

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Elektrondús aromás vegyületek átalakításai a módosított Mannich, illetve *aza*-Friedel- Crafts reakció segítségével

Szatmári István

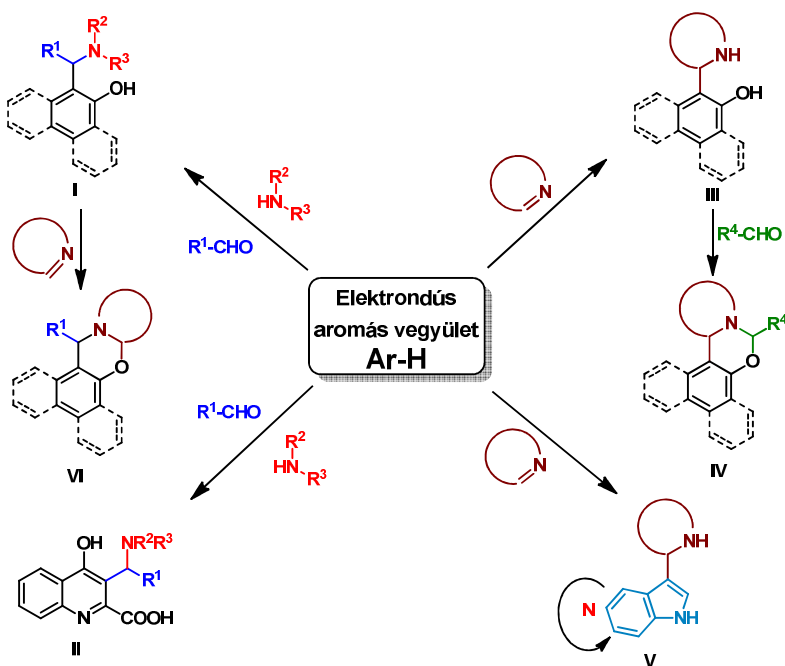
Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerkémiai Intézet

2019

A. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A többkomponensű kémiai reakciók közül a Mannich kondenzáció egyike a leggyakrabban alkalmazott átalakításoknak, melyeknek jelentőségét egyrészt az adja, hogy segítségével enyhe körülmények között szén-szén kötés létesíthető, másrészt pedig az, hogy a reakcióban szereplő komponensek tág határok között változtathatóak.

A Mannich reakció egy speciális kiterjesztése (módosított Mannich reakció: *mMR*) melyben az amin helyett ammónia, formaldehid helyett benzaldehid, és a lazított C-H-t tartalmazó vegyület helyett a 2-naftol, mint elektrondús aromás vegyületet alkalmaznak.



1. ábra

A reakció mechanizmusát tekintve két reakcióút elfogadott az aminonaftol-származékok képződésére: Az első szerint előbb az amin és a megfelelő aldehid egy Schiff-bázist képez melyhez az elektrondús aromás vegyület nukleofil addíció útján kapcsolódik. A másik reakciómechanizmus szerint, előbb az elektrondús aromás vegyület

(2-naftol) és a benzaldehyd kondenzációjával létrejön egy u.n. *orto*-kinonmetid (*o*-QM) struktúra, amely aztán az amin komponens nukleofil támadása során egyesül a várt Mannich-bázissá.

Elsődleges célunk a 2-naftol, mint elektrondús aromás vegyület alkalmazhatóságának vizsgálata volt a *m*MR, illetve a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével.

Munkánk során vizsgáltuk a *m*MR kiterjeszthetőségének határait elsősorban az aldehid-funkció (alifás aldehid, funkciós csoportot tartalmazó aromás és alifás aldehid) módosításával (**I**). Mindezzel párhuzamosan célunk volt az 1-naftol analóg reaktivitásának igazolása is (**I**).

Tesztelni kívántuk az igazoltan neuroprotektív hatással rendelkező vegyület, a 4-hidroxikinolin-2-karbonsav (KYNA) reaktivitását. Elképzelésünk szerint a C-3-as helyzet az 1-naftol analógiára építve, aminoalkilezhető (**II**).

Stabil Schiff-bázisként gyűrűs imineket alkalmazva célul tűztük ki a 2-naftol, majd az 1-naftol kapcsolási lehetőségeit részlegesen telített gyűrűs aminokkal (**III**). A módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével előállított bifunkciós vegyületek, elképzelésünk szerint, könnyen gyűrűzárási reakciókba vihetők, mely alapján új naftoxazinnal kondenzált heterociklusok szintézisét és konformációanalízisét tűztük ki célul (**IV**).

Vizsgáltuk, hogy a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció kiterjeszthető-e más, fenolos hidroxicsoporthoz nem tartalmazó elektrondús aromás vegyületre. Választásunk az indolra és származékaira esett, illetve tesztelni kívántuk, hogy *aza*-analógjai is szubsztituálhatóak-e a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével (**V**).

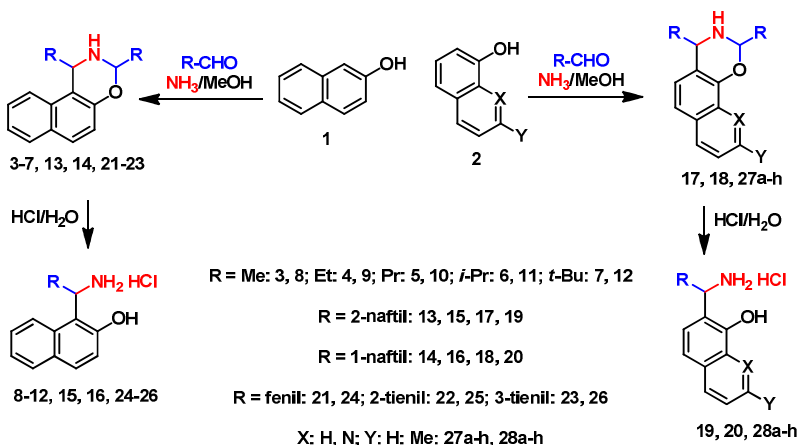
Elképzelésünk szerint a **I** aminonaftolok *retro*-Mannich reakción keresztül *o*-QM köztitermékekké alakulnak, melyeknek gyűrűs iminekkel való restabilizálódását kívántuk tesztelni (**VI**).

B. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Új bifunkciós vegyületek szintézise a módosított Mannich reakció segítségével

I. Alifás aldehydekből, 2-naftolból ammóniás metanolban új, 1-aminoalkil-2-naftolok szintézisét valósítottuk meg. Az alifás aldehydeknél, tekintettel a relative alacsony forráspontjukra, 2,5 ekvivalens aldehidet alkalmaztunk. A metanolos forralást követően, mivel a közttermékek instablnak bizonyultak, a reakciót úgy optimalizáltuk, hogy a naftoxazinok izolálása nélkül hajtottuk végre a sósavas hidrolízist. A szintetizált 1-aminoalkil-2-naftolok (1. ábra, **1-8**) esetében a hozamok értéke függött az alkalmazott aldehid térkitöltésétől, úgy, hogy a legalacsonyabb termelésértéket a legnagyobb térkitöltésű (*terc*-butil) csoportot tartalmazó aminonaftol esetében tapasztaltuk [1].

