

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

**ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ
С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ**

Жанина Стоянова Петкова

**СИНТЕТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ
НА ХИРАЛНИ И БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ СЪЕДИНЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

за получаване на образователна и научна степен
“Доктор”

Научни ръководители: проф. дн Владимир Димитров
гл. ас. д-р Малинка Стоянова †

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 17.09.2020 г.

Дисертационният труд е изложен на 198 страници, включва 8 таблици, 38 фигури и 79 схеми. Библиографията обхваща 437 литературни източника. Резултатите са публикувани в 3 научни публикации и са представени на 13 научни форума.

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

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на2020г. от часа в зала 111 „Акад. Г. Бончев“, бл. 9, на открито заседание на Научното жури.

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

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Асиметричният синтез на природни и синтетични хирални съединения е една от най-интензивно разработваните тематики в областта на органичната химия. Усилията са насочени главно към получаването на енантиомерно или диастереоизомерно чисти продукти, които да намират различни приложения, напр. за терапевтични препарати и лекарствени форми, козметични средства и парфюмерия, хранителни добавки, агрохимикали и др. Известни са три основни подхода за получаване на стереоизомерно чисти продукти: 1) чрез изолиране на хирални вещества от природни източници; 2) чрез използване на методи за разделяне на рацемични смеси; 3) чрез прилагане на хирални помощни вещества, реагенти и катализатори (асиметричен синтез и катализ). Следва да се подчертае, че асиметричният катализ е едно от най-бързо развиващите се направления на асиметричния синтез. Негово основно предимство е, че предоставя възможност за получаване на енантиомерно чисти съединения, чрез прилагане на малко количество от носителя на хиралната информация (катализатор). Това обосновава необходимостта от разработване на нови подходи за синтез на хирални помощни вещества, реагенти, лиганди и катализатори за постигане на висока стереоселективност при провеждането на иначе добре познати химични трансформации.

При метал-катализираните енантиселективни реакции изборът на лиганд играе решаваща роля за постигане на високи нива на реактивоспособност и селективност.^{1,2} При създаването на нов, ефективен катализатор влияние оказват пространствените и електронните свойства на лиганда, както и видът на преходния метал. Един от най-удачните начини за получаване на ефективни хирални лиганди е трансформирането на природни хирални съединения, което може да се провежда стереоселективно като по този начин не се налага (или се улеснява) разделянето на стереоизомери. За синтез на съединения със свойства на лиганди от природни източници, обикновено се въвеждат допълнителни функционални групи и/или се трансформират наличните в изходната молекула.

През последните години са разработени енантиселективни варианти на почти всяка известна химична реакция. Важна особеност е обстоятелството, че досега не са синтезирани универсални лиганди или реагенти, приложими за различните типове енантиселективни трансформации. Ефективността на даден хирален модификатор или катализатор е висока обикновено само за конкретна реакция. Поради този факт разработването на подходи за синтез на нови хирални структури с приложение в каталитични системи за стереоселективни трансформации е обект на значителен интерес и е оправдано както от научна, така и от индустриална гледна точка.

Асиметричното палатдий-катализирано алилово заместване заема важно място в органичния синтез като един от ефективните методи за получаване на продукти с висок енантиомерен излишък. Освен значителната асиметрична индукция, предимствата на този метод са неговата толерантност към широк спектър от функционални групи и голямото разнообразие на вида на връзките, които могат да се образуват, напр. връзка въглерод-въглерод (C–C) или връзка въглерод-хетероатом (C–Z, Z = N, O, F, S, P, Схема 1).³⁻⁷

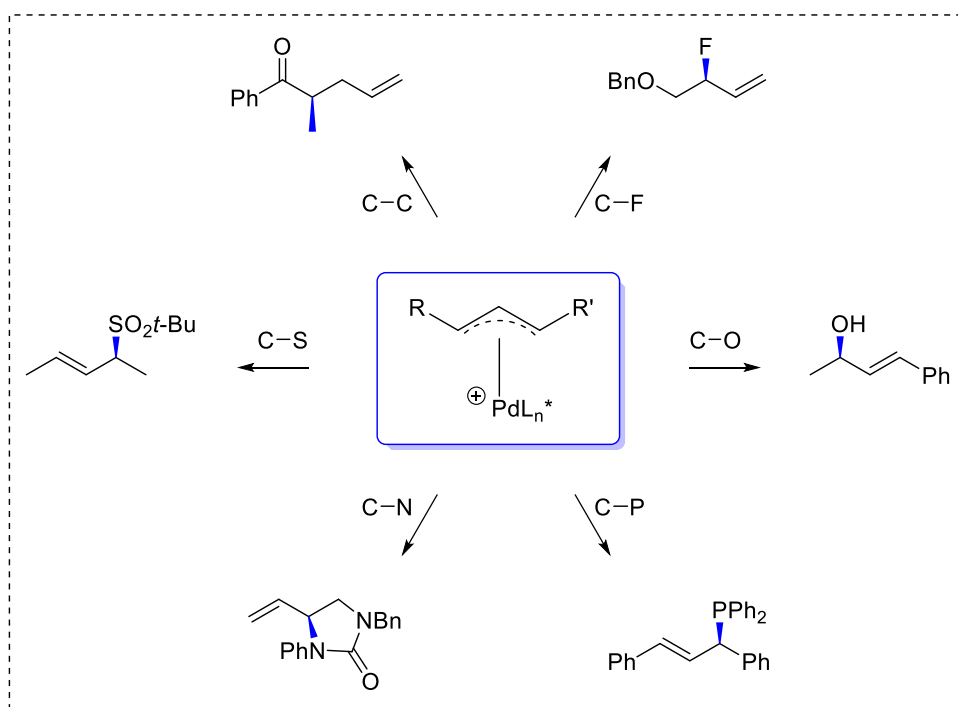


Схема 1 Създаване на стереогенни центрове при асиметрично алилово заместване⁸

Използването на подходящи хирални лиганди има решаваща роля за постигане на висок енантиомерен излишък. Широко прилагани и ефективни са хиралните фосфинови лиганди, съдържащи допълнителна хетероатомна функционалност (напр. бидентатните P,O-лиганди и др.). Такъв тип структури улесняват създаването на „фино регулирана“ каталитична система и постигането на висока енантиселективност при определени трансформации. В литературата са публикувани множество обзорни статии, които подробно разглеждат резултатите в тази област.⁸

В настоящия дисертационен труд се насочихме към прилагане на асиметрични синтетични подходи за получаване на хирални сулфонамидни съединения, модифицирани допълнително с фосфинов заместител, които могат да се прилагат като лиганди в палатдий-

катализирано алилово заместване. Актуалността на изследванията представящи синтеза на нови хирални лиганди и приложението им в реакции, подпомогнати от метал-съдържащи катализатори, са обект на множество публикации и обзорни статии.^{3,4,6,8} В тази тематична област са насочени основно синтетичните усилия, представени в настоящия дисертационен труд. Разработването на синтетични подходи за получаване на нови хирални съединения не се ограничава само с прилагането им като лиганди. Синтезираните нови хирални съединения по принцип следва да притежават биологична активност и поради това се фокусирахме и върху разработването на малка „библиотека“ от аминокиселини, които са получени от природни източници и се очаква да проявят антитуберкуозна активност.

2 ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Изследванията в настоящия дисертационен труд са в областта на органичния синтез и са насочени към разработване на подходи за получаване на хирални съединения с приложение в асиметричния синтез, както и за създаване на библиотеки от съединения с потенциална биологична активност. В тази връзка бяха поставени две основни цели:

- Получаване на нови дифенилфосфинови производни на хирални фенилсулфонамиди, които да бъдат приложени като Р,О-лиганди в паладий-катализирано алилово заместване.
- Получаване на серия от енантиомерно чисти β -аминоалкохоли с камфанов скелет и изследване на тяхната *in vitro* антитуберкулозната активност.

За осъществяване на планираните цели, бяха набелязани следните експериментални задачи:

- Разработване на синтетичен подход за синтез на хирални дифенилфосфин заместени сулфонамиди. Планираната стратегия включва получаване на сулфонамиди чрез използване на разнообразни хирални амини, както и провеждане на реакция на насочено *орто*-литиране и последващо въвеждане на подходящи електрофили.
- Изучаване на каталитичните свойства на синтезираните хирални съединения като Р,О-лиганди в паладий-катализирано алилово заместване.
- Изучаване на каталитичната активност на хиралните Р,О-лиганди в реакция на *Suzuki-Miyaura*.
- Синтез на винил-заместено съединение с камфанов скелет, чрез използване на лесно достъпен (+)-камфор-10-сулфонил хлорид. Съединението е основен интермедиат за синтеза на следващите структури. Получаване и разделяне на индивидуални диастереоизомерни оксирани с камфанов скелет, образувани чрез реакция на епоксидиране на винил-заместения камфан с метаклорпербензоена киселина. Получаване и структурно охарактеризиране на серии от нови хирални β -аминоалкохоли, чрез аминолитично отваряне на епоксидния пръстен с подходящи вторични амини.

- Изследване на получените β -аминоалкохоли за *in vitro* антитуберкулозна активност, чрез използване метода на *Canetti*. Оценяване на цитотоксичната активност на част от синтезираните съединения, чрез прилагане метода на *Mossman*. Сравнение на получените активности с моделни съединения и открояване на водещи структури.
- Използване на съвременни компютърни методи за намиране на количествена връзка между структура и антимикобактериална активност (QSAR) на получените β -аминоалкохоли.

4 РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Настоящият дисертационен труд включва изследвания в две взаимно свързани синтетични направления. В първия раздел се демонстрира ефикасен подход за получаване на фосфин-функционализирани хирални сулфонамидни съединения, приложими като лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване. Във второто направление е разработена процедура за синтез на поредица от камфан-заместени аминокиселини с потенциална биологична активност, за които е изучена *in vitro* антитуберкулозната активност с помощта на експериментални изследвания, подпомогнати от теоретични методи. И двете направления на дисертацията демонстрират разработването на синтетични подходи, които се прилагат за получаване на нови биологично активни съединения.

4.1 Получаване на дифенилфосфинови производни на хирални сулфонамиди и приложението им като Р,О-лиганди в паладий-катализираните реакции

Предистория и обосновка на планираните изследвания

В асиметричния синтез за създаването на въглерод-въглеродна връзка изключително важна роля изпълняват паладий-катализираните реакции (напр. асиметрично алилово заместване, реакции на *Suzuki-Miyaura*, *Heck*, *Sonogashira*, *Stille* и други).⁹⁻¹¹ За успешно реализиране на реакциите и за постигане на висока степен на асиметрична индукция решаващо значение имат хиралните лиганди, с които се формират катализатори. Едни от ефективните лиганди, прилагани до този момент в такъв тип реакции, представляват моно- и полидентантни фосфинови съединения. В последните години се наблюдава, че прилагането на т. нар. хибридни структури, съдържащи фосфинова функционалност (напр. -PR₂) и друг, координиращ атом, различен от фосфорния (като N, O, S), предоставя възможност за постигане на висока ефективност и „фина настройка“ на донорно/акцепторните свойства на лигандите.^{12,13} По този начин се осъществява по-добър контрол на каталитичната система към конкретната реакция и условия. Ефективността на този тип хетеродонорни лиганди, съчетаващи свойствата на твърди и меки донори (π -акцепторен фосфорен и σ -донорен хетероатом), се дължи на влиянието на различните електронни ефекти на донорните атоми. Подходящи примери за подобен тип съединения са смесените карбоксамид-фосфинови съединения.¹⁴⁻¹⁹ Хиралните лиганди от Р,О-структурен тип, съдържащи amidна група,

проявяват висока ефективност в Pd-катализираните реакции, например при гореспоменатото асиметрично алилово заместване.²⁰⁻²³

Както вече беше обсъдено в литературния обзор, реакцията на насочено *орто*-лителиране е един изключително ефективен метод, който широко се използва в органичния синтез, тъй като протича с висока региоселективност. Този подход позволява да се въвеждат различни функционалности, например фосфинов заместител в *орто*-позиция спрямо подходяща функционална група при ароматните системи (бензилови, нафтилови, металоценови и др.) и получаване на съответните фосфин-съдържащи лиганди. В лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ са провеждани редица изследвания върху селективно amid-насочено *орто*-лителиране. Първоначално изследванията са фокусирани към изучаване на *орто*-насочващата способност на хиралната amidна група при реакции на лителиране, съответно чрез прилагане метода на насочено *орто*-металиране (DoM) са синтезирани поредици от amid-фосфинови производни, които се използват като хирални лиганди за паладий-катализираните реакции за образуване на въглерод-въглеродна връзка.^{16,24,25} Първоначалните изследвания съобщават за успешно проведено диастереоселективно *орто*-лителиране на amid-фероценофани, притежаващи централна и планарна хиралност.²⁶ В последствие научният колектив доразвива тази стратегия и разработва подход за осъществяване на диастереоселективно amid-насочено *орто*-лителиране на хирални фероценкарбоксамиди.²⁴ На базата на тези изследвания, посредством методът на DoM и реакция с Rh_2PCl са разработени фероценови amid-фосфинови производни с камфанов заместител от типа **4-1** и **4-2** (Схема 58).²⁵ Съединенията индуцират висока енантиселективност в реакцията на паладий-катализирано алилово заместване (до 82% *ee*).²⁵ Ключова роля имат фероценовият заместител и камфановият скелет, като последният е отлично *орто*-насочващо спомагателно средство при осъществяването на стереоселективно депротониране на фероцен. Следва продължение на разработките чрез синтез на бензенамиди и бензиламини от типа **4-3** и **4-4** (Схема 58).^{16,27} Авторите изучават влиянието на хиралните елементи върху асиметричната индукция в каталитичния процес и установяват, че използването на хирални камфанови заместители се оказва решаващо за асиметричната индукция.¹⁶ Изследван е ефектът на различни двойки донорни хетероатоми върху реактивоспособността на паладиевите комплекси и индукцията. Смяната на алкокси заместителите в бицикличния скелет не оказва съществено въздействие върху каталитичната активност. По-важен е фактът, че промяната на типа лиганди от P,O-фосфинкарбоксамидни **4-3** към P,N-аминофосфинови **4-4** води до аналогична каталитична ефективност, т.е.

наличието на amino или amidен остатък в лигандната структура няма значително влияние.²⁷ Прилагането на тези лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване води до протичането ѝ с висока енантиселективност (до 92% *ee*, Схема 58).

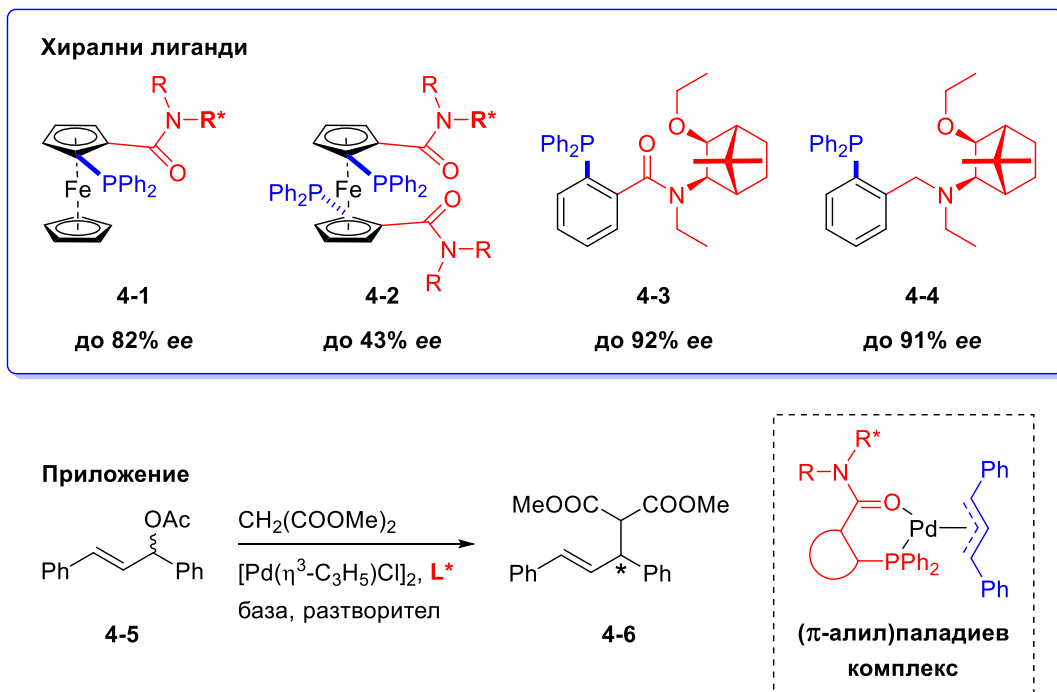


Схема 58 Хирални amid-фосфинови лиганди получени чрез DoM

Високата ефективност на *орто*-лителирането се дължи до голяма степен на избора на насочваща група. Заинтригувани от тези резултати, си поставихме за цел да изучим влиянието на друга насочваща група, именно сулфонамидната функция, която се оказва доста по-слабо изучена. След направената справка установихме, че в литературата са описани само няколко примера за синтез на ахирални фосфин-сулфонамидни лиганди²⁸⁻³¹ от типа **4-7** посредством метода на DoM, които показват висока ефективност в паладий-катализирана реакция на *Suzuki-Miyaura* и паладий-катализирано аминирание (Схема 59).²⁸

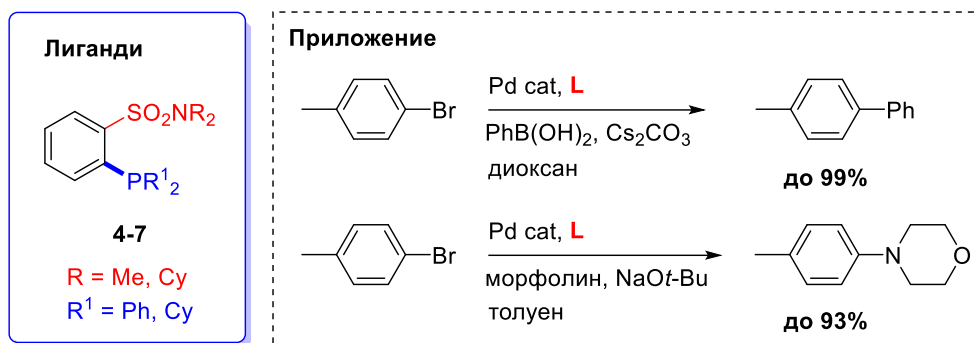


Схема 59 Приложение на ахирални сулфонамидни лиганди

Литературните данни по отношение на сулфонамидната група показват, че тя е прилагана като ефективно средство за насочено *орто*-металиране на ароматни съединения.³² В редица проучванията *орто*-насочващата сулфонамидната група е използвана в реакция на DoM за целите на различни видове синтетични превръщания.³² Въвеждането на разнообразни електрофили води до получаването на *орто*-заместени сулфонамидни производни, намиращи редица приложения, например при синтеза на заместени хирални султами и захарини производни за приложение в реакции на кръстосано свързване,³³⁻³⁵ арил и хетероарилсулфонамиди за реакция на *Suzuki-Miyaura*^{36,37} и др. Интересното е, че в литературата няма примери за синтез на хирални сулфонамид-фосфинови лиганди чрез DoM. Независимо от това, има значителен брой публикации, свързани с приложението на хирални производни получени по друг синтетичен път, но те не са обект на изследване в дисертационния труд.³⁸⁻⁵⁶

Всички изложени по-горе аргументи ни насочиха към идеята за въвеждане на хирални заместители в сулфонамидни съединения за получаване с тяхна помощ на нов вид смесени лиганди, включващи в структурата си фосфинова функционалност. За целите на настоящите изследвания, реакцията на насочено *орто*-литиране (DoL) играе решаваща роля и в тази тематична област са насочени представените синтетични разработки. С помощта на DoM е разработен ефективен подход за синтез на серия дифенилфосфинови производни на хирални сулфонамиди, които в последствие са приложени като P,O-лиганди в реакция на Pd-катализирано алилово заместване (Схема 60). Стремежът е да се изследва връзката между структурата на лигандите и тяхната каталитична активност.

