

PhD értekezés tézisei

ÚJ NAFTOXAZIN-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE ÉS SZTEREOKÉMIAJA

Tóth Diána



**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerkémiai Intézet
Szeged**

2010

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

Ph.D program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutató

Programvezető: Dr. Fülöp Ferenc akadémikus

Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezető: Dr. Fülöp Ferenc akadémikus

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Árpád az MTA doktora

Tagok: Dr. Dombi György kandidátus
Dr. Szabó Pál kandidátus

Bírálati bizottság:

Elnök: Dr. Révész Piroska az MTA doktora

Opponensek: Dr. Zsigmond Ágnes az MTA doktora
Dr. Ötvös Ferenc PhD

Tagok: Dr. Tóth Géza az MTA doktora
Dr. Gáspár Róbert PhD

A. Előzmények és célkitűzések

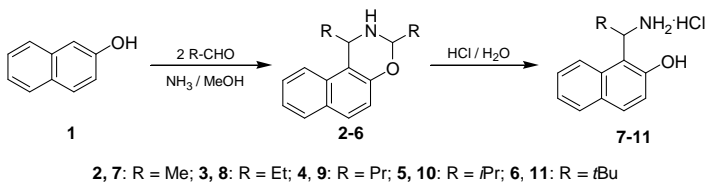
A Mannich-kondenzáció egyike a leggyakrabban alkalmazott szerves kémiai reakcióknak. Egyik speciális esete az ún. módosított háromkomponensű Mannich-reakció, amelyben elektron-gazdag aromás vegyületekként az 1- illetve 2-naftol szerepel. Ezen reakciókban az alkalmazott amin-komponens (ammónia vagy amin) erőteljesen befolyásolja a reakciókörülményeket és a Mannich-termék izolálásának lehetőségeit. Egy évszázaddal ezelőtt, Mario Betti olasz kémikus publikálta az 1-aminobenzil-2-naftol szintézisét; amin-komponensként metanolos ammóniát reagáltatott benzaldehiddel és 2-naftollal, majd az így keletkezett gyűrűs vegyület savas hidrolízisével izolálta a kívánt Mannich-bázist. A vegyület Betti-bázis néven vonult be az irodalomba, az eljárás pedig Betti-reakció néven vált ismertté. A reakció, és ezáltal az előállított nemracém vegyületek újra a szintetikus szerves kémiai érdeklődés középpontjába kerültek, amikor a nemracém Betti-bázisokat és származékait sikeresen alkalmazták királis ligandumként a benzaldehyd dietilcink addíciójában.

Az 1,3-diaril-2,3-dihidro-1*H*-naft[1,2-*e*][1,3]oxazinok, 2,4-diaril-2,3-dihidro-1*H*-naft[2,1-*e*][1,3]oxazinok és 3-alkil,1-aril-2,3-dihidro-1*H*-naft[1,2-*e*][1,3]oxazinok gyűrű-lánc tautomer egyensúlyának az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetben történt részletes tanulmányozása vezetett az első pontos matematikai összefüggéshez, amellyel nem csak a heteroatomok között elhelyezkedő aril-szubsztituensek gyűrű-lánc tautomer egyensúlyra gyakorolt hatását lehetett jellemezni. Mivel az irodalomban nem találtunk utalást a nem heteroatomok között elhelyezkedő alkil-szubsztituensek gyűrű-lánc tautomer egyensúlyra gyakorolt hatására, célul tűztük ki új, 1-alkil,3-aril-2,3-dihidro-1*H*-naft[1,2-*e*][1,3]-oxazinok szintézisét, valamint a vegyületek gyűrű-lánc tautomer egyensúlyának vizsgálatát.

Tekintettel arra, hogy a módosított Mannich reakció irodalmában kevés olyan utalást találunk, amelyben benzaldehid vagy szubsztituált benzaldehid helyett más aromás aldehidet alkalmaztak, további célul tűztük ki új 1-(naftilaminometil)-2-naftol- illetve 2-(naftilaminometil)-1-naftol-származékok szintézisét, valamint különböző gyűrűzárási reakciókon keresztül heterociklusos vegyületekké történő átalakításaikat.

