

Posztdoktori szerződés ny. szám: D 048669

Témavezető: Dr. Szatmári István

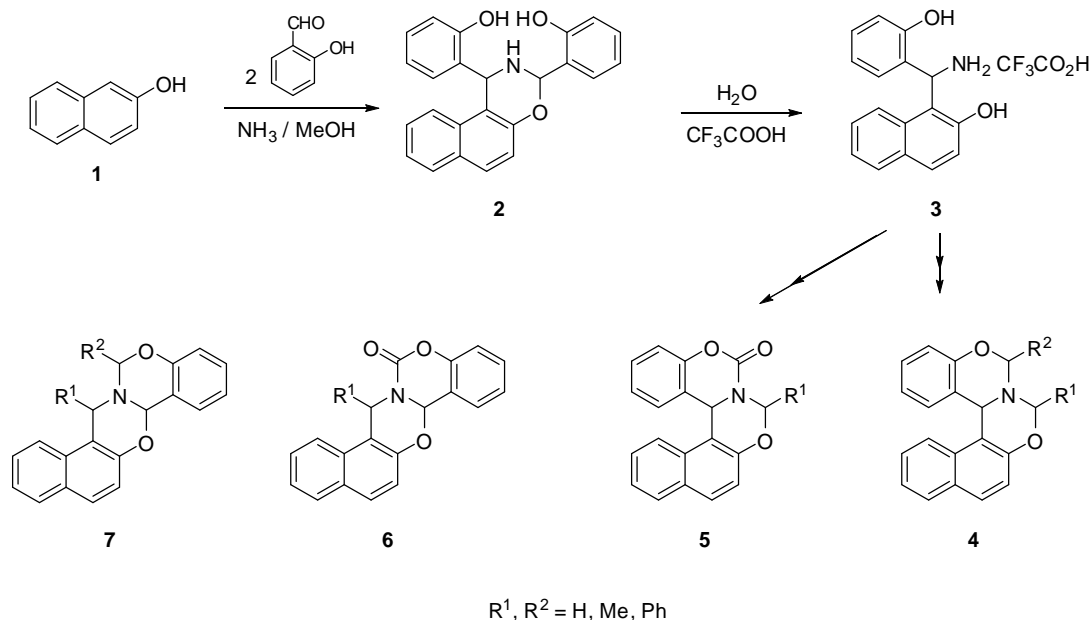
Vezető kutató: Dr. Fülöp Ferenc

Szakmai zárójelentés

A Betti reakció egy olyan egyszerű módosított háromkomponensű Mannich reakció, amelynek segítségével aminonaftolok (1- α -aminobenzil-2-naftol = Betti bázis) állíthatók elő jó hozammal (Szatmári, I.; Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 155-165.). Korábbi kutatásaink során a gyűrű-lánc tautóméria jelenségének vizsgálata érdekében különböző szubsztituált Betti bázisokat és aldehides gyűrűzárásukkal 1,3-diaril illetve 3-alkil,1-aril naftoxazinszármazékokat állítottunk elő (Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Neuvonen, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3645-3653.). Vizsgálatainkat kiterjesztettük a helyzetizomer Betti bázisok valamint helyzetizomer 2,4-diaril naftoxazinok szintézisére (Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2231-2238.), illetve néhány gyűrűzárási reakción keresztül tanulmányoztuk a Betti bázis és a helyzetizomer Betti bázis reaktivitását (Szatmári, I.; Hetényi, A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 367-373.). A posztdoktori kutatómunka keretében a Betti reakció kiterjesztését tűztük ki célul új aminonaftol származékok szintézisére és alkalmazására az aldehid- és/vagy amin-komponens változtatásával.

