

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Fehér Csaba

Veszprém

2017

PANNON EGYETEM



Heterociklusos ferrocénszarmazékok előállítása és vizsgálata

DOI:10.18136/PE.2017.661

Készítette:

Fehér Csaba

okleveles vegyészmérnök

Témavezető:

Skodáné Dr. Földes Rita

egyetemi tanár

Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola

Kémia Intézet

Szerves Kémia Intézeti Tanszék

Veszprém

2017

HETEROCIKLUSOS FERROCÉNSZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében
a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi
Doktori Iskolájához tartozóan.

Írta:

Fehér Csaba

Témavezető: Skodáné Dr. Földes Rita

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton%-ot ért el,

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján%-ot ért el.

Veszprém,

.....
Bíráló Bizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

.....
Az EDHT elnöke

Köszönetnyilvánítás

Legnagyobb hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek, Skodáné dr. Földes Ritának. Tanácsaival, iránymutatásaival és támogatásával nagyban segítette a munkámat.

Szeretném megköszönni Kuik Árpádnak, akinek invitálására kezdtem el pályámat a Szerves Kémia Tanszéken és aki sok segítséget nyújtott számomra a kezdeti munkám során.

Az analitikai mérésekért, illetve a mérések értékelésében nyújtott segítségért köszönöm segítségét dr. Kollár Lászlónak, dr. Márk Lászlónak, dr. Johan Wouters, dr. Gömöry Ágnesnek, dr. Nagy Líviának, dr. Ivan Habusnak valamint az Általános és Szervetlen Kémia Tanszéknek. Az kvantumkémiai mérésekért köszönet illeti dr. Lendvai Györgyöt, valamint Papp Mátét.

Köszönöm Esztinek a laborban együtt eltöltött hosszú időt, ami emlékezetessé és vidámmá tette az olykor komor és stresszes munkák hangulatát. Továbbá köszönöm még a konferenciák felejthetetlen élményeit is.

Köszönöm a Szerves Kémia Tanszék egykori és jelenlegi munkatársainak és hallgatóinak a munkám során nyújtott támogatásokért, tanácsokért.

Nagy hálával tartozom Jenninek, akivel hosszú évek óta reggelente a buszon mindent megbeszélhettünk, támogattuk és inspiráltuk egymást.

Ugyanilyen nagy hálával tartozom Krissznek, Ferinek, Barbinak és Manónak akikkel rengeteg pizzát megettünk már és még meg is fogunk, valamint Cilának akinél mindig megállhattam egy ital mellett beszélgetni.

Köszönöm továbbá a TANKCSAPDA és a HétköznaPI CSAlódások együtteseknek, akiknek muzsikája inspiráló és vidám hangulatot teremtett a labor monoton zajai mellett.

Végül köszönöm családomnak, akik egész életem során támogattak és mellettem voltak.

Tartalomjegyzék

Tartalmi összefoglaló	1
Abstract	2
Zusammenfassung.....	3
Rövidítésjegyzék.....	4
Bevezető.....	5
1. Irodalmi összefoglaló.....	6
1.1. A ferrocén.....	7
1.2. Ferrocén szenzorok	8
1.3. Palládiumkatalizált reakciók	11
1.3.1. Palládiumkatalizált kapcsolási reakciók	11
1.3.2. Palládiumkatalizált karbonilezési reakciók.....	13
1.3.3. Palládiumkatalizált aminokarbonilezési reakció.....	14
1.3.4. Palládiumkatalizált karbonilatív Sonogashira kapcsolási reakció	17
1.4. Jódferrocén karbonilezési reakciói.....	19
1.5. Heterociklusos vegyületek előállítása alkinil-ke-tonokból	21
1.6. Ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek előállítása és jelentősége	23
1.7. Karbamidszármazékok jelentősége és szintézise	27
2. Az eredmények bemutatása és értékelése	32
2.1. Jódferrocén aminokarbonilezése 2-aminopirimidinek jelenlétében.....	33
2.2. Oldalláncban heterociklust tartalmazó ferrocénszármazékok szintézise alkinil-ke-tonokból	41
2.2.1. Jódferrocén karbonilatív Sonogashira kapcsolási reakciója	41
2.2.2. Ferrocént tartalmazó pirazolszármazékok előállítása	46
2.2.3. Ferrocént tartalmazó pirimidinszármazékok előállítása	52
2.3. 2-Ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékok előállítása és tulajdonságai	56
2.3.1. Szintézis	56
2.3.2. A 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékok szerkezetének meghatározása. 60	
2.3.3. 2-Ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékok gazda-vendég kölcsönhatásainak vizsgálata	66

3. Kísérleti rész.....	73
3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok minősége és műszeres analitikai vizsgálati módszerek.....	73
3.2. A kísérletek kivitelezése	75
3.2.1. Jódferrocén előállítása.....	75
3.2.2. 2-Amino-4-hidroxipirimidinek előállítása	76
3.2.3. 2-Amino-4-klórpirimidinek előállítása	77
3.2.4. Jódferrocén aminokarbonilezése 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin jelenlétében.....	78
3.2.5. Jódferrocén aminokarbonilezése 4-alkil-2-amino-6-klórpirimidinek jelenlétében	80
3.2.6. Karbonilatív Sonogashira reakciók.....	83
3.2.7. Alkinil-ke-tonok gyűrűzá-rási reakciója metil-hidrazinnal	87
3.2.8. Alkinil-ke-tonok gyűrűzá-rási reakciója fenil-hidrazinnal	90
3.2.9. Alkinil-ke-tonok gyűrűzá-rási reakciója guanidínium sókkal	91
3.2.10. Alkinil-ke-tonok gyűrűzá-rási reakciója argininnel.....	94
3.2.11. Karbamidok előállítása	96
Összefoglalás.....	108
Irodalomjegyzék.....	110
Új tudományos eredmények.....	116
New scientific results	121
A disszertáció alapját képező közlemények előadások/posztterek	126

Tartalmi összefoglaló

Heterociklusos ferrocénszármazékok előállítása és vizsgálata

Készítette Fehér Csaba

A PhD munka célja olyan ferrocénvegyületek előállítása volt, melyeket szenzorok építőelemeként lehet alkalmazni. Ferrocénszármazékokat már eddig is eredményesen használtak ilyen célra: egyes ferrocénamidok DNS bioszenzorként, vagy az avidin szenzoraként működhetnek, a ferrocén karbamidszármazékai egyszerű anionok valamint királis karboxilátionok detektálására, heterociklusos vegyületei Cu^{2+} és Hg^{2+} ionok kimutatására alkalmasak.

A munka lényeges részét képezte annak felderítése, hogy milyen lehetőség van palládiumkatalizált reakciók alkalmazására a szintézisek egyes lépéseiben. A szerző vizsgálta jódferrocén 2-aminopirimidin nukleofil reagensekkel lejátszódó palládiumkatalizált karbonilezési reakcióját. Megállapította, hogy 2-amino-4-hidroxipirimidin reakciópartner esetében a főtermék nem amid, hanem észterszármazék volt. 2-Amino-4-klór-származékok jelenlétében több egymást követő aminokarbonilezési lépés játszódott le.

Jódferrocén és fenilacetilén reakciópartnerek segítségével a szerző meghatározta a palládiumkatalizált karbonilatív Sonogashira reakció optimális körülményeit. E két reagens jelenlétében egy hordozóhoz rögzített katalizátor alkalmasságát is vizsgálta és megállapította, hogy az rézkatalizátor távollétében is magas TON érték mellett vezet a kívánt termékhez.

A kapott alkinil-kezonokból kiindulva metil- vagy fenil-hidrazinnal lejátszódó reakcióban pirazol-, guanidinek jelenlétében pedig pirimidinszármazékokhoz jutott. A ferrocén hasonló vegyületei bizonyítottan rendelkeznek antibakteriális, tumorelles, tüdőrák ellenes, leishmániázis ellenes, amőbaellenes, antioxidáns hatásokkal.

Pirimidinek és izocianátok segítségével új 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékokat állított elő. Spektroszkópiai módszerekkel igazolta, hogy a termékek oldatban két tautomer elegyeként vannak jelen. Vizsgálta egy új vegyület és 2,6-diaminopiridin gazda-vendég kölcsönhatásait ciklikus voltammetria és $^1\text{H-NMR}$ segítségével.

Abstract

Preparation and examination of heterocyclic ferrocene derivatives

by Csaba Fehér

The aim of the PhD work was the synthesis of ferrocene derivatives which can be applied as building blocks of sensors. Substituted ferrocenes have efficiently been used for such purposes: ferrocene amides served as DNA or avidin sensors, ferrocene-urea derivatives were designed as receptors for simple anions and chiral carboxylate ions, Cu^{2+} and Hg^{2+} ions could be detected by ferrocenes with heterocyclic side chains.

An important part of the work was to explore the possibility of using palladium catalyzed reactions in some steps of the syntheses. First, palladium catalyzed carbonylation of iodoferrocene with 2-aminopyrimidine derivatives as nucleophilic reagents was examined. In case of 2-amino-4-hydroxypyrimidine, the main product was not the amide but an ester derivative. In the presence of 2-amino-4-chloro derivatives, several successive aminocarbonylation steps have taken place.

Optimum conditions for the palladium-catalyzed carbonylative Sonogashira reaction were determined in the reaction of iodoferrocene with phenylacetylene. Beside homogeneous conditions, the possibility of the use of a supported catalyst was also investigated. It was found that in the latter case, a high TON value could be achieved even in the absence of a copper catalyst.

Ferrocenylpyrazoles were obtained in the reaction of the alkynyl-ketones with methyl- or phenylhydrazine, while pyrimidine derivatives were synthesized in the presence of guanidines. Similar ferrocene derivatives have already been proved to possess antibacterial, antitumor, anticancer, antileishmanian or antioxidant effects.

New 2-ureido-4-ferrocenylpyrimidine derivatives were produced starting from ferrocenyl pyrimidines and isocyanates. In solution, the presence of two tautomers was verified by spectroscopic methods. Host-guest interactions between one of the new compounds and 2,6-diaminopyridine were examined using cyclic voltammetry and $^1\text{H-NMR}$.

Zusammenfassung

Die Herstellung und Untersuchung der heterocyclischen Ferrocenderivaten

Von Csaba Fehér

Das Ziel der PhD-Arbeit war, Ferrocenverbindungen zu herstellen, die als Teile von Sensoren benutzt werden können. Ferrocenderivate waren bisher erfolgreich verwendet, insbesondere zu den folgenden: manche Ferrocenamide zur Sensoren der DNS oder des Avidins, Harnstoffderivate des Ferrocens zur Detektierung von einfachen Anionen und kiralen Carboxylatanionen, heterocyclische Verbindungen des Ferrocens zum Nachweis von Cu^{2+} und Hg^{2+} Ionen.

Wesentlicher Teil der Arbeit war zu erkunden, was für Möglichkeiten man hat, in einigen Schritten der Synthesen palladiumkatalisierte Reaktionen zu benutzen. Zuerst war die palladiumkatalisierte Carbonylierung des Jodferrocens mit nukleophilen 2-Aminopyrimidin Derivaten erforscht. Falls der Reaktionspartner 2-Amino-4-hydroxypyrimidin war, war das Hauptprodukt kein Amid-, sondern ein Esterderivat. Mehrfache aufeinanderfolgende Aminocarbonylierungen spielten sich in der Anwesenheit von 2-Amino-4-chlor-Derivaten ab.

Die optimalen Verhältnisse der palladiumkatalisierten carbonylierende Sonogashira-Kupplung wurden anhand Jodferrocen und Phenylacetylene Reaktionspartners definiert. In der Anwesenheit dieser zwei Reagenten wurde die Anstelligkeit eines heterogenisiertes Katalysators erforscht. Dieser Katalysator führt zum gewünschten Produkt mit hohen TON Wert in der Abwesenheit des Kupferkatalysators.

Wenn man von den erhaltenen Ketonen ausgeht, bekommt man Pyrazolderivate in Reaktionen mit Methyl- oder Phenylhydrazine und Pyrimidinderivate mit Guanidin. Ähnliche Verbindungen des Ferrocens verfügen erwiesenermaßen über antibakterielle, antitumor, antileischmania, antiamöbische, antioxidante Wirkung.

Mit der Hilfe der Pyrimidinen und Isocyanaten wurden neue 2-Ureido-4-ferrocenylpyrimidin Derivate hergestellt. Es wurde mit Spektroskopie bestätigt, dass die Produkte in der Lösung als Gemisch von zwei Tautomere dabei sind. Die „Host-Guest“ Wechselwirkung einer neuen Verbindung und 2,6-Diaminopyridin wurde mit cyclischer Voltametrie und $^1\text{H-NMR}$ analysiert.

Rövidítésjegyzék

BMIM	1-butil-3-metilimidazólium
CV	ciklikus voltammetria
DAP	2,6-diaminopiridin
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DKM	diklórmetán
Fc	ferrocenil
HIV-1	emberi immunhiány-előidéző vírus 1-es típusa
LSV	lineáris söprésű voltammetria
MCM-41	mezopórusos szerkezetű szilikagél hordozó
MOF	fémorganikus vázszerkezetű hordozó (metal organic frameworks)
NOESY	nuclear Overhauser spectroscopy
PEG	polietilén-glikol
SILP	rögzített ionfolyadék fázis (supported ionic liquid phase)
TBA	tetrabutil-ammónium
TON	katalitikus ciklusok száma

Bevezető

Kutatásaim során olyan ferrocénszármazékok előállítását tűztem ki célul, melyek ciklopentadién gyűrűjéhez valamilyen heterociklus kapcsolódik. Az irodalmi adatok szerint hasonló vegyületeknek kedvező biológiai hatása lehet. Ilyen például az antibakteriális, tumorellenes, tüdőrák ellenes, leishmániázis ellenes, amőbaellenes vagy antioxidáns hatás. Egyes származékok hidrogénkötések kialakítására képes H-donor és H-akceptor csoportokkal rendelkezhetnek, így alkalmasak „gazda-vendég” kapcsolatok kialakítására. A ferrocén elektrokémiai tulajdonságait figyelembe véve az ilyen vegyületek molekula-, anion-, kation-, esetleg DNS szenzorok építőelemeiként szolgálhatnak.

Az új származékok szintézisét elsősorban homogén katalitikus reakciók segítségével kívántam megvalósítani. Elsőként a heterociklusos vegyület és a ferrocénváz összekapcsolását a jódferrrocén és 2-aminopirimidin-származékok aminokarbonilezési reakciójában próbáltam megoldani. További lehetőségként egy kétlépéses reakcióút kivitelezhetőségét tanulmányoztam, melynek során a céltermékek előállítását a jódferrrocén karbonilatív Sonogashira kapcsolásával nyert alkinil-kezonok gyűrűzárási reakcióival terveztem. A Sonogashira reakcióban az optimális körülmények meghatározása volt a célom, majd ezt követően vizsgálni kívántam különféle acetilénszármazékok reakcióit. Az alkinil-kezonok gyűrűzárását helyettesített hidrazinvegyületek valamint guanidinszármazékok segítségével végeztem.

Egyes, szabad aminocsoportot tartalmazó termékek lehetővé tették több hidrogénkötés kialakítására képes karbamidszármazékok szintézisét. Egy új vegyület esetében alkalmasan megválasztott vendégmolekula, a 2,6-diaminopridin kapcsolódását NMR mérésekkel, valamint ciklikus voltametriás mérésekkel próbáltam igazolni.

1. Irodalmi összefoglaló

Doktori dolgozatom irodalmi összefoglalójában először rövid leírásban bemutatom a ferrocén történeti háttérét, azzal kapcsolatos kutatási irányokat, majd rátérek a dolgozatomat is érintő szenzorként való alkalmazási lehetőségeire.

Ezt követően a kísérleti munkámat leginkább befolyásoló témát, a palládiumkatalizált kapcsolási reakciókat ismertetem. Ebben a részben kitérek a palládiumkatalizált aminokarbonilezési és karbonilatív Sonogashira reakciók mechanizmusára. Majd bemutatom az irodalomban fellelhető, a jódferrocén karbonilezési reakcióira vonatkozó példákat.

A következő fejezetekben a heterociklusos származékok alkinil-kezonokból történő előállításai lehetőségeit részletezem, majd bizonyítom a ferrocéntartalmú heterociklusos származékok jelentőségét, melyek közt találhatunk biológiai hatással, elektrokémiai sajátossággal rendelkező vegyületeket, valamint homogénkatalízisben ligandumként alkalmazható származékokat.

Végül a helyettesített karbamidok jelentőségét és előállításai lehetőségeit mutatom be. Itt elsősorban a munkámhoz közvetlenül kapcsolódó több hidrogénkötés kialakítására képes ureido-pirimidin-származékokkal kapcsolatos eredményeket részletezem.

1.1. A ferrocén

A ferrocén szerkezetének felismerése és karakterizálása az 1950-es években történt. Az első cikk a Nature folyóiratban jelent meg róla 1951-ben [1]. A vegyület szendvics szerkezetét két kutatócsoport is megállapította [2,3]. Ezzel új kutatási utak nyíltak a fémorganikus kémia területén és a témakörben napjainkig számos tudományos eredmény született.

Az aromás tulajdonságokkal rendelkező ferrocén a benzolhoz hasonlóan elektrofil szubsztitúciós reakciókba vihető, azonban a ciklopentadién gyűrű parciális negatív töltése révén a benzolhoz képest nagyobb reakciókészséget mutat az elektrofil reagensekkel szemben. A ferrocénben jelen lévő vas Fe(II)-nek tekinthető, ami oxidálószer jelenlétében Fe(III)-á alakítható, így a ferrocénből ferrocíniumion keletkezik. Emiatt az aromásokra jellemző elektrofil szubsztitúciós reakciók közül csak azok vezetnek eredményhez, ahol a reagensek egyike sem rendelkezik oxidáló tulajdonsággal. Ily módon például a ferrocén nitrálása nem megvalósítható.

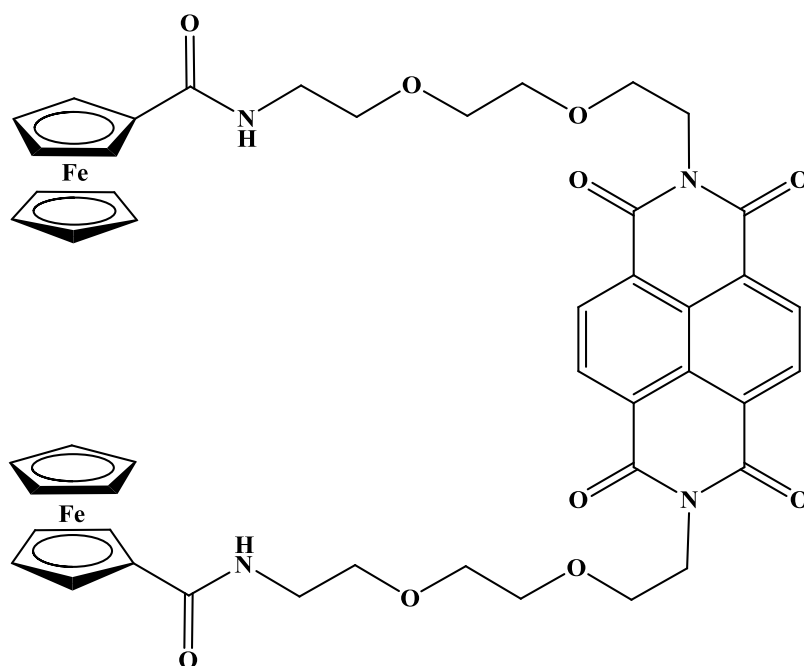
Felfedezése óta a ferrocént elektrokémiai tulajdonságainak és kiváló stabilitásának köszönhetően egyre újabb és újabb területeken kezdik alkalmazni. Származékai kitűnő ligandumok homogén katalitikus reakciókban, felhasználhatók redox aktív molekula- és ionreceptorként [4], bioszenzorként vagy redoxkapcsolóként [5].

Olyan ferrocéntartalmú vegyületek is ismertek, melyek antibakteriális [6], tumorelles [7] vagy éppenséggel maláriaellenes [8] hatást mutatnak, így jelentőségük lehet a gyógyászatban is.

1.2. Ferrocén szenzorok

A ferrocén szenzorként történő alkalmazása általában azon a tényen alapul, hogy az oldallánchoz másodlagos kötésekkel kapcsolódó vendégmolekula megváltoztatja a ferrocénszármazék redox sajátosságait, ezáltal jelenléte elektrokémiai úton detektálható.

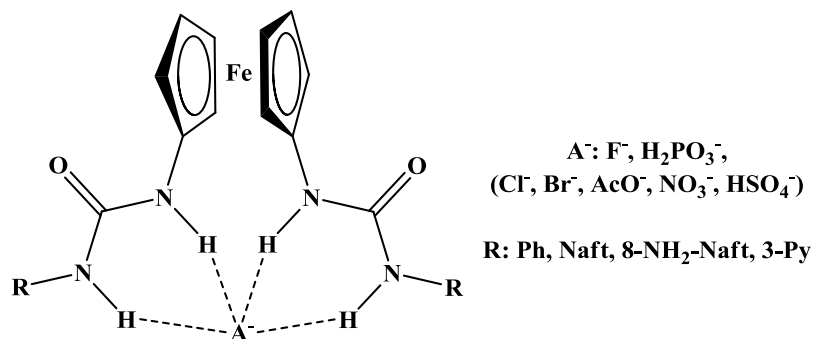
Elsősorban bioszenzorként való felhasználása szempontjából jelentős a ferrocén és különböző biológiai hatással rendelkező molekulák összekapcsolása. Oligonukleotid-származékai [9], valamint naftalindiimid-származékai (1.1. ábra) [10,11] DNS bioszenzorként szolgálnak.



1.1. ábra: Nem megfelelő bázispárok detektálására alkalmas ferrocéntartalmú DNS interkalátor

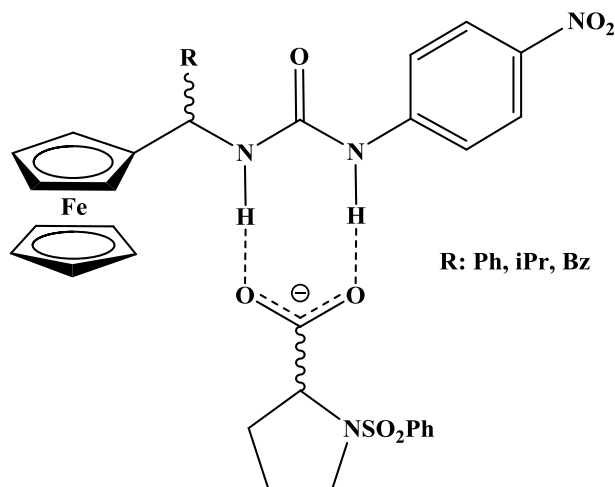
A ferrocén oxidoreduktáz enzimek által katalizált reakciókban közvetítőként működhet az enzim aktív helye és az elektronátadást detektáló elektródok között [12], ezért számos módszert dolgoztak ki, melyekben a ferrocént aminosavakkal vagy peptidekkel kapcsolják össze [13,14,15].

Ferrocén 1,1'-bisz(karbamid)-származékait alkalmazzák anionreceptorként is (1.2. ábra). A két ciklopentadién gyűrűhöz kapcsolódó karbamid molekularészletek hidrogénkötések révén különféle anionok megkötésére képesek [16]. Az anionok megkötődését elektrokémiai mérésekkel követték. Érdekes volt, hogy a fluoridion esetében a kapott $E_{1/2}$ értékek csökkentek, míg H_2PO_3^- anion jelenlétében növekedtek. Más anionok esetében pedig nem tapasztaltak eltérést a szabad molekulához képest.



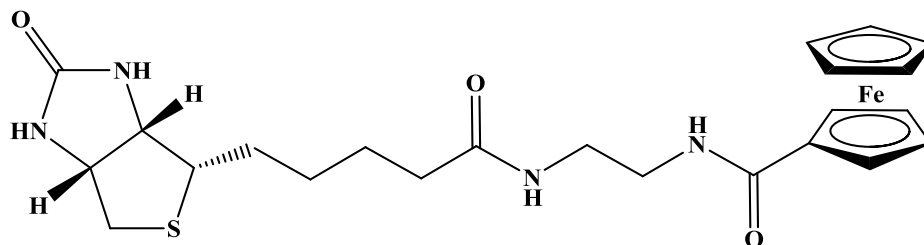
1.2. ábra: Anionreceptorként alkalmazott ferrocén-bisz(karbamid)-származék

Ezeken kívül 1,1'-ferrocén-bisz(amid)-származékait, valamint ferrocén-kalixarén hibrideket is alkalmaztak anionreceptorként [17,18,19]. Az anionreceptorok között találunk olyan példát is, ahol csak egy anionnal, a karboxiláttal való kapcsolatot vizsgálták [20,21]. Ezekben a kísérletekben azt tanulmányozták, hogy az **R** csoport térállása (1.3. ábra) hogyan befolyásolja a királis acilátion megkötését.



1.3. ábra: Ferrocéntartalmú királis acilátion receptor

Egyes, az oldalláncban heterociklust tartalmazó ferrocénszármazékok is működhetnek elektrokémiai szenzorként. Az 1.4. ábrán bemutatott vegyületet az avidin érzékelésére, [22] egyes ferrocén-pirazol-származékokat pedig Cu^{2+} és Hg^{2+} ionok detektálására alkalmazták [23].



1.4. ábra: Avidin szenzorként alkalmazott ferrocénszármazék

A ferrocén alkalmazása nem csupán elektrokémiai szenzorokban lehetséges. A ferrocénnel módosított kitozán alkalmas arra, hogy a szén-monoxid érzékelésének érzékenységét növelje. Piezoelektromos kvarckristály mikromérleg alkalmazásakor a ferrocén-kitozán rendszer nagyobb intenzitású jelet adott, mint maga a kitozán [24].

1.3. Palládiumkatalizált reakciók

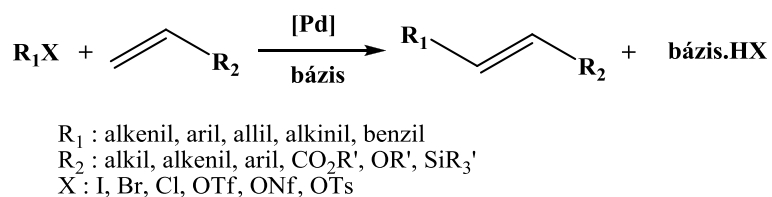
1.3.1. Palládiumkatalizált kapcsolási reakciók

Az átmenetifémek (Pd, Ni, Cu, stb.) katalízisben való alkalmazása az utóbbi 40 évben számos új lehetőséget nyitott a szerves kémiai szintézisekben. A klasszikusnak nevezhető Grignard- és Wittig-reakció mellett a szén-szén kötés kialakításának új lehetősége nyílt meg, melyet keresztkapcsolási (cross-coupling) reakció néven illettek [25].

Az ismert átmenetifém-organikus vegyületek közül a palládium-komplexek váltak a legfontosabb katalizátorokká egyes nyersanyagok, finomvegyszerek, vagy bonyolultabb, a természetben is előforduló anyagok előállításánál. A palládiumkatalizátorok jelenlétében lejátszódó reakciók kitűnő kemo-, regio- és sztereoszelektivitása lehetővé teszi rendkívül összetett molekulák szintézisének megvalósítását, a klasszikus szerves kémiai reakcióutak lerövidítését.

Palládiumkatalizátorok jelenlétében egy molekula telítetlen szénatomján új szén-szén kötést hozhatunk létre Heck- [26], illetve Sonogashira reakció- [27], vagy különböző fémorganikus reakciópartnerekkel lejátszódó kapcsolási reakciók segítségével [28].

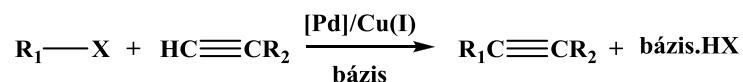
Az alkének palládiumkatalizátor jelenlétében arilezési, illetve alkenilezési reakcióját, amelyet Heck reakció néven ismerünk (1.5. ábra), az 1970-es években egymástól függetlenül egy japán [28] és egy amerikai kutatócsoport [29] fedezte fel. Szén-szén kötés kialakítására azóta is ez az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer.



1.5. ábra: Heck reakció

A terminális alkének és telítetlen halogenidek között lejátszódó kapcsolás [30] (1.6. ábra) tekinthető akár a Heck reakció kiterjesztésének is. Az alkének kapcsolásánál szokásosan alkalmazott körülmények: $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$ katalizátor, trietil-amin vagy piperidin bázis

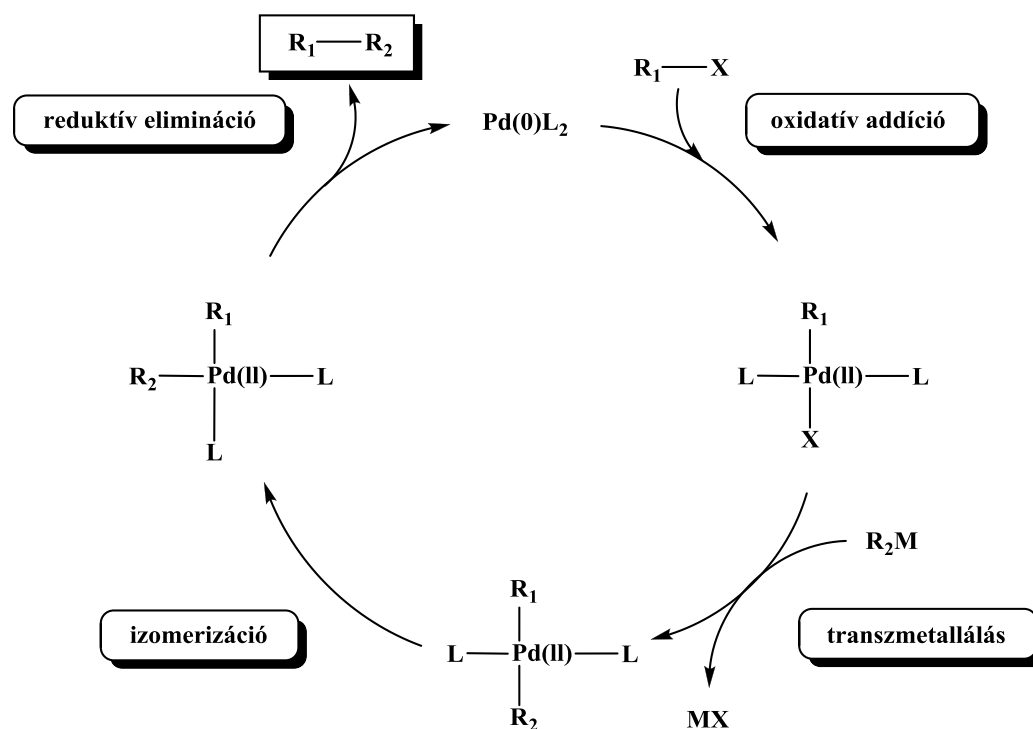
használata itt is általános, azonban a Sonogashira által bevezetett Cu(I) kokatalizátor jelenlétében a kapcsolás sokkal enyhébb körülmények közt, bizonyos esetekben akár szobahőmérsékleten is végbemegy [31].



R₁ : alkenil, aril, acil
 R₂ : alkil, aril, trialkil-szilil
 X : I, Br, OTf

1.6. ábra: Sonogashira reakció

A különböző fémorganikus reakciópartnerek (pl. ón-, bór-, cink-, alumínium-, cirkónium-, szilícium-, germánium- lítium-, magnézium-, indiumvegyületek) jelenlétében lejátszódó kapcsolási reakciók általános mechanizmusát mutatja az 1.7. ábra.



1.7. ábra: Fémorganikus reakciópartnerek jelenlétében lejátszódó kapcsolási reakció általános mechanizmusa

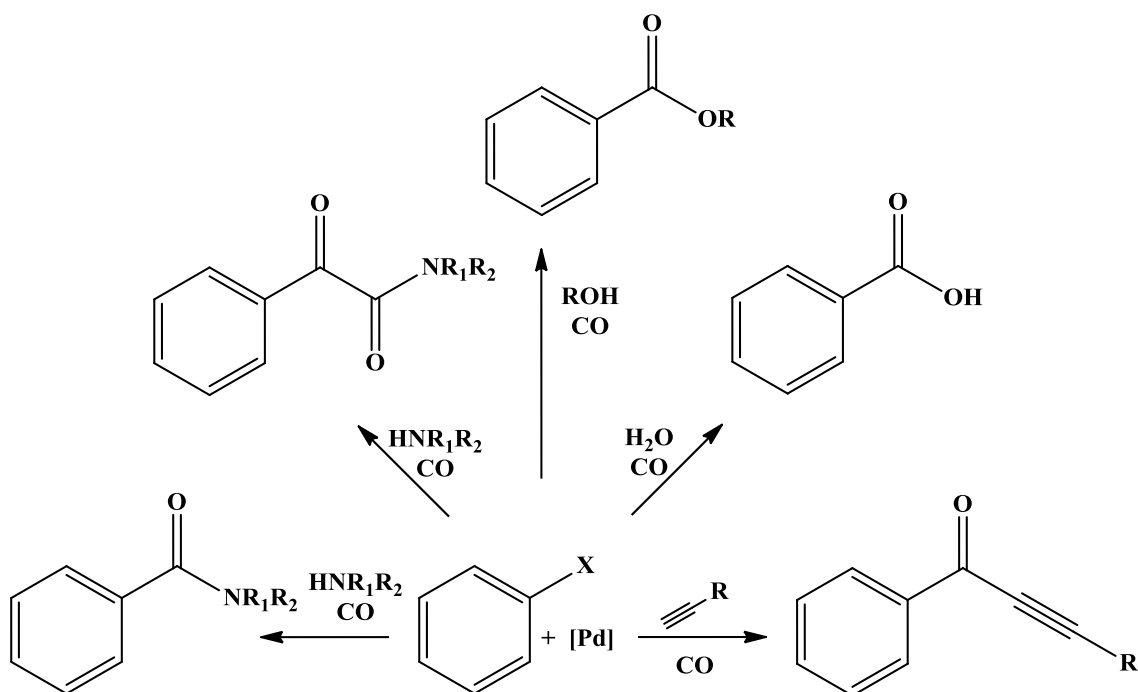
Az első lépés az alkenil- (vagy aril-) halogénid oxidatív addíciója a katalitikusan aktív palládium(0)-komplekxre, ami alkenil- (vagy aril-) palládium(II)-komplekx képződéséhez vezet. Ezt követi a fémek koordinációs övezetében lejátszódó ligandumcsere. Következő lépésben a

palládium(II)-komplexen belül izomerizáció játszódik le, majd redukzív elimináció révén a reakciópartnerektől függően általában konjugált diénhez, vagy eninhez, biaril típusú vegyülethez, vagy telítetlen oldallánccal rendelkező aromás vegyülethez juthatunk.

E folyamatokban valamilyen palládium(0)-komplex az aktív katalizátor. A leggyakrabban használt katalizátorok vagy már eleve 0 oxidációfokú palládiumot tartalmazó vegyületek, vagy olyan palládium(II)-komplexek vagy palládium(II) sók (prekursorok), amelyekből a reakcióelegyben az aktív részecske „in situ” alakul ki valamilyen redukálószer (foszfin, fémorganikus reagens, trietil-amin) hatására. Így gyakran homogén katalizátoron az izolált katalizátor prekuzort értjük, amely később alakul át a tényleges katalizátorrá.

1.3.2. Palládiumkatalizált karbonilezési reakciók

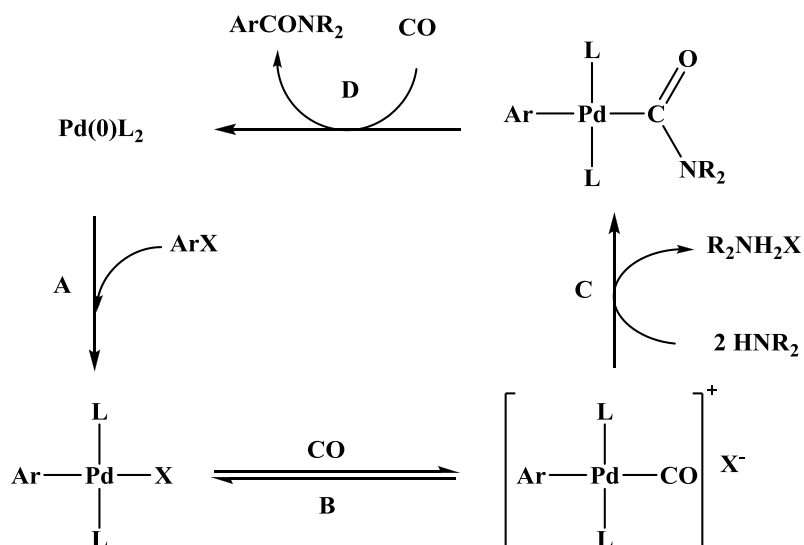
Az átmenetifémkatalizált reakciók során, ha inert körülmények helyett szén-monoxid atmoszférát alkalmazunk, a karbonilezési reakció során a molekulába karbonilcsoport építhető be. Szén-monoxid atmoszférában, vagy nyomás alatt egy arilhalogenidből palládiumkatalizátor alkalmazásával aminokkal karbonsavamidot vagy ketoamidot, alkoholokkal észtert, vízzel karbonsavat, C-nukleofilekkel pedig ketont kaphatunk termékként (1.8. ábra) [32].



1.8. ábra: Palládiumkatalizált karbonilezési reakciók különböző nukleofil reakciópartnerekkel

1.3.3. Palládiumkatalizált aminokarbonilezési reakció

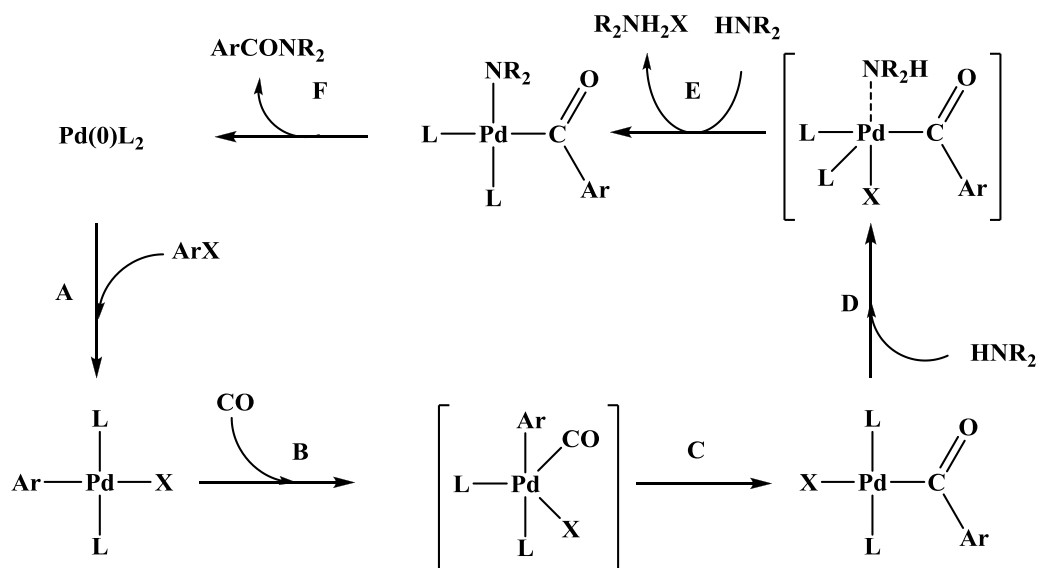
Az aminokarbonilezési reakciók mechanizmusa még a mai napig nem teljesen tisztázott. Számos javaslatot találhatunk az irodalomban arra nézve, hogyan mehetnek végbe ezek a reakciók. Abban a legtöbb elképzelés megegyezik, hogy első lépésként a palládium(0)-komplexszel oxidatív addícióval reagál egy aril- vagy alkenilhalogenid, így kialakul egy aril- vagy alkenilpalládium komplex. Az ezt követő lépésekre azonban eltérő javaslatok születtek. Ozawa és munkatársai az 1.9. ábrán látható mechanizmust írták le [33].



1.9. ábra: A palládiumkatalizált aminokarbonilezés mechanizmusa I.

Ez alapján az oxidatív addíciós lépést (1.9. ábra **A**) a szén-monoxid koordinációja követi (1.9. ábra **B**), ennek eredményeként az arilpalládium komplexből aril-karbonilpalládium komplex alakul ki. Reakcióképesebb aminokkal (pirrolidin, piperidin) a **C** lépés úgy játszódik le, hogy az amin a palládiumhoz koordinálódott szén-monoxidot támadja, ami egy aril-karbamoil-palládium komplex képződéséhez vezet. Az utolsó (1.9. ábra **D**) lépésben redukzív eliminációt követően megkapjuk az amidot, és visszakapjuk a palládium(0)-komplexet.

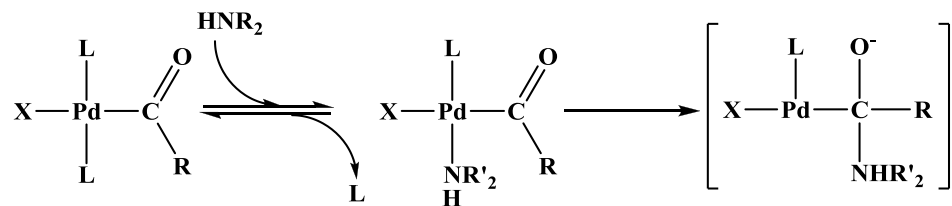
Más leírások alapján [34,35] a szén-monoxid koordinációját követően az aril-karbonilpalládium komplex helyett a CO beékelődésével acilpalládium komplex (1.10. ábra C) alakul ki.



1.10. ábra: A palládiumkatalizált aminokarbonilezés mechanizmusa II.

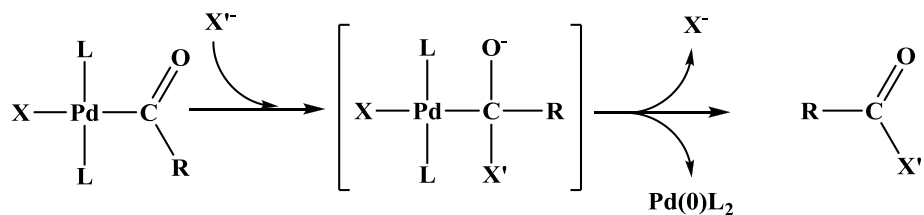
A következő lépésben (1.10. ábra D és E) az amin koordinálódik a palládiumhoz, majd bázis jelenlétében egy acil-aminopalládium komplexen keresztül megkapjuk a termék amidot és visszkapjuk a palládium(0)-komplext a redukzív eliminációs lépésben (1.10. ábra F).

Lin és Yamamoto az amin támadását úgy írták le [35], hogy az az egyik ligandum helyére lép, majd a komplexen belüli vándorlással a CO szénatomjához kapcsolódik (1.11. ábra). Ezt követően a redukzív eliminációs lépésben kapjuk meg az amidot.



1.11. ábra: Amin reakciója acilpalládium komplexszel

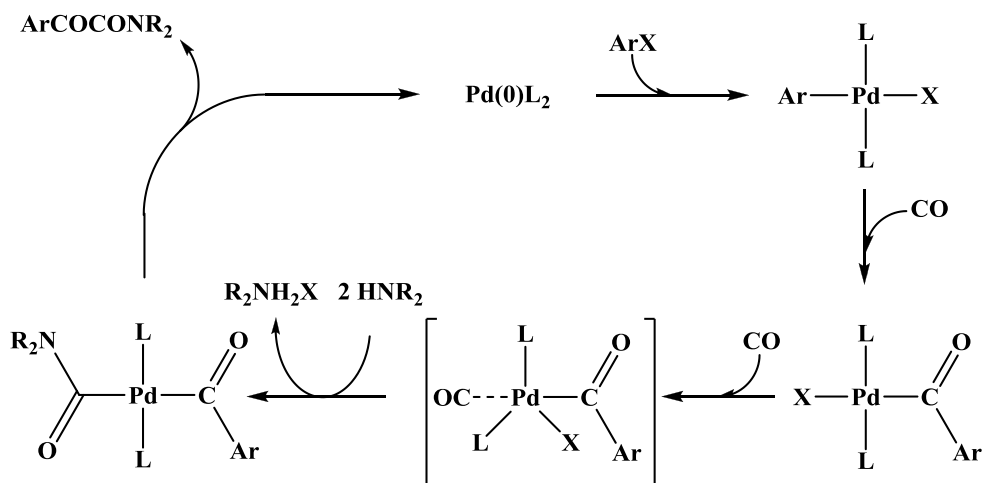
További lehetőségként az is megtörténhet [36], hogy a kialakult acilpalládium komplexből a reakcióelegyben lévő halogenid karbonsav-halogenidet képez (1.12. ábra).



