

**PhD értekezés tézisei**

**( $\alpha$ -Aminobenzil)-szubsztituált naftolszármazékok  
szintézise és átalakításai**

**Szatmári István**

**Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged**

**2004**

## A. Előzmények és célkitűzések

Számos öt- ill. hattagú, telített  $N$ -szubsztituátlan 1,3- $X,N$ -heterociklus ( $X = O, S, NR$ ) szerkezete és reaktivitása az 1,3- $O,N$ -heterociklus és a megfelelő Schiff-bázis közötti gyűrű-lánc tautomer egyensúllyal jellemezhető.

A telített 1,3- $X,N$ -heterociklusok közül az oxazolidinek és a tetrahidro-1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériáját vizsgálták a legrészletesebben. Ezen vegyületek 2-arilszubsztituált származékai estén mind folyadék-, mind gázfázisban érvényes lineáris összefüggést (1) találtak az egyensúlyi állandók ( $K_X = [\text{gyűrűs}]/[\text{nyitott}]$ ) logaritmusára és a 2-arilcsoport  $X$ -szubsztituensének Hammett-Brown paramétere között.

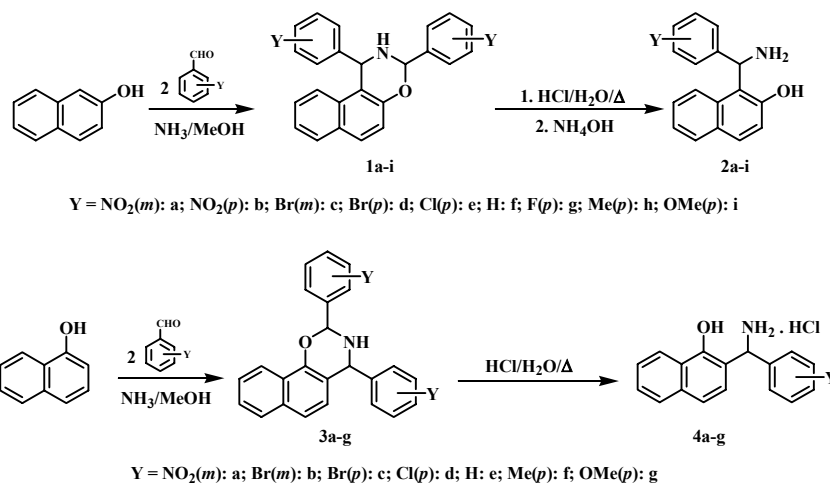
$$\log K_X = \log K_{X=H} + \rho\sigma^+ \quad (1)$$

Míg az 1,3- $O,N$ -heterociklusok 2-helyzetű szubsztituenseinek gyűrű-lánc tautomériára gyakorolt befolyását igen részletesen tanulmányozták, az egyéb helyzetű szubsztituensek hatásairól jóval kevesebb ismerettel rendelkezünk. Az e témában megjelent közlemények a nem 2-helyzetű szubsztituensek tautomériát befolyásoló hatásának matematikai egyenlettel kifejezhető jellemzése helyett kizárólag az (1) egyenlet paramétereire gyakorolt hatásaik kvalitatív leírására korlátozódnak.

PhD munkám arra irányult, hogy ( $\alpha$ -aminobenzil)-szubsztituált naftolok gyűrűzárásaival a 2- és 4-helyzetben különféle alkil- ill. arilcsoportokat tartalmazó, naftalinnal kondenzált, telített 1,3-oxazinokat állítsunk elő, melyek vizsgálata révén lehetőségünk nyílt a gyűrű-lánc tautomériát befolyásoló kettős szubsztituenshatások kvantitatív jellemzésére. A tautomer modellvegyületek előállításán kívül tanulmányozni kívántuk az ( $\alpha$ -aminobenzil)-szubsztituált naftolok szintetikus alkalmazhatóságát egyéb gyűrűzárási reakcióban is.