Eredmények

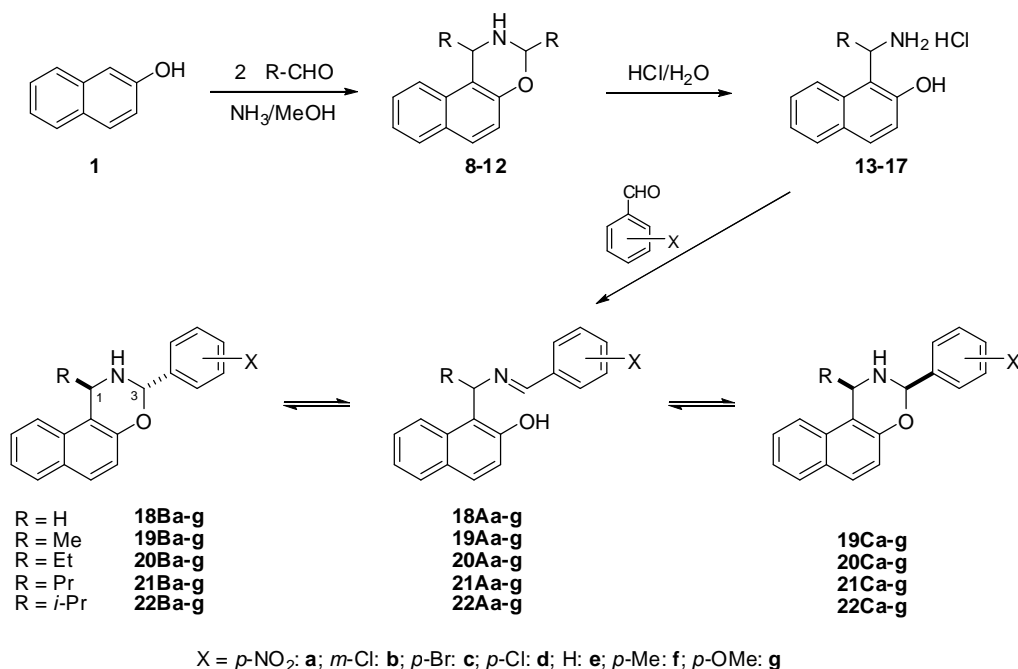
I. A módosított háromkomponensű Mannich reakcióban aldehid komponensként szalicilaldehidet alkalmazva 1-[aminometil-(2-hidroxifenil)]-2-naftolt (**3**) állítottunk elő (1. ábra). A **3** vegyületből dominó gyűrűzárási reakciók segítségével naftoxazino[3,4-*c*][1,3]benzoxazin származékokat (**4**, **5**) szintetizáltunk (1. ábra). A **4**, **5**, illetve az analóg naftoxazino[3,2-*c*][1,3]benzoxazin származékok (**6**, **7**) esetében 2D-NMR mérésekkel megállapítottuk, hogy úgy a naftoxazin, mint a benzoxazin gyűrűben a telített oxazin gyűrű „csavart szék” konformációjú, melyet *ab initio* globális minimum-konformer kereséssel HF/6-31G* bázis alkalmazásával támasztottunk alá. Igazoltuk továbbá, hogy a naftoxazino[3,2-*c*][1,3]benzoxazin származékok (**7**) esetében a 15-helyzetű szubsztituensek minden esetben axiális, míg az annelációs analóg naftoxazino[3,4-*c*][1,3]benzoxazin származékok (**4**) esetében a 8-helyzetű szubsztituensek pedig minden esetben ekvatoriális térállásúak. GIAO kvantumkémiai számításokkal meghatároztuk az aromás gyűrűkben kialakuló anizotróp hatást. Összehasonlítva a két különböző anellációjú gyűrűrendszert (**4**, **5** illetve **6**, **7**) megállapítottuk, hogy az anizotróp hatásnak köszönhetően, a vizsgált 1-helyzetű aromás proton kémiai eltolódása akár 0,5 ppm-el is változott. (Heydenreich, M.; Koch, A.; Klod, S.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11081-11089.)