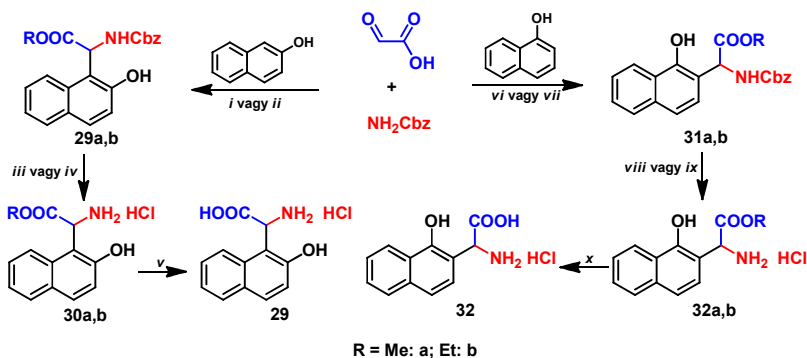
A reakció újabb kiterjesztését valósítottuk meg, amikor aromás aldehidként 2-, illetve 1-naftaldehidet alkalmaztunk. A naftoxazin közttermékeket ebben az esetben sem izoláltuk, viszont képződésüket már a kiindulási aldehidek, naftolok, valamint ammóniás metanol szobahőmérsékleten való kevertetésével tapasztaltuk. A várt primer aminonaftolokhoz (1. ábra, **15, 16, 19, 20**) sósavas hidrolízist követő szelektív kristályosítással jutottunk [2].



1. ábra

A *m*MR-ban „szilárd ammóniaforrást” (ammónium-karbamát, illetve ammónium-hidrogén-karbonát) alkalmazva a reakciót optimalizálni tudtuk és új 1-aminoalkil-2-naftolokat (**24-26**), illetve 2-aminoalkil-1-naftolokat (**28a-h**) tudunk szintetizálni (1. ábra) [3].

II. A 2-, illetve 1-naftolt glioxilsavval és benzil-karbamáttal, *p*-TSA katalizátor jelenlétében reagáltatva a **29a,b**, **31a,b** védett aminonaftol-észterekhez jutottunk. A védőcsoport Pd/C katalizált eltávolítása után, savkatalizált észterhidrolízist követően a megfelelő naftollal szubsztituált glicin-származékokat nyertük (**29**, **32**) [4,5]. A vegyületeket racém formában izoláltuk, viszont két észter esetében (**30a**, illetve **32a**) királis HPLC technika alkalmazásával (Chiralcel OD-H oszlop) az enantiomereket mg-os mennyiségben is izolálni tudtuk. Az enantiomerek abszolút konfigurációját CD-spektroszkópia segítségével határoztuk meg (2. ábra) [5].

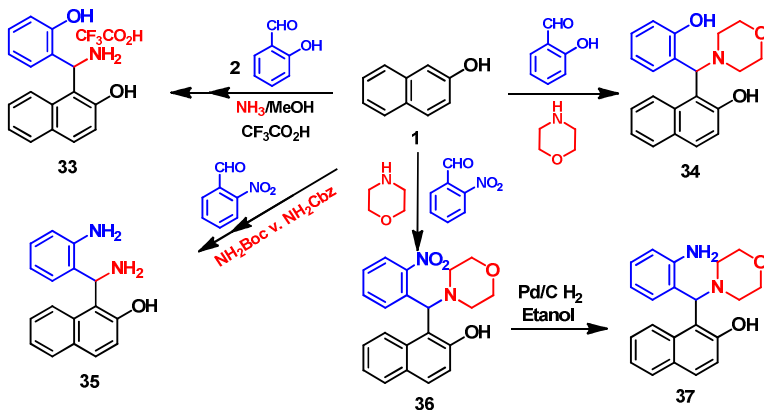


2. ábra

III. Az aminonaftolok hidroxicsoporttal való funkcionálizálását valósítottuk meg amikor a 2-naftolt szalicilaldehiddel reagáltattuk ammóniás metanolban. A naftoxazin köztitermék hidrolízise trifluorecetsavval vizes metanolban vezetett a várt **33** aminodiolhoz [6]. Szintén hidroxi-funkciót tartalmazó aminonaftol-származék (**34**) szintézisét valósítottuk meg 2-naftolból, szalicilaldehdből és morfolinból kiindulva. A reakció oldószermentes körülmények között játszódott le, és eredményezte a kívánt aminodiolt (3. ábra) [7].

Az aromás gyűrűn amin-funkciót tartalmazó vegyületek szintézisének *terc*-butilkarbamáttól, vagy benzilkarbamáttól, valamint 2-naftolból kiindulva, 2-nitrobenzaldehyd jelenlétében a védett

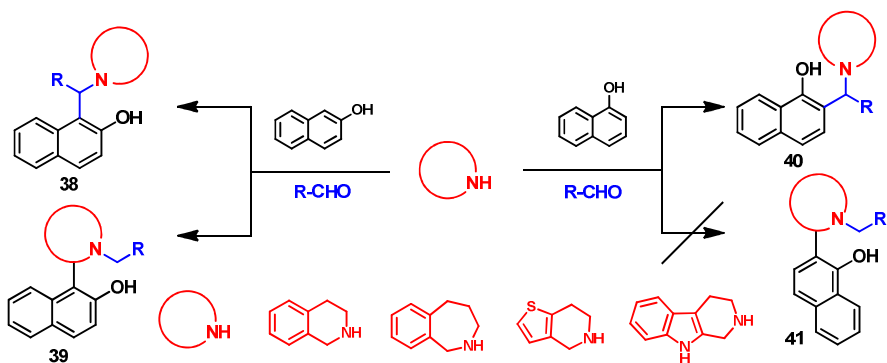
nitro-származékot izoláltuk. A védőcsoport(ok) eltávolításával, majd a nitrocsoport Pd/C jelenlétében történő hidrogénezésével nyertük a várt **35** diaminonaftolt [8]. A diaminonaftolok szintéziséénél is követtük azt a stratégiát, hogy a reakcióban a 2-naftol aminoalkilezését 2-nitrobenzaldehyddel, morfolin jelenlétében valósítjuk meg, majd a nitrocsoport redukciójával a várt **37** diaminonaftolt állítottuk elő (3. ábra) [7].



3. ábra

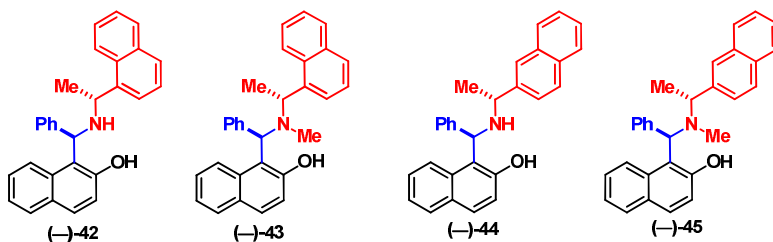
IV. Vizsgálatuk a tetrahydroizokinolin, benzaldehid és a 2-, illetve 1-naftol reakcióját. A 2-naftol esetében úgy a **38** típusú *N*-alkilezett termék, mint a **39** típusú α -arilezett termék képződését (termékarány 4:1; **38:39**) tapasztaltuk. Az 1-naftolból kiindulva, kizárólag *N*-alkilezett termék keletkezését tapasztaltuk. A szelektivitásbeli eltérést a 2-naftol és az 1-naftol nukleofilicitásbeli különbségével magyaráztuk. A reakciót ezután terjesztettük ki különböző gyűrűs szekunder aminokból és az 1-naftolból kiindítva. A reakciók szelektíven az *N*-alkilezett (**40**) termékek képződéséhez vezettek. A reakció további kiterjesztheségét vizsgálva a 2-naftolt reagáltattuk az eddig alkalmazott aldehidekkel, illetve gyűrűs aminokkal. Minden reakció esetében csak az *N*-alkilezett termék keletkezését tapasztaltuk, melyből arra következtettünk, hogy a termékszelektivitást az alkalmazott gyűrűs aminok szerkezete determinálja [9].

