

Naftalinnal kondenzált 1,3-*O,N*-heterociklusok szintézise

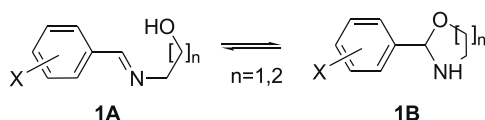
SZATMÁRI István, LÁZÁR László, MARTINEK Tamás és FÜLÖP Ferenc*

SZTE, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6, 6720 Szeged

Bevezetés

Számos öt- illetve hattagú telített *N*-szubsztituált 1,3-*O,N*-heterociklus szerkezete és reaktivitása az 1,3-*O,N*-heterociklus (**1B**) és a megfelelő Schiff-bázis (**1A**) közötti tautomer egyensúllyal magyarázható (1. ábra).

A telített 1,3-*X,N*-heterociklusok közül az oxazolidinek és a tetrahydro-1,3-oxazinok gyűrű-lánc tautomériáját vizsgálták a leg részletesebben. Ezen vegyületek 2-arilszubsztituált származékai esetén 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. ^{1,2}



1. Ábra. 1,3-*O,N*-Heterociklusok gyűrű-lánc tautomériája

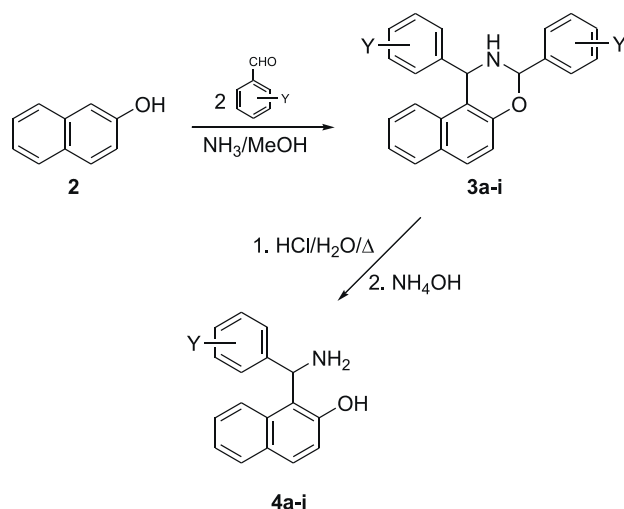
$$\log K_x = \log K_{x=H} + \rho\sigma^+ \quad (1)$$

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. ^{3,4} Ezért célul tűztük ki, hogy (α -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 nyílik a gyűrű-lánc tautomériát befolyásoló kettős szubsztituenshatások kvantitatív jellemzésére.

A két reaktív funkciós csoport ellenére kevés irodalmi utalást találunk az α -aminobenzil-szubsztituált naftolszármazékok nem aldehid gyűrűzárására, ezért további célul tűztük ki, hogy néhány gyűrűzárási reakción keresztül tanulmányozzuk ezen vegyületek reaktivitását.

1,3-Diarilszubsztituált naftoxazinok szintézise

Modellvegyületünk szintéziséhez a Betti-bázis ($Y = H$: **4f**) előállításának klasszikus módszerét (a 2-naftol Mannich-típusú aminoalkilezése, majd az intermedier naftoxazin-származék hidrolízise) alkalmazva 1-(α -amino-*Y*-szubsztituált-benzil)-2-naftolokat (**4a-i**) állítottunk elő (2. ábra). ⁵⁻⁷



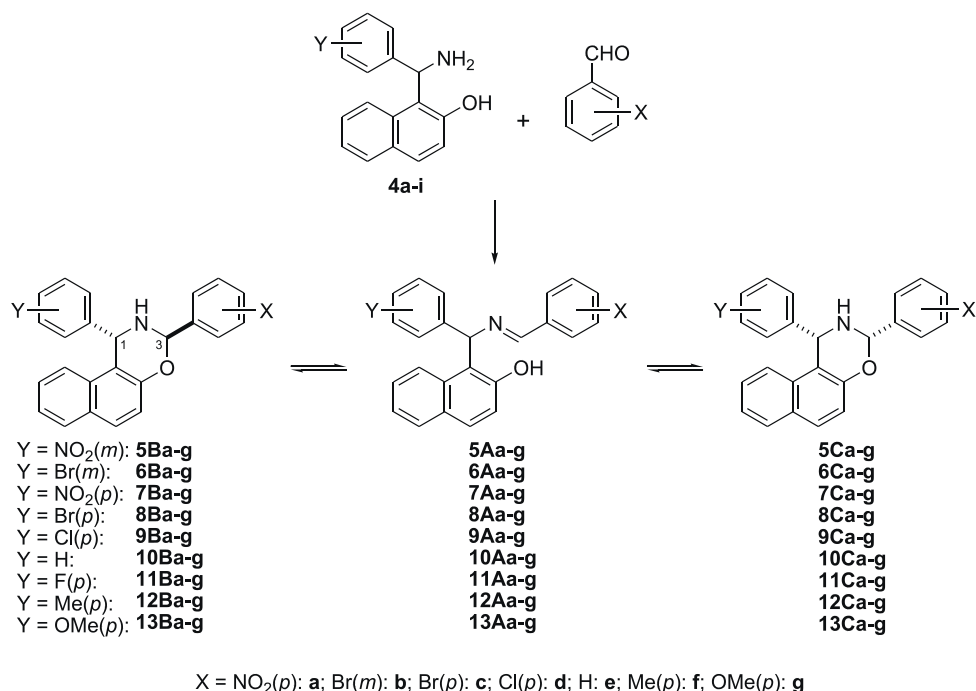
$Y = \text{NO}_2(m)$: a; $\text{Br}(m)$: b; $\text{NO}_2(p)$: c; $\text{Br}(p)$: d;
 $\text{Cl}(p)$: e; H : f; $\text{F}(p)$: g; $\text{Me}(p)$: h; $\text{OMe}(p)$: i

