

Българска Академия на науките
Институт по Органична Химия с Център по фитохимия

**Синтез и приложение на хирални
аминобензилнафтоли**

Красимира Петкова Дикова

(проект за дисертация)

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

София

1. Увод

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

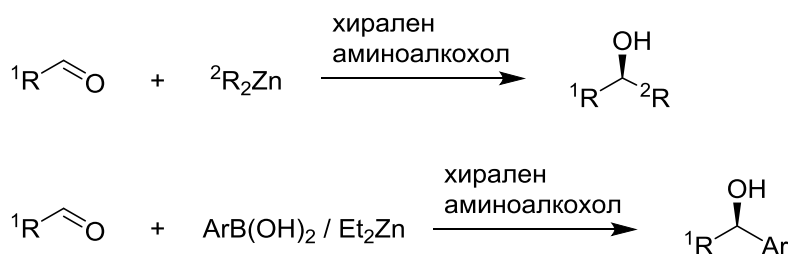


Схема А Енантиселективно нуклеофилно присъединяване на органоцинкови реагенти към алдехиди, катализирано от хирални аминокиселини

Методът за енантиселективно присъединяване на органоцинков реагент към алдехиди добива по-съществено препаративно значение, чрез осъществяването на обмен на арилен заместител между арилборонови киселини и диетил цинк, чрез което се генерира *in situ* арилцинково съединение. Чрез енантиселективните присъединителни реакции на органоцинкови реагенти към алдехиди се получават вторични алкохоли, които са ценни изходни съединения за получаване на биологично активни продукти.

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

През последните години със значителен интерес се ползва т.н. трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип. За пръв път тази реакция е проведена в началото на миналия век от италианеца *Mario Betti*, който наблюдава формирането на аминокиселинабензилнафтол (Схема Б) след реакция на кондензация между 2-нафтол, бензалдехид и амоняк. След съответна обработка

на реакционната смес е получен аминокбензилнафтол (наречен “*Бети база*”), при който е формиран стереогенен център. Интересно е да се отбележи, че още тогава е осъществено разделянето на т.н. “*Бети база*” на съответните енантиомери, но те не са приложени като хирални помощни съединения

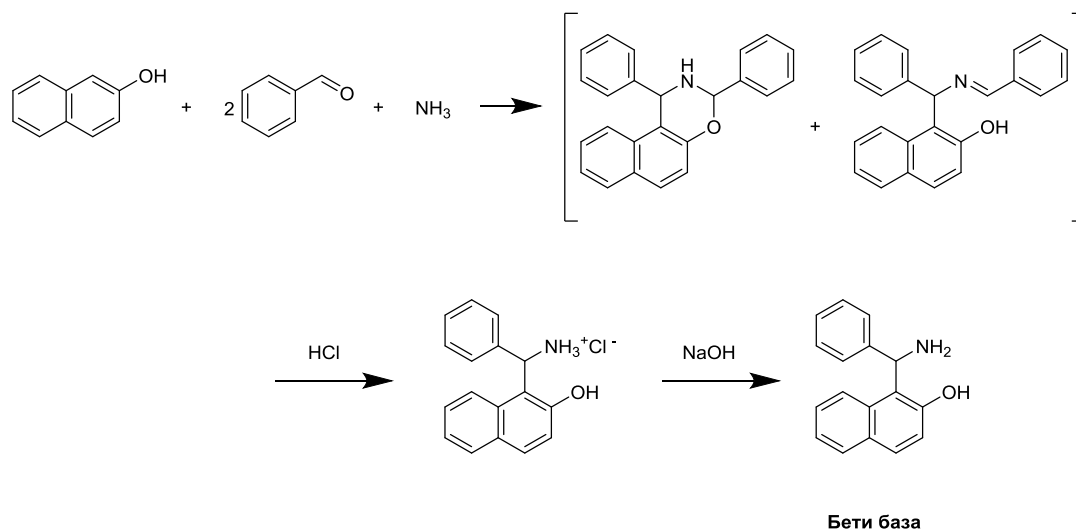


Схема Б Трикомпонентна кондензация от *Betti*-тип

Трикомпонентната кондензация от *Betti*-тип предизвика през последните десетина години нарастващ интерес сред синтетичната общност поради обстоятелството, че беше демонстриран високостаереоселективен вариант, чрез заместване на амоняка с хирален амин, като една от компонентите на реакцията (Схема В).

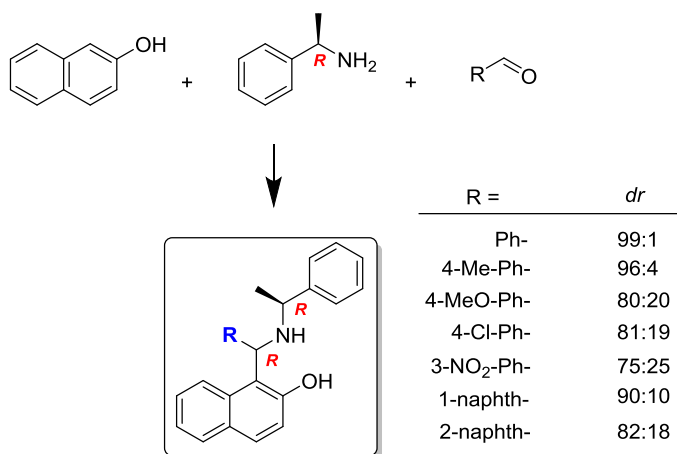


Схема В Диастереоселективен вариант на трикомпонентна кондензация от Бети-тип

До сега са синтезирани редица аминокбензилнафтоли посредством кондензация на 2-нафтол, алдехиди и хирални амини, които изолирани в диастереоизомерно чист вид показват висока каталитична активност при енантиселективни присъединявания на органоцинкови реагенти към алдехиди. Необходимо е да се подчертае, че не са много на брой аминонафтолите синтезирани с прилагане на хирални амини. Приложени са до сега ограничен брой хирални амини, а вариантите на реакции с различни алдехиди преобладават. Единични са примерите за влагане в кондензационната реакция на аналози на 2-нафтола. Следователно синтезът на нови аминокбензилнафтоли чрез трикомпонентната кондензация от *Betti*-тип е актуален поради възможността за прилагане на нови компоненти в реакцията и необходимостта за изучаване на стереоселективността, която не е достатъчно обяснена и подкрепена с експериментални аргументи.

Поради това тематиката на настоящия проект за дисертационен труд е фокусирана върху реализирането на варианти на кондензацията от *Betti*-тип чрез прилагане на различни алдехиди, изучаване на диастереоселективността и определяне на абсолютната конфигурация на новосформираните стереогенни центрове. Планираните за синтез съединения са подходящи за използване като лиганди в каталитични енантиселективни присъединявания на органоцинкови реагенти към алдехиди, което е съществена част от проекта.

2. Цели и задачи

Целите на настоящия дисертационен труд са следните:

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

4. Резултати и дискусия

4.1. Синтез на хирални аминокбензилнафтоли посредством трикомпонентна кондензация на 2-нафтол с (S)-(-)-фенилетиламин и металоценкарбалдехиди

4.1.1. Кондензация на 2-нафтол с фeroценкарбалдехид и (S)-(-)-фенилетиламин

В литературата има много примери за получаване на хирални аминокалкохоли от типа “Бети база”, но няма данни за синтез на металоценови аналози (фероценов и рутеноценов). Затова ние си поставихме за цел да осъществим този синтез.

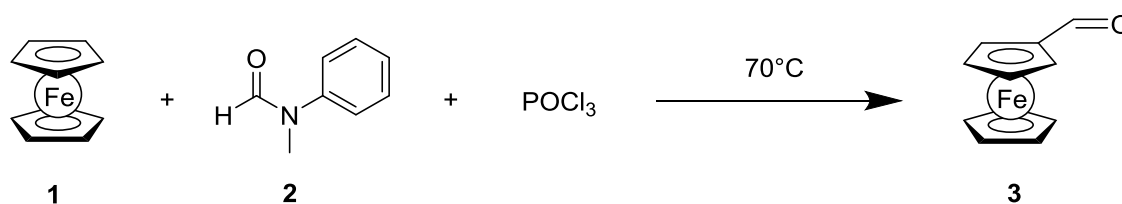


Схема 1

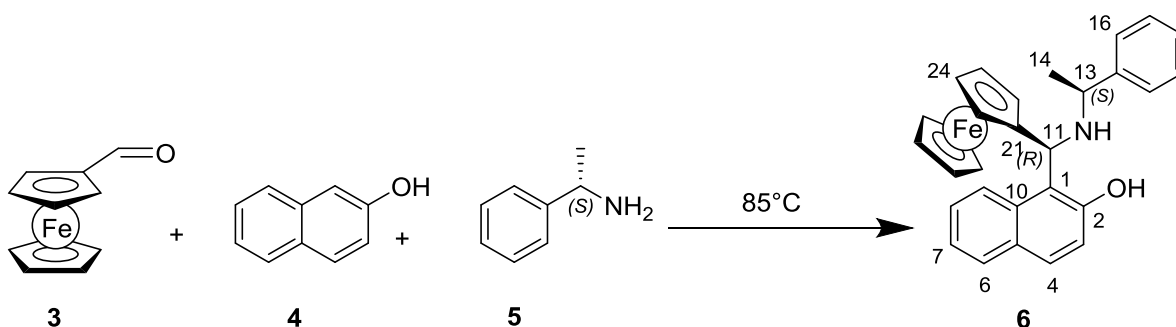


Схема 2

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

Първоначално беше необходимо да се синтезира едно от изходните съединения, а именно фeroценкарбалдехид (3). За получаването му беше използвана литературна процедура^{1,2}. Към смес от фосфорен окситрихлорид и *n*-метилформанилид (2) под аргон се прибавя бавно на порции фeroцен (1). Реакционата смес се нагрява при температура 70°C в продължение на 2 часа (Схема 1). Ходът на реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. След приключване на реакцията, реакционната смес се охлажда, алкализира

се с наситен разтвор на K_2CO_3 и се екстрахира с Et_2O . Органичната фаза се мие с наситен разтвор на $NaCl$ и се суши с безводен Na_2SO_4 . Продуктът се изолира след колонна хроматография с добив 94% (тъмночервени кристали). При кондензация на 2-нафтол (**4**), фeroценкарбалдехид (**3**) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**5**) беше получен аминобензилнафтолът **6** (Схема 2). Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. Значителни усилия бяха положени за оптимизиране на реакционните условия и повишаване добива на реакцията. Първоначално в съответствие с литературните данни^{3,4} реакцията беше проведена в етанол като разтворител. Температурата на реакцията беше променяна в интервал от 75° до 100°C. При тези условия се изолира продукт с много ниски добиви, а също така нереагирали изходни алдехид **3**, 2-нафтол **4** и амин **5**, както и множество други продукти, които не бяха идентифицирани. Значително подобрене на добива се постигна при провеждане на реакцията в отсъствие на разтворител. От проведените опити за осъществяване на реакцията при различни температури и време на нагриване бе установено, че при по-висока температура и по-продължително нагриване се получава продукт с по-нисък добив, като се увеличава количеството на страничните продукти. Провеждането на реакцията в по-голяма скала също води до намаляване на добива на целевия продукт. Освен това експериментално бе установено, че е много по-добре пречистването на продукта да става чрез кристализация на суровата смес из метанол:ацетон = 3:1, отколкото чрез колонна хроматография, защото поради наличието на фeroцен в структурата, се получава бързо разлагане на продукта върху силика гела. След проведените многобройни опити, бе установено, че оптималните условия за тази реакция са нагриване в продължение на 2 дена при температура от 85°C, при което добивът на продукта е 45%, оранжеви кристали с т.т. 165-167°C, ($[\alpha]_D^{20} = +30.8$ (с 1.00, $CHCl_3$)) (след кристализация на продукта из реакционната среда при прибавяне на смес от метанол:ацетон = 3:1 и охлаждане при -18°C).

С цел повишаване на добива бяха направени опити за получаване на продукта **6** при провеждане на реакцията при различни условия и използване на различни техники за активиране на изходните реактанти както следва:

- Провеждане на реакцията с участието на безводен $CeCl_3$. Първоначално смес от фeroценкарбалдехид (**3**) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**5**) се нагрива в микровълнова печка при 600W за 15 мин., при което се получава имин. Основанието за получаване на имин е описаният в литературата^{5,6} възможен механизъм за трикомпонентната кондензация, който включва първоначално получаването на имин от алдехидната и аминната компоненти. Отделно под аргон се смесват безводен $CeCl_3$ и THF, при което

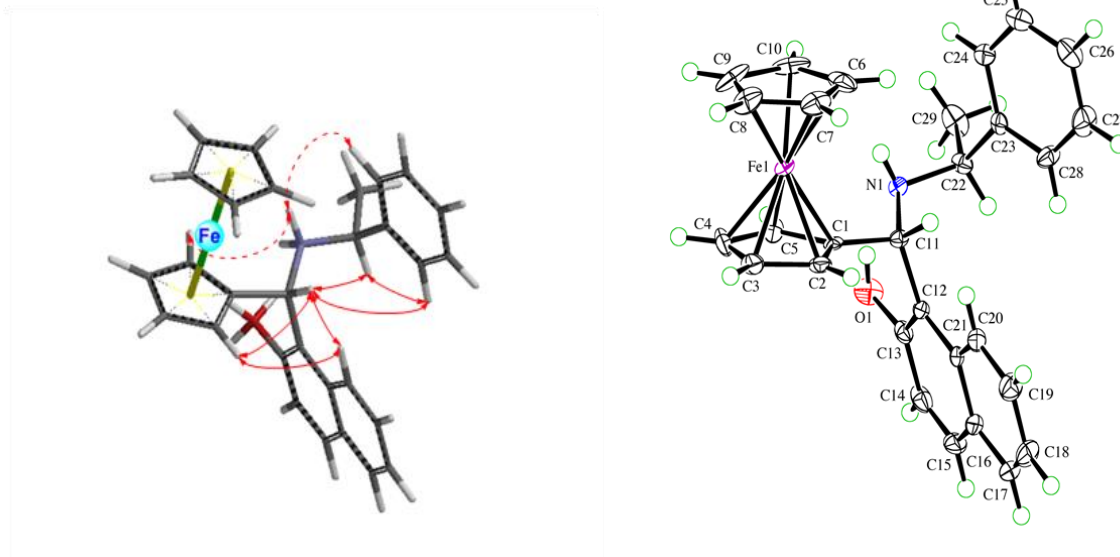
се получава бяла суспензия, към която се добавя имина. Реакционната смес се бърка 1.5 часа при стайна температура (цветът става светлооранжев). Следва добавяне на 2-нафтола (4) и бъркане 7 дни при стайна температура и след това нагряване при 60°C за 2 дни. При тези условия не се наблюдава образуване на продукт. Реакцията се следи с тънкослойна хроматография.

