk példát. Ezen kívül egy másik mellékreakció is lejátszódott. Az oszlopkromatográfiás tisztítás után nyert frakciók NMR vizsgálata az (S)-**38** vegyület keletkezését igazolta (31. ábra). Mivel a termék képződésére nem számítottunk, ezért a feldolgozás során ennek izolálását elhanyagoltam. A reakció érdekessége miatt, azonban ennek egységes formában történő izolálását elengedhetetlennek tartom későbbi munkám során. A reakció jelentősége abban rejlik, hogy a körülmények optimalizálása után lehetőséget adhat fulvén szerkezeti egységet tartalmazó új heterociklusos vegyületek szintézisére, valamint permetilezett vagy perfenilezett Cp-gyűrűt tartalmazó további új katalizátorok a megfelelő ciklopentadién és FeCl_2 segítségével, az irodalmi előzményekben már ismertetett módon történő előállítására.

Az alacsony termelések-, a reakcióelegy nehéz feldolgozhatósága miatt egy újabb alternatív út keresésére kényszerültünk. Fő problémának továbbra is a hidroxilcsoport szubsztitúcióra alkalmas módosítása bizonyult. Erre a végső megoldást az analóg gyűrűrendszereken még nem alkalmazott Appel-reakció⁴¹ jelentette. Sikerral tudtam végrehajtani eddig az (S_p)-**36a** fenil- illetve az (S_p)-**36b** benzilcsoportot tartalmazó aminoalkohol-származékok gyűrűzárási reakcióját PPh_3 és CBr_4 segítségével, kielégítő termeléssel (32. ábra).

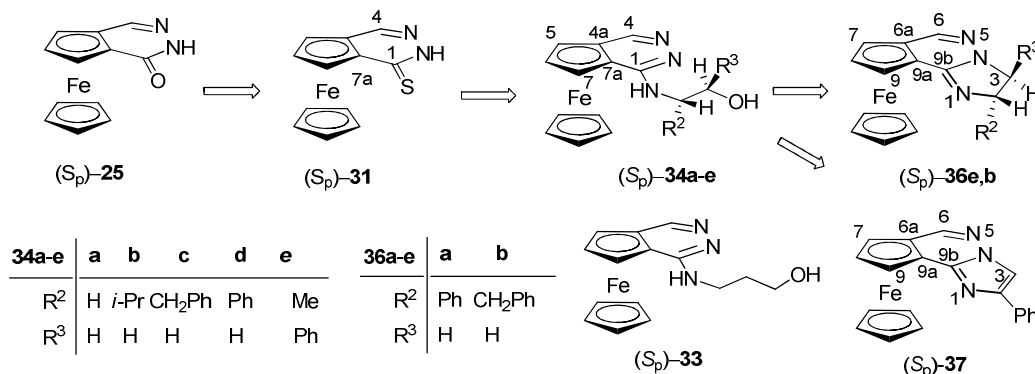


32. ábra A gyűrűzárt vegyületek szintézisére alkalmazott Appel-reakció

4.6. Általam szintetizált új vegyületek szerkezetének igazolása NMR spektroszkópiával

A ferroceno[*d*]piridazin egységet tartalmazó új vegyületek szerkezetét ^1H - ^{13}C - és ^{15}N -NMR spektroszkópiai módszerekkel egyértelműen igazoltuk. Az (*S_p*)-**31** tionszármazék ^{13}C -NMR spektrumában a 190,2 ppm-nél megjelenő vonal a tiokarbonil csoport jelenlétére utal. A tiolaktám tautomer jelenlétét támasztja alá az ^1H - ^{13}C -HMBC spektrum is mely kölcsönhatást mutat ki az NH vonal és a C4 jel között. Ebben a tautomerben a magokat három kötés választja el, míg az alternatív piridazin-tiol típusú tautomerben öt kötésen keresztül kimutatható kölcsönhatás nem jönne létre. Mivel az ^1H - ^{13}C -HMBC spektrumban keresztcsúcs jelenik meg az NH jel és a C7a szénatom jele között is, a kondenzált gyűrűrendszer jelenléte bizonyítottan tekinthető.

Az (*S_p*)-**34a-e** és (*S_p*)-**33** vegyületek ^1H - ^{13}C -HMBC spektrumában a hidroxialkilamino lánc NCH- vagy NCH₂ protonjai kölcsönhatást mutatnak a C1 atomtól származó jellel, ami igazolja a lánc és a gyűrűrendszer kapcsolódását. Az (*S_p*)-**36a,b** termékek ^1H - ^{13}C -HMBC spektrumaiban a H3 protonok és a C9b szénatom jeleinek a C3-N4 kötés által közvetített kölcsönhatásából származó korrelációs keresztcsúcsok egyértelműen bizonyítják a gyűrűzárások lejátszódását.



33. ábra Az általam szintetizált vegyületek és atomjainak számozása

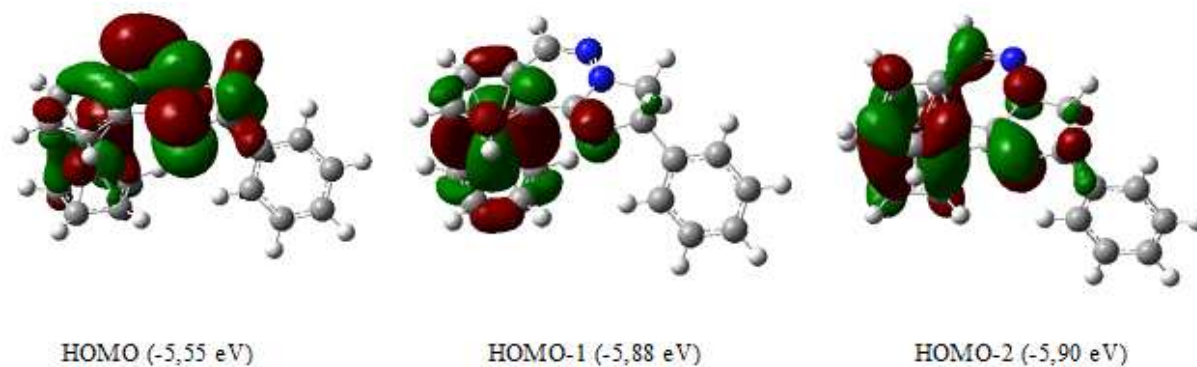
Az (*S_p*)-**34a-e** és (*S_p*)-**33** hidroxialkilamino vegyületek ^1H -NMR spektrumában az NH- és OH protonok jelei a gyors cserefolyamatok miatt kiszélesednek, de a 2D-COSY spektrumokban csatolás mutatható ki az NH-proton és az NCH/NCH₂ protonok között, ami igazolja a tautomer szerkezetet. E vegyületek esetében a hidroxilcsoport protonjának jele beleolvad a DMSO-*d*₆ oldószerben levő víztől származó jelbe, de az oxigénhez közvetlenül kapcsolódó szénatom jelének 60 ppm körüli eltolódása a szerkezettel jó összhangban van. Az (*S_p*)-**33** hidroxipropilamino-szubsztituált származék ^1H - ^{15}N -HMBC spektrumában az 1,82 ppm-nél megjelenő, a középső metilénecsopottól származó kvintett három kötésen keresztül kölcsönhatást mutat az aminocsoport 104 ppm-nél detektálható jelével, ami igazolja a feltételezett tautomer szerkezetet. A H4 proton viszonylag széles jelet ad, ezért HMBC kölcsönhatás ezen keresztül nem mutatható ki, vagyis az N2- és N3 atomok jeleit nem sikerült detektálni. A nor-efedrinnel készült (*S_p*)-**35** ferrocenopiridazinban az NH- és OH protonokat érintő lassú cserefolyamatoknak köszönhetően a tőlük származó jelek hozzárendelhetőnek bizonyultak. Az NH proton 7,7 Hz

felhasadású dublettje igazolja a tautomer szerkezetet, melyre további bizonyítékként szolgálnak a ^{15}N jelek is, melyeket a függelékben szemléltetésként szereplő ^1H - ^{15}N -HMBC spektrum vetülete jelenít meg. A gyűrűben levő N2- és N3 atomok jeleit a H4 jelen keresztül lehetett detektálni. Eltolódásuk (273 ppm és 352 ppm) a konjugációs effektusok alapján várható elektronsűrűségekkel jó összhangot mutatnak. A hidroxialkilamino lánc metilcsoportjával kölcsönhatásban levő NH-nitrogén a tautomer szerkezetnek megfelelően 93 ppm-nél ad jelet.

A (S_p)-**36a** imidazopiridazin ^1H - ^{15}N -HMBC spektrumában detektált kölcsönhatások alapján azonosítható N1-, N4- és N5 jelek (206 ppm, 169 ppm és 314 ppm) szintén igazolják a váz szerkezetét. A H6 protonnal való kölcsönhatás alapján azonosíthatóak az N4- és N5 jelek. A H2 proton multipllett jelén keresztül azonosíthatóak az N1- és N3 jelek, míg a H3 protonok mindhárom nitrogénnel kölcsönhatást mutatnak. Az oxidálódott (S_p)-**37** vegyület ^1H - ^{15}N -HMBC spektrumában az ^1H - ^{13}C korrelációk segítségével azonosított H3- és H6 szingulettek az ^1H - ^{15}N kölcsönhatásokon keresztül tették egyértelműen hozzárendelhetővé az N1-, N4- és N5 jeleket (234 ppm, 219 ppm és 301 ppm).

4.7. A ferrocénnel kondenzált imidazopiridazinok elméleti modellezése

Célul tűztem ki az általam szintetizált, fenilcsoportot *endo* helyzetben tartalmazó (S_p)-**36a** heterociklusos ferrocénszármazéknak, mint katalizátor jelöltnek az elméleti modellezését is. Erre a modellre, valamint analóg rendszerekre végzett összehasonlító számítások eredményeiből a katalizátor reaktivására vonhatunk le olyan következtetéseket, melyek támpontul szolgálhatnak a katalizátor továbbfejlesztésére tett kísérletekben. Emellett a ferrocén szerepét kívántam feltérképezni a szerkezet-reaktivitás összefüggésben az új katalizátor-családon belül. A szerkezetek optimalizálását DFT-módszerrel végeztem az elmélet b3pw91 / 6-311G(d) [C,H,N,O] / SDD [Fe] szintjén. Az optimalizált szerkezeteken elvégeztem a frekvenciaszámolásokat annak igazolása céljából, hogy valóban ezek valóban energiaminimumnak felelnek meg a potenciális energia felületen. Az optimalizált szerkezetek reaktivitásindexei a határmolekulapályák energiájából egyszerű módon adódtak. Molekuláris reaktivitásindexként kaptam az elektron kémiai potenciált [$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$], mely a molekula globális elektrondonor/akceptor tulajdonságait jellemzi. Mivel az (S_p)-**36a** vegyületben az imidazolgyűrűben levő N1 atom mellett elvileg a piridazin részlet N5 atomja is betöltheti a nukleofil szerepét, a lehetséges nukleofil centrumokra vonatkozó lokális reaktivásra a legmagasabb energiájú donor molekulapályák delokalizációjából vontam le következtetéseket (33. ábra). A mindkét centrumra kiterjedő HOMO alapján érdemleges szelektivitás nem lenne várható, de az ettől energiában nem sokkal különböző, amellet csaknem degenerált párnak tekinthető HOMO-1 és HOMO-2 populációanalízissel számolt delokalizációja azt mutatja, hogy az általunk katalitikus centrumnak tekintett N1 atom reaktivitása a várakozásunkkal összhangban felülmúlja az utóbbi két pályában szerepet nem játszó N5 atom reaktivitását.



34. ábra Az (S_p)-**36a** vegyület molekulapályái és azok energiái

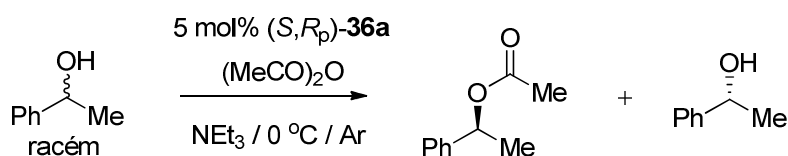
10. táblázat Az általam szintetizált (S_p)-**36a**, és Fu **10a** vegyület b3pw91 / 6-311G(d) / SDD módszerrel, a piridin és a DMAP esetében b3pw91 / 6-311G(d) módszerrel számolt HOMO, LUMO energiák, továbbá az ezekből számolt elektron kémiai potenciál (μ)

Molekula	$E_{\text{HOMO}} / \text{eV}$	$E_{\text{LUMO}} / \text{eV}$	μ / eV
Piridin	-7,10	-0,95	-4,03
DMAP	-5,85	-0,19	-3,02
10a (Fu)	-5,01	-1,12	-3,06
(S_p)- 36a	-5,55	-1,25	-3,40

A globális reakcióindexként ismert, csak a HOMO és LUMO energiákból adódó elektron kémiai potenciál értékek tekintetbe vétele mellett a számításba jöhető donor pályák (HOMO, HOMO-1 és HOMO-2) energiájából (10. táblázat) és delokalizációjából azt a következtetést mindenképpen le lehet vonni, hogy az erősen elektronküldő kondenzált ferrocén részlet a várakozással összhangban jelentősen megnöveli az (*S_p*)-**36a** katalizátor jelölt nukleofil jellegét. Emellett a kiralitás-transzfer szempontjából az anguláris gyűrűrendszeren belül árnyékoltabb pozícióban levő N1 nukleofil centrum előnyt jelenthet a katalizált reakciók enantioszelektivitásában is.