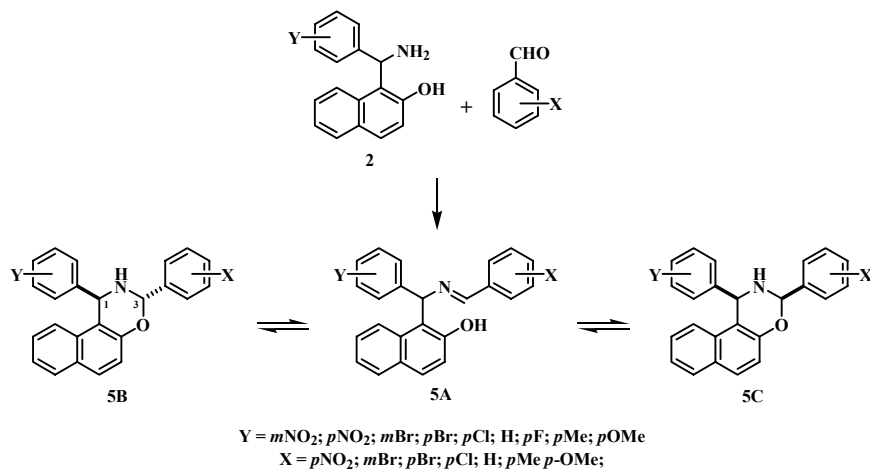
## B. Eredmények és értékelésük

1. A Betti-bázis (Y = H: **2f**) előállításának klasszikus módszerét (a 2-naftol Mannich-típusú aminoalkilezése, majd az intermedier naftoxazinszármazék hidrolízise) alkalmazva, 2-naftolból és aromás aldehidekből kiindulva, kétlépéses reakcióval 1-( $\alpha$ -amino-Y-szubsztituált-benzil)-2-naftolokat (**2a-i**) állítottunk elő. Az 1-naftol analóg átalakításaival 2-( $\alpha$ -amino-Y-szubsztituált-benzil)-1-naftolokat nyertünk, melyeket hidroklorid sóként (**4a-g**) izoláltunk (1. ábra).



1. ábra

2. Az 1-( $\alpha$ -amino-Y-szubsztituált-benzil)-2-naftolokat (**2a-i**) ekvivalens mennyiségű aromás aldehidekkel reagáltatva kristályos kondenzációs termékeket (**5**) kaptunk, melyek az NMR-spektroszkópiás vizsgálatok során CDCl<sub>3</sub>-ban 300 K-en háromkomponensű /nafto[1,2-e][1,3]oxazin diasztereomerek (**5B** > **5C**) és a nyitott forma (**5A**)/ gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak (2. ábra). Megállapítottuk, hogy az **5** vegyületek tautomer egyensúlya az (1) egyenlettel jellemezhető.



**2. ábra**

**3.** Az **5** vegyületek 1-helyzetű arilszubsztituenseinek tautomer egyensúlyra gyakorolt hatását vizsgálva elvégeztük a log K értékek ( $K = [\mathbf{5B}]/[\mathbf{5A}]$ , ill.  $[\mathbf{5C}]/[\mathbf{5A}]$ ), (2) és (3) Hansch-egyenletek (a  $\sigma_F$  és a  $\sigma_R$  a szubsztituens induktív illetve rezonancia hatását leíró állandók) szerinti többváltozós lineáris regresszió analízisét.

$$\log K = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho^X \sigma^{+X} \quad (2)$$

$$\log K = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho_F^X \sigma_F^X + \rho_R^X \sigma_R^X \quad (3)$$