1. ábra

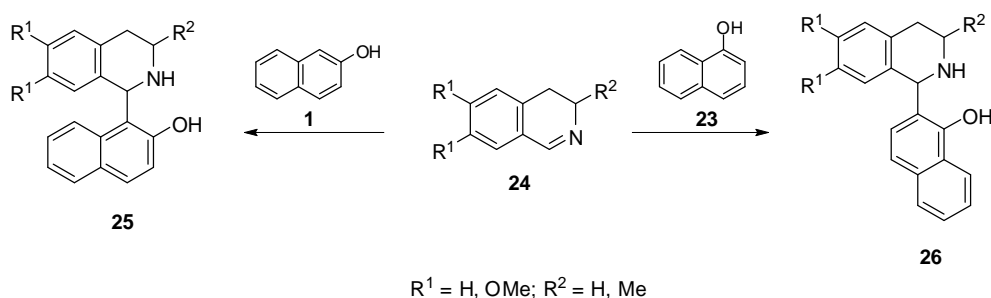
II. A Betti reakcióban alifás aldehideket alkalmazva az irodalomban új 1-aminoalkil-2-naftol-származékokat (**13-17**) állítottunk elő (2. ábra). A **13-17** aminonaftol származékokat ekvivalens mennyiségű X-szubsztituált benzaldehidekkel reagáltatva 1-alkil-3-aryl-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oxazin származékokat (**18-22**) szintetizáltunk. A **18-22** vegyületek CDCl₃-ban, 300 K-en háromkomponensű gyűrű-lánc tautomer elegy formájában (két gyűrűs C-3 epimer naftoxazin **B** és **C**, valamint a nyítláncú forma **A**, 2. ábra) voltak jelen. Lineáris összefüggést találtunk a tautomer egyensúlyi állandó logaritmusá, valamint az 1-helyzetű alkil szubsztituens térkitöltését jellemző Meyer paraméter (V^a), és a 3-helyzetű aril szubsztituens elektronikus sajátosságát leíró Hammett-Brown paraméter (σ^+) között. A szubsztituenseket jellemző állandók paramétereit (meredekséget) többváltozós lineáris regresszióanalízissel határoztuk meg. Összehasonlítva a Meyer paraméter meredekség-értékeit, szignifikáns különbséget tapasztaltunk a *transz*-nyílt láncú, valamint a *cisz*-nyílt láncú egyensúlyok esetében, melyet a C-1, C-3 atomok relatív konfigurációjához kötött szubsztituens-determinált sztereoelektronikus (anomer) hatással magyaráztunk (Tóth, D.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4664-4669.).

Feltételezésünk alátámasztása érdekében *ab initio* molekulamodelllezési számításokkal (6-31G* bázist alkalmazva) meghatároztuk a nitrogén kötésben részt nem vevő elektronpárjának átfedési energiaértékeit a vicinális lazító pályákra. A számított átfedési energiaértékek, valamint a C-1 és C-3 kémiai eltolódásértékeinek többváltozós lineáris regresszióanalízise igazolta azt a feltételezésünket, melyszerint a *transz*-nyílt láncú, valamint a *cisz*-nyílt láncú egyensúlyok egyensúlyi állandói közötti szignifikáns különbség a C-1 és C-3 szénatomok relatív konfigurációjához kötött, az alkil szubsztituens által befolyásolt sztereoelektronikus (anomer) hatásra vezethető vissza. (Szatmári, I.; Tóth, D.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4670-4675.)



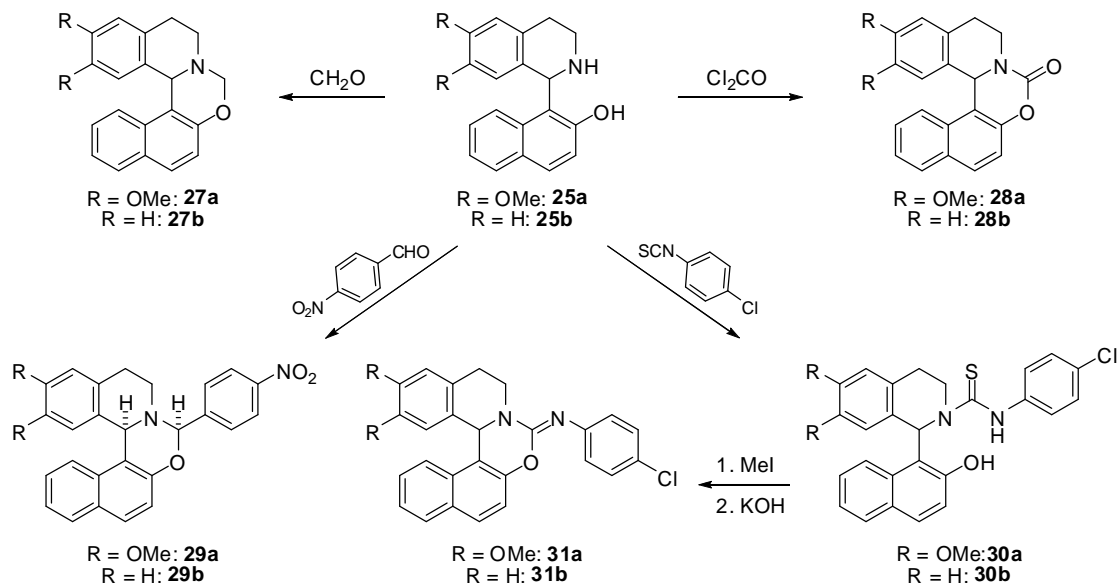
2. ábra

III. A módosított háromkomponensű Mannich reakcióban az ammóniából és aldehidből *in situ* képződött iminre addicionál a 2-naftol, mint C-H-sav. Ilyen megfontolásban iminkomponensként különböző szubsztituált dihidroizokinolin-származékokat (3. ábra, **24**) alkalmaztunk, mint gyűrűs imineket, melynek eredményeképpen a 1-(hidroxinaftil)-izokinolin származékokat (**25**) állítottunk elő. A reakciót kiterjesztve az 1-naftolra a **26**-os 1-(1-hidroxi-2-naftil)-izokinolin származékokat szintetizáltuk. (Szatmári, I.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3881-3883.)

