

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ

Ирена Бочева Загранярска

**Стереоселективен синтез на функционализирани
хирални аминокиселини – конфигурация и
приложение**

АВТОРЕФЕРАТ

за получаване на образователната и научна степен

“доктор”

Научни ръководители: доц. д-р Калина Костова

проф. дн Владимир Димитров

София, 2020 г.

Изследванията, свързани с дисертационния труд, са проведени в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ – Институт по органична химия с Център по фитохимия, Българска Академия на Науките

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от колоквиума „Природни и синтетични биологично активни съединения“ при ИОХЦФ-БАН на XX. XX.2020 г.

Дисертационният труд е изложен на 151 страници, включва 21 таблици, 5 фигури и 57 схеми. Библиографията обхваща 203 литературни източника. Резултатите са отразени в 2 научни публикации и са представени на 14 научни форума.

Номерацията на фигурите, таблиците и съединенията в автореферата е същата, както в дисертацията.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на XX.2020г. от XX часа в зала 111 „Акад. Г. Бончев“, бл. 9, на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение на интересувашите се в канцеларията на ИОХЦФ-БАН, стая 206, ул. „Акад. Г. Бончев“, бл. 9, гр. София.

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ

Ирена Бочева Загранярска

Стереоселективен синтез на функционализирани хирални аминокиселини – конфигурация и приложение

АВТОРЕФЕРАТ

за получаване на образователната и научна степен

“доктор”

Научни ръководители: доц. д-р Калина Костова

проф. дн Владимир Димитров

София, 2020 г.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Хиралността е едно от най-съществените свойства на живата природа. Значителна част от биологичните процеси се основават на молекулно разпознаване, почиващо на диастереоизомерната зависимост, т.е. на определени разлики при взаимодействието на хирални вещества. Например двата енантиомера на едно и също съединение могат да имат различен мирис или различно биологично въздействие върху човешкия организъм. Това обяснява широкото приложение на енантиомерно чисти вещества в медицината, парфюмерийната и хранително-вкусовата промишленост, агрохимията и други области на човешката дейност.

При производството на лекарствени средства се поставят все по-високи изисквания за енантиомерна чистота, поради факта, че в много случаи само единият енантиомер има необходимата биологична активност. Ако един лекарствен продукт е хирален, то е за очакване енантиомерите му да имат различно действие в организма. Обикновено само единият притежава желаната полезна активност, докато другият е или неактивен, или биологичната активност е слабо изразена, или дори може да има вредно за организма действие.

Основно направление в съвременния органичен синтез представлява асиметричният синтез – разработване и прилагане на синтетични методи за получаване на енантиомерно чисти или енантиомерно обогатени продукти.¹

През 1904 г. *Marckwald*² дава следната формулировка на термина „асиметричен синтез“: *"Асиметричният синтез – това са такива реакции, при които от изходни вещества със симетричен строеж, при междинното използване на оптически активни вещества възникват оптически активни продукти"*.

На базата на формулировката на *Marckwald*, *H. Mosher* и *J. Morrison*³ дават следното по-общо определение: *"Реакция, при която ахирален агент и молекула на субстрата образуват под действие на хирален реагент съединение, чиито стереоизомери са в неравни количества"*. Съгласно това определение, понятието реагент включва не само понятието реактив в обичайния смисъл, но също така разтворители, катализатори и такива физични явления, които оказват въздействие върху асиметричния синтез (напр. кръгово поляризираната светлина). Тази формулировка се смята за най-пълна и точна и до днес.

Асиметричният синтез може да се раздели на два типа:

- енантиоселективен – провежда се с ахирални молекули с използването на хирален нерацемичен реагент или катализатор;

- диастереоселективен – провежда се с молекули, имащи едновременно хирален и прохирален център. Крайните продукти са диастереоизомери в различно съотношение, понеже в хода на реакцията се минава през различни преходни състояния.

В зависимост от количеството на хиралните нерацемични помощни вещества, асиметричният синтез може да бъде каталитичен или стехиометричен. Особено перспективен е каталитичният асиметричен синтез, при който помощните вещества се прилагат в количества от 2 до 5 молни % спрямо субстрата.

Една от най-важните органични реакции е създаването на въглерод-въглеродна връзка. Основен метод за това е присъединяването на органометални реагенти към карбонилни съединения. Енантиселективното нуклеофилно присъединяване към карбонилни съединения е една от от перспективните области на асиметричния синтез. Причина за повишения интерес е, че продуктите на реакцията могат да бъдат използвани за получаване на биологично активни съединения, както и да бъдат важни интермедиати за получаване на хирални нерацемични халогениди, естери, етери, амини и други. През последните години е постигнато значително многообразие от високоселективни реакции на нуклеофилно присъединяване към карбонилни съединения.^{4,5,6,7,8,9} Възможността за прилагане на органометални съединения с функционални групи в органичния остатък (предимно органоцинкови и органоборни съединения) придава особено голяма перспективност на този тип реакции, с възможности за синтез на сложни, полифункционални органични молекули.¹⁰

Аминоалкохолите са важен клас съединения в органичната химия, които съдържат най-малко две функционални групи – хидроксилна и аминоксидна група. Това дава възможност да участват в голям брой реакции и обуславя получаването на многофункционални продукти с различно приложение. Немалко лекарствени препарати съдържат в структурата си този фрагмент. Аминоалкохолите намират и широко приложение в индустрията. В последните 30-40 г. хирални аминоксидни алкохоли се използват успешно в асиметричния синтез като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди. Досега са синтезирани голям брой хирални нерацемични аминоксидни алкохоли чрез прилагане на разнообразни синтетични подходи. Използвани са в каталитични количества предимно за енантиселективно присъединяване на алкилцинкови реагенти към алдехиди. При това се получават енантимерно обогатени или енантимерно чисти вторични алкохоли, които са ценни полупродукти с най-разнообразни приложения. Натрупаният опит в тази посока показва, че при всяка присъединителна реакция енантиселективността може да е различна в

зависимост от структурата на алдехида и тази на катализатора. Поради това досега не е получен универсален по ефективност хирален аминокалкохол (лиганд) и разработването на стратегии за синтез на нови хирални лиганди продължава да е актуално. При синтезите на най-разнообразни хирални аминокалкохоли се целят структурни вариации, чрез които да се постигне повишаване на асиметричната индукция при присъединителните реакции на органоцинкови реагенти към алдехиди. От особена важност е техният синтез да е прост, с високи добиви и от достъпни изходни суровини.

В настоящата работа усилията са насочени към синтез на нови хирални аминокалкохоли с ментанов скелет както и на хирални аминокбензилнафтоли, получени посредством трикомпонентна кондензация на 2-нафтол, различни ароматни алдехиди и хирални амини. Планирано е синтезираните аминокалкохоли и аминокметилнафтоли да се изучат по отношение на каталитичните им свойства и ефективност като лиганди за асиметрично присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целите на настоящия дисертационен труд са следните:

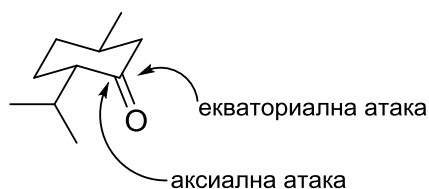
- Разработване на синтетичен подход за получаване на хирални енантиомерно чисти аминокалкохоли и серни аналози с ментанов скелет. Като източник на хиралност е избран търговски достъпният хирален монотерпенов кетон (–)-ментон;
- Разработване на синтетичен подход за синтез на ключов прекурсор, аналог на 2-нафтола за осъществяване на трикомпонентна кондензация от Бети тип;
- Осъществяване на трикомпонентна кондензация от Бети тип с вариране на алдехидната и аминната компоненти на реакцията, с цел получаване на хирални аминометилнафтоли; изучаване на диастереоселективността на реакцията. Изолиране в чист вид на аминометилнафтоли като индивидуални диастереоизомери;
- Приложение на съвременни ЯМР техники за определяне на конфигурацията на новоформирания стереогенен център при аминометилнафтолите;
- Приложение на синтезираните диастереоизомерно чисти аминокалкохоли и серни аналози с ментанов скелет и на аминометилнафтоли като катализатори в моделната реакция за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към различни ароматни алдехиди.

4 РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

4.1 СИНТЕЗ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА АМИНОАЛКОХОЛИ И СЕРНИ АНАЛОЗИ С МЕНТАНОВ СКЕЛЕТ

4.1.1 Синтез на хирални аминокалкохоли и серни аналози чрез присъединителни реакции на органометални реагенти към (-)-ментон (**3-18**)

Хиралният кетон (-)-ментон (**3-18**) е лесно достъпен и много подходящ за нуклеофилни присъединителни реакции (Фигура 4-1), поради факта, че нуклеофилното присъединяване към карбонилната група протича с висока диастереоселективност предпочетено откъм екваториалната страна на карбонилния въглероден атом.



3-18

Фигура 4-1

В групата на *Димитров* и сътр. са синтезирани редица полифункционални хирални съединения, базиращи се на присъединителни реакции на функционализирани органолитиеви реагенти към (-)-ментон (**3-18**).^{11,12} В някои случаи присъединителните реакции на органолитиеви или органомгнезиеви съединения към ментон, които се провеждат в етерни разтворители (Et₂O, THF), не протичат с добри добиви. При тези случаи нереагираният (-)-ментон трябва да бъде отделен от продукта на присъединителната реакция, което е свързано с не малко усилия. За да се подобрят добивите, при определени реакции, е разработена процедура^{13,14} за получаване и прилагане на церий(III)-хлорид с подчертана ефикасност като активатор на карбонилния въглероден атом чрез комплексообразуване с карбонилния кислороден атом. Получаването на ефективен CeCl₃ се осъществява чрез отделяне на водата от CeCl₃·7H₂O във висок вакуум, при бавно повишаване на температурата от 20 °C до 140 °C. Безводният CeCl₃ в THF се разбърква интензивно до получаване на гъста суспензия (обикновено за 2-3 часа), след което се прибавя кетонът и след около 1 час –

съответния органолитиев или органомгнезиев реагент. В повечето случаи присъединяването се осъществява количествено.^{13,14,15}

В рамките на настоящото изследване са проведени присъединителни реакции на азот- и сяра-функционализирани органолитиеви съединения към (–)-ментон (**3-18**), като в някои от случаите беше необходимо да се проведе активиране на кетона с безводен CeCl_3 с цел повишаване добивите на присъединителния продукт.

4.1.1.1 Присъединяване на тιοфен-2-иллитий към (–)-ментон (**3-18**)

В литературата има малко данни за използване на сяра съдържащи съединения, като лиганди за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди.^{16,17,18,19} С цел изследване свойствата на такъв тип съединения бяха синтезирани някои нови алкохоли с включена в молекулата сяра като хетероатом. Металирането на тιοфена с помощта на $n\text{-BuLi}$ в THF протича с добри добиви, при разбъркване на компонентите при 20 °C в продължение на 1 час.²⁰ Към полученият *in situ* тιοфен-2-иллитий (**4-1**) се добавя (–)-ментонът (**3-18**) и сместа се бърка 24 часа при 20 °C, след което се хидролизира (Схема 4-1).

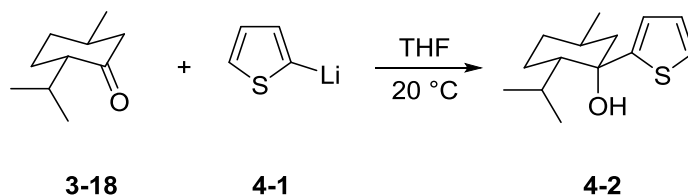


Схема 4-1

След пречистване на суровата реакционна смес с помощта на колонна хроматография, целевият продукт **4-2** се изолира с 80% добив (Схема 4-1). Допълнителното пречистване на продукта се осъществява по метода “колба в колба” (Kugelrohr distillation) на високо вакуумен стенд. Присъединяването на органометални реагенти към (–)-ментон (**3-18**) протича с висока диастереоселективност в резултат на предпочетена екваториална атака (както това е отразено на Схема 4-1), при което се получава продукт с аксиално разположена ОН–група.²¹ В ЯМР спектрите на суровия продукт се регистрира само един диастереоизомер, което доказва наблюдаваната висока диастереоселективност при този тип реакция.

4.1.1.2 Присъединяване на (5-(триметилсилил)-тиофен-2-ил)литий към (-)-ментон (3-18)

Въвеждането на обемни заместители в структурата на лиганди, използвани в асиметричния синтез, може значително да повиши селективността на реакциите поради стерично запречване. Ето защо, беше интересно да установим как влияе включването на триметилсилилова група в молекулата на тиофеновия заместител.