Szubsztrátként az 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolint alkalmazva szintén azt tapasztaltuk, hogy csak a 2-naftol esetében keletkezik a várt *N*-alkilezett termék (**38**) mellett az α -arilezett származék (**39**) is (4. ábra) [10].



4. ábra

V. A **42**, illetve **44** enantiomertiszta vegyületek szintézisét amin komponensként *R*-(+)-1-(1-naftil)etilamin, illetve *R*-(+)-1-(2-naftil)etilamin alkalmazásával valósítottuk meg. A ligandumok *N*-metilezése a naftoxazin-köztitermékek LiAlH_4 -es redukcióján keresztül történt. Az így szintetizált négy ligandumot tesztelve a Noyori-reakcióban megállapítottuk, hogy az *N*-naftilmetil-csoport (**42-45**) alkalmazása (*ee* = 73%-84%) nem javította az enantioindukciót összehasonlítva az irodalomban alkalmazott *N*-metil típusú aminonaftolok esetében elért *ee* értékekkel. A legjobb *ee* értéket (92%) abban az esetben értük el, amikor a Noyori-reakcióban az aldehid-szubsztrát *p*-metoxibenzaldehid, az alkalmazott királis ligandum pedig az 1-[(*R*)-fenil-1'(*R*)-(1-naftil)etilaminometil]-2-naftol (**42**) volt [11].

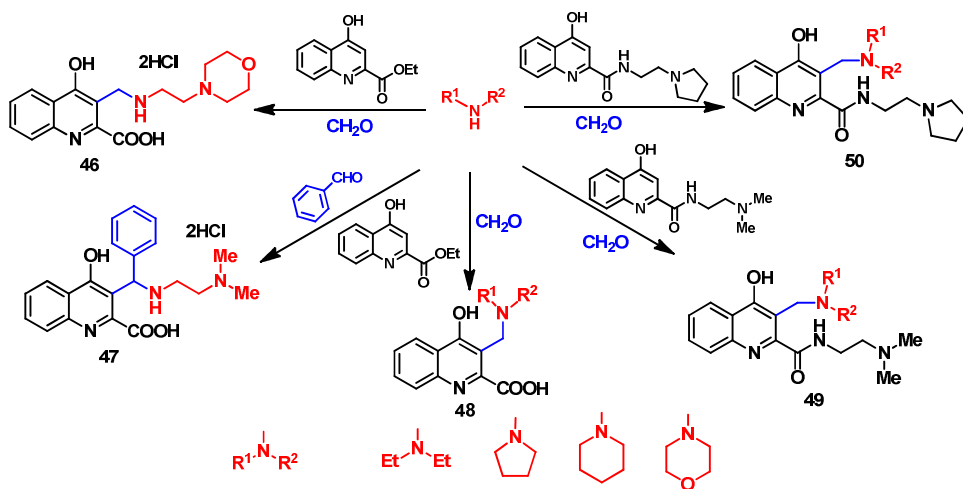


5. ábra

VI. Munkánk során nagy számú, változatos szerkezetű aminonaftol-származékot szintetizáltunk. Az irodalomban először az aminonaftolok esetében kvantitatíven, NMR-technika, valamint DFT számításokkal vizsgáltuk az intramolekuláris hidrogén-híd kötés erősségét. A

méréseket/számításokat három modell-sorozat segítségével végeztük, úgy, mint 1-aminobenzil-2-naftolok, 1-aminoalkil-2-naftolok, valamint 2-aminobenzil-1-naftolok. Igazoltuk, hogy minden modellvegyület estében a kialakult hidrogén-híd kötés $O-H\cdots N$ irányba alakul ki, A hidrogén-híd kötés erősségét az $n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ átfedési energia-értékek segítségével kvantifikáltuk. Eredményeink alátámasztották, hogy a kötés erőssége szignifikánsan függ az aril szubsztituensek elektronikus tulajdonságától, illetve 1-aminoalkil-2-naftolok esetében az alkil-szubsztituens térkitöltését leíró V^a paramétértől [12].

VII. Rámutattunk, hogy a 4-hidroxi-kinolin-2-karbonsav (KYNA) szerkezetét tekintve egy speciálisan szubsztituált 1-naftol analógnak tekinthető, így igazoltuk, hogy a *mMR* segítségével a 3-as helyzetben kiválóan aminoalkilezhető. Aldehid komponensnek főként a formaldehidet választottuk, de a benzaldehid esetében is rámutattunk, hogy a megfelelő aminobenzil-származék keletkezik. Amin komponensként többféle primer (2-morfolino-etilamint, N^1, N^1 -dimetiletilén-1,2-diamint), illetve szekunder amint (dimetilamint, *N*-benzilmetilamint, morfolint, piperidint, *N*-metilpiperazint) teszteltünk. Kutatásaink arra is rámutattak, hogy a KYNA akár nagyobb térkitöltésű gyűrűs szekunder aminokkal (1,2,3,4-tetrahidroizokinolinnal) is kiválóan aminoalkilezhető formaldehid jelenlétében. Azt is igazoltuk, hogy a reakció kimenetelét sem a KYNA váz 5-8 szubsztitúciója, sem pedig az amid oldallánc nem befolyásolja (6. ábra) [13].



6. ábra

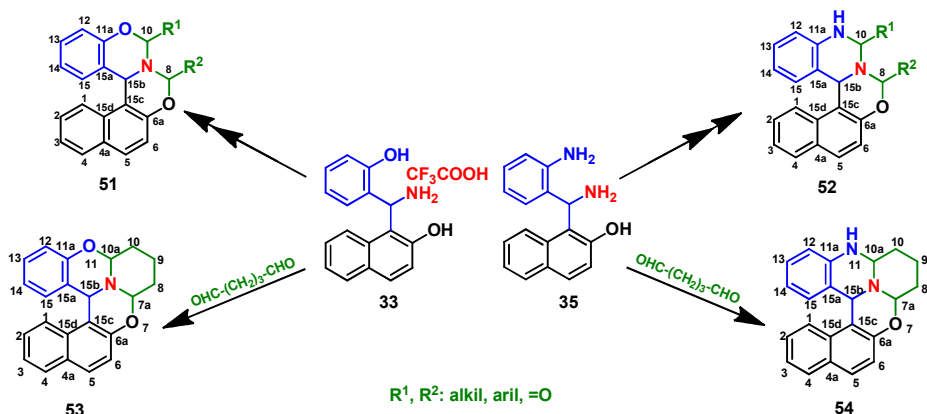
2. A módosított Mannich reakcióval előállított bifunkciós vegyületek továbbalakításai