4.8. A ferrocénnel kondenzált imidazopiridazinok királis acil-transzfer katalizátorként való alkalmazása

A reakciókörülmények optimálásánál igyekeztem figyelembe venni, hogy mely körülmények befolyásolhatják legjobban az elérhető enantioszelektivitást, és a reakció időbeli lefolyását. Mint az olvasható volt az irodalmi előzményben, az oldószer döntő szerepet játszik a szelektivitás kialakulásában. Így elsőként a kinetikus rezolváláshoz legalkalmasabb oldószert kívántam megkeresni. Az oldószerek széles körét vizsgáltam: halogéntartalmút, éter-típusút és alkohol-típusút. Ezirányú kísérleteimhez, modellreakciónak a racém ($\pm$)-1-feniletanol és ecetsavanhidrid reakcióját választottuk trietilamin bázis mellett, mint legegyszerűbb rendszer (35. ábra). A körülmények optimálásához az (S_p)-**36e** katalizátorjelöltet választottam.



35. ábra ($\pm$)-1-feniletanol enantioszelektív kinetikus rezolválása

A reakciókat 0 °C-on végeztem, 0,75 ekvivalens anhidridet és ugyanennyi bázist alkalmazva, 5 mol% katalizátor mennyiség mellett. A reakciók inert körülmények között való lejátszódását Ar atmoszférával biztosítottam. Az enantiomerfelesleg és a konverziók meghatározását a reakciókból vett minták gázkromatográfiás analízisével állapítottam meg. A vizsgált oldószerek esetében kapott *ee* értékekről a 11. táblázat ad összefoglalást. A mérési bizonytalansága miatt az elkövetkezendő táblázatokban közölt szelektivitási faktorok $\pm 0,5$ intervallummal jellemezhetők. A kapott értékek minden esetben két párhuzamos mérés átlagából származnak.

11. táblázat A vizsgált oldószerek és a hozzá tartozó szelektivitási értékek

Oldószer	<i>t</i> / óra	észter <i>ee</i> %	alkohol <i>ee</i> %	Konverzió %	<i>s</i>
DCM	5	68.6	25.3	25.8	6.8
toluol	5	64.4	24.5	27.3	5.8
THF	5	77.4	12.7	14.1	8.9
<i>t</i> -amilalkohol	5	71.3	52.7	42.5	10.0
éter	5	74.9	26.9	26.5	9.1
2-metil-THF	5	78.5	13.7	13.7	9.6

A táblázatban szerepeltetett szelektivitási faktorokból egyértelműen látszik, hogy a reakció oldószerfüggő. A legjobb szelektivitást *t*-amilalkohol esetén értem el. Látható, hogy hiába kisebb enantiomerfelesleggel kapjuk meg a kívánt észtert, de ha a konverziót is számításba vesszük, akkor - ahogy a szelektivitási faktorok is jelzik - jobb eredményeket kapunk. Megállapítható, hogy a toluol alkalmazása hozta a legrosszabb eredményt szelektivitás terén. A kísérletek során az éter esetében azt tapasztaltam, hogy a katalizátor egy része ezen a hőmérsékleten kivált. A további kísérleteim során oldószerként nem a legnagyobb szelektivitási faktorral rendelkező tetrahydrofuránt alkalmaztam. Ennek oka, hogy ebbe a vegyületcsaládba tartozó ferrocénszármazékok leginkább ebben tűntek stabilnak.

Vizsgáltam a reakció hőmérsékletfüggését is. A reakciót - 20 °C-on végrehajtva jobb szelektivitási faktorokhoz jutottam, mely a 12. táblázatban látható. Az alacsony hőmérséklet miatt reakcióidőket mindkét esetben 48 órára hosszabbítottam.

12. táblázat A szelektivitás hőmérsékletfüggésének vizsgálata

$T / ^\circ\text{C}$	$t / \text{óra}$	észter ee %	alkohol ee %	Konverzió %	s
- 20°C	48	80.5	20.3	20.1	11.3
0 °C	48	72.3	29.8	29.2	8.3

Látható, hogy - 20 °C-on végezve a reakciót a szelektivitási faktor több nagyságrendet javul.

Mindezek után vizsgáltam a bázis hatását is az enantioszelektív katalitikus reakcióban. A bázisok kiválasztásánál ügyelnem kellett arra, hogy az adott bázis ne rendelkezzen nukleofil jelleggel, mely a reakció szelektivitásában drasztikus csökkenést okozott volna. A reakciókat az oldószer vizsgálatnál alkalmazott körülmények között végeztem abszolút tetrahidrofuranban. Az alkalmazott bázisokat és az elért szelektivitási faktorokat a 13. táblázatban tüntettem fel.

13. táblázat A vizsgált bázisok és a hozzá tartozó szelektivitási értékek

Bázis	$t / \text{óra}$	észter ee %	alkohol ee %	Konverzió %	s
2,6-lutidin	5	79.8	8.8	9.9	9.8
proton szivacs	5	78.6	7.2	8.4	9.0
Hünig-bázis	5	77.0	9.9	11.4	8.5
TMEDA	5	62.5	7.2	10.3	4.7
2-pikolin	5	77.5	9.8	11.2	8.7
N-metilmorfolin	5	76.8	7.5	8.8	8.2
2,6-ditercbutil-piridin	5	77.6	10.3	11.8	8.8

Egyértelműen elmondható, hogy a TMEDA szolgáltatja a legrosszabb eredményt, mint bázis. A többi esetben a mérési bizonytalanság miatt egyértelműen nem állapítható meg bázisfüggés, de a lutidin és a protonszivacs használata indokolt.

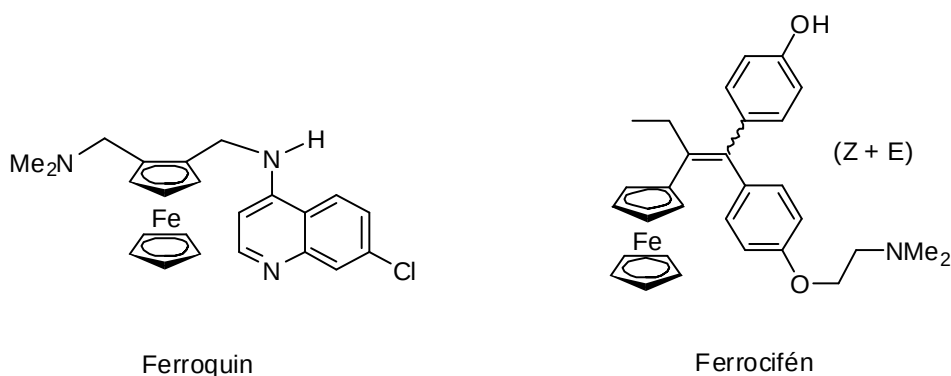
Szükségesnek találok megjegyzésként hozzáfűzni az általam kapott értékekhez, hogy az irodalomban közöltekkel összemérhető, sőt bizonyos publikált aciltranszfer katalizátorokhoz képest jobb szelektivitást tudtam elérni⁴². Továbbá nem elhanyagolható, hogy bizonyos körülmények között az $s > 10$ értéket kaptam, ami a kinetikus rezolválás szempontjából a katalizátorom hatékonyságát példázza. A modellreakcióhoz választott reagensek és körülmények a lehető legegyszerűbb, legkisebb szelektivitást adható rendszer. Úgy gondoltam, hogy a lehető „legpuritánabb” rendszer esetében kell el kezdeni a vizsgálódást, majd egyre bonyolultabb rendszerekhez érkező kaphatunk teljes képet a katalizátor család működéséről.

Fontosnak tartom kihangsúlyozni, hogy a szelektivitási faktor kiszámításakor az irodalomban preferált pszeudo-elsőrendű kinetikát feltételeztem^{3,4}, s az ebből levezethető képleteket alkalmaztam. Ezen közelítés hibája is hozzájárul a korábban kifejtett $\pm 0,5$ bizonytalansági intervallumhoz.

Közeljövőben tesztelésre kerül több, szterikusan zsúfoltabb anhidrid, illetőleg további heterociklusok alkalmazása. Távlati terveim között szerepel elektronikusan és szterikusan különböző szekunder alkohol szubsztrátok vizsgálata, melyek alkalmazása során bizonyos esetekben fokozott enantioszelektivitás várható.

4.9. Biológiai aktivitás vizsgálata

A nitrogéntartalmú triciklusos ferrocénszármazékokkal végzett kutatásainkat elsősorban az enantioszelektív kinetikus rezolválás témakörére összpontosítottuk. Itt azonban szükségesnek látom megjegyezni, hogy számos, az irodalomban már napvilágot látott ferrocén származék ígéretesnek bizonyult farmakológia kutatások és terápiás alkalmazások téren⁴³. Ezt két fontos molekula példáján kívánom alátámasztani. Ezek a ferrocifén⁴⁴ a ferroquin⁴⁵. A ferrocifén a tamoxifen közeli analógja, melynek egyik benzolgyűrűje helyett ferrocén kapcsolódik a sztirolrészelethez. Jelentősége, többek között, tüdőrák-sejtekre gyakorolt antiproliferációs tulajdonságának köszönhető. Ferroquin a heterociklusos ferrocének között a legismertebb, kiemelkedő maláriaellenes hatásáról. Több sejtvonalon végzett vizsgálat szerint a fémorganikus hatóanyag aktivitása felülmúlta a tisztán szerves kinolinszármazékét. A ferrocén potenciális gyógyászati építőelemnek alkalmazásának előrehaladottságát jól jelzi, hogy dolgozatom írásakor a ferroquin már megfelelt a IIb fázishoz tartozó követelményeknek.



36. ábra A ferrocifén és a ferroquin szerkezete

Nem új keletű, hogy heteroatomot tartalmazó, változatos funkciós csoporttal rendelkező szerves molekulák egyaránt rendelkeznek organokatalitikus- és biológiai aktivitással. Ezt a közismert kinin támasztja legjobban alá. Hogy e két szerep rendelhető hozzá, esetlegesen visszavezethető arra, hogy biológia aktivitását is a katalitikus tulajdonságának köszönheti. Csoportunkban is volt példa arra, hogy egy organokatalizátor-jelöltünk biztató eredményeket érjen el rákos sejtvonalakon⁴⁶.

Az előbb említett gondolatok igencsak arra ösztönöztek minket, hogy a kapott vegyületek biológiai aktivitását együttműködés keretében vizsgáljuk. A biológiai *in vitro* vizsgálatokat Bösze Szilvia és Szabó Ildikó végezte különböző rákos humán sejtvonalakon: MCF-7 emlőrák, HepG2 májrák. A következő vegyületek aktivitását vizsgáltuk: aminoalkohol származékok közül az (*S_p*)-**34b-e,35** vegyületet illetve a fenilcsoportot tartalmazó (*S_p*)-**36a** ciklust.

A ferrocénszármazékok közül kimagaslóan az (*S_p*)-**36a** triciklusos vegyület bizonyult legaktívabbnak az alkalmazott sejtvonalakon és szolgáltatott reprodukálható, gyógyszerkémiailag szempontból *hit*-szintű eredményeket (14. táblázat). A sejtvonalakon jelentős citosztatikus hatása volt 3 órás és egyéjszakás inkubációs idő alatt. Az aminoalkohol származékoknál nagyobb szórásokat tapasztaltak, feltételezhetően bomlás miatt, így csak az előbbi eredményeit tüntetem fel a 14. táblázatban.

14. táblázat Az (S_p)-36a vegyület *in vitro* citosztatikus aktivitás értékei (IC₅₀ / μM) emberi rákos sejtvonalakon

MCF-7		HepG2	
3 órás citosztázis	egyéjszakás citosztázis	3 órás citosztázis	egyéjszakás citosztázis
40,1±3,5	16,6±4,2	18,5±2,0	9,1±0,3

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásom során célul tűztük ki új, planáris kiralitással rendelkező, ferrocénnel kondenzált heterociklusok előállítását, mely új típusú katalizátorok szintéziséhez vezethet.

A ferrocénnel kondenzált heterociklusok előállítása és vizsgálata a csoportunkban már néhány éve megkezdett, aktív kutatási irány. Elsőként szintetizáltak piridazinonnal kondenzált királis ferrocénszármazékot. Feladatomat képezte centrális kiralitást hordozó aminoalkoholok beépítése a korábban szintetizált gyűrűrendszerbe, mellyel egy sor olyan kulcsintermedierekhez jutottam, melyek ciklizációja összetettebb, ferrocént és imidazopiridazin egységeket tartalmazó gyűrűrendszerhez vezetett.

Munkám első szakaszában az (S_p)-2-formilferrocén-1-karbonsav előállításának irodalmi reprodukcióját, majd a kérdéses szintézisút továbbfejlesztését és méretnövelését hajtottam végre. Ezután ferroceno[*d*]piridazin-1(2*H*)-on szintézisét reprodukáltam, majd olcsóbb és egyszerűbb eljárást dolgoztam ki ugyanennek előállítására. Különböző szintetikus stratégiákon keresztül kíséreltem meg egy- vagy két lépésben aminoalkoholt kapcsolni a kiindulási vegyülethez. Az irodalmi analógiákon alapuló, több sikertelen próbálkozást örömkre a kívánt eredmény követte. A piridazinon tionálása a kapcsolási reakciókban kellő aktivitással rendelkező tiolaktám típusú kulcsintermediert szolgáltatott. Bár a belőle kapott metiltioszármazékot nem tudtuk továbbalakítani, magát a tiolaktámot higany-sók jelenlétében reagáltatni tudtam különböző aminoalkoholokkal.