Металирането на триметил(тиофен-2-ил)силан с помощта на *n*-BuLi в THF протича с добри добиви, при разбъркване на компонентите при 20 °C в продължение на 1 час.²⁰ Към получения *in situ* (5-(триметилсилил)-тиофен-2-ил)литий (4-3) се добавя (-)-ментон (3-18) (Схема 4-2) и сместта се бърка 24 часа при 20 °C, след което се хидролизира.

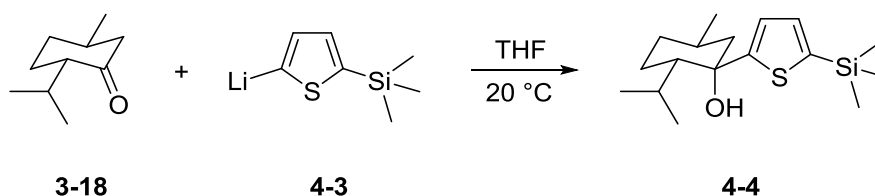


Схема 4-2

Суровата реакционна смес се пречиства с помощта на колонна хроматография, в резултат на което 4-4 се изолира с добив от 73%, а също така и нереагирал (-)-ментон (3-18) (14%). Продуктът 4-4 се пречиства допълнително чрез дестилация по метода “колба в колба” (Kugelrohr destillation).

4.1.1.3 Присъединяване на 2-((диметиламино)метил)фениллитий към (-)-ментон (3-18)

Във връзка с получаването на нови δ-аминоалкохоли с приложение в асиметричния синтез се ориентирахме към получаването на съединения съдържащи такъв структурен фрагмент. От литературата²² е известно, че *N,N*-диметилбензиламин се литирира с високи добиви в *орто*-положение. За получаването на съединение 4-5 *N,N*-диметилбензиламин беше нагриван с *n*-BuLi в Et₂O в продължение на 4.5 часа. Към получения *in situ* 2-((диметиламино)метил)фениллитий (4-5) се добавя (-)-ментонът (3-18) и сместта се разбърква 96 часа при 20 °C, след което се хидролизара (Схема 4-3).

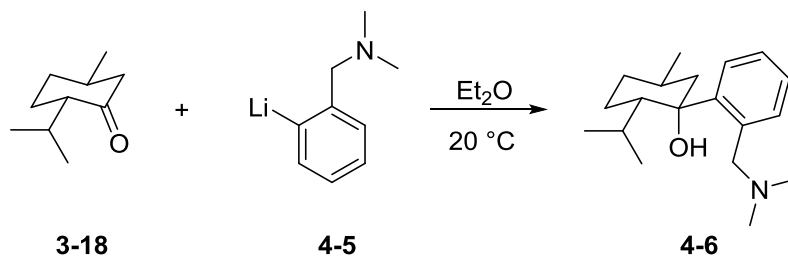


Схема 4-3

Суровата реакционна смес се пречиства с помощта на колонна хроматография. Добивът на продукта **4-6** е сравнително нисък (21%), като бяха изолирани и значителни количества нереагирал (-)-ментон (**3-18**) (46%). За нуждите на структурния анализ съединение **4-6** допълнително беше подложено на дестилация по метода “колба в колба” (Kugelrohr distillation).

С цел постигане на по-високи добиви беше проведено активиране на (-)-ментон **3-18** с помощта на безводен CeCl_3 (Схема 4-4).

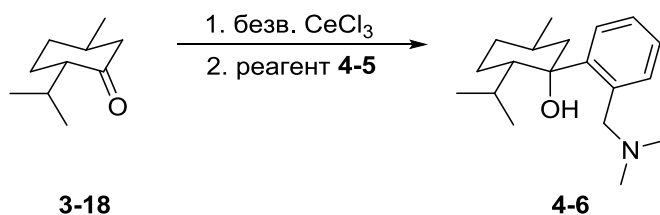


Схема 4-4

При смесване на (-)-ментона (**3-18**) с еквимоларни количества безв. CeCl_3 в THF при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в продължение на 40 мин, се наблюдава сгъстяване на сместа и образуване на гелоподобна каша, което е индикация за успешното активиране на кетона.

Към активирания (-)-ментон в THF се прибавя предварително полученият реагент **4-5** при $20\text{ }^\circ\text{C}$ (Схема 4-4) и сместа се бърка 96 часа при $20\text{ }^\circ\text{C}$, след което се хидролизира. Суровата реакционна смес се пречиства с помощта на колонна хроматография. Добивът на **4-6** е сравнително висок (68%), като бяха изолирани и малки количества нереагирал (-)-ментон (**3-18**) (19%). Следователно активирането на карбонилния въглероден атом на ментона с безводен CeCl_3 играе съществена роля, при което се постига значително повишение на добива на аминокалхола **4-6**.

4.1.1.4 Присъединяване на 2-((диметиламино)метил)-3-(триметилсилил)-фениллитий към (-)-ментон (3-18)

За получаването на литиевия реагент **4-7** беше проведено металиране на *N,N*-диметил-1-(2-триметилсилил)фенил)метанамин с помощта на *n*-BuLi в Et₂O, което протича с добри добиви, при разбъркване и кипене в продължение на 4.5 часа.²² Към получения *in situ* 2-((диметиламино)метил)-3-(триметилсилил)фениллитий (**4-7**) се добавя (-)-ментонът (**3-18**) (Схема 4-5) и сместта се разбърква 48 часа при 20 °C в Et₂O, след което се хидролизира.

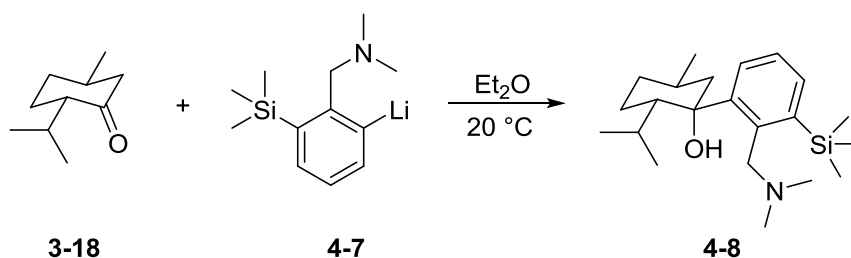


Схема 4-5

Полученият суров продукт беше пречистен с помощта на колонна хроматография, при което се изолира **4-8** с 45% добив, а също така и nereагирал (-)-ментон (**3-18**) (43%). Продуктът **4-8** се пречиства допълнително чрез дестилация по метода “колба в колба” (Kugelrohr distillation).

4.1.1.5 Присъединяване на 2-(диметиламино)фениллитий към (-)-ментон (3-18)

От литературата е известно, че литирането в *орто*-положение на бензеновото ядро в *N,N*-диметиланилина се осъществява по-трудно отколкото при *N,N*-диметилбензиламин.²⁰ Това налага използването на TMEDA. На първо място TMEDA образува комплекс с *n*-BuLi и прави връзката Li-C в *n*-BuLi по-полярна, съответно по-реактивоспособна, което подпомага литирането на *N,N*-диметиланилина.

Металирането на *N,N*-диметиланилин с помощта на *n*-BuLi/TMEDA в Et₂O протича с добри добиви, чрез разбъркване и кипене в продължение на 4 часа.²⁰ Към получения *in situ* (2-(диметиламино)фенил)литий (**4-9**) се добавя (-)-ментонът (**3-18**) (Схема 4-6) и реакционната смес се разбърква 96 часа при 20 °C в хексан, след което се хидролизара.

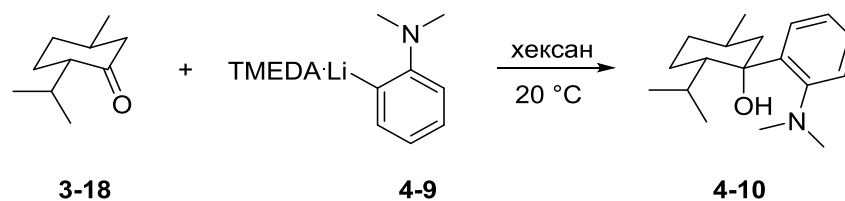


Схема 4-6

Суровият продукт беше пречистен с помощта на колонна хроматография. Добивът на **4-10** е 29%, като се изолира и нереагирал (-)-ментон (**3-18**) (28%). Съединение **4-10** кристализира под формата на безцветни кристали с т.т. 117-118 °С (из метанол).

С цел постигане на по-високи добиви отново беше проведена реакция за активиране на (-)-ментона (**3-18**), като се използва безводен CeCl_3 .

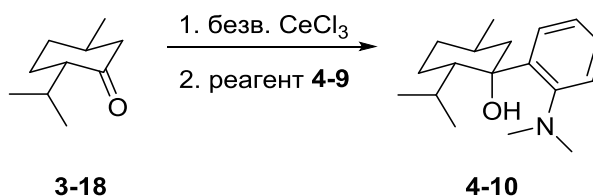


Схема 4-7

Към смес на активирания с безв. CeCl_3 (-)-ментон (**3-18**) в THF при 20 °С се прибавя предварително приготвеният реагент **4-9** и се бърка 96 часа (Схема 4-7). След хидролиза суровият продукт **4-10** се пречиства с помощта на колонна хроматография. Добивът на **4-10** е 35%, което е незначително повишение, спрямо реакцията проведена без активиране с безв. CeCl_3 . Сравнително niskият добив на присъединителната реакция може да се обясни със слабите координационни свойства на диметиламино групата, свързана директно с бензеновото ядро.²⁰

Всички новополучени съединения **4-2**, **4-4**, **4-6**, **4-8** и **4-10** бяха напълно охарактеризирани с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене. ЯМР спектрите на съответните сурови продукти показват наличието само на един диастереоизомер с аксиално разположена ОН-група, с други думи се образува само продуктът на екваториална атака на съответния органолитиев реагент към (-)-ментон (**3-18**).

4.1.2 Енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, катализирано от хирални аминокалкохоли и серни аналози с ментанов скелет

Новополучените съединения **4-2**, **4-4**, **4-6**, **4-8** и **4-10** са използвани като лиганди в каталитични количества (3 молни %) в моделна реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди (Схема 4-8), при което се получават енантиомерно чисти или енантиомерно обогатени вторични алкохоли. Следва да се подчертае, че първичният алкохол **4-16**, представен на Схема 4-8 понякога е съпътстващ продукт в резултат на редукция на изходния алдехид. Обикновено **4-16** се получава при реакции с продължително реакционно време и при не особено ефективните лиганди.

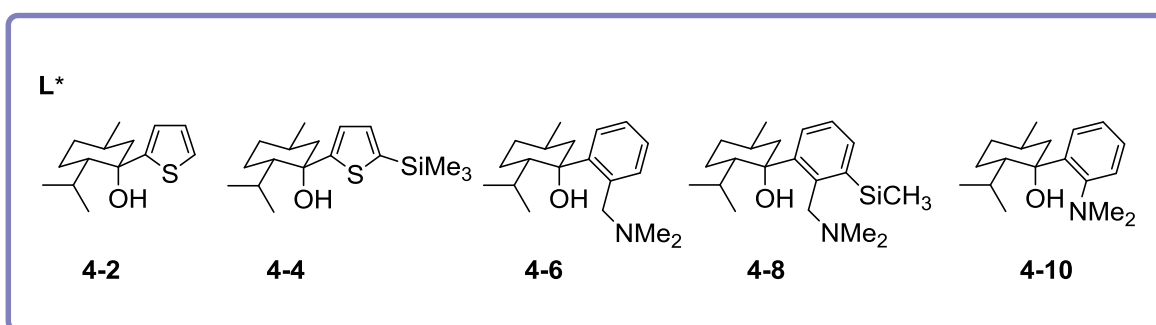
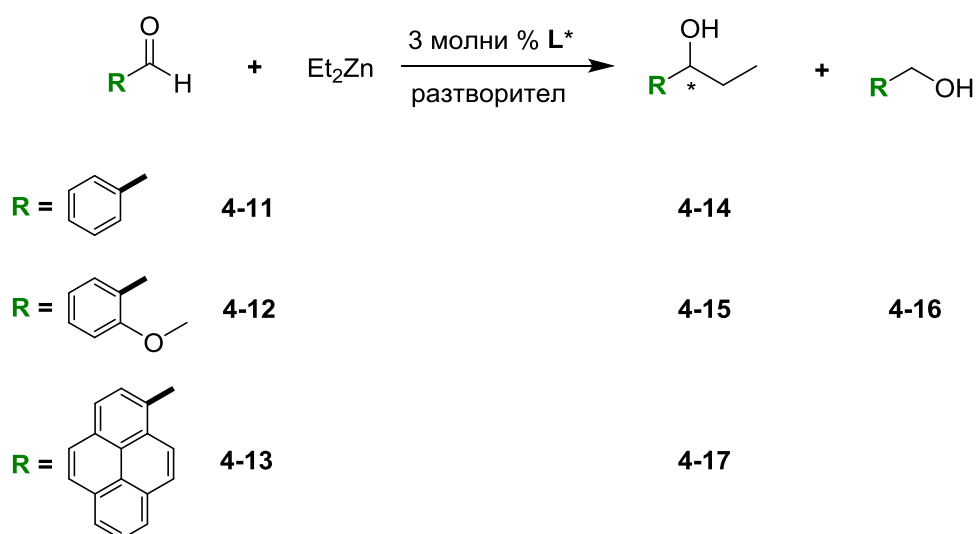


Схема 4-8

Принципно присъединителните реакции се провеждат следвайки установена обща процедура за този тип реакция. След разработване на реакционната смес съответно полученият вторичен алкохол се пречиства чрез колонна хроматография. Енантиомерният излишък (*ee*) се определя чрез високоефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на преобладаващия енантиомер на получените вторични алкохоли се

определя чрез сравняване на резултатите с тези получени при подобни изследвания в групата на *Димитров*²³ (хроматографски по време на задържане или по специфичен ъгъл на въртене).