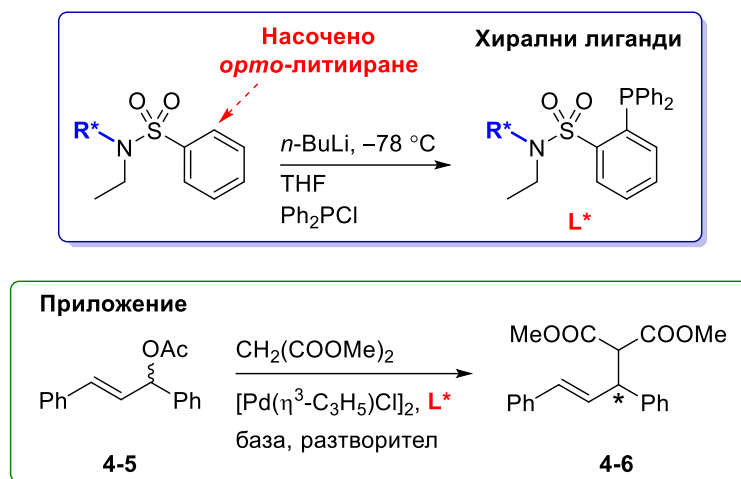


Схема 60 Разработване на хирални лиганди с приложение в реакция на паладий-катализирано алилово заместване

4.1.1 Получаване на изходните хирални сулфонамиди от типа 4-10 и 4-11

За осъществяване на синтетичната идея е получена серия от съединения, съдържащи сулфонамидна функционалност, които в последствие да служат като изходни съединения в планираните реакции на DoM. Целевите вторични **4-10a–n** и третични **4-11a–n** сулфонамиди се получават в рамките на двустадиен синтез (Схема 61), като всички структури съдържат хирален аминок фрагмент. Първата стъпка от синтетичната процедура включва използване на достъпния фенилсулфонил хлорид **4-8** и хирален амин **4-9**. Реакционните условия включват използване на база DIPEA, разтворител CH_2Cl_2 и разбъркване при стайна температура.

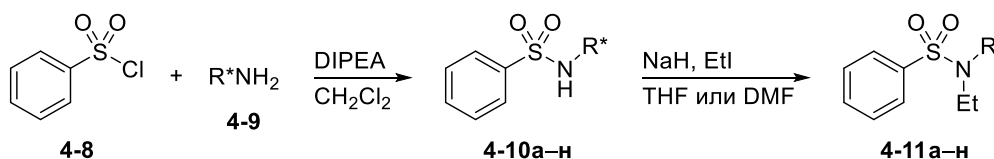
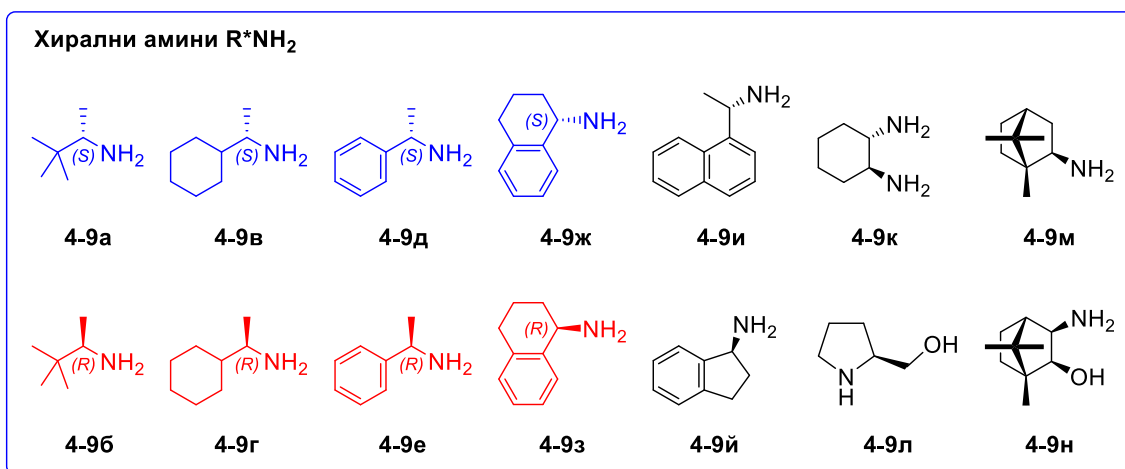


Схема 61 Обща процедура за получаване на изходни хирални сулфонамиди от типа **4-10** и **4-11**

Структурното разнообразие и въвеждането на хирална част се постига посредством прилагане на различни хирални амини. За целите на експериментите е използвана серия от амини **4-9a–n**, повечето от които са търговски продукти (Фигура 35). Избрани са четири

двойки енантиомери **4-9а–з**, за да се изследва влиянието на конфигурацията на стереогенния център (*R* или *S*).



Фигура 35 Използвани амини за получаване на хирални сулфонамиди

Подборът на изходните съединения, носители на хиралност, е насочен към оползотворяване на евтини и достъпни ресурси, съдържащи се в природни продукти. Често срещана практика е да се използват природните аминокиселини, които чрез сравнително лесни синтетични трансформации се превръщат в хирално чисти алкохоли или други производни. Други широко използвани съединения са хиралните терпенови кетони (напр. (+)-камфор, (-)-фенхон и др.), които са достъпни източници на хиралност за получаване на разнообразни полифункционални съединения. Това е и една от причините в синтетичната стратегия да е заложено използване на производни на природни аминокиселини и на природния терпеноид (+)-камфор, каквито са примерите с **4-9л**, **4-9м** и **4-9н**.⁵⁷

Съединенията с камфанов скелет **4-9м** и **4-9н**, които не са търговски достъпни, са синтезирани по описани в литературата процедури.⁵⁸⁻⁶⁰ За получаване на 2-борниламин **4-9м** е използван реакционния път посочен на Схема 62. Изходният камфор **4-12** се превръща в камфор оксим **4-13** и след провеждане на редукция с NaBH₄ се изолира диастереоизомерна смес от продукта **4-9м**.⁶¹

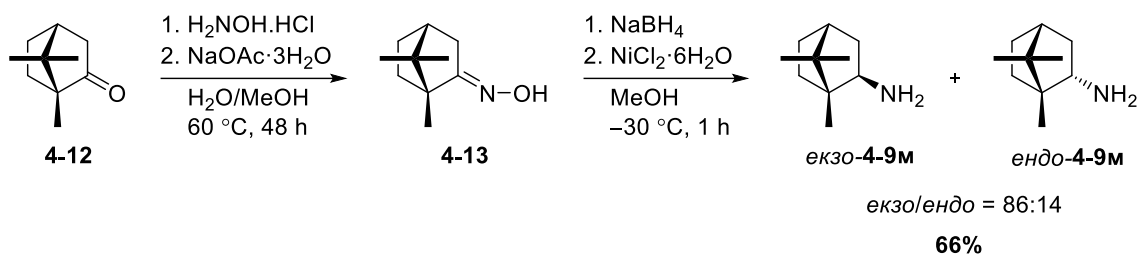


Схема 62 Получаване на 2-борниламин 4-9м

Продуктът **4-9м** е получен с общ добив 66%, съдържа изоборниламин (*екзо-4-9м*) и борниламин (*ендо-4-9м*), в съотношение 86:14 (Схема 63). Изолирането им в чист вид е възможно чрез сублимация, но протича с големи загуби, затова в реакцията с фенилсулфонил хлорид **4-8** се използва диастереоизомерната смес. На следващия стадий, получените вторични сулфонамиди *екзо-4-10м* и *ендо-4-10м* лесно се разделят чрез колонна хроматография (Схема 63).

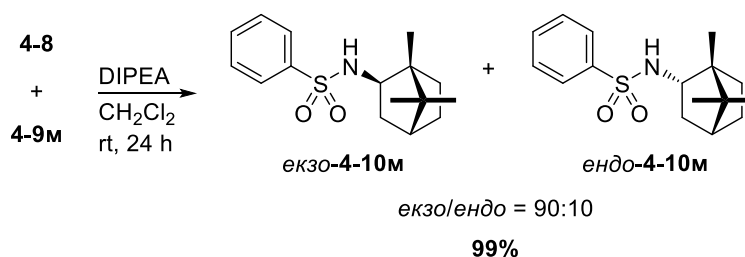


Схема 63 Получаване на вторични сулфонамиди 4-10м

По аналогия с литературните данни, 3-аминоизоборнеол **4-9н** е получен чрез депротониране на изходния (+)-камфор **4-12** с KO t -Bu и последващо третиране с изопентил нитрит, при което се получава камфорхинон оксим **4-14** (Схема 64).^{60,62} Последният се редуцира с LiAlH₄ в THF при кипене. Изолирането на 3-*екзо*-аминоизоборнеол **4-9н** в енантиомерно чист вид, се оказва трудна задача. Посоченият реакционен път води до получаване на диастереоизомерна смес от четири диастереоизомерни аминокалкохола с общ добив 99%, съдържаща желания ди-*екзо*-диастереоизомер **4-9н** и смесени *екзо/ендо*-диастереоизомери, в съотношение 90:10 (установено посредством ¹H ЯМР, Схема 64). Така получената диастереоизомерна смес се използва в следващите реакции отново в суров вид

без допълнително пречистване, а разделянето се осъществява след получаване на сулфонамидните съединения.

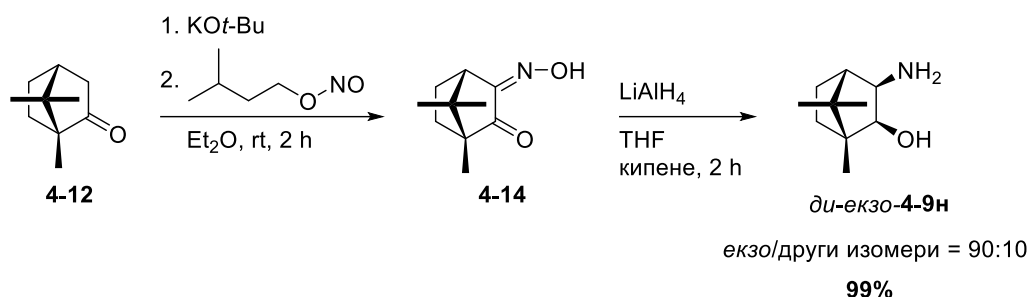


Схема 64 Получаване на 3-аминоизоборнеол 4-9н

За синтеза на сулфонамид 4-10н е вложен фенолсулфонил хлорид 4-8 и суровата аминоалкохолна смес 4-9н. В чист вид, след колонна хроматография, са изолирани само двата преобладаващи диастереоизомера, съответно 2,3-екзо-4-10н с 58% добив и 2-ендо,3-екзо-4-10н с 10% добив (Схема 65).

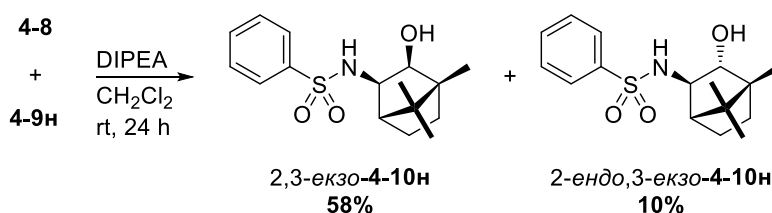


Схема 65 Получаване на вторични сулфонамиди 4-10н

Следващата стъпка от синтетичната схема включва провеждане на *N*-етилиране на сулфонамид 4-10м с алкилиращ реагент EtI (Схема 61). Реакцията се осъществява посредством депротониране с помощта на NaH, в среда от THF и голям излишък от EtI (20 equiv). При етилиране на сулфонамид екзо-4-10м в среда от THF се наблюдава много бавно протичане на реакцията (до 46 h) и сравнително нисък добив на продукт екзо-4-11м, съответно 28%. С цел подобряване на получените резултати и по-добро превръщане, същият опит е проведен със сух DMF. Смяната на разтворителя доведе до значително увеличаване на добива на желанния продукт екзо-4-11м (72%) и по-кратко реакционно време (около 24 h, Схема 66).

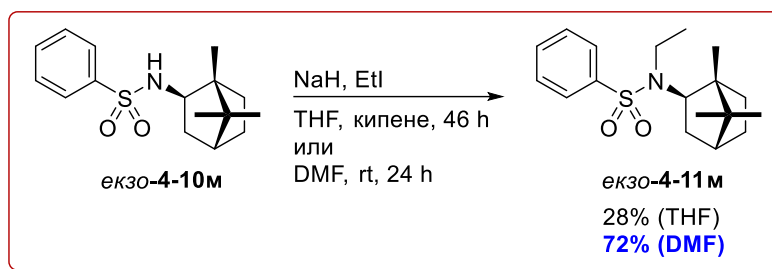


Схема 66 Етилиране на сулфонамид *екзо-4-10м*

По аналогичен начин е проведено етилирането на сулфонамид *2,3-екзо-4-10н*. В среда от DMF се забелязва образуване на два продукта, моноетилян продукт по азотната функция (*N*-етил-**4-11н**) и диетилян продукт по азота и кислорода (*N,O*-диетил-**4-11н**, Схема 67). Посредством хроматографско разделяне съединенията са изолирани в чист вид, в съотношение 65:35 (65% *N*-етил-**4-11н** и 35% *N,O*-диетил-**4-11н**). Реакцията не протича с пълно превръщане дори при влагане на голям излишък от алкилиращия реагент и удълженото реакционно време (24 h). Изолираното моноетилено производно *N*-етил-**4-11н** е подложено на повторно етилиране, с цел получаване на допълнително количество от желаното диетилянано съединение (*N,O*-диетил-**4-11н**, добив 79%).

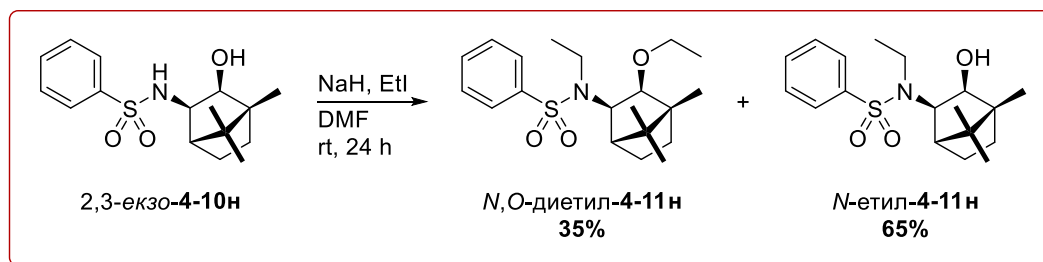


Схема 67 Етилиране на сулфонамид *2,3-екзо-4-10н*

Реакционната схема (двустадийен синтез), използвана за получаване на сулфонамиди **4-10м-н** и **4-11м-н** е приложена при провеждането на реакциите с останалите амини **4-9а-л**. На Схема 68 и Схема 69 са представени обобщените резултати и продукти от двете реакции. Както се забелязва, четирите двойки енантиомерни амини реагират по идентичен начин със сравними реакционни времена и количествени превръщания (Схема 68).

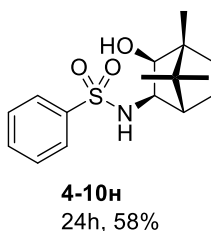
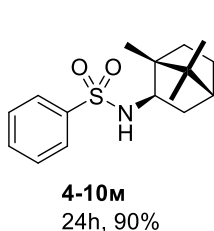
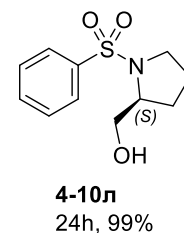
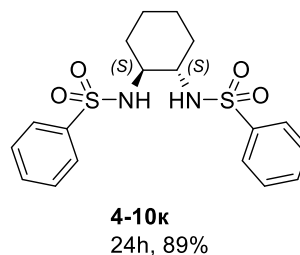
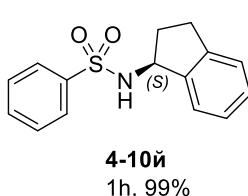
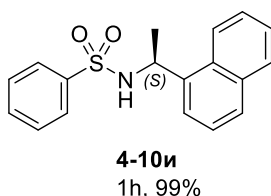
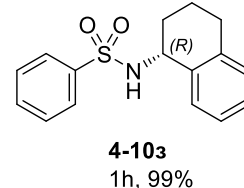
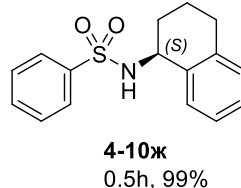
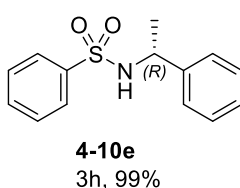
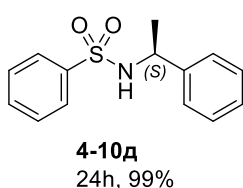
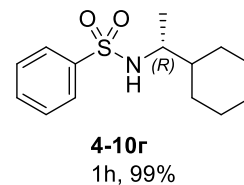
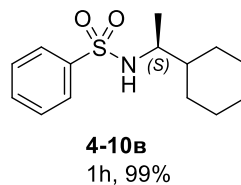
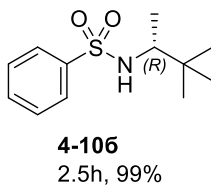
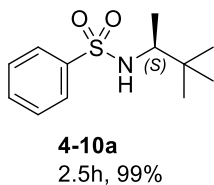
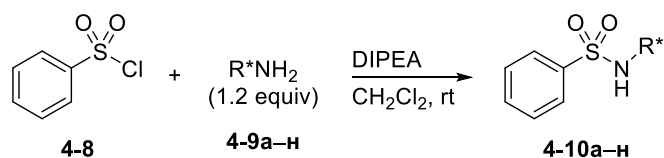
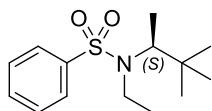
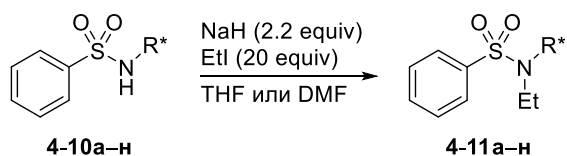
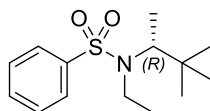


Схема 68 Синтез на вторични сулфонамиди 4-10а-н

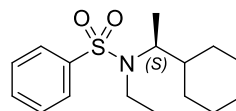
При етилиране на сулфонамиди **4-10**, са приложени два процедурни протокола (Схема 69, виж Експериментална част), съответно с разтворител THF при кипене на обратен хладник или с разтворител DMF при стайна температура. В повечето случаи използването на THF налага продължително реакционно време (до 46 h). Всички примери от **4-9ж** до **4-9н** са проведени с DMF, протичат със сравнително кратки реакционни времена (1–24 h) и с високи добиви (91–99%).



