

Българска Академия на Науките
Институт по Органична химия с Център по Фитохимия

**Стереоселективен синтез и приложение на
хирални аминокислоты за енантоселективно
формирование на C-C връзка**

Ирена Бочева Загранярска
(проект за дисертация)

Научен ръководител: доц. д-р Калина Костова
Научен консултант: проф. дхн Владимир Димитров

София

1. Увод

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

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

Основно направление в съвременния органичен синтез представлява асиметричният синтез – формиране на нови центрове на хиралност, и то в нееднакви количества.¹

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

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

Асиметричният синтез може да се раздели на два типа:

- енантоселективен – провежда се с ахирални молекули с използването на хирален нерацемичен реагент или катализатор;
- диастереоселективен – провежда се с молекули, имащи едновременно хирален и прохирален център. Крайните продукти са диастереоизомери в различно съотношение, понеже в хода на реакцията се минава през различни преходни състояния.

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

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

Досега са синтезирани голям брой хирални нерацемични аминокалкохоли и са приложени като лиганди в каталитични количества за енантоселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди. Получаващите се при това енантиомерно обогатени или енантиомерно чисти вторични алкохоли са ценни полупродукти с най-разнообразни приложения. Трябва обаче да се отбележи, че при всяка присъединителна реакция енантоселективността може да е различна в зависимост от структурата на алдехида и тази на присъединяващия се реагент. Поради това досега не е получен универсален по ефективност хирален лиганд и разработването на стратегии за синтез на нови хирални лиганди продължава да е

актуално. Ето защо е важно да се синтезират най-разнообразни хирални аминокиселини и да се търсят условия за повишаване на асиметричната индукция. От особена важност е техният синтез да е прост, с високи добиви и от достъпни суровини.

В настоящата работа усилията са насочени към синтез на нови хирални аминокиселини с ментанов скелет и аминокиселинибензилнафтоли, получени чрез трикомпонентна кондензация на 2-нафтол, различни ароматни алдехиди и хирални амини с цел изучаване на каталитичните им свойства като лиганди за асиметрично присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

2. Цели и задачи

Целта на нашата работа е да се разработи синтетичен метод за получаване на хирални енантиомерно чисти аминокалкохоли с ментанов скелет и аминокбензилнафтоли и изучаване на тяхното приложение като катализатори за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди.

Избраната стратегия за осъществяване на планираните синтези на аминокалкохоли с ментанов скелет се базира върху използването на лесно достъпен и сравнително евтин (-)-ментон. Основно предимство също така е натрупаният опит в групата на *Димитров* и сътр., за получаване на разнообразни хирални нерацемични лиганди при използване на достъпните природни терпенови кетони (+)-камфор, (-)-фенхон и (-)-ментон, като източник на хирална информация за получаване на разнообразни диастереоизомерно чисти съединения.^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24} Някои от тези съединения са показали висока ефективност като лиганди за енантиселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди.¹⁷

Относително малкото литературни данни за синтез и приложение на хирални катализатори с ментанов скелет, правят (-)-ментона привлекателен източник за синтез на хирални катализатори. Много удачен метод за получаване на хирални производни с ментанов скелет, включително аминокалкохоли, е присъединяването на функционализирани органолигиеви съединения към (-)-ментона. Присъединителните реакции обикновено протичат с висока диастереоселективност. Беше планирано да се осъществят присъединителни реакции на подходящо функционализирани органолигиеви съединения, водещи до получаването на производни на ментона, приложими като лиганди за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди.

За получаване на нови хирални аминокбензилнафтоли избрахме стратегия чрез модифициране на трикомпонентната *Betti*-кондензация, като се замени използваният до сега 2-нафтол със структурно подобен негов аналог, получен от природния продукт естрон. За другите два компонента на кондензационната реакция се предвижда прилагането на различни ароматни алдехиди и хирални амини.

Като следствие на основната задача, синтез на нови хирални аминокалкохоли, е изучаването на диастереоселективността на реакциите, определянето на конфигурациите на новоформираните стереогенни центрове с

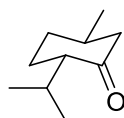
помощта на съвременни ЯМР техники и рентгеноструктурен анализ, както и прилагането на синтезираните съединения като лиганди в моделната реакция на присъединяване на диетилцинк към алдехиди.

3. Литературен обзор

Каталитичното асиметрично образуване на въглерод-въглерод връзка е една от най-изследваните области в органичния синтез с широк спектър на приложение. Голям интерес предизвиква присъединяването на диалкилцинк към алдехиди, като се използва каталитично количество хирален лиганд.^{5,25} Многобройни усилия се влагат за синтез и приложение на хирални лиганди като β -аминоалкохоли,^{26,27,28} аминотиоли,²⁹ амини,³⁰ аминаптоли,³¹ орто-хидроксилбензиламини.³²

3.1 Хирални аминокалкохоли с ментанов скелет, като лиганди за енантиселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към алдехиди

(-)-Ментонът (**1**) е хирален монотерпенов кетон, срещащ се в природата. Синтетично се получава с висока диастереоизомерна чистота чрез окисление на широко разпространения в природните етерични масла (-)-ментол.³³ Един ефективен метод на получаване на (-)-ментон се явява изомеризацията на хомоалилов алкохол (-)-изопулегол. На базата на тази изомеризация на (-)-изопулегол е разработен промишлен метод,³⁴ от *BASF* за получаването на (-)-ментол.



1

Относително малкото литературни данни за синтез и приложение на хирални катализатори с ментанов скелет и високата им ефективност (на малкото известни такива), правят (-)-ментона привлекателен източник за синтез на хирални катализатори.

Приложенията на (-)-ментон и на производни, съдържащи ментанов скелет (например ментол, неоментол и др.), могат да се групират по следния начин:

- Реагенти за разделяне на рацемични смеси на хирални съединения.
- Химични трансформации на съединения, при които ментановият скелет не участва в реакция, но оказва насочващо влияние за осъществяване на асиметрична индукция (хирален индуктор, хирално помощно вещество).

- Получаване на хирални производни с ментанов скелет за приложение като насочващи лиганди за асиметрични синтети. Това приложение е свързано предимно с употребата на металсъдържащи реагенти.

Особено важна синтетична реакция е присъединяването на нуклеофили към (-)-ментон (**1**). Тази реакция води до получаване на най-разнообразни хирални помощни съединения. Според литературни данни присъединяването на органометални съединения към **1** води до получаване главно на екваториален присъединителен продукт – заместени неоментолови производни (Схема 1):



Схема 1

Докладвано е екваториално присъединяване с висока диастереоселективност на халоген заместени тиофениллитиеви производни,³⁵ 2-пиридиллитий,^{36,37} 6-бром-2-пиридиллитий,³⁸ литиирани сулфонамиди,³⁹ и сулфонимиди,⁴⁰ цианометиллитий,⁴¹ както и на различни гринярови и органолитиеви съединения.^{42,43,44,45,46,47} Екваториално присъединяване се наблюдава при реакция на *Reformatsky*,⁴⁸ при електроредуктивно присъединяване на О-метил-ацеталдоксим,⁴⁹ (Схема 2) както и при редуктивно присъединяване на α -бензоилоксиестери и лактони към **1**, индуцирано от SmI_2 (Схема 2).^{50,51} В публикуваната досега литература често липсват задоволителни експериментални данни относно диастереоселективността на присъединителните реакции. Понякога екваториалната атака на нуклеофила се постулира по аналогия.

тъй като чрез вибрационен кръгов дихроизъм и ЯМР изследвания е установено, че основният конформер на **1** е този, изобразен на схема 4.^{55,56}

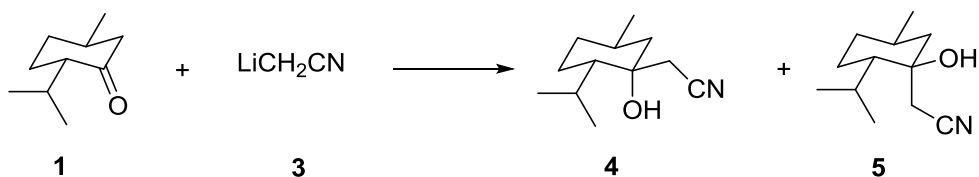
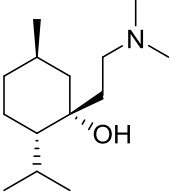
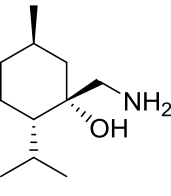
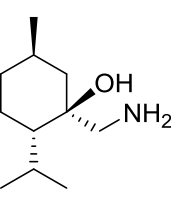
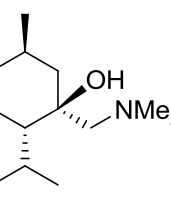
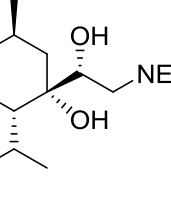
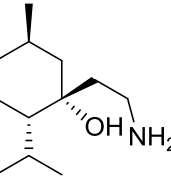


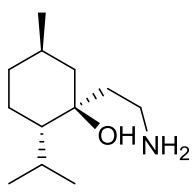
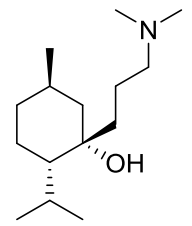
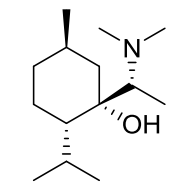
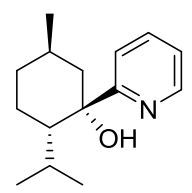
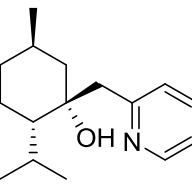
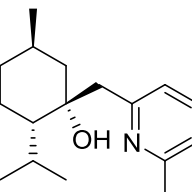
Схема 4

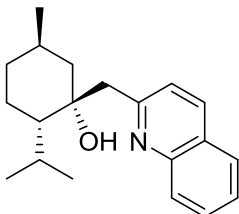
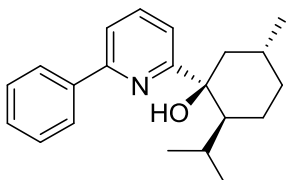
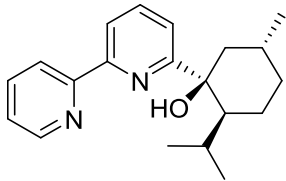
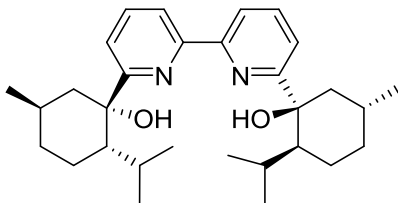
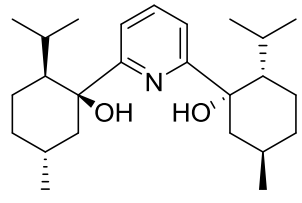
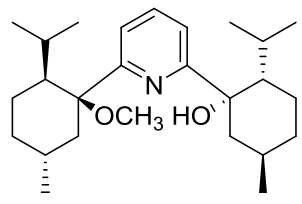
Предполага се, че отговорен за разликите в стереоселективността на реакцията е ацетонитриллитият, тъй като атаката на други органометални реагенти към **1** винаги се осъществява предпочетено екваториално.

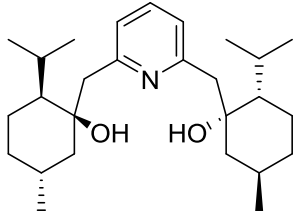
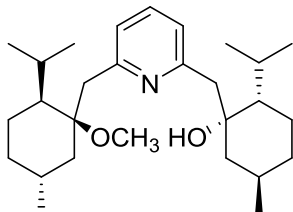
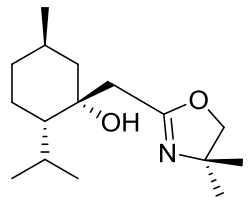
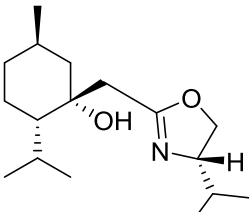
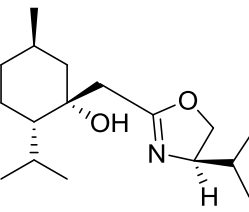
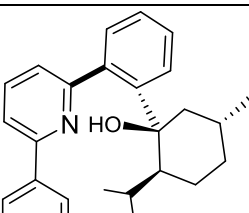
През последните години особено значение придобиха хиралните аминокиселини с ментанов скелет. Те се използват като лиганди за асиметрични синтези. Досега са синтезирани сравнително малко аминокиселини с ментанов скелет.^{23,36,38,49,57,58} Те са приложени в каталитични количества като лиганди за енантоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди. Избрани примери са посочени в таблица 1.

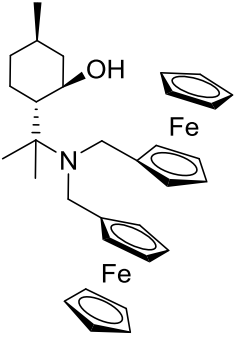
Таблица 1 Енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганди с ментанов скелет

| № | Лиганд | R-CHO R= | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Лит. |
|---|---|-------------|--------------|-----------------|------|
| 1 |  | Ph | 98 | 77 (S) | 23 |
| 2 |  | Ph | 79 | 9 (S) | 23 |
| 3 |  | Ph | 67 | 40 (S) | 23 |
| 4 |  | Ph | 89 | 3 (S) | 23 |
| 5 |  | Ph | 87 | 40 (S) | 23 |
| 6 |  | Ph | 69 | 19 (S) | 23 |

| № | Лиганд | R-CHO R= | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Лит. |
|----|---|---|--|--|-------------|
| 7 |  | Ph | 72 | 0 (S) | 23 |
| 8 |  | Ph <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ PhCH=CH 2-нафтил | 99 99 99 99 | 89 (S) 75 (S) 22 (S) 84 (S) | 17 |
| 9 |  | Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ PhCH=CH <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | 86 82 96 80 | >99 (S) 90 (S) 87 (S) 81 (S) | 49 |
| 10 |  | Ph PhCH ₂ CH ₂ PhC≡C | 93 89 91 | 21 (S) 26 (S) 9 (S) | 36,59 |
| 11 |  | Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ <i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄ 1-нафтил 2-нафтил <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ <i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ | 94 90 92 91 87 98 92 90 86 83 | 92 (S) 90 (S) 84 (S) 89 (S) 88 (S) 77 (S) 94 (S) 83 (S) 54 (S) 60 (S) | 57,60 |
| 12 |  | Ph Ph | 85 86 | 95 (S) 69 (S) | 59 57,60 |

| № | Лиганд | R-CHO R= | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Лит. |
|----|---|---|--|--|------|
| 13 |  | Ph <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ <i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄ 1-нафтил 2-нафтил <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ <i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ | 93 93 94 96 87 95 87 93 74 85 | 65 (S) 64 (S) 55 (S) 61 (S) 54 (S) 59 (S) 73 (S) 64 (S) 40 (S) 31 (S) | 58 |
| 14 |  | Ph | 47 | 76 (S) | 38 |
| 15 |  | Ph | 78 | 21 (R) | 38 |
| 16 |  | Ph | 74 | 81 (S) | 38 |
| 17 |  | Ph | 81 | 55 (S) | 59 |
| 18 |  | Ph | 81 | 35 (S) | 59 |

| № | Лиганд | R-CHO R= | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Лит. |
|----|---|---|----------------------------|--|------|
| 19 |  | Ph | 76 | 95 (S) | 59 |
| 20 |  | Ph | 84 | 95 (S) | 59 |
| 21 |  | Ph <i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 94 90 92 93 93 | 71 (R) 69 (R) 78 (R) 71 (R) 69 (R) | 61 |
| 22 |  | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 67 | 50 (R) | 61 |
| 23 |  | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 62 | 25 (R) | 61 |
| 24 |  | Ph | 64 | 68 (S) | 62 |

| № | Лиганд | R-CHO R= | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Лит. |
|----|---|--|--|--|------|
| 25 |  | Ph <i>p</i> -MeOPh <i>p</i> -ClPh PhCH=CH CH ₃ CH=CH CH ₃ (CH ₂) ₄ Фероценкарбалдехид | 87 65 76 78 70 73 90 | 95 (S) 71 (S) 95 (S) 90 (R) 68 (S) 77 (S) 73 (S) | 63 |

Присъединителните реакции на органометални съединения към (-)-ментон често протичат с относително ниски добиви.^{42,45,64} Използването на безводен CeCl₃ в реакциите на присъединяване на органометални реагенти към карбонилни съединения е важен синтетичен метод, който с успех се прилага в този вид реакции. По този начин се избягват редица нежелани странични реакции като 1,4- вместо 1,2-присъединяване, депротониране вследствие на енолизация, редукция и др., което води до увеличаване добивите на желаните присъединителни продукти. Този вид активиране на карбонилната група за пръв път е разработен от *Imamoto*.⁶⁵ Ключова стъпка на метода е процедурата за сушене на CeCl₃·7H₂O във вакуум, при нагряване на 135-140°C. *Imamoto* предлага два метода за присъединяване на органометални реагенти към карбонилни съединения. При метод **A** безводният CeCl₃ се разбърква в THF при стайна температура, при което се образува суспензия от CeCl₃·*n*THF-комплекс. Следва прибавяне на органометалният реагент при ниски температури (-78°C - 0°C), в зависимост от термичната стабилност на реагента с образуване *in situ* на „RCeCl₂”-реагент, след което следва прибавяне на карбонилната компонента. При метод **B** най-напред се смесват карбонилната компонента и CeCl₃ в THF. Образува се жълта гелоподобна смес, което е индикация за активирането на кетона, след което при 0°C се добавя органометалният реагент. И в двата случая се използва излишък от цериев(III)-хлорид.