- Провеждане на реакцията при използване на монтморилонит K10⁷. Смес на 2-нафтол (4), фероценкарбалдехид (3), (S)-(-)-фенилетиламин (5) и монтморилонит K10 се бъркат и нагряват при 125°C за 24 часа. Следва охлаждане на реакционната смес до стайна температура. Суровата смес се пречиства с помощта на колонна хроматография. При тези условия се изолира продукт с много ниски добиви, а също така нереагирани изходни алдехид 3, 2-нафтол 4 и амин 5, както и множество други продукти, които не бяха идентифицирани.
- Провеждане на реакцията при нагряване на трикомпонентната смес в микровълнова печка в етанол като разтворител и в отсъствие на разтворител. И в двата случая беше изолиран съответният имин, получен в резултат на реакция между фероценкарбалдехида (3) и (S)-(-)-фенилетиламин (5).

Продуктът (6) е охарактеризиран с помощта на ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ. Направените двумерни ЯМР-спектри позволяват пълното отнасяне на сигналите за всички протони и въглеродни атоми.

Посредством NOESY експерименти са установени взаимодействия между протоните, които имат пространствена близост (показани със стрелки на Фиг. 1). Наблюдаваните ефекти позволяват да се елиминират конфигурации и конформации, за които наблюдаваните ефекти не съответстват. По този начин може да се определи с голяма вероятност относителната конфигурация на новосъздадения стереогенен център при C-11 (за номерацията виж схема 2). Предпоставка за успешното определяне на конфигурацията при C-11 посредством ЯМР експерименти е наличието на силно ограничен брой от конформации, какъвто е случаят при аминокислотите от типа “Бети бази”⁵. Като се вземе предвид известната абсолютната конфигурация на стереогенния център при C-13, която е S, може да се определи абсолютната конфигурация на новия стереогенен център при C-11 като R. Този подход за определяне на конфигурация е прилаган многократно и успешно в групата на Димитров.⁸ С помощта на

рентгеноструктурен анализ, проведен на монокристал от съединение **6** се получи потвърждение на определената по ЯМР данни 11*R* конфигурацията на новия стереогенен център.



Фиг.1 Оптимизиран модел за определяне на конфигурацията при C-11 на aminoalkohol **6** с илюстрирани протонни близости (стрелки), получени с помощта на NOESY експерименти и потвърждение на определената конфигурация посредством рентгеноструктурен анализ на монокристал

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

1. Получаване на дихидрооксазин **7**^{3,9}, неговото изолиране и последваща редукция:

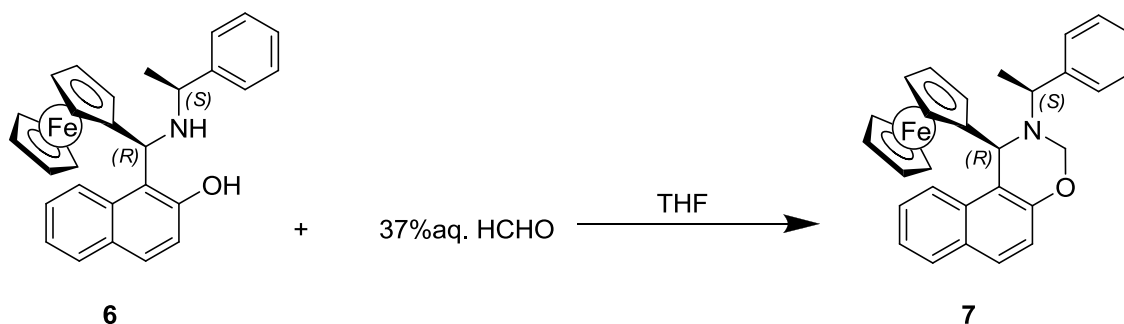


Схема 3

Към разтвор на аминафтаола **6** в THF се добавя 37% воден разтвор на формалдехид. Реакционната смес се бърка 1 час при стайна температура. Разтворителят се изпарява и след колонна хроматография се изолира дихидрооксазинът **7** с 96% добив, оранжеви кристали с т.т. 173-176°C, ($[\alpha]_D^{20} = +208.3$ (с 1.00, CHCl₃)) (Схема 3).

Бяха направени опити за редукция на **7** при следните условия:

- Излишък от NaBH₄ се прибавя към разтвор на **7** в THF. Реакционната смес се бърка 2 дни при 20°C, следва добавяне на метанол и кипене на обратен хладник за 6 часа. Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. Разтворителят се изпарява и се добавя CH₂Cl₂. Органичният слой се мие с H₂O и се суши с Na₂SO₄. След пречистване на суровия продукт с колонна хроматография е изолиран 1-(фероценилметил)-нафтален-2-ол **9** с 83% добив, вместо желаниия продукт **8**. (Схема 4).

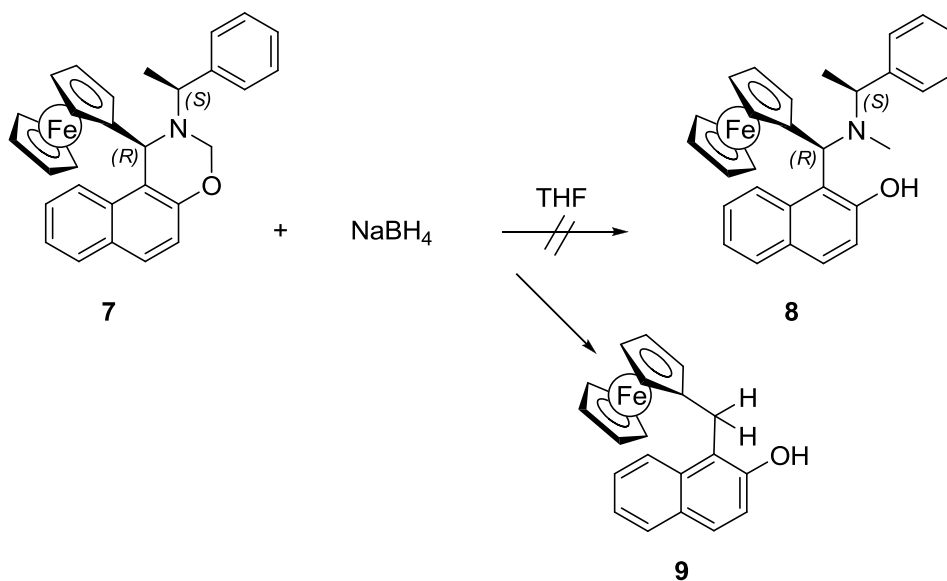


Схема 4

- Към разтвор на дихидрооксазин **7** в CH₃OH се добавя излишък на NaBH₄. Реакционната смес се бърка 24 часа при стайна температура. Изолира се само изходен дихидрооксазин **7**.
- Към разтвор на дихидрооксазин **7** в THF се добавя бавно на порции LiAlH₄. Следва бъркане на сместа за 3 часа при стайна температура: с помощта на тънкослойна хроматография се установява, че няма изходен дихидрооксазин **7**.

След колонна хроматография не се изолира продукт със структурата на третичния амин **8**.

2. Получаване на дихидрооксазин и неговата редукция в една стъпка:

- Към разтвор на аминобензилнафтола **6** в THF се добавят параформалдехид и NaBH₄. След това се добавя бавно разтвор на трифлороцетна киселина (TFA) в THF. След 24 часа бъркане при стайна температура, реакционната смес се алкализира с 10% K₂CO₃ и екстрахира с CH₂Cl₂. Следва сушене с Na₂SO₄ и изпаряване на разтворителя. Суровата смес се пречиства с помощта на колонна хроматография, при което отново се изолира продуктът на дебензилиране - 1-(фероценилметил)-нафтален-2-ол **9** с 79% добив (схема 5).²

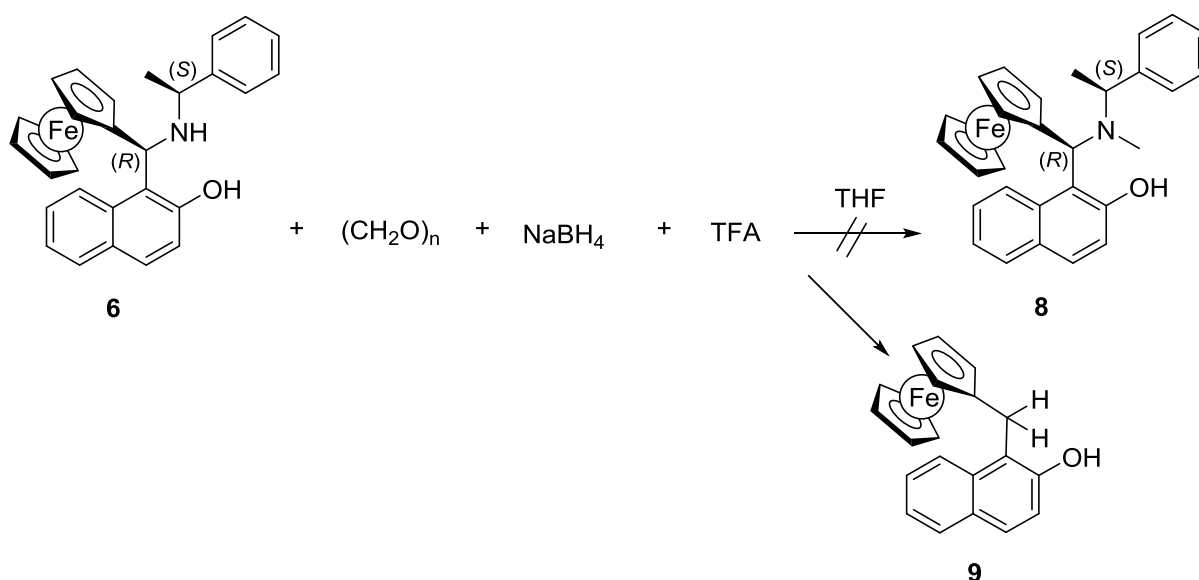


Схема 5

- Проведена е реакция на аминобензилнафтола **6** с 37% воден разтвор на формалдехид, натриев триацетоксиборохидрид в 1,2-дихлоретан при разбъркване за 0.5 часа при стайна температура. Следва добавяне на 10% K₂CO₃, екстракция на органичния слой с CH₂Cl₂, сушене с Na₂SO₄ и изпаряване на разтворителя. При тези условия се получава количествено дихидрооксазинът **7** (схема 6).

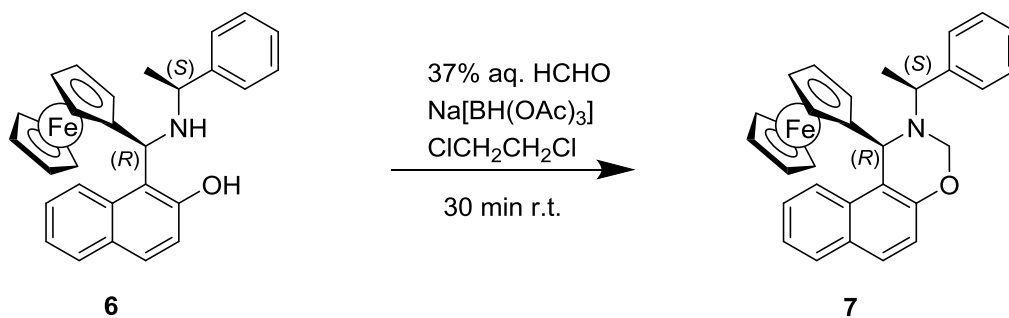


Схема 6

3. Алкилиране на азотния атом на аминокбензилнафтола **6** с бензил бромид при следните условия:

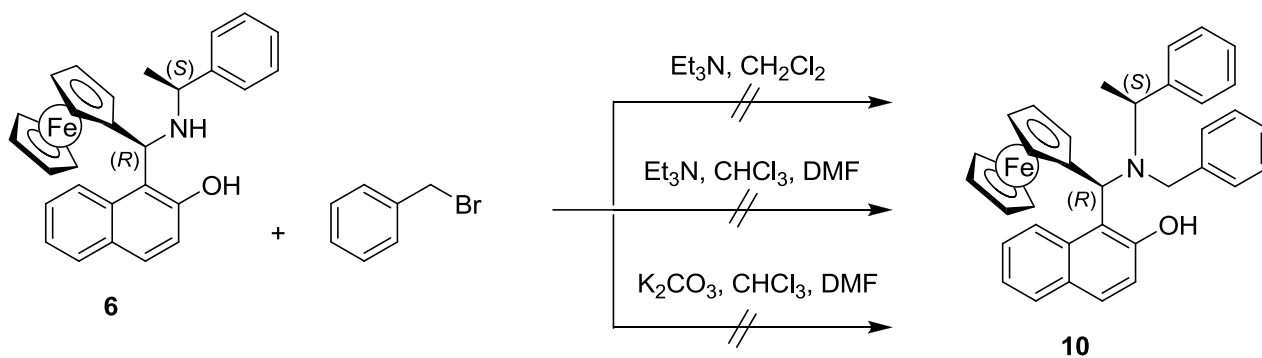


Схема 7

- Аминокбензилнафтола **6** се разтваря в CH_2Cl_2 , следва добавяне на Et_3N и бензилбромид. Реакционната смес се бърка при стайна температура за 24 часа и после се кипи за 1 час на обратен хладник. Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. Не се наблюдава образуване на желанния продукт **10**. Изолира се само изходен аминокбензилнафтол **6**.
- Аминокбензилнафтола **6** се разтваря в смес от CHCl_3 и DMF , добавя се Et_3N и бензилбромид и сместа се нагрява при 70°C за 24 часа. Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. След колонна хроматография, се изолират смесени фракции на нереагирани изходни съединения както и множество други продукти, които не бяха идентифицирани.

- Аминобензилнафтолят **6** се разтваря в смес от CHCl_3 и DMF, добавя се K_2CO_3 и бензилбромид и сместа се нагрява при 70°C за 24 часа. След колонна хроматография, се изолират смесени фракции на нереагирани изходни съединения както и множество други продукти, които не бяха идентифицирани.

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

Аминобензилнафтолят **6** е използван като катализатор за енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, което е описано в раздел 4.4.1.

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

С цел получаване на аминобензилнафтол с третична амино група от типа **12** проведохме директна кондензация на 2-нафтол (**4**), фeroценкарбалдехид (**3**) и (*S*)-(-)-*N*-метил-1-фенилетиламин (**11**) при нагрява на 95°C за 70 часа (Схема 8).

