

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Ph.D. program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezetők: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Dr. Szatmári István

Barta Petra

**Új naftoxazinnal kondenzált poliheterociklusok szintézise és
konformáció-analízise**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Szakonyi Zsolt
Tagok: Prof. Dr. Dombi György
Dr. Szabó Pál

Bírálni bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Hohmann Judit
Opponensek: Dr. Frank Éva
Pápayné Dr. Sár Cecília
Tagok: Prof. Dr. Wölfling János
Titkár: Dr. Berkó Szilvia

A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITÚZÉSEK

A Mannich-kondenzációban egy amin, egy aldehid és egy aktivált C-H-kötést tartalmazó keton vesz részt. Segítségével már enyhe körülmények között új C-C kötés hozható létre, így az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás, amely számos biológiailag aktív vegyület szintézisében is szerepel. Speciális formája a módosított Mannich-reakció, amikor is a lazított C-H kötést egy elektrondús aromás vegyület (pl. 1- vagy 2-naftol) biztosítja. A 20. század első felében Mario Betti, olasz kémikus ammóniából, benzaldehidből és 2-naftolból kiindulva új aminonaftol származékot állított elő. Az eljárás Betti reakció, az izolált 1-aminobenzil-2-naftol pedig Betti bázis néven vált ismertté az irodalomban. Később számos publikáció született a reakció kiterjesztéseként, amelyben változatosan szubsztituált aminonaftol származékok előállítását írták le. Relative könnyen hozzáférhető vegyületekről van szó, melyek számos potenciális biológiai aktivitást hordoznak magukban. Emiatt az ilyen típusú anyagok előállítása újra a kutatások fókuszpontjába került.

Az aminonaftol származékok kialakulására kétféle lehetséges mechanizmus ismert az irodalomban. Az egyik lehetőség szerint előbb az aldehid és az amin reakciójából Schiff bázis képződik, amely második lépésben nukleofil addícióval reagál a 2-naftollal. A másik elmélet szerint viszont a reakció orto-kinometid (*o*-QM) köztiterméken keresztül játszódik le, melyben az intermedier a 2-naftol és a benzaldehid reakciójával alakul ki. Az átalakulás hajtóereje a gyors rearomatizáció, amely második lépésben az amin komponens nukleofil addíciójával valósul meg.

A módosított Mannich reakció kiterjesztéseként az 1-, illetve 2-naftolt, valamint *N*-tartalmú analógjaikat számos gyűrűs aminnal reagáltatták. A folyamatok eredményeként számos új aminonaftolt állítottak elő. Ezen folyamatokat gyűrűzárás reakciók követték, melynek köszönhetően naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*][1,3]benzoxazinok, naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,4-*c*]kinazolinok, naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]kinazolin-13-onok, valamint naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[4,3-*a*]izokinolin származékok szintézise valósult meg.

PhD munkám során elsődleges célunk volt megvizsgálni utóbbi reakció kiterjeszhetőségének határait új naftoxazino-benzazepinek, –tienopiridinek és –

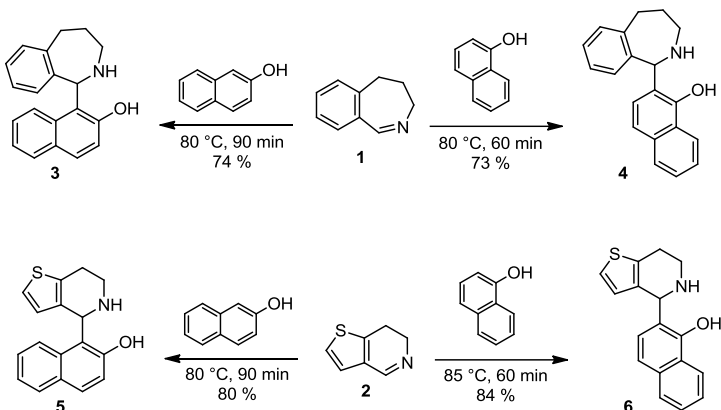
kinoxalinonok előállítására céljából. Az átalakulásokat a gyűrűs iminek és a megfelelő elektrondús aromás vegyület (1-, és 2-naftol, valamint bizonyos esetekben *N*-tartalmú analógiák, az 5-hidroxiizokinolin és a 6-hidroxikinolin) reakciójával terveztük végrehajtani. Az előállított szekunder aminonaftolokkal, aminokinolinokkal és aminoizokinolinokkal ezután formaldehiddel gyűrűzárási reakciókat hajtottunk végre, melyek eredményeként a kívánt naftoxazinnal kondenzált poliheterociklusokat izoláltuk.

