

Българска академия на науките
Институт по органична химия с Център по фитохимия

Красимира Петкова Дикова

**Бети кондензация – инструмент за
получаване на хирални аминометилнафтоли**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за получаване на образователната и научна степен
„доктор“

Научни ръководители: 1. проф. дхн Владимир Димитров
2. доц. д-р Калина Костова

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 23.06.2020 г.

Дисертационният труд е изложен на 000 страници, включва 00 таблици, 00 фигури и 00 схеми. Библиографията обхваща 000 литературни източника. Резултатите са отразени в 2 научни публикации и са представени на 11 научни форума.

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

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на . .2020 г. от 11 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



Българска академия на науките
Институт по органична химия с Център по фитохимия

Красимира Петкова Дикова

**Бети кондензация – инструмент за
получаване на хирални аминометилнафтоли**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за получаване на образователната и научна степен
„доктор“

Научни ръководители: 1. проф. дхн Владимир Димитров
2. доц. д-р Калина Костова

София, 2020 г.

1. УВОД

През последните години интензивно се разработват методи за асиметрично присъединяване на нуклеофилни реагенти към карбонилни съединения. Особено популярна е реакцията на присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди поради факта, че посредством прилагането на подходящи катализатори може да се постигне висока степен на асиметрична индукция. Много удачно е прилагането на хирални аминокиселини (в количества 3-5 молни %), при които активният катализатор е продукт на реакция на аминокиселина с диалкилцинковото съединение (Схема А). Като активни катализатори също така се прилагат и хирални титанови алкоксиди получени от титанов тетраизопропоксид и хирални диоли (в количества 10-20 молни %).

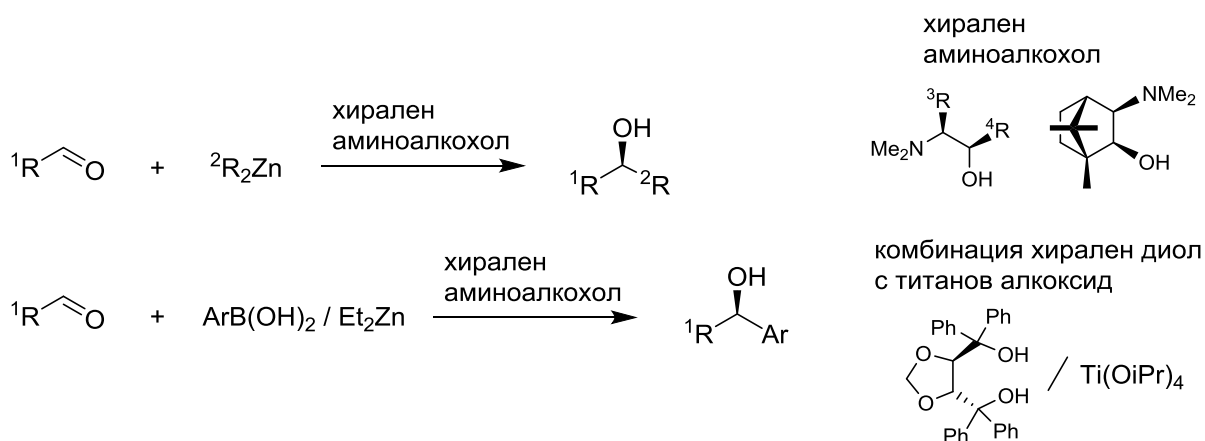
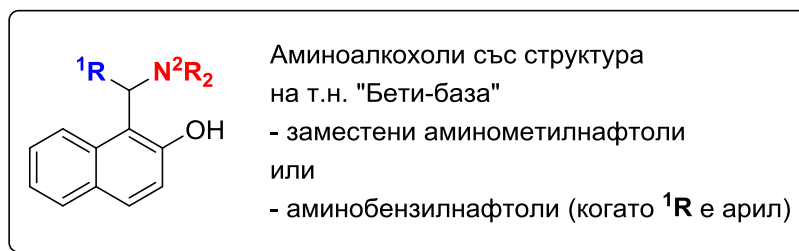


Схема А Енантиселективно нуклеофилно присъединяване на органоцинкови реагенти към алдехиди, катализирано от хирални аминокиселини

Методът за енантиселективно присъединяване на органоцинков реагент към алдехиди е разширен и посредством осъществяването на обмен на арилен заместител между арилборонни киселини и диетил цинк, чрез което се генерира *in situ* арилцинково съединение (Схема А) чието присъединяване към ароматни алдехиди води до получаване на диарил метаноли. Чрез енантиселективните присъединителни реакции на органоцинкови реагенти към алдехиди е възможно получаването на голям брой хирални, нерацемични вторични алкохоли, които са ценни изходни съединения за получаване на биологично активни продукти.

Съществената роля на хиралния аминокиселина като компонент на каталитичната система е изучена чрез използването на разнообразни по структура съединения, но следва да се отбележи, че досега не е синтезиран универсален хирален аминокиселина за употреба в присъединителни реакции към различни алдехиди, поради което е обяснимо, че усилията за синтез на този тип съединения са изключително актуални.

Особено интересни като катализатори на присъединяването на диалкилцинкови съединения към алдехиди са заместените аминометилнафтоли (или аминобензилнафтоли), получени чрез т.н. трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип.



В настоящата работа ще разгледаме някои особености на трикомпонентната кондензация от *Betti*-тип и ще демонстрираме възможностите за синтез и приложение на нови хирални представители на този структурен тип съединения.

2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целите на настоящия дисертационен труд са следните:

- Осъществяване на трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип при използване на фeroцен- и рутеноценкарбалдехид, както и на ароматните алдехиди 1-пиренкарбалдехид и 2-флуоренкарбалдехид, като алдехидни компоненти с 2-нафтол или 3-метокси-2-нафтол като нафтолни компоненти, и (*S*)-фенилетиламин или (*S*)-левцинол като аминок-компонента;
- Изучаване диастереоселективността на кондензационната реакция и изолиране на получените диастереоизомери в чист вид. Определяне на структурата и свойствата им с помощта на ЯМР-спектроскопия, мас-спектрометрия, специфичен ъгъл на въртене, елементарен анализ и други методи за характеризиране;
- Определяне конфигурацията на новосформирания стереогенен център посредством съвременни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ;
- Приложение на новополучените диастереоизомерно чисти аминометилнафтоли като катализатори в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди;
- Изучаване ефективността на природните алкалоиди хинин и (-)-ефедрин, на аминокиселините L-пролин и L-фенилаланин като хирални катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фeroценкарбалдехид, за получаване на хирални нерацемични фeroценови алкохоли.

4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

В рамките на проведените и представени в настоящия раздел собствени изследвания, основните задачи са фокусирани за развитие на синтетични концепции и подходи за получаване на нови аминокалкохоли от различен структурен тип, притежаващи качества за прилагане като катализатори за енантиселективно присъединяване на органоцинкови съединения към алдехиди.

4.1. Синтез на металоцен заместени хирални, нерацемични аминометилнафтоли и трансформацията им до съответните дихидрооксазини

4.1.1. Кондензация на 2-нафтол (4-4), фероценкарбалдехид (4-3) и (S)-(-)-фенилетиламин (4-5)

В литературата има много примери за получаване на хирални аминокалкохоли от типа “Бети база”, но няма данни за синтез на металоценови аналози (фероценови и рутеноценови). Затова една от целите на настоящата дисертация е осъществяването на този синтез.

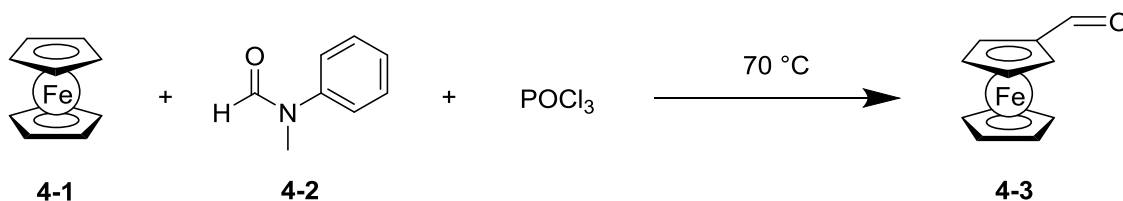


Схема 4-1

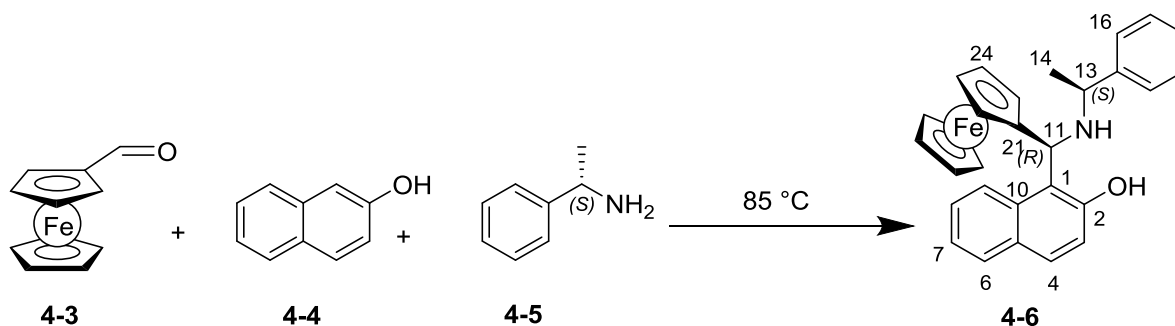


Схема 4-2

(Атомите са номерирани произволно с цел сравнително отнасяне на сигналите в ЯМР спектрите и не съответстват на номенклатурното название според IUPAC)

Първоначално беше необходимо да се синтезира едно от изходните съединения, а именно фeroценкарбалдехид (**4-3**) (Схема 4-1). За получаването му беше използвана литературна процедура^{1,2}. Продуктът се изолира след колонна хроматография с добив 93% (тъмночервени кристали). При кондензация на 2-нафтол (**4-4**), фeroценкарбалдехид (**4-3**) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-5**) беше получен аминометилнафтолът **4-6** (Схема 4-2). Оптималните условия за провеждане на реакцията са нагряване на трите компонента в продължение на 2 дена при температура от 85 °C и отсъствие на разтворител, при което продуктът **4-6** се изолира с 45% добив като оранжеви кристали (след кристализация на продукта **4-6** из реакционната среда при прибавяне на смес от метанол:ацетон = 3:1 и охлаждане при -18 °C). Друга особеност на кондензацията е, че тя протича с висока диастереоселективност. При кристализацията на продукта **4-6** из реакционната смес се изолира само един диастереоизомер. Не се наблюдава наличие на втория диастереоизомер нито в суровата реакционна смес, нито във филтратата след кристализацията на продукта (ЯМР данни).

От литературата е известно³, че третичните aminoalkoholi в някои случаи са по-ефективни катализатори от вторичните при реакции на присъединяване на диетилцинк към алдехиди. Затова проведохме опити за алкилиране на азотния атом в **4-6**, при което да получим третичен аминометилнафтол от тип **4-8** (Схема 4-4). Бяха използвани следните методи:

1. Получаване на дихидрооксазин **4-7**,^{3,4} неговото изолиране и опити за последваща редукция до **4-8**. Съединението **4-7** се изолира с 98% добив, жълти кристали (Схема 4-3).

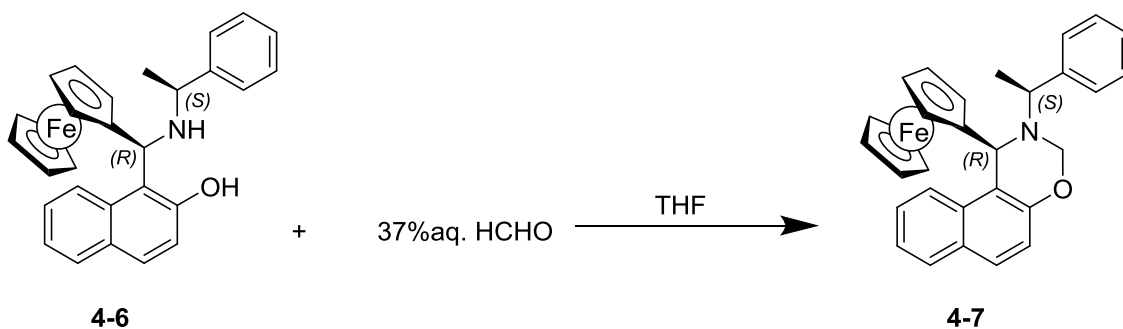


Схема 4-3

Бяха направени опити за редукция на **4-7** с NaBH₄ и LiAlH₄. В първия случай се изолира само 1-(фeroценилметил)-нафтаден-2-ол (**4-9**) с 85% добив (Схема 4-4), а при използване на LiAlH₄ вероятно става разграждане на молекулата, за което се съди по многобройните петна, които се регистрират с помощта на тънкослойна хроматография. При опит да се пречисти

реакционната смес с помощта на колонна хроматография не се изолира продукт със структурата на третичния амин **4-8**.

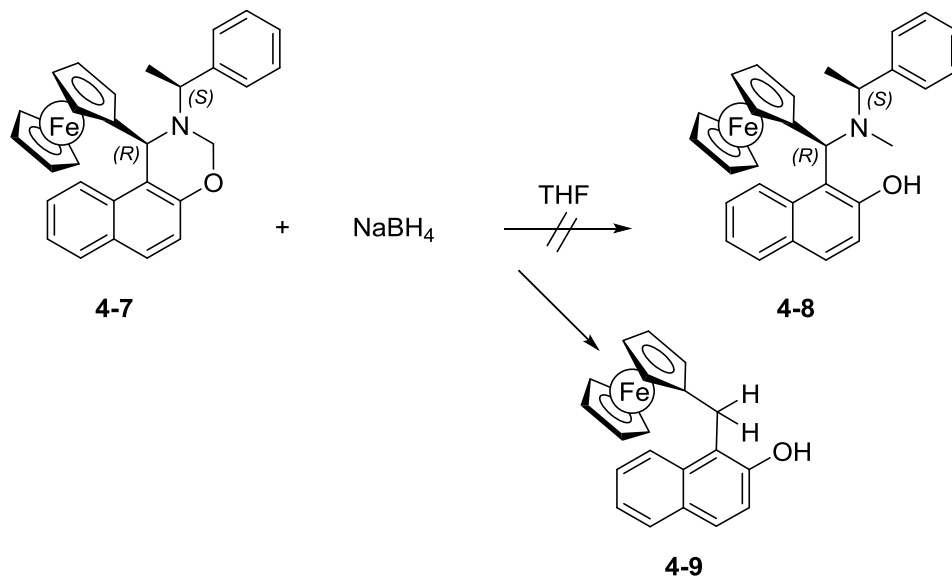


Схема 4-4

2. Получаване на дихидрооксазин **4-7** и опити за неговата редукция в една стъпка. В този случай отново се изолира продуктът на формално дебензилиране – 1-(фероценилметил)-нафтален-2-ол (**4-9**) с 81% добив (Схема 4-5).