Ez idáig a hidroxiaminoszármazékok közül kettőnek hajtottam végre a ciklizációját. Így olyan célvegyületekhez jutva, melyek a Fu-féle vegyületcsoporttal összevethető potenciális királis nukleofil katalizátorok. A fenilcsoportot tartalmazó ferrocénszármazék elméleti modellezésére is tettem vizsgálatokat, hogy értelmezni tudjam a molekulában található funkciócsoportok reaktivitását.

A kinetikus rezolválás során kapott biztató eredmények láttán távlati terveim között szerepel a körülményeinek további optimalása, illetőleg több elektronikusan és szterikusan különböző szubsztrát vizsgálata. Továbbá a királis indukció elméleti modellezését is elengedhetetlennek tartom.

6. KISÉRLETI RÉSZ

A preparatív munkám során a kereskedelmi forgalomból (Sigma-Aldrich, Merck, Molar) beszerezhető reagenseket, oldószereket használtam. A legtöbb reakció során abszolút oldószereket alkalmaztam. A THF-t LiAlH_4 -ről, a DCM-t CaH_2 -ről, a metanolt Na-ról desztilláltam le.

A reakciók lefutását és az intermedierek, termékek tisztaságát Sigma-Aldrich által forgalmazott 60 F_{254} silica gel és 60 F_{254} alumínium-oxid (alumina) VRK-lapokkal ellenőriztem. A nyerstelemek oszlopkromatográfiás tisztításához szilikagélt (60 Å, 230-400 mesh), illetve semleges alumínium-oxidot (Brockmann I grade, ~150 mesh, 58 Å) használtam. Néhány esetben a reakcióelegyet celite-ágyon („filter agent 545” típusú) áthúzva szabadultam meg a melléktermékektől.

A kapott termékek szerkezetét és tisztaságát NMR spektroszkópiával igazoltuk. A ^1H és ^{13}C NMR felvételek CDCl_3 vagy $\text{DMSO}-d_6$ oldatban történtek Bruker DRX-500 típusú spektrométerrel. A kémiai eltolódások (δ) ppm-ben szerepelnek, a csatolási állandók (J) Hz-ben értendők. Felhasadások rövidítése: s (szingulet), d (dublett), t (triplett), qr (kvartett), qn (kvintett), m (multipllett) br (széles). Az ábrákon lévő hidrogének hozzárendelését zöld színnel, a szénének hozzárendelését fekete színnel, illetve a nitrogének hozzárendelését piros színnel jelöltem. Az IR spektrumokat Bruker IFS-55 FT vagy IFS-28 FT spektrométeren vettem fel gyémánt ATR fejjel. Az IR ν_{max} sávok hullámszámban értendők. A pontos tömegméréseket Drahos László hajtotta végre Q-TOF Premier (Waters Corporation) készüléken pozitív electrospray üzemmódban. Az egyes vegyületek optikai forgatóképességének meghatározásához Zeiss Polimat A polarimétert használtam, az alkalmazott oldószert a meghatározott forgatóképesség után tüntetem fel. A nagyfelbontású tömegspektrométeres vizsgálatokat Waters Q-TOF Premier típusú készülékkel, pozitív elektronspray módban lettek felvéve. A gázkromatográfiás méréseket Agilent 6850A (G2630A) típusú készüléken végeztem Cyclosil B (30mx0,25mmx0,25um) királis oszlop alkalmazásával. Az elméleti számításokhoz a Gaussian 03 programcsomag verzióit használtam⁴⁷. Az anyagok „olvadáspontjainak” mérését nem végeztem el, tekintettel arra, hogy ezen ferrocénvegyületeket nyitott kapillárisban melegítve hamar bomlást szenvednek.

6.1. Reprodukciós kísérletek

A reprodukciós kísérleteket irodalmi receptúrákat követve végeztem el. A reprodukált anyagok NMR illetve IR spektrumait jelen dolgozatban nem tüntettem fel, mivel előállításukat követő spektroszkópiai vizsgálatuk eredménye az irodalomban leírtakkal megegyezett. A szóban forgó vegyületek spektrumai a megfelelő irodalomban megtalálhatóak^{22,21}. A triciklusos gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek HRMS mérései a dolgozat írása alatt folyamatban vannak. Ugyanezeknek a forgatását a dolgozat beadás után végzem el.

6.1.2. Acetálozás – dimetoximetilferrocén előállítása (19)

25 g (116,8 mmol) **18** formilferrocént feloldottam 500 ml absz. metanolban, majd 500 ml (4,6 mol, 39,1 ekv.) trimetilortformiátot és 25 csepp 96 %-os kénsavat adtam hozzá. A reakcióelegyet 1 éjszakán át argon alatt szobahőmérsékleten kevertettem. Másnap a reakcióelegyet extrahálótölcsérbe öntöttem és telített NaHCO_3 oldattal (2x100 ml) mostam (pH

papírral ellenőrizzük az oldat savasságát), majd DCM-nal (2x250 ml) extraháltam a terméket. A vizes fázist egyesítve tiszta DCM-nal egyszer visszaráztam. Az elegyet Na_2CO_3 -on szárítottam, majd szűrtem és bepároltam, végül motorvákuummal 6 mbar nyomásra bepároltam.

Termelés: 93 % (28,3 g) – sötétbarna olaj

6.1.3. Átacetálozás – (2S,4S)-4-(hidroximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxán előállítása (20)

11,5 g (108,8 mmol, 1 ekv.) (S)-1,2,4-butántriolhoz 30 ml kihevített molekulaszitán tartott toluolt adtam hozzá, majd a toluolt motorvákuummal ledestilláltam, ezt a műveletet háromszor megismételtem. A triolt ezek után P_2O_5 fölött szárítottam 1 éjszakán át. 56 g molekulaszitát szárítószekrénybe helyeztem és 1 éjszakán keresztül 100 – 120 °C-on szárítottam P_2O_5 fölött. Másnap a triolhoz 100 ml CHCl_3 -mot adtam és 5 percig intenzíven kevertettem, majd az 56 g molekulaszitát és 1,3 g (5,4 mmol) (S)-kámfor-szulfonsavat adtam hozzá. Ehhez az elegyhez a 28,3 g (108,8 mmol) **19** dimetoximetilferrocén 30 ml CHCl_3 -mal készült oldatát adtam, majd 1 éjszakán át argon alatt kevertettem. A reakció lezajlása után az elegyet leszűrtem a molekulaszita eltávolítása végett, majd celitpadon ismét átszűrtem. A szűrletet K_2CO_3 -on szárítottam, majd szárítószer szűrése után az elegyet bepároltam. A nyersterméket először részletekben hozzáadott *n*-hexánnal (összesen 400 ml), majd ciklohexánnal (összesen 200 ml) átkristályosítottam, ezzel a kiindulási dimetoximetilferrocéntől megtisztítva. Átkristályosítás után a célterméket szűrtem, majd vákuumexszikátorban szárítottam KOH felett 1 éjszakán át.

Termelés: 61 % (20,1 g) – halvány drappos színű por

6.1.3. (2S,4S)-4-(metoximetil)-2-ferrocenil-1,3-dioxán előállítása (21)

4,0 g (99,7 mmol 1,5 ekv.) 60 %-os ásványi olajban szuszpendált NaH-et absz. THF-nal mostam (3x3 ml), majd egy száraz Schlenk edénybe argon áram mellett bemértem, végül 30 ml absz. THF-t adtam hozzá. A keletkező szuszpenziót lehűtöttem jeges-vizes fürdővel és ezen a hőmérsékleten csöpögtettem hozzá a 19,9 g (64,2 mmol) **20** dioxán 165 ml absz. THF-os oldatát és fél órát kevertettem ezen a hőmérsékleten. Ezután 6,2 ml (99,2 mmol, 1,5 ekv.) CH_3I -ot injektáltam hozzá, majd a keletkező szuszpenziót hagytam lassan felmelegedni, és egy éjszakán át kevertettem Ar atmoszférában. A reakcióelegyhez a továbbiakban NaCl oldatot (100 ml) adtam és a fázisokat szétválasztottam. A szerves fázishoz dietil-étert adtam és vízzel (3x100 ml) mostam. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottam, majd szűrtem és bepároltam.

Termelés: 94 % (19,1 g) – sötétpiros olaj

6.1.4. Az (S_p)-2-formilferrocén-1-karbonsav előállítása ((S_p)-23)

Egy száraz Schlenk-edénybe bemértem 19,5 g (61,5 mmol) **21** metoximetil-ferrocenil-dioxánt, és hozzáadtam 110 ml abszolút dietil-étert. Az elegyet szárazjég-izopropilalkohol hűtőkeverékkel behűttem (-78 °C). Az elegyhez ezután állandó kevertetés mellett lassan csepegtetve hozzáadtam Hamilton fecskendő segítségével a 40 ml 1,7 M-os (68,0 mmol, 1,1 ekv.) *t*-BuLi pentános

oldatát. A *t*-BuLi hozzáadása után 10 percig kevertettem az oldatot behűtve, majd elvéve a hűtőkeveréket egy órán át szobahőmérsékleten. Ezek után szárazjeget tartalmazó lombikból kanül segítségével CO₂-ot vezettem a reakcióelegybe 20 percen át jeges-vizes hűtés mellett, melynek eredményeként világossárga karboxilát-só csapadék képződött. Jeges-vizes hűtés mellett 92 ml 3,1 g SnCl₂-ot tartalmazó 2 M-os HCl oldatot adtam hozzá kevertetés mellett. A reakcióelegyet hagytam felmelegedni szobahőmérsékletre, majd egy éjszakán át intenzíven tovább kevertettem. Másnap a reakcióelegyet választótölcsérbe öntöttem, és a fázisokat elválasztottam (Schlenk-edényben visszamaradt kátrányos anyagot is bemostam EtOAc-tal, amennyire az lehetséges). A szerves fázist NaCl-os vízzel (2x150 ml) mostam, majd a vizes fázisokat EtOAc-tal (1x150 ml) extraháltam. Egyesítve a szerves fázisokat, Na₂SO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam.

A kapott ragacsos nyerstermék két részletben dolgoztam fel. A körülbelül 10 g nyerstermék 250 ml DCM-ban oldottam, majd 1 M-os NaOH oldattal extraháltam (VRK alapján néztem, hogy még hányszor érdemes extrahálni). A kapott vizes fázist kevertetés mellett 2 M-os HCl oldat részletekben való hozzáöntésével visszasavanyítottam, amit pH papírral ellenőriztem (sárgás csapadék vált ki). A kapott csapadékos elegy minden részletét kétszer DCM-el extraháltam. Az egyesített szerves fázist egyszer NaCl-os vízzel mostam, majd Na₂SO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. A bepárlást követően kapott olajos terméket kevés DCM:MeOH 45:1 oldószerkeletben feloldtam és szilikapadon áthúztam. A tisztított elegyet bepároltam és ciklohexánnal dörzsöltem.

Termelés: 45 % (7,2 g) – piros színű kristályos anyag

6.1.5. Az (*S_p*)-2-formil-ferrocenil-fluorid előállítása ((*S_p*)-24)

4,9 g (19,1 mmol) **23** (*S_p*)-2-formil-ferrocénkarbonsavat 95 ml száraz DCM-ban feloldottam és 0 °C-ra hűttem. Ehhez 3,1 ml (38,3 mmol, 2 ekv.) piridint és 6,9 ml (79,4 mmol, 4,2 ekv.) 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazint (cianurfluoridot) adtam hozzá ugyanezen a hőmérsékleten. 10 perc elteltével a jeges-vizes fürdőt eltávolítottam, és az elegyet szobahőmérsékleten kevertettem 90 percig argon alatt. Ezután az elegyet jégkására öntöttem. A szerves fázist választótölcsérben elkülönítettem, és jéghideg vízzel (3x100 ml) mostam, Na₂SO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. A kapott szilárd anyagot P₂O₅ fölött vákuumexszikkátorban szárítottam egy éjszakán keresztül.

Termelés: 90 % (4,4 g) – sötétnarancssárga színű kristályos anyag

6.1.6 A ferrocen[d]piridazinon előállítása savfluoridból ((*S_p*)-25)

58 ml absz. THF-ban feloldottam a 4,5 g (17,3 mmol) (*S_p*)-**24** savfluoridot, és hozzáadtam a 1,54 ml (31,64 mmol, 1,8 ekv.) hidrazin-hidrátot, és 10 percig kevertettem hideg vízfürdő felett, argon áramban. Ezután a reakcióelegyet bepároltam, majd DCM-ban oldottam, és celiten átszűrtem, majd újra bepároltam. Az oldószer bepárlását követően a nyerstermék ciklohexánnal (2x20 ml) eldörzsöltem, szűrtem és szárítottam.

Termelés: 94 % (4,2 g) – piros színű kristályos anyag

6.2. Az új előállítási módszer illetve általam előállított új vegyületek szintézisei

6.2.1. A ferroceno[d]piridazinon előállítása 1,1'-karbonildiimidazol segítségével ((S_p)-25)

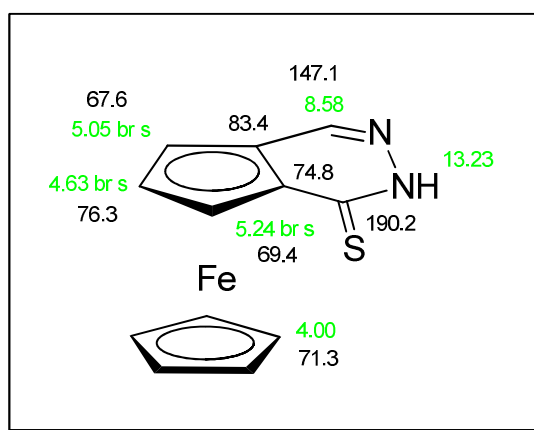
5,5 g (21,3 mmol) (S_p)-73 formil-ferrocénkarbonsav 212 ml absz. THF-os oldatához hozzáadtam az 5,2 g (32,1 mmol, 1,5 ekv.) **80** 1,1'-karbonildiimidazolt, majd a reakcióelegyet 0,5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem Ar áram mellett. Ezután hozzáadtam 5,2 ml (106,7 mmol, 5 ekv.) hidrazin-hidrátot és 20 percen át kevertettem ugyanezen a hőmérsékleten Ar alatt. Végül a reakcióelegyet bepároltam, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam, szilikagélrt használva álló fázisként, DCM:MeOH 5:1 arányú oldószerkeleggyel eluálva.