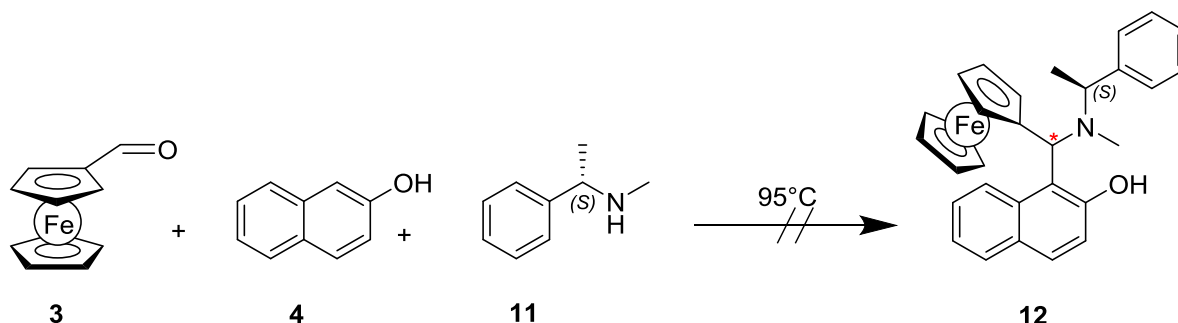


Схема 8

Ходът на реакцията се следи с тънкослойна хроматография, от която може да се заключи, че с течение на времето се наблюдава изразходване на изходните вещества, но се появяват много нови петна, което навежда на мисълта, че в резултат на нагряването се формират продукти на разлагане. След 70 ч. полученото масло се дели на колона с подвижната фаза: хексан/диетилов етер = 10:1, при което не бяха изолирани дефинирани продукти. В резултат на реакцията не се изолира продукт **12**.

4.1.3. Кондензация на 2-нафтол (4) с рутеноценкарбалдехид (14) и (S)-(-)-фенилетиламин (5)

Поради обстоятелството, че при кондензацията на фeroценкарбалдехид (3), 2-нафтол (4) и (S)-(-)-фенилетиламин (5) беше получен аминокбензилнафтолът 6, използването на който като катализатор за енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди доведе до получаване на продукти с висок енантимерен излишък, беше интересно да се проведе кондензация на 4 и 5 с друг металоценов алдехид, като рутеноценкарбалдехид (14) например. За тази цел беше необходимо първо да се синтезира алдехидът 14, което се осъществи в две стъпки:

Първата стъпка е получаване на бис(циклопентадиенил)рутений(II)(13) (Схема 9).

В двугърла колба под аргон се смесват RuCl₃·3H₂O, абс. EtOH и прясно дестилиран циклопентадиен. При охлаждане (ледена баня) се добавя на малки порции цинк на прах (за около 1 час). Първоначално реакционната смес е тъмно синя, а после става тъмно сива. Сместа се бърка на стайна температура 2 часа, а през нощта се оставя в камерата на хладилника (-18°C). Реакционната смес се филтрува през целит (на въздуха), промива се с толуен и метилен хлорид. Разтворителят се изпарява до сухо. Към полученото масло се добавя сух диетилов етер и се филтрува през шот (под аргон).

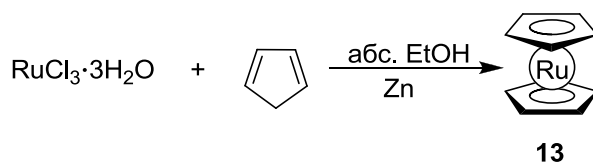


Схема 9

Отделените кристали се промиват няколко пъти с диетилов етер и се изсушават. От направената тънкослойна хроматография на филтрата се установява, че в него се съдържа още продукт. Поради това филтратът се изпарява до сухо и остатъкът се дели на колона. Сумарният добив на така полученият бис(циклопентадиенил)рутений(II) (13) е 97%.

Втората стъпка е получаване на рутеноценкарбалдехид (14).

Под аргон се смесват фосфорен окситрихлорид и *n*-метилформанилид и към тях бавно на порции се добавя рутеноцен (13). Реакционната смес се нагрява при температура 70°C в продължение на 7 часа. Ходът на реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. След приключване на реакцията, реакционната смес се охлажда, алкализира

се с наситен разтвор на K_2CO_3 , екстрахира се с Et_2O , мие се с наситен разтвор на $NaCl$ и се суши с безводен Na_2SO_4 . След колонна хроматография продуктът **14** се изолира с добив 60% (Схема 10).



Схема 10

Така полученият рутеноценкарбалдехид (**14**) беше вложен в реакция на кондензация с 2-нафтол (**4**) и (*S*)-(-)-фенилетиламин (**5**). Реакцията протича при нагряване $85-90^\circ C$ за 5 дни. Ходът на реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография. Към полученото тъмнокафяво масло се добавя смес от метанол:ацетон = 3:1, при което пада утайка от продукта **15** с 61% добив, зелени кристали с т.т. $158-159^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = +1.4$ (с 1.00, $CHCl_3$) (Схема 11).

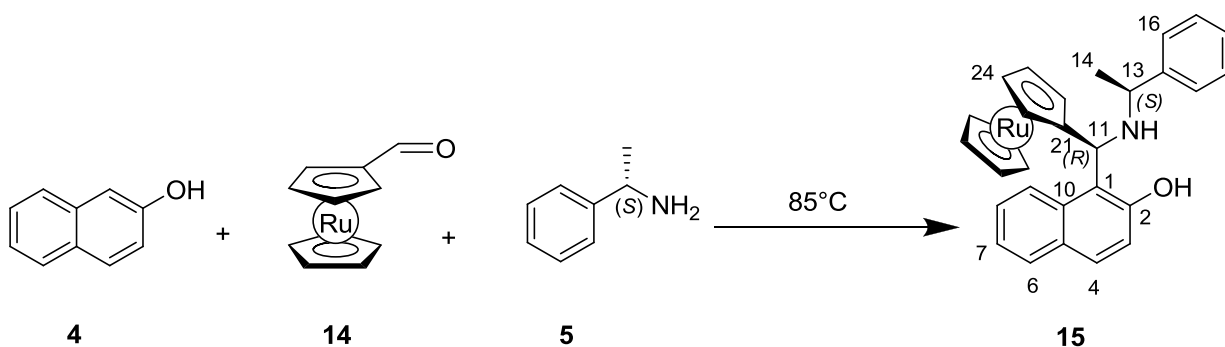
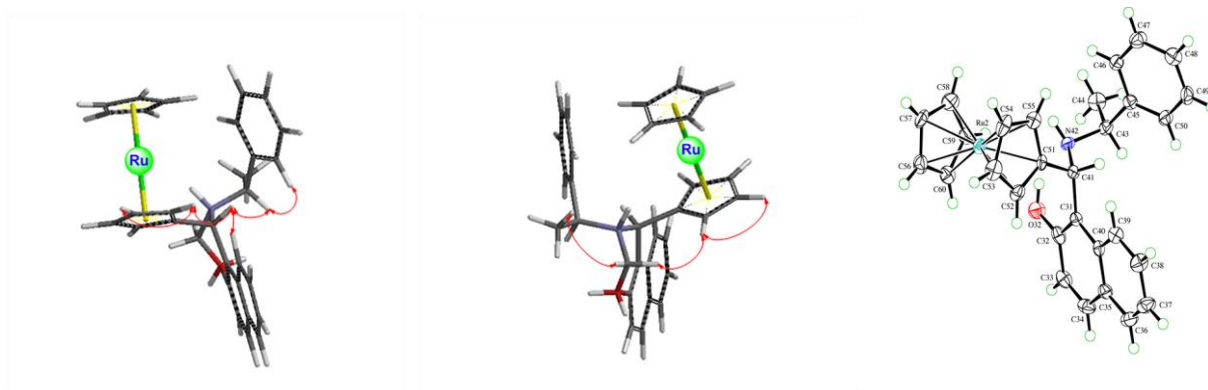


Схема 11

Продуктът **15** е охарактеризиран с помощта на 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQS), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ. Направените двумерни ЯМР-спектри позволяват пълното отнасяне на сигналите за всички протони и въглеродни атоми.

С помощта на NOESY спектрите са определени протоните, които се характеризират с пространствена близост (показани със стрелки на Фиг. 2). По този начин е определена най-

вероятната относителна конфигурация по отношение на новосъздадения стереогенен център при С-11 (за номерацията вж. Схема 11). Като се вземе предвид известната абсолютна конфигурация на стереогенния център при С-13, която е *S*, можем да определим абсолютната конфигурация на новия стереогенен център при С-11 като *R*. Рентгеноструктурният анализ на монокристал на съединение (**15**) потвърждава еднозначно верността на конфигурацията определена посредством ЯМР спектроскопия.



Фиг. 2 Оптимизиран модел за определяне на конфигурацията на аминокатохол **15** с илюстрирани протонни близости (стрелки), получени с помощта на NOESY експерименти и потвърждение на определената конфигурация посредством рентгеноструктурен анализ на монокристал

Аминонафтолят с рутеноценов остатък **15** беше успешно трансформиран в съответния дихидрооксазин при реакция с формалдехид. Към разтвор на аминокатобензилнафтола (**15**) в THF се добавя 37% воден разтвор на формалдехид. Реакцията се бърка 20 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява и след колонна хроматография се получава чист продукт **16** с 97% добив, бели кристали с т.т. 168-170°C, ($[\alpha]_D^{20} = +175.7$ (с 1.00, CHCl₃)) (Схема 12).

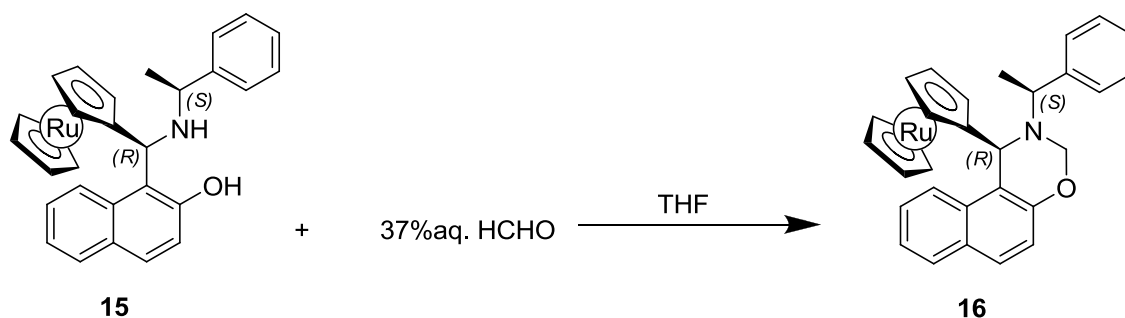


Схема 12

Беше проведена и реакция на аминокбензилнафтаола **15** с 37% воден разтвор на формалдехид и натриев триацетоксиборохидрид в 1,2-дихлоретан. Целта и в този случай беше получаването на аминокнафтаол с третична аминок група. Реакцията се проведе при разбъркване на реакционната смес за 0.5 часа при стайна температура, при което количествено се получава дихидрооксазинът **16** (Схема 13).

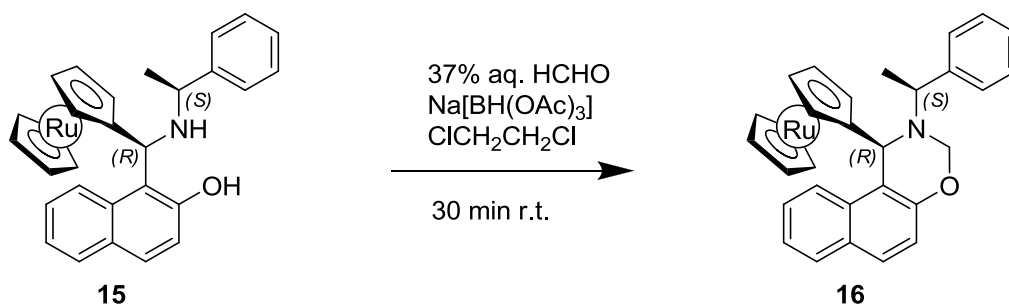


Схема 13

Беше проведен и друг опит за получаване на аминокнафтаол с третична аминок група, а именно:

Към разтвор на аминокбензилнафтаола **15** в DMF се добавят KHCO_3 и CH_3I , реакционната смес се бърка при 20°C за 24 часа. Следва добавяне на вода, екстракция с CH_2Cl_2 и сушене с безводен Na_2SO_4 . След изпаряване на разтворителя от направения ЯМР спектър на суровият продукт, от който се установява, че при тази реакция се изолира само изходното съединение **15**.

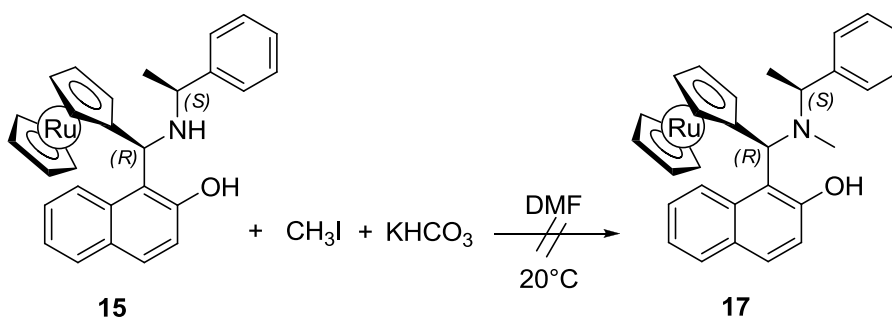


Схема 14

4.1.4. Кондензация на 2-нафтол (4) с рутеноценкарбалдехид (14) и (S)-(-)-N-метил-1-фенилетиламин (11)

Смес от 2-нафтол (4), рутеноценкарбалдехид (14) и (S)-(-)-N-метил-1-фенилетиламин (11) се нагрява при температура 95°C за 144 часа (Схема 15). Ходът на реакцията се следи с

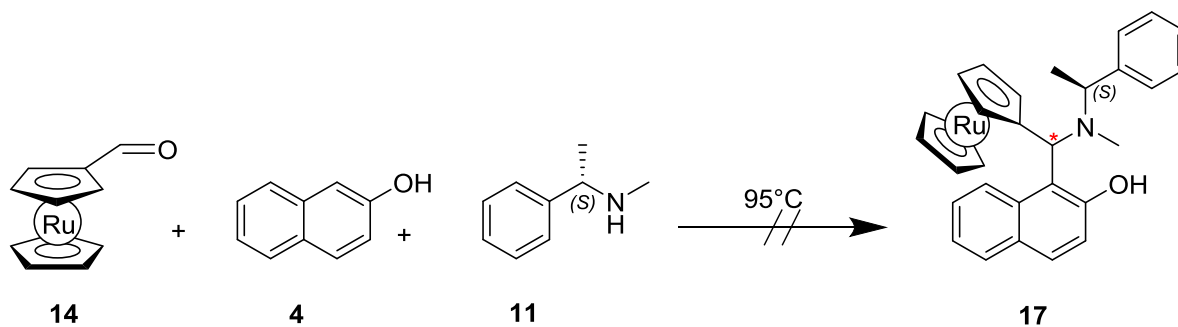


Схема 15

тънкослойна хроматография, от която може да се заключи, че с течение на времето се наблюдава изразходване на изходните вещества, но се появяват много нови петна, което навежда на мисълта, че в резултат на нагряването се формират продукти на разлагане. След 144 ч. полученото масло се пречиства, с помощта на колонна хроматография (подвижната фаза: хексан/диетилов етер = 6:1), при което не бяха изолирани дефинирани продукти. В резултат на реакцията не се изолира продукт 17.