Димитров и сътр. разработват през 1994 г. модифицирана процедура, за получаване и използване на високоактивен цериев(III)-хлорид като активатор на карбонилния въглероден атом чрез комплексобразуване с карбонилния кислороден атом. При тази процедура карбонилното съединение се активира в началото с безводен CeCl₃ в THF при 20°C, след което се прибавя органометалният реагент при

20°C, като цериевият(III)-хлорид се използва успешно, както в стехиометрични, така и в каталитични количества,¹¹ особено в случаите на силно запречени кетони като камфор и фенхон. Установено е, че активността на безводния CeCl_3 е в тясна зависимост от използваната процедура за неговото сушене. При бързо нагриване на $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ във вакуум (както е по метода на *Imamoto*,^{65c}), хидратната вода над 90°C започва да хидролизира CeCl_3 , при което се отделя солна киселина. Това води до деактивиране на CeCl_3 по време на процеса на сушене и като следствие от това, освен необходимостта да се използва излишък от CeCl_3 , се наблюдава непълно превръщане на кетоните до желания продукт. *Димитров* и сътрудници получават високоактивен CeCl_3 чрез подобрена и оптимизирана процедура на сушене, която се основава на продължително нагриване на $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при температури по-ниски от 90°C, при което се отстранява 80% от хидратната вода. Едва тогава температурата на сушене може да се повиши до 140°C. От съществено значение е и вакуумът, който се прилага, да е поне 0.001 тора.¹¹ Така изсушен CeCl_3 е ефективен, активира във висока степен карбонилната група и неговото прилагане обезпечават високи добиви на присъединителните продукти.⁶⁶

Таблица 2. Присъединяване на органометални реагенти към (-)-ментон

| № | RM | CeCl_3 (еквиваленти) | Продукт (добив %) ^a |
|---|------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | MeMgI | – | (55) |
| | | 1.0 | (69) |
| 2 | EtMgBr | – | (61) |
| | | 1.0 | (68) |
| 3 | <i>i</i> -PrMgCl | – | (38) ^b |
| | | 1.0 | (81) |
| 4 | <i>n</i> -BuLi | – | (50) |
| | | 1.0 | (82) |
| 5 | <i>t</i> -BuLi | – | (56) |
| | | 1.0 | (80) |

^a) Добив на изолираните продукти.

^b) Добив определен чрез ЯМР спектроскопия.

Установено е, че използването на безводен CeCl_3 , като реагент подпомага повишаването на карбонилната активност, води до увеличаване на добивите при присъединяване на различни органометални съединения към (-)-ментон (таблица 2).^{22,23,67}

получаването на нерацемични *N*-заместени производни от типа „*Бети база*“, които разкриват една нова област на приложение на тези хирални аминаофтоли като лиганди за асиметрични трансформации.^{72,73,74,75}

Първото рацематно разделяне на 1-(α -аминобензил)-2-нафтол (**6**) е осъществено от *Betti*^{76,77} посредством образуване на диастереоизомерни соли с винена киселина. *Naso*⁷⁸ и сътрудници докладват за разделяне на **6** на енантиомери посредством обработване на рацемата с еквивалентно количество (*2R,3R*)-винена киселина в смес от 95% етанол и метанол, но с някои малки вариации, които значително подобряват рецептурата. Фракционната кристализация води до получаването на по-малко разтворимата сол, а нейната абсолютна конфигурация е определена като (*S*) посредством рентгеноструктурен анализ на **6** като бромоводородна сол.

Първият пример за употреба на аминоалкохол от типа „*Бети база*“ в асиметричния синтез е публикуван през 1999 г. от *Naso* и сътр.³¹ При кондензация на 2-нафтол с бензалдехид и амоняк, диметиламин или *n*-бутиламин са получени съответните аминобензилнафтоли от типа **6** (Схема 6).

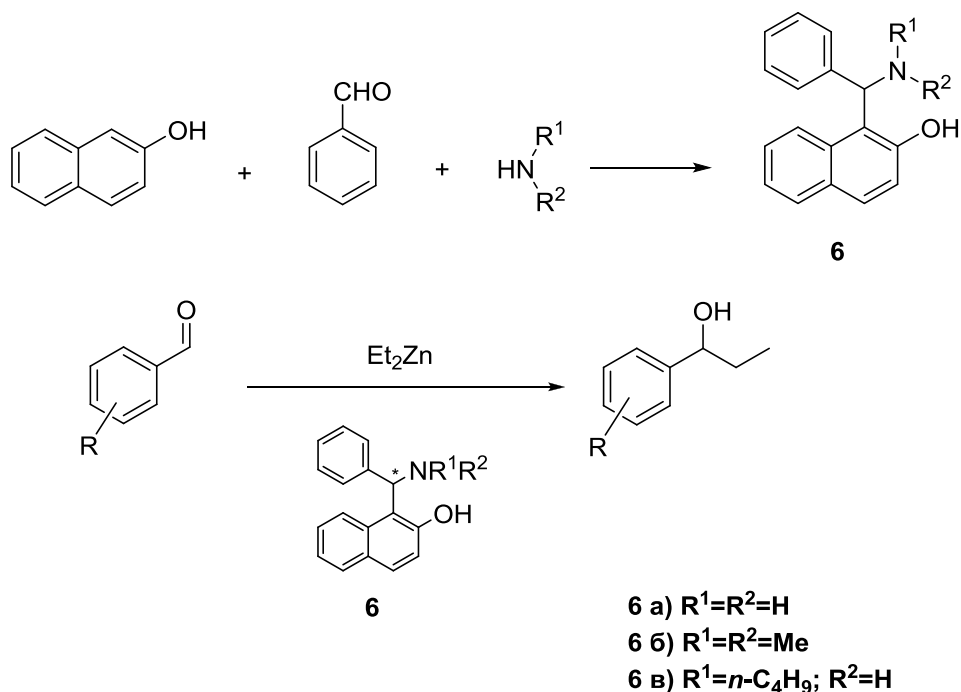


Схема 6

Тяхното рацематно разделяне, с получаване на енантиомерно чисти аминокнафтоли, се осъществява с помощта на хирална, нерацемична винена киселина. Част от резултатите, получени при присъединяване на Et_2Zn към различно заместени бензалдехиди (Схема 6), катализирано от така получените хирални, нерацемични аминокнафтоли от типа **6** са отразени в Таблица 3.

От таблицата се вижда, че аминокнафтолът с първична аминокнафтолна група (**6a**) инициира ниска енантиселективност, продуктът ($\text{R}=\text{H}$) се получава с 35% ее (ред 1, Табл. 3), докато „Бети бази“ с вторична или третична аминокнафтолна група водят до хирални продукти с висока енантиселективност – 87% ее (ред 3, Табл. 3) и до 99% ее (редове 2, 8, 9 и 10, Таб. 3). Разтворителят също играе роля върху енантиселективността на реакцията. Най-добри резултати се получават, когато се използват толуен или хексан като разтворители, докато при използване на координиращ разтворител като THF, реакцията протича с ниски добиви и ниска енантиселективност (ред 4, таб. 3). Температурата оказва слабо влияние, като при по-ниска температура времето на реакция се удължава, а енантиселективността е приблизително еднаква (ред 7, таб. 3).

Таблица 3 Присъединяване на Et_2Zn към ароматни алдехиди, катализирано от лиганд **6**

| № | Катализатор | Разтворител | R | Темп. (°C) | Време (ч) | Добив (%) | ее (%) (R/S) |
|---|--------------------|---------------|-------------------|------------|-----------|-----------|--------------|
| 1 | (R)-(-)- 6a | толуен | H | 20 | 24 | 85 | 35 (S) |
| 2 | (R)-(-)- 6b | толуен | H | 20 | 12 | 92 | 96 (S) |
| 3 | (R)-(-)- 6b | толуен | H | 20 | 48 | 95 | 87 (S) |
| 4 | (R)-(-)- 6b | THF | H | 20 | 96 | 40 | 31 (S) |
| 5 | (R)-(-)- 6b | хексан | H | 20 | 12 | 72 | 73 (S) |
| 6 | (R)-(-)- 6b | толуен/хексан | H | 20 | 12 | 78 | 93 (S) |
| 7 | (R)-(-)- 6b | толуен | H | -10 | 40 | 63 | 95 (S) |
| 8 | (S)-(+)- 6b | хексан | 2-CH ₃ | 20 | 24 | 75 | >99 (R) |
| 9 | (S)-(+)- 6b | толуен | 2-CH ₃ | 20 | 72 | 78 | >99 (R) |

| № | Катализатор | Разтворител | R | Темп. (°C) | Време (ч) | Добив (%) | еe (%) (R/S) |
|----|-------------|-------------|--------------------|------------|-----------|-----------|--------------|
| 10 | (S)-(+)-66 | толуен | 2-OCH ₃ | 20 | 24 | 93 | 96 (R) |

Провеждането на *Betti* кондензация с хирален амин е описано за първи път от *Palmieri*.³² Използването на хирални амини в трикомпонентната *Betti* кондензация води до лесно и достъпно получаване на хирални нерацемични аминафтали с високи добиви. Реакцията протича с висока диастереоселективност като в много случаи главният диастереоизомер се изолира в чист вид чрез утаяване с етанол или чрез прекристализация из подходящ разтворител. Освен лесното получаване друго тяхно предимство е, че те се оказват високоефективни лиганди при провеждане на асиметрични синтези, като при катализираното от тях присъединяване на Et₂Zn към алдехиди са постигнати високи стойности на енантиомерен излишък до 96-99% ее.

Palmieri и сътрудници синтезират значителен брой аминобензилнафтоли от тип **8** като за целта използват различни ароматни алдехиди и хирални амини (Схема 7). При реакция на 2-нафтол, бензалдехид (R³=Ph) и (*R*)-(+)-фенилетиламин (**7a**) (R¹=Me; R²=Ph), в стопилка (без разтворител) при 60°C в продължение на 8 часа, полученият продукт (*R,R*)-**8** (R¹=Me; R²=R³=Ph) се изолира с много висок добив (93%) и високо диастереоизомерно съотношение (dr=99:1).

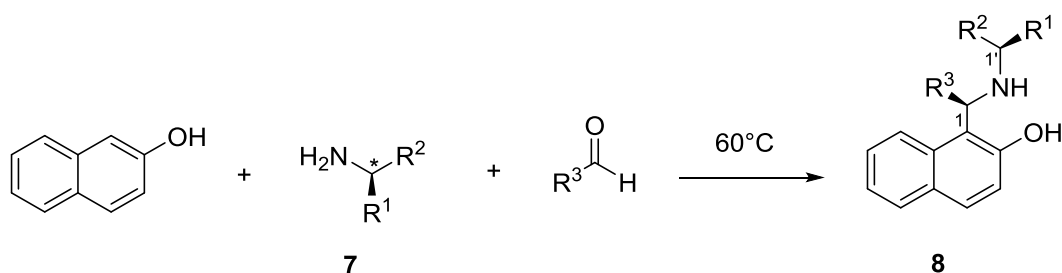


Схема 7

Избрани примери на получени аминоалкилнафтоли са систематизирани в таблица 4.^{32,72,79}

Таблица 4 Аминоалкилиране на 2-нафтол с хирални амини и ароматни алдехиди

| № | Амин | Алдеhid R ³ = | Конфиг. на продукт 8 | Време (ч.) | Добив (%) | dr |
|---|--|------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|------------------------|
| 1 | (<i>R</i>)-PhCHMe (7a) | C ₆ H ₅ | (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) | 8 | 93 | 99/1 ³² |
| 2 | (<i>R</i>)-PhCHMe (7a) | 4-MeC ₆ H ₄ | (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) | 8 | 72 | 96/4 ⁷² |
| 3 | (<i>R</i>)-PhCHMe (7a) | 4-ClC ₆ H ₄ | (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) | 7 | 72 | 81/19 ⁷² |
| 4 | (<i>R</i>)-PhCHMe (7a) | 1-нафтил | (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) | 20 | 54 | 90.5/9.5 ⁷² |
| 5 | (<i>R</i>)-PhCHMe (7a) | 2-нафтил | (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) | 30 | 62 | 82/18 ⁷² |
| 6 | (<i>R</i>)-PhCHMe (7a) | 2-MeOC ₆ H ₄ | (1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) | 9 | 75 | 75/25 ⁷⁹ |
| 7 | (<i>R</i>)-PhCHCH ₂ OH (7b) | C ₆ H ₅ | (1 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) | 8 | 66 | 78/22 ⁷⁹ |
| 8 | (<i>R</i>)-(1-нафтил)- CHMe (7b) | C ₆ H ₅ | (1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) | 14 | 80 | 80/20 ⁷⁹ |

Независимо от групата на *Palmieri, Chan* и сътрудници⁸⁰ приблизително по същото време докладват подобни реакции с хирални амини. При кондензация на 2-нафтол, (*S*)-фенилетиламин и различни алдехиди, те синтезират аминафтолите **9**, **10** и **11** (Схема 8). Присъединяването на Et₂Zn към различни алдехиди катализирано от споменатите лиганди, води до изолиране на съответните вторични алкохоли с висок добив и енантиомерен излишък до 99.8% ee (% Таблица 5).

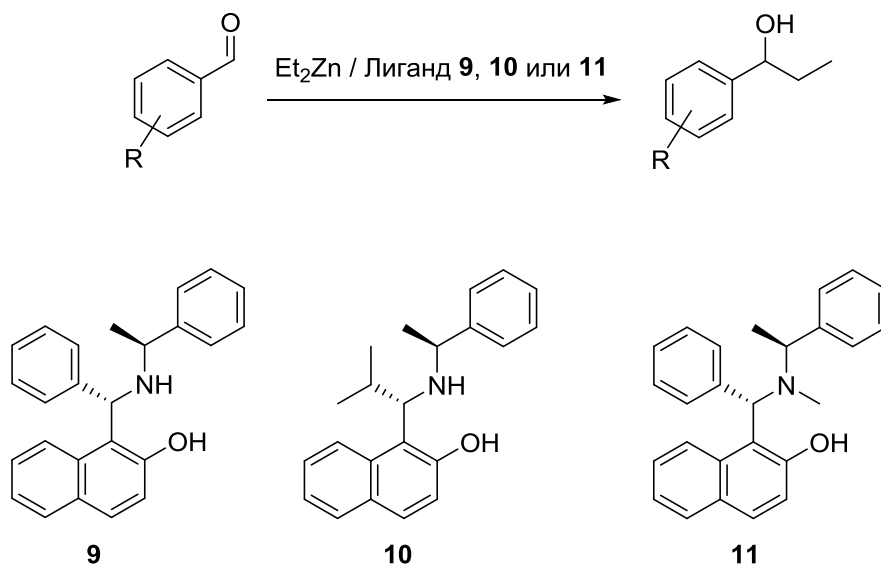


Схема 8

Таблица 5 Енантиоселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди, катализирано от лиганди **9**, **10** и **11**

| R | Лиганд 9 | | Лиганд 10 | | Лиганд 11 | |
|---------------------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Добив (%) | ee (%) (R/S) | Добив (%) | ee (%) (R/S) |
| H | 97 | 72 (R) | 96 | 33 (R) | 95 | 99.4 (R) |
| <i>p</i> -Me | 90 | 92 (R) | 91 | 46 (R) | 96 | 99.8 (R) |
| <i>p</i> -OMe | 87 | 80 (R) | 89 | 46 (R) | 97 | 52 (R) |
| <i>p</i> -Cl | 88 | 87 (R) | 86 | 28 (R) | 98 | 96 (R) |
| <i>m</i> -Me | 82 | 85 (R) | 84 | 30 (R) | 91 | 91 (R) |
| <i>o</i> -OMe | 86 | 65 (R) | 88 | 32 (R) | - | - |
| <i>m</i> -OMe | 70 | 84 (R) | 76 | 23 (R) | - | - |
| <i>p</i> -NO ₂ | - | - | - | - | 86 | 99.8 (R) |

От данните представени в таблицата се вижда, че съответните алкохоли се получават с добри до високи добиви. При сравнение на енантиоселективностите получени с лиганди **9** и **10** се вижда, че въвеждането на по-обемистата фенилова

група, в сравнение с изопропиловата група предизвиква по-добра асиметрична индукция. При използването на третичния аминафтаол (**11**) се получава най-висока стойност на енантиселективност (99.8%). Получените резултати, могат да бъдат от особен интерес, предвид достъпността на хиралните лиганди.