Az *o*-QM-ek rövid féléletű molekulákként ismertek, melyek számos szerves szintézisút kulcsintermedijei. Az egyik első irodalmi példa aminonaftolokból képződő *o*-QM-ek és részlegesen telített gyűrűs iminek között lejátszódó [4+2] cikloaddíciós reakcióra intézetünkben végzett kutatómunkához kapcsolódik, amikor is egy nem várt reakció során 1- α -aminobenzil-2-naftolból és 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinból 9,10-dimetoxinaft[1,2-*e*][1,3]oxazino[2,3-*a*]izokinolint állítottak elő.

További célunk volt PhD munkám során különböző gyűrűs iminek (4,5-dihidro-3*H*-benz[*c*]azepin, 6,7-dihidrotieno-[3,2-*c*]piridin, valamint a nemracém (4*aS*,8*aS*)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidro-2-kinoxalinon) alkalmazhatóságának vizsgálata a fent említett [4+2] cikloaddíciós reakcióban. A gyűrűs imineket változatosan szubsztituált 1-aminoalkil-2-naftolokkal és 2-aminoalkil-1-naftolokkal reagáltatva kívántuk a szerves vegyületek sorát új naftoxazinnal kondenzált poliheterociklusokkal bővíteni.

B. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

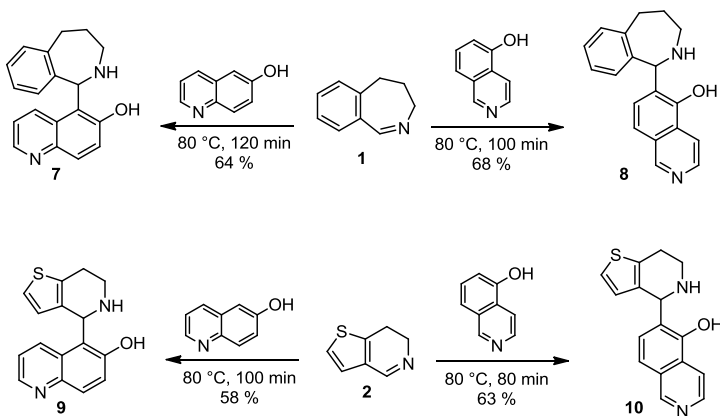
1. 4,5-dihidro-3H-benz[*c*]azepint (**1**), valamint 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridint (**2**)-, illetve 2-naftollal reagáltatva új hidroxinaftil-benzazepineket (**3**, **4**) és hidroxinaftil-tienopiridineket (**5**, **6**) állítottunk elő jó hozammal (1. ábra).



1. ábra

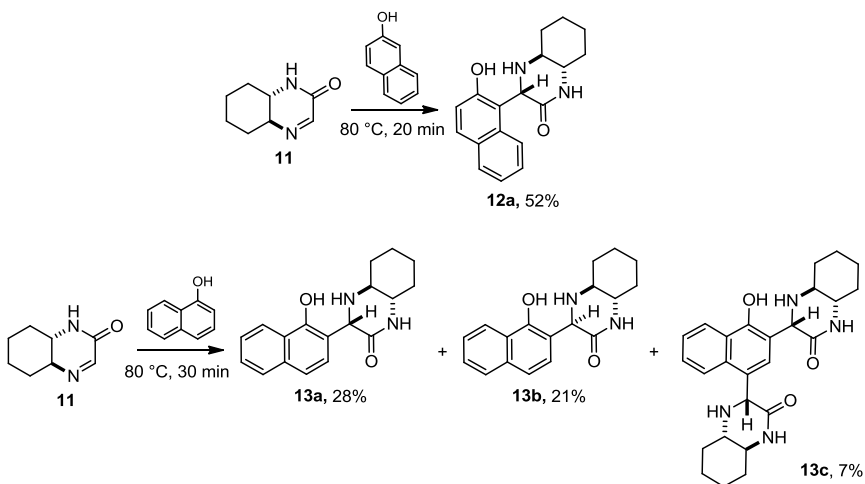
Ezután *N*-tartalmú naftol analógokat, 5-hidroxiizokinolint, valamint 6-hidroxiizokinolint próbáltunk ki a reakcióban. Az átalakulásokat 80°C-on, mikrohullámú reaktorban hajtottuk végre. A folyamatok lejátszódása után a kívánt hidroxiiizokinolin-, illetve hidroxikinolin származékokat (**7-10**) mint új bifunkciós vegyületeket izoláltuk. (2. ábra)