B. Eredmények

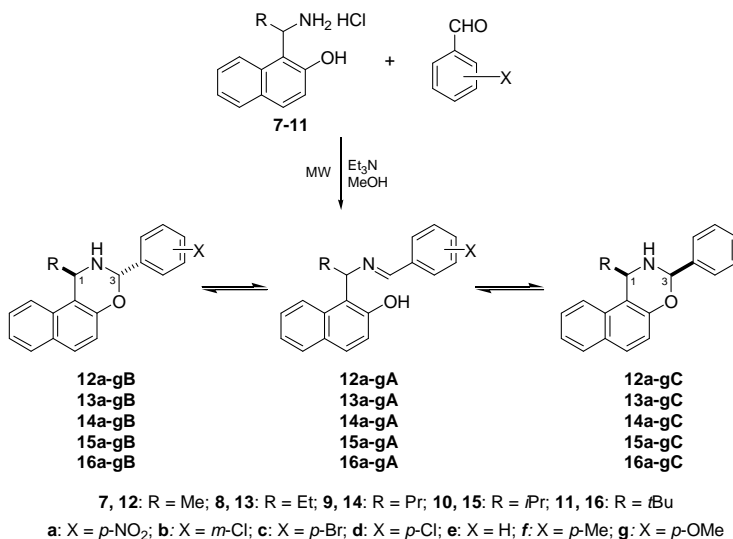
1. A Betti-bázis előállításának klasszikus módszerét (a 2-naftol Mannich-típusú aminoalkilezése, majd az intermedier naftoxazinszármazék hidrolízise) alkalmazva, 2-naftolból és alifás aldehidekből kiindulva, kétlépéses reakcióval a **8-11** 1-(1-aminoalkil)-2-naftolokat állítottunk elő (1. ábra). A reakció hozamát jelentős mértékben növelni tudtuk, ha technikai módosításként a **2-6** köztitermék naftoxazintról bepárlással eltávolítottuk az oldószert és izolálás nélkül vetettük alá a sósavas hidrolízisnek. (A **7** vegyület előállítása során elért hozam 15%-ról az újonnan kidolgozott módszerrel 95%-ra növekedett.)



1. ábra

2. Az előállított **7-11** 1-(1-aminoalkil)-2-naftolokat ekvivalens mennyiségű aromás aldehidekkel gyűrűbe zártuk absz. metanol és trietilamin jelenlétében, azonban ebben az esetben is el kellett térnünk a klasszikus módszertől: csak a mikrohullámmal segített reakció vezetett a várt kristályos, kondenzációs

termékekhez, az 1-alkil-3-aryl-2,3-dihidro-1*H*-naft[1,2-*e*][1,3]oxazinokhoz (**12-16**; 2. ábra). Ezen vegyületek ¹H NMR-spektroszkópiás vizsgálata során CDCl₃-ban 300 K-en háromkomponensű (*rt-o-rc*) gyűrű-lánc tautomer elegyet észleltünk, amely tartalmazta a két epimer gyűrűs formát (**B** és **C**) a nyílt láncú (**A**) mellett.