Аминобензилнафтолят 15 е използван като катализатор за енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди, което е описано в раздел 4.4.2.

4.2. Синтез на хирални аминаптоли чрез кондензация с участие на обемни ароматни алдехиди

Интерес представлява да се изследва влиянието на обемни заместители в молекулата на “Бети базите” върху каталитичните им свойства при присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, както и върху степента на асиметричната индукция при тази реакция. По-долу са описани два примера за синтез на подобни лиганди.

4.2.1. Кондензация на 2-нафтол (4) с 1-пиренкарбалдехид (18) и (S)-(-)-фенилетиламин (5)

Смес от 1.1 екв. 2-нафтол (4), 1 екв. 1-пиренкарбалдехид (18) и 1.2 екв. (S)-(-)-фенилетиламин (5) се нагрява при температура 85°C за 48 часа (Схема 16). Полученото масло се пречиства, с помощта на колонна хроматография (подвижна фаза: петролев етер/МТБЕ = 20:1). Изолират се изходен алдехид със замърсявания, фракция, която представлява смес от алдехид и продукт **19** (като смес от два диастереоизомера) и нереагирал 2-нафтол със замърсявания.

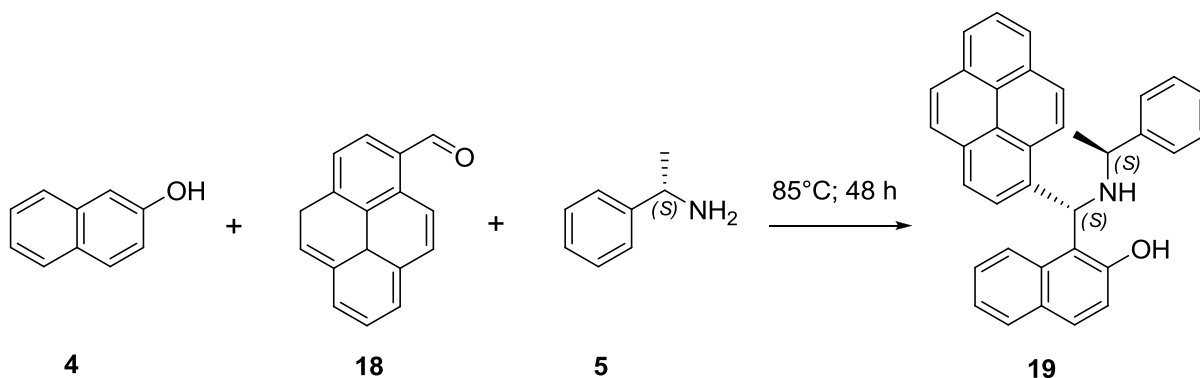


Схема 16

Разделянето на продукта **19** от пиренкарбалдехида **18** чрез колонна хроматография е затруднено поради факта, че имат близки R_f стойности. Затова се наложи получената смес да бъде редуцирана с LiAlH_4 , при което пиренкарбалдехидът се трансформира до 1-пиренметанол (**20**) (Схема 17), който значително се различава по R_f стойност от продукта **19**. С тази допълнителна редукция на реакционната смес, става възможно изолирането на продукта **19** в чист вид като смес от два диастереоизомера в съотношение 91:9 и добив 35%.

При прекристализация на сместа из ацетон/метанол, диастереоизомерът който е в по-голямо количество се изолира в чист вид като жълти кристали с т.т. 177-180°C, ($[\alpha]_D^{20} = +709.7$ (с 1.00, CHCl_3)). На по късен етап успяхме да разделим продукта **19** от пиренкарбалдехида **18** и чрез колонна хроматография, като предварително дезактивирахме силикагела с 2% Et_3N в петролев етер. По този начин увеличихме добива на продукта **19** на 42% (смес от два диастереоизомера в съотношение 91:9). След прекристализация на сместа из ацетон/метанол, диастереоизомерът който е в по-голямо количество се изолира в чист вид 0.160 г (15% добив).

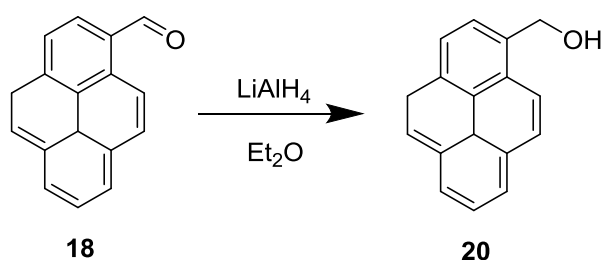
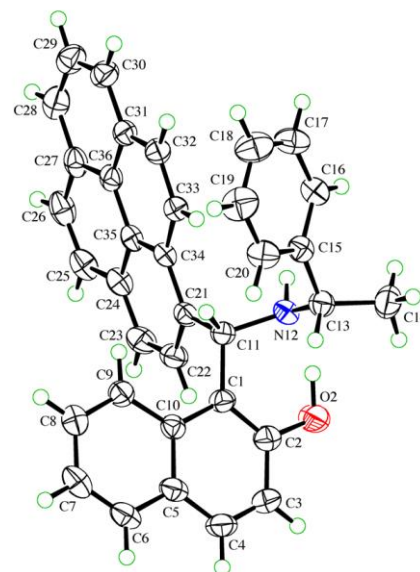
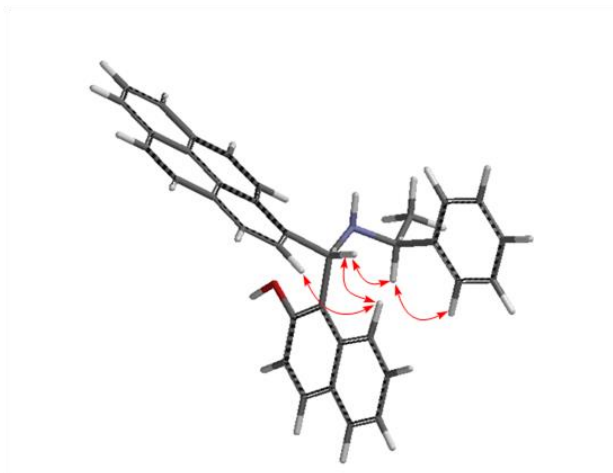


Схема 17

Продуктът (**19**) е охарактеризиран с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ. Като се вземе предвид известната абсолютната конфигурация на стереогенния център при C-13, която е *S*, и прилагайки съвременни ЯМР техники абсолютната конфигурация на новия стереогенен център при C-11 бе определена като *S*. Рентгеноструктурният анализ на монокристал на съединение (**19**) потвърждава, конфигурацията на новоформирания стереогенен център като *S* (Фиг. 3).



Фиг.3 Оптимизиран модел за определяне на конфигурацията на aminoалкохол **15** с илюстрирани протонни близости (стрелки), получени с помощта на NOESY експерименти и потвърждение на определената конфигурация посредством рентгеноструктурен анализ на монокристал.

Беше проведена и реакция на аминафтаола **19** с 37% воден разтвор на формалдехид в THF. Целта беше получаване на оксазина **21**. Реакцията се проведе при разбъркване на реакционната смес за 24 часа при стайна температура. След изпаряване на разтворителя и пречистване на реакционната смес посредством колонна хроматография оксазинът **21** се изолира в чист вид с 97% добив като жълти кристали с т.т. 207-209°C, ($[\alpha]_D^{20} = +488.7$ (с 1.00, CHCl₃)) (схема 18).

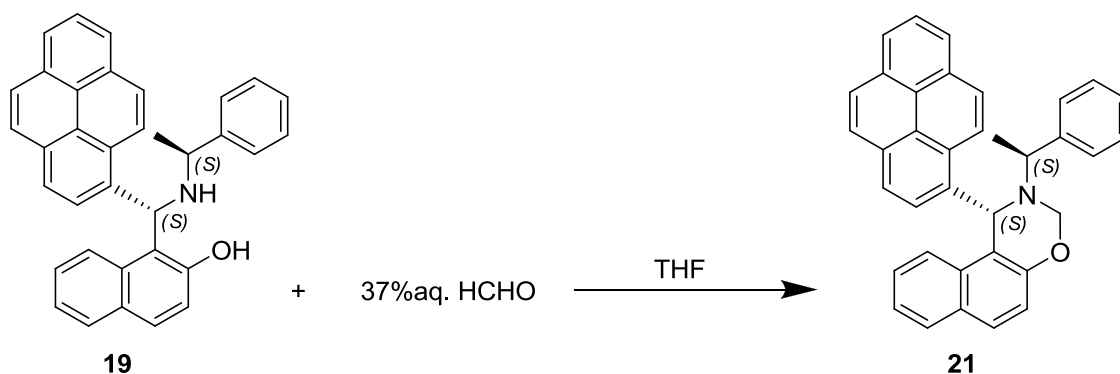


Схема 18

Направихме опит за редукция на дихидрооксазин **21** с LiAlH_4 в аргонова атмосфера. Целта на тази трансформация е да се получи третичния аминобензилнафтол **22** (схема 19).

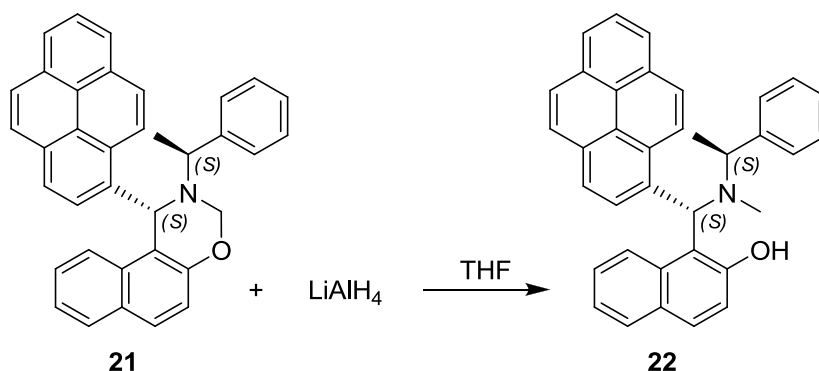


Схема 19

За целта разтвор на **21** в THF се охлажда до 0°C и към него се прибавя 2.0 екв. LiAlH_4 , след което реакционната смес се разбърква при 0°C до -5°C за 2 часа. От тънкослойната хроматография се вижда, че петното за изходното съединения намалява. Регистрира се и получаването на нови петна. След добавяне на нови количества LiAlH_4 и разбъркване на реакционната смес общо 24 часа, сместта се хидролизира, филтрува през целит и филтратът се екстрахира с диетилов етер. След изпаряване на разтворителя остатъкът се дели на колона при което се изолират фракции съдържащи смеси от вещества, които не можах да бъдат идентифицирани. Не се изолира изходният дихидрооксазин **21** както и целевият продукт на неговата редукция – **22**.

4.2.2. Кондензация на 2-нафтол (**4**) с 2-флуоренкарбалдехид (**23**) и (S)-(-)-фенилетиламин (**5**)

Смес от 1.1 екв. 2-нафтол (**4**), 1 екв. 2-флуоренкарбалдехид (**23**) и 1.2 екв. (S)-(-)-фенилетиламин (**5**) се нагрява при 85°C в продължение на 48 часа (Схема 20). Полученото масло се пречиства чрез колонна хроматография (подвижната фаза: петролев етер/МТБЕ = 20:1). Изолират се изходен алдехид със замърсявания, фракция, която представлява смес от алдехид и продукт **24** (като смес от два диастереоизомера) и нереагирал 2-нафтол със замърсявания.

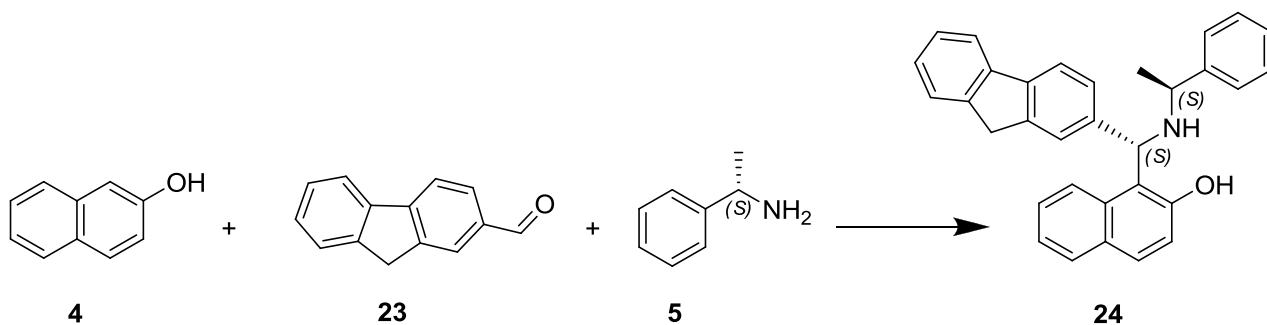


Схема 20

И тук поради близките R_f стойности на продукта **24** и алдехида **23** е невъзможно разделянето им чрез колонна хроматография. Реакционната смес се подлага на редуция с LiAlH_4 , при която 2-флуоренкарбалдехидът се редуцира до 2-флуоренметанол **25** (схема 21), който значително се различава по R_f стойност от продукта. Продуктът **24** се изолира в чист вид чрез колонна хроматография като смес от два диастереоизомера в съотношение 83:17 и добив от 42%. При прекристализация на сместа из диизопропилов етер, диастереоизомерът който е в по-голямо количество се изолира в чист вид като бели кристали с т.т. 92-94°C, ($[\alpha]_D^{20} = +231.3$ (с 1.00, CHCl_3)). На по късен етап успяхме да разделим продукта **24** от 2-флуоренкарбалдехида **23**, чрез колонна хроматография, като предварително дезактивирахме силикагела с 2% Et_3N в петролев етер. Продуктът **24** изолирахме като смес от два диастереоизомера в съотношение 83:17 и добив от 43%. След прекристализация на сместа из диизопропилов етер, диастереоизомерът който е в по-голямо количество се изолира в чист вид 0.200 г (17% добив).

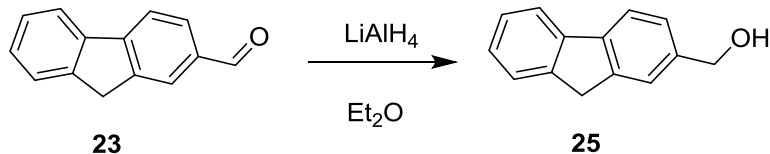


Схема 21

Продуктът **24** е охарактеризиран с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна

хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементен анализ. Като се вземе предвид известната абсолютна конфигурация на стереогенния център при C-13, която е *S*, бе възможно определянето на абсолютната конфигурация на новия стереогенен център при C-11 като *S*.