Termelés: 85 % (4,7 g) – piros színű kristályos anyag

6.2.2. (S_p)-ferroceno[d]piridazin-1-(2H)-ion előállítása ((S_p)-31)

5,4 g (21,6 mmol) (S_p)-25 piridazinont 336 ml absz. THF-ban oldottam, majd 1 órán keresztül Ar alatt refluxoltam 8,7 g (21,6 mmol, 1 ekv.) Lawesson reagens hozzáadása után. Ezután a reakcióelegyet bepároltam, majd szilikagél segítségével oszlopkromatográfiásan tisztítottam, EtOAc:n-Hexán 1:3 oldószerkeleggyel.

Termelés: 90 % (5,2 g) – lila színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3087-2922, 1648, 1597, 1508, 1412, 1245, 1119, 815, 570. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -38,4° (EtOH c = 0,1 g/100 mL). HRMS-ből kapott pontos tömeg: C₁₂H₁₁N₂S⁵⁶Fe [MH]⁺ számolt: 270,9992; mért: 270,9999. ¹H NMR: DMSO-*d*₆

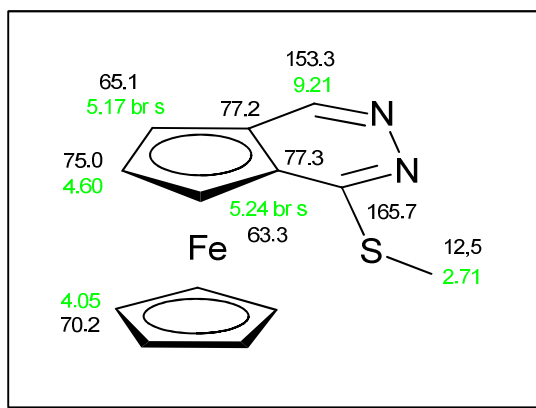


6.2.3. (S_p)-1-metiltioferroceno[d]piridazin előállítása ((S_p)-32)

Kihevített gömblombikba bemértem 42,2 mg (1,1 mmol, 1,1 ekv.) 60 %-os ásványi olajban szuszpendált NaH-et, majd Ar áram mellett hozzáadtam 254,2 mg (S_p)-31 tiolaktám 17,8 ml absz. THF-nal készült oldatát. A reakcióelegyet 15 percig kevertettem szobahőmérsékleten, majd hozzáadtam a 79 μ l (1,1 mmol, 1,1 ekv.) metil-jodidot és 30 percet kevertettem. A bepárlás után

visszamaradt nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam szilikagéllel töltött oszlop segítségével, EtOAc-ot használva eluensként.

Termelés: 89 % (238,7 mg) – halványlila kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3104-2921, 1618, 1560, 1420, 1389, 1207, 829, 669. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: - 31,7° (EtOH:DCM 19:1 c = 0,048 g/100 mL). HRMS-ből kapott pontos tömeg: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}^{56}\text{Fe}$ $[\text{MH}]^+$ számolt: 285,0149; mért: 285,0157. ^1H NMR: DMSO- d_6



6.2.4. Általános eljárás az (S_p) -33,34a-e,35 vegyületek előállítására

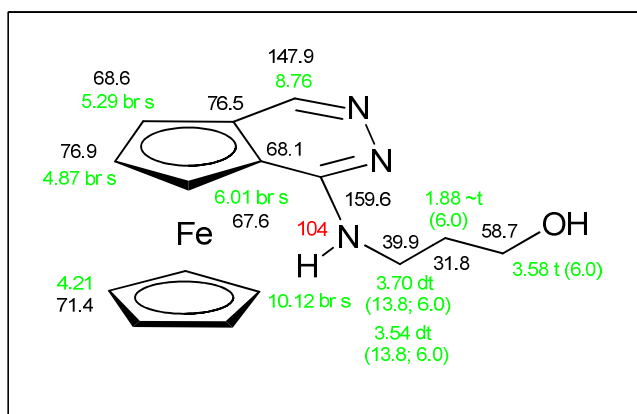
1 g (3,7 mmol) (S_p) -31 tiopiridazinont feloldottam 14 ml absz. THF-ban, majd hozzáadtam a megfelelő aminoalkoholt (5,5 ekv.) és az elegyet 55 °C-ra melegítettem Ar áram mellett. A megfelelő hőmérséklet elérése után lassan hozzáadagoltam a $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ -ot / a HgCl_2 -ot (1,5 ekv.) és a reakcióelegyet 1 – 1,5 órán át ezen a hőmérsékleten tartottam (a reakció lezajlását VRK-val követtem). A reakcióidő lejárta után a reakcióelegyhez $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ -t (0,75 ekv.) adtam és 10 percet kevertettem. Ezután a reakcióelegyet celite ágyon szűrtem, illetőleg 96 %-os EtOH-lal mostam a lombikban maradt fekete csapadékot, majd az oldószert bepárooltam.

A (S_p) -33,34a célvegyületek esetén a kapott olajos termékeket semleges alumínium-oxiddal töltött oszlop segítségével tisztítottam meg a feleslegben maradt aminoalkoholtól. Eluensként az előlfutó elválasztásáig DCM:MeOH 10:1 arányú oldószerkeletet használva, majd ezután áttérve a DCM:MeOH 5:1 arányúra.

A (S_p) -34b-e,35 célvegyületek esetén a kapott olajos terméket desztillált vízzel (3x50 ml) eldörzsölve szilárd formába hoztam. Ezután alumínium-oxiddal töltött oszlop segítségével tisztítottam meg a kis mennyiségben visszamaradt kiindulási anyagtól illetve a reakció során keletkező bomlásterméktől. Eluensként DCM:MeOH 20:1 arányú oldószerkeletet használva.

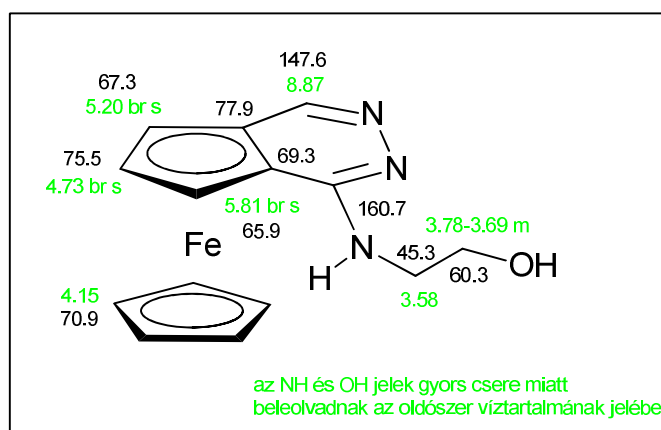
6.2.5. (S_p) -3-[ferroceno[d]piridazin-3-il]aminopropán-1-ol $((S_p)$ -33)

Termelés: 33 % – sötétpiros színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3519, 3336, 2920, 2851, 1623, 1527, 1462, 1351, 1085, 827, 611. ^1H NMR: DMSO- d_6



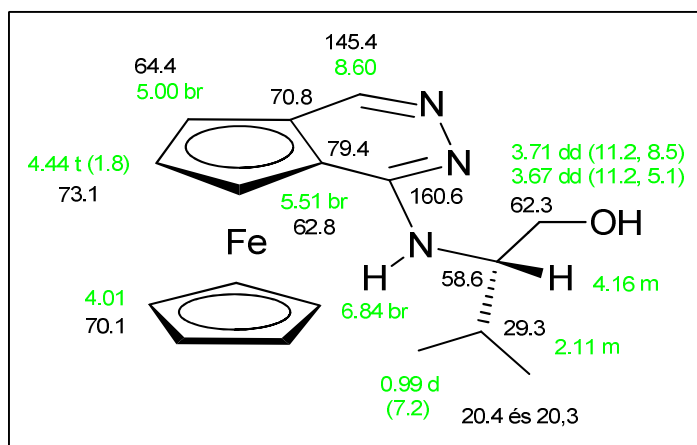
6.2.6. (S_P)-2-[[ferroceno[d]piridazin-3-il]aminoetán-1-ol ((S_P)-34a)

Termelés: 45 % – sötétbarna színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3251, 3080, 2870, 1627, 1535, 1348, 1033, 827, 608. $[\alpha]_D^{25}$: $-25,7^\circ$ (EtOH $c = 0,16$ g/100 mL). HRMS-ből kapott pontos tömeg: C₁₄H₁₁₆N₃O⁵⁶Fe [MH]⁺ számolt: 298,0643; mért: 298,0645. ¹H NMR: DMSO-*d*₆



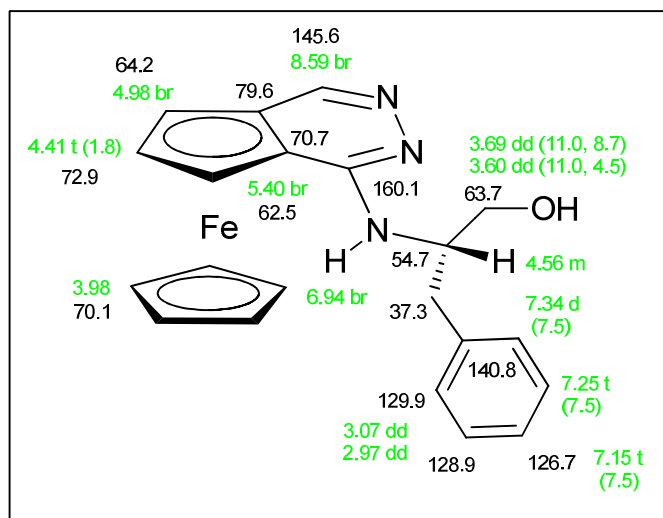
6.2.7. (S)-3-metil-2-[(S_P)-ferroceno[d]piridazin-3-il]aminobután-1-ol ((S_P)-34b)

Termelés: 16 % – sötétpiros színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3241, 2956, 2873, 1581, 1536, 1481, 1441, 1070, 825, 652. $[\alpha]_D^{25}$: $-34,1^\circ$ (EtOH $c = 0,23$ g/100 mL). HRMS-ből kapott pontos tömeg: C₁₄H₁₁₆N₃O⁵⁶Fe [MH]⁺ számolt: 340,1112; mért: 340,1117. ¹H NMR: DMSO-*d*₆



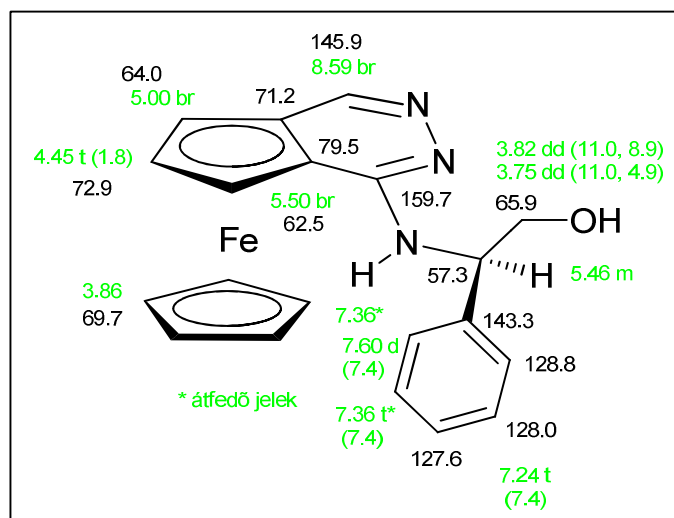
6.2.8. (S)-3-fenil-2-[(S_p)-ferroceno[d]piridazin-3-il]aminopropán-1-ol ((S_p)-34c)

Termelés: 48 % – téglá színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3208-2849, 1598, 1495, 1440, 1080, 1034, 827, 698. $[\alpha]_D^{25}$: -31,1° (EtOH c = 0,35 g/100 mL). HRMS-ből kapott pontos tömeg: C₁₄H₁₁N₃O⁵⁶Fe [MH]⁺ számolt: 388,1112; mért: 388,1114. ¹H NMR: DMSO-d₆



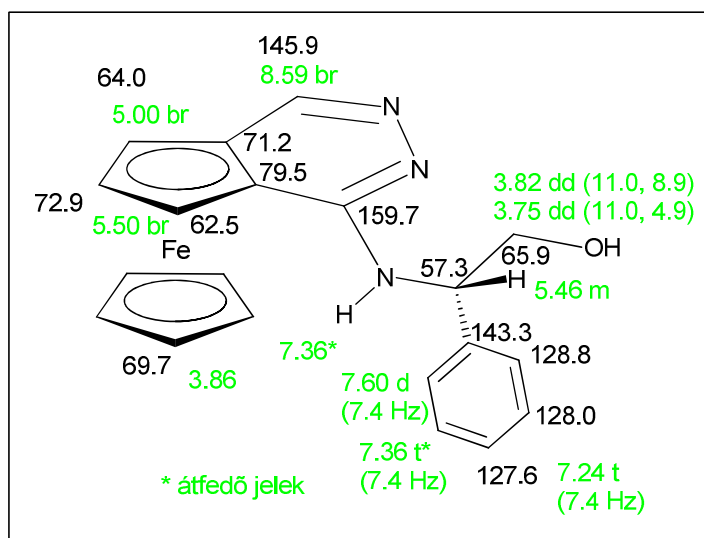
6.2.10. (R)-2-fenil-2-[(S_p)-ferroceno[d]piridazin-3-il]aminoetán-2-ol ((S_p)-34d)

