Ph.D. értekezés tézisei

Módosított Mannich-reakció alkalmazásával előállított karbamátoalkilnaftolok szintézise és átalakításai

Csütörtöki Renáta

Témavezető:

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

2012

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Ph.D. program:	Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás
Programvezető:	Dr. Fülöp Ferenc akadémikus
Intézet:	Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezető:	Dr. Fülöp Ferenc akadémikus

Csütörtöki Renáta

Módosított Mannich-reakció alkalmazásával előállított karbamátoalkilnaftolok szintézise és átalakításai

Szigorlati Bizottság:

Elnök:	Dr. Dombi György kandidátus
Tagok:	Dr. Molnár Árpád MTA doktor
	Dr. Tóth Géza MTA doktor

Bírálói bizottság:

Elnök:	Dr. Hódi Klára MTA doktor
Opponensek:	Dr. Huszthy Péter MTA doktor
	Dr. Frank Éva Ph.D.
Tagok:	Dr. Tömböly Csaba Ph.D.
Titkár:	Dr. Szakonyi Gerda Ph.D.

A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A Mannich-kondenzáció egyike a leggyakrabban alkalmazott szerves kémiai reakcióknak. Egyik speciális esete az ún. módosított háromkomponensű Mannich-reakció, amelyben elektron-gazdag aromás vegyületekként az 1- illetve 2-naftol szerepel.

Tekintettel arra, hogy módosított Mannich-reakcióval (mMR) szintetizált aminonaftolok egyik legfontosabb alkalmazási területe új heterociklusok előállításában rejlik, Ph.D. munkám elsősorban új trifunkciós aminonaftol-származékok szintézisére irányult. Új α-aminosav származékokként hidroxinaftil-szubsztituált glicin észterek előállítását kívántuk megvalósítani 1-, illetve 2-naftolból kiindulva. Mivel ezen vegyületek egy kiralitás centrumot tartalmaznak, további terveink között szerepelt enantiomereik szétválasztása.

A naftoxazinnal kondenzált heterociklusok (naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[1,3]benz-oxazinok és naft[1,2-*e*][1,3]oxazinoizokinolinok) sorának bővítése érdekében, Ph.D. munkám másik részében naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]kinazolin, illetve a gyűrű anellációban különböző naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]kinazolin származékok szintézisét tűztük ki célul. További céljaink között szerepelt a vegyületek konformáció-analízisének vizsgálata 2D NMR spektroszkópia és molekula modellezés segítségével.

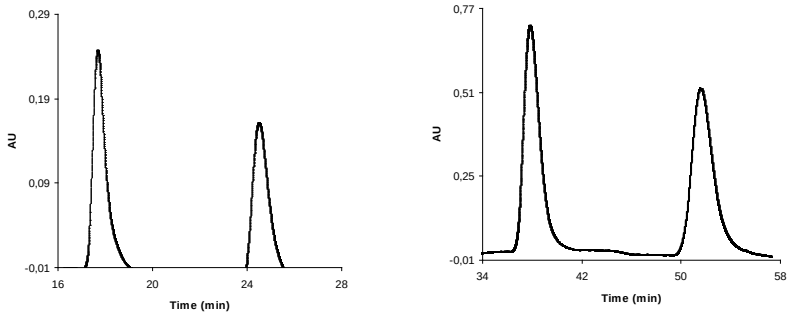
B. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

1. A **2a** és **5a** hidroxinaftil-szubsztituált glicin származékok szintézisét 2- illetve 1-naftolból, glioxilsavból és benzil karbamátból kiindulva MeOH-ban a mMR alkalmazásával valósítottuk meg *p*-TSA jelenlétében. A védőcsoport eltávolítása után nyert **2a** és **5a** savas hidrolízise a várt **3** és **6** α-aminosavakat eredményezte. Az optimalizált reakciókörülményeket kiterjesztettük EtOH alkalmazására is. Az **1b** és **4b** benziloxikarbonil-védett etil-észtereket az **1a** és **4a** metil-észterekhez képest alacsonyabb kitermeléssel sikerült izolálni (1. ábra).