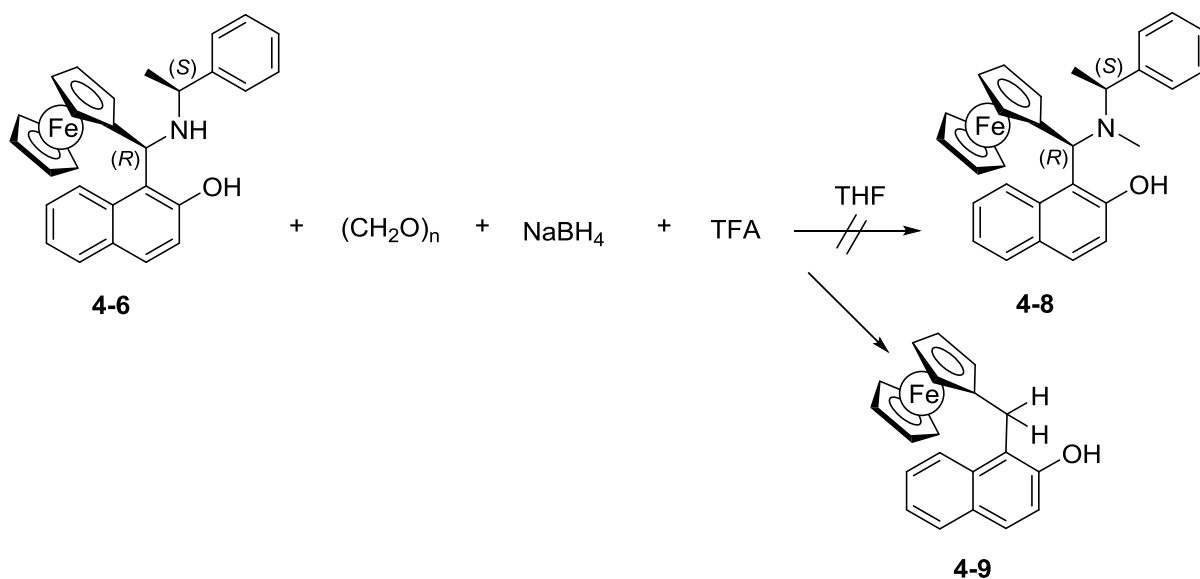


Схема 4-5

Проведена е и реакция на аминометилнафтаола **4-6** с 37% воден разтвор на формалдехид, натриев триацетоксиборохидрид в 1,2-дихлроетан. При тези условия се получава количествено само дихидрооксазинът **4-7** (Схема 4-6).

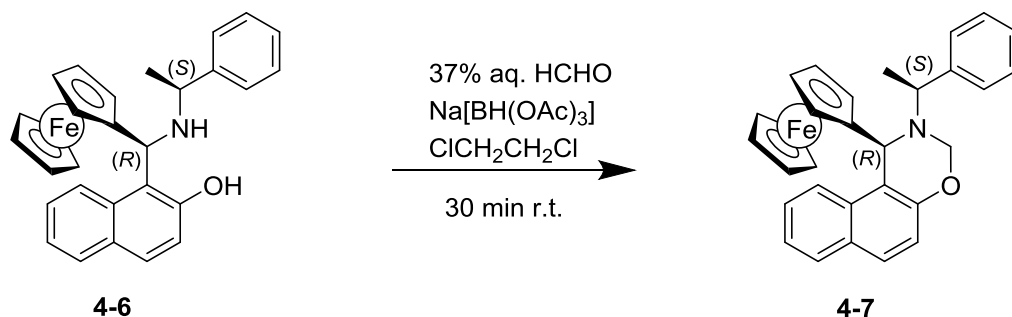


Схема 4-6

3. Опити за алкилиране на азотния атом на аминометилнаптола **4-6** с бензил бромид (Схема 4-7). В първия случай се изолира само изходен аминометилнаптол **4-6**. Във втория и третия случаи се изолират смесени фракции на нереагирани изходни съединения както и множество други продукти, които не бяха идентифицирани.

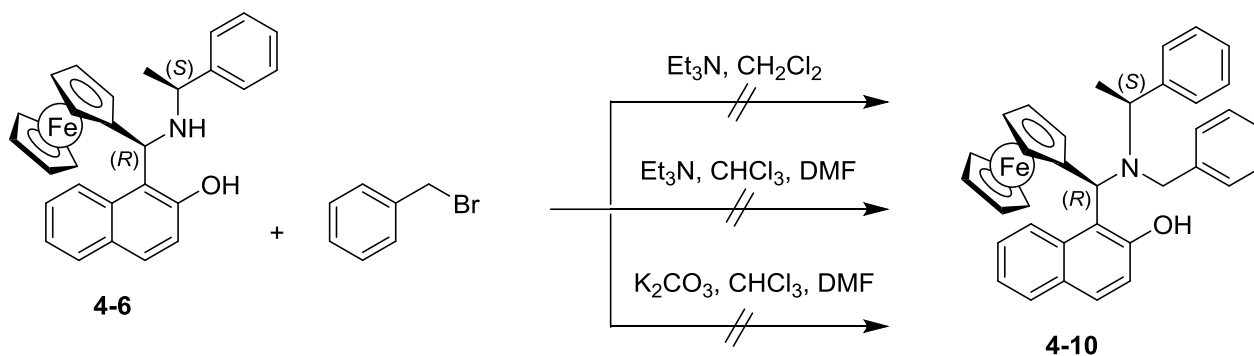


Схема 4-7

Всички опити за въвеждане на алкилов заместител при азотния атом се оказаха неуспешни. В повечето от случаите се наблюдава образуване на дихидрооксазин **4-7**, продукти на дебензилиране или се изолира изходното съединение **4-6**.

4.1.2. Кондензация на 2-нафтол (4-4), фeroценкарбалдехид (4-3) и (S)-(-)-N-метил-1-фенилетиламин (4-11)

С цел получаване на аминометилнафтола с третична аминогрупа **4-12** като аминна компонента в реакцията на кондензация се използва (S)-(-)-N-метил-1-фенилетиламин (**4-11**) по аналогия с протокола на Chan,⁵ който вместо **4-3** използва бензалдехид като алдехидна компонента и получава съответния N-метил-аминобензилнафтол с 78% добив. При нашите експерименти смес от 2-нафтол (**4-4**), фeroценкарбалдехид (**4-3**) и (S)-(-)-N-метил-1-фенилетиламин (**4-11**) се нагрява при температура 95 °C за 70 часа (Схема 4-8). Ходът на реакцията се следи с тънкослойна хроматография, от която може да се заключи, че с течение на времето се наблюдава изразходване на изходните вещества, но се появяват множество нови петна. Това навежда на мисълта, че в резултат на нагряването се формират продукти на разлагане. В резултат на проведената реакция не се установи формирането на продукт **4-12**.

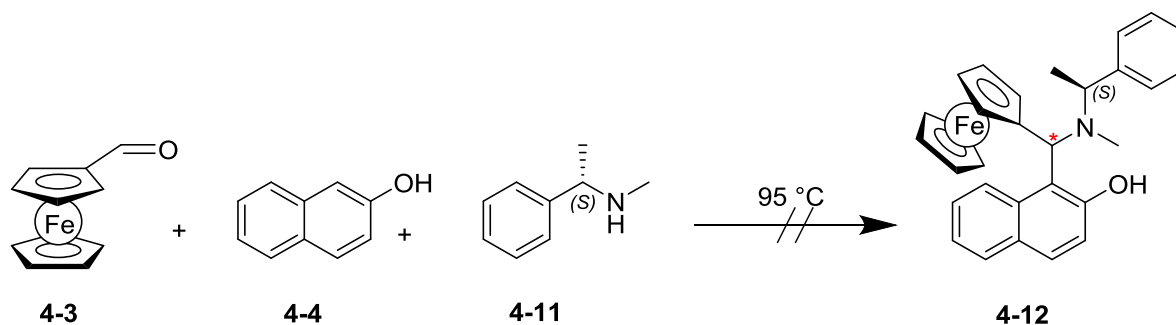


Схема 4-8

4.1.3. Кондензация на 3-метокси-2-нафтол (4-13), фeroценкарбалдехид (4-3) и (S)-(-)-фенилетиламин (4-5)

В рамките на следващи планирани експерименти нафтолната компонента 2-нафтол (**4-4**) бе заменена с 3-метокси-2-нафтол (**4-13**) (Схема 4-9). Основание за това е възможността да се получи лиганд с допълнителен заместител в нафтолната компонента и да се изследва влиянието му върху реакцията на присъединяване на Et₂Zn към алдехиди, както и енантиселективността на реакцията. Реакцията на кондензация на 3-метокси-2-нафтол (**4-13**), фeroценкарбалдехид (**4-3**) и (S)-(-)-фенилетиламин (**4-5**) е проведена при температура 85 °C в продължение на 2 дни (Схема 4-9). След пречистване на тъмнокафявата реакционна смес с помощта на колонна хроматография и допълнителна прекристализация се изолират 0.118 г (20%) чист продукт **4-14**.

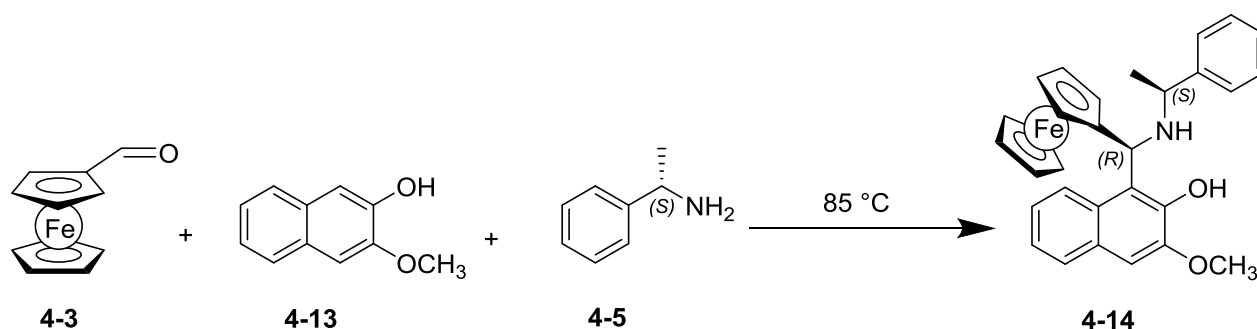


Схема 4-9

При реакция с формалдехид аминометилнафтолят **4-14** беше успешно трансформиран в съответния дихидрооксазин **4-15** с 94% добив (жълти кристали) (Схема 4-10).

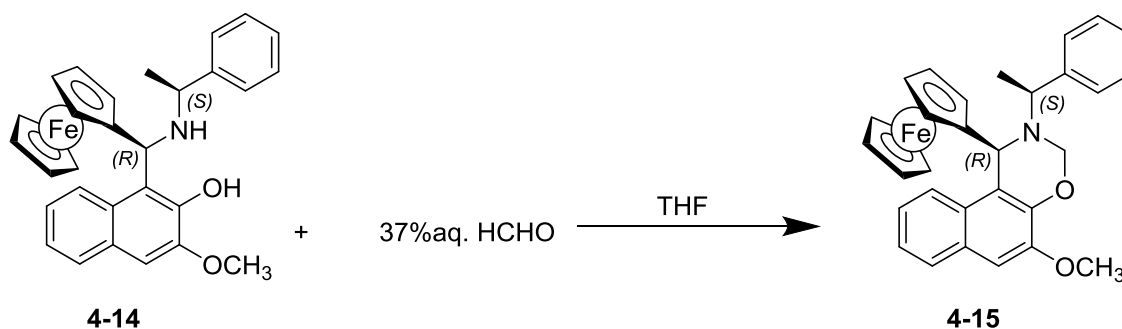


Схема 4-10

4.1.4. Кондензация на 2-нафтол (4-4), рутеноценкарбалдехид (4-17) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (4-5)

Поради обстоятелството, че при кондензацията на фeroценкарбалдехид (**4-3**), 2-нафтол (**4-4**) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-5**) беше получен аминометилнафтолят **4-6**, използването на който като катализатор за енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди доведе до получаване на продукти с висок енантиомерен излишък, беше интересно да се проведе този тип кондензация с използването на друг металоценов алдехид, а именно рутеноценкарбалдехид (**4-17**). Това дава възможност да се изследва и сравни влиянието на различните металоценови заместители върху диастереоселективността на реакцията на кондензация, както и да се сравнят каталитичните свойства на получените хирални аминометилнафтоли в асиметрични реакции. Синтезът на алдехида **4-17** се осъществи в две стъпки:

Първата стъпка е получаване на бис(циклопентадиенил)рутений(II)⁶ (**4-16**) (Схема 4-11), който беше получен с 97% добив.

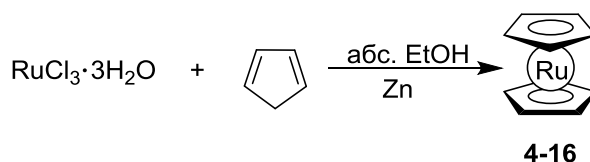


Схема 4-11

Втората стъпка е получаване на рутеноценкарбалдехид (**4-17**), което се осъществи аналогично на синтеза на фeroценкарбалдехид (**4-3**)^{1,2}. Продуктът **4-17** се изолира с добив 60% (Схема 4-12).