1.12. ábra: Karbonsav-halogenid kialakulása aminokarbonilezés során

Az így kialakuló karbonsav-halogenid ezt követően egy aminnal nukleofil szubsztitúciós reakcióban karbonsavamid termék keletkezését eredményezi.

Aminokarbonilezés során számolni kell azzal is, hogy nem csupán amid termék keletkezik, hanem az is előfordulhat, hogy a katalitikus ciklusban két szén-monoxid molekula beépülésével kettős karbonilezett termékhez, α -ketoamidokhoz jutunk. Bár a kettős karbonilezési reakció mechanizmusa, az amidképződéshez hasonlóan, nem teljesen tisztázott, Yamamoto és Ozawa [33,37,38] kutatásai alapján az 1.13. ábrán bemutatott reakciólépések lejátszódását feltételezhetjük.



1.13. ábra: Kettős karbonilezés mechanizmusának feltételezett lépései

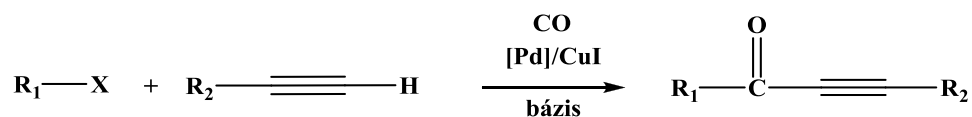
Az oxidatív addíciós lépés után az első szén-monoxid beépülését követően kialakuló acilpalládium komplexhez egy újabb szén-monoxid molekula koordinálódik, majd ezt követően az aminnal reagálva alakul ki egy acil-karbamoilpalládium komplex. Ebből reductív eliminációs

lépésben megkapjuk a ketoamidot és visszkapjuk a katalitikus ciklus kiindulási palládium(0)-komplexét.

A keletkező amid és ketoamid arányát, tehát a karbonilezés szelektivitását a kiindulási vegyületek szerkezete mellett a reakció körülményeinek megválasztása is jelentősen befolyásolja. Ilyen körülmény lehet a katalizátor, a bázis jellege, az alkalmazott hőmérséklet és szén-monoxid nyomás [39].

1.3.4. Palládiumkatalizált karbonilatív Sonogashira kapcsolási reakció

Ha a terminális alkinok és alkenil- vagy arilhalogenidek között, palládium- és rézkatalizátor jelenlétében lejátszódó Sonogashira kapcsolást inert körülmények helyett szén-monoxid atmoszférában hajtjuk végre, akkor alkinil-kezonokhoz jutunk (1.14. ábra).



1.14. ábra: A szén-monoxid jelenlétében lejátszódó Sonogashira kapcsolási reakció

A Sonogashira reakció az 1.7. ábrán bemutatott - fémorganikus reagensek jelenlétében lejátszódó kapcsolás reakció - ahol a transzmetallálási lépésben réz-acetilid szerepel [27].

Feltételezhetjük, hogy az aminokarbonilezés mechanizmusához (1.10. ábra) hasonlóan karbonilezési körülmények között az oxidatív addíciót a szén-monoxid beékelődése követi, ami egy acil-palládium(II) komplex kialakulásához vezet. Ez a komplex vesz részt a transzmetallálás és izomerizációs folyamatában, majd redukív eliminációval képződik a termék és a katalitikusan aktív palládium(0)-komplex.

Míg az inert atmoszférában lejátszódó Sonogashira kapcsolás nagyon elterjedten alkalmazott reakció, a karbonilezési körülmények között végbemenő folyamatra lényegesen kevesebb példát találunk.

A reakciókörülmények megválasztása meghatározó az egyes reakciók eredményessége szempontjából. Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy a katalizátor minden esetben valamilyen palládium(II)-komplex, amelyet réz(I)-jodiddal együtt is [40-42] vagy anélkül is használnak [43-54]. Az utóbbi években egyre elterjedtebben alkalmaznak úgynevezett heterogenizált katalizátorokat is, melyekben az aktív katalizátort valamilyen hordozó felületén kötik meg.

Karbonilatív Sonogashira reakcióra azonban csupán néhány példa van, ezekben hordozóként γ - Al_2O_3 -t [55], polimert [55,56], mágneses mezopórusos szilikát [57], MCM-41-et [58], agyagásványt [59] és MOF rendszert [60] használtak.

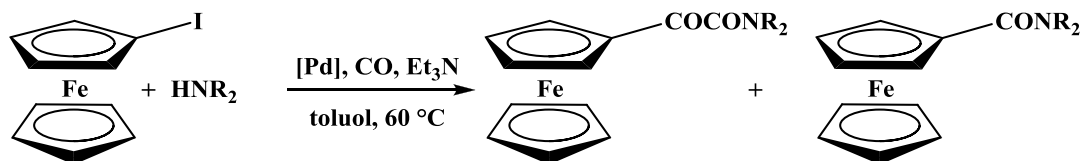
Oldószerként alkalmaztak THF-t [40,44], toluolt [49,50,52,52], DMF-et [48], ionfolyadékot [47,51,61], PEG-et [54,62] és vizet [43,62,63]. A reakciók többségét szobahőmérsékleten és atmoszférikus körülmények közt hajtották végre, de van példa magasabb hőmérséklet (60-120 °C [49-55,64]) és nagyobb nyomás (5-42 bar [44,48-51]) használatára is.

A mérgező szén-monoxid alkalmazásának elkerülésére jelentek meg olyan közlemények is, ahol a karbonilezéshez szükséges CO bevitelét nem szén-monoxid atmoszféra alkalmazásával oldották meg, hanem azt egy külső forrás segítségével a reakciótérben állították elő. Külső forrásként karbonilatív Sonogashira reakcióban alkalmaztak már hangyasavat [65-67], kloroformot [68], króm- [69] és molibdén-hexakarbonilt [69,70].

1.4. Jódferrocén karbonilezési reakciói

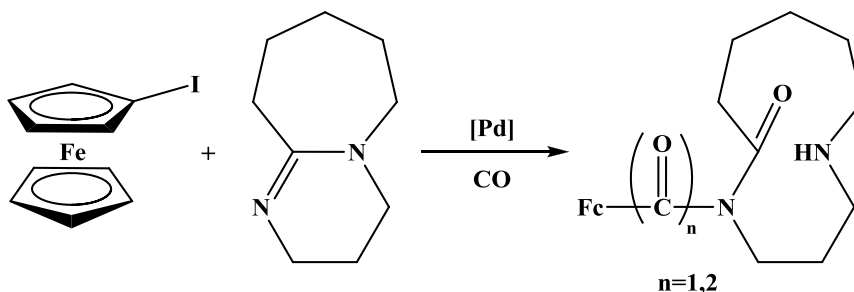
Karbonilezési reakcióra a szakirodalomban rengeteg példát lehet találni, azonban jódferrocén valamint dijódferrocén karbonilezésével csupán két kutatócsoport foglalkozott.

Palládiumkatalizált aminokarbonilezési reakcióban jódferrocént és különböző szekunder aminokat [71] és aminosavszármazékokat [72,73] vizsgáltak. Szekunder aminok és jódferrocén reakciójánál termékként karbonsavamidok valamint ketoamidok keletkeztek (1.15. ábra) [71]. A termékek aránya nagymértékben függött az amin térszerkezetétől: a kisebb térkitöltésű aminokból főtermékként ketoamidot kaptak, míg a nagy térkitöltésű származékok esetében a kettős karbonilezés aránya jelentősen csökkent.



1.15. ábra: Jódferrocén és szekunder aminok aminokarbonilezési reakciója

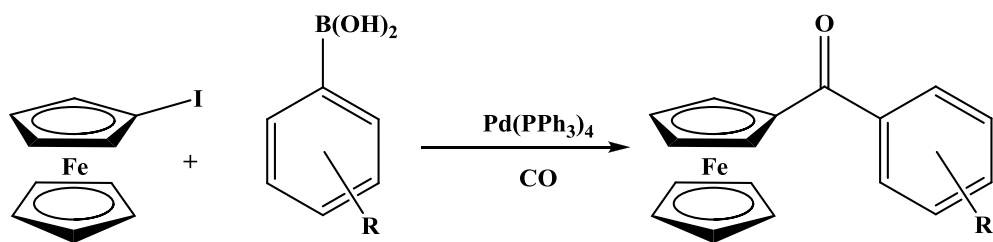
Az aminosavészterekkel lejátszódó reakció során pedig arra mutattak rá, hogy a bázissal is jelentősen befolyásolni lehet a termékegy összetételét [72]. Az aminokarbonilezési reakcióban trietil-amint és DBU-t alkalmaztak bázisként. Trietil-amin jelenlétében csak karbonsavamid keletkezett, ketoamid jelenlétét nem mutatták ki. Ezzel szemben DBU használatakor a ketoamid keletkezett nagyobb mennyiségben. Ezzel a bázissal azonban egy mellékreakció is lejátszódott (1.16. ábra), így a várt, aminosavészter reagensből képződő karbonsavamid és ketoamid mennyisége kicsi volt.



1.16. ábra: Jódferrocén és DBU aminokarbonilezési reakciója

Jódferrocén karbonilatív Sonogashira reakcióját kutatócsoportunkban az én munkámat követően három etinil-szteroid-származék jelenlétében vizsgálták [74]. Ezekből $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ és CuI katalizátorok, THF oldószer és Et_3N bázis jelenlétében 15 bar CO nyomáson közepes (50-66%) hozammal sikerült alkinil-kezonokat előállítani.

Szén-monoxid atmoszférában lejátszódó Suzuki reakcióval Chen és munkatársai foglalkoztak [75]. Jódferrocénből különböző fenilboronsav-származékokkal állítottak elő aril-ferrocenil-kezonokat (1.17. ábra).



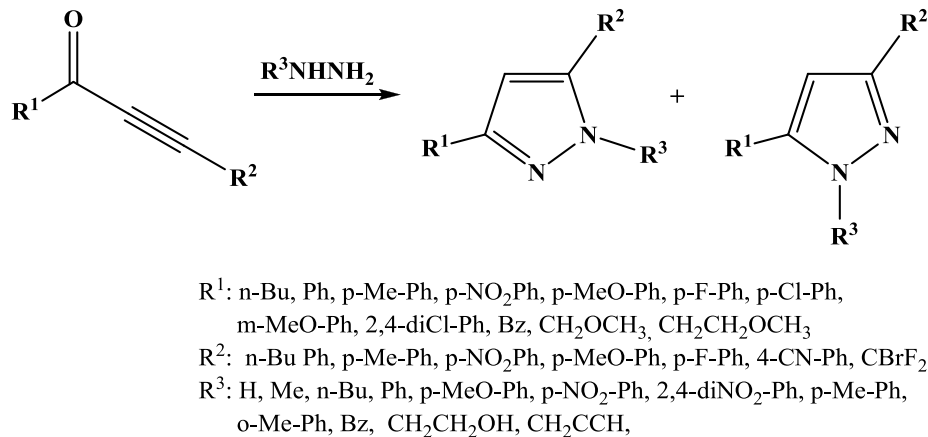
R: H, 2-Me, 4-Me, 2-MeO, 3-MeO, 4-MeO, 2,6-diMeO, 4-Ac, 3- NO_2 , 4-Cl

1.17. ábra: Jódferrocén karbonilatív Suzuki reakciója

1.5. Heterociklusos vegyületek előállítása alkinil-kezonokból

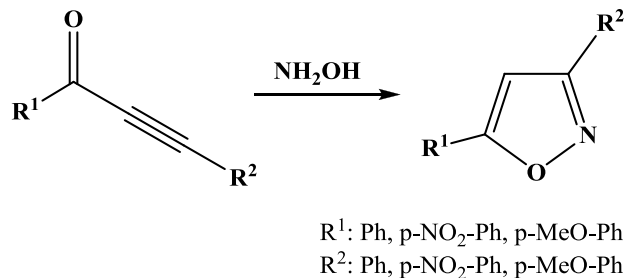
Alkinil-kezonok és egyes, legalább két heteroatomot tartalmazó vegyületek (pl. hidrazinok, hidroxilamin, guanidin, vagy amidinek) reakciójával különböző heterociklusos vegyületekhez juthatunk. A reakció első lépése valószínűleg a C-C hármas kötésen lejátszódó nukleofil addíció, melyet a reagens másik nukleofil csoportja és a karbonilcsoport kondenzációs reakciója révén bekövetkező gyűrűzáródás követ.

Hidrazinszármazékok mint reagens alkalmazásával szubsztituált pirazolokhoz juthatunk (1.18. ábra). Különböző hidrazinok (fenil-, p-metoxi-fenil-, p-nitro-fenil-, stb.) jelenlétében vizsgálták aril-alkinil-kezonok reakcióját [44,76,77].



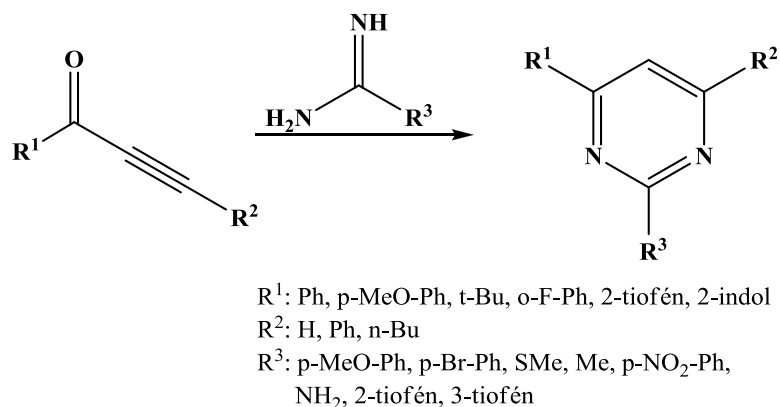
1.18. ábra: Pirazolok előállítása alkinil-kezonokból

Hidroxilamin reagens jelenlétében izoxazolszármazékok képződését írták le (1.19. ábra) [76,78].



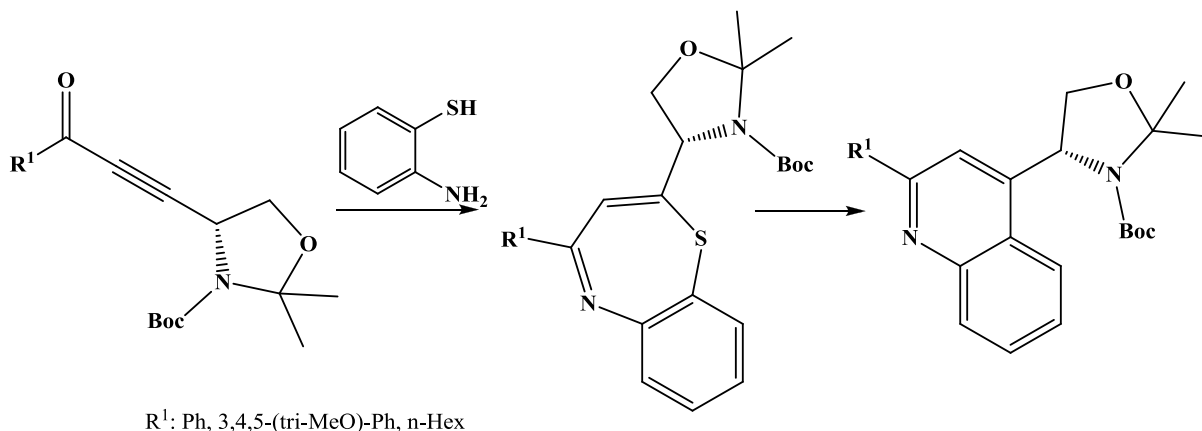
1.19. ábra: Izoxazolok előállítása alkinil-kezonokból

Az alkinil-ke-tonok és guanidin- vagy amidinszám-zarmazékok reakciója pirimidin vázas vegyületek előállítást teszi lehetővé (1.20. ábra) [40,76,78].



1.20. ábra: Pirimidinek előállítása alkinil-ke-tonokból

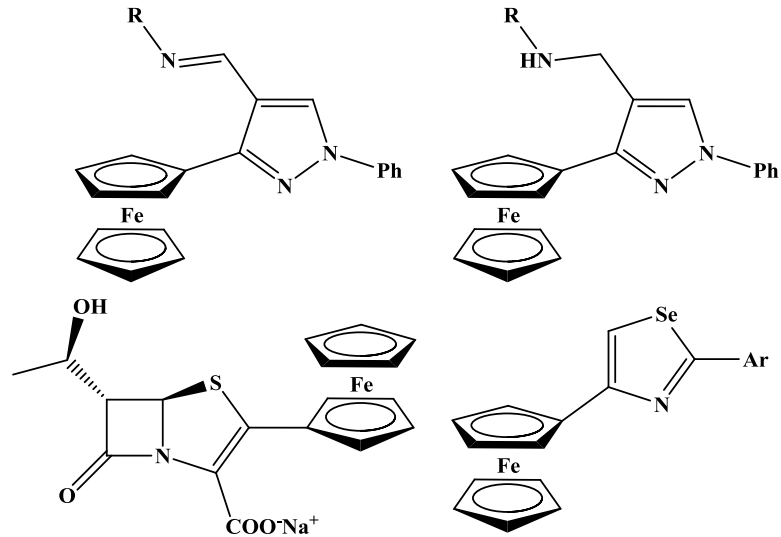
Cabarrocas és munkatársai 2-aminotiofenol és alkinil ke-tonok reakciójában benzo[b][1,4]tiazepineken keresztül kinolil-oxazolidinekhez jutottak (1.21. ábra) [79]. Az alkinil-ke-ton és 2-aminotiofenol elegyét -78 °C-on keverték, majd a hőmérsékletet 0 °C-ra emelve sav katalizátor jelenlétében valósították meg a gyűrűzárást. Megállapították, hogy a kialakult benzo[b][1,4]tiazepin néhány órá-s állás után szobahőmérsékleten részben spontán átalakulást szenved, kinolil-oxazolidinné alakul. Az átalakulás teljessé tehető, ha a benzo[b][1,4]tiazepint 1 órán át toluolban forraljuk.



1.21. ábra: Kinolil-oxazolidinek előállítása alkinil-ke-tonokból

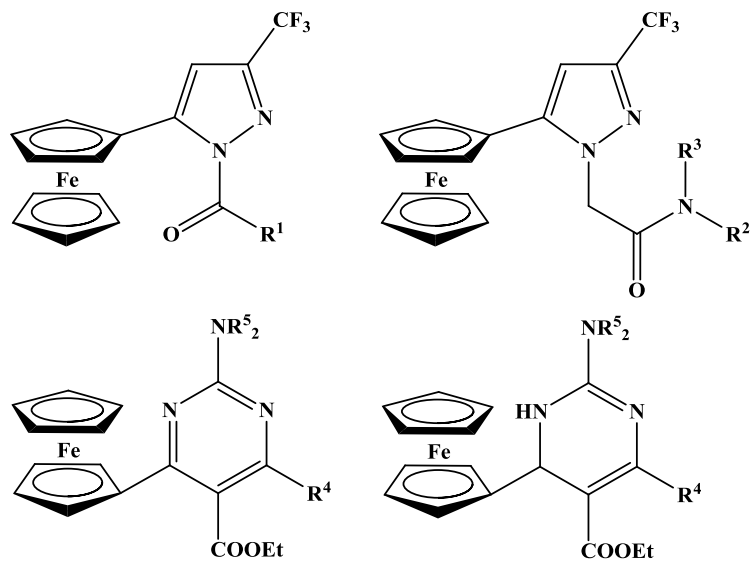
1.6. Ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek előállítása és jelentősége

Nagy jelentősége van a gyógyászat területén számos ferrocénvázis pirazol-, pirimidin- és más heterociklusos gyűrűt tartalmazó vegyületnek. Antibakteriális hatással rendelkeznek például az 1.22. ábrán látható származékok, melyeket számos baktériumtörzsön (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, stb.) eredményesen teszteltek [80-83].



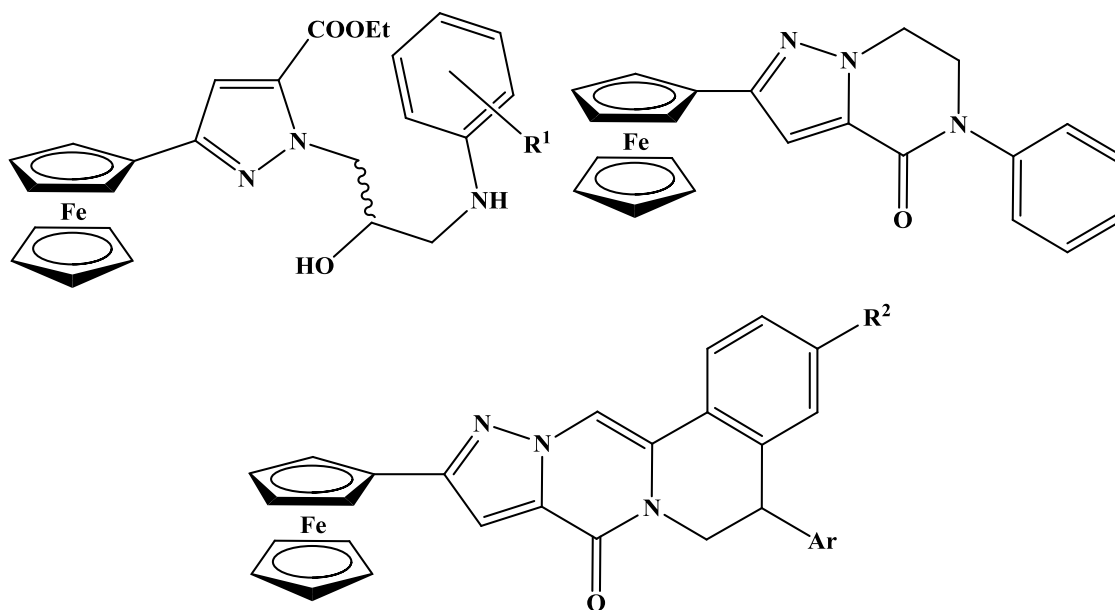
1.22. ábra: Antibakteriális hatással rendelkező heterociklusos ferrocénszármazékok

Többféle rákos sejtvonalon vizsgálták az 1.23. ábrán bemutatott pirazol- és pirimidinszármazékok antitumor hatását [84-86].



1.23. ábra: Tumorelles hatással rendelkező ferrocénszármazékok

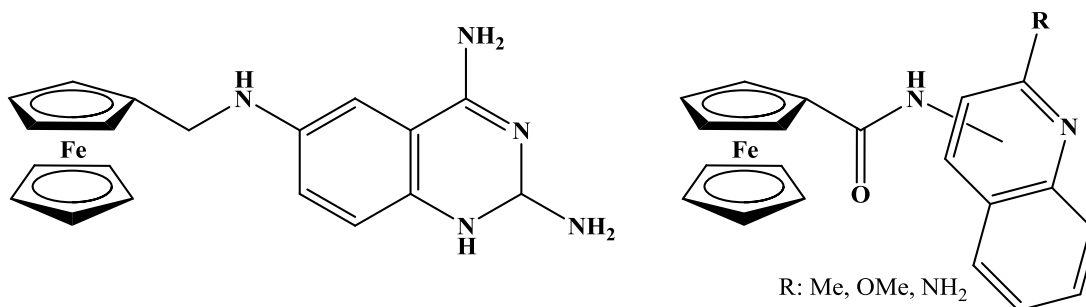
Tüdőrák elleni kutatásban is hatékonyan alkalmaztak számos ferrocénvegyületet (1.24. ábra) A549 és H322 sejtvonalon [87-89].



1.24. ábra: Tüdőrák ellenes hatással rendelkező ferrocénszármazékok

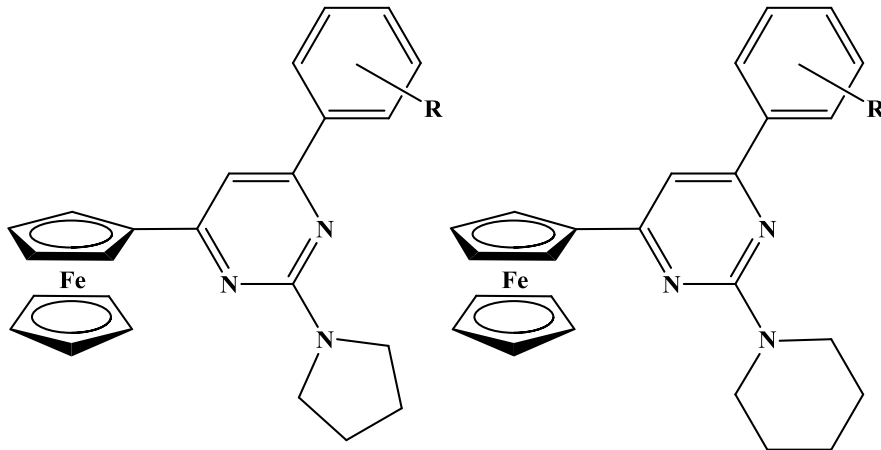
Kalkon analóg ferrocenil-pirazolokkal pozitív eredmények születtek leukémia [90] elleni kutatásban is.

Az 1.25. ábrán látható vegyületek, melyeknél a ferrocén aminos- vagy amidocsoporton keresztül kapcsolódik a heterociklushoz, leishmániázis ellenes hatással rendelkeznek [91,92].



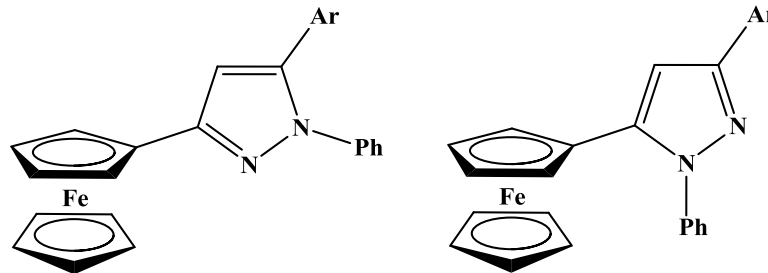
1.25. ábra: Leishmániázis ellen alkalmazható ferrocénszármazékok

Egyes ferrocén-pirimidin-származékok esetén amőbaellenes hatást mutattak ki [93].



1.26. ábra: Amőbaellenes hatással rendelkező ferrocénszármazékok

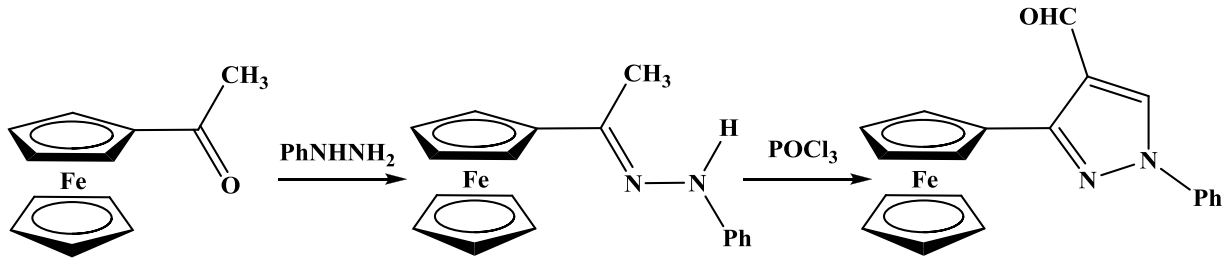
Ismertek olyan ferrocén-pirazolszármazékok is, melyek nem a beteg sejtek gyógyítására, hanem a szervezet megóvására alkalmas antioxidáns hatással rendelkeznek [94].



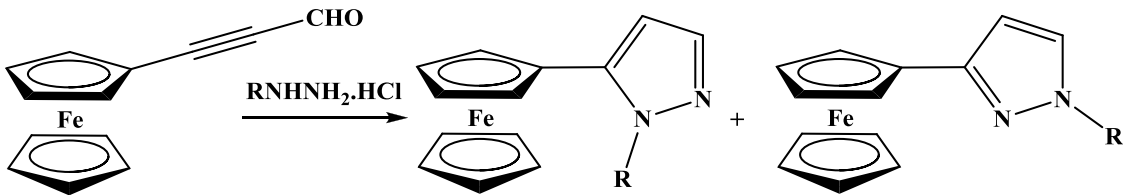
1.27. ábra: Antioxidáns hatással rendelkező ferrocénszármazékok

Hasonló vegyületek alkalmas ligandumok lehetnek platina- vagy palládium-komplexek kialakításához is [95].

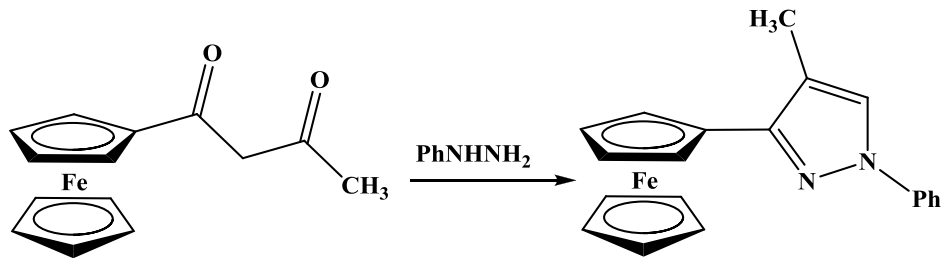
Az előzőekben említett heterociklusos származékok előállításának számos módja van. A kiindulási vegyületek általában ferrocenil-kezonok (1.28. ábra) [80,90], konjugált telítetlen aldehidek (1.29. ábra) [96] vagy β -dikarbonil vegyületek (1.30. ábra) [93].



1.28. ábra: Ferrocenilpirazol-származékok előállítása ferrocenil-ketonból

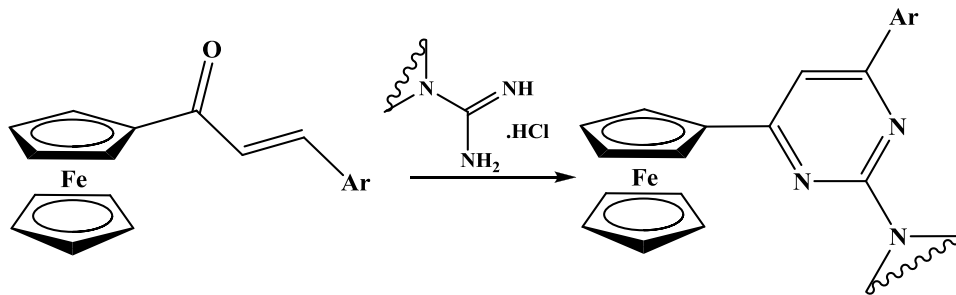


1.29. ábra: Ferrocenilpirazol-származékok előállítása konjugált telítetlen aldehidből



1.30. ábra: Ferrocenilpirazol-származékok előállítása β -dikarbonil vegyületből

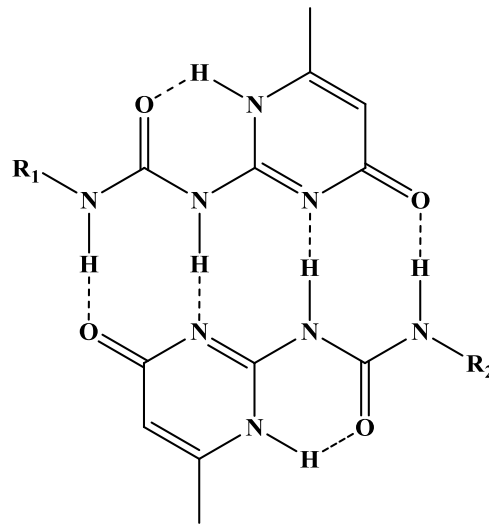
Reakciópartnerként a pirazol vegyületek szintézisénel valamilyen hidrazinszármazékot (fenil- vagy metil-hidrazint) alkalmaztak, a pirimidin gyűrűt tartalmazó oldallánc kialakításánál pedig helyettesített guanidin sókat használtak (1.31. ábra).



1.31. ábra: Ferrocenilpirimidin-származékok előállítása

1.7. Karbamidszármazékok jelentősége és szintézise

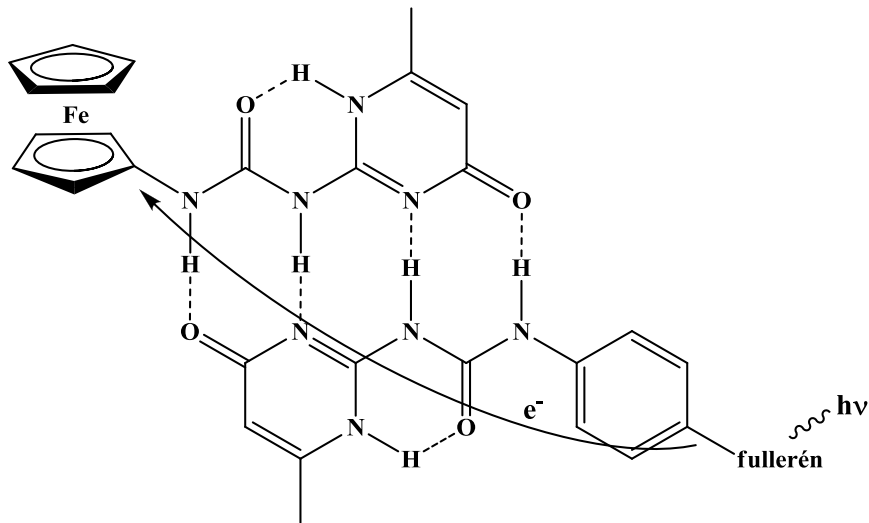
A karbamidszármazékok az utóbbi időben azért kerültek a kutatás középpontjába, mert alkalmasak arra, hogy több hidrogénkötés révén szupramolekuláris polimereket [97,98], illetve géleket [99] alakítsanak ki. Ha a karbamidhoz pirimidinon szerkezeti részletet kapcsolunk, a két H-akceptor csoport jelenléte miatt (1.32. ábra) a másodlagos kötések száma, ezzel együtt a molekulakomplex stabilitása megnő. Ezáltal pl. a szupramolekuláris polimer mechanikai tulajdonságai javulnak [100].



1.32. ábra: Négy hidrogénkötés kialakulása ureido-pirimidinon-származékok esetén

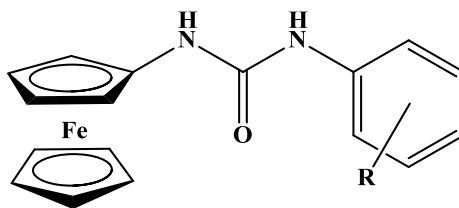
A hidrogénkötések kialakítására alkalmas mintázat lehetővé teszi molekulakomplexek képződését, melyek számos területen jól alkalmazhatók. Átmenetifém-komplexek megfelelően megválasztott ligandumai H-hidak révén makromolekulákat képezhetnek, ezáltal megkönnyíthetik katalizátorok reakcióelegytől való elválasztását [101]. Arra is találhatunk példát, hogy a ligandumot H-kötések révén a már meglévő, funkcionizált polimerre rögzítik [102].

A ferrocént elsősorban kedvező elektrokémiai tulajdonságai miatt építik be ilyen önszerveződő rendszerekbe. Az 1.33. ábrán bemutatott, a ferrocén mellett egy fullerén szerkezeti részletet is tartalmazó molekula alkalmas fotoindukált elektronátvitelre a négy hidrogénkötésen keresztül [103].



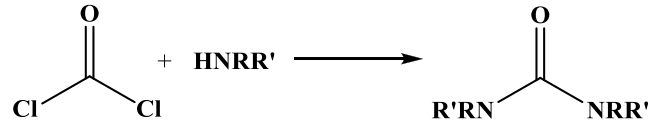
1.33. ábra: Fotoindukált elektronátvitelre alkalmas ureido-pirimidinon-származék

Kiválóan hasznosítható elektrokémiai tulajdonságai mellett egyes karbamidszármazékoknak farmakológiai jelentősége is van: az 1.34. ábrán látható N' -szubsztituált vegyületek HIV-1 proteáz gátló hatását is kimutatták [104].



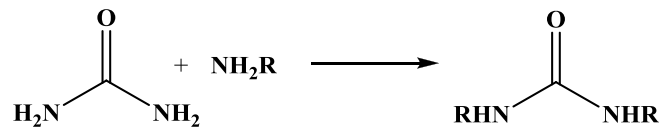
1.34. ábra: HIV-1 proteáz gátló hatással rendelkező N' -ferrocenil-karbamid-származékok

A karbamidszármazékok előállítására számos reakcióút kínálkozik [105]. Foszgén és aminok reakciója (1.35. ábra) az egyik legrégebben alkalmazott karbamid előállítási módszer, azonban a foszgén veszélyessége miatt újabban inkább más előállítási lehetőségeket keresnek.



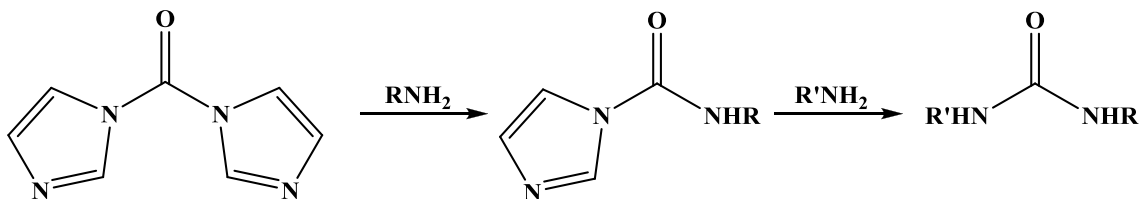
1.35. ábra: Karbamidszármazékok előállítása foszgénből

Helyettesített karbamidszármazékok nyerhetők karbamid aminokkal történő transzaminálásával (1.36. ábra), illetve alkohol vagy alkilhalogenid segítségével történő alkilezésével. Szintén aminokkal aminálási reakciókban szén-sav- és karbaminsav-észterekből is eljuthatunk karbamidszármazékokig.



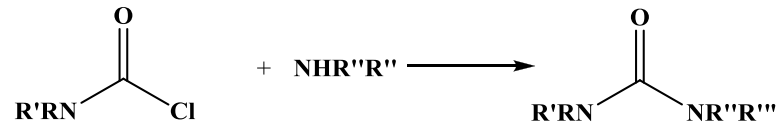
1.36. ábra: Karbamidszármazékok előállítása transzaminálással

Nem szimmetrikusan szubsztituált karbamidszármazékokat karbonil-diimidazol segítségével két lépésben lehet előállítani (1.37. ábra) [106]. Ennek előnye a foszgénnel szemben, hogy a karbonil-diimidazol szilárd, így könnyebben kezelhető és kevésbé mérgező.

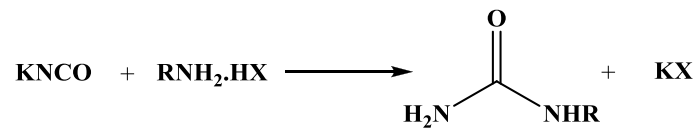


1.37. ábra: Karbamidszármazékok előállítása karbonil-diimidazolból

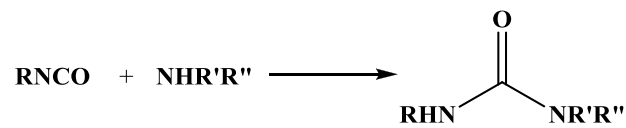
További lehetőséget nyújt karbamidszármazékok szintézisére aminok karbamoil-kloriddal (1.38. ábra), kálium-izocianáttal (1.39. ábra) illetve izocianátokkal (1.40. ábra) lejátszódó reakciója [107,108].



1.38. ábra: Karbamidszármazékok előállítása karbamoil-kloridból



1.39. ábra: Karbamidszármazékok előállítása ammóniumsóból kálium-izocianáttal

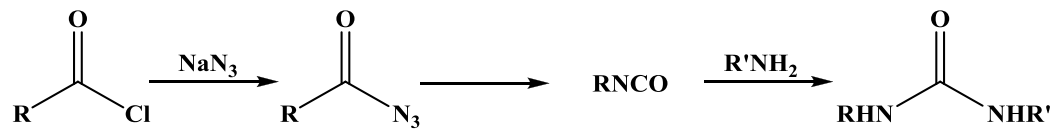


1.40. ábra: Karbamidszármazékok előállítása izocianátból

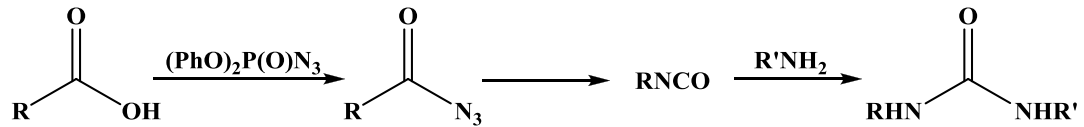
Az aminok reakciópartnereként alkalmazott izocianátokat általában karbonsavazidokból nyerik. Ez utóbbi vegyületeket foszgénből aminokkal (1.41. ábra) [109], karbonsav-kloridból kiindulva nátrium-aziddal (1.42. ábra) [104] vagy karbonsavból difenil-foszforilazid segítségével (1.43. ábra) állítják elő [103,110].



1.41. ábra: Karbamidok előállítása foszgénből izocianáton keresztül



1.42. ábra: Karbamidok előállítása karbonsav-kloridból izocianáton keresztül



1.43. ábra: Karbamidok előállítása karbonsavból izocianáton keresztül

2. Az eredmények bemutatása és értékelése

Doktori munkám célja az előző fejezetekben bemutatott heterociklusos származékokhoz hasonló vegyületek előállítása volt. A termékeket vagy az azokhoz vezető intermediereket jódferrrocénból karbonilezési reakciókban kívántam előállítani.

Először alkalmas heterociklusos vegyületek: 2-aminopirimidinek és jódferrrocén karbonilezését vizsgáltam.

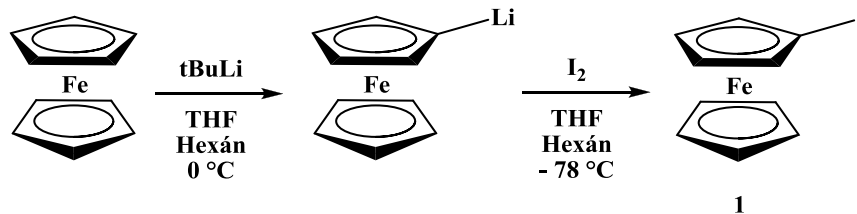
További termékekhez két lépésben, karbonilezéssel nyert alkinil-kezonok átalakításával jutottam. Először a jódferrrocén és fenilacetilén karbonilatív Sonogashira reakciójának optimális körülményeit határoztam meg, majd az eredményeket felhasználva számos helyettesített acetilénből kiindulva előállítottam a megfelelő kezonokat. A termékekből gyűrűzárási reakciókban különféle pirazol- és pirimidinszármazékokhoz jutottam.

A heterociklusos származékok közül a 2-amino-ferrocenilpirimidinek lehetőséget nyújtottak az oldallánc továbbépítésére és karbamidszármazékok kialakítására. Az aminok és különböző izocianátok reakcióiban termékként kapott ureidopirimidinek szerkezetét különböző spektroszkópai módszerekkel határoztam meg. Végül pedig az egyik 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin gazda-vendég kölcsönhatását vizsgáltam 2,6-diaminopiridinnel.

2.1. Jódferrocén aminokarbonilezése 2-aminopirimidinek jelenlétében

A jódferrocén és aminopirimidinek aminokarbonilezési reakciójából olyan pirimidin-ferrocénkarboxamid-származékokat lehet előállítani, melyek több hidrogénkötés kialakítására lehetnek képesek, ezáltal szenzorok építőelemeiként szolgálhatnak.