Reagensek, reakciókörülmények és hozamok: (*i*) *p*-TSA, MeOH, reflux, 26 óra, 69%; *(ii)* *p*-TSA, EtOH, reflux, 94 óra, 34%; *(iii)* Pd/C, H_2, MeOH, szobahőm., 1 óra, HCl–EtOH, 75%; (*iv*) Pd/C, H_2, EtOH, szobahőm., 1,5 óra, HCl-EtOH, 72%; *(v)* R = Me, 5% aq. HCl, reflux, 2 óra, 82%; (*vi*) MeOH, reflux, 36 óra, 53%; *(vii)* EtOH, reflux, 97 óra, 27%; *(viii)* Pd/C, H_2, MeOH, szobahőm., 1 óra, HCl–EtOH, 84%; *(ix)* Pd/C, H_2, EtOH, szobahőm., 1,5 óra, HCl-EtOH, 69%; *(x)* R = Me, 10% aq. HCl, reflux, 4 óra, 88%.

1. ábra

2. A **2a** és **5a** enantiomereit analitikai és félpreparatív HPLC oszlopokon sikeresen elválasztottuk (2. ábra). Az abszolút konfigurációt CD spektroszkópia segítségével határoztuk meg. Azt tapasztaltuk, hogy a **2a** alacsonyabb retenciós idejű enantiomere, és az **5a** magasabb retenciós idejű enantiomere *S* konfigurációjú.



a **b**

2. ábra. a) **2a** kromatogramja. *Alkalmazott körülmények*: Chiralcel OD-H; *n*-hexán–2-PrOH = 70/30 (v/v); hullámhossz: 230 nm; áramlási sebesség: 0,5 mL/perc.
b) **5a** kromatogramja. *Alkalmazott körülmények*: Chiralcel OD-H; *n*-hexán–2-PrOH = 85/15 (v/v); hullámhossz:230 nm; áramlási sebesség: 0,5 mL/perc.

3. A 2-naftolnak, 2-nitrobenzaldehiddel és *terc*-butil karbamáttal való aminoalkilezése során a **7** nitro vegyület képződött. A védőcsoport eltávolítása, valamint a NO_2 csoport redukciója után a várt **9** trifunkciós aminonaftol-származékot izoláltuk. Benzil karbamát alkalmazásával a reakcióút leegyszerűsödött, a **10** köztitermék pedig nagyobb hozammal képződött (3. ábra).

Reagensek, reakciókörülmények és hozamok: (*i*) 80 ºC, 47 óra, 53%; (*ii*) 99% TFA, szobahőm., 10 perc, 10% Na_2CO_3, 90%; (*iii*) Pd/C, H_2, MeOH, szobahőm., 1,5 óra, 68%; (*iv*) 80 ºC, 32 óra, 76%; (*v*) Pd/C, H_2, MeOH, szobahőm., 2 óra, 69%.

3. ábra

Az így nyert **9** aminonaftol-származékot formaldehides gyűrűzárással a 10,11-dihidro-8*H*,15b*H*-naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]kinazolinná (**11**) alakítottuk. A kiindulási **9** diaminnak foszgénnel és/vagy benzaldehiddel való gyűrűzárásai során a **12**, **14** és **15** új naftoxazinokinazolinon származékok képződtek (4. ábra).

Reagensek, reakciókörülmények és hozamok: (*i*) 2 ekv. 30% aq. CH_2O, $CHCl_3$, szobahőm., 1,5 óra, 40%; (*ii*) 0,5 ekv. $(COCl_2)_3$, 5 ekv. Na_2CO_3, toluol, szobahőm., 45 óra, 40%; (*iii*) 1,1 ekv. PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, 88%; (*iv*) 4 ekv. $(COCl_2)_3$, 10 ekv. Na_2CO_3, toluol, szobahőm., 6,5 óra, 31%; (*v*) 4 ekv. $(COCl_2)_3$, 10 ekv. Na_2CO_3, toluol, szobahőm., 8,5 óra, 67%.

4. ábra

4. A **9** aminonaftolnak szubsztituált benzaldehidekkel való kondenzációjával nyert **13a-g** termékek CD_2Cl_2-ban 300 K-en ötkomponensű tautomer elegy formájában lehetnek jelen, mely a nyílt láncú forma (**A**) mellett tartalmazhat két kinazolin (**B** és **C**) és két naftoxazin (**D** és **E**) epimert. A 2D NMR spektrumok vizsgálata során az öt lehetséges tautomer forma közül hármat sikerült detektálnunk, major formaként *transz* kinazolint (**B**), míg minor formákként *cisz* és *transz* naftoxazint (**D** és **E**; 5. ábra). Lineáris összefüggést találtunk a tautomer formák aránya és az aril szubsztituensek Hammett-Brown paraméterei között (σ^+). Az 1. táblázatból kitűnik, hogy az elektronküldő szubsztituensek esetén a kinazolin (**B**) forma aránya növekszik, míg az elektronszívó csoportok a naftoxazin formákat preferálják (**D** és **E**).