Аминоалкохолите **4-6**, **4-8** и **4-10** катализират присъединяването на диетилцинк към бензалдехид (**4-11**) с високи добиви. Реакционното време на присъединяване на диетилцинк към бензалдехид с лиганди **4-2** и **4-4** е значително по-продължително в сравнение с другите лиганди. Причините не биха могли да бъдат обяснени еднозначно. В случая с лигандите **4-2** и **4-4** практически няма асиметрична индукция.

При замяната на хексан като разтворител с толуен при лиганди **4-6** и **4-10**, се наблюдава съществено съкращаване на реакционното време и повишаване на енантиоселективността. Най-висока енантиоселективност при присъединяване към бензалдехид беше постигната с лиганд **4-10**, 80% *ee*. Въвеждането на обемистата триметилсилилова група предполага, че с лиганд **4-8** се очаква да се постигне по-добра асиметрична индукция в сравнение с лиганд **4-6**. На практика се наблюдава обратното. С лиганд **4-6** се постига 66% *ee* в хексан, докато с лиганд **4-8** енантиоселективността пада на 18% *ee* в хексан. Установената ниска енантиоселективност би могла понастоящем да се коментира само в рамките на спекулации. Резултатите постигнати с лиганд **4-10** (в хексан 60% *ee*) са сравними с тези при използване на лиганд **4-6** (в хексан 66% *ee*). При лиганди **4-6** и **4-10** повишаването на реакционната температура от 20 °C до 60 °C и 100 °C доведе до понижаване на енантиоселективността. При присъединяването на Et₂Zn към бензалдехид катализирано с лиганди **4-6**, **4-8** и **4-10** се получава предпочетено (*S*) енантиомерът на 1-фенил-1-пропанол (**4-14**).

При присъединяване на Et₂Zn към 2-метоксибензалдехид (**4-12**) при реакциите, катализирани с лиганди **4-2**, **4-4** и **4-6** в хексан се наблюдава дълго реакционно време и ниски добиви на вторичния алкохол **4-15**. При провеждане на реакциите в толуен, значително беше съкратено времето на реакция и се постигна съществено увеличаване на добивите на **4-15** до 81%. Това вероятно може да се обясни с по-добрата разтворимост на комплекса, получен от съответния лиганд с Et₂Zn в толуен. При всички присъединителни реакции на Et₂Zn към 2-метоксибензалдехид (**4-12**) протича конкурентна реакция на редукция на алдехидната група с образуване на продукт **4-16** (Схема 4-6). Тази реакция може да възникне, ако е налице продължително реакционно време.^{24,25} В случая на алдехид **4-12** координиращата способност на метокси групата допълнително осигурява благоприятни условия за протичане на конкурентната реакция. При лиганди **4-2** и **4-4** на практика асиметрична индукция не се наблюдава. При лиганди **4-6**, **4-8** и **4-10** се наблюдава добра до умерена енантиоселективност. Най-добра енантиоселективност (74%) е постигната с лиганд **4-10** в толуен при 20 °C. И в тези

случаи се изолира продуктът на редукция **4-16**, макар и с много ниски добиви. Повишаването на реакционната температура от 20 °C до 60 °C при използване на лиганди **4-6** и **4-10** доведе до незначителни изменения на енантиселективността при присъединяване към 2-метоксибензалдехид – леко увеличаване с лиганд **4-6** и леко намаляване с лиганд **4-10**, докато увеличаването на температурата до 100 °C доведе до по-съществено понижаване на енантиселективността. Във всички случаи при присъединяване на Et₂Zn към 2-метоксибензалдехид (**4-12**), катализирано с лигандите **4-6**, **4-8** и **4-10** се получава предпочетено (*S*) енантиомерът на 1-(2-метоксифенил)-1-пропанол (**4-15**).

Реакциите на присъединяване на Et₂Zn към пирен-1-карбалдехид (**4-13**) катализирани с лиганди **4-6** и **4-10** са проведени в хексан и в толуен като разтворители, като реакционното време значително се съкращава при използване на толуен. Добивите са добри до високи. Постигнатите енантиселективности са много добри – 68% и 60% *op*, съответно. Не може да се каже каква е конфигурацията на предпочетения енантиомер, защото липсват литературни данни. Направените опити за определяне на енантиомерния излишък (*ee*) чрез GC или HPLC анализи с хирална колона са неуспешни.

4.2. СИНТЕЗ НА АМИНОМЕТИЛНАФТОЛИ ОТ ТИПА „БЕТИ БАЗА“ ЧРЕЗ ТРИКОМПОНЕНТНА РЕАКЦИЯ НА КОНДЕНЗАЦИЯ И ТЯХНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ В АСИМЕТРИЧНИЯ КАТАЛИЗ

Синтезът на хирални аминометилнафтоли чрез Бети кондензация се ползва през последните години с нарастващ интерес поради многостранните възможности за приложение, както това е отбелязано в литературния обзор.

Основната цел на провежданите синтези се състои във вариране на компонентите на реакцията, за да се получат нови хирални аминометилнафтоли притежаващи богато структурно разнообразие. В настоящото изложение се представят резултати демонстриращи приложимостта на стероиден аналог на 2-нафтола и вариране на различни ароматни алдехиди и хирални амини, като компоненти в реакцията на Бети кондензация.

4.2.1 Синтез на хирални аминометилнафтоли чрез трикомпонентна кондензация от Бети тип с участие на стероиден 2-нафтол, ароматни алдехиди и хирални амини

4.2.1.1 Синтез на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[*a*]-фенантрен-3-ол (**4-20**)

В групата на *Димитров* в последните години са синтезирани значителен брой хирални нерацемични аминометилнафтоли от типа „Бети бази“. Те са използвани като лиганди за асиметрично присъединяване на Et₂Zn към различни алдехиди и получените вторични алкохоли са изолирани със сравнително висок добив и с енантиомерен излишък до 96%.^{23,26} При известните в литературата примери за трикомпонентна Бети кондензация почти изключително като електронно богата ароматна компонента се използва 2-нафтол, наред с разнообразни алдехиди^{27,28,29,30,31,32} и не много на брой хирални амини.^{33,34,31,32}

За нас беше от интерес да разработим синтетичен подход за получаване аналози на 2-нафтола, които да се използват при тази реакция, и които да обогатят разнообразието от продукти, получени при този вид кондензация.

Използването на съединение със стероиден скелет, което включва в молекулата си 2-нафтолна компонента (като напр. **4-20**, Схема 4-9) е подходящ обект за изследване по няколко причини: а) досега в литературата няма данни за синтез на стероиден аналог на „Бети база“ и б) синтез на аминометилнафтоли, притежаващ обемен стероиден скелет и допълнителната хирална информация са предпоставка за получаване на лиганди с висока ефективност при използване в асиметрични синтези.

От съществено значение беше да се намери подходящо изходно съединение, чрез което да се постигне ефективен синтез на 2-нафтолен аналог. Като най-удачна възможност се

насочихме към естрона (**4-18**) по няколко причини. Той е достъпен и евтин изходен материал за синтеза; в структурата му присъства ароматен **A**-пръстен и в 17-та позиция има карбонилна група, която лесно може да бъде редуцирана до метиленова група. Освен това реакцията на дехидриране на естрона, която води до ароматизация и на **B**-пръстена е добре известна в стероидната химия (Схема 4-9).^{35,36,37}

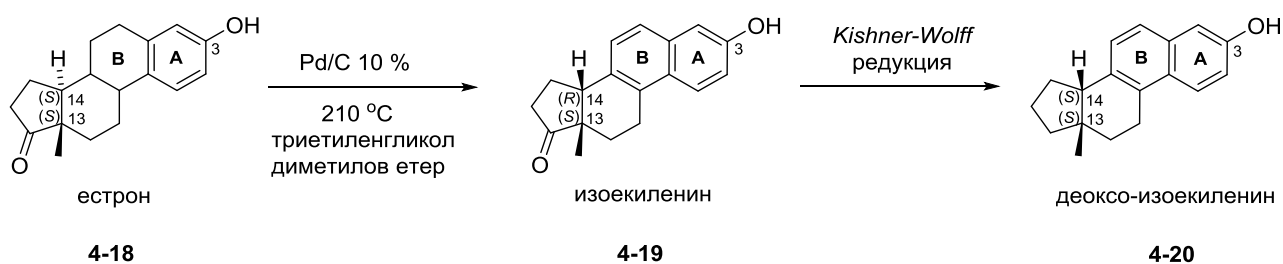
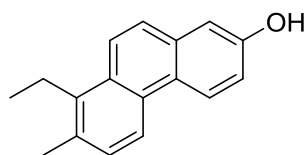


Схема 4-9

Реакцията на дехидриране на естрона (**4-18**) се осъществява при висока температура при използване на палатий върху въглен. Обикновено се използват разтворители, които позволяват да се постигне висока реакционна температура от $210\text{ }^\circ\text{C}$ и повече, като триетиленгликол диметил етер (триглим, Т.к. $216\text{ }^\circ\text{C}$). При тези реакционни условия освен дехидриране на **B**-пръстена на естрона, става и изомеризация на един от двата стереогенни центъра намиращи се между **C**- и **D**-пръстените на стероидния скелет, което води до получаване на *cis*-изомера изоекиленин (**4-19**).^{35,36} От литературата е известно, че реакцията за получаване на изоекиленин протича с нисък (25%)³⁵ до умерен (48%)³⁷ добив.

В нашата експериментална работа получените добиви бяха в границите на $48\text{-}56\%$ и са силно зависими от използвания Pd/C . Установихме, че различни партии от катализатора Pd/C дават различни резултати. В един изолиран случай имаме партида Pd/C , която осигури над 90% добив на съединение **4-19**, но тези резултати не бяха възпроизведени с други партии Pd/C . За достигане на добри добиви, важно условие е реакцията да се провежда в атмосфера на аргон, за да се избегне образуването на странични продукти. Друг важен фактор е да се поддържа температурата на реакцията между 210 и $220\text{ }^\circ\text{C}$. По-ниската температура води до непълна реакция. По-високата температура и продължително реакционно време водят до образуване на продукти на разлагане, като един от тях е изолиран и идентифициран като 8-етил-7-метилфенантрен-2-ол (**4-21**). Получаването на продукти с подобна структура при

нагряване на екиленин или неговия метилов етер с по-голямо количество Pd/C или при висока температура е описано в литературата.³⁶



4-21

Фигура 4-2

Процедурата за изолиране на изоекиленина от суровата реакционна смес е от съществено значение за добива. Използването на екстракция е неприложимо, тъй като триглимът се смесва както с вода, така и с органични разтворители. Отделянето на триглица от реакционната смес в дълбок вакуум е енергийно нерентабилно и с течение на времето води до частично разлагане на продукта, който след това трябва да бъде пречистен чрез колонна хроматография със съответното намаляване на добива. Към реакционната смес се добавя вода, при което изоекиленинът кристализира като безцветни кристали в чиста форма и не са необходими допълнителни методи за пречистване.