Схема 4-12

Така полученият рутеноценкарбалдехид (**4-17**) беше вложен в реакция на кондензация с 2-нафтол (**4-4**) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**4-5**) (Схема 4-13). Реакцията протича при нагряване при 85 °C за 5 дни. След утаяване на тъмнокафявото масло със смес от метанол:ацетон = 3:1 и прекристализация на утайката из същата смес от разтворители, продуктът **4-18** се изолира с 61% добив, зелени кристали като чист диастереоизомер. И в този случай кондензацията протича с висока диастереоселективност. Не се наблюдава наличие на втория диастереоизомер нито в суровата реакционна смес, нито във филтратата след кристализацията на продукта (ЯМР данни).

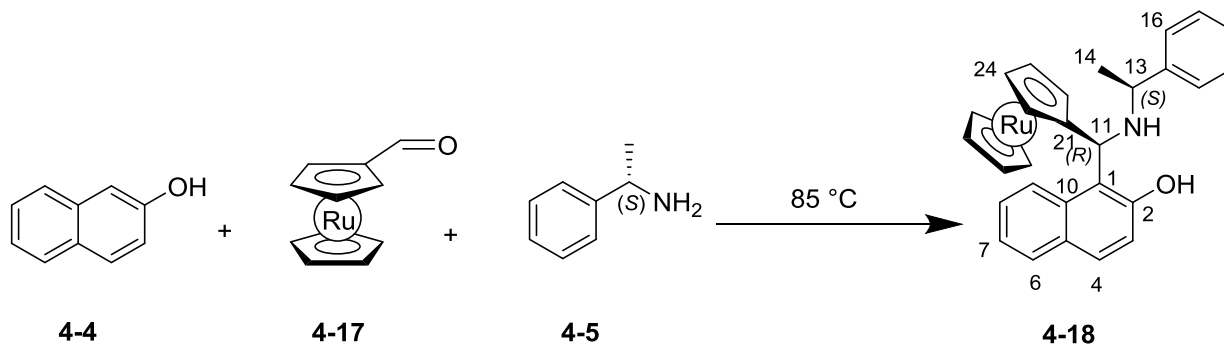


Схема 4-13

Изключително високата диастереоселективност, която се наблюдава при образуването на аминометилнафтолите **4-6** и **4-18** може да бъде резултат от ниската стабилност на втория възможен диастереоизомер и/или преференциална кристализация на изолираните диастереоизомери **4-6** и **4-18**, отразено в литературата^{4,7}.

Аминометилнафтолят **4-18** успешно беше трансформиран в съответния дихидрооксазин при реакция с формалдехид. Продуктът **4-19** се изолира с 98% добив, безцветни кристали (Схема 4-14).

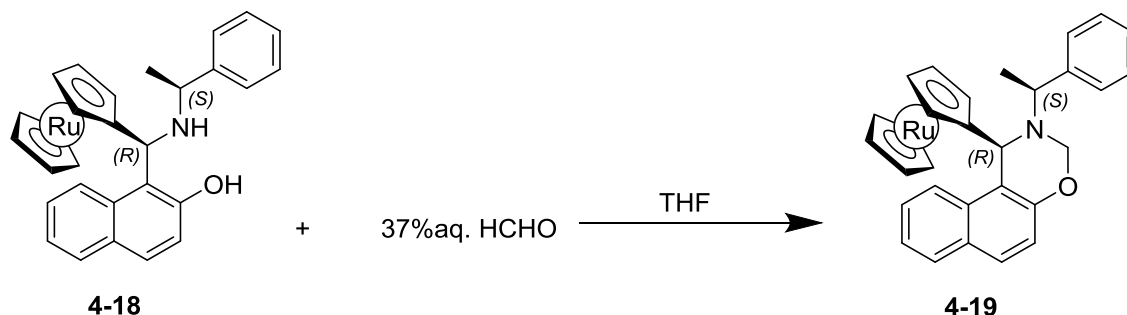


Схема 4-14

С цел получаване на аминометилнафтол с третична amino група се проведе реакция на **4-18** с 37% воден разтвор на формалдехид и натриев триацетоксиборохидрид в 1,2-дихлоретан. При тези условия количествено се изолира дихидрооксазинът **4-19** (Схема 4-15).

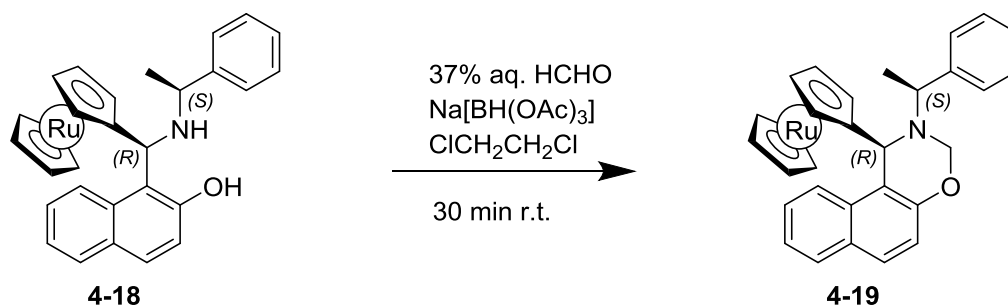


Схема 4-15

Проведен е и опит за метилиране на NH-групата на аминафтаола **4-18** с CH_3I в DMF и KHSO_3 (Схема 4-16). От направения ЯМР спектър на суровия продукт се установява, че при тези условия не се получава метилиране на NH-групата, а се изолира само изходното съединение **4-18**.

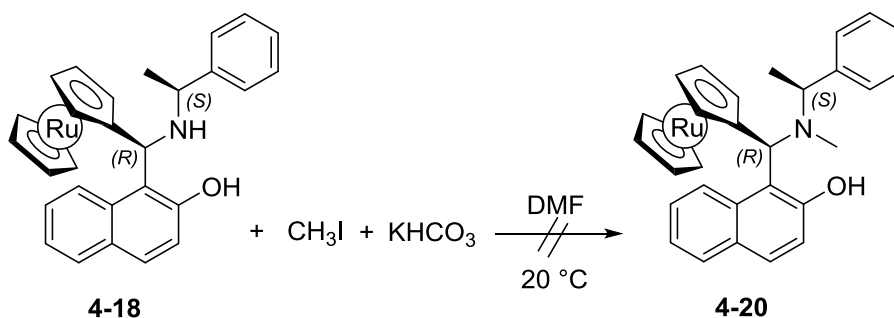


Схема 4-16

4.1.5. Кондензация на 2-нафтол (4-4), рутиноценкарбалдехид (4-17) и (S)-(-)-N-метил-1-фенилетиламин (4-11)

С цел получаване на аминометилнафтола с третична аминогрупа **4-20** смес от 2-нафтол (**4-4**), рутиноценкарбалдехид (**4-17**) и вторичния амин **4-11** се нагрява при температура 95 °C за 144 часа (Схема 4-17). Ходът на реакцията се следи с тънкослойна

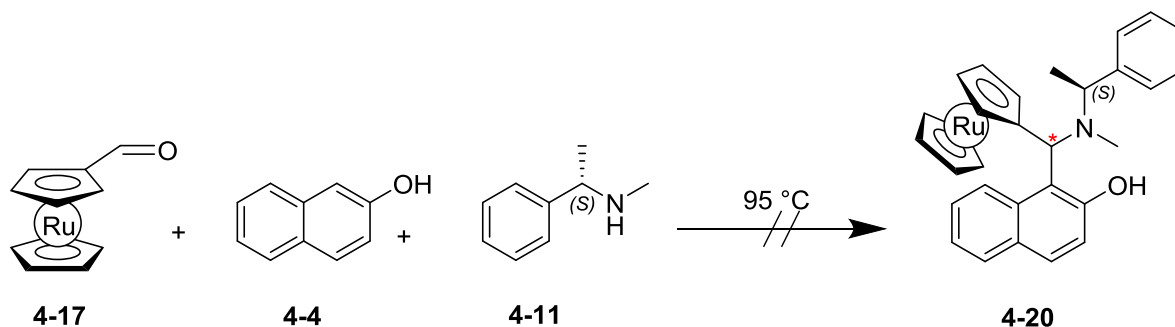


Схема 4-17

хроматография, от която може да се заключи, че с течение на времето се наблюдава изразходване на изходните вещества, но се появяват много нови петна, което навежда на мисълта, че в резултат на нагряването се формират продукти на разлагане. Полученото масло се пречиства с помощта на колонна хроматография, при което не бяха изолирани дефинирани продукти. В резултат на реакцията не се изолира продукт **4-20**.

4.2. Синтез на хирални, нерацемични аминометилнафтоли с участие на алдехиди с кондензирани ароматни ядра и трансформацията им до съответните дихидрооксазини

Интерес представлява да се изследва диастереоселективността на Бети кондензацията при използване на алдехиди с кондензирани ароматни ядра, тяхното влияние върху

каталитичните свойства на получените „Бети бази“ при присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, както и върху степента на асиметричната индукция при тази реакция.

4.2.1. Кондензация на 2-нафтол (4-4), 1-пиренкарбалдехид (4-21) и (S)-(-)-фенилетиламин (4-5)

Смес от 2-нафтол (4-4), 1-пиренкарбалдехид (4-21) и (S)-(-)-фенилетиламин (4-5) се нагрява при температура $85\text{ }^\circ\text{C}$ за 48 часа (Схема 4-18). Полученото масло се пречиства, с помощта на колонна хроматография, при което се изолират изходните вещества 4-4 и 4-21, както и продуктът 4-22. По ЯМР данни се установява, че продуктът е смес от два диастереоизомера и че е замърсен с изходния 1-пиренкарбалдехид.

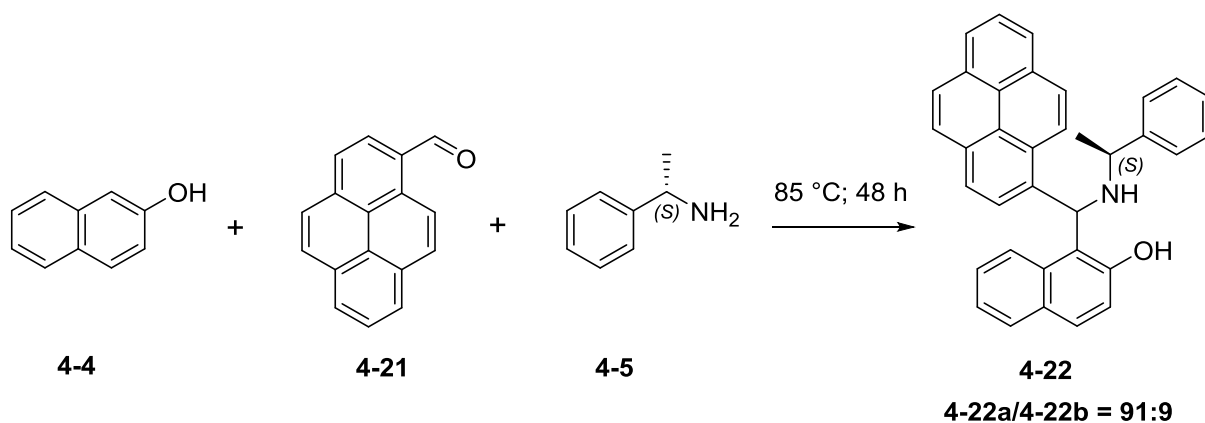


Схема 4-18

Разделянето на продукта 4-22 от пиренкарбалдехида 4-21 чрез колонна хроматография е затруднено поради факта, че имат близки R_f стойности. Наложил се е получената смес да се подложи на реакция с LiAlH_4 , при което пиренкарбалдехидът 4-21 се редуцира до 1-пиренметанол (4-23) (Схема 4-19), който значително се различава по R_f стойност от продукта 4-22. С тази допълнителна редукция става възможно изолирането на продукта 4-22 в чист вид като смес от два диастереоизомера в съотношение 91:9 и добив 35%. При прекристализация на сместа из ацетон/метанол, диастереоизомерът който е в по-голямо количество 4-22a се изолира в чист вид с добив 13% като жълти кристали. Разделянето на продукта 4-22 от пиренкарбалдехида 4-21 е възможно и чрез колонна хроматография, като предварително силикагелът се дезактивира с 2% Et_3N в петролев етер. По този начин добивът на 4-22 се увеличава на 42% (изолиран като смес от два диастереоизомера в съотношение 4-22a/4-22b = 91:9). След прекристализация на сместа из ацетон/метанол, диастереоизомерът който е в по-голямо количество 4-22a се изолира в чист вид с 15% добив.

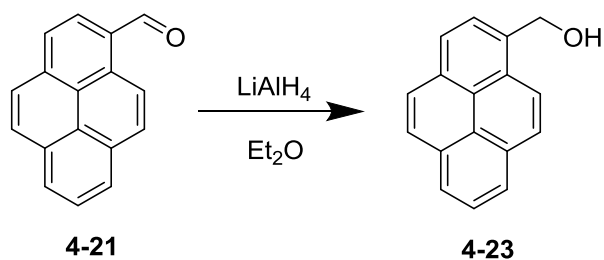


Схема 4-19

При реакция на аминафтаола **4-22a** с 37% воден разтвор на формалдехид в THF се получи нафтоксазина **4-24** с 98% добив като жълти кристали (Схема 4-20). Същият продукт **4-24** се получава с 96% добив (Схема 4-20) и при взаимодействие на аминометилнафтаола **4-22a** с 37% воден разтвор на формалдехид и натриев триацетоксиборохидрид в 1,2-дихлоретан.