В групата на проф. *Димитров* от години се работи върху синтез на хирални нерацемични аминокалкохоли от типа „*Бети бази*“ и тяхното приложение като хирални лиганди за асиметрично присъединяване на Et_2Zn към ароматни алдехиди, като получените вторични алкохоли са изолирани с умерени до отлични добиви и с енантимерен излишък до 96-98%.^{81,82,83,84}

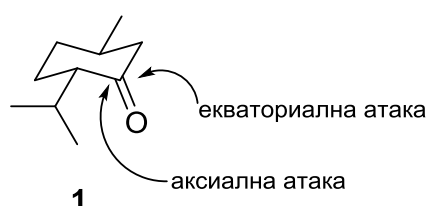
При *Betti* кондензацията, компонентите, които най-често биват варираны са алдехидите и хиралните амини. Настоящата ни цел беше да внесем нова компонента, в структурата на „*Бети-бази*“, като заменим 2-нафтаол, със структурноподобен негов аналог. При така модифицираната трикомпонентна *Betti* кондензация, с използване на по-обемист аналог на 2-нафтаол, изхождаме от идеята, че увеличаването на стеричното запречване при новополучения стереогенен център би допринесло за по-висока енантиселективност при присъединяването на диалкилцинк към алдехиди.

4. Резултати и дискусия

4.1 Синтез и приложение на аминоклкохоли с ментанов скелет

4.1.1 Синтез на хирални аминоклкохоли чрез присъединителни реакции на органометални реагенти към (-)-ментон

Хиралният кетон (-)-ментон (**1**) е лесно достъпен и много подходящ за нуклеофилни присъединителни реакции. Това е така, защото нуклеофилното присъединяване към **1** протича с висока диастереоселективност предпочетено откъм екваториалната страна на кетона.



В групата на *Димитров* и сътр. са синтезирани редица полифункционални хирални съединения, базиращи се на присъединителни реакции на функционализирани органолитиеви реагенти към (-)-ментон (**1**).^{21,22} Обикновено присъединителните реакции на органо-литиеви или -магнезиеви съединения към ментон, които обикновено се провеждат в етерни разтворители (Et₂O, THF), не протичат с добри добиви. При тези случаи нереагираният ментон трябва да бъде отделен от продукта на присъединителната реакция, което е свързано с не малко усилия. За да се подобрят добивите, в някои случаи значително, е разработена процедура,^{11,66} за получаване и прилагане на високоактивен церий(III)-хлорид като активатор на карбонилния въглероден атом чрез комплексообразуване с карбонилния кислороден атом. Получаването на високоактивен CeCl₃ се осъществява чрез отделяне на водата от CeCl₃·7H₂O във висок вакуум, при бавно повишаване на температурата от 20°C до 140°C. Основното количество вода (~ 80%) трябва да се отдели в температурния интервал 60-80°C. Безводният CeCl₃ се прибавя към кетона разтворен в THF и сместа се разбърква интензивно до получаване на гъста суспензия с бледожълт цвят. Присъединяването на съответния органо-литиев или -магнезиев реагент се осъществява количествено, в повечето от досега известните случаи.^{11,66,85}

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

4.1.1.1 Присъединяване на тиофен-2-иллитий към (-)-ментон

В литературата има малко данни за използване на сяра съдържащи съединения, като лиганди за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди.^{86,87,88,89} Беше интересно да се изследват техните свойства в това отношение. За целта бяха синтезирани някои нови алкохоли с включена в молекулата сяра като хетероатом. Металирането на тиофена с помощта на $n\text{-BuLi}$ в THF протича с добри добиви, при разбъркване на компонентите при 20°C в продължение на 1 час.⁹⁰ Полученият по този начин тиофен-2-иллитий (**12**) не се изолира. За провеждане на присъединителната реакция, (-)-ментонът (**1**) се добавя към реакционната смес, в която е генериран *in situ* тиофен-2-иллития (Схема 9).

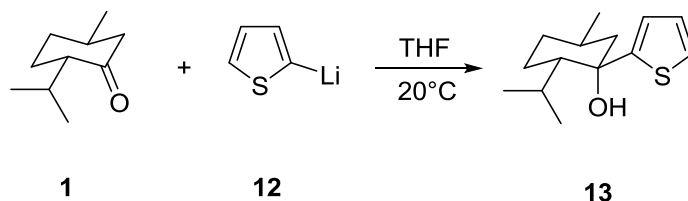


Схема 9

Сместа от **1** и **12** се бърка 24 часа при 20°C , след което се хидролизира. Суровият продукт, получен след разработване на реакционната смес, не съдържа нереагирал ментон. Пречистването на получения продукт се извършва с помощта на колонна хроматография, при което се изолира **13** с 80% добив. Полученият като бледожълто масло след колонна хроматография реагент **13** беше пречистен допълнително чрез дестилация по метода “колба в колба” (Kugelrohrdestillation) на високо вакуумен стенд при налягане от 10^{-3} Тора в температурен интервал $50\text{-}120^\circ\text{C}$. Съединение **13** беше напълно охарактеризирано с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементарен анализ и специфичен ъгъл на въртене. Данните

получени посредством ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия доказват еднозначно структурата на **13**. Присъединяването на органометални реагенти към ментон протича с висока диастереоселективност в резултат на предпочетена екваториална атака, при което се получава продукт с аксиално разположена OH -група.³⁵⁻⁴⁹ В ЯМР спектрите на суровия продукт се регистрира само един диастереоизомер, което доказва наблюдаваната висока диастереоселективност при този тип реакция.

Резултатите от прилагането на съединение **13** като лиганд за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди се описва в раздел 4.1.2.

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

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

Металирането на триметил(тиофен-2-ил)силан с помощта на $n\text{-BuLi}$ в THF протича с добри добиви, при разбъркване на компонентите при 20°C в продължение на 1 час.⁹⁰ Към получения по този начин *in situ* (5-(триметилсилил)тиофен-2-ил)литий (**14**) се добавя (-)-ментон (**1**) (Схема 10).

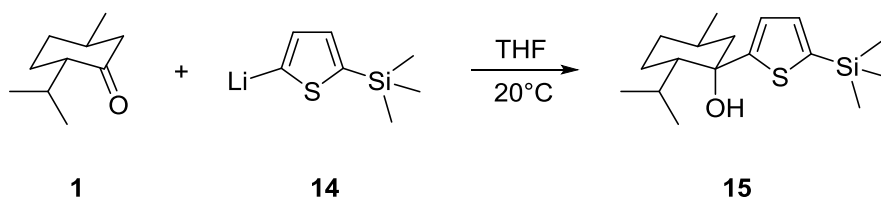


Схема 10

Сместа от **1** и реагент **14** се бърка 24 часа при 20°C , след което се хидролизира. Суровият продукт, получен след разработване, съдържа нереагирал ментон (ЯМР данни). Пречистването на получения продукт **15** се извършва с помощта на колонна хроматография, в резултат на което се изолира **15** с добив от 73% както и нереагирал ментон (14%). Полученият като бледожълто масло след

колонна хроматография реагент **15** отново беше пречистен допълнително чрез дестилация по метода “колба в колба” (Kugelrohrdestillation). Съединение **15** беше напълно охарактеризирано с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементарен анализ и специфичен ъгъл на въртене. Данните получени посредством ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия доказват еднозначно структурата на **15**. ЯМР спектрите на суровия продукт показват наличието само на един диастереоизомер с аксиално разположена ОН-група.

Резултатите от прилагането на съединение **15** като лиганд за енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди се описва в раздел 4.1.2.

4.1.1.3 Присъединяване на (2-((диметиламино)метил)фенил)литий към (-)-ментон

Във връзка с получаването на нови δ -аминоалкохоли с приложение в асиметричния синтез се ориентирахме към получаването на съединения съдържащи такъв структурен фрагмент. От литературата⁹¹ е известно, че *N,N*-диметилбензиламин се литирира с високи добиви в *ortho*-положение. За получаването на **16** *N,N*-диметилбензиламин беше нагръван с *n*-BuLi в Et_2O в продължение на 4.5 часа. Полученият по този начин (2-((диметиламино)метил)фенил)литий (**16**) не се изолира. За провеждане на присъединителната реакция, (-)-ментонът (**1**) се добавя към реакционната смес, в която е генериран *in situ* **16** (Схема 11).

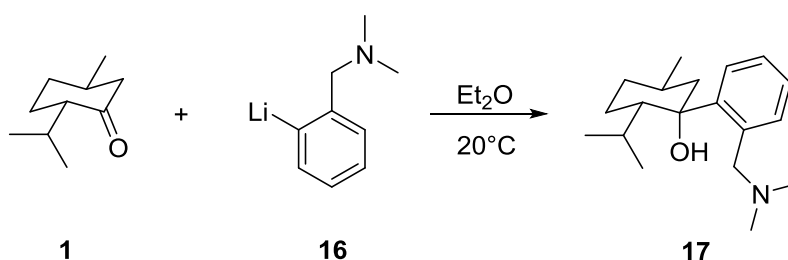


Схема 11

Сместа от **1** и реагент **16** се разбърква 96 часа при 20°C , след което реакционната смес се хидролизара. Суровият продукт, получен след разработване, съдържа нереагирал ментон. Пречистването на получения продукт **17** се извършва с

помощта на колонна хроматография. Добивът на **17** е сравнително нисък (21%), като бяха изолирани и значителни количества нереагирал ментон (46%). За нуждите на структурния анализ реагент **17** допълнително беше подложен на дестилация по метода “колба в колба” (Kugelrohrdestillation). Съединение **17** беше напълно охарактеризирано с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене. Данните получени посредством ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия доказват еднозначно структурата на **17**. ЯМР спектрите на суровия продукт показват наличието само на един диастереоизомер с аксиално разположена OH -група.

С цел постигане на по-високи добиви беше проведено активиране на ментона с помощта на безводен CeCl_3 .

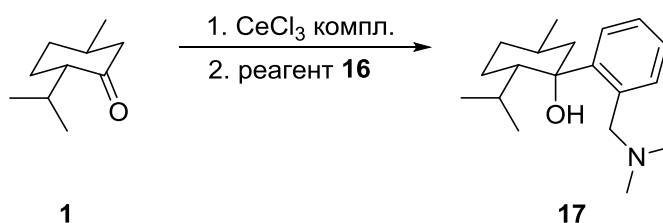


Схема 12

Това става чрез смесване на ментона с еквимоларни количества CeCl_3 в THF и разбъркване на сместа при 20°C в продължение на 40 мин., при което първоначалната бяла суспензия (CeCl_3 е неразтворим в THF) придобива бледожълт цвят и се сгъстява до гелоподобна каша. Така описаната промяна във вида на сместа е индикация за успешното активиране на кетона.

Към активирания (-)-ментон в THF се прибавя предварително получения реагент **16** при 20°C (Схема 12). Сместа се бърка 96 часа, след което се хидролизира. Пречистването на получения продукт **17** се извършва с помощта на колонна хроматография. Добивът на **17** е сравнително висок (68%), като бяха изолирани и малки количества нереагирал ментон (19%). Следователно активирането на кето групата на ментона с безводен CeCl_3 играе съществена роля, при което се постига значително повишение на добива на **17**. По данните получени от ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия беше получен само диастереоизомера с аксиално

разположена ОН-група, в резултат на екваториална атака на органолитиевия реагент **16**.

Резултатите от прилагането на съединение **17** като лиганд за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди се описва в раздел 4.1.2.

4.1.1.4 Присъединяване на (2-((диметиламино)метил)-3-(триметилсилил)фенил)литий към (-)-ментон

За получаването на литиевия реагент **18** (Схема 13) беше проведено металиране на *N,N*-диметил-1-(2-(триметилсилил)фенил)метанамин с помощта на *n*-BuLi в Et_2O , което протича с добри добиви, при разбъркване и кипене в продължение на 4.5 часа.⁹¹ Полученият по този начин (2-((диметиламино)метил)-3-(триметилсилил)фенил)литий (**18**) не се изолира. За провеждане на присъединителната реакция, (-)-ментонът (**1**) се добавя към реакционната смес, в която е генериран *in situ* (2-((диметиламино)метил)-3-(триметилсилил)фенил)лития (Схема 13).

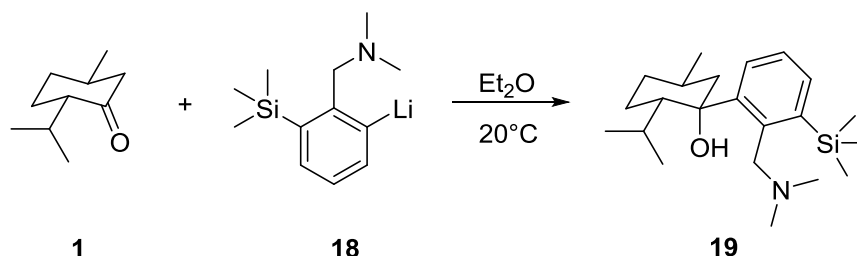


Схема 13

Сместа от **1** и реагент **18** се разбърква 48 часа при 20°C в Et_2O , след което реакционната смес се хидролизира. Полученият суров продукт, беше пречистен с помощта на колонна хроматография. Добивът на **19** е 45%, като беше изолиран и nereагирал ментон (43%). Полученото след колонна хроматография като бледожълто масло съединение **19** беше дестилирано по метода “колба в колба” (Kugelrohrdestillation). Съединение **19** беше напълно охарактеризирано с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене. Данните получени посредством ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия доказват

еднозначно структурата на **19**. ЯМР спектрите на суровия продукт показват наличието само на един диастереоизомер с аксиално разположена ОН-група.

Резултатите от прилагането на съединение **19** като лиганд за енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди се описва в раздел 4.1.2.

4.1.1.5 Присъединяване на (2-(диметиламино)фенил)литий към (-)-ментон

От литературата е известно, че литирането в *ortho*-положение на бензеновото ядро в *N,N*-диметиланилина се осъществява по-трудно отколкото при *N,N*-диметилбензиламин.⁹⁰ Ето защо е необходимо използването на TMEDA. На първо място TMEDA образува комплекс с *n*-BuLi и така прави връзката Li-C в *n*-BuLi по-полярна, съответно по-реактивоспособна, което подпомага литирането на *N,N*-диметиланилина.

Металирането на *N,N*-диметиланилин с помощта на *n*-BuLi/TMEDA в Et_2O протича с добри добиви, чрез разбъркване и кипене в продължение на 4 часа.⁹⁰ Към полученият по този начин *in situ* (2-(диметиламино)фенил)литий (**20**) се добавя (-)-ментонът (**1**) (Схема 14).

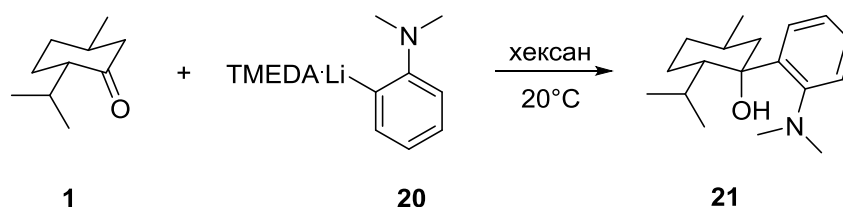


Схема 14

Сместа от **1** и реагент **20** се разбърква 96 часа при 20°C в хексан, след което се разработва чрез хидролиза. Суровият продукт, получен след разработване беше пречистен с помощта на колонна хроматография. Добивът на **21** е 29%, като се изолира и nereагирал ментон (28%). Съединение **21** кристализира под формата на безцветни кристали. За целите на елементния анализ съединение **21** беше прекристализирано из метанол. Съединение **21** беше напълно охарактеризирано с помощта на ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене. Данните получени посредством ^1H и ^{13}C ЯМР

спектроскопия доказват еднозначно структурата на **21**. ЯМР спектрите на суровия продукт показват наличието само на един диастереоизомер с аксиално разположена ОН-група.