2. Ábra. 1-(α -Amino-*Y*-szubsztituált-benzil)-2-naftolok szintézise

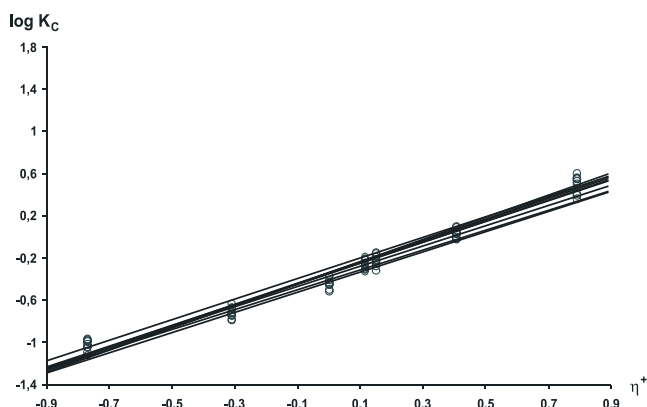
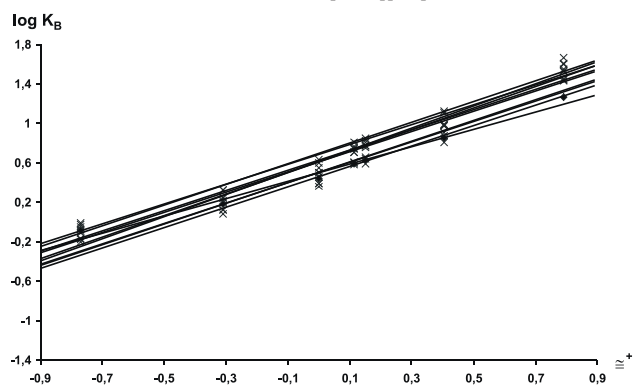
Az 1-(α -amino-*Y*-szubsztituált-benzil)-2-naftolokat (**4a-i**) ekvivalens mennyiségű aromás aldehidekkel reagáltatva kristályos kondenzációs termékeket (**5-13**) kaptunk, melyek az NMR-spektroszkópiás vizsgálatok során CDCl_3 -ban 300 K-en háromkomponensű /nafto[1,2-*e*][1,3]oxazin diazstereomerek (**5-13B** > **5-13C**) és a nyitott forma (**5-13A**)/gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak (3. ábra). ^{6,8}

Az 5-13 vegyületek esetében a 3-helyzetű arilszubsztituens hatását a tautomer egyensúlyra az (1) egyenlettel tudtuk leírni, azaz ábrázolva az egyensúlyi állandók logaritmusát az *X* szubsztituens Hammett-Brown állandója függvényében a pontok egy egyenes mentén helyezkedtek el úgy a transz-nyílt láncú (4. ábra, a), mint a cisz-nyílt láncú (4. ábra, b) egyensúlyok esetében.

* Fülöp Ferenc: Tel.: 36-62-545564; fax: 36-62-545705; e-mail: fulop@pharma.szote.u-szeged.hu



3. Ábra. 1,3-Diarilszubsztituált nafto[1,2-e][1,3]oxazinok szintézise



4. Ábra. a: Az 5-13 vegyületek log K_B értékei a Hammett-Brown állandó (σ^+) függvényében; b: Az 5-13 vegyületek log K_C értékei a Hammett-Brown állandó (σ^+) függvényében

Az 1-helyzetű arilszubsztituens hatásának leírására a Hammett-Brown állandók önmagukban nem voltak meg-

felelőek, ezért az Y szubsztituens hatását a σ_F és σ_R módosított Hammett állandók^{9,10} segítségével osztottuk fel a (2) egyenletnek megfelelően. A σ_F a szubsztituens induktív, míg a σ_R a szubsztituens rezonancia hatását jellemzi.¹¹

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

A (2) egyenlet paramétereit többváltozós lineáris regresszióanalízissel, az SPSS statisztikai program segítségével határoztuk meg, amelyet az 1. táblázat foglal össze.

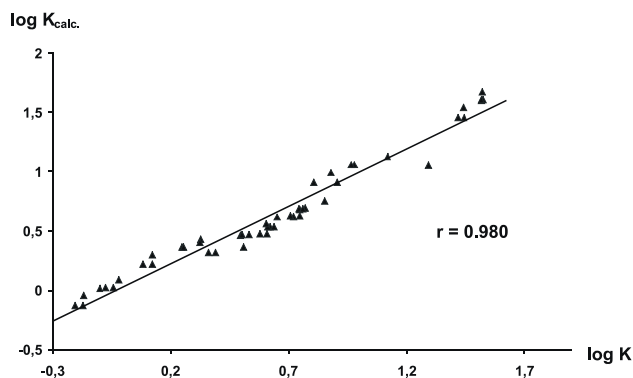
1. Táblázat. A 7-20 vegyületek log K értékeinek többváltozós lineáris regresszióanalízise