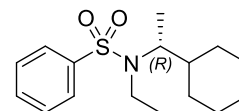
4-11a
THF, кипене, 24h, 99%



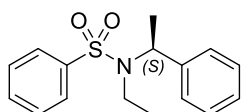
4-11b
THF, кипене, 2h, 99%



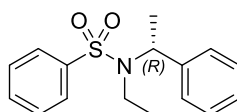
4-11v
THF, кипене, 3h, 99%



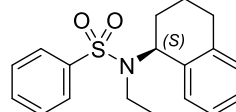
4-11g
THF, кипене, 4h, 99%



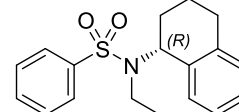
4-11d
THF, кипене, 4h, 99%



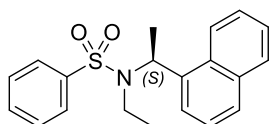
4-11e
THF, кипене, 4h, 99%



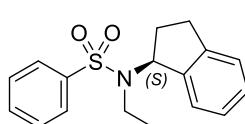
4-11z
THF, кипене, 24h, 99%
DMF, rt, 3h, 99%



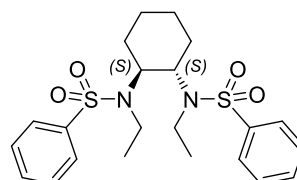
4-11z
THF, кипене, 24h, 99%
DMF, rt, 1h, 99%



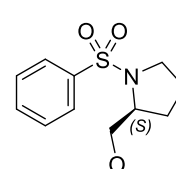
4-11и
DMF, rt, 1h, 97%



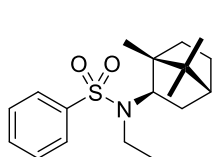
4-11й
DMF, rt, 1h, 97%



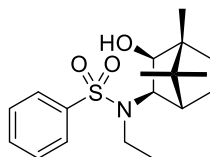
4-11к
DMF, rt, 3h, 91%



4-11л
DMF, rt, 5h, 99%



4-11м
THF, кипене, 46h, 28%
DMF, rt, 24h, 72%



4-11н
DMF, rt, 24h, 95%

Схема 69 Синтез на третични сулфонамиди 4-11a-n

Целевите вторични и третични сулфонамиди са изолирани с високи до количествени добиви. Новополучените съединения са пречистени чрез колонна хроматография и са структурно охарактеризирани с помощта на ЯМР спектроскопия, маспектрометрия, специфичен ъгъл на въртене, точки на топене и елементен анализ.

4.1.2 Получаване на *орто*-заместени хирални сулфонамиди чрез насочено литииране

- *орто*-Заместени третични сулфонамиди

За получаване на *орто*-заместени третични сулфонамиди първоначално е проведено литииране и реакция с избран електрофил (MeI), за да се изпробват условия за максимално превръщане. Вдъхновени от резултатите на *Chapman* и сътр.²⁸, решихме да приложим аналогични реакционни условия. Съответно, изходният сулфонамид **4-11a** се третира с *n*-BuLi при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в THF в продължение на 1 h (Схема 70). След това се добавя MeI и след 2 h при същата температура, метилираното производно **4-15** се изолира с 93% добив (Схема 70). Тъй като реакциите протичат с добри резултати при тези реакционни условия са проведени и всички останали реакции за DoM. По този начин е възможно въвеждане на различни електрофили (I₂, DMF, и др.), с което да се осигури възможност за по-нататъшни превръщания.

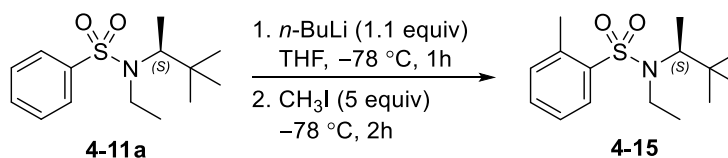


Схема 70 Провеждане на реакция за насочено *орто*-литииране

Избраната реакционна процедура е ефективно приложена при литииране на съединения **4-11a–н** (Схема 71). Образуваните *in situ* *орто*-литиирани интермедиати се третират с 2 equiv електрофил Ph₂PCl, което води до получаването на хиралните дифенилфосфинови продукти **4-16a–н**. Във всички случаи реакциите протичат със сравнително кратки реакционни времена (0.7–4 h) и с добри до отлични добиви (Схема 71). При провеждането на тези реакции е установено, че литиирането протича единствено в *орто*-позиция и не се наблюдава образуването на странични продукти.

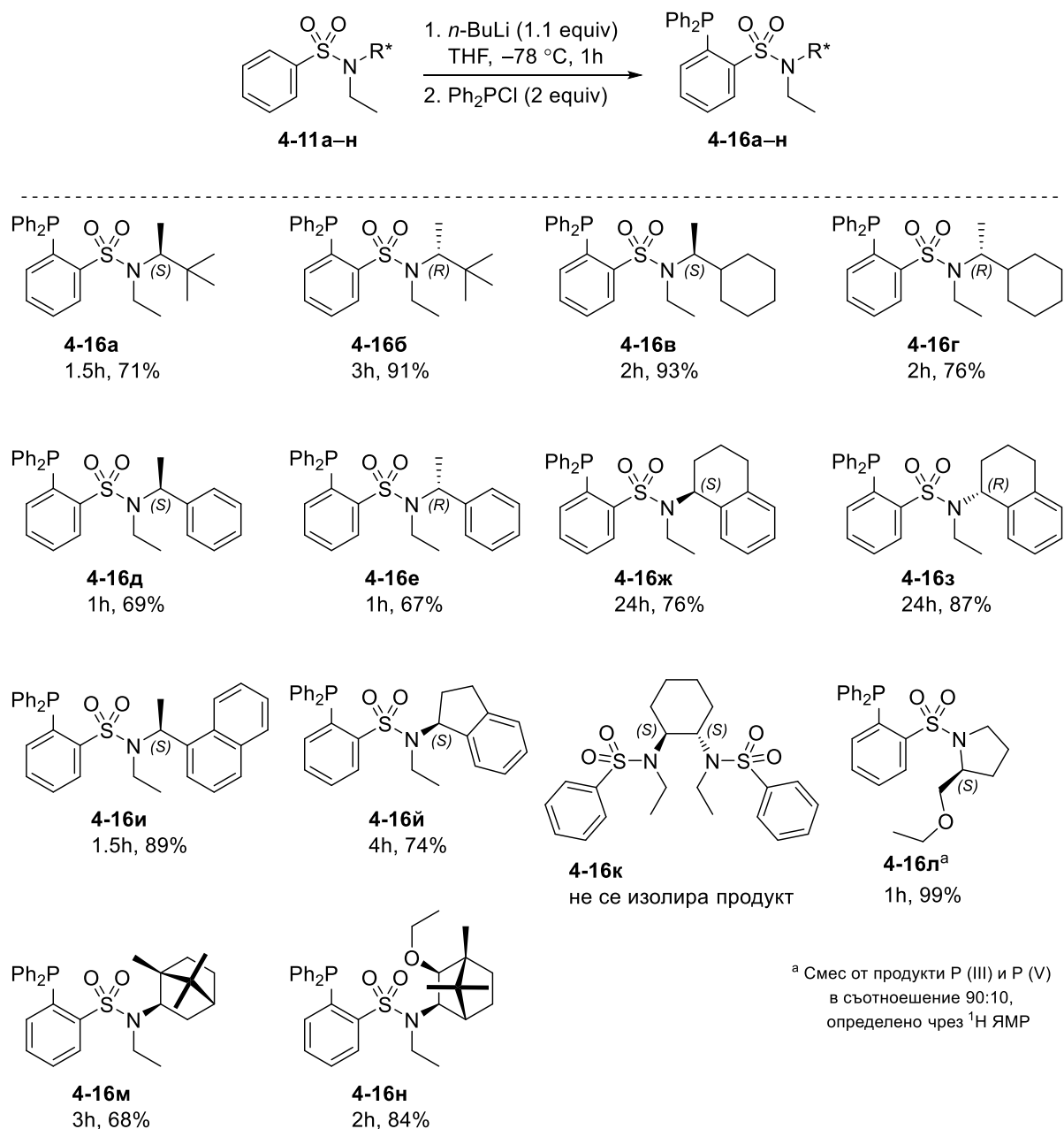


Схема 71 Синтез на хирални P,O-лиганди посредством метода на DoM

При изолирането на крайните фосфинови продукти се наблюдаваха затруднения, тъй като съединенията са нестабилни поради лесното окисление на P(III) до P(V) при хроматографско пречистване. Това наложи голяма част от експериментите да бъдат повтаряни многократно, с цел изолиране на чисти продукти. След пречистване, лигандите се съхраняват в атмосфера на аргон и при понижена температура (4 °C). Опитите за получаване на лиганд **4-16к** бяха неуспешни и не беше изолиран желаният продукт. При проведените реакции за литиране на съединение **4-11л** и взаимодействие с Ph₂PCl, чист лиганд **4-16л** не

беше изолиран. Получени са смеси от P(III)/P(V)-derivati в съотношение 90:10 и 85:15, съответно. Нежеланото окисление на фосфиновите продукти вероятно може да бъде избегнато като пречистването с колонна хроматография се извършва в инертна среда с дегазирани разтворители.

- **орто-Заместени вторични сулфонамиди**

Проведени са реакции за насочено *орто*-литиране и с вторичните сулфонамиди от типа **4-10**. Използвана е същата реакционна процедура за DoM, но целевите продукти **4-17** са много чувствителни и при пречистването се окисляват до **4-18** (Схема 72).

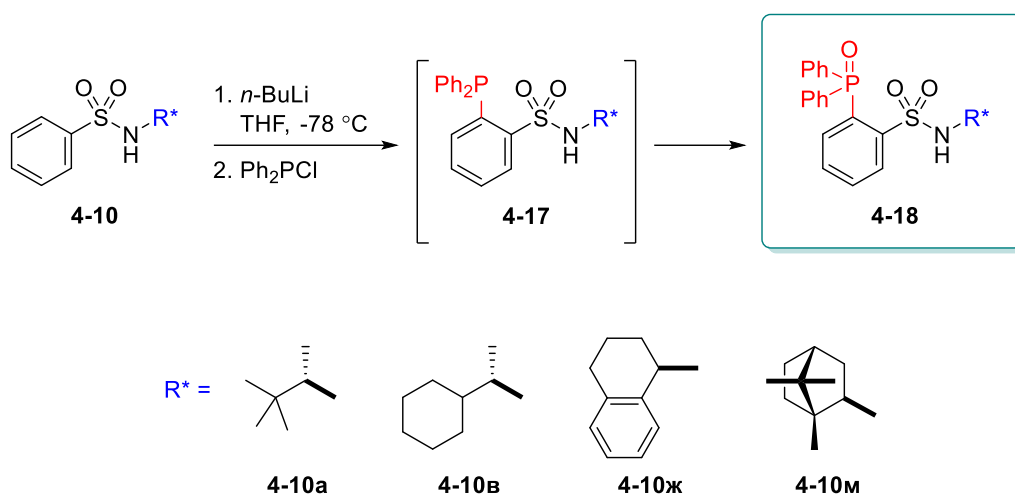
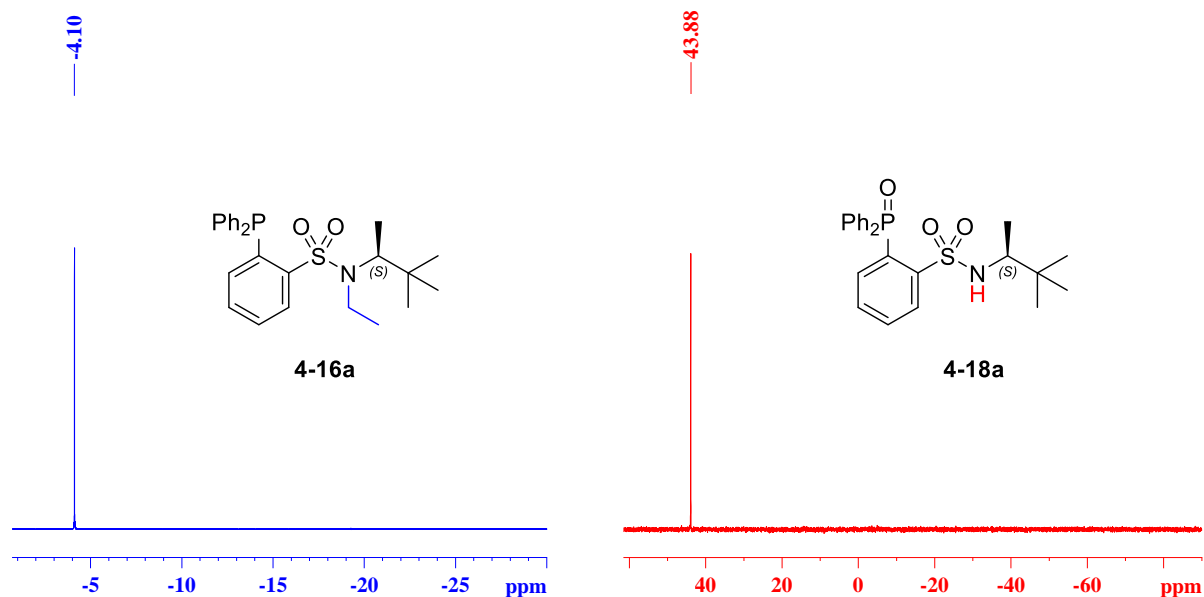


Схема 72 Провеждане на реакция на DoM с вторични сулфонамиди

След анализ на спектралните данни се забелязва, че получените продукти са фосфин-оксидни съединения **4-18**, вместо очакваните фосфинови структури **4-17**. От ³¹P ЯМР-спектрите (Фигура 36) се вижда ясно характерната разлика в химичните отмествания за третични сулфонамиди с P(III) за **4-16a** и за вторични сулфонамиди с P(V) за **4-18a**. Съединенията се окисляват бързо и при пречистването им с ЯМР спектроскопия не се детектира наличие на P(III)-derivati. Вероятно в строго инертна среда съединенията могат да се изолират, но би било трудно да се продължи с провеждането на каталитичните реакции. Не сме провеждали опити в тази насока, тъй като това е извън обсега на задачите, които сме си поставили, защото от практична гледна точка е много по-ефективно да се синтезират стабилни лиганди.



Фигура 36 ^{31}P ЯМР спектри на съединения **4-16a** и **4-18a**
(P (III) = -4.10 ppm, P (V) = 43.88 ppm)

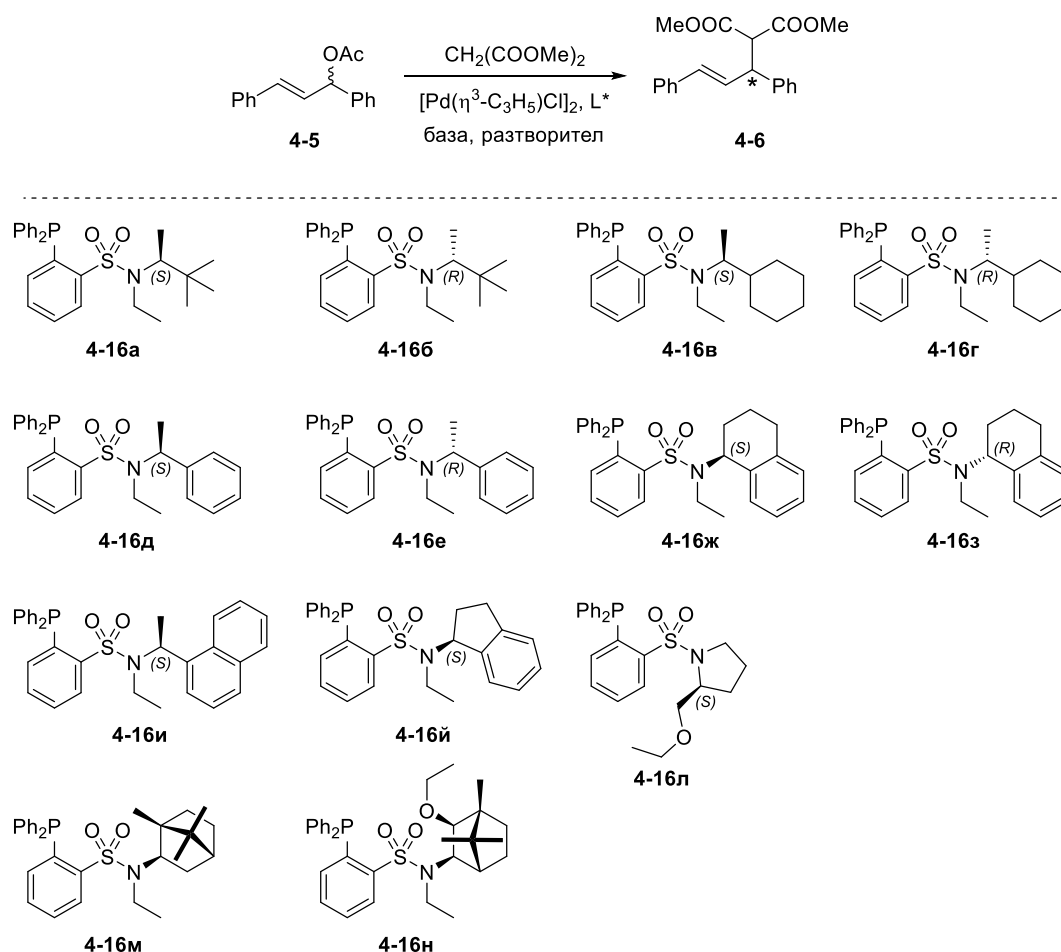
Посредством прилагане на демонстрираните и дискутирани подходи е синтезирана поредица от структурно разнообразни хирални дифенилфосфин-сулфонамидни производни. Получените продукти са изолирани посредством колонна хроматография и са доказани и охарактеризирани с помощта на 1D и 2D ЯМР спектроскопия, маспектрометрия, специфичен ъгъл на въртене, точки на топене и елементарен анализ. Съединения **4-16a-й**, **4-16л-н** са успешно синтезирани и приложени като хирални P,O-лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване.