В литературата има данни за провеждане на *Kishner-Wolff* редукция на екиленин³⁸ с цел редукция на карбонилната група в стероидния скелет. Използвахме тази редукция за получаване на стероидния аналог на 2-нафтола (**4-20**), като оптимизирахме условията на реакцията. Замяната на етиленгликол (Т.к. 197 °C), който се използва в повечето публикувани процедури, с диетиленгликол, като по-високо кипящ разтворител (Тк 244-245 °C), позволява достигане до температура над 210 °C, която е необходима, за да може да се разруши образуваната в хода на реакцията хидразон. В резултат на това получихме продукт (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), който след колонна хроматография беше изолиран в чист вид с висок добив от 95%.

4.2.1.2 Кондензация на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), (*S*)-(-)-фенилетиламин(**4-22**) и 1-нафталдеhid (**4-23**)

В групата на *Димитров* и сътрудници в последните години са синтезирани значителен брой аминометилнафтоли от типа „Бети база”.^{23,26} Експериментално е установено, че при кондензационната реакция най-добри резултати по отношение на добива на продуктите се

получават, когато изходните вещества се нагряват при 80-90 °С, без разтворител. Съотношението на изходните компоненти 2-нафтол/алдехид/амин обикновено е 1:1.2:1.3. Проведохме Бети кондензация на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), като електронно богата компонента с (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) и 1-нафталдеhid (**4-23**) без разтворител, при нагряване до 80 °С за 70 часа (Схема 4-10).

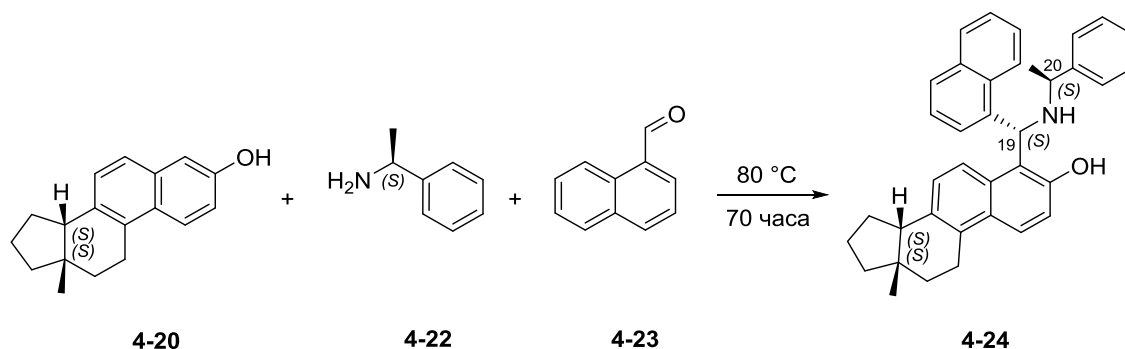


Схема 4-10

Реакцията протича диастереоселективно. От ЯМР данните на суровата реакционна смес се наблюдава наличие само на един диастереоизомер. Продуктът **4-24** беше изолиран от суровата реакционна смес след добавяне на метанол, при което съединението образува безцветни кристали и се изолира в чист вид с 63% добив (т.т. 193-196 °С).

4.2.1.3 Кондензация на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) и 2-нафталдеhid (**4-25**)

Реакцията на **4-20**, (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) и 2-нафталдеhid (**4-25**) се провежда при нагряване 80 °С в продължение на 144 часа (Схема 4-11) без използване на разтворител. По-дългото реакционно време в този случай е необходимо за получаване на приемлив добив на **4-26**. С помощта на ЯМР спектроскопия е установено наличие на два диастереоизомера **4-26а** и **4-26б** на продукта, в съотношение **4-26а:4-26б** = 79:21. Въпреки продължителното реакционно време в суровата реакционна смес се наблюдават нереагирал алдехид **4-25** и стероиден нафтол **4-20**. Продуктът **4-26** се изолира с колонна хроматография като смес от два диастереоизомери с общ добив от 24%. След допълнително хроматографско разделяне диастереоизомерът (*S,S*) **4-26а** се изолира с добив 19% в чист вид. Не беше възможно да се изолира диастереоизомерът (*R,S*) **4-26б** в чист вид. Увеличаване на реакционното време до 13

дни не доведе до повишаване добива на продукта **4-26**, който се изолира отново с добив от 19%, заедно с изходния алдехид **4-25** и стероидния нафтол **4-20**.

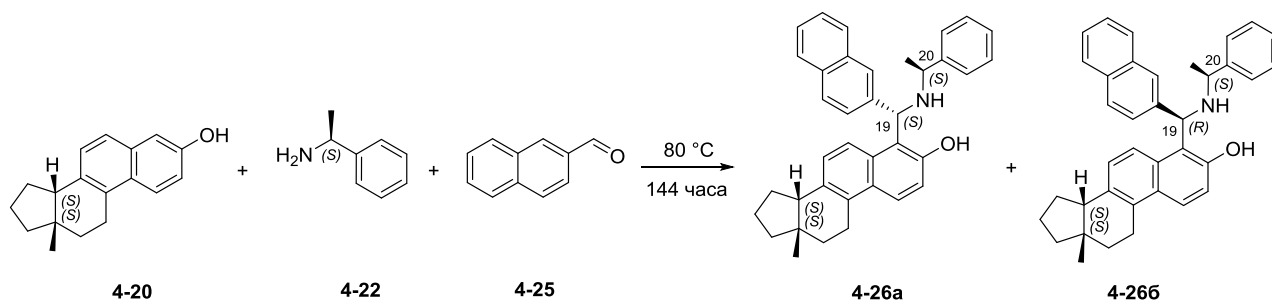


Схема 4-11

4.2.1.4 Кондензация на (13S,14S)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11H-циклопента-[a]фенантрен-3-ол (**4-20**), (S)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) и 2-метоксибензалдехид (**4-12**)

От особен интерес за изучаването на кондензацията от „Бети тип“ представлява възможността за наличие на хетероатомни заместители в алдехидната компонента. Заместител с кислороден атом в *орто*-положение спрямо алдехидната група би довел до образуване на аминобензилнафтол с подходящо разположен нов център, притежаващ комплексобразователни свойства. В случая избрахме 2-метоксибензалдехид (**4-12**), като подходящ карбонилен реагент.

Проведохме трикомпонентната кондензация при използване на стероиден аналог на 2-нафтола **4-20**, 2-метоксибензалдехид (**4-12**) и (S)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) при температура 80 °C в продължение на 96 часа (Схема 4-12).

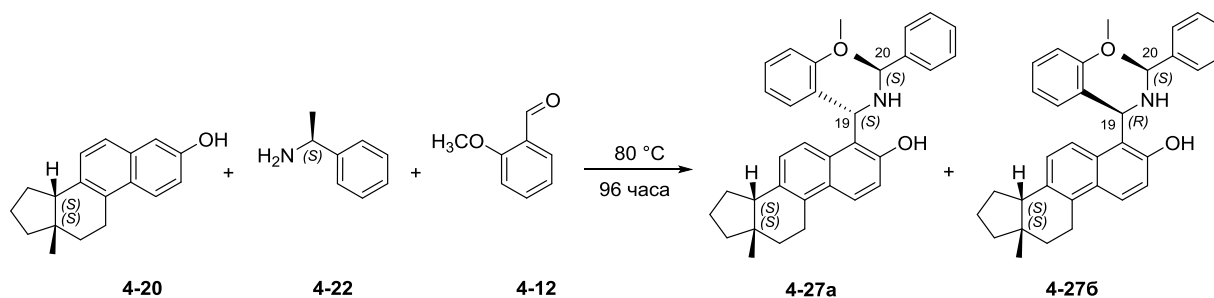


Схема 4-12

По ^1H ЯМР данни беше установено, че суровата реакционна смес представлява смес от два диастереоизомера в съотношение $4\text{-27a}/4\text{-27b} = 79:21$. След пречистване с помощта на колонна хроматография, диастереоизомер (S,S) **4-27a** се изолира в чист вид с добив от 47%. В този случай беше възможно изолирането и на втория диастереоизомер (R,S) **4-27b** в чист вид с добив от 3%.

При провеждане на реакцията с вариране на реакционното време диастереоизомерното съотношение се запазва, като при по-продължително провеждане на реакцията се повишава добивът на продукта **4-27**, а количеството на нереагиралия нафтол **4-20** се понижава.

4.2.1.5 Кондензация на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) и 2-пиридинкарбалдехид (**4-28**)

Координиращите свойства на производните на пиридина са добре известни от литературата, поради което те са широко използвани като лиганди в органичния синтез.^{39,40,41,42} В литературата има малко данни^{34,31,32} за използването на 2-пиридинкарбалдехид като карбонилен реагент в трикомпонентната Бети кондензация. Ние проведохме реакция на кондензация между стероидния аналог на 2-нафтола **4-20**, (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) и 2-пиридинкарбалдехид (**4-28**) при нагряване на 80 °C в продължение на 24 часа (Схема 4-13).

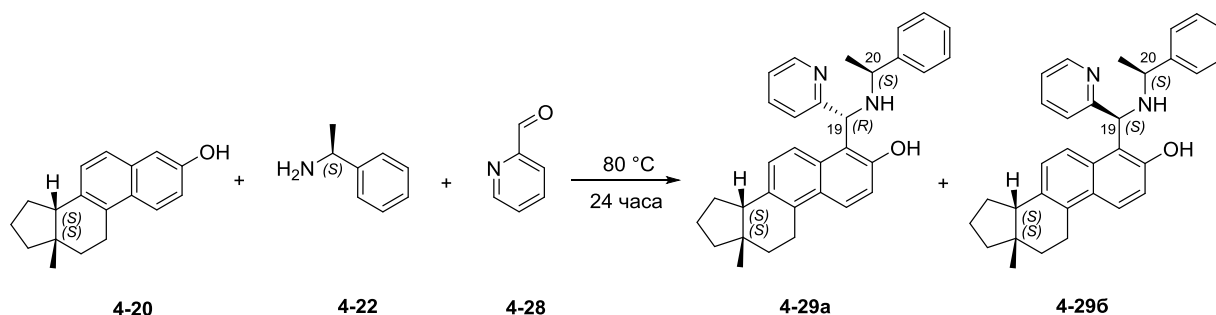


Схема 4-13

По данни от ^1H ЯМР спектъра, суровата реакционна смес представлява смес от два диастереоизомера **4-29a/4-29b** в съотношение 80:20. Суровата смес се пречиства с помощта на колонна хроматография, при което се изолират двата диастереоизомера в чист вид и добив от 61% за (R,S) **4-29a** и 17 % за (S,S) **4-29b**.

4.2.1.6 Кондензация на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента-[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин (**4-30**) и 2-метоксибензалдехид (**4-12**)

С цел изследване влиянието на относителния обем на аминната компонента върху добивите и диастереоселективността на реакцията на кондензация, заменихме използвания първоначално (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-22**) с (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин (**4-30**). Проведохме трикомпонентната кондензация при използване на стероидния аналог на 2-нафтола **4-20**, 2-метоксибензалдехид (**4-12**) и (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин (**4-30**) при температура 80 °C в продължение на 96 часа (Схема 4-14).

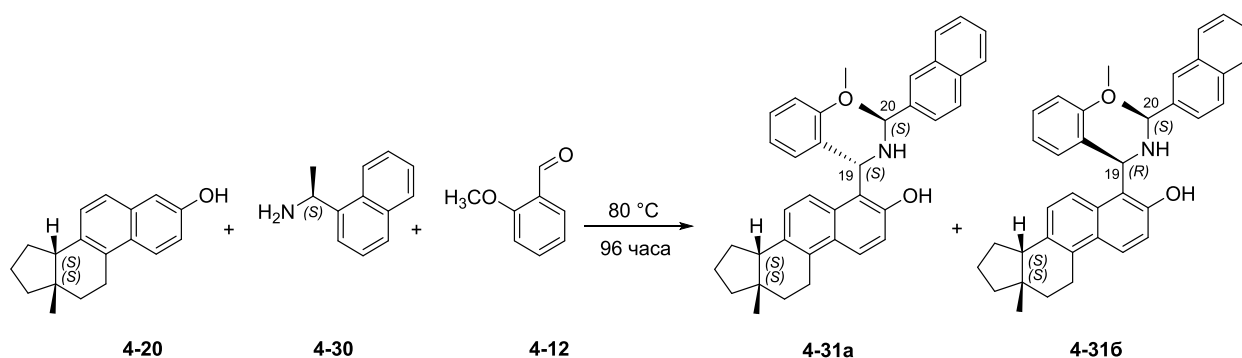


Схема 4-14

По данни от ¹H ЯМР спектъра, суровата реакционна смес представлява смес от два диастереоизомера в съотношение **4-31a/4-316** = 79:21, което се запазва независимо от продължителността на реакцията. При реакционно време от 96 часа и след пречистване с помощта на колонна хроматография се изолират в чист вид и двата диастереоизомера както следва: (*S,S*) **4-31a** се изолира с добив от 26%, а (*R,S*) **4-316** – с добив от 6%.