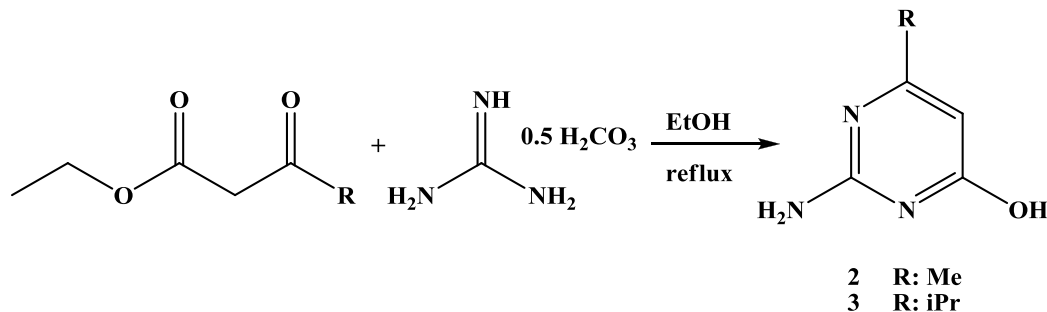
A kiindulási anyagokként alkalmazott jódferrocént és 2-aminopirimidin-származékokat magam állítottam elő. A jódferrocén (1) szintézisét a 2.1. ábra alapján végeztem el [111].



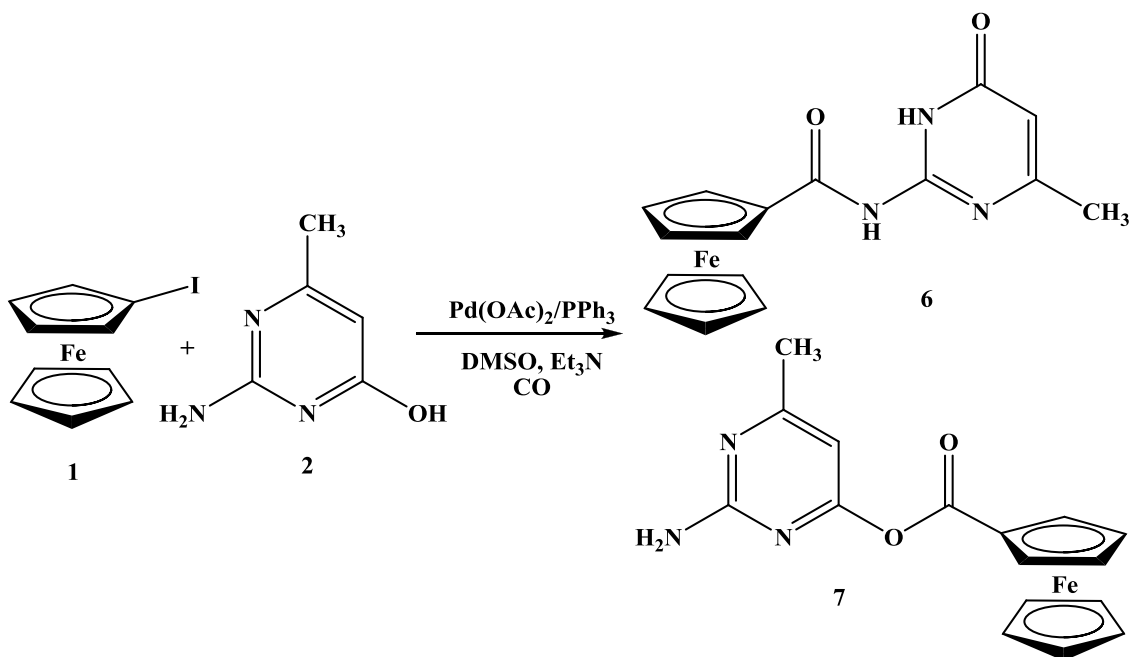
2.1. ábra: Jódferrocén előállítása

Első lépésben a ferrocént THF és hexán elegyében 0 °C hőmérséklet alatt *tert*-butillítiummal litiáltam, majd a reakcióelegyet -78 °C-ig hűtöttem, és a jódot a reakcióelegyhez adagoltam. Fontos tényező a minél magasabb hozam elérésének szempontjából a megfelelő oldószeranyag, valamint alacsony hőmérséklet alkalmazása. A hexán szerepe, hogy benne a jódferrocén alacsony hőmérsékleten rosszul oldódik, így kialakulását követően kiválik a reakcióelegyből. Ezzel elkerülhető a ferrocenil-lítium és jódferrocén reakciójából 1,1''-biferrocén keletkezése. Ilyen körülmények közt a jódferrocént 85%-os hozammal sikerült előállítani, az 1,1''-biferrocén keletkezése elkerülhető volt.

A 2-aminopirimidin-származékokat Berger és munkatársai szabadalma [112] alapján nyertem (2.2-es és 2.3-as ábrák).

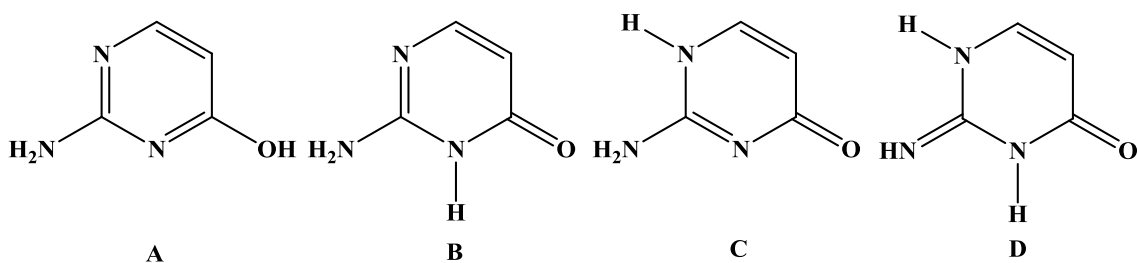


2.2. ábra: 2-Amino-4-hidroxipirimidinek előállítása



2.4. ábra: Jódferrocén és 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin karbonilezési reakciója

A két termék kialakulása azért lehetséges, mert az elegyben a nukleofil reagens (2) több tautomerjének jelenlétét feltételezhetjük. A tautomerek kialakulását a 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidintől csak egy metilcsoportban eltérő izocitozin esetében már vizsgálták. Elméleti számításokat végeztek és ezek alapján a lehetséges tautomer formák közül a 2.5. ábrán látható négy izomer relatív szabadenergiája a legkisebb [113].



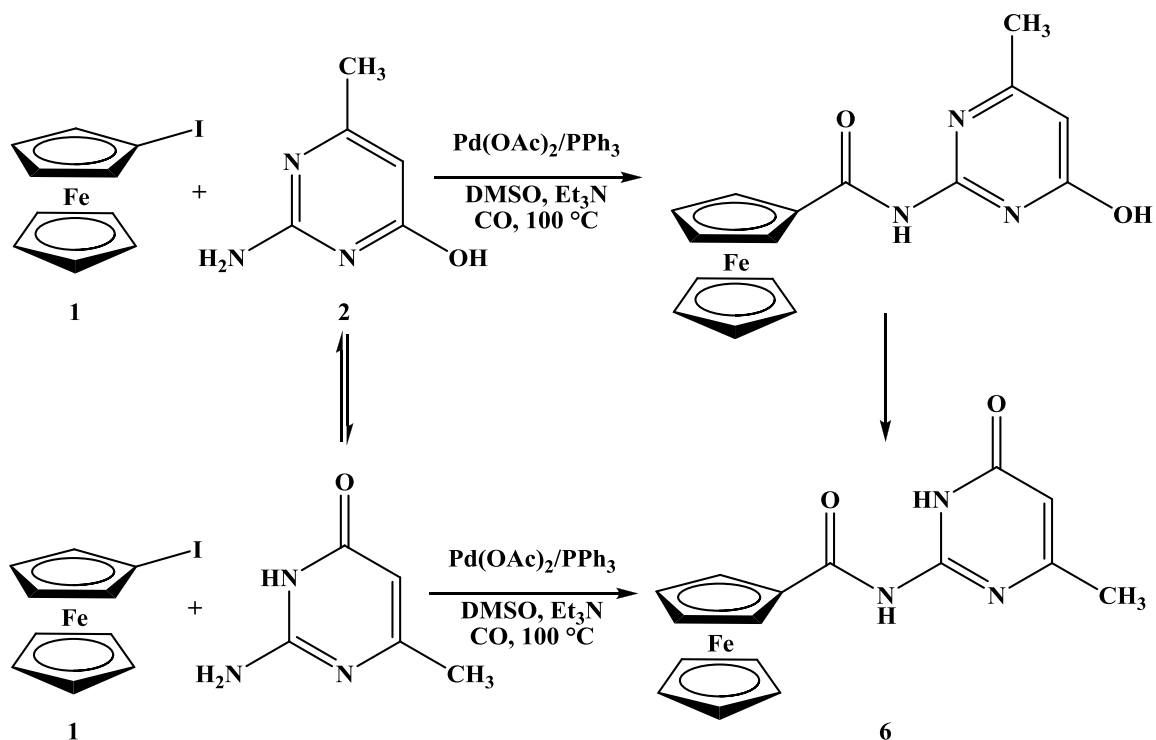
2.5. ábra: Az izocitozin lehetséges tautomerjei

Inert gázmátrixban legnagyobb mennyiségben az A enol tautomer van jelen a B laktám tautomer mellett [114,115]. Ezeket a formákat IR spektroszkópia segítségével tudták igazolni N-metil-izocitozin, 2-hidroxipirimidin és 2-aminopirimidin modellvegyületek IR spektrumainak összehasonlításával. Az izocitozin 3568 cm^{-1} -en mért rezgése közel egybe esett a 2-

hidroxipirimidin és N-metil-izocitozin –OH vegyérték- (3588 cm^{-1}) és –NH vegyérték rezgéseivel (3566 cm^{-1}). Valamint az izocitozin 1174 cm^{-1} -nél lévő –OH deformációs rezgése hasonlóságot mutatott a 2-hidroxipirimidin 1167 cm^{-1} -nél lévő rezgésével, ezzel alátámasztva az **A** enol tautomer jelenlétét. A **B** laktám jelenlétére pedig a 3437 cm^{-1} -nél megjelenő –NH vegyértékrezgés, valamint az 1730 cm^{-1} -nél megjelenő C=O vegyértékrezgés utal [114].

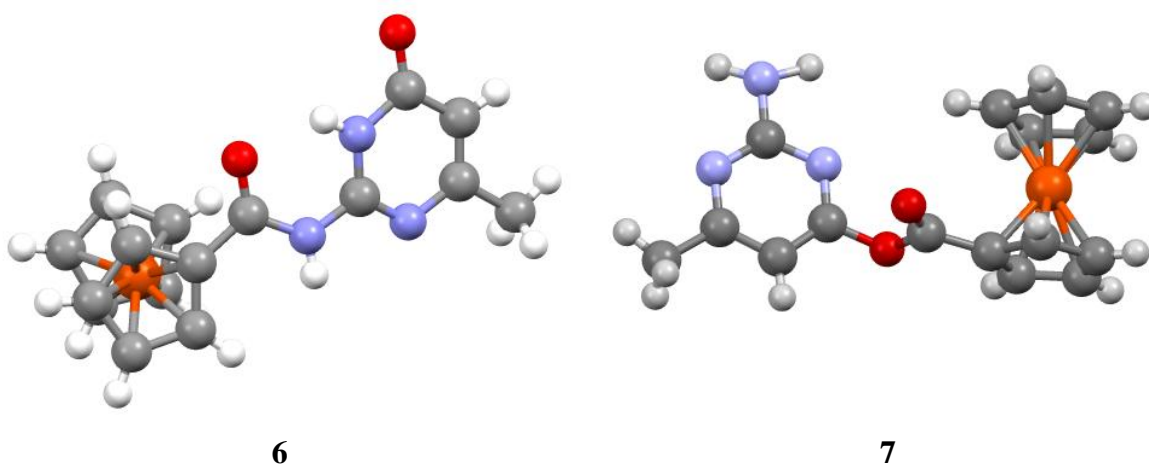
Ugyanakkor szilárd állapotban a **B** és **C** izomer jelenlétét bizonyították [116]. Oldatban az izocitozin tautomerjei gyorsan átalakulnak egymásba, így az NMR spektrumban a kémiai eltolódások csak átlagértékként értelmezhetők [117].

A karbonilezési reakcióban a **2** vegyület tehát mind O-, mind N-nukleofilként reagálhat, így többféle termék is keletkezhet. A második esetben keletkező amidszármazék a laktám tautomerré alakul az acilezési reakció után. A másik lehetőség, hogy az acilezési reakcióban a **2** laktám tautomerje vesz részt, ez is a **6** vegyület keletkezéséhez vezet (2.6. ábra).



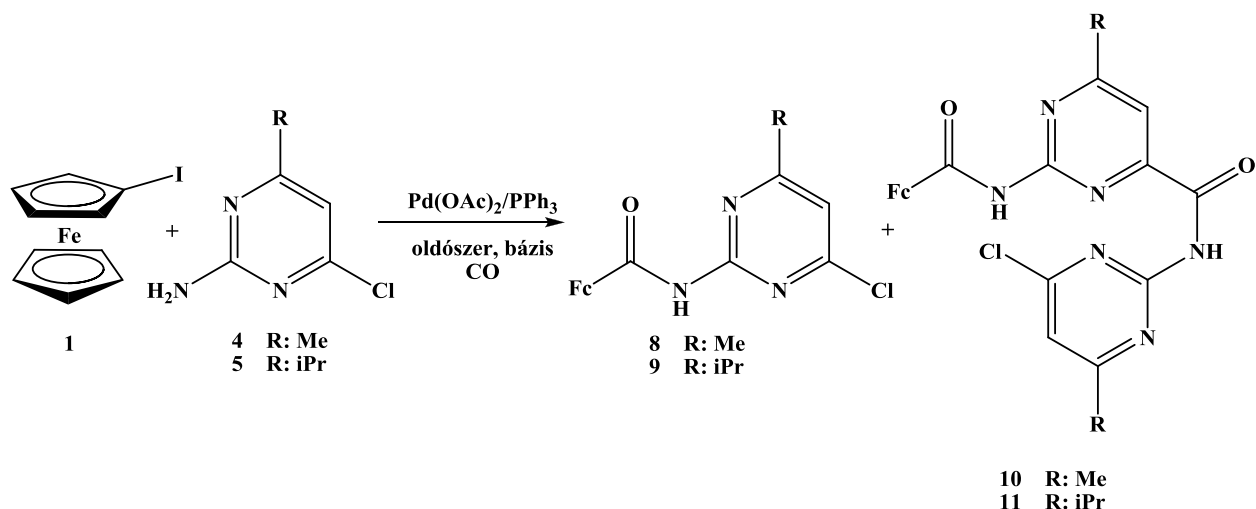
2.6. ábra: A **6** amid kialakulásának lehetséges reakcióútjai

Mind az amid (**6**), mind az észter (**7**) termékből sikerült egykristályt növesztenem és így szerkezetüket egyértelműen bizonyítanom. Az első vegyület röntgendiffrakciós vizsgálata alapján (2.7. ábra) megállapítható, hogy a molekula az izocitozin **B** tautomerjének megfelelő vegyület (2.5. ábra) acilezett származéka. Az amid molekularészlet C=O, valamint a pirimidin NH csoportjai között belső hidrogénkötés van. Ezt a hidrogén és oxigén közötti 1,950 Å távolság is bizonyítja. A nitrogén-hidrogén-oxigén atomok által bezárt szög 129,95°. A kristályban további hidrogénkötés alakul ki a pirimidin gyűrűn lévő oxigénatom és egy másik molekula amidocsoportjának NH-ja között. Ezek távolsága 2,823 Å.



2.7. ábra: A **6** és **7** vegyület röntgenszerkezete

A jódferrrocén (**1**) és a 2-aminopirimidin klórszármazékainak (**4**, **5**) aminokarbonilezésénél (2.8 ábra) nem volt probléma az anyag oldhatóságával, így a reakció lejátszódását **4** esetében acetonitrilben, DMSO-ban és DMF-ben is vizsgálni tudtam (2.1. táblázat), míg **5** átalakítása során toluolban és DMF-ben végeztem el a kísérleteket. Toluolban azonban az átalakulás kicsinek mutatkozott, míg a többi oldószerben teljes átalakulást kaptam 3 óra reakcióidő után.



2.8. ábra: Jódferrocén és 2-amino-4-klórpirimidin aminokarbonilezési reakciója

2-Amino-4-klór-6-metilpirimidin (**4**) és jódferrocén (**1**) jelenlétében acetonitril és DMSO oldószerekben lejátszódó aminokarbonilezési reakciókban (2.1. táblázat 2, 3, 6. sor) a várt amid (**8**) mellett egy másik termék (**10**) is megjelent. Az utóbbi termék képződése többféleképpen is elképzelhető, keletkezhet például a **8** vegyület mint heteroaril-klorid és a reakcióelegyben feleslegben lévő 2-amino-4-klór-6-metilpirimidin (**4**) mint nukleofil reagens további aminokarbonilezési reakciójában. DMF-ben ennek a terméknek a képződését nem tapasztaltam (2.1. táblázat 1, 5. sor).

2.1. táblázat: Jódferrocén (**1**) aminokarbonilezése 2-amino-4-klór-6-metilpirimidinnel (**4**)^a

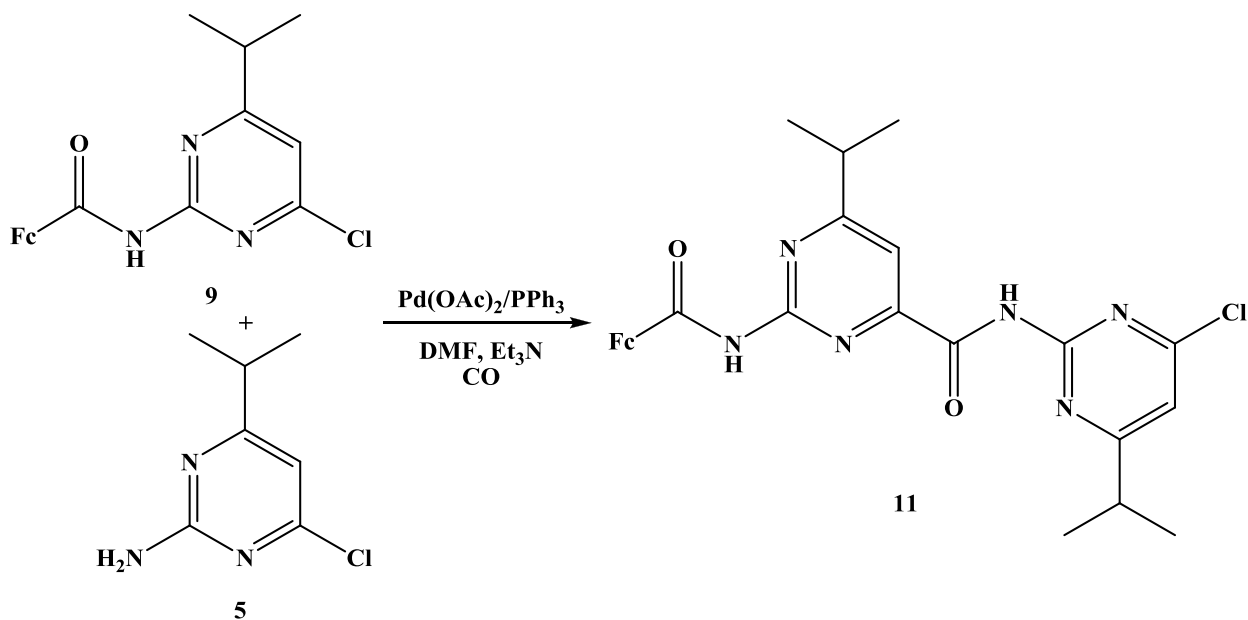
sorszám	oldószer	bázis	konv. [%] ^b	hozam [%] ^c	szelektivitás [%] ^d	
					8	10
1	DMF	Et ₃ N	100	65	100	0
2	DMSO	Et ₃ N	100	51	44	56
3	MeCN	Et ₃ N	100	61	64	36
4	DMF	-	0	-	-	-
5	DMF	Na ₂ CO ₃	100	59	100	0
6	MeCN	Na ₂ CO ₃	100	50	84	16

^a Reakciókörülmények: jódferrocén (**1**) (0,1 mmol), 2-amino-4-klór-6-metilpirimidin (**4**) (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,005 mmol), PPh₃ (0,01 mmol), bázis (0,5 mmol), 1 ml oldószer, 30 bar CO, 100 °C, 3 óra. ^b (mmol átalakult **1**/mmol kiindulási **1**)×100, GC alapján, ^c (mmol **8**+**10**/mmol kiindulási **1**)×100, kromatográfia után, ^d (mmol **8** v. **10**/mmol **8**+**10**)×100, kromatográfia után.

Vizsgáltam, hogy a feleslegben jelenlévő aminopirimidin (**4**) betöltheti-e önmagában a bázis szerepét. Ilyen körülmények között azonban nem történt jódferrrocén átalakulás (2.1. táblázat 4. sor). Szervetlen bázis alkalmazásával is végrehajtottam a reakciót, Na_2CO_3 jelenlétében a karbonilezés lejátszódott, de kisebb hozammal jutottam a termékekhez. A vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálatok minden esetben ferrocénkarbonsav jelenlétét is mutatták, mely az oldószerben, illetve a nem inert körülmények közt tárolt Na_2CO_3 -ban nyomokban jelenlévő víz hatására képződött. A ferrocénkarbonsav keletkezésének másik lehetséges oka, hogy karbonát típusú savkötők használatakor a keletkező sav és a karbonát reakciójában hidrokarbonát keletkezik, ami magasabb hőmérsékleten karbonáttá, széndioxiddá és vízzé diszproporcionálódik. Ez a víz is okozhatja a ferrocénkarbonsav keletkezését.

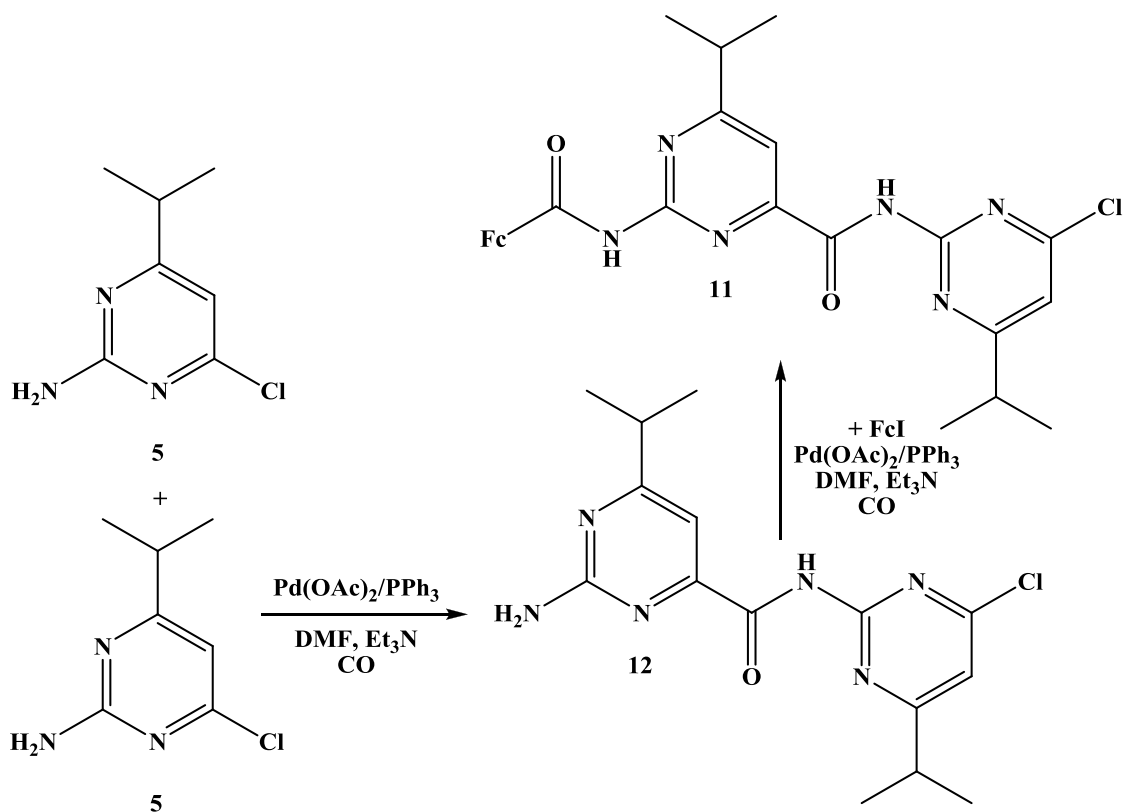
A jódferrrocén (**1**) és 2-amino-4-izopropil-6-klórpirimidin (**5**) aminokarbonilezési reakciójában hasonló eredményeket kaptam, azzal a különbséggel, hogy itt a **11** vegyület DMF-ben is keletkezett, így DMSO-ban és acetonitrilben már nem vizsgáltam a reakciót.

A **11** dimer előállítását két további módszerrel is megkíséreltem. Az elkülönített *N*-(4-izopropil-6-klór-2-*il*)-ferrocénkarboxamidot (**9**) 2-amino-4-izopropil-6-klórpirimidin (**5**) ötszörös feleslegével reagáltattam a szokásos aminokarbonilezési körülmények között (2.9. ábra). A kiindulási **9** vegyület átalakulása kicsi volt. 3 óra után a reakcióelegyben lévő **9** és **11** izolált hozamának aránya 90:10 volt, ami közel megegyezett a jódferrrocén (**1**) és 2-amino-4-izopropil-6-klórpirimidin (**5**) aminokarbonilezési reakciójában tapasztalt 87:13 aránnyal.



2.9. ábra: Dimer termék előállítása I. módszer

Ezután először a 2-amino-4-izopropil-6-klórpirimidint (**5**) aminokarbonilezési körülmények között reagáltattam (2.10. ábra). Azt terveztem, hogy a képződő dimert nukleofil reagensként alkalmazom jódferrocén (**1**) aminokarbonilezésénél (2.10. ábra). Az átalakulás azonban 3 óra alatt csupán 29%, a reakció szelektivitása **12** termékre nézve csupán 20% volt. Hosszabb reakcióidővel az átalakulás mértéke ugyan nőtt, azonban a **12** termék aránya csökkent. 24 óra reakcióidő után az átalakulás mértéke 72% volt (szelektivitás **12**-re nézve 11%). A reakciót vékonyréteg kromatográfiával vizsgáltam, a lemezen egyre növekvő retenciós faktoriall számos folt jelent meg a **12** mellett, melyeket nem azonosítottam. Ez alapján a **11** termék keletkezésének ez a módja igen kis valószínűséggel játszódik le az aminokarbonilezési reakció során.



2.10. ábra: Dimer termék előállítása II. módszer

A jódferrocén és 2-aminopirimidinek karbonilezési reakciójában a várt ferrocénkarboxamid mellett számos termék keletkezett. A 2-amino-4-hidroxipirimidin esetében a főtermék nem a ferrocénkarboxamid volt, hanem egy észter. A klórpirimidin-származékok esetében pedig az amid termék további aminokarbonilezési reakcióban vett részt a kiindulási nukleofillel.

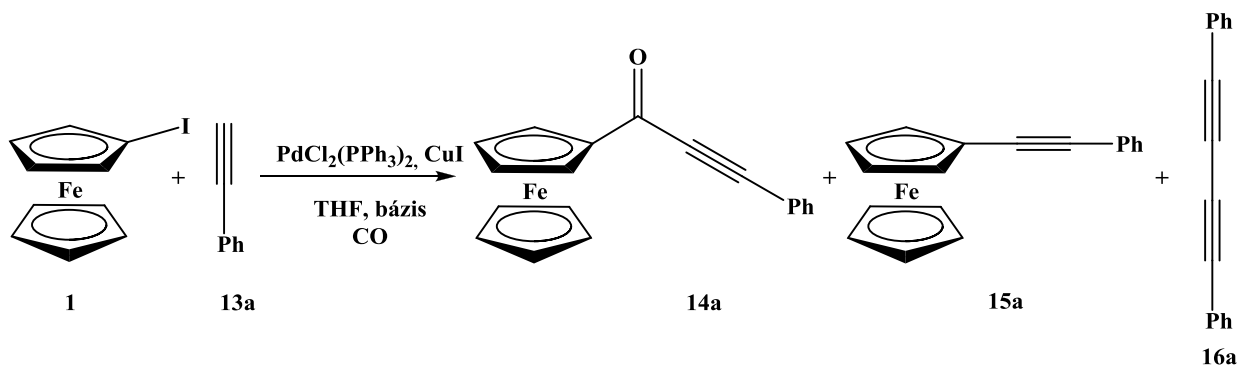
2.2. Oldalláncban heterociklust tartalmazó ferrocénszármazékok szintézise alkinil-kezonokból

További heterociklusos vegyületekhez jutottam alkinil-ferrocenil-kezonok és hidrazin-, illetve guanidinszármazékok reakciójában. A kiindulási kezonokat jódferrrocén és terminális alkinek karbonilatív Sonogashira kapcsolásával nyertem.

2.2.1. Jódferrrocén karbonilatív Sonogashira kapcsolási reakciója

Mivel az irodalomban nem találtam jódferrrocén karbonilatív Sonogashira reakciójára példát, ezért első feladatomban az optimális körülmények meghatározása volt. Ennek ismeretében további acetilénszármazékok reakcióit vizsgáltam, hogy képet kapjak az acetilénhez kapcsolódó csoportok hatásairól, és kiindulási vegyületeket nyerjek heterociklusos származékok előállításához.

A Sonogashira reakció optimális körülményét jódferrrocén (**1**) és fenilacetilén (**13a**) karbonilatív reakciójában határoztam meg (2.11. ábra). A reakció során számítottam a szén-monoxid beépülése nélkül kialakuló termék keletkezésére (**15a**) illetve az alkin Glaser-típusú homo-kapcsolásával keletkező termék kialakulására (**16a**) is [45].



2.11. ábra: Jódferrrocén karbonilatív Sonogashira reakciójának lehetséges termékei

Az irodalmi előzmények alapján (ld. 1.3.4. fejezet) katalizátorként PdCl₂(PPh₃)₂ komplexet és réz(I)jodidot alkalmaztam. Oldószerként minden esetben THF-et használtam. A reakcióelegyek összetételét gázkromatográfiás és vékonyréteg-kromatográfiás módszer segítségével határoztam meg.

2.2. táblázat: Jódferrocén (**1**) karbonilezése fenilacetilén jelenlétében^a

sorszám	nyomás [bar]	Cu/Pd/ 1	13a / 1	bázis	konv. [%] ^b	14a / 15a ^c	hozam [%] ^d
1 ^e	1	0,02/0,05/1	2,5	Et ₃ N	-	-	-
2	1	0,02/0,05/1	2,5	Et ₃ N	20	100/0	-
3 ^f	1	0,02/0,05/1	2,5	Cs ₂ CO ₃	25	48/52	-
4	1	0,02/0,05/1	1	Et ₃ N	19	100/0	-
5	1	0,04/0,10/1	1	Et ₃ N	35	100/0	19
6	15	0,04/0,10/1	1	Et ₃ N	60	100/0	-
7	15	0,04/0,10/1	2,5	Et ₃ N	98	100/0	91
8	15	0,02/0,05/1	2,5	Et ₃ N	68	100/0	59
9	15	0/0,10/1	2,5	Et ₃ N	83	100/0	-

^a: reakciókörülmények: **1**/bázis=1/2, 0,2 mmol **1**/3 ml THF; PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, 60 °C, CO, 12 óra. ^b: (mmol átalakult **1**/mmol kiindulási **1**)x100, GC alapján. ^c: GC alapján. ^d: (mmol **14a**/mmol **1**)x100, kromatográfia után. ^e: Hőmérséklet: szobahőmérséklet. ^f: Reakcióidő: 32 óra.

Számos kísérleti körülményt vizsgáltam annak érdekében, hogy a **14a** termék hozamát növeljem. A Sonogashira kapcsolásra jellemző, hogy réz kokatalizátor jelenlétében a reakciók már akár szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson is lejátszódnak, így kezdetben én is ilyen körülmények között kezdtem el vizsgálni a reakciót. 8 óra reakcióidő után a gázkromatográfiás vizsgálat nem mutatta ki a jódferrocén átalakulását, csupán a fenilacetilén rézkatalizált Glaser-típusú homo-kapcsolása játszódott le, így a **16a** vegyület keletkezését tudtam kimutatni (2.2. táblázat 1. sor).

A reakció hőmérsékletének emelése 60 °C-ra azt eredményezte, hogy 12 óra után a jódferrocén 20%-a **14a** terméké alakult, azonban az összes feleslegben lévő fenilacetilénből **16a** képződött (2.2. táblázat 2. sor).

Kezdetben bázisként trietil-amint használtam, ezt később a kapcsolási és karbonilezési reakciókban gyakran eredményesen alkalmazott Cs₂CO₃-ra cseréltem. Ez a változtatás azonban a **14a** keletkezésében jelentős változást nem eredményezett, csak a **15a** direkt kapcsolt termék

jelent meg a reakcióelegyben (2.2. táblázat 3. sor). Ezt eddig a trietil-amin bázis alkalmazásakor nem tapasztaltam, így a továbbiakban visszatértem ennek használatához.

Annak érdekében, hogy nagyobb jódferrrocén konverziót érjek el és kevesebb **16a** diin keletkezzen, a fenilacetilén több részletben történő adagolásával próbálkoztam. A reakcióhoz a jódferrrocént és a fenilacetilént 1:1 arányban mértem össze, majd 12 óra elteltével mintát vettem a reakcióelegyből és vizsgáltam az összetételét. A jódferrrocén 19%-a alakult át **14a** terméké, ami nagyjából megegyezett a korábbi kísérlettel, ahol a fenilacetilén feleslegben volt (2.2. táblázat 4. sor). Ezt követően a reakcióelegyhez 1 ekvivalens fenilacetilént adtam, azonban 12 óra elteltével a jódferrrocén és az alkinil-ke-ton (**14a**) mennyiségében változást nem tapasztaltam. További 1 ekvivalens fenilacetilén hozzáadásával újabb 12 óra eltelte után is a megelőzővel azonos eredményt kaptam, a fenilacetilén teljes egészében **16a** diinné alakult. A következőkben ezért jódferrrocén:fenilacetilén 1:1 arány mellett dolgoztam.

A katalizátor mennyiségének növelésével az átalakulás kicsit javult ugyan, azonban még így is alacsonynak mondható (2.2. táblázat 5. sor), ezért a továbbiakban atmoszférikus szén-monoxid nyomás helyett 15 bar-on vizsgáltam a reakciót. Ilyen körülmények között megnőtt a **14a** termék mennyisége (2.2. táblázat 6. sor), azonban a jódferrrocén átalakulása még nem volt teljes, ezért a fenilacetilén arányát 2,5-szeresre növeltem a jódferrrocénre nézve. Ekkor a gázkromatográfiás vizsgálat azt mutatta, hogy a jódferrrocén szinte teljesen egészében **14a** alkinil-ke-tonná alakult, majd oszlopkromatográfiával sikerült a terméket 91%-os hozammal elkülönítenem (2.2. táblázat 7. sor).

Ezt az eredményt 10 mol% katalizátor jelenlétében kaptam, így megpróbálkoztam a palládium mennyiségének csökkentésével. 5 mol% palládium tartalom és változatlan Pd/Cu arány (5/2) mellett azonban csak kisebb hozammal jutottam a termékhez (59%, 2.2. táblázat 8. sor). Számos kutatócsoport beszámolt arról, hogy a karbonilezési reakció rézkatalizátor nélkül is végbemegy [44-46], ezért a reakciót vizsgáltam még réz-jodid hozzáadása nélkül is. A gázkromatográfiás vizsgálat igazolta az irodalmi feltevéseket, a reakció ugyan lejátszódott, azonban kisebb átalakulást kaptam (2.2. táblázat 9. sor). Ebből megállapítható volt, hogy a rézkatalizátor jelenléte nem feltétlenül szükséges, azonban alkalmazásával jobb hozam érhető el adott körülmények között.

Ahogy azt az 1.3.4. fejezetben bemutattam, karbonilatív Sonogashira reakciókban alkalmaztak heterogenizált katalizátorokat is. Kutatócsoportunkban Papp Máté állított elő hasonló rögzített katalizátorokat [118], melyet jódbenzol és morfolin aminokarbonilezési reakciójában vizsgált. Hordozóként szilikagélt használt, ennek felületét [BMIM][BF₄] ionfolyadékkal módosította, majd a palládiumot Pd₂(dba)₃.CHCl₃ prekursor felhasználásával ebben az ionfolyadék rétegben rögzítette. E katalizátor alkalmasságát próbáltam ki, mivel azt vártam, hogy karbonilatív Sonogashira reakcióban is jó hozamot érhetek el, valamint a katalizátort az aminokarbonilezéshez hasonlóan többször is fel lehet használni. Bár kérdéses volt, hogy rézmentes körülmények közt is jó hozamot lehet-e elérni, az egyszerűség kedvéért először mégis a CuI kokatalizátor távollétében kiviteleztem a reakciót.

2.3. táblázat: Jódferrocén (**1**) karbonilezése
fenilacetilén jelenlétében^a

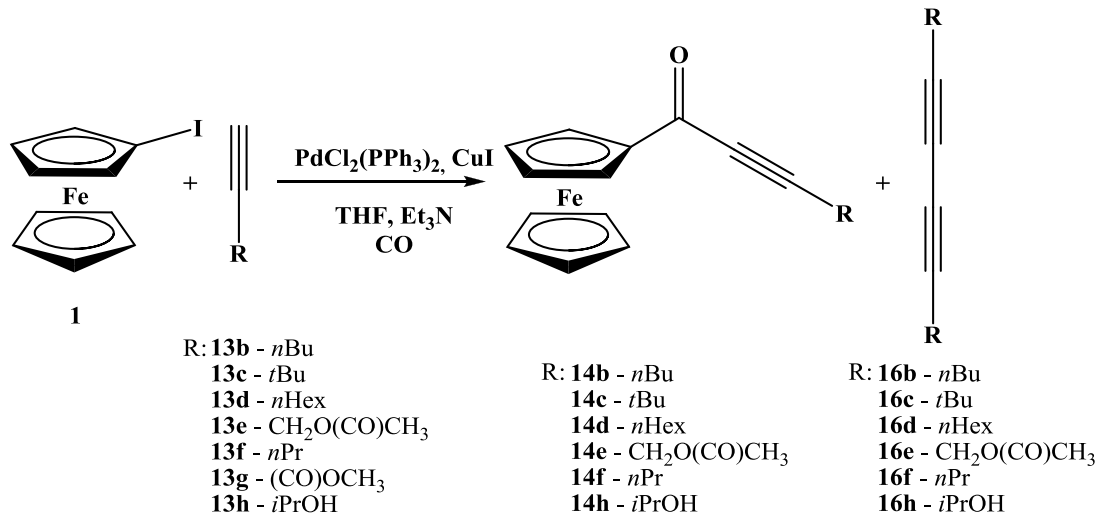
sorszám	Cu/Pd/ 1	hozam [%] ^b	TON
1 ^c	0,04/0,10/1	91	9
2 ^d	0/0,016/1	83	52
3 ^e	0/0,016/1	86	54
4 ^f	0/0,016/1	76	47

^a: reakciókörülmények: **1**/bázis=1/2, 0,1 mmol **1**/1,5 ml THF; 60 °C, 15 bar CO, 12 óra. ^b: (mmol **14**/mmol kiindulási **1**)x100, kromatográfia után. ^c: PdCl₂(PPh₃)₂, CuI ^d: SILP-Pd-1 1. kör. ^e: SILP-Pd-1 2. kör. ^f: SILP-Pd-1 3. kör.

A reakciókörülmények megegyeztek a korábban optimálisnak talált (THF oldószer, Et₃N bázis, 15 bar CO, 60 °C, 12 óra) körülményekkel. Azonos reakcióidő alatta homogén katalizátorhoz képest ugyan valamivel alacsonyabb hozammal (83%, 2.3. táblázat 2. sor) kaptam a **14a** terméket, azonban a palládium mennyisége a rögzített katalizátor esetében csupán 1,6 mol% volt, szemben a korábbi 10 mol%-kal. A katalizátorból a reakcióelegyet kimostam, majd újabb reakcióban használtam. A katalizátor hatékonyságát mutatja, hogy a 2. reakcióban a hozam értéke nem változott, inkább kicsit növekedett (86%, 2.3. táblázat 3. sor). A katalizátor harmadszori alkalmazásánál már kismértékű aktivitás csökkenést tapasztaltam (76%, 2.3. táblázat 4. sor). Így összességében 153 TON értéket értem el, szemben a homogén katalitikus reakcióban kapott 9 TON értékkel. Emellett a katalizátor alkalmazásakor a CuI távollétének köszönhetően nem jelent meg **16a** diin termék.

Ezzel együtt elmondható, hogy ez a katalizátor kiválóan alkalmazható karbonilatív Sonogashira reakcióban. A rézkatalizátor kihagyása megoldást szolgáltat a diin melléktermék keletkezésének visszaszorítására.

A jódferrrocén a fenilacetilénen kívül hex-1-innel (**13b**), 3,3-dimetil-but-1-innal (**13c**), okt-1-innel (**13d**), propargilacetáttal (**13e**), pent-1-innel (**13f**), propinsav-metilészterrel (**13g**) és 2-metil-but-3-in-2-ollal (**13h**) reagáltattam (2.12. ábra).



2.12. ábra: Jódferrocén és aceilénszarmazékok karbonilatív Sonogashira reakciója

Az előzőekben optimálisnak talált homogén katalitikus körülmények (15 bar szén-monoxid nyomás, trietil-amin bázis, 60 °C és Cu/Pd/**1**=0,04/0,10/1 arányok) mellett vizsgáltam a többi alkin reakcióját.

2.4. táblázat: Jódferrocén (**1**) karbonilezése **13b-h** terminális alkinek jelenlétében^a

sorszám	kiindulási alkin	nyomás [bar]	Cu/Pd/ 1 [mol/mol]	hozam (14) [%] ^b
1	13b	15	0,04/0,10/1	65
2	13c	15	0,04/0,10/1	85
3	13d	15	0,04/0,10/1	60
4	13e	15	0,04/0,10/1	20
5	13f	15	0,04/0,10/1	78
6	13g	15	0,04/0,10/1	0
7	13h	15	0,04/0,10/1	66

^a: reakciókörülmények: **1**/**13**/Et₃N=1/2,5/2, 0,2 mmol **1**/3 ml THF; PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, 60 °C, CO, 12 óra. ^b: (mmol **14** termék/mmol **1** kiindulási anyag)×100, kromatográfia után.

A **13b** és **13d** *n*-alkinekből (hex-1-in, okt-1-in) képződő ketonok hasonló hozammal keletkeztek (2.4. táblázat 1, 3. sor), azonban ha az alkin elektronszívó csoportot tartalmaz, a reakciókészsége nagymértékben csökken. Ez annyira számottevő, hogy propinsav-metilészterrel (**13g**) a reakció nem játszódik le (2.4. táblázat 6. sor), valamint propargilacetáttal (**13f**) csupán 20%-ban képződött termék (2.4. táblázat 4. sor). Ezzel szemben, ha az alkin elektronszívó csoporttal rendelkezett (3,3-dimetil-but-1-in, **13c**), jobb hozammal (85%, 2.4. táblázat 2. sor) jutottam az alkinil-ketonhoz (**14c**).

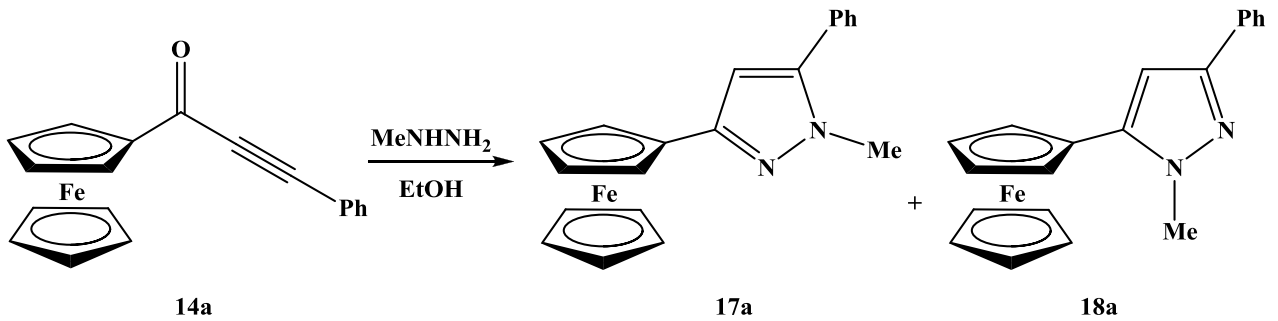
Homogén katalitikus reakcióban tehát az optimális körülmények között (15 bar szén-monoxid nyomás, trietil-amin bázis, 60 °C és Cu/Pd=0,04/0,10/1 arányok) számos alkinil-ketont sikerült előállítanom. Emellett megállapítottam, hogy az acetilénhez kapcsolódó elektronszívó csoportok növelik, az elektronszívó csoportok pedig csökkentik a reakciókészséget.