A reakciókat összehasonlítva megállapítható, hogy a kinolin, illetve hidroxikinolin származék alkalmazása esetében a folyamatok lassabban játszódtak le, valamint a hozamok is elmaradtak a naftolok esetében tapasztaltakhoz képest.



2. ábra

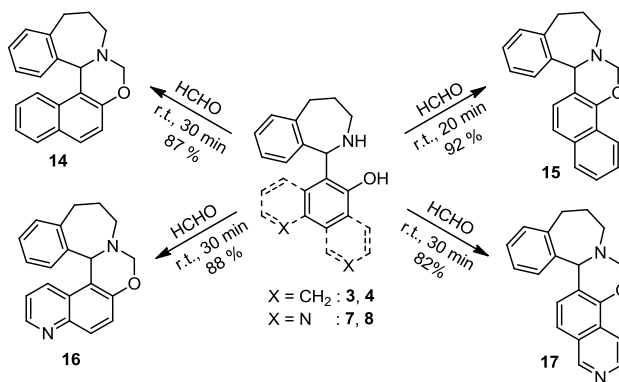
2. A reakciót ezután kiterjesztettük nemracém (4a*S*,8a*S*)-4a,5,6,7,8a-hexahidro-2-kinoxalinon (**11**) mint gyűrűs imin alkalmazására. Mivel a folyamatok rövid idő (20, illetve 30 perc) alatt lejátzódtak, így a klasszikus, olajfürdőn történő melegítés alkalmazása mellett döntöttünk. (3. ábra).



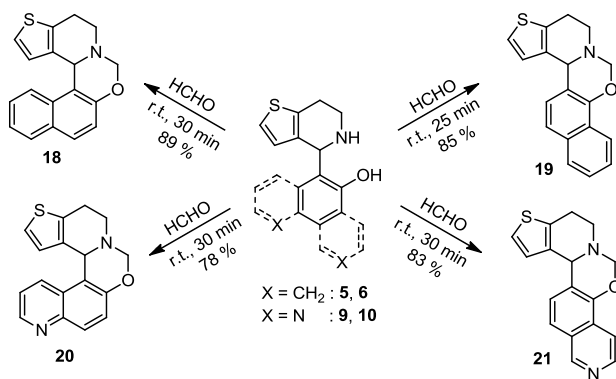
3. ábra

A hidroxinaftil-kinoxalinonok előállítása 2-naftol alkalmazása esetében diasztereoselektívnek bizonyult, így a **12a** vegyületet izoláltuk egyedüli termékként. 1-naftol esetében azonban **13c** [(3'S,3''R,4a'S,4a''S,8a'S,8a''S)-3',3''-(4-hidroxinaftol-1,3-diil)bisz (oktahidro-kinoxalin-2'-on)] is képződött, körülbelül 10%-ban, a két diasztereomer (**12a** és **12b**) mellett.