Egyensúly	k	ρ_F^Y	ρ_R^Y	ρ^Y/ρ^R	r
7-13B \rightleftharpoons 7-13A	0,32	0,33	- ^a	1,44	0,980
7-13C \rightleftharpoons 7-13A	-0,53	- ^a	- ^a	1,30	0,971
14-20C \rightleftharpoons 14-20B	0,48	0,22	- ^a	7,97	0,919

^a nem szignifikáns (szignifikancia > 0,05)

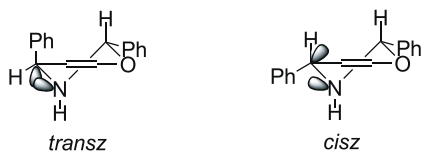
Az 1. táblázatból látható, hogy a transz-nyílt láncú egyensúlyok esetén az X szubsztituens Hammett-Brown állandója mellett szignifikáns függést találtunk az Y szubsztituens induktív hatását jellemző σ_F állandóval. A szignifikáns függést egy a C-1 szénatom relatív konfigurációjához kötött, az Y szubsztituens induktív hatásán keresztül kvantitatív módon befolyásolt sztereoelektronikus jelenséggel, azaz a transz gyűrűs formában fellépő anomer hatással magyaráztuk.

A (2) egyenlet érvényességét úgy igazoltuk, hogy ábrázoltuk az egyenlet segítségével számított egyensúlyi állandó értékeket a kísérletileg meghatározott log K értékek függvényében (5. ábra). Megfigyelhető, hogy a pontok gyakorlatilag egy egyenes mentén ($r = 0,980$) helyezkedtek el.



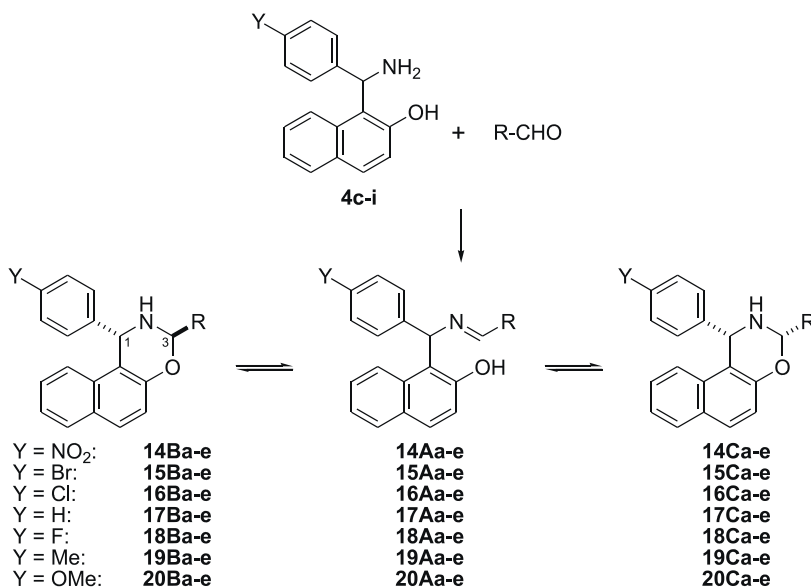
5. Ábra. A számított egyensúlyi állandó értékek ($\log K_{\text{calc}}$) a kísérileg meghatározott $\log K$ értékek függvényében

A transz gyűrűs formában fellépő anomer hatás kialakulása akkor a legvalószínűbb ha az 1- és 3-helyzetű szubsztituensek a 6. ábrán feltüntetett geometriának megfelelő térállásúak. Ezt a megállapításunkat ab initio kvantumkémiai számításokkal valamint NBO (Natural Bond Orbital) analízissel (bázis: HF/6-31G*)¹² támasztottuk alá, úgy, hogy kiszámítottuk a nitrogén kötésben részt nem vevő elektronpárjának átfedési energia értékeit a vicinális lazító pályákra és vizsgáltuk az átfedési energia-értékek szubsztituens-függését.



6. Ábra. NBO számítások alapján valószínűsített transz és cisz geometriák

A transz gyűrűs formában fellépő anomer hatás további



R = Me: a; Et: b; Pr: c; iPr: d; tBu: e

8. Ábra. 3-Alkyl-,1-ariszubsztituált nafto[1,2-e][1,3]oxazinok szintézise

vizsgálata érdekében elvégeztük az C-1 szénatom kémiai

eltolódás-változásának (SCS) többváltozós lineáris regresszióanalízisét a (3) egyenletnek megfelelően.

$$\text{SCS} = \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho_F^X \sigma_F^X + \rho_R^X \sigma_R^X \quad (3)$$

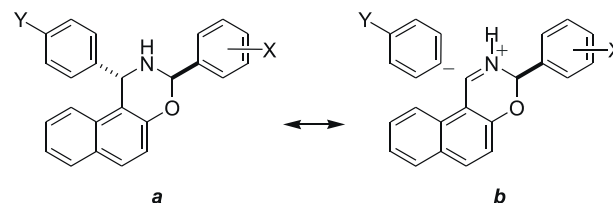
A regresszióanalízis eredményét a 2. táblázat foglalja össze:

2. Táblázat. A 7-13 vegyületekben a C-1 szénatomok kémiai eltolódás-változásának többváltozós lineáris regresszióanalízise