Reagensek, reakciókörülmények és hozamok: (*i*) *p*-NO_2-PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13a**: 77%; (*ii*) *m*-Cl-PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13b**: 52%; (*iii*) *p*-Cl-PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13c**: 63%; (*iv*) PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13d**: 88%; (*v*) *p*-Me-PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13e**: 66%; (*vi*) *p*-OMe-PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13f**: 90%; (*vii*) *p*-NMe_2-PhCHO, MeOH, szobahőm., 24 óra, **13g**: 57%.

5. ábra

1. táblázat. A tautomer formák (**A**, **B**, **C**, **D** és **E**) aránya (%) a **13a-g** vegyületek esetében (CD_2Cl_2, 300 K)

X	σ^+	**A** (%)	**B** (%)	**C** (%)	**D** (%)	**E** (%)
p-NO_2	0,79	-	79,1	-	5,8	15,1
m-Cl	0,40	-	80,6	-	5,5	13,9
p-Cl	0,11	-	82,0	-	5,3	12,7
H	0,00	-	84,5	-	4,8	10,7
p-Me	-0,31	-	85,2	-	4,5	10,3
p-OMe	-0,78	-	87,0	-	4,1	8,9
p-NMe_2	-1,70	-	88,6	-	3,5	7,9

5. A naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]kinazolin-13-on származékok (**18a** és **18c**) szintézisét a benziloxikarbonil-védett köztiterméknek (**17a** és **17c**) oldószermentes körülmények

között végrehajtott MeONa-os gyűrűzárásával valósítottuk meg. A **17a** és **17c** vegyületeket a **16a** és **16c** aminonaftol-származékoknak benzil *N*-(2-formil-fenil)karbamáttal való reakciójával állítottuk elő. A reakciót kiterjesztettük a 15 helyezetben más aril szubsztituenst (*p*-Cl-Ph: **18b**, *p*-OMe-Ph: **18d**, 1-Nph: **18e** és 2-Nph: **18f**) tartalmazó naftoxazinokinazolinon származékok szintézisére is. A **18b-f** vegyületek esetében a NOESY NMR spektrumok H-15 és H-7a atomok *transz* állását igazolták (6. ábra).

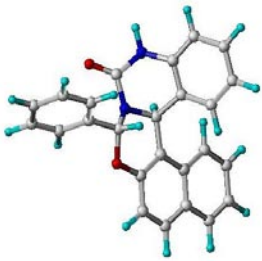
Reagensek, reakciókörülmények és hozamok: (*i*) Et_3N, EtOH, szobahőm., 2-4 nap; (*ii*) MeONa, 174 °C, 10 perc, **18a**: 70%; (*iii*) MeONa, 179 °C, 20 perc, **18b**: 61%; (*iv*) MeONa, 152 °C, 30 perc, **18c**: 54%; (*v*) MeONa, 154 °C, 40 perc, **18d**: 60%; (*vi*) MeONa, 203 °C, 15 perc, **18e**: 74%; (*vii*) MeONa, 165 °C, 20 perc, **18f**: 51%.

6. ábra

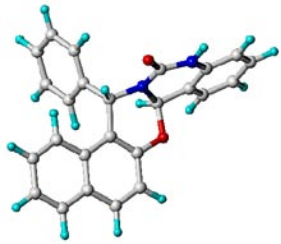
6. A **17a-f** köztitermékek oldatban 300 K-en, háromkomponensű tautomer elegy formájában lehetnek jelen, mely a nyílt láncú forma (**A**) mellett tartalmazhat két naftoxazin epimert (**B** és **C**). A DMSO-ban felvett NMR spektrumok értékelése során a **17b-d**,**f** vegyületek esetén egy új nyílt láncú (**A**^{2}) forma jelenlétét tapasztaltuk a *transz* gyűrűs **B** és nyílt láncú **A**^{1} formák mellett (6. ábra). Az **A**^{2} forma képződése az

R (aril) szubsztituens és a C=N kettős kötés közötti konjugáció kialakulásának lehetőségével magyarázható, melyet a **17a** és **17e** vegyületek esetén az $\mathbf{A^2}$ forma hiánya is alátámaszt. A **17a** esetén az aril szubsztituens hiánya, míg a **17e** esetén az 1-naftil szubsztituens gátolt rotációja akadályozza meg a konjugáció kialakulását. A tautomer formák arányának változását kinetikus mérésekkel vizsgáltuk és azt tapasztaltuk, hogy $\mathbf{A^2}$ forma aránya növekszik, míg az $\mathbf{A^1}$ és **B** formák aránya csökken a DMSO-ban való állás függvényében.