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

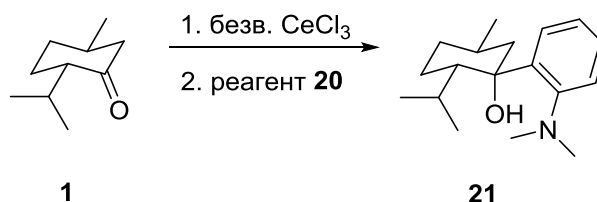


Схема 15

Към сместа на активирания с CeCl_3 ментон в THF при 20°C се прибавя предварително приготвеният реагент **20** и се бърка 96 часа (Схема 15). След хидролиза суровият продукт **21** се пречиства с помощта на колонна хроматография. Добивът на **21** е 35%, което е незначително повишаване на добива, спрямо реакцията проведена без активиране с CeCl_3 . Сравнително niskият добив на присъединителната реакция може да се обясни със слабите координационни свойства на диметиламино групата, свързана директно с бензеновото ядро.⁹⁰ По данните получени от ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия беше получен само диастереоизомерът с аксиално разположена ОН-група, т.е. продуктът на екваториална атака на реагент **20**.

Резултатите от използването на съединение **21** като лиганд за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди се описва в раздел 4.1.2.

4.1.2 Енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, катализирано от хирални аминокиселини с ментанов скелет

Новополучените съединения **13**, **15**, **17**, **19** и **21** притежават подходяща структура и свойства, позволяващи да бъдат използвани като лиганди в моделната реакция за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към бензалдехид, но също така и към други алдехиди (схема 16).

Принципно присъединителните реакции се провеждат както следва: Към разтвор от 3 молни % от съответния лиганд (спрямо алдехида) в 10 мл разтворител (хексан или толуен) при 0°C се добавя Et₂Zn. Реакционната смес се бърка при 0°C за 30 мин., след което се охлажда до -25°C и се добавя съответният алдехид. Сместа се оставя бавно да достигне до 20°C и се бърка до изчерпване на алдехида, което се следи с помощта на тънкослойна хроматография.

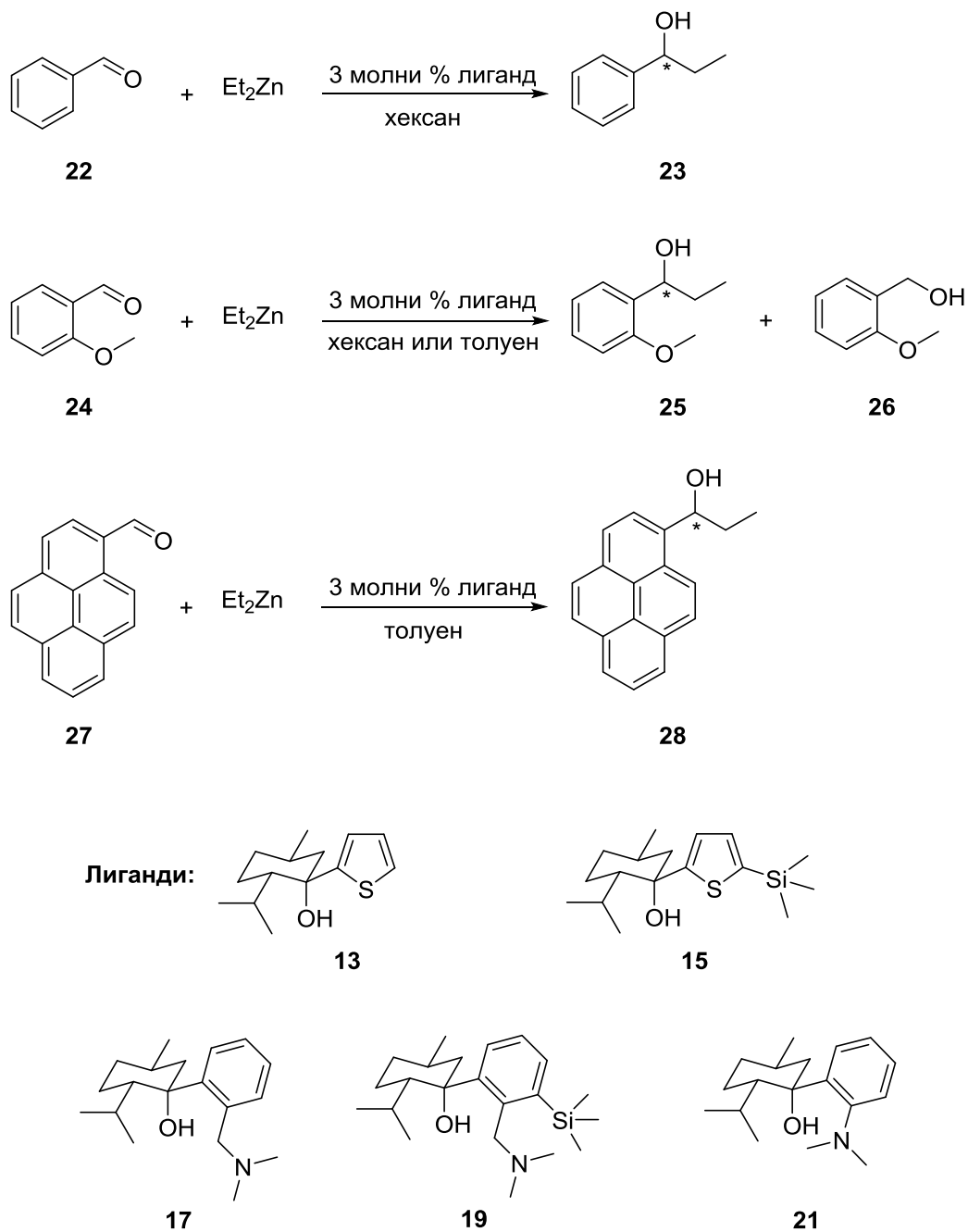
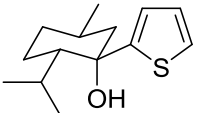
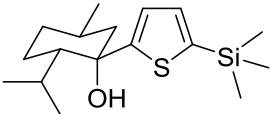
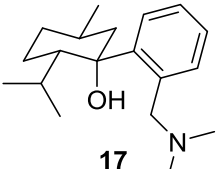
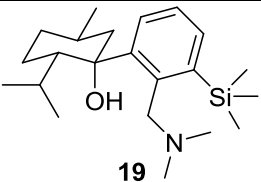
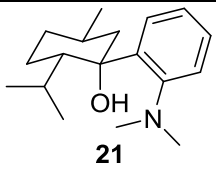


Схема 16

След хидролиза на реакционната смес, полученият алкохол се пречиства чрез колонна хроматография. Оптичната чистота (optical purity, (op)) на получените вторични алкохоли беше определена посредством поляриметрия, чрез сравнение на експериментално определения специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_D^{20}$ със съответната стойност известна от литературата при максимална енантиомерна чистота. Енантиомерният излишък (enantiomeric excess, (ee)) е определен чрез високо ефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на получените алкохоли се определя чрез сравняване на резултатите с тези получени при подобни изследвания (хроматографски по време на задържане или специфичен ъгъл на въртене) в групата на Димитров.

От данните представени в таблица 6 се вижда, че аминокалкохолите **17**, **19**, и **21** катализират присъединяването на диетилцинк към бензалдехид с високи добиви (ред 3, 4, 5). Реакционното време на присъединяване на диетилцинк към бензалдехид с лиганди **13** и **15** е значително по-продължително в сравнение с другите лиганди (ред 1, 2). Причините не биха могли да бъдат обяснени еднозначно. В случая с лигандите **13** и **15** практически няма асиметрична индукция (ред 1, 2). Най-висока енантиоселективност беше постигната с лиганд **17**, 66% ee (ред 3). Интересно е да се направи сравнение на постигнатите енантиоселективности с лиганди **17** и **19**. Въвеждането на обемистата триметилсилилова група предполага, че с лиганд **19** се очаква да се постигне по-добра асиметрична индукция. На практика се наблюдава обратното. С лиганд **17** се постига 66% ee (ред 3), докато с лиганд **19** енантиоселективността пада на 18% ee (ред 4). Установената ниска енантиоселективност би могла понастоящем да се коментира само в рамките на спекулации. Резултатите постигнати с лиганд **21** са сравними с тези при използване на лиганд **17** (ред 5). При присъединяването на Et_2Zn към бензалдехид катализирано с лиганди **17**, **19** и **21** се получава предпочетено (S) енантиомера на 1-фенил-1-пропанол (**23**).

Таблица 6 Енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към бензалдеhid (**22**) в хексан

| № | Лиганд | Реакционно време (ч) | Добив на 23 (%) | ор на 23 (%) ^{a)} | ее на 23 (%) ^{b)} |
|---|--|----------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 |  13 | 168 | 70 | 0 | 0 |
| 2 |  15 | 216 | 18 | 0 | 0 |
| 3 |  17 | 45 | 92 | 63 (S) | 66 (S) |
| 4 |  19 | 24 | 83 | 12 (S) | 18 (S) |
| 5 |  21 | 24 | 83 | 60 (S) | 60 (S) |

^{a)}ор = optical purity (оптична чистота), определена чрез сравнение на експериментално измерения специфичен ъгъл на въртене посредством поляриметрия, с максималната стойност за (S)-1-фенил-1-пропанол - $[\alpha]_D^{20} = -47$ (с 2.25, хексан) за 99% ее.⁹²

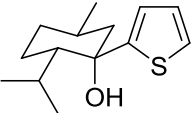
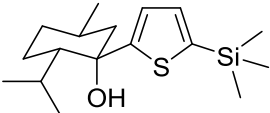
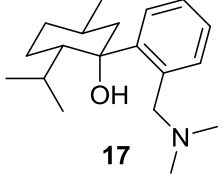
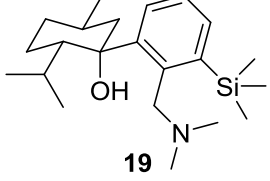
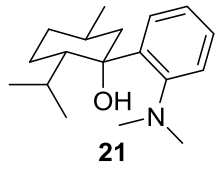
^{b)}ее = enantiomeric excess (енантиомерен излишък), определен посредством газова хроматография с хирална колона.

Резултатите получени при присъединяване на Et_2Zn към 2-метокси-бензалдеhid са обобщени в Таблица 7. При реакциите, катализирани с лиганди **13**, **15** и **17** в хексан се наблюдава дълго реакционно време и ниски добиви на алкохола **25** (редове 1, 3, 5). При провеждане на реакциите в толуен, значително беше съкратено времето на реакция и се постигна съществено увеличаване на добивите на **25** до 81% (редове 2, 4, 6). Това вероятно може да се обясни с по-добрата разтворимост на комплекса, получен от съответния лиганд с Et_2Zn в толуен. При

всички присъединителни реакции, катализирани с лигандите представени в Табл. 7 се наблюдава образуване на продукта на редукция на 2-метоксибензалдехида – алкохола **26** (Схема 16). Редукцията на алдехидната група в **24** се извършва очевидно от хидридцинкови интермедиати, които се образуват *in situ* вследствие на β -хидрид елиминирание, реакция позната за диетицинка. При това по-продължителното реакционно време в хексан, като разтворител, с лиганди **13**, **15** и **17** логично обуславя и по-високия добив на **26** в сравнение с добива му в толуен, защото образуването на хидридцинковите интермедиати е функция от времето. При лиганди **13** и **15** съкращаването на реакционното време и повишаването на добивите при смяна на разтворителя не води до по-добри резултати по отношение на асиметричната индукция – на практика асиметрична индукция не се наблюдава. При лиганд **17** обаче съществено подобрените резултати, по отношение времетраене и добиви, при смяна на хексана с толуен, водят до повишаване на енантиселективност от 28 на 46 % ee (редове 5 и 6). В случая трябва да се сравняват резултатите определени посредством газова хроматография с хирална колона (28% ee в хексан и 46% ee в толуен; табл. 7). При присъединяване на Et_2Zn към **24**, катализирано с лиганди **19** и **21**, в хексан са получени високи добиви при реакционно време от 24 часа и ниска енантиселективност при лиганд **19** (26%) (ред 7) и умерена енантиселективност при лиганд **21** (54%) (ред 8). И в тези случаи се изолира продуктът на редукция **26**, макар и с много ниски добиви.

Енантиомерният излишък (ee) се определя чрез високо ефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на преобладаващия енантиомер на получените алкохоли се определя чрез сравняване на резултатите с тези получени при подобни изследвания в групата на *Димитров*. (хроматографски по време на задържане или се измерва специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ при определена концентрация на веществата и се прави сравнение с литературните данни).

Таблица 7 Енантиоселективно присъединяване на Et₂Zn към 2-метоксибенз-алдехид (**24**)

| № | Лиганд | Разтвори-тел | Реакцион-но време (ч) | Добив 25 (%) | ор (%) ^{a)} 25 | ее (%) ^{b)} 25 | Добив 26 (%) |
|---|--|--------------|-----------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1 |  13 | хексан | 240 | 6 | 0 | – | 24 |
| 2 | | толуен | 72 | 73 | 0 | 0 | 9 |
| 3 |  15 | хексан | 240 | 5 | (R) ^{B)} | 2 | 28 |
| 4 | | толуен | 48 | 62 | 0 | 0 | 6 |
| 5 |  17 | хексан | 216 | 5 | (S) ^{B)} | 28 | 32 |
| 6 | | толуен | 48 | 81 | 49 (S) | 46 | 4 |
| 7 |  19 | хексан | 24 | 83 | 25 (S) | 26 | 2 |
| 8 |  21 | хексан | 24 | 82 | 51 (S) | 54 | 5 |

^{a)}ор = optical purity (оптична чистота), определена чрез сравнение на експериментално измерения специфичен ъгъл на въртене посредством поляриметрия с максималната стойност за (*R*)-1-(2-метоксифенил)-1-пропанол - $[\alpha]_D^{20} = +53.3$ (с 3, толуен) за 100% ее.⁸⁸

^{b)}ее = enantiomeric excess (енантиомерен излишък), определен посредством газова хроматография с хирална колона.

^{B)}измереният специфичен ъгъл на въртене позволи определяне на конфигурацията, на преобладаващия енантиомер.

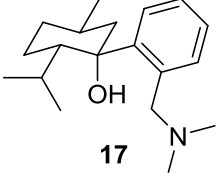
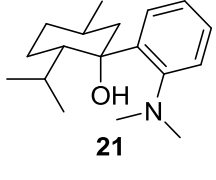
При провеждане на реакцията с лиганди **15** и **17** в хексан добивите на 2-метокси-1-фенилпропанол (**25**) бяха много ниски и това не позволи да се измери специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_D^{20}$ с определена концентрация, за да се направи

сравнение с литературните данни. Въпреки това, специфичният ъгъл на въртене $[\alpha]_D^{20}$ беше измерен за да се определи посоката на отклонение на поляризираната светлина, а оттам и конфигурацията на преобладаващия енантиомер.

И в този случай при присъединяване на Et_2Zn към 2-метоксибензалдеhid, катализирано с лигандите **17**, **19** и **21** се получава предпочетено (*S*) енантиомера на 1-(2-метоксифенил)-1-пропанол (**25**).

В таблица 8 са представени данни за присъединяване на Et_2Zn към пирен-1-карбалдехид (**27**) катализирано с лиганди **17** и **21**. Реакциите са проведени в толуен като разтворител. Добивите за 24 часа реакционно време са високи – 84% и 74% съответно. Постигнатите енантиселективности са много добри – 68% и 60% ее съответно. Не може да се каже каква е конфигурацията на предпочетения енантиомер, защото липсват литературни данни.