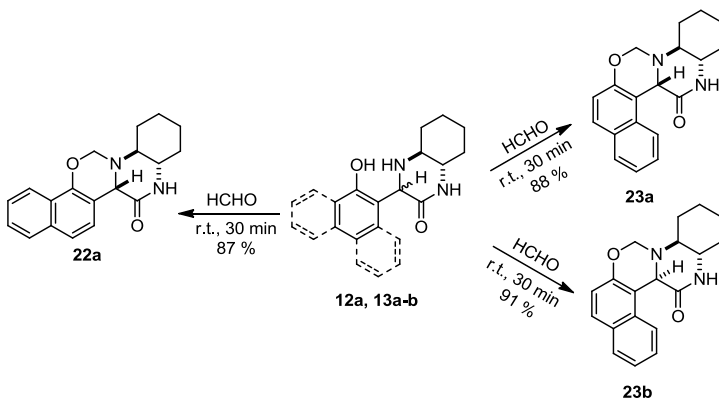
3. Az izolált bifunkciós vegyületekkel (**3-10**, **12a**, **13a-c**) ezután 35%-os formalin oldattal gyűrűzárási reakciókat hajtottunk végre. Az átalakulásokat diklórmetánban, szobahőmérsékleten végeztük el. A reakciók rövid idő alatt teljes konverzióval lezajlottak, melynek eredményeként a kívánt naftoxazin-, oxazinoizokinolin-, valamint oxazinokinolin származékokat (**14-21**, **22a**, **23a-b**) kiváló hozamokkal tudtuk izolálni (4-6. ábra) Kiindulási anyagként **13c** vegyületet alkalmazva a formalin hozzáadása bomláshoz vezetett, így a reakcióelegyből nem sikerült terméket kinyernünk.



4. ábra

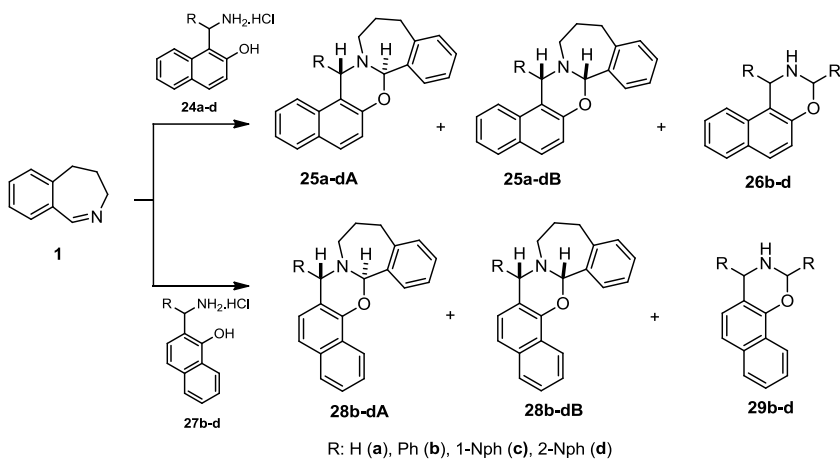


5. ábra



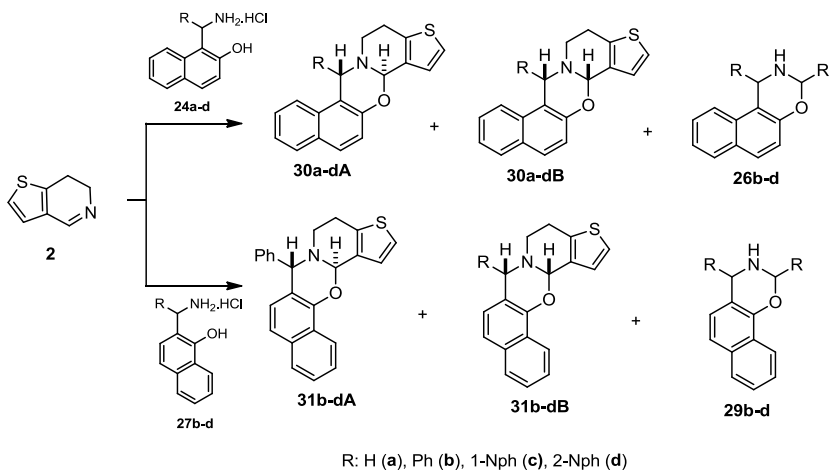
6. ábra

4. Az annelációs analóg naft[1,3]oxazino[2,3-*a*]benzazepinek és -tienopiridinek előállítására új szintézisutat dolgoztunk ki. 4,5-dihidro-3*H*-benz[*c*]azepinből, valamint 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridinből, illetve változatosan szubsztituált primer aminonaftolokból (**24a-d**, **27b-d**) kiindulva, a kívánt poliheterociklusok (**25a-d**, **28b-d**, **30a-d**, **31b-d**) szintézise megvalósult, zavaró naftoxazin melléktermékek (**26b-d**, **29b-d**) képződése mellett (7-8. ábra).