4.1.3 Изучаване на каталитичната активност на синтезираните хирални P,O-лиганди в паладий-катализирано алилово заместване

Синтезираните хирални дифенилфосфин-сулфонамидни производни са приложени като P,O-лиганди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване (Таблица 4). Каталитичните реакции са проведени съгласно процедурата на *Trost*,⁶³ при която нуклеофилът се генерира *in situ*, чрез използване на *N,O*-бистриметилсилилацетамид (BSA), каталитични количества калиев ацетат (KOAc). За изходен субстрат в моделната реакция за изучаване на ефективността на синтезираните съединения като лиганди се използва *rac*-(E)-1,3-дифенил-2-пропенил ацетат **4-5**. Активният паладиев катализатор се генерира при взаимодействие на 6 mol % от съответния хирален лиганд **4-16a-й**, **4-16л-н** с 3 mol %

алилпаладиевхлорид-димер в среда от сух CH_2Cl_2 . При посочените условия, реакциите протичат с отлични добиви (до 99%) с всички тествани лиганди (Таблица 4) и с кратки реакционни времена (0.5–24 h). Всички получените продукти са изолирани и пречистени чрез колонна хроматография, след което енантиомерният излишък (*ee*) е определен посредством високо ефективна течна хроматография с хирална колона. Конфигурацията се определя чрез сравнение на специфичния ъгъл на въртене със съответната литературна стойност.⁶⁴ Реализираните енантиселективности са ниски до умерени. При лигандите с еднаква структура, но използвани енантиомерни аминни-компоненти се наблюдават съизмерими стойности за енантиомерния излишък и обръщане на конфигурацията на продукта диметил-(*E*)-1,3-дифенил-2-пропенилмалоната **4-6** (Таблица 4, редове 1–8). Тъй като лиганд **4-16л** не е изолиран в чист вид, в реакцията са приложени смесите от него и окисления фосфиноксиден аналог (Таблица 4, редове 11 и 12). Най-висока енантиселективност е постигната с лиганд *екзо*-**4-16м** в полза на преобладаващия енантиомер с абсолютна конфигурация определена като *S* (58% *ee*, Таблица 4, ред 13).

Таблица 4 Приложение на синтезираните P,O-лиганди в реакцията на алилово заместване^a



№	Лиганд (L*)	Разтворител	База	Т (°C)	Време (h)	Добив (%) ^б	ee (%) ^в	Конф. ^г
1	4-16а	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	2	99	13	<i>R</i>
2	4-16б	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	1	99	11	<i>S</i>
3	4-16в	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	3	99	0	-
4	4-16г	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	4	99	4	<i>R</i>
5	4-16д	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	1	99	5	<i>S</i>
6	4-16е	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	2	99	5	<i>R</i>
7	4-16ж	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	2	99	5	<i>R</i>
8	4-16з	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	2	99	8	<i>S</i>
9	4-16и	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	0.7	99	17	<i>S</i>
10	4-16й	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	3	99	2	<i>R</i>
11	4-16л^д	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	24	99	10	<i>S</i>
12	4-16л^е	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	2.5	99	27	<i>S</i>
13	екзо-4-16м	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	1	99	58	<i>S</i>
14	2,3-екзо-4-16н	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	3	99	9	<i>R</i>

^а Реакционни условия: **4-5** (1.0 equiv), [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ (3 mol %), L* (6 mol %), KOAc (5 mol %), BSA (3.0 equiv), CH₂COOMe₂ (3.0 equiv), rt.

^б Добив след колонна хроматография.

^в Енантиомерният излишък (*ee*) се определя чрез високо ефективна течна хроматография с хирална колона (Chiralpak IC), виж Експериментална част.

^г Конфигурациите на продуктите са определени чрез поляриметрия и сравняване на специфичния ъгъл на въртене с този от литературни данни.

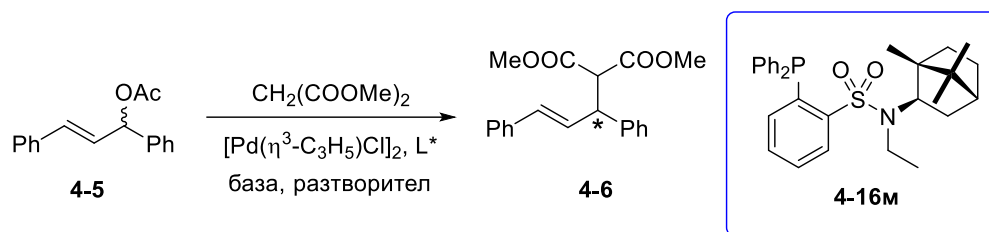
^д Прилага се като смес от Р (III) и Р (V), в съотношение 90:10 определено чрез ¹H ЯМР.

^е Прилага се като смес от Р (III) и Р (V), в съотношение 85:15 определено чрез ¹H ЯМР.

Мотивирани от добрите резултати, именно с лиганд **екзо-4-16м** са проведени опити за оптимизиране на реакционните условия с цел повишаване на асиметричната индукция. Известно е, че селективността на тези реакции може да се променя в зависимост от структурата на приложения лиганд и конкретните реакционните условия (база, температура, разтворител). За изследване влиянието на разтворителя, каталитичната реакция е проведена в среда толуен или THF, при тази промяна се установява понижаване на енантиомерния

излишък, съответно 15% (толуен) и 31% *ee* (THF), (Таблица 5, редове 2 и 3). Смяна на базата с Cs₂CO₃ (вместо BSA/KOAc), при стайна температура в CH₂Cl₂ води до значително повишаване на енантиселективността (77% *ee*, Таблица 5, ред 4).⁶⁵ Отличните резултати ни насърчиха да изследваме и влиянието на температурата върху активността на *екзо-4-16м* със същата база. Значително висока селективност беше постигната при понижаване на температурата до -5 °C, съответно 83% *ee* (Таблица 5, ред 5). При тези условия се наблюдава драстично увеличаване на реакционното време от 30 минути на 24 h. Реакцията не протича при -40 °C (Таблица 5, ред 6).

Таблица 5 Оптимизация на реакционните условия с лиганд *екзо-4-16м*^a



№	Лиганд (L*)	Разтворител	База	Т (°C)	Време (h)	Добив (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^b	Конф. ^f
1	<i>екзо-4-16м</i>	CH ₂ Cl ₂	BSA, KOAc	rt	1	99	58	<i>S</i>
2	<i>екзо-4-16м</i>	PhCH ₃	BSA, KOAc	rt	13	99	15	<i>S</i>
3	<i>екзо-4-16м</i>	THF	BSA, KOAc	rt	4	99	31	<i>S</i>
4	<i>екзо-4-16м</i>	CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	rt	0.5	99	77	<i>S</i>
5	<i>екзо-4-16м</i>	CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	-5	24	95	83	<i>S</i>
6	<i>екзо-4-16м</i>	CH ₂ Cl ₂	Cs ₂ CO ₃	-40	-	-	-	-

^a Реакционни условия: **4-5** (1.0 equiv), [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ (3 mol %), L* (6 mol %), база KOAc (5 mol %), и BSA (3.0 equiv) или Cs₂CO₃ (3.0 equiv), диметилмалонат (3.0 equiv), rt.

^b Добив след колонна хроматография.

^B Енантиомерният излишък (*ee*) се определя чрез високо ефективна течна хроматография с хирална колона (Chiralpak IC), виж Експериментална част.

^f Конфигурациите на продуктите са определени чрез поляриметрия и сравняване на специфичния ъгъл на въртене с този от литературни данни.

Реакционните условия, при които се индуцира оптимална енантиселективност за кратко реакционно време (CH_2Cl_2 , база Cs_2CO_3 и *rt*), са приложени и с други лиганди (**4-16а–в**, **4-16д**, **4-16ж**, **4-16и–й**, **4-16м–н**). При всички от проведените опити, смяната на процедурата доведе до леко повишение на енантиселективността (Схема 73).

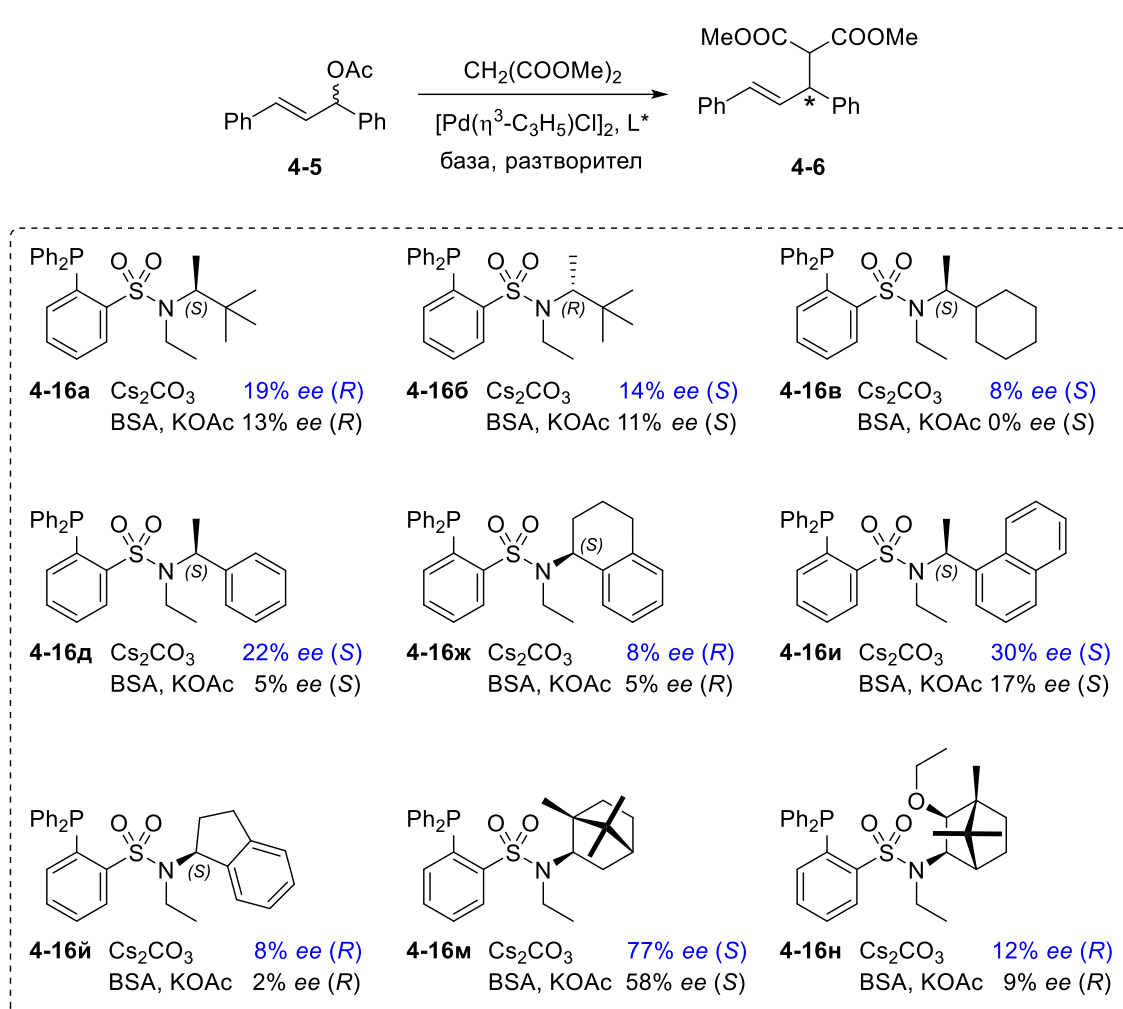


Схема 73 Провеждане на палатдий-катализирано алилово заместване с база Cs_2CO_3 .

От представените резултатите се забелязва, че сравнително по-добра селективност се постига с лигандите, при които посоката на асиметричната индукция е в полза на *S*-енантиомера, именно: **4-16и** (до 30% ee, Схема 73), **4-16л** (до 27% ee, Таблица 4, ред 12) и **4-16м** (до 83% ee, Таблица 5, ред 5).

На този етап е трудно да се формулират еднозначни заключения за влиянието на синтезираните лиганди върху асиметричната индукция. Със сигурност може да се твърди че структурата на фрагмента, носещ хиралността, оказва решаващо влияние върху

енантиоселективността със степента на стеричната си запреченост в близост до каталитичния център.

В раздел 3.2.6 от Литературния обзор беше разгледано влиянието на хиралните лиганди посредством стерични и електронни ефекти. Факторите, които променят степента на асиметричната индукция, както и “посоката” ѝ (получаване на *R*- или *S*-енантиомер), следва да се разглеждат в рамките на образувания (π -алил)паладиев комплекс. При наличие на два идентични донорни атома с идентична обкръжаваща среда, селективността се определя само от пространствените взаимодействия. Следователно решаваща роля за постигане на енантиоселективност играе структурата на хиралната част на лиганда. Предполага се, че въвеждането на обемисти заместители в близост до активния център на даден лиганд, респективно с увеличаване на пространственото запречване при паладиевия атом, би оказало влияние върху стеричния ход на реакциите. С данните, с които разполагаме е много трудно да се формулират еднозначни заключения за влиянието на синтезираните лиганди. За да се направят такива изводи са необходими допълнителни изследвания например изучаване на каталитичната система с помощта на ЯМР експерименти и др. От съществено значение е, че тези обещаващи резултати, може да се използват като отправна точка при дизайн и синтез на следващи структури на нови и по-ефективни катализатори.

В заключение може да се обобщи, че е разработен ефективен подход за синтез на хирални P,O-лиганди, чрез реакция на насочено *орто*-литиране и въвеждане на хиралност в рамките на сулфонамидната група. Синтезираните лиганди са успешно приложени в паладий-катализирано алилово заместване, при което е постигната висока енантиоселективност – до 83%.

4.1.4 Изследване на каталитичната активност на част от получените хирални P,O-лиганди в реакцията на *Suzuki-Miyaura*

Реакцията на *Suzuki-Miyaura* е полезен синтетичен метод, който позволява да се получават голям набор от сложни молекули (биарили Ar-Ar')⁶⁶ от по-прости фрагменти, чрез образуването на нова въглерод-въглеродна връзка, както вече се демонстрира в Литературния обзор.^{67,68} Намира редица приложения, защото протича при меки реакционни условия, използваните реагенти имат ниска токсичност, в сравнение с прилаганите в други реакции на кръстосано свързване и е толерантна към разнообразни функционални групи.

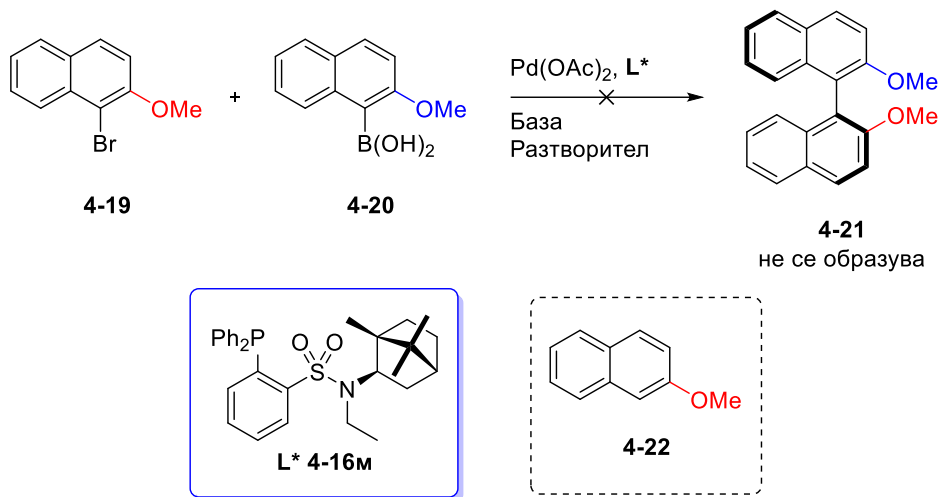
В уводната част на този раздел беше обсъдено, че нехирални дифенилфосфинови производни са синтезирани и успешно прилагани като лиганди в паладий катализирана

реакция на *Suzuki-Miyaura*.²⁸ Това ни мотивира да изследваме каталитичните свойства на част от получените Р,О-лиганди, именно в този каталитичен процес.

За целите на експериментите са подбрани лесно достъпни изходни реагенти.

Моделната реакция е проведена с 2-метоксинафтален бромид **4-19** (синтезиран, чрез етерификация на 1-бromo-2-нафтол с метилйодид),⁶⁹ 2-метокси-нафталенборонова киселина **4-20** (търговски продукт), в присъствие на паладиев ацетат, хирален лиганд и съответните база и разтворител, в инертна атмосфера (Таблица 6).⁷⁰ Тъй като лиганд **4-16м** индуцира най-висока енантиселективност в асиметрично алилово заместване (до 83% *ee*, виж раздел **4.1.3**), това ни мотивира с него да започнем изучаването на каталитичната активност. С цел оптимизиране на реакционните условия са приложени различни база и разтворител, както и реакционната температура, тъй като реакцията е силно чувствителна към тях. За съжаление, в нито един от случаите желаният продукт **4-21** не се детектира. При всички проведени реакции се изолира единствено продукт **4-22**, който най-вероятно се получава при реакция на дехалогениране на **4-19**.

Таблица 6 Провеждане на реакция на *Suzuki-Miyaura* с **4-19**, **4-20** и **4-16м**^a



№	Разтворител	База	Т (°C)	Време (h)	Добив 4-22 ^b (%)
1	DME	K ₂ CO ₃	65	54	99
2	DME/H ₂ O (1:1)	K ₂ CO ₃	100	50	99
3	DME/H ₂ O (2:1)	K ₂ CO ₃	90/	15	96
4	толуен	K ₂ CO ₃	110	96	99
5	1,4-диоксан/H ₂ O (2:1)	K ₂ CO ₃	100	70	70
6	1,4-диоксан	K ₃ PO ₄ ·7H ₂ O	100	72	99
7	DME	K ₃ PO ₄ ·7H ₂ O	65	50	99
8	DME	CsF	65	72	99
9	THF	CsF	50	96	93

^a Реакционни условия: **4-19** (1.0 equiv), **4-20** (1.8 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol %), **L*** **4-16м** (20 mol %), база (3.0 equiv).

^b Добив след колонна хроматография.

Получените резултати ни провокираха да проведем допълнителни експерименти с други два лиганда, съответно **4-16д** и **4-16н** (Схема 74). Отново се изолира само 2-метокси нафтаден **4-22** и не се наблюдава образуване на продукт на кръстосано свързване **4-21**.