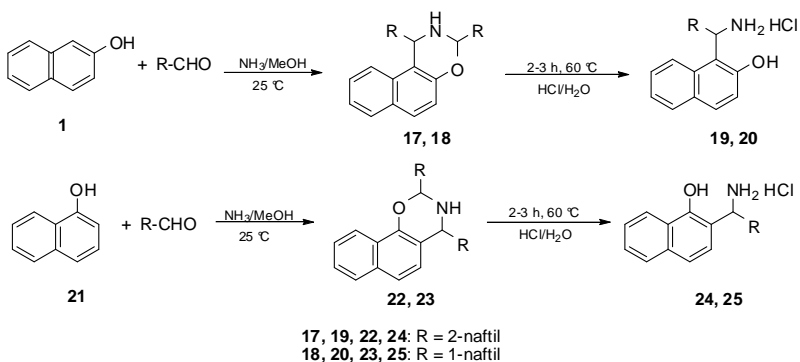


2. ábra

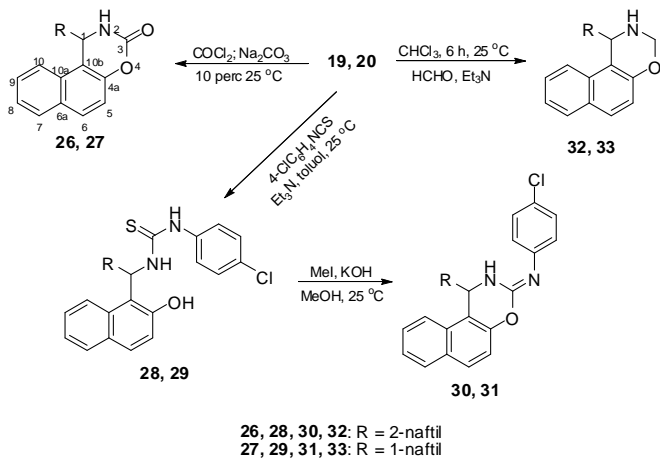
3. Az 1-es helyzetű alkil-szubsztituensek gyűrű-lánc tautomer egyensúlyra gyakorolt hatását az alkil szubsztituensek térkitöltését jellemző Meyer-paraméter (V^R) segítségével írtuk le, ugyanakkor a 3-as helyzetű aril-szubsztituensek effektusát az aril-szubsztituensek elektronikus hatását jellemző Hammett-Brown paraméterrel (σ^+) tudtuk jellemezni. A két szubsztituens tautomer egyensúlyra gyakorolt együttes hatásának vizsgálata érdekében Hansch-típusú egyenletet írtunk fel. Az egyenlet paramétereit az SPSS statisztikai program segítségével, többváltozós lineáris regresszióanalízissel határoztuk meg. A Meyer-paraméterek együtthatóit illetően a *cisz* és *transz* formák között szignifikáns különbséget tapasztaltunk,

amelyet az alkil-szubsztituensek által indukált, *transz* gyűrűs formában fellépő sztereoelektronikus hatással (anomer effektus) magyaráztunk.

4. Az anomer hatás vizsgálatára kvantumkémiiai számításokat végeztünk a Gaussin 03 program segítségével 6-31G* bázis alkalmazásával. Ugyanezen bázist felhasználva meghatároztuk a minimum-geometriákat; illetve NBO számítások segítségével átfedési energiaértékeket számítottunk. A számított átfedési energiaértékek többváltozós lineáris regresszióanalízise alátámasztotta a naftoxazin gyűrűrendszerben a két gyűrűs formánál kísérletileg tapasztalt relatív stabilitáskülönbségeket. A C-1 és C-3 atomok ^{13}C NMR kémiai eltolódásainak szubsztituens-indukált eltolódásváltozások (SCS) regresszióanalízise újabb bizonyítékul szolgált az alkil-szubsztituensek által indukált, *transz* gyűrűs formában fellépő anomer hatásra.
5. Az 1-, illetve 2-naftol, valamint 1-, illetve 2-naftaldehidek ammóniás metanolban történő reakciójával, majd az intermedier naftoxazinok sósavas hidrolízisével négy új, a **19**, **20**, **24** és **25** aminometilnaftil-naftol-származékot állítottunk elő jó hozammal (3. ábra).