VIII. Az 1-alkil-3-aryl-naftoxazinok gyűrű-lánc tautomériájának vizsgálatához a **8-12** 1-aminoalkil-2-naftolokat X-szubsztituált benzaldehidekkel reagáltattuk. A gyűrűzárt vegyületek $^1\text{H-NMR}$ spektrumának vizsgálata során kiderült, hogy CDCl_3 -ban, 300 K-en háromkomponensű tautomer elegy (nyílt láncú: **A**, *transz*-naftoxazin: **B**, illetve *cisz*-naftoxazin: **C**) formájában vannak jelen. Független változónak a σ^+ (a 3-helyzetű aril-szubsztituens Hammett-Brown állandóját), valamint a V^a (alkil csoport térkitöltéséből meghatározott állandót) választva kettős szubsztituens-parametrizálást hajtottunk végre, melynek során megállapítottuk, hogy a σ^+ -al kapott meredekség értékek a *transz*-nyílt láncú, illetve *cisz*-nyílt láncú egyensúlyok esetében alig különböznek. Szignifikáns különbséget (-0,32 vs -0,464) figyeltünk meg viszont a V^a alkalmazásakor számolt meredekség értékek esetében, melyet az alkil szubsztituens térkitöltése által kvantitatíve befolyásolt, *transz* gyűrűs formában fellépő anomer hatással magyaráztunk [1,14].

IX. A **15**, **16**, **17**, **18** aminonaftolok formaldehides gyűrűzárásával új sp^3 hibridállapotú szénatom kiépítését valósítottuk meg, és új naftil-szubsztituált naftoxazinokat izoláltuk közepes termeléssel. A heteroatomok között sp^2 hibridizációjú szénatom kiépítésére két lehetőség is kínálkozott: A foszgénes gyűrűzárással a megfelelő naftoxazinonokat izoláltuk, míg a 4-klórfenilizotiocianátos reakció, lúgos gyűrűzárást követően feniliminonaftoxazin-származékokhoz vezetett [2].

X. A **33** aminodiolt két ekvivalens formaldehiddel reagáltatva a **51** típusú naftoxazino-benzoxazint izoláltuk. A benzaldehidet alkalmazva csak egyszeres gyűrűzárást tapasztaltunk, és NMR mérésekkel, illetve DFT számításokkal igazoltuk, hogy az általunk előállított származék a *transz*-naftoxazin. A vegyület formaldehides, illetve foszgénes további gyűrűzárásával megtudtuk valósítani a naftoxazinváz 8, illetve 10 helyzetének szubsztitúcióját (7. ábra) [6]. A **35** diaminaftolt formaldehiddel reagáltatva az **52** típusú naftoxazinokinazolinhoz jutottunk. A foszgénes gyűrűzárásnál a reaktáns ekvivalenciájának változtatásával sikeresen tudtuk a termékszelektivitást befolyásolni. A benzaldehides, illetve szubsztituált benzaldehides gyűrűzárás következtében többkomponensű tautomer elegy keletkezését vártuk, ám CD_2Cl_2 -ben 300 K-en, minden szubsztituens esetében a *transz*-kinazolin (**B**) forma volt a domináns. Mindhárom, a

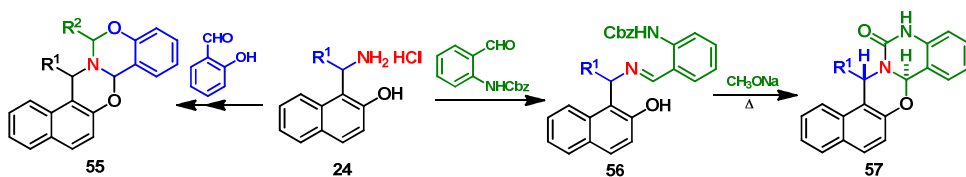
tautomer egyensúlyi elegyben előforduló forma (**B**, **D**, **E**) esetében szisztematikus függést találtunk az arányuk és a szubsztituens elektronikus karakterét jellemző Hammett-Brown (σ^+) paraméter között [8].



7. ábra

XI. A **33**, illetve **35** trifunkciós vegyületeket glutaraldehiddel reagáltatva új, konformációs szempontból igen flexibilis hexaciklusokhoz (**53**, **54**) jutottunk. A reakció során 2 új aszimmetriacentrum épül ki, viszont mindkét esetben egyetlen diasztereomer képződését tapasztaltuk. Az izolált vegyületekben a **7a**, **10a**, és **15b** protonok relatív térállását NMR mérésekkel határoztuk meg, és DFT számításokkal támasztottuk alá [15].

XII. A **24** szubsztituálatlan aminonaftolt szalicilaldehiddel reagáltatva Schiff-bázis képződést tapasztaltunk, melynek formaldehydes gyűrűzárással új naftoxazinobenzoxazin gyűrűrendszert (**55**) alakítottunk ki. A 13 helyzetben oxo, vagy alkil, illetve a 15 helyzetben fenil szubsztituens kiépítését a **24** 1-aminobenzil-2-naftolból kiindulva szalicilaldehides gyűrűzárást követő formaldehydes, acetaldehydes, illetve propionaldehydes gyűrűzárással valósítottuk meg. A szubsztituált **55** naftoxazinobenzoxazinok esetében a **7a**, **13**, és **15** protonok relatív térállását 2D-NMR mérésekkel határoztuk meg, és DFT számításokkal támasztottuk alá. A 13 sp^2 szénatom kiépítése (oxo csoport bevitele) foszfénes gyűrűzárással történt (8. ábra) [6]

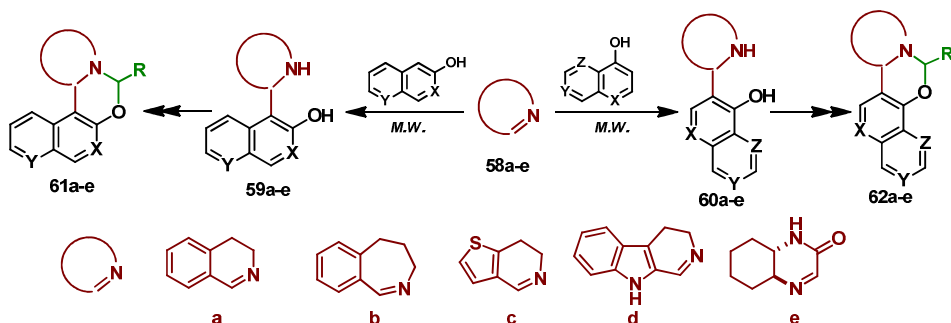


8. ábra

XIII. Új naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[3,2-*c*]kinazolin gyűrűrendszer (57) szintézisét valósítottuk meg úgy, hogy a szubsztituált 24 típusú aminonaftolokat *N*-(2-formilfenil)-benzilkarbamáttal reagáltattuk, majd az 56 védett naftoxazinokat NaOMe-al olvadákfázisban zártuk gyűrűbe. A 57 vegyületek szerkezetmeghatározását DMSO-ban végeztük, amikor is meglepődve tapasztaltuk, hogy az **A**¹ nyílt láncú forma mellett a **B** *transz* gyűrűs formát is ki tudtuk mutatni, illetve egy új nyílt láncú forma (**A**²) megjelenését is igazoltuk. Az **A**² forma az **A**¹ tautomerének tekinthető, és feltételezésünk szerint csak abban az esetben tud kialakulni, amikor az R aromás szubsztituens, és térbeli orientációja folytán konjugációba lép a nitrogén nemkötő elektronpárjával (8. ábra) [16].