7. A kedvezményezett konformerek és konformációs egyensúlyok figyelembevételével a **11**, **14** és **18a-f** vegyületek összes lehetséges konfigurációs lehetőségét megvizsgáltuk. A kísérleti NMR paraméterek minden esetben összhangban voltak az elméleti számítások eredményeivel. A fenil-10,11-dihidro-8*H*,15b*H*-naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]kinazolin-10-on (**14**) konformáció-analízise alapján az oxazin gyűrű a *boríték*, és a kinazolon gyűrű a *csavart kád* konformációt; míg a naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]kinazolin-13-onokban (**18a-f**) az oxazin gyűrű a *csavart szék* konformációt preferálja, a kinazolon gyűrű pedig majdnem planárisnak bizonyult (7. ábra).



14

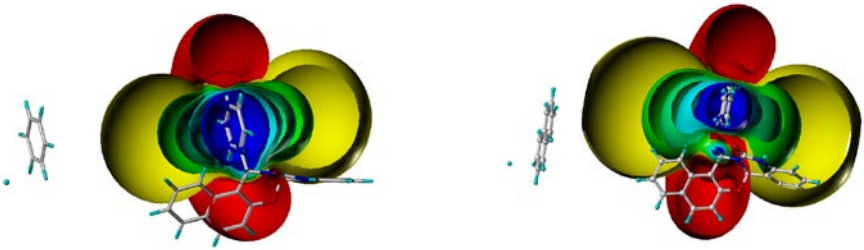


18c

7. ábra. A **14** és **18c** származékok globális minimum-energia konformerei

8. A **18b-f** vegyületek esetén kiszámítottuk a 15 helyzetben található aril szubsztituenseknek a H-1-re gyakorolt anizotróp árnyékoló hatását. Kiváló egyezést tapasztaltunk a kísérletileg meghatározott kémiai eltolódás-különbségek, valamint a számított értékek között. A 8. ábra a **18c**-ben található fenil, valamint a **18e**-ben

található 1-naftil szubsztituensnek a H-1 atomra gyakorolt anizotróp árnyékoló hatását szemlélteti.



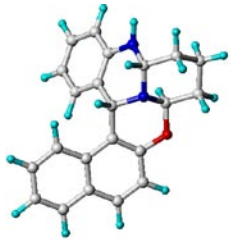
8. ábra. A **18c**-ben található fenil, valamint a **18e**-ben található 1-naftil szubsztituensnek a H-1 atomra gyakorolt anizotróp árnyékoló hatása

9. Az 1-(amino(2-aminofenil)metil)-2-naftol (**9**) és 1-(amino(2-hidroxifenil)metil)-2-naftol (**20**) reakciója glutárdialdehiddel új piperidinnel-kondenzált kinazolino-naftoxazin (**19**) és benzoxazinonaftoxazint (**21**) eredményezett. A **19** és **21** vegyületek diasztereoszelektíven képződtek, a NOESY mérések pedig a H-7a, H-15b és H-10a atomok $H-7a \xleftrightarrow{transz} H-15b$; $H-10a \xleftrightarrow{cisz} H-15b$; $H-7a \xleftrightarrow{transz} H-10a$ relatív térállását támasztották alá.

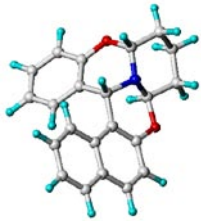
Reagensek, reakciókörülmények és hozamok: (*i*) 25% aq. $OHC(CH_2)_3CHO$, EtOH, szobahőm., 3 óra, 43%; (*ii*) Et_3N, 25% aq. $OHC(CH_2)_3CHO$, EtOH, szobahőm., 24 óra, 81%.

9. ábra.