A továbbiakban a termékek felhasználásával gyűrűzárási reakcióban heterociklusos vegyületeket állítottam elő.

2.2.2. Ferrocént tartalmazó pirazolszármazékok előállítása

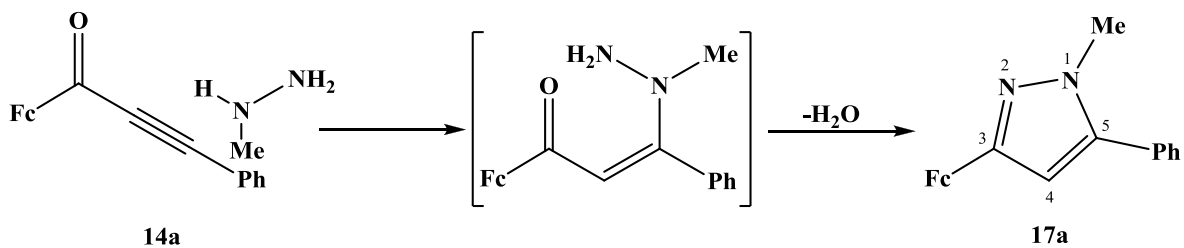
A ferrocéntartalmú alkinil-ketonok gyűrűzárási reakciói lehetővé teszik olyan vegyületek előállítását, ahol a heterociklus közvetlenül a ferrocénhez kapcsolódik. Hidrazinszármazékok jelenlétében pirazolok képződnek, melyekhez hasonló származékok kedvező biológiai hatással (pl. antibakteriális vagy antioxidáns hatás) rendelkeznek (1.6. fejezet).

Elsőként a karbonilatív Sonogashira kapcsolással nyert 3-fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on (**14a**) és metil-hidrazin reakcióját vizsgáltam. A gyűrűzárási során két regioizomer termék keletkezésével lehetett számolni (2.13. ábra) [44].



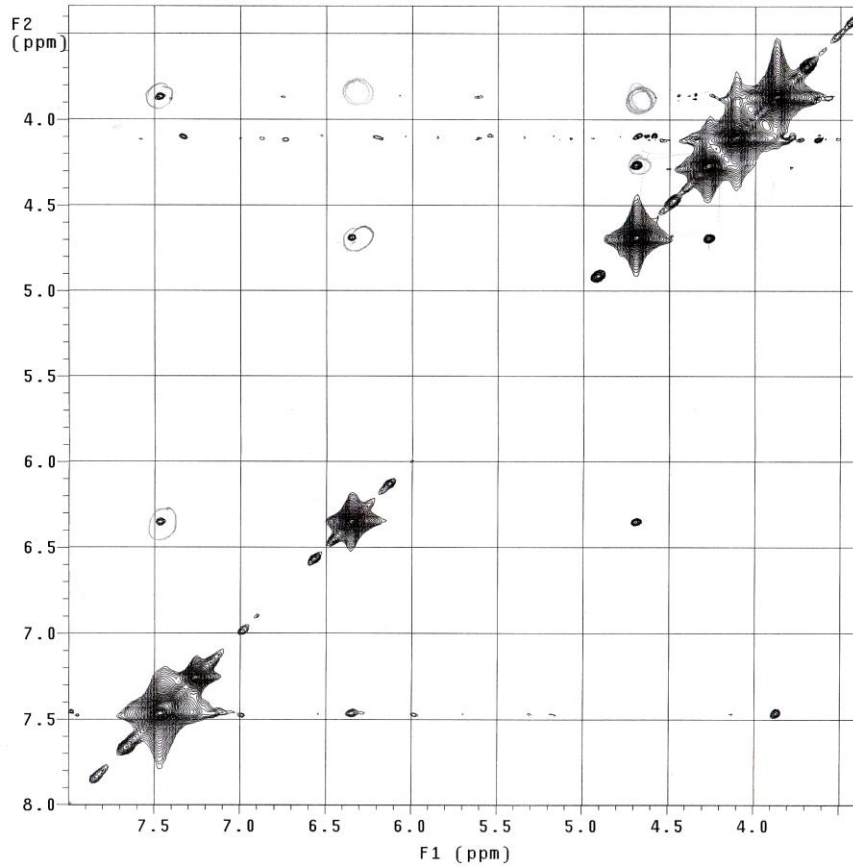
2.13. ábra: 3-Fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on (**14a**) és metil-hidrazin reakciója

Az irodalomban leírt mechanizmus alapján főterméknek a **17a** vegyületet feltételeztem. A reakció első, addíciós lépésében ugyanis a nagyobb nukleofil erővel rendelkező, szubsztituált nitrogénatom vesz részt, a gyűrűzáródás pedig a másik aminocsoport közreműködésével megy végbe (2.14. ábra).



2.14. ábra: Pirazol képződésének részlépései metil-hidrazin nukleofillel

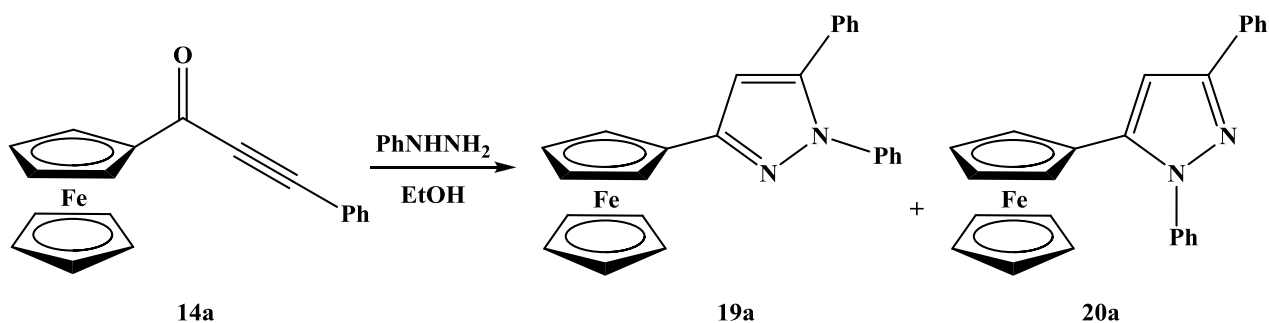
A reakció körülményeinek megválasztásában irodalmi adatokra támaszkodva [44], a reakciót etanol oldószerben játszottam le szobahőmérsékleten. Ilyen körülmények között a **14a** alkinil-keton teljes átalakulásához 8 óra kellett. A GC és GC-MS vizsgálatok szerint valóban két regioizomer keletkezett 99/1 arányban.



2.15. ábra: A **17a** termék NOESY spektruma

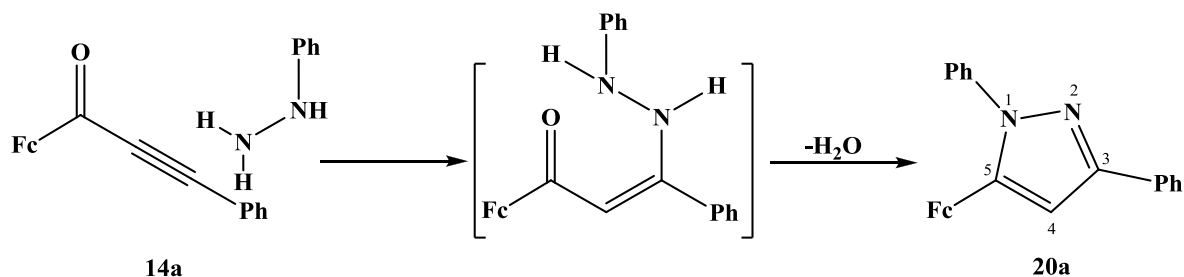
A főtermék szerkezetét különböző spektroszkópai módszerekkel (¹H-, ¹³C NMR, MS, IR) igazoltam. A várt regioizomer képződését NOESY vizsgálattal is sikerült alátámasztani (2.15. ábra). Keresztcsúcsot kaptam a 3,87 ppm eltolódású metil protonok és a 7,47 ppm eltolódású aromás protonok jelei között. Ez alapján a metil- és a fenilcsoport a gyűrű szomszédos atomjaihoz kapcsolódnak, ez a **17a** izomer esetén teljesül. Keresztcsúcsok jelentek meg továbbá a gyűrű 4-es szénatomjához kapcsolódó proton (6,36 ppm) és a 7,47 ppm eltolódású aromás protonok, valamint a C-4-hez kapcsolódó proton és a szubsztituált ciklopentadién protonjai (4,69 ppm) között is. Nem tapasztaltam viszont effektust a 4,69 ppm eltolódású, ciklopentadién gyűrűhöz kapcsolódó protonok és a 3,87 ppm eltolódású metil protonok között. Ez utóbbi megfigyelés is megerősíti, hogy a metil- és a ferrocenilcsoport nem szomszédos atomhoz kapcsolódik a gyűrűben.

Metil-hidrazin helyett fenil-hidrazint alkalmazva nukleofil reakciópartnerként — hasonlóan az előzőekhez — két termék keletkezését vártam (2.16. ábra). Ellentétben az előző reakcióval itt főtermékként nem **19a**, hanem **20a** regioizomer várható.



2.16. ábra: 3-Fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on (**14a**) és fenil-hidrazin reakciója

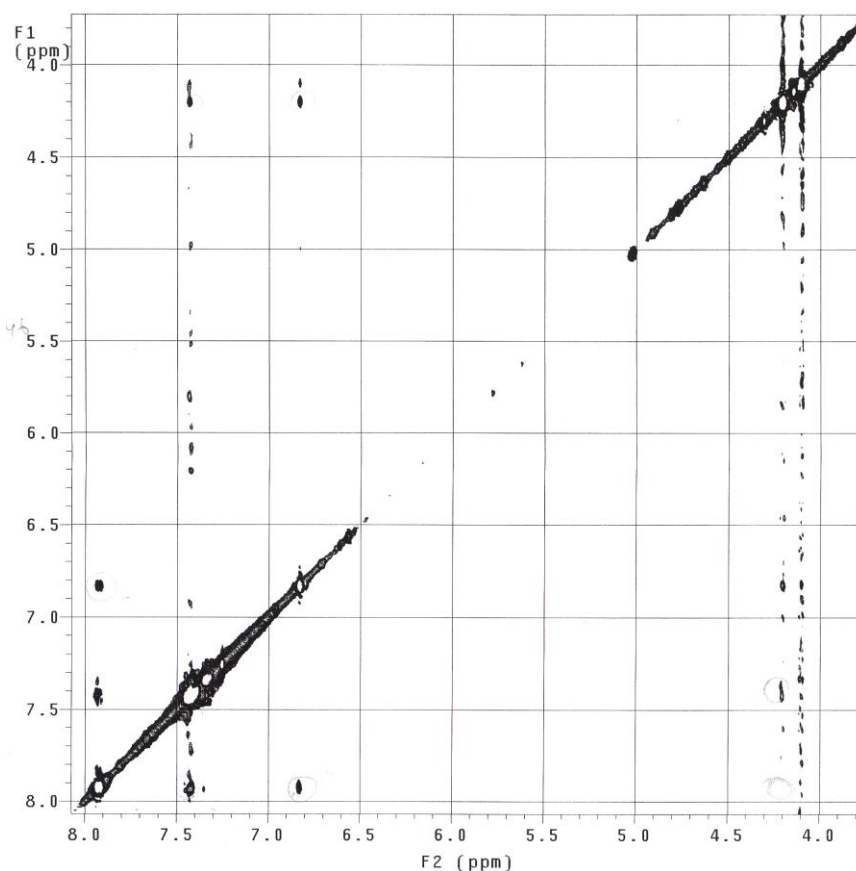
Ez azzal magyarázható, hogy a fenil-hidrazin esetében — a metil-hidrazinnal ellentétben — a nem szubsztituált nitrogénatom nukleofil ereje nagyobb, így az $-\text{NH}_2$ csoport addíciója indítja a reakciót (2.17. ábra).



2.17. ábra: Pirazol képződésének részlépései fenil-hidrazin nukleofillel

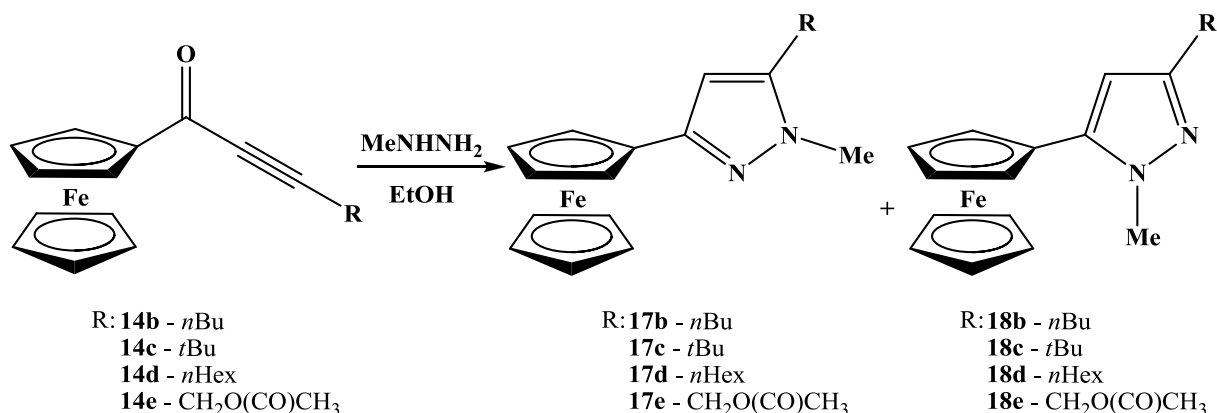
A reakció körülményeit az előzőek alapján választottam meg, azonban itt az etanol reflux hőmérsékletén kellett a reakciót lejátszani, egyébként átalakulást nem tapasztaltam. Így 8 óra reakcióidő után a konverzió 85% volt. A fenil-hidrazin kisebb bázicitásával magyarázható, hogy kisebb a reakciókészsége. Ebben a reakcióban is két termék képződött 96/4 arányban.

A főtermék szerkezetét egyéb spektroszkópai módszerek (^1H -, ^{13}C NMR, MS, IR) mellett NOESY vizsgálattal (2.18. ábra) is sikerült alátámasztani. Keresztesúcsot kaptam a 7,35 ppm eltolódású aromás protonok és a 4,21 ppm eltolódású, szubsztituált ciklopentadién gyűrű protonjainak jelei között, ezek alapján a ferrocenil- és a fenilcsoport a gyűrű szomszédos atomjaihoz kapcsolódik. További effektusokat tapasztaltam a szubsztituált ciklopentadién gyűrű protonjai (4,21 ppm) és a pirazol gyűrű 4-es szénatomjához kapcsolódó proton (6,84 ppm) között, valamint a 6,84 ppm eltolódású proton (4-H) és a 7,94 ppm eltolódású, a másik aromás gyűrűhöz kapcsolódó protonok között.



2.18. ábra: A **20a** termék NOESY spektruma

A metil-hidrazin reakcióját 3-fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on (**14a**) mellett 1-ferrocenil-hept-2-in-1-on (**14b**), 4,4-dimetil-1-ferrocenil-pent-2-in-1-on (**14c**), 1-ferrocenil-non-2-in-1-on (**14d**) és 4-acetoxi-1-ferrocenil-but-2-in-1-on (**14e**) reakciópartnerekkel is vizsgáltam (2.19. ábra).



2.19. ábra: Ferrocenil-alkinil-ke-tonok és metil-hidrazin reakciója

Itt kimagasló volt az elektronszívó csoportot tartalmazó (**14e**) kiindulási vegyület reakciókészsége (2.5. táblázat 4. sor). Ez abban mutatkozik meg, hogy a reakció teljes lejátszódásához csupán 10 perc is elegendő volt, míg az elektronszívó csoportot tartalmazó keton esetén (**14c**) még 12 óra után is csak 73%-os átalakulás adódott (2.5. táblázat 2 sor).

2.5. táblázat: Ferrocenil-ke-tonok (**14b-e**) és metil-hidrazin reakciója^a

sorszám	ferrocenil-ke-ton	reakcióidő	konv. [%] ^b	hozam [%] ^c	izomer arány (17:18) ^d
1	14b	4 óra	100	98	97:3
2	14c	12 óra	73	56	>99:1
3	14d	4 óra	81	70	98:2
4	14e	10 perc	100	85	98:2

^a: reakciókörülmények: 0,2mmol **14**/0,3mmol metil-hidrazin/2ml EtOH; szobahőmérséklet. ^b: (mmol átalakult **14**/mmol kiindulási **14**)x100, GC alapján. ^c: (mmol **17+18**/mmol kiindulási **14**)x100, kromatográfia után. ^d: GC alapján.

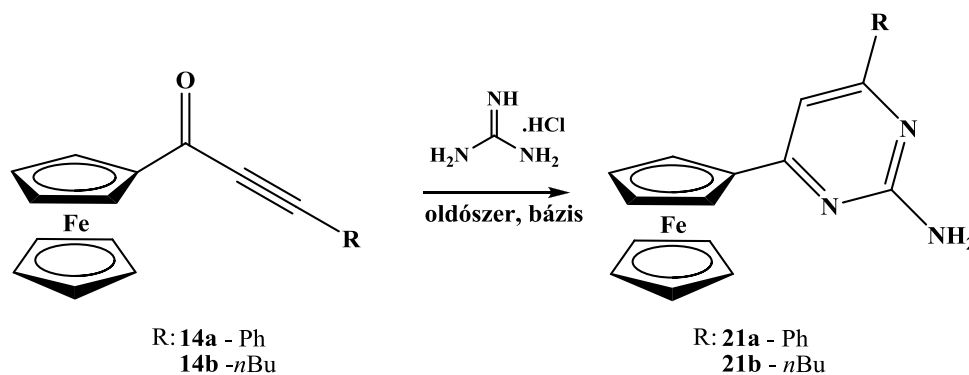
Ez azzal magyarázható, hogy a reakció első lépésében a nagyobb nukleofil erővel rendelkező metil-hidrazin szubsztituált nitrogénatomja sokkal könnyebben addicionálódik a C-C hármaskötésre, ha ott az elektronsűrűség kisebb. A kis elektronsűrűséget a C-C hármaskötéshez kapcsolódó elektronszívó csoporttal tudjuk elérni.

2.2.3. Ferrocént tartalmazó pirimidinszármazékok előállítása

A karbonilatív Sonogashira kapcsolással előállított alkinil-kezonok és guanidin gyűrűzárása során pirimidin gyűrű kialakítására nyílik lehetőség. Az így előállított pirimidinszármazékok önmagukban is rendelkezhetnek biológiai hatással (1.6. fejezet), valamint izocianátokkal karbamidszármazékok állíthatók elő belőlük, melyek szenzorok építőelemeiként szolgálhatnak.

A ferrocéntartalmú származékok előállítása során ismét számos reakciókörülmény hatását vizsgáltam. A reakció kimenetelét nagymértékben befolyásolta az oldószer és a kiindulási vegyület megválasztása, illetve bázis jelenléte. Egyes esetekben mellékreakciók lejátszódását is megfigyeltem.

A kísérleteket a pirazolszármazékok előállításához hasonlóan a 3-fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on (**14a**) és guanidin-hidroklorid reakciójának (2.20. ábra) vizsgálatával kezdtem. A szokásos oldószerek közül acetonitril/víz elegyet, THF-et [40,78], valamint a 2.2. fejezetben már ismertetett pirimidinek előállításánál használt etanolt választottam. Acetonitril/víz elegy és THF oldószerek esetében bázis alkalmazása is szükséges volt, mindegyik reakció az oldószer reflux hőmérsékletén játszódott le. Bázisként először Na_2CO_3 -t használtam. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtem.



2.20. ábra: Ferrocenil-alkinil-kezonok és guanidin-hidroklorid reakciója

Acetonitril/víz elegyben a **14a** vegyület gyűrűzárási reakciója nem játszódott le. THF oldószer esetében Na_2CO_3 bázist alkalmazva kis átalakulást tapasztaltam, ami annak tudható be, hogy ennek a bázisnak az oldhatósága szerves oldószerekben meglehetősen rossz. Cs_2CO_3 bázisra váltva a vékonyréteg-kromatográfiás elemzés számottevően nagyobb mennyiségű termék keletkezését mutatta, mint Na_2CO_3 esetében. A reakcióelegy oszlop-kromatográfiás tisztítása után

50%-os hozammal el tudtam különíteni a **21a** vegyületet, valamint a kiindulási alkinil-ketont is vissza tudtam nyerni.

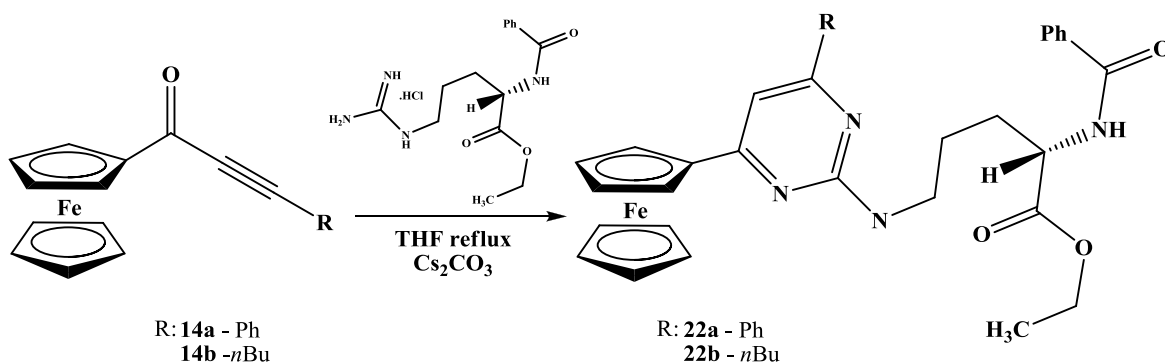
3-Fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on (**14a**) helyett 1-ferrocenil-hept-2-in-1-on (**14b**) és guanidin-hidroklorid reakciójában (2.15. egyenlet) - a pirazolszármazékoknál leírtakhoz hasonlóan - kisebb volt az átalakulás, csupán 40%-os hozammal sikerült a **21b** terméket elkülöníteni, viszont az át nem alakult kiindulási **14b** ketont ismét teljes egészében vissza tudtam nyerni.

2.6. táblázat: Ferrocenil-ketonok (**14a-b**) és guanidinszármazékok reakciója^a

sorszám	alkinil-keton	guanidinszármazék	konv. [%] ^b	hozam [%] ^c
1	14a	guanidin.HCl	53	50
2	14b	guanidin.HCl	44	40
3	14a	N _α -benzoil-L-arginin-etilészter.HCl	47	41
4	14b	N _α -benzoil-L-arginin-etilészter.HCl	39	32

^a: reakciókörülmények: 0,2mmol **14**/0,4mmol guanidinszármazék /0,4mmol Cs₂CO₃/10ml THF; reflux, 24 óra. ^b: (mmol átalakult **14**/mmol kiindulási **14**)x100, GC alapján. ^c: (mmol **21** v. **22**/mmol kiindulási **14**)x100, kromatográfia után.

Az előzőek alapján guanidin-hidroklorid helyett egy származékával, az N_α-benzoil-L-arginin-etilészter-hidrokloriddal is állítottam elő pirimidinszármazékokat (2.21. ábra). A választást az indokolta, hogy ismeretesek olyan ferrocén-argininszármazékok, melyek tumorellenes hatással rendelkeznek [119].

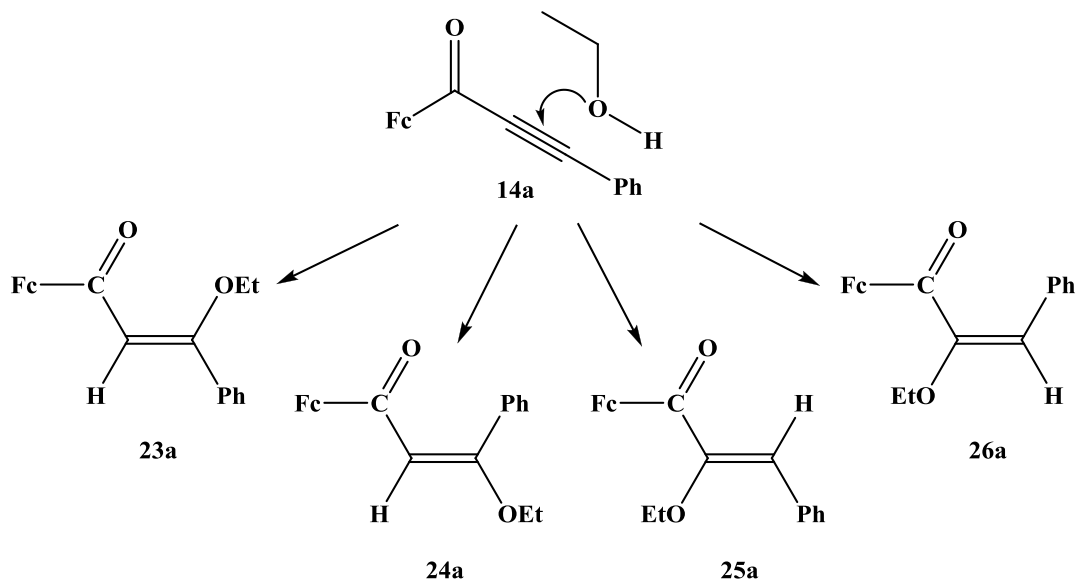


2.21. ábra: Ferrocenil-alkinil-ketonok és arginin-hidroklorid-származék reakciója

Ezekben a reakciókban a termékeket valamivel kisebb hozammal sikerült kinyernem, mint a guanidin-hidroklorid esetében (2.6. táblázat).

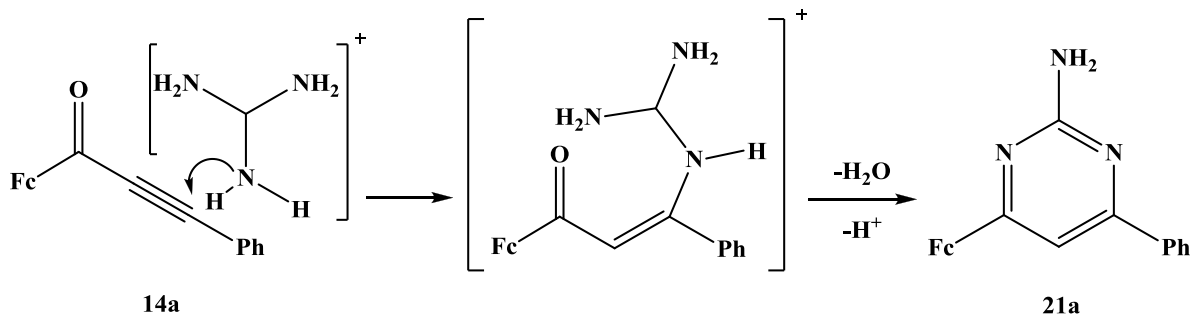
A korábban ismertetett 2-aminopirimidinek előállításánál használt guanidin-karbonát reagens és etanol oldószer jelenlétében is vizsgáltam a gyűrűzárási reakciókat.

Ilyen körülmények között 12 óra elteltével melléktermékek keletkezését tapasztaltam. A termékegyek oszlopkromatográfias szétválasztása után sikerült a terméket tisztán kinyernem, illetve elkülönítenem a melléktermékek elegyét. Az utóbbiak ^1H NMR és GC-MS vizsgálata igazolta, hogy a 2.22. ábrán leírtak szerint az etanol addíciója játszódott le. A reakcióban négy izomer termék képződhet, és a GC-MS vizsgálatok valóban négy azonos, a **23a-26a** vegyületeknek megfelelő molekulatömegű származék keletkezését igazolták.



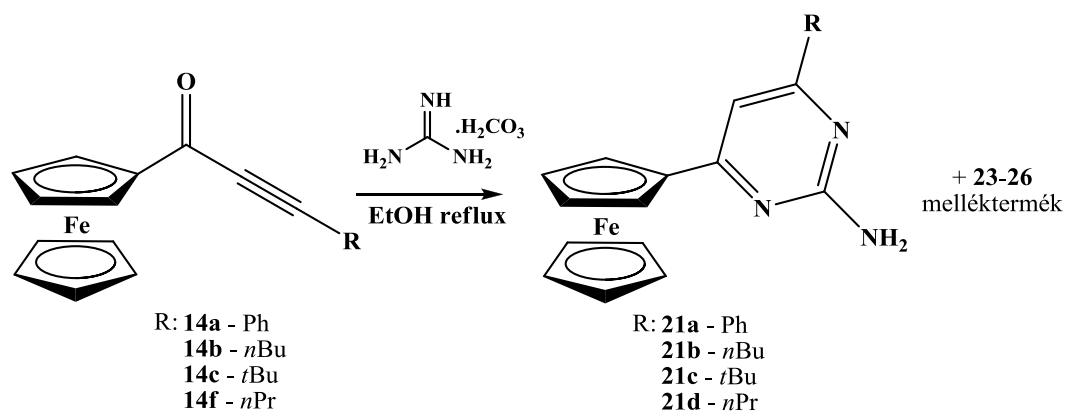
2.22. ábra: Ferrocenil-alkinil-keon és etanol reakciója

A pirazolszármazékok gyűrűzárásánál leírt mechanizmus alapján (2.14. és 2.17. ábrák) a guanidin reakciója a következőképpen játszódik le (2.23. ábra).



2.23. ábra: Pirimidin képződésének részlépései guanidínium nukleofillel

Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a **23a-26a** melléktermékek megjelenése ellenére az etanolban kivitelezett reakcióban sikerült nagyobb hozammal kinyernem a **21a** terméket (2.7 táblázat, 1.sor). Így további alkinil-ke-tonok, nevezetesen az 1-ferrocenil-hept-2-in-1-on (**14b**), 4,4-dimetil-1-ferrocenil-pent-2-in-1-on (**14c**), 1-ferrocenil-pent-2-in-1-on (**14f**) és guanidin-karbonát gyűrűzárási reakcióját (2.24. ábra) is azonos körülmények közt hajtottam végre.



2.24. ábra: Ferrocenil-alkinil-ke-tonok és guanidin-karbonát reakciója

Ezeknél a reakciónál — ellentétben a pirazolszármazékoknál tapasztaltakkal — a ferrocenil-ke-tonhoz kapcsolódó *n*-alkilcsoportok esetében a fenil-analógoknál nagyobb hozammal kaptam meg a pirimidinszármazékokat.

2.7. táblázat: Ferrocenil-ke-tonok (**14a-c,f**) és guanidin-karbonát reakciója^a

sorszám	alkinil-ke-ton	hozam (21) [%] ^b	melléktermék (23+24+25+26) [%] ^c
1	14a	66	18
2	14b	85	8
3	14c	67	24
4	14f	78	7

^a: reakciókörülmények: 0,2 mmol **14**/0,4 mmol guanidin-karbonát 5 ml etanol, reflux, 12 óra. ^b: (mmol **21** /mmol kiindulási **14**)x100, kromatográfia után. ^c: (mmol melléktermék/mmol kiindulási **14**)x100, kromatográfia után.

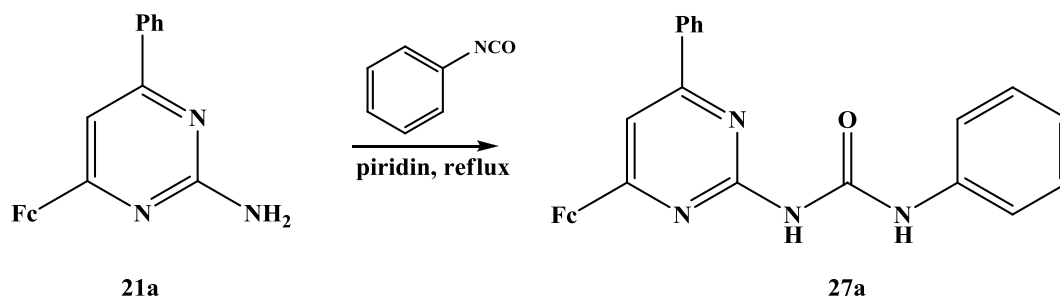
Bár a heterociklusos származékok biológiai hatásvizsgálatára nem került sor, az ismertetett kétlépéses módszerrel sikerült ismert biológiai hatással rendelkező ferrocénszármazékok (ld. 1.6 fejezet) analógjait előállítani.

2.3. 2-Ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékok előállítása és tulajdonságai

2.3.1. Szintézis

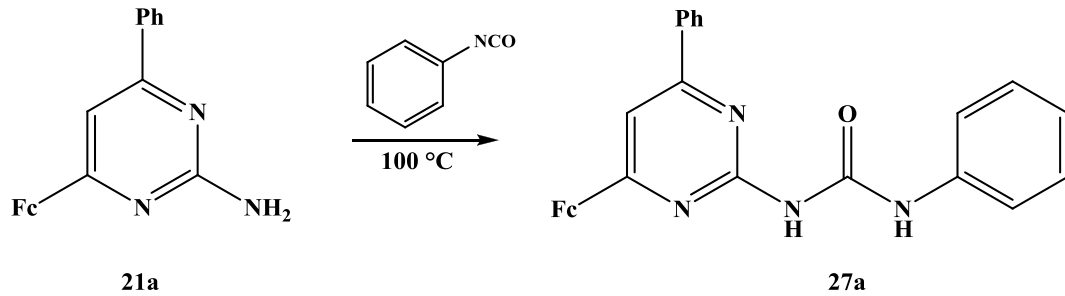
Az előző fejezetben bemutatott, 2-aminopirimidin molekularészletet tartalmazó vegyületek lehetőséget kínáltak olyan karbamidszármazékok szintézisére, melyek több hidrogénkötés kialakítása révén alkalmasak lehetnek vendégmolekulák megkötésére. Az 1.7. fejezetben felsorolt lehetséges előállítási módok közül izocianátok reakcióját választottam.

Először a 2-amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin (**21a**) és fenilizocianát reakcióját vizsgáltam. Az első kísérleteket piridinben forralva hajtottam végre (2.25. ábra) [108, 120].



2.25. ábra: 2-Amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin (**21a**) és fenilizocianát reakciója piridinben

A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfias módszerrel követtem. Még 24 óra elteltével is jelentős mennyiségű kiindulási pirimidinszármazék (**21a**) volt az oldatban, terméket csupán 8%-os hozammal sikerült elkülönítenem. Az irodalomban találtam olyan példát is, amikor a reakciót oldószer nélkül hajtották végre [121]. Mivel már az előző reakcióban is jelentős izocianát felesleget alkalmaztam (7 ekvivalens), ez a mennyiség elegendőnek bizonyult ahhoz, hogy a szilárd ferrocenilpirimidin-származék az izocianáttal további oldószer hozzáadása nélkül is megfelelően érintkezzen (2.26. ábra).

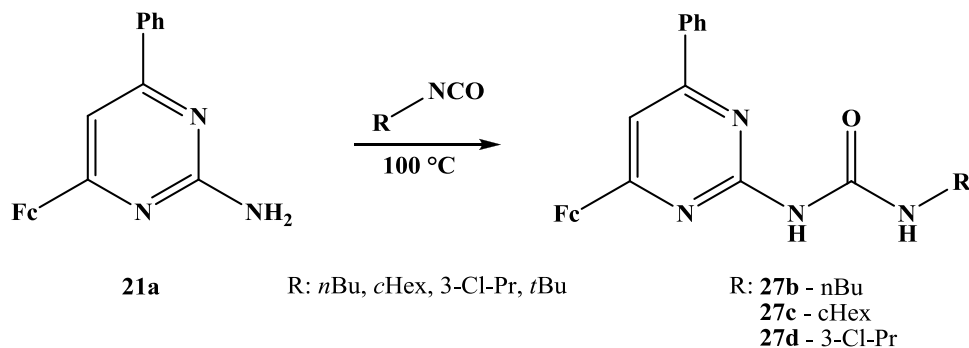


2.26. ábra: 2-Amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin (**21a**) és fenilizocianát reakciója oldószer nélkül

Ilyen körülmények közt mindössze 10 perc reakcióidő után a vékonyréteg-kromatográfiás elemzés a 2-amino-ferrocenilpirimidin-származék (**21a**) teljes átalakulását mutatta. Ennek ellenére sajnos a terméket csupán 77%-os hozammal sikerült elkülönítenem, mivel az a feleslegben lévő izocianáttal közel azonos retenciós faktoralal rendelkezik különböző eluensekben (**21a**-fenilizocianát: 0,55-0,52 Toluol:EtOAc 5:1; 0,70-0,60 Hexán:EtOAc 3:1).

Az izocianátok és aminok reakciójában alkalmazott katalizátorok szerepe némileg ellentmondásos [122]. Bár leírták, hogy piridin, tercier aminok és bizonyos karbonsavak is katalizálják a reakciót, más szerzők kis katalitikus aktivitást mutattak ki például piridin jelenlétében. Részletes kinetikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy a báziskatalizált és spontán reakció mellett a terméknek is katalitikus hatása van. Ez utóbbi az oldószermentes reakcióban jobban érvényesülhet.

A rendelkezésemre álló izocianátok (*n*-butil-izocianát, *c*-hexil-izocianát, 3-klór-propil-izocianát, *t*-butil-izocianát) segítségével további származékokat állítottam elő a 2-amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidinből (**21a**) (2.27. ábra).



2.27. ábra: 2-Amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin (**21a**) és izocianátok reakciója

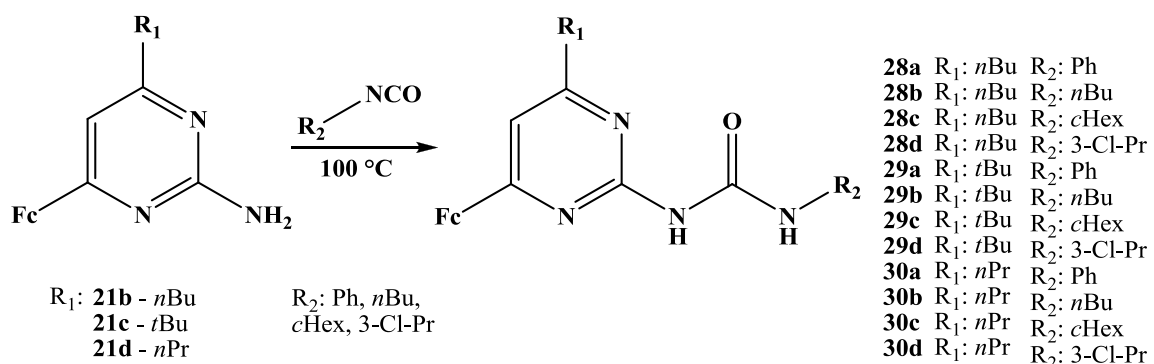
2.8. táblázat: 2-Amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin (**21a**) és izocianátok reakciója^a

sorszám	pirimidin	izocianát	reakcióidő	termék	hozam [%] ^c
1 ^b	21a	fenil	24 óra	27a	8
2	21a	fenil	10 perc	27a	77
3	21a	<i>n</i> -butil	6 óra	27b	68
4	21a	<i>c</i> -hexil	3 óra	27c	67
5	21a	3-Cl-propil	30 perc	27d	97
6	21a	<i>t</i> -butil	6 óra	27e	0

^a: reakciókörülmények: 0,1 mmol **21a**/0,7 mmol izocianát 100 °C. ^b: reakciókörülmények: 0,1 mmol **21a**/0,7 mmol izocianát 3 ml piridin reflux. ^c: (mmol **27**/mmol kiindulási **21**)x100, kromatográfia után.

A reakciók alapján megállapítható volt, hogy az izocianát szubsztituensének elektronikus és szterikus sajátosságai erősen befolyásolják a reakciókészséget. A nagy térkitöltésű, elektronküldő csoportot tartalmazó *t*-butil-izocianát reakciója a többivel azonos körülmények között le sem játszódtott, 6 óra után a vékonyréteg-kromatográfias vizsgálat semmilyen termék képződését nem mutatta. Az elektronszívó csoportot tartalmazó 3-Cl-propil-izocianát esetében csupán 30 perc kellett a teljes átalakuláshoz, míg az *n*-butilszármazéknál 6 óra.

Az előzőekben alkalmasnak bizonyult helyettesített izocianátokkal és a 2.5. fejezetben bemutatott 2-amino-ferrocenilpirimidin-származékok segítségével további 12 vegyületet állítottam elő (2.28. ábra).



2.28. ábra: 2-Amino-ferrocenilpirimidin-származékok és izocianátok reakciója

Ugyanúgy, mint az előző kísérleteknél, az izocianát jellege itt is jelentősen befolyásolta a teljes átalakulás eléréséhez szükséges reakcióidőt. Nem csupán az izocianátnak, hanem a pirimidin gyűrűhöz kapcsolódó csoportoknak is fontos szerepe volt a reakciókészségben.

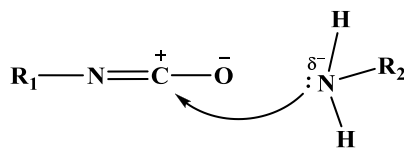
Ellentétben az izocianátokkal, itt a pirimidinhez kapcsolódó elektronküldő csoportok voltak előnyösebbek: a *t*-butilszármazék (**21c**) esetében az *n*-butil-izocianáttal lejátszódó reakcióhoz csupán 2 órára volt szükség (2.9. táblázat 6. sor) a **21a**-nál alkalmazott 6 órával (2.8. táblázat 3. sor) szemben. A pirimidinszármazék reakciókészsége azonban még ekkor sem növekedett annyira, hogy *t*-butil-izocianáttal termékképződést tapasztaljak (2.9. táblázat 9. sor).

2.9. táblázat: 2-Amino-ferrocenilpirimidin-származékok (**21b,c,d**) és izocianátok reakciója^a

sorszám	2-aminopirimidin	R ₂	reakcióidő	termék	hozam [%] ^b
1	21b	fenil	10 perc	28a	94
2	21b	<i>n</i> -butil	3 óra	28b	83
3	21b	<i>c</i> -hexil	2 óra	28c	84
4	21b	3-Cl-propil	10 perc	28d	94
5	21c	fenil	10 perc	29a	94
6	21c	<i>n</i> -butil	2 óra	29b	90
7	21c	<i>c</i> -hexil	1 óra	29c	92
8	21c	3-Cl-propil	10 perc	29d	94
9	21c	<i>t</i> -butil	6 óra	29e	0
10	21d	fenil	10 perc	30a	94
11	21d	<i>n</i> -butil	3 óra	30b	82
12	21d	<i>c</i> -hexil	2 óra	30c	80
13	21d	3-Cl-propil	10 perc	30d	99

^a: reakciókörülmények: 0,1 mmol **21**/0,7 mmol izocianát 100 °C. ^b: (mmol termék/mmol kiindulási **21**)x100, kromatográfia után.