3. A módosított aza-Friedel-Crafts reakció kiterjesztése naftol-analógokra

XIV. A *m*MR-ban rámutattunk, hogy a szintézis abban az esetben is kivitelezhető ha Schiff-bázisként stabil gyűrűs imineket alkalmazunk. Ebben a tulajdonképpen módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióban a 2-naftolt szubsztituált dihidroizokinolinnal reagáltattuk oldószermentes körülmények között. A várt 1-szubsztituált 2-naftolokat (59a) jó termeléssel izoláltuk. A reakciót kiterjesztettük az 1-naftolra is, amikor is a 60a származékot állítottuk elő [17,18]. Arra is rámutattunk, hogy a reakció kiterjeszthető különböző nitrogéntartalmú 1-naftol (4-kinolinol, 5-izokinolinol, 8-kinolinol, illetve 2-metil-8-kinolinol), illetve nitrogéntartalmú 2-naftol (3-izokinolinol, 6-kinolinol) analógra is [19]. A gyűrűs iminek sorát bővítve a 4,5-dihidro-3*H*-benz[*c*]azepint (**b**), illetve a 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridint (**c**) teszteltük, elektrondús aromás vegyületeként a 2-naftolt, 1-naftolt, illetve nitrogéntartalmú analógjaikat választottuk [20]. Rámutattunk, hogy a 3,4-dihidro-β-karbolin (**d**) is kiváló szubsztrátként alkalmazható a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióban (9. ábra) [10].



9. ábra

A módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióban a gyűrűs imin sp^2 hibridizációjú szénatomja prokiralis centrum, így a reakciót kiterjesztettük (4aS,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-2-kinoxalinonra (e), mint nemracém gyűrűs iminre. Elektrondús aromás vegyületként a 2-, illetve 1-naftolt vizsgáltuk. A 2-naftol esetében a reakció diasztereoszelektíven azon vegyülethez vezetett melyben az újonnan kialakult aszimmetriacentrum konfigurációja S. Az 1-naftol esetében mindkét diasztereomer képződését tapasztaltuk, sőt feltehetően a hidroxycsoport erős aktiváló hatásának köszönhetően kis mennyiségét diszubsztituált termék keletkezését is ki tudtuk mutatni a reakcióelegyből [21].

4. A módosított *aza*-Friedel-Crafts reakcióval előállított bifunkciós vegyületek gyűrűzárásai

XV. Az 59a-d illetve 60a-d vegyületek esetében sp^3 hibridizációjú szénatom kiépítését aldehides gyűrűzárással valósítottuk meg, így formaldehidet alkalmazva a 8-szubsztituátlan, míg *p*-nitrobenzaldehyddel a 8-(*p*-nitrofenil)-naft[1,3]oxazino[4,3-*a*][1,3]izokinolinokhoz jutottunk. A 8-helyzetben sp^2 hibridizációjú szénatom kiépítésére két lehetőség is kínálkozott, a foszgénes gyűrűzárással a megfelelő naft[1,3]oxazino[4,3-*a*][1,3]izokinolinonokat izoláltuk, míg a 4-klórfenilizotiocianátos reakció, lúgos gyűrűzárást követően a 8-feniliminonaft[1,3]oxazino[4,3-*a*][1,3]izokinolinokat eredményezte (9. ábra) [22].

XVI. A dimetoxisubsztituált naft[1,3]oxazino[4,3-*a*][1,3]izokinolinok esetében megfigyeltük, hogy a két metoxycsoport 3,5 ppm-nél jelentkező, elméletileg közel ekvivalens protonok jele, valamint az aromás régióban, ugyancsak az izokinolinos szingulettek jele nagyon különböző

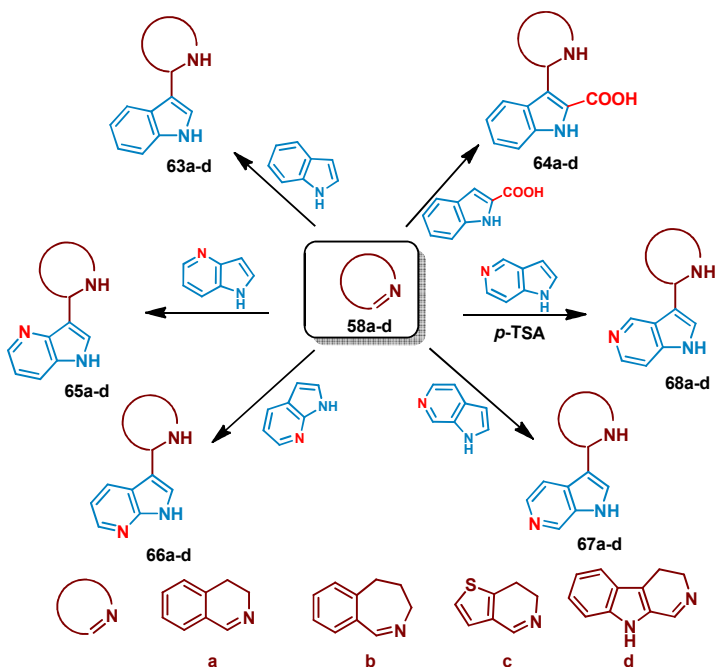
kémiai eltolódású. A páronként összehasonlított protonok kémiai eltolódáskülönbségét a naftil-gyűrű által gerjesztett gyűrűárammal magyaráztuk. Azt is megállapítottuk, hogy ez a kémiai eltolódáskülönbség együttesen függ a naftil-gyűrű annelációs helyzetétől, illetve a gyűrűzárás során kiépült 8-helyzetű szénatom hibridizációjától, mely utóbbi közvetve, a konformáción keresztül befolyásolja a kialakuló, aromás gyűrű által indukált gyűrűáram mértékét [23].

XVII. Az **59e**, **60e** nemracém aminonaftolok formaldehides gyűrűzárásával a megfelelő naft[1',2':5,6][1,3]oxazino[3,4-*a*]kinazolin-14-ont (**61e**), illetve naft[2',1':5,6][1,3]oxazino[3,4-*a*]kinazolin-7-on-származékokat (**62e**) izoláltuk jó termeléssel. A gyűrűzárt termékek NOE spektrumai alapján megállapítottuk, hogy a **61e** vegyület esetében a konfigurációs szekvencia 8bS,12aS,14aS; míg a **62e** esetében 6bS,8aS,12aS [21].