Таблица 8 Енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към пирен-1-карбалдехид (**27**) в толуен

| № | Лиганд | Реакционно време (ч) | Добив на 28 (%) | ор на 28 (%) ^{a)} |
|---|---|----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1 |  | 24 | 84 | 68 |
| 2 |  | 24 | 74 | 60 |

^{a)}ор = optical purity (оптична чистота), определена чрез сравнение на експериментално измерения специфичен ъгъл на въртене посредством поляриметрия, с максималната стойност за 1-пиренил-1-пропанол при $[\alpha]_D^{20} = -60.1$ (с 0.72, CHCl_3) за 95% ее с неопределена конфигурация.⁹³

4.2 Синтез на аминокбензилнафтоли от типа „Бети база“

4.2.1 Синтез на стероиден аналог на 2-нафтол (31)

В групата на *Димитров* в последните години са синтезирани значителен брой хирални нерацемични аминокбензилнафтоли от типа „*Бети база*“. Те са използвани като лиганди за асиметрично присъединяване на Et_2Zn към различни алдехиди и получените вторични алкохоли са изолирани със сравнително висок добив и с енантиомерен излишък до 96%.^{81,83,84} При известните в литературата примери за трикомпонентна *Betti*-кондензация почти изключително като електронно богата ароматна компонента се използва само 2-нафтол, наред с разнообразни алдехиди^{70,72,94,95} и не много на брой хирални амини.^{32,79,94,95}

За нас беше от интерес да разработим синтетичен път за получаване на нови подходящо заместени 2-нафтоли, които да се използват при тази реакция, и които да обогатят разнообразието от продукти, получени при този вид кондензация. Използването на съединение със стероиден скелет, което включва в молекулата си 2-нафтолна компонента (като напр. **31**, Схема 17) е подходящ обект за изследване по няколко причини: а) досега в литературата няма данни за синтез на стероиден аналог на „*Бети база*“ и б) големият обем на стероидния скелет създава предпоставка за стерично запречване, при което се очаква висока каталитична активност на лиганда, а оттам и висока ефективност при използване в асиметрични синтези.

От съществено значение беше да се намери подходящ стероид, който да се използва за ефективен синтез на подобна структура. Като най-удачен представител на този клас съединения се оказа естрона (**29**) по няколко причини. В сравнение с други стероиди, той е икономически изгоден, в структурата му присъства ароматен **A**-пръстен и в 17-та позиция има кето-група, която лесно може да бъде редуцирана до метиленова група. Освен това реакцията на дехидриране на естрона, която води до ароматизация и на **B**-пръстена е добре известна в стероидната химия.^{96,97,98} По този начин се осъществява получаването на продукт със стероиден скелет, който съдържа в структурата си 2-нафтолна компонента (Схема 17).

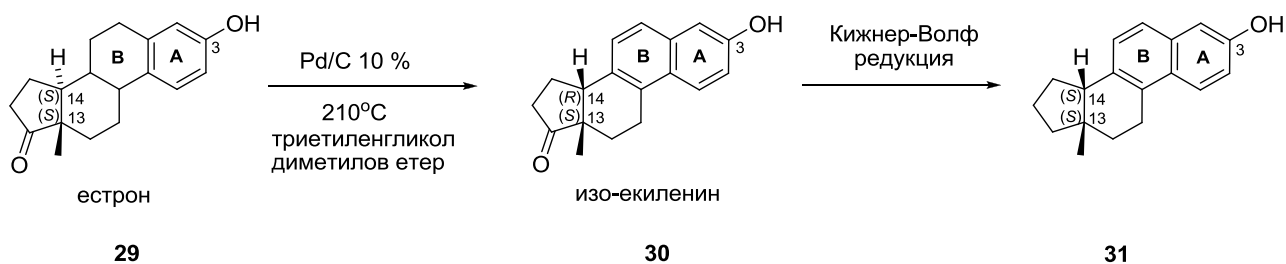
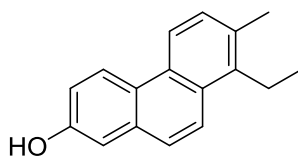


Схема 17

Реакцията на дехидриране на естрона (**29**) се осъществява при висока температура при използване на Pd върху въглен. Обикновено се използват разтворители, които позволяват да се постигне висока реакционна температура от 210°C и повече, като триетиленгликол диметил етер (триглим, Тк 216°C). При тези реакционни условия освен дехидриране на **B** пръстена на естрона, става и изомеризация на един от двата стереогенни центъра намиращи се между **C** и **D** пръстените на стероидния скелет, което води до получаване на *cis*-изомера изо-екиленин (**30**).^{96,97} От литературата е известно, че реакцията за получаване на изо-екиленин протича с нисък (25%)⁹⁶ до умерен (48%)⁹⁸ добив. При оптимизацията на реакционните условия беше установено, че добивът на изо-екиленин се влияе от някои фактори, като качеството на катализатора и неговото количество, времетраенето и температурата (не по-ниска от 210°C), в противен случай реакцията не протича докрай, изолира се смес от изо-екиленин и nereагирал естрон. От съществено значение за добива е, реакцията да се провежда в инертна атмосфера, в противен случай се наблюдава получаването на странични продукти. Една от причините за по-ниските добиви се оказа и извличането на продукта от триетиленгликол диметил етер. Изолирането на суровия продукт чрез екстракция е неприложимо, тъй като триглимът се смесва и с водата и с органичните разтворители. Друга възможност беше одестилиране на триглима под висок вакуум, но това е енергетично нерентабилно, с течение на времето се получава частично осмоляване на реакционната смес, която след това трябва да се подложи на пречистване с помощта на колонна хроматография, което допълнително намалява добива. Едно иновативно решение беше добавянето на вода към триглима, при което изо-екиленинът пада като утайка в чист вид и не се налага прилагането на допълнителни методи за пречистване. Съобразявайки се с тези изисквания, след

многобройни опити, бе осъществен синтезът на изо-екиленин с добив от 98% при използване на 10 тегловни процента Pd/C на фирмата Fluka (10% Pd, каталожен номер 75990), триглим като разтворител, температура на реакцията 210°C за 72 часа. При използване на по-голямо количество Pd/C или удължаване на реакционното време беше наблюдавано получаването на странични продукти, един от които бе охарактеризиран като 8-етил-7-метилфенантрен-2-ол (**32**). Получаването на продукти с подобна структура при нагряване на екиленин или неговия метилов етер с Pd/C е описано в литературата.⁹⁷



32

Направени са опити за синтез на изо-екиленин при използване на 1-метил нафтаден (Тк 240°C) като разтворител. Според литературни данни⁹⁹ при замяна на триетиленгликол диметиловия етер с този разтворител се намалява реакционното време от 3 дена на 3 часа, като изо-екиленинът се получава с 92% добив. Въпреки провеждането на реакцията при различни условия – използване на 10 до 20 тегловни % Pd/C, реакционно време от 5 до 48 часа, при температура от 210°C в среда на аргон, във всички случаи беше изолиран изходен естрон, замърсен от странични продукти на разлагане. Изо-екиленин като продукт не беше изолиран.

В литературата има данни за провеждане на *Kishner-Wolff* редуция на екиленин.¹⁰⁰ В нашия случай превръщането на изо-екиленин, който е изомер на екиленина, в стероидния аналог на 2-нафтола (деоксо-изо-екиленин) **31** проведохме чрез *Kishner-Wolff* редуция като оптимизирахме условията на реакцията. Установихме, че замяната на етиленгликол (Тк 197°C), който се среща в повечето литературни данни, с диетиленгликол, като по-висок кипещ разтворител (Тк 244-245°C), позволява достигане до температура над 210°C, която е необходима, за да може да се разруши образуването в хода на реакцията хидразон. Проведохме *Kishner-Wolff* редуция с изо-екиленин, хидразинмонохидрат (5 екв.) и NaOH (8 екв.) в диетиленгликол. Реакцията се следи с тънкослойна хроматография. След 18 часа, реакцията се разработва чрез добавяне на вода, при което се образуват кристали от

целевия продукт. Полученият продукт (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[а]фенантрен-3-ол (**31**) се пречиства посредством колонна хроматография, при което продуктът се изолира в чист вид с висок добив от 82-95%. Съединение **31** беше напълно охарактеризирано с помощта на едномерна и двумерна ЯМР спектроскопия, мас-спектрометрия, точка на топене и ъгъл на въртене.

4.2.2 Кондензация на (13*S*, 14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[а]фенантрен-3-ол (**31**) с нафталдехиди и (*S*)-фенилетиламин

4.2.2.1 Кондензация на **31**, (*S*)-фенилетиламин и 1-нафталдехид

В групата на *Димитров* и сътрудници в последните години са синтезирани значителен брой аминобензилнафтоли от типа „*Бети база*“.^{81,83,84} Експериментално е установено, че при кондензационната реакция най-добри резултати по отношение на добива на продуктите се получават, когато изходните вещества се нагряват при 80-90°C без разтворител. Съотношението на изходните компоненти 2-нафтол/алдехид/амин обикновено е 1:1.2:1.3. За получаването на „*Бети база*“ от типа **35** проведохме кондензацията на (13*S*,14*S*)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11*H*-циклопента[а]фенантрен-3-ол (**31**), като електронно богата компонента с (*S*)-фенилетиламин (**33**) и 1-нафталдехид (**34**) без разтворител, при нагряване до 90°C за 70 часа (Схема 18). Реакцията се следи с тънкослойна хроматография.

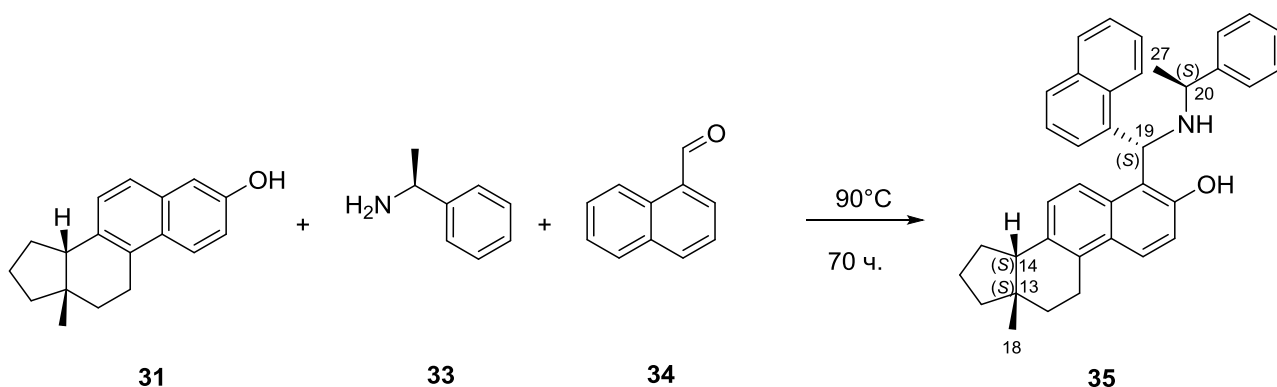


Схема 18

Реакцията протича диастереоселективно. По ЯМР данни на суровата реакционна смес се наблюдава наличие само на един диастереоизомер.

Аминоалкохолът **35** беше изолиран в чист вид с 63% добив, като от суровата реакционна смес след добавяне на метанол целевият продукт **35** пада като безцветни кристали. Продуктът **35** беше охарактеризиран с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектри, хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрения ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементарен анализ.

Аминоалкохолът **35** е използван като катализатор за енантоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, което е описано в раздел 4.5.

4.2.2.2 Кондензация на **31**, (*S*)-фенилетиламин и 2-нафталдехид

Аминоалкохолът **37** беше получен посредством трикомпонентна кондензация при използване на стероидния аналог на 2-нафтола **31**, излишък от 2-нафталдехид (**36**) и *S*-(-)-фенилетиламин (**33**) при нагряване на 90°C в продължение на 144 часа (Схема 19). Ходът на реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. В ЯМР спектрите на суровата реакционна смес се наблюдава удвояване на някои характерни сигнали, което показва наличието на два диастереоизомера на аминоалкохола **37**, в съотношение 80:20. Получената реакционна смес се пречиства с помощта на колонна хроматография, при което се изолира целевият продукт **37** като смес от два диастереоизомера с общ добив 24%, както и 34% нереагирал изходен алкохол **31**. Диастереоизомерната смес повторно се пречиства чрез колонна хроматография, за изолирането на диастереоизомерите в чист вид, при което беше изолиран чист само продуктът **37a** с 19% добив. Реакцията беше проведена и за по-дълго реакционно време (312 часа), при което не се наблюдава повишение на общия добив на реакцията. Той отново се запазва нисък около 20%. По-дългото реакционно време, в сравнение с реакцията на *Бети* кондензацията проведена с 1-нафталдехида, вероятно води до образуване на продукти на разлагане и това може да е вероятна причина за ниския добив на реакцията.

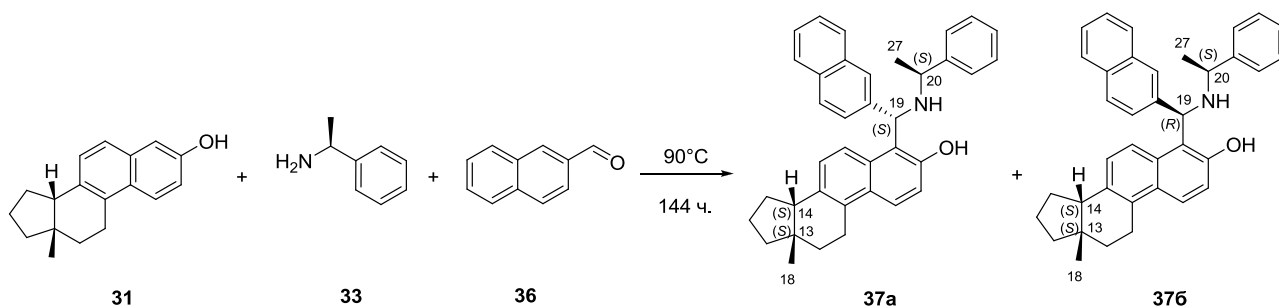


Схема 19

Продуктът **37a** беше охарактеризиран с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектри, хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрения ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементарен анализ.

Аминоалкохолът **37a** е използван като катализатор за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, което е описано в раздел 4.5.

4.2.3 Кондензация на (13S, 14S)-13-метил-12,13,14,15,16,17-хексахидро-11H-циклопента[а]фенантрен-3-ол (31) с 2-метоксибензалдехид и (S)-фенилетиламин

За нас представляваше интерес да изследваме влиянието на хетероатоми като кислород и азот в близост до новосформирания стереогенен център (C-19). От една страна въвеждането на нови хетероатоми в близост до новосформирания стереогенен център (C-19) дават възможност да се изследва влиянието върху диастереоселективността на трикомпонентната реакция, а от друга страна те биха могли да повлияят върху хелатиращата способност и съответно каталитичните свойства на получените нови лиганди. В случая избрахме 2-метоксибензалдехид (**38**), като удачен карбонил реagens, който от една страна включва хетероатом в молекулата си, а от друга наличието на обемната метоксигрупа в близост до новосформирания стереогенен център (C-19) дава възможност да се изследва нейното влияние върху хода на кондензацията и впоследствие на асиметричната индукция.

Проведохме трикомпонентната кондензация при използване на стероиден аналог на 2-нафтола (**31**), 2-метоксибензалдехид (**38**) и S(-)-фенилетиламин (**33**)

при температура 90°C в продължение на 96 часа, като реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография (Схема 20).

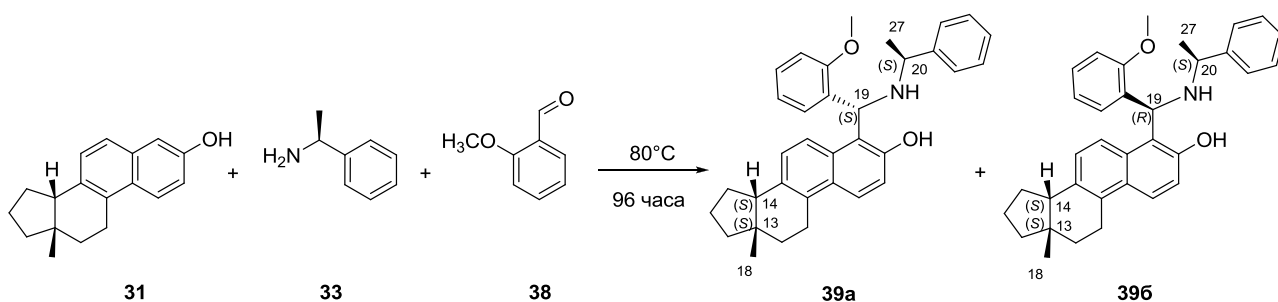


Схема 20

По данни от ^1H ЯМР спектъра, суровата реакционна смес представлява смес от два диастереоизомера в съотношение 80:20, което се запазва независимо от продължителността на реакцията. При провеждането на реакцията за 24 часа след пречистване на реакционната смес с помощта на колонна хроматография се изолира смес от два диастереоизомера с общ добив 19%, както и нереагирал алкохол **31** (51%). При провеждането на реакцията при по-дълго реакционно време 96 часа се наблюдава увеличаване на добива на продукт **39** до 58%, като се изолира и 20% нереагирал изходен алкохол **31** (Таблица 9). Диастереоизомерната смес повторно се пречиства чрез колонна хроматография, за изолирането на диастереоизомерите в чист вид.