4.2.1.7 Кондензация на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента-[*a*]фенантрен-3-ол (**4-20**), (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин (**4-30**) и 2-пиридинкарбалдехид (**4-28**)

Проведохме реакция на кондензация между стероидния аналог на 2-нафтола **4-20**, (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин (**4-30**) и 2-пиридинкарбалдехид (**4-28**) при нагряване на 80 °C в продължение на 48 часа (Схема 4-15).

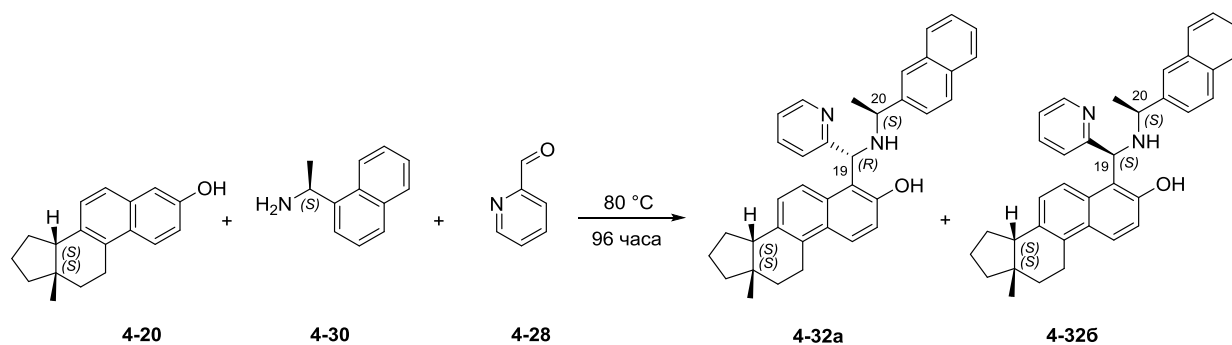


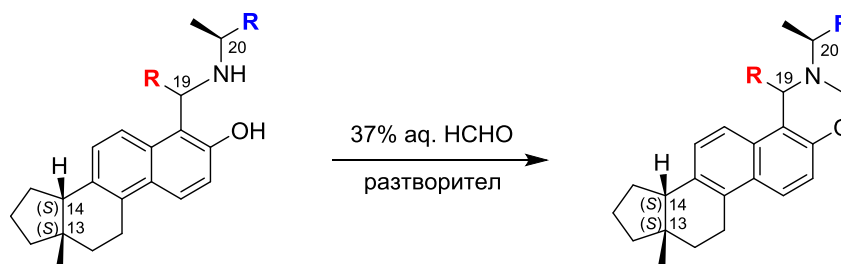
Схема 4-15

По данни от ^1H ЯМР спектъра суровата реакционна смес представлява смес от два диастереоизомера в съотношение **4-32a/4-326** = 81:19. След пречистване с колонна хроматография, двата диастереоизомера се изолират в чист вид както следва: диастереоизомер (*R,S*) **4-32a** се изолира с добив 58%, а диастереоизомер (*S,S*) **4-326** – с добив 9%.

Всички аминометилнафтоли **4-24**, **4-26a**, **4-27a**, **4-29a**, **4-31a** и **4-32a** бяха напълно охарактеризирани с едномерна и двумерна ЯМР-спектроскопия, мас-спектрометрия и елементен анализ.

4.2.2 Синтез на 1,3-дихидрооксазини

Хиралните аминометилнафтоли от типа „Бети база” **4-24**, **4-26a**, **4-27a**, **4-29a**, **4-31a** и **4-32a** лесно формират 1,3-дихидрооксазини, чрез реакция с формалдехид под формата на 37% воден разтвор (Схема 4-16).



4-24	R = 1-нафтил; R = фенил	4-33
4-26a	R = 2-нафтил; R = фенил	4-34a
4-27a	R = 2-метоксифенил; R = фенил	4-35a
4-29a	R = 2-пиридил; R = фенил	4-36a
4-31a	R = 2-метоксифенил; R = 2-нафтил	4-37a
4-32a	R = 2-пиридил; R = 2-нафтил	4-38a

Схема 4-16

От една страна 1,3-дихидрооксазините са интересни интермедиати за понататъшни трансформации, което предоставя възможности за бъдещи синтетики с вариране на структурата с цел получаване на биологично активни съединения. От друга страна съответните 1,3-дихидрооксазини успешно са използвани за определяне конфигурацията на новоформирувания стереогенен център при C-19, с помощта на ЯМР експерименти. Въвеждането на простереогенна метиленова група между N- и O-атоми е удобен синтетичен метод, който не засяга съществуващите стереогенните центрове, а същевременно намалява конформационната подвижност на молекулата. От друга страна двата протона от метиленовата група са химично нееквивалентни и силно отместени от останалите протони. Тези факти значително улесняват определянето на най-вероятната относителна конфигурация по отношение на новосъздадения стереогенен център при C-19, въз основа на наблюдаваните ефекти в NOESY спектрите. Определянето на конфигурацията на новоформирувания стереогенен център при C-19 с помощта на ЯМР експерименти мотивира синтеза на 1,3-дихидрооксазини.

Първоначално съединение **4-24** беше трансформирано в съответния дихидрооксазин **4-33** посредством реакция с формалин в THF като разтворител. Реакцията беше проведена при 20 °C. След 45 часа реакционната смес се разработва и след пречистване с помощта на колонна хроматография, беше изолиран чист продукт **4-33** с 74% добив. С цел да се намали реакционното време, получаването на дихидрооксазина **4-33** беше осъществено при използване на формалдехид в присъствие на $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и 1,2-дихлороетан като разтворител, при 20 °C (Схема 4-17). Продуктът **4-33** беше получен в рамките на 1 час и след пречистване с помощта на колонна хроматография беше изолиран с 98% добив.

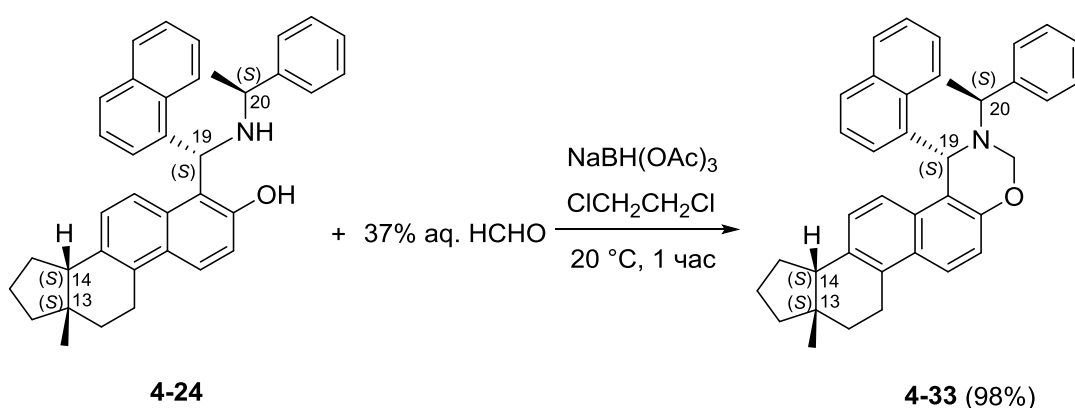


Схема 4-17

Получаването на 1,3-дихидрооксазини дава възможност за разделяне на диастереоизомерните смеси на изходните аминометилнафтоли, които в повечето случаи имат близки R_f -стойности, което затруднява изолирането им в чист вид след колонна хроматография. Понякога се налага провеждане на допълнително пречистване. Диастереоизомерите на 1,3-дихидрооксазините на аминометилнафтолите имат по-голяма разлика в R_f -стойностите и изолирането на съответните изомери в чист вид е по-ефикасно. Изолирането на 1,3-дихидрооксазините в чист вид е ценно и наложително, като се има предвид, че поради тяхната ограничена конформационна подвижност те дават по-еднозначна информация относно най-вероятната относителна конфигурация при новоформируания стереогенен център при C-19 с използване на NOESY експерименти.

При провеждане на реакцията с диастереоизомерна смес на **4-26** в съотношение **4-26a/4-26b** = 70:30 при използване на формалдехид/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ за 3 часа получихме смес от диастереоизомерните нафтоксазини **4-34a** и **4-34b**. С помощта на колонна хроматография бяха изолирани в чист вид **4-34a** и **4-34b**, с добив 50% и 20%, съответно (Схема 4-18).

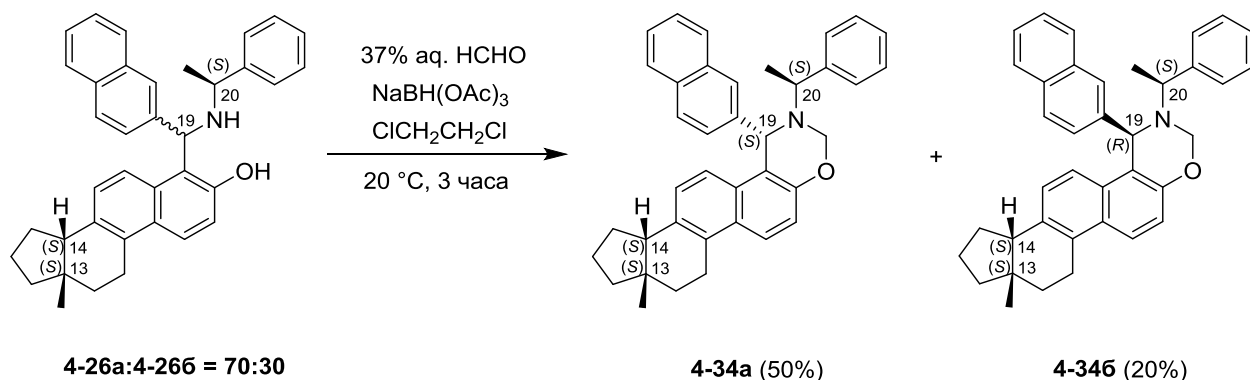


Схема 4-18

Аналогично на процедурата илюстрирана на Схема 4-17, беше проведена реакция на диастереоизомер **4-26a** с 37% воден разтвор на формалдехид в присъствие на $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и 1,2-дихлороетан като разтворител, при което за 4 часа се получава съответният дихидрооксазин **4-34a**. При тези реакционни условия целевият продукт **4-34a** се изолира с 76% добив. С цел повишаване добива на получения продукт, реакцията беше проведена в THF при нагряване при 50 °C. След 3 часа дихидрооксазинът **4-34a** беше изолиран в чист вид с 86% добив (Схема 4-19).

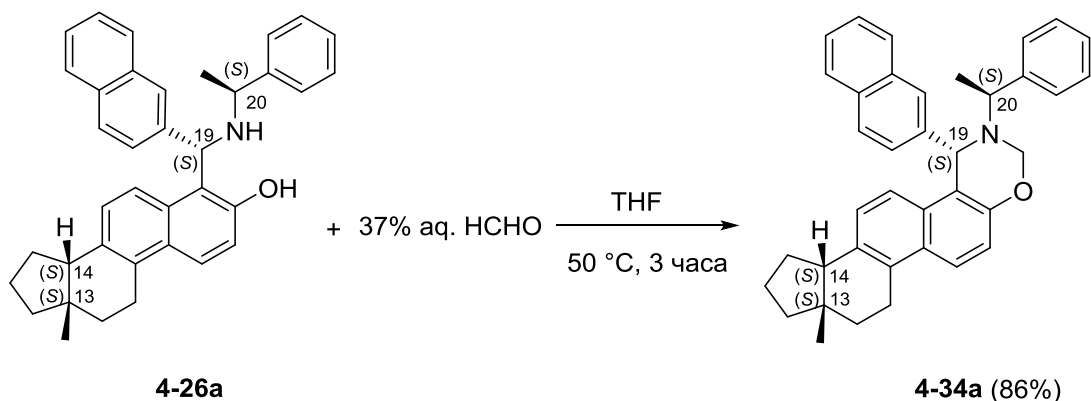


Схема 4-19

Аминометилнафтолите **4-27a**, **4-29a**, **4-31a** и **4-32a** бяха трансформирани в съответните дихидрооксазини (Схема 4-20) посредством реакция с 37% воден разтвор на формалдехид в среда от THF, при нагряване при 50 °C. След пречистване на суровата смес с помощта на колонна хроматография се изолират в чист вид съответните продукти с високи добиви, както следва: **4-35a** (92%), **4-36a** (97%), **4-37a** (80%) и **4-38a** (97%).