7. ábra

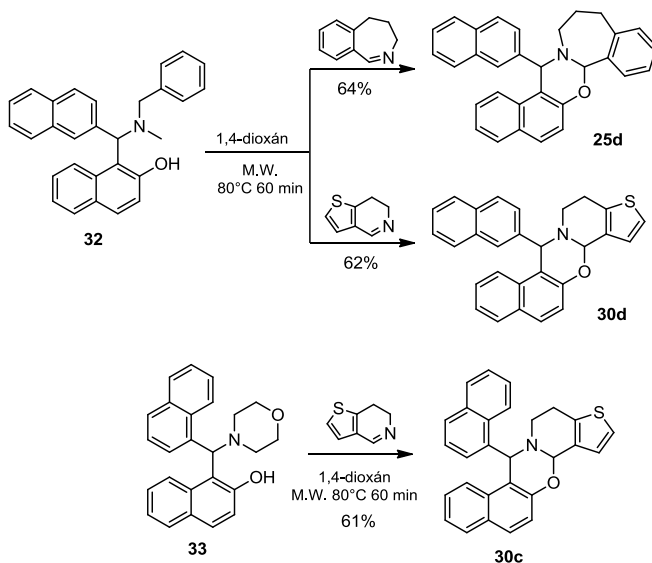
A lehetséges diasztereomerek képződését nyerstermék NMR spektrumok alapján vizsgáltuk, melynek következtében megállapítottuk, hogy a minor diasztereomerek (**28bB**, **28dB**, **31bB** és **31dB**) képződése csak abban az esetekben volt kimutatható, ha kiindulási vegyületekként **27b** vagy **27d** aminoszertől származékokat alkalmaztuk.



8. ábra

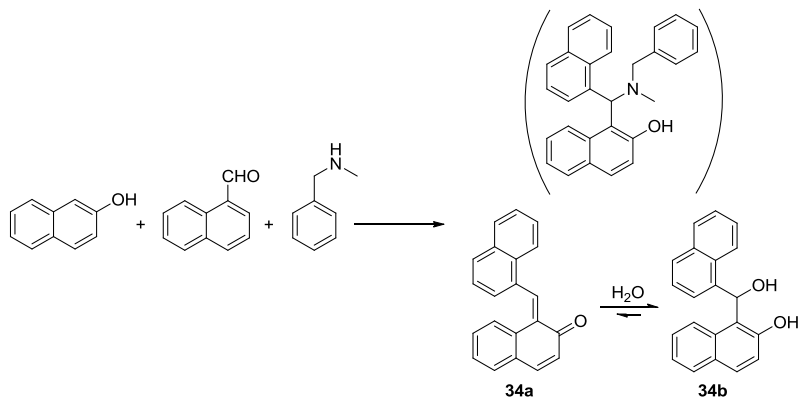
A folyamatok eredményeként megállapítottuk, hogy a diasztereoselektivitás nagyban függ a 14-es, illetve 16-os pozícióban elhelyezkedő aromás gyűrű szterikus hatásától. A legtöbb esetben az előállítani kívánt naftoxazin származékokat sikeresen szét tudtuk választani a zavaró melléktermékektől, azonban **25d**, **30c** és **30d** vegyületeket ezzel a módszerrel nem sikerült tiszta formában kinyerni. Mindezeket figyelembe véve, új szintetikus stratégiára volt szükség.