Беше проведена и реакция на аминобензилнафта 24 с 37% воден разтвор на формалдехид в THF. Целта беше получаване на оксазина 26. Реакцията се проведе при разбъркване на реакционната смес за 24 часа при стайна температура. След изпаряване на разтворителя и пречистване на реакционната смес посредством колонна хроматография оксазинът 26 се изолира в чист вид с 94% добив, бели кристали с т.т. 108-110°C, ($[\alpha]_D^{20} = +203.9$ (с 1.00, CHCl₃)) (схема 22).

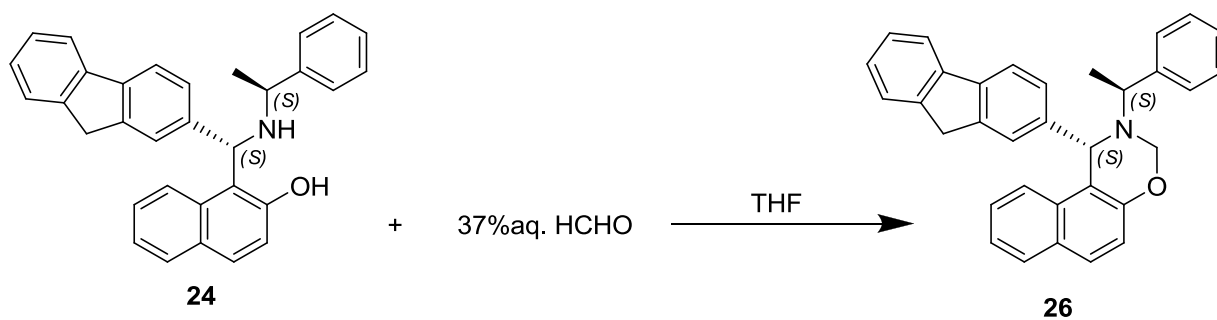


Схема 22

4.3 Кондензация на 2-нафтол (4) с 1-нафталдеhid (29) и (S)-2-амино-4-метилпентанол (28)

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

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

От предишни опити в групата на *Димитров* е известно, че при директно използване на аминокиселини като хирална амино компонента в кондензационната реакция за получаване на аминокиселини не се регистрира получаване на съединения от типа „*Бети база*“. За осъществяване на тази идея бе необходимо най-напред да се редуцира карбоксилната група на **27** до (S)-2-амино-4-метилпентанол (**28**), което се осъществи по аналогия с литературна процедура (Схема 23).^{10,11}

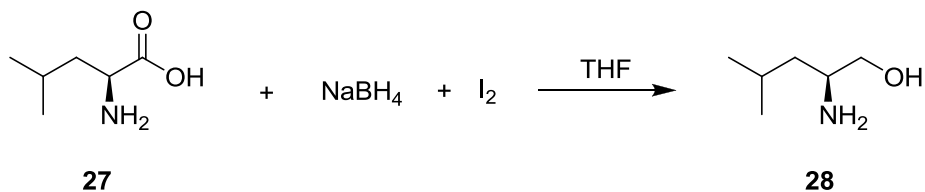


Схема 23

Към разтвор на NaBH_4 в THF се добавя *L*-левцин (**27**). Разтворът се охлажда с ледена баня и към него се прикапва бавно разтвор на йод в THF. След като спре отделянето на газ, реакционната смес се кипи на обратен хладник 4 часа (реакцията се следи с тънкослойна хроматография). Следва добавяне на метанол и бъркане 30 мин. Разтворителят се изпарява, добавя се 10% NaOH и се бърка 2 часа. След колонна хроматография беше изолиран продукт **28** с 92% добив (Схема 23).

(*S*)-2-амино-4-метил-пентанол (**28**) беше получен и чрез редукция на *L*-левцин (**27**) с LiAlH_4 .^{12,13} Добавянето на LiAlH_4 към разтвор на **27** в THF се извършва при охлаждане. Реакционната смес се бърка 20 мин. при 0°C и след това още 30 мин. при стайна температура (докато спре отделянето на газ). Следва кипене на обратен хладник за 4 часа (реакцията се следи с тънкослойна хроматография). След внимателна хидролиза на реакционната смес и екстракция с CH_2Cl_2 разтворителят се изпарява, при което се получава целевият продукт **28** с 95% добив (Схема 24). Продуктът е достатъчно чист и може да се вложи в реакция без допълнително пречистване.

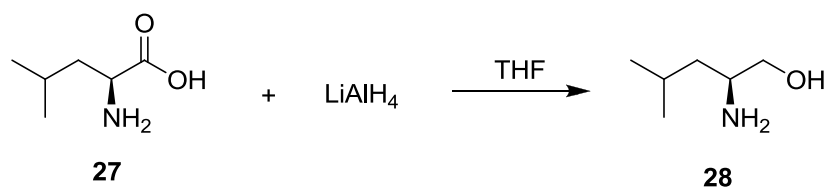


Схема 24

Кондензацията на 2-нафтол (**4**), 1-нафталдехид (**29**) и (*S*)-2-амино-4-метил-пентанол (**28**), обикновено в съотношение 1:1:1, бе проведена при нагряване и без разтворител (Схема 25). Продуктът **30** се получава с много нисък добив. С цел оптимизиране на реакционните условия бяха проведени серия от експерименти чрез вариране на температурата, време на реакцията и съотношението на изходните реагенти. Най-добър резултат се постига при температура на нагряване 60°C за 24 часа и съотношение 1:1:1. Резултатите са обобщени в Таблица 1. От направените опити може да се направят следните изводи - при по-ниска температура се получава продукт с по-добър добив (ред 7). Диастереоизомерното съотношение не се влияе от температурата и времетраенето на реакцията (ред 1, 3 и 9). Използването на *p*-TSA като катализатор не води до подобряване добива на продукта (ред 12 и 13).

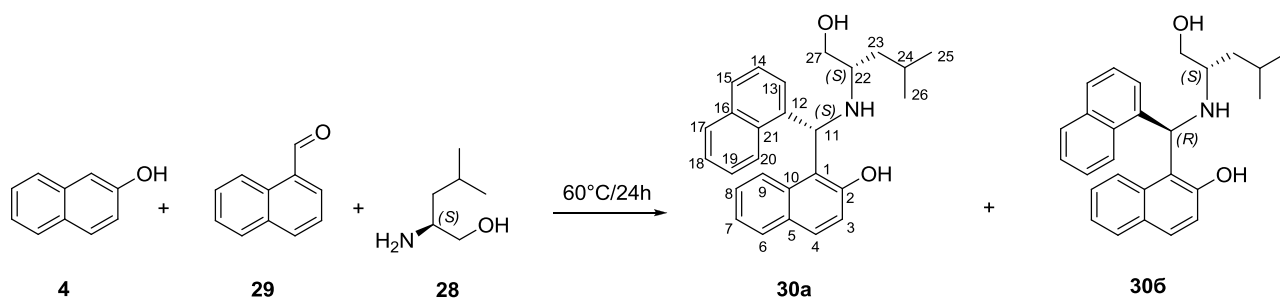


Схема 25

Полученото в хода на реакцията масло при нагряване на 60°C (ред 7) се пречиства посредством колонна хроматография, при което се изолират следните фракции – изходен алдехид **29** със замърсявания, 2-нафтол (**4**) със замърсявания, продукт **30a** с 14% добив и фракция, която съдържа двата диастереоизомера **30a:306** в съотношение 2:98 (изчислено чрез интегралите в ^1H ЯМР спектъра). След еднократна прекристализация на диастереоизомерната смес из хексан/метилен хлорид, диастереоизомерът **306** се изолира в чист вид с 6% добив. Продукт **30a** кристализира като безцветни кристали с т.т. 148-149°C ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +408.1$ (с 1.00, CHCl_3)). Продукт **306** кристализира като безцветни кристали с т.т. 144-145°C ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -378.3$ (с 1.00, CHCl_3)). Общият добив на реакцията е 21%.

Таблица 1 Реакционни условия при синтеза на аминокбензилнафтола **30**

№	Време (ч.)	Температура (°C)	Добив (%)	30a:306	Съотношение на изходните вещества (екв.) (4:29:28)
1	24	80	8.1	65:35	1:1.1:1
2	48	80	8.2		1:1.1:1
3	96	80	11.0	64:36	1:1.1:1
4	24	70	16.2		1:1.1:1.1
5	48	70	16.0		1:1.1:1.1
6	96	70	14.8		1:1.1:1.1
7	24	60	21.5	65:35	1:1.1:1
8	48	60	18.5		1:1.1:1
9	96	60	16.2	65:35	1:1.1:1
10	72	80	19.5		1:1.2:1.3

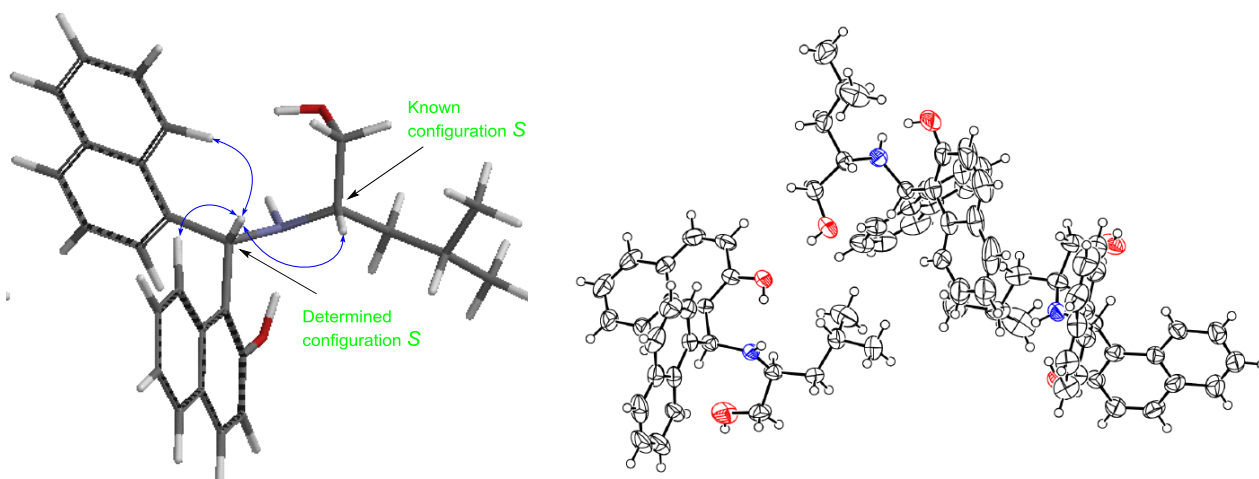
№	Време (ч.)	Температура (°C)	Добив (%)	30a:30б	Съотношение на изходните вещества (екв.) (4:29:28)
11	72	80	16.0		1:1.1:1.2
12 ^a	<i>p</i> -TSA	78°C (24 часа) 20°C (48 часа)	11.0		1:1:1
13 ^б	72 <i>p</i> -TSA	80	18.0		1:1.2:1.3

^aРеакцията е проведена в EtOH в присъствие на *p*-TSA като катализатор (3 mol %)

^бРеакцията е проведена без разтворител в присъствие на *p*-TSA като катализатор (3 mol %)

Продуктите (**30a** и **30б**) са охарактеризирани с помощта на ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQC), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия и елементарен анализ. Като се вземе предвид известната абсолютната конфигурация на стереогенния център при C-22, която е *S*, можем да определим, че абсолютната конфигурация на новия стереогенен център при C-11 е *S* за диастереоизомера **30a** и *R* за диастереоизомера **30б**.

С помощта на рентгеноструктурен анализ, проведен на монокристал на съединение **30a** се получи потвърждение на определената по ЯМР данни *S* конфигурация при C-11.



Фиг.4 Оптимизиран модел за определяне на конфигурацията на аминокиселина **30a** с илюстрирани протонни близости (стрелки), получени с помощта на NOESY експерименти и потвърждение на определената конфигурация посредством рентгеноструктурен анализ на монокристал.

От предишни наблюдения върху свойствата на подобни структури е установено, че с течение на времето се регистрира превръщане на единия диастереоизомер в другия, особено при нагряване. Беше интересно да се провери дали се променя съотношението на двата диастереоизомера в разтвор. За тази цел бяха проведени следните опити:

Продукт **30** се разтваря в деутерохлороформ и се сменя протонен спектър. От него се определя съотношение на двата диастереоизомера **30a:30b** като 99.8:0.2 (*S*-11,*S*-22:*R*-11,*S*-22) (ред 1, Табл. 2). Пробата остава разтворена в NMR кюветата (20°C) и след 4 дена се сменя протонен спектър, от който се вижда, че съотношението на диастереоизомерите се е променило на 95.7:4.3 (*S*-11,*S*-22:*R*-11,*S*-22). След още 2 дена при 20°C и последващо нагрява при 60°C за 3 часа на маслена баня се сменя спектър, от който се установява, че съотношението на двата диастереоизомера вече е 79.6:20.4 (*S*-11,*S*-22:*R*-11,*S*-22). ЯМР кюветата остава на стайна температура още 1 седмица, когато пак се нагрява при 60°C за 6 часа и се дава отново за спектър. Съотношението на диастереоизомерите е 66:34 (*S*-11,*S*-22:*R*-11,*S*-22). След 2 седмици при 20°C и нагряване при 60°C за 6 часа съотношението на двата диастереоизомера вече е 58.5:41.5 (*S*-11,*S*-22:*R*-11,*S*-22). От наблюдаваните резултати може да се направи извод, че количеството на изомера **30b** (*R*-11,*S*-22) се увеличава за сметка на намаляване на количеството на изомера **30a** (*S*-11,*S*-22).

Провеждат се същите експерименти и с проба, в която диастереоизомерът **30b** е главният компонент на сместта, като съотношението е **30b:30a** = 98.5:1.5 (*R*-11,*S*-22:*S*-11,*S*-22) (ред 1, Табл. 2). От наблюдаваните резултати може да се направи извода, че количеството на изомера **30a** с конфигурация *S*-11,*S*-22 се увеличава за сметка на количеството на изомера **30b** с конфигурация *R*-11,*S*-22. Резултатите от двата експеримента са обобщени в Таблица 2:

Таблица 2 Промяна на съотношението на изомери **30a** и **30b** в разтвор като функция на времето и температурата

№	Условия	30a:30b	30b:30a
1	20°C	99.8:0.2	98.5:1.5
2	4 дена (20°C)	95.7:4.3	96.4:3.6
3	2 дена (20°C) + 3 ч. (60°C)	79.6:20.4	80.4:19.6
4	1 седмица (20°C) + 6 ч. (60°C)	66:34	66.1:33.9
5	2 седмици (20°C) + 6 ч. (60°C)	58.5:41.5	56.2:43.8

От така наблюдаваните резултати може да се направи извод, че в разтвор при 20°C и особено при нагряване става превръщане на единия диастереоизомер в другия докато се достигне до равновесие между двата диастереоизомера.