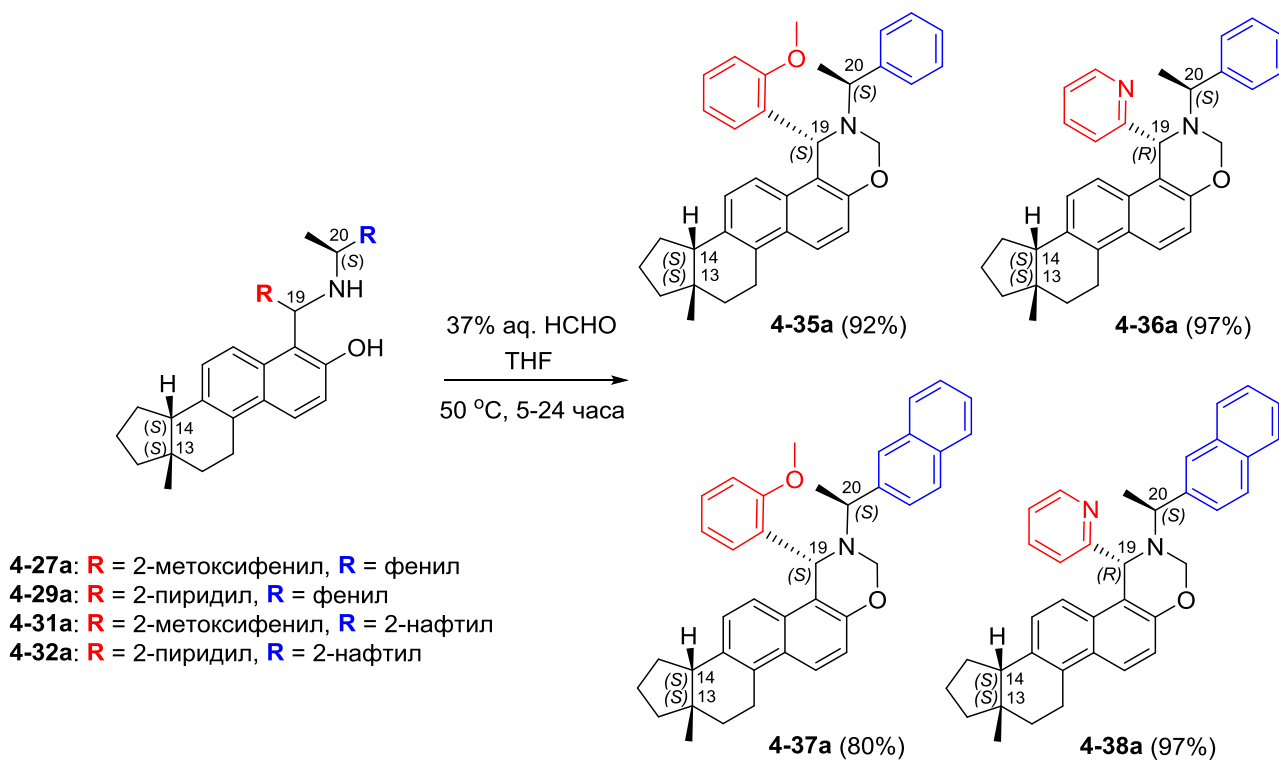


Схема 4-20

Всички дихидрооксазините **4-33**, **4-34a**, **4-35a**, **4-36a**, **4-37a** и **4-38a** бяха напълно охарактеризирани с едномерна и двумерна ЯМР-спектроскопия и елементен анализ.

4.2.3 Определяне на абсолютната конфигурация на новоформираните стереогенни центрове на синтезираните хирални съединения

В настоящия раздел ще се илюстрира използваният ЯМР подход за определяне на конфигурация при новосъздаден стереоген център на нови съединения, който е прилаган многократно и успешно в групата на *Димитров*.^{43,44,45} Този метод дава възможност да се определи относителната конфигурация на новоформирания стереогенен център на синтезираните аминометилнафтоли и съответстващите им 1,3-дихидрооксазини. Това от своя страна води до коректно определяне и на абсолютната конфигурация, поради наличието на център с известна конфигурация в изследваните структури (стереогенният център при аминогрупата от изходния амин).

Синтезираните аминометилнафтоли и техните 1,3-дихидрооксазини са охарактеризирани с едномерни и двумерни ЯМР техники (¹H и ¹³C спектри, HSQC, HMBC, NOESY). С помощта на двумерни ЯМР експерименти на синтезираните съединения са отнесени коректно сигналите за всички протонни и въглеродни атоми. С NOESY експерименти са определени протоните, които се характеризират с пространствена близост един спрямо друг (показани със стрелки на Фигура 4-3).

При всички синтезирани аминометилнафтоли се наблюдава близост на C(H)-19 с *орто*-протон от ароматната група принадлежаща на алдехидната компонента, с псевдо *орто*-протон от стероидния нафтилов фрагмент, както и с C(H)-20 протона при стереогенния център на amino-компонентата, който е с дефинирана конфигурация. Тези данни все още не позволяват еднозначно да се определи относителната конфигурация при C-19. Следва да се отбележи, че за определяне на конфигурацията при C-19 е необходимо да се знае относителното разположение на метиловата и фениловата (съответно нафтиловата) групи, в рамките на разглежданите структури, произхождащи от amino-компонентата спрямо C(H)-19. Отговорът се дава еднозначно от пространствената близост на C(H)-19 с *орто*-протона от фениловата (съответно нафтиловата) група на amino-компонентата, което е реализирано при формираните преобладаващи диастереоизомери. Допълнително и еднозначно е и липсата на близост на C(H)-19 с метиловата група от amino-компонентата. Така показаните взаимодействия дават информация за пространственото разположение на фрагментите на молекулата един спрямо друг по отношение на C(H)-19, което позволява да се определи относителната конфигурация на новоформирания стереогенен център при C-19. Следователно

при преобладаващо формираните диастереоизомери, новият стереогенен център С-19 притежава *S*-конфигурация (съединения **4-24a**, **4-26a**, **4-27a** и **4-31a**) при известна *S*-конфигурация на вложения в кондензацията *S*-(-)-фенилетиламини или (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин, съответно. Обратно, при диастереоизомерите формираните в по-малки или незначителни количества е налице пространствено взаимодействие на С(Н)-19 с метиловата група от аминок-компонентата. При съединения **4-29a** и **4-32a** относителното пространствено разположение на фрагментите, изграждащи молекулата е идентично с това на вече разгледаните структури. От друга страна, конфигурацията на новоформирания стереогенен център С-19 е определена като *R* поради прилагане на правилата на *Cahn-Ingold-Prelog*. Разликата в конфигурациите се получава в следствие на промяна на приоритета на заместителите, поради наличието на пиридиновия фрагмент.

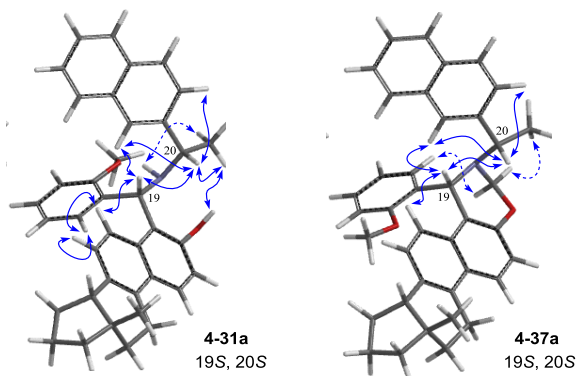
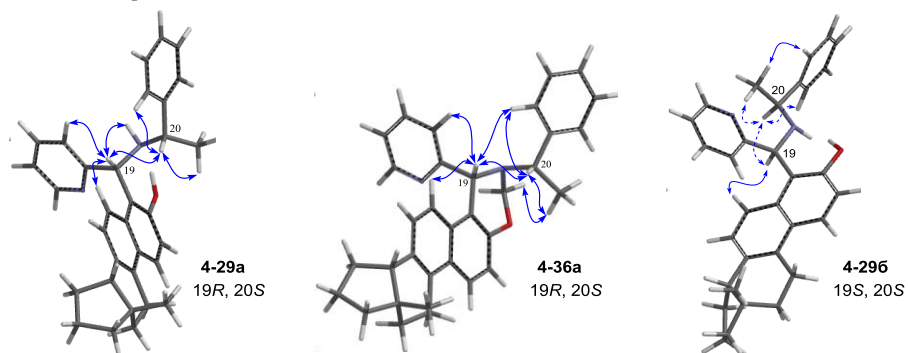
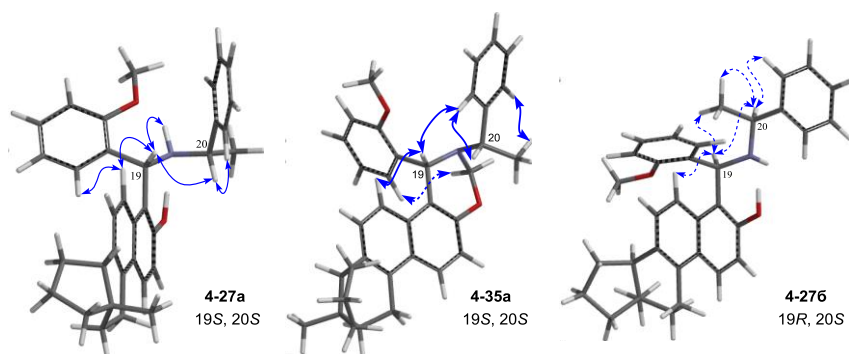
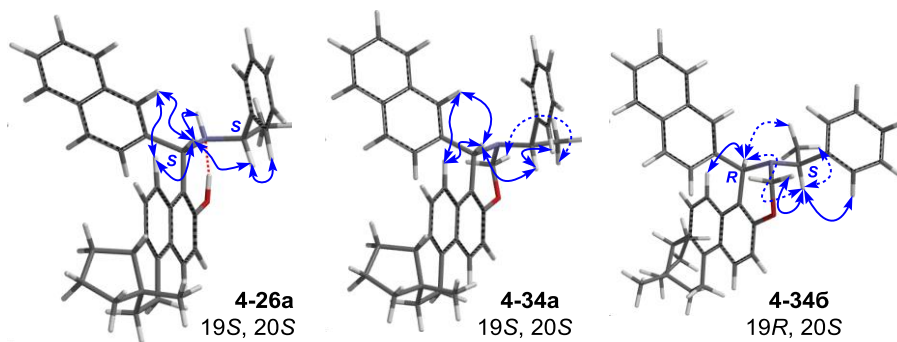
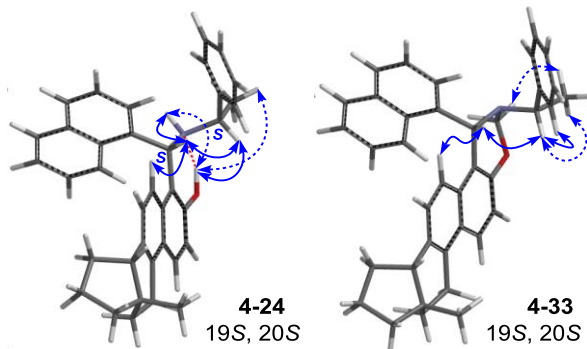
При трансформирането на аминометилнафтолите до съответните дихидрооксазени се образува 6-членен пръстен с ограничена конформационна подвижност, в който е включен и новоформираният стереогенен център при С-19. Тази ограничена конформационна подвижност е допълнителна възможност за коректното определяне на пространственото разположение на заместителите в молекулата, при използването на NOESY експерименти. Наблюдаваните пространствени близости на протони при синтезираните дихидрооксазени предоставят допълнителна и еднозначна информация, чрез пространствените ефекти на СН₂-протоните от оксазиновия пръстен, както е илюстрирано със стрелки на Фигура 4-3 (съединения **4-33**, **4-34a**, **4-35a**, **4-36a**, **4-37a** и **4-38a**). От наблюдаваните NOESY спектри следва да се направи заключението, че конформационната неподвижност на аминометилнафтолите е съпоставима с тази при съответните дихидрооксазени. Вероятната причина е наличието на водородни връзки (което е видно от ¹Н-ЯМР спектрите) с участието на хидрокси- и аминок-групите. Конформацията на аминометилнафтолите и съответните дихидрооксазени е оптимизирана на базата на полуемпирични методи с програмата *Spartan*.