Termelés: 57 % – sötétbarna színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3305-2854, 1534, 1492, 1447, 1045, 825, 699, 639. $[\alpha]_D^{25}$: -26,7° (EtOH c = 0,26 g/100 mL). HRMS-ből kapott pontos tömeg: C₂₀H₂₀N₃O⁵⁶Fe [MH]⁺ számolt: 374,0956; mért: 374,0957. ¹H NMR: DMSO-d₆



6.2.9. (S)-2-fenil-2-[(*S_p*)-ferroceno[d]piridazin-3-il]aminoetán-2-ol ((*S_p*)-34e)

Termelés: 39 % - piros sznű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3228, 3161, 3060, 3026, 2921, 2851, 1579, 1530, 1489, 1360, 1344, 1306, 1029, 827, 698. HRMS-ből kapott pontos tömeg: $C_{20}H_{20}N_3O$ ^{56}Fe $[MH]^+$ számolt: 374,0956; mért: 374,0955. $[\alpha]_D^{25}$: $-26,2^\circ$ (EtOH $c = 0,21$ g/100 mL). 1H NMR: DMSO- d_6

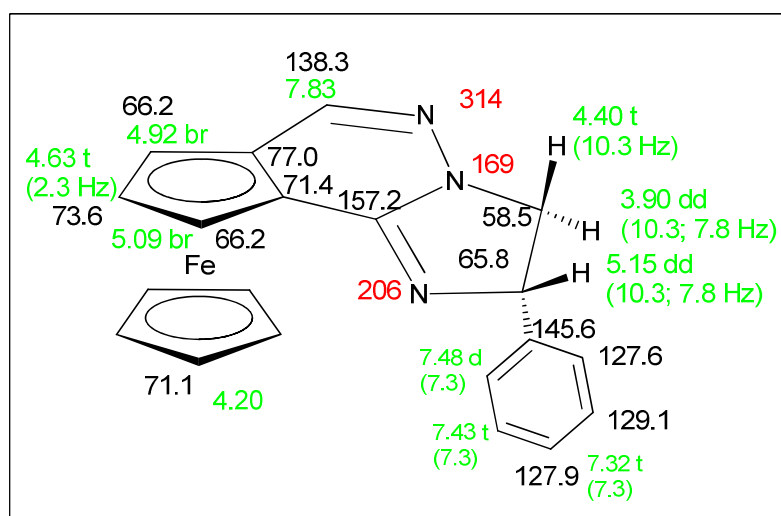


6.2.11. (1R,2S)-1-fenil-2-[(*S_p*)-ferroceno[d]piridazin-8-ilamino]propán-1-ol (*S_p*-35)

Termelés: 29% - rózsaszín kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3222, 3088, 3055, 2990, 2929, 1578, 1531, 1488, 1442, 1428, 1297, 1231, 1002, 824, 730. HRMS-ből kapott pontos tömeg: $C_{21}H_{22}N_3O$ ^{56}Fe $[MH]^+$ számolt: 388,1112; mért: 388,1118. $[\alpha]_D^{25}$: $-31,2^\circ$ (EtOH $c = 0,28$ g/100 mL). 1H NMR: DMSO- d_6

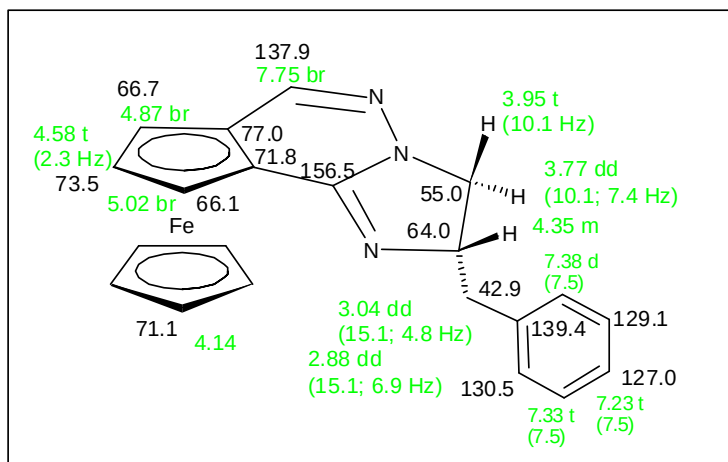
0,6 g aminoalkoholt feloldottam 8 ml absz. DCM-ban, majd Ar áram mellett hozzáadtam a trifenilfoszfánt (1,35 ekv.), majd jeges-vizes hűtés mellett a diizopropiletilamint (3,0 ekv.). Ezután 0 °C-on hozzácsepegtettem a széntetrabromid (1,2 ekv.) DCM-os oldatát, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 45 percet kevertettem. Ezek után a reakcióelegyet DCM-nal hígítottam és vízzel mostam (3x40 ml). A szerves fázist bepároltam, majd szilikagéllal töltött oszlopon tisztítottam DCM:MeOH 30:1 eluenst alkalmazva.

Termelés: 60 % – világosbarna színű kristályos anyag. IR: $\nu_{\max}$ = 3094, 2972, 2917, 2886, 1636, 1443, 1283, 1250, 1210, 1193, 1181, 1000, 858, 818, 758, 663, 662. ^1H NMR: DMSO- d_6



6.2.14. (*S_p*,2*S*)-2-benzil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*b*]ferroceno[*d*]piridazin ((*S_p*)-36b)

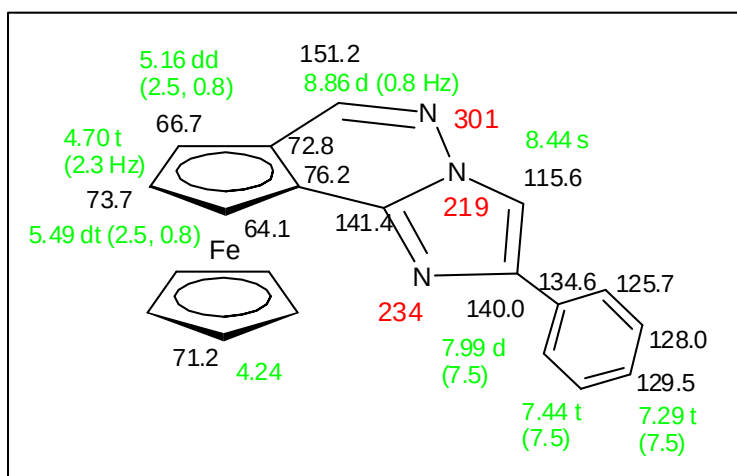
Termelés: 54 % – világosbarna színű kristályos anyag. 3070, 3063, 3022, 2916, 2871, 1641, 1440, 1408, 1273, 1166, 1002, 815, 766, 660. ¹H NMR: DMSO-*d*₆



6.2.15. Az (*S_p*)-2-fenil-2,3-imidazo[1,2-*b*]ferroceno[*d*]piridazin előállítása ((*S_p*)-37)

Az (*S_p*)-**36a** aminoalkohol 200 mg-ját (0,57 mmol) feloldottam 10 ml absz. THF-ben. Eután Ar áram mellett hozzáadtam 0,14 ml (0,87 mmol, 1,6 ekv.) tripropilfoszfánt, majd jeges-vizes hűtés mellett lassan hozzácepegtettem a diizopropil-azodikarboxilát THF-es oldatát. Ezek után hagytam a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 4 órán át Ar atmoszférában kevertettem. Ezután még hozzáadtam 1. ekv PPh₃-t és egy éjszakán át kevertettem. Másnap a reakcióelegyet bepároltam és szilikagéllel töltött oszlop segítségével oszlopkromatográfiásan tisztítottam DCM-t használva eluensnek.

Termelés: 17 % – világosbarna színű kristályos anyag. IR: ν_{max} = 3142, 3073, 3027, 2981, 2930, 1736, 1707, 1615, 1603, 1552, 1539, 1475, 1459, 1445, 1420, 1363, 1322, 1298, 1255, 1153, 1106, 1075, 1029, 818, 726, 696. ¹H NMR: DMSO-*d*₆



6.3. A racém 1-feniletanol kinetikus rezolválásának kísérlete

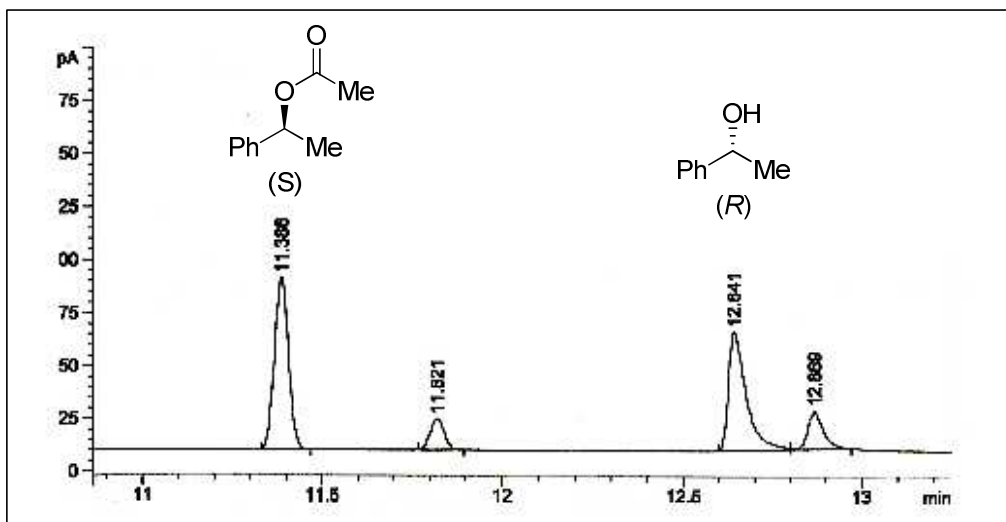
8,8 mg (0,025 mmol, 0,05 ekv.) (S_p)-**36e** katalizátort bemértem egy 4 ml-es üvegcsébe. Ezután Ar áram mellett következő sorrendben hozzámértem a 61 μ l (0,5 mmol) racém 1-feniletanolt, 52 μ l (0,37 mmol, 0,75 ekv.) NEt_3 -t, és az adott oldószer 1 ml-ét. Ezek után szeptummal ellátott kupakkal zártam le a reakcióelegyet. Az reakciókat 0 °C-os izopropanollal töltött kriosztátba tettem és a kívánt hőmérséklet elérése után hozzáadtam a 35,5 μ l (0,37 mmol, 0,75 ekv.) ecetsavanhidridet. A reakcióidő leteltével Hamilton fecskendővel 100 μ l mintát vettem és egy rövid szilikapadon áthúztam EtOAc:n-Hexán 1:3 oldószerkeleggyel, a katalizátor eltávolítása véget. A kapott oldatot gázkromatográfiásan vizsgáltam.

Ugyanezen körülmények között hajtottam végre és vizsgáltam a reakció hőmérsékletfüggését. Hasonlóan jártam el a bázisfüggés vizsgálatakor. A hozzáadott bázisok mennyiségét (0,75 ekv.) a 15. táblázat tartalmazza.

15. táblázat A bázisfüggés vizsgálatakor bemért bázisok mennyisége

Bázis	V / μ l	m / mg
2,6-lutidin	43,7	-
proton szivacs	-	80,4
Hünig-bázis	65	-
TMEDA	56	-
2-pikolin	37	-
N-metilmorfolin	86	-
2,6-ditercbutil-piridin	84	-

GC program: injektor: 250 °C, hőmérséklet program: felfűtés 80 °C $\rightarrow$ 160 °C 5°C/min.



37. ábra Egy reprezentatív példa az enantioszelektív kinetikus rezolválásra: *t*-amilalkohol esetében kapott kromatogram retenciós időikkel

6.4 Biológiai aktivitás kísérleti része

In vitro citotoxicitás és citosztatikus hatás meghatározása humán HepG2 és MCF-7 sejteken kolorimetriás tetrazólium (MTT) teszt alkalmazásával történt. A vegyületek *in vitro* citotoxikus és citosztatikus hatását a sejtek életképességének vizsgálatával, a tetrazólium (MTT) módszer (1, 2) segítségével *in vitro* határozták meg HepG2 és MCF-7 humán sejt kultúrákon. A 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid (MTT) sárga színű tetrazólium só, melyet az élő sejtek a mitokondriális dehidrogenáz enzim segítségével formázán származékká alakítanak át. Ez az átalakítás csak az élő sejtek megy végbe, ezért a módszer alkalmas vegyületek *in vitro* citotoxikus és citosztatikus hatásának vizsgálatára.

A humán, máj eredetű hepatoma HepG2 sejteket [3, 4, (ATCC HB-8065)] 150 ml-es szövettenyésztő flakóban tenyésztették RPMI-1640 teljes médiumban, 37 °C-on, 5 % CO₂ atmoszférában. A humán emlő adenocarcinoma MCF-7 sejteket (5, ATCC HTB-22) DMEM teljes médiumban tenyésztették.