Forma	ρ_F^Y	ρ_R^Y	ρ_F^X	ρ_R^X	r
B	-1,12	0,75	- ^a	- ^a	0,982
C	-1,51	0,60	-0,49	- ^a	0,983

^a nem szignifikáns (szignifikancia > 0,05)

A 2. táblázatból látható, hogy a C-1 szénatom kémiai eltolódás-változása fordított függést mutat az Y szubsztituens induktív hatásával (ρ).¹³ A gyűrűs formákban a meredekségi érték-különbséget azzal magyaráztuk, hogy a transz gyűrűs formában a fordított függés mellett egy másik normál szubsztituens függést mutató hatás (anomer hatás) is jelen van. Ezen anomer hatásnak köszönhetően a transz gyűrűs formában az Y szubsztituens kvantitatív módon befolyásolja a C-1–N kötés kettős kötés jellegét, s ezáltal a C-1 szénatom sp²-es karakterét (7. ábra), ami a b rezonanciaszerkezetet valószínűsíti. Ez a megállapítás újabb bizonyítékkul szolgál a transz gyűrűs formában jelenlévő anomer hatásra.



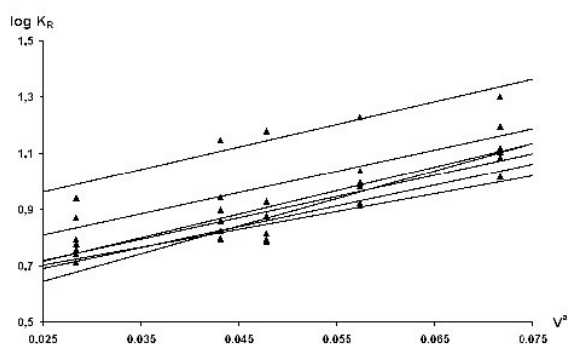
7. Ábra. A 8-13 vegyületek lehetséges rezonanciaszerkezetei

3-Alkil-,1-arilszubsztituált naftoxazinok szintézise

Az 1-helyzetű arilszubsztituensek gyűrű-lánc tautomériára gyakorolt hatásának izolált vizsgálata céljából az 1-(α -amino-Y-szubsztituált-benzil)-2-naftolokból (4a-i) alifás aldehidekkel 3-alkil-1-arilszubsztituált naftoxazin modellvegyületeket (14-20) készítettünk (8. ábra), melyek CDCl_3 -ban 300 K-en nem tartalmaztak kimutatható mennyiségű nyitott formát (14-20A).

A diasztereomer gyűrűs formák (14-20B > 14-20C) arányaiból számított epimerizációs állandók ($K_R = [14-20B]/[14-20C]$) logaritmusai és a 3-helyzetű alkilszubsztituensek térkitöltését jellemző Meyer paraméter¹⁴ (V^a) között lineáris összefüggést (4) találtunk (9. ábra).

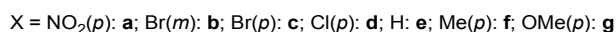
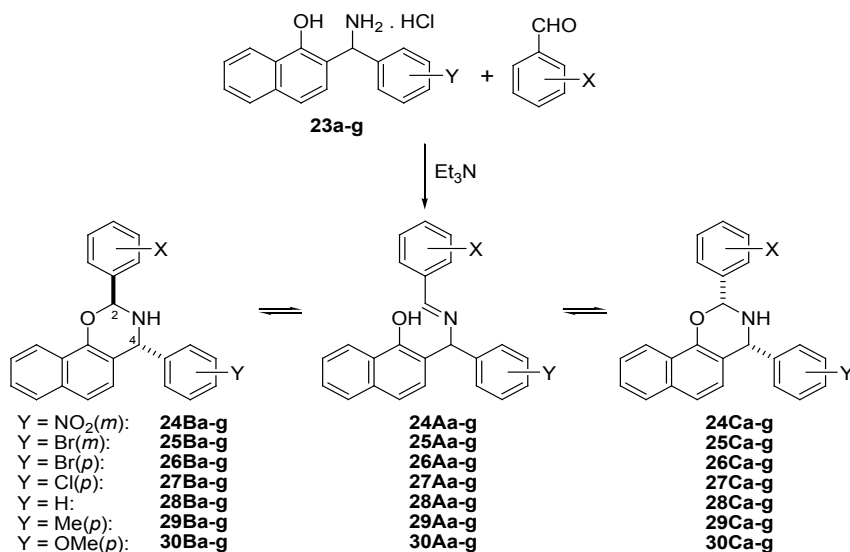
$$\log K_R = 0,55 + 7,88V^a \quad (4)$$



9. Ábra. A 14-20 vegyületek $\log K_R$ értékei a Meyer paraméter (V^a) függvényében

Az epimerizációs állandók (5) egyenlet szerinti többváltozós lineáris regresszióanalízise során szignifikáns összefüggést találtunk a $\log K_R$ értékek és az Y szubsztituensek induktív hatását leíró σ_F^Y állandó között (1. táblázat), ami újabb bizonyítékul szolgált a transz gyűrűs formában fellépő anomer hatásra.