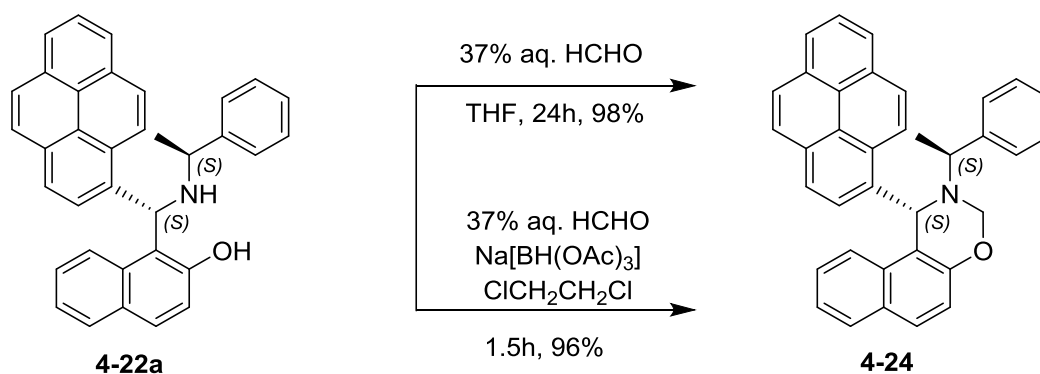


Схема 4-20

С цел получаване на аминометилнафтаола **4-25** с третична амино група дихидрооксазинът **4-24** се подложи на редукция с LiAlH_4 в аргонова атмосфера (Схема 4-21). И в този случай при използване на LiAlH_4 вероятно става разграждане на молекулата, за което се съди по многобройните петна, които се регистрират с помощта на тънкослойна хроматография. При опит да се пречисти реакционната смес с помощта на колонна хроматография не се изолира продукт със структурата на третичния амин **4-25**.

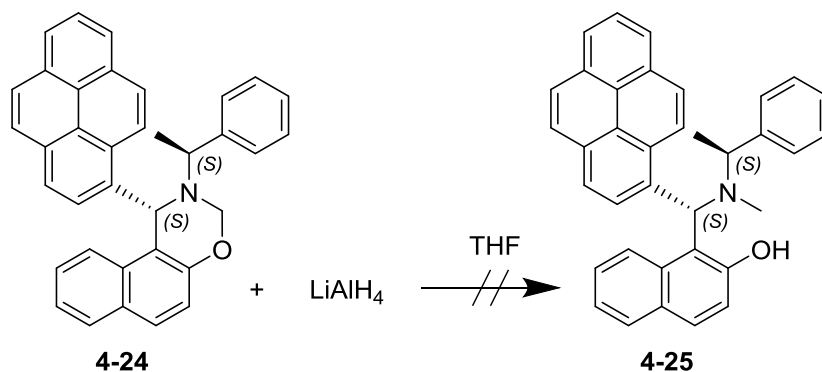


Схема 4-21

4.2.2. Кондензация на 2-нафтол (4-4), 2-флуоренкарбалдехид (4-26) и (S)-(-)-фенилетиламин (4-5)

Флуоренкарбалдехидът (4-26) разглеждаме формално като аналог на алдехидите с кондензирани ароматни ядра и е подходящ за използване в трикомпонентната Бети кондензация. Смес от 2-нафтол (4-4), 2-флуоренкарбалдехид (4-26) и (S)-(-)-фенилетиламин (4-5) се нагрява при 85 °C в продължение на 48 часа (Схема 4-22). Полученото масло се пречиства чрез колонна хроматография. Изолират се изходен алдехид 4-26 със замърсявания, фракция, която представлява смес от алдехид 4-26 и продукт 4-27 (като смес от два диастереоизомера) и нереагирал 2-нафтол (4-4) със замърсявания.

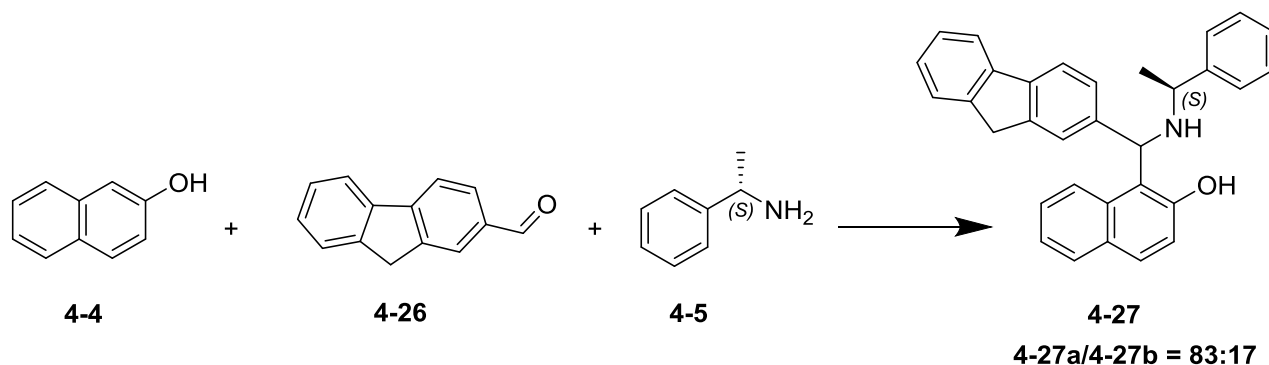


Схема 4-22

И тук поради близките R_f стойности на продукта 4-27 и алдехида 4-26 се наложи редуция на реакционната смес с LiAlH4, при която 2-флуоренкарбалдехидът (4-26) се редуцира до 2-флуоренметанол (4-28) (Схема 4-23), който значително се различава по R_f стойност от продукта. Продуктът 4-27 се изолира в чист вид чрез колонна хроматография като смес от два диастереоизомера 4-27a и 4-27b в съотношение 83:17 и добив от 42%. При прекристализация на

сместа из диизопропилов етер, диастереоизомерът **4-27a** се изолира в чист вид (16%) като безцветни кристали. Продуктът **4-27** може да бъде разделен от 2-флуоренкарбалдехида (**4-26**) чрез колонна хроматография след предварително дезактивиране на силикагела с 2% Et₃N в петролев етер, при което продуктът **4-27** се изолира като смес от два диастереоизомера в съотношение 83:17 и добив от 43%. След прекристализация на сместа из диизопропилов етер, диастереоизомерът **4-27a** се изолира в чист вид с добив от 17%.

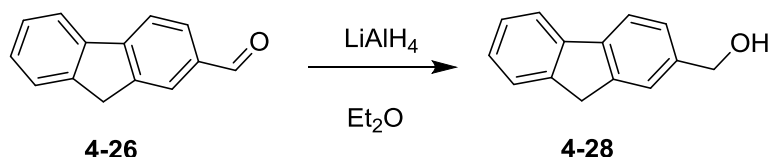


Схема 4-23

Ниските добиви с които се изолират продуктите **4-22** и **4-27** (35% и 42% съответно) за чието получаване се използват алдехиди с кондензирани ароматни ядра (или техни формални аналози), са в контраст с добивите на аналогични продукти, описани в литературата и получени при използване на бензалдехид и негови производни като алдехидна компонента (66-93%).⁸ Те са съпоставими с добивите на „Бети бази“ получени при използване на алифатни алдехиди като алдехидна компонента (41-48%).^{8a}

При реакция на аминометилнафтола **4-27a** с 37% воден разтвор на формалдехид в THF се получи оксазинът **4-29** с 95% добив, жълти кристали (Схема 4-24).

Същият продукт **4-29** се получава и при взаимодействие на аминометилнафтола **4-27a** с 37% воден разтвор на формалдехид и натриев триацетоксиборохидрид в 1,2-дихлоретан с 98% добив (Схема 4-24). И в този случай не се постига аминометилиране с цел получаване на *N*-Ме производни.

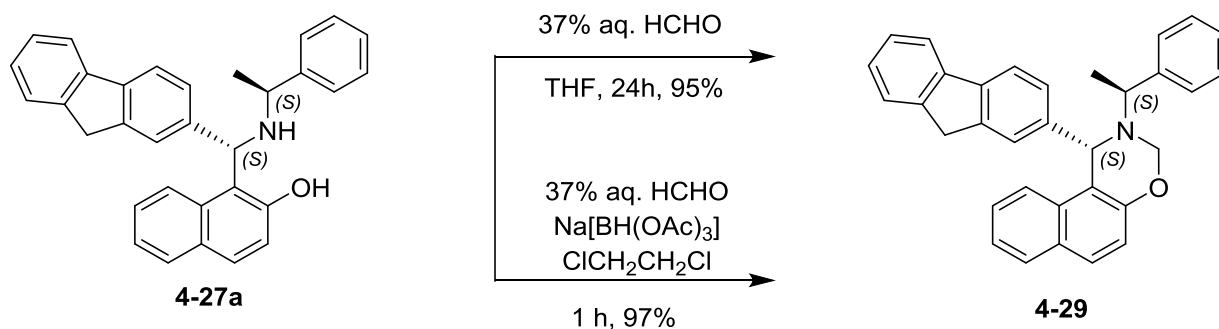


Схема 4-24

4.3. Кондензация на 2-нафтол (4-4), 1-нафталдеhid (4-32) и (S)-2-амино-4-метилпентанол (4-31)

Аминокиселините са голяма група органични съединения подходящи за прилагане в асиметричния синтез. Най-известни са α -аминокиселините, които изграждат протеините в живия организъм, поради което се означават като протеиногенни киселини. С изключение на глицина всички останали протеиногенни киселини са хирални съединения и имат два енантиомера: L- и D-форма. Биологично активни (т.е. тези които участват в изграждането на белтъците) са само L-формите. Аминокиселините които изграждат протеините са 20 на брой. Този брой не изчерпва представителите на тази група органични съединения. В природата се срещат около 400 аминокиселини, които обаче не са протеиногенни, но притежават биологична активност. А броят на синтетичните аминокиселини е още по-голям. Наличието на 2 функционални групи – карбоксилната група и амино групата е предпоставка те да участват в разнообразни химични реакции. Наред с този факт друго тяхно много характерно свойство е хиралността. Всичко това е предпоставка за широкото приложение на аминокиселините в органичния синтез за получаване на нови хирални съединения с потенциална биологична активност, и с възможност за допълнителни трансформации до разнообразни нови продукти.

Предвид на изтъкнатите по-горе свойства на аминокиселините и на тяхното многообразие, представляваше интерес използването им като носители на хиралност в трикомпонентната кондензация за получаване на функционализирани хирални аминометилнафтоли от типа „Бети база“.

От предишни опити в групата на *Димитров* е известно, че при директно използване на аминокиселини в кондензационната реакция за получаване на аминометилнафтоли не се регистрира получаване на съединения от типа „Бети база“. За да може да се използва многообразието на аминокиселините като носители на хиралност в този тип реакции е необходимо предварително да се извърши редукция на карбоксилната група до ОН-група. Като представител на този клас съединения бе избрана аминокиселината L-левцин (4-30). Редукцията на 4-30 до (S)-2-амино-4-метилпентанол (4-31) се осъществи по аналогия с литературна процедура, представена в Схема 4-25.^{9,10} Аминоалкохолът 4-31 се изолира с 92% добив (Схема 4-25).

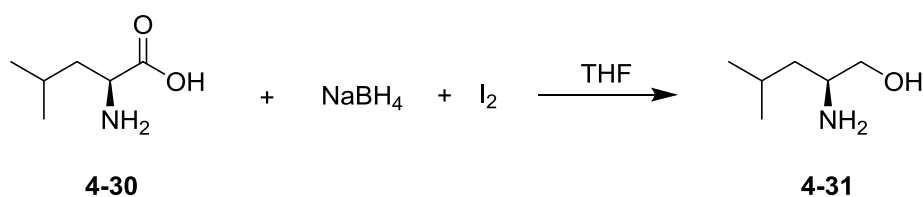


Схема 4-25

(*S*)-2-амино-4-метилпентанолът (**4-31**) може да се получи и при редукция на L-левцин (**4-30**) с LiAlH_4 .^{11,12} В този случай целевият продукт се получава с 95% добив (Схема 4-26). Той е достатъчно чист (ЯМР данни) и може да се вложи в реакцията без допълнително пречистване.

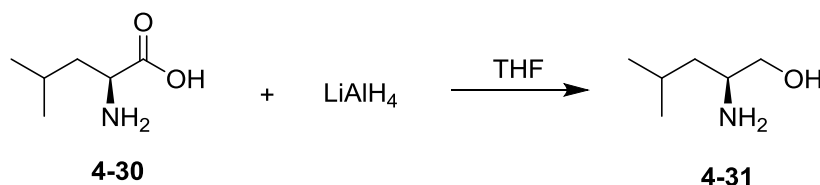


Схема 4-26

Кондензацията на 2-нафтол (**4-4**), 1-нафталдеhid (**4-32**) и (*S*)-2-амино-4-метилпентанол (**4-31**), се провежда при нагряване в отсъствие на разтворител (Схема 4-27). Продуктът **4-33** се получава с много нисък добив.

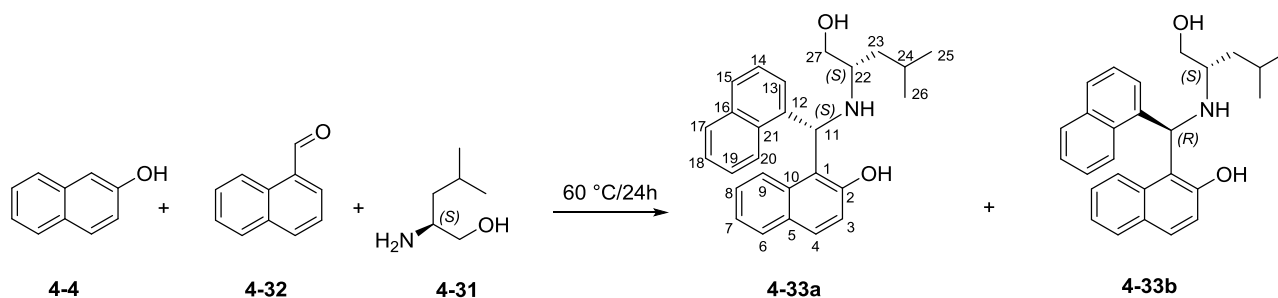


Схема 4-27

С цел оптимизиране на реакционните условия са проведени серия от експерименти чрез вариране на температурата, времето на реакцията и съотношението на изходните реагенти. От направените опити може да се направят следните изводи - при по-ниска температура се получава продукт с по-добър добив. Диастереоизомерното съотношение (определено чрез ЯМР спектроскопия на суров продукт) не се влияе от температурата и времетраенето на реакцията. Използването на *p*-TSA като катализатор не води до подобряване добива на продукта. Най-добър резултат се постига при температура на нагряване 60 °C за 24 часа и съотношение на изходните компоненти **4-4:4-32:4-31** = 1:1.1:1.