A citosztatikus hatás vizsgálatokhoz a sejteket 96 lyukú letapadó szövettenyésztő lemezre osztották; 100 µl RPMI-1640 vagy DMEM teljes médiumban (5×10^3 sejt/lyuk/100 µl médium). Következő nap a negatív kontrollként használt sejtekre 150 µl szérumban tartó médiumot, míg a kezelt sejtekre 50 µl szérumban tartó médiumot és 100 µl szérumban tartó médiumban oldott különböző koncentrációjú hatóanyagot raktak. A kezeléseket a vegyületekre nézve $c = 10^{-4}$ - $2,5 \times 10^{-2}$ µmol/l koncentrációtartományban végezték el.

Három órás vagy egyéjszakás inkubálást követően a sejteket 135-135 µl szérumban tartó médiummal mosták 3-szor, majd lyukanként ugyanennyi szérumban tartó médiumot kaptak. Négy nap inkubálást követően 45 µl MTT-oldatot ($c = 2$ mg/ml) adtak a sejtekhez lyukanként, majd 3 órás inkubálás után oldották ki a lila kristályokat 100 µl DMSO-ban.

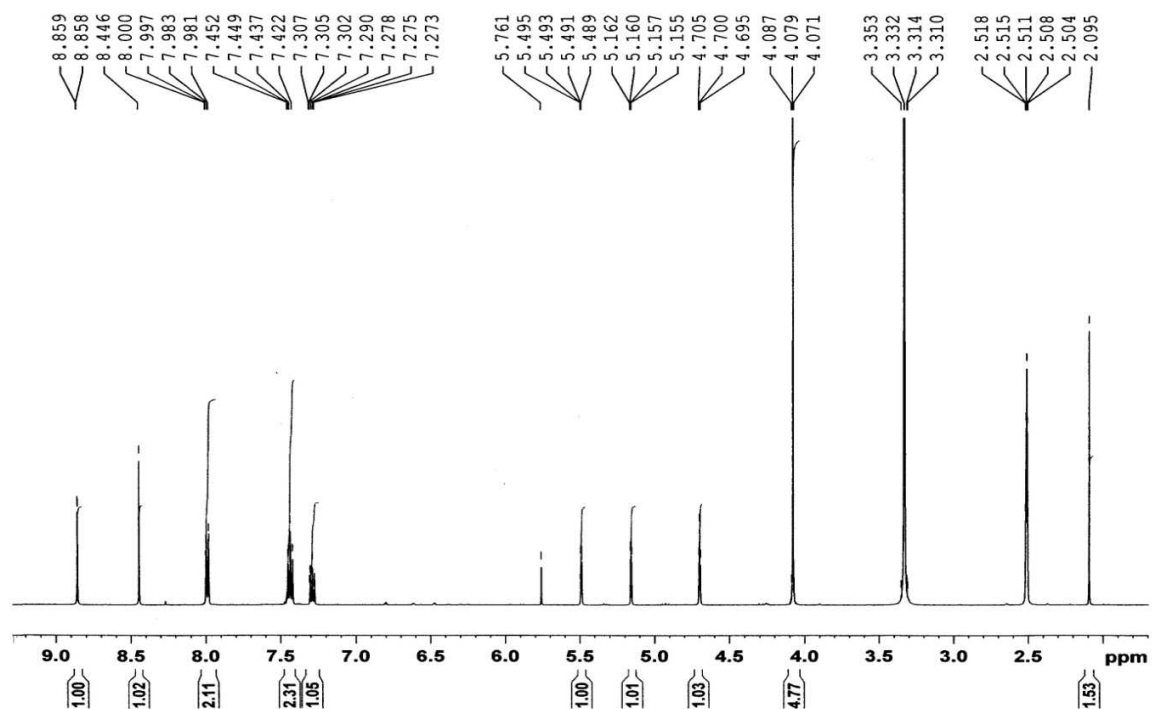
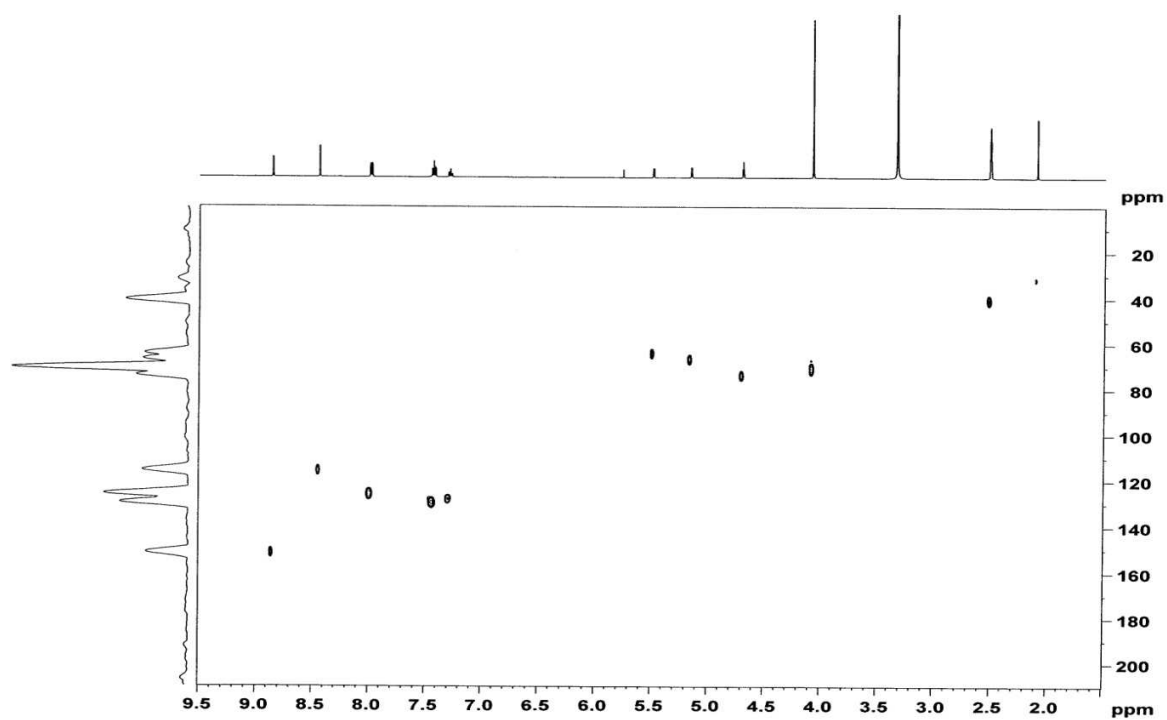
A minták optikai denzitását $\lambda = 540$ nm és 620 nm-en ELISA Reader (Labsystems, Finnország) segítségével mérték. A két hullámhosszon mért abszorbancia értékek különbségét átlagolták (A). A citosztatikus hatás százalékát a következő képlet alapján határozzák meg, ahol A a 4 párhuzamos lyukban mért abszorbancia átlaga:

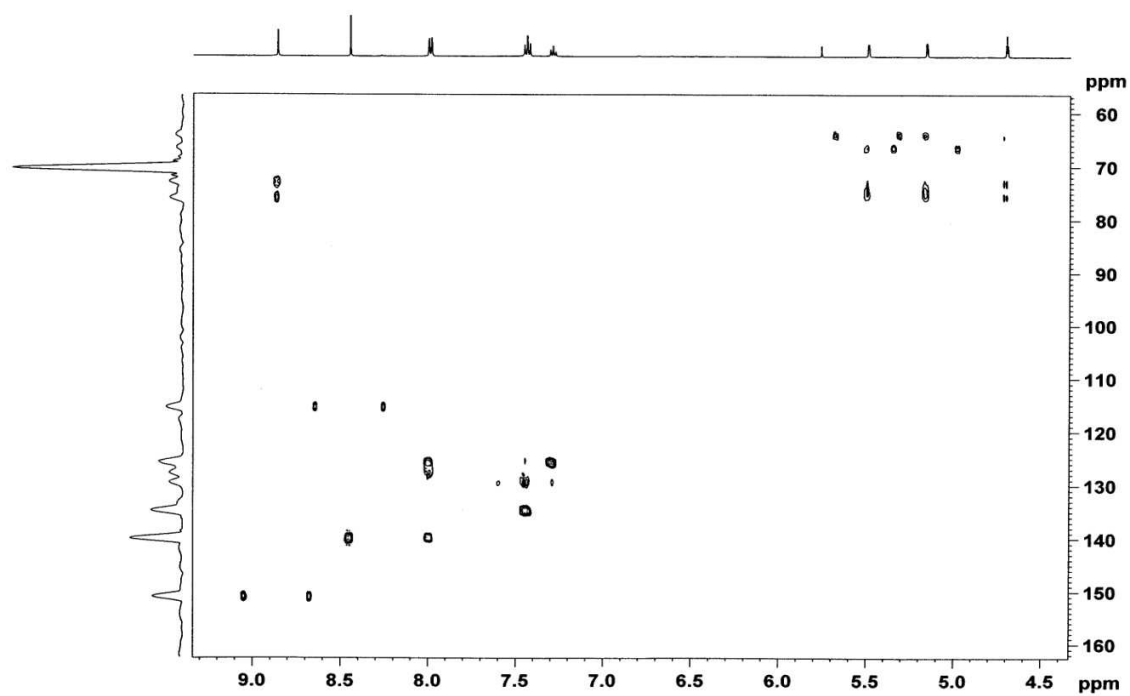
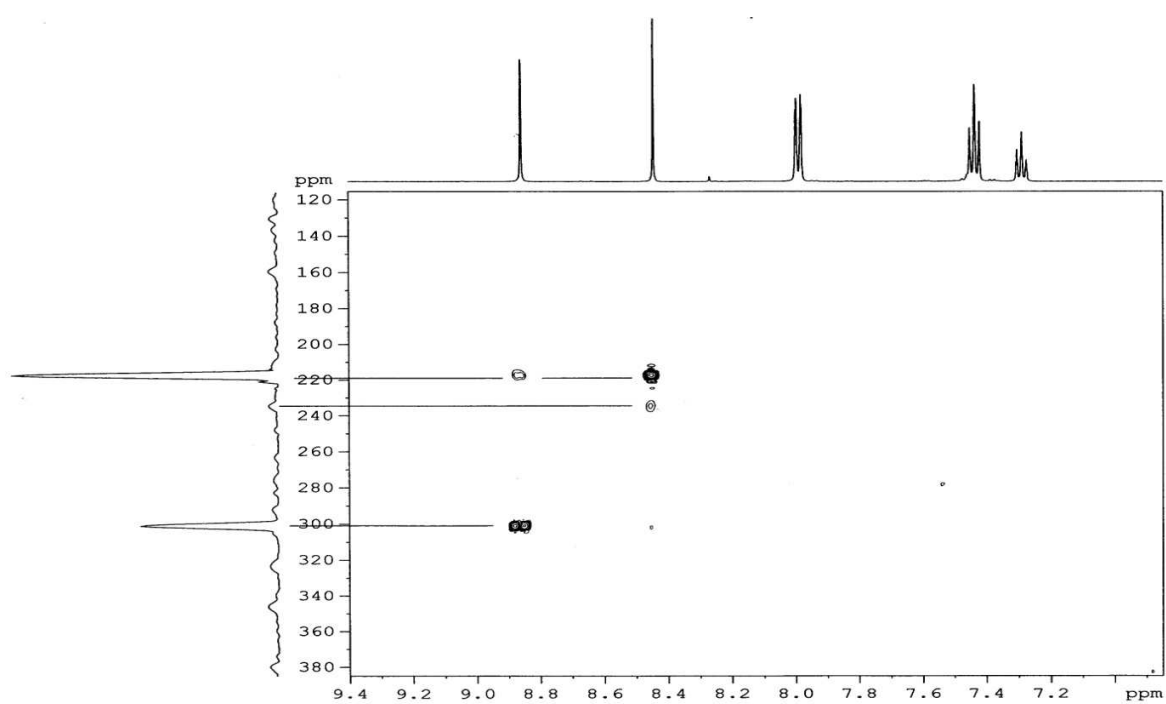
$$\text{Citosztázis (\%)} = (1 - A_{\text{kezelt}} / A_{\text{kontroll}}) \times 100,$$