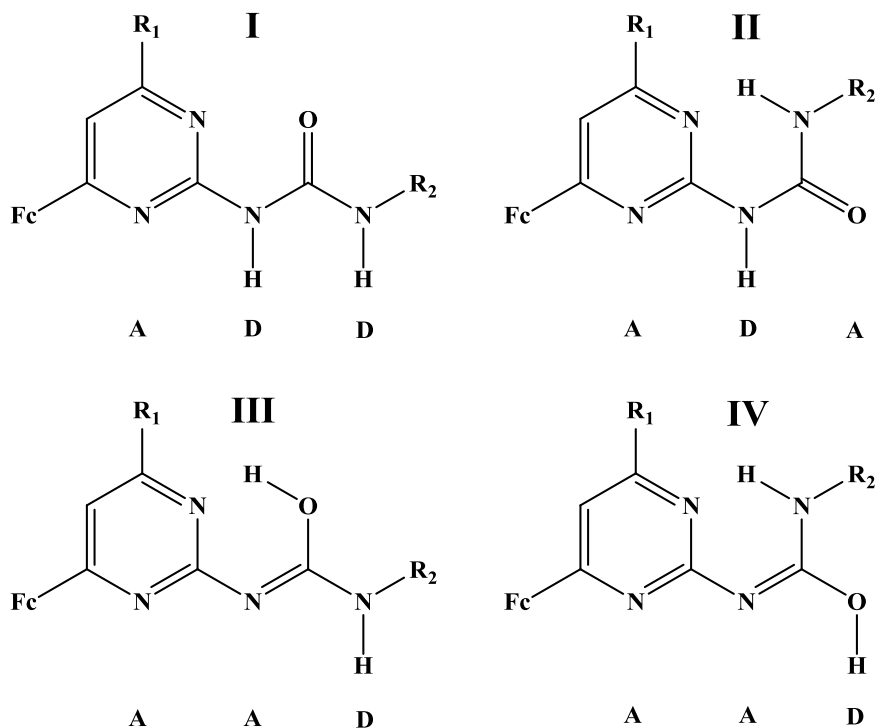
Összességében tehát a karbamid származékok szintézisénel elmondható, hogy a várakozásnak megfelelően [122] az elektrofil partner (2.29. ábra), az izocianát esetében az elektronszívó csoportok növelik, az elektronküldő csoportok pedig csökkentik a reakciókészséget. A nukleofil reakciópartner, az aminopirimidin esetében ez pont fordítva van, az elektronszívó csoport csökkenti, míg az elektronküldő csoport növeli a reakciókészséget.



2.29. ábra: Izocianát és amin reakciójának részlépése

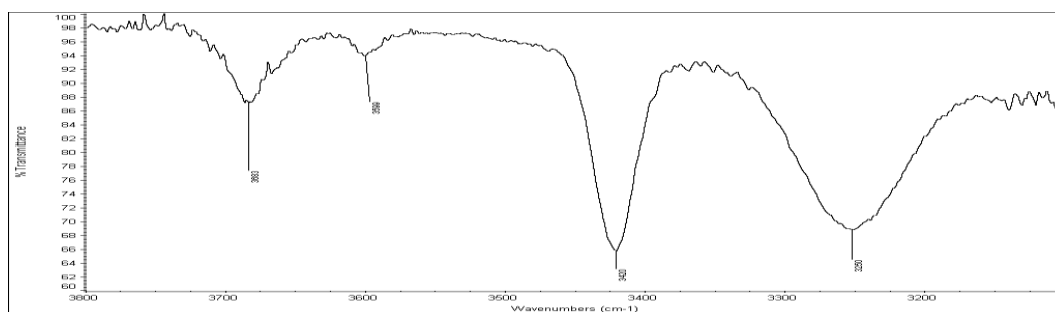
2.3.2. A 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékok szerkezetének meghatározása

Az izocitozinhoz hasonlóan (ld. 2.2. fejezet) a 2-ureido-pirimidin-származékok esetében is több izomer forma képzelhető el. Ezek közül néhányat a 2.30. ábrán tüntettem fel.



2.30. ábra: Az előállított karbamidszármazékok néhány lehetséges izomer szerkezete

Az infravörös spektrumokban (2.31. ábra) 3420 cm^{-1} -nél a szabad -NH vegyértékrezgésre, illetve 3250 cm^{-1} -nél egy hidrogénkötésben lévő -NH vegyértékrezgésekre jellemző sávok jelennek meg. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy a 2.5. ábrán látható formák közül oldatban az **I** és **II** lehet jelen. Másrészt $3100\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$ tartományban (2.31. ábra) nem található az -OH vegyértékrezgésre jellemző széles jel, így a 2.5. ábra **III** és **IV** szerkezetek elvethetők.

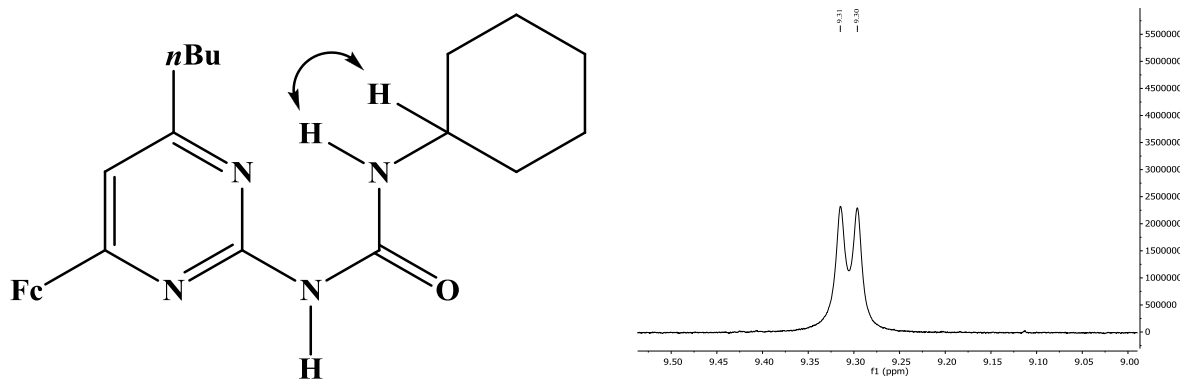


2.31. ábra: **28b** infravörös spektrumának részlete (oldószer: CH_2Cl_2)

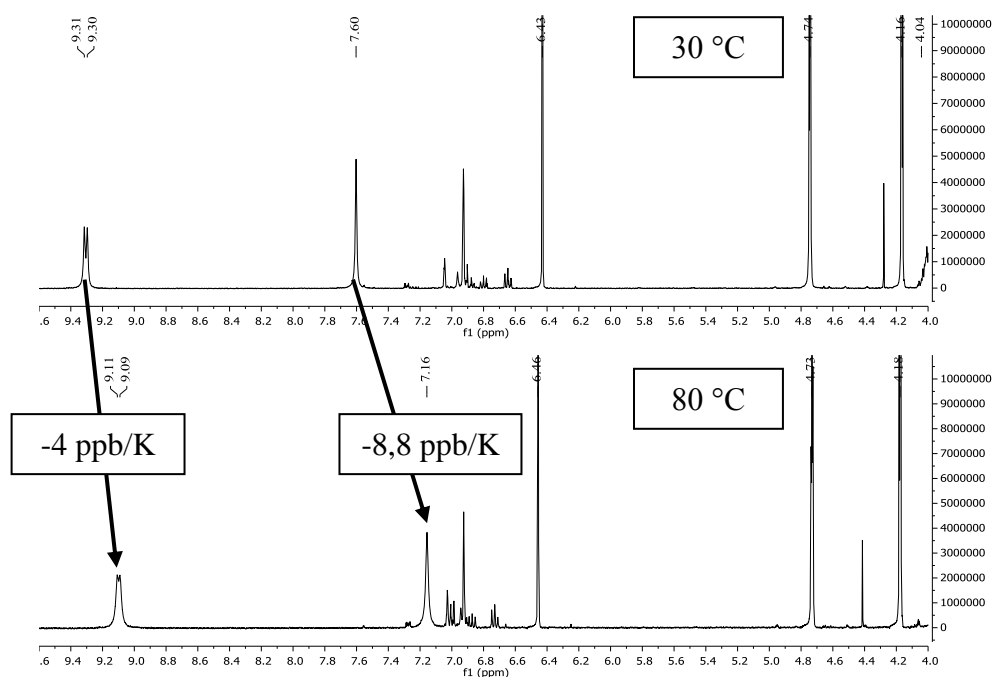
A **27a-d**, **28a-d**, **29a-d** és **30a-d** vegyületek ^1H NMR spektrumaiban az NH protonok eltolódásai CDCl_3 -ban két tartományban: 9.29-11.75 ppm és 7.19-7.53 ppm között jelentkeztek. Feltételeztem, hogy a nagyobb kémiai eltolódás hidrogénkötésben lévő protonok jelenlétére utal. Részletesebb vizsgálatokat a **28c** és **29a** származékok esetén végeztem.

A 2.33. ábrán a **28c** vegyület 30 és 80 °C-on készült ^1H -NMR spektrumát látjuk. A nagyobb kémiai eltolódásnál (9,30 és 9,10 ppm) jelentkező dublett a ciklohexilcsoporthoz kapcsolódó NH protonjához rendelhető (2.32. ábra). Melegítés hatására ez a jel és a másik NH széles szingulettje (7,60 és 7,16 ppm) is a kisebb eltolódások felé mozdul el, a változás -4,0, illetve -8.8 ppb/K (2.33. ábra).

Amidprotonok esetén az a tapasztalat, hogy ha az eltolódás mértéke -2 és -4 ppb/K közé esik, akkor vagy erős hidrogénkötés jelenlétét vagy annak teljes hiányát feltételezhetjük [123]. A jelen esetben a -4ppb/K változás és a nagy, 9 ppm körüli eltolódás az első megállapítást támasztja alá.

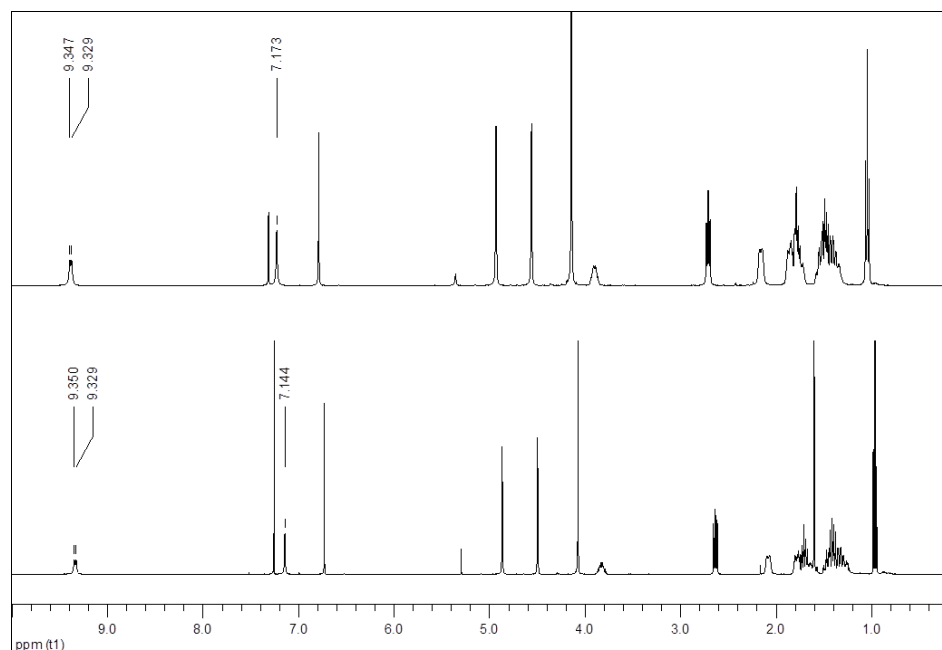


2.32. ábra: **28c** ^1H -NMR spektrumának részlete



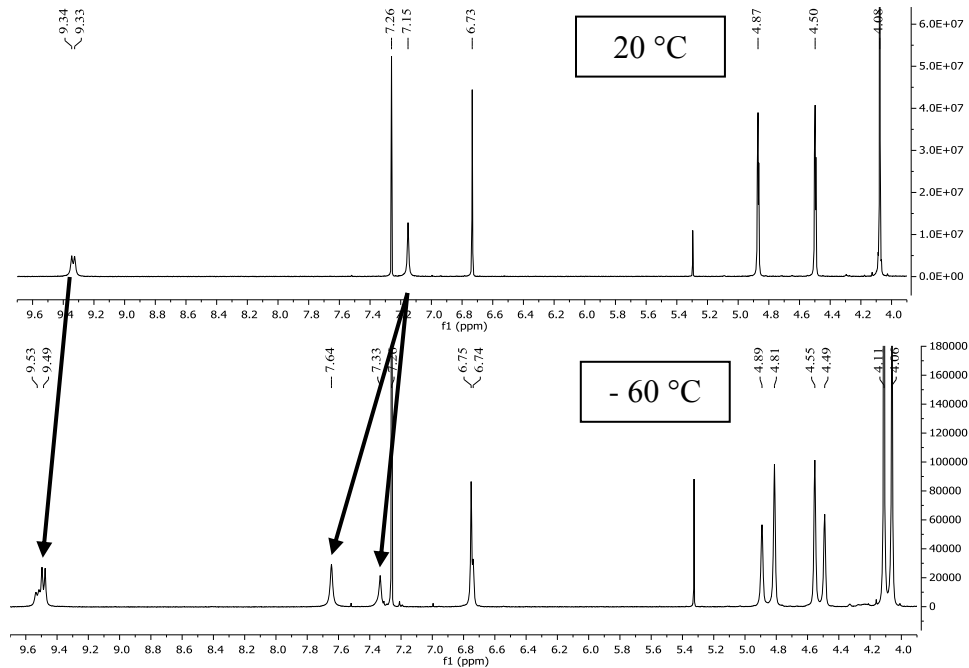
2.33. ábra: A **28c** vegyület ^1H NMR spektruma 30 °C-on és 80 °C-on toluol- d_8 -ban

Hatszoros hígítás esetén az eltolódás változása rendkívül kicsi (2.34. ábra), ami intramolekuláris hidrogén híd kialakulására, tehát a **II** izomerek (2.30. ábra) jelenlétére utal.

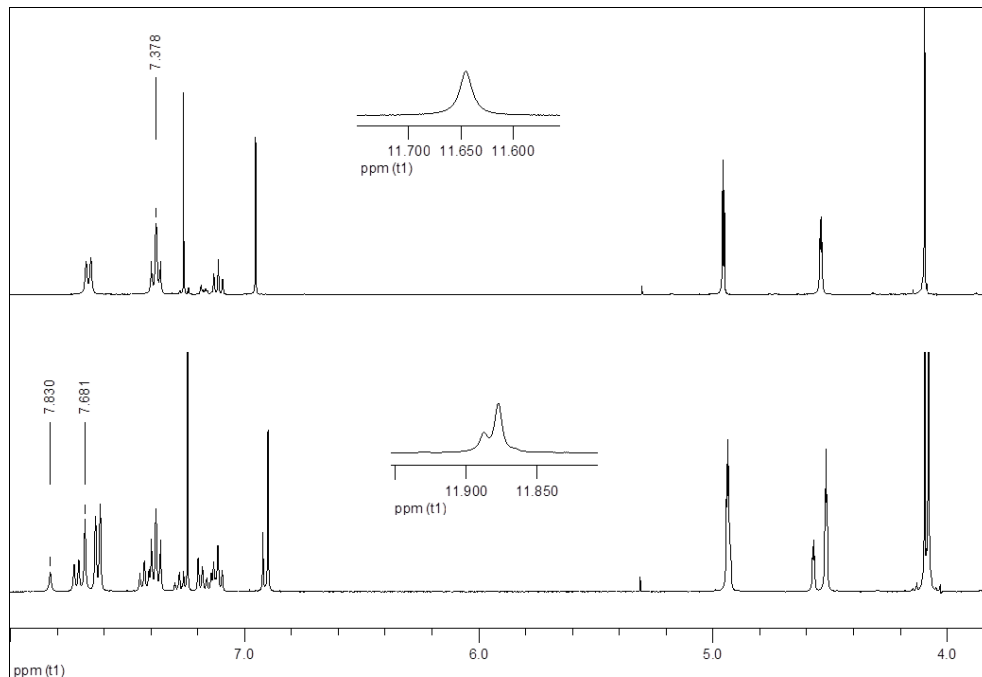


2.34. ábra: A **28c** vegyület ^1H NMR spektruma 42mM (fent) és 7mM koncentrációnál (lent) CDCl_3 -ban

Alacsonyabb hőmérsékleten további változást tapasztaltam a **28c** és **29a** termékek ^1H NMR spektrumaiban (2.35. és 2.36. ábrák). Mindkét vegyület esetén a jelek megkettőződése tapasztalható alacsony hőmérsékleten.

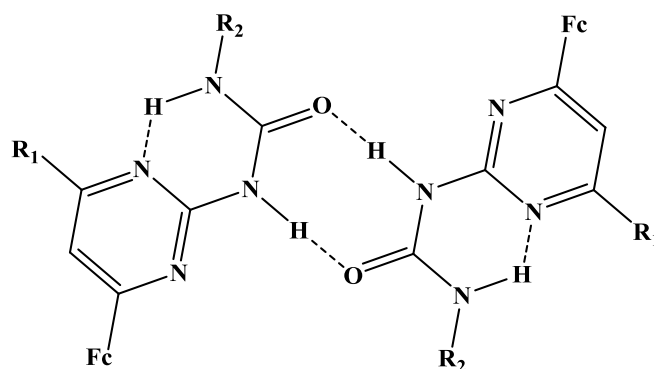


2.35. ábra: A **28c** vegyület ^1H NMR spektruma $20\text{ }^\circ\text{C}$ -on és $-60\text{ }^\circ\text{C}$ -on CDCl_3 -ban



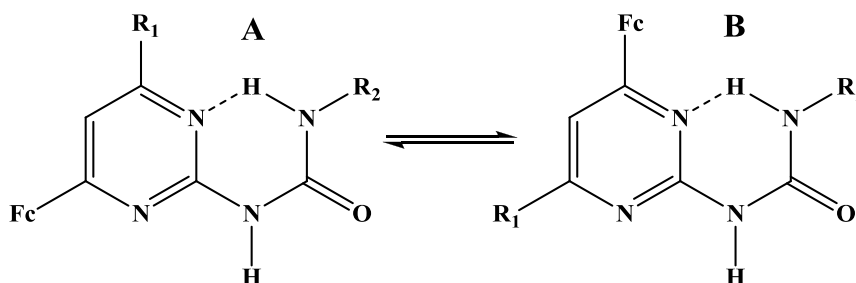
2.36. ábra: A **29a** vegyület ^1H NMR spektruma $25\text{ }^\circ\text{C}$ -on és $-60\text{ }^\circ\text{C}$ -on CDCl_3 -ban

Az NH protonokhoz tartozó jelek eltolódásában a különbség kicsi, így egy monomer és egy hidrogénkötések révén kialakuló dimer forma (2.37. ábra) egyensúlyának lehetőségét elvettem. (Ureido-pirimidin dimerek hidrogénkötésben lévő NH protonjainak eltolódása 10-14 ppm környékén található [108])



2.37. ábra: Hidrogénkötések révén kialakuló dimer forma

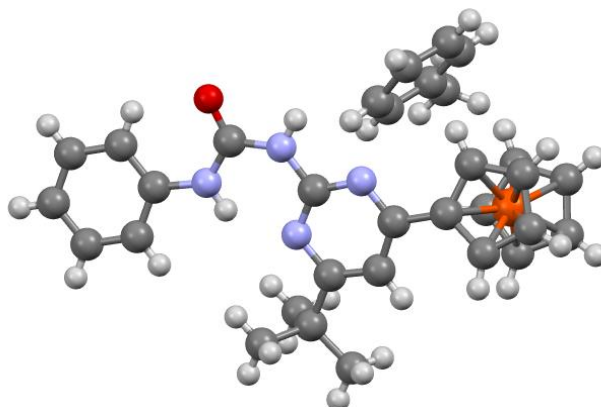
A hasonló spektroszkópai paraméterek alapján feltételezhető, hogy a 2.38. ábrán bemutatott két konformer elegyéről van szó, melyek csupán abban különböznek, hogy a pirimidin gyűrű melyik nitrogénatomja vesz részt a hidrogénkötés kialakításában. Ez a két izomer szobahőmérsékleten annyira gyorsan alakul át egymásba, hogy a spektrumban a jelek csak átlagértékként jelennek meg, azonban $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on elkülönülnek egymástól.



2.38. ábra: A termékek két konformerének szerkezete

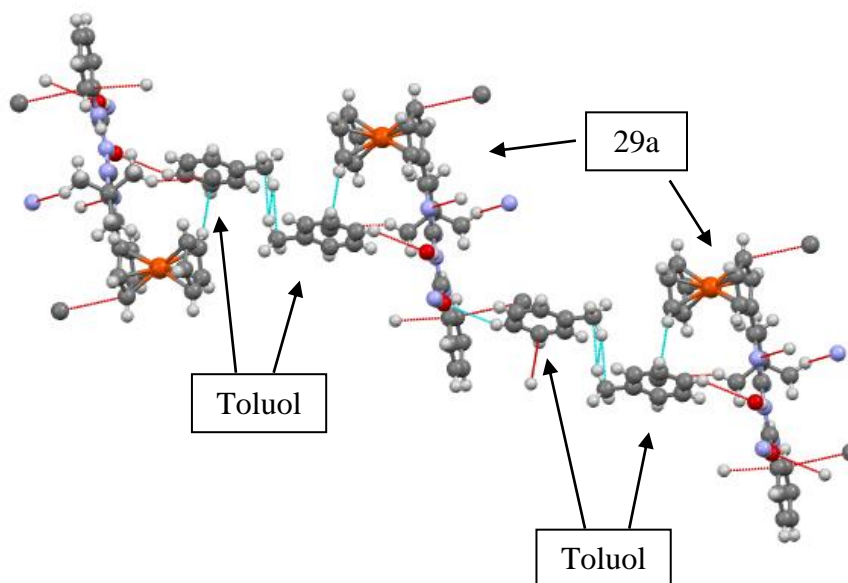
Az $^1\text{H-NMR}$ alapján az egyik konformer stabilitása nagyobb. Kutatócsoportunkban Papp Máté kvantumkémiai számításai alapján az **A** konformer stabilabb, de a szabadenergia különbség a két konformer között nagyon kicsi (**28c**: 0,6 kJ/mol; **29a**: 1,8 kJ/mol 298,16 K-en).

A **29a** vegyületből sikerült egykristályt növesztenem. A röntgenszerkezet (2.39. ábra) a 2.38. ábrán látható **A** konformernek felel meg.



2.39. ábra: A **29a** vegyület röntgenszerkezete

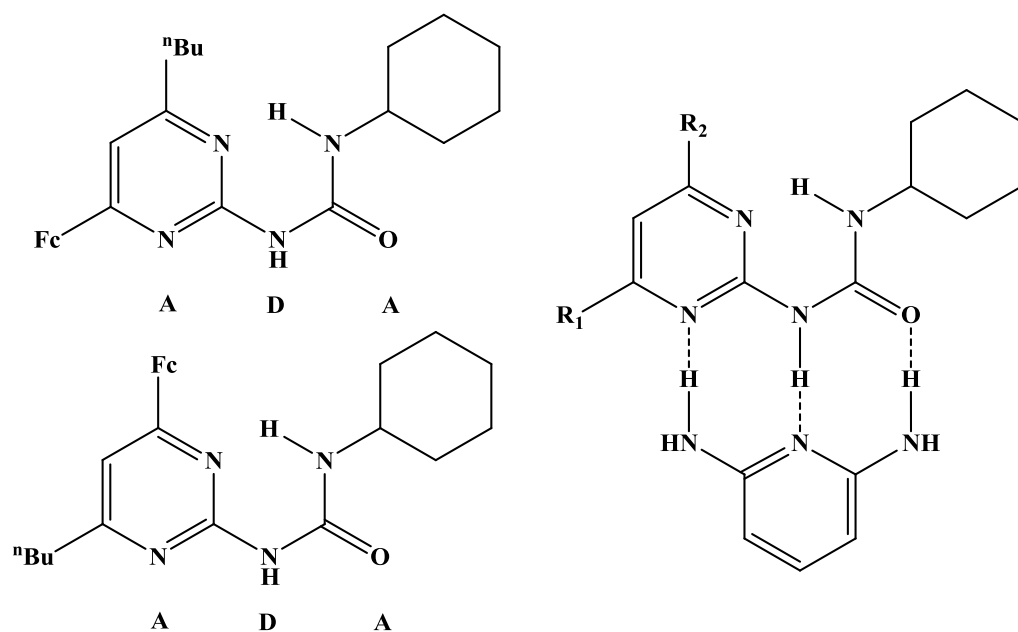
A röntgenfelvétel alapján azt is meg lehetett állapítani, hogy a kristályba az oldószerként alkalmazott toluol is beépült (2.40. ábra). (Az anyag más oldószerekből nem kristályosodott.) A röntgenszerkezet igazolja a karbamid NH-ja és a pirimidin gyűrű nitrogénatomja között kialakult hidrogénkötést, amely az $^1\text{H-NMR}$ vizsgálatok szerint oldatban is megmarad. (A két nitrogénatom távolsága 2,691Å, a nitrogén-hidrogén távolság pedig 1,980Å.) A kristályban két molekula dimer szerkezetet képez két hidrogénkötés segítségével: az egyik molekula karbamid C=O csoportja kapcsolódik a másik molekula szabad NH hidrogénatomjához (A nitrogén-oxigén távolság 2,883Å, az oxigén-hidrogén távolság 2,027Å.).



2.40. ábra: A **29a** vegyület kristályszerkezetének felépülése

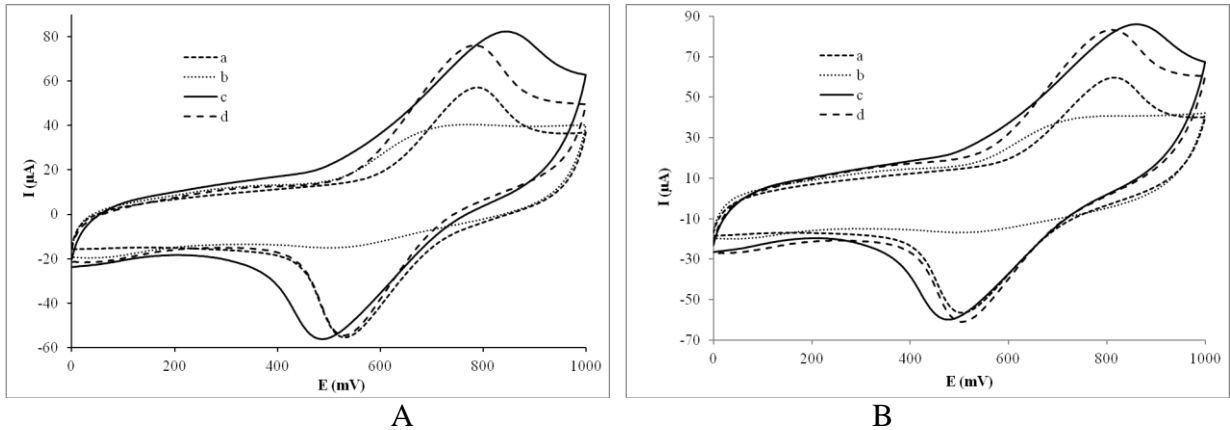
2.3.3. 2-Ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékok gazda-vendég kölcsönhatásainak vizsgálata

Az előállított karbamidszármazékok közül a **28c** vegyület molekulaszenzorként való alkalmazásának lehetőségeit is tanulmányoztam. Az oldatfázisú vizsgálatok a 2.38. ábrán bemutatott konformerek jelenlétét igazolták, melyek megfelelő csoportjai akceptor—donor—akceptor szerepet tölthetnek be hidrogénkötések kialakítása során (2.41. ábra). A gazda-vendég kapcsolat kiépülését a H-donor — H-akceptor — H-donor mintázattal rendelkező 2,6-diaminopiridin (DAP) jelenlétében kívántam igazolni ciklikus voltammetriás vizsgálatok és ^1H NMR mérések segítségével.



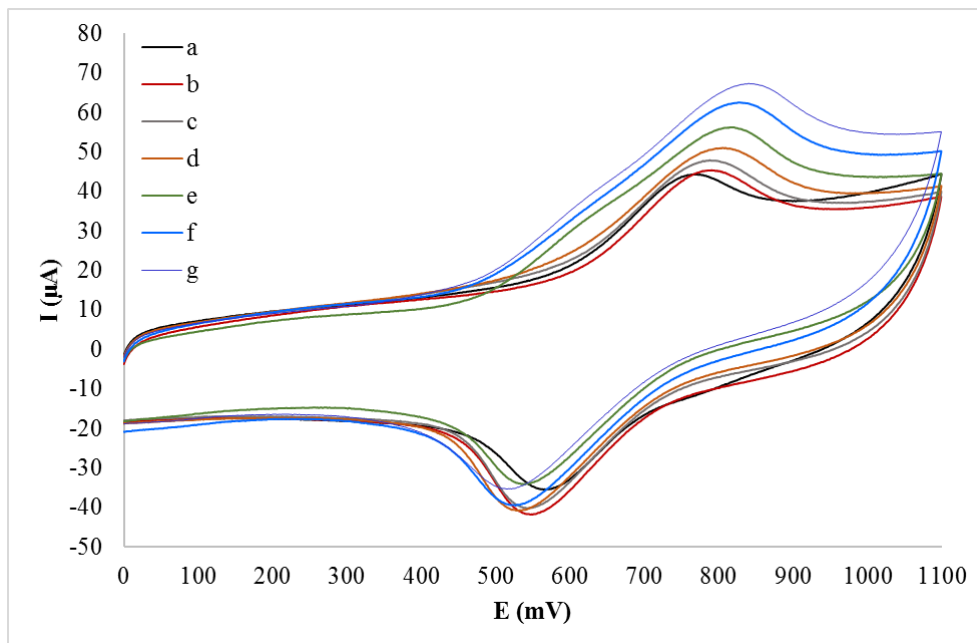
2.41. ábra: Gazda-vendég kapcsolat kialakulása a **28c** vegyület és 2,6-diaminopiridin között

A ciklikus voltammogramokat két különböző grafit elektród segítségével is megmértem (2.42. ábra A és B), hogy igazoljam, a látható változás a kialakuló hidrogénkötéseknek köszönhető, és nem az elektród sajátossága. Először felvettem a két tiszta anyag 1 mM-os oldatának voltammogramját (2.42. ábra „a” és „b” vonalak), illetve a két komponenst együttesen tartalmazó oldat voltammogramját („c” vonal) mindkét elektródon. Látható, hogy ez utóbbi görbe jelentősen különbözik a két tiszta anyag esetében kapott áramértékek összegétől („d” vonal), ami bizonyítja a komplexképződést.



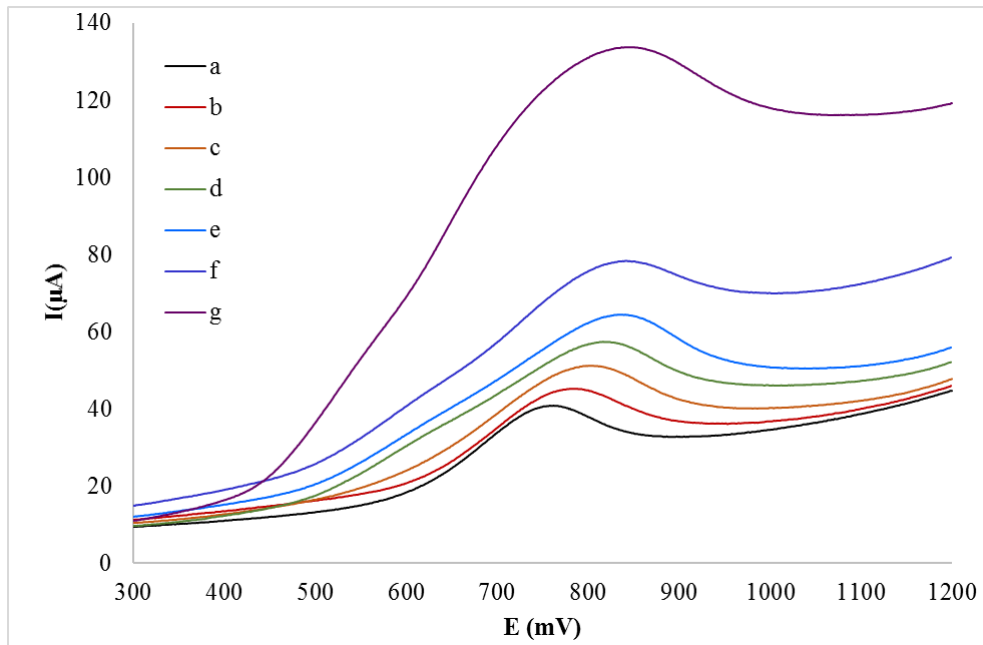
2.42. ábra: „a” vonal: **28c** (1,0 mM) ciklikus voltammogramja, „b” vonal: DAP (1,0 mM) ciklikus voltammogramja, „c” vonal: **28c** (1,0 mM) és DAP (1,0 mM) ciklikus voltammogramja, „d” vonal: „a” + „b” vonal. Oldószer: 10 cm³ diklórmetán, vezetősó: 0,1 M [TBA][ClO₄] grafit elektród (Ø= 3mm), szkennelési sebesség: 0,1 V/s

Ezután vizsgáltam a **28c** vegyületet és a 2,6-diaminopiridint különböző arányban tartalmazó elegyek voltametriás viselkedését (2.43. ábra). Jól látszik, hogy a gazdamolekula (**28c**) ciklikus voltammogramjához képest a csúcspotenciál fokozatosan eltolódik, valamint az intenzitás is növekszik.



2.43. ábra: **28c** (1,0 mM, a) és DAP (b: 0,25 mM, c: 0,50 mM, d: 0,75 mM, e: 1,0 mM, f: 2,0 mM, g: 3,0 mM) elegyek ciklikus voltammogramja. Oldószer: diklórmetán, vezetősó: 0,1 M [TBA][ClO₄], grafit elektród (Ø= 3mm), szkennelési sebesség: 0,1 V/s

Az anódos csúcspotenciál értékek növekedése arra utal, hogy a vendégmolekula bekapcsolódása gátolja a ferrocén oxidációját ferrocíniumionná. Ugyan ez a jelenség figyelhető meg az LSV mérésekből is (2.44. ábra). Nagy DAP/**28c** arány esetén a redox folyamat irreverzibilissé válik a DAP polimerizációja, vagy az oxidált komplex elektródra történő kiválása miatt.



2.44. ábra: **28c** (0,5 mM, a) DAP-nel (b: 0,125 mM, c: 0,375 mM, d: 0,50 mM, e: 1,0 mM, f: 1,5 mM, g: 5,0 mM) való titrálásának LSV voltammogramja. Oldószer: diklórmetán, vezetősó: 0,1 M [TBA][ClO₄], grafit elektród (Ø= 3mm), szkennelési sebesség: 0,1 V/s

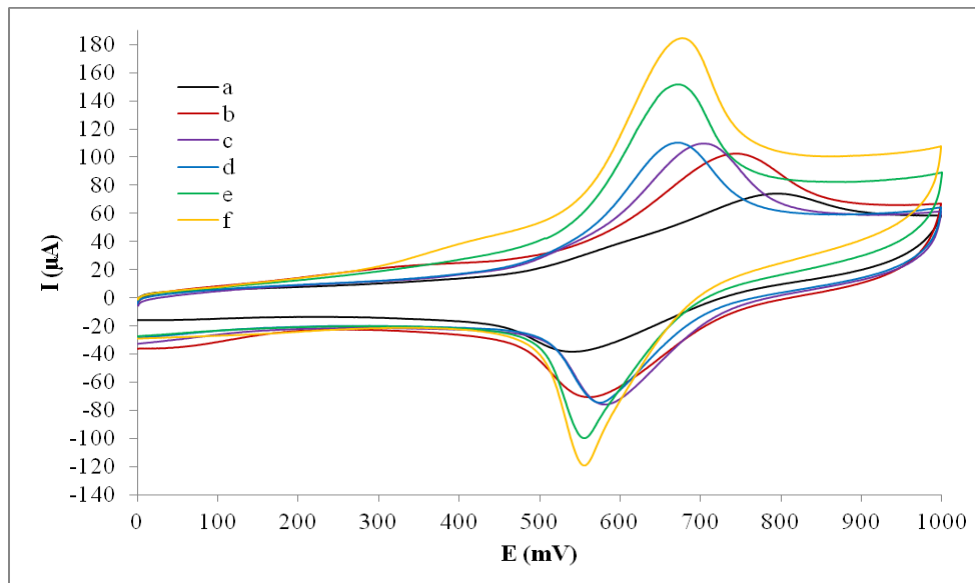
Az oldószer polaritásának is jelentős szerepe van a komplex képződésében. A hidrogénkötések kialakulását gátolják a poláris oldószerek, mint például az acetonitril.

A kizárólag ferrocénszármazékot (**28c**) valamint a **28c** vegyületet és DAP-t 1/1 arányban tartalmazó oldatok anódos csúcspotenciál értékeinek különbsége csökken a növekvő mennyiségű acetonitrilt tartalmazó diklórmetán/acetonitril elegyekben. Míg tiszta diklórmetánban az anódos csúcspotenciálok különbsége 29 mV (2.10. táblázat 1. sor), addig diklórmetán/acetonitril 1:1 elegyben ez az érték 8 mV-ra csökken (2.10. táblázat 4. sor).

2.10. táblázat: Az anódos csúcspotenciál értékek változása különböző diklórometán/acetonitril elegyekben

sorszám	DKM/acetonitril	E_{pa} 28c +DAP (mV)	E_{pa} 28c (mV)	ΔE_{pa} (mV)
1	1/0	796	767	29
2	5/1	744	731	13
3	2/1	707	697	10
4	1/1	682	674	8
5	1/2	673	667	6
6	1/5	675	667	8

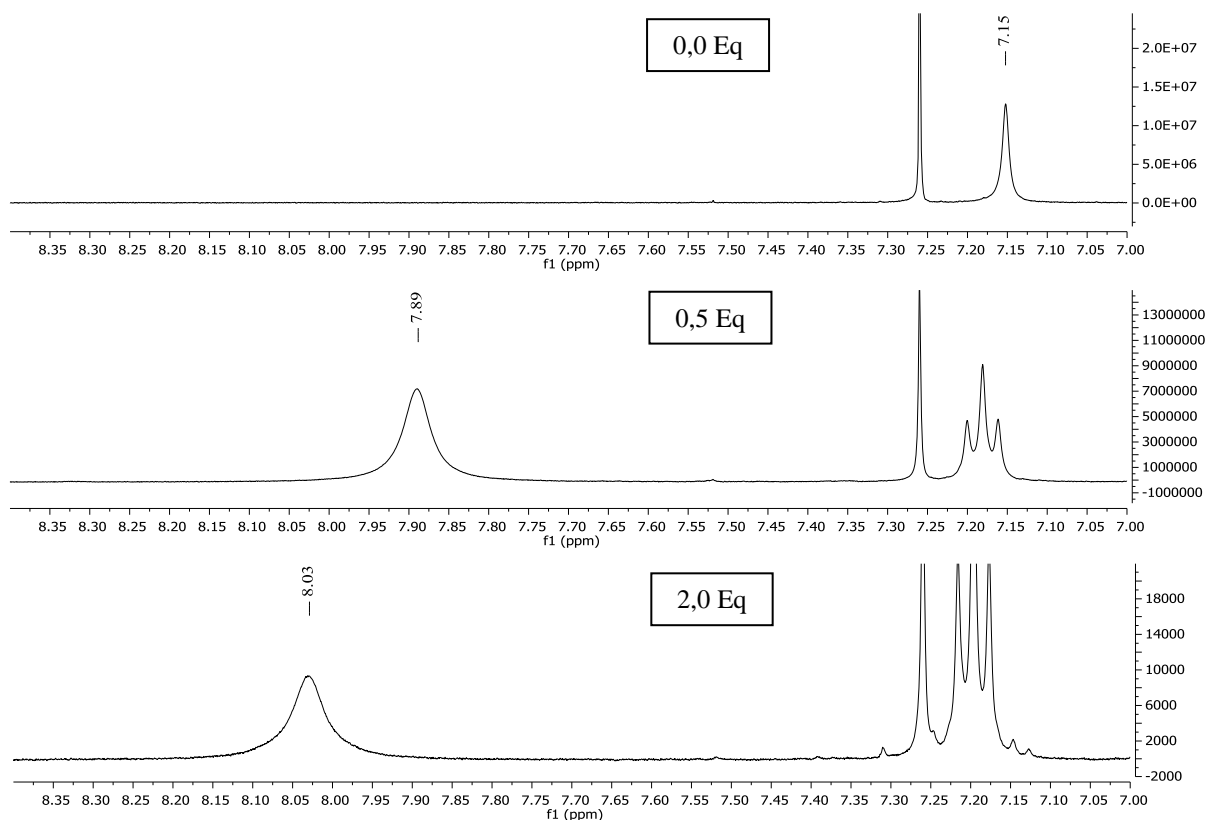
Ahogy azt a 2.45. ábrán is látjuk, az acetonitril hatására a voltammogramok csúcspotenciál értékei csökkennek, ami arra utal, hogy a komplex nem tud kialakulni, így a szabad **28c** gazda molekula könnyebben tud oxidálódni az elektrokémiai folyamat során. Ezen felül a voltammogramok alakja is változik, ahogy az oldat egyre polárisabbá válik. A folyamat újra reverzibilissé válik, ami szintén a komplex kialakulásának hiányát támasztja alá.



2.45. ábra: **28c** (1mM) és DAP (1mM) ciklikus voltammogramja diklórometán/acetonitril elegyben. (diklórometán/acetonitril arány: a: 1/0; b: 5/1; c: 2/1; d: 1/1; e: 1/2; f: 1/5.) Vezetősó: 0,1 M [TBA][ClO₄], grafit elektród ($\varnothing=3$ mm), szkennelési sebesség: 0,1 V/s.

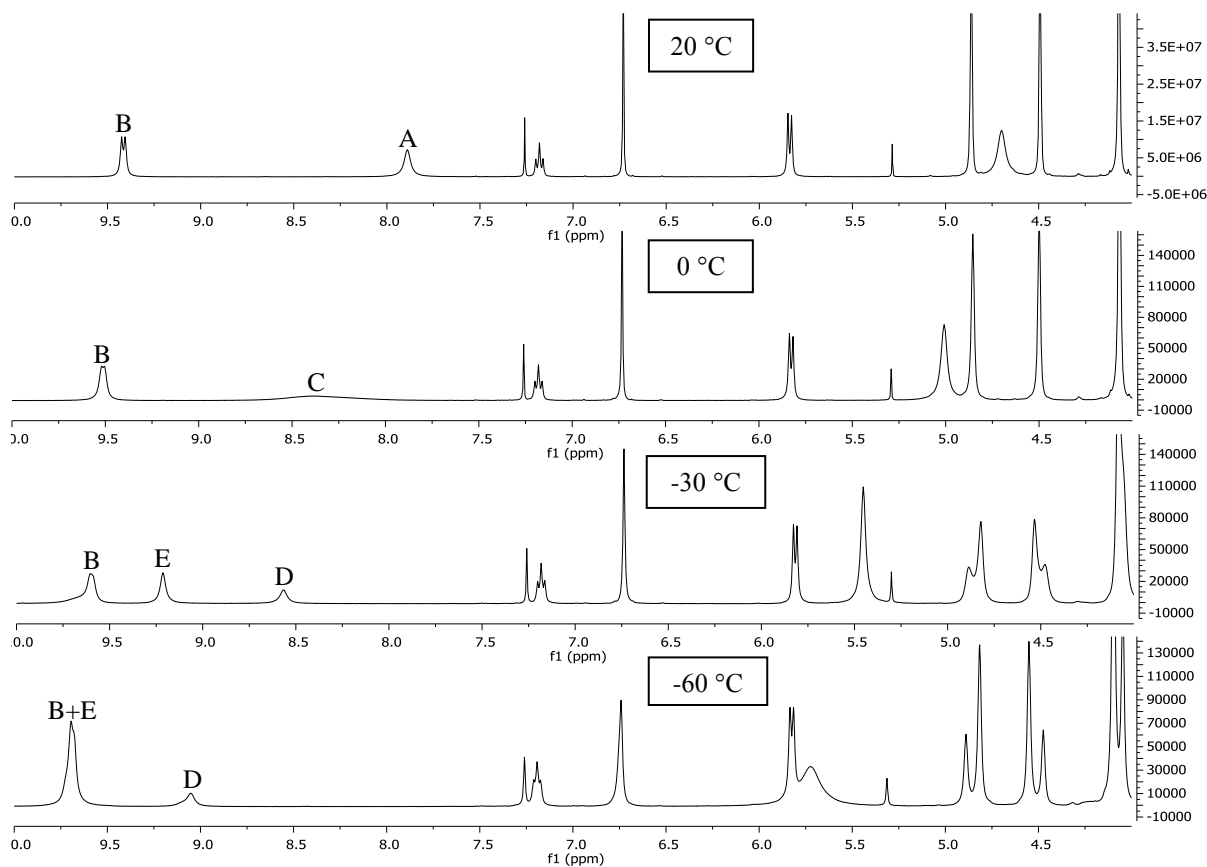
A komplex kialakulásának bizonyítására a ciklikus voltammetriás vizsgálatokon kívül ^1H -NMR mérések is történtek. Oldat fázisban két konformer forma (2.38. ábra) van jelen, mindkettő akceptor-donor-akceptor helyekkel rendelkezik, így képes a DAP megkötésére.