Таблица 9: Влияние на реакционното време върху добива на продукт **39**

| Реакционно време (ч) | Добив на продукт 39 (%) | Нереагирал алкохол 31 (%) |
|----------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 24 | 19 | 51 |
| 68 | 31 | 39 |
| 82 | 44 | 29 |
| 96 | 58 | 20 |

Двата диастереоизомера бяха напълно охарактеризирани с едномерни и двумерни ЯМР техники, мас-спектрометрия и елементен анализ.

Аминоалкохолът **39a** е използван като катализатор за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, което е описано в раздел 4.5.

4.3 Получаване на съединения, съдържащи дихидрооксазинов пръстен

Хиралните аминокалкохоли от типа „Бети база” **35**, **37a** и **39a** лесно формират дихидрооксазини чрез реакция с формалдехид (Схема 21). Тези производни са интересни интермедиати за понататъшни трансформации. Но за целта на това изследване дихидрооксазините са използвани за NOESY експерименти, които дават информация за конфигурацията на новосформирувания стереогенен център при C-19.

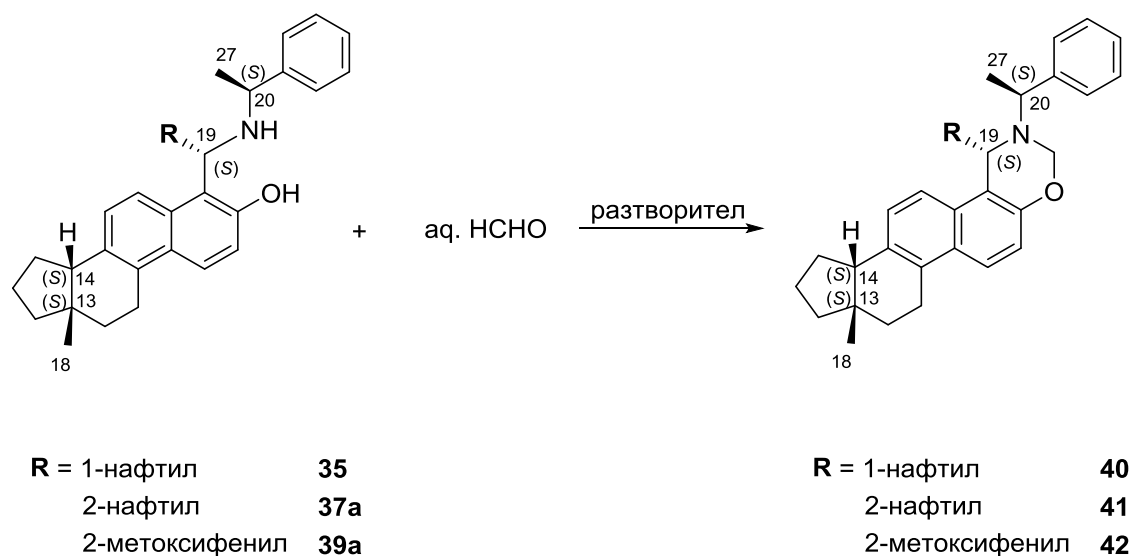


Схема 21

С помощта на съвременни ЯМР техники съответните дихидрооксазини бяха използвани за еднозначно определяне конфигурацията при C-19. Въвеждането на прохирална метиленова група между N- и O-атом е удобен синтетичен метод, който не засяга стереогенните центрове, а същевременно намалява конформационната подвижност на молекулата. От друга страна двата протона от метиленовата група са химично нееквивалентни и силно отместени от останалите протони. Тези факти значително улесняват определянето на най-вероятната относителна конфигурация по отношение на новосъздадения стереогенен център при C-19 въз основа на наблюдаваните ефекти в NOESY спектрите.

Първоначално диастереоизомерът **35** беше трансформиран в съответния дихидрооксазин **40** посредством реакция с формалдехид в THF като разтворител. Реакцията беше проведена при 20°C, като нейният ход се следеше с помощта на

тънкослойна хроматография. След 45 часа реакционната смес се разработва и пречиства с помощта на колонна хроматография, при което беше изолиран чист продукт **40** с 76% добив.

С цел да се намали реакционното време, получаването на дихидрооксазина **40** беше осъществено при използване на формалдехид в присъствие на катализатор $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и 1,2-дихлоретан като разтворител, при 20°C (Схема 22). По този начин реакционното време се съкрати на 1 час, като след пречистване на реакционната смес с помощта на колонна хроматография, беше изолиран чист продукт **40** с 98% добив. Полученият дихидрооксазин е напълно охарактеризиран с едномерна и двумерна ЯМР-спектроскопия и елементен анализ.

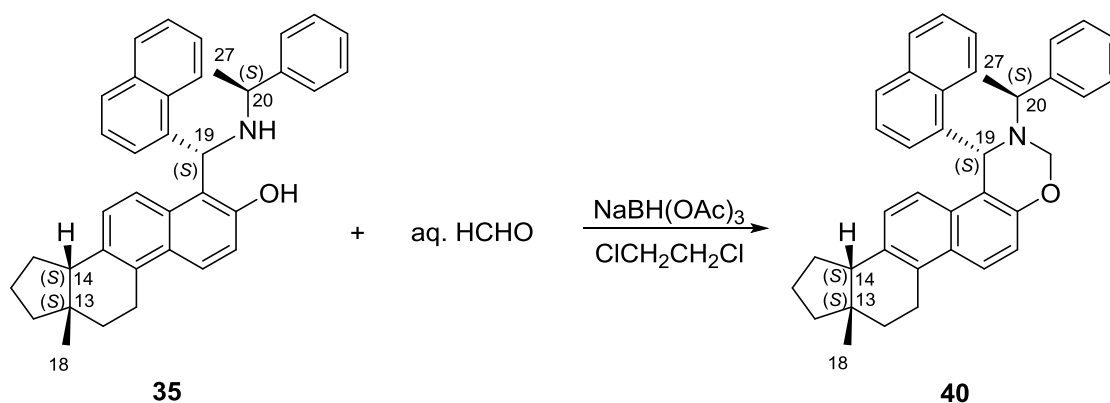


Схема 22

Аналогично на процедурата илюстрирана на Схема 22, беше проведена реакция на aminoalkohola **37a** с формалдехид (37% воден разтвор) в присъствието на катализатор $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и 1,2-дихлороетан като разтворител за получаване на съответния дихидрооксазин **41**. При тези условия обаче не беше изолиран целевия продукт **43**. Това наложи да променим реакционните условия, като заменим формалдехида с параформалдехид. Реакцията за получаване на **41** се проведе при 20°C за 120 часа, като степента на превръщане се следеше с тънкослойна хроматография. След изчерпване на изходния aminoalkohol **37a** и пречистване на реакционната смес с помощта на колонна хроматография, беше изолиран чист продукт **41** с 96% добив. С цел съкращаване на реакционното време бяха променени условията на реакцията като вместо параформалдехидът беше използван 37%-ен воден разтвор на формалдехид при нагряване на 50°C в THF като разтворител

(Схема 23). По този начин се постигна значително съкращаване на реакционното време до 3 часа. След разработване и пречистване чрез колонна хроматография, дихидрооксазинът **41** беше изолиран в чист вид с 86% добив.

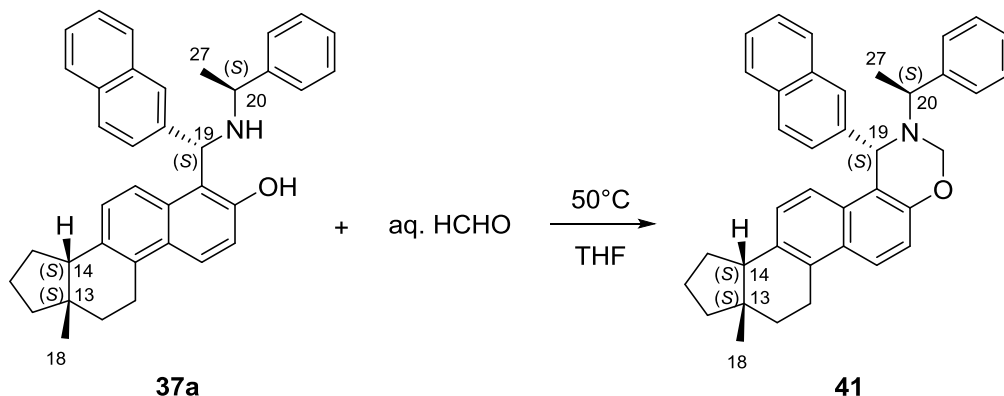


Схема 23

Полученият дихидрооксазин **41** беше напълно охарактеризиран с едномерна и двумерна ЯМР-спектроскопия и елементен анализ.

Диастереоизомерът **39a** беше трансформиран в съответния дихидрооксазин **42** (Схема 24) посредством реакция с формалдеhid (37% воден разтвор) в THF като разтворител. Реакцията се провежда при нагряване на 50°C за 5 часа, като изчерпването на изходното съединение се следи посредством тънкослойна хроматография. След пречистване на суровата смес с помощта на колонна хроматография, се изолира чист продукт **42** с количествен добив (99%). Дихидрооксазинът беше напълно охарактеризиран с едномерна и двумерна ЯМР-спектроскопия и елементен анализ.

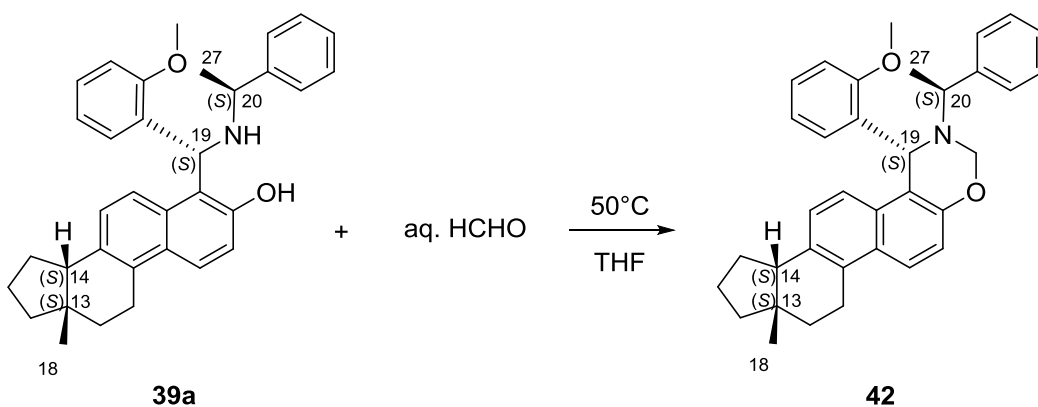


Схема 24

4.4 Определяне абсолютната конфигурация на новополучените хирални съединения

Всички продукти са охарактеризирани с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектри, хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрения ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ.

При използване на модерни ЯМР методи¹⁰¹ е разработен удобен и практичен метод за определяне конфигурацията на новообразувания стереогенен център. Рентгеноструктурният анализ на монокристал на изследваните съединения потвърждава еднозначно верността на конфигурацията определена посредством ЯМР спектроскопия.^{81,83}

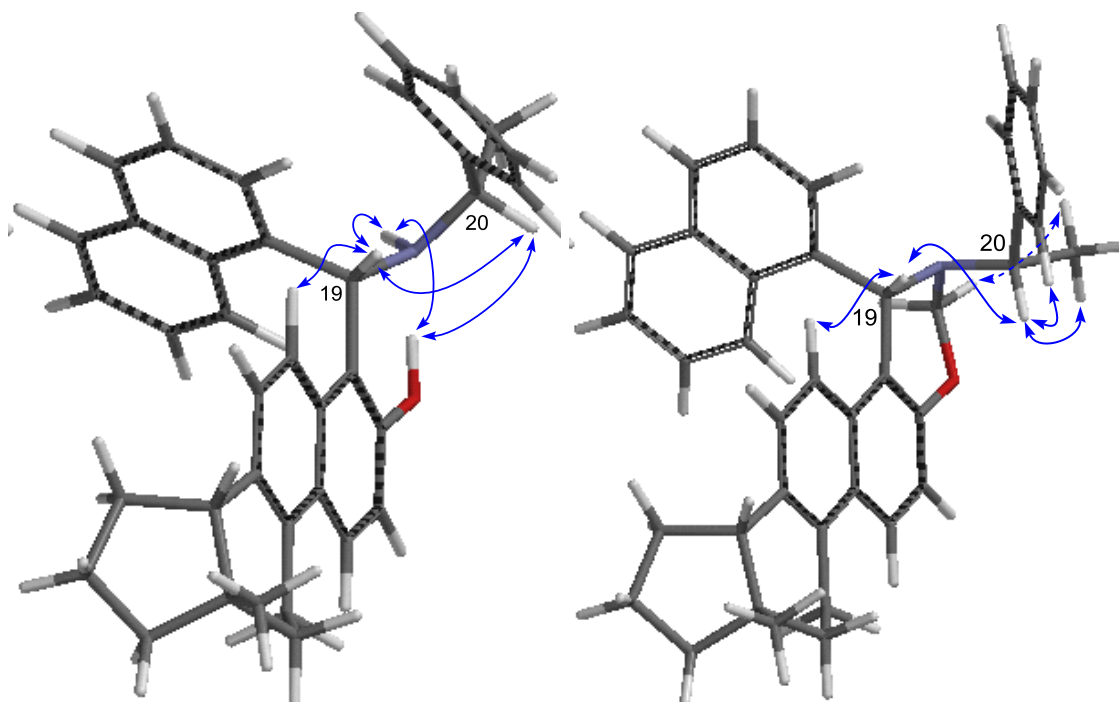
С помощта на NOESY спектрите са определени протоните, които се характеризират с пространствена близост един спрямо друг (показани със стрелки на фигури 1, 3, 4 и 6). По този начин могат да се елиминират конфигурации и конформации, за които наблюдаваните ефекти не съответстват. Конформацията на аминокбензилнафтолите и съответните дихидрооксазени е оптимизирана на базата на полуемпирични методи с програмата *Spartan*. Това дава възможност да се определи най-вероятната относителна конфигурация на новосъздадения стереогенен център при C-19. Като се вземе предвид известната абсолютна конфигурация на стереогенния център при C-20, която е *S*, може да се определи абсолютната конфигурация на новия стереогенен център C-19. Този подход за определяне на конфигурация при новосъздадени стереогенни центрове е прилаган многократно и успешно в групата на *Димитров*.¹⁰¹ Предпоставка за успешно определяне на конфигурация посредством ЯМР експерименти е наличието на силно ограничен брой от конформации, какъвто е случаят при аминокнафтолите от типа „*Бети бази*“ и особено на съответните дихидрооксазени.^{72,81,83}

4.4.1. Определяне абсолютната конфигурация на съединение 35 и 40

В NOESY-експериментите (Фиг. 1) се наблюдава взаимодействие (посочено със стрелки) между протоните на новосформирувания стереогенен център при C-19 и известния C-20, както и взаимодействия на същите с пространствено сближените им ароматни протони. Така показаните взаимодействия дават информация за ориентацията на молекулата в пространството на базата, на което може да се

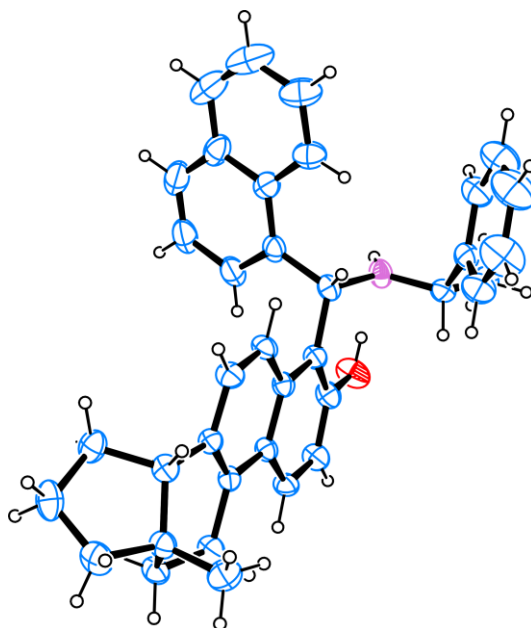
определи относителната конфигурация на новосформирания стереогенен център при C-19. При известна абсолютна конфигурация на стереогенния център при C-20, която е *S*, може да се определи, че абсолютна конфигурация на новия стереогенния център C-19 в случая е *S*.