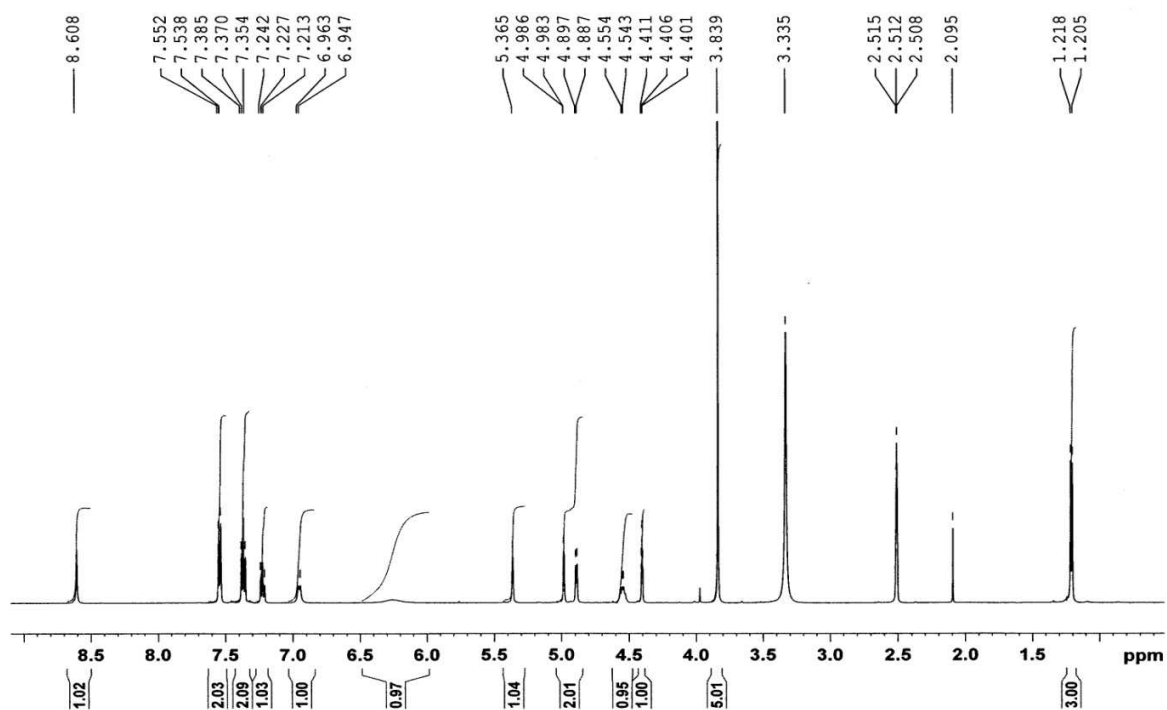
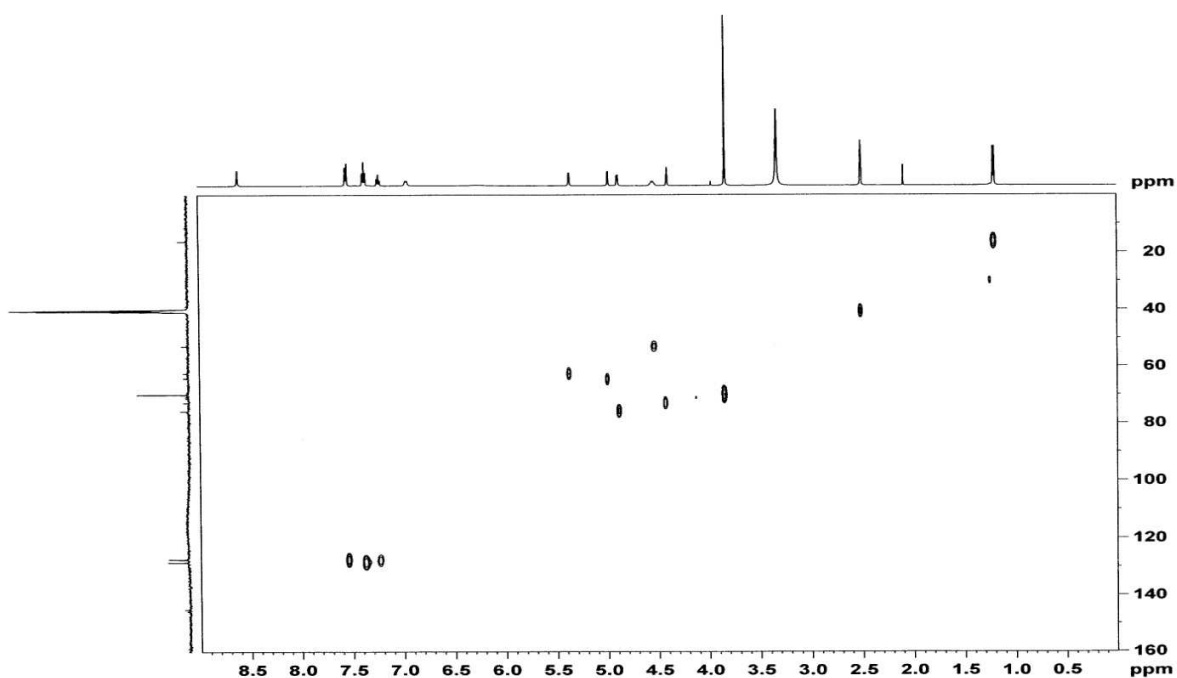
ahol A_{kezelt} a kezelt sejtek, míg A_{kontroll} a negatív kontroll sejtek esetében mért abszorbanciát jelenti.

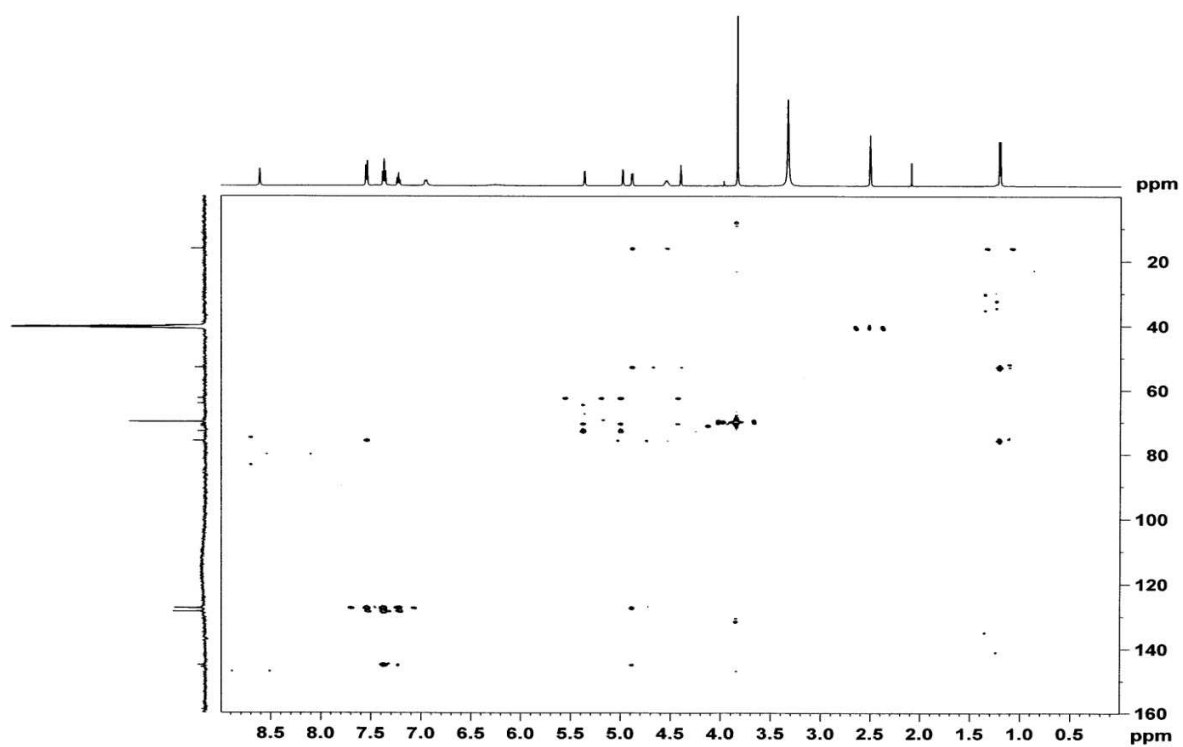
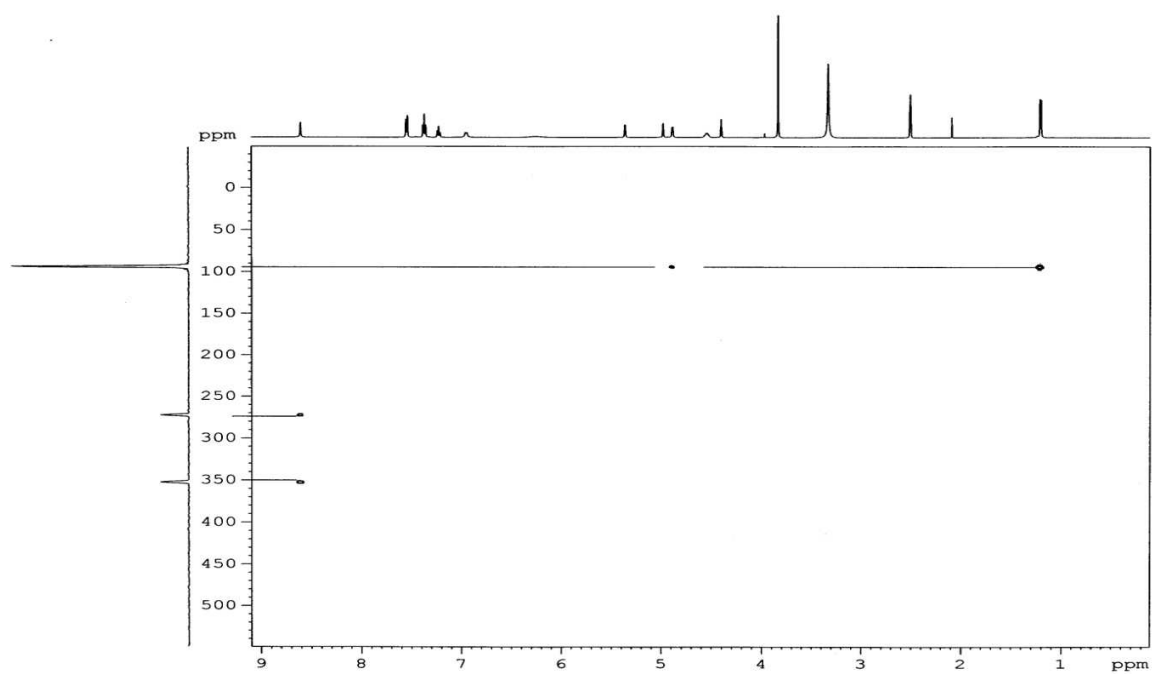
A citosztázis mértékét (%) a koncentráció függvényében ábrázolják és a kapott görbék segítségével meghatározzák az IC₅₀ értékeket (Microcal Origin). Az IC₅₀ értékek azt a koncentrációértéket jelentik, amely a sejtek 50%-ának osztódását gátolják.

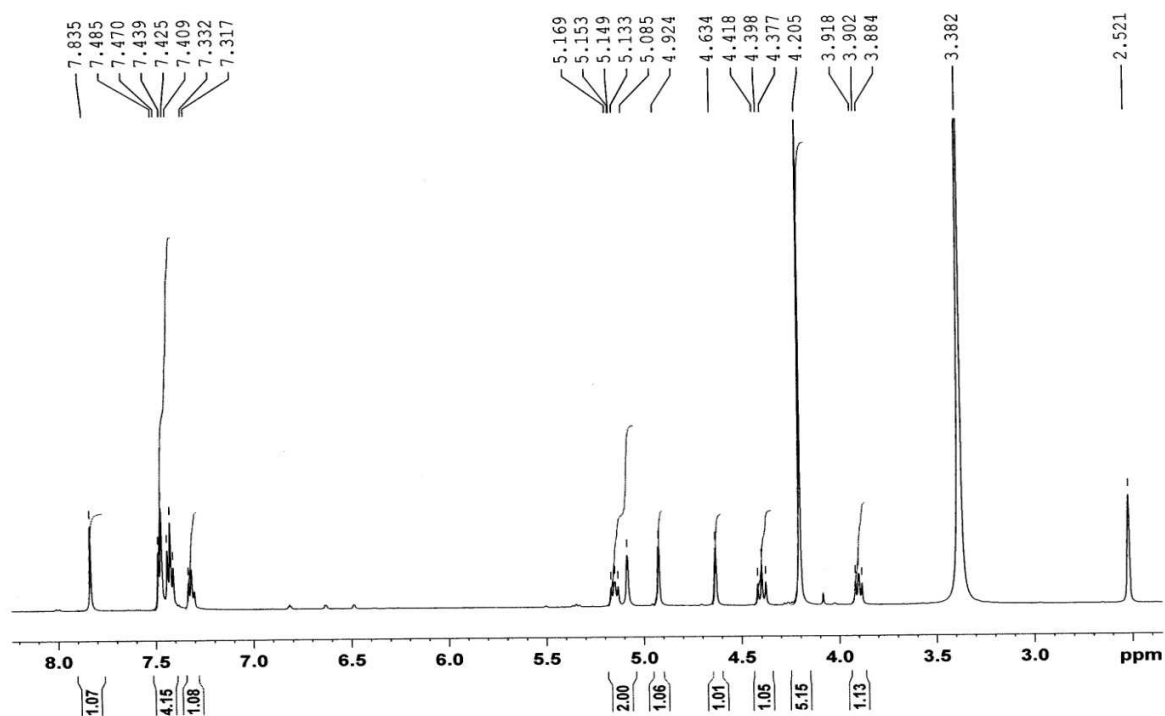
6.5. Reprezentatív egy és két dimenziós NMR spektrumok

1. spektrum (Sp)-37 ^1H -NMR spektruma2. spektrum (Sp)-37 ^1H - ^{13}C HSQC spektruma