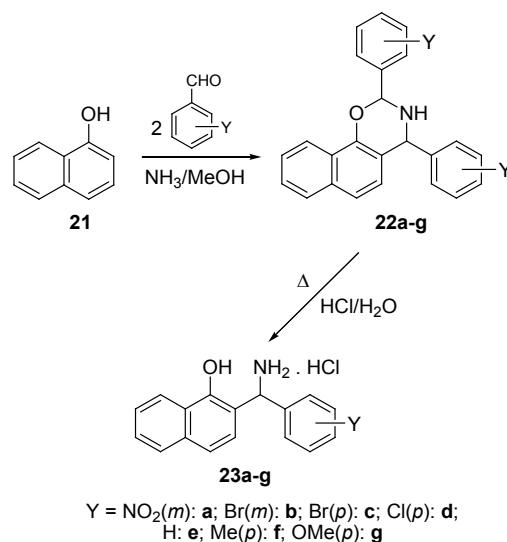
$$\log K_R = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho^R V^a \quad (5)$$



11. Ábra. A 2,4-diarilszubsztituált nafto[2,1-e][1,3]oxazinok szintézise

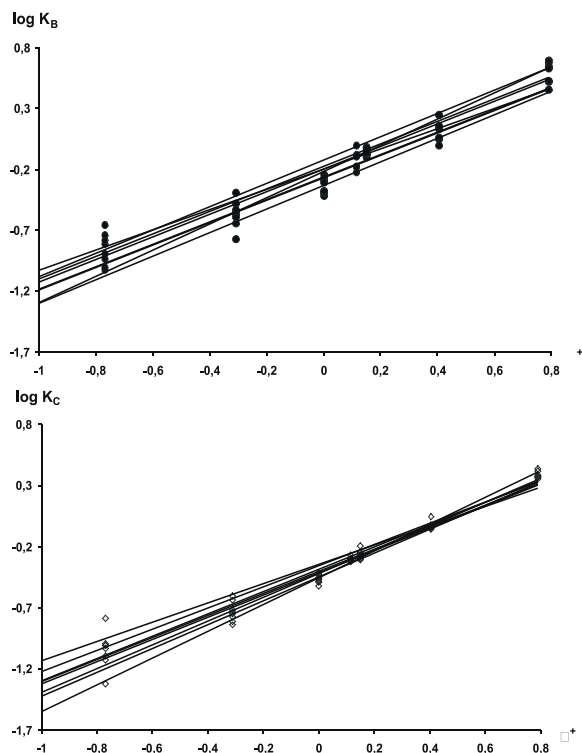
2,4-Diarilszubsztituált naftoxazinok szintézise

A Betti-bázis szintézisének klasszikus módszerét alkalmazva, az 1-naftol analóg átalakításaival az irodalomban elsőként sikerült 2-(α -amino-Y-szubsztituált-benzil)-1-naftolokat előállítani, melyeket hidroklorid sóként (23a-g) izoláltunk (10. ábra).¹⁵



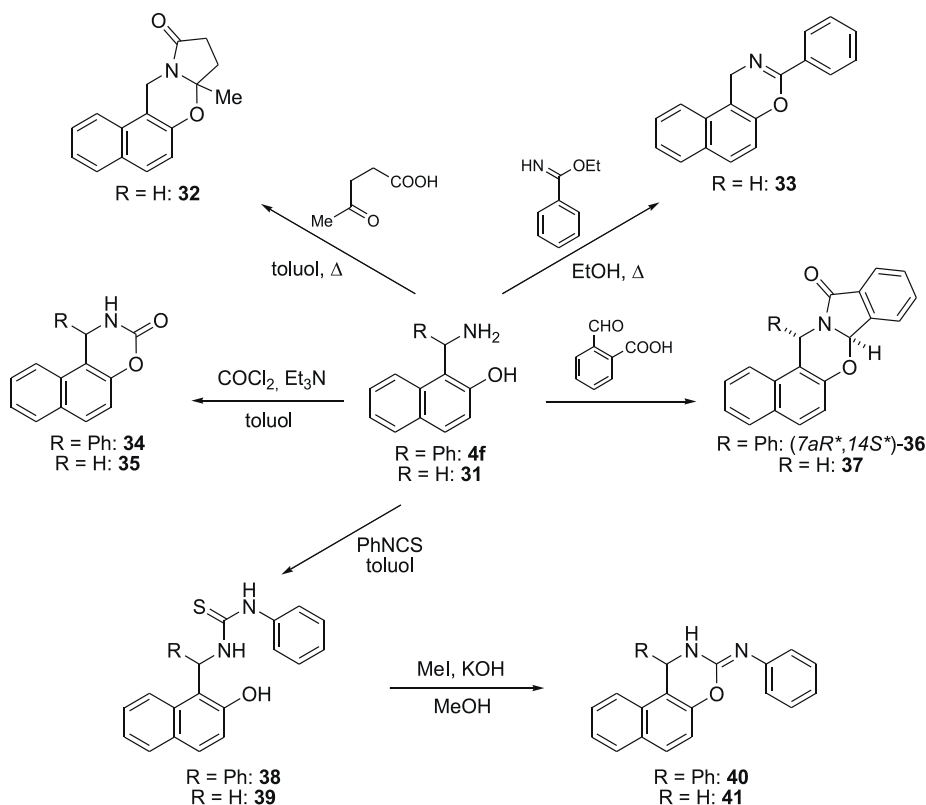
10. Ábra. A 2-(α -amino-Y-szubsztituált-benzil)-1-naftolok szintézise