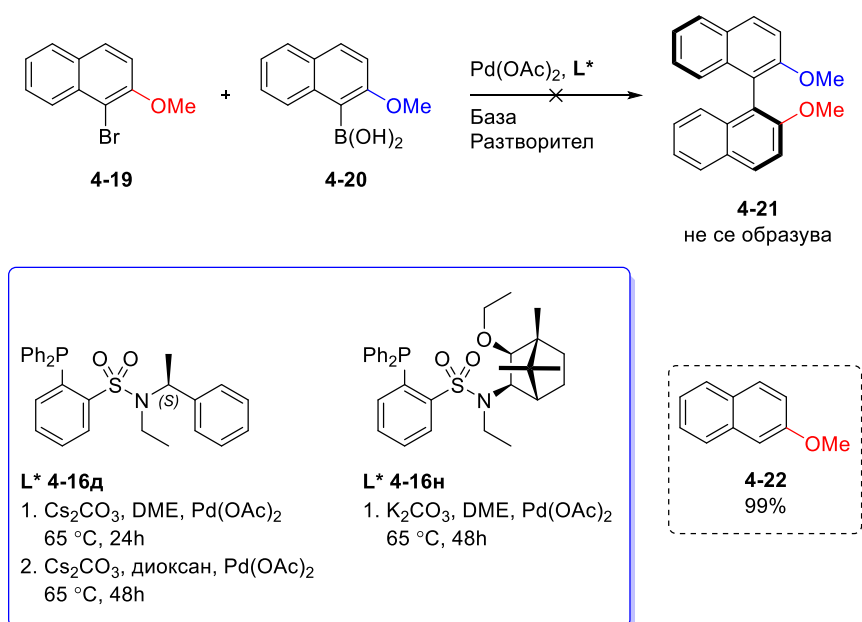


Схема 74 Провеждане на реакция на *Suzuki-Miyaura* с лиганди **4-16д** и **4-16н**

След това са проведени експерименти със смяна на бороновата киселина, съответно **4-23** и лиганд **4-16м** (Схема 75). В този случай отново не се наблюдава получаване на желания продукт **4-24**. Протичат две странични реакции, съответно дехалогениране, водещо до образуване на продукт **4-22**, както и реакция на деборониране и получаване на продукт на свързване между два нафтилови остатъка – 1,1'-бинафтаден **4-25** (хомо-свързване).

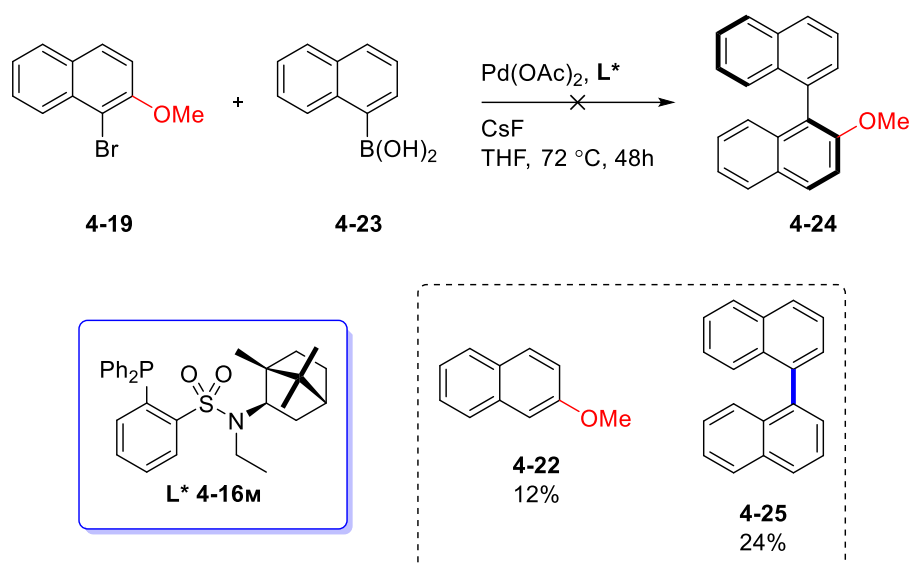


Схема 75 Провеждане на реакция на *Suzuki-Miyaura* с **4-19**, **4-23** и **4-16м**

За да се установи влиянието на изходния бромид върху хода на реакцията е проведен опит със смяна на изходния бромид **4-19** с **4-26**, в който вземат участие боронова киселина **4-23** и лиганд **4-16м** (Схема 76). Отново се наблюдава образуване на дехалогенирано съединение **4-28**, както и продукт на свързване **4-25**, в следствие на деборониране (купелуване). От този реакционен експеримент става ясно, че в предишните две реакции, източникът за получаването на продукт **4-22** е съединението 2-метоксинафтаден бромид **4-19**.

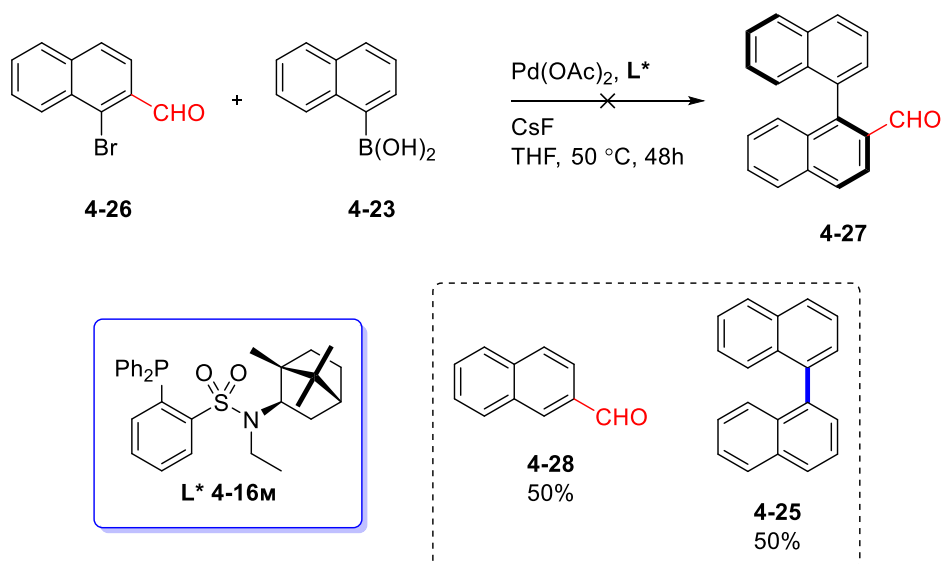


Схема 76 Провеждане на реакция на *Suzuki-Miyaura* с **4-26** и **4-23**

След направена литературна справка беше установено, че такива странични реакции реакции на дехалогениране на изходния халогенид при провеждане на реакция на *Suzuki-Miyaura* са наблюдавани и в други случаи със стерично запречени изходни субстрати. *Jedinák* и сътр. задълбочено разглеждат факторите, които водят до страничната реакция на дехалогениране, съответно по-ниските добиви и трудното изолиране на продуктите от реакция на *Suzuki-Miyaura*.⁷¹ На базата на експериментални наблюдения е предложен механизъм, чрез който обясняват образуването на нежеланите продукти, чрез които се обяснява протичането на реакция на дехалогениране.^{72,73} Тъй като нежеланото дехалогениране на ароматни халогениди засяга и други важни реакции на кръстосано свързване, познаването на факторите водещи до тази странична реакция, както и разбирането на механизма ѝ са от изключително значение за синтетичната общност.⁷⁴

Относно реакцията на деборониране, в своя публикация *Genov* и колеги докладват за получаването на такива странични продукти в условията на реакция на *Suzuki-Miyaura*. Според авторите деборонирането се дължи на присъствието на значително количество HCl като замърсител, в изходните търговски боронови киселини, оставаща след производствения процес на самите киселини.^{75,76} Това е проблем, който изглежда е останал незабелязан и засяга главно реакциите, в които участват стерично запречени изходни субстрати.^{77,78} За решаването му, авторите предлагат търговските боронови киселини да се пречистват, чрез колонна флаш-хроматография, преди влагането им в реакцията на *Suzuki-Miyaura*. По този начин драстично се намалява протичането на деборониране, в същото време се подобрява

ефективността на бороновите реагенти. В действителност това е добре познат повсеместен проблем, който не се споменава в статиите, но се подразбира, предвид използването на твърде голям излишък от боронова киселина (5 equiv). Боронатните циклични естери често се предпочитат, тъй като степента на деборониране при тях е по-ниска, вероятно поради по-добрата им чистота. Използването на пречистени боронови киселини е от решаващо значение за успеха на реакциите на кръстосано свързване. Установено е, че след пречистване на реагентите, реакциите протичат отлично с умерен излишък от бороновата киселина (1.8 equiv, спрямо нафтилбромида), поради факта, че деборонирането е значително намалено. Нещо повече, предполага се, че пречистването на бороновите киселини преди употреба, може да доведе до успешно протичане на реакции на кръстосано свързване, за които до момента в литературата е съобщено, че са неуспешни или дават изключително ниски добиви.

Получаване на странични биарилови продукти е наблюдавано при провеждане на реакцията на *Suzuki-Miyaura* в присъствие на кислород.⁷⁹ Поради образуване на общ интермедиат (Pd^0L_2) и липса на инертна атмосфера протича страничен процес, който конкурира реакцията на *Suzuki-Miyaura*. В действителност, получаване на симетрични биарили (Ar-Ar) от съответната арилборонова киселина ($ArB(OH)_2$), се среща често при подобен тип кръстосани свързвания.^{80,81} *Moreno-Mañas* и сътр. за първи път съобщават за провеждане на паладий-катализирана реакция на свързване между арилборонови киселини.⁸²

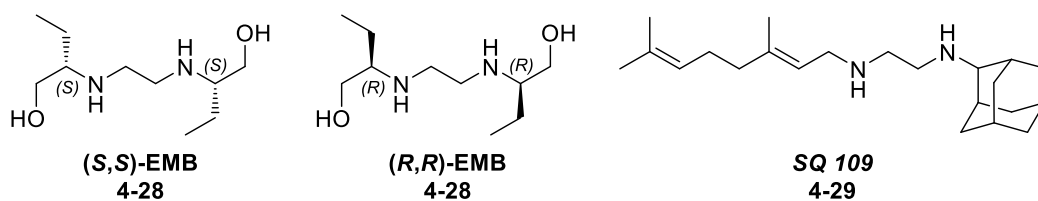
Други изследователи се възползват от предимствата на тази реакция за целенасочено получаване на симетрични биарили. В свой научен труд докладват за лесно и ефикасно мед-катализирано свързване на арилборонови киселини, включващо достъпни реагенти, меки условия, без необходимост от инертна атмосфера.⁸³ Ето пример, за това как нежелана реакция, може да се превърне в полезен синтетичен подход за получаване на разнообразни продукти.

От представените резултати може да се направи заключение, че хиралните Р,О-лиганди от типа **4-16** са ефективни в реакция на алилово заместване, но прилагането им в реакция на *Suzuki-Miyaura* желаните продукти на свързване не се изолират.

4.2 Синтез на хирални аминокиселини с анти-туберкулозна активност

Туберкулозата е едно от най-заплашителните и смъртоносни инфекциозни заболявания в световен мащаб. Изследванията показват, че причинителят *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ) заразява латентно една трета от населението в света без видими симптоми и предизвиква приблизително девет милиона случая на активно заболяване всяка година.⁸⁴ За лечение на болестта Световната Здравна Организация (СЗО) препоръчва терапия с четири лекарства с доказано анти-туберкулозно действие: изониазид (INH), рифампицин (RIF), пипразинамид (PZA) и етамбутол (EMB).⁸⁵⁻⁸⁷ Протоколът на лечение обикновено изисква минимум шестмесечна терапия, с цел предотвратяване на повторна заболяемост. Смята се, че една от основните причини за разпространение на заразата се дължи на придобиването на резистентност на туберкулозната бактерия МТВ към стандартно използваните анти-туберкулозни препарати. Мултирезистентната туберкулоза е изключително обезпокоителна, тъй като предизвиквала масови заразявания, а липсата на ефективно лечение вероятно ще доведе до епидемиологична ситуация по отношение разпространението на туберкулоза. Следователно, възникването на нови лекарствено-резистентни щамове (MDR-TB), продължителното и скъпо лечение, в комбинацията с възможното възникване на HIV инфекция, налагат спешното разработване на нови и ефективни противотуберкулозни лекарства, както и изследване на патологията на устойчивите на туберкулоза организми.⁸⁸

Wilkinson и сътрудници първи докладват синтеза и активността на широко използвания етамбутол (EMB **4-28**, Фигура 37).⁸⁹ Въпреки сравнително умерената си активност, ЕМВ се е наложил като лекарство при химиотерапията срещу туберкулоза, отчасти поради много ниската си токсичност и сравнително малко странични ефекти. Изследвания на зависимостта структура-активност показват, че разстоянието между двата азотни атома, наличието на β -аминоалкохолна фрагмент и малките заместители по веригата са ключови фармакофорни елементи.⁹⁰ Доказано е също, че хиралността на молекулата е решаваща за активността, напр. изомерът (*S,S*)-ЕМВ е приблизително 500 пъти по-активен от (*R,R*)-ЕМВ. Ето защо хиралността трябва да се вземе под внимание при провеждане на научните разработки, поради силното ѝ влияние върху биологичната активност на съединенията.⁸⁹



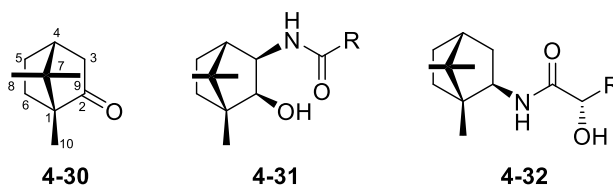
Фигура 37 Съединения с антитуберкулозна активност:
Етамбутол **4-28** (*S,S*)-EMB и (*R,R*)-EMB и *SQ 109* **4-29**

Напоследък систематично се изследва създаването на аналози на етамбутола с подобрени свойства, чрез прилагане на разнообразни изчислителни методи или комбинирани подходи.^{91,92} В литературата са публикувани значителен брой примери за много по-активни аналози на EMB, някои от които са на етап клинични изследвания.^{92,93} Следвайки установената зависимост структура-активност, много учени синтезират библиотеки от съединения притежаващи 1,2-диаминов скелет. Едно от открояващите се съединения от тази поредица, проявяващо значително подобрена антимикуобактериална активност, с обещаващи фармакокинетични свойства е именно *SQ 109* (*N*-геранил-*N'*-(2-адамантил)етан-1,2-диамин **4-29**, Фигура 37).^{94,95} Вероятно структурата на заместителите, които допринасят за липофилността на съединението оказват положително въздействие върху антитуберкулозното действие. Изглежда, че липофилността и въвеждането на групи с разнообразна структура са от ключово значение.^{92,96,97}

Известно е, че природните хирални монотерпеноиди (напр. фенхон, камфор и производните им) са широко прилагани като важни интермедиати в синтеза на енантиомерно чисти продукти. Камфорът **4-30** като лесно достъпен и евтин източник на хиралност е важно изходно съединение при получаването на разнообразни полифункционални производни, предоставящ възможност за заместване в различни позиции на бицикличната система (Фигура 38).^{98,99} Сред голямото разнообразие на хирални камфорови производни,¹⁰⁰⁻¹⁰³ съществено място заема групата на C-10-заместени камфани. Такъв тип съединения намират приложение като ефикасни хирални помощни вещества,¹⁰⁴ хирални катализатори,^{105,106} ключови интермедиати в тоталния синтез на природни продукти^{107,108} и др.

В лабораторията, в която е изработена дисертационната работа, вече успешно са получавани серии от 3-екзо-аминоизоборнеол заместени амидоалкохоли **4-31** и изоборниламин заместени амидоалкохоли **4-32** (Фигура 38), получени от изходен

камфор.^{109,110} Някои от съединенията показват 25 пъти по-висока антимикубактериална активност от тази на ЕМВ, като две от тях проявяват и ниска цитотоксичност.^{109,110}



Фигура 38 Камфор **4-30** и съединения с антитуберкулозна активност: амидни производни от типа **4-31** (с аминокислотен фрагмент), хидроксиамидни производни от тип **4-32** (с изоборниламинен фрагмент)

Предвид изложените по-горе данни, насочихме усилията си към разработване на нови камфанови производни с потенциална антитуберкулозна активност (Схема 77). Следвайки аналогията с примера с адамантиловия фрагмент при *SQ 109*, избрахме именно структурата на липофилния камфанов скелет,¹⁰¹ както и запазване на β -аминоалкохолна фрагмент присъстващ в молекулата на ЕМВ.

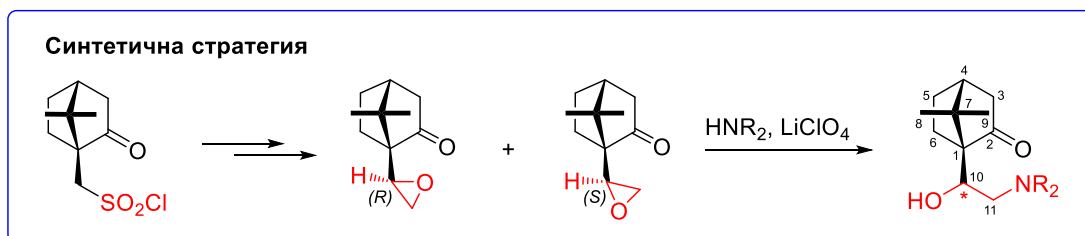


Схема 77 Синтетичен план за получаване на целевите хирални β -аминоалкохоли с камфанов скелет

Планирано е да се изучи влиянието на бицикличния хирален фрагмент посредством комбинирането му с различни фармакофорни групи и да се установи доколко различните заместители допринасят за антитуберкулозното действие. Получаването на целевите структури се осъществява на базата на вече разработена в лабораторията процедура¹¹¹ за въвеждане на нови функционални групи в камфановия скелет, включително създаване на нов стереогенен център. Планираната синтетична стратегия включва разработване на ефективен подход за получаване на C-1-оксирани заместени камфанови аналози и последващо

аминолитично отваряне на епоксидния пръстен, водещо до създаване на серия от полифункционални хирални производни.

Ключови съединения за получаване на целевите аминокалкохоли са оксиран-заместените камфанови структури. Епоксидните производни са полезни реактивоспособни прекурсори и градивни елементи, които могат да се използват в рамките на различни стереоселективни трансформации.¹¹²⁻¹¹⁶ През последните години са разработени ефективни методи за получаване сложни многофункционални органични съединения.^{117,118} Асиметрично епоксидиране на алкени е един от най-използваните подходи.¹¹⁹⁻¹²⁴ *Димитров* и сътр. показват ефективна стратегия за функционализиране в С-2 позиция на бицикличното ядро при синтеза на хирални епокси-алкохоли (получени от *R*-(+)-камфор или *R*-(-)-фенхон)^{125,126} и превръщането им в съответните аминокалкохоли.¹⁰⁰ Реакциите на отваряне на епоксидния пръстен с разнообразни нуклеофили могат да се провеждат в неутрална, базична или кисела среда до получаване на 1,2-дизаместени продукти. Региоселективността на реакцията се влияе от стерични, конформационни и електронни ефекти. Директната аминолиза има своите ограничения, тъй като обикновено се провежда при твърди реакционни условия (високи температури, излишък от амин и др.) с продължително реакционно време. От друга страна слабо нуклеофилни или стерично запрещени амини, както и обемисти епоксиди са на практика неприложими.¹²⁷ С цел подобряване на реакционните условия и осъществяване на региоселективен контрол са разработени различни методи. *Chini* и сътр. предлагат реакциите да се провеждат в среда от апротонен разтворител (напр. CH₃CN) и в присъствие на еквимоларни количества метална сол.^{128,129} Наличието на метални йони в реакционната смес ускорява аминолизата, предполага се, че те координират с кислородния атом от епоксидния пръстен, като по този начин се благоприятства атаката на нуклеофила към незаместения въглероден атом на оксирана.^{116,130}

Настоящото проучване разглежда основно подход за синтез на серия от нови съединения, съдържащи терпеноиден скелет, които да се изследват за антимикробактериална и цитотоксична активности. Изведен е математически модел за определяне на връзката между структура и активност (QSAR). Тези изчисленията позволяват да се постигне фина настройка и оценяване на влиянието на структурните фрагменти, с цел подобряване на фармакологичните им показатели.