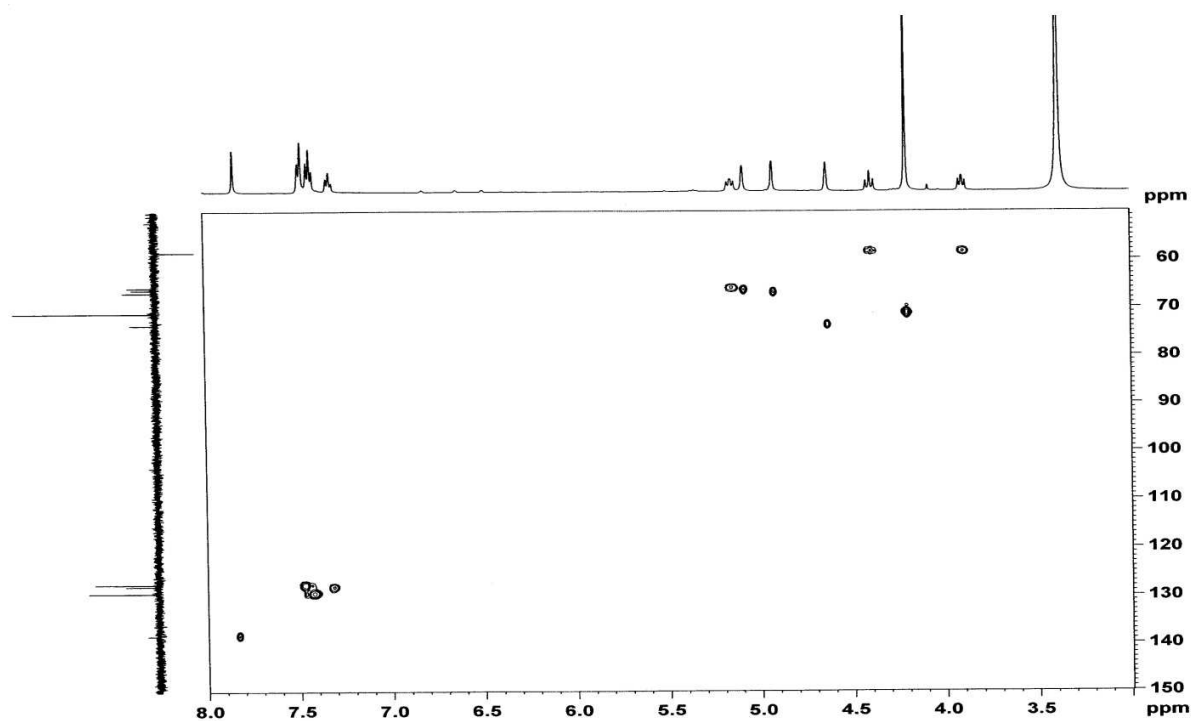
3. spektrum (S_p)-37 ^1H - ^{13}C HMBC spektruma4. spektrum (S_p)-37 ^1H - ^{15}N HMBC spektruma

5. spektrum (S_p)-35 ¹H-NMR spektruma6. spektrum (S_p)-35 ¹H-¹³C HSQC spektruma

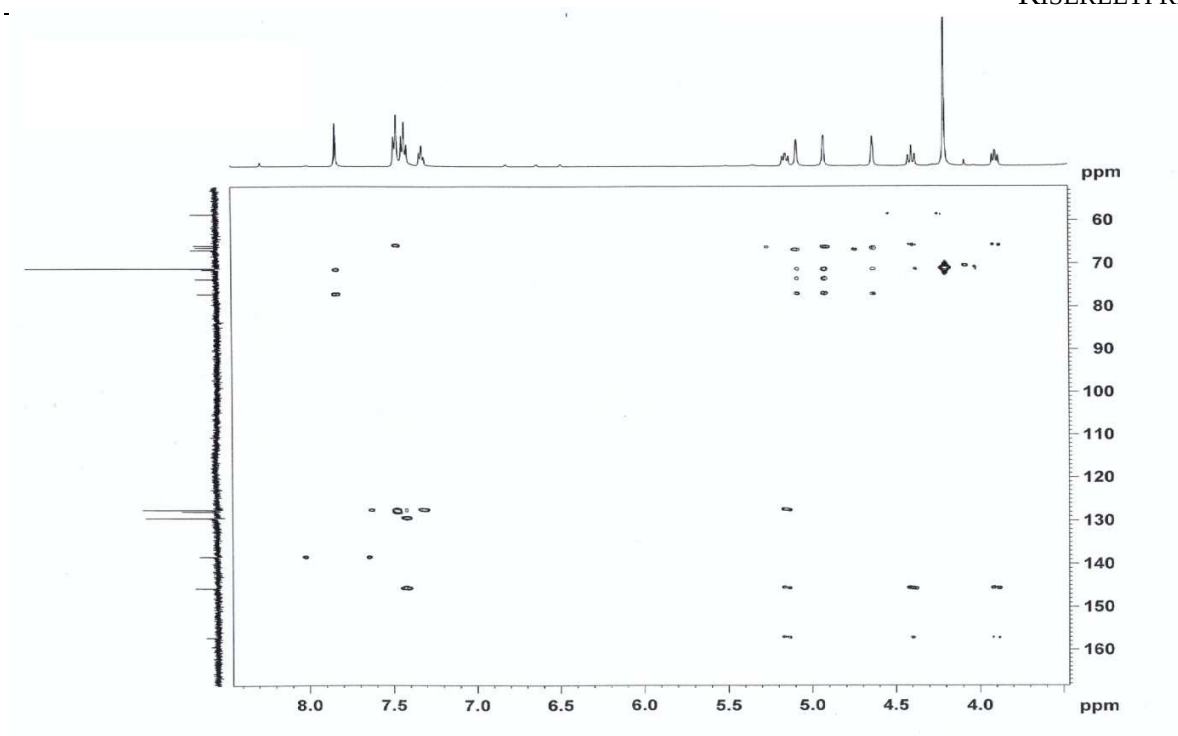
7. spektrum (S_p)-35 ^1H - ^{13}C HMBC spektruma8. spektrum (S_p)-35 ^1H - ^{15}N HMBC spektruma



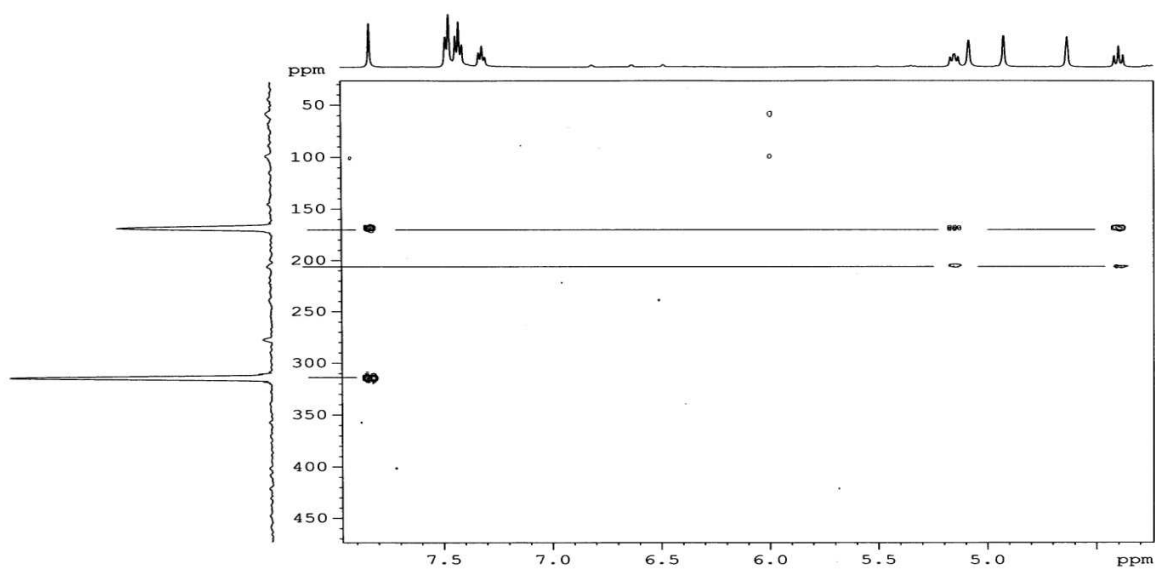
9. spektrum (S_p)-34e ¹H-NMR spektruma



10. spektrum (S_p)-34e ¹H-¹³C HSQC spektruma



11. spektrum (S_p)-34e ^1H - ^{13}C HMBC spektruma



12. spektrum (S_p)-34e ^1H - ^{13}N HMBC spektruma

7. Irodalomjegyzék

-
- ¹ France, S.; Guerin, D. J.; Miller S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.
- ² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- ³ Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001.
- ⁴ Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330.
- ⁵ (a) Li, X.; Liu, P.; Houk, K. N.; Birman V. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13836-13837. (b) Liu, P.; Yang, X.; Birman V. B.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3288-3291. (c) Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Celebi-Ölcüm, N.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.
- ⁶ Ruble, J. C.; Fu, C. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230-7231.
- ⁷ Schlögl, K. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 39-93.
- ⁸ Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595.
- ⁹ Ruble, J. C.; Fu, C. G.; Latham, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493.
- ¹⁰ Ruble, J. C.; Tweddel, J.; Fu, C. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794-2795.
- ¹¹ Tao, B.; Hoic, D. A.; Ruble, J. C.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091-5092.
- ¹² Bellemin-Laponnaz, S.; Tweddel, J.; Ruble, J. C.; Breitling F. M.; Fu, C. G. *Chem. Commun.* **2000**, 1009-1010.
- ¹³ Liang, J.; J Ruble, J. C.; Fu, C. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154-3155.
- ¹⁴ Mermerian, A. H.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4050-4051.
- ¹⁵ Wiskur, S. L.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176-6177.
- ¹⁶ Hu, B.; Meng, M.; Wang, Z.; Du, W.; Fossey, J. S.; Hu, X.; Deng, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17041-17044.
- ¹⁷ (a) Wei, Y.; Held, I.; Zipse, H.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4223-4230. (b) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1121-1239.
- ¹⁸ (a) Yamada S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2903-2912. (b) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303-1324.
- ¹⁹ Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Lohse, A. G.; Antoline, J. E.; Hsung, R. P. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 387-392.
- ²⁰ Ahn, K. H.; Cho, C.-W.; Beak, H.-H.; Park, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4937-4943.
- ²¹ Gyömöre, A.; Csámpai, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1626-1631.
- ²² Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.
- ²³ Galow, T. H.; Rodrigo, J.; Cleary, K.; Cooke, G.; Rotello, V. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3745-3746.
- ²⁴ (a) El-Kashef, H.; Farghaly, A. A. H.; Floriani, S.; Haider, N. *ARKIVOC* **2003**, *xiv*, 198-209. (b) Larrivé-Aboussafy, C.; Jones, B. P.; Price, K. E.; Hardink, M. A.; McLaughlin, R. W.; Lillie, B. M.; Hawkins, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 324-327.
- ²⁵ (a) Napoletano, M.; Norcini, G.; Pellacini, F.; Marchini, F.; Morazzoni, G.; Fattori, R.; Ferlenga, P.; Pradella, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 5-8. (b) Carling, R. W.; Moore K. W.; Street, L. J.; Wild, D.; Isted, C.; Leeson, P. D.; Thomas, S.; O'Connor, D.; McKernan, R. M.; Quirk, K.; Cook, S. M.; Atack, J. R.; Wafford, K. A.; Thompson, S. A.; Dawson, G. R.; Ferris, P.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1807-1822.

- ²⁶ (a) Beaulieu, F.; Beauregard, L. P.; Courchesne, G.; Couturier, M.; LaFlamme, F.; L'Heureux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050-5053. (b) L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401-3411.
- ²⁷ Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- ²⁸ Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264-1267.
- ²⁹ Koley, M.; Schnürich, M.; Mihovilovic, M. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4169-4178.
- ³⁰ Toussaint, D.; Suffert, J.; Wermuth, C. G. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1273-1286.
- ³¹ (a) Szabó, K. J.; Császár, J.; Toró, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4485-4496.
- ³² Ghattas, A. B. A. G.; El-Khrisy, E. E. A.; Lawesson, S. O. *Sulfur Lett.* **1982**, *1*, 69-78.
- ³³ Grasso, S.; De Sarro, A.; De Sarro, A.; Micale, N.; Zappalá, M.; Puja, G.; Baraldi, M.; Micheli, C. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2851-2859.
- ³⁴ (a) Lehnhoff, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1995**, *40*, 801-808. (b) Issac, Y. A.; El-Karim, E. G.; Donia, S. G.; Behalow, M. S. *Sulfur Lett.* **2002**, *25*, 183-190.
- ³⁵ Kunick, C.; Link, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 803-805.
- ³⁶ (a) Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Freidinger, R. M.; Chang, R. S.; Lotti, V. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 264-268. (b) Foloppe, M. P.; Rault, I.; Rault, S.; Robba, M. *Heterocycles* **1993**, *36*, 63-69. (c) Puodziunatié, B.; Kosychova, L.; Janciené, R.; Stumbreviciuté, Z. *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1275-1281. (d) Delcros, J. G.; Tomasi, S.; Duhieu, S.; Foucault, M.; Martin, B.; Le Roch, M.; Eifler-Lima, V.; Renault, J.; Uriac, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 232-245.
- ³⁷ Marchand-Brynaert, J.; Moya-Portuguez, M.; Huber, I.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 818-819.
- ³⁹ (a) Cheng, D.; Croft, L.; Abdi, M.; Lightfoot, A.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5175-5178.
- ⁴⁰ Font, D.; Linden, A.; Heras, M.; Villalgordo J. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1433-1443.
- ⁴¹ Bepary, S.; Youn, I. K.; Lim, H.-J.; Lee, G. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2542-2548. (b) Kumar, R.; Namboothiri, I. N. N.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4016-4019.
- ⁴² (a) Birman, V. B.; Uffman, E. W.; Jiang, H.; Li, X.; Kilbane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226-12227. (b) Birman, V. B.; Li, X.; Jiang, H.; Uffman, E. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285-294.
- ⁴³ Staveren, D. R.; Metzler-Nolte N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931-5985.
- ⁴⁴ Top, S.; Dauer, B.; Vaissermann, J.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 355-361.
- ⁴⁵ (a) Brocard, J.; Lebibi, J.; Maciejewski, L. *PCT Int. Appl.* **1996**, WO 9635698 A1 19961114 (b) Biot, C.; Dive, D. *Actual. Chim.* **2011**, 353-354, 93-96.
- ⁴⁶ Karolyi, B. I.; Bosze, Sz.; Orban, E.; Sohar, P.; Drahos, L.; Gal, E.; Csampai, A. *Molecules* **2012**, *17*, 2316-2329.
- ⁴⁷ Gaussian 03, Revision B.05, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J.A. Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J.M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y., Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.;

Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.