5. A módosított aza-Friedel-Crafts reakció kiterjesztése indol-analógokra

XVIII. Az indol, mint elektrondús aromás vegyület katalizátormentes C-3 kapcsolását valósítottuk meg olyan gyűrűs iminekkel, mint a 3,4-dihidroizokinolin (**a**), 4,5-dihidro-3*H*-benz[*c*]azepin (**b**), 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin (**c**), illetve 3,4-dihidro-β-karbolin (**d**). Igazoltuk, hogy a reakció kivitelezhető abban az esetben is ha elektrondús aromás vegyületként az indol-2-karbonsavat alkalmazzuk, imin szubsztrátként pedig az indol esetében is alkalmazott részlegesen telített gyűrűs aminokat (10. ábra) [24,25].

XIX. Tekintettel arra, hogy a 7-azaindol gyakran előforduló szerkezeti elem jónéhány biológiaiilag aktív, sőt gyógyszerjelölt molekulákban, a módosított aza-Friedel-Crafts reakció kiterjesztésével megvalósítottuk a 7-azaindol katalizátormentes kapcsolását a 3,4-dihidroizokinolinnal (**a**), 4,5-dihidro-3*H*-benz[*c*]azepinnel (**b**), 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridinnel (**c**), illetve 3,4-dihidro-β-karbolinnal (**d**). A reakciót kiterjesztettük elektrondús aromás vegyületként a 4-azaindoltól, illetve 6-azaindoltól is kiindulva (**66a-d**, **67a-d**). Az 5-azaindol esetében a reakciót csak savkatalízis (*p*-TSA) jelenlétében tudtuk megvalósítani (**68a-d**). Az azaindokok különböző reaktivitását a pK_a értékükben tapasztalt különbséggel magyaráztuk, mely összhangban volt azzal, hogy az 5-azaindol ($pK_a=8.3$) esetében csak savkatalízissel játszódtak le a reakciók (10. ábra) [26].



10. ábra

6. Aminonaftolok, aminokinolinok, illetve aminoizokinolinok [4+2] cikloaddíciós reakciójának vizsgálata gyűrűs iminokkal

XX. Rámutattunk, hogy az 1-aminobenzil-2-naftol (Betti-bázis) egy nemvárt transzformáció során képes a 3,4-dihidroizokinolinnal, mint gyűrűs iminnel reagálni. A reakció során a 15-fenilnaft[1,2-e][1,3]oxazino[2,3-a]izokinolint (**69a**) izoláltuk. Kialakulását úgy magyaráztuk, hogy a Betti-bázis egy *retro*-Mannich reakción keresztül *orto*-kinonmetiddé (*o*-QM) alakul, mely [4+2] cikloaddícióval stabilizálódik az új naft[1,2-e][1,3]oxazino[2,3-a]izokinolin gyűrűrendszert tartalmazó heterociklussá (11. ábra) [27].

A reakció kiterjesztheségét megvizsgáltuk különböző, változatosan szubsztituált 1-aminoalkil-2-naftolokból, illetve szubsztituált 2-aminoalkil-1-naftolokból kiindulva. Gyűrűs iminként a 3,4-dihidroizokinolint, illetve 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolint alkalmazva új naft[1,3]oxazino[2,3-a]izokinolinokat (**69a**, **70a**) izoláltunk jó termeléssel (11. ábra) [28].

A gyűrűs imineket tesztelve a [4+2] cikloaddíciós reakcióban igazoltuk, hogy a 4,5-dihidro-3H-benz[c]azepin (**b**), 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridinn (**c**), illetve a 3,4-dihidro-β-karbolin (**d**) is kiválóan alkalmazható dienofilként. Néhány származék szintézisénél az aminonaftol párhuzamos bomlásával naftoxazin melléktermék keletkezett, mely megakadályozta, hogy a várt heterociklust megfelelő tisztaságban izoláljuk. A probléma kiküszöbölésére szekunder, illetve tercier aminonaftolokat szintetizáltunk, melyekből sikeresen megvalósítottuk az új naftoxazinnal kondenzált benz[c]azepin-, illetve tieno[3,2-c]piridin-származékok szintézisét [29,30].

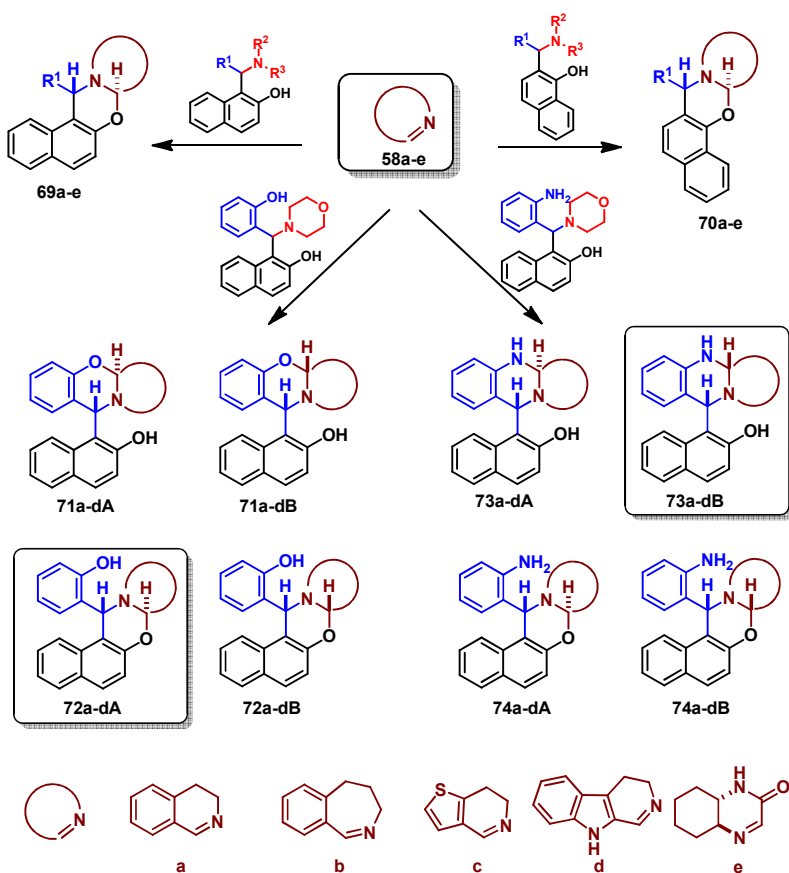
XXI. Megvizsgáltuk a [4+2] cikloaddíciós reakciót abban az esetben ha az imin szubsztrát a (4aS,8aS)-4a,5,6,7,8,8a-hexahidro-2-kinoxalinon (**e**). A reakció során 4 diasztereomer képződésére van lehetőség. Az 1-aminobenzil-2-naftolokból kiindult szintézisek minden esetben két diasztereomer képződéséhez vezettek, majd 2D-NMR segítségével igazoltuk, hogy a diasztereomerek esetében a konfiguráció-szekvencia függött az R¹ szubsztituens karakterétől (11. ábra). A reakciót megvizsgáltuk aminonaftol-prekurzorként a 2-aminobenzil-1-naftolokat alkalmazva. Mindhárom reakció esetében a szintézis diasztereoszelektíven (**A**: 7R,7bS,11aS,13aR) vezetett a várt 7-szubsztituált naft[2',1':5,6][1,3]oxazino[3,2-a]kinazolin-13-onokhoz (**70e**, 11. ábra) [21].