A *transz*-nyitott (**5B-5A**) egyensúlyok esetén azt találtuk, hogy a log K értékek nemcsak az X szubsztituensek Hammett-Brown paraméterével, hanem az Y szubsztituensek induktív hatásával ( $\sigma_F^Y$ ) is szignifikáns összefüggést mutatnak, melyet a *transz* gyűrűs formában (**5B**) kialakuló anomer hatással magyaráztunk. A C-1 és C-3 atomok relatív kémiai eltolódásának többváltozós lineáris regresszió analízise során, szignifikáns függést találtunk az Y szubsztituens  $\sigma_F^Y$  állandójával, mindkét gyűrűs formában (**5B** és **5C**), de különböző meredekségi értékekkel. A meredekségi értékek közötti különbség a *transz* gyűrűs formában fellépő anomer hatással magyaráztuk. A jelenség mélyebb értelmezése érdekében félempirikus (NBO) molekulamodellezési számításokkal meghatároztuk a gyűrűs formákban, a nitrogénatom nemkötő elektronpárjának szomszédos lazító pályákkal

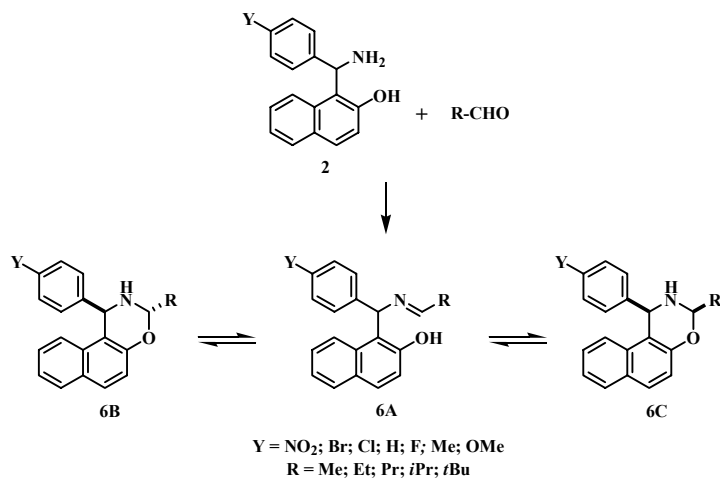
történő átfedésének energiaértékeit. A számítások azt mutatták, hogy az átfedési energiaértékek függnek a C-1 és C-3 atomok relatív konfigurációjától.

4. Az 1-helyzetű arilszubsztituensek gyűrű-lánc tautomériára gyakorolt hatásának izolált vizsgálata céljából az 1-( $\alpha$ -amino-Y-szubsztituált-benzil)-2-naftolokból (**2a-i**) alifás aldehidekkel 3-alkil-1-arilszubsztituált nafto[1,2-*e*][1,3]oxazin modellvegyületeket (**6**) készítettünk (3. ábra), melyek CDCl<sub>3</sub>-ban 300 K-en nem tartalmaztak kimutatható mennyiségű nyitott formát (**A**). A diasztereomer gyűrűs formák (**6B** > **6C**) arányaiból számított epimerizációs állandók ( $K_R = [\mathbf{6B}]/[\mathbf{6C}]$ ) és a 3-helyzetű alkilszubsztituensek térkitöltését jellemző Meyer-paraméter ( $V^a$ ) között lineáris összefüggést (4) találtunk.

$$\log K_R = 0,55 + 7,88V^a \quad (4)$$

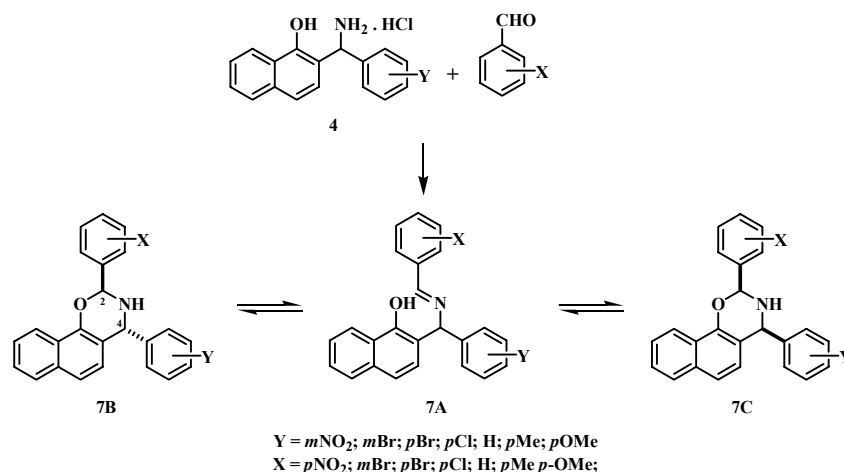
$$\log K_R = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho V^a \quad (5)$$