A 2-(α -amino-Y-szubsztituált-benzil)-1-naftol hidrokloridokból (23a-g) aromás aldehidekkel elkészített modellvegyületek (24-30) CDCl_3 -ban 300 K-en, regioizomereikhez (5-13) hasonlóan, szintén háromkomponensű /nafto[2,1-e][1,3]oxazin diasztereomerek (24-30B > 24-30C) és a nyitott forma (24-30A)/ gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak (11. ábra). Megállapítottuk, hogy az (1) egyenlet a 24-30 vegyületek tautomer egyensúlyának jellemzésére is érvényes úgy a transz-nyílt láncú, mint a cisz-nyílt láncú egyensúlyok esetén.¹⁵



12. Ábra. a: A 24-30 vegyületek $\log K_B$ értékei a Hammett-Brown állandó (σ^+) függvényében; b: A 24-30 vegyületek $\log K_C$ értékei a Hammett-Brown állandó (σ^+) függvényében

Az egyensúlyi állandók logaritmusát a 2-helyzetű aril-szubsztituens Hammett-Brown állandója függvényében ábrázolva, az 1,3-diaril-naftoxazin modellvegyületekkel



13. Ábra. A 4f és 31 vegyületek gyűrűzárási reakciói (I)

analog módon a pontok egyenes mentén helyezkedtek el úgy a transz-nyílt láncú (12. ábra; a), mint a cisz-nyílt láncú (12. ábra; b) egyensúlyok esetében. A 2- és 4-helyzetű aril-szubsztituensek együttes hatásának vizsgálata céljából a (2) egyenlet szerint végzett többváltozós lineáris regresszióanalízis során e vegyületek esetén is szignifikáns összefüggést találtunk a transz-nyílt láncú (26-30B-26-30A) egyensúlyi állandók valamint az Y szubsztituensek induktív hatását leíró σ_F^Y paraméterek között (3. táblázat), ami azt bizonyítja, hogy ezen modell-vegyületek esetében is számolnunk kell a transz gyűrűs formában fellépő anomer hatással.¹⁵

3. Táblázat. A log K értékek többváltozós lineáris regresszióanalízise a 26-30 vegyületekre

Egyensúly	k	ρ_F^Y	ρ_R^Y	ρ^X	r
26-30B = 26-30A	0,32	0,33	- ^a	1,44	0,980
26-30C = 26-30A	-0,53	- ^a	- ^a	1,30	0,971

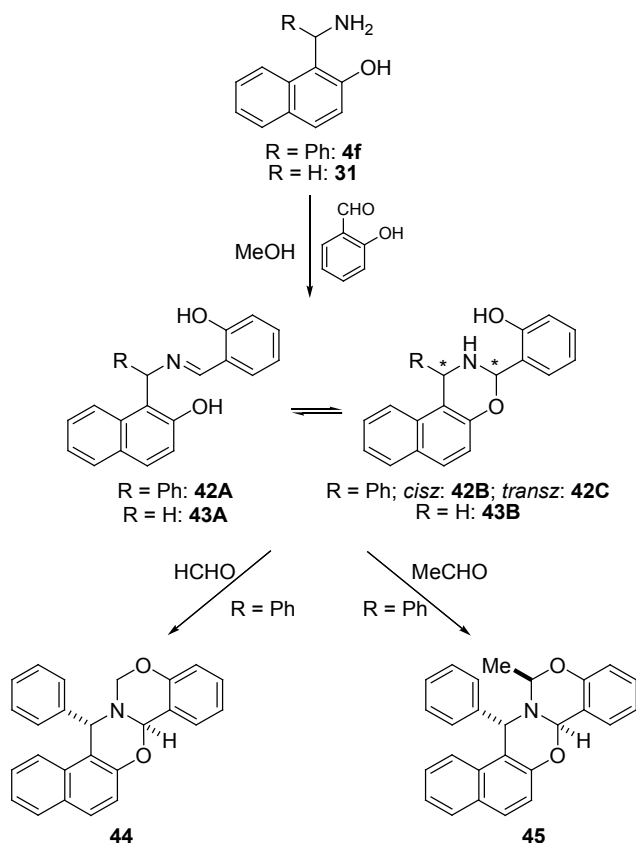
^a nem szignifikáns (szignifikancia > 0,05)

α -Aminobenzil- és 1-aminometil naftolszármazékok átalakításai

A fenil szubsztituens hatását vizsgálva a reaktivitásra első lépésként a 4f és 31 vegyületek levulinsavas,¹⁶⁻¹⁸ illetve etil-benzimidátos¹⁹ reakcióit tanulmányoztuk (13. ábra). A várt pirrolonaftoxazin- (32) valamint naftoxazinszármazékot (33) csak a 31 vegyületből kiindulva tudtuk izolálni. A 4f vegyületet magasabb hőmérsékleten reagáltatva csak a Betti bázis (4f) bomlását tapasztaltuk.¹⁶ A foszgenes gyűrűzárás mindkét aminonaftol esetében a várt 3-oxonaftoxazinszármazékot (34, 35) eredményezte.¹⁶

A 4f, 31 aminonaftolokat 2-karboxibenzaldehyddel reagáltatva^{17,18} a 36, 37 izoindolo-naftoxazinszármazékokat állítottuk elő. A 36 vegyület esetében az ábrán feltüntetett relatív konfigurációjú diasztereomer keletkezett teljes diasztereoselektivitással. A relatív konfigurációt NOE mérésekkel igazoltuk, és MMFF94 kvantumkémiai számításokkal támasztottuk alá.¹⁶ A diasztereoselektivitás valószínűleg azzal magyarázható, hogy a gyűrű-lánc tautomer köztitermék második gyűrűzárási reakciójának a sebessége jelentősen különbözik.²⁰