Полученото в хода на реакцията масло се пречиства посредством колонна хроматография, при което се изолират следните фракции – изходен алдеhid **4-32** със

замърсявания, 2-нафтол (**4-4**) със замърсявания, продукт **4-33a** с 14% добив и фракция, която съдържа двата диастереоизомера **4-33a:4-33b** (7.7%) в съотношение 2:98 (изчислено чрез интегралите в ^1H ЯМР спектъра). След еднократна прекристализация на диастереоизомерната смес из хексан/метилен хлорид, диастереоизомерът **4-33b** се изолира в чист вид с 6.4% добив. Общият добив на двата диастереоизомера в чист вид е 20.4% (след проведените операции за пречистване и разделяне).

От предишни наблюдения върху свойствата на подобни структури е установено, че с течение на времето се регистрира превръщане на единия диастереоизомер в другия, особено при нагряване, както и когато диастереоизомерите са в разтвор. Бяха проведени експерименти със смеси на двата диастереоизомера в различно съотношение. От получените резултати може да се направи извода, че в разтвор при 20 °C и особено при нагряване става превръщане на единия диастереоизомер в другия докато се достигне до равновесие между двата диастереоизомера.

Дихидрооксазините на двата диастереоизомерни аминометилнафтола **4-33a** и **4-33b** са получени при разбъркването им с 37% воден разтвор на формалдеhid в THF при стайна температура с 99% добив за **4-34a** и с 98% добив за **4-34b** (Схема 4-28).

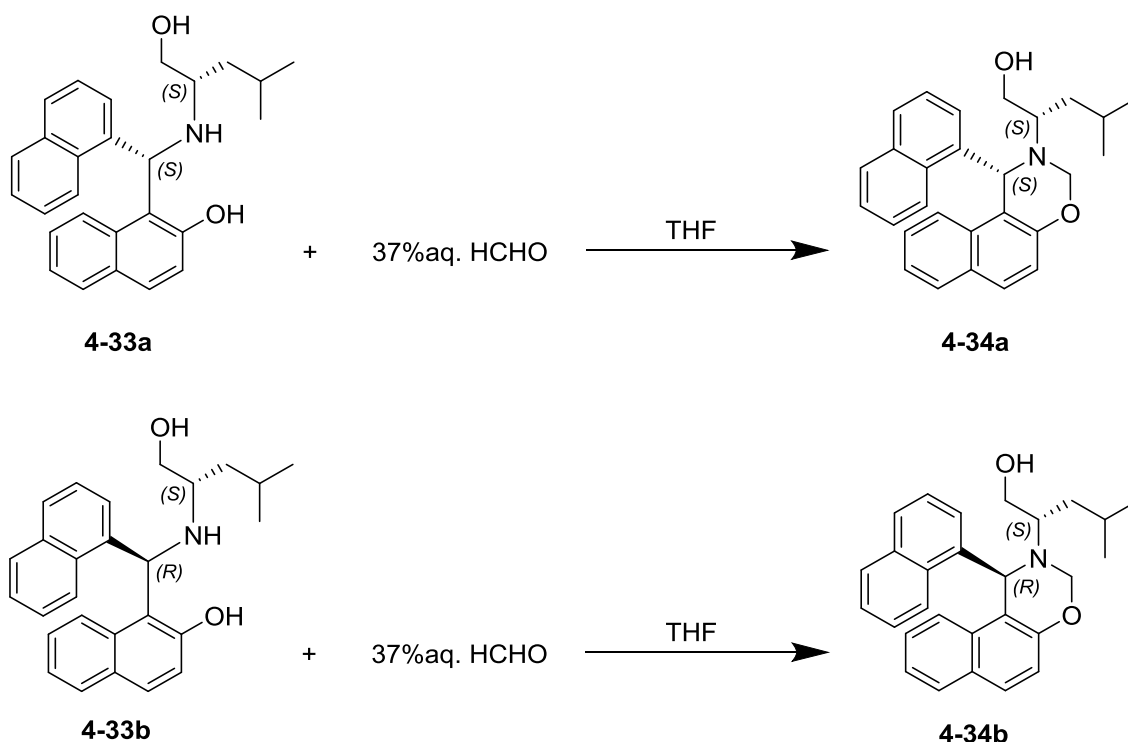


Схема 4-28

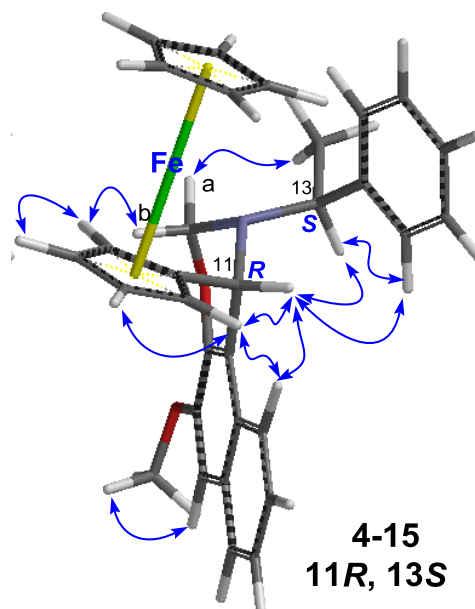
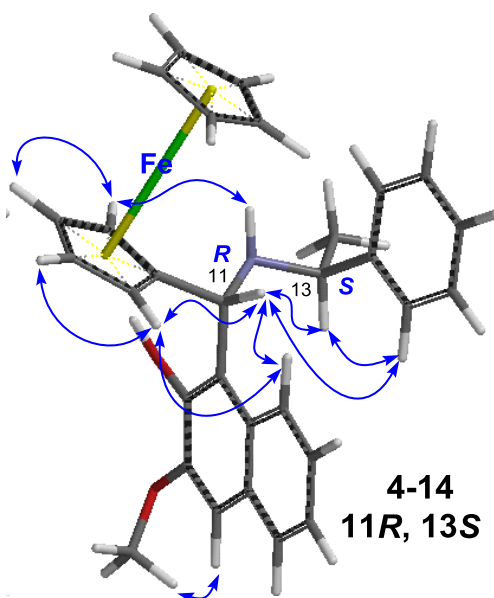
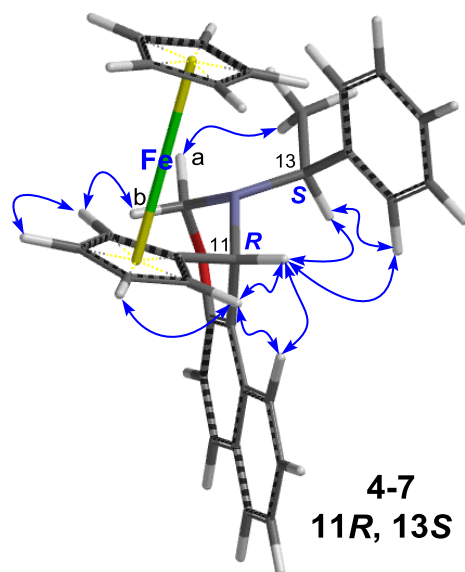
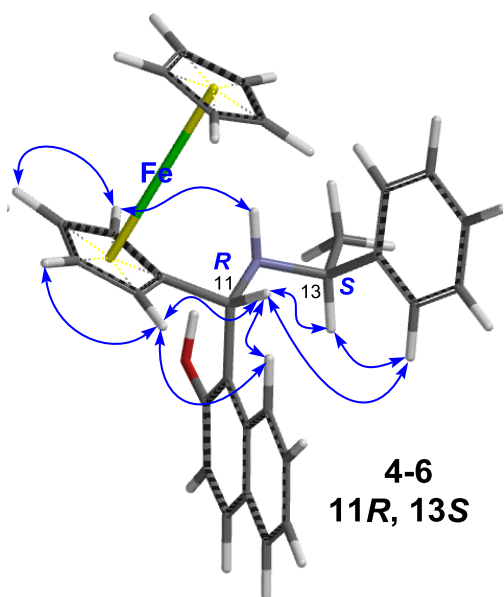
4.4. Определяне на абсолютната конфигурация на синтезираните хирални аминометилнафтоли и на съответните дихидрооксазини

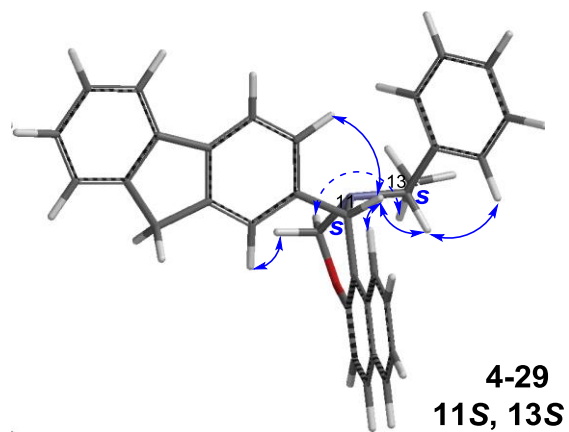
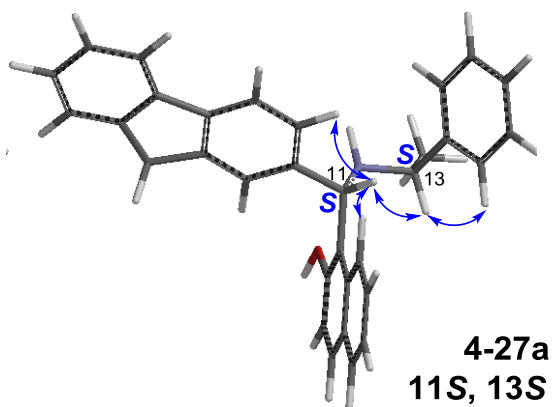
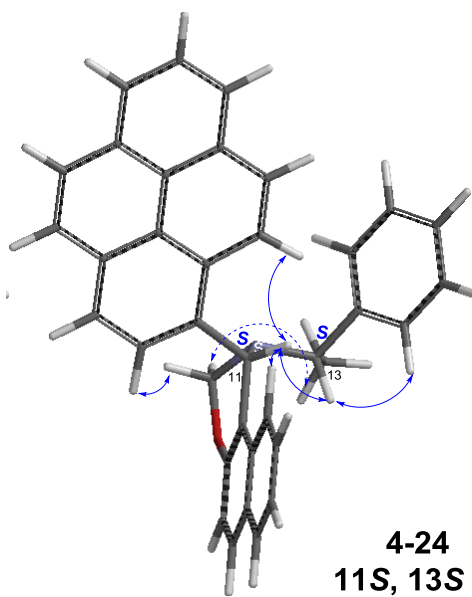
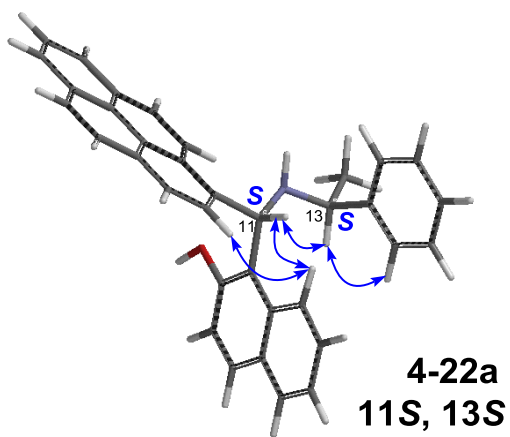
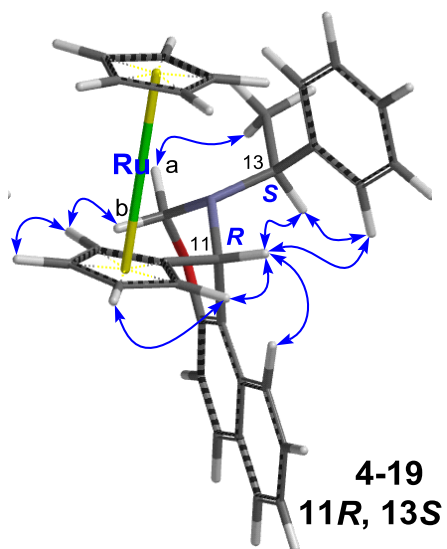
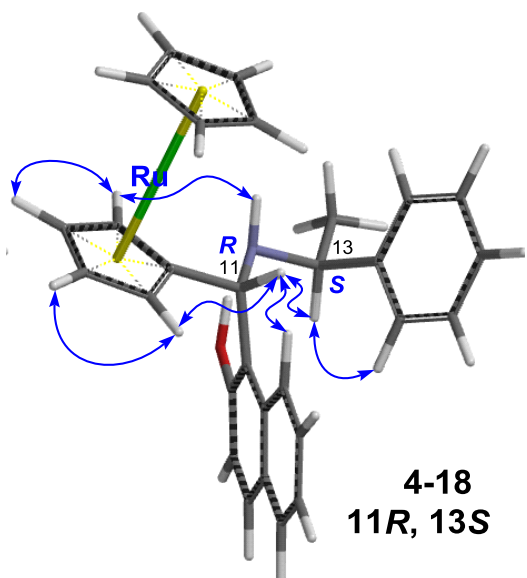
В настоящия дисертационен труд, наред с изследванията в областта на асиметричния синтез, се прилагат и подходящи ЯМР експерименти за определяне на конфигурацията на новообразуваните стереогенни центрове.