Az epimerizációs állandók többváltozós lineáris regresszió analízise (5) során szignifikáns összefüggést találtunk a  $\log K_R$  értékek és az Y szubsztituensek induktív hatását leíró  $\sigma_F^Y$  állandó között, ami újabb bizonyítékkal szolgált a *transz* gyűrűs formában (**6B**) fellépő anomer hatásra.



3. ábra

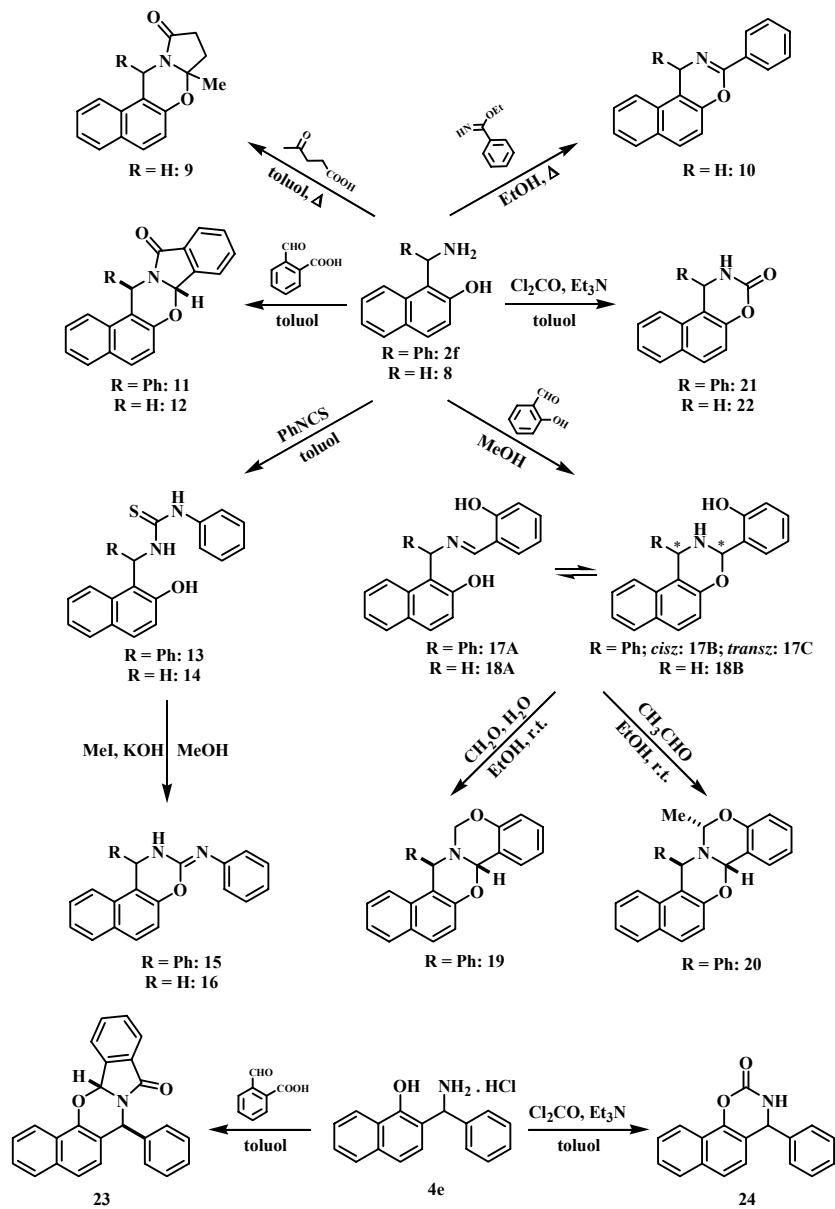
5. A 2-( $\alpha$ -amino-Y-szubsztituált-benzil)-1-naftol hidrokloridokból (**4a-g**) aromás aldehidekkel elkészített modellvegyületek (**7**) CDCl<sub>3</sub>-ban 300 K-en, regioizomereikhez (**5**) hasonlóan, szintén háromkomponensű /nafto[2,1-*e*][1,3]oxazin diasztereomerek (**7B** > **7C**) és a nyitott forma (**7A**)/ gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak (4. ábra). Megállapítottuk, hogy az (1) egyenlet a **7** vegyületek tautomer egyensúlyának jellemzésére is érvényes. A 2- és 4-helyzetű arilszubsztituensek együttes hatásának vizsgálata céljából a (2) és (3) Hansch-egyenletek szerint végzett többváltozós lineáris regressziós analízis során e vegyületek esetén is szignifikáns összefüggést találtunk a *transz*-nyílt láncú (**7B-7A**) egyensúlyi állandók valamint az Y szubsztituensek induktív hatását leíró  $\sigma_F^Y$  paraméterek között.