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

От литературата е известно, че аминокислотите, включително и тези от типа “*Бети база*” се прилагат успешно в реакции на енантиселективно присъединяване на диалкилцинк към различни алдехиди, при което се получават вторични алкохоли с висок енантиомерен излишък. За нас беше от интерес да проверим каталитичните свойства на новополучените лиганди в този тип реакции (схема 26).

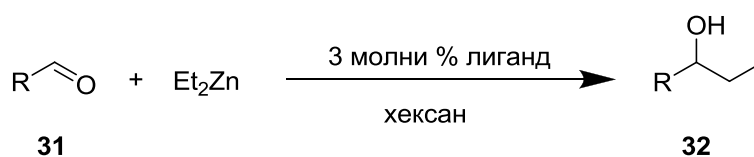


Схема 26

Реакциите на присъединяване се извършват в инертна атмосфера, чрез стандартна процедура: към разтвор на 3 мол. % от съответния лиганд (спрямо алдехида) в 10 мл хексан при 0°C , се добавя диетилцинк. Вложеният в реакцията Et_2Zn е в излишък от 1.7 екв. спрямо алдехида. Реакционната смес се бърка 30 мин. при 0°C след което се охлажда до -20°C и се добавя съответният алдехид. Сместа се оставя да се стопли до стайна температура и се бърка до изчерпване на алдехида. Ходът на реакцията се следи с тънкослойна хроматография. След приключване на реакцията, реакционната смес се хидролизира с наситен разтвор на NH_4Cl , получената смес се екстрахира с диетилов етер или метилен хлорид. Органичната фаза се мие с вода, суши се с безводен Na_2SO_4 , след което разтворителят се изпарява. Суровият продукт се пречиства с колонна хроматография. Енантиомерният излишък (ee) на получения вторичен алкохол се определя 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*.

4.4.1 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **6**

Присъединяването на диетилцинк към алдехиди **31a-з** катализирано от аминокатализатор **6** е отразено в Схема 27, а резултатите са систематизирани в Таблица 3. Ако не е оказано допълнително, реакциите се провеждат при стайна температура и в хексан като разтворител.

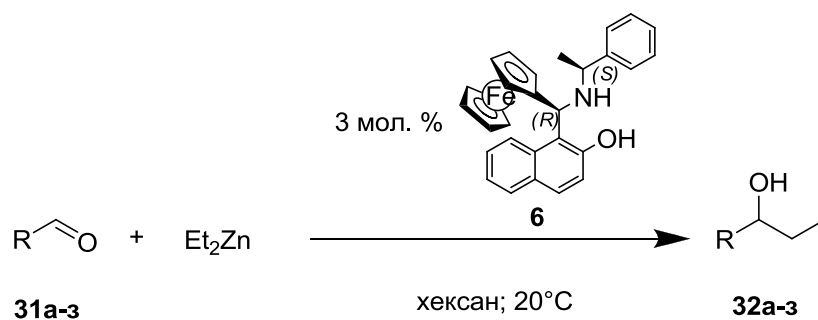
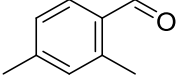
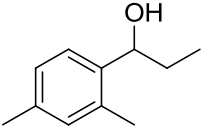
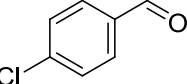
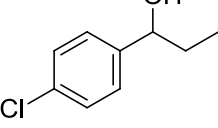
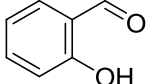
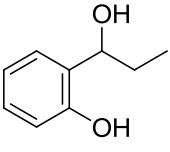
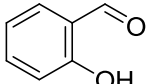
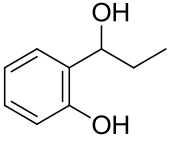
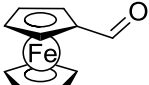
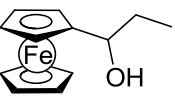
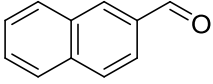
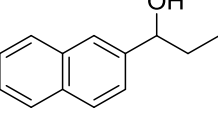
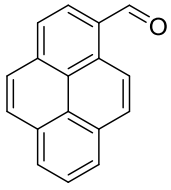
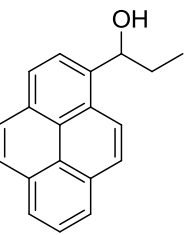


Схема 27

Таблица 3 Енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **6**

№	Алдехид 31a-з	Продукт 32a-з	Добив (%) 32a-з	ee (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
1.			94	63 (<i>R</i>)	22
2.			93	84 (<i>R</i>)	5
3.			97	88 (<i>R</i>)	20 (0°C)

№	Алдеhid 31а-з	Продукт 32а-з	Добив (%) 32а-з	еe (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
4.	 31в		84	10 (неизвестна конфигурация)	78
5.	 31г		81	58 (R)	30
6.	 31д		94	16 (неизвестна конфигурация)	140
7.	 31д		85	7 (неизвестна конфигурация)	145 (толуен)
8.	 31е		78	80 (R)	30
9.	 31ж		89	61(R)	20
10.	 31з		94	67 (неизвестна конфигурация)	48

От таблицата се вижда, че присъединяването на диетилцинк към съответните алдехиди катализирано от аминокбензилнафтола **6** протича с високи добиви до 97% (с *o*-

метоксибензалдехид (**31в**), (ред 3). Реакционното време варира от 5 до 145 часа. Най-добра енантиоселективност е постигната с *o*-метоксибензалдехид (**31в**). При провеждане на реакцията при стайна температура е постигната енантиоселективност от 84% ee (ред 2), докато при 0°C се наблюдава леко повишаване на енантиоселективността до 88% ee (ред 3). Ниска асиметрична индукция се наблюдава при присъединяване на диетилцинк към *o*-хидроксибензалдехид (**31д**) - 16% ee. За да се установи влиянието на разтворителя върху енантиоселективността, проведохме реакцията в толуен. При което се наблюдава намаляване на добива от 94% на 85% и на енантиоселективността на продукта (**31д**) от 16% ee на 7% ee (редове 6 и 7). Във всички случаи при присъединяване на диетилцинк към изброените в таблица 2 алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация (там където тя е известна).

4.4.2 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **15**

Резултатите получени при енантиоселективното присъединяване на диетилцинк към алдехидите **31а-д,ж** (Схема 28), катализирано от лиганда **15** са обобщени в Таблица 4. Ако не е оказано допълнително, реакциите се провеждат при стайна температура и в хексан като разтворител.

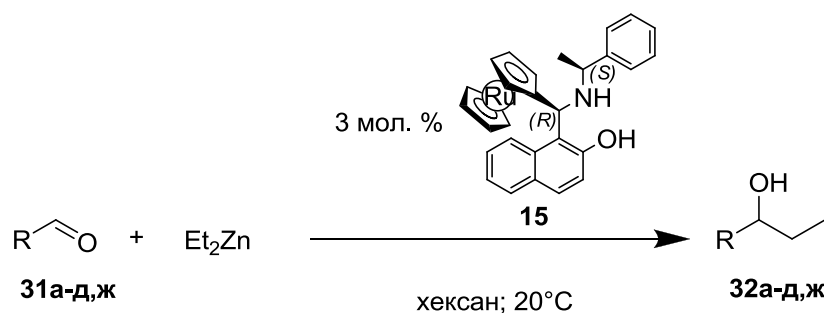
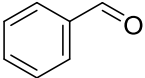
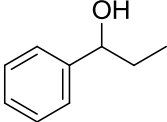
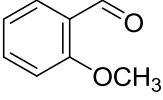
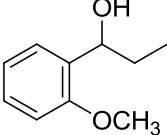
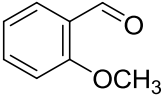
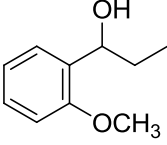
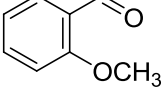
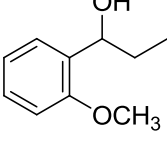
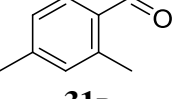
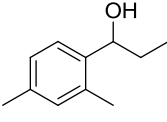
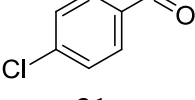
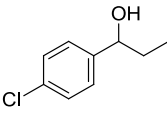
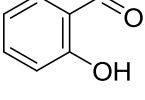
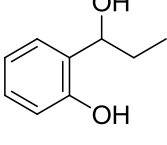


Схема 28

Таблица 4 Енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **15**

№	Алдехид 31а-д,ж	Продукт 32а-д,ж	Добив (%) 32а-д,ж	е _е (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
1.	 31а		94	73 (<i>R</i>)	22
2.	 31б		91	84 (<i>R</i>)	5
3.	 31б		91	87 (<i>R</i>)	20 (0°C)
4.	 31б		82	84(<i>R</i>)	5 (толуен)
5.	 31в		80	6 (неизвестна конфигурация)	96
6.	 31г		81	60 (<i>R</i>)	25
7.	 31д		95	19 (неизвестна конфигурация)	96

№	Алдеhid 31а-д,ж	Продукт 32а-д,ж	Добив (%) 32а-д,ж	еe (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
8.	31ж		92	73(<i>R</i>)	20

От таблицата се вижда, че присъединяването на диетилцинк към алдехиди, катализирано от аминокалкохола **15** протича също с високи добиви (80-95%). Реакционното време варира от 5 до 96 часа. При провеждане на реакцията при стайна температура най-висока енантиселективност е постигната при *o*-метоксибензалдехида **31б** - 84% ее (ред 2). За да се установи влиянието на температурата същата реакция бе проведена при 0°C, при което се установи леко повишаване на енантиселективността на реакцията, полученият продукт **32б** е с 87% ее (ред 3). Провеждането на реакцията в толуен при стайна температура доведе до понижаване добива на продукта от 91% на 82% (**32б**), като постигнатата енантиселективност е както при провеждане на реакцията в хексан – 84% (ред 4). Най-ниска асиметрична индукция се наблюдава при присъединяване на диетилцинк към 2,4-диметилбензалдехид (**31в**) - 6% ее. Във всички случаи при присъединяване на диетилцинк към изброените в Таблица 4 алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация (там където тя е известна).

4.4.3 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **19**

Резултатите получени при енантиселективното присъединяване на диетилцинк към алдехидите **31 а,б,г,е-н** (Схема 29), катализирано от аминокбензилнафтола **19** са обобщени в Таблица 5. Реакциите се провеждат при стайна температура и в хексан като разтворител.

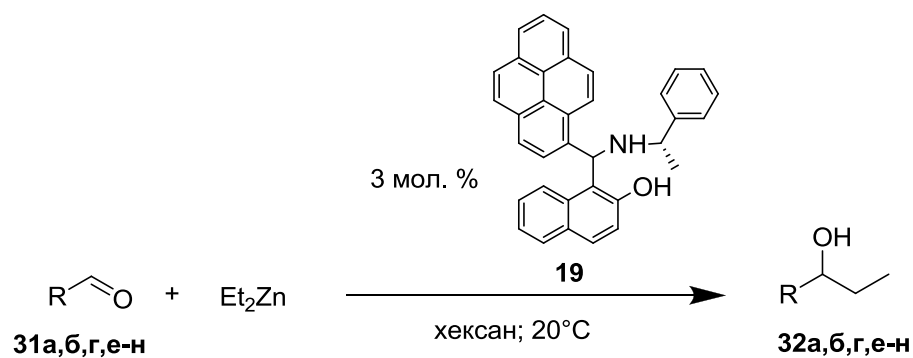
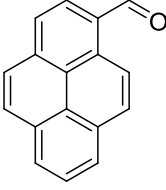
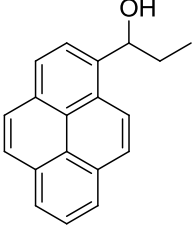
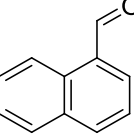
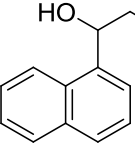
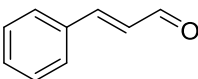
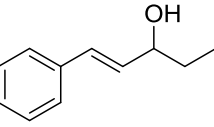
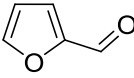
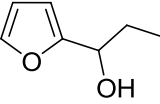
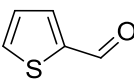
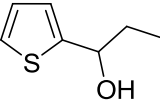
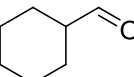
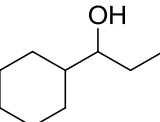
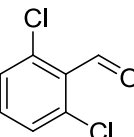
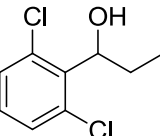


Схема 29

Таблица 5 Енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **19**

№	Алдеhid 31a,б,г,е-н	Продукт 32a,б,г,е-н	Добив (%) 32a,б,г,е-н	ee (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
1.	 31a		90	84 (<i>R</i>)	20
2.	 31б		90	90 (<i>R</i>)	5
3.	 31г		90	88 (<i>R</i>)	8
4.	 31е		96	93 (<i>R</i>)	15
5.	 31ж		90	93(<i>R</i>)	8

№	Алдеhid 31а,б,г,е-н	Продукт 32а,б,г,е-н	Добив (%) 32а,б,г,е-н	еe (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
6.	 31z		80	76 (неизвестна конфигурация)	100
7.	 31n		85	65(R)	6
8.	 31y		82	78(R)	22
9.	 31k		94	78(R)	7
10.	 31l		74	3(R)	7
11.	 31m		87	88(R)	20
12.	 31n		77	87(R)	20

Разглеждайки систематизираните в Таблица 5 резултати става ясно, че присъединяването на диетилцинк към алдеhidите **31а,б,г,е-н**, катализирано от лиганд **19** протича доста по-бързо, в сравнение с лиганди **6** и **15** посочени по-горе. Изключение прави

реакцията с 1-пиренкарбалдеhid (**31з**), която протича за 100 часа (ред 6). Добивите на получените алкохоли също са високи до 96%. Енантиоселективността на реакцията катализирана от лиганд **19** е по-висока в сравнение с лиганди **6** и **15**, като най-висока е с фероценкарбалдеhid (**31е**) (ред 4) и 2-нафталдеhid (**31ж**) (ред 5) – и в двата случая продуктите се изолират с 93% ee. Във всички случаи при присъединяване на диетилцинк към изброените в Таблица 5 алдехиди, предпочетено се образува алкохолът с *R* конфигурация (там където тя е известна). При присъединяване на диетилцинк към алифатния алдеhid циклохексилкарбалдеhid (**31м**) (ред 11) се наблюдава висока асиметрична индукция, полученият алкохол е с 88% ee. Този факт нарежда лиганд **19** сред ефективните лиганди описани в литературата, които катализират присъединяване на органоцинкови съединения към алифатни алдехиди. В повечето случаи хиралните аминокиселини са ефективни катализатори в реакции на присъединяване към ароматни алдехиди и много малко от тях дват добри резултати с алифатни алдехиди. Най-ниска енантиоселективност се наблюдава при присъединяване на Et₂Zn към 2-тиофенкарбалдеhid (**31л**) - 3% ee (ред 10).