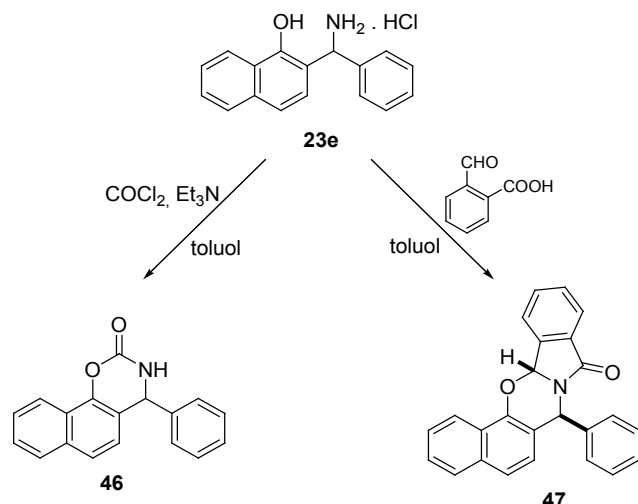
A kiindulási aminonaftolok (4f, 31) fenilizotiocianátos reakciója²¹ során a 38, 39 tiokarbamid származékok keletkeztek, amelyek lúgos, metil-jodidos gyűrűzárásával a 40, 41 3-fenilimino-naftoxazinszármazékokat izoláltuk.



14. Ábra. A 4f és 31 vegyületek reakciója szalicilaldehyddel

A 4f, 31 aminonaftolok szalicilaldehydes kondenzációjával²²⁻²⁴ a 42, 43 naftoxazinszármazékok keletkeztek (14. ábra), amelyeknek formaldehydes és acetaldehydes reakciója csak a 42 vegyület estén eredményezte az ábrán feltüntetett relatív konfigurációjú 44, 45 benzoxazinonaftoxazinszármazékokat teljes diasztereoselektivitással.¹⁶

A 23e helyzetizomer Betti-bázis gyűrűzárási reakciói esetén a kiindulási aminonaftol bomlékonysága miatt csak a foszgenés és a 2-karboxibenzaldehydes gyűrűzárás vezetett a várt 2-oxo- (46), illetve izoindolonaftoxazin-származékhoz (47). A két aszimmetriacentrumot tartalmazó 47 vegyület esetén is az ábrán feltüntetett relatív konfigurációjú diasztereomert nyertük teljes diasztereoselektivitással (15. ábra).¹⁶



15. Ábra. A 23e vegyület gyűrűzárási reakciói

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA támogatásáért (grant T034901, T030452, TS040888). Köszönetüket fejezik ki továbbá Prof. Dr. Erich Kleinpeternek, Dr. Andreas Kochnak és Hetényi Anasztáziának a kvantum-kémiai számításokban, valamint Dr. Kari Neuvonennek az elméleti szerves kémiai tárgyalásokban nyújtott segítségével.

Összefoglalás

2-Naftolból és aromás aldehidekből kiindulva 1-(α -amino-Y-szubsztituált-benzil)-2-naftolokat állítottunk elő. Az 1-naftol analóg átalakításaival 2-(α -amino-Y-szubsztituált-benzil)-1-naftolokat nyertünk. A regioizomer Y-szubsztituált aminonaftolokból X-szubsztituált aromás aldehidekkel kapott termékek CDCl₃-ban, 300 K-en háromkomponensű gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak. Az egyensúlyi arányok és az X szubsztituens elektronikus tulajdonsága között Hammett-típusú összefüggést találtunk. Az Y-szubsztituált arilsoport a transz gyűrűs formában kialakuló anomer hatáson keresztül befolyásolta a tautomer egyensúlyt, amit a szubsztituens induktív hatását leíró σ_F paramétert tartalmazó Hansch-egyenlettel jellemeztünk. Megállapításunkat a C-1 atomok ¹³C NMR kémiai eltolódásának lineáris regresszióanalízisével, valamint NBO molekulamodellzési számításokkal támasztottuk alá. Az Y-szubsztituált aminonaftolokból alifás aldehidekkel nyert 3-alkil-1-aryl-naftoxazinok esetén összefüggést találtunk az epimerizációs állandó (K_R) és a szubsztituens térkitöltését jellemző Meyer paraméter, valamint a log K_R értékek és az Y szubsztituens induktív hatása (σ_F) között. A regioizomer α -aminobenzil-naftolok valamint az 1-aminometil-2-naftol foszgenés, etil-benzimidátos, 2-karboxibenzaldehydes, levulinsavas, szalicilaldehyd/form-aldehydes és szalicilaldehyd/acetaldehydes gyűrűzárási reakcióival új heterociklusos származékokat állítottunk elő. Valamennyi több aszimmetriacentrumot tartalmazó nitrogénhidfős vegyület teljes diasztereoselektivitással képződött.