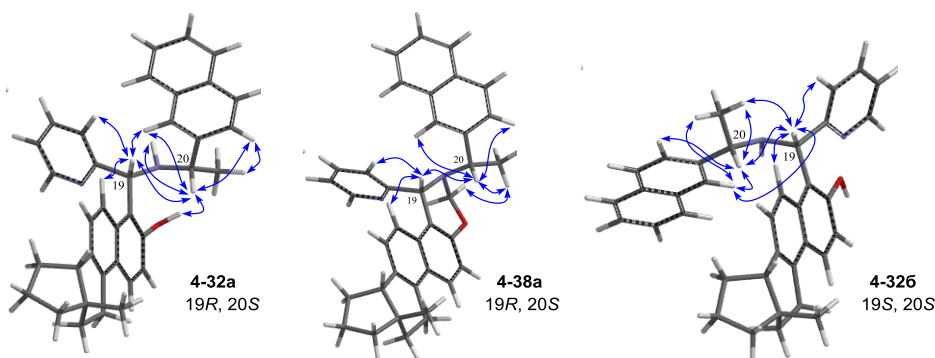
Демонстрираният подход за определяне на конфигурация при новосъздадения стереогенен център при С-19 е приложен за всички 16 на брой синтезирани аминометилнафтоли и съответните им 1,3-дихидрооксазени. Така с помощта на използвания от нас метод, определихме конфигурацията на изомера изолиран в по-голямо количество за съединения **4-24**, **4-26a**, **4-27a** и **4-31a** като 19*S*,20*S* (Фиг. 4-3). Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите на съответните дихидрооксазени **4-33**, **4-34a**, **4-35a** и **4-37a** потвърдиха абсолютната конфигурация при С-19 като *S* (Фиг. 4-3).

В случая на съединения **4-29** и **4-32**, които се получават при използване на 2-пиридинкарбалдехид, конфигурацията на изолирания главен диастереоизомер **4-29a** и

4-32a е определена като $19R,20S$. Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите на съответните дихидрооксазени **4-36a** и за **4-38a** потвърдиха абсолютната конфигурация при C-19 като *R*.

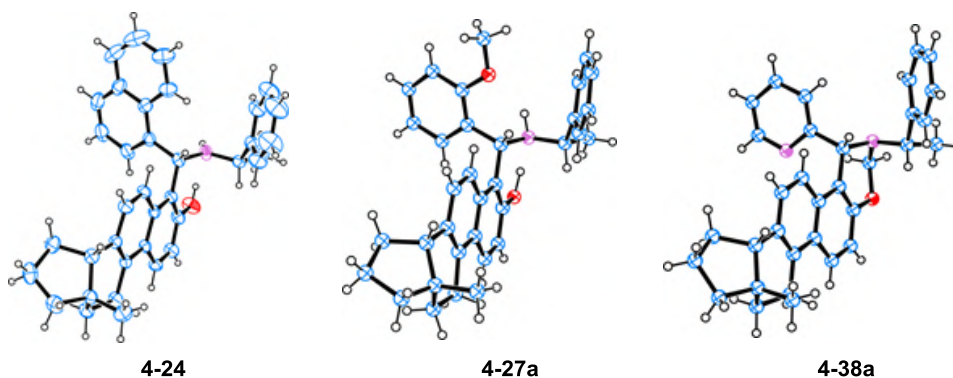
От данните в литературата за механизма³⁴ на трикомпонентната Бети кондензация е известно, че при получаването на аминометилнафтоли от типа "Бети база" преходното състояние е с една и съща геометрия. Конфигурацията при новообразувания стереогенен център в продукта, получен при взаимодействие на 2-нафтол с имин (получен от алдехид и амин, с известна конфигурация, в случая *S*) се определя от посоката на атаката на нуклеофилния нафтол към двойната връзка на имина, която зависи от конфигурацията на хиралния амин. В случай на реакция на 2-нафтол и хетероциклен ароматен алдехид (2-пиридинкарбалдехид), аналогично на предходните аминобензилнафтоли се наблюдава еднакво относително разположение на заместителите при новоформирания хирален център. Преходното състояние е съпоставимо с преходните състояния при случаите на получаване на аминобензилнафтолите **4-24**, **4-26a**, **4-27a** и **4-31a** (с 1-нафталадехид, 2-нафталдехид и 2-метоксибензалдехид). В този случай при използването на 2-пиридинкарбалдехид промяната на абсолютната конфигурация при C-19 на преобладаващия диастереоизомер **4-29a** и **4-32a** (*R* конфигурация, а не типичната *S* за всички останали случаи) се дължи не на промяна в преходното състояние, а единствено в промяна на старшинството на заместителите при новообразувания стереогенен център след прилагане на правилото на *Cahn-Ingold-Prelog* (Фиг. 4-3). Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите на диастереоизомера, получен при използване на 2-пиридинкарбалдехид и изолиран в по-малко количество **4-32b** потвърдиха абсолютната конфигурация при C-19 като *S* (Фиг. 4-3).





Фигура 4-3. Най-важните пространствено близки протони (показани със стрелки) в структурите на получените аминометилнафтоли и съответни оксазини, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират относителното разположение на заместителите около новоформирувания стереогенен център С-19.

С помощта на рентгеноструктурен анализ на монокристал на диастереоизомерите на аминобензилнафтолите **4-24** и **4-27a** беше определена абсолютната конфигурация на съединенията като 19S,20S, а на 1,3-дихидрооксазина **4-38a** като 19R,20S. По този начин се доказва приложимостта на ЯМР метода, за определяне на конфигурацията на конкретните съединения (Фиг. 4-4).^{23,26} В допълнение еднозначно е определено формирането на водородни връзки, както е аргументирано по-горе.



Фигура 4-4. Структури на **4-24**, **4-27a** и **4-38a**, получени чрез рентгенова дифракция

4.2.4 Енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, катализирано от хирални аминометилнафтоли

От редица примери в литературата е известно, че аминоканолите, включително и тези от типа „Бети база” са високоефективни лиганди при провеждане на реакции на енантиоселективно присъединяване на диалкилцинк към различни алдехиди, при което се получават вторични алкохоли с висок енантиомерен излишък до 96-99% *ee*.

Новополучените съединения **4-24**, **4-26a**, **4-27a**, **4-29a**, **4-31a** и **4-32a** са използвани като лиганди в каталитични количества (3 молни %) в моделна реакция за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди (Схема 4-21). При тази присъединителна реакция се получават енантиомерно чисти или енантиомерно обогатени вторични алкохоли.

Принципно присъединителните реакции се провеждат следвайки установена обща процедура за този тип реакция. След разработване на реакционната смес полученият алкохол се пречиства чрез колонна хроматография. Енантиомерният излишък (*ee*) е определен чрез високо ефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на получените алкохоли се определя чрез сравняване на резултатите с тези получени при аналогични изследвания в групата на *Димитров*²³ (хроматографски по време на задържане или по специфичен ъгъл на въртене).

Присъединителните реакции на диетилцинк към различни алдехиди, катализирани от синтезираните аминометилнафтоли (лиганди) е показано на Схема 4-21.

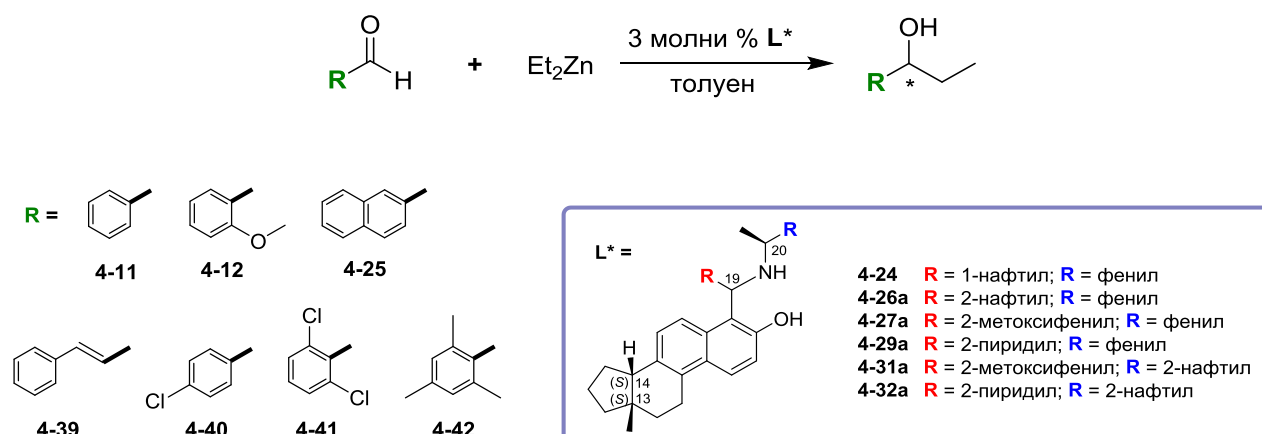


Схема 4-21

Присъединяването на Et_2Zn към алдехиди катализирано от лиганд **4-24**, протича с добри до високи добиви (83%). Времето на реакцията обикновено е в интервала от 17 до 26 часа. В случая при присъединяването на Et_2Zn към 2,4,6-триметилбензалдехид удълженото време на реакция (209 часа) е необходимо, за да се получат добри добиви. Причината очевидно е стеричното екраниране на карбонилния С-атом в 2,4,6-триметилбензалдехида, повлиян от двете *орто*-разположени метилови групи. Енантиселективността на реакцията катализирана от лиганд **4-24** е висока до отлична, като при присъединяване на Et_2Zn към 2-нафталенкарбалдехид се постига 98% енантиомерен излишък на получения продукт. При присъединяване на Et_2Zn към 2-метоксибензалдехид, 4-хлоробензалдехид и бензалдехид е постигната енантиселективност 96% *ee*, 94% *ee* и 91 % *ee*, съответно. В сравнение с тези стойности при присъединяване на Et_2Zn към 2,4,6-триметилбензалдехид се наблюдава по-ниска енантиселективност (62% *ee*). Във всички случаи се образува съответният вторичен алкохол с *R* конфигурация. В случаите на 2,4,6-триметилбензалдехид и 1,6-дихлорбензалдехид конфигурацията на съответния вторичен алкохол не е определена, поради липса на съответни литературни данни.

Присъединяването на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от **4-26a** протича с добри до умерени добиви (85%). В почти всички случаи реакционното време варира от 17 до 24 часа. Поради пространствена запреченост присъединяването на Et_2Zn към 2,4,6-триметилбензалдехид се осъществява бавно (168 часа), а добивът на получения алкохол е 61%. Енантиселективността на реакцията катализирана от лиганд **4-26a** към редица алдехиди е умерена до висока, като при присъединяване на Et_2Zn към 2-нафталенкарбалдехид се постига 92% енантиомерен излишък на получения продукт. При присъединяване към 2,4,6-триметилбензалдехид постигнатата енантиселективност е сравнително ниска – 27% *ee*. Във всички случаи се образува съответният вторичен алкохол с *R* конфигурация. В случаите на 2,4,6-триметилбензалдехид конфигурацията на съответния вторичен алкохол не е определена, поради липса на съответни литературни данни.

Реакциите, катализирани от лиганд **4-27a** протича със съизмерими добиви на получените вторични алкохоли в сравнение с предходните два изследвани лиганди. Реакционното време варира от 22 до 72 часа. Енантиселективността на реакцията катализирана от лиганд **4-27a** е умерена до висока, като при присъединяване на Et_2Zn към 2-нафталенкарбалдехид се постига 97% енантиомерен излишък на получения продукт. В сравнение с предходните лиганди се наблюдава значително понижение на енантиселективността при случаите с бензалдехид и 4-хлоробензалдехид – 33% *ee* и в двата случая. Като цяло, може да се направи заключение, че метокси групата в структурата на лиганд

4-27a не оказва съществено влияние върху добивите и енантиселективността на реакциите, в изследваните от нас примери. Известно отклонение има при присъединяване на Et_2Zn към 2,4,6-триметилбензалдехид катализирано с лиганд **4-27a**, при което реакцията протича доста по-бързо, отколкото тези катализирани с лиганди **4-24** и **4-26a**, а енантиселективността е по-висока (73% *ee*). Отново при всички използвани алдехиди предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация.

Изследваните от нас реакции катализирани от лиганд **4-29a** протичат с умерени до високи добиви (до 93%), като реакционното време варира от 48 до 72 часа. Енантиселективността на реакциите катализирани от лиганд **4-29a** е драстично по-ниска от предходните изследвани лиганди, като в някои случаи практически не се наблюдава асиметрична индукция (напр. с 2-метоксибензалдехид и канелен алдехид). Очакваното влияние на азотния атом от пиридиновия пръстен в посока повишаване на енантиселективността на реакцията не се оправдаха. Във всички случаи при присъединяване на Et_2Zn към използваните от нас алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *S* конфигурация.