4. ábra

6. Tanulmányoztuk az 1-( $\alpha$ -aminobenzil)-2-naftol (**2f**), a 2-( $\alpha$ -aminobenzil)-1-naftol (**4e**), valamint az 1-aminometil-2-naftol (**8**) néhány egyéb gyűrűzárási reakcióját. **2f**, **4e** és **8** aminonaftolok foszgénnel, etil-benzimidáttal, 2-karboxibenzaldehyddel, levulinsavval, szaliciladehid/formaldehiddel és szaliciladehid/acetaldhiddel végzett egylépéses, ill. dominó-gyűrűzárásai során három-, négy- és ötgűrűs nafto[1,2-*e*]- valamint nafto[2,1-*e*]-[1,3]oxazin-származékok keletkeztek (5 ábra). Valamennyi több aszimmetriacentrumot tartalmazó, nitrogénhídős vegyület (**11**, **19**, **20**, **23**) képződése során csaknem teljes diasztereoselektivitást (*de* ~ 100%) tapasztaltunk. A **2f**, **6e** és **8** aminonaftolok gyűrűzárásait

összehasonlítva jelentős reaktiváskülönbséget találtunk a fenilsubstituált-szubsztituálatlan vegyületpár (2f és 8), illetve a régióizomer aminonaftolok (2f és 4e) között.



5. ábra

## C. Az értekezés anyagát képező közlemények

- I. **István Szatmári**, Tamás A. Martinek, László Lázár, Ferenc Fülöp  
Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines  
*Tetrahedron* **2003**, 59, 2877-2884. i.f.: 2,276
- II. **István Szatmári**, Tamás A. Martinek, László Lázár, Andreas Koch, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp  
Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 1-aryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines  
*Annals of West University of Timisoara* **2003**, 3, 175-182. -
- III. **István Szatmári**, Tamás A. Martinek, László Lázár, Andreas Koch, Erich Kleinpeter, Kari Neuvonen, Ferenc Fülöp  
Stereo-electronic effect in the ring-chain tautomerism of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines and 3-alkyl-1-aryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines  
*J. Org. Chem.* közlésre elfogadva 3,280
- IV. **István Szatmári**, Tamás A. Martinek, László Lázár, Ferenc Fülöp  
Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 2,4-diaryl-3,4-dihydro-2*H*-naphth[2,1-*e*][1,3]oxazines  
*Eur. J. Org. Chem.* közlésre elfogadva 2,193
- V. **István Szatmári**, Ferenc Fülöp  
Syntheses and transformations of 1-( $\alpha$ -aminobenzyl)-2-naphthol derivatives  
*Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 111-121. -
- VI. **István Szatmári**, Anasztázia Hetényi, László Lázár, Ferenc Fülöp  
Transformation reactions of Betti base analogue aminonaphthols  
*J. Heterocyclic Chem.* közlésre beküldve
- VII. Matthias Heydenreich, Andreas Koch, László Lázár, **István Szatmári**, Reijo Sillanpää, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp  
Synthesis and stereochemical studies of 1- and 2-phenylsubstituted 1,3-oxazino[4,3-*a*]isoquinoline derivatives  
*Tetrahedron* **2003**, 59, 1951-1959. 2,276