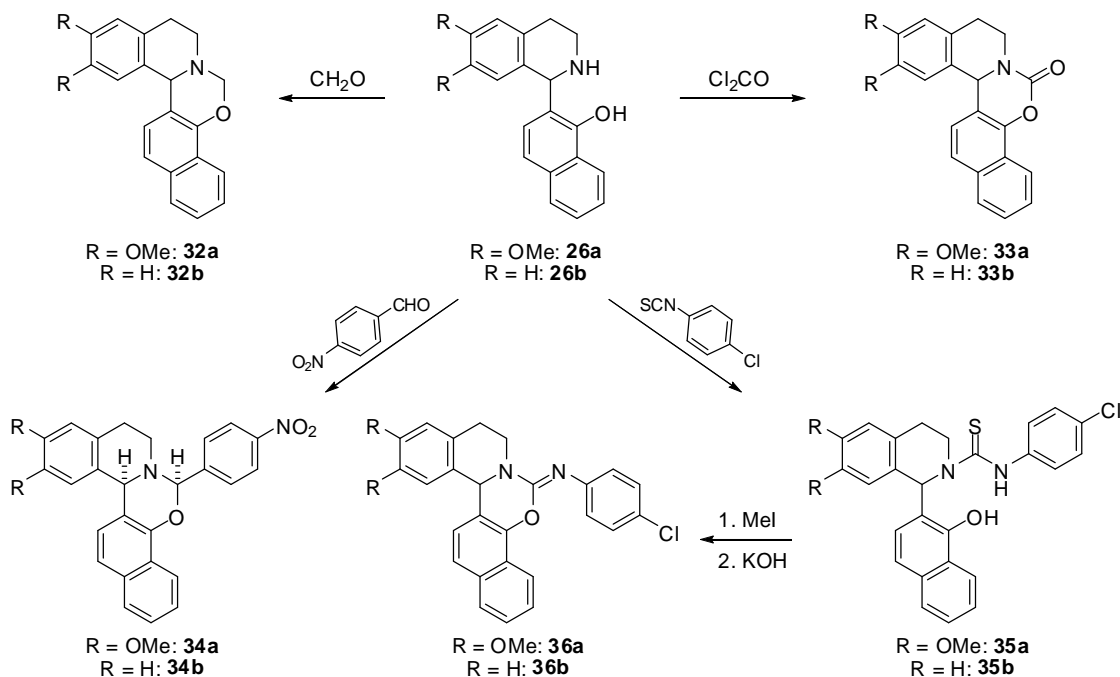


3. ábra

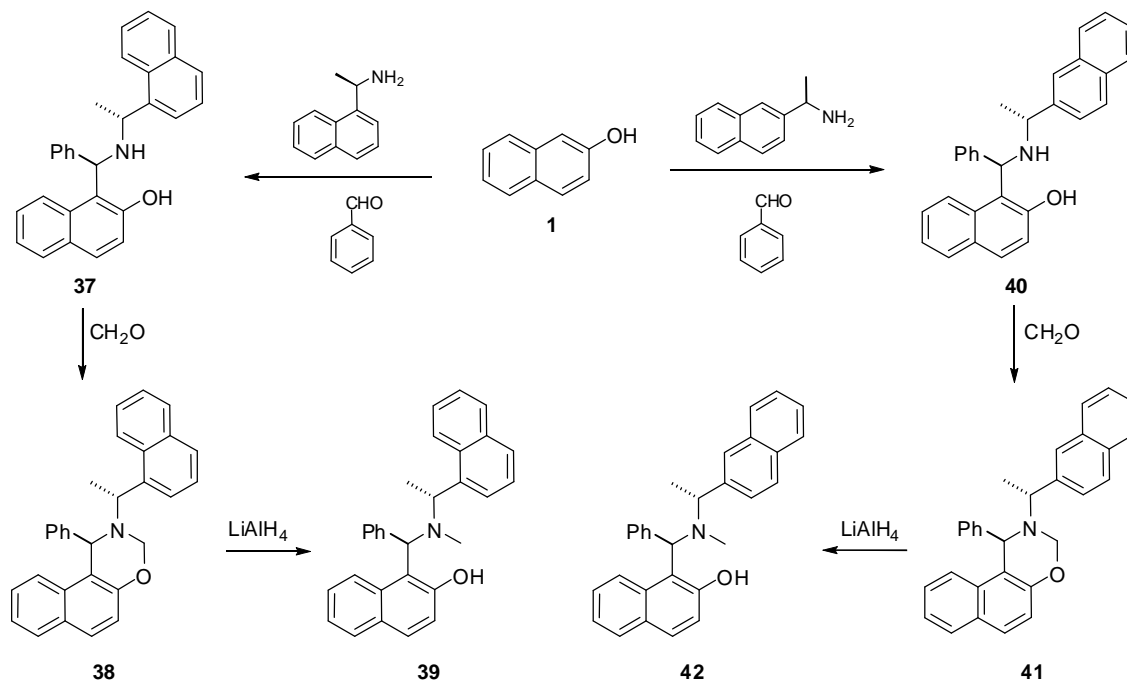
Az 1-(2-hidroxi-1-naftil)-izokinolin származékok (**25**), illetve az 1-(1-hidroxi-2-naftil)-izokinolin származékok (**26**) formaldehides, foszfénes, *p*-nitro-benzaldehides valamint *p*-klór-fenilizotiocianátos gyűrűzárásával különböző 8-szubsztituált naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[4,3-*a*][1,3]izokinolinok (**27-31**, 4. ábra) illetve 8-szubsztituált naft[2,1-*e*][1,3]oxazino[4,3-*a*][1,3]izokinolinokat (**32-36**, 5. ábra) állítottunk elő.



2D-NMR mérésekkel megállapítottuk, hogy mind a két, a naftil gyűrű annelációjában különböző, gyűrűrendszer esetében a telített oxazin gyűrű „csavart kád” konformációjú, melyet *ab initio* globális minimum-konformer kereséssel, HF/6-31G* bázis alkalmazásával támasztottunk alá. (Heydenreich, M.; Koch, A.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Eur. J. Org. Chem.* közlésre előkészítve).



IV. A módosított háromkomponensű Mannich reakciónak egyik legjelentősebb alkalmazása az olyan olvadékfázisban végbemenő reakciók, amelyekben ammónia helyett királis aminokat használnak. Az így előállított *N*-szubsztituált Betti bázis származékok kiváló királis ligandumnak bizonyultak például a benzaldehid dietil-zink addíciójában (Ji, J-X; Wu, J.; Au-Yeung, T. T. L.; Yip, C. W.; Haynes, R. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.*, **2005**; *70*, 1093-1095).



6. ábra