7. Funkcionalizált aminonaftolok [4+2] cikloaddíciós reakciójának vizsgálata gyűrűs iminekkel

XXII. A 2-naftol, szalicilaldehid valamint morfolin reakciójával hidroxifunkciót tartalmazó aminonaftol-származékot (**34**) állítottunk elő. A reakcióban o-nitrobenzaldehydet alkalmazva, majd a nitro-köztiterméket redukálva, amin-funkciót tartalmazó aminonaftolt (**37**) szintetizáltunk. Tekintettel arra, hogy a funkcionizált aminonaftolokból [4+2] cikloaddíciós reakcióban két különböző o-QM és/vagy aza-o-QM generálódhat, különböző gyűrűs iminekkel reagáltattuk őket. A reakciók minden esetben regio és diasztereoszelektívnek bizonyultak, viszont rámutattunk arra, hogy a szelektivitás függ a prekursor aminonaftoltól. A **34** aminodiol prekursor esetében transz-naftoxazinokat (**72a-d**) izoláltunk, míg a **37** diaminaftolból kiinduló szintézisek cisz-kinazolin-származékokhoz (**73a-d**) vezettek. DFT számításokat végeztünk az o-QM-ek relatív stabilitásának feltérképezésére, viszont az eredmények csak a **34** vegyületből

kiinduló szintézisek esetén voltak összhangban a kísérleti eredményekkel. A **37** diaminonaftol esetében a gyűrűzárás irányát az anilines nitrogén magasabb nukleofilicitásával magyaráztuk [7].

A funkionalizált aminonaftolok szintézise, illetve átalakításai során néhány nemvárt, *o*-QM köztterméken kialakuló heterociklus (benzo[*a*]xant-12-on, benz[*a*]akridin) képződését is megfigyeltük [7]



11. ábra

C. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

A bemutatott munka egyik legfontosabb eredményének tartom, hogy a módosított Mannich reakció, valamint módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével nagyszámú prekuzort állítottunk elő. Azokban az esetekben ahol azt a funkciós csoportok lehetővé tették, megvizsgáltuk a továbbalakítási lehetőségeket, nagyszámú új heterociklust állítva elő ezzel.

A 2-naftol aminoalkilezésénél az optimalizált szintézisútnak köszönhetően néhány aminonaftol-származék méretnövelt szintézisét is megvalósítottuk, melyek kereskedelmi forgalomba is bevezetésre kerültek (<http://bioblocksbuildingblocks.com/>, AA233, AA233-1, AA236, AA236-1, AA237, AA237-1, AA238, AA238-1, AA240, AA528).

A 4-hidroxikinolin-2-karbonsav (KYNA) esetében, a C-3szubsztituálásán felül, a karbonsav oldalláncon számos átalakítást végeztünk. Ezen kutatások folyamán bebizonyosodott, hogy a leghatékonyabbak azok a származékok, amelyek amid oldalláncot, valamint kétszénatom távolságra kationos centrumot tartalmaznak. Az is kiderült, hogy az oldalláncon lévő tercier nitrogén nem csak a vízdoldékonyságot javítja, hanem a molekulák jobb agyi penetrációját is biztosítja.³¹⁻⁴⁴ Ebből kiindulva a vízdoldékony és/vagy kationos oldalláncot tartalmazó kinurénsav-származékok jelenleg is több kutatási projekt bázisvegyületei, illetve a farmakológiai eredmények függvényében további strukturális módosítást tervezünk, melyek újabb projektek/szabadalmak alapvegyületei lehetnek.

Néhány változatosan szubsztituált aminonaftol esetében királis HPLC technika segítségével sikeresen megvalósítottuk a bifunkciós vegyületek enantiomerjeinek szétválasztását.⁴⁶⁻⁵⁷ Számos modellsorozat esetében azonban ez a kérdés még megoldatlan, így az értékes szintonok enantiomerjeinek szétválasztása, esetleg a HPLC paraméterek és a szubsztituensek karaktere közötti szisztematikus függések vizsgálata további kooperációk alapját képezhetik.

Mindenképpen egy érdekes kitekintést jelentett a primer aminonaftolok amincsoportjának, illetve a tylozin aldehid-funkciójának redukív kapcsolása hangyasav

jelenlétében. Az így előállított konjugátumok kiváló MDR-aktivitást mutattak.⁵⁵ Mindemellett a legújabb kutatások során rámutattunk, hogy a 8-hidroxikinolin egységet tartalmazó molekuláink szelektív citotoxicitással rendelkeznek. Szelektivitási indexeket (SI) számoltunk azért, hogy összehasonlítsuk a vizsgált vegyületek hatékonyságát a tumoros és nem daganatos sejtvonalon. A szelektivitási indexeket egy kvóciens formájában fejeztük ki, melyet úgy kaptunk, hogy a nem tumoros sejteken mért IC_{50} értékeket elosztottuk a daganatos sejtvonalakon (érzékeny, illetve MDR) kapott IC_{50} értékekkel. A vegyület erősen szelektívnek tekinthető, ha az SI értéke 6-nál nagyobb, mérsékelten szelektívnek, ha $3 < SI < 6$, enyhén szelektívnek, ha $1 < SI < 3$ és nem szelektívnek, ha SI kisebb, mint 1. A módosított Mannich reakció, valamint a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció segítségével továbbalakított 8-hidroxikinolinszármazékoknál több esetben $SI > 20$ értéket értünk el.^{59,60}

A 8-hidroxikinolin kelátképző tulajdonságából, valamint a kiváló aminoalkilezhetőségéből kiindulva olyan vízzoldékony konjugátumok szintézise prediktált, amelyek félszendvics fémorganikus-kationokkal képzett komplexeinek oldatkémiai és citotoxikológiai viselkedését lehet majd vizsgálni. A farmakológiai eredmények függvényében további QSAR módosítást tervezünk, melyek újabb projektek/szabadalmak bázisvegyületei lehetnek.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEIM

1. Tóth, D.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4664.
2. Tóth, D.; **Szatmári, I.**; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *J. Mol. Struct.*, **2009**, 929, 58.
3. **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Synthesis*, **2009**, 775.
4. Csütörtöki, R.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.*, **2013**, 10, 564.
5. Csütörtöki, R.; **Szatmári, I.**; Mándi, A.; Kurtán, T.; Fülöp, F. *Synlett*, **2011**, 1940.
6. Heydenreich, M.; Koch, A.; Klod, S.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11081.
7. **Szatmári, I.**; Belasri, K.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *ChemistryOpen*, **2019**, 8, 961.
8. Csütörtöki, R.; **Szatmári, I.**; Koch, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2011**, 64, 8564.
9. Sas, J.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 7216.
10. Sas, J.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.*, **2016**, 13, 611.
11. **Szatmári, I.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 612.
12. Lämmermann, A.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 6197.
13. Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Toldi, J.; Vécsei, L. C-3 Substituted kynurenic acid derivatives with improved neuroprotective activity and their preparation; PCT WO/2017149333 A1; *Chem. Abstr.*: 20170908
14. **Szatmári, I.**; Tóth, D.; Koch, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4670.
15. Csütörtöki, R.; **Szatmári, I.**; Koch, A.; Heydenreich, M.; Starke, I.; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 6284.
16. Csütörtöki, R.; **Szatmári, I.**; Koch, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4600.
17. **Szatmári, I.**; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 44, 3881.
18. **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1255.