4.4.4 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганд **24**

Резултатите получени при енантиоселективното присъединяване на диетилцинк към алдехидите **31а,б,г,е-н** (Схема 30), катализирано от аминокиселинния лиганд **24** са обобщени в Таблица 6. Реакциите се провеждат при стайна температура и в хексан като разтворител.

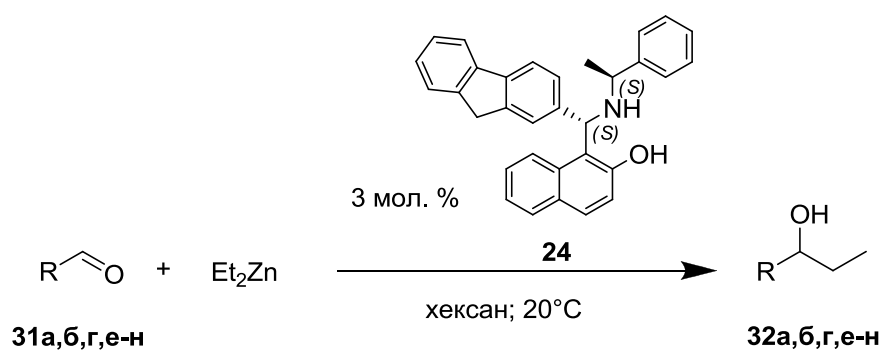
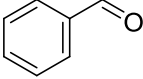
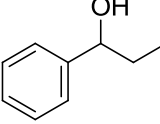
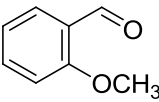
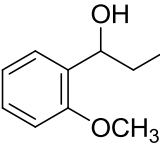
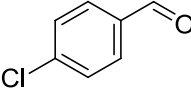
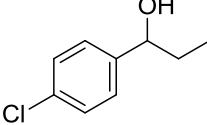
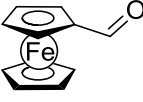
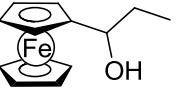
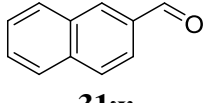
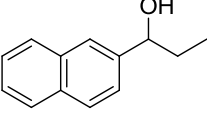
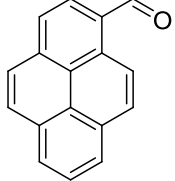
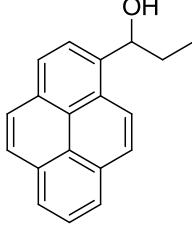
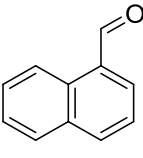
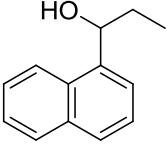


Схема 30

Таблица 6 Енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдехиди, катализирано от лиганд **24**

№	Алдехид 31а,б,г,е-н	Продукт 32а,б,г,е-н	Добив (%) 32а,б,г,е-н	ee (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
1.	 31a		98	75 (<i>R</i>)	44
2.	 31б		92	93 (<i>R</i>)	4
3.	 31г		86	82 (<i>R</i>)	25
4.	 31е		95	92 (<i>R</i>)	8
5.	 31ж		93	86(<i>R</i>)	8
6.	 31з		90	87 (неизвестна конфигурация)	70
7.	 31и		82	71(<i>R</i>)	48

№	Алдеhid 31а,б,г,е-н	Продукт 32а,б,г,е-н	Добив (%) 32а,б,г,е-н	еe (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
8.	31й		95	68(<i>R</i>)	8
9.	31к		84	64(<i>R</i>)	7
10.	31л		94	59(<i>R</i>)	72
11.	31м		89	89(<i>R</i>)	8
12.	31н		91	66(<i>R</i>)	8

При използването на аминокатола **24** като лиганд за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдеhidите **31а,б,г,е-н** се получават съответните вторични алкохоли **32а,б,г,е-н** с високи добиви – между 82 и 98%. Реакционното време варира от 4 до 72 часа. Енантиселективността на реакцията катализирана от лиганд **24** е умерена до висока. Най-висока асиметрична индукция се наблюдава в случая с *o*-метоксибензалдеhid **31б**, постигнатата енантиселективност е 93% *еe* (ред 2). В случая на присъединяване на диетилцинк към 2-тиофенкарбалдеhid **31л** се постига по добра асиметрична индукция 59 % *еe* отколкото при използване на лиганд **19**. Всички получени вторични алкохоли са с *R* конфигурация (там където тя е известна).

4.4.5 Присъединяване на диетилцинк към алдехиди катализирано от лиганди 30a и 30b

Резултатите получени при енантиселективното присъединяване на диетилцинк към алдехиди **31 а,б,г,ж,з** (Схема 31), катализирано от аминодиолите **30a** или **30b** са обобщени в Таблица 7. Реакциите се провеждат при стайна температура и в толуен като разтворител.

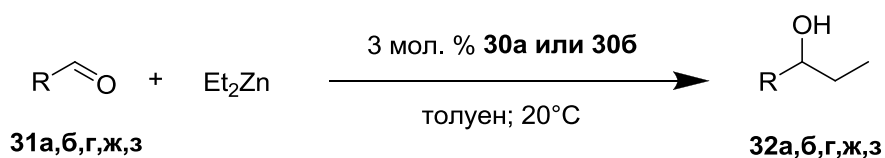
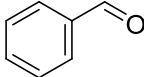
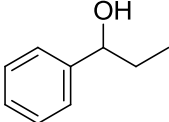
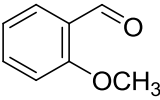
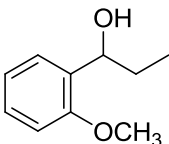
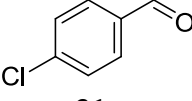
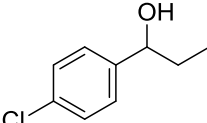
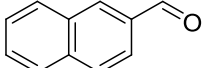
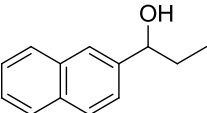
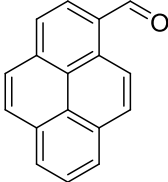
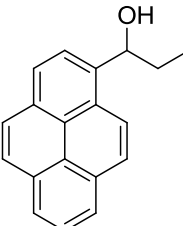
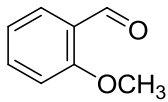
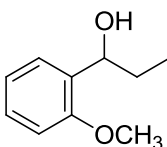
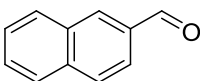
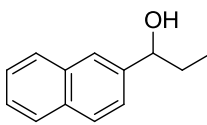


Схема 31

Таблица 7 Енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към алдехиди, катализирано от лиганди **30a** и **30b**

№	Лиганд	Алдехид 31а,б,г,ж,з	Продукт 32а,б,г,ж,з	Добив (%) 32а,б,г,ж,з	ee (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
1.	30a	 31a		94	2 (<i>R</i>)	48
2.	30a	 31б		85	3 (<i>R</i>)	96
3.	30a	 31г		90	3 (<i>R</i>)	48
4.	30a	 31ж		80	3(<i>R</i>)	140

№	Лиганд	Алдеhid 31а,б,г,ж,з	Продукт 32а,б,г,ж,з	Добив (%) 32а,б,г,ж,з	еe (%) (конфигурация)	Реакционно време (ч)
5.	30а	 31з		82	7 (неизвестна конфигурация)	140
6.	30б	 31б		82	46(R)	96
7.	30б	 31ж		81	23(R)	96

Разглеждайки систематизираните в Таблица 7 резултати става ясно, че присъединяването на диетилцинк към алдеhidите **31а,б,г,ж,з**, катализирано от лиганди **30а** и **30б** протича доста по-бавно, в сравнение с реакционното време при използване на лигандите посочени по-горе (реакционно време от 48 до 140 ч.). Получените вторични алкохоли са с високи добиви 80-94%, но с ниска енантиселективност, в някои случаи тя е практически нулева (редове 1-4) Най-висока енантиселективност е постигната при използване на лиганд **30б** и присъединяване на Et₂Zn към *o*-метоксибензалдеhid **31б**, полученият алкохол е с 46% еe (ред 6). Интересно е да се отбележи, че използването на лиганд **30б** при присъединяване на диетилцинк към *o*-метоксибензалдеhid (**31б**) и 2-нафталдеhid (**31ж**) води до получаване на съответните алкохоли с чувствително по-високи енантиселективности **32б** 46% еe и **32ж** 23% еe, съответно (редове 6 и 7), отколкото ако се използва лиганд **30а** (**32б** 3% еe и **32ж** също 3%) (редове 2 и 4).

Анализирайки резултатите, получени от моделната реакция за енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към алдеhidи, катализирано от хирални лиганди, може да се обобщи, че лигандите с включен металоцен в молекулата си предизвикват по-слаба асиметрична индукция (максимално 87-88% еe) отколкото лигандите с обемни заместители, получени при използване на 1-пиренкарбалдеhid (**18**) и 2-флуоренкарбалдеhid (**23**), с които

е постигната енантиселективност до 93% ее. Функционализираните лиганди получени при кондензация на 2-нафтол (**4**), 1-нафталдехид (**29**) и (*S*)-левцинол (**28**) като аминна компонента проявяват слаба (в някои случаи нулева) асиметрична индукция в гореспоменатата моделна реакция. Натрупаните експериментални данни, относно ефективността на различни по структура лиганди, които се използват в асиметричния катализ, още веднъж подчертават правилото, че няма универсален катализатор и разработването на стратегии за синтез на нови хирални лиганди продължава да е актуално.

4.5 Хирални лиганди на базата на природни съединения

През последните години нараства интересът към получаване на хирални фероценови производни и особено на α -хидроксиалкил фероцени (**33**). За синтеза на енантиомерно чисти α -хидроксиалкил фероцени се полагат особени усилия поради ключовото значение, които те имат за получаване на хирални лиганди за асиметрични синтези (напр. дехидрогениране, присъединяване на нуклеофили и др.). Един от начините за тяхното получаване е чрез енантиоселективно присъединяване на диалкилцинк към фероценкарбалдехид (**3**), (Схема 32). Обикновено като лиганди се използват хирални аминокиселини. Не са описани присъединителни реакции на диетилцинк към фероценкарбалдехид, катализирани от цинхона алкалоиди, аминокиселини и техни производни. В литературата има примери за употребата на цинхона алкалоидите хинин, хинидин, цинхонин и цинхонидин директно^{14,15} или след прости химични трансформации^{16,17} като ефективни катализатори за енантиоселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди. По подобен начин производни на ефедрин и норепедрин са получени и използвани в този тип реакции.^{18,19,20,21,22} От друга страна се разработват стратегии за синтез на структурно различни аминокиселини, които са подходящи лиганди за различен тип реакции.^{23,24,25,26,27,28} Сред тях са 1,2-заместени фероценил аминокиселини от тип **B** (Схема 32; E = -CH(R¹)OH) и други производни, които притежават планарна хиралност и са добри катализатори.^{29,30,31,32}

Ключови съединения за синтеза на планарно хирални 1,2-дизаместени фероцени са хирални алкил- (или арил-) фероценил метаноли, получени или чрез асиметрична редукция на алкил- (или арил-) фероценил кетони^{29,30,31,32} или чрез енантиоселективно присъединяване на диалкилцинкови съединения към фероценкарбалдехид (Схема 32). След енантиоселективното добавяне например на диетилцинк към фероценкарбалдехид (**3**), катализирано от подходящ хирален лиганд, полученият 1-фероценил-1-пропанол (**33**) може лесно да се трансформира до диалкиламино производното **A** със запазване на конфигурацията.

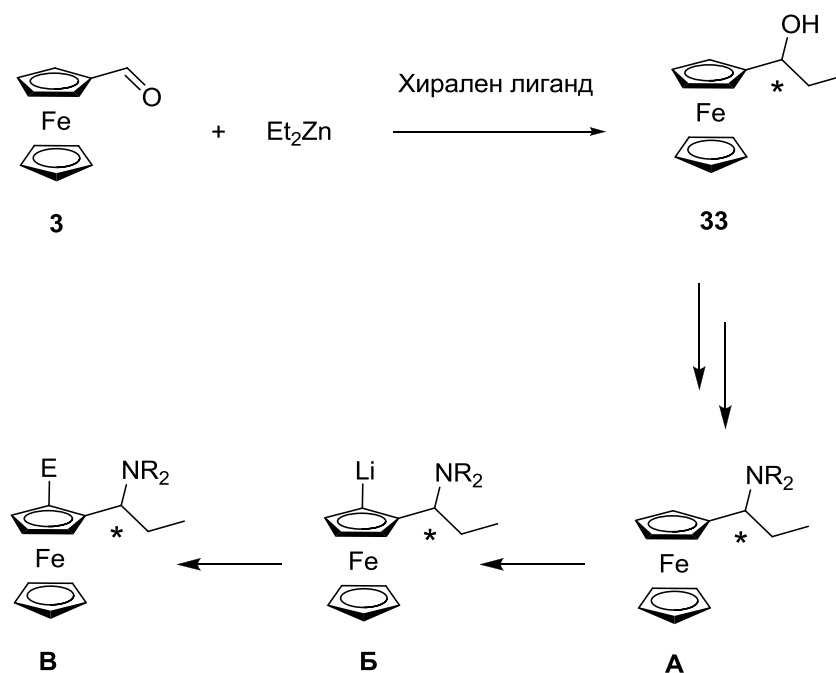
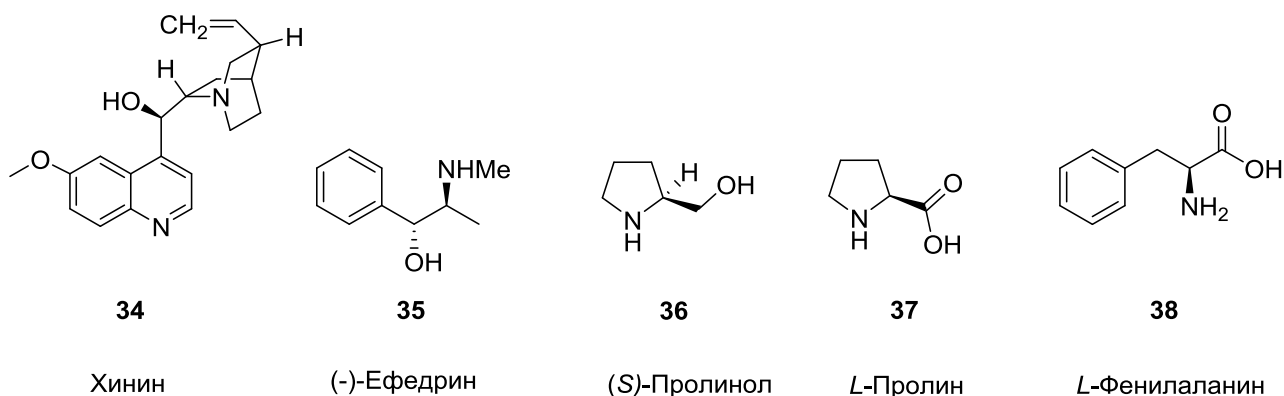


Схема 32

Съединенията от тип **A** могат да бъдат подложени на диастереоселективно *орто*-лителиране (до 96% de) с бутиллитиєви реагенти, под влияние на диалкиламино групата прикрепена към стереогения център. Реакцията на литирания фероцен **B** с подходящи електрофили (напр. алдехиди, кетони) води до образуване на планарно хирални аминокалхоли или други аминокалкилфероценилни производни от тип **B** носещи различни функционалности.^{29,30,31,32}

Ние си поставихме за цел използването на природни съединения, като алкалоидите хинин (**34**) и (-)-ефедрин (**35**), аминокиселините *L*-пролин (**37**) и *L*-фенилаланин(**38**) и аминокалхола (*S*)-пролинол (**36**) (получен при редукция на *L*-пролин) (Фиг. 5) за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид, а също и към бензалдехид.