Amin-komponensként az *(R)*-(+)-1-(1-naftil)-etilamin, illetve az *(R)*-(+)-1-(2-naftil)-etilamin alkalmazásával új nemracém aminonaftol származékokat (**37**, **40**) állítottunk elő. Az új aszimmetriacentrum kiépülésénél, a kiindulási amintól függően különböző diasztereoselektivitást tapasztaltunk. A fő diasztereomert átkristályosítással izoláltuk, az új aszimmetriacentrum *(R)* abszolút konfigurációját Röntgen-kristallográfiával igazoltuk. Az irodalomból ismert, hogy a tercier amino csoportot tartalmazó aminonaftolok nagyobb enantioselektivitást mutatnak a benzaldehid dietil-zink addíciójában, királis katalizátorként, mint a primer vagy szekunder analógok (Szatmári, I.; Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 155-165.), ezért a továbbiakban a **37**, **40** vegyületek *N*-metilezését (**39**, **42**) valósítottuk meg gyűrűzárt köztitermékeiken (**38**, **41**) keresztül. A **37**, **39**, **40** és **42** vegyületek alkalmazásával királis katalizátorként, reakciókörülményektől függően, a választott benzaldehid dietil-zink modellreakcióban akár 92 %-os enantioselektivitást is el tudtunk érni. (Szatmári, I.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, közlésre előkészítve).

Szeged, 2007. október 31.

Dr. Szatmári István
tudományos munkatárs

Dr. Szatmári István három éves posztdoktori kutatómunkáját sikeresnek ítélem meg. Az elért eredmények tudományos szempontból újak és magas szintű kutatómunkán alapulnak.

Dr. Fülöp Ferenc
akadémikus, tanszékvezető egyetemi tanár
a szervezeti egység vezetőjének aláírása