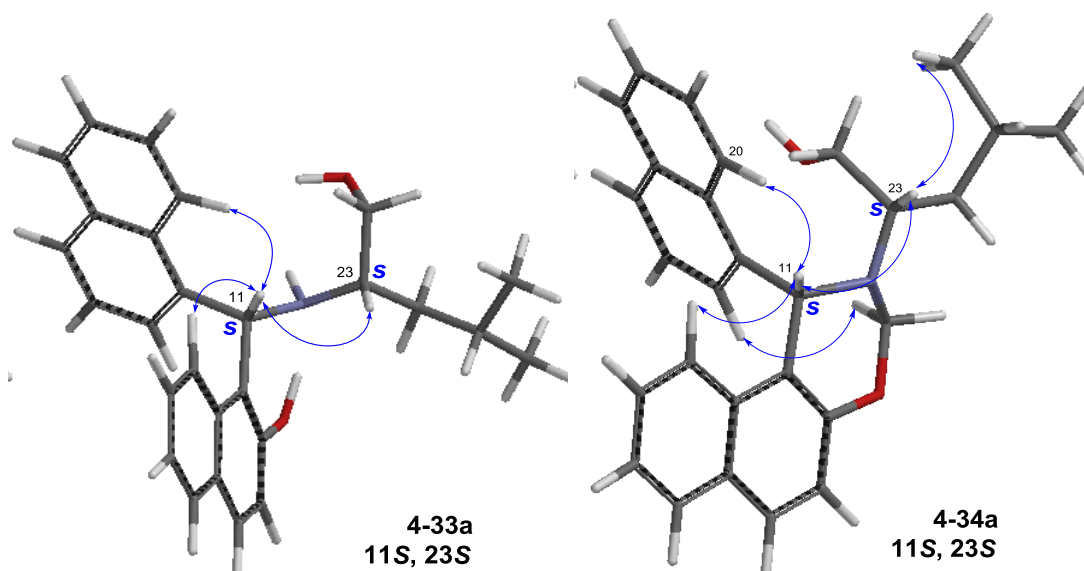
Синтезираните нови аминометилнафтоли и дихидрооксазини са охарактеризирани с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ. Направените двумерни ЯМР-спектри позволяват пълното отнасяне на сигналите за всички протони и въглеродни атоми.

Посредством NOESY експерименти са установени взаимодействия между протоните, които имат пространствена близост (показани със стрелки на Фиг. 4-1). Наблюдаваните ефекти позволяват да се елиминират конфигурации и конформации, за които наблюдаваните ефекти не съответстват. По този начин може да се определи с голяма вероятност относителната конфигурация на новосъздадения стереогенен център при C-11 (за номерацията виж Фиг. 4-1). Предпоставка за успешното определяне на конфигурацията при C-11 посредством ЯМР експерименти е наличието на силно ограничен брой от конформации, какъвто е случаят при aminoалкохолите от типа “Бети бази”. Като се вземе предвид известната абсолютната конфигурация на стереогенния център при C-13 и C-23, която е *S*, може да се определи абсолютната конфигурация на новия стереогенен център при C-11 като *R* за съединения **4-6**, **4-7**, **4-14**, **4-15**, **4-18**, **4-19** и като *S* за съединения **4-22a**, **4-24**, **4-27a**, **4-29**, **4-33a** и **4-34a**. При всички синтезирани съединения се наблюдава близост на C(11)-H с един от формалните *орто*-протони от алдехидната компонента, с *пери*-протона от нафтолната компонента, както и с C-H протона при стереогенния център на amino-компонентата. Тези данни не са достатъчни за да позволяват еднозначно да се определи относителната конфигурация при C-11. За определяне на конфигурацията при C-11 е необходимо да се знае относителното разположение на метиловата и фениловата групи, в рамките на разглежданите структури **4-6**, **4-7**, **4-14**, **4-15**, **4-18**, **4-19**, **4-22a**, **4-24**, **4-27a**, и **4-29**, произхождащи от amino-компонентата. Отговорът се дава еднозначно от пространствената близост на C(11)-H с *орто*-протона от фениловата група на amino-компонентата (както и последователността на близост C(11)-H/C(13)-H/ *орто*-протона от фениловата група на amino-компонентата), което е реализирано при формираните преобладаващи диастереоизомери; допълнително и еднозначно е и липсата на близост с метиловата група от amino-компонентата. Наблюдаваните пространствени близости на протони при синтезираните дихидрооксазини предоставят допълнителна и еднозначна информация чрез

пространствените ефекти на CH_2 -протоните от оксазиновия пръстен, както е илюстрирано със стрелки на Фиг. 4-1 (4-7, 4-15, 4-19, 4-24, 4-29, 4-34a). От наблюдаваните NOESY спектри следва да се направи заключението, че конформационната ограниченост на аминометилнафтолите е съпоставима с тази при съответните оксазини. Вероятната причина е наличието на водородни връзки с участието на хидрокси- и amino-групите. Този подход за определяне на конфигурация е прилаган многократно и успешно в групата на *Димитров*.¹³

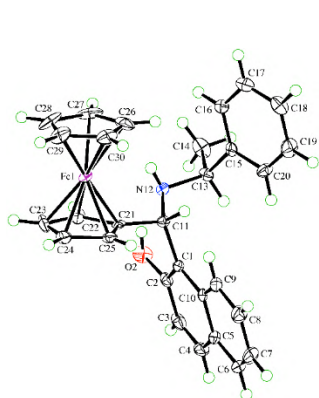




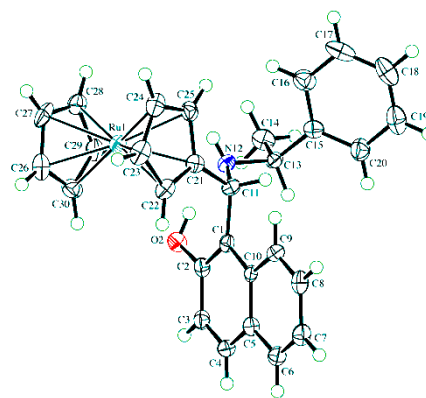


Фиг. 4-1 Най-важни пространствено близки протони (показани със стрелки) в структурите на получените аминометилнафтоли и съответни дихидрооксазини, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират относителното разположение на заместителите около новоформирания стереогенен център С-11.

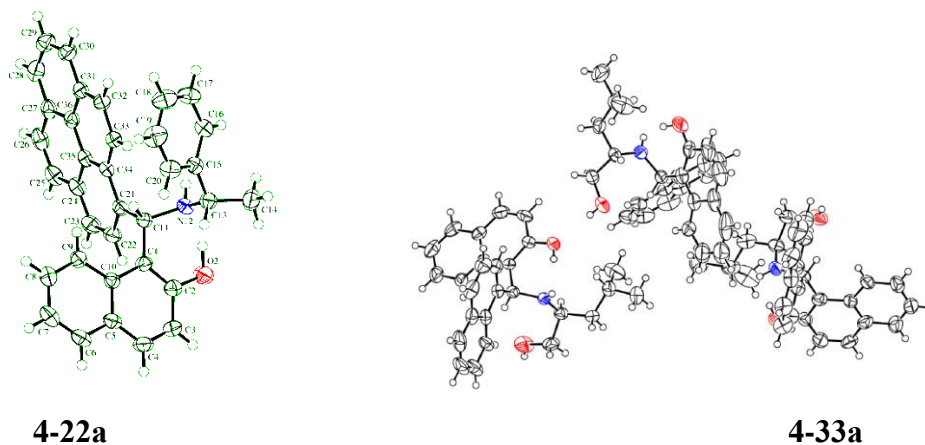
Достоверността на предложения подход, получените резултати и представените изводи се потвърждават еднозначно от рентгеноструктурния анализ на монокристали на съединения **4-6**, **4-18**, **4-22a**, и **4-33a**. Чрез рентгеновата дифракция е определена абсолютната конфигурация на съединенията, която съвпада с тази определена чрез ЯМР експерименти. В допълнение еднозначно е определено формирането на водородни връзки, както е аргументирано по-горе.



4-6



4-18



Фиг. 4-2 Структури на 4-6, 4-18, 4-22а и 4-33а, получени чрез рентгенова дифракция.

4.5. Предполагам механизъм и обяснение на диастереоселективността на реакцията за получаване на фероценил-аминометилнафтола 4-6

В опит да се даде правдоподобно обяснение на механизма на реакцията на кондензация, при която се получава „Бети базата“ 4-6, както и на високата диастереоселективност на реакцията, е получен фероцензаместения имин 4-35 от фероценкарбалдехид (4-3) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (4-5). Неговата *E*-конфигурация е потвърдена чрез ЯМР спектроскопия. В последваща реакция на имина 4-35 с 2-нафтол (4-4) се получава продуктът 4-6, който е изолиран като един единствен *R,S*-диастереоизомер с 17% добив след пречистване (Схема 4-29).

Подобна реакция е осъществявана и преди в групата на *Димитров*¹⁴ при реакция на имин (получен от (*S*)-(-)-фенилетиламин и 3-метилбензалдехид) с 2,6-дихидроксинафтален, при която се получава съответния ариламинометилнафтол. Получаването на имина е от съществено значение във връзка с по-доброто разбиране на механизма на Бети кондензацията.

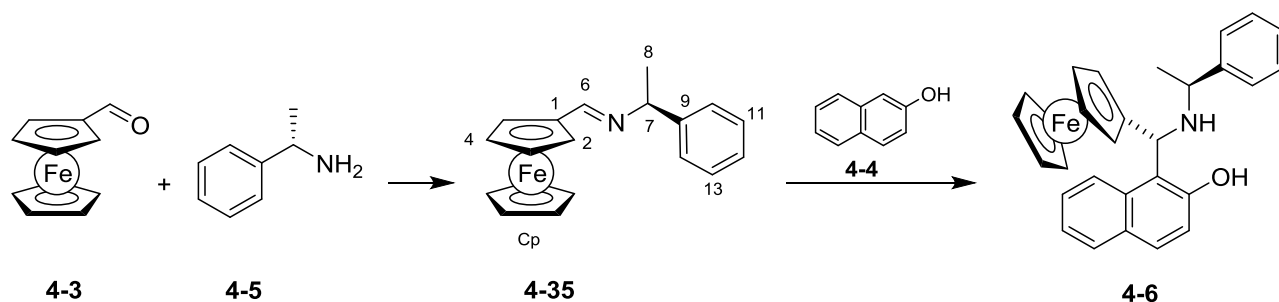


Схема 4-29

Установеното мнение е, че Бети кондензацията е специален случай на три компонентата реакция на *Mannich*.^{4,15} Обяснението на механизма се базира на реакцията на имина с 2-

нафтола, при която наличието на водородна връзка е предпоставка за диастереоселективното формирането на C-C-връзка.⁷

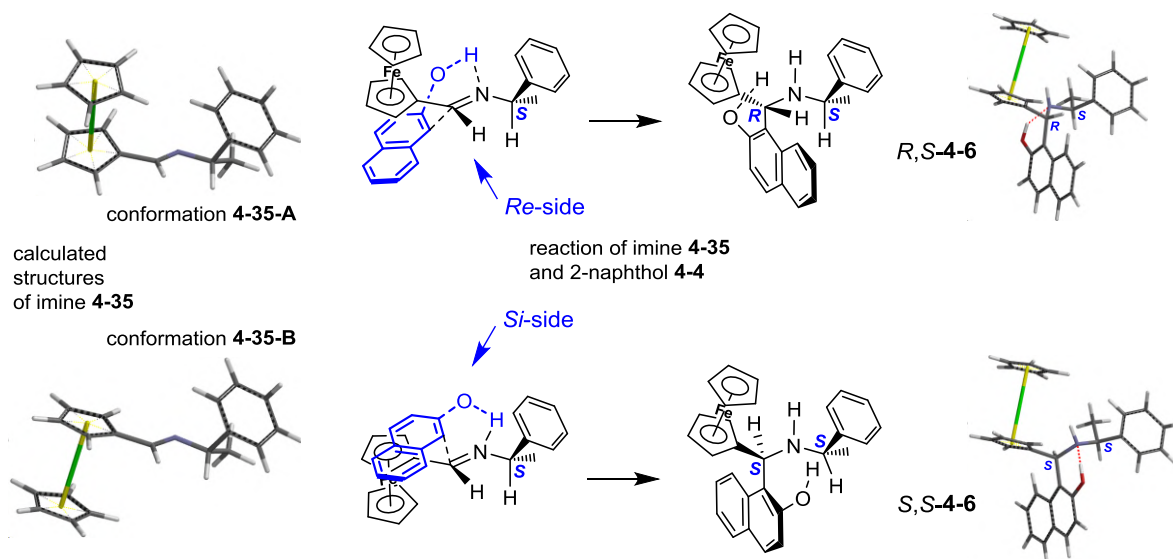


Схема 4-30

Според нас диастереоселективността е вътрешно присъща и свързана с механизма на реакцията. Като се вземат под внимание изчисленията на Palmieri⁴ молекулата на 2-нафтола доближава имина **4-35** (показан в най-подходящата си конформация **4-35-A**) откъм *Re*-страната на C=N-двойната връзка (Схема 4-30). Подходът на реактантите и ориентацията на 2-нафтолната компонента е подпомогнато от наличието на водородна връзка, като стеричното запречване изглежда минимално. Съгласно изчисленията⁴ преходният комплекс е с най-ниска енергия в този случай. Възможно е да се допуснат π - π -взаимодействия на ароматните системи на нафтилния и фероценовия пръстен, които биха играли съществена роля при ориентацията на двата пратнъора в реакцията. Като резултат е налице увеличена реактивоспособност на електрофилния иминиев С-атом, както и на нуклеофилната нафтолна компонента. Образуването на C-C-връзката е резултат на де-ароматизация, взаимодействие, водещо до създаване на връзка и последваща ре-ароматизация, което като краен резултат дава съединение **R,S-4-6**.

Аналогична ситуация може да се разгледа когато 2-нафтола подхожда откъм *Si*-страната на C=N-двойната връзка. В този случай иминът следва да се ориентира също в съответно подходяща конформация за да може *Si*-страната да е достъпна (**4-35-B**, Схема 4-30). Въпреки това *Si*-страната остава по-запречена в сравнение с *Re*-страната, защото 2-нафтолната компонента е от една и съща страна и в непосредствена близост с фенилната група на имина.

Следователно формирането на *S,S*-диастереоизомера не е предпочетено. Като се има предвид, че в разглеждания случай, дори в суровата реакционна смес не се детектира наличие на този диастереоизомер, може да се приеме, че се формира само ***R,S*-4-6**. От друга страна не бива да се изключва възможността за ниска стабилност на *S,S*-диастереоизомера и поради неговото разлагане да не може да се детектира присъствието му.

4.6. Приложение на новополучените лиганди в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди

От литературата е известно, че аминокислотите, включително и тези от типа “Бети база” се прилагат успешно в реакции на енантиселективно присъединяване на диалкилцинк към различни алдехиди, при което се получават вторични алкохоли с висок енантиомерен излишък. За нас беше от интерес да проверим каталитичните свойства и ефективността на новополучените лиганди в този тип реакции (Схема 4-31).