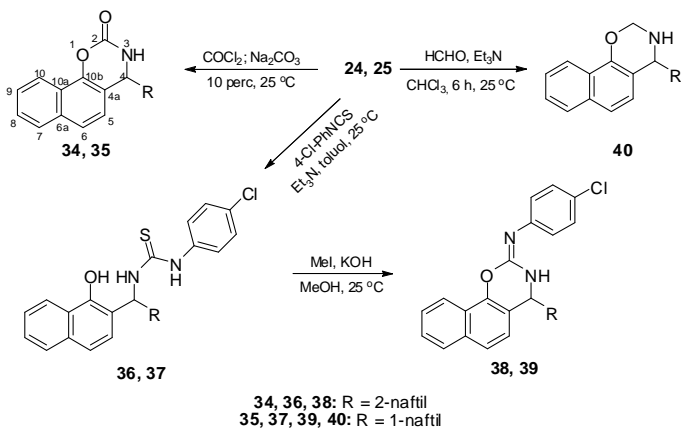


3. ábra



4. ábra

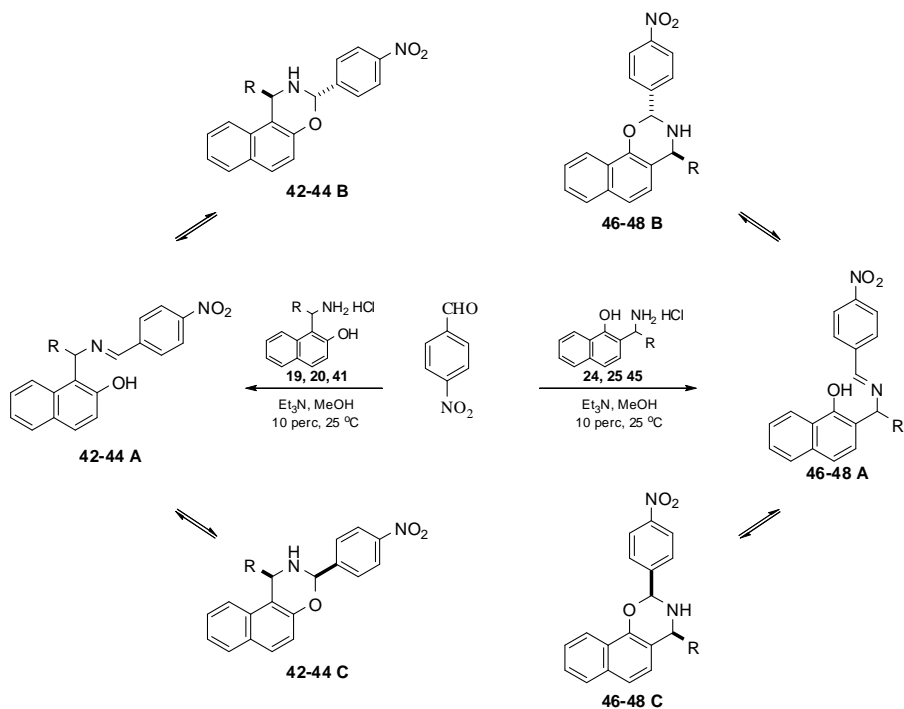
6. A 3-, illetve 2-helyzetben sp^2 hibridállapotú szénatom beépítéséhez a kiindulási aminonaftolokat foszgénnel, illetve kétlépéses reakcióban 4-klór-fenil-izotiocianáttal reagáltattuk, melynek eredményeképpen a megfelelő **26**, **27**, **34** és **35**, valamint **30**, **31**, **38** és **39** naftoxazin-származékokat izoláltuk (4. illetve 5. ábra).



5. ábra

7. A **19**, **20**, **24** és **25** aminonaftolok gyűrűzárási reakciója paraformaldehiddel sp^3 C-atom kialakulásán keresztül jó termeléssel vezetett a **32**, **33** és **40** új naftoxazin-származékokhoz (4., illetve 5. ábra).

A 4-nitrobenzaldehyddel képződött **42-44** és **46-48** gyűrűzárt termékek oldatban háromkomponensű tautomer elegy formájában voltak jelen (6. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy a tautomer arányt jelentősen befolyásolja az 1- és 4-helyzetű aromás gyűrűk sztérikus gátlása, valamint az adott helyzetben lévő naftil-gyűrűk kapcsolódási pontja.