4.2.1 Получаване на (1*R*,4*R*)-7,7-диметил-1-(оксиран-2-ил)бицикло[2.2.1]хептан-2-он 4-35

Първият етап от синтетичната процедура включва получаване на винилното производно **4-34** от изходен *R*-(+)-камфор-10-сулфонил хлорид **4-33** (Схема 78). В две стъпки с високи добиви се изолира алкен **4-34** (77%, Схема 78).¹³¹ Следва епоксидиране на **4-34** с *мета*-хлорпербензоена киселина при стайна температура до изолиране на оксиран-заместен камфор **4-35**. Полученият продукт е изолиран с висок добив от 88% като смес от диастереоизомери **4-35a** и **4-35b**, в съотношение 60:40, определено с помощта на ¹H ЯМР (чрез използване на сигналите за протона C(H)-11_{anti}, Схема 78).^{111,132} Двата оксирана **4-35a** и **4-35b** успешно се разделят и изолират като чисти диастереоизомери, съответно с 54% и 34% добив.

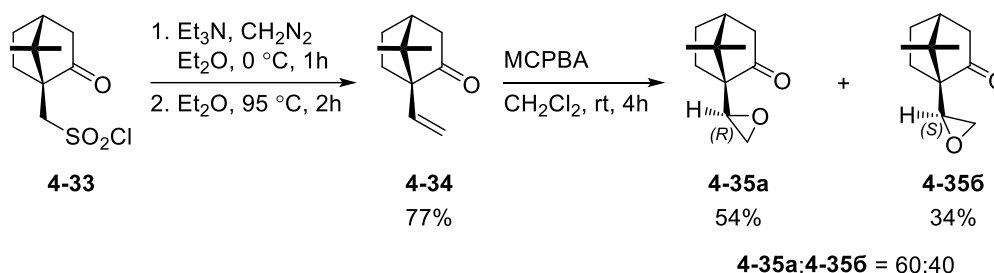


Схема 78 Получаване на оксирани **4-35a** и **4-35b**

В предходни изследвания *Стоянова* и сътр. определят конфигурацията на новообразувания стереогенен център при двата диастереоизомера, посредством едномерни и двумерни ЯМР експерименти и структурен анализ чрез рентгенова кристалография.¹¹¹ Тъй като абсолютната конфигурация на изходния *R*-(+)-камфор-10-сулфонил хлорид **4-33** е известна и трансформациите не засягат стереогенните центрове в бицикличния скелет на камфора, следва да се определи относителната конфигурация на новия център на хиралност при C-10 въглероден атом. Първоначалните опитите са неуспешни, поради свободното въртене около простата връзка между C-1 и C-10 въглеродните атоми. С цел преодоляване на проблема със свободното въртене, оксиран **4-35b** се редуцира до диол **4-36b** и след това се превръща в ацетонид **4-37**, реакциите протичат със запазване на конфигурацията (Схема 79). Получената структура е конформационно ограничена по отношение на въртене около C1–C10 връзката. Това позволява конфигурацията при C-10 въглероден атом еднозначно да се определи посредством ЯМР експерименти. Наблюдавани са ефекти на Оверхаузер

(NOESY спектри), които показват пространствена близост на C(H)-10 протона с C(H)-8 и C(H)-9, както и близост между C(H)-11 метилови протони и C(H)-*exo* протона. Абсолютната конфигурация при C-10 въглероден атом в ацетонид **4-37** е определена като (*R*), а на C-10 в оксирана **4-35б** като (*S*). Следователно за другия диастереомер **4-35а** конфигурацията на C-10 е (*R*). Определените по този начин конфигурации са потвърдени чрез рентгеноструктурен анализ.

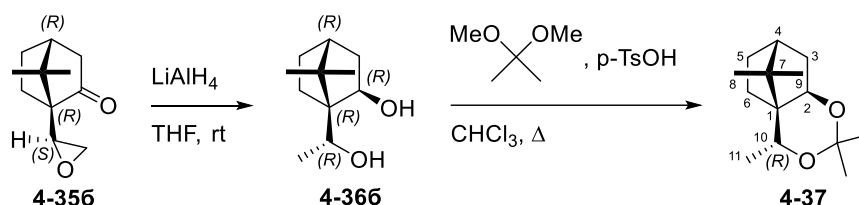


Схема 79 Синтез на ацетонид **4-37**

4.2.2 Получаване на хирални аминокалкохоли **4-39а,б–4-49а,б**

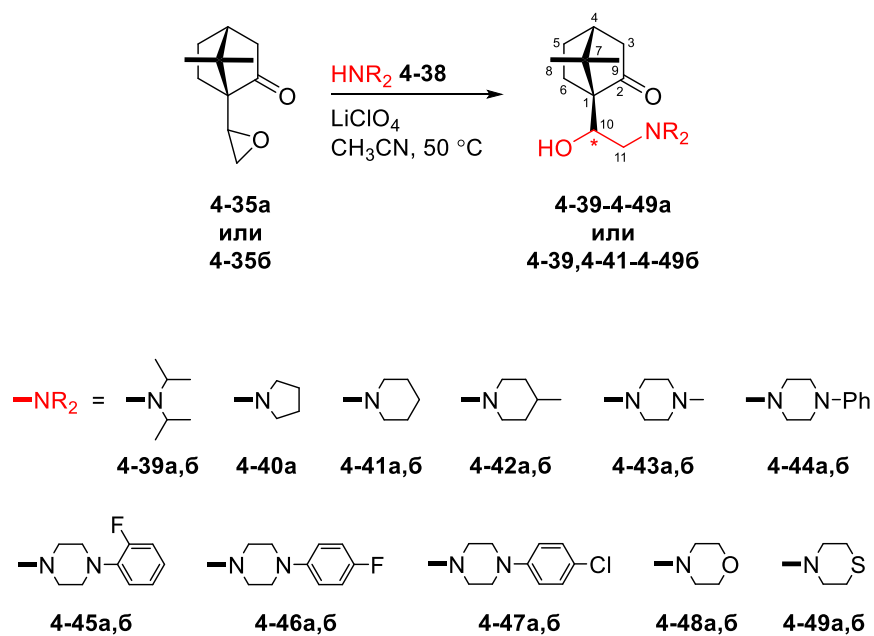
За осъществяване на синтетичния план оксираните **4-35а** и **4-35б** са използвани като изходни съединения при получаването на серия от хирални аминокалкохоли. Като реакционни партньори е селектирана серия от различни амини, притежаващи фармакофорни свойства. Аминолизата на **4-35а** и **4-35б** се провежда при 50 °С, в среда от ацетонитрил, в присъствие на LiClO₄ и излишък от съответния вторичен амин **4-38** (Таблица 7).¹¹¹ Трябва да се отбележи, че в отсъствие на литиев перхлорат реакция не протича, което съответства с литературните данни изложени във въведението. Във всички случаи атаката на амина е насочена към незаместения епоксиден въглероден атом C-11 и се осъществява със запазване конфигурацията на стереогенния център C-10.^{128,129}

Посредством аминолитично отваряне на оксирановия пръстен са получени общо 21 съединения, от които 14 са новосинтезирани **4-43а,б–4-49а,б**. Синтезът на съединения **4-39а,б–4-42а,б** е докладван в предишна работа в групата на *Димитров*, където е изучена активността им като хирални лиганди в асиметрична Zn-катализирана реакция.¹¹¹ Фокусът на изследванията в рамките на настоящата дисертация е насочен към оценка на техните биологични свойства.

Всички аминокалкохоли са получени с много добри до отлични добиви, данните са представени в Таблица 7. Продуктите са изолирани посредством колонна хроматография, охарактеризирани са посредством ЯМР спектроскопия, маспектрометрия, специфичен ъгъл

на въртене, точки на топене и елементарен анализ. Получените чисти съединения **4-39a,б–4-49a,б** са тествани за антимикубактериална активност.

Таблица 7 Получаване на аминоалкохоли с камфанов скелет **4-39a,б–4-49a,б**^a



Съединение	Изходен оксиран 4-35a (R) ^b	Добив ^c (%)	Съединение	Изходен оксиран 4-35b (S) ^b	Добив ^c (%)
4-39a		82	4-39b		71
4-40a		93	-	-	-
4-41a		83	4-41b		94
4-42a		98	4-42b		98
4-43a		85	4-43b		79
4-44a		81	4-44b		75
4-45a		80	4-45b		91
4-46a		99	4-46b		98
4-47a		73	4-47b		76
4-48a		99	4-48b		84
4-49a		72	4-49b		68

^a Реакционни условия: 4-35a и 4-35b (1.0 equiv), HNR₂ 4-38 (5.0 equiv), LiClO₄ (1.0 equiv), 50 °C.

^b Изходен оксиран 4-35a с конфигурация при C-10 въглероден атом определена като (R).

^b Изходен оксиран 4-35b с конфигурация при C-10 въглероден атом определена като (S).

^c Добив след колонна хроматография.

4.2.3 Изучаване на антитуберкулозна активност на синтезираните съединения

Всички синтезирани аминокалкохоли **4-39a,б–4-49a,б** са изследвани по отношение на тяхната *in vitro* активност спрямо стандартен лабораторен щам *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. С активните структури, съдържащи камфанов скелет, са проведени изследвания и срещу мултирезистентен щам 43 (резистентен едновременно към етамбутол, рифампицин и изониазид). Микробиологичните анализи са извършени в Института по микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН.

Антимикобактериалната активност на новосинтезираните съединения е определена чрез прилагане метода на *Canetti*, като референт е използван ЕМВ. Изборът на еталонно вещество не е задължителен, нито следва определени правила, но обикновено това е добре известно активно вещество, което има близка структура или предполагаем сходен механизъм на действие в сравнение с тези на изследваните съединения. Този метод се препоръчва от СЗО (Световната Здравна Организация), защото позволява лесно и надеждно определяне на *in vitro* активността на различни съединения спрямо щамове *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv и е често използван в световен мащаб при изследване на чувствителност/резистентност на туберкулозни щамове към химиотерапевтици.¹³³⁻¹³⁶

- ***In vitro* антимикобактериална активност**

Общо десет от тези съединения показват отлична активност, между 10 и 27 пъти по-висока от тази на ЕМВ, използван като референт (Таблица 8). Най-активните съединения съдържат в структурата си фармакофорни групи, именно диизопропил, пиперидин, метилпиперидин, морфолин и флуор- или хлор- заместени *N*-фенилпиперазинови заместители. Както може да се забележи от изчислените стойности на Log *P* (коефициент на разпределение), повечето от съединенията са липофилни и следователно имат ниска разтворимост във вода (Таблица 8). Вероятно присъствието на аминокгрупи в структурите, позволява в клетките те да се превърнат в съответните водоразтворими амониеви соли и така да се увеличи тяхната водоразтворимост. Комбинацията от тези две характеристики подобрява пропускливостта на съединенията в клетките и улеснява получаването на фармацевтични форми за различни приложения.

От резултатите представени в Таблица 8 може да се види, че аминокалкохолите, получени с диизопропиламин **4-39a** (ред 1) и пиперидин **4-41a** (ред 4) с (*R*)-конфигурация при C-10, проявяват висока активност срещу МТВ, съответно с MIC 0.37 и 0.38 μM. Докато съответните изомери с (*S*)-конфигурация **4-39б** и **4-41б** показват ниска активност MIC 10.66 и

18.84 μM (редове 2 и 5). Интересното е, че и двата изомера на 4-метил-пиперидиновите производни **4-42a,b** проявяват отлична активност със стойности на MIC 0.36 и 0.72 μM (редове 6 и 7). От друга страна, въвеждането на *N*-метил-пиперазинов **4-43a,b** (редове 8 и 9) и *N*-фенил-пиперазинов **4-44a,b** (редове 10 и 11) фрагмент в структурата на аминокислотите води до по-ниска активност от тази на ЕМВ.

Производните *орто*-флуоро-фенил- **4-45a,b** (редове 12 и 13) и *пара*-флуоро-фенил- **4-46a,b** (редове 14 и 15) пиперазини проявяват изключително висока активност и за двата изомера (*R* и *S*), MIC = 0.28 μM (Таблица 8). При *пара*-хлоро-фенил-пиперазините по-активният изомер е този със (*S*)-конфигурация **4-47b** (MIC 0.27 μM , ред 17). Докато (*R*)-изомерът **4-47a** показва активност, сравнима с тази на ЕМВ (ред 16). Следователно, различно заместените фенилпиперазинови производни са изключително подходящи, високо активни фармакофори, единствено изключение прави *пара*-хлоро-фенил-пиперазин **4-47a** с (*R*)-конфигурация. Аминокислотът, получен с морфолин с (*R*)-конфигурация при C-10 **4-48a**, показва отлична активност, (MIC = 0.37 μM , ред 18), за разлика от (*S*)-изомерът **4-48b**, (MIC = 18.70 μM , ред 19). Тиоморфолиновите производни **4-49a,b** не са активни (редове 20 и 21).

Предвид демонстрираните резултати, следва да се отбележи, че при определени съединения **4-39a,b**, **4-41a,b**, **4-47a,b**, и **4-48a,b** конфигурацията на стереогенния център при C-10 оказва влияние върху активността на съединенията, докато при други **4-42a,b**, **4-43a,b**, **4-44a,b**, **4-45a,b**, **4-46a,b**, и **4-49a,b** не влияе. Интересно беше да се разбере доколко различните аминокислотни остатъци допринасят за активността на съответните съединения, като тези сравнения показват, че от решаващо значение е правилният избор на заместители с фармакофорните свойства.

Някои от съединенията с най-висока активност са тествани за антимикробактериална активност срещу мултирезистентен щам 43 на *Mycobacterium tuberculosis* (MDR). Както може да се види от резултатите представени в Таблица 8, 4-метил-пиперидиновото **4-42b** (ред 7), *пара*-флуоро-фенилпиперазиновото **4-46a,b** (редове 14 и 15) и *пара*-хлоро-фенилпиперазиновото **4-47b** (ред 17) производни дават отлична активност с MIC = 0.27–0.72 μM . Пиперидин- **4-41a** и морфолин- **4-48a** заместените аминокислоты не са активни, съответно с MIC 18.91 и 18.70 μM (редове 4 и 18).

Тези обещаващи резултати ни насърчиха да задълбочим изследванията си чрез определяне на цитотоксичния ефект на представителни съединения, проявяващи антимикробактериална активност.

Таблица 8 *In vitro* антимикобактериална активност и цитотоксичност на синтезираните аминоклкохоли **4-39а,б–4-49а,б**

№	Съединение	<i>In vitro</i> активност срещу	<i>In vitro</i> активност срещу	<i>In vitro</i> цитотоксичност	Log <i>P</i> ^д
		<i>MTB</i> H ₃₇ Rv MIC (μM) ^а	MDR-TB MIC (μM) ^{б,в}	IC ₅₀ (μM) ^г	
1	4-39а	0.37	NT	166.3	2.86
2	4-39б	10.66	NT	NT	2.86
3	4-40а	19.89	NT	NT	1.92
4	4-41а	0.38	18.91	143.2	2.49
5	4-41б	18.84	NT	NT	2.49
6	4-42а	0.72	NT	158.4	2.98
7	4-42б	0.36	0.72	169.3	2.98
8	4-43а	17.83	NT	NT	0.55
9	4-43б	17.83	NT	NT	0.55
10	4-44а	14.60	NT	NT	2.96
11	4-44б	14.60	NT	NT	2.96
12	4-45а	0.28	NT	128.6	3.33
13	4-45б	0.28	NT	119.8	3.33
14	4-46а	0.28	0.55	82.2	3.05
15	4-46б	0.28	0.55	65.1	3.05
16	4-47а	7.96	NT	8.6	3.69
17	4-47б	0.27	0.27	9.2	3.69
18	4-48а	0.37	>18.70	>200	0.83
19	4-48б	18.70	NT	NT	0.83
20	4-49а	17.64	NT	NT	1.82
21	4-49б	17.64	NT	NT	1.82
22	EMB·2HCl^е	7.22	NT	NT	0.06^ж

^а *In vitro* антимикобактериална активност срещу *MTB* H₃₇Rv MIC (μM).

^б *In vitro* антимикобактериална активност срещу мултирезистентен щам 43 *MTB* MIC (μM).

^в NT – не е изследвано.

^г *In vitro* цитотоксичност определена спрямо човешки ембрионални бъбречни клетки (HEK 293T), IC₅₀ (μM).

^д Log *P*, коефициент на разпределение в системата *n*-октанол/вода, изчислен с помощта на ACDLabs/ChemSketch 12.01.

^е EMB·2HCl – етамбутол дихидрохлорид (референтно вещество).

^ж Log *P* на EMB·2HCl е известен (литературни данни).¹³⁷

Цитотоксичната активност на част от синтезираните съединения е оценена по метода на *Mossman* (МТТ тест), с някои незначителни модификации.^{138,139} Биологичните тестове и анализите са проведени във Фармацевтичния факултет на Медицински университет.

Както може да се види от резултатите обобщени в Таблица 8, почти всички съединения показват слаба до умерена цитотоксичност спрямо човешките клетки, като IC_{50} стойностите варират в широки граници – от 8.6 до $> 200 \mu\text{M}$. Изключение правят само съединения **4-47a** и **4-47b**, при които стойностите са твърде ниски (IC_{50} 8.6 и 9.2 μM , редове 16 и 17). Резултатът за съединение **4-47b** е изключително разочароващ от гледна точка на това, че проявява висока активност спрямо референтния щам, както и срещу MDR щам на *Mycobacterium tuberculosis*. Съединения **4-46a** и **4-46b** демонстрират умерена цитотоксичност, съответно IC_{50} 82.2 и 65.1 μM (редове 14 и 15). Съединения **4-39a**, **4-41a**, **4-42a,b** и **4-45a,b** (редове 1, 4, 6, 7, 12 и 13) индуцират 50% инхибиране на клетъчната жизнеспособност при концентрации над 100 μM . В изследвания диапазон на концентрации (12.5–200 μM) **4-48a** не предизвиква 50% инхибиране на клетъчната жизнеспособност, следователно цитотоксичността му е над 200 μM (ред 18). Важно е да се отбележи, че съединение **4-42b** проявява както висока антимикубактериална активност спрямо референтния щам и MDR щам на MTB, така и ниска цитотоксичност (ред 7). Следователно това съединение може да бъде сериозен кандидат за по-нататъшни изследвания свързани с биологична активност.

4.2.4 Количествена връзка между структурата и антимикубактериалната активност (QSAR)

С помощта на математическия модел за моделиране на количествена връзка структура-активност (QSAR) е проведено проучване със синтезираните структури, с помощта на което е оценен приносът на всеки структурен фрагмент към активността. Изследванията са извършени от колеги във Фармацевтичния факултет на Медицински университет.