Дихидрооксазините, получени от съответните аминобензилнафтоли са удачни моделни съединения за доказване верността на току що демонстрирания подход за определяне на абсолютна конфигурация, защото чрез формиране на нафтоксазиновия цикъл се гарантира конформационно затруднение на въртенето около C-C-връзките, непосредствено до стереогенния център. Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите потвърдиха абсолютната конфигурация при C-19 като *S* (Фиг. 1).



Фигура 1 Най-важни пространствени ефекти, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират пространствено близки H-атоми и предоставят възможност за определяне на конфигурацията на съединения **35** и **40**

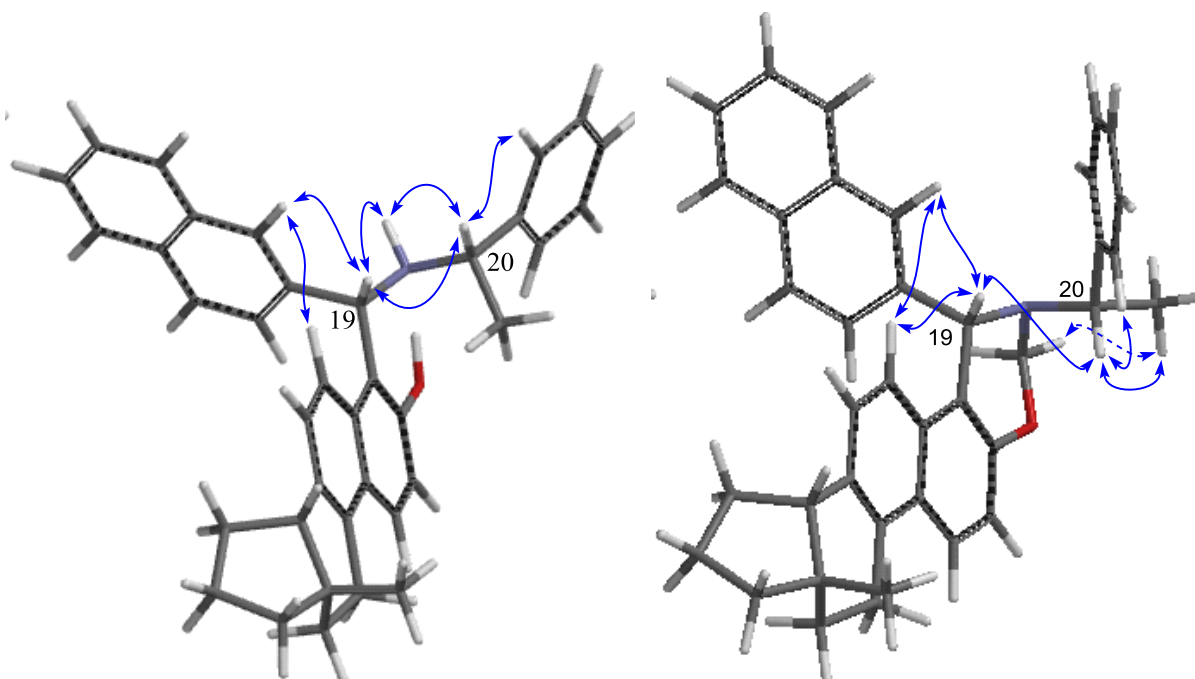
Рентгеноструктурният анализ на монокристал на съединение **35** потвърждава еднозначно верността на конфигурацията определена посредством ЯМР спектроскопия (Фиг. 2).



Фигура 2 Молекулна структура на съединение **35**, потвърждаваща определената конфигурация при 19-C като *S*

4.4.2. Определяне абсолютната конфигурация на съединение **37a** и **41**

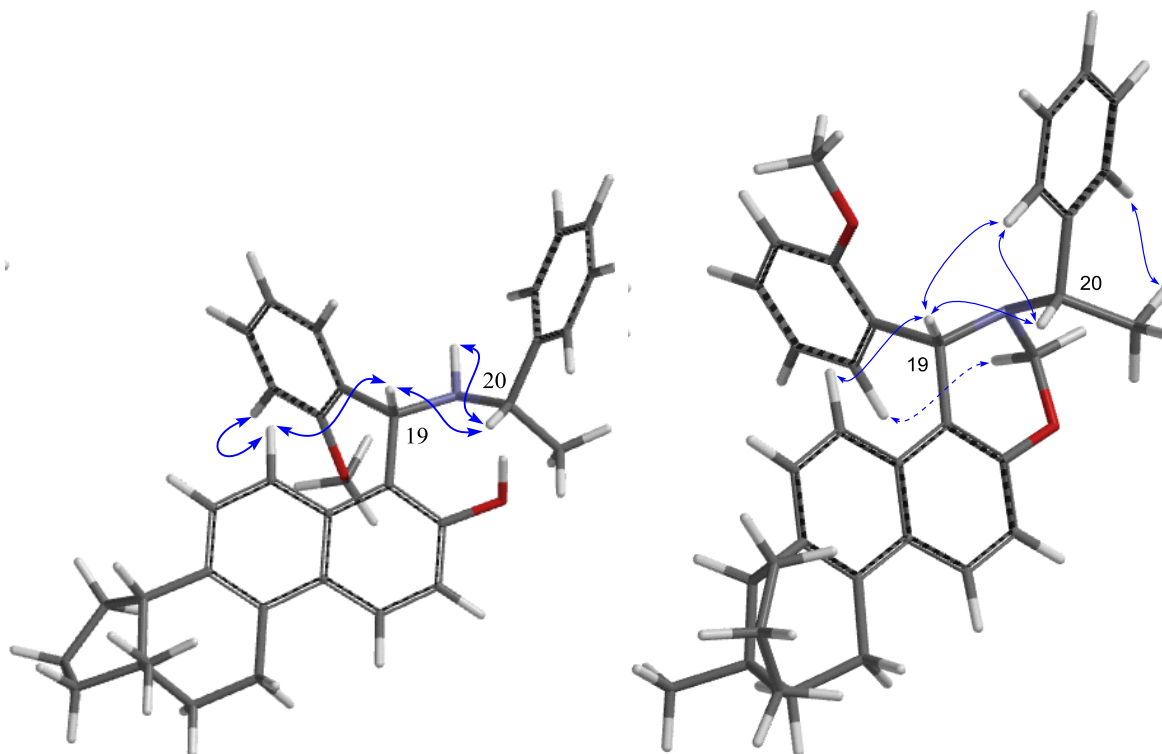
С помощта на NOESY спектрите са определени протоните, които се характеризират с пространствена близост (показани със стрелки на Фиг. 3). Наблюдават се силни взаимодействия между протоните при C-19 и C-20, както и допълнителни интензивни сигнали за пространствена близост на протоните при C-19 и C-20 с околните ароматни протони. Конформацията на диастереоизомера **37a** е показана на Фигура 3. По този начин е определена най-вероятната относителна конфигурация по отношение на новосъздадения стереогенен център при C-19. Така с помощта на използвания от нас метод, определихме конфигурацията на изомера изолиран в по-голямо количество **37a** като (*S,S*) (Фиг. 3). И в този случай беше получен съответния нафтоксазин **41**. Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите потвърдиха абсолютната конфигурация при C-19 като *S* (фиг. 3).



Фигура 3 Най-важни пространствени ефекти, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират пространствено близки Н-атоми и предоставят възможност за определяне на конфигурацията на съединения **37a** и **41**

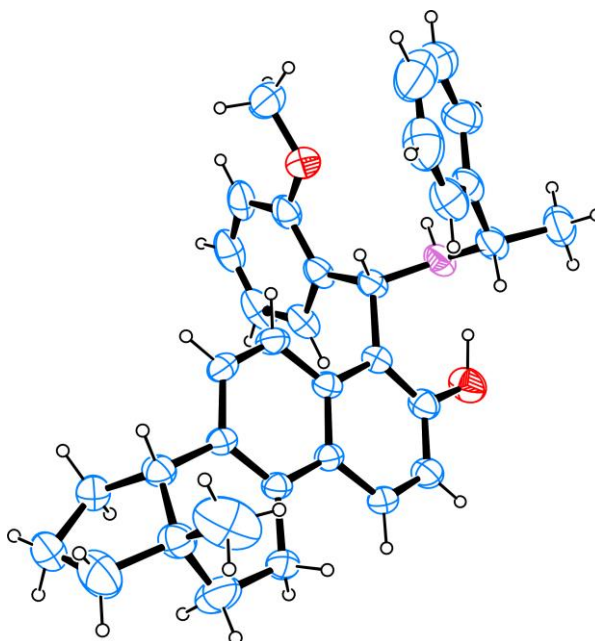
4.4.3. Определяне абсолютната конфигурация на съединения **39a**, **39b** и **42**.

С помощта на NOESY спектрите се наблюдават силни взаимодействия между протоните при C-19 и C-20, както и допълнителни интензивни сигнали за пространствена близост на протоните при C-19 и C-20 с околните ароматни протони. С помощта на използвания от нас метод, определихме конфигурацията на изомера изолиран в по-голямо количество **39a** като (*S,S*) (Фиг. 4). Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите на съответния нафтоксазин **42** потвърдиха абсолютната конфигурация при C-19 като *S* (Фиг. 4).



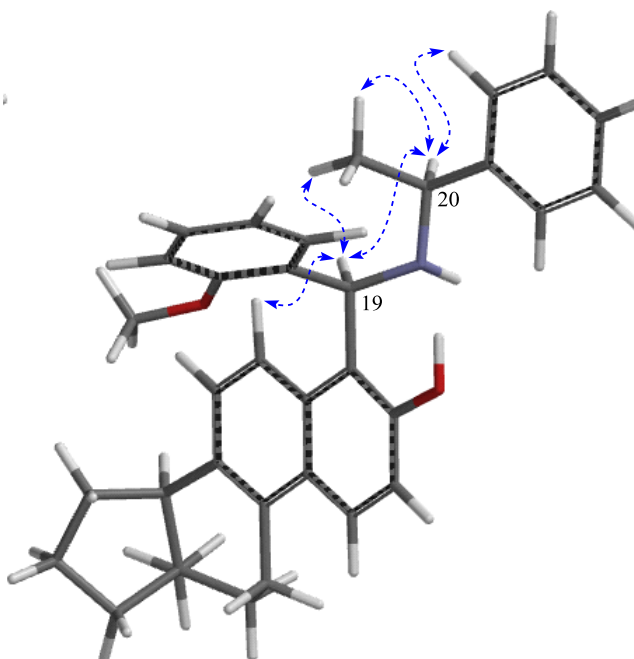
Фигура 4 Най-важни пространствени ефекти, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират пространствено близки H-атоми и предоставят възможност за определяне на конфигурацията на съединения **39a** и **42**

Рентгеноструктурният анализ на монокристал на съединение **39a** потвърждава еднозначно верността на конфигурацията определена посредством ЯМР спектроскопия като *S* (Фиг. 5).



Фигура 5 Молекулна структура на съединение **39a**, потвърждаваща определената конфигурация при 19-С като *S*

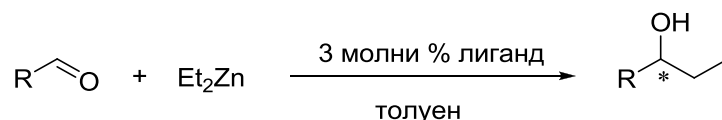
Наблюдаваните ефекти за пространствено сближените протони в NOESY спектрите на диастереоизомера изолиран в по-малко количество **39b** потвърдиха абсолютната конфигурация при С-19 като *R* (Фиг. 6).



Фигура 6 Най-важни пространствени ефекти, установени посредством NOESY-експерименти, които характеризират пространствено близки Н-атоми и предоставят възможност за определяне на конфигурацията на съединение **39b**

4.5. Енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди, катализирано от хирални аминаофтоли

Новополучените лиганди **35**, **37a** и **39a** притежават подходяща структура и свойства, позволяващи да бъдат използвани като лиганди в моделната реакция за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към различни алдехиди (Схема 25).



Лиганди:

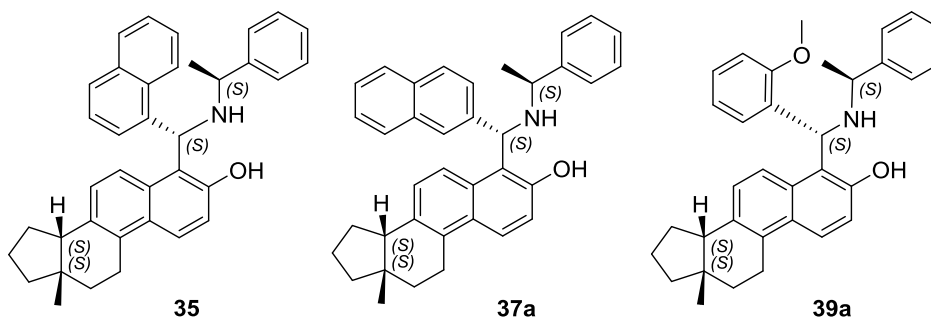


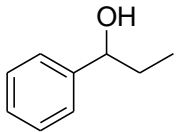
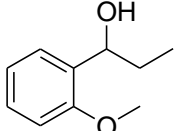
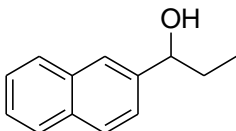
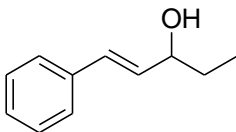
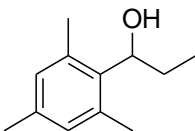
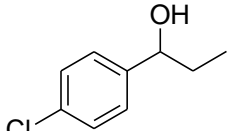
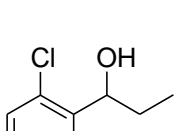
Схема 25

Принципно присъединителните реакции се провеждат както следва: към разтвор от 3 молни % разтвор на съответния лиганд (спрямо алдехида) в 10 мл толуен при 0°C се добавя диетилцинк. Реакционната смес се бърка при 0°C за 30 мин. след което се охлажда до -25°C и се добавя съответният алдехид. Сместа се оставя бавно да достигне до 20°C. Реакцията се следи с тънкослойна хроматография. След разработване на реакционната смес (хидролиза с наситен разтвор на NH₄Cl), полученият алкохол се пречиства чрез колонна хроматография. Енантиомерният излишък (ee) е определен чрез високо ефективна течна или газова хроматография с хирални колони, а конфигурацията на получените алкохоли се определя чрез сравняване на резултатите с тези получени при подобни изследвания (хроматографски по време на задържане или специфичен ъгъл на въртене) в групата на *Димитров*.

4.5.1 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **35**

Присъединяването на Et_2Zn към алдехиди катализирано от лиганд **35** е отразено в таблица 10.

Таблица 10 Енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **35**

| № | Алкохол | Реакционно време (ч) | Добив (%) | ee (%) (конфигурация) |
|---|---|----------------------|-----------|-----------------------|
| 1 |  | 26 | 81 | 91 (R) |
| 2 |  | 26 | 73 | 96 (R) |
| 3 |  | 20 | 83 | 98 (R) |
| 4 |  | 14 | 59 | 84 (R) |
| 5 |  | 209 | 74 | 62 (неизв.) |
| 6 |  | 23 | 81 | 94 (R) |
| 7 |  | 17 | 76 | 90 (неизв.) |

От таблицата се вижда, че присъединяването на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от **35** протича с добри до високи добиви (83%). В почти всички случаи реакционното време варира от 17 до 26 часа. Поради пространствена запреченост

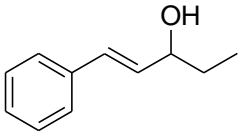
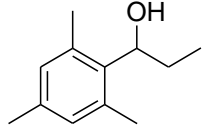
присъединяването на Et_2Zn към 1,3,5-триметилбензалдехид се осъществява бавно (209 часа) (ред 5), а добивът на получения алкохол е 74%. В този случай се регистрира умерена енантиоселективност (62% *ee*) в сравнение с другите алдехиди. Енантиоселективността на реакцията катализирана от лиганд **35** е много висока, като при присъединяване на Et_2Zn към 2-нафталенкарбалдехид се постига 98% енантиомерен излишък на получения продукт (ред 3). При присъединяване към *o*-метоксибензалдехид се регистрира 96% *ee* (ред 2), към *p*-хлорбензалдехид – 94% *ee* (ред 6), а към бензалдехид – 91% *ee* (ред 1). Сравнително висока енантиоселективност (84%) се наблюдава и при използването на канелен алдехид (ред 4). Във всички случаи при присъединяване на Et_2Zn към изброените в таблицата алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация. В случаите на 1,3,5-триметилбензалдехид (ред 5) и 1,6-дихлорбензалдехид (ред 7) конфигурацията на съответния вторичен алкохол е неизвестна, поради липса на литературни данни.