A vizsgálatokat **28c** ferrocénszármazék és 0,5/2,0 ekvivalens DAP elegyével végeztem CDCl_3 -ban. A spektrumokban az egyik szembetűnő különbség a belső hidrogénkötésben nem résztvevő NH proton eltolódásának változása. A tiszta **28c** vegyületben mért 7,15 ppm eltolódáshoz képest 0,5 ekvivalens DAP hatására 7,89 ppm-re, 2,0 ekvivalens DAP hatására pedig 8,03 ppm-re tolódott el a jel (2.46. ábra), amiből új hidrogénkötés kialakulására lehet következtetni.



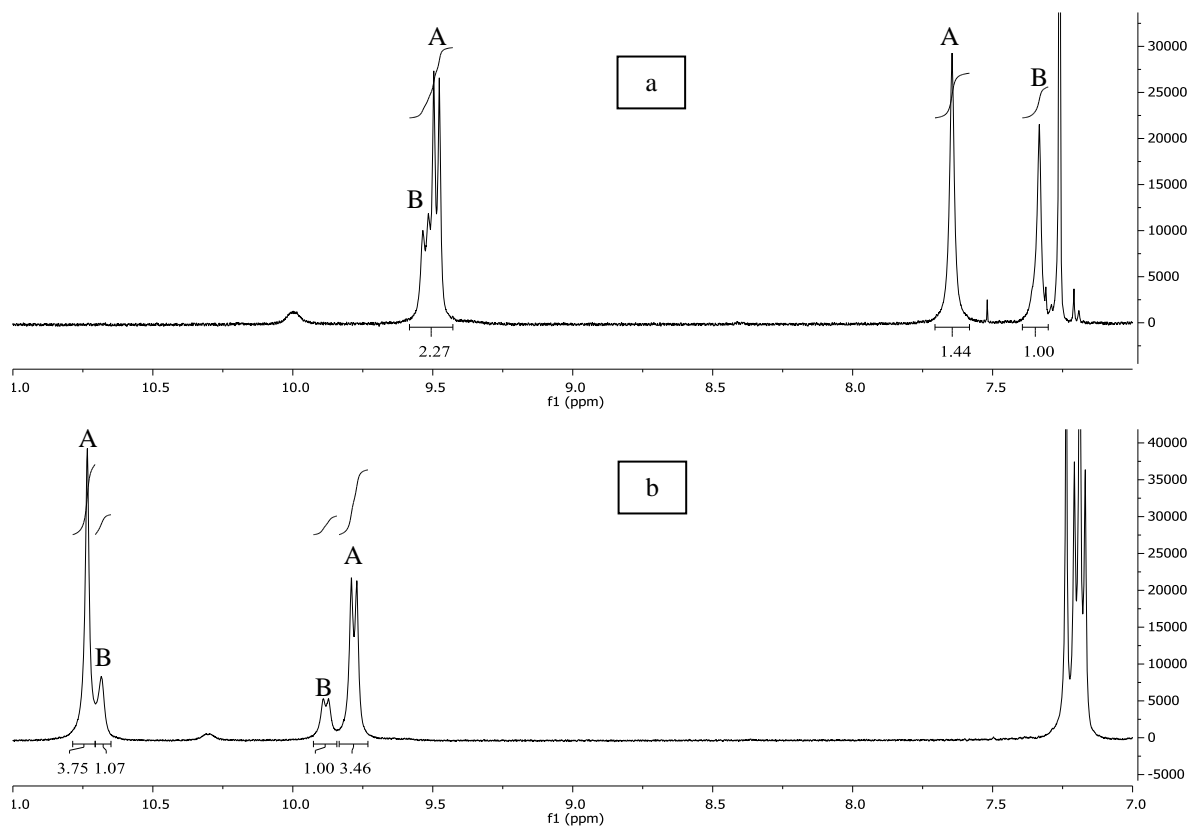
2.46. ábra: Változó összetételű **28c**+DAP elegyek ^1H -NMR spektruma CDCl_3 -ban

A **28c** ferrocénszármazék és 0,5 ekvivalens DAP elegyben alacsony hőmérsékletű $^1\text{H-NMR}$ mérések is történtek. A hűtés hatására az intramolekuláris hidrogénkötésben lévő NH proton eltolódásában jelentős változás nem tapasztalható (2.47. ábra B), szemben az intermolekuláris hidrogénkötésben lévő NH protonnal (2.47. ábra A). A $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on készült $^1\text{H-NMR}$ spektrumban ennek a protonnak a jele kiszélesedik (2.47. ábra C), majd a hőmérsékletet tovább csökkentve a két konformer protonjainak jele különvállik (2.47. ábra D és E), az eltolódás értékek növekednek. Továbbá ha összevetjük a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ -on készült spektrumot a **28c** vegyület hasonló spektrumával (2.35. ábra), láthatjuk, hogy a DAP hatására kialakuló hidrogénkötés a két konformer NH protonjainak kémiai eltolódása $7,33/7,64\text{ ppm}$ -ről $9,05/9,68\text{ ppm}$ -re változott, ami megerősíti azt a megállapítást, hogy hidrogénkötés alakult ki.



2.47. ábra: **28c**-t és 0,5 ekvivalens DAP-ot tartalmazó elegy $^1\text{H-NMR}$ spektruma CDCl_3 -ban különböző hőmérsékleten

A **28c**+DAP elegy ^1H -NMR vizsgálatánál arra is fény derült, hogy a DAP stabilabb komplexet tud kialakítani az eleve nagyobb mennyiségben jelen lévő **A** konformerrel (2.48. ábra). A tiszta ferrocénszármazékról és a **28c**+DAP elegy ^1H -NMR spektrumában az egyes konformerekhez tartozó jelek integrálaránya különbözik. Ezt a megfigyelést a kutatócsoportban végzett kvantumkémiai számítások is igazolták.



2.48. ábra a: **28c** ^1H -NMR spektruma CDCl_3 -ban $-60\text{ }^\circ\text{C}$ -on
 b: **28c**+2,0 ekvivalens DAP ^1H -NMR spektruma CDCl_3 -ban $-60\text{ }^\circ\text{C}$ -on
 (A: A konformer (2.13. ábra), B: B konformer (2.13. ábra)).

A **28c** vegyület tehát alkalmasnak bizonyult megfelelően kiválasztott vendégmolekula: 2,6-diaminopiridin kimutatására. A komplex képződés mind NMR vizsgálatok, mind ciklikus voltammetria segítségével követhető.

3. Kísérleti rész

3.1. A kísérleti munka során felhasznált anyagok minősége és műszeres analitikai vizsgálati módszerek

A jódferrrocén előállításához szükséges ferrrocén a Fluka, a jód a Reanal, illetve a *t*-butillítium az Aldrich cégtől származott.

A 2-aminopirimidin-származékok szintéziséhez az etil-acetoacetátot a Fluka, az etil-izobutirilacetátot az Aldrich, a guanidin-karbonátot és a POCl₃-ot pedig az Acros cégtől szereztük be.

A homogén katalitikus aminokarbonilezés során használt palládiumacetát és trifenilfoszfin a Fluka cégtől származott. A bázisként alkalmazott trietil-amint a Reanal hozta forgalomba, ezt felhasználás előtt inert atmoszférában átdestilláltam és így is tároltam.

A Sonogashira reakcióban az acetyl-származékok közül a fenilacetilén Merck, a 2-metil-but-3-in-2-on Aldrich, a többi vegyület pedig Fluka vegyszer volt. A katalizátorként használt Pd(PPh₃)₂Cl₂-ot magam állítottam elő palládium(II)-kloridból kiindulva, amelyet a Cu(I)-hoz hasonlóan az Aldrich cégtől vásároltunk.

A gyűrűzárási reakciókban résztvevő metil-, fenil-hidrazin és a guanidin-hidroklorid, valamint a cézium-karbonát is az Aldrich termékei voltak, a nátrium-karbonát pedig az Acros-tól származott.

A karbamidszármazékok szintézisének az izocianátok közül a 3-klór-propilizocianát Acros vegyszer volt, a többi származékot az Aldrich cégtől szereztük be.

A jódferrrocén tisztításánál az oszlopkromatográfias szétválasztás során alumínium-oxid állófázist használtam, amely a Spektrum 3D Kft. által forgalmazott termék volt.

A többi kísérletnél az anyagok oszlopkromatográfias elválasztása szilikagél állófázison történt, amely az Aldrich cégtől származott.

A reakciók vékonyréteg-kromatográfias vizsgálatára Merck vékonyréteg lemezeket alkalmaztam.

A munkám során használt oldószerek Merck és VWR termékek voltak, melyek közül a THF-et és a hexánt felhasználás előtt argon atmoszférában lítium-alumíniumhidrid segítségével vízmentesítettem.

A legtöbb reakciót inert körülmények között kiviteleztem. Az inert atmoszféra biztosítására a Messer Hungarogáz Kft. által forgalmazott 6.0 tisztaságú argont használtam, amiből közvetlenül a használat előtt az oxigént „DEDUX” töltetes oszlop segítségével megkötöttem, illetve nedvességtartalmát káliumhidroxid és „orange gél” segítségével csökkentettem.

Az aminokarbonilezési és Sonoghasira reakciókhoz a szén-monoxidot is a Messer Hungarogáz Kft. szállította, és hasonló tisztítási folyamaton ment keresztül, mint az argon.

A Sonogashira reakciók esetében az átalakulásokat gázkromatográfiás vizsgálatokkal határoztam meg. A gázkromatográfiás mérések Hewlett-Packard 5890 Serial II típusú készüléken történtek, Equity-1, 0,25 mm belső átmérőjű, 0,25 μm filmvastagságú, 15 m hosszú kolonnán. A kolonnátér hőmérséklete 100 °C-tól 10 °C/perc fűtési sebességgel 300 °C-ig változott. A nitrogén vivőgáz áramlási sebessége 2 ml/perc volt.

A gázkromatográfiával elemezhető vegyületekről Shimadzu GCMS-QP2010 SE készüléken tömegspektrumokat is készítettem. Az elválasztás HP-5-ms, 0,25 mm belső átmérőjű, 0,25 μm filmvastagságú, 30 m hosszú kolonnával történt. A karbamidszármazékok esetén a tömegspektrumok electrospray ionizációval Micromass Quattro spektrométeren (Waters, Milford, MA, USA) készültek.

Az előállított vegyületek szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumok alapján határoztam meg. A spektrumok CDCl_3 vagy toluol- d_8 oldószerben, Bruker Avance 400 spektrométerrel 400 és 100,58 MHz-en készültek.

Az IR spektrumokat KBr pasztillában AVATAR 330 FT-IR Thermo Nicolet készüléken vettem fel, 400-4000 cm^{-1} tartományban.

A röntgendiffrakciós felvételeket megnövelt röntgensugár forrással rendelkező Ruby CCD detektorral felszerelt Gemini diffraktométeren (Oxford Diffraction Ltd.) készítették.

Az elemanalízisek mérése 1108 Carlo Erba típusú készüléken történt.

Az elektrokémiai méréseket Radio meter Analytical PST-006 készülék segítségével végeztem Voltmaster 4 szoftverrel. A mérőcella egy grafit ($\text{Ø} = 3 \text{ mm}$) munkaelektrodból, platina segédelektrodból és Ag/AgCl referenciaelektrodból állt. Az elektród felületét minden felvétel előtt 240-es smirglipapírral tisztítottam, majd papírlapon políroztam.

3.2. A kísérletek kivitelezése

3.2.1. Jódferrocén előállítása

A jódferrocént (1) Watanabe és munkatársai módszere szerint állítottam elő [111].

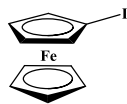
Egy inert adagolótölcsérrel, két gázbevezetővel - melyből az egyik az inert rendszerhez, a másik egy puffertartályhoz csatlakozott – és egy szeptumos feltéttel ellátott reaktorba bemértem 15 mmol (2,79 g) jódferrocént, majd az egész reaktorteret inert atmoszféra alá helyeztem. A szeptumos feltétlen keresztül bemértem 12 ml *n*-hexánt és 16 ml THF-et, majd addig kevertem, míg homogén oldatot nem kaptam. Ezután 0 °C-re hűtöttem és keverés közben, az adagolótölcséren keresztül cseppenként hozzáadtam 18 ml *t*-BuLi oldatot (1.5 M pentános oldat). A reakcióelegyet a *t*-BuLi oldat hozzáadása után 1 órán át 0 °C-on kevertem, hogy kialakuljon a ferrocenillítium.

Ez idő alatt egy Schlenk edénybe kimértem 15,7 mmol jódot (4g), majd argon alá helyeztem, és hozzáadtam 16 ml THF-t. Ezt a jódoldatot az adagolótölcsérbe egy fecskendővel áttöltöttem.

A reakcióelegyet az 1 órás keverés után -78 °C-ra hűtöttem acetón-folyékony nitrogén eleggyel, majd cseppenként adagolva a jódoldatot ezen a hőmérsékleten hozzáadtam. A teljes mennyiség hozzáadása után a reakcióelegyet további 1 órán keresztül kevertem -78 °C-on, majd a hűtőelegyet kivettem és a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni.

A reakcióelegyet 100 ml vízzel mostam. A vizes fázist 3-szor 30 ml dietil-éterrel extraháltam. Az éteres extraktumokat egyesítettem a reakcióelegy szerves fázisával. Az egyesített szerves fázist mostam: vízzel, telített Na₂S₂O₃ oldattal és NaCl oldattal (100 ml). Ezután a szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottam, majd az oldószert vákuumban eltávolítottam.

A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Állófázisként nem aktivált Al₂O₃-ot, mozgó fázisként *n*-hexánt használtam. Izolált hozam: 85%. Az anyagot vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat és GC-MS segítségével a csoportban korábban szintetizált minta alapján azonosítottam.



Jódferrocén [FcI], (1)

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 3,98g; 12,75 mmol; 85%

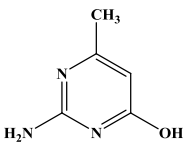
MS (m/e): 312 (M⁺)/100; 185/9; 184/37; 183/12; 156/8; 129/62; 128/61; 127/13; 121/14; 103/6; 102/6; 94/11; 81/11; 56/55; 39/21.

3.2.2. 2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin előállítása

A 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-származékokat Berger és munkatársai szabadalma [112] alapján állítottam elő, a 2.2. fejezetben leírtak szerint módosítva. Egy visszafolyós hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 50 mmol etil-izobutirilacetátot vagy etil-acetoacetátot, 110 mmol (10 g) guanidin-karbonátot és 40 ml etanolt. Majd 16 órán keresztül 115 °C-on forraltam a reakcióelegyet.

A reakció lejárta után az oldószer nagy részét vákuumban eltávolítottam, 50 ml vizet adtam hozzá, ecetsavval a pH-t 5-re állítottam be. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítottam és addig szárítottam, míg a szilárd anyag ecetsav szaga el nem múlt.

Az így kapott szilárd anyaghoz vizet adtam, elkevertem, majd szűrtem, a szilárd anyagot vízzel mostam, majd vákuumban szárítottam.



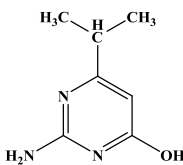
2-Amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin, (2)

Megjelenési forma: fehér por

Kitermelés: 4,88 g, 39 mmol, 78%

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.82 (br, 1H, pirimidin-OH), 6.55 (br, 2H, pirimidin-NH₂), 5.39 (s, 1H, pirimidin-H), 1.97 (s, 3H, pirimidin-CH₃).

Op.: 282 °C



2-Amino-4-hidroxi-6-izopropilpirimidin, (3)

Megjelenési forma: fehér por

Kitermelés: 6,66 g, 43,5 mmol, 87%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,62 (s, 2H, NH_2), 5,92 (s, 1H, pirimidin-H), 2,60 (szept, $J = 6,2$ Hz, 1H, CH), 1,15 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2$).

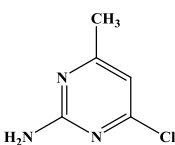
Op.: 242 °C

3.2.3. 2-Amino-4-klórpirimidinek előállítása

A 2-amino-4-klórpirimidin-származékokat Berger és munkatársai szabadalma [112] alapján állítottam elő.

Egy Schlenk edénybe bemelegítettem 40 mmol 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidint vagy 2-amino-4-hidroxi-6-izopropilpirimidint, argon alá helyeztem, majd folyamatos argon gáz bevezetése mellett bemelegítettem 40 ml POCl_3 -ot. Egy puffertartállyal ellátott visszafolyós hűtőt helyeztem rá és 115 °C-on forraltam a reakcióelegyet.

2 óra elteltével vákuumszivattyúval eltávolítottam a POCl_3 -ot. A maradékot 30 ml etanolban feloldottam, lehűtöttem jeges fürdőben és hideg ammóniával a pH-t 8-ra állítottam, majd vákuumban eltávolítottam az oldószert. Etanollal kioldottam a szerves anyagot, majd leszűrtem és etanolból kristályosítottam.



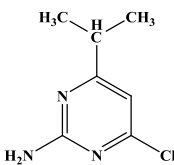
2-Amino-4-klór-6-metilpirimidin, (4)

Megjelenési forma: fehér kristály

Kitermelés: 5,28 g, 36,8 mmol, 92%

MS (m/e): 145 (M^+)/32; 143 (M^+)/100; 128/7; 108/94; 92/6; 67/73; 66/27; 65/6; 64/7; 53/6; 43/54; 42/20; 41/6; 40/16; 39/27; 38/12; 37/6.

Op.: 180-183 °C



2-Amino-4-izopropil-6-klórpirimidin, (5)

Megjelenési forma: fehér kristály

Kitermelés: 6,38 g, 37,2 mmol, 93%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,52 (s, 1H, pirimidin-H), 5,19 (s, 2H, NH_2), 2,76 (szept, $J = 6,9$ Hz, 1H, CH), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS (m/e): 173 (M^+)/8; 171 (M^+)/24; 158/31; 156/100; 145/15; 143/48; 129/8; 120/15; 94/12; 92/11; 78/11; 67/28; 66/10; 65/9; 54/8; 53/6; 52/12; 51/9; 43/50; 42/9; 41/17; 40/9; 39/17.

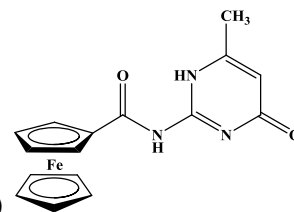
Op.: 92-96 °C.

3.2.4. Jódferrocén aminokarbonilezése 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin jelenlétében

Egy üvegbetétes autoklávba inert körülmények mellett bemértem 0,1 mmol (31,2 mg) jódferrrocént, 0,5 mmol (62,5 mg) 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidint, 0,005 mmol (1,7 mg) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 0,01 mmol (2,7 mg) trifenilfoszfint, 0,5 mmol (73 μl) trietil-amint és 2 ml vízmentesített DMSO-t, majd az autoklávot összeszerelve 30 bar szén-monoxid nyomás alá helyeztem.

100 °C-on 3 órán át kevertem, majd a reakcióelegy lehűlése után a szén-monoxid nyomást megszüntettem és az üvegbetétből a reakcióelegyet egy lombikba öntöttem.

Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként *n*-hexán/etil-acetát 1:1 arányú elegyét használtam.



N-(3,4-Dihidro-6-metil-4-oxopirimidin-2-il)ferrocénkarboxamid, (6)

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 6,4 mg, 0,019 mmol, 19%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,97 (s, 1H, pirimidin-H), 4,89 (s, 2H, 2,5-cp), 4,50 (s, 2H, 3,4-

cp), 4,22 (s, 5H, nem szubsztituált cp), 2,51 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165,5, 162,1, 150,2, 149,6, 108,6, 73,1, 72,1, 70,7, 69,2, 24,4.

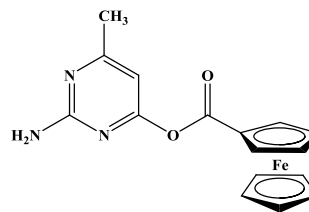
HRMS (m/z): C₁₆H₁₅FeN₃O₂ [M]⁺ számított 337,0508, mért: 337,0499.

IR (KBr, cm⁻¹): 3445, 1663, 1641, 1604, 1564.

Elemanalízis C₁₆H₁₅FeN₃O₂ (337,15) számított: C, 57,00; H, 4,48; N, 12,46; mért: C, 57,05; H, 4,49; N, 12,42.

Op.: 240 °C (bomlott).

R_f: 0,46 (etil-acetát).



(2-Amino-6-metilpirimidin-4-il)-ferrocénkarboxilát, (7)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: 18,5 mg, 0,055 mmol, 55%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,41 (s, 1H, pirimidin-H), 5,33–5,41 (brs, 2H, NH₂), 4,91 (t, J = 1,9 Hz, 2H, 2,5-cp), 4,49 (t, J = 1,9 Hz, 2H, 3,4-cp), 4,30 (s, 5H, nem szubsztituált cp), 2,36 (s, 3H, CH₃),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171,2, 169,2, 166,4, 163,4, 102,0, 72,6, 71,0, 70,3, 69,1, 24,2.

HRMS (m/z): C₁₆H₁₅FeN₃O₂ [M]⁺ számított: 337,0508, mért: 337,0501.

IR (KBr, cm⁻¹): 3419, 3320, 1735, 1260, 1090.

Elemanalízis C₁₆H₁₅FeN₃O₂ (337,15) számított: C, 57,00; H, 4,48; N, 12,46; mért: C, 57,01; H, 4,48; N, 12,45.

Op.: 143–146 °C.

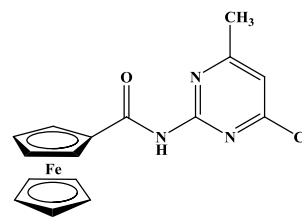
R_f: 0,34 (*n*-hexán/etil-acetát = 1/1).

3.2.5. Jódferrocén aminokarbonilezése 4-alkil-2-amino-6-klórpirimidinek jelenlétében

Egy üvegbetétes autoklávba inert körülmények mellett bemértem 0,1 mmol (31,2 mg) jódferrocént, 0,5 mmol 2-amino-4-klór-6-metilpirimidint vagy 2-amino-4-izopropil-6-klórpirimidint, 0,005 mmol (1,7 mg) Pd(OAc)₂-t, 0,01 mmol (2,7 mg) trifenilfoszfint, 0,5 mmol (73 μl) trietil-amint és 2 ml vízmentesített oldószert (DMF, DMSO, acetonitril, toluol), majd az autoklávot összeszerelve 30 bar szén-monoxid nyomás alá helyeztem.

100 °C-on 3 órán át kevertem, majd a reakcióelegy lehűlése után a szén-monoxid nyomást megszüntettem és az üvegbetétből a reakcióelegyet egy lombikba öntöttem.

Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként *n*-hexán/etil-acetát 3:1 vagy 1:1 arányú elegyét használtam.



***N*-(4-Klór-6-metilpirimidin-2-il)-ferrocénkarboxamid, (8)**

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 23,1 mg, 0,065 mmol, 65%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,20 (s, 1H, NH), 6,91 (s, 1H, pirimidin-H), 4,81 (t, J = 1,9 Hz, 2H, 2,5-cp), 4,43 (t, J = 1,9 Hz, 2H, 3,4-cp), 4,25 (s, 5H, nem szubsztituált cp), 2,50 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,6, 167,8, 161,3, 157,0, 115,6, 74,8, 71,5, 70,0, 68,6, 24,1.

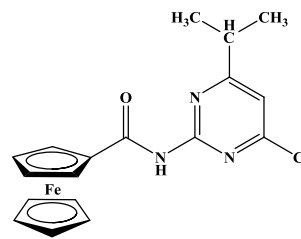
MS (m/e): 357 (M⁺)/33, 355 (M⁺)/100, 292/10, 290/30, 265/28, 263/85, 200/15, 198/42, 162/87, 121/28, 56/12.

IR (KBr, cm⁻¹): 3401, 1689, 1579.

Elemanalízis C₁₆H₁₄ClFeN₃O (355,66) számított: C, 54,04; H, 3,97; N, 11,82; mért: C, 54,07; H, 4,00; N, 11,77.

Op.: 163–165 °C.

R_f: 0,48 (*n*-hexán/etil-acetát = 1/1).



***N*-(4-Klór-6-izopropilpirimidin-2-il)-ferrocénkarboxamid, (9)**

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 31,0 mg, 0,081 mmol, 81%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 (s, 1H, NH), 6,89 (s, 1H, pirimidin-H), 4,82 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp), 4,42 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp), 4,25 (s, 5H, nem szubsztituált cp), 2,95 (szept, $J = 6,9$ Hz, 1H, CH), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 179,3, 167,8, 161,6, 157,0, 113,0, 74,9, 71,5, 70,0, 68,6, 35,9, 21,5.

MS (m/e): 385 (M^+)/33, 383 (M^+)/100, 320/11, 318/35, 293/23, 291/68, 228/10, 226/31, 190/68, 156/9, 121/36, 56/9.

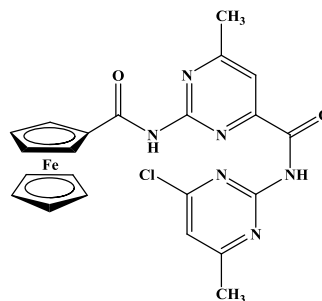
IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 1688, 1575.

Elemanalízis $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFeN}_3\text{O}$ (383,65) számított: C, 56,35; H, 4,73; N, 10,95; mért: C, 56,37; H, 4,75; N, 10,90.

Op.: 113–114 °C.

R_f: 0,77 (*n*-hexán/etil-acetát = 1/1).

***N*-(4-Klór-6-metilpirimidin-2-il)-2-(ferrocenoilamino)-6-metilpirimidin-4-karboxamid, (10)**

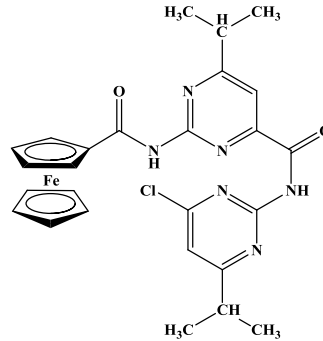


Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 14,2 mg, 0,029 mmol, 29%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,50 (s, 1H, FcCONH), 8,24 (s, 1H, PyCONHPy), 7,76 (s, 1H, pirimidin-H), 6,99 (s, 1H, pirimidin-H), 4,88 (brs, 2H, 2,5-cp), 4,49 (brs, 2H, 3,4-cp), 4,30 (s, 5H, nem szubsztituált cp), 2,62 (s, 3H, CH_3), 2,54 (s, 3H, CH_3).

***N*-(4-Klór-6-izopropilpirimidin-2-il)-2-(ferrocenoilamino)-6-izopropilpirimidin-4-karboxamid, (11)**



Megjelenési forma: fehér kristály

Kitermelés: 6,6 mg, 0,012 mmol, 12%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,49 (s, 1H, FcCONH), 8,24 (s, 1H, PyCONHPy), 7,80 (s, 1H, pirimidin-H), 6,98 (s, 1H, pirimidin-H), 4,89 (s, 2H, 2,5-cp), 4,49 (s, 2H, 3,4-cp), 4,31 (s, 5H, nem szubsztituált cp), 3,09 (szept, $J = 7,7$ Hz, 1H, CH), 3,02 (szept, $J = 7,7$ Hz, 1H, CH), 1,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

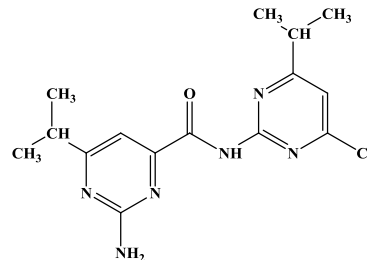
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,0, 179,6, 168,3, 162,0, 160,6, 157,0, 156,8, 156,7, 114,1, 111,2, 75,3, 71,7, 70,2, 68,9, 36,5, 36,1, 21,74, 21,67.

HRMS (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFeN}_6\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ számított: 547,1307, mért: 547,1299.

IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 1694, 1570, 1506.

Elemanalízis $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FeN}_6\text{O}_2$ (546,83) számított: C, 57,11; H, 4,98; N, 15,37; mért: C, 57,15; H, 5,00; N, 15,32.

R_f : 0,68 (*n*-hexán/etil-acetát = 1/1).



2-Amino-*N*-(4-klór-6-izopropilpirimidin-2-il)-6-izopropilpirimidin-4-karboxamid, (12)

Megjelenési forma: fehér kristály

Kitermelés: 2,0 mg, 0,006 mmol, 6% (2.7. egyenlet alapján)

Az analitikai mérések több kísérlet egyesítése után nyert tiszta anyagból készült.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,35 (s, 1H, NH), 7,41 (s, 1H, pirimidin-H), 6,95 (s, 1H, pirimidin-H), 5,11 (s, 2H, NH_2), 2,99 (szept, $J = 6,9$ Hz, 1H, CH), 2,90 (szept, $J = 6,9$ Hz, 1H,

CH), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

MS (m/e): 336 (M⁺)/10, 334 (M⁺)/33, 321/5, 319/15, 307/4, 305/13, 200/33, 198/100, 137/48, 122/23, 67/18.

Elemanalízis C₁₅H₁₉ClN₆O (334,80) számított: C, 53,81; H, 5,72; N, 25,10; mért: C, 53,84; H, 5,74; N, 25,06.

Op.: 102–105 °C.

R_f: 0.31 (n-hexán/etil-acetát = 3/1).

3.2.6. Karbonilatív Sonogashira reakciók

3.2.6.1. Homogén reakció:

Egy autoklávba inert körülmények mellett bemértem 1,0 mmol (312 mg)/0,1 mmol (31,2 mg) jódferrrocént, 2,5 mmol/0,25 mmol acetilénszármazékot, 0,1 mmol (70 mg)/0,01 (7 mg) Pd(PPh₃)₂Cl₂-t, 0,04 mmol (8 mg)/0,004 mmol (0,8 mg) réz(I)-jodidot, 2,0 mmol (280 µl)/0,2 mmol (28 µl) trietil-amint és 10 ml/1 ml vízmentesített THF-et, majd az autoklávot összeszerelve 15 bar szén-monoxid nyomás alá helyeztem.

60 °C-on 12 órán át kevertem, majd a reakcióelegy lehülése után a szén-monoxid nyomást megszüntettem és a reakcióelegyet egy lombikba öntöttem.

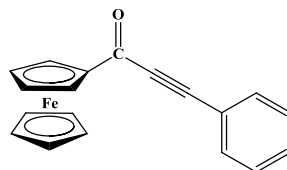
Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 µm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluolt használtam.

3.2.6.2. Heterogén reakció:

Egy üvegbetétes autoklávba inert körülmények mellett először bemértem a 60 mg katalizátort (palládium-tartalom: 0,40%), majd 0,1 mmol (31,2 mg) jódferrrocént, 0,25 mmol fenilacetilént, 0,2 mmol (28 µl) trietil-amint és 1 ml vízmentesített THF-et, majd az autoklávot összeszerelve 15 bar szén-monoxid nyomás alá helyeztem.

60 °C-on 12 órán át kevertem, majd a reakcióelegy lehülése után a szén-monoxid nyomást megszüntettem és a reakcióelegyet hagytam ülepedni. Ezután a folyadékot elválasztottam a szilárd katalizátortól, majd a katalizátort metilénkloriddal háromszor mostam és a katalizátort vákuumban szárítottam. Ezután a katalizátort újra az autoklávba tettem és megismételtem a kísérletet.

A szerves fázisokat egyesítettem, majd vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, és a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluolt használtam.



3-Fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-on, (14a)

Megjelenési forma: bordó por

Kitermelés: 285,7 mg, 0,91 mmol, 91%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,62–7,65 (m, 2H, Ph); 7,38–7,50 (m, 3H, Ph); 4,99 (t, $J = 1,9\text{Hz}$, 2H, 2,5-cp); 4,62 (t, $J = 1,9\text{Hz}$, 2H, 3,4-cp); 4,28 (s, 5H, nem szubsztituált cp).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,1; 132,7; 130,3; 128,6; 120,6; 89,5; 87,7; 80,6; 73,2; 70,5.

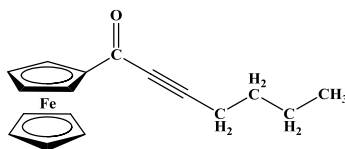
MS (m/e): 314 (M^+)/100; 286/10; 222/8; 165/35; 56/10.

IR (KBr, cm^{-1}): 2202; 1605.

Elemanalízis $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FeO}$ (314,16) számított: C, 72,64; H, 4,49; mért: C, 72,51; H, 4,56.

Op.: 104–105 $^\circ\text{C}$.

R_f : 0,77 (toluol/etil-acetát = 8/1).



1-Ferrocenil-hept-2-in-1-on, (14b)

Megjelenési forma: vörös olaj

Kitermelés: 191,1 mg, 0,65 mmol, 65%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,89 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,55 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,23 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,44 (t, 7,5Hz, 2H, CH_2); 1,45-1,70 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 0,97 (t, 7,5Hz, 3H, CH_3).

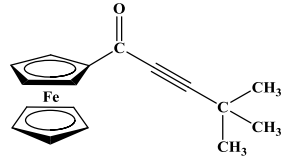
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,8; 93,0; 80,8; 80,7; 73,2; 70,7; 70,6; 30,2; 22,2; 19,0; 13,7.

MS (m/e): 294 (M^+)/100; 265/5; 251/2; 237/4; 223/10; 200/8; 121/20; 56/15.

IR (KBr, cm^{-1}): 2206; 1613.

Elemanalízis $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FeO}$ (294,17) számított: C, 69,41; H, 6,17; mért: C, 69,60; H, 6,09.

R_f : 0,68 (toluol/etil-acetát = 8/1).



4,4-Dimetil-1-ferrocenil-pent-2-in-1-on, (14c)

Megjelenési forma: vörös por

Kitermelés: 249,9mg, 0,85mmol, 85%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,90 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,60 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,25 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 1,39 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,8; 93,1; 81,0; 79,2; 73,1; 70,8; 70,7; 30,6; 28,1.

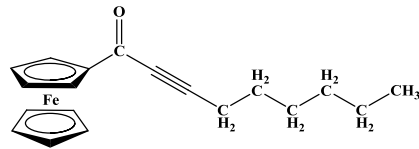
MS (m/e): 294 (M^+)/100; 251/27; 200/13; 121/22; 56/9.

IR (KBr, cm^{-1}): 2222; 1621.

Elemanalízis $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FeO}$ (294,17) számított: C, 69,41; H, 6,17; mért: C, 69,07; H, 6,35.

Op.: 89-90 °C.

R_f : 0,73 (toluol/etil-acetát = 8/1).



1-Ferrocenil-non-2-in-1-on, (14d)

Megjelenési forma: vörös olaj

Kitermelés: 19,3 mg, 0,060 mmol, 60%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,85 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,58 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,25 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2); 1,22–1,70 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$); 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3).

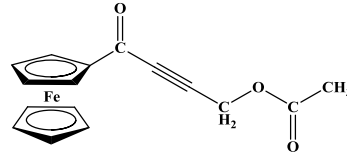
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,8; 93,1; 80,8; 80,7; 73,2; 70,7; 70,6; 31,5; 28,8; 28,2; 22,8; 19,3; 14,3.

MS (m/e): 322 (M^+)/100; 223/5; 121/18; 56/7.

IR (KBr, cm^{-1}): 2212; 1627.

Elemanalízis $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FeO}$ (322,23) számított: C, 70,82; H, 6,88; mért: C, 71,05; H, 6,65.

R_f : 0,71 (toluol/etil-acetát = 8/1).



4-Acetoxy-1-ferrocenil-but-2-in-1-on, (14e)

Megjelenési forma: vörös por

Kitermelés: 6,2 mg, 0,02 mmol, 20%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,95 (s, 2H, CH_2); 4,91 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,62 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,28 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,15 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 180,5; 170,2; 84,9; 83,9; 80,0; 73,7; 70,9; 70,8; 52,0; 20,8.

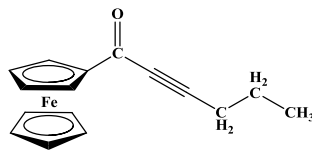
MS (m/e): 310 (M^+)/100; 268/7; 240/12; 158/21; 121/18; 56/15.

IR (KBr, cm^{-1}): 2219; 1749; 1627.

Elemenanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FeO}_3$ (310,13) számított: C, 61,97; H, 4,55; mért: C, 62,16; H, 4,78.

Op.: 100-101 °C.

R_f : 0,54 (toluol/etil-acetát = 8/1).



1-Ferrocenil-hex-2-in-1-on, (14f)

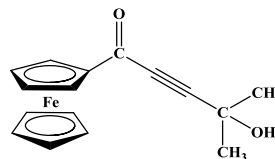
Megjelenési forma: vörös por

Kitermelés: 21,8 mg, 0,078 mmol, 78%.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ): 4.92 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H, Cp), 4.58 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H, Cp), 4.26 (s, 5H, Cp), 2.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70 (sextet, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$), 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$). [121]

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.90 MHz, CDCl_3 , δ): 181.47, 92.57, 80.60, 80.45, 72.91, 70.43, 70.34, 21.47, 20.97, 13.53. [124]

R_f : 0,70 (toluol/etil-acetát = 8/1).



4-Hidroxi-4-metil-1-ferrocenil-pent-2-in-1-on, (14h)

Megjelenési forma: vörös olaj

Kitermelés: 19,54 mg, 0,066 mmol, 66%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,89 (t, $J = 1,9$ Hz 2H, 2,5-cp); 4,58 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,23 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,74 (s, 1H, OH); 1,64 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 181,4; 95,0; 80,9; 80,3; 73,6; 70,8; 65,3; 31,1; 29,8.

MS (m/e): 296 (M^+)/100; 238/21; 210/8; 186/25; 185/10; 184/11; 152/5; 146/9; 138/12; 130/8; 129/13; 128/14; 121/38; 115/10; 92/8; 89/8; 81/8; 73/10; 65/7; 64/5; 56/32; 43/20; 39/7.

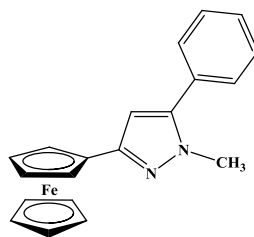
Elemanalízis $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$ (296,14) számított: C, 64,89; H, 5,45; mért: C, 64,66; H, 5,51.

R_f : 0,13 (toluol/etil-acetát = 8/1).

3.2.7. Alkinil-kezonok gyűrűzárási reakciója metil-hidrazinnal

Egy gömblombikba bemértem 0,1 mmol alkinil-ferrocenil-kezon (14 a-e), 0,15 mmol metil-hidrazint és 1 ml EtOH-t. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertem, amíg a kiindulási anyag el nem fogyott. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiával követtem.

Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlop-kromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 8:1 elegyet használtam. A főtermék szerkezetét NMR, MS, IR spektroszkópia, valamint elemanalízis segítségével határoztam meg. A melléktermékek azonosítása az elegyekről készült GC-MS mérések segítségével történt.



5-Fenil-3-ferrocenil-1-metilpirazol, (17a)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: (17a+18a): 30,8 mg, 0,09 mmol, 90%, (17a/18a=99/1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39-7,48 (m, 5H, Ph); 6,36 (s, 1H, pirazol-H); 4,69 (brs, 2H, 2,5-

cp); 4,27 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,11 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,87 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 149,7; 144,5; 130,8; 128,7; 128,6; 128,4; 103,7; 78,7; 69,4; 68,3; 66,5; 37,4.

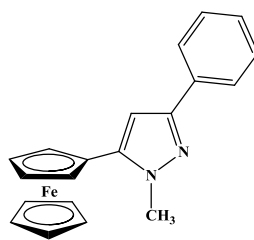
MS (m/e): 342 (M⁺)/100; 277/10; 221/4; 171/9; 121/8; 56/7.

IR (KBr, cm⁻¹): 1565; 1478.

Elemanalízis C₂₀H₁₈FeN₂ (342,22) számított: C, 70,19; H, 5,30; N, 8,19; mért: C, 70,31; H, 5,42; N, 8,25.

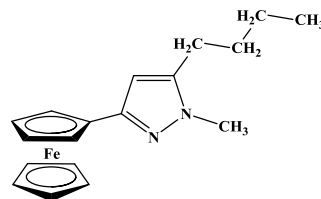
Op.: 132-134 °C.

R_f: 0,31 (toluol/etil-acetát = 8/1).



3-Fenil-5-ferrocenil-1-metilpirazol, (18a)

MS (m/e): 342 (M⁺)/100; 121/7; 56/8.



5-n-Butil-3-ferrocenil-1-metilpirazol, (17b)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: **(17b+18b)**: 31,6 mg, 0,098 mmol, 98%. **(17b/18b=97/3)**.

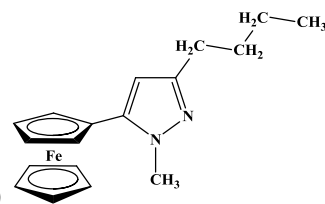
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,02 (s, 1H, pirazol-H); 4,62 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,21 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,02 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,71 (s, 3H, N-CH₃); 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂); 1,65 (kvint, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂); 1,42 (szext, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂); 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 149,2; 144,0; 102,0; 79,5; 69,6; 68,4; 66,6; 36,1; 30,8; 25,6; 22,6; 14,0.

MS (m/e): 322 (M⁺)/100; 278/20; 257/7; 213/9; 140/10; 56/5.

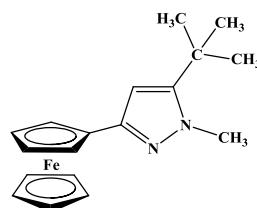
Elemanalízis C₁₈H₂₂FeN₂ (322,23) számított: C, 67,09; H, 6,88; N, 8,69; mért: C, 67,28; H, 6,56; N, 8,89.

R_f: 0,23 (toluol/etil-acetát = 8/1).



3-*n*-Butil-5-ferrocenil-1-metilpirazol, (18b)

MS (m/e): 322 (M^+)/100; 280/38; 265/46; 140/11; 121/22; 56/7.



5-*t*-Butil-3-ferrocenil-1-metilpirazol, (17c)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: 18,0 mg, 0,056 mmol, 56%. (**17c/18c**⇒99/1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,03 (s, 1H, pirazol-H); 4,63 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,25 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,09 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,94 (s, 3H, N- CH_3); 1,40 (s, 9H, (CH_3) $_3$).

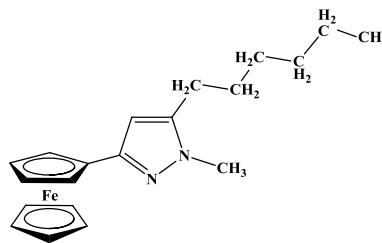
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 151,8; 148,1; 101,3; 79,8; 69,5; 68,3; 66,4; 39,2; 31,1; 29,7.

MS (m/e): 322 (M^+)/100; 305/34; 292/11; 241/7; 140/10; 56/3.

Elemanalízis $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FeN}_2$ (322,23) számított: C, 67,09; H, 6,88; N, 8,69; mért: C, 66,85; H, 6,71; N, 8,95.

Op.: 96-98 °C.

R_f: 0,40 (toluol/etil-acetát = 4/1).



3-Ferrocenil-5-*n*-hexil-1-metilpirazol, (17d)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: (**17d+18d**): 24,5 mg, 0,070 mmol, 70%. (**17d/18d**=98/2).