Hivatkozások

1. Valters, R. E.; Fülöp, F.; Korbonits, D. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1996**, *66*, 1.
2. Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3025.
3. Göblyös, A.; Lázár, L.; Evancis, F.; Fülöp, F. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2431.
4. Milman, B. L.; Potekhin, A. A. *Khim. Get. Soedin.* **1973**, 902.
5. Betti, M. *Org. Synth. Coll.* **1941**, *1*, 381.
6. Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877.
7. Szatmári, I.; Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 155.
8. Smith, H. E.; Cooper, N. E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2212.
9. Taft, R. W.; Topsom, R. D. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1987**, *16*, 1.
10. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
11. Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3645.
12. Gaussian 98, Revision A.7, Frisch, M. J. and 58 co-authors; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
13. Neuvonen, K.; Fülöp, F.; Neuvonen, H.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Pihlaja, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4132.
14. Meyer, A., Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1567.
15. Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2231.
16. Szatmári I.; Hetényi, A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 367.
17. Csende, F.; Stájer, G. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1379.
18. Ito, T.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Synlett* **2001**, *10*, 1506
19. Fülöp, F.; Bernáth, G.; Pihlaja, K. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1998**, *69*, 349.
20. Meyers, I.; Downing, S. V.; Weiser, M.; J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1413.
21. Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5981.
22. Fülöp, F.; Lázár, L.; Pelczer, I.; Bernáth, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2993.
23. Lázár, L.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Kálmán, A.; Argay, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1213.
24. Kukharev, B. F.; Stankevich, V. K.; Klimentko, G. R.; Bayandin, V. V.; Albanov, A. I. *Arkivoc* **2003**, *xiii*, 166.

Synthesis of naphthalene-condensed 1,3-O,N-heterocycles

Betti's classical procedure (starting from 2-naphthol) was used to prepare 1-[α -amino-(Y-substituted-benzyl)]-2-naphthols (**4a-i**). The analogous transformation of 1-naphthol led to 2-[α -amino-(Y-substituted-benzyl)]-1-naphthols (**23a-g**), which were isolated as hydrochlorides. The reactions of 1-[α -amino-(Y-substituted-benzyl)]-2-naphthols (**4a-i**) and substituted benzaldehydes led to 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines (**5-13**), which at 300 K in CDCl₃ proved to be three-component tautomeric mixtures containing C-3' epimeric naphthoxazines (B > C) besides the open tautomer (A). The influence of aryl substituents at position 3 on the ring-chain tautomeric equilibria could be described by the Hammett equation. In order to examine the influence of aryl substituents at positions 1 and 3 on the ring-chain equilibria of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines (**7-13**), multiple linear regression analysis of Eqs 2 and 3 was performed. The significant dependence of log K on the inductive parameter σ_F^Y of substituent Y for the tautomeric equilibria trans=chain (B=A) was explained with the aid of the anomeric effect in the trans ring form. Multiple linear regression analysis of the chemical shifts of C-1 and C-3 for the cis and trans diastereomers revealed a significant dependence on σ_F^Y . The differences between the intercepts could be explained nicely in terms of the anomeric effect in the trans ring form. For a deeper examination of this phenomenon, the donation energies of the nitrogen lone pairs to the vicinal antibonding orbitals were calculated by using NBO molecular modelling calculations. These revealed that the donation energies are strongly influenced by the relative configurations of C-1 and C-3.

To find evidence of the substituent effect in the ring form, the tautomeric system of 3-alkyl-1-aryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines **14-20** was analysed. The condensations of aminonaphthols **4a-i** with equivalent amounts of aliphatic aldehydes resulted in the naphthoxazine model compounds **14-20**, which at 300 K in CDCl₃ proved to be two-component tautomeric

mixtures containing C-3' epimeric naphthoxazines (B > C). The epimerization constants were calculated from the ratios of the diastereomers ($K_R = [B]/[C]$). The influence of alkyl substituents on log K_R could be described in terms of their Meyer parameters V^a. The results of multiple linear regression analysis of the log K_R values revealed a significant dependence on the inductive effect of substituent Y (σ_F^Y), which can enhance the anomeric effect in the trans ring form.

The ring-closure reactions of aminonaphthols **23a-g** with equivalent amounts of aromatic aldehydes resulted in 2,4-diaryl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,1-*e*][1,3]oxazines (**24-30**), which in CDCl₃ at 300 K formed three-component tautomeric mixtures containing major (B) and minor (C) ring-closed epimeric forms besides the open-chain form (A), and they proved to be good model compounds for study of the double substituent influence on the tautomeric equilibria. Systematic quantitative investigations on the ring-chain tautomeric equilibria of 2,4-diarylnaphth[2,1-*e*][1,3]oxazines demonstrated an analogous inductive influence on the trans-chain (B-A) tautomeric equilibria.

By simple or domino ring-closure reactions of 1-(α -aminobenzyl)-2-naphthol (**4f**), 1-aminomethyl-2-naphthol (**31**) and 2-(α -aminobenzyl)-1-naphthol (**23e**) with phosgene, ethyl benzimidate, 2-carboxybenzaldehyde, levulinic acid, salicylaldehyde/formalin or salicylaldehyde/acetaldehyde, naphth[1,2-*e*][1,3]oxazine and naphth[2,1-*e*][1,3]oxazine derivatives were prepared. All of the nitrogen-bridged polycyclic derivatives of **4f** and **23e** with several centres of asymmetry were formed with nearly total diastereoselectivity. Considerable differences were found in the ring-closing abilities of the unsubstituted and phenyl-substituted aminonaphthols **4f** and **31** and the regioisomeric compounds **4f** and **23e**.