5. Szisztematikus vizsgálatba kezdtünk a különböző rendűségű aminonaftolok [4+2] cikloaddíciós reakciókban mutatott reaktivitásának összevetése céljából. Ennek alapján a tercier aminonaftolok bizonyultak legmegfelelőbbnek, így 16-naft-2-il-naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[2,3-*a*]benz[*c*]azepin (**25d**), 14-naft-1-il-naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[2,3-*a*]-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin (**30c**) és 14-naft-2-il-naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[2,3-*a*]-6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin (**30d**) szintéziséhez **32** és **33** számú tercier aminonaftolokat választottuk kiindulási vegyületekként (9. ábra).



9. ábra

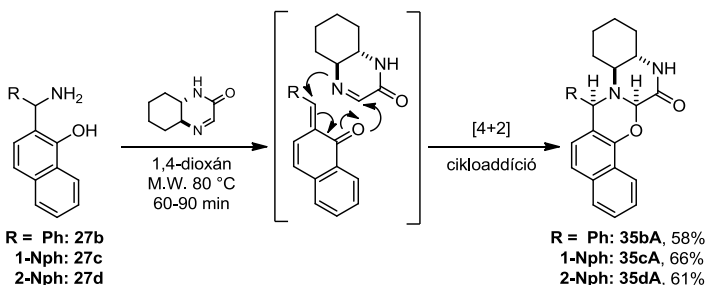
A kiindulási aminonaftolok szintézisekor érdekes mellékreakciót tapasztaltunk, és a **34** számú vegyületet izoláltuk (10. ábra). Vizsgálni kívántuk ezután a vegyület képződésének határait az amin és az aldehid komponens alkalmas megválasztásával, azonban nem sikerült **34** vegyülethez hasonló szerkezetet szintetizálni.



10. ábra

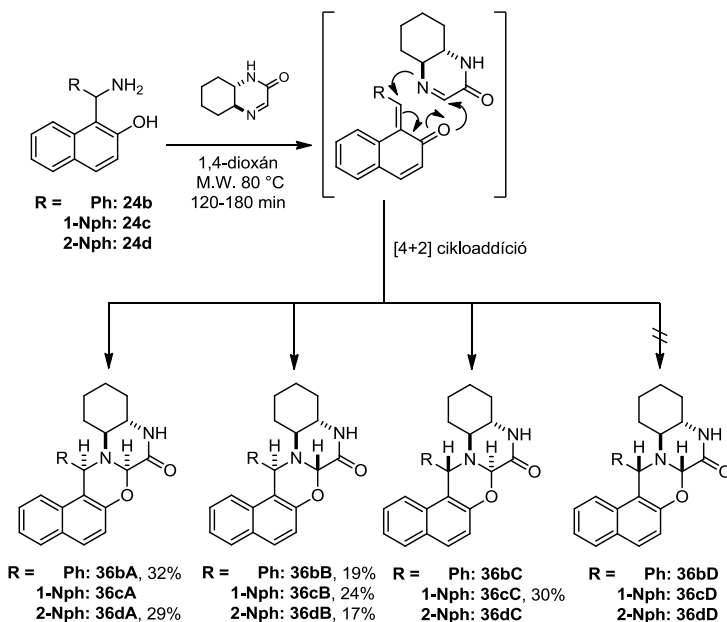
6. Egyszerű szintézisutat tártunk fel naft[1,3]oxazino[3,2-*a*]kinoxalinonok előállítására. Nemracém hexahidrokinoxalinonból (**11**) és 1-aminoalkil-2-naftolokból (**24a-d**), valamint 2-aminoalkil-1-napftolokból (**27b-d**) kiindulva, a reakciók 80 °C-on, mikrohullámú besugárzás alkalmazása mellett játszódtak le.

A lehetséges diasztereomerek képződését nyerstermék NMR spektrumok alapján vizsgáltuk. **27b-d** aminonaftolokból kiindulva a folyamatok diasztereoselektívnek adódtak, így **35bA-35dA** származékokat izoláltuk egyedüli termékeként (11. ábra).