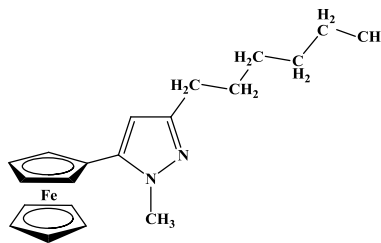
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,04 (s, 1H, pirazol-H); 4,62 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,23 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,05 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,74 (s, 3H, N- CH_3); 2,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 1,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 1,28–1,40 (m, 6H, (CH_2) $_3$); 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149,2; 144,1; 102,1; 79,4; 69,6; 68,4; 66,6; 36,1; 31,8; 29,2; 28,6; 25,9; 22,8; 14,3.

MS (m/e): 350 (M⁺)/100; 278/15; 213/7; 140/10; 121/9; 56/5.

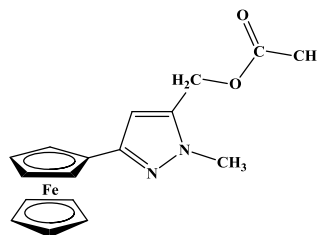
Elemanalízis C₂₀H₂₆FeN₂ (350,29) számított: C, 68,58; H, 7,48; N, 8,00; mért: C, 68,43; H, 7,56; N, 7,89.

R_f: 0,31 (toluol/etil-acetát = 4/1).



5-Ferrocenil-3-n-hexil-1-metilpirazol, (18d)

MS (m/e): 350 (M⁺)/100; 280/31; 265/25; 140/10; 121/17; 56/5.



3-Ferrocenil-1-metil-5-(acetoxi-metil)-pirazol, (17e)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: 28,7 mg, 0,085 mmol, 85%. (**17e/18e**=98/2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,32 (s, 1H, 4-H); 5,11 (s 2H, OCH₂); 4,62 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,26 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,783 (s, 3H, N-Me); 2,13 (s 3H, CH₃CO).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170,4; 149,6; 137,4; 105,2; 78,4; 69,6; 69,4; 68,4; 66,5; 56,1; 36,5; 20,8.

MS (m/e): 338 (M⁺)/100; 294/5; 278/10; 158/29; 129/5; 115/9; 56/5.

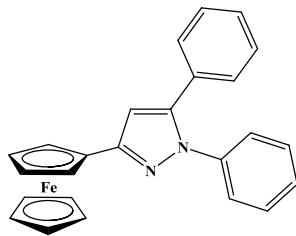
Elemanalízis C₂₀H₂₆FeN₂ (338,18) számított: C, 60,38; H, 5,36; N, 8,28; mért: C, 60,47; H, 5,40; N, 8,22.

3.2.8. Alkinil-kezonok gyűrűzárási reakciója fenil-hidrazinnal

Egy gömblombikba bemértem 0,1 mmol 3-fenil-1-ferrocenil-prop-2-in-1-ont, 0,15 mmol fenil-hidrazint és 4 ml EtOH-t. Ezután a reakcióelegyet reflux hőmérsékletén kevertem, amíg a kiindulási anyag el nem fogyott. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiával követtem.

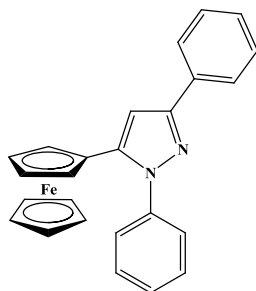
Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlop-kromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 8:1 elegyét használtam. A főtermék

szerkezetét NMR, MS, IR spektroszkópia, valamint elemanalízis segítségével határoztam meg. A melléktermékek azonosítása az elegyekről készült GC-MS mérések segítségével történt.



1,5-Difenil-3-ferrocenilpirazol, (19a)

MS (m/e): 404 (M^+)/100; 339/4; 283/6; 281/6; 254/5; 202/8; 180/2; 152/2; 121/12; 77/8; 56/8.



1,3-Difenil-5-ferrocenilpirazol, (20a)

Megjelenési forma: vörös kristály

Kitermelés: (**19a+20a**): 31,5 mg, 0,078 mmol, 78% (**20a/19a**=96/4)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94 (m, 2H, Ph); 7,34-7,46 (m, 8H, Ph); 6,84 (s, 1H, pirazol-H); 4,21 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,15 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,10 (s, 5H, nem szubsztituált cp).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 151,7; 143,1; 140,5; 133,2; 128,8; 128,6; 128,1; 127,8; 126,3; 125,8; 103,8; 74,9; 69,8; 68,7; 68,6.

MS (m/e): 404 (M^+)/100; 339/6; 281/4; 254/4; 235/8; 202/5; 180/5; 152/5; 121/12; 77/8; 56/10.

IR (KBr, cm^{-1}): 1594; 1560; 1498; 1455.

Elemanalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FeN}_2$ (404,29) számított: C, 74,27; H, 4,98; N, 6,93; mért: C, 74,12; H, 5,07; N, 7,05.

R_f : 0,59 (toluol/etil-acetát = 8/1).

3.2.9. Alkinil-kezonok gyűrűzárási reakciója guanidínium sókkal

3.2.9.1. Reakció guanidin-hidrokloriddal

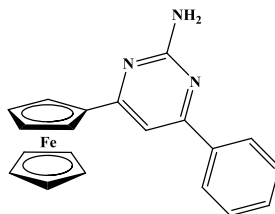
Egy gömblombikba bemértem 0,1 mmol alkinil-ferrocenil-ketont (**14 a, b**), 0,2 mmol guanidin-hidrokloridot, 0,2 mmol cézium-karbonátot és 5 ml THF-t. Ezután a reakcióelegyet reflux hőmérsékletén kevertem 12 órán át.

Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 4:1 elegyét használtam.

3.2.9.2. Reakció guanidin-karbonáttal

Egy gömblobbikba bemértem 0,1 mmol alkinil-ferrocenil-ketont (**14 a-c, f**), 0,22 mmol guanidin-karbonátot, 5 ml etanolt. Ezután a reakcióelegyet reflux hőmérsékletén kevertem, amíg a kiindulási anyag el nem fogyott. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiával követtem.

Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 8:1 vagy 5:1 elegyét használtam.



2-Amino-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin, (21a)

Megjelenési forma: vörös por

Kitermelés: 23,4 mg, 0,066 mmol, 66%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99-8,03 (m, 2H, Ph); 7,45-7,51 (m, 3H, Ph); 7,12 (s, 1H, pirimidin-H); 5,06 (brs, 2H, NH_2); 4,96 (t, $J=1,9\text{Hz}$, 2H, 2,5-cp); 4,45 (t, $J=1,9\text{Hz}$, 2H, 3,4-cp); 4,09 (s, 5H, nem szubsztituált cp).

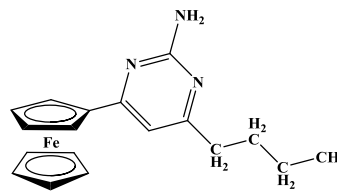
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169,7; 164,9; 163,6; 138,2; 130,4; 128,9; 127,2; 104,2; 81,4; 70,9; 70,2; 68,2.

MS (m/e): 355 (M^+)/100; 290/16; 207/11; 177/9; 145/11; 121/8; 89/6; 56/8.

Elemanalízis $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeN}_3$ (355,22) számított: C, 67,62; H, 4,82; N, 11,83; mért: C, 67,49; H, 4,70; N, 11,95.

Op.: 159-160 $^\circ\text{C}$.

R_f : 0,23 (toluol/etil-acetát = 8/1).



2-Amino-4-*n*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (21b)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 28,5 mg, 0,085 mmol, 85%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,60 (s, 1H, pirimidin-H); 5,02 (brs, 2H, NH_2); 4,85 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,41 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,04 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 1,70 (kvint, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 1,41 (szext, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3).

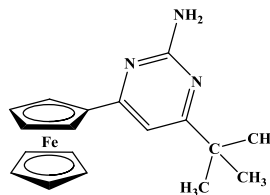
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 171,1; 168,1; 163,1; 106,7; 81,2; 70,8; 70,1; 68,1; 37,8; 31,1; 22,7; 14,1.

MS (m/e): 335 (M^+)/100; 293/65; 228/7; 147/17; 121/13; 56/7.

Elemanalízis $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FeN}_3$ (335,23) számított: C, 64,49; H, 6,31; N, 12,53; mért: C, 64,53; H, 6,57; N, 12,22.

Op.: 114-115 °C.

R_f : 0,19 (toluol/etil-acetát = 8/1).



2-Amino-4-*t*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (21c)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 22,4 mg, 0,067 mmol, 67%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,71 (s, 1H, pirimidin-H); 5,45 (brs, 2H, NH_2); 4,88 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,37 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,04 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 1,30 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 178,2; 168,5; 163,2; 103,1; 82,0; 70,6; 70,1; 98,1; 37,2; 29,7.

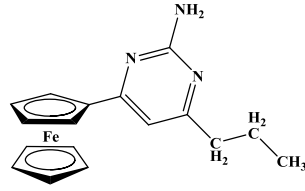
MS (m/e): 335 (M^+)/100; 320/13; 293/10; 254/22; 160/17; 145/7; 121/7; 89/4; 56/4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3455; 3323; 3190; 2960; 1633; 1573; 1536.

Elemanalízis $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FeN}_3$ (335,23) számolt: C, 64,49; H, 6,31; N, 12,53; mért: C, 64,55; H, 6,58; N, 12,20.

Op.: 101-104 °C.

R_f : 0,42 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-Amino-4-ferrocenil-6-*n*-propilpirimidin, (21d)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 25 mg, 0,078 mmol, 78%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,54 (s, 1H, pirimidin-H); 5,46 (brs, 2H, NH_2); 4,86 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,37 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,03 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 1,71 (quintet, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2); 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,8; 168,6; 163,3; 106,6; 81,3; 70,7; 70,1; 68,1; 40,0; 22,4; 14,1.

MS (m/e): 321 (M^+)/100; 306/5; 293/38; 256/10; 240/4; 228/3; 227/3; 212/2; 187/3; 153/7; 147/11; 146/7; 145/12; 121/9; 89/5; 56/6.

IR (KBr, cm^{-1}): 3477; 3295; 3152; 2958; 1633; 1580; 1545.

Elemenanalízis $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeN}_3$ (321,20) számított: C, 63,57; H, 5,96; N, 13,08; mért: C, 63,63; H, 6,03; N, 12,90.

Op.: 130-133 °C.

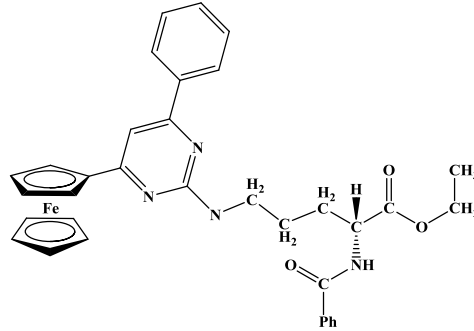
R_f: 0,20 (toluol/etil-acetát = 8/1).

3.2.10. Alkinil-kezonok gyűrűzárási reakciója argininnel

Egy gömblombikba bemértem 0,1 mmol alkinil-ferrocenil-kezon (**14a**, **14b**), 0,2 mmol N_α -benzoil-L-arginin-etilészter-hidrokloridot, 0,2 mmol cézium-karbonátot és 5 ml THF-t. Ezután a reakcióelegyet reflux hőmérsékletén kevertem 12 órán át.

Vákuumdesztilláció segítségével az oldószert eltávolítottam, majd a visszamaradt anyagokat oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40-63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 4:1 elegyét használtam.

2-((4-(Benzoil-amino)-4-(etoxi-karbonil))-butil)-amino- 4-fenil-6-ferrocenilpirimidin, (22a)



Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 24,1 mg, 0,040 mmol, 40%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00-8,03 (m, 2H, Ph); 7,76-7,79 (m, 2H, Ph); 7,36-7,50 (m, 6H, Ph); 7,04 (s, 1H, 5-H); 6,75 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H, NHCOPh); 5,18 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 1H, NH-CH_2); 4,94-4,95 (m, 2H, 2,5-cp); 4,85-4,91 (m, 1H, CH-COOEt); 4,41 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,21 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H, NH-CH_2); 4,06 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,59 (q, $J=6,7\text{Hz}$, 2H, OCH_2); 2,10-2,20 (m, 1H, CH_2); 1,90-2,03 (m, 1H, CH_2); 1,74-1,87 (m, 2H, CH_2); 1,26 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : ,8; 169,0; 167,3; 164,3; 162,9; 138,4; 134,2; 131,9; 130,3; 129,2; 128,8; 127,3; 127,2; 103,0; 81,9; 70,7; 70,1; 68,2; 61,9; 52,7; 41,4; 30,6; 26,0; 14,4.

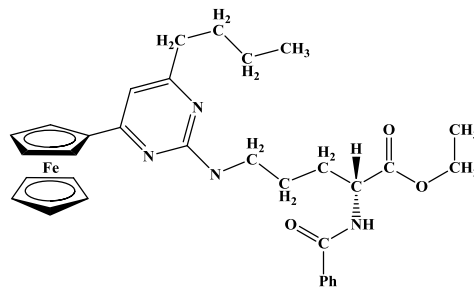
ESI-MS (m/e): 603 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)/100

Elemanalízis $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{FeN}_4\text{O}_3$ (602,51) számított: C, 67,78; H, 5,69; N, 9,30; mért: C, 67,61; H, 5,75; N, 9,42.

Op.:66-67 °C.

R_f : 0,37 (toluol/etil-acetát = 4/1).

2-((4-(Benzoil-amino)-4-(etoxi-karbonil))-butil)-amino- 4-*n*-butil-6-ferrocenil-pirimidin, (22b)



Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 18,7 mg, 0,032 mmol, 32%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,78–7,82 (m, 2H, Ph); 7,48–7,51 (m, 1H, Ph); 7,41–7,44 (m, 2H,

Ph); 6,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, NHCOPh); 6,48 (s, 1H, 5-H); 5,12 (brs, 1H, NH-CH_2); 4,89 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,85–4,90 (m, 1H, CH-COOEt); 4,38 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,22 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, NH-CH_2); 4,04 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2); 2,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,74–2,20 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 1,72 (kvint, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,39 (szext, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,28 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 0,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 172,8; 170,9; 168,2; 167,8; 162,9; 134,2; 132,0; 128,8; 127,3; 105,9; 82,1; 70,5; 70,0; 68,1; 61,9; 52,6; 40,7; 37,8; 31,1; 30,5; 26,1; 22,6; 14,2; 14,1.

ESI-MS (m/e): 583 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)/100

Elemanalízis $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{FeN}_4\text{O}_3$ (582,52) számított: C, 65,98; H, 6,57; N, 9,62; mért: C, 66,11; H, 6,61; N, 9,91.

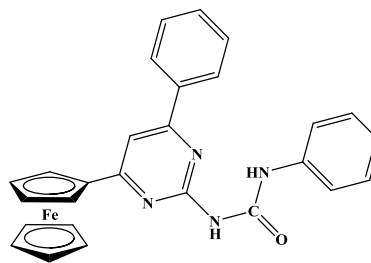
Op.: 47–48 °C.

R_f: 0,13 (toluol/etil-acetát = 4/1).

3.2.11. Karbamidok előállítása

Egy Shlenk edénybe bemértem 0,1 mmol 2-amino-ferrocenilpirimidint (**21 a-d**) és 0,7 mmol izocianátot. Ezután a reakcióelegyet 100 °C-on kevertem, amíg a kiindulási anyag el nem fogyott. A reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiával követtem.

A reakcióelegyben lévő komponenseket oszlopkromatográfiás elválasztással különítettem el egymástól. Állófázisként 40–63 μm szemcsenagyságú szilikagélt, eluensként toluol/etil-acetát 5:1 elegyét használtam.



2-(N'-fenilureido)-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin, (27a)

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 36,5 mg, 0,077 mmol, 77%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,75 (s, 1H, NH), 8,04–8,09 (m, 2H, Ph), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, Ph), 7,55–7,58 (m, 3H, Ph), 7,53 (s, 1H, NH), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, Ph), 7,35 (s, 1H, 5-H), 7,13 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ph), 5,03 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H, Cp), 4,60 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H, Cp), 4,13 (s, 5H, Cp)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,1; 164,4; 157,9; 152,2; 138,7; 136,8; 131,3; 129,3; 129,2; 127,3; 123,7; 120,0; 106,6; 79,9; 71,8; 70,4; 68,4.

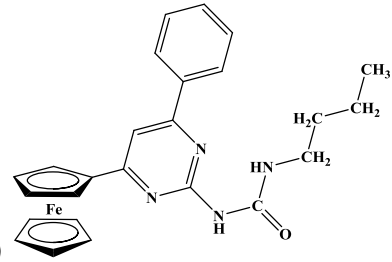
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 497,10 (497,10).

IR (KBr, cm^{-1}): 3434; 3207; 1693; 1581; 1531.

Elemanalízis $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FeN}_4\text{O}$ (474,33) számított: C, 68,37; H, 4,67; N, 11,81; mért: C, 68,14; H, 4,72; N, 11,89.

Op.: 188-191 $^\circ\text{C}$

R_f : 0,55 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*n*-butilureido)-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin, (27b)

Megjelenési forma: narancssárga gyanta

Kitermelés: 30.9 mg, 0,068 mmol, 68%.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,37 (t, $J=5,3$ Hz, 1H, NH); 7,98-8,01 (m, 2H, Ph); 7,51-7,54 (m, 3H, Ph); 7,46 (s, 1H, pirimidin-NH); 7,28 (s, 1H, pirimidin-H); 4,94 (t, $J=1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,54 (t, 2H, $J=1,9$ Hz, 3,4-cp); 4,10 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,47 (td, $J=6,9$ Hz, $J=5,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$); 1,66-1,73 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-}$); 1,47-1,56 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,00 (t, $J=7,3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

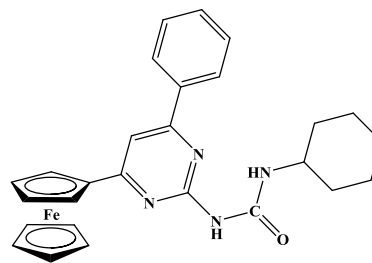
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169,7; 164,3; 158,3; 154,8; 137,0; 131,1; 129,1; 127,2; 106,2; 80,1; 71,5; 70,3; 68,2; 39,9; 32,2; 20,5; 14,0.

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 477,14 (477,14).

IR (KBr, cm^{-1}): 3434; 3233; 1682; 1580; 1525.

Elemanalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FeN}_4\text{O}$ (454,35) számított: C, 66,09; H, 5,77; N, 12,33; mért: C, 66,01; H, 5,91; N, 12,17.

R_f : 0,23 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*c*-hexilureido)-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin, (27c)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 32,2 mg, 0,067 mmol, 67%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, NH); 7,99-8,05 (m, 2H, Ph); 7,52-7,56 (m, 3H, Ph); 7,38 (s, 1H, NH); 7,29 (s, 1H, pirimidin-H); 4,96 (t, $J = 1,9$ Hz 2H, 2,5-cp); 4,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,12 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,81-3,91 (m, 1H, cHex); 2,11-2,21 (m, 2H, cHex); 1,80-1,86 (m, 2H, cHex); 1,67-1,71 (m, 1H, cHex); 1,23-1,52 (m, 5H, cHex).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 169,6; 164,4; 158,4; 154,0; 137,0; 131,1; 129,1; 127,2; 106,1; 80,2; 71,6; 70,3; 68,2; 49,1; 34,0; 26,0; 25,2.

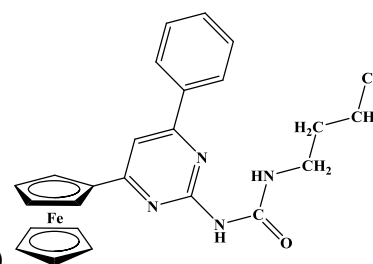
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 503,15 (503,15)

IR (KBr, cm^{-1}): 3436; 3236; 1681; 1578; 1527.

Elemenálízis $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FeN}_4\text{O}$ (480,38) számított: C, 67,51; H, 5,87; N, 11,66; mért: C, 67,32; H, 5,82; N, 11,81.

Op.: 105-107 °C

R_f : 0,26 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-3-klór-propilureido)-4-fenil-6-ferrocenilpirimidin, (27d)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 46,0 mg, 0,097 mmol, 97%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H, NH); 7,98-8,03 (m, 2H, Ph); 7,52-7,55 (m, 3H, Ph); 7,48 (s, 1H, pirimidin-NH); 7,30 (s, 1H, pirimidin-H); 4,96 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,55 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,11 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,73 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, Cl- CH_2 -); 3,64 (td, $J = 6,3$ Hz, $J = 5,9$ Hz, 2H, -NH- CH_2 -); 2,16 (kvint, $J = 6,3$ Hz, 2H, - CH_2 - CH_2 -Cl).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169,8; 164,3; 158,2; 155,0; 136,8; 131,2; 129,2; 127,2; 106,3; 80,0; 71,7; 70,3; 68,3; 42,7; 37,1; 32,6.

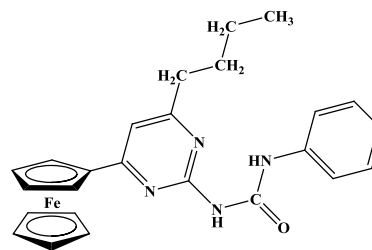
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 497,08 (497,08)

IR (KBr, cm^{-1}): 3438; 3246; 1682; 1590; 1580; 1526.

Elemanalízis $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFeN}_4\text{O}$ (474,76) számított: C, 60,72; H, 4,88; N, 11,80; mért: C, 60,98; H, 4,78; N, 12,01.

Op.: 42-44 °C.

R_f: 0,24 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-fenilureido)-4-*n*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (28a)

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 42,7 mg, 0,094 mmol, 94%.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,72 (s, 1H, NH); 7,66 (dd, $J=7,7$ Hz, $J=1,1$ Hz, 2H, Ph); 7,36-7,41 (m, 3H, Ph, pirimidin-NH); 7,11 (tt, $J=7,7$ Hz, $J=1,1$ Hz, 1H, Ph); 6,81 (s, 1H, pirimidin-H); 4,94 (t, $J=1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,54 (t, $J=1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,10 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,71 (t, $J=7,4$ Hz, 2H, CH_2 -pirimidin); 1,78 (kvint, $J=7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,46 (szext, $J=7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 0,99 (t, $J=7,4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,5; 168,8; 157,2; 152,2; 138,3; 129,0; 123,4; 119,8; 109,4; 79,4; 71,4; 70,1; 68,0; 37,3; 30,6, 22,3, 13,8.

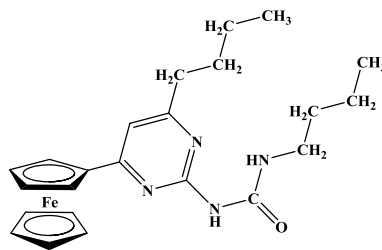
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476.96 (477.14)

IR (KBr, cm^{-1}): 3438; 3215; 3166; 3101; 1690; 1590; 1537.

Elemanalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FeN}_4\text{O}$ (454,35) számított: C, 66,09; H, 5,77; N, 12,33; mért: C, 66,31; H, 5,61; N, 12,41.

Op.: 146-148 °C

R_f: 0,42 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*n*-butilureido)-4-*n*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (28b)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 36 mg, 0,083 mmol, 83%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,34 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, NH); 7,20 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,74 (s, 1H, pirimidin-H); 4,87 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,43 (ddd, $J = 6,9$ Hz, $J = 5,7$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 2H, -NH- $\underline{\text{CH}_2}$ -); 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, - CH_2 -Py); 1,69-1,75 (m, 2H, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 -Py); 1,61-1,67 (m, 2H, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 -NH-); 1,46-1,54 (m, 2H, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 1,36-1,45 (m, 2H, - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, - CH_3); 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,5; 168,3; 157,6; 155,0; 108,9; 79,7; 71,1; 69,9; 67,9; 39,6; 37,2; 31,9; 30,5; 22,2; 20,2; 13,8; 13,7.

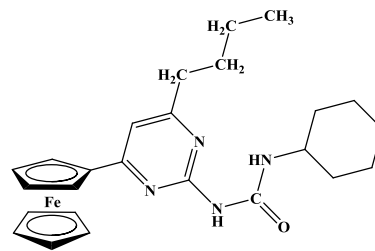
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457,02 (457,17).

IR (KBr, cm^{-1}): 3443; 3235; 3089; 1685; 1590; 1534.

Elemanalízis $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FeN}_4\text{O}$ (434,36) számított: C, 63,60; H, 6,96; N, 12,90; mért: C, 63,51; H, 7,14; N, 12,78.

Op.: 45-47 °C.

R_f: 0,18 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*c*-hexilureido)-4-*n*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (28c)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 38,6 mg, 0,084 mmol, 84%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,34 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, NH); 7,15 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,73 (s, 1H, pirimidin-H); 4,87 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,08 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,78-3,88 (m, 1H, cHex); 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, - CH_2 -Py); 2,04-2,16 (m,

2H, cHex); 1,66-1,86 (m, 5H, cHex, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-Py}$); 1,26-1,51 (m, 7H cHex, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$); 0,97 (t, $J=7,6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,5; 168,2; 157,7; 154,4; 108,8; 79,7; 71,1; 69,9; 67,8; 48,5; 37,2; 33,6; 30,5; 25,6; 24,7; 22,2; 13,8

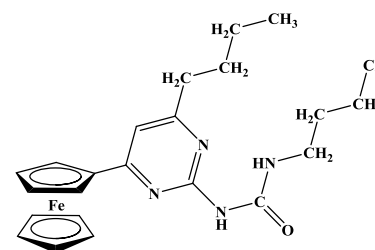
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 483,01 (483,18).

IR (KBr, cm^{-1}): 3438; 3219; 1683; 1588; 1533.

Elemanalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FeN}_4\text{O}$ (460,39) számított: C, 65,22; H, 7,01; N, 12,17; mért: C, 65,44; H, 6,95; N, 12,05.

Op.: 50-52 °C.

R_f: 0,20 (toluol/etil-acetát = 5/1).



**2-(*N'*-3-klór-propilureido)-4-*n*-butil-6-ferrocenilpirimidin,
(28d)**

Megjelenési forma: narancssárga gyanta

Kitermelés: 42,7 mg, 0,094 mmol, 94%.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,54 (t, $J=5,6$ Hz, 1H, NH); 7,30 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,75 (s, 1H, pirimidin-H); 4,88 (t, $J=1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,50 (t, $J=1,8$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,08 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,70 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{Cl-CH}_2\text{-}$); 3,61 (quart, $J=6,4$ Hz, 2H, $-\text{NH-CH}_2\text{-}$); 2,65 (t, $J=7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Py}$); 2,13 (kvint, $J=6,4$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$); 1,66-1,76 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2\text{-Py}$); 1,41 (szext, $J=7,4$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$); 0,97 (t, $J=7,4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

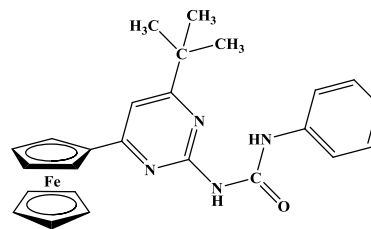
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,5; 168,5; 157,5; 155,2; 109,0; 79,5; 71,2; 69,9; 67,9; 42,5; 37,2; 36,9; 32,3; 30,5; 22,2; 13,8.

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476,96 (477,11).

IR (KBr, cm^{-1}): 3438; 3235; 1695; 1684; 1590; 1533.

Elemanalízis $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FeN}_4\text{O}$ (454,77) számított: C, 58,10; H, 5,98; N, 12,32; mért: C, 58,29; H, 6,11; N, 12,35.

R_f: 0,15 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-fenilureido)-4-*t*-butil -6-ferrocenilpirimidin, (29a)

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 42,7 mg, 0,094 mmol, 94%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,64 (s, 1H, NH); 7,67 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ph); 7,35-7,40 (m, 3H, Ph, pirimidin-NH); 7,11 (tt, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, Ph); 6,95 (s, 1H, pirimidin-H); 4,95 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,53 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,09 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 1,41 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177,0; 169,9; 157,0; 152,3; 138,3; 129,0; 123,4; 119,9; 106,0; 80,6; 72,0; 70,8; 68,7; 37,4; 29,5.

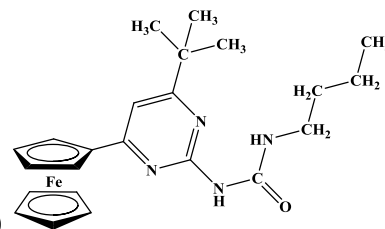
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476,99 (477,14).

IR (KBr, cm^{-1}): 3223; 3179; 3138; 3107; 1685; 1590; 1534.

Elemanalízis $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FeN}_4\text{O}$ (454,35) számított: C, 66,09; H, 5,77; N, 12,33; mért: C, 66,15; H, 5,62; N, 12,35.

Op.: 86-89 °C

R_f : 0,54 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*n*-butilureido)-4-*t*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (29b)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 39,1 mg, 0,090 mmol, 90%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,32 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, NH); 7,26 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,88 (s, 1H, pirimidin-H); 4,88 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,49 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,42 (kvart, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$); 1,65 (kvint, $J = 7,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1,49 (szext, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}-$); 1,34 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3$); 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177,2; 168,9; 157,3; 155,1; 105,4; 80,2; 71,0; 70,0; 67,9; 39,7;

37,2; 32,0; 29,3; 20,1; 13,7.

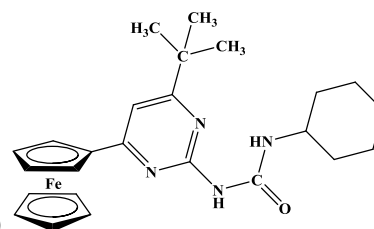
ESI-MS: $[M+Na]^+$: 457,02 (457,17).

IR (KBr, cm^{-1}): 3438; 3234; 3100; 1685; 1586; 1528.

Elemanalízis $C_{23}H_{30}FeN_4O$ (434,36) számított: C, 63,60; H, 6,96; N, 12,90; mért: C, 63,46; H, 7,11; N, 12,95.

Op.: 34-36 °C

R_f: 0,20 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*c*-hexilureido)-4-*t*-butyl-6-ferrocenilpirimidin, (29c)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 42,3 mg, 0,092 mmol, 92%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,29 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, NH); 7,18 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,87 (s, 1H, pirimidin-H); 4,89 (t, $J=1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,49 (t, $J=1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,73-3,84 (m, 1H cHex); 2,07-2,16 (m, 2H, cHex); 1,78-1,86 (m, 2H, cHex); 1,65-1,72 (m, 1H, cHex); 1,37-1,50 (m, 2H, cHex); 1,34 (s, 9H, $-(CH_3)_3$); 1,18-1,30 (m, 3H, cHex).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 177,1; 169,0; 157,3; 154,1; 105,3; 80,2; 71,0; 69,9; 67,9; 48,9; 37,2; 33,9; 29,3; 25,6; 25,1.

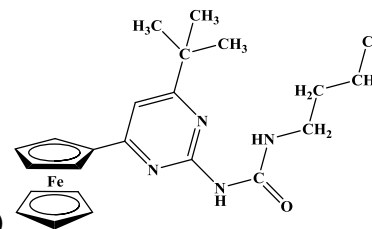
ESI-MS: $[M+Na]^+$: 483,01 (483,18).

IR (KBr, cm^{-1}): 3472; 3221; 3120; 1675; 1586; 1525.

Elemanalízis $C_{25}H_{32}FeN_4O$ (460,39) számított: C, 65,22; H, 7,01; N, 12,17; mért: C, 64,95; H, 7,06; N, 12,31.

Op.: 118-120 °C

R_f: 0,27 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-3-klór-propilureido)-4-*t*-butil-6-ferrocenilpirimidin, (29d)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 42,7 mg, 0,094 mmol, 94%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, NH); 7,25 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,90 (s, 1H, pirimidin-H); 4,90 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,49 (t, 2H, $J = 1,9$ Hz, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,69 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, Cl- CH_2 -); 3,59 (kvart, $J = 6,4$ Hz, 2H, NH- CH_2 -); 2,13 (kvint, $J = 6,4$ Hz, 2H, - CH_2 - CH_2 -Cl); 1,35 (s, 9H, -(CH_3) $_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 177,7; 169,2; 157,3; 154,9; 105,6; 80,2; 71,2; 70,1; 68,0; 42,4; 37,4; 37,0; 32,5; 29,4.

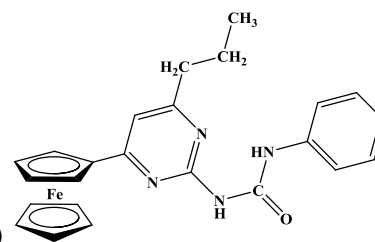
ESI-MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 476,96 (477,11).

IR (KBr, cm^{-1}): 3436; 3219; 3113; 089; 1684; 1587; 1520.

Elemanalízis $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClFeN}_4\text{O}$ (454,77) számított: C, 58,10; H, 5,98; N, 12,32; mért: C, 57,96; H, 6,14; N, 12,21.

Op.: 46-48 °C.

R_f : 0,23 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-fenilureido)-4-*n*-propil-6-ferrocenilpirimidin, (30a)

Megjelenési forma: narancssárga kristály

Kitermelés: 41,4 mg, 0,094 mmol, 94%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,71 (s, 1H, NH); 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ph); 7,43 (s, 1H, pirimidin-NH); 7,36-7,41 (m, 2H, Ph); 7,11 (tt, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H, Ph); 6,81 (s, 1H, pirimidin-H); 4,94 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,54 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,10 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, - CH_2 -Py); 1,83 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H, - CH_2 - CH_3); 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, - CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,5; 168,9; 157,2; 152,3; 138,3; 129,0; 123,5; 119,9; 109,6;

79,5; 71,5; 70,2; 68,2; 39,5; 21,8; 13,8.

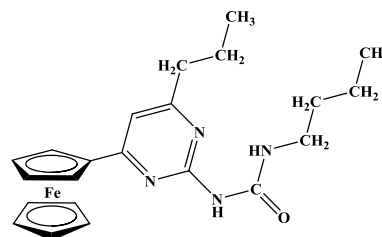
ESI-MS: $[M+Na]^+$: 462,95 (463,12).

IR (KBr, cm^{-1}): 3102; 1683; 1599; 1588; 1538.

Elemanalízis $C_{24}H_{24}FeN_4O$ (440,32) számított: C, 65,47; H, 5,49; N, 12,72; mért: C, 65,21; H, 5,45; N, 12,81.

Op.: 108-110 °C.

R_f : 0,33 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-*n*-butilureido)-4-*n*-propil-6-ferrocenilpirimidin, (30b)

Megjelenési forma: narancssárga gyanta

Kitermelés: 34,4 mg, 0,082 mmol, 82%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,34 (s, 1H, NH); 7,22 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,74 (s, 1H, pirimidin-H); 4,86 (brs, 2H, 2,5-cp); 4,49 (brs, 2H, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,38-3,47 (m, 2H, -NH- \underline{CH}_2 -); 2,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, - \underline{CH}_2 -Py); 1,76 (szext, $J = 7,6$ Hz, 2H, Py- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -), 1,65 (kvint, $J = 7,2$ Hz, 2H, NH- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -), 1,49 (szext, $J = 7,2$ Hz, 2H, NH- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -); 0,94-1,05 (m, 6H, - CH_3 , - CH_3).

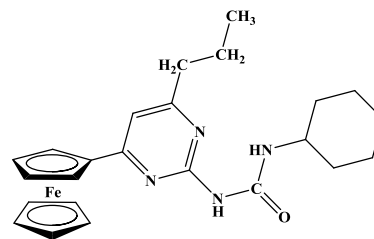
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 170,2; 168,4; 157,7; 155,1; 109,0; 79,7; 71,1; 70,0; 67,9; 39,5; 39,4; 31,9; 21,7; 20,2; 13,7.

ESI-MS: $[M+Na]^+$: 443,02 (443,15).

IR (KBr, cm^{-1}): 3447; 3236; 1687; 1591; 1534.

Elemanalízis $C_{22}H_{28}FeN_4O$ (420,33) számított: C, 62,86; H, 6,71; N, 13,33; mért: C, 63,07; H, 6,52; N, 13,29.

R_f : 0,12 (toluol/etil-acetát 5/1).



2-(*N'*-*c*-hexilureido)-4-*n*-propil-6-ferrocenilpirimidin, (30c)

Megjelenési forma: narancssárga por

Kitermelés: 35, 7 mg, 0,080 mmol, 80%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, NH); 7,21 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,73 (s, 1H, pirimidin-H); 4,87 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,50 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,07 (s, 5H, nem szubsztituált cp); 3,78-3,87 (m, 1H, cHex); 2,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Py}$); 2,03- 2,14 (m, 2H, cHex); 1,73-1,84 (m, 4H, cHex, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1,62-1,70 (m, 1H, cHex), 1,25-1,52 (m, 5H, cHex,); 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,3; 168,2; 157,7; 153,9; 106,9; 79,8; 71,1; 70,0; 67,9; 48,6; 39,5; 33,6; 25,7; 24,8; 21,7; 13,7.

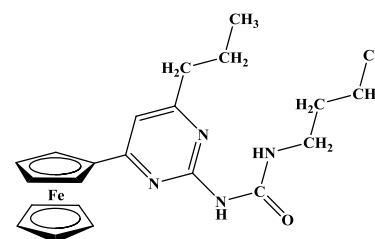
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 469,01 (469,17).

IR (KBr, cm^{-1}): 3438; 3223; 3081; 1682; 1590; 1531.

Elemanalízis $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FeN}_4\text{O}$ (446,37) számított: C, 64,58; H, 6,77; N, 12,55; mért: C, 64,55; H, 6,47; N, 12,71.

Op.: 55-58 °C

R_f : 0,17 (toluol/etil-acetát = 5/1).



2-(*N'*-3-klór-propilureido)-4-*n*-propil-6-ferrocenilpirimidin,

(30d)

Megjelenési forma: narancssárga gyanta

Kitermelés: 43,6 mg, 0,099 mmol, 99%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,53 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, NH); 7,25 (s, 1H, pirimidin-NH); 6,76 (s, 1H, pirimidin-H); 4,88 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 2,5-cp); 4,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, 3,4-cp); 4,08 (s, 5H, Fc, nem szubsztituált cp); 3,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{Cl-CH}_2\text{-}$); 3,60 (kvart, $J = 6,3$ Hz, 2H, $-\text{NH-CH}_2\text{-}$);

2,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Py}$); 2,13 (kvint, $J = 6,3$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$); 1,76 (szext, $J = 7,4$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$); 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 170,3; 168,5; 157,5; 155,3; 109,2; 79,6; 71,2; 70,0; 68,0; 42,6; 39,5; 37,0; 32,4; 21,7; 13,7.

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 462,95 (463,09).

IR (KBr, cm^{-1}): 3436; 3222; 3089; 1685; 1591; 1534.

Elemanalízis $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClFeN}_4\text{O}$ (440,75) számított: C, 57,23; H, 5,72; N, 12,71; mért: C, 57,12; H, 5,90; N, 12,84.

R_f : 0,13 (toluol/etil-acetát = 5/1).

Összefoglalás

Doktori munkám során olyan ferrocéntartalmú heterociklusos vegyületek előállítását tűztem ki célul, melyek alkalmasak lehetnek szenzorként való alkalmazásra, valamint potenciális gyógyszerhatóanyagok lehetnek. A szintézisek során jóddferrocén 2-aminopirimidin-származékok jelenlétében történő aminokarbonilezésével, illetve több lépésben, karbonilatív Sonogashira reakció és gyűrűzárás útján jutottam a kívánt termékekhez.

Jóddferrocén palládiumkatalizált aminokarbonilezési reakcióit vizsgáltam 2-aminopirimidin-származékok jelenlétében. A 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidinnel lejártszódó reakció során a főtermék az észterszármazék (**7**) volt, a megfelelő amid (**6**) csak kis mennyiségben keletkezett. 2-Amino-4-klórpirimidin-származékok reakciójában az elsődlegesen képződő ferrocénkarbonsav-amidok (**8** és **9**) további aminokarbonilezési reakcióban vettek részt.

A jóddferrocén karbonilatív Sonogashira reakciójának optimális körülményeit fenilacetilén reakciópartnerrel határoztam meg. Ezt követően további acetilénszármazékokkal is elvégeztem a reakciót és előállítottam további nyolc ferrocenil-alkinil-ketont (**14b-h**). Megállapítottam, hogy a hozam nagymértékben függ az acetilénszármazék minőségétől, erős elektronszívó csoportot tartalmazó alkin esetén nem (**13g**) vagy nagyon rossz (**13e**) hozammal kaptam terméket. Jóddferrocén és fenilacetilén reakciójában teszteltem egy hordozóra rögzített palládiumkatalizátort is, mely 17-szer hatékonyabbnak bizonyult, mint a homogén katalízisben szokásosan alkalmazott katalizátor rendszer.

Az előállított alkinil-ke-tonok és metil-hidrazin, valamint fenil-hidrazin reakciójában pirazolszármazékokat állítottam elő. Minden esetben regioizomerek elegyét kaptam, metil-hidrazin reakciópartnerrel a 3-ferrocenil- (**17a-e**), fenil-hidrazinnal az 5-ferrocenil-származék (**20a**) volt a főtermék. A szelektivitás minden reakcióban 96 % felett volt.

Ferrocénnel szubsztituált pirimidinszármazékokat alkinil-ke-tonok és guanidinszármazékok segítségével nyertem. A reakciók során megállapítottam, hogy THF oldószer és Cs_2CO_3 bázis alkalmazása mellett közepes hozammal, de az át nem alakult alkinil-ke-tonot visszanyerve jutottam termékhez. Etanol oldószerben, bázis távollétében jobb hozammal kaptam meg a 2-amino-4-ferrocenilpirimidin-származékokat (**21a-d**). Ekkor a reakcióelegyben az alkinil-ke-tonok és etanol addíciós reakciójában keletkező melléktermékek (**23-26**) megjelenését tapasztaltam.

2-Amino-4-ferrocenilpirimidinek (**21a-d**) és alkil/aril-izocianátok reakciójában 16 új 2-

ureido-4-ferrocenilpirimidin-származékot (**27a-d**, **28a-d**, **29a-d**, **30a-d**) állítottam elő.

Az új vegyületek szerkezetét különböző spektroszkópai módszerek ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, NOESY, MS, IR) segítségével határoztam meg. Röntgendiffrakciós méréssel három vegyület (**6**, **7** és **29a**) kristályszerkezetét is meghatároztam.

A **28c** vegyület és 2,6-diaminopiridin példáján ciklikus voltametriás és $^1\text{H-NMR}$ mérésekkel igazoltam, hogy a 2-ureido-4-ferrocenil-pirimidin-származékok megfelelő szerkezetű vendégmolekulákat hidrogénkötések segítségével megköthetnek.

A kutatás folytatásaként próbálkozunk a 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin származékok hordozó felületén, illetve elektród felületén történő rögzítésével, ami segítheti a szenzorként való alkalmazást.

Irodalomjegyzék

1. Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, 168, 1039.
2. Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2125.
3. Fischer, E. O.; Pfab, W. Z. *Naturforsch. B* **1952**, 7, 377.
4. Beer, P. D.; Keefe, A. D.; Sikanyika, H. *Dalton. Trans.* **1990**, 3289.
5. Wang, K.; Muñoz, S.; Zhang, L.; Castro, R.; Kaifer, A. E.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6707.
6. Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 674, 1.
7. Zsoldos-Mády, V.; Csámpai, A.; Szabó, R.; Mészáros-Alapi, E.; Pásztor, J.; Hudecz, F.; Sohár, P. *Chem. Med. Chem.* **2006**, 1, 1119.
8. Wu, X.; Wilariat, P.; Go, M.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2299.
9. Ihara, T.; Maruo, Y.; Takenaka, S.; Takagi, M. *Nucleic Acids Res.* **1996**, 24, 4273.
10. Yang, Z.; d'Auriac, M. A.; Goggins, S.; Kasprzyk-Hordern, B.; Thomas, K.V.; Frost, C.G.; Estrela, P. *Environ. Sci. Technol.* **2015**, 49, 5609.
11. Gaiji, H.; Jolly, P.; Ustuner, S.; Goggins, S.; Abderrabba, M.; Frost, C.G.; Estrela, P. *Electroanal.* **2017**, 29, 917.
12. Degani, Y.; Heller, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2615.
13. Kraatz, H. B.; Luszyk, J.; Enright, G.D. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2400.
14. Saweczko, P.; Kraatz, H. B.; *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 192, 185.
15. Moriuchi, T.; Nomoto, A.; Kazuhiro, Y.; Ogawa, A.; Hirao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 68.
16. Molina, P.; Tárraga, A.; Caballero, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 22, 3401.
17. Métay, E.; Duclos, M. C.; Pellet-Rostaing, S.; Lemaire, M.; Schulz, J.; Kannappan, R.; Bucher, C.; Saint-Aman, E.; Chaix, C. *Supramol. Chem.* **2009**, 21, 68.
18. Cormode, D. P.; Evans, A. J.; Davis, J. J.; Beer, P. D. *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 6532.
19. Evans, N. H.; Serpell, C. J.; Christensen, K. E.; Beer, P. D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 939.
20. Willener, Y.; Joly, K. M. Moody, C. J.; Tucker, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1225.
21. Mulas, A.; Willener, Y.; Carr-Smith, J.; Joly, K. M.; Male, L.; Moody, C. J.; Horswell, S. L.; Nguyen, H. V.; Tucker, J. H. R. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 7268.