Съгласно направените изчисления е установено, че съединенията се разпределят в два класа, както следва: високо активни съединения от **Клас 1** и ниско активни съединения от **Клас 2**. Отличени са 11 съединения (**4-39a**, **4-41a**, **4-42a**, **4-45a–4-48a**, **4-42b**, **4-45b–4-47b**), които се причисляват към **Клас 1** и 10 съединения (**4-40a**, **4-43a**, **4-44a**, **4-49a**, **4-39b**, **4-41b**, **4-43b**, **4-44b**, **4-48b**, **4-49b**) към **Клас 2**. Тъй като химичната структура на изследваните структури е съставена от две части: общ камфанов скелет за всички производни и азот-съдържащ заместител, който варира, азотните заместители са описани посредством бинарно кодирани дескриптори. Използвани са 12 дескриптора: *NME* (*N*-диметил), *PYR* (пиролидин), *PPD* (пиперидин), *MET-PPD* (метил-пиперидин), *PPZ* (пиперазин), *PHE-PPZ* (фенил-

пиперазин), *oF-PHE-PPZ* (*орто*-флуоро-фенилпиперазин), *pF-PHE-PPZ* (*пара*-флуоро-фенил-пиперазин), *pCl-PHEPPZ* (*пара*-хлоро-фенил-пиперазин), *MOR* (морфолин), *THI-MOR* (тиоморфолин) и *(R)-C-OH* (хидроксилна група при въглерод с *R*-конфигурация).

Изчисления показват ясно разграничаване на дескрипторите, оказващи положително действие върху активността на съединенията от **Клас 1**, съответно *MET-PPD*, *oF-PHE-PPZ*, *pF-PHE-PPZ*, *pCl-PHE-PPZ* и *(R)-OH*. Следователно съгласно този модел заместителите като метил-пиперидин (*MET-PPD*), *орто*-флуоро-фенил-пиперазин (*oF-PHE-PPZ*), *пара*-флуорофенил-пиперазин (*pF-PHE-PPZ*), *орто*-хлоро-фенил-пиперазин (*oClPHE-PPZ*) и хидроксилна група при въглерод с *(R)*-конфигурация (*(R)-C-OH*) повишават антимикубактериалната активност на изследваните съединения. Останалите заместители намаляват активността.

Резултатите от QSAR проучването много добре корелират с експериментално установените активности. Ясно се вижда, че метилпиперидин **4-42**, *N*-(*o*-флуорофенил)-пиперазин **4-45**, *N*-(*p*-флуорофенил)-пиперазин **4-46** и *N*-(*p*-хлорофенил)-пиперазин **4-47** са ключови фармакофорни елементи за активността на камфоровите аминоксаноли производни и при двете изследвания. В допълнение експерименталните данни показват, че положително въздействие върху активността на съединенията оказват диизопропиламиновия **4-39** и пиперидиновия **4-41** заместител. Следователно теоретичните очаквания с малки изключения съвпадат с експериментално установените данни. Всички тези обещаващи резултати, могат да се използват като отправна точка при разработването на нови ефективни антимикубактериални структури.

5 ИЗВОДИ

Въз основа на представените експериментални резултати могат да се обобщят следните приноси и изводи:

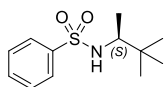
1. Разработен е ефикасен подход за синтезиране на серия от хирални фенилсулфонамиди с дифенилфосфинов заместител, въведен посредством реакция на *орто*-литиране, насочено с висока ефективност и селективност от сулфонамидната функционалност. Всички изолирани съединения са доказани и структурно охарактеризирани чрез ЯМР спектроскопия, маспектрометрия, специфичен ъгъл на въртене, точки на топене и елементен анализ.
2. Изучени са каталитичните свойства на синтезираните дифенилфосфин-заместени хирални фенилсулфонамиди в реакция на паладий-катализирано алилово заместване. Съединенията показват висока ефективност като Р,О-лиганди и след оптимизация на реакционните условия е постигната енантиселективност до 83% *ee*.
3. Част от синтезираните хирални дифенилфосфин-заместени сулфонамиди са приложени като лиганди в паладий-катализирана реакция на *Suzuki-Miyaura*, но при тестваните условия желаните продукти на свързване не се изолират.
4. Получена е серия („библиотека“) от хирални β -аминоалкохоли с камфанов скелет, чрез провеждане на аминолитично отваряне на оксиранов пръстен и въвеждане на различни фармакофорни заместители. Всички съединения са охарактеризирани с достъпните спектрални методи.
5. Определена е *in vitro* антитуберкулозната активност на 21 нови съединения спрямо стандартен лабораторен щам *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv и мултирезистентен щам 43. Оценена е цитотоксичната активност на част от синтезираните съединения спрямо клетъчна линия от човешки ембрионални бъбречни клетки 293Т. Някои от съединенията показват 25 пъти по-висока активност от тази на класическия лекарствен препарат етамбутол. Четири от синтезираните структури проявяват отлична ефективност срещу мултирезистентния щам, като една се откроява с ниска

цитотоксичност. Получените резултати предоставят възможност за планиране на структурни вариации за оптимизиране на биологичната активност.

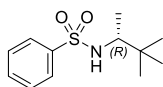
6. Демонстриран е компютърен модел за оценка на приноса на всеки структурен фрагмент към активността на съединенията. Резултатите показват, че камфан-заместените β -аминоалкохоли са обещаващи, водещи структури и ще бъдат определящи при провеждане на бъдещи изследвания, за получаване на продукти с оптимизирана биологична активност.

Списък на новосинтезираните съединения

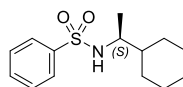
Вторични сулфонамиди



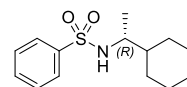
4-10а
(S)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)
бензенсулфонамид



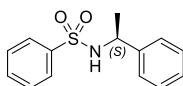
4-10б
(R)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)
бензенсулфонамид



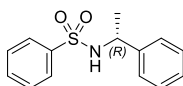
4-10в
(S)-N-(1-циклохексилетил)
бензенсулфонамид



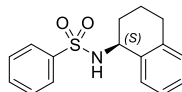
4-10г
(R)-N-(1-циклохексилетил)
бензенсулфонамид



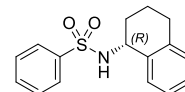
4-10д
(S)-N-(1-фенилетил)
бензенсулфонамид



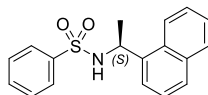
4-10е
(R)-N-(1-фенилетил)
бензенсулфонамид



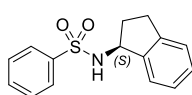
4-10ж
(S)-N-(1,2,3,4-тетрахидронафта-
лен-1-ил)бензенсулфонамид



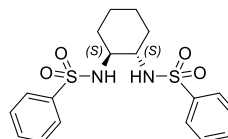
4-10з
(R)-N-(1,2,3,4-тетрахидронафта-
лен-1-ил)бензенсулфонамид



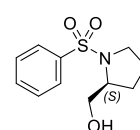
4-10и
(S)-N-(1-(нафтаден-1-ил)етил)
бензенсулфонамид



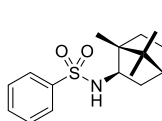
4-10й
(S)-N-(2,3-дихидро-1H-инден-1-ил)
бензенсулфонамид



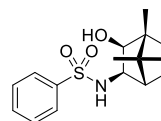
4-10к
N,N'-((1S,2S)-циклохексан-1,2-диил)
добензенсулфонамид



4-10л
N-бензенсулфонил-
S-пролинол

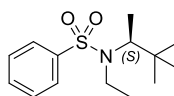


4-10м
N-(((1R,2R,4R)-1,7,7-триметил
бицикло[2.2.1]хептан-2-ил)
бензенсулфонамид

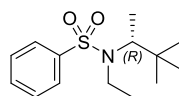


4-10н
N-(((1R,2S,3R,4S)-2-хидрок-
си-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]
хептан-3-ил)бензенсулфонамид

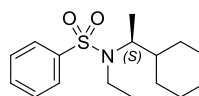
Третични сулфонамиди



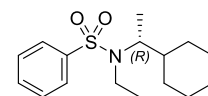
4-11а
(S)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)-
N-етилбензенсулфонамид



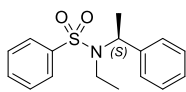
4-11б
(R)-N-(3,3-диметилбутан-2-ил)-
N-етилбензенсулфонамид



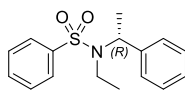
4-11в
(S)-N-(1-циклохексилетил)-
N-етилбензенсулфонамид



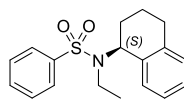
4-11г
(R)-N-(1-циклохексилетил)-
N-етилбензенсулфонамид



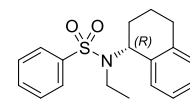
4-11д
(S)-N-етил-N-(1-фенилетил)
бензенсулфонамид



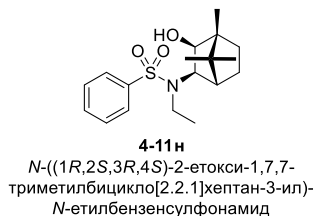
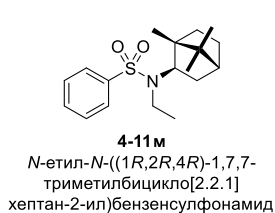
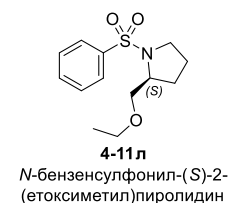
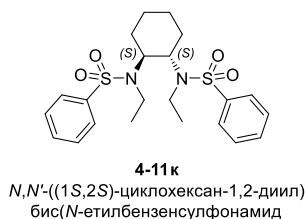
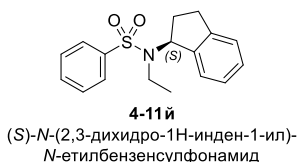
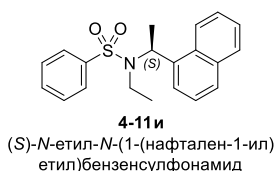
4-11е
(R)-N-етил-N-(1-фенилетил)
бензенсулфонамид



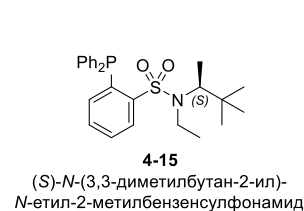
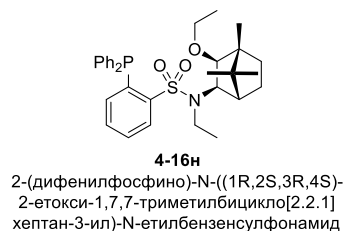
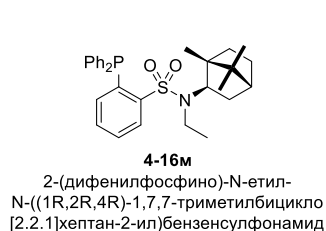
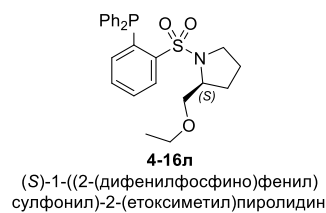
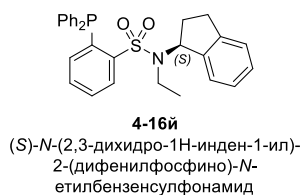
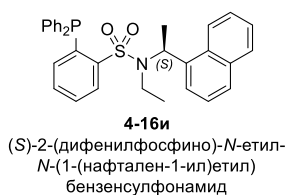
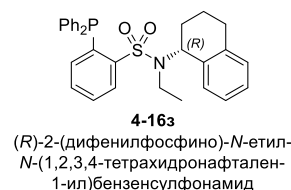
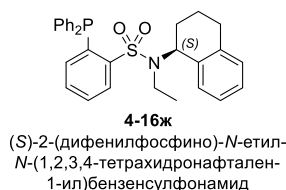
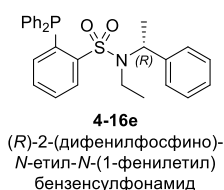
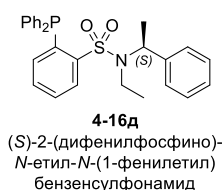
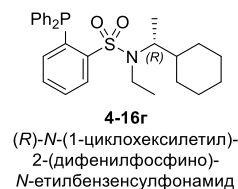
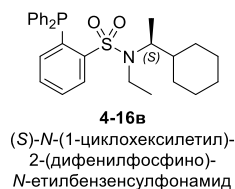
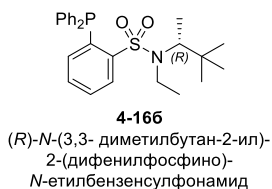
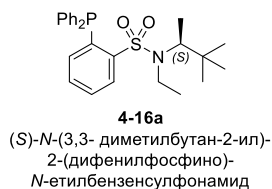
4-11ж
(S)-N-етил-N-
(1,2,3,4-тетрахидронафтаден-1-ил)
бензенсулфонамид



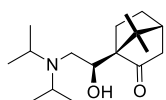
4-11з
(R)-N-етил-N-
(1,2,3,4-тетрахидронафтаден-1-ил)
бензенсулфонамид



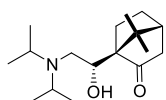
орто-Заместени третишни сулфонамиди



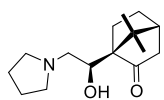
Хирални β-аминоалкохоли с камфанов скелет



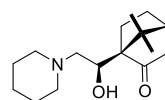
4-39a
(1R,4R)-1-((R)-2-(диизопропиламино)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



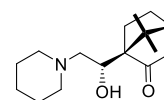
4-39b
(1R,4R)-1-((S)-2-(диизопропиламино)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



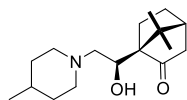
4-40a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-(пиридин-1-ил)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



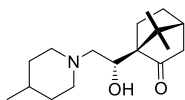
4-41a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-(пиперидин-1-ил)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



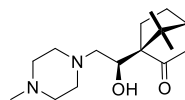
4-41b
(1R,4R)-1-((S)-1-хидрокси-2-(пиперидин-1-ил)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



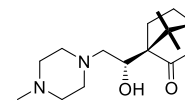
4-42a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-(4-метилпиперидин-1-л)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



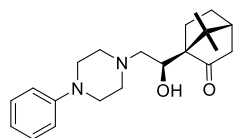
4-42b
(1R,4R)-1-((S)-1-хидрокси-2-(4-метилпиперидин-1-л)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



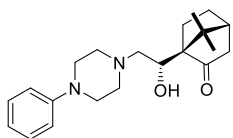
4-43a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-(4-метилпиперазин-1-л)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



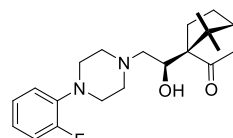
4-43b
(1R,4R)-1-((S)-1-хидрокси-2-(4-метилпиперазин-1-л)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



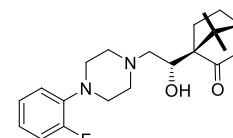
4-44a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-(4-фенилпиперазин-1-л)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



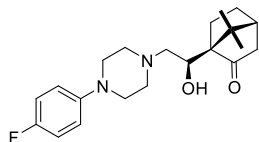
4-44b
(1R,4R)-1-((S)-1-хидрокси-2-(4-фенилпиперазин-1-л)етил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



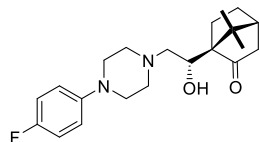
4-45a
(1R,4R)-1-((R)-2-(4-(2-флуорофенил)пиперазин-1-ил)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



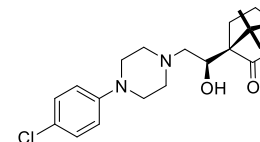
4-45b
(1R,4R)-1-((S)-2-(4-(2-флуорофенил)пиперазин-1-ил)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



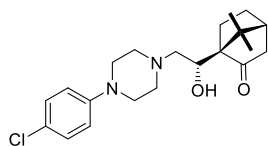
4-46a
(1R,4R)-1-((R)-2-(4-(4-флуорофенил)пиперазин-1-ил)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



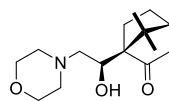
4-46b
(1R,4R)-1-((S)-2-(4-(4-флуорофенил)пиперазин-1-ил)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



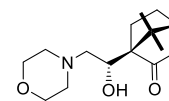
4-47a
(1R,4R)-1-((R)-2-(4-(4-хлорофенил)пиперазин-1-ил)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



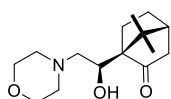
4-47b
(1R,4R)-1-((S)-2-(4-(4-хлорофенил)пиперазин-1-ил)-1-хидроксиетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



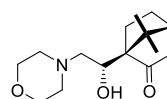
4-48a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-морфолиноетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



4-48b
(1R,4R)-1-((S)-1-хидрокси-2-морфолиноетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



4-49a
(1R,4R)-1-((R)-1-хидрокси-2-тиоморфолиноетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он



4-49b
(1R,4R)-1-((S)-1-хидрокси-2-тиоморфолиноетил)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]хептан-2-он

Научни публикации по темата на дисертацията:

- I. Petkova, Zh., Stoyanova, M., Dimitrov, V., Palladium-catalyzed allylic alkylation using chiral P,O-ligands synthesized *via* sulfonamide directed *ortho*-lithiation, *Tetrahedron Letters* **2014**, 55, 13, 2093-2096.

Забелязани цитати:

1. Fernández Sáez, N., García López, J., Iglesias, M. J., López Ortiz, F. *Dalton Transactions*, **2015**, 44, 11504-11513.
2. Allen, D.W. *Organophosphorus Chemistry*, **2016**, 45, 1-50.
3. Yang, F., Chen, J., Shen, G., Zhang, X., Fan, B. *Chem. Comm.*, **2018**, 54, 39, 4963-4966.

- II. Petkova, Zh., Valcheva, V., Momekov, G., Petrov, P., Dimitrov, V., Doytchinova, I., Stavrakov, G., Stoyanova, M., Antimycobacterial activity of chiral aminoalcohols with camphene scaffold, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 81, 150-157.

Забелязани цитати:

1. Ganihigama, D.U., Sureram, S., Sangher, S., Hongmanee, P., Aree, T., Mahidol, C., Ruchirawat, S., Kittakoop, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 89, 1-12.
2. Dos Santos Fernandes, G.F., Jornada, D.H., De Souza, P.C., Chin, C.M., Pavan, F.R., Dos Santos, J.L. *Curr. Med. Chem.*, **2015**, 22, 3133-3161.
3. Van Zyl, L., Du Plessis, J., Viljoen, J. *Tuberculosis*, **2015**, 95, 629-638.
Shokova, E.A., Kim, J.K., Kovalev, V.V. *Russ. J. Org. Chem.*, **2016**, 52, 459-488.
4. Li, B., Zhang, J., Yang, B.-B., Li, L., Yang, X.-X. *RSC Advances*, **2017**, 7, 45714-45720.
5. Gonč, T., Malík, I., Csöllei, J., Jampílek, J., Stolaříková, J., Solovič, I., Mikuš, P., Keltošová, S., Kollár, P., O'Mahony, J., Coffey, A. *Molecules*, **2017**, 22, 2100
6. Sun, M., Chen, J., Sun, J., Lu, H. *Chin. J. Infect. Chem.*, **2017**, 17, 206-208.
7. Van Zyl, L. Topical delivery of clofazimine, artemisone and decoquinatate utilizing vesicles as carrier system, **2018**, PhD Thesis.
8. Roy, P. P., Singh, J., Ray, S. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships*, **2018**, 3, 1, 25-42.
9. Borys, K. M., Matuszewska, A., Wiczorek, D., Kopczyńska, K., Lipok, J., Madura, I. D., Adamczyk-Woźniak, A. *J. Molec. Struct.*, **2019**, 1181, 587-598.