Az elméleti számítások teljes mértékben alátámasztották H-7a, H-15b és H-10a atomok kísérletileg meghatározott relatív térállását, valamint rávilágítottak a **19** és **21** vegyületekben található piperidin gyűrű *csavart szék* konformációjára (10. ábra).



19



21

10. ábra. A **19** és **21** vegyületek globális minimum-energia konformerei

C. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A reakciók kivitelezése félmikro méretben történt. Az előállított anyagok tisztítását átkristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával végeztük. Az új származékokat fizikai állandóikkal (olvadáspont), tömegspektrometriás mérésekkel és elemi analízis adatokkal jellemeztük. A vegyületek ^{1}H, ^{13}C, HSQC, HMBC, COSY és NOESY spektrumait DMSO-ban és CD_2Cl_2-ban vizsgáltuk szobahőmérsékleten Bruker Avance DRX400 spektrométerrel 400.13 (^{1}H) és 100.61 (^{13}C) MHz-en, illetve Bruker Avance III spektrométer segítségével 600.13 (^{1}H) és 150.61 (^{13}C) MHz-en. A hidroxinaftil-szubsztituált glicin észterek enantiomereinek szétválasztását királis HPLC technika alkalmazásával valósítottuk meg. Az *ab initio* számításokat a Gaussian 09 programcsomag segítségével B3LYP/6-31G** bázis alkalmazásával végeztük el.

D. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

I. **Renáta Csütörtöki**, István Szatmári, Attila Mándi, Tibor Kurtán, Ferenc Fülöp
Synthesis of hydroxynaphthyl-substituted α-amino acid derivatives via a modified Mannich reaction
Synlett **2011**, 1940-1946. **IF: 2,447**

II. **Renáta Csütörtöki**, István Szatmári, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp
Synthesis and conformational analysis of new naphth[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]quinazoline derivatives
Tetrahedron **2011**, *67*, 8564-8571. **IF: 3,011**

III. **Renáta Csütörtöki**, István Szatmári, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp
Syntheses and conformational analyses of new naphth[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*] quinazolin-13-ones
Tetrahedron **2012**, *68*, 4600-4608. **IF: 3,011**

IV. **Renáta Csütörtöki**, István Szatmári, Matthias Heydenreich, Andreas Koch, Ines Starke, Ferenc Fülöp, Erich Kleinpeter
Novel piperidine-fused benzoxazino- and quinazolinonaphthoxazines – synthesis and conformational study
Tetrahedron **2012**, *68*, 6284-6288. **IF: 3,011**

V. **Renáta Csütörtöki**, István Szatmári, Ferenc Fülöp
Syntheses of amido-, carbamido- and carbamatoalkylnaphthols
Current Organic Synthesis, submitted.

E. AZ ÉRTEKEZÉSSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

VI. **Csütörtöki Renáta**
Módosított Mannich-reakció alkalmazása új funkcionalizált aminonaftol-származékok szintézisére
XXXII. Kémiai Előadói Napok
Szeged, 2009. október 26-28., Absztr.: 105.

VII. **Csütörtöki Renáta**
Módosított Mannich-reakció alkalmazása α-aminosav-származékok szintézisére
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 10. tudományos előadóülése
Szeged, 2010. május 5.

VIII. István Szatmári, **Renáta Csütörtöki**, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp
Synthesis and conformational analysis of new naphth[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]quinazoline derivatives
XIVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry
Brno, Czech Republic, September 4-8, 2011. Abstr.: P-30.

IX. Ines Starke, **Renáta Csütörtöki**, Andreas Koch, Erich Kleinpeter, István Szatmári, Ferenc Fülöp
Mass spectrometric behaviour of new naphth[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]quinazolin-13-ones
Joint Conference of Polish Mass Spectrometry Society and German Mass Spectrometry Society
Poznań, Poland, March 4-7, 2012. Abstr.: P-90.

X. **Renáta Csütörtöki**, István Szatmári, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp
Synthesis and conformational analysis of naphth[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]quinazolin-13-ones
XIIth Eurasia Conference on Chemical Sciences
Corfu, Greece, April 16-21, 2012. Abstr.: S_3-PP5.

XI. **Csütörtöki Renáta**, Szatmári István, Fülöp Ferenc
Naftoxazinnal kondenzált kinazolin-származékok szintézise és konformáció-analízise
Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2012. június 6-8.