За да проверим влиянието на аминоконпонентата в структурата на лигандите, проведохме каталитични реакции с лиганди **4-31a** и **4-32a**, които съдържат 2-аминонафтилова компонента в молекулата си. При моделната реакция, катализирана от лиганд **4-31a** добивите на получените вторични алкохоли са умерени, само при присъединяване на Et_2Zn към 2,6-дихлоробензалдехид добивът е висок – 90%. Реакционното време варира от 45 до 72 часа. Енантиселективността на реакциите катализирани от лиганд **4-31a** е по-ниска в сравнение с тази постигната с лиганд **4-27a**, съдържащ 1-аминофенилова компонента в молекулата си. Във всички случаи при присъединяване на Et_2Zn към съответните алдехиди, катализирано от съединение **4-31a** предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация.

Лигандите **4-29a** и **4-32a** получени при използване на 2-пиридинкарбалдехид като алдехидна компонента показват ниска асиметрична индукция, максимално 26% *ee*. Вероятно причината за това е наличието на азотен атом в пиридиновия остатък в структурата им, но на този етап не може да бъде обяснено. Във всички случаи при присъединяване на Et_2Zn към използваните алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *S* конфигурация.

От получените резултати от реакцията за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирана от хирални лиганди, може да се каже, че лигандите **4-24** и **4-26a**, с включен нафтилов заместител като алдехидна компонента в молекулата си, предизвикват умерена до висока асиметрична индукция (в някои случаи до отлична 98% *ee*). При използване

на функционализирани лиганди, съдържащи 2-метоксибензалдехид (**4-27a**) и 2-пиридинкарбалдехид (**4-29a**), като алдехидна компонента в молекулата си, се наблюдава понижение на енантиселективността, в някои случаи драстично. Може да се направи заключение, че наличието на метокси групата, както и наличието на азотен атом от пиридиновия пръстен в структурата на лигандите, не оказват положително влияние за повишаване на асиметричната индукция. В сравнение с предходните лиганди, замяната на (*S*)-(-)-фенилетиламин с (*S*)-(-)-1-(2-нафтил)етиламин като аминна компонента, при лигандите **4-31a** и **4-32a** се наблюдава драстично понижение на енантиселективността.

В резултат на получените експериментални данни може да се обобщи, че в асиметричния катализ ефективността на използваните лиганди е различна в зависимост от тяхната структура, както и от конкретните реагенти и реакционни условия. Това още веднъж потвърждава правилото, че досега не е получен универсален хирален катализатор и разработването на методи за синтез на нови хирални лиганди продължава да е актуално.

5. ИЗВОДИ

- Синтезирани са нови хирални нерацемични аминоклкохоли и серни аналози с ментанов скелет, чрез стереоселективно присъединяване на функционализирани органолитиеви реагенти към (-)-ментон, като лесно достъпен източник на хиралност. Във всички случаи се наблюдават само продукти на екваториална атака. Структурата на получените съединения е доказана с ^1H и ^{13}C ЯМР спектри, масспектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$.
- Разработена е оптимална методика за синтез на стероидните аналози на 2-нафтол, изоекиленин и деоксо-изоекиленин, чрез селективна трансформация на естрон, като лесно достъпен източник на хиралност.
- Синтезирани са нови хирални нерацемични аминометилнафтоли чрез диастереоселективна трикомпонентна Бети кондензация на деоксо-изоекиленин, различни ароматни алдехиди и хирални амини. Изолирани са в чист вид индивидуалните диастереоизомери на получените аминометилнафтоли. Структурата на получените съединения е доказана чрез ЯМР-спектроскопия (едномерни и двумерни ЯМР експерименти), мас-спектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$.
- Определена е конфигурацията на новоформираните стереогенни центрове на получените аминометилнафтоли с помощта на ЯМР техники. С рентгеноструктурен анализ е доказана приложимостта на ЯМР подхода за определяне на конфигурацията на този тип съединения.
- Синтезираните хирални и енантиомерно чисти аминоклкохоли и серни аналози с ментанов скелет, както и аминометилнафтоли са приложени в каталитични количества (3 молни %) като хирални лиганди за осъществяване на енантиселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди. Постигнати са високи добиви на присъединителните продукти и енантиселективност до 98% *ee*.

6 Публикации във връзка с темата на дисертацията

1. **I. Zagranjarska**, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, Diastereoselective addition of functionalized organolithium compounds to (–)-menthone – synthesis of chiral ligands for enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes, *Bulg. Chem. Commun.*, **2017**, 49 (*Special Edition B*), 10-17.

❖ Забелязан цитат: M. D. Zhu, S. Y. Liu, G.Y. Wang, *Ekoloji*, **2019**, 28, 1451-1461.

2. **I. Zagranjarska**, K. Kostova, A. Chimov, Y. Zagranjarski, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, Estrone derived 2-naphthol analogue in the diastereoselective one-pot Betti-condensation, *Molecular Diversity* (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09998-5>).

7 Участия в научни форуми

1. Шеста Национална Конференция по Химия за студенти и докторанти 16-18.05.2007, София, България (устна презентация): **И. Шейтанова**, А. Чимов, К. Костова, Вл. Димитров, “Хирални неоментолови аминокалкохоли – синтез и приложение като лиганди за енантиселективни реакции”.
2. XVIIth EuCheMs Conference on Organometallic Chemistry 1-6 September 2007, Sofia, Bulgaria (постер) **I. Sheytanova**, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, “Chiral Aminoalcohols with Menthane Skeleton for Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde”.
3. XXIIIth International Conference on Organometallic Chemistry (XXIIIth ICOMC), 13-18 Juli 2008, Rennes, France (постер): **I. Sheytanova**, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, “Steroidal aminoalcohols through *Betti*-condensation – highly efficient catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes”.
4. 44th EUCHEM Conference on Stereochemistry 17-22 May 2009, Brunnen, Switzerland (постер): V. Dimitrov, K. Dikova, **I. Sheytanova**, K. Kostova, A. Chimov, S. Simova, A. Linden, “Synthesis of chiral aminoalcohols analogues of *Betti*-base – configuration determination and catalytic applications”.
5. 18th International Conference on Organometallic Chemistry, (EuCheMs XVIII) 22-25 June 2009, Gothenburg, Sweden (постер): V. Dimitrov, K. Dikova, **I. Sheytanova**, K. Kostova, A. Chimov, S. Simova, A. Linden, “Chiral aminoalcohols analogues of *Betti*-base – configuration determination and catalytic applications”.
6. Second National Crystallographic Symposium, Faculty of Chemistry, Sofia University under the aegis of the Bulgarian Crystallographic Society, (2 NSC) with International Participation 21-23 October 2010, Sofia, Bulgaria (постер): M. Marinova, K. Dikova, **I. Zagranjarska**, K. Kostova, P. Tzvetkova, V. Dimitrov, “Configuration Determination of Chiral Compounds by NMR Spectroscopy and X-Ray Crystallographic Methods”.
7. 49th EUCHEM Conference on Stereochemistry (49th EUCHEM) 04-09 May 2014 Brunnen, Switzerland (постер): V. Dimitrov, P. Staleva, M. Marinova, K. Dikova, **I. Zagranjarska**, M. Tavlinova-Kirilova, K. Kostova, “Synthesis, absolute configuration and catalytic applications of chiral aminonaphthols”.

8. 21st International Conference on Organometallic Chemistry, (EUCOMC XXI) 5-9 July **2015**, Bratislava, Slovakia (постер): К. Kostova, М. Tavlinova-Kirilova, М. Marinova, **I. Zagranjarska**, К. Dikova, V. Dimitrov, “Diastereoselective synthesis of chiral aminonaphthols for enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes”.
9. 18th Central and Eastern European NMR Symposium (CEUM) 18-20 September **2016**, Sofia, Bulgaria (постер): **I. Zagranjarska**, К. Dikova, К. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, “NMR Approach for Configuration Determination of New Chiral 1,3-Aminobenzylnaphthols”.
10. VIth National Crystallographic Symposium (NCS2016) 5-7 October **2016** г, Sofia, Bulgaria (постер): **I. Zagranjarska**, К. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, “Synthesis Of Chiral Aminobenzylnaphthols – Structure And Configuration”.
11. Инициатива „БАН представя своите институти“ институт по органична химия с център по фитохимия, 15-16 ноември, **2017**, София, България, (постер): **I. Zagranjarska**, К. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, “Steroidal aminobenzylnaphthols as privileged ligands for asymmetric reactions”.
12. 25th Congress of SCTM 19-23 September, **2018**, Ohrid, Macedonia, (постер): К. Dikova, **I. Zagranjarska**, К. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, A. Linden, V. Dimitrov, “Preparation of chiral nonracemic aminobenzylnaphthols by Betti - condensation and catalytic applications”.
13. VIIth National Crystallographic Symposium (NCS2018) 3-5 October, **2018**, Sofia, Bulgaria, (постер): **I. Zagranjarska**, К. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, “Study of the configuration of aminobenzylnaphthols by NMR and X-RAY spectroscopy”.
14. XIth Chemistry Conference 11-13 October, **2018**, Plovdiv, Bulgaria, (постер): **I. Zagranjarska**, К. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, “Steroidal aminobenzylnaphthols as privileged ligands for asymmetric reactions”.

7 ЛИТЕРАТУРА

1. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of organic compounds*; John Wiley&Sons, Inc.: New York, 1994.
2. Marckwald, M. *Berichte* **1904**, *37*, 1368-1370.
3. Morrison, J.; Mosher, H. *Asymmetric organic reactions*; Englewood Cliffs, N.J. : Prentice-Hall, 1971.
4. Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 34-55.
5. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856.
6. Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935-952.
7. Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171-2209.
8. Seebach, D.; Crass, G.; Wilka, E.-M.; Hilvert, D.; Brunner, E. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2695-2698.
9. Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597-1606.
10. Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.
11. Dimitrov, V.; Panev, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1513-1516.
12. Panev, S.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1517-1526.
13. Dimitrov, V.; Bratovanov, S.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6713-6716.
14. Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787-6790.
15. Greeves, N.; Lyford, L.; Pease, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 285-288.
16. Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Wu, X.-Y.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442-2447.
17. Tseng, S.-L.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3375-3380.
18. Kang, J.; Lee, J. W.; Kim, J. I. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 2009-2010.
19. Bauer, M.; Maurer, F.; Hoffmann, S. M.; Kazmaier, U. *Synlett* **2008**, *2008*, 3203-3207.
20. Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. *Preparative Polar Organometallic Chemistry*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1987; Vol. 1.
21. Dillen, J. L. M.; Meth-Cohn, O.; Moore, C.; van Rooyen, P. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3127-3138.
22. Viswanathan, C. T.; Wilkie, C. A. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 1-7.
23. Marinova, M.; Kostova, K.; Tzvetkova, P.; Tavlinova-Kirilova, M.; Chimov, A.; Nikolova, R.; Shivachev, B.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1453-1466.
24. Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.
25. Dikova, K.; Kamenova-Nacheva, M.; Kostova, K.; Dimitrov, V. *Bulg. Chem. Commun.* **2014**, *46*, 33-38.
26. Dikova, K.; Kostova, K.; Simova, S.; Linden, A.; Chimov, A.; Dimitrov, V. *Polyhedron* **2019**, *165*, 177-187.
27. Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877-2884.
28. Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Neuvonen, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3645-3653.
29. Istvan, S.; Ferenc, F. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 155-165.
30. Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759-4765.
31. Szatmári, I.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1255-1278.
32. Cardellicchio, C.; Capozzi, M. A. M.; Naso, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 507-517.
33. Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361-3373.
34. Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417-2426.
35. Butenand, A.; Wolff, A.; Karlson, P. *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 1308-1310.
36. Bachmann, W. E.; Dreiding, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1323-1329.

37. Pelletier, S. W.; Ichinohe, Y.; Herald Jr, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4179-4182.
38. Enev, V.; Ewers, C. L. J.; Harre, M.; Nickisch, K.; Mohr, J. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092-7093.
39. Chelucci, G. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1230-1243.
40. Li, Y. M.; Kwong, F. Y.; Yu, W. Y.; Chan, A. S. C. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2119-2144.
41. Kwong, H. L.; Yeung, H. L.; Yeung, C. T.; Lee, W. S.; Lee, C. S.; Wong, W. L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188-2222.
42. Chelucci, G.; Orrù, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9471-9515.
43. Dimitrov, V.; Linden, A.; Hesse, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1331-1335.
44. Dimitrov, V.; Rentsch, G. H.; Linden, A.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 106-121.
45. Stavrakov, G.; Simova, S.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2119-2122.