10. Georgiadis, M. O., Kourbeli, V., Ioannidou, V., Karakitsios, E., Papanastasiou, I., Tsotinis, A., Komiotis, D, Vocat , A., Cole, S. T., Taylor, M. C., Kelly, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, 29, 1278-1281.
 11. Sokolova, A. S., Baranova, D. V., Yarovaya, O. I., Baev, D. S., Polezhaeva, O. A., Zybkina, A. V., Shcherbakov, D. N., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F. *Russ. Chem. Bull.*, **2019**, 68, 1041-1046.
 12. Costacurta, G., Souza, M., Sampiron, E., Almeida, A., Baldin, V., Ieque, A, Santos, N., Amaral, P., Silva, C., Siqueira, V., Caleffi-Ferracioli, K., Cardoso, R., Vandresen, F., Scodro, R., *Future Microbiology*, **2020**, 15, 4.
- III. Ravutsov, M., Petkova, Zh., Dimitrov, V., Directed *ortho*-lithiation as a tool for synthesis of chiral 1,2-disubstituted arylsulfonamides, *Monatshefte für Chemie* **2018**, 149, 12, 2207-2229.
- Забелязан цитат:*
- 1 Musina, E. I., Shamsieva, A. V., Balueva, A. S., Karasik, A. A. *Organophosphorus Chemistry*, **2020**, 49, 1-63.

Участия в научни форуми във връзка с темата на дисертацията

1. Zhanina Petkova, Martin Grigorov, Malinka Stoyanova, Violeta Valcheva, Vladimir Dimitrov, *Synthesis and structural characterization of camphor derivatives with anti-tuberculosis activity* (Poster), 14th Central and Eastern European NMR Symposium & Bruker User's Meeting, 16.09.2012–19.09.2012, Златни пясъци, България.
2. Zhanina Petkova, Martin Grigorov, Malinka Stoyanova, Mariana Kamenova-Nacheva, Violeta Valcheva, Vladimir Dimitrov, *Efficient synthesis of camphane derivatives possessing antimucobacterial activity* (Poster), International Workshop "Sensing Applications of Supramolecular Chemistry", 25.03.2013–27.03.2013, Plovdiv, Bulgaria.
3. Жанина Петкова, Малинка Стоянова, Владимир Димитров, *Ефективен синтез на дифенилфосфинови производни на хирални сулфонамиди–приложение в паладий-катализиранни реакции* (Доклад), XII научна конференция по химия за студенти и докторанти СУ "Св. Климент Охридски", 15.05.2013–17.05.2013, София, България.

4. Zhanina Petkova, Martin Grigorov, Malinka Stoyanova, Mariana Kamenova-Nacheva, Violeta Valcheva, Vladimir Dimitrov, *Synthesis of camphane derivatives possessing antimicrobial activity* (Постер), Младежка постерна сесия, 2013, ИОХ-ЦФ, София, България.
5. Zhanina Petkova, Martin Ravutsov, Malinka Stoyanova, Vladimir Dimitrov, *Efficient synthesis of chiral P,O-ligands for Pd-catalysed asymmetric allylic alkylation* (Poster), 20th International Conference on Organometallic Chemistry, 30.06.2013–04.07.2013, St. Andrews, Scotland.
6. Zhanina Petkova, Malinka Stoyanova, Vladimir Dimitrov, *Chiral P,O-ligands for Pd-catalyzed allylic alkylation synthesized via sulfonamide directed ortho-lithiation* (Poster), 11th European Workshop on Phosphorus Chemistry, 24.03.2014–23.03.2014, Sofia, Bulgaria.
7. Zhanina Petkova, Malinka Stoyanova, Vladimir Dimitrov, *Chiral P,O-ligands for palladium-catalyzed reactions synthesized via sulfonamide directed ortho-lithiation* (Poster), XXXIX "Attilio Corbella" International Summer School on Organic Synthesis (ISOS 2014), 15.06.2014–20.06.2014, Gargnano, Italy.
8. Zhanina Petkova, Martin Ravutsov, Malinka Stoyanova, Vladimir Dimitrov, *Synthesis of chiral P,O-ligands via sulfonamide directed ortho-lithiation, and their catalytic application in Pd-catalyzed allylic alkylation* (Постер), Научна сесия „120 години от рождението на акад. Димитър Иванов“, 29–31.10.2014, ИОХ-ЦФ, София, България.
9. Мартин Равуцов, Жанина Петкова, Малинка Стоянова, Владимир Димитров, *Насочено орто-литиране на нафтилсулфонамиди за получаване на дифенилфосфинови производни–приложение в паладий-катализирано алилово заместване* (Доклад), XIV Национална конференция по химия за студенти и докторанти, 20.05.2015–22.05.2015, София, България.
10. Martin Ravutsov, Zhanina Petkova, Malinka Stoyanova, Vladimir Dimitrov, *Synthesis of chiral P,O-ligands via sulfonamide directed ortho-lithiation for Pd-catalysed asymmetric allylic substitution* (Poster), 21st International Conference on Organometallic Chemistry, 05.07.2015–09.07.2015, Bratislava, Slovakia.
11. Zhanina Petkova, Martin Ravutsov, Georgi Dobrikov, Violeta Valcheva, Vladimir Dimitrov, *Synthesis of benzene and ferrocene sulfonamides with potential*

- antimycobacterial activity* (Poster), 25th Congress of the Society of Chemists and Technologists of Macedonia, 19.09.2018–22.09.2018, Ohrid, Macedonia.
12. Martin Ravutsov, Zhanina Petkova, Georgi Dobrikov, Violeta Valcheva, Vladimir Dimitrov, *Efficient synthesis of benzene and ferrocene sulfonamides possessing antimycobacterial activity* (Постер), Годишна научна сесия на ИОХЦФ-БАН, 17.04.2019–18.04.2019, София, България.
 13. Zh. Petkova, M. Ravutsov, G. Dobrikov, V. Valcheva, V. Dimitrov, *Synthesis and evaluation of in vitro antimycobacterial activity of benzene, ferrocene sulfonamides and related derivatives against Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* (Постер), 5-та Научна конференция за студенти и докторанти „Предизвикателства в химията”, 22.11.2019–23.11.2019, Пловдив, България.

Научни награди по темата на дисертационния труд

1. Награда млад учен, Годишна научна сесия на ИОХЦФ-БАН, FOT, 2013.
2. Спечелено е финансиране за популяризиране на научна статия, Конкурс за подкрепа на специализирани публикации в реферирани издания с импакт фактор, проект BG051PO001/3.3-05 „Наука и бизнес”, по Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси”, 2014.
3. Награда за постер на млад учен, Годишна научна сесия на ИОХЦФ-БАН, SHIMADZU, 2019.

7 ЛИТЕРАТУРА

1. Mikami, K.; Terada, M.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Ueki, M.; Angelaud, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532-3556.
2. Feringa, B. L.; van Delden, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418-3438.
3. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
4. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2944.
5. Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5837.
6. Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747-760.
7. Trost, B. M.; Fandrick, D. R. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 59-72.
8. Trost, B. M.; Schultz, J. E. *Synthesis* **2019**, *51*, 1-30.
9. Bäckvall, J. *Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry* **2010**.
10. Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spielvogel, D. *Chimica Oggi* **2011**, *29*, 62-65.
11. Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258-297.
12. Kamer, P. C.; van Leeuwen, P. W. *Phosphorus (III) ligands in homogeneous catalysis: design and synthesis*, John Wiley & Sons, **2012**.
13. Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089-2121.
14. Stepnicka, P. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4273-4305.
15. Stepnicka, P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *353*, 223-246.
16. Philipova, I.; Stavrov, G.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 927-930.
17. Philipova, I.; Stavrov, G.; Dimitrov, V. *Bulg. Chem. Commun.* **2014**, *46*, 21-26.
18. Philipova, I.; Stavrov, G.; Vassilev, N.; Nikolova, R.; Shivachev, B.; Dimitrov, V. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *778*, 10-20.
19. Marinho, V. R.; Rodrigues, A. I.; Burke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 454-458.
20. Amatore, C.; Jutand, A.; Mensah, L.; Ricard, L. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1457-1464.
21. Mahadik, G. S.; Knott, S. A.; Szczepura, L. F.; Peters, S. J.; Standard, J. M.; Hitchcock, S. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8164-8173.
22. Mahadik, G. S.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 33-38.
23. Marinho, V. R. D.; Ramalho, J. P. P.; Rodrigues, A. I.; Burke, A. J. *Chirality* **2011**, *23*, 383-388.
24. Stavrov, G.; Philipova, I.; Ivanova, B.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1845-1854.
25. Philipova, I.; Stavrov, G.; Chimov, A.; Nikolova, R.; Shivachev, B.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 970-979.
26. Stavrov, G.; Simova, S.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2119-2122.
27. Philipova, I.; Stavrov, G.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1253-1256.
28. Chapman, C. J.; Frost, C. G.; Mahon, M. F. *Dalton Trans.* **2006**, 2251-2262.
29. Jian, Z.; Falivene, L.; Wucher, P.; Roesle, P.; Caporaso, L.; Cavallo, L.; Gottker-Schnetmann, I.; Mecking, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2062-2075.
30. Jian, Z.; Mecking, S. *Macromolecules* **2016**, *49*, 4057-4066.
31. Zhang, Y.; Cao, Y.; Leng, X.; Chen, C.; Huang, Z. *Organometallics* **2014**, *33*, 3738-3745.
32. FAMILONI, O. B. *Synlett* **2002**, 1181-1210.
33. Liu, Z. P. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1843-1849.
34. Liu, Z.; Takeuchi, Y. *Heterocycles* **2009**, *78*, 1387-1412.
35. Fei, X.; Bing-Lei, G.; De-Feng, W.; Zhao-Peng, L. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 332-334.
36. Schneider, C.; Broda, E.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3588-3591.
37. Blanchet, J.; Macklin, T.; Ang, P.; Metallinos, C.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3199-3206.

38. Zhang, L.; Liu, H.; Qiao, G.; Hou, Z.; Liu, Y.; Xiao, Y.; Guo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4316-4319.
39. Yang, W.; Zhang, Y.; Qiu, S.; Zhao, C.; Zhang, L.; Liu, H.; Zhou, L.; Xiao, Y.; Guo, H. *RSC Advances* **2015**, *5*, 62343-62347.
40. Wei, M. M.; García-Melchor, M.; Daran, J. C.; Audin, C.; Lledós, A.; Poli, R.; Deydier, E.; Manoury, E. *Organometallics* **2012**, *31*, 6669-6680.
41. Andrews, I. P.; Kwon, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2510-2514.
42. Jin, Z.; Yang, R.; Du, Y.; Tiwari, B.; Ganguly, R.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3226-3229.
43. Yu, S. L.; Li, Y. Y.; Dong, Z. R.; Zhang, J. N.; Li, Q.; Gao, J. X. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1269-1272.
44. Zhong, F.; Wang, Y.; Han, X.; Huang, K. W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1310-1313.
45. Jiang, Y. Q.; Shi, Y. L.; Shi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202-7203.
46. Qi, M. J.; Ai, T.; Shi, M.; Li, G. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1181-1186.
47. Cowen, B. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988-10989.
48. Duncan, A. P.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4117-4119.
49. Morimoto, T.; Mochizuki, N.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5717-5722.
50. Krauss, I. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3201-3203.
51. Onger, S.; Piarulli, U.; Roux, M.; Monti, C.; Gennari, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3388-3399.
52. Sumi, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 697-703.
53. Hiroi, K.; Hidaka, A.; Sezaki, R.; Imamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 769-777.
54. Nakagawa, Y.; Kanai, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7805-7808.
55. Sakuraba, S.; Okada, T.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 927-934.
56. Sakuraba, S.; Awano, K.; Achiwa, K. *Synlett* **1994**, 291-292.
57. Widianti, T.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Abe, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1861-1868.
58. Carman, R. M.; Greenfield, K. L. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1785-1790.
59. Ipaktschi, J. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856-858.
60. Chen, Y. K.; Jeon, S.-J.; Walsh, P. J.; Nugent, W. A. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 87-92.
61. Silva, E.; Moraes, A.; Araújo, A.; Souza, M.; Roosen, P.; Borths, C.; Faul, M. *Org. Synth.* **2018**, *95*, 192-204.
62. Bosiak, M. J.; Krzemiński, M. P.; Jaisankar, P.; Zaidlewicz, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 956-963.
63. Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.
64. Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194.
65. Lyle, M. P. A.; Narine, A. A.; Wilson, P. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5060-5064.
66. Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
67. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
68. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
69. Hirao, T.; Takada, T.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1511-1515.
70. Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154-3159.
71. Jedinák, L.; Zátopková, R.; Zemánková, H.; Šustková, A.; Cankař, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 157-169.
72. Ahmadi, Z.; McIndoe, J. S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11488-11490.
73. Miller, W. D.; Fray, A. H.; Quatroche, J. T.; Sturgill, C. D. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 359-364.

74. Orbach, M.; Choudhury, J.; Lahav, M.; Zenkina, O. V.; Diskin-Posner, Y.; Leitun, G.; Iron, M. A.; van der Boom, M. E. *Organometallics* **2012**, *31*, 1271-1274.
75. Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346-9352.
76. Hall, D., in *Boronic Acids*, pp. 1-99.
77. Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377-4386.
78. Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6832-6835.
79. Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836.
80. Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S. M.; Naeslund, C. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395-2395.
81. Song, Z. Z.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 33-41.
82. Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.
83. Cheng, G.; Luo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2519-2523.
84. World Health Organization, Global tuberculosis report. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, **2012**.
85. Fox, W. *Br. J. Dis. Chest* **1981**, *75*, 331-357.
86. Schmitz, P.; Kleine-Allekotte, B. *Med Welt* **1960**, *42*, 2206-2211.
87. Organization, W. H.; Initiative, S. T. *Treatment of tuberculosis: guidelines*, World Health Organization, **2010**.
88. Lalloo, U. G.; Ambaram, A. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **2010**, *7*, 143-151.
89. Wilkinson, R. G.; Shepherd, R. G.; Thomas, J. P.; Baughn, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2212-2213.
90. Shepherd, R. G.; Baughn, C.; Cantrall, M. L.; Goodstein, B.; Thomas, J. P.; Wilkinson, R. G. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1966**, *135*, 686-710.
91. García-García, A.; Gálvez, J.; de Julián-Ortiz, J. V.; García-Domenech, R.; Muñoz, C.; Guna, R.; Borrás, R. *J. Biomol. Screen.* **2005**, *10*, 206-214.
92. Lee, R. E.; Protopopova, M.; Crooks, E.; Slayden, R. A.; Terrot, M.; Barry, C. E. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 172-187.
93. Boshoff, H. I.; Myers, T. G.; Copp, B. R.; McNeil, M. R.; Wilson, M. A.; Barry, C. E. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 40174-40184.
94. Thomas, J. P.; Baughn, C. O.; Wilkinson, R. G.; Shepherd, R. G. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1961**, *83*, 891-893.
95. Jia, L.; Tomaszewski, J. E.; Hanrahan, C.; Coward, L.; Noker, P.; Gorman, G.; Nikonenko, B.; Protopopova, M. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 80-87.
96. Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, 968-974.
97. Protopopova, M.; Bogatcheva, E.; Nikonenko, B.; Hundert, S.; Einck, L.; Nacy, C. A. *Med. Chem.* **2007**, *3*, 301-316.
98. Money, T. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 253-289.
99. Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241.
100. Philipova, I.; Dimitrov, V.; Simova, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1381-1391.
101. Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genov, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323-1329.
102. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959-1963.
103. Chelucci, G. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1230-1243.
104. Jullian, V.; Monjardet-Bas, V.; Fosse, C.; Lavielle, S.; Chassaing, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1677-1684.
105. Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127-4136.
106. Hanyu, N.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4587-4590.

107. Paquette, L.; Zhao, M.; Montgomery, F.; Zeng, Q.; Wang, T.; Elmore, S.; Combrink, K.; Wang, H. L.; Bailey, S.; Su, Z. *A. Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1449-1457.
108. Paquette, L. A.; Zhao, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5203-5212.
109. Stavrakov, G.; Valcheva, V.; Philipova, I.; Doytchinova, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 372-379.
110. Stavrakov, G.; Philipova, I.; Valcheva, V.; Momekov, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 165-167.
111. Stoyanova, M. P.; Shivachev, B. L.; Nikolova, R. P.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1426-1434.
112. Kotha, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3639-3662.
113. Harris, C. E.; Fisher, G. B.; Beardsley, D.; Lee, L.; Goralski, C. T.; Nicholson, L. W.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7746-7751.
114. Hanson, R. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437-475.
115. Behrens, C. H.; Sharpless, K. *Chem. Inform.* **1984**, *15*, no-no.
116. Gorzynski Smith, J. *Synthesis* **1984**, *1984*, 629-656.
117. Bonini, C.; Righi, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4981-5021.
118. Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372.
119. Malkov, A. V.; Bourhani, Z.; Kočovský, P. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3194-3200.
120. Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.
121. Katsuki, T.; Martin, V., in *Organic Reactions, Vol. 48*, **1996**, pp. 1-299.
122. Zhang, W.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286-287.
123. Bernal, F.; Tyler, A. F.; Korsmeyer, S. J.; Walensky, L. D.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5298-5298.
124. Zhang, W.; Basak, A.; Kosugi, Y.; Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4389-4391.
125. Dimitrov, V.; Philipova, I.; Simova, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1493-1500.
126. Philipova, I.; Dimitrov, V.; Simova, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 913-921.
127. Overman, L. E.; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 195-198.
128. Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4661-4664.
129. Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939-5942.
130. Mousseron, M.; Jullien, J.; Jolchine, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1952**, *19*, 757-766.
131. Fischer, N.; Opitz, G. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 877-879.
132. Guanti, G.; Banfi, L.; Merlo, V.; Narisano, E.; Thea, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9501-9516.
133. Canetti, G. R., N.; Grosset, J. *Rev. Tuberc. Pneumol.* **1963**, *27*, 217-272.
134. Canetti, G.; Froman, S.; Grosset, J.; Hauduroy, P.; Langerova, M.; Mahler, H. T.; Meissner, G.; Mitchison, D. A.; Sula, L. *Bull. World Health Organ.* **1963**, *29*, 565-578.
135. Canetti, G.; Fox, W.; Khomenko, A.; Mahler, H. T.; Menon, N. K.; Mitchison, D. A.; Rist, N.; Šmelev, N. A. *Bull. World Health Organ.* **1969**, *41*, 21-43.
136. Heifets, L., in *Multidrug-resistant tuberculosis*, Springer, **2000**, pp. 133-143.
137. Budha, N. R.; Lee, R. E.; Meibohm, B. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 809-825.
138. Mosmann, T. *J. of Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55-63.
139. Konstantinov, S. M.; Elbl, H.; Berger, M. R. *Br. J. Haematol.* **1999**, *107*, 365-374.