Scheme 11

24a-d aminonaftolokat alkalmazva kiindulási vegyületekként, a reakciók mikrohullámú beugrázás alkalmazása mellett sikeresen lejátszódtak, **36b-d** termékeket eredményezve. Minden esetben a négy lehetséges diasztereomerből kettő képződését tapasztaltuk, és valamennyit sikerült is izolálnunk. Az aszimmetriacentrumok konfigurációja alapján a sztereoizomereket a következőképpen definiáltuk: $7aR,9aS,13aS,14R$: **A**; $7aR,9aS,13aS,14S$: **B**; $7aS,9aS,13aS,14R$: **C** valamint $7aS,9aS,13aS,14S$: **D**. Hasonló térkitöltésű csoportok, úgy mint fenil és 2-naftil, **A** és **B** sztereoizomerek képződését tapasztaltuk, míg a szterikusan gátolt 1-naftil szerkezeti elemet hordozó kiindulási aminonaftol esetében a képződő vegyületek konfigurációja **B**-nek, valamint **C**-nek adódott. Érdekes megjegyezni, hogy **D** sztereoizomer képződését egyik esetben sem tapasztaltuk. (12. ábra).



12. ábra

C. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Petra Barta**, István Szatmári, Ferenc Fülöp, Matthias Heydenreich, Andreas Koch, Erich Kleinpeter
Synthesis and stereochemistry of new naphth[1,3]oxazino[3,2-*a*]benzazepine and naphth[1,3]oxazino[3,2-*e*]thienopyridine derivatives
Tetrahedron **2016**, 72, 2402-2410. DOI: 10.1016/j.tet.2016.03.058 **IF: 2.651**
- II. István Szatmári, **Petra Barta**, Antal Csámpai, Ferenc Fülöp
Synthesis and detailed conformational analysis of new naphthoxazino [2,3-*a*]benz[*c*]azepine and naphthoxazino[2,3-*a*]thieno[3,2-*c*]pyridine derivatives
Tetrahedron **2017**, 73, 4790-4804. DOI: 10.1016/j.tet.2017.06.060 **IF: 2.651**
- III. István Szatmári, **Petra Barta**, Gábor Tóth, Attila Balázs, Judit Halász, Ferenc Fülöp
Synthesis and conformational behaviour of novel enantiomeric naphthoxazino-quinoxalinone derivatives
Eur. J. Org. Chem. **2017**, 5537-5545. DOI: 10.1002/ejoc.201700699 **IF: 2.834**
- IV. **Petra Barta**, Ferenc Fülöp, István Szatmári
Mannich base connected syntheses mediated by ortho-quinone methides
Beilstein J. Org. Chem. **2018**, 14, 560-575. DOI:10.3762/bjoc.14.43 **IF: 2.3**

D. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

I. Barta Petra

Új, benzazepinnel és tienopiridinnel kondenzált naftoxazin-származékok szintézise
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány előadói ülése
Szeged, 2015. április 29.

II. Barta Petra, Szatmári István és Fülöp Ferenc

Új naftoxazino[2,3-*a*]benz[*c*]azepin-, valamint naftoxazino[2,3-*a*]tieno[3,2-*c*]piridin-származékok szintézise
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2015. május 27-29.

III. Barta Petra, Szatmári István és Fülöp Ferenc

Potenciális farmakológiai aktivitással rendelkező naftoxazinokinoxalinon-származékok szintézise
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '16
Herceghalom, 2016. szeptember 15-16.

IV. Barta Petra, Szatmári István, Csámpai Antal és Fülöp Ferenc

A 3-hidroxiizokinolin finomhangolt reaktivitása
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2017. május 15-17.

V. István Szatmári, Petra Barta and Ferenc Fülöp

Synthesis of new naphthoxazine-fused heterocycles via the modified Mannich reaction
15th Tetrahedron Symposium, Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry
24-27th June, 2014 London, UK, Abstr.: P2.33

VI. Petra Barta, István Szatmári and Ferenc Fülöp

Synthesis of new naphthoxazino-benzazepine and -thienopyridine derivatives
16th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry
14-17th June, 2015 Balatonalmádi, Abstr.: P5

VII. Petra Barta, István Szatmári and Ferenc Fülöp
Synthesis and conformational analysis of enantiomeric naphthoxazino-quinoxalinone derivatives
25th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry
17-20th July, 2017 Oxford, UK, Abstr.: P55