Реакциите на присъединяване се извършват в инертна атмосфера, чрез стандартна процедура: към разтвор на 3 мол. % от съответния лиганд (спрямо алдехида) в 10 мл хексан при 0 °С, се добавя диетилцинк. Вложеният в реакцията Et_2Zn е в излишък от 1.7 екв. спрямо алдехида. Реакционната смес се бърка 30 мин. при 0 °С след което се охлажда до -20 °С и се добавя съответният алдехид. Сместа се оставя да се стопли до стайна температура и се бърка до изчерпване на алдехида. Ходът на реакцията се следи с тънкослойна хроматография.

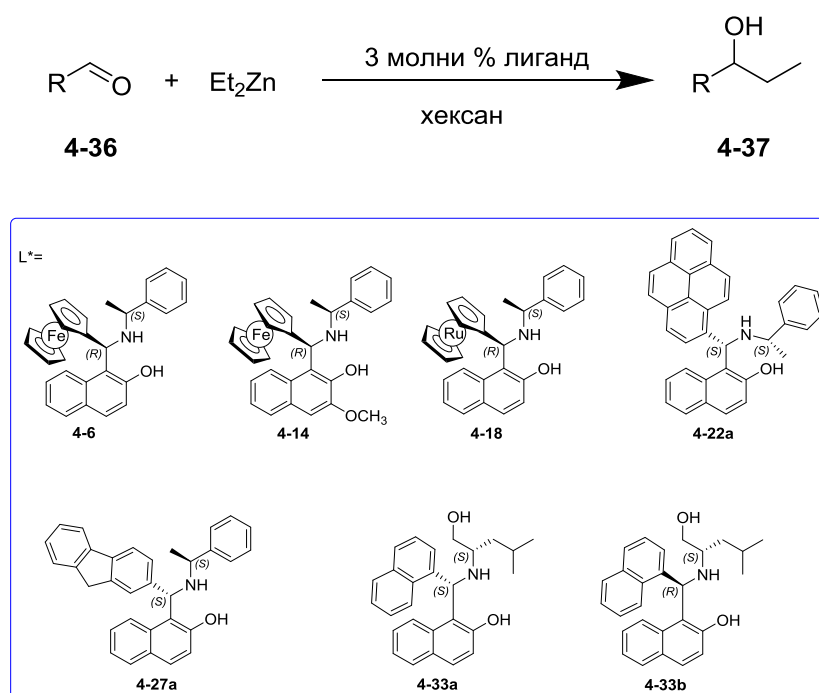


Схема 4-31

Енантиомерният излишък (*ee*) на получения вторичен алкохол се определя чрез високо ефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на получените вторични алкохоли се определя чрез сравняване на резултатите с тези, получени при подобни изследвания (хроматографски по време на задържане или специфичен ъгъл на въртене) в групата на *Димитров*.¹⁴

Присъединителните реакции на диетилцинк към алдехиди, катализирани от синтезираните аминометилнафтоли протича с много добри добиви (50-97%).

С лигандите, които съдържат металоцен в структурата си като **4-6** и **4-18** е постигната най-висока енантиоселективност при присъединяване на диетилцинк към о-метоксибензалдехид – 88% *ee* и 87% *ee*, съответно. Интересни резултати се получават при използване на металоценсъдържащия лиганд **4-14**, който допълнително е функционализиран с метоксигрупа в 2-нафтолната компонента. В повечето случаи на присъединяване на диетилцинк към ароматни алдехиди, този лиганд катализира реакцията с ниска до умерена енантиоселективност. Единствено присъединителната реакция към фeroценкарбалдехид се осъществява с висока асиметрична индукция – 89% *ee*.

Лигандите **4-22a** и **4-27a**, чиято структура не съдържа металоцен се оказват много ефективни катализатори. При присъединяване на диетилцинк към алдехидите о-метоксибензалдехид, фeroценкарбалдехид и 2-нафталдехид катализирано от **4-22a** съответните вторични алкохоли се получават с 90% *ee*, 93% *ee* и 93% *ee*, съответно. А при използване на лиганд **4-27a** със същите алдехиди са постигнати енантиоселективности от 93% *ee*, 92% *ee*, 86% *ee*, съответно. Аминометилнафтолите **4-22a** и **4-27a** се оказват ефективни лиганди в случаите на присъединяване на Et_2Zn към алифатни алдехиди. При присъединяване към циклохексилкарбалдехид се постига 88% *ee* и 89% *ee* съответно. Този факт нарежда лиганди **4-22a** и **4-27a** сред ефективните лиганди описани в литературата, които катализират присъединяване на органоцинкови съединения към алифатни алдехиди. В повечето случаи хиралните аминокалкохоли са ефективни катализатори в реакции на присъединяване към ароматни алдехиди и много малко от тях дават добри резултати с алифатни алдехиди. Всички получени вторични алкохоли са с *R* конфигурация (там където тя е известна).

Анализирайки резултатите, получени от моделната реакция за енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от хирални лиганди, може да се обобщи, че лигандите с включен металоцен в молекулата си предизвикват по-слаба асиметрична индукция (максимално 87-88% *ee*) отколкото лигандът с кондензирани ароматни ядра, получени при използване на 1-пиренкарбалдехид (**4-21**) или съответния формален структурен аналог 2-флуоренкарбалдехид (**4-26**), с които е постигната енантиоселективност до 93% *ee*. Функционализираните лиганди получени при кондензация на 2-нафтол (**4-4**), 1-нафталдехид (**4-**

32) и (*S*)-левцинол (**4-31**) като аминна компонента проявяват слаба (в някои случаи нулева) асиметрична индукция в гореспоменатата моделна реакция. Натрупаните експериментални данни, относно ефективността на различни по структура лиганди, които се използват в асиметричния катализ, още веднъж подчертават правилото, че няма универсален катализатор и разработването на стратегии за синтез на нови хирални лиганди продължава да е актуално.

4.7 Хирални лиганди на базата на природни съединения

През последните години нараства интересът към получаване на хирални фероценови производни и особено на α -хидроксиалкил фероцени от типа на (4-38). За синтеза на енантиомерно чисти α -хидроксиалкил фероцени (4-38) се полагат особени усилия поради ключовото значение, които те имат за получаване на планарно хирални фероценови производни, някои от които са ефективни лиганди за асиметрични синтези (напр. дехидрогениране, присъединяване на нуклеофили и др.). Един от начините за синтез на такива фероценови съединения е енантиселективно присъединяване на диалкилцинк към фероценкарбалдехид (4-3), (Схема 4-38). Обикновено като лиганди се използват хирални аминокиселини, включително такива от природен произход. В литературата има примери за употребата на цинхона алкалоидите хинин, хинидин, цинхонин и цинхонидин директно^{16,17} или след прости химични трансформации^{18,19} като ефективни катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди. По подобен начин производни на ефедрин и норепедрина са получени и използвани в този тип реакции.^{20,21,22,23,24} Няма данни в литературата за присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид (4-3), катализирани от споменатите по-горе цинхона алкалоиди, аминокиселини като ефедрин или аминокиселини и техни производни. Има интерес за разработване на нови стратегии за синтез на структурно различни аминокиселини, които са подходящи лиганди за различен тип реакции.^{25,26,27,28,29,30} Сред тях са 1,2-заместени фероценил аминокиселини от тип C (Схема 4-38; E = -CH(R¹)OH), както и други производни, които притежават планарна хиралност и са ефективни катализатори.^{31,32,33,34}

Ключови съединения за синтез на планарно хирални 1,2-дизаместени фероцени са хирални алкил- (или арил-) фероценил метаноли, получени или чрез асиметрична редукция на алкил- (или арил-) фероценил кетони или чрез енантиселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към фероценкарбалдехид (4-3) (Схема 4-38). След енантиселективното присъединяване, например на диетилцинк към фероценкарбалдехид (4-3), катализирано от подходящ хирален лиганд, полученият 1-фероценил-1-пропанол (4-38) може сравнително лесно да се трансформира до диалкиламино производното A със запазване на конфигурацията.

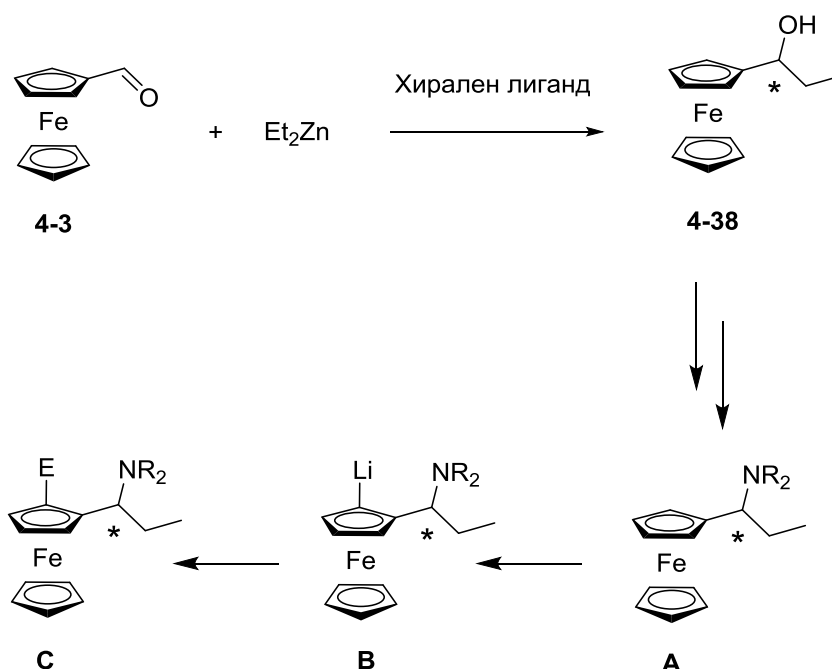
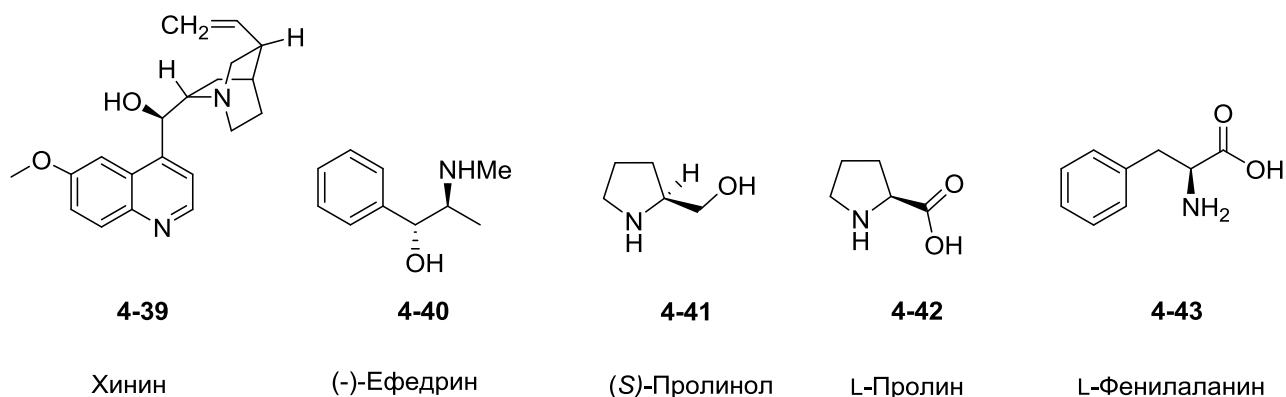


Схема 4-38

Съединенията от тип **A** могат да бъдат подложени на диастереоселективно *орто*-литиране (до 96% *de*) с бутиллитиеви реагенти, под влияние на диалкиламино групата, свързана със стереогения център. Реакцията на литирания фероцен **B** с подходящи електрофили (напр. алдехиди, кетони) води до образуване на планарно хирални аминокохоли или други аминокалкфероценилни производни от тип **C** носещи различни функционалности.

Ние си поставихме за цел използването на природни съединения, като алкалоидите хинин (**4-39**) и (-)-ефедрин (**4-40**), аминокиселините L-пролин (**4-42**) и L-фенилаланин (**4-43**) и аминокохола (*S*)-пролинол (**4-41**) (получен при редукция на L-пролин) (Фиг. 4-5) за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид (**4-3**), а също и към бензалдехид (**4-36a**).

Присъединяването на диетилцинк към фероценкарбалдехид (**4-3**) се провежда в хексан (в някои случаи и в толуен) по стандартна процедура,^{25,35,36,37,38,39,40,41,42} чрез използването на 3 мол % от съответните хирални съединения **4-40** до **4-43** като лиганди (Схема 4-39). Образуването на целевия продукт изисква продължително реакционно време (до 193 часа). Превръщането на фероценкарбалдехида (**4-3**) във всички случаи е непълно и поради това добивите на присъединителния продукт **4-38** са умерени. Във всички случаи се наблюдава образуване на фероценил метанол (**4-44**) и 1-фероценил-1-пропанон (**4-45**) като странични продукти (Схема 4-39).



Фиг. 4-5

Най-добри енантиселективности са постигнати при провеждане на реакцията в толуен и използване на (S)-пролинол (**4-41**) (20 °C – 50% *op* и 60 °C – 42% *op*) като катализатор, но стойностите са значително по-ниски в сравнение с литературни данни^{18,19,43,44} за присъединяване на Et₂Zn към ароматни алдехиди. При използването на L-пролин (**4-42**) се наблюдава ниска енантиселективност (18% *op*). В този случай беше изпробван подход, който понякога води до подобряване на енантиселективността, а именно образуване на сол с бутиллитий. В този случай се наблюдава обратния ефект – литиевата сол на L-пролина доведе до намаляване на енантиселективността (11% *op*) в сравнение с използване на чист L-пролин (**4-42**) (18% *op*). Най-ниска асиметрична индукция се наблюдава при използването на лиганд (-)-ефедрин (**4-40**) (1% *op*), което е изненадващо като се имат предвид литературните данни.⁴⁵ В случая с L-фенилаланин (**4-43**) изобщо не се наблюдава асиметрична индукция.