## D. Az értekezéssel kapcsolatos előadások

- VIII. László Lázár, **István Szatmári**, Tamás A. Martinek, Ferenc Fülöp  
Substituent effects on the ring-chain tautomerism of naphthalene-condensed 2-aryl-1,3-oxazines  
*XIXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*  
Aveiro, Portugal, 19-22 July, 2000, Abstr.: 124.
- IX. **Szatmári István**  
Szubsztituenshatások tanulmányozása naftalinnal kondenzált 2-aril-1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában.  
*V. Clauder Ottó Emlékverseny*  
Budapest, 2000. szeptember 21-23., Abstr.: 11.
- X. **Szatmári István**, Martinek Tamás, Lázár László, Fülöp Ferenc  
Szubsztituenshatások tanulmányozása naftalinnal kondenzált 2-aril-1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában.  
*MKE Vegyészkonferencia*  
Hajdúszoboszló, 2001. június 27-29., Abstr.: 115.
- XI. **Szatmári István**, László László, Martinek Tamás, Andreas Koch, Erich Kleinpeter, Fülöp Ferenc  
A Betti-bázis alkalmazásai heterociklusok szintézisére  
*MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Előadói ülése*  
Balatonszemes, 2002. május 23-24.
- XII. **István Szatmári**, László Lázár, Tamás Martinek, Andreas Koch, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp  
Substituent effects on ring-chain tautomerism of naphthalene-condensed 1,3-oxazines.  
*9<sup>th</sup> Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*  
Tatranská Lomnica, Slovak Republic, June 16-20, 2002, Abstr.: PO 134.
- XIII. Ferenc Fülöp, **István Szatmári**, László Lázár, Tamás Martinek, Andreas Koch, Erich Keinpeter  
Ring-chain tautomerism of regioisomeric naphthalene-condensed 1,3-oxazines  
*XXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*  
Stockholm, Sweden, August 18-21, 2002, Abstr.: 94.
- XIV. **Szatmári István**  
Szubsztituenshatások tanulmányozása naftalinnal kondenzált diaril-szubsztituált 1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában.  
*XXV. Kémiai Előadói Napok*  
Szeged, 2002. október 28-30., Abstr.: 163.

- XV. **Szatmári István**  
Szubsztituenshatások tanulmányozása naftalinnal kondenzált diaril-szubsztituált 1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában.  
*„A szegedi ifjú szerves kémikusok támogatásáért” alapítvány előadóülése*  
Szeged, 2003. január 16.
- XVI. **Szatmári István**, Martinek Tamás, Lázár László, Fülöp Ferenc  
Szubsztituenshatások tanulmányozása naftalinnal kondenzált 2,4-diaril-szubsztituált 1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériájában.  
*MKE Vegyészkonferencia*  
Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28., Abstr.: 152.
- XVII. **István Szatmári**, Tamás A. Martinek, László Lázár, Andreas Koch, Erich Kleinpeter, Ferenc Fülöp  
Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines and 3-alkyl-1-aryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines  
*11<sup>th</sup> Physical Chemistry Conference (ROMPHYSICHEM)*  
Timisoara, Romania, September 2-5, 2003, Abstr.: 43.