19. **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Synthesis*, **2011**, 745.
20. Barta, P.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron*, **2016**, 42, 2402.
21. **Szatmári, I.**; Barta, P.; Tóth, G.; Balázs, A.; Halász, J.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 5537.
22. Heydenreich, M.; Koch, A.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7378.
23. Kleinpeter, E.; **Szatmári, I.**; Lázár, L.; Koch, A.; Heydenreich, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8021.
24. **Szatmári, I.**; Sas, J.; Fülöp, F. *Curr. Org. Chem.*, **2016**, 20, 2038.
25. **Szatmári, I.**; Sas, J.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 5069.
26. Belasri, K.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.** *Molecules*, **2019**, 24, 3578.
27. **Szatmári, I.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4440.
28. **Szatmári, I.**; Heydenreich, M.; Koch, A.; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7455.
29. **Szatmári, I.**; Barta, P.; Csámpai, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 4790.
30. Barta, P.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.** *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 560.

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB SAJÁT KÖZLEMÉNYEIM

31. Knyihár-Csillik, E.; Mihály, A.; Krisztin-Peva, B.; Robotka, H.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Toldi, J.; Csillik, B.; Vécsei, L. *Neurosci. Res.*, **2008**, 61, 429.
32. Vécsei, L.; Boros, M.; Kaszaki, J.; Fülöp, F.; Toldi, J.; **Szatmári, I.** Use of kynurenic acid and derivatives thereof in the treatment of conditions of the gastrointestinal tract accompanied by hypermotility and inflammation or gout or multiple sclerosis. PCT WO/2008/087461; *Chem. Abstr.*: 20080724
33. Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Vámos, E.; Zádori, D.; Toldi, J.; Vécsei, L. *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 4828.
34. Vécsei, L.; Knyihár, E.; Párdutz, A.; Tajti, J.; Varga, H.; Vámos, E.; Toldi, J.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Boros, M.; Kaszaki, J. Kynurenic acid analogues,

- pharmaceutical compositions containing same and use of said compounds for the treatment of headache. PCT WO/2010/128345 A1; *Chem. Abstr.*: 20101111
35. Zádori, D.; Ilisz, I.; Klivényi, P.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Toldi, J.; Vécsei, L.; Péter, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2011**, 55, 540.
 36. Zádori, D.; Nyiri, G.; Szőnyi, A.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Toldi, J.; Freund, T. F.; Vécsei, L.; Klivényi, P. *J. Neural. Transm.*, **2011**, 118, 865.
 37. Nagy, K.; Plangár, I.; Tuka, B.; Gellért, L.; Varga, D.; Demeter, I.; Farkas, T.; Kis, Z.; Marosi, M.; Zádori, D.; Klivényi, P.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Vécsei, L.; Toldi, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 15, 7590.
 38. Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Toldi, J.; Vécsei, L. *J. Neural. Transm.*, **2012**, 119, 109.
 39. Gellért, L.; Varga, D.; Ruszka, M.; Toldi, J.; Farkas, T.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Vécsei, L.; Kis, Z. *J. Neural. Transm.*, **2012**, 119, 165.
 40. Vécsei, L.; Zádori, D.; Klivényi, P.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Toldi, J.; Freund, T.; Nyiri, G.; Szőnyi, A. Use of kynurenic acid amide derivatives for the treatment of Huntington's disease. PCT WO/2012/001438 A1; *Chem. Abstr.*: 20120105
 41. Fejes-Szabó, A.; Bohár, Z.; Vámos, E.; Nagy-Grócz, G.; Tar, L.; Veres, G.; Zádori, D.; Szentirmai, M.; Tajti, J.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Toldi, J.; Párdutz, A.; Vécsei, L. *J. Neural. Transm.*, **2014**, 121, 725.
 42. Cseh, E. K.; Veres, G.; Szentirmai, M.; Nánási, N.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Vécsei, L.; Zádori, D. *Anal. Biochem.*, **2019**, 574C, 7.
 43. Mándi, Y.; Endrész, V.; Mosolygó, T.; Burián, K.; Lantos, I.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Lőrinczi, B.; Balog, A.; Vécsei, L. *Front. Immun.*, **2019**, 10, (1406), 1.
 44. Datki, Z.; Galik-Olah, Z.; Bohár, Z.; Zádori, D.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Galik, B.; Kálmán, J.; Vécsei, L. *Molecules*, **2019**, 24, 2171.
 45. Martiskainen, O.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Pihlaja, K. *Arkivoc*, **2009**, 64, iii, 115.
 46. Sztojkov-Ivanov, A.; Szatmári, I.; Péter, A.; Fülöp, F. *J. Sep. Sci.*, **2005**, 28, 2505.
 47. Berkecz, R.; Ilisz, I.; Ivanov-Sztojkov, A.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Armstrong, D. W.; Péter, A. *Chromatographia*, **2007**, 65, 337.

48. Sztojkov-Ivanov, A.; Tóth, D. **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A. *Chirality*, **2007**, 19, 374.
49. Ilisz, I.; Pataj Z.; Berkecz, R.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A.; *Chromatographia*, **2009**, 70, 723.
50. Ilisz, I.; Pataj, Z.; Berkecz, R.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A. *J. Chromat. A.*, **2010**, 1217, 2980.
51. Ilisz, I.; Iványi, R.; Pataj, Z.; Kupai, J.; Huszthy, P.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A. *Chromatographia*, **2010**, 71, S115.
52. Aranyi, A.; Ilisz, I.; Patai, Z.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Armstrong, D. W.; Péter, A. *Chirality*, **2011**, 23, 549.
53. Aranyi, A.; Ilisz, I.; Patai, Z.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A. *J. Chromat. A.*, **2011**, 1218, 4869.
54. Aranyi, A.; Ilisz, I.; Grecsó, N.; Csütörtöki, R.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2013**, 76, 183.
55. Ilisz, I.; Gecse, Z.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A. *Biomed. Chromatogr.*, **2014**, 28, 142.
56. Bajtai, A.; Lajkó, G.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Lindner, W.; Ilisz, I. Péter, A. *J. Chromat. A.*, **2018**, 1563, 180.
57. Bajtai, A.; Lajkó, G.; Némethi, G.; **Szatmári, I.**; Fülöp, F.; Péter, A.; Ilisz, I. *J. Sep. Sci.*, **2019**, 42, 2787.
58. Gyémánt, N.; Engi, H.; Schelz, Z.; **Szatmári, I.**; Tóth, D.; Fülöp, F.; Molnár, J.; de Witte, P. M. *British J. Cancer*, **2010**, 103, 178.
59. Szakács, G.; Soós, T.; Ferenczi-Palkó, R.; Füredi, A.; Tóth, S.; Türk, D.; Pape, V.; Fülöp, F.; **Szatmári, I.**; Dormán, G. Preparation of MDR-reversing 8-hydroxyquinoline derivatives. PCT WO/2017/175018 A2; *Chem. Abstr.*: 20171012
60. Pape, V.; May, N.; Gál, T.; **Szatmári, I.**; Szeri, F.; Fülöp, F.; Szakács, G.; Enyedy, E. A. *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 17032.