Присъединяването на диетилцинк към фероценкарбалдехид (**3**) се провежда в хексан по стандартна процедура,^{33,23,34,35,36,37,38,39,40} чрез използването на 3 мол % от съответните хирални съединения **34-38** като лиганди (Схема 33). Образуването на целевия продукт изисква продължително реакционно време (до 193 часа). Превръщането на фероценкарбалдехида във всички случаи е непълно и поради това добивите на присъединителния продукт (**33**) са умерени. В случая на лиганд **38** беше реализиран много нисък добив, наблюдават се предимно продукти на разлагане.



Фиг. 5

Във всички случаи се наблюдава образуване на значителни количества от фероценил метанол (**39**) и 1-фероценил-1-пропанон (**40**) като странични продукти (Схема 33). Образуването на съединения **39** и **40** може да се обясни с допускането,⁴¹ че протича редоксоподобна реакция на *Cannizzaro* между **3** и **33** което довежда до окисление на **33** до кетона **40** и редукция на **3** до алкохола **39**. Трябва да се спомене, че в статия на *Noyori*⁴² е отбелязано, че се образува 1-фенил-1-пропанон при присъединителна реакция на диетилцинк към бензалдехид без да се дискутира възможната причина за това. Алкохолът **39** може да се получи и при редукция на алдехида **3**, чрез β -водороден трансфер от етиловата група на диетилцинковия реагент.

Присъединителните реакции катализирани от лигандите **34-38** протичат с приемливи добиви на 1-фероценилпропан-1-ол (**33**). Съотношението между nereагиралия фероценкарбалдехид **3**, продукта на реакцията **33** и страничните продукти **39** и **40**, са определени посредством интегралите в ЯМР спектрите и количествата на изолираните продукти са представени в Таблица 8. Като се има предвид изолираните продукти в края на реакцията може да се заключи, че превръщането на изходния алдехид **3** е много добро, въпреки продължителното реакционно време. Повишаването на температурата на реакцията до 60°C води до значително намаляване на реакционното време (Табл. 8, редове 1, 2 и 5, 6), обаче енантиселективността се понижава.

Най-добри енантиселективности са постигнати с хинин (**34**) и (S)-пролинол (**36**) (редове 1,2 и 5,6), но стойностите са значително по-ниски в сравнение с литературни данни^{16,17,43,44} за присъединяване на Et₂Zn към ароматни алдехиди. При провеждане на реакцията с лиганд **36** в толуен като разтворител се наблюдава известно повишаване на енантиселективността от 34% на 50% ee (редове 4 и 5). При използването на L-пролин (**37**)

(ред 7) също се наблюдава ниска енантиселективност. В този случай беше изпробван подход, който понякога води до подобряване на енантиселективността, а именно образуване на сол с бутиллитий (ред 8). В този случай се наблюдава обратният ефект - литиевата сол на *L*-пролина доведе до намаляване на енантиселективността в сравнение с чист *L*-пролин. Най-ниска асиметрична индукция се наблюдава при използването на лиганд (35) (ред 3), което е изненадващо като се имат предвид литературните данни.⁴⁵ В случая с *L*-фенилаланин (38) (ред 9) изобщо не се наблюдава асиметрична индукция.

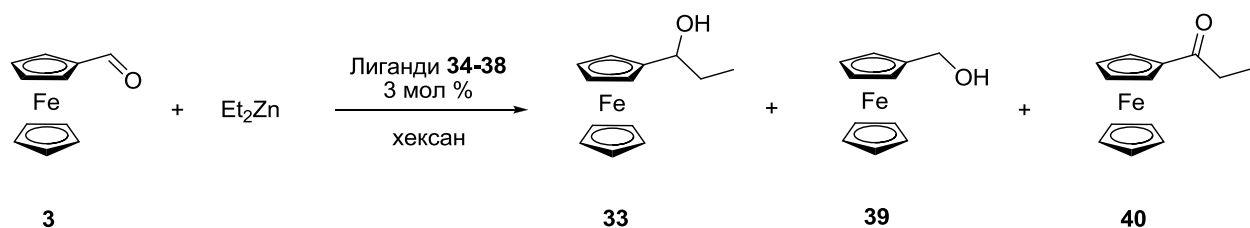


Схема 33

Таблица 8. Енантиселективно присъединяване на Et_2Zn към фероценкарбалдехид (3) катализирано от хиралните лиганди 34-38.

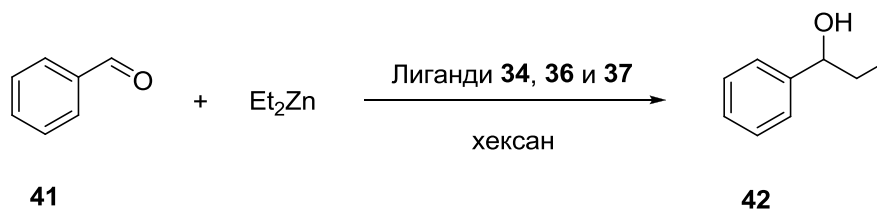
№	Хирален лиганд	Реакционна температура	Реакционно време (ч)	Превръщане (%)				ee (%)
				3	33	39	40	
1.	34	20°C	101	28	61	7	1	27 (<i>S</i>)
2.	34	60°C ^a	7	-	72	9	9	19 (<i>R</i>)
3.	35	20°C	67	6	66	7	4	1 (<i>R</i>)
4.	36	20°C	191	2	53	9	2	34 (<i>R</i>)
5.	36	20°C ^a	168	8	52	7	Следи	50 (<i>R</i>)
6.	36	60°C ^a	24	7	51	17	7	42 (<i>R</i>)
7.	37	20°C	193	10	60	7	2	18 (<i>S</i>)
8.	37/ <i>n</i> -BuLi ^b	20°C	193	4	67	10	6	11 (<i>S</i>)
9.	38	20°C	191	5	8	10	10	0

^aРеакцията е проведена в толуен;

^bРеакцията протича в присъствие на бутиллитий, с цел да се блокира карбоксилната функция на лиганд 37.

Поради обстоятелството, че при използване на съединенията **34**, **36** и **37** като лиганди за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фeroценкарбалдехид се постигат умерени енантиселективности, беше интересно да се проведе същата реакция с друг алдехид. За целта като подходящ беше избран бензалдехида (таблица 9).

Таблица 9 Енантиселективно присъединяване на Et₂Zn към бензалдехид, катализирано от хиралните лиганди **34**, **36** и **37**.



№	Хирален лиганд	Реакционно време (ч)	Добив на 42 (%)	ee (%)
1.	34	193	71	40 (<i>R</i>)
2.	34 /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	4	77	34 (<i>R</i>)
3.	36	193	24	38 (<i>R</i>)
4.	36 /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	193	47	0
5.	37 /Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄	114	51	0

При използването на лиганд **34** се получава продукт с добър добив, а в другите случаи добивите са умерени до ниски. Дългото реакционно време може да бъде намалено чрез добавяне на титанов тетраизопророксид като промотор, обаче без това да повлияе на енантиселективността (Таблица 9, редове 1 и 2). Лиганд **36** дава сравними резултати с тези получени при използване на фeroценкарбалдехид. В този случай добавянето на титанов тетраизопророксид не намалява реакционното време, но не се наблюдава и асиметрична индукция. Не се наблюдава асиметрична индукция и при провеждане на реакцията с лиганд **37**.

5. Изводи

- Синтезирани са нови хирални аминокбензилнафтоли с висока диастереоселективност посредством три компонентна *Betti*-кондензация, чрез вариране на алдехидната компонента (фероценкарбалдехид, рутеноценкарбалдехид, 1-пиренкарбалдехид и 2-флуоренкарбалдехид). Хиралните аминокбензилнафтоли са изолирани като чисти диастереоизомери и са охарактеризирани с помощта на ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия и двумерни спектри: хомоядрена корелация (COSY), хетероядрена корелация с едноквантова кохерентност (HSQS), хетероядрена корелация през няколко връзки (HMBC), двумерна хомоядрена корелация за измерване на ядрен ефект на Оверхаузер (NOESY), мас-спектрометрия, елементарен анализ и ъгъл на въртене.
- Показана е възможността за прилагане на три компонентната *Betti*-кондензация при използване на функционализирани хирални амини. Синтезиран е нов функционализиран хирален аминокбензилнафтол чрез използване на (*S*)-левцинол.
- Доказана е приложимостта на ЯМР спектроскопията като метод за определяне на конфигурацията на новоформираните стереогенни центрове на хиралните аминокбензилнафтоли. Валидността на подхода е доказана с помощта на рентгеноструктурен анализ.
- Постигната е висока степен на енантиселективност (до 93% ee) при прилагане на хиралните аминокбензилнафтоли като катализатори за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към алдехиди.
- Изучена е ефективността на алкалоидите хинин и (-)-ефедрин, на аминокиселините *L*-пролин и *L*-фенилаланин, както и на аминокиселините (*S*)-пролинол за енантиселективно присъединяване на диетилцинк към фероценкарбалдехид и бензалдехид. Присъединителните реакции протичат с приемливи добиви и ниски до умерени енантиселективности. При присъединителните реакции към фероценкарбалдехид се наблюдават страничните продукти фероценил метанол и 1-фероценил-1-пропанон, които са изолирани и охарактеризирани.

6. Литература

- ¹ Rosenblum, M., Banerjee, A., Danieli, N., Fish R., Schlatter V. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 316–324.
- ² Broadhead, G., Osgerby, J., Pauson, P. *J. Chem. Soc.* **1958**, 650-656.
- ³ Liu, D.-X., Zhang, L.-C., Wang, Q., Da, C.-S., Xin, Z.-Q., Wang, R., Choi, M., Chan, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733-2735.
- ⁴ Cardellicchio, C., Ciccarella, G., Naso, F., Perna, F., Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685-14692.
- ⁵ Cimarelli, C., Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759-4765.
- ⁶ Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Mazzanti, A.; Palmieri, G. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 2094-2100.
- ⁷ Kantevari, S., Vuppapapati, S., Nagarapu, L. *Catalysis Communications* **2007**, *8*, 1857–1862.
- ⁸ (a) Dimitrov, V., Linden, A., Hesse, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1331-1335; (b) Dimitrov, V., Rentsch, G., Linden, A., Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 106-121; (c) Stavrakov, G., Simova, S., Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2119-2122.
- ⁹ Cimarelli, C., Palmieri, G., Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417-2426.
- ¹⁰ Zaideh, B., Saad, N., Lewis, B., Brenna, J. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 799-802.
- ¹¹ Mroczkiewicz, M., Winkler, K., Nowis, D., Placha, G., Golab, J., Ostaszewski, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1509–1518.
- ¹² Rinaldi, P., Wilk, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2141-2146.
- ¹³ Toda, F., Tanaka, K. *Chem. Commun.* **1997**, 1087-1088.
- ¹⁴ Smaardijk, A., Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135-137.
- ¹⁵ Deshmukh, R., Ryu, D., Song, C. in: *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, John Wiley and Sons, 2009, pp. 73-104.
- ¹⁶ Shen, B., Huang, H., Bian, G., Zong, H., Song, L. *Chirality* **2013**, *25*, 561-566.
- ¹⁷ Casarotto, V., Li, Z., Boucau, J., Lin, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5561-5564.
- ¹⁸ Bräse, S., Lauterwasser, F., Ziegert, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 869-929.
- ¹⁹ Paixao, M., Godoi, M., Rhoden, C., Westermann, B., Wessjohann, L., Lüdtke, D., Braga, A. *J. Mol. Catal. A - Chem.* **2007**, *261*, 120-124.
- ²⁰ Mastalir, A., Király, Z. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1404-1409.
- ²¹ Abramson, S., Laspéras, M., Brunel, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 357-367.
- ²² Sibi, M., Stanley, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3353-3356.
- ²³ Pu, L., Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- ²⁴ Noyori, R. in: *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*; John Wiley and Sons: New York, 1994.
- ²⁵ *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Ed.), Wiley-VCH: New York, 2000.
- ²⁶ *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, K. Mikami, M. Lautens (Eds.), Wiley-Interscience: Hoboken, 2007.
- ²⁷ Arrays, R., Adrio, J., Carretero, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674-7715.
- ²⁸ Dimitrov, V., Kostova, K. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 39-41.
- ²⁹ H.-U. Blaser, W. Chen, F. Camponovo, A. Togni, in: *Ferrocenes*, P. Štěpnička (Ed.), John Wiley & Sons Ltd, UK, 2008, Chapter 6, p. 205.
- ³⁰ T. Hayashi, in: *Ferrocenes*, A. Togni, T. Hayashi (Eds.), VCH, Weinheim, Germany, 1995, p. 105.
- ³¹ A. Togni, in: *Metalloenes*, A. Togni, R. L. Halterman (Eds.), Wiley-VCH GmbH, Weinheim, Germany, 1998, p. 685.
- ³² M. Perseghini, A. Togni, in: *Science of Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. 1, M. Lautens (Ed.), Thieme, Stuttgart, Germany, 2001, p. 889.
- ³³ Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69.
- ³⁴ Kitamura, M., Suga, S., Kawai, K., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071-6072.
- ³⁵ Genov, M., Dimitrov, V., Ivanova, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3703-3706.
- ³⁶ Nugent, W. *Chem. Commun.* **1999**, 1369-1370.
- ³⁷ Philipova, I., Dimitrov, V., Simova, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1381-1391.
- ³⁸ Panev, S., Linden, A., Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1313-1321.
- ³⁹ Garcia-Delgado, N., Fontes, M., Pericas, M., Riera, A., Verdager, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090.
- ⁴⁰ Dimitrov, V., Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Technol. Metall.* **2009**, *44*, 317-332.

-
- ⁴¹ Bonetto, L., Fornasier, R., Tonellato, U. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 63.
- ⁴² Kitamura, M., Okada, S., Suga, S., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.
- ⁴³ Hodge, P., Kell, R., Ma, J., Morris, H. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1041-1046.
- ⁴⁴ Gibson, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1551-1561.
- ⁴⁵ Chaloner, P., Perera, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3013-3014.