R = 2-naftil: **19**, **42**, **24**, **46**; 1-naftil: **25**, **47**, **20**, **43**; Ph: **45**, **48**, **41**, **44**

6. ábra

8. Az előállított új heterociklusos vegyületek konformációanalízise rámutatott arra, hogy az oxazin-gyűrű konformációja függ a 2- és 3-helyzetű szénatomok

hibridizációs állapotától. Ha a vegyület sp^3 állapotú szénatomot tartalmaz, előnyben részesíti a *csavart-szék* konformációt, míg az sp^2 szénatom jelenléte a naftoxazin-gyűrű síkba való kifeszüléséhez vezet.

C. Közlemények

Az értekezés anyagát képező közlemények

- I. Diána Tóth, István Szatmári, Ferenc Fülöp
Substituent Effects in the Ring-Chain Tautomerism of 1-Alkyl-3-arylnaphth-[1,2-*e*][1,3]oxazines
Eur. J. Org. Chem. **2006**, 4664-4669. i.f.: 2.426
- II. István Szatmári, Diána Tóth, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp
Study of the Substituent-influenced Anomeric Effect in the Ring-Chain Tautomerism of 1-Alkyl-3-aryl-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines
Eur. J. Org. Chem. **2006**, 4670-4675. i.f.: 2.426
- III. Diána Tóth, István Szatmári, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp
Synthesis and Conformational Analysis of Naphthoxazine Derivatives
J. Mol. Struct. **2009**, 929, 58-66. i.f.: 1.486
- Egyéb közlemények*
- IV. Attila Papp, Diána Tóth, Árpád Molnár
Suzuki-Miyaura Coupling on Heterogeneous Palladium Catalysts
React. Kinet. Catal. Lett. **2006**, 87, 335-342.i. i.f.: 0.514
- V. Anita Sztojkov-Ivanov, Diána Tóth, István Szatmári, Ferenc Fülöp, Antal Péter
High-performance Liquid Chromatographic Enantioseparation of 1-(Aminoalkyl)-2-naphthol Analogs on Polysaccharide-based Chiral Stationary Phases
Chirality **2007**, 374-379. i.f.: 1.976
- VI. Gyémánt, N.; Engi, H.; Schelz, Z.; Szatmári, I.; Tóth, D.; Fülöp, F.; Molnár, J.; PAM de Witte
In vitro and in vivo multidrug resistance reversal activity by a Betti-base derivative of tylosin
Brit. J. Cancer **2010**, 103, 178-185. i.f.: 4.846

D. Az értekezéssel kapcsolatos előadások

- VII. Diána Tóth, István Szatmári, Ferenc Fülöp: Substituent Effect in the Ring-Chain Tautomerism of 1-Alkyl-3-aryl-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines
1st BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences
September 26-28. 2005. Siófok, Absztr.: P-52
- VIII. Diána Tóth, István Szatmári, Ferenc Fülöp: Substituent Effect in the Ring-Chain Tautomerism of 1-Alkyl-3-aryl-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines
13th FEChem Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry
May 28-31, 2006. Sopron, Absztr.: PO-39
- IX. Tóth Diána: Szubsztituenshatás vizsgálata 1-alkil-3-aryl-naft[1,2-*e*][1,3]oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában
A Szegedi Ifjú Kémikusokért Alapítvány Előadóülése
Szeged, 2006. január 17.
- X. Szatmári István, Tóth Diána, Gyémánt Nóra, Molnár József, Peter de Witte, Fülöp Ferenc: Betti-reakció alkalmazása új, MDR aktív vegyületek szintézisére
Gyógyszerkémia és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2006
Eger, 2006. szeptember 18-19., Absztr.: 4.
- XI. Tóth Diána: Szubsztituens-indukált anomer hatás tanulmányozása az 1-alkil-3-aryl-naft[1,2-*e*][1,3]oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában
XXIX. Kémiai Előadói Napok
Szeged, 2006. október 31., Absztr.: 79.