22. Scarborough, J.H.; Brusoski, K.; Brewer, S.; Rodich, S.; Chatley, K. S.; Nguyen, T.; Green, K. N. *Organometallics* **2015**, 34, 918.
23. Elanchezian, V. S.; Kandaswamy M. *Inorg. Chem. Comm.* **2010**, 13, 1109.
24. Bayrama, A.; Özbeka, C.; Şenelb, M.; Okurc, S. *Sen. Actuators B: Chem.* **2017**, 241, 308.
25. Timári, G. *Magy. Kém. Foly.* **2005**, 4, 177.
26. McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011.
27. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
28. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
29. Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
30. Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.
31. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
32. Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4114.
33. Ozawa, F.; Soyama, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, I.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *J. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3235.
34. Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, New York, **1991**, 26.
35. Lin, Y-S.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1998**, 17, 3466.
36. Sakakura, T.; Chaisupakitsin, M.; Hayahi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 205.
37. Ozawa, F.; Sugimoto, T.; Yuasa, Y.; Santra, M.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1984**, 3, 683.
38. Ozawa, F.; Sugimoto, T.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1984**, 3, 692.
39. a: Uozumi, Y.; Arii, T.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5272.
b: Tsukada, N.; Ohba, Y.; Inoue, Y. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 436.
40. Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6951.
41. Ciattini, P. G.; Morrera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6449.
42. Ma, W.; Li, X.; Yang, J.; Liu, Z.; Chen, B.; Pana, X. *Synthesis* **2006**, 2489.
43. Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Faithi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6097.
44. Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43.
45. Sans, V.; Trzeciak, A. M.; Luis, S.; Ziółkowski, J. J. *Catal. Lett.* **2006**, 109, 37.

46. Ahmed, M. S. M.; Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3057.
47. Fukuyama, T.; Yamaura, R.; Ryu, I. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 711.
48. Wu, X-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 40, 12104.
49. Wu, X-F.; Sundararaju, B.; Neumann, H.; Dixneuf, P. H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1, 106.
50. Zhang, C.; Liu, J.; Xia, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 9702.
51. Zhang, J.; Wang, Y.; Zhao, X.; Liu, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 6, 975.
52. Shi, L.; Xue, L.; Lang, R.; Xia, C.; Li, F. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, 6, 9, 2560.
53. Dasgupta, A.; Ramkumar, V.; Sankararaman, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4817.
54. Gautam, P.; Bhanage, B. M. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 5463.
55. Aronica, L. A.; Caporusso, A. M.; Tucib, G.; Evangelistic, C.; Manzolid, M.; Botavinad, M.; Martrad, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2014**, 480, 20, 1.
56. Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1587.
57. Natour, S.; Abu-Reziq, R. *ChemCatChem.* **2015**, 7, 14, 2230.
58. Hao, W. Sha, J.; Sheng, S.; Cai, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, 298, 94.
59. Chavan, S. P.; Varadwaj, G. B. B.; Parida, K.; Bhanage, B. M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2015**, 506, 237.
60. Bai, C.; Jian, S.; Yao, X.; Li, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 3261.
61. Rahman, T.; Fukuyama, T.; Kamata, N.; Sato, M., Ryu, I. *Chem. Commun.* **2006**, 2236.
62. Zhao, H.; Cheng, M.; Zhanga, J.; Cai, M. *Green Chem.* **2014**, 16, 2515.
63. Li, C.; Li, X.; Zhu, Q.; Cheng, H.; Lv Q., Chen, B. *Catal. Lett.* **2009**, 127, 152.
64. Haddad, N.; Tan, J.; Farina, V. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5031.
65. Qi, X.; Jiang, L-B.; Li, C-L.; Li, R.; Wu, X-F. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 9, 1870.
66. Peng, J-B.; Wu, F-P.; Li, C-L.; Qi, X.; Wu, X-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 11, 1434.
67. Lia, C-H.; Zhanga, W-Q.; Qia, X.; Penga, J-B.; Wu, X-F. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 838, 9.
68. Sun, G.; Lei, M.; Hu, L. *RSC Adv.* **2016**, 6, 28442.
69. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Etemadi-Davan, E. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 8, 837.
70. Akerbladh, L.; Nordeman, P.; Wejdemar, M.; Odell, L. R.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1464.
71. Szarka, Zs.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 739.
72. Kuik Á.; Skoda-Földes, R.; Balogh J.; Kollár L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3237.

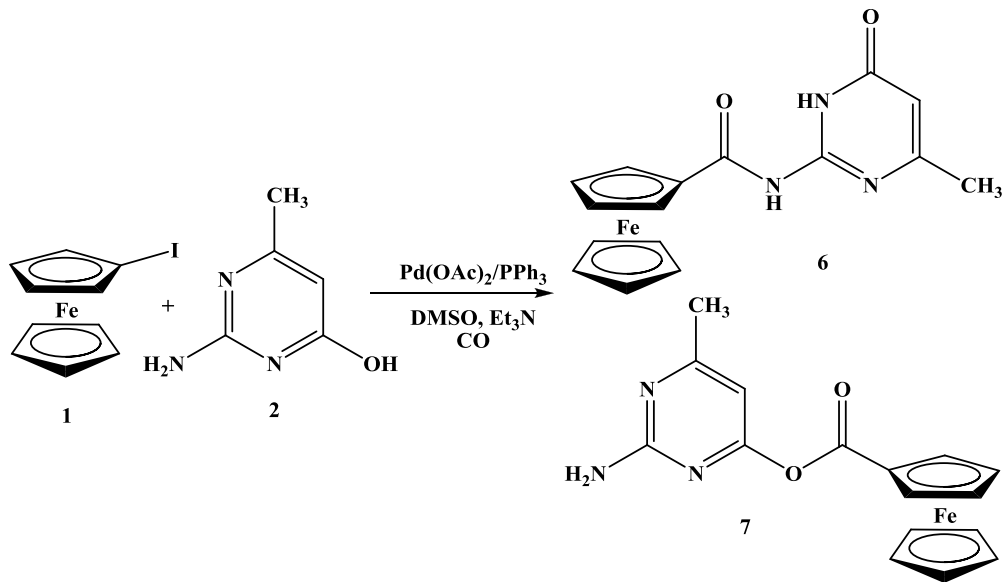
73. Balogh J.; Berente Z.; Frigyes D.; Kollár L.; Skoda-Földes R. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 887.
74. Szánti-Pintér, E.; Csók, Zs.; Kollár, L.; Vékey, K.; Skoda-Földes, R. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 718, 105.
75. Yang, D., Liu, Z., Li, Y., Chen, B.: *Synth. Commun.* **2007**, 37, 3759.
76. Willy, B.; Müller, T. J. J.; *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1777.
77. Li, S.; Li, Z.; Peng, D.; Li, Y.; Zhu, J.; Xie, H.; Yuan, Y.; Chen, Z.; Wu, Y. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2695.
78. Karpov A. S.; Müller T. J. J. *Synthesis* **2003**, 2815.
79. Cabarrocas G.; Ventura M.; Maestro M.; Mahía J.; Villalgordo J. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 1851.
80. Damljanovic, I.; Vukicevic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Ratkovic, Z.; Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1093.
81. Al-Rubaie, A. Z.; Al-Jadaan, S. A. S.; Muslim, S. K.; Saeed, E. A.; Ali, E. T.; Al-Hasani, A. K. J.; Al-Salman, H. N. K.; Al-Fadal, S. A. M. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 774, 43.
82. Long, B.; He, C.; Yang, Y.; Xiang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1181.
83. Pereira, C. M. P.; Venzke, D.; Trossini, G. H. G.; *Quim. Nova* **2013**, 36, 143.
84. Klimova, E. I.; García, J. J. S.; Klimova, T.; Apan, T. R.; López, E. A. V.; Flores-Alamo, M.; García, M. M. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 708-709, 37.
85. Huang, X-F.; Tang, J-F.; Ji, J-L.; Wang, X-L.; Ruan, B-F. *J. Organomet. Chem.* **2012**, 706-707, 113.
86. Ren, J.; Wang, S.; Ni, H.; Yao, R.; Liao, C.; Ruan, B. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2015**, 25, 419.
87. Pan, X-H.; Liu, X.; Zhao, B-X.; Xie, Y-S; Shin, D-S; Zhang, S-L; Zhao, J.; Miao, J-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9093.
88. Xie, Y-S.; Zhao, H-L.; Su, H.; Zhao, B-X.; Liu, J-T.; Li, J-K.; Lv, H-S.; Wang, B-S.; Shin, D-S.; Miao, J-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 210.
89. Shen, S-L.; Zhu, J.; Li, M.; Zhao, B-X.; Miao, J-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 287.
90. Ratkovic, Z.; Juranic, Z. D.; Stanojkovic, T.; Manojlovic, D.; Vukicevic, R. D.; Radulovic, N.; Joksovic, M. D. *Bioorg. Chem.* **2010**, 38, 26.
91. Martínez, C. M.; Sevilla, N.G.; Basurto, J. C.; Saldivar, V. M. U.; Delgado R. G. R.; Pineda, J. H.; Mota, C. P.; Alamo, M. F.; Luis, F. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 314.

92. Quintal, S.; Morais, T. S.; Matos, C. P.; Robalo, M. P.; M. F. M.; Villa de Brito, M. J.; Garcia, M. H.; Marques, M.; Maia, C.; Campino, L.; Madureira, J. *Organomet. Chem.* **2013**, 745-746, 299.
93. Parveen, H.; Hayat, F.; Salahuddin, A.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3497.
94. Li, P-Z.; Liu, Z-Q.; *Tetrahedron* **2013**, 69, 9898.
95. Basu, P. K.; González, A.; López, C.; Bardía, M. F.; Calvet, T. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3633.
96. Zora, M.; Pinar, A. N.; Odabassoglu, M.; Büyükgüngör, O.; Turgut, G. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 145.
97. Yang, L., Tan, X., Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7196.
98. Feldman, K. E.; Kade, M. J.; Meijer, E. W.; Hawker, C. J.; Kramer, E. J.; *Macromolecules* **2009**, 42, 9072.
99. Yamanaka, M. *J Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, 77, 33.
100. Heinzmann, C.; Salz, U.; Moszner, N.; Fiore, G. L.; Weder, C. *Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7, 13395.
101. Hofmeier, H.; El-ghayoury, A.; Schenning, A. P. H. J.; Schubert, U. S. *Chem. Commun.*, **2004**, 318.
102. Gruijters, B. W. T.; Broeren, M. A. C.; van Delft, F. L.; Sijbesma, R. P.; Hermkens, P. H. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 15, 3163.
103. Feng, K.; Yu, M-L.; Wang, S-M.; Wang, G-X.; Tung, C-H.; Wu, L-Z. *Chem. Phys. Chem* **2013**, 14, 198.
104. Liu, W.; Tang, Y.; Guo, Y.; Sun, B.; Zhu, H.; Xiao, Y.; Dong, D.; Yang, C. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 189.
105. Nitschke, C.; Scherr, G. Urea Derivatives. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2010**, 38.
106. Vanmaele, L.; Loccafier, J.; Meijer, E.; Janssen, H.; Franssen, P. EP 1 486 539 B1 **2009**.
107. Cooke, G.; de Cremiers, H. A.; Duclairoir, F. M. A.; Leonardi, J.; Rosair, G.; Rotello, V. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3341.
108. Beijer, F. H.; Sijbesma, R. P.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6761.
109. Slocombe, R. J.; Hardy, E. E.; Saunders, J. H.; Jenkins, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 5, 1888.

110. Mudjupa, C.; Abdelhamed, S.; Refaat, A.; Yokoyama, S.; Saiki, I.; Vajragupta, O. *J. Appl. Biomed.* **2015**, 13, 305.
111. Watanabe, M.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2218.
112. Berger, J.; Flippin, L. A.; Greenhouse, R.; Jaime-Figueroa, S.; Liu, Y.; Miller, A. K.; Putman, D. G.; Weinhardt, K. K.; Zhao, S.H. WO 97/44326, **1997**.
113. Dracinsky M.; Jansa P.; Chocholousová J; Vacek J.; Kovacková S.; Holy A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 777.
114. Stepanian, S. G.; Radchenko, E. D.; Sheina, G. G.; Blagoi, Yu. P. *J. Mol. Struct.* **1990**, 216, 77.
115. Ivanov, A. Yu.; Stepanian, S. G.; Adamowicz, L. *J. Mol. Struct.* **2012**, 1025, 92.
116. Sharmaj B. D.; McConnell J. F. *Acta Cryst.* **1965**, 19, 797.
117. Dracinsky M.; Jansa P.; Ahonen K.; Budésinsky M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1544.
118. Papp, M.; Skoda-Földes, R.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 378, 193.
119. Miklán Zs.; Szabó R.; Zsoldos-Mády V.; Reményi J.; Bánóczy Z.; Hudecz F. *J. Pept. Sci.* **2007**, 88, 2, 108.
120. Vanmaele, L.; Loccufier, J.; Meijer, E.; Janssen, H.; Franssen, P. EP1486539B1, **2009**.
121. Janssen, H. M.; van Gemert, G. M. L.; Meijer, E. W.; Bosman, A. W. US8247524, **2012**.
122. Farkas, A.; Mills, G. A. *Adv. Catal.* **1962**, 13, 393.
123. van Staveren, D. R.; Weyhermüller, T.; Metzler-Nolte, N. *Dalton Trans.* **2003**, 210.
124. Plazuk, D; Zakrzewski, J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1802.

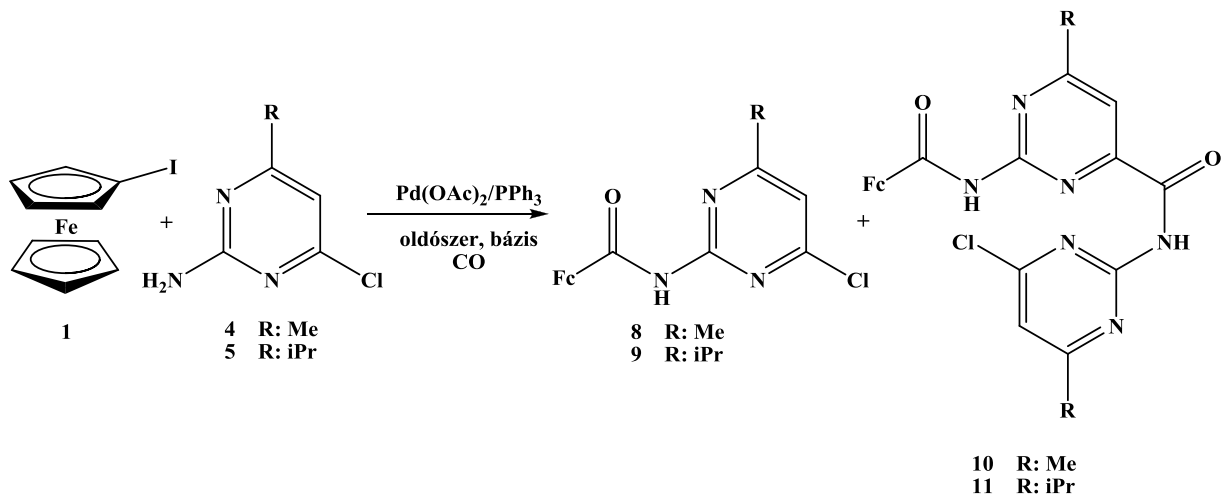
Új tudományos eredmények

1. Jódferrocén (**1**) és 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin palládiumkatalizált karbonilezési reakciójában két új ferrocénszármazékot (**6**, **7**) állítottam elő.

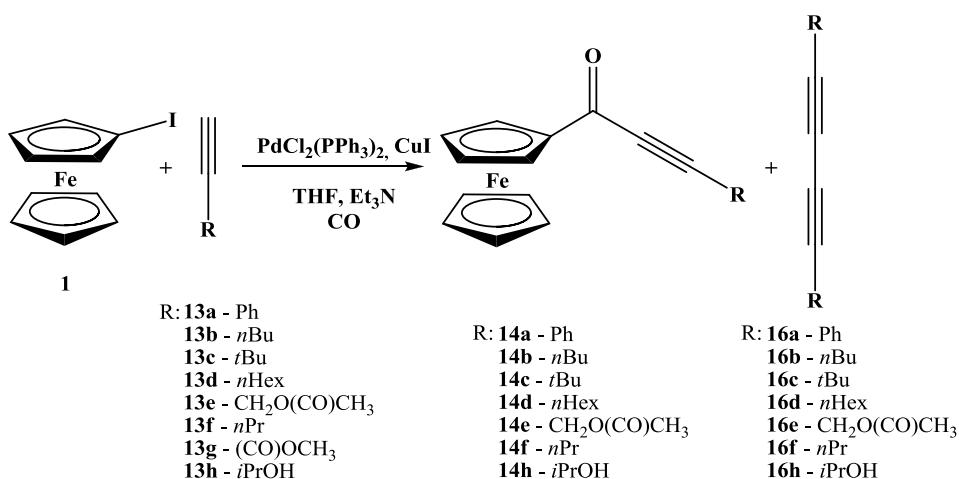


Megállapítottam, hogy a reakció főterméke a **7** észter. A **6** amid esetén az oldallánc szerkezetét alapvetően meghatározza az amid $\text{C}=\text{O}$ és pirimidin NH közötti hidrogénkötés. A vegyületek szerkezetét röntgendiffrakciós méréssel is sikerült igazolni.

2. Megállapítottam, hogy jódferrocén (**1**) 2-amino-4-klórpirimidin-származékok (**4**, **5**) jelenlétében lejátszódó karbonilezése során több aminokarbonilezési lépés is lejátszódik. A keletkező amid termék (**8** vagy **9**) aril-halogenidként reagál tovább a feleslegben lévő nukleofil reagenssel (**4** vagy **5**).



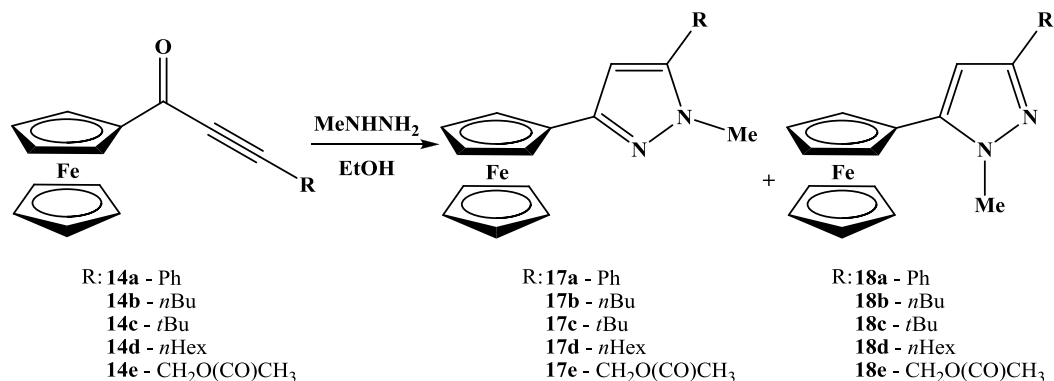
3. Karbonilatív Sonogashira reakcióban alkinil-ferrocenil-ketonokat állítottam elő.



(a) Jódferrocén (**1**) és fenilacetilén (**13a**) reakciójában meghatároztam a karbonilatív Sonogashira reakció optimális körülményeit, majd vizsgáltam további acetilénszármazékok (**13b-h**) reakcióját. A legtöbb esetben kitűnő hozammal jutottam a termékekhez, azonban azt tapasztaltam, hogy a kapcsolás elektronszívó csoportot tartalmazó acetilénszármazékok esetében nem (**13g**) vagy nagyon rossz (**13e**) hozammal játszódik le. Továbbá megfigyeltem, hogy a karbonilatív Sonogashira reakció mellett egyes esetekben mellékreakcióként rézkatalizált Glaser-típusú homo-kapcsolás is végbement.

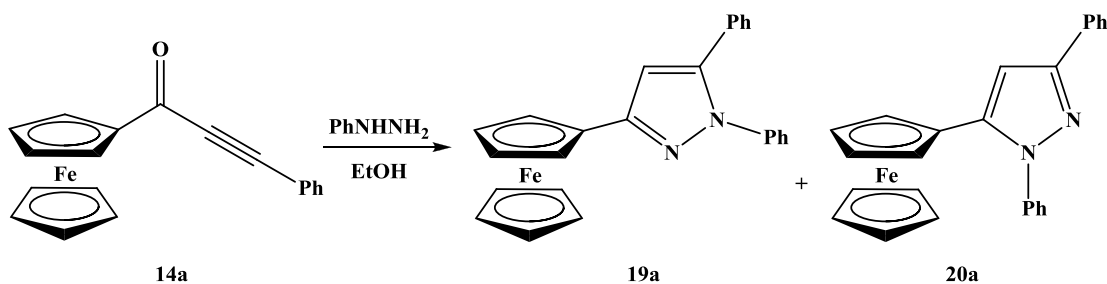
(b) Jódferrocén (**1**) és fenilacetilén (**13a**) reakcióját egy heterogén palládiumkatalizátorral is megvalósítottam. Megállapítottam, hogy a katalizátor az optimálisnak talált körülmények között kisebb palládiumtartalom mellett és réz-só távollétében is közel olyan magas hozamot eredményez, mint a homogén rendszer. Emellett a katalizátort többször is fel tudtam használni.

4. Alkinil-kezonokból kiindulva hidrazinszármazékok jelenlétében szubsztituált pirazolokat állítottam elő. Minden esetben regioizomer termékekhez jutottam, amelyek közül az egyik kiemelkedő szelektivitással (96%) képződött.

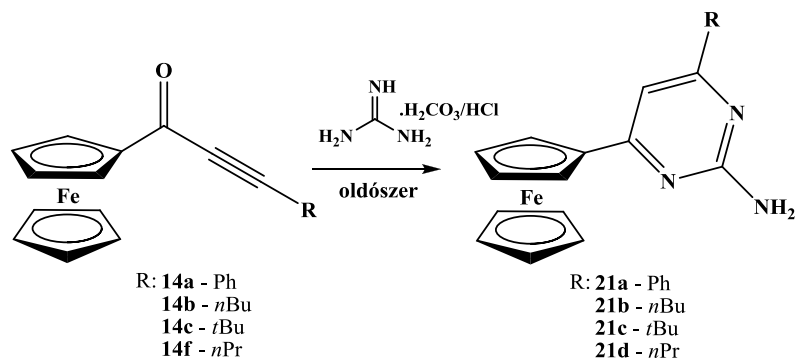


(a) A metil-hidrazinnal lejátszódó reakció során a 3-ferrocenil-származékokat (**17a-e**) nyertem főtermékként, a szerkezetet egy esetben NOESY vizsgálattal is alátámasztottam. Megállapítottam, hogy az elektronszívó csoportot tartalmazó alkinil-kezon (**14e**) reakcióképesége szobahőmérsékleten is kimagasló.

(b) Fenil-hidrazin reakciójában 96%-os szelektivitással nyertem az 5-ferrocenil-származékokat (**20a**) melynek szerkezetét szintén NOESY méréssel igazoltam. A fenilhidrazin kisebb reakciókészségének köszönhetően ez a reakció csak magasabb hőmérsékleten játszódott le.



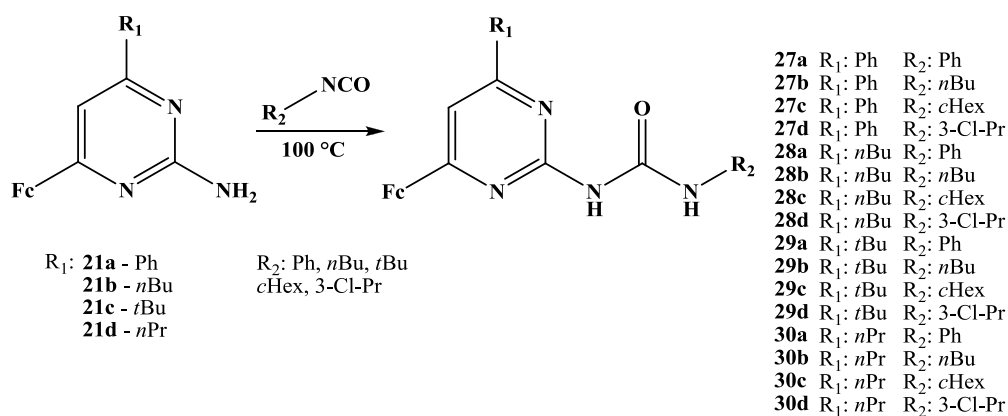
5. Alkinil-ke-tonok (**a-c, f**) guanidinszármazékok jelenlétében lejátszódó gyűrűzárásával ferrocenil-pirimidinekhez jutottam.



(a) A reakciót vizsgáltam guanidin-hidroklorid és guanidin-karbonát jelenlétében is. A legjobb hozamokat a második reagens felhasználásával sikerült elérnem annak ellenére, hogy ekkor melléktermékként az etanol és alkinil-ke-ton addíciós reakciójában képződő vegyületek is megjelentek a reakcióelegyben.

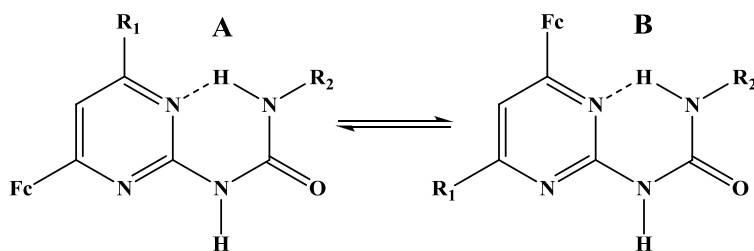
(b) A **14a, b** ke-tonokból kiindulva további pirimidinszármazékokat állítottam elő N_α -benzoil-L-arginin-etilészter.HCl reagens segítségével. A termékeket a korábbiknál kisebb hozammal sikerült kinyernem.

6. A 2-amino-4-ferrocenilpirimidin-származékok és izocianátok reakciójában 16 új 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin típusú vegyületet állítottam elő.



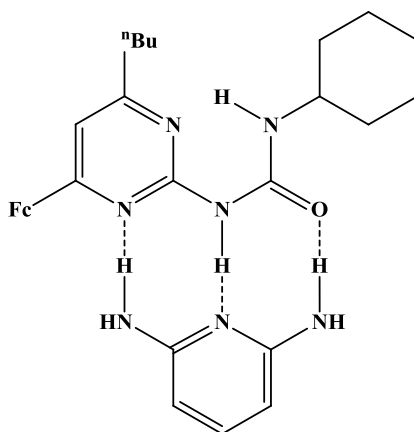
A reakciókörülmények optimalása során megállapítottam, hogy a legjobb hozam oldószermentes körülmények közt, izocianát felesleggel érhető el. Mind a pirimidin (**21**) R₁, mind az izocianát R₂ csoportja jelentősen befolyásolta a reakciókészséget. A pirimidin gyűrűn elektronküldő-, az izocianát esetében elektronszívó csoport kedvez a helyettesített karbamid kialakulásának. A *t*Bu-izocianát esetében a reakció nem játszódott le.

7. A 2-ureido-4-ferrocenilpirimidinek szerkezetét többféle spektroszkópai módszerrel igazoltam.



$^1\text{H-NMR}$, IR mérések segítségével megállapítottam, hogy több lehetséges tautomer közül az **A** és **B** konformerek vannak jelen az oldatban. Kvantumkémiai számítások szerint az **A** konformer stabilitása nagyobb. Szilárd fázisban csak az **A** konformer jelenlétét sikerült röntgendiffrakciós vizsgálattal alátámasztani.

8. A **28c** 2-ureido-4-ferrocenilpirimidin és 2,6-diaminopiridin gazda-vendég kapcsolatának megállapítására elektrokémiai és $^1\text{H-NMR}$ módszereket alkalmaztam.

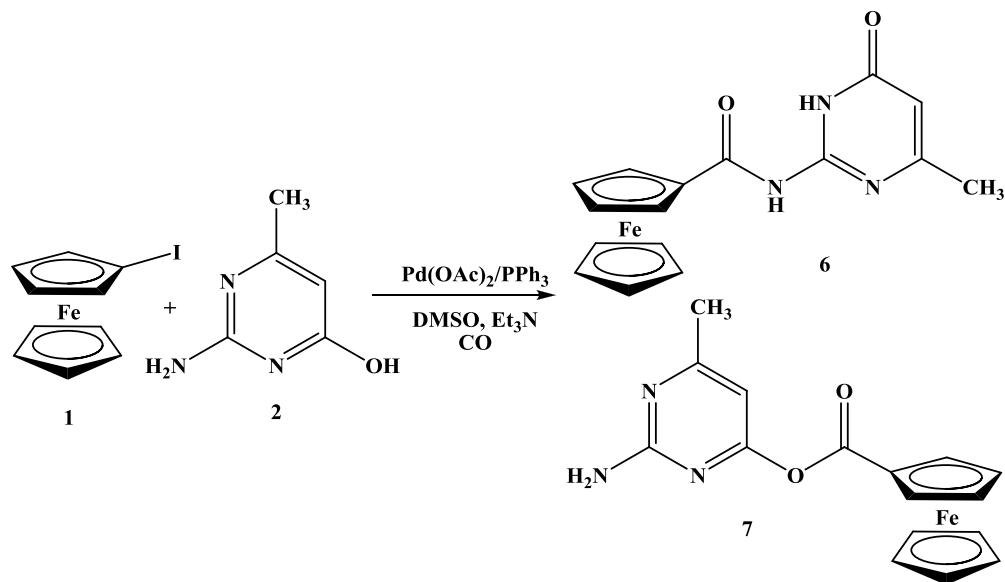


(a) Az elektrokémiai mérésekből kiderült, hogy a komplex csak apoláris oldószerben alakul ki. Az anódos csúcspotenciál eltolódásából arra következtettem, hogy a komplexképződés megnehezíti a ferrocén ferrocíniumionná történő oxidációját.

(b) $^1\text{H-NMR}$ mérésekkel is sikerült igazolnom a komplex kialakulását, továbbá megállapítottam, hogy a 2,6-diaminopiridin kapcsolódása növeli a gazdamolekula két konformere között tapasztalható stabilitás-különbséget.

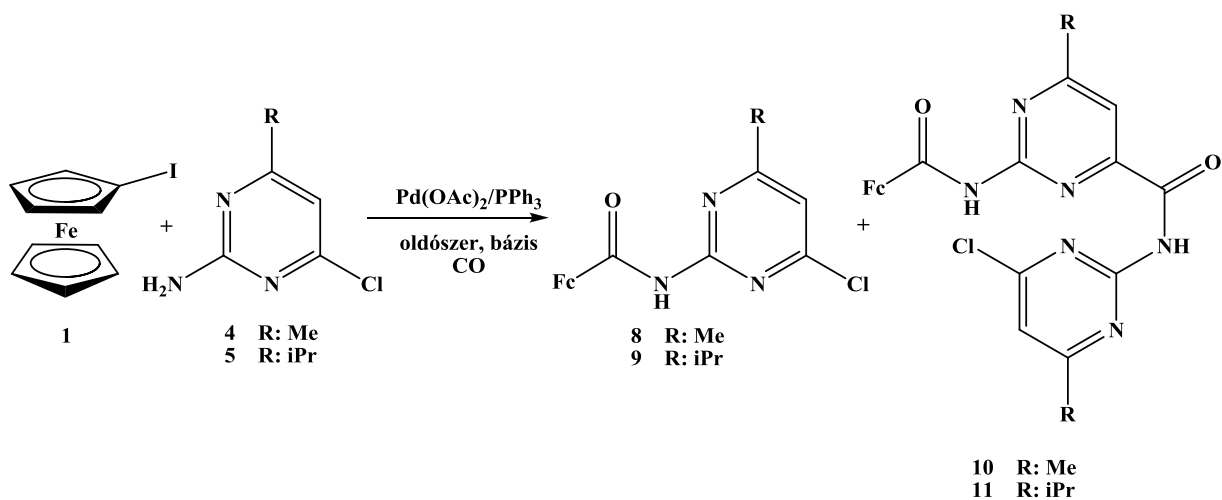
New scientific results

1. Two new ferrocene derivatives (**6**, **7**) were synthesized in the palladium catalyzed carbonylation reaction of iodoferrocene (**1**) and 2-amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidine.

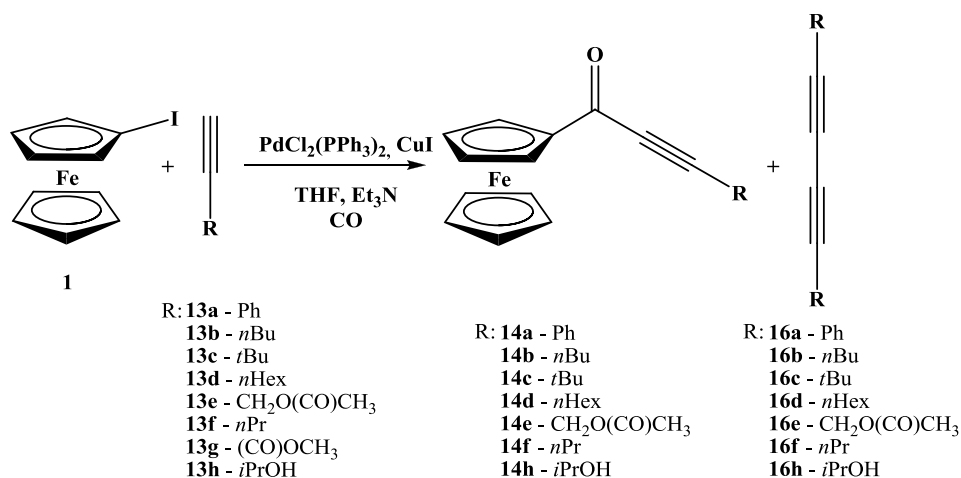


The main product was proved to be ester **7**. The structure of the side chain of amide **6** is determined by hydrogen bonding between the amide C=O and pyrimidine NH. The structures of the compounds were confirmed by X-ray diffraction measurements.

2. During the carbonylation of iodoferrocene (**1**) in the presence of 2-amino-4-chloropyrimidine derivatives (**4,5**) multiple aminocarbonylation steps were found to take place. The amide product (**8** or **9**) reacted with the excess of the nucleophilic reagent (**4** or **5**) as the aryl-halide to result in compounds **10**, **11**.



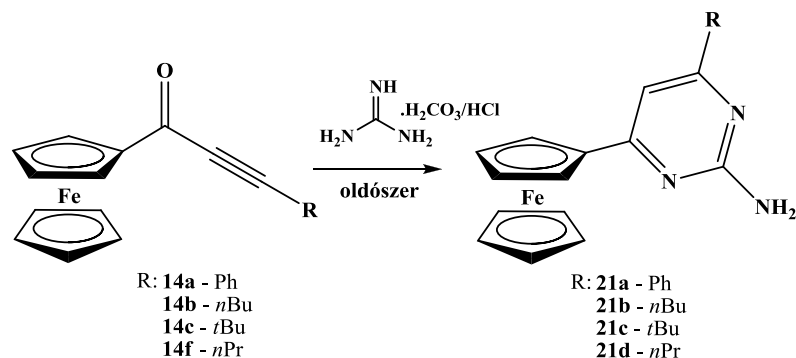
3. Alkynyl-ferrocenyl-ketones were produced via a carbonylative Sonogashira reaction.



(a) The optimum conditions of the carbonylative Sonogashira coupling were determined in the reaction of iodoferrocene (**1**) and phenylacetylene (**13a**). Then the reaction of further acetylene derivatives (**13b-h**) was investigated. While most of the products were obtained in good yields, acetylene derivatives containing electron withdrawing groups either did not react (**13g**) or resulted in a very slow reaction. (**13e**). Furthermore, a copper catalyzed Glaser-type homo-coupling was also observed as a side reaction.

(b) The reaction of iodoferrocene (**1**) and phenylacetylene (**13a**) was also carried out with a heterogeneous palladium catalyst. The catalyst was found to produce the alkynyl ketone in nearly as high yield as the homogeneous system under the optimal conditions using a catalyst with a considerably lower palladium content and in the absence of the copper salt. In addition, the catalyst could be reused several times.

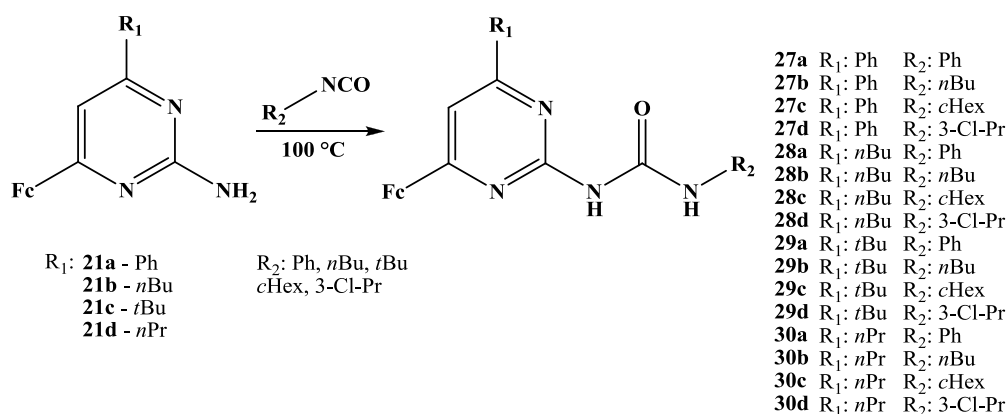
5. Ferrocenyl pyrimidines were obtained from alkynyl ketones (**14a-c, f**) in the presence of guanidine.



(a) The reaction was studied in the presence of both guanidine hydrochloride and guanidine carbonate. The best yields were achieved by the use of the second reagent, although by-products formed in the addition reaction of ethanol and the alkynyl ketone also appeared in the reaction mixture.

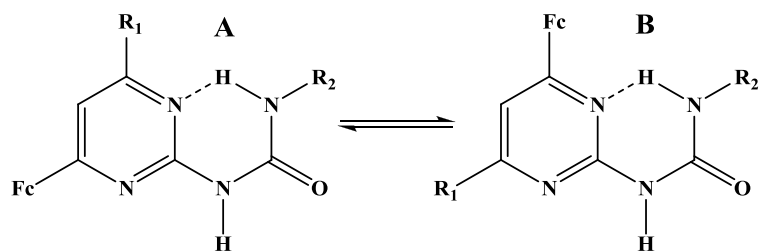
(b) From ketones **14a, b**, further pyrimidine derivatives were prepared using N-benzoyl-L-arginine ethyl ester.HCl as reagent. The products were obtained with a lower yield than with simple guanidine.

6. In the reaction of 2-amino-4-ferrocenyl pyrimidine derivatives and isocyanates 16 new 2-ureido-4-ferrocenylpyrimidine compounds were prepared.



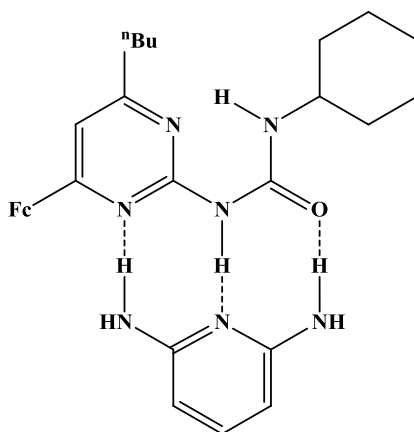
When optimizing the reaction conditions, the best yield was obtained in solvent-free conditions with an excess of isocyanate. Both the R₁ group of the pyrimidine (**21**) and R₂ group of the isocyanate group had a significant influence on the reactivity. In the pyrimidine ring electron-donating, while in the isocyanate electron withdrawing groups favor the formation of substituted urea. *t*Bu isocyanate did not react at all under the conditions used.

7. The structure of 2-ureido-4-ferrocenyl pyrimidines was confirmed by several spectroscopic methods.



The $^1\text{H-NMR}$ and IR measurements showed that, among several possible tautomeric conformers, conformers A and B are present in solution. Quantum chemical calculations show that stability of conformer A is higher. In the solid phase only the presence of conformer A could be confirmed by X-ray diffraction.

8. Electrochemical and $^1\text{H-NMR}$ methods were used for the determination of the host-guest relationship of 2-ureido-4-ferrocenylpyrimidine **28c** and 2,6-diaminopyridine.



(a) Electrochemical measurements revealed that the complex is formed only in an apolar solvent. The anodic shift of the E_{pa} value indicates that the formation of H-bonds between host and guest hinders oxidation of ferrocene to a ferrocenium cation.

(b) Formation of the complex was also proved by $^1\text{H-NMR}$ measurements, furthermore the association of 2,6-diaminopyridine was found to increase the stability difference between the two conformers of the host molecule.

A disszertáció alapját képező közlemények előadások/poszterek

Közlemények:

1. **C. Fehér**, A. Kuik, L. Márk, L. Kollár, R. Skoda-Földes

A two-step synthesis of ferrocenyl pyrazole and pyrimidine derivatives based on carbonylative Sonogashira coupling of iodoferrocene

Journal of Organometallic Chemistry, **2009**, 694, 4036-4041.

IF: 2.347

2. **C. Fehér**, I. Habus, J. Wouters, R. Skoda-Földes

Synthesis of ferrocene-labelled 2-aminopyrimidine derivatives via homogeneous catalytic carbonylation

Monatshefte für Chemie, **2014**, 145 (12), 1981-1986.

IF: 1.222

3. **C. Fehér**, M. Papp, Á. Gömörý, L. Nagy, J. Wouters, Gy. Lendvay, R. Skoda-Földes

Synthesis of 2-Ureido-4-ferrocenyl Pyrimidine Guests. Investigation of Complementary Molecular Recognition of 2,6-Diaminopyridine

Organometallics, **2016**, 35 (24), 4023–4032.

IF: 4.186

Előadások:

1. Kuik, Á., **Fehér, C.**, Kollár, L., Skoda-Földes, R.

A new method for the synthesis of ferrocene-based alkynyl ketones (P638)

XXIIIth International Conference on Organometallic Chemistry, (poszter)

Rennes, France, 13-18 July 2008.

2. **Fehér, Cs.**, Skoda-Földes, R.

Synthesis of ferrocene labelled heterocyclic derivatives via palladium catalysed carbonylation (P177C)

20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry, (poszter)

St. Andrews, Scotland, UK, 2013. június 30. – július 4.

3. **Fehér, Cs.**, Skoda-Földes, R.

Jódferrocén aminokarbonilezési reakciójának vizsgálata 2-aminopirimidin-származékokkal

19. Nemzetközi Vegyészkonferencia, (előadás)

Nagybánya, 2013. november 21-24.

4. **Fehér, Cs.**, Wouters, J., Skoda-Földes, R.

Synthesis of ferrocene labelled 2-amino-pyrimidine derivatives via homogeneous catalytic carbonylation (3P133)

XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, (poszter)

Sapporo, Japán, 2014. július 13-18.

5. **Fehér, Cs.**, Wouters, J., Skoda-Földes, R.

Synthesis of 2-ureido-4-ferrocenyl-pyrimidines and examination of their electrochemical properties (P12)

International Symposium on Synthesis and Catalysis 2015, (poszter)

Évora, Portugália, 2015. szeptember 2-5.