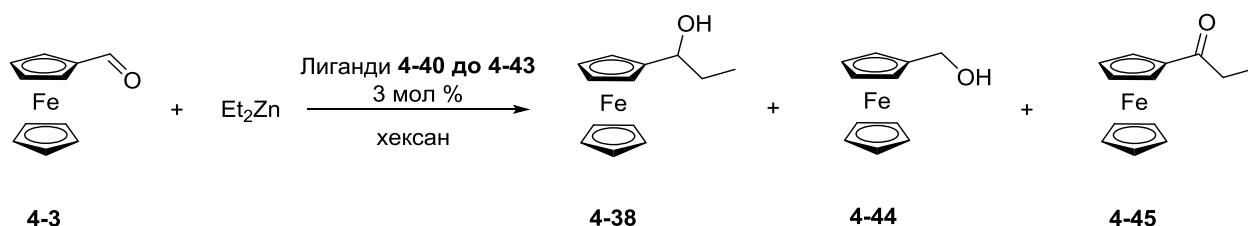
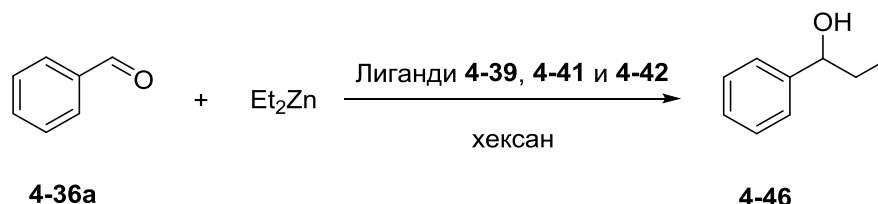


Схема 4-39

Поради обстоятелството, че при използване на съединенията **4-41** и **4-42** като лиганди за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид (**4-3**) се постигат умерени енантиселективности, беше интересно да се проведе същата реакция с друг алдехид. За целта като подходящ беше избран бензалдехид (**4-36a**).



Най-добра енантиселективност е постигната при провеждане на реакцията в хексан и използване на хинин (**4-39**) (40% *op*) като катализатор. При използването на лиганд **4-39** се получава продукт с добър добив (71%), а при използване на лигандите **4-41** и **4-42** добивът варира от нисък до умерен (24% и 51% съответно). Дългото реакционно време (193 часа) при използване на лиганд **4-39** може да бъде намалено (4 часа) чрез добавяне на титанов тетраизопропоксид като промотор, обаче без това да повлияе на енантиселективността (40% *op* без титанов тетраизопропоксид и 34% *op* с титанов тетраизопропоксид). Резултатите получени при присъединяване на Et_2Zn към бензалдехид в хексан, катализирано от лиганд **4-41** са сравними с тези, получени при присъединяване към фeroценкарбалдехид (**4-3**) – 38% и 34% *op*, съответно. В този случай добавянето на титанов тетраизопропоксид не намалява реакционното време, но не се наблюдава и асиметрична индукция. Не се наблюдава асиметрична индукция и при провеждане на реакцията с лиганд **4-42**.

5. ИЗВОДИ

- Синтезирана е серия от нови хирални аминометилнафтоли с висока диастереоселективност посредством три компонентна Бети-кондензация, чрез вариране на алдехидната компонента (фероценкарбалдехид, рутеноценкарбалдехид, 1-пиренкарбалдехид и 2-флуоренкарбалдехид) и нафтолната компонента (2-нафтол или 3-метокси-2-нафтол). Като amino-компонента във всички случаи е използван хирален (*S*)-(-)-фенилетиламин. Хиралните аминометилнафтоли са изолирани като чисти диастереоизомери и са охарактеризирани с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQS), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия, елементен анализ и ъгъл на въртене.
- Показана е възможността за прилагане на функционализирани хирални амини в три компонентната Бети-кондензация. Синтезиран е нов функционализиран хирален аминометилнафтол чрез кондензация на (*S*)-левцинол, 1-нафталдехид и 2-нафтол.
- Доказана е приложимостта на ЯМР спектроскопията като метод за определяне на конфигурацията на новоформираните стереогенни центрове на хиралните аминометилнафтоли. Валидността на подхода е доказана с помощта на рентгеноструктурен анализ.
- Постигната е висока степен на енантиселективност (до 93% *ee*) при прилагане на синтезираните хирални аминометилнафтоли като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.
- Изучена е ефективността на алкалоидите хинин и (-)-ефедрин, на аминокиселините L-пролин и L-фенилаланин, както и на аминокиселинола (*S*)-пролинол за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид и към бензалдехид. Присъединителните реакции протичат с приемливи добиви и ниски до умерени енантиселективности. При присъединителните реакции към фероценкарбалдехид се получават страничните продукти фероценил метанол и 1-фероценил-1-пропанон, които са изолирани и охарактеризирани. Предложено е обяснение за получаването на тези странични продукти.

Публикации във връзка с темата на дисертацията

1. Dikova, K., Kamenova-Nacheva, M., Kostova, K., Dimitrov, V. *Bulgarian Chemical Communications* **2014**, *46*, *Special Issue A*, 33-38. Enantioselective addition of diethylzinc to ferrocene carbaldehyde – reaction outcome by using natural compound based catalysts.

Забелязани цитати

1. Stevanović, D., Bertuzzi, G., Mazzanti, A., Fochi, M., Bernardi, L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360*, 893-900.
2. Dikova, K., Kostova, K., Simova, S., Linden, A., Chimov, A., Dimitrov, V. *Polyhedron* **2019**, *165*, 177-187. Synthesis and crystal structures of chiral ferrocene and ruthenocene substituted aminomethylnaphthols obtained through Betti-condensation.

Участие в научни форуми

1. XXIInd International Conference on Organometallic Chemistry (XXIInd ICOMC)
23-28 Juli **2006**, Zaragoza, Spain (постер).
G. Dobrikov, M. Kamenova, K. Petkova, K. Kostova, V. Dimitrov, “Chiral Ligands Incorporating the Ferrocene Core for Enantioselective Addition of Dialkylzinc to Aldehydes”
2. 5th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries (ICOSECS)
10-14 September **2006**, Ohrid, Macedonia, (постер).
K. Petkova, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, “Ferrocene Analogue of *Betti*-Base for Enantioselective Additions of Dialkylzinc to Aromatic Aldehydes”
3. First International Symposium on Organic Chemistry
9-12 December **2006**, Sofia, Bulgaria (постер).
K. Petkova, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, “Chiral Ferrocene Ligand for Enantioselective Additions of Dialkylzinc to Aromatic Aldehydes”
4. XVIIth EuCheMs Conference on Organometallic Chemistry
1-6 September **2007**, Sofia, Bulgaria (постер)
K. Petkova, K. Kostova, A. Chimov, V. Dimitrov, “Highly Stereoselective Synthesis of Ferrocene Analogue of *Betti*-Base – Catalyst for Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes
5. XXIIIth International Conference on Organometallic Chemistry (XXIIIth ICOMC)
13-18 Juli **2008**, Rennes, France (постер).
K. Dikova, K. Kostova, A. Linden, A. Chimov, V. Dimitrov, “Metallocene analogues of *Betti*-Base – configuration determination and catalytic activity in the enantio-selective addition of diethylzinc to aldehydes”
6. 18th International Conference on Organometallic Chemistry, (EuCheMs XVIII)
22-25 June **2009**, Gothenburg, Sweden (постер):
V. Dimitrov, K. Dikova, I. Sheytanova, K. Kostova, A. Chimov, S. Simova, A. Linden, “Chiral aminoalcohols analogues of *Betti*-base – configuration determination and catalytic applications”

7. Second National Crystallographic Symposium, Faculty of Chemistry, Sofia University under the aegis of the Bulgarian Crystallographic Society, (2 NSC) with International Participation 21-23 October **2010**, Sofia, Bulgaria (постер)
M. Marinova, K. Dikova, I. Zagranjarska, K. Kostova, P. Tzvetkova, V. Dimitrov, "Configuration Determination of Chiral Compounds by NMR Spectroscopy and X-Ray Crystallographic Methods".
8. 49th EUCHEM Conference on Stereochemistry (49th EUCHEM) 04-09 May **2014** Brunnen, Switzerland (постер)
V. Dimitrov, P. Staleva, M. Marinova, K. Dikova, I. Zagranjarska, M. Tavlinova-Kirilova, K. Kostova. „Synthesis, absolute configuration and catalytic applications of chiral aminonaphthols“
9. 21st International Conference on Organometallic Chemistry, (EUCOMC XXI) 5-9 July **2015**, Bratislava, Slovakia (постер)
K. Kostova, M. Tavlinova-Kirilova, M. Marinova, I. Zagranjarska, K. Dikova, V. Dimitrov, „Diastereoselective synthesis of chiral aminonaphthols for enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes“.
10. 18th Central and Eastern European NMR Symposium & 18th Central and Eastern European Bruker Users' Meeting (CEUM 2016) (постер) 18-20 September, **2016**, Sofia, Bulgaria
I. Zagranjarska, K. Dikova, K. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, NMR Approach for Configuration Determination of New Chiral 1,3-Aminobenzyl-naphthols.
11. 25th Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, 25th SCTM, with international participation, 19-22 September, **2018**, Ohrid, Macedonia (постер)
K. Dikova, I. Zagranjarska, K. Kostova, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov
Preparation of Chiral Nonracemic Aminobenzyl-naphthols by Betti-Condensation and Catalytic Applications

ЛІТЕРАТУРА

- ¹ Rosenblum, M., Banerjee, A. K., Danieli, N., Fish, R. W., Schlatter, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 316–324.
- ² Broadhead, G. D., Osgerby, J. M., Pauson, P. L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 650-656.
- ³ Liu, D.-X., Zhang, L.-C., Wang, Q., Da, C.-S., Xin, Z.-Q., Wang, R., Choi, M. C. K., Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733-2735.
- ⁴ Cimarelli, C., Palmieri, G., Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417-2426.
- ⁵ Ji, J.-X., Qiu, L.-Q., Yip, C. W., Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589-1590.
- ⁶ Kündig, E. P., Monnier, F. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 901-904.
- ⁷ Cimarelli, C., Fraton, D., Mazzanti, A., Palmieri, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2094-2100.
- ⁸ (a) Cimarelli, C., Mazzanti, A., Palmieri, G., Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759-4765; (b) Wei, H., Yin, L., Luo, H., Li, X., Chan, A. S. C. *Chirality* **2011**, *23*, 222-227.
- ⁹ Zaideh, B. I., Saad, N. M. R., Lewis, B. A., Brenna, J. T. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 799-802.
- ¹⁰ Mroczkiewicz, M., Winkler, K., Nowis, D., Placha, G., Golab, J., Ostaszewski, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1509–1518.
- ¹¹ Rinaldi, P. L., Wilk, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2141-2146.
- ¹² Toda, F., Tanaka, K. *Chem. Commun.* **1997**, 1087-1088.
- ¹³ (a) Dimitrov, V., Linden, A., Hesse, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1331-1335; (b) Dimitrov, V., Rentsch, G., Linden, A., Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 106-121; (c) Stavrakov, G., Simova, S., Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2119-2122.
- ¹⁴ Marinova, M., Kostova, K., Tzvetkova, P., Tavlinova-Kirilova, M., Chimov, A., Nikolova, R., Shivachev, B., Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1453-1466.
- ¹⁵ (a) Szatmári, I., Fülöp, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1255-1278; (c) Szatmári, I., Lázár, L., Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3881–3883.
- ¹⁶ Smaardijk, A. A., Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135-137.
- ¹⁷ Deshmukh, R., Ryu, D., Song, C. in: *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, John Wiley and Sons, 2009, pp. 73-104.
- ¹⁸ Shen, B., Huang, H., Bian, G., Zong, H., Song, L. *Chirality* **2013**, *25*, 561-566.
- ¹⁹ Casarotto, V., Li, Z., Boucau, J., Lin, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5561-5564.
- ²⁰ Bräse, S., Lauterwasser, F., Ziegert, R. E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 869-929.
- ²¹ Paixao, M. W., Godoi, M., Rhoden, C. R. B., Westermann, B., Wessjohann, L. A., Lüdtke, D. S., Braga, A. L. *J. Mol. Catal. A - Chem.* **2007**, *261*, 120-124.
- ²² Mastalir, A., Király, Z. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1404-1409.
- ²³ Abramson, S., Laspéras, M., Brunel, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 357-367.
- ²⁴ Sibi, M. P., Stanley, L. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3353-3356.
- ²⁵ Pu, L., Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- ²⁶ Noyori, R. in: *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*; John Wiley and Sons: New York, 1994.
- ²⁷ *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Ed.), Wiley-VCH: New York, 2000.
- ²⁸ *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, K. Mikami, M. Lautens (Eds.), Wiley-Interscience: Hoboken, 2007.
- ²⁹ Arrays, R. G., Adrio, J., Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674-7715.
- ³⁰ Dimitrov, V., Kostova, K. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 39-41.
- ³¹ H.-U. Blaser, W. Chen, F. Camponovo, A. Togni, in: *Ferrocenes*, P. Štěpnička (Ed.), John Wiley & Sons Ltd, UK, 2008, Chapter 6, p. 205.

-
- ³² T. Hayashi, in: *Ferrocenes*, A. Togni, T. Hayashi (Eds.), VCH, Weinheim, Germany, 1995, p. 105.
- ³³ A. Togni, in: *Metallocenes*, A. Togni, R. L. Halterman (Eds.), Wiley-VCH GmbH, Weinheim, Germany, 1998, p. 685.
- ³⁴ M. Perseghini, A. Togni, in: *Science of Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. 1, M. Lautens (Ed.), Thieme, Stuttgart, Germany, 2001, p. 889.
- ³⁵ Noyori, R., Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69.
- ³⁶ Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- ³⁷ Genov, M., Dimitrov, V., Ivanova, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3703-3706.
- ³⁸ Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369-1370.
- ³⁹ Philipova, I., Dimitrov, V., Simova, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1381-1391.
- ⁴⁰ Panev, S., Linden, A., Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1313-1321.
- ⁴¹ Garcia-Delgado, N., Fontes, M., Pericas, M. A., Riera, A., Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090.
- ⁴² Dimitrov, V., Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metall.* **2009**, *44*, 317-332.
- ⁴³ Hodge, P., Kell, R. J., Ma, J., Morris, H. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1041-1046.
- ⁴⁴ Gibson, C. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1551-1561.
- ⁴⁵ Chaloner, P. A., Perera, S. A. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3013-3014.