4.5.2 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **37a**

Присъединяването на Et_2Zn към алдехиди катализирано от лиганд **37a** е отразено в таблица 11.

Таблица 11 Енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **37a**

| № | Алкохол | Реакционно време (ч) | Добив(%) | <i>ee</i> (%) (конфигурация) |
|---|---|----------------------|----------|---------------------------------|
| 1 |  | 17 | 42 | 51 (<i>R</i>) |
| 2 |  | 17 | 82 | 90 (<i>R</i>) |
| 3 |  | 24 | 85 | 92 (<i>R</i>) |

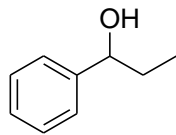
| № | Алкохол | Реакционно време (ч) | Добив (%) | ее (%) (конфигурация) |
|---|---|----------------------|-----------|--------------------------|
| 4 |  | 24 | 72 | 60 (<i>R</i>) |
| 5 |  | 168 | 61 | 27 (неизв.) |

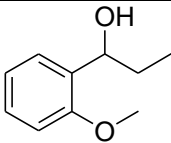
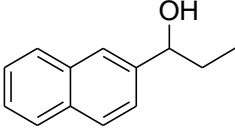
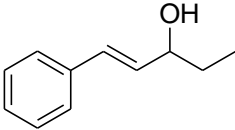
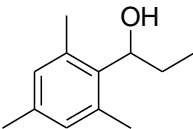
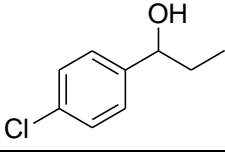
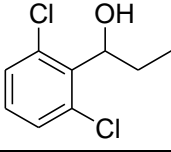
От таблицата се вижда, че присъединяването на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от **37a** протича с добри до високи добиви (85%). В почти всички случаи реакционното време варира от 17 до 24 часа. Поради пространствена запреченост присъединяването на Et_2Zn към 1,3,5-триметилбензалдехид се осъществява бавно (168 часа), а добивът на получения алкохол е 61% (ред 5). В този случай се регистрира ниска енантиоселективност в сравнение с другите примери (27% ее). Енантиоселективността на реакцията катализирана от лиганд **37a** е умерена до висока, като при присъединяване на Et_2Zn към 2-нафтаденкарбалдехид се постига 92% енантиомерен излишък на получения продукт (ред 3). Във всички случаи при присъединяване на Et_2Zn към изброените в таблицата алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация.

4.5.3 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **39a**

Присъединяването на Et_2Zn към алдехиди катализирано от лиганд **39a** е отразено в таблица 12.

Таблица 12 Енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **39a**

| № | Алкохол | Реакционно време (ч) | Добив (%) | ее (%) (конфигурация) |
|---|---|----------------------|-----------|--------------------------|
| 1 |  | 48 | 34 | 33 (<i>R</i>) |

| № | Алкохол | Реакционно време (ч) | Добив (%) | ee (%) (конфигурация) |
|---|---|----------------------|-----------|--------------------------|
| 2 |  | 24 | 99 | 90 (<i>R</i>) |
| 3 |  | 24 | 88 | 97 (<i>R</i>) |
| 4 |  | 48 | 90 | 56 (<i>R</i>) |
| 5 |  | 72 | 65 | 73 (неизв.) |
| 6 |  | 72 | 39 | 33 (<i>R</i>) |
| 7 |  | 22 | 88 | 81 (неизв.) |

От таблицата може да се направи заключение, че присъединяването на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **39a** протича със съизмерими добиви на получените вторични алкохоли в сравнение с предходните два изследвани лиганди. Реакционното време варира от 22 до 72 часа. Енантиоселективността на реакцията катализирана от лиганд **39a** е умерена до висока, като при присъединяване на Et_2Zn към 2-нафталенкарбалдехид се постига 97% енантиомерен излишък на получения продукт (ред 3). Значително понижение на енантиоселективността се наблюдава при случаите с бензалдехид (ред 1) и 4-хлоробензалдехид (ред 6) сравнено с предходните лиганди. Като цяло, може да се направи заключение, че метокси групата в структурата на лиганд **39a** не оказва съществено влияние върху добивите и енантиоселективността на реакциите в изследваните от нас примери. Известно отклонение има при присъединяване на Et_2Zn към 1,3,5-триметилбензалдехид катализирано с лиганд **39a** (ред 5), при което реакцията протича доста по-бързо, отколкото тези катализирани с лиганди **35** и **37a**, а енантиоселективността е по-висока

(73% ee). Отново във всички случаи при присъединяване на Et_2Zn към изброените в таблицата алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация.

5. Изводи

- Синтезирани са хирални нерацемични аминокалкохоли чрез стереоселективно присъединяване на функционализирани органолитиеви реагенти към (-)-ментон, като лесно достъпен източник на хиралност. Във всички случаи се наблюдават само продукти на екваториална атака. Структурата на получените съединения е доказана с ^1H и ^{13}C ЯМР спектри, масспектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$.
- Разработена е оптимална методика за синтез на стероидните аналози на 2-нафтол, изо-екиленин и деоксо-изо-екиленин, чрез селективна трансформация на естрон, като лесно достъпен източник на хиралност.
- Синтезирани са нови хирални нерацемични аминокбензилнафтоли чрез диастереоселективна трикомпонентна *Betti*-кондензация на деоксо-изо-екиленин, ароматни алдехиди и (S)-(-)-фенилетиламин. Изолирани са в чист вид индивидуалните диастереоизомери на получените аминокбензилнафтоли. Структурата на получените съединения е доказана чрез ЯМР-спектроскопия (едномерни и двумерни ЯМР експерименти), масспектрометрия, елементен анализ и специфичен ъгъл на въртене $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$.
- Определена е конфигурацията на новосформираните стереогенни центрове на получените аминокбензилнафтоли с помощта на ЯМР експерименти. С рентгеноструктурен анализ е доказана приложимостта на ЯМР подхода за определяне на конфигурацията на този тип съединения.
- Синтезираните хирални и енантиомерно чисти аминокалкохоли и аминокбензилнафтоли са приложени в каталитични количества (3 молни %) като лиганди за осъществяване на енантиоселективно присъединяване на Et_2Zn към различни алдехиди. Постигнати са високи добиви на присъединителните продукти и енантиоселективност до 98% ee.

6. Литература

- ¹ Er. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander in *Stereochemistry of Organic Compounds* John Wiley & Sons, Inc., New York **1994**.
- ² W. Marckwald, *Ber.* **1904**, 37, 1368.
- ³ J. Morrison, H. Mosher in *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. **1971**.
- ⁴ R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34.
- ⁵ K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833.
- ⁶ H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935.
- ⁷ D. Seebach, D. Plattner, A. Beck, D. Hunziker, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2171.
- ⁸ D. Seebach, G. Grass, E.-M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2695.
- ⁹ R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okawa, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1597.
- ¹⁰ P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- ¹¹ V. Dimitrov, S. Bratovanov, S. Simova, K. Kostova, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6713.
- ¹² V. Dimitrov, K. Kostova, M. Hesse, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1891.
- ¹³ V. Dimitrov, S. Simova, K. Kostova, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1699.
- ¹⁴ V. Dimitrov, I. Philipova, S. Simova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1493.
- ¹⁵ V. Dimitrov, M. Genov, S. Simova, A. Linden, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 525, 213.
- ¹⁶ M. Genov, V. Dimitrov, K. Kostova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1869.
- ¹⁷ M. Genov, V. Dimitrov, V. Ivanova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3703.
- ¹⁸ I. Philipova, V. Dimitrov, S. Simova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 913.
- ¹⁹ I. Philipova, V. Dimitrov, S. Simova, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1381.
- ²⁰ K. Kostova, V. Dimitrov, S. Simova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1385.
- ²¹ V. Dimitrov, S. Panev, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1513.
- ²² S. Panev, V. Dimitrov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1517.
- ²³ S. Panev, A. Linden, V. Dimitrov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1313.
- ²⁴ V. Dimitrov, G. Dobrikov, M. Genov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1323.
- ²⁵ R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 49.
- ²⁶ (a) W. M. Dai, H. J. Zhu, X. J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1245; (b) G. Bringmann, M. Breuning, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 667; (c) B. T. Cho, Y. S. Chun, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1489.

-
- ²⁷ M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
- ²⁸ K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.
- ²⁹ (a) J. C. Anderson, M. Harding, *Chem. Commun.* **1998**, 393; (b) E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, M. D. Janssen, J. Boersma, G. Van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6521.
- ³⁰ (a) G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251; (b) S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, F. Soccolini, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8993.
- ³¹ C. Cardellicchio, G. Ciccarella, Fr. Naso, F. Perna, P. Tortorella, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685.
- ³² G. Palmieri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3361.
- ³³ (a) S. L. Jain, V. B. Sharma, B. Sain, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6841; (b) K. Moriyama, M. Takemura, H. Togo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6094.
- ³⁴ Th. Schaub, St Rüdener, M. Weis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2575. (и посочената литература в статията)
- ³⁵ J. Dillen, O. Meth-Cohn, C. Moore, P. van Rooyen, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3127.
- ³⁶ G. Chelucci, F. Soccolini, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1235.
- ³⁷ M. Falorni, G. Giacomelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 339.
- ³⁸ H.-L. Kwong, W.-S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3791.
- ³⁹ S. Stanchev, R. Christov, S. Simova, M. Mladenova, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1995**, *104*, 123.
- ⁴⁰ C. R. Johnson, C. J. Stark, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4713.
- ⁴¹ B. Trost, J. Florez, D. Jebaratnam, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 613.
- ⁴² J. Jauch, V. Schurig, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 169.
- ⁴³ F. Fabris, O. De Lucchi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7156.
- ⁴⁴ C. Spino, C. Beaulieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11832.
- ⁴⁵ S. Chillous, D. Hart, D. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5418.
- ⁴⁶ A. Oku, T. Harada, K. Hattori, Y. Nozaki, Y. Yamaura, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3089.
- ⁴⁷ (a) J. Philippe, M. Capmau, W. Chodkiewicz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, *6*, 2248; (b) R. Pallaid, J. Pleau, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C* **1967**, *265*, 1479.
- ⁴⁸ W. Gajewski, G. Ruecker, *Arch. Pharm.* **1983**, *316*, 256.
- ⁴⁹ T. Shono, N. Kise, T. Fujimoto, A. Yamanami, R. Nomura, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1730.
- ⁵⁰ E. Enholm, S. Jiang, K. Abboud, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4061.
- ⁵¹ E. J. Enholm, S. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *3*, 6069.

-
- ⁵² H. Rothbaecher, F. Suteu, *Pharmazie* **1969**, *24*, 222.
- ⁵³ D. S. Noyce, D. B. Denney, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5743.
- ⁵⁴ L. M. Jackman, A. Killen Macbeth, J. A. Mills, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2641.
- ⁵⁵ L. Laux, V. Pultz, S. Abbate, H. A. Havel, J. Overend, A. Moscowitz, D. A. Lightner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4276.
- ⁵⁶ W. B. Smith, C. Amezcua, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, S3.
- ⁵⁷ Q. Xu, X. Wu, X. Pan, A. S. C. Chan, T-K Yang, *Chirality* **2002**, *14*, 28.
- ⁵⁸ Q. Xu, G. Wang, X. Pan, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 381.
- ⁵⁹ D. Le Goanvic, M. Holler, P. Pale, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 119.
- ⁶⁰ Y. Q. Xu, T. X. Wu, X. F. Pan, *Chinese Chemical Letters* **2001**, *12*, 1055.
- ⁶¹ Fr. A. Marques, C. L. Wosch, G. Frensch, R. Labes, B. H. L. N. S. Maia, K. S. Salomé, A. Barisona, P. G. Guerrero Jr, *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 165.
- ⁶² M. Leven, N. E. Schlörer, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13443.
- ⁶³ M. J. Vilaplana, P. Molina, A. Arques, C. Andrés, R. Pedrosa, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 5.
- ⁶⁴ R. Pallaid, J. Pleau, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C* **1967**, *265*, 1479.
- ⁶⁵ (a) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904. (b) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763. (c) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392. (d) T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 747. (e) T. Imamoto, B. M. Trost, I. Fleming, S. L. Schreiber, *Organocerium Reagents in Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 231. (f) T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis* **1994**, 80.
- ⁶⁶ V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.
- ⁶⁷ Дисертация Стефан Панев, Българска академия на науките, Институт по органична химия с център по фитохимия, **2001**.
- ⁶⁸ (a) M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1900**, *30 II*, 310; (b) M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1901**, *31 II*, 377; (c) M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1901**, *31 II*, 170; (d) M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1901**, *31 II*, 191; (e) M. Betti, *Org. Synth. Coll.* **1941**, *1*, 381.
- ⁶⁹ J. B. Littman, W. R. Brode, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1655.
- ⁷⁰ (a) I. Szatmári, T. A. Martinek, L. Lázár, F. Fülöp, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877. (b) I. Szatmári, T. A. Martinek, L. Lázár, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Neuvonen, F. Fülöp, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3645. (c) I. Szatmári, F. Fülöp, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 155.

-
- ⁷¹ I. Szatmári, T. A. Martinek, L. Lázár, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2231.
- ⁷² C. Cimarelli, A. Mazzanti, G. Palmieri, E. Volpini, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4759.
- ⁷³ C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, E. Schingaro, F. Scordari, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3667.
- ⁷⁴ J.-X. Ji, L.-Q. Qiu, C. W. Yip, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1589.
- ⁷⁵ J.-X. Ji, J. Wu, T. T.-L. Au-Yeung, C.-W. Yip, R. K. Haynes, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1093.
- ⁷⁶ M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, 36 II, 392.
- ⁷⁷ M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, 36 II, 666.
- ⁷⁸ C. Cardellicchio, G. Ciccarella, F. Naso, E. Schingaro, F. Scordari, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3667.
- ⁷⁹ C. Cimarelli, G. Palmieri, E. Volpini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2417.
- ⁸⁰ D.-X. Liu, L.-C. Zhang, Q. Wang, C.-S. Da, Z.-Q. Xin, R. Wang, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2733.
- ⁸¹ M. Marinova, K. Kostova, P. Tzvetkova, M. Tavlinova-Kirilova, A. Chimov, R. Nikolova, B. Shivachev, V. Dimitrov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1453.
- ⁸² I. Zagranjarska, K. Kostova, A. Chimov, Y. Zagranjarski, "Application of steroidal 2-naphthol with iso-equilenine skeleton in the tree-component Betti-condensation - absolute configuration and catalytic application", (in preparation).
- ⁸³ K. Dikova, K. Kostova, A. Chimov, S. Simova, A. Linden, V. Dimitrov "Synthesis of chiral amino alcohols through three component Betti-condensation - absolute configuration and catalytic application" (in preparation).
- ⁸⁴ Plamena Staleva (in preparation).
- ⁸⁵ N. Greeves, L. Lyford, J. E. Pease, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 285.
- ⁸⁶ Zh. Chai, X.-Y. Liu, X.-Yu Wu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2442.
- ⁸⁷ S.-L. Tseng, T.-K. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3375.
- ⁸⁸ J. Kang, J. W. Lee, J. In Kim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2009.
- ⁸⁹ M. Bauer, Fr. Maurer, Sv. M. Hoffmann, U. Kazmaier, *Synlett* **2008**, 3203.
- ⁹⁰ L. Brandsma, H. D. Verkruisje in *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1987**, Vol 1.
- ⁹¹ C. T. Viswanathan, Charles A. Wilkie, *J. Organometallic Chem* **1973**, 54, 1.
- ⁹² On line *Fluka catalogue*, Каталоген номер: 256323; CAS: 613-87-6.
- ⁹³ A. Pfaltz, M. Genov, непубликувани резултати.

-
- ⁹⁴ I. Szatmári, F. Fülöp, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1255.
- ⁹⁵ C. Cardellicchio, M. A. M. Capozzi, Fr. Naso, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 507.
- ⁹⁶ A. Butenand, A. Wolff, P. Karlson, *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 1308.
- ⁹⁷ W. E. Bachmann, A. S. Dreiding, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1323.
- ⁹⁸ S. W. Pelletier, Y. Ichinohe, D. L. Herald Jr., *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4179.
- ⁹⁹ V. Enev, M. Harre, K. Nickisch, M. Schneider, J. T. Mohr, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1767.
- ¹⁰⁰ V. Enev, Ch. L. J. Ewers, M. Harre, K. Nickisch, J. T. Mohr, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092.
- ¹⁰¹ (a) V. Dimitrov, A. Linden, M. Hesse, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1331. (b) V. Dimitrov, G. Hopp Rentsch, A. Linden, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 106. (c) G. Stavrakov, S. Simova, V. Dimitrov *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2119.